



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102186817 B

(45)授权公告日 2017.05.17

(21)申请号 200980139822.5

(22)申请日 2009.10.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102186817 A

(43)申请公布日 2011.09.14

(30)优先权数据

61/103,715 2008.10.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.04.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/059847 2009.10.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/042622 EN 2010.04.15

(73)专利权人 埃克塞利希斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 第一三共株式会社

(72)发明人 约翰·娜斯 马修·威廉姆斯

拉尤·莫汉 理查德·马丁

王铁林 青木一真 鹤冈弘幸

林法幸 本间刚

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 207/34(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2006/012642 A2,2006.02.02,说明书第9页第25行至第13页第15行,第342-476页表格化合物.

审查员 姜雪

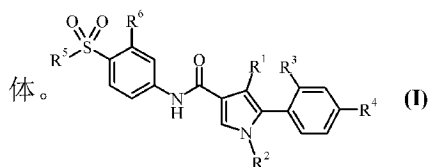
权利要求书1页 说明书21页

(54)发明名称

(羟烷基)吡咯衍生物的阻转异构体

(57)摘要

本发明包括预防和/或治疗心血管疾病的化合物。所述化合物为下式(I)所示化合物的阻转异构体,其中R¹代表C1-C3烷基;R²代表2-羟基-C4-C6烷基;R³代表卤代基、卤代-C1-C3烷基等;R⁴代表氢原子、卤代基等;R⁵代表C1-C3烷基;以及R⁶代表氢原子、卤代基等,或它们的阻转异构体。



1. 化合物, 所述化合物为:

5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的阻转异构体, 其中该阻转异构体的使用400MHz NMR在包含CDCl₃的溶剂中的¹H-NMR谱为 δ : 7.87 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85-7.77 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 3.84-3.74 (1H, m), 3.57-3.48 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.70 (1H, d, J=4.7Hz), 1.41 (3H, d, J=6.7Hz), 1.04 (3H, d, J=6.7Hz);

5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的阻转异构体, 其中该阻转异构体的使用400MHz NMR在包含CDCl₃的溶剂中的¹H-NMR谱为 δ : 7.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84-7.79 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 7.45 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.2Hz), 3.83-3.75 (1H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.51 (1H, d, J=2.4Hz), 1.42 (3H, d, J=7.0Hz), 1.04 (3H, d, J=6.3Hz),

或任一前述化合物的可药用盐。

2. 含有权利要求1所述阻转异构体作为活性成分的药物。

3. 含有权利要求1所述阻转异构体作为活性成分的心血管疾病预防药物或治疗药物。

4. 含有权利要求1所述阻转异构体作为活性成分的高血压预防药物或治疗药物。

5. 含有权利要求1所述阻转异构体作为活性成分的糖尿病性肾病预防药物或治疗药物。

6. 含有权利要求1所述阻转异构体和可药用载体或赋形剂的药物组合物。

7. 根据权利要求1所述化合物在制备用于抑制盐皮质激素受体活性的药物中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途, 其中所述受体在细胞内。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述细胞在动物体内。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述动物为人。

11. 根据权利要求1所述化合物在制备预防或治疗动物体内受盐皮质激素受体介导的病征或疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途, 其中所述病征或疾病为高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症、原发性醛固酮过多症或水肿。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述肾病为糖尿病性肾病。

14. 根据权利要求11所述的用途, 其中所述动物为人。

15. 根据权利要求1所述的化合物在制备预防或治疗动物体内糖尿病性肾病的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述动物为人。

(羟烷基)吡咯衍生物的阻转异构体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有申请日为2008年10月8日的美国临时申请第61/103,715号的优先权,其通过引用并入于此。

发明领域

[0003] 本发明涉及(羟烷基)吡咯衍生物、其阻转异构体和作为预防或治疗药物的该类化合物以及它们在预防或治疗高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、肝纤维化及原发性醛固酮过多症中的应用,其具有特别的盐皮质激素受体拮抗功效。

背景技术

[0004] 已知盐皮质激素受体(MR)(醛固酮受体)在控制体内电解平衡和血压中起重要作用(例如,Advances in Physiology Education,26(1):8-20(2002)),并已知具有类固醇结构的盐皮质激素受体拮抗剂,如安体舒通和依普利酮在治疗高血压和心力衰竭中是有用的。

[0005] 高血压不仅是心脑血管、心脏和肾脏疾病发生发展的主要原因,而且是其它机制诱发疾病发展的风险因素,如动脉粥样硬化、心血管疾病、缺血性心脏病、糖尿病、糖尿病性肾病、慢性肾小球肾炎和多囊性肾脏疾病(J.Am.Soc.Nephrol.,14:2395-2401(2003))。

[0006] 关于肾功能衰竭,与慢性心脏衰竭的情况一样,许多临床试验已确定用ACE抑制剂中断RAAS系统级联在限制肾脏疾病中是有益的(Am.J.Kid.Dis.,37(4):677-688(2001))。

[0007] 进一步的研究已证实,醛固酮拮抗剂可以减轻一般观察到的在发展的肾脏疾病中蛋白尿和肾功能损害,且与单独ACE抑制剂作用相比,具有进一步的治疗效果(Hypertension.,31:451-458(1998))。

[0008] 在此,已知国际公开号W0 2006/012642中描述了具有非甾体骨架的吡咯衍生物的盐皮质激素受体拮抗剂;然而,本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体是未知的。

发明内容

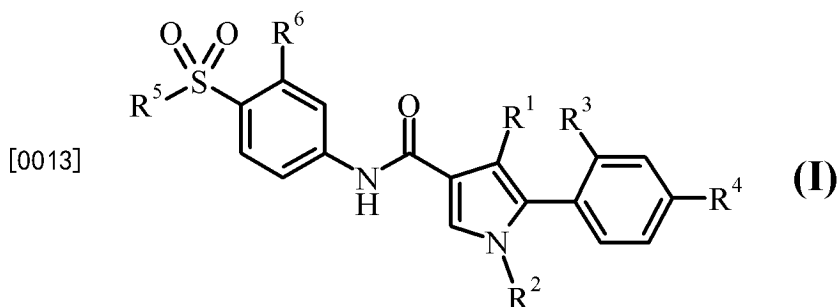
[0009] 为开发优异的心血管疾病预防药物或治疗药物,本发明人对各种(羟烷基)吡咯衍生物的药理活性进行广泛研究的结果,发现了如式(I)所示化合物的阻转异构体,并发现其中一种阻转异构体比其它的阻转异构体具有极佳的维持盐皮质激素受体拮抗功效(体外活性和体内活性)和药效。此外,本发明人发现一种阻转异构体在溶解度、口服吸收、血药浓度、代谢稳定性和安全性等方面具有优良的性质,它作为药物是有用的,优选作为预防药物或治疗药物(特别是治疗药物),适合疾病如高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症、原发性醛固酮过多症或心脏病,更适合充血性心力衰竭、肾病包括糖尿病性肾病、高血压等,特别适合高血压,特别适合糖尿病性肾病,由此完成了本发明。

具体实施方式

[0010] 本发明提供了式(I)所示的化合物(包括其阻转异构体),其药物组合物(包括作为预防或治疗药物(特别是治疗药物))以及它们在预防或治疗高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症及原发性醛固酮过多症或心脏病(更适合充血性心力衰竭,肾病,包括糖尿病性肾病和高血压;特别适合高血压)中的应用,其具有极佳的盐皮质激素受体拮抗功效。优选的化合物/组合物包括与其它的具有所述结构的阻转异构体相比,具有优异的盐皮质激素受体拮抗剂活性的本发明化合物的阻转异构体。

[0011] 即,本发明提供:

[0012] (1):以下式(I)所示的化合物:



[0014] 其氮氧化物;非对映体、消旋体或其非对映体中富集的化合物;阻转异构体、阻转异构体的等量混合物或前述的阻转异构体中富集的化合物;或任一前述的可药用盐,其中,

[0015] R^1 代表C1-C3烷基;

[0016] R^2 代表2-羟基-C4-C6烷基;

[0017] R^3 代表卤代基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤代-C1-C3烷基或卤代-C1-C3烷氧基;

[0018] R^4 代表氢原子、卤代基或C1-C3烷基;

[0019] R^5 代表C1-C3烷基;以及

[0020] R^6 代表氢原子、卤代基、C1-C3烷基或C1-C3烷氧基。

[0021] 此外,包括下述

[0022] (2):式(I)所示化合物的阻转异构体;

[0023] (3):如前述(1)或(2)的化合物,其中 R^1 为甲基;

[0024] (4):如前述(1)至(3)任一的化合物,其中 R^2 为2-羟基-1-甲基丙基;

[0025] (5):如前述(1)至(3)任一的化合物,其中 R^2 为(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基;

[0026] (6):如前述(1)至(5)任一的化合物,其中 R^3 为甲基、氯基、卤代甲基或卤代甲氧基;

[0027] (7):如前述(1)至(5)任一的化合物,其中 R^3 为氯基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

[0028] (8):如前述(1)至(5)任一的化合物,其中 R^3 为氯基或三氟甲基;

[0029] (9):如前述(1)至(8)任一的化合物,其中 R^4 为氢原子或卤代基;

[0030] (10):如前述(1)至(8)任一的化合物,其中 R^4 为氢原子、氟基或氯基;

[0031] (11):如前述(1)至(10)任一的化合物,其中 R^5 为甲基;

[0032] (12): 如前述 (1) 至 (11) 任一的化合物, 其中 R^6 为氢原子、氯基或甲基; 以及

[0033] (13): 如前述 (1) 至 (11) 任一的化合物, 其中 R^6 为氢原子。

[0034] 此外, 本发明提供

[0035] (14): 下述化合物:

[0036] 1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-5-[2-(三氟甲基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0037] 5-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0038] 5-[4-氯-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺; 及

[0039] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺; 以及

[0040] 任一前述的氮氧化物, 阻转异构体和任一前述化合物的可药用盐。

[0041] 此外, 本发明提供

[0042] (15): 下述化合物:

[0043] 1-[(1R, 2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-5-[2-(三氟甲基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0044] 5-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[(1R, 2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0045] 5-[4-氯-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[(1R, 2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0046] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R, 2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺; 以及

[0047] 任一前述的氮氧化物, 阻转异构体和任一前述化合物的可药用盐。

[0048] 进一步地, 本发明提供

[0049] (16): 与其它的阻转异构体相比, 具有更强的盐皮质激素受体拮抗剂活性的一种如前述 (1) 至 (15) 任一化合物的阻转异构体。

[0050] (17): 含有如前述 (1) 至 (16) 任一阻转异构体作为活性成分的药物;

[0051] (18): 含有如前述 (1) 至 (16) 任一阻转异构体作为活性成分的心血管疾病预防药物或治疗药物;

[0052] (19): 含有如前述 (1) 至 (16) 任一阻转异构体作为活性成分的高血压预防药物或治疗药物; 以及

[0053] (20): 含有如前述 (1) 至 (16) 任一阻转异构体作为活性成分的糖尿病性肾病预防药物或治疗药物。

[0054] 此外, 本发明提供

[0055] (21): 含有如前述 (1) 至 (16) 任一阻转异构体和药理学的/可药用载体的药物组合。

[0056] 由于本发明的一种(羟烷基)吡咯衍生物的阻转异构体与其它的阻转异构体相比, 具有更高的盐皮质激素受体拮抗剂活性, 它作为预防药物或治疗药物(特别是治疗药物)是

有用的,用于预防或治疗疾病如高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病、包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症、原发性醛固酮过多症或心脏病,更适合充血性心力衰竭、肾病,包括糖尿病性肾病,高血压等,特别适合高血压,特别适合糖尿病性肾病。

[0057] 本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体,与其它具有相同结构的阻转异构体相比,具有更高的盐皮质激素受体拮抗剂活性,显示出高的口服吸收率、血药浓度水平和血液中的长半衰期,且显示出高的药理学活性。此外,本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体具有优异的内部动力学/药代动力学,如体内分布,血液中的半衰期等,且对器官如肾脏和肝脏具有低毒性。此外,本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体是极稳定的;例如,将其在室温置于甲醇中7天,并在60℃置于乙腈对苯二甲酸缓冲液中4小时后,未观察到消旋。

[0058] 因此,本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体,例如作为药物是有用的,特别是作为预防或治疗各种心血管疾病(优选高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病、包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症、原发性醛固酮过多症或心脏病)。

[0059] 定义

[0060] 本发明中的取代基解释如下。

[0061] (1)“卤代基”为氟基、氯基和溴基,优选氟基和氯基。

[0062] (2)“C1-C3烷基”为具有1至3个碳原子的直链或支链烷基,如甲基、乙基、正丙基和异丙基,优选甲基和乙基。

[0063] (3)“C1-C3烷氧基”为前述“C1-C3烷基”构成的C1-C3烷氧基结构,例如代表,具有1至3个碳原子的直链或支链烷氧基,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基,优选甲氧基。

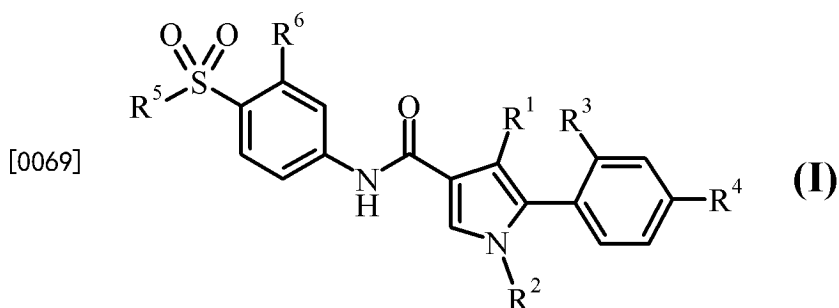
[0064] (4)“2-羟基-C4-C6烷基”为直链或支链“C4-C6烷基”中的第2位被一个羟基取代的基团,可以为例如2-羟基-1-甲基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟丁基、2-乙基-2-羟丁基、1-乙基-2-羟丁基、2-羟基-(3-甲基)丁基、2-羟基-(3,3-二甲基)丁基、2-羟苯基丁基和羟己基,优选2-羟基-1-甲基丙基。

[0065] (5)“卤代-C1-C3烷基”为前述“C1-C3烷基”用1至5个相同或不同的卤代基取代的基团,可以为例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯代二氟甲基、2-氟乙基、2-氟-1-甲基乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基和3-氟丙基,优选二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氟丙基和2-氟-1-甲基乙基等。

[0066] (6)“卤代-C1-C3烷氧基”为前述“C1-C3烷氧基”用1至5个相同或不同的卤代基取代的基团,可以为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、1,1,2,2,2-五氟乙氧基和3-氟丙氧基,优选二氟甲氧基、三氟甲氧基等。

[0067] 以下,本发明将进行详细解释。

[0068] 式(I)中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 可定义如下。



[0070] 式(I)中 R^1 代表:

[0071] (a) C1-C3烷基;

[0072] (b) 甲基或乙基;或

[0073] (c) 甲基。

[0074] 式(I)中 R^2 代表:

[0075] (a) 2-羟基-C4-C6烷基;

[0076] (b) 2-羟基-1-甲基丙基;或

[0077] (c) (1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基。

[0078] 式(I)中 R^3 代表:

[0079] (a) 卤代基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤代-C1-C3烷基或卤代-C1-C3烷氧基;作为卤代基,优选氯基;作为C1-C3烷基,优选甲基;作为C1-C3烷氧基,优选甲氧基;作为卤代-C1-C3烷基,优选二氟甲基或三氟甲基;作为卤代-C1-C3烷氧基,优选二氟甲氧基或三氟乙氧基;

[0080] (b) 甲基、氯基、卤代甲基或卤代甲氧基;

[0081] (c) 氯基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟乙氧基;或

[0082] (d) 氯基或三氟甲基。

[0083] 式(I)中 R^4 代表:

[0084] (a) 氢原子、卤代基或C1-C3烷基;或

[0085] (b) 氢原子或卤代基。

[0086] 式(I)中 R^5 代表:

[0087] (a) C1-C3烷基;或

[0088] (b) 甲基。

[0089] 式(I)中 R^6 代表:

[0090] (a) 氢原子、卤代基、C1-C3烷基或C1-C3烷氧基;

[0091] (b) 氢原子、氯基或甲基;或

[0092] (c) 氢原子。

[0093] 作为式(I)所示的优选化合物,可以为选自由下列物质组成的组的化合物:

[0094] 1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0095] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0096] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

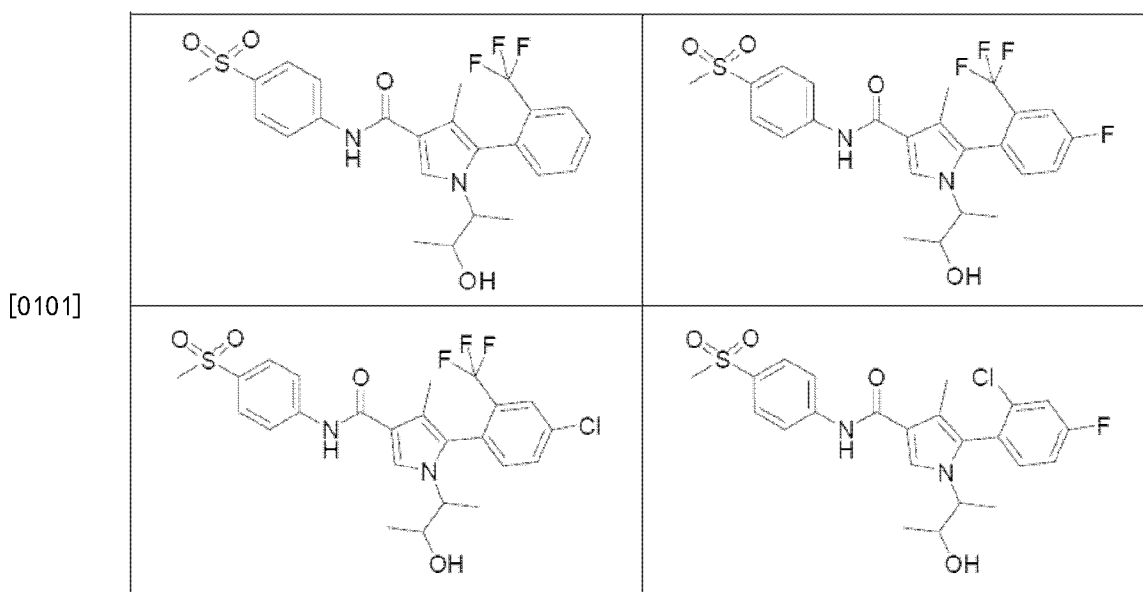
基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0097] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0098] 任一前述的氮氧化物、阻转异构体或任一前述化合物的可药用盐。在任一前述化合物的前述四种立体异构体的一对阻转异构体中, 具有更强盐皮质激素受体拮抗功效的阻转异构体是优选的。

[0099] 优选的式(I) 所示的化合物包括(表1):

[0100] (表1)



[0102] 任一前述的氮氧化物、阻转异构体和任一前述化合物的可药用盐。在任一前述化合物的前述四种立体异构体的一对阻转异构体中, 优选一种具有更强的盐皮质激素受体拮抗功效的阻转异构体。

[0103] 进一步地, 作为式(I) 所示的优选化合物, 为以下物质:

[0104] 1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-5-[2-(三氟甲基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0105] 5-[4-氟-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0106] 5-[4-氯-2-(三氟甲基) 苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

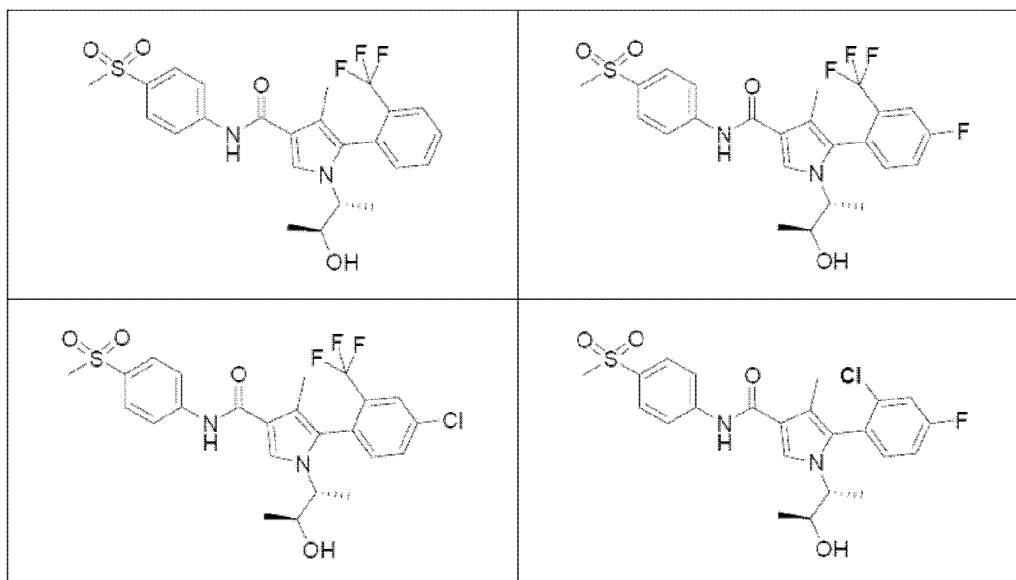
[0107] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基) 苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0108] 任一前述的氮氧化物、阻转异构体和任一前述的可药用盐。在所述的阻转异构体中, 优选一种具有更强的盐皮质激素受体拮抗剂活性的阻转异构体。

[0109] 优选的式(I) 所示的化合物包括(表2):

[0110] (表2)

[0111]



[0112] 其氮氧化物,任一前述的阻转异构体和任一前述的可药用盐。在所述的阻转异构体中,具有更强的盐皮质激素受体拮抗功效的阻转异构体是优选的。

[0113] 此处,本发明中“充血性心力衰竭”包括“慢性心脏衰竭”和“CHF(慢性心衰)”。

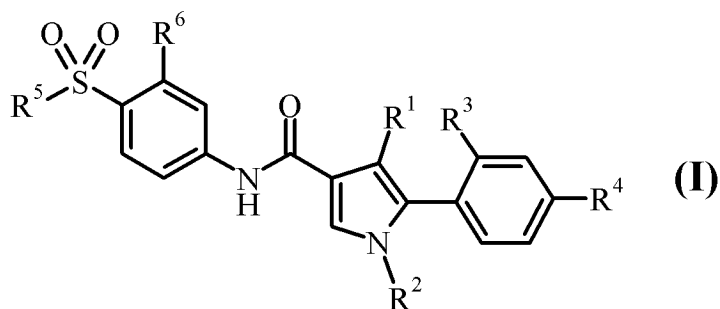
[0114] 本发明中“纤维化症”的具体实例包括心内膜纤维化、血管纤维化、肾脏纤维化和肝纤维化。

[0115] 本发明中的术语“心脏病”是指缺血性心脏病、心脏衰竭、心脏收缩功能不全、心脏扩张障碍、心肌坏死、肺静脉充血、心房纤维颤动、心肌梗死、心肌纤维化或慢性心脏衰竭。

[0116] 本发明中的术语“肾病(renal disease)”或“肾疾病(kidney disease)”或“肾病变(nephropathy)”包括糖尿病性肾病、慢性肾小球肾炎、多囊性肾病、非糖尿病性肾病、慢性肾疾病。

[0117] 以下将解释本发明的式(I)所示化合物的制备方法。

[0118]

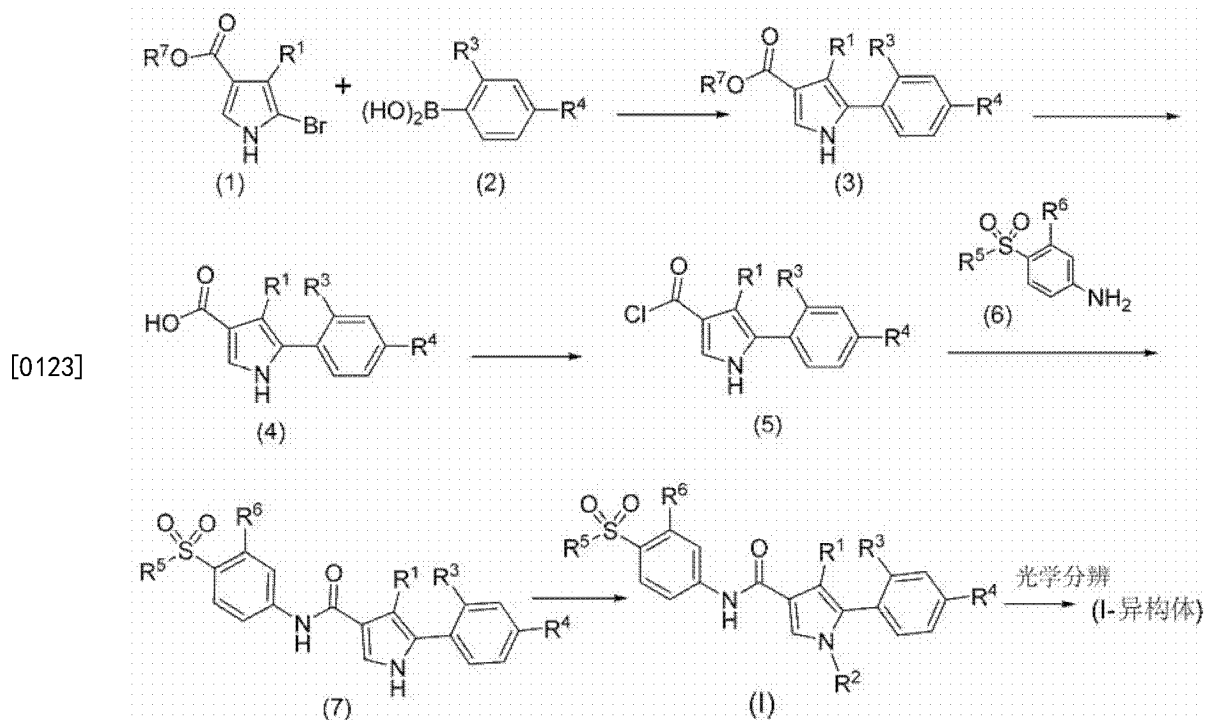


[0119] 本发明的式(I)化合物可通过以下所示的方法制备得到[方案1]。

[0120] 制备式(I)化合物可通过首先制备5-芳基吡咯羧酸酯衍生物(3),其是通过5-溴吡咯(1)和化合物(2)的偶联反应制得,化合物(2)为芳基硼酸衍生物,然后水解化合物(3)。然后,制备化合物(5),其为氯酰,进行化合物(5)和苯胺(6)的缩合反应,生成化合物(7),其为酰胺衍生物,然后是化合物(7)的烷基化。

[0121] 在这样的情况下,其中式(I)化合物具有源于不对称碳、轴向不对称等的光学异构体,必要时单一异构体可通过进行光学拆分获得。

[0122] [方案1]



[0124] (在前述反应式中, R^1 代表C1-C3烷基; R^2 代表2-羟基-C4-C6烷基; R^3 代表卤代基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤代-C1-C3烷基或卤代-C1-C3烷氧基; R^4 代表氢原子、卤代基或C1-C3烷基; R^5 代表C1-C3烷基; R^6 代表氢原子、卤代基、C1-C3烷基或C1-C3烷氧基; 以及 R^7 代表C1-C4烷基或芳基。)

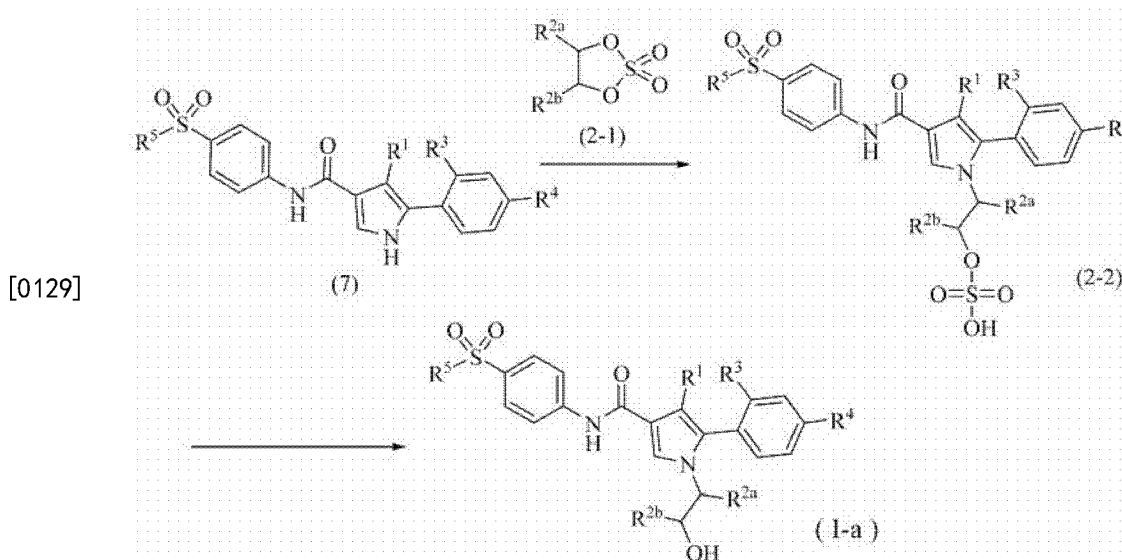
[0125] 关于化合物(1)和芳基硼酸衍生物(2)偶联反应(交叉偶联反应),可参见专利文献(WO 2006/012642),所述化合物(1)为溴吡咯衍生物。作为偶联反应的催化剂,一般可使用钯试剂,优选四(三苯基膦)钯(0)。作为碱,可使用碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠等,优选碳酸钠。作为反应溶剂,水或卤化烃溶剂如二氯甲烷,烃类溶剂如甲苯,醚类溶剂如四氢呋喃,惰性极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺等,可单独使用或作为溶剂混合物使用,优选甲苯和水等的混合溶剂。反应温度的范围为0℃至溶剂的沸点,优选范围为室温至溶剂的沸点。反应时间通常为约0.5小时至约24小时。

[0126] 在化合物(3)的碱水解中,化合物(3)为吡咯羧酸酯衍生物,以及在化合物(5)的缩合反应中,化合物(5)为吡咯羧酸的氯化衍生物,由水解后与化合物(6)或其盐发生卤代反应得到,化合物(6)为苯胺衍生物,使用专利文献(WO 2006/012642)中所述的方法。首先,在生成吡咯羧酸(4)的氯酐的转化反应中,使用常规的卤代试剂,优选草酰氯。在化合物(5)和化合物(6)的缩合反应中,化合物(6)为苯胺衍生物,优选在碱存在的条件下进行该反应。作为碱,有机碱优选如三乙胺和二异丙基乙胺。作为缩合反应溶剂,卤代烃溶剂如二氯甲烷,烃类溶剂如甲苯,醚类溶剂如四氢呋喃或极性溶剂优选如N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺。反应温度的范围为-20℃至溶剂的沸点,优选范围为室温至溶剂的沸点。反应时间通常为约2小时至约24小时。

[0127] 在作为吡咯羧酸的酰胺衍生物的化合物(7)的烷基化中,可采用已知的烷基化方法可在碱性条件下进行。作为烷基化试剂,可使用例如环硫酸酯类衍生物如2,2-二氧代4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫杂环,碳酸酯衍生物等,优选2,2-二氧代(4S,5S)4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫杂环[参考文献:Bull.Chem.Soc.Jpn.66,513-522(1993)]。作为碱,可使用叔丁醇

钠、氢化钠、碳酸钾等,优选叔丁醇钠。作为反应溶剂,可使用醇溶剂如乙醇、卤代烃溶剂如二氯甲烷,烃类溶剂如甲苯,醚类溶剂如四氢呋喃,以及极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺等,优选N,N-二甲基乙酰胺。反应温度的范围为-20℃至溶剂的沸点,优选范围为室温至溶剂的沸点。反应时间通常为约0.5小时至约24小时。

[0128] [方案2]



[0130] (此处, R^{2a} 和 R^{2b} 为:

[0131] 1) 彼此相同或不同,代表甲基或乙基,或2) R^{2a} 或 R^{2b} 任一为氢原子,其它代表甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基;以及 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 代表与上述相同的含义。)

[0132] 式 (I-a) 化合物,其为醇衍生物,可如[方案2]所述制备得到,首先在酸催化剂存在的条件下通过使用作为烷基化试剂的可市售获得或采用已知方法合成的环硫酸酯类衍生物 (2-1) 制备化合物 (2-2),其为硫酸酯类衍生物,然后水解化合物 (2-2)。作为酸催化剂,可使用盐酸、硫酸、醋酸等,优选盐酸。作为溶剂,可使用水,醇溶剂如乙醇,卤代烃溶剂如二氯甲烷,惰性烃类溶剂如甲苯,惰性醚类溶剂如四氢呋喃或惰性极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺,优选四氢呋喃。反应温度的范围为0℃至溶剂的沸点,优选范围为室温至溶剂的沸点。反应时间通常为约0.5小时至约24小时。

[0133] 有关前述的化合物 (I),实例为源于吡咯和苯之间轴不对称的阻转异构体,或源于 sp^3 不对称碳等的光学异构体。阻转异构体的光学拆分基本上与源于 sp^3 不对称碳等的对映异构体相同。例如,可通过高效液相色谱使用手性柱进行直接拆分。作为手性柱,可提及的例如CHIRALPAK AD-H、AS-H等。

[0134] 本发明的阻转异构体为基于分子内旋转受限制而产生的轴向或平面手性的结构异构体。本发明的式 (I) 化合物具有两种源于轴不对称的阻转异构体,其是由限制以 R^3 基团作为取代基的苯基和取代的吡咯环的键连接转动,形成空间位阻而产生的。有关本发明的阻转异构体,其中化合物具有式 (I) 的结构或式 (I) 化合物具有由不对称碳等产生的异构体,它表示每种异构化合物中存在的一对阻转异构体中的任一种。具有优异的药理学/药代动力学活性、稳定性、内部动力学、安全性等,且作为药物,具有优越性质的阻转异构体是优选的。

[0135] 此处,本发明包括在式 (I) 化合物的阻转异构体中,具有优异的或优越的药理学

和/或药代动力学活性、稳定性、内部动力学、安全性等的,且作为药物,具有优越性质的阻转异构体;然而,本发明还包括阻转异构体中富集的具有优越性质的作为主要成分的化合物/组合物,或还包括以任意比率与其它阻转异构体形成的混合物,只要它具有这些优越的性质。在阻转异构体中富集的具有优异的和/或优越的性质的化合物/组合物中,具有这些性质的阻转异构体以比其它的阻转异构体更高的浓度存在。优选地,阻转异构体比具有相同结构的阻转异构体的含量高50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%。在优选的实施方式中,检测不到具有相同结构的阻转异构体。

[0136] 通过前述方法制得的阻转异构体的分离和纯化方法包括,例如层析,但方法不限于此。以下将详细描述采用层析进行一般的光学拆分方法的细节。

[0137] 在采用层析进行光学拆分的方法中,当带有不对称成分的固定相用作载体时,所述不对称成分与衍生物如糖结合,层析的保留时间是有区别的,从而进行拆分。利用这一性质,可使用手性柱通过高效液相色谱进行直接拆分。手性柱包括,例如CHIRALPAK AD-H、CHIRALCEL OJ-RH(DAICEL)等。在阻转异构体混合物中,可采用标准硅胶柱。

[0138] 当本发明的阻转异构体用作药物时,具有前述式(I)化合物的阻转异构体可单独给药(或富集该阻转异构体的组合物),或它(或富集该阻转异构体的化合物/组合物)可与适当的药用赋形剂、稀释剂等混合,作为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆等口服给药,或作为注射剂、栓剂、胶剂或外用制剂肠外给药。

[0139] 这些药物是通过已知的方法采用辅料如赋形剂、润滑油、粘合剂、崩解剂、乳化剂、稳定剂、矫味剂和稀释剂制备得到的。

[0140] 本发明还包括抑制体内和体外盐皮质激素受体活性的方法,该方法包括用有效抑制量的本发明化合物作用于盐皮质激素受体。在一个优选的实施方式中,所述受体在细胞内。优选地,所述细胞在动物体内,优选在人体内。不论任何治疗效果,这种方法对研究盐皮质激素受体在体外和体内的生物过程中的作用是有用的。

[0141] 本发明还包括预防或治疗盐皮质激素受体介导的病征或疾病的方法。所述病征或疾病包括,例如高血压、心绞痛、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、肾病包括糖尿病性肾病、动脉硬化、脑梗塞、纤维化症、原发性醛固酮过多症和水肿。所述预防和/或治疗方法包括对动物(优选人)施以有效量的本发明化合物(单独或以药物组合物)。此处“治疗”既包括治愈又包括缓解。

[0142] 尽管根据症状、年龄等施用的剂量不同,成年人口服剂量为下限0.02mg/kg(优选0.1mg/kg)至上限100mg/kg(优选10mg/kg),肠外给药下限0.002mg/kg(优选0.01mg/kg)至上限10mg/kg(优选1mg/kg),根据症状,可每天给药所述剂量一至六次。

[0143] 本发明的具有优异的药理学和/或药代动力学活性的化合物的阻转异构体可采用本发明中所述的方法和/或本领域技术人员已知的方法进行常规测定或鉴别。

[0144] 此处参考的所有出版物(专利和非专利)通过引用并入于此。

[0145] 实施例

[0146] 以下,将参考实施例和试验例具体解释本发明,然而,本发明并不仅限于此。

[0147] 此处,实施例中的符号“NMR”和“MS”分别表示“核磁共振”和“质谱”。除另有说明,采用层析进行分离和纯化时所述的洗脱溶剂比是指体积比。“NMR”表示¹H-NMR,除另有说明,括号中的内容表示用于测定的溶剂,TMS(四甲基硅烷)在所有情况下用作内标。进一步

地,“推理公式计算值(Anal.Calcd for RATIONAL FORMULA)”和“理论的”分别表示成分分析和高分辨率质谱(HRMS)的计算值,实测值以“发现值”表示。另外,在高效液相色谱中,采用以下条件进行分析和纯化。

[0148] HPLC分析

[0149] 仪器:SHIMADZU CLASS-VP系统(LC-10ADVP/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A);

[0150] 烘箱:40℃,流速:1.0mL/min,检测:UV(254nm)。

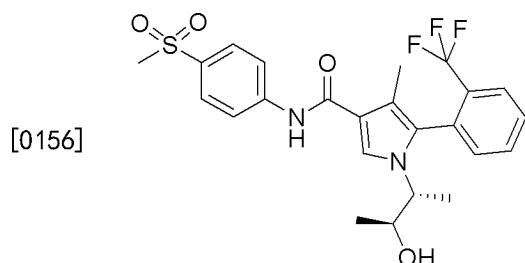
[0151] HPLC预备

[0152] 仪器:SHIMADZU CLASS-VP系统(LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A);

[0153] 烘箱:rt,流速:20mL/min,检测:UV(254nm)。

[0154] (实施例1)

[0155] 1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺



[0157] 向含有4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺(28g,66mmol)的无水N,N-二甲基乙酰胺(DMA)(0.53L)溶液中加入叔丁醇钠(15g,15mmol),并在充氮条件下,在室温下搅拌30分钟。将含有2,2-二氧化(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫杂环(15g,99mmol)的无水DMA(2.0ml)加入所述溶液中,并在70℃下搅拌2小时。将反应混合物降至室温,加入2N HCl(0.14L),并在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入无水四氢呋喃(THF)(140ml)和5NHCl(0.14L),并在60℃下搅拌90分钟。用乙酸乙酯稀释混合物并用水、饱和NaHCO₃和溴洗涤,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯为9:1-1:1)进行纯化,得到白色固体的标题化合物的阻转异构混合物(22.5g,69%)。

[0158] ¹H-NMR(500MHz,CDC1₃) δ:7.92-7.87(2H,m),7.86-7.75(3.5H,m),7.72(1H,s),7.68-7.56(2H,m),7.47(0.5H,s),7.38-7.29(1H,m),4.09-4.01(0.5H,m),3.85-3.75(0.5H,m),3.59-3.42(1H,m),3.05(3H,s),2.07(3H,s),1.75-1.61(1H,m),1.42(1.5H,d,J=6.8Hz),1.34(1.5H,d,J=6.8Hz),1.11(1.5H,d,J=6.4Hz),1.03(1.5H,d,J=6.4Hz);

[0159] MS(ESI) m/z:495 [M+H]⁺。

[0160] 保留时间:5.8min(异构体A),7.0min(异构体B)

[0161] 手性HPLC条件:AD-H(0.46cm×25cm)

[0162] 洗脱剂:正己烷-乙醇[70:30(v/v),梯度洗脱]

[0163] 用硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为1:1-1:9)分离标题化合物的阻转异构混合物(5.10g,10.3mmol),得到一种白色固体的阻转异构体(异构体A,900mg,1.82mmol)。

[0164] 实施例1-异构体A

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85-7.80 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.68-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.85-3.75 (1H, m), 3.58-3.50 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.58-1.50 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

[0166] MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0167] HRMS (ESI) 按 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算, 理论值 m/z 495.1565, 实测值 495.1570。

[0168] 保留时间: 5.8min

[0169] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm $\times$ 25cm)

[0170] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0171] 用硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯为 1:1-1:9) 分离标题化合物的阻转异构混合物 (1.0g, 1.9mmol), 得到另一种白色固体的异构体 (异构体B, 0.26g, 0.50mmol)。

[0172] 实施例1-异构体B

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84-7.80 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.68-7.57 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.09-4.00 (1H, m), 3.54-3.44 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

[0174] MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0175] HRMS (ESI) 按 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算, 理论值 m/z 495.1565, 实测值 495.1556。

[0176] 保留时间: 7.0min

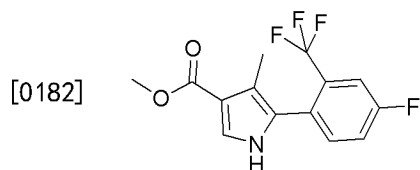
[0177] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm $\times$ 25cm)

[0178] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0179] (实施例2)

[0180] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺

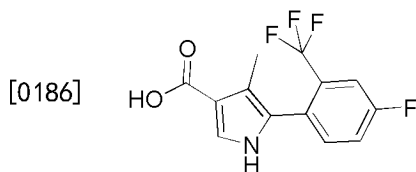
[0181] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯的制备



[0183] 将含有5-溴-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (0.27g, 1.2mmol), [4-氟-2-(三氟甲基)苯基] 硼酸 (0.61g, 2.9mmol), Na_2CO_3 (0.6g, 5.7mmol) 和钯四 (三苯基膦) (96mg, 0.083mmol) 甲苯/水 (10:1, 10ml) 的混合物, 在充氮条件下, 在 110°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物降至室温, 并用乙酸乙酯稀释。用水和溴洗涤混合物, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯为 3:1-1:3) 进行纯化, 得到淡黄色固体的标题化合物 (0.23mg, 62%)。

[0184] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.35-8.25 (1H, brs), 7.48 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=5.5, 8.2\text{Hz}$), 7.30 (1H, dt, $J=2.7, 8.2\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 2.15 (3H, s)。

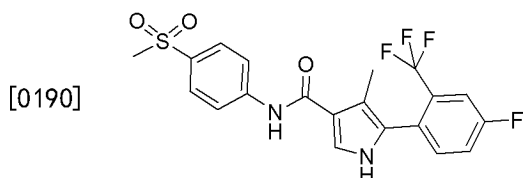
[0185] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸的制备



[0187] 向含有5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(0.23g, 0.77mmol)的甲醇(4.0ml)溶液中加入5N NaOH(3.0ml),在80℃下搅拌混合物2小时。将反应混合物降至室温,加入2N HCl(8.0ml)。用乙酸乙酯稀释混合物并用水和溴洗涤,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为1:1-1:9)进行纯化,得到白色固体的标题化合物(211mg,96%)。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.62 (1H, s), 11.34 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J=2.5$, 9.2Hz), 7.59 (1H, dt, $J=2.5$, 8.6Hz), 7.48 (1H, dd, $J=5.8$, 8.6Hz), 7.32 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 1.93 (3H, s)。

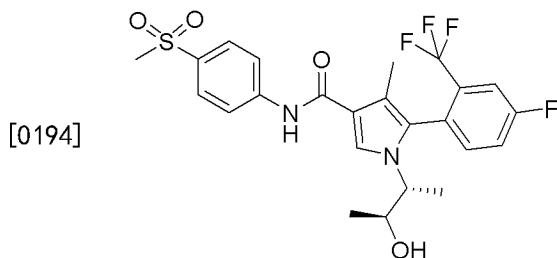
[0189] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备



[0191] 向含有5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸(7.7g, 27mmol)的二氯甲烷(60ml)的混悬液中加入was added草酰氯(5.1ml, 59mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,然后在旋转蒸发仪上去除溶剂。向褐色的残留物中加入4-(甲磺酰基)苯胺盐酸盐(5.8g, 28mmol),四氢呋喃(THF)(80ml)和二异丙基乙胺(DIEA)(14ml, 80mmol)。在室温下搅拌溶液2小时。浓缩反应混合物,向残留物中加入2N HCl(80ml)和水(80ml),将得到的悬浮液搅拌30分钟。过滤固体,用水和二异丙基醚(IPE)洗涤,得到白色固体的标题化合物(11g, 90%)。

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ : 11.40 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.65-7.57 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.00 (3H, s)。

[0193] 5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺



[0195] 向含有5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺(23g, 52mmol)的无水DMA(160ml)溶液中加入叔丁醇钠(12g, 0.12mol),并在充氮条件下,在室温下搅拌30分钟。向溶液中加入含有2,2-二氧化(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二

氧硫杂环 (12g, 78mmol) 的无水DMA (20ml), 并在70℃下搅拌2小时。将反应混合物降至室温, 加入2N HCl (80ml), 并在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入无水THF (0.12L) 和5N HCl (0.14L), 并在60℃下搅拌80分钟。用乙酸乙酯稀释混合物并用水、饱和NaHCO₃和溴洗涤, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为1:1-1:9)进行纯化, 得到淡黄色固体的标题化合物 (14.3g, 52%)。

[0196] MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺.

[0197] 保留时间: 5.5min (isomer A), 8.3min (isomer B)

[0198] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm × 25cm)

[0199] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0200] 以上述相似的方式从相同的起始物 (0.5g, 1.1mmol) 合成得到标题化合物的消旋混合物后, 将萃取后得到的残留物用硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为3:7-2:8)进行纯化, 分别得到阻转异构体A (91mg, 0.18mmol) 和异构体B (62mg, 0.12mmol)。

[0201] 实施例2-异构体A

[0202] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85-7.77 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=8.6Hz), 7.48 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 3.84-3.74 (1H, m), 3.57-3.48 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.70 (1H, d, J=4.7Hz), 1.41 (3H, d, J=6.7Hz), 1.04 (3H, d, J=6.7Hz) .

[0203] MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺

[0204] HRMS (ESI) 按C₂₄H₂₅F₄N₂O₄S [M+H]⁺计算, 理论值m/z 513.1471, 实测值513.1482.

[0205] 保留时间: 5.5min

[0206] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm × 25cm)

[0207] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0208] 实施例2-异构体B

[0209] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=3.0, 8.3Hz), 7.39-7.23 (2H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.73 (1H, d, J=5.4Hz), 1.33 (3H, d, J=6.8Hz), 1.13 (3H, d, J=6.8Hz) .

[0210] MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺

[0211] HRMS (ESI) 按C₂₄H₂₅F₄N₂O₄S [M+H]⁺计算, 理论值m/z 513.1471, 实测值513.1466.

[0212] 保留时间: 8.3min

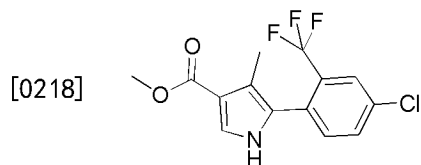
[0213] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm × 25cm)

[0214] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0215] (实施例3)

[0216] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺

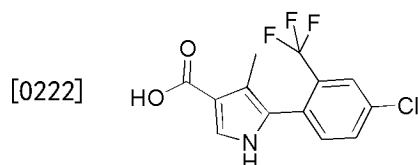
[0217] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯的制备



[0219] 将含有5-溴-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(0.44g, 2.0mmol), [4-氯-2-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.90g, 4.0mmol), Na_2CO_3 (0.64g, 6.0mmol) 和钯四(三苯基膦)(0.12g, 0.10mmol)的甲苯/水(9:1, 10ml)的混合物在充氮条件下, 在110℃下搅拌2小时。将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯稀释。用水和溴洗涤混合物, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷)进行纯化, 得到淡黄色固体的标题化合物(0.41g, 65%)。

[0220] MS (ES) m/z : 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

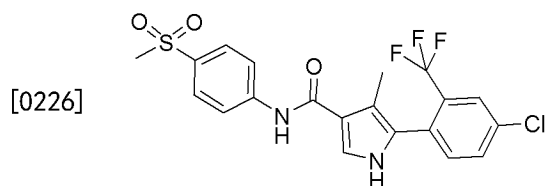
[0221] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸的制备



[0223] 向含有5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(0.39g, 1.3mmol)的甲醇(5.0ml)溶液中加入5N NaOH(5.0ml)并在80℃下搅拌混合物3小时。将反应混合物降至室温, 加入甲酸(3.0ml)。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入水并研磨。过滤固体并干燥得到褐色固体的标题化合物(0.37g, 93%)。

[0224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.38 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66-7.54 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 2.19 (3H, s)。

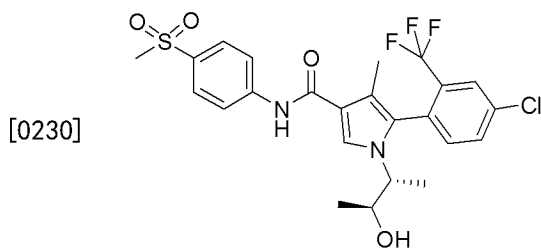
[0225] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备



[0227] 向含有5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸(0.36g, 1.2mmol)的二氯甲烷(5.0ml)的混悬液中加入草酰氯(0.3ml, 3.5mmol)。在室温下搅拌混合物1小时, 然后在旋转蒸发仪上去除溶剂。向得到的褐色残留物中加入THF(5.0ml), 4-(甲磺酰基)苯胺盐酸盐(0.3g, 1.4mmol)和DIEA(0.81ml, 4.8mmol)。在室温下搅拌混合物3小时。用乙酸乙酯稀释混合物并用水和溴洗涤, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入IPE并研磨。过滤固体, 得到标题化合物(0.24g, 44%)。

[0228] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 11.39 (1H, s), 9.92 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 7.87-7.79 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 2.01 (3H, s)。

[0229] 5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(1R, 2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺



[0231] 向含有5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺(21g, 47mmol)的无水DMA(234ml)溶液中加入叔丁醇钠(10g, 0.11mol), 在充氮条件下, 在室温下搅拌30分钟。向溶液中加入含有2,2-氧代(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫杂环(11g, 70mmol)的无水DMA(50ml), 在70℃下搅拌2小时。将反应混合物降至0℃, 加入2N HCl(100ml), 并在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入THF(120ml)和5N HCl(120ml), 并在60℃下搅拌90分钟。用乙酸乙酯稀释混合物并用水、饱和NaHCO₃和溴洗涤, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为1:1-1:9)进行纯化, 得到白色固体的标题化合物的阻转异构混合物(10.9g, 44%)。

[0232] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.94-7.86(2H, m), 7.85-7.79(3H, m), 7.76(1H, s), 7.73(0.5H, s), 7.66-7.60(1H, m), 7.47(0.5H, s), 7.34-7.24(1H, m), 4.10-4.00(0.5H, m), 3.83-3.73(0.5H, m), 3.58-3.42(1H, m), 3.05(3H, s), 2.07(3H, s), 1.74-1.58(1H, m), 1.42(1.5H, d, J=7.0Hz), 1.33(1.5H, d, J=7.0Hz), 1.13(1.5H, d, J=6.7Hz), 1.04(1.5H, d, J=6.7Hz)。

[0233] MS(ESI) m/z: 529 [M+H]⁺

[0234] 保留时间: 5.1min(异构体A), 5.7min(异构体B)

[0235] 手性HPLC条件: AD-H(0.46cm×25cm)

[0236] 洗脱剂: 正己烷-乙醇[70:30(v/v), 梯度洗脱]

[0237] 上述获得的阻转异构混合物通过硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯为1:1-1:9)进行分离, 得到异构体A和异构体B。

[0238] 实施例3-异构体A

[0239] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.84-7.79(3H, m), 7.70(1H, s), 7.62(1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 7.45(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.2Hz), 3.83-3.75(1H, m), 3.57-3.49(1H, m), 3.05(3H, s), 2.07(3H, s), 1.51(1H, d, J=2.4Hz), 1.42(3H, d, J=7.0Hz), 1.04(3H, d, J=6.3Hz)。

[0240] MS(ESI) m/z: 529 [M+H]⁺

[0241] HRMS(ESI) 按C₂₄H₂₅ClF₃N₂O₄S [M+H]⁺计算, 理论值m/z 529.1176, 实测值529.1192。

[0242] 保留时间: 5.1min

[0243] 手性HPLC条件: AD-H(0.46cm×25cm)

[0244] 洗脱剂: 正己烷-乙醇[70:30(v/v), 梯度洗脱]

[0245] 实施例3-异构体B

[0246] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 9.93(1H, s), 8.02-7.94(4H, m), 7.89-7.82(3H, m), 7.48(1H, d, J=7.8Hz), 5.05(1H, d, J=5.9Hz), 3.86-3.76(1H, m), 3.35-3.27(1H, m), 3.17(3H, s), 1.92(3H, s), 1.31(3H, d, J=6.8Hz), 0.92(3H, d, J=6.4Hz)。

[0247] MS(ESI) m/z: 529 [M+H]⁺

[0248] HRMS (ESI) 按 $C_{24}H_{25}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 计算, 理论值 m/z 529.1176, 实测值529.1179。

[0249] 保留时间: 5.7min

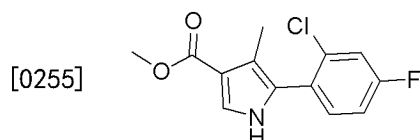
[0250] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm × 25cm)

[0251] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0252] (实施例4)

[0253] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基丙基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺

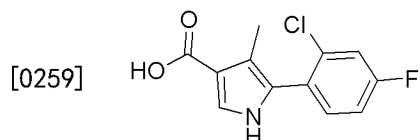
[0254] 5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯的制备



[0256] 将含有5-溴-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(0.63g, 2.8mmol), (2-氯-4-氟苯基)硼酸(1.0g, 5.7mmol), Na_2CO_3 (0.91g, 8.6mmol) 和钯四(三苯基膦)(0.17g, 0.14mmol)的甲苯/水(10:1, 25ml)的混合物在充氮条件下, 在110℃下搅拌9小时。将反应混合物降至室温并用乙酸乙酯稀释。用水和溴洗涤混合物, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷: 乙酸乙酯为6:1-1:1)进行纯化, 得到白色固体的标题化合物(634mg, 84%)。

[0257] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.50-8.20 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=2.7, 8.2$ Hz), 7.06 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 1.57 (3H, s)。

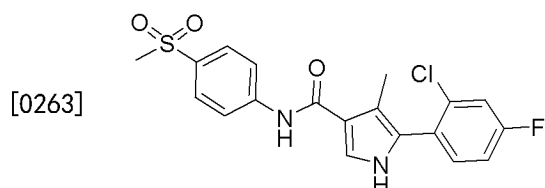
[0258] 5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸的制备



[0260] 向含有5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(0.64g, 2.4mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入5N NaOH(10ml), 在80℃下搅拌混合物4小时。将反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩。向残留物中加入水并用 Et_2O 洗涤。得到的溶液用浓盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和溴洗涤, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到褐色固体的标题化合物(约610mg)。

[0261] 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.67 (1H, s), 11.43 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.31 (1H, dt, $J=2.7, 8.6$ Hz), 2.05 (3H, s)。

[0262] 5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备

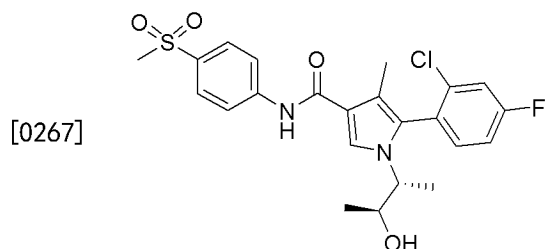


[0264] 向含有5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸(0.61g, 2.4mmol)的二氯甲烷(30ml)的悬浮液中加入草酰氯(0.41ml, 4.8mmol)。在室温下搅拌混合物2小时, 在旋转蒸

发仪上去除溶剂。向褐色的残留物中加入THF (40ml), 4-(甲磺酰基)苯胺盐酸盐 (495mg, 2.38mmol) 和DIEA (1.6ml, 9.5mmol)。在室温下搅拌溶液20小时。将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩并向残留物中加入2N HCl (30ml)。过滤固体, 用2N HCl洗涤、水和IPE洗涤, 得到褐色的标题化合物 (812mg, 84%)。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.49 (1H, s), 9.94 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.3, 8.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, dt, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 2.12 (3H, s)。

[0266] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1-[(1R,2S)-2-羟基-1-甲基苯基]-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备



[0268] 向含有5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺 (0.50g, 1.2mmol) 的无水DMA (8.0ml) 溶液中加入叔丁醇钠 (0.27g, 2.8mmol), 并在充氮条件下, 在室温下搅拌30分钟。将含有2,2-二氧化(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧硫杂环 (0.28g, 1.8mmol) 的无水DMA (2.0ml) 加入所述溶液中, 并在70℃下搅拌2小时。将反应混合物降至室温, 加入2N HCl (2.0ml), 并在旋转蒸发仪上浓缩。向残留物中加入无水THF (4.0ml) 和5N HCl (5.0ml), 并在60℃下搅拌80分钟。用乙酸乙酯稀释混合物并用水、饱和NaHCO₃和溴洗涤, 然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。由此产生的残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯为3:7-2:8)进行纯化, 得到白色固体的标题化合物的阻转异构混合物 (0.29g, 50%)。

[0269] MS (ESI) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0270] 保留时间: 7.0min (异构体A), 10.4min (异构体B)

[0271] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm $\times$ 25cm)

[0272] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0273] 用手性HPLC (柱: CHIRALPAK AD-H (20mm $\times$ 250mm), 洗脱剂: 正己烷-乙醇 (70:30, v/v)) 分离上述获得的阻转异构混合物, 得到异构体A和异构体B。

[0274] 实施例4-异构体A

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.31-7.25 (2H, m), 7.10 (1H, dt, $J=2.7, 8.2\text{Hz}$), 3.80-3.70 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.59 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。

[0276] MS (ESI) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0277] HRMS (ESI) 按C₂₃H₂₅ClFN₂O₄S $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算, 理论值 m/z 479.1208, 实测值479.1194

[0278] 保留时间: 7.0min

[0279] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm $\times$ 25cm)

[0280] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0281] 实施例4-异构体B

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.32-7.21 (2H, m), 7.11 (1H, dt, $J=2.7, 8.2\text{Hz}$), 4.00-3.89 (1H, m), 3.69-3.60 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.58 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。

[0283] MS (ESI) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0284] HRMS (ESI) 按 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算, 理论值 m/z 479.1208, 实测值 479.1207

[0285] 保留时间: 10.4min

[0286] 手性HPLC条件: AD-H (0.46cm $\times$ 25cm)

[0287] 洗脱剂: 正己烷-乙醇 [70:30 (v/v), 梯度洗脱]

[0288] 在以下试验例中, 选择现有技术 (WO 2006/012642) 中描述的化合物1-(2-羟乙基)-4-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺作为最适的对照化合物。

[0289] (试验例1)

[0290] 制备表达GAL4-hMR受体的pM-hMR-LBD质粒, 其具有结合至酵母转录因子GAL4 (氨基端147个氨基酸) DNA结合域的人盐皮质激素受体 (hMR, NM_000901) 配体结合域 (LBD, 羧基端约308个氨基酸)。用含有荧光酶基因的报告质粒 (如STRATAGENE CLONINGSYSTEMS, pFR-Luc) 进行报告试验, 该报告质粒具有结合至GAL4的DNA结合域的序列 (UAS序列)。

[0291] 上述质粒pM-hMR-LBD和报告质粒是通过脂质转染法将基因转化至人胎儿肾细胞系HEK293中而获得。第二天, 通过胰蛋白酶处理收集细胞, 将细胞置于含5%用活性炭处理的FBS的DMEM培养液中, 以每孔95微升的量加至白色96孔板 (Costar)。

[0292] 测试使用的化合物, 以预定的浓度溶解在二甲基亚砜中, 并用培养液适当稀释测试化合物加入至白96孔板的细胞中, 使终浓度为0.1%。当添加测试化合物时, 同时加入1nM醛固酮。对照组1的孔中加入二甲基亚砜, 而对照组2的孔中加入1nM醛固酮。添加后, 过夜培养。

[0293] 第二天, 去掉培养液, 然后根据所附文件 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 制备荧光酶底物, 向每孔中加入50微升。搅拌约30分钟, 用分析仪 (分子装置) 测定每孔中的荧光量, 得到荧光酶活性。当对照组1的荧光酶活性值设定为0%, 而对照组2的荧光酶活性值设定为100%时, 绘制添加组测试化合物的每一个量对应的荧光酶活性值图表。从图表中, 显示出最大值的测试化合物的浓度计算为 $I_{\text{max}}(\%)$, 显示出 $I_{\text{max}}/2$ 的浓度计算为 $\text{IC}_{\text{max}50}(\text{nM})$ 。 $\text{IC}_{\text{max}50}$ 值示于表1中。

[0294] (结果)

[0295] 如以下 (表3) 所示, 本发明的阻转异构体中, 仅一种阻转异构体具有高活性, 与对应的阻转异构混合物相比, 显示出显著的盐皮质激素受体拮抗功效。

[0296] (表3)

[0297]

测试化合物	$\text{IC}_{\text{max}50}(\text{nM})$	$I_{\text{max}}(\%)$
对照化合物	5.3	105
实施例1	6.6	115

实施例1-异构体A	2.9	117
实施例1-异构体B	>1000	N.D. ¹
实施例2	6.2	88
实施例2-异构体A	3.8	103
实施例2-异构体B	>1000	N.D. ¹
实施例3	6.7	95

[0298]

实施例3-异构体A	4.6	108
实施例3-异构体B	>1000	N.D. ¹
实施例4	10	106
实施例4-异构体A	11	103
实施例4-异构体B	>1000	N.D. ¹

[0299] ¹: 未测定

[0300] (试验例2)

[0301] 使用短尾猴(雄性),并在给药测试化合物之前禁食一天。

[0302] 向测试化合物中添加0.5%MC(甲基纤维素)溶液制备给药样品,使剂量为3mg/2mL/kg。每份给药样品是通过导管给短尾猴灌胃给药的。施用样品后,给药0.5%MC约5mL。每份给药样品施用于由两只短尾猴组成的组。

[0303] 采血时,用经肝素处理的注射器从股静脉采集约0.5mL血液,采集给药前、给药30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、24小时和48小时的血液。离心血液(1,700×g, 15min, 4℃)得到血浆。预处理前将血浆贮存在冰箱(-20℃)里。

[0304] 标准溶液和内标(“IS”)溶液的制备:将各测试化合物溶于DMSO(二甲基亚砷)中,制得各10mM的溶液。各化合物溶液用乙腈稀释,从而制得标准溶液。进一步地,将尼氟酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)溶于DMSO中,浓度为2mM,然后用乙腈稀释,制得2μM的IS溶液。

[0305] 血浆样品的预处理:取20μL血浆样品,然后加入25μL净化水、100μL乙腈和100μL甲醇。为了绘制标准曲线,向20μL空白血浆中加入25μL净化水、20μL各标准溶液(乙腈溶液)、80μL乙腈和100μL甲醇。向所有样品中加入40μL IS的乙腈溶液,然后搅拌样品,用Captiva过滤板(Varian, Inc.)通过吸取过滤,然后将滤液作为样品进行LC-MS/MS分析。

[0306] 测试化合物的定量检测:采用LC-MS/MS法分析血浆中各测试化合物的浓度。

[0307] [HPLC分析条件]

[0308] HPLC: WATERS 2795 (Waters Corporation);

[0309] 柱: CAPCELL PAK C8, 2.0mm I.D. × 50mm, 5μm (Shiseido Co., Ltd.)

[0310] 固定相: A = 5mM醋酸铵水溶液, B = 乙腈

[0311] [MS/MS分析条件]

[0312] MS: Quattro micro API (Waters Corporation)

[0313] 离子化方法: 电喷雾电离质谱(“ESI”)

[0314] 离子化方式: 阳性

[0315] 检测方式: MRM

[0316] 分析:通过使用WinNonlin Professional (Ver.4.0.1,Pharsight Corporation),根据血浆中各药物的浓度计算得出药代动力学参数。此处,使用非间隔 (noncompartment) 模型作为参数计算模型。

[0317] (结果)

[0318] 如下所示(表4),表中列出的对照化合物和实施例化合物的评价结果表明,与消旋形式的对照化合物相比,具有高活性的试验例1的阻转异构体在血浆中的浓度得到了可观的改善。

[0319] (表4)

[0320]

测试化合物	AUC ¹ (μg • h/mL)	Cmax ² (μg/mL)
对照化合物 ³	4.09	0.23
实施例2-异构体A	30.32	1.28
实施例3-异构体A	42.49	1.44

[0321] ¹:AUC:血浆浓度面积 (LC-MS/MS法测定) 对时间曲线;

[0322] ²:Cmax:最大浓度

[0323] ³:使用3只短尾猴

[0324] [工业实用性]

[0325] 由于本发明的式(I)所示化合物的阻转异构体显示出药理学活性,如特别优异的盐皮质激素受体拮抗功效、抗高血压功效、血管舒张功效、保护心脏的功效、肾病抑制的功效、抗动脉硬化功效和利尿功效,且安全性高,它作为高血压,心绞痛,急性冠状动脉综合征,充血性心力衰竭,肾病,包括糖尿病性肾病,动脉硬化,脑梗塞,纤维化症及原发性醛固酮过多症的预防药物或治疗药物是有用的。