

[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 200580002037.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/16 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 7 日

[11] 公开号 CN 1910187A

[22] 申请日 2005.1.6

[21] 申请号 200580002037.7

[30] 优先权

[32] 2004.1.6 [33] JP [31] 001312/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/000323 2005.1.6

[87] 国际公布 WO2005/066178 英 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.6

[71] 申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 中里笃郎 大久保武利 野泽大

民田智子 L·E·J·肯尼斯

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

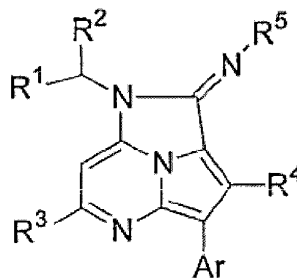
权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

三氮杂 - 环戊烷并 [cd] 茚衍生物

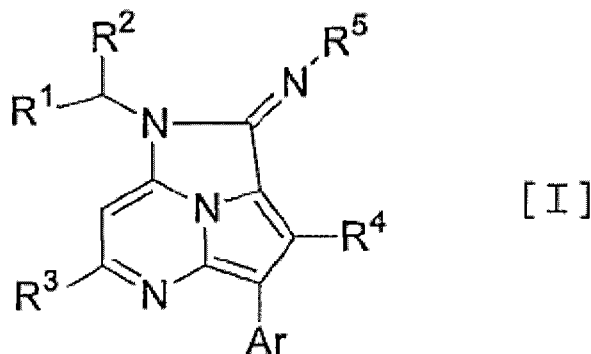
[57] 摘要

本发明的目的是提供一种 CRF 受体拮抗剂，其有效地作为被认为是与 CRF 相关的疾病的治疗剂或预防剂，例如抑郁症、焦虑症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈症、摄食障碍、高血压、消化道疾病、药物依赖、癫痫症、脑梗死、脑缺血、脑水肿、脑外伤、炎症、免疫相关性疾病、早秃、肠易激综合征、睡眠障碍、皮炎、精神分裂症、疼痛等。用结构式 [I] 表示的三氮杂 - 环戊烷并 [cd] 茚衍生物具有高度 CRF 受体亲和力，并且能够有效对抗被认为是与 CRF 相关的疾病。



[I]

1. 一种用下列结构式[I]表示的三氮杂-环戊烷并[cd]茚衍生物, 或者其单独的异构体或其异构体的外消旋或非-外消旋混合物、或其药学可接受的盐和水合物:



其中 R^1 和 R^2 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、氨基甲酰基- C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基、氰基、氨基甲酰基或芳基;

R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代或- $N(R^6)R^7$;

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基;

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基或氨基甲酰基;

Ar 为芳基或杂芳基, 其中该芳基或杂芳基是非取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基所取代, 该取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亚硫酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氰基、硝基、羟基、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(=O)R^{12}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_rNR^{15}R^{16}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基和- $N(R^{17})R^{18}$;

R^8 和 R^{14} 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-5} 烷基、芳基或芳基- C_{1-5} 烷基;

R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基;

r 为 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的用结构式[I]表示的三氮杂-环戊烷并[cd]茛苈衍生物或者其药学可接受的盐和水化物, 其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基; R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基; R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基; Ar 为苯基, 其中该苯基被两个或三个相同或不同的取代基所取代, 该取代基选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫代、三氟甲基、三氟甲氧基和 $-N(R^{17})R^{18}$, 其中 R^{17} 和 R^{18} 相同或不同, 并且独立地为氢或 C_{1-3} 烷基; R^1 、 R^2 和 R^4 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 所述的用结构式[I]表示的三氮杂-环戊烷并[cd]茛苈衍生物或者其药学可接受的盐和水化物, 其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基; R^5 为氢或 C_{1-3} 烷基; Ar 为苯基, 其中该苯基被两个或三个相同或不同的取代基所取代, 该取代基选自卤素和 C_{1-3} 烷基; R^1 、 R^2 和 R^4 如权利要求 1 所定义。

4. 一种 CRF 受体拮抗剂, 其含有根据权利要求 1 到 3 的任意一项所述的三氮杂-环戊烷并[cd]茛苈衍生物、其药学可接受的盐或其水合物作为活性成分。

5. 根据权利要求 1 到 3 的任意一项所述的三氮杂-环戊烷并[cd]茛苈衍生物、其药学可接受的盐或其水合物在制备作为 CRF 受体拮抗剂的治疗药物中的应用。

三氮杂-环戊烷并[cd]茚衍生物

技术领域

本发明涉及一种用于被认为是与促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）相关的疾病的治疗剂，例如抑郁症、焦虑症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈症、摄食障碍、高血压、消化道疾病、药物依赖、脑梗死、脑缺血、脑水肿、脑外伤、炎症、免疫相关性疾病、早秃（alpecia）、肠易激综合征、睡眠障碍、癫痫症、皮炎、精神分裂症、疼痛等。

背景技术

CRF 为含有 41 个氨基酸的激素（Science, 213, 1394-1397, 1981；和 J. Neurosci., 7, 88-100, 1987），并且认为 CRF 在对抗应激时的生物反应中发挥核心作用（Cell. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994；Endocrinol., 132, 723-728, 1994；和 Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995）。对于 CRF 而言，有下列两种路径：CRF 通过下丘脑-垂体-肾上腺系统对外周免疫系统或交感神经系统起作用的路径，以及 CRF 在中枢神经系统起神经递质作用的路径（Corticotropin Releasing Factor Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, 29-52 页, 1990）。切除垂体的大鼠和正常大鼠心室内的 CRF 给药在这两类大鼠中均导致焦虑样症状（Pharmacol.Rev., 43, 425-473, 1991；和 Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990）。即，提出了 CRF 对下丘脑-垂体-肾上腺系统的参与以及 CRF 在中枢神经系统中起神经递质作用的路径。

Owens 和 Nemeroff 在 1991 的综述中总结了与 CRF 相关的疾病（Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991）。即，CRF 与抑郁症、焦虑症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈症、摄食障碍、高血压、消化道疾病、药物依赖、炎症、免疫相关性疾病等相关。近来有报道称 CRF 还与癫痫症、脑梗死、脑缺血、脑水肿、脑外伤等相关（Brain Res. 545, 339-342, 1991；Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992；Dev. Brain Res.

91, 245-251, 1996;和 Brain Res. 744, 166-170, 1997)。相应地, CRF 受体拮抗剂可用作上述疾病的治疗剂。

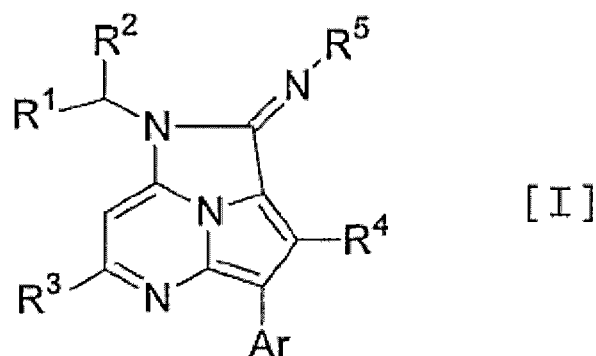
发明内容

本发明的一个目的是提供 CRF 受体拮抗剂, 其有效地作为用于被认为是与 CRF 相关的疾病的治疗剂或预防剂, 被认为与 CRF 相关的疾病是例如抑郁症、焦虑症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈症、摄食障碍、高血压、消化道疾病、药物依赖、癫痫症、脑梗死、脑缺血、脑水肿、脑外伤、炎症、免疫相关性疾病、早秃 (alpecia)、肠易激综合征、睡眠障碍、癫痫症、皮炎、精神分裂症、疼痛等。

本发明的发明人认真研究了具有 CRF 受体高度亲和力的三氮杂-环戊烷并[cd]茚衍生物 (triazacyclopenta[cd]indene derivatives), 从而实现本发明。

本发明是下面所解释的三氮杂-环戊烷并[cd]茚 (triazacyclopenta[cd]indene) 衍生物。

用下列结构式[I]来表示的三氮杂-环戊烷并[cd]茚衍生物, 或者其单独的异构体或其异构体的外消旋或非-外消旋混合物, 或其药学可接受的盐和水合物。



(其中 R^1 和 R^2 相同或不同, 并且独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、氨基甲酰基- C_{1-6} 烷基或二(C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基、氰基、氨基甲酰基或芳基;

R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代或- $N(R^6)R^7$;

R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基；

R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基或氨基甲酰基；

Ar 为芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基是非取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基所取代，该取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、 C_{1-6} 烷基亚硫酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氰基、硝基、羟基、 $-\text{CO}_2R^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^9$ 、 $-\text{CONR}^{10}R^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R^{12}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2R^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_r\text{NR}^{15}R^{16}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基和 $-\text{N}(R^{17})R^{18}$ ；

R^8 和 R^{14} 相同或不同，并且独立地是氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-5} 烷基、芳基或芳基- C_{1-5} 烷基；

R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 相同或不同，并且独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

r 为 1 或 2)。

本说明书中使用的术语具有下列含义。

术语“ C_{1-6} 烷基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、异戊基、己基、异己基等。

术语“ C_{3-7} 环烷基”指的是具有 3 到 7 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

术语“ C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基”指的是具有上述 C_{3-7} 环烷基作为取代基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如环丙基甲基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基等。

术语“ C_{1-6} 烷氧基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基等。

术语“ C_{3-7} 环烷氧基”指的是具有 3 到 7 个碳原子的环烷氧基，例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基等。

术语“ C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基”指的是具有上述 C_{1-6} 烷氧基作为取代基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基等。

术语“羟基- C_{1-6} 烷基”指的是具有羟基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1-羟丙基、2-羟丙基、3-羟丙基、4-羟丁基、5-羟戊基等。

术语“氰基- C_{1-6} 烷基”指的是具有氰基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如氰甲基、1-氰乙基、2-氰乙基、3-氰丙基、4-氰丁基、5-氰戊基等。

术语“氨基甲酰基- C_{1-6} 烷基”指具有氨基甲酰基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、4-氨基甲酰基丁基、5-氨基甲酰基戊基等。

术语“二(C_{1-6} 烷基)氨基”指的是具有两个上述 C_{1-6} 烷基的氨基，例如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基等。

术语“二(C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基”指的是具有上述二(C_{1-6} 烷基)氨基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如 2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基等。

术语“芳基”指的是至少具有一个芳香环的、含有 6 到 12 个环碳原子的单环或双环基团，例如苯基、萘基等。

术语“芳基- C_{1-6} 烷基”指的是具有上述芳基的取代的 C_{1-6} 烷基，例如苯甲基、苯乙基等。

术语“杂芳基”指的是具有至少一个芳香环并且含有 5 到 12 个环原子的单环或双环基团，其中的芳香环在其环中具有 1 到 4 个可以相同或不同并且选自氮、氧和硫的原子，例如吡啶基、嘧啶基、咪唑基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、喹喔啉基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并[1,2,5]噁二唑基等。

术语“卤素”指的是氟、氯、溴或碘原子。

术语“ C_{2-6} 烯基”指的是具有 2 到 6 个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、异丙烯基、烯丙基等。

术语“ C_{2-6} 炔基”指的是具有 2 到 6 个碳原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基等。

术语“ C_{1-6} 烷基硫代”指的是具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基硫代(alkylthio)，例如甲基硫代、乙基硫代、丙基硫代等。

术语“ C_{1-6} 烷基亚硫酰基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷基亚硫酰基，例如甲基亚硫酰基、乙基亚硫酰基、丙基亚硫酰基等。

术语“C₁₋₆烷基磺酰基”指的是具有1到6个碳原子的直链或支链的烷基磺酰基，例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基等。

短语“芳基或杂芳基，其中该芳基或杂芳基是非取代的或者被一个或多个相同或不同的取代及所取代，该取代基选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫代、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氰基、硝基、羟基、-CO₂R⁸、-C(=O)R⁹、-CONR¹⁰R¹¹、-OC(=O)R¹²、-NR¹³CO₂R¹⁴、-S(=O)_rNR¹⁵R¹⁶、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基和-N(R¹⁷)R¹⁸”包括，例如，2,4-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,4-二溴苯基、2-溴-4-异丙基苯基、2,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、2-氯-4-三氟甲氧基苯基、4-异丙基-2-甲基硫代苯基、2,4,6-三甲基苯基、4-溴-2,6-二甲基苯基、4-溴-2,6-二乙基苯基、4-氯-2,6-二甲基苯基、2,4,6-三溴苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,5-三溴苯基、4-溴-2,6-二氯苯基、6-氯-2,4-二溴苯基、2,4-二溴-6-氟苯基、2,4-二溴-6-甲基苯基、2,4-二溴-6-甲氧基苯基、2,4-二溴-6-甲基硫代苯基、2,6-二溴-4-异丙基苯基、2,6-二溴-4-三氟甲基苯基、2-溴-4-三氟甲基苯基、4-溴-2-氯苯基、2-溴-4-氯苯基、4-溴-2-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲基-4-甲氧基苯基、4-氯-2,6-二溴苯基、4-溴-2,6-二氟苯基、2,6-二氯-4-三氟甲基苯基、2,6-二氯-4-三氟甲氧基苯基、2,6-二溴-4-三氟甲氧基苯基、2-氯-4,6-二甲基苯基、2-溴-4,6-二甲氧基苯基、2-溴-4-异丙基-6-甲氧基苯基、2,4-二甲氧基-6-甲基苯基、6-二甲基氨基-4-甲基吡啶-3-基、2-氯-6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-氯-6-三氟甲氧基吡啶-3-基、2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基、6-甲氧基-2-三氟甲基吡啶-3-基、2-氯-6-二氟甲基吡啶-3-基、6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基、2,6-二甲氧基吡啶-3-基、4,6-二甲基-2-三氟甲基吡啶-5-基和2-二甲基氨基-6-甲基吡啶-3-基。

在本发明中“药学可接受的盐”包括，例如，与无机酸形成的盐，该无机酸例如硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸等；与有机酸形成的盐，该有机酸例如乙酸、草酸、乳酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、乙磺酸、葡庚糖酸（glucoheptonic acid）、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、苹果酸、丙二酸、苦杏仁酸、半乳糖二酸、萘-2-磺酸等；与一种或多种金属离

子形成的盐，该金属离子例如锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子、锌离子、铝离子等；与胺形成的盐，该胺例如氨、精氨酸、赖氨酸、哌嗪、胆碱、二乙胺、4-苯基环己胺、2-氨基乙醇、苄星青霉素（benzathine）等。

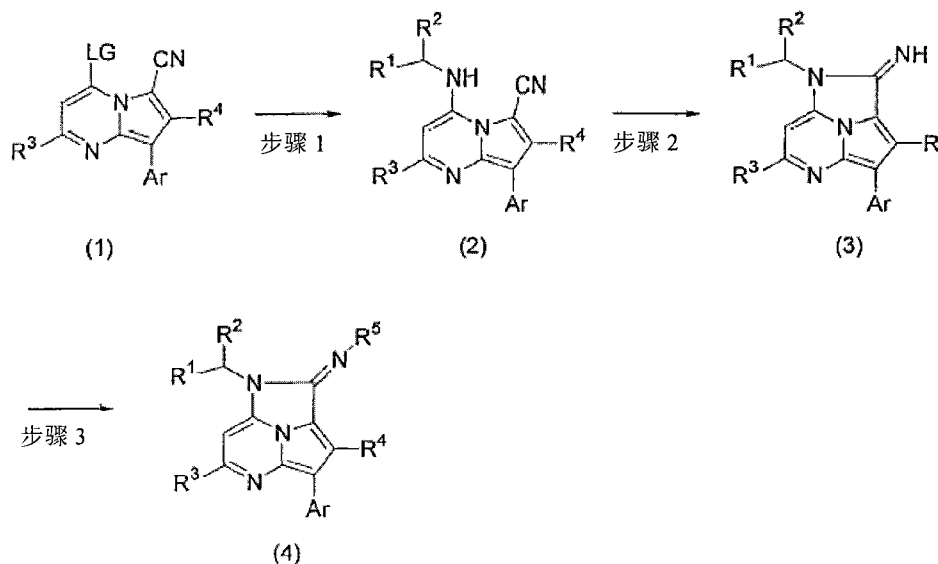
在本发明的化合物中，可以存在例如非对映异构体、对映异构体、几何异构体和互变异构体形式的异构体。本发明的化合物包括任意单独的异构体以及异构体的外消旋和非-外消旋混合物。

本发明的化合物的优选例子如下。

优选的化合物是由结构式[I]表示的化合物，其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基； R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基； R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基；Ar 为苯基，其中该苯基被两个或三个相同或不同的取代基所取代，该取代基选自卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫代、三氟甲基、三氟甲氧基和 $-N(R^{17})R^{18}$ （其中 R^{17} 和 R^{18} 相同或不同，并且独立地为氢或 C_{1-3} 烷基）。更优选的化合物是结构式[I]表示的化合物，其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基； R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基； R^5 为氢或 C_{1-3} 烷基；Ar 为苯基，其中该苯基被两个或三个相同或不同的取代基所取代，该取代基选自卤素或 C_{1-3} 烷基。

结构式[I]的化合物可以通过例如下列反应方案 1 所示的方法制备（在下列反应方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_4 和 Ar 如上所定义，LG 为氯、溴、碘、甲烷磺酰氧基、苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基或三氟甲烷磺酰氧基、 $R^a-S(O)-$ 或 $R^a-S(O)_2-$ ，其中 R^a 为 C_{1-6} 烷基或苯甲基）。

反应方案 1



步骤 1:

化合物 (2) 可以通过在存在或不存在碱的条件下使化合物 (1) 和相应的胺在惰性溶剂中反应而获得。在这里, 碱包括, 例如, 胺, 例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等; 无机碱, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钡、氢化钠等; 金属醇化物, 例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等; 金属氮化物, 例如氨基化钠、二异丙基氨基化锂等; 以及格氏试剂, 例如溴化甲基镁等。惰性试剂包括, 例如, 醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇等; 醚, 例如乙醚、四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,2-二甲氧基乙烷等; 烃, 例如苯、甲苯、二甲苯等; 酰胺, 例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等; 乙腈; 二氯甲烷; 氯仿; 二甲亚砜; 吡啶; 水; 以及选自上述惰性溶剂的溶剂的混合物。

步骤 2:

将化合物 (2) 转化为化合物 (3) 可以在酸的存在下在惰性溶剂中进行。在这里, 酸是, 无机酸, 例如硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸等; 有机酸, 例如乙酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、安息香酸、樟脑磺酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸等。惰性溶剂包括, 例如, 醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇等; 醚, 例如乙醚、四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,2-二甲氧基乙烷等; 烃, 例如苯、甲苯等; 酰胺, 例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等; 乙腈; 二氯甲烷; 氯仿; 二甲亚砜; 吡啶; 水; 以及选自上述惰性溶剂的溶剂的混合物。

步骤 3:

将化合物 (3) 转化为化合物 (4) 可以通过在存在或不存在碱的条件下在惰性溶剂中使用烷基化试剂来实现 (当 R^5 为 C_{1-6} 烷基时), 或者可以通过在存在或不存在碱的条件下在惰性溶剂中与羰基化试剂反应然后用氨处理来实现 (当 R^5 为氨基甲酰基时)。在这里, 烷基化试剂包括常规的烷基化试剂, 例如碘甲烷、碘乙烷、溴甲烷、溴乙烷、硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等。羰基化试剂包括常规的羰基化试剂, 例

如光气、双光气、三光气、1,1'-羰基二咪唑等。碱包括，例如，胺，例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等；无机碱，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钡、氢化钠等；金属醇化物，例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；金属氮化物，例如氨基化钠、二异丙基氨基化锂等；以及格氏试剂，例如溴化甲基镁等。惰性溶剂包括，例如，醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇等；醚，例如二乙醚、四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烃，例如苯、甲苯、二甲苯等；酰胺，例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等；乙腈；二氯甲烷；氯仿；二甲亚砜；吡啶；水；以及选自上述惰性溶剂的溶剂的混合物。

本发明的化合物可以在惰性溶剂中，与下列物质转化成盐：无机酸，例如硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸等；有机酸，例如乙酸、草酸、乳酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、苯磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、乙磺酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、苹果酸、丙二酸、苦杏仁酸、半乳糖二酸、萘-2-磺酸等；无机碱，例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化锌、氢氧化铝等；或者有机碱，例如氨、精氨酸、赖氨酸、哌嗪、胆碱、二乙胺、4-苯基环己胺、2-氨基乙醇、苄星青霉素等。

惰性溶剂包括，例如，醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇等；醚，例如二乙醚、四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,2-二甲氧基乙烷等；酯，例如乙酸乙酯、甲酸乙酯等；酮，例如丙酮、甲乙酮等；烃，例如苯、甲苯等；酰胺，例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺等；乙腈；二氯甲烷；氯仿；二甲亚砜；吡啶；水；以及选自上述惰性溶剂的溶剂的混合物。

本发明的化合物有效地用作被认为与 CRF 相关的疾病的治疗剂或预防剂。为了该目的，本发明的化合物可以通过常规的制备工艺，通过加入常规的填充剂、粘合剂、崩解剂、pH 调节剂、溶剂等，制成片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、注射剂等。

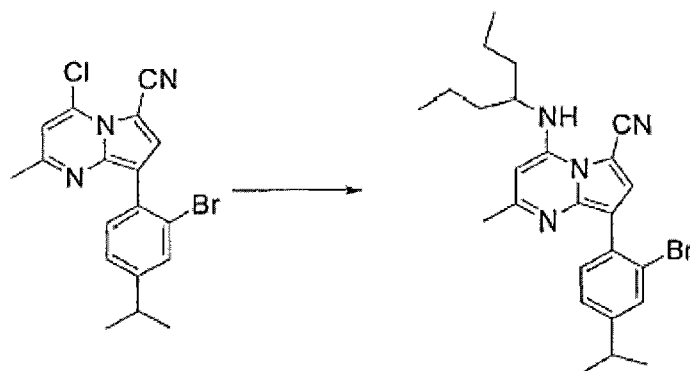
本发明的化合物可以按照每天 0.1 到 500 mg 的剂量，分一次或数次经口服或胃肠外给药于成年患者。剂量可以根据疾病的种类以及患者的年龄、体重和症状而适当增减。

具体实施方式

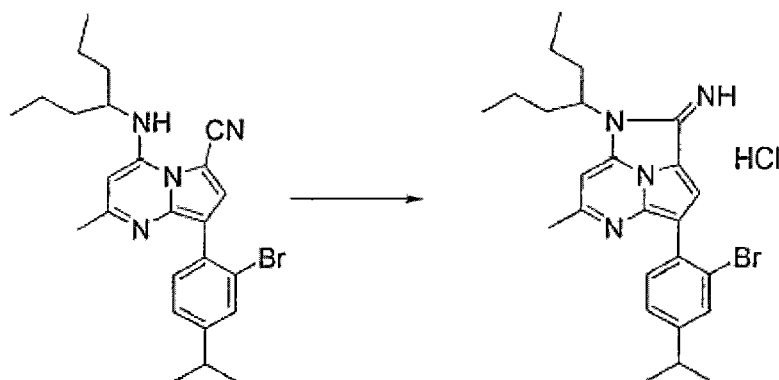
本发明将参考下列实施例和检验实施例进行具体解释，但是不局限于此。

实施例 1

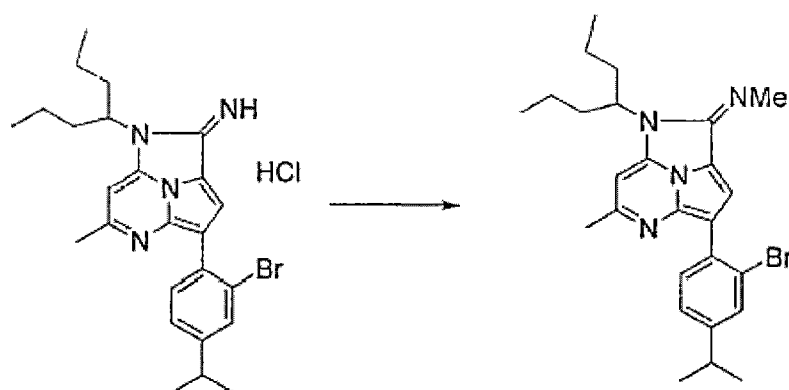
合成[4-(2-溴-4-异丙基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1*H*-1,5,7*b*-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基]-甲基-胺盐酸化物（化合物 1-010）



(1) 8-(2-溴-4-异丙基-苯基)-4-氯-2-甲基-吡咯并[1,2- α]嘧啶-6-腈（300 mg）、1-丙基-丁胺（267 mg）、N,N-二异丙基乙胺（300 mg）在乙醇（1.0 mL）中的混合物回流加热过夜。反应混合物冷却至室温后，倾入饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用氯仿萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化（硅胶：Wako Gel（C200），洗脱液：己烷/乙酸乙酯=20:1），从而得到 8-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-甲基-4-(1-丙基-丁基氨基)-吡咯并[1,2- α]嘧啶-6-腈（321 mg），其为淡棕色固体。



(2) 向 8-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-甲基-4-(1-丙基-丁基氨基)-吡咯并[1,2- α]嘧啶-6-腈(321mg)在乙醇中的悬浮液中加入浓盐酸(0.75 mL)中,并在 50℃加热 3 小时。反应混合物冷却到室温后,倾入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩得到粗产物。在冰冷(ice-cooling)条件下向粗产物在乙酸乙酯(2 mL)和乙醇(0.2 mL)中的溶液中加入 4M HCl / 乙酸乙酯(0.25 mL),并在减压下浓缩。残余物从乙酸乙酯中结晶,从而得到作为固体的 4-(2-溴-4-异丙基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1H-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基胺盐酸化物(350 mg)。



(3) 向 4-(2-溴-4-异丙基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1H-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基胺盐酸化物(350 mg)和硫酸二甲酯(866 mg)在四氢呋喃(3.5 mL)中的混合物中加入 NaH(在油中 60%, 139 mg),并在 65℃加热 1 小时。加入水之后,将反应混合物倾入 2.5M 的 NaOH 水溶液中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,如何用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化(硅胶: Wako Gel (C200), 洗脱液: 氯仿 / 乙酸乙酯=10:

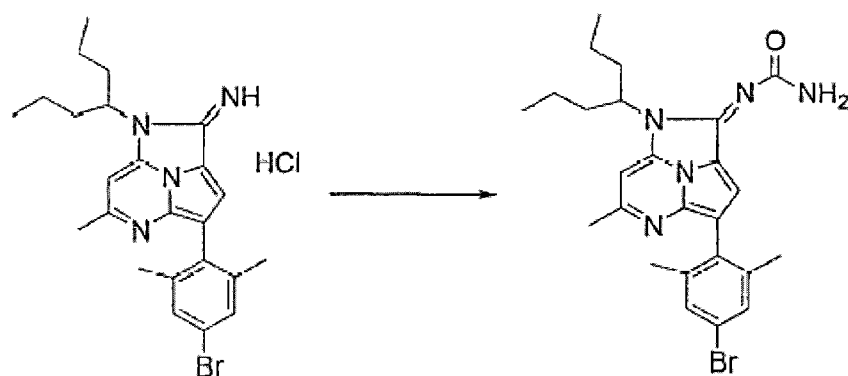
1)，从而得到[4-(2-溴-4-异丙基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1*H*-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基]-甲基-胺（135 mg）。

(4) 向[4-(2-溴-4-异丙基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1*H*-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基]-甲基-胺（135 mg）在乙酸乙酯（1.5 mL）和乙醇（0.2 mL）的混合物中的悬浮液中，加入 4M HCl / 乙酸乙酯（0.25 mL），并在减压下浓缩。残余物在 Et₂O 中固化，从而得到作为无定形物的题述化合物。

表 1 列出了实施例 1 中获得的化合物以及按照实施例 1 所述类似步骤获得的化合物。

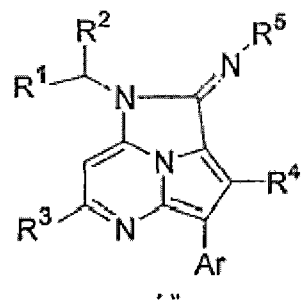
实施例 2

合成[4-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1*H*-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基]-脒（化合物 1-013）

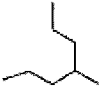
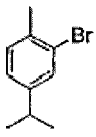
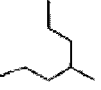
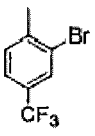
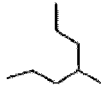
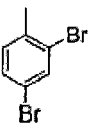
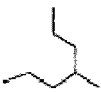
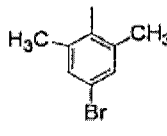
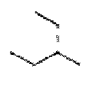
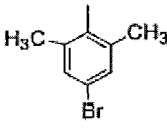
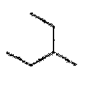
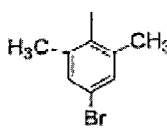
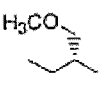
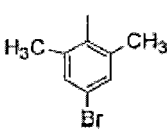
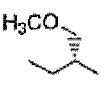
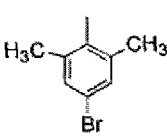
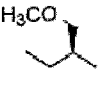
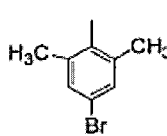
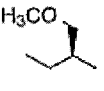
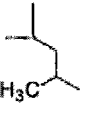
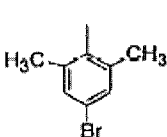
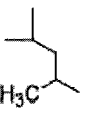
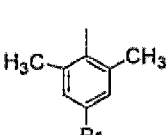


在冰冷（ice-cooling）浴中，向三光气（1.82 g）在氯仿（9 mL）中的溶液中滴加按照与实施例 1 相同的过程合成的 4-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1-(1-丙基-丁基)-1*H*-1,5,7b-三氮杂-环戊烷并[*cd*]茚-2-基亚基胺盐酸化物（300 mg）和 N,N-二异丙基乙胺（174 mg）在氯仿中的溶液（3 mL），并在室温搅拌 1 小时。在冰冷浴中，将反应混合物滴加到 25% 的 NH₃ 水溶液（10 mL）中，并在室温中搅拌 2 小时。将反应混合物倾入水中，并且用氯仿萃取。有机层用盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩，并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化（硅胶：Wako Gel (C200)，洗脱液：己烷 / 乙酸乙酯 = 1: 1），从而得到固体。该固体用二异丙基醚洗涤，从而获得题述化合物（42 mg）。

表 1*¹



Com. No.	Ex. No.		R ³	R ⁴	R ⁵	Ar	熔点℃ (结晶用溶剂)
1-001	1		CH ₃	H	H		202-204* ² (EtOAc / IPE)
1-002	1		CH ₃	H	H		204-206* ² (EtOAc / IPE)
1-003	1		CH ₃	H	H		206-208* ² (EtOAc / IPE)
1-004	1		CH ₃	H	H		201-203* ² (H ₂ O)
1-005	1		CH ₃	H	H		无定形* ²
1-006	1		CH ₃	H	H		218-220* ² (H ₂ O)
1-007	1		CH ₃	H	H		220-222* ² (H ₂ O)
1-008	1		CH ₃	H	CH ₃		183-185* ³ (EtOAc)
1-009	1		CH ₃	H	CH ₃		192-194* ³ (EtOAc)

1-010	1		CH ₃	H	CH ₃		无定形 ^{*2}
1-011	1		CH ₃	H	CH ₃		无定形 ^{*2}
1-012	1		CH ₃	H	CH ₃		无定形 ^{*2}
1-013	2		CH ₃	H	CONH ₂		198-200 (IPE)
1-014	1		CH ₃	H	H		214-216 (H ₂ O)
1-015	1		CH ₃	H	CH ₃		180-182 ^{*3} (EtOAc)
1-016	1		CH ₃	H	H		无定形 ^{*2}
1-017	1		CH ₃	H	CH ₃		185-187 ^{*3} (EtOAc)
1-018	1		CH ₃	H	H		无定形 ^{*2} ²
1-019	1		CH ₃	H	CH ₃		188-190 ^{*3} (EtOAc)
1-020	1		CH ₃	H	H		无定形 ^{*2}
1-021	1		CH ₃	H	CH ₃		174-176 ^{*3} (EtOAc)



*1: Com.No.=化合物编号, Ex.No.=实施例编号,

结晶用溶剂; EtOAc=乙酸乙酯, IPE=二异丙基醚

非晶体化合物的分析数据如下所述。

1-005:

MS (Pos, ES): 467 (M + 1)⁺, 469 (M + 3)⁺, 489 (M + Na)⁺, 491 (M + Na + 2)⁺;

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (6 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (6 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.12-1.40 (2 H, m), 1.43-1.73 (2 H, m), 1.92-2.15 (4 H, m), 2.82-3.00 (1 H, m), 2.91 (3 H, s), 5.48 (1 H, br s), 7.10 (1 H, s), 7.22-7.30 (1 H, m), 7.55-7.63 (2 H, m), 8.57 (1 H, s), 11.10 (1 H, br s)

1-010:

MS (Pos, ES): 481 (M + 1)⁺, 483 (M + 3)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (6 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18-1.40 (2 H, m), 1.31 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44-1.80 (2 H, m), 1.91-2.20 (4 H, m), 2.88-3.04 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 3.48 (3 H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.81 (1 H, br s), 7.17 (1 H, s), 7.34 (1 H, dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (1 H, s), 12.5 (1 H, br s)

1-011:

MS (Pos, ES): 507 (M + 1)⁺, 509 (M + 3)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (6 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.19-1.40 (2 H, m), 1.46-1.80 (2 H, m), 1.91-2.20 (4 H, m), 2.95 (3 H, s), 3.50 (3 H, d, $J = 4.7$ Hz), 5.86 (1 H, br s), 7.20 (1 H, s), 7.75 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.05 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 12.85 (1 H, br s)

1-012:

MS (Pos, ES): 517 (M + 1)⁺, 519 (M + 3)⁺, 521 (M + 5)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (6 H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.16-1.38 (2 H, m), 1.42-1.80 (2 H, m), 1.88-2.20 (4 H, m), 2.94 (3 H, s), 3.49 (3 H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.83 (1 H, br s), 7.18 (1 H, s), 7.62 (1 H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.08 (1 H, s), 12.72 (1 H, br s)

1-016:

MS (Pos, ES): 441 ($M + 1$)⁺, 443 ($M + 3$)⁺; NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.85-2.38 (9 H, m), 2.84 (3 H, s), 3.42 (3 H, s), 3.89-4.10 (2 H, m), 5.38-5.51 (1 H, br s), 7.30-7.34 (3 H, m), 8.22 (1 H, s), 10.70-10.86 (1 H, br s)

1-018:

MS (Pos, ES): 441 ($M + 1$)⁺, 443 ($M + 3$)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.90-2.35 (9 H, m), 2.84 (3 H, s), 3.42 (3 H, s), 3.90-4.08 (2 H, m), 5.40-5.50 (1 H, br s), 7.22-7.40 (3 H, m), 8.22 (1 H, s), 10.75-10.90 (1 H, br s)

1-020:

MS (Pos, ES): 439 ($M + 1$)⁺, 441 ($M + 3$)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.52-2.03 (6 H, m), 2.03-2.20 (7 H, m), 2.87 (3 H, s), 5.45-5.58 (1 H, m), 7.15 (1 H, s), 7.31 (2 H, s), 8.25 (1 H, s), 10.90-11.10 (1 H, m)

1-022:

MS (Pos, ES): 457 ($M + 1$)⁺, 459 ($M + 3$)⁺; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.11 (6 H, s), 2.85 (3H, s), 3.40 (6 H, s), 3.94-4.03 (2 H, m), 4.16-4.27 (2 H, m), 5.68 (1 H, br s), 7.28 (1 H, s), 7.32 (2 H, s), 8.20 (1 H, s)

*2: HCl 盐

*3: 2PhSO₃H 盐

检验实施例[CRF 受体结合试验]

猴扁桃体膜用作受体标本 (preparation)。

¹²⁵I-CRF 用作 ¹²⁵I 标记的配体。

使用 ¹²⁵I 标记的配体, 按照 The Journal of Neuroscience, 7, 88(1987) 所描述的下列方法进行结合反应。

制备受体膜:

猴扁桃体在含有 10 mM MgCl_2 、2 mM EDTA 的 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.0) 中匀化, 并以 $48,000\times g$ 离心 20 min, 随后将沉淀物用 Tris-HCl 缓冲液洗涤一次。洗过的沉淀物在含有 10 mM MgCl_2 、2 mM EDTA、0.1% 牛血清白蛋白和 100 激肽释放酶单位 / ml 抑肽酶的 50 mM Tris-HCl 缓冲液中悬浮, 从而获得膜标本。

CRF 受体结合试验:

膜标本 (0.3 mg 蛋白质 / ml)、 ^{125}I -CRF (0.2 nM) 和试验药物在 25°C 下反应 2 小时。当反应结束后, 反应混合物通过抽吸经 0.3% 聚乙烯亚胺处理过的玻璃滤器 (GF / C) 过滤, 并且将玻璃滤器用含有 0.01% TritonX-100 D 磷酸缓冲的盐水洗涤三次。洗涤后, 用 γ 计数器测量滤纸的放射能。

当反应在 1 μM CRF 存在的条件下进行时, 将 ^{125}I -CRF 结合的量作为 ^{125}I -CRF 非特异性结合的程度, 并且将 ^{125}I -CRF 结合的总程度与非特异性 ^{125}I -CRF 结合的程度的差值作为 ^{125}I -CRF 特异性结合的程度。在上述条件下, 通过将一定浓度 (0.2 nM) 的 ^{125}I -CRF 和各浓度的各试验药物进行反应以获得抑制曲线。从抑制曲线可确定当 ^{125}I -CRF 的结合被抑制 50% (IC_{50}) 时试验药物的浓度。

结果, 发现化合物 1-001、1-002、1-003、1-008、1-009、1-015、1-017 和 1-021 为 IC_{50} 值小于或等于 100 nM 的典型化合物。

发明效果

根据本发明, 提供具有高度 CRF 受体亲和力的化合物。该化合物有效地对抗被认为是与 CRF 相关的疾病, 例如抑郁症、焦虑症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈症、摄食障碍、高血压、消化道疾病、药物依赖、癫痫症、脑梗死、脑缺血、脑水肿、脑外伤、炎症、免疫相关性疾病、早秃、肠易激综合征、睡眠障碍、皮炎、精神分裂症、疼痛等。