

苯并氮杂草类化合物及其制备方法和医药用途

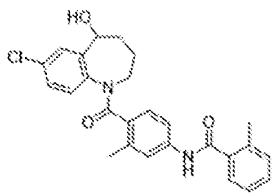
技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种苯并氮杂草类化合物及制备方法、组合物和医药用途。

背景技术

加压素是由垂体后叶腺体分泌的九肽激素，该激素经由血管 V_1 受体和肾 V_2 受体亚型实施作用。肾脏中存在的 V_2 受体可以刺激腺苷酸环化酶达到制尿的作用。加压素受体拮抗剂应用非常广泛，可以用于治疗高血压、充血性心衰、肝硬化、肾衰竭、脑水肿等疾病。苯并氮杂草类是一类小分子加压素 V_2 受体拮抗剂，托伐普坦（Tolvaptan）是第一个上市的此类化合物。托伐普坦通过阻滞血管加压素与集合管 V_2 受体结合，使水通道蛋白-2 不能移动到细胞膜表面，抑制尿液浓缩，不排钠而增加自由水的排出，达到利尿效果（J Clin Med, 2014, 3(4): 1276-1290）。动物实验中，托伐普坦对大鼠和狗都有利尿作用，与呋喃苯氨酸相比，能显著增加电解质和水的清除，提高钠离子的浓度（Circulation, 2003, 107, 690-2696）。另外两项在充血性心力衰竭（CHF）和肝硬化所致低钠血症病人中进行的临床试验表明，该化合物的耐受性好，能快速有效地升高血清中钠离子浓度，没有口干、渴感等副作用，且不必限制水的摄入。适用于临床明显的高容量性和正常容量性低钠血症，包括伴心力衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）（中国新药杂志, 2010, 19(10): 819-822）。

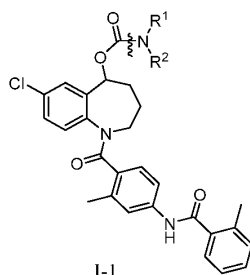
托伐普坦是已知化合物，已在美国专利 US 5,258,510 中公开，结构如下所示：



然而由于其低水溶性、肠道吸收不充分等原因，给药受到了限制。WO2009001968A 公开了可用作血管加压素拮抗剂的苯并氮杂草类衍生物，对托伐普坦的衍生物做了研究。另外，CN101346390A 公开了一种新的托伐普坦的磷酸酯衍生物，可用于改善其水溶性。

发明内容

本公开一方面提供一种式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中：

$\begin{smallmatrix} R^1 \\ | \\ -N- \\ | \\ R^2 \end{smallmatrix}$ 为氨基酸残基；或者

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代；

或者 R^1 和 R^2 与其连接的 N 原子一起形成含有 1-3 个杂原子的 3-12 元杂环基；所述 3-12 元杂环基任选进一步被 A 取代；

A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中， $\begin{smallmatrix} R^1 \\ | \\ -N- \\ | \\ R^2 \end{smallmatrix}$ 为氨基酸残基；所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、缬氨酸。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中， $\begin{smallmatrix} R^1 \\ | \\ -N- \\ | \\ R^2 \end{smallmatrix}$ 为氨基酸残基；所述氨基酸残基为谷氨酸。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 和 R^2 与其连接的 N 原子一起形成含有 1-3 个杂原子的 3-8 元杂环基；所述 3-8 元杂环基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代； R^4 选自卤素、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基。可选的实施方案中，本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 和 R^2 与其连接的 N 原子一起形成含有 1 个杂原子的 3-8 元杂环基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中, A 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 3-8 元杂环基, 所述 3-8 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 5-6 元杂环基, 其中 A 的连接原子是杂原子, 所述杂原子选自 N; 所述 5-6 元杂环基任选被 R⁴ 取代, R⁴ 选自卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 5-6 元杂环基, 其中 A 的连接原子是杂原子, 所述杂原子选自 N。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代; A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 -NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; R² 选自 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 -NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; R² 选自 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 -NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 其中, R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; R² 选自 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷基任选被 A 取代; A 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代; R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基。

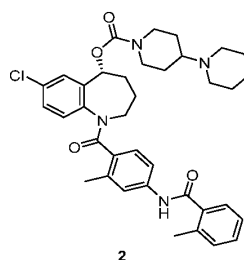
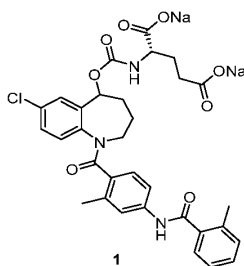
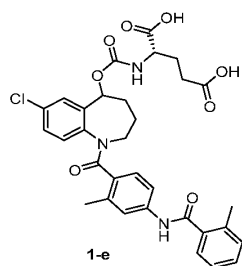
可选的实施方案中,本公开提供的式I-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被A取代; R^2 选自 C_{1-6} 烷基、所述 C_{1-6} 烷基任选被A取代,所述A选自H、3-12元杂环基,优选地,A为3-8元杂环基,更优选地,A为5-7元杂环基。

可选的实施方案中,本公开提供的式I-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自 C_{1-6} 烷基; R^2 选自 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基被A取代,所述A选自H、3-12元杂环基,优选地,A为3-8元杂环基,更优选地,A为5-7元杂环基。

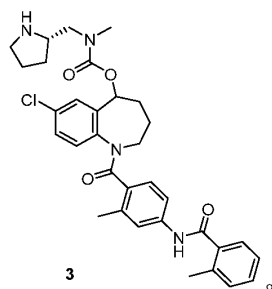
可选的实施方案中,本公开提供的式I-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自 C_{1-3} 烷基; R^2 选自 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基被A取代;所述A选自H、3-12元杂环基,优选地,A为3-8元杂环基,更优选地,A为5-7元杂环基。

可选的实施方案中,本公开提供的式I-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自 C_{1-3} 烷基; R^2 选自 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基被A取代;所述A选自H、5-7元杂环基。

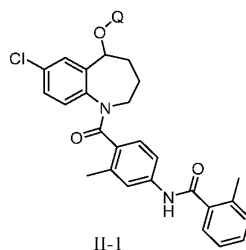
可选的实施方案中,本公开提供的式I-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中式I-1所示的化合物选自:



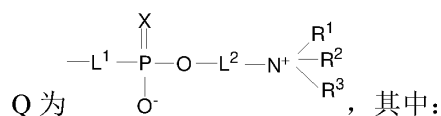
和



本公开另一方面提供一种式II-1所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



L^1 为 $-(\text{CH}_2)_m-$, 所述 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被选自 O、S、N 的杂原子替换;

L^2 为 $-(\text{CH}_2)_n-$, 所述 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被选自 O、S、N 的杂原子替换;

m 选自 0、1、2、3、4、5、6;

n 选自 1、2、3、4、5、6;

所述 L^2 的 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被 A 取代;

X 选自 O 和 S;

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

或者, R^1 与 R^2 或 R^2 与 R^3 , 与其连接的 N 原子一起形成含有 1-3 个杂原子的 3-12 元杂环基; 所述 3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

A 选自 H、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{OCOR}^4$; 所述 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代;

基团 B 选自 H、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X 为 O。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 选自 0、1、2、3、4、5。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 选自 0、1、2、3。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 n 选自 2、3、4、5。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 n 选自 2、3。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 H、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、

C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代；

R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述-(CH₂)-无取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，L¹ 为-CH₂-O-。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，L¹ 为-(CH₂)_m-，m 为 0。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 L² 为-(CH₂)₂-。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹ 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R² 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R² 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R³ 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R³ 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基；

R³ 选自 C₁₋₆ 烷基；

所述 C₁₋₆ 烷基任选被基团 B 取代；基团 B 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

X 为 O；

L¹ 为-(CH₂)_m-，m 为 0；或 L¹ 为-CH₂-O-；

L^2 为 $-(CH_2)_n-$; n 选自 2 和 3;

R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基;

R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基;

R^3 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

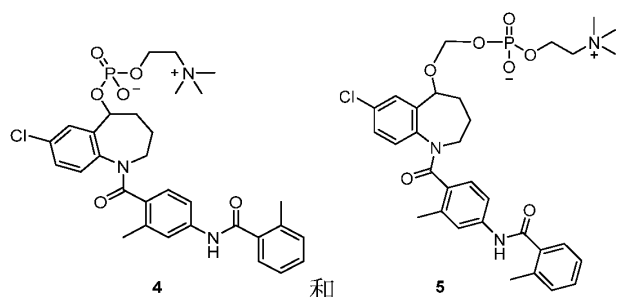
X 为 O;

L^1 为 $-(CH_2)_m-$, m 为 0; 或 L^1 为 $-CH_2-O-$;

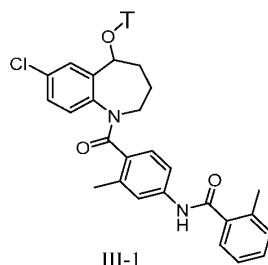
L^2 为 $-(CH_2)_n-$; n 选自 2 和 3;

R^1 选自甲基; R^2 选自甲基; R^3 选自甲基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:



本公开另一方面提供一种式 III-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



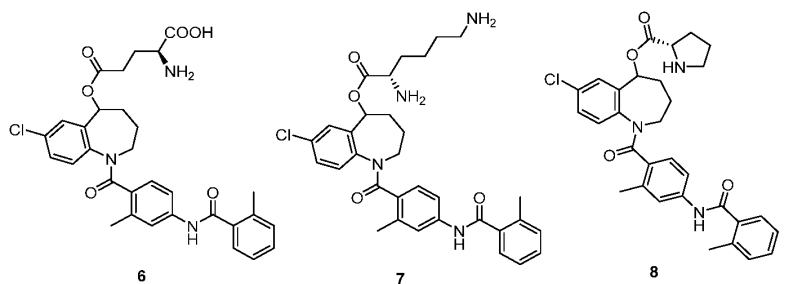
其中,

T 为氨基酸残基, 其中氨基酸的羧基与 O 连接; 所述氨基酸不为甘氨酸或缬氨酸。

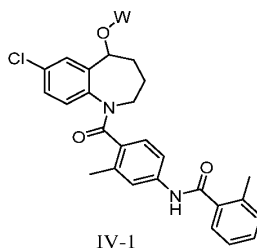
本公开提供的式 III-1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、缬氨酸。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 III-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 T 为-氨基酸残基, 其中氨基酸的羧基与 O 连接, 所述氨基酸为谷氨酸、脯氨酸、赖氨酸。

可选的实施方案中，本公开提供的式 III-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 III-1 所述的化合物选自



本公开另一方面提供一种式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

W 为 $-C(O)-L-NR^1R^2R^3$ ，其中：

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，n 选自 1、2、3、4、5、6；所述 $-(CH_2)_n-$ 任选被 A 取代；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选进一步被基团 B 取代；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选进一步被基团 B 取代；

R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选进一步被基团 B 取代；

或者， R^1 与 R^2 或 R^2 与 R^3 ，与其连接的 N 原子一起形成含有 1-3 个杂原子的 3-12 元杂环基；所述 3-12 元杂环基任选进一步被基团 B 取代；

A 选自 H、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 $-COR^4$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-OCOR^4$ ；所述 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选进一步被选自 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代；

基团 B 选自 H、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 n 选自 2、3、4、5。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 n 选自 2、3。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代；

R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述-(CH₂)-无取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹ 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R² 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R² 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R³ 选自 C₁₋₆ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R³ 选自 C₁₋₃ 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基；

R³ 选自 C₁₋₆ 烷基；

所述 C₁₋₆ 烷基任选进一步被基团 B 取代；

基团 B 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

L 为-(CH₂)_n；

n 选自 2、3；

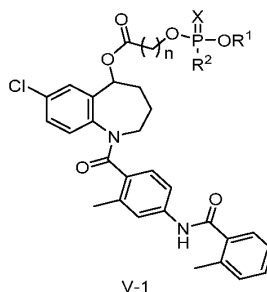
R¹ 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基；

R² 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基；

R^3 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 IV-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自甲基； R^2 选自甲基； R^3 选自甲基。

本公开另一方面提供一种式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

n 选自 1-10 之间的整数；

X 选自 O 和 S；

R^1 选自 H 或羟基保护基团；

R^2 选自羟基、任选由保护基团保护的羟基、任选由保护基团保护的巯基、任选由保护基团保护的氨基；

所述“羟基保护基团”或“保护基团”选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被选自 OH、CN、卤素、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、6-12 元芳基和 6-12 元的杂芳基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， n 选自 2-8 之间的整数。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， n 选自 2-5 之间的整数。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， X 选自 O。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 H。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自羟基、任选由保护基团保护的羟基，所述保护基团选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被选自 OH、CN、卤素、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基的一个或多个基团取代。

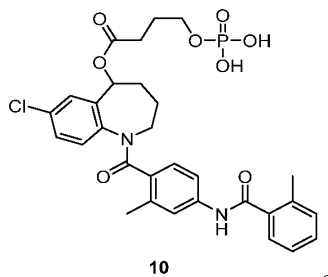
可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自羟基、任选由保护基团保护的羟基，所述保护基团选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被选自 CN、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自羟基、任选由保护基团保护的羟基，保护基团选自 C_{1-3} 烷基；

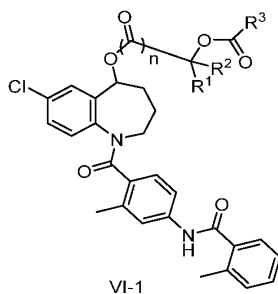
所述 C_{1-3} 烷基任选被 CN、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自羟基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 V-1 所示的化合物选自：



本公开另一方面，提供一种式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

n 选自 0 和 1；

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H 或 A；

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代；

A 选自 H、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 $-COR^4$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-OCOR^4$ ；所述 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 和 R^2 各自独立地选自 H。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选被 A 取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被 A 取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代。

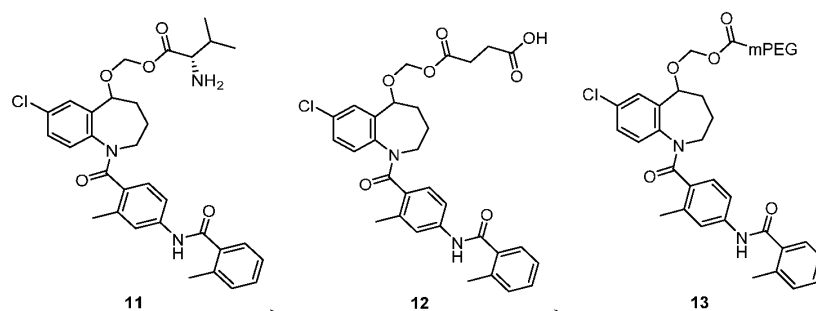
可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代。

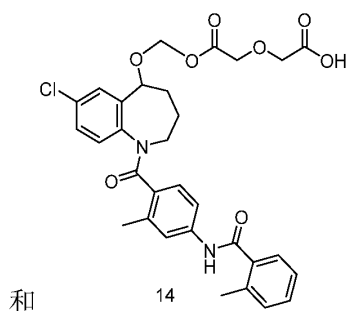
可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

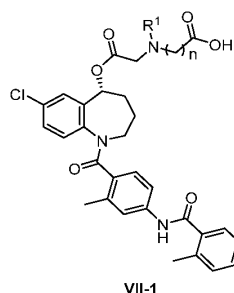
可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^4 选自 -COOH、-NH₂、-OH。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VI-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，式 VI-1 所示的化合物选自：





本公开另一方面，提供一种式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

n 选自 0, 1, 2, 3 和 4;

R¹选自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基；所述 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基任选被 A 取代；

A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴；所述-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代；

R⁴选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基任选被选自-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴；所述-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代；

R⁴选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基任选被选自-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中,本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的

盐，其中， R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

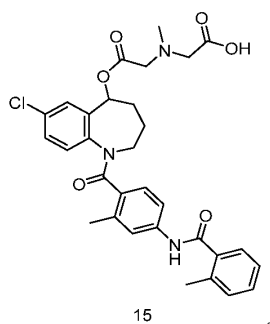
可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 C_{1-3} 烷基；所述 C_{1-3} 烷基任选被 A 取代；A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素。

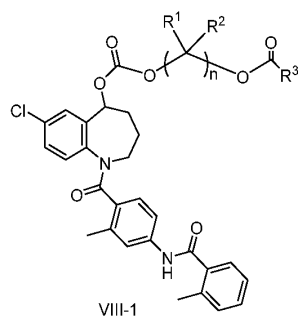
可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 C_{1-3} 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基。

可选的实施方案中，本公开提供的 VII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 VII-1 所示的化合物选自：



本公开另一方面，提供一种式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

n 选自 0、1、2、3、4；

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H 或 A;

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代; 且当 R^3 选自甲基时, 被 A 取代;

A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴; 所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自 H。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选被 A 取代;

A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴; 所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基任选被 A 取代;

A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴;

所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代; R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、

-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个基团取代。

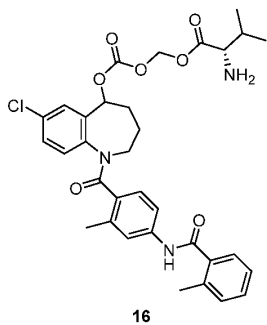
可选的实施方案中，本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自-COOH、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选被 R⁴ 取代；R⁴ 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R⁴ 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选被选自-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的一个或多个基团取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R⁴ 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R⁴ 选自-COOH、-NH₂、-OH。

可选的实施方案中，本公开提供的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 VIII-1 所示的化合物选自：



本公开中还提供一种前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐的同位素取代物。

在一些实施方案中，所述的同位素取代为氘原子取代。

本公开中还提供一种药物组合物，其包含至少一种前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01% - 99.99% 的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

本公开提供的化合物具有例如血管加压素拮抗作用、血管舒张活性、降血压活性、抑制肝脏糖类释放活性、系膜细胞生长抑制活性、促排水活性和血小板聚集抑制活性。

本公开提供的化合物可用作血管扩张剂、降压剂、促排水剂和血小板聚集抑制剂。

本公开还提供一种预防和/或治疗患有与血管加压素受体相关疾病的患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物。

本公开还提供一种预防和/或治疗患有高血压、水肿(例如心源性水肿、肝病性水肿、肾性水肿、脑水肿)、腹水病、心力衰竭(例如严重的心力衰竭)、肾功能障碍、血管加压素分泌异常综合征(SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环功能不全、多囊肾疾病(PKD)、脑梗死、心肌梗死患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1

所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物。

本公开还提供如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与血管加压素受体相关疾病的药物中的用途。

本公开还提供如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗高血压、水肿(例如心源性水肿、肝病性水肿、肾性水肿、脑水肿)、腹水病、心力衰竭(例如严重的心力衰竭)、肾功能障碍、血管加压素分泌异常综合征(SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环功能不全、多囊肾疾病(PKD)、脑梗死、心肌梗死的药物中的用途。

本公开还提供如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物，其用于预防和/或治疗患有与血管加压素受体相关疾病。

本公开还提供如前述式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其同位素取代物或前述药物组合物，其用于预防和/或治疗高血压、水肿(例如心源性水肿、肝病性水肿、肾性水肿、脑水肿)、腹水病、心力衰竭(例如严重的心力衰竭)、肾功能障碍、血管加压素分泌异常综合征(SIADH)、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环功能不全、多囊肾疾病(PKD)、脑梗死、心肌梗死。

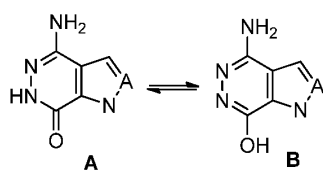
另一方面，本公开中所述化合物的药学上可接受的盐选自无机盐和有机盐。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映异构体富集的混合物，所有这些异构体以及它们的混合物均包括在本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在不对称碳原子。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-对映异构体以及(D)-和(L)-异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映异构体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映异构体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。键“”表示未指定构型，包括顺式(E)或反式(Z)构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即，至少 10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

术语解释：

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选一个或多个独立地选自

卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

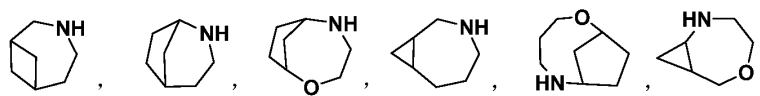
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烯基（即 C_{2-12} 烯基）。烯基的实例包括但不限于，乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、1-戊烯基、3-戊烯基及 4-己烯基。烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

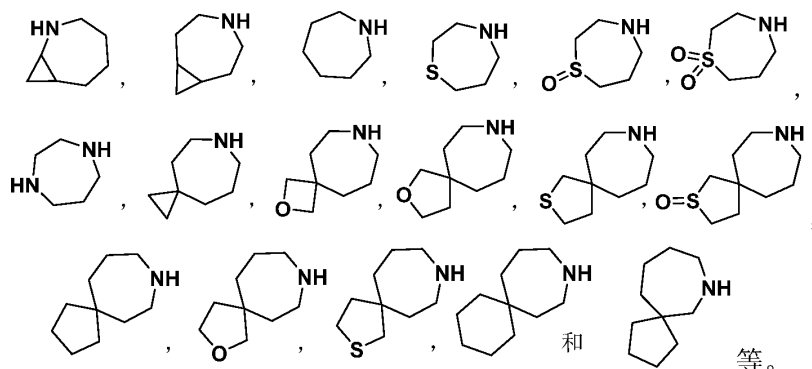
术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 C_{2-12} 炔基）。例如乙炔基、丙炔基（例如 1-丙炔基、2-丙炔基）、3-丁炔基、戊炔基、己炔基及 1-甲基戊-2-炔基。炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，进一步优选 3 至 8 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

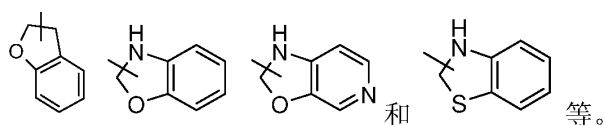
所述环烷基可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整数 0 至 2）的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。多环杂环基的非限制性实例包括：



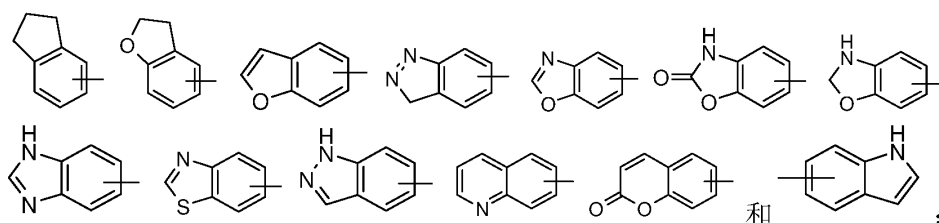


所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基，其非限制性实例包括：

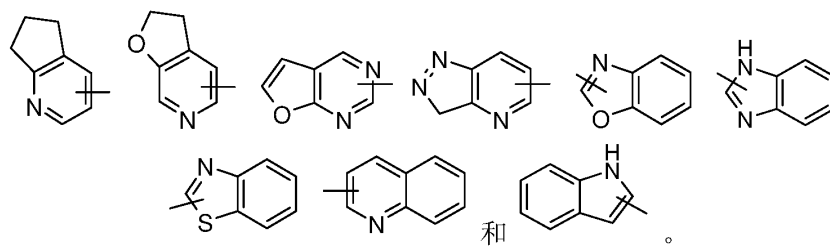


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 6 至 12 元，更优选为 5 元或 6 元。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、

四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪， 等。

所述杂芳基可以稠合于芳基、杂环基或环烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基的基团。

本公开“羟基保护基”是本领域已知的、能用于保护羟基的基团，参见文献（《Protective Groups in Organic Synthesis》，5th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts）中的羟基保护基团。作为示例，包括但不限于作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是 $(C_{1-10}$ 烷基或芳基)₃ 硅烷基，例如：三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基等；可以是 C_{1-10} 烷基或取代烷基，例如：甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基（THP）等；可以是 $(C_{1-10}$ 烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基、乙酰基、苯甲酰基等；可以是 $(C_{1-6}$ 烷基或 C_{6-10} 芳基)磺酰基；也可以是 $(C_{1-6}$ 烷基或 C_{6-10} 芳基氧基)羰基，可以是乙酰基(Ac)、2-甲氧基乙氧甲基醚(MEM)、甲氧甲基醚(MOM)、对甲氧基苄基醚(PMB)、甲硫甲基醚(MTM)。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或情况可以但不必发生，该说明包括该事件或情况发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基被烷基取代的情形和杂环基不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的

可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

附图说明

图 1 为本发明化合物在比格犬体内的血钠曲线。

图 2 为口服化合物 5 胶囊与托伐普坦片后，比格犬血浆中的 PK 曲线。

图 3 为口服化合物 5 胶囊与托伐普坦片后，比格犬的 0-6h 尿量。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制本公开的范围。

本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。

NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备色谱法使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备色谱法使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备色谱仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱层析色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

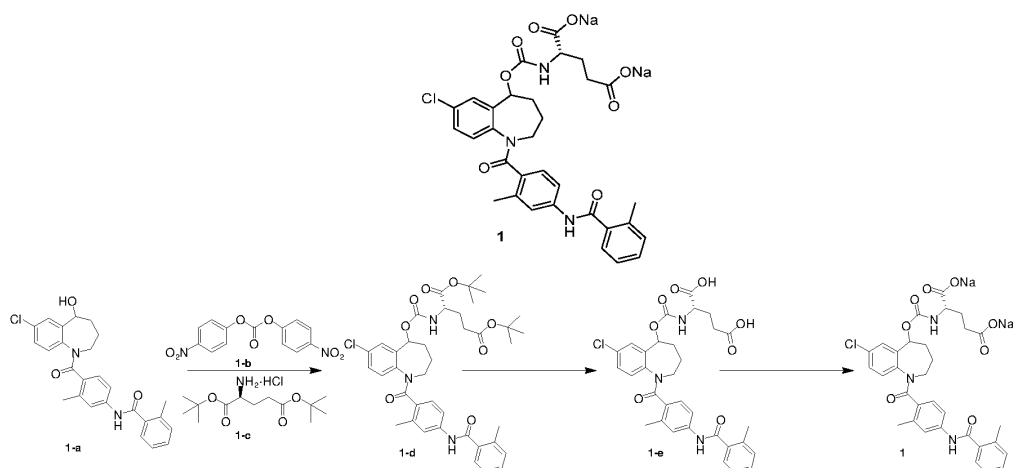
微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，优选为 20℃~30℃。

实施例 1

(7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b]氮杂草-5-氧羰基)-L-谷氨酸二钠盐(化合物 **1**) 的制备



步骤 1: 化合物 **1-d** 的制备

氮气气氛下，将市售托伐普坦 **1-a** (300 mg, 0.67 mmol)、化合物 **1-b** (204 mg, 0.67 mmol) 和二异丙基乙胺 (432 mg, 3.35 mmol) 溶 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，室温搅拌 3 小时。加入化合物 **1-c** (297mg, 1.005mmol)，室温搅拌过夜。加水稀释，用乙酸乙酯萃取，浓缩后通过柱层析色谱法分离纯化，得到化合物 **1-d** 494 mg，收率：93.92%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45-10.15 (m, 1H), 7.86-7.65 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 1H), 7.01-6.58 (m, 2H), 5.96-5.60 (m, 1H), 5.00-4.52 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H),

2.43-2.31 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 **1-e** 的制备

将化合物 **1-d** (394 mg, 0.88 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌 24 小时。加入饱和碳酸钠溶液调 pH 至 9~10, 用二氯甲烷洗涤。水相用 1 mol/L 盐酸溶液调 pH 至 1~2, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩后用制备 HPLC 纯化, 得化合物 **1-e** 163 mg, 收率: 48.82%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (br, 2H), 10.44-10.10 (m, 1H), 7.99-7.72 (m, 1H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 3H), 7.17-7.03 (m, 1H), 7.00-6.60 (m, 2H), 5.87-5.60 (m, 1H), 4.97-4.53 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 8H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.90-1.45 (m, 3H)。

步骤 3: 化合物 **1** 的制备

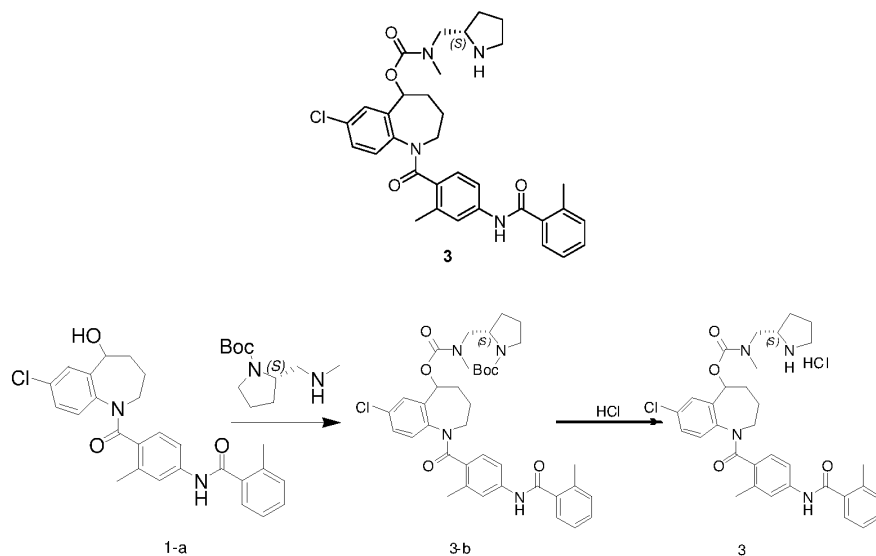
将氢氧化钠 (12.9mg, 0.32mmol) 溶于水 (15mL) 中, 冷却至 0 °C, 边搅拌边滴加化合物 **1-e** (100 mg, 0.16 mmol) 的乙腈溶液 (5mL), 滴完后继续搅拌 5 分钟。真空冷冻干燥除去溶剂得到化合物 **1**, 101mg, 收率: 94.39%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45-10.12 (m, 1H), 7.85-7.60 (m, 1H), 7.59-7.15 (m, 7H), 7.15-7.02 (m, 1H), 7.01-6.57 (m, 2H), 5.96-5.57 (m, 1H), 5.00-4.55 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.27-2.03 (m, 3H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 3H)。

MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 622.2。

实施例 2

7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基 甲基((S)-吡咯烷-2-基)氨基甲酸酯 (化合物 **3**) 盐酸盐的制备



步骤 1: 化合物 **3-b** 的制备

称取市售托伐普坦 **1-a** (225 mg, 0.500 mmol)、二(对硝基苯)碳酸酯 (175 mg, 0.580 mmol) 和二异丙基乙胺 (323 mg, 2.50 mmol) 于反应瓶中, 加入干燥的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL)。氮气氛围下, 于室温搅拌 3 小时。然后, 加入 (S)-2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (161 mg, 0.75 mmol), 继续于室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水稀释反应液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经反相柱层析色谱法得到化合物 **3-b**, 280 mg, 收率: 81%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 7.81-6.55 (m, 10H), 6.02-5.66 (m, 1H), 4.92-4.52 (m, 1H), 4.23-3.80 (m, 1H), 3.63-3.21 (m, 1H), 3.28-2.71 (m, 7H), 2.36 (s, 6H), 2.25-1.62 (m, 8H), 1.40 (s, 9H)。

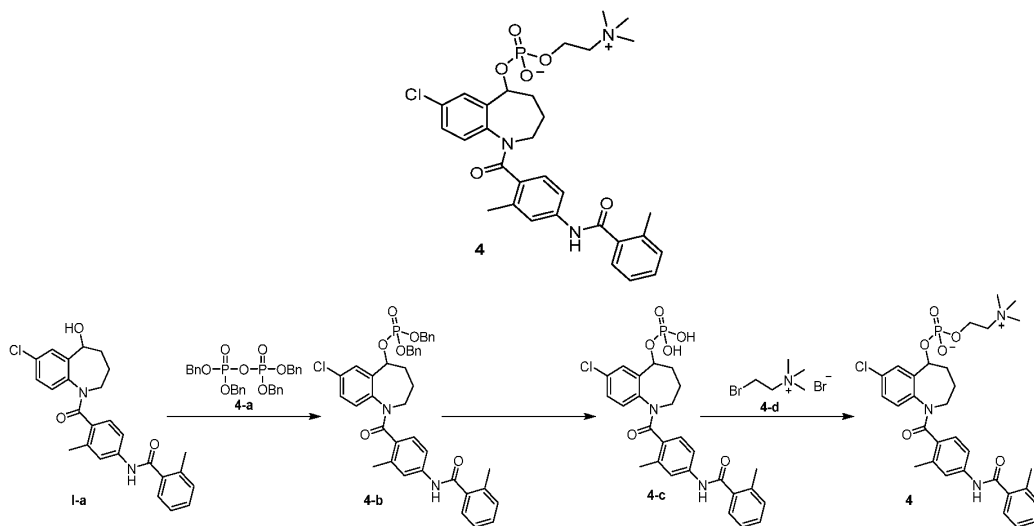
步骤 2: 化合物 **3** 的制备

称取化合物 **3-b** (100 mg, 0.145 mmol), 用氮气置换三次, 在冰水浴下加入氯化氢乙酸乙酯溶液 (5.0 mL, 2.0 M), 室温搅拌 4 小时。将反应液减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (4.0 mL), 室温搅拌打浆 1 小时, 过滤, 并用乙酸乙酯 (1 mL) 洗涤, 减压抽干, 得到化合物 **3** 的盐酸盐, 75 mg, 收率: 82%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82-6.38 (m, 10H), 5.97-5.68 (m, 1H), 4.95-4.48 (m, 1H), 4.08-3.74 (m, 2H), 3.36-2.71 (m, 7H), 2.33 (s, 6H), 2.22-1.46 (m, 8H)。

实施例 3

7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b]氮杂草-5-(2-(三甲基铵基)乙基)磷酸酯 (化合物 **4**) 的制备



步骤 1: 化合物 **4-b** 的制备

氮气氛围下, 将市售托伐普坦 **1-a** (224 mg, 0.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却至 -60°C 。缓慢滴加双(三甲基硅基)胺基锂 (1.5 mL, 1.5 mmol, 1M 在 THF 中), 滴完后于 -60°C 搅拌 0.5 小时。随后滴加化合物 **4-a** (538 mg, 1.0 mmol) 的

THF (2 mL) 溶液, 滴完后升至室温反应过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离纯化, 得到化合物 **4-b**, 323 mg, 收率: 91.11%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.44-10.14 (m, 1H), 7.81-7.45 (m, 3H), 7.45-7.21 (m, 15H), 7.20-7.00 (m, 1H), 6.87-6.62 (m, 1H), 5.72-5.45 (m, 1H), 5.17-4.96 (m, 3H), 4.94-4.46 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 1H), 2.85-2.69 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 6H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.95-1.45 (m, 3H)。

步骤 2: 化合物 **4-c** 的制备

将化合物 **4-b** (323 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 和三氟乙酸 (6 mL) 中, 室温搅拌 24 小时。浓缩后用乙酸乙酯稀释, 用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 9~10, 有机相用水萃取两次。合并水相, 用 1mol/L HCl 溶液调 pH 至 1~2, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 得到化合物 **4-c**, 190 mg, 收率: 78.84%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.44-10.18 (m, 1H), 7.80-7.52 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 1H), 6.90-6.61 (m, 2H), 5.54-5.25 (m, 2H), 4.94-4.55 (m, 1H), 2.84-2.64 (m, 1H), 2.43-2.19 (m, 8H), 2.04-1.48 (m, 3H)。

步骤 3: 化合物 **4** 的制备

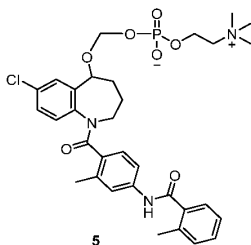
将化合物 **4-c** (300 mg, 0.57 mmol)、化合物 **4-d** (700 mg, 2.84 mmol) 和碳酸钾 (391 mg, 2.84 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加热至 90 °C 反应 24 小时。反应液减压浓缩, 残余物用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **4**, 154 mg, 收率: 44.25%。

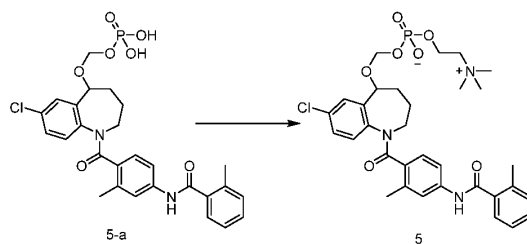
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.44-10.16 (m, 1H), 7.80-7.49 (m, 2H), 7.49-7.22 (m, 5H), 7.21-7.04 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.85-6.59 (m, 1H), 5.45-5.07 (m, 1H), 4.92-4.50 (m, 1H), 4.17-3.87 (m, 2H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.25-2.87 (m, 9H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 6H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 1H)。

MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 614.2。

实施例 4

((7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基)氧基)甲基 (2-(三甲基铵基)乙基)磷酸酯 (化合物 **5**) 的制备



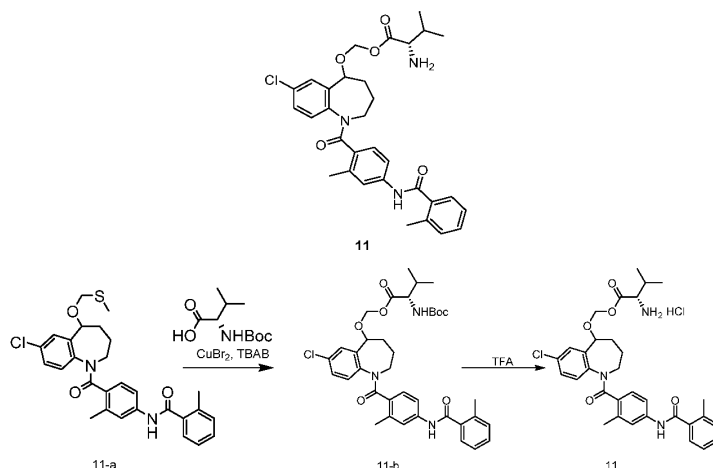


称取化合物 **5-a** (参考文献 WO2009/1968 公开的方法制备) (368 mg, 0.660 mmol) 于反应瓶中, 依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL)、碳酸钾 (910 mg, 6.60 mmol) 和(2-溴乙基)三甲基溴化铵 (1.63 g, 6.60 mmol), 加热至 65°C, 反应 16 小时。反应液过滤, 滤液经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **5**, 75 mg, 收率: 17.68%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41-10.24 (m, 1H), 7.54-6.74(m, 10H), 5.22-4.94 (m, 2H), 4.86-4.58(m, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 9H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 6H), 2.23-1.47 (m, 5H)。

实施例 5

((7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基)氧基)甲基 L-缬氨酸酯 (化合物 **11**) 盐酸盐的制备



步骤 1: 化合物 **11-b** 的制备

称取化合物 **11-a** (200 mg, 0.393 mmol) (参考文献 US2011/71084 公开的方法制备)、*N*-Boc-L-缬氨酸 (85 mg, 0.393 mmol)、溴化铜 (263 mg, 1.18 mmol)、TBAB (380 mg, 1.18 mmol)、分子筛 (560 mg), 用氮气置换三次, 在冰水浴下加入 DMF(7.5 mL), 室温搅拌 10 min, 撤去冰水浴, 室温搅拌过夜。反应液用硅藻土抽滤, 并用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤, 滤液用水洗 (25 mL x 3), 饱和食盐水洗 (25 mL)。将有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 650mg 粗品, 通过硅胶柱层析色谱法分离纯化, 得到化合物 **11-b**, 270 mg, 收率: 100%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-6.45 (m, 10H), 5.68-5.31 (m, 2H), 5.20-4.65 (m, 3H), 4.32-4.12 (m, 1H), 2.60-2.35 (m, 6H), 2.28-2.11 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 4H),

1.52-1.19 (m, 9H), 1.05-0.77 (m, 6H)。

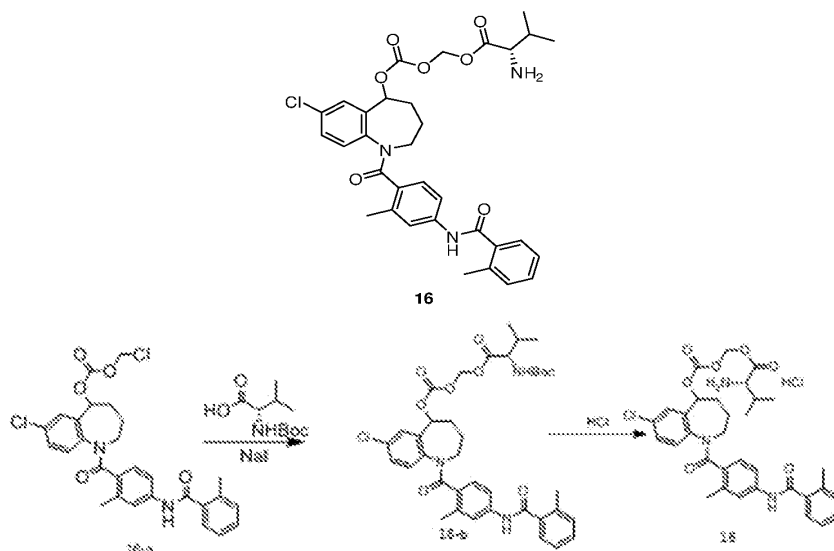
步骤 2: 化合物 **11** 的制备

称取化合物 **11-b** (270 mg, 0.398 mmol), 加入二氯甲烷 (24 mL), 搅拌溶清, 氮气氛下, 冰水浴降温至 5°C, 加入 TFA (3.0 mL), 加毕, 保温搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **11**, 77 mg, 收率: 29%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44-10.17 (m, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.82-7.19 (m, 8H), 7.19-6.91 (m, 1H), 6.87-6.61 (m, 1H), 5.83-5.43 (m, 2H), 5.38-5.06 (m, 1H), 5.01-4.80 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.44-2.28 (m, 6H), 2.26-2.07 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 1H), 1.10-0.70 (m, 6H)。

实施例 6

(((7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基)氧基)甲酰氧基)甲基 L-缬氨酸酯 (化合物 **16**) 盐酸盐的制备



步骤 1: 化合物 **16-b** 的制备

称取化合物 **16-a** (参考文献 US2011/71084 公开的方法制备) (350 mg, 0.67 mmol) 于反应瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL), 室温下搅拌使溶清。氩气置换三次后, 依次加入碘化钠 (150 mg, 1.00 mmol)、*N*-Boc-L-缬氨酸 (220 mg, 1.50 mmol) 和二异丙基乙基胺 (432 mg, 3.30 mmol)。升温至 50-55°C, 反应 16 小时。向反应液中加入 20 mL 纯化水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2)。收集有机相, 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品化合物 **16-b**, 470 mg, 收率: 97.01%。

MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 722.3。

步骤 2: (16) 的制备

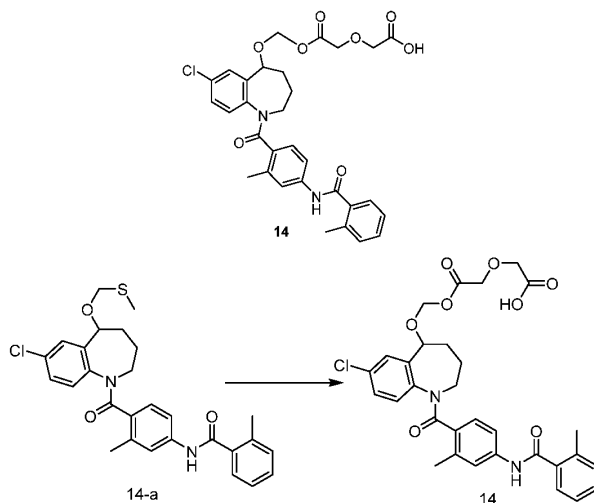
称取化合物 **16-b** (470 mg, 0.650 mmol) 于反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (8 mL),

降温至 0-5°C, 加入 4 mol/L 氯化氢的二氧六环溶液 (8 mL), 室温搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂, 粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 **16** 的盐酸盐, 175 mg, 收率: 41.95%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43-10.27 (m, 1H), 8.55 (s, 3H), 7.74-6.69 (m, 10H), 6.08-5.80 (m, 3H), 4.86-4.60 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 6H), 2.21-1.76 (m, 5H), 1.01-0.88 (m, 6H)。

实施例 7

2-(2-((7-氯-1-(2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基)氧基甲氧基)-2-氧代乙氧基)乙酸 (化合物 **14**) 的制备

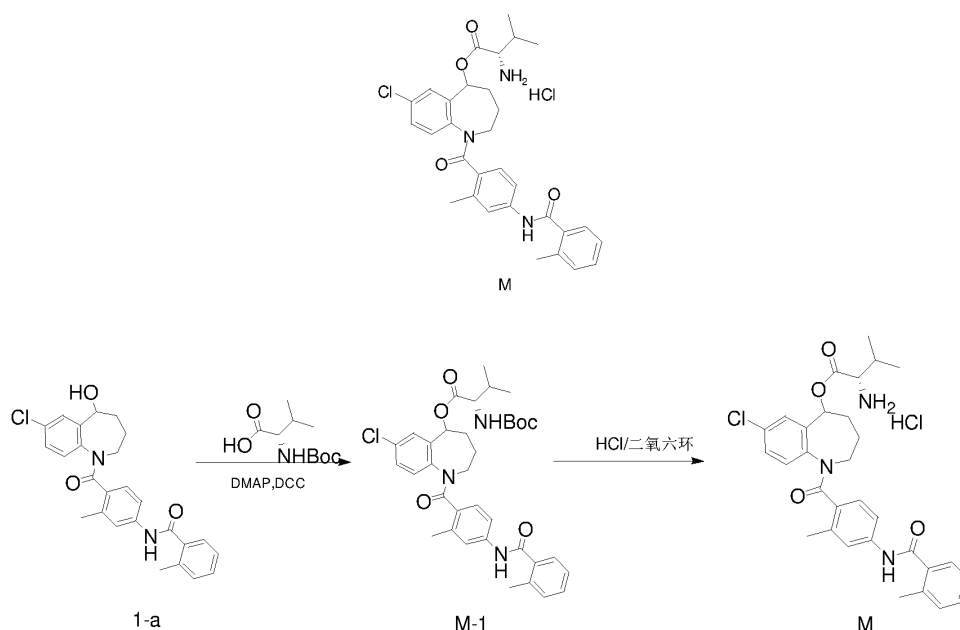


称取化合物 **14-a** (250 mg, 0.491 mmol) (参考文献 US2011/71084 公开的方法制备)、二甘醇酸 (99 mg, 0.737 mmol)、溴化铜 (329 mg, 1.47 mmol)、TBAB (475 mg, 1.47 mmol)、分子筛 (700 mg), 用氮气置换三次。在冰水浴下加入 DMF (10 mL), 保温搅拌 10 min, 撤去冰水浴, 室温搅拌 2 h。反应液用硅藻土抽滤, 并用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤, 滤液用水洗涤 (40 mL x 2), 饱和食盐水洗涤 (40 mL)。有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 700 mg 粗品。制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **14**, 190 mg, 收率: 65%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.77-6.61 (m, 10H), 5.60-4.45 (m, 4H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 6H), 2.25-1.35 (m, 4H)。

实施例 8

化合物 **M** 的制备



步骤 1: 化合物 M-1 的制备

称取市售托伐普坦 **1-a** (500 mg, 1.11 mmol) 溶于二氯甲烷中, 加入 N-(叔丁氧羰基)-L-缬氨酸(291 mg, 1.34 mmol)、DMAP(13 mg, 0.11 mmol), 冰浴下加入 DCC (276 mg, 1.34 mmol), 室温反应过夜。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到浅黄色胶状物 890 mg (化合物 **M-1**), 不经纯化直接用于下一步反应。

MS: 计算值 647.3, 实测值 648.3[M+H]。

步骤 2: 化合物 M 的制备

称取化合物 **M-1** (1.11 mmol), 用氮气置换三次, 在冰水浴下加入氯化氢/二氧六环溶液 (5.0 mL, 4.0 M), 室温搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 得到浅黄色固体, 700 mg 粗品。经反相柱层析色谱法分离纯化, 冻干, 得到白色固体状的化合物 **M**, 450 mg, 收率: 69%。

MS: 计算值 547.2, 实测值 548.2[M+H]。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99-8.41 (m, 3H), 8.11-5.87(m, 11H), 4.88-.396 (m, 1H), 2.81-0.87 (m, 20H)。

生物学试验

试验例 1: 犬体内药代动力学测试

1、犬 PK 实验

1.1 试验方案

1.1.1 实验动物: 比格犬, Non-naïve 级别, 来源为美迪西普亚储备动物库: 999M-004。

1.1.2 给药方案:

分组	分子	动物数量 (雄性+雌性)	给药途径	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
1	托伐普坦	2+1	PO*	1	0.5	2
2	化合物 5	2+1	PO*	4.3	2.15	2

*: 所有动物给药前禁食过夜 (10-18 小时), 给药 4 小时后恢复给食。

1.1.3 样品配制方法

准确称取适量托伐普坦和化合物 5, 加入适宜体积 1%羟丙基甲基纤维素, 涡旋或超声使充分混匀, 得到 0.5 mg/mL 的托伐普坦给药溶液和 2.15 mg/mL 的化合物 5 给药溶液, 用于灌胃给药。

1.1.4 试验方法

托伐普坦和化合物 5 通过灌胃给药, 采血点为给药前及给药结束后 10 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h, EDTA-K2 抗凝, 并加入酯酶抑制剂 DDVP (厂家: Sigma), 分离血浆样品, -70℃冻存, LC-MS/MS 检测化合物 5 及托伐普坦水平。

1.2 实验结果

表 1

给药分子	检测分子		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	t _{1/2} (h)
托伐普坦	托伐普坦	平均值	1.5	7.08	21.6	26.3	1.94
		SD	0.866	1.66	6.76	5.28	0.527
化合物 5	化合物 5	平均值	0.389	88.7	156	162	1.43
		SD	0.193	5.8	36.9	33.7	0.8
	托伐普坦	平均值	2	45.9	347	372	4.22
		SD	1.73	5.6	151	135	0.639

注: T_{max} 为药物浓度达峰时间, C_{max} 为药物达峰浓度, AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞} 为药时曲线下面积, t_{1/2} 是药物在体内的半衰期。

比格犬灌胃给药后, 与托伐普坦组相比, 化合物 5 在体内转化为托伐普坦后的暴露量更高, 且半衰期更长。

试验例 2: 本发明化合物对精氨酸加压素受体 2 (AVPR2) 的抑制活性

1、精氨酸加压素受体 2 (AVPR2) 受体 cAMP 实验

1.1 样品制备方法

以实验缓冲液 (Hank's 平衡盐溶液 + 20mM HEPES + 0.1% BSA + 500μM IBMX (厂家: Sigma)) 稀释待测化合物, 待测化合物的试验最高起始浓度为 10 μM, 稀释倍数为 5 倍。

1.2 细胞株

Flpin-CHO-AVPR2 (该细胞株由实验机构康龙化成 (北京) 新药技术有限公司构建; AVPR2 为人源)

1.3 试验方法

1) 将细胞消化, 重悬到实验缓冲液中, 接种到 384 孔细胞培养板中, 接种密度为每孔 8000 个细胞, 接种体积为每孔 15 μ L。

2) 将化合物用实验缓冲液稀释。

3) 每孔加入 2.5 μ L 的化合物, 37°C 孵育 10 分钟。

4) 用实验缓冲液稀释精氨酸加压素(厂家: MedChemExpress)至浓度为 16 pM。

5) 加入 2.5 μ L 浓度为 16 pM 的精氨酸加压素溶液, 37 °C 孵育 30 分钟。

6) 冻融 Eu-cAMP 示踪剂和 Ulight-抗-cAMP, 用裂解缓冲液将其稀释(Eu-cAMP 示踪剂、Ulight-抗-cAMP 及裂解缓冲液均取自 cAMP 检测试剂盒(厂家: Perkin Elmer))。

7) 加入 10 μ L Eu-cAMP 示踪剂至实验孔, 然后加入 10 μ L Ulight-抗-cAMP 至实验孔中。

8) 将反应板于室温 200g 离心 30s, 25°C 静置 1h 后, 酶标仪收集数据。

1.4 实验结果

表 2

分子	IC ₅₀ (uM)
CN101346390 化合物 1b 二钠盐*	0.047
化合物 5	0.008

*以下简称化合物 1b 二钠盐

结果表明, 化合物 5 的 AVPR2 受体抑制活性明显高于化合物 1b 二钠盐的活性。

试验例 3: 大鼠药代动力学测试

1、大鼠 PK 实验

1.1 试验方案

1.1.1 实验动物: SD 大鼠, 雄性及雌性, 体重约 220g。饲养环境: SPF 级。动物转移自实验机构动物储备库(999M-017), 上海市计划生育科学研究所实验动物经营部。

1.1.2 给药方案:

分组	分子	动物数量 (雄性+雌性)	给药 途径	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
1	化合物 16 盐 酸盐	3+3	i.v.	4.41	0.882	5
2	化合物 M	3+3	i.v.	3.91	0.782	5

1.1.3 样品配制方法

准确称取适量的化合物，加入适宜体积 10%DMSO+35%PEG400+55%生理盐水，涡旋或超声使充分混匀，得到澄清的给药溶液，用于静脉注射给药。

1.1.4 试验方法

静脉注射给药后于不同时间点取血（给药前及给药后 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、8、24 h），EDTA-K2 抗凝，并加入酯酶抑制剂 DDVP，分离血浆样品，-70℃冻存，LC-MS/MS 检测化合物及托伐普坦水平。

1.2 实验结果

表 3

给药分子	检测分子		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	t _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _{ss} (l/kg)
化合物 16 盐酸盐	化合物 16 盐酸盐								
		平均	0.083	1180	1830	1860	1.02	57	3.45
	托伐普坦	值							
		SD	0	198	1110	1140	0.591	35.2	0.591
化合物 M	化合物 M	平均	0.139	719	786	824	1.17	90.8	6.47
		值							
		SD	0.086	158	350	404	0.703	30	2.25
	托伐普坦	平均	1.42	76.2	452	492	2.1	-	-
		值							
		SD	0.665	41.3	514	516	0.941	-	-

注：“-”表示未计算。

与化合物 M 相比，化合物 16 的盐酸盐在体内转化为托伐普坦的暴露量更高，且转化速度更快。

试验例 4：大鼠药代动力学测试

1、大鼠 PK 实验

1.1 试验方案

1.1.1 实验动物：SD 大鼠，雄性及雌性，体重约 180-220g。饲养环境：SPF 级。动物转移自实验机构动物储备库（999M-017），上海市计划生育科学研究所实验动物经营部。

1.1.2 给药方案：

分组	分子	动物数量 (雄性+雌性)	给药 途径	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
1	托伐普坦	3+3	PO*	9	0.9	10
2	化合物 5	3+3	PO*	12.9	1.29	10

*：所有动物给药前禁食过夜（10-18 小时），给药 4 小时后恢复给食。

1.1.3 样品配制方法

准确称取适量托伐普坦和化合物 5，加入适宜体积 1%羟丙基甲基纤维素，涡旋或超声使充分混匀，得到 0.9mg/mL 的托伐普坦给药溶液及 1.29 mg/mL 的化合物 5 给药溶液，用于灌胃给药。

1.1.4 试验方法

托伐普坦和化合物 5 通过灌胃给药，采血点为给药前及给药结束后 10 min、0.5h、1 h、2 h、4 h、6 h、8h、24 h，EDTA-K2 抗凝，并加入酯酶抑制剂 DDVP，分离血浆样品，-70℃冻存，LC-MS/MS 检测化合物 5 及托伐普坦水平。

1.2 实验结果

表 4

给药分子	检测分子	性别		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	t _{1/2} (h)
托伐普坦	托伐普坦	雌性	平均值	2	412	1820	2.64
			SD	0	141	330	1.24
		雄性	平均值	1.67	20.3	55.5	N.A.
			SD	0.577	5.55	19.8	N.A.
	化合物 5	雌性	平均值	0.167	50.1	58.4	1.67
			SD	0	8.06	9.11	0.32
		雄性	平均值	0.167	44.4	46.1	1.55
			SD	0	12.2	13.0	0.285
化合物 5	托伐普坦	雌性	平均值	5	319	2850	2.94
			SD	1	162	1120	0.356
		雄性	平均值	3	32.3	165	3.44
			SD	1	9.99	22.7	1.74

相比于托伐普坦，相当摩尔剂量下化合物 5 转化形成的托伐普坦 AUC_{0-t} 更高。

试验例 5：比格犬药代动力学测试

1、比格犬 PK 实验

1.1 试验方案

1.1.1 实验动物：比格犬，Non-naïve 级别，来源为美迪西普亚储备动物库：999M-004。

1.1.2 给药方案：

分组	分子	动物数量 (雄性)	给药	剂量	浓度	剂量体积 (mL/Kg)
			途径	(mg/kg)	(mg/mL)	
1	生理盐水	3	i.v.	-	-	2
2	化合物 1b 二钠盐	3	i.v.	1	0.5	2
3	化合物 5	3	i.v.	0.5	0.25	2
4	化合物 5	3	i.v.	2.7	1.35	2
5	托伐普坦	3	PO*	10	5	2

6	化合物 5	3	PO*	2.7	1.35	2
---	-------	---	-----	-----	------	---

*: 所有动物给药前禁食过夜（10-18 小时），给药 4 小时后恢复给食。

1.1.3 样品配制方法

准确称取适量化合物 1b 二钠盐、化合物 5，加入适宜体积生理盐水，涡旋或超声使充分混匀，得到 0.5mg/mL 的化合物 1b 二钠盐、0.25mg/mL 的化合物 5 及 1.35mg/mL 的化合物 5 澄清给药溶液，用于静脉滴注给药。

准确称取适量托伐普坦和化合物 5，加入适宜体积 1%羟丙基甲基纤维素，涡旋或超声使充分混匀，得到 5 mg/mL 的托伐普坦给药溶液及 1.35 mg/mL 的化合物 5 给药溶液，用于灌胃给药。

1.1.4 试验方法

静脉给药组化合物分别通过静脉滴注 1h 给药，灌胃给药组化合物分别通过灌胃给药。采血点为给药前及给药结束后 30 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、12 h、24 h。经颈静脉或其它合适方式采血约 1 mL，EDTA-K2 抗凝，并加入酯酶抑制剂 DDVP，分离血浆样品，-70℃冻存，LC-MS/MS 检测体内相关化合物水平；经颈静脉或其它合适方式采血约 0.5 mL，置于分离胶采血管（无抗凝剂）离心分离血清（室温 3500 转/分钟离心 10 分钟），离子选择电极法检测血清 Na⁺浓度。

1.2 实验结果

表 5

给药分子	检测分子		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	t _{1/2} (h)
化合物 1b 二钠盐 1 mg/kg i.v.	化合物 1b 二钠盐	平均值	1	709	913	0.697
		SD	0.5	244	584	
	托伐普坦	平均值	1.33	102	212	1.29
		SD	0.577	17.8	52.4	0.392
	化合物 5	平均值	1	889	1200	0.704
		SD	0	76	86.6	0.0552
化合物 5 0.5mg/kg i.v.	化合物 5	平均值	1.17	17.3	46.4	1.76
		SD	0.289	2.07	5.42	0.232
	托伐普坦	平均值	1	5700	7850	0.647
		SD	0	236	149	0.0352
	化合物 5	平均值	1	91.2	270	2.27
		SD	0	22.1	30.2	0.224
托伐普坦 10mg/kg p.o.	托伐普坦	平均值	1.17	3.83	10.2	2.61
		SD	0.289	1	2.3	1.28
	化合物 5	平均值	0.5	61.5	122	1
		SD	0	7.98	26.4	0.045
	托伐普坦	平均值	2	47.1	201	3.13
		SD	0	11.7	40.7	1.21

图 1 为本发明化合物在比格犬体内的血钠曲线。如表 5 和图 1 所示，静脉滴

注给药化合物 5 可在低于化合物 1b 二钠盐的剂量下 (0.5mg/kg vs 1mg/kg) 达到相当程度的升血钠作用, 表明化合物 5 原型分子具有活性。相比于灌胃托伐普坦, 较低摩尔剂量下的灌胃化合物 5 转化形成的托伐普坦 AUC_{0-t} 更高, 且具有升血钠作用。

试验例 6: 比格犬药代动力学测试

1、比格犬 PK 实验

1.1 试验方案

1.1.1 实验动物: 比格犬 (11±1.5 kg), Non-naïve 级别, 来源为四川格林泰科储备动物库。

1.1.2 样品配制

托伐普坦片为市售片剂 (商品名: 瑞贝坦; 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司), 化合物 5 肠溶胶囊通过将适量的化合物 5 直接灌装至肠溶胶囊得到 (肠溶胶囊生产厂家: 青岛益青生物科技股份有限公司)。

1.1.3 给药方案:

分组	药物	给药途径	给药剂量	给药频率及周期
1	托伐普坦片 (含 15 mg 托伐普坦/片)	口服	2 片/只	单次给药
2	化合物 5 肠溶胶囊 (含 20 mg 化合物 5/粒)	口服	2 粒/只	单次给药

1.1.4 试验方法

雄性比格犬 3 只/组, 托伐普坦片 (2 片/只) 及化合物 5 肠溶胶囊 (2 粒/只) 分别通过灌胃给药 (给药为完整片剂或胶囊)。采血点为给药前及给药开始后 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h。EDTA-K2 抗凝, 并加入酯酶抑制剂 DDVP, 分离血浆样品, -70℃冻存, LC-MS/MS 检测化合物 5 及托伐普坦水平, 并记录给药 0-6h 后的尿量情况。

1.2 实验结果

表 6

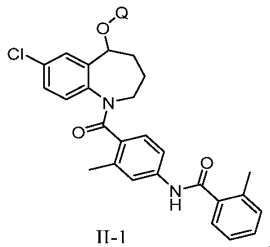
给药	检测分子		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	t _{1/2} (h)
托伐普坦片	托伐普坦	平均值	1	98.5	359	3.6
		SD	1.0-1.0	16.3	97.1	1.85
化合物 5 肠溶胶囊	化合物 5	平均值	2	39.9	84.5	
		SD	0.5-4.0	2.86	21.1	
	托伐普坦	平均值	2	132	511	2.96
		SD	2.0-4.0	50.5	98.6	1.26

图 2 和图 3 分别为口服化合物 5 肠溶胶囊与托伐普坦片后, 比格犬血浆中的 PK 曲线和 0-6h 的尿量情况。如表 6 及图 2 可知, 相比于托伐普坦片剂, 相当摩尔

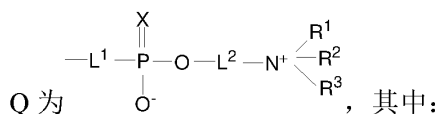
剂量下化合物 5 肠溶胶囊灌胃给药至比格犬后，体内转化为托伐普坦的 AUC_{0-t} 更高且有效浓度维持时间可延长约 2h。由图 3 可知，灌胃给药化合物 5 肠溶胶囊及托伐普坦片均可显著增加比格犬给药后 0-6h 尿量。

权利要求书:

1. 一种式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



L^1 为 $-(\text{CH}_2)_m-$, 所述 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被选自 O、S、N 的杂原子替换;

L^2 为 $-(\text{CH}_2)_n-$, 所述 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被选自 O、S、N 的杂原子替换;

m 选自 0、1、2、3、4、5、6;

n 选自 1、2、3、4、5、6;

所述 L^2 的 $-(\text{CH}_2)-$ 任选被 A 取代;

X 选自 O 和 S;

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

或者, R^1 与 R^2 或 R^2 与 R^3 , 与其连接的 N 原子一起形成含有 1-3 个杂原子的 3-12 元杂环基; 所述 3-12 元杂环基任选被基团 B 取代;

A 选自 H、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{OCOR}^4$; 所述 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代;

基团 B 选自 H、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代。

2. 根据权利要求 1 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

X 为 O。

3. 根据权利要求 2 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, n 选自 2、3、4、5, 优选地, n 选自 2 和 3。

4. 根据权利要求 2 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, m 选自 0、1、2、3、4、5, 优选地, m 选自 0、1、2、3。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R⁴ 取代;

R⁴ 选自卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基;

优选地, A 选自 H、-COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基。

6. 根据权利要求 5 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L¹ 为 -CH₂-O-。

7. 根据权利要求 5 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L¹ 为 -(CH₂)_m-, m 为 0。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L² 为 -(CH₂)₂-。

9. 根据权利要求 8 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基, 优选 C₁₋₃ 烷基。

10. 根据权利要求 9 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R² 选自 C₁₋₆ 烷基, 优选 C₁₋₃ 烷基。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R³ 选自 C₁₋₆ 烷基, 优选 C₁₋₃ 烷基。

12. 根据权利要求 1 所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

X 为 O;

L¹ 为 -(CH₂)_m-, m 为 0; 或 L¹ 为 -CH₂-O-;

L^2 为 $-(CH_2)_n-$, n 选自 2 和 3;

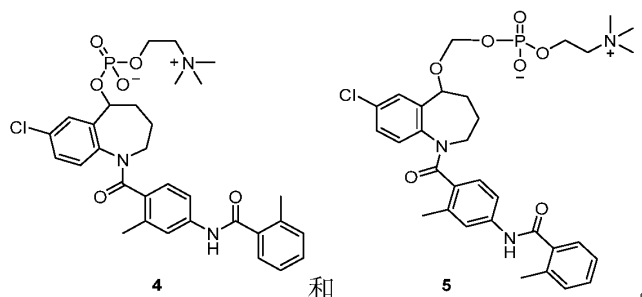
R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基;

R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基;

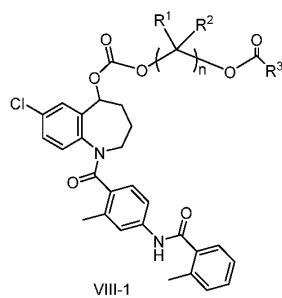
R^3 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基;

优选地, R^1 选自甲基, R^2 选自甲基, R^3 选自甲基。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:



14. 一种式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

n 选自 0、1、2、3 和 4;

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H 或 A;

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 A 取代; 且当 R^3 选自甲基时, R^3 被 A 取代;

A 选自 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 $-COR^4$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-OCOR^4$; 所述 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代;

R^4 选自卤素、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

15. 根据权利要求 14 所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^1 和 R^2 各自独立地选自 H。

16. 根据权利要求 14 所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选被 A 取代；

A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴；所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

17. 根据权利要求 16 所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R^3 选自 mPEG、 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被 A 取代；

A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、-COR⁴、-NHCOR⁴、-OCOR⁴；所述 -NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

18. 根据权利要求 14-17 中任一项所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代；

优选地，A 选自 -COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被 R^4 取代；

R^4 选自卤素、-COOH、-NH₂、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基任选被选自 -COOH、-NH₂、-OH、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代。

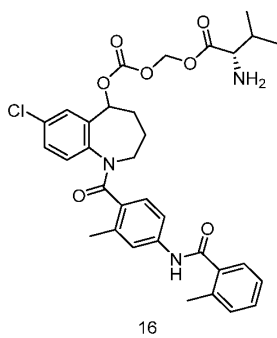
19. 根据权利要求 14 所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中, R^4 选自卤素、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氰基、硝基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个基团取代;

优选地, R^4 选自卤素、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

更优选地, R^4 选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 。

20. 根据权利要求 14-19 中任一项所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:



21. 一种根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的同位素取代物, 优选所述同位素取代为氘原子取代。

22. 一种药物组合物, 其包含至少一种根据权利要求 1-13 中任一项所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 14-20 中任一项所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 21 所述的同位素取代物, 以及药学上可接受的赋形剂。

23. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 14-20 中任一项所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 21 所述的同位素取代物, 或者根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗血管加压素受体相关疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的式 II-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 14-20 中任一项所述的式 VIII-1 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 或者根据权利要求 21 所述的同位素取代物, 或者根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗高血压、水肿、腹水病、心力衰竭、肾功能障碍、血管加压素分泌异常综合征、肝硬化、低钠血症、低钾血症、糖尿病、循环功能不全、多囊肾疾病、脑梗死、心肌梗死的药物中的用途。