

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027182.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856304A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 277/62 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 275/04 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07C 275/28 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.16

[21] 申请号 200480027182.6

[30] 优先权

[32] 2003.9.19 [33] GB [31] 0322016.7

[86] 国际申请 PCT/GB2004/003968 2004.9.16

[87] 国际公布 WO2005/028445 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.20

[71] 申请人 默沙东有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72] 发明人 S·R·弗莱彻尔

G·J·霍林沃尔思 A·B·琼斯

C·R·莫耶斯 L·罗杰斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭煜 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 45 页

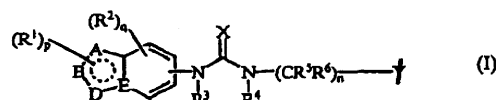
[54] 发明名称

调节辣椒素-1受体(VR1)的功能的杂芳族脲类化合物

[57] 摘要

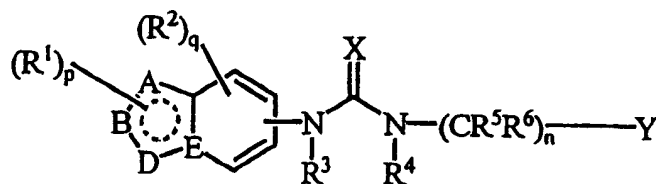
式(I)的化合物: 其中 A、B 和 D 分别是 C、N、O 或 S; E 是 C 或 N; 五员环内的虚线环表示该环可以是不饱和或部分饱和; R¹ 是卤素, 羟基, C₁₋₆烷基, 卤代 C₁₋₆烷基, 羟基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 卤代 C₁₋₆烷氧基, 羟基 C₁₋₆烷氧基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₅环烷基 C₁₋₄烷基, NR⁷R⁸, 被 NR⁷R⁸取代的 C₁₋₆烷基, 被 NR⁷R⁸取代的 C₁₋₆烷氧基, 氧代, 氰基, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, NHCOR⁹ 或 NHSO₂R⁹; R² 是卤素, 羟基, C₁₋₆烷基, 卤代 C₁₋₆烷基, 羟基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 卤代 C₁₋₆烷氧基, 羟基 C₁₋₆烷氧基, C₃₋₇环烷基, C₃₋₅环烷基 C₁₋₄烷基, NR⁷R⁸, 被 NR⁷R⁸取代的 C₁₋₆烷基, 被 NR⁷R⁸取代的 C₁₋₆烷氧基, 氰基, SON₂R⁷R⁸, CONR⁷R⁸,

NHCOR⁹ 或 NHSO₂R⁹; R³ 和 R⁴ 分别独立地是氢, C₁₋₆烷基, 苯基或卤代苯基; R⁵ 和 R⁶ 在各种情况中独立地是氢, C₁₋₆烷基, 苯基, 卤代苯基或羧基; X 是氧或硫原子; Y 是芳基, 杂芳基, 碳环基或稠合-碳环基; n 是 0 或 1-3 的整数; μ 是 0 或 1-4 的整数; q 是 0 或 1-3 的整数; 其他取代基如权利要求 1 中定义; 可用作治疗化合物, 特别是治疗疼痛和其它通过调节辣椒素-1受体(VR1)的功能得到改善的病症。



(I)

1.式(I)的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药:



其中

A, B 和 D 分别是 C、N、O 或 S;

E 是 C 或 N;

五员环内的虚线环表示该环可以是不饱和或部分饱和;

R^1 是卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-5} 环烷基 C_{1-4} 烷基, NR^7R^8 , 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷基, 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 氧代, 氧基, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $NHCOR^9$ 或 $NHSO_2R^9$;

R^2 是卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-5} 环烷基 C_{1-4} 烷基, NR^7R^8 , 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷基, 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 氧基, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $NHCOR^9$ 或 $NHSO_2R^9$;

R^3 和 R^4 分别独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 苯基或卤代苯基;

R^5 和 R^6 在各种情况中独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 苯基, 卤代苯基或羧基;

R^7 和 R^8 在各种情况中独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基或氟代 C_{1-6} 烷基;

或 R^7 和 R^8 与它们所连的氮原子一起构成 4-7 个环原子的杂环, 任选地被一个或两个选自羟基或 C_{1-4} 烷氧基的基团取代, 该环可以任选地含有氧或硫原子、基团 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 作为该环原子之一, 或第二氮原子是 NH 或 NR^a 基团的一部分, 其中 R^a 是任选地被羟基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基, 或 R^a 是 COC_{1-4} 烷基或 SO_2C_{1-4} 烷基;

R^9 是 C_{1-6} 烷基或氟代 C_{1-6} 烷基,

X 是氧或硫原子;

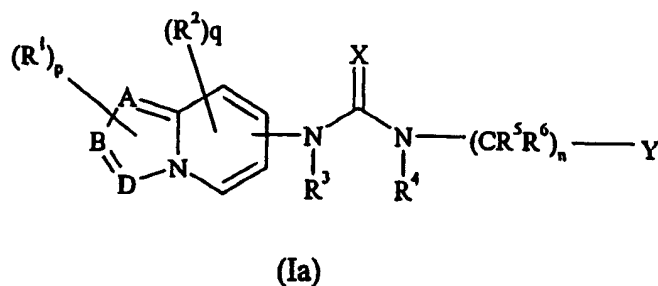
Y 是芳基, 杂芳基, 碳环基或稠合-碳环基;

n 是 0 或 1-3 的整数;

p 是 0 或 1-4 的整数;和

q 是 0 或 1-3 的整数.

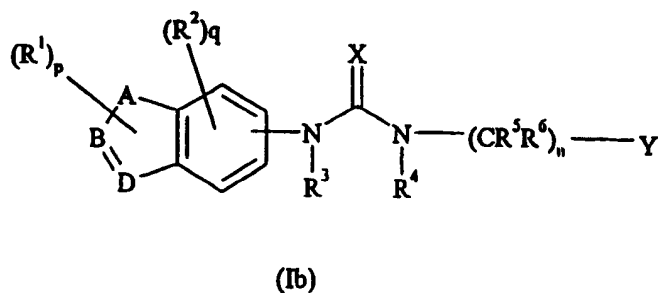
2.权利要求 1 的式(Ia)的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药:



其中

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, p, q, X$ 和 Y 如权利要求 1 定义, A, B 和 D 分别是 C 或 N .

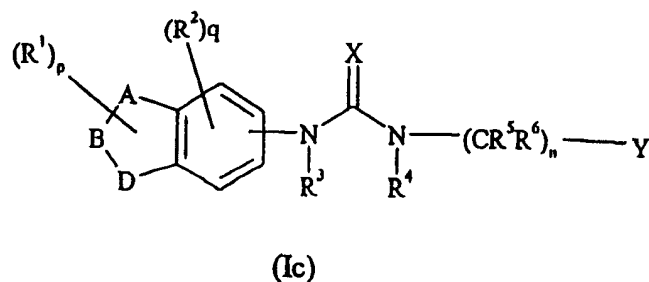
3.权利要求 1 的式(Ib)的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药:



其中

$A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, p, q, X$ 和 Y 如权利要求 1 定义, B 和 D 分别是 C 或 N .

4.权利要求 1 的式(Ic)的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药:



其中

A, B, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, p, q, X 和 Y 如权利要求 1 定义。

5.选自下列的化合物:

N-(1H-吡唑-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1,3-苯并噻唑-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-吡唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1,3-苯并噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
 N-[3-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡唑-4-基)脲;
 N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡唑-4-基)脲;
 N-(6-氟-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(6-氟-1H-吡唑-4-基)-N'-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(6-氟-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
 N-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-[4-(三氟甲基)苄基]-N'-[6-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]脲;
 N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-苯并咪唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1,2-苯并异噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1H-吡唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
 N-(6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2-甲基-2H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
 N-(9H-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1,3-苯并噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(7-氨基-1,2-苯并异噻唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
 N-(4-氟-1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲; 和
 其药学可接受盐和 N-氧化物。

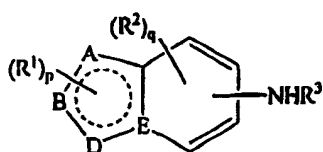
6. 一种药物组合物, 其中含有与药学可接受载体结合的任何上述权利要求所述的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药。

7. 一种按照权利要求 1-5 任一项的化合物或药学可接受盐、N-氧化物或前药用于治疗。

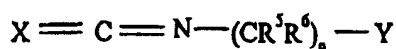
8. 按照权利要求 1-5 任一项的化合物或其药学可接受盐、N-氧化物或前药在制备用于治疗或预防可以通过调节 VR1 活性改善的生理疾病的药物中的应用。

9. 一种制备权利要求 1 定义的式 I 的化合物的方法, 其含有:

(A) 式(II)的化合物与式(III)的化合物反应:

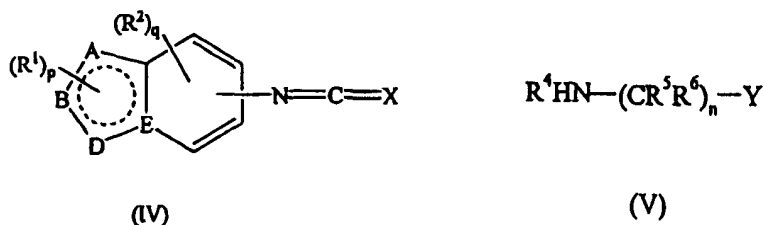


(II)

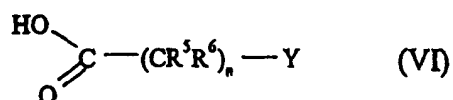


(III)

其中 A, B, D, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , n, p, q, X 和 Y 如权利要求 1 定义;
 (B) 式(IV)的化合物与式(V)的化合物反应:

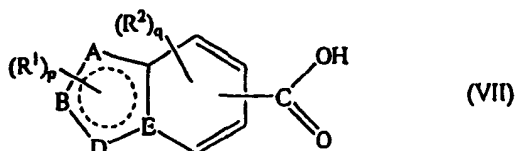


其中 A, B, D, E, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , n, p, q, X 和 Y 如权利要求 1 定义;
 (C) 对于权利要求 1 的其中 X 是氧原子的化合物, 式(II)的化合物与式(VI)的化合物反应:



其中 R^5 , R^6 , n 和 Y 如权利要求 1 定义;或

(D) 对于权利要求 1 的其中 X 是氧原子的化合物, 式(V)的化合物与式(VII)的化合物反应:



其中 A, B, D, E, R^1 , R^2 , p 和 q 如权利要求 1 定义。

10. 一种治疗或预防可以通过调节 VR1 活性得到改善的生理疾病的方法, 该方法包括给需要其的患者施用有效量的权利要求 1 的化合物, 或其药学可接受盐、N-氧化物或前药。

调节辣椒素-1 受体(VR1)的功能的杂芳族脲类化合物

本发明涉及杂芳族脲类化合物及其药学可接受盐和前药，它们可用作治疗性化合物，特别是在通过调节辣椒素(vanilloid)-1 受体(VR1)的功能治疗疼痛和其他病症中。

辣椒的药理学活性成分已经有时被认为是酚酰胺辣椒碱¹。当辣椒碱涂覆在粘膜或当皮内注射时，会在人体中引起强烈的灼烧样疼痛。局部给药作为镇痛药的辣椒碱的有益效果也已经充分确定。然而，介导这些对辣椒碱反应的基础分子药理学的认识已经有最新的进展。

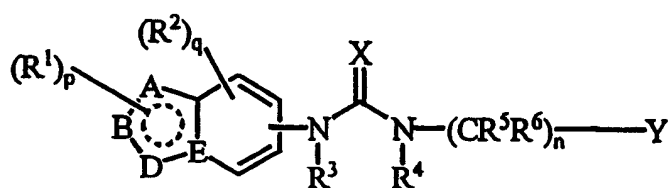
辣椒碱的受体是由 Caterin 及其同事在 1997 年于 UCSF 克隆 (*Nature*, 398: 816,1997)，称作辣椒素(vanilloid)VR1 受体。VR1 受体是阳离子通道，在神经支配皮肤、内脏、外周组织和脊髓的感觉神经上发现它们。VR1 的激活引发了感觉纤维中潜在的作用，这最终产生疼痛感。重要的是，VR1 受体不但被辣椒碱激活，也可以在酸性 pH 和有毒热刺激下激活，并且由此似乎成为疼痛刺激的多觉整合。

原型 VR1 拮抗剂是辣椒氮杂革(capsazepine)(Walpole 等, *J.Med.Chem.*, 37: 1942,1994)。它对 VR1 只具有微摩尔的亲和力并且其作用是非特异性的。一系列新的亚微摩尔拮抗剂最近已经被报导 (Lee 等, *Bioorg.Med.Chem.*, 9: 1713,2001)，但这些报导没有提供体内功效的证据。较高亲和力的拮抗剂已衍生自“超强”激动剂 resiniferatoxin。碘-resiniferatoxin(Wahl 等, *Mol.Pharmacol.*, 59: 9,2001) 是 VR1 的纳摩尔拮抗剂，但不具有适合口服药物的性质。Garcia-Martinez 所述的微摩尔类脲拮抗剂也具有上述最后一种性质 (*Proc.Natl.Acad.Sci.*, USA, 99: 2374,2002)。最近，国际(PCT)专利申请 WO 02/08221 公开了新系列的 VR1 拮抗剂，据称它们在许多动物模型中有效。我们在此公开了另一系列的新型 VR1 调节剂。这些调节剂包括优势 VR1 拮抗剂，而且包括 VR1 部分拮抗剂和 VR1 部分激动剂。此类化合物已经被证明在疼痛的动物模型中有效。

结构上相关的化合物公开在 Pfizer Inc.名下的 EP-A-0418071、WO-A-9104027 和 WO-A-9324458 中。所公开的化合物无一用于治疗疼痛。其他结构上相关的化合物公开在已公告的美国专利申请号 US

2003/0158188 A1、US 2003/0158198 A1 和 US 2004/0157849 A1 中，它们是在 Lee 等的名下。这些化合物被描述为新的治疗疼痛、炎性热痛觉过敏、尿失禁和膀胱活动过度的 VR1 拮抗剂。其他结构上相关的化合物公开在已公告的国际专利申请 WO 03/053945(SmithKline Beecham plc)和 WO 03/055484(Bayer Aktiengesellschaft)中。这些化合物被描述为新的 VR1 拮抗剂。

本发明提供式(I)的化合物：



其中

A, B 和 D 分别是 C、N、O 或 S;

E 是 C 或 N;

五员环内的虚线环表示该环可以是不饱和或部分饱和;

R^1 是卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-5} 环烷基 C_{1-4} 烷基, NR^7R^8 , 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷基, 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 氧代, 氰基, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $NHCOR^9$, 或 $NHSO_2R^9$;

R^2 是卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基, C_{3-5} 环烷基 C_{1-4} 烷基, NR^7R^8 , 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷基, 被 NR^7R^8 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 氰基, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $NHCOR^9$ 或 $NHSO_2R^9$;

R^3 和 R^4 分别独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 苯基或卤代苯基;

R^5 和 R^6 在各种情况中独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 苯基, 卤代苯基或羧基;

R^7 和 R^8 在各种情况中独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基或氟代 C_{1-6} 烷基;

或 R^7 和 R^8 以及与它们所连的氮原子一起构成 4-7 个环原子的杂环, 任选地被一个或两个选自羟基或 C_{1-4} 烷氧基的基团取代, 该环可以任

选地含有氧或硫原子、基团 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 作为该环原子之一, 或第二氮原子, 其是 NH 或 NR^* 基团的一部分, 其中 R^* 是任选地被羟基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基, 或 R^* 是 COC_{1-4} 烷基或 SO_2C_{1-4} 烷基;

R^9 是 C_{1-6} 烷基或氟代 C_{1-6} 烷基,

X 是氧或硫原子;

Y 是芳基, 杂芳基, 碳环基或稠合-碳环基;

n 是 0 或 1-3 的整数;

p 是 0 或 1-4 的整数;和

q 是 0 或 1-3 的整数;

或其药學可接受盐、N-氧化物或前药。

一类优选的式(I)的化合物是其中 p 是 0 或 1 的化合物。

当 p 不是 0, 一类优选的式(I)的化合物是其中 R^1 选自 C_{1-6} 烷基和氧代, 优选 C_{1-6} 烷基, 更优选甲基。

应理解 R^1 连接于任何 A、B 和 D 代表的可利用碳或氮原子。

一类优选的式(I)的化合物是其中 q 是 0 或 1 的化合物。

当 q 不是 0 时, 一类优选的式(I)的化合物是其中 R^2 是卤素原子或选自卤代 C_{1-6} 烷基和 NR^7R^8 的基团, 其中 R^7 和 R^8 定义如上. 优选地, R^2 代表氟或氯原子或选自三氟甲基或 NH_2 的基团。

另一类优选的式(I)的化合物是其中 R^3 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 更优选氢原子或甲基, 最优选氢原子。

另一类优选的式(I)的化合物是其中 R^4 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 特别是氢原子或甲基, 特别尤其是氢原子。

另一类优选的式(I)的化合物是其中 R^5 和 R^6 各自独立地表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, 特别是氢原子或甲基, 并且最尤其是氢原子。

优选地, n 是 0、1 或 2, 尤其是 1 或 2, 并且最尤其是 1。

特别优选其中 X 是 O 的式(I)的化合物。

另一类优选的式(I)的化合物是其中 Y 是选自未取代苯基或萘基和被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基或萘基的芳基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷氧基, 苯基, 氟基, 硝基, 吡唑基, 二(C_{1-6} 烷基)氨基, 苯氧基, $-O-CH_2O-$ 和 C_{1-6} 烷基羰基。

更特别地, Y 表示未取代苯基或被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

优选地, Y 代表被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基, 其中一个取代基是在该苯环的 4-位。更优选, Y 代表在 4-位被选自下列的取代基取代的苯基: 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基, 进一步任选地被卤素原子取代。首选, Y 代表在 4-位被三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基, 任选地进一步被氟原子取代。

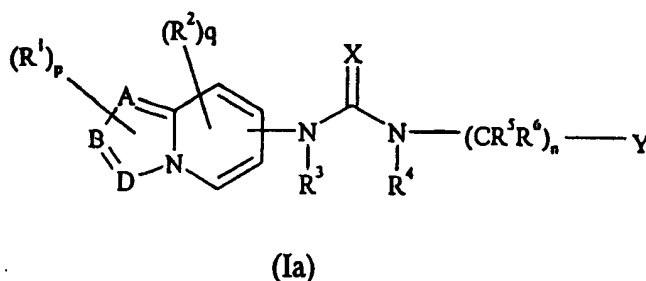
所以, Y 可以是 4-三氟甲基苯基, 2-氟-4-三氟甲基苯基, 3-氟-4-三氟甲基苯基, 4-三氟甲氧基苯基, 2-氟-4-三氟甲氧基苯基和 3-氟-4-三氟甲氧基苯基。

特别优选其中 E 是 N 的式(I)的化合物。

另一类优选的式(I)的化合物是其中 B 是氮原子或碳原子, 优选碳原子。

当存在时, R^7 和 R^8 优选独立地是氢原子或 C_{1-4} 烷基。更优选, R^7 和 R^8 的至少一个是氢原子。首选 R^7 和 R^8 均是氢原子。

一类适宜的本发明化合物是式(Ia)的化合物及其药学可接受盐、N-氧化物和其前药:



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, p, q, X$ 和 Y 如式(I)定义, A, B 和 D 分别是 C 或 N。

优选地, p 是 0 或 1, 更优选 0。

当 p 不是 0 时, 优选 R^1 是 C_{1-6} 烷基, 更优选甲基。

优选地, q 是 0 或 1, 更优选 0。

当 q 不是 0 时, 优选 R^2 是 C_{1-6} 烷基, 更优选甲基。

优选地, R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

优选地, R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

优选地, R^5 和 R^6 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基, 更优选氢原子

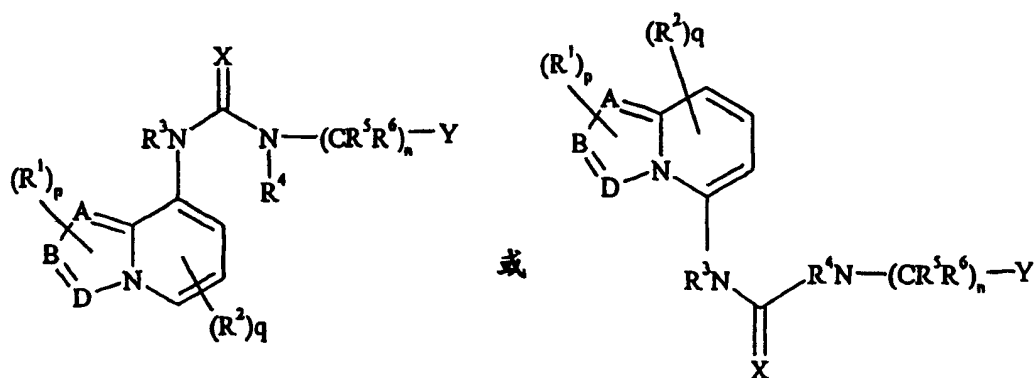
或甲基, 最优选氢原子。

优选地, n 是 1 或 2, 更优选 1。

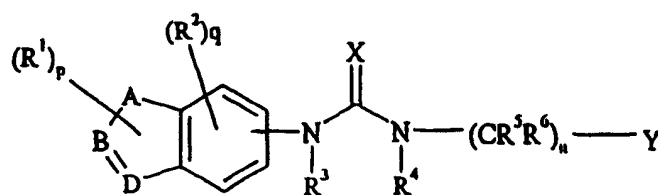
优选地, X 是氧原子。

优选地, Y 是未取代苯基或被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。更优选, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。尤其是, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 氟, 三氟甲基和三氟甲氧基。更优选, Y 是被三氟甲基取代的苯基, 最尤其是在 4-位上。

优选地, 脲基在下列位置连接于双环系:



另一类适宜的本发明化合物是式(Ib)的化合物和其药学可接受盐、N-氧化物和前药:



(Ib)

其中

$A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, p, q, X$ 和 Y 如式(I)定义, B 和 D 分别是 C 或 N 。

优选地, A 是 N, S 或 O 。

优选地, p 是 0 或 1, 更优选 0。

当 p 不是 0 时, 优选 R^1 是 C_{1-6} 烷基, 更优选甲基。

优选地, z 是 0 或 1, 更优选 0。

当 q 不是 0 时, 优选 R^2 是卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基或 NR^7R^8 ; 其中 R^7 和 R^8 在各种情况中独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。更优选, R^2 是卤素, 卤代 C_{1-6} 烷基或 NH_2 。最优选, R^2 是氟, 氯, 三氟甲基或 NH_2 。

优选地, R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

优选地, R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

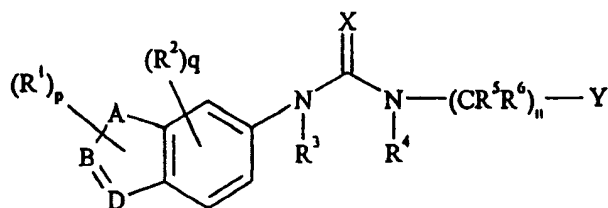
优选地, R^5 和 R^6 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基, 更优选氢原子或甲基, 最优选氢原子。

优选地, n 是 1 或 2, 更优选 1。

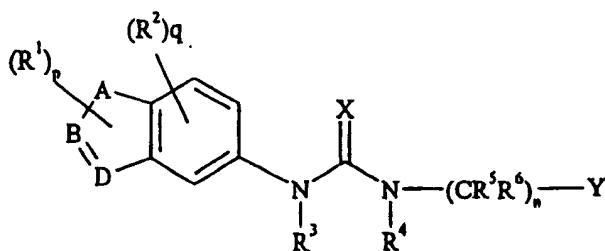
优选地, X 是氧原子。

优选地, Y 是未取代苯基或被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。更优选, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。尤其是, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 氟, 三氟甲基和三氟甲氧基。更尤其是, Y 是在 4-位被三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基, 其中该苯基任选地进一步被氟原子取代。

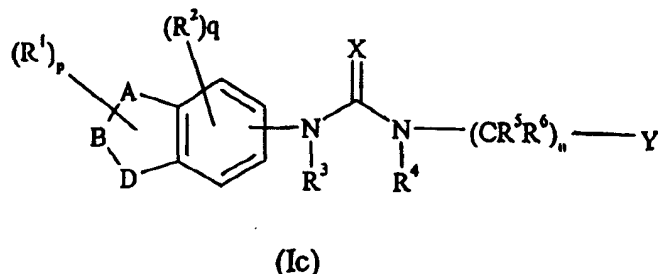
优选地, 该脲基在下列位置与双环环系连接:



或



另一类适宜的本发明的化合物是式(Ic)的化合物及其药学可接受盐、N-氧化物和前药:



其中 A, B, D, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n, p, q, X 和 Y 如式(I)定义。

优选地, A 和 D 分别是 C、N 或 O。更优选, 当 A 和 D 之一是 N 或 O 时, 另一为 C。优选 B 是 C。

当 p 不是 0 时, 优选 R^1 是 C_{1-6} 烷基或氧代, 更优选甲基或氧代。

优选地, q 是 0 或 1, 更优选 0。

当 q 不是 0 时, 优选 R^2 是 C_{1-6} 烷基, 更优选甲基。

优选地, R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

优选地, R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基, 更优选氢或甲基, 最优选氢。

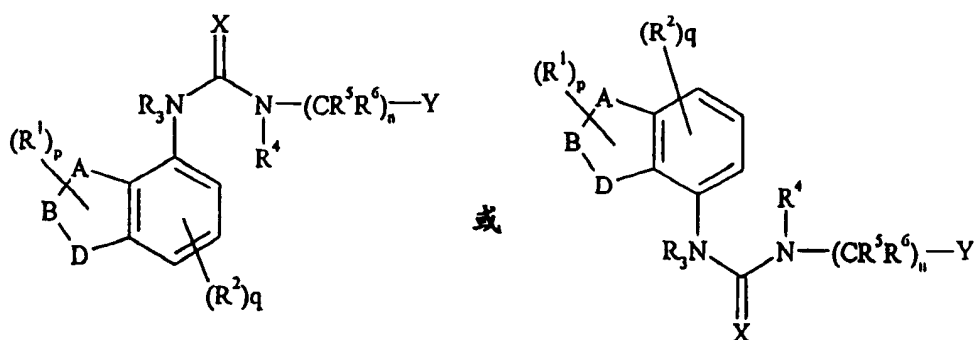
优选地, R^5 和 R^6 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基, 更优选氢原子或甲基, 最优选氢原子。

优选地, n 是 1 或 2, 更优选 1。

优选地, X 是氧原子。

优选地, Y 是未取代苯基或被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。更优选, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素, 卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。尤其是, Y 是被 1 或 2 个选自下列的取代基取代的苯基: 氟, 三氟甲基和三氟甲氧基。更尤其是, Y 是被三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基, 最尤其是在 4-位上。

优选地, 脲基在下列位置与双环环系连接:



当任何可变量在式(I)、式(Ia)、式(Ib)或式(Ic)中或任何取代基中出现一次以上时, 其定义在各种情况中是与其他各种情况相独立的。

在此使用的术语"烷基"或"烷氧基"作为基团或基团的组成部分是指直链或支链的基团。适当烷基的实例包括甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基和叔丁基。适当烷氧基的实例包括甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基。

在此使用的术语"羟基 C_{1-6} 烷基"是指 C_{1-6} 烷基, 其中一个或多个(特别是 1-3, 尤其是 1)氢原子被羟基置换。特别优选羟基 C_{1-3} 烷基, 例如 CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ 或 $C(CH_3)_2OH$, 最尤其是 CH_2OH 。

在此使用的术语"卤代 C_{1-6} 烷基"和"卤代 C_{1-6} 烷氧基"是指 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中一个或多个(特别是 1-3)氢原子被卤素原子置换, 尤其是氟或氯原子。优选氟 C_{1-6} 烷基和氟 C_{1-6} 烷氧基, 特别是氟 C_{1-3} 烷基和氟 C_{1-3} 烷氧基, 例如 CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CHF_2 或 OCH_2CF_3 , 和最尤其是 CF_3 , OCF_3 和 OCH_2CF_3 。

环烷基在此是指, 例如环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基。适当的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基包括例如环丙基甲基和环己基甲基。

同样地, 环烷氧基在此是指, 例如环丙氧基或环丁氧基。

当在此使用时, 术语"卤素"是指氟, 氯, 溴和碘。最优选卤素是氟和氯, 其中优选氟, 除非另外说明。

当在此使用时, 作为基团或基团的一部分时术语"羧基"代表 CO_2H 。

当在此使用时, 术语"氧代"代表 $=O$ 。

当在此使用时, 术语"氰基"代表 $-C\equiv N$ 。

在此使用时, 作为基团或基团的一部分的术语"芳基"是指芳族基团例如苯基, 联苯基或萘基, 其中该苯基, 联苯基或萘基可以任选地被1、2或3个独立选自下列的基团取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, NR^7R^8 , 苄基, NO_2 , 氰基, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , COR^b , CO_2R^b , $CONR^bR^c$, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, $-O(CH_2)_mO-$ 和杂芳基, 该杂芳基选自呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基和被选自卤素, 卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的吡啶基(其中 R^b 和 R^c 各自独立地代表氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-5} 环烷基或氟 C_{1-4} 烷基, m 是1或2)。

优选地该苯基、联苯基或萘基任选地被1或2个取代基取代, 尤其是无取代或被1个取代基取代。特别优选的取代基包括氟, 氯, C_{1-4} 烷基(尤其是甲基或叔丁基), C_{1-4} 烷氧基(尤其是甲氧基), 三氟甲基或三氟甲氧基。

在此使用的作为基团或基团一部分的术语"杂芳基"是指含有1-4个氮原子或氧原子或硫原子或其组合的5或6-员单环杂芳基, 或含有1-4个氮原子或氧原子或硫原子或其组合的8-至10-员双环杂芳基。适当实例包括吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三嗪基, 四唑基, 吡唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 喹啉基, 异喹啉基和噌啉基, 其中该杂芳基可以任选地被1、2或3个独立选自下列的基团取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, NR^7R^8 , 苄基, 被选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的苯基, 苄基, NO_2 , 氰基, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , COR^b , CO_2R^b , $CONR^bR^c$, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, $-O(CH_2)_mO-$ 和附加杂芳基, 该附加杂芳基选自呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基和被选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的吡啶基(其中 R^b , R^c 和 m 如上所述)。

优选地该杂芳基任选地被1和2个取代基取代, 尤其是无取代或被1个取代基取代。特别优选的取代基包括 C_{1-4} 烷基(尤其是甲基或叔

丁基), C_{1-4} 烷氧基(尤其是甲氧基), 三氟甲基, 三氟甲氧基, 苯基, 被卤素(尤其是氟)和 C_{1-4} 烷基(尤其是甲基)取代的苯基, 苄基或噻吩基。

在此使用时, 作为基团或基团的一部分的术语"碳环基"是指 3-至 7-员环烷基, 例如环丁基, 环戊基或环己基, 其中该环烷基可以任选地被 1、2 或 3 个独立选自下列的基团取代: 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, NR^7R^8 , 苯基, 被选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的苯基, 苄基, NO_2 , 氰基, NR^bR^c , SR^b , SOR^b , SO_2R^b , COR^b , CO_2R^b , $CONR^bR^c$, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, $-O(CH_2)_m-O-$ 和杂芳基, 该杂芳基选自呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基和被选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的吡啶基(其中 R^b , R^c 和 m 如上定义)。

优选该碳环基任选地被 1 或 2 个取代基取代, 尤其是无取代基或被 1 个取代基取代。特别优选的取代基是苯基。

在此使用时, 作为基团或基团的一部分的术语"稠合-碳环基"是指 3-至 7-员环烷基, 例如环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基, 其中该环烷基与在此定义的芳基或杂芳基稠合。优选地, 该稠合-碳环基通过环烷基的碳原子与分子的其余部分连接。优选地, 该环烷基与苯基或吡啶基环稠合, 其中该苯环任选地被选自卤素(尤其是氟)和氟 C_{1-4} 烷基(尤其是三氟甲基), 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基的基团取代, 并且该吡啶基环任选地被选自卤素(尤其是氟)和氟 C_{1-4} 烷基(尤其是三氟甲基)的基团取代。优选地该环烷基与苯基环稠合。

为了避免疑虑, 基团上的取代基 $-O(CH_2)_mO-$ 具有在通用基团上连接于相邻原子的两个氧原子, 由此形成 5-或 6-员环。

本发明特别优选的化合物包括:

- N-(1H-吡啶-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
- N-(1,3-苯并噻唑-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
- N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
- N-(1H-吡啶-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
- N-(1,3-苯并噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
- N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;

N-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
N-[3-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡啶-4-基)脲;
N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡啶-4-基)脲;
N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]脲 ;
N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
N-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-[4-(三氟甲基)苄基]-N'-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]脲;
N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1H-苯并咪唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1,2-苯并异噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1H-吡啶-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
N-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(2-甲基-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲;
N-(9H-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲 ;
N-(1,3-苯并噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
N-(7-氨基-1,2-苯并异噻唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;

N-(4-氯-1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲;
和其药学可接受盐和 N-氧化物。

在本发明的另一方面中, 式(I)的化合物可以制成药学可接受盐的形式, 尤其是酸加成盐。

为了应用于医药中, 式(I)的化合物的盐应是无毒的药学可接受盐。然而, 其他盐可以用于制备本发明的化合物或其无毒药学可接受盐。本发明化合物的适当药学可接受盐包括酸加成盐, 它们可以例如通过将本发明化合物的溶液与药学可接受酸的溶液混和来生成, 药学可接受酸例如是盐酸、富马酸、对甲苯磺酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸或硫酸。另一种盐是与苯磺酸生成的酸加成盐。本发明化合物优选的药学可接受盐是 besylate 盐。胺基的盐也可以包括季铵盐, 其中氨基氮原子带有适宜的有机基团例如烷基、链烯基、炔基或芳烷基。此外, 当本发明的化合物带有酸性基团时, 其适宜的药学可接受盐可以包括金属盐例如碱金属盐, 如钠或钾盐; 和碱土金属盐, 例如钙或镁盐。

所述的盐可以通过常规方式制成, 例如通过使式(I)化合物的游离碱形式与一或多当量的适宜酸在该盐不溶的溶剂或介质中反应, 或在可通过真空除去或通过冷冻干燥的溶剂如水中反应, 或者通过在适当离子交换树脂上用另一种阴离子交换现有盐的阴离子。

本发明的范围内还包括上式(I)的化合物的 N-氧化物。通常, 该 N-氧化物可以在任何可利用的氮原子上形成, 并且优选在 A、B、D 或 E 任一者上形成, 其中 A、B、D 或 E 表示氮原子。N-氧化物可以通过常规方式生成, 例如式(I)的化合物与过硫酸氢钾制剂在湿氧化铝的存在下反应。

本发明的范围内包括上式(I)的化合物的前药。通常, 所述的前药是式(I)的化合物的官能衍生物, 其很容易在体内转化为所需的式(I)的化合物。选择和制备适当前药衍生物的常规方法公开在例如 "Design of Prodrugs", H.Bundgaard 编辑, Elsevier, 1985。

前药可以是生物活性物质("母体药物"或"母体分子")的药理学失活衍生物, 它需要在机体内转化从而释放出活性药物, 并且具有比母体药物分子改进了的输送性质。体内转化可以是例如某些代谢过程的结果, 如羧酸、磷酸或硫酸酯的化学或酶水解, 或敏感官能团的还原或

氧化。

本发明的范围内包括式(I)化合物的溶剂化物和其盐，例如水合物。

本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心，并且由此可能存在对映异构体或非对映异构体。应理解所有这些异构体和其混和物都属于本发明的范围内。此外，式(I)的化合物还可以以互变异构形式存在并且本发明的范围内包括两者的混和物和分离的单一互变异构体。

应懂得在此所述的各种取代基的优选定义可能单独或联合使用，除非另外说明，适用于本发明化合物的通式以及式(Ia)、式(Ib)和式(Ic)所示的优选种类的化合物。

本发明进一步提供含有一种或多种式(I)化合物与药学可接受载体或赋形剂的药物组合物。

优选本发明的化合物为单位剂型，例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、灭菌非肠道溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自注射装置、栓剂、霜剂或胶凝剂；用于口服、非肠道、鞘内、鼻内、舌下、直肠或局部给药，或者通过吸入或吹入给药。特别优选口服组合物例如片剂、丸剂、胶囊剂、或糯米纸囊剂。为了制备固体组合物例如片剂，将主要活性成分与药学载体混和，该药学载体例如常规制片组分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树脂，和其他药学稀释剂如水，形成含有本发明化合物或其药学可接受盐的均匀混和物的固体预制剂组合物。当指出这些预制剂组合物均匀时，是指活性成分均衡分散在整个组合物中使该组合物可以很容易地再分为等效单位剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。这种固体预制剂组合物随后再分为上述类型的单位剂型，该剂型含有 0.1-约 500mg 的本发明的活性成分。适宜的单位剂型含有 1-500mg，例如 1、5、10、25、50、100、300 或 500mg 的活性成分。所述新组合物的片剂或丸剂可以包衣或者另外化合提供具有长效优点的剂型。例如，片剂或丸剂可以包括内部剂型组分和外部剂型组分，后者是覆盖在前者上的包封形式。两种组分可以通过肠溶层分开，肠溶层起阻止在胃内崩解并允许内部组分完整穿过进入到十二指肠内，或者延迟释放的作用。许多材料可以用于这样的肠溶层或包衣，此类材料包括多种聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇或醋酸纤维素

的混和物。

其中本发明的新组合物可以混和用于口服给药或注射给药的液体形式包括水溶液，适当矫味的糖浆、水或油混悬液，和含有可食用油的矫味乳液，可食用油例如是棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油，以及溶剂和类似药学载体。适当水混悬液的分散剂或助悬剂包括合成和天然树脂，例如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

在如下列的疼痛性病症的治疗中，适宜的剂量水平是约 1.0mg-15g/天，优选约 5.0mg-约 5g/天，并且优选是约 20mg-2g/天。化合物可以以 1-4 次/天的方案给药。

应理解式(I)的化合物在任何治疗中所需的量不但随着所选特定化合物或组合物而变化，而且随着给药途径、被治疗病症的性质以及患者的年龄和病症而变化，并且最后遵照主治医师的医嘱。

本发明进一步提供如上定义的式(I)化合物或其药学可接受盐，用于人体或动物体的治疗中。优选地，该治疗用于受到调节(优选拮抗)VR1 受体的治疗影响的病症。

本发明的化合物适用于预防或治疗其中疼痛和/或炎症占主导作用的疾病和病症，包括慢性和急性疼痛病症。此类病症包括类风湿性关节炎；骨关节炎；术后疼痛；骨骼肌疼痛，特别是创伤后的；脊柱疼痛；筋膜疼痛综合征；头痛，包括偏头痛、急性或慢性紧张性头痛、簇性头痛、颞下颌疼痛和上颌窦疼痛；耳疼；外阴切开术疼痛；灼伤，尤其是与其有关的原发性痛觉过敏；深度和内脏疼痛，例如心脏疼痛，肌肉疼痛，眼疼痛，口面(orofacial)疼痛，例如牙痛，腹部疼痛，妇科疼痛，例如痛经，与膀胱炎有关的疼痛和分娩疼痛；与神经和末梢损伤有关的疼痛，例如与外周神经疾病有关的疼痛，如神经包埋和臂神经丛撕裂，截肢，外周神经病，三叉神经痛，非典型性面部疼痛，神经末梢损伤和蛛网膜炎；瘙痒病包括瘙痒症，血液透析引起的瘙痒和接触性皮炎；由于粘膜接触(例如经过摄取、吸入或眼部接触)辣椒碱和有关刺激物如催泪瓦斯、热胡椒或辣椒喷雾剂引起的疼痛(以及支气管狭窄和炎症)；神经病性疼痛病症例如糖尿病性神经病，化疗引起的神经病和疱疹后神经痛；"非疼痛性"神经病；复合局部性疼痛综合征；与癌症有关的疼痛，常称作癌症疼痛；中枢神经系统疼痛，例如由于脊髓或脑干损

伤引起的疼痛, 背下部疼痛, 坐骨神经痛和僵直性脊椎炎; 痛风; 瘢痕疼痛; 刺激性肠道综合征; 炎性肠病; 尿失禁, 包括膀胱逼肌过度反射(hyper-reflexia)和膀胱过敏; 呼吸疾病, 包括慢性阻塞性肺病(COPD), 慢性支气管炎, 胆囊纤维化和哮喘; 自身免疫性疾病; 和免疫缺损性疾病。特别是, 可以用本发明的化合物治疗或预防的病症包括呼吸疾病例如慢性阻塞性肺病(COPD); 慢性支气管炎; 胆囊纤维化; 哮喘; 和鼻炎, 包括变应性鼻炎例如季节性和长年性鼻炎, 非变应性鼻炎和咳嗽。本发明的化合物还可以用于治疗抑郁。它们也可以治疗胃-食管反流病(GERD), 特别是与 GERD 有关的疼痛。

所以, 按照另一方面, 本发明提供用于制备治疗或预防可以通过调节 VR1 活性改善的生理性疾病的药物的式(I)化合物。

本发明还提供一种治疗或预防可以通过调节 VR1 活性得以改善的生理疾病的方法, 该方法包括给需要其的患者施用有效量的式(I)化合物或含有式(I)化合物的组合物。

按照另一或其他方面, 本发明提供用于制备治疗或预防其中疼痛和/或炎症起主导作用的疾病或病症的药物的式(I)化合物。

按照另一或其他方面, 本发明提供用于制备治疗或预防呼吸疾病的药物的式(I)化合物, 该呼吸疾病例如咳嗽。

本发明还提供一种治疗或预防其中疼痛和/或炎症起主导作用的疾病或病症的方法, 该方法包括给需要其的患者施用有效量的式(I)化合物或含有式(I)化合物的组合物。

本发明还提供一种治疗或预防呼吸疾病如咳嗽的方法, 该方法包括给需要其的患者施用有效量的式(I)化合物或含有式(I)化合物的组合物。

按照本发明的另一方面, 可以期望用本发明的化合物与一种或多种用于治疗特定病症的其他药理学活性剂的联合来治疗任何上述任一种病症。式(I)的化合物和其他药理学活性剂可以同时、顺序或联合施用给患者。所以, 例如, 为了治疗或预防疼痛和/或炎症, 本发明的化合物可以与其他镇痛剂联合, 例如对乙酰氨基酚(扑热息痛)、阿司匹林和其他 NSAIDs, 包括选择性环加氧酶-2(COX-2)抑制剂, 以及阿片类镇痛剂, 尤其是吗啡、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,

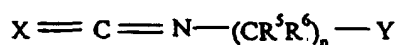
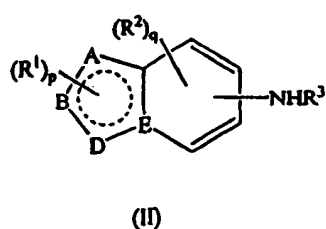
P 物质拮抗剂等), 脊神经阻断剂, 加巴喷丁, pregabalin 和哮喘治疗(例如 β -肾上腺素能受体激动剂或白三烯 D4 拮抗剂(例如孟鲁司特)。

特异性抗炎药包括双氯酚酸钠、布洛芬、消炎痛、萘丁美酮、酮洛芬、萘普生、吡罗昔康和舒林酸、依托度酸、美洛昔康、罗非克西、塞来昔布、依托昔布(etoricoxib)、帕雷昔布(parecoxib)、戊地昔布(valdecoxib)和替利昔布(tilicoxib)。适合与本发明化合物联合的阿片类镇痛药包括吗啡、可待因、二氢可待因、二乙酰吗啡、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、左吗啡、氢羟吗啡酮、阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、芬太尼、舒芬太尼、哌替啶、美沙酮、纳布啡、丙氧芬和喷他佐辛; 或其药学可接受盐。适合与本发明化合物联合的抗偏头痛药物包括 CGRP-拮抗剂, 麦角胺类或 5-HT₁ 激动剂, 尤其是舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依拉曲坦或雷扎曲坦。

所以, 本发明的另一方面中, 提供一种含有本发明的化合物和镇痛剂, 以及至少一种药学可接受载体或赋形剂的药物组合物。

在本发明的另一或其他方面, 提供一种含有本发明的化合物和镇痛药的产品, 该产物在其中疼痛和/或炎症起主导作用的疾病或病症的治疗或预防中作为同时、分开或顺序使用的联合制剂。

根据通用方法(A), 式(I)的化合物可以通过式(II)的化合物与式(III)的化合物反应来制成:

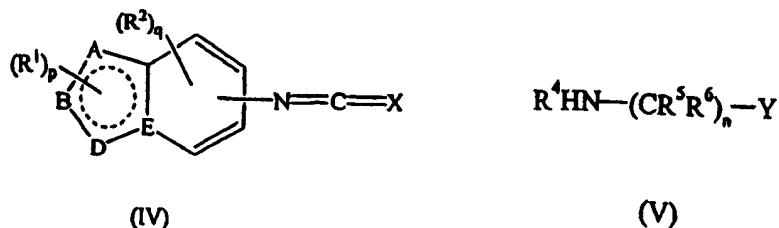


(III)

其中 A, B, D, E, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, n, p, q, X 和 Y 如式(I)定义。

该反应一般在 20℃至溶剂回流温度下进行。适宜的溶剂包括卤代烃, 例如二氯甲烷。

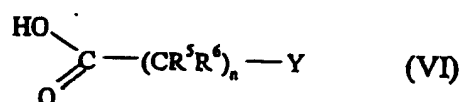
同样地, 根据通用方法(B), 式(I)的化合物可以通过式(IV)的化合物与式(V)的化合物反应来制成:



其中 A, B, D, E, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , n, p, q, X 和 Y 如式(I)定义。

该反应基本上是以与通用方法(A)相同的方式进行。

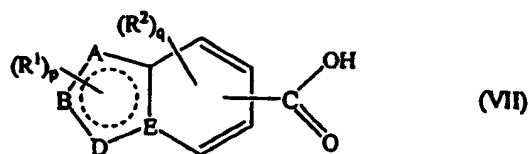
根据另一通用方法(C), 其中 X 是氧原子的式(I)化合物可以通过式(II)的化合物与式(VI)的化合物反应来制备:



其中 R^5 , R^6 , n 和 Y 如式(I)定义。

该羧酸首先与二苯基磷酰基叠氮化物和三乙胺反应, 通过 Curtius 重排形成相应的异氰酸酯。该异氰酸酯可以通过加热回流就地与式(II)的胺反应, 生成所需的式(I)化合物。该反应一般在适当溶剂例如芳烃, 如甲苯中进行。

同样地, 根据通用方法(D), 其中 X 是氧原子的式(I)化合物还可以通过式(V)的化合物与式(VII)的化合物反应来制备:



其中 A, B, D, E, R^1 , R^2 , p 和 q 如式(I)定义。

该反应基本上以与通用方法(C)相同的方式完成。

适当方法的详细描述可参见所附的实施例。例如, 式(I)的化合物可以利用本领域熟知的合成方法转化为其他式(I)的化合物。

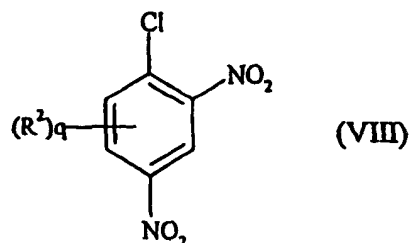
其中 X 是氧原子的式(III)和(IV)的化合物可以按照通用方法(C)就地制备, 或它们可以分别由相应的式(VI)和(VII)的羧酸制备, 首先通过与例如草酰氯反应转化为相应酰基卤化物。随后该酰基卤化物通过与

例如叠氮化钠在相转移催化剂如四丁基溴化铵的存在下反应, 转化为相应酰基叠氮化物。预期的异氰酸酯随后经常规 Curtius 重排通过加热酰基叠氮化物来获得。该反应一般在适当溶剂例如卤代烃, 如二氯甲烷中进行。

其中 X 是硫原子的式(III)和(IV)的化合物可以分别由式(IV)和(II)相应的胺(其中 R^3 和 R^4 是氢), 通过与 1,1'-硫代羰基-2(1H)-吡啶酮反应制成。该反应一般在室温下在适当溶剂例如卤代烃, 例如二氯甲烷中进行。

式(II)-(VII)的化合物或者是已知化合物, 或可以通过本领域普通技术人员熟知的常规方法利用如所附实施例中的方法制备, 或者通过其他显然容易的方法制备。

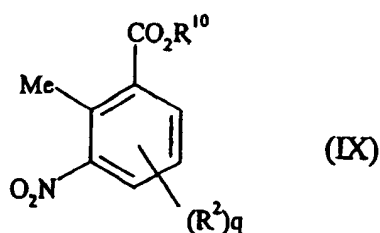
例如, 其中 A 是硫原子、D 是氮原子和 B 和 E 是碳原子和 R^3 是氢的式(II)化合物可以通过将相应硝基化合物用例如 Sn(II)Cl_2 在适当溶剂例如 2-丙醇或四氢呋喃中还原为氨基等价物。硝基化合物本身可以通过式(VIII)的化合物:



其中 R^2 和 q 如式(I)定义, 与 N, N-二甲基硫代甲酰胺反应, 随后加入高沸点溶剂例如二甲苯并加热回流同时搅拌来制成。

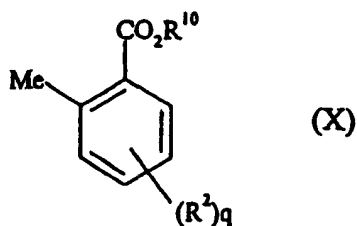
式(VII)的化合物可以通过在适当条件下, 例如氢氧化钾, 在甲醇回流下水解相应酯进行制备。

当 A 和 E 是碳原子, 并且 B 和 D 是氮原子时, 该酯可以通过将式(IX)的化合物:



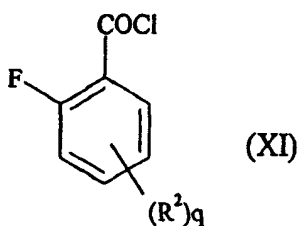
其中 R^2 和 q 如式(I)定义和该 CO_2R^{10} 基团是适当酯, 例如甲酯, 通过例如氢用碳载钯在溶剂例如甲醇中还原制成。所得胺化合物随后与亚硝酸钠和四氟硼酸铵在酸例如盐酸的存在下反应, 形成重氮盐, 随后加入乙酸钾和冠醚, 例如 18-冠-6, 在适当溶剂中, 例如氯仿, 形成所述吡唑酯。

式(IX)的化合物可以通过将其中不存在硝基的式(X)的化合物,



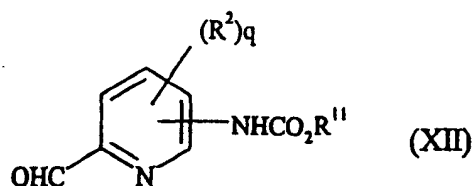
其中 R^2 、 q 和 R^{10} 如同式(IX)的化合物, 利用浓硫酸和发烟硝酸的混合物在约 0°C 下硝化约 1 小时制成。

式(X)的化合物的制备可以通过式(XI)的化合物:



其中 R^2 和 q 如式(I)定义, 与 2-氨基-2-甲基丙醇在适当溶剂如二氯甲烷中反应, 制成酰胺中间体, 当用亚硫酸氯处理时, 环化形成相应的羧酸, 该羧酸被保护为噁唑啉。该噁唑啉随后与烷基化试剂反应, 例如适当的格氏试剂, 一般该反应在溶剂例如四氢呋喃或其他醚溶剂中约室温下进行若干小时, 随后在酸性条件下处理且随后脱保护, 生成式(X)的化合物, 其为游离羧酸(即 $R^{10}=\text{H}$)。

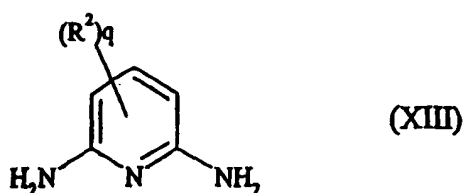
通过式(XII)的化合物:



其中 R^2 和 q 如式(I)定义和 CO_2R^{11} 是适当酯基, 例如叔丁基酯, 和 R^2 定义如上,

与对甲苯磺酰肼在适当溶剂例如甲醇中反应, 随后加入胺, 例如吗啉, 并且加热回流来制成其中 A 是碳原子, B、D 和 E 是氮原子并且 R^3 是氢的式(II)的化合物。氨基甲酸酯基随后可以用例如三氟乙酸脱除。

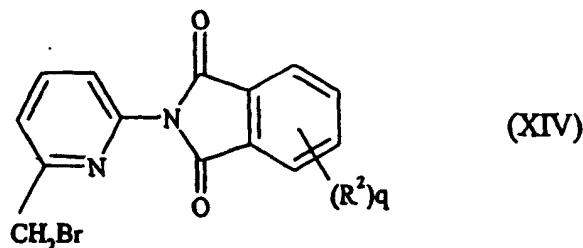
其中 A 和 E 是氮原子并且 B 和 D 是碳原子, p 是 0 和 R^3 是氢的式(II)化合物可以通过式(XIII)的化合物:



其中 R 和 q 如式(I)定义, 与卤代乙醛, 例如氯乙醛反应来制成。

该反应一般在 20℃-溶剂的回流温度下进行。适当的溶剂包括, 例如丙酮和醇。

其中 A 和 D 是碳原子且 B 和 E 是氮原子, 和 R^3 是氢的式(II)化合物可以如下制成: 通过式(XIV)的化合物:



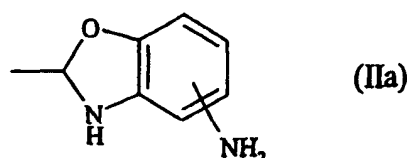
其中 W 和 q 如式(I)定义, 与胺化试剂如六亚甲基四胺反应, 形成相应

的氨基甲基化合物,随后与甲酸乙酸酐(formic acetic anhydride)反应,形成咪唑基团,此后用水合肼在适当溶剂例如甲醇或其他醇中脱保护氨基,生成所需咪唑并吡啶产物。

其中 A 和 E 是碳原子、B 是氮原子和 D 是硫原子,或其中 A、B 和 E 是碳原子和 D 是氮原子和 R^3 是氢的式(II)化合物,可以通过用适当还原剂例如硫化钠还原相应的硝基化合物制成。

其中 A 和 E 是碳原子且 B 和 D 是氮原子,和 R^3 是氢的式(II)化合物,可以通过用适当还原剂例如氢和碳载钯还原相应的硝基化合物来制成。相应的硝基化合物可以任选地已经用氯化钠、随后用适当的烷基化试剂如碘代烷烃进行了烷基化。另外,这些式(II)的化合物可以如下制成:通过相应的三氟甲基磺酸酯(triflate)化合物与二苯酮亚胺在醋酸钯、BINAP 和碳酸铯的存在下偶联,形成相应的亚胺化合物,随后用适当的试剂例如甲酸铵在碳载钯的存在下还原,形成所需胺化合物。三氟甲基磺酸酯化合物本身可以由相应醇用 N-苯基三氟甲磺酰亚胺形成。

式(IIa)的化合物:



可以通过将相应的硝基化合物用适当还原剂例如氢和碳载钯还原制成。该硝基本身可以如下制成:通过用例如氢和碳载钯控制还原二硝基酚生成氨基硝基酚,随后用原乙酸三乙酯环化并且用例如蒙脱石脱水形成所需硝基产物。

其中 A 是硫原子、E 是碳原子并且 B 和 D 之一是氮原子而另一者是碳原子,和 R^3 是氢的式(II)化合物可以如下制成:通过将相应的硝基化合物用适当还原剂,例如氯化锡(II)在浓盐酸、硫化钠或铁和冰醋酸中还原。相应的硝基化合物本身可以通过将相应的其中不存在硝基的化合物用浓硫酸和硝酸钾的混和物在约 0℃ 下硝化约 2 小时制成。

在上述任何合成过程中,可能需要和/或希望保护所述分子上的敏感或反应性基团。这可以通过常规保护基的方式来实现,例如

Protective Groups in Organic Chemistry, ed.J.F.W.McOmie, Plenum Press, 1973;和 T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中公开的内容。该保护基可以在常规后续阶段中利用本领域已知的方法脱除。

下列实施例的作用是举例说明本发明化合物的制备。下列描述例和实施例的产物的结构在大多数情况中由 ^1H NMR 证实。

描述例 1

由羧酸和胺合成脲的代表性单罐式方法

将羧酸(0.30mmol)、二苯基磷酰叠氮化物(65 μl , 0.30mmol)和三乙胺(42 μl , 0.30mmol)在甲苯(5 ml)中的混合物加热回流 1 小时。向该混合物中, 加入适当的胺(0.30mmol)并且该反应加热回流 18 小时。冷却的反应混合物蒸发至干, 随后通过快速柱色谱、制备薄层层析或质谱指导的 HPLC 纯化。其中胺盐用于该反应, 将相对于各酸当量的过当量的三乙胺加入到反应混合物中。

描述例 2

由异氰酸酯和胺合成脲的代表性单罐式方法

将胺(0.30mmol)和异氰酸酯(0.35mmol)溶解于二氯甲烷(10 ml), 随后室温下搅拌, 如果需要在回流下搅拌, 直至起始胺耗尽。通过过滤收集产物, 用少量二氯甲烷洗涤。在未结晶出产物的情况中, 蒸发溶剂, 通过快速柱色谱、制备薄层层析或质谱指导的 HPLC 进行纯化。当胺盐用于该反应中时, 相对于各酸当量将当量的三乙胺加入到反应混合物中。

描述例 3

[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯

室温下将 4-(三氟甲基)苄基乙酸(1.79 g, 8.77mmol)溶解在二氯甲烷(20 ml)。加入草酰氯(0.92 ml, 10.5mmol), 随后加入 DMF(2 滴)。当泡腾停止后, 将该反应物搅拌 4 小时。随后蒸发二氯甲烷和过量的草酰氯。将酰氯再溶于二氯甲烷(20 ml)并倾入叠氮化钠(0.63g, 9.65mmol)和四丁基溴化铵(300mg, 0.88mmol)在水(15 ml)中的溶液内成为一体。将该混合物搅拌 15 分钟, 此后分离层, 并且水层用较多二氯甲烷(30ml)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 蒸发得到油, 它通过快速柱纯化(50% 二氯甲烷-己烷)。将由此制备的酰基叠氮化物(1.54g)溶解在二氯

甲烷(20 ml), 加热回流定量得到该标题化合物。调整体积得到约 0.33M 在二氯甲烷中的溶液, 用于后面的制备。

描述例 4

[4-(三氟甲氧基)苄基]异氰酸酯

由 4-(三氟甲氧基)苄基乙酸按照描述例 3 的方法进行制备。

描述例 5

5-硝基-1,3-苯并噻唑

将 1-氯-2,4-二硝基苯(8g, 39mmol)和 N,N-二甲基硫代甲酰胺(14.5 ml, 178mmol)的混和物在 60℃下加热 3 小时, 生成黄色沉淀。随后将二甲苯(20 ml)加入到反应混合物中, 将该混合物加热回流 4 小时, 随后室温下搅拌 18 小时。该混合物用乙醇(12 ml)稀释, 过滤, 并且该固体用少量的乙醇洗涤。将所得褐色固体加入到乙醇(100ml)中, 该混合物加热至沸腾并热过滤。滤液蒸发至体积为~80ml, 室温下放置过夜。所得固体通过过滤收集, 用乙醇洗涤得到 1.9g(32%)的 5-硝基-1,3-苯并噻唑。¹H NMR(CDCl₃)δ 8.11(1H, d J 8.6), 8.36(1H, dd, J 2.2, 8.8), 9.01(d, J 2.0)9.20(1 H, s)。

描述例 6

1,3-苯并噻唑-5-胺

将 5-硝基-1,3-苯并噻唑(描述例 5, 1.9 g, 11mmol)和氯化锡(II)二水合物(8.6g, 38mmol)在 2-丙醇(30 ml)中的混和物加热回流 24 小时。将冷却的反应混合物倾入冰/水混和物(85 ml)且用氢氧化钠调至 pH7。该混和物用乙酸乙酯(3 x 50ml)萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤和蒸发。残余物通过柱色谱在二氧化硅上纯化(洗脱剂 1:1 己烷:乙酸乙酯), 得到 1,3-苯并噻唑-5-胺(820mg, 52%)。 ¹H NMR(CDCl₃)δ 6.85(1H, dd, J 2.3, 8.6), 7.40(1H, d, J 2.1), 7.66(1H, d, J 8.4), 8.90(1H, s)。

描述例 7

咪唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸

将咪唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸乙酯(*J.Het.Chem.*, 1993,473)(0.21g)溶解在 1M KOH 的甲醇(5 ml)中, 且将该溶液加热回流 5 分钟。随后将该混和物浓缩, 用水(2 ml)稀释, 用 2N HCl 酸化至 pH 1。通过过滤收集所得沉淀, 得到咪唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸(80 mg), 其为黄色固体。

描述例 8

3-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯

将 10% 碳载钯(500mg)加入到 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(11.75g, 60.2mmol)在甲醇(150 ml)中的充氮溶液内, 所得混和物在 50 psi 下氢化直至停止消耗 H_2 。通过过滤除去催化剂, 将滤液蒸发至干, 得到该标题化合物, 其为澄清油状(9.9 g, 100%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 2.34(3H, s), 3.72(2H, br s), 3.87(3H, s), 6.80(1H, dd, J 7.9 和 1.0), 7.04(1H, t, J 7.8), 7.20(1H, dd, J 7.8 和 1.0)。

描述例 9

1H-吡啶-4-羧酸甲酯

将亚硝酸钠(4.14 g, 60mmol)在水(15 ml)中的溶液, 加入到在冰浴内冷却的 3-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(描述例 8, 9.91g, 60mmol)和四氟硼酸铵(8.38 g, 79.98mmol)的混合物在水(75 ml)和浓盐酸(12 ml)的混和物中的溶液内。加料完成后, 将该混合物搅拌 40 分钟。过滤沉淀并连续用水、甲醇和乙醚洗涤。该固体随后一次性加入到乙酸钾(6.48g, 66mmol)和 18-冠-6(398mg, 1.5mmol)在氯仿(150 ml)中的混和物内, 且所得混和物室温下搅拌 1 小时。加入水(150 ml)且分离层; 水相进一步用氯仿(2 x 100 ml)萃取, 合并的氯仿层用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。残余物用异己烷研制, 通过过滤收集, 干燥, 得到该标题化合物, 其为橙色固体(4.5g, 42%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.04(3H, s), 7.45(1H, dd, J 8.2 和 7.2), 7.75(1H, dd, J 8.2 和 0.7), 7.96(1H, dd, J 7.2 和 0.7), 8.63(1H, d, J 0.7)。

描述例 10

1H-吡啶-4-羧酸

将氢氧化钠(1.70g, 42.6mmol)在水(25 ml)中的溶液加入到 1H-吡啶-4-羧酸甲酯(描述例 9, 2.50 g, 14.2mmol)在乙醇(50 ml)中的溶液内, 并且将所得混和物加热回流过夜。通过蒸发将乙醇从冷却的反应混合物除去, 水相随后通过加入浓 HCl 酸化。所得沉淀通过过滤收集, 在真空下干燥, 得到该标题化合物, 其为橙色固体(2.0g, 87%)。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.48(1H, m), 7.81(1H, dd, J 7.4 和 0.7), 7.85(1H, dd, J 8.4 和 0.8), 8.42(1H, d, J 0.8), 9.20(1H, br s)。

描述例 11

5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

向冷却至-10℃的 5-氟-2-甲基苯甲酸(62.6g; 406mmol)在浓硫酸(500ml)中的溶液内, 滴加发烟硝酸(20.6ml)和浓硫酸(94ml)的混和物。加料完毕后, 将混和物在 0℃下搅拌 1 小时。将该混和物倾至冰/水(1.5 l)并搅拌 10 分钟, 随后用乙酸乙酯(3 x 500 ml)萃取。合并的有机层用水(800 ml)、盐水(500 ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。将残余物溶解在甲醇(1 升)并加入浓 HCl(15ml)。所得混和物随后加热回流过夜。蒸发冷却的反应混合物且使残余物在二氯甲烷(700 ml)和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。分离有机层, 用盐水(200ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发, 得到该标题化合物(51.5 g, 59%), 其是油状。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ 2.59(3H, s), 3.95(3H, s), 7.61(1H, dd, J 7.4 和 2.8), 7.75(1H, dd, J 8.3 和 2.8)。

描述例 12

6-氟-1H-吡啶-4-羧酸甲酯

从 5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(描述例 11)用类似于描述例 8 和 9 分别所述的方法制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ 4.04(3H, s), 7.40(1H, dd, J 8.2 和 1.2), 7.69(1H, dd, J 9.5 和 2.1), 8.57(1H, s)。

描述例 13

6-氟-1H-吡啶-4-羧酸

从 6-氟-1H-吡啶-4-羧酸甲酯(描述例 12, 1.5g; 7.72mmol)按照描述例 10 的方法制备, 得到固体(1.1 g, 79%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 7.58(1H, dd, J 9.7 和 2.2), 7.66-7.70(1H, m), 8.42(1H, d, J 0.4), 11.07(1H, br s)。

描述例 14

2,6-二氟-N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)苯甲酰胺

向冰浴冷却的 2-氟基-2-甲基丙醇(54.37 ml, 566mmol)在无水二氯甲烷(250 ml)中的溶液内, 滴加 2,6-二氟苯甲酰氟(50g, 283mmol)在无水二氯甲烷(300ml)中的溶液。加料完毕后撤去冰浴, 连续搅拌过夜。加入水(600 ml)且分离有机层, 水层进一步用二氯甲烷(2 x 200ml)萃取。合并的二氯甲烷层用盐水(300 ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。残余物用异己烷研制, 过滤和干燥该固体, 得到该标题化合物(60.25 g, 93%)。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ 1.37(6H, s), 3.62(2H, s), 6.32(1H, br s), 6.91(2H, t, J 8.1 和 8.0), 7.33(1H, m)。

描述例 15

2-(2,6-二氟苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑

向 2,6-二氟-N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)苯甲酰胺(描述例 14, 60.28 g, 263mmol)在无水二氯甲烷(250 ml)中的冰浴冷却溶液中, 滴加亚硫酸氯(30.62ml, 421mmol)。加料完毕后撤去冰浴并将该混合物搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物用乙醚研制。将所得固体溶解在水(200 ml)中, 通过加入固体 NaOH 碱化。该混和物用乙酸乙酯(3 x 200 ml)萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。残余物通过柱色谱在二氧化硅上纯化(用含 20% EtOAc 的异己烷洗脱), 得到该标题化合物(50 g, 90%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δ 1.42(6H, s), 4.13(2H, s), 6.94(2H, t, J 8.3 和 8.1), 7.37(1H, m)。

描述例 16

2-氟-6-甲基苯甲酸

向 2-(2,6-二氟苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑(描述例 15, 50.0 g, 237mmol)在无水四氢呋喃(200 ml)中的冰浴冷却溶液滴加甲基氯化镁 3.0 M 的 THF 溶液(237 ml, 711mmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 此后撤去冰浴且将混和物搅拌过夜。小心加入饱和 NH₄Cl 水溶液(500 ml), 该混和物用乙酸乙酯(3 x 200 ml)萃取。合并的有机层用水(2 x 300 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。将残余物悬浮在 5N HCl(700 ml)中, 加热回流过夜。冷却后沉淀出固体, 该固体通过过滤收集, 干燥, 得到该标题化合物(20.4 g, 56%)。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δ 2.52(3H, s), 6.98(1H, t, J 9.3 和 9.0), 7.04(1H, d, J 7.7), 7.33(1H, m)。

描述例 17

3-氨基-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯

向 2-氟-6-甲基苯甲酸(描述例 16, 20 g, 130mmol)在浓硫酸(160 ml)中的搅拌溶液内, -15℃下加入发烟硝酸(7 ml)在浓硫酸(30 ml)中的混和物。使该反应混合物升至 0℃且在此温度下搅拌 30 分钟。将该混和物倾至冰/水并搅拌 10 分钟, 随后用乙酸乙酯(3 x 200 ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。将残余物溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺(250ml), 并且加入碳酸钾(35.9g, 260mmol), 随后加入碘甲烷(10.5 ml, 169mmol), 并且所得混和物在室温下搅拌过夜。将

该反应物倾入水(1 升)中, 用乙酸乙酯(3 x 200 ml)萃取。合并的有机层用水(3 x 400 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。使残余物溶解在甲醇(300 ml), 吹入氮和加入 10% 碳载钨(3 g)。该混和物在 50psi 下氢化直至停止吸收 H_2 。通过过滤除去催化剂, 蒸发滤液, 得到该标题化合物(13.6 g, 57%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 2.11(3H, s), 3.92(3H, s), 6.65(1H, dd, J 8.7 和 4.9), 6.78(1H, t, J 9.0)。

描述例 18

5-氟-1H-吡啶-4-羧酸

由 3-氨基-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(描述例 17)用类似于描述例 9 和 10 分别所述的方法制备。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 7.33(1H, dd, J 10.8 和 9.2), 7.83(1H, dd, J 9.0 和 3.7), 8.33(1H, s), 13.40(2H, br s)。

描述例 19

6-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸甲酯

由 2-甲基-5-三氟甲基苯甲酸, 利用类似于描述例 11、8 和 9 分别所述的方法制备。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 4.06(3H, s), 8.04(1H, s), 8.12(1H, s), 8.67(1H, s), 10.17(1H, br s)。

描述例 20

6-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸

由 6-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸甲酯(描述例 19, 1.0 g; 4.09mmol)按照描述例 10 的方法制备, 得到橙色固体(720mg, 76%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 4.21(3H, s), 7.96(1H, s), 8.47(1H, s), 8.49(1H, s), 13.60(1H, br s)。

描述例 21

[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

将(2-甲酰基-吡啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(*J. Med. Chem.* 1988, 31,2136)(1.5g, 6.75mmol)和对甲苯磺酰基肼(1.26 g, 6.75mmol)在甲醇(30 ml)中用加热枪加热回流, 随后冷却(观察的 MS 峰 $\text{M}+\text{H}^+$ 391)。在减压下蒸发溶剂得到固体(3.5g, 8.96mmol)。将该固体和吗啉(40 ml)加热回流 90 分钟。随后减压下蒸发吗啉。残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配。合并乙酸乙酯萃取物, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压下蒸发得到油。该油通过快速色谱用己烷/乙酸乙酯(3:1)-(1:1)作为洗脱剂进行纯化。合并适当的馏分且在减压下蒸发, 得到该标题化合物

(0.8 g). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.56(9H, s), 6.88(1H, s), 6.97(3H, t, J 7.2), 7.78(1H, d, J 7.8), 8.10(1H, d, J 0.8), 8.47(1H, d, J 7.0).

描述例 22

[1,2,3]-三唑并[1,5-a]吡啶-4-胺三氟乙酸盐

向[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(描述例 21, 117mg, 0.5mmol)在二氯甲烷中的冷却溶液加入三氟乙酸(1ml). 令反应混合物升至室温并搅拌 3 小时, 随后在减压下蒸发, 得到固体(125 mg). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.67(1H, d, J 7.8), 7.29(1H, t, J 7.4), 8.30(1H, d, J 6.7), 9.17(1H, s), 9.24-9.25(2H, br s).

描述例 23

咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺一盐酸盐

将氯乙醛(50% w/w 在水中, 7.09 ml, 50mmol)加入到 2,6-二氨基吡啶(5.46g, 50mmol)在丙酮(100 ml)中的溶液内, 将所得混和物在氮气氛下加热回流过夜. 冷却混和物, 通过过滤除去所得固体, 用较多的丙酮洗涤, 风干, 得到该标题化合物(8.3g, 97%). ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.55(1H, d, J 8.1), 7.05(1H, d, J 8.6), 7.73(1H, t, J 8.3), 8.07(2H, br s), 8.13(1H, d, J 2.3), 8.53(1H, d, J 2.3).

描述例 24

咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺

将 2-[6-(溴甲基)-2-吡啶基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(JACS 1989,111,3425)(4.3 g, 0.0136 mol)用六亚甲基四胺(1.9 g, 0.0136 mol)在二氯甲烷中处理, 所得沉淀通过过滤收集. 用浓盐酸在乙醇中水解, 得到 2-[6-(氨基甲基)-2-吡啶基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 其为树脂状固体. 将该物质用甲酸乙酸酐处理, 其中该甲酸乙酸酐采用乙酸酐(56 ml)和 98%甲酸(24 mL)预制成, 在 50℃下加热 2 小时. 浓缩该混和物且残余物与胂水合物(2 ml)在甲醇(50 ml)中加热回流 1 小时. 使混和物冷却至室温且过滤除去不溶物. 浓缩母液, 残余物用醚(2x20 ml)过滤, 得到咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(300mg), 其为红色油状. $m/z(\text{ES}^+)$ 134($\text{M}+\text{H}^+$).

描述例 25

1,2-苯并异噻唑-5-胺

将 5-硝基-1,2-苯并异噻唑与 4-硝基-1,2-苯并异噻唑的 6:1 混和物

(DE 454621; 50mg, 0.278mmol)和硫化钠九水合物(173mg, 0.722mmol)在 1:1 乙醇-水(2 ml)中搅拌并在 60℃下加热 90 分钟。将该混和物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤和浓缩至干。粗产物通过柱色谱在二氧化硅上纯化,用 2:1 异己烷-乙酸乙酯洗脱,得到黄色固体 14 mg. ^1H NMR(CD_3OD , 360MHz) δ 8.69(1H, s), 7.75(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.08(1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz).

描述例 26

1-甲基-4-硝基-1H-吡唑和 2-甲基-4-硝基-2H-吡唑

向 4-硝基-1H-吡唑[WO 01/35947-A2](5.0g, 31mmol)在二甲基甲酰胺中的溶液内,在 0℃下加入氯化钠(1.34g 的 60%油中分散体, 34mmol)。将该混和物在室温下搅拌 10 分钟。加入碘甲烷(2.28 ml, 37mmol)并且该反应在室温下搅拌 90 分钟。加入水(500 ml)且该反应物萃取到乙酸乙酯(3 x 200 ml)。合并的有机层用水(2 x 200 ml)洗涤,随后干燥(Mg_2SO_4),蒸发。在二氯甲烷/己烷中研制过夜,得到纯的 1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.97 g)。浓缩残余溶液,通过柱色谱在二氧化硅上纯化,用含 40-20%己烷的二氯甲烷洗脱,得到另外的 1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.30 g, 共 2.27g, 42%),其为低极性产物。 ^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 4.18(3H, s), 7.52(1H, t, J 8.0), 7.77(1H, d, J 8.4), 8.15(1H, d, J 7.7), 8.61(1H, s);和较高极性的产物, 2-甲基-4-硝基-2H-吡唑(1.50 g, 28%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.32(3H, s), 7.40(1H, t, J 8.0), 8.07(1H, d, J 8.6), 8.18(1H, d, J 7.6), 8.55(1H, s)。

描述例 27

1-甲基-1H-吡唑-4-胺

向 1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(描述例 26, 0.97 g, 5.5mmol)在乙醇(50 ml)中的溶液内,加入催化剂 10%碳载钨。所得浆液在氢气球下搅拌 2 小时。通过过滤除去催化剂,蒸发溶剂,痕量的乙醇通过加入、随后蒸发甲苯共沸除去,得到该标题化合物,其为浅褐色固体(0.78 g, 96%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.01(3H, s), 4.11(2H, br s), 6.33(1H, d, J 7.4), 6.77(1H, d, J 8.4), 7.17(1H, dd, J 8.4 和 7.4), 7.91(1H, s); m/z (ES^+)148($\text{M}+\text{H}^+$)。

描述例 28

2-甲基-2H-吡唑-4-胺

由 2-甲基-4-硝基-2H-吡唑(描述例 26)按照描述例 27 所述的方法制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.91(2H, br s), 4.19(3H, s), 6.26(1H, d, J 6.7), 7.07-7.15(2H, m), 7.82(1H, s); m/z (ES⁺)148(M+H⁺).

描述例 29

6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

向 6-氟-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(描述例 12, 5.00 g, 25.8mmol)在无水 N,N-二甲基甲酰胺(75 ml)中的溶液内, 加入氢化钠(60%在油中分散体)(1.2g, 30.96mmol), 5 分钟后加入碘甲烷(1.93 ml, 30.96mmol). 所得混和物在室温下搅拌过夜, 随后倾入水(500 ml)中, 用乙酸乙酯(3 x 100 ml)萃取. 合并的有机层用水(3 x 200 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发. 残余物通过柱色谱在二氧化硅上纯化(用梯度液含 25%EtOAc 的异己烷至含 50% EtOAc 的异己烷洗脱), 得到该标题化合物(2.62 g, 48%). ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 4.02(3H, s), 4.06(3H, s), 7.24(1H, d, J 6.7), 7.66(1H, d, J 7.6), 8.43(1H, s).

描述例 30

6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸

向 6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(描述例 29, 2.62 g, 12.6mmol)在甲醇(50 ml)中的溶液内, 加入氢氧化钠(2.52 g, 63mmol)在水(20 ml)中的溶液, 并且将所得混和物加热回流过夜. 冷却混和物且通过蒸发除去甲醇. 加入水(100 ml), 随后将该混和物通过加入浓 HCl 进行酸化, 用乙酸乙酯(3 x 75 ml)萃取; 合并的有机层用水(100 ml)、盐水(50 ml)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发, 得到该标题化合物(1.8 g, 74%), 其为黄色固体. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.07(3H, s), 7.57(1H, dd, J 9.7 和 2.2), 7.88(1H, dd, J 9.3 和 1.6), 8.35(1H, s), 13.52(1H, br s).

描述例 31

6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

向 6-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(描述例 30, 2.33g, 12mmol)在无水甲苯(50 ml)中的溶液内加入三乙胺(1.84 ml, 13.2mmol), 随后加入二苯基磷酰基叠氮化物(2.85 ml, 13.2mmol), 并且所得混和物加热回流 1 小时. 此后加入 2-甲基-2-丙醇(1.7 ml, 18.0mmol)并连续加热过夜. 冷却混和物且蒸发, 残余物通过柱色谱在二氧化硅上纯化(用 50%乙醚的异

己烷洗脱), 得到该标题化合物(1.82 g, 57%). ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.56(9H, s), 3.99(3H, s), 6.70(1H, d, J 9.3), 6.92(1H, s), 7.53(1H, br d, J 11.4), 7.92(1H, s).

描述例 32

6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-胺

将 6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(描述例 31, 1.82 g, 6.86mmol)在无水甲醇(50 ml)中的溶液用氯化氢气体饱和, 放置直至 HPLC 证实反应完全. 蒸发该混和物, 残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液和二氯甲烷之间分配. 分离有机层, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发, 得到该标题化合物(940mg, 83%). ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 3.94(3H, s), 4.25(2H, br s), 6.10(1H, dd, J 11.1 和 1.8), 6.40(1H, d, J 9.2), 7.85(1H, s).

描述例 33

1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-胺

由 6-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸甲酯(描述例 19)利用类似于描述例 29-32 分别所述的方法制备. ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 4.05(3H, s), 4.20(2H, br s), 6.51(1H, s), 7.06(1H, s), 7.94(1H, s).

描述例 34

2-氨基-6-硝基酚

向 2,6-二硝基酚(10 g, 54.3mmol)在乙酸乙酯(100 ml)中的充氮溶液加入 10%碳载钨(0.5 g), 将所得混和物在氢气球下搅拌 5 小时. 通过过滤除去催化剂并且蒸发滤液, 得到该标题化合物(8.0 g, 95%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.95(2H, br s), 6.78(1H, t, J 8.4 和 8.0), 6.95(1H, dd, J 7.6 和 1.2), 7.46(1H, dd, J 8.6 和 1.2).

描述例 35

2-甲基-7-硝基-1,3-苯并噁唑

向 2-氨基-6-硝基酚(描述例 34, 8g, 51.9mmol)在无水甲苯(150 ml)中的溶液内加入原乙酸三乙酯(9.51 ml, 51.9mmol)和蒙脱石 KSF 土(2 g). 所得混和物随后加热回流过夜. 冷却的反应混合物经硅藻土(CeliteTM)过滤并将滤液蒸发至干. 残余物用乙醚研制, 该固体通过过滤收集, 干燥, 得到该标题化合物(2.96g, 32%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.77(3H, s), 7.45(1H, t, J 8.1), 7.98(1H, dd, J 7.9 和 0.9), 8.14(1 H, dd, J

8.4 和 0.9).

描述例 36

2-甲基-1,3-苯并噁唑-7-胺

向 2-甲基-7-硝基-1,3-苯并噁唑(描述例 35, 500mg, 2.81mmol)在甲醇(100ml)中的充氮溶液内加入一匙尖的 10%碳载钯, 将所得混和物在氢气球下搅拌 3 小时. 通过过滤除去催化剂, 并且蒸发滤液, 得到该标题化合物(350mg, 84%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.62(3H, s), 3.91(2H, br.s), 6.63(1H, dd, J 6.1 和 2.7), 7.05-7.11(2H, m).

描述例 37

2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-胺

由 2-氨基-5-硝基酚利用类似于描述例 34-36 分别所述的方法制备. ^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 2.58(3H, s), 3.67(2H, br s), 6.63(1H, dd, J 8.6 和 2.3), 6.93(1H, d, J 2.3), 7.22(1 H, d, J 8.6).

描述例 38

4-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮

向 1-甲基-4-硝基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮(1 g, 5.20mmol)在乙醇(50 ml)中的溶液内加入 10% Pd/C(~100mg). 将反应混合物在 50psi 下氢化直至观察到不再吸收氢气. 过滤除去催化剂, 用乙醇洗涤. 滤液在减压下蒸发得到固体. 固体用乙酸乙酯研制, 通过过滤收集, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥得到该标题化合物(0.6g). ^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 3.05(3H, s), 3.27(1H, s), 6.27(1H, d, J 7.7), 6.38(1H, d, J 8.1), 6.99(1H, t, J 7.9).

描述例 39

3-甲基-1H-吲唑-4-基三氟甲磺酸酯

将 3-甲基-1H-吲唑-4-酚(547mg, 3.69mmol)溶解在四氢呋喃(25 mL)中并冷却至 0℃. 加入氢化钠(60%在矿物油中, 1.45g, 4.06mmol, 1.1 eq.). 15 分钟后, 加入在四氢呋喃(5 ml)中的 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(1.45g, 4.06mmol, 1.1eq.). 使该反应升至室温并且搅拌 2 小时. 将该反应倾入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用乙醚萃取 3 次, 干燥(Na_2SO_4). 该混和物通过柱色谱纯化(SiO_2 , 10%乙酸乙酯在己烷中), 生成该标题化合物(778mg, 75%), 其为无色固体. ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.68(3H, s), 7.24-7.27(1H,m),7.60(1H,t,J 8.2), 7.84(1H, d, J 8.5). $m/z(\text{ES}^+)$ 281 (M+H) $^+$.

描述例 40

3-甲基-4-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

将 3-甲基-1H-吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(描述例 39, 778mg, 2.78mmol)溶解在乙腈(8 ml)中。加入三乙胺(0.43 ml, 3.06mmol, 1.1 eq.)和 4-二甲基氨基吡啶(68mg, 0.55mmol, 0.2 eq.)。使该反应冷却至-78℃并且加入二碳酸二叔丁基酯(730mg, 3.34mmol, 1.2 eq.)。使该反应升至室温并搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 残余物通过柱色谱纯化(SiO_2 , 5%乙酸乙酯在己烷中), 得到该标题化合物(971mg, 92%), 其为无色油。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.59(9H, s), 2.69(3H, s), 7.24-7.27(1H, m), 7.61(1H, t, J 8.2), 7.84(1H, d, J 8.5). $m/z(\text{ES}^+)$ 381($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

描述例 41

4-氨基-3-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

将 3-甲基-4-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(描述例 40, 971mg, 2.52mmol)与醋酸钯(16.9mg, 0.076mmol, 0.03 eq.)、BINAP(70.6mg, 0.11mmol, 0.045mmol, 0.04 eq.)和碳酸铯(1.15g, 3.5mmol, 1.4 eq.)混和。该混和物在真空下干燥 30 分钟, 随后加入脱气的 THF(10 ml)。加入二苯酮亚胺(0.51 ml, 3.0mmol, 1.2 eq.)且将反应混合物脱气, 随后加热回流。16 小时后将该反应冷却至室温, 用水猝灭, 用乙醚萃取 3 次, 干燥(Na_2SO_4)。 $m/z(\text{ES}^+)$ 421($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。将粗残余物溶解在甲醇(12 ml)中, 随后加入甲酸铵(2.38 g, 37.8mmol, 15 eq.)和碳载钯(10%, 971 mg)。将该混和物加热至 60℃达 2.5 小时, 随后冷却并过滤除去催化剂。浓缩滤液, 此后溶于二氯甲烷, 用 0.1M NaOH 洗涤, 干燥(Na_2SO_4)。通过柱色谱纯化(SiO_2 , 5-30%乙酸乙酯在己烷中), 得到该标题化合物(301mg, 48%), 其为无色固体。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.70(10H, s), 2.72(3H, s), 5.91(2H, s), 6.56(1H, d, J 7.8), 7.31(1H, t, J 8.1), 7.65(1H, d, J 8.4).

描述例 42

7-硝基-1,3-苯并噻唑

将硝酸钾(748mg, 7.41mmol)分次加入到苯并噻唑(1.0g, 7.41mmol)在浓硫酸(10 ml)中的冰冷溶液内, 同时维持温度低于 10℃。将该反应混合物搅拌 2 小时同时冰冷却, 此后加入到冰中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤和浓

缩至干。粗产物通过柱色谱在二氧化硅上纯化，用 2:1 DCM-异己烷、随后用 4:1 DCM-异己烷洗脱，得到橙色固体 2.2g，其由 MeOH 重结晶得到粗产物(1.5 g)。该原料随后由甲苯重结晶且母液(富含所需的 7-硝基苯并噻唑)在浓缩后得到 517mg。该固体此后由甲苯重结晶得到 360 mg 固体。NMR 分析指示分离的产物是硝基苯并噻唑区域异构体的混和物，含有约 60%的所需 7-硝基-1,3-苯并噻唑。¹H NMR(CDCl₃, 360MHz)δ 9.20(1H, s), 8.48(2H, m), 7.73(1H, t, J 8.0)。

描述例 43

1,3-苯并噻唑-7-胺

将氯化锡(II)二水合物(1.42 g, 6.3mmol)在浓盐酸(6 ml)中的溶液加入到 7-硝基-1,3-苯并噻唑(约 60%所需异构体)(描述例 42, 324mg, 1.8mmol)在 THF(10 ml)中的搅拌溶液内同时冰冷却。该混和物在室温下搅拌 2 小时，此后用 4N NaOH 逐渐碱化，随后用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤和浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化，用 3:1 异己烷-乙酸乙酯洗脱，得到黄色固体 63mg。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)δ 8.95(1H, s), 7.64(1H, dd, J 0.7,8.2), 7.36(1H, t, J 7.9), 6.77(1H, d, J 7.7), 3.95(2H, s)。

描述例 44

1,2-苯并异噻唑-7-胺

将 7-硝基-1,2-苯并异噻唑(Synthesis, 1978,58 ; EP 454621 ; 250mg, 1.39mmol)和硫化钠九水合物(867mg, 3.61mmol)在 1:1 乙醇-水(10 ml)中搅拌且在 60℃下加热 45 分钟。该混和物随后冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机相用水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤和浓缩至干。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化，用 50:1 DCM-MeOH 洗脱，得到浅褐色固体(40mg, 19%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)δ 8.88(1H, s), 7.53(1H, d, J 7.8), 7.30(1H, t, J 7.7), 6.78(1H, d, J 7.4), 3.97(2H, s)。

描述例 45

4-氯-1,2-苯并异噻唑-7-胺

将 4-氯-7-硝基-1,2-苯并异噻唑(DE 4339270; 160mg, 0.744mmol)在冰醋酸(8 ml)中加热至 90℃。加入铁粉(240 mg)和水(2.5 ml)且搅拌混和物，在 90℃下加热 1 小时。加入另一份铁粉(240 mg)且连续再加热 30 分钟。将混和物冷却至室温，过滤。滤液用乙酸乙酯稀释。有机相

用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到褐色固体(108mg, 78%). ^1H NMR δ 8.99(1H, s), 7.26(1H, d, J 8.1), 6.69(1H, d, J 8.1), 6.03(2H, s).

实施例 1-16 由羧酸和胺按照描述例 1 的方法制备.

实施例 1

N-(1H-吡啶-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 [4-(三氟甲基)苄基]乙酸和 1H-吡啶-6-胺制备.
 $M/z(\text{ES}^+)335(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 2

N-(1,3-苯并噁唑-6-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 [4-(三氟甲基)苄基]乙酸和 1,3-苯并噁唑-6-胺制备.
 $M/z(\text{ES}^+)352(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 3

N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 [4-(三氟甲基)苄基]乙酸和 2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-胺二盐酸盐制备.
 $M/z(\text{ES}^+)366(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 4

N-(1H-吡啶-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 [4-(三氟甲基)苄基]乙酸和 1H-吡啶-5-胺制备.
 $M/z(\text{ES}^+)334(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 5

N-(1,3-苯并噁唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 [4-(三氟甲基)苄基]乙酸和 1,3-苯并噁唑-5-胺(描述例 6)制备.
 $M/z(\text{ES}^+)352(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 6

N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 1H-吡啶-4-羧酸和 4-(三氟甲基)苄基胺制备.
 $M/z(\text{ES}^+)334(\text{M}+\text{H}^+)$.

实施例 7

N-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由咪唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸(描述例 7)和 4-(三氟甲基)苄基胺制备.
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.48(2H, d, J 6Hz), 6.36(1H, t, J 6Hz),

6.52(1H, t, J 7Hz), 7.25(1H, s), 7.32(1H, d, J 7Hz), 7.37(2H, d, J 8Hz), 7.51(2H, d, J 8Hz), 7.57(1H, d, J 7Hz), 7.96(1H, s), 7.96(1H, s); $M/z(ES^+)335(M+H^+)$.

实施例 8

N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 1H-吡啶-4-羧酸(描述例 10)和 4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.060 g, 14%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.45(2H, d, J 5.8), 6.95(1H, t, J 5.8), 7.07(1H, d, J 8.2), 7.20(1H, t, J 8.1 和 7.8), 7.56(2H, d, J 8.0), 7.61(1H, d, J 7.6), 7.72(2H, d, J 8.0), 8.10(1H, s), 8.83(1H, s), 12.99(1H, br s); $M/z(ES^+)335(M+H^+)$.

实施例 9

N-(1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲

由 1H-吡啶-4-羧酸(描述例 10)和 4-(三氟甲氧基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.075 g, 17%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.38(2H, d, J 5.8), 6.88(1H, t, J 5.8), 7.06(1H, d, J 8.3), 7.19(1H, t, J 8.0 和 7.8), 7.34(2H, d, J 8.1), 7.47(2H, d, J 8.1), 7.61(1H, d, J 7.6), 8.09(1H, s), 8.79(1H, s), 12.99(1H, s); $M/z(ES^+)351(M+H^+)$.

实施例 10

N-[3-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡啶-4-基)脲

由 1H-吡啶-4-羧酸(描述例 10)和 3-氟-4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.125 g, 29%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.46(2H, d, J 5.9), 6.99(1H, t, J 5.9), 7.07(1H, d, J 8.2 Hz), 7.20(1H, t, J 8.1 和 7.8), 7.38(1H, d, J 8.1), 7.44(1H, d, J 12), 7.59(1H, d, J 7.8), 7.77(1H, t, J 7.9), 8.11(1H, s), 8.89(1H, s), 12.99(1H, s); $M/z(ES^+)353(M+H^+)$.

实施例 11

N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-N'-(1H-吡啶-4-基)脲

由 1H-吡啶-4-羧酸(描述例 10)和 2-氟-4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.190 g, 64%). 1H NMR(360MHz, DMSO- d_6) δ 4.48(2H, d, J 5.3), 6.96(1H, t, J 5.3), 7.07(1H, d, J 8.2), 7.19(1H, t, J 8.0 和 7.8), 7.53-7.72(4H, m), 8.11(1H, s), 8.89(1H, s), 13.00(1H, brs); $M/z(ES^+)353(M+H^+)$.

实施例 12

N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由 6-氟-1H-吡啶-4-羧酸(描述例 13)和 4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.050 g, 13%). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.45(2H, d, J 5.9), 6.82(1H, dd, J 9.0 和 1.2), 7.03(1H, t, J 5.9), 7.55-7.60(3H, m), 7.72(2H, d, J 8.2), 8.11(1H, s), 9.12(1H, s), 13.07(1H, br s); $M/z(\text{ES}^+)$ 353 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 13**N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]脲**

由 6-氟-1H-吡啶-4-羧酸(描述例 13)和 2-氟-4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.055g, 13%). ^1H NMR(360MHz, DMSO- d_6) δ 4.48(2H, d, J 5.5), 6.82(1H, d, J 8.7), 7.04(1H, t, J 5.5), 7.54-7.69(5H, m), 8.11(1H, s), 9.15(1H, s), 13.07(1H, br s); $M/z(\text{ES}^+)$ 371($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 14**N-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲**

由 6-氟-1H-吡啶-4-羧酸(描述例 13)和 4-(三氟甲氧基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.072g, 17%). ^1H NMR(360MHz, DMSO- d_6) δ 4.38(2H, d, J 5.8), 6.82(1H, d, J 8.7), 6.94(1H, t, J 5.8), 7.35(2H, d, J 7.9), 7.47(2H, d, J 7.9), 7.58(1H, d, J 12.6), 8.10(1H, s), 9.06(1H, s), 13.07(1H, brs); $M/z(\text{ES}^+)$ 369($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 15**N-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲**

由 5-氟-1H-吡啶-4-羧酸(描述例 18)和 4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.025 g, 6%). ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 4.44(2H, d, J 5.1), 7.08(1H, br t, J 5.1), 7.19-7.30(2H, m), 7.55(2H, d, J 7.6), 7.72(2H, d, J 7.6), 8.03(1H, s), 8.58(1H, s), 13.01(1H, br s); $M/z(\text{ES}^+)$ 353($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 16**N-[4-(三氟甲基)苄基]-N'-[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]脲**

由 6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(描述例 20)和 4-(三氟甲基)苄基胺制备, 得到米白色固体(0.072 g, 17%). ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 4.48(2H, d, J 4.7), 7.09(1H, s), 7.44(1H, s), 7.58(2H, d, J 7.5), 7.73(2H, d, J 7.5), 8.06(1H, s), 8.29(1H, s), 9.26(1H, s), 13.50(1H, br s); $M/z(\text{ES}^+)$ 403 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 17-33 由胺和异氰酸酯按照描述例 2 的方法制备。

实施例 17

N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺(Tetrahedron, 1989,45, 7041)制备。 ^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 4.63(2H, d, J 6Hz), 7.35-7.39(2H, m), 6.52(1H, t, J 7Hz), 7.51(2H, d, J 8Hz), 7.60(2H, d, J 8Hz), 7.81(1H, s), 7.86-7.89(1H, m), 8.11(1H, s); $M/z(\text{ES}^+)$ 336($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 18

N-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-胺三氟乙酸盐(描述例 22)制备。 ^1H NMR(360MHz, CDCl_3) δ 4.66(2H, d, J 5.3), 7.04(1H, t, J 7.2), 7.56(3H, m), 7.62(2H, d, J= 8.0Hz), 7.84(1H, d, J 6.7), 8.24(1H, d, J 7.7), 8.82(1H, s), 9.52(1H, s). $M/z(\text{ES}^+)$ 336($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 19

N-(1H-苯并咪唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 1H-苯并咪唑-4-胺二盐酸盐(Tetrahedron 1991, 47,7459)制备, 得到白色固体(360mg). $M/z(\text{ES}^+)$ 334($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 20

N-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(描述例 24)制备。 ^1H NMR(360MHz, DMSO) δ 4.45(2H, d, J 6Hz), 6.80-6.90(2H, m), 7.25-7.35(2H, m), 7.39(1H, s), 7.56(2H, d, J 8Hz), 7.72(2H, d, J 8Hz), 8.25(1H, s), 9.07(1H, s); $M/z(\text{ES}^+)$ 335($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 21

N-(1,2-苯并异噻唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 1,2-苯并异噻唑-5-胺(描述例 25)制备, 收率为 38%。 ^1H NMR(d_6 DMSO, 400MHz) δ 8.99(2H, m), 8.39(1H, d, J= 1.7 Hz), 8.05(1H, d, J= 8.8 Hz), 7.71(2H, m, J= 8.2 Hz), 7.55-7.51(3H, m), 6.85(1H, br.t, J= 6.0 Hz), 4.42(2H, br.d, J= 5.7 Hz).

$M/z(ES^+)$ 352($M+H^+$).

实施例 22

N-(1H-吡啶-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 1H-吡啶-5-胺制备. 1H NMR(DMSO- d_6) δ 4.40(2H, d, $J=6.0Hz$), 6.68(1H, t, $J=5.9Hz$), 7.28(1H, dd, $J=1.8, 8.8Hz$), 7.41(1H, d, $J=8.8Hz$), 7.53(2H, d, $J=8.1Hz$), 7.70(2H, d, $J=8.1Hz$), 7.85(1H, d, $J=1.4Hz$), 7.93(1H, s), 8.57(1H, s), 12.84(1H, bs); $M/z(ES^+)$ 335($M+H^+$).

实施例 23

N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 1-甲基-1H-吡啶-4-胺(描述例 27)制备, 得到白色固体(0.108g, 44%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.00(3H, s), 4.45(2H, d, J 5.9), 6.95(1H, t, J 5.9), 7.14(1H, d, J 8.4), 7.25(1H, t, J 8.2 和 7.8), 7.56(2H, d, J 8.0), 7.64(1H, d, J 7.6), 7.71(2H, d, J 8.0), 8.07(1H, d, J 0.6), 9.89(1H, s); $M/z(ES^+)$ 349($M+H^+$).

实施例 24

N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲

由[4-(三氟甲氧基)苄基]异氰酸酯(描述例 4)和 1-甲基-1H-吡啶-4-胺(描述例 27)制备, 得到白色固体(0.108 g, 44%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 3.99(3H, s), 4.38(2H, d, J 5.6), 6.88(1H, t, J 5.6), 7.14(1H, d, J 8.3), 7.25(1H, t, J 8.0 和 7.8), 7.34(2H, d, J 8.0), 7.47(2H, d, J 8.0), 7.65(1H, d, J 7.6), 8.06(1H, s), 8.82(1H, s); $M/z(ES^+)$ 365($M+H^+$).

实施例 25

N-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 6-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-胺(描述例 32)制备, 得到白色固体(0.095 g, 43%). 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 3.96(3H, s), 4.46(2H, d, J 5.3), 7.01(2H, m), 7.55- 7.61(3H, m), 7.72(2H, d, J 7.8), 8.08(1H, s), 9.14(1H, s); $M/z(ES^+)$ 367($M+H^+$).

实施例 26

N-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-胺(描述例 33)制备, 得到白色固体(0.095 g, 43%). 1H

NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 4.10(3H, s), 4.47(2H, d, J 5.9), 7.06(1H, t, J 5.9), 7.57(2H, d, J 8.1), 7.66(1H, s), 7.72(2H, d, J 8.1), 8.06(1H, s), 8.23(1H, s), 9.26(1H, s); $M/z(ES^+)$ 417($M+H^+$).

实施例 27

N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 2-甲基-1,3-苯并噁唑-7-胺(描述例 36)制备, 得到白色固体(0.108 g, 44%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 2.62(3H, s), 4.44(2H, d, J 5.8), 7.14-7.23(3H, m), 7.53(2H, d, J 8.0), 7.71(2H, d, J 8.0), 7.88(1H, dd, J 7.5 和 1.4); $M/z(ES^+)$ 350($M+H^+$).

实施例 28

N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-胺(描述例 37)制备, 得到白色固体(0.095 g, 41%). 1H NMR(360MHz, DMSO- d_6) δ 4.40(2H, d, J 5.6), 6.74(1H, t, J 5.6), 7.23(1H, d, J 8.6), 7.52(2H, d, J 7.9), 7.70(2H, d, J 7.9), 7.81(1H, s), 8.74(1H, s); $M/z(ES^+)$ 350($M+H^+$).

实施例 29

N-(2-甲基-2H-吡唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲

由 2-甲基-2H-吡唑-4-胺(描述例 28)和[4-(三氟甲氧基)苄基]异氰酸酯(描述例 4)制备, 得到白色固体(0.215g, 43%). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.15(3H, s), 4.37(2H, d, J 5.6), 6.83(1H, t, J 5.6), 7.06-7.14(2H, m), 7.34(2H, d, J 8.1), 7.42-7.47(3H, m), 8.23(1H, s), 8.69(1H, s); $M/z(ES^+)$ 365($M+H^+$).

实施例 30

N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 4-氨基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(J. Org. Chem., 1983,48, 2458)制备. 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 3.17(2H, d, J 5.1), 4.40(2H, d, J 6.2)6.45(1H, d, J 7.0), 6.96(1H, t, J 5.9), 7.05(1H, t, J 8.0), 7.46(1H, d, J 7, 8), 7.52(2H, d, J 8.2), 7.72(2H, d, J 8.2), 8.12(1H, s), 10.31(1H, s). $M/z(ES^+)$ 350($M+H^+$).

实施例 31

N-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

由[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-胺(WO 0112602A1)制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 3.05(2H, t, J 8.7), 4.38(2H, d, J 5.9), 4.50(2H, t, J 8.7), 6.36(1H, d, J 7.9), 6.93(2H, m), 7.34(1H, d, J 8.1), 7.51(2H, d, J 7.9), 7.69(2H, d, J 8.1), 8.03(1H, s). *M/z*(ES⁺) 336(M+H⁺).

实施例 32**N-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲**

由 [4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3)和 4-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(描述例 38)制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 3.09(3H, s), 3.41(2H, s), 4.40(2H, d, J 5.9), 6.61(1H, d, J 7.4), 7.01(1H, t, J 5.9), 7.16(1H, t, J 8.2), 7.52(2H, d, J 7.8), 7.55(1H, d, J 7.8), 7.70(2H, d, J 7.8), 8.22(1H, s). *M/z*(ES⁺)364(M+H⁺).

实施例 33**N-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲**

将 4-氨基-3-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(描述例 41, 133mg, 0.537mmol)溶解在二甲基甲酰胺(3 ml)中, 加入[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 0.37M 在二氯甲烷中, 1.52 ml, 0.564mmol, 1.05 eq.). 16 小时后, 该反应用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄). 通过柱色谱纯化(SiO₂, 20% 乙酸乙酯在己烷中), 得到该标题化合物的氨基甲酸叔丁酯衍生物(190mg, 79%), 其为膏状固体 [*m/z*(ES⁺)449(M+H)⁺]. 将该固体(164mg, 0.365mmol)溶解在二氯甲烷(5 ml)中, 加入三氟乙酸(1 ml). 2 小时后, 该反应用饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄). 蒸发溶剂得到该标题化合物(113mg, 89%), 其为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆)δ 2.41(3H, s), 4.40(2H, d, J 6.0), 6.77(1H, dd, J 1.2, 6.7), 7.24-7.30(3H, m), 7.57(2H, d, J 8.1), 7.74(2H, d, J 8.1), 8.58(1H, t, J 6.2), 12.74(1H, s). *M/z*(ES⁺)421(M+H)⁺.

实施例 34**N-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲**

向咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺一盐酸盐(描述例 23, 100mg; 0.59mmol)在无水二氯甲烷(10 ml)中的混悬液内, 加入三乙胺(0.083 ml,

0.59mmol), 随后加入[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 2.238 ml 的 0.29 M 在 DCM 中的溶液, 0.649mmol)。该混和物在室温下搅拌 3 小时, 此后加入[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(2.238 ml 的 0.29M 在 DCM 中的溶液; 0.649mmol), 将该混和物加热回流过夜。加入水(50 ml), 该混和物用 DCM(3x 20 ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。残余物通过制备 TLC 纯化(用含 10% MeOH 的 DCM + 0.5% NH_4OH 洗脱), 得到二酰化产物。将该物质溶解在甲醇(20 ml)中并加入 K_2CO_3 (100 mg)。将该混和物在室温下搅拌过夜, 通过过滤除去固体, 并且蒸发滤液。残余物通过制备 TLC 纯化(用含 10% MeOH 的 DCM + 0.5% NH_4OH 洗脱), 得到该标题化合物(50mg; 25%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.46(2H, d, J 5.8), 7.17(1H, d, J 6.9), 7.22-7.32(3H, m), 7.56(2H, d, J 8.0), 7.61(1H, s), 7.72(2H, d, J 8.0), 7.82(1H, s), 9.10(1H, s); $M/z(\text{ES}^+)$ 335($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 35

N-(1,3-苯并噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

将 1,3-苯并噻唑-7-胺(描述例 43, 30mg, 0.2mmol)和[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 40mg, 0.2mmol)在 DCM(2 ml)中的混和物在室温下搅拌 18 小时。TLC 分析证实反应极微, 因此加入 1,2-二氯乙烷(1 ml), 将该混和物在 80℃下加热 4 小时, 随后加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.25 ml), 并且将该混和物在 80℃下加热 18 小时。该混和物此后冷却至室温并在此温度下搅拌 2 小时。过滤混和物得到该标题化合物, 其为白色固体(28mg, 40%)。 ^1H NMR(d_6 DMSO, 400MHz) δ 9.33(1H, s), 8.74(1H, s), 7.82(1H, d, J 7.9), 7.73(3H, m), 7.55(2H, d, J 8.0), 7.45(1H, t, J 8.0), 7.10(1H, br.t, J 5.9), 4.44(2H, br.d, J 5.9)。 $M/z(\text{ES}^+)$ 352($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 36

N-(1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

将 1,2-苯并异噻唑-7-胺(描述例 44, 36mg, 0.24mmol)和[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 828 μl , 0.24mmol)在二氯甲烷(3 ml)中的混和物在室温下搅拌 18 小时。随后用 1,2-二氯乙烷(3 ml)代替二氯甲烷, 搅拌该混和物且在 70℃下加热 3 小时。将该混和物冷却至室温, 加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.5 ml), 得到橙色溶液, 将其放置 66 小时。蒸发二氯乙烷, 残余物用乙酸乙酯稀释, 用水(x4)和盐水(x1)洗涤。有机相用

硫酸钠干燥，过滤和浓缩，得到褐色固体。粗产物用二氯甲烷研制，由 EtOH 重结晶，得到浅棕色固体(28mg, 33%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.04(m, 2H); 7.84(d, J 7.9, 1H); 7.73(d, J 8.1, 2H); 7.63(d, J 7.6, 1H); 7.56(d, J 8.0, 2H); 7.42(t, J 7.8, 1H); 7.06(br.t, J 6.0, 1H); 4.45(br.d, J 5.9, 2H). $M/z(\text{ES}^+)$ 352($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 37

N-(7-硝基-1,2-苯并异噻唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

将 7-硝基-1,2-苯并异噻唑-4-胺(DE 4339270, DE 2027202; 1.07 g, 5.49mmol)、[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 3.31 g, 16.46mmol)和催化的 DMAP 在 4:1 DMA-DCM(50 ml)中的混和物在 Smith 微波反应釜内于 120℃下照射 10 分钟。冷却至室温后将混和物浓缩至干。粗产物通过柱色谱在二氧化硅上纯化，用 20:1 DCM-2M 甲醇氨洗脱。产物随后在热 MeOH 中研制，得到 N-(7-硝基-1,2-苯并异噻唑-4-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲(790mg)。将该硝基化合物的样品(325mg, 0.821mmol)溶解在 THF(9 ml)中，在冰浴中冷却。此后将氯化锡(II)二水合物(649mg, 2.87mmol)在浓 HCl(5 ml)中的溶液加入到此溶液内，并且将该混和物室温下搅拌 18 小时。将混和物小心地用 4N NaOH 溶液碱化，此后用乙酸乙酯萃取。过滤有机相中观察到的沉淀，得到白色固体，该固体在真空下干燥，得到该标题化合物(43mg)。通过浓缩乙酸乙酯萃取物，可以分离更多的物质。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94(1H, s), 8.61(1H, s), 7.71(2H, d, J 8.1), 7.54(2H, d, J 8.1), 7.39(1H, d, J 8.1), 6.81(1H, br.t, J 6.0), 6.66(1H, d, J 8.1), 5.47(2H, s), 4.41(2H, br.d, J 5.9). $M/z(\text{ES}^+)$ 367($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 38

N-(4-氯-1,2-苯并异噻唑-7-基)-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲

将 4-氯-1,2-苯并异噻唑-7-胺(描述例 45, 98mg, 0.53mmol)和[4-(三氟甲基)苄基]异氰酸酯(描述例 3, 106mg, 0.53mmol)在 4:1 DMF- DCM(5 ml)中在室温下搅拌 66 小时。TLC 分析证实只部分反应，所以将混和物在 80℃下加热 18 小时。加入另一部分的异氰酸酯(106 mg)且搅拌该混和物，在 80℃下再加热 18 小时。使该混和物冷却至室温，浓缩至干。粗产物用 DCM 研制，进一步通过柱色谱在二氧化硅上纯化，用 2:1 异己烷-乙酸乙酯洗脱，得到米白色固体(28mg, 14%)。 ^1H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ 9.20(1H, s), 9.07(1H, s), 7.72(2H, d, J 8.1), 7.60(1H, d, J 8.2), 7.55(2H, d, J 8.0), 7.49(1H, d, J 8.2), 7.10(1H, br.t, J 6.0), 4.45(2H, br.d, J 6.0). $M/z(ES^+)$ 386,388($M+H^+$).

生物学方法

体外活性的测定

CHO 细胞稳定表达重组人 VR1 受体,将其铺板在 384-孔平板的黑色侧,用分析缓冲液 (Hepes 缓冲的盐水) 洗涤 2 次,随后用 1 μ M Fluo-3-AM 在黑暗下培养 60 分钟.放置之前,沿着含有辣椒碱和试验化合物的平板在 Molecular Devices FLIPR 中将细胞洗涤 2 次以上除去过量染料.在 FLIPR 的同时进行自动药理学增量且记录 Fluo-3 的荧光发射.在所有试验中,在加入试验化合物之前记录基础荧光,随后加入引起 80%最大反应的预定浓度的辣椒碱.对辣椒碱引起的细胞内 $[Ca^{2+}]$ 增加的抑制作用相对于在同一平板上加入辣椒碱而试验化合物不存在的孔进行表示.细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的增加出现在单独加入试验化合物之后,在加入辣椒碱之前,由此可测定内在激动或部分激动活性,如果存在的话.

辣椒碱在爪退缩模型中的体内功效的测定

(采用 Taniguchi 等, 1997, Br J Pharmacol.122(5): 809-12 的方法)

为了测定 VR1 受体的体内功能占据性,给雄性 Sprague Dawley 大鼠口服施用化合物,化合物的给药一般是在接受足底注射辣椒碱(2Tg 溶于乙醇)之前 1 小时进行,并且此后立刻记录 5 分钟内被注射爪的退缩次数.利用单向 ANOVA 按照 Dunnett's 试验进行统计学分析;与辣椒碱/载体处理的大鼠相比的 p 值 <0.05 被认为有意义.

在炎症疼痛模型中的体内功效的测定

(采用 Hargreaves 等, 1988 Pain, 32(1): 77-88 的方法)

采用大鼠角叉菜胶引起的热痛觉过敏试验测定抗伤害活性.炎性痛觉过敏是由向一后爪足底注射角叉菜胶 (λ -角叉菜胶 0.1 ml 的 1% 溶液,在盐水中制成) 引起的.化合物一般是在角叉菜胶后 2 小时口服施用,并且此后 1 小时测定爪撤回潜伏期.利用 Hargreaves 装置测定对于施加到后爪足底表面上的有害热刺激的爪撤回潜伏期.热痛觉过敏被定义为盐水/载体-和角叉菜胶/载体-处理的大鼠的爪撤回潜伏期的差

异。药物处理大鼠的爪撤回潜伏期被表示为此响应的百分比。统计学分析用单向 ANOVA 方法按照 Dunnett's 试验进行；与角叉菜胶/载体处理大鼠相比的 p 值 < 0.05 被认为有意义。