

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

专利号 ZL 200480017834.8

[45] 授权公告日 2008年7月23日

[11] 授权公告号 CN 100404532C

[22] 申请日 2004.6.22

[21] 申请号 200480017834.8

[30] 优先权

[32] 2003.6.24 [33] GB [31] 0314738.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/006814 2004.6.22

[87] 国际公布 WO2005/000840 英 2005.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.26

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 约翰·利德尔

[56] 参考文献

US5091387A 1992.2.25

US5464788A 1995.11.7

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 2 页 说明书 12 页

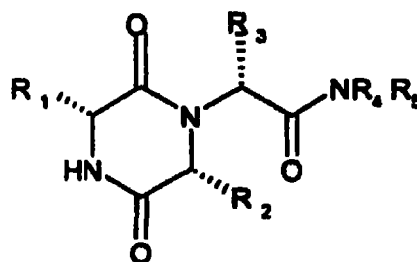
[54] 发明名称

取代的二酮哌嗪及其作为催产素拮抗剂的用途

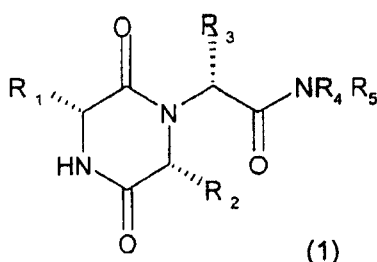
[57] 摘要

式(1)的化合物、其制备方法、含有它们的药物组合物及其在药物中的用途，式(1)中 R₁ 为 2-茚满基、R₂ 为 1-甲基丙基、R₃ 为 2-甲基-1,3-噁唑-4-基并且 R₄ 和 R₅ 与其连接的氮原子一起表示吗啉代。

(1)



1. 式(1)的化合物



其中 R_1 是 2-茛满基, R_2 是 1-甲基丙基, R_3 是 2-甲基-1,3-噁唑-4-基并且 R_4 和 R_5 与其连接的氮原子一起表示吗啉代。

2. (3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮。

3. (3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1R)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮。

4. 如权利要求 1-3 之一所述的化合物在制备用于拮抗催产素对催产素受体的作用的药物中的用途。

5. 有效量的权利要求 1-3 之一所述的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物通过催产素的作用介导的疾病或病症的药物中的用途。

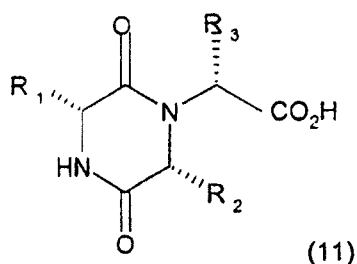
6. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病选自产期前分娩、痛经、子宫内膜异位症、良性前列腺增生、性功能障碍、早泄、肥胖、充血性心力衰竭、动脉高压、肝硬化、肾脏或眼高压、强迫观念与行为疾病和神经精神病的疾病。

7. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病选自产期前分娩和早泄。

8. 药物组合物, 包括如权利要求 1-3 之一所述的化合物及一种或多种可药用载体。

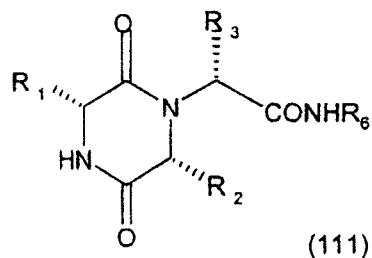
9. 制备权利要求 1 所述的式(1)的化合物的方法, 该方法包括:

(a) 将式(11)的化合物或其混合酐



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 具有权利要求 1 中定义的意义，在由羧酸或其混合酐与胺制备酰胺的标准条件下，与 NHR_4R_5 胺反应，其中 R_4 和 R_5 具有式(1)定义的意义；

(b) 将式(111)的化合物



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 具有权利要求 1 定义的意义并且 R_6 是 2-羟苯基，在适合的溶剂中与羰基咪唑或硫代羰基咪唑反应，以及如此形成的产物与 NHR_4R_5 胺的后续反应，其中 R_4 和 R_5 具有式(1)中定义的意义。

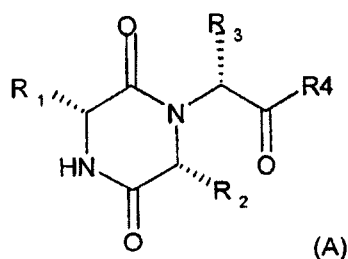
取代的二酮哌嗪及其作为催产素拮抗剂的用途

本发明涉及对催产素受体具有有效的和选择性的拮抗剂作用的新的二酮哌嗪衍生物、其制备方法、含有它们的药物组合物及其在药物中的应用。

激素催产素是有效的子宫收缩剂并用于诱导或增强分娩。子宫催产素受体的密度在妊娠期间也显著增加>100 倍并且在分娩时(产期前和期间)达到高峰。

产期前生产/分娩(在 24 和 37 周之间)导致大约 60%的胎儿死亡率/发病率, 因此抑制催产素的子宫作用的化合物例如催产素拮抗剂应该对产期前分娩的预防或控制有用。

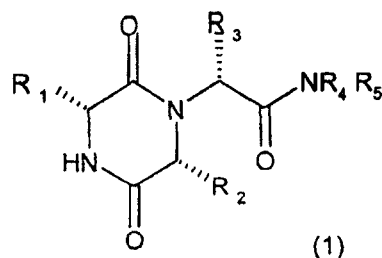
国际专利申请 PCT/EP02/14823 描述了一类作为对催产素受体的选择性拮抗剂显示出尤其有用的活性水平的二酮哌嗪衍生物。其中描述的优选化合物类别由式 A 表示



这些化合物包括如下化合物: 其中除其它因素以外 R_1 是 2-萘满基、 R_2 是 C_{3-4} 烷基、 R_3 是经由环上碳原子连到分子的剩下部分上的 5 或 6 元杂芳基基团、 R_4 表示 NR_5R_6 基团, 其中 R_5 和 R_6 各表示烷基例如甲基或 R_5 和 R_6 与其连接氮原子一起形成 3 至 7 元饱和杂环, 该杂环可含有选自氧的另外的杂原子。

现在我们已经发现了新的选择性的催产素受体拮抗剂基团, 其显示尤其有利的药物动力学特征。

因此本发明提供式(1)的化合物



其中 R_1 是 2-茛菪基、 R_2 是 1-甲基丙基、 R_3 是 2-甲基-1,3-噁唑-4-基并且 R_4 和 R_5 与其连接的氮原子一起表示吗啉代。

基团 R_2 含有不对称碳原子并且本发明包括各光学异构对映体和包括外消旋物的其混合物。

本发明的优选的化合物是在实施例 1 中具体描述其制备的化合物。

式(1)的化合物对于大鼠和人子宫上的催产素受体具有高亲和力并且这可使用常规方法测定。例如对大鼠子宫上催产素受体的亲和力可通过 Pettibone 等, *Drug Development Research* 30,129-142(1993)的方法测定。本发明的化合物也对 CHO 细胞中的人重组催产素受体显示出高亲和力并且这可使用 Wyatt 等 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,2001(11)p1301-1305 中描述的方法方便地证明。

当通过静脉注射或口服给药时本发明化合物也显示出有利的药理学特征包括优良的生物利用度和低内在清除率,以及对包括 2C9 的 P450 酶的优良的稳定性以及优良的水溶性。

因此本发明的化合物用于通过催产素的作用介导的疾病及/或病症的治疗或预防。这种疾病及/或病症的实例包括产期前分娩、痛经、子宫内膜异位症和良性前列腺增生。

所述化合物也可在选择性剖腹产手术或将患者转移到三级护理中心之前用于延迟分娩、性功能障碍的治疗,尤其是早泄、肥胖、进食障碍疾病、充血性心力衰竭、动脉高压、肝硬化、肾脏或眼高压、强迫观念与行为疾病和神经精神病学疾病。本发明的化合物也可对改善动物例如家畜生育率有用。

因此本发明提供式(1)的化合物在用于治疗中并且尤其是用作拮抗催产素对催产素受体的作用的药物中的用途。

本发明也提供式(1)的化合物在制备用于拮抗催产素对催产素受体的作用的药物中的用途。

根据另外的方面，本发明也提供拮抗催产素对催产素受体的作用的方法，该方法包括给予需要其的患者拮抗量的式(1)的化合物。

本领域的技术人员将认识到此处涉及的治疗可扩展到已确定的疾病或症状的预防和治疗。

还将认识到需要用于治疗所需要的本发明的化合物的量将随被治疗的病症的性质、给药途径和患者的年龄和病症而变化并且将最终按照医生的判断。然而对于成人治疗通常采用的剂量根据给药途径将典型地为每日 2 ~ 800mg。

因此对于肠胃外给药，日剂量将典型地为每日 2 ~ 50mg，优选地 5 ~ 25mg。对于口服给药的日剂量将典型地为每日 10 ~ 800mg，例如 20 ~ 150mg。

想要的剂量可方便地以单次剂量或在合适的间隔作为分剂量给药，例如每日 2、3、4 或更多的分剂量(sub-doses)。

在用于治疗时，本发明的化合物可作为原料药给药是可以的，优选将活性成分作为药物制剂。

因此本发明还提供药物制剂，该药物制剂包括式(1)的化合物连同其一种或更多种的可药用载体和任选地其他的治疗及/或预防成份。载体必须是与该制剂的其他成份相容并对其接受者无害的意义上的“可接受的”。

本发明的组合物包括配制成尤其是口服、含服(buccal)、肠胃外的、吸入或吹入、植入或直肠给药形式的那些组合物。

对于口服给药的片剂和胶囊剂可含有常规赋形剂如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶、淀粉或聚乙烯吡咯烷酮的胶浆剂；填料，例如乳糖、糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或硅石；崩解剂，例如马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠，或湿润剂如十二烷基硫酸钠。可将片剂根据本领域众所周知的方法包衣。口服液体制剂可以以例如水或油状的混悬液、溶液、乳剂、糖浆剂或酏剂的形式或可作为在使用前用水或其他适合的载体配制的干产品。这种液体制剂可含有常规添加剂如悬浮剂，例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化可食用的脂肪；乳化剂，例如卵磷脂、单油酸脱水山梨醇酯或阿拉伯胶；无水的载体(其可包括可食用的油类)，例如杏仁油、分馏的

椰子油、油酯、丙二醇或乙醇；增溶剂如表面活性剂，例如聚山梨酯或其他的试剂如环糊精；和防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或抗坏血酸。组合物也可配制为栓剂，例如含有常规栓剂基质如可可脂或其他的甘油酯。

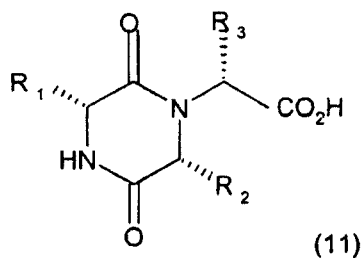
对于含服给药，组合物可采取用常规方法配制的片剂或锭剂形式。

根据本发明组合物可配制成注射或连续输注的肠胃外给药形式。对于注射制剂可以以安瓶或增添有防腐剂的多剂量容器的单位剂量形式存在。组合物可采取如混悬液、溶液或含油或含水载体的乳剂的形式，并且可含有配制剂如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂。或者活性成分可以以粉末形式在使用前用适合的载体例如无菌的、无热原的水配制。

根据本发明组合物可包含 0.1 ~ 99% 的活性成分，对于片剂和胶囊剂方便地为 1 ~ 50% 并且对于液体制剂为 3 ~ 50%。

本发明化合物的有利的药物动力学特征使用测定生物学活性化合物的药物动力学特性的常规方法容易地证明。

式(1)的化合物可通过羧酸(11, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 具有式 1 定义的意义)或其活化衍化物与 NHR_4R_5 胺，其中 NR_4R_5 具有式(1)定义的意义，在用羧酸或其混合酐和 HNR_4R_5 胺制备酰胺的标准条件下反应来制备。

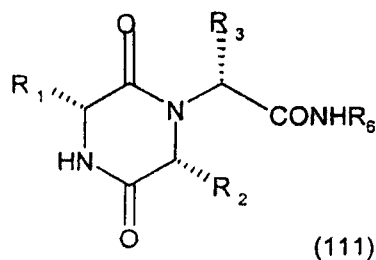


因此式(1)的酰胺可通过在非质子溶剂如二氯甲烷中任选地在有叔胺如三乙胺的情况下，将式(11)的羧酸用活化剂如 BOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷)、TBTU(四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)、BOP-Cl(二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯(phosphinic chloride)或乙二酰氯处理，以及如此形成的产物与 NHR_4R_5 胺的后续反应来制备。

或者式(1)的酰胺可通过羧酸(11)衍生的混合酐与 NHR_4R_5 胺在非质子溶剂如四氢呋喃中反应来制备。方便地该反应在低温如大约 -78°C 进行。该混合酐方便地通过羧酸(11)与适合的酰基氯如新戊酰氯在非质子溶剂如乙

酸乙酯中，在有叔有机碱如三烷基胺如三乙基胺的情况下在低温如大约 -78°C 下反应制备。

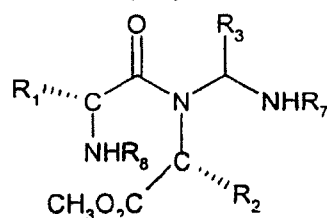
式(1)的化合物也可通过式(111)的化合物(其中 R_1 , R_2 和 R_3 具有式(1)定义的意义并且 R_6 是 2-羟基苯基)与羰基二咪唑或硫代羰基二咪唑在适合的溶剂如二氯甲烷中反应，以及如此形成的产物与 HNR_4R_5 胺的后续反应来制备。



式(11)的化合物可由其中 R_6 是 2-羟基苯基的式(111)的化合物与羰基二咪唑或硫代羰基二咪唑在适合的溶剂如二氯甲烷中反应，以及如此形成的产物与含水丙酮的后续反应来制备。

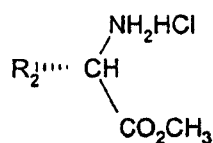
其中 R_6 是 2-羟基苯基的式(111)的化合物可使用氢和钨催化剂进行氢解由其中 R_6 是 2-苄氧基苯基基团的式(111)的相应化合物得到。

其中 R_6 是 2-苄氧基苯基基团的式(111)的化合物方便地通过下述方法制备。因此式(111)的化合物可由式(IV)的化合物

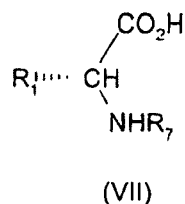


其中 R_1 、 R_2 和 R_3 具有式(1)定义的意义， R_7 是 2-苄氧基苯基并且 R_8 是 N-苄氧羰基，通过在有钨炭催化剂和乙酸的情况下与氢反应得到。该反应方便地在溶剂如乙醇或三氟乙醇或其混合物中进行。

式(IV)的化合物可通过盐酸氨基酯 (V) 其中 R_2 具有式(1)定义的意义，



在有二乙胺的情况下在溶剂如三氟乙醇中与醛 $R_3\text{CHO}$ (VI) 反应, 其中 R_3 具有(1)定义的意义,, 然后该反应产物与化合物(VII)其中 R_1 具有式(1)定义的意义并且 R_7 是苄氧羰基



和异氰化物 CNR_6 (VIII)其中 R_6 是 2-苄氧基苯基基团, 在溶剂如三氟乙醇中反应制备。

R_2 取代基是 1-甲基丙基基团并且其中 R_2 是具有(S)或(R)构型的 1-甲基丙基基团的式(1)化合物可从其中 R_2 基团具有需要的(S)或(R)构型的氨基酯(V)开始制备。

下列实施例是说明性的, 但不是本发明的实施方案的限制。

一般纯化和分析方法

分析 HPLC 是在 Supelcosil LCABZ+PLUS 柱(3.3cm × 4.6mm ID)上, 用 0.1% HCO_2H 和 0.01 M 乙酸铵水溶液(溶剂 A), 和 0.05% HCO_2H 5%乙腈水溶液(溶剂 B)洗脱, 使用下列洗脱梯度 0~0.7 分钟 0% B、0.7~4.2 分钟 0%-100% B、4.2~5.3 分钟 100% B、5.3~5.5 分钟 0% B, 在 3ml/分钟流速下实施的。使用 Micromass 系列 2 或 Waters ZQ 质谱仪上的电喷雾正[(ES+ve 以产生 MH^+ 和 $\text{M}(\text{NH}_4)^+$ 分子离子]或电喷雾负[(ES-ve 以产生 $(\text{M}-\text{H})^-$ 分子离子]模式, 在 Fisons VG Platform 谱仪上记录质谱(MS)。采用四甲基硅烷作为外标使用 Bruker DPX400MHz 谱仪记录 ^1H NMR 谱。Biotage™ 色谱法指使用 Dyax 公司出售的设备(或者 Flash 40i 或者 Flash 150i)和 KPSil 预包装的柱子进行的纯化。定向于质谱的自动制备(Mass directed autoprep)指其中物质通过高效液相色谱法在 HPLCABZ+5 μm 柱(5cm × 10mm i.d.)上用 0.1% HCO_2H 水溶液和 95%MeCN, 5%水(0.5% HCO_2H)利用梯度洗脱以每分钟 8ml 的流速进行纯化。一旦检测到兴趣质量, Gilson 202-馏分收集器就通过 VG Platform 质谱仪而启动。

疏水性的 frits 指 Whatman 出售的过滤管。SPE(固相萃取)指 International Sorbent Technology Ltd.出售的柱子的使用。TLC(薄层色谱分析法)指涂有硅

胶 60F₂₅₄ 的 Merck 出售的 TLC 板的使用。Oasis™ 指 Waters Corporation® 出售的 Waters® Oasis™ HLB 萃取柱。

中间体 1

2-{(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-[1(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}-N-(2-羟苯基)-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酰胺

将饱和碳酸氢钠溶液(150ml)加到剧烈搅拌的(D)-别异亮氨酸甲酯盐酸盐(5.0g)的二氯甲烷(150ml) 溶液中。将得到的二层用疏水性的 frit 分离并且将水相用二氯甲烷(50ml)洗涤两次。合并的二氯甲烷相用甲醇(200ml)稀释并加入(2R)-[(苄氧羰基)氨基](2,3-二氢-1H-茛-2-基)乙酸(14.64g)并且将混合物剧烈搅拌 1 小时以使溶液反应。将溶液蒸干并将残留物溶于 1:1 三氟乙醇/甲醇(140ml)的混合物中, 然后加入 2-苄氧基苯基异氰化物(9.43g), 随后加入 2-甲基-4-甲酰噁唑(5.0g)并且将反应物在室温下搅拌 4 天。将该混合物蒸干并将残留物溶于乙醇(500ml)中并加入钨碳(4.0g)和乙酸(10ml)并且将反应混合物在氢气氛下搅拌 3 小时。进一步地加入新鲜的钨碳(4.0g)和乙酸(20ml)并将反应混合物在氢气氛下再搅拌 16 小时。将该混合物用西莱特(Celite)过滤、蒸干并将残留物溶于乙酸乙酯(300ml)中, 用水(2 × 100ml)、饱和碳酸氢钠溶液(2 × 100ml)和盐水(100ml)洗涤然后通过疏水性的 frit 并蒸干。将粗品用柱层析法(二氧化硅)以乙酸乙酯(100% ~ 0%):甲醇洗脱进行纯化得到 2-{(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-[1(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}-N-(2-羟苯基)-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酰胺(11.8g 51%)

HPLC Rt=3.2 分钟; m/z [M+H]⁺=517。

同样地由 (D)-异亮氨酸甲酯盐酸盐制备

中间体 2

2-{(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-[(1R)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}-N-(2-羟苯基)-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酰胺

HPLC Rt=3.17 和 3.22 分钟;m/z[M+H]⁺=517。

中间体 3

{(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酸

将羰基二咪唑(352mg, 1.6 equiv.)加到 2-{(3R,6R)-3-(2,3-二氢 1H-茛-2-基)-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}-N-(2-羟苯基)-2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酰胺(11.8g, 用 P₄O₁₀ 真空预干燥 24 小时)的二氯甲烷(20ml)溶液中, 并将该溶液在室温下放置 16 hr。将该混合物蒸干并将残留物溶于丙酮(20ml)中并加入水(20ml), 随后加入 2N HCl(2ml)并将混合物在室温下放置 4.5 小时。将此用乙酸乙酯(2 × 30ml)萃取并合并经疏水性的 frit 干燥的有机相并蒸干。将残留物收集在乙酸乙酯(30ml)中用 2N HCl(2 × 10ml)洗涤然后用饱和碳酸氢钠溶液(2 × 15ml)萃取。合并的水相用 2N HCl 酸化并用乙酸乙酯(2 × 20ml)萃取并将合并的有机相用盐水洗涤经疏水性的 frit 干燥并蒸干得到 {(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酸(0.355mg, 73%)的白色固体。

HPLC Rt=3.0 和 3.1 分钟; m/z [M+H]⁺=426

同样地从中间体 2 制备

{(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-[(1R)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酸(中间体 4)

HPLC Rt=3.14 分钟; m/z [M+H]⁺=426

实施例 1

(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮

将二异丙基乙胺(100mg, 3.3equiv.)、pyBOP (159mg, 1.3equiv.)和吗啉(102μL, 5 equiv.)顺序地加入到 {(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-二氧代-1-哌嗪基}(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)乙酸(100mg)的二甲基甲酰胺(2ml)溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 4 天。将反应物用二氯甲烷(10ml)稀释并加入 2N HCl(10ml)。将有机相分离, 用饱和碳酸氢钠溶液(10ml)洗涤经 frit 干燥并蒸干。将残留物用制备 HPLC 纯化得到 (3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮(9mg)的无色固体。

HPLC Rt=2.8 分钟; m/z [M+H]⁺=495

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta 7.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.26-7.15(\text{m}, 4\text{H}), 6.93(\text{d}, 1\text{H}), 6.30(\text{s}, 1\text{H}), 4.18(\text{d}, 1\text{H}), 4.06(\text{dd}, 1\text{H}), 3.70-3.30(\text{m}, 8\text{H}), 3.17-3.10(\text{m}, 3\text{H}), 2.98-2.86(\text{m}, 1\text{H}), 2.81-2.75(\text{m}, 1\text{H}), 2.49(\text{s}, 3\text{H}), 1.69-1.60(\text{m}, 1\text{H}), 1.50-1.43(\text{m}, 1\text{H}), 1.05-0.95(\text{m}, 1\text{H}), 0.80-0.75(\text{m}, 6\text{H})$ 。

同样地从中间体 4 和吗啉制备

实例 2

(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1R)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮

HPLC Rt=2.92 分钟; $m/z[M+H]^+=495$

实施例 3

(3R,6R)-3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-1-[(1R)-1-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-6-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5-哌嗪二酮

将(2R)-[(苄氧羰基)氨基](2,3-二氢-1H-茛-2-基)乙酸(35.84g, 0.110mol)在 500mL 圆底的烧瓶中用 2,2,2-三氟乙醇(165mL)处理接着用甲醇(55ml)和三乙胺(11.13g, 15.33mL, 0.110mmol)处理, 将浆液搅拌 3.5 小时直到观察到溶解。然后将溶液加到另外烧瓶中的(D)-别异亮氨酸甲酯盐酸盐(20g, 110mol)中。将浆液搅拌直到观察到溶解。然后加入 2-甲基-4-甲酰噁唑(12.24g, 0.110mmol)随后加入 2-苄氧基苯基异氰化物(benzyloxyphenylisocyanide)(23.04g, 0.110 mmol)。然后将暗褐色反应混合物在 20 ~ 25°C 搅拌 24 小时。然后将溶液通过减压蒸馏浓缩到 ca.130mL 体积。将溶液用二氯甲烷(200mL)稀释并用水洗涤(2 × 200mL)。然后将有机相用 N-甲基吡咯烷酮(460mL)稀释并且通过在 40°C 在真空下搅拌 2 小时除去二氯甲烷。加入乙酸(46mL)随后加入钯碳催化剂(69.0g 的 10% Pd wt、57%水、Johnson Matthey 类型 87L)并且该混合物在氢瓶氢气压下(ballon pressure of hydrogen)快速搅拌 2 小时进行氢化。然后将反应混合物过滤, 通过乙酸乙酯(960mL)洗涤并且用 3% w/v 氯化钠水溶液(960mL)洗涤。然后将该双相的混合物过滤并将有机相分离并且用 3% w/v 氯化钠水溶液(2 × 960mL)洗涤。然后将有机溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释并且在大气压下通过蒸馏浓缩蒸馏出 385mL 的溶剂。将浓缩溶液在 20 ~ 25°C 用 1,1'-羰基二咪唑

(21.46g,0.132mol)处理并且在 20 ~ 25°C 搅拌 1 小时然后用水(290mL)处理并且在 20 ~ 25°C 快速地搅拌 24 小时。将混合物静置并且将乙酸乙酯层分离并除去。将水相用乙酸乙酯(290mL)洗涤并将混合物静置并将水相分离并通过加入浓盐酸(18mL)酸化到 pH1-2。然后将水相萃取到乙酸乙酯(290mL 然后是 145mL)中。然后将合并的乙酸乙酯溶液通过大气压下蒸馏浓缩到 ca.93mL 体积。然后将溶液用四氢呋喃(62mL)稀释并用三乙胺

(11.02g,15.20mL,0.109mol)处理并冷却到-78°C。然后将溶液用三甲基乙酰氯(4.81g,4.92mL,39.90mmol)处理并在-78°C 搅拌 7 小时。然后将反应混合物用吗啉(15.82g,15.83mL,0.181mol)的四氢呋喃(23mL)溶液处理并在-78°C 搅拌 1 小时 20 分钟,然后加温到 20 ~ 25°C。然后将溶液用乙酸乙酯(76mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 153mL)洗涤随后用水(153mL)洗涤。然后将有机溶液用乙酸乙酯(54mL)稀释并在大气压下蒸馏至 69mL 体积。然后将溶液冷却到 20 ~ 25°C,在该温度点发生了标题化合物的结晶。将浆液进一步地冷却到 0°C 然后将标题化合物通过过滤分离并吸入式干燥。生成 8.92g。

制剂实施例

这些实施例说明含有本发明化合物的代表性药物制剂的制备。

A. 肠胃外的制剂

成分

本发明的化合物	1g
无水乙醇	5mL
丙二醇	25mL

含有 0.9%氯化钠的 50mM 乙酸中有 5% w/v 2-羟丙基 β 环糊精,用氢氧化钠调节到 pH 4.0 适量(q.s.)

100 mL

将本发明的化合物分散在乙醇中并在加热的帮助下溶于丙二醇。然后在搅拌下加入水组分以提供 10 mL 的 i.v.溶液。可将溶液通过适当手段如无菌过滤或高压灭菌法而灭菌。

这可通过推注或稀释到包含例如生理盐水的输注袋中给药。

B.用于口服给药的胶囊剂

成分	%wt./wt.
本发明的化合物	25.0
乳糖	74.5
硬脂酸镁	0.5

将上述成分混合并分装到硬胶囊中，每个包含 100mg。

C.用于口服给药的片剂

成分	% wt./wt.
本发明的化合物	25.0
乳糖	35.0
淀粉	34.5
交联聚乙烯吡咯烷酮	4.0
硬脂酸镁	0.5

除硬脂酸镁外将上述成分合并并混合。然后将硬脂酸镁加入并且将制剂混合。将制剂用合适的压片机加工成片剂。

催产素拮抗剂活性的测定

整个分析使用的分析缓冲液：50mM HEPES、10mM MgCl₂、0.125mg/ml BSA、用 KOH 将 pH 调节到 7.4。

在分析缓冲液中以 0.3mg 蛋白/ml 的浓度制备 hOT-CHO 膜。将试验化合物最初溶于 DMSO(到 10mM)中并在 DMSO(Beckman Biomek FX)中稀释。将 1μl 的化合物转入使用 Biomek FX 的黑色 384 测定板(NUNC)中。将 20μl 的 1nM BodipyTMR Oxytocin(Perkin Elmer)分析缓冲液加到所有孔(Labsystems Multidrop)中，然后将 20μl 的膜加到所有孔(Multidrop)中。将板在室温孵育 60 分钟。

极化强度在 LJI Analyst ($\lambda_{Ex}=535nm, \lambda_{Em}=580nm, \lambda_{Dichroic}=555nm$)上读取。将数据代入 4 参数逻辑计算方程。K_i 的估计值是以 IC_{50/5} 计算的。

在上述试验中，本发明的实施例 1 和 2 的化合物分别具有 9.0 和 8.2 的 pK_i 值。

本发明的化合物在治疗活性剂量上基本上是无毒的。因此实施例 1 的化合物已经以 30mg/kg 的剂量给予大鼠 7 天并且没有观察到不良毒理学效应。