

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 405/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480026559.6

[43] 公开日 2006 年 10 月 25 日

[11] 公开号 CN 1852906A

[22] 申请日 2004.7.15

[21] 申请号 200480026559.6

[30] 优先权

[32] 2003.7.15 [33] US [31] 60/487,492

[86] 国际申请 PCT/US2004/022706 2004.7.15

[87] 国际公布 WO2005/009993 英 2005.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.15

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 丹尼斯·李 约瑟夫·P·马里诺
赵永东

[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

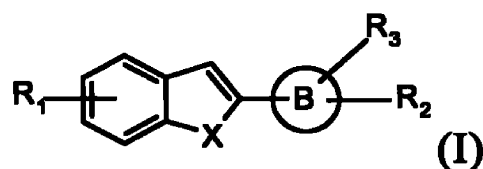
权利要求书 4 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

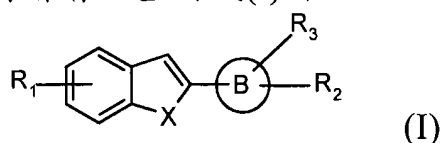
新化合物

[57] 摘要

公开了式(I)化合物或其可药用盐,其是大电导钙激活性钾通道开放剂(BK 通道开放剂)并用于治疗尿道疾病。



1. 一种治疗或抑制与大电导钙激活性钾通道的激活有关的疾病的方法，其包括给药需要的受治疗者有效量的式(I)的化合物或其可药用盐：



其中：

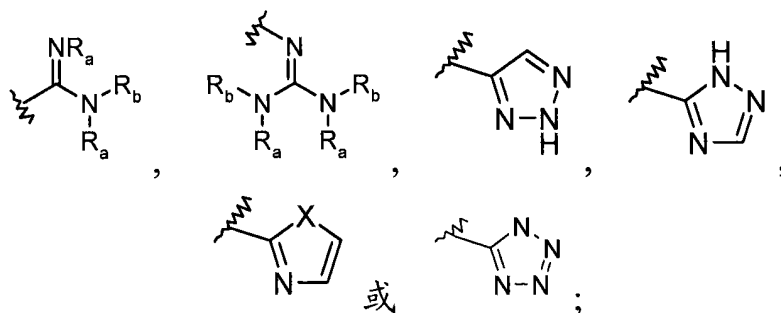
R_1 不存在或表示至多三个取代基，所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 $CONR_aR_b$ 和 NR_aR_b ；

X 是 NR_a 、 O 或 S ；

B 是芳基或杂环；

R_2 不存在或表示至多三个取代基，所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 $CONR_aR_b$ 和 NR_aR_b ；

R_3 是 $COOH$ 、 $CONR_aR_b$ 、 SO_3H 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $CONR_aSO_2R_b$ ，



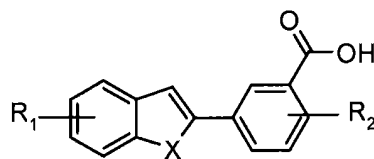
每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-芳基和 (C_{1-6}) 烷基-杂环。

2. 根据权利要求1方法，所述方法通过大电导钙的激活性钾通道的激活来松弛膀胱平滑肌组织。

3. 根据权利要求2的方法，该方法用于治疗尿失禁或膀胱活动过度。

4. 药物组合物，其包括权利要求1的化合物以及可药用载体。

5. 式(II)的化合物或其可药用盐



(II)

其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 $CONR_aR_b$ 和 NR_aR_b ;

X 是 NR_a 、 O 或 S ;

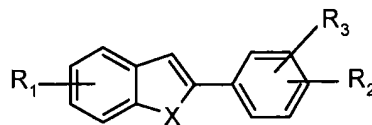
R_2 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 NR_aR_b 和 CO_2R_c , 其中 R_c 是芳基、 (C_{1-6}) -芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基;

每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、 (C_{1-6}) 芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基;

条件是所述化合物不是

4-甲氧基-3-(苯并呋喃-2-基)-苯甲酸或 3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸。

6. 式(III)的化合物或其可药用盐



(III)

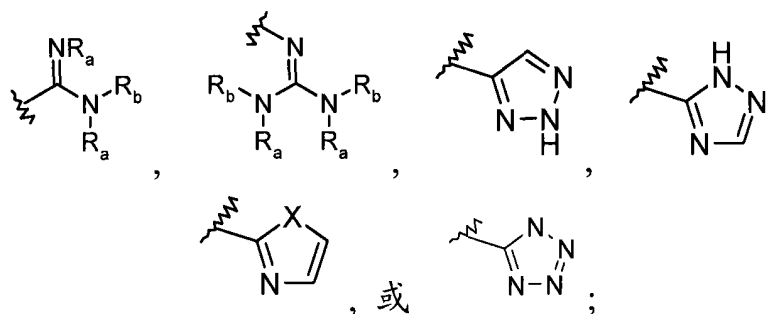
其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 $CONR_aR_b$ 和 NR_aR_b ;

X 是 NR_a 、 O 或 S ;

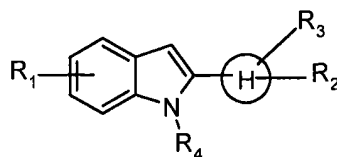
R_2 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基和 NR_aR_b

R_3 是 SO_3H 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $CONR_aSO_2R_b$,



每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、 (C_{1-6}) -芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基。

7. 式(IV)的化合物或其可药用盐



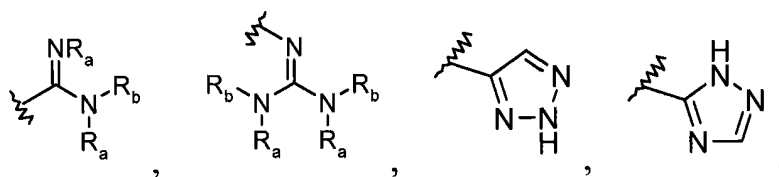
(IV)

其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基、 $CONR_aR_b$ 和 NR_aR_b ;

R_2 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($C_{1-6})$ 烷基和 NR_aR_b ;

R_3 是 $COOH$ 、 SO_3H 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $CONR_aSO_2R_b$,





R_4 是氢、芳基、 (C_{1-6}) -芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基;

H 是噻吩、呋喃或吡啶;

每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、 (C_{1-6}) -芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基。

8. 化合物, 其是:

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-呋喃-2-羧酸;

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸;

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-1-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸;

5-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸;

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸;

3-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

3-(苯并呋喃-2-基)-苯甲酸; 或

3-(5,6-二氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸; 或其可药用盐。

新化合物

发明领域

本发明涉及药理学活性化合物，含有它们的药物组合物，以及它们在治疗与钾通道激活有关的疾病中的用途。这些疾病包括脑梗塞、痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、suprasacral spinalcord disease、中枢神经系统疾病、高血压、中风、心绞痛、充血性心力衰竭、蛛网膜下出血、尿频、尿失禁、紧迫性尿失禁(urge incontinence)、膀胱活动过度(overactive bladder)、与逼尿肌功能失调(detrusor instability)有关的疾病、刺激性膀胱(irritable bladder)、过敏性肠综合征、膀胱炎、尿道炎、肾结石、憩室炎或流出道梗阻、支气管哮喘、疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛和慢性阻塞性肺病(COPD)。

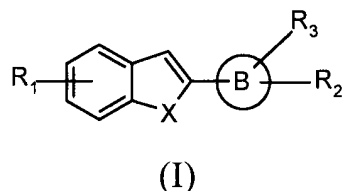
发明背景

钾是最丰富的细胞内阳离子，它在维持生理性内环境稳定中是非常重要的。钾通道几乎存在于所有的脊椎动物细胞中，钾通过这些通道流入对维持超极化的静息膜电位是不可缺少的。

大电导钙(large conductance calcium)激活性钾通道(还有 BK 通道或 maxi-K 通道)在神经元、心脏和平滑肌细胞中被表达。Maxi-K 通道被认为在调节电压依赖性钙内流中起关键性的作用，因为这些通道被增加的细胞内钙浓度和膜去极化所激活。细胞内钙浓度增加介导许多过程例如神经递质释放、平滑肌收缩、细胞生长和死亡。实际上，maxi-K 通道的开放导致强的膜超极化，并由此抑制这些钙诱导的反应。因此，通过抑制各种去极化介导的生理反应，具有开放 maxi-K 通道活性的物质被期望具有治疗脑梗塞、痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、suprasacral spinalcord 病、中枢神经系统疾病、高血压、中风、心绞痛、充血性心力衰竭、蛛网膜下出血、尿频、尿失禁、紧迫性尿失禁、膀胱活动过度、与逼尿肌功能失调有关的疾病、刺激性膀胱、过敏性肠综合征、膀胱炎、尿道炎、肾结石、憩室炎或流出道梗阻、支气管哮喘、疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛和慢性阻塞性肺病(COPD)。

发明内容

本发明包括一种治疗或抑制与大电导钙激活性钾通道 (Large conductance calcium activated potassium channels) 的激活有关的疾病的方法, 该方法包括给药需要的受治疗者(subject)有效量的式(I)的化合物或其可药用盐:



其中:

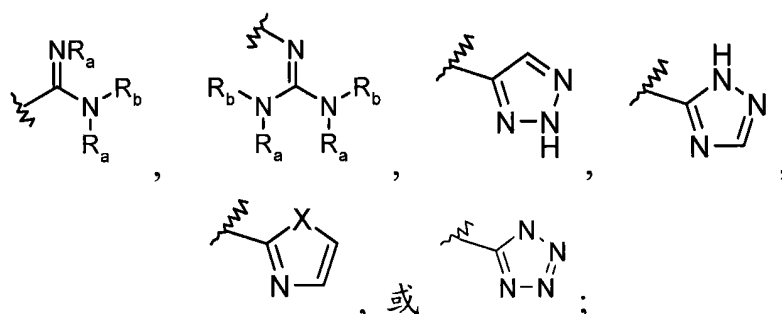
R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基、CONR_aR_b和NR_aR_b;

X 是 NR_a、O 或 S;

B 是芳基或杂环;

R_2 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基、CONR_aR_b和NR_aR_b;

R_3 是 COOH、CONR_aR_b、SO₃H、SO₂NR_aR_b、CONR_aSO₂R_b,



每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁₋₆)烷基、芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-芳基和(C₁₋₆)烷基-杂环。

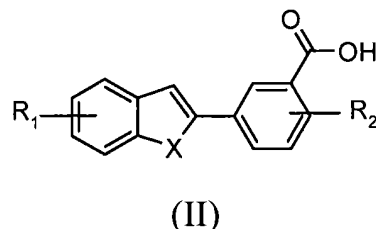
关于式(I):

合适地 X 是 O 或 NR_a, 其中 R_a 是氢、(C₁₋₆)烷基或(C₁₋₆)烷基-杂环。

合适地 B 是苯基、噻吩、呋喃或吡啶。

合适地 R_3 是 COOH ;

本发明还包含新的化合物, 其激活大电导钙激活性钾通道。本发明包含式(II)的化合物或其可药用盐:



其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、 COR_a 、 CO_2R_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($\text{C}_{1-6})$ 烷基、 CONR_aR_b 和 NR_aR_b ;

X 是 NR_a 、 O 或 S ;

R_2 不存在或表示至多取代基, 所述取代基三个独立地选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 链烯基、 (C_{3-6}) 环烷基、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环、 OR_a 、 SR_a 、羟基、卤素、硝基、氰基、 COR_a 、 SO_3H 、 (C_{1-6}) 烷基- CO_2 -($\text{C}_{1-6})$ 烷基、 NR_aR_b 和 CO_2R_c , 其中 R_c 是芳基、 (C_{1-6}) -芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基;

每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、 (C_{1-6}) 烷基-芳基、杂环、 (C_{1-6}) 烷基-杂环和 (C_{1-6}) 烷基;

条件是所述化合物不是

4-甲氧基-3-(苯并咪唑-2-基)-苯甲酸或 3-(5,6-二氯-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸。

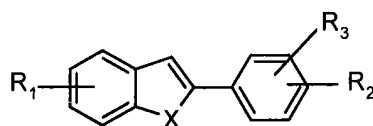
关于式(II):

合适地每个 R_1 独立地是甲基、卤素、三氟甲基、吗啉基、 NR_aR_b 或 OR_a 其中每个 R_a 和 R_b 独立地是氢、 (C_{1-6}) 烷基或哌嗪。

合适地 X 是 O 或 NR_a 其中 R_a 是氢、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 烷基-杂环。更合适地, X 是 O 或 NR_a 其中 R_a 是氢、甲基、或 4-乙基吗啉基。

合适地 R_2 是卤素、 (C_{1-6}) 烷基、 OR_a 或 NR_aR_b , 其中每个 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_{1-6}) 烷基。

本发明的另一方面是式(III)的化合物或其可药用盐:



(III)

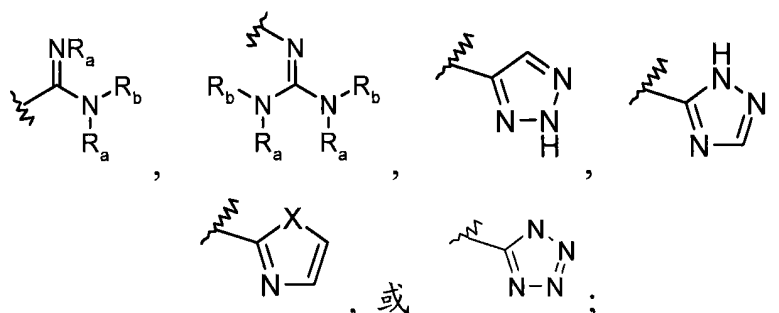
其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基、CONR_aR_b和NR_aR_b;

X 是 NR_a、O 或 S;

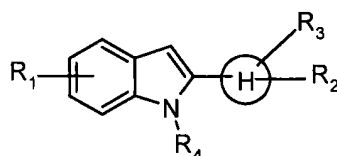
R_2 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基和NR_aR_b的取代基;

R_3 是 SO₃H、SO₂NR_aR_b、CONR_aSO₂R_b,



每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、(C₁₋₆)-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环和(C₁₋₆)烷基。

本发明的另一方面是式(IV)的化合物或其可药用盐:



(IV)

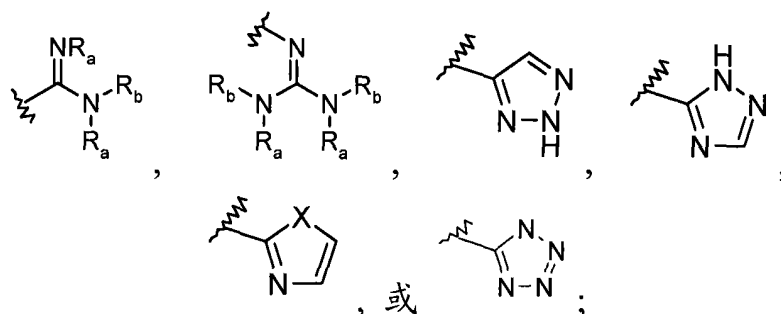
其中:

R_1 不存在或表示至多三个取代基, 所述取代基独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、

OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基、CONR_aR_b和NR_aR_b;

R₂ 不存在或表示至多三个独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基、(C₃₋₆)环烷基、芳基、(C₁₋₆)烷基-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环、OR_a、SR_a、羟基、卤素、硝基、氰基、COR_a、CO₂R_a、SO₃H、(C₁₋₆)烷基-CO₂-(C₁₋₆)烷基和NR_aR_b的取代基;

R₃ 是 COOH、SO₃H、SO₂NR_aR_b、CONR_aSO₂R_b、



R₄ 是氢、芳基、(C₁₋₆)-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环和(C₁₋₆)烷基;

H 是噻吩、呋喃或吡啶。

每个 R_a 和 R_b 独立地选自氢、芳基、(C₁₋₆)-芳基、杂环、(C₁₋₆)烷基-杂环和(C₁₋₆)烷基。

本发明的新化合物的代表性例子如下所示:

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-呋喃-2-羧酸;

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸;

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-1-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸;

5-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸;

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸;

3-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

3-(苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

3-(5,6-二氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸;

5,6-二氯-2-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吡啶; 和

3-(1-苄基-5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸或

或其可药用盐。

治疗或抑制与大电导钙激活性钾通道的激活有关的疾病的代表性化合物如下所示：

3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸；
5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-呋喃-2-羧酸；
3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸；
3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸；
5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸；
3-(5,6-二氯-1-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸；
5-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸；
3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸；
3-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸；
3-(5,6-二氯-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸；
3-(苯并呋喃-2-基)-苯甲酸；
3-(5,6-二氟-苯并呋喃-2-基)-苯甲酸；和
4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸；或其可药用盐。

本发明还包括本发明化合物的可药用加成盐和复合物。当本发明的化合物具有一个或多个手性中心时，除非特别指明，本发明包括每个单独的非外消旋化合物，这些非外消旋化合物可以通过常规技术合成和拆分。当化合物具有不饱和碳-碳双键时，顺式(Z)和反式(E)异构体都在本发明的范围内。当化合物以互变异构形式存在时，例如酮-烯醇互变异构体，例如  和 ，每个互变异构形式都包括在本发明内，它们以平衡形式存在或者以一种被 R' 合适取代的形式锁定。

本发明还包括本发明化合物的前药。前药被认为是任何共价结合的载体，其在体内释放式(II)、(III)和(IV)的活性母体药物(parent drug)。

式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物以及它们可药用盐是 BK 通道活化剂。膀胱细胞中 BK 通道的激活导致膀胱平滑肌组织松弛。因此，本发明的化合物用于治疗涉及尿道过度平滑肌收缩的疾病。这些疾病包括尿失禁、膀胱活动过度(overactive bladder)、尿频、紧迫性尿失禁、与逼尿功能失调有关的疾病、刺激性膀胱、膀胱炎、尿道炎和肾结石。此外，由于本发明的化合物

激活 BK 通道, 这些化合物还可以用于治疗其它病症或疾病, 其中 BK 通道的激活改善所述病症。这些病症或疾病包括脑梗塞、痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、suprasacral spinalcord disease、中枢神经系统疾病、高血压、中风、心绞痛、充血性心力衰竭、蛛网膜下出血、过敏性肠综合征、尿道炎、肾结石、憩室炎或流出道梗阻以及支气管哮喘、疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛和慢性阻塞性肺病(COPD)。

为了描述本发明的化合物, 在此使用在肽和化学领域中通常使用的缩写和符号。

除非另有定义, 当单独使用时或当形成其它基团(例如'(C₁₋₆)烷基-芳基')的一部分时, 术语(C₁₋₆)烷基包括取代或未取代的、直链或支链的含 1-6 个碳原子的烷基。(C₁₋₆)烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基。

术语(C₂₋₆)链烯基是指取代或未取代的 2-6 个碳原子的烷基, 其中一个碳-碳单键被碳-碳双键代替。(C₂₋₆)链烯基的例子包括乙烯、1-丙烯、2-丙烯、1-丁烯、2-丁烯和异丁烯。包括顺式和反式异构体。

术语(C₃₋₇)环烷基是指取代或未取代的 3-7 个碳原子的碳环体系, 其可以含有至多两个不饱和碳-碳键。(C₃₋₇)环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己烯基和环庚基。

除非另有定义, 当单独使用时或当形成其它基团(例如'(C₁₋₆)烷基-芳基')的一部分时, 任何(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)链烯基和(C₃₋₇)环烷基的适合取代基, 包括至多五个取代基, 这些取代基可以在任何碳原子上, 只要产生稳定的结构并且可以通过常规合成技术获得。适合的取代基是卤素、-OR'、-SR'、(C₁₋₆)烷基磺酰基、(C₁₋₆)烷基亚磺酰基(Sulfoxyl)、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、硝基、氰基、-CO₂R'、-CON(R')₂、-COR'和-NR'C(O)R', 其中每个 R'独立地是 H 或未取代的(C₁₋₆)烷基。

卤代或卤素包括氟、氯、溴和碘。

在此使用的 Ar 或芳基是指苯基或萘基, 或被 1 至 3 个取代基取代的苯基或萘基, 这些取代基可以在任何碳原子上, 只要产生稳定的结构并且可以通过常规合成技术获得。适合的取代基是卤素、-OR'、-SR'、(C₁₋₆)烷基磺酰基、(C₁₋₆)烷基亚磺酰基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、硝基、氰基、-CO₂R'、-CON(R')₂、-COR'和-NR'C(O)R', 其中每个 R'独立地是 H 或未取代的(C₁₋₆)烷基。

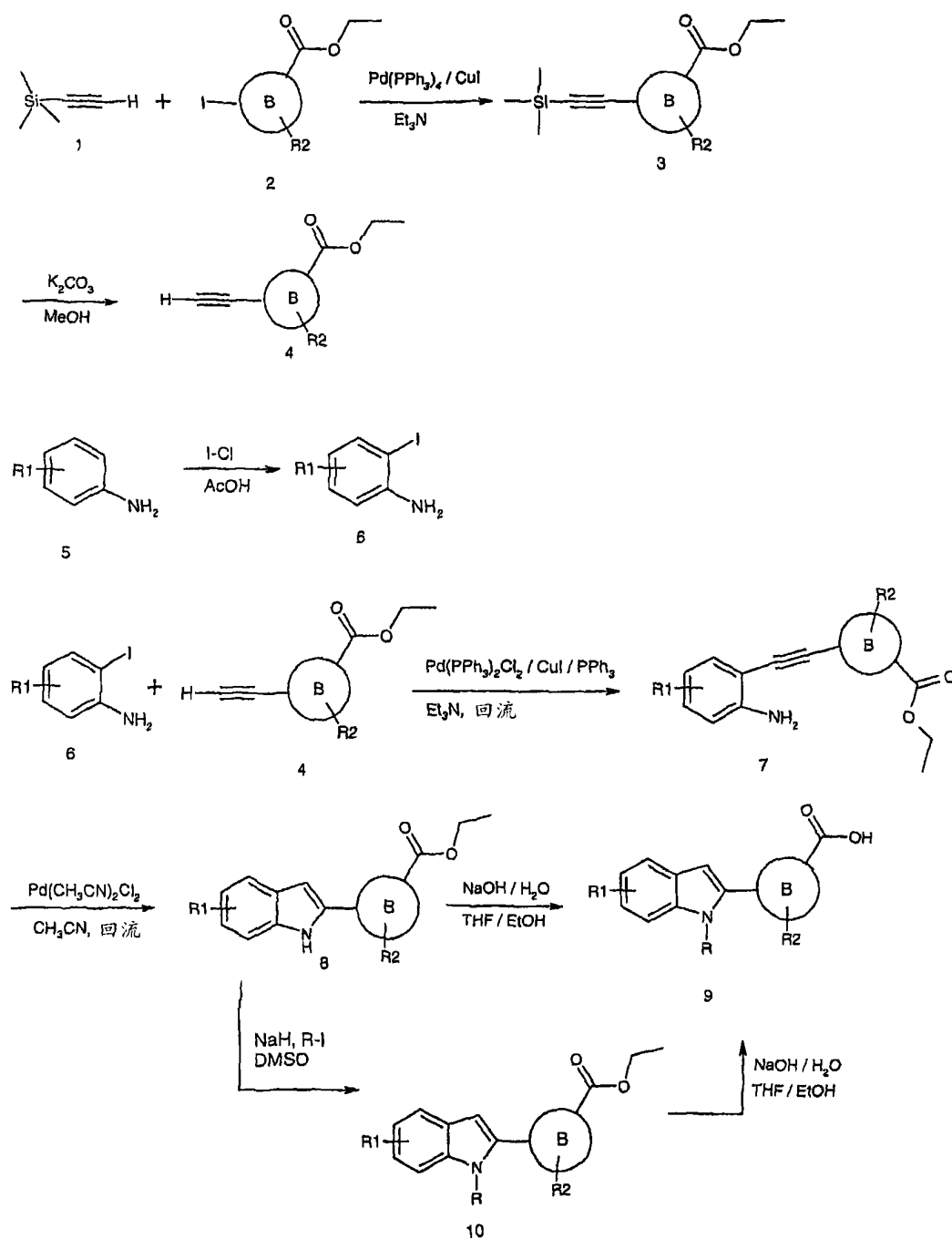
术语“het”或“杂环”表示含有1-4个选自氮、氧和硫(sulfur)的杂原子的未取代的或取代的5或6员单环、或9或10员双环，其是稳定的并且可通过常规化学合成获得。说明性的杂环是苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡喃、苯并噻吩、苯并噻唑、呋喃、咪唑、二氢吲哚、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、四氢吡啶、吡啶、噻唑、噁唑、噻吩、喹啉、异喹啉、吡咯烷、吡啶和吡嗪。除非另有定义，任何杂环基团含有至多三个取代基，这些取代基选自卤素、-OR'、-SR'、(C₁₋₆)烷基磺酰基、(C₁₋₆)烷基亚磺酰基、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、硝基、氰基、-CO₂R'、-CON(R')₂、-COR'和-NR'C(O)R'，其中每个R'独立地是H或未取代的(C₁₋₆)烷基。

某些基团在此是以缩写形式出现的。t-Bu是指叔丁基，Boc是指叔丁氧羰基，Fmoc是指芴基甲氧羰基，Ph是指苯基，Cbz是指苄氧羰基，Bn是指苄基，Me是指甲基，Et是指乙基，Ac是指乙酰基，Alk是指C₁₋₄烷基，Nph是指1-或2-萘基以及cHex是指环己基。Tet是指5-四唑基。

某些试剂在此是以缩写形式出现的。DCC是指二环己基碳二亚胺，DMAP是指二甲基氨基吡啶，DIEA是指二异丙基乙胺，EDC是指1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。HOBt是指1-羟基苯并三唑，THF是指四氢呋喃，DIEA是指二异丙基乙胺，DEAD是指偶氮二羧酸二乙酯，PPh₃是指三苯基膦，DIAD是指偶氮二羧酸二异丙酯，DME是指二甲氧基乙烷，DMF是指二甲基甲酰胺，NBS是指N-溴琥珀酰亚胺，Pd/C是指钯/炭催化剂，PPA是指多聚磷酸，DPPA是指二苯基磷酰基叠氮化物，BOP是指苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基-氨基)膦六氟磷酸盐，HF是指氢氟酸，TEA是指三乙胺，TFA是指三氟乙酸，PCC是指氯铬酸吡啶。

式II-IV的化合物通过方案I-III中所述的一般方法进行制备。

方案 1

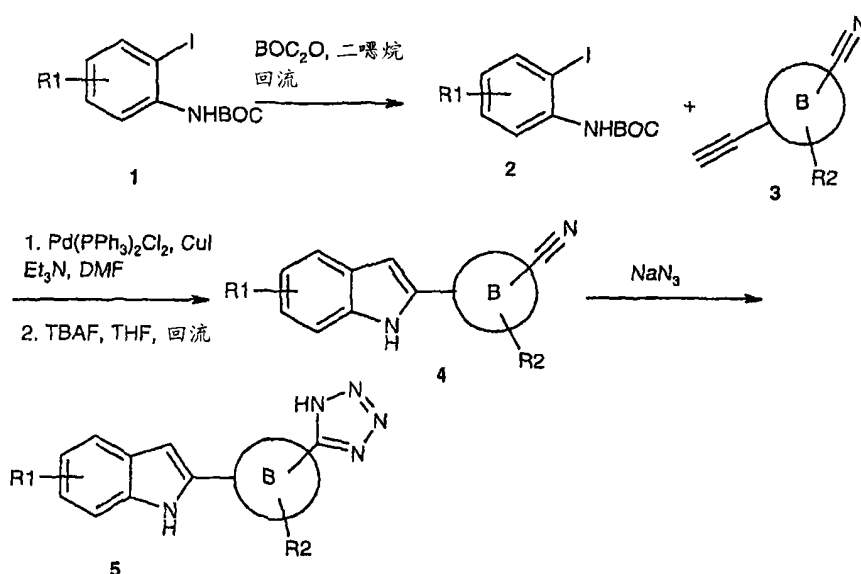


方案 I 表示制备其中 X 是 NR_a 的式 I 化合物的一般方案。除非另有定义， R_1 和 R_2 如上所定义。将 R_3 描述成 COOH ；然而，通过代替合适的起始物质 (starting materials)，方案 I 可以用来制备其中 R_3 是任何其它定义的基团的化合物。方案 I 的起始物质和试剂是市场上可买到的或由市场上可买到的起始物质使用本领域熟练技术人员已知的方法制备。

三甲基甲硅烷基乙炔与合适的芳基-或杂芳基-碘化物(例如乙基-2-碘代-苯甲酸酯和乙基-5-溴-糠酸酯)在碘化亚铜、二(三苯基膦)-二氯化钯和三乙胺

存在下反应，制得所需的三甲基甲硅烷基-苯基-乙炔，3。用碳酸钾和甲醇除去三甲基甲硅烷基来制得4。苯胺(例如3,4-二氯-苯胺)与三溴化硼反应，制得碘代苯胺6。然后，碘代苯胺6与苯乙炔4在碘化亚铜、二(三苯基膦)-二氯化钨和三乙胺存在下反应，得到二苯乙炔7。将苯胺7在二(乙腈)-二氯化钨存在下在乙腈中加热，得到环化产物8。然后，将苯甲酸酯8水解成相应的苯甲酸9。或者将苯甲酸酯8使用氢化钠和烷基卤(例如甲基碘)烷基化，得到N-烷基化的产物10。然后，将苯甲酸酯10水解成相应的苯甲酸9。

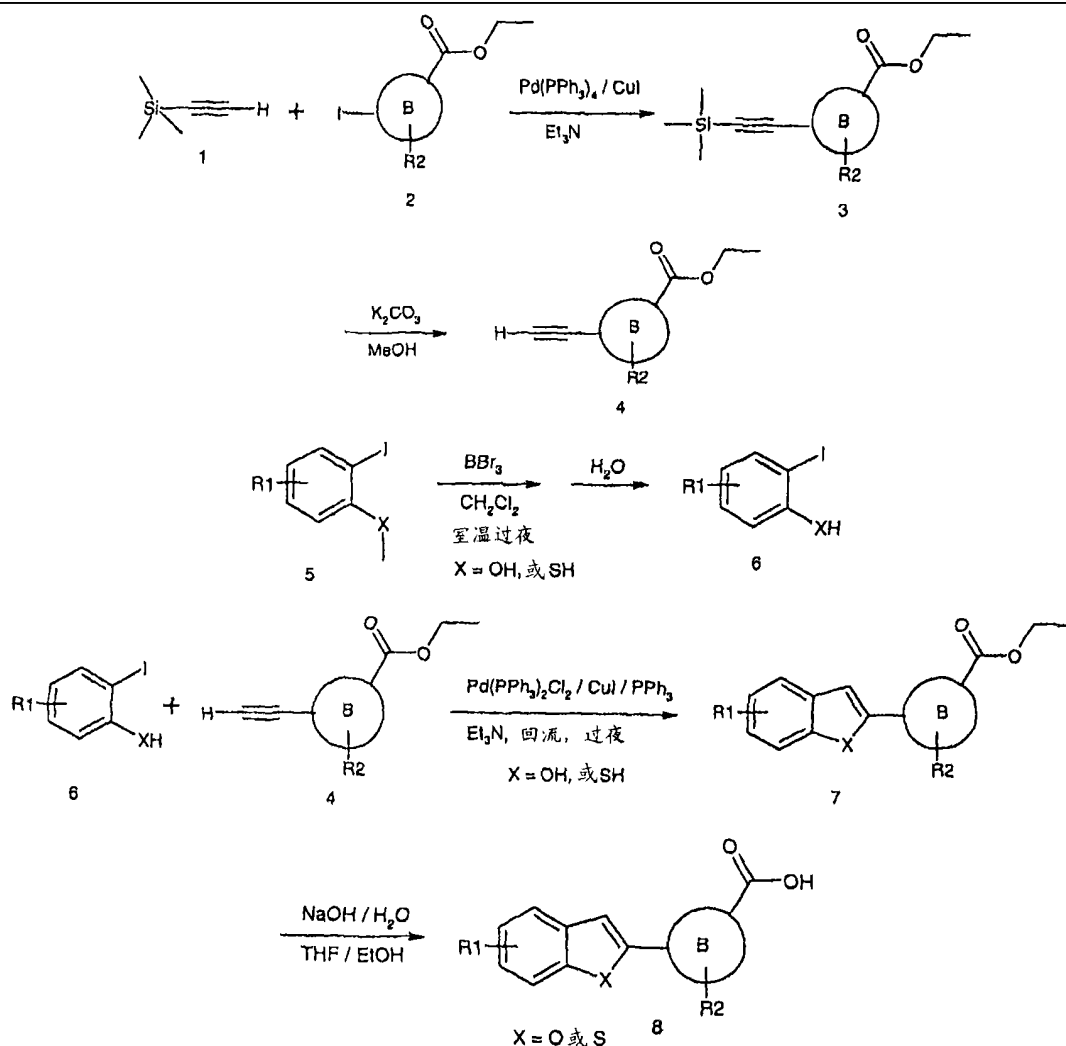
方案 II



表示制备其中 X 是 NH 并且 R₃ 是四唑基的式 I 化合物可供选择方案。除非另有定义，R₁ 和 R₂ 如上所定义。方案 II 的起始物质和试剂是市场上可买到的或由市场上可买到的起始物质使用本领域熟练技术人员已知的方法制备。

碘代-苯胺 1 与 BOC-酐在二噁烷中反应，制得氨基甲酸酯 2。碘代-苯基 2 与取代乙炔基-腈 3 在碘化亚铜、二(三苯基膦)-二氯化钨和三乙胺存在下反应，得到二苯乙炔中间体。然后，该二苯乙炔与 TBAF 在回流 THF 中反应，得到吡啶 4。腈 4 与叠氮化钠在回流 1-甲基-哌啶-2-酮中反应，得到四唑 5。

方案 III



方案 III 表示制备其中 X 是 O 或 S 的式 I 化合物的一般方案。除非另有定义， R_1 和 R_2 如上所定义。将 R_3 描述成 COOH；然而，通过代替合适的起始物质，方案 III 可以用来制备其中 R_3 是任何其它定义的基团的化合物。方案 III 的起始物质和试剂是市场上可买到的或由市场上可买到的起始物质使用本领域熟练技术人员已知的方法制备。

三甲基-乙炔与合适的芳基-或杂芳基-碘化物(例如乙基-2-碘代-苯甲酸酯)在碘化亚铜和二(三苯基膦)-二氯化钯存在下反应，制得所需的三甲基甲硅烷基-苯基-乙炔，3。用碳酸钾和甲醇除去三甲基甲硅烷基来制得 4。苯甲醚(例如 4-氯-苯甲醚)可以与三溴化硼反应制得碘苯酚 6。然后，碘苯酚(例如碘苯酚、2-碘-4-氯-苯酚或 2-碘-4,5-二氯-苯酚)与苯基-乙炔 4 在碘化亚铜和二(三苯基膦)-二氯化钯存在下反应，得到环化产物 7。然后，将苯甲酸乙酯水解成相应的苯甲酸 8。

化合物的酸加成盐在适合的溶剂中由母体化合物和过量酸如盐酸、氢溴

酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸以标准方式制备。某些化合物形成可接受的内盐或两性离子。阳离子盐通过用过量碱试剂(例如含合适阳离子的氢氧化物、碳酸盐或醇化物)或用合适的有机胺处理母体化合物制得。阳离子例如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 和 NH_4^+ 是存在于药学上可接受盐中的阳离子的具体例子。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物以及可药用载体。因此, 式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物可以在制备药物中使用。如上文所述制备的式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物的药物组合物可以配制成溶液或冷冻干燥粉剂的形式用于肠胃外给药。在使用前, 通过加入适合的稀释剂或其它可药用载体, 可以对粉剂进行重构(reconstitute)。液体制剂可以是缓冲的、等渗的、含水溶液。适合的稀释剂的例子是标准等渗盐水、标准 5%葡萄糖的水溶液或乙酸钠或乙酸铵缓冲溶液。这种制剂尤其适合于肠胃外给药, 但是也可以用于口服给药或包含在一种以计量器定量(metered dose)气雾器或喷雾器中用于吸入给药。还可以理想地加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠或柠檬酸钠。

或者, 这些化合物可以形成胶囊、片剂或制备成乳剂或糖浆用于口服给药。可以加入可药用固体或液体载体以增强或稳定该组合物, 或促进该组合物的制备。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。所述载体还可以包括持续释放物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯, 它们单独使用或与蜡一起使用。固体载体的数量可以变化, 但是优选在约 20 mg~约 1g 每剂量单位之间。药物制剂按照药学常规技术进行制备, 对于片剂形式, 如果需要的话, 所述技术包括研磨、混合、造粒和压缩; 或者对于硬胶囊形式, 所述技术包括研磨、混合和填充。当使用液体载体时, 该制剂以糖浆、酏剂、乳剂或含水或非水性悬浮液的形式存在。这样的液体制剂可以直接口服给药或将其填充到软胶囊中。

对于直肠给药, 本发明的化合物还可以与赋形剂如可可脂、甘油、明胶或聚乙二醇一起混合, 接着模制成(mold)栓剂。

对于局部给药, 本发明的化合物可以与稀释剂组合, 采用软膏、凝胶剂、糊剂、乳膏剂、粉剂或喷雾剂的形式。当组合物是软膏、凝胶剂、糊剂或乳

膏剂时，它含有稀释剂如动物和植物脂肪、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或这些物质的混合物。当所述组合物是粉剂或喷雾剂时，它含有稀释剂如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。此外，对于局部眼科给药，典型的载体是水、水和水溶性溶剂如低级链烷醇或植物油的混合物，以及水与水溶性无毒聚合物如纤维素衍生物如甲基纤维素的混合物。

在此所述的化合物是 BK 通道活化剂，可用于治疗需要 BK 通道激活或改善 BK 通道活性的病症或疾病。例如，这些化合物用于治疗与平滑肌收缩有关的疾病，因此，本发明的化合物用于治疗与尿道过度平滑肌收缩有关的疾病。因此，本发明的化合物用于治疗尿失禁、过度活化膀胱、紧迫性尿失禁、与逼尿功能失调有关的疾病、刺激性膀胱、尿频、膀胱炎、尿道炎和肾结石。因为 BK 通道还在神经元心脏细胞和平滑肌细胞中发现，因此本发明的化合物被认为可用于治疗下列病症或疾病：脑梗塞、痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、suprasacral spinalcord disease、中枢神经系统疾病、高血压、中风、心绞痛、充血性心力衰竭、蛛网膜下出血、过敏性肠综合征、憩室炎或流出道梗阻、支气管哮喘、疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛和慢性阻塞性肺病(COPD)。

本发明的化合物以这样一种方式给药患者，以便使药物浓度足以治疗尿失禁或其它这些适应症。含所述化合物的药物组合物以约 10 mg ~ 约 1000 mg 的口服剂量给药，每天服用一次或若干次，在一定程度上取决于患者的病症。虽然该剂量可以随患者的年龄、体重和症状变化，但是优选地，口服剂量为约 50 mg ~ 约 500 mg。对于急性治疗，肠胃外给药是优选的。虽然也可以使用肌肉推注(intramuscular bolus injection)，但是式(I)的化合物以 5%葡萄糖水或生理盐水溶液或带合适赋形剂的类似制剂通过静脉内输液是最有效的。化合物给药的准确水平和方法很容易由本领域熟练技术人员确定。

用若干生物测定的一种对该化合物进行测试，以确定得到药物作用所需的化合物的浓度。

在刚分离的膀胱平滑肌细胞中进行 BK 电流的膜片钳研究。

细胞分离 从用过量戊巴比妥钠处死的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(250-400g 体重)或雄性新西兰白兔(2.5-3.5 kg 体重)中分离出膀胱。所述膀胱用冷的、标称无 Ca^{2+} 盐水溶液(含(mM)137 NaCl、5 KH_2PO_4 、1 MgSO_4 、10 葡萄糖、5 HEPES、8 牛磺酸和 1 mg ml^{-1} 牛血清白蛋白; pH=7.4)洗涤。将逼尿肌的小维管束(bundle)切成细小碎片,接着在所述标称无 Ca^{2+} 盐水溶液在室温下培养 30 分钟。然后,将组织碎片在 37°C 在酶溶液(通过向标称无 Ca^{2+} 盐水溶液中加入 50 μM CaCl_2 、1.5 mg ml^{-1} 胶原酶 II 型(Worthington Biochemical Corporation)和 1 mg ml^{-1} 蛋白酶 XXIV(Sigma)制得)中培养并通入 O_2 。在上清液中收获单平滑肌细胞,接着将组织碎片在新鲜酶溶液中进行再培养。细胞收集重复 3 次。对于兔和大鼠,分别约 90 和 120 分钟获得伸展细胞(elongated cells)的最大数目。将所述的膀胱平滑肌细胞储存在 4°C 的 KB-培养基(以 mM 计,由 80 谷氨酸钾、20 K_2HPO_4 、20 KCl、5 MgCl_2 、0.5 K_2EGTA 、2 Na_2ATP 、5 丙酮酸钠、5 肌酸、20 牛磺酸、10 甘氨酸、10 葡萄糖和 5 HEPES 组成)中。在 8 小时内,将细胞用于实验。

BK 电流记录 将细胞放置在实验小室(small experimental chamber)中,恒定用细胞外溶液灌注(以 mM 计):140 NaCl、4 KCl、1 MgCl_2 、2 CaCl_2 、10 葡萄糖、10 HEPES; pH=7.4。使用全细胞电压钳技术记录 BK 电流。吸管溶液由(以 mM 计)140 KCl、5 EGTA、1 MgCl_2 、5 MgATP 、0.2 CaCl_2 、5 HEPES, pH=7.2 组成。将药物溶于 DMSO 中作为 10 mM 的储备液,并用细胞外溶液稀释至所需浓度。将细胞保持在 0 mV 下并且在 200-ms 去极化电压阶跃期间在 10-80 mV 之间以 10-mV 增量记录 BK 电流。脉冲间隔时间是 3-s。在最后 30-ms 电压阶跃(steps)期间以平均电流测量 BK 电流放大,并对膜电压绘图。比较在存在和不存在各种药物的情况下记录的电流/电压关系,以确定药物作用。

与对照(基底响应)相比,本发明的化合物表现出电流增加大于 5%。

化合物对 KCl 诱导离体膀胱条的收缩的影响。

将膀胱从新西兰白兔中分离,然后切成纵条(15mm 长,4mm 宽)。除去粘膜,将所述膀胱条装入 15 ml 纵列组织浴中,用 95% O_2 和 5% CO_2 通气,并浸渍在下列组合物(mM): NaCl 118; KCl 4.7; NaHCO_3 25; KH_2PO_4 1.2; MgSO_4 0.58; CaCl_2 2.5 和葡萄糖 11 的生理盐溶液中。该组织在 2 g 静止张

力下平衡 1h, 并保持在 37°C。然后, 通过加入 15 mM KCl 将组织预收缩, 响应稳定(约 20 分钟)后, 向该浴中累积地加入测试化合物。使用连接到 PC 记录和分析体系的等长传感器记录张力变化, 并用由 0.1 mM 罂粟碱产生的松弛百分比表示。

在 10 μ M 化合物浓度下, 如果化合物表现出大于 10% 的平滑肌松弛, 那么该化合物被认为是松弛平滑肌的。本发明的某些化合物表现出大于 10% 的平滑肌松弛。

下面的实施例决不是用于限制本发明的范围, 而是用于说明本发明的化合物是如果制备和使用的。许多其它实施方案对本领域熟练技术人员来说是显而易见的。

实施例和实验

概述

核磁共振光谱使用 Bruker AC 400 光谱仪在 400 MHz 记录。CDCl₃ 是氘代氯仿, DMSO-d₆ 是六氘代二甲亚砜, 以及 CD₃OD 是四氘代甲醇。化学位移以百万分之几(δ)内标四甲基硅烷低磁场报告。NMR 数据的缩写如下所示: s=单峰, d=双峰, t=三重峰, q=四重峰, m=多重峰, dd=双二重峰, dt=双三重峰, app=明显的, br=宽峰。J 表示以赫兹测定的 NMR 耦合常数。在 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪上记录红外(IR)光谱, 在 Nicolet Impact 400 D 红外光谱仪上记录傅里叶转换红外(FTIR)光谱。IR 和 FTIR 光谱以透光(transmission)模式记录, 带位置以反波数(cm^{-1})报告。质谱使用 VG 70 FE、PE Syx API III 或 VG ZAB HF 仪, 使用快原子轰击(FAB)或电喷雾(ES)电离技术。元素分析使用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪获得。熔点使用 Thomas-Hoover 熔点测定仪进行测定并且是未校准的。所有温度以摄氏温度报告。

薄层层析使用 Analtech Silica Gel GF 和 E. Merck Silica Gel 60 F-254 薄层板。快速色谱和重力色谱都在 E. Merck Kieselgel 60(230-400 目)硅胶上进行。

实施例 1

3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸的制备

a) 2-碘-3,4-二氯-苯胺

在氩气下, 将 3,4-二氯苯胺(10.00 g, 61.73 mmol)溶于乙酸(150 mL)中。将 ICl(15 g, 92.6 mmol)溶于乙酸(125 mL)中, 接着在 1 小时内将其缓慢地加入所述的苯胺溶液中。3 小时后, 将反应混合物过滤, 固体用少量乙酸洗涤, 得到褐色晶体。这些晶体用水研制, 过滤, 得到乳白色固体(6.00 g)。在乙酸滤液中生成另外的固体。过滤这些固体, 用水研制, 得到米色(cream colored)的固体, 2.09 g。合并两个批次的晶体, 用热环己烷(35 mL)重结晶, 得到白色结晶固体形式的 4,5-二氯-2-碘代苯胺 6.25 g, (35%), mp 79.5-80.5°C。TLC: 乙酸乙酯-己烷 1:9, 单一斑点。LCMS 288(M+H)。NMR(d_6 DMSO), 7.74(s, 1H), 6.92(s, 1H), 5.63(s, 2H)。

b) 3-(2-氨基-4,5-二氯-苯基乙炔基)-苯甲酸乙酯

向搅拌下的 2-碘-3,4-二氯-苯胺(1.2 g, 4.16 mmol)溶液中加入在三乙胺(20 mL)和 THF(20mL)中的 3-乙炔基-苯甲酸乙酯(0.72 g, 4.14 mmol; Iijima, Toru; Endo, Yasuyuki, Tsuji, Motonori; Kawachi, Emico; Kagechika, Hiroyuki; Shudo, Koichi; *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47(3), 398-404)。向这种溶液中加入碘化亚铜(7 mg, 0.037 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯。混合物在室温下搅拌 3.5 h。将反应混合物浓缩, 粗产物溶于 EtOAc 中。EtOAc 溶液用饱和碳酸氢盐水溶液、H₂O 和盐水洗涤。将 EtOAc 层在 Na₂SO₄ 中干燥, 过滤, 然后浓缩。将粗产物过硅胶色谱(15%EtOAc: 己烷), 得到标题化合物, 0.66 g(47%)。LCMS 334.2 (M+H)。

c) 4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸乙酯

向搅拌下的上述苯胺(0.33 g, 1.0 mmol)的溶液中加入在乙腈(25 mL)中的二(乙腈)二氯化钯。反应混合物在 65°C 加热 3 h。将混合物冷却, 过滤。所得晶体产物在 EtOH 中洗涤, 在真空中干燥, 得到灰白色固体形式的标题化合物(0.2 g, 60%)。LCMS 334.2 (M+H)。

d) 4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸

向搅拌下的上述酯在 EtOH(8 mL)和 THF(8 mL)中的溶液中加入 1N NaOH 水溶液(0.72 mL)。将混合物回流 3.5 h, 接着浓缩。残余物用 H₂O 稀释, 接着用 HOAc 酸化。将所得固体溶于 EtOAc 中, 用 H₂O、盐水洗涤,

在 Na_2SO_4 中干燥，过滤。将 EtOAc 溶液浓缩，得到米黄色固体形式的标题化合物，0.15 g(83%)。LCMS 306.0(M+H)。

实施例 2

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-呋喃-2-羧酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 296.2(M+)。

实施例 3

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 265.6(M+)。

实施例 4

3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 336.2(M+)。

实施例 5

5-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 340.4(M+)。

实施例 6

3-(5,6-二氯-1-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸的制备

a) 4-(5,6-二氯-1-Me-吡啶-2-基)-苯甲酸乙酯

向搅拌下的实施例 1 步骤 a-c 中的酯(100 mg, 0.3 mmol)的 DMSO(2 mL)溶液中加入 60% NaH(16 mg, 0.4 mmol)。混合物在 45°C 加热 45 分钟，然后加入 MeI(0.05 mL, 0.8 mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌 30 分钟。残余物用 H_2O 稀释，接着用 EtOAc 萃取。分离 EtOAc 层，用 H_2O 、盐水洗涤，在 Na_2SO_4 中干燥，过滤，接着浓缩。向含有所述粗固体的烧瓶中加入醚，然后将所得不均匀混合物搅拌 10 分钟。过滤白色固体，在真空中干燥，得到白色固体形式的标题化合物 0.07 g(67%)。LCMS 348.0(M+H)。

b) 4-(5,6-二氯-1-甲基-吡啶-2-基)-苯甲酸

向搅拌下的上述酯(70 mg, 0.2 mmol)在 EtOH(8mL)和 THF(3 mL)中的溶液中加入 1N NaOH 水溶液(0.2 mL)。将混合物回流 3.5 h, 接着浓缩。残余物用 H₂O 稀释, 接着用 HOAc 酸化。将所得固体溶于 EtOAc 中, 用 H₂O、盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 中干燥, 过滤。将 EtOAc 溶液浓缩, 得到白色固体形式的标题化合物, 60 mg(90%)。LCMS 320.2(M+H)。

实施例 7

3-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-4-甲氧基-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 296.2(M+)。

实施例 8

5-(5,6-二甲基-1H-吡啶-2-基)-2-氯-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 300.2(M+)。

实施例 9

3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸的制备

a) 3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸乙酯

将搅拌下的乙炔基(三甲基)硅烷(8.68 g, 88.6 mmole)和 3-碘代苯甲酸乙酯(16.5 g, 59.8 mmole)在 90 ml 无水(dry)三乙胺中的溶液进行脱气, 冷却至 0°C, 用 CuI(79 mg, 0.41 mmole)和 Pd(PPh₃)₄(1.0g, 0.86 mmole)处理。所得混合物在 90°C 加热回流过夜, 接着在真空中进行浓缩, 然后用 250 ml 醚稀释, 接着过滤。滤液浓缩, 得到 18.6 g 暗褐色油状的标题化合物。MS(ES)m/e 247.2 [M+H]⁺。

b) 3-乙炔基苯甲酸乙酯

3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸乙酯(8.6 g, 88 mmole)的 250 ml 甲醇溶液用 K₂CO₃(23.9 g, 239 mmole)处理。所得混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后过滤, 浓缩, 用 500 ml 醚稀释, 接着再次过滤。收集滤液, 在真空中

除去溶剂。通过快速硅胶柱色谱(己烷: EtOAc=20:1)纯化, 得到浅绿色固体形式的标题化合物(9.68g, 93% a-b)。MS(ES) m/e 175.2 $[M+H]^+$ 。

c) 3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸乙酯

在室温下, 将搅拌下的 4-氯-2-碘苯甲醚(2.68 g, 10 mmole)在无水二氯甲烷(dry dichloromethane)(60 ml)中的溶液用三溴化硼(15.0 ml, 在二氯甲烷中的 1M 溶液)处理。反应过夜, 接着用 100 ml 水淬灭。所得混合物用两份(250 ml)二氯甲烷萃取, 有机层用盐水洗涤, 在硫酸钠中干燥, 接着在真空中进行浓缩。通过快速硅胶柱色谱纯化, 得到固体形式的标题化合物(2.5 g, 100%)。

将搅拌下的上述 4-氯-2-碘苯酚(0.75 g, 2.96 mmole)、3-乙炔基苯甲酸乙酯(0.566 g, 3.25 mmole)和三苯基膦(59 mg, 0.225 mmole)的 15 ml 无水三乙胺(dry triethylamine)溶液进行脱气, 接着用 CuI(5.7 mg, 0.03 mmole)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(42 mg, 0.06 mmole)处理。所得混合物在 90°C 加热过夜, 冷却至室温, 接着在真空中进行浓缩。制备性 HPLC(CH₃CN 60%-98%在 10 分钟内)纯化, 得到白色固体形式的标题化合物(0.463 g, 52%)。MS(ES) m/e 301.2(M^+)。

d) 3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸

将 3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸乙酯(0.440 g, 1.46 mmole)在 10 ml 乙醇和 10 ml THF 中的溶液用 NaOH(2.0 ml 1M 水溶液)处理。所得溶液在 55°C 加热 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去有机溶剂, 所得物质稀释到 100 ml 水中, 用二氯甲烷洗涤两次(50 ml)。用 AcOH 将无机层的 pH 调节到~4, 所得混合物用 EtOAc(300 ml)萃取 3 次。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 接着在硫酸钠中干燥。将有机萃取液浓缩, 得到黄色固体形式的标题化合物(0.39 g, 98%)。MS(ES) m/e 273.2(M^+)。

实施例 10

3-(5,6-二氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸的制备

除在步骤 c 中使用 4,5-二氯-2-碘苯酚而不是 5-氯-2-碘苯酚外, 按照实施例 1 步骤 a-d 的方法, 合成标题化合物。MS(ES) m/e 307.2(M^+)。

实施例 11

3-(1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸的制备

除在步骤 c 中使用 2-碘苯酚而不是 5-氯-2-碘苯酚外, 按照实施例 1 步骤 a-d 的方法, 合成标题化合物。MS(ES) m/e 238.8(M⁺)。

实施例 12

3-(5,6-二氯-1-苯并呋喃-2-基)苯甲酸的制备

除在步骤 c 中使用 2-溴-4,5-二氯苯酚而不是 5-氯-2-碘苯酚外, 按照实施例 1 步骤 a-d 的方法, 合成标题化合物。MS(ES)m/e 275.2 [M+H]⁺。

实施例 13

4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸的制备

标题化合物可以按类似于实施例 1 的方式进行制备。LCMS 306.0(M+H)。

实施例 14

5,6-二氯-2-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吡啶的制备

a) [4,5-二氯-2-(4-氰基-苯基乙炔基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

向搅拌下的(4,5-二氯-2-碘-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.2 g, 0.48 mmol)(通过 2-碘-3,4-二氯-苯胺和 BOC₂O 反应制备)的溶液中加入在三乙胺(0.8 mL)和 DMF(16 mL)中的 4-乙炔基-苄腈(0.16 g, 1.24 mmol)。向这种溶液中加入碘化亚铜(47 mg, 0.25 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(88 mg, 0.12 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3.5 h。将反应混合物浓缩, 粗产物溶于 EtOAc 中。所述的 EtOAc 溶液用饱和碳酸氢盐溶液、H₂O 和盐水洗涤。将 EtOAc 层在 Na₂SO₄ 中干燥, 接着过滤。EtOAc 萃取液用 CH₃CN 研制, 得到沉淀。用 EtOAc 洗涤该灰白色固体, 在真空中干燥, 得到标题化合物 0.32 g (67%)。LCMS 387.0 (M+H)。

b) 4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苄腈

向搅拌下的[4,5-二氯-2-(4-氰基-苯基乙炔基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(0.32 g, 0.83 mmol)的溶液中加入在 THF(25 mL)中的氟化四丁基铵(1.7 mL, 1.74 mmol-1N 的 THF 溶液)。将反应混合物在回流下加热 2h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩至一半体积, 接着用 EtOAc(25 mL)稀释。所述的 EtOAc 溶液用饱和盐水溶液洗涤, 在 Na₂SO₄ 中干燥, 接着过滤。所述的 EtOAc 萃取液用 CH₃CN 研制, 得到沉淀。用 EtOAc 洗涤该固体, 在真空中干燥, 得到标题化合物 0.16 g(68%)。LCMS 287.2 (M+H)。

c) 5,6-二氯-2-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吡啶

向搅拌下的 4-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苄腈(0.14 g, 0.5 mmol)的溶液中加入在 1-甲基-哌啶-2-酮(5 mL)中的叠氮钠(0.1 g, 1.5 mmol)和三乙胺(0.1 g, 0.75 mmol)。反应混合物在 120°C 加热 12 h。将反应混合物冷却至室温, 接着倾倒入 H₂O 中。含水混合物用 EtOAc(150 mL)萃取。EtOAc 萃取液用 H₂O、饱和盐水溶液洗涤, 在 Na₂SO₄ 中干燥, 过滤, 浓缩, 得到褐色固体。固体在 CH₃CN(5 mL)中搅拌, 接着过滤, 得到标题化合物, 0.13 g(79%)。LCMS 330.0 (M+H)。

实施例 15

3-(1-苄基-5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸的制备

a) 3-(1-苄基-5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸乙酯

向搅拌下的 3-(5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸乙酯(1.2 g, 0.48 mmol)(步骤 1(a)-(c))的溶液中加入苄基溴(120 μ L, 1.0 mmol)和 K₂CO₃(0.2 g, 1.45 mmol)的丙酮(25 mL)溶液。将混合物回流加热 10h。将反应混合物浓缩, 粗产物溶于 EtOAc 中。EtOAc 溶液用 H₂O、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 在 Na₂SO₄ 中干燥, 过滤, 接着浓缩。粗产物用硅胶色谱纯化(20% EtOAc-己烷), 得到标题化合物, 0.13 g(77%)。LCMS 424.0 (M+H)。

b) 3-(1-苄基-5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸

向搅拌下的 3-(1-苄基-5,6-二氯-1H-吡啶-2-基)-苯甲酸乙酯(60 mg, 0.14 mmol)的溶液中加入在 THF-EtOH 的 1:1 混合物中的 1N NaOH 水溶液(0.25

mL, 0.25 mmol)(1 mL 总体积)。将反应混合物在室温下搅拌 10 h。将反应混合物浓缩, 剩余的白色固体悬浮在 H_2O (2 mL)中, 然后用冰乙酸酸化。用 EtOAc 萃取该酸性溶液。EtOAc 萃取液用 H_2O 、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 在 Na_2SO_4 中干燥, 过滤, 接着浓缩。将乙腈加入到粗产物中, 然后不均匀的混合物搅拌 1h。将混合物过滤, 所得固体在真空中干燥, 得到标题化合物, 38 mg(69%)。LCMS 396.2 (M+H)。