

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025038.9

[51] Int. Cl.

C07D 307/78 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

[43] 公开日 2006年10月11日

[11] 公开号 CN 1845914A

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200480025038.9

[30] 优先权

[32] 2003.9.2 [33] US [31] 60/499,628

[86] 国际申请 PCT/US2004/027915 2004.8.27

[87] 国际公布 WO2005/020917 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.1

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·-M·沈 J·B·多赫尔蒂

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 王景朝

权利要求书9页 说明书49页

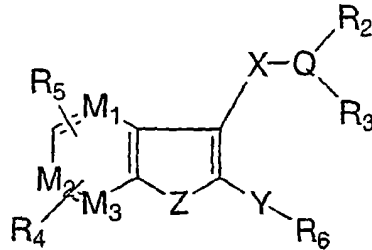
[54] 发明名称

用于治疗眼压过高的眼用组合物

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的有效钾通道阻断剂化合物或其制剂, 所述化合物或其制剂用于治疗青光眼和患者眼睛中其它导致眼内压力升高的病症。 本发明还涉及这类化合物向哺乳动物类特别是人的眼睛提供神经保护效果的用途。

1. 结构式 I 的化合物, 或者其药用可接受的盐、对映体、非对映体或混合物:



5

式 I

其中

R 表示氢或 C₁₋₆ 烷基;

10 X 表示 -(CHR₇)_p- 或 -(CHR₇)_pCO-;

Y 表示 -CO(CH₂)_n-, (CH₂)_n-, -CH(OR)-, OR₆ 或 SR₆;

Z=O 或 S;

M1, M2 和 M3 独立地是 CH 或 N;

Q 表示 CR_y, N, 或 O, 其中当 Q 是 O 时, 没有 R₂;

15 R_y 表示 H, C₁₋₆ 烷基, -(CH₂)_nC₃₋₈ 环烷基, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 杂环基, -(CH₂)_nC₅₋₁₀ 杂芳基或 -(CH₂)_nC₆₋₁₀ 芳基;

R_w 表示 H, C₁₋₆ 烷基, -C(O)C₁₋₆ 烷基, -C(O)OC₁₋₆ 烷基, -SO₂N(R)₂, -SO₂C₁₋₆ 烷基, -SO₂C₆₋₁₀ 芳基, NO₂, CN 或 -C(O)N(R)₂;

R₂ 表示氢,

C₁₋₁₀ 烷基, OH, C₂₋₆ 链烯基, C₁₋₆ 烷基SR, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -

(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₁₋₆ 烷氧基, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₃₋₈ 环烷基, -

(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₃₋₈ 环烯基, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₃₋₁₀ 杂环基, -N(R)₂, -

20 COOR, 或 -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₆₋₁₀ 芳基,

所述烷基、环烷基、杂环基或芳基任选被 1-5 个选自 R^a 的基团取代;

R₃ 表示氢, C₁₋₁₀ 烷基, C₂₋₆ 链烯基,

-(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₃₋₈ 环烷基, -

(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_m 环烯基, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₃₋₁₀ 杂环基, -

(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mCOOR, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mC₆₋₁₀ 芳基, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mNHR₈, -

$(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R})_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R})_3$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_8)_2$, -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOR}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2\text{R}$, -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_8)\text{COR}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{NHCOR}$, -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{CONH}(\text{R}_8)$, 芳基, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{1-6}$ 烷氧基, CF_3 , -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R})_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{CONHC}(\text{R})_3$, -
 $(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{CONHC}(\text{R})_2\text{CO}_2\text{R}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{COR}_8$,

硝基, 氰基或卤素, 所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基或芳基任选被 1-5 个 R^a 基团取代;

- 5 或者, 当 Q 等于 CR_y 或 N 时, R_2 和 R_3 与插入的 CR_y 或 N 一起形成 3-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O)或 NR 中断的碳环或杂环或稠合环, 并任选具有 1-5 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;
 R_4 和 R_5 独立的表示氢, C_{1-6} 烷氧基, OH, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基-S, C_{1-6} 烷基-CO-, C_{1-6} 链烯基, C_{3-8} 环烷氧基, C_{3-8} 环烷基, C_{3-8} 环烷基-S, C_{3-8} 环烷基-CO-,
 10 COOR , SO_3H , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{OPO}(\text{OH})_2$, CF_3 , $-\text{N}(\text{R})_2$, 硝基, 氰基, C_{1-6} 烷基氨基或卤素;
 R_6 表示氢, C_{1-10} 烷基,

$-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, NR_cR_d , $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基,
 $-\text{N}-((\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基) $_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基, $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基, $-\text{N}-((\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基) $_2$ (C_{6-10} 芳基)O-, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR}_7)_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-8}$ 环烷基, $-\text{COOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{R}$,

- 15 所述芳基、环烷基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R_c 和 R_d 独立地表示 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, C_{1-6} 烷基 SR, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基;

- 20 或 R_c 和 R_d 与插入的 N 原子一起形成 4-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O)或 NR 中断的杂环碳环, 并任选具有 1-4 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R_7 表示氢, C_{1-6} 烷基, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$,

R_8 表示 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基, C_{1-6} 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基或

杂芳基任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R^a 表示

F, Cl, Br, I, CF_3 , $N(R)_2$, NO_2 , CN, $-COR_8$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-O(CH_2)_nCOOR$, $-NH(CH_2)_nOR$, $-COOR$, $-OCF_3$, $-NHCOR$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, $-SR$, $(C_1-C_6 \text{ 烷基})O-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mOR$, $-(CH_2)_nC_{1-6} \text{ 烷氧基}$, $(\text{芳基})O-$, $-OH$, $(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_m-$, $H_2N-C(NH)-$, $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)-$, $(C_1-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH-$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})NR_w(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})O(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(CH_2)_n-Z^1-C(=Z^2)N(R)_2$, $-(C_{2-6} \text{ 链烯基})NR_w(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_{2-6} \text{ 链烯基})O(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_{2-6} \text{ 链烯基})S(CH_2)_nC_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_{2-6} \text{ 链烯基})-C_{3-10} \text{ 杂环基}$ $-R_w$, $-(C_{2-6} \text{ 链烯基})-Z^1-C(=Z^2)N(R)_2$, $-(CH_2)_nSO_2R$, $-(CH_2)_nSO_3H$, $-(CH_2)_nPO(OR)_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mOPO(OR)_2$,

C_{3-10} 环烷基, C_{6-10} 芳基, C_{3-10} 杂环基, C_{2-6} 链烯基和 C_1-C_{10} 烷基, 所述烷基、链烯基、烷氧基、杂环基和芳基任选被 1-3 个选自 C_1-C_6 烷基、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nOPO(OR)_2$ 、 $CO(R)_2$ 和 $COOR$ 的基团取代;

Z^1 和 Z^2 独立地表示 NR_w , O, CH_2 或 S;

m 是 0-3;

10 n 是 0-3;

p 是 0-3 和

q 是 0-1。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 是 -N- 和 Y 是 $-CO(CH_2)_n$ 。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 $n = 0$, Z 是 S, 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ 杂芳基、 $(CH_2)_nC_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 M1、M2 和 M3 都是 CH, X 是 $(CHR_7)_pCO-$, p 是 1-3, R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 $(CH_2)_nC_{3-10}$ 杂环基, 所述杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q 是 $-CRY-$, $n = 0$, Z 是 S, 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ 杂芳基、 $(CH_2)_nC_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 $n = 0$, Z 是 O, 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、

$(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基，所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 M1、M2 和 M3 都是 CH，X 是 $(\text{CHR}_7)_p\text{CO}-$ ，p 是 1-3， R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基，所述杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 $-\text{CR}_y-$ ， $n=0$ ，Z 是 O，和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基，所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 等于 CR_y 或 N，并且 R_2 和 R_3 与插入的 CR_y 或 N 一起形成 3-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O) 或 NR 中断的碳环或杂环或稠合环，并任选具有 1-5 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代。

10. 权利要求 1 的化合物，其中存在游离羟基，所述羟基任选衍生得到由 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 表示的磷酸酯基团。

11. 下述化合物，或者其药用可接受的盐、对映体、非对映体或混合物：

N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酰胺，

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺，

N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-丙基乙酰胺，

N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺，

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺，

N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺，

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺，

- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺,
N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-丙基乙酰胺,
- 5 1-{5-甲氧基-3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮,
1-{5-甲氧基-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮,
1-(3-{2-[反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并咪喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮,
- 10 1-(3-{2-[顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并咪喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮,
N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酰胺,
- 15 N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基乙酰胺,
1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮,
2-(2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)-N,N-二丁基乙酰胺,
- 20 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-3,3-二甲基戊-2-酮,
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙酰胺;
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺;
- 25 N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 30 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺;
N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙

- 酰胺；
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺；
N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙
5 酰胺；
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺；
1-{5-甲氧基-3-[2-(反-八氢异喹啉-2-(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮；
10 1-{5-甲氧基-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮；
1-(3-{2-[(反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮；
1-(3-{2-[(顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并噻吩
15 -2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮；
N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺；
1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮；
20 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-甲基乙酰胺；
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-甲基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺；
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙酰胺；
25 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺；
N(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺；
30 N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺；
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺；

- N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺;
- 5 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺;
- 1- $\{5\text{-氟-3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}\}$ -2,2-二甲基丙-1-酮;
- 10 1- $\{5\text{-氟-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}\}$ -2,2-二甲基丙-1-酮;
- 1- $\{2\text{-}[(反-2,5\text{-二丙基吡咯烷-1-基})\text{-2-氧代乙基}]\text{-5-氟-1-苯并噻吩-2-基}\}$ -2,2-二甲基丙-1-酮;
- 15 1-(3- $\{2\text{-}[(顺-2,5\text{-二丙基吡咯烷-1-基})\text{-2-氧代乙基}]\text{-5-氟-1-苯并噻吩-2-基}\}$ -2,2-二甲基丙-1-酮);
- N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙酰胺;
- 20 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺;
- N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
- N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺;
- 25 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺;
- N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺;
- 30 1- $\{3\text{-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}\}$ -2,2-二甲基丙-1-酮;

1-{3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮;

1-(3-{2-[(反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基})-2,2-二甲基丙-1-酮;

5 1-(3-{2-[(顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基})-2,2-二甲基丙-1-酮;

N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺。

12. 权利要求 1 中式 I 化合物在制备治疗眼压过高或青光眼的药物中的用途。

13. 权利要求 1 中式 I 化合物在制备治疗黄斑部水肿、黄斑退化、增加视网膜和视神经乳头血液速度、增加视网膜和视神经氧张力和/或具有神经保护效果的药物中的用途。

14. 权利要求 1 中式 I 化合物在制备防止含有钾通道的哺乳动物细胞的再极化或超极化或者治疗阿耳茨海默氏病、抑郁症、认知障碍和/或心率不齐的药物中的用途。

15. 权利要求 1 中式 I 化合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

16. 组合物，其含有权利要求 1 式 I 化合物和药学上可接受的载体。

17. 权利要求 16 的组合物，其中式 I 化合物作为局部制剂施加，所述局部制剂作为溶液或悬浮液给药并任选含有黄原胶或结冷胶。

18. 权利要求 17 的组合物，其中一种或多种活性成分选自： β -类肾上腺素阻断剂、拟副交感神经剂、拟交感神经剂、碳酸酐酶抑制剂、EP4 激动剂、前列腺素或其衍生物、hypotensive lipid、神经保护剂和/或任选加入 5-HT2 受体激动剂。

19. 权利要求 18 的组合物，其中 β -类肾上腺素阻断剂是噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔或左布诺洛尔；拟副交感神经药是毛果芸香碱；拟交感神经药是肾上腺素、溴莫尼定、阿泊拉可乐定、可乐定、对氨基可乐定，碳酸酐酶抑制剂是多佐胺、乙酰唑胺、甲醋唑胺或布林佐胺；前列腺素是拉坦前列素、travaprost、乌诺前列酮、rescula、S1033，hypotensive lipid 是 lumigan，神经保护剂依利罗地、R-依利罗地或美金刚；和 5-HT2 受体激动剂是 1-(2-氨基丙

基)-3-甲基-1H-咪唑-6-醇富马酸酯或 2-(3-氯-6-甲氧基-咪唑-1-基)-1-甲基-乙基胺。

用于治疗眼压过高的眼用组合物

本申请根据 35 U.S.C.119(e)要求在 9/2/2003 提交的美国临时申请
5 No.60/499628 的权益。

发明背景

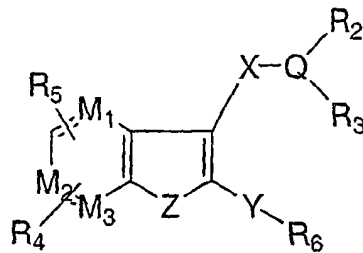
青光眼是眼睛的变性疾病，其中眼内压力过高导致眼睛不能行使
正常功能。结果是可能发生对视神经乳头的损害并导致视觉功能不可
10 逆的丧失。如果不进行治疗，青光眼可能最终导致失明。眼压过高，
即眼内压力升高但没有视神经乳头损害或特异性青光眼视场缺陷的情
况，现在被大多数眼科医生认为是仅仅代表青光眼发病的最早阶段。

有几种青光眼和升高的眼内压力的治疗方法，但这些药剂的效力
和副作用情况并不理想。最近，钾通道阻断剂被发现用于降低眼睛中
15 的眼内压力，因此提供了另外一种治疗眼压过高以及与其相关的变性
眼睛病症的方法。阻断钾通道可以减少流体分泌并在某些情况下增加
平滑肌收缩，被认为可以在眼睛中降低 IOP 并具有神经保护效果。(参
见美国专利 5573758 和 5925342; Moore 等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci
38, 1997; WO 89/10757, WO 94/28900 和 WO 96/33719)。

20

发明概述

本发明涉及有效的钾通道阻断剂或其剂型在治疗患者青光眼和其
它与眼睛中升高的眼内压力有关的病症中的用途。本发明还涉及此类
化合物向哺乳动物类尤其是人的眼睛提供神经保护效果的用途。更加
25 特别地，本发明涉及使用结构式 I 的新苯并咪喃、苯并噻吩和它们的
氮杂衍生物，或者其药用可接受的盐、对映体、非对映体或混合物，
治疗青光眼和/或眼压过高(升高的眼内压力):



式 I

- 5 其中，
R 表示氢或 C_{1-6} 烷基；
X 表示 $-(CHR_7)_p-$ 或 $-(CHR_7)_pCO-$ ；
Y 表示 $-CO(CH_2)_n-$, $(CH_2)_n$, $-CH(OR)-$, OR_6 或 SR_6 ；
Z=O 或 **S**；
- 10 **M1**, **M2** 和 **M3** 独立地是 **CH** 或 **N**；
Q 表示 CRY , **N**, 或 **O**, 其中当 **Q** 是 **O** 时, 没有 R_2 ；
R_y 表示 **H**, C_{1-6} 烷基, $-(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 杂环基, $-(CH_2)_nC_{5-10}$ 杂芳基或 $-(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基；
R_w 表示 **H**, C_{1-6} 烷基, $-C(O)C_{1-6}$ 烷基, $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基, $-SO_2N(R)_2$,
15 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基, $-SO_2C_{6-10}$ 芳基, NO_2 , **CN** 或 $-C(O)N(R)_2$ ；
R₂ 表示氢, C_{1-10} 烷基, **OH**, C_{2-6} 链烯基, C_{1-6} 烷基 **SR**, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mOR$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{1-6}$ 烷氧基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{3-8}$ 环烷基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{3-8}$ 环烯基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{3-10}$ 杂环基, $-N(R)_2$, $-COOR$ 或 $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{6-10}$ 芳基, 所述烷基、环烷基、杂环基或芳基任选被 1-5 个选自 R^a 的基团取代；
R₃ 表示氢,

C_{1-10} 烷基, C_{2-6} 链烯基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{3-8}$ 环烷基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_m$ 环烯基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{3-10}$ 杂环基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mCOOR$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mC_{6-10}$ 芳基, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mNHR_8$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mN(R)_2$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mN(R)_3$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mN(R_8)_2$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mNHCOOR$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mN(R_8)CO_2R$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mN(R_8)COR$, $-(CH_2)_n(CHR_7)_q(CH_2)_mNHCOR$,

$(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{CONH}(\text{R}_8)$, 芳基, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{1-6}$ 烷氧基, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R})_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{CONHC}(\text{R})_3$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{CONHC}(\text{R})_2\text{CO}_2\text{R}$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{COR}$,

硝基, 氰基或卤素, 所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基或芳基任选被 1-5 个 R^a 基团取代;

或者, 当 Q 等于 CR_y 或 N 时, R_2 和 R_3 与插入的 CR_y 或 N 一起形成 3-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O) 或 NR 中断的碳环或杂环或稠合环, 并任选具有 1-5 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R_4 和 R_5 独立的表示氢, C_{1-6} 烷氧基, OH, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基-S, C_{1-6} 烷基-CO-, C_{1-6} 链烯基, C_{3-8} 环烷氧基, C_{3-8} 环烷基, C_{3-8} 环烷基-S, C_{3-8} 环烷基-CO-, COOR, SO_3H , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{OPO}(\text{OH})_2$, CF_3 , $-\text{N}(\text{R})_2$, 硝基, 氰基, C_{1-6} 烷基氨基或卤素;

R_6 表示氢,

C_{1-10} 烷基, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, NR_cR_d , $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基, $-\text{N}((\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{6-10}$ 芳基) $_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基, $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基, $-\text{N}((\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-10}$ 杂环基) $_2$ (C_{6-10} 芳基)O-, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHR})_q(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-8}$ 环烷基, $-\text{COOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{R}$,

所述芳基、环烷基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R_c 和 R_d 独立地表示 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, C_{1-6} 烷基 SR, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基;

或 R_c 和 R_d 与插入的 N 原子一起形成 4-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O) 或 NR 中断的杂环碳环, 并任选具有 1-4 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R_7 表示氢, C_{1-6} 烷基, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$,

R_8 表示 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基, C_{1-6} 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代;

R^a 表示

F, Cl, Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -COR₈, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (C₁-C₆ 烷基)O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nC₁₋₆ 烷氧基, (芳基)O-, -OH, (C₁-C₆ 烷基)S(O)_m-, H₂N-C(NH)-, (C₁-C₆ 烷基)C(O)-, (C₁-C₆ 烷基)OC(O)NH-, -(C₁-C₆ 烷基)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₁-C₆ 烷基)O(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₁-C₆ 烷基)S(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₁-C₆ 烷基)-C₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(CH₂)_n-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(C₂₋₆ 链烯基)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₂₋₆ 链烯基)O(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₂₋₆ 链烯基)S(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₂₋₆ 链烯基)-C₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₂₋₆ 链烯基)-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₃H, -(CH₂)_nPO(OR)₂, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_n(CHR₇)_q(CH₂)_mOPO(OR)₂,

C₃₋₁₀ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, C₃₋₁₀ 杂环基, C₂₋₆ 链烯基和 C₁-C₁₀ 烷基, 所述烷基、链烯基、烷氧基、杂环基和芳基任选被 1-3 个选自 C₁-C₆ 烷基、CN、NO₂、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nOPO(OR)₂、CO(R)₂ 和 COOR 的

5 基团取代;

Z¹和 Z²独立地表示 NR_w, O, CH₂ 或 S;

m 是 0-3;

n 是 0-3;

p 是 0-3 和

10 q 是 0-1。

当作为一个整体考虑本发明时, 就将认识到本发明的这一方面以及其它的方面。

发明详述

15 本发明涉及式 I 的新钾通道阻断剂。本发明还涉及通过给药优选局部或 intra-camaral 给药含有上述式 I 钾通道阻断剂和药用可接受载体的组合物, 降低升高的眼内压力或治疗青光眼的方法。权利要求 1 中的式 I 化合物用于制备治疗眼压过高或青光眼的药物的用途。

20 当 Y 是 -CO(CH₂)_n- 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的一个实施方案得以实现。当 n 是 0 时, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 Q 是 -N- 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的一个实施方案得以实现。当 R₂ 是 C₁₋₁₀ 烷基和 R₃ 是 C₁₋₁₀ 烷基并且所述烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代时, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

25 当 Q 等于 CR_y 或 N, 并且 R₂ 和 R₃ 与插入的 CR_y 或 N 一起形成

3-10 元的任选被 1-2 原子的 O、S、C(O)或 NR 中断的碳环或杂环或稠合环, 并任选具有 1-5 个双键和任选被 1-3 个选自 R^a 的基团取代时, 另一个实施方案得以实现;

当 Y 是 CH(OR)并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

在另一个实施方案中 R_w 选自 H, C_{1-6} 烷基, $-C(O)C_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(R)_2$, 并且所有其它的变量如原来所述。

在另一个实施方案中 X 是 $-(CHR_7)_p-$, p 是 1-3, 并且所有其它的变量如原来所述。

10 在另一个实施方案中 X 是 $-(CHR_7)_pCO-$, p 是 1-3, 并且所有其它的变量如原来所述。

在另一个实施方案中 Z 是 S 并且所有其它的变量如原来所述。

在另一个实施方案中 Z 是 O 并且所有其它的变量如原来所述。

15 在另一个实施方案中 R_4 和 R_5 的一个是 H 并且另一个是 C_{1-6} 烷基、卤素或氢。

当 M1、M2 和 M3 都是 CH 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

当 M1、M2 和 M3 的至少一个是 N 其它的是 CH, 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

20 当 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_n C_{6-10}$ 芳基、 $(CH_2)_n C_{3-10}$ 杂环基、 $NR_c R_d$ 或 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂环基和环烷基任选被 1-5 个 R^a 基团取代, 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

25 当 R_6 是 $(CH_2)_n C_{6-10}$ 芳基、 $NR_c R_d$ 或 $(CH_2)_n C_{3-10}$ 杂环基, 所述芳基和杂环基任选被 1-5 个 R^a 基团取代, 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

当 R_7 是氢或 C_{1-6} 烷基, 并且所有其它的变量如原来所述的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

30 当 Y 是 $-CO(CH_2)_n$, Q 是 $-N-$, R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 C_{1-10} 烷基并且所述烷基任选被 1-5 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

当 n 是 0 和 Z 是 O 时, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 n 是 0 和 Z 是 S 时, 本发明的另一个次级实施方案得以实现。

当 Y 是 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, Q 是 CR_y , R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 C_{1-10} 烷基并且所述烷基任选被 1-5 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。当 n 是 0 和 Z 是 O 时, 本发明的一个次级实施方案得以实现。当 n 是 0 和 Z 是 S 时, 本发明的另一个次级实施方案得以实现。

当 Y 是 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, Q 是 O , 没有 R_2 和 R_3 是 C_{1-10} 烷基并且所述烷基任选被 1-5 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。当 n 是 0 时, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 Q 是 $-\text{N}-$, Y 是 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, $n = 0$, Z 是 S , 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。当 $M1$ 、 $M2$ 和 $M3$ 都是 CH , X 是 $-(\text{CHR}_7)_p\text{CO}-$, p 是 1-3, R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基, 所述杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 Q 是 $-\text{CR}_y-$, $n = 0$, Z 是 S , 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

当 Q 是 $-\text{N}-$, Y 是 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, $n = 0$, Z 是 O , 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。当 $M1$ 、 $M2$ 和 $M3$ 都是 CH , X 是 $-(\text{CHR}_7)_p\text{CO}-$, p 是 1-3, R_2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基 OH 和 R_3 是 C_{3-10} 杂环基, 所述杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 Q 是 $-\text{CR}_y-$, $n = 0$, Z 是 O , 和 R_6 是 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-10}$ 杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 NR_cR_d 或 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基任选被 1-3 个 R^a 基团取代的时候, 本发明的另一个实施方案得以实现。

当在式 I 化合物中存在游离羟基时本发明的另一个实施方案得以

实现。当所述羟基衍生得到磷酸酯基团-OPO(OH)₂时，本发明的一个次级实施方案得以实现。

当 R^a 选自 F, Cl,

Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (C₁-C₆烷基)O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nC₁₋₆烷基, (芳基)O-, -OH, (C₁-C₆烷基)S(O)_m-, H₂N-C(NH)-, (C₁-C₆烷基)C(O)-, (C₁-C₆烷基)OC(O)NH-, (CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基, -(C₁-C₆烷基)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(CH₂)_n-Z¹-

5 C(=Z²)N(R)₂, -(C₂₋₆链烯基)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ 杂环基 -R_w, -(C₂₋₆链烯基)-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₃H, -(CH₂)_nOPO(OR)₂, C₂₋₆链烯基, 和 C₁-C₁₀烷基, 所述烷基、杂环基和链烯基任选被 1-3 个选自 C₁-C₆烷基和 COOR 的基团取代;

用于本发明的化合物的例子如下:

10 N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酰胺,

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺,

15 N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-丙基乙酰胺,

N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基乙酰胺,

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺,

20 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基乙酰胺,

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺,

25 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺,

N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-丙基乙酰胺,

1-{5-甲氧基-3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮,

30 1-{5-甲氧基-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-

- 2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮,
1-(3-{2-[反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并咪喃-
2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮,
1-(3-{2-[顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并咪喃-
5 2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮,
N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-
基]乙酰胺,
N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-
基]-N-乙基乙酰胺,
10 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-3,3-二甲基丁-2-
酮,
2-(2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基)-N,N-二丁基乙酰胺,
1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-3,3-二甲基戊-2-
酮,
15 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙
酰胺;
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙
酰胺;
N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-
20 N-丙基乙酰胺;
N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基
乙酰胺;
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺;
25 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙
酰胺;
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基
丁基)乙酰胺;
N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙
30 酰胺;
2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁
基)乙酰胺;

- 1-{5-甲氧基-3-[2-(反-八氢异喹啉-2-(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮;
- 1-{5-甲氧基-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮;
- 5 1-(3-{2-[(反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮;
- 1-(3-{2-[(顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮;
- 10 N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮;
- N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-甲基乙酰胺;
- 15 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-N-甲基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺;
- 20 N(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
- N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 25 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺;
- N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺;
- 30 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;
- 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙

酰胺;

1-{5-氟-3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-
2,2-二甲基丙-1-酮;

5 1-{5-氟-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-
2,2-二甲基丙-1-酮;

1-{2-[(反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-5-氟-1-苯并噻吩-2-基}-
2,2-二甲基丙-1-酮;

1-(3-{2-[(顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-5-氟-1-苯并噻吩-2-
基})-2,2-二甲基丙-1-酮;

10 N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]-N-
乙基乙酰胺;

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二-正丁基乙酰胺;

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二异丁基乙酰胺;

15 N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙
酰胺;

N-环己基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺;

N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基乙酰胺;

20 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙
酰胺;

N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-丙基乙酰胺;

2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙
酰胺;

25 1-{3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-
二甲基丙-1-酮;

1-{3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基}-2,2-
二甲基丙-1-酮;

1-(3-{2-[(反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基})-
2,2-二甲基丙-1-酮;

30 1-(3-{2-[(顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-1-苯并噻吩-2-基})-
2,2-二甲基丙-1-酮;

N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]-N-乙基

乙酰胺;

或者其药用可接受的盐、对映体、非对映体或混合物。

除非另有说明, 否则使用下面定义的术语对本发明进行详细描述。

5 本发明的化合物可以具有不对称中心、手性轴和手性面, 并作为外消旋物、外消旋混合物和作为单独的非对映体存在, 所有可能的异构体, 包括旋光异构体, 都包括在本发明内。(参见 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (John Wiley and Sons, New York 1994), 尤其是第 1119-1190 页)。

10 在任何构成中当任何变量(例如芳基、杂环、 R^1 、 R^6 等)出现多于一次时, 其每次出现时的定义独立于其它的每次出现时的定义。而且, 只有取代基/或变量的组合产生稳定化合物的时候这样的组合才是允许的。

术语“烷基”是指含有 1-10 个碳原子的烷烃(碳氢化合物)衍生的
15 单价基团, 除非另有说明。它可以是直链、支链或环状的。优选的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、环丙基、环戊基和环己基。当说到该烷基被烷基取代时, 这种说法可以与“支链烷基”互换。

环烷基是含有 3-15 个碳原子的环状的烷基, 除非另有说明, 在碳
20 原子之间没有交替或共振双键。它可以含有 1-4 个稠合的环。此类环烷基单元的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

链烯基是 C_2 - C_6 链烯基。

25 烷氧基是指通过氧桥连接的具有标明数目碳原子的烷基, 所述烷基任选如本文所述被取代。所述基团是那些具有指定长度的直链或支链构型的基团, 并且如果长度为两个或更多碳原子, 那么所述基团可以含有双键或三键。此类烷氧基的例子是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基、烯丙氧基、炔丙氧基等。

30 卤素(卤素)是指氯、氟、碘或溴。

芳基是指芳环例如苯基、取代苯基等, 以及稠合的环, 例如萘基、菲基等。因此芳基含有至少一个具有 6 个原子的环, 最多存在 5 个这

种环其中最多含有 22 个原子，在相邻碳原子或适当的杂原子之间存在交替(共振)双键。芳基的例子是苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、联苯基、菲基、蒽基或 acenaphthyl 和菲基，优选苯基、萘基或菲基。芳基可以按定义类似地被取代。优选的取代芳基包括苯基和萘基。

本文使用的术语杂环基或杂环的，表示饱和或不饱和的稳定的 3-7 元单环或稳定的 8-11 元双环杂环，其由碳原子和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子组成，并且包括其中任意上述定义的杂环稠合到苯环的任意双环基团。所述杂环可以在导致产生稳定结构的任意杂原子或碳原子上连接。稠合的杂环系统可以包括碳环并且只需包括一个杂环。术语杂环或杂环的包括杂芳基部分。此类杂环单元的例子包括，但不限于，azepinyl、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并噻喃基砜、二氢吡咯基、1,3-二氧戊环基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异二氢氮茛基、异喹啉基、异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、吗啉基、1,5-二氮杂萘基、噁二唑基、2-氧代氮杂基、噁唑基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、噻唑基、噻唑啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基和噻吩基。优选地，杂环选自 2-氮杂蒽酮基、苯并咪唑基、2-二氮杂蒽酮基、二氢咪唑基、二氢吡咯基、咪唑基、2-咪唑啉酮基、吲哚基、异喹啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡咯烷基、2-哌啶酮基、2-吡啶酮基、2-pyrrolidinonyl、喹啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基和噻吩基。

术语“杂原子”是指各自独立地选择的 O、S 或 N。

术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子 O、S 或 N 的含有 5 或 6 个环原子的单环芳香烃基团或者含有 8-10 个原子的双环芳香基团，其中碳或氮原子是连接点，并且其中一个或两个额外的碳原子任选被选择 O 或 S 的杂原子替换和其中 1-3 个额外的碳原子任选被氮杂原子

替换, 所述杂芳基任选如本文所述被取代。此类杂环单元的例子包括, 但不限于, 苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并噻喃基砜、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、异苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异噻唑基、1,5-二氮杂萘基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基、噻吩基和三唑基。额外的氮原子可以与第一个氮和氧或硫一起存在, 得到例如噻二唑。

本发明还涉及通过对需要的患者给药单独的一种式 I 化合物或给药与下述一种或多种活性成分结合的一种式 I 化合物, 治疗眼压过高或青光眼的组合物和方法, 所述活性成分是: β -类肾上腺素阻断剂例如噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔, 拟副交感神经药例如肾上腺素、阿泊拉可乐定(iopidine)、溴莫尼定、可乐定、对氨基可乐定, 碳酸酐酶抑制剂例如多佐胺、乙酰唑胺、甲醋唑胺(metazolamide)或布林佐胺(brinzolamide), EP4 激动剂(例如公开于 WO 02/24647, WO 02/42268, EP 1114816, WO 01/46140, PCT 申请 No. CA2004000471, 和 WO 01/72268 中的那些), 前列腺素例如拉坦前列素、travaprost、乌诺前列酮、rescula、S1033(在美国专利 5,889,052; 5,296,504; 5,422,368; 和 5,151,444 中列出的化合物); hypotensive lipid 例如 lumigan 和美国专利 5352708 中列出的化合物; 公开在美国专利 4690931 中的神经保护剂, 特别是在 WO 94/13275 中列出的依利罗地和 R-依利罗地, 包括美金刚; 如在 PCT/US00/31247 中列出的 5-HT₂ 受体激动剂, 特别是 1-(2-氨基丙基)-3-甲基-1H-咪唑(imdazol)-6-醇富马酸酯和 2-(3-氯-6-甲氧基-吡唑-1-基)-1-甲基-乙基胺或其混合物。Hypotensive lipid(基础前列腺素结构的 α -链键上的羧酸基团被电化学中性的取代基替换)的例子是其中所述羧酸基团被 C₁₋₆ 烷氧基例如 OCH₃(PGF_{2a}1-OCH₃)或羟基(PGF_{2a}1-OH)替换。

优选的钾通道阻断剂是钙活化的钾通道阻断剂。更优选的钾通道阻断剂是高传导性的钙活化的钾(Maxi-K)通道阻断剂。Maxi-K 通道是一类在神经元、平滑肌和上皮组织中普遍存在地离子通道并且其通

过膜电压和细胞内的 Ca^{2+} 控制开关。

本发明是基于下述发现：如果被阻断，maxi-K 通道通过抑制净溶剂和 H_2O 流出而抑制含水体液的生产从而降低 IOP。这个发现暗示 maxi-K 通道阻断剂可用于治疗其它眼睛机能障碍例如黄斑部水肿和黄斑退化。已知降低 IOP 促进血液流向视网膜和视神经。因此，本发
5 明的化合物可用于治疗黄斑部水肿和/或黄斑退化。权利要求 1 的式 I 化合物用于制备治疗黄斑部水肿和/或黄斑退化的药物的用途。

据信降低 IOP 的 maxi-K 通道阻断剂可用于提供神经保护效果。还据信通过降低 IOP 它们可以有效增加视网膜和视神经乳头血液速度和增加视网膜和视神经氧气，上述两方面结合起来有益于视神经健
10 康。因此，本发明进一步涉及增加视网膜和视神经乳头血液速度、增加视网膜和视神经氧张力以及提供神经保护效果或者上述情况的组合的方法。权利要求 1 的式 I 化合物用于制备增加视网膜和视神经乳头血液速度、增加视网膜和视神经氧张力以及提供神经保护效果的药物的
15 用途。

一些上市的药物功能是作为钾通道阻断剂。它们之中最重要的是化合物格列本脲、格列吡嗪和甲苯磺丁脲。这些钾通道拮抗剂可用作抗糖尿病剂。本发明的化合物可以与这些化合物中的一种或多种结合来治疗糖尿病。权利要求 1 的式 I 化合物用于制备治疗糖尿病的药物
20 的用途。

钾通道拮抗剂还用作三类抗心率不齐剂并用于治疗人类急性梗塞。已知一些天然存在的毒素可以阻断钾通道，包括蜂毒明肽、iberiotoxin、卡律蝎毒素(charybdotoxin)、诺克休斯毒素(noxiustoxin)、kaliotoxin、树眼睛蛇毒素(dendrotoxin)、mast cell(肥大细胞)
25 degranulating(MCD) 肽和 β -银环蛇毒素(β -BTX)。本发明的化合物可以与这些化合物中的一种或多种结合来治疗心率不齐。权利要求 1 的式 I 化合物与这些化合物结合用于制备治疗心率不齐的药物的用途。

抑郁症与神经递质释放的下降有关。抑郁症的当前治疗包括神经递质吸收的阻断剂，和涉及神经递质降解的酶的抑制剂，该抑制剂用于
30 延长神经递质的寿命。

阿耳茨海默氏病的特征也在于降低的神经递质释放。正在研究三类药物用于治疗阿耳茨海默氏病，胆碱功能增效剂例如抗胆碱酯酶(例

如毒扁豆碱(毒扁豆碱)和他克林(四氢氨基吡啶)); 影响神经细胞代谢并且几乎没有其它影响的益智药(nootropics)(例如吡拉西坦、奥拉西坦); 和影响脑脉管系统的那些药物例如甲磺酸双氢麦碱和钙通道阻断药物包括尼莫地平的混合物。司来吉兰, 一种单胺氧化酶 B 抑制剂, 其增加脑多巴胺和去甲肾上腺素, 已经被报道导致一些阿耳茨海默氏病患者产生轻微好转。那些认为阿耳茨海默氏病是由于铝中毒导致的人对一直对铝螯合剂感兴趣。已经使用影响行为的药物包括精神抑制药和抗焦虑药。抗焦虑药, 其是轻微的镇定剂, 效果比精神抑制药要差。本发明涉及可有效作为钾通道拮抗剂的新化合物。权利要求 1 的式 I 化合物用于制备治疗抑郁症和阿耳茨海默氏病的药物的用途。

本发明的化合物可以与抗胆碱酯酶药物例如毒扁豆碱(毒扁豆碱)和他克林(四氢氨基吡啶), 益智药例如吡拉西坦、奥拉西坦, 甲磺酸双氢麦碱, 选择性钙通道阻断剂例如尼莫地平, 或单胺氧化酶 B 抑制剂例如司来吉兰结合用于治疗阿耳茨海默氏病。本发明的组合物还可以与蜂毒明肽、iberiotoxin、卡律蝎毒素(charybdotoxin)、诺克休斯毒素(noxiustoxin)、kaliotoxin、树眼睛蛇毒素(dendrotoxin)、mast cell(肥大细胞) degranulating(MCD) 肽和 β -银环蛇毒素(β -BTX)或其组合结合用于治疗心率不齐。本发明的化合物进一步可以与格列本脲、格列吡嗪和甲苯磺丁脲或其组合物结合用于治疗糖尿病。

本文中的实施例说明本发明但不限制本发明要求保护的范。每一种要求保护的化合物都是钾通道拮抗剂, 因此可用于所述的神经疾病, 其中期望将细胞保持在去极化的状态以达到最大的神经递质释放。本发明制造的化合物可容易地与合适的并且已知的药学上可接受的赋形剂混合, 来制造可以向哺乳动物包括人类给药以产生有效的钾通道阻断的组合物。

对于用于药物, 式 I 化合物的盐可以是药学上可接受的盐。但是, 其它盐可用于制造本发明的化合物或它们的药学上可接受的盐。当本发明的化合物是酸性的时, 适当的“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒碱包括无机碱和有机碱制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺, 取代胺包括天然存在的取

代胺，环状胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱咖啡因、胆碱、N,N¹-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、
5 聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等的盐。

当本发明的化合物是碱性的时，可以从药理学上可接受的无毒酸制备盐，包括无机酸和有机酸。这些酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯
10 酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、pamoic acid、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

上述药理学上可接受的盐和其它典型的药理学上可接受的盐的制备在
15 Berg 等的“Pharmaceutical Salts”，J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19 中进行了更加充分的描述。

本文中所有的术语“组合物”是指包括以特定的量包含特定的成分的产品，以及直接或间接地由特定数量的特定成分组合起来得到的任何产品。

20 当本发明的化合物向人类患者给药时，日剂量通常由处方医生决定，该剂量一般根据患者个体的年龄、体重、性别和反应以及患者症状的严重程度确定。

所使用的 maxi-K 通道阻断剂可以按治疗有效量通过静脉内、皮下、局部、皮肤、肠道外或本领域技术人员知道的任何其它方法给药。

25 眼用药物组合物优选适于以溶液、悬浮液、膏剂、乳剂的形式或作为固体插入物向眼睛局部给药。该化合物的眼用制剂可以含有 0.01ppm-1% 特别是 0.1ppm-1% 的药物。可以使用更高的剂量例如约 10% 或更低的剂量，只要所述剂量可以有效降低眼内压力、治疗青光眼、增加血液流动速度或氧张力。对于单一剂量，0.1ng-5000ug，
30 优选 1ng-500ug 特别是 10ng-100ug 的所述化合物可以被施加到人眼睛上。

含有所述化合物的药物制剂可以方便地与无毒的药物有机载体或

与无毒的药物无机载体混合。典型的药学上可接受的载体是例如水、水与水可混溶的溶剂例如低级醇或芳醇的混合物、植物油、聚亚烷基二醇、石油基胶质体、乙基纤维素、油酸乙酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、肉豆蔻酸异丙酯以及其它通常使用的可接受的载体。药物制剂可以含有无毒的辅助物质例如乳化剂、防腐剂、润湿剂、增稠剂等，例如聚乙二醇 200、300、400 和 600，聚乙二醇 1000、1500、4000、6000 和 10000，抗菌组分例如季铵化合物，已知具有冷杀菌性能并且在使用时无害的苯基汞盐，柳硫汞，对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯，苜醇，苯基乙醇，缓冲成分例如硼酸钠、乙酸钠、葡糖酸盐缓冲剂，以及其它常规成分例如失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺、油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单棕榈酸酯(palmitylate)、磺基琥珀酸二辛酯钠、单硫甘油、硫代山梨糖醇、乙二胺四乙酸等。此外，合适的眼用赋形剂可以用作本发明的载体介质，包括常规磷酸盐缓冲剂赋形剂体系、等渗硼酸赋形剂、等渗氯化钠赋形剂、等渗硼酸钠赋形剂等。药物制剂还可以使微粒制剂的形式。药物制剂还可以是固体插入物的形式。例如，可以使用固体水溶性聚合物作为药物的载体。用于形成插入物的聚合物可以是任何水溶性无毒聚合物，例如，纤维素衍生物例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、(羟基低级烷基纤维素)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素；丙烯酸酯类例如聚丙烯酸盐类、丙烯酸乙酯、聚丙烯酰胺；天然产品例如明胶、藻酸盐、果胶、黄耆胶、刺梧桐、角叉菜属、琼脂、金合欢；淀粉衍生物例如醋酸淀粉、羟甲基淀粉醚、羟丙基淀粉，以及其它合成衍生物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲醚、聚环氧乙烷、中和的卡巴浦尔(carbopol)和黄原胶、结冷胶(gellan gum)和所述聚合物的混合物。

本发明制剂的合适给药对象包括灵长类、人和其它动物，特别是人和驯养的动物例如猫和狗。

所述药物制剂可以含有无毒辅助物质，例如在使用时无害的抗菌组分，例如柳硫汞、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、benzylododecinium bromide、苜醇或苯基乙醇；缓冲成分例如氯化钠、硼酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠或葡糖酸盐缓冲剂；以及其它常规成分例如失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨糖

醇单棕榈酸酯(palmitylate)、乙二胺四乙酸等。

眼用溶液或悬浮液可以以维持眼睛中可接受的 IOP 水平所需的频率给药。据认为对哺乳动物眼睛的给药为每天 1-2 次。

对于局部眼睛给药，本发明的新制剂可以采取溶液、凝胶、软膏、悬浮体或固体插入物的形式，配制为单位剂量包含有效治疗量的活性组分或者在组合治疗的情况下包含多种活性成分。

通过实例方式给出的如下实施例证明了本发明。

实施例中使用的术语的定义如下：

SM-起始原料，

10 DMSO-二甲基亚砷，

TLC-薄层色谱，

SGC-硅胶色谱，

h = hr = 小时，

THF-四氢呋喃，

15 DMF-二甲基甲酰胺，

LDA-二异丙基胺锂(lithium diisopropylamide)，

HOBt-1-羟基苯并三唑水合物，

NMR-核磁共振，

TFA-三氟乙酸，

20 DIEA-N, N-二异丙基乙胺，

min-分钟，

LC/MS-液相色谱/质谱，

HPLC-高效液相色谱，

equiv = eq = 当量，

25 一般试验条件：NMR 谱在 Varian Instruments 上参照残余溶剂峰在室温测量。LC-MS 在 Agilent HPLC 和带有电喷雾电离的 Micromass ZQ 检测器上测量，使用 2.0 × 50mm X-Terra C18 柱，和在 3.75 分钟之内 10 ~ 98% 的 MeCN 梯度随后是 1 分钟的 98% MeCN。水和 MeCN 洗脱液分别含有 0.06% 和 0.05% (v/v) 三氟乙酸。质谱峰按
30 相对丰度降低的顺序列出。制备级 HPLC 分离使用 C18 柱例如 YMC 20X150mm 5 μ ProC18 柱或 9.4 × 250mm SB-C18 Zorbax 柱进行。

本发明的化合物可以根据路线 1-8，在适当的地方进行一些改变，

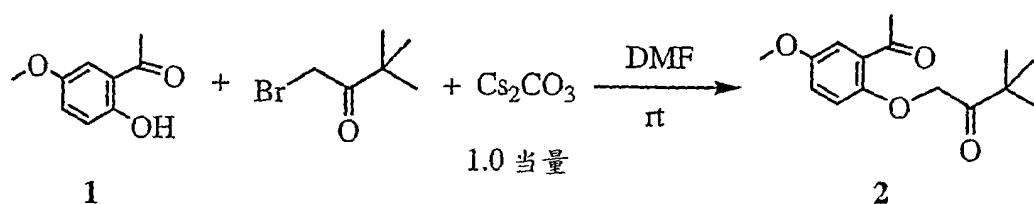
进行制备。

路线 1 说明了制备两个共同中间体之一的苯并呋喃 4 的制备方法。当可商购的羟基苯乙酮 1 用化学计量数量的 1-溴频哪酮和碳酸铯处理时，分析表明唯一的产物是醚 2(方法 A)。当在反应中使用稍微过量的碳酸铯时，产物是两个非对映体 3 和苯并呋喃 4 的混合物(方法 B)。中间体 3 用催化量的碳酸铯在稍微升高的温度可以高得率地转化为 4。1 到 4 的这种两步转化通过在升高的温度下使用稍微过量的碳酸铯进行反应可以得到简化(方法 C)。

10

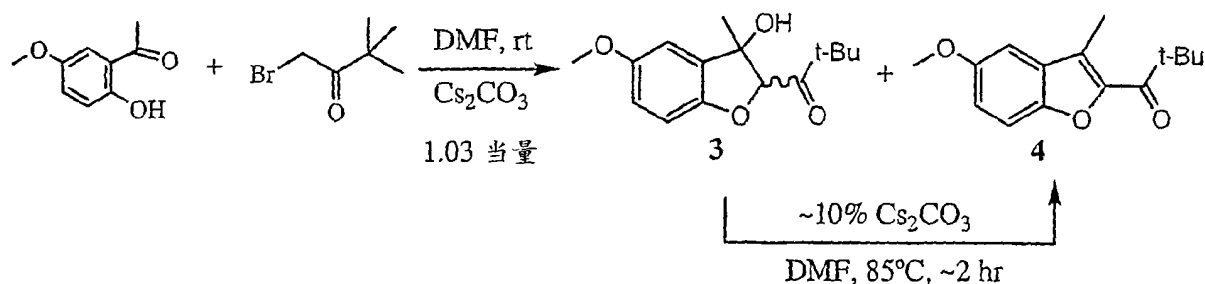
路线 1

方法 A

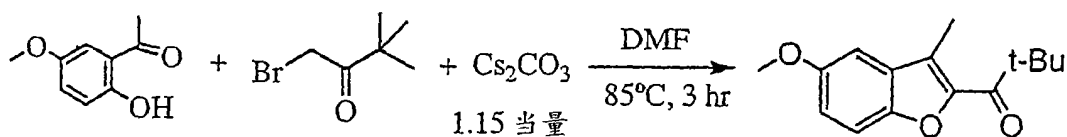


方法 B

15



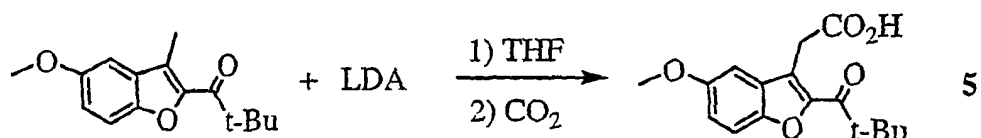
方法 C



20

路线 2 说明了第二共同中间体即酸 5 的制备。苯并呋喃 4 用强碱例如 LDA 处理然后用二氧化碳处理可以被羧酸化，得到酸 5。

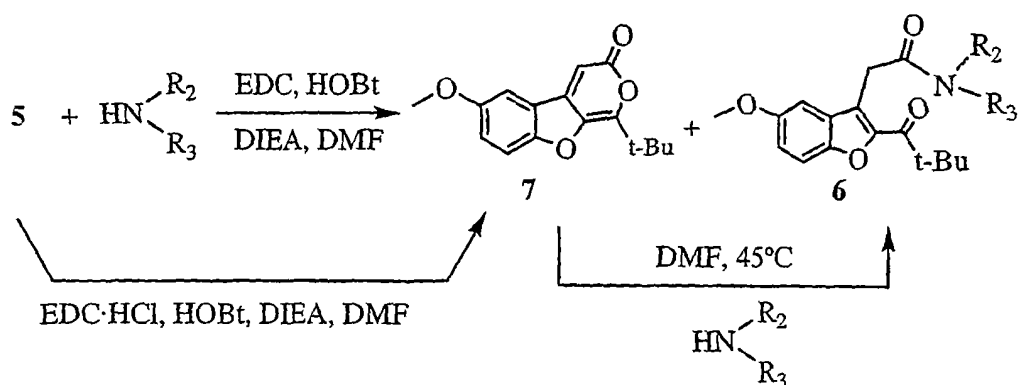
路线 2



5 本发明的一些化合物可以按路线 3 所示进行制备。很多偶合条件可以得到酰胺 6 作为最终产物。酰胺 6 通常伴随有副产物 7。加热该副产物和胺也可以得到期望的酰胺。通过在偶合反应期间消除二烷基胺可以制造该副产物。因此，5-7-6 的顺序是制备本发明化合物的可选择路径。

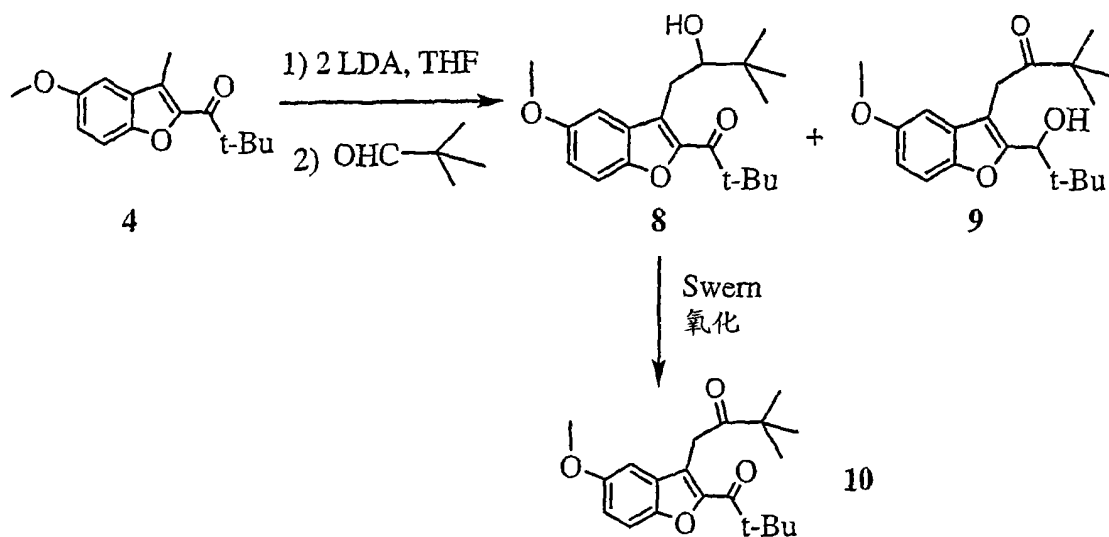
10

路线 3



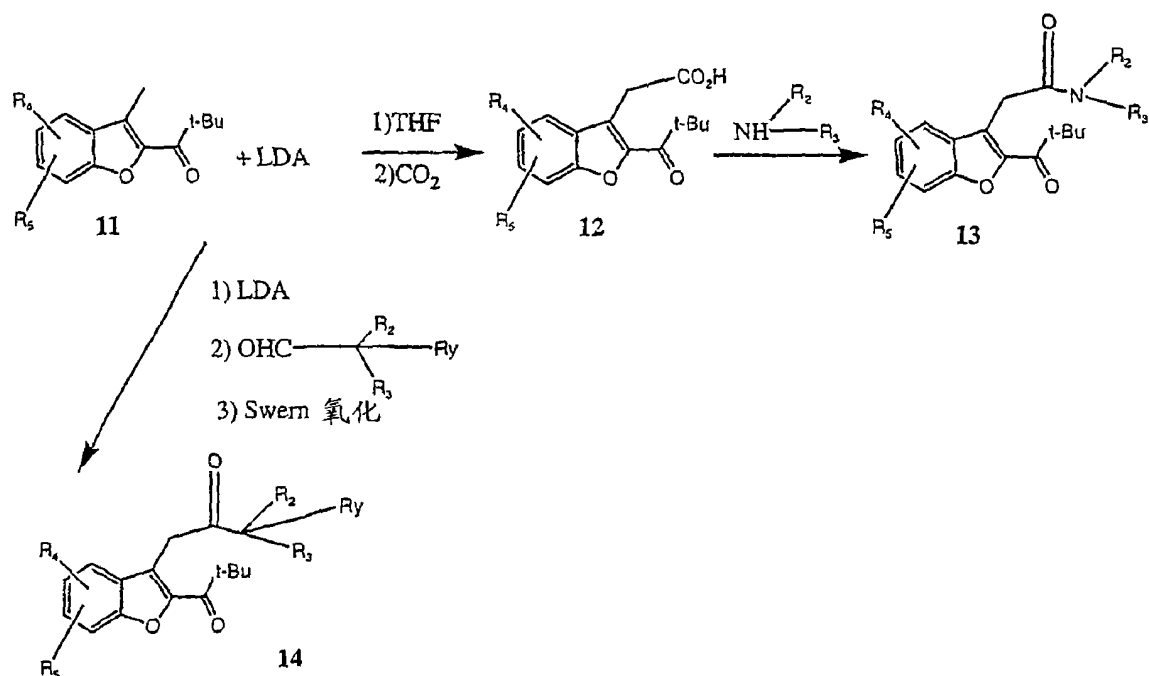
15 在路线 4 中说明了本发明另一类化合物的制备。通过用三甲基乙醛淬灭 4 的高烯醇化物，得到两种羟基酮 8 和 9 的混合物。如 8 到 10 的转变所示，它们的氧化给出二酮 10。

路线 4



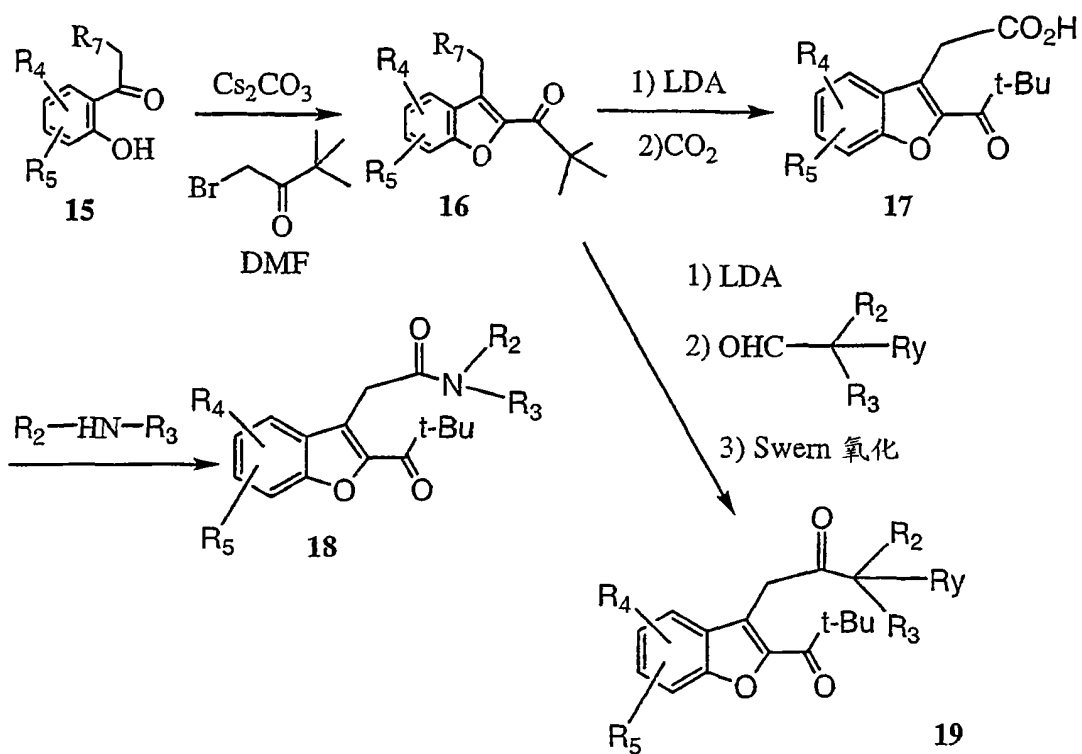
5

路线 5



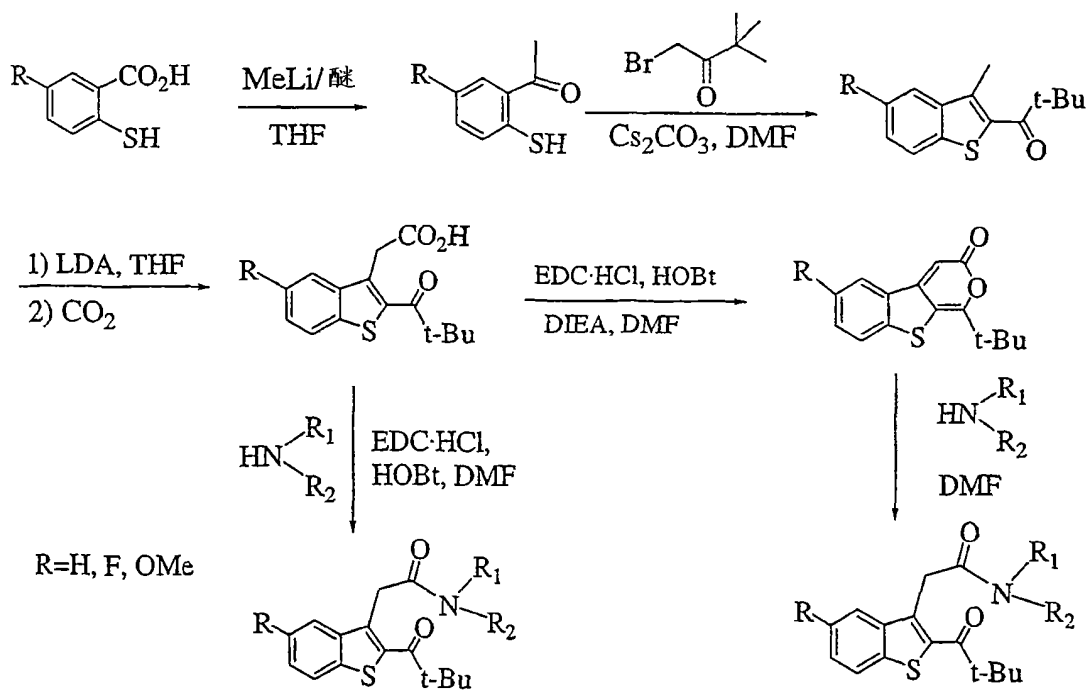
类似地，取代的类似物例如 11 使用类似的方法可以转化为 13 和 14。当 R7 不是氢的时候 1 的高级同系物可以以相同的方式进行反应得到期望的产物 18 和 19(路线 6)。

路线 6



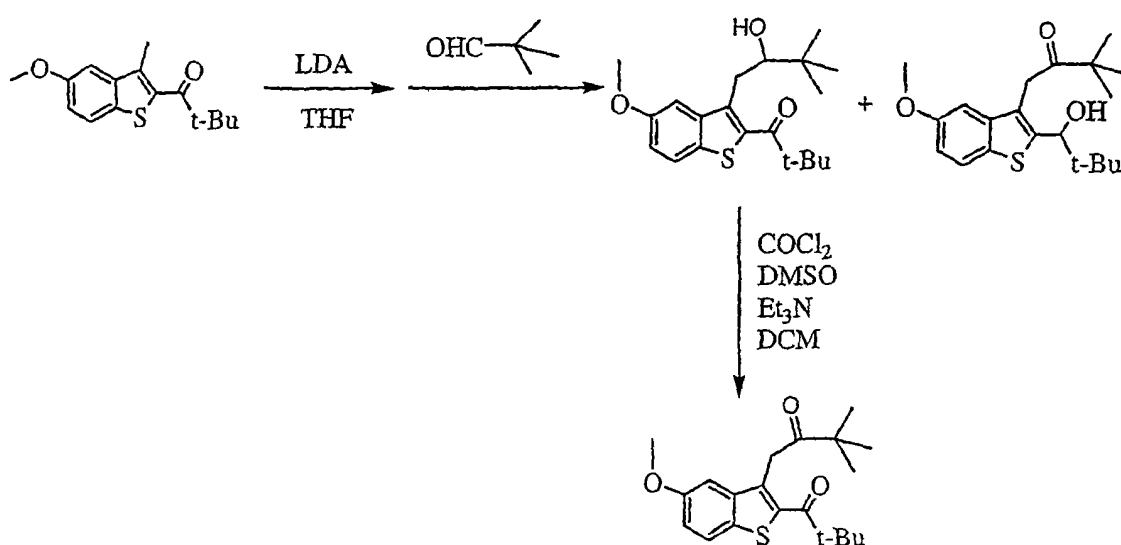
5

路线 7



路线 7 给出了制备苯并噻吩类的酰胺。起始的 2-巯基苯甲酸可以商购或者可以采用文献方法合成(C. F. H. Allen 和 D. D. MacKay *Org. Syn. Coll Vol II*, 580)。用过量甲基锂处理 2-巯基苯甲酸得到甲基酮 (Topolshi, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5585)。使用新方法在一步反应中用 α -溴酮对甲基酮进行环化。羧酸化得到乙酸衍生物并接着转化为酰胺是常规方法。

路线 8

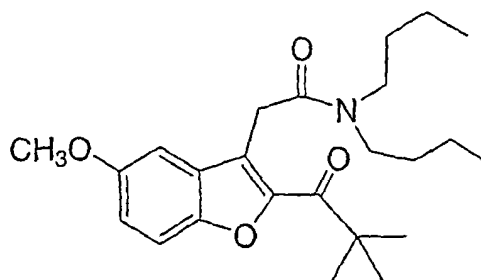


10

路线 8 说明了苯并噻吩类酮的合成。来自路线 7 的 3-甲基苯并噻吩和醛之间的 homoaldol 反应向所述酮提供了醇前体和该醇前体的同分异构醇。使用 Swern 氧化反应将该醇中间体氧化得到所述酮。

15

实施例 1



N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酰胺

步骤 A: 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并咪喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

将 DMF(4mL)加入 166mg 1-(2-羟基-5-甲氧基丙基)乙酮和 370mg 碳酸铯的混合物中, 并接着加入 188mg 1-溴频哪酮。在 85℃ 油浴加入该混合物 3 小时以后, 将该混合物导入冷水中并用醚萃取。用水、1.5N NaOH、水和饱和盐水洗涤合并的醚萃取物, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩得到粗产品。用硅胶纯化(9: 1 己烷和 EtOAc), 得到标题化合物, 为无色固体。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.5 & 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

步骤 B: [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酸

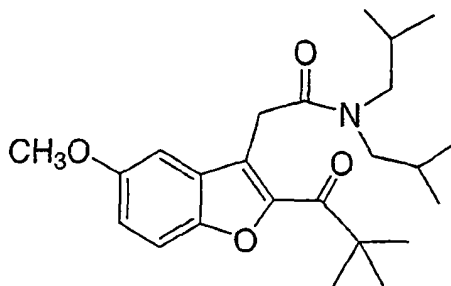
在-78℃向如步骤 A 中的描述制备的 1.23g 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并咪喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮在 50mL 无水 THF 中的溶液中加入在庚烷、THF 和乙苯混合物中的 5.0mL 2.0M LDA。在搅拌 15 分钟后, 将二氧化碳气体鼓泡进入反应混合物中 5 分钟。除掉冷却浴, 使反应混合物升温至室温。减压浓缩除去溶剂。残余物用醚稀释并用 0.1M NaOH(3 ×)萃取。用醚洗涤合并的水溶液萃取物, 用浓 HCl 酸化至 pH ~ 1, 并用醚萃取。用饱和盐水洗涤合并的醚萃取物, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并蒸发得到标题化合物, 为无色固体。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.47 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, 2.5 & 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 3.54 分钟. (m/Z = 245.1, 273.1, 291).

步骤 C: N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酰胺

将 17mg 上述步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 14.9μL 二正丁基胺, 然后加入 23.0mg EDC 和 35μL DIEA。将该溶液在 40℃加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.46 分钟. (m/Z = 318.2, 402.2, 424.2)。

实施例 2

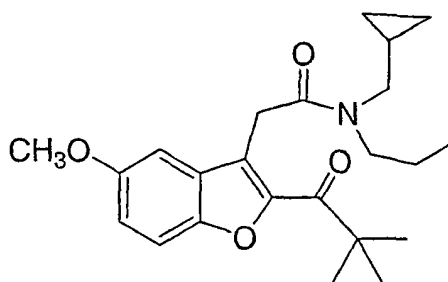


5 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二异丁基-乙酰胺

10 将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 15.4 μ L 二异丁基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.42 分钟。(m/Z = 318.2, 402.2, 424.2)。

实施例 3

15



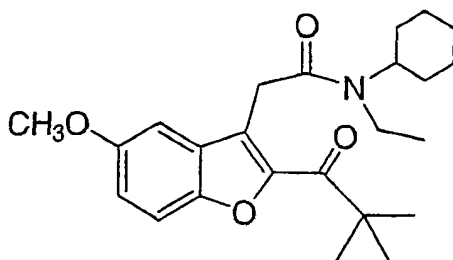
N-(环丙基甲基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-丙基乙酰胺

20 将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 12.6 μ L N-丙基环丙烷甲基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 60-100% MeCN 梯度直接

在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.17 分钟。(m/Z = 386.2, 302.1, 408.1)。

实施例 4

5

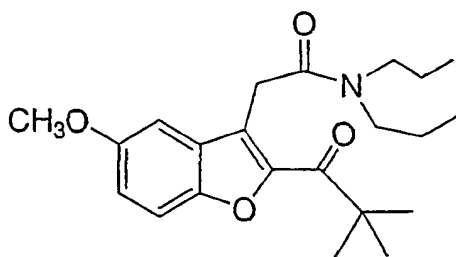


N-(环己基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺

10 将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 13.2 μ L N-乙基环己基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.34 分钟。(m/Z = 400.2, 422.1, 316.1)。

15

实施例 5



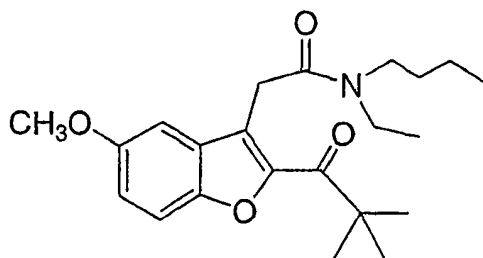
20 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二丙基乙酰胺

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 12.1 μ L 二丙基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该

溶液在 40℃加热 2 小时。使用 60-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.16 分钟。(m/Z = 290.1, 374.2, 396.1)。

5

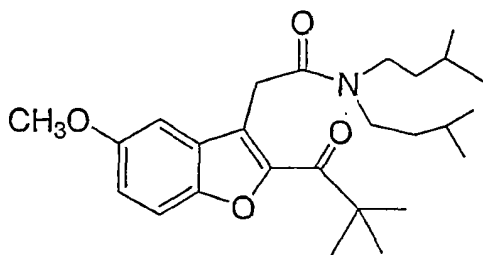
实施例 6



N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺

- 10 将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 12.0μL N-乙基丁基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35μL DIEA。将该溶液在 40℃加热 2 小时。使用 60-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。
- 15 LC-MS: 4.15 分钟。(m/Z = 290.1, 374.2, 396.1)。

实施例 7



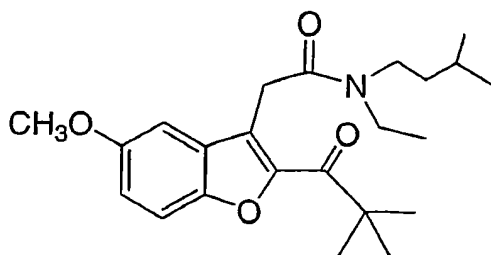
- 20 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N,N-二(3-甲基丁基)乙酰胺

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。

加入 18.0 μ L 二异戊基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 70-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.67 分钟。(m/Z = 430.4, 346.2, 452.2)。

5

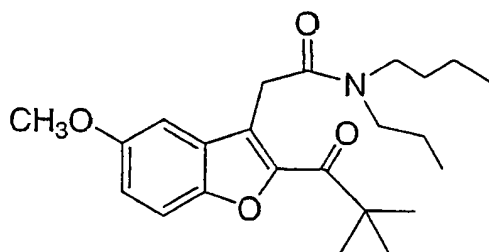
实施例 8



10 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 10.1mg N-乙基异戊基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-
15 HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.29 分钟。(m/Z = 304.2, 388.2, 410.2)。

实施例 9



20

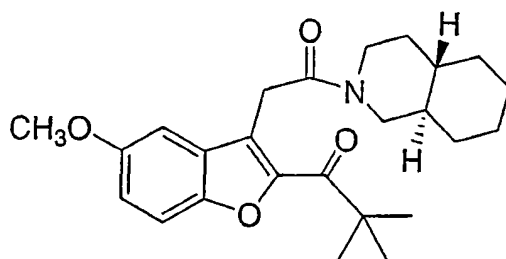
N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-丙基乙酰胺

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯

并咪喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 13.6 μ L N-丙基丁基胺，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。

5 LC-MS: 4.31 分钟。(m/Z = 304.2, 388.2, 410.2)。

实施例 10



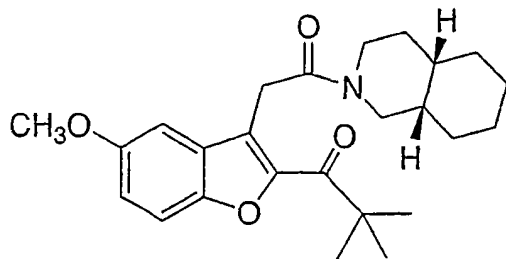
10 1-{5-甲氧基-3-[2-(反-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 12.3mg 反-十氢异喹啉，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。

15 将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.34 分钟。(m/Z = 412.3, 328.2, 434.2)。

实施例 11

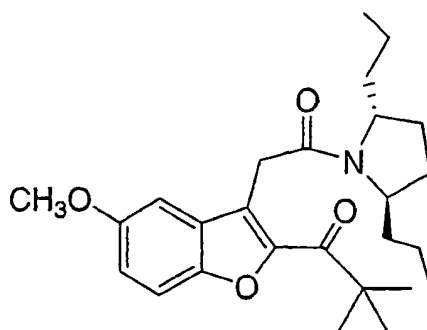
20



1-{5-甲氧基-3-[2-(顺-八氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基]-1-苯并咪喃-2-基}-2,2-二甲基丙-1-酮

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪唑-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 12.3mg 顺-十氢异喹啉，然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 65-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.41 分钟。(m/Z = 412.3, 328.2, 434.2)。

实施例 12



1-(3-{2-[反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并咪唑-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

步骤 A: N,N'-二甲氧基-N,N'-二甲基丁二酰胺

将 136.2g 丁二酰氯和 180.0g N,O-二甲基羟胺盐酸盐溶于 1.2L 二氯甲烷中并在冰浴中冷却。用加料漏斗在搅拌下在 1.5 小时内加入 305.9g 吡啶。使反应物升温至室温过夜。将反应混合物倒入冰和水中并分离各层。用冷 2N HCl(2 \times)、水、5% NaHCO₃(2 \times)和饱和盐水洗涤有机层。用无水 Na₂SO₄干燥并蒸发得到粗产品。将粗产品用 3: 1 己烷和二氯甲烷洗涤并干燥，得到标题化合物，为浅褐色固体。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.70 (s, 6H), 3.15 (s, 6H), 2.74 (s, 4H).

步骤 B: 癸烷-4,7-二酮

在氮气下在冰浴中冷却 20.42g 上述步骤 A 的 N,N'-二甲氧基-N,N'-二甲基丁二酰胺在 1L 无水醚中的悬浮液。在机械搅拌下在 15 分钟内加入在醚中的 300mL 2M 氯化丙基镁。在冷却浴中继续搅拌该反应混合物 2.25 小时。通过在 30 分钟内加入在 50mL 醚中的 30mL 乙

醇终止反应。将所得的悬浮液倒入含有 75mL 浓 HCl 的 1L 冰和水中。分离各层，用稀 HCl、5% NaHCO₃ 和饱和盐水洗涤有机层。用无水 Na₂SO₄ 干燥。蒸发透明的黄色溶液得到标题化合物，为黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2.69 (s, 4H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.60-1.67 (m, 4H), 0.935 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

5 步骤 C: 顺-和反-1-苄基-2,5-二丙基吡咯烷

将 11.92g 上述步骤 B 的癸烷-4,7-二酮溶于 4.62g 乙酸和 100mL 甲醇中。加入 1.16g 氢氧化钾粒。搅拌使氢氧化钾溶解。在-15℃冰丙酮浴中冷却反应混合物。加入 7.50g 苄胺并随后立刻分几份加入 5.4g 氨基硼氢化钠。让反应混合物在两天时间之内升温至室温。滴加 45mL 10 4 N HCl 并搅拌 30 分钟。减压蒸发反应混合物除去大部分溶剂。用水稀释残余物，滤掉一些白色固体，并用醚萃取水层。该醚溶液含有 2,5-二丙基吡咯。用冰浴冷却水层并在搅拌下分小份加入固体氢氧化钠直到 pH ~ 13。将上述白色固体溶于该混合物中。用醚萃取几次。用饱和盐水洗涤合并的醚溶液，用无水 Na₂SO₄ 干燥并蒸发得到粗 1-苄基-15 2,5-二丙基吡咯烷。用硅胶分离顺式和反式异构体(在己烷中 5~10% EtOAc, 含有 1% Et₃N)。较快洗脱的异构体是反-1-苄基-2,5-二丙基吡咯烷。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 3.83 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.86 (br s, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.09-1.20 (m, 4H), 0.875 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

较慢洗脱的异构体是顺-1-苄基-2,5-二丙基吡咯烷。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.29-7.35 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 20 1.27-1.44 (m, 4H), 1.13-1.25 (m, 4H), 0.865 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

步骤 D: 反-2,5-二丙基吡咯烷

将 1.56g 上述步骤 C 的反-1-苄基-2,5-二丙基吡咯烷溶于 100mL 甲醇中并加入 4.01g 甲酸铵和 156mg Pd(OH)₂/C。将反应混合物在氮气下搅拌过夜。过滤反应混合物通过 Celite 除去催化剂。减压浓缩滤液得到白色固体残余物。将残余物悬浮在少量水中，加入 5mL 5N 25 NaOH 溶液，用醚萃取几次，用饱和盐水洗涤合并得醚溶液，用无水 Na₂SO₄ 干燥并蒸发得到标题混合物，为黄色液体。

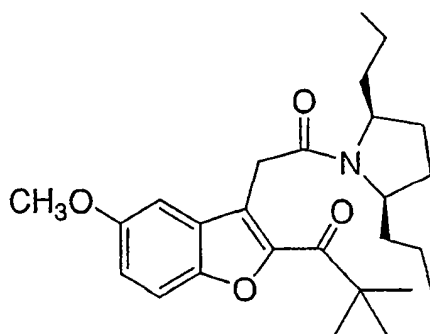
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.11~3.16 (m, 2H), 1.91~1.98 (m, 2H), 1.26~1.50 (m, 10H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). LC-MS: 1.89分钟. ($M+H = 156.1$).

步骤 E: 1-(3-{2-[反-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 13.7mg 上述步骤 D 的反-2,5-二丙基吡咯烷, 然后加入 23.0mg EDC 和 35 μL DIEA。将该溶液在 40 $^\circ\text{C}$ 加热 2 小时。使用 70-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.58 分钟。($m/z = 428.3, 344.2, 450.3$).

10

实施例 13



15 1-(3-{2-[顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

步骤 A: 顺-2,5-二丙基吡咯烷

以相同的方式使用实施例 12 中的步骤由实施例 12 步骤 C 中的顺-1-苄基-2,5-二丙基吡咯烷制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$

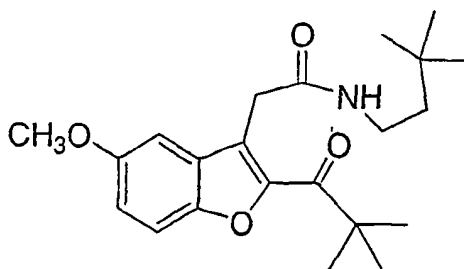
(CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.94~3.00 (m, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 1.25~1.54 (m, 10H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). LC-MS: 1.83 分钟. ($M+H = 156.1$).

20 步骤 B: 1-(3-{2-[顺-2,5-二丙基吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

将 17mg 实施例 1 步骤 B 的 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯

- 并咪喃-3-基]乙酸和 18.5mg HOBt 的混合物溶于 1mL 干燥 DMF 中。加入 13.7mg 上述步骤 A 的顺-2,5-二丙基吡咯烷, 然后加入 23.0mg EDC 和 35 μ L DIEA。将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 70-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.59 分钟。(m/Z = 428.3, 344.2, 450.3)。

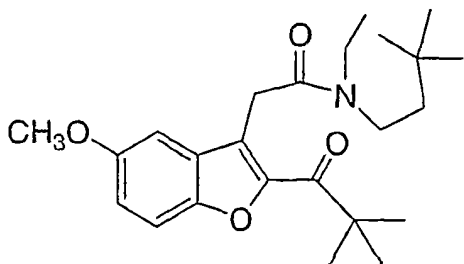
实施例 14



- 10 N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酰胺

- 向 29mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]乙酸、23mg HOBt 和 38.3mg EDC 的混合物中加入 1mL 干燥 DMF。加入 24.9mg (3,3-二甲基丁基)胺盐酸盐, 然后加入 61 μ L DIEA。将该溶液在 45 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。使用 60-75% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.08 分钟。(m/Z = 290.1, 374.2, 396.2)。

实施例 15



- N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并咪喃-3-基]-N-乙基乙酰胺

步骤 A: N-乙基-3,3-二甲基丁-1-胺盐酸盐

该标题化合物由可商购的乙胺和 3,3-二甲基丁醛使用三乙酰氧基硼氢化钠制备(Abdel-Magid 等, J. Org. Chem. 1996, 61, 3849)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 3.07 (q, 7.1 Hz, 2H), 2.97~3.02 (m, 2H), 1.57~1.62 (m, 2H), 1.32 (t, 7.2 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).

5 步骤 B: 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-吡喃并[3,4-b][1]苯并呋喃-3-酮

将 98mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、176 μL DIEA 和 114mg HOBt 溶于 3.5mL 干燥 DMF 中。加入 97.1mg EDC 并将混合物在室温搅拌过夜。使用 50-70% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物, 为黄色固体。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.34 (dd, $J = 1.3$ & 8.4 Hz, 1H), 7.25~7.29 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LC-MS: 3.55 分钟. ($M+H = 273.1$).

步骤 C: N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺

向在 0.75mL DMF 中的含有 21.8mg 上述步骤 B 的 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-吡喃并[3,4-b][1]苯并呋喃-3-酮和 21.6mg 上述步骤 A 的 N-乙基-3,3-二甲基丁-1-胺盐酸盐的混合物中加入 26 μL DIEA。将该混合物在 45 $^\circ\text{C}$ 油浴中加热过夜。使用 65-85% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.38 分钟. ($m/Z = 318.2, 402.3, 424.3$).

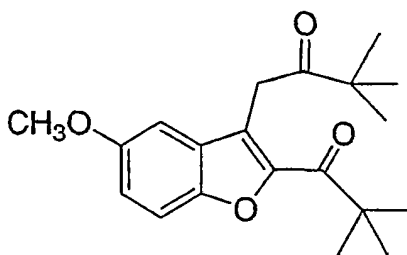
15

20 N-(3,3-二甲基丁基)-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-乙基乙酰胺的可选择的制备方法

向 7.7mg 实施例 1 步骤 B 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、6.1mg HOBt 和 10.2mg EDC 的混合物中加入 0.5mL 干燥 DMF。加入 6.6 上述步骤 A 的 N-乙基-3,3-二甲基丁-1-胺盐酸盐, 然后加入 16 μL DIEA。将该溶液在 45 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。使用 65-80% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。LC-MS: 4.38 分钟. ($m/Z = 424.3, 318.2, 402.3$).

25

实施例 16



1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮
 步骤 A: 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基]-2,2-
 5 二甲基丙-1-酮

在-78℃在氮气下向实施例1步骤A的0.23g 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-
 苯并呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮在10mL无水THF中的溶液中加入
 在庚烷、THF和乙苯中的0.93mL 2M LDA。在15分钟后,加入0.160g
 三甲基乙醛。除掉冷却浴,使反应混合物升温至室温。30分钟后,减
 10 压蒸发反应混合物除去溶剂。用醚稀释残余物,用1M HCl(2×)和饱
 和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并蒸发得到粗产品。使用没有TFA的在
 水中的75~100% MeCN在RP-HPLC上纯化并在冷冻干燥后得到无
 色固体。

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H),
 7.12 (dd, J = 2.7 & 9.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48-3.52 (br m, 1H), 3.40 (br d, J
 = 7.0 Hz, 1OH), 3.10-3.16 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.10 (s, 9H). LC-MS: 4.23分钟。(m/Z = 245.2, 315.2,
 355.2 = M + Na, 259.1).

15 在纯化期间还分离了一种更快洗脱的同分异构副产品: 1-[2-(1-羟基-
 2,2-二甲基丙基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮。

¹H NMR
 (CDCl₃, 500 MHz) δ7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.5 & 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H),
 4.53 (s, 1H), 3.99 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.06 (s, 9H).
 LC-MS: 3.77分钟。(m/Z = 355.2 = M + Na, 315.2).

该同分异构体的结构进一步通过COSY和NOESY波谱进行了确认。

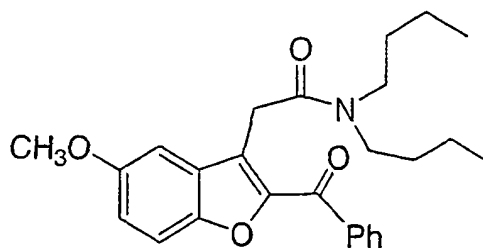
步骤 B: 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲
 20 基丁-2-酮

在氮气下在干冰浴中冷却1.5mL二氯甲烷。加入38mg草酰氯,

然后加入 47mg DMSO。搅拌 30 分钟。加入 49.9mg 上述步骤 A 的 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基]-2,2-二甲基丙-1-酮在 2.5mL 二氯甲烷中的溶液。在 25 分钟后，加入 167 μ L 三乙胺。在另外搅拌 25 分钟后，将反应混合物从冷浴移走并升温至室温。两小时之后，减压除去溶剂并使用 70-100% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.5$ & 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). LC-MS: 4.17分钟. ($m/z = 247.2, 353.3, 331.4$).

实施例 17



2-(2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)-N,N-二丁基乙酰胺

步骤 A: (5-甲氧基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)(苯基)甲酮

由 1-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酮、2-溴苯乙酮和碳酸铯使用实施例 1 步骤 A 中的步骤制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.03~8.07 (m, 2H), 7.55~7.59 (m, 1H), 7.47~7.51 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.6$ & 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LC-MS: 3.83分钟. ($M+H = 267.2$)

步骤 B: (2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸

由上述步骤 A 的(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)(苯基)甲酮使用实施例 1 步骤 B 的步骤制备该标题化合物。粗酸性级分在 RP-HPLC 上使用 40-75% MeCN 梯度进一步纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。

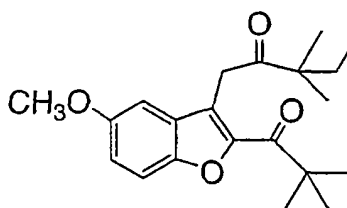
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.22~8.24 (m, 2H), 7.69~7.73 (m, 1H), 7.58~7.62 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.5$ & 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). LC-MS: 3.26分钟. ($m/z = 265.2, 293.2$).

步骤 C: 2-(2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)-N,N-二丁基乙酰胺
向 10.6mg 上述步骤 B 的(2-苯甲酰基-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)
乙酸、7.8mg HOBt 和 13.1mg EDC 的混合物中加入 6.6mg 二丁基胺
和 0.5mLDMF, 然后加入 21 μ L DIEA。在室温搅拌过夜后, 将其在 55
5 $^{\circ}$ C 油浴中加热 8 小时。使用 60-95% MeCN 梯度直接在 RP-HPLC 上
纯化。收集含有纯产品的级分并冷冻干燥得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)

δ 8.10-8.13 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.275 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.7 & 9.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.37-3.40 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 4H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: 4.24分钟. (m/Z = 422.3, 444.3).

实施例 18



10

1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基戊-2-酮
步骤 A: 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基戊基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基]-2,2-
二甲基丙-1-酮

在-78 $^{\circ}$ C在氮气下向实施例 1 步骤 A 的 0.493g 1-(5-甲氧基-3-甲基-
15 1-苯并呋喃-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮在 20mL 无水 THF 中的溶液中加入
在庚烷、THF 和乙苯中的 2.0mL 2M LDA。在 50 分钟后, 加入 0.40g
2,2-二甲基丁醛。除掉冷却浴, 使反应混合物升温至室温。70 分钟后,
通过加入 2mL 饱和氯化铵终止反应, 减压蒸发反应混合物除去溶剂。
用醚稀释残余物, 用 1M HCl(2 \times)和饱和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥
20 并蒸发得到粗产品。使用没有 TFA 的在水中的 65~100% MeCN 在
RP-HPLC 上纯化并在冷冻干燥后得到标题化合物, 为无色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.44 (d, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, 2.5 & 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (dd, 1.6 & 10.6 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (t, 7.6 Hz, 3H). LC-MS: 4.47分钟. (m/Z = 329.3, 369.2, 347).

在纯化期间还分离了一种更快洗脱的同分异构副产品，其经确认为：
1-[2-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基戊-2-酮。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)

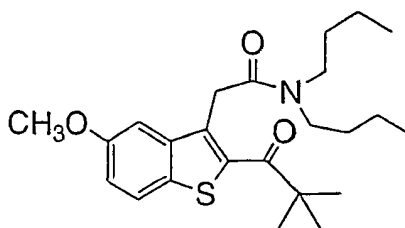
δ 7.30 (d, 9.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, 2.5 & 8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.07 (AB d, 18.5 Hz, 1H), 4.04 (AB d, 18.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.74 (q, 7.6 Hz, 2H), 1.263 (s, 3H), 1.260 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (t, 7.4 Hz, 3H). LC-MS: 3.95分钟. ($m/Z = 369.3 = M + \text{Na}$, 329.3).

5 步骤 B: 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-3,3-二甲基戊-2-酮

采用与实施例 16 的步骤 B 类似的步骤由步骤 A 的 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基戊基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基]-2,2-二甲基丙-1-酮制备该标题化合物。LC-MS: 4.36 分钟。($m/Z = 261.2, 367.3, 345.3$)。

10

实施例 19



15 N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]乙酰胺

步骤 A: 1-(2-巯基-5-甲氧基苯基)乙酮

20 该标题化合物使用 Topolski 的方法(J. Org. Chem. 1995, 60, 5585)由来自 Allen 和 MacKay 方法(Org. Syn. Coll Vol II, 580)的粗 2-巯基-5-甲氧基苯甲酸制备。其不经纯化用于下一步骤。LC-MS: 2.91 分钟。($m/Z = 183$)。

步骤 B: 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

使用与实施例 1 步骤 A 的方法类似的方法由上述步骤 A 的 1-(2-巯基-5-甲氧基苯基)乙酮制备该标题化合物。通过从乙酸乙酯重结晶对该化合物进行纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.70 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, 2.3 Hz, 1H), 7.135 (dd, 2.5 & 8.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: 4.17分钟. (m/z = 221.1, 179.0, 263.1).

步骤 C: [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]乙酸

使用与实施例 1 步骤 B 描述的方法由上述步骤 B 的 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.73 (d, 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, 2.6 & 9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: 3.48 分钟. (m/z = 261.1, 289.1, 329.1, 307).

步骤 D: 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡喃-3-酮

将 0.460g 上述步骤 C 的[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]乙酸、0.345g HOBt 水合物和 0.504g EDC 盐酸盐加入圆底烧瓶中。将该混合物溶于 15mL 无水 DMF 中并加入 0.582g DIEA。该混合物变为亮黄色。在室温静止过夜后，将混合物倒入水中并用醚萃取几次。用水(4 ×)、5% NaHCO_3 和饱和盐水洗涤合并的醚萃取物，用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发得到该标题化合物，为亮黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.49 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, 2.5 & 8.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: 3.77分钟. (m/z = 289.3).

步骤 E: N,N-二丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]乙酰胺

将 21.6mg 上述步骤 D 的 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡喃-3-酮和 29.1mg 二正丁胺在 0.75mL 无水 DMF 中的溶液在 70℃加热 6 小时。使用含有 0.1% TFA 的 70-100% MeCN 梯度在 RP-HPLC 上纯化反应混合物。收集产品级分并冷冻干燥得到标题化合物，为白色固体。LC-MS: 4.53 分钟. (m/z = 418.3, 440.2)。

实施例 20 ~ 32

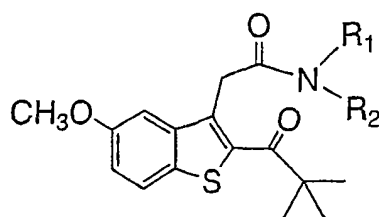
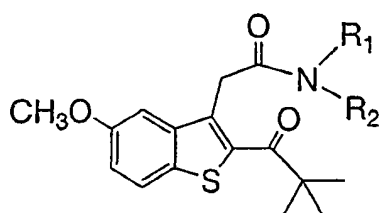


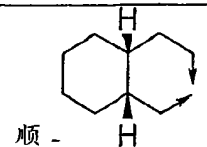
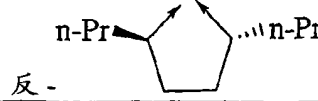

表 1 中的实施例 20~32 是在实施例 19 步骤 E 描述的条件下，由实施例 19 步骤 D 的 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡喃-3-酮和三当量合适的胺或者和两当量合适的胺加两当量 DIEA 制备。在实施例 32 中，使用胺盐酸盐和双份的 DIEA。实施例 30~32 的胺的制备描述于提交日为 11/4/03 的 US2003/034959 中，该文献全文引入作为参考。

表 1. 实施例 20~32



10

实施例	R ₁	R ₂	LC-MS	
			t _r , 分钟	m/Z
20	i-Bu	i-Bu	4.53	418.3, 440.2
21	环丙基甲基	n-Pr	4.25	402.3, 424.2
22	环己基	Et	4.43	416.3, 438
23	n-Pr	n-Pr	4.24	390.3, 412.2
24	n-Bu	Et	4.24	390.3, 412.2
25	i-戊基	Et	4.38	404.3, 426
26	n-Bu	n-Pr	4.39	404.3, 426.2
27	i-戊基	i-戊基	4.76	446.2, 468.3
28			4.49	428.3, 450.2

29		4.45	428.4, 450.2	
30		4.66	444.4, 466.3	
31		4.69	444.4, 466.2	
32	3,3-二甲基丁基	Et	4.48	418.3, 440

实施例 33

1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮

5 步骤 A. 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-2-基]-2,2-二甲基丙-1-酮

该标题化合物使用实施例 18 步骤 A 中描述的方法由 1-(5-甲氧基-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(步骤 B, 实施例 19)制备。使用 RP-HPLC 分离产品, 所述 RP-HPLC 使用没有 TFA 的 65~100% MeCN 梯度。在冷冻干燥后标题化合物作为主要产物被分离, 为白色固体。

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ7.65 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, 2.5 & 8.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, 2.3 & 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (dd, 3.0 & 16.0 Hz, 1H), 2.985 (dd, 2.0 & 16.0 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.12 (s, 9H). LC-MS: 4.54 分钟. (m/Z = 331.2).

还分离了一种更快洗脱的异构体。该异构体经确认为 1-[2-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮。

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ7.65 (d, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, 2.5 & 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, 2.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.27 (d, 18.8 Hz, 1H), 4.16 (d, 18.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: 3.91 分钟. (m/Z = 371.1).

与实施例 16 和 18 的情况不同, 本实施例中的这两个异构体在环境温度和中性 pH 下自发地相互转变。

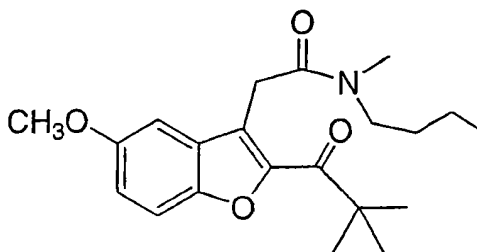
步骤 B. 1-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基]-3,3-二甲基丁-2-酮

该标题化合物使用实施例 18 步骤 B 的步骤由上述步骤 A 的 1-[3-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-5-甲氧基-1-苯并噻吩-2-基]-2,2-二甲基丙-1-酮制备。在 RP-HPLC 纯化(70 ~ 100 % MeCN)和冷冻干燥以后, 其分离为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.72 (d, 8.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, 2.4 & 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). LC-MS: 4.27 分钟. (m/z = 369.2, 263.2, 347.3).

5

实施例 34

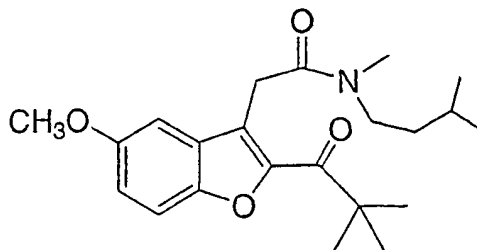


10 N-丁基-2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-甲基乙酰胺

该标题化合物使用实施例 15 步骤 C 的步骤由 1-叔丁基-6-甲氧基-3H-吡喃并[3,4-b][1]苯并呋喃-3-酮和丁基甲基胺制备。LC-MS: 3.97 分钟. (m/z = 360.4, 382.3, 276.2, 273.2).

15

实施例 35



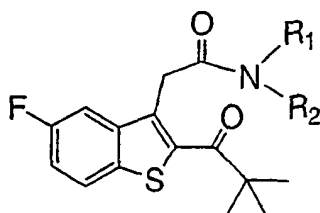
20 2-[2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基]-N-甲基-N-(3-甲基丁基)乙酰胺

该标题化合物使用实施例 15 步骤 C 的步骤由 1-叔丁基-6-甲氧基-

3H-吡喃并[3,4-b][1]苯并咪喃-3-酮和异戊基甲基胺制备。LC-MS: 4.11分钟。(m/Z = 374.4, 396.3, 290.3, 273.2)。

实施例 36 ~ 49

5



步骤 A. 1-(5-氟-2-巯基苯基)乙酮

该标题化合物使用 Topolski 方法(J. Org. Chem. 1995, 60, 5585)由可商购的 5-氟-2-巯基苯甲酸制备。使用带有在己烷中的 15 ~ 25 % EtOAc 的 SGC 对其进行纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58 (dd, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 9.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5.3$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ & 2.8 Hz, $J_{\text{H-F}} = 7.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1 SH), 2.64 (s, 3H).

步骤 B. 1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

向 5.20g 1-(5-氟-2-巯基苯基)乙酮在 100mL 无水 DMF 中的溶液中加入 5.47g 1-溴频哪酮和 10.95g 碳酸铯。将得到的混合物在室温搅拌过夜然后在 70°C 加热 3 天。在用冰和水稀释反应混合物后，用醚萃取几次。用 0.05 N NaOH(2 ×)、水(3 ×)和饱和盐水洗涤合并的醚萃取物，用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发得到粗产品。使用带有在己烷中的 10 ~ 15 % EtOAc 的 SGC 对后者进行纯化，得到油状的该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.77 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 4.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 9.6$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ & 8.7 Hz, $J_{\text{H-F}} = 8.7$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). LC-MS: 4.11 分钟。(m/Z = 209.1, 251.1).

步骤 C. [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基]乙腈

该标题化合物使用实施例 1 步骤 B 描述的步骤由 1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2-二甲基丙-1-酮制备。

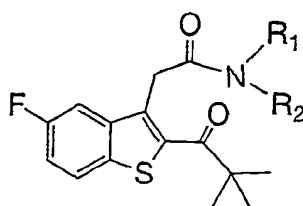
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.82 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 4.7$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 9.3$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ & 8.7 Hz, $J_{\text{H-F}} = 8.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 3.48 分钟。(m/Z = 249.2, 277.2, 317.2, 295).

步骤 D. 实施例 36 ~ 49

除了反应在 70℃ 进行 8 ~ 20 小时以外, 所述标题化合物使用实施例 1 步骤 C 描述的相同步骤由 [2-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-1-苯并噻吩-3-基] 乙酸制备。

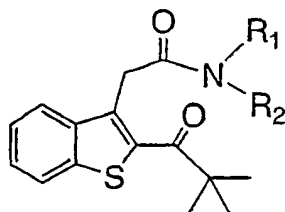
5

表 2. 实施例 36 ~ 49



实施例	R ₁	R ₂	LC-MS	
			t _r , 分钟	m/Z
36	n-Bu	n-Bu	4.56	406.3, 428.2
37	i-Bu	i-Bu	4.53	406.3, 428
38	环丙基甲基	n-Pr	4.27	390.3, 412.2
39	环己基	Et	4.44	404.3, 426
40	n-Pr	n-Pr	4.26	378.3, 400.2
41	n-Bu	Et	4.26	378.3, 400.2
42	i-戊基	Et	4.40	392.3, 414.2
43	n-Bu	n-Pr	4.41	392.3, 414.2
44	i-戊基	i-戊基	4.78	434.3, 456.3
45	 反-		4.49	416.3, 438
46	 顺-		4.46	416.3, 438
47	 反-		4.70	432.3, 454.2
48	 顺-		4.77	432.1, 454.2
49	3,3-二甲基丁基	Et	4.50	406.3, 428.2

实施例 50 ~ 63



5 步骤 A. 1-(2-巯基苯基)乙酮

该标题化合物使用 Topolski 方法(J. Org. Chem. 1995, 60, 5585) 由可商购的 2-巯基苯甲酸制备。使用带有在己烷中的 15 ~ 25 % EtOAc 的 SGC 对其进行纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.91 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.33~7.35 (m, 2H), 7.21~7.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 2.69 分钟. (m/Z = 59.8, 135.0, 153.0).

10 步骤 B. 2,2-二甲基-1-(3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)丙-1-酮

该标题化合物使用实施例 36 ~ 49 步骤 B 中的步骤由 1-(2-巯基苯基)乙酮和 1-溴频哪酮制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.82~7.88 (m, 2H), 7.44~7.50 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: 4.06 分钟. (m/Z = 233.4, 191).

步骤 C. [2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]乙酸

15 该标题化合物使用实施例 1 步骤 B 描述的步骤由 2,2-二甲基-1-(3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)丙-1-酮制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.09 (d, 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, 7.1 Hz, 1H), 7.51~7.58 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: 3.36 分钟. (m/Z = 231.1, 259.1, 299.1, 277).

步骤 D. 1-叔丁基-3H-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡喃-3-酮

20 该标题化合物使用实施例 20 ~ 32 步骤 D 中的步骤由[2-(2,2-二甲基丙酰基)-1-苯并噻吩-3-基]乙酸制备。

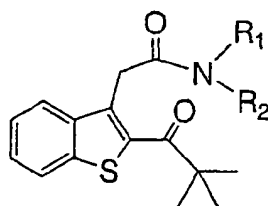
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.93 (d, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, 8.0 Hz, 1H), 7.56~7.59 (m, 1H), 7.38~7.41 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 1.52 (s, 9H). LC-MS: 3.61 分钟. (m/Z = 259.2).

步骤 E. 实施例 50 ~ 63

表 3 中的实施例 50 ~ 63 是使用和实施例 19 步骤 E 中描述的方法类似的方法由 1-叔丁基-3H-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡喃-3-酮和恰当胺或胺盐酸盐制备。

5

表 3. 实施例 50 ~ 63



实施例	R ₁	R ₂	LC-MS	
			t _r , 分钟	m/Z
50	n-Bu	n-Bu	4.44	388.3, 410.3, 304.2, 259.1
51	i-Bu	i-Bu	4.41	388.3, 410.3, 304.2, 259.2
52	环丙基甲基	n-Pr	4.15	372.3, 394.2, 288.2, 259.2
53	环己基	Et	4.32	386.3, 408, 259.2, 302.3
54	n-Pr	n-Pr	4.13	360.3, 276.2, 382.3, 259.2
55	n-Bu	Et	4.14	360.3, 276.2, 382.3, 259.2
56	i-戊基	Et	4.66	416.4, 438, 332.3, 259.2
57	n-Bu	n-Pr	4.28	374.4, 290.3, 396.3, 259.2
58	i-戊基	i-戊基	4.30	374.4, 290.3, 396.3, 259.2
59	 反-		4.39	398.3, 420.3, 314.3, 259
60	 顺-		4.35	398.3, 420.3, 314.3, 259
61	 反-		4.58	414.4, 436.3, 330.3, 259.2
62	 顺-		4.61	414.4, 436.3, 330.3, 259.2
63	3,3-二甲基丁基	Et	4.38	388.4, 410.3, 304.2, 259.2

功能评价

A. Maxi-K 通道

所述化合物的活性也可以通过如下的评价量化。

- 5 Maxi-K 通道抑制剂的识别可以使用 Aurora Biosciences 技术完成，其是基于在短暂转染 TsA-201 细胞中通道的 α 和 β 次级单位以后表达的 Maxi-K 通道调整细胞静息电位的能力。在没有抑制剂的情况下，细胞表现出超极化的膜电位，负电性的内部，接近 $E_k(-80\text{mV})$ ，这是 Maxi-K 通道作用的结果。Maxi-K 通道阻断将会导致细胞去极化。膜电位的改变可以用对电压敏感的荧光共振能量传递(FRET)染料对来测定，该染料对使用两个组分，给体香豆素(CC_2DMPE)和受体 oxanol($\text{DiSBAC}_2(3)$)。Oxanol 是亲脂阴离子，根据膜电位分布于整个细胞膜上。在正常条件下，当相对于外侧细胞的内侧是负电性的时候，oxanol 在细胞膜的外小叶(outer leaflet)处积聚并且香豆素的激发将导致发生 FRET。导致细胞膜去极化的条件将使 oxanol 重新分布于细胞的内部，从而导致 FRET 的降低。因此，在细胞膜去极化后比率变化(给体/受体)增加。
- 10
- 15

- 在 TsA-201 细胞中 Maxi-K 通道的短暂转染可以使用 FUGENE6TM 作为转染剂按公开的描述(Hanner 等, (1998)J. Biol. Chem.273, 16289-16296)进行。在转染 24 小时后，将细胞收集于无 Ca^{2+} - Mg^{2+} 的 Dulbecco 磷酸盐缓冲的盐水(D-PBS)中，进行离心，以 60000 细胞/孔的密度涂覆在已经涂布了聚-D-赖氨酸的 96 孔板上，并培养过夜。然后用 D-PBS(1 ×)洗涤细胞，并加入 100 μL 在 D-PBS 中的 4 μM CC_2DMPE -0.02% pluronic-127。在黑暗中在室温将细胞培养 30 分钟。此后，用 D-PBS(2 ×)洗涤细胞并加入 100 μL 6 μM 的 $\text{DiSBAC}_2(3)$ 和以 (mM)计的下列成分：140NaCl、0.1KCl、2CaCl₂、1MgCl₂、20Hepes-NaOH, pH7.4、10 葡萄糖。检测化合物被稀释进该溶液中并同时加入。在黑暗中在室温培养细胞 30 分钟。
- 20
- 25

- 将板放入电压/离子探针读数器(VIPR)设备中，并将 CC_2DMPE 和 $\text{DiSBAC}_2(3)$ 的荧光发射都记录 10 秒钟。在此时加入 100 μL 高钾溶液(mM): 140KCl、2CaCl₂、1MgCl₂、20Hepes-NaOH, pH7.4、10 葡萄糖，并将两个染料的荧光发射额外记录 10 秒钟。
- 30

CC₂DMPE/DiSBAC₂(3)比率在加入高钾溶液之前等于 1。在没有任何抑制剂的情况下，加入高钾溶液后该比率在 1.65-2.0 之间变化。当 Maxi-K 通道已经被已知的标准化合物或测试化合物完全抑制时，该比率保持为 1。因此，可以通过监测荧光比率依赖于浓度的变化来滴
5 定 Maxi-K 通道抑制剂的活性。

发现本发明的化合物导致依赖于浓度的荧光比率抑制作用，IC₅₀ 的范围为约 1nM-约 20μM，更加优选约 10nM-约 500nM。

B. 影响高传导性钙活化的钾通道的化合物的电生理评价 人非色素睫状体上皮细胞

10 使用电生理方法测量了高传导性钙活化的钾(maxi-K)通道在人非色素睫状体上皮细胞中的活性。通过 maxi-K 通道的电流记录于膜片钳技术的内-外构造中，其中移液管溶液面对通道的细胞外侧而浴液(bath solution)面对细胞内侧。切开的膜片含有 1-约 50 个 maxi-K 通道。Maxi-K 通道通过它们大的单一通道电导率(250-300pS)以及通过
15 通道门控对膜电位和细胞内钙浓度的敏感性而被识别出来。使用标准电生理技术记录膜电流。玻璃移液管(Garner 7052)用 Kopf 拉针器(型号 750)分两个阶段拉制，当填充盐水时电极电阻是 1-3 兆欧。膜电流用 EPC9(HEKA Instruments)或 Axopatch 1D(Axon Instruments)放大器记录，并且数字转换用 ITC-16 接口(Instrutech Corp)完成。移液管
20 填充有(mM): 150KCl、10Hepes、1MgCl₂、0.01CaCl₂、3.65KOH, pH7.20。所述浴(细胞内)液是相同的，除了在一些情况下，钙被除去，加入 1mM EGTA 和用 20mM KF 取代 20mM KCl，以去除钙从而测试通道门控的钙敏感性。通过浴槽灌注将药物施加到通道的细胞内
侧。

25 如(Martin-Vasallo, P., Ghosh, S., 和 Coca-Prados, M., 1989, J. Cell. Physiol. 141, 243-252)所述，在组织培育中使人非色素睫状体上皮细胞生长，并在使用前涂覆到玻璃盖玻片上。在移液管和细胞表面之间形成高电阻密封(>1GΩ)，并将外翻的膜片切开。膜片中的 Maxi-K 通道通过它们的门控性能被识别；响应膜去极化和升高的细胞内钙通道开放可能性增加。在用于药理学分析的膜片中，除去细胞
30 内钙去除了被电压门控的电流。在去极化电压步骤或导致通道开放的斜坡(ramp)之后测量 maxi-K 电流。

以适当的浓度(0.001-100 μ M)将本发明的化合物施加到通道的细胞内侧。所述化合物降低通道开放的可能性，并且一旦从试验容器洗掉化合物该效果就颠倒过来。本发明的化合物在这些情况下阻断 maxi-K通道的 IC50 为约 0.5nM-约 10 μ M。