

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780043230.4

[51] Int. Cl.

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101541807A

[22] 申请日 2007.9.19

[21] 申请号 200780043230.4

[30] 优先权

[32] 2006.9.22 [33] US [31] 60/826,671

[86] 国际申请 PCT/US2007/078926 2007.9.19

[87] 国际公布 WO2008/036759 英 2008.3.27

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.21

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·A·向 M·帕特尔

P·赖布琴斯基 J·冈内特

K·T·德马雷斯特 R·卢克

B·马里亚诺夫 M·J·科斯坦佐

S·C·亚布特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 梁 谋 韦欣华

权利要求书 7 页 说明书 61 页

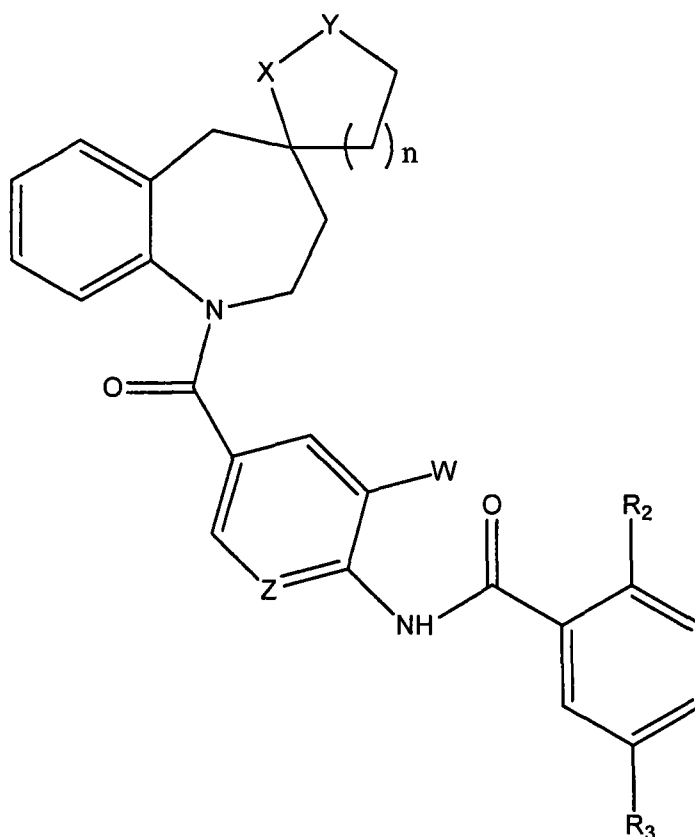
[54] 发明名称

用作血管加压素拮抗剂的螺环苯并氮杂草

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的非肽类的取代螺环苯并氮杂草，其用作治疗与血管加压素受体活性相关之疾病的血管加压素受体拮抗剂，所述疾病诸如涉及增加的血管阻力和心机能不全的那些，包括充血性心力衰竭、低钠血症和高血压。本发明还公开了包含式 I 化合物的药用组合物和治疗诸如以下疾病的方法：高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、低钠血症、肾血管痉挛、肾衰竭、糖尿病性肾病、脑水肿、脑缺血、中风、血栓形成或水潴留。

1. 具有式 I 所示共同结构的化合物或其可药用盐、酰胺、酯、水合物或溶剂合物:



式 I

其中:

X 和 Y 中的一个为 C(O), 而另一个为 NR₁;

Z 为 CH 或 N;

V 为 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或卤素;

n = 1 或 2,

W 为 H、C₁₋₃ 烷氧基或羟基;

R₁ 为 H、C₁₋₃ 烷基、(C₃₋₅ 环烷基)(C₁₋₂ 亚环烷基)、-(CH₂)_m-N(R₆)(R₆) 或 -CH₂-C(O)OR₅, 其中 R₅ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基, m 为 1-3; 前提条件为当 n=2 且 Y 为 C(O) 时, R₁ 为 H;

R₂ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或芳基;

R_3 为 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或芳基；前提条件是 R_1 、 R_2 和 R_3 中的至少一个不是 H；和

R_6 部分可相同或不同，各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基；或者两个 R_6 部分可与它们所连的 N 一起结合形成 5-6 元杂环基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)OH$ 、 $-CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ 或 $-(CH_2)_2-N(CH_3)(CH_3)$ 。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R_2 为 H、 $-CH_3$ 、F、Cl 或苯基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R_2 为 Cl 或苯基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R_3 为 H 或 F。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 n 为 1。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 n 为 2。

8. 权利要求 4 的化合物，其中 R_2 为苯基且 R_3 为 H。

9. 权利要求 2 的化合物，其中 R_1 为甲基或乙基，且 R_2 为苯基。

10. 权利要求 2 的化合物，其中 R_1 为 H 且 R_3 为 F。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为 $-C(O)-$ 。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 V 为 H。

13. 权利要求 1 的化合物，所述化合物选自：

2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺；

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；

N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；

2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺；

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺

{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸乙酯;

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸;

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-1'-(*N,N*-二甲基氨基乙基)-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};

N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;

[(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};

N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,2'-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;

[(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}; 和

[(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}。

14. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

2-甲基-*N*-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基]-3-甲氧基-苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-甲基-*N*-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基]3-吡啶基]-5-氟-苯甲酰胺。

15. 权利要求 13 的 V_{1a} 选择性化合物, 其中所述化合物选自:

2-氟-*N*-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡

啶}-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺; 或

N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺。

16. 权利要求 13 的 V₂ 选择性化合物, 其中所述化合物选自:

[{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}; 或

[{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}。

17. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-甲基-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-甲基-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;

2-氟-*N*-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,2'-哌

啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺; 和

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺。

18. 权利要求 14 的化合物, 所述化合物选自:

2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啉}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啉}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;

N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺; 和

2-氟-N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啉]-1(5H)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺。

19. 纯化形式的权利要求 1 的化合物。

20. 药用组合物, 所述组合物包含至少 1 种权利要求 1 的化合物以

及至少 1 种可药用载体或赋形剂。

21. 权利要求 20 的组合物, 所述组合物包含权利要求 13 的化合物。

22. 用于治疗由血管升压素介导的疾病的方法, 所述方法包括如下步骤: 将包含治疗有效量的权利要求 1 化合物的组合物给予需要治疗的患者。

23. 权利要求 22 的方法, 其中所述化合物为血管升压素受体拮抗剂。

24. 权利要求 23 的方法, 其中所述血管升压素受体拮抗剂为血管升压素 1a (V_{1a}) 抑制剂或血管升压素 2 (V_2) 抑制剂、或 V_{1a} 和 V_2 这二者的抑制剂。

25. 抑制需要治疗的患者所患与血管升压素受体活性相关之疾病或病症的发作或发展的方法, 所述方法包括给予所述患者预防有效剂量的至少 1 种权利要求 1 的化合物。

26. 权利要求 25 的方法, 其中所述化合物为血管升压素受体拮抗剂。

27. 权利要求 26 的方法, 其中所述血管升压素受体拮抗剂为血管升压素 1a (V_{1a}) 抑制剂或血管升压素 2 (V_2) 抑制剂、或 V_{1a} 和 V_2 这二者的抑制剂。

28. 权利要求 22 的方法, 其中所述疾病选自: 内耳病症、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾衰竭、肾机能不全、糖尿病性肾病、低钠血症、脑水肿、脑缺血、中风、血栓形成、水潴留、攻击、强迫症、痛经、肾病综合征、焦虑症和中枢神经损伤。

29. 权利要求的 28 方法, 其中所述疾病为充血性心力衰竭或心机能不全。

30. 权利要求的 28 方法, 其中所述疾病为低钠血症。

31. 权利要求的 28 方法, 其中所述疾病为高血压。

32. 权利要求的 28 方法，其中所述化合物选自权利要求 13。

33. 用于制备药用组合物的方法，所述方法包括将任何权利要求 1 的化合物与可药用载体混合。

用作血管加压素拮抗剂的螺环苯并氮杂草

发明领域

本发明涉及用作例如血管加压素受体拮抗剂的新型非肽类的取代螺环苯并氮杂草。

发明背景

血管加压素为主要由垂体后叶腺分泌的九肽激素。该激素通过血管 V-1 和肾 V-2 受体亚型起作用。血管加压素的功能包括收缩子宫、膀胱和平滑肌；刺激肝内的糖原分解；诱导血小板聚集；从垂体前叶释放促肾上腺皮质激素和刺激肾的水重吸收。作为中枢神经系统(CNS)内的神经递质，血管加压素能影响攻击性行为、性行为、应激反应、社会行为和记忆。V-1a 受体介导中枢神经系统效应、收缩平滑肌和血管加压素的肝糖原分解效应，而 V-1b 受体介导血管加压素的垂体前叶效应。V-2 受体(大概仅存在于肾脏)通过刺激腺苷酸环化酶影响血管加压素的抗利尿作用(Liebsch, G 等, *Neurosci.* **1996**, 217, 101)。

高血浆血管加压素水平似乎在充血性心力衰竭的发病机理中起作用(P. A. Van Zwieten, *Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* **1990**, 7, 49)。由于充血性心力衰竭的治疗进展，非肽类血管加压素 V-2 受体拮抗剂已在患有充血性心力衰竭的清醒的狗中诱导低摩尔渗透压浓度排尿并降低外周阻力(H. Ogawa, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3547)。在特定的病理状态下，对于给定的摩尔渗透压浓度，血浆血管加压素水平可不适当地升高，因此导致肾水潴留和低钠血症。与水肿性病症(硬化、充血性心力衰竭、肾衰竭)相关的低钠血症可伴随有抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)。使用血管加压素 V-2 拮抗剂治疗罹患 SIADH (SIADH-compromised)的大鼠，已治愈了

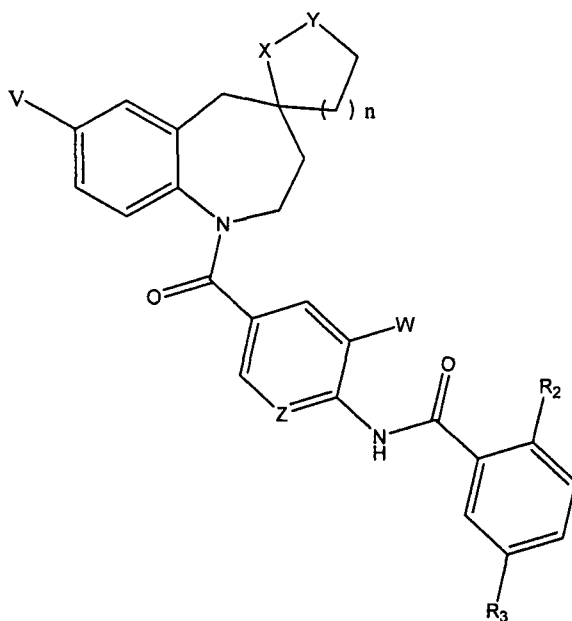
它们患有的低钠血症(G. Fujisawa, *Kidney Int.* **1993**, 44(1), 19)。部分地由于血管加压素对其在脉管系统中的 V-1 受体的收缩作用, 作为高血压的潜在疗法, 血管加压素 V-1 拮抗剂还降低血压。已知的血管加压素受体拮抗剂包括 YM-087 (Yamanouchi); VPA-985、WAY-140288 和 CL-385004 (American Home Products); SR-121463 (Sanofi-Synthelabo); 和 OPC 31260、OPC 41061 和 OPC 21268 (Otsuka)。

因此, 将血管加压素受体拮抗剂用于如下疾病的治疗药: 内耳病症、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、低钠血症、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾衰竭、肾机能不全、糖尿病性肾病、脑水肿和脑缺血、中风、血栓形成和水潴留。其它疾病可包括肾病综合征、中枢神经系统损伤、痛经、攻击、焦虑症和强迫症。

发明概述

在本发明的众多实施方式中, 本发明提供: 用作例如血管加压素受体拮抗剂的新型化合物, 该化合物的制备方法, 包含 1 种以上该化合物的药用组合物, 包含 1 种以上该化合物的药用组合物的制备方法, 和使用该化合物或药用组合物来治疗、预防、抑制或改善一种以上与血管加压素受体相关的疾病的方法。

一方面, 本申请公开具有式 I 的共同结构的化合物或其可药用盐、酯、酰胺、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体:



式 I

其中:

X 和 Y 中的一个为 C(O), 而另一个为 NR₁;

Z 为 CH 或 N;

V 为 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或卤素;

n = 1 或 2,

W 为 H、C₁₋₃ 烷氧基或羟基;

R₁ 为 H、C₁₋₃ 烷基、(C₃₋₅ 环烷基)(C₁₋₂ 亚环烷基)、-(CH₂)_m-N(R₆)(R₆) 或 -CH₂-C(O)OR₅, 其中 R₅ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基, m 为 1-3; 前提条件为当 n=2 且 Y 为 C(O) 时, R₁ 为 H;

R₂ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或芳基;

R₃ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或芳基; 前提条件是 R₁、R₂ 和 R₃ 中的至少一个不是 H; 以及

R₆ 部分可相同或不同, 各自独立选自 H 或 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₅ 环烷基; 或者两个 R₆ 部分可与它们所连的 N 一起结合形成 5-6 元杂环基。

本发明化合物为血管升压素受体拮抗剂, 其通常可用于以下疾病状态: 内耳病症、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、低钠血症、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾机能不全、肾衰

竭、糖尿病性肾病、脑水肿和脑缺血、中风、血栓形成、水潴留、攻击、强迫症、痛经、肾病综合征、焦虑症和中枢神经损伤。

本发明的特征还在于包含可药用载体和任何上述式 I 化合物的药用组合物，和通过将 1 种以上的式 I 化合物与可药用载体混合而制备的药用组合物。

本发明的特征还在于用于制备药用组合物的方法，该方法包括将任何上述化合物与可药用载体混合。

本发明还提供使用本发明的化合物或组合物的方法。例如，本发明的一个实施方式为用于治疗需要治疗的受试者的与血管加压素受体活性相关之疾病(诸如血管加压素受体拮抗作用所介导的疾病)的方法，所述方法包括给予所述受试者治疗有效量的任何的已公开化合物或已公开药用组合物。

本发明的另一个实施方式为抑制受试者的与血管加压素受体活性相关之疾病的发作或发展的方法，所述方法包括给予所述受试者预防有效量的式 I 化合物的药用组合物。

本发明的其它实施方式和特征公开于如下发明详述、实施例和所附权利要求书中。

发明详述

本发明提供非肽类的取代螺环苯并氮杂草化合物，该化合物用作血管加压素受体拮抗剂。具体而言，这些取代螺环苯并氮杂草化合物抑制血管加压素与 V-1a 和/或 V-2 受体的结合，并且优选抑制血管加压素与 V-1a 和 V-2 受体的结合。本发明化合物还通过其能力而显示功能活性，所述能力在分别表达人 V-1a 和 V-2 受体的转染 HEK-293 细胞内抑制精氨酸血管加压素(AVP)所诱导的细胞内钙动员和 cAMP 蓄积。

本发明的非肽类的取代螺环苯并氮杂草化合物为血管加压素受体拮抗剂。在一个优选的实施方式中，所述化合物口服有效。在另一

个优选的实施方式中，所述化合物具有阻断血管加压素结合至 V-1a 和 V-2 的能力。下文所述的药理学研究结果证明所述化合物显示阻断血管加压素结合至重组 V-1a 和/或 V-2 的能力，并因此用作诸如以下疾病的治疗药或预防药：攻击、强迫症、高血压、痛经、低钠血症、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾衰竭、肾机能不全、水肿、缺血、中风、血栓形成、水潴留、肾病综合征、焦虑症和中枢神经损伤。

术语

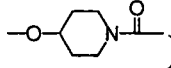
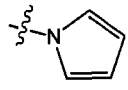
下述术语通过下文以及它们在本公开中的使用而定义。

“烷基”包括脂族烃，其可为直链或支链，并在链中包含约 1 个至约 20 个碳原子。优选的烷基在链中含有约 1 个至约 12 个碳原子。更优选的烷基在链中含有约 1 个至约 6 个碳原子。支链是指 1 个以上诸如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接至线性烷基链。“低级烷基”是指在链上具有约 1 个至约 6 个碳原子的基团，所述链可为直链或支链。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基丙基、正戊基、异戊基、仲戊基、己基、庚基、壬基、癸基、辛基、氟代甲基和三氟甲基。例如，C₄ 烷基包括但不限于正丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方式中，烷基被 1-5 个、优选 1-3 个基团独立取代，所述基团包括但不限于氧代、氨基、烷氧基、羧基、环烷基、硝基、羟基和卤素(F、Cl、Br 或 I)。

“烷氧基”包括具有将烷基与分子的其余部分连接的末端氧的直链烷基、支链烷基或环烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。“烷氨基”、“烷硫基”和“烷基(亚)磺酰基”类似于烷氧基，分别用 NH(或 NR)、S、SO 和 SO₂ 替换烷氧基的末端氧原子。

无论单独使用还是作为取代基的组成部分使用，本文使用的“芳基”或“Ar”包括诸如苯基和萘基的芳族基团。当 Ar 或芳基被取代时，

其可具有 1-3 个取代基, 所述取代基独立选自 C_1 - C_8 烷基; C_1 - C_8 烷氧基; 芳烷氧基; 取代 C_1 - C_8 烷基(例如三氟甲基); 氟代 C_1 - C_8 烷氧基(例如三氟甲氧基); 卤素; 氰基; 羟基; 硝基; 任选取代的氨基; 羧基; 烷基羧基; 烷氧基羰基; 烷基羰基; 芳基羰基; C_1 - C_4 烷基氨基(即, $-NH-C_1-C_4$ 烷基); C_1 - C_4 二烷基氨基(即, $-N-[C_1-C_4 \text{ 烷基}]_2$, 其中所述烷基可相同或不同); $-O(CO)O$ -烷基; 被烷基或烷基羰基任选取代的 $-O$ -

杂环基(即, ); 任选取代的杂芳基(即, ), 其被选自以下的基团任选取代: 烷基、取代烷基、醛基、烷基羰基、羧基、烷基羧基和烷氧基羰基; 和未被取代、单取代、二取代或三取代苯基, 其中所述苯基上的取代基独立选自芳基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、取代 C_1 - C_8 烷基、氟代 C_1 - C_8 烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基、烷基羧基、烷基氨基、二烷基氨基和杂芳基。“Ph”或“PH”代表苯基。

“环烷基”包括含有约 3 个至约 10 个碳原子、优选约 5 个至约 10 个碳原子的非芳族单环或多环环体系。优选的环烷基环包含约 5 个至约 7 个环原子。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1-十氢萘、降冰片烷基、金刚烷基等。

“卤素”包括氟、氯、溴和碘, 并优选氟或氯。作为烷基的取代基, 卤素可使用 1 个以上卤原子提供单、二和三取代基团, 诸如三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、二氟甲氧基或氟代甲硫基。

“杂芳基”代表含有约 5 个至约 14 个环原子、优选约 5 个至约 10 个环原子的稳定的芳族单环或多环环体系, 其中所述环原子中的 1 个以上为单独的或组合的、不是碳的元素, 例如氮、氧或硫。优选的杂芳基包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子。优选的杂芳基包含约 5 个至约 6 个环原子。杂芳基可在任何杂原子或碳原子上被连接, 这导致稳定结构的产生。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪

基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基或喹啉基。优选的杂芳基包括吡啶基、噻吩基、呋喃基和喹啉基。当杂芳基被取代时，所述杂芳基可具有 1-3 个独立选自以下的取代基： C_1 - C_8 烷基、被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、醛基、烷基羰基、芳基羰基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、硝基、羧基、烷基羧基和羟基。

“杂环基”或“杂环”为 3-8 元饱和或部分饱和单环或稠合环体系，该体系由碳原子和 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子构成。杂环基可在任何杂原子或碳原子上被连接，这导致稳定结构的产生。杂环基的实例包括但不限于吡啶、嘧啶、噻唑啉、吡咯、咪唑、吗啉、呋喃、吲哚、苯并呋喃、吡唑、吡咯烷、哌啶和苯并咪唑。“杂环基”或“杂环”可被 1 个以上独立的基团取代，所述基团包括但不限于 H、卤素、氧代、OH、烷基、取代烷基、氨基、杂芳基、醛基、烷基羰基、烷氧基羰基、羧基、烷基羧基和烷氧基。

“芳基烷基”或“芳烷基”包括芳基-烷基，其中所述芳基和烷基如上所述。优选的芳烷基包括 C_{1-6} 烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。

“芳烷氧基”包括被芳基取代的烷氧基，例如苄氧基。

无论单独使用还是作为取代基的组成部分使用，本文使用的“酰基”表示通过移除羟基而衍生自有机酸的具有 1-6 个碳原子的有机基团(支链或直链)。

无论单独使用还是作为取代基的组成部分使用，本文使用的“Ac”表示乙酰基。

术语“取代烷基羧基”表示所述基团的取代使用选自卤素、烷基、取代烷基、芳基、烷氧基、氨基和取代氨基的至少 1 种。

术语“取代氨基”和“取代氨基羰基”表示所述基团的取代使用选自烷基、取代烷基、芳基的至少1种。

不论是术语“烷基”、“酰基”或“芳基”、亦或是它们的任何出现在取代基(例如芳烷基、二烷基氨基)中的词根,均应被理解为包含上文对“烷基”、“酰基”和“芳基”限定。碳原子的指定数值(例如C₁₋₆)应独立地涉及烷基或环烷基部分的碳原子数值、或涉及更大的取代基的烷基部分的碳原子数值,所述取代基中烷基为其词根。

“可药用盐、酯和酰胺”包括羧酸盐、氨基酸加成盐、酯和酰胺,其在合理利益/风险比的范围内,药理学上有效地、合适地接触患者组织而无异常的毒性、刺激性或过敏反应。这些盐、酯和酰胺可为例如C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、芳基、C₂₋₁₀杂芳基或C₂₋₁₀非芳族杂环基的盐、酯和酰胺。本发明的代表性的可药用酯包括C₁₋₇烷基酯、C₅₋₇环烷基酯、苯基酯和苯基(C₁₋₆)烷基酯。优选的酯包括甲基酯和乙基酯。其它实例包括C₁₋₆烷基酯、C₁₋₅烷基酯、C₁₋₄烷基酯或C₁₋₃烷基酯。

代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、醋酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐(borate)、硼酸盐(boronate)、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、甲磺酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、水杨酸盐、糖精酸盐(saccharinnic)和月桂基磺酸盐。这些盐可包含碱金属和碱土金属阳离子,诸如钠、钾、钙和镁、锌;以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,诸如四甲基铵、甲胺、三甲胺和乙胺。参见实例, S.M. Berge等, “药用盐(Pharmaceutical Salts)” J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19; “药用盐手册-性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use)” P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth编著, Wiley-VCH 出版社, Zurich, Switzerland, 将其通过引用结合到本文中。

代表性的本发明的可药用酰胺包括衍生自氨、C₁₋₆ 烷基伯胺和二(C₁₋₆ 烷基)仲胺的那些酰胺。二烷基酰胺具有 2 个可独立选择的烷基(例如甲基丙基酰胺)。仲胺包括诸如吗啉基的 5 元或 6 元杂环或杂芳环部分, 所述部分含有至少 1 个氮原子和任选的 1-2 个额外的杂原子。优选的酰胺衍生自氨、C₁₋₃ 烷基伯胺和二(C₁₋₂ 烷基)胺。

“患者”或“受试者”包括哺乳动物诸如人和动物(狗、猫、马、大鼠、兔、小鼠、非人类的灵长类), 需要与相关疾病或病症有关的观察、实验、治疗或预防。优选患者或受试者是人。

“组合物”包括包含规定量的规定成分的产品、以及通过将规定量的规定成分组合而获得的任何产品。

“治疗有效量”或“有效量”(或“预防有效量”)是指由研究者、兽医、医生或其他临床工作者研究发现的可在组织系统、动物或人中引发生物或医学反应的活性化合物或药用药剂的量, 所述反应包括缓解(或预防或延缓或抑制发作)所治疗病症或疾病的症状。

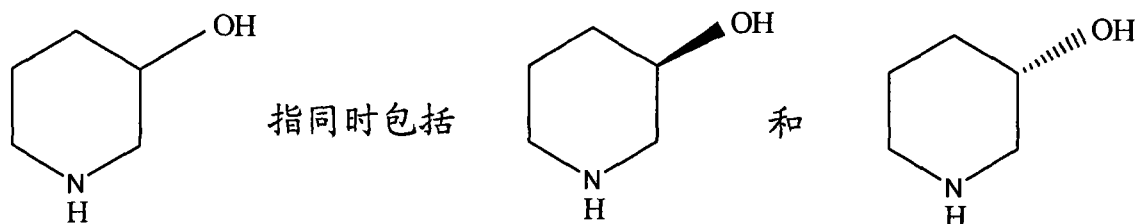
“预防有效量”是指由研究者、兽医、医生或其他临床工作者研究发现的可在组织系统、动物或人中引发生物或医学反应的活性化合物或药用药剂的量, 所述反应包括预防或延缓或抑制发作所治疗病症或疾病的症状。

就化合物中的部分(非限制性的一个或多个实例包括取代基、基团或环)的数目而言, 除非另行定义, 短语“1 个以上”和“至少 1 个”是指存在的部分可与化学上允许的部分一样多, 且对这种部分的最大数目的确定为本领域技术人员所熟知。优选存在 1-3 个取代基, 或更优选 1-2 个取代基, 其中至少 1 个取代基在对位。

本文使用的术语“组合物”意欲包括含有规定量的规定成分的产品, 以及直接或间接地通过将规定量的规定成分组合而获得的任何产品。

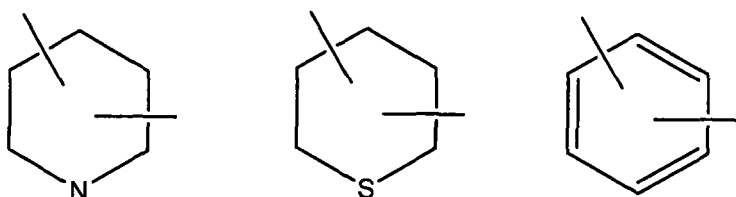
作为键的直线——通常表示可能的异构体的混合物、或任一个可能的异构体, 非限制性的一个或多个实例包括: 包含(R)-和(S)-立体异

构体。例如，



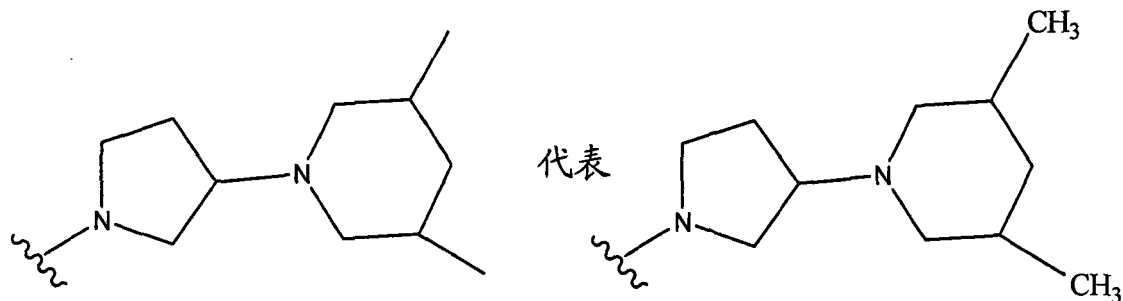
虚线(-----)代表任选的键。

伸入环系统的线，例如：



表示所示线(键)可连接至任何可取代的环原子，非限制性的实例包括碳、氮和硫环原子。

正如本领域所熟知，除非另行说明，从特定的原子伸出的在末端部分未图示的键表示通过所述键将甲基连接至所述原子，例如：



应注意的是本文的正文、方案、实例、结构式和任何表格中的任何具有不满足原子价的碳或杂原子都被假定为具有1个或多个氢原子以满足所述原子价。

本发明化合物的前药和溶剂合物亦包含于本文中。本文所使用的术语“前药”表示作为药物前体的化合物，所述前体被给予受试者后经受通过代谢或化学过程的化学转化而产生式I化合物或其盐和/或溶剂合物。T. Higuchi 和 V. Stella 编著, *Pro-drugs ad Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series、以及

Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roched 编著, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 提供了关于前药的讨论, 将这二者通过引用结合到本文中。

若本发明化合物具有至少 1 个立构中心(stereogenic center), 它们可相应地作为对映异构体存在。若所述化合物具有 2 个以上立构中心, 它们还可作为非对映异构体存在。应理解所有这种异构体及其混合物均包含在本发明的范围内。

在一个实施方式中, 本发明公开了结构式 I 所代表的化合物或其可药用盐、酰胺、酯、水合物、溶剂合物、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体, 其中, 所述各种部分描述于下文。

在一个式 I 的实施方式中, X 和 Y 中的一个为 C(O), 而另一个为 NR₁;

Z 为 CH 或 N;

V 为 H;

n = 1 或 2;

W 为 H 或 C₁₋₃ 烷氧基;

R₁ 为 H、C₁₋₃ 烷基、-(CH₂)_m-N(R₆)(R₆)或-CH₂-C(O)OR₅, 其中 R₅ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基, 且 m 为 1-3; 前提条件是当 n = 2 且 Y 为 C(O)时, R₁ 为 H;

R₂ 为 H、卤素、C₁₋₅ 烷基或芳基;

R₃ 为 H 或卤素; 前提条件是 R₁、R₂ 和 R₃ 中的至少一个不为 H;
和

R₆ 部分可相同或不同, 各自独立选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

在一个式 I 的实施方式中, R₁ 为 H、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-C(O)OH、-CH₂-C(O)OCH₂CH₃ 或-(CH₂)₂-N(CH₃)(CH₃)。

在一个式 I 的实施方式中, m 为 1 或 2。

在一个式 I 的实施方式中, m 为 2。

在一个式 I 的实施方式中, R₂ 为 H、-CH₃、F、Cl 或苯基。

在一个式 I 的实施方式中, R_2 为 Cl 或苯基。

在一个式 I 的实施方式中, R_3 为 H 或 F。

在一个式 I 的实施方式中, n 为 1。

在一个式 I 的实施方式中, n 为 2。

在一个式 I 的实施方式中, R_2 为苯基且 R_3 为 H。

在一个式 I 的实施方式中, R_1 为甲基或乙基, 且 R_2 为苯基。

在一个式 I 的实施方式中, R_1 为 H 且 R_3 为 F。

在一个式 I 的实施方式中, X 为 -C(O)-。

在一个式 I 的实施方式中, X 为 -N(H)-。

在一个式 I 的实施方式中, V 为 H。

在一个式 I 的实施方式中, Z 为 -C(H)-。

在一个式 I 的实施方式中, Z 为 N。

在一个式 I 的实施方式中, W 为 H。

在一个式 I 的实施方式中, W 为 -O-CH₃。

在一个式 I 的实施方式中, Y 为 -C(O)-。

在一个式 I 的实施方式中, Y 为 -N(H)-。

在一个式 I 的实施方式中, 化合物选自:

- 1 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 2 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 3 N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 4 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 5 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 6 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-

- 螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸乙酯;
- 7 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸;
- 8 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-1'-(N',N'-二甲基氨基乙基)-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};
- 9 N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 10 2-氟-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;
- 11 [(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};
- 12 N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 13 2-氟-N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;
- 14 N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺;
- 15 [(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}; 和
- 16 [(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}。

在另一个式 I 的实施方式中, 化合物选自:

- 1 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基]-3-甲氧基-苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 2 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]3-吡啶基]-5-氟-苯甲酰胺。

在另一个式 I 的实施方式中, V_{1a} 选择性化合物选自:

- 1 2-氟-N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-

哌啶}-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺; 或

- 2 N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺。

在另一个式 I 的实施方式中, V₂ 选择性化合物选自:

- 1 [{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}; 或
- 2 [{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}。

在再一个式 I 的实施方式中, 化合物选自:

- 1 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 2 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 3 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 4 2-甲基-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 5 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;
- 6 N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基}苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 7 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 8 2-甲基-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 9 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;

- 10 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 11 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 12 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 13 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺; 和
- 14 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺。

在另一个式 I 的实施方式中, 化合物选自:

- 1 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 2 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 3 N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 4 2-氯-N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 5 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 6 N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 7 N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺; 和
- 8 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺。

在本发明的另一方面, 式 I 化合物可为纯化的形式。

在一个实施方式中，本发明提供包含至少1种式I化合物以及至少1种可药用载体或赋形剂的药用组合物。

在另一个实施方式中，本发明提供包含至少1种选自以下的化合物的药用组合物：

- 1 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺；
- 2 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；
- 3 N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-哌啶}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；
- 4 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺；
- 5 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；
- 6 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸乙酯；
- 7 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸；
- 8 1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-1'-(N',N'-二甲基氨基乙基)-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}；
- 9 N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；
- 10 2-氟-N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺；
- 11 [(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}；
- 12 N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺；

- 13 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶])-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;
- 14 N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶])-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;
- 15 [{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};
- 16 [{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷};
- 17 2-甲基-N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}-3-甲氧基-苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 18 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基]3-吡啶基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 19 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 20 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 21 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 22 2-甲基-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 23 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;
- 24 N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺;
- 25 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 26 2-甲基-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷])-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺;

- 27 2-氟-N-[4-{(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺;
- 28 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 29 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 30 2-氯-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺;
- 31 2-甲基-N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺; 和
- 32 N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-6'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,2'-哌啶]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺。

在另一个实施方式中,本发明提供用于治疗由血管加压素通过血管加压素受体而介导的疾病的方法,所述方法包括如下步骤:给予需要这种治疗的患者治疗有效量的包含至少1种式I化合物的组合物。

在再一个实施方式中,本发明提供用于治疗由血管加压素通过血管加压素受体而介导的疾病的方法,所述方法包括如下步骤:给予需要这种治疗的患者治疗有效量的包含血管加压素拮抗剂的组合物。

在又一个实施方式中,本发明提供用于治疗由血管加压素介导的疾病的方法,所述方法包括如下步骤:给予需要这种治疗的患者治疗有效量的组合物,该组合物包含血管加压素 1a (V_{1a})拮抗剂或血管加压素 2 (V_2)拮抗剂、或 V_{1a} 和 V_2 这二者的拮抗剂。

在一个实施方式中,本发明提供抑制需要治疗的患者所患与血管加压素受体活性相关之疾病或病症的发作或发展的方法,所述方法包括给予患者预防有效量的至少1种式I化合物。

在一个实施方式中,本发明提供抑制需要治疗的患者所患与血管加压素受体活性相关之疾病或病症的发作或发展的方法,所述方法包括给予患者预防有效量的至少1种式I化合物,其中所述化合物为血

管加压素拮抗剂。

在另一个实施方式中,血管加压素拮抗剂包含血管加压素 1a (V_{1a})拮抗剂或血管加压素 2 (V₂)拮抗剂、或 V_{1a} 和 V₂ 这二者的拮抗剂。

在一个实施方式中,本发明提供治疗需要治疗的受试者所患选自以下的疾病的方法: 内耳病症、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾机能不全、肾衰竭、糖尿病性肾病、低钠血症、脑水肿、脑缺血、中风、血栓形成、水潴留、攻击、强迫症、痛经、肾病综合征、焦虑症和中枢神经损伤,这种方法包括给予受试者治疗有效量的任何上述化合物或药用组合物。优选地,所述疾病状态选自高血压、充血性心力衰竭、心机能不全和低钠血症。优选地,所给予的用于治疗任何这种疾病的化合物的治疗有效量为约 0.05-1 g/天。

在另一个实施方式中,疾病或病症为充血性心力衰竭或心机能不全。

在再一个实施方式中,疾病或病症为低钠血症。

在又一个实施方式中,疾病或病症为高血压。

还有一个实施方式中,疾病或病症为中风。

在又一个实施方式中,疾病或病症为肾衰竭。

在一个实施方式中,本发明提供用于制备药用组合物的方法,所述方法包括将任何式 I 化合物和可药用载体混合。

相关化合物

本发明提供已公开的化合物和与所述公开的化合物密切相关的可药用形式,诸如该化合物的盐、酯、酰胺、酸、水合物或溶剂合物形式;被掩蔽或被保护的形式;和外消旋混合物、或对映异构体纯或光学纯的形式。相关化合物还包括经修饰从而可被检测的本发明化合物,例如经 ¹⁸F 同位素标记以用作正电子发射断层成像(PET)或单光子发射计算机断层成像(SPECT)的探针。

本发明还包括已公开的具有 1 个以上被保护基团掩蔽的官能团(例如羟基、氨基或羧基)的化合物。参见, 例如 Greene 和 Wuts 著, “有机合成中的保护基(Protective Group in Organic Synthesis)”, 第 3 版, (1999) John Wiley & Sons 出版社, NY。这些被掩蔽或被保护的化合物中的一些可药用, 其它可用作中间体。本文所公开的合成的中间体和其方法及其细小的改进也在本发明的范围内。

羟基保护基团

羟基的保护包括但不限于甲醚、取代甲醚、取代乙醚、取代苄醚和甲硅烷基醚。

取代甲醚

取代甲醚的实例包括但不限于甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基)甲基、叔丁氧基甲基。

取代乙醚

取代乙醚的实例包括但不限于 1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、2,2,2-三氯乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基和苄基。

取代苄醚

取代苄醚的实例包括但不限于对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、二苯基甲基。

酯

除醚之外, 羟基可以酯的形式被保护。酯的实例包括但不限于甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苄氧基乙酸酯、苯甲酸酯。

磺酸酯

磺酸酯的实例包括但不限于硫酸酯、甲磺酸酯(mesylate)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯。

氨基保护基团

用于保护氨基的基团包括但不限于氨基甲酸酯、酰胺和特定的-NH保护基团。

氨基甲酸酯的实例包括但不限于氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯、被取代的氨基甲酸乙酯、辅助裂解(assisted cleavage)氨基甲酸酯、光裂解(photolytic cleavage)氨基甲酸酯、脲型衍生物和其它氨基甲酸酯。

氨基甲酸酯

氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯的实例包括但不限于甲酯和乙酯、9-苄基甲酯和4-甲氧基苯甲酰甲酯。

取代乙酯

取代乙基氨基甲酸酯的实例包括但不限于2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基和二苯基甲基。

光裂解

光裂解的实例包括但不限于间硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻硝基苯基)甲基。

酰胺

酰胺的实例包括但不限于N-甲酰基、N-乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苄基乙酰基、N-3-苄基丙酰基、N-吡啶-2-甲酰基

(N-picolinoyl)、N-3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基、N-对苯基苯甲酰基和邻苯二甲酰基。

羰基的保护

环状缩醛和缩酮

环状缩醛和缩酮的实例包括但不限于1,3-二噁烷和5-甲叉基-1,3-二噁烷。

羧基的保护

酯

取代甲基酯

取代甲基酯的实例包括但不限于9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基和对甲氧基苯甲酰甲基。酯的实例还包括但不限于直链或支链烷基酯，诸如叔丁基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

取代苄基酯

取代苄基酯的实例包括但不限于三苯基甲基、二苯基甲基、9-蒎基甲基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、胡椒基、4-吡啶基甲基和p-P-苄基。

甲硅烷基酯

甲硅烷基酯的实例包括但不限于三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二叔丁基甲基甲硅烷基。

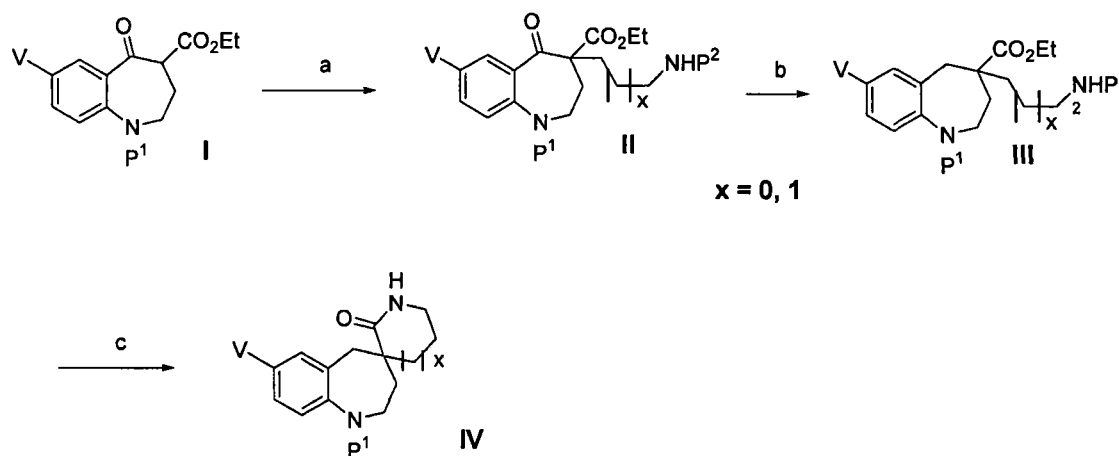
C. 合成方法

本发明提供按照传统有机合成方法、以及矩阵合成方法或组合合

成方法(matrix or combinatorial synthetic method)制备已公开的化合物的方法。方案 1-5 描述了所提出的合成路线。使用这些方案、下述指导原则和实施例，本领域技术人员可开发出类似或相近的用于制备本发明范围内的化合物的方法。在下一部分提供关于合成的一般性指导；在 E 部分的实施例中提供包括详细实验计划的具体实施例。背景信息还可参见公开于 2002 年 1 月 10 日的 WO 02/02531 A1, 将其通过引用结合到本文中。

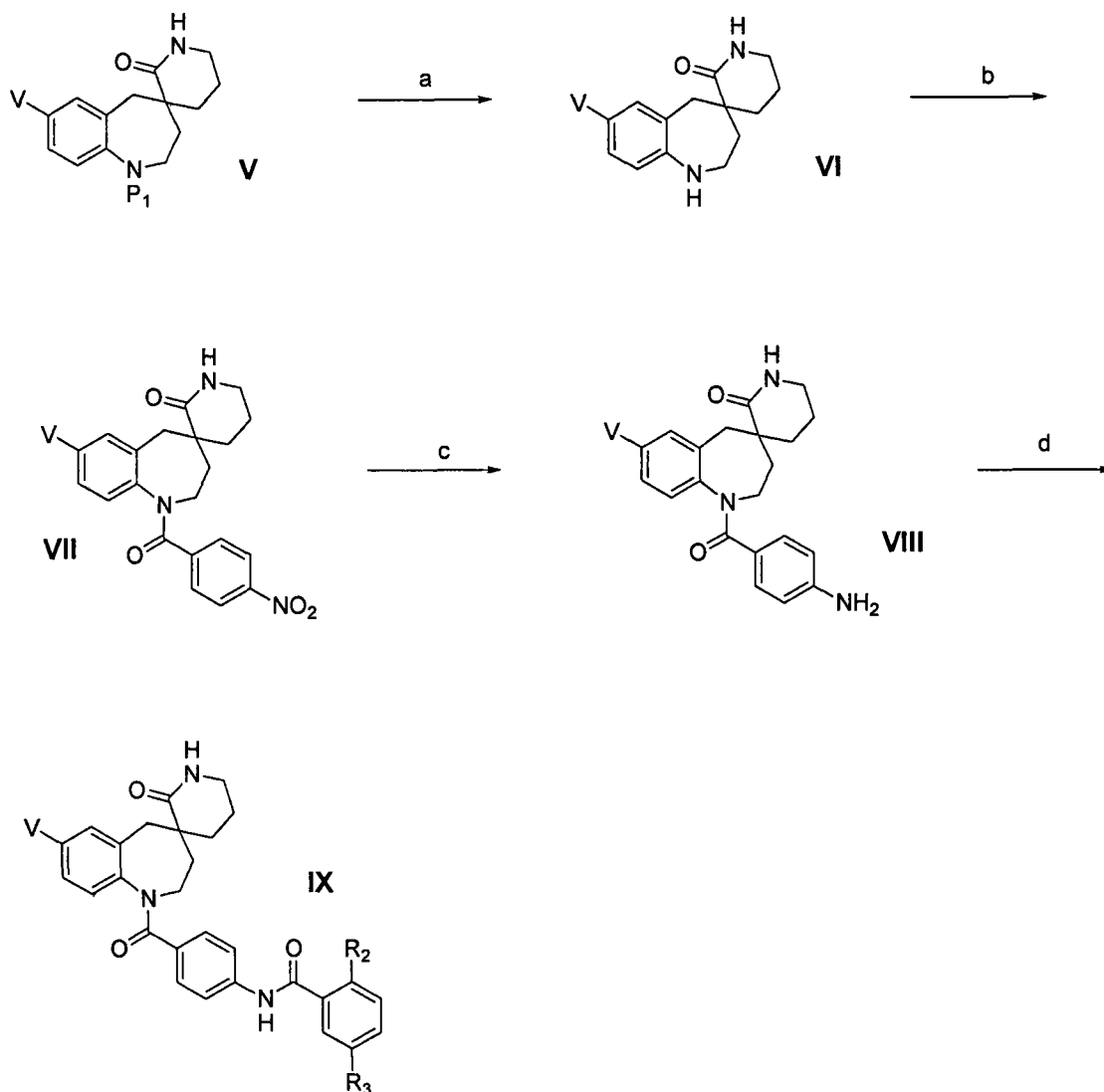
本领域技术人员应理解本发明化合物的合成可通过购买描述于本文所公开的任何方案中的中间体或经保护的中间体化合物而加快进度。本领域技术人员还应理解在任何本发明化合物的制备过程中，需要和/或期望保护任何所关心的分子上的敏感性或反应性基团。这可通过常规保护基团的手段达成，所述保护基团为诸如那些描述于“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”，John Wiley & Sons 出版社, 1999。这些保护基团可使用本领域的已知方法在合适的阶段移除。 P^1 和 P^2 为上文例示的保护基团。所描述的合成路线的实例包括方案 1-5 和合成实施例 1-39。在所述方案和实施例中，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 V 在上文中描述和定义。类似于这些实施例的目标化合物的化合物可以根据类似路线制备，并且在许多情况下已经根据类似路线制备。已公开的化合物在基础研究中有用，并可用作下一部所描述的药用药剂。化合物 I, 2,3,4,5-四氢-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-5-氧代-(1H-1-苯并氮杂草-4-甲酸乙酯) (CAS 54620-98-3) 的制备已公开于 G. R. Proctor 等, *Journal of the Chemical Society (C)*, 1970, 第 1126-1128 页; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1972, 14, 第 1803-1808 页。

方案 1



本发明化合物能够通过方案 1 所示化学方法制备。通式 I 化合物能够通过上述文献所描述的方法合成，随后被烷基化，得到通式 II 化合物，所述烷基化通过使用诸如 N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺的经适当保护的烷基化试剂、和诸如碳酸钾或碳酸钠的碱，在诸如二甲基甲酰胺的溶剂中，于室温至回流温度的温度进行处理。通式 II 化合物中的羰基能够在合适的条件下通过处理被还原为相应的通式 III 烷基化合物，所述处理通过使用三乙基甲硅烷、和三氟乙酸、和诸如三氟化硼·乙醚的路易斯酸于 0℃ 至室温的温度进行。通过将通式 III 化合物与肼在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中加热，进行分子内成环，得到通式 IV 化合物。

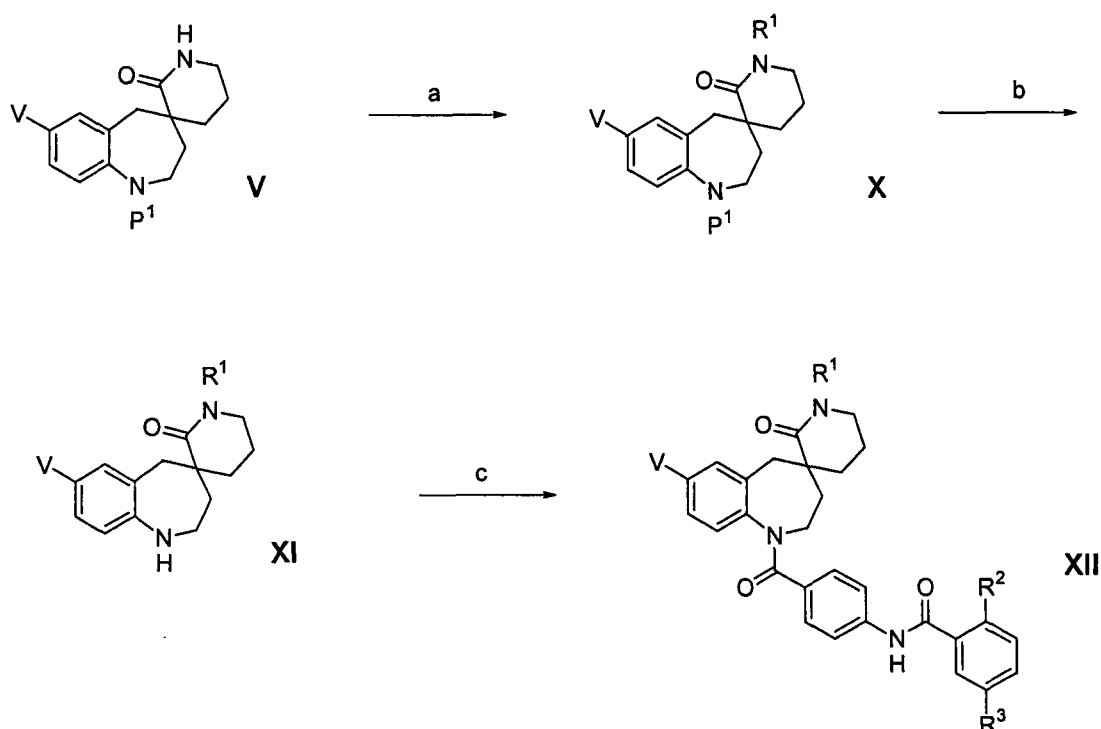
方案 2



在方案2中描述了将通式V化合物进一步制备为通式IX化合物。通式V化合物能够通过处理被脱保护为相应的通式VI的胺，所述处理使用例如：镁屑，在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中，于室温至70℃的温度进行。通式VI化合物中的胺能够通过处理被酰基化为通式VII化合物，所述处理通过诸如4-硝基苯甲酰氯的被适当取代的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的卤化溶剂中，于0℃至室温的温度进行。通式VII化合物中的硝基能够在适当的条件下被还原为相应的通式VIII的胺，所述条件例如：在诸如乙酸乙酯、甲醇或乙醇的溶剂中，使用诸如披钨碳的催化剂，

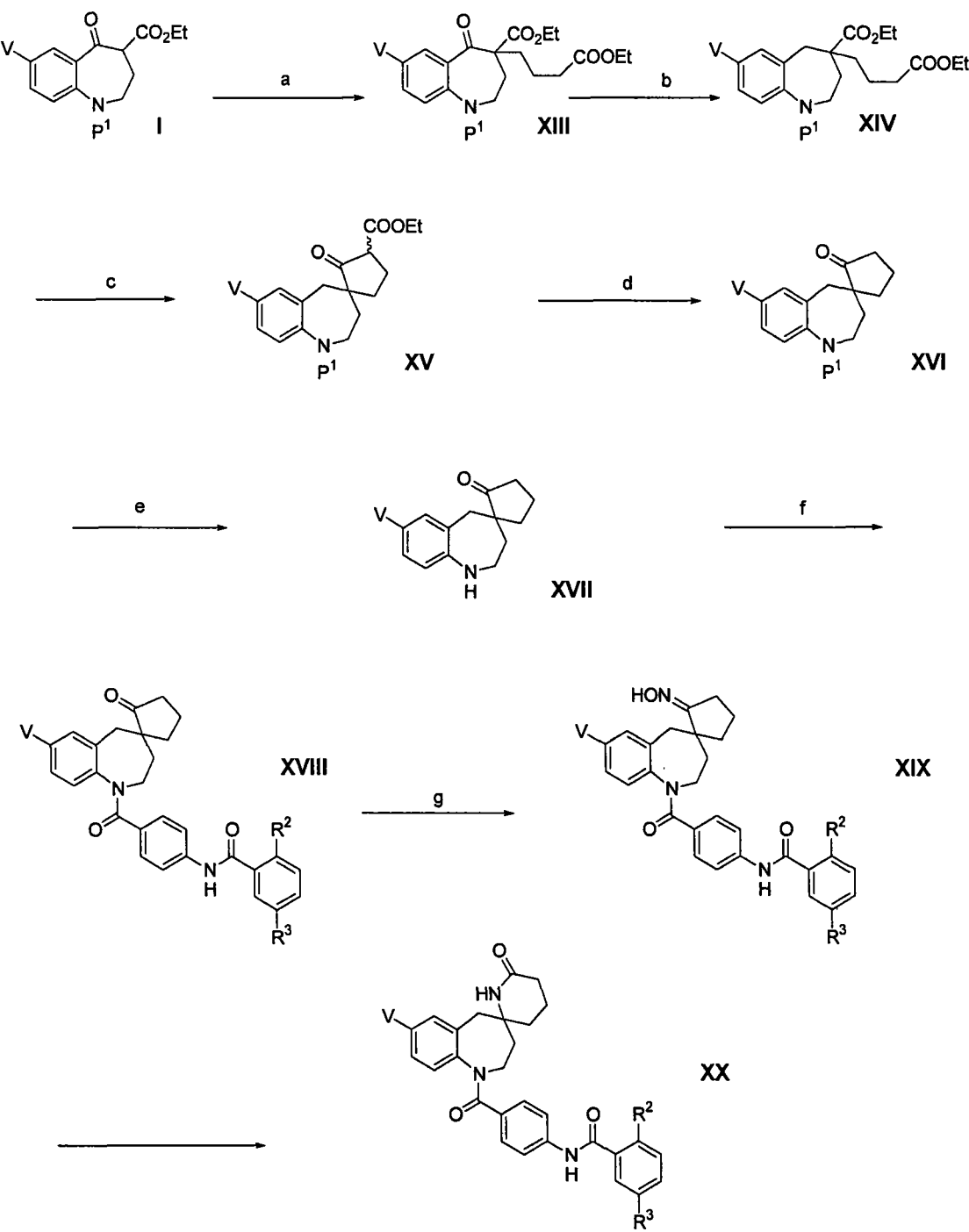
并在诸如 1-20 个大气压的氢气中，于室温至约 60℃ 的温度进行催化氢化。通式 **VIII** 的胺能够通过处理被转化为相应的通式 **IX** 的酰胺，所述处理使用诸如 2-氯-5-氟苯甲酰氯的被适当取代的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。

方案 3



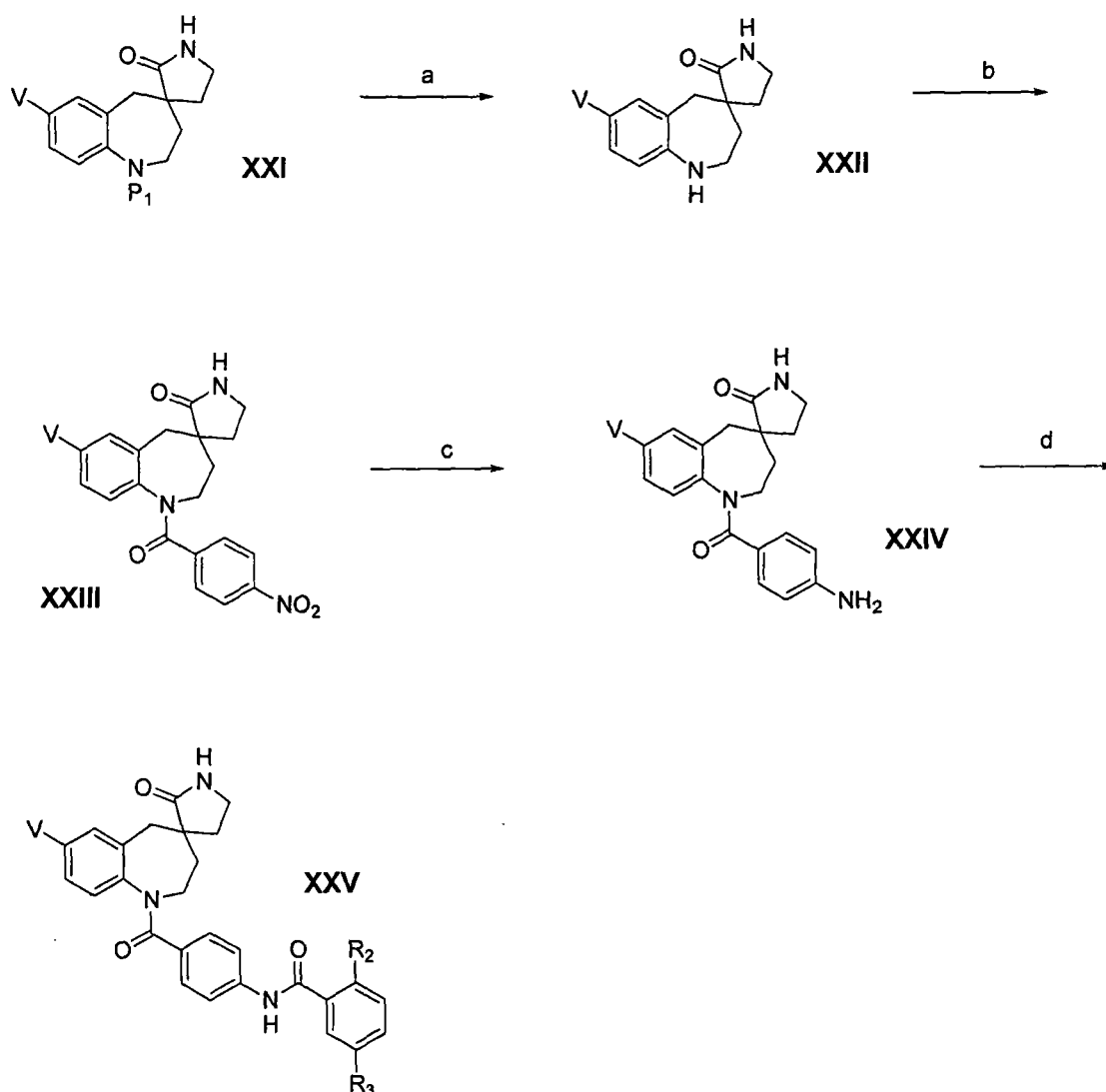
通式 **V** 化合物能够通过描述于方案 3 的方法被转化为通式 **XII** 化合物。通式 **V** 化合物能够通过处理被转化为通式 **X** 化合物，所述处理使用例如：诸如甲基碘、乙基碘、异丙基碘或环戊基碘的烷基化试剂、和诸如氢氧化钠或氢氧化钾的碱，在诸如二甲基甲酰胺的溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。通式 **X** 化合物能够通过处理被脱保护，得到通式 **XI** 化合物，所述处理使用例如：镁屑，在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。通式 **XI** 化合物能够通过处理被转化为通式 **XII** 化合物，所述处理诸如 4-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氯的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。

方案 4



通式 I 化合物能够通过描述于方案 4 的方法被转化为通式 XX 化合物。通式 I 化合物能够通过上述文献所描述的方法合成，随后通过处理被烷基化，得到通式 XIII 化合物，所述处理使用诸如 4-溴丁酸乙酯的经适当保护的烷基化试剂、和诸如碳酸钾或碳酸钠的碱，在诸如二甲基甲酰胺的溶剂中，于室温和回流温度之间的温度进行。通式 XIII 化合物中的羰基能够通过处理在合适的条件下被还原为相应的通式 XIV 烷基化合物，所述处理使用三乙基甲硅烷和三氟乙酸和诸如三氟化硼·乙醚的路易斯酸，于 0℃至室温的温度进行。通式 XIV 化合物通过处理能够进行分子内成环，得到通式 XV 化合物，所述处理使用诸如叔丁醇钾的碱，在诸如苯或甲苯的非极性溶剂中进行。通式 XV 化合物通过处理能够水解为 β 酮酸酯部分，并随后通过所得的酸的去羧基化，得到通式 XVI 化合物，所述处理使用诸如盐酸的无机酸水溶液，在诸如甲醇、乙醇或异丙醇的溶剂中进行。通式 XVI 化合物能够通过处理被脱保护，得到通式 XVII 化合物，所述处理使用例如：镁屑，在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中，于室温至 70℃的温度进行。通式 XVII 化合物能够通过处理被转化为通式 XVIII 化合物，所述处理使用诸如 4-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氯的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的溶剂中，于 0℃至室温的温度进行。通式 XVIII 的酮能够通过处理被转化为相应的通式 XIX 的肟，所述处理使用羟胺盐酸盐和吡啶，在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中，于室温至回流温度的温度进行。通式 XIX 的肟能够通过处理被转化为通式 XX 的内酰胺，所述处理使用 DMAP 和对甲苯磺酰氯，在吡啶中，于室温至回流温度的温度进行。

方案 5



在方案 5 中描述了将通式 **XXI** 化合物进一步制备为通式 **XXV** 化合物。通式 **XXI** 化合物能够通过处理被脱保护为相应的通式 **XXII** 的胺，所述处理使用例如：镁屑，在诸如甲醇或乙醇的醇溶剂中，于室温至 70℃ 的温度进行。通式 **XXII** 化合物中的胺能够通过处理被酰基化为通式 **XXIII** 化合物，所述处理使用诸如 4-硝基苯甲酰氯的被适当取代的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的卤化溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。在通式 **XXIII** 化合物中的硝基能够在合适的条件下被还原为相应的通式 **XXIV** 的胺，所述条件例如：在诸如乙酸乙酯、甲醇或乙醇的溶剂中，

使用诸如披钨碳的催化剂，在诸如 1-20 个大气压的氢气中，于室温至约 60℃ 的温度进行催化氢化。通式 XXIV 的胺能够通过处理被转化为相应的通式 XXV 的酰胺，所述处理使用诸如 2-氯-5-氟苯甲酰氯的被适当取代的苯甲酰卤、和诸如三乙胺或二异丙基乙胺的有机碱，在诸如二氯甲烷或二氯乙烷的卤化溶剂中，于 0℃ 至室温的温度进行。

D. 用途和制剂

式 I 化合物可用于治疗诸如以下的疾病：内耳病症、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、低钠血症、冠状动脉痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾机能不全、肾衰竭、糖尿病性肾病、脑水肿和脑缺血、中风、血栓形成、水潴留、攻击、强迫症、痛经、肾病综合征、焦虑症和中枢神经损伤。所述化合物的效果能够通过本领域已知的方法研究，所述方法是诸如在本文的下述生物学实施例 1-5 中描述的那些。因此，本发明提供治疗有需要的受试者所患的任何上述疾病的方法，所述方法包括给予药用有效量的式 I 化合物。可将所述化合物以任何传统给药途径给予患者，所述给药途径包括但不限于静脉内给药、口服给药、皮下给药、肌肉给药、真皮内给药和胃肠外给药。

本发明还提供包含 1 种以上(例如 2、3 或 4 种)本发明化合物以及可药用载体的药用组合物。

为制备本发明药用组合物，按照传统的制药技术，将作为活性成分的 1 种以上式 I 化合物或例如它的盐与药用载体均匀地掺混。所述载体的形式取决于给药方式的类型，例如口服给药、或诸如肌肉给药的胃肠外给药。在制备口服剂型的组合物时，可使用任何常规的药用介质。因此，对于诸如混悬液、酏剂和溶液剂的液体口服制剂，合适的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等；对于诸如散剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊剂和片剂的固体口服制剂，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，片剂和胶囊剂代表最便利的口服

剂量单位形式,在此情况下通常使用固体药用载体。如有需要,可通过标准技术将片剂包糖衣或包肠溶衣。对于胃肠外给药,载体通常应包括无菌水,但是还可包含其它成分,所述成分例如用于诸如助溶的目的、或用于防腐。还可制备可注射的混悬液,在此情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。本文的药用组合物在每剂量单位(例如一片片剂、一粒胶囊剂、一包散剂、一支注射剂、一茶匙等)中,可包含递送上述有效剂量所需活性成分的量。本文的药用组合物在每单位剂量单位(例如一片片剂、一粒胶囊剂、一包散剂、一支注射剂、一粒栓剂、一茶匙等)中,可包含约 0.1 mg ~ 1 g 活性剂。非限制性实例包括 0.2 mg、0.5 mg、0.75 mg、1 mg、1.2 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg、5 mg、7 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg 和 500 mg 剂量。然而,所述剂量可根据患者的要求、待治疗的疾病的严重程度以及所使用的化合物而变化。既可采用每日给药,又可采用周期性给药(post-periodic dosing)。

优选这些组合物为诸如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬液、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、针剂、自动注射装置或栓剂的单位剂量形式;所述组合物用于口服、胃肠外、鼻内、舌下或直肠给予,或用于通过吸入或吹入的方式给予。或者,所述组合物可作为适于每周一次或每月一次给予的形式存在;例如,活性化合物不溶性盐(诸如癸酸盐)可适于为肌肉注射提供长效制剂。为制备诸如片剂的固体组合物,将主要活性成分与药用载体例如传统的压片拼料(诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)和其它药用稀释剂(例如水)混合,以形成包含本发明化合物或其可药用盐的均匀混合物的固体处方设计前组合物(preformulation composition)。当将这些处方设计前组合物描述为均匀的时,是指将活性成分均匀地分散于整个组合物中以使可易于将所述组合物进一步分为同等有效的剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊剂。随后将该固体处方设计前组合物进一步分为所述类型的含有 0.1 mg 至约 1000 mg

或 1000 mg 以上的本发明活性成分的单位剂型。可将所公开的组合物的片剂或丸剂包衣、或另行配合以提供具有长效优点的剂型，例如所述片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分，后者以包封前者的形式存在。所述两种组分可通过肠溶层分隔，所述肠溶层具有如下用途：抵抗胃的消化作用并允许内组分完整地到达十二指肠或延缓释放。多种材料可用作这种肠溶层或包衣材料，所述材料包括许多高分子酸以及诸如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素等材料。

可将本发明新型组合物掺混为液体形式以用于口服给药或注射给药，所述形式包括水溶液剂、经适当矫味的糖浆剂、水混悬液或油混悬液、和使用食用油(诸如棉花籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的矫味乳剂、以及酞剂和类似的药用载体。适用于水混悬液的分散剂或悬浮剂包括合成和天然树胶，诸如西黄蓍胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

当制备本发明化合物的方法产生立体异构体的混合物时，这些异构体可通过诸如制备色谱法的传统技术分离。可将所述化合物制备为外消旋形式，或各个对映异构体通过对映体特异性合成或对映体选择性合成、或通过拆分制备。所述化合物可例如通过标准技术拆分为其对映异构体组分，诸如通过成盐而形成非对映异构体对。所述化合物也可以通过以下方法拆分：形成非对映异构体的酯或酰胺，接着色谱分离，并除去手性助剂。或者，所述化合物可用手性 HPLC 色谱柱进行拆分。

有利的是，本发明化合物可通过单个日剂量给予，或总剂量可通过每天 2、3 或 4 次、每周 1 次、每两周 1 次、每月 1 次的分剂量给予。而且，本发明化合物可通过局部使用合适的鼻内载体而以鼻内形式给予、或通过本领域普通技术人员已知的经皮皮肤贴剂给予。若以经皮递药系统形式给予，剂量给予在给药方案期间自然会是连续的而非间断的。

例如，就用于口服给药的片剂或胶囊剂形式而言，能够将活性药物成分与诸如乙醇、甘油、水等的口服、无毒的可药用惰性载体组合。

而且,当希望或需要时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入所述混合物。合适的粘合剂包括但不限于淀粉,明胶,诸如葡萄糖或 β -乳糖的天然糖,玉米增甜剂,诸如阿拉伯胶、西黄蓍胶的天然和合成树胶,或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

液体形式能够存在于诸如合成和天然树胶的经适当矫味的悬浮剂或分散剂中,所述树胶例如有西黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。就胃肠外给药而言,无菌混悬液和溶液剂是所期望的形式。在需要静脉内给药时,采用通常包含合适的防腐剂的等渗制剂。

本发明化合物还能够以诸如小型单层囊泡、大型单层囊泡和多层囊泡的脂质体递药系统的形式给予。脂质体能够由诸如胆固醇、硬脂胺或磷酸卵磷脂的多种磷脂形成。

本发明化合物还可通过使用作为连接有化合物分子的个体化载体的单克隆抗体而递送。本发明化合物还可与作为靶向药物载体的可溶聚合物连接。这种聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚(polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基-乙基天冬酰胺苯酚(polyhydroxy-ethylaspartamidephenol)、或经棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸(polyethyleneoxidepolylysine)。而且,本发明化合物可与可用于控制药物释放的生物可降解聚合物类连接,所述聚合物例如有聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

当需要治疗血管阻力疾病时,可根据本领域所制定的给药方案将本发明化合物于任何上述组合物中给予。

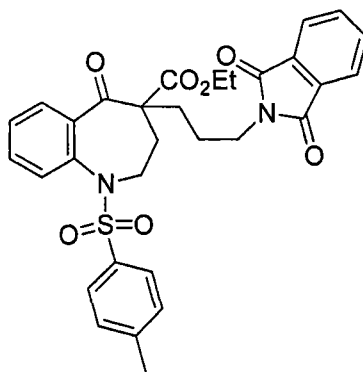
所给予的理想剂量可易于由本领域技术人员确定,并随所使用的特定化合物、给药方式、制剂的规格、给药方式和疾病状况的进展而改变。另外,与所治疗的具体患者相关的因素可导致调整剂量的需要,所述因素包括患者年龄、体重、饮食和给药时间。

以下实施例意欲举例说明本发明而非限制本发明。

E. 实施例

实施例 1

4-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙基]-5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(1)

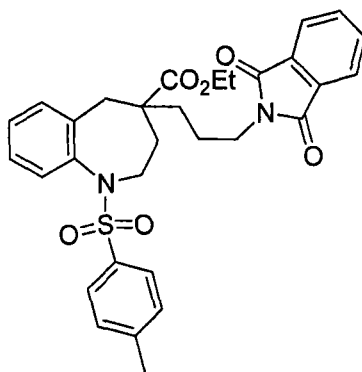


在 0℃, 向 2,3,4,5-四氢-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-5-氧代-1H-1-苯并氮杂草-4-甲酸乙酯(6.5g, 16.8 mmol)的 DMF (100 mL)溶液中, 加入 N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺(5.4g, 20 mmol), 随后加入碳酸钾(4.64g, 33.6 mmol), 并将所得反应混合物在升至室温的同时搅拌 18 小时。将所得反应混合物倒入 1N HCl 中, 再用乙醚(2x100 mL)萃取。将合并的乙醚萃取液用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。于乙醇中重结晶, 得到 4.5g 1 (理论值: 9.64g, 收率: 47%, 白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.5(M, 2H), 7.35(m, 4H), 7.2(m, 2H), 4.1(q, $J = 3\text{Hz}$, 2H), 3.95-3.90(m, 1H), 3.65(t, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 2.45(m, 1H), 2.4(s, 3H), 1.95-1.9(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.05(t, $J = 4\text{Hz}$, 3H). MS (ES) m/z 597 (MNa^+)

实施例 2

4-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙基]-5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(2)

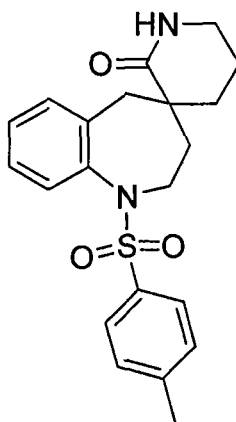


在 0℃, 向邻苯二甲酰亚胺 **1** (3.5g, 6.1 mmol) 的二氯甲烷(200 mL)溶液中加入三乙基甲硅烷(2.79g, 24 mmol), 随后加入三氟甲基乙酸(1.39g, 12.2 mmol)。随后还加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.28g, 9 mmol) 和 MeSO_3H (0.88g), 并将所得反应混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟。将该反应混合物升至室温并额外搅拌 1 小时。将该反应混合物倒入水中, 并用二氯甲烷(2x100 mL)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用饱和 NaHCO_3 洗涤并用无水硫酸钠干燥, 得到 **3** (理论值: 3.42g, 收率: 88%, 黄色油状物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.9(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.15-7.0(m, 4H), 4.05-4.95(m, 2H), 3.6(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.3-2.2(m, 1H), 2.7-4(m, 5H), 1.1(m, 3H). MS (ES) m/z 561(MH) $^+$

实施例 3

1,2,3,5-四氢-1-(4-甲基苯基磺酰基)-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮(**3**)



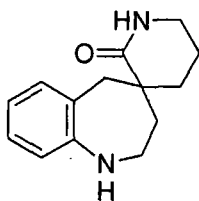
向 **2** (1.5g, 2.7 mmol) 的甲醇(120 mL)溶液中加入胍(200 mL), 并将所得反应混合物于 75℃ 搅拌 3 小时。将所得反应混合物真空浓缩。通过色谱法处理(SiO_2 , EtOAc 洗脱液), 得到 400 mg **3** (理论值: 1.04g, 收率: 39%)。

^1H NMR

(CDCl_3) δ 7.6(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.45(m, 1H), 7.35-7.15(m, 4H), 7.0(m, 1H), 6.15(br s, 1H), 4.35(m, 1H), 3.3(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.2(m, 1H), 2.05(s, 2H), 1.75-1.6(m, 2H), 1.5-1.35(m, 2H), 1.3-1.2(m, 1H). MS (ES) m/z 385 (MH)⁺

实施例 4

1,2,3,5-四氢-螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮(**4**)

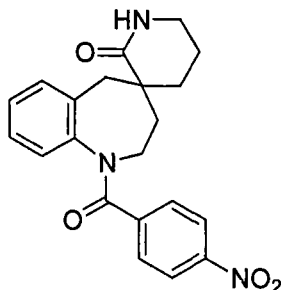


在室温下, 向 **3** (150 mg, 0.39 mmol) 的甲醇(25 mL)溶液中加入镁屑(47 mg, 1.95 mmol), 并将所得反应混合物于 70℃ 搅拌 16 小时。将该反应混合物用饱和氯化铵猝灭, 并用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯萃取液用无水硫酸钠干燥并真空干燥, 得到 70 mg **4** (理论值: 90 mg, 收率: 78%, 油状物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-6.95(m, 2H), 6.8(t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.1(br s, 1H), 3.5(m, 1H), 3.4-3.25(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.5-2.35(m, 1H), 1.9-1.6(m, 4H), 1.4-1.3(m, 1H). MS (ES) m/z 231 (MH)⁺

实施例 5

1,2,3,5-四氢-1-(4-硝基苯甲酰基)-螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮(**5**)

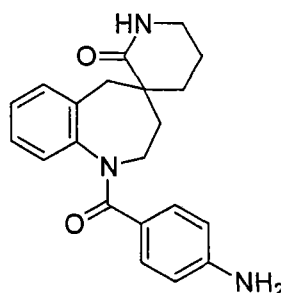


在室温下, 向 **4** (70 mg, 0.3 mmol) 的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入 TEA (1 mL), 随后加入 4-硝基苯甲酰氯(71 mg, 0.38 mmol), 并将所得反应混合物于室温搅拌 30 分钟。将该反应混合物倒入 1N NaOH 中, 并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用无水硫酸钠干燥并真空干燥, 得到 70 mg **5** (定量收率, 油状物)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0(d, J = 7Hz, 2H), 7.4(d, J = 7Hz, 2H), 7.2(d, J = 7Hz, 1H), 7.15(t, J = 7Hz, 1H), 6.95(t, J = 7Hz, 1H), 6.7(br s, 1H), 6.6(d, J = 7Hz, 1H) 5.0-4.9(m, 1H), 3.8-3.7(m, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 3.1-3.0(m, 1H), 2.25-2.75(m, 1H), 2.65-2.55(m, 1H), 1.9-1.7(m, 2H), 1.65-1.6(m, 1H), 1.4-1.3(m, 1H). MS (ES) m/z 380 (MH) $^+$

实施例 6

1,2,3,5-四氢-1-(4-氨基苯甲酰基)-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮
(**6**)

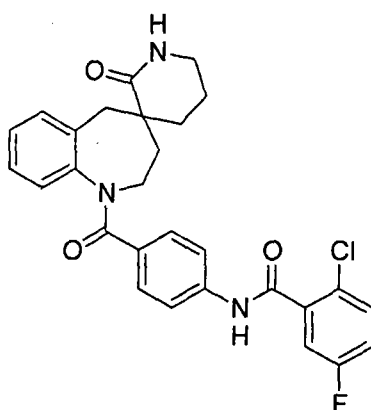


向 **5** (115 mg, 0.3 mmol) 的甲醇(25 mL)溶液中加入 10% Pd/C (10 mg), 并将所得反应混合物于 Parr Shaker 装置中、在 20 psi 下氢化 2 小时。将该反应混合物用 Celite 硅藻土过滤并将所得滤液真空浓缩, 得到 95 mg **6** (理论值: 105 mg, 收率: 90%, 黄色油状物)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15(m, 1H), 7.1-6.9(m, 3H), 6.7-6.7(m, 2H), 6.35(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 5.0-4.9(br d, 1H), 4.0-3.9(br s, 1H), 4.8-4.7(m, 1H), 3.4(s, 2H), 3.3(m, 2H), 2.9-2.7(m, 2H), 2.6-2.4(m, 1H), 1.85-1.7(m, 2H), 1.6-1.5(m, 1H), 11.45-1.35(m, 1H). MS (ES) m/z 350 (MH) $^+$

实施例 7

2-氯-*N*-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶]-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-5-氟-苯甲酰胺(7)

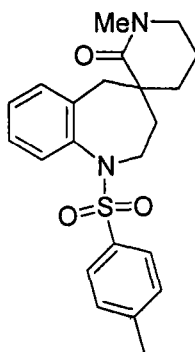


向 **6** (30 mg, 0.086 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入 TEA (0.25 mL), 随后加入 2-氯-5-氟苯甲酰氯(32 mg, 0.17 mmol), 并将所得反应混合物于 0℃ 搅拌 1 小时。将该反应混合物倒入 1*N* NaOH 中, 并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用无水硫酸钠干燥并真空干燥, 得到 40 mg **7** (理论值: 43 mg, 收率: 93%, 白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8(s, 1H), 7.5-7.35(m, 3H), 7.25-7.05(m, 5H), 6.85-5.85(m, 1H), 6.7-6.55(m, 1H), 5.65(br s, 1H), 5.1-4.9(m, 1H), 3.8-3.7(m, 1H), 3.5-3.4(m, 1H), 3.0-2.9(m, 1H), 2.8-2.75(m, 1H), 32.7-2.55(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.8-1.6(m, 3H), 1.45-1.35(m, 2H). MS (ES) m/z 506 (MH) $^+$

实施例 8

1,2,3,5-四氢-1'-甲基-1-(4-甲基苯基磺酰基)-螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮(8)



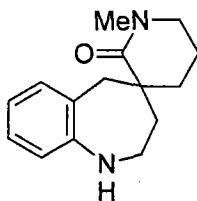
在室温下, 向 **3** (500 mg, 1.3 mmol) 的四氢呋喃(20 mL)溶液中加入氢化钠(55 mg, 2.3 mmol), 随后加入甲基碘(275 mg, 1.95 mmol), 并将所得反应混合物于室温搅拌 16 小时。将该反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(2x25 mL)萃取。将合并的乙酸乙酯萃取液用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 477 mg **8** (理论值: 517 mg, 收率: 92%, 黄色油状物)。

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.6(d, J = 7Hz, 2H), 7.5(m, 1H), 7.3-7.2(m, 3H), 7.15-7.1(m, 1H), 7.0(m, 1H), 4.4-4.3(m, 1H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.25(t, J = 8Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.65(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.2(m, 1H), 1.7-1.6(m, 2H), 1.5-1.35(m, 2H), 1.3-1.2(m, 1H). MS (ES) *m/z* 399 (MH)⁺

实施例 9

1,2,3,5-四氢-1'-甲基-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶]-2'-酮(**9**)

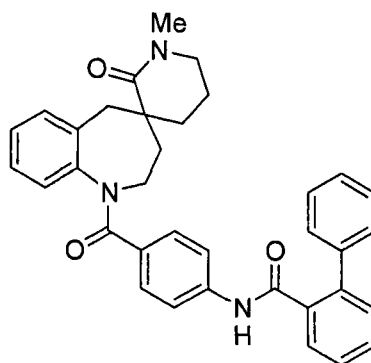


在室温下, 向 **8** (490 mg, 1.23 mmol) 的甲醇(30 mL)溶液中加入镁屑(118 mg, 4.92 mmol), 并将所得反应混合物于 80℃搅拌 48 小时。将该反应混合物倒入饱和氯化铵中, 并用二氯甲烷(3x50 mL)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用无水硫酸钠干燥并真空干燥。通过色谱法处理(SiO₂, 50% EtOAc-己烷洗脱液), 得到 150 mg **9** (理论值: 300 mg, 收率: 50%)。

MS (ES) m/z 245 (MH)⁺.

实施例 10

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**10**)



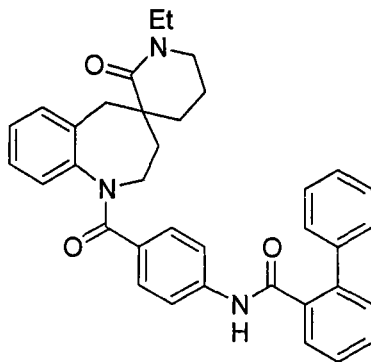
在 0℃, 向 **9** (50 mg, 0.21 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入 TEA (0.25 mL), 随后加入 4-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氯(143 mg, 0.4 mmol), 并将所得反应混合物在升至室温的同时搅拌 16 小时。将该反应混合物倒入 1*N* NaOH 中, 并用二氯甲烷(2x25 mL)萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过色谱法处理 (SiO₂, 5% MeOH-EtOAc 洗脱液), 得到 40 mg **10** (理论值: 114 mg, 收率: 35%, 白色固体)。

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.85(d, *J* = 7Hz, 1H), 7.55-7.45(m, 1H), 7.4-7.35(m, 1H), 7.45-7.3(m, 7H), 7.15-7.1(m, 1H), 7.1-7.0(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.8(m, 3H), 6.6-6.5(m, 1H), 5.0-4.9(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 3.0(br s, 2H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.6-2.5(m, 1H), 1.85(m, 1.65(m, 2H), 1.6(s, 3H), 1.45-1.35(m, 1H). MS (ES) m/z 544 (MH)⁺

实施例 11

N-[4-[(2,3-二氢-1'-乙基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**11**)



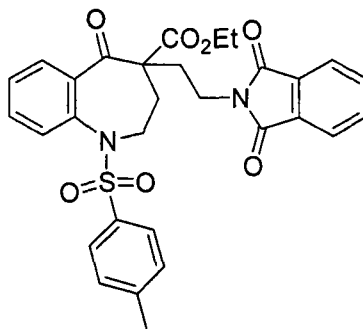
根据实施例 8 (乙基磺) - 实施例 10 所描述的合成顺序, 由化合物 3 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 7.85(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.45(m, 1H), 7.4-7.35(m, 1H), 7.45-7.3(m 7H), 7.15-7.1(m, 1H), 7.1-7.0(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.8(m, 3H), 6.6-6.5(m, 1H), 5.0-4.9(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 3.3-3.2(m, 2H), 3.0(br s, 2H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.6-2.5(m, 1H), 1.85(m, 1.65(m, 2H), 1.45-1.35(m, 1H), 1.15(t, $J = 3\text{Hz}$, 3H). MS (ES) m/z 558 (MH) $^+$

实施例 12

4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙基]-5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(12)

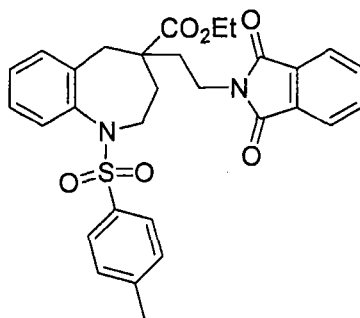


如实施例 1 所述, 由 5-氧代-1-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯和 N-(2-溴乙基)邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85(m, 4H), 7.75(m, 4H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.4-7.35(m, 1H), 7.25-7.2(m, 1H), 4.2-4.0(m, 6H), 3.9-3.85(m, 1H), 3.65-3.55(m, 3H), 3.4(br s, 1H), 2.4(s, 3H), 2.4-2.35(m, 1H), 1.35-1.15(m, 3H). MS (ES) m/z 583 (MNa^+)

实施例 13

4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙基]-1-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(13)

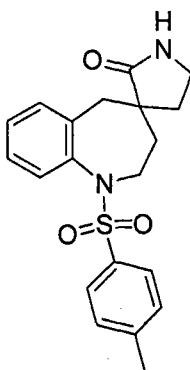


如实施例 2 所述, 由化合物 12 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.9-7.85(m, 2H), 7.85-7.8(m, 2H), 7.75-7.65(m, 3H), 7.6(m, 1H), 7.3-7.2(m, 2H), 7.15-7.0(m, 2H), 4.1(t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 4.0-3.85(m, 1H), 3.6(t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.5(m, 2H), 2.4(s, 2H), 2.35-2.2(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.85-1.65(m, 2H), 1.15(m, $J = 7\text{Hz}$, 2H). MS (ES) m/z 569 (MNa^+)

实施例 14

1,2,3,5-四氢-1-(4-甲基苯基磺酰基)-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯]-2'-酮(14)

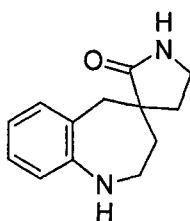


如实施例 3 所述, 由化合物 13 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.6(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.25-7.2(m, 3H), 7.15-7.1(m, 1H), 4.4-4.3(m, 1H), 3.3-3.15(m, 3H), 2.65(m, 2H), 2.4(s, 3H), 2.3-2.15(m, 4H), 1.75-1.6(m, 2H), 1.6-1.5(m, 1H). MS (ES) m/z 371 (MH) $^+$

实施例 15

1,2,3,5-四氢-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-2'-酮(15)

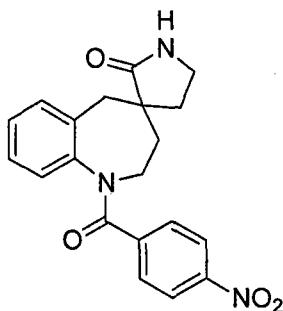


如实施例 4 所述, 由化合物 **14** 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1-7.0(m, 2H), 6.85-6.75(m, 1H), 6.7-6.70(m, 2H), 6.6(br s, 1H), 3.45-3.3(m, 2H), 3.3-3.15(m, 2H), 2.85-2.75(t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 2.55-2.5(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.95-1.9(m, 1H), 1.8-1.6(m, 2H). MS (ES) m/z 217 (MH) $^+$

实施例 16

1,2,3,5-四氢-1-(4-硝基苯甲酰基)-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-2'-酮(16)

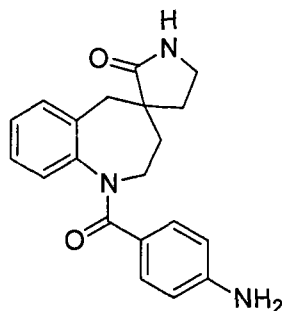


如实施例 5 所述, 由化合物 **15** 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.35(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.1(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.6(s, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.8(br s, 1H), 5.1-5.0(m, 1H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.45-3.0(m, 2H), 2.95-2.8(m, 1H), 2.745-2.65(m, 1H), 2.5-2.4(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.85-1.7(m, 1H). MS (ES) m/z 366 (MH) $^+$

实施例 17

1,2,3,5-四氢-1-(4-氨基苯甲酰基)-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-2'-酮(17)

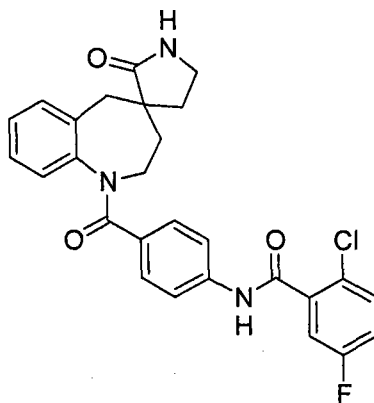


如实施例 6 所述, 由化合物 **16** 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2-7.15(m, 1H), 7.1-6.95(m, 3H), 6.7-6.6(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.1(m, 1H), 5.2-5.0(m, 1H), 3.45-3.25(m, 2H), 2.8-2.55(m, 2H), 2.45-2.25(m, 2H), 1.95-1.8(m, 2H), 1.8-1.65(m, 2H). MS (ES) m/z 336 (MH) $^+$

实施例 18

2-氯-*N*-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-1(5H)-基)羰基}苯基]-5-氟-苯甲酰胺(18)

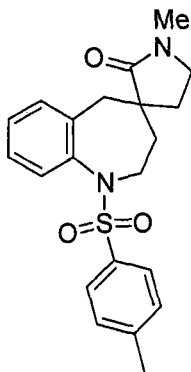


如实施例 7 所述, 由化合物 **17** 制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.35(br s, 1H), 7.5-7.35(m, 4H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 7.05-6.95(m, 1H), 6.7-6.6(m, 1H), 6.2-6.05(m, 1H), 5.15-5.05(m, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.45-3.25(m, 3H), 2.85-2.7(m, 1H), 2.7-2.55(m, 1H), 2.45-2.25(m, 1H), 2.0-1.85(m, 1H), 1.8-1.6(m, 4H). MS (ES) m/z 492 (MH) $^+$

实施例 19

1,2,3,5-四氢-1'-甲基-1-(4-甲基苯基磺酰基)-螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-2'-酮(19)

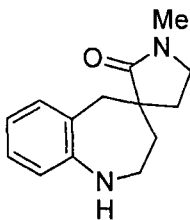


如实施例 8 所述, 由化合物 **14** 和甲基碘制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.6(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.15(m, 3H), 7.0(m, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 3.3-3.1(m, 3H), 2.8(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.2-2.1(m, 2H), 1.7-1.6(m, 1H), 1.55-1.4(m, 2H).
MS (ES) m/z 385 (MH) $^+$

实施例 20

1,2,3,5-四氢-1'-甲基-螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷]-2'-酮(20)



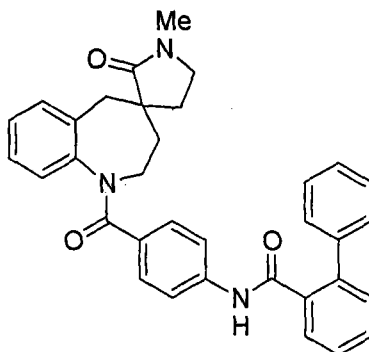
如实施例 9 所述, 由化合物 **19** 制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.1-7.0(m, 2H), 6.85-6.8(m, 1H), 6.7(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.25-3.2(m, 2H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.5-2.45(m, 1H), 2.35-2.15(m, 1H), 1.9-1.8(m, 1H), 1.75-1.6(m, 2H). MS (ES) m/z 231 (M) $^+$

实施例 21

N-[4-[(2,3-二氢-1'-甲基-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯

烷}-1(5H)-基)羰基]苯基}-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(21)

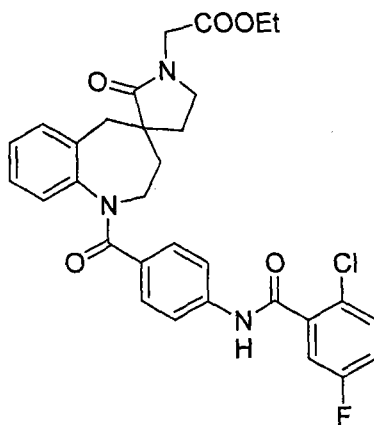


如实施例 10 所述, 由化合物 **20** 制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.6-7.35(m, 7H), 7.2-7.05(m, 4H), 6.95-6.8(m, 4H), 6.6-6.55(m, 1H), 5.1-5.0(m, 1H), 3.55-3.4(m, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.9(br s, 3H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.6-2.55(m, 1H), 2.4-2.25(m, 1H), 1.85-1.7(m, 1H), 1.7-1.55(m, 3H). MS (ES) m/z 530 (MH) $^+$

实施例 22

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸乙酯(22)

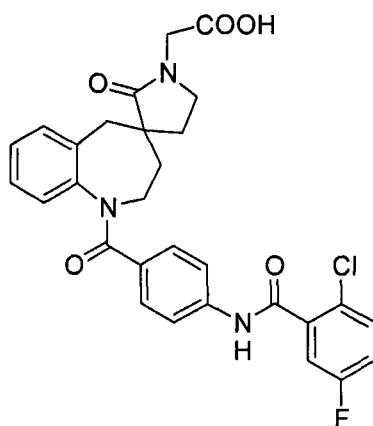


根据实施例 8 (溴代乙酸乙酯) - 实施例 10 (4-(2-氯-5-氟-苯甲酰基氨基)-苯甲酰基)所描述的合成方案, 由化合物 **14** 制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.4(br s, 1H), 7.45-7.35(m, 3H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 7.0-6.9(m, 1H), 6.7-6.6(m, 1H), 5.1-5.0(m, 1H), 4.2-4.0(m, 3H), 3.55-3.35(m, 3H), 2.85-2.65(m, 2H), 2.45-2.3(m, 1H), 1.9-1.8(m, 1H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.25(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H). MS (ES) m/z 578 (M) $^+$

实施例 23

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1'-乙酸(**23**)

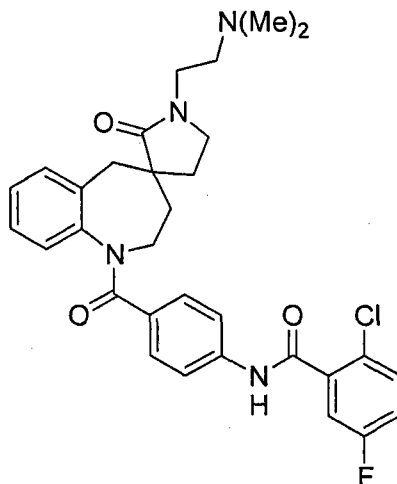


通过使用 1*N* NaOH 的碱水解, 由化合物 **22** 制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.4(br s, 1H), 7.5-7.3(m, 3H), 7.25-6.95(m, 6H), 6.7-6.65(m, 1H), 5.45-5.35(m, 1H), 5.1-4.9(m, 1H), 4.15-4.05(m, 2H), 3.5-3.35(m, 2H), 2.8-2.65(m, 1H), 2.5-2.25(m, 1H), 2.1-2.0(m, 2H), 1.8-1.7(m, 1H), 1.75-1.6(m, 1H), 0.95-0.85(m, 1H). MS (ES) m/z 550 (MH^+)

实施例 24

1-[(2-氯-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-1'-(*N,N*-二甲基氨基乙基)-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷} (**24**)



根据实施例8 (N,N-二甲基氨基乙基溴) - 实施例10 (4-(2-氯-5-氟-苯甲酰基氨基)-苯甲酰氯)所描述的合成顺序, 由化合物 **14** 制备标题化合物。

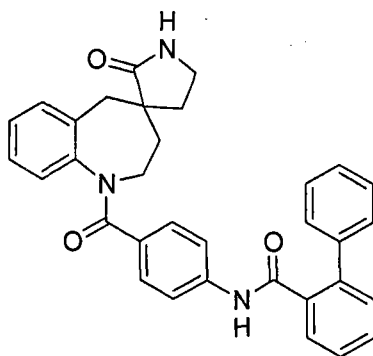
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

8.15(br s, 1H), 7.5-7.45(m, 1H), 7.25-7.2(m, 2H), 7.15-7.0(m, 3H), 6.95-6.8(m, 2H), 6.75-6.6(m, 1H), 6.45-6.35(m, 1H), 5.15-5.0(m, 1H), 3.6-3.3(m, 4H), 2.85-2.6(m, 2H), 2.5-2.3(m, 3H), 1.95-1.8(m, 1H), 1.75-1.6(m, 2H), 0.95-0.8(m, 1H).

MS (ES) m/z 563 (M) $^+$

实施例 25

N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**25**)



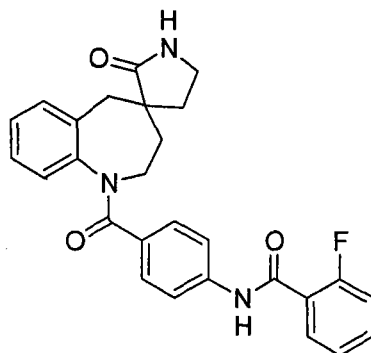
如实施例10所述, 由化合物 **15** 和 4-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氯制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 8.5(br s, 1H), 7.8(d, $H = 7\text{Hz}$, 1H), 7.4(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.1(m, 2H), 7.1-6.9(m, 3H), 6.7-6.6(m, 2H), 6.4-6.35(m, 2H), 5.1-5.0(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.7-2.6(m, 1H), 2.3(m, 1H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.8-1.65(m, 2H). MS (ES) m/z 516 (MH) $^+$

实施例 26

2-氟-*N*-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡咯烷}-1(5*H*)-基)羰基]苯基]苯甲酰胺(**26**)

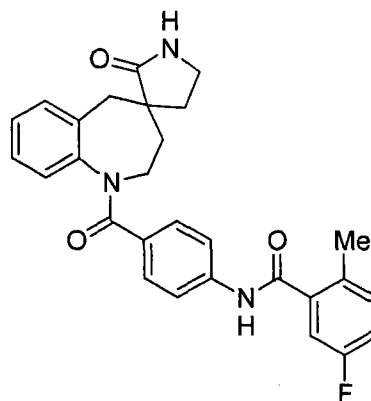


如实施例 18 所述,由化合物 **17** 和 5-氟苯甲酰氯制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85-7.8(m, 1H), 7.5-7.45(m, 1H), 7.25-7.05(m, 4H), 7.0-6.9(m, 2H), 6.85-6.7(m, 2H), 6.7-6.45(m, 2H), 6.05-6.0(m, 1H), 5.15-5(m, 1H), 3.95(s, 1H), 3.8(s, 1H), 3.6(m, 1H), 3.4-3.35(m, 3H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.7-2.55(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.8-1.6(m, 2H), 1.5-1.4(m, 1H), 0.95-0.8(m, 1H). MS (ES) m/z 480 (MNa^+)

实施例 27

[{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4H-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}(27)

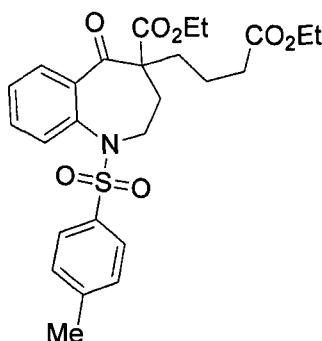


如实施例 18 所述,由化合物 **17** 和 2-甲基-5-氟苯甲酰氯制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.25-2.1(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.3-7.25(m, 3H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.1-7.0(m, 2H), 6.7(m, 1H), 5.7(br s, 1H), 5.15-5.0(m, 1H), 3.55-3.5(m, 1H), 3.45-3.3(m, 2H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.45(m, 3H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.8-1.7(m, 2H). MS (ES) m/z 472 (MH^+)

实施例 28

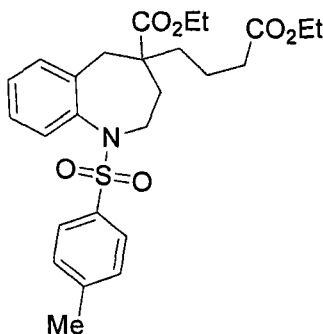
4-(3-乙氧基羰基-丙基)-5-氧代-1-(4-甲基苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(28)



向 4.67 g (12.1 mmol) 2,3,4,5-四氢-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-5-氧代-1H-1-苯并氮杂草-4-甲酸乙酯的 DMF (24 mL) 溶液中, 加入 K_2CO_3 (25.0 g, 18.1 mmol)。所得悬浮液用 4-溴丁酸乙酯(1.90 mL, 13.3 mmol) 处理, 于室温、氮气氛围下进行机械搅拌。18 小时后, 将所得反应混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 并通过加入 1N HCl 水溶液(30 mL)猝灭。将所得各层分离, 并将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水连续萃取。随后将有机萃取液用无水 $MgSO_4$ 干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯/己烷(3:7)洗脱进行纯化, 得到化合物 28 (4.76 g, 79%, 油状物)。

实施例 29

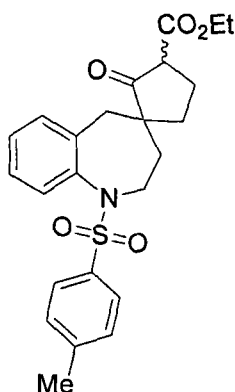
4-(3-乙氧基羰基-丙基)-1-(4-甲基苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-4-甲酸乙酯(29)



将化合物 **28** (4.76 g, 9.48 mmol) 溶解于 45 mL 无水 1,2-二氯乙烷中, 冷却至 5℃, 并用三氟乙酸(1.3 mL)、BF₃·Et₂O (1.4 mL)、无水甲磺酸(3.2 mL)和三乙基甲硅烷(5.7 mL)处理。将所得反应物经 18 小时缓慢升至室温。将该反应物冷却至 5℃, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)小心猝灭。将该反应混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 并将乙酸乙酯萃取液用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水、盐水(2 次)萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥、并真空浓缩, 得到油状物。将该油状物通过硅胶柱色谱法使用己烷/乙酸乙酯(17:3)洗脱进行纯化, 得到 2.43 g (53%) 化合物 **29**, 为无色油状物。

实施例 30

1,2,3,5-四氢-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-2'-氧代-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,1'-环戊烷]-3'-甲酸乙酯(**30**)

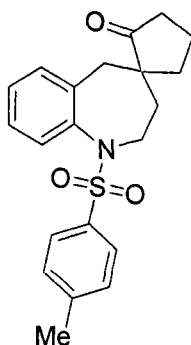


在室温下, 将化合物 **29** (2.43 g, 4.98 mmol) 溶解于甲苯(25 mL)中, 并用叔丁醇钾(0.843 g, 7.52 mmol)处理。1 小时后, 所得反应混合物用 0.5 N HCl 水溶液(30 mL)猝灭, 并用乙酸乙酯(30 mL)萃取。乙酸乙酯萃取液用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液、水、盐水洗涤 2 次, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法使用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱进行纯化, 得到 1.71 g (78%) **30**, 为固体。

实施例 31

1,2,3,5-四氢-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,1'-环戊

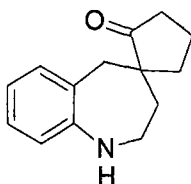
烷]-2'-酮(31)



将化合物 **30** (6.70 g, 15.2 mmol) 与乙醇(23 mL)、乙酸(23 mL)和 6 N HCl 水溶液(23 mL)混合, 并在回流下加热的同时搅拌 2.5 小时。将所得反应混合物冷却至室温并真空浓缩, 得到 5.36 g (95%) 化合物 **31**。

实施例 32

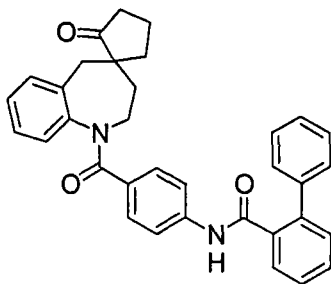
1,2,3,5-四氢-螺[4H-1-苯并氮杂草-4,1'-环戊烷]-2'-酮(32)



将化合物 **31** (0.50 g, 1.35 mmol) 溶解于无水甲醇(27 mL)中, 并与镁屑(0.656 g, 27 mmol)混合, 并在回流下加热的同时于氩气氛中经 18 小时进行机械搅拌。将所得反应物冷却至室温, 用过滤剂过滤、并真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯研磨 3 次, 并将合并的乙酸乙酯研磨物用过滤剂过滤。将所得滤液用盐水萃取 2 次, 用无水 Na₂SO₄ 干燥、并真空浓缩, 得到 0.295 (83%) **32**。

实施例 33

N-[4-[(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,1'-环戊烷]-1(5H)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**33**)

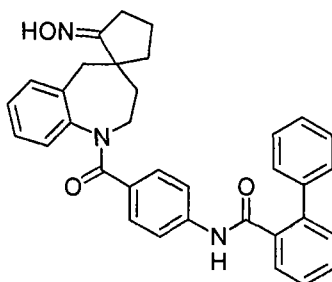


向化合物 **32** (0.295 g, 1.12 mmol)和三乙胺(0.470 mL, 3.37 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中,加入 4-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氯,并将所得反应混合物于室温搅拌 18 小时。将该反应混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭,并用乙酸乙酯萃取。所得乙酸乙酯层用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水萃取,用无水 Na₂SO₄ 干燥、并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯/己烷(11:9)洗脱进行纯化,得到 0.282 g (49%)化合物 **33**, 为白色固体。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.40-1.70 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.59 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz), 2.72 (dd, 1H, *J* = 13.1, 13.1 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz), 4.77 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz); 6.69 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 6.90-7.70 (重叠 m, 16H); MS (ES) *m/z* 515 (MH)⁺.

实施例 34

N-[4-[(2,3-二氢-2'-(羟基亚氨基)螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,1'-环戊烷]-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**34**)

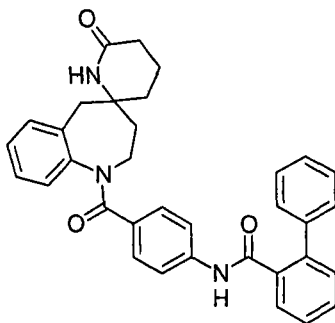


将化合物 **33** (164 mg, 0.32 mmol)与乙醇(5 mL)、吡啶(1 mL)和盐酸羟胺(91 mg, 1.3 mmol)混合,并在回流下加热的同时搅拌 5 小时。将所得反应混合物冷却至室温、真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法使用

梯度洗脱(包含 0-20% 甲醇的二氯甲烷)经 60 分钟洗脱进行纯化, 得到 166 mg (98%) 化合物 **34**, 为透明薄膜状物。

实施例 35

N-[4-[(2,3-二氢-6'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,2'-吡啶]-1(5*H*)-基)羰基]苯基]-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(**35**)

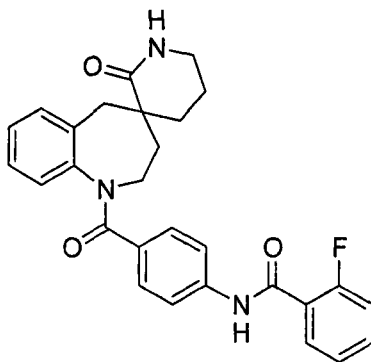


将化合物 **34** (163 mg, 0.31 mmol) 与吡啶(5 mL)、4-二甲氨基吡啶(3 mg, 0.024 mmol)、对甲苯磺酰氯(148 mg, 0.78 mmol)混合, 并在于 65℃ 加热的同时搅拌 5 小时。将所得反应混合物冷却至室温, 并真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 并将有机层用 2N HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液连续萃取 2 次, 用无水 MgSO₄ 干燥、真空浓缩, 并通过制备薄层色谱法在硅胶上使用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱进行纯化, 得到 42 mg (26%) 化合物 **35**, 为白色固体。

¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1.18-1.33 (m, 1H), 1.34-1.47 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.75-1.94 (重叠 m, 3H), 2.05-2.20 (重叠 m, 3H), 2.73-2.89 (m, 2H), 4.7 (宽峰, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.03 (宽峰, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.21-7.64 (重叠 m, 12H), 7.68 (s, 1H), 10.30 (宽单峰, 1); MS (ES) *m/z* 530 (MH)⁺。

实施例 36

2-氟-*N*-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4*H*-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶}-1(5*H*)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺(**36**)

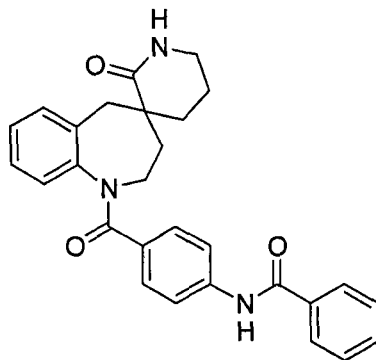


如实施例 7 所述，由化合物 **6** 和 2-氟苯甲酰氯制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45(m, 1H), 8.15(m, 1H), 7.6-7.4(m, 2H), 7.3-7.05(m, 6H), 7.0-6.9(m, 1H), 6.65-6.55(m, 1H), 5.8-5.7(m, 1H), 5.1-4.9(m, 1H), 3.8-3.7(m, 1H), 3.4-3.35(m, 2H), 3.0-2.9(m, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.65-3.55(m, 1H), 1.85-1.7(m, 3H), 1.65-1.5(m, 2H). MS (ES) m/z 472 (MH) $^+$

实施例 37

N-[4-{(2,3-二氢-2'-氧代螺[4H-1-苯并氮杂草-4,3-吡啶]-1(5H)-基)羰基}苯基]苯甲酰胺(**37**)

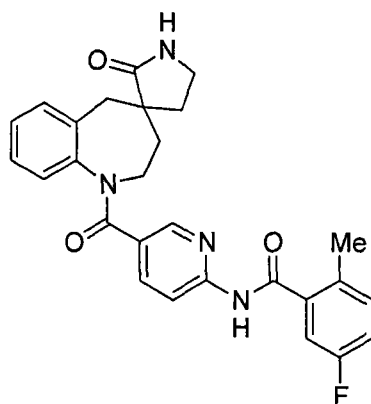


如实施例 7 所述，由化合物 **6** 和苯甲酰氯制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85(m, 3H), 7.6-7.4(m, 5H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.1(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.6(m, 1H), 5.65(m, 1H), 5.0(m, 1H), 3.8-3.7(m, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 3.0-2.85(m, 1H), 3.8-3.75(m, 1H), 2.65-2.5(m, 1H), 1.85-1.7(m, 3H), 1.5-1.4(m, 1H). MS (ES) m/z 454 (MH) $^+$

实施例 38

[{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)氨基}烟酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}(38)

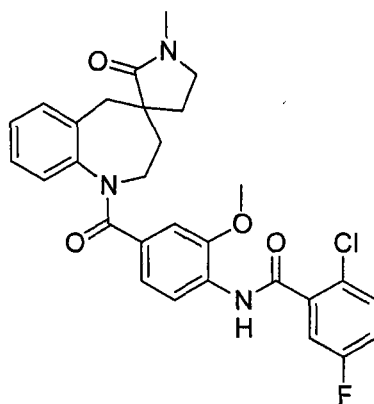


如实施例 10 所述,由化合物 **15** 和 6-(5-氟-2-甲基-苯甲酰基氨基)-烟酰氯制备标题化合物 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 第 1737-1740 页)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.35(br s, 1H), 8.2-8.1(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.25-7.15(m, 3H), 7.1-7.0(m, 3H), 6.7-6.65(m, 1H), 6.1(br s, 1H), 5.15-5.05(br d, 1H), 3.35-3.3(m, 1H), 3.45-3.0(m, 3H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.7-2.65(1H), 2.45(s, 3H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.8-1.7(m, 2H). MS (ES) m/z 473 (MH) $^+$

实施例 39

[{(2-甲基-5-氟苯甲酰基)3-甲氧基-4-氨基}苯甲酰基]-1,2,3,5-四氢-2'-氧代-螺{4*H*-1-苯并氮杂草-4,3'-吡咯烷}(39)



标题化合物由 **20** 制备,所述制备如下进行:通过使用 4-硝基-3-甲氧基苯甲酰氯进行初始酰基化,随后通过催化氢化将硝基还原。酰

基化的最后步骤使用 2-氯-5-氟苯甲酰氯,按照之前在实施例 7 中所描述的进行。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

8.6(br s, 1H), 8.25(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.45(m, 1H), 7.4(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.0(m, 1H), 6.8(br s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.65(m, 1H), 5.15(br d, 1H), 3.7(s, 3H), 3.55-3.5(m, 1H), 3.4-3.25(m, 2H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 1.9-1.85(m, 1H), 1.75-1.6(m, 3H). MS (ES) m/z 536 (M) $^+$

生物学实施例 1

(A) 体外结合测定

测定缓冲液为 50mM Tris-Cl、5mM mgCl_2 、0.1% BSA (pH 7.5) (含有 5 $\mu\text{g/mL}$ 抑酶肽、5 $\mu\text{g/mL}$ 亮抑酶肽、5 $\mu\text{g/mL}$ 胃酶抑制剂)、50 $\mu\text{g/mL}$ 杆菌肽和 1 mM Pefabloc (4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐(由 Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN 制造, 由 Boehringer Mannheim 分销)。H3 血管升压素为 ^3H -精氨酸-8-血管升压素(NEN Life Sciences, Boston, MA; 68.5Ci/mmol, 测定中的最终浓度为 0.65-0.75 nM)。向 96 孔圆底聚丙烯板各孔中加入缓冲液、测试化合物、膜(包含人 V1a 或 V2 受体)和 H3 血管升压素。将反应板于室温静置 1 小时。将样品通过在 0.3 聚乙烯亚胺中预浸渍的 Unifilter GF/C 板(PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)。将该板用包含 0.05%吐温 20 的冷生理盐水洗涤 5 次。干燥后,将该过滤板的底部封闭并向每个滤器加入 0.025 mL Microscint-20 (Packard Instrument Co, Meriden, CT)。将该板顶部封闭并对该板计数。通过向这些孔中加入 1.25 M 精氨酸-8-血管升压素测定非特异性结合。如下计算抑制%:

$$\text{抑制}\% = 100 - 100 \times \frac{\text{给药后的峰响应}}{\text{给药前的峰响应}}$$

(B) V1a 血管升压素受体功能活性

V1a 受体为 G-蛋白偶联受体,所述受体在被活化时引发细胞内钙

动员的增加。为评估化合物的功能性 V1a 受体活性, 将 HEK-293 细胞用人 V1a 受体(V1a-HEK 细胞)转染。让 HEK-293 细胞在补充了 10% FBS 和谷氨酰胺的 DMEM (Dulbecco 的改良 Eagle 培养基)中生长。将 HEK-细胞通过胰酶消化每两周一次地(biweekly)传代, 并以 33,000 细胞/孔接种于 96 孔板。使用 Life Technologies (Carlsbad, CA)制造的 DMR1E-C 试剂将人 V1a 受体 DNA 转染 HEK-293 细胞。通过选择在包含遗传霉素的培养基中生长的细胞而产生稳定细胞系。在 Packard 透明黑底 96 孔板中生长 4-6 天后, 将 V1a-HEK 细胞加载钙敏感性荧光染料 FLUO-3 AM。通过使用 FLIPR (荧光成像读板仪; Molecular Devices, Sunnyvale, CA)定量细胞内荧光而测量细胞内钙动员的变化。先将测试化合物加入所述细胞, 并测定所产生的荧光变化以检测受体激动活性。5 分钟后, 将所述细胞用血管升压素活化以测试化合物的拮抗活性。受体拮抗剂抑制血管升压素刺激细胞内荧光增加的能力。计算出 IC_{50} 。

生物学实施例 2

V2 血管升压素受体功能活性

V2 受体亦为 G-蛋白偶联受体, 所述受体被活化时诱导 cAMP 转换的增加。通过在表达人 V-2 受体的转染 HEK-293 细胞(V2-HEK 细胞)中测量 cAMP 蓄积, 测定对 V2 受体的拮抗作用。测试化合物阻断血管升压素对 cAMP 蓄积的刺激效应的能力。使用 NEN flashplate, 通过放射免疫测定法测量 cAMP 的细胞含量。

生物学实施例 3

大鼠血管升压素诱导高血压的逆转

使用血管升压素诱导高血压的麻醉模型评价化合物的抗高血压活性。将体重为 350-450 g 的血压正常的雄性 Long Evans 大鼠使用戊巴比妥(35 mg/kg, 腹腔注射)麻醉, 并在整个过程中保持 10 mg/kg/小

时的腹腔输注。以 30 ng/kg/分钟静脉输注精氨酸血管加压素(AVP)，以诱导稳定的高血压状态(平均动脉血压增加约 50 mm Hg)。将目标化合物以高剂量方式给予，并记录平均动脉血压的最大降幅。通过每只动物的量-效关系的线性部分测定 ED₅₀。

生物学实施例 4

多个动物模型被认为可模拟各种人糖尿病性肾病成分(components of diabetic nephropathy)，尤其是大鼠 1 型糖尿病的链脲佐菌素诱导模型、大鼠 2 型糖尿病的 db/db 遗传小鼠模型和大鼠的 5/6 肾切除肾衰竭模型。通过将化合物以 1 mg/kg/天、3 mg/kg/天或 10 mg/kg/天的剂量给予 12 周在链脲佐菌素糖尿病模型中评估化合物，并在研究的数个可指示糖尿病性肾脏疾病的端点进行监测，所述端点包括降低的尿白蛋白、血清肌酐水平、和尿中的各种细胞因子水平。在研究结束时，对比正常肾脏，对肾脏形态变化在组织学上进行了评价。在另外 2 个模型中亦进行了类似研究，以确证活性。

生物学实施例 5

精氨酸-血管加压素(AVP)水平在缺血性中风和颅脑损伤后急剧升高并促成组织炎症反应。已显示 AVP 受体拮抗剂通过调节穿过脑血管内皮的水和电解质转运(通过内皮 V1a 受体抑制)、以及通过促进利尿(通过肾脏 V2 受体)来阻断外伤性脑损伤和缺血性中风后脑水肿的发展。AVP 受体拮抗剂的其它神经保护作用可由神经元 V1a 受体的抑制介导。因此，本发明化合物可用于缺血性中风和外伤性脑损伤。V1a/V2 拮抗剂可降低缺血后炎症反应，并降低缺血性中风后脑组织梗塞的体积。由于许多 AVP 受体拮抗剂的神经保护和抗水肿作用在脑血管内皮或肾脏水平上介导，化合物穿越血脑屏障并不关键。但是，如上文所述，CNS 渗透可通过抑制神经元 V1a 受体处的 AVP 作用而增加成效。

可测定化合物的药物代谢动力学性质以优化血浆半衰期和最佳给药方案。所述性质包括对这些化合物通过血脑屏障的能力的评估,以及在脑组织中对药物浓度和半衰期的直接测量。这些化合物的神经保护作用 and 抗水肿性质能够通过啮齿动物的栓塞性中风模型测定。在此模型中,将动物血液的整分试样取出并冷冻过夜,以形成富含凝血酶的血块。随后通过手术将该血块置于中脑动脉起点(the origin of middle cerebral artery),并保持 2-4 小时,以制造延长的脑缺血。在该处,该血块可永久性地存在或该血块可通过静脉内给予重组组织纤溶酶原激活物(rt-PA)而被溶解,以允许再灌注。本发明的血管升压素受体拮抗剂可在置入血块后,于不同时间静脉内给予,并可通过以下方式给予:推注剂量(bolus dose)给予、推注剂量给予后持续静脉输注给予、或单独持续静脉输注给予。化合物可在缺血发病后的 2 小时到 1 周的时间范围内给予,以确定最佳治疗窗。在快速静脉给予后还可随后口服给予所述化合物,以确定最佳疗程。

本发明血管升压素受体拮抗剂可通过外伤性脑损伤的啮齿动物模型评价(profile)。该模型需要打开颅窗以露出硬膜。随后,将受控的、经测量的重物落于所述硬膜上以造成损伤。该模型具有优良的特征,并产生确定模式的神经元细胞损失和炎症。

水肿、炎症和神经保护作用可使用 1 个以上的如下方法测定:可将动物在缺血后的不同时间点(24 小时到 4 周)处安乐死,并可将栓塞和脑水肿的体积使用标准组织学和组织化学方法测量。还可对动物进行 MRI 成像,以使栓塞和水肿的测量能够在同一动物体内进行。最后,可进行血脑屏障完整性和炎症细胞(例如单核细胞、巨噬细胞、小神经胶质细胞)的浸润的组织学和组织化学测量,并将该测量用于定量分析。

最后,可将所有动物在综合系列的行为测定中评价,以评价血管升压素受体拮抗剂对神经系统功能和行为的作用。这些行为评定可包括整体神经学评定(global neurological assessment),诸如足误

(foot-fault)、转杆(Rotarod)和平衡木(beam-balance)试验的运动神经不对称评估和感觉运动综合测定。

表 I 显示某些本发明化合物的血管升压素受体结合数据和 V1a / V2 血管升压素受体功能活性。

表 I

化合物 #	V1a (结合) μM^*	V1a (功能) μM^* (IC ₅₀)	V2 (结合) μM^*	V2 (功能) μM^* (IC ₅₀)
7	0.009	0.05	63%	0.49
10	0.047	0.38	0.05	
11	0.056	0.05	0.061	0.132
18	0.008	0.01	0.15	0.226
21	0.043	0.08	0.037	0.437
22	66%		17%	
23	27%		17%	
25	0.007	0.054	0.018	0.062
26	0.16		0.23	
27	0.015		0.089	
35	0.045	0.05	0.23	0.06
36	0.027	0.05	17%	> 3.0
37	0.05	0.12	23%	
38	64%	0.13	0.093	0.036
39	58%	0.07	0.008	

* 0.2 μM 的抑制%

虽然上述说明书通过用于说明目的的实施例教导了本发明的原理,但是应理解本发明的实施包括所有落入本发明权利要求及其等价物范围内的通常变化、改动和/或修改。