



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102753530 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 17

(21) 申请号 201080048410. 3

(22) 申请日 2010. 10. 25

(30) 优先权数据

2009-245434 2009. 10. 26 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/068807 2010. 10. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/052519 JA 2011. 05. 05

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 菅庆三 大谷直明

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军

(51) Int. Cl.

C07D 223/16(2006. 01)

A61K 31/55(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008049116 A2, 2008. 04. 24, 全文.

W0 2007143468 A3, 2007. 12. 13, 全文.

W0 2009001968 A1, 2008. 12. 31, 全文.

JP 2009502963 A, 2009. 01. 29, 全文.

Yoshitaka Yamamura et al.. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. 《the journal of pharmacology and experimental therapeutics》. 1998, 第 287 卷 (第 3 期), 860-867.

Yoshitaka Yamamura et al.. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. 《the journal of pharmacology and experimental therapeutics》. 1998, 第 287 卷 (第 3 期), 860-867.

审查员 严华

权利要求书1页 说明书13页

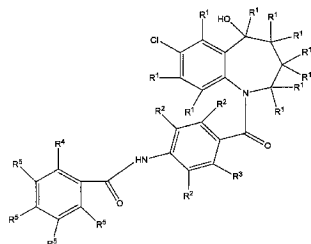
(54) 发明名称

苯并氮杂萆化合物

(57) 摘要

本发明的课题在于提供具有优异的加压素拮抗作用的新型苯并氮杂萆化合物或其盐。本发明的苯并氮杂萆化合物或其盐如通式 (1) 所示。式中, R^1 、 R^2 及 R^5 相同或不同, 表示 H 或 D。 R^3 及 R^4 分别表示 C1 ~ C6 烷基、C1 ~ C6 氘代烷基或 C1 ~

C6 全氘代烷基。



1. 一种苯并氮杂 䈀化合物或其盐, 其为

N-(4-(7- 氯 -5- 羟基 -2,2,4,4,5- 五氕代 -1H- 苯并 [b] 氮杂 䈀 -1- 羰基)-3- 甲基苯基)-2- 甲基苯甲酰胺。

2. 一种药物组合物, 含有权利要求 1 所述的苯并氮杂 䈀化合物或其盐作为有效成分、及药理学上允许的载体。

3. 一种加压素拮抗剂, 含有权利要求 1 所述的苯并氮杂 䈀化合物或其盐作为有效成分。

4. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 所述药物组合物用于预防或治疗下述疾病, 所述疾病为选自高血压、浮肿、腹水、心力衰竭、肾功能障碍、加压素分泌异常症候群 (SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环衰竭、晕动病、水代谢障碍、肾衰竭、脑梗塞、心肌梗塞及多囊肾 (PKD) 中的疾病。

5. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 所述药物组合物作为选自血管扩张剂、降压剂、水利尿剂、血小板凝集抑制剂、尿素排泄促进剂、抗心力衰竭剂及抗肾衰竭剂中的药物使用。

苯并氮杂萘化合物

技术领域

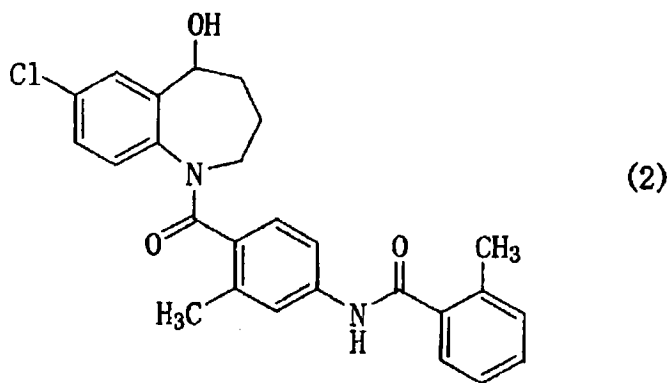
[0001] 本发明涉及苯并氮杂萘 (benzazepine) 化合物。

背景技术

[0002] 目前为止,已经开发出了几种具有加压素拮抗作用 (vasopressin antagonistic activity) 的化合物 (例如专利文献 1 ~ 3 及非专利文献 1 ~ 2),但期望开发出具有更优异的加压素拮抗作用的化合物。

[0003] 专利文献 3 的实施例 430 中公开了一种具有优异的加压素拮抗作用的化合物,其中,还公开了下式表示的托伐普坦 (Tolvaptan)。

[0004]



[0005] 但是,专利文献 3 中完全没有公开本发明的重氢化化合物。

[0006] 专利文献 1:国际公开第 2009/117144 号说明书

[0007] 专利文献 2:日本特公平 7-76214 号公报

[0008] 专利文献 3:日本专利第 2905909 号说明书

[0009] 非专利文献 1:Kondo, K. ;Ogawa, H. ;Yamashita, H. ;Miyamoto, H. ;Tanaka, M. ;Nakaya, K. ;Kitano, K. ;Yamamura, Y. ;Nakamura, S. ;Onogawa, T. ;Mori, T. ;Tominaga, M. ;Bioorganic&Medicinal Chemistry,1999,7(8),1743-1757

[0010] 非专利文献 2:Yamamura, Y. ;Nakamura, S. ;Itoh, S. ;Hirano, T. ;Onogawa, T. ;Yamashita, T. ;Yamada, Y. ;Tsuji mae, K. ;Aoyama, M. ;Kotosai, K. ;Ogawa, H. ;Yamashita, H. ;Kondo, K. ;Tominaga, M. ;Tsuji moto, G. ;Mori, T. ;Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,1998,287(3),860-867

发明内容

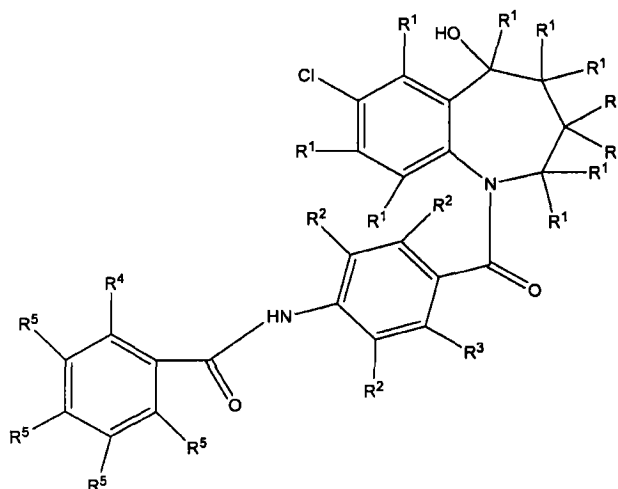
[0011] 本发明的课题在于提供一种新型的苯并氮杂萘化合物,所述苯并氮杂萘化合物具有比托伐普坦更优异的加压素拮抗作用,且具有其他优势,例如创制出代谢稳定性高的化合物,进一步延长了药理学的有效期。

[0012] 为了实现上述课题,本发明人等反复进行了深入研究,结果发现通过将托伐普坦进行 D 体化,下述通式 (1) 表示的新型的苯并氮杂萘化合物具有更优异的加压素拮抗作用

及代谢稳定性。本发明是鉴于上述知识而完成的。

[0013] 项 1、一种通式 (1) 表示的苯并氮杂^草化合物或其盐。

[0014]



[0015] [式中, R^1 相同或不同, 表示 H 或 D,

[0016] R^2 相同或不同, 表示 H 或 D,

[0017] R^3 表示 C1 ~ C6 烷基、C1 ~ C6 氘代烷基或 C1 ~ C6 全氘代烷基,

[0018] R^4 表示 C1 ~ C6 烷基、C1 ~ C6 氘代烷基或 C1 ~ C6 全氘代烷基,

[0019] R^5 相同或不同, 表示 H 或 D。]

[0020] 项 2、选自下述 (1) ~ (5) 中的苯并氮杂^草化合物或其盐 :

[0021] (1) N-(4-(7-氯-5-羟基-2,3,4-三氢-5-氘代-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺、

[0022] (2) N-(4-(7-氯-2,3-二氢-5-羟基-4,4,5-三氘代-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺、

[0023] (3) N-(4-(7-氯-5-羟基-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺、

[0024] (4) N-(4-(7-氯-5-羟基-2,2,4,4,5-五氘代-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺、及

[0025] (5) N-{4-(7-氯-5-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基}-3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酰胺。

[0026] 项 3、一种药物组合物, 含有项 1 或 2 所述的苯并氮杂^草化合物或其盐作为有效成分、及药理学上允许的载体。

[0027] 项 4、项 1 或 2 所述的苯并氮杂^草化合物或其盐作为药物的应用。

[0028] 项 5、一种加压素拮抗剂, 含有项 1 或 2 所述的苯并氮杂^草化合物或其盐作为有效成分。

[0029] 项 6、如项 3 所述的药物组合物, 所述药物组合物用于预防或治疗下述疾病, 所述疾病选自高血压、浮肿、腹水、心力衰竭、肾功能障碍、加压素分泌异常症候群 (SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环衰竭、晕动病 (motion sickness)、水代谢障碍、肾衰

竭、脑梗塞、心肌梗塞及多囊肾 (PKD)。

[0030] 项 7、如项 3 所述的药物组合物,所述药物组合物作为选自血管扩张剂、降压剂、水利尿剂、血小板凝集抑制剂、尿素排泄促进剂、抗心力衰竭剂、及抗肾衰竭剂中的药物使用。

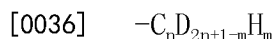
[0031] 项 8、一种预防或治疗疾病的方法,所述疾病选自高血压、浮肿、腹水、心力衰竭、肾功能障碍、加压素分泌异常症候群 (SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环衰竭、晕动病、水代谢障碍、肾衰竭、脑梗塞、心肌梗塞及多囊肾 (PKD),所述方法包括给与人或动物项 1 或 2 所述的苯并氮杂~~萘~~化合物或其盐。

[0032] 本发明提供一种上述通式 (1) 表示的苯并氮杂~~萘~~化合物或其盐。

[0033] 作为通式 (1) 中的 R^3 及 R^4 中规定的 C1 ~ C6、优选 C1 ~ C3 烷基,具体而言,可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

[0034] 通式 (1) 中的 R^3 及 R^4 中规定的 C1 ~ C6、优选 C1 ~ C3 氘代烷基,是指构成烷基的至少一个氢原子被重氢原子取代而得到的烷基 (其中,不包括构成烷基的全部氢原子被重氢原子取代的情况)。

[0035] 具体而言,用下式表示:



[0037] (式中, n 为 1 ~ 6、优选 1 ~ 3 的整数, m 为 1 ~ $2n$ 的整数)

[0038] 更具体而言,可以举出氘代甲基、二氘代甲基、氘代乙基、二氘代乙基、三氘代乙基、四氘代乙基、氘代丙基、二氘代丙基、三氘代丙基、四氘代丙基、五氘代丙基等。

[0039] 作为通式 (1) 中的 R^3 及 R^4 中规定的 C1 ~ C6、优选 C1 ~ C3 全氘代烷基,具体而言,可以举出全氘代甲基、全氘代乙基、全氘代正丙基、全氘代异丙基等。

[0040] 本发明的苯并氮杂~~萘~~化合物或其盐例如可以通过下述参考例及实施例中记载的方法制备,或以这些方法为基准制备。

[0041] 通过这些方法得到的本发明的苯并氮杂~~萘~~化合物可以利用常用的分离方法从反应体系内分离,进而纯化。作为上述分离及纯化方法,例如可以采用蒸馏法、重结晶法、柱色谱法、离子交换色谱、凝胶色谱法、亲和色谱法、制备薄层色谱法、溶剂萃取法等。

[0042] 本发明的苯并氮杂~~萘~~化合物也可以形成优选的盐。这些优选的盐可以举出以下列举的化合物 (1) 的优选的盐。

[0043] 化合物 (1) 的优选的盐为药理学上允许的盐,例如可以举出下述盐:碱金属盐 (例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐 (例如钙盐、镁盐等) 等金属盐;铵盐、碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等) 等无机碱盐;三 (低级) 烷基胺 (例如三甲基胺、三乙胺、N-乙基二异丙基胺)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N- (低级) 烷基 - 吗啉 (例如 N-甲基吗啉)、1,5-二氮杂双环 [4.3.0]-5-壬烯 (DBN)、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、三羟基甲基氨基甲烷等有机碱盐;盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐;甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐等有机酸的盐等。

[0044] 另外,在本发明的苯并氮杂萘化合物中加成了溶剂合物(例如水合物、乙醇合物)的形态的化合物也包含在本发明的苯并氮杂萘化合物中。作为优选的溶剂合物,可以举出水合物。

[0045] 本发明的通式(1)表示的化合物中当然也包括几何异构体、立体异构体及光学异构体等异构体。

[0046] 通式(1)的化合物及其盐可以以通常的药物制剂形态使用。制剂可以使用常用的填充剂、增量剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂,表面活性剂、润滑剂等稀释剂或赋形剂进行制备。作为上述药物制剂的形态可以根据治疗目的从各种形态中选择,作为代表性制剂,可以举出片剂、丸剂、散剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(液体制剂、混悬剂等)等。

[0047] 成型为片剂形态时,作为载体,可以广泛使用本领域一直以来熟知的各种载体。作为其例子,例如可以使用乳糖、白糖、氯化钠,葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高龄土、晶态纤维素、硅酸等赋形剂;水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、凝胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等粘合剂;干燥淀粉、海藻酸钠、琼脂粉末、昆布多糖粉末、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖等崩解剂;白糖、硬脂精、可可脂粉末、氢化油等崩解抑制剂;季铵碱、十二烷基硫酸钠等吸收促进剂;甘油、淀粉等保湿剂;淀粉、乳糖、高龄土、膨润土、胶状硅酸等吸附剂;精制滑石、硬脂酸盐、硼酸粉末、聚乙二醇等润滑剂等。进而,片剂可以根据需要制成使用了通常的包衣材料的片剂、例如糖衣片、凝胶包衣片、肠溶包衣片,薄膜包衣片或双层片、多层片等。

[0048] 成型为丸剂形态时,作为载体,可以广泛使用本领域中目前公知的载体。作为其例子,例如可以使用葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高龄土、滑石等赋形剂;阿拉伯胶粉末、黄蓍胶粉末、明胶、乙醇等粘合剂;昆布多糖、琼脂等崩解剂等。

[0049] 成型为栓剂形态时,作为载体,可以广泛使用目前公知的载体。作为其例子,例如可以举出聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇的酯类、明胶、半合成甘油酯等。

[0050] 胶囊剂可以如下制备,即,根据常规方法将有效成分化合物与上述列举的各种载体混合,填充到硬质明胶胶囊、软质胶囊等中。

[0051] 制备注射剂时,优选液体制剂、乳剂及混悬剂被灭菌,并且与血液等渗,成型为上述形态时,作为稀释剂,可以使用本领域中常用的全部稀释剂,例如可以使用水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类等。

[0052] 需要说明的是,在上述情况下,为了制备等渗性溶液,可以在药物制剂中含有充分量的食盐、葡萄糖或甘油,另外,还可以添加通常的增溶剂、缓冲剂、镇痛剂等。还可以根据需要在药物制剂中进一步含有着色剂、防腐剂、香料、甜味剂等及其他药物。

[0053] 对于在本发明的药物制剂中应含有的通式(1)的化合物或其盐的量,没有特别限定,可以在较宽的范围内适当选择,但通常在制剂组合物中含有约0.1重量%~70重量%、优选0.1重量%~30重量%。

[0054] 本发明的药物制剂的给与方法没有特别限定,可以采用与各种制剂形态、患者年龄、性别等条件、疾病的程度等相适应的方法进行给与。例如为片剂、丸剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂及胶囊剂时,进行口服给与。另外,为注射剂时,单独进行静脉内给与或与

葡萄糖或氨基酸等通常的补液混合进行静脉内给与,进而,可以根据需要单独进行肌肉内、皮内、皮下或腹腔内给与。为栓剂时,进行直肠内给与。

[0055] 本发明的药物制剂的给与量,可以根据用法、患者年龄、性别等条件、疾病的程度等适当选择,通常有效成分的量为每日每 1kg 体重给与约 0.1 ~ 10mg 左右。另外,优选在给与单位形态的制剂中以约 1 ~ 200mg 的范围含有有效成分化合物。

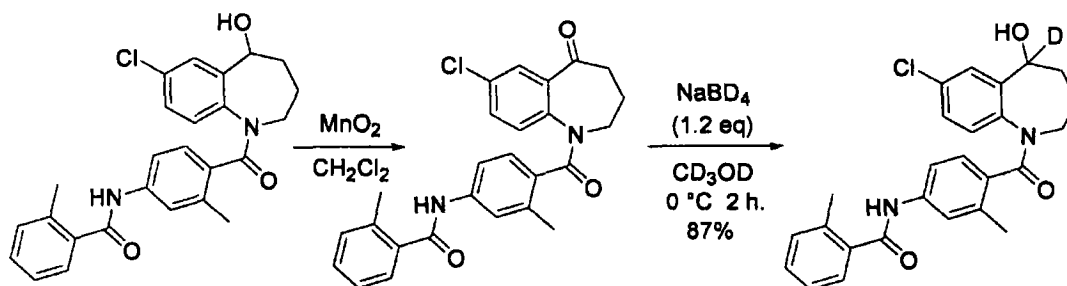
[0056] 本发明的苯并氮杂^葑化合物具有优异的加压素拮抗作用。加压素拮抗作用更具体的作用例如为血管扩张作用、降低血压作用、肝葡萄糖释放抑制作用、肾小球系膜细胞增殖抑制作用、水利尿作用、血小板凝集抑制作用、呕吐抑制作用、尿素排泄促进作用、第 VIII 因子分泌抑制作用、心功能亢进作用、肾小球系膜细胞收缩抑制作用、肝葡萄糖新生抑制作用、醛固酮分泌抑制作用、内皮肽产生抑制作用、肾素分泌调节作用、记忆调节作用、体温调节作用、前列腺素产生调节作用等。因此,本发明的含有苯并氮杂^葑化合物作为有效成分的药物组合物例如作为血管扩张剂、降压剂、水利尿剂、血小板凝集抑制剂、尿素排泄促进剂、抗心力衰竭剂、抗肾衰竭剂等有用,对高血压、浮肿、腹水、心力衰竭、肾功能障碍、加压素分泌异常症候群 (SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环衰竭、晕动病、水代谢障碍、肾衰竭、脑梗塞、心肌梗塞、多囊肾 (PKD)、及各种缺血性疾病等的预防或治疗有效。

[0057] 本发明的苯并氮杂^葑化合物的特征在于,副作用少、药效的持续时间长。

具体实施方式

[0058] 以下给出参考例和实施例,进一步阐明本发明。

[0059]



[0060] 参考例 1

[0061] N-(4-(7-氯-5-氧基-2,3,4-三氢-1H-苯并[b]氮杂^葑-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0062] 向 N-(4-(7-氯-5-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂^葑-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺 (2g) 的二氯甲烷 (40mL) 混悬液中加入二氧化锰 (2g), 回流 7 小时。将反应混合物冷却后, 用硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤后, 利用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1 → 3 : 1) 进行纯化, 得到 0.94g 标题化合物。性状: 无色无定形粉末

[0063] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

[0064] 1.91-1.31 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.30-4.60 (2H, m), 6.48-7.00 (2H, m), 7.01-7.70 (8H, m), 7.78 (1H, s).

[0065] 实施例 1

[0066] N-(4-(7-氯-5-羟基-2,3,4-三氢-5-氘代-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0067] 于 0℃, 向 N-(4-(7-氯-5-氧基-2,3,4-三氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺 (0.4g) 的氘代甲醇 (10mL) 溶液中加入硼氘化钠 (Sodium borodeuteride) (0.045g), 在相同温度下搅拌 2 小时。向所得反应混合物中加入重水 (2mL), 搅拌 10 分钟后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将所得水层再次用乙酸乙酯萃取。合并所得乙酸乙酯层, 将其用无水硫酸镁干燥, 然后, 蒸馏除去溶剂, 将残渣从丙酮-乙醚中重结晶, 得到 0.35g 的标题化合物。

[0068] 收率: 87%

[0069] 性状: 白色粉末

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ ppm

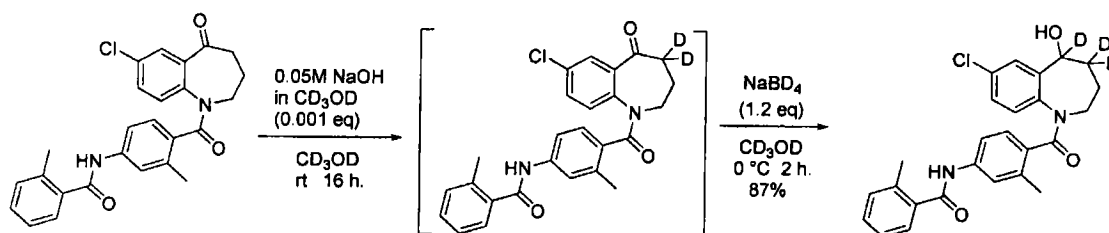
[0071] 1.40-2.19 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.35-4.94 (2H, br), 5.35 (1H, s), 6.56-7.70 (10H, m), 9.93 (1H, brs)

[0072] MS: (M^+ , 449)

[0073] 熔点: 227.8℃.

[0074] 实施例 2

[0075]



[0076] N-(4-(7-氯-2,3-二氢-5-羟基-4,4,5-三氘代-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0077] 向 N-(4-(7-氯-5-氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺 (300mg) 的氘代甲醇 (10mL) 溶液中加入 0.05M 氢氧化钠氘代甲醇溶液 (13 μ l), 在氩气氛中、于室温下进行搅拌。搅拌 16 小时后, 利用 $^1\text{H-NMR}$ 确认 4 位质子消失, 在 0℃下, 向反应液中加入硼氘化钠 (0.037g), 在相同温度下搅拌 2 小时。向所得反应混合物中加入重水 (2mL), 搅拌 10 分钟后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将所得水层再次用乙酸乙酯萃取。合并所得乙酸乙酯层, 将其用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂, 将残渣从丙酮-乙醚中重结晶, 得到 0.22g 的标题化合物。

[0078] 收率: 73%

[0079] 性状: 白色粉末

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ ppm

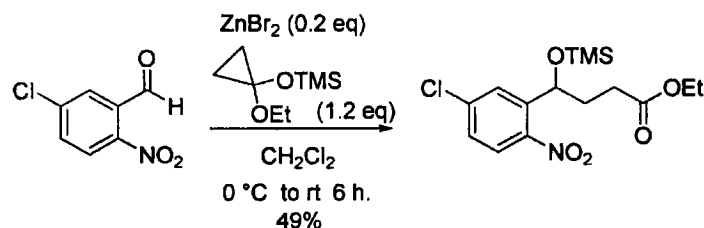
[0081] 1.51-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.36-5.02 (2H, br), 5.34 (1H, s), 6.58-7.70 (10H, m), 9.94 (1H, brs)

[0082] MS: (M^+ , 451)

[0083] 熔点: 225.1℃.

[0084] 参考例 2

[0085]



[0086] 4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-(三甲基甲硅氧基)丁酸乙基酯的制备

[0087] 在减压下,将溴化锌(1.21g)加热干燥15分钟后,向其中加入5-氯-2-硝基苯甲醛(5.0g)及二氯甲烷(70mL)。在0℃下,向所得混合物中滴入[(1-乙氧基环丙基)氧代]三甲基硅烷(6.50mL)后,在室温下搅拌6小时。将反应液减压浓缩后,将残渣用碱性硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=20:1→10:1)纯化,得到4.76g的标题化合物。

[0088] 收率:49%

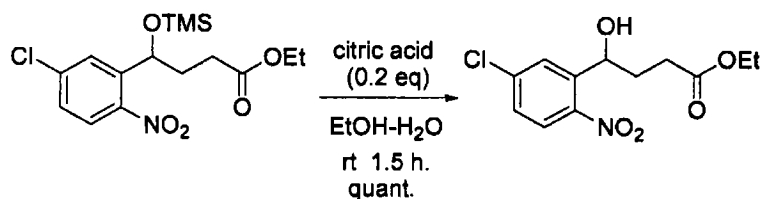
[0089] 性状:黄色油状物

[0090] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm

[0091] 0.05(9H, s), 1.26(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.80-2.00(1H, m), 2.01-2.20(1H, m), 2.45(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.29-5.45(1H, m), 7.37(1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0092] 参考例3

[0093]



[0094] 4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-羟基丁酸乙基酯的制备

[0095] 向4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-(三甲基甲硅氧基)丁酸乙基酯(4.76g)的乙醇(25mL)-水(5mL)溶液中加入枸橼酸(0.51g),在室温下搅拌1.5小时。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,将乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,然后蒸馏除去溶剂,将残渣用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=20:1→10:1)纯化,得到3.8g的标题化合物。

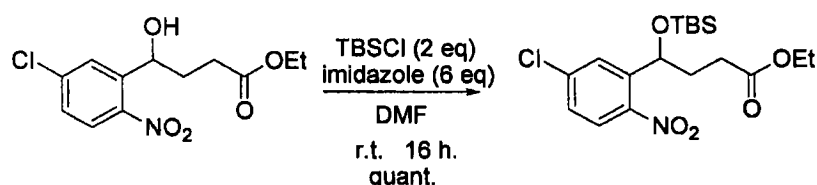
[0096] 性状:淡黄色油状物

[0097] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm

[0098] 1.29(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.91-2.09(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.51-2.72(2H, m), 3.50(1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.31-5.43(1H, m), 7.39(1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0099] 参考例4

[0100]



[0101] 4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸乙基酯的制备

[0102] 向 4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-羟基丁酸乙基酯 (3.8g) 的无水二甲基甲酰胺 (25mL) 溶液中加入咪唑 (5.4g) 及叔丁基二甲基氯硅烷 (3.98g), 在室温下搅拌 16 小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将乙酸乙酯层用水洗涤三次, 然后用无水硫酸镁干燥, 然后蒸馏除去溶剂, 将残渣用碱性硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1 → 10 : 1) 纯化, 以定量的收率得到 5.3g 标题化合物。

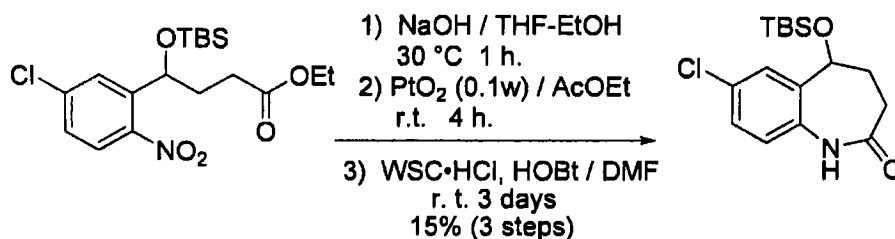
[0103] 性状: 黄色油状物

[0104] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm

[0105] -0.19 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.17 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.81-2.11 (3H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.17-5.29 (1H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.7Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0106] 参考例 5

[0107]



[0108] 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-氯-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂革-2(3H)-酮的制备

[0109] 向 4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-4-(5-氯-2-硝基苯基)丁酸乙基酯 (4.6g) 的四氢呋喃: 乙醇 (1 : 1) (40mL) 溶液中加入 5M-氢氧化钠水溶液 (3.43mL, 17.2mmol) 后, 在 30°C 下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 10% 枸橼酸水溶液, 用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 然后, 用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂。向残渣中加入乙酸乙酯 (40mL), 在氮气氛下加入氧化铂 (0.26g) 后, 在 1 个大气压氢气氛下搅拌 3 小时。将氧化铂进行硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩, 向无水 DMF (60mL) 溶液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺·盐酸盐 (2.63g)、1-羟基苯并三唑水合物 (2.1g)、三乙胺 (1.91mL), 在室温下搅拌 3 天。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将所得水层再次用乙酸乙酯萃取。合并所得乙酸乙酯层, 将其用水洗涤三次, 用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂。将残渣用碱性硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1 → 8 : 1) 纯化, 得到 0.55g 的标题化合物。

[0110] 收率: 15%

[0111] 性状: 无色无定形粉末

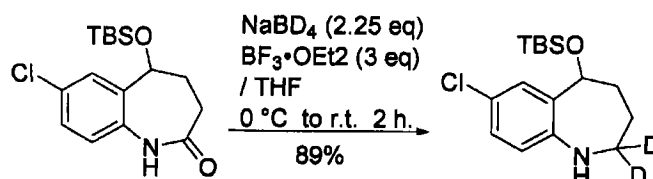
[0112] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

[0113] 0.01 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.89-2.06 (2H, m), 2.20-2.36 (2H, m),

2.43-2.67 (1H, m), 4.96 (1H, dd, $J = 7.1\text{Hz}, 10.1\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, brs), 7.23 (1H, dd, $J = 2.1\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$).

[0114] 参考例 6

[0115]



[0116] 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-氯-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂^草的制备

[0117] 在 0 °C 下, 向 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-氯-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂^草-2(3H)-酮 (550mg) 的无水 THF (30mL) 溶液中加入硼氘化钠 (424mg), 在相同温度下滴入三氟化硼乙醚络合物 (0.855mL)。在 0 °C 下搅拌所得混合物 1 小时后, 追加硼氘化钠 (210mg)。在室温下搅拌 2 小时后, 在 0 °C 下滴入重水 (4mL), 在相同温度下搅拌 15 分钟。然后向反应混合物中加入乙醇 (10mL), 在室温下搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将所得水层再次用乙酸乙酯萃取。合并所得乙酸乙酯层, 将其用无水硫酸镁干燥后, 蒸馏除去溶剂。将残渣用碱性硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1 → 10 : 1) 纯化, 470mg 的标题化合物。

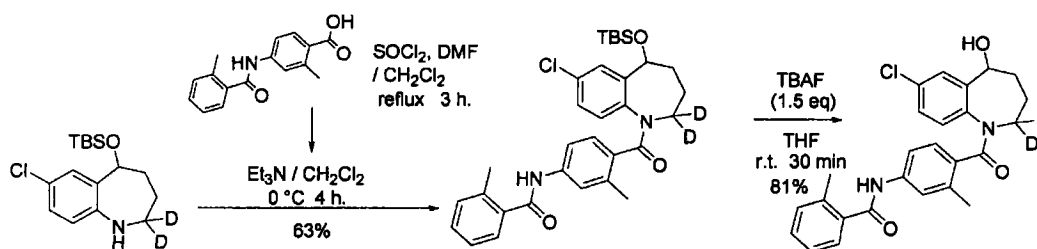
[0118] 性状: 无色无定形粉末

[0119] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

[0120] 0.07 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 3.58-3.80 (1H, m), 4.61-4.79 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 0.9\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$).

[0121] 实施例 3

[0122]



[0123] N-(4-(7-氯-5-羟基-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂^草-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0124] 向 2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰胺)苯甲酸 (450mg) 的二氯甲烷 (30mL) 混悬液中加入亚硫酰氯 (0.14mL) 及二甲基甲酰胺 (1.2 μ l), 回流 3 小时。将反应液减压浓缩后, 用甲苯共沸二次。

[0125] 在 0 °C 下, 向 5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-氯-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂^草 (500mg) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中滴入三乙胺 (0.24mL), 然后滴入上述配制的酰氯的二氯甲烷 (5mL) 溶液。在相同温度下搅拌 4 小时后, 向反应液中加入

水,用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,蒸馏除去溶剂,将残渣用碱性硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=10:1→3:1)纯化,得到570mg的N-(4-(5-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-7-氯-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺,进而,在0℃下,向该THF(40mL)溶液中加入1N-四丁基氟化铵的THF溶液(1.51mL)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟后,在0℃下加入1M-HCl,用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,蒸馏除去溶剂。将残渣从丙酮-乙醚中重结晶,得到370mg的标题化合物。

[0126] 性状:白色粉末

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ ppm

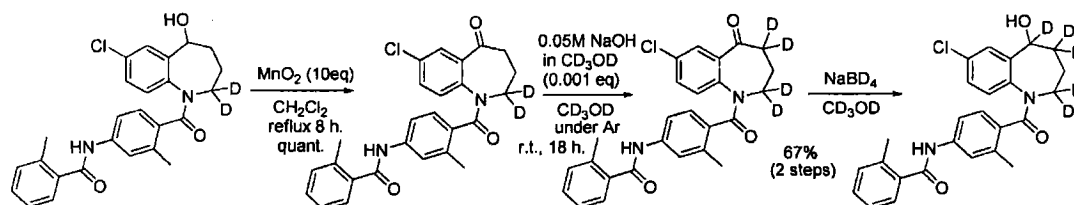
[0128] 1.41-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.78-4.96 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 6.61-7.69 (10H, m), 9.94 (1H, brs)

[0129] MS: (M^+ , 450)

[0130] 熔点: 223.7℃.

[0131] 实施例4

[0132]



[0133] N-(4-(7-氯-5-氧基-2,2-二氘代-3,4-二氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0134] 向N-(4-(7-氯-5-羟基-2,2-二氘代-3,4,5-三氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺(0.25g)的二氯甲烷(50mL)混悬液中加入二氧化锰(482mg),回流8小时。将反应混合物冷却后,用硅藻土过滤。将过滤物用二氯甲烷洗涤,将滤液浓缩后的残渣用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=10:1→3:1)纯化,得到0.24的标题化合物。

[0135] 性状:无色无定形粉末

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 50℃) δ ppm

[0137] 1.98-2.18 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.73-2.91 (2H, m), 6.73-7.78 (10H, m).

[0138] N-(4-(7-氯-5-羟基-2,2,4,4,5-五氘代-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

[0139] 向N-(4-(7-氯-5-氧基-2,2-二氘代-3,4-二氢-1H-苯并[b]氮杂~~草~~-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺(250mg)的氘代甲醇(10mL)溶液中加入0.05M-氢氧化钠氘代甲醇溶液(11 μL),在氩气氛中、于室温下搅拌。搅拌18小时后,利用 $^1\text{H-NMR}$ 确认了4位质子消失。将反应液浓缩后形成氘代甲醇(10mL)混悬液,在0℃下加入硼氘化钠(0.030g),在相同温度下搅拌2小时。向所得反应混合物中加入重水(2mL),搅拌20分钟后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将所得水层再次用乙酸乙酯萃取。合并所得乙酸乙酯层,将

其用无水硫酸镁干燥后,蒸馏除去溶剂,将残渣从丙酮-乙醚中重结晶,得到 0.17g 的标题化合物。

[0140] 性状:白色粉末

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm

[0142] 1.60-2.00 (2H, m), 2.36 (3H, m), 2.38 (3H, s), 5.34 (1H, s), 6.51-7.70 (10H, m), 9.93 (1H, brs)

[0143] MS: (M^+ , 453)

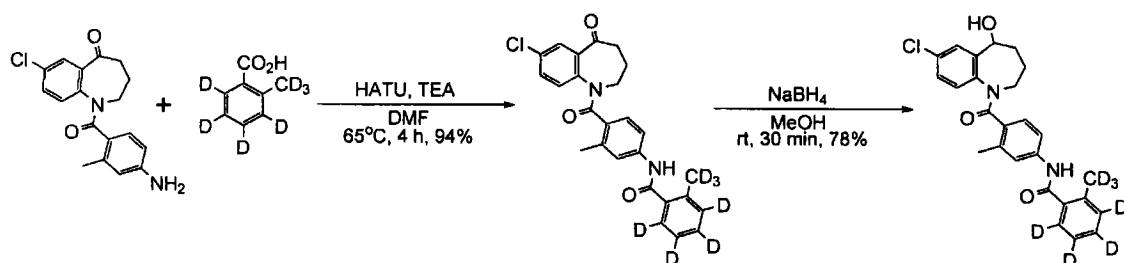
[0144] 熔点: 224.7°C .

[0145] 需要说明的是,利用 $^1\text{H-NMR}$ 确认到 4 位质子消失时生成的化合物为 N-(4-(7-氯-5-氧基-2,2,4,4-四氘代-3-氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基)-2-甲基苯甲酰胺,其 NMR 谱如下所示。

[0146] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 50°C) δ ppm

[0147] 1.94-2.19 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.76-7.78 (10H, m).

[0148]



[0149] 参考例 7

[0150] N-{4-(7-氯-5-氧基-2,3,4-三氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基}-3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酰胺的制备

[0151] 向 1-(4-氨基-2-甲基苯甲酰基)-7-氯-2,3,4-三氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5(2H)-酮 (2.39g)、3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酸 (1.04g) 及三乙胺 (1.4mL, 10mmol) 的二甲基甲酰胺 (24mL) 溶液中加入 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 (3.04g), 在氮气氛下、于 65°C 搅拌 4 小时。将反应液浓缩后,加入 0.1N 盐酸 (100mL), 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏除去溶剂。将所得残渣用中压硅胶柱色谱法 (二氯甲烷 $\rightarrow$ 二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 得到黄褐色无定形状固体的标题化合物 (3.1g)。

[0152] 性状:黄褐色无定形粉末

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm

[0154] 1.86-2.31 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.16-5.04 (2H, br), 6.42-7.41 (4H, m), 7.45-7.70 (2H, m), 7.76 (1H, br. s).

[0155] 实施例 5

[0156] N-{4-(7-氯-5-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基}-3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酰胺的制备

[0157] 在 0°C 下, 向 N-{4-(7-氯-5-氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-1-羰基)-3-甲基苯基}-3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酰胺的制备

基)-3-甲基苯基}-3,4,5,6-四氘代-2-三氘代甲基苯甲酰胺 (3.0g) 的甲醇 (30mL) 混悬液中加入硼氢化钠 (300mg), 之后在室温下搅拌 30 分钟。向反应液中加入 1N 盐酸 (40mL) 及水 (100mL), 用乙酸乙酯 (150mL) 萃取。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏除去溶剂。将所得残渣用中压硅胶柱色谱法 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯 = 3/1 → 1/1) 纯化, 然后将残渣从含水甲醇中重结晶, 得到为白色粉末状的标题化合物 (2.36g)。

[0158] 性状: 白色粉末

[0159] 熔点: 225-228°C (乙醇-水)。

[0160] 药理试验 1

[0161] 试验方法及数据解析方法

[0162] 将在 12 孔板中培养的人 V1a 受体表达 HeLa 细胞 (V1a-HeLa) 或在 24 孔板中培养的人 V2 受体表达 HeLa 细胞 (V2-HeLa) 用 D-PBS 洗涤 2 次。

[0163] 在 [³H]AVP 结合饱和实验中, 在 AVP (1 μM) 存在下及不存在下, 在反应液 (DMEM-0.3% BSA) 中向孔中添加各种浓度的 [³H]AVP (V1a-HeLa ; 0.4nM ~ 7nM, V2-HeLa ; 0.3nM ~ 6nM) 使其反应。另一方面, 在 [³H]AVP 结合抑制实验中, 在各种浓度的各化合物 (V1a-HeLa ; 1nM ~ 100nM, V2-HeLa ; 0.1nM ~ 10nM) 的存在下, 在反应液中向孔中添加 [³H]AVP (V1a-HeLa ; 3.3nM ~ 3.7nM, V2-HeLa ; 1.4nM ~ 1.7nM) 使其反应。

[0164] 在 4°C 下, 使以上板中的物质反应 2 小时后, 用 D-PBS 洗涤 2 次, 用含有 0.1% SDS 的 0.1N NaOH 回收细胞, 利用液体闪烁计数器测定 [³H]AV 的放射活性。以上测定进行二次。

[0165] 解离常数 (K_d) 及受体数 (B_{max}) 通过利用 Scatchard plot 解析 [³H]AVP 结合饱和实验的结果而算出。[³H]AVP 结合抑制实验中的、化合物存在下的 [³H]AVP 的结合率按照下式算出。

[0166] 结合率 (%) = $(B-NSB)/(TB-NSB) \times 100$

[0167] (B: 各化合物存在下的 [³H]AVP 的结合量, NSB: 在非标记 AVP 1 μM 存在下的 [³H]AVP 的结合量, TB: 在非标记 AVP 1 μM 不存在下的 [³H]AVP 的结合量)

[0168] 利用上述结合率, 算出抑制 50% 的 [³H]AVP 结合的各化合物的浓度 (IC_{50}), 使用所得 IC_{50} , 根据下述式子, 算出各化合物的抑制常数 (K_i)。

[0169] $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$

[0170] (K_d : [³H]AVP 的解离常数, [L]: 试验中使用的 [³H]AVP 的浓度)

[0171] 结果, 确认了具有优异的加压素拮抗作用。

[0172] 药理试验 2

[0173] 代谢稳定性试验

[0174] 反应体系及培养

[0175] 参考 Obach 及 Jones 等人的方法 (参考文献 1、2), 按下述反应体系进行制备, 对代谢稳定性进行评价。需要说明的是, 人肝微粒体购自 BD Gentest 并使用。评价化合物如下制备并使用, 即, 将评价化合物溶解在 DMSO 中, 使其浓度为 10mM, 再用乙腈稀释, 制备为 100 μM。

[0176] < 反应体系 >

[0177] 评价化合物 1 μM

[0178] 肝微粒体 0.2mg/mL

[0179] 辅酶 (NADPH/NADH) 1mM

[0180] 氯化镁 5mM

[0181] 100mM 磷酸盐缓冲剂 (pH 7.4)

[0182] 例数 :n = 4

[0183] < 反应条件 >

[0184] 将没有添加辅酶的反应体系在 37℃ 下预培养 5 分钟,然后添加辅酶开始反应。添加辅酶后,培养 0、5、10、20、30 及 60 分钟,每隔规定时间取出一部分反应液,将取出的反应液添加到含有内标物质的乙腈溶液中,使反应停止。

[0185] 分析方法

[0186] 反应停止后,进行离心分离,将上清注入液相色谱仪串联质谱 (LC-MS/MS) 中测定反应体系中残留的未变化的物质。离子化按照阳离子检测模式进行电喷雾电离 (ESI),利用使用已设定的母离子及子离子的选择反应检测 (MRM) 法。

[0187] 数据解析

[0188] 评价化合物的残留率根据下式算出。

[0189] 残留率 = (反应时间 t 分钟时的评价化合物的峰面积 / 内标物质的峰面积) ÷ (反应时间 0 分钟时的评价化合物的峰面积 / 内标物质的峰面积)

[0190] 对残留率和培养时间进行非线性最小二乘法解析,求出消失速度常数 (0.693/ $t_{1/2}$),进而,利用式 (1) 求出肝固有清除率 (Cl_{int})。

[0191] $Cl_{int}(\mu L/min/mg) = (0.693/t_{1/2}) \div 0.2(mg/mL) \times 1000$ (1)

[0192] 对于所得各评价化合物的肝固有清除率,利用 Dunnett 双侧检验对相对于托伐普坦的显著性差异进行组间比较。

[0193] 成绩

[0194] 对托伐普坦及其重氢取代物 (实施例 4),评价人肝脏微粒体的代谢稳定性。作为代谢稳定性的指标的肝固有清除率 (Cl_{int}) 分别为 :

[0195] 托伐普坦 : $214 \pm 4.3 (\mu L/min/mg)$

[0196] 实施例 4 : $166 \pm 5.3^* (\mu L/min/mg)$

[0197] (two-tailed Dunnett's test, *:p < 0.001)

[0198] 实施例 4 的化合物与托伐普坦相比显著地改善了代谢稳定性。

[0199] 参考文献

[0200] 1. R. S. Obach. Drug Metab. Dispos. 1999 (27) :1,350-1,359

[0201] 2. H. Jones and J. B. Houston, Drug Metab Dispos, 2004 (32) :973-982