



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104220069 B

(45)授权公告日 2018.10.02

(21)申请号 201280069993.7

(22)申请日 2012.12.19

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104220069 A

(43)申请公布日 2014.12.17

(30)优先权数据

11194365.0 2011.12.19 EP

12178327.8 2012.07.27 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.08.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/076147 2012.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/092711 EN 2013.06.27

(73)专利权人 多姆皮制药公司

地址 意大利米兰

(72)发明人 A·莫里克尼 G·比安基尼

S·科拉奇奥亚 L·布兰多林

A·阿拉米尼 C·里贝拉蒂

S·博沃伦塔

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟

(51)Int.Cl.

A61K 31/421(2006.01)

A61K 31/422(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

C07D 263/40(2006.01)

C07D 263/48(2006.01)

C07D 277/34(2006.01)

C07D 277/42(2006.01)

C07D 277/56(2006.01)

C07D 417/02(2006.01)

C07D 413/02(2006.01)

C07D 403/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

US 5614520 A, 1997.03.25,

审查员 马彦冬

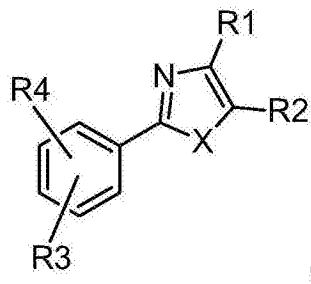
权利要求书7页 说明书48页 附图3页

(54)发明名称

TRPM8拮抗剂

(57)摘要

本发明公开了用作瞬时受体电位阳离子通道亚族M成员8(TRPM8)的选择性拮抗剂的化合物,所述化合物具有如下通式(I):



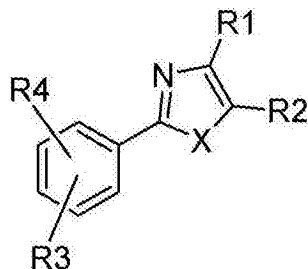
所述化合物用于治

(I)

疗与TRPM8活性相关的疾病,例如疼痛、炎症、局部缺血、神经退行性疾病、中风、精神疾病、瘙痒、

肠易激疾病、由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病和泌尿系统疾病。

1. 具有通式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗选自慢性疼痛、神经病理性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、神经痛、纤维肌痛、神经病、感觉过敏、神经损伤、偏头痛、膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎、逼尿肌过度活动、尿失禁、神经源性逼尿肌过度活动、特发性逼尿肌过度活动、良性前列腺增生症的与TRPM8活性相关的疾病的药物中的用途，



(I)

式中，

X是S；

R₁选自以下组内：

-OR₅，其中R₅选自H；C₁-C₄烷基，三氟甲磺酰基，苄基，(三氟甲基)苄基，(卤代)苄基，(三氟甲基)苯甲酰基，N-苄基氨甲酰基，环己基氧基乙酰基，所述基团被至少一个C₁-C₃烷基，C₁-C₃烷酰基和CH₂CH₂NHR₆取代，其中

R₆选自H和(呋喃-2-基)甲基；

-NHR₇，其中R₇选自H，叔丁氧基羰基，C₁-C₃烷酰基，(4-三氟甲基)苯甲酰基，N-苯基氨基羰基，CH₂R₈，其中，

R₈选自苯基，苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯，吡啶-3-基，(吡咯烷-1-基)甲基，-CH₂NHR₉，其中

R₉选自H，C₁-C₃烷基和环烷基；

R₂选自以下组内：

-COOR₁₀，其中

R₁₀选自H，C₁-C₃烷基和环己基氧基羰基，所述基团被至少一个C₁-C₃烷基取代；

-四唑-5-基或1-(C₁-C₃烷基)四唑-5-基，

2-(C₁-C₃烷基)四唑-5-基，

-5-(C₁-C₃烷基)1,2,4三唑-3-基，

-5-(C₁-C₃烷基)1,2,4-噁二唑-3-基，

-5-(C₁-C₃烷基)1,3,4-噁二唑-2-基；

R₃选自F或者H，

R₄选自H；CH₃；卤素；二甲基氨基；吡啶-4-基；苯基；2-或4-(卤代)苯基；2-或4-(三氟甲基)苯基；以及2-和/或4-卤代苄基氧基，

其中当R₂是-COOR₁₀且R₁₀是H时，R₅可选自苄基、(三氟甲基)苄基和(卤代)苄基。

2. 如权利要求1所述的用途，其中所述神经性疼痛选自冷感异痛和糖尿病神经病变，所述冷诱导的呼吸系统疾病是冷诱导的肺动脉高压。

3. 如权利要求1或2所述的用途,其中
当 R_3 是F时, R_3 位于芳环的邻位上且 R_4 是位于芳环的对位上的F。
4. 如权利要求1或2所述的用途,其中
当 R_3 是H时, R_4 位于芳环的对位或间位上。
5. 如权利要求1或2所述的用途,其中
 R_5 选自H; C_1 - C_4 烷基;三氟甲磺酰基;苄基;(三氟甲基)苄基,(氯代)苄基;(三氟甲基)苯甲酰基,N-苄基氨基甲酰基,环己基氧基乙酰基,所述基团被至少一个 C_1 - C_3 烷基,(甲氧基)甲基,丙酰基和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_6$ 取代;
其中 R_6 选自H和(呋喃-2-基)甲基。
6. 如权利要求1或2所述的用途,其中
 R_7 选自H,叔丁氧基羰基,乙酰基,(4-三氟甲基)苯甲酰基;N-苄基氨基羰基, CH_2R_8 ,其中 R_8 选自苯基,苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,吡啶-3-基,(吡咯烷-1-基)甲基, $-\text{CH}_2\text{NHR}_9$ 其中
 R_9 选自H, C_1 - C_3 烷基和环戊基。
7. 如权利要求1或2所述的用途,其中
 R_{10} 选自H; C_1 - C_3 烷基和2-异丙基-5-甲基-环己基。
8. 如权利要求1或2所述的用途,其中:
 R_4 选自H; CH_3 ;F;Cl;二甲基氨基;吡啶-4-基;苯基,2-F-苯基,2-三氟甲基苯基;2-或4-卤代苄基氧基。
9. 如权利要求1或2所述的用途,其中
 R_1 选自:
 OR_5 ,其中 R_5 选自H,苄基,(氯代)苄基,(三氟甲基)苯甲酰基;以及
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$;和
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_9$,其中 R_9 选自 C_1 - C_3 烷基和H。
10. 如权利要求1或2所述的用途,其中 R_2 是 COOR_{10} ,其中 R_{10} 选自H, C_1 - C_3 烷基。
11. 如权利要求1或2所述的用途,其中 R_3 是H。
12. 如权利要求1所述的用途,其中所述通式I所示的化合物选自以下组内:
- 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(1)
- 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(2)
- 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(3)
- 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(4)
- 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(5)
- 2-(2,4-二氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(6)
- 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(7)
- 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(8)
- 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(9)
- 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(10)
- 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(11)
- 4-羟基-2-(吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(12)

- 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (13)
- 2-(3-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (14)
- 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (15)
- 2-(2'-氟联苯基-3-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (16)
- 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (17)
- 2-(2'-氟联苯基-4-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (18)
- 2-{4-[(2-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (19)
- 2-{4-[(4-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (20)
- 2-(4-氟苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (21)
- 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (22)
- 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (23)
- 2-苯基-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (36)
- 2-(3-氟苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (37)
- 2-(4-甲基苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (38)
- 4-(2-((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基氧基)乙酰基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (39)
- 4-[(苄基氨甲酰基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (40)
- 4-(2-氨基乙氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (41)
- 2-(4-氯代苯基)-4-{2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]乙氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (42)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (43)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸 (44)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (45)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (46)
- 4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸 (47)
- 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (48)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸 (49)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (50)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (51)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (52)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (53)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (54)
- 2-苯基-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸 (55)
- 2-(3-氟苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸 (56)
- 2-苯基-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸 (57)
- 2-(3-氟苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸 (58)
- 2-(4-甲基苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸 (59)
- 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (60)
- 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (61)
- 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (62)

- 4-氨基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯盐酸盐 (63)
- 4-(乙酰基氨基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (64)
- 2-(4-甲基苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (65)
- 2-(4-甲基苯基)-4-[(苯基氨基甲酰基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (66)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (67)
- 2-(4-氯代苯基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (68)
- 2-(4-氯代苯基)-4-{[2-(丙基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (69)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (70)
- 4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (71)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (72)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (73)
- 2-(4-氯代苯基)-4-{[2-(环戊基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (74)
- 2-苄基-4-{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (75)
- 4-(苄基氨基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (76)
- 4-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (77)
- 2-(3-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (78)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (79)
- 4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (80)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (81)
- 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (82)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (83)
- 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (84)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (85)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (86)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (87)
- 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (88)
- (1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯 (90)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (95)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (96)
- 2-(3-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (97)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (98)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (99)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (100)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (101)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇 (103)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇 (104)
- 2-(3-氟苯基)-5-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (118)。

13. 选自以下组内的化合物:

- 2-(4-氯代苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸 (1)
- 4-羟基-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (2)
- 2-(3-氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸 (3)
- 2-(4-氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸 (4)
- 2-(2,4-二氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 (6)
- 2-(3-氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (10)
- 2-(4-氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (11)
- 4-羟基-2-(吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (12)
- 2-[4-(二甲基氨基)苄基]-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (13)
- 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (15)
- 2-(2'-氟联苯基-3-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (16)
- 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (17)
- 2-(2'-氟联苯基-4-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (18)
- 2-[4-[(2-氟苄基)氧基]苄基]-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (19)
- 2-[4-[(4-氟苄基)氧基]苄基]-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (20)
- 2-(4-氟苄基)-4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (21)
- 4-甲氧基-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (22)
- 2-(4-甲基苄基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (23)
- 2-苄基-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (36)
- 2-(3-氟苄基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (37)
- 2-(4-甲基苄基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (38)
- 4-(2-((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基氧基)乙酰基氧基)-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (39)
- 4-[(苄基氨甲酰基)氧基]-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (40)
- 4-(2-氨基乙氧基)-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (41)
- 2-(4-氯代苄基)-4-[2-(呋喃-2-基甲基)氨基]乙氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (42)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (43)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苄基-1,3-噻唑-5-羧酸 (44)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (45)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (46)
- 4-(苄基氧基)-2-苄基-1,3-噻唑-5-羧酸 (47)
- 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (48)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-苄基-1,3-噻唑-5-羧酸 (49)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氟苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (50)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (51)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (52)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (53)
- 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (54)

- 2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (55)
- 2-(3-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (56)
- 2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (57)
- 2-(3-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (58)
- 2-(4-甲基苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (59)
- 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (60)
- 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (61)
- 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (62)
- 4-氨基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯盐酸盐 (63)
- 4-(乙酰基氨基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (64)
- 2-(4-甲基苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (65)
- 2-(4-甲基苯基)-4-[(苯基氨甲酰基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (66)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (67)
- 2-(4-氯代苯基)-4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (68)
- 2-(4-氯代苯基)-4-[[2-(丙基氨基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (69)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (70)
- 4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (71)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (72)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (73)
- 2-(4-氯代苯基)-4-[[2-(环戊基氨基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (74)
- 2-苯基-4-[[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (75)
- 4-(苄基氨基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (76)
- 4-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (77)
- 2-(3-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (78)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (79)
- 4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (80)
- 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (81)
- 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (82)
- 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (83)
- 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (84)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (85)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (86)
- 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (87)
- 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (88)
- (1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯 (90)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (95)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (96)

- 2-(3-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (97)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (98)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (99)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (100)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (101)
- 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇 (103)
- 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇 (104)
- 2-(3-氟苯基)-5-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇 (118)。

14. 一种药物组合物,所述药物组合物含有至少一种如权利要求13所述的化合物为活性成分,掺合药物上可接受的赋形剂。

15. 一种药物组合物,所述药物组合物含有至少一种如权利要求13所述的化合物为活性成分,掺合药物上可接受的稀释剂。

TRPM8拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及2-芳基噁唑和噻唑衍生物,所述2-芳基噁唑和噻唑衍生物可用于预防、降低患上与TRPM8(瞬时受体电位阳离子通道亚族M成员8),又称为CMR-1(冷薄荷醇受体1)的活性相关的疾病,减缓和/或治疗所述疾病,特别是可用于预防、降低患上瘙痒、肠易激疾病、由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病、局部缺血、疼痛、神经退行性疾病、精神疾病、中风和泌尿系统疾病的风险,减缓和/或治疗所述疾病。本发明还涉及包括所述化合物的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 瞬时受体电位(TRP)通道是最大的离子通道家族之一,根据其序列同源性,将它们分类为6个亚族(TRPV、TRPM、TRPA、TRPC、TRPP及TRPML)。TRP通道是由几种物理(例如温度、同渗容摩和机械刺激刺激因素)和化学刺激因素激活的阳离子选择性通道。TRPM8在2002年被克隆,是TRP家族的非选择性阳离子通道,其在背根节及三叉神经节上的躯干感觉神经的亚群上表达,能引起感觉神经应激响应。它由轻度低温以及诸如薄荷醇、桉油醇和icilin的合成致冷模拟化合物激活[McKemy D.D.等人,Nature (2002) 416,52-58;Peier A.M.等人Cell (2002) 108,705-715]。与其他几个TRP通道一样,TRPM8也是电压门控的[Nilius B.等人,J.Physiol. (2005) 567,35-44]。TRPM8的电压依赖性的特征在于在去极化跨膜电位下的强外向整流,以及在负膜电位下的快速电位依赖性关闭。冷却剂和薄荷醇的施用使激活曲线向更负的电位偏移,增加了通道开放的可能性,并增大了生理膜电位下的内向电流。其他诸如磷脂酶A₂产物[Vanden Abeele F.等人,J.Biol.Chem. (2006) 281,40174-40182]、内源性大麻素[De Petrocellis L.等人,Exp.Cell.Res. (2007) 313,1911-1920]以及PIP₂[Rohacs T.等人,Nat.Neurosci. (2005) 8,626-634]的内源性因素也参与通道的调节。

[0004] 有许多直接和间接的证据证明TRPM8通道活性在诸如疼痛、缺血、瘙痒、肠易激疾病以及由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病等疾病中的关键作用。此外,已证实TRP通道传导与脊髓反射通路受损或异常的病人的膀胱过度活动症有关的反射信号[De Groat W.C.等人,Urology (1997) 50,36-52]。TRPM8由8到28摄氏度之间的温度激活,并在原发性伤害性神经元上表达,所述原发性伤害性神经元包括膀胱尿路上皮、背根神经节、A-δ型及C型纤维。膀胱内灌注冰水或薄荷醇也可在患有尿急和尿失禁的病人中引发C型纤维介导的脊髓排尿反射[Everaerts W.等人,Neurol.Urodyn. (2008) 27,264-73]。

[0005] 此外,已知TRPM8调节响应低温或药理刺激因素的Ca²⁺浓度内流。最后,在最近的一篇文章中,提出了TRPM8在冷引发哮喘和哮喘发作中可能的作用,表明TRPM8也可作为治疗这些疾病的相关目标[Xing H.等人,Molecular Pain (2008) ,4,22-30]。

[0006] 所述通道在脑、肺、膀胱、胃肠道、血管、前列腺和免疫细胞中的表达为多种疾病的治疗性调节TRPM8活性提供了更多的可能性。特别是,已证明可被TRPM8的调节影响的疾病有疼痛,例如慢性疼痛、包括冷感异痛和糖尿病神经病变的神经性疼痛、术后痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、癌症疼痛、神经痛、神经病变、感觉过敏、纤维肌痛症、神经损伤、偏头痛、头痛、缺血、神经退行性疾病、中风、包括焦虑和抑郁的精神疾病、以及瘙痒、肠

易激疾病、由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病(诸如由冷诱导的和/或恶化的肺动脉高压、哮喘和COPD)、诸如膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎、逼尿肌过度活动症(膀胱过动症)、尿失禁、神经性逼尿肌过度活动症(逼尿肌反射亢进)、特发性逼尿肌过度活动症(逼尿肌不稳定)、良性前列腺增生、下尿路疾病和下尿路症状等的泌尿系统疾病[Nilius B.等人 Science STKE (2005), 295, re8; Voets T.等人, Nat. Chem. Biol. (2005), 1, 85-92; Mukerji G.等人, Urology (2006), 6, 31-36; Lazzeri M.等人, Ther. Adv. Urol. (2009), 1, 33-42; Nilius B.等人, Biochim. Biophys. Acta (2007), 1772, 805-12; Wissenbach U.等人, Biol. Cell. (2004), 96, 47-54; Nilius B.等人, Physiol. Rev. (2007), 87, 165-217; Proudfoot C.J.等人, Curr. Biol. (2006), 16, 1591-1605]。

[0007] 在过去的几年间,报道了几类非肽TRPM8拮抗剂。WO 2006/040136、WO 2007/017092、WO 2007/017093、WO 2007/017094和WO 2007/080109描述了苄氧基衍生物作为TRPM8拮抗剂用于治疗泌尿系统疾病;WO 2007/134107描述了含磷化合物作为TRPM8拮抗剂用于治疗与TRPM8相关的疾病;WO 2009/012430描述了磺胺药物用于治疗与TRPM8相关的疾病;WO 2010/103381描述了螺环哌啶作为TRPM8调节剂用于预防或治疗与TRPM8相关的疾病;WO 2010/125831描述了氨磺酰苯甲酸衍生物作为TRPM8受体的调节剂以及其在治疗炎症、疼痛和泌尿系统疾病中的用途。

[0008] 一个治疗领域是与泌尿系统相关的疾病,其对开发TRPM8拮抗剂具有特别大的需求。实际上,现有的用于治疗尿失禁和泌尿系统疾病的常规药物有几种副作用。例如,目前,对膀胱过度活动症的治疗是基于使用影响外周神经控制机制或直接作用于膀胱逼尿肌收缩的机制的药物,尤其是抗胆碱药。这些药物抑制副交感神经,从而在膀胱肌上施加直接的解痉作用。该作用导致膀胱内压降低、容量增大以及膀胱收缩的频率减小。但是,使用抗胆碱药会带来严重的副作用,例如口干、异常视觉、便秘和中枢神经系统紊乱,这些副作用削弱了整体的病人依从性。实际疗法的不足突出了对新型、有效、安全且副作用少的药物的需求。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一些新颖的TRPM8拮抗剂,其对该特定受体具有高选择性且用于治疗时具有令人满意的药物动力学特征。

[0010] 目前,发明人发现了一类2-芳基噻唑和噻唑化合物,这些化合物能够用作瞬时受体电位阳离子通道亚族M成员8(下文称为TRPM8)的选择性拮抗剂并满足上述需求。

[0011] 这些化合物可用于治疗与TRPM8活性相关的病理。

附图说明

[0012] 图1所示为在实施例119中描述的用于对本发明化合物进行生物评估的384孔化合物稀释板的平面布置的图示,其中第1列的孔含有试验缓冲液和5%DMSO;第2列的孔交替地含有在第一次注射中的最大信号对照物(冷却剂10,浓度为100 μ M,对应于EC₁₀₀)和在第一次注射中的最小信号对照物(试验缓冲液和0.5%DMSO终浓度);第3-22列的孔含有试验缓冲液和5%DMSO终浓度,向所述每一孔加入3x浓度的待测试化合物;第23列的孔交替地含有在第二次注射中的最大信号对照物(试验缓冲液)和在第二次注射中的最小信号对照物(抗辣

椒碱(Capsazepine),浓度为50mm,对应于IC₁₀₀);第24列的孔含有如实施例119所述的8种不同浓度的抗辣椒碱,每种浓度一式两份。

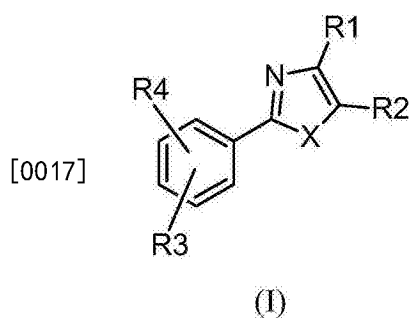
[0013] 图2所示为在实施例119中描述的用于对本发明化合物进行生物评估的384孔激活剂板的平面布置的图示,其中第1列的孔含有如实施例119所述的8种不同浓度的冷却剂10,这些浓度均是剂量依赖的,一式两份;第2-24列的孔含有EC80时的冷却剂10 (3x浓度,终浓度最高为20μM)。

[0014] 图3所示为在实施例119 (b) 中描述的对表1所列化合物的测试中获得的典型动力学反应的曲线图。记录的是随时间(X轴)而变化的信号(Y轴),所述时间为注射一定量的对照物/测试化合物后计算的时间,所述信号表示为相对光单位。CA指化合物加入期,而TA指在激动剂存在下进行的目标激活期(Target Activation Phase),以增加最大信号对照物,然后注射参考抑制剂来完全消除该信号以及记录最小信号对照物。

[0015] 图4所示为采用对照物(1)、化合物10(2)或化合物45(3)治疗2小时后以实施例120(b)描述的方法所测量到的可能的最大效应值。

具体实施方式

[0016] 本发明的第一个目的是通式(I)所示的化合物:



[0018] 及其药学上可接受的盐,

[0019] 式中,

[0020] X选自S或者O;

[0021] R₁选自以下组内:

[0022] -OR₅,其中R₅选自H;C₁-C₄烷基,三氟甲磺酰基,苄基,(三氟甲基)苄基,(卤代)苄基,(三氟甲基)苯甲酰基,N-苄基氨基甲酰基,环己基氧基乙酰基,所述基团被至少一个C₁-C₃烷基,(C₁-C₃烷氧基)甲基,C₁-C₃烷酰基和CH₂CH₂NHR₆取代,其中

[0023] R₆选自H和(呋喃-2-基)甲基;以及

[0024] -NHR₇,其中R₇选自H,叔丁氧基羰基,C₁-C₃烷酰基,(4-三氟甲基)苯甲酰基,N-苯基氨基羰基,CH₂R₈,其中,

[0025] R₈选自苯基,苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯,吡啶-3-基,(吡咯烷-1-基)甲基,-CH₂NHR₉,其中

[0026] R₉选自H,C₁-C₃烷基和环烷基;

[0027] R₂选自以下组内:

[0028] -COOR₁₀,其中

[0029] R₁₀选自H,C₁-C₃烷基和环己基,所述基团任选地被至少一个C₁-C₃烷基取代;

[0030] -OH; -CONH₂; CN; -四唑-5-基, 1-(C₁-C₃烷基) 四唑-5-基, 2-(C₁-C₃烷基) 四唑-5-基, 5-(C₁-C₃烷基) 1, 2, 4-三唑-3-基, 5-(C₁-C₃烷基) 1, 2, 4-噁二唑-3-基, 5-(C₁-C₃烷基) 1, 3, 4-噁二唑-2-基;

[0031] R₃选自F或者H,

[0032] R₄选自H; CH₃; 卤素; 二甲基氨基; 吡啶-4-基; 苯基; 2-或者4-(卤代) 苯基; 2-或4-(三氟甲基) 苯基; 2-和/或4-卤代苄基氧基。

[0033] 根据本发明的优选实施例, 在所述通式I的化合物中, R₅可选自H, C₁-C₄烷基, 三氟甲磺酰基, 苄基, (三氟甲基) 苄基, (氯代) 苄基, (三氟甲基) 苯甲酰基, N-苄基氨基甲酰基, 环己基氧基乙酰基, 所述基团被至少一个C₁-C₃烷基, (甲氧基) 甲基, 丙酰基和CH₂CH₂NHR₆取代, 其中R₆如上定义。这些化合物中特别优选的是这样的化合物, 其中R₅选自H, 甲基, 异丁基, 三氟甲磺酰基, 苄基, 4-(三氟甲基) 苄基, (氯代) 苄基, 4-(三氟甲基) 苯甲酰基, N-苄基氨基甲酰基, 2-异丙基-5-甲基环己基氧基乙酰基, (甲氧基) 甲基, 丙酰基和CH₂CH₂NHR₆, 其中R₆如上定义。

[0034] 根据本发明的另一优选实施例并结合上述任一实施例, 在所述通式I的化合物中, R₇可选自H, 叔丁氧基羰基, 乙酰基, 4-(三氟甲基) 苯甲酰基, N-苄基氨基羰基, CH₂R₈, 其中

[0035] R₈选自苯基, 苯并[d][1, 3] 二氧杂环戊烯, 吡啶-3-基, (吡咯烷-1-基) 甲基, -CH₂NHR₉, 其中

[0036] R₉选自H, C₁-C₃烷基和环戊基。

[0037] 根据本发明的另一优选实施例并结合上述任一实施例, 在所述通式I的化合物中, R₁₀可选自H, C₁-C₃烷基和2-异丙基-5-环己基。

[0038] 根据本发明的另一优选实施例并结合上述任一实施例, 在所述通式I的化合物中, R₄可选自H, CH₃, F, Cl, 二甲基氨基, 优选上述取代基在对位上, 吡啶-4-基, 苯基, 2-F-苯基, 2-三氟甲基苯基和2-或4-卤代苄基氧基, 其中所述卤代优选为氟代或氯代。

[0039] 根据本发明的另一优选实施例, 在所述通式I的化合物中,

[0040] X选自S或者O;

[0041] R₁选自以下组内:

[0042] -OR₅, 其中R₅选自H, C₁-C₄烷基, 三氟甲磺酰基, 苄基, (三氟甲基) 苄基, (氯代) 苄基, (三氟甲基) 苯甲酰基, N-苄基氨基甲酰基, 环己基氧基乙酰基, 所述基团被至少一个C₁-C₃烷基, (甲氧基) 甲基, 丙酰基和-CH₂CH₂NHR₆取代, 其中

[0043] R₆选自H和(呋喃-2-基) 甲基,

[0044] -NHR₇, 其中R₇选自H, 叔丁氧基羰基, 乙酰基, (4-三氟甲基) 苯甲酰基, N-苄基氨基羰基, CH₂R₈, 其中

[0045] R₈选自苯基, 苯并[d][1, 3] 二氧杂环戊烯, 吡啶-3-基, (吡咯烷-1-基) 甲基, -CH₂NHR₉, 其中

[0046] R₉选自H, C₁-C₃烷基和环戊基,

[0047] R₂选自以下组内:

[0048] -COOR₁₀, 其中

[0049] R₁₀选自H, C₁-C₃烷基和-异丙基-5-甲基环己基氧基羰基,

[0050] -OH; -CONH₂; CN; 四唑-5-基或者1-(C₁-C₃烷基) 四唑-5-基; 2-(C₁-C₃烷基) 四唑-5-

基;5-(C₁-C₃烷基)1,2,4-三唑-3-基;-5-(C₁-C₃烷基)1,2,4-噁二唑-3-基;-5-(C₁-C₃烷基)1,3,4-噁二唑-2-基;

[0051] R₃选自F或者H,

[0052] R₄选自H,F,Cl,二甲基氨基,优选上述取代基在对位上,吡啶-4-基,苯基,2-F-苯基,2-三氟甲基苯基,2-和/或4-F-苄基氧基。

[0053] 本发明特别优选的化合物是通式I化合物,其中R₁选自:

[0054] -OR₅,其中R₅选自H,苄基,(氯代)苄基,(三氟甲基)苯甲酰基,CH₂-CH₂NH₂;以及

[0055] -NHCH₂CH₂R₉,其中R₉选自H和C₁-C₃烷基。

[0056] 在本发明的化合物中特别优选的是通式I化合物,其中R₂选自COOR₁₀,其中R₁₀选自H,C₁-C₃烷基。

[0057] 在本发明的化合物中特别优选的是通式I化合物,其中R₃是H。

[0058] 在上述化合物中特别优选的是通式I化合物,其中:

[0059] R₁选自:

[0060] OR₅,其中R₅选自H,苄基,(氯代)苄基,(三氟甲基)苯甲酰基;以及

[0061] CH₂-CH₂NH₂;以及

[0062] NHCH₂CH₂R₉,其中R₉选自C₁-C₃烷基和H;

[0063] R₂是COOR₁₀,其中R₁₀选自H,C₁-C₃烷基;

[0064] R₃是H。

[0065] 根据本发明的优选实施例并结合上述任一实施例,当X是S时,在所述通式I的化合物中,当R₁是OH且R₂是COOH时,R₄在芳环的间位上不是Cl。根据本发明的另一优选实施例并结合上述任一实施例,当R₁是OH且R₂是COOH或COOEt时,R₃和R₄不会同时是H。根据本发明的另一优选实施例并结合上述任一实施例,在所述通式I的化合物中,当R₃是F,R₃位于芳环的邻位上且R₄是位于芳环的对位上的F,当R₃是H时,R₄位于芳环的对位或间位上。

[0066] 根据本发明的另一优选实施例,通式I化合物以自以下:

[0067] 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号1)

[0068] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号2)

[0069] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号3)

[0070] 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号4)

[0071] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(化合物编号5)

[0072] 2-(2,4-二氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(化合物编号6)

[0073] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号7)

[0074] 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号8)

[0075] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号9)

[0076] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号10)

[0077] 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号11)

[0078] 4-羟基-2-(吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号12)

[0079] 2-[4-(二甲基氨基)苯基]-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号13)

[0080] 2-(3-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号14)

[0081] 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号15)

- [0082] 2-(2'-氟联苯基-3-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号16)
- [0083] 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号17)
- [0084] 2-(2'-氟联苯基-4-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号18)
- [0085] 2-{4-[(2-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号19)
- [0086] 2-{4-[(4-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号20)
- [0087] 2-(4-氟苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号21)
- [0088] 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号22)
- [0089] 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号23)
- [0090] 4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号24)
- [0091] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号25)
- [0092] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号26)
- [0093] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号27)
- [0094] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号28)
- [0095] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号29)
- [0096] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号30)
- [0097] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号31)
- [0098] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号32)
- [0099] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号33)
- [0100] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号34)
- [0101] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号35)
- [0102] 2-苯基-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号36)
- [0103] 2-(3-氟苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号37)
- [0104] 2-(4-甲基苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号38)
- [0105] 4-(2-((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基氧基)乙酰基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号39)
- [0106] 4-[(苄基氨甲酰基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号40)
- [0107] 4-(2-氨基乙氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号41)
- [0108] 2-(4-氯代苯基)-4-{2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]乙氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号42)
- [0109] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号43)
- [0110] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号44)
- [0111] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号45)
- [0112] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号46)
- [0113] 4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号47)

- [0114] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号48)
- [0115] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号49)
- [0116] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号50)
- [0117] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号51)
- [0118] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号52)
- [0119] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号53)
- [0120] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号54)
- [0121] 2-苯基-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号55)}
- [0122] 2-(3-氟苯基)-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号56)}
- [0123] 2-苯基-4-{{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号57)}
- [0124] 2-(3-氟苯基)-4-{{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号58)}
- [0125] 2-(4-甲基苯基)-4-{{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号59)}
- [0126] 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号60)
- [0127] 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号61)
- [0128] 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号62)
- [0129] 4-氨基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯盐酸盐(化合物编号63)
- [0130] 4-(乙酰基氨基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号64)
- [0131] 2-(4-甲基苯基)-4-{{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号65)}
- [0132] 2-(4-甲基苯基)-4-[(苯基氨甲酰基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号66)
- [0133] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号67)
- [0134] 2-(4-氯代苯基)-4-{{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号68)}
- [0135] 2-(4-氯代苯基)-4-{{[2-(丙基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号69)}
- [0136] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号70)
- [0137] 4-{{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号71)}
- [0138] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号72)
- [0139] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号73)
- [0140] 2-(4-氯代苯基)-4-{{[2-(环戊基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号74)}
- [0141] 2-苯基-4-{{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号75)}

- [0142] 4-(苄基氨基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号76)
- [0143] 4-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号77)
- [0144] 2-(3-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号78)
- [0145] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号79)
- [0146] 4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号80)
- [0147] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号81)
- [0148] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号82)
- [0149] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号83)
- [0150] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号84)
- [0151] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号85)
- [0152] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号86)
- [0153] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号87)
- [0154] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(化合物编号88)
- [0155] (1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-(苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯(化合物编号89)
- [0156] (1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯(化合物编号90)
- [0157] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(化合物编号91)
- [0158] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸(化合物编号92)
- [0159] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺(化合物编号93)
- [0160] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈(化合物编号94)
- [0161] 2-(4-氯代苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号95)
- [0162] 2-(4-氯代苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号96)
- [0163] 2-(3-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号97)
- [0164] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号98)
- [0165] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号99)
- [0166] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号100)
- [0167] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号101)
- [0168] 3-{4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑(化合物编号102)
- [0169] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号103)

- [0170] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号104)
- [0171] 4-羟基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号105)
- [0172] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号106)
- [0173] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号107)
- [0174] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号108)
- [0175] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号109)
- [0176] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号110)
- [0177] 2-苯基-4-{[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基}-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(化合物编号111)
- [0178] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物编号112)
- [0179] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物编号113)
- [0180] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸(化合物编号114)
- [0181] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噁唑-4-醇(化合物编号115)
- [0182] 3-{4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑(化合物编号116)
- [0183] 乙基2-(3-氟苯基)-5-羟基-1,3-噻唑-4-羧酸酯(化合物编号117)。
- [0184] 2-(3-氟苯基)-5-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物编号118)。
- [0185] 如下文的实施例119详细描述的那样,发明人发现上述化合物1-118是TRPM8的强的拮抗剂。
- [0186] 具体地,在对人TRPM8所作的细胞基分析试验的高通量筛选(HTS)中测试了上面列出的全部化合物,它们均显示拮抗活性,其IC₅₀低于30μM。还在钙离子内流试验中测试了化合物10、45和118,确认了这些测试化合物的拮抗剂活性。
- [0187] 因此,本发明的第二个目的是通式(I)所示的上述化合物用作TRPM8,优选人TRPM8,的拮抗剂。
- [0188] 为了体外获得确认数据,将化合物10、45和118在两个体内模型进行了测试。
- [0189] 具体地,如实施例120和121所述,在等容膀胱模型中测试了化合物10和45,所述模型是用于评价药物对膀胱收缩诱导的疼痛是否有效的动物模型,在坐骨神经慢性压迫性损伤(CCI)模型中测试了化合物10、45和118,所述模型是神经病理性疼痛的动物模型。
- [0190] 在第一个模型中,这些化合物显示出抑制节律性膀胱收缩和排尿频率的显著功效。此外,与基础值相比,两种化合物都没有改变排尿振幅(AM),这表明它们对排尿反射的传入臂具有选择性,并且对传出臂通道没有任何影响。
- [0191] 在第二个模型中,测试化合物在机械性异痛和冷感异痛中均表现出显著的止痛活性。
- [0192] 如实施例122所述,本发明的化合物对TRPM8显示高的选择性,并且不会干扰其他离子通道系统和GPCR而引起副作用。事实上,化合物10、45和118已被证实在许多的离子通道和GPCR中具有选择性。

[0193] 此外,如实施例123所示,本发明的化合物具有最佳药物动力学特征。

[0194] 因此,本发明的化合物特别适用于治疗。

[0195] 因此,本发明的第三个目的是上述化合物用作药物。

[0196] 本发明的第四个目的是上述化合物用于预防、减少患上与TRPM8活性相关的疾病的风险,减缓和/或治疗与TRPM8活性相关的疾病。

[0197] 根据本发明,“与TRPM8活性相关的疾病”优选地指选自以下的疾病:疼痛、瘙痒、肠易激疾病、由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病、局部缺血、神经退行性疾病、中风、泌尿系统疾病和精神疾病。

[0198] 优选地,所述疼痛选自:慢性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛(包括冷感异痛和糖尿病神经病变)、手术后疼痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、神经痛、神经病、纤维肌痛、感觉过敏、神经损伤、偏头痛、头痛。

[0199] 优选地,所述由冷诱导的和/或恶化的呼吸系统疾病选自由冷诱导的和/或恶化的肺动脉高压、COPD和哮喘。

[0200] 优选地,所述泌尿系统疾病选自:膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎、逼尿肌过度活动(也称膀胱过度活动症)、尿失禁、神经源性逼尿肌过度活动(也称逼尿肌反射亢进)、特发性逼尿肌过度活动(也称逼尿肌不稳定)、良性前列腺增生症、下尿路疾病和下尿路症状。

[0201] 优选地,所述精神疾病选自:焦虑病和抑郁症。

[0202] 本发明的第五个目的是药物组合物,所述药物组合物含有至少一种上述通式(I)所示的化合物并掺合药学上可接受的赋形剂和/或稀释剂。

[0203] 根据一优选实施例,所述药物组合物用于预防、减少患上与TRPM8活性相关的疾病的风险,减缓和/或治疗与TRPM8活性相关的疾病。

[0204] 根据一实施例,所述药物组合物含有至少一种上述通式(I)所示的化合物作为唯一活性成分。根据一替换实施例,所述药物组合物含有至少一种上述通式(I)所示的化合物并结合至少一种其他的活性成分。

[0205] 根据本发明的优选实施例并结合上述实施例,所述药物组合物可经膀胱内、静脉内、局部或口服途径给药。

[0206] 本发明的通式(I)的化合物可用传统技术和赋形剂方便地制成药物组合物,如在“Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook”(纽约MACK出版社,第18版,1990)中所描述的那些。

[0207] 本发明的第六个目的是一种治疗方法,用于预防、减少患上与TRPM8活性相关的疾病的风险、减缓和/或治疗与TRPM8活性相关的疾病,所述方法包括将上述通式I所示的活性化合物给予有需要的受试者。

[0208] 本发明的化合物可以作为唯一的活性成分给予,或者与其他治疗上有效的化合物一起给予。

[0209] 本发明的化合物能通过膀胱内灌注、静脉内注射的方式如推注,以皮肤制剂(乳膏、洗液、喷剂和软膏)、通过吸入以及口服的方式给药,口服的剂型可以是胶囊、片剂、糖浆、控释制剂等等。

[0210] 平均每日给药的剂量取决于多种因素,如疾病的严重程度、病人的病情、年纪、性别和体重。通常,每日的剂量可在1-1500mg的通式(I)的化合物之间变化,可选择地分成多

次给药。

[0211] 下面将结合实施例对本发明作进一步阐述,但这些实施例不构成对本发明范围的限制。

[0212] 实施例

[0213] 优选化合物的合成

[0214] 表IV列出的化合物按照以下实施例描述的方法合成而来。

[0215] 材料和方法

[0216] 所有试剂均购自Sigma-Aldrich、FLUOROCHEM和Alfa Aesar等公司,无作任何进一步纯化就使用。在Bruker Avance3 400MHz仪器上记录在所标示的溶剂中的核磁共振(NMR)频谱,以四甲基硅烷(TMS)作为内标。相对于内标记录化学位移,以在每百万份(ppm)表示。使用如下缩写:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,dd=双峰中的双峰,br=宽。偶合常数(J值)以赫兹(Hz)表示。Thermo Finnigan Surveyor装置上记录分析性HPLC-MS频谱,所述装置与Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS装置耦合并配有C18 Phenomenex Gemini反相柱。洗脱液混合物由10mM (pH4.2) 甲酸铵/甲酸缓冲液和乙腈组成,梯度为90:10至10:90,流速为0.200mL/min。所有MS实验均采用正离子模式的电喷雾电离(ESI)进行。

[0217] 所有反应通过薄层色谱法(TLC)监测,所述色谱法在Grace Resolv Davisil硅胶板(厚度为250 μ m) 60F254上进行,并使用UV (254nm) 或诸如高锰酸钾、对-茴香醛和钼酸铈铵(CAM)的染色剂观察。色谱法纯化在含有Grace Resolv Davisil二氧化硅60的硅胶柱上进行。全部有机溶液用无水Na₂SO₄或MgSO₄干燥,在旋转蒸发器中浓缩。除非另有说明,用于生物分析试验的所有化合物的纯度为至少98%,该纯度基于220和254nm波长的HPLC分析结果。

[0218] 通用程序A

[0219] 实施例1

[0220] 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(1)的合成

[0221] 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8 (0.5g, 1.8mmol) (根据下文描述的通用程序B制成) 溶解在二噁烷(3mL)中,加入盐酸水溶液(37%) (0.3mL)。混合物被微波辐射(250W, 150 $^{\circ}$ C) 10分钟,然后真空除去溶剂。经HPLC纯化粗产物,得到上述酸(0.34g, 74%),为白色固体。

[0222] ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.01 (d, 2H, J=8.6), 7.50 (d, 2H, J=8.6)。

[0223] 实施例2

[0224] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(2)的合成

[0225] 按照程序A的方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9 (0.25g, 0.94mmol) (根据下文描述的通用程序B制成) 为起始材料,再经HPLC纯化后得到化合物2,为白色固体(154mg, 70%)。¹H-NMR (丙酮-d₆) δ (ppm): 7.94 (d, 2H, J=7.0), 7.33 (d, 2H, J=7.0), 2.42 (s, 3H)。

[0226] 实施例3

[0227] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(3)的合成

[0228] 按照通用程序A的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯10

(0.2g, 0.738mmol) (根据下文描述的通用程序B制成) 为起始材料, 再经HPLC纯化后得到化合物3, 为白色固体 (120mg, 68%)。¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 13.29 (br s, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.71–7.46 (m, 2H)。

[0229] 实施例4

[0230] 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸(4)的合成

[0231] 按照通用程序A的方法但采用2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯11 (123mg, 0.46mmol) (根据下文描述的通用程序B制成) 为起始材料, 再经HPLC纯化后得到化合物4, 为黄色固体 (78mg, 71%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.93 (d, 2H, J=7.2), 7.59 (d, 2H, J=7.1), 2.62 (s, 3H)。

[0232] 通用程序B

[0233] 实施例5

[0234] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(5)的合成

[0235] 硫代苯甲酰胺 (0.29g, 2.09mmol) 和2-氯代丙二酸二甲酯 (447 μ L, 3.5mmol) 溶解在二噁烷 (50mL) 中。反应物被加热至80℃, 搅拌过夜, 然后真空除去溶剂。在乙腈中研磨粗产物纯化后, 得到化合物5, 为黄色固体 (345mg, 70%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.55–7.53 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 236.53 (M+1)。

[0236] 实施例6

[0237] 2-(2,4-二氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯(6)的合成

[0238] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的2,4-二氟硫代苯甲酰胺 (80mg, 0.46mmol) 和2-氯代丙二酸二甲酯 (0.75mL, 5.86mmol) 为起始材料, 在乙腈中研磨粗产物纯化后, 得到化合物6, 为浅黄色固体 (85mg, 68%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.41–8.34 (m, 1H), 7.05–6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 272.69 (M+1)。

[0239] 实施例7

[0240] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(7)的合成

[0241] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的硫代苯甲酰胺 (0.2g, 1.45mmol) 和氯代丙二酸二乙酯 (0.3mL, 1.82mmol) 为起始材料, 在乙腈中研磨粗产物纯化后, 得到化合物7, 为黄色固体 (253mg, 70%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.3 (br s, 1H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.55–7.53 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, J=7.03), 1.42 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 250.53 (M+1); 222.42 (M-28)。

[0242] 实施例8

[0243] 2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(8)的合成

[0244] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的4-氯代硫代苯甲酰胺 (2.04g, 11.93mmol) 和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料, 在乙腈中研磨后得到化合物8, 为黄色固体。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm) 9.96 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.6), 7.45 (d, 2H, J=8.6), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 298.36 (M-28+41), 285.42 (M+1), 257.64 (M-28)。

[0245] 实施例9

[0246] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(9)的合成

[0247] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的4-甲基硫代苯甲酰胺 (123mg,

0.81mmol) 和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物9,为黄色固体(146mg,68%)。¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm):9.94 (br s,1H),7.88 (d,2H,J=8.1),7.26 (d,2H,J=8.1),4.62 (q,2H,J=7.0),2.41 (s,3H),1.39 (t,3H,J=7.0);MS (ES¹⁺) m/z:264.30 (M+1)。

[0248] 实施例10

[0249] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(10)的合成

[0250] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的3-氟硫代苯甲酰胺(223mg,1.44mmol)和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物10,为白色固体(250mg,65%)。¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm):9.93 (br s),7.76-7.69 (m,2H),7.46-7.39 (m,1H),7.22-7.17 (m,1H),4.40 (q,2H,J=7.5),1.40 (t,3H,J=7.5);MS (ES¹⁺) m/z:240.13 (M-27),282.66 (M-27+41)。

[0251] 实施例11

[0252] 2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(11)的合成

[0253] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的4-氟硫代苯甲酰胺(243mg,1.57mmol)和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物11,为白色固体(280mg,67%)。¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm):9.94 (s,1H),8.01-7.96 (m,2H),7.17-7.12 (m,2H),4.39 (q,2H,J=7.0),1.40 (t,3H,J=7.0);MS (ES¹⁺) m/z:240.23 (M-27)。

[0254] 实施例12

[0255] 4-羟基-2-(吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(12)的合成

[0256] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的吡啶-4-硫代甲酰胺(217mg,1.57mmol)和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物12,为黄色固体(75mg,70%)。¹H-NMR (MeOD-d₄) δ (ppm):9.91 (br s,1H),8.70 (d,2H,J=5.9),7.81 (d,2H,J=5.9),4.36 (q,2H,J=7.0),1.35 (t,3H,J=7.0);MS (ES¹⁺) m/z:251.81 (M+1)。

[0257] 实施例13

[0258] 2-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-羟基噻唑-5-羧酸乙酯(13)的合成

[0259] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的4-(二甲基氨基)硫代苯甲酰胺(88mg,0.48mmol)和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物13,为白色固体(117mg,82%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):11.82 (br s,1H),7.76 (d,2H,J=8.6),6.77 (d,2H,J=9.2),4.28 (q,2H,J=7.03),3.02 (s,6H),1.26 (t,3H,J=7.03);MS (ES¹⁺) m/z:293.88 (M+1);265.83 (M-28);306.83 (M-28+41)。

[0260] 实施例14

[0261] 2-(3-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(14)的合成

[0262] 按照通用程序B的方法但采用通过商业途径购买的3-氯代硫代苯甲酰胺(1.47g,8.54mmol)和相应量的氯代丙二酸二乙酯为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物14,为白色固体(1.7g,71%)。¹H-NMR (CDCl₃,TMS) δ (ppm):9.98 (br s,1H),8.01 (s,1H),7.87 (d,1H,J=7.57),7.49-7.33 (m,2H),4.43 (q,2H,J=7.03),1.42 (t,3H,J=7.03);MS (ES¹⁺) m/z:297.79 (M-28+41);284.81 (M+1);256.76 (M-28)。

[0263] 实施例15

[0264] 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(15)的合成

[0265] 3-溴硫代苯甲酰胺(1.00g,4.62mmol)和氯代丙二酸二乙酯(1.0mL,6.0mmol)溶解在二噁烷(35mL)中。混合物被加热至80℃,搅拌过夜,然后真空除去溶剂。在乙腈中研磨后得到2-(3-溴苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯,为黄色固体(1.09g,72%)。向经烘箱干燥后的配有磁性搅拌棒的Schlenk试管加入1.5mL K₂CO₃水溶液(2M,3.0mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(140mg,0.121mmol)和甲苯(3mL)。用橡胶隔膜盖住试管,浸在80℃油浴中30分钟。然后加入2-(3'-溴苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(188mg,0.575mmol)和2-三氟甲基-苯基硼酸(218mg,1.15mmol),反应混合物在80℃搅拌。经薄层色谱法分析判断起始材料完全消耗(12h),将反应混合物在硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯稀释,水萃取。有机层用盐水进一步洗涤,硫酸钠干燥。经柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)分离出产物,为黄色固体(56mg,25%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):10.82(br s,1H),7.96(d,2H,J=8.11),7.86(d,2H,J=7.57),7.78-7.73(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.47-7.41(m,2H),4.16(q,2H,J=7.03),1.24(t,3H,J=7.03)。

[0266] 实施例16

[0267] 2-(2'-氟联苯基-3-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(16)的合成

[0268] 按照化合物15的实验方法但采用2-(3'-溴苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.14g,0.43mmol)和2-氟苯基硼酸(0.12g,0.86mmol)为起始材料制备化合物。经HPLC纯化后得到化合物16,为黄色油(106mg,72%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):10.98(br s,1H),8.00(d,2H,J=7.58),7.71(d,2H,J=7.58),7.57-7.47(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.28-7.17(m,1H),4.41(q,2H,J=6.49),1.41(t,3H,J=6.49)。

[0269] 实施例17

[0270] 4-羟基-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(17)的合成

[0271] 按照化合物15的实验方法但采用2-(4-溴苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.12g,0.36mmol)和2-三氟甲基苯基硼酸(136mg,0.72mmol)为起始材料制备化合物。在乙腈中研磨粗产物纯化后得到化合物17,为黄色固体(106mg,75%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):10.23(br s,1H),7.96(d,2H,J=8.11),7.86(d,2H,J=7.57),7.78-7.73(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.47-7.41(m,2H),4.16(q,2H,J=7.03),1.24(t,3H,J=7.03)。

[0272] 实施例18

[0273] 2-(2'-氟联苯基-4-基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(18)的合成

[0274] 按照化合物15的实验方法但采用2-(4-溴苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.12mg,0.36mmol)和2-氟苯基硼酸(0.1mg,0.72mmol)为起始材料制备化合物。在乙腈中研磨粗产物纯化后得到化合物18,为白色固体(105mg,85%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):12.27(br s,1H),8.06(d,2H,J=7.57),7.74(d,2H,J=7.57),7.66-7.60(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.40-7.33(m,2H),4.25(q,2H,J=7.03),1.28(t,3H,J=7.03)。

[0275] 实施例19

[0276] 2-{4-[(2-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(19)的合成

[0277] 按照通用程序B的方法但采用4-(2'-氟苄基氧基)苯基-硫代苯甲酰胺(0.4g,1.53mmol)和氯代丙二酸二乙酯(0.45g,2.29mmol)为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化

后,得到化合物19,为白色固体(446mg,78%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.10 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8.70), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, J=7.05), 1.29 (t, 3H, J=7.05)。

[0278] 实施例20

[0279] 2-{4-[(4-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(20)的合成

[0280] 按照通用程序B的方法但采用4-(4'-氟苄基氧基)苯基)-硫代苯甲酰胺(0.31g, 1.19mmol)和氯代丙二酸二乙酯(0.35g, 1.78mmol)为起始材料,在乙腈中研磨粗产物纯化后,得到化合物20,为白色固体(359mg,81%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.06 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.65), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J=8.65), 5.18 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, J=7.03), 1.25 (t, 3H, J=7.03)。

[0281] 实施例21

[0282] 2-(4-氟苄基)-4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(21)的合成

[0283] 向2-(4-氟苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯11(2.3g, 8.6mmol)在干CH₂Cl₂(50mL)中的溶液加入三乙胺(1.4mL, 10.1mmol),混合物室温搅拌40分钟。反应混合物冷却至-10℃,滴加入三氟甲烷磺酸酐(1.7mL, 10.1mmol),保持温度在-5℃以下。反应混合物在室温搅拌12小时。待起始材料完全消耗后,混合物用饱和NH₄Cl溶液(80mL)洗涤。水层用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。有机层用盐水进一步洗涤,Na₂SO₄干燥。经色谱法(己烷/乙酸乙酯)分离出化合物21,为浅黄色固体(3.0g,87%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.97-7.92 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.0), 1.41 (t, 3H, J=7.0)。

[0284] 实施例22

[0285] 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(22)的合成

[0286] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9(0.1g, 0.379mmol)溶解在DMF(4mL)中。加入K₂CO₃(0.11g, 0.802mmol),混合物边搅拌边加热至60℃。15分钟后,加入碘甲烷(59μL, 0.95mmol),混合物在相同温度下搅拌过夜。室温冷却后,加入乙酸乙酯(15mL),混合物用水(2x15mL)洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥,蒸发至干。粗产物经HPLC纯化后,得到化合物22,为白色固体(0.080g,76%)。¹H-NMR (丙酮-d₆) δ (ppm): 7.90 (d, 2H, J=7.6), 7.35 (d, 2H, J=7.6), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.36-1.24 (m, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278.55 (M+1)。

[0287] 实施例23

[0288] 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(23)的合成

[0289] 按照化合物22的实验方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9(85mg, 0.32mmol)和1-碘-2-甲基丙烷(147mg, 0.80mmol)为起始材料制备化合物。经HPLC纯化后得到化合物23,为白色固体(89mg,87%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=8.1), 7.29 (d, 2H, J=8.1), 4.35 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (d, 6H, J=6.5), 1.38 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 320.96 (M+1), 264.79 (M-57), 236.77 (M-57-28)。

[0290] 通用程序C

[0291] 实施例24

[0292] 4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(24)的合成

[0293] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯7(0.2g, 0.80mmol)溶解在DMF(2mL)中。加

入 K_2CO_3 (0.22g, 1.604mmol), 混合物边搅拌边加热至60℃。15分钟后, 加入1-(溴甲基) 苯 (164mg, 0.96mmol), 混合物在相同温度下搅拌过夜。室温冷却后, 加入乙酸乙酯 (10mL), 混合物用水 (2x15mL) 洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发至干。粗产物经HPLC纯化后, 得到化合物24, 为白色固体 (241mg, 89%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8.0–7.9 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, $J=7.0$), 7.48–7.28 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J=7.0$), 1.42 (t, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 340.19 (M+1)。

[0294] 实施例25

[0295] 4-[(3-氯代苄基) 氧基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (25) 的合成

[0296] 按照通用程序C的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8 (111mg, 0.39mmol) 和1-(溴甲基)-3-氯代苯 (96mg, 0.47mmol) 为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物25, 为浅黄色固体 (138mg, 87%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.79 (d, 2H, $J=7.1$), 7.71 (d, 1H, $J=7.0$), 7.42–7.27 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 409.03 (M+1)。

[0297] 实施例26

[0298] 4-[(3-氯代苄基) 氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (26) 的合成

[0299] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯10 (0.1g, 0.37mmol) 和1-(溴甲基)-3-氯代苯 (91mg, 0.44mmol) 为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物26, 为白色固体 (113mg, 78%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.97 (m, 1H), 7.84–7.71 (m, 3H), 7.58–7.27 (m, 4H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.41 (t, 3H); MS (ES^{1+}) m/z : 392.71 (M+1)。

[0300] 实施例27

[0301] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (27) 的合成

[0302] 按照通用程序C的方法但采用4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯7 (58mg, 0.23mmol) 和1-氯代-4-(氯代甲基) 苯 (92.6mg, 0.57mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化后得到化合物27, 为白色固体 (75mg, 86%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.94–7.92 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 5H), 7.35–7.33 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, $J=7.0$), 1.36 (t, 2H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 374.89 (M+1)。

[0303] 实施例28

[0304] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (28) 的合成

[0305] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯14 (0.3g, 1.06mmol) 和1-氯代-4-(氯代甲基) 苯 (426.7mg, 2.65mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化后得到化合物28, 为白色固体 (302mg, 70%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=7.5$), 7.51–7.36 (m, 6H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=5.6$), 1.39 (t, 3H, $J=5.6$); MS (ES^{1+}) m/z : 409.03 (M+1)。

[0306] 实施例29

[0307] 4-[(4-氯代苄基) 氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (29) 的合成

[0308] 按照通用程序C的方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9 (0.1g, 0.401mmol) 和1-氯代-4-(氯代甲基) 苯 (0.161g, 1.00mmol) 为起始材料, 分离出化合物29, 为白色固体 (0.112g, 72%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, $J=8.1$), 7.51 (d,

2H, $J=8.6$), 7.36 (d, 2H, $J=8.1$), 7.27 (d, 2H, $J=7.6$), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=7.03$), 2.42 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, $J=7.03$); MS (ES^{1+}) m/z : 389.02 (M+1)。

[0309] 实施例30

[0310] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(30)的合成

[0311] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯10 (0.105g, 0.39mmol) 和1-(溴甲基)-4-氯代苯(96mg, 0.47mmol) 为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物30, 为黄色固体(119mg, 78%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J=7.8$), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.55-7.41 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J=5.6$), 1.39 (t, 3H, $J=5.6$); MS (ES^{1+}) m/z : 392.6 (M+1)。

[0312] 实施例31

[0313] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(31)的合成

[0314] 按照通用程序C的方法但采用2-苯基-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯7, (0.12g, 0.48mmol) 和1-氯代-2-(氯代甲基)苯(0.2g, 1.2mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物31, 为白色固体(117mg, 65%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8.0-7.9 (m, 3H), 7.87 (d, 1H, $J=7.0$), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.77 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J=7.0$), 1.42 (t, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 374.99 (M+1)。

[0315] 实施例32

[0316] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(32)的合成

[0317] 按照通用程序C的方法但采用2-(4-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯11, (0.27g, 1.01mmol) 和1-氯代-2-(氯代甲基)苯(0.41g, 2.52mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物32, 为白色固体(261mg, 66%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.99-7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=7.5$), 7.41 (d, 1H, $J=9.0$), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J=7.3$), 1.42 (t, 3H, $J=7.0$); MS (ES^{1+}) m/z : 392.97 (M+1)。

[0318] 实施例33

[0319] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(33)的合成

[0320] 按照通用程序C的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8 (37mg, 0.13mmol) 和1-氯代-2-(氯代甲基)苯(52mg, 0.32mmol) 为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物33, 为白色固体(40mg, 75%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, $J=8.6$), 7.76 (d, 1H, $J=7.0$), 7.46-7.29 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, $J=5.6$), 1.40 (t, 3H, $J=5.6$); MS (ES^{1+}) m/z : 409.03 (M+1)。

[0321] 实施例34

[0322] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(34)的合成

[0323] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯14, (0.18g, 0.63mmol) 和1-氯代-2-(氯代甲基)苯(254mg, 1.57mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物34, 为白色固体(167mg, 65%)。 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 5H), 5.76 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, $J=5.6$), 1.41 (t, 3H, $J=5.6$); MS (ES^{1+}) m/z : 409.31 (M+1)。

[0324] 实施例35

[0325] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(35)的合成

[0326] 按照通用程序C的方法但采用2-对-甲苯基-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9 (0.18g, 0.68mmol) 和1-氯代-2-(氯代甲基) 苯 (273mg, 1.69mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物35, 为白色固体 (181mg, 74%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=8.6), 7.78 (d, 1H, J=7.0), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.3), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 389.00 (M+H)。

[0327] 实施例36

[0328] 2-苯基-4-{{[4-(三氟甲基) 苯甲酰基] 氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (36) 的合成

[0329] 4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯7 (0.1g, 0.401mmol) 和吡啶 (0.036mL, 0.48mmol) 溶解在CH₂Cl₂ (5mL) 中。缓慢地加入4-(三氟甲基) 苯甲酰氯 (0.154g, 0.802mmol), 混合物室温搅拌过夜。减压除去溶剂后, 经HPLC纯化粗产物, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.126g, 74%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.37 (d, 2H, J=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, J=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), 4.26 (q, 2H, J=7.6), 1.21 (t, 3H, J=7.6); MS (ES¹⁺) m/z: 422.99 (M+1)。

[0330] 实施例37

[0331] 2-(3-氟苯基)-4-{{[4-(三氟甲基) 苯甲酰基] 氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (37) 的合成

[0332] 按照化合物36的实验方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯10 (83mg, 0.31mmol) 为起始材料制备化合物。经HPLC纯化后得到化合物37, 为黄色固体 (110mg, 81%)。

[0333] ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.96-7.79 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 6H), 4.35 (q, 2H, J=6.8), 1.39 (t, 3H, J=6.6); MS (ES¹⁺) m/z: 440.33 (M+1)。

[0334] 实施例38

[0335] 2-(4-甲基苯基)-4-{{[4-(三氟甲基) 苯甲酰基] 氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (38) 的合成

[0336] 按照化合物36的实验方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9 (72mg, 0.27mmol) 为起始材料制备化合物。经HPLC纯化后得到化合物38, 为红色固体 (99mg, 83%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, J=8.1), 7.50 (d, 2H, J=8.1), 7.36 (d, 2H, J=8.1), 7.30 (d, 2H, J=7.6), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 436.4 (M+1)。

[0337] 实施例39

[0338] 4-(2-((1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基氧基) 乙酰基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (39) 的合成

[0339] 按照化合物36的实验方法但采用4-羟基-2-对-甲苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯9 (0.15g, 0.57mmol) 和2-((1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基氧基) 乙酰氯 (265mg, 1.14mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物39, 为白色固体 (196mg, 75%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.85 (d, 2H, J=8.1), 7.27 (d, 2H, J=7.0), 4.53 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J=7.0), 3.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.38 (t, 3H, J=7.0), 1.09-1.07 (m, 6H); MS (ES¹⁺) m/z: 461.28 (M+1), 433.22 (M-28), 264.79 (M-196)。

[0340] 实施例40

[0341] 4-[(苄基氨基甲酰基)氧基]-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(40)的合成

[0342] 将1-(异氰酸甲基)苯(28.7mg, 0.21mmol)加入至2-(4-氯代苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8(50mg, 0.18mmol)在甲苯中的溶液中。得到的混合物在80℃搅拌12小时,再减压浓缩。粗产物在乙酸乙酯中研磨,得到化合物40,为白色固体(57mg, 65%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.00-7.90 (m, 2H), 7.54-7.30 (m, 6H), 5.65 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J=7.03Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 418.09 (M+1), 325.91 (M-92); 284.75 (M-134)。

[0343] 实施例41

[0344] 4-(2-氨基乙氧基)-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(41)的合成

[0345] 按照化合物36的实验方法但采用2-(4-氯代苄基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8(0.2g, 0.704mmol)和2-溴乙胺(218mg, 1.76mmol)为起始材料,得到化合物41,为白褐色固体(178mg, 77%)。¹H-NMR (MeOD-d₄) δ (ppm): 7.98 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.54 (d, 2H, J=8.1Hz), 4.82 (m, 2H), 4.38 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.48 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, J=7.0Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 327.90 (M+1), 368.96 (M+41), 297.78 (M-43); 284.77 (M-44); 256.73 (M-44-27)。

[0346] 实施例42

[0347] 2-(4-氯代苄基)-4-{2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]乙氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(42)的合成

[0348] 4-(2-氨基乙氧基)-2-(4-氯代苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯41(0.15g, 0.46mmol)和呋喃-2-甲醛(48mg, 0.51mmol)在室温和氮气气氛下在干甲醇(15mL)中混合。混合物室温搅拌1小时,直至完全生成醛亚胺(由分析型HPLC确定)。醛亚胺在甲醇中的溶液用固体NaBH₄(0.6g, 16mmol)小心处理。反应混合物搅拌多2小时,用饱和NH₄Cl溶液淬灭。水层的pH用饱和NaHCO₃溶液调至7。反应混合物再用乙酸乙酯(20mL)稀释,二乙醚萃取。有机萃取液用饱和NaCl溶液洗涤,干燥(MgSO₄)。蒸发去掉溶剂,得到化合物42,为白色固体(175mg, 98%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.84 (d, 2H, J=8.6), 7.39 (d, 2H, J=8.6), 7.35 (s, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 4.66 (t, 2H, J=5.4), 4.31 (q, 2H, J=7.0), 3.89 (s, 2H), 3.07 (t, 2H, J=5.4), 1.34 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 407.96 (M+1)。

[0349] 通用程序D

[0350] 实施例43

[0351] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸(43)的合成

[0352] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苄基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯29(0.50g, 1.3mmol)溶解在二噁烷(3mL)中,加入1M NaOH(1.3mL, 1.0eq.)。混合物室温搅拌过夜。经薄层色谱法分析判断起始材料完全消耗后,加入H₂O(5mL)至反应混合物中。用CH₂Cl₂(3x5mL)萃取后,水相用稀HCl调至pH3-4,再用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。有机层用盐水进一步洗涤,Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂,得到酸43(0.43g, 92%),为白色固体。¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, J=7.0), 7.55 (d, 2H, J=7.6), 7.38 (d, 2H, J=7.0), 7.32 (d, 2H, J=7.6), 5.61 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 360.90 (M+1)。

[0353] 实施例44

[0354] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-苄基-1,3-噻唑-5-羧酸(44)的合成

[0355] 按照通用程序D的方法但采用4-(4-氯代苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯27 (0.15g, 0.40mmol) 为起始材料, 得到化合物44, 为白色固体 (135mg, 98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.95 (br s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 5H), 7.49-7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 346.59 (M+1), 302.66 (M-44)。

[0356] 实施例45

[0357] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (45) 的合成

[0358] 按照通用程序D的方法但采用4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.11g, 0.27mmol) 为起始材料, 得到化合物45, 为白色固体 (99mg, 96%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.67-7.47 (m, 6H), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0359] 实施例46

[0360] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (46) 的合成

[0361] 按照通用程序D的方法但采用乙基4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯28 (0.1g, 0.24mmol) 为起始材料, 得到化合物46, 为白色固体 (87mg, 94%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.04 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=7.57), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.47 (d, 2H, J=7.57), 5.60 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0362] 实施例47

[0363] 4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸 (47) 的合成

[0364] 按照通用程序D的方法但采用4-(苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯24 (0.15g, 0.48mmol) 为起始材料, 得到化合物47, 为白色固体 (134mg, 90%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.99-7.94 (m, 3H), 7.55-7.37 (m, 6H), 6.96 (brs, 1H), 5.65 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 312.86 (M+1)。

[0365] 实施例48

[0366] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (48) 的合成

[0367] 按照通用程序D的方法但采用4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯26 (58mg, 0.14mmol) 为起始材料, 得到化合物44制备标题化合物。得到化合物48, 为乳白色固体 (46mg, 91%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.12 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 364.7 (M+1)。

[0368] 实施例49

[0369] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸 (49) 的合成

[0370] 按照通用程序D的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯31 (90mg, 0.24mmol) 为起始材料, 得到化合物49, 为白色固体 (81mg, 98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 346.6 (M+1), 263.5 (M-125+1+41), 222.5 (M-125+1)。

[0371] 实施例50

[0372] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (50) 的合成

[0373] 按照通用程序D的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-

羧酸乙酯32 (0.11g, 0.28mmol) 为起始材料, 得到化合物50, 为白色固体 (97mg, 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.70–7.67 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.41–7.36 (m, 4H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0374] 实施例51

[0375] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (51) 的合成

[0376] 按照通用程序D的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯33 (50mg, 0.12mmol) 为起始材料, 得到化合物51, 为黄色固体 (43mg, 92%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.00 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, J=8.1), 7.74–7.66 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, J=8.1), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 5.66 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0377] 实施例52

[0378] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (52) 的合成

[0379] 按照通用程序D的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯34 (105mg, 0.26mmol) 为起始材料, 得到化合物52, 为白色固体 (96mg, 98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.02 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.70–7.50 (m, 4H), 7.42–7.39 (m, 2H), 5.67 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0380] 实施例53

[0381] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (53) 的合成

[0382] 按照通用程序D的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯35 (80mg, 0.21mmol) 为起始材料, 得到化合物53, 为白色固体 (72mg, 97%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.92 (br s, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 360.73 (M+1)。

[0383] 实施例54

[0384] 4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸 (54) 的合成

[0385] 按照通用程序D的方法但采用4-[(2-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (89mg, 0.22mmol) 为起始材料, 得到化合物54, 为白色固体 (76mg, 92%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.11 (br s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.96–7.93 (m, 2H), 7.70–7.50 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 1H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 364.7 (M+1)。

[0386] 实施例55

[0387] 2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (55) 的合成

[0388] 按照通用程序D的方法但采用2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (91mg, 0.22mmol) 为起始材料, 得到化合物55, 为褐色固体 (77mg, 93%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.93 (br s, 1H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.57–7.53 (m, 5H), 7.49–7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 380.49 (M+1)。

[0389] 实施例56

[0390] 2-(3-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸 (56) 的合成

[0391] 按照通用程序D的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (101mg, 0.23mmol) 为起始材料, 得到化合物56, 为黄色固体 (82mg, 90%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.83 (br s, 1H), 8.05–7.96 (d, 2H, J=8.0), 7.76 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 3H), 7.49–7.46 (d, 2H, J=8.1), 5.59 (s, 2H); MS (ES¹⁺) m/z: 398.4 (M+1)。

[0392] 实施例57

[0393] 2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸(57)的合成

[0394] 按照化合物36的一般方法但采用4-羟基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羧酸(89mg, 0.40mmol)和4-(三氟甲基)苯甲酰氯(158mg, 0.76mmol)为起始材料,经HPLC纯化后得到化合物57,为白色固体(124mg, 79%)。¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.36 (d, 2H, J=8.1), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.81 (d, 2H, J=8.1), 7.52-7.45 (m, 3H), MS (ES¹⁺) m/z: 394.11 (M+1)。

[0395] 实施例58

[0396] 2-(3-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸(58)的合成

[0397] 按照化合物57的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸3(91mg, 0.38mmol)为起始材料,经HPLC纯化后得到化合物58,为黄色固体(136mg, 87%)。¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.29 (d, 2H, J=8.1), 7.91 (d, 2H, J=8.1), 7.88-7.96 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 1H), MS (ES¹⁺) m/z: 412.3 (M+1)。

[0398] 实施例59

[0399] 2-(4-甲基苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸(59)的合成

[0400] 按照化合物57的方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯2(0.1g, 0.42mmol)和4-(三氟甲基)苯甲酰氯(158mg, 0.76mmol)为起始材料,经HPLC纯化粗产物后得到化合物59,为白色固体(110mg, 71%)。¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.28 (d, 2H, J=7.6), 8.03 (d, 2H, J=8.1), 7.80 (d, 2H, J=8.1), 7.34 (d, 2H, J=7.6), 2.47 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 无。

[0401] 实施例60

[0402] 4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(60)的合成

[0403] 按照通用程序D的方法但采用4-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯22(47mg, 0.17mmol)为起始材料,得到化合物60,为白色固体(40mg, 94%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.81 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=7.8), 7.35 (d, 2H, J=7.8), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 250.71 (M+1), 291.84 (M+41), 232.76 (M-18)。

[0404] 实施例61

[0405] 2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸(61)的合成

[0406] 按照通用程序D的方法但采用2-(4-甲基苯基)-4-(2-甲基丙氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯23(0.85g, 2.67mmol)为起始材料,得到化合物61,为白色固体(731mg, 94%)。¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=7.6), 7.28 (d, 2H, J=7.6), 4.46 (d, 2H, J=6.5), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.09 (d, 6H, J=6.5); MS (ES¹⁺) m/z: 292.86 (M+1), 277.83 (M-15), 236.76 (M-56)。

[0407] 通用程序E

[0408] 实施例62

[0409] 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(62)的合成

[0410] 氮气气氛下, Pd₂(dba)₃ (15mg, 0.015mmol)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos) (27mg, 0.046mmol)溶解在THF(6mL)中。混合物室温搅拌20分钟。然后加入0.100g(0.240mmol)2-(4-氟苯基)-4-[[4-(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

21 (0.2g, 0.5mmol), 5分钟后, 再加入氨基甲酸叔丁酯 (70.4mg, 0.6mmol)。混合物用微波 (250W, 135℃) 辐射1小时, 然后在硅藻土上过滤混合物, 真空除去溶剂。粗产物经快速柱色谱法 (洗脱液: 极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物) 纯化, 得到化合物62, 为黄色固体 (157mg, 86%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.26 (br s, 1H), 8.06–8.01 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 2H), 4.36 (q, 2H, J=7.0), 1.56 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 311 (M-55)。

[0411] 实施例63

[0412] 4-氨基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯盐酸盐 (63) 的合成

[0413] 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯62 (157mg, 0.43mmol) 溶解在1.25M HCl在CH₃OH中的溶液中, 室温搅拌1小时。真空除去溶剂, 得到化合物63, 为橙色固体 (121mg, 93%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.01–7.96 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.08 (br s, 2H), 4.27 (q, 2H, J=7.0Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.0Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 267.82 (M+1), 308.91 (M+41)。

[0414] 实施例64

[0415] 4-乙酰氨基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (64) 的合成

[0416] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-甲基苯基)-4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.1g, 0.25mmol) 和乙酰胺 (18mg, 0.30mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物64, 为白色固体 (56mg, 73%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.28 (d, 2H, J=8.1), 4.39 (q, 2H, J=7.0), 2.55 (br s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 305.4 (M+1), 263.8 (M-42)。

[0417] 实施例65

[0418] 2-(4-甲基苯基)-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (65) 的合成

[0419] 按照化合物36的方法但采用4-氨基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.1g, 0.38mmol) 和4-(三氟甲基)苯甲酰氯 (158mg, 0.76mmol) 为起始材料, 经HPLC纯化粗产物后得到化合物65, 为白色固体 (117mg, 71%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.03 (br s, 1H), 8.19 (d, 2H, J=8.11Hz), 8.03 (d, 2H, J=8.11Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.11Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.11Hz), 4.39 (q, 1H, J=7.03Hz), 2.44 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J=7.03Hz); MS (ES¹⁺) m/z: 435.10 (M+1)。

[0420] 实施例66

[0421] 2-(4-甲基苯基)-4-[(苯基氨甲酰基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (66) 的合成

[0422] 按照化合物40的方法但采用4-氨基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (1.23g, 4.68mmol) 和异氰酸苯酯 (557mg, 4.68mmol) 为起始材料, 得到化合物66, 为白色固体 (1.63g, 88%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.97 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.86 (d, 2H, J=8.1), 7.63 (d, 2H, J=8.1), 7.41–7.34 (m, 4H), 7.13 (t, 1H, J=7.0), 4.41 (q, 2H, J=7.0), 2.47 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 382.44 (M+1)。

[0423] 实施例67

[0424] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (67) 的合成

[0425] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-甲基苯基)-4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (150mg, 0.38mmol) 和乙烷-1,2-二胺 (27.4mg, 0.45mmol) 为起始材料,

经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物67,为浅黄色固体(84.7mg,73%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.83-7.78(d,2H,J=8.1),7.25-7.19(d,2H,J=8.1),4.25(q,2H,J=7.0),3.70(t,2H,J=5.9),2.39(s,3H),1.90(brs,2H),1.38(t,3H,J=7.0);MS(ES¹⁺) m/z:=306.2(M+1)。

[0426] 实施例68

[0427] 2-(4-氯代苯基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(68)的合成

[0428] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.1g,0.240mmol)和N-甲基乙烷-1,2-二胺为起始材料,得到化合物68,为黄色粉末(60mg,74%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.90(d,2H,J=8.6),7.41(d,2H,J=8.6),4.30(q,2H,J=7.3),3.84(q,2H,J=5.9),2.99(t,2H,J=2.9),2.57(s,3H),1.36(t,3H,J=7.0);MS(ES¹⁺) m/z:381.96(M+41),340.92(M+1),309.81(M-30),294.73(M-45)。

[0429] 实施例69

[0430] 2-(4-氯代苯基)-4-{[2-(丙基氨基)乙基]氨基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(69)的合成

[0431] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.12g,0.29mmol)和N-乙基乙烷-1,2-二胺(25.4mg,0.35mmol)为起始材料,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物69,为浅黄色固体(75mg,70%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.90(d,2H,J=8.6),7.41(d,2H,J=8.6),5.08(brs,1H),4.30(q,2H,J=7.0),3.93(q,2H,J=5.9),3.02(t,2H,J=5.9),2.89(t,2H,J=7.3),1.78-1.66(m,2H),1.34(t,3H,J=7.0),0.96(t,3H,J=7.0);MS(ES¹⁺) m/z:368.95(M+1)。

[0432] 实施例70

[0433] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(70)的合成

[0434] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(220mg,0.53mmol)为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物70,为浅黄色油(124mg,72%)。MS(ES¹⁺) m/z:326.78(M+1)。

[0435] 实施例71

[0436] 4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(71)的合成

[0437] 按照通用程序E的方法但采用2-(4-甲基苯基)-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(203mg,0.51mmol)为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物71,为乳白色固体,得率81%(132mg)。MS(ES¹⁺) m/z:320.55(M+1)。

[0438] 实施例72

[0439] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(72)的合成

[0440] 按照通用程序E的方法但采用2-[2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(188mg,0.35mmol)为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物72,为白色固体,得率61%(95mg)。MS(ES¹⁺) m/z:436.41(M+1)。

[0441] 实施例73

[0442] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(73)的合成

[0443] 按照通用程序E的方法但采用2-[2'-(三氟甲基)联苯基-3-基]-4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(156mg, 0.29mmol)为起始材料制备标题化合物。经HPLC纯化后得到化合物73,为深黄色油(72mg, 56%)。MS (ES¹⁺) m/z: 436.37 (M+1)。

[0444] 实施例74

[0445] 2-(4-氯代苯基)-4-[[2-(环戊基氨基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(74)的合成

[0446] 按照化合物42的一般方法但采用4-(2-氨基乙基氨基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(0.5g, 1.53mmol)和环丙烷甲醛(166mg, 1.69mmol)为起始材料,后得到化合物74,为黄色油(447mg, 74%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.91 (d, 2H, J=8.12), 7.42 (d, 2H, J=8.12), 6.99 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.70 (br s, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.61-1.31 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 394.95 (M+1)。

[0447] 实施例75

[0448] 2-苯基-4-[[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(75)的合成

[0449] 按照通用程序E的方法但采用5-(乙氧基羰基)-2-苯基噻唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(145mg, 0.38mmol)和2-(吡咯烷-1-基)乙胺(51.4mg, 0.45mmol)为起始材料,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物75,为浅黄色固体(83mg, 63%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.35 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 346.41 (M+1)。

[0450] 实施例76

[0451] 4-(苄基氨基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(76)的合成

[0452] 按照通用程序E的方法但采用5-(乙氧基羰基)-2-(3-氟苯基)噻唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(0.15g, 0.33mmol)和苄基甲胺(43mg, 0.40mmol)为起始材料,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物76,为黄色固体(96mg, 76%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.74-7.64 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, J=7.03), 1.34 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 357.41 (M+1)。

[0453] 实施例77

[0454] 4-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(77)的合成

[0455] 按照通用程序E的方法但采用5-(乙氧基羰基)-2-(3-氟苯基)噻唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(0.15g, 0.33mmol)和(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲胺(60mg, 0.40mmol)为起始材料,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物77,为黄色固体(82mg, 62%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (q, 2H, J=7.03), 1.46 (s, 1H), 1.38 (t, 3H, J=7.03); MS (ES¹⁺) m/z: 401.61 (M+1)。

[0456] 实施例78

[0457] 2-(3-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(78)的合成

[0458] 按照通用程序E的方法但采用5-(乙氧基羰基)-2-(3-氟苯基)噻唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(0.15g,0.33mmol)和(吡啶-3-基)甲胺(43mg,0.40mmol)为起始材料,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的己烷/乙酸乙酯混合物)纯化粗产物后,得到化合物78,为黄色固体(81mg,69%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):8.67(s,1H),8.52(s,1H),7.74-7.65(m,2H),7.48-7.36(m,1H),7.32-7.12(m,4H),4.85(s,2H),4.30(q,2H,J=7.03),1.36(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺)m/z:358.53(M+1)。

[0459] 实施例79

[0460] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(79)的合成

[0461] 按照通用程序D的方法但采用4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯67(93mg,0.30mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物79,为白色固体(68mg,81%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.83(d,2H,J=8.1),7.22(d,2H,J=8.1),3.20(t,2H,J=6.9),2.80(t,2H,J=6.9),2.39(s,3H)。MS(ES¹⁺)m/z:277.8(M+1)。

[0462] 实施例80

[0463] 4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(80)的合成

[0464] 按照通用程序D的方法但采用4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯71(89mg,0.27mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物80,为白色固体(74mg,91%)。MS(ES¹⁺)m/z:292.8(M+1)。

[0465] 实施例81

[0466] 4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸(81)的合成

[0467] 按照通用程序D的方法但采用4-[(2-氨基乙基)氨基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(100mg,0.32mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物81,为白色固体(80mg,88%)。MS(ES¹⁺)m/z:282.4(M+1)。

[0468] 通用程序F

[0469] 实施例82

[0470] 4-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(82)的合成

[0471] 将1eq NaOH加入至30mM 5-[(3-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸48溶液中,混合物室温搅拌30分钟。减压蒸发溶剂后,分离出化合物82,为钠盐(19mg,95%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):7.89-7.82(m,2H),7.70-7.61(m,2H),7.57-7.53(m,4H),7.42(m,2H),5.42(s,2H)。

[0472] 实施例83

[0473] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(83)的合成

[0474] 按照通用程序F的方法但采用4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸43为起始材料,得到化合物83,为白色固体(54mg,95%)。¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm):7.83(d,2H,J=7.0),7.52(d,2H,J=7.6),7.41(d,2H,J=7.0),7.33(d,2H,J=7.6),5.59(s,2H),2.31(s,3H)。

[0475] 实施例84

[0476] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠(84)的合成

[0477] 按照通用程序F的方法但采用4-(4-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸45 (0.2g, 0.526mmol) 为起始材料, 得到化合物84, 为黄色固体 (212mg, 95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.89 (d, 2H, J=8.65), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.42 (d, 2H, J=8.65), 5.47 (s, 2H)。

[0478] 实施例85

[0479] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (85) 的合成

[0480] 按照通用程序F的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸51 (0.16g, 0.421mmol) 为起始材料, 得到化合物85, 为黄色固体 (170mg, 96%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.89-7.78 (m, 3H, J=8.65), 7.61 (d, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, J=8.65), 5.47 (s, 2H)。

[0481] 实施例86

[0482] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (86) 的合成

[0483] 按照通用程序F的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸53 (0.4g, 1.11mmol) 为起始材料, 得到化合物86, 为白色固体 (421mg, 89%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.85-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 2H, J=8.11), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, J=8.11), 5.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0484] 实施例87

[0485] 4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (87) 的合成

[0486] 按照通用程序F的方法但采用4-(2-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯54 (70mg, 0.179mmol) 为起始材料, 得到化合物87, 为白色固体 (69mg, 92%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.80-7.67 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.59 (s, 2H)。

[0487] 实施例88

[0488] 4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸钠 (88) 的合成

[0489] 按照通用程序F的方法但采用4-(4-氯代苄基氧基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (0.1g, 0.255mmol) 为起始材料, 得到化合物88, 为黄色固体 (100mg, 98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.69-7.40 (m, 7H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.44 (s, 2H)。

[0490] 实施例89

[0491] (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-(苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯 (89) 的合成

[0492] 按照化合物36的一般方法但采用 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己醇 (91mg, 0.58mmol) 和4-(苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧基氯 (0.1g, 0.29mmol) (用SOCl₂处理相应的酸而获得, 3.0eq., 在甲苯中的溶液) 为起始材料, 经HPLC纯化后得到化合物89, 为透明油 (116mg, 87%)。¹H-NMR (丙酮-d₆) δ (ppm) : 7.94-7.91 (d, 2H, J=7.8), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 5.69-5.58 (s, 2H), 4.84 (dt, 1H, J¹=10.8, J²=4.3), 2.41 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 7H), 0.80 (d, 3H, J=7.0); MS (ES¹⁺) m/z: 465.34 (M+1)。

[0493] 实施例90

[0494] (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧

酸酯(90)的合成

[0495] 使(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基4-(苄基氧基)-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸酯89(0.1g,0.21mmol)在干THF中的溶液在大气压和Pd/C存在下进行氢化反应1小时。混合物经硅藻土过滤,滤液在减压下浓缩,得到化合物90,为透明油(75mg,95%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):10.02(bs,1H),7.90(d,2H,J=8.1),7.34-7.26(m,2H),5.02-4.87(m,1H),2.42(s,3H),1.95-1.87(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.65-1.44(m,2H),1.31-1.28(m,1H),1.22-1.09(m,1H),0.97-0.82(m,10H);MS(ES¹⁺) m/z:375.09(M+1);236.76(M-136)。

[0496] 实施例91

[0497] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(91)的合成

[0498] 按照通用程序C的方法但采用4-羟基-2-(4-氯代苯基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯8(0.1g,0.35mmol),和氯代(甲氧基)甲烷(56mg,0.70mmol)为起始材料,得到化合物91,为白色固体(110mg,96%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.94(d,2H,J=8.6),7.45(d,2H,J=8.6),5.67(s,2H),4.43(q,2H,J=7.0),3.6(s,3H),1.42(t,3H,J=7.0);MS(ES¹⁺) m/z:328.85(M+1),256.67(M-72),297.74(M-72+41)。

[0499] 实施例92

[0500] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸(92)的合成

[0501] 按照通用程序D的方法但采用2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯91(0.1g,0.3mmol)为起始材料,得到化合物92,为白色固体(86mg,95%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.92(d,2H,J=8.6),7.43(d,2H,J=8.6),5.42(s,2H),3.71(s,3H);MS(ES¹⁺) m/z:299.74(M+1)。

[0502] 实施例93

[0503] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺(93)的合成

[0504] 在0℃和氮气气氛下,2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酸92(80mg,0.28mmol)溶解在干CH₂Cl₂(10mL)中,在相同温度下加入1,1'-羰基二咪唑(0.41mmol,68mg)。混合物被升至室温,搅拌40分钟。向混合物鼓入气体NH₃,用LC-MS分析监测反应进程。在反应结束时,减压浓缩混合物,用丙酮研磨粗产物。过滤收集得到的沉淀物,用二乙醚洗涤,经快速柱色谱法(洗脱液:极性增加的二氯代甲烷/甲醇混合物)纯化。得到化合物93,为白色固体(77mg,78%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.86(d,2H,J=8.1),7.41(d,2H,J=8.6),6.98(br s,1H),5.85(br s,1H),5.70(s,2H),3.59(s,3H);MS(ES¹⁺) m/z:(ESI+)=300(M+1),282(M-18),252(M-48)。

[0505] 实施例94

[0506] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈(94)的合成

[0507] 250mL三颈圆底烧瓶配有温度计,火焰干燥,充入氮气并加入2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺93(450mg,1.5mmol)在干CH₂Cl₂(8mL)中的溶液。向该溶液加入DMSO(284μL,4.0mmol),得到的浅黄色溶液冷却至-78℃。然后滴加入(COCl)₂(270μL,3.2mmol)在干CH₂Cl₂(2mL)中的溶液。15分钟后,在-78℃搅拌,向混合物滴加入三乙胺(892μL,6.4mmol)。然后每隔1小时必需加入DMSO(284μL,4.0mmol)、(COCl)₂(270μL,3.2mmol)和三乙胺(500μL,3.5mmol),以使起始材料完全消耗。加入水(20mL)淬灭反应,将混合物的温度升至室温,用乙酸乙酯(3x10mL)萃取水层。有机相合并,用盐水(30mL)洗涤,

干Na₂SO₄干燥,真空浓缩。经硅胶色谱法(乙烷/乙酸酯9/1至1/1)纯化,得到化合物94,为浅黄色固体(270mg,74%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=7.6), 7.45 (d, 2H, J=7.6), 5.59 (s, 2H), 3.58 (s, 3H)。

[0508] 实施例95

[0509] 2-(4-氯代苯基)-5-(1H-四唑-5-基)噻唑-4-醇(95)的合成

[0510] 2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈94 (55mg, 0.14mmol)、叠氮化钠(10mg, 0.16mmol)、氯化锌(19mg, 0.14mmol)和8mL水在25mL圆底烧瓶中混合。反应混合物在100℃强烈搅拌72小时。待起始材料消耗完,加入6N HCl (100 μ L)和乙酸乙酯(7mL),继续搅拌直至没有固体并且水层到达pH1。加入乙酸乙酯,分离有机层,水层用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。有机层合并,用干Na₂SO₄干燥,真空浓缩。经制备型HPLC纯化后得到化合物95,为浅黄色固体(28mg, 75%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 16.2 (br s, 1H), 13.0 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.6), 7.62 (d, 2H, J=8.6); MS (ES¹⁺) m/z: 278.8 (M+1), 231.8 (M+41), 235, 6 (M-28)。

[0511] 实施例96

[0512] 2-(4-氯代苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)噻唑-4-醇(96)的合成

[0513] 250mL三颈圆底烧瓶配有温度计,火焰干燥,充入氮气并加入2-(4-氯代苯基)-5-(1H-四唑-5-基)噻唑-4-醇95 (40mg, 0.14mmol)在干THF (10mL)中的溶液。用注射器向该溶液加入吡啶溶液(12 μ L, 0.14mmol)。得到的浅黄色溶液冷却至0℃,搅拌30分钟。用注射器滴加入碘甲烷(34 μ L, 0.17mmol),保持温度低于5℃。加完后,移去冰浴,溶液在室温搅拌,直至全部起始材料反应完成。反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,0℃下加入HCl 0.5N (10mL)淬灭反应。将溶液的温度升至室温,分离有机层,水层用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。有机相合并,用干Mg₂SO₄干燥,真空浓缩。经制备型色谱法纯化得到的黄色固体,获得化合物96,为浅黄色固体(27mg, 65%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.6), 7.62 (d, 2H, J=8.6), 3.91 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 294.75 (M+1)。

[0514] 实施例97

[0515] 2-(3-氟苯基)-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(97)的合成

[0516] 按照化合物96的方法但采用2-(3-氟苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇为起始材料,分离得到化合物97,为深黄色油(73mg, 47%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.79 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278.18 (M+1)。

[0517] 实施例98

[0518] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇(98)的合成

[0519] 向2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈94 (0.25g, 0.890mmol)在干甲苯(10mL)中的溶液滴加入三乙基铝(122 μ L, 0.89mmol)在干甲苯中的溶液,得到的混合物室温搅拌20分钟。加入乙酰肼(0.165g, 2.22mmol),混合物在90℃加热6小时,直至起始材料完全消耗(通过TLC和LC-MS分析检查)。混合物用甲苯(10mL)稀释,被转移至分液漏斗;有机层用水洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到褐色油,无需纯化即可用在下一步骤中。将上述油溶解在甲苯(10mL)中,放入微波小瓶中,用170℃微波辐射20分钟。起始材料消耗完后,加入2mL 6N HCl,强烈搅拌1小时。分离有机层,水层用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。有机层合并,蒸发,粗产物经快速硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯90:10至70:30)纯化,得到化合物

98, 为透明油 (125mg, 48%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 12.11 (br s, 1H), 12.98 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=7.6), 7.62 (d, 2H, J=7.6), 2.25 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 293.74 (M+1)。

[0520] 实施例99

[0521] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (99) 的合成

[0522] 按照化合物98的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈为起始材料, 经快速硅胶色谱法 (CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) 纯化后分离得到化合物99, 为浅红色油 (97mg, 31%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.93 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 277.27 (M+1)。

[0523] 实施例100

[0524] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (100) 的合成

[0525] 向微波小瓶加入2-(4-氯代苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈94 (250mg, 0.89mmol)、乙酸 (5mL)、羟胺 (117mg, 3.56mmol) 和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (米氏酸) (131mg, 0.91mmol)。混合物用130℃微波辐射10分钟, 然后加入10mL水淬灭, 滤出沉淀物, 50℃真空干燥。将得到的固体溶解在HCl 6N (5mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中, 搅拌1小时。在分液漏斗分离两相; 有机层用水洗涤, Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到化合物100, 为深黄色固体 (107mg, 41%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.98 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=7.5), 7.51 (d, 2H, J=7.6), 2.55 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 294.50 (M+1), 316.7 (M+Na)。

[0526] 实施例101

[0527] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇 (101) 的合成

[0528] 按照化合物100的实验方法但采用2-(3-氟苯基)-4-(甲氧基甲氧基)-1,3-噻唑-5-腈为起始材料, 分离得到化合物101, 为白色固体 (177mg, 52%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 11.81 (br s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 278.27 (M+1)。

[0529] 实施例102

[0530] 3-{4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑 (102) 的合成

[0531] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噻唑-4-醇101 (221mg, 0.8mmol) 和1-氯代-4-(氯代甲基)苯 (0.16g, 1.00mmol) 为起始材料制备标题化合物。得到化合物102, 为深红色油 (234mg, 73%)。¹H-NMR (dmsO-d₆) δ (ppm): 7.83-7.79 (d, 2H, J=7.6), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, J=7.4), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES¹⁺) m/z: 402.8 (M+1)。

[0532] 实施例103

[0533] 2-(4-氯代苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇 (103) 的合成

[0534] 向2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸1 (0.43g, 1.68mmol) 在CH₂Cl₂ (15mL) 中的冷冻溶液 (0℃) 加入1,1-羰基二咪唑 (CDI, 275mg, 1.70mmol)。在0℃搅拌1小时后, 加入乙酰肼 (124mg, 1.68mmol) 和二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU, 260μL, 1.68mmol), 混合物室温搅拌4小时。加入冰醋酸 (200μL, 3.5mmol), 反应混合物用CH₂Cl₂ (10mL) 稀释。有机层用饱和NH₄Cl (2x10mL) 和水 (2x10mL) 洗涤, Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗残留物, 经快速色谱法 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 纯化后, 得到N'-乙酰基-2-(4-氯代苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-

5-碳酰肼,为浅黄色油。将该化合物溶解在微波小瓶的多聚磷酸(5mL)中,用150℃微波辐射40分钟。将溶液加至冰/水混合物中,滤出沉淀物,用水洗涤。在50℃下真空干燥沉淀固体,得到化合物103,为乳白色固体(182mg,37%)。¹H-NMR(dmsO-d₆) δ(ppm):11.89(br s,1H),7.89(d,2H,J=7.6),7.51(d,2H,J=7.4),2.65(s,3H);MS(ES¹⁺) m/z:294.50(M+1),316.7(M+Na)。

[0535] 实施例104

[0536] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-4-醇(104)的合成

[0537] 按照化合物103的实验方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸3为起始材料制备标题化合物。分离得到化合物104,为黄色油(109mg,59%)。¹H-NMR(dmsO-d₆) δ(ppm):11.79(br s,1H),7.63-7.79(m,3H),7.11-7.18(m,1H),2.61(s,3H);MS(ES¹⁺) m/z:278.27(M+1)。

[0538] 实施例105

[0539] 4-羟基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(105)的合成

[0540] 将烘箱干燥好的微波小瓶排空,回灌氩气,最后加入苯甲酰胺(0.3g,2.48mmol)、溴丙二酸二乙酯(1.27μL,7.44mmol)和干DMSO(3mL)。反应小瓶被密封,置于微波反应器中,在250℃辐射2小时,直至起始材料完全消耗(通过TLC和GC分析检查)。粗产物用乙酸乙酯(20mL)稀释,水(3x10mL)洗涤。有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压除去溶剂。残留物经快速硅胶色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)纯化,得到化合物105,为无色油(83%)。¹H-NMR(dmsO-d₆) δ(ppm):12.3(br s,1H),7.95-7.92(m,2H),7.55-7.53(m,3H),4.43(q,2H,J=7.03),1.42(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺) m/z:234.33(M+1)。

[0541] 实施例106

[0542] 2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(106)的合成

[0543] 按照化合物105的实验方法但采用3-氟苯甲酰胺为起始材料制备标题化合物。分离得到化合物106,为黄色油(99mg,59%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):11.98(br s,1H),8.01(s,1H),7.77(d,1H,J=7.57),7.49-7.30(m,2H),4.40(q,2H,J=7.03),1.52(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺) m/z:252.18(M+1)。

[0544] 实施例107

[0545] 4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(107)的合成

[0546] 按照化合物105的实验方法但采用对-甲苯基苯甲酰胺为起始材料制备标题化合物。分离得到化合物107,为乳白色油(39mg,79%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):11.94(br s,1H),7.88(d,2H,J=7.6),7.26(d,2H,J=7.6),4.62(q,2H,J=7.0),2.41(s,3H),1.39(t,3H,J=7.0);MS(ES¹⁺) m/z:248.25。

[0547] 实施例108

[0548] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(108)的合成

[0549] 按照通用程序C的方法但采用4-羟基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯105(0.55g,2.67mmol)和1-氯代-4-(氯代甲基)苯(1.074g,6.67mmol)为起始材料,得到化合物108,为白色固体(0.8g,81%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.83-7.48(m,5H),7.35(d,2H,J=7.5),7.27(d,2H,J=7.6),5.31(s,2H),4.35(q,2H,J=7.03),1.38(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺) m/z:358.80(M+1),380.77(M+Na)。

[0550] 实施例109

[0551] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(109)的合成

[0552] 按照通用程序C的方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯106(110mg,0.43mmol)为起始材料,得到化合物109,为白色粉末(114mg,71%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.85-7.51(m,3H),7.47(m,1H),7.36(d,2H,J=7.6),7.26(d,2H,J=7.6),5.53(s,2H),4.33(q,2H,J=7.03),1.38(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺)m/z:376.66(M+1)。

[0553] 实施例110

[0554] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(110)的合成

[0555] 按照通用程序C的方法但采用4-羟基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯107(98mg,0.39mmol)为起始材料,得到化合物110,为白色粉末(114mg,79%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.82(d,2H,J=7.6),7.49(d,2H,J=7.6),7.23(d,2H,J=7.6),7.19(d,2H,J=7.6),5.32(s,2H),4.30(q,2H,J=7.03),2.39(s,3H),1.28(t,3H,J=7.03);MS(ES¹⁺)m/z:372.72(M+1)。

[0556] 实施例111

[0557] 2-苯基-4-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氧基]-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(111)的合成

[0558] 按照化合物36的方法但采用4-羟基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯105(67mg,0.28mmol)为起始材料,得到化合物111,为无色油(77mg,67%)。¹H-NMR(CDCl₃,TMS) δ(ppm):7.73-7.51(m,5H),7.47(d,2H,J=7.5),7.35(d,2H,J=7.6),4.37(q,2H,J=7.13),1.48(t,3H,J=7.11);MS(ES¹⁺)m/z:406.28(M+1)。

[0559] 实施例112

[0560] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸(112)的合成

[0561] 按照通用程序D的方法但采用4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-苯基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯108(123mg,0.34mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物112,为浅黑色油(99mg,88%)。¹H-NMR(dmsO-d₆) δ(ppm):12.12(br s,1H),7.71-7.49(m,5H),7.41(d,2H,J=8),7.34(d,2H,J=7.6),5.61(s,2H);MS(ES¹⁺)m/z:330.68(M+1)。

[0562] 实施例113

[0563] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸(113)的合成

[0564] 按照通用程序D的方法但采用4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯109(88mg,0.23mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物113,为白色固体(70mg,86%)。¹H-NMR(dmsO-d₆) δ(ppm):11.91(br s,1H),7.81-7.50(m,3H),7.45(m,1H),7.31(d,2H,J=7.6),7.26(d,2H,J=7.6),5.63(s,2H);MS(ES¹⁺)m/z:348.62(M+1)。

[0565] 实施例114

[0566] 4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸(114)的合成

[0567] 按照通用程序D的方法但采用4-[(4-氯代苄基)氧基]-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯110(0.12g,0.32mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物114,为白色固体(98mg,89%)。¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm):7.89(d,2H,J=7.6),7.53(d,2H,J=7.6),7.41(d,2H,J=7.5),7.33(d,2H,J=7.6),5.43(s,2H),2.39(s,3H);MS(ES¹⁺)m/z:344.66(M+1)。

[0568] 实施例115

[0569] 2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噁唑-4-醇(115)的合成

[0570] 按照化合物100的实验方法但采用2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-腈(76mg, 0.25mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物115,为浅黄色油(54mg,79%)。¹H-NMR (dms_o-d₆) δ (ppm): 12.1 (br s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 2.51 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 262.21 (M+1)。

[0571] 实施例116

[0572] 3-{4-[(4-氯代苄基) 氧基]-2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑(116)的合成

[0573] 按照通用程序B的方法但采用2-(3-氟苯基)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-噁唑-4-醇115(98mg,0.37mmol)为起始材料制备标题化合物。得到化合物116,为黄色油(88mg,61%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.77 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z: 386.78 (M+1)。

[0574] 实施例117

[0575] 2-(3-氟苯基)-5-羟基-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯(117)的合成

[0576] 将三乙胺(3.4mL,24mmol)和4-甲基苯甲酰氯(1.59mL,12.0mmol)加入至2-氨基丙二酸二乙酯盐酸盐(2.28g,10.8mmol)在CH₂Cl₂(40mL)的溶液中,得到的混合物室温搅拌过夜。混合物用NaHCO₃水溶液(20mL)、1M HCl(20mL)和水(20mL)洗涤;有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发溶剂,得到中间体[(4-甲基苯甲酰基)氨基]丙二酸二乙酯,为黄色固体(96%)。

[0577] [(4-甲基苯甲酰基)氨基]丙二酸二乙酯(3.08g,10.5mmol)溶解在THF(50mL)中。加入劳森试剂(3.0g,7.4mmol),混合物室温搅拌过夜。减压除去溶剂后,粗产物经快速柱色谱法(洗脱:极性增加的己烷/乙酸乙酯)纯化,得到中间体{[(4-甲基苯基)硫代羰基]氨基}丙二酸二乙酯(85%)。

[0578] {[(4-甲基苯基) 硫代羰基] 氨基} 丙二酸二乙酯(2.47g,8.00mmol)溶解在二噁烷(35mL)中,加入磷酰氯(0.5mL,5mmol)。混合物用微波(250W,100℃)辐射15分钟,然后真空除去溶剂。在乙腈中研磨到化合物117(1.67g,84%)。¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.93 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=7.3), 7.21 (d, 2H, J=7.3), 4.58 (q, 2H, J=7.0), 2.37 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0); MS (ES⁺) m/z: 264.30 (M+1)。

[0579] 实施例118

[0580] 2-(3-氟苯基)-5-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-1,3-噁唑-4-醇(化合物编号118)的合成

[0581] 按照以下程序合成化合物:

[0582] 1.2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯(中间体1)的制备

[0583] 将商业购买的3-氟硫代苯甲酰胺(395mg,2.55mmol)和溴丙二酸二乙酯(435μL, 2.55mmol)溶解在微波小瓶的乙醇(8mL)中。混合物100℃辐射30分钟。减压除去溶剂,在乙腈中研磨后得到2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯,为黄色固体(476mg,70%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (br s), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.5), 1.40 (t, 3H, J=7.5); MS (ES⁺) m/z: 268 (M+1)。

[0584] 2.2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噁唑-5-羧酸(中间体2)的制备

[0585] 将中间体1(476mg,1.78mmol)溶解在二噁烷(5mL)中,加入2mL盐酸水溶液(37%)。

混合物在80℃加热16小时。真空除去溶剂后,经HPCL纯化粗产物,得到2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酸,为白色固体(0.315g,74%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):12.2(br s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.71-7.58(m, 1H), 7.45-7.39(m, 1H); MS(ES¹⁺) m/z: 238(M-1)。

[0586] 3.2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酰胺(中间体3)的制备

[0587] 将中间体2(130mg, 0.54mmol)溶解在干CH₂Cl₂(10mL)中,在0℃加入1,1'-羰基二咪唑(135mg, 0.81mmol)。混合物室温搅拌30分钟。向混合物鼓入气体NH₃,通过LC-MS分析监测反应进程。反应结束,减压浓缩混合物,在丙酮中研磨粗产物。得到的固体经快速柱色谱法(洗脱液:CH₂Cl₂/MeOH 95:5)纯化。得到2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-羧酰胺,为白色固体(101mg,78%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):12.25(br s, 1H), 9.15(br s, 2H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.69-7.60(m, 1H), 7.45-7.41(m, 1H); MS(ES¹⁺) m/z: 239(M+1)。

[0588] 4.2-(3-氟苯基)-4-羟基-1,3-噻唑-5-腈(中间体4)的制备

[0589] 向50mL单颈烧瓶加入中间体3(101mg, 0.42mmol)在干CH₂Cl₂(8mL)中的溶液,并加入三氯代乙酰氯(94μL, 0.84mmol)。室温搅拌1小时后,加入水(8mL)淬灭反应,用CH₂Cl₂(3x10mL)萃取。收集有机相,用盐水(10mL)洗涤,干Na₂SO₄干燥,真空浓缩。硅胶色谱法(洗脱液:己烷/乙酸乙酯90:10)纯化,得到中间体4,为浅黄色固体(60mg,65%)。¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ(ppm):1H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):10.05(br s), 7.74-7.64(m, 2H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H); MS(ES¹⁺) m/z: 221(M+1)。

[0590] 5.2-(3-氟苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇(中间体5)的制备

[0591] 向微波小瓶加入中间体4(60mg, 0.27mmol)和2mL N-甲基吡咯烷酮/乙醇5:2(体积比)。然后加入5.2M叠氮化钠溶液(130μL, 0.68mmol),得到的混合物在220℃辐射5分钟。加入10mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次。有机层合并,用干Na₂SO₄干燥,真空浓缩。经制备型HPLC纯化后,得到2-(3-氟苯基)-5-(1H-四唑-5-基)-1,3-噻唑-4-醇,为白色固体(61mg,86%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):13.30(br s, 1H), 12.10(br s, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66-7.58(m, 1H), 7.45-7.36(m, 1H); MS(ES¹⁺) m/z: 264(M+1)。

[0592] 6.5-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-4-醇(化合物118)的制备

[0593] 向25mL单颈烧瓶加入中间体5(150mg, 0.57mmol)溶解在乙腈中的溶液。向该溶液加入三乙胺(79μL, 0.56mmol)和碘乙烷(91μL, 1.14mmol),混合物室温搅拌过夜。蒸发乙腈,粗产物用水稀释,乙酸乙酯(2x15mL)洗涤。有机层合并,用干Mg₂SO₄干燥,真空浓缩。经制备型色谱法分离出两个区域异构体。得到化合物118,为浅黄色固体(66mg,40%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):12.00(br s, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66-7.58(m, 1H), 7.45-7.36(m, 1H), 4.75(q, 2H, J=7.5), 1.50(t, 3H, J=7.5); MS(ES¹⁺) m/z: 292(M+1)。

[0594] 实施例119

[0595] 体外活性评估

[0596] a. 表达人TRPM8的阳性克隆的克隆、测序、转染和选择

[0597] 通过挑选稳定的纯克隆以及使用荧光钙敏感染料的功能性表征,在HEK293细胞中发展了一种用于鉴别TRPM8受体拮抗剂的基于细胞的功能性试验方法,该方法经过优化可以在FLIPR^{TETRA}上进行高通量筛选。

[0598] 将TRPM8克隆到pcDNA3哺乳动物表达载体的多克隆位点中;对所得的pcDNA3/hTRPM8构建体进行完整的序列验证并将其用于HEK293细胞系的转染。将稳定转染了TRPM8基因的HEK293细胞保持在最低基础培养基中。通过电穿孔用pcDNA3/hTRPM8载体转染所述细胞,然后用含0.8mg/ml G418的培养基培养10-15天进行选择。

[0599] 使用以下商品化合物作为TRPM8通道参照化合物以测试HEK293/hTRPM8细胞系的激动剂和拮抗剂活性:

[0600] 激活剂:薄荷醇 (SIGMA cat.#M2772) WS-3, (N-乙基-5-甲基-2-(1-甲基乙基) 环己烷甲酰胺) (SIGMA cat.#W345501)

[0601] 阻断剂:抗辣椒碱 (SIGMA cat.#C191)

[0602] 使用FLIPR仪器测量实验中的活性。

[0603] 在1mM薄荷醇响应的基础上以FLIPR³⁸⁴选择功能性克隆。选择两个最佳响应克隆,将其细胞密度稀释至1细胞/孔并用1mM的薄荷醇以FLIPR³⁸⁴进行分析。

[0604] 使用钙依赖性荧光信号分析TRPM8受体对参照激动剂薄荷醇的响应。

[0605] 另外还以电压钳方式获得了HEK/TRPM8克隆的膜片钳记录,以进行受体药理学验证以及确定激动剂剂量响应曲线及EC₅₀值。将HEK293细胞保持在室温下,使用电阻为1.5-2.5兆欧的火抛光高硼硅玻璃吸管记录用药后的电流。薄荷醇的施用在所选的HEK/hTRPM8克隆中引发了剂量依赖性的内向电流(计算EC₅₀值=58μM)。未转染的HEK293细胞中未记录到薄荷醇引发的电流。

[0606] 为了确定抗辣椒碱对薄荷醇激动剂响应的拮抗剂活性,以及验证实验中不同日期的拮抗剂响应稳定性,24小时后在存在不同浓度(从100nM到316μM)的拮抗剂的条件下以FLIPR³⁸⁴对所选的TRPM8克隆进行分析。所选克隆的拮抗剂活性(计算IC₅₀值=20μM)显示了非常好的稳定性和可重复性。

[0607] 总结来说,对最好的克隆进行了以下表征:

[0608] 1-药理学:通过不同实验确定激动剂EC₅₀和拮抗剂IC₅₀;

[0609] 2-最佳细胞密度和种植时间;

[0610] 3-DMSO灵敏度;

[0611] 4-配体稳定性;

[0612] 5-膜片钳分析。

[0613] b. 用于鉴定TRPM8拮抗剂的筛选配置

[0614] 使用以下商品化合物作为配体:

[0615] 激活剂:冷却剂10 (Takasago CAS N.87061-04-9)

[0616] 阻断剂:抗辣椒碱 (SIGMA cat#D_5879)

[0617] 使用FLIPR^{TETRA}仪器测量实验中的活性。

[0618] 将稳定转染了TRPM8基因的HEK293细胞保持在最低基础培养基中。

[0619] 使用钙离子移动依赖性荧光信号在384孔微量滴定板分析了TRPM8细胞系对化合物库的响应。所述分析使用带ICCD相机的FLIPR^{TETRA} (MDC) 进行。

[0620] 所述试验方法的实施涉及三种微量滴定板的使用:

[0621] 1. 分析试验板,装有用染料染色并按以下方法制备的细胞:

[0622] 将细胞按15000细胞/孔种植在涂布多聚赖氨酸(D型)的384孔微量滴定板中的完

整培养基 (25 微升/孔) 中。

[0623] 种植 24 小时后, 用洗板机以 Tyrode 试验缓冲液清洗细胞板, 并使每孔中留有 10 微升 Tyrode 试验缓冲液。

[0624] 用 CyBi®-Well 移液器以 10 微升/孔的 Fluo-4 NW 染料溶液对细胞进行染色。每瓶 Fluo-4NW 染料 (Molecular Probes cat.#F36206, 成分 A) 用 8 毫升 Tyrode 试验缓冲液配制, 并加入 100 微升水溶性羧苯磺丙胺 (Molecular Probes cat.#F36206, 成分 B)。

[0625] 将染色的细胞板在室温下培养 1 小时。

[0626] 2. 化合物稀释板 (图 1), 装有按以下方法配制的稀释的测试化合物:

[0627] 第 1 列: 孔中装有试验缓冲液加最终浓度为 0.5% 的 DMSO;

[0628] 第 2 列: 孔中交替地装有第一次注射中的最大信号对照 (最大响应: 冷却剂 10, EC_{100} , 100 μ M) 或第一次注射中的最小信号对照 (试验缓冲液加最终浓度为 0.5% 的 DMSO);

[0629] 第 3-22 列: 孔中装有试验缓冲液加最终浓度为 0.5% 的 DMSO。孔中加入 3 倍浓度的测试化合物;

[0630] 第 23 列: 孔中交替地装有第二次注射中的最大信号对照 (试验缓冲液) 或试验缓冲液加最终浓度为 0.5% 的 DMSO 中的第二次注射中的最小信号对照 (拮抗剂抗辣椒碱 IC_{100} , 50 μ M);

[0631] 第 24 列: 孔中装有 8 种浓度的抗辣椒碱 (拮抗剂), 一式两份, 其最终浓度为 50 μ M、25 μ M、6.25 μ M、3.15 μ M、1.56 μ M、780 nM、309 nM, 溶解于试验缓冲液加最终浓度为 0.5% 的 DMSO 中。

[0632] 3. 激活剂板 (图 2), 装有按以下方法配制的激动剂冷却剂 10, EC_{80} :

[0633] 第 1 列: 8 种浓度剂量响应的冷却剂 10 (激动剂), 一式两份, 其最终浓度为 100 μ M、31.6 μ M、10 μ M、3.16 μ M、1 μ M、316 nM、100 nM、31.6 nM, 溶解于试验缓冲液中;

[0634] 第 2-24 列: 冷却剂 10 (激动剂), EC_{80} (3 倍浓度, 最终浓度为 20 μ M), 溶解于试验缓冲液中。

[0635] 测试按照包括以下步骤的程序进行:

[0636] 1. 用 FLIPR^{TETRA} 将装在化合物板的孔中的样品加入到分析试验板的相应的孔中, 从而在第 3-22 列中将 3 倍浓度的测试化合物加入到分析试验板的细胞中。试验孔中不进行混合, 记录发出的荧光信号 300 秒。

[0637] 2. 用 FLIPR^{TETRA} 将装在激活剂板的孔中的样品加入到分析试验板的相应的孔中, 从而在分析试验板的第 3-22 列中除了加入测试化合物外还加入激动剂化合物。记录发出的荧光信号 180 秒。

[0638] 第 1、2、23 及 24 列用作对照。具体来说: 所述“第一次注射中的最大信号对照”表示 EC_{100} 的冷却剂 10 的激动剂响应, “第二次注射中的最大信号对照”表示存在预先注射的试验缓冲液的 EC_{80} (10 μ M) 的激动剂, 所述“第一次注射中的最小信号对照”对应于试验缓冲液注射, “第二次注射中的最小信号对照”表示在预先注射的 IC_{100} (50 μ M) 的参照拮抗剂抗辣椒碱存在下 EC_{80} (20 μ M) 的激动剂。

[0639] 图 3 所示为用表 IV 中的所有化合物获得的典型动力学响应曲线。

[0640] 在目标激活 (TA) 期中, EC_{80} 的参照激动剂的注射使得在 CA 期间预先注射了试验缓冲液的最大信号对照孔中的荧光信号增大, 而由于预先注射了参照抑制剂抗辣椒碱, 最小

信号对照孔中的响应被完全抑制。

[0641] 所述试验的目标是寻找TRPM8活性的拮抗剂;为实现该目标,测量TA期中荧光信号的变化。

[0642] 计算及分析几个参数(Z' 因子、板间变率、板内变率、每日变率、拮抗剂剂量响应及 IC_{50} 的确定、激动剂剂量响应及 EC_{50} 的确定)。

[0643] 关于拮抗剂剂量响应和 IC_{50} 的确定,以抗辣椒碱(参照拮抗剂)作为对照,计算所有试验化合物的 IC_{50} 值。

[0644] 测试了全部化合物1-118,它们的 IC_{50} 值均小于 $30\mu M$;特别是,化合物编号1,2,5,8,9,27,36,41,43,67,68,70,83,84的 IC_{50} 值小于 $10\mu M$;化合物10和45的 IC_{50} 值分别为 $1\mu M$ 和 $0.0002\mu M$ 。

[0645] c. 钙离子内流试验

[0646] 用钙离子内流试验评估化合物10和45作为TRPM8的拮抗剂的能力。通过以下实验程序评估7种浓度(0.00001 、 0.0001 、 0.001 、 0.01 、 0.1 、 1 及 $10\mu M$)的化合物10、45和118的作用。

[0647] 用阳性对照激动剂薄荷醇激活通道,检验测试化合物抑制该信号的能力并与阳性对照拮抗剂2-APB(*inserire dettagli composto*)比较。阳性对照激动剂($10\mu M$ 的薄荷醇)引发的信号设定为 100% ,阳性对照拮抗剂($200\mu M$ 的2-APB)引发的信号设定为 0 。化合物10、45和118的 pIC_{50} 值分别为 9.7 、 6 和 7.7 。若测试化合物平均值与阳性对照激动剂平均值的差等于或大于3倍标准差,则认为该数值有意义。

[0648] 实施例120

[0649] 体内活性评估

[0650] a. 等容膀胱模型

[0651] 将雌性大鼠用尿烷麻醉。将输尿管结扎及切片。在尿道结扎前将导管通过尿道口插入膀胱。首先每5分钟向膀胱注射 $100\mu L$ 含 $0.1mg$ 化合物编号10或45的 $solutol/NMP$ 溶液(重量比 $2:1$)或者 $100\mu L$ 赋形剂,注射3次,然后每5分钟注射 $100\mu L$ 生理盐水,直到发生节律性膀胱收缩(RBC)。输注的最大体积为3毫升。在PBC出现后1.5小时内会有膀胱压。在整个实验期内测量每组的体积阈值(TV)、排尿频率(MF)和排尿振幅(AM)。用化合物10治疗的那一组中的体积阈值(TV)相对于用溶剂治疗的那一组的体积阈值(TV)明显地增大,达到了 1.5 毫升,而在赋形剂组中,所有大鼠均发生了RBC,平均体积为 $0.7 \pm 0.09ml$ 。化合物10未改变AM。观察到对MF无影响(在90分钟内测量)。

[0652] 这两种分子在等容膀胱模型中抑制节律性膀胱收缩和排尿频率有显著功效。特别是,用化合物10($10mg/kg$,静脉注射)进行的全身治疗在实验的最初30分钟使排尿频率(MF)显著降低约 36% 。另一方面,当通过膀胱内途径给予 2.3 毫克/大鼠时,化合物10完全阻断了用生理盐水注入膀胱所诱导的连续RBC的发生。此外,化合物10(2.3 毫克/大鼠)和化合物45(0.3 毫克/大鼠)显著地增加了体积阈值(相当于膀胱容量),与赋形剂组的体积 $0.7 \pm 0.09ml$ 相比,达到 $1.5-3.0$ 毫升的更高体积。与基础值相比,两种化合物都没有改变排尿振幅(AM),这表明它们对排尿反射的传入臂是有选择性,对传出通路没有影响。

[0653] b. 慢性压迫性疼痛模型-化合物10和45

[0654] 使用雄性Sprague-Dawley大鼠。用戊巴比妥麻醉,暴露出大腿中部的坐骨神经

(Bennett GJ et al, Pain.33:87-107,1988)。在左后肢的坐骨神经周围松散地绑四个结扎,以诱导因神经损伤引起的疼痛增强。在术后18天,以8个手动von Frey单丝(0.4,0.6,1,2,4,6,8和15g)为一组,评价机械性异痛,并记录基础应答。

[0655] 在第19天,记录体重,通过静脉途径给予化合物10和45,剂量为10毫克/公斤。给予剂量后60,120和180分钟后,通过机械刺激抬腿反应阈值(PWT)测试机械性异痛,根据下式计算最大可能效应(MPE)的百分比:

(Log 测试化合物的 PWT - (Log 基线前药的 PWT)的平均值)

[0656] $\% \text{ MPE} = \frac{\text{测试化合物的 PWT} - \text{基线前药的 PWT}}{\text{Log 测试化合物的 PWT} - \text{Log 基线前药的 PWT}} \times 100$

(Log (15) - (Log 基线前药的 PWT) 的平均值)

[0657] 治疗前1天和给药后2小时测试机械性异痛。采用单向ANOVA再用Dunnett检验以比较赋形剂对照组和测试化合物治疗组。* $p < 0.05$ 被认为有意义。

[0658] 化合物10和45在给予CCI大鼠后2小时表现出显著的抗异痛活性(见图4)。

[0659] 实施例121

[0660] 化合物118的体内活性评估

[0661] 慢性压迫性疼痛模型

[0662] 动物

[0663] 使用雄性Wistar大鼠(220-250克,Harlan Italy)($n=60$)。在使用前将动物安置在一个房间内至少一星期,控制房间的温度($22 \pm 1^\circ\text{C}$)、湿度($60 \pm 10\%$)和光照(12小时/天)。将大鼠随机分为假手术组、对照组和治疗组;每组10只动物。所有的动物实验符合意大利(1992年1月27日的D.L.116号)和欧共体理事会(1986年11月24日的指令86/609/ECC)的相关指引。

[0664] 药物治疗

[0665] 将化合物118(10mg/kg;5mg/ml;0.5ml/静脉注射/大鼠)溶解在10% solutol-HS15和N-甲基吡咯烷酮(NMP)(SOLUTOL:NMP 2:1重量/体积)以及90%磷酸盐缓冲液(PBS)1X中,在坐骨神经结扎后第3、7和14天给予上述溶液。在给药后1和3小时评价止痛作用。对照动物仅接受赋形剂(0.5ml静脉注射/大鼠;10% solutol-NMP和90%PBS)。

[0666] 神经病理性疼痛的慢性压迫性损伤(CCI)模型

[0667] 根据Bennett和Xie[Bennett G.J.和Xie Y.K.A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, (1988) 33:87-107]描述的方法将坐骨神经结扎以诱导神经病理性疼痛行为。简单地说,将大鼠麻醉(100毫克/千克氯胺酮和10毫克/公斤甲苯噻嗪,腹腔内注射),钝性分离股二头肌,暴露出大腿的左侧坐骨神经。将靠近坐骨神经三叉分叉部的约12毫米神经从粘连组织中游离,在其周围做4个轻度结扎,间隔1毫米,以不影响上神经血运。因此,受影响的神经的长度为6-8毫米。让动物恢复,术后一天使用。假手术组代表做了手术但不结扎的大鼠。

[0668] 机械性异常性疼痛

[0669] 要评估感觉变化或机械性异常性疼痛(机械异痛)的发展变化,使用动态足底触觉测试仪(DPA,Ugo Basile,意大利)测量对触觉刺激的敏感度。结扎动物被放置在一个设有网状金属地板并由塑料圆顶罩住的腔室内,动物可以在腔室内行走自如,但不能跳跃。然

后,在后爪的中间足底皮肤传送机械刺激。截止值设为50克,增加的力速率(上升时间)设为20秒。由DPA自动记录抬腿的力和抬腿潜伏期。每节为每爪测试两次。此测试并不需要任何特殊的预先培训,只是一个对环境和测试程序的适应期。结扎前(第0天)和结扎后第3、7和14天对同侧(结扎)和对侧(无结扎)的爪进行测试。

[0670] 冷感异痛

[0671] 在丙酮施加给爪的背表面后,以抬腿应答次数来量度冷感敏感度。在大鼠正站在金属网的时候,用连接至薄聚乙烯管的注射器将一滴丙酮(15-20℃)施加于结扎爪子的背表面。在丙酮扩散至足背侧表面后,将快速的抬腿应答视为冷感异痛的信号。在治疗前数天(第2,6和13天)测量基础应答。数据表示为3个测量值的平均值±标准差,该3个测量值每隔约5分钟的时间测定。

[0672] 统计学分析

[0673] 所有数据均表示为平均值±SEM。使用GraphPad Prism4.01进行数据分析。通过双向ANOVA再用Bonferroni检验法作多重比较,进行统计学分析。统计学意义设定为 $p < 0.05$ 。

[0674] 结果

[0675] 在神经诱导损伤后第7天静脉内给予化合物118(10毫克/千克),给药后1小时明显地减轻了冷感异痛和机械性异痛。所获得的结果如预期一样反映了化合物118对冷感刺激比机械刺激有较高的活性(分别为抑制39%和抑制26%)。

[0676] 手术后第14天,在给药后1小时,化合物118对冷感刺激的抑制活性仍有统计学意义(抑制52%),即使观察不到对机械刺激有抑制;相反,参照化合物对冷感异痛和机械性异痛保持统计学意义的抑制作用(在给药后1小时分别为51%和26%)。

[0677] 实施例122

[0678] 选择性分析

[0679] 本研究的目的是使用放射性配体结合试验(化合物浓度=10 μ M)评估化合物10和45对在HEK293或CHO细胞中表达的克隆人GPCR(G蛋白质结合受体)的体外作用。

[0680] 每个实验重复三次。

[0681] 对于每种分析试验,为每个实验绘制合适的参照化合物的浓度-响应曲线。在加入闪烁鸡尾酒Microscint 20(PerkinElmer公司)后,通过微量板闪烁 β -计数器TopCount NXT(PerkinElmer)测量样品的放射性含量。用 β 计数器评估每分钟的原子衰变,其比使用 γ 计数器发现的高约15倍。数据表示为控制结合值(control binding value)的百分比(%B),当10 μ M时%B小于75%,测试化合物的抑制作用被认为是有意。

[0682] 表I

[0683]

受体	化合物10(%B)	化合物45(%B)
人毒蕈碱M ₂ 受体	90	96
人毒蕈碱M ₃ 受体	98	95
人肾上腺素 β_1 受体	82	90.53
人肾上腺素 β_2 受体	88	93
人肾上腺素 α_{1A} 受体	100	96
人肾上腺素 α_{2A} 受体	100	100

人羟色胺5-HT _{1A} 受体	100	100
人组胺H ₁ 受体	99.3	100
人组胺H ₂ 受体	90	93.2
人大麻素CB ₂ 受体	102	86.7
人缓激肽B ₁ 受体	91	99.6

[0684]

人多巴胺D _{2S} 受体	100	100
人多巴胺D ₃ 受体	87	97.2

[0685] 从表1可以看到,两种化合物与各种所选定的GPCR(包括毒蕈碱M₃,CB₂,BK₁, α 和 β 肾上腺素受体)不结合,这些GPCR已公知与疼痛控制有关。这些数据支持了如下结论,即化合物10、45和118以及总体上本发明的所有化合物所观察到的体内功效强烈地依赖于TRPM8的阻断。

[0686] 为了更具体地解决潜在的选择性问题,以化合物10、45和118针对TRPV1和TRPV4离子通道进行了反证试验(counterassay),所述两种离子通道都与痛觉有关(Jhaveri MD, et al 2005. Eur. J. Neurosci. 22 (2):361-70, Brierley SM et al, 2008, Gastroenterology. 2008 Jun; 134 (7):2059-69.)。

[0687] 用钙离子内流试验评估每种测试化合物作为TRPV1的拮抗剂的能力。阳性对照激动剂(0.1 μ M的辣椒素)引发的信号设定为100%,拮抗剂(5 μ M的钆红)引发的信号设定为0。归一化的测试化合物的抑制性列于下表中。若测试化合物平均值与阳性对照激动剂平均值的差等于或大于3倍标准差,则认为该数值有意义。

[0688] 并行地,用钙离子内流试验评估每种测试化合物作为TRPV4的拮抗剂的能力。阳性对照激动剂(10 μ M的GSK1016790A)引发的信号设定为100%,拮抗剂(5 μ M的钆红)引发的信号设定为0。归一化的测试化合物的抑制性列于下表中。若测试化合物平均值与阳性对照激动剂平均值的差等于或大于3倍标准差(即,板1的抑制大于31.70%,板2的抑制大于24.60%),则认为该数值有意义。

[0689] 表II

化合物 (10 和 1 μ M)	测试浓度	归一化	
		抑制百分比(TRPV1)	抑制百分比(TRPV4)
10	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9
45	1	3.1	5.1
	10	6.3	3.1
118	1	1.2	2.0
	10	2.3	8.9

[0691] 这些数据强烈地表明化合物10、45和118对TRPV1和TRPV4都有很高的选择性,从而确认其选择性作用机制。

[0692] 实施例123

[0693] ADME评估

[0694] 评估了化合物10和45的药物动力学特征。结果列于表III中：

[0695] 表III

[0696]

化合物 10								
Log D	CYP (抑制百分比) @10μM		hERG 结合 @10μM	微粒体稳定性 (剩余百分比) @1μM		t _{1/2} 静脉注射 大鼠 (min)	细胞质蛋白质 结合 (百分比, @10μM)	
1.59	1A2	<5	无效果	大鼠	45	50	大鼠	98
	2C9	<5						
	2C19	<5		人	55		人	97
	2D6	<5						
	3A4	<5						
化合物 45								
Log D	CYP (抑制百分比) @10μM		hERG 结合 @10μM	细胞质稳定性 (剩余百分比) @10μM		t _{1/2} 静脉注射 大鼠, F(%)	细胞质蛋白质 结合 (百分比, @10μM)	
2.7	1A2	<5	无效果	大鼠	95	240, 60	大鼠	99
	2C9	<5						
	2C19	<5		人	100		人	99
	2D6	<5						
	3A4	<5						

[0697] 所有三种化合物在最大浓度10 μ M时对任何人细胞色素同种型都无效果,因而排除了潜在的药物与药物的相互作用。

[0698] 另外,观察到对hERG通道也无效果,因而排除了临床开发过程中潜在的心脏毒性作用。

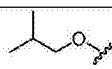
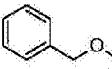
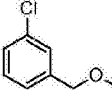
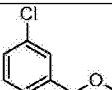
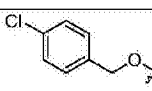
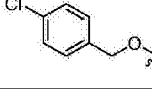
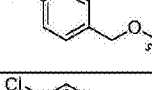
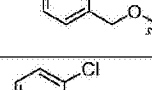
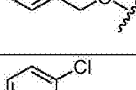
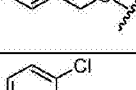
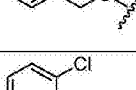
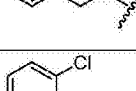
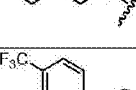
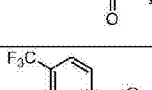
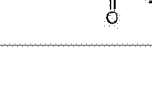
[0699] 化合物10和118的低logD值使它们特别适用于要求腹腔注射、静脉注射、膀胱内灌注的情况,尤其是治疗泌尿系统疾病时。同时,所述化合物具有比较高的血浆半衰期(4小时)和高的口服生物利用度(F=60%),使得它们成为治疗慢性疾病诸如炎症性和神经病理性疼痛的理想候选药物。

[0700] 表IV

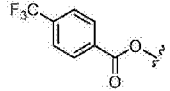
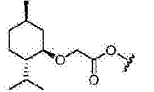
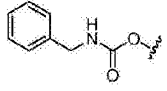
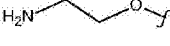
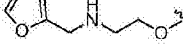
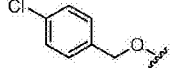
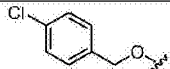
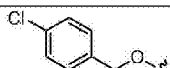
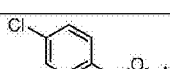
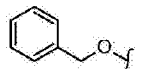
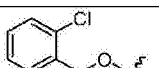
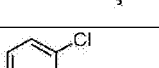
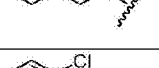
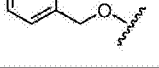
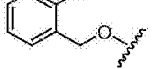
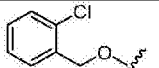
[0701]

化合物	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -Cl
2	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
3	S	OH	COOH	H	<i>m</i> -F
4	S	OH	COOH	H	<i>p</i> -F
5	S	OH	COOCH ₃	H	H
6	S	OH	COO CH ₃	2-F	4-F
7	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
8	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
9	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
10	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
11	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
12	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	
13	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - N(CH ₃) ₂
14	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -Cl
15	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ - C ₆ H ₅)
16	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-F-C ₆ H ₅)
17	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C H ₅)
18	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> - (2-F-C ₆ H ₅)
19	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-F-OC H ₂ C ₆ H ₅)
20	S	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(4-F-O CH ₂ C ₆ H ₅)

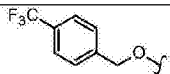
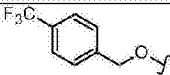
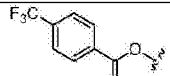
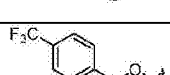
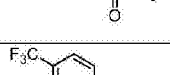
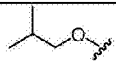
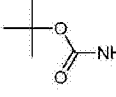
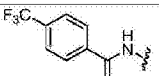
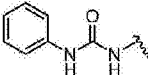
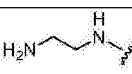
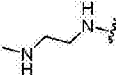
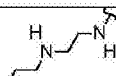
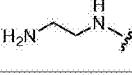
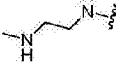
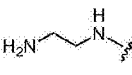
[0702]

21	S	$\text{F}_3\text{CSO}_2\text{O}$	$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -F
22	S	OCH_3	$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -CH ₃
23	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -CH ₃
24	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	H
25	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -Cl
26	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>m</i> -F
27	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	H
28	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>m</i> -Cl
29	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -CH ₃
30	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>m</i> -F
31	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	H
32	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -F
33	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -Cl
34	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>m</i> -Cl
35	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>p</i> -CH ₃
36	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	H
37	S		$\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	<i>m</i> -F

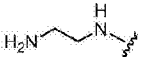
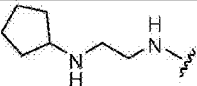
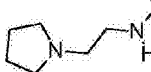
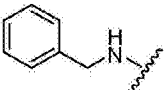
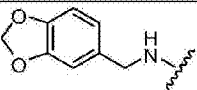
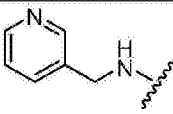
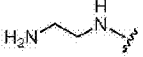
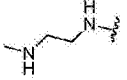
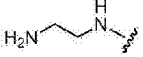
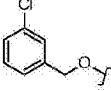
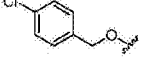
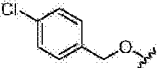
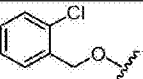
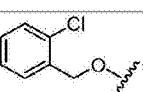
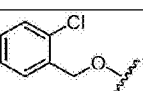
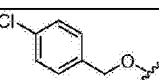
[0703]

38	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
39	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
40	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
41	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
42	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
43	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
44	S		COOH	H	H
45	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
46	S		COOH	H	<i>m</i> -Cl
47	S		COOH	H	H
48	S		COOH	H	<i>m</i> -F
49	S		COOH	H	H
50	S		COOH	H	<i>p</i> -F
51	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
52	S		COOH	H	<i>m</i> -Cl
53	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
54	S		COOH	H	<i>m</i> -F

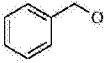
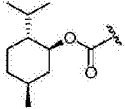
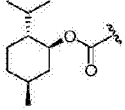
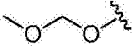
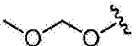
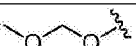
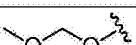
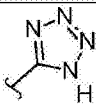
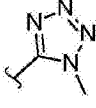
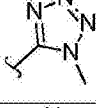
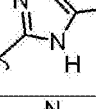
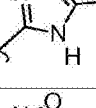
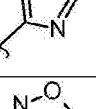
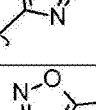
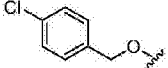
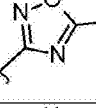
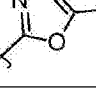
[0704]

55	S		COOH	H	H
56	S		COOH	H	<i>m</i> -F
57	S		COOH	H	H
58	S		COOH	H	<i>m</i> -F
59	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
60	S	OCH ₃	COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
61	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
62	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
63	S	NH ₂	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -F
64	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
65	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
66	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
67	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
68	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
69	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
70	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
71	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
72	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)

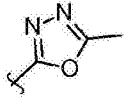
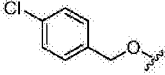
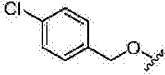
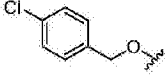
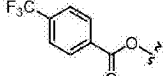
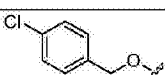
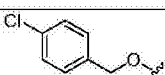
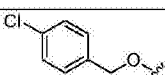
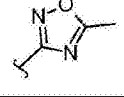
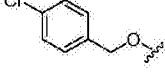
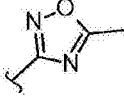
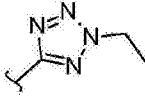
[0705]

73	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -(2-CF ₃ -C ₆ H ₅)
74	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
75	S		COOCH ₂ CH ₃	H	H
76	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
77	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
78	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
79	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
80	S		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
81	S		COOH	H	<i>m</i> -F
82	S		COONa	H	<i>m</i> -F
83	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃
84	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
85	S		COONa	H	<i>p</i> -Cl
86	S		COONa	H	<i>p</i> -CH ₃
87	S		COONa	H	<i>m</i> -F
88	S		COONa	H	<i>m</i> -F

[0706]

89	S			H	<i>p</i> -CH ₃
90	S	OH		H	<i>p</i> -CH ₃
91	S		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -Cl
92	S		COOH	H	<i>p</i> -Cl
93	S		C(O)NH ₂	H	<i>p</i> -Cl
94	S		CN	H	<i>p</i> -Cl
95	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
96	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
97	S	OH		H	<i>m</i> -F
98	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
99	S	OH		H	<i>m</i> -F
100	S	OH		H	<i>p</i> -Cl
101	S	OH		H	<i>m</i> -F
102	S			H	<i>m</i> -F
103	S	OH		H	<i>p</i> -Cl

[0707]

104	S	OH		H	<i>m</i> -F
105	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	H
106	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
107	O	OH	COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
108	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
109	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>m</i> -F
110	O		COOCH ₂ CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃
111	O		COOCH ₂ CH ₃	H	H
112	O		COOH	H	H
113	O		COOH	H	<i>m</i> -F
114	O		COOH	H	<i>p</i> -CH ₃
115	O	OH		H	<i>m</i> -F
116	O			H	<i>m</i> -F
117	S	OCOCH ₂ CH ₃	OH	H	<i>p</i> -CH ₃
118	S	OH		H	<i>m</i> - F

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
B	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
C	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
D	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
E	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
F	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
G	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
H	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
I	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
J	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
K	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
L	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
M	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
N	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT
O	TYR	EC ₁₀₀	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	IC ₁₀₀	ANT
P	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	ANT

图1

[illegible]

图 2

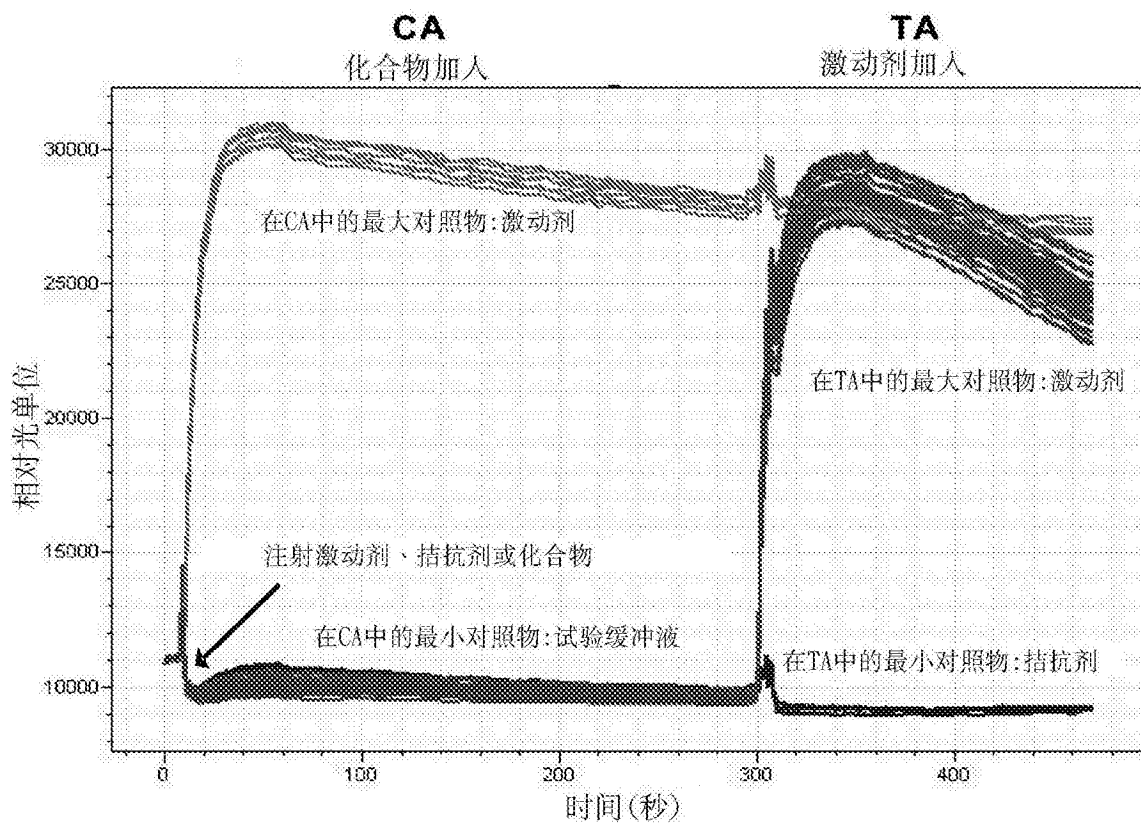


图3

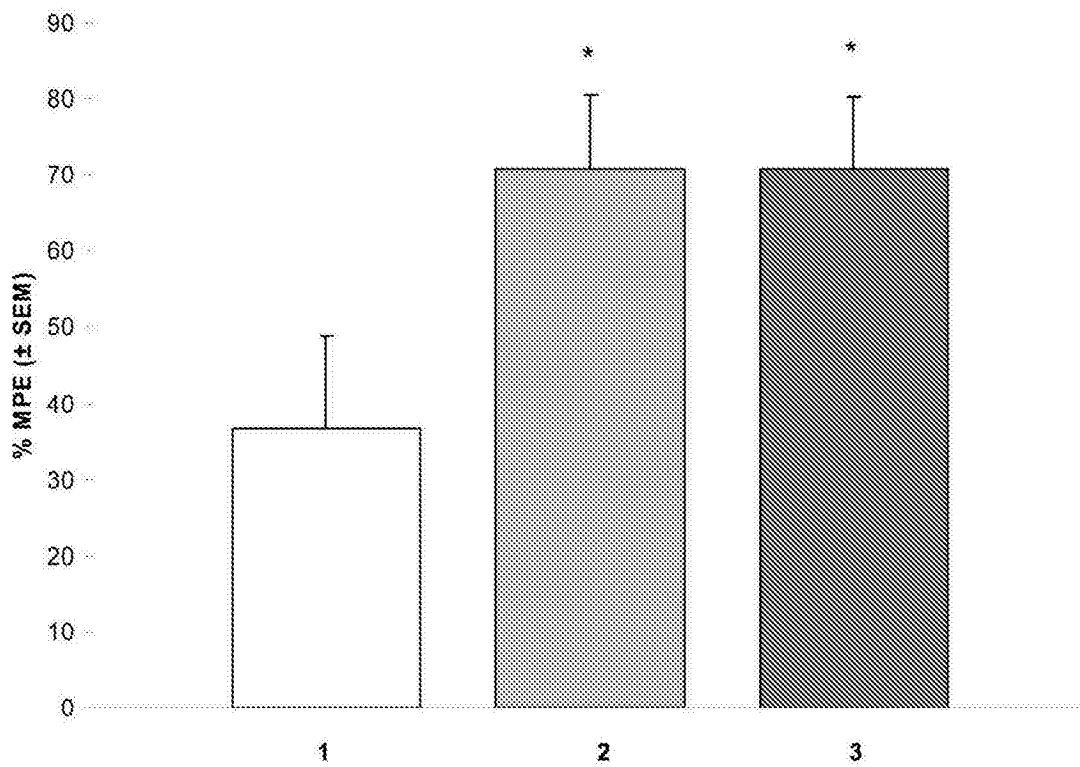


图4