

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380109593.5

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 243/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 8 日

[11] 公开号 CN 1745083A

[22] 申请日 2003.12.16

[21] 申请号 200380109593.5

[30] 优先权

[32] 2002.12.16 [33] US [31] 10/320,761

[86] 国际申请 PCT/US2003/039897 2003.12.16

[87] 国际公布 WO2004/060894 英 2004.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.9

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·J·莫利纳里

E·J·特里布爾斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅

权利要求书 3 页 说明书 26 页

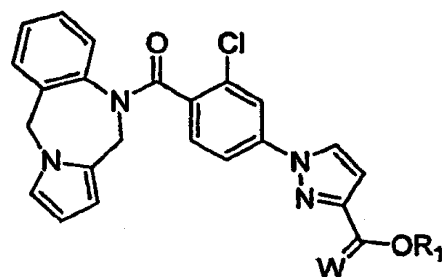
[54] 发明名称

作为血管加压素激动剂的吡咯并 [2,1-c]

[1,4] 苯并二氮杂庚因

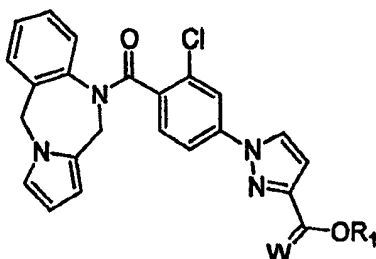
[57] 摘要

新型的式(I)化合物及其药物可接受盐,以及包含这种化合物的组合物,它们在治疗夜间遗尿症、夜间尿急和/或类似疾病中用作抗利尿剂。



式(I)

1. 一种式(I)化合物及其外消旋体、对映异构体和药物可接受盐:



5

式(I)

其中

W 代表双键 O 或两个单键 H;

10 当 W 为氢时 R₁ 选自 R、R₃-X-R₂-, R₃-S(O)-、R₃-S(O)₂-、-SO₃R₄、-S(O)₂N(R)₂ 和 D-葡萄糖醛酸酯, 或当 W 为氧时 R₁ 选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;

R₂ 选自亚烷基、亚环烷基、亚烷基-X-亚烷基、亚烷基-X-亚环烷基、亚环烷基-X-亚烷基和亚环烷基-X-亚环烷基;

15 R₃ 选自烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、烯基-X-亚烷基、环烯基-X-亚烷基和多氟烷基;

R₄ 选自氢和 R₃;

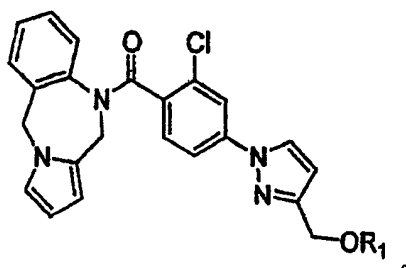
20 R 独立选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、一氟烷基、多氟烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基-(C₁-C₆)烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、酰基、烷氧基羰基、-C(O)NH₂、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基烷基和二烷基氨基烷基, 并且当两个 R 基团连接到相同原子上时, 两个 R 基团可共同形成亚烷基基团;

X 选自氧、-NR-、-S(O)_m-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NRC(O)-和 -C(O)NR-;

m 为选自 0、1 和 2 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 为 O。

3. 权利要求 1 的下式化合物



4. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为(1-[3-氯-4-(5H-吡咯并
5 [2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡唑-3-基)甲
醇。

5. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含药学有效量的权利要
求 1 的化合物和药物可接受的载体。

6. 权利要求 5 的药物组合物, 其中所述化合物为(1-[3-氯-4-(5H-
10 吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡唑-3-
基)甲醇。

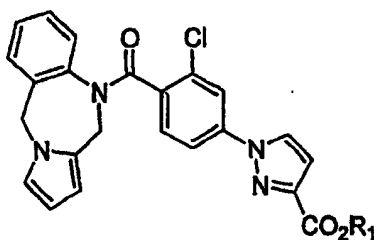
7. 权利要求 5 的组合物, 其中所述载体是固体。

8. 权利要求 5 的组合物, 其中所述载体是液体。

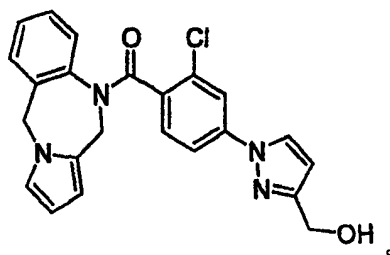
9. 一种治疗夜间遗尿症、夜尿症或尿失禁的方法, 所述方法包
15 括给有需要的患者有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 权利要求 9 的方法, 其中权利要求 1 的化合物为(1-[3-氯-4-
(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡
唑-3-基)甲醇。

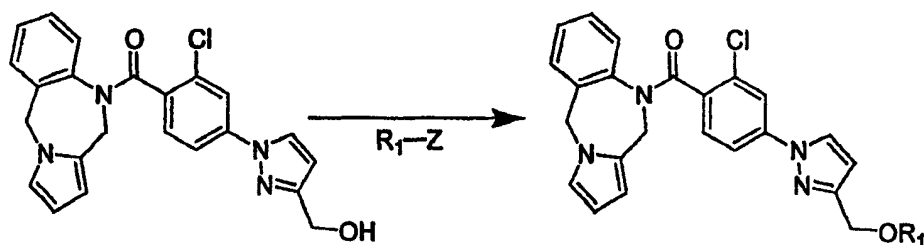
11. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 所述方法包括将下式
20 的酯化合物



其中 R_1 如权利要求 1 中的定义，在适当的溶剂中与过量的硼氢化物还原剂反应，产生下式的醇化合物



12. 权利要求 11 的方法，所述方法进一步包括在合适的溶剂中
5 将醇化合物与式 R_1-Z 的化合物和合适的碱反应，产生烷基化或酰基化的化合物，



其中 R_1 如权利要求 1 中的定义，并且 Z 为选自氯、溴、碘、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 和羟基的离去基团。

作为血管加压素激动剂的吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因

5 本申请是 1998 年 7 月 24 日申请的 USSN 09/122,020 的部分继续申请，其公开的全部内容通过引用结合在本文中。

发明领域

10 本发明涉及新型具有血管加压素激动剂活性的化合物，以及使用同样化合物的治疗方法和药物组合物。

发明背景

15 血管加压素(抗利尿激素, ADH), 一种九氨基酸多肽激素和神经递质, 在脑的下丘脑处合成, 通过视上垂体束运输到其储存的垂体后叶。当通过大脑渗透压感受器感受到血浆重量摩尔渗透压浓度上升或者通过压力感受器和容量感受器感受到血压或血容量降低时, 血管加压素释放入血液循环, 在血管里它激活血管上的血管加压素 V_{1a} 受体, 导致血管收缩升高血压, 并激活肾脏肾单位的血管加压素 V_2 受体, 以主要保留水和较低程度的保留电解质, 从而扩大血容量 (Cervoni P.和 Chan P. S., Diuretic Agents, In Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 4th Ed., Wiley, 卷 8, 398-432, 1993)。早在 1895 年就已发现在脑垂体中存在血管加压素(Oliver, H.和 Schaefer, J. Physiol.(London)18: 277-279, 1895)。血管加压素结构的确定和全合成于 1954 年由 duVigneaud 及其合作者完成(duVigneaud, V., Gish, D. T., 和 Katsoyannis, J. Am. Chem. Soc. 76: 4751-4752, 25 1954)。

 血管加压素 V_{1a} 受体是通过磷脂酰肌醇途径介导的。血管加压素 V_{1a} 受体的激活导致血管平滑肌收缩, 从而引起血压升高。血管加压

素 V_2 受体的作用是通过腺苷酸环化酶系统的活化及细胞内 cAMP 水平上升来介导的。通过血管加压素或血管加压素样化合物(肽或非肽)激活血管加压素 V_2 受体增加了肾单位集合管的水渗透性,从而允许大量游离水的重吸收。结果导致浓缩尿的形成和排泄,尿量降低和尿重量摩尔渗透压浓度增加。

血管加压素通过在肾脏集合管处浓集尿液从而在水分保存中扮演了关键的角色。在血管加压素受体中不存在血管加压素时肾脏集合管对水相对是不渗透的;因此,在经过肾小球过滤后形成的低渗液流经近曲小管、亨利氏袢和远曲小管,作为稀释尿液而排泄。然而,在脱水、血容量不足或血液损失时,血管加压素从脑中释放并激活肾脏集合管中的血管加压素 V_2 受体,使集合管具有很高的水渗透性,因此水被重吸收,排泄浓缩尿液。在患有中枢性或神经性尿崩症的患者和动物中,脑中血管加压素的合成缺陷,因此几乎不产生或产生很少的血管加压素,但他们肾脏中的血管加压素受体的功能是正常的。因为他们不能浓缩尿液,他们可产生相对正常人多达 10 倍的尿量,并且他们对血管加压素和血管加压素 V_2 激动剂的作用十分敏感。血管加压素和天然血管加压素的肽类似物去氨加压素用于患中枢性尿崩症的患者。血管加压素 V_2 激动剂也用于治疗夜间遗尿症、夜尿症、尿失禁,在任何需要的时候也可用于帮助为接受者提供暂时性推迟排尿的能力。

血管加压素通过激活其 V_{1a} 受体,发挥血管收缩的效果,从而升高血压。血管加压素 V_{1a} 受体拮抗剂能抵消这个作用。血管加压素和血管加压素激动剂释放因子 VIII 和冯维勒布兰德因子,因此它们可用于治疗出血性疾病,如血友病。血管加压素和血管加压素样激动剂也释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)进入血液循环,因此他们可用于在患有心肌梗塞和其他血栓性疾病的患者中溶解血凝块(Jackson, E. K., Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In : Goodman's and Gilman's The Pharmacological Basis of

Therapeutics, 9th ed., Eds. Hardman, Limbird, Molinoff, Ruddon 和 Gilman, McGraw-Hill, New York, pp. 715-731, 1996, Lethagen, S., Ann. Hematol., 69; 173-180(1994), Cash, J. D.等, Brit. J. Haematol. 27; 363-364, 1974., David, J-L., Regulatory Peptides, 45; 311-317, 1993, 5 以及 Burggraaf, J.等, Clin. Sci. 86; 497- 503(1994)。

下列文献描述了肽类血管加压素拮抗剂: M. Manning 等, J. Med. Chem., 35, 382(1992); M. Manning 等, J. Med. Chem., 35, 3895(1992); H. Gavras 和 B. Lammek, 美国专利 5,070,187(1991); M. Manning 和 W. H. Sawyer, 美国专利 5,055,448(1991)F. E. Ali, 美国专利 4,766,108(1988); R. R. Ruffolo 等, Drug News and Perspective, 4(4), 10 217, (1991 年 5 月)。P. D. Williams 等报道了有效的六肽催产素拮抗剂 [J. Med. Chem., 35, 3905(1992)], 其也通过与 V_1 和 V_2 受体结合而显示出弱的血管加压素拮抗剂活性。肽类血管加压素拮抗剂口服无活性, 并且这些肽中许多不是选择性拮抗剂, 同时它们也显示出部 15 分激动活性。

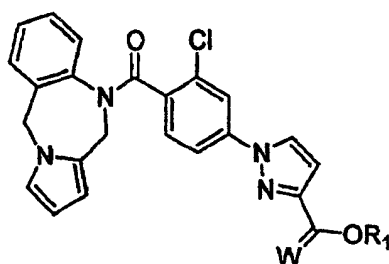
最近公开了非肽类血管加压素拮抗剂。在美国 5,516,774(1996 年 5 月 14 日)Albright 等描述了作为血管加压素和催产素拮抗剂的三环二氮杂庚因; 在 JP 08081460-A(1996 年 3 月 26 日)中公开了作为血管加压素拮抗剂的四氢苯并二氮杂庚因衍生物; 在 WO 9534540-A 20 中 Ogawa 等公开了作为血管加压素和催产素拮抗剂、以及血管加压素激动剂的苯并杂环衍生物; 在 US 5,512,563(1996 年 4 月 30 日)中 Albright 等公开了作为血管加压素拮抗剂的三环苯并氮杂庚因; 在 US 5,521,173(1996 年 5 月 28 日)中 Venkatesan 等公开了作为血管加压素和催产素拮抗剂的三环苯并氮杂庚因衍生物。

25 如上所述, 去氨加压素(1-去氨-8-D-精氨酸血管加压素)(Huguenin, Boissonnas, Helv. Chim. Acta, 49, 695(1966))是血管加压素激动剂。该化合物是具有易变生物利用度的合成肽。当用于治疗夜间遗尿症时鼻腔内给药的方式是难以忍受的, 而口服制剂需

要的剂量比鼻腔内给药高 10-20 倍。

发明概述

5 本发明提供了式(I)的新化合物及其外消旋体、对映异构体和药物可接受盐：



式(I)

其中

W 代表双键 O 或两个单键 H；

10 当 W 为氢时 R_1 选自 R、 R_3 -X- R_2 、 R_3 -S(O)-、 R_3 -S(O)₂-、-SO₃R₄、-S(O)₂N(R)₂ 和 D-葡萄糖醛酸酯，或当 W 为氧时 R_1 选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；

R_2 选自亚烷基、亚环烷基、亚烷基-X-亚烷基、亚烷基-X-亚环烷基、亚环烷基-X-亚烷基和亚环烷基-X-亚环烷基；

15 R_3 选自烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、烯基-X-亚烷基、环烯基-X-亚烷基和多氟烷基；

R_4 选自氢和 R_3 ；

R 独立选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、一氟烷基、多氟烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基-(C₁-C₆)烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、酰基、烷氧基羰基、-C(O)NH₂、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基烷基和二烷基氨基烷基，并且当

20 两个 R 连接到相同原子上时，两个 R 基团可共同形成亚烷基基团；X 选自氧、-NR-、-S(O)_m、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NRC(O)-和-C(O)NR-；

25 m 为选自 0、1 和 2 的整数。

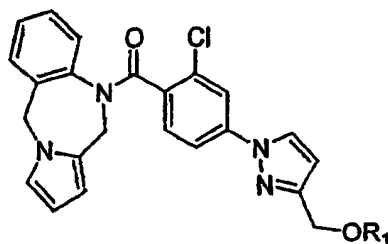
本发明也提供药物组合物，该组合物包含治疗或诊断有效量的本发明化合物和药物可接受载体或赋形剂的组合。组合物优选适合口服给药，包括舌下给药。然而，本领域技术人员容易理解，它们也可适合通过其他方式给药，包括但不限于，通过胃肠外、支气管吸入或吹入、直肠、阴道内、局部、鼻内、眼内和透皮给药。为了保持给药的一致性，优选本发明组合物为单位剂量的形式。

本发明也提供在人类或其它哺乳动物中治疗夜间遗尿症和/或夜间尿急的方法，包括给予人类或其他哺乳动物抗利尿有效量的本发明化合物或其药物组合物。

发明详述

本发明提供了上式 1 所示的取代的新型 10,11-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因酰胺及其相关化合物。这些化合物、组合物和方法可在哺乳动物、特别是人类中，作为具有分析、诊断或治疗性质的药理学活性剂，用于抗利尿成分是有效的、并且需要水与电解质平衡和控制的生理状态；例如夜间遗尿症和夜间尿急。本发明的化合物也可以用作药物中间体，用于合成上述新型有用化合物。

一组优选的本发明化合物为下式化合物：



式(II)

其中 R_1 定义如上。式(II)化合物的优选子集为以下化合物，其中 R_1 选自氢、烷基、烯基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、 R_3 -S(O)-、 R_3 -S(O)₂-、-SO₃R₄、-S(O)₂N(R)₂、羟基(C₁-C₆)烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、酰基、烷氧基羰基、-C(O)NH₂、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基烷基和二烷基氨基烷基，其中 R、R₃ 和 R₄ 定义

如上。

除另有说明外，单独使用的术语"烷基"本文定义为(C_1 - C_{20})直链或(C_3 - C_{20})支链单价饱和烃部分。饱和烃烷基部分的实例包括但不限于，化学基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、
5 杂丁基、仲丁基；更高级同系物如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。优选直链烷基部分有 1-6 个碳原子，支链烷基部分有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独使用的术语"烯基"本文定义为包含至少一个双键的(C_2 - C_{20})直链或(C_3 - C_{20})支链一价烃部分。这种烯基部分可以为单不饱和或多不饱和的，并且可以以 E 或 Z 的构型存在。本发明
10 化合物包括所有可能的 E 构型和 Z 构型。单不饱和或多不饱和烯基部分的实例包括但不限于，化学基团如乙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)，以及更高级的同系物、异构体等。优选直链烯基
15 部分有 2-7 个碳原子，支链烯基部分有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独使用的术语"炔基"本文定义为包含至少一个三键的(C_2 - C_{20})直链或(C_3 - C_{20})支链一价烃部分。炔基部分的实例包括但不限于，化学基团如乙炔基、1-丙炔基、1-(2-丙炔基)、3-丁炔基，
20 以及更高级的同系物、异构体等。优选直链炔基部分有 2-7 个碳原子，支链炔基部分有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"亚烃基"本文定义为来源于烷烃的(C_1 - C_{20})直链或(C_2 - C_{20})支链二价烃部分；或者来源于烯烃的(C_2 - C_{20})直链或支链二价烃部分。这种亚烃基部分可为完全饱和的，或为单不饱和或多不饱和的，并且可以以 E 或 Z 构型存
25 在。本发明化合物包含所有可能的 E 和 Z 构型。饱和及不饱和亚烃基部分的实例包括但不限于二价化学基团如- CH_2 -、- CH_2CH_2 -、- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH=CH$ -、- $CH=CHCH=CH$ -、亚乙烯基，以及更高级的同系物、异构体等。优选亚烃基链有 2-7 个碳

原子。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"环烷基"本文定义为 3-10 个碳原子的单环、二环、三环、稠合、桥连或螺接的一价饱和烃部分，其中碳原子定位于环体系内或外。环烷基部分的任何合适环位置可与确定的化学结构共价连接。环烷基部分的实例包括但不限于化学基团如环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基、降冰片烷基、金刚烷基、螺[4.5]癸烷基等及其同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"环烯基"本文定义为包含至少一个双键、3-10 个碳原子的单环、二环、三环、稠合、桥连或螺接的一价不饱和烃部分，其中碳原子定位于环体系内或外。环烯基部分的任何合适环位置可与确定的化学结构共价连接。环烯基部分的实例包括但不限于化学基团如环丙烯基、环丙烯基甲基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环己烯基甲基、环己烯基乙基、环庚烯基、降冰片烯基及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独使用的术语"亚环烃基"本文定义为来源于单环、二环、三环、稠合、桥连或螺接的烃、3-10 个碳原子的二价部分。这种亚环烃基部分可以是完全饱和的，或为单不饱和或多不饱和的，可以以 Z 或 E 构型存在。本发明化合物包括所有可能的 Z 或 E 构型。亚环烃基部分的任何合适环位置可与确定的化学结构共价连接。饱和和不饱和亚环烃基部分的实例包括但不限于，二价化学基团如亚环丙烷基、亚环戊烷基、亚环己烷基、亚环己烯基、反式-亚十氢萘基、亚螺[3.3]庚基等，及更高级的同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"卤"或"卤素"本文定义为氟、氯、溴或碘原子。

除另有说明外，单独使用的术语"一氟烷基"本文定义为只包含一个氟原子的(C₁-C₁₀)直链或(C₃-C₁₀)支链一价饱和烃部分。一氟烷基部分的实例包括但不限于，化学基团如 -CH₂F、-CH₂CH₂F、-

CH(CH₃)CH₂CH₂F, 以及更高级的同系物, 异构体等。优选直链链长为 1-6 个碳原子, 支链为 3-8 个碳原子。

除另有说明外, 单独使用的术语"一氟烯基"本文定义为包含仅一个氟原子和至少一个双键的(C₂-C₁₀)直链或(C₃-C₁₀)支链一价不饱和烃部分。一氟烯基部分的实例包括但不限于, 化学基团如-CH=CH₂F、-CH₂CH=CH₂F、-CH=CHCH₂F、-C(CH₃)=CHF, 以及更高级的同系物, 异构体等。优选直链链长为 2-7 个碳原子, 支链为 3-8 个碳原子。

除另有说明外, 单独或与其它术语组合使用的术语"多氟烷基"本文定义为包含二个或更多个氟原子的(C₁-C₁₀)直链或(C₃-C₁₀)支链一价饱和烃部分。多氟烷基部分的实例包括但不限于, 化学基团如三氟甲基、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃ 和 -CH(CF₃)₂, 以及更高级的同系物, 异构体等。优选直链链长为 1-7 个碳原子, 支链为 3-8 个碳原子。

除另有说明外, 单独或与其它术语组合使用的术语"芳基"本文定义为最多 20 个碳原子的芳性碳环部分, 可为单环或稠合或共价连接而成的多环(二环, 最多三环)。芳基部分的任何合适环位置可与确定的化学结构共价连接。芳基部分的实例包括但不限于, 化学基团如苯基、1-萘基、2-萘基、二氢萘基、四氢萘基、联苯基、蒽基、菲基、芴基、茚满基、亚联苯基(biphenylenyl)、二氢茚基、茚基等。优选芳基部分含 6-14 个碳原子。

除另有说明外, 单独或与其它术语组合使用的术语"芳烷基"本文定义为在任何开放环位置(open ring position)被烷基部分合适取代的本文上述定义的芳基基团, 其中烷基链为(C₁-C₆)直链或支链(C₂-C₇)支链饱和烃部分。芳烷基部分的实例包括但不限于, 化学基团如苯甲基、1-苯乙基、2-苯乙基、二苯基甲基、3-苯丙基、2-苯丙基、芴基甲基, 及同系物, 异构体等。

除另有说明外, 单独或与其它术语组合使用的术语"杂芳基"本文定义为芳性杂环体系, 例如有最多 20 个环原子, 例如 5-20 个环原子, 该环体系可以为单环或共同稠合或共价连接的多环(二环, 最多三

环)。这种环可以包含 1-4 个选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子,其中 N 或 S 原子可任选被氧化,或者 N 原子可任选被取代或季铵化。杂芳基部分的任何合适环位置可与确定的化学结构共价连接。杂芳基部分的实例包括但不限于,杂环如呋喃、噻吩、吡咯、N-甲基吡咯、吡唑、N-甲基吡唑、咪唑、N-甲基咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1H-四唑、1-甲基四唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、1-甲基-1,3,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻蒎、二苯并[b,d]呋喃、二苯并[b,d]噻吩、苯并咪唑、N-甲基苯并咪唑、吲哚、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、9H-咔唑、 β -咔啉等。

除另有说明外,单独或与其它术语组合使用的术语"杂芳烷基"本文定义为在任何开放环位置被烷基部分合适取代的本文上述定义的杂芳基基团,其中烷基链为(C_1 - C_6)直链或(C_2 - C_7)支链饱和烃部分。杂芳烷基部分的实例包括但不限于,化学基团如呋喃基甲基、噻吩基乙基、吲哚基甲基等。

本文前面所定义的杂芳基化学基团还包括饱和或部分饱和的杂环。饱和或部分饱和杂芳基部分的实例包括但不限于,化学基团如氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂庚因基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基(dihydroazetidiny)、二氢-1,4-二噁烷基(dihydro-1,4-dioxany)、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

除另有说明外,单独或与其它术语组合使用的术语"酰基"本文定

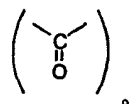
义为烷基、卤代烷基、芳烷基或杂芳烷基的(C₂-C₁₀)直链或(C₄-C₁₁)支链一价烃部分；其中与确定化学结构共价连接的碳原子被氧化成羰基氧化态。这种烃部分可以是单不饱和或多不饱和状态，并且可以以 Z 或 E 构型存在。本发明化合物包括所有可能的 Z 或 E 构型。酰基部分的实例包括但不限于，化学基团如乙酰基、丙酰基、丁酰基、3,3-二甲基丁酰基、三氟乙酰基、新戊酰基、己酰基、己烯酰基、癸酰基、苯甲酰基、烟酰基、异烟酰基，以及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"羟烷基"本文定义为末端被羟基基团取代的(C₁-C₁₀)直链烃。羟烷基部分的实例包括化学基团如-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH 以及更高级同系物。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷氧基"本文定义为与氧原子共价连接的(C₁-C₁₀)直链或(C₃-C₁₀)支链烃。烷氧基部分的实例包括但不限于，化学基团如甲氧基、乙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、癸氧基，以及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"芳氧基"或"杂芳氧基"本文定义为进一步与氧原子共价相连的本文上述定义的芳基或杂芳基基团。芳氧基或杂芳氧基部分的实例包括但不限于，化学基团如 C₆H₅O-、4-吡啶基-O-，以及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"羰基"本文定义为用双键进一步与氧原子连接的二价一碳部分。一个实例为



除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷氧基羰基"本文定义为进一步与羰基基团连接形成酯部分的本文上述定义的烷氧基基团。烷氧基羰基部分的实例包括但不限于，化学基团如甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、癸氧基羰基，以及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷硫基"本文定义为与硫原子共价连接的(C₁-C₁₀)直链或(C₃-C₁₀)支链烃部分。烷硫基的实例包括但不限于，化学基团如甲硫基、乙硫基、异丙硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、癸硫基，以及同系物，异构体等。优选直链烷硫基部分有 1-6 个碳原子，支链烷硫基有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"芳硫基"或"杂芳硫基"为进一步与硫原子共价连接的本文上述定义的芳基或杂芳基基团。芳硫基或杂芳硫基的实例包括但不限于，化学基团如 C₆H₅S-、4-吡啶基-S-，以及同系物，异构体等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷氧基烷基"或"烷硫基烷基"为进一步与未取代(C₁-C₁₀)直链或未取代(C₂-C₁₀)支链烃共价连接的本文上述定义的烷氧基或烷硫基。烷氧基烷基或烷硫基烷基部分的实例包括但不限于，化学基团如甲氧基甲基、甲硫基乙基、乙硫基乙基、异丙硫基甲基、仲丁硫基乙基、-CH₂CH(CH₃)OCH₂CH₃，以及其同系物，异构体等。优选直链烷氧基烷基或烷硫基烷基部分有 1-6 个碳原子，支链烷氧基烷基或烷硫基烷基部分有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"芳氧基烷基"、"杂芳氧基烷基"、"芳硫基烷基"或"杂芳硫基烷基"为进一步与未取代(C₁-C₁₀)直链或未取代(C₂-C₁₀)支链烃共价连接的本文上述定义的芳氧基、杂芳氧基、芳硫基或杂芳硫基基团。芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳硫基烷基和杂芳硫基烷基的实例包括但不限于，化学基团如 C₆H₅OCH₂-、C₆H₅OCH(CH₃)-、4-吡啶基-O-CH₂CH₂-、C₆H₅SCH₂-、C₆H₅SCH(CH₃)-、4-吡啶基-S-CH₂CH₂-，以及同系物，异构体等。优选直链芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳硫基烷基或杂芳硫基烷基部分有 1-6 个碳原子，支链芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳硫基烷基或杂芳硫基烷基部分有 3-8 个碳原子。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷基氨基"为

有一个烷基基团的部分，其中烷基基团为未取代(C_1-C_6)直链的上述定义烷基或未取代(C_3-C_8)的上述定义环烷基。烷基氨基部分的实例包括但不限于，化学基团如 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-NH$ -环戊基，以及同系物等。

- 5 除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"二烷基氨基"为有两个独立烷基基团的部分，其中烷基基团为未取代(C_1-C_6)直链的上述定义烷基或未取代(C_3-C_8)的上述定义环烷基。这两个基团可以连接形成未取代(C_1-C_6)亚烃基。二烷基氨基部分的实例包括但不限于，

10 化学基团如 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NCH_3(CH_2CH_3)$ 、, 以及同系物等。

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"烷基氨基烷基"为进一步与 1-6 个碳原子的直链烷基共价连接的上述定义的烷基氨基部分。烷基氨基烷基部分的实例包括但不限于，化学基团如 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ ，以及同系物等。

15

除另有说明外，单独或与其它术语组合使用的术语"二烷基氨基烷基"为进一步与 1-6 个碳原子的直链烷基共价连接的上述定义的二烷基氨基部分。二烷基氨基烷基部分的实例包括但不限于，化学基团如 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NCH_3(CH_2CH_3)$ ，以及同系物等。

20

除另有说明外，单独使用的术语"烷基氨基羰基"或"二烷基氨基羰基"为进一步与羰基基团连接的本文上述定义的烷基氨基或二烷基氨基部分。烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基部分的实例包括但不限于，化学基团如 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)NCH_3(CH_2CH_3)$ ，以及同系物等。

25

每种上述术语(例如烷基、芳基、杂芳基)包括所指基团或部分的未取代、单取代和多取代形式。各种部分的取代基如下所示。

烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、亚烃基、亚环烃基、芳

烷基和杂芳烷基的烷基部分、饱和或部分饱和杂环、酰基或羰基部分的取代基单独或与其它术语组合使用,选自-R'、OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R"、-SR'、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、-OC(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO₂R'、-NR'C(O)NR'R"、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、S(O)₂NR'R"、氰基和硝基;其中R'或R"各自独立为氢、未取代(C₁-C₆)烷基、未取代(C₃-C₇)环烷基、芳基、芳基-(C₁-C₃)烷基、芳氧基-(C₁-C₃)烷基、芳硫基-(C₁-C₃)烷基、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₃)烷基、杂芳氧基-(C₁-C₃)烷基或杂芳硫基-(C₁-C₃)烷基基团;如果任选共同结合,可以连接成为C₂-C₆亚烷基基团以形成环。

单独或与其它术语组合使用的芳环或杂芳基部分可以被以下取代基任选单取代、二取代或三取代,所述取代基选自-R'、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-CO₂R'、-烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、氰基、卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NR'R"、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-SO₃R'、-S(O)₂NR'R"、-CO₂R'、-C(O)NR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"CO₂R'、-NR'C(O)NR'R"、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'和-S(O)₂R';其中R'或R"各自独立为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、芳基、芳基-(C₁-C₃)烷基、芳氧基-(C₁-C₃)烷基、芳硫基-(C₁-C₃)烷基、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₃)烷基、杂芳氧基-(C₁-C₃)烷基或杂芳硫基-(C₁-C₃)烷基基团;或者,如果任选共同结合,可以连接成为C₂-C₆亚烷基基团以形成环。

前药定义为通过体内酶促或非酶促代谢(例如水解)可转化为式(I)或式(II)化合物的化合物;其中R¹为氢原子。

本发明化合物可含不对称原子,某些化合物可含有一个或多个不对称原子或中心,因此这将产生旋光异构体(对映异构体)和非对映异构体。虽然式(I)或式(II)中没有表现立体化学的方面,本发明包括

这种旋光异构体(对映异构体)和非对映异构体(几何异构体); 以及外消旋的和拆分的对映体异构纯的 R 和 S 立体异构体; 以及其它 R 和 S 立体异构体的混合物及其药物可接受盐。可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得纯化形式的旋光异构体, 所述方法包括但不限于非对映异构盐的生成、动力学拆分和不对称合成。也应理解的是, 本发明包括所有可能的区域异构体(regioisomer)及其混合物, 可以通过本领域技术人员已知的标准分离方法获得其纯化形式, 所述方法包括但不限于柱色谱、薄层色谱和高效液相色谱。

本发明化合物也可包括互变异构形式, 例如酮-烯醇互变异构体。互变异构形式可处于平衡, 或通过适当的取代空间上锁定于一种形式。本发明包括所有这种互变异构形式。

本发明化合物可包括用于诊断、治疗或代谢目的同位素原子。这种同位素原子可以是或不是放射性的。

包含酸性部分的式(I)或式(II)化合物的药物可接受盐可由无机或有机碱形成。合适的无机碱的盐, 例如碱金属盐, 包括但不限于钠盐、锂盐或钾盐; 其他无机碱的盐, 例如碱土金属盐, 包括但不限于钙盐或镁盐。带有铵或有机胺的合适有机碱的盐包括但不限于, 吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷; 一、二或三低级烷基胺, 如乙胺、叔丁胺、二乙胺、二异丙胺、三乙胺、三丁胺或二甲基丙胺; 或一、二、三羟基低级烷基胺, 例如一、二、三乙醇胺。此外可以生成内盐。类似地, 当本发明化合物包含碱性部分时, 可以由无机或有机酸形成盐。例如可由以下酸形成盐: 乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和相似的已知药物可接受酸。

药物制剂及制备

应理解的是, 本发明活性化合物的有效剂量可根据下列因素变

化：使用的具体化合物、给予方式、待治疗疾病的情况及其严重程度，以及有待治疗个体有关的各种身体因素。作为治疗夜间遗尿症和夜间尿急的抗利尿剂，当给予有需要的个体日剂量为约 0.01-30mg/千克体重的本发明化合物，优选每天以 2-6 次分剂量或以缓释形式给予，通常可获得满意的结果。对于大多数大型哺乳动物，总日剂量为约 1-2100mg，优选约 1-10mg。对于 70kg 成年男性，总日剂量通常为约 1-10mg，并且可以调节以获得最佳治疗结果。

本发明化合物可以配制为单一成分，也可以与药物载体配制用于给药，它们的比例由化合物的化学性质及溶解性、所选择的给药途径和标准药理学实践所决定。药物载体可以是固体或液体。

固体载体可包括一种或多种的物质，用作矫味剂、甜味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂-崩解剂；它也可以是封包材料。在散剂中，载体为与细小粒状活性成分混合的细小粒状固体。

固体剂量单位形式或组合物，如片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂、散剂等，可含有固体载体粘合剂如黄芪胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸；润滑剂如硬脂酸镁；以及甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式为胶囊时，除包括上述类型的材料外，它还可含有液体载体例如脂肪油。各种其它材料也可以作为包衣存在，或以改变剂量单位的物理形式。例如，片剂可用虫胶、糖或二者包衣。

液体载体用于制备液体给药形式，例如溶液剂、混悬剂、分散剂、乳剂、糖浆剂、酏剂和喷雾组合物。活性成分可溶解或悬浮于药物可接受液体载体，例如水、有机溶剂或二者的混合物，或者药物可接受油或脂。液体载体可包含其它合适的药用添加剂，如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、助悬剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂及渗透压调节剂。用于口服和胃肠道外给药的液体载体的合适实例包括水(部分含有上述添加剂，例如纤

纤维素衍生物、优选羧甲基纤维素钠溶液); 醇类, 包括一元醇如乙醇和多元醇如乙二醇和其衍生物; 卵磷脂和油如分馏椰子油和花生油。对于胃肠道外给药, 液体载体也可以是油酯如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于胃肠道外给药的无菌液体形式组合物。

- 5 用于喷雾组合物的液体载体可以是卤代烃或其它合适的药物可接受抛射剂。

除一种或多种液体载体和活性成分外, 液体药物组合物如糖浆剂或酏剂可以包含甜味剂如蔗糖, 防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、药物可接受染料或着色剂、或矫味剂如樱桃或柑桔调味剂。

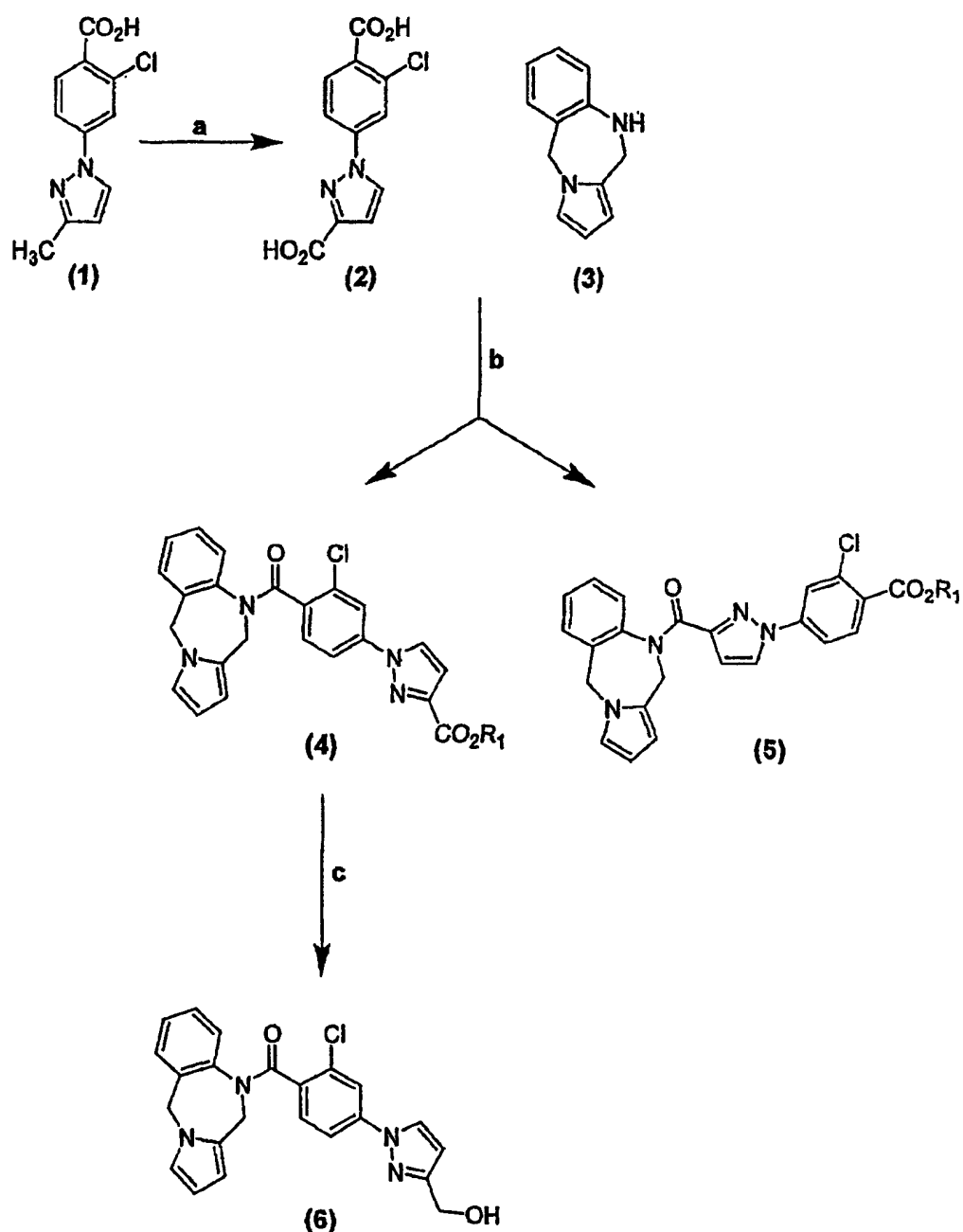
- 10 为无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可眼内或胃肠道外给药, 例如通过肌肉内、腹膜内或皮下注射。无菌溶液也可静脉内给药。适合注射用的药物形式包括无菌水溶液或分散液, 以及用于临时配制无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下, 药物形式必须是无菌的, 而且必须是流动性达到容易注射程度的液体。
- 15 它在生产及储存条件下必须是稳定的, 而且必须被保存为避免微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或包含液体载体的分散介质, 例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的适当混合物和植物油。液体载体可以和表面活性剂如羟丙基纤维素适当地混合。

- 20 本发明化合物也可以以常规栓剂的形式阴道或直肠给药。对于通过鼻内或支气管内吸入或吹入给药时, 本发明化合物可以配制成水溶液或部分含水溶液, 它可以气溶胶的形式运用。本发明化合物可以局部给药, 或者通过使用含活性化合物和活性化合物惰性载体的皮肤贴剂经皮给药, 该贴剂对皮肤无毒性, 并且允许传递药物透
- 25 过皮肤而全身性吸收入血流。载体可以为各种形式, 如乳膏剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂和封闭装置(occlusive device)。乳膏剂和软膏剂可以是粘性液体或半固体状乳, 可以是油包水型或水包油型。由分散在包含活性成分的油或亲水性油中的吸附性粉末组成糊剂也是适

合的。各种封闭装置也可以用于释放活性成分进入血流，如覆盖包含活性成分(有或没有载体)的容器或含活性成分的基质的半透膜。其它封闭装置在文献中是已知的。

5 本发明化合物可通过采用本领域技术人员已知的标准合成方法和步骤，从商品化原料、文献已知化合物或容易制备的中间体制备。用于制备有机分子以及官能团转化和操作的合成方法及步骤容易从相关科学文献或本领域标准教科书上获得。虽然不局限于一种或几种来源，经典教科书例如：Smith, M. B.; March, J. March 的
10 Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版; John Wiley & Sons: New York, 2001; 和 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版; John Wiley & Sons: New York, 1999 是有用的，被认为是本领域技术人员已知的有机合成参考教科书。下列合成流程是用于说明而不是限制制备所示类型化合物的基本方法。方便地制备这种吡唑吡咯并苯并二氮杂
15 庚因的示例性基本方法如下列流程所示：

流程 1



a. KMnO_4 (5.25 当量), 1 N KOH, H_2O , 60-65 °C, 4 小时, 2N HCl;

5

b. $(\text{COCl})_2$, DMF(cat.), CH_2Cl_2 , 0.5 小时, ROH;

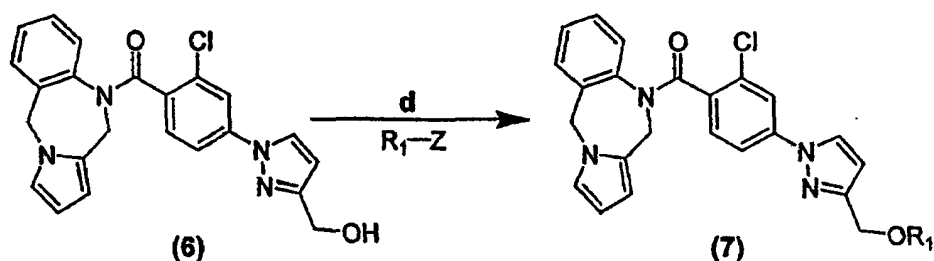
c. (4)化合物 A, 2.0M LiBH_4 (20 当量), THF, 1.5 小时

在流程 1, 步骤 a 中, 先前所述中间体(1)与氧化剂如高锰酸钾在碱性条件、温度 60-65°C、含水溶剂混合物中发生反应, 得到二酸

(2)。在步骤 b 中, (2)用乙二酰氯、亚硫酰氯或其它商品化或合适的已知氯化剂处理, 产生未分离的二酰氯, 该化合物进一步在合适溶剂如氯仿、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷等中用前述(3)处理, 用醇猝灭后, 获得产物的混合物。

5 产物经色谱分离后得到酯(4)。在步骤 c 中, 酯(4)在合适溶剂如四氢呋喃中用过量硼氢化物还原剂如硼氢化锂处理, 获得相应的甲醇(6)。

流程 II



d. $\text{R}_1\text{-Z}$, 碱, 溶剂

前药是式(I)或式(II)的化合物, 该化合物可促进药物活性成分的吸收、抑制或促进其代谢、影响其分布或改变其排泄。通过水解、酶或代谢转化, 前药可以转化成活性药物类型。在流程 II 中, 所需醇(6)可以通过醇(6)的烷基化或酰基化被保护从而制备化合物(7)。其目的可以是进一步合成操作, 或是制备化合物(6)的前药、代谢物或结合物。因此 $\text{R}_1\text{-Z}$: 其中 R_1 定义如上, Z 为离去基团, 例如但不限于氯、溴或碘原子、三氟甲磺酸($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$)或酐部分、或羟基部分(例如在 Mitsunobu 化学中); 它任选在碱, 例如但不限于三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、三苯基磷或碳酸钾等存在下, 与(6)在烷基化或酰基化条件下反应, 并进一步任选在已知助催化剂或催化剂如 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶存在下, 在 $-78^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 反应几小时, 从而获得保护的醇(7)。

生物学数据

体内方法

实验方法

大鼠:

- 5 所有用作研究的动物为 6-7 周大的雄性大鼠，来自 Charles River Laboratories (Crl: CD (SD) IGS BR)，在禁食 16-18 小时后重量在 180-250g 之间。在接受时，所有大鼠由兽医或其他被授权的医务人员评估基本健康。在接收动物和开始给药之间，允许最少 3 天以适应环境和检疫。在此期间动物适应环境并观察是否有传染性疾病发生。
- 10 任何被认为不可接受用于实验的动物替换为来自相同卖主的、具有相近体重和年龄的大鼠。所有动物均依据国家研究委员会的“实验动物护理及使用指南”在经过注册并完全 AAALAC 认证的设备中分组饲养，控制温度为 18-26°C，控制相对湿度为 30-70%，12 小时人工照明及黑暗的循环。除另有说明外，所有动物可随意地进食证明
- 15 合格的啮齿动物食物(Certified Rodent Diet) (TEKLAD)或同等物。除另有说明外，动物可以随意地饮水。进行的检验证明，在检测水平，食物或饮水中没有任何预期影响实验目的、行为或结果的已知污染物。为动物福利的目的，实验方案由公共动物护理及使用委员会审查，符合可接受的动物福利及人道关怀标准。所有大鼠在给药前均
- 20 以彩色标记编号。

赋形剂制剂:

- 25 用于实验的赋形剂为含 20%二甲亚砜(DMSO)的 0.25%甲基纤维素。赋形剂的制备由制备 1ml 二甲亚砜和 4ml 0.25%甲基纤维素蒸馏水溶液的澄清溶液组成。制备后，赋形剂冷藏保存至使用，在配制药物及给药前平衡至室温。

实验化合物制剂:

根据实验方案, 通过将待测化合物溶解于 1.0 mL 二甲亚砜中, 并加入 4.0 mL 0.25% 甲基纤维素蒸馏水溶液, 制备待测化合物制剂, 在给药前室温保存。

5

实验方案

体内实验方案是根据 R. M. Taylor 和 J. G. Topliss, J. Med. Pharm. Chem. (4)312, 1962 的方法进行。在实验开始前所有大鼠禁食约 16-18 小时。在此期间大鼠可以自由地饮水, 直到实验开始前 1 小时。在实验期间, 大鼠被称重, 分组为两个赋形剂对照以及每种待测化合物和剂量水平两只动物, 并且依据治疗方案给予待测药物。所有动物都按 10 mg/kg 的剂量给予待测药物浓度为 2.0 mg/mL 的制剂。口服给药后, 大鼠立即按 25 mL/kg 口服蒸馏水(Roaring Springs Water Company, 批号: 01120109371, 失效期 2003 年 1 月 12 日)。大鼠通过按摩强迫排尿并放在单独的代谢笼内。收集 4 小时(± 5 分钟)期间的尿量。在 4 小时(± 5 分钟)后记录尿体积, 并测定尿的 pH 值。在 Hitachi Model 704 自动化学分析仪上检测钠、钾和氯离子的尿液电解质浓度。尿重量摩尔渗透压浓度用 Advanced Instruments Osmometer 进行检测。

在收集数据后, 实验动物通过 CO₂ 窒息安乐死而不放血。

统计分析方法

钠、钾和氯离子的电解质浓度表示为每 100g 动物体重排泄电解质的 μEq 的形式。待测化合物对尿排出量、pH、电解质和重量摩尔渗透压浓度的利尿效果表示为平均值列表形式。通过用相关的多重比较检验进行方差分析, 确定统计学显著的效果。

体内结果

表 1 和 2 提供了本发明化合物活性以及与赋形剂(阴性对照)和另

一种活性化合物(阳性对照)比较的数据。

表 1

在口服给予 10 mg/kg 的正常清醒水负荷大鼠中待测化合物和参照物
对尿排出量和 pH 的效果

	剂量	尿体积	%改变	pH
	(mg/kg)	(mL)	%升高或降低	
参照 A* (-对照)	0	5.5	0%	6.77
参照 B** (+对照)	10	1.0	降低 82%	6.50
实施例 1 化合物***	10	1.0	降低 82%	6.42

*非活性化合物(赋形剂)

** [2-氯-4-(3-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-(5H,11H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10-基)-甲酮

*** (1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基
羰基)-苯基]-1H-吡唑-3-基)甲醇

表 2

在口服给予 10 mg/kg 的正常清醒水负荷大鼠中待测化合物和参照物
对电解质平衡和重量摩尔渗透压浓度的效果

	电解质浓度			每 100g 体重排出的 电解质			每 4 小时排出的 mEq			重量摩尔渗 透压浓度
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	μEq	μEq	μEq	mEq	mEq	mEq	mOsm/kg
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
参照 A	10.0	7.5	10.0	25.5	19.0	25.5	0.055	0.041	0.055	198.0
参照 B	25.5	75.8	62.0	12.0	35.7	29.5	0.026	0.076	0.062	1564.5
实施例 1 化合物	35.0	67.5	52.5	16.0	30.4	23.5	0.035	0.068	0.053	832.5

下面的实施例举例说明而不是限制本发明的范围。描述为均一的化合物通过分析型反相色谱分析以 254nm UV 检测时测定为 98% 或更大的单峰(排除对映异构体)。熔点报告为未校正的摄氏度数。红

外数据报告为最大吸收 $V_{\max}$ 处的厘米倒数 cm^{-1} 形式的波长。质谱数据报告为质荷比 m/z 的形式；对于高分辨率质谱数据，报告中性式 M 的计算和实验测定质量 $[M+H]^+$ 。核磁共振的数据报告为四甲基甲硅烷标准品的低场 δ 的百万分之一单位(ppm)；同时还有溶剂、原子核和场强参数。自旋-自旋同核耦合常数报告为以赫兹为单位的 J；并且多重性报告为：s，单峰；d，双峰；t，三重峰；q，四重峰、五重峰；或 br，宽峰。斜体的元素或基团对化学位移有影响。通过对 2-D 实验进行合理解谱，获得 ^{13}C NMR 化学位移的归属。以下产量是报告的目的，可根据实验条件或个人技术而变化。

10

实施例 1

步骤 a

1-(4-羧基-3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

将剧烈搅拌的 2-氯-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸(7.08 g, 30.0 mmol)和 1 N 氢氧化钾(30 mL, 30.0 mmol)的水溶液(200 mL)加热至 60-65°C，并在 90 分钟内用分成数份的固体高锰酸钾(总计：49.78 g, 315 mmol, 5.25 当量)逐渐处理。混合物再加热 2.5 小时(总共 4 小时)。冷却至室温后，过滤混合物，蒸干得到残留物。残留物溶于 2 N 盐酸，用乙酸乙酯(3 ×)提取。合并的有机相用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，真空除去溶剂，从乙酸乙酯-二乙醚-己烷混合物中结晶后，得到标题化合物(1.27 g, 4.8 mmol, 16%)的均匀固体，熔点 260-263°C；

20

MS [(+APCI), m/z]: 267/269 $[M+H]^+$ ，含一个氯原子；

IR(固体), $V_{\max}$: 3000, 1695, 1600, 1280, 775 cm^{-1} ；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.31 – 13.29 (br s, 2H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 8.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH-5-吡唑), 8.10 (dd, $J = 1.3, 0.7$ Hz, 1H, ArH'-2'), 7.98 (s, 2H, ArH'-5',6'), 6.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH-4-吡唑);

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.8 (s, 1C, C=O), 162.6 (s, 1C, C=O), 146.2 (s, 1C), 141.5 (s, 1C), 133.4 (s, 1C), 132.7 (s, 1C), 130.4 (s, 1C), 129.0 (s, 1C), 120.4 (s, 1C), 117.3 (s, 1C), 110.8 (s, 1C).

步骤 b

5 1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸甲酯和
2-氯-4-[3-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羧基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯

在室温氮气条件下, 向搅拌的 1-(4-羧基-3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸(0.81 g, 3.0 mmol)和二甲基甲酰胺(0.02 g, 0.30 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的悬浮液中滴加乙二酰氯(0.76 g, 6.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。室温搅拌 0.25 小时后, 所得二酰氯用 10,11-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因(0.55 g, 3.0 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.78 g, 6.0 mmol)的二氯甲烷溶液迅速处理。室温搅拌 0.5 小时后, 用无水甲醇(3.0 mL)猝灭反应并真空蒸干获得残留物。残留物溶于乙酸乙酯并依次用 1 N 盐酸和水洗涤。用无水硫酸钠干燥后, 有机相通过短的硅胶柱过滤, 获得两种级分: 级分 A(0.54 g)和级分 B(0.72 g)。通过制备型正相高效液相色谱法, 在 Primesphere[®]硅胶柱(50 mm x 250 mm)上, 用甲基叔丁基醚-己烷(40: 60)混合物在 85 mL/分钟的流速下洗脱, 纯化级分 A 和 B, 分离获得化合物 A(0.2 g, 0.44 mmol, 15%)和 B(0.16 g, 0.36 mmol, 12%);

化合物 A: 1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸甲酯,

熔点: 油状物;

MS [(+APCI), m/z]: 447/449 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 含一个氯原子;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, ArH-6), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH''-5''-吡唑), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH'-3'), 7.46 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, ArH'-5'), 7.24 (m, 2H, ArH-9, ArH'-6'), 7.08 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H, ArH-8), 7.04 – 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH-7), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH''-4''), 6.68 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH-3), 6.09 (br s, 1H, ArH-1), 6.06 (dd, $J = 3.3, 2.9$ Hz, 1H, ArH-2), 5.70 – 4.72 (宽峰 4H, ArH-5,11), 3.95 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ -3'');

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.8 (s, 1C, $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$), 162.2 (s, 1C, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 145.5 (s, 1C), 140.1 (s, 1C), 140.0 (s, 1C), 135.2 (s, 1C), 134.6 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 129.1 (s, 1C), 128.6 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 128.4 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 125.5 (s, 1C), 121.8 (s, 1C), 121.0 (s, 1C), 117.5 (s, 1C), 111.0 (s, 1C, ArC-3), 109.1 (s, 1C, ArC-1), 107.7 (s, 1C, ArC-2), 107.0 (s, 1C, ArC-11a), 52.3 (s, 1C, $-\text{OCH}_3$ -3''), 51.0 (s, 1C, ArC-5), 45.7 (s, 1C, ArC-11);

其它 NMR 实验(NOE、COSY、HMBC)确定结构归属和化学位移。

5 化合物 B: 2-氯-4-[3-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羰基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯。

熔点 153-155;

MS [(+APCI), m/z]: 447/449 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 含一个氯原子;

IR(固体), V_{max} : 1720, 1645, 1600, 1495, 1270, 1195, 775, 750, 725 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH''-6''), 7.78 (br s, 1H, ArH'-5'-吡唑), 7.46 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH-6), 7.34 – 7.23 (m, 4H, ArH-7,8, ArH''-3'',5''), 7.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH-9), 6.75 (br s, 1H, ArH'-4'-吡唑), 6.65 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH-3), 6.09 (dd, $J = 3.3, 2.9$ Hz, 1H, ArH-2), 6.05 (br s, 1H, ArH-1), 3.93 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ -1'');

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.1 (s, 1C, $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$), 161.7 (s, 1C, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 148.5 (s, 1C), 143.4 (s, 1C), 142.0 (s, 1C), 135.4 (s, 1C), 132.8 (s, 1C), 129.3 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 128.2 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 127.4 (s, 1C), 126.9 (s, 1C), 126.3 (s, 1C), 121.5 (s, 1C), 121.2 (s, 1C), 115.8 (s, 1C, ArC-1), 111.2 (s, 1C, ArC-3), 107.7 (s, 1C, ArC-2), 107.3 (s, 1C, ArC-11a), 52.5 (s, 1C, $-\text{OCH}_3$ -3''), 51.4 (s, 1C, ArC-5), 45.6 (s, 1C, ArC-11);

10 其它 NMR 实验(NOE、COSY、HMBC)确定结构归属和化学位移;

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的计算值: C, 64.50; H, 4.29; N, 12.54。测定值: C,

64.16; H, 3.95; N, 12.40。

步骤 c

5 {1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羧基)苯基]-1H-吡唑-3-基} 甲醇

将搅拌的 1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二氮杂庚因-10(11H)-基羧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(0.14 g, 0.31 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL)加热回流, 在 1.5 小时内用分成三份 1ml 等份的 2.0 M 硼氢化锂的四氢呋喃溶液(3ml, 6.0mmol)处理。冷却至室温后, 反应用 2 N 盐酸猝灭, 并用乙酸乙酯(3 ×)提取。合并的有机相用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并真空干燥成残留物。用甲基叔丁基醚和己烷的混合物研磨残留物, 获得白色无定型粉末, 粉末用制备型正相高效液相色谱法, 在 Primesphere®硅胶柱(50 mm × 250 mm)上, 用 100% 甲基叔丁基醚以 70 mL/分钟的流速洗脱纯化, 蒸干溶剂后, 得到为
10 无色无定型固体的标题化合物(0.05 g, 0.11 mmol, 37%), 熔点 85°C; MS [(+APCI), m/z]: 419/421 [M+H]⁺, 含一个氯原子;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH''-5''-吡唑), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ArH'-3'), 7.60 – 7.30 (m, 1H, ArH-6), 7.39 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, ArH'-5'), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH'-6'), 7.19 (br d, 1H, ArH-9), 7.08 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H, ArH-8), 7.00 (m, 1H, ArH-7), 6.68 (t, J = 2.2 Hz, 1H, ArH-3), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH''-4''-吡唑), 6.09 (br s, 1H, ArH-1), 6.07 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H, ArH-2), 4.80 – 5.50 (宽峰 m, 4H, 5 & 11H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -CH₂OH), 1.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H, -OH);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.1 (s, 1C, -C(O)N-), 154.7 (s, 1C), 140.6 (s, 1C), 140.3 (s, 1C), 134.6 (s, 1C), 133.7 (s, 1C), 132.4 (s, 1C), 129.8 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 129.1 (s, 1C), 128.6 (s, 1C), 127.9 (s, 1C), 127.8 (s, 1C), 125.6 (s, 1C), 121.7 (s, 1C), 119.7 (s, 1C), 116.2 (s, 1C), 109.1 (s, 1C, ArC-1), 107.7 (s, 1C, ArC-2), 107.0 (s, 1C, ArC-11a), 59.1 (s, 1C, -CH₂OH), 51.1 (s, 1C, ArC-5), 45.7 (s, 1C, ArC-11);

C₂₃H₁₉ClN₄O₂ 的计算值: C, 65.95; H, 4.57; N, 13.38。测定值: C, 65.69; H, 4.97; N, 12.58。