

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/08

A61K 31/55

/(C07D487/08,209:00,

221:00,243:00)

(C07D487/08,221:00,

221:00,243:00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02826168.2

[43] 公开日 2005 年 4 月 20 日

[11] 公开号 CN 1608068A

[22] 申请日 2002.10.11 [21] 申请号 02826168.2

[30] 优先权

[32] 2001.10.29 [33] US [31] 60/341,049

[86] 国际申请 PCT/US2002/032789 2002.10.11

[87] 国际公布 WO2003/037901 英 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.25

[71] 申请人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·B·戴亚特金

W·J·赫克斯特拉

B·E·马丽亚诺夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 段晓玲

权利要求书 9 页 说明书 37 页

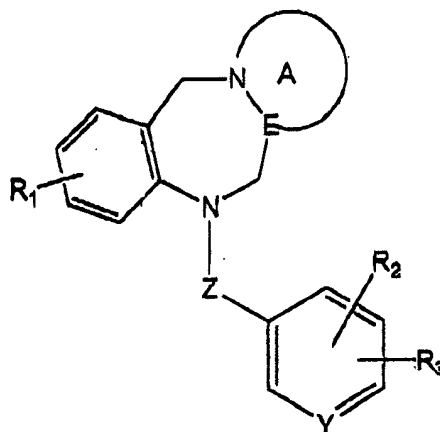
[54] 发明名称 桥接的双环氨基酸衍生的 [1,4] 苯并二氮杂草加压素受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及桥接的双环氨基酸衍生的 [1,4] 苯并二氮杂草化合物,其中间体和药物组合物作为加压素受体拮抗剂和治疗加压素介导的疾病的方法。

ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 的化合物和其可药用盐、外消旋混合物、非对映体异构体和对映体:



式 (I)

其中

A 是与氮原子和 E 连接的由 4-7 个碳原子形成的桥接的双环烷基环体系;

E 选自 a) 与一个氮原子键合和桥接的双环烷基环体系的两个碳原子连接的 -C- 原子和 b) 与相连的氮原子键合和桥接的双环烷基环体系的一个碳原子连接的 -CH- 原子;

R₁ 是独立地选自以下的一至四个取代基: 氢、C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、芳基、杂芳基、卤素和羟基;

R₂ 是选自 -NR₄COAr-, -NR₄CO- 杂芳基、-NR₄Ar、-CH=CH-Ar、-CF=CH-Ar、-CH=CF-Ar、-CCl=CH-Ar、-CH=CCl-Ar、-CH=CH-杂芳基、-CF=CH-杂芳基、-CH=CF-杂芳基、-CCl=CH-杂芳基、-CH=CCl-杂芳基、-O-CH₂-Ar、-O-CH₂-杂芳基、-SCH₂-Ar 和 -NR₄CH₂-Ar;

Ar 选自任意的被一个至五个取代基取代的芳基和杂芳基, 取代基独立地选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤

代)₁₋₃)、C₁₋₈烷氧基(末端碳原子被芳基、羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、芳基、杂芳基、羧基、氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷基亚磺酰基、硫代(被选自C₁₋₈烷基和(卤代)₁₋₃(C₁₋₈)烷基的取代基取代)、氰基、卤素、羟基和硝基;其中芳基、杂芳基和任何上述取代基中的芳基和杂芳基部分可任意地一个至四个独立地选自C₁₋₈烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₈烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、羧基、氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷基亚磺酰基、C₁₋₈烷硫基、氰基、卤素、羟基和硝基的取代基取代;

R₃是独立地选自以下的一至三个取代基,取代基包括氢、C₁₋₈烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₈烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基;

R₄选自氢和C₁₋₈烷基;

Y选自CH和N;和

Z选自CH₂、CH、-C(O)-和-SO₂-。

2. 权利要求1的化合物,其中R₁是独立地选自以下的一至四个取代基:氢、C₁₋₄烷基(末端碳原子被任意选自羟基和(卤代)₁₋₃的取代基取代)、C₁₋₄烷氧基(末端碳原子被(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、卤素和羟基。

3. 权利要求1的化合物,其中R₁是独立地选自氢、甲基、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基取代。

4. 权利要求1的化合物,其中R₁选自氢、氯和氟。

5. 权利要求1的化合物,其中R₂选自-NR₄COAr-、-NR₄CO-杂芳基、-NR₄Ar、-CH=CH-Ar、-CF=CH-Ar、-CH=CF-Ar、-CCl=CH-Ar、-CH=CCl-Ar、-CH=CH-杂芳基、-CF=CH-杂芳基、-CH=CF-杂芳基、-CCl=CH-杂芳基、-CH=CCl-杂芳基和-NR₄CH₂Ar。

6. 权利要求1的化合物,其中R₂选自-NR₄COAr。

7. 权利要求1的化合物,其中R₂选自-NHCOAr。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是独立地被一个至四个取代基取代的苯基或萘基, 取代基选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被芳基、羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基、杂芳基和任何上述取代基中的芳基和杂芳基部分可任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、C₁₋₈ 烷基磺酰基、C₁₋₈ 烷基亚磺酰基、C₁₋₈ 烷基硫基、氰基、卤素和羟基的取代基取代。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是被独立地选自一个至四个取代基取代的苯基, 取代基选自 C₁₋₄ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基、杂芳基取代基可任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₄ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基的取代基取代。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是被独立地选自一个至两个取代基取代的苯基, 取代基选自 C₁₋₄ 烷基、苯基、卤素和三氟 (C₁₋₄) 烷基; 其中苯基可任意地选自 C₁₋₄ 烷基和卤素的取代基取代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是独立地选自以下的一至两个取代基, 取代基包括氢、C₁₋₄ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基、三

氟(C₁₋₄)烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟(C₁₋₄)烷氧基、卤素和羟基的一至两个取代基。

13. 权利要求1的化合物, 其中R₃是独立地选自氢、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基。

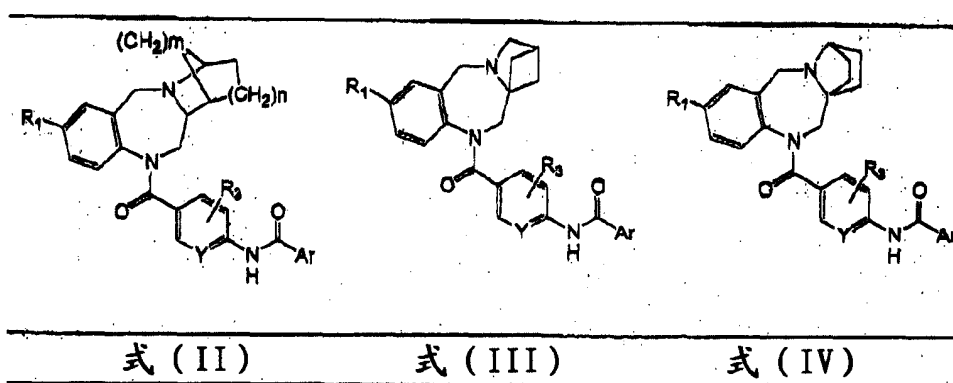
5 14. 权利要求1的化合物, 其中R₄是选自氢和C₁₋₄烷基。

15. 权利要求1的化合物, 其中R₄是氢。

16. 权利要求1的化合物, 其中Y是CH。

17. 权利要求1的化合物, 其中Z是-C(O)-。

18. 选自通式(II)、通式(III)和通式(IV)的化合物和其可
10 药用盐, 外消旋混合物、非对映体异构体和对映体:



其中

R₁是独立地选自以下的一至四个取代基: 氢、C₁₋₈烷基(末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₈烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、芳基、杂芳基、卤素和羟基;

Ar选自任意的被一个至五个取代基取代的芳基和杂芳基, 取代基选自C₁₋₈烷基(末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₈烷氧基(末端碳原子被芳基、羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、芳基、杂芳基、羧基、氨基(任意被选自C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代)、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷基亚磺酰基、硫代(被选自C₁₋₈烷基和(卤代)₁₋₃(C₁₋₈)烷基的取代基取代)、氰基、卤素、羟基和硝基; 其中芳基、杂芳基和任意上文取代基的芳基和杂芳基部分可
25

- 任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、羧基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、
- 5 C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₈ 烷基亚磺酰基、C₁₋₈ 烷基硫基、氰基、卤素、羟基和硝基的取代基取代;

- R₃ 是独立地选自以下的一至三个取代基, 取代基包括氢、C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 和
- 10

Y 选自 CH 和 N; 和

m 选自 1 或 2 的整数; 和

n 选自 0、1 或 2 的整数。

- 15 19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₁ 是独立地选自以下的一至四个取代基: 氢、C₁₋₄ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基 (末端碳原子被 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、卤素和羟基。

- 20 20. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₁ 是独立地选自氢、甲基、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基。

21. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₁ 选自氢、氯和氟。

22. 权利要求 18 的化合物, 其中 Ar 选自任意的被一个至四个取代基取代的苯基和萘基, 取代基独立地选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被芳基、羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基、杂芳基和任意上文取代基的芳基和杂芳基部分可任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₈ 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代)₁₋₃)、C₁₋₈ 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C₁₋₈ 烷基的一个至两个取代基取代)、C₁₋₆ 烷基磺酰基、
- 25
- 30

C₁₋₈烷基亚磺酰基、C₁₋₈烷硫基、氰基、卤素和羟基的取代基取代。

23. 权利要求 18 的化合物, 其中 Ar 选自任意的被一个至四个取代基取代的苯基, 取代基独立地选自 C₁₋₄烷基(末端碳原子被氨基(任意被选自 C₁₋₄烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃取代)、
- 5 C₁₋₄烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基(任意被选自 C₁₋₄烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基和杂芳基可任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₄烷基(末端碳原子被任意取代, 取代基选自羟基和(卤代)₁₋₃)、氨基(任意被选自 C₁₋₄烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基的取代基取代。
- 10

24. 权利要求 18 的化合物, 其中 Ar 是选自任意的被一个至两个取代基取代的苯基, 取代基独立地选自 C₁₋₄烷基、苯基、卤素和三氟(C₁₋₄)烷基; 其中苯基任意地被选自 C₁₋₄烷基和卤素的取代基取代。

- 15 25. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₃是独立地选自以下的一至两个取代基, 取代基包括氢、C₁₋₄烷基(末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基(任意被选自 C₁₋₄烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₄烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃取代基任意取代)、氨基(任意被选自 C₁₋₄烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和
- 20 羟基。

26. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₃是独立地选自氢、C₁₋₄烷基、三氟(C₁₋₄)烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟(C₁₋₄)烷氧基、卤素和羟基的一至两个取代基。

27. 权利要求 18 的化合物, 其中 R₃是独立地选自氢、甲氧基、氯、
- 25 氟和羟基的一至两个取代基。

28. 权利要求 18 的化合物, 其中 Y 是 CH。

29. 权利要求 18 的化合物, 其中 n 是 1 或 2 的整数。

30. 权利要求 18 的化合物, 其中 n 是 1。

31. 权利要求 18 的化合物选自:

- 30 N-[4-[(6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂萘-5(12H)-基)羰基]-苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

N-[4-[[(6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基)-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

5 N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

10 N-[4-[[(6aR)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

15 N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

20 N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]苯基]-4'-氟-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

25 N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]苯基]-2-氟-苯甲酰胺

30 N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-苯基]-2-氯-苯甲酰胺;

N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-2-(三

氟甲基)-苯甲酰胺;

N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氟苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺;

- 5 N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氟苯基]-5-氟-2-甲酰胺;

- N-[4-[[(6aS)-2-氟-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]苯基]-2-氟-苯甲酰胺; 和
- 10

N-[4-[[(6aS)-2-氟-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]]-2-甲酰胺。

32. 含可药用载体和权利要求 1 化合物的药物组合物。

- 15 33. 通过混合权利要求 1 的化合物和可药用载体制得的药物组合物。

34. 药物组合物的制备方法包括混合权利要求 1 的化合物和可药用载体。

35. 对需要治疗的患者治疗加压素介导的疾病的方法, 其包括给
- 20 患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

36. 权利要求 35 的方法, 其中加压素介导的疾病选自高血压、充血性心衰、心功不全、冠状血管痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾痉挛、肾衰竭、脑水肿、脑缺血、休克、血栓形成和水滞留。

37. 权利要求 35 的方法, 其中加压素介导的疾病是充血性心衰。

- 25 38. 权利要求 35 的方法, 其中权利要求 1 化合物的治疗有效量是从约 0.001 至约 300mg/kg/天。

39. 对需要治疗的患者治疗加压素介导的疾病的方法, 其包括给患者治疗有效量的权利要求 32 的药物组合物。

40. 权利要求 39 的方法, 其中加压素介导的疾病选自高血压、充血性心衰、心功不全、冠状血管痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾痉挛、肾衰竭、脑水肿、脑缺血、休克、血栓形成和水滞留。
- 30

41. 权利要求 39 的方法, 其中加压素介导的疾病是充血性心衰。

42. 权利要求 39 的方法，其中权利要求 32 的药物组合物的治疗有效量是从约 0.001 至约 300mg/kg/天。

桥接的双环氨基酸衍生的
[1, 4]苯并二氮杂草加压素受体拮抗剂

- 5 本申请要求非临时性申请系列号 60/341049 (2001 年 10 月 29 日提交) 的优先权, 将其引入本文作为参考。

发明领域

- 10 本发明涉及某些新的化合物, 它们的合成法和作为加压素受体拮抗剂的用途。更具体地说, 本发明涉及桥接的双环氨基酸衍生的 [1, 4] 苯并二氮杂草化合物用作加压素受体拮抗剂和治疗加压素介导的疾病的方法。

发明背景

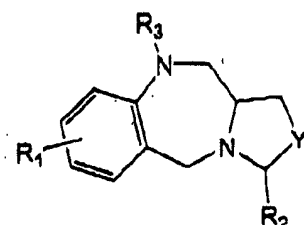
- 15 加压素是非肽激素, 其主要是从后脑垂体分泌。此激素是通过血管 V_{1a} 和 V_{1b} 受体亚型和肾的 V_2 受体亚型发挥作用的。加压素的功能包括收缩子宫、收缩膀胱和平滑肌, 促进在肝脏中糖原分解, 促进从脑垂体前面促肾上腺皮质激素的释放, 诱导血小板凝集和中枢神经系统调节的行为和应激反应。 V_{1a} 受体介导平滑肌收缩和肝糖原分解和加压素的中枢神经系统的作用。 V_2 受体推测仅在肾脏中发现, 通过促进腺苷酸环化酶发挥加压素的抗利尿作用。

- 20 血浆中加压素水平升高在充血性心脏病的发病机制中扮演重要角色 (P. A. Van Zwieten, Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 1990, 7, 49)。作为治疗充血性心脏病的药物, 非肽加压素 V_2 受体拮抗剂具有包括降低渗透压和降低充血性心脏病的清醒狗的外周血管阻力 (H. Ogawa, J. Med. Chem. 1996, 39, 3547)。在某些发病状态时, 血浆加压素水平可不适当的升高渗透压, 因此导致在肾脏中水保留和低钠血症。低钠血症与水肿症状相关 (肝硬化、充血性心脏病、肾脏病), 可能导致抗利尿激素分泌失调综合症 (SIADH)。以加压素 V_2 拮抗剂治疗患有 SIADH 的大鼠可改善它们存在的低钠血症 (G. Fujisawa, Kidney int. 1993, 44 (1), 19)。基于加压素在其 V_{1a} 受体在脉管系统中收缩作用, 加压素 V_{1a} 拮抗剂具有降低血压作为高血压的潜在治疗。因此,
- 30

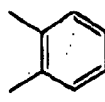
加压素受体拮抗剂可用于高血压、充血性心脏病/心功能不足、冠状血管痉挛、心局部缺血、肝硬化、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成和水保留。

美国专利 3860600 涉及下式的杂环[1, 4]苯并二氮杂萘衍生物:

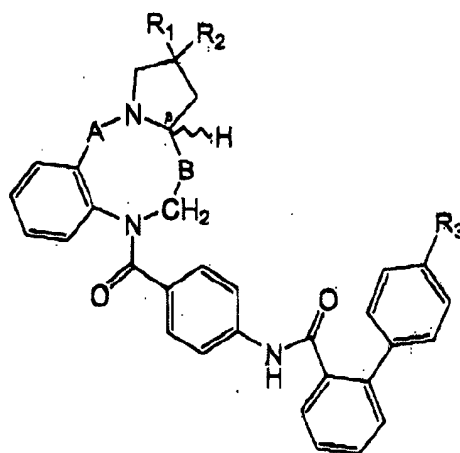
5



其中 R_1 是氢或与连接临近碳原子的亚甲基二氧基或选自低级烷基、低级烷氧基、氟、氯、二低级烷基氨基、N-低级-烷基-N-低级链烷酰氨基、羟基和苄氧基的一个至三个基团; R_2 选自氢、羟甲基或低级链烷酰氧基甲基; R_3 是低级烷基、低级链烷酰基、 α -低级-链烷酰氧基-低级-链烷酰基、苯甲酰基、苄基或被连接相邻碳原子的亚甲基二氧基取代的苯甲酰基或苄基或选自低级烷基、低级烷氧基、氟、氯、低级烷基巯基、低级-烷基亚磺酰基、低级-烷磺酰基或羟基的一至三个基团; Y 是以下基团之一: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}_4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_4)-$

15 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、或  (即邻亚苯基), 其中 R_4 是氢或低级链烷酰基。

欧洲专利申请 EP0987266A1 涉及下式的联苯基衍生物和其可药用盐:



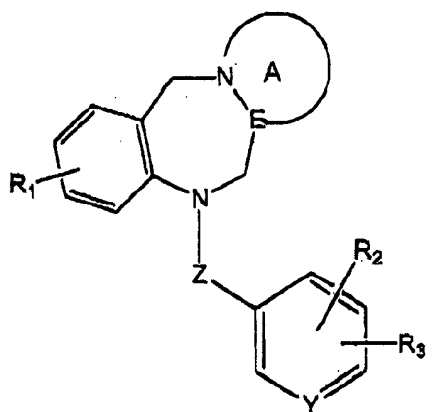
- 其中 A 代表单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；B 代表单键或 $-\text{CH}_2-$ ； R_1 是氢原子、 $-\text{OH}-$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ （其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地代表氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基）、 $-\text{OCOCH}_3$ 或卤素原子； R_2 是氢原子或 R_1 和 R_2 联合起来代表 $=\text{O}$ ； R_3 是氢原子或具有 1-4 个碳原子的烷基；条件是在 a 位置的绝对构型可以是 S 或 R。

本发明的目的是提供桥接的双环氨基酸衍生的 [1, 4] 苯并二氮杂萘化合物，它们是加压素受体拮抗剂。本发明一个目的是提供使用本发明化合物治疗加压素介导的疾病的方法。

10

发明概述

本发明涉及式 (I) 的桥接的双环氨基酸衍生的 [1, 4] 苯并二氮杂萘化合物和其可药用盐、外消旋混合物、非对映体异构体和对映体：



15

式 (I)

其中

A 是与氮原子和 E 连接的由 4-7 个碳原子形成的桥接的双环烷基环体系；

20

E 选自 a) 与一个氮原子键合和桥接的双环烷基环体系的两个碳原子连接的 $-\text{C}-$ 原子和 b) 与相连的氮原子键合和桥接的双环烷基环体系的一个碳原子连接的 $-\text{CH}-$ 原子；

R_1 是独立地选自以下的一至四个取代基：氢、 C_{1-8} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自芳基、杂芳基、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-8}

烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代）₁₋₃取代基任意取代）、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、芳基、杂芳基、卤素和羟基；

R₂ 是选自 -NR₄COAr-、-NR₄CO-杂芳基、-NR₄Ar、-CH=CH-Ar、-CF=CH-Ar、-CH=CF-Ar、-CCl=CH-Ar、-CH=CCl-Ar、-CH=CH-杂芳基、
5 -CF=CH-杂芳基、-CH=CF-杂芳基、-CCl=CH-杂芳基、-CH=CCl-杂芳基、
-O-CH₂-Ar、-O-CH₂-杂芳基、-SCH₂-Ar 和 -NR₄CH₂-Ar；

Ar 选自任意被一个至五个取代基取代的芳基和杂芳基，取代基独立地选自 C₁₋₈烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自芳基、杂芳基、氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代）
10 ₁₋₃）、C₁₋₈烷氧基（末端碳原子被芳基、羟基和（卤代）₁₋₃取代基任意取代）、芳基、杂芳基、羧基、氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷基亚磺酰基、硫代（被选自 C₁₋₈烷基和（卤代）₁₋₃（C₁₋₈）烷基的取代基取代）、氰基、卤素、羟基和硝基；其中芳基、杂芳基和任何上述取代基中的芳基和杂芳基部分
15 可任意地一个至四个取代基取代，取代基独立地选自 C₁₋₈烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代）₁₋₃）、C₁₋₈烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代）₁₋₃取代基任意取代）、羧基、氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷基亚磺酰基、C₁₋₈烷
20 硫基、氰基、卤素、羟基和硝基；

R₃是独立地选自以下的一至三个取代基，取代基包括氢、C₁₋₈烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代）₁₋₃）、C₁₋₈烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代）₁₋₃取代基任意取代）、氨基（任意被选自 C₁₋₈烷基的一个至两个取代基取代）、卤素和羟基；
25

R₄选自氢和 C₁₋₈烷基；

Y 选自 CH 和 N；和

Z 选自 CH₂、CH、-C(O)-和-SO₂-。

本发明的实施方案包括治疗加压素介导的疾病的方法，其包括给
30 需要此治疗的患者治疗有效量的通式 (I) 的化合物或含通式 (I) 化合物和可药用载体混合物的药物组合物。

本发明的实施方案包括通式 (I) 化合物在制备治疗加压素介导的

疾病的药物中的用途。

本发明详述

本发明优选的实施方案包括通式(I)的化合物,其中 R_1 是独立地
5 选自以下的一至四个取代基:氢、 C_{1-4} 烷基(末端碳原子被任意选自羟基和(卤代) $_{1-3}$ 的取代基取代)、 C_{1-4} 烷氧基(末端碳原子被(卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、卤素和羟基。

更优选, R_1 是独立地选自氢、甲基、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基取代。

10 最优选, R_1 选自氢、氯和氟。

本发明的优选实施方案包括通式(I)的化合物,其中 R_2 选自- NR_4COAr -、- NR_4CO -杂芳基、- NR_4Ar 、- $CH=CH-Ar$ 、- $CF=CH-Ar$ 、- $CH=CF-Ar$ 、- $CCl=CH-Ar$ 、- $CH=CCl-Ar$ 、- $CH=CH$ -杂芳基、- $CF=CH$ -杂芳基、- $CH=CF$ -杂芳基、- $CCl=CH$ -杂芳基、- $CH=CCl$ -杂芳基和-
15 NR_4CH_2Ar 。

更优选, R_2 选自- NR_4COAr 。

最优选, R_2 选自- $NHCOAr$ 。

本发明优选的实施方案包括通式(I)的化合物,其中 Ar 独立地选自被一个至四个取代基取代的苯基和萘基,取代基选自 C_{1-8} 烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自芳基、杂芳基、氨基(任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代) $_{1-3}$)、 C_{1-8} 烷氧基(末端碳原子被芳基、羟基和(卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基(任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基;其中芳基、杂芳基和上述取代基的芳基和杂芳基部分可任意
20 地一个至四个独立地选自 C_{1-8} 烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自氨基(任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代) $_{1-3}$)、 C_{1-8} 烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、氨基(任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基硫基、氰基、卤素和羟基的取代基取代。
30

更优选, Ar 是被独立地选自一个至四个取代基取代的苯基,取代基选自 C_{1-4} 烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自氨基(任意被选

自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基(任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基;其中芳基、杂芳基取代基可任意地一个至四个独立地选自 C₁₋₄ 烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基(任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基的取代基取代。

最优选, Ar 是被独立地选自一个至两个取代基取代的苯基, 取代基选自 C₁₋₄ 烷基、苯基、卤素和三氟(C₁₋₄) 烷基;其中苯基可任意被选自 C₁₋₄ 烷基和卤素的取代基取代。

本发明优选的实施方案包括通式(I)的化合物,其中 R₃是独立地选自以下的一至两个取代基,取代基包括氢、C₁₋₄ 烷基(末端碳原子被任意取代,取代基选自氨基(任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和(卤代)₁₋₃)、C₁₋₄ 烷氧基(末端碳原子被羟基和(卤代)₁₋₃ 取代基任意取代)、氨基(任意被选自 C₁₋₄ 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基。

更优选, R₃是独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基、三氟(C₁₋₄) 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟(C₁₋₄) 烷氧基、卤素和羟基的一至两个取代基。

最优选, R₃是独立地选自氢、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基。

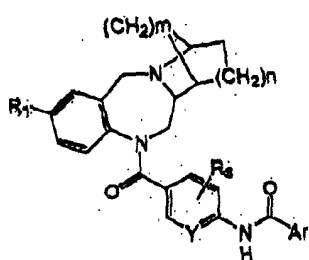
本发明优选的实施方案包括通式(I)的化合物,其中 R₄选自氢和 C₁₋₄ 烷基。

更优选 R₄是氢。

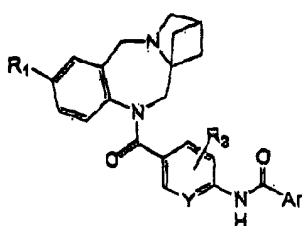
本发明的优选实施方案包括其中 Y 是 CH 的通式(I)的化合物。

本发明的优选实施方案包括其中 Z 是 -C(O)- 的通式(I)的化合物。

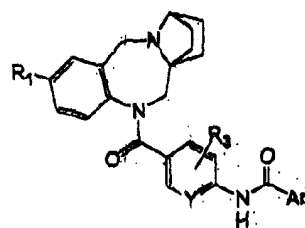
本发明的优选实施方案涉及通式(I)的化合物,其中化合物选自通式(II)、通式(III)和通式(IV)的化合物和其可药用盐,外消旋混合物、非对映体异构体和对映体:



式 (II)



式 (III)



式 (IV)

其中

R_1 是独立地选自以下的一至四个取代基：氢、 C_{1-8} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自芳基、杂芳基、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-8} 烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代） $_{1-3}$ 取代基任意取代）、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、芳基、杂芳基、卤素和羟基；

Ar 选自任意被一个至五个取代基取代的芳基和杂芳基，取代基选自 C_{1-8} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自芳基、杂芳基、氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-8} 烷氧基（末端碳原子被芳基、羟基和（卤代） $_{1-3}$ 取代基任意取代）、芳基、杂芳基、羧基、氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代）、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、硫代（被选自 C_{1-8} 烷基和（卤代） $_{1-3}$ （ C_{1-8} ）烷基的取代基取代）、氰基、卤素、羟基和硝基；其中芳基、杂芳基和任何上述取代基的芳基和杂芳基部分可任意地一个至四个独立地选自 C_{1-8} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-8} 烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代） $_{1-3}$ 取代基任意取代）、羧基、氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代）、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基硫基、氰基、卤素、羟基和硝基的取代基取代；

R_3 是独立地选自以下的一至三个取代基，取代基包括氢、 C_{1-8} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-8} 烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代） $_{1-3}$ 取代基任意取代）、氨基（任意被选自 C_{1-8} 烷基

的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 和

Y 选自 CH 和 N; 和

m 选自 1 或 2 的整数; 和

n 选自 0、1 或 2 的整数。

- 5 本发明的优选实施方案包括通式 (II)、通式 (III) 和通式 (IV) 的化合物, 其中 R_1 是独立地选自以下的一至四个取代基: 氢、 C_{1-4} 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自羟基和 (卤代) $_{1-3}$)、 C_{1-4} 烷氧基 (末端碳原子被 (卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、卤素和羟基。

更优选, R_1 是选自氢、甲基、甲氧基、氯、氟和羟基。

- 10 最优选, R_1 选自氢、氯和氟。

- 本发明的优选实施方案包括通式 (II)、通式 (III) 和通式 (IV) 的化合物, 其中 Ar 选自任意的被一个至四个取代基取代的苯基和萘基, 取代基独立地选自 C_{1-8} 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代) $_{1-3}$)、 C_{1-8} 烷氧基 (末端碳原子被芳基、羟基和 (卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基、杂芳基和任何上述取代基的芳基和杂芳基部分可任意地一个至四个独立地选自 C_{1-8} 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自氨基 (任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代) $_{1-3}$)、 C_{1-8} 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、氨基 (任意被选自 C_{1-8} 烷基的一个至两个取代基取代)、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷硫基、氰基、卤素和羟基的取代基取代。

- 更优选, Ar 选自任意的被一个至四个取代基取代的苯基, 取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基 (末端碳原子被氨基 (任意被选自 C_{1-4} 烷基的一个至两个取代基取代)、羟基和 (卤代) $_{1-3}$ 取代)、 C_{1-4} 烷氧基 (末端碳原子被羟基和 (卤代) $_{1-3}$ 取代基任意取代)、芳基、杂芳基、氨基 (任意被选自 C_{1-4} 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基; 其中芳基和杂芳基可任意地一个至四个独立地选自 C_{1-4} 烷基 (末端碳原子被任意取代, 取代基选自羟基和 (卤代) $_{1-3}$)、氨基 (任意被选自 C_{1-4} 烷基的一个至两个取代基取代)、卤素和羟基的取代基取代。

- 30 最优选, Ar 是选自任意的被一个至两个取代基取代的苯基, 取代

基独立地选自 C_{1-4} 烷基、苯基、卤素和三氟 (C_{1-4}) 烷基；其中苯基任意地被选自 C_{1-4} 烷基和卤素的取代基取代。

本发明的优选实施方案包括通式 (II)、通式 (III) 和通式 (IV) 的化合物，其中 R_3 是独立地选自以下的一至两个取代基，取代基包括
 5 氢、 C_{1-4} 烷基（末端碳原子被任意取代，取代基选自氨基（任意被选自 C_{1-4} 烷基的一个至两个取代基取代）、羟基和（卤代） $_{1-3}$ ）、 C_{1-4} 烷氧基（末端碳原子被羟基和（卤代） $_{1-3}$ 取代基任意取代）、氨基（任意被选自 C_{1-4} 烷基的一个至两个取代基取代）、卤素和羟基。

更优选， R_3 是独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、三氟 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷
 10 氧基、三氟 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和羟基的一至两个取代基。

最优选， R_3 是独立地选自氢、甲氧基、氯、氟和羟基的一至两个取代基。

本发明的优选实施方案包括其中 Y 是 CH 的通式 (II)、通式 (III) 和通式 (IV) 的化合物。

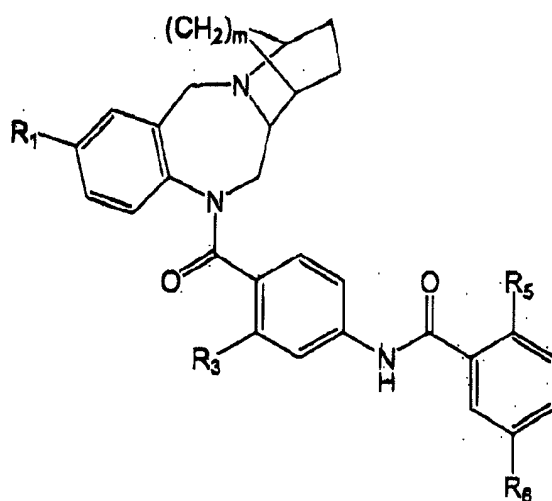
15 本发明的优选实施方案包括其中 n 是 1 或 2 的整数的通式 (II) 化合物。

更优选 n 是 1。

本发明的典型化合物包括通式 (IIa) 的化合物：

20

表 1



式 (IIa)

其中 m 、 R_1 、 R_3 、 R_5 和 R_6 独立地选自：

化合物	m	R_1	R_3	R_5	R_6	* 绝对构型
1	2	H	H	Ph	H	外消旋物
2	2	H	Cl	Ph	H	外消旋物
3	1	H	Cl	Ph	H	外消旋物
4	1	H	Cl	Ph	H	S
5	1	H	Cl	Ph	H	R
6	1	Cl	H	4-Me-Ph	H	S
7	1	H	Cl	4-Me-Ph	H	S
8	1	Cl	Cl	4-Me-Ph	H	S
9	1	Cl	H	4-F-Ph	H	S
10	1	Cl	H	F	H	S
11	1	Cl	H	Cl	H	S
12	1	Cl	H	CF ₃	H	S
13	2	H	Cl	Ph	H	S
14	2	H	Cl	Me	F	S
15	2	Cl	H	Cl	H	S
或,						
16	2	Cl	H	4-Me-Ph	H	S

- 本发 明 的 化 合 物 还 可 以 其 可 药 用 盐 的 形 式 存 在。 作 为 药 物 使 用 的
- 5 本 发 明 化 合 物 的 盐 参 照 非 毒 性 “ 可 药 用 盐 ”
- (Ref. Internation J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1)。但是，其它盐在制备本发明化合物或它们的可药用盐时也是有用的。代表性有机或无机包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、
- 10 乳酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、羟基乙烷磺酸、苯磺酸、草酸、pamoic、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖酮酸或三氟乙酸。代表性的有机或无机碱包括但不限于碱式盐或阳离子酸如 benzathine、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、麦格鲁明、普
- 15 鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。

本发 明 包 括 本 发 明 化 合 物 的 前 药。 一 般 地， 此 前 药 可 是 化 合 物 的 官能化衍生物，其容易在体内转化成所需的化合物。因此，在本发明的治疗的方法中，术语“给药”将包括以具体公开的化合物或以没有

具体公开的化合物，但是在给患者给药后在体内转变成具体公开的化合物来治疗各种疾病。选择和制备适合的前药衍生物的惯用步骤在例如“前药设计”H.Bundgaard, Elsevier, 1995中描述。

5 本发明的化合物可具有至少一个手性中心并因此存在对映体。另外，本发明的化合物可以具有两个或多个手性中心并因此存在非对映体或外异构体或内异构体。在本发明化合物的制备方法中得到立体异构体的混合物，这些异构体可通过惯用的技术如制备色谱分离。化合物可以外消旋混合物形式或通过对映体选择合成法制备或拆分得到单独的对映体。化合物可例如从外消旋混合物通过标准技术拆分成它们
10 的外消旋组分，标准技术例如通过与旋光活性酸如(-)-2-对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-2-对甲苯酰-1-酒石酸形成盐，接着分级结晶和再形成游离碱来形成非对映体对。外消旋混合物也可通过形成非对映体的酯或酰胺，接着色谱分离和除去手性助剂来分离。另外，化合物可以通过手性 HPLC 柱拆分。已知所有这些异构体和其混合物都包括在
15 本发明范围内。

在本发明化合物的制备的任何方法中，可能必须和/或需要在所涉分子中保护敏感或反应性基团。这可通过惯用的保护基进行，这些保护基在《有机化学中的保护基》J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基》John Wiley
20 Sons, 1991 中描述。保护基可在后续阶段使用本领域已知的方法方便地除去。

另外，化合物的一些结晶形式可存在多晶型形式，这也包括在本发明中。此外，一些化合物可与水（即水合物）或普通有机溶剂形成溶剂化物，此溶剂化物也包括在本发明的范围内。

25 在本文中，除非另外说明，术语“烷基”无论单独使用或作为取代基的一部分都是指具有 1-8 个碳原子或此范围中的任意数的直链和支链烷基。术语“烷氧基”是指-O-烷基取代基，其中烷基如上定义。类似地，术语“烯基”和“炔基”是指具有 2-8 个碳原子的或此范围中的任意碳原子数的直链和支链烯基和炔基，其中烯基链在链中具有
30 至少一个双键和炔基链在链中具有至少一个三键。

术语“环烷基”是指具有 3-8 个碳原子的支链或非支链环状脂族烃。此环状烷基环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环

庚基。

本发明桥接的双环烷基体系是指以氮原子连接的苯并二氮杂草环和碳原子连接在苯并二氮杂草环形成 4-7 个碳原子的桥接的桥接双环体系（如 2.2.2、2.1.2、2.1.1 或 2.2.1 环体系）。桥接的双环体系的桥部分可通过以碳原子与桥接的双环体系连接或在苯并二氮杂草上的碳原子形成。

术语“芳基”是指 6 个碳原子的单环芳环或 10 个碳原子的双环芳环。此芳环的实例包括苯基和萘基。

术语“杂芳基”是指其中环中喊碳原子和至少一个杂原子的 5 或 6 元芳环。适合的杂原子包括氮、氧或硫。在 5 元环时，杂芳基环含氮、氧或硫中的一个，另外，可含多至两个另外的氮原子。在 6 元环时，杂芳基环可含一至三个氮原子。对于其中具有三个氮原子的 6 元环，最主要是两个氮原子相邻的。杂芳基环的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异咪唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

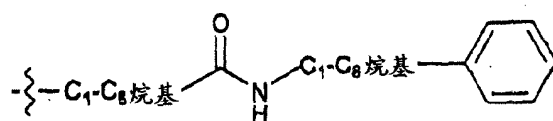
任意与苯环稠合的杂芳基，是指 5 或 6 元杂芳环（含一个 O、S 或 N 和任意的另外一个氮），5-7 元脂环或 5-7 元杂环（如上定义，但不包括进一步稠合的环）。稠合的杂芳基环的实例包括吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基或喹唑啉基。

术语“芳烷基”是指以芳基（如苄基、苄乙基）取代的烷基。类似地，术语“芳基烷氧基”表示以芳基（如苄氧基）取代的烷氧基。

本文中使用的术语“羧基”是指连接基团-C(=O)O-或取代基-COOH。无论何时术语“烷基”或“芳基”或它们的词头或词尾出现在取代基的名称中（如芳烷基、烷基氨基）时都代表上面“烷基”和“芳基”所给出才限制性定义。标明的碳原子数（如 C₁₋₈）指在烷基部分独立的碳原子数或在大取代基的烷基部分中作为词头或词根的烷基碳原子数。连接在部分上的取代基的数量“任选以一至五个取代基取代的”是对部分可获得取代基的开放价键的限定。

一般地，在本公开中使用标准命名规则，标明侧链的末端部分先描述，接着是此部分连接的相邻的官能团。因此，例如，“苯基 C₁₋₆

烷基酰胺-C₁₋₆ 烷基”取代基是指下式基团：



在分子的特定位置的任何取代基或可变量（如 R₁）的定义独立于
5 分子中其它位置的定义。应理解本发明的取代基和取代基部分可通过
本领域的一般技术人员选择并使化合物化学稳定和可通过本领域已知
的 技术和本文所列的方法方便地合成。

本发明包括含可药用载体和任意上述化合物的药物组合物。本发
明的药物组合物可通过混合任何上述化合物和可药用载体制备。本发
10 明进一步包括混合任何上述化合物和可药用载体的药物组合物的制备
方法。本发明还提供包括一种或多种本发明化合物与可药用载体联合
的药用组合物。

本发明的桥接的双环苯并二氮杂萘是有用的加压素受体拮抗剂（特
别是 V_{1a} 和 V₂ 抑制剂），并用于治疗加压素介导的疾病。加压素介导的
15 疾病包括但不限于以增加的血管抗性、高血压、充血性心衰、心功不
全、冠状血管痉挛、心肌缺血、肝硬化、肾痉挛、脑水肿、脑缺血、
休克、血栓形成和水滞留。

本发明的实施方案是在需要治疗的患者中治疗加压素介导的疾病
的方法，此方法包括给予患者治疗有效量的上述的任意化合物或药物
20 组合物。本发明还包括使用通式（I）的化合物用于制备给需要治疗的
患者治疗加压素介导的疾病的药物。本文中所用术语“治疗”是指在
需要治疗的患者中改善、平衡、阻止或减轻加压素介导的疾病的方法。
所有治疗的方法都包括在本发明范围内。

按本发明的方法，本文描述的药物组合物的单个组分可在治疗过
25 程中以不同次数分开给药或分开的或单个的联合方式一起给药。因此
本发明应理解为所有的同时治疗或替代治疗和术语“给药”都是包括
在本发明中的。

本文使用的术语“患者”是指治疗、观察或试验的主体对象（优
选哺乳动物；和最优选人）。

本文所使用的术语“治疗有效量”是指活性化合物或药物的量能在组织系统、动物或人中引发生物的或药物的应答反应，其可通过研究者、兽医、药师或其他临床医生可发现确定的，包括消除被治疗疾病或病症的症状。

- 5 本文所用术语“组合物”是指包含特定量的特定组分的产品，和直接或间接结合特定量的特定组分的产品。

10 为了制备本发明的药物组合物，一种或多种通式(I)的化合物或其盐作为活性成分，与药物载体按惯用的可药用化合物技术预混合，此载体可根据所需的制剂的给药方式（如口服或胃肠外）在很宽范围内选择。适合的可药用载体是本领域熟知的。这些可药用载体的一些描述可见《药用赋形剂手册》，美国药物协会和英国药学会出版。

15 药物组合物的制剂方法描述在大量的出版物中如药物剂量形式：片剂，第二版，修订和增订的，1-3卷，Lieberman等编辑；药物剂量形式：胃肠外给药药物，1-2卷，Avis等编辑；药物剂量形式：分散系统，1-2卷，Lieberman等编辑；Marcel Dekker出版。

20 在制备本发明药物组合物可用于口服、局部、吸入剂/注入剂和胃肠外给药的液体制剂形式时，可使用任何有用的药物介质或赋形剂。因此，对于液体制剂形式，如悬浮液（即胶体、乳剂和分散剂）和溶液，适合载体和添加剂包括但不限于可药用湿润剂、分散剂、絮凝剂、增稠剂、pH控制剂（即缓冲剂）、渗透压剂、着色剂、调味剂、芳香剂、防腐剂（即防治微生物生长等）和可以使用液体赋形剂。在各种液体制剂形式中不是需要使用上述所列的所有组分。

25 在固体口服制剂如例如粉剂、颗粒剂、胶囊剂、Caplets、gelcaps、小丸和片剂中（各自包括立即释放、控释和缓释制剂），适合的载体和添加剂包括但不限于稀释剂、成粒剂、润滑剂、黏合剂、增滑剂、崩解剂等。因为它们容易给药，片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式，在其中显而易见地使用了固体药用载体。如果需要，片剂可通过标准技术包糖衣、明胶包衣、包膜衣或包肠衣。

30 优选这些组合物是在例如片剂、小丸、胶囊、粉剂、颗粒剂、锭剂、灭菌胃肠外给药的溶液或悬浮液、气雾剂或液体喷剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂的单位剂量形式中，通过口服、鼻内、舌下的、眼内的、透皮的、胃肠外的、直肠的、阴道、吸入或植入的方式

给药。另外，组合物可存在适合于一周一次或一月一次给药的形式；例如，活性化合物不溶性盐如癸酸盐可提供适于肌肉内注射制剂的储库。

对于制备固体药物组合物如片剂，首先将活性组分与药用载体混合，如惯用的成片剂组分如稀释剂、黏合剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、隔离剂和滑动剂。适合的稀释剂包括但不限于淀粉（如玉米、小麦或马铃薯淀粉，其是可水解的）、乳糖（颗粒发、喷雾干燥的或无水物）、蔗糖、蔗糖基稀释剂（糖膏糖；蔗糖加约 7-10 重量%的反转的糖；蔗糖加约 3 重量%的改性的糊精；蔗糖加反转糖，约 4 重量%反转糖，约 0.1-0.2 重量%玉米淀粉和硬脂酸镁）、葡萄糖、肌醇、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素（即从 FMC Corp 获得的 AVICEL™微晶纤维素）、磷酸二钙、二水硫酸钙、三水乳酸钙等。适合的黏合剂包括但不限于阿拉伯胶、瓜耳胶、黄蓍胶、蔗糖、明胶、葡糖糖、淀粉和纤维素（即甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等），水溶性或可分散的黏合剂（即藻酸和其盐、硅酸铝镁、羟乙基纤维素[即从 Hoeshst Celanese 获得的 TYLOSE™]、聚乙二醇、聚糖酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯和预胶凝的淀粉）等。适合的崩解剂包括但不限于淀粉（玉米、马铃薯等）、甘醇酸钠淀粉、预胶凝的淀粉、粘土（硅酸铝镁）、纤维素（如交联的羧甲基纤维素钠和微晶纤维素）、藻酸盐、预胶凝的淀粉（即玉米淀粉等）、胶体（即琼脂、瓜耳胶、刺槐豆、刺梧桐树胶、果胶和黄蓍胶）、交联的聚乙烯吡咯烷酮等。适合的润滑剂和隔离剂包括但不限于硬脂酸盐（镁、钙和钠）、硬脂酸、滑石蜡、硬脂酸腊、硼酸、氯化钠、DL-亮氨酸、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、油酸钠、苯甲酸钠、醋酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁等。适合的滑动剂包括但不限于滑石、二氧化硅（即从 Cabot 获得的 CAB-O-SIL™二氧化硅、从 W. R. Grace/Davison 获得的 SYLOID™二氧化硅和从 Degussa 获得的 AEROSIL™二氧化硅）等。甜味剂和调味剂可加到咀嚼的固体剂型中以改善口服剂型的可口性。另外，着色剂和包衣有可加到或应用带固体剂型上以方便鉴别区分药物或为抗氧化目的。这些载体与药用活性成分的配方在治疗释放曲线上提供准确、适合的药物活性的量。

一般这些载体与药物活性成分混合形成固体预制剂组合物，其包

括本发明活性成分或其可药用盐的均匀的混合物。一般此预制剂通过一到三种通常的方法形成：(a)湿法制粒，(b)干法制粒和(c)干混合。当考虑到这些预制剂组合物是均匀的，也就是活性组分均匀分散在整个组合物中使组合物可容易地分割成相等作用的剂量单元如片、小丸和胶囊。此固体预制剂组合物然后分割在上述类型的剂量单元中，每剂量单元含约 0.01mg 至 500mg 的本发明活性成分。含新组合物的片或小丸也可制成多层片或小丸以提供维持释放或提供双重释放的产物。例如，双重释放的片或小丸可包括内层单元和外层单元组分，后者包封着前者。两组分可被肠溶衣层分开，其可防止在胃内的崩解并允许内层组分与十二指肠接触或延缓释放。各种材料可用做此肠衣层或包衣，此材料包括多种聚合物材料如紫胶、醋酸纤维素（即邻苯二甲酸醋酸纤维）、聚乙烯邻苯二甲酸醋酸、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯共聚物，异丁烯酸和异丁烯酸甲酯共聚物等。缓释片可通过包膜衣或使用在溶液中可溶或不溶的物质湿法制粒（其作为湿法制粒的黏合剂）或低熔点固体的融化形式（其可在湿法制粒中与活性组分混合）来形成。这些材料包括天然的和合成的聚合物蜡、氢化油、脂肪酸和醇（即蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡醇、鲸蜡硬脂酸醇等）、脂肪酸酯金属皂和其它可接受的材料，用于制粒、包衣、包裹或其它限制活性组分溶解性以获得延长或持续释放产物。

本发明新组合物的液体形式可包括口服或注射给药。其包括但不限于水溶液、适合的调味的糖浆、水或油悬浮液和以食用油如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油和调味的乳剂和酏剂和类似的药物赋形剂。适用于水溶液悬浮剂的悬浮剂包括合成的和天然的胶，如阿拉伯胶、琼脂、藻酸盐（即丙烯酸藻酸、藻酸钠等）、瓜耳胶、刺槐豆、刺梧桐树胶、果胶、黄蓍胶和黄原胶、纤维素如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和它们的联合，合成的聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、carbomer（即羧基聚亚甲基）和聚乙二醇；黏土如膨润土、水辉石、白土或海泡石；和其它可药用混悬剂如磷脂、明胶等，适合的表面活性剂包括但不限于 docusate 钠、十二烷基硫酸钠、多乙氧基醚、八烷醇-9、九烷醇-10、多乙氧基醚 20、多乙氧基醚 40、多乙氧基醚 60、多乙氧基醚 80、polyoxamer188、

polyoxamer235 和它们的组合。适合的抗絮凝剂或分散剂包括药用级的磷脂。适合的絮凝剂包括但不限于简单地天然电解质（即氯化钠、氯化钾等）、高电荷的不溶性聚合物和多电解质类、水溶性二价或三价离子（即钙盐、矾类或硫酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐（其可用语制剂中作为 pH 缓冲液和絮凝剂））。适合的防腐剂包括但不限于羟苯甲酸类（即羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸乙酯、羟苯甲酸正丙酯和羟苯甲酸正丁酯）、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠、季铵盐、苯甲醇、苯甲酸、chlorhexidine gluconate、苯乙醇等。还有一些液体赋形剂可用于液体药物制剂形式中，但是在具体剂型中使用液体赋形剂必须与混悬剂适合。例如，非极性液体赋形剂如脂肪酸酯和液体赋形剂油最好与悬浮剂如低 HLB（亲水-亲油平衡）表面活性剂、stearalkonium 水辉石、水不溶性树脂、水不溶性成膜聚合物等一起使用。相反地，极性液体如水、醇、多元醇和二元醇最好与混悬剂如高 HLB 表面活性剂、硅酸黏土、胶体、水溶性纤维素、水溶性聚合物等一起使用。对于胃肠外给药，希望是灭菌的悬浮液和溶液。胃肠外给药有用的液体形式包括溶液、乳液和悬浮液。当希望静脉给药时，等渗制剂一般包括使用适合的防腐剂。

另外，本发明的化合物可通过鼻内给药的制剂单元局部给药，使用适合的鼻内给药的赋形剂或通过透皮贴剂给药，这些组合物是本领域技术人员熟知的。对于透皮给药的转送体系，治疗剂量可在这个剂量方案中通过连续给药进行。

本发明的化合物也可以鼻内或吸入治疗的形式给药。对于此治疗，本发明的化合物可以溶液或悬浮液的形式从泵喷射容器中方便地转送，其使用适合的推进剂（如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体）通过按压或泵或作为气溶胶从压力容器或喷雾器中喷出（如剂量控制的吸气器、粉末吸气器或其它用于吸入转送的惯用或非惯用形式或装置）。在加压的气溶胶时，剂量单元可通过转送器标记的量的阀门确定。加压容器或喷雾器可活化化合物的溶液或悬浮液。在吸气器或喷雾器中使用胶囊和小囊（如从明胶制的）可含本发明化合物和适合的粉基如乳糖或淀粉的混合物粉末。

本发明的化合物也可以脂质体转送体系的形式给药，如小单室囊

(unilamellar)、大单室囊、多室囊等。脂质体可通过各种磷脂如胆甾醇、硬脂酰胺、卵磷脂等形成。

本发明的化合物也可通过使用单克隆抗体作为化合物分子单独载体偶合转送。本发明的化合物也可与作为靶向药物载体的可溶的聚合物偶合。此聚合物可包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、多羟丙基异丁烯酰胺、多羟基-乙基天冬酰胺苯酚或以棕榈酰残基取代的多乙基 eneoxydepolylysine。另外，本发明的化合物还可与一系列生物可降解的聚合物偶合以获得控释药物，例如丙交酯（其包括乳酸 d-、l-和内消旋丙交酯）的均聚物和共聚物（其是指含两个或多个化学区别的重复单元的聚合物）、乙交酯（包括乙醇酸）、己内酯、二噁烷（1, 4-二噁-2-酮）、碳酸亚丙基酯（1, 3-二噁-2-酮），碳酸亚丙基酯的烷基衍生物、 δ -戊内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、 ϵ -癸内酯、羟丁酸、羟戊酸、1, 4-二氧戊-2-酮（包括 1, 5, 8, 12-四氧杂环十四烷-7, 14-二酮二聚体）、1, 5-二氧戊-2-酮、6, 6-二甲基-1, 4-二噁烷-2-酮、聚原酸酯、聚乙缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两亲的水凝胶嵌段共聚物和它们的混合物。

本发明化合物或药物组合物的治疗有效量可从约 0.001mg/kg/剂量至约 300mg/kg/剂量。优选治疗有效量是从约 0.001mg/kg/剂量至约 100mg/kg/剂量。更优选，治疗有效量是从约 0.001mg/kg/剂量至约 50mg/kg/剂量。最优选，治疗有效量是从约 0.001mg/kg/剂量至约 30mg/kg/剂量。因此，对患者每剂量单位（如片、胶囊、粉、注射液、栓剂、一茶匙等）中含治疗有效量的活性组分发内约 1mg/天至 21000mg/天，例如，患者的平均体重为 70 公斤。对于口服给药，组合物优选以含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克活性成分的片的形式用于治疗患者的症状。

给药的剂量方案可以通过本领域的技术人员容易的确定，并可根
据所使用的特定的化合物、给药方式、制剂的强度和病情的进展情况而改变。此外，与特定的治疗对象的自身情况相关，包括对象的年龄、体重、饮食和给药时间，将导致需要调整剂量以达到适合的治疗水平。有利地是，本发明的化合物可在一天内单次给药或将总的日剂量分成两次、三次或四次给药。

在本说明书书中使用的缩写，特别是在流程和实施例中的缩写如

下：

	Cpd	=	化合物
	DCM	=	二氯甲烷
5	DIEA	=	二异丙基乙胺
	DMF	=	N, N-二甲基甲酰胺
	DMSO	=	二甲基亚砷
	Et ₂ O	=	乙醚
	EtOAc	=	乙酸乙酯
10	EtOH	=	乙醇
	Me	=	甲基
	MeOH	=	甲醇
	MPK	=	毫克每公斤
	Ph	=	苯基
15	ppt	=	沉淀
	rt	=	室温
	sat'd	=	饱和的
	TEA	=	三乙胺

- 20 本发明特别优选的化合物包括那些在表 1 中所列的化合物。其中字母“R”和“S”是表示以*标记的碳原子的绝对构型（Cahn-Ingold-Prelog 规则）。

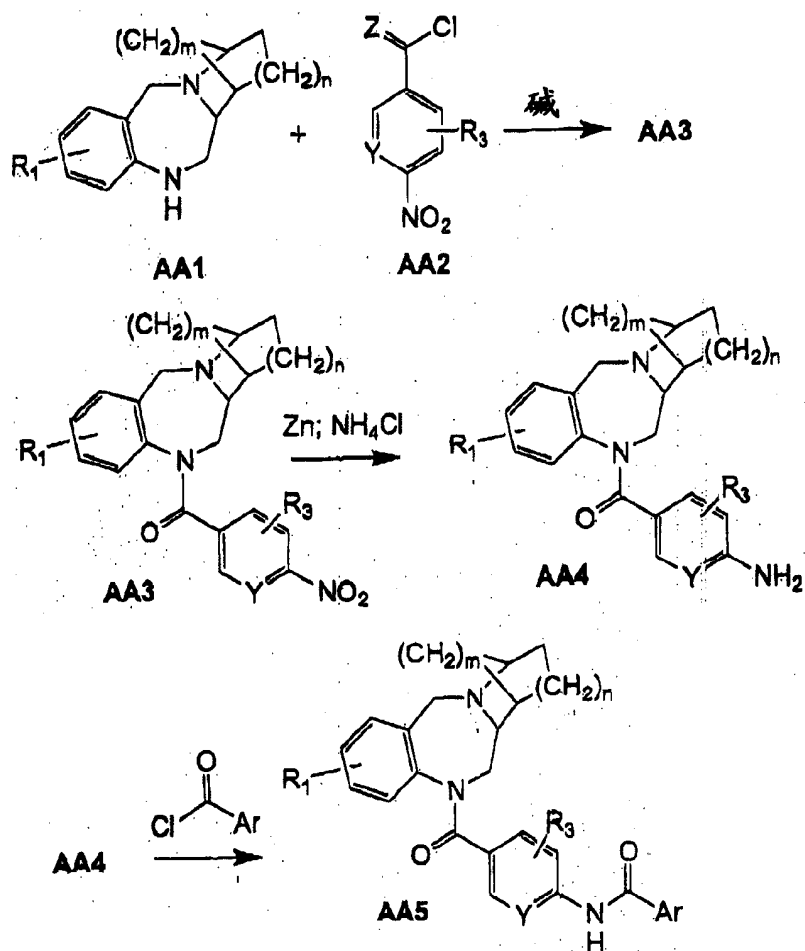
一般的合成方法

- 25 本发明代表性的化合物可按下述一般合成方法合成并在以下流程中作更具体的说明。因为此流程是说明性的，所以本发明不限于所显示的化学反应和条件。在反应流程中使用的各种起始物的制备是本领域的技术人员熟知的。

- 30 流程 AA 说明了制备本发明化合物的一般方法，通过在碱如 DIEA、TEA、吡啶、N-甲基吗啉、聚合物支撑的叔胺或其它本领域已知的碱存在下将化合物 AA1 和化合物 AA2 反应制备化合物 AA3。化合物 AA3 的硝基除去后制备化合物 AA4 的胺。各种芳基酰基氯官能化基团与化合

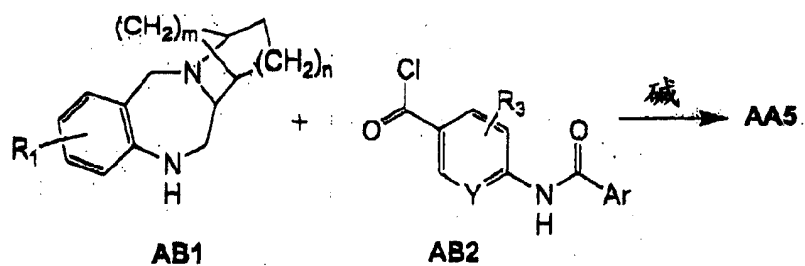
物 AA4 反应制备标题化合物 AA5。

流程AA



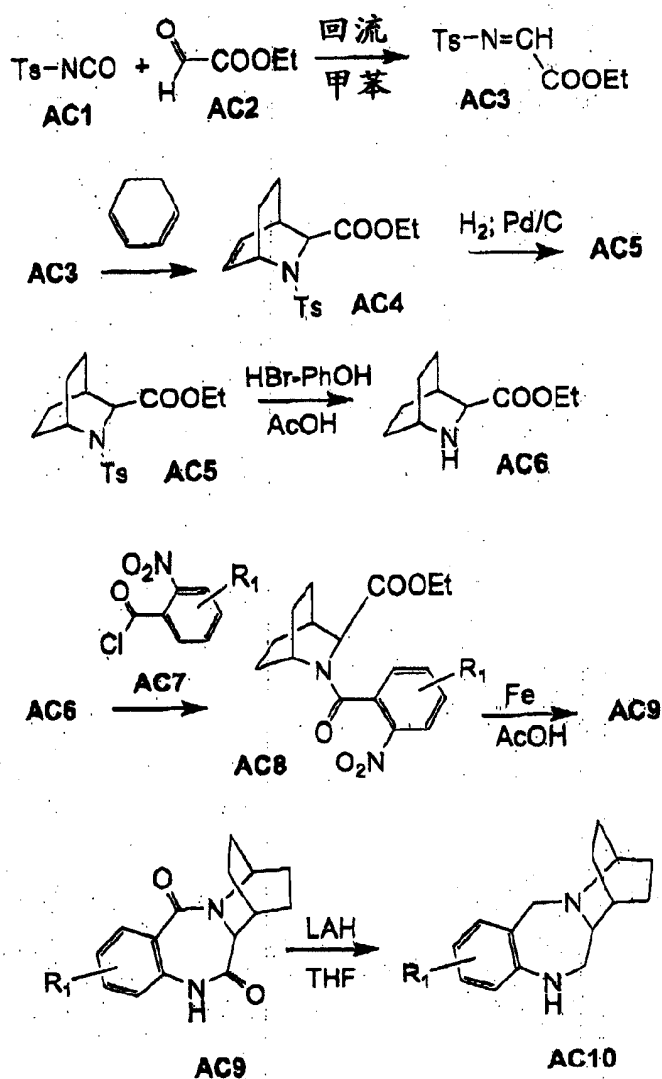
5 流程 AB 说明直接制备标题化合物 AA5 的另一个一般方法，通过将化合物 AB1 与化合物 AB2 在碱如 DIEA、TEA、吡啶、N-甲基吗啉、聚合物支撑的叔胺或其它本领域已知的碱存在下反应制备。

流程AB



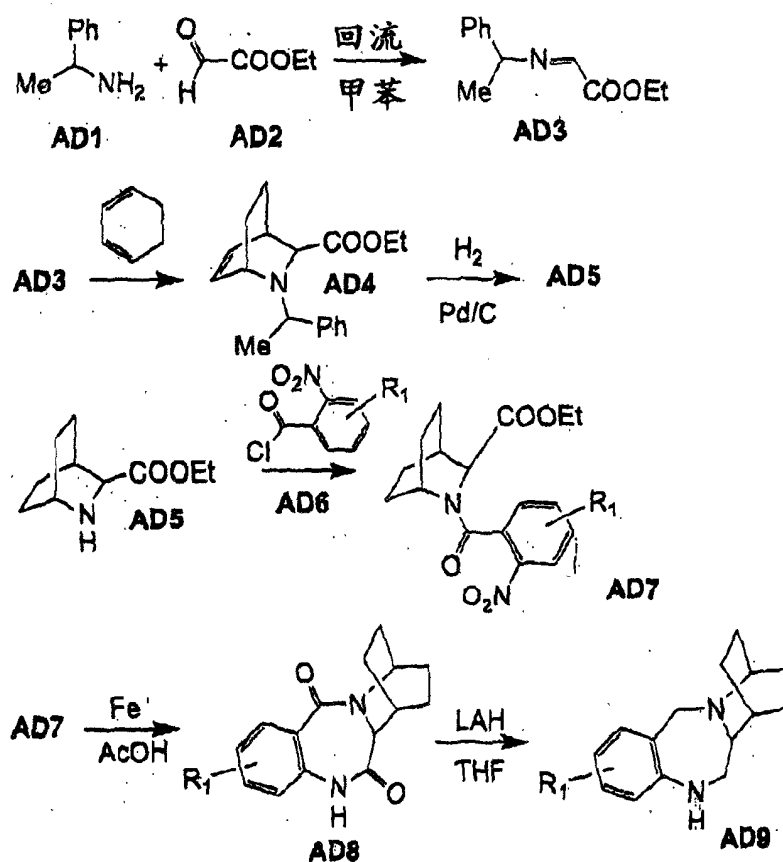
- 5 流程 AC 说明了制备通式 (II) (其中 m 是整数 2 和 n 是整数 1) 的中间体化合物 AC10 的制备的方法, 通过将化合物 AC5 (按 P. Hamley, A. B. Holmes, A. Kee, Tladduwahetty and D. F. Smith in Synlett, 1991, 29-30 从化合物 AC1 至化合物 AC5) 与 HBr 在醋酸中反应制备化合物 AC6, 然后与化合物 AC7 反应制备化合物 AC8。以在 AcOH 中的 Fe 处理化合物 AC8 得到苯并二氮杂酮化合物 AC9, 然后以 LAH 还原制备标题化合物 AC10 (其中, 化合物 AC10 用来代替在流程 AA 中的化合物 AA1)。

流程 AC



流程 AD 说明了合成用于制备通式 (II) (其中 m 是整数 2 和 n 是整数 1) 的标题化合物的手性中间体化合物 AD9 的方法, 通过将化合物 AD5 (按 P. D. Bailey, G. R. Brown, F. Korber, A. Reed and R. D. Wilson in *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2 (12), 1263-1282) 与化合物 AC6 反应形成酰胺化合物 AD7, 然后环合形成内酰胺化合物 AD8。以在 THF 中的 LAH 还原内酰胺化合物 AD8 得到化合物 AD9 (其中, 化合物 AD9 用来代替在流程 AA 中的化合物 AA1)。

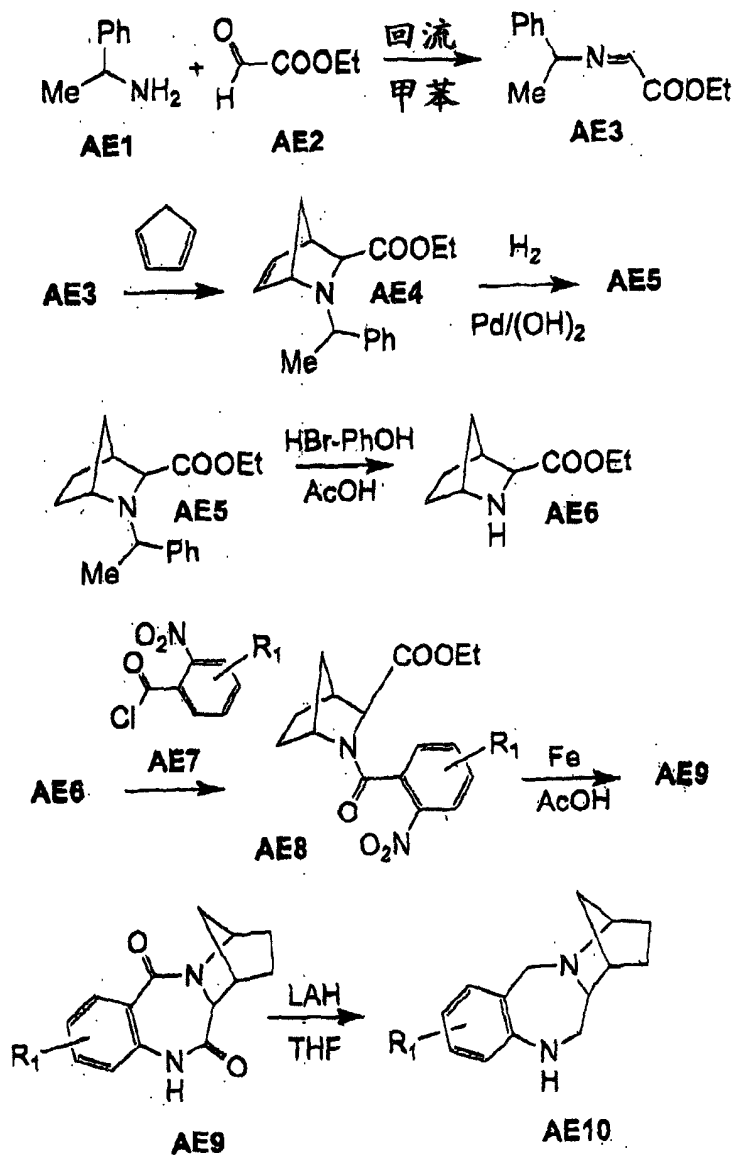
流程AD



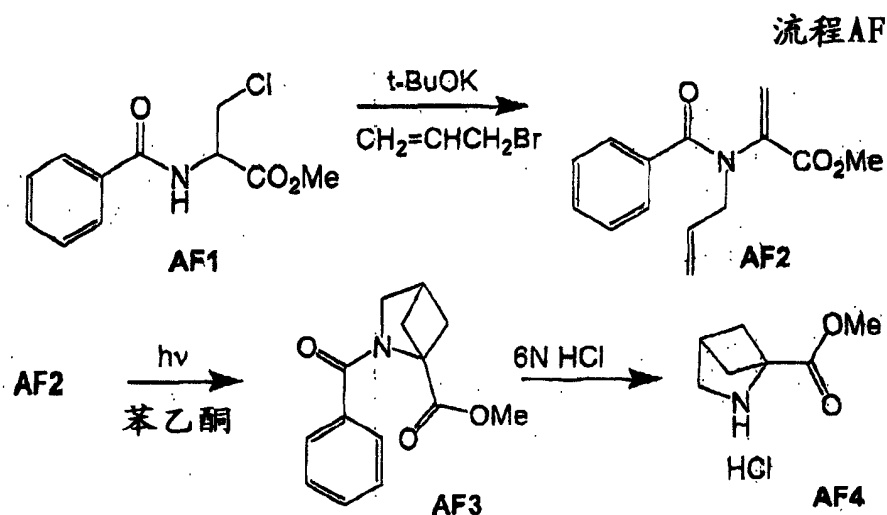
10 流程 AE 说明了合成用于制备通式 (II) (其中 m 是整数 2 和 n 是整数 1) 的标题化合物的中间体化合物 AE10 方法, 通过将化合物 AE6 (按 P. D. Bailey, R. D. Wilson and G. R. Brown in *Tetrahedron Letters*, 1989, 30 (48), 6781-6784 所描述的从化合物 AE1 至 AE6 制备) 与化合物 AE7 反应形成化合物 AE8, 然后以在 AcOH 中的 Fe 处

理得到环状的苯并二氮杂酮化合物 AE9，然后以 THF 中的 LAH 还原得到标题化合物 AE10。

流程AE

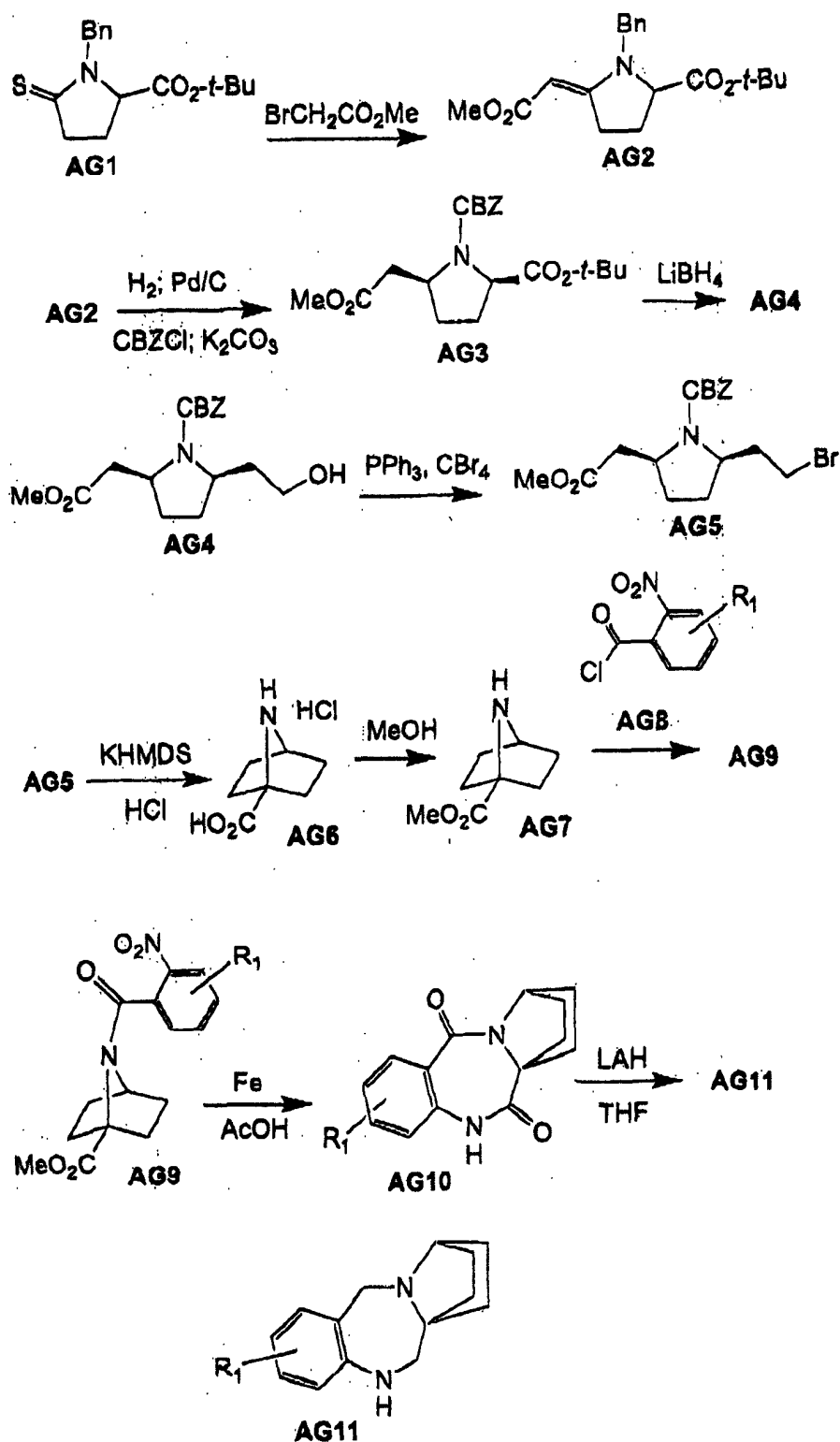


- 5 流程 AF 说明通过使用中间体化合物 AF4 (通过 P. Hughes and J. Clardy, J. Org. Chem., 1988, 53, 4793-4796 描述的制备) 代替流程 AE 中的化合物 AE6 制备通式 (III) 的标题化合物的方法。



流程 AG 说明了用于合成通式 (IV) 标题化合物的中间体化合物 AG11 的制备方法, 通过将化合物 AG6 (按 J.A.Campbell and H.Rapoport, J.Org.Chem.1996, 61, 6313-6325 所描述的从化合物 AG1 至 AG6) 在甲醇中水解制备化合物 AG7, 其进一步与化合物 AG8 反应制备化合物 AG9。以在 AcOH 中的 Fe 处理化合物 AG9 制备并二氮杂酮化合物 AG10, 然后以 THF 中的 LAH 还原得到中间化合物 AG11 (其中化合物 AG11 用来代替流程 AA 中的化合物 AA1)。

流程AG



具体合成实施例

本发明代表性的具体的化合物按以下实施例和反应程序制备；实

施例和反应过程的图解是用来解释的，为了帮助理解本发明并不对本发明后面所给的权利要求进行限制。描述的中间体也可用于后续实施例以制备本发明的另外的化合物。不试图优化任何反应的产率。本领域的技术人员知道如何通过改善反应途径、反应时间、温度、溶剂和/或试剂来增加产率。

试剂是通过商业途径购得的。高场 ^1H NMR 谱通过 Bruker AC-360 核磁共振仪在 360MHz 记录，并以 Hertz 给出耦合常数。熔点通过 Mel-Temp II 熔点仪测定和是未校正的。微量分析以重量百分比表示每个元素的总分子量。在所有情况下在乙醚中以 HCl 处理获得产物的盐。在显示溶剂中以四甲基硅烷 (TMS) 为内标在 Bruker AC-360 核磁共振仪 (360MHz) 中测定氢原子的核磁共振谱 (NMR)。数值以从 TMS 中的每百万分之的磁场下降表示。质谱 (MS) 是在 Micromass Platform LC 质谱仪使用电喷雾技术 (ESI) m/z ($M+H^+$) 测定的。作为外消旋混合物或作为分离的非对映体和对映体的立体异构体化合物的特征可使用 X-射线结晶学和其它本领域的已知的方法进行。除非另外说明，在实施例中使用的原料是商业易获得的或通过化学合成领域的任何技术人员以标准方法合成的。除非另外说明，不同实施例的取代基是氢。本发明化合物的代表性的名称是得自 ACD/LABS SOFTWARE™ 名称索引 Pro Version 4.5 命名法程序软件，由 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada。

实施例 1

N-[4-[(6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并
[2, 1-c][1, 4] 苯并二氮杂草-5(12H)-基) 羰基]-3-氯苯基]
-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺 (化合物 2)

在流程 AC 的方法后，将 15.25g 异氰酸邻甲苯磺酸酯和在 20ml 甲苯中的 50% 乙醛酸乙酯溶液的混合物以 50ml 甲苯加热回流 36 小时，然后一次加入 10ml 1, 3-环己二烯。将反应物在加热 8 小时并冷却。产物从甲苯中 ppt，然后从己烷乙酸乙酯中重结晶得到 13.0g (50% 产率) 的环化加成物 (将流程 AC, 化合物 AC4)，为白色结晶: mp. 140-142 °C)。将环化加成物与 200mg 的 10% Pd/C、150ml 乙酸乙酯和 150ml 乙醇混合并在室温下氢化 24 小时。通过硅藻土过滤反应混合物并蒸发。

残余物从己烷乙酸乙酯中重结晶得到 12.0g 甲苯磺酸酯, 为白色结晶 (见化合物 AC5, 流程 AC)。

NMR (CDCl₃) 7.88 (d, *J*=8, 2H), 7.28 (d, *J*=8, 2H), 4.34 (d, *J*=2, 1H), 4.22 (q, *J*=6, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 6H), 1.28 (t, *J*=7, 3H)。

- 5 将甲苯磺酸酯 (2.0g) 溶解在 50ml 含苯酚 (6.0g) 的乙酸乙酯中, 然后滴加入 100ml 在 AcOH 中的 30% HBr 溶液。将反应物搅拌 48 小时, 然后减压蒸发多数的 AcOH。将残余物溶解于水, 以碳酸钠中和和以乙醚萃取。以 HCl 饱和有机溶液并蒸发, 得到 0.85g 的黄色固化的油状物 (见化合物 AC6, 流程 AC)。
- 10 在 10ml DCM 中的油溶液含 0.2g 三乙胺, 以 0.79g 2-硝基苯甲酰氯处理 (见化合物 AC7, 流程 AC; 其中 R₁=H)。将反应混合物搅拌 4 小时, 以饱和碳酸氢钠洗涤, 硫酸镁干燥和蒸发, 得到 1.03g (80%) 黄色油状物 (见化合物 AC8, 流程 AC)。MS *m/e* 333.1 (MH⁺)。将 1.0g (0.003M) 的此油状物、150mg 铁屑个 30ml AcOH 装入一装备有回流冷凝器的 50ml 量瓶中。将反应物回流 4 小时, 减压蒸发分离未反应的铁和 AcOH。将残余物与 150ml 水混合, 搅拌 20 分钟后过滤固体沉淀, 用大量的冷水洗涤和在真空干燥箱中干燥, 得到 6a, 7, 9, 10-四氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-6, 12 (5H, 8H) -二酮 (见化合物 AC9, 流程 AC) 的二酮中间体, 为白色固体 (0.57g, 0.0023M, 75%)。
- 20

¹H NMR (CDCl₃): 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=7, 1H), 7.47 (t, *J*=6, 1H), 7.27 (t, *J*=7, 1H), 6.95 (d, *J*=8, 1H), 4.73 (d, *J*=3, 1H), 3.87 (d, *J*=3, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H), MS *m/e* 257 (MH⁺)。

- 用 7ml 在 THF (3eq) 的 1M LAH 溶液处理在 30ml 无水 THF 的 0.57g 二酮中间体溶液。将反应物搅拌 1 小时并回流 4 小时。冷却后, 以 0.1ml 水、0.3ml 1N NaOH 和 0.1ml 水骤停反应, 以 50ml 乙醚稀释, 通过硅
- 25

藻土过滤和蒸发，得到苯并二氮杂草中间体 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 12-八氢-7, 10- [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草- (见化合物 AC10, 流程 AC)，为黄色固体油状物 (0.35g, 70%)。

¹H NMR (CDCl₃): 7.05 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 3.9 (宽 s, 1H), 3.79 (d, J=14, 1H), 3.69 (d, J=14, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.62 (d, J=9, 1H), 2.0-1.2 (m, 9H). MS m/e 230 (MH⁺).

以 0.4g 2-氯-4-硝基苯甲酰氯 (见化合物 AA2, 流程 AA, 其中 Y=CH, Z=O 和 R₃=Cl) 处理桥亚乙基吡啶并-苯并二氮杂草中间体 (见化合物 AA1, 流程 AA, 其中 R₁=H, m=2 和 n=1) (0.35g, 0.0015M) 和三乙胺 (0.2g) 的 20ml DCM 溶液。将此溶液在室温下搅拌 3 小时，以饱和碳酸氢钠洗涤并蒸发溶剂。残余物通过柱色谱 (硅胶, 己烷-乙酸乙酯 1: 1) 提纯，得到黄色固化的泡沫 (见化合物 AA3, 流程 AA, 其中 R₁=H, m=2 和 n=1, Y=CH 和 R₃=Cl) (0.38g, 60% 产率)。MS m/e 378 (MH⁺)。

将固化的泡沫 (0.38g, 0.0009M) 与 Zn (0.6g)、氯化铵 (0.3g) 和 100ml 甲醇混合并回流 2 小时，通过硅藻土过滤并蒸发滤液。残余物溶解在 1N HCl，以碳酸氢钠中和并以乙酸乙酯萃取。以硫酸镁干燥残余物并蒸发。通过柱色谱 (硅胶, 乙酸乙酯) 提纯残余物，得到酰胺中间体 (见化合物 AA4, 流程 AA)，为白色固化的泡沫 (0.28g, 80% 收率)。MS m/e 348 (MH⁺)。

以在 2ml DCM 中的 2N 草酰氯溶液处理 2-联苯基苯甲酸 (见 Ar 取代的酰基氯，其中 ClCO-Ar=ClCO-1, 1'-联苯基, 流程 AA) (0.175g)、DMF (50uL) 和 10ml DCM 的混合物，室温下搅拌 2 小时后，然后蒸发溶剂。将残余物溶解在 5ml 无水 DCM 中并加到在 200uL TEA 中的酰胺中间体 (0.28g, 0.0007M) 溶液中。将反应物搅拌 5 小时，用饱和碳酸氢钠洗涤然后蒸发溶剂。残余物通过柱色谱提纯 (硅胶, 乙酸乙酯)。馏分含纯的化合物 2，然后蒸发，溶解在少量 DCM 中并加入在乙醚中的 1N HCl 溶液。化合物的盐酸盐形成沉淀，过滤和真空干燥箱干燥得到 0.350g (81%, 0.00057M) 白色固体。

MS m/e 562 (MH⁺). 计算: C₃₅H₃₃N₃O₂Cl·HCl·H₂O (616.2):
C, 66.24; H, 5.88; N, 6.62; Cl, 11.17. 实测: C, 66.19; H, 5.91; N, 6.44; Cl,
11.31; KF, 4.85.

按实施例 1 的方法和替代的适合的起始物、化合物和试剂, 也可制备以下的本发明化合物:

5

化合物	名称	MS m/e (MH ⁺)
(1)	N-[4-[(6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基)羰基]-苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	528

实施例 2

N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺 (化合物 4)

10

将 (R) -(+)- α -甲基苄基胺 (见化合物 AD1, 流程 AD) (24.2g, 0.2M) 与 40ml 50% 乙醛酸乙酯 (见化合物 AD2, 流程 AD) 的甲苯 (0.2M) 溶液混合并真空除去甲苯。将所得残余物 (见化合物 AD3, 流程 AD) 的 150ml DMF、50ml 新蒸的环戊二烯、110 μ L 的水和 14ml 的 TFA 的溶液在室温下搅拌 24 小时。以 50ml 1N 碳酸氢钠水溶液骤停反应混合物并以 400ml 盐水洗涤。然后以乙酸乙酯萃取此溶液并以硫酸镁干燥有机馏分并浓缩。通过柱色谱提纯此残余物 (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 1:9) 并分离得到黄色油状物 (见化合物 AD4, exo-(R)-异构体, 流程 AD) (21g, 40%)。将 21g 黄色油状物和 200mg Pd(OH)₂ 的混合物在乙醇中氢化 24 小时并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液, 用在乙醚中的 1N HCl 水溶液处理并浓缩。残余物从 DCM-乙醚中结晶得到产物 (见化合物 AD5, 流程 AD), 为白色结晶 (12.0g)。

20

¹H NMR

(D₂O) 4.70 (s, 2H), 4.47 (q, J=7, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 7H), 1.20 (t, J=7, 3H).

- 将白色结晶 (0.205g)、10ml DCM、含 0.2g 三乙胺的溶液用 0.2g 2-硝基苯甲酰氯 (见化合物 AD6, 流程 AD; 其中 R₁=H) 处理。搅拌反应 4 小时。以饱和碳酸氢钠洗涤产物, 硫酸镁干燥和蒸发溶剂。残余物通过柱色谱 (硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 1: 1) 提纯, 得到黄色油状物 (0.250g, 78%) (见化合物 AD7, 流程 AD)。将 0.5g (0.00156M) 的此黄色油状物、150mg 铁屑个 30ml AcOH 装入一装备有回流冷凝器的 50ml 量瓶中。将反应物回流 4 小时, 减压蒸发分离未反应的铁和 AcOH。将残余物与 150ml 水混合, 搅拌 20 分钟后过滤固体沉淀, 用大量的冷水洗涤和在真空干燥箱中干燥, 得到产物 (见化合物 AD8, 流程 AD), 为白色固体 (0.264g, 0.0011M, 70%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=7, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J=8, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.0-1.3 (m, 6H).

- 用 3ml 在 THF (3eq) 的 1M LAH 溶液处理在 30ml 无水 THF 的 0.242g 白色固体溶液。将反应物搅拌 1 小时并回流 4 小时。冷却后, 以 0.1ml 水、0.3ml 1N NaOH 和 0.1ml 水骤停反应, 以 50ml 乙醚稀释, 通过硅藻土过滤和蒸发, 得到苯并二氮杂草中间体产物 (见化合物 AD9, 流程 AD), 为黄色油状物 (0.25g, 87%)。MS m/e 229 (MH⁺)。按在实施例 1 中的方法合成化合物 4 (作为 S-对映体, 见化合物 AA5, 流程 AA; 其中 R₁=H, m=1, n=1, Y=CH 和 R₃=Cl 和 Ar=1, 1'-联苯基), 以在此处制备的桥亚甲基吡啶并-苯并二氮杂草中间体产物代替桥亚乙基吡啶并-苯并二氮杂草中间体。

- 计算: C₃₄H₃₀N₃O₂Cl·HCl·H₂O (601.19): C, 67.77; H, 5.52; N, 6.92; Cl, 11.77. 实测: C, 68.06; H, 5.24; N, 6.97; Cl, 11.55. MS m/e 548 (MH⁺).

按实施例 2 的方法和替代的适合的起始物、化合物和试剂，也可制备以下的本发明化合物：

化合物	名称	MS m/e (MH ⁺)
(3)	N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 - 7, 10-桥亚甲基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并 二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]- [1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	548

5

实施例 3

N-[4-[[(6aR)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并
[2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]-
[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺 (化合物 5)

按实施例 2 的方法从 (S)-(+)- α -甲基苄基胺制备化合物 4 的 R-
10 对映体。

计算: $C_{24}H_{30}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (801.19): C, 67.77; H, 5.52; N, 6.92; Cl, 11.77.

实测: C, 67.90; H, 5.36; N, 6.91; Cl, 11.99. MS m/e 548 (MH⁺).

实施例 4

15 N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-7, 10-
桥亚甲基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基]
羰基] 苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺 (化合物 6)

用桥亚甲基吡啶-苯并二氮杂草中间体代替实施例 1 中的桥亚乙基
吡啶-苯并二氮杂草制备化合物 6, 用适合的起始物、化合物和试剂按
实施例 2 的方法制备。

20 获得的苯并二氮杂草酮中间体 (见化合物 AD8, 流程 AD; 其中
R₁=C1) 为白色固体。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.05 (s,
1H), 7.42 (d, J=8, 1H), 6.93 (d, J=8, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.16 (s,
1H), 2.0-1.3 (m, 6H).

然后从白色固体得到结晶苯并二氮杂草盐酸盐 (见化合物 AD9, 流程 AD)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O): 7.05 (d, $J=8$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.52 (d, $J=8$, 1H), 5.10 (d, $J=14$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.1-3.9 m, 4H), 3.15 (d, $J=16$, 1H), 2.48 (宽 s, 1H), 2.09 (d, $J=12$, 1H), 1.9-1.2 (m, 5H). MS m/e 249 (MH^+).

- 5 按实施例 1 的方法合成化合物 6 (为 S-对映体; 见化合物 AA5, 流程 AA; 其中 $\text{R}_1=\text{Cl}$, $m=1$ 和 $n=1$, $\text{Y}=\text{CH}$ 和 $\text{R}_3=\text{H}$ 和 $\text{Ar}=4'$ -甲基-1,1'-联苯基)。

计算: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (634.59): C, 66.24; H, 5.88; N, 6.62; Cl, 11.17. 实测: C, 66.07; H, 6.28; N, 6.75; Cl, 11.00; KF 5.36. MS m/e 562 (MH^+).

- 10 按实施例 4 的方法和替代的适合的起始物、化合物和试剂, 也可制备以下的本发明化合物:

化合物	名称	MS m/e (MH^+)
(7)	N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 - 7, 10-桥亚甲基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	562
(8)	N-[4-[[(6aS)-2- 氯 -6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 -7, 10-桥亚甲基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]-4'-甲基-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	596
(9)	N-[4-[[(6aS)-2- 氯 -6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 -7, 10-桥亚甲基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基] 苯基]-4'-氟-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	566

- | | | |
|------|---|-----|
| (10) | N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六
氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]
苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]苯基]-2-
氯-苯甲酰胺 | 490 |
| (11) | N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六
氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]
苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-苯基]-
2-氯-苯甲酰胺 | 506 |
| (12) | N-[4-[[(6aS)-2-氯-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六
氢-7, 10-桥亚甲基吡啶并[2, 1-c][1, 4]
苯并二氮杂草-5(12H)-基]羰基]-3-氯苯
基]-2-(三氟甲基)-苯甲酰胺 | 540 |

实施例 5

将(R)-(+)- α -甲基苄胺(见化合物 AD1, 流程 AD)(12.1g)与
 5 在 20ml 甲苯中的 50%的乙醛酸乙酯溶液(见化合物 AD2, 流程 AD)混
 合。将反应搅拌 30 分钟并真空蒸发, 得到黄色粘稠油状物(见化合物
 AD3, 流程 AD)。将此油状物溶解在 300ml 无水 DCM 中并在冰/丙酮浴
 (氮气中)中冷却。滴加 TFA (6ml, 8.81g), 接着滴加三氟化硼合乙
 醚(12ml, 13.5g)。将反应混合物搅拌 10 分钟并在 30 分钟内滴加入
 10 1, 3-环己二烯(15ml)。将反应物在冷浴中保持 3 小时, 温热至室温并
 搅拌 24 小时。用 10%的碳酸氢钠水溶液洗涤所得混合物并蒸发。将所
 得的残余物经柱色谱(二氧化硅, 己烷/乙酸乙酯 9: 1), 得到无色油
 状物(见化合物 AD4, 流程 AD)(15.1g)。

¹H NMR

(CDCl₃) 7.49-7.40 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.39 (t, J=7, 1H), 6.26 (t, J=5, 1H),
 4.20 (q, J=7, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.60 (q, J=3, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.1-
 2.0 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.59 (d, J=3, 3H), 1.11 (t, J=7, 3H), 1.3-1.0 (m,
 15 2H).

将在 200ml 乙醇中的无色油状物(见化合物 AD4, 流程 AD)

(15.1g) 与 10%Pd/碳 (200mg) 氢化 24 小时 (30psi, 室温)。将反应混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩得到无色油状物 (见化合物 AD5, 流程 AD) (11.5g)。

按实施例 5 的方法和替代的实施例 1 的产物 (类似地, 见化合物 AC6, 流程 AC), 也可制备以下的本发明化合物:

化合物	名称	MS m/e (MH ⁺)
(13)	N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 - 7, 10-桥亚乙基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]-[1, 1'-联苯基]-2-甲酰胺	562
(14)	N-[4-[[(6aS)-6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢 - 7, 10-桥亚乙基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基]-3-氯苯基]-5-氟-2-甲酰胺	518
(15)	N-[4-[[(6aS)-2- 氯 -6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基] 苯基]-2-氯-苯甲酰胺	520
(16)	N-[4-[[(6aS)-2- 氯 -6, 6a, 7, 8, 9, 10- 六 氢-7, 10-桥亚乙基吡啶并 [2, 1-c] [1, 4] 苯并二氮杂草-5 (12H)-基] 羰基] 苯基]-4'- 甲基-[1, 1'-联苯基]]-2-甲酰胺	576

生物实施例

此化合物对于治疗加压素介导的疾病的应用, 特别通过 V_{1a} 或 V₂ 受体的抑制加压素介导的疾病, 通过以下方法测定。

实施例 1

体外重组加压素受体结合测定

测定化合物从人的 HEK-293 细胞的 V_{1a} 或 V₂ 受体中替换 ³H-精氨酸加压素的能力。测定缓冲液是 50mM 的 Tris-Cl、5mM 氯化镁, 0.1%BSA

- (pH7.5) 噉 5ug/ml 的抑肽酶、亮抑肽酶、胃酶抑素、50ug/ml 杆菌肽和 1Mm Pefabloc. ^3H -加压素是 ^3H -精氨酸-8-加压素 (68.5Ci/mmol, 测定的终浓度是 0.65-0.75nM)。在 96 孔圆底聚丙烯板中加缓冲液、试验化合物、膜 (含克隆的人 V_{1a} 或 V_2 受体) 和 ^3H -加压素。将反应板在室温下放置 1 小时。取样并通过 Unifilter GF/C 板过滤 (预浸渍在 0.3 聚乙烯亚胺中)。将板用含 0.05% 吐温 20 的冷生理盐水洗涤 5 次。干燥后, 过滤板的底部密封并在每个滤膜中加入 0.025ml 的 Microscint-20。密封板的顶部并将板记数。非特定的结合通过在孔加入 1.25uM 精氨酸-8-加压素来测定, 见表 2。

10

表 2

加压素结合

化合物	V_{1a} IC ₅₀ (nM)	V_2 IC ₅₀ (nM)
1	46 % (@ 0.1 μM)	6
2	30 % (@ 0.1 μM)	4
3	29 % (@ 0.1 μM)	15
4	24	4
5	7 % (@ 0.1 μM)	15
6	24	5
7	35	3
8	46 % (@ 0.1 μM)	53 % (@ 0.1 μM)
9	68	26
10	5	10
11	4	7
12	10	15
13	34 % (@ 0.2 μM)	24
14	15 % (@ 0.2 μM)	19
15	13	35
16	59	72

实施例 2

15 利尿研究

按本文的方法在口服给药后测定本发明化合物的急性利尿作用。

成年的雄性 Sprague Dawley 大鼠, 200-300 克, 得自 Charles River Labs Inc., 在啮齿动物室内每室一只单独饲养大鼠。室温保持在 64-79℃ 和湿度为 30-70%。室内光照 12 小时和黑暗 12 小时循环。

大鼠喂养实验室啮齿类饲料#5001 (由 Purina Mills, St.Louis, MO, via W.F.Fisher, Bound Brook, NJ)。

制备四种不同浓度的试验化合物。对于每种剂量, 化合物制备成在 0.5% 甲基纤维素辅料的均匀悬浮液, 用水浴超声以确保悬浮液均匀和剂量为 2ml/kg。

所有的动物在禁食 18 小时后记录各自的体重。试验动物通过针口服给药。给药后, 动物置代谢盘中 4 小时。收集尿并测量体积。取样 0.5ml 等份在 4℃ 保存并准备分析。

表 3 显示化合物在清醒水合的雄性大鼠的在尿的体积和渗透压方面的作用。各个值代表平均 $\pm$ SE。*数据相对于使用赋形剂使用 Dunnett's Multiple Comparison 实验具有 p 值 < 0.05 。**数据相对于使用赋形剂 < 0.01 。在括号中的动物数代表提供渗透压值的动物数 (如果与提供尿体积值的动物数不同)。

15

表 3

化合物4 剂量 (mg/Kg)	No. 动物 ^a	尿体积 (mL)	尿渗透压 (mOsm/kg)
赋形剂	10 (9)	1.1 $\pm$ 0.2	683 $\pm$ 62
0.3	9	2.5 $\pm$ 0.3	444 $\pm$ 79*
1.0	10	6.0 $\pm$ 0.7*	299 $\pm$ 34*
3.0	10	15.1 $\pm$ 1.4*	180 $\pm$ 9*
10	10	29.9 $\pm$ 2.0*	138 $\pm$ 11*

化合物4 剂量 (mg/Kg)	No. 动物 ^a	尿体积 (mL)	尿渗透压 (mOsm/kg)
赋形剂	10 (8)	0.6 $\pm$ 0.1	892 $\pm$ 70
0.3	9	1.4 $\pm$ 0.1*	408 $\pm$ 37*
1.0	10	3.4 $\pm$ 0.4*	303 $\pm$ 29*
3.0	10	9.4 $\pm$ 1.1*	238 $\pm$ 18*
10	10	19.5 $\pm$ 1.4*	172 $\pm$ 9*

化合物4 剂量 (mg/Kg)	No. 动物	尿体积 (mL)	尿渗透压 (mOsm/kg)
赋形剂	10	2.3 ± 0.3	441 ± 30
1.0	10	2.9 ± 0.2	387 ± 15
3.0	10	$5.8 \pm 0.5^{**}$	$226 \pm 9^{**}$
10	10	$17.8 \pm 1.3^{**}$	$159 \pm 9^{**}$

虽然上面的说明书给出另外本发明的原则，实施例提供了解释本发明的目的，但是应理解本发明的实践包括所有有用的改变、调整和/或改善，都在以下权利要求的范围内并且是它们的等同物。