



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92102224.7

[51] Int.Cl⁵

C07D417/06

[43] 公开日 1992 年 10 月 14 日

[22] 申请日 92.3.27

[30] 优先权

[32] 91.3.28 [33] US [31] 676,919

[71] 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 B·L·迈拉里

W·J·泽姆布劳斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌 谭明胜

C07D413/06 C07D237/14

A61K 31/50

// (C07D417/06, 237: 14, 277: 68)

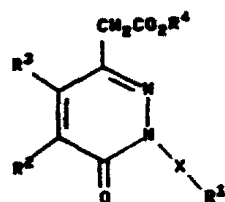
说明书页数: 20

附图页数:

[54] 发明名称 喹啉酮乙酸衍生物

[57] 摘要

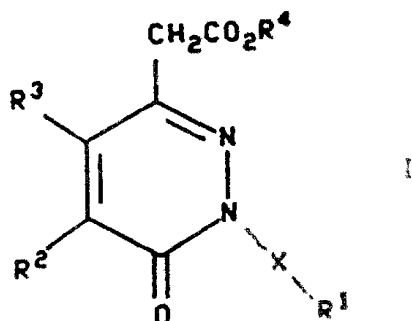
本发明公开了具有蔗糖还原酶抑制活性的下式化合物及其药学上可接受的盐。



< 20 >

权 利 要 求 书

1. 制备式(I)化合物及其药学可接受的盐的方法：



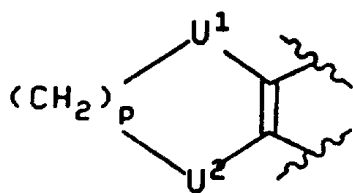
$$\begin{array}{c} \text{Y} \\ || \end{array}$$

X 是 CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, 或 $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}$;

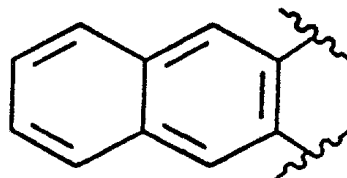
Y=O 或 S;

R^1 是苯基, 苯并噻唑-2-基, 苯并恶唑-2-基, 苯并呋喃-2-基, 苯并噻吩-2-基, 噻唑并吡啶-2-基, 恶唑并吡啶-2-基, 3-苯基-1,2,4-恶二唑-5-基, 和 5-苯基-1,2,4-恶二唑-3-基, 上述的每个取代基因可被一个或两个下述的取代基取代, 所述取代基选自: 氟、氯、溴、甲基、甲硫基、甲氧基、羟基和三氟甲基;

R^2 和 R^3 分别是氢, 氟, 氯, 溴, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷硫基, (C_1-C_4) 烷氧基, 和三氟甲基, 或者 R^2 和 R^3 与它们连的碳原子一起形成基团 W, 其中 W 是:



或

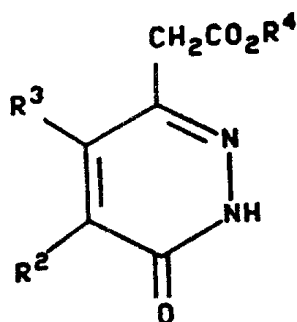


其中P是1或2, U^1 和 U^2 分别是 CH_2 、O或S, 条件是 U^1 和 U^2 不都是O或S;

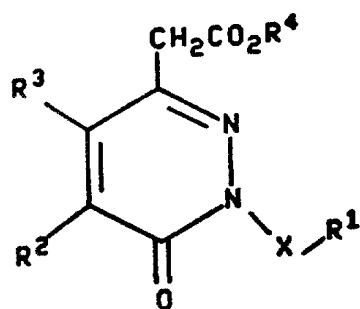
R^4 是氢或药物前体基团;

该方法包括:

(a) 在碱存在下, 用烷基化试剂 $L-X-R^1$ (其中L是离去基团, 如氯或溴, X和 R^1 的定义同前) 将式(II)化合物烷基化, 得式(III)化合物, 式(II)和式(III)为



II



III

式中 R^1 是 CN或可取代的苯并噻唑基, R^2 和 R^3 的定义同前, R^4 是 C_1 - C_4 烷基, X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $-CH(CH_3)-$; 和

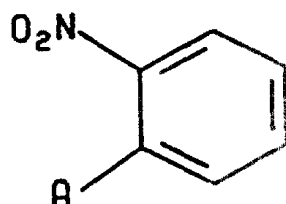
(b) 用强酸或碱水溶液水解式(III)化合物, 得到 R^4 是氢的式(D)化合物, 然后, 必要时将式(D)化合物转变成其药学上可接受的盐或药物前体; 或

(c) 在极性溶剂存在下, 将上述式(III)化合物[其中 R^1 是

CN, R^2 和 R^3 的定义同上, R^4 是 C_1 - C_4 烷基, X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $-CH(CH_3)$]与取代的2-氨基苯硫酚和酸加成盐环合;和

(d)按上述步骤(b)的方法水解(c)的产物,得到 R^4 是氢的式(I)化合物,然后,必要时,将该式(I)化合物转变成其药学上可接受的盐或药物前体;或

(e)在硫化氢存在下,于极性溶剂中,将上述的式(III)化合物[其中 R^1 是CN或 $-C(=S)NH_2$, R^2 和 R^3 的定义同上, R^4 是 C_1 - C_4 烷基,和X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $CH(CH_3)$]与下式化合物环合,



式中A是F、Cl、Br或I;和

(f)按上述步骤(b)的方法水解得到的化合物,制得 R^4 是氢的式(I)化合物,和必要时,将该式(I)化合物转变成其药学上可接受的盐或药物前体。

2. 权利要求1的方法,其中 R^1 是可取代的苯并噻唑-2-基,苯并噻唑-2-基或3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基。

3. 权利要求1的方法,其中X是 CH_2 , R^1 是可取代的苯并噻唑-2-基, R^4 是氢, R^2 和 R^3 各自是氢或甲基,或者 R^2 是氢和 R^3 是甲基,或者 R^2 和 R^3 一起形成环己基环或环戊基环。

4. 权利要求1的方法,其中X是 CH_2 , R^1 是可取代的苯基, R^4 是氢, R^2 和 R^3 各自是甲基,或者 R^2 和 R^3 一起形成环己基环。

5. 权利要求1的方法, 其中X是CH₂, R'是可取代的苯并噁唑-2-基, 或3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基, R²和R³各自是甲基, R⁴是氢。

6. 前述任一权利要求的方法, 其中所述化合物选自下列化合物:

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5,7-二氟-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(2-氟-4-溴)苄基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(5,7-二氟-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[[[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸];

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(2-氟-4-溴)苄基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-3-[(5,7-二氟-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-[[[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸];

3,4-二氢-4-氧代-6-甲基-3-[[[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸];

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环戊基-3-[[[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸];

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5-溴-2-苯并噁唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

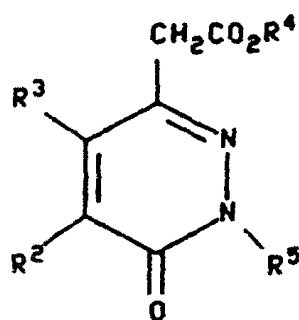
3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁

二唑-5-基]-甲基]-1-噻唑乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(5,7-二氯-2-苯并噻唑基)甲基]-1-噻唑乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[5,7-二氯-2-苯并噻唑基)甲基]-1-噻唑乙酸。

7. 制备下式化合物的方法



式中

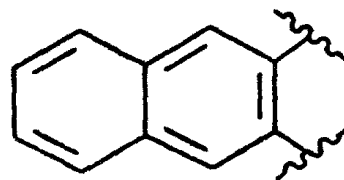
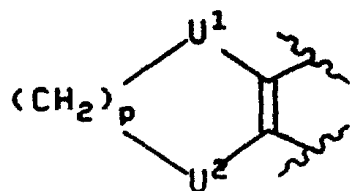
R^5 是氢或 XR^1 , 其中

X 是 CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ or $-CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$; 和

R^1 is CN , $\begin{array}{c} S \\ \parallel \\ C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$

或下述可取代基团: 苯基、苯并噻唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并咪唑-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑并吡啶-2-基、噁唑并吡啶-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基和5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基, 上述的可取代基团可被一个或两个选自下列基团的取代基取代: 氟、氯、溴、甲基和三氟甲基;

R^2 和 R^3 分别是氢, (C_1-C_4) 烷基, 氟, 氯, 溴, 和三氟甲基, 或者 R^2 和 R^3 一起与它们相连的碳原子共同形成基团W, 其中W是

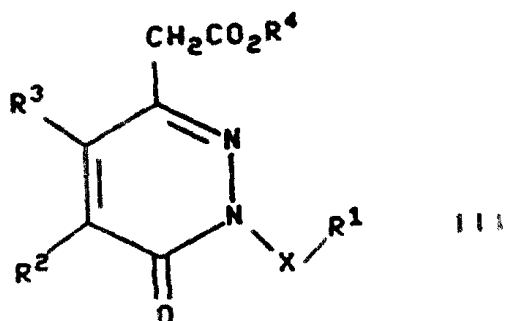


其中P是1或2, U^1 和 U^2 分别是 CH_2 , O或S, 前提是 U^1 和 U^2 不都是O或S; 和

R^4 是 (C_1-C_4) 烷基;

所述方法包括:

在芳烃溶剂存在下, 将式(III)化合物与五硫化二磷反应, 式(III)为



式中X是 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-NH \end{matrix}$.

8. 权利要求7的方法, 其中 R^2 和 R^3 各自为甲基, R^4 是 $-C(CH_3)_3$ 和 R^5 是氢。

9. 权利要求7的方法, 其中 R^2 和 R^3 一起形成环己基环, R^4 是乙基和 R^5 是氢。

10. 权利要求7的方法, 其中 R^2 和 R^3 各自是甲基, R^5 是 XR^1 , 其中X

是 CH_2 和 R^1 是可取代的苯并噻唑-2-基或苯基, R^4 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

11. 权利要7的方法, 其中 R^2 和 R^3 共同形成环己基环, R^5 是 XR^1 其中 X 是 CH_2 , R^1 是可取代的苯并噻唑-2-基或苯基, R^4 是乙基。

吡嗪酮乙酸衍生物

本发明涉及新的吡嗪酮乙酸和它的衍生物,它们可作为醛糖还原酶的抑制剂,用于治疗由糖尿病引起的某些慢性并发症例如糖尿病白内障、视网膜病、肾病和神经病。这类化合物还能用作低血尿酸药剂,用于降低血液中尿酸水平。本发明还进一步涉及含有这些化合物的药用组合物和应用这些化合物的方法。

过去,前人为了得到更有效的口服的抗糖尿病药物而做了大量的工作。美国专利第3,821,383号公开了象1,3-二氧代-1H苯并-[d,e]-异噻啉-2-(3H)-乙酸和它的衍生物类作为醛糖还原酶抑制剂,用于治疗慢性糖尿病并发症。美国专利第4,226,875号报道了利用螺-噻唑烷二酮类作为醛糖还原酶抑制剂用于治疗慢性糖尿病并发症。人体和其动物体中的醛糖还原酶主要是调整醛糖的还原,将醛糖还原成为相应的多元醇,例如将葡萄糖中和半乳糖分别还原成为山梨醇和半乳糖醇,而醛糖还原酶抑制剂的功能就是抑制醛糖还原酶的活性。因此,可以预防或减轻半乳糖血症患者晶状体中半乳糖醇和各种糖尿病患者晶状体、周围神经和肾脏中山梨糖醇的过多累积。因而,这类化合物具有治疗价值,作为醛糖还原酶抑制剂用于控制某些慢性糖尿病并发症,包括并发的眼部疾病,因为本专业公知:眼晶状体中多元醇的存在会导致形成白内障并伴随着失明。

法国专利公告第2,647,676号报道了含有取代的苄基侧链和苯并噻唑侧链的吡嗪酮衍生物,它们可作为醛糖还原酶的抑制剂。

美国专利第4,251,528号公开了芳香碳环的氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸,它们具有抑制醛糖还原酶的作用,同时提出2-(2-吡啶-2-基乙基)-3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘-1-基乙酸不具有抑制醛糖还原酶的作用。美国化学文摘1970,73,77173Y报道了杂环氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸和它们的乙酯能影响血液凝集系统。

美国专利第4,939,140报道了杂环氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸。

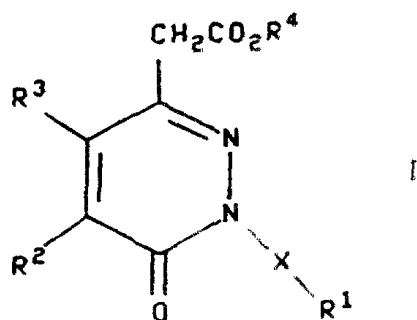
美国专利第4,868,301号报道了制备具有苯并噻唑或其它杂环侧链的氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸的方法和中间体。

美国专利第4,996,204号提到了吡啶并噻唑酮乙酸。

欧洲专利公告第0,397,350报道了氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸及其类似化合物的制备方法和中间体。

国际专利申请第PCT/US89/05637号报道了被取代的氧代-2,3-二氮杂萘基乙酸及其类似物。

本发明涉及下式化合物及其药学可接受的盐:



式中:

X是 CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}$;

Y是O或S;

R^1 是可取代的以下基团：苯基、苯并噻唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑并吡啶-2-基、噁唑并吡啶-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基,和5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基,以上所述的取代基因可被一个或两个选自氟、氯、溴、甲基、甲硫基、甲氧基、羟基和三氟甲基的基团取代;

R^2 和 R^3 分别选自氢、氟、氯、溴、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_4) 烷氧基和三氟甲基,或 R^2 和 R^3 与它们相连的碳原子一起形成基团W, W是:



式中 P 为1或2, U^1 和 U^2 独立是 CH_2 、O或S,但 U^1 和 U^2 不能两者同时是O或S;

R^4 是氢,或是药物前体基团。

本发明还涉及式I化合物药学上可接受的盐。所述药学上可接受的盐包括钠、钾、铵、钙盐和由低级烷基胺(例如乙胺)、低级烷醇胺(例如三乙醇胺)和甲基葡胺衍生的盐。

本发明特别优选的化合物为:

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5,7-二氟-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(2-氟-4-溴)苄基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(5,7-二氟-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[[5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(2-氟-4-溴)苄基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-3-[(5,7-二氟基-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-[[5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-6-甲基-3-[[5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环戊基-3-[[5-三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪乙酸;

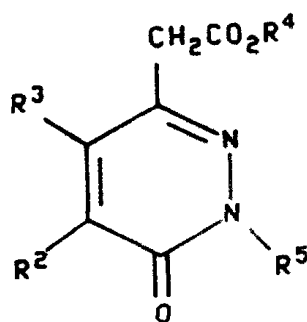
3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5-溴-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-[(5,7-二氯-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸;

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(5,7-二氯-2-苯并噻唑基)甲基]-1-吡嗪乙酸。

本发明还涉及用于制备式I化合物的中间体,其通式为:



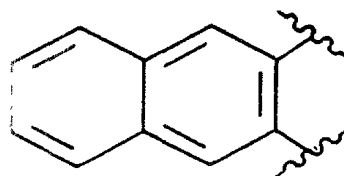
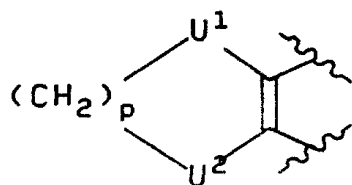
式中:

R^5 是氢或 XR^1 , 其中

X 是 CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$, $-CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$;
 R^1 是 CN , $\begin{array}{c} S \\ \parallel \\ C \\ \diagdown \\ NH_2 \end{array}$

或可取代的下述基团: 苯基、苯并噻唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并咪唑-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑并吡啶-2-基、噁唑并吡啶-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、和5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基, 以上所述基 可被一个或两个选自氟、氯、溴、甲基和三氟甲基的取代基取代;

R^2 和 R^3 分别是氢、 (C_1-C_4) 烷基、氟、氯、溴和三氟甲基, 或者 R^2 和 R^3 与它们相连的碳原子一起形成基团W, W是:



式中P为1或2, U^1 和 U^2 独立是 CH_2 、O或S, 前提是 U^1 和 U^2 不能同时为O或S; 和 R^4 是 (C_1-C_4) 烷基。

本发明还涉及抑制醛糖还原酶活性的药用组合物, 它包括抑制醛糖还

原酶活性有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。具体的和优选的组合物含有前述的具体的和优选的式I化合物。

本发明还涉及治疗糖尿病宿主例如动物或人的糖尿病并发症的方法,该方法包括:将有效量的式I化合物其药学上可接受的盐给予上述的宿主。具体的和优选的方法包括给予前述的具体的和优选的式I化合物。

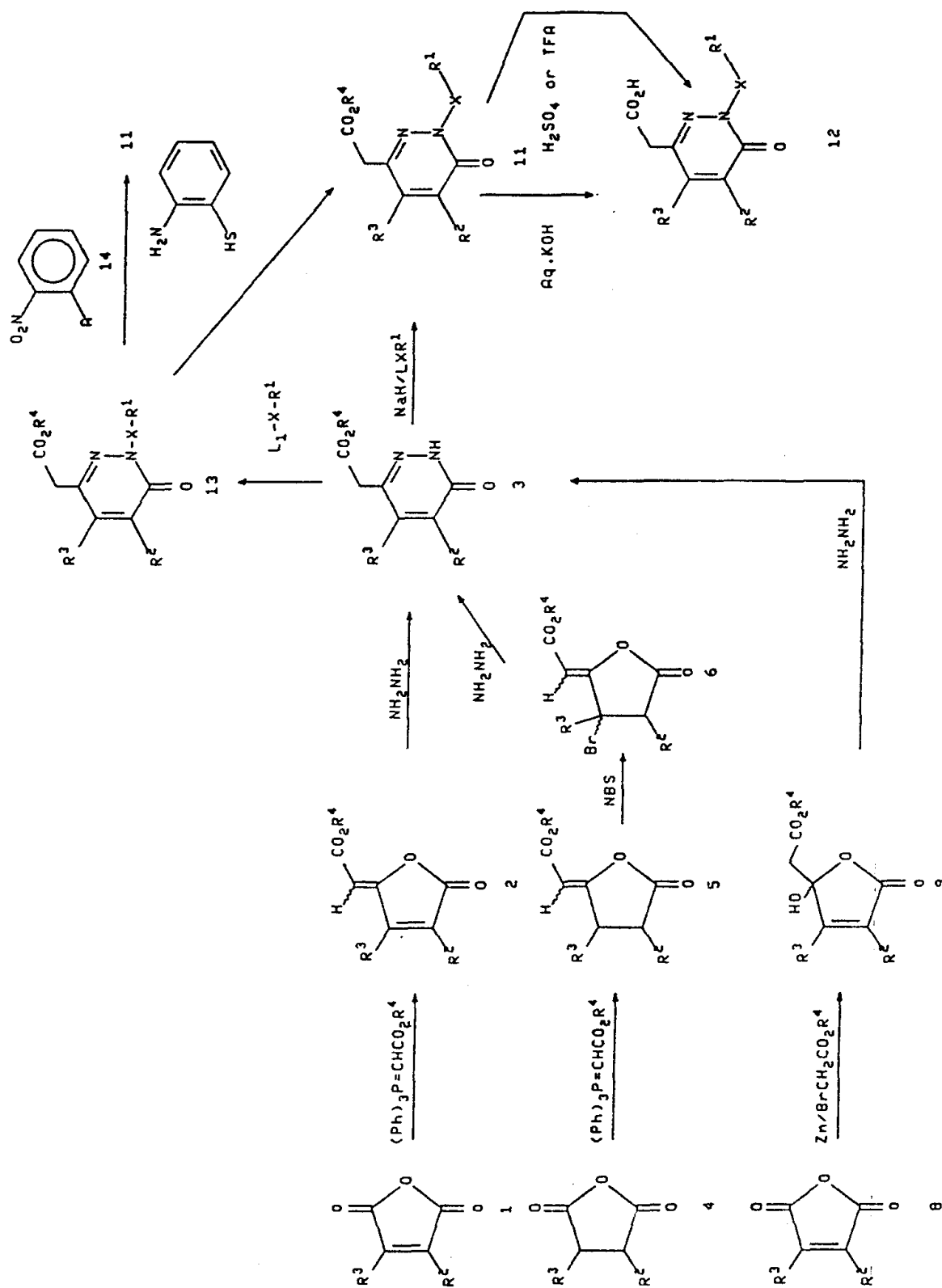
本发明还涉及用于降低哺乳动物如人类血中尿酸浓度的药用组合物,该组合物包括降低血尿酸浓度有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

本发明还涉及降低哺乳动物血尿酸浓度的方法,该方法包括:将有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐给予需要治疗的哺乳动物,具体的和优选的方法包括给予上述的具体的和优选的式I化合物。

除非另外说明,术语“烷基”在本文中包括直链、支链、和环状链的基团以及含有直链和环状链或支链和环状链的基团。

R⁴ 定义中采用的术语“前体”指的是一个基团,该基团在体内很容易转变,被氢取代。这类基团是本专业公知的,包括成酯基团,形成酯药物前体,例如:苄氧基、二(C₁-C₄)烷氨基乙氧基、乙酰氧基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、苯并咪唑酮基、乙氧基羰基氧基乙基、5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基,和被N-吗啉取代的(C₁-C₄)烷氧基;和,酰胺形成基团例如二(C₁-C₄)烷基氨基。

本发明化合物按下述反应路线制备。



式1、4和8的酸酐可商购或按标准方法制备。 R^3 为乙基或叔丁基的式2化合物可用Wittig反应将1式化合物分别与(叔丁氧羰基亚甲基)三苯基磷或(羧氧基亚甲基)三苯基磷反应而制备,参见:Tetrahedron Letter, 1965, 2537.

式5化合物亦可利用同样的方法制得。

式9化合物可用锌或锌-铜偶合剂,利用标准的Reformatsky反应或利用各种改进的Reformatsky反应而制得。(参阅;例如 Tetrahedron Letters 1984, 2569)。由式8化合物转化为9化合物的适宜溶剂包括芳香烃(例如,苯),二烷基醚和环醚(如,四氢呋喃)。温度优选的是保持在约35到100℃,更优选的保持在回流状态。

式6化合物可利用N-溴代丁二酰胺在四氯化碳中回流,通过标准的烯丙基溴化反应而制得。

式3化合物可利用式2, 6或9化合物同无水的或水合的胼在醇溶剂,(例如,乙醇)中反应而制得。因此反应温度可以是室温或溶剂的回流温度。

式13化合物可通过式3化合物同 $L-X-R'$ 反应而制得,其中L是氯或溴。此反应通常在碱存在下,在诸如具有一至四个碳原子的烷醇(例如,甲醇或乙醇)、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷的极性溶剂中进行。适合此反应的碱为碱金属氢化物或一至四个碳原子的烷氧化物,例如氢化钠或氢化钾,甲醇钠或甲醇钾,乙醇钠或乙醇钾。当使用氢化物时,需使用如二甲基甲酰胺类的非水溶剂。此反应可在室温下进行,或为了加速反应,亦可在较高的温度(约100℃)下进行。

式11化合物,其中 R' 为带有羟基的苯基时,可通过相应的甲氧基的去甲基化而制得。在二氯甲烷中,反应温度约为-70℃至0℃,通过与氢溴酸或三溴化硼回流,而实施去甲基化反应。该反应的最佳温度约为-20℃和0℃之间。

式11化合物中,其中X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 和 R' 为可取代的苯并噻唑时,可通过式13化合物来制备。式13化合物,其中X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 和 R' 是CN时,可通过式3化合物同 $\text{L}-\text{X}-\text{R}'$ (其中L是Cl或Br)在碱存在下反应而制得。适合的碱是碱金属氢化物或一至四个碳原的烷氧化物。此反应适宜的溶剂包括非水溶剂,例如二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。式13化合物,其中 R' 为CN时,将其在 C_7-C_4 的烷醇中,同2-氨基苯基硫醇或氨基吡啶硫醇的酸加成盐(如盐酸盐),于约 80°C 至溶剂回流温度下反应,可制得式11化合物(其中 R' 是可被取代的苯并噻唑)。该反应亦可应用于 R' 是噻唑并吡啶的化合物的制备中。

式11化合物,其中 R' 是选自氟、氯、溴和三氟甲基基团取代的5-或7-单取代或者5,7-双取代的苯并噻唑时,亦可由式13化合物(其中 R' 是CN或 $\text{C}^{\text{S}}\text{-NH}_2$)来制备。在硫化氢存在下,将式13化合物[其中X是 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$, R' 是CN或 $\text{C}^{\text{S}}\text{-NH}_2$]同式14化合物(其中A是F、Cl、Br或D)反应。通常,在极性溶剂中进行反应。合适的溶剂包括环丁砜、吡啶和N-甲基吡咯烷酮。优选溶剂是二甲基甲酰胺。反应温度通常约为 110°C 到 180°C 之间,优选的是溶剂的回流温度。式13化合物(R' 是CN)在叔胺存在下与式14化合物反应。适合的叔胺为三- (C_2-C_6) 烷基胺,例如,三乙胺。此反应方法亦可应用于 R' 是噻唑并吡啶的化合物的制备中。式13化合物[其中X是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 和 R' 是 $\text{C}^{\text{S}}\text{-NH}_2$],可由式13化合物[其中X是 CH_2 、 CH_2CH_2 、或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 和 R' 是CN]在叔胺,例如三- (C_2-C_6) 烷基胺(例如三乙胺)的存在下,在如吡啶或二甲基甲酰胺等溶剂中同硫化氢反应而制得,该反应最好在二甲基甲酰胺中进行;该反应的温度一般为室温(通常约为 25°C)至约 100°C ,优选温度为约 $40-60^\circ\text{C}$ 。

在芳烃溶剂如苯、甲苯或二甲苯中,式11化合物(其中X是 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$

)同五硫化磷反应可制得式11化合物(其中X是 $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}$)。该反应可在室温至100℃之间进行,优选温度为40-60℃。

式12化合物可通过水解式11化合物而制得。当 R^4 是叔丁基时在浓硫酸或三氟乙酸存在下,于约0℃至室温下实施水解反应。当 R^4 是甲基或乙基时,水解反应在常规温度下,在酸或碱(例如无机酸如盐酸;碱金属氢氧化物,如氢氧化钠或氢氧化钾)存在下进行。

除非特别说明:前述反应的压力要求并不苛刻。通常反应压力在0.5-2atm范围内,优选的反应压力为常压(约为1atm)。

式I化合物药学上可接受的盐,可采用常规方法用药学上可接受的阳离子制得。因此,用理想的药学上可接受的阳离子的水溶液处理式I化合物,然后将得到的溶液蒸发至干(最好减压蒸发),可容易地制得本发明化合物的盐。另一方法是将式I化合物的低级烷基醇溶液与理想金属的烷氧化物混合,然后将溶液蒸发至干。用于此目的的药学上可接受的阳离子包括:(但不局限于)碱金属阳离子(例,钾、钠和铵)或水溶性胺加成盐[例如,N-甲基葡萄糖胺(甲基葡胺)],低级烷醇铵盐和其它与药学上可接受的有机胺形成的碱盐,和碱土金属阳离子(例如,钙和镁)。

式I化合物和它们的药学上可接受的盐(下文也称之为活性化合物)可作为醛糖还原酶的抑制剂用于治疗糖尿病的慢性并发症例如糖尿病白内障、视网膜病、肾病和神经病。本发明活性化合物还可用于降低哺乳动物(例如人类)的血尿酸浓度。非生理性升高的血浆尿酸水平,易于在全身各种组织中产生含尿酸沉积物,从而导致称之为痛风和痛风性关节炎的疾病。在这种情况下,含尿酸沉积物可发生在软骨、骨、囊、腱、复盖骨隆凸的连结组织以及皮下和肾脏。升高的血尿酸浓度在许多其它疾病状态,例如:骨髓性白血病、骨髓性发育不良、恶性贫血、牛皮癣、糖尿病和肾病中也可发生。在本文权利要求和说

说明书中所用的“治疗”一词的含义包括预防和减轻所述疾病。本发明活性化合物可通过各种常规给药途径给予需要治疗的患者,这些途径包括:口服、非肠道和局部给药。通常,本发明化合物口服或非肠道给药,剂量为:受治者的每kg体重每天约2-100mg,优选的为每天5-50mg/kg。然而,根据所治疗者的病情可改变剂量,选用不同的剂量。对于具体病人而言,应根据其对药物的反应,确定适宜的剂量。

本发明活性化合物可以以单剂量或多剂量形式独立使用或与药学上接受的载体混合后使用。适合的药用载体包括:惰性固体稀释剂或填充料,无菌水溶液和各种有机溶剂。活性化合物同药学上可接受载体结合而成的药用组合物可以各种制剂形式给药,所述制剂形式包括:例如片剂、粉剂、锭剂、糖浆、注射溶液等。如果需要,这些药用组合物还可含有其它成分,例如:芳香剂、粘合剂、赋形剂等。就口服给药而言,含有各种赋形剂(例如:柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙)的片剂可以与各种分散剂(例如:淀粉、藻酸和复合硅酸盐)及粘合剂(例如:聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。此外,润滑剂(例如:硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉)也经常用于片剂中。

此外,还可将同类型的固体组合物作为填料填充于软和硬明胶胶囊中。用于此目的优选物料包括乳糖或奶糖和高分子量的聚乙二醇。当采用水性混悬液或酏剂用于口服给药时,主要的活性成分可以与各种甜味剂或芳香剂、着色剂或染料,必要时还可与乳化剂或悬浮剂,以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和其混合物相结合。

就非肠道给药而言,可采用活性化合物的芝麻油或花生油,含水丙二醇的溶液或灭菌水溶液。如果需要,上述水溶液应该是适宜的缓冲液,用足够的盐水或葡萄糖水首先使液体稀释剂等渗。这类水溶液特别适合于静脉、肌肉、皮下和腹膜给药。在这一方面,通过专业人员公知的标准方法,采用灭菌水性介质是非常适合的。

本发明活性化合物不但能用于制备上述的水性药用组合物,供非肠道给药,而且还可用于制备适合于眼用溶液的药用组合物。这种眼用溶液是局部给药治疗糖尿病白内障的主要方法,按这种方法对所述疾病的治疗是本发明的一个优选实例。因此,对于治疗糖尿病白内障,将本发明活性化合物按常规制药实践制备的眼用制剂施用于眼部,制剂参阅“Remington's制药科学”第15版,1488-1501页(Mack Publishing Co., Easton Pa)。眼用制剂中活性化合物在药学上可接受的溶液、混悬液或软膏中的浓度应为0.01-1%(重量),优选的浓度为0.05-0.5%(重量)。根据所使用的具体化合物、所治疗者的病症等对浓度可作某些改变,根据治疗效果确定具体病人最适合的浓度。眼用制剂最好为灭菌水溶液形式,如有必要,水溶液中可含有其它成分,例如;防腐剂、缓冲剂、张力剂、抗氧剂和稳定剂、非离子的润湿剂或澄清剂、粘度增加剂等。适合的防腐剂包括洁尔灭、氯苯烷铵(benzothonium chloride)、氯代丁醇、硫汞撒等。适合的缓冲剂包括硼酸、碳酸氢钠和钾、硼酸钠和钾、碳酸钠和钾、乙酸钠、磷酸氢钠等。添加的量应足以保持PH在6-8之间,最好在7-7.5之间。适合的张力剂为葡聚糖40、葡聚糖70,葡萄糖、甘油、氯化钾、丙二醇、氯化钠等,使眼用溶液中氯化钠的当量在 $0.9 \pm 0.2\%$ 的范围内。适合的抗氧剂和稳定剂包括亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、硫脲等。适合的润湿剂和澄清剂包括吐温80、吐温20、Poloxamer282和四丁酚醛。适合的增粘剂包括葡聚糖40、葡聚糖70、明胶、甘油、羟乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羊毛脂、甲基纤维素、软石蜡、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素等。眼用制剂可通过常规方法局部地施用于需治疗的患者眼球,例如可用滴入或冲洗眼睛的形式应用。

通过许多的标准生理或药理实验,可测定本发明的活性化合物作

为控制慢性糖尿病并发症的药物。适合的试验包括(1)测定它们抑制分离的醛糖还原酶活性的能力;(2)测定它们降低或抑制急性链脲菌菌化,即糖尿病大鼠的坐骨神经和晶状体中山梨醇积累的能力;和(3)测定它们回转身链脲菌素引起的慢性糖尿病大鼠坐骨神经和晶状体中已升高的山梨醇水平的能力;(4)测定它们预防和抑制急性半乳糖血症大鼠晶状体中半乳糖醇形成的能力;(5)测定它们延迟慢性半乳糖血症大鼠白内障形成和减轻晶状体不透明的严重程度的能力;(6)测定它们预防用葡萄糖孵化的离体大鼠晶状体山梨醇积累和白内障形成的能力;和(7)测定它们降低用葡萄糖孵化的离体大鼠晶状体中已升高的山梨醇水平的能力。

通过以下实施例说明本发明。然而,应知道本发明并不局限于这些实施例的具体描述。在这些实施例中,熔点未经校正。

实施例1

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪-1-基乙酸叔丁酯

A. 3-氧代-4,5-二甲基呋喃-1-亚基乙酸叔丁酯

将2,3-二甲基马来酸酐(6.3g, 50mmol)和(叔丁氧基羰基甲基烯基)三苯基磷的二氯甲烷(200mL)溶液回流反应16小时,然后将溶液蒸馏至干燥,用9:1的二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物为洗脱剂在硅胶色谱柱上纯化残留物,得到3-氧代-4,5-二甲基呋喃-1-亚基乙酸叔丁酯(产量:6.5 g;60%)。

B. 5,6-二甲基-4-氧代-吡嗪-1-基乙酸叔丁酯

实施例1A标题化合物(1.3g, 4mmol)、乙醇(5mL)和水合肼(3.9mL, 8mmol)的混合物在室温下搅拌一小时。用水(2mL)稀释和用乙酸(4mL)酸化反应混合物,收集沉淀的固体,用水洗涤然后空气干燥,得到标题化合物(产量:1.3g, 92%)。

C. 3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噻唑基]-1-吡嗪-1-基]乙酸叔丁酯

将实施例1B的标题化合物(476mg, 2mol)溶解在二甲基甲酰胺(4 mL)中, 添加叔丁醇钾(236mg, 2.1mol), 在室温下搅拌30分钟。再将2-氟甲基-5-三氟甲基苯并噻唑(554mg、2.2mol)添加到反应混合物中, 再继续搅拌3小时, 用水(20mL)终止反应, 添加足量的稀盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 蒸干, 在硅胶上层析分离残留物。用9:1的二氯甲烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得到标题化合物(产量: 490mg; 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ
1.45(s, 9H), 2.1(s, 3H), 2.2(s, 3H), 3.6(s, 2H), 5.7(s, 2H),
7.5(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.9(m, 1H), 8.25(d, $J=8$ Hz, 1H)。

实施例2

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(4-溴-2-氟)苄基]-1-吡嗪-1-基]乙酸叔丁酯

根据实施例1c的方法制得标题化合物(产率: 87%)。

$^1\text{H NMR}$
(CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 2.08(s, 3H), 2.15 (s, 3H),
3.54 (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.2 (m, 3H)。

实施例3

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-1-吡嗪乙酸

将实施例1的标题化合物(450mg, 1mmol)加到浓硫酸(2mL)中, 在室温下搅拌30分钟。用冰水(20mL)终止反应, 收集生成的固体。将此固体用苯结晶, 得到标题化合物(产量270mg、68%), m. p. 174 °C。

实施例4

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-[(4-溴-2-氟)苄基]-1-吡嗪乙酸

将实施例2的标题化合物(740mg, 1.74mmol)加到三氟乙酸(2mL)中, 在室温下搅拌30分钟。用冰水(15mL)终止反应, 收集沉淀的固体, 空气干燥, 用苯结晶, 得到标题化合物(产量: 115mg、33%)、m. p .162 °C。

实施例5

3-氧代-4,5-二氢呋喃-1-基乙酸叔丁酯

按照实施例1A的方法, 用琥珀酸酐(1.98g、20mmol)代替二甲基马来酸酐为原料, 制得标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.5 (s, 9H), 2.72 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.62 (m, 1H)。

实施例6

5-溴-3-氧代-4,5-二氢呋喃-1-基乙酸叔丁酯

将实施例5的标题化合物、N-溴代琥珀酰亚胺(1.96g、11mmol)和四氯化碳(25mL)的混合物在紫外灯下回流4小时。将此反应冷却, 蒸出多余的四氯化碳, 残留物在硅胶柱上进行色层分离, 用1:1的二氯甲烷和正己烷混合物洗脱, 得到标题化合物(产量; 2.1g、76%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.5 (s, 9H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 5.8 (m, 1H)。

实施例7

4-氧代-3-吡啶-1-亚基乙酸叔丁酯

将水合肼(1mL, 20mmol)加到实施例6的标题化合物(2.77g, 10mmol)的乙醇(10mL)溶液中, 在室温下搅拌16小时。蒸去过量的乙醇, 用乙酸乙酯(15mL)萃取此浓缩物。用水洗涤有机层, 收集有机层, 并蒸发至干。在硅胶柱上层析分离残留物, 用1:1的二氯甲烷和乙酸乙酯

洗脱,得到标题化合物(产量:1.03g, 49%), m. p. 135 °C。

实施例8

1,3-二氢-1-羟基-3-氧代-5-甲基-1-异吡喃乙酸叔丁酯

将锌-铜偶合剂(15.0g、0.15mol)加入柠檬酸酐(11.2g, 0.1mol)的四氢吡喃(50mL)溶液中,然后缓慢地加入溴代乙酸叔丁酯,再回流反应3小时,冷却、过滤,在真空条件下浓缩滤液。残留物于6N盐酸(20mL)和乙酸乙酯(250mL)中分配。收集有机提取物,然后蒸发至干,在硅胶柱上色析分离,用1:1的二氯甲烷和乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(产量:6.2g 27%)。

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 5.85 (s, 1H)。

实施例9

5-甲基-4-氧代-吡嗪-1-基乙酸叔丁酯

将实施例8的标题化合物溶解于乙醇(20mL)中,将水合肼(0.6g、12mmol)加到此溶液中,在室温下搅拌4小时,移去多余的乙醇使溶液浓缩,用1N盐酸(10mL)研磨浓缩物。收集得到的固体,空气干燥,在乙醇中结晶,得到标题化合物(产量:0.58g 24%), m. p. 114-116 °C。

实施例10

(E)和(Z)-3-氧代-4,5-环己烷并吡喃-1-亚基乙酸叔丁酯

按实施例1A的方法,用3,4,5,6-邻二甲酸酐(15.2g、0.1mol)代替2,3-二甲基马来酸酐为原料,制得标题化合物(产量11.1g、46%)。用9:1的二氯甲烷和乙酸乙酯的混合溶剂为洗脱剂,在硅胶柱上层析分离该E和Z异构体混合物。极性较小的E异构体先被洗脱出来,极性较大的Z异构体从后面的组分中得到。

实施例11

3,4-二氢-4-氧代-5,6-环己烷并吡嗪-1-基乙酸叔丁酯

将(E)和(Z)-3-氧代-4,5-环己烷并呋喃-1-亚基乙酸叔丁酯(5.0 g、20mmol)(实施例10的标题化合物)溶于乙醇(20mL)中,加入水合肼(2.5g、50mmol),回流4小时然后蒸发得一胶状残留物。用1N盐酸研磨此残留物(盐酸量为10mL),得到白色固体的标题化合物(产量:2.18g 44%), m. p. 179-181 °C。

实施例12

3,4-二氢-4-氧代-5,6-二甲基-3-氟基甲基-1-呋喃乙酸叔丁基酯

将叔丁醇钾(3.65g, 32.5mmol)加入实施例1B的标题化合物(7.05g, 29.6mmol)的二甲基甲酰胺(65mL)溶液中,在室温下搅拌30分钟,再将溴代乙腈(4.26g, 35.5mmol)加入其中,继续搅拌1.5小时,用水(200mL)终止反应,添加足量的稀盐酸酸化至PH2,收集产生的固体,空气干燥此固体,然后在3:1的环己烷和二氯甲烷混合溶剂中结晶,得到标题化合物(产量:6.26g, 76%), m. p. 120-123 °C。

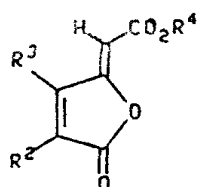
实施例13

3,4-二氢-4-氧代-5,6-并环己基-3-氟基甲基-1-呋喃乙酸乙基酯

按照实施例12的方法,用5,6-并环己基-1-呋喃乙酸乙基酯为原料制得标题化合物(液体)。(产率:58%); ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.25 (t, J=Hz, 3H), 1.8 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 4.1 (q, J=8 Hz, 2H), 5.0 (s, 2H)。

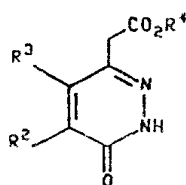
根据本发明的方法制备的其它化合物示于表1-3中。表1-3列出了这些化合物的熔点和核磁共振谱数据。

表1



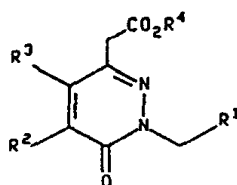
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>产物</u>
CH ₃	CH ₃	t-Bu	m.p. 73-74°C
(CH ₂) ₃		Et	m.p. 64-65°C
(CH ₂) ₄		t-Bu	E- ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.48(s, 9H), 1.73(m, 4H), 2.3(m, 2H), 2.75(m, 2H), 5.8(s, 1H). Z- ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.53 (s, 9H), 1.75 (m, 4H), 2.35(m, 4H), 5.25 (2, 1H)

表2



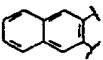
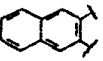
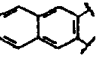
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>产物</u>
H	H	t-Bu	见实施例7
H	CH ₃	t-Bu	见实施例9
CH ₃	CH ₃	t-Bu	见实施例10
(CH ₂) ₃		Et	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.2 (t, J=8 MHz, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 4.2 (q, J=8 MHz, 2H)
(CH ₂) ₄		t-Bu	见实施例11
		Et	m.p. 240-242°C

表3



<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>产物</u>
H	H	t-Bu	5,7-二氟苯并咪唑-2-基	m.p. 119°C
H	H	t-Bu	5-三氟甲基苯并咪唑-2-基	m.p. 134°C
H	CH ₃	t-Bu	5-三氟甲基苯并咪唑-2-基	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.45(s, 9H), 2.17(s, 3H), 3.55(s, 2H), 5.7(s, 2H), 6.72(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.92(m, 1H), 8.25(m, 1H)
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5-三氟甲基苯并咪唑-2-基	实施例 1C
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5,7-二氟苯并咪唑-2-基	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.45(s, 9H), 2.13(s, 3H), 2.2(s, 3H), 3.6(s, 2H), 5.7(s, 2H), 6.9(m, 1H), 7.53(m, 1H)
CH ₃	CH ₃	t-Bu	4-溴-2-氟苯基	实施例 2
(CH ₂) ₃	Et		5-三氟甲基苯并咪唑-2-基	¹ H NMR (CDCl ₃ , 200 MHz)δ 1.2(t, J = 8Hz, 3H), 2.1(m, 2H), 2.9(m, 4H), 3.6(s, 2H), 4.15 (q, J = 8Hz, 2H), 5.8(s, 2H), 7.5(d, J = 9Hz, 1H), 7.9(d, J = 9Hz, 1H), 8.2 (s, 1H)
(CH ₂) ₄	t-Bu		5-三氟甲基苯并咪唑-2-基	m.p. 136°C
(CH ₂) ₄	t-Bu		5,7-二氟苯并咪唑-2-基	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.45(2, 9H), 1.73(m, 4H), 2.4(m, 2H), 2.63(m, 2H), 3.55(s, 2H), 5.3(s, 2H), 6.9(m, 1H), 7.6 (m, 1H)
(CH ₂) ₄	t-Bu		4-溴-2-氟苯基	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz)δ 1.45(s, 9H), 1.72(m, 4H), 2.4(m, 1H), 2.58(m, 2H), 3.51(s, 2H), 5.27(s, 2H), 7.2 (m, 3H)

表3(续)

R^2	R^3	R^4	R^1	产物
H	H	H	5,7-二氟苯并噻唑-2-基	m.p. 169°C
H	H	H	5-三氟甲基苯并噻唑-2-基	m.p. 172-173°C
H	CH ₃	H	5-三氟甲基苯并噻唑-2-基	m.p. 172°C
CH ₃	CH ₃	H	5-三氟甲基苯并噻唑-2-基	m.p. 174°C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-二氟苯并噻唑-2-基	m.p. 183°C
CH ₃	CH ₃	H	5-溴苯并噻唑-2-基	m.p. 206-207°C
CH ₃	CH ₃	H	[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-恶二唑-5-基]	m.p. 185-186°C
CH ₃	CH ₃	H	4-溴-2-氟苯基	m.p. 162°C
(CH ₂) ₃		H	5-三氟里基苯并噻唑-2-基	m.p. 184°C
(CH ₂) ₄		H	5-三氟甲基苯并噻唑-2-基	m.p. 201°C
(CH ₂) ₄		H	5,7-二氟苯并噻唑-2-基	m.p. 157°C
(CH ₂) ₄		H	4-溴-2-氟苯基	m.p. 164°C
		H	4-溴-2-氟苯基	m.p. 202-204°C
		H	苯并噻唑-2-基	m.p. 207-208°C
		H	5-三氟甲基苯并噻唑-2-基	m.p. 224-225°C
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5,7-二氯苯并噻唑-2-基	m.p. 113-116°C
(CH ₂) ₄		Et	5,7-二氯苯并噻唑-2-基	m.p. 136-139°C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-二氯苯并噻唑-2-基	m.p. 200-201.5°C
(CH ₂) ₄		H	5,7-二氯苯并噻唑-2-基	m.p. 193-195°C