



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101772498 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 07

(21) 申请号 200880019683. 8

(22) 申请日 2008. 04. 09

(30) 优先权数据

60/910, 864 2007. 04. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/004563 2008. 04. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02008/124153 EN 2008. 10. 16

(71) 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 D·C·伊勒 Q·郭 K·霍杰茨

J·原

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张萍 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

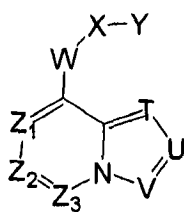
权利要求书 15 页 说明书 78 页

(54) 发明名称

作为 P2X₇ 拮抗剂的杂芳基酰胺类似物

(57) 摘要

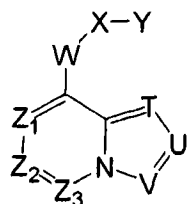
提供式(I)的杂芳基酰胺类似物:



其中各变量如说明书所描述。此类

化合物是配体,其可以用于体内或体外调节具体受体的活性,并且特别有用于在人、驯养伴侣动物和家畜动物中治疗与病理受体活化相关的病症。提供药物组合物和使用此类化合物来治疗此类病症的方法,其也为使用此类配体用于受体定位研究的方法。

1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

T、U 和 V 独立地选自 CR_3 、 CR_A 和 N，以致

(i) 确切地，T、U 和 V 中的一个为 CR_A ；和

(ii) 如果 X 是 CH_2 ，Y 是苯基，且 U 和 V 都是取代的碳，那么 T 不是 N；

W 是 $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-$ 或 $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ ；

X 不存在，或是被 0 至 4 个独立选自下列的取代基取代的 C_1-C_6 亚烷基：

(i) C_1-C_4 烷基、 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基和苯基 C_0-C_2 烷基；

(ii) 一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基环的取代基；和

(iii) 与 R_4 一起形成 4 至 7 元杂环烷基的取代基；

Y 是 C_3-C_{16} 环烷基、4 至 16 元杂环烷基、6 至 16 元芳基或 5 至 16 元杂芳基，其各自被 0 至 6 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烷基醚、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基和 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰氨基；

Z_1 和 Z_3 独立地为 N 或 CR_2 ；

Z_2 是 N、 CR_2 或 CR_A ；

每个 R_2 和每个 R_3 独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_2-C_6 烷基醚、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基和 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰氨基；

每个 R_4 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基、或与 X 的取代基一起形成 4 至 7 元杂环烷基；

R_A 是式 $-L-A-M$ 的基团，其中：

L 不存在，或是 C_1-C_6 亚烷基，任选通过用碳-碳双键或碳-碳三键代替碳-碳单键将其改性，所述亚烷基任选被氧代、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、四唑或噁二唑酮取代；

A 不存在，或是 CO 、 O 、 NR_6 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $CONR_6$ 、 NR_6CO 、 $(C_4-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 亚烷基或 $(4$ 至 7 元杂环烷基) C_0-C_4 亚烷基；其中 R_6 是氢或 C_1-C_6 烷基；和

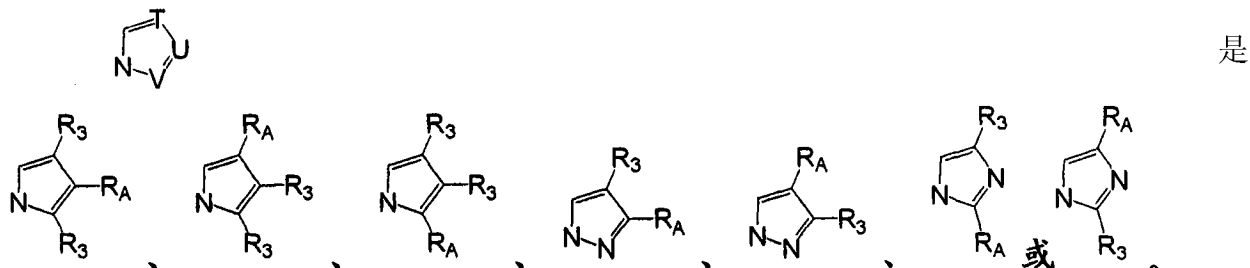
M 是：

(i) 羟基、氰基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基或 $COOH$ ；或

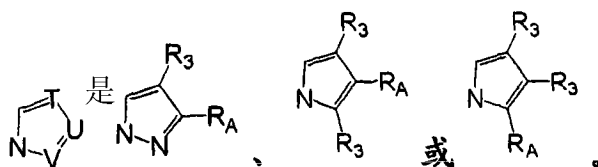
(ii) C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、5 至 10 元碳环、4 至 10 元杂环、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、单或二- C_1-C_6 烷

基氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基磺酰基、或单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基羰基；其各自任选被取代，并且其各自优选被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷基氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基磺酰基、单或二-(C₁-C₆ 烷基氨基)羰基和 4 至 7 元杂环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中：



3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其盐，其中：



4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其盐，其中每个 R₃ 独立地是氢或 C₁-C₄ 烷基。

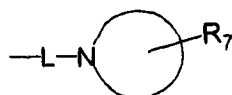
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐，其中 R_A 是 C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 氰基烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 烷基醚、苯基 C₀-C₄ 烷基、(4 至 10 元杂环)C₀-C₄ 烷基、(C₁-C₆ 烷基磺酰氨基)C₀-C₄ 烷基、(C₁-C₆ 烷酰氧基)C₀-C₄ 烷基、(C₁-C₆ 烷基磺酰氧基)C₀-C₄ 烷基、(单或二-C₁-C₆ 烷基氨基)C₀-C₄ 烷基和(单或二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基)C₀-C₄ 烷基；其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：

(i) 氧代、卤素、氨基、氰基、羟基、氨基羰基、氨基磺酰基和 COOH；和

(ii) C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷酰基氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、单或二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基、单或二-C₁-C₆ 烷基氨基磺酰基、苯基和 4 至 7 元杂环；其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 卤代烷基。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其盐，其中 R_A 是 C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 氰基烷基、C₂-C₆ 氰基烯基、C₂-C₆ 烷基醚、(单或二-C₁-C₆ 烷基氨基)C₀-C₄ 烷基、(单或二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基)C₀-C₄ 烷基、或(4 至 7 元杂环)C₁-C₄ 烷基；其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：氨基、羟基、氧代、卤素、氨基羰基、氨基磺酰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、单或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基、单或二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、4 至 7 元杂环烷基、和 5 或 6 元杂芳基。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物或其盐，其中 R_A 是下式的基团：



其中：

L 不存在,或是任选被氧代取代的 C_1-C_6 亚烷基；

N 表示任选与苯基或 5 或 6 元杂芳基稠合的 4 至 7 元杂环烷基；和

R_7 表示 0 至 4 个独立地选自下列的取代基：

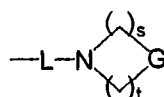
(i) 羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基和 $COOH$ ；

(ii) C_1-C_6 烷基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基 C_0-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰基 C_0-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰氨基 C_0-C_4 烷基和 4 至 7 元杂环；其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰氨基；

(iii) 一起形成式 $-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-$ 的桥的取代基,其中 q 和 r 独立地是 0 或 1, P 是 CH_2 、 O 、 NH 或 S ；和

(iv) 一起形成螺 4 至 7 元杂环烷基环的取代基,所述螺 4 至 7 元杂环烷基环被 0 至 2 个独立地选自氧代和 C_1-C_4 烷基的取代基取代。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其盐,其中, R_A 是下式的基团：



其中：

L 是任选被氧代取代的 C_1-C_2 亚烷基；

G 是 CHR_8 、 NH 或 O ；

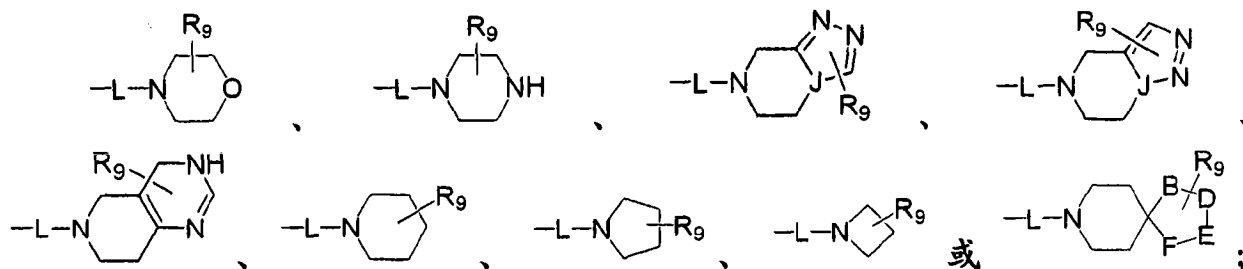
s 和 t 独立地是 0、1、2、3 或 4,以致 s 和 t 的总和为 2 至 5；和

R_8 是：

(i) 氢、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基或 $COOH$ ；或

(ii) C_1-C_6 烷基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基 C_0-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰基 C_0-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰氨基 C_0-C_4 烷基、或 4 至 7 元杂环；每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰氨基。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物或其盐,其中, R_A 是：



其中：

J 是 CH 或 N ；

B、D、E 和 F 独立地选自 CH_2 、 NH 和 O ；和

R_9 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基：

(i) 氨基、氨基羰基和 COOH ；和

(ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基；其各自被 0 至 3 个独立地选自卤素、羟基、氧代和 COOH 的取代基取代。

10. 根据权利要求 5 所述的化合物或其盐，其中 R_A 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚、或单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基，其各自被 1 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基、任选被卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代的苯基、和任选被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代的 4 至 7 元杂环。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其盐，其中 R_A 是单 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚，其各自被 1 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、氧代、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐，其中：

L 不是不存在；

A 不存在；和

M 是苯基或 5 或 6 元杂芳基，其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基磺酰基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐，其中：

L 是任选被氧代或 COOH 取代的 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 亚烷基；

A 不存在；和

M 是被氨基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的苯基。

14. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐，其中：

L 是任选被氧代取代的 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 亚烷基；

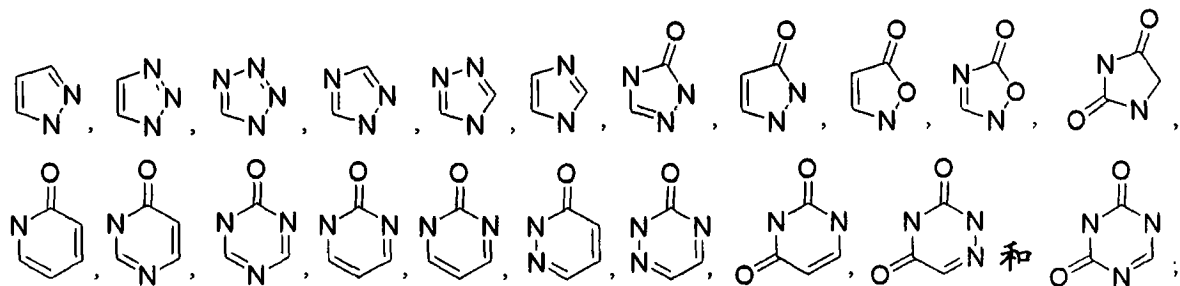
A 不存在；和

M 是被 5 或 6 元杂芳基取代的单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基，每个杂芳基被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基磺酰基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环。

15. 根据权利要求 12 或权利要求 14 所述的化合物或其盐，其中所述 5 或 6 元杂芳基是：

(i) 吡啶基或嘧啶基，其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰氨基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基磺酰基、单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基) 羰基、和 4 至 7 元杂环；或

(ii) 杂芳基,其选自:



其各自被 0 至 2 个独立地选自下列的取代基取代:氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烷基醚、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基磺酰基、单或二-(C_1 - C_6 烷基氨基)羰基和 4 至 7 元杂环。

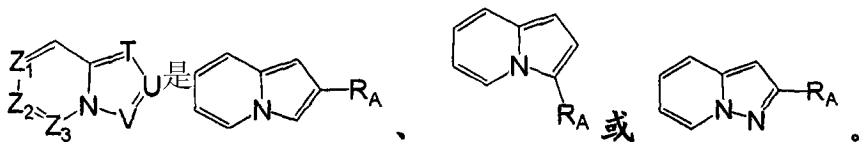
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自是 CR_2 。

17. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中 Z_1 是 N, Z_2 和 Z_3 各自是 CR_2 。

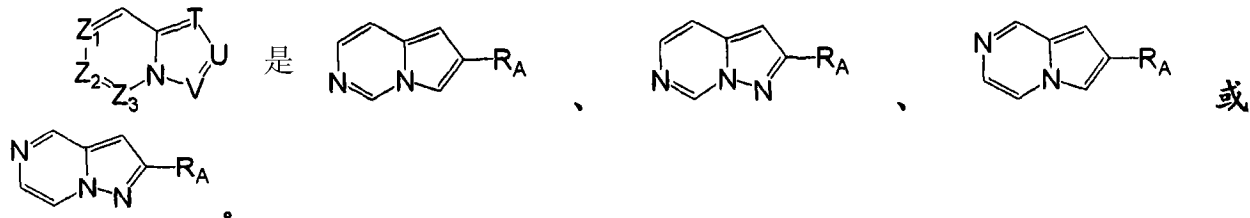
18. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中 Z_2 是 N, Z_1 和 Z_3 各自是 CR_2 。

19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其盐,其中每个 R_2 是氢或 C_1 - C_6 烷基。

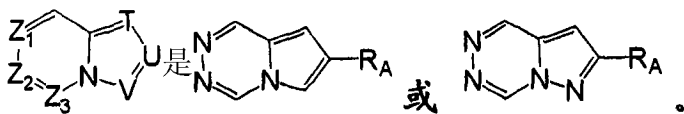
20. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中:



21. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中:



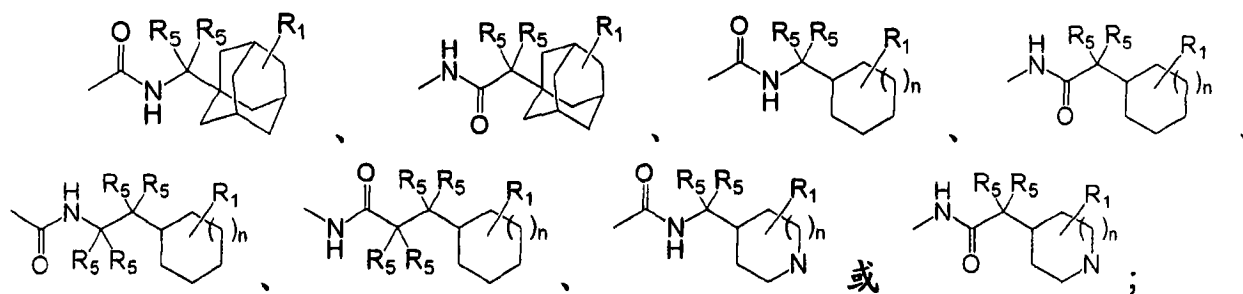
22. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐,其中:



23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物或其盐,其中 X 是亚甲基或亚乙基,其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代: C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_8 环烷基) C_0 - C_2 烷基、苯基以及一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基环的取代基。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物或其盐,其中 Y 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或金刚烷基,其各自被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基。

25. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物或其盐,其中 -W-X-Y 是:



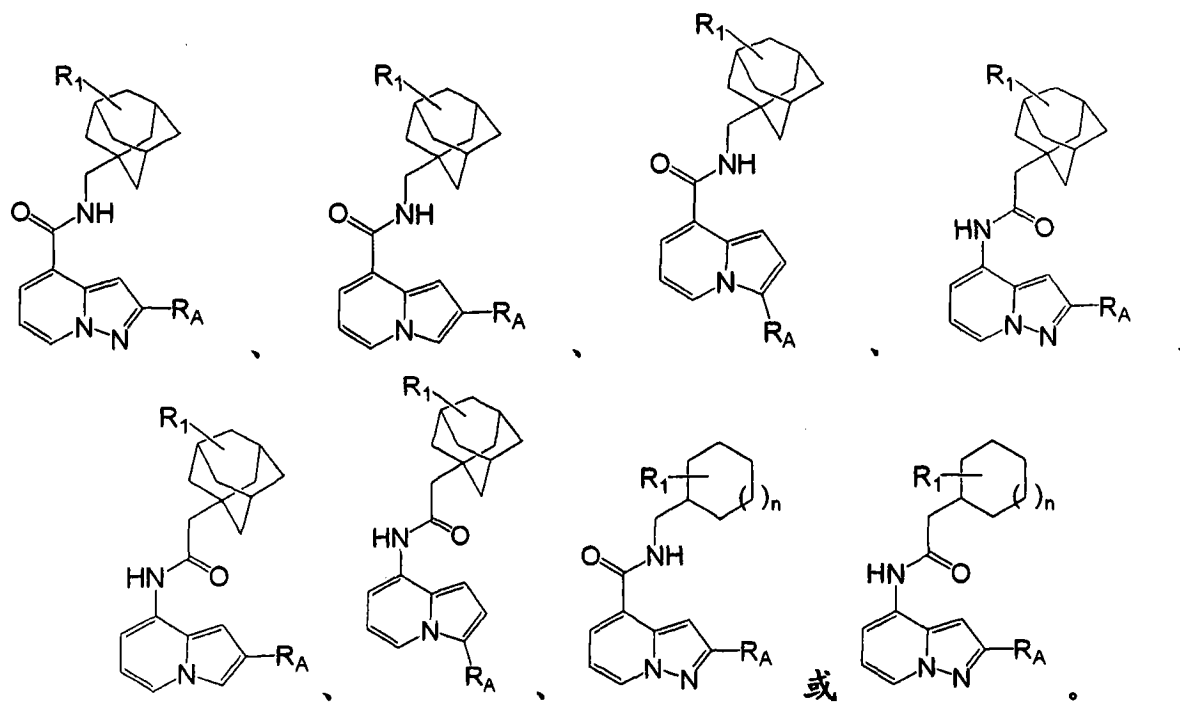
其中：

n 是 0、1 或 2；

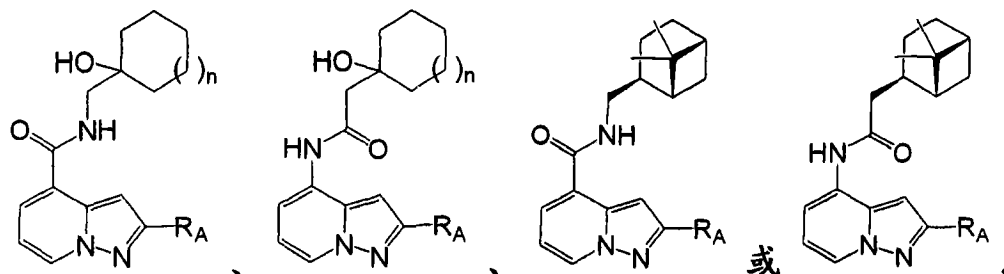
R_1 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基；或由 R_1 表示的两个取代基一起形成 C_1 - C_3 亚烷基桥或稠合的或螺 3 至 7 元碳环或杂环；和

每个 R_5 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或苯基；或两个 R_5 一起形成 C_3 - C_8 环烷基。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物或其盐，其中所述化合物具有下式结构：



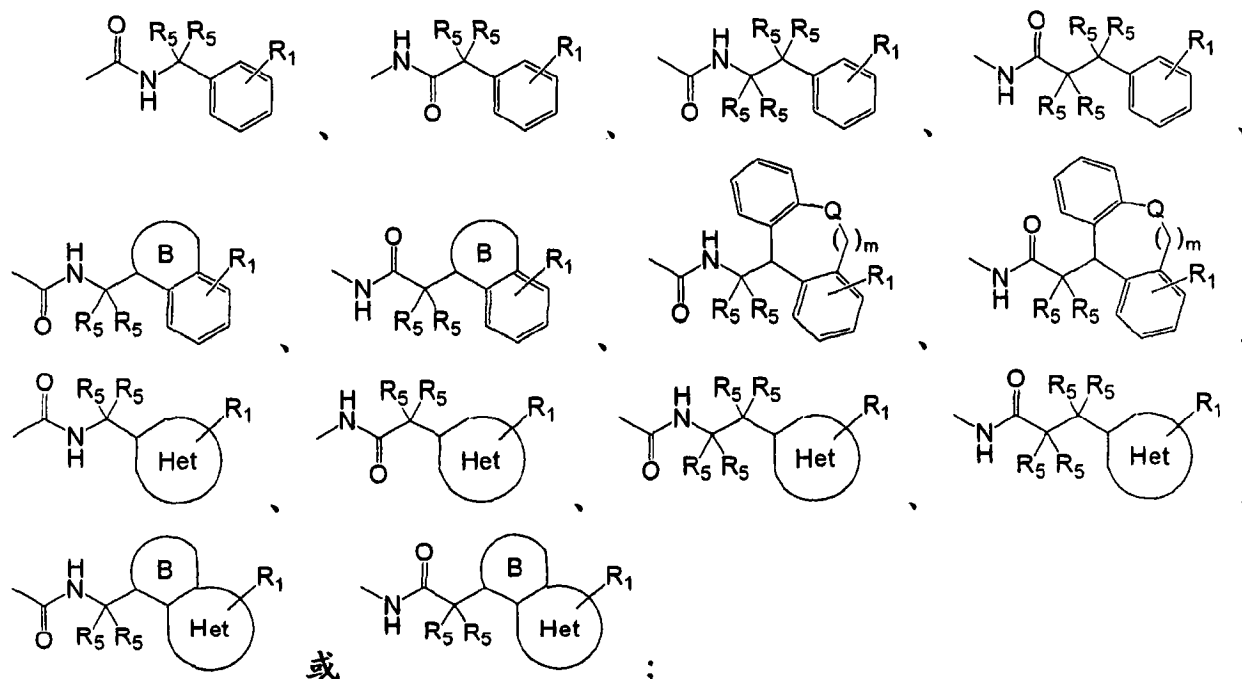
27. 根据权利要求 25 所述的化合物或其盐，其中所述化合物具有下式结构：



28. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物或其盐，其中 Y 是苯基或 5 或 6 元杂芳基；其各自任选与 5 至 7 元碳环或杂环稠合；每个 Y 被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基

基、 C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基。

29. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物或其盐,其中 $-W-X-Y$ 是:



其中:

B 是 5 至 7 元碳环或杂环;

Het 是 5 或 6 元杂芳基;

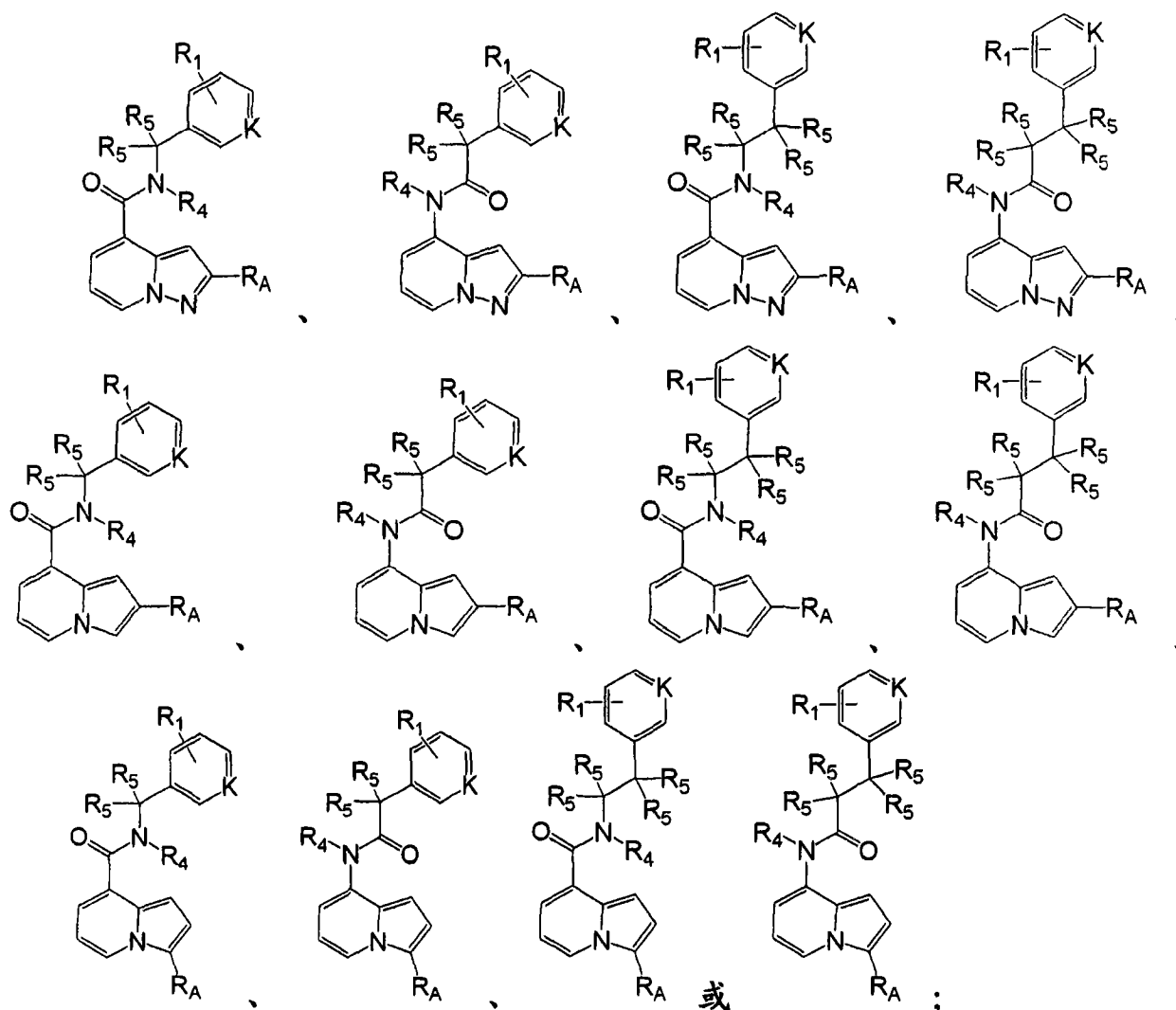
R_1 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基;或由 R_1 表示的两个取代基一起形成稠合的或螺 3 至 7 元碳环或杂环;

每个 R_5 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基或苯基;或两个 R_5 一起形成 C_3-C_8 环烷基;

Q 是 CH_2 、CO、O、NH、S、SO 或 SO_2 ;和

m 是 0 或 1。

30. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有下式结构:



其中 K 是 CH 或 N,

R_1 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基; 或由 R_1 表示的两个取代基一起形成稠合的或螺 3 至 7 元碳环或杂环;

R_4 是氢、 C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_8 环烷基) C_0 - C_2 烷基, 或与任何 R_5 一起形成 4 至 6 元杂环烷基;

每个 R_5 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或苯基; 或与 R_4 结合形成 4 至 6 元杂环烷基; 或两个 R_5 一起形成 C_3 - C_8 环烷基;

R_A 是式 -L-A-M 的基团, 其中:

L 不存在, 或是 C_1 - C_6 亚烷基, 任选通过用碳-碳双键或碳-碳三键替代碳-碳单键将其改性, 所述亚烷基任选被氧代、-COOH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-PO₃H₂、四唑或噁二唑酮取代;

A 不存在, 或是 CO、O、NR₆、S、SO、SO₂、CONR₆、NR₆CO、(C_4 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 亚烷基或 (4 至 7 元杂环烷基) C_0 - C_4 亚烷基; 其中 R_6 是氢或 C_1 - C_6 烷基; 和

M 是:

(i) 羟基、氰基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基或 COOH; 或

(ii) C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5 至 10 元碳环、4 至 10 元杂环、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6

烷酰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰氧基、单或二- C_1-C_6 烷基氨基、单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基磺酰基或单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基羰基; 其各自任选被取代, 并且其各自优选被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代: 氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烷基醚、 C_1-C_6 烷酰基氨基、单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰氨基、单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基磺酰基、单或二- (C_1-C_6) 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环。

31. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中所述化合物是:

4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基] 羰基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(羟甲基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基] 甲基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(氰基甲基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基} 乙酸;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-2-氧代乙基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基甲氧基} 乙酸乙酯;

{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基甲氧基} 乙酸;

4-(2-金刚烷-1-基乙酰氨基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯;

2-(2-氰基-乙烯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(2-氰基乙基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

2-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-(异丙基氨基) 吡咯烷-1-基] 羰基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基] 羰基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-吡啶-2-基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7(8H)-基羰基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-3-基甲基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(吗啉-4-基羰基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基} 羰基)-N-甲基甘氨酸乙酯；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(四氢呋喃-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基} 甲基)-N-甲基甘氨酸乙酯；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(2-甲基-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3-氧代哌嗪-1-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-4-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基} 羰基) 甘氨酸乙酯；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺

胺；

2-{[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]羰基}-N-(4-甲基-2-苯基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

[1-({4-[(4-甲基-2-苯基戊基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}羰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯；

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(4-甲基-2-苯基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡嗪-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[甲基(吡啶-2-基甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[甲基(吡嗪-2-基甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(2-环己基-4-甲基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2-氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺；

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2-二氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(3-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(4-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(2-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(4-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(3-环己基-2-苯基丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)戊基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2-二氟乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2-氟乙基)(甲基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(1,1-二氧桥四氢噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-{[1-(4-氨基苯基)环己基]甲基}-2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

4-N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-2-N-(2-氟乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

2-N-(2-氟乙基)-2-N-甲基-4-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺;

N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-戊基]-酰胺}2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺];

吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]-4-{[1-(4-三氟甲基-苯基)-环己基甲基]-酰胺};

2-(吗啉-4-基羰基)-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-金刚烷-1-基-N-[2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]乙酰胺;

2-金刚烷-1-基-N-[2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]乙酰胺;

4-[(金刚烷-1-基乙酰基)氨基]-N-(2-氟乙基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺;

2-金刚烷-1-基-N-(2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)乙酰胺;

rel-2-{[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]羰基}-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺;

2-[(2,2-二甲基吗啉-4-基) 羰基]-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基) 苯基] 戊基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

rel-2-{[(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基] 羰基}-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基) 苯基] 戊基} 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺;

2-{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基}-3-苯基丙酸;

2-[4-({[1-(4-氯苯基) 环己基] 甲基} 氨基甲酰基) 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基]-3-苯基丙酸;

3-{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基} 丁酸;

3-{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基}-3-苯基丙酸;

3-{4-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基}-4-苯基丁酸;

4-{8-[(金刚烷-1-基甲基) 氨基甲酰基] 中氮茛-2-基} 苯甲酸;

N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(4-氰基苯甲酰基) 中氮茛-8-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(4-氨基甲酰基苯甲酰基) 中氮茛-8-甲酰胺;

2-(4-氰基苯基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基) 甲基] 中氮茛-8-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氰基苯甲酰基) 中氮茛-8-甲酰胺;

N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氨基甲酰基苯甲酰基) 中氮茛-8-甲酰胺;或

N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(4-氨基甲酰基苯基) 中氮茛-8-甲酰胺。

32. 根据权利要求 1-31 中任一项所述的化合物或其盐, 其中所述化合物在 P2X₇ 受体激动作用的体外试验中没有显示可检测的激动剂活性。

33. 根据权利要求 1-32 中任一项所述的化合物或其盐, 其中在 P2X₇ 受体拮抗作用的试验中, 所述化合物显示 20 微摩尔或更小的 IC₅₀ 值。

34. 药物组合物, 其包含与生理学上可接受的载体或赋形剂组合的至少一种权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐。

35. 根据权利要求 34 所述的药物组合物, 其中将所述组合物配制为可注射的流体、气雾剂、乳膏剂、软膏剂、口服液、片剂、锭剂、糖锭、喷剂、散剂、可分散性粉末、颗粒剂、丸剂、胶囊剂、凝胶剂、糊剂、泡沫、洗剂、水成液、乳剂、糖浆剂、栓剂或透皮贴剂。

36. 体外调节 P2X₇ 受体活性的方法, 所述方法包括使 P2X₇ 受体在一定条件下与足够可检测地改变 P2X₇ 受体活性的量的至少一种权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐接触。

37. 调节患者的 P2X₇ 受体活性的方法, 其包括使表达 P2X₇ 受体的细胞与足够可检测地改变 P2X₇ 受体体外活性的量的至少一种权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐接触, 由此改变患者的 P2X₇ 受体的活性。

38. 根据权利要求 37 所述的方法, 其中所述患者是人。

39. 治疗患者中对 P2X₇ 受体调节敏感的病症的方法, 其包括给予所述患者治疗有效量的至少一种权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐, 由此减轻患者的病症。

40. 根据权利要求 39 所述的方法, 其中所述病症是疼痛。

41. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述疼痛是神经病性疼痛。

42. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述疼痛是关节炎相关的疼痛、神经病性疼痛综合症、内脏痛、牙痛、头痛、残肢痛、感觉异常性股痛、灼口综合症、与神经和根损伤相关的疼痛、灼痛、神经炎、神经元炎、神经痛、手术相关的疼痛、肌骨胳疼痛、中枢神经系统疼痛、脊髓疼痛、沙尔科疼痛、耳痛、肌肉疼痛、眼痛、口面疼痛、腕管综合症、急性和慢性背痛、痛风、瘢痕痛、痔痛、消化不良性疼痛、绞痛、神经根疼痛、综合区域疼痛综合症、癌症相关的疼痛、与接触毒液相关的疼痛、创伤相关的疼痛、与自身免疫疾病或免疫缺陷病症相关的疼痛;或由热潮红、灼伤、晒斑或接触热、冷或外部化学刺激物引起的疼痛。

43. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述病症是炎症、神经性或神经变性病症、心血管性病症、眼部病症或免疫系统病症。

44. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述病症是骨关节炎,类风湿性关节炎,关节硬化,青光眼,肠易激综合症,炎性肠病,肝硬化,狼疮,硬皮病,阿尔茨海默氏病,创伤性脑损伤,哮喘,慢性阻塞性肺病或间质性纤维化。

45. 抑制患者的视网膜神经节细胞死亡的方法,其包括给予所述患者治疗有效量的至少一种权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐,由此抑制患者的视网膜神经节细胞的死亡。

46. 根据权利要求 39-45 中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

47. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述化合物被放射性标记。

48. 测定样品中存在或不存在 P2X₇ 受体的方法,其包括下列步骤:

(a) 在允许通过具有 P2X₇ 受体活性的化合物调节的条件下,使样品与权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐接触;和

(b) 对调节 P2X₇ 受体活性的化合物或其盐的水平信号指示进行检测,由此测定样品中存在或不存在 P2X₇ 受体。

49. 包装的药物制剂,其包含:

(a) 在容器中的权利要求 34 所述的药物组合物;和

(b) 使用该组合物治疗疼痛的说明书。

50. 包装的药物制剂,其包含:

(a) 在容器中的权利要求 34 所述的药物组合物;和

(b) 使用该组合物治疗炎症、神经性或神经变性病症、心血管性病症、眼部病症或免疫系统病症的说明书。

51. 权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其盐在制备用于治疗对 P2X₇ 受体调节敏感的病症的药物中的用途。

52. 根据权利要求 51 所述的用途、其中所述病症是疼痛、神经病性疼痛、炎症、神经性或神经变性病症、心血管性病症、眼部病症或免疫系统病症。

作为 P2X₇ 拮抗剂的杂芳基酰胺类似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 4 月 10 日提交的美国临时申请 No. 60/910,864 的权益,对于本文所省略的其中的任何内容,通过引用将其并入本文。

发明领域

[0003] 本发明一般涉及具有有用药理学性质的杂芳基酰胺类似物。本发明进一步涉及此类化合物用于治疗与 P2X₇ 受体活化相关的病症的用途、用于鉴定与 P2X₇ 受体结合的其它试剂的用途和作为检测和定位 P2X₇ 受体的探针的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 疼痛感受或伤害感受是通过一组专门的感觉神经元的周围末梢(称为“伤害性感受器”)介导的。在哺乳动物中,各种各样的物理和化学刺激引起此类神经元的活化,导致对潜在有害刺激的识别。然而,伤害性感受器的不恰当活化或过度活化可导致使人虚弱的急性或慢性疼痛。

[0006] 典型地由神经系统损伤产生的神经病性疼痛(neuropathic pain)涉及:在没有刺激情况下的疼痛信号传递,来自通常无害刺激的疼痛(异常性疼痛)和来自通常的疼痛刺激的增强的疼痛(痛觉过敏)。大多数情况下,认为神经病性疼痛的出现是由于周围神经系统初始损伤(例如,通过直接损伤或全身疾病)之后的周围和中枢神经系统的致敏。神经病性疼痛典型地是灼痛(burning)、闪电样痛(shooting)和其强度方面不减弱,并且有时可比初始损伤或引起它的疾病过程更使人虚弱。

[0007] 神经病性疼痛的现有治疗一般是次最佳的。阿片制剂(例如吗啡)是有效的镇痛药,但它们的有效性是有限的,这是由于它们的不良副作用,例如身体成瘾和戒断性能,以及呼吸抑郁症,情绪变化和降低肠活动性(伴随有便秘、恶心、呕吐和内分泌与植物性神经系统的变化)。另外,神经病性疼痛常常对常规阿片样物质止痛方案或对用其它药物(例如加巴喷丁)的治疗无反应或只是部分地敏感。使用 N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂氯胺酮或 $\alpha(2)$ -肾上腺素能激动剂可乐定进行治疗,可以降低急性或慢性疼痛,并且允许减少阿片样物质的消耗,但这些药剂由于副作用而常常具有差的耐受性。

[0008] 现有疗法不能胜任或有问题的另一种普通病症是炎症。短暂性炎症是保护哺乳动物免受病原体侵袭的有利机理。然而,不受控制的炎症导致组织损伤和疼痛,并且是许多疾病的基础原因,所述疾病包括哮喘以及其它过敏性、感染性、自身免疫性、变性和特发性疾病。现有治疗常常显示低效果、延迟效果或仅仅具有暂时性效果、具有不合需要的副作用和/或缺乏选择性。对于克服目前用于免疫抑制或用于治疗或预防炎性病症的药物的一个或多个缺点的新药存在持续需要,所述病症包括变应性病症、自身免疫病症、纤维发生病症和神经变性疾病,例如多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、阿尔茨海默氏病和亨廷顿病。

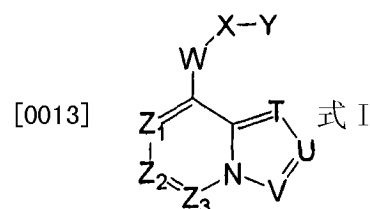
[0009] P2X₇ 受体(“P2X₇”)是通过 ATP 活化的配体门控型离子通道,并且存在于各种细胞类型中,包括中枢神经系统中的小胶质细胞和涉及炎症和免疫系统功能的细胞。尤其, P2X₇ 涉及淋巴细胞和单核细胞/巨噬细胞的活化,导致从这些细胞中增加释放促炎细胞因

子（例如 $\text{TNF } \alpha$ 和 $\text{IL-1 } \beta$ ）。最近的研究表明，在炎症（例如类风湿性关节炎及其它自身免疫疾病、骨关节炎、葡萄膜炎、哮喘、慢性阻塞性肺病和炎性肠病）或间质性纤维化状态下抑制 P2X_7 活化产生治疗效果。这些及其它研究表明， P2X_7 拮抗剂可以用于治疗和预防疼痛（包括急性、慢性和神经病性疼痛），以及各种其它病症，包括骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、创伤性脑损伤、哮喘、慢性阻塞性肺病和内脏的纤维化（例如间质性纤维化）。

[0010] 对于此类治疗，小分子 P2X_7 拮抗剂是合乎需要的。本发明满足这种需要，并且提供进一步的相关优点。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供式 I 的杂芳基酰胺类似物及此类化合物的药学上可接受的盐：



[0014] 在式 I 中：

[0015] T、U 和 V 独立地选自 CR_3 、 CR_A 和 N；在某些实施方案中，确切地 (exactly)，T、U 和 V 中的一个为 CR_A ；

[0016] W 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4-$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{NR}_4-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0017] X 不存在，或是被 0 至 4 个独立选自下列的取代基取代的 C_1-C_6 亚烷基：(i) C_1-C_4 烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 环烷基})\text{C}_0-\text{C}_2$ 烷基和苯基 C_0-C_2 烷基；(ii) 一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基环的取代基；和 (iii) 与 R_4 一起形成 4 至 7 元杂环烷基的取代基；

[0018] Y 是 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{16} 环烷基、4 至 16 元杂环烷基、6 至 16 元芳基或 5 至 16 元杂芳基，其各自任选被取代，且其各自优选被 0 至 6 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 烷基醚、 C_1-C_6 烷酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ 环烷基})\text{C}_0-\text{C}_4$ 烷基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基、 C_1-C_6 烷酰基氨基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基羰基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 磺酰氨基；

[0019] Z_1 和 Z_3 独立地为 N、CH 或取代的碳（例如 CR_2 ）；

[0020] Z_2 是 N、CH 或取代的碳（例如 CR_A 或 CR_2 ）；

[0021] 每个 R_2 和每个 R_3 独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷酰基、 C_2-C_6 烷基醚、 $(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ 环烷基})\text{C}_0-\text{C}_4$ 烷基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷酰基氨基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基羰基、单或二- $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 磺酰氨基；

[0022] 每个 R_4 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ 环烷基})\text{C}_0-\text{C}_2$ 烷基、或与 X 的取代基一起形成 4 至 7 元杂环烷基；

[0023] R_A 是式 $-\text{L}-\text{A}-\text{M}$ 的基团，其中：

[0024] L 不存在，或是 C_1-C_6 亚烷基，任选通过用碳-碳双键或碳-碳三键代替碳-碳

单键将其改性(modified),所述亚烷基任选被氧代或酸性部分(acidic moiety)(例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、四唑或噁二唑酮(oxadiazolone))取代;

[0025] A不存在,或是 CO 、 O 、 NR_6 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CONR_6 、 NR_6CO 、(C_4 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 亚烷基或(4至7元杂环烷基) C_0 - C_4 亚烷基;其中 R_6 是氢或 C_1 - C_6 烷基;和

[0026] M是:

[0027] (i)羟基、氰基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基或 COOH ;或

[0028] (ii) C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5至10元碳环、4至10元杂环、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、单或二- C_1 - C_6 烷基氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基磺酰基、或单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基;其各自任选被取代,并且其各自优选被0至4个独立地选自下列的取代基取代:氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烷基醚、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基磺酰基、单或二-(C_1 - C_6 烷基氨基)羰基和4至7元杂环。

[0029] 在某些方面中,Y是 C_3 - C_{16} 环烷基、4至16元杂环烷基、6至16元芳基或5至16元杂芳基,其各自被0至6个独立地选自下列的取代基取代:羟基、卤素、氰基、氨基、硝基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 COOH 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烷基醚、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基磺酰基和(C_1 - C_6 烷基)磺酰氨基;

[0030] 在某些方面中,式I的杂芳基酰胺类似物是 P2X_7 拮抗剂,在测定 P2X_7 拮抗活性的体外试验中具有不大于20微摩尔、10微摩尔、5微摩尔、1微摩尔、500纳摩尔或100纳摩尔的 IC_{50} 值。在某些实施方案中,在浓度等于该 IC_{50} 、10倍 IC_{50} 或100倍 IC_{50} 和/或在2,500nM的浓度条件下,此类 P2X_7 拮抗剂在 P2X_7 活性的体外试验(即,在本文实施例4中提供的试验)中没有显示可检测的激动剂活性。

[0031] 在某些方面中,用可检测的标记物来标记(例如放射性标记或荧光素结合(conjugated))本文提供的杂芳基酰胺类似物。

[0032] 在其它方面中,本发明进一步提供药物组合物,其包含与生理学上可接受的载体或赋形剂组合的至少一种本文提供的杂芳基酰胺类似物。

[0033] 在另外方面中,提供调节(例如降低)细胞 P2X_7 活化或活性的方法,其包括使表达 P2X_7 的细胞(例如小胶质细胞、星形细胞或周围巨噬细胞或单核细胞)与至少一种本文所描述的 P2X_7 调节剂接触。此类接触可以在体内或体外发生,并且一般使用足以可检测地改变体外 P2X_7 活性的 P2X_7 调节剂浓度(如使用提供于实施例4中的试验所测定)来进行。

[0034] 本发明进一步提供在患者中治疗对 P2X_7 调节敏感(responsive to)的病症的方法,其包括给予所述患者治疗有效量的至少一种本文所描述的 P2X_7 拮抗剂。

[0035] 在其它方面中,提供治疗患者的疼痛的方法,其包括给予患有疼痛(或处于疼痛风险之中)的患者治疗有效量的至少一种本文所描述的 P2X_7 拮抗剂。

[0036] 在其它方面中,提供治疗患者的炎症的方法,其包括给予患有炎症(或处于炎症风险之中)的患者治疗有效量的至少一种本文所描述的 P2X_7 拮抗剂。

[0037] 进一步提供治疗患者的骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、创伤性脑损伤 (traumatic brain injury)、哮喘、慢性阻塞性肺病、眼部病症 (ocular disorder) (例如青光眼)、肝硬化、狼疮、硬皮病或内脏纤维化 (例如间质性纤维化) 的方法, 其包括给予患有的一种或多种上述病症 (或处于一种或多种上述病症风险之中) 的患者治疗有效量的至少一种本文所描述的 P2X₇ 拮抗剂。

[0038] 在另外方面中, 本发明提供抑制患者的视网膜神经节细胞死亡的方法, 其包括给予所述患者治疗有效量的至少一种本文所描述的 P2X₇ 拮抗剂。

[0039] 进一步提供鉴定与 P2X₇ 结合的药剂的方法, 其包括: (a) 在允许化合物与 P2X₇ 结合的条件下, 使 P2X₇ 与标记化合物 (其为本文所描述的杂芳基酰胺类似物) 接触, 由此产生结合的标记化合物; (b) 在没有测试试剂的情况下, 检测与结合的标记化合物的量对应的信号; (c) 使结合的标记化合物与测试试剂接触; (d) 在测试试剂的存在下, 检测与结合的标记化合物的量对应的信号; 和 (e) 与步骤 (b) 中所检测信号相比较, 检测步骤 (d) 中所检测信号的降低。

[0040] 在另外方面中, 本发明提供测定样品中存在或不存在 P2X₇ 的方法, 其包括: (a) 在允许通过具有 P2X₇ 活性的化合物调节的条件下, 使样品与本文所描述的化合物接触; 和 (b) 对调节 P2X₇ 活性的化合物水平的信号指示 (indicative) 进行检测。

[0041] 本发明还提供包装的药物制剂, 其包含: (a) 在容器中的本文所描述的药物组合物; 和 (b) 使用该组合物进行以下用途的说明书: (i) 治疗对 P2X₇ 调节敏感的一种或多种病症, 例如疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、创伤性脑损伤、哮喘、慢性阻塞性肺病、眼部病症 (例如青光眼)、肝硬化、狼疮、硬皮病和 / 或内脏的纤维化 (例如间质性纤维化), 或 (ii) 提供视网膜的神经保护 (例如抑制视网膜神经节细胞的死亡)。

[0042] 在又一个方面中, 本发明提供制备本文所公开化合物 (包括中间体) 的方法。

[0043] 本发明的这些及其它方面参考下列详细说明而变得明显。

[0044] 详细说明

[0045] 如上所述, 本发明提供杂芳基酰胺类似物。在各种情况下, 此类化合物可用于体外或体内调节 P2X₇ 活性。

[0046] 术语

[0047] 本文一般使用标准命名来描述化合物。对于具有不对称中心的化合物, 应该理解 (除非另作说明), 包括所有的旋光异构体及其混合物。另外, 具有碳-碳双键的化合物可以 Z- 和 E- 形式存在, 除非另作说明, 该化合物的所有异构体形式包括在本发明中。当化合物以各种互变异构体形式存在时, 所叙述的化合物不限于任何一个具体互变异构体, 而是有意包括所有的互变异构体形式。本文使用包括各变量 (例如 R₁、A、X) 的通式来描述某些化合物。除非另作说明, 此类化学式中的每个变量独立于任何其它变量来定义, 在化学式中出现超过一次的任何变量在每次出现时独立地定义。

[0048] 本文使用的短语“杂芳基酰胺类似物”包括式 I 的所有化合物, 以及本文提供的其它式的化合物 (包括任何对映体、外消旋体和立体异构体) 和其药学上可接受的盐。在某些实施方案中, 将本文提供的取代的嘧啶酮类化合物分离, 以致基本上不含残余有机溶剂 (即, 任何此类溶剂在制剂中的存在量等于或低于由 International Council on

Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 所设定的限制)。

[0049] 本文所叙述化合物的“药学上可接受的盐”是适合与人或动物的组织接触使用,而没有过度的毒性或致癌性并且优选没有刺激性、过敏反应或其它问题或并发症的酸式盐或碱式盐。此类盐包括碱性残基(例如胺)的无机和有机酸式盐,以及酸性残基(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐。用于盐形成的具体的药学上可接受的阴离子包括但不限于:乙酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、二磷酸盐、二酒石酸盐、乙二胺四乙酸盐、依托酸盐(estolate)(乙基琥珀酸盐)、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(gluceptate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲基溴(methylbromide)、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、双羟基萘酸盐、泛酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、磺胺酸盐、硫酸盐、磺酸盐(包括苯磺酸盐(苯磺酸盐)、樟磺酸盐(camsylate)(樟脑磺酸盐)、乙二磺酸盐(乙烷-1,2-二磺酸盐)、乙磺酸盐(esylate)(乙磺酸盐)、2-羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐(mesylate)(甲磺酸盐)、三氟甲磺酸盐(triflate)(三氟甲磺酸盐)和甲苯磺酸盐(tosylate)(对甲苯磺酸盐)、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐和三乙基碘(triethiodide)。类似地,用于盐形成的药学上可接受的阳离子包括但不限于:铵、苄基、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因和金属(例如铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌)。本领域普通技术人员将识别本文所提供化合物的其它药学上可接受的盐。通常,通过任何常规的化学方法,可以从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成药学上可接受的酸或碱式盐。简要地说,此类盐可通过如下方式制备:使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的合适碱或酸在水或在有机溶剂中或在该两种的混合物中反应;通常,优选使用非水性介质,例如醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、异丙醇或乙腈。

[0050] 显然,可以(但不必需)将本文提供的化合物和其盐配制为水合物,而且此类水合物由本文所叙述的式、名称和结构所涵盖。另外,本文所提供化合物的各种非水合(non-hydrate)的溶剂合物、非共价配合物、晶体形式和多晶型物在本发明的范围之内。本文还提供所述式的化合物的前药。“前药”是可以不充分满足本文所提供化合物的结构要求,但在给予患者之后进行体内修饰,产生本文所提供式的化合物的化合物。例如,前药可以是此类化合物的酰化衍生物。前药包括其中羟基、胺或巯基与给予哺乳动物对象时可以裂解而分别形成游离羟基、氨基或巯基的任何基团键合的化合物。前药的例子包括但不限于:乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯和本文所提供化合物中的醇和胺官能团的肽衍生物。一般通过以使该修饰可以在体内裂解产生母体化合物的方式修饰化合物中所存在的官能团来制备前药。

[0051] 本文使用的术语“烷基”是指直链或支链饱和脂族烃。烷基包括具有1至8个碳原子的基团(C_1-C_8 烷基)、具有1至6个碳原子的基团(C_1-C_6 烷基)和具有1至4个碳原子的基团(C_1-C_4 烷基),例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。“ C_0-C_n 烷基”是指单共价键(C_0)

或具有 1 至 n 个碳原子的烷基；例如“C₀-C₄ 烷基”是指单共价键或 C₁-C₄ 烷基。在有些情况下，具体地标明烷基的取代基。例如，“C₁-C₆ 羟烷基”是被至少一个 -OH 取代的 C₁-C₆ 烷基；“C₁-C₆ 氨基烷基”是被至少一个 -NH₂ 取代的 C₁-C₆ 烷基；C₁-C₆ 氰基烷基是被至少一个 -CN 取代的 C₁-C₆ 烷基。

[0052] “烯基”是指直链或支链烯基基团，其包含至少一个不饱和碳-碳双键。烯基包括 C₂-C₈ 烯基、C₂-C₆ 烯基和 C₂-C₄ 烯基，其分别具有 2 至 8 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，例如乙烯基、烯丙基或异丙烯基。“C₂-C₆ 氰基烯基”是被至少一个 -CN 取代的 C₂-C₆ 烯基。

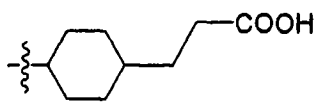
[0053] “炔基”是指直链或支链炔基基团，其具有一个或多个不饱和碳-碳键，其中至少一个是三键。炔基包括 C₂-C₈ 炔基、C₂-C₆ 炔基和 C₂-C₄ 炔基，其分别具有 2 至 8 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子。

[0054] “亚烷基”是指如上所定义的二价烷基。C₁-C₂ 亚烷基是亚甲基或亚乙基；C₀-C₄ 亚烷基是单共价键或具有 1、2、3 或个碳原子的亚烷基；C₀-C₂ 亚烷基是单共价键、亚甲基或亚乙基。“任选通过用碳-碳双键或碳-碳三键替代碳-碳单键来改性的 C₁-C₆ 亚烷基”是如上所述的 C₁-C₆ 亚烷基或二价 C₂-C₆ 烯烃或 C₂-C₆ 炔烃。

[0055] “环烷基”是包含一个或多个饱和和 / 或部分饱和环的基团，其中所有的环成员是碳，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、桃金娘烷基 (myrtanyl) 和上述的部分饱和变体，例如环己烯基。环烷基不包含芳香环或杂环。某些环烷基是 C₃-C₇ 环烷基，其中环烷基含有具有 3 至 7 个环成员的单环，其中所有的环成员是碳。“(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基”是通过单共价键或 C₁-C₄ 亚烷基连接的 C₃-C₇ 环烷基。

[0056] “(C₄-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 亚烷基”是通过两个单共价键与两个特定部分连接的二价 (C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基。通常，一个单共价键位于环状部分上，另一个位于亚烷基部分上（如果存在的话）；或者，如果不存在亚烷基，两个单共价键在不同的环成员上。例如，对于基团 R_A，如果 A 是 (C₆ 环烷基)C₂ 亚烷基，M 是 COOH，则如此形成的一个 R_A 部分是：

[0057]



[0058] 本文使用的“烷氧基”是指通过氧桥连接的上述烷基。烷氧基包括 C₁-C₆ 烷氧基和 C₁-C₄ 烷氧基，其分别具有 1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。代表性的烷氧基是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基和 3-甲基戊氧基。

[0059] 本文使用的术语“氧代”指的是碳原子的氧取代基，其导致形成羰基 (C=O)。作为非芳香碳原子的取代基的氧代基团导致 -CH₂- 转化为 -C(=O)-。作为芳香碳原子的取代基的氧代基团导致 -CH- 转化为 -C(=O)-，并且可以导致芳香性的丧失。

[0060] 术语“烷酰基”是指酰基（例如 -(C=O)-烷基），其中碳原子在直链或支链烷基排列中，并且其中通过酮基团的碳进行连接。烷酰基具有标明数目的碳原子，其中酮基团的碳包括在该编号 (numbered) 的碳原子中。例如，C₂ 烷酰基是 -(C=O)CH₃。烷酰基包括例如 C₂-C₈ 烷酰基、C₂-C₆ 烷酰基和 C₂-C₄ 烷酰基，其分别具有 2 至 8 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子。“C₁ 烷酰基”是指 -(C=O)H，其（与 C₂-C₈ 烷酰基一起）被术语“C₁-C₈ 烷酰基”所涵盖。

[0061] “烷基醚”是指直链或支链醚取代基（即，被烷氧基取代的烷基）。烷基醚包括 C_2-C_8 烷基醚、 C_2-C_6 烷基醚和 C_2-C_4 烷基醚，其分别具有 2 至 8 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子。 C_2 烷基醚取代基是 $-CH_2-O-CH_3$ 。

[0062] 术语“烷氧羰基”是指通过酮 ($-(C=O)-$) 桥连接的烷氧基（即，具有一般结构 $-C(=O)-O-$ 烷基的基团）。烷氧羰基包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷氧羰基，其在基团的烷基部分中分别具有 1 至 8 个、1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子（即，酮桥的碳不包含在标明数目的碳原子中）。“ C_1 烷氧羰基”是指 $-C(=O)-O-CH_3$ ； C_3 烷氧羰基表示 $-C(=O)-O-(CH_2)_2CH_3$ 或 $-C(=O)-O-(CH)(CH_3)_2$ 。

[0063] 本文使用的“烷酰氧基”是指通过氧桥连接的烷酰基（即，具有一般结构 $-O-C(=O)-$ 烷基的基团）。烷酰氧基包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷酰氧基，其在基团的烷基部分中分别具有 1 至 8 个、1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。例如，“ C_1 烷酰氧基”是指 $-O-C(=O)-CH_3$ 。

[0064] 类似地，本文使用的“烷酰基氨基”是指通过氮桥连接的烷酰基（即，具有一般结构 $-N(R)-C(=O)-$ 烷基的基团），其中 R 是氢或 C_1-C_6 烷基。烷酰基氨基包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷酰基氨基，其在基团的烷基部分中分别具有 1 至 8 个、1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。

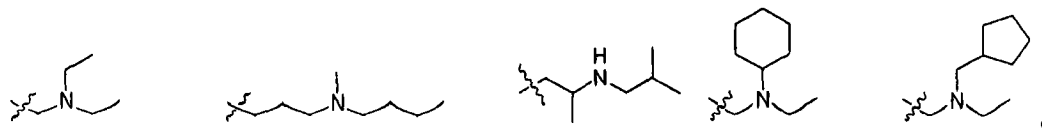
[0065] “烷基磺酰基”是指式 $-(SO_2)-$ 烷基的基团，其中硫原子是连接点。烷基磺酰基包括 C_1-C_6 烷基磺酰基和 C_1-C_4 烷基磺酰基，其分别具有 1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。甲基磺酰基是一个代表性的烷基磺酰基。“ C_1-C_4 卤代烷基磺酰基”是具有 1 至 4 个碳原子，并且被至少一个卤素取代的烷基磺酰基（例如，三氟甲磺酰基）。

[0066] “烷基磺酰氨基”是指式 $-N(R)-(SO_2)-$ 烷基的基团，其中 R 是氢或 C_1-C_6 烷基，氮原子是连接点。烷基磺酰氨基包括 C_1-C_6 烷基磺酰氨基和 C_1-C_4 烷基磺酰氨基，其分别具有 1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。甲基磺酰氨基是代表性的烷基磺酰氨基。“ C_1-C_6 卤代烷基磺酰氨基”是具有 1 至 6 个碳原子，并且被至少一个卤素取代的烷基磺酰氨基（例如，三氟甲磺酰氨基）。

[0067] “氨基磺酰基”是指式 $-(SO_2)-NH_2$ 的基团，其中硫原子是连接点。术语“单或二- (C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基”是指满足式 $-(SO_2)-NR_2$ 的基团，其中硫原子是连接点，其中一个 R 是 C_1-C_6 烷基，另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_6 烷基。

[0068] “烷基氨基烷基”是指通过亚烷基连接的烷基氨基（即，具有一般结构 $-$ 亚烷基 $-NH-$ 烷基或 $-$ 亚烷基 $-N($ 烷基 $)$ (烷基) 的基团)，其中每个烷基独立地选自烷基、环烷基和 (环烷基) 烷基。烷基氨基烷基包括例如单和二- (C_1-C_8 烷基) 氨基 C_1-C_8 烷基、单和二- (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷基以及单和二- (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_4 烷基。“单或二- (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_6-C_6 烷基”是指通过单共价键或 C_1-C_6 亚烷基连接的单或二- (C_1-C_6 烷基) 氨基。下列是代表性的烷基氨基烷基：

[0069]



[0070] 显然，术语“烷基氨基”和“烷基氨基烷基”中使用的“烷基”的定义与所有其它含有烷基的基团所使用的（例如包括在环烷基和 (环烷基) 烷基（例如，(C_3-C_7 环烷基) C_6-C_6

烷基中的))“烷基”的定义有区别。

[0071] 术语“氨基羰基”是指酰胺基(即, $-(C=O)NH_2$)。“单或二-(C_1-C_6 烷基)氨基羰基”是指式 $-(C=O)-N(R)_2$ 的基团,其中羰基是连接点,一个 R 是 C_1-C_6 烷基,另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_6 烷基。

[0072] “单或二-(C_1-C_6 烷基)氨基羰基 C_0-C_4 烷基”是其中一个或两个氢原子被 C_1-C_6 烷基置换,且其通过单共价键连接的氨基羰基(即,单或二-(C_1-C_6 烷基)氨基羰基)或通过 C_1-C_4 亚烷基连接的氨基羰基(即, $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-(C=O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$)。如果两个氢原子均被如此置换,那么 C_1-C_6 烷基可以相同或不同。

[0073] 术语“氨基磺酰基”是指磺酰胺基团(即, $-(SO_2)NH_2$)。“单或二-(C_1-C_8 烷基)氨基磺酰基”是指式 $-(SO_2)-N(R)_2$ 的基团,其中硫原子是连接点,一个 R 是 C_1-C_8 烷基,另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_8 烷基。

[0074] “单或二-(C_1-C_6 烷基)氨基磺酰基 C_0-C_4 烷基”是其中一个或两个氢原子被 C_1-C_6 烷基置换,并且其通过单共价键连接的氨基磺酰基(即,单或二-(C_1-C_6 烷基)氨基磺酰基)或通过 C_1-C_4 亚烷基连接的氨基磺酰基(即, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-(SO_2)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$)。如果两个氢原子均被如此置换,那么 C_1-C_6 烷基可以相同或不同。

[0075] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0076] “卤代烷基”是被 1 个或多个独立选择的卤素取代的烷基(例如“ C_1-C_6 卤代烷基”具有 1 至 6 个碳原子)。卤代烷基的例子包括但不限于:单、二或三氟甲基;单、二或三氯甲基;单、二、三、四或五氟乙基;单、二、三、四或五氯乙基;和 1,2,2,2-四氟-1-三氟甲基-乙基。典型的卤代烷基是三氟甲基和二氟甲基。术语“卤代烷氧基”是指通过氧桥连接的如上定义的卤代烷基。

[0077] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如, $-CONH_2$ 是通过碳原子连接的。

[0078] “碳环”或“碳环基团”包含至少一个完全由碳-碳键形成的环(本文中称作碳环),并且不含有杂环。除非另作说明,在碳环中的每个环可以独立地是饱和的、部分饱和的和芳族的,并且如所指明的,是任选取代的。碳环一般具有 1 至 3 个稠合的、侧挂(pendant)环或螺环,并且任选进一步含有一个或多个亚烷基桥;在某些实施方案中,碳环具有一个环或两个稠环。典型地,每个环含有 3 至 8 个环成员(即 C_3-C_8);在某些实施方案中,叙述了 C_5-C_7 环。包含稠合环、侧挂环或螺环的碳环典型地含有 9 至 16 个环成员。某些代表性的碳环是上述环烷基(例如,环己基、环庚基或金刚烷基)。其它碳环是芳基(即,含有至少一个芳族碳环,有或者没有有一个或多个其它芳族和/或环烷基环)。此类芳基碳环包括例如苯基、萘基(例如 1-萘基和 2-萘基)、茚基、茚满基和 1,2,3,4-四氢萘基。

[0079] 本文叙述的某些碳环是 C_6-C_{10} 芳基 C_0-C_8 烷基(即,其中包含至少一个芳香环的 6 至 10 元碳环基团通过单共价键或 C_1-C_8 亚烷基连接的基团)。通过单共价键或 C_1-C_2 亚烷基连接的苯基表示为苯基 C_0-C_2 烷基(例如,苄基、1-苯基-乙基和 2-苯基-乙基)。

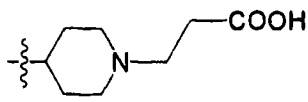
[0080] “杂环”或“杂环基团”具有 1 至 3 个稠合环、侧挂环或螺环,其中的至少一个是杂环(即,一个或多个环原子是独立地选自 O、S 和 N 的杂原子,其余环原子是碳)。其它的环(如果存在的话)可以是杂环或碳环。典型地,杂环包含 1、2、3 或 4 个杂原子;在某些实施方案中,每个杂环具有 1 或 2 个杂原子(每个环)。每个杂环一般含有 3 至 8 个环成员(在

某些实施方案中叙述了具有 4 或 5 至 7 个环成员的环), 并且包含稠合环、侧挂环或螺环的杂环典型地含有 9 至 14 个环成员。某些杂环包含硫原子作为环成员; 在某些实施方案中, 硫原子被氧化为 SO 或 SO₂。除非另作说明, 杂环可以是杂环烷基 (即, 每个环是饱和或部分饱和的), 例如 4 至 7 元杂环烷基, 其一般包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 C、O、N 和 S 的环原子; 或杂芳基 (即, 该基团中的至少一个环是芳香环), 例如 5 至 10 元杂芳基 (其可以是单环或双环) 或 6 元杂芳基 (例如吡啶基或嘧啶基)。N- 连接的杂环基团是通过成分氮原子 (component nitrogen atom) 连接的。

[0081] “杂环 C₀-C₄ 烷基”是通过单共价键或 C₁-C₄ 亚烷基连接的杂环基团。“(4 至 7 元杂环烷基) C₁-C₄ 烷基”是通过 C₁-C₄ 亚烷基连接的、具有 4 至 7 个环成员的杂环烷基环。

[0082] “(4 至 7 元杂环烷基) C₀-C₄ 亚烷基”是通过两个单共价键与两个特定部分连接的二价 (4 至 7 元杂环烷基) C₀-C₄ 烷基。通常, 一个此类单共价键位于环状部分上, 另一个位于亚烷基部分上 (如果存在的话); 或者, 如果不存在亚烷基, 两个此类单共价键在不同的环成员上。例如, 对于基团 R_A, 如果 A 是 (哌啶基) C₂ 亚烷基, M 是 COOH, 则如此形成的一个 R_A 部分是:

[0083]



[0084] 本文使用的“取代基”是指与感兴趣的分子内的原子共价键合的分子部分。例如, 环取代基可以是诸如卤素、烷基、卤代烷基或其它基团的部分, 其与作为环成员的原子 (优选碳或氮原子) 共价键合。芳族基的取代基一般与环碳原子共价键合。术语“取代”是指在分子结构中用取代基替代氢原子, 以使指定原子上的化合价不被超出, 且由取代产生化学上稳定的化合物 (即, 可以被分离、表征和测试生物活性的化合物)。

[0085] “任选取代的”基团是未取代的, 或在一个或多个可利用位置被非氢基团取代, 典型地在 1、2、3、4 或 5 位被一个或多个合适基团 (其可以相同或不同) 取代。任选取代还可以用短语“被 0 至 X 个取代基取代”来表示, 其中 X 是可能的取代基的最大数目。某些任选取代的基团可以被 0 至 2 个、3 个或 4 个独立选择的取代基取代 (即, 是未取代的或至多被所述最大数目的取代基取代)。其它任选取代的基团被至少一个取代基取代 (例如, 被 1 至 2 个、3 个或 4 个独立选择的取代基取代)。

[0086] 在下文中, 术语“P2X₇”是指任何 P2X₇ 受体, 优选哺乳动物受体, 例如美国专利 No. 6, 133, 434 中公开的人或大鼠 P2X₇ 受体, 以及在其它物种中发现的其同系物。

[0087] “P2X₇ 调节剂”在本文也称为“调节剂”, 其是调节 P2X₇ 活化和 / 或 P2X₇ 介导的活性 (例如信号转导) 的化合物。本文具体提供的 P2X₇ 调节剂是式 I 的化合物和其药学上可接受的盐。调节剂可以是 P2X₇ 激动剂或拮抗剂。

[0088] 如果调节剂可检测地抑制 P2X₇- 介导的信号转导 (使用例如实施例 4 中提供的代表性试验), 则认为该调节剂是“拮抗剂”; 在提供于实施例 4 中的试验中, 此类拮抗剂抑制 P2X₇ 活化, 一般具有小于 20 微摩尔, 优选小于 10 微摩尔, 更优选小于 5 微摩尔, 更优选小于 1 微摩尔, 更加优选小于 500 纳摩尔, 最优选小于 100 纳摩尔的 IC₅₀ 值。P2X₇ 拮抗剂包括中性拮抗剂和逆激动剂。

[0089] P2X₇ 的“逆激动剂”是将 P2X₇ 活性降低到低于其基础活性水平 (在没有加入配体

的情况下)的化合物。P2X₇的逆激动剂还可以抑制P2X₇的配体的活性,和/或抑制配体与P2X₇的结合。P2X₇的基础活性以及由于存在P2X₇拮抗剂而造成的P2X₇活性降低,可以用钙转移试验(calcium mobilization assay)(例如实施例4的试验)来测定。

[0090] P2X₇的“中性拮抗剂”是抑制P2X₇的配体的活性,但不显著改变P2X₇的基础活性的化合物(即,在没有配体的情况下进行的如实施例4中描述的钙转移试验中,将P2X₇活性降低不超过10%,优选不超过5%,更优选不超过2%;最优选,检测不到活性的降低)。P2X₇的中性拮抗剂可以抑制配体与P2X₇的结合。

[0091] 本文使用的“P2X₇激动剂”是将P2X₇的活性提高至高于P2X₇的基础活性水平的化合物(即,增加P2X₇活化和/或P2X₇介导的活性,例如信号转导)。可以使用提供于实施例4中的代表性试验来检测P2X₇激动剂活性。P2X₇激动剂包括ATP和2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)腺苷5'-三磷酸(BzATP)。

[0092] “治疗有效量”(或剂量)是给予患者时对患者产生可识别益处(例如,提供可检测的对至少一种所治疗的病症的缓解)的量。可以使用任何适当标准来检测此类减轻,所述标准包括一种或多种症状(例如疼痛)的减轻。治疗有效量或剂量一般在体液(例如血液、血浆、血清、CSF、滑液、淋巴、细胞间隙流体、泪水或尿)中产生足以改变P2X₇介导的信号转导(使用提供于实施例4中的试验)的化合物浓度。显然,根据所给予化合物针对的适应症,给予单一剂量之后,可识别的患者益处是显而易见的,或可以在按照预定方案重复给予治疗有效量之后变得显而易见。

[0093] 本文使用的“统计上显著”是指与对照物的差异在 $p < 0.1$ 的显著性水平(使用统计显著性的标准参数试验例如学生t检验法来测定)的结果。

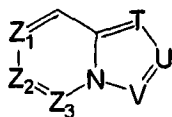
[0094] “患者”是用本文提供的化合物治疗的任何个体。患者包括人以及其它动物,例如伴侣(companion)动物(例如狗和猫)和家畜。患者可能经历对P2X₇调节敏感的病症的一种或多种症状,或可能没有此类症状(即,在认为处于发展此类症状的风险之中的患者中,治疗可以是预防性的)。

[0095] 杂芳基酰胺类似物

[0096] 如上所述,本发明提供式I的杂芳基酰胺类似物。在某些方面中,此类化合物是可以用于各种情况中(包括治疗对P2X₇调节敏感的病症,例如疼痛)的调节剂。此类调节剂还用作P2X₇的检测和定位用探针,和在P2X₇介导的信号转导试验中用作标准样品。

[0097] 在式I中,杂芳基核:

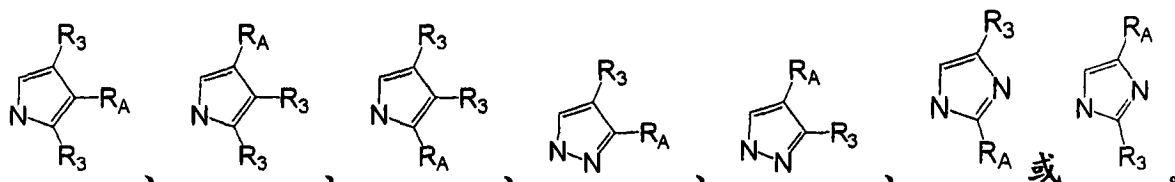
[0098]



[0099] 包含至少一个氮原子(如所指明的),在T、U、V、Z₁、Z₂和/或Z₃中的一个或多个处任选包含其它的氮原子。在某些实施方案中,Z₃是CR₂;在另外的实施方案中,Z₃是CH。在其它实施方案中,Z₁、Z₂和Z₃各自是CR₂。核的5元环部分:

[0100] 在某些实施方案中,是

[0101]



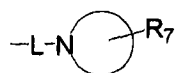
[0102] 当存在时,每个 R_3 一般如上所述;在某些化合物中,每个 R_3 独立地是氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0103] 变量 R_A 是上述的环取代基。在某些化合物中,确切地, T、U 和 V 中的一个 CR_A (即, T、U 和 V 中有一个且只有一个是被 R_A 取代的碳原子)。代表性的 R_A 基团包括例如 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 烷基醚、苯基 C_0 - C_4 烷基 (例如,苯基 C_1 - C_4 烷基)、(4 至 7 元杂环) C_0 - C_4 烷基、(C_1 - C_6 烷基磺酰氨基) C_0 - C_4 烷基、(C_1 - C_6 烷酰氧基) C_0 - C_4 烷基、(C_1 - C_6 烷基磺酰氧基) C_0 - C_4 烷基、(单或二- C_1 - C_6 烷基氨基) C_0 - C_4 烷基和 (单或二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基) C_0 - C_4 烷基;其中的每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:(i) 氧代、卤素、氨基、氰基、羟基、氨基羰基、氨基磺酰基和 $COOH$;和 (ii) C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烷基醚、 C_1 - C_6 烷酰基氨基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、单或二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基、单或二- C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、苯基和 4 至 7 元杂环;其中的每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0104] 在某些实施方案中, R_A 是 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_2 - C_6 氰基烯基、 C_2 - C_6 烷基醚、(单或二- C_1 - C_6 烷基氨基) C_0 - C_4 烷基、(单或二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基) C_0 - C_4 烷基或 (4 至 7 元杂环) C_1 - C_4 烷基;其中的每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:氨基、羟基、氧代、卤素、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烷基醚、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、单或二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、4 至 7 元杂环烷基和 5 或 6 元杂芳基。

[0105] 在另外的实施方案中, R_A 的“M”部分是 N-连接的杂环烷基。某些此类 R_A 基团满足下式:

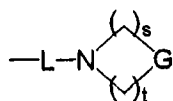
[0106]



[0107] 其中: L 不存在,或是任选被氧代取代的 C_1 - C_6 亚烷基; N 表示任选与苯基或 5 或 6 元杂芳基稠合的 4 至 7 元杂环烷基; R_7 表示 0 至 4 个独立地选自下列的取代基:(i) 羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基和 $COOH$; (ii) C_1 - C_6 烷基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_0 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基 C_0 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基 C_0 - C_4 烷基和 4 至 7 元杂环;其中的每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基和 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基; (iii) 一起形成式 $-(CH_2)_q-P-(CH_2)_r-$ 的桥的取代基,其中 q 和 r 独立地是 0 或 1, P 是 CH_2 、 O 、 NH 或 S ;和 (iv) 一起形成螺 4 至 7 元杂环烷基环的取代基,所述杂环烷基环被 0 至 2 个独立地选自氧代和 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。

[0108] 某些此类 R_A 部分进一步满足下式:

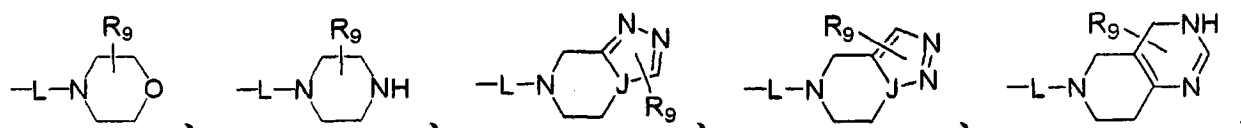
[0109]



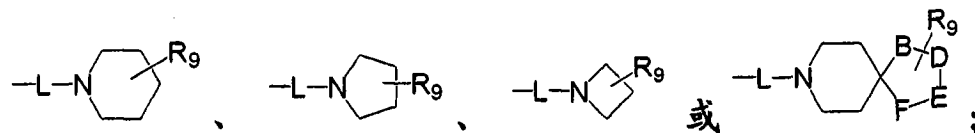
[0110] 其中:L是任选被氧取代的C₁-C₂亚烷基;G是CHR₈、NH或O;s和t独立地是0、1、2、3或4,以致s和t的总和为2至5;R₈是:(i)氢、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基或COOH;或(ii)C₁-C₆烷基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基C₀-C₄烷基、C₁-C₆烷基磺酰基C₀-C₄烷基、C₁-C₆烷基磺酰氨基C₀-C₄烷基或4至7元杂环;其中的每个被0至4个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基和C₁-C₆烷基磺酰氨基。

[0111] 其它此类R_A部分进一步满足下式之一:

[0112]



[0113]



[0114] 其中J是CH或N;B、D、E和F独立地选自CH₂、NH和O;R₉表示0至2个独立地选自下列的取代基:(i)氨基、氨基羰基和COOH;和(ii)C₁-C₆烷基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基C₀-C₂烷基、C₁-C₆烷基磺酰基和C₁-C₆烷基磺酰氨基;其中的每个被0至3个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氧代和COOH。

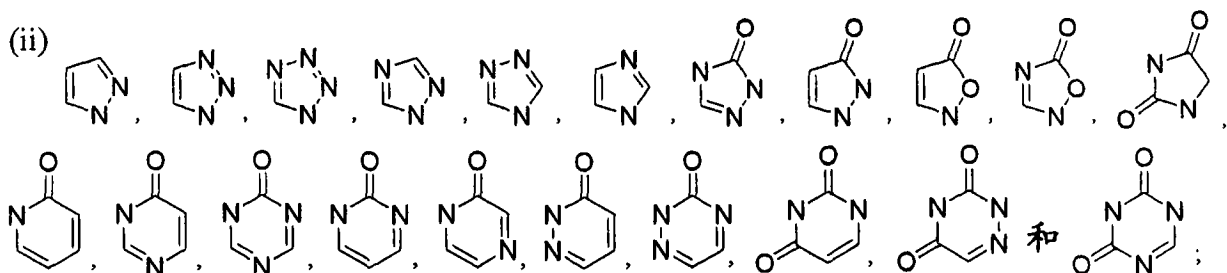
[0115] 在其它实施方案中,R_A是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆烷基醚或单或二-(C₁-C₆烷基)氨基C₀-C₄烷基,其中的每个被1至4个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷酰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰氧基、C₁-C₆烷基磺酰氨基、任选被卤素或C₁-C₄烷基取代的苯基和任选被C₁-C₄烷基取代的4至7元杂环。代表性的此类R_A基团包括例如单(C₁-C₆烷基)氨基C₀-C₂烷基和C₂-C₆烷基醚,其中的每个被1至4个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氧代、COOH、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基。

[0116] 在另外的实施方案中,R_A是上述式L-A-M的基团,其中L不是不存在;A不存在;M是苯基或5或6元杂芳基,其中的每个被0至4个独立地选自下列的取代基取代:氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烷基醚、C₁-C₆烷酰基氨基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰氨基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基、单或二-(C₁-C₆烷基)羰基和4至7元杂环。在某些此类化合物中,M是5或6元杂芳基,其中的每个被任选取代。某些此类5或6元杂芳基部分包括例如:

[0117] (i)咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基或嘧啶基,其中的每个被0至4个独立地选自下列的取代基取代:氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烷基醚、C₁-C₆烷酰基氨基、单或二-(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰氨基、单或二-(C₁-C₆

烷基) 氨基磺酰基、单或二-(C₁-C₆ 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环; 和

[0118]



[0119] 其中的每个被 0 至 2 个独立地选自下列的取代基取代: 氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷酰基氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基磺酰基、单或二-(C₁-C₆ 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环。

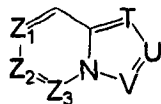
[0120] 在其它实施方案中, R_A 是式 L-A-M 的基团, 其中 L 是任选被氧代或 COOH 取代的 C₀-C₃ 亚烷基; A 不存在; M 是被氨基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH 或 C₁-C₆ 烷基取代的苯基。

[0121] 在其它实施方案中, R_A 是式 L-A-M 的基团, 其中 L 是任选被氧代取代的 C₁-C₂ 亚烷基; A 不存在; M 是被 5 或 6 元杂芳基取代的单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基。其中的每个杂芳基被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代: 氧代、氨基、卤素、羟基、氰基、氨基羰基、氨基磺酰基、COOH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₂-C₆ 烷基醚、C₁-C₆ 烷酰基氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基磺酰基、单或二-(C₁-C₆ 烷基氨基) 羰基和 4 至 7 元杂环。代表性的 5 或 6 元杂芳基如上面所举例说明。

[0122] 如上所述, 在式 A 或式 I 中的变量 Z₁、Z₂ 和 Z₃ 中的每个一般是 N、CH 或取代的碳。在某些实施方案中, Z₁、Z₂ 和 Z₃ 各自是 CR₂; Z₁ 是 N, Z₂ 和 Z₃ 各自是 CR₂; Z₂ 是 N, Z₁ 和 Z₃ 各自是 CR₂; Z₃ 是 N, Z₁ 和 Z₂ 各自是 CR₂; 或 Z₁ 和 Z₃ 是 N, Z₂ 是 CR₂。在某些此类化合物中的每个 R₂ 是氢或 C₁-C₆ 烷基。

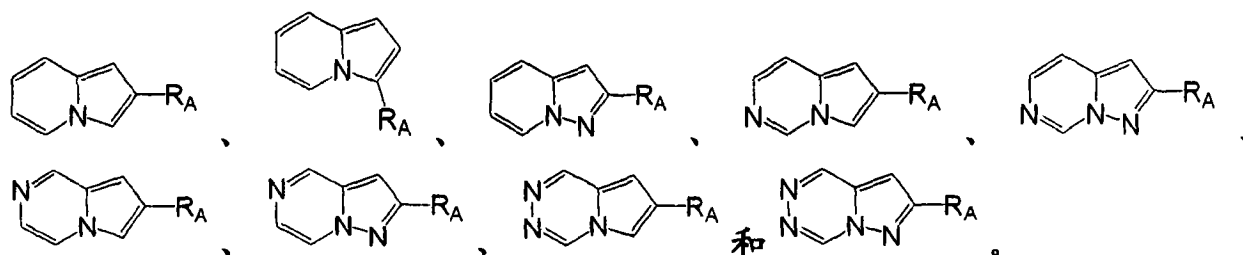
[0123] 某些代表性的杂芳基核:

[0124]



[0125] 包括例如:

[0126]



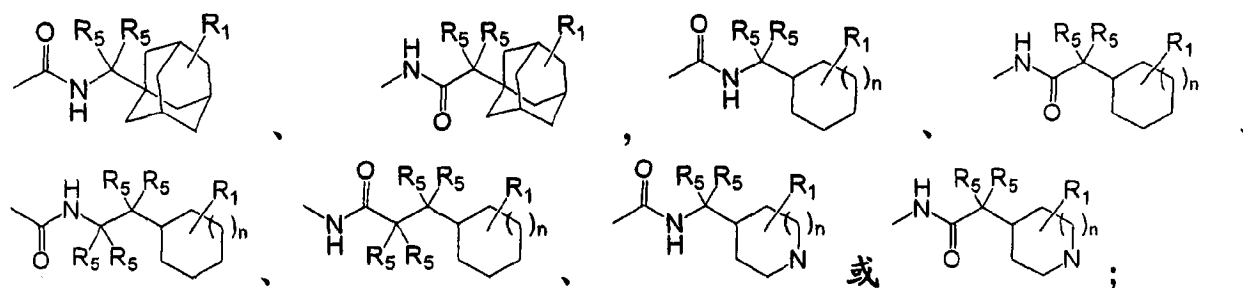
[0127] 如上所述的变量“W”一般是:W 是 $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-$ 或 $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ 。显然,有意保留这些基团的取向;例如,在其中 W 是 $-C(=O)NR_4-$ 的化合物中,W 的羰基直接与该双环核的 6 元环连接,W 的氮直接与 X 连接。 R_4 一般如上所述;在某些实施方案中, R_4 是氢或甲基。

[0128] 变量“X”一般如上所述;在某些实施方案中,X 是 C_1-C_4 亚烷基(例如亚甲基或亚乙基),其中的每个被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代: C_1-C_4 烷基、 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基、苯基和一起形成 3 至 7 元环烷基或杂环烷基环的取代基。

[0129] 变量“Y”一般是任选取代的环状部分。在某些化合物中,Y 是环烷基或杂环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、哌啶基、哌嗪基吗啉基或金刚烷基,其中的每个如上所述任选被取代;在某些此类化合物中,每个 Y 部分被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基。

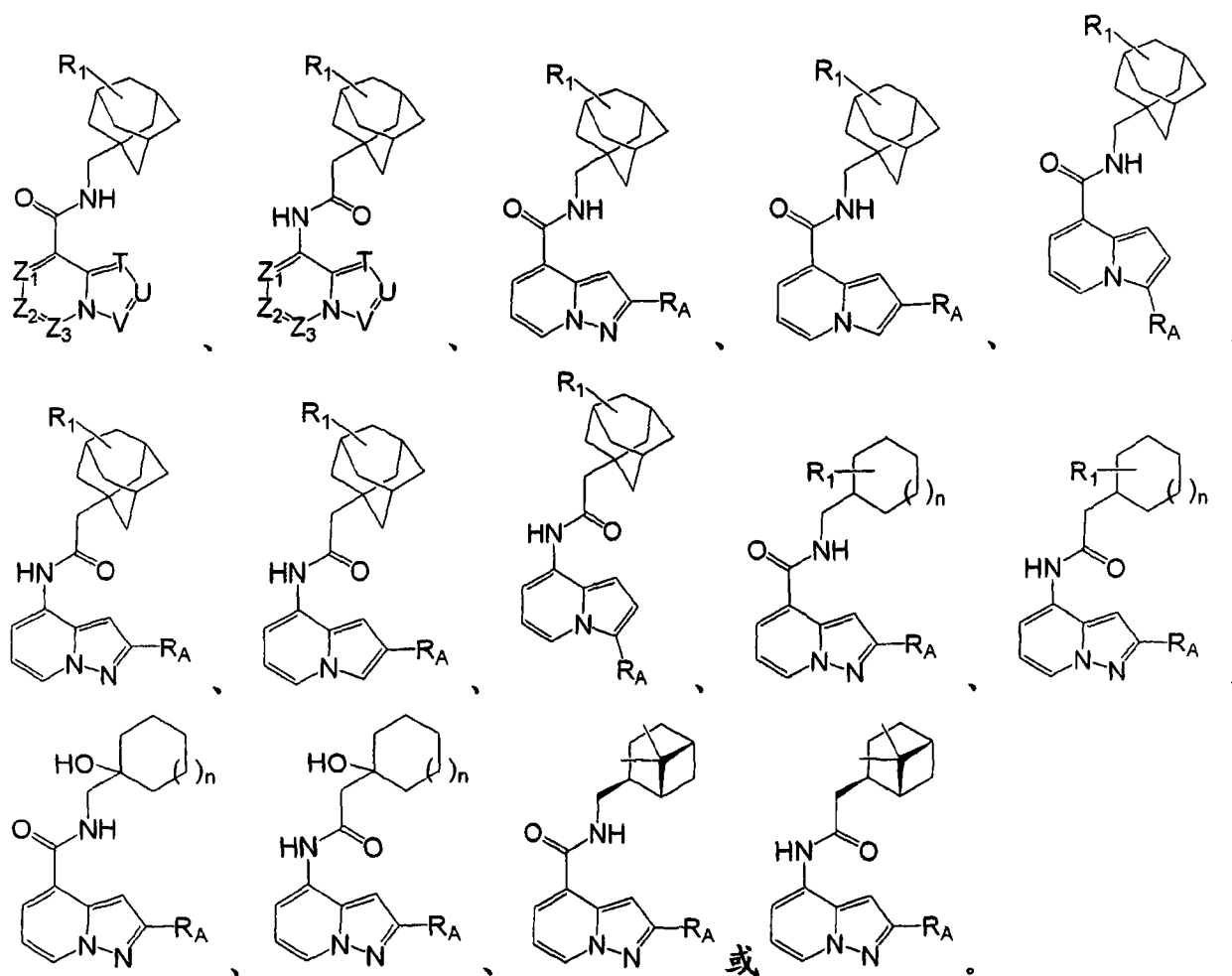
[0130] 在本文提供的某些杂芳基酰胺类似物中, $-W-X-Y$ 是:

[0131]

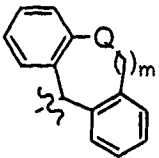


[0132] 其中:n 是 0、1 或 2; R_1 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基:卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基;或由 R_1 代表的两个取代基一起形成 C_1-C_3 亚烷基桥或稠合的或螺 3 至 7 元碳环或杂环;每个 R_5 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基或苯基;或两个 R_5 一起形成 C_3-C_8 环烷基。某些此类化合物进一步满足下式:

[0133]

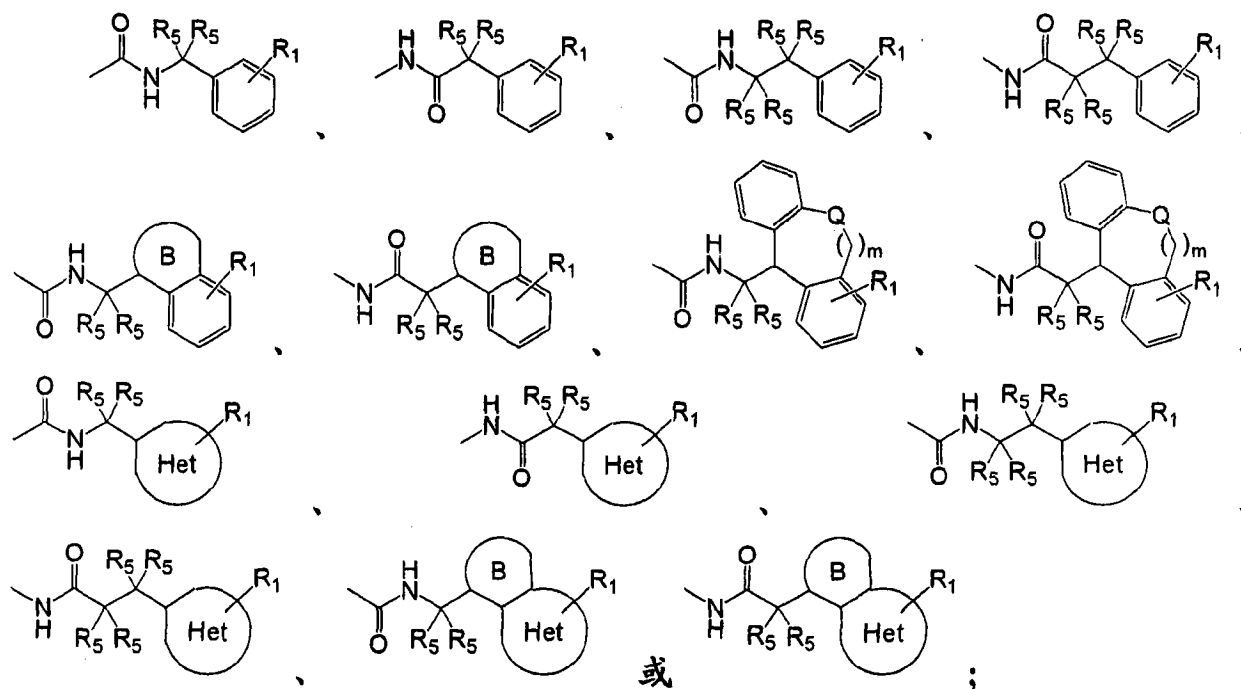


[0134] 在其它化合物中, Y 是芳族部分 (aromatic moiety), 例如: (i) 苯基或 5 或 6 元杂芳基, 其中的每个任选与 5 至 7 元碳环或杂环稠合; 或

[0135] (ii)  每个 Y 被 0 至 4 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、

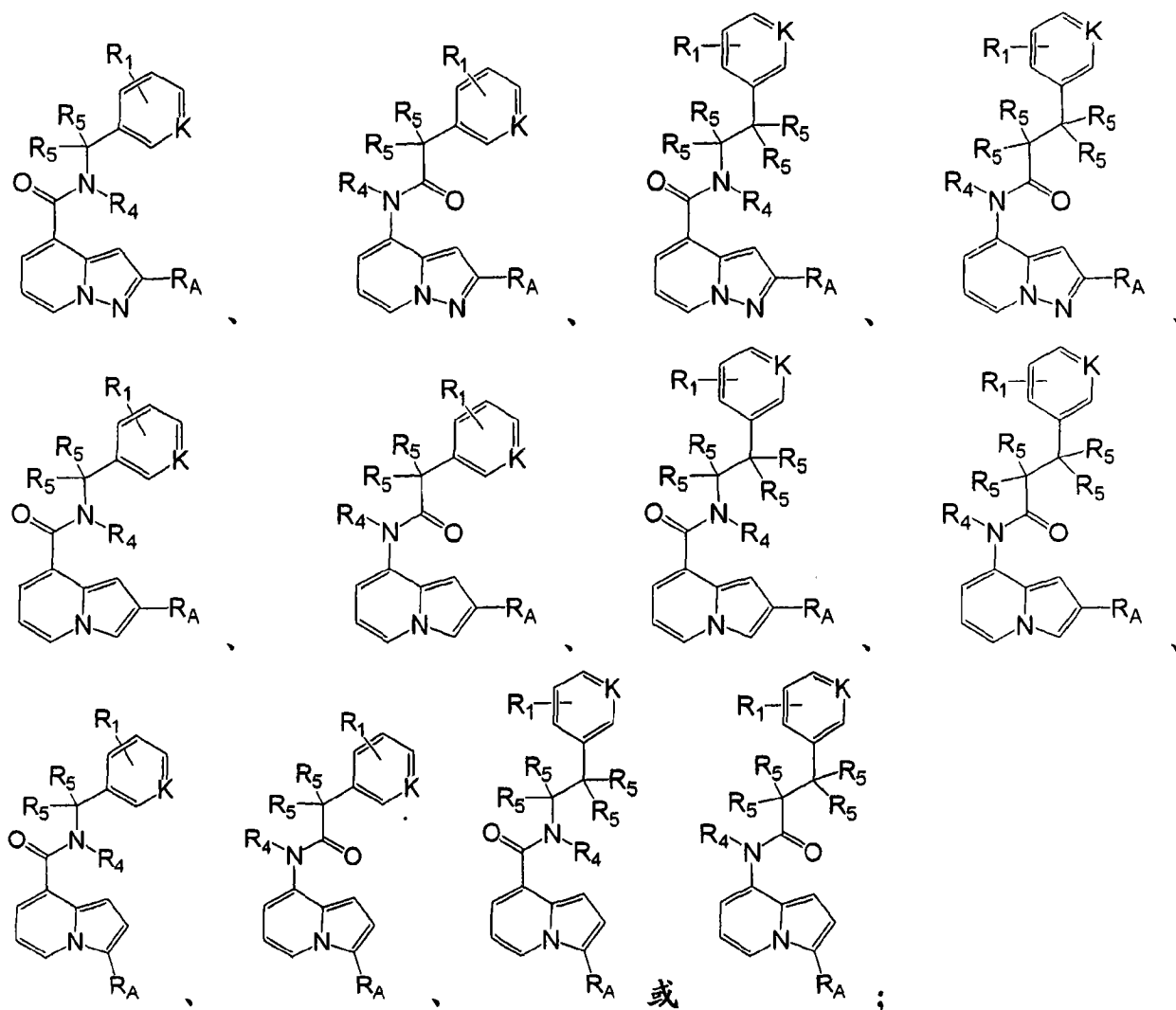
氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基。在某些化合物中, -W-X-Y 是:

[0136]



[0137] 其中： B 是 5 至 7 元碳环或杂环； Het 是 5 或 6 元杂芳基； R_1 表示 0 至 2 个独立地选自下列的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基；或由 R_1 代表的两个取代基一起形成稠合的或螺 3 至 7 元碳环或杂环；每个 R_5 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或苯基；或两个 R_5 一起形成 C_3 - C_8 环烷基； Q 是 CH_2 、 CO 、 O 、 NH 、 S 、 SO 或 SO_2 ； m 是 0 或 1。某些此类化合物进一步满足下式：

[0138]



[0139] 其中 K 是 CH 或 N 。显然,当 K 是 CH 时, K 位置处的碳原子可以(但不必需)被 R_1 代表的取代基取代。

[0140] 本文提供的代表性的杂芳基酰胺类似物包括但不限于实施例 1-3 中具体描述的那些。显然,本文叙述的具体化合物只是代表性的,其无意限制本发明的范围。此外,如上所述,本发明的所有化合物可作为游离酸或碱存在,或作为药学上可接受的盐存在。另外,本发明还具体考虑此类化合物的其它形式,例如水合物和前药。

[0141] 在本发明的某些方面中,本文提供的杂芳基酰胺类似物可检测地改变(调节) $P2X_7$ 活性,如使用试验(例如本文实施例 4 中所述的试验)所测定。可以用于该目的其它试验包括:测定 $IL-1\beta$ 释放的试验;测定不能渗透膜的荧光染料(例如 $YO-PR01$) 的摄取的试验;测定萤光黄(lucifer yellow)摄取的试验;测定溴化 3,8-二氨基-5-乙基-6-苯基菲啶鎓摄取的试验;和使用钙成像来检测 $P2X_7$ 活性的试验;本领域众所周知的所有这些试验。本文提供的某些调节剂可以微摩尔浓度、纳摩尔浓度或亚纳摩尔浓度可检测地调节 $P2X_7$ 活性。

[0142] 如上所述,在某些实施方案中,优选作为 $P2X_7$ 拮抗剂的化合物。可以使用标准体外 $P2X_7$ 介导的钙转移试验(如实施例 4 中所提供的)来测定此类化合物的 IC_{50} 值。简要地说,使表达 $P2X_7$ 的细胞与感兴趣的化合物接触,并与胞内钙浓度的指示物(例如,膜可渗透钙敏感性染料例如 Fluo-3、Fluo-4 或 Fura 2 (Invitrogen, Carlsbad, CA), 当与 Ca^{++} 结合

时,其中的每个产生荧光信号)接触。优选通过将细胞在包含化合物和/或指示物(在溶液中)的缓冲液或培养基中孵育一次或多次来进行此类接触。使接触保持足以允许染料进入细胞的时间(例如1-2小时)。洗涤或过滤细胞,以除去过量的染料,然后将细胞与P2X₇激动剂(例如腺苷三磷酸或2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)腺苷5'-三磷酸,其浓度例如等于该激动剂的EC₅₀)接触,测定荧光响应。当接触激动剂的细胞与作为P2X₇拮抗剂的化合物接触时,相比于没有测试化合物的情况下接触激动剂的细胞,荧光响应一般减少至少20%,优选至少50%,更优选至少80%。IC₅₀代表50%抑制浓度,即,在试验中抑制受体(例如P2X₇)活性达50%的化合物的浓度。应注意,对具体受体具有较低IC₅₀值的化合物与对该受体显示更大功效的化合物相对应,较高IC₅₀值与对该受体具有更小功效相对应。在某些实施方案中,在等于IC₅₀的化合物浓度下,本文提供的P2X₇拮抗剂在P2X₇激动作用的体外试验中没有显示可检测的激动剂活性。在P2X₇激动作用的体外试验中,在比IC₅₀值高100倍的化合物浓度下,某些此类拮抗剂没有显示可检测的激动剂活性。

[0143] 还可以(或者)使用实施例5中提供的体内疼痛减轻试验来评价P2X₇调节活性。优选地,在此类功能试验中,本文提供的调节剂对P2X₇活性具有统计上显著的特异性作用。

[0144] 在某些实施方案中,优选的调节剂无镇静作用。换句话说,在用于测定疼痛减轻的动物模型(例如本文实施例5提供的模型)中足以提供镇痛的两倍最小剂量的调节剂剂量,在镇静作用的动物模型试验(使用Fitzgerald等人(1988)Toxicology 49(2-3):433-9描述的方法)中仅仅导致短暂的(即,持续不超过疼痛减轻持续时间的1/2)或优选没有统计上显著的镇静作用。优选地,足以提供镇痛的5倍最小剂量的剂量不产生统计上显著的镇静作用。更优选地,在小于25mg/kg(优选小于10mg/kg)的静脉内剂量、或小于140mg/kg(优选小于50mg/kg,更优选小于30mg/kg)的口服剂量条件下,本文提供的调节剂不产生镇静作用。

[0145] 如果需要的话,可以评价本文提供的化合物的某些药理学性能,包括但不限于口服生物利用率(优选的化合物的口服生物利用率可以使化合物的治疗有效浓度达到下列程度:口服剂量小于140mg/kg,优选小于50mg/kg,更优选小于30mg/kg,甚至更优选小于10mg/kg,更加优选小于1mg/kg,最优选小于0.1mg/kg)、毒性(当给予对象治疗有效量时,优选的化合物是非毒性的)、副作用(当给予对象治疗有效量的化合物时,优选的化合物产生与安慰剂相当的副作用)、血清蛋白结合以及体外和体内半衰期(优选的化合物显示的体内半衰期可允许不超过Q. I. D. 给药,优选T. I. D. 给药,更优选B. I. D. 给药,最优选每天给药一次)。另外,选择具有不同的血脑屏障渗透性的化合物可能是合意的。对于通过调节CNS P2X₇活性来治疗疼痛或神经变性疾病所使用的调节剂,优选高血脑屏障渗透性,以使上述总的每日口服剂量在CNS中提供这种调节至治疗有效程度,而显示血脑屏障的低渗透性的化合物(产生调节剂的低的脑部水平)可以优选治疗周围神经介导的疼痛或某些周围炎性疾病(例如类风湿性关节炎)。优选在此类剂量下,这种低血脑屏障渗透性化合物不提供足以将P2X₇活性调节至临床或治疗有效程度的化合物的脑部(例如CSF)水平。对于,本领域众所周知的常规试验可以用来评价这些性能和鉴定用于具体用途的优异(superior)化合物。例如,用于预测生物利用率的试验包括运输穿过人肠细胞单层(包括Caco-2细胞单层)。在人中,化合物的血脑屏障的渗透性可以由给予(例如静脉内给予)化合物的实验动物中的该化合物的脑部水平来预测。血清蛋白结合可以由白蛋白结合试验来预测。化合

物半衰期与化合物的给药频率成反比。化合物的体外半衰期可以由微粒体半衰期试验（例如公开号为 2005/0070547 的美国专利申请的实施例 7 中所描述）来预测。

[0146] 如上所述,本文提供的优选化合物是非毒性的。通常,术语“非毒性的”应该以相对含义来理解,并有意指已获美国食品与药物管理局(FDA)批准的施用于哺乳动物(优选人)的任何物质,或与确立的标准一致,为FDA对施用于哺乳动物(优选人)的批准所容许。另外,高度优选的非毒性化合物一般满足下列标准中的一个或多个:(1)基本不抑制细胞ATP的产生;(2)不显著地延长心脏QT间隔;(3)不导致实质性的肝脏肿大,或(4)不导致肝脏酶的实质性释放。

[0147] 本文使用的基本不抑制细胞ATP产生的化合物是满足公开号为 2005/0070547 的美国专利申请的实施例 8 中所设定标准的化合物。换句话说,用 100 μ M 此类化合物治疗(如其中所描述)的细胞,显示出未治疗细胞中所检测到的ATP水平的至少 50% 的ATP水平。在更高度优选的实施方案中,此类细胞显示出未治疗细胞中所检测到的ATP水平的至少 80% 的ATP水平。

[0148] 不显著延长心脏QT间隔的化合物是这样的化合物:当一定给予剂量(该剂量产生等于该化合物的EC₅₀或IC₅₀的血清浓度)时,化合物不会在豚鼠、小型猪或狗中导致心脏QT间隔的统计上显著性延长(如心电图所测定)。在某些优选实施方案中,胃肠外或口服给予0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40或50mg/kg的剂量不导致心脏QT间隔的统计上显著性延长。

[0149] 如果每天用产生等于该化合物的EC₅₀或IC₅₀的血清浓度的剂量来治疗啮齿类(例如小鼠或大鼠)5-10天,那么化合物不会导致实质性的肝脏肿大,与匹配的对照相比肝脏与体重的比例提高不超过100%。在更高度优选的实施方案中,与匹配的对照物相比,此类剂量不会导致超过75%或50%的肝脏肿大。如果使用非啮齿类哺乳动物(例如狗),与匹配的未经治疗的对照物相比,此类剂量不应该使肝脏与体重的比例提高超过50%,优选不超过25%,更优选不超过10%。在此类试验中,优选的剂量包括胃肠外或口服给予0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40或50mg/kg。

[0150] 类似地,如果在实验动物(例如啮齿类)中给予两倍最小剂量(该剂量产生等于该化合物对于P2X₇的EC₅₀或IC₅₀的血清浓度)的化合物,那么其不促进肝脏酶的实质性释放,与匹配的模拟治疗对照物相比,不会将ALT、LDH或AST的血清水平提高超过100%。在更高度优选的实施方案中,与匹配的对照物相比,此类剂量不会使这种血清水平提高超过75%或50%。或者,在体外肝细胞试验中,如果等于化合物的EC₅₀或IC₅₀的浓度(在用肝细胞体外接触和孵育的培养基或其它此类溶液中)不导致任何此类肝脏酶以高于基线水平(在得自于匹配模拟治疗的对照细胞的培养基中所看到的)可检测地释放到培养基中,则该化合物不促进肝脏酶的实质性释放。在更高度优选的实施方案中,当此类化合物浓度是5倍、优选10倍于化合物的EC₅₀或IC₅₀时,没有检测出任何此类肝脏酶以高于基线水平释放到培养基中。

[0151] 在其它实施方案中,在等于该化合物针对P2X₇的EC₅₀或IC₅₀的浓度下,某些优选化合物不抑制或引起微粒体细胞色素P450酶的活性,例如CYP1A2活性、CYP2A6活性、CYP2C9活性、CYP2C19活性、CYP2D6活性、CYP2E1活性或CYP3A4活性。

[0152] 在等于该化合物的EC₅₀或IC₅₀的浓度下,某些优选化合物不造成畸变(例如,使用

小鼠红血球前体细胞微核试验、Ames 微核试验、螺旋微核试验等等进行测定)。在其它实施方案中,在此类浓度下,某些优选化合物不引起姐妹染色单体交换(例如,在中国仓鼠卵巢细胞中)。

[0153] 就检测而言,如下面更详细讨论的,可将本文提供的调节剂同位素标记或放射性标记。用重同位素例如氘(即 ^2H) 取代可以提供某些治疗优势,产生更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量要求减低),因此在一些情况下是优选的。

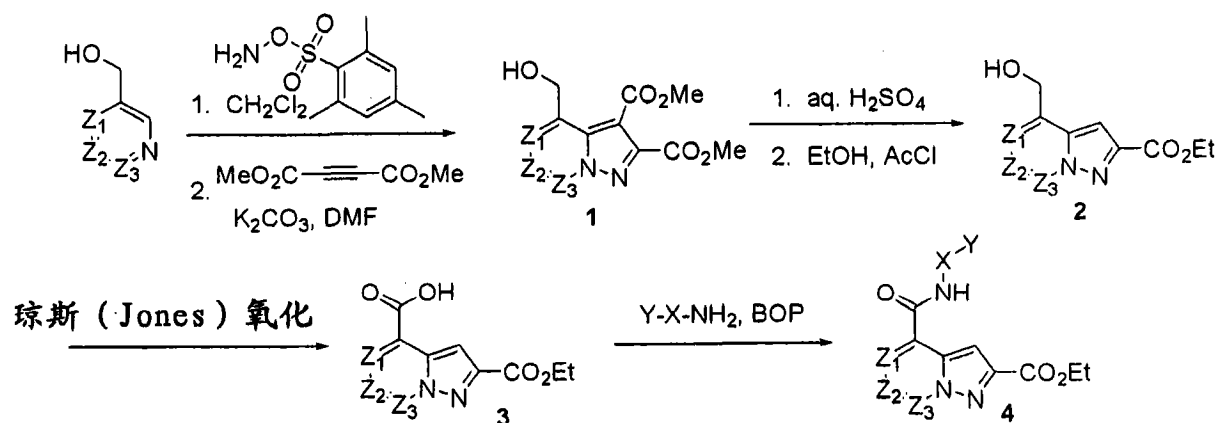
[0154] 杂芳基酰胺类似物的制备

[0155] 一般可使用标准合成方法来制备杂芳基酰胺类似物。起始原料可从供应商例如 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO) 商购,或可以使用确立的规程 (protocols) 从可商购的前体来合成。例如,可以使用与任何下列方案相似的合成路线,连同合成有机化学领域已知的合成方法。在一些情况下,在制备期间需要保护基。此类保护基可以用本领域普通技术人员熟知的方法除去,例如在 Greene 和 Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第二版, John Wiley & Sons, 1991) 中所描述的方法。在一些情况下,可以使用本领域普通技术人员熟知的方法进行进一步的有机转化,例如 Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation", (VCH Publisher, Inc. 1989) 中描述的方法。下面方案中的每个变量是指与本文所提供化合物的说明相一致的任何基团。在下列方案中使用的代表性反应条件提供于实施例。

[0156] 在下列方案和本文其它地方使用的某些缩写包括:

[0157]	Ac	乙酰基
[0158]	aq.	水溶液 (aqueous)
[0159]	ACN	乙腈
[0160]	BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐
[0161]	Bu	丁基
[0162]	δ	化学位移
[0163]	DCM	二氯甲烷
[0164]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0165]	DMF	二甲基甲酰胺
[0166]	DMSO	二甲亚砜
[0167]	Et	乙基
[0168]	EtOAc	乙酸乙酯
[0169]	EtOH	乙醇
[0170]	h	小时
[0171]	^1H NMR	质子核磁共振
[0172]	Hz	赫兹
[0173]	iPr	异丙基
[0174]	MeOH	甲醇
[0175]	min	分钟
[0176]	Ms	甲磺酰基
[0177]	(M+1)	质量 +1

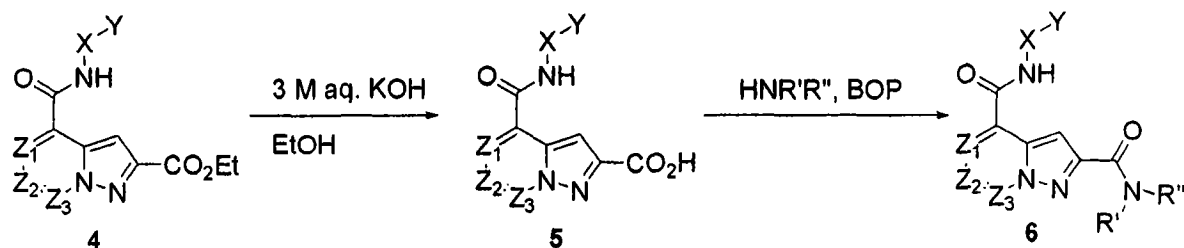
- [0178] Ph_3P 三苯基膦
 [0179] PTLC 制备薄层色谱
 [0180] rt 室温
 [0181] TEA 三乙胺
 [0182] TFA 三氟乙酸
 [0183] THF 四氢呋喃
 [0184] 方案 1
 [0185]



[0186] 在方案 I 中,通过在乙炔二羧酸二甲酯的存在下,使 3-吡啶甲醇类似物与 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺 (0-mesitylenesulfonylhydroxylamine) 反应来二羧酸二甲酯 1。使 1 与 H_2SO_4 水溶液反应,得到 4-羟甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸类似物,通过与乙酰氯在无水乙醇中反应,将其转化为乙酯 2。用琼斯试剂将 2 氧化,产生羧酸 3,在 BOP 的存在下,通过与适当的胺反应,将其转化为酰胺 4。

[0187] 方案 II

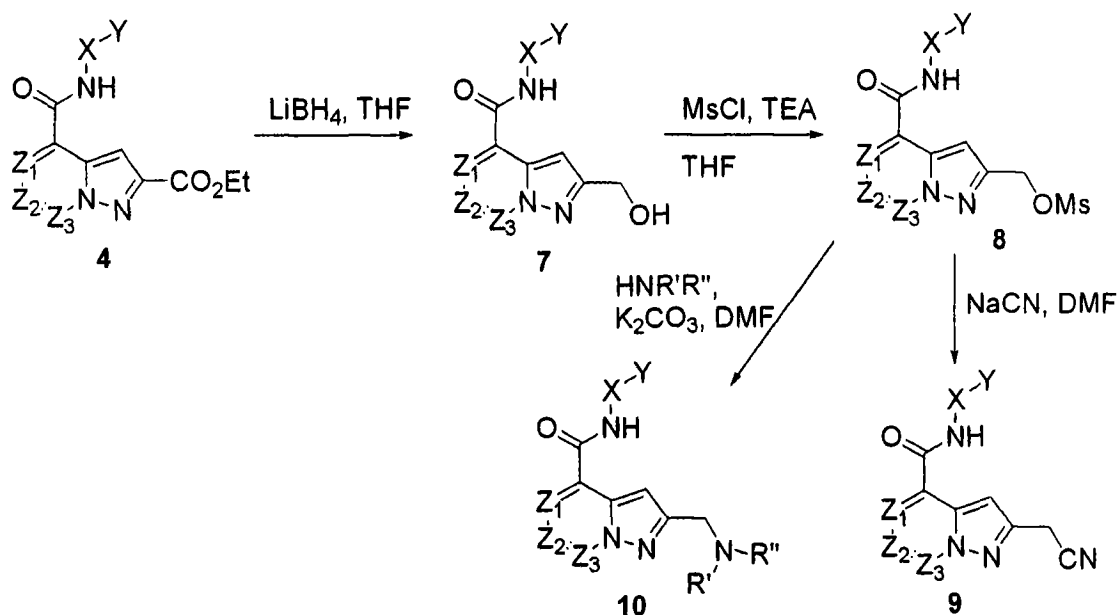
[0188]



[0189] 在方案 II 中,将酯 4 水解,以得到羧酸 5。在 BOP 的存在下,通过与适当的胺反应来制备酰胺 6。

[0190] 方案 III

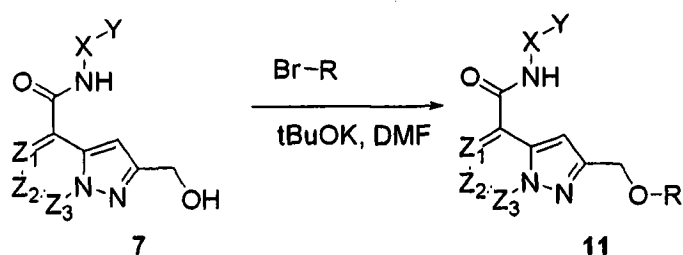
[0191]



[0192] 在方案 III 中, 将酯 4 还原成醇 7, 将其转化为甲磺酸酯 8。然后, 在碳酸钾的存在下, 通过与适当的胺反应, 使用甲磺酸酯 8 来产生胺 10, 或通过与氰化钠反应, 使用甲磺酸酯 8 来产生氰甲基衍生物 9。

[0193] 方案 IV

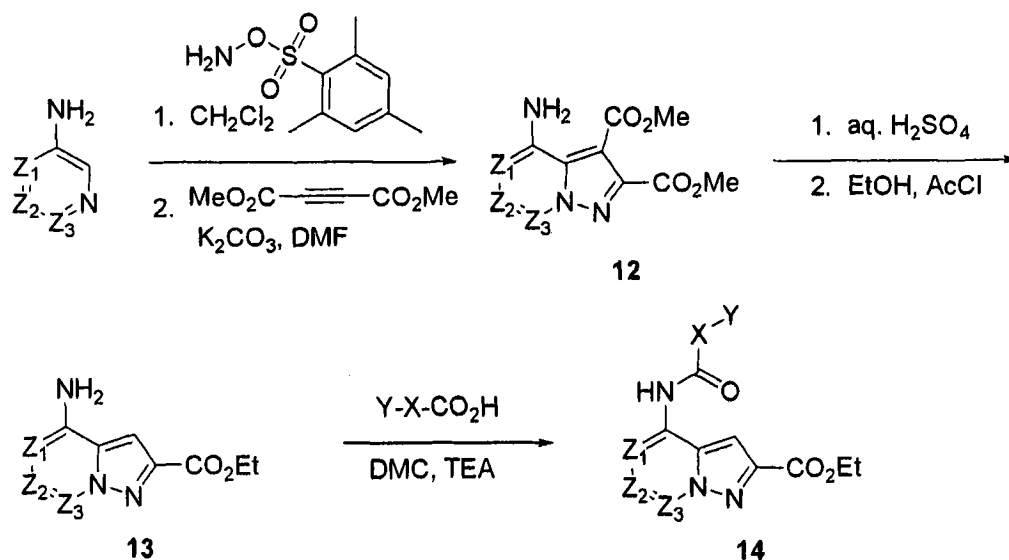
[0194]



[0195] 方案 IV 举例说明了通过与适当的溴化试剂反应, 将醇 7 转化为各种醚部分 11 中的任意种。

[0196] 方案 V

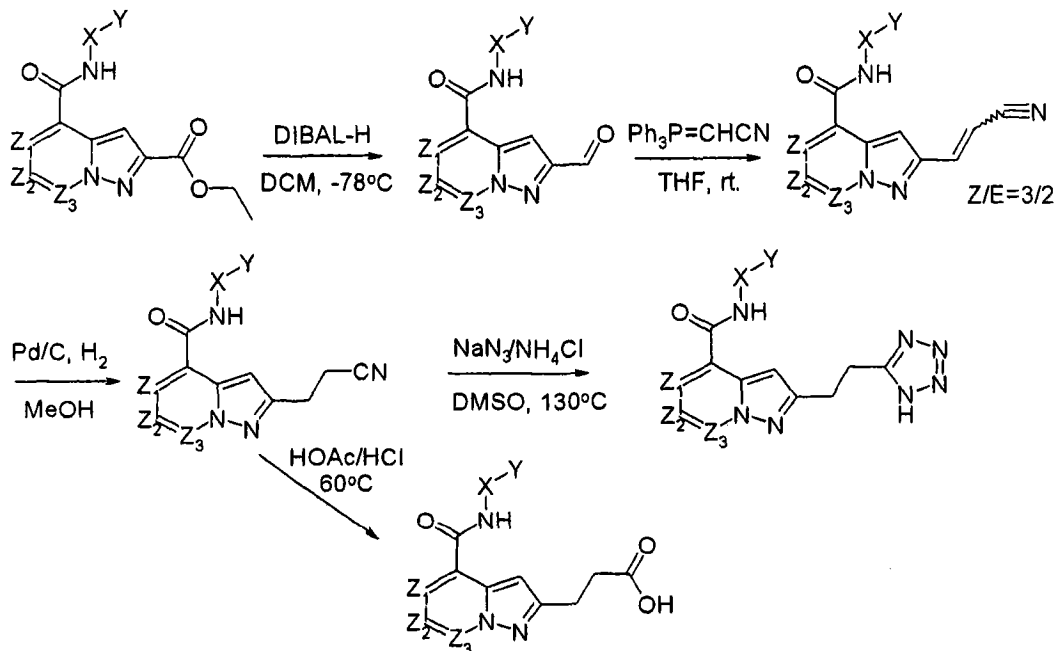
[0197]



[0198] 在方案 V 中,通过使 3-氨基吡啶类似物与 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺反应来制备二羧酸二甲酯 12。使 12 与 H_2SO_4 水溶液反应,得到 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸类似物 13,通过与适当的羧酸反应,将其转化为酰胺 14。

[0199] 方案 VI

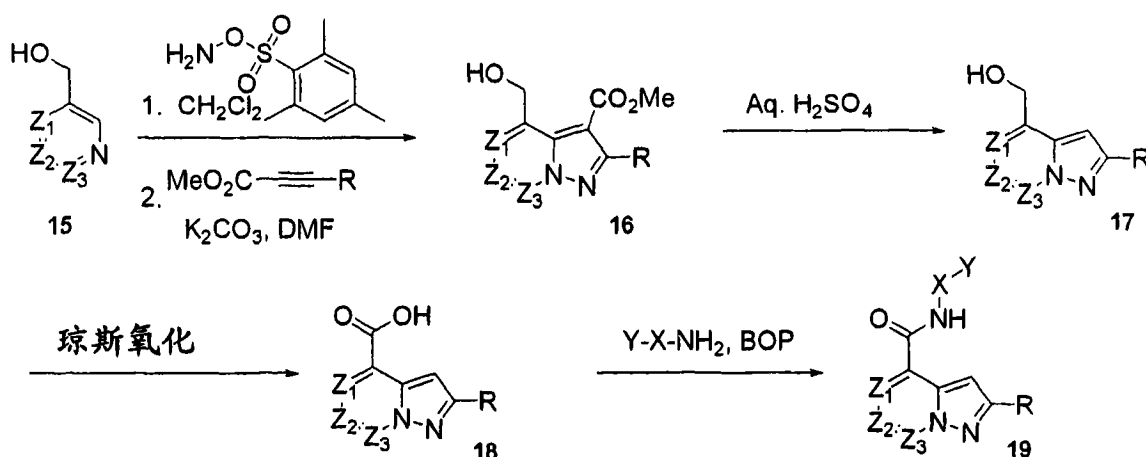
[0200]



[0201] 方案 VI 举例说明了从以上讨论的酯 4 来合成某些代表性的式 I 化合物。通过与 DIBAL 反应来产生甲酰基衍生物,并使用 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$ 将其转化为氰基乙烯基衍生物 (Z 和 E 异构体的混合物)。可以使用标准技术分离异构体。将氰基乙烯基化合物还原 (例如用 Pd/C 和 1 大气压 H_2),得到氰乙基衍生物,可将其转化为各种化合物,包括举例说明的羧酸和四唑基乙基化合物。

[0202] 方案 VII

[0203]

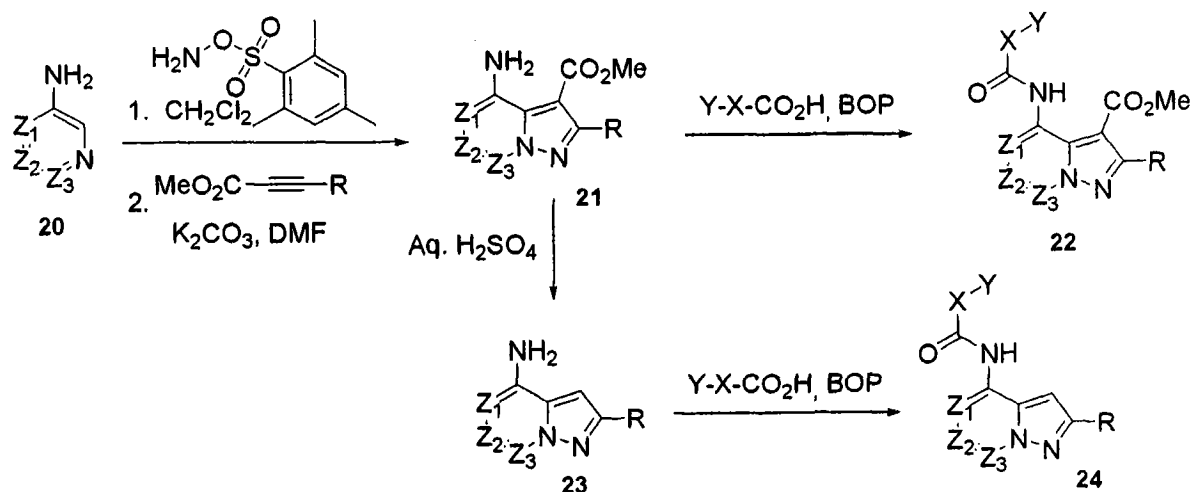


[0204] 在方案 VII 中,通过在丙炔酸酯衍生物的存在下,使 3-吡啶基甲醇类似物 15 与 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺反应来制备羧酸甲酯 16,其中 R 是氢或任何合适基团,例如烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中的每个任选被取代。使 16 与 H_2SO_4 水溶液反应,得到 4-羟甲基吡啶并 [1,5-a] 吡啶 17。用琼斯试剂将 17 氧化,得到羧酸 18,在 BOP 的存

在下,通过与适当的胺反应,将其转化为酰胺 19。

[0205] 方案 VIII

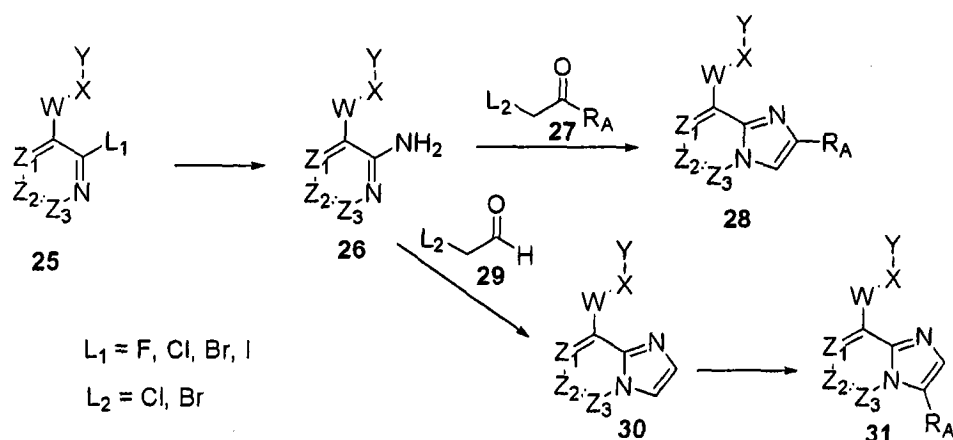
[0206]



[0207] 在方案 VIII 中,通过在丙炔酸甲酯衍生物的存在下,使 3-氨基吡啶类似物 20 与 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺反应来制备羧酸甲酯 21。使 21 与 H_2SO_4 水溶液反应,得到 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸类似物 23,通过与适当的羧酸反应,其转化为酰胺 24。或者,可使 21 直接与适当的羧酸反应,得到酰胺 22。

[0208] 方案 IX

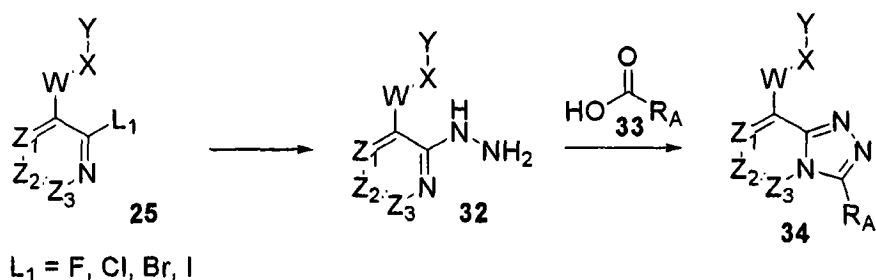
[0209]



[0210] 在方案 IX 中,使用任何合适方法,例如在室温或高温下使用氨(在 EtOH 中),将含氮杂环卤化物 25 转化为氨基杂环 26。使氨基杂环 26 与 α -卤代羰基化合物反应,得到取代的咪唑并杂环 28。使 α -卤代醛 29 与氨基杂环 26 反应,得到未取代的咪唑并杂环 30,随后通过咪唑并官能团的亲电取代(例如,通过溴化得到溴化物),可将咪唑并杂环 30 转化为取代的咪唑并杂环 31,可将其转化为所需的咪唑并杂环 31。

[0211] 方案 X

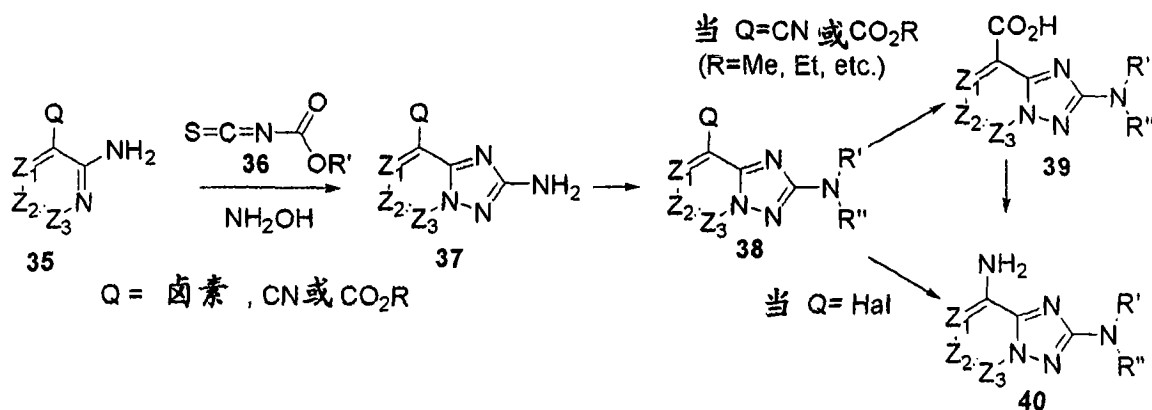
[0212]



[0213] 在方案 X 中, 使用任何合适方法, 例如在室温或高温下与肼在 EtOH 中反应, 将含氮杂环卤化物 25 转化为肼基杂环 32。通过与酸 33 反应 (在室温或高温下, 不用溶剂或用溶剂), 将中间体 32 转化为三唑并杂环 34。

[0214] 方案 XI

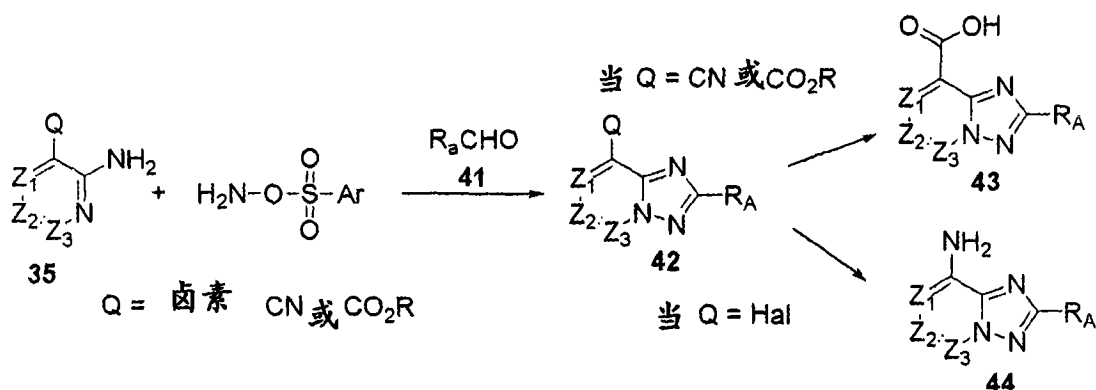
[0215]



[0216] 在方案 XI 中, 使 35 与异硫氰酸酯 36 反应, 以形成 37。可以将化合物 37 中的伯胺单或二烷基化或酰化, 得到化合物 38。在酸性条件下, 水解 38 的 (当 Q 是 CN 或酯时), 得到 39。或者, 如果 Q 是卤素, 用铵处理 38, 得到 40。可以容易地将 39 和 40 转化为上面举例说明的式 I 化合物。

[0217] 方案 XII

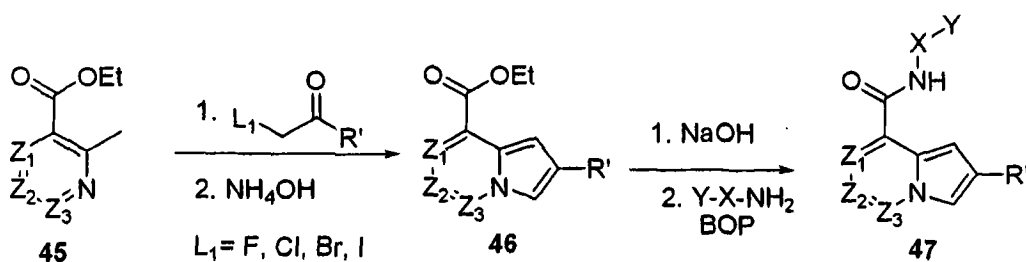
[0218]



[0219] 在方案 XII 中, 在室温下, 使 35 与例如 0-2, 4, 6-三甲基苯磺酰羟胺反应。然后加入醛 41 和 KOH 水溶液, 得到中间体 42。在酸性条件下, 将 42 (当 Q 是 CN 或酯时) 水解, 得到 43。或者, 如果 Q 是卤素, 用铵处理 42, 得到 44。可以容易地将 43 和 44 转化为上面举例说明的式 I 化合物。

[0220] 方案 XIII

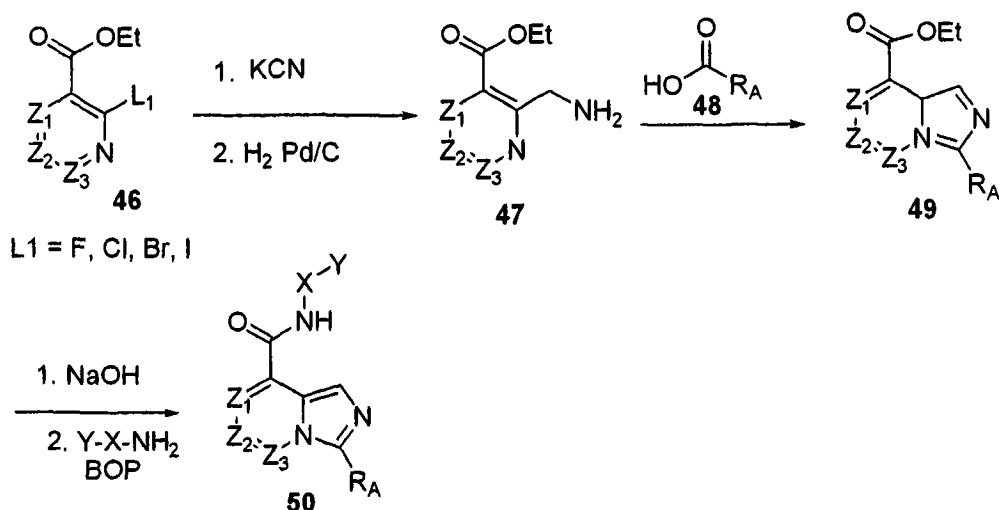
[0221]



[0222] 在方案 XIII 中,使甲基取代的氮杂环羧酸酯 45 与 α -卤代羰基化合物反应,用氢氧化铵处理中间体盐,得到酯 46。通过标准条件将其转化为目标化合物 47。

[0223] 方案 XIV

[0224]



[0225] 在方案 XIV 中,使卤代的含氮杂环卤化物 46 与氰化钾反应,对所得腈进行氢化,得到 47。使 47 与酸 48 缩合,得到杂环 49,通过本文描述的方法将其转化为 50。

[0226] 在某些实施方案中,本文提供的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子,以致化合物可以不同的立体异构体形式存在。此类形式可以是例如外消旋体或光学活性形式。如上所述,本发明涵盖所有的立体异构体。但是,获得单一对映体(即光学活性形式)可能是合意的。制备单一对映体的标准方法包括不对称合成和外消旋体的拆分。外消旋体的拆分可以例如通过常规方法(例如在拆分试剂的存在下进行结晶,或使用例如手性 HPLC 柱的色谱)来实现。

[0227] 可通过使用包含至少一个放射性同位素原子的前体实施其合成,将化合物进行放射性标记。每个放射性同位素优选是碳(例如 ^{14}C)、氢(例如 ^3H)、硫(例如 ^{35}S)或碘(例如 ^{125}I)。氟标记的化合物还可通过如下方式催化制备:在氟化的乙酸中通过铂催化的交换,在氟化的三氟乙酸中通过酸催化的交换,或使用化合物作为底物与氟气体进行多相催化的交换。另外,可以使某些前体进行与氟气的氟-卤素交换、不饱和键的氟气还原、或使用硼氟化钠进行还原,视情况而定。放射性标记化合物的制备可以由放射性同位素供应商来方便地进行,其专门进行放射性标记探针化合物的委托合成。

[0228] 药物组合物

[0229] 本发明还提供药物组合物,其包含本文提供的一种或多种化合物以及至少一种生理学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物可以包含例如下列中的一种或多种:水、缓冲液(例如碳酸氢钠、中性缓冲盐水或磷酸盐缓冲盐水),乙醇、矿物油、植物油、二甲亚砜、碳水

化合物（例如葡萄糖、甘露糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇或葡聚糖）、蛋白、佐剂、多肽或氨基酸（例如甘氨酸）、抗氧化剂、螯合剂（例如 EDTA 或谷胱甘肽）和 / 或防腐剂。另外，其它活性组分可以（但不必需）包括在本文提供的药物组合物中。

[0230] 可以将药物组合物配制成任何合适的给药方式，包括例如局部、口服、鼻部、直肠、阴道或肠胃外给药。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、真皮内、血管内（例如静脉内）、肌内、脊髓、颅内、鞘内和腹膜内注射，以及任何类似的注射或输注技术。在某些实施方案中，可以将组合物制备成栓剂。在其它实施方案中，优选适合于口服使用的组合物。此类组合物包括例如片剂、锭剂（troches）、糖锭（lozenges）、水或油性混悬剂、可分散性粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂或酏剂。在其它实施方案中，可以将药物组合物配制成冷冻干燥物。对于某些病症（例如治疗皮肤病症例如灼痛或发痒），可以优选局部给予制剂。对于治疗尿失禁和膀胱活动过度，可以优选直接给药到膀胱中的制剂（膀胱给药）。

[0231] 有意用于口服使用的组合物可以进一步包含一种或多种诸如甜味剂，矫味剂，着色剂和 / 或防腐剂的组分，以便提供有吸引力和适口的制剂。片剂含有与生理学上可接受的赋形剂（其适合于生产片剂）混合的活性成分。此类赋形剂包括例如惰性稀释剂（例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠）、造粒和崩解剂（例如玉米淀粉或海藻酸）、粘合剂（例如淀粉、明胶或阿拉伯胶）和润滑剂（例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉）。可以使用标准技术形成片剂，包括干法造粒、直接压缩和湿法造粒。片剂可以无包衣或可以通过已知技术将它们包衣。

[0232] 口服使用的制剂还可以作为硬胶囊存在，其中活性成分与惰性固体稀释剂（例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合，或作为软胶囊存在，其中活性成分与水或油介质（例如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0233] 水性混悬剂含有与合适赋形剂混合的活性物质，合适赋形剂例如为悬浮剂（例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶）；和分散或湿润剂（例如天然存在的磷脂（例如卵磷脂）、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七亚乙氧基鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetano））、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯）或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐（hexitol anhydrides）的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯）。水性混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯）、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和 / 或一种或多种甜味剂（例如蔗糖或糖精）。

[0234] 可以通过将活性成分悬浮在植物油（如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或者矿物油（如液体石蜡）中来配制油性混悬剂。该油性混悬剂可以含有增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂（如上述那些）和 / 或矫味剂，以提供可口的口服制剂。可以通过加入抗氧化剂（如抗坏血酸）来保存此类混悬剂。

[0235] 适于通过加入水制备水性混悬剂的可分散性粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散或润湿剂以及悬浮剂通过以上已经提到的那些来举例说明。还可以存在其它赋形剂，例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0236] 药物组合物还可以配制成水包油乳剂的形式。油相可以是植物油（例如橄榄油或花生油）或矿物油（例如液体石蜡）或其混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶（例

如阿拉伯胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂,和衍生自脂肪酸和己糖醇的酯或偏酯)、酸酐(例如失水山梨醇单油酸酯)和衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。该乳剂还可以包含一种或多种甜味剂和/或矫味剂。

[0237] 可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)来配制糖浆和酏剂。此类制剂还可以包含一种或多种缓和剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

[0238] 局部给药用制剂典型地包含与活性剂混合的局部赋形剂,含有或没有其它的任选组分。合适的局部赋形剂和其它组分在本领域是众所周知的,显然,赋形剂的选择取决于具体物理形式和递送模式。局部赋形剂包括水;有机溶剂例如醇(例如乙醇或异丙醇)或甘油;二元醇(例如丁二醇、异戊二醇或丙二醇);脂族醇(例如羊毛脂);水和有机溶剂的混合物以及有机溶剂例如醇和甘油的混合物;基于脂质的物质,例如脂肪酸、酰基甘油(包括油类、例如矿物油和天然或合成来源的脂肪)、磷酸甘油酯、鞘脂和石蜡;基于蛋白的物质,例如胶原和明胶;基于硅氧烷的物质(非挥发性和挥发性的);和烃基物质(hydrocarbon-based materials),例如微海绵和聚合物基质。组合物可以进一步包含一种或多种适合于改善所施用制剂的稳定性或效果的组分,例如稳定剂、悬浮剂、乳化剂、粘度调节剂、胶凝剂、防腐剂、抗氧化剂、皮肤渗透增强剂、增湿剂和持续释放物质。此类组分的例子描述于 Martindale—The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005) 中。制剂可以包括微胶囊例如羟甲基纤维素或凝胶微胶囊、脂质体、白蛋白微球体、微乳剂、纳米颗粒或纳米胶囊。

[0239] 可以将局部制剂制备成任何各种物理形式,包括例如固体、糊剂、软膏剂、乳膏剂、泡沫、洗剂、胶凝剂、散剂、水成液和乳剂。此类药学上可接受的形式的外观和粘度可取决于制剂中存在的乳化剂和粘度调节剂的存在和数量。固体一般是坚实的和不可倒出的,通常配制成条状物或棒状物,或为颗粒形式;固体可以不透明或透明,任选可以含有溶剂、乳化剂、增湿剂、软化剂、香料、染料/着色剂、防腐剂和可提高或增加最终产物功效的其它活性成分。乳膏剂和洗剂常常彼此类似,主要区别于它们的粘度;洗剂和乳膏剂均可以不透明、透明或清澈,并且常常含有乳化剂、溶剂和粘度调节剂以及增湿剂、软化剂、香料、染料/着色剂、防腐剂和可提高或增加最终产物功效的其它活性成分。凝胶剂以各种粘度制备,从粘稠或高粘度至稀薄或低粘度。这些制剂与洗剂和乳膏剂一样,还可以含有溶剂、乳化剂、增湿剂、软化剂、香料、染料/着色剂、防腐剂和可提高或增加最终产物功效的其它活性成分。液体剂比乳膏剂、洗剂或凝胶剂稀,并且常常不含有乳化剂。局部用液体产品常常含有溶剂、乳化剂、增湿剂、软化剂、香料、染料/着色剂、防腐剂和可提高或增加最终产物功效的其它活性成分。

[0240] 用于局部制剂的合适的乳化剂包括但不限于离子型乳化剂、鲸蜡醇、非离子型乳化剂(例如聚氧乙烯油酰醚)、PEG-40 硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇聚醚(cetareth)-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、鲸蜡硬脂醇聚醚醇、PEG-100 硬脂酸酯和硬脂酸甘油酯。合适的粘度调节剂包括但不限于保护性胶体或非离子树胶、例如羟乙基纤维素、黄原胶、硅酸铝镁、二氧化硅、微晶蜡、蜂蜡、石蜡和十六酸鲸蜡酯。凝胶组合物可以通过加入胶凝剂而形成,所述胶凝剂例如为壳聚糖、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚季铵、

羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、卡波姆或氨化甘草甜素 (ammoniated glycyrrhizinate)。合适的表面活性剂包括但不限于非离子、两性、离子和阴离子表面活性剂。例如,在局部制剂中可以使用下列中的一种或多种:聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯 (polysorbate) 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、月桂酰胺 DEA、椰油酰胺 DEA 和椰油酰胺 MEA、油酰甜菜碱、椰油酰胺丙基磷脂酰基 PG- 二甲基氯化铵 (cocamidopropyl phosphatidyl PG-dimoniumchloride) 和月桂醇硫酸铵 (ammonium laureth sulfate)。合适的防腐剂包括但不限于:抗微生物剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、苯甲酸和甲醛,以及物理稳定剂和抗氧化剂,例如维生素 E、抗坏血酸钠 / 抗坏血酸和没食子酸丙酯。合适的增湿剂包括但不限于:乳酸及其它羟基酸和它们的盐、甘油、丙二醇和丁二醇。合适的软化剂包括羊毛脂醇、羊毛脂、羊毛脂衍生物、胆固醇、凡士林、异硬脂基新戊酸酯和矿物油。合适香料和颜料包括但不限于:FD&C 红 No. 40 和 FD&C 黄 No. 5。局部制剂可以包含的其它合适成分包括但不限于:磨蚀剂、吸附剂、抗结块剂、消泡剂、抗静电剂、收敛剂 (例如金缕梅、醇和草药提取物例如甘菊提取物)、粘合剂 / 赋形剂、缓冲剂、螯合剂、成膜剂、调理剂、推进剂、遮光剂、pH 调节剂和保护剂。

[0241] 凝胶制剂的合适局部用赋形剂的例子是:羟丙基纤维素 (2.1%);70/30 异丙醇 / 水 (90.9%);丙二醇 (5.1%);和聚山梨醇酯 80 (1.9%)。用于泡沫制剂的合适局部用赋形剂的例子是:鲸蜡醇 (1.1%);硬脂醇 (0.5%);季铵盐 52 (1.0%);丙二醇 (2.0%);乙醇 95 PGF3 (61.05%);去离子水 (30.05%);P75 烃推进剂 (4.30%)。所有的百分比按重量计。

[0242] 用于局部组合物的典型递送模式包括:使用手指施用;使用实体施涂物例如布、薄纱、药签、棍或刷来施用;喷剂 (包括雾剂、气雾剂或泡沫喷涂);滴管施用;喷洒;浸泡;和冲洗。

[0243] 可以将药物组合物制备成无菌的可注射水性或油性混悬剂。根据使用的赋形剂和浓度,本文提供的化合物可以悬浮或溶于赋形剂中。可以按照本领域已知的方法配制此类组合物,使用诸如上述那些的合适分散剂、湿润剂和 / 或悬浮剂。在可接受的赋形剂和溶剂之中,可以使用的是水、1,3- 丁二醇、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,可以使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。对于这种目的,可以使用任何柔和的不挥发油,包括合成的单或二甘油脂。另外,在注射组合物的制剂中可以使用脂肪酸例如油酸,佐剂例如局部麻醉剂、防腐剂和 / 或缓冲剂可以溶于赋形剂中。

[0244] 药物组合物还可以配制为栓剂 (例如,用于直肠给药)。这种组合物可以通过将药物与合适的无刺激赋形剂 (其在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此在直肠中熔融,以释放药物) 混合来制备。合适赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

[0245] 用于吸入剂的组合物典型地可以以溶液、混悬剂或乳剂的形式提供,其可以以干粉形式给予,或以使用普通推进剂 (例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷) 的气雾剂形式给予。

[0246] 可以将药物组合物配制成为预定速度释放的形式。可以实现瞬时释放,例如,通过舌下给药 (即通过口腔给药,用这样方法可以使活性成分通过舌下的血管快速地吸收,而不是通过消化道吸收)。可以通过例如口服、直肠或皮下植入或通过靶位点进行植入来给予控释制剂 (即,给药之后减缓和 / 或延迟活性成分释放的制剂例如胶囊、片剂或包衣片剂)。通常,控释制剂包括可在胃肠道 (或植入位置) 延迟崩解和吸收的基质和 / 或包衣,

由此提供延迟作用或较长周期的持续作用。控释制剂的一种类型是缓释制剂,其中至少一种活性成分在一定时期内以恒速连续地释放。优选,治疗剂以血液(例如血浆)浓度保持在治疗范围内,但低于毒性水平的速度释放,持续至少4小时,优选至少8小时,且更优选至少12小时。此类制剂一般使用众所周知的技术来制备,并且通过例如口服、直肠或皮下植入或通过目标靶位点植入的方式给药。在此类制剂中使用的载体是生物相容的,并且还可以是可生物降解的;优选,该制剂可释放相对恒定水平的调节剂。持续释放制剂中所包含调节剂的量取决于例如植入位点、释放的速度和释放的预期时间、和所治疗或预防的病症的性质。

[0247] 控制释放可通过如下实现:将活性成分与本身可改变释放速度的基质混合,和/或通过使用控释包衣。可以使用本领域众所周知的方法改变释放速度,包括:(a) 改变包衣的厚度或组成,(b) 改变包衣中增塑剂的量或加入方式,(c) 包含其它成分,例如释放调节剂,(d) 改变基质的组成、粒径或颗粒形状,和(e) 提供通过包衣的一个或多个通路。持续释放制剂中所包含调节剂的量取决于例如给药方法(例如植入的位点)、释放的速度和释放的预期时间、和所治疗或预防的病症的性质。

[0248] 本身可以或不能提供可控释放功能的基质一般是承载活性成分的任何物质。例如,可以使用时间延迟物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。在形成剂型(例如片剂、胶囊、锭剂或喷剂)之前,活性成分可以与基质混合。或者,或另外,可以在包含基质的颗粒、细粒、圆球、微球体、珠粒或小丸的表面上将活性成分包衣。这种包衣可以利用常规方法实现,例如将活性组分溶解在水或其它合适溶剂中,并喷涂。任选,在包衣之前加入其它成分(例如,帮助活性成分与基质结合的成分,或使溶液染色的成分)。然后将基质包上屏障剂,而后施用控释包衣。如果需要的话,可以将多包衣的基质单元密封,产生最后的剂型。

[0249] 在某些实施方案中,控制释放是通过使用控制释放的包衣(即,在水介质中,以可控速度使活性成分释放的包衣)实现的。控制释放包衣应该是坚固的连续膜,其是平滑的,能够承载色素及其它添加剂,是无毒的、惰性和不剥落的。调节剂释放的包衣包括:不依赖pH的包衣,pH依赖性包衣(其可以在胃中用于释放调节剂)和肠溶衣(其使制剂完整通过胃,并到达小肠中,其中包衣溶解,含量为身体所吸收)。显然,可以使用多层包衣(例如,使剂量在胃中释放一部分,一部分进一步沿着胃肠道释放)。例如,一部分活性组分可以用肠溶衣包衣,由此在胃中释放,而在基质核中的其余活性成分用肠溶衣保护,并在GI区域的下部释放。pH依赖性包衣包括例如虫胶、邻苯二甲酸醋酸纤维素、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、异丁烯酸酯共聚物和玉米蛋白。

[0250] 在某些实施方案中,包衣是疏水性物质,优选,以给药之后可有效减缓胶凝剂水合的数量使用。合适的疏水性物质包括烷基纤维素(例如乙基纤维素或羧甲基纤维素)、纤维素醚、纤维素酯、丙烯酸类聚合物(例如聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙基酯、甲基丙烯酸椰油酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸胺基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物)和上述的混合物。乙基纤维素的代表性水分散体包括例如:**AQUACOAT®**(FMC Corp., Philadelphia, PA) 和**SURELEASE®**(Colorcon, Inc., West Point, PA),其中两者都

可以按照制造商的说明书施用于基质。代表性丙烯酸类聚合物包括例如各种 EUDR_A **GIT®** (Rohm America, Piscataway, NJ) 聚合物, 按照制造商的说明书, 根据目标释放特性, 可以单独或组合使用。

[0251] 包含疏水物的水分散体的包衣的物理性能可以通过加入一种或多种增塑剂而得到改善。用于烷基纤维素的合适增塑剂包括例如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和三醋精。用于丙烯酸类聚合物的合适增塑剂包括例如柠檬酸酯例如柠檬酸三乙酯和柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油和三醋精。

[0252] 一般使用常规技术施用控释包衣, 例如, 以水分散体形式进行喷涂。如果需要的话, 包衣可以包含孔或通道, 以便于释放活性成分。孔和通道可以用众所周知的方法产生, 包括加入有机或无机材料, 其在使用环境中可以从包衣中溶解、提取或浸出。某些此类成孔物质包括亲水性聚合物, 例如羟烷基纤维素 (例如, 羟丙基甲基纤维素), 纤维素醚, 合成的水溶性聚合物 (例如, 聚乙烯吡咯烷酮, 交联的聚乙烯吡咯烷酮和聚环氧乙烷), 水溶性聚糊精, 糖和多糖和碱金属盐。或者, 或另外, 控释包衣可以包括一个或多个孔, 其可以用例如描述在美国专利 No. 3, 845, 770 ; 4, 034, 758 ; 4, 077, 407 ; 4, 088, 864 ; 4, 783, 337 和 5, 071, 607 中的方法形成。使用常规技术, 可控释放还可以通过使用透皮贴剂实现 (参见例如美国专利 No. 4, 668, 232)。

[0253] 控释制剂和其组分的其它例子可以在例如下列中找到 : 美国专利 No. 4, 572, 833 ; 4, 587, 117 ; 4, 606, 909 ; 4, 610, 870 ; 4, 684, 516 ; 4, 777, 049 ; 4, 994, 276 ; 4, 996, 058 ; 5, 128, 143 ; 5, 202, 128 ; 5, 376, 384 ; 5, 384, 133 ; 5, 445, 829 ; 5, 510, 119 ; 5, 618, 560 ; 5, 643, 604 ; 5, 891, 474 ; 5, 958, 456 ; 6, 039, 980 ; 6, 143, 353 ; 6, 126, 969 ; 6, 156, 342 ; 6, 197, 347 ; 6, 387, 394 ; 6, 399, 096 ; 6, 437, 000 ; 6, 447, 796 ; 6, 475, 493 ; 6, 491, 950 ; 6, 524, 615 ; 6, 838, 094 ; 6, 905, 709 ; 6, 923, 984 ; 6, 923, 988 ; 和 6, 911, 217 ; 通过引用将其中每一篇的控制释放剂型的制备教导并入本文。

[0254] 除了上述给药模式之外或连同上述给药模式, 可以将本文提供的化合物方便地加入到食物或饮水中 (例如, 用于给予非人动物, 包括伴侣动物 (例如狗和猫) 和家畜)。可以配制动物饲料和饮用水组合物, 使得动物可以与其饮食一起接受合适数量的组合物。还可以方便地提供预混合形式的组合物, 用于加入到饲料或饮水中。

[0255] 一般以治疗有效量给予化合物。优选的全身剂量不高于每天每公斤体重 50mg 的剂量 (例如, 大约 0.001mg 至大约 50mg) / 天 / 公斤体重, 口服剂量一般比静脉内剂量高大约 5-20 倍 (例如 0.01 至 40mg / 日 / 公斤体重)。

[0256] 可以与载体物质混合以产生单剂量单位的活性成分的量可以变化, 这取决于例如所治疗的患者、给药的具体模式和任何其它共同给予的药物。剂量单位一般包含大约 10 μ g 至大约 500mg 活性成分。可以使用本领域众所周知的常规试验和方法建立最佳剂量。

[0257] 可以将药物组合物包装, 用于治疗对 P2X₇ 调节敏感的病症 (例如本文描述的疼痛、炎症、神经变性或其它病症)。包装的药物组合物一般包括 : (i) 容纳药物组合物的容器, 该药物组合物包含本文所描述的至少一种调节剂, 和 (ii) 说明书 (例如标签或包装说明书), 其标明 : 所包含的组合物用于治疗患者的对 P2X₇ 调节敏感的病症。

[0258] 使用方法

[0259] 本文提供的 P2X₇ 调节剂可以在各种情况 (contexts) 下用于改变 P2X₇ 的活性和 / 或活化, 包括体外和体内。在某些方面中, P2X₇ 拮抗剂可以用于体外或体内抑制配体激动剂与 P2X₇ 的结合。通常, 这种方法包括下面的步骤: 在配体的存在下, 在水溶液中, 和在另外适合于配体与 P2X₇ 结合的条件下, 使 P2X₇ 与一种或多种本文提供的 P2X₇ 调节剂接触。调节剂一般以足够改变 P2X₇ 所介导的信号转导 (使用实施例 4 提供的试验) 的浓度存在。P2X₇ 可以存在于溶液或悬浮液中 (例如, 在分离的膜或细胞制剂中), 或存在于培养或分离的细胞中。在某些实施方案中, 用存在于患者中的细胞表达 P2X₇, 水溶液是体液。优选, 以一定数量给予动物一种或多种调节剂, 该数量可以使调节剂以治疗有效浓度存在于动物的至少一种体液中, 该治疗有效浓度是 20 微摩尔或更小, 10 微摩尔或更小, 5 微摩尔或更小, 或 1 微摩尔或更小。例如, 此类化合物可以以小于 20mg/kg 体重的治疗有效量给予, 优选小于 5mg/kg, 在有些情况下, 小于 1mg/kg。

[0260] 本文还提供了调节 (优选降低) 细胞的 P2X₇ 活化和 / 或活性 (例如调节信号转导活性 (例如钙传导性)) 的方法。可以通过如下方式实现此类调节: 在适合于调节剂与 P2X₇ 结合的条件下, 使 P2X₇ (体外或体内) 与一种或多种本文提供的调节剂接触。调节剂一般以足以改变本文所描述的 P2X₇ 介导的信号转导的浓度存在。P2X₇ 可以存在于溶液或悬浮液中, 在培养或分离的细胞制剂中, 或在患者的细胞中。例如, 可以在动物体内接触细胞。信号转导活性的调节可以通过检测对钙离子传导性 (还称为钙转移或流动) 的效果来评价。信号转导活性的调节或者可以通过检测用本文提供的一种或多种调节剂所治疗患者的症状 (例如疼痛或炎症) 的改变来评价。

[0261] 优选地, 将本文提供的 P2X₇ 调节剂口服或局部给予患者 (例如人), 并且存在于动物的至少一种体液中, 同时调节 P2X₇ 信号转导活性。

[0262] 本发明进一步提供治疗对 P2X₇ 调节敏感的病症的方法。在本发明的范围中, 术语“治疗”包括疾病改善治疗和症状治疗, 两者都可以是预防性的 (即, 为了预防、延迟或降低症状的严重程度, 在症状发作之前进行治疗) 或治疗性的 (即, 为了降低症状的严重程度和 / 或持续时间, 在症状发作之后治疗)。如果病症表征为 P2X₇ 的不适当的活性, 与局部存在的 P2X₇ 激动剂的量无关, 和 / 或如果 P2X₇ 活性的调节导致病症或其症状的减轻, 那么病症是“对 P2X₇ 调节敏感”的病症。这种病症包括例如疼痛、炎症、心血管疾病、眼部病症、神经变性病症和呼吸疾病 (例如咳嗽、哮喘、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、囊性纤维化) 和鼻炎 (包括过敏性鼻炎 (例如季节性及常年性鼻炎) 和非过敏性鼻炎), 纤维化以及下面将更详细地描述的其它病症。使用本领域已经确立的标准, 可以确诊和控制此类病症。患者可以包括人、驯养的伴侣动物和家畜, 剂量如上所讨论。

[0263] 治疗方案可以根据所使用的化合物和所治疗的具体病症变化; 然而, 对于大部分病症的治疗, 优选每天 4 次或更小的给药频率。通常, 每天 2 次的给药方案是更优选的, 尤其优选一天给药一次。对于急性疼痛的治疗, 快速达到有效浓度的单剂量是合乎需要的。然而, 应该理解, 对于任何具体患者, 具体剂量水平和治疗方案将取决于各种因素, 包括所使用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药时间、给药途径和排泄速度、药物联合和所治疗具体疾病的严重程度。通常, 使用足以提供有效治疗的最小剂量是优选的。使用适合于所治疗或预防的病症的标准, 一般可以监控患者的疗效。

[0264] 可以使用本文提供的调节剂治疗的疼痛包括例如急性、慢性、炎性和神经病性疼

痛。可以按照本文所述治疗的具体疼痛适应症包括但不限于：与骨关节炎或类风湿性关节炎有关的疼痛；各种神经病性的疼痛综合症（例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、反射交感性营养不良、糖尿病性神经病变、Guillain Barre 综合症、肌纤维痛、口腔神经病性疼痛、假肢痛、乳房切除术后的疼痛、周围神经病、肌筋膜疼痛综合症、MS- 相关的神经病、HIV 或 AIDS 相关的神经病和化学治疗引起的及其它医原性的神经病）；内脏疼痛、（例如与胃食管回流疾病（GERD）、肠易激综合症、炎性肠病、胰腺炎、肠胀气、妇科病症（例如月经疼痛、痛经、与膀胱炎有关的疼痛、阵痛、慢性盆腔疼痛、慢性前列腺炎、子宫内膜异位、心脏疼痛和腹痛）和泌尿病症有关的疼痛）；牙齿疼痛（例如牙痛、假牙疼痛、神经根疼痛、由牙周病产生的疼痛、和由于口腔外科造成的疼痛，包括手术和手术后的疼痛）；头痛（例如头痛，包括周围神经活动，静脉窦头痛，集束性头痛（即，偏头痛性神经痛），肌紧张性头痛，偏头痛，颞下颌的疼痛和上颌窦疼痛）；残肢痛；感觉异常性股痛；灼口综合症；与神经和根部损伤有关的疼痛，包括与周围神经病症有关的疼痛（例如，神经卡压和臂丛撕裂，截肢，周围性神经病包括双向周围神经病，三叉神经痛，非典型性的面部疼痛，神经根损伤和蛛网膜炎），灼痛，神经炎（包括例如坐骨神经炎，周围神经炎，多发性神经炎，视神经炎，发热后神经炎，游走性神经炎，分节性神经炎和 Gombault' s 神经炎），神经元炎，神经痛（例如，上述那些，颈臂神经痛，颅神经痛，耳部神经痛，舌咽神经痛，偏头痛性神经痛，突发性的神经痛，胸壁神经痛，乳腺神经痛，下颌关节神经痛，跖骨痛症，鼻睫部神经痛，枕神经痛，红斑性肢痛病，Sluder' s 神经痛，蝶腭神经痛，眶上神经痛和翼管神经痛）；手术相关的疼痛；肌骨胳疼痛；中枢神经系统疼痛（例如，由于脑干损伤造成的疼痛，坐骨神经痛和强直性脊柱炎）；和脊髓疼痛，包括脊髓损伤相关的疼痛。

[0265] 可以按照本文所述治疗的其他疼痛病症包括：Charcot' s 疼痛、耳痛、肌肉疼痛、眼痛、口面疼痛（例如牙痛）、腕管综合症、急性和慢性背痛（例如下背疼痛）、痛风、瘢痕痛、痔痛、消化不良造成的疼痛、绞痛、神经根疼痛，“非疼痛性”神经病、综合区域疼痛综合症、同位疼痛和异位疼痛（包括与癌有关的疼痛，常常称为癌症相关的疼痛（例如患有骨癌的患者中的疼痛））、与接触毒液有关的疼痛（和炎症）（例如由于蛇咬、蜘蛛咬伤或虫螫造成的疼痛）和创伤相关的疼痛（例如手术后疼痛、外阴切开术疼痛、切口疼痛、肌骨胳疼痛、骨骼碰伤和断裂、和灼伤疼痛，特别是与其有关的原发性痛觉过敏）。可以按照本文所描述方法治疗的其它疼痛病症包括：与自身免疫疾病或免疫缺陷病症相关的疼痛，热潮红（hot flashes）、灼伤、晒斑或接触热、冷或外部化学刺激物引起的疼痛。

[0266] 可以使用本文所提供调节剂治疗的、与炎症和 / 或免疫系统障碍相关的病症包括但不限于：关节炎（包括骨关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、瑞特氏综合症、痛风、外伤性关节炎、风疹关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年关节炎）；囊性纤维化；葡萄膜炎；系统性红斑狼疮（和相关的肾小球肾炎）；脊椎关节病；牛皮癣；巩膜炎；过敏病症（包括过敏性反应、过敏性鼻炎、过敏性接触超敏反应、过敏性皮炎、湿疹和接触性皮炎）、再灌注损伤（例如心脏和肾再灌注损伤）、呼吸系统病症（包括呼吸道的高反应性、咳嗽、哮喘（例如在这种哮喘发病之后、预防或降低急性早期哮喘发病和晚期反应的严重程度；包括支气管、过敏、内在、外来、锻炼引起的、药物引起的（例如阿司匹林或 NSAID 引起的）和粉末引起的哮喘）、反应性气道疾病、肺气肿、急性（成年人）呼吸困难综合征（ARDS）、支气管炎（例如感染性的和嗜酸性支气管炎）、支气管扩张症、慢性阻塞性肺病

(COPD)、慢性肺炎性疾病、硅肺、肺结节病、农民肺、过敏性肺炎和肺纤维化)、病毒感染、真菌感染、细菌感染、克罗恩病、肾小球肾炎、HIV 感染和 AIDS、肠易激综合症、炎症肠病、皮肤肌炎、多发性硬化、天疱疮、类天疱疮、硬皮病、重症肌无力、自身免疫性溶血和血小板减少状态、Goodpasture's 综合症(和相关的肾小球肾炎和肺出血)、组织移植排斥、移植器官的超急排斥、同种异体移植排斥、器官移植毒性、中性白细胞减少、败血症、脓毒性休克、内毒素性休克、结膜炎性休克、中毒性休克综合症、阿尔茨海默氏病、与严重灼伤相关的炎症、肺损伤、全身炎症反应综合症(SIRS)、初生儿-发作多系统炎性疾病(NOMID)、桥本氏甲状腺炎、Grave's 疾病、阿狄森氏病、特发性的血小板减少性紫癜、嗜酸性筋膜炎、高 IgE 综合症、抗磷脂综合症、麻疯病、西泽里综合征、肿瘤伴随综合征、Muckle-Wells 综合症、扁平苔癣、家族性寒冷型自身炎症综合症(FCAS)、大肠炎、破裂腹主动脉瘤和多器官功能紊乱综合症(MODS)。还包括的是:与胰岛素依赖性糖尿病相关的病理性后遗症(包括糖尿病性视网膜病)、狼疮性肾病、Heyman 肾炎、膜肾炎和肾小球肾炎的其它形式、黄斑变性、接触敏感性反应、和由血液与合成材料表面接触引起的炎症、例如在血液的体外循环期间(例如在血液透析或通过心肺机期间、例如与血管手术有关连的炎症、例如冠状动脉旁路移植术或心脏瓣膜置换)、例如体外透析后的综合症、或与其它人造血管或容器表面接触有关连的后遗症(例如心室辅助医疗装置、人造心脏机械、输液管、血液储存袋、血浆除去、血小板分离等等)。

[0267] 可以使用本文提供的调节剂治疗的其他病症包括:

[0268] 心血管性病症,例如心血管疾病、中风、脑缺血、心肌梗塞、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、缺血-再灌注损伤、主动脉瘤和充血性心力衰竭;

[0269] 眼部病症例如青光眼;

[0270] 神经疾病(例如神经变性),例如,与渐进性 CNS 病症相关的神经变性病症,包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、Creutzfeldt-Jakob 疾病、路易体痴呆、创伤性脑损伤、脊髓损伤、神经外伤、大脑淀粉样蛋白血管病和脑炎;癫痫和癫痫发作病症;多发性脑硬化及其它脱髓鞘综合症;脑动脉粥样硬化;血管炎;颞动脉炎;重症肌无力;中枢神经系统结节病;和恶性的中枢和周围神经系统并发症,感染性或自身免疫性过程;本文所提供的调节剂还可以用于促进神经再生;

[0271] 中枢介导的神经精神病学病症,例如忧郁症、忧郁狂躁症、双极疾病、焦虑、精神分裂症、进食障碍、睡眠障碍和认知障碍;和

[0272] 其它病症,例如肝硬化;间质性纤维化;前列腺、膀胱和肠功能障碍(例如尿失禁、尿迟、直肠超敏反应、肛门失禁和良性前列腺肥大);发痒/瘙痒;肥胖症;脂质病症;癌症;高血压症;肾病;异常创伤愈合;髓细胞白血病;糖尿病;脑膜炎;静脉曲张;肌退化(muscle degeneration);恶病质;再狭窄;血栓;脑型疟疾;骨骼和关节病症(例如骨质疏松症、骨吸收疾病、人造关节植入物的松弛及其它上列病症);大疱性表皮松解(epidermolysis bullosa);眼血管生成;角膜损伤;角膜创痕和组织溃烂。

[0273] 本文提供的调节剂还可以用于视神经的神经保护(例如抑制患者的视网膜神经节细胞的死亡)。

[0274] 在其它方面中,本文提供的调节剂可以用于联合疗法中,用于治疗对 P2X₇ 调节敏感的病症(例如涉及疼痛和/或炎症成分的病症)。此类病症包括例如已知具有炎性成分

的自身免疫病症和病理性自身免疫反应,所述炎性成分包括但不限于关节炎(特别是类风湿性关节炎)、牛皮癣、克罗恩氏病、红斑狼疮、肠易激综合症、组织移植排斥和移植器官的超急排斥。其它此类病症包括创伤(例如头部或脊髓的损伤),心血管和脑血管病和某些传染病。

[0275] 在此类联合治疗中,给予患者调节剂以及第二治疗剂(例如镇痛药和/或消炎药)。调节剂和第二治疗剂可以存在于相同药物组合物中,或可以以任何顺序单独给药。消炎药包括例如非甾体消炎药物(NSAIDs)、非特异性的和环加氧酶-2(COX-2)特异性环加氧酶抑制剂、金化合物、皮质甾类、甲氨喋呤、来氟米特、环孢素A、IM金、二甲胺四环素、硫唑嘌呤、肿瘤坏死因子(TNF)受体拮抗剂、可溶性TNF α 受体(依那西普)、抗TNF α 抗体(例如英夫利昔单抗和阿达木单抗)、抗C₅抗体、白介素-1(IL-1)受体拮抗剂(例如阿那白滞素或IL-1 trap)、IL-18结合蛋白、CTLA4-Ig(例如阿巴西普(abatacept))、抗-人IL-6受体单克隆抗体(例如托珠单抗(tocilizumab))、LFA-3-Ig融合蛋白(例如阿法赛特(alefacept))、LFA-1拮抗剂、抗VLA4单抗(例如那他珠单抗(natalizumab))、抗CD11a单克隆抗体、抗CD20单克隆抗体(例如利妥昔单抗)、抗IL-12单克隆抗体、抗IL-15单克隆抗体、CDP484、CDP870、趋化因子受体拮抗剂、选择性iNOS抑制剂、p38激酶抑制剂、整联蛋白拮抗剂、血管生成抑制剂和TMI-1双重抑制剂。其它消炎药包括美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔、艾托考昔、帕瑞考昔、伐地考昔和tilicoxib。

[0276] NSAIDs包括不限于布洛芬、氟比洛芬、萘普生或萘普生钠、双氯芬酸、双氯芬酸钠和迷索前列醇的组合、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、吡罗昔康、吲哚美辛、依托度酸、非诺洛芬钙、酮洛芬、萘丁美酮钠、柳氮磺吡啶、托美丁钠和羟氯喹。一类NSAIDs由抑制环加氧酶(COX)的化合物组成;此类化合物包括塞来考昔和罗非考昔。NSAIDs进一步包括水杨酸盐,例如乙酰水杨酸或阿司匹林、水杨酸钠、胆碱和水杨酸镁、和双水杨酯(salsalate),以及皮质类固醇,例如可的松、地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠和泼尼松。

[0277] 在此类联合疗法中,P2X₇调节剂的合适剂量一般如上所述。消炎药的剂量和给药方法可以例如在Physician's Desk Reference中的制造商的说明书中找到。在某些实施方案中,联合给予调节剂与消炎药导致产生治疗效果所要求的消炎药的剂量降低(即,减少最小治疗有效量)。因此优选地,在组合或联合治疗方法中,消炎药的剂量小于制造商对给予消炎药(没有联合给予调节剂)所建议的最大剂量。更优选地,该剂量小于制造商对给予消炎药(当没有联合给予调节剂而施用)所建议最大剂量的3/4,甚至更加优选小于1/2,高度优选小于最大剂量的1/4,而最优选该剂量小于最大剂量的10%。显然,需要实现预期效果的组合中的调节剂组分的剂量,可以通过共同给予消炎药而类似地得到降低。

[0278] 在某些优选实施方案中,联合给予调节剂与消炎药通过如下方式实现:将一种或多种调节剂和一种或多种消炎药包装在同一包装中,或者在该包装中的独立容器内,或者作为一种或多种调节剂与一种或多种消炎药的混合物存在于相同容器内。将优选的混合物配制用于口服施用(例如作为丸剂、胶囊、片剂等)。在某些实施方案中,所述包装包含带有标志的标签,其注明了一种或多种调节剂和一种或多种消炎药一起用于治疗炎性疼痛病症。

[0279] 在其他方面中,本文提供的调节剂可以与一种或多种其它的疼痛减轻药物联合使用。某些此类药物也是消炎药,并且是以上所列举的。其它此类药物是镇痛药,包括麻

醉剂 (narcotic agents), 其典型地针对一种或多种阿片样物质受体亚型 (例如 μ 、 κ 和 δ) 起作用, 优选作为激动剂或部分激动剂。此类药剂包括阿片剂、阿片剂衍生物和阿片样物质、以及其药学上可接受的盐和水合物。在优选实施方案中, 麻醉性镇痛药的具体例子包括: 阿芬太尼、阿法罗定、阿尼利定、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、双醋氢吗啡、海洛因、双氢可待因、地芬诺酯、乙基吗啡、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、异美沙酮 (isomethadone)、左美沙芬 (levomethorphan)、左吗喃 (levorphan)、左啡诺、派替啶、美他佐辛、美沙酮、甲吗喃 (methorphan)、美托酮、吗啡、纳布啡 (nalbuphine)、阿片提取物、阿片流出物、阿片粉、小颗粒的阿片、原料阿片、阿片的酞剂、羟考酮、羟吗啡酮、复方樟脑酞、喷他佐辛、哌替啶、非那佐辛、匹米诺定、右丙氧芬、消旋甲啡烷、消旋啡烷 (racemorphan)、新芬太尼 (sulfentanyl)、蒂巴因和前述药剂的药学上可接受的盐和水合物。

[0280] 麻醉镇痛药的其它例子包括醋托啡、醋氢可待因、醋美沙朵、烯丙罗定、阿醋美沙朵 (alphracetylmethadol)、阿法美罗定、阿法美沙朵、苄替啶、苄吗啡、倍醋美沙朵、倍他美罗定、倍他美沙朵、倍他罗定、氯尼他秦、溴甲可待因、可待因-N-氧化物、环丙诺啡、地索吗啡、右吗拉胺、地恩丙胺、二乙噻丁 (diethylthiambutene)、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁 (dimethylthiamubutene)、吗苯丁酯、地匹哌酮、羟蒂巴酚、乙醇、乙甲噻丁、依托尼秦、埃托啡、依托利定、呋替啶 (furethidine)、氢吗啡醇 (hydromorphanol)、羟哌替啶 (hydroxypethidine)、凯托米酮 (ketobemidone)、左吗拉胺 (levomoramide)、左芬啡烷 (levophenacylmorphan)、甲地索啡 (methyldesorphine)、甲二氢吗啡 (methyldihydromorphine)、吗哌利定、吗啡、methylpromide、甲基磺酸吗啡、吗啡-N-氧化物、myrophin、纳洛酮、纳曲酮 (naltrexone)、烟酰可待因 (nicocodeine)、尼可吗啡 (nicomorphine)、诺美沙朵 (noracymethadol)、去甲左啡诺 (norlevorphanol)、去甲美沙酮 (normethadone)、去甲吗啡、诺匹哌酮 (norpipanone)、喷他佐辛 (pentazocaine)、非吗庚酮、非那丙胺 (phenampromide)、非诺啡烷、苯哌利定、哌替米特 (piritramide)、福尔可定、proheptazone、丙哌利定、丙吡兰 (propiran)、消旋吗拉胺 (racemoramide)、醋氢可酮 (thebacon)、曲米帕明 (trimeperidine) 和其药学上可接受的盐和水合物。

[0281] 其它具体的代表性镇痛药包括例如醋氨酚 (对乙酰氨基酚); 阿司匹林和上述其它 NSAIDs; NR2B 拮抗剂; 缓激肽拮抗剂; 抗偏头痛药; 抗惊厥药, 例如奥卡西平和卡马西平; 抗抑郁药 (例如 TCAs、SSRIs、SNRIs、物质 P 拮抗剂等); 脊髓阻断剂; 喷他佐辛 / 纳洛酮; 派替啶; 左啡诺 (Levorphanol); 丁丙诺啡; 氢吗啡酮; 芬太尼; 舒芬太尼; 羟考酮 (oxycodone); 羟考酮 / 醋氨酚、纳布啡 (nalbuphine) 和羟吗啡酮。其他镇痛药包括 CB2-受体激动剂, 例如 AM1241; 辣椒碱受体拮抗剂和与电压门控钙通道的 $\alpha 2 \delta$ 亚单位结合的化合物, 例如加巴喷丁和普瑞巴林。

[0282] 与本文所提供调节剂联合使用的代表性抗偏头痛药包括 CGRP 拮抗剂、辣椒碱受体拮抗剂、麦角胺和 5-HT₁ 激动剂, 例如舒马曲坦 (sumatriptan)、那拉曲坦、唑咪曲坦 (zolmitriptan) 和利扎曲坦。

[0283] 在另外方面中, 本文提供的调节剂可以与一种或多种 $\beta (2)$ -肾上腺素能受体激动剂或白三烯受体拮抗剂 (例如抑制半胱氨酰白三烯 CysLT₁ 受体的药剂) 联合, 例如用于治疗肺部病症, 例如哮喘。CysLT₁ 拮抗剂包括孟鲁司特钠、扎鲁司特和普仑司特。

[0284] 对于视网膜神经保护和眼部病症的治疗,可将 P2X₇ 调节剂与例如以下的药剂联合给予眼部:一种或多种可抑制 ATP 释放的药剂、增强 ATP 转化为腺苷的药剂和 / 或抑制 Ca⁺² 流入视网膜神经节细胞中的药剂。此类药剂包括例如腺苷 A₃ 受体激动剂、腺苷 A₁ 受体激动剂、胞外核苷酸酶激动剂、Ca⁺² 螯合剂和 NMDA 受体拮抗剂。

[0285] 在此类联合疗法中, P2X₇ 调节剂的合适剂量一般如上所述。其它疼痛减轻药物的剂量和给药方法可以例如在 Physician' s Desk Reference 中的制造商的说明书中找到。在某些实施方案中,与一种或多种其它疼痛药物联合给予调节剂导致产生治疗效果所要求的各个治疗剂的剂量降低(例如,一种或两种药剂的剂量可以小于以上所列或制造商所建议的最大剂量的 3/4, 小于 1/2, 小于 1/4 或小于 10%)。

[0286] 组合治疗中使用的上述药物组合物可以进一步包含一种或多种其它上述药物。在某些此类组合物中,其它药物是镇痛药。本文还提供包装的药物制剂,其同一包装中包含一种或多种调节剂和一种或多种其它药物(例如镇痛药)。此类包装的药物制剂一般包括:(i) 容纳药物组合物的容器,该药物组合物包含本文所描述的至少一种调节剂;(ii) 容纳药物组合物的容器,该药物组合物包含至少一种上述其它药物(例如疼痛减轻和 / 或抗炎药物),和 (iii) 说明书(例如标签或包装说明书),其标明同时、单独或顺序使用组合物,用于在患者中治疗或预防对 P2X₇ 调节敏感的病症(例如其中疼痛和 / 或炎症起主要作用的病症)。

[0287] 在单独的方面,本发明提供本文所提供的调节剂化合物的各种非药学的体外和体内用途。例如,可以将此类化合物标记,并用作检测和定位 P2X₇ 的探针(在样品(例如细胞制剂或组织切片、其制剂或级分(fractions))中)。另外,包含合适反应基团(例如芳基羰基、硝基或叠氮基)的本文所提供的调节剂可用于受体结合位点的光亲和标记研究。另外,本文提供的调节剂可以用作受体活性试验中的阳性对照,或作为放射性示踪剂(例如,在受体定位(mapping)程序中)。例如,可以使用各种众所周知的技术中的任意种将调节剂化合物标记(例如,用放射性核素例如氘进行放射性标记,如本文所描述),并且用作培养的细胞或组织样品中的 P2X₇ 的受体自动射线照相术(受体定位)用的探针,可以按照 Kuhar 在 Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York 的 8.1.1 至 8.1.9 部分中所描述的方法进行,通过引用将该部分并入本文。这种受体定位程序还包括:可在活体中用于表征 P2X₇ 的方法,例如,正电子发射层析成像(PET)或单光子发射计算机化断层显像(SPECT)。

[0288] 以举例说明方式提供下列实施例,其并非用于限制。除非另作说明,所有的试剂和溶剂是标准商品级,并且未经进一步纯化而使用。使用常规修改,可以改变起始原料和其它使用的步骤,以制备本文提供的其它化合物。

实施例

[0289] 本文提供的质谱数据是电喷雾 MS,以正离子模式获得。除非另作说明,使用配备有 Waters 600 泵(Waters Corp.)、Waters 996 光二极管阵列检测器(Waters Corp.)和 Gilson 215 自动取样器(Gilson, Inc.; Middleton, WI)的 Micromass Time-of-Flight LCT(Waters Corp.; Milford, MA)获得此类数据。MassLynx™(Waters Corp.)4.0 版软件(带有 OpenLynx GlobalServer™、OpenLynx™ 和 AutoLynx™ 处理)用于数据收集和分析。

MS 条件如下：毛细管电压 = 3.5kV；锥电压 = 30V，去溶剂化温度和源温度分别等于 350℃ 和 120℃；质量范围 = 181-750，扫描时间 0.22 秒，内扫描延迟 0.05 秒。

[0290] 对于用“§”标记的数据，使用配备有 Waters 600 泵 (Waters Corp.)、Waters 996 光二极管阵列检测器 (Waters Corp.) 和 Gilson 215 自动取样器 (Gilson, Inc.; Middleton, WI) 的 Waters ZMD II 质谱仪 (Waters Corp.) 获得质谱数据。MassLynx™ (Waters Corp.) 4.0 版软件 (带有 OpenLynx GlobalServer™、OpenLynx™ 和 AutoLynx™ 处理) 用于数据收集和分析。MS 条件如下：毛细管电压 = 3.5kV；锥电压 = 30V，去溶剂化温度和源温度分别等于 250℃ 和 100℃；质量范围 = 100-800，扫描时间 0.5 秒，内扫描延迟 0.1 秒。

[0291] 对于任何一种方法，将 1 微升体积的样品注射到 50x4.6mm ChromolithSpeedROD RP-18e 柱 (Merck KGaA, Darmstadt, 德国) 上，使用 2 相线性梯度洗脱，流速 6ml/min。在 220-340nm UV 范围内检测样品，使用总吸光度计算。洗脱条件是：流动相 A：95% 水、5% MeOH (含有 0.05% TFA)；流动相 B：5% 水、95% MeOH (含有 0.025% TFA)。使用下列梯度：0-0.5min, 10-100% B，在 100% B 处保持 1.2min，在 1.21min 时回到 10% B。注射周期是 2.15min。

[0292] 在指明时，保留时间 (R_T) 以分钟提供。

[0293] 实施例 1

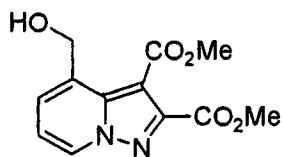
[0294] 代表性杂芳基酰胺类似物的制备

[0295] 本实施例举例说明式 I 的代表性杂芳基酰胺类似物的制备，以及有用于制备此类化合物的某些中间体。对于化合物 1-15，按照实施例 4A 所述测定的 $P2X_7$ IC_{50} 是 2 微摩尔或更小。

[0296] A. 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-A]吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 1)

[0297] 步骤 1. 4-羟甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯

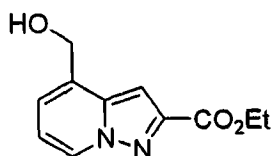
[0298]



[0299] 在 0℃ 下，经 40 分钟将 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺、约 30-35% 水 (14.5g, 52mmol) 和 CH_2Cl_2 (100ml) 的溶液滴加到 3-吡啶基甲醇 (5.0ml, 52mmol) 和 CH_2Cl_2 (100ml) 的溶液中。在 0℃ 下 30 分钟之后，除去冰浴，在环境温度下将溶液搅拌 20 分钟。减压除去挥发物，得到黄色油状的 N-氨基-3-羟甲基吡啶鎓基磺酸盐 (N-amino-3-hydroxymethyl pyridinium mesityl sulfonate)。加入 DMF (100mL) 和 K_2CO_3 (15g, 110mmol)。将暗褐色混合物在水浴中冷却。经 10 分钟滴加乙炔二羧酸二甲酯 (6.9mL, 56mmol)。15 分钟之后，除去水浴，在空气下将混合物剧烈搅拌 18 小时。通过过滤硅藻土 (CH_2Cl_2 冲洗) 之后，减压除去挥发物。将残余物在 EtOAc 中成浆，使混合物过滤通过硅藻土 (EtOAc 冲洗)。减压除去挥发物，得到暗褐色油。通过快速柱色谱纯化 (2 : 1 己烷 : EtOAc 至 1 : 1 己烷 : EtOAc)，得到浅黄色固体状的标题化合物。LC-MS m/z ($M+Na^+$) : 287.08[§]。

[0300] 步骤 2. 4- 羟甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 羧酸乙酯

[0301]

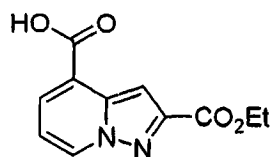


[0302] 在空气下,将 50% H_2SO_4 水溶液 (400mL) 加入到 4- 羟甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-, 3- 二羧酸二甲酯 (11.6g, 43.9mmol) 中。将混合物温热至 80°C 。3.5 小时之后,将溶液转移入 2L 烧瓶中,冷却至 0°C 。用 10N NaOH 水溶液将溶液中和。用 1M HCl 水溶液将所得浆液酸化至 pH3。减压除去挥发物。用 30% EtOH/ CH_2Cl_2 洗涤残余物。减压除去挥发物,得到褐色固体状标题化合物。LC-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$): 193.07。

[0303] 将乙酰氯 (9.5mL, 130mmol) 加入到无水乙醇 (200mL) 中。30 分钟之后,将该溶液是倾入容纳 4- 羟甲基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 羧酸的烧瓶中。将混合物温热至 50°C , 保持 3.5 小时。冷却至室温后,滴加饱和 NaHCO_3 水溶液,使混合物呈碱性。减压除去挥发物。用 EtOAc 萃取水溶液。用 Na_2SO_4 干燥有机物,过滤,浓缩,得到褐色粉末状标题化合物。LC-MS m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$): 242.98[§]。

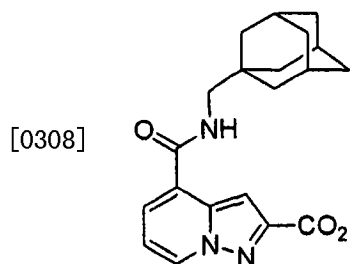
[0304] 步骤 3. 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2,4- 二羧酸 2- 乙酯

[0305]



[0306] 在空气下,在水浴冷却下,经 40 分钟将 2.65M 琼斯试剂溶液 (28mL) 滴加入 4- 羟甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 羧酸乙酯 (5.30g, 24.1mmol) 和丙酮 (240mL) 溶液中。20 分钟之后,滴加入异丙醇 (3mL)。搅拌 30 分钟之后,将蓝绿色混合物过滤 (丙酮冲洗)。减压浓缩有机物。将残余物溶于水中。加入 Et_2O , 搅拌混合物 15 分钟。过滤收集所得固体。干燥滤液,得到褐色固体状标题化合物。LC-MS m/z ($\text{M}+\text{Na}^+$): 257.02[§]。

[0307] 步骤 4. 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 羧酸乙酯



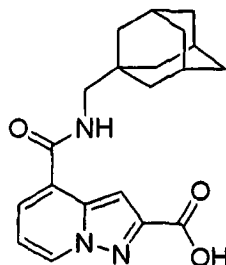
[0308] 化合物 1

[0309] 在 N_2 下,将 BOP (11g, 24mmol) 加入到吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2,4- 二羧酸 2- 乙酯 (5.6g, 24mmol)、金刚烷-1-基甲胺 (4.4g, 27mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (21mL, 120mmol) 和 DMF (240mL) 的浆液 (slurry) 中。将反应容器密封,搅拌混合物 15 小时。加入 EtOAc (200mL)。用 50% 饱和 NH_4Cl 水溶液 ($2 \times 500\text{mL}$) 洗涤该溶液。用 EtOAc ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。通过快速柱色谱纯化 ($2:1$ 己烷: EtOAc 至 $1:1$ 己烷: EtOAc), 得到褐色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (d, 1H), 7.60 (d,

1H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 1.98-2.07 (m, 3H), 1.57-1.78 (m, 12H), 1.45 (t, 3H)。LC-MS_{m/z} (M+H⁺): 382.2; R_T = 1.09min。

[0310] B. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺(化合物2)

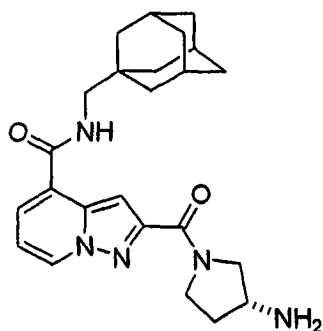
[0311] 步骤 1. 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸
[0312]



[0313] 将 3M KOH 水溶液 (2.6mL) 加入到 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (503mg, 1.32mmol) 和 EtOH (6.6mL) 的混合物中。4 小时之后, 减压除去挥发物。将残余物水溶液用水 (2mL) 稀释, 而后用 1M HCl 水溶液酸化至约 pH2。过滤收集固体, 而后干燥, 得到浅黄色粉末状标题化合物。¹H NMR (400MHz, ((CD₃)₂SO) δ: 8.86 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.00 (d, 2H), 1.88-1.98 (m, 3H), 1.48-1.69 (m, 12H)…。LC-MS m/z (M+H⁺): 354.09。

[0314] 步骤 2. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

[0315]

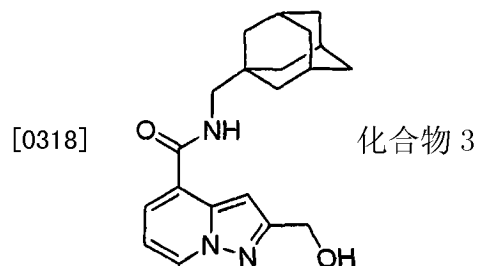


化合物 2

[0316] 在 N₂ 下, 将 BOP (680mg, 1.5mmol) 加入到 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸 (417mg, 1.18mmol)、(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (242mg, 1.30mmol)、iPr₂Net (620 μL, 3.6mmol) 和 DMF (12mL) 的混合物中。将反应容器密封, 搅拌溶液 20 小时。加入 EtOAc (50mL)。用水 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤该溶液。将有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (2% MeOH/CH₂Cl₂), 得到褐色固体状 (R)-(1-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羰基}吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯。加入 MeOH (6.8mL) 和 4M HCl/二噁烷 (1.7mL)。20 小时之后, 减压除去挥发物, 得到淡褐色固体。加入 15% K₂CO₃ 水溶液 (50mL)。用 EtOAc (5×50mL) 萃取溶液。将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (1% NH₄OH/9:1 CH₂Cl₂:MeOH), 得到褐色泡沫状标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.50 (bt, 1H), 3.42-4.20 (m, 5H), 3.20 (d, 2H), 2.14 (七重峰, 1H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.55-1.88 (m, 12H)。LC-MS m/z (M+H⁺): 422.3; R_T =

1.2min。

[0317] C.N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺(化合物3)

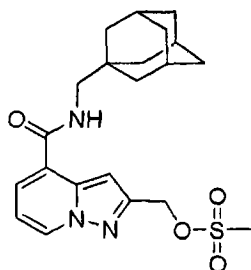


[0319] 在 N_2 下,在 $0^\circ C$,将 2.0M $LiBH_4$ 的 THF 溶液 (5.8mL) 滴加到 4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (2.01g, 5.27mmol) 和 THF (50mL) 的溶液中。10 分钟后,除去冰浴。3 小时之后,加入另外的 2.0M $LiBH_4$ 的 THF 溶液 (2.0mL)。4 小时之后,滴加入饱和 NH_4Cl 水溶液。减压除去挥发物。加入水 (20mL),过滤收集固体。使固体在 MeOH (75mL) 中成浆,温热至 $50^\circ C$,保持 4 小时。减压除去挥发物,得到淡褐色固体状标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 8.58 (ddd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.62-1.84 (m, 12H).. $LC-MS$ m/z ($M+H^+$): 340.3; $R_t = 1.27min$ 。

[0320] D.N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺(化合物4)

[0321] 步骤 1. 甲磺酸 4-[(金刚烷基-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲酯

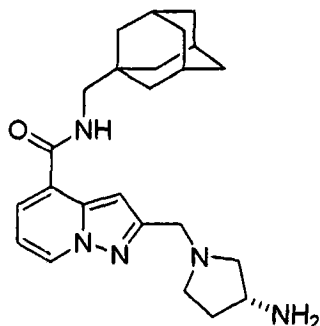
[0322]



[0323] 在 N_2 下,将甲磺酰氯 (140 μL , 1.2mmol) 加入到 2-羟甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)酰胺 (510mg, 1.5mmol) 的 THF (15mL) 和三乙胺 (310 μL , 2.3mmol) 浆液中。1 小时之后,过滤混合物 (THF 冲洗)。减压除去挥发物,得到浅黄色固体状标题化合物。 $LC-MS$ m/z ($M+Na^+$): 440.04。

[0324] 步骤 2. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

[0325]

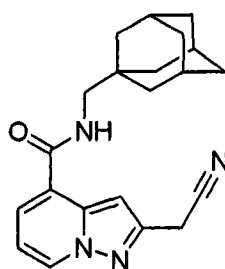


化合物 4

[0326] 在 N_2 下, 将 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (420mg, 2.3mmol) 加入到甲磺酸 4-[(金刚烷基-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基酯 (630mg, 1.5mmol)、 K_2CO_3 (530mg, 3.8mmol) 和 DMF (15mL) 的混合物中。3 小时之后, 加入水 (50mL)。用 EtOAc (50mL) 萃取溶液。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机物, 而后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (1% NH_4OH /95 : 5 CH_2Cl_2 : MeOH), 得到褐色泡沫状 (R)-{4-[(金刚烷基-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基}吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯。将该泡沫溶于 MeOH (12mL) 和 4M HCl 的二噁烷 (3.0mL) 溶液中。6 小时之后, 减压除去挥发物, 得到褐色泡沫。加入 15% 饱和 K_2CO_3 水溶液 (50mL), 用 EtOAc (5×25mL) 萃取混合物。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (1% NH_4OH /9 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH 至 2% NH_4OH /4 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH), 褐色泡沫状得到标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 8.49 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.30 (bt, 1H), 4.85 (dd, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.45-2.05 (m, 18H)。LC-MSm/z ($M+H^+$) : 408.3 ; R_T = 1.15min。

[0327] E. N-(金刚烷基-1-基甲基)-2-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺 (化合物 5)

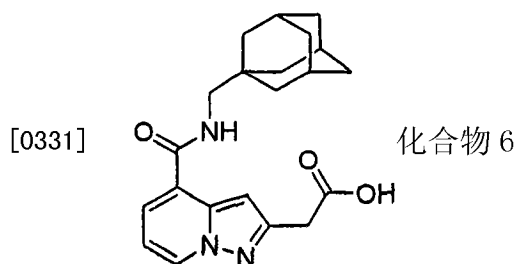
[0328]



化合物 5

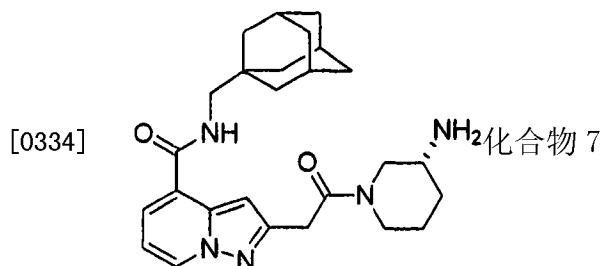
[0329] 在 N_2 下, 将氰化钠 (520mg, 11mmol) 加入到甲磺酸 4-[(金刚烷基-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基酯 (720mg, 2.1mmol) 和 DMF (20mL) 的溶液中。将混合物温热至 60℃, 保持 1 小时。冷却至室温后, 用 EtOAc (50mL) 稀释混合物, 而后用 50% 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (2 : 1 EtOAc : 己烷), 得到褐色泡沫状标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 8.48 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.26 (bs, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 1.97-2.05 (m, 3H), 1.55-1.79 (m, 12H)。LC-MS m/z ($M+H^+$) : 349.3 ; R_T = 1.28min。

[0330] F. {4-[(金刚烷基-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}乙酸 (化合物 6)



[0332] 将浓 HCl (2.3mL) 和 AcOH (4.6mL) 的溶液加入到 2- 氰基甲基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4- 羧酸 (金刚烷-1-基甲基) 酰胺中。将溶液温热至 60℃, 保持 20 小时。减压除去挥发物, 将残余物溶于 1M NaOH 水溶液 (10mL) 中。用 Et₂O (20mL) 洗涤溶液。用 1M HCl 水溶液将水层酸化至约 pH3。过滤混合物, 干燥滤液, 得到淡褐色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, ((CD₃)₂SO) δ : 8.71 (d, 1H), 8.40 (bt, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 1.88-1.96 (m, 3H), 1.46-1.70 (m, 12H)。LC-MS m/z (M+H⁺) : 368.3 ; R_T = 1.27min。

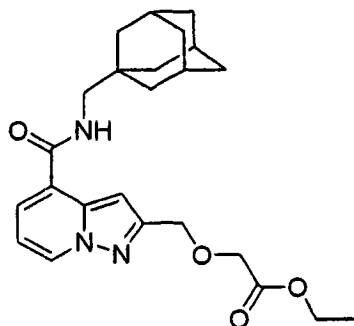
[0333] G. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-2-氧代乙基}吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4- 甲酰胺 (化合物 7)



[0335] 在 N₂ 下, 将 BOP (250mg, 570mmol) 加入到 {4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基} 乙酸 (160mg, 435 μmol)、(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (96mg, 480 μmol)、iPr₂NEt (230 μL, 1.3mmol) 和 DMF (2.2mL) 的混合物中。将反应容器密封, 搅拌溶液 15 小时。加入 EtOAc (25mL)。用水 (2×50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤该溶液。将有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (95 : 5 CH₂Cl₂ : MeOH), 得到橙色泡沫状 (R)-(1-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基}乙酰基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯。加入 MeOH (4.2mL) 和 4M HCl 的二噁烷 (1.1mL) 溶液。16 小时之后, 减压除去挥发物, 得到淡褐色固体。加入 15% K₂CO₃ 水溶液 (30mL)。用 EtOAc (3×30mL) 萃取溶液。将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 (1% NH₄OH/9 : 1CH₂Cl₂ : MeOH), 得到褐色泡沫状标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.46-8.64 (m, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.68-6.80 (m, 2H), 3.86-4.17 (m, 3H), 3.38-3.61 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 3H), 1.40-2.04 (m, 19H)。LC-MS m/z (M+H⁺) : 450.3 ; R_T = 1.17。

[0336] H. {4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基甲氧基} 乙酸乙酯 (化合物 8)

[0337]

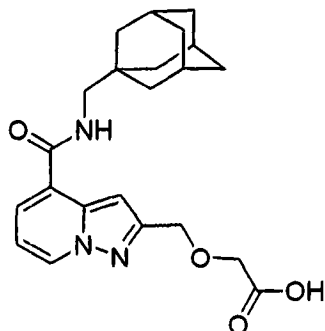


化合物 8

[0338] 在 0℃, 在 N₂ 下, 将 1.0M tBuOK 的 THF (0.3mL) 溶液加入到 2-羟甲基-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基) 酰胺 (73mg, 210 μmol) 和 DMF (1mL) 的混合物中。5 分钟之后, 加入溴乙酸乙酯 (30 μL, 280 μmol)。将低温浴除去, 搅拌混合物 23 小时。加入 50% 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 EtOAc (20mL) 萃取该溶液。将有机物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过 PTLC 纯化 (2 : 1 EtOAc : 己烷), 得到标题化合物, 为浅黄色膜。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.50 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (dt, 1H), 6.27 (bs, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.21 (d, 2H), 1.94-2.04 (m, 3H), 1.56-1.78 (m, 12H), 1.28 (t, 3H)。LC-MS m/z (M+H⁺) : 426.3 ; R_T = 1.31。

[0339] I. {4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基甲氧基} 乙酸 (化合物 9)

[0340]



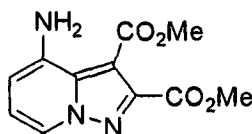
化合物 9

[0341] 将 3M KOH 水溶液 (50 μL) 加入到 {4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基甲氧基} 乙酸乙酯 (11mg, 25 μmol) 和 EtOH (250 μL) 的溶液中。18 小时之后, 减压除去挥发物。将残余物用水 (0.3mL) 稀释, 而后用 1M HCl 水溶液酸化。过滤收集标题化合物。¹H NMR (400MHz, ((CD₃)₂SO) δ : 8.74 (d, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 1.86-2.00 (m, 3H), 1.48-1.73 (m, 12H)。LC-MS m/z (M+H⁺) : 398.3 ; R_T = 1.26。

[0342] J. 4-(2-金刚烷-1-基乙酰氨基)吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 10)

[0343] 步骤 1. 4-氨基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2,3-二羧酸二甲酯

[0344]

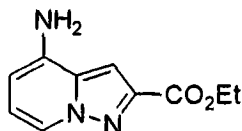


[0345] 在 0℃ 下, 经 30 分钟将 0-2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺、约 30-35% 水 (14.5g, 52mmol) 和 CH₂Cl₂ (100mL) 的溶液滴加到 3-氨基吡啶 (4.9g, 52mmol) 和 CH₂Cl₂ 的溶液 (100mL) 中。在 0℃, 30 分钟之后, 除去冰浴, 在室温下将溶液搅拌 30 分钟。减压除去挥

发物,得到黄色油状 N-氨基-3-氨基吡啶鎓米基磺酸盐。加入 DMF(100mL) 和 K_2CO_3 (15g, 110mmol)。将暗褐色混合物在水浴中冷却。经 10 分钟滴加入乙炔二羧酸二甲酯 (6.9mL, 56mmol)。15 分钟之后,除去水浴,在空气下将混合物剧烈搅拌 66 小时。减压除去挥发物。将残余物在 MeOH 中成浆,使混合物过滤通过硅藻土 (MeOH 冲洗)。减压除去挥发物,得到暗褐色油。加入 33% 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (150mL),用 EtOAc ($6 \times 200mL$) 萃取该溶液。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。通过快速柱色谱纯化 (CH_2Cl_2),得到橙红色油状标题化合物。LC-MS m/z ($M+Na^+$): 272.01。

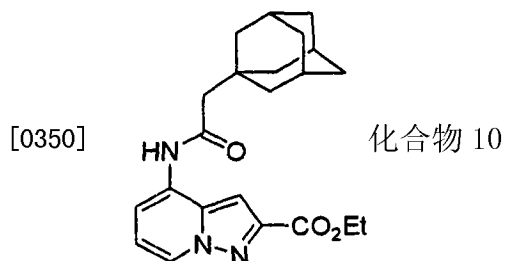
[0346] 步骤 2. 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯

[0347]



[0348] 在空气下,将 50% H_2SO_4 水溶液 (60mL) 加入到 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2,3-二羧酸二甲酯 (1.47g, 5.90mmol) 中。将混合物温热至 $80^\circ C$ 。6.5 小时之后,将溶液冷却至 $0^\circ C$,而后用 10N NaOH 水溶液中和。用 1M HCl 水溶液将所得浆液酸化至 pH3。减压除去挥发物。用 30% EtOH/ CH_2Cl_2 洗涤残余物。减压除去挥发物,得到 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸 (在 Na_2SO_4 中)。LC-MS m/z ($M+H^+$): 178.01。将浓 H_2SO_4 (6.0mL) 和乙醇 (120mL) 的溶液加入到粗品 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸中。将混合物温热至 $75^\circ C$,保持 3.5 小时。冷却至室温后,滴加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液,使混合物呈碱性。减压除去挥发物。过滤混合物水溶液 (EtOAc 冲洗)。用 EtOAc ($3 \times 250mL$) 萃取水溶液。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机物,过滤,浓缩,得到暗褐色固体状标题化合物。LC-MS m/z ($M+Na^+$): 228.03。

[0349] 步骤 3. 4-(2-金刚烷-1-基乙酰氨基)吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯



[0351] 在 N_2 下,将 1.0M 三乙胺的甲苯 (0.3mL) 溶液加入到 1-金刚烷乙酸 (14mg, $80 \mu mol$) 和 4-氨基吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸乙酯 (12mg, $60 \mu mol$) 的 DMF (0.3mL) 溶液中。加入 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓氯化物 (20mg, $120 \mu mol$) 的 ACN (0.3mL) 溶液。将反应容器密封,将混合物温热至 $50^\circ C$,保持 2 小时。将混合物冷却至室温。加入 50% 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2mL)。用 EtOAc ($2 \times 1mL$) 萃取该溶液。浓缩合并的有机物。通过制备薄层色谱纯化 (2 : 1 己烷 : EtOAc),得到淡褐色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 4.59 (q, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.98-2.06 (m, 3H), 1.56-1.78 (m, 12H), 1.46 (t, 3H)。LC-MS m/z ($M+H^+$): 382.10。

[0352] 实施例 2

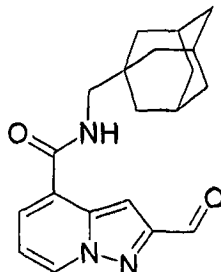
[0353] 其它代表性杂芳基酰胺类似物的合成

[0354] 本实施例举例说明了式 I 的其它代表性杂芳基酰胺类似物的合成,以及在制备此

类化合物中使用的某些中间体的合成。

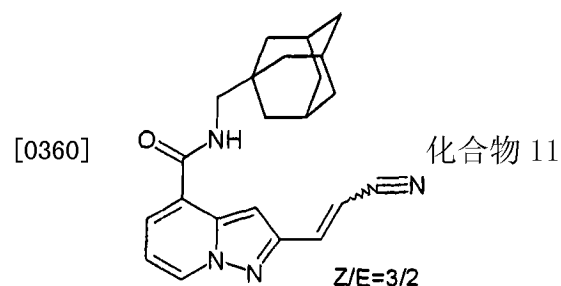
[0355] A. 2-(2-氰基-乙烯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(化合物 11)

[0356] 步骤 1. 2-甲酰基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺
[0357]



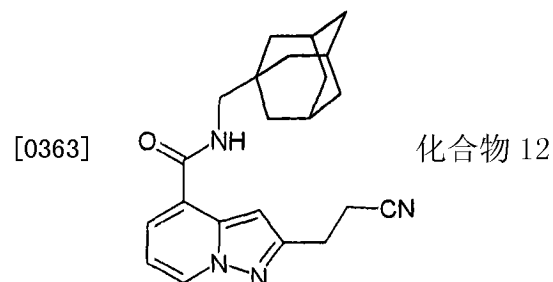
[0358] 将 4-[(金刚烷-1-基甲基)-氨基甲酰基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.2g, 3.1mmol)的 THF(25mL)溶液冷却至 -78℃。滴加入 DIBAL-H 溶液(25mL, 1M, 在己烷中)。将混合物在 -78℃ 搅拌 2 小时。加入饱和罗谢尔(Rochelle)盐溶液,在室温搅拌混合物 4 小时。用 DCM(4×70mL)萃取混合物,用 Na₂SO₄ 干燥有机层。通过快速柱纯化(用 2-3% MeOH/DCM 洗脱),得到标题化合物。

[0359] 步骤 2. 2-(2-氰基-乙烯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺



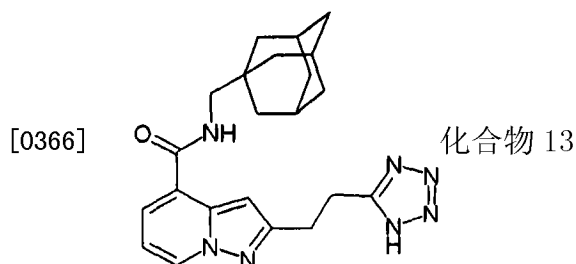
[0361] 在室温,将 Ph₃P=CHCN(735mg, 2.5mmol)加入到 2-甲酰基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(700mg, 2.1mmol)的 THF 溶液中。将混合物搅拌 2 小时。除去溶剂,用快速柱(用 20 至 30% EtOAc/己烷洗脱)将所得 Z 和 E 异构体的混合物分离为纯的 Z 异构体、纯的 E 异构体和混合物(Z/E)。

[0362] B. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(2-氰乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺(化合物 12)



[0364] 将 Pd/C(50mg)加入到 2-(2-氰基-乙烯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺的 MeOH 溶液中。在氢气球(hydrogen balloon)下将混合物搅拌 6 小时。使混合物过滤通过硅藻土,除去溶剂,得到标题化合物。LC-MS m/z (M+H⁺): 363。

[0365] C. 2-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(化合物13)

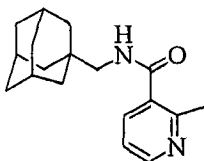


[0367] 在室温,将 NaN_3 (65mg, 0.48mmol) 和 NH_4Cl (26mg, 0.48mmol) 加入到2-(2-氰基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(58mg, 0.16mmol) 的DMSO溶液中。将混合物加热至130℃,保持6小时。加入另外的 NaN_3 (65mg, 0.48mmol), 并将混合物加热14小时。将混合物冷却至室温。加入水,将pH调节至大约7。用EtOAc (3×15mL) 萃取水层,经 Na_2SO_4 干燥,除去溶剂至干。将粗产物通过PTLC纯化(用2% MeOH/DCM洗脱),得到标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3): 8.49-8.47(d, 1H), 7.52-7.50(d, 1H), 6.79-6.69(t, 1H), 6.69(s, 1H), 6.40(b, 1H), 3.44-3.41(m, 2H), 3.31-3.29(m, 2H), 3.20-3.19(m, 2H), 2.00(b, 3H), 1.74-1.60(m, 12H) . . LC-MSm/z ($\text{M}+\text{H}^+$): 406.07。

[0368] D. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氰基苯甲酰基)中氮茛-8-甲酰胺(化合物14)

[0369] 步骤1. N-(金刚烷-1-基甲基)-2-甲基烟酰胺

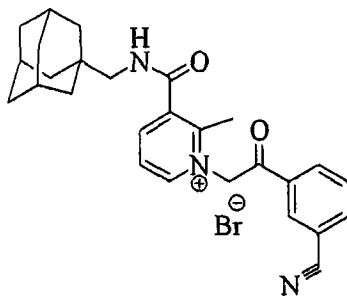
[0370]



[0371] 向2-甲基烟酸(2.06g, 15mmol) 在40mL DMF中的混合物中顺序加入二异丙基乙胺(5.2mL, 30mmol)、1-金刚烷-1-基甲胺(2.5g, 15mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三-(二甲氨基)-磷鎓六氟磷酸盐(BOP试剂, 8g, 18mmol)。将所得混合物在室温下搅拌17小时。然后将混合物倾入冰水(150mL) 中,通过真空抽滤收集沉淀的固体,真空干燥,得到灰白色固体状标题化合物。质谱:(285.19, $\text{M}+\text{H}$)。

[0372] 步骤2. 3-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-1-[2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶鎓溴化物

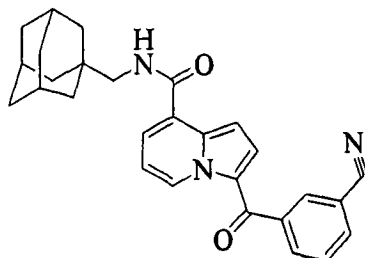
[0373]



[0374] 将N-(金刚烷-1-基甲基)-2-甲基烟酰胺(300mg, 1.05mmol) 和3-(溴乙酰基)苯腈(235mg, 1.05mmol) 在10mL 丙酮中的混合物回流搅拌2.5天。冷却至室温后,蒸发大部分丙酮,过滤剩余的混合物。将收集的固体真空干燥,得到白色固体状标题化合物。 ^1H

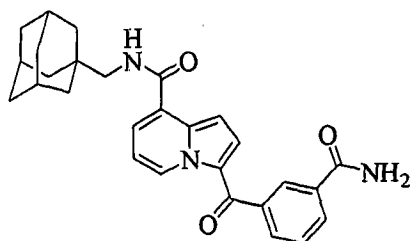
NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93(1H, m), 8.86(1H, bs), 8.62(1H, d), 8.58(1H, s), 8.33(1H, d), 8.26(1H, d), 8.14(1H, t), 7.87(1H, t), 6.60(2H, s), 3.01(2H, d), 2.67(3H, s), 1.94(3H, s), 1.63(6H, m), 1.51(6H, s)。

[0375] 步骤 3. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氰基苯甲酰基)中氮茛-8-甲酰胺
[0376]



[0377] 将 3-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-1-[2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶鎓溴化物(400mg, 0.81mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.22mL, 1.62mmol) 在 DMF(2.0mL) 中的混合物在 110℃ 搅拌 3 小时。真空浓缩混合物, 通过柱色谱纯化(梯度从 CH_2Cl_2 至 10% EtOAc/ CH_2Cl_2), 得到黄色固体状标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.91(1H, d), 8.53(1H, t), 8.15(1H, m), 8.05(2H, m), 7.74(1H, t), 7.66(1H, dd), 7.44(1H, d), 7.22(1H, t), 6.95(1H, d), 3.01(2H, d), 1.93(3H, s), 1.63(6H, m), 1.52(6H, s)。质谱(438.19, M+H)。

[0378] E. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氨基甲酰基苯甲酰基)中氮茛-8-甲酰胺(化合物 15)
[0379]



[0380] 向冰冷的 H_2SO_4 (0.5mL) 中一次加入 N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(3-氰基-苯甲酰基)中氮茛-8-甲酰胺(50mg, 0.11mmol)。在 0℃ 搅拌混合物, 直到它变成均相为止, 此时除去冰浴, 将反应液温热至室温。搅拌 12 小时之后, 将混合物冷却回到 0℃, 用冰猝灭。用 5N NaOH 将所得溶液中和至 pH = 7-8, 用 EtOAc(20mL) 萃取。将 EtOAc 萃取物干燥(Na_2SO_4), 过滤, 蒸发, 得到黄色固体状标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92(1H, d), 8.50(1H, t), 8.22(1H, s), 8.09(2H, m), 7.88(1H, d), 7.62(2H, m), 7.48(1H, s), 7.40(1H, d), 7.19(1H, t), 6.94(1H, d), 3.00(2H, s), 1.93(3H, s), 1.62(6H, m), 1.52(6H, s)。质谱:(456.21, M+H)。

[0381] 实施例 3

[0382] 其它代表性杂芳基酰胺类似物的合成

[0383] 使用常规修改(modifications), 可以改变起始原料和其它使用的步骤, 以制备本文提供的其它化合物。使用此类方法制备列于表 I 和 II 中的化合物。在表 I 的标记“ IC_{50} ”的栏中, “*”表示按照实施例 4A 中所述测定的 IC_{50} 是 2 微摩尔或更小(即, 将与 80 μM 的 (2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)腺苷 5'-三磷酸(triphosphate) 接触的细胞

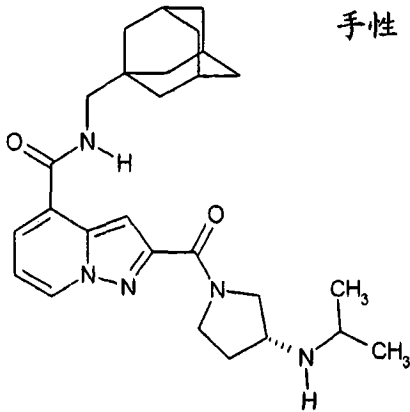
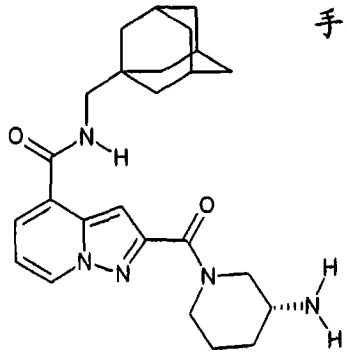
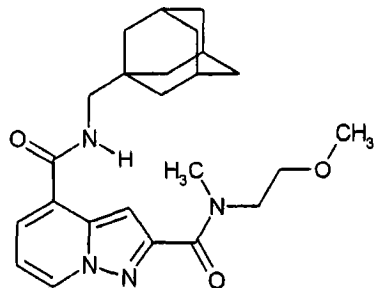
的荧光反应降低 50% 所要求的此类化合物浓度是 2 微摩尔或更小)。

[0384] 质谱数据 (以 (M+1) 计) 提供于表 I 中的标题为“MS”的栏中。保留时间 (分钟) 提供于标题为 R_T 的栏中。

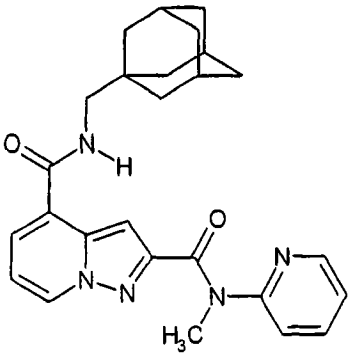
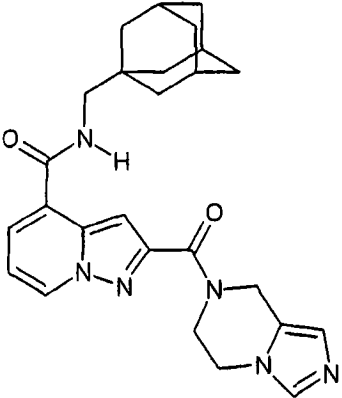
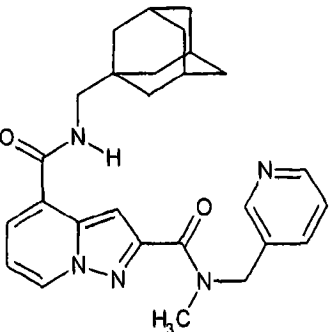
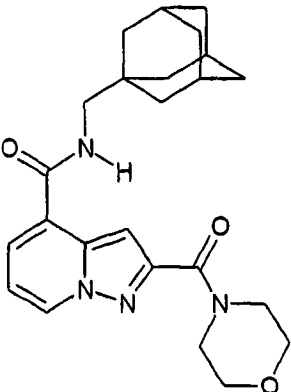
[0385] 表 I

[0386] 代表性杂芳基酰胺类似物

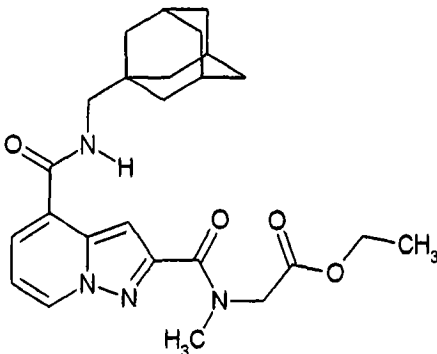
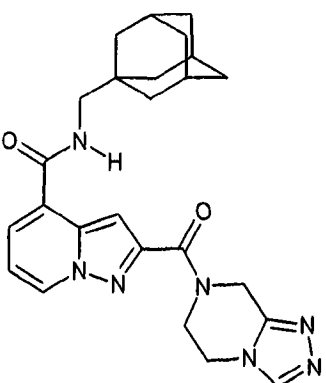
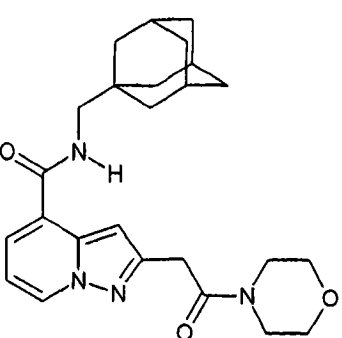
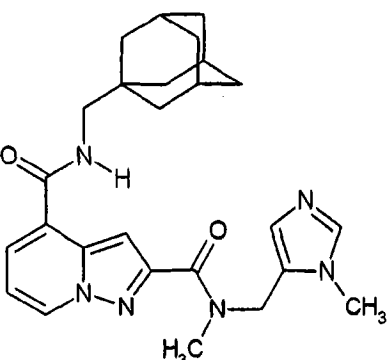
[0387]

	化合物	名称	MS	R_T	IC_{50}
16		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	464.3	1.21	*
17		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	436.3	1.18	*
18		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	425.3	1.3	*

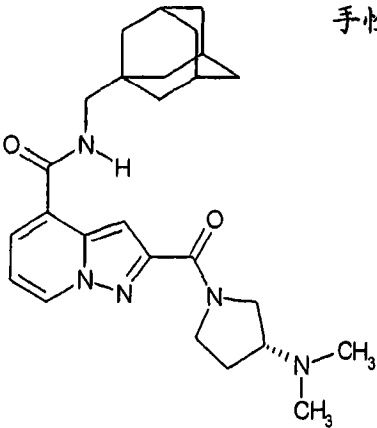
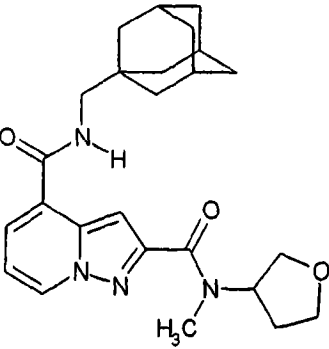
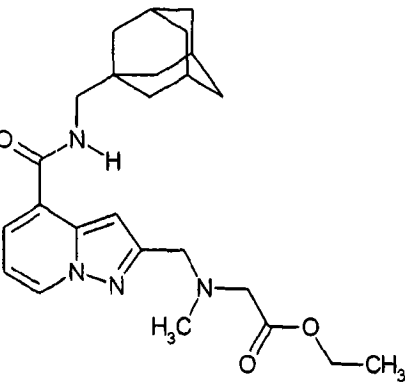
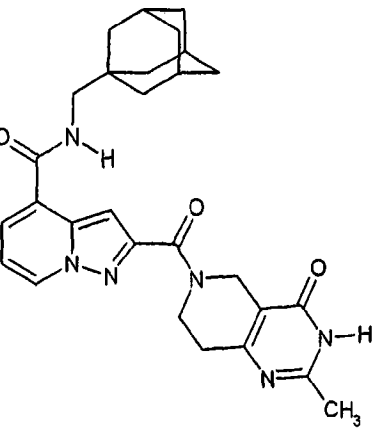
[0388]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
19		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-吡啶-2-基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	444.3	1.28	*
20		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	459.3	1.2	*
21		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-3-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	458.2	1.37	*
22		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	423.2	1.44	*

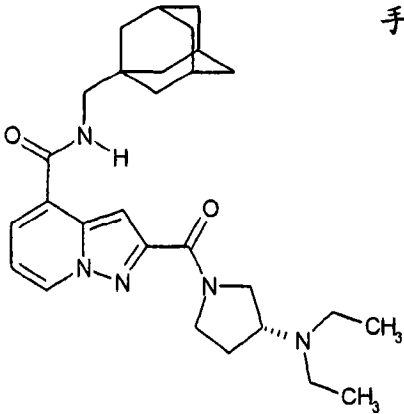
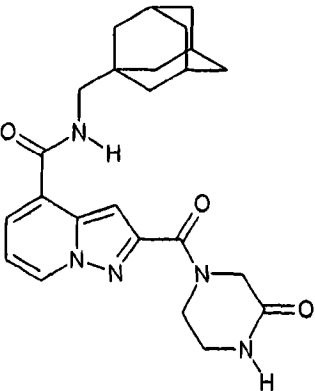
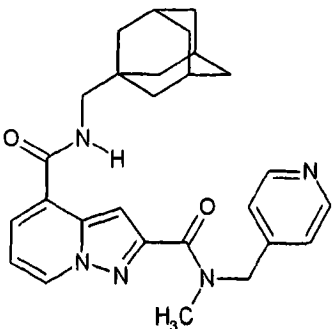
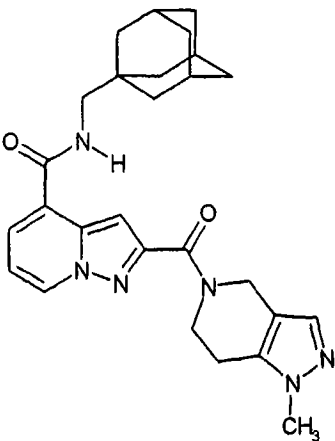
[0389]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
23		N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}羰基)-N-甲基甘氨酸乙酯	453.3	1.3	*
24		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	460.3	1.24	*
25		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	437.2	1.39	*
26		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	461.3	1.2	*

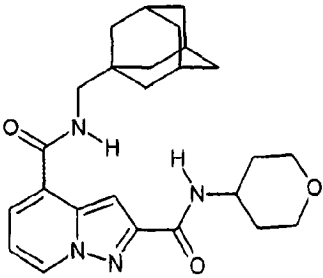
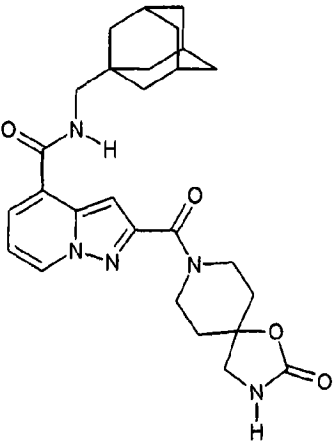
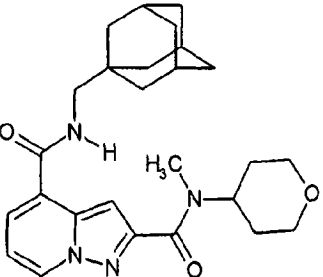
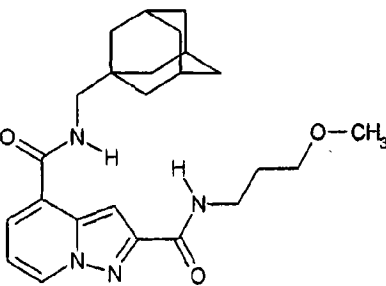
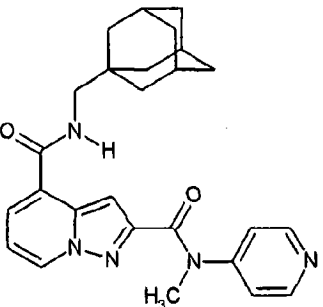
[0390]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
27	 手性	N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	450.3	1.17	*
28		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(四氢呋喃-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	437.3	1.28	*
29		N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}甲基)-N-甲基甘氨酸乙酯	439.3	1.22	*
30		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(2-甲基-4-氧代-3,5,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	501.3	1.26	*

[0391]

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
31	手性 N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[[[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺 			*
32	N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3-氧代哌嗪-1-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺 	436.2	1.26	*
33	4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-4-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺 	458.2	1.31	*
34	N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺 	473.3	1.29	*

[0392]

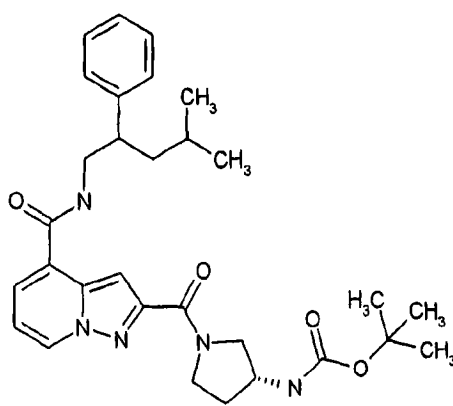
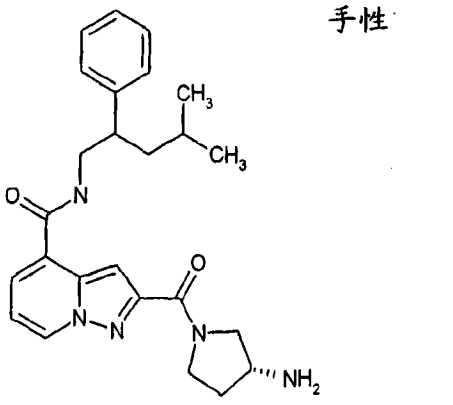
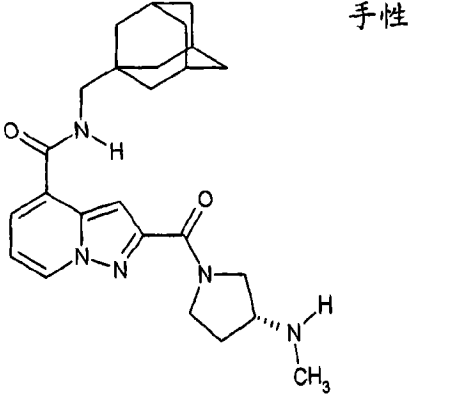
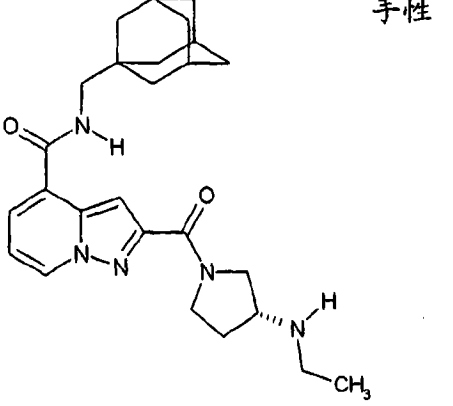
	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
35		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	437.3	1.29	*
36		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	492.3	1.26	*
37		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	451.3	1.3	*
38		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	425.3	1.3	*
39		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-吡啶-4-基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	444.3	1.21	*

[0393]

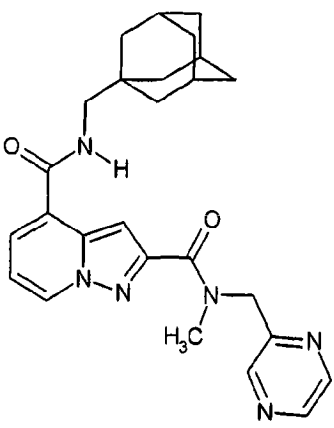
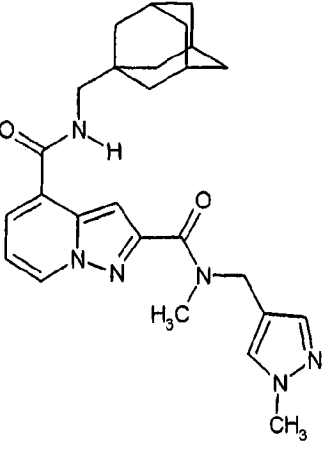
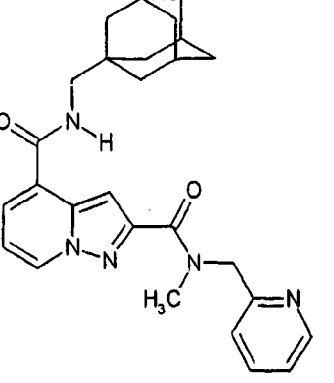
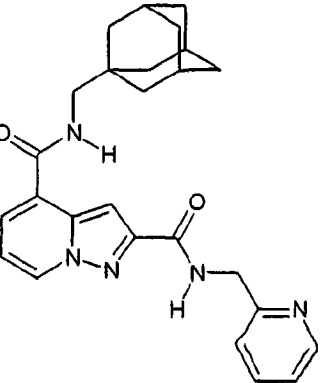
	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
40		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[(3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	490.4	1.25	*
41		N-({4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}羰基)甘氨酸乙酯	439.3	1.3	*
42		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	411.3	1.28	*
43		2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]羰基}-N-(4-甲基-2-苯基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	448.4	1.2	*

手性

[0394]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
44	 手性	[1-((4-[(4-甲基-2-苯基戊基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)羰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯	478.3	1.33	
45	 手性	2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(4-甲基-2-苯基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	434.4	1.21	*
46	 手性	N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	436.4	1.2	*
47	 手性	N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3R)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	450.4	1.22	*

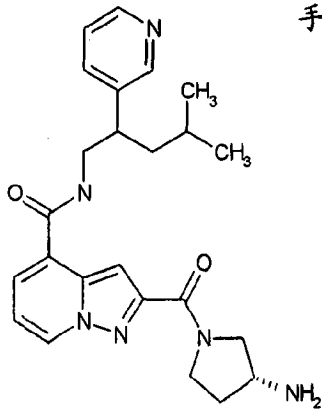
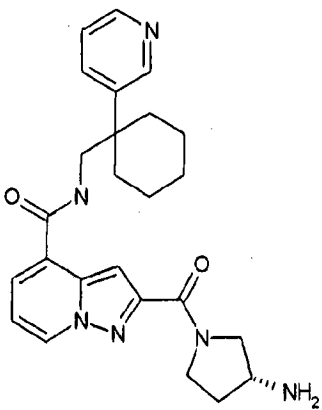
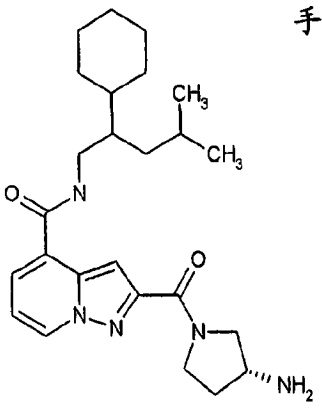
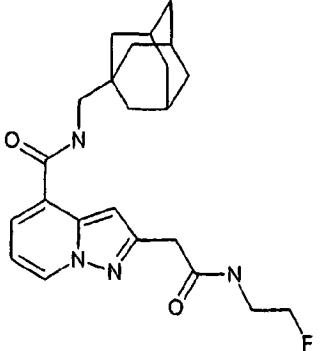
[0395]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
48		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡嗪-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	459.3	1.28	*
49		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	461.3	1.28	*
50		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	458.3	1.26	*
51		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(吡啶-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	444.3	1.24	*

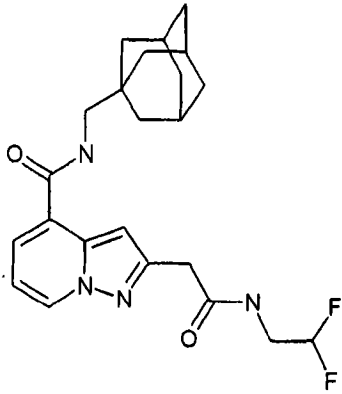
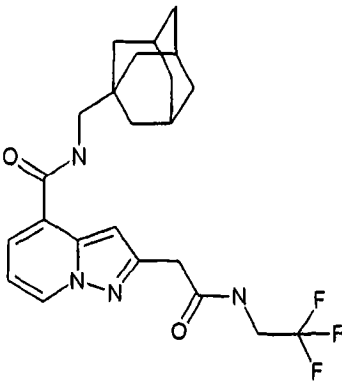
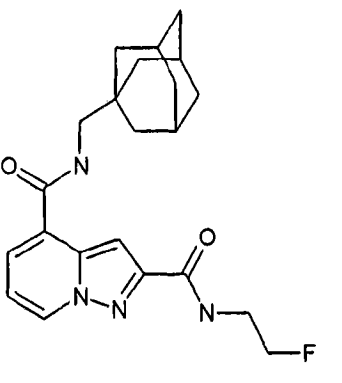
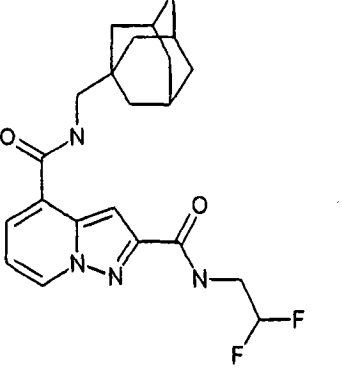
[0396]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
52		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	445.4	1.21	*
53		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-([甲基(吡啶-2-基甲基)氨基]甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	444.4	1.23	*
54		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-([甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	444.4	1.21	*
55		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-([甲基(吡嗪-2-基甲基)氨基]甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	445.4	1.21	*

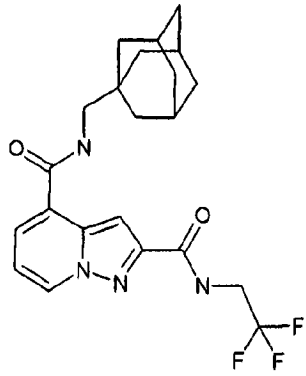
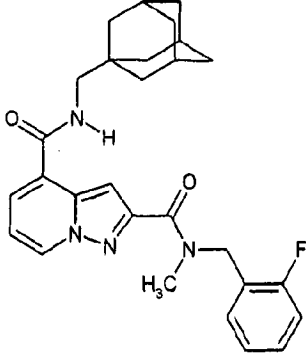
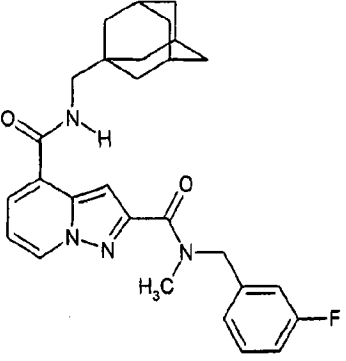
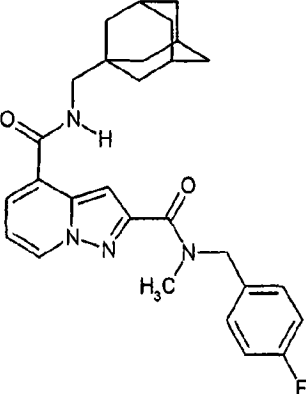
[0397]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
56	 手性	2-([(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基)-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	435.4	1	*
57	 手性	2-([(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	447.4	0.96	*
58	 手性	2-([(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基)-N-(2-环己基-4-甲基戊基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	440.4	1.28	
59		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2-氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	413.3	1.26	*

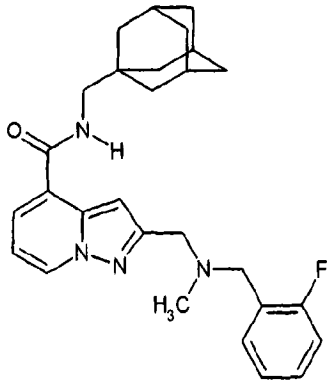
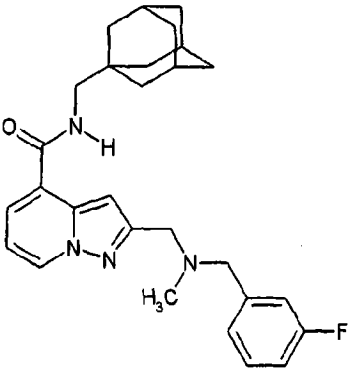
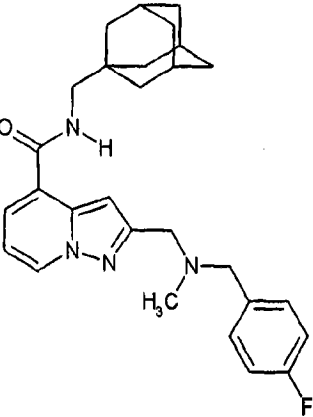
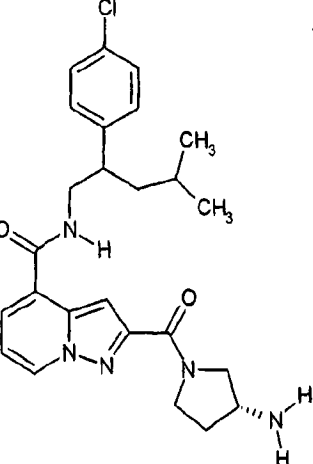
[0398]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
60		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	431.3	1.28	*
61		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	449.3	1.29	*
62		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	399.3	1.28	*
63		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2-二氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	417.3	1.29	*

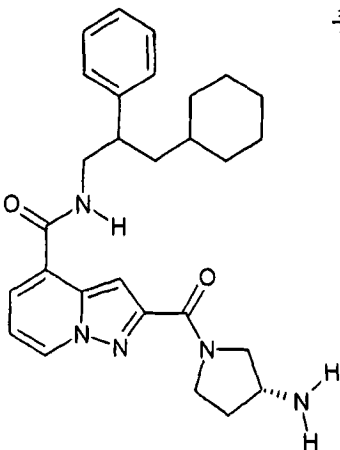
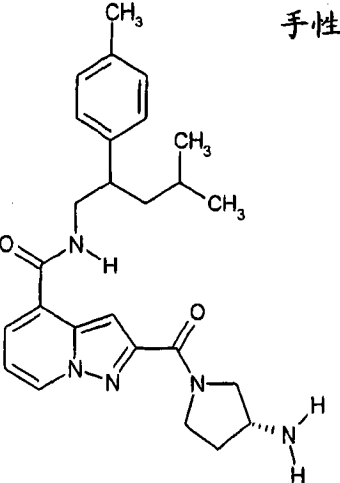
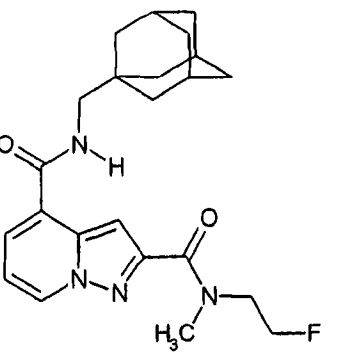
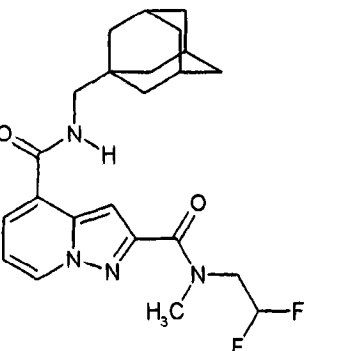
[0399]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
64		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	435.3	1.31	*
65		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	475.3	1.36	*
66		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(3-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	475.3	1.35	*
67		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(4-氟苄基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	475.3	1.35	*

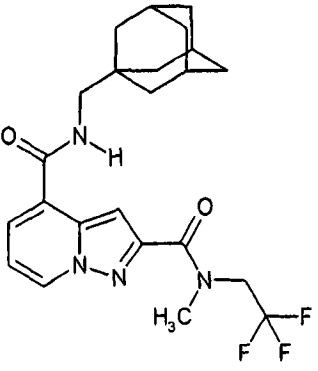
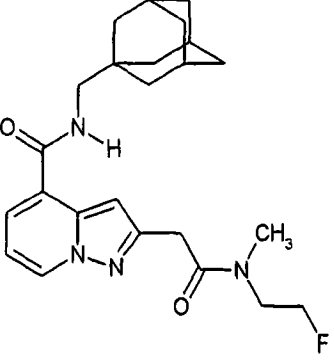
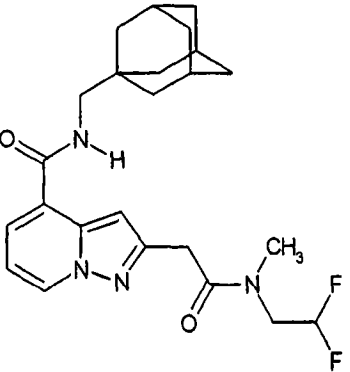
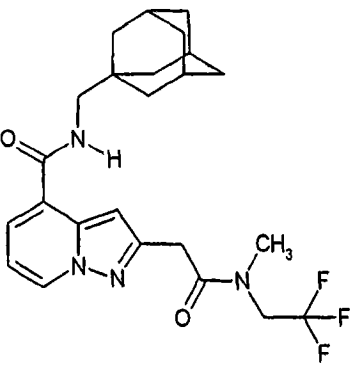
[0400]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
68		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(2-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	461.4	1.24	*
69		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(3-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	461.4	1.24	*
70		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[(4-氟苄基)(甲基)氨基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	461.4	1.25	*
71		2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺 手性	468.3	1.23	*

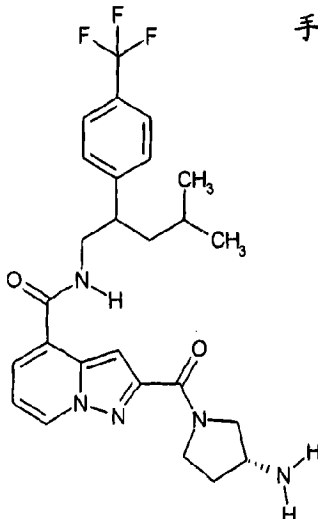
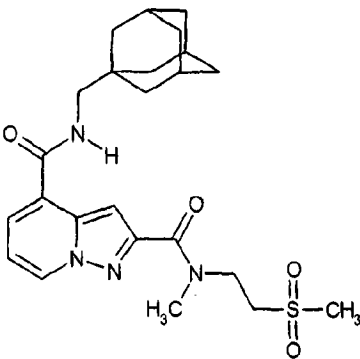
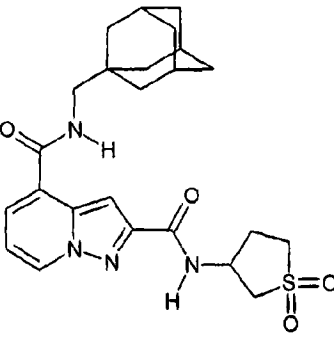
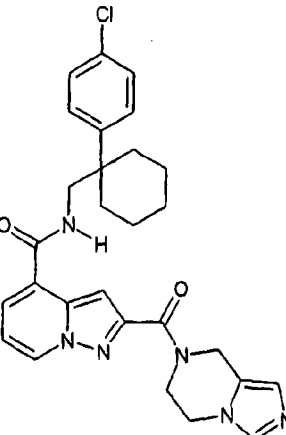
[0401]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
72	 手性	2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-(3-环己基-2-苯基丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	474.4	1.27	*
73	 手性	2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)戊基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	461.5	1.41	*
74		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2-氟乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	413.3	1.3	*
75		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(2,2-二氟乙基)-2-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	431.3	1.31	*

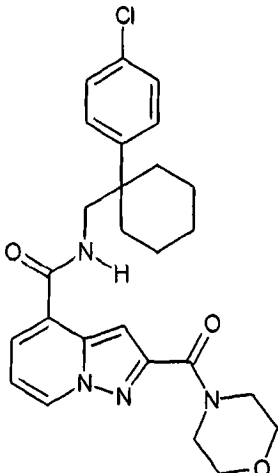
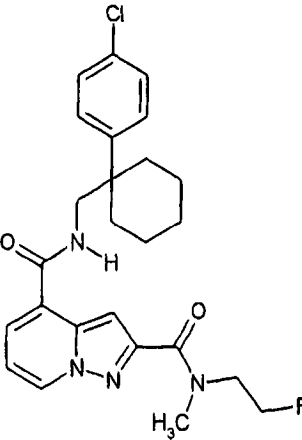
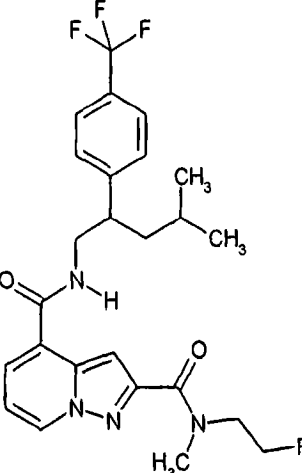
[0402]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
76		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	449.3	1.33	*
77		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2-氟乙基)(甲基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	427.3	1.29	*
78		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	445.3	1.3	*
79		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{2-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]-2-氧代乙基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	463.3	1.32	*

[0403]

化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀	
80	 手性	2-[[[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基]-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	502.3	1.25	*
81		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-甲基-2-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	473.3	1.26	
82		4-N-(金刚烷-1-基甲基)-2-N-(1,1-二氧桥(dioxido)四氢噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二甲酰胺	471.3	1.28	*
83		N-[[[1-(4-氯苯基)环己基]甲基]-2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	517.3	1.25	*

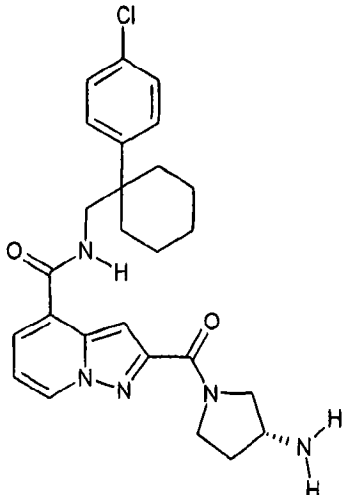
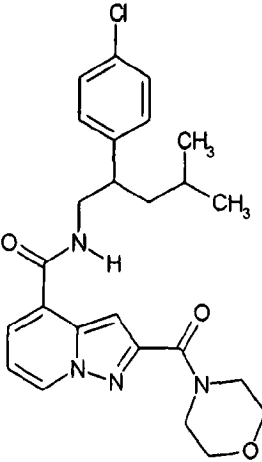
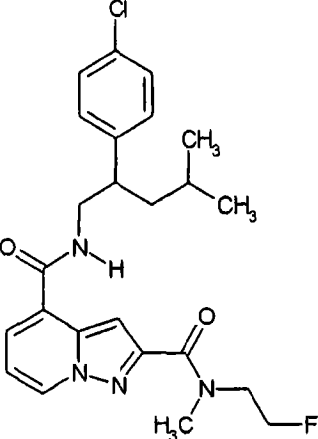
[0404]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
84		N-([1-(4-氯苯基) 环己基]甲基)-2- (吗啉-4-基羰基)吡 唑并[1,5-a]吡啶- 4-甲酰胺	481.3	1.33	*
85		4-N-([1-(4-氯苯 基)环己基]甲基)- 2-N-(2-氟乙基)-2- N-甲基吡唑并 [1,5-a]吡啶-2,4-二 甲酰胺	471.3	1.33	*
86		2-N-(2-氟乙基)-2- N-甲基-4-N-{4-甲 基-2-[4-(三氟甲 基)苯基]戊基}吡 唑并[1,5-a]吡啶- 2,4-二甲酰胺	493.3	1.34	*

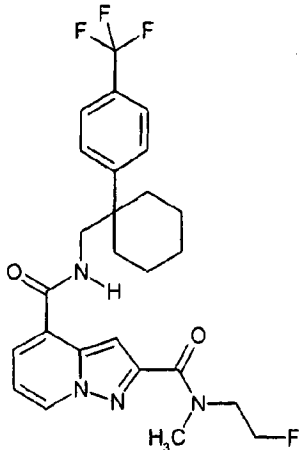
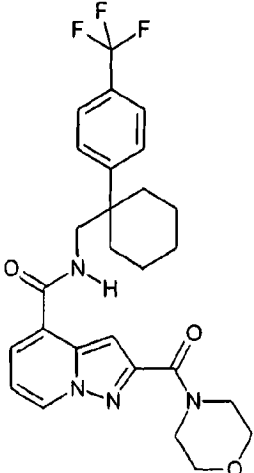
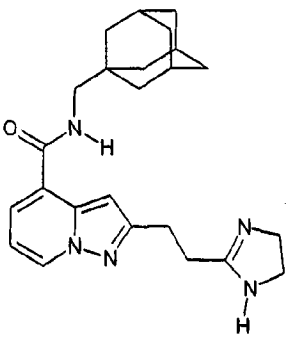
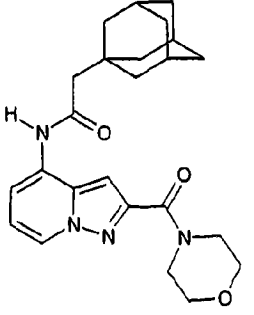
[0405]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
87		N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	503.3	1.33	*
88		2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	539.3	1.25	*
89		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	405.5	1.31	*

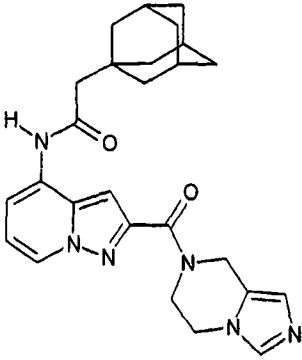
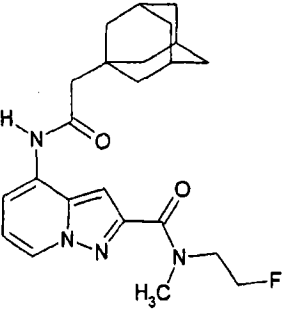
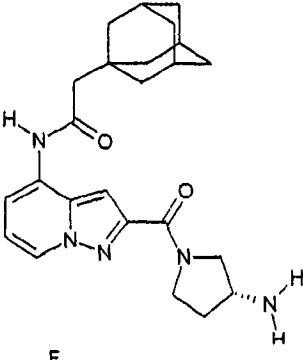
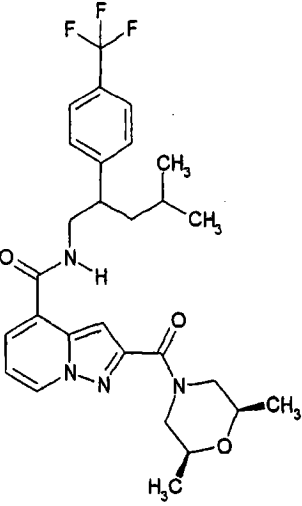
[0406]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
90		手性 2-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-N-[[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	480.3	1.25	*
91		N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-2-(吗啉-4-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	468.98	1.32	*
92		吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-戊基]-酰胺} 2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]	458.96	1.33	*

[0407]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
93		吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]-4-[[1-(4-三氟甲基-苯基)-环己基甲基]-酰胺}	504.52	1.33	*
94		2-(吗啉-4-基羧基)-N-([1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基]甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	514.54	1.33	*
95		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	405.54	1.21	*
96		2-金刚烷-1-基-N-[2-(吗啉-4-基羧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]乙酰胺	422.52	1.33	*

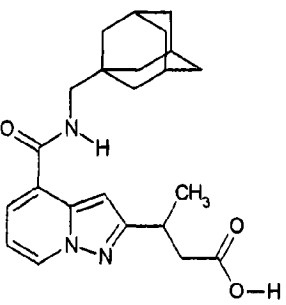
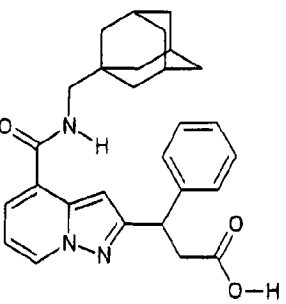
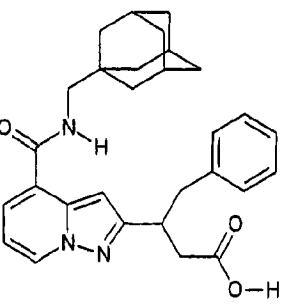
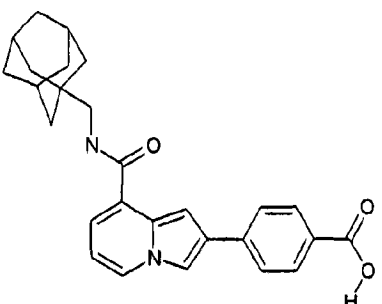
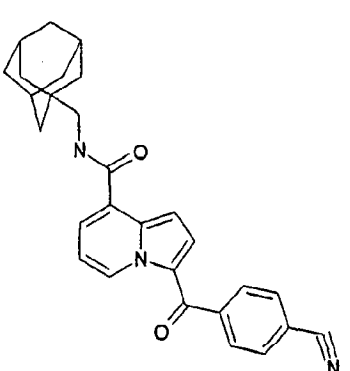
[0408]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
97		2-金刚烷-1-基-N-[2-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]乙酰胺	458.56	1.23	*
98		4-[(金刚烷-1-基乙酰基)氨基]-N-(2-氟乙基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺	412.50	1.33	*
99		手性 2-金刚烷-1-基-N-(2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)乙酰胺	421.54	1.22	*
100		rel-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]羰基}-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺	530.58	1.36	*

[0409]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
101		2-[(2,2-二甲基吗 啉-4-基)羰基]-N- {4-甲基-2-[4-(三 氟甲基)苯基]戊 基}吡唑并[1,5-a] 吡啶-4-甲酰胺	530.58	1.36	*
102		rel-2-[(3R,5S)- 3,5-二甲基吗啉-4- 基]羰基)-N-{4-甲 基-2-[4-(三氟甲 基)苯基]戊基}吡 唑并[1,5-a]吡啶- 4-甲酰胺	530.58	1.36	*
103		2-{4-[(金刚烷-1- 基甲基)氨基甲酰 基]吡唑并[1,5-a] 吡啶-2-基}-3-苯基 丙酸	457.56	1.30	*
104		2-[4-([1-(4-氯苯 基)环己基]甲基) 氨基甲酰基]吡唑 并[1,5-a]吡啶-2- 基]-3-苯基丙酸	516.03	1.38	*

[0410]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
105		3-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}丁酸	395.49	1.32	*
106		3-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-3-苯基丙酸	457.56	1.36	*
107		3-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-4-苯基丁酸	471.59	1.38	*
108		4-{8-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]中氮茚-2-基}苯甲酸	428.11	1.58	*
109		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(4-氰基苯甲酰基)中氮茚-8-甲酰胺	438.23	1.39	*

[0411]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
110		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-8-甲酰胺	456.21	1.33	*
111		2-(4-氰基苯基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]中氮茛-8-甲酰胺	435.20	1.17	
112		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-(4-氨基甲酰基苯基)-8-甲酰胺	428.22	1.31	*

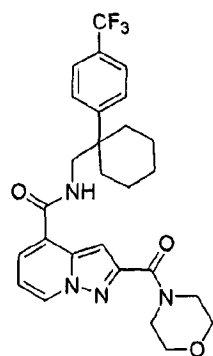
[0412] 表 II

[0413] 其它代表性杂芳基酰胺类似物

	化合物	名称
120		(R)-2-(3-氨基吡咯烷-1-羧基)-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)甲基)H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺
121		2-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羧基)-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)甲基)H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

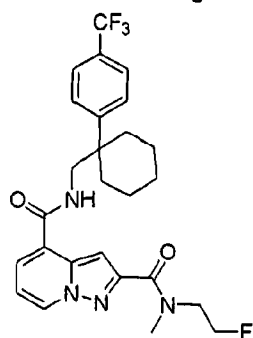
[0414]

122



2-(吗啉-4-羰基)-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环己基)甲基)H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

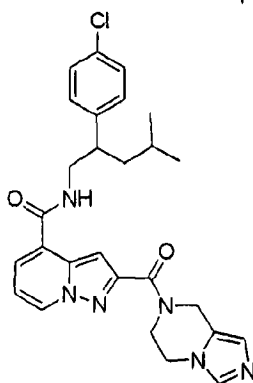
123



吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]4-[[1-(4-三氟甲基-苯基)-环己基甲基]-酰胺}

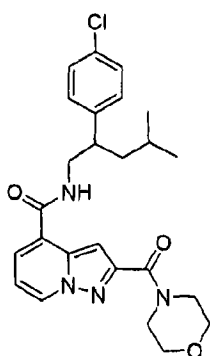
[0415]

124



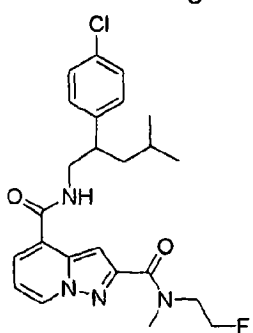
N-(2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基)-2-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基)H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

125



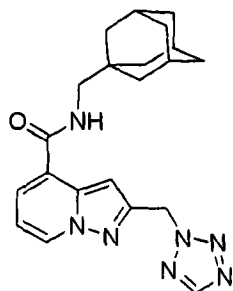
N-(2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基)-2-(吗啉-4-羰基)H-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

126



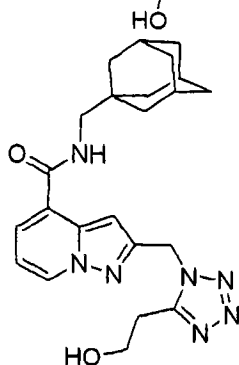
吡唑并[1,5-a]吡啶-2,4-二羧酸 2-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]4-[[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-戊基]-酰胺}

127



N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[5-(2-羟乙基)-2H-四唑-2-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

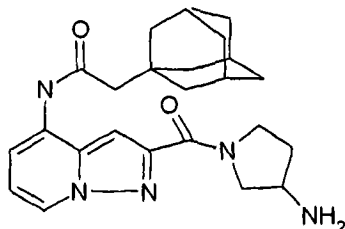
128



N-(金刚烷-1-基甲基)-2-{[5-(2-羟乙基)-1H-四唑-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲酰胺

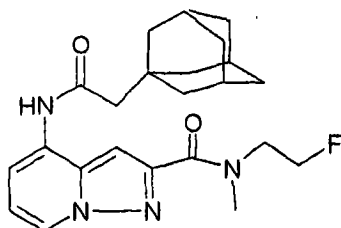
[0416]

129



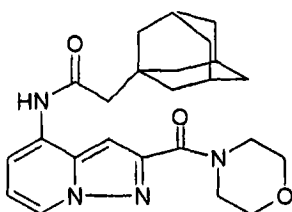
N-[2-(3-氨基-吡咯烷-1-羰基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-(3-乙基-二环[3.3.1]壬-1-基)-乙酰胺

130



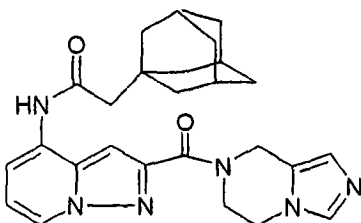
4-[2-(3-乙基-二环[3.3.1]壬-1-基)-乙酰氨基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(2-氟-乙基)-甲基-酰胺

131



2-(3-乙基-二环[3.3.1]壬-1-基)-N-[2-(吗啉-4-羰基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-乙酰胺

132



N-[2-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-(3-乙基-二环[3.3.1]壬-1-基)-乙酰胺

[0417] 实施例 4

[0418] P2X₇ 试验

[0419] 本实施例举例说明了用于评价测试化合物的激动剂活性和拮抗剂活性的代表性

试验。

[0420] A. 高通量 P2X₇ 钙转移试验

[0421] 在 5% CO₂ 中, 在 37℃ 下, 将 SH-SY5Y 细胞 (ATCC 编号 CRL-2266) (美国模式培养物保藏所, Manassas, VA) 在补充有 10% FBS 和 10mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) 的 DMEM/ 高糖培养基 (DMEM/High medium) 中培养。在实验前一天, 将细胞以 100,000 个细胞 / 孔的密度涂覆 (plated) 在 96 孔黑色 / 透明的 TC 平板 (Corning® Costar®, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) 中。在实验开始时, 除去培养基, 在试验溶液 (5mM KCl, 9.6mM NaH₂PO₄ · H₂O, 25mM HEPES, 280mM 蔗糖, 5mM 葡萄糖和 0.5mM CaCl₂; 用 NaOH 将 pH 调节至 7.4) 中于 37℃, 将细胞与 50 μL 2.3 μM Fluo-4 AM 染料 (Invitrogen Corp.) 孵育一小时。染料孵育一个小时之后, 用 50 μL 试验溶液冲洗孔一次, 然后在室温下用包含测试化合物的 100 μL 试验溶液孵育一小时。测试化合物的终浓度一般为 1 至 2500nM; 对于阳性对照细胞, 不加入测试化合物。孵育一个小时之后, 将平板转移至 FLIPR^{TETRA} 仪器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 中, 进行钙转移分析。

[0422] 对于测定拮抗剂活性, 使用 FLIPR 将 50 μL 试验溶液中的 P2X₇ 激动剂 (2' (3')-O-(4- 苯甲酰基 - 苯甲酰基) 腺苷 5' - 三磷酸 (BzATP; Sigma-Aldrich) 转移到平板中, 以使激动剂终浓度是 80 μM (大约是 EC₅₀)。在阴性对照细胞中, 在此步骤中加入不含激动剂的 50 μL 试验溶液。然后测定 2 分钟周期内的峰值荧光信号。

[0423] 数据分析如下。首先, 从每个其它实验孔所检测的最大响应中减去阴性对照孔 (没有激动剂) 的平均最大相对荧光单位 (RFU) 响应。其次, 计算阳性对照孔 (激动剂孔) 的平均最大 RFU 响应。然后, 使用以下方程式计算测试的每个化合物的抑制百分比:

[0424] 抑制百分比 = 100 - 100 × (试验细胞的峰值信号 / 对照细胞的峰值信号)

[0425] 以测试化合物浓度的函数形式将 % 抑制数据作图, 使用例如 KALEIDAGRAPH 软件 (Synergy Software, Reading, PA) 测定测试化合物的 IC₅₀, 将数据按以下方程式进行最佳拟合:

[0426] $y = m_1 * (1 / (1 + (m_2 / m_0)^{m_3}))$

[0427] 其中 y 是抑制百分比, m₀ 是激动剂的浓度, m₁ 是最大 RFU, m₂ 对应于测试化合物 IC₅₀ (相对于存在激动剂且没有拮抗剂时所观察的响应, 提供 50% 降低所要求的浓度), m₃ 是 Hill 系数。或者, 使用线性回归测定测试化合物的 IC₅₀, 其中 x 是 ln (测试化合物的浓度), y 是 ln (抑制百分比 / (100 - 抑制百分比))。排除大于 90% 或小于 15% 的抑制百分比的数据, 并且不用于回归。用这种方式计算的 IC₅₀ 是 e^(-截距 / 斜率)。对于 P2X₇ 的拮抗剂, 计算的 IC₅₀ 优选低于 20 微摩尔, 更优选低于 10 微摩尔, 更加优选低于 5 微摩尔, 最优选低于 1 微摩尔。

[0428] 在没有加入激动剂的情况下进行类似的试验, 以测定测试化合物的激动剂活性。在此类试验中, 通过测量作为化合物浓度函数的测试化合物所引起的荧光响应, 测定测试化合物充当 P2X₇ 的激动剂的能力。没有显示可检测的激动剂活性的 P2X₇ 拮抗剂在 2,500nM 的浓度下没有引起可检测的荧光响应。

[0429] B. P2X₇ 电生理学试验

[0430] 在 5% CO₂ 中, 在 37℃ 下, 将 SH-SY5Y 细胞在补充有 10% FBS 和 10mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) 的 DMEM/ 高糖培养基中培养, 在实验前一天, 在

35mm 盘中,将细胞分离到 12mm 圆形聚-D-赖氨酸 (PDL) 涂布的盖玻片 (BD Biosciences, San Jose, CA) 上,密度是 130K 个细胞/盘。用 Axopatch-200B 放大器 (Axon Instruments, Foster City, CA) 制备全细胞电压钳记录。记录电极是在水平拉制器 (Sutter Instrument ModelP-87) 上从硼硅酸盐吸管 (borosilicate pipette) (World Precision Instruments, Sarasota, FL) 拉制的,当用内部溶液反填充时,其具有 2 至 3M Ω 的电阻。所有的电压规程使用 pClamp 8 (Axon Instruments) 软件生成。在 1 或 5kHz 处将数据数字化,并记录到 PC 上用于进一步分析。使用 Clampfit (Axon Instruments)、Excel (Microsoft, Redmond, WA) 和 Origin 软件 (MicroCal, LLC; Northampton, MA) 分析数据。在室温下进行所有的全细胞记录。内部溶液包含 (mM): 100 KF, 40 KCl, 5 NaCl, 10 EGTA 和 10 HEPES (pH = 7.4, 用 KOH 调节)。外部溶液包含 70mM NaCl, 0.3mM CaCl₂, 5mM KCl, 20mM HEPES, 10mM 葡萄糖和 134mM 蔗糖 (pH = 7.4, 用 NaOH 调节)。除非另有说明,所有的化学品得自 Sigma。

[0431] 通过 200 μ M 的 P2X₇ 激动剂 BzATP 活化 P2X₇。在 -80mV 的钳制电压下,在存在和不存在测试化合物的条件下,记录活化的向内 (inward) 电流。然后,使用下面的方程式计算试验的每个化合物的抑制百分比:

[0432] %抑制 = $100 - 100 \times (\text{化合物的电流振幅} / \text{对照物的电流振幅})$ 。

[0433] 为了电生理学测定测试化合物对于 P2X₇ 的 IC₅₀, 试验化合物的数种浓度,如上计算它们对 P2X₇ 电流的抑制。用下列方程式,使用 Origin 软件 (Microcal, MA), 最好地拟合剂量反应曲线:

[0434] 抑制% = $100 / (1 + (IC_{50}/C)^N)$

[0435] 其中 C 是拮抗剂的浓度, N 是 Hill 系数, IC₅₀ 表示针对 P2X₇ 的化合物 IC₅₀。

[0436] 实施例 5

[0437] 用于测定疼痛减轻的卡拉胶诱导的机械痛觉过敏 (爪压力) 试验

[0438] 本实施例举例说明评价测试化合物所提供的疼痛减轻程度的代表性方法。

[0439] 将成年雄性 Sprague Dawley 大鼠 (200-300g; 得自 Harlan SpragueDawley, Inc., Indianapolis, IN) 在 12 小时光照/黑暗周期的条件下放置 (housed), 自由采食食物和水。对于该试验,使所有动物形成习惯 (habituated) 一次、基线测试 (baselined) 两次和试验一次,其中各程序 (procedure) 在单独的一天进行。在每天 (each day's) 的程序之前,使动物在试验室中适应至少 1 小时,而后开始该程序。对于形成习惯,将每个动物的每个后爪连续地伸长到动物的前面温和地束缚,因为这是试验必需的。通过更迭后爪并对每个后爪重复三次来进行该程序。然后在连续数日中,使动物经受第一基线、第二基线测试和经受试验。对于各基线测试,将动物按照习惯形成期间的方式进行束缚,使用爪压力试验装置 (Digital Randall-Selitto, IITC Inc., Woodland Hills, CA) 进行爪试验。将动物进行基线测试,分十组进行试验,每个动物对左和右后爪试验一次,而后试验下一个顺序的动物。将该程序重复三次,每个后爪总共进行三个测定。对于给定的后爪,如果任何单一读数与其它两个明显不同 (变化超过大约 100g), 则对该后爪重新试验第 4 次,使用三个最一致评分 (score) 的平均值。在试验当天,在试验之前 3 小时,给所有动物趾内注射 0.1mL 0.5% -1.5% 卡拉胶 (溶于盐水中)。在试验之前,可在各个时间点通过各种途径给予试验化合物或赋形剂,但对于任何具体试验,对于给予试验化合物的每个试验组 (可以给予每个此类组不同剂量的试验化合物) 中的动物和给予赋形剂对照物的处理组中的动物来说,

途径和时间点是相同的。如果口服给予化合物,则在试验之前的晚上使动物禁食。如同基线测试,对每个后爪试验三次,记录的结果用于分析。

[0440] 按试验当天的左足的克压力评分的平均值(只是左足或 LF0 评分)计算每个处理组的伤害感受超敏值(Hypersensitivity of nociception values)。通过对 LF0 评分运行 ANOVA,测定各处理组之间的统计显著性,而后事后检定,测定最小显著差(LSD)。认为 $p < 0.05$ 是统计上显著的不同。

[0441] 按照上述测定,当在试验之前以单一丸剂形式立即给药(0.01-50mg/kg,口服、胃肠外或局部),或给药若干天:在试验之前每天一次或两次或三次时,如果与赋形剂对照组相比,化合物可以导致统计上显著地降低超敏伤害感受值,认为它们在该模型中减轻疼痛。