



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101268068 B

(45) 授权公告日 2015.12.02

(21) 申请号 200680034276.5  
(22) 申请日 2006.07.18  
(30) 优先权数据  
60/700,673 2005.07.19 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2008.03.18  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2006/027703 2006.07.18  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02007/011878 EN 2007.01.25  
(73) 专利权人 阿泽范药品公司  
地址 美国宾夕法尼亚州  
(72) 发明人 G·A·科佩尔 M·J·米勒  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 刘冬 黄可峻  
(51) Int. Cl.  
C07D 413/04(2006.01)  
C07D 413/14(2006.01)  
A61K 31/422(2006.01)  
A61P 25/00(2006.01)  
(56) 对比文件  
EP 0144840 A2, 1985.06.19, 说明书第50页

第10行至第51页第12行。  
CN 1606554 A, 2005.04.13, 说明书第16页  
第19行至第25页第25行。  
ACS. STNweb20100331X225934.  
《STN-Registry》. 1984, 第1-4页。  
Iwao Ojima, et.al.. Novel and Effective  
Routes to Optically Pure Amino Acids,  
Dipeptides, and Their Derivatives via  
 $\beta$ -Lactams obtained through Asymmetric  
Cycloaddition. 《J. CHEM. SOC. COMMUN.》. 1987, 第  
1987卷第625-626页。  
Koichi Hirai, et.al.. An example of  
the  $\beta$ -lactam ring formation and novel  
pyrrolinoazetidinone ring construction.  
《Sankyo Kenkyusho Nempo》. 1985, 第37卷第  
133-139页。

审查员 云益鸣

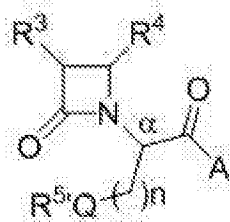
权利要求书2页 说明书42页 附图1页

(54) 发明名称  
 $\beta$ -内酰胺基苯丙氨酸、半胱氨酸和丝氨酸血  
管加压素拮抗剂

(57) 摘要

本发明阐述取代的2-(氮杂环丁  
烷-2-酮-1-基)烷氧基烷基烷酸和2-(氮杂环  
丁烷-2-酮-1-基)芳烷基烷酸及其类似物和衍  
生物。本发明还阐述用所述化合物及其药物组  
合物治疗对一种或多种血管加压素受体的拮抗作用  
敏感的疾病状态的方法。

1. 下式化合物及其药学上可接受的盐



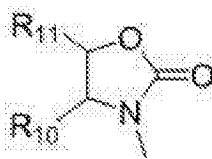
其中：

Q 为硫；

n 为 1 或 2；

A 为在氮原子处连接的哌啶基，在 4- 位被 R⁶R⁷N- 或 R⁶R⁷N-(C₁-C₄烷基) 取代；

R³为



其中 R¹⁰是苯基；R¹¹是氢或 C₁-C₆烷基；

R⁴为苯基 (C₂-C₄烯基) 或苯基 (C₂-C₄炔基)；

R⁵ 是苯基 (C₁-C₄烷基)；

R⁶和 R⁷与所连接的氮原子共同形成哌啶基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 为硫，n 为 1。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 为硫，n 为 2。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁵ 为苯基 (C₁-C₂) 烷基。

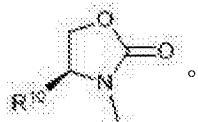
5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁵ 为苄基。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 A 为在氮原子处连接的哌啶基，在 4- 位被 R⁶R⁷N-(C₁-C₄烷基) 取代。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 A 为在氮原子处连接的哌啶基，并且其中 A 被哌啶基在 4 位取代。

8. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴为苯基 (C₂-C₄烯基)。

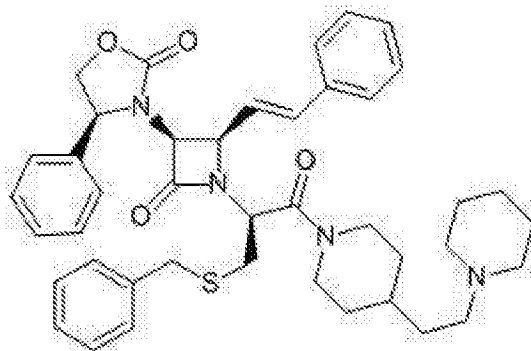
9. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R³为



10. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R¹¹为氢。

11. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴为苯基 (C₂烯基)。

12. 下式的权利要求 1 的化合物



或其药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物,包含权利要求 1-3 或 13 中任一项的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合,其中所述化合物以有效治疗在需要这样的治疗的哺乳动物中的对血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  或  $V_2$  受体的拮抗作用敏感的疾病状态的量存在。

14. 权利要求 13 的药物组合物,其中所述疾病状态为情感性精神病。

15. 权利要求 13 的药物组合物,其中所述疾病状态为应激相关的精神病、抑郁、焦虑、影响水动态平衡、肾功能、磷脂酰肌醇周转的抑制或温度调节的疾病,与恶心、呕吐和疼痛相关的疾病,或心血管疾病,或与血小板凝集相关的疾病,或其组合。

16. 权利要求 15 的药物组合物,其中所述应激相关的精神病为强迫症、冲动性或攻击侵略性疾病,所述心血管疾病为充血性心力衰竭。

17. 权利要求 1-3 或 12 中任一项的化合物在制备药物中的用途,所述药物包含有效治疗需要这样的治疗的哺乳动物中对血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  或  $V_2$  受体的拮抗作用敏感的疾病状态的量的所述化合物。

18. 权利要求 17 的用途,其中所述药物进一步包括药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

19. 权利要求 17 的用途,其中所述疾病状态为情感性精神病。

20. 权利要求 17 的用途,其中所述疾病状态为应激相关的精神病、抑郁、焦虑、影响水动态平衡、肾功能、磷脂酰肌醇周转的抑制或温度调节的疾病,与恶心、呕吐和疼痛相关的疾病,或心血管疾病,或与血小板凝集相关的疾病,或其组合。

21. 权利要求 20 的用途,其中所述应激相关的精神病为强迫症、冲动性或攻击侵略性疾病,所述心血管疾病为充血性心力衰竭。

22. 权利要求 17 的用途,其中所述疾病状态为强迫症、焦虑、抑郁及其组合。

23. 权利要求 17 的用途,其中所述疾病状态为焦虑。

24. 权利要求 17 的用途,其中所述疾病状态为抑郁。

## β-内酰胺基苯丙氨酸、半胱氨酸和丝氨酸血管加压素拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请依据 35U. S. C. § 119(e), 要求保护于 2005 年 7 月 19 日提交的美国专利临时申请第 60/700, 673 号的利益, 其整体内容在此引作参考。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-烷酸的氨基酸类似物。本发明特别涉及苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的这样的烷酸类似物及其类似物和衍生物。本发明还涉及用于治疗需要减轻与血管加压素 V<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub>和 V<sub>2</sub>受体的拮抗作用有关并对其敏感的疾病状态的哺乳动物的方法。

[0004] 背景

[0005] 精氨酸血管加压素 (AVP) 为视丘下部产生的垂体神经部的神经肽, 其涉及多种存在于循环系统、周围神经系统 (PNS) 和中枢神经系统 (CNS) 的生物学过程。AVP 在大脑中特别发挥神经递质作用。业已鉴别了几种具药理学意义的血管加压素受体亚型, 包括血管加压素 V<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub>和 V<sub>2</sub>。这样的血管加压素受体涉及几种精神病、心理病和行为疾病状态, 包括抑郁、焦虑、情感性精神病和紧张症以及非阿片调节忍痛度 (non-opioid mediation of tolerance for pain)。血管加压素受体还涉及多种代谢过程, 包括水代谢动态平衡、肾功能、调节心血管功能和调节哺乳动物温度。

[0006] 举例而言, AVP 在抑郁症发作中起重要作用, 抑郁是最常见的严重 CNS 疾病之一。治疗抑郁的可能目标之一是下丘脑-垂体-肾上腺-轴 (HPA 轴), 在很多抑郁患者以及在与紧张有关的情感性精神病中 HPA 轴被扰乱 (参见 Scott 和 Dinan, 1998 ;Serradiel-LeGal 等, 2002, 其内容在此引作参考)。当使用药物时, HPA 轴功能正常化似乎是持续减轻抑郁症的先决条件 (参见 Steckler 等, 1999, 其内容在此引作参考)。

[0007] 重型抑郁的症候之一为与 HPA 轴紊乱有关的皮质醇和 ACTH 高水平 (参见 Owens 和 Nemeroff, 1993 ;Plotsky 等, 1998, 其内容在此引作参考)。促肾上腺皮质释放激素 (CRH) 和精氨酸血管加压素 (AVP) 是两种主要的 ACTH 促分泌素, 近年的临床前和临床研究业已表明, 在慢性心理紧张状态期间, 在调节 ACTH 释放中 AVP 很重要 (参见 Scott 和 Dinan, 1997, 1998, 其内容在此引作参考)。AVP 在视丘下部的室旁核局部神经元中产生, 激活这些神经元导致 AVP 释放到正中隆起的门脉循环中。然而, 在焦虑的健康人类志愿者中, 对心理紧张状态敏感的皮质醇似乎是由 AVP 调节, 而不是由 CRH 调节 (参见 Boudarene 等, 1999, 其内容在此引作参考)。HPA 轴紊乱伴随的慢性心理紧张状态可能是情感性精神病的一部分病因。业已发现很多重型抑郁患者显示高 AVP 水平, 该水平随精神病的改善而降低 (参见 van Londen 等, 1997 和 2000, 其内容在此引作参考)。

[0008] AVP 还被运输到垂体前叶, 在此处其通过与促肾上腺皮质激素细胞 (corticotrophs) 细胞膜上的 V<sub>1b</sub>受体作用可刺激 ACTH 释放。例如, 选择性养殖的高焦虑相关行为的大鼠表现出该 HPA 轴紊乱。用 V<sub>1b</sub>受体拮抗剂治疗可阻止 CRH 刺激的 ACTH 分

泌,证明 ACTH 调节从 CRH 转移到 AVP(参见 Keck 等,1999,其内容在此引作参考)。也已经证明大鼠 CNS 和小鼠 CNS 几个区域中存在  $V_{1b}$  受体。因此,认为渗透到 CNS 的  $V_{1b}$  拮抗剂对应激相关情感性精神病可能有更大的治疗潜能。目前没有能够穿过血脑屏障的血管加压素拮抗剂(Serradeil-Le Gal 等,2002)。还有临床前和临床证据表明,通过  $V_{1b}$  受体起作用的血管加压素,提供了与慢性紧张和 HPA 轴紊乱有关的重型抑郁的亚型(参见 Boudarene 等,1999;Griebel 等,2002;Scott 和 Dinan,1997,1998,其内容在此引作参考)。

[0009] 业已报道心血管病占 65 岁和以上人群住院治疗的重大病因。业已证明 AVP 是心脏病(包括充血性心力衰竭)的病理生理学和进展的部分原因(参见 Schrier 和 Abraham“心力衰竭中的激素和血液动力学(Hormones and hemodynamics in heart failure)”,*N. Engl. J. Med.* 341:577-585(1999);Thibonnier“心力衰竭的血管加压素受体拮抗剂(Vasopressin receptor antagonists in heart failure)”,*Curr. Op. Pharmacology* 3:683-687(2003);Lee 等,“血管加压素:治疗心力衰竭的新目标(Vasopressin:A new target for the treatment of heart failure)”,*Am. Heart J.* 146:9-18(2003),以上所有内容在此引作参考)。另外,肾/心血管系统的协调生理学提供正常心脏性能和动态平衡。因此,AVP 在水和电解平衡、血液体积调节、血管平滑肌舒缩和心脏收缩性和代谢中也起重要作用。这些中的每一个都是影响心脏性能及其能力以满足身体需要的重要因素。AVP 影响所有的这些因素,特别是通过激活  $V_{1a}$  和  $V_2$  受体来影响。血管加压素  $V_{1a}$  受体位于血管平滑肌和心肌细胞,分别促进血管收缩和心肌细胞蛋白质的合成和发育。血管加压素  $V_2$  受体位于肾脏中的肾元集合管,能促进游离水重吸收。视丘下部的受体能感觉血浆渗透压的微小变化,其调节 AVP 从脑下垂体神经分泌释放。随着渗透性的刺激,血浆 AVP 水平可从 3-4pg/ml 的基准水平上升到 9-10pg/ml。AVP 神经激素水平的这些最温和的变化,与肾素-血管紧张素-醛固酮系统合作,日复一日调节健康受试者的水和电解质平衡。

[0010] 然而,业已报道 AVP 在健康受试者的心脏血管生理学中的作用最小,对于那些人,为影响血压、心脏收缩性和冠状动脉血流,需要超生理学剂量的神经激素。相反地,AVP 在心力衰竭患者中起巨大的作用。举例而言,与健康对照者尤其是那些还存在低钠血症的人比较,业已观察到心力衰竭患者的 AVP 的基准血浆水平升高(参见 Goldsmith,“充血性心力衰竭:精氨酸血管加压素拮抗剂在治疗心力衰竭中的潜在作用(Congestive heart failure:potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure)”,*Congest. Heart Fail.* 8:251-6(2002);Schrier 和 Ecker,(2001),其内容在此引作参考)。另外,充血性心力衰竭(CHF)患者中损坏的水利尿导致增加血液体积、低钠血症、水肿和增加重量,这与 AVP 有关。伴随着心力衰竭,血浆 AVP 升高,导致增加外周血管阻力和肺毛细血管楔嵌压,同时降低心输出量和每搏输出量。另外,额外的证据提示 AVP 促成衰竭心脏的肥厚心肌特征(参见 Nakamura 等,“通过血管加压素  $V_{1a}$  受体调介培养的新生大鼠心脏细胞的肥厚性生长(Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin  $V_{1a}$  receptor)”,*Eur J Pharmacol* 391:39-48(2000);Bird 等,“在用  $V_{1a}$  受体拮抗剂治疗的自然高血压大鼠(SHR)中心脏纤维化和心肌肥大显著降低(Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats(SHR) treated with a  $V_{1a}$  receptor antagonist)”(abstract)*Circulation* 104:186(2001),其内容在此引作参考),并细胞/

分子研究业已证明 AVP 还引发信号级联, 该信号级联促进通常在所述疾病进展中观察到的心肌纤维化。

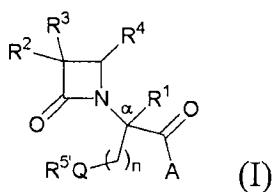
[0011] 血管加压素的结构上的修改业已提供很多血管加压素激动剂 (参见 Sawyer, Pharmacol. Reviews, 13 :255(1961))。另外, 业已公开几种有效的选择性血管加压素拮抗剂 (参见 Lazslo 等, Pharmacological Reviews, 43 :73-108(1991); Mah 和 Hofbauer, Drugs of the Future, 12 :1055-1070(1987); Manning 和 Sawyer, Trends in Neuroscience, 7 :8-9(1984))。另外, 业已公开新颖的非肽血管加压素拮抗剂的结构型 (参见 Yamamura 等, Science, 275 :572-574(1991); Serradiel-Le Gal 等, Journal of Clinical Investigation, 92 :224-231(1993); Serradiel-Le Gal 等, Biochemical Pharmacology, 47(4) :633-641(1994))。最后, 认为取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基) 乙酸酯和酰胺的一般结构型是用于制备  $\beta$ -内酰胺抗生素的合成中间体 (参见美国专利第 4, 751, 299 号)。

[0012] 发明简述

[0013] 业已发现, 在取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基) 烷酸及其衍生物的一般结构型范围内的某些化合物, 为血管加压素受体包括血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和  $V_2$  受体的拮抗剂。本文所述为取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-烷酸的苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其类似物、同源物和衍生物。本文还阐述药物组合物, 其包括治疗有效量的用于治疗对一种或多种血管加压素受体例如  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  或  $V_2$  受体的拮抗作用敏感的疾病或病症的本文所述烷酸化合物。另外, 阐述用于治疗哺乳动物中与血管加压素功能紊乱有关并对血管加压素受体例如  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  或  $V_2$  受体或其组合的拮抗作用敏感的疾病和疾病状态的方法。另外, 阐述用于制备取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-烷酸的苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其各种类似物和衍生物的方法。

[0014] 在本发明的一个例证性实施方案中, 阐述了式 (I) 化合物及其水合物、溶剂合物和药学上可接受的盐:

[0015]



[0016] 其中:

[0017] Q 为氧、硫或氧化的硫, 包括  $-S(O)-$  和  $-SO_2-$ ;

[0018] n 为 1 或 2;

[0019] A 为  $R^5O-$ 、单取代的氨基、双取代的氨基或在氮原子处连接的任选取代的含氮杂环;

[0020]  $R^1$  为氢或  $C_1-C_6$  烷基;

[0021]  $R^2$  为氢、烷基 (包括  $C_1-C_6$  烷基)、烯基 (包括  $C_2-C_6$  烯基, 例如乙烯基、烯丙基等等)、炔基 (包括  $C_2-C_6$  炔基, 例如乙炔基、丙炔基等)、烷氧基 (包括  $C_1-C_4$  烷氧基)、烷硫基 (包括  $C_1-C_4$  烷硫基)、卤素、卤代烷基 (例如三氟甲基、三氟氯乙基等)、氰基、甲酰基、烷基羰基 (包括  $C_1-C_3$  烷基羰基)、烷氧基羰基或选自  $-CO_2R^8$ 、 $-CONR^8R^{8'}$  和  $-NR^8(COR^9)$  的取代基;

[0022]  $R^3$ 为氨基、酰氨基、酰基氨基或脲基,其任选被取代;或 $R^3$ 为连接到氮原子的含氮杂环基;

[0023]  $R^4$ 为烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、烯基(包括 $C_2$ - $C_6$ 烯基)、炔基(包括 $C_2$ - $C_6$ 炔基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、环烯基(包括 $C_3$ - $C_9$ 环烯基,例如苧稀基、蒎烯基等)、烷基羰基(包括 $C_1$ - $C_3$ 烷基羰基)、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、任选取代的芳基卤代烷基、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳基烯基(包括芳基( $C_2$ - $C_4$ 烯基))、任选取代的芳基卤代烯基或任选取代的芳基炔基(包括芳基( $C_2$ - $C_4$ 炔基));

[0024]  $R^5$ 选自氢、烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、烷氧基烷基(包括( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、杂环基、杂环基( $C_1$ - $C_4$ 烷基)和 $R^6R^7N$ -( $C_2$ - $C_4$ 烷基),其中杂环基在每次出现时独立选自四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基;其中所述吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基任选被 $C_1$ - $C_4$ 烷基或任选取代的芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基)在N位取代;

[0025]  $R^{5'}$ 选自 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、任选-取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、杂环基、杂环基( $C_1$ - $C_4$ 烷基)和 $R^{6'}R^{7'}N$ -( $C_2$ - $C_4$ 烷基);其中杂环基在每次出现时独立选自四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基;其中所述吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基或奎宁环基任选被 $C_1$ - $C_4$ 烷基或任选取代的芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基)在N位取代;

[0026]  $R^6$ 为氢或烷基,包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基,而 $R^7$ 为烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基));或 $R^6$ 和 $R^7$ 与所连接的氮原子共同形成杂环,例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和高哌嗪基;其中所述哌嗪基或高哌嗪基任选被 $R^{13}$ 进行在N位取代;

[0027]  $R^{6'}$ 为氢或烷基,包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基,而 $R^{7'}$ 为烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基));或 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 与所连接的氮原子共同形成杂环,例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和高哌嗪基;其中所述哌嗪基或高哌嗪基任选被 $R^{13'}$ 进行在N位取代;

[0028]  $R^8$ 和 $R^{8'}$ 在每一种情况下都各自独立选自氢、烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基));或 $R^8$ 和 $R^{8'}$ 与所连接的氮原子共同形成杂环,例如任选取代的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和高哌嗪基;

[0029]  $R^9$ 选自氢、烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、烷氧基烷基(包括( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基))、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基(包括杂芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基))和 $R^8R^{8'}N$ -( $C_1$ - $C_4$ 烷基);

[0030]  $R^{13}$ 和 $R^{13'}$ 各自独立选自氢、烷基(包括 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、环烷基(包括 $C_3$ - $C_8$ 环烷基)、烷氧基羰基(包括 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基)、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳烷基(包括芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基)) and 任选取代的芳酰基(aryloyl);

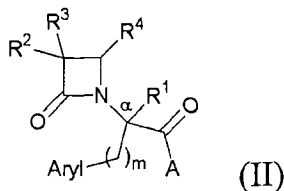
[0031]  $R^{15}$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、任选-取代的芳

基 ( $C_1-C_4$ 烷基)、 $Y' -$ 、 $Y' - (C_1-C_4$ 烷基) 和  $R^{6'} R^{7'} N - (C_2-C_4$ 烷基)；

[0032] 前提条件为当 Q 为氧时, n 为 2, 并  $R^{5'}$  不是  $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$  或  $-SO_2R^{15}$ 。

[0033] 在本发明另一例证性的实施方案中, 阐述了式 (II) 化合物及其水合物、溶剂合物和药学上可接受的盐:

[0034]



[0035] 其中:

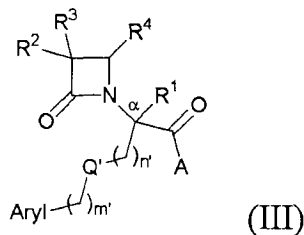
[0036] 芳基为任选取代的单环或多环芳香基;

[0037] m 为 1、2、3 或 4; 和

[0038] A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如式 (I) 所定义。

[0039] 在本发明另一例证性的实施方案中, 阐述了式 (III) 化合物及其水合物、溶剂合物和药学上可接受的盐:

[0040]



[0041] 其中:

[0042] 芳基为任选取代的单环或多环芳香基;

[0043]  $Q'$  为氧、硫或  $-CH_2-$ ;

[0044]  $n'$  为 0、1 或 2;

[0045]  $m'$  为 0、1 或 2; 和

[0046] A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如式 (I) 所定义;

[0047] 前提条件为当  $Q'$  为氧时,  $n'$  为 2; 当  $Q'$  为硫时,  $n'$  为 1 或 2。

[0048] 在一个方面阐述式 (I) 化合物, 其中 Q 为氧, n 为 2。在另一方面阐述式 (I) 化合物, 其中 Q 为硫, n 为 1 或 2。在另一方面阐述式 (I) 化合物, 其中 Q 为硫, n 为 1,  $R^{5'}$  为烷基或任选取代的芳烷基。在另一方阐述式 (I) 化合物, 其中 Q 为硫, n 为 2,  $R^{5'}$  为烷基或任选取代的芳烷基。

[0049] 在式 (II) 和 (III) 化合物的一方面, 芳基为任选取代的苯基, 包括苯基、烷基苯基、羟基苯基、烷氧基苯基、卤代苯基、氰基苯基等等; 任选取代的吡啶基, 包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基、烷基 2-吡啶基、烷基 3-吡啶基和烷基 4-吡啶基、卤代 2-烷基、卤代 3-烷基和卤代 4-吡啶基等等; 和任选取代的萘基, 包括 2-萘基和 3-萘基、烷基萘基、羟基萘基、烷氧基萘基、卤代萘基等等。

[0050] 应该理解, 可选择本文所述式各方面的多种组合。举例而言, 对于式 (I)、(II) 或 (III) 化合物中的任一种, 可选择其中  $R^2$  为氢、 $R^4$  为芳基烯基和 A 为单取代的氨基、双取代



的氨基或任选取代的含氮杂环的化合物。在变体中,可选择其中  $R^2$  为氢或甲基、 $R^4$  为芳烷基和 A 为单取代的氨基、双取代的氨基或任选取代的含氮杂环的化合物。在式 (I) 和 (III) 化合物的另一例示性组合中,  $R^2$  为氢,  $R^4$  为芳烷基和 Q 或 Q' 为硫。在变体中, A 为单取代的氨基、双取代的氨基或任选取代的含氮杂环, n 或 n' 为 1。在其它变体中,  $R^1$  为氢, 仍是在其它变体中,  $R^4$  更明确地为任选取代的苯基乙烯基。应该进一步理解, 可进一步组合这样的变体以定义本文所述的选自本发明的化合物的子集。

[0051] 在另一实施方案中, 本文阐述了药物组合物, 其中所述药物组合物包括一种或多种本文所述化合物, 包括但不限于本文所述式 (I)、(II) 或 (III) 化合物和 / 或取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物及其组合。取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物包括式 (I)、(II) 或 (III) 化合物。本文所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。在一个例示性方面, 阐述表现出口服活性和 / 或口服生物利用度的药物组合物。在另一例示性方面, 阐述使取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物穿过血脑屏障的药物组合物。

[0052] 在另一实施方案中, 阐述了在需要这样治疗的哺乳动物中治疗对血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  受体的拮抗作用敏感的疾病状态的方法。该方法包括将药学上有效量的一种或多种本文所述化合物给予哺乳动物的步骤, 所述化合物包括但不限于式 (I)、(II) 或 (III) 化合物和 / 或本文所述取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物及其组合。在另一实施方案中, 该方法包括, 将含有药学上有效量的一种或多种本文所述取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物, 给予哺乳动物的步骤。

[0053] 对血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  受体中的一种或多种的拮抗作用敏感并可通过本文所述方法治疗的例示性疾病状态, 包括各种应激相关的精神病、抑郁、焦虑、情感性精神病、强迫症、冲动性、攻击侵略性疾病等等; 影响水动态平衡、肾功能、抑制磷脂酰肌醇周转、调节温度等等的疾病; 与恶心、呕吐和疼痛有关的疾病; 各种心血管病, 包括充血性心力衰竭; 与血小板凝集有关的病况或病症等等。另外, 本文阐述用于治疗可通过例如催产素受体的拮抗作用、速激肽受体的拮抗作用、神经激肽 1 受体的拮抗作用、神经激肽 2 受体的拮抗作用等等治疗的其它疾病状态和病症的方法, 其中所述方法包括将有效量的一种或多种本文所述取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物 (包括式 (I)、(II) 或 (III) 化合物) 给予需要减轻这样的疾病状态或病症的患者的步骤; 或所述方法包括将本文所述组合物给予需要减轻这样的疾病状态或病症的患者的步骤, 其中所述组合物包括有效量的一种或多种本文所述取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)-苯丙氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸和高丝氨酸的类似物及其衍生物和类似物 (包括式 (I)、(II) 或 (III) 化合物) 和药学上可接受的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。

[0054] 附图简述

[0055] 图 1 所示为通过在用人  $V_{1a}$  受体转染的 CHO 细胞中进行的竞争性结合试验的实施

例 9B 的人  $V_{1b}$  结合亲和力 ( $K_i = 0.07\text{nM}$ )。

[0056] 详述

[0057] 在本文所述式中使用的一般化学术语具有其常规一般含义。举例而言,术语“烷基”指直链或任选支链饱和烃,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等等。

[0058] 术语“环烷基”指直链或任选支链饱和烃,至少其部分形成环,所述环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、甲基环戊基、环己基、环庚基、环辛基等等。

[0059] 术语“烯基”指包括至少一个双键的直链或任选支链烃,包括但不限于乙烯基(vinyl 或 ethenyl)、烯丙基或丙烯基、异丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、丁二烯基等等。

[0060] 术语“炔基”指包括至少一个三键的直链或任选支链烃,包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、己-4-烯基-2-炔基等等。

[0061] 术语“芳基”指芳香环或杂芳香环,包括例如如下基团:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、唑基、异唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻二唑基、噁二唑基、萘基、茛满基、茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等等。

[0062] 术语“任选取代”指一个或多个(例如 1-约 3 个)氢原子被一个或多个取代基取代。取代基包括但不限于例如以下基团: $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、羟基、硝基、卤素、羧基、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷氧基、氨基、氨基甲酰基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基等等。

[0063] 术语“杂环”指非芳香环结构,其拥有一种或多种杂原子(例如氮、氧、硫等)并包括例如如下基团:四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、奎宁环基等等。

[0064] 术语“烷氧基”指通过氧连接的烷基或环烷基取代基,包括例如以下基团:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等等。

[0065] 术语“酰基”包括术语例如“烷酰基”和“芳酰基”,指通过羰基连接的烷基、烯基、烷基、芳基等等。例示性酰基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、环己酰基、任选取代的苯甲酰基等等。

[0066] 术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。

[0067] 术语“烷酰氧基”包括例如以下基团:甲酰氧基、乙酰氧基、正丙酰氧基、正丁酰氧基、新戊酰氧基和类似的低级烷酰氧基。

[0068] 术语“任选取代的  $C_1$ - $C_4$ 烷基”、“任选取代的  $C_3$ - $C_8$ 环烷基”和“任选取代的  $C_2$ - $C_4$ 烯基”分别指烷基、环烷基或烯基,任选被本文所述取代基取代,取代基包括但不限于羟基、被保护的羟基、烷基、被保护的羧基、氨基甲酰基、苄硫基、烷硫基等等。

[0069] 所用术语“(  $C_1$ - $C_4$ 烷基 )”例如“芳基 (  $C_1$ - $C_4$ 烷基 )”、“(  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基 )-(  $C_1$ - $C_4$ 烷基 )”等指 1-4 个碳原子的饱和线性或支链二价烷基链,其含芳基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基等作为取代基并包括例如以下基团:例如苯甲基、苯乙基、苯丙基、 $\alpha$ -甲基苯甲基、甲氧基甲基、乙氧基乙基等等。

[0070] 术语“任选取代的苯基”意为任选被一种或多种取代基取代的苯基基团,取代基独

立选自例如  $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、磺酰氨基、氰基、氨基甲酰基、氨基、单( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、二( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰胺基和吡啶-2-基。

[0071] 术语“被保护的氨基”指在制备或后续反应期间被可用于保护氮(例如  $\beta$ -内酰胺环上的氮)的保护基保护的胺。这样的基团的实例为苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-甲氧基苯基、三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基)等等。

[0072] 术语“被保护的羧基”指被通常用于暂时封阻酸性羧基的常规保护基保护或封阻的羧基。这样的基团实例包括低级烷基(例如叔丁基)、卤素取代的低级烷基(例如 2-碘乙基和 2,2,2-三氯乙基)、苯甲基和取代的苯甲基(例如 4-甲氧基苯甲基和 4-硝基苯甲基、联苯甲基)、烯基(例如烯丙基)、三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二乙基甲硅烷基)和类似的羧基-保护基。

[0073] 应该理解,在本文所述实施方案中,例证性的烷基变体为  $C_1$ - $C_6$ 烷基,例如甲基、乙基、丙基、丙-2-基等等;例证性的烯基变体为  $C_2$ - $C_6$ 烯基,例如乙烯基、烯丙基等等;例证性的炔基变体为  $C_2$ - $C_6$ 炔基,例如乙炔基、丙炔基等等;例证性的烷氧基变体为  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基,例如甲氧基、戊-3-氧基等等;例证性的烷硫基变体为  $C_1$ - $C_4$ 烷硫基,例如乙硫基、3-甲基丁基-2-硫基等等;例证性的烷基羰基变体为  $C_1$ - $C_3$ 烷基羰基,例如乙酰基、丙酰基等等;例证性的环烷基变体为  $C_3$ - $C_8$ 环烷基;例证性的环烯基变体为  $C_3$ - $C_9$ 环烯基,例如苧烯基、蒎烯基等等;例证性的任选取代的芳烷基变体为任选取代的芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基);例证性的任选取代的芳基烯基变体为任选取代的芳基( $C_2$ - $C_4$ 烯基);例证性的任选取代的芳基炔基变体为任选取代的芳基( $C_2$ - $C_4$ 炔基);例证性的烷氧基烷基变体为( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$ 烷基);例证性的任选取代的杂芳烷基变体为任选取代的杂芳基( $C_1$ - $C_4$ 烷基);和例证性的烷氧基羰基变体为  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基。

[0074] 本文所用术语“拮抗剂”指完全或部分拮抗剂。尽管任何固有活性的部分拮抗剂都可能有用,但部分拮抗剂例示性地表现出至少约 50%的拮抗剂作用或至少约 80%的拮抗剂作用。所述术语还包括作为血管加压素  $V_{1b}$ 受体的拮抗剂的化合物。应该理解,本文所述例示性方法需要治疗有效量的血管加压素  $V_{1b}$ 受体拮抗剂;因此,可给予较高剂量的对血管加压素  $V_{1b}$ 受体表现出部分拮抗作用的化合物,以展示足够的抑制血管加压素作用或血管加压素激动剂作用的拮抗剂活性。

[0075] 在式 (I) 化合物的一个方面,A 为单取代的氨基、双取代的氨基或在氮原子处连接的任选取代的含氮杂环。

[0076] 在另一方面阐述式 (I) 化合物,其中 Q 为氧,n 为 2。在另一方面阐述式 (I) 化合物,其中 Q 为硫,n 为 1 或 2。在另一方面阐述式 (I) 化合物,其中 Q 为硫,n 为 2, $R^{5'}$  为烷基或任选取代的芳烷基。在另一方面阐述式 (I) 化合物,其中 Q 为硫,n 为 2, $R^{5'}$  为烷硫基或任选取代的芳基烷硫基。

[0077] 在式 (II) 和 (III) 化合物的一个方面,芳基为任选取代的苯基,包括苯基、烷基苯基、羟基苯基、烷氧基苯基、卤代苯基、氰基苯基等等;任选取代的吡啶基,包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基、烷基 2-吡啶基、烷基 3-吡啶基和烷基 4-吡啶基、卤代 2-吡啶基、卤代 3-吡啶基和卤代 4-吡啶基等等;和任选取代的萘基,包括 2-萘基和 3-萘基、烷基萘基、羟基萘基、烷氧基萘基、卤代萘基等等。

[0078] 在另一方面,阐述式 (II) 化合物,其中芳基为任选取代的苯基,包括苯基、烷基苯

基、羟基苯基、烷氧基苯基、卤代苯基、氰基苯基等等；任选取代的吡啶基，包括 2- 吡啶基、3- 吡啶基和 4- 吡啶基、烷基 2- 吡啶基、烷基 3- 吡啶基和烷基 4- 吡啶基、卤代 2- 吡啶基、卤代 3- 吡啶基和卤代 4- 吡啶基等等；和任选取代的萘基，包括 2- 萘基和 3- 萘基、烷基萘基、羟基萘基、烷氧基萘基、卤代萘基等等。

[0079] 在另一方面，阐述式 (II) 化合物，其中  $R^{5'}$  为任选取代的烷基，包括任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基和  $C_1$ - $C_2$  烷基。在另一方面，阐述式 (II) 化合物，其中  $R^{5'}$  为任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基)，包括苯基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 或任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_2$  烷基)。

[0080] 在另一方面，阐述式 (III) 化合物，其中  $n'$  和  $m'$  各为整数 1。

[0081] 在另一方面，阐述式 (II) 和 (III) 化合物，其中芳基为任选取代的苯基。在另一方面，阐述式 (II) 和 (III) 化合物，其中  $m$  和  $m'$  各为整数 1。

[0082] 在另一方面，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中 A 为单取代的氨基。在另一方面，阐述式 (I) 化合物，其中 A 为双取代的氨基。在另一方面，阐述式 (I) 化合物，其中 A 为在氮原子处连接的任选取代的含氮杂环。

[0083] 在另一方面，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中 A 为式  $R^{14}XN-$  的氨基基团；其中  $R^{14}$  选自氢、羟基、烷基（包括  $C_1$ - $C_6$  烷基）、烷氧基羰基（包括  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基）和苯甲基；和其中 X 选自烷基（包括  $C_1$ - $C_6$  烷基）、环烷基（包括  $C_3$ - $C_8$  环烷基）、烷氧基烷基（包括 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)-( $C_1$ - $C_4$  烷基)）、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基（包括任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基)）和基团 Y、Y-( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $R^6R^7N-$  和  $R^6R^7N-(C_2-C_4$  烷基)，其中 Y 为杂环。在式 (I)、(II) 和 (III) 化合物变体中， $R^{14}$  为氢。

[0084] 在另一方面，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中 A 为具式  $R^{14}XN-$  的杂环，其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成杂环，例如选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基的杂环；其中所述杂环任选被如上所定义的  $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^6R^7N-$  或  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  烷基) 取代。

[0085] 在一变体中，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基，该哌啶基任选被以下基团在 4- 位取代：羟基、烷基（包括  $C_1$ - $C_6$  烷基）、环烷基（包括  $C_3$ - $C_8$  环烷基）、烷氧基（包括  $C_1$ - $C_4$  烷氧基）、烷氧基羰基（包括 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基) 羰基)、羟基烷氧基烷基（包括 (羟基 ( $C_2$ - $C_4$  烷氧基))-( $C_2$ - $C_4$  烷基))、 $R^6R^7N-$ 、 $R^6R^7N-$  烷基（包括  $R^6R^7N-(C_1-C_4$  烷基)）、联苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 或哌啶 -1- 基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基)。

[0086] 在另一变体中，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成哌嗪基，所述哌嗪基任选被以下基团在 4- 位取代：烷基（包括  $C_1$ - $C_6$  烷基）、环烷基（包括  $C_3$ - $C_8$  环烷基）、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基（包括任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $\alpha$ - 甲基苯甲基等)、N- 烷基乙酰胺 -2- 基（包括 N-( $C_1$ - $C_5$  烷基) 乙酰胺 -2- 基)、N-( 环烷基) 乙酰胺 -2- 基（包括 N-( $C_3$ - $C_8$  环烷基) 乙酰胺 -2- 基)、 $R^6R^7N-$ 、 $R^6R^7N-$  或烷氧基羰基（包括 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基) 羰基)。

[0087] 在另一变体中，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中 A 为具式  $R^{14}XN-$  的双取代的氨基，其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基，所述哌啶基任选在 4- 位被烷基（包括  $C_1$ - $C_4$  烷基）或杂环基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 取代。

[0088] 在另一变体中，阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物，其中 A 为具式  $R^{14}XN-$  的双取代的氨基，其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基，所述哌啶基在 4- 位任选被哌啶基

(piperadiny1) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、哌嗪基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 或吡咯烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 取代。

[0089] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为单取代的氨基。在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为双取代的氨基。在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为在氮原子处连接的任选取代的含氮杂环。

[0090] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式 XNH- 的单取代的氨基, 其中 X 选自烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、环烷基 (包括 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、烷氧基烷基 (包括 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基))、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基 (包括任选取代的芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)) 和基团 Y、Y-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N- 和 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基), 其中 Y 为杂环。

[0091] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式 R<sup>14</sup>XN- 的双取代的氨基; 其中 R<sup>14</sup>选自羟基、烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、烷氧基羰基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基) 和苯甲基; 和其中 X 选自烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、环烷基 (包括 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、烷氧基烷基 (包括 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基))、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基 (包括任选取代的芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)) 和基团 Y、Y-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N- 和 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基), 其中 Y 为杂环。

[0092] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式 R<sup>14</sup>XN- 的任选取代的杂环, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成所述杂环, 例如选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基的杂环; 其中所述杂环任选被如上所定义的 R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N- 或 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) 取代。

[0093] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基, 所述哌啶基任选在 4- 位被以下基团取代: 羟基、烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、环烷基 (包括 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、烷氧基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、烷氧基羰基 (包括 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基) 羰基)、羟基烷氧基烷基 (包括 (羟基 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基))-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基))、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N- 烷基 (包括 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基))、联苯甲基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 或哌啶 -1- 基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0094] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成哌嗪基, 所述哌嗪基任选在 4- 位被以下基团取代: 烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、环烷基 (包括 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基 (包括任选取代的芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、 $\alpha$ - 甲基苯甲基等)、N- 烷基乙酰胺 -2- 基 (包括 N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基) 乙酰胺 -2- 基)、N-( 环烷基) 乙酰胺 -2- 基 (包括 N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基) 乙酰胺 -2- 基)、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、R<sup>6'</sup> R<sup>7'</sup> N- 或烷氧基羰基 (包括 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基) 羰基)。

[0095] 阐述例示性的式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式 R<sup>14</sup>XN- 的双取代的氨基, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基, 所述哌啶基任选在 4- 位被烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 或杂环基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 取代。

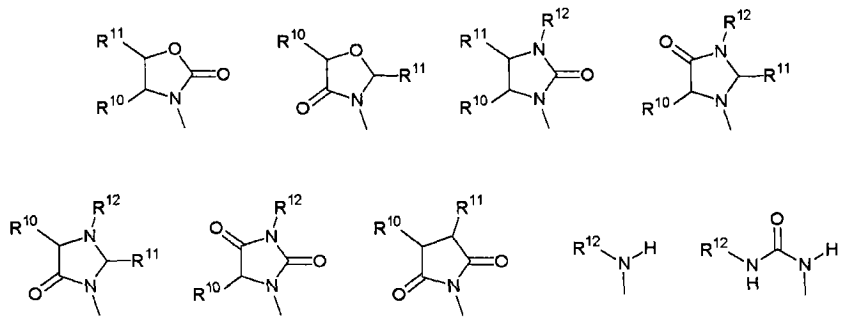
[0096] 阐述例示性的式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式 R<sup>14</sup>XN- 的双取代的氨基, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基, 所述哌啶基任选在 4- 位被哌啶基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、哌嗪基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) 或吡咯烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 取代。

[0097] 阐述例示性的式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 R<sup>14</sup>和 X 与所连接的氮原子一起形成高哌嗪基, 所述高哌嗪基任选在 4- 位被烷基 (包括 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、芳基或芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) 取代。

[0098] 阐述例示性的式 (I)、(II) 和 (III) 化合物, 其中 A 为具式  $R^{14}XN^-$  的双取代的氨基, 其中  $R^{14}$  和 X 与连接的氮原子共同形成选自吡咯烷酮基、哌啶烷酮基、2-(吡咯啉-1-基甲基)吡咯啉-1-基和 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基的杂环。

[0099] 在式 (I)、(II) 或 (III) 化合物的另一方面中,  $R^3$  为选自以下的结构:

[0100]

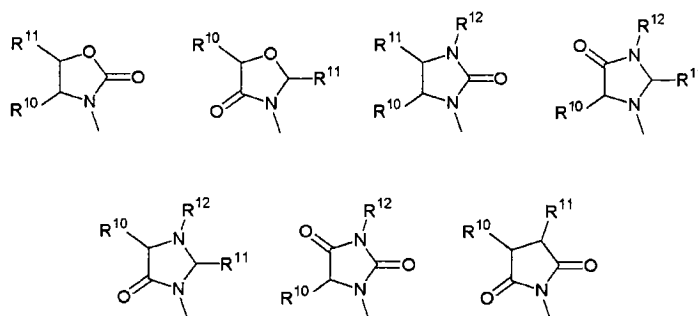


[0101] 其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立选自氢、任选取代的烷基 (包括  $C_1-C_6$  烷基)、任选取代的环烷基 (包括  $C_3-C_8$  环烷基)、烷氧基烷基 (包括  $C_1-C_4$  烷氧基羰基)、烷基羰基氧基 (包括  $C_1-C_5$  烷基羰基氧基)、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基 (包括芳基 ( $C_1-C_4$  烷基))、任选取代的芳烷氧基 (包括芳基 ( $C_1-C_4$  烷氧基))、任选取代的芳烷基羰基氧基 (包括芳基 ( $C_1-C_4$  烷基羰基氧基))、二苯基甲氧基和三苯基甲氧基; 和

[0102]  $R^{12}$  选自氢、烷基 (包括  $C_1-C_6$  烷基)、环烷基 (包括  $C_3-C_8$  环烷基)、烷氧基羰基 (包括  $C_1-C_4$  烷氧基羰基)、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳烷基 (包括芳基 ( $C_1-C_4$  烷基)) 和任选取代的芳酰基。

[0103] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 或 (III) 化合物, 其中  $R^3$  选自以下的结构:

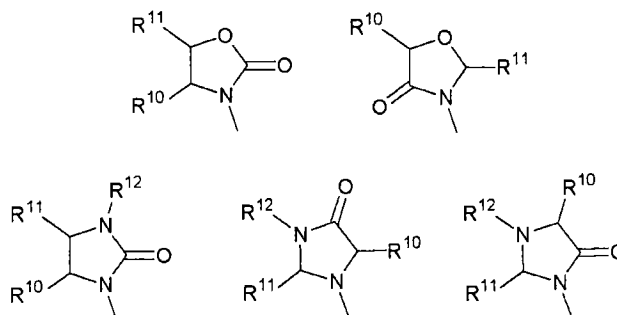
[0104]



[0105] 其中  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  如本文所定义。

[0106] 在另一方面, 阐述式 (I)、(II) 或 (III) 化合物, 其中  $R^3$  为选自以下的结构

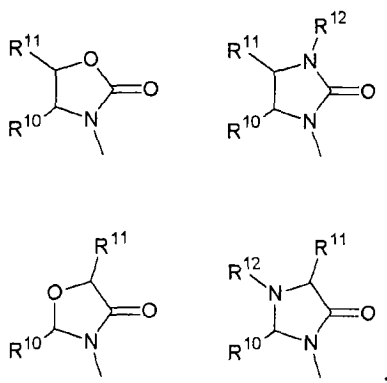
[0107]



[0108] 其中  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  如本文所定义。

[0109] 在另一方面,阐述式 (I)、(II) 或 (III) 化合物,其中  $R^3$  为选自以下的结构:

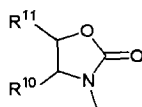
[0110]



[0111] 其中  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  如本文所定义。

[0112] 应该理解,可以可能的方式将本文所述本发明前述实施方案、方面和变体组合起来,以定义另外的实施方案、方面和变体。举例而言,在另一方面,阐述式 (I)、(II) 或 (III),其中 A 为具式  $R^{14}XN^-$  的双取代的氨基,其中  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成哌啶基,所述哌啶基任选在 4- 位被烷基 (包括  $C_1$ - $C_4$  烷基) 或杂环基 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 取代;和  $R^3$  为结构

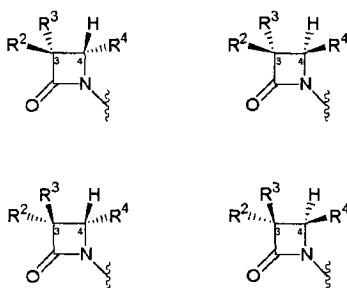
[0113]



[0114] 其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  如本文所定义。

[0115] 本文所述化合物拥有氮杂环丁酮核心结构,该结构包括在 C(3) 和 C(4) 的不对称碳原子,其造成四种立体异构体构象,其如下所示:

[0116]



[0117] 因此,本文所述化合物可作为单非对映异构体、作为外消旋混合物或作为各种非对映异构体混合物存在。应该理解,在有些应用中,可使用某些立体异构体或立体异构体混合物,而在其它应用中,可使用其它的立体异构体或立体异构体混合物。在某些实施方案中,阐述单一立体异构体,例如具 (3S, 4R)- 非对映异构体构象的氮杂环丁酮核心结构。

[0118] 还应理解,荷有  $R^1$  的  $\alpha$ - 碳原子也是手性的。此外,为  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和 A 选择的基团还可包括手性中心。举例而言,当  $R^3$  为 4- 取代的咪唑烷-2- 酮-3- 基时,该环的 4- 位不对称。另外,当  $R^3$  为 2,5- 双取代的咪唑烷-4- 酮-3- 基或 1,2,5- 三取代的咪唑烷-4- 酮-3- 基时,那些环的 2- 和 5- 碳各不对称。最后,当  $R^3$  为琥珀酰亚氨基并  $R^{14}$  和  $R^{15}$  之一为氢时,荷有非氢取代基的碳原子也不对称。因此,式 (I)、(II) 或 (III) 可共同代表

另外的立体异构体。尽管本说明书涵盖化合物所拥有的立体化学纯度的所有组合,但应该理解,在很多情况下,至少上述这些手性中心之一可作为单一绝对构象存在于本文所述化合物中。在一个例示性方面,本文所述化合物具有 ( $\alpha$  R, 3S, 4R) 绝对构象或 ( $\alpha$  S, 3S, 4R) 绝对构象。

[0119] 本文所述化合物的例示性实施方案包括式 (I)、(II) 或 (III) 化合物结构型,其中:

[0120] A 为  $R^5O^-$ ;

[0121] A 为  $R^5O^-$  和  $R^5$  为  $C_1-C_6$  烷基;

[0122] A 为  $R^5O^-$ ,  $R^5$  为任选取代的芳基 ( $C_1-C_4$  烷基);

[0123] A 为式  $XNH^-$  单取代的氨基;

[0124] A 为具式  $R^{14}XN^-$  的双取代的氨基;

[0125] A 为  $XNH^-$  或  $R^{14}XN^-$ , X 为任选取代的芳基 ( $C_1-C_4$  烷基);

[0126] A 为  $XNH^-$  或  $R^{14}XN^-$ , X 为  $R^6R^7N^-$  ( $C_1-C_4$  烷基);

[0127] A 为  $XNH^-$  或  $R^{14}XN^-$ , X 为  $R^6R^7N^-$  ( $C_1-C_4$  烷基),  $R^6$  和  $R^7$  与所连接的氮原子共同形成杂环;

[0128] A 为  $R^{14}XN^-$  和  $R^{14}$ , X 与所连接的氮原子共同形成杂环;

[0129] A 为  $R^{14}XN^-$ ,  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子共同形成杂环,所述杂环任选被任选取代的杂环基 ( $C_1-C_4$  烷基) 取代;

[0130] A 为  $R^{14}XN^-$ ,  $R^{14}$  和 X 与所连接的氮原子一起形成嘧啶基,所述嘧啶基任选在 4- 位被杂环基 ( $C_1-C_4$  烷基) (包括嘧啶基 ( $C_1-C_4$  烷基)、嘧啶基 ( $C_1-C_4$  烷基) 和吡咯烷基 ( $C_1-C_4$  烷基)) 取代;

[0131] A 为  $XNH^-$  或  $R^{14}XN^-$ , X 为任选取代的芳基 ( $C_1-C_4$  烷基);

[0132] A 为  $XNH^-$  或  $R^{14}XN^-$ , X 为任选取代的芳基 ( $C_1-C_4$  烷基), 芳基为任选取代的苯基;

[0133]  $R^1$  为氢;

[0134]  $R^1$  为  $C_1-C_6$  烷基;

[0135]  $R^1$  为  $C_1-C_2$  烷基;

[0136]  $R^2$  为氢;

[0137]  $R^2$  为  $C_1-C_2$  烷基;

[0138]  $R^2$  为甲基;

[0139]  $R^2$  为甲硫基;

[0140]  $R^2$  为氰基;

[0141]  $R^3$  为 4- 取代的 嘧啶烷 -2- 酮 -3- 基;

[0142]  $R^3$  为 4,5- 双取代 嘧啶烷 -2- 酮 -3- 基;

[0143]  $R^3$  为 2- 取代 嘧啶烷 -4- 酮 -3- 基;

[0144]  $R^3$  为 2- 取代咪唑烷 -4- 酮 -3- 基;

[0145]  $R^3$  为 1,2- 双取代咪唑烷 -4- 酮 -3- 基;

[0146]  $R^3$  为 5- 取代咪唑烷 -2- 酮 -1- 基;

[0147]  $R^3$  为 4,5- 双取代咪唑烷 -4- 酮 -1- 基;



[0148]  $R^4$ 为任选取代的 2-芳基乙烯-1-基；

[0149]  $R^4$ 为任选取代的 2-芳基乙炔-1-基；

[0150]  $R^{5'}$  为  $C_1$ - $C_6$ 烷基；

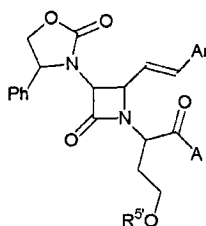
[0151]  $R^{5'}$  为任选取代的芳基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)；

[0152] 本文所述化合物的另外例示性实施方案包括式 (II) 化合物结构型,其中 A、 $R^5$ 、X、 $R^{14}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如上所述;其中芳基为苯基、取代的苯基或 4-取代的苯基。

[0153] 应该理解,可组合上述化合物的结构型以形成另外的例示性结构型。上述化合物的结构型的另外组合涵盖于本发明中。

[0154] 化合物的另外的例示性结构型由下式阐述：

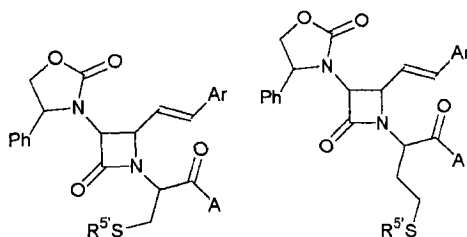
[0155]



[0156] 其中 Ar 为任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的呋喃基或任选取代的噻吩基;A 为连接在氮原子上的含氮杂环,任选被杂环基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 取代;和  $R^{5'}$  为任选取代的芳烷基,包括芳基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)。

[0157] 化合物的另外的例示性结构型由下式阐述：

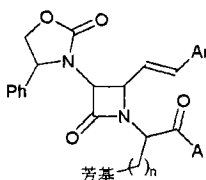
[0158]



[0159] 其中 Ar 为任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的呋喃基或任选取代的噻吩基;A 为连接到氮原子上的含氮杂环,任选被杂环基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 取代;和  $R^{5'}$  为任选取代的芳烷基,包括芳基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)。

[0160] 化合物的另外的例示性结构型由下式阐述：

[0161]



[0162] 其中 Ar 为任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的呋喃基或任选取代的噻吩基;A 为连接到氮原子上的含氮杂环,任选被杂环基 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 取代;n 为 1、2 或 3;和芳基为任选取代的苯基或任选取代的萘基。

[0163] 在另一实施方案中,本文所述化合物包括碱性氨基基团。这样的胺能与多种无机和有机酸形成盐,以形成药学上可接受的酸加成盐。应该理解,在本文所述式化合物为油状物而非固体情况下,能够形成固态加成盐的那些化合物将方便操作和给予本文所述化

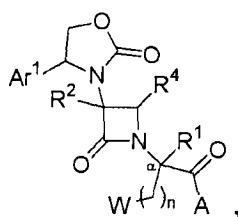
合物。常用于形成这样的盐的酸为无机酸（例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等）和有机酸（例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等）。由此这样的药学上可接受的盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸单氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等等。优选药学上可接受的盐为与盐酸、三氟乙酸、马来酸或反丁烯二酸形成的盐。

[0164] 本文所述化合物用于血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和  $V_2$  受体的拮抗作用的方法。这样的拮抗作用用于治疗一直与哺乳动物中该受体联系在一起的各种病症和疾病。可通过给予本文所述化合物治疗的哺乳动物例如人类。

[0165] 在另一实施方案中，本文还阐述穿过血脑屏障的化合物。应该理解，穿过血脑屏障的化合物在治疗对血管加压素的拮抗作用敏感的各种疾病状态中有更广阔的应用。举例而言，应该理解，在抑郁症中目前有公认的独特的亚型。

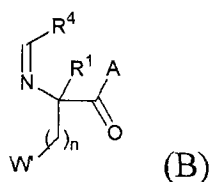
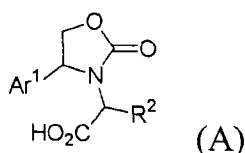
[0166] 在另一实施方案中，阐述制备式 (I)、(II) 或 (III) 化合物的方法。在一个方面，阐述制备下式化合物的方法：

[0167]



[0168] 其中 W 为如本文各种实施方案所述的  $QR^{5'}$  或芳基； $Ar^1$  为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、n 和 A 如本文各种实施方案所述。所述方法包括使下式式 (A) 化合物与下式式 (B) 化合物反应的步骤：

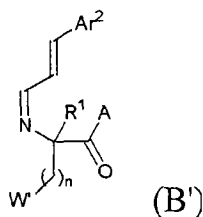
[0169]



[0170] 其中  $W'$  为如本文各种实施方案所述的  $-QR^{5'}$  或芳基，或  $W'$  为  $QR^{5'}$  或芳基的被保护的形式，其可去保护或被转化为  $-QR^{5'}$  或芳基。在该方法的一个方面，当 Q 为氧时 n 为 2。

在一个变体中,阐述制备上式化合物的方法,其中  $R^4$  为任选取代的芳基乙烯基。所述方法包括使式 (A) 化合物与下式化合物反应的步骤:

[0171]

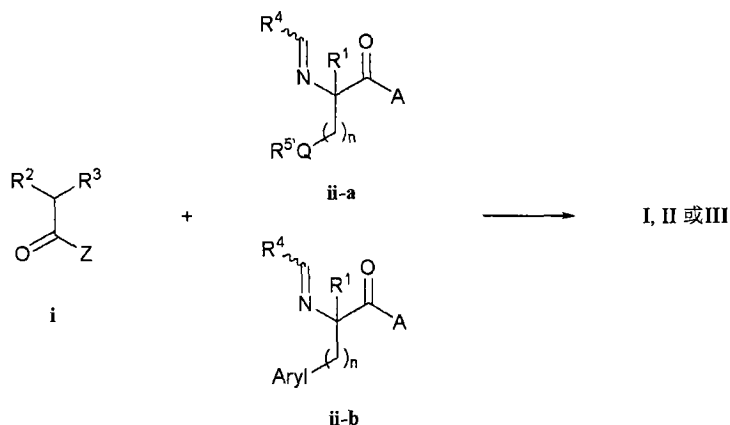


[0172] 其中  $W'$  如本文各种实施方案所述的  $-QR^{5'}$  或芳基,或  $W'$  为  $QR^{5'}$  或芳基的被保护的形式,其可去保护或被转化为  $-QR^{5'}$  或芳基。在该方法的一个方面,当  $Q$  为氧时  $n$  为 2。

[0173] 通过本领域已知的合成,以及通过本文所述的各种方法,通常可制备本文所述 2-(氮杂环丁酮-1-基)乙酸酯和酰胺、其类似物和衍生物。作为对式 (I)、(II) 和 (III) 化合物举例,当用存于合适的所选溶剂中的碱处理时,通过其合适的取代乙酸衍生物 (i) 和亚胺酯 (ii) 的 2+2 环加成,可得到本文所述 2-(氮杂环丁酮-1-基)烷二酸酯,其如合成流程 I 所述,其中  $Z$  为羟基或离去基团,整数  $n$  和  $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  部分如前所述。下文所用术语“离去基团”指存在于可被亲核试剂取代的活化碳原子上的取代基,例如卤素、酰氧基、苯甲酰氧基等等。合成流程 I 所述化学适用于带有酯基、硫酯或酰胺部分的亚胺 (ii)。

[0174] 合成流程 I

[0175]

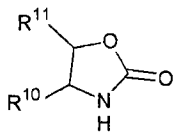


[0176] 合适亚胺 (ii) 的制备、所需的乙酰卤化物或酐 (i) 的代表性实例的制备和环加成步骤通常阐述于美国专利第 4,665,171 号和第 4,751,299 号中,其内容在此引作参考。应该了解,当化合物 (ii-a) 或其氧化形式(例如亚砷或砷)中的  $Q$  为硫时,某些反应条件可能不能兼容。在那些情况下,可使用合适的所选保护基阻断不需要的硫反应。例示性的硫保护基阐述于 Greene 和 Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第二版, John Wiley 和 Sons, New York, 1991, 其内容在此引作参考。

[0177] 在一个例示性变体中,  $R^3$  为 4-取代咪唑烷-2-酮-3-基或 1,4,5-三取代咪唑烷-2-酮-3-基。从对应的 (4-取代咪唑烷-2-酮-3-基) 或 (1,4,5-三取代咪唑烷-2-酮-3-基) 乙酰卤或酐,可制备需要  $R^3$  为 4-取代咪唑烷-2-酮-3-基或 1,4,5-三取代咪唑烷-2-酮-3-基的那些式 (I)、(II) 和 (III) 化合物。从合适的取代的氨基乙酸可得到酰卤或酐。首先将氨基乙酸转化为氨基甲酸盐,然后还原提供对应的醇。然后将醇

环化到 4-取代噁唑烷-2-酮, 随后用卤代乙酸酯 N-烷基化。水解该酯, 将得到的酸转化为乙酰卤化物或酐 (i)。包括在该合成路径和本文所述随后合成路径中的例示性噁唑烷酮, 包括以下市购化合物。

[0178]



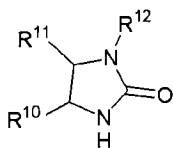
[0179]

R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
(4R)-甲基	(5S)-苯基
(4R)-甲基	二苯基
(4S)-苯基	(5R)-苯基
(4S)-苯基	二苯基
(4S)-苯甲基	二甲基
(4S)-叔丁基	二苯基
(4R)-苯甲基	H
(4R)-异丙基	H

R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
(4S)-甲基	(5R)-苯基
(4R)-苯基	(5S)-苯基
(4S)-叔丁基	H
(4S)-1H-吡啶-3-基甲基	H
(4S)-苯甲基	H
(4S)-二苯基甲基	H
(4S)-异丙基	H

[0180] 包括在该合成路径和本文所述随后合成路径中的例示性咪唑烷酮和咪唑烷二酮 (imidazolidindione), 包括以下市购化合物。

[0181]

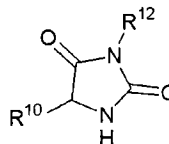
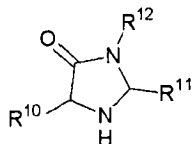


[0182]

R10	R11	R12
H	H	2-甲氧基苯基
H	H	4-甲氧基苯基
H	H	2-甲基苯基
H	H	3-甲基苯基
H	H	4-甲基苯基

R10	R11	R12
H	H	乙酰基
H	H	苯基
(4S)-苯基	(5R)-甲基	甲基
H	H	甲基
H	H	叔丁基

[0183]



[0184]

R10	R11	R12
	(2S)-叔丁基	(5S)-苯甲基
(5S)-苯甲基	二甲基	甲基
H	(2R)-叔丁基	甲基

R10	R12	Q
甲基	苯基	S

[0185] 在另一例示性变体中,  $R^3$  为 2,5-二取代咪唑烷-4-酮-3-基或 1,2,5-三取代咪唑烷-4-酮-3-基。从对应的 (2,5-二取代咪唑烷-4-酮-3-基) 或 (1,2,5-三取代咪唑烷-4-酮-3-基) 乙酰氯或酐, 可分别制备需要  $R^3$  为 2,5-二取代咪唑烷-4-酮-3-基或 1,2,5-三取代咪唑烷-4-酮-3-基的那些式 (I)、(II) 和 (III) 化合物。用于制备这些反应物的反应条件阐述于美国专利第 4,772,694 号中, 其在此引作参考。简言之, 从  $\alpha$ -羟基酸或  $\alpha$ -氨基酸可分别得到所需的咪唑烷酮或咪唑烷酮。通过在酸存在下将  $\alpha$ -氨基酸 ( $R^{11}$ )-CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H 转化为氨基-被保护的酰胺, 然后使酰胺与醛 ( $R^{10}$ )-CHO 缩合, 形成 3-被保护的咪唑烷-4-酮, 来制备咪唑烷酮, 其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  如上所定义。可用合适的试剂使 1-位功能化, 以引入  $R^{12}$  并使 3-位去保护, 其中  $R^{12}$  如上所定义。然后用卤代乙酸酯使咪唑烷-4-酮环烷基化, 该酯被脱酯化, 将得到的乙酸转化为所需的酰卤或酐 (i)。从对应的  $\alpha$ -羟基酸 ( $R^{11}$ )-CH(OH)CO<sub>2</sub>H 以类似的方式制备所需的咪唑烷酮。

[0186] 在另一例示性变体中,  $R^3$  为琥珀酰亚氨基。从对应的 2-(琥珀酰亚氨基) 乙酰卤化物或酐制备需要  $R^3$  为琥珀酰亚氨基的那些式 (I)、(II) 和 (III) 化合物。制备这些反应物的化学阐述于美国专利第 4,734,498 号中, 其在此引作参考。简言之, 可从酒石酸或当  $R^{10}$  和  $R^{11}$  之一为氢时从苹果酸获得这些试剂。将酒石酸酰化或 O-烷化, 用酸酐与对应的二酰基或二-O-烷基酒石酸作用, 以形成琥珀酸酐, 琥珀酸酐与氨基乙酸酯反应, 首先形成非环半酰胺酯, 然后使其环化为 3,4-二取代琥珀酰亚氨基乙酸酯。使酯基脱酯, 将得到的酸转化为对应的酰卤或酐 (i)。通过在如上述形成琥珀酰亚胺后形成琥珀酸酐, 可用苹果酸得到单-取代的琥珀酰亚氨基乙酰卤化物或酐。

[0187] 在另一例示性变体中,  $R^3$  为在 N 位取代的胺或 N'-取代的脒。从对应的苯二酰亚胺基保护的 3-氨基类似物制备需要  $R^3$  为在 N 位取代的胺或 N'-取代的脒的那些式 (I)、(II) 和 (III) 化合物。用常规方法例如通过用肼等处理, 可除去苯邻二甲酰亚胺保护基。胺一旦被释出, 就可被多种烷基和环烷基卤化物和硫酸酯 (例如甲基碘化物、异丙基溴化物、硫酸二乙酯、环丙基甲基溴化物、环戊基碘化物等) 中的任一种烷化。这样的胺还被酰卤、酸酐、异氰酸盐、异硫氰酸酯 (例如乙酰氯、丙酸酐、异氰酸甲酯、3-三氟甲基苯基异硫氰酸酯等) 酰化。

[0188] 用于合成流程 I 的碱另外包括脂肪族叔胺 (例如三甲胺和三乙胺)、环叔胺 (例如 N-甲基哌啶和 N-甲基吗啉)、芳香胺 (例如吡啶和二甲基吡啶) 和其它有机碱 (例如 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯 (DBU))。

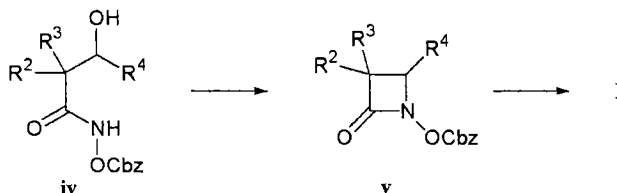
[0189] 用于合成流程 I 中所述反应的溶剂另外包括二氧杂环己烷、四氢呋喃、二乙基醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、乙腈、二甲亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺。应该了解, 通过选择上述各手性中心的所想要的构象, 用本文所述过程可制备这些化合物的任何想要的立体化学构象。通过使用光学纯的原料, 或通过用标准技术在合成两个前述结构式期间的方便时候分离光学异构体混合物, 可完成这样的选择。

[0190] 也可用缺乏取代基  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  或  $R^1$ -取代的 N-烷二酸或烷氧基烷酸部分, 但拥有能够通过随后的化学转化为所述用于式 (I)、(II) 和 (III) 化合物的这类基团得到制备的取代基制备氮杂环丁酮环。一般而言, 依据 Mattingly 等载于 J. Am. Chem. Soc. (1979), 101, 3983 和 Accts. Chem. Res. (1986), 19, 49 (其内容在此引作参考) 中的方法, 经由 N-C(4) 环

化可制备氮杂环丁酮,例如如流程 II 所述将酰基羟肟酸酯 (acylhydroxamate) (iv) 环化为氮杂环丁酮中间体 (v),其阐明为式 (I) 化合物,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 A 如上所定义。应该了解,其它的羟肟酸酯例如烷基羟肟酸酯、芳基羟肟酸酯等适于实施环化。

[0191] 合成流程 II

[0192]

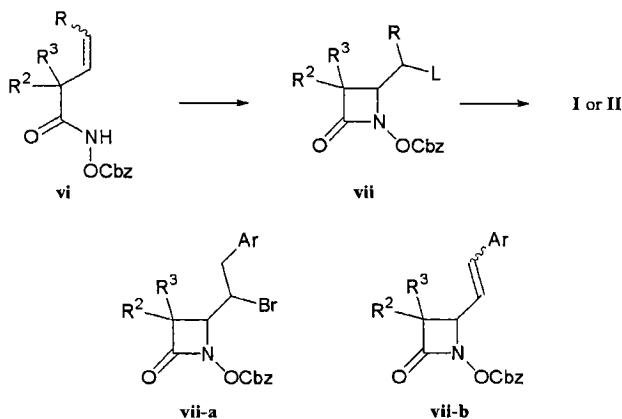


[0193] 随后将酰氧基氮杂环丁酮 (v) 用常规方法化学转化以引入例如  $R^1$ - 取代氨基酸亚胺,这将例示性地产生式 (I)、(II) 和 (III) 化合物。

[0194] 依据 Rajendra 和 Miller 载于 J. Org. Chem. (1987), 52, 4471 和 Tetrahedron Lett. (1985), 26, 5385 (其内容在此引作参考) 的方法,可供选择的形成中间体氮杂环丁酮的环化 (其可进一步合成式 (I)、(II) 和 (III) 化合物),可通过将酰基羟肟酸酯 (vi) 氧化性环化为中间体氮杂环丁酮 (vii) 而发生,其如合成流程 III 所述,并如对式 (I) 化合物的描述,其中  $R^2$ 和  $R^3$ 如上所定义,L 为离去基团,例如卤化物。流程 III 中的基团 R 代表所选择的烷基或芳基部分,以在随后的转化中产生如上所定义的  $R^4$ 。举例而言,R 可为基团  $ArCH_2-$ ,其中 Ar 为任选取代的芳基,如在 (vii-a) 中,以便氧化性除去 HBr 产生想要的  $R^4$ ,例如苯乙烯基,如在 (vii-b) 中。应该了解,从 R 合成  $R^4$ 并不必要在环化后立即进行,可在合成式 (I)、(II) 和 (III) 化合物的其它步骤后便利地进行。应该进一步了解,所示酰基羟肟酸酯的备选基团例如烷基羟肟酸酯、芳基羟肟酸酯等,适用于实施环化。

[0195] 合成流程 III

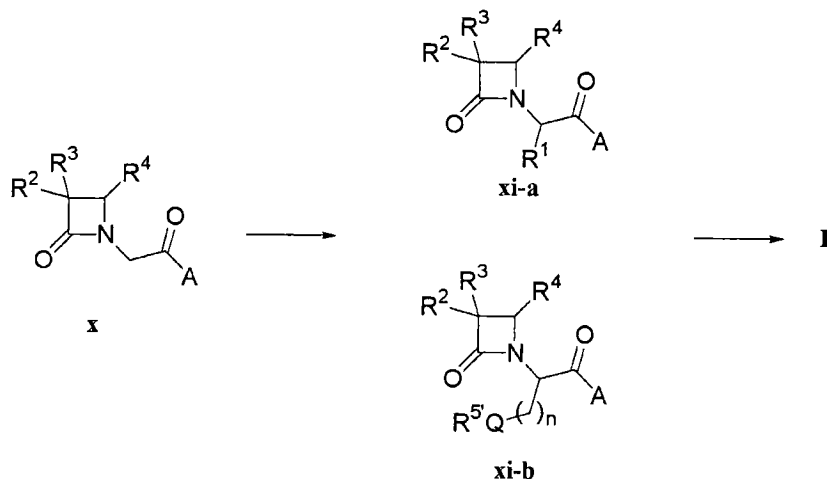
[0196]



[0197] 仍可将其它有用的中间体例如氮杂环丁酮基乙酸衍生物 (x) 转化为式 (I)、(II) 和 (III) 化合物,其如合成流程 IV 中式 (I) 化合物的合成所示,如对式 (I) 化合物的描述,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A 和 n 如上所定义。对于式 (I) 化合物,(x) 阴离子的烷化可实现引入  $R^1$  部分和羧酸衍生物  $R^{5'}-Q-(CH_2)_n-$ 。

[0198] 合成流程 IV

[0199]



[0200] 将乙酸衍生物 (x) 去质子化, 随后用对应于  $R^1-Z$  的烷基卤化物烷化, 其中 Z 为离去基团, 得到中间体 (xi-a)。(xi-a) 阴离子可例示性地用化合物  $Z'-(CH_2)_nQR^{5'}$  烷化以得到式 (I) 化合物, 其中  $Z'$  为离去基团。

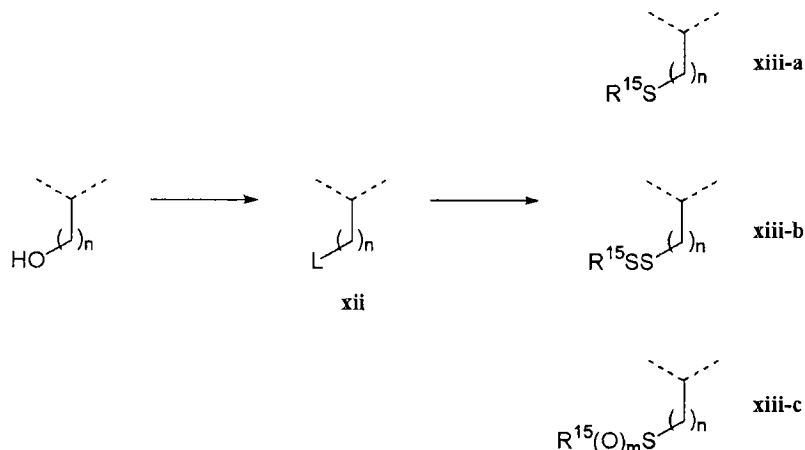
[0201] 用非亲核碱处理合适的溶剂 (例如四氢呋喃、二氧杂环己烷或二乙基醚) 中的 2-(3,4-二取代氮杂环丁烷-2-酮-1-基) 乙酸衍生物 (x) 或 (xi) 溶液, 分别得到 (x) 或 (xi) 的阴离子。用于该转化的合适的碱包括二异丙氨基锂、2,2,6,6-四甲基哌啶氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂。然后使阴离子与合适的亲电试剂反应, 得到想要的化合物。由式芳基  $-(CH_2)_n-Z$  代表的例示性亲电试剂产生对应的化合物。

[0202] 前述合成方法通常可用于制备本文所述化合物, 所述化合物包括但不限于丝氨酸盐、高丝氨酸盐、半胱氨酸、高半胱氨酸、苯丙氨酸、高苯丙氨酸和另外的同源物。另外, 那些相同的合成可用于制备其类似物和衍生物, 例如酪氨酸类似物、萘基和取代的萘基类似物、含硫化合物的氧化实施方案、含硫化合物的二硫化物实施方案、含硫化合物的氧化的二硫化物实施方案等等。

[0203] 或者, 通过将末端羟基转化为离去基团例如卤素、烷基或芳基磺酰基、酰氧基等, 可从丝氨酸和高丝氨酸化合物制备二硫化物实施方案, 以制备式 (I) 或 (III) 化合物, 其如流程 V 所示并阐明为了式 (I) 化合物。

[0204] 合成流程 V

[0205]



[0206] 用常规方法, 可将丝氨酸和高丝氨酸化合物转化为式 (xii) 化合物, 其中 L 为离去基团。然后通过与硫化物阴离子、二硫化物阴离子、亚砷阴离子或磺酰基阴离子作用, 可将

化合物 (xii) 转化为化合物 (xiii), 其中  $R^{15}$  如本文所定义,  $m$  为 1 或 2。应该了解, 在制备化合物 (xiii) 中, 其它亲核试剂包括磺酰基也可用于替代离去基团 L。

[0207] 或者, 通过用氧化剂例如基于过氧基的氧化剂等处理, 由本文所述硫醚或二硫化物化合物的亲核取代作用可合成氧化的硫原子。典型的氧化剂包括过氧化氢、过氧化物、过氧酸等等。应该了解, 在二硫化物氧化情况下, 两个硫原子中仅一个可遭受氧化。应该进一步了解, 在这样的情况下, 更接近供电子基团的硫原子可被选择性氧化。

[0208] 或者, 通过用氧化剂例如基于过氧基的氧化剂等处理, 由本文所述硫醚或二硫化物化合物的常规作用可合成氧化的硫原子。典型的氧化剂包括过氧化氢、过氧化物、过氧酸等等。应该了解, 在二硫化物氧化情况下, 两个硫原子中仅一个可遭受氧化。

[0209] 应该进一步了解, 在这样的情况下, 更接近供电子基团的硫原子可被选择性氧化。

[0210] 如流程 I-V 所述制备的化合物可为纯的非对映异构体、非对映异构体混合物或外消旋体。化合物的真实的立体化学组成应由特定的反应条件、取代基组合和所用的试剂的立体化学或光学活性来规定。应该了解, 若需要, 通过色谱法或分部结晶用标准方法可分离非对映异构体混合物, 以提供单非对映异构体。特别地, 合成流程 II、III 和 IV 中所述反应在荷  $R^1$  的碳原子上产生了新的手性中心。

[0211] 也业已阐述替代合成, 包括用于制备  $\beta$ -内酰胺抗生素的取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)乙酸酯和酰胺的结构型的几个成员的合成。参见例如美国专利第 4,751,299 号。

[0212] 以下制备和实例进一步阐明本文所述本发明的例示性的化合物, 包括这样的化合物的合成, 但这样的例示性制备和实例并非意欲并不应该被认为是以任何方式限制本发明范围。除非另外指出, 否则所有的反应都在环境温度下进行, 所有的蒸发都在真空下进行。通过标准分析技术来鉴别以下所述所有化合物, 包括核磁共振波谱分析 (NMR) 和质谱分析 (MS)。

[0213] 实施例

[0214] 以下每一个制备的实施例都展示了与指定结构一致的  $^1\text{H}$ NMR 光谱。还用  $\text{FAB}^+$  实施质谱分析以观察对应的  $(\text{M}+\text{H})^+$  母离子。

[0215] 实施例 1A. (4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯

[0216] 用催化量的无水二甲基甲酰胺 ( $85 \mu\text{L}/$ 毫克当量的乙酸衍生物) 处理 200mL 二氯甲烷中的 1.0 当量的 (4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸 (Evans, 美国专利第 4,665,171 号) 和 1.3 当量的草酰氯溶液, 导致大量气体逸出。45 分钟后所有的气体逸出终止, 减压下浓缩该反应混合物, 真空下干燥 2h 后得到标题化合物, 为类白色固体。

[0217] 实施例 1B. (4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯

[0218] 除了用 (4(R)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸代替 (4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸外, 按实施例 1A 方法制备 (参见 Evans 和 Sjogren, *Tetrahedron Lett.* 26 :3783(1985))。

[0219] 实施例 1C. 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酰氯

[0220] 用催化量的无水 DMF ( $85 \mu\text{L}/\text{mmole}$  的丙酸衍生物) 处理 200mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $150\text{mL}/\text{g}$  的丙酸衍生物) 中的 1 当量的实施例 3A 和 1.3 当量的草酰氯溶液, 导致大量气体逸出。45 分



钟后所有的气体逸出终止,减压下浓缩该反应混合物,真空下干燥 2h 后得到标题化合物,为类白色固体。

[0221] 实施例 2A. (4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸甲酯

[0222] 用 5 当量的乙酰氯处理 20mL 无水甲醇中的 (4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酸 (1g, 4.52mmol) (Evans 于美国专利第 4,665,171 号中) 溶液,每小时一次,总共 20 当量。将得到的溶液搅拌过夜。让得到的残留物在蒸发 MeOH 后重溶于 30mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,用 50mL 饱和碳酸钠水溶液处理。蒸发有机层并干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),得到标题化合物,为无色油状物。(1.001g, 94%) ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.37(d,  $J = 18.0\text{Hz}$ , 1H), 3.69(s, 3H), 4.13(t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.28(d,  $J = 18.0\text{Hz}$ , 1H), 4.69(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 5.04(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.36-7.42(m, 3H)。

[0223] 实施例 2B. 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酸甲酯

[0224] 于  $-78^\circ\text{C}$ ,用 4.68mL (4.68mmol) 的 1M 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的 THF 溶液处理 10mL 无水 THF 中的实施例 2A (1g, 4.25mmol) 的溶液。在加入 MeI (1.59mL, 25.51mmol) 之前将该反应混合物于约  $-70^\circ\text{C}$  搅拌 1h。一旦完成氮杂环丁酮的转化,用饱和氯化铵水溶液淬灭该反应,并在 EtOAc 和水之间分配。用饱和亚硫酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液依次洗涤有机层,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到的有机层,得到标题化合物(非对映体混合物),为白色固体 (1.06g, 93%) ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.07/1.53(d/d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 3.59/3.74(s/s, 3H), 3.85/4.48(q/q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.14(m, 1H), 4.60-4.64/4.65-4.69(m/m, 1H), 4.88-4.92/4.98-5.02(m/m, 1H), 7.24-7.40(m, 5H)。

[0225] 实施例 3A. 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)丙酸

[0226] 于  $0^\circ\text{C}$  向存于 35mL MeOH 的实施例 2B (1g, 4.01mmol) 溶液中加入 14.3mL (12.04mmol) 存于水的 0.84M LiOH 溶液。然后将反应混合物于环境温度搅拌 3h。一旦完成氮杂环丁酮水解,蒸发除去 MeOH,将粗残留物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,并用饱和氯化钠水溶液处理。干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到的有机层,得到标题化合物(外消旋混合物),为白色固体 (0.906g, 96%) ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.13/1.57(d/d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 3.75/4.50(q/q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.16(m, 1H), 4.62-4.72(m, 1H), 4.92-5.03(m, 1H), 7.32-7.43(m, 5H)。

[0227] 实施例 4. 从活化的酯衍生物形成酰胺的通用方法

[0228] N-苄氧羰基-L-天冬氨酸  $\beta$ -叔-丁基酯  $\alpha$ -(3-三氟甲基)苯甲酰胺

[0229] 用 0.68mL (4.74mmol) 3-(三氟甲基)苯甲基胺处理 20mL 干四氢呋喃中的 N-苄氧羰基-L-天冬氨酸  $\beta$ -叔-丁基酯  $\alpha$ -N-羟基琥珀酰亚胺酯 (1.95g, 4.64mmol, Advanced ChemTech) 溶液。反应完成 (TLC, 60 : 40 正己烷 / 乙酸乙酯) 后,蒸发混合物,在二氯甲烷和碳酸氢钠饱和水溶液之间分配得到的油状物。蒸发有机层,得到 2.23g (定量产量) 标题化合物,为白色固体 ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.39(s, 9H), 2.61(dd,  $J = 6.5\text{Hz}$ ,  $J = 17.2\text{Hz}$ , 1H), 2.98(dd,  $J = 3.7\text{Hz}$ ,  $J = 17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.41(dd,  $J = 5.9\text{Hz}$ ,  $J = 15.3\text{Hz}$ , 1H), 4.50-4.57(m, 2H), 5.15(s, 2H), 5.96-5.99(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.29-7.34(m, 5H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.48-7.52(m, 2H)。

[0230] 实施例 5. 水解叔丁基酯的通用方法

[0231] 在环境温度搅拌存于甲酸的叔丁基酯衍生物溶液(通常为 1g 溶于 10mL),直到通

过薄层色谱（二氯甲烷 95% / 甲醇 5%）不再检测到酯，典型的潜伏时间大约 3 小时。减压下蒸发甲酸；在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配得到的固态残留物。蒸发有机层，得到类白色固体，其可直接用于进一步的反应，或若需要从合适的溶剂系统重结晶。

[0232] 实施例 6. 从羧酸形成酰胺的通用方法

[0233] 以 N-苄氧羰基-D-天冬氨酸 β-叔丁基酯 α-(3-三氟甲基)苯甲酰胺举例。通过依次加入 0.46mL (3.21mmol) 3-(三氟甲基)苯甲基胺、0.44g (3.23mmol) 1-羟基-7-苯并三唑和 0.62g (3.23mmol) 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐，处理 3-4mL 二氯甲烷中的 1g (2.93mmol) N-苄氧羰基-D-天冬氨酸 β-叔丁基酯一水合物 (Novabiochem) 的溶液。在环境温度下至少 12 小时后，或直到通过薄层色谱 (95 : 5 二氯甲烷 / 甲醇洗脱液) 测定完成反应后，用饱和碳酸氢钠水溶液和蒸馏水依次洗涤反应混合物。蒸发有机层，得到 1.41g (定量产量) 标题化合物，为类白色固体；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (s, 9H) ; 2.61 (dd, J = 6.5Hz, J = 17.2Hz, 1H) ; 2.98 (dd, J = 4.2Hz, J = 17.2Hz, 1H) ; 4.41 (dd, J = 5.9Hz, J = 15.3Hz, 1H) ; 4.50-4.57 (m, 2H) ; 5.10 (s, 2H) ; 5.96-6.01 (m, 1H) ; 6.91-7.00 (m, 1H) ; 7.30-7.36 (m, 5H) ; 7.39-7.43 (m, 2H) ; 7.48-7.52 (m, 2H)。

[0234] 实施例 6A. N-叔丁氧羰基-(S)-(苯甲基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺 (piperidinenamide)

[0235] 按照实施例 6 的方法，使 N-叔丁氧羰基-(S)-苯甲基-D-半胱氨酸 (0.289g, 0.93mmole) 和 4-[2-(1-哌啶基)乙基]哌啶 (0.192g, 0.98mmole) 在二氯甲烷 (20mL) 中化合，得到 0.454g (定量产量) 类白色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89-1.15 (m, 2H) ; 1.39-1.44 (m, 16H) ; 1.54-1.61 (m, 4H) ; 1.62-1.71 (m, 1H) ; 2.21-2.35 (m, 5H) ; 2.49-2.58 (m, 2H) ; 2.66-2.74 (m, 1H) ; 2.79-2.97 (m, 1H) ; 3.67-3.76 (m, 3H) ; 4.48-4.51 (m, 1H) ; 4.72-4.75 (m, 1H) ; 5.41-5.44 (m, 1H) ; 7.19-7.34 (m, 5H)。

[0236] 实施例 7A. N-[(9H-苄-9-基)甲氧基羰基]-O-(苯甲基)-D-丝氨酸叔丁基酯

[0237] 在密闭烧瓶中于 0°C，用乙酸叔丁酯 (3mL) 和浓硫酸 (40 μL) 处理二氯甲烷 (8mL) 中的 N-[(9H-苄-9-基)甲氧基羰基]-O-(苯甲基)-D-丝氨酸 (0.710g, 1.70mmole)。一旦完成 (TLC)，用二氯甲烷 (10mL) 和饱和碳酸氢钾水溶液 (15mL) 淬灭反应。用蒸馏水洗涤有机层并蒸发。通过急骤柱色谱 (98 : 2 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到的残留物，得到 0.292g (77%) 无色油状物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s, 9H) ; 3.68 (dd, J = 2.9Hz, J = 9.3Hz, 1H) ; 3.87 (dd, J = 2.9Hz, J = 9.3Hz, 1H) ; 4.22 (t, J = 7.1Hz, 1H) ; 4.30-4.60 (m, 5H) ; 5.64-5.67 (m, 1H) ; 7.25-7.39 (m, 9H) ; 7.58-7.61 (m, 2H) ; 7.73-7.76 (m, 2H)。

[0238] 实施例 8A. O-(苯甲基)-D-丝氨酸叔丁基酯

[0239] 用三(2-氨基乙基)胺 (2.75mL) 处理二氯甲烷 (5mL) 中的实施例 7A (0.620g, 1.31mmol) 5h。用磷酸盐缓冲液 (pH = 5.5) 将得到的混合物洗涤 2 次，用饱和碳酸氢钾水溶液洗涤一次，蒸发，得到 0.329g (定量产量) 标题化合物，为类白色固体；<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.44 (s, 9H) ; 3.48 (dd, J = J' = 4.2Hz, 1H) ; 3.61 (dd, J = 4.0Hz, J = 9.2Hz, 1H) ; 3.72 (dd, J = 4.6Hz, J = 9.2Hz, 1H) ; 4.47 (d, J = 12.0Hz, 1H) ; 4.55 (d, J = 12.0Hz, 1H) ; 7.26-7.33 (m, 5H)。

[0240] 实施例 9. 从亚胺和乙酰氯形成 2-氮杂环丁酮的通用方法

[0241] 步骤 1 : 由氨基酸衍生物形成亚胺的通用方法

[0242] 依次用 1 当量的合适的醛和干燥剂（例如硫酸镁或硅胶）处理二氯甲烷中的 1 当量的  $\alpha$ -氨基酸酯或酰胺溶液，干燥剂的量为每克起始  $\alpha$ -氨基酸酯或酰胺约 2 克干燥剂。在环境温度下搅拌反应物直至通过薄层色谱测量消耗了所有的反应物。反应通常在 1 小时内完成。然后过滤反应混合物，用二氯甲烷洗涤滤饼，减压下浓缩滤出液，得到所需的亚胺，其用于随后的步骤中。

[0243] 步骤 2：亚胺和乙酰氯的 2+2 环加成的通用方法

[0244] 将亚胺（10mL 二氯甲烷 / 1 克亚胺）的二氯甲烷溶液冷却到 0°C。向该冷却溶液中加入 1.5 当量的合适的胺，通常为三乙胺，接着逐滴加入 1.1 当量的合适的乙酰氯的二氯甲烷溶液，例如阐述于实施例 1A（10mL 二氯甲烷 / 1gm 合适的乙酰氯）中的溶液。使反应混合物经 1 小时升到环境温度，然后通过加入氯化铵饱和水溶液来淬灭。在水和二氯甲烷之间分配得到的混合物。分离各层，连续用 1N 盐酸盐、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。经硫酸镁干燥有机层，减压下浓缩。残留物可直接用于进一步的反应，或若需要通过色谱或通过合适的溶剂系统纯化。

[0245] 实施例 9A. (2R)-(苄氧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯

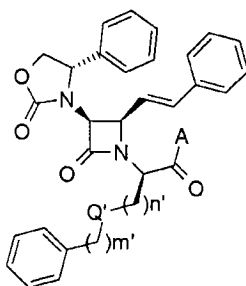
[0246] 从 0.329g (1.31mmol) Q-(苄甲基)-D-丝氨酸叔丁酯（实施例 8A）制备的亚胺和肉桂醛与 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯（实施例 1A）按照实施例 9 的方法化合，急骤柱色谱纯化（90 : 10 正己烷 / 乙酸乙酯）后得到 0.543g (73%)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 9H) ; 3.56 (dd, J = 2.7Hz, J = 9.5Hz, 1H) ; 3.82 (dd, J = 4.8Hz, J = 9.5Hz, 1H) ; 4.11 (t, J = 8.3Hz, 1H) ; 4.21-4.29 (m, 2H) ; 4.50-4.58 (m, 3H) ; 4.71-4.78 (m, 2H) ; 6.19 (dd, J = 9.1Hz, J = 16.0Hz, 1H) ; 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H) ; 7.07-7.11 (m, 1H) ; 7.19-7.40 (m, 14H)。

[0247] 实施例 9B. (2S)-(苄硫基甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 N-[4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基]酰胺

[0248] 从 (S)-(苄甲基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺制备的亚胺，二氯化物（实施例 11A, 0.417g, 0.90mmole）和肉桂醛在三乙胺（0.26mL, 1.87mmole）存在下，与 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯（实施例 1A）按照实施例 9 的方法化合，从二氯甲烷 / 正己烷重结晶后得到 0.484g (76%) 类白色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89-1.06 (m, 2H) ; 1.40-1.44 (m, 5H) ; 1.57-1.67 (m, 6H) ; 2.25-2.43 (m, 6H) ; 2.45-2.59 (m, 2H) ; 2.71-2.88 (m, 2H) ; 3.55-3.70 (m, 3H) ; 4.11-4.17 (m, 1H) ; 4.37-4.47 (m, 2H) ; 4.54-4.61 (m, 1H) ; 4.64-4.69 (m, 1H) ; 4.76-4.84 (m, 2H) ; 6.05-6.19 (m, 1H) ; 6.66-6.71 (m, 1H) ; 7.12-7.40 (m, 15H)。

[0249] 通过用对应于以下所示化合物的基团代替上述丝氨酸或半胱氨酸衍生物，还可用本文所述方法制备下表中所示实施例 9C-9AD。

[0250]



[0251]

实施例	A	n'	Q'	m'
9C	(3-三氟苯甲基)氨基	2	-0-	1
9D	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	2	-0-	2
9E	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	2	-0-	1
9F	4-环己基哌嗪-1-基	2	-0-	2
9G	4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基	2	-0-	1
9H	4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基	2	-0-	2

[0252]

9I	4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基	2	-0-	1
9J	(3-三氟苯甲基)氨基	1	-S-	2
9K	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	1	-S-	1
9L	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	1	-S-	2
9M	4-环己基哌嗪-1-基	1	-S-	1
9N	4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基	1	-S-	2
9O	4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基	1	-S-	1
9P	4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基	1	-S-	2
9Q	(3-三氟苯甲基)氨基	2	-S-	2
9R	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	2	-S-	1
9S	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	2	-S-	2
9T	4-环己基哌嗪-1-基	2	-S-	1
9U	4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基	2	-S-	2
9V	4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基	2	-S-	1
9W	4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基	2	-S-	2
9X	(3-三氟苯甲基)氨基	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9Y	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9Z	4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9AA	4-环己基哌嗪-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9AB	4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9AC	4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9AD	4-[2-(哌啶-1-基)乙基]哌啶-1-基	0	-CH <sub>2</sub> -	1

[0253] 实施例 10A. (2R)-(苄氧甲基)-2-[3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸

[0254] 按照实施例 5 所用方法水解实施例 9A(0.16g, 0.28mmol), 得到 0.144g(定量产量)类白色固体; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>3</sub>) δ 3.65(dd, J = 4.0Hz, J = 9.5Hz, 1H); 3.82(dd, J = 5.5Hz, J = 9.5Hz, 1H); 4.11(dd, J = 7.8Hz, J = 8.8Hz, 1H); 4.33(s, 2H); 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H); 4.57(t, J = 9.0Hz, 1H); 4.67(dd, J = 4.0Hz, J = 5.0Hz, 1H); 4.69(dd, J = 5.0Hz, J = 9.5Hz, 1H); 4.75(t, J = 8.0Hz, 1H); 6.17(dd, J = 9.3Hz, J = 15.8Hz, 1H); 6.55(d, J = 16.0Hz, 1H); 7.09-7.12(m, 2H); 7.19-7.42(m, 13H)。

[0255] 将实施例 10A 化合物用于制备其它的酰胺和酯衍生物, 例如式 (I)、式 (II) 和式 (III) 化合物中的基团 A 代表的酰胺和酯。

[0256] 实施例 11A. (S)-(苯甲基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺, 二氢氯化物

[0257] 用存于无水甲醇 (15mL) 的乙酰氯 (0.78mL, 13.80mmole) 与 N-叔丁氧羰基-(S)-(苯甲基)-D-半胱氨酸-[4-(2-(1-哌啶基)乙基)]哌啶酰胺 (0.453g, 0.93mmole) 过夜反应, 通过将该反应混合物蒸发到干燥得到标题化合物, 为类白色固体 (0.417g, 97%)。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 0.94-1.29 (m, 2H) ; 1.49-1.57 (m, 1H) ; 1.62-1.95 (m, 10H) ; 2.65-2.80 (m, 2H) ; 2.81-2.97 (m, 4H) ; 3.01-3.14 (m, 2H) ; 3.50-3.60 (m, 3H) ; 3.81-3.92 (m, 2H) ; 4.41-4.47 (m, 2H) ; 7.25-7.44 (m, 5H)。

[0258] 实施例 12A. [3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯

[0259] 用 2-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)乙酰氯 (实施例 1A) 与从 4.53g (34.5mmol) 氨基乙酸叔丁酯和肉桂醛制备的亚胺按照实施例 9 的方法化合, 得到 5.5g (30%) 实施例 15, 为无色晶体 (从正氯丁烷重结晶); mp 194-195°C。

[0260] 实施例 13. 使 (氮杂环丁烷-2-酮-1-基) 乙酸盐烷基化和 / 或酰基化的通用方法

[0261] 将存于四氢呋喃 (0.22M 存于氮杂环丁酮) 的 (氮杂环丁烷-2-酮-1-基) 乙酸盐溶液 (例如实施例 12A) 冷却到 -78°C, 与双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 (2.2 当量) 作用。用合适的烷基或酰基卤化物 (1.1 当量) 处理得到的阴离子。一旦完成氮杂环丁酮转化, 用饱和氯化铵水溶液淬灭该反应, 并在乙酸乙酯和水之间分配。用 1N 盐酸盐、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液依次洗涤有机相。干燥 (硫酸镁) 得到的有机层并蒸发。通过硅胶色谱用合适的洗脱剂 例如 3 : 2 的正己烷 / 乙酸乙酯纯化残留物。

[0262] 通过从共同中间体例如 [3(S)-(4(S)-苯基噁唑烷-2-酮-3-基)-4(R)-(2-苯乙烯基)氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯和相关化合物的替代合成路径, 该方法用于制备式 (I)、式 (II) 和式 (III) 化合物。该方法还用于制备本文所述化合物 (例如式 (I)、式 (II) 和式 (III) 化合物) 的烷基化和酰基化的类似物, 其中 R<sup>1</sup>不是氢。应该进一步理解, 可改良该方法, 将另外的基团引入到氮杂环丁酮环上, 以制备本文所述化合物, 其中 R<sup>2</sup>不是氢。

[0263] 应该理解, 通过上述方法选择合适的原料还可制备这些化合物在氮杂环丁酮的 α 碳的差向异构体。另外, 所有落入式 (I)、式 (II) 和式 (III) 化合物范围内的其它化合物一般也可通过前述实施例来制备。

[0264] 在另一实施方案中, 本文所述化合物在治疗患有对血管加压素 V<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub> 和 V<sub>2</sub> 受体的拮抗作用敏感的疾病状态和病症的患者的方法中, 用于血管加压素 V<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub> 和 V<sub>2</sub> 受体的拮抗作用。本文所述方法例证性地包括将有效量的本文式所述化合物给予需要这样的治疗的受试者或患者的步骤。各种血管加压素受体亚型的拮抗作用与大量生理学和治疗益处相联系。这些益处可能起于周围和中枢神经系统血管加压素受体二者的拮抗作用。周围神经系统应用包括将血管加压素 V<sub>1a</sub> 和 / 或血管加压素 V<sub>2</sub> 拮抗剂作为心力衰竭的辅助药物或作为抗血栓形成药物来给予。中枢神经系统作用包括给予本文所述化合物的血管加压素 V<sub>1a</sub> 和 / 或血管加压素 V<sub>1b</sub> 拮抗剂用于治疗强迫症、攻击侵略性疾病、抑郁、焦虑和其它心理学和神经学病况。

[0265] 对血管加压素 V<sub>2</sub> 受体的拮抗作用敏感并可用本文所述方法治疗的例示性的疾病

状态,包括各种心血管病,包括与血小板凝集有关的病况或病症等。另外,本文阐述用于可用例如催产素受体拮抗作用、速激肽受体拮抗作用、神经激肽 1 受体拮抗作用、神经激肽 2 受体拮抗作用等治疗的其它疾病状态和病症的方法,其中所述方法包括将有效量的一种或多种本文所述取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)烷二酸、取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)羟基烷基烷酸、取代的 2-(氮杂环丁烷-2-酮-1-基)烷基烷酸及其类似物和衍生物,给予需要减轻这样的疾病状态或病症的患者的步骤。

[0266] 方法实施例 1. 人血管加压素  $V_{1b}$  受体-表达细胞

[0267] 将人血管加压素受体 1B(HV1B)cDNA(参见 Lolait 等,“大鼠  $V_{1b}$  血管加压素受体基因的垂体外表达 (Extrapituitary expression of the rat  $V_{1b}$  vasopressin receptor gene)”*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92 :6783-7(1995); de Keyser 等,“人  $V_3(V_{1b})$  垂体血管加压素受体的克隆和鉴别 (Cloning and characterization of the human  $V_3(V_{1b})$  pituitary vasopressin receptor)”*FEBS Lett.* 356 :215-20(1994); Sugimoto 等,“编码人  $V_{1b}$  血管加压素受体的 cDNA 的分子克隆和功能表达 (Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human  $V_{1b}$  vasopressin receptor)”*J. Biol. Chem.* 269 :27088-92(1994)) 插入哺乳动物细胞表达载体 PCI-neo(Promega) 的 EcoR1 位置。鉴别来自转化的大肠杆菌 (*E. Coli*) 菌落的携带 HV1BcDNA 的重组质粒,用于将其转染给黑线仓鼠卵巢细胞 (CHO-K1, ATCC)。用 Fugene-6 介导的转染技术 (Boehringer Mannheim), 将 2 微克 HV1B 受体 DNA 引入在 6-孔板中培养的  $10^5$  CHO 细胞。转染后 24 小时,然后让细胞在补充 G-418 (0.25mg/ml) 的培养基中选择性培养。3 天后进行有限稀释,在 96-孔板中得到单细胞克隆。在 2 周生长期后,将单克隆扩大为 12-孔板的 2 排 (set)。当达到汇合时,分析其中的一排孔的结合氘标记的精氨酸-血管加压素 (NEN) 的能力。在筛选的 60 个克隆中初步鉴别出 9 个阳性克隆,将表现出最高 AVP 结合力的克隆保存作为筛选 Serenix 化合物的 HV1B 亲合力的永久细胞系。

[0268] 方法实施例 2. 人或大鼠血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  的基于细胞的受体结合试验

[0269] 让  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  细胞系 (表达人或大鼠  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  受体的细胞) 于  $75\text{cm}^2$  培养瓶中生长在补充有 10% 胎牛血清和 250ug/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY) 的  $\alpha$ -MEM 培养基中。为竞争性结合试验,用基于 PBS 的无酶细胞分散液 (Specialty Media, Phillipursburg, NJ), 按照制造商的方案,分散 h $V_{1b}$  细胞。将细胞以一个培养瓶 18 块板的比率 (应该根据汇合程度来调整比率) 接种到 12-孔培养板,维持培养 2-3 天。然后除去培养基,在室温用 2ml 结合缓冲液 (25mM HEPES, 0.25% BSA, 1x DMEM, PH = 7.0) 将细胞洗涤一次。向每一孔中加入 990ul 含有 1nM  $^3\text{H}$ -AVP 的结合缓冲液,接着加入 10ul 系列稀释的测试化合物或冷 AVP,所有的测试化合物或冷 AVP 都溶于 DMSO。所有孵育进行一式三份,剂量抑制曲线由总的 (只有 DMSO) 和 5 种浓度 (0.1、1.0、10、100 和 1000nm) 的测试药物或冷 AVP 组成,其涵盖 IC<sub>50</sub>。细胞在加湿培养箱中于 37°C 温育 30 分钟。然后除去试验混合物,用 PBS (PH = 7.4) 将每一孔洗涤三次。洗涤后,将 1ml 2% SDS 加入各孔,让板在 RT 静置 15 分钟。轻拍所述板,确保溶解的细胞分开了。将孔中的全部内容物转入闪烁管。然后用 0.5ml PBS 漂洗各孔,将其加入到对应的管中。然后每管加入 3ml 闪烁液 (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia)。在液体闪烁计数器 (Beckman LS3801) 中计数样品。用 Prism 曲线拟合软件计算 IC<sub>50</sub> 和 K<sub>i</sub> 值。

[0270] 在这些测定中于表达人  $V_{1a}$  或人  $V_{1b}$  受体的细胞中检测了所选择的实施例。下表总结了例示性的化合物的结合亲和力 ( $IC_{50}$ )。下表还总结了例示性的化合物的抑制常数 ( $K_i$ )。

[0271]

实施例	人 $V_{1a}$ 结合亲和力 ( $IC_{50}$ (nM))	人 $V_{1b}$ 结合亲和力 ( $K_i$ (nM))	人 $V_{1a}$ 结合亲和力 ( $IC_{50}$ ( $\mu$ M))	人 $V_{1b}$ 结合亲和力 ( $K_i$ ( $\mu$ M))
9B	0.11	0.07	1.10	0.69

[0272] 方法实施例 3. 血管加压素  $V_{1b}$ -介导的磷脂酰肌醇周转的抑制,拮抗剂活性的功能检测

[0273] 通过特定 G 蛋白偶联受体介导血管加压素生理效应。血管加压素  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  受体被偶联到 G 蛋白, G 蛋白偶联到 cAMP。用常规方法,包括以下段落阐述的方法,通过其抑制血管加压素-介导的磷脂酰肌醇周转的能力,可测定本文所述化合物的激动剂或拮抗剂特性。

[0274] 让表达人或大鼠  $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$  和 / 或  $V_2$  受体的细胞生长在含有 10% 胎牛血清和 0.25mg/ml G418 的  $\alpha$ -改良极限必需培养基中。在测定前 3 天,分散接近汇合的培养物,接种于 6-孔组织培养板,每一 75cm<sup>2</sup> 培养瓶约接种 100 孔 (等于 12 : 1 分裂率)。每一孔含有 1ml 具 2  $\mu$  Ci 的 [<sup>3</sup>H] 肌-肌醇的生长培养基 (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO)。

[0275] 除了基准和 10nM AVP (二者都为 n = 6) 外,所有检测都进行一式三份。将精氨酸血管加压素 (AVP) 溶于 0.1N 乙酸。在实验当天将候选药物溶于 DMSO,用 DMSO 稀释为 200 倍的最终测试浓度。将存于 DMSO 中的候选药物和 AVP (或对应的 DMSO 体积) 以 5  $\mu$ l 分开加入到含有 1ml 测试缓冲液 (含有 50mM 葡萄糖、10mM LiCl、15mM HEPES pH 7.4、10  $\mu$ M 磷酸二肽和 100  $\mu$ M 杆菌肽的 Tyrode 氏平衡盐溶液) 的 12  $\times$  75mm 玻璃管中。随机分配孵育的次序。通过除去预标记的培养基来开始温育,用 1ml 的 0.9% NaCl 将单层洗涤一次,加入试验管中的内容物。让所述板在 37 $^{\circ}$ C 温育 1hr。通过除去温育培养基终止温育,加入 500  $\mu$ l 冰冷的 5% (w/v) 三氯乙酸,使其静置 15 分钟。

[0276] 在填充 0.3ml AG 1 X-8100-200 甲酸盐树脂的 BioRad Poly-Prep Econo-柱上分级分离温育物。树脂以 1 : 1 与水混合,每柱加入 0.6ml。然后用 10ml 水洗涤柱子。在各柱下放置闪烁管 (20ml)。将各温育孔的内容物转移到微柱,此后用 0.5ml 蒸馏水洗涤所述孔,也将其加到微柱中。然后用 5ml 的 5mM 肌肌醇将柱子洗涤 2 次以洗脱游离的肌醇。将该 1ml 等份样转移到新的 20ml 闪烁管中,加入 10ml Beckman Ready Protein Plus,计数。在洗完肌肌醇后,将空闪烁管置于柱下,三次加入 1ml 含有 0.1N 甲酸的 0.5M 甲酸铵洗脱 [<sup>3</sup>H] 磷酸肌醇酯。最优化洗脱条件以回收单磷酸肌醇酯、二磷酸肌醇酯、三磷酸肌醇酯,不洗脱代谢惰性更大的四磷酸肌醇酯、五磷酸肌醇酯、六磷酸肌醇酯。在加入 10ml Tru-Count High Salt Capacity 闪烁液后,用 Beckman LS 6500 多用途闪烁计数器计数样品。

[0277] 通过向每孔加入 1ml 2% 十二烷基硫酸钠 (SDS),使所述孔静止至少 30 分钟,来测量肌醇脂质。将各孔中裂解的内容物转移到 20ml 闪烁管。加入 10ml Beckman Ready Protein Plus 闪烁液,计数放射性。

[0278] 通过非线性最小二乘曲线与 4-参数 logistic 函数拟合,分析 AVP 的浓度-反应曲线和测试药物对 10nM AVP 的浓度-抑制曲线。改变基准和最大磷酸肌醇酯参数、 $EC_{50}$  或  $IC_{50}$  和 Hill 系数以达到最佳拟合。在假定标准偏差与放射性 dpm 成正比的条件下加权曲线拟合。在每次实验中反复重现 AVP 的全浓度-反应曲线,通过应用 Cheng-Prusoff 方程

将  $IC_{50}$  值转化为  $K_i$  值,其基于同一实验中 AVP 的  $EC_{50}$ 。磷酸肌醇酯以每  $10^6$ dpm 总肌醇结合中的 dpm 来表示。

[0279] 在存在和不存在两种或多种浓度的测试药物时,检测测试药物的竞争性的实验由 AVP 浓度 - 反应曲线组成。数据与以下竞争性 logistic 方程拟合:

$$[0280] \quad Y = B + \frac{M \times \{A / [E + (D / K)]\}^Q}{1 + \{A / [E + (D / K)]\}^Q}$$

[0281] 其中 Y 为磷酸肌醇酯的 dpm, B 为基础磷酸肌醇酯浓度, M 为增加最大的磷酸肌醇酯浓度, A 为激动剂 (AVP) 浓度, E 为激动剂的  $EC_{50}$ , D 为拮抗剂浓度, K 为拮抗剂  $K_i$ , Q 为协同性 (Hill 系数)。

[0282] 在存在和不存在至少 5 种浓度的测试药物时,检测测试药物的竞争性的实验由 AVP 浓度 - 反应曲线组成。用基于 Cheng 和 Prusoff 方程的 prism 软件,计算反映拮抗剂在产生信号分子 IP3 时抗 AVP 的活性的  $K_i$  值。

[0283] 方法实施例 4. 金黄仓鼠发现种子实验

[0284] 应该了解,在某些条件下,金黄仓鼠发现种子的能力可反映其焦虑水平。用于测定用本文所述化合物治疗的金黄仓鼠发现种子能力的本方法为焦虑动物模型。

[0285] 将从 Harlan Sprague-Dawley 实验室 (Indianapolis, IN) 得到的雄性金黄仓鼠 (*Mesocricetus auratus*) (120-130g) 个别地饲养在树脂玻璃笼 (24cm×24cm×20cm) 中,保持在相反的光照:黑暗周期 (14:10 ;在 19:00hr 光照) 中,随意饮食。生理节奏周期的黑暗期期间,在淡红色照明下进行所有试验。试验前让所有动物禁食 20-24hrs。腹膜内 (IP) 注射 SRX262 (n = 10) 或盐水溶媒 (n = 10) 后 90 分钟,从其饲养笼中取出动物,置于保持笼中 2 分钟。在它们离开时,将六粒向日葵种子埋在其饲养笼的一角的垫下面。将动物放回其饲养笼中,随机面对任一空角,在 5 分钟观察期记录其发现种子的潜伏时间。在用本文所述化合物治疗后缩短发现种子的潜伏时间,可与氟西汀 (fluoxetine)、丁螺环酮 (buspirone) 和氯氮草 (chlordiazapoxide) 的数量级相比较。

[0286] 方法实施例 5. 金黄仓鼠中的社会征服,生物化学标记物测定

[0287] 有大量关于成年雄性金黄仓鼠中反复社会征服的神经内分泌和行为结果的文献。在成年动物中,丧失战斗力并被归属于低社会阶层压力非常大,其导致改变肾上腺和性腺类固醇水平连同社会行为变化 (Rose 等,1975 ;Eberhart 等,1980,1983)。对成年雄性金黄仓鼠的研究表明,在被占优势的同种动物反复击败后,出现低睾丸激素水平和高糖皮质激素水平 (Huhman 等,1991)。

[0288] 如上所述饲养雄性金黄仓鼠并保持。连续 14 天每天让动物于较大的同种动物的威胁和攻击中暴露 30 分钟 (n = 14)。在这些每天进行的创伤应激后,让动物留在其不受打扰的饲养笼中 10 天。在该恢复时期,用本文所述化合物 (1mg/kg/天) (n = 7) 或盐水溶媒 (n = 7) 治疗动物。在该治疗期结束时,通过去头处死动物,收集躯干血液用于放射性免疫测定睾丸激素和皮质醇。长期屈服的金黄仓鼠的睾丸激素水平很低,同时基础皮质醇水平很高。用本文所述化合物治疗改变了该神经内分泌曲线。收集的数据指出,封阻  $V_{1b}$  受体可提高如社会征服等创伤应激的恢复。

[0289] 方法实施例 6. 金黄仓鼠中的社会征服,行为测定,筛选抗抑郁样活性



[0290] 在居留者-入侵者范例中使用社会征服的金黄仓鼠模型。居留者/入侵者的进攻模型依赖居留动物追击和对抗来到其领地的入侵者的动机 (Miczek 1974)。置于居留饲养笼中的较小的动物将更容易被击败,在反复的遭遇战中成为社会屈服者。在动物界社会征服是重要的和自然的紧张性刺激。在建立优势等级期间或领土遭遇战中被击败并屈服的动物在未来的竞争性关系中可能高度顺服。

[0291] 举例而言,被击败的小鼠表现出更少的攻击性和更多的顺从行为 (Frishknecht 等,1982 ;Williams 和 Lierle 1988)。被更有攻击力的同种动物连续击败的大鼠表现出行为抑制,其特征为较少的社交主动性和无礼的攻击性,以及增加防御行为 (Van de Poll 等,1982)。当面临非攻击性入侵者时,被反复击败的金黄仓鼠以顺从方式作出反应 (Potegal 等,1993),另外,其正常的生殖行为减少,其由与能接纳的雌性性交的潜伏时间来测量。此外,被占优势的同种动物反复击败后,居留仓鼠变为防御性,或害怕身体较小的非攻击性入侵者 (Potegal 等,1993)。对无威胁的新刺激动物的普遍性顺从行为是“条件失败 (conditioned defeat)”的实例 (Potegal 等,1993)。随着很多周战斗和防御行为的消失,成年仓鼠的条件失败不会永久存在。用本文所述化合物治疗表现出条件失败的动物,并观察到其回到正常的攻击性和生殖行为。

[0292] 另外,社会征服对动物的神经内分泌学有显著影响。在成年动物中,丧失战斗力和被归属于低社会阶层改变肾上腺和性腺类固醇水平 (Rose 等,1975 ;Eberhart 等,1908,1983)。在被占优势的同种动物反复击败后,成年雄性仓鼠显示低睾丸激素水平和高糖皮质激素水平 (Huhman 等,1991)。在用本文所述化合物治疗的动物中评估正常睾丸激素和皮质醇水平的恢复。

[0293] 将从 Harlan Sprague-Dawley 实验室 (Indianapolis, IN) 得到的雄性金黄仓鼠 (*Mesocricetus auratus*) (120-130g) 个别地饲养在树脂玻璃笼 (24cm×24cm×20cm) 中,保持在相反的光照:黑暗周期 (14:10 ;在 19:00hr 光照) 中,随意饮食。在生理节奏周期的黑暗期期间,在淡红色照明下进行所有试验。每种化合物以 3 种剂量 (100 μg、1mg 和 10mg/kg) 加盐水溶媒来测试。测试 24 只动物 (每组 6 只)。通过连续 14 天每天将动物置于较大仓鼠的饲养笼中 30 分钟来实施社会征服。每天让动物与不同居留者接触,以便不懈怠地进行威胁和攻击。在停止社会征服后,在接下来的 2 周让动物在其饲养笼中不受干扰地恢复。在该期间用本文所述化合物或溶媒治疗一周。在该周结束时,测试动物对置于其饲养笼中的较小入侵者的攻击性。对动物的咬的潜伏时间、咬的次数和结成友好关系的时间打分。第二天,将能接纳的雌性置于动物饲养笼内,给动物交配的潜伏时间打分。2 周结束后,处死动物,躯干血液用于睾丸激素和皮质醇测定。所有动物都在光照:黑暗周期的黑暗期的开始 2 小时期间处死,以将皮质醇水平的生理节奏变化减到最小。治疗之间的数据可用单因素方差分析 (ANOV) 接着是 Bonferroni 事后比较检验来比较。

[0294] 方法实施例 7. 高架十字迷宫

[0295] 开发高架十字迷宫用于筛选啮齿动物的抗焦虑药物和焦虑生成药物效应。该方法在行为学上、生理学上和药理学上都确证有效。十字迷宫由两个开放臂和两个封闭臂组成。大鼠和小鼠趋向于自然地进入封闭臂而较少进入开放臂,并且在开放臂中度过时间显著较短。禁闭在开放臂中比禁闭在封闭臂中显著与更多焦虑相关行为和较高应激激素水平有关。临床有效的抗焦虑药物例如氯氮卓 (chlordiazepoxide) 或地西泮 (diazepam) 显著增

加在开放臂度过的时间和进入开放臂次数的百分比。与此相反,焦虑生成化合物例如育亨宾(yohimbin)或苯异丙胺(amphetamines)减少进入开放臂次数和在开放臂度过的时间。

[0296] 以正常的 12:12 的照明:黑暗周期分组饲养雌性小鼠,光照 0800hr,随意饮食。十字迷宫由两个长 40cm 宽 6cm 没有围墙的开放臂组成。两个封闭臂具有相同的尺寸,且带 25cm 高的围墙。每对臂安排为彼此相对形成十字迷宫。将迷宫升到 50cm 高。每种药物以 3 种剂量(100  $\mu$ g、1mg 和 10mg/kg)加盐水溶媒来测试。在 IP 注射大约 0.1ml 体积后,24 只动物(每组 6 只)在十字迷宫中试验 90 分钟。在实验开始时,将动物置于一个开放臂的末端。经 5 分钟观察期,给动物进入封闭臂的潜伏时间、在封闭臂中度过的时间和在首次占有封闭臂后进入开放臂的次数打分。用单因素方差分析接着 Bonferroni 事后比较检验来比较治疗之间的数据。

[0297] 方法实施例 8. 冲动性 / 不适当的攻击性

[0298] 用标准动物行为分析可测定冲动性和 / 或不适当的攻击性,标准动物行为分析包括居留者 - 入侵者范例、隔离诱导的攻击性范例和雌性间攻击和 / 或雄性间攻击范例。这些分析可适用于小鼠、大鼠和 / 或仓鼠。精氨酸血管加压素 (AVP) 牵涉许多物种(包括人)的攻击行为(参见 Coccaro 等,“脑脊髓液血管加压素水平:在人格障碍受试者中与攻击性和 5-羟色胺功能相关(Cerebrospinal fluid vasopressin levels:correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects)”Arch. Gen. Psychiatry 55:708-14(1998))。输注 AVP 受体拮抗剂业已显示降低攻击性(参见 Ferris 和 Potengal,“在下视丘前端封阻血管加压素受体抑制仓鼠的攻击性(Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters)”Physiol. Behav. 44:235-39(1988))。血管加压素  $V_{1b}$  敲除小鼠的研究表明降低了这些动物的攻击行为(参见 Wersinger 等,“血管加压素  $V_{1b}$  受体敲除降低雄性小鼠的攻击行为(Vasopressin  $V_{1b}$  receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice)”Mol. Psychiatry 7:975-84(2002))。

[0299] 将成年雄性金黄仓鼠(Mesocricetus auratus, Charles River 实验室)用作受试者。在开始实验前将用作居留者的仓鼠分开饲养至少 2 周。较小的雄性亚群用作入侵者,分组饲养(3 只 / 笼)以使攻击性水平最小化。居留者和入侵者组对应该具有最低约 10-g 重量差异。举例而言,尽管这些绝对重量可变化,居留者重量范围为 105-150g,入侵者重量为 95-140g。将动物在控制温度(例如 69 °F)和湿度的房间饲养于垫有玉米穗轴的树脂玻璃笼(46.0 × 24.0 × 21.0cm),随意得到食物和水,其保持在 14:10 的光照 - 黑暗周期,在中午 12:00 关闭光源。在光照 - 黑暗周期的黑暗期的开始 3 小时期间于红色光照明下进行试验。在研究开始之前让所有动物训练 10 天。

[0300] 用各单独饲养的仓鼠实施单一的无药物筛选试验(居留者 - 入侵者),以测定动物攻击性基线水平。只有在试验期间表现出最低的咬一次的雄性居留者才在药物试验中使用。在筛选试验后用本文所述化合物进行 48h 试验。给药后 25 分钟,将居留者移到试验房间。5 分钟后将入侵者引入居留者饲养笼,进行 10 分钟试验。每一居留者面临不同于筛选阶段所用的入侵者。应该理解,本实验所用方案应依从可适用的州和联邦规章。行为测量包括攻击潜伏时间、咬潜伏时间和咬的次数。通过单因素方差分析任选接着 Newman-Keuls 事后比较检验分析数据。该试验的更详细情况可在 Blanchard 等,

“AVP V1b 选择性拮抗剂 SSR149415 阻止仓鼠攻击行为 (AVP V1b selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters)”*Pharmacol., Biochem. Behav.* 80 : 189-94 (2005) 中找到。

[0301] 方法实施例 9. 人催产素结合和功能测定

[0302] 催产素因其在分娩和哺乳期的激素作用而闻名。催产素激动剂临床上用于诱导泌乳 ; 诱导或增加阵痛 ; 控制产后子宫收缩和出血 ; 剖腹产术后或其它子宫手术期间引起子宫收缩 ; 和诱导治疗性流产。催产素作为中枢神经系统的神经递质, 在中枢功能表现中还起着重要作用, 这些表现例如母性行为、性行为 (包括阴茎勃起、脊柱前弯症 (lordosis) 和交配行为)、打哈欠、忍耐性和依赖性机制、哺、照管、心血管调节和体温调节 (Argiolas 和 Gessa, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15 : 217-231 (1991))。催产素拮抗剂发现作为药物用于延迟或预防早产的治疗效用 ; 或延迟或短期抑制分娩以便采取其它治疗措施。

[0303] 还认为本文所述化合物为催产素药物。用作治疗用途的催产素制剂和很多催产素激动剂可市购。近年来, 业已开发具抗子宫收缩活性的催产素拮抗剂, 并评估了其在治疗早产和痛经中的可能应用 (Pavo 等, *J. Med. Chem.*, 37 : 255-259 (1994) ; Akerlund 等, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 94 : 1040-1044 (1987) ; Akerlund 等, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86 : 484-487 (1979))。临床上业已研究催产素拮抗剂阿托西班 (atosiban), 其引起比安慰剂更显著的对早产收缩的抑制 (Goodwin 等, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 170 : 474 (1994))。

[0304] 业已克隆和表达人催产素受体 (Kimura 等, *Nature*, 356 : 526-529 (1992)), 其以登记号 X64878 得到鉴别。为了证明本文所述化合物对人催产素受体的亲合力, 用在 293 细胞中表达人催产素受体的细胞系 (此后称为 OTR 细胞系) 基本上通过 Morel 等, (*Nature*, 356 : 523-526 (1992)) 所述方法实施结合研究。293 细胞系为用剪切的人腺病毒 5 型 DNA 转化的原代人胚肾细胞的永久细胞系。其鉴定为 ATCC CRL-1533。

[0305] OTR 细胞系在含 10 % 胎牛血清、2mM L- 谷氨酸、200  $\mu$ g 潮霉素 (hygromycin) (Sigma, St. Louis, MO, USA) 和 250  $\mu$ g/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY, USA) 的 DMEM (Delbecco 氏改良基本培养基, Sigma, St. Louis, MO, USA) 中生长。为了制备膜, 在 20 个旋转培养瓶中让 OTR 细胞生长到汇合。用无酶细胞分散培养基 (特制培养基, Lavallette, NJ, USA) 分散细胞, 以 3200rpm 离心 15 分钟。将沉淀重新悬浮于 40mL Tris-HCl (三 [ 羟基甲基 ] 氨基甲烷盐酸盐) 缓冲液 (50mM, pH 7.4) 中, 用 Tekmar Tissumizer (Cincinnati, OH USA) 均质 1 分钟。将悬浮液于 40,000xg 离心 10 分钟。将沉淀重新悬浮, 如上离心。将最终沉淀悬浮于 80mL 的 Tris 7.4 缓冲液中, 并以 4mL 等份样贮存于 -80 $^{\circ}$ C。为了测定, 将等份样重新悬浮于测试缓冲液中, 稀释到每 mL 含 375  $\mu$ g 蛋白。通过 BCA 测定 (Pierce, Rockford, IL, USA) 来确定蛋白质浓度。

[0306] 测试缓冲液为 pH 7.4 的 50mM Tris-HCl (三 [ 羟基甲基 ] 氨基甲烷盐酸盐)、5mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.1% 牛血清白蛋白。结合试验的放射性配体为 [ <sup>3</sup>H ] 催产素 ([ 酪氨酸基 -2,6-<sup>3</sup>H ] 催产素 (48.5Ci/mmol, DuPont NEN, Boston, MA, USA)。加入次序为 195  $\mu$ L 测试缓冲液、存于测试缓冲液的 200  $\mu$ L OTR 膜 (75  $\mu$ g 蛋白)、存于二甲基亚砜 (DMSO) 的 5  $\mu$ L 测试药物或单用 DMSO 和存于测试缓冲液的 100  $\mu$ L [ <sup>3</sup>H ] 催产素 (最终浓度 1.0nM)。室温温育 1 小时。通过在 Brandel 细胞收集器 (Gaithersburg, MD, USA) 上经由 Whatman GF/B 玻璃纤维滤器

过滤来将结合的和游离的放射性配体分开,该滤器在 0.3% 聚乙烯亚胺中浸湿 2 小时。用冰冷的 50mM Tris-HCl (25°C pH 7.7) 洗涤滤器,将滤器圆盘置于闪烁管,然后向其中加入 5mL Ready Protein Plus™ 闪烁液,在液体闪烁计数器中计数。所有培养物做三个重复,剂量抑制曲线由总结合、非特异性结合 (100  $\mu$ M 催产素, Sigma, St. Louis, MO, USA) 和包括 IC<sub>50</sub> 的 6 或 7 种浓度的测试药物组成。总结合通常为约 1,000cpm,非特异性结合约 200cpm。通过非线性最小二乘曲线拟合 4- 参数 logistic 模型计算 IC<sub>50</sub> 值。某些式 (I) 化合物显示出对催产素受体的亲合力。

[0307] 可用几种生物测定来确定表现催产素受体亲合力的化合物的激动剂或拮抗剂特性。一个这样的测定阐述于美国专利第 5,373,089 号中,其在此引作参考。所述生物测定得自 Sawyer 等的论文, (Endocrinology, 106 :81 (1980)) 中所述方法,该论文又基于 Holton 的报道 (Brit. J. Pharmacol. , 3 :328 (1948))。pA<sub>2</sub> 评估的测定计算由 Schild (Brit. J. Pharmacol. , 2 :189 (1947)) 阐述。

[0308] 方法实施例 10. 催产素功能活性测定

[0309] 1. 动物 :将在自然发情期的童贞大鼠 (Holtzman) 的 1.5cm 的子宫块用于测定中。

[0310] 2. 缓冲液 / 测定浴 :所用缓冲液为 Munsicks。该缓冲液含有 0.5mM Mg<sup>2+</sup>。向缓冲液中持续通入给出 7.4 的 pH 的 95% 氧 / 5% 二氧化碳。测定浴温度为 37°C。使用 10mL 测定浴,其含有维持温度的水夹套和用于加入和移走缓冲液的进口和出口突起。

[0311] 3. 多道生理测试仪 (Polygraph) / 传感器 :将用于测定的子宫组织块的一端固定,并将其另一端连接到 Statham Strain Gauge Force 传感器,进而将其连接到 Grass Polygraph Model 79 用于监测宫缩。

[0312] 4. 测定方案 :

[0313] (a) 在测定浴中将该组织平衡 1 小时,每 15 分钟用新缓冲液洗涤。在该组织上一直保持 1 克张力。

[0314] (b) 用 10nM 催产素对该组织进行首次刺激,以使组织适应,用 4mM 氯化钾 (KCl) 测定最大宫缩反应。

[0315] (c) 然后完成催产素的累积剂量反应曲线,最高等于大约 80% 浓度的催产素用于评估拮抗剂的 pA<sub>2</sub>。

[0316] (d) 让组织与催产素 (Calbiochemical, San Diego, CA) 接触 1 分钟,洗净。在加入下一剂量的激动剂或拮抗剂之前有 3 分钟间隔。当测定拮抗剂时,在激动剂之前 5 分钟给予。激动剂给予 1 分钟。用 7P10 Grass Integrator 来整合所有反应。将等于 80% 的最大反应的、单一浓度的催产素用于测定拮抗剂。用三种不同浓度的拮抗剂,两种将降低小于 50% 的对激动剂反应,一种将降低大于 50% 的反应 (理想地该关联将为 25%、50% 和 75%)。为了三点分析,对每一剂量的拮抗剂要重复三次该试验。

[0317] (e) 计算 pA<sub>2</sub> - 计算拮抗剂的剂量反应 (DR) 比率,通过 Log (DR-1) 对 Log 拮抗剂浓度作图进行 Schild 氏作图。通过最小二乘回归分析计算绘出的线。pA<sub>2</sub> 为其中回归线穿过 Log (DR-1) 纵坐标的 0 点的点的拮抗剂浓度。pA<sub>2</sub> 为将反应降低到激动剂的一半的拮抗剂浓度的负 Log。

[0318] 方法实施例 11. 速激肽受体结合试验

[0319] 认为本文所述化合物为速激肽药物。速激肽为共有通常酰化的羧基末端序列的肽

家族。P 物质是该家族的第一个被分离的肽，尽管直到二十世纪七十年代早期其纯化及其一级序列测定才出现。在 1983 和 1984 之间，几个小组报道分离两种新型的哺乳动物速激肽，现在命名为神经激肽 A（也称为物质 K、神经介素 1 和神经激肽  $\alpha$ ）和神经激肽 B（也称为神经介素 K 和神经激肽  $\beta$ ）。参见 J. E. Maggio, Peptides, 6 (Supplement 3) :237-243 (1985) 对这些发现的综述。

[0320] 速激肽受体拮抗剂在治疗范围广阔的特征为存在过量的速激肽的临床病症中很有价值。这些临床病症可包括中枢神经系统疾病，例如焦虑、抑郁、精神病和精神分裂症；神经变异性疾病，例如痴呆，包括阿尔兹海默氏型老年痴呆、阿尔兹海默氏病、AIDS 相关痴呆和唐氏综合征；脱髓鞘疾病，例如多发性硬化症和肌萎缩侧索硬化症和其它的神经病理学疾病，例如周围神经病，例如糖尿病和化疗诱导的神经病和带状疱疹后遗神经痛和其它神经痛；急性和慢性阻塞性呼吸道疾病，例如成人呼吸窘迫综合征、支气管肺炎、支气管痉挛、慢性支气管炎、驾驶员咳嗽 (drivercough) 和哮喘；炎症性疾病，例如炎症性肠病、牛皮癣、纤维组织炎、骨关节炎和风湿性关节炎；肌骨骼系统紊乱，例如骨质疏松症；过敏反应，例如湿疹和鼻炎；超敏性疾病，例如常春藤毒素 (poison ivy)；眼科疾病，例如结膜炎、春季结膜炎等等；皮肤病，例如接触性皮炎、特应性皮炎、风疹和其它湿疹样皮炎；成瘾性疾病，例如酒精中毒；应激相关体细胞遗传病；反射性交感神经性营养不良，例如肩/手综合征；心境恶劣；有害免疫学反应，例如移植组织排异 (rejection of transplanted tissues) 和与免疫增强或抑制有关的疾病，例如系统性红斑狼疮；胃肠病或与控制内脏神经元有关的疾病 (diseases associated with the neuronal control of viscera)，例如溃疡性结肠炎、Crohn 病、呕吐和肠易激综合征；膀胱功能障碍，例如膀胱逼尿肌反射亢进和尿失禁；动脉硬化症；纤维化和胶原质病，例如硬皮症和嗜曙红细胞肝片吸虫病 (eosinophilic fascioliasis)；良性前列腺肥大刺激性综合征；由血管舒张和血管痉挛病，例如心绞痛、偏头痛和 Raynaud 氏病引起的血流障碍；和疼痛或伤害感受，例如可归因于前述病症或与其有联系的疼痛，尤其是偏头痛中传播的疼痛。

[0321] 速激肽广泛分布于中枢和周围神经系统。当其从神经释放时，发挥多种生物学作用，在大部分情况下，作用取决于对在目标细胞膜上表达的特定受体的激活。速激肽还可通过很多非神经组织产生。哺乳动物速激肽 P 物质、神经激肽 A 和神经激肽 B 通过三种重要的受体亚型起作用，亚型分别表示为 NK-1、NK-2 和 NK-3。这些受体存在于多种器官中。

[0322] 认为 P 物质和其它物质涉及疼痛感的神经传递，这些疼痛包括与偏头痛头痛和关节炎有关的疼痛。这些肽也一直涉及胃肠病和胃肠道疾病例如炎症性肠病。速激肽也因在多种其它疾病中发挥作用而受到牵连，其如下文所述。

[0323] 考虑到有大量与过量速激肽有关的临床疾病，开发速激肽受体拮抗剂将适于控制这些临床病症。最早的速激肽受体拮抗剂为肽衍生物。这些拮抗剂因其代谢不稳定性被证实药物效用有限。近期出版物阐述了新的非肽速激肽受体拮抗剂类型，其与较早期速激肽受体拮抗剂种类相比，通常具有较高的口服生物利用度和代谢稳定性。这样的较新的非肽速激肽受体拮抗剂发现于欧洲专利公开第 591, 040A1 号，其在 1994 年 4 月 6 日公布；国际专利合作条约公开第 W0 94/01402 号，其在 1994 年 1 月 20 日公布；国际专利合作条约公开第 W0 94/04494 号，其在 1994 年 3 月 3 日公布；国际专利合作条约公开第 W0 93/011609 号，其在 1993 年 1 月 21 日公布；国际专利合作条约公开第 W0 94/26735 号，

其在 1994 年 11 月 24 日公布。用于评估速激肽受体拮抗剂的试验为本领域所熟知。参见例如 J. Jukic 等, *Life Sciences*, 49 :1463-1469(1991) ;N. Kucharczyk 等, *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 :1654-1661(1993) ;N. Rouissi 等, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176 :894-901(1991)。

[0324] 方法实施例 12. NK-1 受体结合试验

[0325] NK-1 拮抗剂用于治疗疼痛,尤其是慢性疼痛,例如神经性疼痛、手术后疼痛和偏头痛、与关节炎有关的疼痛、与癌症有关的疼痛、慢性下腰痛、丛集性头痛、疱疹神经痛、幻肢痛、中枢性疼痛、牙痛、神经性疼痛、抗阿片疼痛 (opioid-resistant pain)、内脏痛、手术痛、骨损伤痛、分娩和娩生痛、烧伤痛 (包括晒伤)、产后痛、心绞痛和泌尿生殖道相关疼痛 (包括膀胱炎)。

[0326] 除了疼痛之外, NK-1 拮抗剂尤其用于治疗 and 预防尿失禁;良性前列腺肥大刺激性综合征;胃肠道运动紊乱,例如肠易激综合征;急性和慢性阻塞性呼吸道疾病,例如支气管痉挛、支气管肺炎、哮喘和成人呼吸窘迫综合征;动脉硬化症;炎性病症,例如炎症性肠病、溃疡性结肠炎、Crohn 病、风湿性关节炎、骨关节炎、神经源性炎症、敏感症、鼻炎、咳嗽、皮炎、风疹、牛皮癣、结膜炎、呕吐、刺激诱导的瞳孔缩小 (irritation-induced miosis);组织移植排斥;细胞因子化疗等引起的血浆外渗;脊髓损伤;中风;脑中风 (缺血);阿尔兹海默氏病;帕金森氏病;多发性硬化症;肌萎缩侧索硬化症;精神分裂症;焦虑;和抑郁。

[0327] 用以前公开的方案的衍生物实施放射性受体结合试验。D. G. Payan 等, *Journal of Immunology*, 133 :3260-3265(1984)。在该试验中,将等份样的 IM9 细胞 ( $1 \times 10^6$  细胞 / 管,存于补充有 10% 胎牛血清的 RPMI 1604 培养基) 与 20pM  $^{125}\text{I}$ - 标记的 P 物质在逐渐提高的竞争剂浓度存在下于 4°C 温育 45 分钟。

[0328] IM9 细胞系是完全鉴定的细胞系,其易于为公众得到。参见例如 *Annals of the New York Academy of Science*, 190 :221-234(1972) ;*Nature (London)*, 251 :443-444(1974) ;*Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 71 :84-88(1974)。这些细胞在补充有 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  硫酸庆大霉素和 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 中常规培养。

[0329] 通过经由玻璃纤维滤器收获系统,用前述在 0.1% 聚乙烯亚胺中浸湿 20 分钟的滤器过滤来终止反应。在 20nM 未标记的配体存在下测定标记的 P 物质的特异性结合。

[0330] 方法实施例 13. NK-2 受体结合试验

[0331] NK-2 拮抗剂用于治疗尿失禁、支气管痉挛、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、胃肠道运动紊乱 (例如肠易激综合征) 和疼痛。

[0332] CHO-hNK-2R 细胞为用人 NK-2 受体转化的 CHO 来源的细胞系,其每细胞表达约 400,000 这样的受体,让其在 75cm<sup>2</sup> 培养瓶或旋转培养瓶中于含 10% 胎牛血清的极限必需培养基 ( $\alpha$  改良) 中生长。N. P. Gerard 等, *Journal of Biological Chemistry*, 265 :20455-20462(1990) 给出了人 NK-2 受体基因序列。

[0333] 为了制备膜,通过用 10ml 不含钙和镁的 Dulbecco 氏磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤各旋转培养瓶,接着加入 10ml 无酶细胞裂解液 (基于 PBS, 来自特制培养基, Inc.), 将 30 瓶汇合的旋转培养瓶培养物分散。再过 15 分钟后,将分散的细胞集中起来,在临床离心机中以 1,000RPM 离心 10 分钟。通过用 TEKMAR<sup>®</sup> 匀浆机将存于 300mL 50mM Tris 缓冲液 (pH

7.4) 中的细胞沉淀匀浆 10-15 秒,接着用 BECKMAN JA-14<sup>®</sup> 转子以 12,000RPM(20,000xg) 离心 30 分钟来制备膜。用上述程序将沉淀洗涤一次。将最后的沉淀重新悬浮于 100-120mL 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4) 中,将 4ml 等份样冷冻贮存在 -70℃。该制备物的蛋白质浓度为 2mg/mL。

[0334] 为了受体结合试验,将一份 4-mL 等份样的 CHO-hNK-2R 膜制剂悬浮于 40mL 含有 50mM Tris(pH 7.4)、3mM 氯化锰、0.02% 牛血清白蛋白 (BSA) 和 4 μg/mL 胰凝乳蛋白酶抑制剂的测试缓冲液中。每一样品中用 200 μL 体积的匀浆 (40 μg 蛋白)。放射性配体为 [<sup>125</sup>I] 碘代组氨酸-神经激肽 A (New England Nuclear, NEX-252), 2200Ci/mmol。在测试缓冲液中以每 100 μL 20nCi 制备配体;测定中的最后浓度为 20pM。用 1 μM 章鱼唾腺精 (eledoisin) 测定非特异性结合。为标准浓度-反应曲线使用 0.1-1000nM 的 10 种浓度的章鱼唾腺精。

[0335] 将所有样品和标准品加入到存于 10 μL 二甲基亚砷 (DMSO) 的培养物中用于筛选 (单剂量),或存于 5 μL DMSO 的培养物中用于 IC<sub>50</sub>测定。为了温育,加入次序为 190 或 195 μL 测试缓冲液、200 μL 匀浆、10 或 5 μL 存于 DMSO 的样品、100 μL 放射性配体。将样品在室温温育 1hr,然后经由滤器在细胞收集器上过滤,滤器在含有 0.5% BSA 的 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.7) 中浸湿 2 小时。用大约 3mL 冷 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.7) 将滤器洗涤 3 次。然后将滤器圆盘用力推进到 12×75mm 聚苯乙烯管,在 γ 计数器中计数。

[0336] 方法实施例 14. 治疗呕吐

[0337] 除了上述适应症之外,本文所述化合物还可用于治疗呕吐,包括急性、迟发性或预期性呕吐,例如由化疗、辐射、毒素、怀孕、前庭功能障碍、运动、手术、偏头痛和颅内压变化引起的呕吐。特别地本文所述式化合物可用于治疗由抗肿瘤 (细胞毒性) 药物包括癌症化疗常规使用的药物引起的呕吐。

[0338] 这样的化疗药物实例包括烷化剂,例如氮芥类 (nitrogenmustards)、亚乙基亚胺类化合物、磺酸烷基酯类和具烷化作用的其它化合物,例如亚硝基脲类、顺铂 (cisplatin) 和达卡巴嗪 (dacarbazine);抗代谢物,例如叶酸、嘌呤或嘧啶拮抗剂;有丝分裂抑制剂,例如长春生物碱类和鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 衍生物;和细胞毒性抗生素。

[0339] 例如由 D. J. Stewart 在恶心和呕吐:最近研究和临床进展 (NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES) (J. Kucharczyk 等,编辑,1991),177-203 页中阐述了化疗药物的具体实例。常用化疗药物包括顺铂、达卡巴嗪 (DTIC)、更生霉素 (dactinomycin)、二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine) (氮芥)、链脲佐菌素 (streptozocin)、环邻酰胺、卡氯氮 (carmustine) (BCNU)、洛莫司汀 (lomustine) (CCNU)、多柔比星 (doxorubicin)、柔红霉素 (daunorubicin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、丝裂霉素 (mitomycin)、阿糖胞苷 (cytarabine)、依托泊苷 (etoposide)、氨甲蝶呤 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶 (fluorouracil)、长春碱 (Vinblastine)、长春新碱 (Vincristine)、博来霉素 (bleomycin) 和苯丁酸氮芥 (chlorambucil)。R. J. Gralla 等, Cancer Treatment Reports, 68: 163-172(1984)。

[0340] 本文所述式化合物还可用于治疗由辐射 (包括放射治疗例如在癌症治疗中或放射病) 引起的呕吐;和用于治疗手术后恶心和呕吐。

[0341] 方法实施例 15. 抑制血小板凝集

[0342] 也已知血管加压素 V<sub>2</sub>受体可介导血小板凝集。血管加压素受体激动剂引起血小板

凝集,同时血管加压素  $V_2$ 受体拮抗剂抑制由血管加压素或血管加压素激动剂促成的血小板凝集。用常规方法(包括以下段落所述试验)可测定本文所述化合物的拮抗剂活性程度。

[0343] 用静脉穿刺采集来自健康人志愿者的血液,与肝素混合(将 60mL 血液加入到 0.4mL 肝素化盐水溶液(4mg 肝素/mL 盐水)中)。通过离心全血(150xg)制备富含血小板的血浆(PRP),将吲哚美辛(indomethacin)(3  $\mu$ M)加入到 PRP 中以阻止凝血酶介导的释放反应。在 37°C 连续搅拌 PRP,在加入精氨酸血管加压素(AVP)(30nM)启动凝集后光密度发生变化。将化合物溶于 50%二甲基亚砜(DMSO),并在加入 AVP 之前加入(10  $\mu$ L/415  $\mu$ L PRP)。测量 AVP 诱导的凝集的抑制百分比,计算  $IC_{50}$ 。

[0344] 在研究中使用洗过的血小板,将 50mL 全血与 10mL 柠檬酸盐/肝素溶液(85mM 柠檬酸钠、64mM 柠檬盐、111mM 葡萄糖、5 单位/mL 肝素)混合,如上所述分离 PRP。然后离心 PRP(150 $\times$ g),将沉淀重新悬浮于含有 10  $\mu$ M 吲哚美辛(indomethacin)的生理缓冲液(10mM HEPES、135mM 氯化钠、5mM 氯化钾和 1mM 镁氯化物)中。在用 AVP(30nM)如前述启动凝集之前将人纤维蛋白原(0.2mg/mL)和氯化钙(1mM)加入到搅拌的血小板中。

[0345] 方法实施例 16. 金黄仓鼠的胁腺标记行为

[0346] 强迫症表现为多种程度和症状,通常与受害者不受控制的执行不必要的仪式性的行为的冲动有关。超过任何理性需要或基本原理的占有行为、整理行为、清洁行为等等,是该病的突出特点。受到严重折磨的受试者可能除了执行该病所需的仪式外不能干任何事情。强迫症及其各种变体是用所述辅助治疗方法和化合物治疗的优选目标。在治疗强迫症中式(I)化合物的效用得到证明,其如以下试验所述。

[0347] 在金黄仓鼠中,通过将血管加压素(10-100nL,1-100  $\mu$ M)显微注射到下视丘前端,可诱导一种特定的刻板性动作胁腺标记行为(Ferris 等, Science, 224, 521-523(1984); Albers 和 Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260(1985); Ferris 等, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159(1988))。在释放刺激物后,通过整饰、舔一舔、梳理背外侧肋部的较大的皮脂腺开始了所述行为。整饰肋腺的回合可能强烈到肋部区域凌乱缠结,浸满唾液。整饰后仓鼠通过拱起后背并面对任何垂直面剧烈摩擦肋腺来表现胁腺标记行为,这是一类涉及嗅觉通讯的嗅迹标记(Johnston, Physio. Behav., 51, 437-448(1985); Ferris 等, Physio. Behav., 40, 661-664(1987))。血管加压素诱导的胁腺标记通常在显微注射后 1 分钟内发生(Ferris 等, Science, 224, 521-523(1984))。所述行为对血管加压素特异性,因为显微注射其它神经肽、兴奋性氨基酸和儿茶酚胺并不引发胁腺标记(Ferris 等, Science, 224, 521-523(1984); Albers 和 Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260(1985))。此外,胁腺标记对血管加压素  $V_1$ 受体特异性,因为所述行为受到  $V_1$ 受体拮抗剂的选择性抑制并受到  $V_1$ 受体激动剂的激发(Ferris 等, Neuroscience Letters, 55, 239-243(1985); Albers 等, Journal of Neuroscience, 6, 2085-2089(1986); Ferris 等, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159(1988))。

[0348] 在该试验中的所有动物都为重量大约 160gm 的成年雄性金黄仓鼠(Mesocricetus auratus)。动物经历立体定向术,并在行为试验之前使其恢复。将仓鼠在 Plexiglas™ 笼中置于相反的光照周期(14hr 光照,10hr 黑暗,在 19:00 光照),随意接受食物和水。

[0349] 在戊巴比妥麻醉中实施立体定向术。立体定位为:前囟前 1.1 mm,以偏垂直线 8°角距中矢缝侧面 1.8mm 和硬脑膜下 4.5mm。将压尺置于耳间线水平。降低单侧 26-号微透



析探针的位置,以保护头盖骨和牙骨质。用将所述探针延长 1mm 的 33-号闭孔器封闭微透析探针。用于显微注射的内导管将所述探针延长 3.0mm 以到达下视丘前端。

[0350] 给仓鼠显微注射 150nL 体积的  $1\ \mu\text{M}$  血管加压素。血管加压素处理溶媒二甲基亚砷中的 200mM、20mM、2mM 测试化合物混合给予或单独给予。血管加压素和测试化合物都溶于 100%二甲基亚砷。所有注射目标都为下视丘前端。给位于干净笼中的动物在 10 分钟期间的肋腺标记打分。

[0351] 方法实施例 17. 与 5-羟色胺重摄取抑制剂联合应用

[0352] 本发明另一方面为式 (I) 化合物与 5-羟色胺重摄取抑制剂联合用于治疗强迫症、攻击侵略性疾病或抑郁症。用作 5-羟色胺重摄取抑制剂的化合物包括但不限于:

[0353] 氟西汀, N-甲基-3-(p-三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙基胺,其在市场上以盐酸盐的形式和以其两个对映体的外消旋混合物销售。美国专利第 4,314,081 号是该化合物的早期参考文献。Robertson 等, *J. Med. Chem.*, 31, 1412 (1988) 教导氟西汀的 R 和 S 对映体的分离,并显示 R 和 S 对映体作为 5-羟色胺摄取抑制剂的活性彼此相似。在该论文中,术语“氟西汀”用于意为任何酸加成盐或游离碱,并包括外消旋混合物或 R 和 S 对映体中的任一种;

[0354] 度洛西汀, N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺,其通常以盐酸盐和以 (+) 对映体给予。其首先由美国专利第 4,956,388 号教导,表现出高效能。此处所用术语“度洛西汀”指分子的任何酸加成盐或游离碱;

[0355] 维拉法辛在文献中已知,其合成方法及其作为 5-羟色胺和去甲肾上腺素摄取抑制剂的活性由美国专利第 4,761,501 号教导。维拉法辛在该专利中鉴定为化合物 A;

[0356] 米那普仑 (N, N-二乙基-2-氨基甲基-1-苯基环丙烷甲酰胺) 由美国专利第 4,478,836 号教导,该专利作为其实施例 4 制备米那普仑。该专利阐述其化合物作为抗抑郁剂。Moret 等, *Neuropharmacology*, 24, 1211-19 (1985) 阐述其作为 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂的药理活性;

[0357] 西酞普兰, 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈,其作为 5-羟色胺重摄取抑制剂公开于美国专利第 4,136,193 号。其药理学由 Christensen 等, *Eur. J. Pharmacol.*, 41, 153 (1977) 揭示,关于其在抑郁症中的临床有效性的报道可在 Dufour 等, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2, 225 (1987) 和 Timmerman 等, 如前, 239 中找到;

[0358] 氟伏沙明, 5-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1-戊酮-0-(2-氨基乙基)肟,其教导于美国专利第 4,085,225 号中。关于该药的科学文章已由 Claassen 等, *Brit. J. Pharmacol.*, 60, 505 (1977); 和 DeWilde 等, *J. Affective Disord.*, 4, 249 (1982); 和 Benfield 等, *Drugs*, 32, 313 (1986) 出版;

[0359] 帕罗西汀, 反式-(-)-3-[(1,3-苯并二氧-5-氧基)甲基]-4-(4-氟代苯基)哌啶,其可在美国专利第 3,912,743 号和第 4,007,196 号中找到。关于该药物活性的报道载于 Lassen, *Eur. J. Pharmacol.*, 47, 351 (1978); Hassan 等, *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 19, 705 (1985); Laursen 等, *Acta Psychiat. Scand.*, 71, 249 (1985); 和 Battegay 等, *Neuropsychobiology*, 13, 31 (1985) 中;和

[0360] 舍曲林, (1S-顺式)-4-(3,4-二氯代苯基)-1,2,3,4-四氢-N-甲基-1-萘基胺

盐酸盐,这种 5-羟色胺重摄取抑制剂公开于美国专利第 4,536,518 号,其在市场上作为抗抑郁药物销售。

[0361] 上面引用的所有专利在此引作参考。

[0362] 通过以任何方式给予本文所述血管加压素  $V_{1a}$ 拮抗剂连同 5-羟色胺重摄取抑制剂,同时在体内提供有效化合物水平,来实施本发明该方面的辅助治疗。所有有关化合物可用于口服,并通常口服给药,因此优选口服给予辅助联合药物。其可以呈单一剂型一起给予,或可分开给予。

[0363] 本发明这方面提供降低血管加压素浓度的势差现象,其通过给予 5-羟色胺重摄取抑制剂,作为给予血管加压素  $V_{1a}$ 拮抗剂的效果而观察到。本发明这方面特别适用于治疗抑郁症和强迫症。这样的病况通常抵抗单用 5-羟色胺重摄取抑制剂的治疗。

[0364] 尽管可能直接给予不经任何调配的本文所述方法采用的化合物,但通常以药物组合物形式给予所述化合物,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和至少一种活性组分。通过多种途径可给予这些组合物,包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内和鼻内给予。很多本文所述方法采用的化合物既可作为注射组合物又可作为口服组合物而有效。这样的组合物以药物领域熟知的方式来制备,包含至少一种活性化合物。参见例如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th ed. 1980)。

[0365] 在制备用于本文所述方法的药物组合物中,活性组分通常与赋形剂混合,被赋形剂稀释,或包裹在这样的载体内,其可以胶囊、小袋、纸或其它包装形式。当赋形剂用作稀释剂时,其可为固体、半固体或液体物质,对于活性组分,赋形剂作为溶媒、载体或介质起作用。因此,所述组合物可呈如下形式:片剂、丸剂、散剂、糖锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如达至 10%重量的活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液剂和无菌包装散剂。

[0366] 在制备制剂时,在与其它组分混合之前,可能需要碾磨活性化合物以提供合适的粒径。若活性化合物基本上不溶,则通常碾磨成粒径小于 200 筛目。若活性化合物基本上溶于水,则粒径通常通过碾磨调整以提供基本上均一分散的制剂,例如约 40 筛目。

[0367] 合适的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄耆胶、白明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和矫味剂。可调配本文所述组合物,以便在用本领域已知方法给予后提供快速释放、缓释或延迟释放活性组分。

[0368] 组合物优选以单位剂型来调配,每一剂量含有约 0.05-约 100mg、更通常约 1.0-约 30mg 的活性组分。术语“单位剂型”指物理上分离的单位,其适合作为单一剂量用于人受试者和其它哺乳动物,每一单位含有与合适的药用赋形剂缔合的预先确定量的活性物质,活性物质的量按产生想要的治疗效果来计算。

[0369] 活性化合物通常在很大的剂量范围内有效。例如,每天的剂量通常落在约 0.01-约 30mg/kg 体重范围内。在例示性的变体中,每天的剂量可落在约 0.02-约 10mg/kg 体重、约 0.02-约 1mg/kg 体重或约 0.02-约 0.1mg/kg 体重的范围内。这样的剂量范围适用于治疗任何患者或哺乳动物。另外,为了治疗成年人,例示性的剂量落在约 0.02-约 15mg/

kg 体重或约 0.1- 约 10mg/kg/ 天范围内, 其以单一或分开剂量。然而, 应该理解, 实际上给予的化合物的量将由医生根据相应情况来决定, 包括待治疗的病症、所选择的给药途径、实际上给予的一种或多种化合物、个体患者的年龄、体重和反应和患者症状的严重性, 因此上述剂量范围意欲举例说明, 并非意欲以任何方式限制本发明。在某些情况下, 低于 前述范围下限的剂量水平可能更合适, 尽管在其它情况下可能采用不引起任何有害副作用的更大一些的剂量。应该了解, 这样的较大的剂量可能首先在一天中分成几个较小的剂量给予。

[0370] 用于给予本文所述方法中采用的化合物的制剂类型可通过所用的具体化合物、来自给药途径和所给化合物的想要的药代动力学曲线类型和患者状态来规定。

[0371] 制剂实施例 1. 制备含有以下组分的硬明胶胶囊:

[0372]

组分	量 (mg/ 胶囊)
式 (I) 化合物	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[0373] 混合上述组分, 以 340mg 的量填入硬明胶胶囊。

[0374] 制剂实施例 2. 用以下组分制备片剂制剂:

[0375]

组分	量 (mg/ 片)
式 (I) 化合物	25.0
微晶纤维素	200.0
胶状二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[0376] 混合各组分并压制形成片剂, 每一片重 240mg。

[0377] 制剂实施例 3. 制备含有以下组分的干粉吸入器制剂:

[0378]

组分	重量%
式 (I) 化合物	5
乳糖	95

[0379] 使活性混合物与乳糖混合, 将混合物加入到干粉吸入器具中。

[0380] 制剂实施例 4. 片剂, 每一片含有 30mg 活性组分, 其如下制备:

[0381]

组分	量 (mg/ 片)
式 (I) 化合物	30.0mg
淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg

[0382]

组分	量 (mg/ 片)
聚乙烯吡咯烷酮 (作为 10% 水溶液)	4.0mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石粉	1.0mg
总量	120mg

[0383] 使活性组分、淀粉和纤维素通过 20 筛目的美国筛, 彻底混合。使聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合, 然后通过 16 筛目美国筛。将如此产生的颗粒在 50-60°C 干燥, 通过 16 筛目美国筛。在此之前使羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉通过 30 筛目的美国筛, 然后

将其加入到颗粒中,在压片机上压制得到片剂,每片重 120mg。

[0384] 制剂实施例 5. 胶囊剂,每一胶囊含有 40mg 药物,其如下制备:

[0385]

组分	量 (mg/ 胶囊)
式 (I) 化合物	40.0mg
淀粉	109.0mg
硬脂酸镁	1.0mg
总量	150.0mg

[0386] 将活性组分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合,通过 20 筛目的美国筛,以 150mg 的量填入硬明胶胶囊中。

[0387] 制剂实施例 6. 栓剂,每一栓含有 25mg 活性组分,其如下制备:

[0388]

组分	量 (mg)
式 (I) 化合物	25mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg

[0389] 使活性组分通过 60 筛目的美国筛,悬浮于饱和脂肪酸甘油酯,脂肪酸甘油酯先用所需要的最小加热融化。然后将混合物倒入名义上 2.0g 容量的栓剂模中,使其冷去。

[0390] 制剂实施例 7. 混悬剂,每 5.0ml 剂量含有 50mg 药物,其如下制备:

[0391]

组分	量 (mg)
式 (I) 化合物	50.0mg
黄原胶	4.0mg
羧甲基纤维素钠 (11%)、微晶纤维素 (89%)	50.0mg
蔗糖	1.75g
苯甲酸钠	10.0mg
矫味剂和着色剂	q. v.
纯水	5.0ml

[0392] 将药物、蔗糖和黄原胶混合,使其通过 10 筛目美国筛,然后与先前制备的存于水的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、矫味剂和着色剂,搅拌加入。然后加入足够的水得到所需体积。

[0393] 制剂实施例 8. 胶囊剂,每一胶囊含有 15mg 药物,其如下制备:

[0394]

组分	量 (mg/ 胶囊)
式 (I) 化合物	15.0mg
淀粉	407.0mg
硬脂酸镁	3.0mg
总量	425.0mg

[0395] 将活性组分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合,使其通过 20 筛目的美国筛,以 425mg 的量填入硬明胶胶囊。

[0396] 制剂实施例 9. 静脉内制剂可如下制备:

[0397]

组分	量 (mg)
式 (I) 化合物	250.0mg
等渗盐水	1000ml

[0398] 制剂实施例 10. 外用制剂可如下制备:

[0399]

组分	量 (mg)
式 (I) 化合物	1-10g
乳化蜡	30g
液体石蜡	20g
白色软石蜡	100g

[0400] 将白色软石蜡加热到融化。掺入液体石蜡和乳化蜡, 搅拌至溶解。加入活性组分, 继续搅拌到分散。然后将混合物冷却为固体。

[0401] 制剂实施例 11. 舌下片或含片, 每片含有 10mg 活性组分, 可如下制备:

[0402]

组分	量 (mg/片)
式 (I) 化合物	10.0mg
丙三醇	210.5mg
水	143.0mg
柠檬酸钠	4.5mg
聚乙烯醇	26.5mg
聚乙烯吡咯烷酮	15.5mg
总量	410.0mg

[0403] 通过持续搅拌并维持约 90°C 的温度使丙三醇、水、柠檬酸钠、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮混合在一起。当聚合物变成溶液时, 将得到的溶液冷却到约 50-55°C, 慢慢将药物混合进去。将均一混合物倒入惰性物质制备的模板中, 以得到含有药物的分散基质, 其厚约 2-4mm。然后切割该分散基质形成具合适大小的单个片剂。

[0404] 制剂实施例 12. 在本文所述方法中, 其它例示性的制剂采用透皮递送装置 (“贴剂”)。可将这样的透皮贴剂用于提供连续或断续输注可控量的本文所述化合物。用于递送药物的透皮贴剂的构造和应用为本领域所熟知。参见例如美国专利第 5,023,252 号, 其在 1991 年 6 月 11 日公布, 在此引作参考。可制备这样的贴剂用于连续、脉动或在要求时递送药物。

[0405] 制剂实施例 13. 经常期需或必须直接或间接将药物组合物引入到大脑。直接技术通常涉及将药物递送导管放置到宿主的脑室系统以通过血脑屏障。一个用于将生物因子运输到身体特定解剖区域的这样的可植入递送系统, 阐述于美国专利第 5,011,472 号, 该专利在此引作参考。

[0406] 制剂实施例 14. 间接技术 (通常优选) 通常涉及调配组合物以通过将亲水药物转化为脂溶性药物或前药来提供药物潜效化。潜效化通常通过封闭药物中存在的羟基、羰基、硫酸盐和伯胺基以给药物提供更大的脂溶性并能穿过血脑屏障来达到。或者, 通过动脉内输注可暂时打开血脑屏障的高渗溶液可提高亲水药物的递送。

[0407] 尽管在前述说明中业已阐明并详细阐述本发明, 但这样的说明和描述应被认为是例证性和例示性的, 而非如所预料的限制, 应该理解, 只不过是业已表明和阐述例示性的实施方案, 落在本发明精神内的所有变化和修改都期望得到保护。

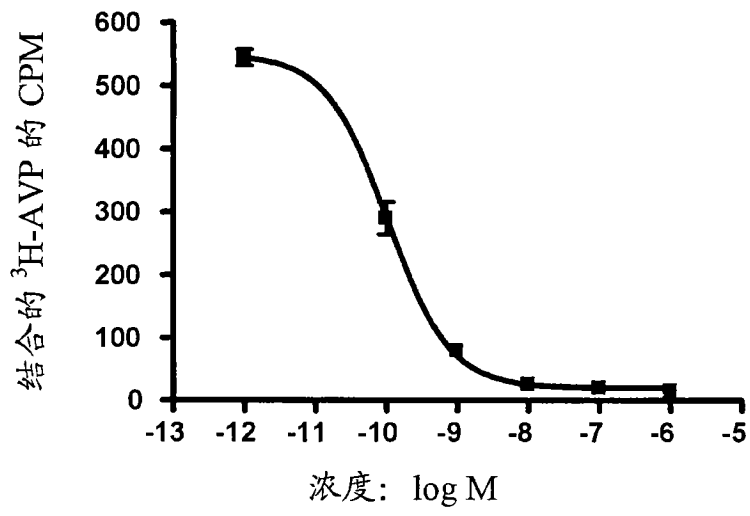


图 1