



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103420890 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 04

(21) 申请号 201210148340. X

A61P 9/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 15

A61P 15/00 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 刘登科 穆帅 刘颖 牛端

解晓帅 张大帅 刘昌孝

(51) Int. Cl.

C07D 207/34 (2006. 01)

C07D 403/06 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 3/12 (2006. 01)

A61P 5/10 (2006. 01)

A61P 5/38 (2006. 01)

A61P 9/04 (2006. 01)

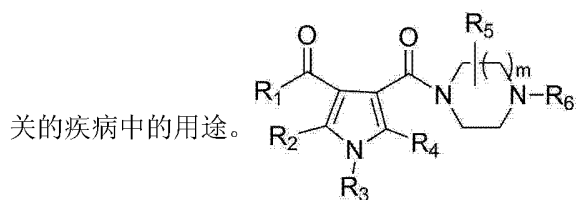
权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

3-吡咯甲酸衍生物及其制备方法和用途

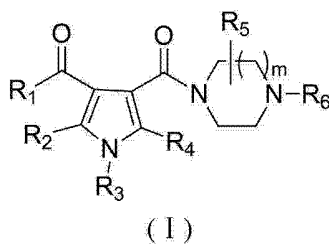
(57) 摘要

本发明涉及一类 3-吡咯甲酸衍生物及其制备方法和用途。具体地,涉及一类具有式 I 结构的 3-吡咯甲酸衍生物及其药学上可接受的盐及其制备方法,式 I 结构的 3-吡咯甲酸衍生物及其药学上可接受的盐作为活性有效成分的药物组合物及其在预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相



(I)

1. 具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐：



其中，

R_1 、 R_3 同为或者各自独立为 C1-C4 烷基或卤素取代烷基，所述烷基为饱和或不饱和的直链、支链或环状烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代；

R_2 、 R_4 、 R_5 同为或者各自独立为氢、卤素或 C1-C4 烷基或卤素取代烷基，所述烷基为饱和或不饱和的直链、支链或环状烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代；

R_6 为氢，C1-C4 烷基，卤素或羟基取代的 C1-C4 烷基，C1-C6 环烷基，苯基，卤素、烷基或卤代烷基取代的苯基，芳基甲酰基，芳基磺酰基，饱和或者不饱和的 C5-C7 环酰基或杂环酰基，所述烷基为直链或支链烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代；

m 为 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐，其特征在于，其中：

R_1 、 R_3 同为或者各自独立为 C1-C4 烷基或氟、氯取代的烷基；

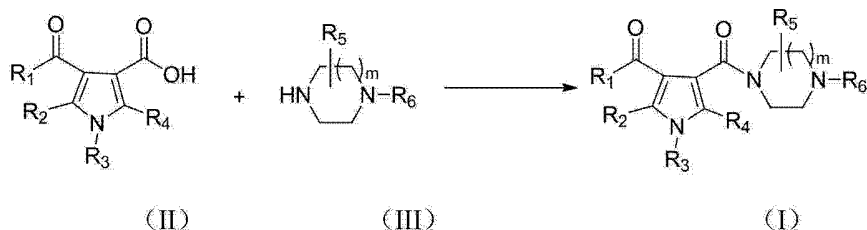
R_2 、 R_4 、 R_5 同为或者各自独立为氢、氟、氯或 C1-C4 烷基或氟、氯取代烷基；

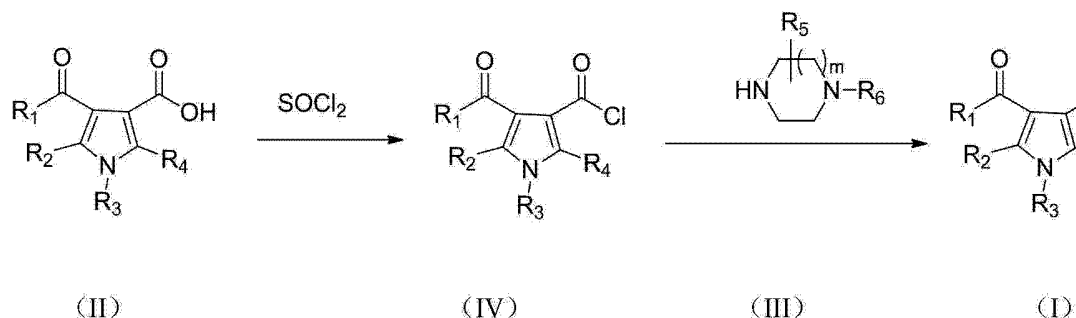
R_6 为氢，C1-C4 烷基，羟基取代的 C1-C4 烷基，C1-C6 环烷基，苯基，卤素、烷基或卤代烷基取代的苯基，芳基甲酰基，芳基磺酰基，饱和或者不饱和的 C5-C7 杂环酰基；

m 为 1、2 或 3。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的药学上可接受的盐是该化合物与盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸的无机酸，或与柠檬酸、乳酸、苹果酸、葡糖酸、酒石酸，己二酸、醋酸、琥珀酸、富马酸、抗坏血酸或衣康酸的有机羧酸，或者与甲磺酸或苯磺酸的有机磺酸形成的无毒酸加成盐。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的具有式 I 结构的化合物的制备方法，其特征在于，II 和 III 在催化剂作用下，20~120℃ 反应制得化合物 I；或者 II 与 SOCl_2 在 20~120℃ 反应得到 IV，再与 III 在缚酸剂存在下，-5~60℃ 反应制得化合物 I；





上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 m 的定义与权利要求 1 相同。

5. 根据权利要求 1 所述的具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐在制备预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统相关的疾病的药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途, 其特征在于, 所述的与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统相关的疾病包括: 高血压、雷氏综合症、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合症或慢性心力衰竭 / 肝硬化 / 抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症。

7. 一种药物组合物, 它包含治疗有效量的如权利要求 1~2 任一项所述的具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐及一种或多种药用载体。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物具有权利要求 5 或 6 所述的用途。

3- 吡咯甲酸衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一类 3- 吡咯甲酸衍生物、其制备方法和在医药领域的用途。

背景技术

[0002] 精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP), 又叫抗利尿激素、血管加压素、是脑垂体分泌的一种肽类激素,经受体 -G 蛋白 - 第二信使途径,调节机体体液平衡等多种功能。AVP 在调节人体游离水的重吸收、体液的等渗浓度、血液容积、血压、细胞收缩、细胞增殖和肾上腺皮质激素的分泌等方面扮演着重要角色。

[0003] 精氨酸加压素通过与加压素受体结合发挥各种生理作用。加压素受体可分为 V1a、V1b 和 V2 三种亚型。V1a 受体分布在血管平滑肌、肌细胞和血小板,参与血管收缩、血小板聚集和肝糖元分解;V1b 受体分布在脑垂体前叶,调控肾上腺皮质激素的分泌;V2 受体主要分布在肾脏的肾集合小管,调控游离水的重吸收。抑制精氨酸加压素受体,可产生一系列生理作用。

[0004] 研究表明,精氨酸加压素受体拮抗剂在预防或治疗高血压、雷氏综合症、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合症或慢性心力衰竭 / 肝硬化 / 抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症中有积极作用。苯并氮杂卓类化合物考尼伐坦、托伐普坦等的开发已经成为上述疾病治疗药物研发的热点方向。这类化合物具有对精氨酸加压素受体的拮抗活性,并因此可应用于治疗上述疾病。

[0005] 作为上述疾病的治疗药物,苯并氮杂卓类化合物无论是在活性、副作用方面还是物化特性方面都还存在一定的不足。本发明提出一类 3- 吡咯甲酸衍生物,具有精氨酸加压素拮抗作用,对上述疾病的治疗和预防有着积极作用。

发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一种新型的 3- 吡咯甲酸衍生物及其药学上可接受的盐。

[0007] 本发明的另一目的是提供该类化合物的制备方法。

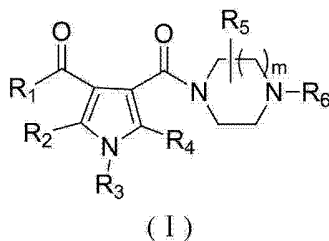
[0008] 本发明的又一目的是提供该类化合物的医药用途,这类化合物通常具有精氨酸加压素受体拮抗活性,可用于预防或治疗高血压、雷氏综合症、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、低钠血症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合症或慢性心力衰竭 / 肝硬化 / 抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症等疾病。

[0009] 本发明的再一个目的在于,公开以该类化合物及其药用盐为主要活性成分的药物组合物。

[0010] 现结合本发明目的,对本发明内容进行详细阐述。

[0011] 本发明具体涉及具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐：

[0012]



[0013] 其中，

[0014] R_1 、 R_3 同为或者各自独立为 C1-C4 烷基或卤素取代烷基，且烷基为饱和或不饱和的直链、支链或环状烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代，例如：甲基，乙基，丙基，正丁基，异丙基，异丁基，叔丁基，烯丙基，3-丁烯基，环丙基，环丙甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，3-氟丙基，氯甲基，溴甲基，4-溴丁基，3-氯甲基等。

[0015] R_2 、 R_4 、 R_5 同为或者各自独立为氢、卤素或 C1-C4 烷基或卤素取代烷基，其中烷基为饱和或不饱和的直链、支链或环状烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代，例如：氢，氟，氯，溴，碘，甲基，乙基，丙基，正丁基，异丙基，异丁基，叔丁基，烯丙基，3-丁烯基，环丙基，环丙甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，3-氟丙基，氯甲基，溴甲基，4-溴丁基，3-氯甲基等。

[0016] R_6 为氢，C1-C4 烷基，卤素或羟基取代的 C1-C4 烷基，C1-C6 环烷基，苯基，卤素、烷基或卤代烷基取代的苯基，芳基甲酰基，芳基磺酰基，饱和或者不饱和的 C5-C7 (杂)环酰基，其中烷基为直链或支链烷基，卤素取代为单取代、二取代或三取代，例如：氢，甲基，乙基，丙基，正丁基，异丙基，异丁基，叔丁基，烯丙基，3-丁烯基，环丙基，环丙甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，3-氟丙基，氯甲基，溴甲基，4-溴丁基，3-氯甲基，羟甲基，2-羟基乙基，3-羟基丙基，环戊基，环己基，苯基，2-氯苯基，4-溴苯基，3-甲基苯基，4-乙基苯基，2-三氟甲基苯基，4-(2-氯乙基)苯基，4-甲基苯甲酰基，三乙基苯甲酰基，3-氯苯磺酰基，4-三氟甲基苯磺酰基，呋喃 2-甲酰基，四氢呋喃 2-甲酰基等。

[0017] m 为 1、2 或 3。

[0018] 优选地，

[0019] 式 I 中：

[0020] R_1 、 R_3 为 C1-C4 烷基；

[0021] R_2 、 R_4 、 R_5 同为或者各自独立为氢、卤素、C1-C4 烷基；

[0022] R_6 为 C1-C4 烷基，羟基取代烷基，苯基，卤素或烷基、卤代烷基取代苯基，芳基甲酰基，芳基磺酰基，饱和或者不饱和的 (杂) 环甲酰基；

[0023] m 为 1 或 2。

[0024] 更优选地，

[0025] 式 I 中：

[0026] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 同为或各自独立为 C1-C3 烷基 (包括环烷基)；

[0027] R_5 为氢或 C1-C3 烷基；

[0028] R_6 为 C1-C4 烷基，羟基取代烷基，苯基，卤素或烷基、卤代烷基取代苯基，芳基甲酰

基,芳基磺酰基,饱和或者不饱和的杂环甲酰基;

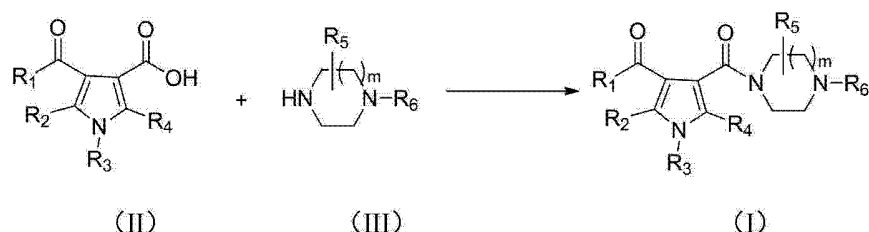
[0029] $m=1$ 。

[0030] 本发明也包括具有式 I 结构的化合物药学上可接受的盐。例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸,与有机羧酸(例如:柠檬酸、乳酸、葡萄糖酸、酒石酸、乳酸、己二酸、醋酸、琥珀酸、富马酸、抗坏血酸和衣康酸等)或与有机磺酸(例如:牛磺酸、甲磺酸、苯磺酸等)等形成的无毒酸加成盐。

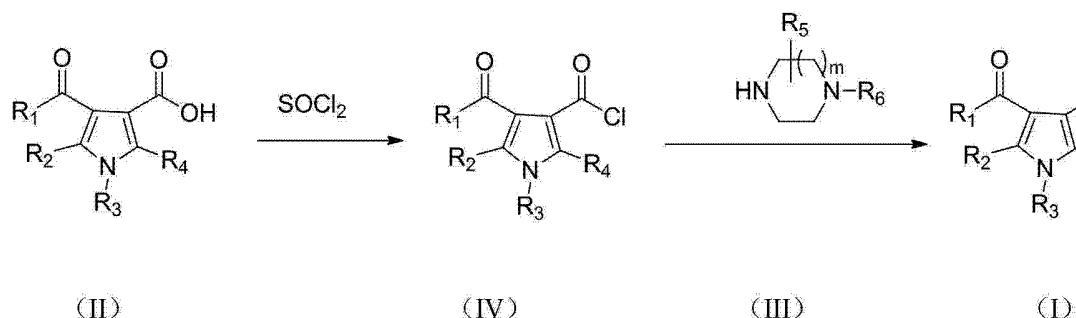
[0031] 本发明也提供了应用式 I 化合物、药学上可接受的盐或者包含这种物质的药物组合物,用以预防或治疗高血压、雷氏综合症、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合症或慢性心力衰竭/肝硬化/抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症等疾病。

[0032] 式 I 化合物的制备路线如下:

[0033]



[0034]



[0035] 3-吡咯甲酸衍生物 II,溶于二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、DMF 或甲苯等溶剂, DCC、DMAP 的催化下与 III 在 20~120℃ 下反应,制得化合物 I。

[0036] 或者, II 溶于 SOCl₂ 或 SOCl₂ 的二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、DMF 或甲苯溶液, 20~120℃ 反应得到 IV; III 和 IV 的反应以二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、DMF、吡啶或甲苯等为溶媒,以有三乙胺、吡啶、醇钾、醇钠,碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾为缚酸剂, -5~60℃ 反应制得化合物 I。

[0037] 将所得上述产物 I 溶于 DMF、丙酮、甲醇、乙醇或 DMSO 中滴加无机酸、有机酸制成药学上可接受的盐。

[0038] 具体是将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加盐酸乙醚至 pH=2,制成盐酸盐;抑或将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加浓硫酸至 pH=3,制成硫酸盐,等等。

[0039] 此类化合物具有精氨酸加压素受体拮抗作用。尽管本发明的化合物可以不经任何

配制直接给药,但所述的各种化合物优选以药物制剂的形式使用,给药途径可以是非肠道途径(如静脉、肌肉给药)及口服给药。

[0040] 本发明化合物的药物组合物制备如下:使用标准和常规的技术,使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合,以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质,其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。液体剂型包括溶剂、悬浮液例如注射剂、粉剂等等。

[0041] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份(本发明化合物)的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定地加以应用,所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节,通常,活性化合物的量范围为组合物的 0.5% -90% (重量)。另一优选的范围为 0.5%-70%。

[0042] 本发明提出的具有式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐,具有精氨酸加压素受体拮抗作用,尤其对 V2 受体拮抗作用更加明显。

[0043] 人精氨酸加压素受体拮抗实验

[0044] 制备表达人 AVP 受体的 HeLa 细胞,测定本发明中部分化合物对人精氨酸加压素受体的抑制常数 K_i ,具体结果见表 1。

[0045] 表 1 人精氨酸加压素受体拮抗实验结果

[0046]

| 化合物编号 | K_i (nM) | | |
|-------|------------------|-----------------|----------------|
| | V2 | V1a | V1b |
| I-1 | 8.87 ± 0.96 | 500 ± 52 | $>100,000$ |
| I-3 | 10.82 ± 0.88 | 99.1 ± 10.9 | $>100,000$ |
| I-5 | 9.11 ± 0.90 | 35.6 ± 6.7 | 9000 ± 620 |
| I-7 | 4.10 ± 0.14 | 293 ± 42 | $>100,000$ |
| I-8 | 9.37 ± 0.59 | 93.3 ± 8.5 | 4000 ± 360 |

[0047] 人精氨酸加压素受体拮抗实验表明此类化合物具有对加压素受体的亲和作用,尤其是对加压素 V2 受体亲和作用最为显著。

[0048] 拮抗 V2 受体能够产生利尿作用,因此又进行利尿作用实验。

[0049] 利尿作用实验

[0050] 受试化合物临用前称取适量化合物用 2% 吐温 80 碾磨,混悬于 30%PEG 中。给药剂量:50mg/kg,对照组给予相同体积的溶媒。

[0051] 受试 SD 大鼠体重 $260 \pm 20g$;购自天津山川红实验动物有限公司,合格证号:SCXK(津)2009-0001。动物笼饲养,基础饲料为实验鼠全价颗粒饲料,购自天津山川红实验动物有限公司,自由饮水,湿度 60-80%,自然光照及大约 12h 的明暗周期。试验前禁食约 12h,但

可自由饮水,根据前 12h 尿量随机分组,给药前灌胃给予 5% 体重量的生理盐水增加水负荷,灌胃给药后对每只大鼠于 0-2h,2-4h,4-8h,8-20h 时间段接尿,量筒定量。实验结果见表 2。
[0052]

| 受试物 | 剂量 (mg/kg) | 0-2h 尿 量 (ml) | 2-4h 尿量 (ml) | 4-8h 尿量 (ml) | 8-20h 尿量 (ml) | 0-20h 总尿 量 (ml) |
|---------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|
| control | | 5.5±0.4 | 3.0±2.1 | 0.8±0.2 | 1.1±0.5 | 10.5±1.4 |
| I-1 | 50 | 5.9±1.3 | 2.6±1.9 | 1.9±0.9* | 8.1±5.5* | 18.5±8.0* |
| I-2 | 50 | 5.4±1.5 | 4.6±1.5 | 1.6±1.2 | 10.8±4.7 | 22.4±5.2 |
| I-3 | 50 | 6.8±2.4 | 3.4±0.4 | 2.0±1.0 | 6.3±5.7 | 18.4±6.7 |
| I-4 | 50 | 4.4±0.5 | 4.7±0.7 | 1.6±1.3 | 10.8±6.6 | 21.4±5.5* |
| I-5 | 50 | 4.7±1.2 | 2.9±1.0 | 1.8±0.9 | 15.2±6.7* | 24.8±6.9* |
| I-6 | 50 | 3.2±1.6 | 5.3±1.8 | 2.9±0.8 | 16.6±8.9* | 27.9±10.4* |
| I-7 | 50 | 6.7±3.1 | 3.5±1.5 | 1.6±1.1 | 6.7±6.6 | 18.4±10.0 |
| I-8 | 50 | 4.8±1.3 | 5.0±1.4* | 3.2±1.7 | 18.3±24.0 | 31.2±25.4 |

[0053] 表 2 利尿作用实验结果

[0054] 动物实验结果显示,与对照组相比,该类化合物有明显的利尿作用。该实验进一步表明了此类化合物可以结合精氨酸加压素受体,从而产生拮抗作用,表现出一定的利尿活性。

[0055] 上述两个实验表明,这类化合物通常具有精氨酸加压素受体拮抗活性,同时又具有利尿作用,因此,此类化合物有预防或治疗高血压、雷氏综合症、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合症或慢性心力衰竭 / 肝硬化 / 抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症等疾病的潜在用途。

具体实施方式

[0056] 下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述,但不限制本发明。

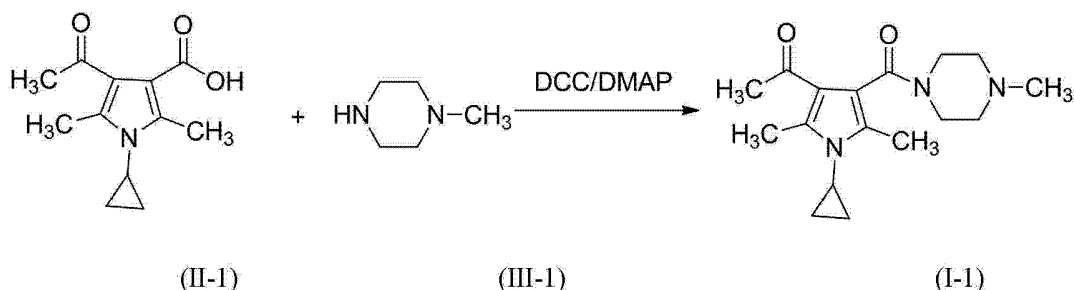
[0057] 制备实施例

[0058] MS 用 VGZAB-HS 或者 VG-7070 型仪测定,除特殊注明外均为 EI 源 (70ev);所有溶剂在使用前均经过重蒸馏,所使用的无水溶剂均是按标准方法干燥处理获得的;除特殊说明外,所有反应均是在氮气保护下进行并进行 TLC 跟踪,产品的纯化除特殊说明外均使用

硅胶(300-400 目)柱色谱法;其中硅胶(300-400 目)由青岛海洋化工厂生产,GF254 薄层硅胶板由烟台江友硅胶开发有限公司生产;所制备的化合物均经 MS 确证。

[0059] 实施例 1:

[0060]

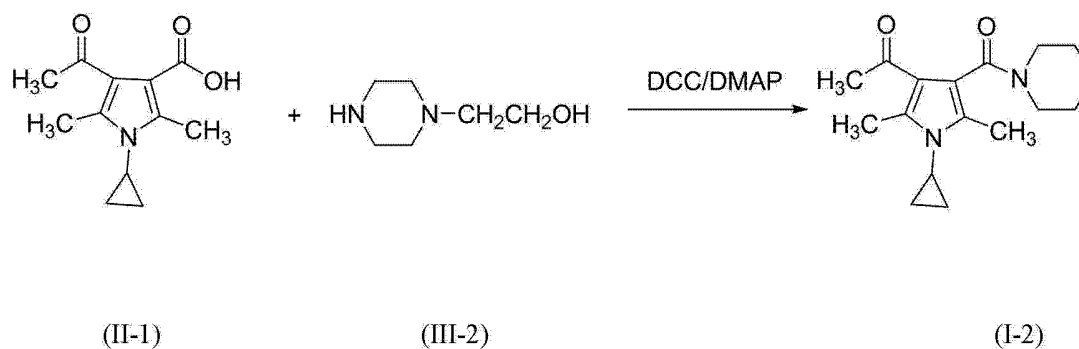


[0061] II-1 (10g, 45 mmol) 置于 250mL 反应瓶中, 加入 CH_2Cl_2 (80mL) 搅拌使其溶解, 分批加入中间体 III-1 (5.0g, 50mmol), 再加入 DMAP (6.2g, 50mmol) 和 HOBt (15g), 加毕反应体系变为浅黄色, 20℃ 搅拌 0.5h, 分批加入 DCC (15.8g, 76.7 mmol) 反应 16h, TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。

[0062] 蒸干溶剂, 加入乙酸乙酯(50ml), 过滤除去副产物 DCU, 滤液分别用饱和碳酸钠和食盐水溶液洗涤(各 50ml), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 放置过夜。过滤, 减压蒸干溶剂, 得浅黄色油状物。所得产物用硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 10.4g。纯度 98.9%(HPLC 归一化法), 收率 76.0%。ESI-MS :304.2。

[0063] 实施例 2:

[0064]

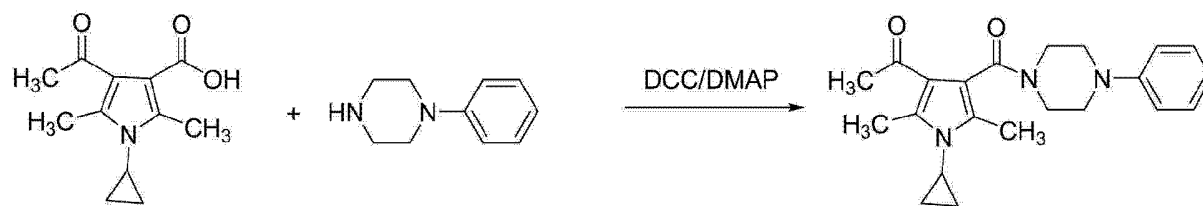


[0065] II-1 (10g, 45 mmol) 置于 250mL 反应瓶中, 加入四氢呋喃(80mL) 搅拌使其溶解, 分批加入中间体 III-2 (6.5g, 50mmol), 再加入 DMAP (6.2g, 50mmol) 和 HOBt (15g), 加毕反应体系变为浅黄色, 60℃ 搅拌 0.5h, 分批加入 DCC (15.8g, 76.7 mmol) 继续反应 12h, TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。

[0066] 蒸干溶剂, 加入乙酸乙酯(50ml), 过滤除去副产物 DCU, 滤液分别用饱和碳酸钠和食盐水溶液洗涤(各 50ml), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 放置过夜。过滤, 减压蒸干溶剂, 得浅黄色油状物。所得产物用硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 8.3g。纯度 98.6% (HPLC 归一化法), 收率 55.2%。ESI-MS :334.2。

[0067] 实施例 3:

[0068]



[0069]

(II-1)

(III-3)

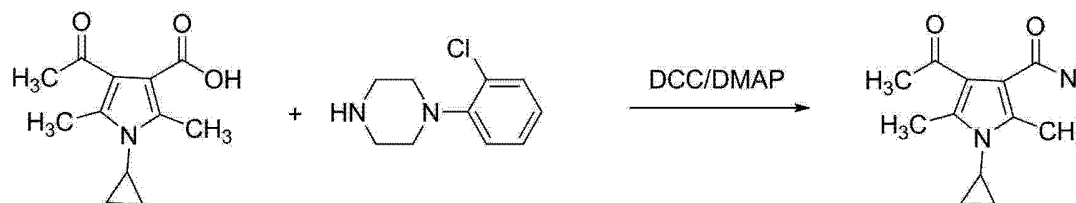
(I-3)

[0070] II-1 (10g, 45 mmol)置于 250mL 反应瓶中,加入 DMF (100mL)搅拌使其溶解,分批加入中间体 III-3 (8.1g, 50mmol),再加入 DMAP (6.2g, 50mmol)和 HOBt (15g),加毕反应体系变为浅黄色,80℃搅拌 0.5h,分批加入 DCC (15.8g, 76.7 mmol)继续反应 6h, TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。

[0071] 将反应液倾入 300ml 冷水中,搅拌,有黄色固体析出。过滤,滤饼溶于乙酸乙酯 (50ml),过滤除去不溶副产物 DCU,滤液分别用饱和碳酸钠和食盐水溶液洗涤(各 50ml),合并有机层,无水硫酸钠干燥,放置过夜。过滤,减压蒸干溶剂,得浅黄色油状物。所得产物用硅胶柱层析纯化,得到灰白色固体 14.0g。纯度 99.0%(HPLC 归一化法),收率 85.3%。ESI-MS : 366.2。

[0072] 实施例 4:

[0073]



(II-1)

(III-4)

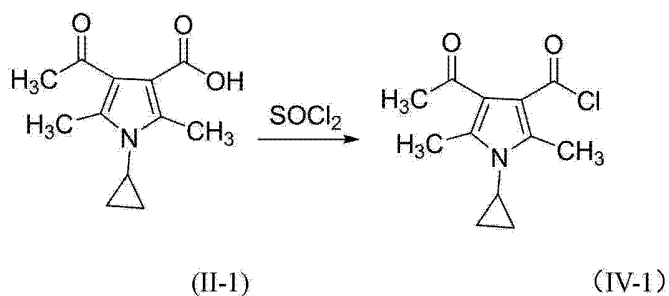
(I-4)

[0074] II-1 (10g, 45 mmol)置于 250mL 反应瓶中,加入甲苯(100mL)搅拌使其溶解,分批加入中间体 III-4 (9.8g, 50mmol),再加入 DMAP (6.2g, 50mmol)和 HOBt (15g),加毕反应体系变为浅黄色,回流条件下搅拌 0.5h,分批加入 DCC (15.8g, 76.7 mmol)继续反应 4h, TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。

[0075] 反应液蒸干后溶于乙酸乙酯(50ml),过滤除去不溶副产物 DCU,滤液分别用饱和碳酸钠和食盐水溶液洗涤(各 50ml),合并有机层,无水硫酸钠干燥,放置过夜。过滤,减压蒸干溶剂,得浅黄色油状物。所得产物用硅胶柱层析纯化,得到白色固体 13.3g。纯度 98.3%(HPLC 归一化法),收率 74.1%。ESI-MS : 400.2。

[0076] 实施例 5:

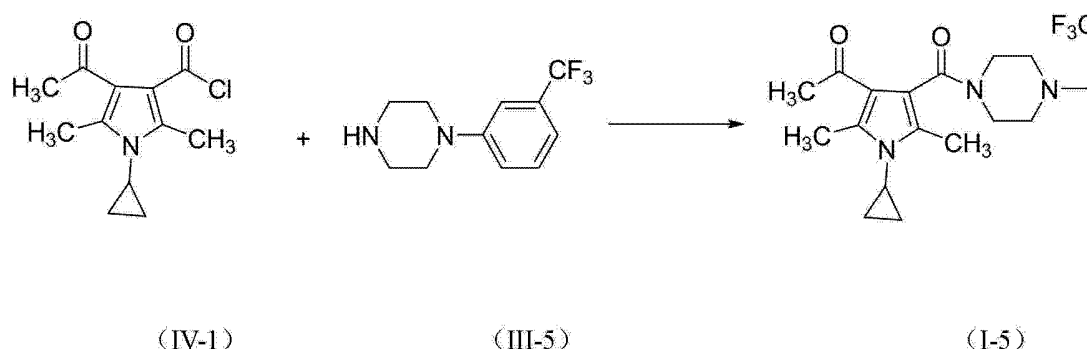
[0077]



[0078] II-1 (10g, 45 mmol)置于 250mL 反应瓶中,加入 SOCl_2 (50mL)搅拌使其溶解,回流反应 8h, TLC 检测显示反应结束(展开剂 石油醚: 乙酸乙酯 =6:1)。常压蒸馏,除去 SOCl_2 。得到棕黄色油状物 IV-1,收率以 100% 计。将所得 IV-1 的油状物分为四等份,备用。

[0079] 实施例 6:

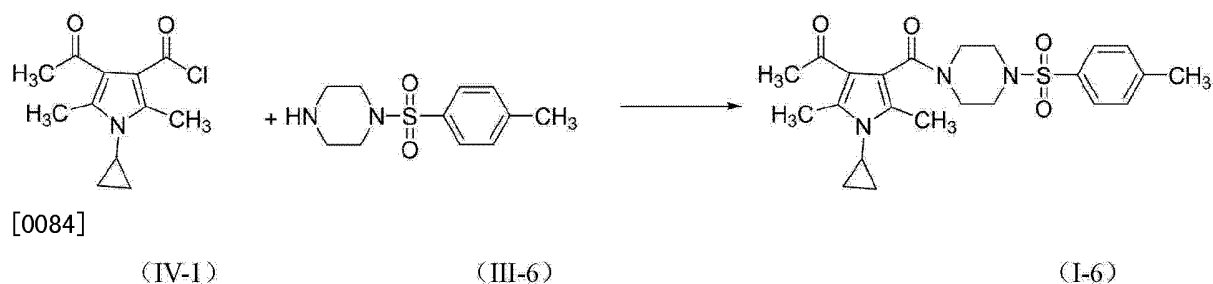
[0080]



[0081] 将上述油状物 IV-1 溶于 20ml 吡啶,此时吡啶同时作为反应溶媒和缚酸剂, -5°C 下搅拌,分批加入 III-5 (11.5g, 50mmol),保持温度反应 3h。TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。将反应液倾入 50ml 水中,有灰色固体析出。过滤,滤饼用水 (20ml \times 3) 洗涤,干燥,得到粗品。粗品用硅胶柱层析纯化,得到白色固体 17.3g。纯度 99.2% (HPLC 归一化法),收率 88.5%。ESI-MS :434.2。

[0082] 实施例 7:

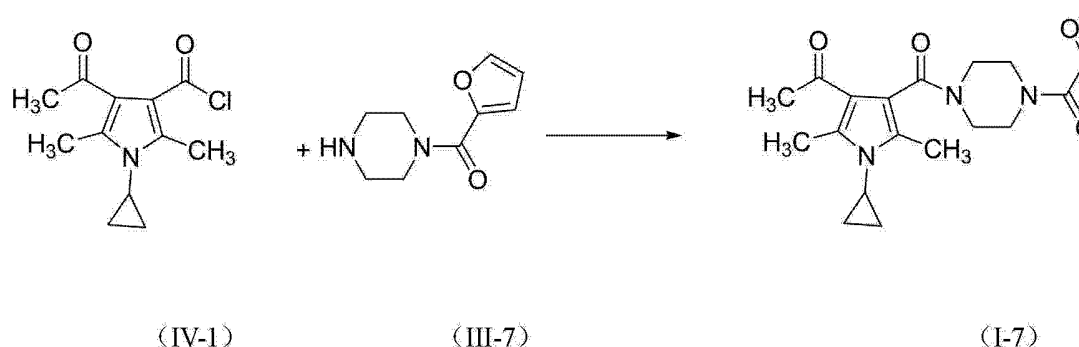
[0083]



[0085] 将上述油状物 IV-1 溶于 40ml 二氯甲烷, 20°C 下搅拌溶清,加入三乙胺 (10g, 100mmol),之后分批加入 III-6 (12.0g, 50mmol),保持温度反应 2h。TLC 检测显示反应结束(展开剂 乙酸乙酯)。将反应液水洗 (50ml \times 3),分取有机层,无水硫酸钠干燥过夜。过滤,蒸干,得到粗品。粗品用硅胶柱层析纯化,得到棕色固体 15.8g。纯度 98.0% (HPLC 归一化法),收率 79.1%。ESI-MS :444.2。

[0086] 实施例 8:

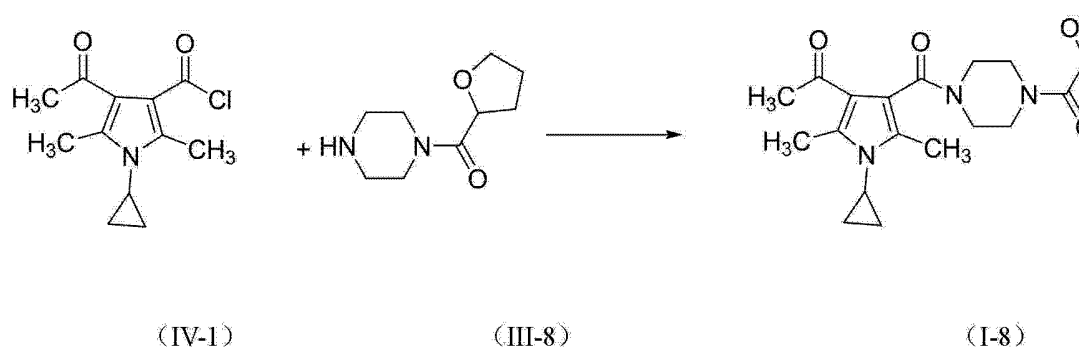
[0087]



[0088] 将上述油状物 IV-1 溶于 50ml 甲苯, 60℃ 下搅拌溶清, 加入碳酸钾 (13.8g, 100mmol), 之后分批加入 III-7 (19.2g, 50mmol), 保持温度反应 2h。TLC 检测显示反应结束 (展开剂乙酸乙酯)。将反应液水洗 (50ml × 3), 分取有机层, 无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 蒸干, 得到粗品。粗品用硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 15.8g。纯度 98.5% (HPLC 归一化法), 收率 82.6%。ESI-MS : 384.2。

[0089] 实施例 9:

[0090]



[0091] 将上述油状物 IV-1 溶于 50ml 四氢呋喃, 0℃ 下搅拌, 加入氢氧化钠 (4g, 100mmol), 分批加入 III-8 (9.2g, 50mmol), 保持温度反应 2h。TLC 检测显示反应结束 (展开剂乙酸乙酯)。将反应液倾入 50ml 水中, 有灰色固体析出。过滤, 滤饼用水 (20ml × 3) 洗涤, 干燥, 得到粗品。粗品用硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 14.4g。纯度 99.3% (HPLC 归一化法), 收率 82.6%。ESI-MS : 388.2。

[0092] 实施例 10:

[0093] 化合物 I-1 成盐酸盐: 取化合物 I-1 白色固体产物 1.5 g, 溶于 10 mL 无水乙醇。冰水浴冷却至 5℃, 滴加 11.1% 盐酸乙醇溶液至 pH 为 2, 继续于冰水浴下搅拌约 1 h。过滤, 真空干燥, 得白色固体粉末。

[0094] 实施例 11:

[0095] 化合物 I-4 成牛磺酸盐: 取化合物 I-4 的白色固体产物 2.0 g, 溶于 10 mL 丙酮。加热至回流后加入等摩尔牛磺酸, 继续于回流下搅拌反应约 1.5 h。反应完毕, 于室温下静置 24 h。析出白色结晶, 过滤, 真空干燥, 即得到 I-4 的牛磺酸盐。

[0096] 实施例 12 :

[0097] 化合物 I-7 成硫酸盐 :取化合物 I-7 浅黄色固体产物 1.2 g,溶于 15 mL 甲醇。冰水浴冷却至 0℃,滴加 10 % 硫酸甲醇溶液至 pH 为 3,继续于冰水浴下搅拌约 1 h。过滤,得白色固体。

[0098] 为了更充分地说明本发明的药物组合物,下面提供下列制剂实施例,所述实施例仅用于说明,而不是用于限制本发明的范围。所述制剂可以使用本发明化合物中的任何活性化合物及其盐,优选使用实施例 1~9 中所描述的化合物。

[0099] 实施例 13 :

[0100] 用下述成分制备硬明胶胶囊 :

[0101]

用量/囊

[0102]

| | |
|---------|--------|
| 化合物 I-2 | 40 mg |
| 干淀粉 | 400 mg |
| 硬脂酸镁 | 20 mg |

[0103] 制备工艺 :将原辅料预先干燥,过 100 目筛备用。按处方量将上述成分混合后,填充入硬明胶胶囊中。

[0104] 实施例 14 :

[0105] 用下述成分制备片剂 :

[0106]

用量/片

| | |
|---------|--------|
| 化合物 I-3 | 10 mg |
| 淀粉 | 45 mg |
| 羧甲基淀粉钠盐 | 4.5 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.5 mg |
| 滑石粉 | 1 mg |

[0107] 制备工艺 :将原辅料预先干燥,过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中,每次加时充分混匀 2~3 次,保证药与辅料充分混匀,过 20 目筛,在 55℃通风烘箱中干燥 2 h,干颗粒过 16 目筛整粒,测定中间体含量,混合均匀,在压

片机上压片。

[0108] 实施例 15：

[0109] 注射液的制备：

[0110]

| | |
|--------------|--------|
| 化合物 I-8 的盐酸盐 | 200 mg |
|--------------|--------|

| | |
|-----|--------|
| 丙二醇 | 100 mg |
|-----|--------|

[0111]

| | |
|---------|----|
| 聚山梨酯 80 | 适量 |
|---------|----|

| | |
|-----|--------|
| 蒸馏水 | 300 mL |
|-----|--------|

[0112] 制备方法：取活性成分加入到已溶解聚山梨酯和丙二醇的注射用水中，加入药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。加入活性炭，搅拌吸附 30 min，除炭、精滤、灌封、灭菌。

[0113] 实施例 16：

[0114] 注射用冻干粉的制备：

| | |
|---------------|--------|
| 化合物 I-6 的牛磺酸盐 | 100 mg |
|---------------|--------|

| | |
|-----|----------|
| 药用碱 | 0.1-7.0% |
|-----|----------|

| | |
|-----|----------|
| 甘露醇 | 55 — 85% |
|-----|----------|

[0118] 制备方法：取活性成分加入注射用水，药用碱调节 pH 值至 4-8 使其溶解。再加入甘露醇，按注射剂的要求进行高压灭菌，加入活性炭，采用微孔滤膜过滤，滤液进行分装，采用冷冻干燥法，制得疏松块状物，封口，即得。