

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00809478.0

A61K 31/404

A61K 31/4192 A61K 31/4245

A61K 31/433 A61K 31/42

A61K 31/428 A61K 31/498

A61P 25/04

[43] 公开日 2002 年 7 月 10 日

[11] 公开号 CN 1358094A

[22] 申请日 2000.7.5 [21] 申请号 00809478.0

[30] 优先权

[32]1999.7.16 [33]US [31]60/144,418

[86] 国际申请 PCT/US00/18345 2000.7.5

[87] 国际公布 WO01/05390 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.25

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·D·巴瑞特 A·J·布里德格斯

H·泰克 A·迪克森 K·利

R·D·皮诺可

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 6 页 说明书 60 页 附图页数 8 页

[54] 发明名称 用 MEK 抑制剂治疗慢性疼痛的方法

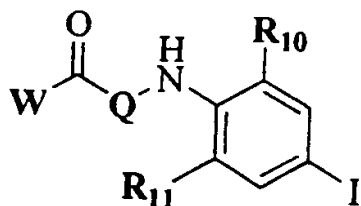
[57] 摘要

本发明涉及用本申请权利要求 1 所示的式(I)化合物治疗慢性疼痛的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

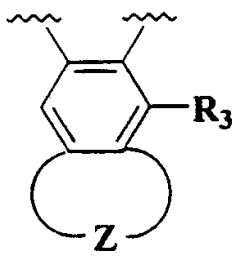
## 权利要求书

1. 慢性疼痛的治疗方法，所述方法包括给需要该治疗的患者施用包括 MEK 抑制剂的组合物，所述 MEK 抑制剂选自下列式 (I) 化合物或其可药用盐或 C<sub>1-7</sub> 酯：

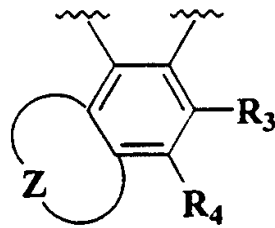


其中

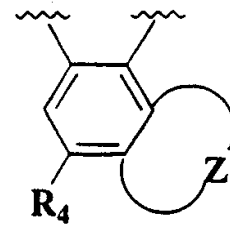
W 是 OR<sub>1</sub>、NR<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>、NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、NR<sub>2</sub>NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub> 或 NR<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>；  
 R<sub>1</sub> 是 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、(苯基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(苯基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(苯基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 杂环基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>3-4</sub> 链炔基或 (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>；  
 R<sub>2</sub> 是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、苯基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环基或 (C<sub>3-6</sub> 环烷基) 甲基；  
 R<sub>A</sub> 是 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 杂环基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(氨基磺酰基)苯基、[(氨基磺酰基)苯基]C<sub>1-4</sub> 烷基、(氨基磺酰基)C<sub>1-6</sub> 烷基、(氨基磺酰基)C<sub>3-6</sub> 环烷基、[(氨基磺酰基)C<sub>3-6</sub> 环烷基]C<sub>1-4</sub> 烷基或 (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>；  
 R<sub>B</sub> 是 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基或苯基；  
 Q 是下式 (i)-(iii) 之一：



(i)



(ii)



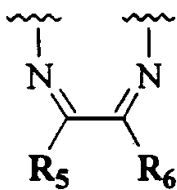
(iii)

$R_3$  是 H 或 F;

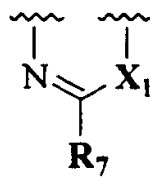
$R_4$  是 卤素、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_0(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_E\text{R}_F$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_E\text{R}_F$  或  $(\text{CO})\text{T}$ ;

T 是  $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $(\text{NR}_E\text{R}_F)\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{OR}_F$ 、 $-\text{NR}_0(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_E\text{R}_F$  或  $\text{NR}_E\text{R}_F$ ;

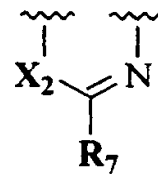
Z 是下式 (iv)-(viii) 之一:



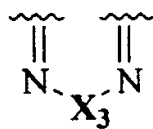
(iv)



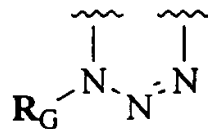
(v)



(vi)



(vii)



(viii)

$R_5$  和  $R_6$  中的一个 是 H 或 甲基, 并且  $R_5$  和  $R_6$  中的另一个 是 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  链烯基、 $\text{C}_{2-6}$  链炔基、苯基、苄基或  $-\text{M}-\text{E}-\text{G}$ ;

M 是 O、CO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}_J$ 、 $(\text{CO})\text{NR}_H$ 、 $\text{NR}_H(\text{CO})$ 、 $\text{NR}_H(\text{SO}_2)$ 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}_H$  或  $\text{CH}_2$ ;

E 是  $(\text{CH}_2)_{1-4}$  或  $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_p$ , 其中  $1 \leq (\text{每个 } m \text{ 和 } p) \leq 3$  并且  $2 \leq (m + p) \leq 4$ ; 或者 E 不存在;

G 是  $\text{R}_K$ 、 $\text{OR}_1$  或  $\text{NR}_J\text{R}_K$ , 条件是如果  $p = 1$ , 则 G 是 H;

$R_7$  是 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 $(CH_2)_{1-2}Ar$ ，其中 Ar 是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、 $SO_2NR_H(CH_2)_{2-4}NR_JR_K$ 、 $(CO)(CH_2)_{2-4}NR_JR_K$  或  $(CO)NR_H(CH_2)_{2-4}NR_JR_K$ ；

$X_1$  是 O、S、 $NR_8$  或  $CHR_9$ ； $X_2$  是 O、S 或  $CHR_9$ ；并且  $X_3$  是 O 或 S；如果  $X_1$  或  $X_2$  是  $CHR_9$ ，则所公开的化合物还可以是互变异构的喹啉；

$R_8$  是 H、 $C_{1-4}$  烷基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 $(CH_2)_{1-2}Ar$ ，其中 Ar 是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $(C_{2-4} \text{ 烷基})NR_LR_M$ ，条件是  $R_7$  和  $R_8$  一起不超过 14 个碳原子，除了  $R_L$ 、 $R_M$ 、 $R_J$  和  $R_K$  之外；

$R_G$  是  $C_{1-4}$  烷基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 $C_{3-4}$  链烯基、 $C_{3-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $(CO)OR_P$ 、 $(C_{2-4} \text{ 烷基})NR_LR_M$ 、 $(CO)NR_N(CH_2)_{2-4}NR_LR_M$ 、 $(CO)NR_LR_M$ 、 $(CO)(CH_2)_{2-4}NR_LR_M$  或  $(CH_2)_{1-2}Ar$ ，其中 Ar 是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；

$R_9$  是  $C_{1-4}$  烷基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $(CO)OR_P$ 、 $(C_{2-4} \text{ 烷基})NR_LR_M$ 、 $(CO)NR_N(CH_2)_{2-4}NR_LR_M$ 、 $(CO)NR_LR_M$ 、 $(CO)(CH_2)_{2-4}NR_LR_M$  或  $(CH_2)_{1-2}Ar'$ ，其中  $Ar'$  是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；

$R_P$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、苯基、 $C_{3-4}$  链烯基、 $C_{3-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基或  $(CH_2)_{2-4}NR_LR_M$ ；

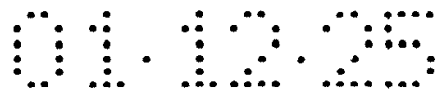
$R_{10}$  是 H、甲基、卤素或  $NO_2$ ；

$R_{11}$  是 H、甲基、卤素或  $NO_2$ ；

$R_C$ 、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_I$ 、 $R_J$ 、 $R_K$ 、 $R_L$  和  $R_M$  中的每一个独立地选自  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-4}$  链烯基、 $C_{3-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基和苯基； $NR_C R_D$ 、 $NR_E R_F$ 、 $NR_J R_K$  和  $NR_L R_M$  中的每一个独立地为吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基或哌啶基；

$R_H$ 、 $R_N$  和  $R_O$  中的每一个独立地是 H、甲基或乙基；

其中，每个烃基或杂环基任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-4}$  链烯基、 $C_{3-4}$  链炔基、苯基、羟基、氨基、(氨基)磺酰基和  $NO_2$ ，其中每个取代基烷基、环烷基、链烯基、链炔基或苯基依次任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 $C_{1-2}$



烷基、羟基、氨基和  $\text{NO}_2$ 。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述慢性疼痛选自神经性疼痛、特发性疼痛和与慢性酒精中毒、维生素缺乏、尿毒症或甲状腺机能减退有关的疼痛。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述慢性疼痛是神经性疼痛。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述神经性疼痛与至少下列一种有关：炎症、手术后疼痛、幻肢疼痛、烧痛、痛风、三叉神经痛、急性疱疹和带状疱疹感染后痛、灼痛、糖尿病性神经病、帕尼扎氏丛撕脱、神经瘤、结节性脉管炎、病毒感染、挤压伤、缩窄性损伤、组织损伤、截肢、手术后疼痛、关节炎疼痛和任何其他包括在外周神经和中枢神经系统中的神经损伤。

5. 权利要求 2 的方法，其中所述慢性疼痛是与酒精中毒、维生素缺乏、尿毒症或甲状腺机能减退有关的。

6. 权利要求 2 的方法，其中所述慢性疼痛是与特发性疼痛有关的。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述慢性疼痛是与炎症有关的。

8. 权利要求 1 的方法，其中所述慢性疼痛是与关节炎有关的。

9. 权利要求 1 的方法，其中所述慢性疼痛是与手术后疼痛有关的。

10. 权利要求 1 的方法，其中 Q 是式 (i)。

11. 权利要求 10 的方法，其中  $R_3$  是 H 或氟。

12. 权利要求 11 的方法，其中  $R_4$  是氟、氯或溴。

13. 权利要求 1 的方法，其中  $R_{10}$  是氢、甲基、氟或氯。

14. 权利要求 1 的方法，其中  $R_{11}$  是甲基、氯、氟、硝基或氢。

15. 权利要求 14 的方法，其中  $R_{11}$  是 H。

16. 权利要求 14 的方法，其中  $R_{11}$  是氟。

17. 权利要求 13 的方法，其中  $R_{10}$  和  $R_{11}$  中的每一个均是氟。

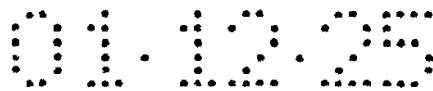
18. 权利要求 1 的方法，其中  $R_1$  是 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、苄基、苯乙基、烯丙基、 $C_{3-5}$  链烯基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $(C_{3-5}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基、 $(C_{3-5}$  杂环基) $C_{1-2}$  烷基或  $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_C\text{R}_D$ 。

19. 权利要求 18 的方法，其中  $R_1$  是 H 或  $(C_{3-4}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基。

20. 权利要求 1 的方法, 其中  $R_2$  是 H 或甲基。
21. 权利要求 1 的方法, 其中  $R_A$  具有至少一个羟基取代基。
22. 权利要求 1 的方法, 其中  $R_A$  是 H、甲基、乙基、异丁基、2-吡啶-1-基-乙基、羟基乙基、苯基、2,3-二羟基丙基、3-[4-(2-羟基乙基)-吡啶-1-基]-丙基、2-吡咯烷-1-基-乙基或 2-二乙基氨基乙基; 并且  $R_B$  是 H; 或者其中  $R_B$  是甲基, 并且  $R_A$  是苯基。
23. 权利要求 1 的方法, 其中 W 是  $NR_A R_B$  或  $NR_2 NR_A R_B$ 。
24. 权利要求 1 的方法, 其中 W 是  $NR_2 (CH_2)_{2-4} NR_A R_B$  或  $O(CH_2)_{2-3} NR_A R_B$ 。
25. 权利要求 1 的方法, 其中 W 是  $NR_2 OR_1$ 。
26. 权利要求 1 的方法, 其中 W 是  $OR_1$ 。
27. 权利要求 1 的方法, 其中 Z 是式 (v)。
28. 权利要求 27 的方法, 其中  $X_1$  是  $NR_8$ , 并且  $R_7$  是 H。
29. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MEK 抑制剂具有选自 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸的结构。
30. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MEK 抑制剂具有选自下列的结构: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噻二唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噁二唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-羟基乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1-乙酰基-苯并咪唑-5-甲酸; 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸; 以及相应的异羟肟酸和环丙基甲基异羟肟酸酯。
31. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MEK 抑制剂具有选自下列的结构: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-6,7-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲酸(盐酸盐); 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-

氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺; 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸五氟苯基酯。

32. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MEK 抑制剂具有选自下列的结构: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 (2-羟基-乙氧基)-酰胺。



# 说明书

## 用 MEK 抑制剂治疗慢性疼痛的方法

### 背景技术

本发明涉及用 MEK 抑制剂治疗慢性疼痛的方法。慢性疼痛包括神经性疼痛和慢性炎性疼痛。

在神经路径中无论何处的异常都会使神经信号中断，从而使脑中断信号异常中断，引起神经性疼痛。神经性疼痛可以是例如深度疼痛、灼烧感或对触觉过敏。与神经性疼痛有关的疾病或病症包括、但不限于：糖尿病性神经病、灼痛、帕尼扎氏丛撕脱 (plexus avulsion)、神经瘤、结节性脉管炎、挤压损伤、病毒感染 (例如疱疹病毒感染或 HIV)、缩窄性损伤、组织损伤、由外周至中枢神经系统的神经损伤、截肢、甲状腺机能减退、尿毒症、慢性酒精中毒、手术后疼痛、关节炎、背痛和维生素缺乏。

感染例如带状疱疹 (shingles) 可引起神经发炎，并产生带状疱疹后神经痛，这是一种在病毒感染部位的慢性灼烧。痛觉过敏是现存的有害刺激变得更加疼痛，而异常性疼痛是先前的无害性刺激变得疼痛 (例如接触衣服或煤粉)。交感反射性萎缩伴有肿胀和出汗或者局部血流变化、组织萎缩或骨质疏松。在损伤或者主要神经例如坐骨神经疾病之后出现灼痛，包括严重灼烧疼痛和肿胀、出汗和血流变化。某些类型的下腰痛可能具有神经病的成分 (例如坐骨神经痛、后脊髓灰质炎 (postpoliomyelitis) 和 CPRM)。神经性疼痛还可以由癌或化疗引起。

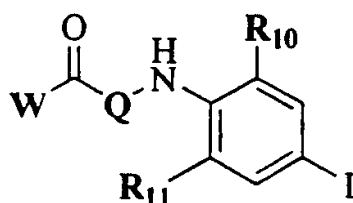
神经性疼痛目前是用抗惊厥药例如卡马西平和抗抑郁药例如阿米替林 (amitryptaline) 治疗。NSAIDS 和阿片样物质通常作用很小 (Fields 等, 1994 Textbook of Pain p 991-996 (pub: Churchill Livingstone), James & Page 1994 J. Am. Pediatr. Med. Assoc, 8: 439-447, Galer, 1995 Neurology 45 S17-S25。已经使用加巴喷丁治疗的神经病症状包括：疱疹感染后神经痛、后脊髓灰质炎、CPRM、与 HIV 有关的神经病、三叉神

经痛和交感反射性萎缩(RSD)。通常抗炎剂的弱功效表明慢性疼痛的基质与痛觉过敏不同。

### 发明概述

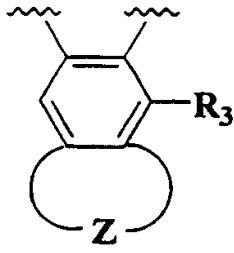
本发明涉及慢性疼痛的治疗方法，该方法包括给需要该治疗的患者施用包括 MEK 抑制剂的组合物。慢性疼痛包括神经性疼痛、特发性疼痛和与维生素缺乏、尿毒症、甲状腺机能减退术后疼痛、关节炎、背痛和慢性酒精中毒有关的疼痛。本发明还涉及所公开的组合物，该组合物用于治疗慢性疼痛。该组合物可以包括一种或多种 MEK 抑制剂化合物，所述化合物具有 1999 年 1 月 13 日提交的美国专利申请 USSN 60/115,873、1999 年 12 月 21 日提交的国际申请 PCT/US99/30483 所公开的结构。

MEK 抑制剂的实例包括下列式 (I) 化合物：

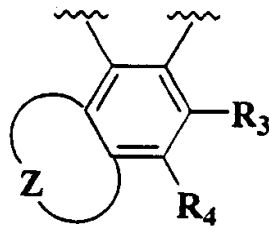


在式 (I) 中，W 是  $OR_1$ 、 $NR_2OR_1$ 、 $NR_AR_B$ 、 $NR_2NR_AR_B$ 、 $O(CH_2)_{2-4}NR_AR_B$ 、或者  $NR_2(CH_2)_{2-4}NR_AR_B$ 。R<sub>1</sub> 是 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、(苯基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(苯基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(苯基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 杂环基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、或  $(CH_2)_{2-4}NR_CR_D$ 。R<sub>2</sub> 是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、苯基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环基或 (C<sub>3-6</sub> 环烷基) 甲基。R<sub>A</sub> 是 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链烯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)C<sub>3-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 杂环基、(C<sub>3-8</sub> 杂环基)C<sub>1-4</sub> 烷基、(氨基磺酰基) 苯基、[(氨基磺酰基) 苯基]C<sub>1-4</sub> 烷基、(氨基磺酰基)C<sub>1-6</sub> 烷基、(氨基磺酰基)C<sub>3-6</sub> 环烷基、[(氨基磺酰基)C<sub>3-6</sub> 环烷基]C<sub>1-4</sub> 烷基或  $(CH_2)_{2-4}NR_CR_D$ 。R<sub>B</sub> 是 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基或苯基。

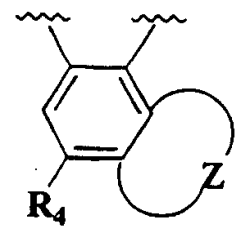
Q 是下式 (i)-(iii) 之一:



(i)

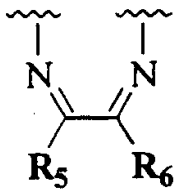


(ii)

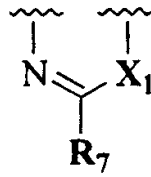


(iii)

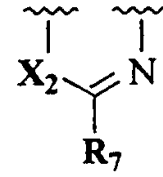
$R_3$  是 H 或 F;  $R_4$  是卤素、 $NO_2$ 、 $SO_2NR_0(CH_2)_{2-4}NR_ER_F$ 、 $SO_2NR_ER_F$  或  $(CO)T$ 。T 是  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $(NR_ER_F)C_{1-4}$  烷基、 $OR_F$ 、 $-NR_0(CH_2)_{2-4}NR_ER_F$  或  $NR_ER_F$ ;  
Z 是下式 (iv)-(viii) 之一:



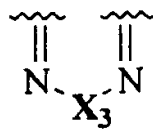
(iv)



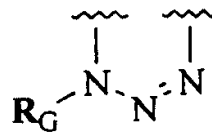
(v)



(vi)

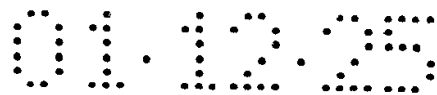


(vii)



(viii)

$R_5$  和  $R_6$  中的一个 是 H 或 甲基, 并且  $R_5$  和  $R_6$  中的另一个 是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  链烯基、 $C_{2-6}$  链炔基、苯基、苄基或  $-M-E-G$ 。M 是 O、CO、 $SO_2$ 、 $NR_J$ 、 $(CO)NR_H$ 、 $NR_H(CO)$ 、 $NR_H(SO_2)$ 、 $(SO_2)NR_H$  或  $CH_2$ 。E 是  $(CH_2)_{1-4}$  或  $(CH_2)_mO(CH_2)_p$ , 其中  $1 \leq$  (每个 m 和 p)  $\leq 3$  并且  $2 \leq (m + p) \leq 4$ ; 或者 E 不存在。G 是  $R_K$ 、 $OR_L$  或  $NR_JR_K$ , 条件是如果  $p = 1$ , 则 G 是 H。  $R_7$  是 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 $(CH_2)_{1-2}Ar$ ,



其中 Ar 是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、 $\text{SO}_2\text{NR}_\text{H}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{J}\text{R}_\text{K}$ 、 $(\text{CO})(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{J}\text{R}_\text{K}$  或  $(\text{CO})\text{NR}_\text{H}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{J}\text{R}_\text{K}$ 。  $\text{X}_1$  是 O、S、 $\text{NR}_8$  或  $\text{CHR}_9$ ；  $\text{X}_2$  是 O、S 或  $\text{CHR}_9$ ； 并且  $\text{X}_3$  是 O 或 S。 在一个具体实施方案中， 如果  $\text{X}_1$  或  $\text{X}_2$  是  $\text{CHR}_9$ ， 则所公开的化合物还可以是互变异构的吡啶。  $\text{R}_8$  是 H、  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基、 4-吡啶基、  $(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ar}$ ， 其中 Ar 是苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基或 4-吡啶基、  $\text{C}_{2-4}$  链烯基、  $\text{C}_{2-4}$  链炔基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $(\text{C}_{2-4}$  烷基) $\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ ， 条件是  $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  一起不超过 14 个碳原子， 除了  $\text{R}_\text{L}$ 、  $\text{R}_\text{M}$ 、  $\text{R}_\text{J}$  和  $\text{R}_\text{K}$  之外。  $\text{R}_9$  是  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基、 4-吡啶基、  $\text{C}_{3-4}$  链烯基、  $\text{C}_{3-4}$  链炔基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基、  $(\text{CO})\text{OR}_\text{P}$ 、  $(\text{C}_{2-4}$  烷基) $\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})\text{NR}_\text{N}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$  或  $(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ar}$ ， 其中 Ar 是苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基或 4-吡啶基。  $\text{R}_9$  是  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基、 4-吡啶基、  $\text{C}_{2-4}$  链烯基、  $\text{C}_{2-4}$  链炔基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基、  $(\text{CO})\text{OR}_\text{P}$ 、  $(\text{C}_{2-4}$  烷基) $\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})\text{NR}_\text{N}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、  $(\text{CO})(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ 、 或  $(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ar}'$ ， 其中  $\text{Ar}'$  是苯基、 2-吡啶基、 3-吡啶基或 4-吡啶基。  $\text{R}_\text{P}$  是 H、  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 苯基、  $\text{C}_{3-4}$  链烯基、  $\text{C}_{3-4}$  链炔基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$ ；  $\text{R}_{10}$  是 H、 甲基、 卤素或  $\text{NO}_2$ ；  $\text{R}_{11}$  是 H、 甲基、 卤素或  $\text{NO}_2$ 。  $\text{R}_\text{C}$ 、  $\text{R}_\text{D}$ 、  $\text{R}_\text{E}$ 、  $\text{R}_\text{F}$ 、  $\text{R}_\text{I}$ 、  $\text{R}_\text{J}$ 、  $\text{R}_\text{K}$ 、  $\text{R}_\text{L}$  和  $\text{R}_\text{M}$  中的每一个独立地选自 H、  $\text{C}_{1-4}$  烷基、  $\text{C}_{3-4}$  链烯基、  $\text{C}_{3-4}$  链炔基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基和苯基；  $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$ 、  $\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F}$ 、  $\text{NR}_\text{J}\text{R}_\text{K}$  和  $\text{NR}_\text{L}\text{R}_\text{M}$  中的每一个独立地为吗啉基、 哌嗪基、 吡咯烷基或哌啶基。  $\text{R}_\text{H}$ 、  $\text{R}_\text{N}$  和  $\text{R}_0$  中的每一个独立地是 H、 甲基或乙基。 最后， 上述每个烃基或杂环基任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代： 卤素、  $\text{C}_{1-4}$  烷基、  $\text{C}_{3-6}$  环烷基、  $\text{C}_{2-4}$  链烯基、  $\text{C}_{2-4}$  链炔基、 苯基、 羟基、 氨基、 (氨基)磺酰基和  $\text{NO}_2$ ， 其中每个取代基烷基、 环烷基、 链烯基、 链炔基或苯基依次任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代： 卤素、  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 羟基、 氨基和  $\text{NO}_2$ 。 除了上述化合物， 本发明还提供了它们的可药用盐或  $\text{C}_{1-7}$  酯。

优选的本发明具体实施方案包括一种或多种下列化合物的使用方法：

(a) 所述 MEK 抑制剂具有选自下列的结构： 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺； 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-6,7-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲酸(盐酸盐)； 7-氟-6-(4-碘-2-

甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺; 6-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸五氟苯基酯; 和 (b) 所述 MEK 抑制剂具有选自下列的结构: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺。

本发明还涉及药物组合物, 其中含有 (a) 苯并杂环 (例如式 I 的杂环) 和 (b) 可药用载体。

#### 附图的简要说明

图 1 是表示以克计的爪退缩阈 (PWT) 作为以天计的时间函数的棒形图。中空的、左斜线和右斜线棒分别是赋形剂、PD 198306 和 pregabalin。箭头表示给药时间 (30 mg/kg, 口服)。

图 2 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。在治疗前测量基线 (BL)。给动物单次口服 PD 198306 (3-30mg/kg) 或 pregabalin (30mg/kg), 并在治疗后 1 小时再测定退缩阈。每天重复治疗两次, 共进行两天。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ 、\*\*\* $P < 0.001$  显著不同于赋形剂治疗的动物 (Mann-Whitney t 试验;  $n=7-8$ )。

图 3 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。在治疗前测量基线 (BL)。给动物单次口服 PD 198306 (3-30mg/kg) 或 pregabalin (30mg/kg), 并在治疗后 1 小时再测定退缩阈。每天重复治疗两次, 共进行两天。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\* $P < 0.01$  显著不同于赋形剂治疗的动物 (Mann-Whitney t 试验;  $n=6$ )。

图 4 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。在治疗前测量基线 (BL)。给动物单次鞘内 (i. t.) 施用 PD 198306 (1-30 $\mu$ g/10 $\mu$ l) 或 pregabalin

(100 $\mu$ g/10 $\mu$ l), 并在治疗后 30 分钟、1 小时和 2 小时再测定退缩阈。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\*P < 0.05、\*\*\*P < 0.001 显著不同于赋形剂治疗的动物(Mann-Whitney t 试验; n=7-9)。

图 5 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。在治疗前测量基线(BL)。给动物单次鞘内(i. t.)施用 PD 198306 (1-30 $\mu$ g/10 $\mu$ l) 或 pregabalin (100 $\mu$ g/10 $\mu$ l), 并在治疗后 30 分钟、1 小时和 2 小时再测定退缩阈。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\*P < 0.05、\*\*P < 0.01、\*\*\*P < 0.001 显著不同于赋形剂治疗的动物(Mann-Whitney t 试验; n=6-8)。

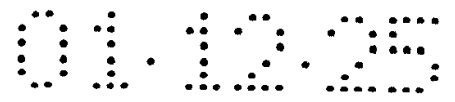
图 6 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。给动物单次足底内(i. pl.)施用 PD 198306 (3mg/100 $\mu$ l)或鞘内注射 PD 198306 (30 $\mu$ g/10 $\mu$ l), 并在治疗后 1 小时再测定退缩阈。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\*\*P < 0.01 显著不同于赋形剂治疗的动物(Mann-Whitney t 试验; n=6-9)。

图 7 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力作为以天计的时间函数的棒形图。给动物单次足底内(i. pl.)施用 PD 198306 (3mg/100 $\mu$ l)或鞘内注射 PD 198306 (30 $\mu$ g/10 $\mu$ l), 并在治疗后 1 小时再测定退缩阈。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\*\*P < 0.01 显著不同于赋形剂治疗的动物(Mann-Whitney t 试验; n=6)。

图 8 是表示使用 von Frey 发丝进行的以克计的引起爪退缩所需的力的棒形图。在治疗前测量基线(BL)。给动物单次鞘内(i. t.)施用 PD 219622、PD 297447、PD 184352 或 PD 254552 (30 $\mu$ g/10 $\mu$ l)或 pregabalin (100 $\mu$ g/10 $\mu$ l), 并在治疗后 30 分钟、1 小时和 2 小时再测定退缩阈。结果以平均值 $\pm$ 第 1 和第 3 次的四分值表示。\*P < 0.05、\*\*P < 0.01、\*\*\*P < 0.001 显著不同于赋形剂治疗的动物(Mann-Whitney t 试验; n=7-8)。

### 发明详述

本文公开的化合物是药物活性的, 例如, 它们抑制 MEK。MEK 酶双重特异性激酶, 涉及例如免疫调节、炎性和增殖疾病例如癌和再狭窄。



增殖疾病是由细胞内信号系统缺陷、或某些蛋白的信号传导机理引起的。缺陷包括信号级联中的一种或多种信号蛋白的固有活性或细胞浓度的改变。细胞可以产生与其自身受体结合的生长因子，产生自分泌环，生长因子连续刺激增殖。细胞内信号蛋白的突变或过分表达会导致细胞中假的致有丝分裂信号。某些最常见的突变发生在编码已知称为 Ras 的蛋白的基因中，Ras 蛋白是一种 G-蛋白，当其与 GTP 结合时被活化，而当其与 GDP 结合时则灭活。当上述生长因子受体以及许多其他致有丝分裂受体被活化时，导致 Ras 由 GDP-结合状态转化为 GTP 结合状态。该信号对于大多数细胞类型增殖是绝对必要的。在该信号系统中，特别是在 Ras-GTP 复合物灭活中的缺陷在癌中是常见的，并且导致信号级联低于被慢慢活化的 Ras。

活化的 Ras 依次导致丝氨酸/苏氨酸激酶级联活化。已知需要活化 Ras-GTP 以使其自身活化的一组激酶是 Raf 族。它们依次活化 MEK (例如 MEK<sub>1</sub> 和 MEK<sub>2</sub>)，然后活化 MAP 激酶、ERK (ERK<sub>1</sub> 和 ERK<sub>2</sub>)。促细胞分裂剂引起的 MAP 激酶的活化看来是增殖必需的；该激酶的基本活化足以引起细胞转化。下游 Ras 信号的阻滞，例如使用显性负性 Raf-1 蛋白可以完全抑制致有丝分裂作用，不论是由细胞表面受体引起的、还是由生瘤 Ras 突变体引起的。尽管 Ras 本身不是蛋白激酶，但是它参与 Raf 和其它激酶的活化，多数可能是通过磷酸化作用机理。对于 MEK-1 来说，一旦被活化，Raf 和其它激酶在两个紧邻的丝氨酸残基 S218 和 S222 上使 MEK 磷酸化，这是 MEK 作为激酶活化的先决条件。MEK 依次在由单氨基酸分隔的酪氨酸 y185 和苏氨酸残基 T183 上使 MAP 激酶磷酸化。

该双磷酸化作用使 MAP 激酶活化至少 100 倍。然后，活化的 MAP 激酶可以催化大量蛋白、包括几种转录因子和其它激酶的磷酸化作用。对于靶蛋白，例如激酶、转录因子或另外的细胞蛋白，许多这些 MAP 激酶的磷酸化作用是致有丝分裂激活。除了 Raf-1 和 MEKK 之外，其它激酶活化 MEK，并且 MEK 自身看来是信号整合激酶。当前的理解是 MEK 对 MAP 激酶的磷酸化高度专一。事实上，迄今为止，已经证明只有 MAP 激酶，ERK 是 MEK 的底物，并且 MEK 不是基于 MAP 激酶的磷酸化顺序使肽磷酸化，或者，

它甚至会使变性的 MAP 激酶磷酸化。MEK 在 MAP 激酶磷酸化之前就与 MAP 激酶有密切的关系，这表明 MAP 激酶通过 MEK 的磷酸化可能需要这两种蛋白之间有强的优先相互作用。该需求和 MEK 不寻常的特异性均提示其作用机理与其它蛋白激酶具有足够的区别，可以发现，MEK 选择性抑制剂可能通过变构机理、而非通过通常的封锁 ATP 结合位点起作用。

在两种神经性疼痛动物模型中，通过用 von Frey 毛发评价静止异常性疼痛，对 MEK 抑制剂 PD 198306 的作用进行研究。

口服 PD 198306 (3-30mg/kg) 在坐骨神经慢性缩窄性损伤 (CCI) 模型中没有影响。但是在重复给药 (2 天内给药 3 次) 后，它在糖尿病性神经病模型 (链佐星) 中具有短暂的作用。这可能是由于在这些动物中因糖尿病引起的血脑屏障紊乱，从而使化合物产生中枢作用。在神经性疼痛的链佐星和 CCI 模型中，鞘内施用 PD 198306 (1-30 $\mu$ g) 均以剂量依赖的方式阻滞静止异常性疼痛，最低有效剂量 (MED) 分别为 3 和 10 $\mu$ g。最高使用剂量 (30 $\mu$ g) 完全阻滞持续的静止异常性疼痛长达 1 小时。以高出有效鞘内剂量 (30 $\mu$ g/10 $\mu$ l) 100 倍的剂量足底内施用 PD 198306 (3mg/100 $\mu$ l) 对任何一种神经性疼痛模型的静止异常性疼痛均没有作用。这一发现证实了在系统给药后缺乏可见的效果，并且提示了该化合物的中枢作用位点。

通过该研究，我们可以提出 MEK 抑制剂作为慢性疼痛潜在的新治疗工具的应用。对未来脑渗透剂 MEK 抑制剂可能的副作用、特别是与记忆有关的副作用进行的研究指示了该类新化合物在治疗疼痛中的治疗窗口。

## A. 术语

下面对某些术语进行了定义，并且它们将用于全文中。

烷基包括具有自由价的脂族基团 (即烷基或含有氢和碳原子的烃基结构)。烷基可以理解为包括直链和支链结构。其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2,3-二甲基丙基、己基、2,3-二甲基己基、1,1-二甲基戊基、庚基和辛基。环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

烷基可以被 1、2、3 或多个独立地选自下列基团的取代基取代：卤素

(氟、氯、溴或碘)、羟基、氨基、烷氧基、烷氨基、二烷氨基、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基和(杂环基)氧基。具体的实例包括氟甲基、羟乙基、2,3-二羟基乙基、(2-或3-咪喃基)甲基、环丙基甲基、苄氧基乙基、(3-吡啶基)甲基、(2-或3-咪喃基)甲基、(2-噻吩基)乙基、羟丙基、氨基环己基、2-二甲基氨基丁基、甲氧基甲基、N-吡啶基乙基、二乙基氨基乙基和环丁基甲基。

链烯基与烷基类似，不同的是具有至少一个双键(两个相邻的  $sp^2$  碳原子)。根据双键的位置和取代基，如果可能的话，双键的几何构型可以是 E 或 Z、顺式或反式。类似地，链炔基具有至少一个三键(两个相邻的  $sp$  碳原子)。不饱和链烯基或链炔基可以分别具有一个或多个双键或三键或其混合物；与烷基一样，不饱和基团可以是直链或支链的，并且它们可以如上对烷基所述以及如在全文中举例的那些被取代。链烯基、链炔基和其取代形式的实例包括顺-2-丁烯基、反-2-丁烯基、3-丁炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2'-氟苯基)-2-丙炔基、3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基、2-羟基-2-丙炔基、2-甲基-2-丙炔基、2-丙烯基、4-羟基-3-丁炔基、3-(3-氟苯基)-2-丙炔基和 2-甲基-2-丙烯基。在式(I)中，链烯基和链炔基可以是例如  $C_{2-4}$  或  $C_{2-8}$ ，优选  $C_{3-4}$  或  $C_{3-8}$ 。

取代烃基更通常的形式包括羟基烷基、羟基链烯基、羟基链炔基、羟基环烷基、羟基芳基和带有氨基-、卤代-(例如氟-、氯-或溴-)、硝基-、烷基-、苯基-和环烷基-等前缀的相应基团，或者取代基的结合形式。因此，根据式(I)，取代的烷基包括羟基烷基、氨基烷基、硝基烷基、卤代烷基、烷基烷基(支链烷基，例如甲基戊基)、(环烷基)烷基、苯基烷基、烷氧基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基烷基、芳氧烷基、芳烷氧基烷基、(杂环基)烷基和(杂环基)氧烷基。因此  $R_1$  包括羟基烷基、羟基链烯基、羟基链炔基、羟基环烷基、羟基芳基、氨基烷基、氨基链烯基、氨基链炔基、氨基环烷基、氨基芳基、烷基链烯基、(烷基芳基)烷基、(卤代芳基)烷基和(羟基芳基)链炔基等。类似地， $R_A$  包括羟基烷基和氨基芳基，并且  $R_B$  包括羟基烷基、氨基烷基和羟基烷基(杂环基)烷基。

杂环基包括、但不限于杂芳基，包括咪喃基、噁唑基、异噁唑基、噻

吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基及其非芳族相应物。杂环基的其他实例包括哌啶基、喹啉基、异噻唑基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡咯烷基、八氢吡啶基、八氢苯并硫代呋喃基和八氢苯并呋喃基。

选择性 MEK 1 或 MEK 2 抑制剂是分别抑制 MEK 1 或 MEK 2 酶、而基本上不抑制其他酶例如 MKK3、PKC、Cdk2A、磷酸化酶激酶、EGF 和 PDGF 受体激酶和 C-src 的化合物。通常，选择性 MEK 1 或 MEK 2 抑制剂对 MEK 1 或 MEK 2 的  $IC_{50}$  值是对上述一种其他酶的  $IC_{50}$  值的至少 1/50。优选的是，选择性抑制剂的  $IC_{50}$  值是一种或多种上述酶的  $IC_{50}$  值的至少 1/100，更优选 1/500，甚至更优选 1/1000、1/5000，或者小于一种或多种上述酶的  $IC_{50}$  值。

## B. 化合物

本发明一方面提供了概述一节中式 (I) 化合物的用途。本发明的具体实施方式包括式 (I) 化合物，其中：(a) Q 是式 (i)；(b)  $R_3$  是 H 或氟；(c)  $R_4$  是氟、氯或溴；(d)  $R_{10}$  是 H、甲基、氟或氯；(e)  $R_{11}$  是甲基、氯、氟、硝基或氢；(f)  $R_{11}$  是 H；(g)  $R_{11}$  是氟；(h)  $R_{10}$  和  $R_{11}$  中的每一个是氟；(i)  $R_1$  是 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、苄基、苯乙基、烯丙基、 $C_{3-5}$  链烯基、 $C_{3-6}$  环烷基、( $C_{3-5}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基、( $C_{3-5}$  杂环基) $C_{1-2}$  烷基或  $(CH_2)_{2-4}NR_C R_D$ ；(j)  $R_1$  是 H 或 ( $C_{3-4}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基；(k)  $R_2$  是 H 或甲基；(l)  $R_A$  具有至少一个羟基取代基；(m)  $R_A$  是 H、甲基、乙基、异丁基、羟基乙基、苄基、2-哌啶-1-基-乙基、2,3-二羟基-丙基、3-[4-(2-羟基乙基)-哌嗪-1-基]-丙基、2-吡咯烷-1-基-乙基或 2-二乙基氨基-乙基；并且  $R_B$  是 H；或者其中  $R_B$  是甲基并且  $R_A$  是苄基；(n) W 是  $NR_A R_B$  或  $NR_2 NR_A R_B$ ；(o) W 是  $NR_2 (CH_2)_{2-4} NR_A R_B$  或  $O (CH_2)_{2-3} NR_A R_B$ ；(p) W 是  $NR_2 OR_1$ ；(q) W 是  $OR_1$ ；(r) Z 是式 (v)；或者 (s)  $X_1$  是  $NR_8$ ，并且  $R_7$  是 H；或者 (t) 其结合。在式 (I) 中，Z 的值从左向右表示，或者围绕 Q 的苯基环逆时针方向计算。

按照本发明的一个方面，式 (I) 化合物具有以下结构，其中：Q 是式 (i)

或(ii);  $R_3$  是 H 或氟;  $R_4$  是氟、氯或溴;  $R_{10}$  是 H、甲基或氯;  $R_{11}$  是氯、氟或氢;  $R_1$  是 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、苄基、苯乙基、烯丙基、 $C_{3-5}$  链烯基、 $C_{3-6}$  环烷基、( $C_{3-5}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基、( $C_{3-5}$  杂环基) $C_{1-2}$  烷基或  $(CH_2)_{2-4}NR_C R_D$ ;  $R_1$  是 H 或 ( $C_{3-4}$  环烷基) $C_{1-2}$  烷基;  $R_2$  是 H 或甲基; 并且  $Z$  是式(v)或(vi)。该方面的一个具体实施方案是,  $X_1$  是  $NR_8$ 。一个实例是 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1-[(2'-咪唑基)-乙基]-2-(苯基)-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺。

本发明的一个具体实施方案还包括其中  $R_{10}$  是 H;  $R_{10}$  是甲基或氯; 并且其中  $R_{10}$  是氯的化合物。在某些具体实施方案中,  $R_7$  和  $R_8$  一起不超过 14 个碳原子, - + 除了  $R_L$ 、 $R_M$ 、 $R_J$  和  $R_K$  之外。其实例包括其中  $R_7$  和  $R_8$  一起具有不超过 13 个碳原子; 不超过 7、8 或 10 个碳原子; 4-8 个碳原子; 1-10 个碳原子; 1-8 个碳原子和不超过 6 个碳原子的化合物。

优选的是, 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ 、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_I$ 、 $R_J$ 、 $R_K$ 、 $R_L$ 、 $R_M$ 、 $R_G$ 、 $R_H$ 、 $R_N$ 、 $R_O$  和  $R_P$  中的一个为链烯基或链炔基, 其双键或三键各自不与连接点相邻。例如, 其中  $W$  是  $NR_2OR_1$ ,  $R_2$  优选为丙-2-炔基或丁-2 或 3 烯基, 并且不优选丙-1-炔基或丁-1-烯基。

下面列出了某些可以利用反应方案 1、2、10 和 11 合成的优选的结构。游离酸、游离异羟肟酸和异羟肟酸环丙基甲酯分为同一组。例如, 化合物 1、11 和 21 仅仅是“W”不同(如权利要求书中所定义); 化合物 2、12 和 22 是类似相关的。优选的化合物还包括所列化合物的 2-氯(代替 2-甲基)类似物。

化合物的实例包括: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (APK  $IC_{50} = 47 \pm 17$  nM); 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噻二唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噁二唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-羟基乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1-乙酰基-苯并咪唑-5-甲酸; 8-氟-7-(4-碘

-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噻二唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)苯并[1,2,5]噁二唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-羟基乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1-乙酰基-苯并咪唑-5-甲酸羧基酰胺; 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸羧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噻二唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噁二唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-羟基乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-2-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1-乙酰基-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基酰胺; 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 和 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺。

下面列出了代表反应方案 3-9 的实施例。如上所述, 游离酸、游离异羟肟酸和异羟肟酸环丙基甲酯分为同一组。例如, 化合物 31、45 和 59 仅仅是“W”不同(如权利要求书中所定义); 化合物 32、46 和 60 是类似相关的。优选的化合物还包括所列化合物的 2-氟(代替 2-甲基)类似物。

反应方案 3-9 化合物的实例包括: 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-6-甲酸; 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-6-甲酸;

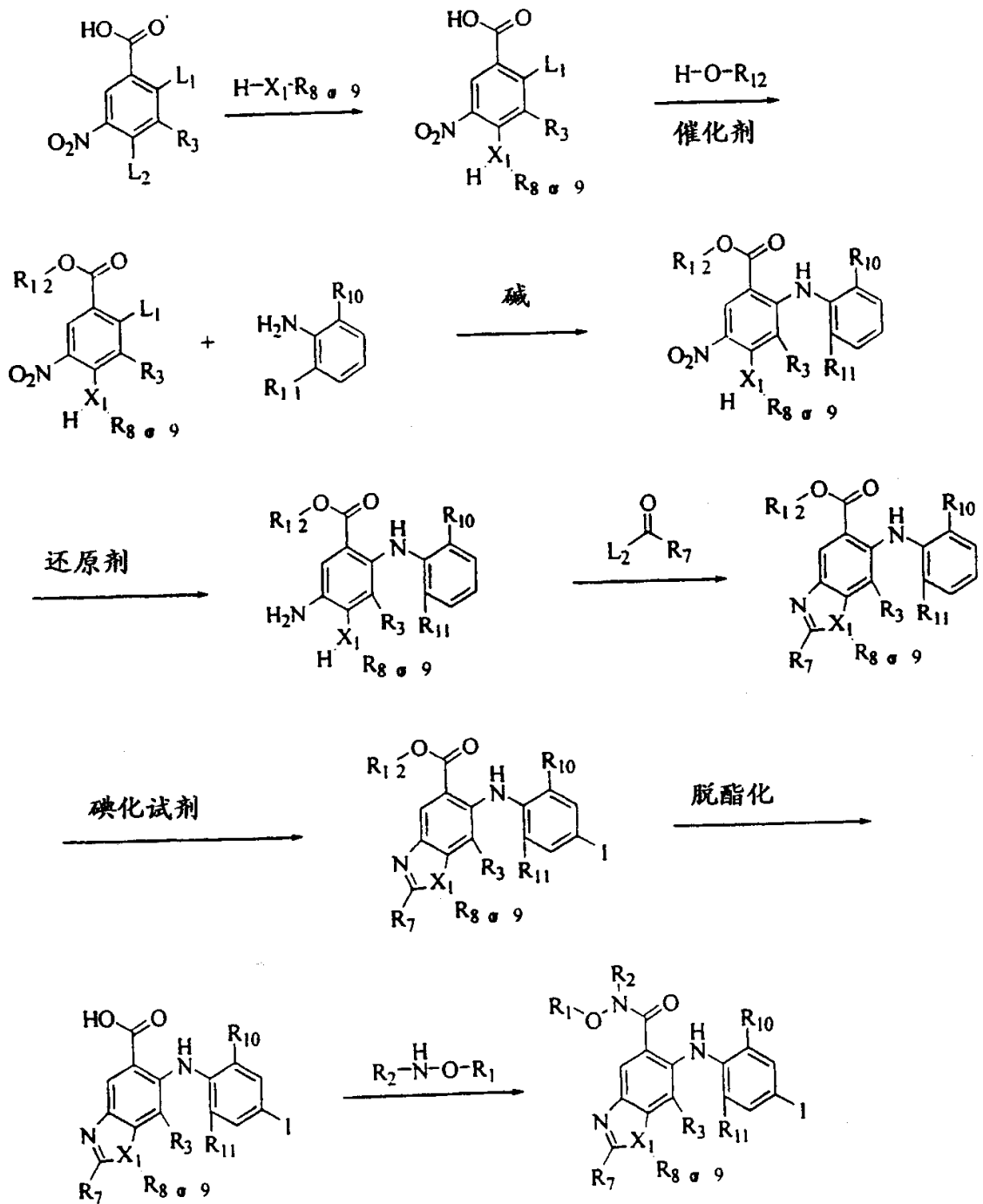
5-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-6,7-二氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸; 6,7-二氟-2-(2-羟基-乙基)-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-4-甲酸; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-4-甲酸; 7,8-二氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-5-甲酸; 6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-5-甲酸; 5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-6-甲酸; 8-氯-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸; 3-环丙基-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4,6-二甲酸 4-二甲基酰胺; 7-溴-4-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-5-甲酸; 7-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-4-氟-苯并噻唑-6-甲酸; 7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-4-硝基-苯并噁唑-6-甲酸; 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-6-甲酸羟基酰胺; 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-6-甲酸羟基酰胺; 5-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-6,7-二氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸羟基酰胺; 6,7-二氟-2-(2-羟基-乙基)-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸羟基酰胺; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-4-甲酸羟基酰胺; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-4-甲酸羟基酰胺; 7,8-二氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-5-甲酸羟基酰胺; 6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-5-甲酸羟基酰胺; 5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-6-甲酸羟基酰胺; 8-氯-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸羟基酰胺; 3-环丙基-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4,6-二甲酸 4-二甲基酰胺 6-羟基酰胺; 7-溴-4-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-5-甲酸羟基酰胺; 7-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-4-氟-苯并噻唑-6-甲酸羟基酰胺; 7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-4-硝基-苯并噁唑-6-甲酸羟基酰胺; 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噻唑-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 4-氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 5-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-6,7-二氟-3H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 6,7-二氟-2-(2-羟基-乙基)-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并噁唑-4-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 6,7-二氟-5-(4-碘-2-甲基-

苯基氨基)-苯并噻唑-4-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7,8-二氯-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)喹喔啉-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-5-甲酸环丙基甲氧基酰胺; 5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-8-硝基-喹喔啉-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 8-氯-5-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 3-环丙基-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-3H-苯并咪唑-4,6-二甲酸 4-二甲基酰胺环丙基甲氧基-酰胺; 7-溴-4-(4-碘-2-甲基苯基氨基)-苯并噻唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 7-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-4-氟-苯并噻唑-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺; 和 7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-4-硝基-苯并噻唑-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺。

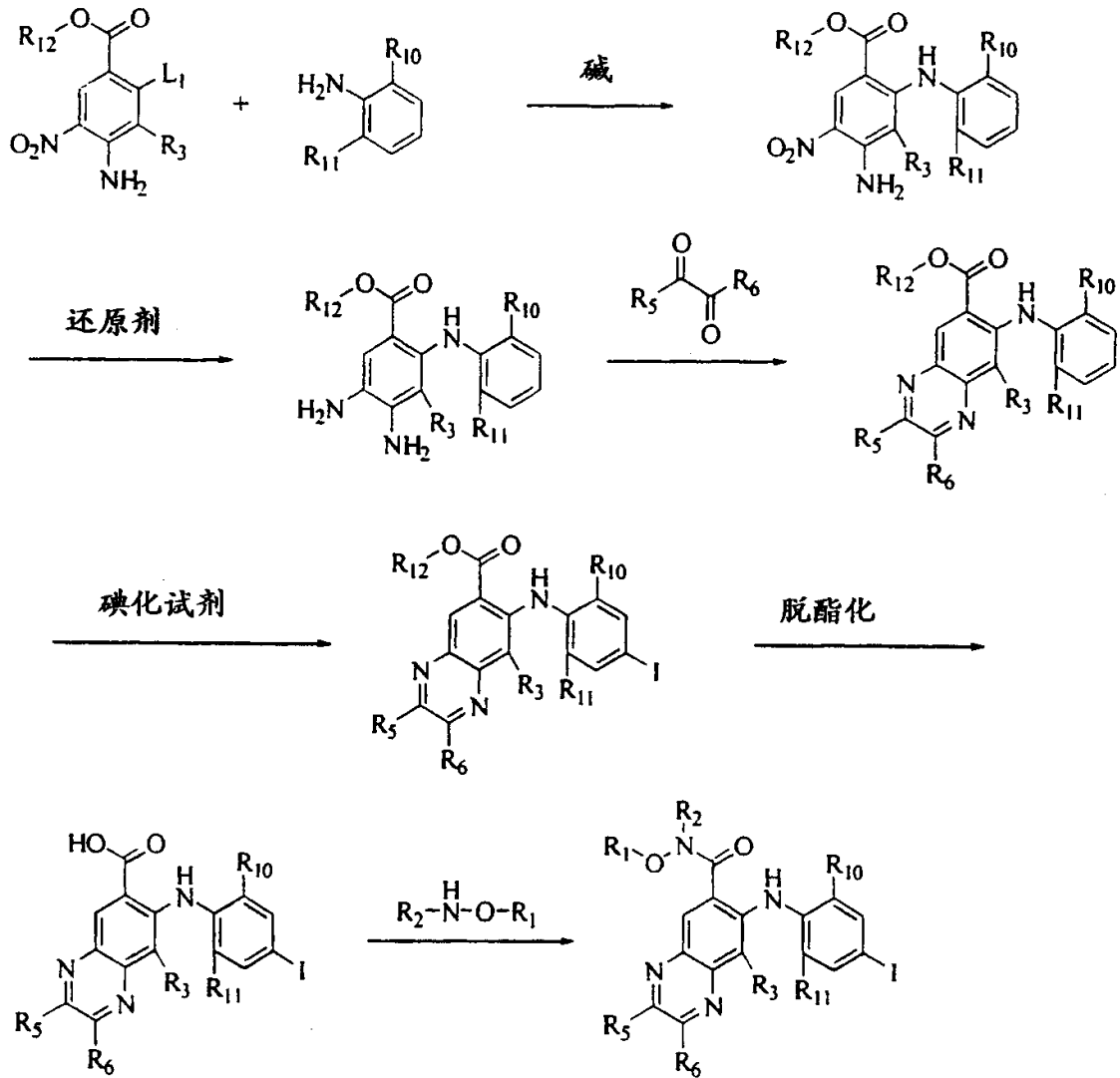
### C. 合成

可以按照下列 7 种反应方案或其变化的形式合成所公开的化合物。这些合成策略在下面的实施例 1-22 中将进一步举例说明。

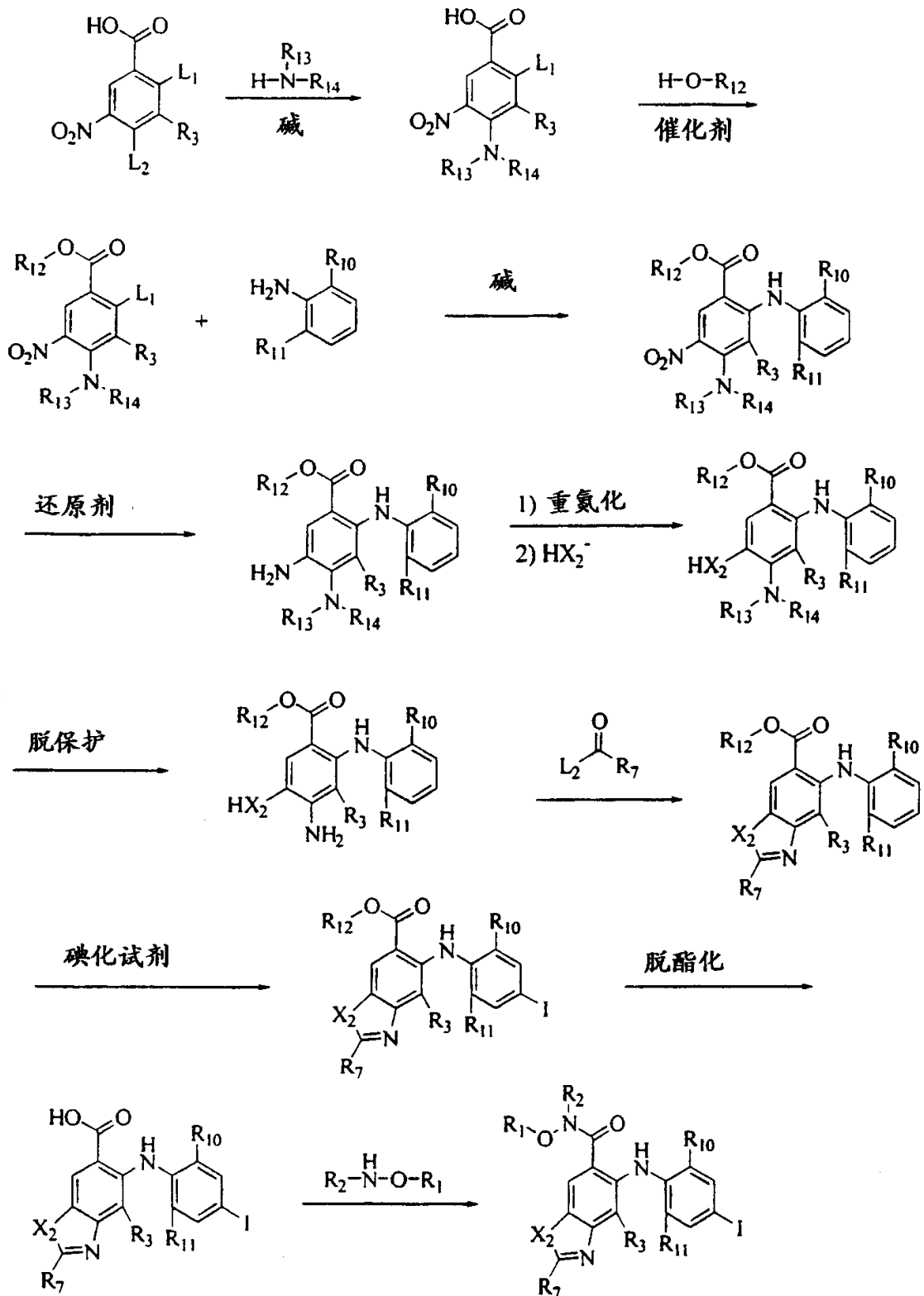
## 反应方案 1



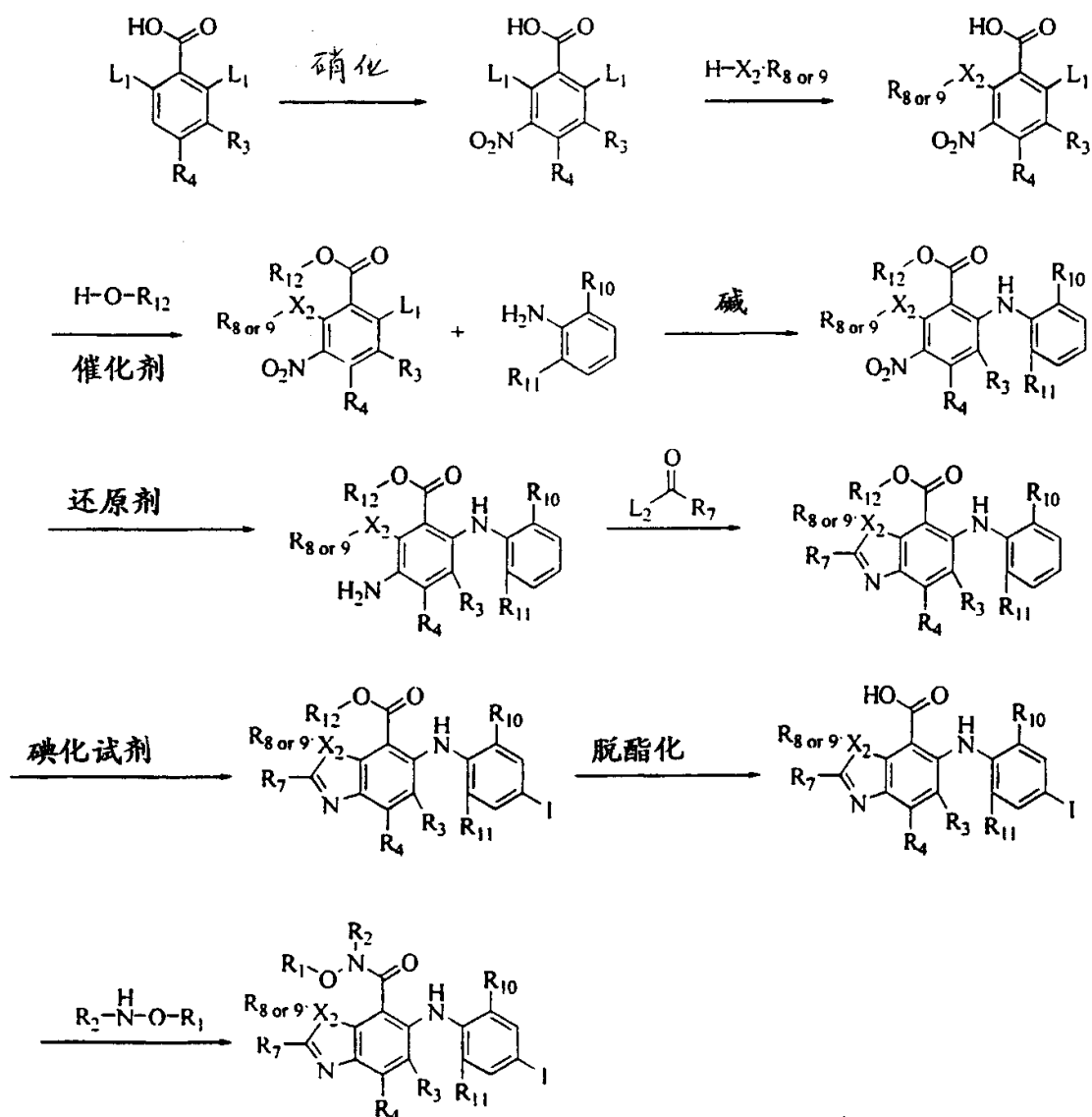
## 反应方案 2



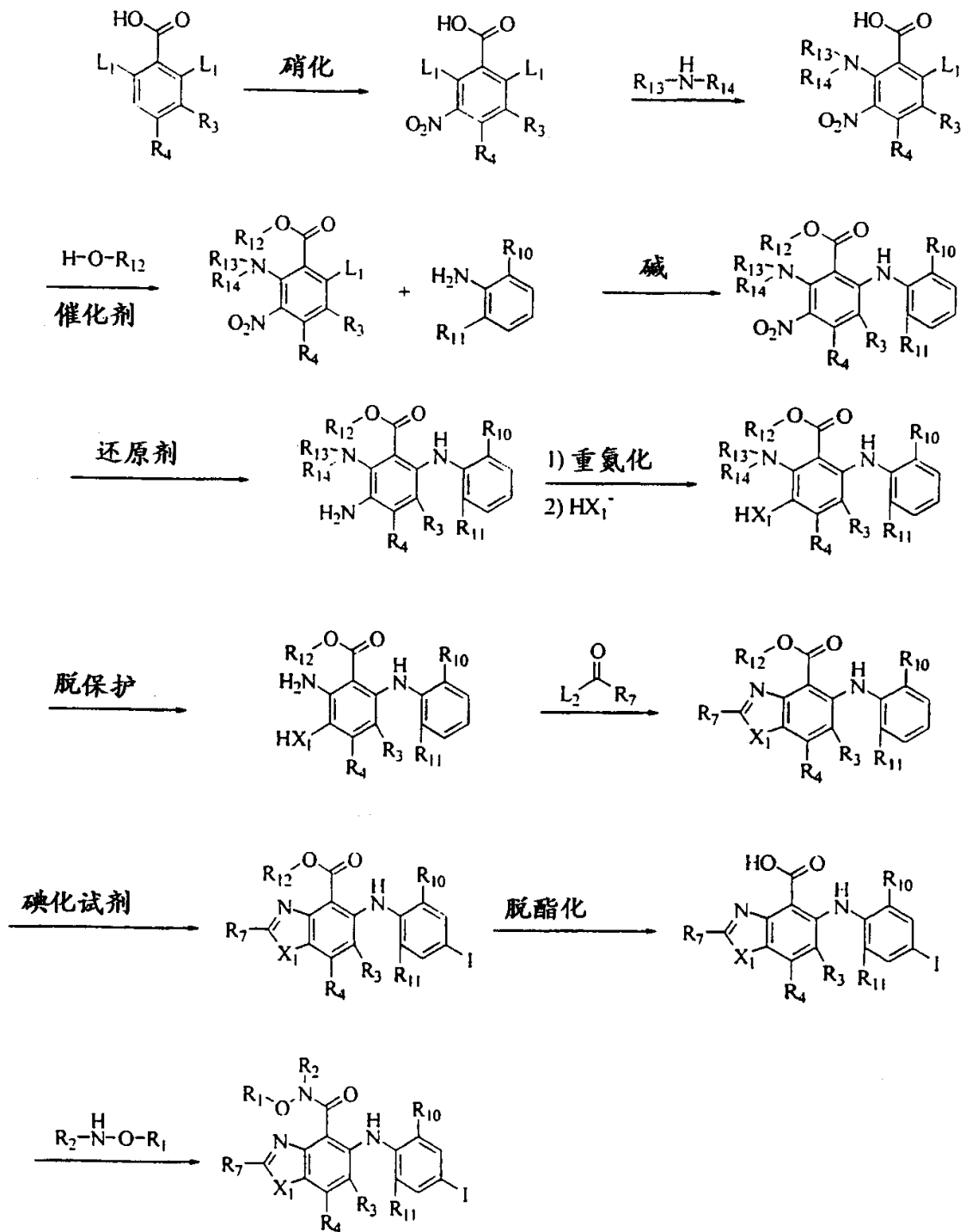
## 反应方案 3



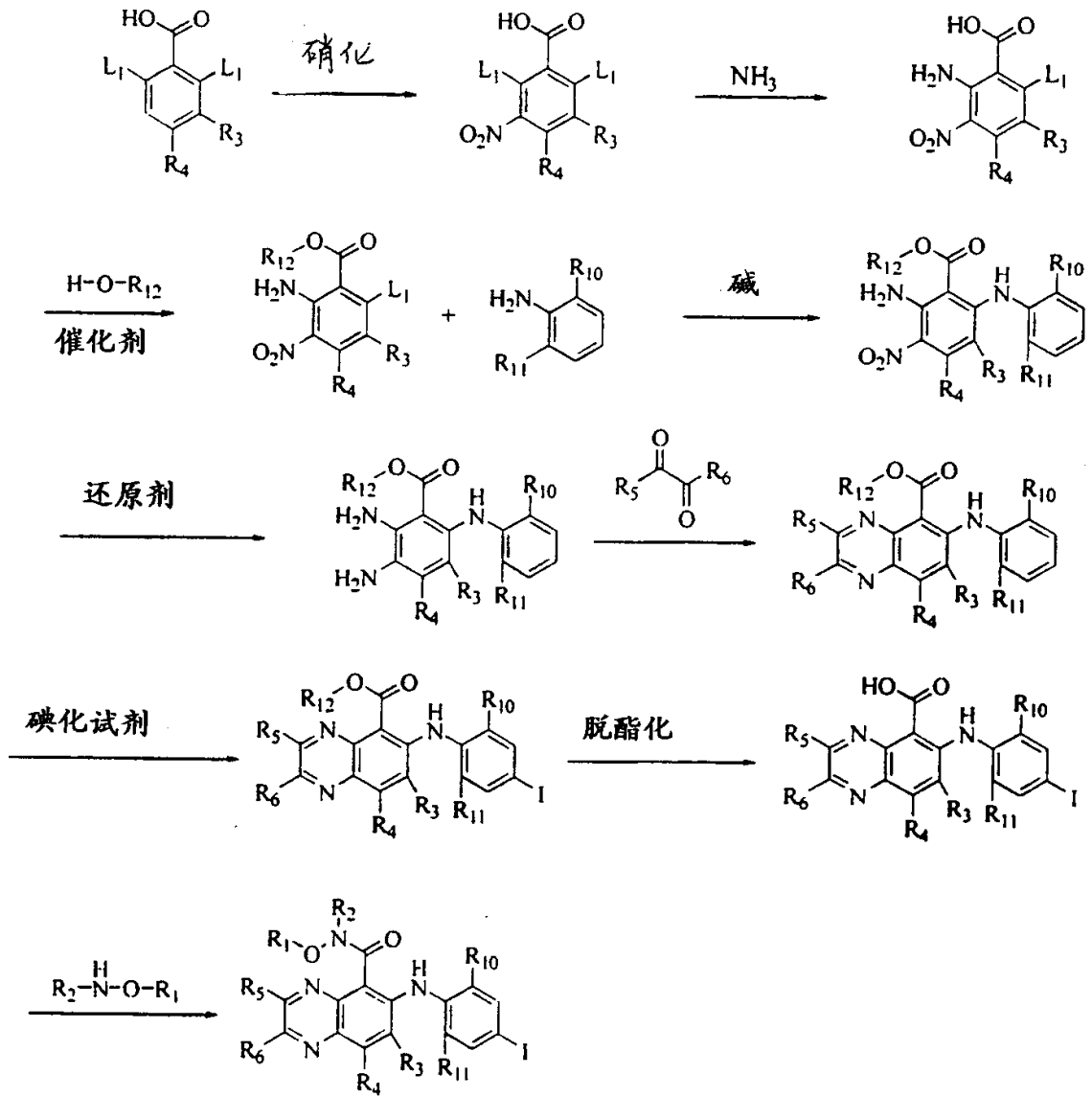
## 反应方案 4



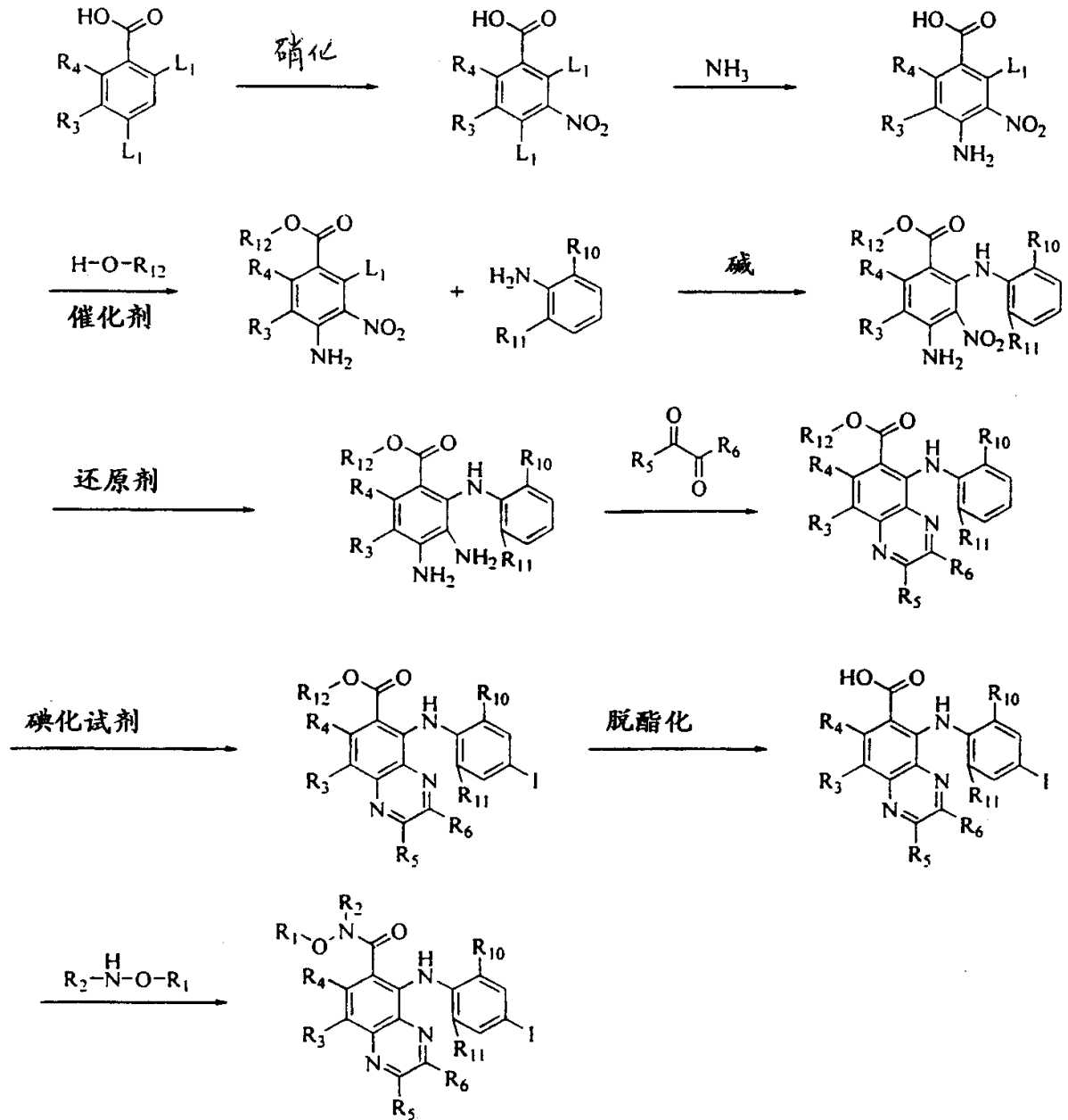
## 反应方案 5



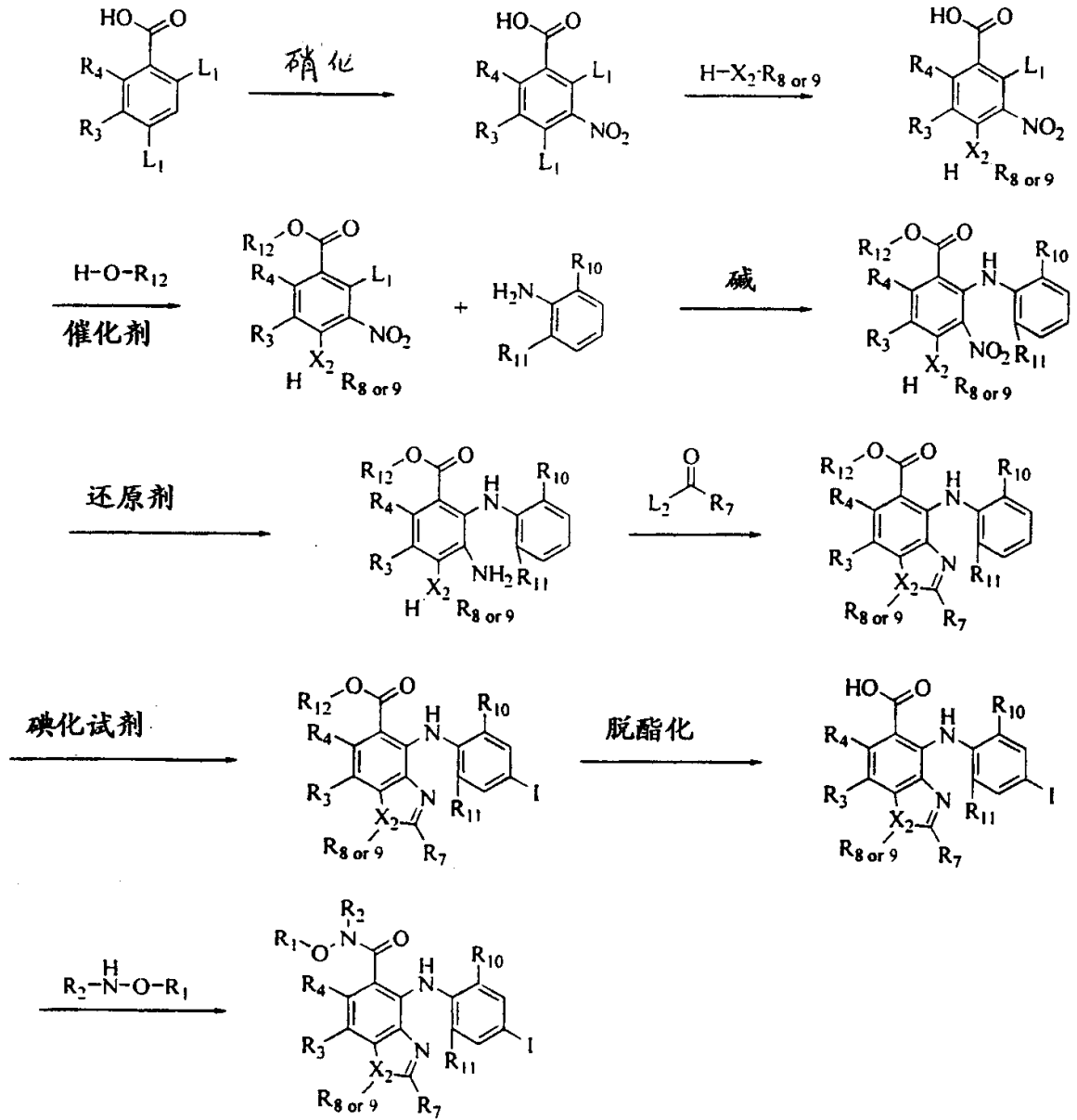
## 反应方案 6



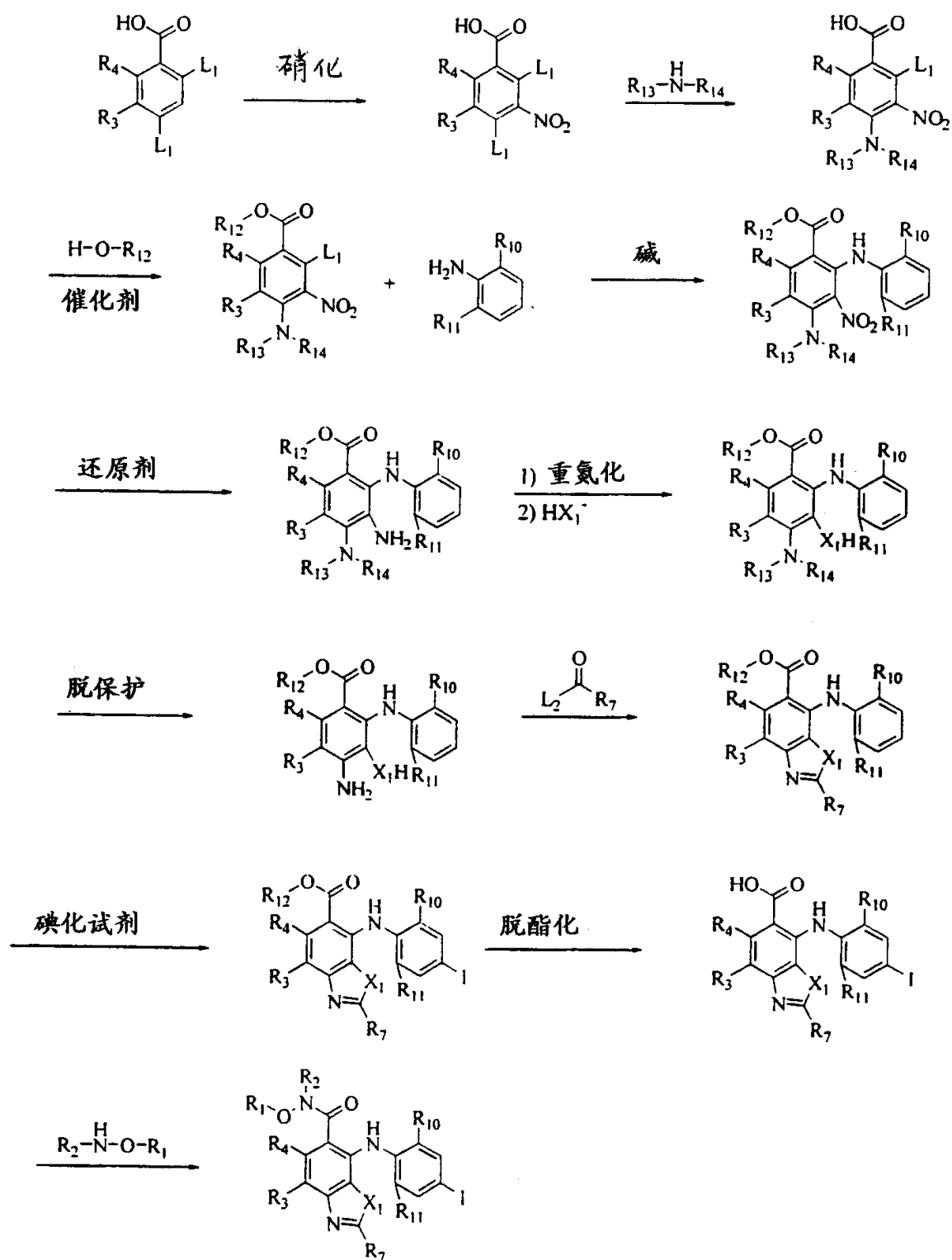
## 反应方案 7



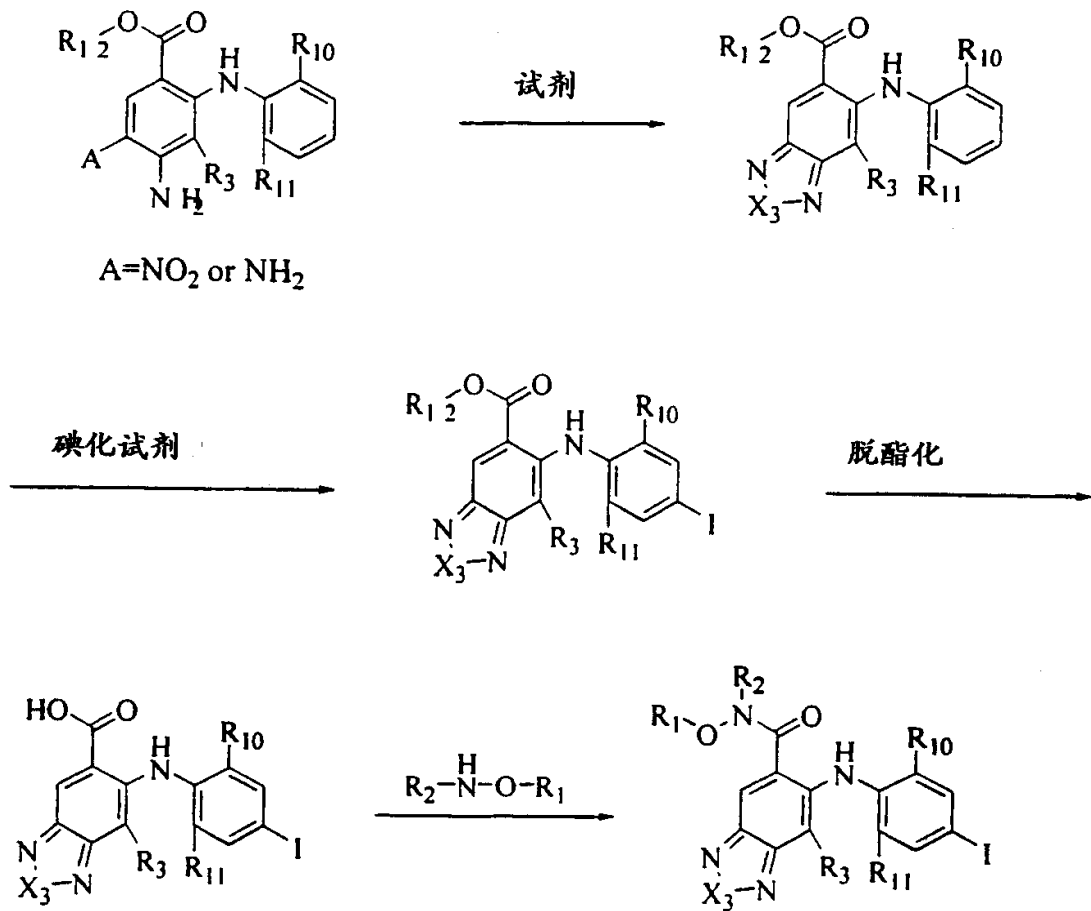
## 反应方案 8



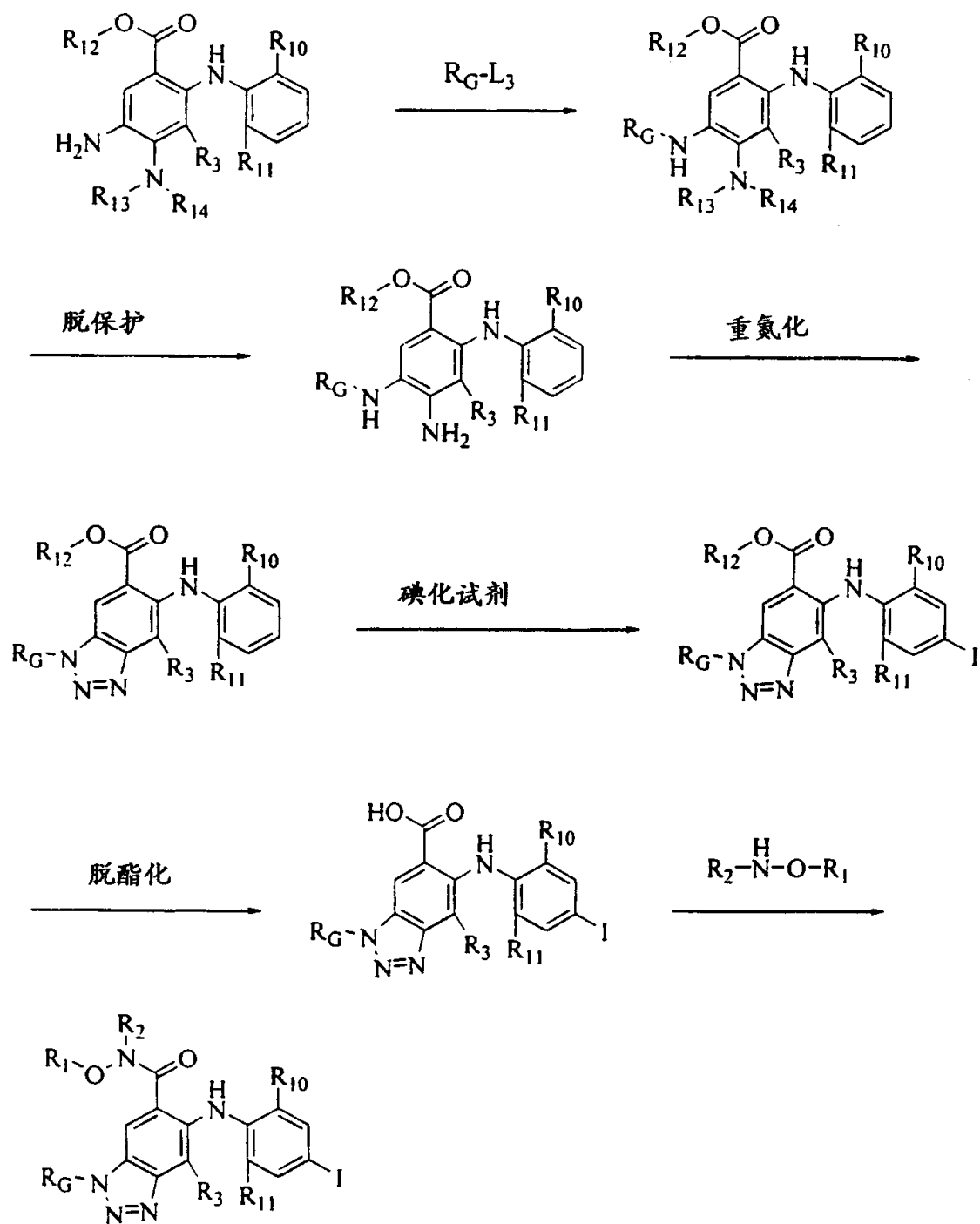
## 反应方案 9



## 反应方案 10



## 反应方案 11



## D. 用途

如概述一节中所述，所公开的组合物适用于与慢性疼痛包括神经性疼痛有关的疾病或病症、以及由 MEK 级联控制的疾病或病症的预防和治疗性治疗。例如，在一个具体实施方案中，所公开的方法涉及手术后疼痛、幻肢疼痛、灼痛、痛风、三叉神经痛、急性疱疹和带状疱疹感染后痛、糖尿病性神经病、血管、神经从抽出术、神经瘤、结节性脉管炎、挤压伤、缩窄性损伤、组织损伤、手术后疼痛、关节炎疼痛或截肢。

例如，局部损伤可以通过局部给药治疗。慢性疼痛影响整个身体，例如糖尿病性神经病可以通过系统给药（注射或口服）所公开的组合物进行治疗。对身体下部慢性疼痛（例如手术后疼痛）的治疗可以经中枢给药，例如硬膜外给药。制剂和给药方法可以包括使用一种以上的 MEK 抑制剂，或者将 MEK 抑制剂与其他药物例如抗炎药、止痛剂、肌肉松弛剂或抗感染药组合使用。优选的给药途径是经口、鞘内或硬膜外、皮下、静脉内、肌内给药，并且对于非人哺乳动物足底内给药，优选硬膜外给药。

### 1. 剂量

按照已知方法，考虑例如年龄、体重、健康状况、需治疗的疼痛类型和其他药物治疗的存在等因素，本领域专业人员将能够确定给患者施用的适当剂量。通常，有效量为 0.1-1000 mg/kg/天，优选 1-300 mg/kg 体重，并且对于正常体重的成年患者，日剂量为 10-5000 mg。按照所公开的方法，可以施用 100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 的市售胶囊或其他制剂（例如液体和包膜片剂）。

### 2. 制剂

单位剂型包括片剂、胶囊、小丸、粉末、颗粒、水和非水口服溶液和悬浮液、以及非肠道溶液，它们包装在可再分为单个剂量的容器中。单位剂型还可用于各种给药方法，包括控释制剂例如皮下植入物。给药方法包括口服、直肠、非肠道（静脉内、肌内、皮下）、脑池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部（滴剂、粉末、软膏、凝胶或乳膏）以及吸入（颊或鼻喷雾）。

非肠道制剂包括可药用水或非水溶液、分散体、悬浮液、乳液和制备

这些制剂的无菌粉末。载体的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇)、植物油和可注射有机酯例如油酸乙酯。可以使用包衣例如卵磷脂、表面活性剂保持流动性,或者保持适当的粒度。固体剂型的载体包括(a) 填充剂或增量剂, (b) 粘合剂, (c) 湿润剂, (d) 崩解剂, (e) 溶液阻滞剂, (f) 吸收促进剂, (g) 吸附剂(adsorbants), (h) 润滑剂, (i) 缓冲剂, 和(j) 推进剂。

组合物还可以含有辅剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂; 抗菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚和山梨酸; 等渗剂例如糖或氯化钠; 吸收延迟剂例如单硬脂酸铝和明胶; 以及吸收促进剂。

### 3. 有关的化合物

本发明提供了所公开的化合物以及与所公开化合物密切相关的可药用形式, 例如盐、酯、酰胺、水合物或其溶剂化物; 掩蔽的或保护的形式; 和外消旋混合物, 或对映异构纯或旋光纯的形式。

可药用盐、酯和酰胺包括羧酸盐(例如  $C_{1-8}$  烷基、环烷基、芳基、杂芳基、或非芳族杂环), 氨基酸加成盐、酯和酰胺, 它们具有合理的有益/危险比、药物有效性, 并适于与患者组织接触, 而没有不适当的毒性、刺激性或变应性反应。典型的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、lactiobionate 和月桂基磺酸盐。这些盐包括碱金属和碱土金属阳离子例如钠、钾、钙、和镁, 以及无毒铵、季铵和胺阳离子例如四甲基铵、甲胺、三甲胺和乙胺。参见例如 S. M. Berge 等, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, 该文献结合在本文中作为参考。典型的本发明可药用酰胺包括衍生自氨、伯  $C_{1-6}$  烷基胺和仲二( $C_{1-6}$  烷基)胺的酰胺。仲胺包括含有至少一个氮原子和任选包含 1-2 个其他杂原子的 5-或 6-元杂环或杂芳环部分。优选的酰胺衍生自氨、 $C_{1-3}$  烷基伯胺和二( $C_{1-2}$  烷基)胺。典型的本发明的可药用酯包括  $C_{1-7}$  烷基、 $C_{5-7}$  环烷基、苯基和苯基( $C_{1-6}$ )烷基酯。优选的酯包括甲酯。

本发明还包括具有一个或多个被保护基掩蔽的官能团(例如羟基、氨基或羧基)的所公开化合物。其中一些被掩蔽或保护的化合物是可药用的;其他的将适于作为中间体。本文公开的合成中间体和方法及其较小的改变也包括在本发明范围内。

### 羟基保护基

羟基保护基包括: 醚、酯, 用于保护 1,2-和 1,3-二醇的基团。醚保护基包括: 甲基、取代的甲基醚、取代的乙基醚、取代的苄基醚、甲硅烷基醚以及将甲硅烷基醚转化为其他官能团。

### 取代的甲基醚

取代的甲基醚包括: 甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对乙氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯-乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴四氢-吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、S,S-二氧基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二氧六环-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基(thiofuranyl)和 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-ethanobenzofuran-2-基。

### 取代的乙基醚

取代的乙基醚包括: 1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基和苄基。

### 取代的苄基醚

取代的苄基醚包括: 对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-和 4-甲基吡啶基、3-甲基-2-甲基吡啶基 N-氧、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 $\alpha$ -萘基二苯基-甲基、对

甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三-(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯乙酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧苯基)甲基、3-咪唑-1-基甲基)二(4',4''-二甲氧基苯基)-甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-苄基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)占吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基和苯并异噻唑基 S,S-二氧基。

### 甲硅烷基醚

甲硅烷基醚包括：三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

### 酯

酯保护基包括：酯、碳酸酯，帮助裂解的酯、混合酯和磺酸酯。

### 酯

保护的酯的实例包括：富马酸酯、苯甲酰基富马酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、酸氯苯氧基乙酸酯、对 P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸盐(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫)戊酸酯、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯和 2,4,6-三甲基苯甲酸酯(间三甲基苯甲酸酯)。

### 碳酸酯

碳酸酯包括：甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、2-(三苯基磷基)乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对硝基苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基和甲基二硫代碳酸酯。

### 帮助裂解的酯

帮助裂解的保护基的实例包括: 2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基-丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、4-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯和 2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

### 混合酯

除了上述各类酯之外, 混合酯包括: 2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯(甲基丁烯酸酯)、邻-(甲氧羰基)苯甲酸酯、对-P-苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基 phosphorodiamidate、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基酯和 2,4-二硝基苯基次磺酸酯。

### 磺酸酯

保护的磺酸酯包括: 硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯。

## 保护 1,2-和 1,3-二醇的基团

保护 1,2-和 1,3-二醇的基团包括: 环缩醛和酮缩醇、环原酸酯和甲硅烷基衍生物。

### 环缩醛和酮缩醇

环缩醛和酮缩醇包括: 亚甲基、亚乙基、1-叔丁基亚乙基、1-苯基亚乙基、(4-甲氧基苯基)亚乙基、2,2,2-三氯亚乙基、acetone (亚异丙基)、环亚戊基、环亚己基、环亚庚基、亚苄基、对甲氧基亚苄基、2,4-二甲氧基亚苄基、3,4-二甲氧基亚苄基和 2-硝基亚苄基。

### 环原酸酯

环原酸酯包括: 甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、二甲氧基亚甲基、1-甲氧基亚乙基、1-乙氧基亚乙基、1,2-二甲氧基亚乙基、 $\alpha$ -甲氧基亚苄基、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 $\alpha$ -(N,N-二甲基氨基)亚苄基衍生物和 2-氧杂环亚戊基。

## 羧基保护基

### 酯

酯保护基包括：酯、取代的甲基酯、2-取代的乙基酯、取代的苄基酯、甲硅烷基酯、活化酯、混合衍生物和甲锡烷基酯。

### 取代的甲基酯

取代的甲基酯包括：9-芴基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基-甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 $\alpha$ -甲基苯甲酰甲基、对甲氧基苯甲酰甲基、甲酰氨基甲基和 N-苯二甲酰亚氨基甲基。

### 2-取代的乙基酯

2-取代的乙基酯包括：2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 $\alpha$ -氯代烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基亚磺酰)-乙基、2-(对甲苯磺酰)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、叔丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁基-1-基、肉桂基、 $\alpha$ -甲基肉桂基、苄基、对(甲基硫基)-苄基和苄基。

### 取代的苄基酯

取代的苄基酯包括：三苯基甲基、二苯基甲基、二(邻硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2-(9,10-二氧代)蒽基甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰甲基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-硫苄基、胡椒基和 4-P-苄基。

### 甲硅烷基酯

甲硅烷基酯包括：三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二叔丁基甲基甲硅烷基。

### 混合衍生物

混合衍生物包括：噁唑、2-烷基-1,3-噁唑啉、4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑烷、5-烷基-4-氧代-1,3-二氧戊环、原酸酯、苄基和五氨基钴(III)

配合物。

### 甲锡烷基酯

甲锡烷基酯的实例包括：三乙基甲锡烷基和三正丁基甲锡烷基。

### 酰胺和酰肼

酰胺包括：N,N-二甲基、吡咯烷基、哌啶基、5,6-二氢菲啶基、邻硝基 N-酰苯胺、N-7-硝基咪唑基、N-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基和对-P-苯磺酰胺。酰肼包括：N-苯基、N,N'-二异丙基和其他二-烷基酰肼。

### 氨基保护基

#### 氨基甲酸酯

氨基甲酸酯包括：氨基甲酸酯、取代的乙基、帮助裂解的基团、光裂解基团、脲类衍生物和混合氨基甲酸酯。

#### 氨基甲酸酯

氨基甲酸酯包括：甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-硫)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10,10-四氢-噻吨基(thioxanthyl))]甲基和4-甲氧基苯甲酰甲基。

#### 取代的乙基

取代的乙基保护基包括：2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基、2-(N,N-环(icyclo)己基甲酰氨基)-乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂基(connamyl)、4-硝基肉桂基、喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚硫酸基苄基、9-苄基甲基和二苯基甲基。

#### 帮助裂解的基团

通过帮助裂解保护的基团包括：2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、

2-(对甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲基噻吩基、2,4-二甲基-噻吩基、2-磷基乙基、2-三苯基磷基异丙基、1,1-二甲基-2-氟基乙基、间氯-对-酰氧基苄基、对(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑基-甲基和2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基。

### 光裂解

光裂解方法使用的基团是例如：间硝基苄基、3,5-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苄基(邻硝基苄基)甲基。

### 脲类衍生物

脲类衍生物的实例包括：吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰氨基羰基和N'-苄基氨基硫代羰基。

### 混合氨基甲酸酯

除上述基团之外，混合氨基甲酸酯包括：叔戊基、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氟基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸氧基-苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、邻-(N,N-二甲基-甲酰氨基)-苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基、1,1-二甲基-丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-咪喃基甲基、2-碘乙基、异冰片基、异丁基、异烟酰(isonicotinyl)、对-(p'-甲氧基苄基-偶氮)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基-甲基、1-甲基-(3,5-二甲氧基苄基)乙基、1-甲基-1-(对-henyl 偶氮苄基)-乙基、1-甲基-1-苄基乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苄基、对(苄基偶氮)苄基、2,4,6-三叔丁基苄基、4-(三甲基铵)苄基和2,4,6-三甲基苄基。

## 酰胺

### 酰胺

酰胺包括：N-甲酰基、N-乙酰基、N-氯乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苄基乙酰基、N-3-苄基丙酰基、N-吡啶甲酰基(picolinoyl)、N-吡啶基-甲酰胺、N-苄甲酰基苄基丙氨酰衍生物、N-苄甲酰基和N-对苄基苄甲酰基。

### 帮助裂解的基团

帮助裂解的基团包括: N-邻硝基苯基乙酰基、N-邻硝基苯氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、(N'-二硫苄氧羰基氨基)乙酰基、N-3-(对羟基苯基)丙酰基、N-3-(邻硝基苯基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰基、N-4-氯丁酰基、N-3-甲基-3-硝基丁酰基、N-邻硝基肉桂酰基、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、N-邻硝基苯甲酰基、N-邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰基和 4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮。

### 环亚胺衍生物

环亚胺衍生物包括: N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰基、N-2,3-二苯基-马来酰基、N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物、5-取代的 1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的 1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮和 1-取代的 3,5-二硝基-4-羟基吡啶基。

### 特殊的-NH 保护基

-NH 保护基包括: N-烷基和 N-芳基胺、亚胺衍生物、烯胺衍生物和 N-杂原子衍生物(例如 N-金属、N-N、N-P、N-Si 和 N-S)、N-亚磺酰基和 N-磺酰基。

#### N-烷基和 N-芳基胺

N-烷基和 N-芳基胺包括: N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡啶-3-基)、季铵盐、N-苄基、N-二(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环庚基、N-三苯基甲基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、N-9-苯基苄基、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基、N-二茂铁基甲基和 N-2-吡啶甲基胺 N'-氧化物。

#### 亚胺衍生物

亚胺衍生物包括: N-1,1-二甲硫基亚甲基、N-亚苄基、N-对甲氧基亚苄基、N-二苯基亚甲基、N-[(2-吡啶基)苄基]亚甲基、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)、N,N'-亚异丙基、N-对硝基亚苄基、N-亚水杨基、N-5-氯亚水杨基、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基和 N-环亚己基。

### 烯胺衍生物

烯胺衍生物的实例是 N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)。

### N-杂原子衍生物

N-金属衍生物包括：N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸 (borinic acid) 衍生物、N-[苯基(五烷基铬-或-钨)]和 N-铜或 N-锌螯合物。N-N 衍生物的实例包括：N-硝基、N-亚硝基和 N-氧化物。N-P 衍生物的实例包括：N-二苯基氧磷基、N-二甲硫基氧磷基、N-二苯基硫氧磷基、N-二烷基磷酰基、N-二苄基磷酰基和 N-二苯基磷酰基。N-亚磺酰基衍生物的实例包括：N-苯亚磺酰基、N-邻硝基苯亚磺酰基、N-2,4-二硝基苯亚磺酰基、N-五氯苯亚磺酰基、N-2-硝基-4-甲氧基-苯亚磺酰基、N-三苯基甲基亚磺酰基和 N-3-硝吡啶亚磺酰基。N-磺酰基衍生物包括：N-对甲苯磺酰基、N-苯磺酰基、N-2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-2,4,6-三甲氧基苯磺酰基、N-2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-五甲基苯磺酰基、N-2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-4-甲氧基苯磺酰基、N-2,4,6-三甲基苯磺酰基、N-2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰基、N-2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基、N-甲磺酰基、N-三甲基甲硅烷基乙磺酰基、N-9-蒎磺酰基、N-4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)-苯磺酰基、N-苄基磺酰基、N-三氟甲基磺酰基和 N-苯甲酰甲基磺酰基。

掩蔽的或保护的所公开化合物可以是前药、在体内经代谢或转化产生所公开化合物的化合物，例如在代谢过程中瞬变的化合物。该转化可以是由于与体液例如血液接触，或者由于酸的作用，或者由于肝、肠胃或其他酶的作用而导致的水解或氧化。

在下面的实施例中将对本发明的其他特征作进一步描述。

## E. 实施例

### 生物学实施例

#### 实施例 1

PD 198306 对链佐星引起的静止异常性疼痛的影响

### 动物

将得自 Bantin and Kingman (Hull, U. K.) 的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (250-300g) 分为每 3 只一组饲养。所有的动物均处于 12 小时明/暗循环 (在早晨 7:00 开始光照), 自由取食和饮水。所有试验均在观察者对药物治疗不知情的情况下进行。

### 在大鼠中产生糖尿病

如上所述 (Courteix 等, 1993), 通过腹膜内注射链佐星 (50 mg/kg) 引起糖尿病。

### 评价静止异常性疼痛

使用 Semmes-Weinstein von Frey 毛发 (Stoelting, Illinois, U. S. A.) 测定机械过敏。将动物置于底部为金属丝网眼的笼子中, 使其爪子可以接触到下面。在开始试验之前使动物习惯于这种环境。通过用 von Frey 毛发以向上的力 (0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 和 29g) 触摸动物右后爪的足底表面最多 6 秒, 测定机械过敏。一旦产生退缩反应, 则用下一个向下的 von Frey 毛发开始对该爪进行试验, 直至不再发生反应。29 g 的最高力使爪抬高并引起反应, 因此表现出截断点 (point)。以爪退缩阈 (PWT) 记录引起反应所需力的最低量, 以克表示。

### 药物

PD 198306 [N-环丙基甲氧基-3,4,5-三氟-2-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯甲酰胺] 和 CI-1008 (pregabalin) 由 Parke-Davis (Ann Arbor, MI, USA) 合成。将 PD 198306 悬浮在 cremophor: 乙醇: 水 (1: 1: 8) 载体中。将 Pregabalin 溶解在水中。两种化合物均通过口服给药。将链佐星 (Aldrich, UK) 溶解在 0.9% w/v NaCl 中并通过腹膜内注射给药。药物的给药量为 1 ml/kg。

### 统计

对于非参数结果, 当 Mann-Whitney's t 检验有显著性时, 使用

Kruskall-Wallis ANOVA 对静止异常性疼痛数据进行分析。

### 试验方案

在口服 PD 198306 (30mg/kg, p. o.)、赋形剂 (cremophor: 乙醇: 水, 1: 1: 8) 或 pregabalin (30mg/kg, p. o.) (试验) 之前 (基线, BL) 和之后 1 小时, 使用 von Frey 毛发对静止异常性疼痛进行评价。在第二天在早晨和下午再给动物口服同样的化合物。仅仅在下午给药前和给药后 1 小时评价静止异常性疼痛, 以使动物对试验条件的习惯化减到最少。用 pregabalin 治疗的动物在早晨给药时饮水, 以避免对该化合物反复给药产生可能的耐药性。

#### 第 1 天:

下午:       BL  
               PD 198306  
               Pregabalin  
               赋形剂  
               试验

#### 第 2 天:

早晨:       PD 198306  
               水  
               赋形剂

下午:       BL  
               PD 198306  
               Pregabalin  
               赋形剂  
               试验

### 结果

单次口服 pregabalin (30mg/kg, p. o.) 在给药后 1 小时显著阻滞了链佐星引起的静止异常性疼痛。相反, 单次口服 PD 198306 (30mg/kg, p. o.) 在给药后 1 小时对链佐星引起的静止异常性疼痛没有影响 (如下)。但是在第 2 天再口服两次该化合物后, 它在第 3 次给药后 1 小时明显阻滞了链佐星引起的静止异常性疼痛。该作用第二天即消失 (见图 1)。

## 实施例 2

### 材料与方法

#### 动物

将得自 Charles River (Margate, U. K.) 的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (250-300g) 分为每 3-6 只一组饲养。所有的动物均处于 12 小时明/暗循环 (在早晨 7:00 开始光照), 自由取食和饮水。所有试验均在观察者对药物治疗不知情的情况下进行。

如上所述 (Courteix 等, 1993), 通过腹膜内注射链佐星 (50 mg/kg) 引起糖尿病。

#### 在大鼠中产生慢性缩窄性损伤

在手术过程中, 借助鼻锥体, 使用 2% 异氟烷 (1: 4 O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 混合物) 使动物保持麻醉。如前面 Bennett 和 Xie (1988) 所述将坐骨神经结扎。在该操作过程中将动物置于恒温的毯子上。手术准备完毕后, 通过穿过肱二头肌的钝解剖, 将普通坐骨神经暴露在股中间。在接近坐骨三根分岔部, 从粘附的组织上游离出约 7mm 神经, 并以约 1mm 的间隔将 4 根结扎线 (4-0 丝线) 宽松地系在其周围。逐层关闭切口, 并用抗菌素局部治疗创口。

#### 鞘内注射

在简单的异氟烷麻醉下, 暴露出大鼠的脊柱, 用 100  $\mu$ l Hamilton 注射器经鞘内注射 10 $\mu$ l PD 198306 和 pregabalin。使用 10 mm 长的 27 号针在 5-6 节腰椎部分注射到鞘隙内。如果尾部有轻弹的反应则可以判断穿透术是成功的。用自动夹子 (autoclip) 将创口密封, 并且在注射后 2-3 分钟大鼠完全醒来。

#### 评价静止异常性疼痛

使用 Semmes-Weinstein von Frey 毛发 (Stoelting, Illinois, U. S. A.) 测定机械过敏。将动物置于底部为金属丝网眼的笼子中, 使其爪子可

以接触到下面。在开始试验之前使动物习惯于这种环境。通过用 von Frey 毛发以向上的力 (0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 和 29g) 触摸动物右后爪的足底表面最多 6 秒, 测定机械过敏。一旦产生退缩反应, 则用下一个向下的 von Frey 毛发开始对该爪进行试验, 直至不再发生反应。29 g 的最高力使爪抬高并引起反应, 因此表现出截断点 (point)。以爪退缩阈 (PWT) 记录引起反应所需力的最低量, 以克表示。

### 试验方案

在鞘内或足底内注射 PD 198306 (1-30 $\mu$ g, i. t.)、赋形剂 (cremophor: 乙醇: 水, 1: 1: 8) 或 pregabalin (10 $\mu$ g, i. t.) 之前 (基线, BL) 和之后 0.5 小时、1 小时和 2 小时, 使用 von Frey 毛发对静止异常性疼痛进行评价。对于口服试验, 口服 PD 198306 (3-30mg/kg, p. o.)、赋形剂 (cremophor: 乙醇: 水, 1: 1: 8) 或 pregabalin (30mg/kg, p. o.) 之前 (基线, BL) 和之后 1 小时, 使用 von Frey 毛发对静止异常性疼痛进行评价。在第二天在早晨和下午再给动物施用同样的化合物。在早晨给药前和给药后 1 小时评价静止异常性疼痛。对于链佐星治疗动物, 在下午给药前、给药后 1 小时、2 小时和 3 小时评价静止异常性疼痛。CCI 治疗动物则在给药前、给药后 1 小时和 2 小时评价静止异常性疼痛。

### 使用的药物

PD 198306 和 pregabalin 由 Parke-Davis (Ann Arbor, MI, USA) 合成。将 PD 198306 悬浮在 cremophor: 乙醇: 水 (1: 1: 8) 载体中。将 Pregabalin 溶解在水中。两种化合物均通过口服、鞘内或足底内, 分别以 1mg/kg、10 $\mu$ l 和 100 $\mu$ l 的量给药。将链佐星 (Aldrich, UK) 溶解在 0.9% w/v NaCl 中并通过腹膜内注射给药, 药物的给药量为 1 ml/kg。

### 统计

对于非参数结果, 当 Mann-Whitney's t 检验对赋形剂组有显著性时, 使用 Kruskal-Wallis ANOVA 对数据进行分析。

## 结果

### 1. 系统给药后 PD 198306 对静止异常性疼痛的影响

#### 1.1. PD198306 对链佐星引起的静止异常性疼痛的影响

单次施用 pregabalin (30mg/kg, p. o.) 在给药后 1 小时显著阻滞了链佐星引起的静止异常性疼痛。相反, 单次口服 PD 198306 (3-30mg/kg, p. o) 在给药后 1 小时对链佐星引起的静止异常性疼痛没有影响(如下)。但是在第 2 天再两次施用该化合物后, PD 198306 (30mg/kg) 在第 3 次给药后 2 小时明显阻滞了链佐星引起的静止异常性疼痛(图 2)。

#### 1.2. PD198306 对 CCI 引起的静止异常性疼痛的影响

单次施用 pregabalin (30mg/kg, p. o.) 在给药后 1 小时显著阻滞了 CCI 引起的静止异常性疼痛。相反, 单次或多次施用 PD 198306 (3-30mg/kg, p. o) 对 CCI 引起的静止异常性疼痛均没有作用(图 3)。

### 2. 鞘内给药后 PD 198306 对静止异常性疼痛的影响

鞘内注射 PD198306 (1-30 $\mu$ g) 无论是对链佐星(图 4)或是 CCI 动物(图 5), 均以剂量依赖的方式阻滞了持续的静止异常性疼痛, 其 MED 值分别是 3 和 10 $\mu$ g。这种抗异常性疼痛的作用持续 1 小时。

### 3. 足底内给药后 PD 198306 对静止异常性疼痛的影响

在两种神经性疼痛模型中, 鞘内施用 PD 198306 (30 $\mu$ g) 均明显阻滞了静止异常性疼痛(图 6 和 7)。相反, 以 100 倍高的剂量(3mg/100 $\mu$ l) 直接对爪单次施用 PD 198306 对链佐星(图 6)或 CCI 引起的静止异常性疼痛(图 7)均没有作用。

## 参考文献

Bennett GJ, Xie Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain

1988; 33: 87-107.

Courteix C, Eschalier A and Lavarenne J. Streptozocin-induced rats: behavioural evidence for a model of 慢性疼痛. Pain 1993; 53: 81-8.

### 实施例 3

#### 其他 MEK 抑制剂在大鼠神经性疼痛模型中的作用

##### 概述

在大鼠 CCI 神经性疼痛模型中, 通过使用 von Frey 毛发评价静止异常性疼痛, 对几种具有不同结合亲合力的 MEK 抑制剂的作用进行研究。鞘内施用 PD219622 或 PD297447 (30 $\mu$ g) 对异常性疼痛没有显著影响。这种作用的缺乏反映出化合物的低亲合力或溶解度。但是, 鞘内施用可能具有更高亲合力的 PD 254552 或 PD 184352 (30 $\mu$ g) 阻滞了 CCI 动物持续的静止异常性疼痛。这种抗异常性疼痛的作用仅仅在注射后 30 分钟明显, 因此短于 pregabalin (100 $\mu$ g) 的作用时间。其作用的大小类似于 30 $\mu$ g PD 184352 和 100 $\mu$ g pregabalin。由此研究可以推断, 当鞘内给药时, MEK 抑制剂对 CCI 诱导的神经病大鼠产生抗异常性疼痛的作用, 并且这种抗异常性疼痛的作用与化合物的亲合力有关。

动物和在大鼠中产生慢性缩窄性损伤的方法、注射的试验化合物以及对静止异常性疼痛的评价如上对实施例 2 所述。PD219622、PD297447、PD184352、PD254552 和 pregabalin 均鞘内给药, 所有 PD 化合物的给药量是 30 $\mu$ g, pregabalin 的剂量是 100 $\mu$ g。在鞘内施用化合物之前(基线, BL)和之后 0.5 小时、1 小时和 2 小时, 用 von Frey 毛发评价静止异常性疼痛。

##### 使用的药物

PD297447、PD219622、PD254552、PD 184352 (CI-1040) 和 pregabalin 由 Parke-Davis (Ann Arbor, MI, USA) 合成。将 PD297447、PD219622、PD254552 和 PD184352 悬浮在 cremophor: 乙醇: 水 (1: 1: 8) 载体中。

将 Pregabalin 溶解在水中。所有化合物均以 10 $\mu$ l 的量经鞘内给药。

## 统计

对于非参数结果，当 Mann-Whitney's t 检验对赋形剂组有显著性时，使用 Kruskal-Wallis ANOVA 对静止异常性疼痛数据进行分析。

## 结果

鞘内施用 PD297447 或 PD219622 (30 $\mu$ g) 对异常性疼痛没有显著影响。这种作用的缺乏反映出化合物的低亲合力 (分别是 965nM 和 100nM)。但是，鞘内施用 PD 184352 或 PD 254552 (30 $\mu$ g) 阻滞了 CCI 动物持续的静止异常性疼痛 (见图 8)。这些化合物具有较高的亲合力 (分别为 2 和 5 nM)。这种抗异常性疼痛的作用仅仅在注射后 30 分钟明显，因此短于 pregabalin (100 $\mu$ g) 的作用时间。其作用的大小类似于 30 $\mu$ g PD 184352 和 100 $\mu$ g pregabalin。

该结果表明，当鞘内给药时，MEK 抑制剂对 CCI 诱导的神经病大鼠产生抗异常性疼痛的作用，并且这种抗异常性疼痛的作用与化合物的亲合力有关。

## 化学实施例

### 实施例 1

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (PD 205293) 的制备 (APK  $IC_{50}$  = 14 nM; 结肠 26 细胞,  $IC_{50}$  = > 10 微摩尔)

步骤 a: 5-硝基-2,3,4-三氟苯甲酸的制备

往轻微搅拌的浓硫酸 (50 ml) 加入发烟硝酸 (3.4 ml, 0.076 mol)。直接加入固体 2,3,4-三氟苯甲酸 (10.00 g, 0.05565 mol)。搅拌 45 分钟后，该反应混合物成为橙色的均匀溶液，然后倾入冷水 (400 ml) 中。所得水悬浮液用乙醚萃取三次 (3 x 200 ml)。合并的萃取液用无水硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 12.30 g 暗浅黄色固体。在氯仿 (50 ml) 中重结晶，得到 9.54 g 浅黄色微晶产物；产率 78 %; m. p. ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$  14.29 (broad s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz; DMSO)  $\delta$  162.41, 154.24 (dd,  $J_{\text{C-F}}=270.1, 10.7$  Hz), 148.35 (dd,  $J_{\text{C-F}}=267.0, 9.2$  Hz), 141.23 (dt,  $J_{\text{C-F}}=253.4$  Hz), 133.95, 123.30 (d,  $J_{\text{C-F}}=2.2$  Hz), 116.92 (dd,  $J_{\text{C-F}}=18.2, 3.8$  Hz);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -120.50 to -120.63 (m), -131.133 to -131.27 (m), -153.63 to -153.74 (m).

#### 步骤 b: 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基苯甲酸

将固体 5-硝基-2,3,4-三氟苯甲酸 (0.75 g, 0.00339 mol) 溶于浓氢氧化铵 (25 ml) 中立即得到黄色溶液。五分钟内开始形成沉淀，之后用浓盐酸水溶液将该混合物酸化到 pH 0。快速形成黄色沉淀。将该混合物加热至沸腾并趁热过滤。该黄色固体用 10% 盐酸水溶液洗涤，抽吸干燥，得到 0.47 g 黄色粉末；产率 64%；

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$  13.32 (s, 1H), 8.36 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.98 (s, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -128.69 to -128.76 (m), -153.60 (d).

#### 步骤 c: 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

将氯化氢气溶于无水甲醇 (30 ml) 中直至溶液温热。将固体 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基苯甲酸 (0.47 g; 0.00215 mol) 溶于该溶液中，在氮气气氛下和剧烈搅拌下，使该反应混合物回流 23 小时。放置使反应混合物缓慢冷却。形成黄色沉淀，真空过滤收集并抽吸干燥，得到 0.35 g 黄色微丝状产物；产率 70%；m. p. 183.5-184°C；

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$  8.36 (dd, 1H,  $J=7.3, 1.7$  Hz), 8.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -128.85 to -128.92 (m), -153.29 (d); MS (APCI-) 231 (M-1, 100); IR (KBr) 3433, 3322, 1700, 1650, 1549, 1343, 1285  $\text{cm}^{-1}$ ; 分析. 计算值/实测值:  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  C, 41.39/41.40; H, 2.61/2.50; N, 12.07/11.98; F, 16.37/16.58.

步骤 d: 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

将固体 4-氨基-2,3-二氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (0.087 g,  $3.7 \times 10^{-4}$  mol) 溶于邻甲苯胺 (3 ml, 0.028 mol) 中。在氨气氛下, 将该反应混合物在 200 °C 下搅拌 35 分钟。然后将该混合物分配到乙醚 (150 ml) 和 10 % 盐酸水溶液 (150 ml) 中。乙醚相用无水硫酸镁干燥并真空浓缩为固体粗品。将该粗产物溶于 5 ml 二氯甲烷并滤过快速硅胶短柱。用二氯甲烷洗脱, 得到 0.0953 g 黄色固体; 产率 81%; m. p. 164-168 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz), 7.57 (s, 2H), 7.19 (d, 1H,  $J=7.3$  Hz), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -141.13 (s); MS (APCI+) 320 (M+1, 100); (APCI-) 318 (M-1, 100); IR (KBr) 3467, 3346, 1690, 1305  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.21\text{H}_2\text{O}$  的元素分析计算/实测值: C, 55.77/55.97; H, 4.50/4.55; N, 13.01/12.61; F, 5.88/5.95.

步骤 e: 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基苯基氨基)苯甲酸甲酯

在 30.2 °C 下, 往振荡容器中的 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (2.52 g, 0.00789 mol)、四氢呋喃 (50 ml)、甲醇 (50 ml) 和洗涤过的阮内镍 (0.5 g) 组成的混合物中施加 4 小时 48 分钟的 48.6 psi 氨气。将该混合物过滤, 滤液真空浓缩, 得到 2.20 g 鲑鱼色非晶固体; 产率 96%;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO)  $\delta$

7.84 (s, 1H), 7.04 (d, 1H,  $J=7.1$  Hz), 6.98 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -139.66 (s).

步骤 f: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)-苯甲酸甲酯 (1.78 g, 0.00615 mol) 的甲酸 (Aldrich, 95-97 %, 100 ml, 2.5 mol) 溶液回流 3 小时, 然后真空浓缩, 得到棕色固体粗品。该粗产物用氯仿 (40 ml),

然后真空过滤收集。将该固体抽吸干燥，得到 1.09 g 淡紫色粉末。滤液真空浓缩为固体粗品，将其用 10 ml 氯仿-二氯甲烷研制。真空过滤收集这些固体并抽吸干燥，得到另外 0.55 淡紫色粉末（总计得到：1.64 g）；产率 87%；熔点：259-262℃；<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO) δ 8.42 (s, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.93 (broad s, 1H), 7.12 (d, 1H, J=7.0 Hz), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz; DMSO) δ -132.84 (s); MS (APCI+) 300 (M+1, 100); (APCI-) 298 (M-1, 100); IR (KBr) 3322, 1689, 1437, 1326, 1218 cm<sup>-1</sup>;

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•0.32 H<sub>2</sub>O 的元素分析计算/实测值：C, 62.99/63.01; H, 4.84/4.61; N, 13.77/13.70.

步骤 g: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的制备

在搅拌下，将 7-氟-6-(2-甲基苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (0.2492 g, 8.326 x 10<sup>-4</sup> mol)、苄基三甲基二碘化铵 (Aldrich, 95%, 0.3934 g, 0.00113 mol) 和氯化锌 (0.1899 g, 0.00139 mol) 在冰乙酸 (20 ml) 中的混合物回流 15 分钟。该悬浮液趁热过滤，分离出沉淀，在真空烤箱中干燥 (90℃, 约 10 mm Hg) 过夜，得到 0.2392 g 绿色粉末；产率 68%；m. p. 219-220℃ 分解；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (broad s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=1.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=8.5, 2.2 Hz), 6.24 (dd, 1H, J=8.5, 5.4 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz; DMSO) δ -132.86 (s); MS (APCI+) 426 (M+1, 48), 169 (100); (APCI-) 424 (M-1, 100); IR (KBr) 1704, 1508, 1227 cm<sup>-1</sup>.

步骤 h: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸的制备

往搅拌下的 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (0.2035 g, 4.786 x 10<sup>-4</sup> mol) 的四氢呋喃 (20 ml) 溶液中加入固体

三甲硅烷醇钾 (0.315 g, 0.00246 mol)。将该反应混合物在室温和氩气氛下搅拌 16 小时。加入另外 0.082 g ( $6.39 \times 10^{-4}$  mol) 三甲硅烷醇钾并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物真空浓缩至 1/3 体积后, 用乙醚 (50 ml) 处理。真空过滤收集形成的近白色沉淀, 得到吸湿性固体。将该湿固体溶于 4:1 (v/v) 乙酸乙酯-甲醇溶液 (500 ml) 中。该溶液用 0.84 M 柠檬酸水溶液 (50 ml) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩, 得到黄色液体。该液体再溶于新鲜的乙酸乙酯-甲醇中。该溶液用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩。残余物再溶于氯仿中并再次浓缩, 得到 1.55 g 粘稠的黄色残余物, 其主要含柠檬酸; MS (APCI-) 191 (M-1, 100)。将残余物溶于水 (50 ml) 中。将不溶性物质萃取到 1:1 (v/v) 乙酸乙酯-乙醚 (250 ml) 中。分离后, 水相仍是强酸性的 (pH 0)。有机相用一些新鲜水 (150 ml) 洗涤。分离后, 该洗涤水仅为弱酸性 (pH 4.5)。有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 真空浓缩并用氯仿洗涤, 得到黄褐色半固体。该产物用己烷研制。真空过滤并抽吸干燥, 得到 0.0839 g 黄褐色粉末。部分产物 (0.050 g) 在沸腾的乙醇 (1 ml) 中重结晶。在冷却的同时刮擦, 形成近白色固体。经真空过滤分离产物并在高真空下干燥 (23°C), 得到 0.018 g 近白色粉末, 产率 9%; m. p. 247-248°C DEC;

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz; DMSO)  $\delta$  -132.87 (s); MS (APCI+) 412 (M+1, 100); (APCI-) 410 (M-1, 100); IR (KBr) 3322, 1689, 1437, 1326, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd/found for:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FIN}_3\text{O}_2 \cdot 0.61 \text{ C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.59 \text{ H}_2\text{O}$  (91.4 % parent) C, 43.30/43.30; H, 3.55/3.34; N, 9.34/9.15.

## 实施例 2

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺 (PD 254552) 的制备 (APK  $\text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$  ( $n = 2$ ); 结肠 26 细胞, 1 小时渗透,  $\text{IC}_{50} = 20 \text{ nM}$ )

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸五氟苯基酯 (PD 254551) 的制备 (APK  $\text{IC}_{50} = 120 \text{ nM}$  ( $n=2$ ))

往搅拌下的 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 (0.844 g,  $2.05 \times 10^{-3}$  mol) 在乙酸乙酯 (4 ml) 中的悬浮液中加入五氟苯酚

(0.375 g,  $2.04 \times 10^{-3}$  mol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)溶液。然后加入固体二环己基碳二亚胺(0.415 g,  $1.99 \times 10^{-3}$  mol), 并将反应混合物搅拌 22 小时。真空过滤反应混合物除去形成的沉淀。滤液用乙酸乙酯(400 ml)稀释, 该溶液用水洗涤(3x400 ml), 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 并真空浓缩, 得到 1.7 g 黄色泡沫物。该粗产物经快速二氧化硅柱色谱纯化。用洗脱液(CHCl<sub>3</sub> ~ 0.5 %甲醇 CHCl<sub>3</sub>)洗脱, 得到 0.69 g 黄色非晶产物; 产率 60%;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54

(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=1.7 Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.2, 1.7 Hz), 6.57 (dd, 1H, J=8.4, 6.5 Hz), 2.31 (s, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ -132.02 (s), -152.35 (d, J=18.3 Hz), -157.26 (t, J=21.4 Hz), -161.96 (dd, J=21.3, 18.3 Hz); MS (APCI+) 578 (M+1, 57), 394 (100); (APCI-) 576 (M-1, 44), 409 (100), 393 (95), 392 (82), 378 (55), 183 (97), 165 (68), 127 (53); IR (KBr) 1731 cm<sup>-1</sup> (C=O 伸展)

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

往搅拌下的 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸五氟苯基酯(0.63 g,  $1.09 \times 10^{-3}$  mol)的无水四氢呋喃(5 ml)溶液中加入固体环丙基甲氧基胺盐酸盐(0.14 g,  $1.13 \times 10^{-3}$  mol)和二异丙基乙基胺(0.6 ml,  $3.4 \times 10^{-3}$  mol)。将该反应混合物搅拌一周。除去溶剂并用 10% 盐酸水溶液(200 ml)蒸发处理, 用乙醚(200 ml)萃取。得到两相的悬浮液, 通过真空过滤分离沉淀。粗产物用无水乙醇重结晶, 得到 0.18 g 黄绿色粉末, 产率 35%; mp 168-172°C; <sup>1</sup>H-

NMR (400 MHz; DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (broad s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.03-5.97 (m, 1H), 3.38 (d, 2H, J=6.5 Hz), 2.04 (s, 3H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.30-0.22 (m, 2H), 0.00 (s, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz; DMSO) δ -133.23 (s); MS (APCI+) 481 (M+1, 77), 409 (100); (APCI-) 480 (M, 22), 407 (100); IR (KBr) 1659, 1632, 1493 cm<sup>-1</sup>;

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0.50 HCl (9.63%母体) 的元素分析计算/实测值: C,

45.78/45.74; H, 3.74/3.84; N, 11.23/10.88.

### 实施例 3

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸, O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺 (1.25 当量)、苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐 (1.25 当量) 和二异丙基乙基胺 (3 当量) 在 1:1 v/v 四氢吡喃-二氯甲烷中的溶液搅拌 30 分钟。将反应混合物真空浓缩, 残余物经快速色谱纯化; 用二氯甲烷洗脱, 得到预期产物。如果需要进一步纯化的话, 将该产物用适宜的溶剂, 如甲醇重结晶。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

将化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1 H 苯并咪唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺溶于适宜的用氯化氢饱和的溶剂, 如甲醇或乙醇中。一旦形成均匀的溶液, 将其真空浓缩, 得到预期产物。如果需要进一步纯化, 将该产物用适宜的溶剂, 如氯仿或二氯甲烷研制。

### 实施例 4

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

步骤 a: O-环丙基甲基羟胺盐酸盐的制备

步骤 i: 2-环丙基甲氧基-异吲哚-1,3-二酮的制备

在氮气氛下, 往用冰水浴冷却到 6°C (混合物内部温度) 的搅拌下的 N-羟基邻苯二甲酰胺 (Aldrich, 57.15 g, 339.8 mmol)、环丙烷甲醇 (Aldrich, 25.10 g, 341.1 mmol) 和三苯基磷 ("DEAD," Aldrich, 91.0 g, 344 mmol) 在 1.00 L 四氢吡喃中的溶液/悬浮液中, 用 20 分钟通过加料漏斗滴加偶氮二甲酸二乙酯 (Aldrich, 56 ml, 356 mmol)。在添加期间,

使反应混合物的温度保持低于 20℃。加入 DEAD 之后，移走冷却浴，将反应混合物搅拌 15 分钟。将该混合物在减压下浓缩为糊状物。加入氯仿(约 300 ml)并打旋该混合物，使固体松散。真空过滤除去不溶物。同样将滤液过滤，除去形成的白色沉淀，得到澄明的滤液。减压浓缩得到澄明的油状物。使其快速滤过硅胶(100% 氯仿)，得到含未分离产物的滤液。将滤液合并并减压浓缩，得到 127.4 g 澄明的油状物。该油溶于无水乙醇(40 ml)中并使该溶液冷冻 2 小时。沉淀出白色结晶固体，随后真空过滤收集该固体。该产物在真空烤箱(60%)中干燥，得到 42.66 g(58%) 预期产物；m. p. 71-77℃；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub> signal offset to δ 6.96) δ 7.54-7.43 (m, 4H), 3.74 (d, 2H, J=7.6 Hz), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.34-0.30 (m, 1H), 0.04-0.00 (m, 1H).

#### 步骤 ii: 0-环丙基甲基羟胺盐酸盐的制备

在室温下，往搅拌下的 2-环丙基甲氧基-异吲哚-1,3-二酮(42.64 g, 196.3 mmol)在 150 ml 二氯甲烷中的溶液中小心加入甲基胍(Aldrich, 10.7 ml, 197 mmol)。几乎立即开始形成白色沉淀。剧烈搅拌 15 分钟后，将该悬浮液真空过滤。同样，过滤滤液以除去另外的沉淀。将所得澄明滤液在减压下小心浓缩(挥发性产物)，得到澄明的液体/固体混合物。制备该产物的乙醚(200 ml)溶液并真空过滤除去白色固体。滤液用氯化氢酸化，立即得到白色沉淀。真空过滤收集固体并用真空烤箱干燥(55℃)，得到 18.7 g (77%) 白色粉末产物；m. p. 165-168℃；

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz;

DMSO) δ 10.77 (broad s, 2H), 3.57 (d, 2H, J=7.3 Hz), 0.84-0.74 (m, 1H), 0.31-0.25 (m, 2H), 0.04-0.00 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; DMSO) δ 75.39, 5.52, 0.00.

#### 步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺

将 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸，0-环丙

基甲基羟胺盐酸盐 (1.25 当量)、苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基-膦六氟磷酸盐 (1.25 当量) 和二异丙基乙基胺 (3 当量) 在 1:1 v/v 四氢呋喃-二氯甲烷中的溶液搅拌 30 分钟。将该反应混合物真空浓缩, 残余物加到乙醚中。乙醚相用稀盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩, 得到预期产物。如果需要进一步纯化的话, 该产物用适宜的溶剂, 如甲醇或氯仿重结晶。

### 实施例 5

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸的制备

步骤 a: 5-硝基-2,3,4-三氟苯甲酸的制备

与实施例 1 的步骤 a 相同。

步骤 b: 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸的制备

将固体 5-硝基-2,3,4-三氟苯甲酸 (1.00 g, 0.00452 mol) 溶于 10 wt. % 氢氧化钠水溶液中。该混合物是澄明的深橙色。在室温下放置数分钟后, 该混合物用浓盐酸水溶液处理直至达到强酸性 (pH 0)。将经真空过滤分离的白色固体沉淀抽吸干燥, 得到 0.40 g 近白色固体。该固体用氯仿 (20 ml) 重结晶, 得到 0.22 g 近白色结晶粉末; 产率 22%; MS (APCI-) 218 (M-1, 100)。

步骤 c: 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

将干燥的氯化氢气溶于无水甲醇 (50 ml) 中直至溶液温热。将微晶固体 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.22 g, 0.00100 mol) 溶于氯化氢的甲醇溶液中。在氮气氛下, 将该反应混合物搅拌回流 16 小时。该混合物真空浓缩, 得到白色固体。产物在高真空下干燥, 得到 0.213 g 白色粉末, 产率 91%; m. p. 108-109.5°C;  $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz; DMSO)  $\delta$  8.25 (dd, 1H,  $J=7.7, 2.2$  Hz), 3.83 (s, 3H); ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H,  $J=7.0, 2.2$  Hz), 3.98 (s, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz; DMSO)  $\delta$ -127.85 (s), -154.32 (d,  $J=19.8$  Hz); ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -118.31 to -118.37 (m), -152.38 (d,  $J=18.3$  Hz); MS (APCI-) 232 (M-1, 100); IR (KBr) 3264, 1731, 1640, 1546, 1307, 1286, 1160  $\text{cm}^{-1}$ 。

步骤 d: 1-金钢烷基 4-羧甲基-2,3-二氟-6-硝基苯基碳酸酯

在室温和搅拌下, 往 1-金钢烷基氟甲酸酯 (2.0 M) 和吡啶 (2.0 M) 在四氢呋喃中的溶液中加入 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯 (0.96 当量, 0.384 M) 的四氢呋喃溶液。该反应混合物搅拌 6 小时后, 真空除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中。该有机溶液用稀盐酸水溶液、稀碳酸钠水溶液和水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并真空浓缩, 得到预期产物。

步骤 e: 1-金钢烷基 4-羧甲基-2-氟-3-(2-甲基-苯基氨基)-6-硝基苯基碳酸酯

将化合物 1-金钢烷基 4-羧甲基-2,3-二氟-6-硝基苯基碳酸酯溶于过量邻甲苯胺。反应混合物在 200℃ 搅拌 6 小时。使该混合物冷却并溶于乙醚中。有机相用稀盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并真空浓缩, 得到预期产物。如果需要, 产物经快速色谱纯化。

步骤 f: 3-氟-4-羟基-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

在室温下, 将化合物 1-金钢烷基 4-羧甲基-2-氟-3-(2-甲基-苯基氨基)-6-硝基苯基碳酸酯溶于过量三氟乙酸中。该混合物搅拌 20 分钟。减压除去 TFA。残余物通过真空泵抽吸除去金钢烷-1-醇, 得到预期产物。

步骤 g: 5-氨基-3-氟-4-羟基-2-(2-甲基-苯基氨基)-苯甲酸甲酯的制备

如实施例 1 的步骤 e 处理 3-氟-4-羟基-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯。

步骤 h: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸甲酯的制备

如实施例 1 的步骤 f 处理 5-氨基-3-氟-4-羟基-2-(2-甲基-苯基氨基)苯甲酸甲酯。如果需要, 产物用适宜的溶剂, 如氯仿或乙醇重结晶。

步骤 i: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸甲酯的制备

将 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸甲酯 (0.042 M), 苄基三甲基二碘化铵 (Aldrich, 95 %, 0.057 M, 1.36 当量) 和氯化锌 (0.070 M, 1.67 当量) 在冰醋酸中的混合物搅拌加热 15 分钟。该混合物真空浓缩, 残余物加到乙醚中。该乙醚溶液用稀盐酸水溶液、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并真空浓缩, 得到预期产物。产物经用适宜溶剂,

如乙醇重结晶纯化。

步骤 j: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸的制备

往搅拌的 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸甲酯 (0.024 M) 的四氢呋喃溶液中加入固体三甲硅烷醇钾 (5.14 当量)。在氩气氛下, 将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。再加入另外的等量三甲硅烷醇钾并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物真空浓缩, 得到残余物, 将该残余物加到 1:1 (v/v) 乙酸乙酯-乙醚中。有机相用稀盐酸水溶液、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩并用氯仿洗涤, 得到粗产物。在适宜的溶剂, 如乙醇中重结晶纯化预期产物。

### 实施例 6

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 a 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

### 实施例 7

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 3 的步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸。

### 实施例 8

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噁唑-5-甲酸的制备

步骤 a: 5-硝基-2,3,4-三氟苯甲酸的制备

与实施例 1 的步骤 a 相同。

步骤 b: 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸的制备

与实施例 4 的步骤 b 相同。

步骤 c: 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

与实施例 4 的步骤 c 相同。

步骤 d: 4-二甲基硫代氨基甲酰氧基-2,3-二氟-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

将 2,3-二氟-4-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯的 N,N-二甲基甲酰胺溶液用以摩尔当量的碳酸铯处理并温热到 85℃, 保持 30 分钟。往该搅拌的化合物中快速滴加稍稍过量的 N,N-二甲基硫代氨基甲酰氧基的 N,N-二甲基甲酰胺的溶液。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 或者可在蒸汽浴上温热 1 小时。将该混合物倾入水中并用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠水溶液、水和盐水洗涤, 用干燥剂, 如硫酸镁或硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 得到粗产物。该化合物经常规方法, 例如色谱或在适宜溶剂中结晶纯化。

步骤 e: 4-二甲基硫代氨基甲酰氧基-3-氟-5-硝基-2-邻甲苯基氨基-苯甲酸甲酯的制备

将化合物 4-二甲基硫代氨基甲酰氧基-2,3-二氟-5-硝基-苯甲酸甲酯溶于过量邻甲苯胺中。将所得混合物在 200℃ 加热 1 小时。然后倾入 5% 盐酸水溶液中。该混合物水溶液用乙醚萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗产物经常规方法, 例如色谱或在适宜溶剂中结晶纯化。

步骤 f: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H 苯并噻唑-5-甲酸甲酯的制备

如实施例 4 的步骤 h 处理 5-氨基-3-氟-4-巯基-2-(2-甲基苯基氨基)-苯甲酸甲酯。

步骤 g: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸甲酯的制备

如实施例 4 的步骤 i 处理化合物 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸甲酯。

步骤 h: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸的制备

如实施例 4 的步骤 j 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸甲酯。

### 实施例 9

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 a 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

### 实施例 10

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 3 的步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并噻唑-5-甲酸。

### 实施例 11

8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸的制备

步骤 a: 8-氟-7-(2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸的制备

将 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)苯甲酸甲酯(由实施例 1 步骤 e 制备)溶于 2:1:1.2 v/v/v 2.0 M 乙酸-4.0 M 乙酸钠-甲醇。将该悬浮液温热到 65℃ (或者直至均匀), 将该澄清溶液倾入温热到 70℃ 的 0.078 M 乙二醛亚硫酸氢钠 (Aldrich, monohydrate, 1.05 当量) 水溶液中。将该反应混合物在 55-75℃ 下轻轻搅拌 1 小时, 然后用冰水浴冷

却到 12℃。将粉碎的氢氧化钠丸(27 当量)加到该冷却到溶液中。使该混合物缓缓地温热到 30℃后搅拌 45 分钟。使温度升至 70℃并保持 15 分钟。使该混合物冷却并用乙酸乙酯处理。将该两相混合物用浓盐酸水溶液处理,以使水相 pH 为 0。分离有机相,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并真空浓缩,得到预期产物。如果需要,该产物用适宜的溶剂,如二氯甲烷研制或者在溶剂,如乙醇重结晶纯化。

步骤 b: 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸的制备

如实施例 4 的步骤 i 处理化合物 8-氟-7-(2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸。

### 实施例 12

8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 a 处理化合物 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸。

步骤 b: 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸羟基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理化合物 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

### 实施例 13

8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理化合物 8-氟-7-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-喹喔啉-6-甲酸。

### 实施例 14

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1,2,5]噻二唑-5-甲酸的制备

步骤 a: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸甲酯的制备

往搅拌下的 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基苯基氨基)-苯甲酸甲酯(由实施例 1 的步骤 e 制备)和二异丙基乙基胺(2 当量)在适宜溶剂, 如乙醚或甲苯中的溶液中加入试剂, 如 N-硫苯胺或亚硫酸氯(1.35 当量)。使反应混合物回流 1 小时。该混合物用稀盐酸水溶液处理。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 并真空浓缩, 得到预期产物。如果需要进一步纯化, 该产物用适宜溶剂, 如氯仿或乙醇重结晶。

另一种方法: 将化合物 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基苯基氨基)-苯甲酸甲酯加到搅拌的一氯化硫(6 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液并缓慢加热到 75-80℃。5 小时后, 使该混合物冷却到 10℃后, 缓慢地加入水。该混合物用溶剂, 例如乙醚或二氯甲烷萃取。有机萃取液经干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩, 得到预期产物。如果需要进一步纯化, 产物用适宜的溶剂, 如氯仿或乙醇重结晶。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸甲酯的制备

如实施例 4 的步骤 i 处理化合物 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸甲酯。

步骤 c: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸的制备

如实施例 4 的步骤 j 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸甲酯。

### 实施例 15

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 a 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-

苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸羧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

#### 实施例 16

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 3 的步骤 b 处理 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸。

#### 实施例 17

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸的制备

步骤 a: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸 2-氧化物的制备

参见 Takakis, I. M.; Hadjimihalakis, P. M., J. Heterocyclic Chem., 27, 177 (1990)。

将 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(由实施例 1 的步骤 d 制备)和亚碘酰苯二乙酸酯(iodosobenzenediacetate) (1.76 当量)在苯中的混合物在室温下搅拌 5 小时。将该混合物真空浓缩, 残余物经柱色谱纯化, 得到预期产物。

另一种方法: 将 4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(0.86 M)的四氢吡喃溶液重氮化, 该重氮盐就地用叠氮化钠处理(如 Smith, P. A. S.; Boyer, J. H., Org. Synth., 31, 14 (1951)所述)以及其中引述的参考文献 4 和 8。该中间体在乙二醇中于 110 - 120℃下热分解 1 小时, 得到预期产物。

步骤 b: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑-5-甲酸甲酯的制备

将 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸甲酯 2-氧化物和叠氮化钠(1.38 当量)的乙二醇溶液在 140 - 150℃加热 30 分钟, 经柱色谱后, 得到预期产物。

步骤 c: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸甲酯

如实施例 4 的步骤 i 处理化合物 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸甲酯。

步骤 d: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸的制备

如实施例 4 的步骤 j 处理 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸甲酯。

### 实施例 18

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 a 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

如实施例 2 的步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

### 实施例 19

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 3 步骤 b 处理 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-苯并[1, 2, 5]噁二唑-5-甲酸。

### 实施例 20

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸的制备

步骤 a: 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H 苯并三唑-5-甲酸甲酯的制备

通过常规方法重氮化 4,5-二氨基-3-氟-2-(2-甲基-苯基氨基)苯甲酸甲酯(由实施例 1 的步骤 e 制备)。经后处理得到预期产物。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸甲酯的制备

如实施例 4 的步骤 i 处理 7-氟-6-(2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸甲酯。

步骤 c: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸的制备

如实施例 4 的步骤 j 处理 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸甲酯。

### 实施例 21

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

步骤 a: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-羧酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺的制备

如实施例 2 步骤 a 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H 苯并三唑-5-甲酸。

步骤 b: 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸羟基酰胺的制备

如实施例 2 步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H 苯并三唑-5-甲酸 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-氧基酰胺。

### 实施例 22

7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H-苯并三唑-5-甲酸环丙基甲氧基-酰胺的制备

如实施例 3 步骤 b 处理化合物 7-氟-6-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-1H

苯并三唑-5-甲酸。

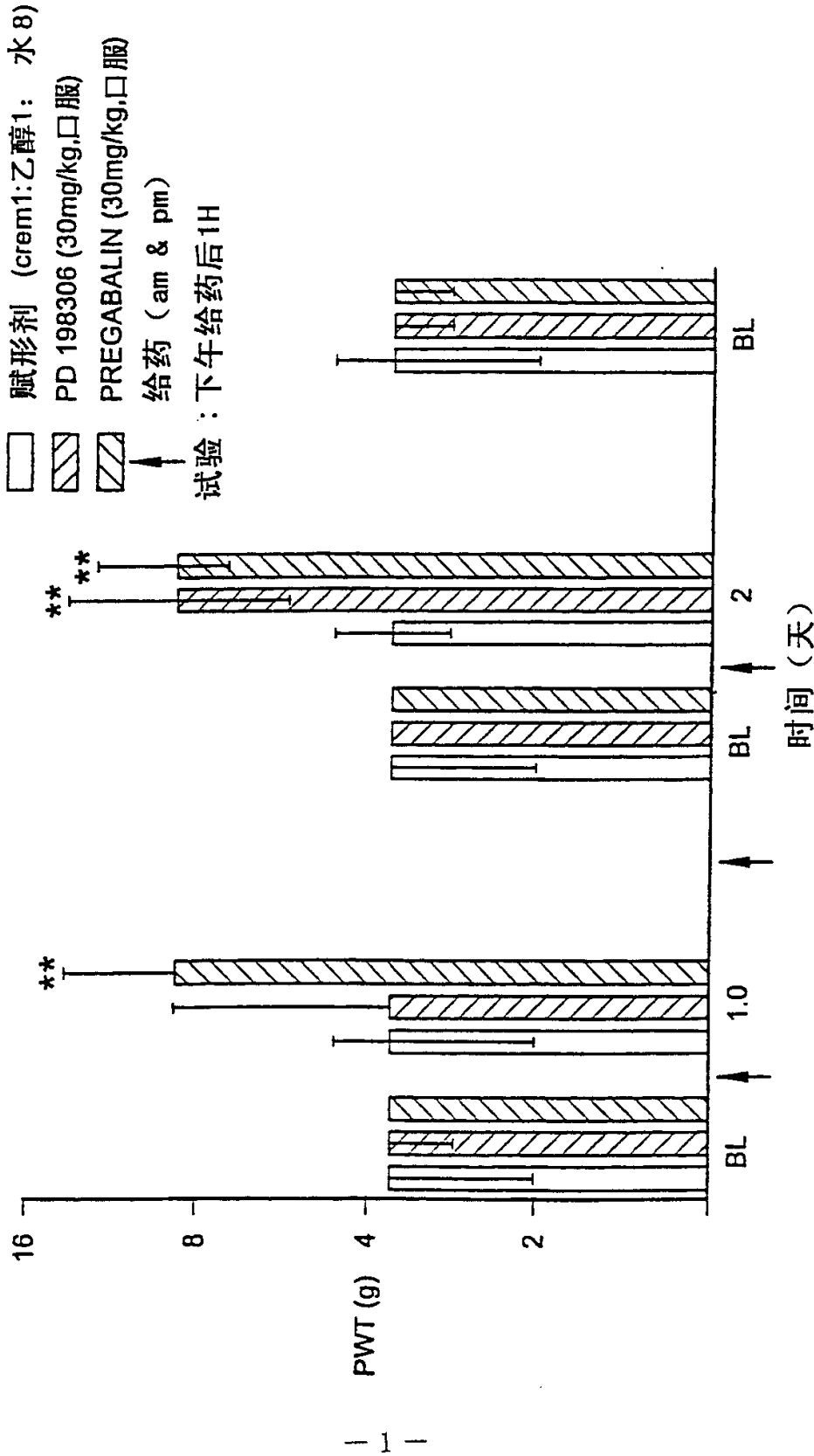
#### F. 其它实施方案

本发明的实质性特征很容易由上述的公开内容和实施例，以及下面的权利要求清楚地获知。本发明的范围还包括普通技术人员所掌握的知识范围内的各种修饰和变化。实例包括通过添加或除去保护基修饰的公开化合物，或其酯、可药用盐、水合物、酸或酰胺。本文引用的文献均全文引入以供参考。

说明书附图

图1

PD 198306对链佐星引起的静止异常性疼痛的影响



\*\* P<0.01同一天与赋形剂试验相比(Mann-Whitney) (n=6-7)

图2

系统（口服）施用PD 198306对链佐星引起的  
的静止异常性疼痛的影响

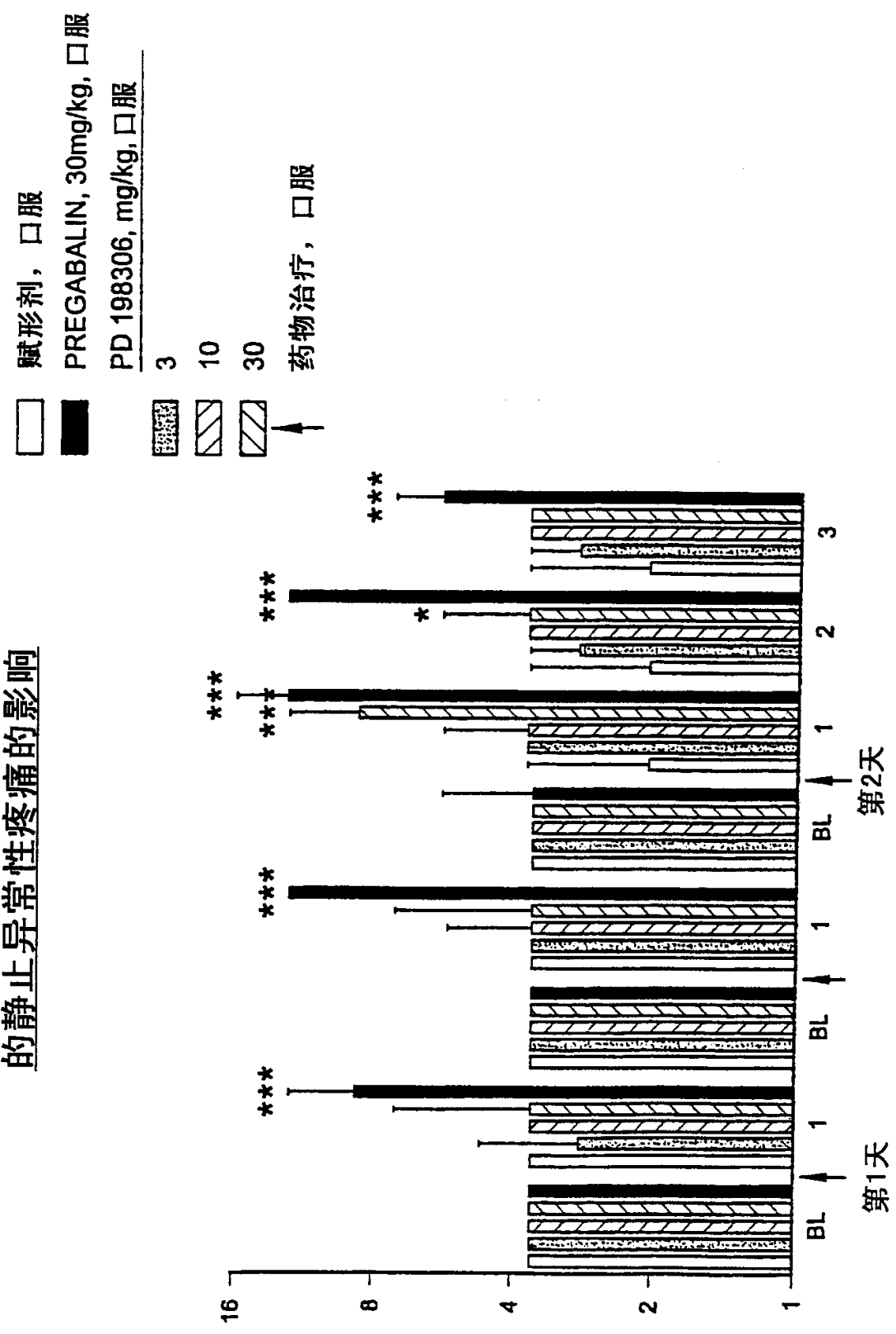


图3

系统（口服）施用PD 198306对CCI引起的  
的静止异常疼痛的影响

赋形剂, 口服  
 PREGABALIN, 30mg/kg, 口服  
 PD 198306, 30mg/kg, 口服  
 3  
 10  
 30  
 药物治疗, 口服

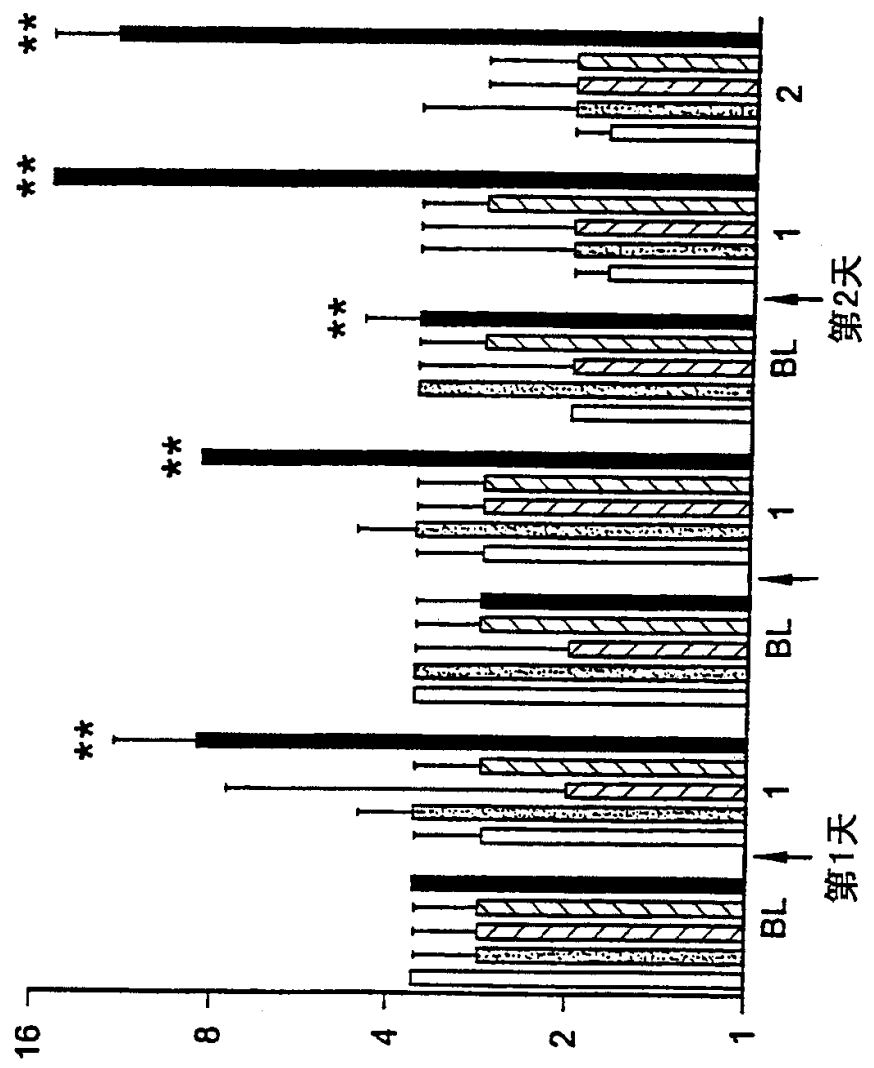


图4

鞘内(i. t.)施用PD 198306对链佐星引起的  
静止异常性疼痛的影响

□ 赋形剂, I.T.  
 ■ PREGABALIN, 100 $\mu$ g/10 $\mu$ l, I.T.  
 ▨ PD 198306, 1 $\mu$ g/10 $\mu$ l, I.T.  
 ▩ PD 198306, 3 $\mu$ g/10 $\mu$ l, I.T.  
 ▪ PD 198306, 10 $\mu$ g/10 $\mu$ l, I.T.  
 ▫ PD 198306, 30 $\mu$ g/10 $\mu$ l, I.T.

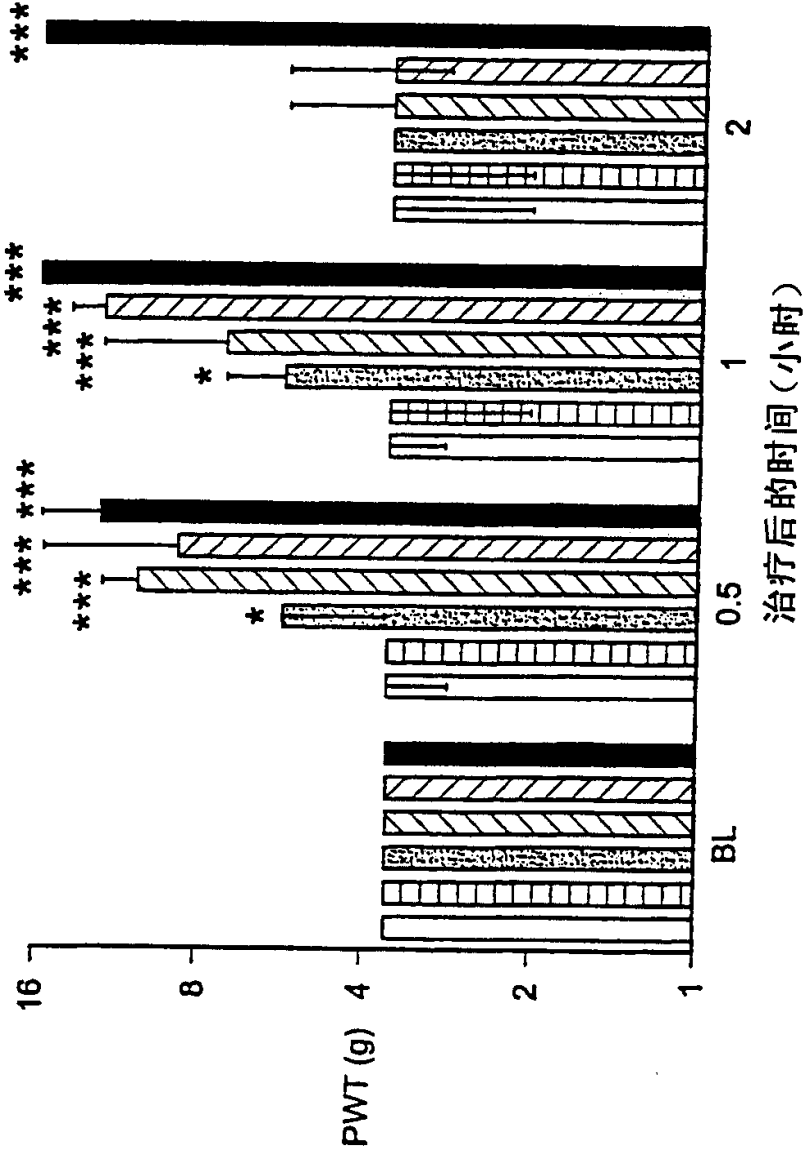


图5

鞘内(i. t.)施用PD 198306对CCI引起的  
静止异常性疼痛的影响

□ 赋形剂, i. t.  
 ■ PREGABALIN, 100 $\mu$ g/10 $\mu$ l, i. t.  
 ▨ PD 198306, 1 $\mu$ g/10 $\mu$ l, i. t.  
 ▩ PD 198306, 3 $\mu$ g/10 $\mu$ l, i. t.  
 ▪ PD 198306, 10 $\mu$ g/10 $\mu$ l, i. t.  
 ▫ PD 198306, 30 $\mu$ g/10 $\mu$ l, i. t.

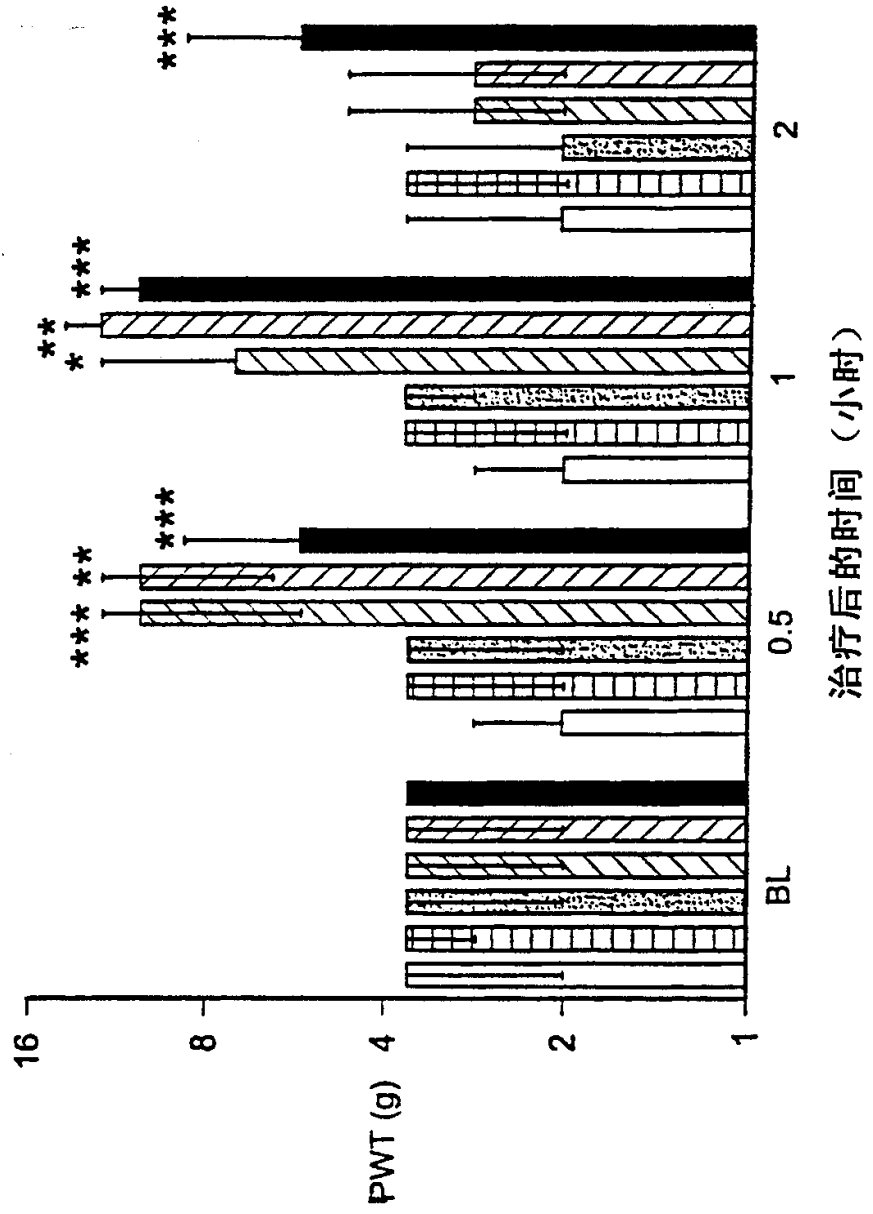


图6

足底内(i.p.l.)施用PD 198306对链佐星引起的静止异常性疼痛的影响

□ 赋形剂 (i.p.l.)  
PD 198306  
■ i.pl. (3mg/100 $\mu$ l)  
▨ i.t. (30 $\mu$ g/10 $\mu$ l)

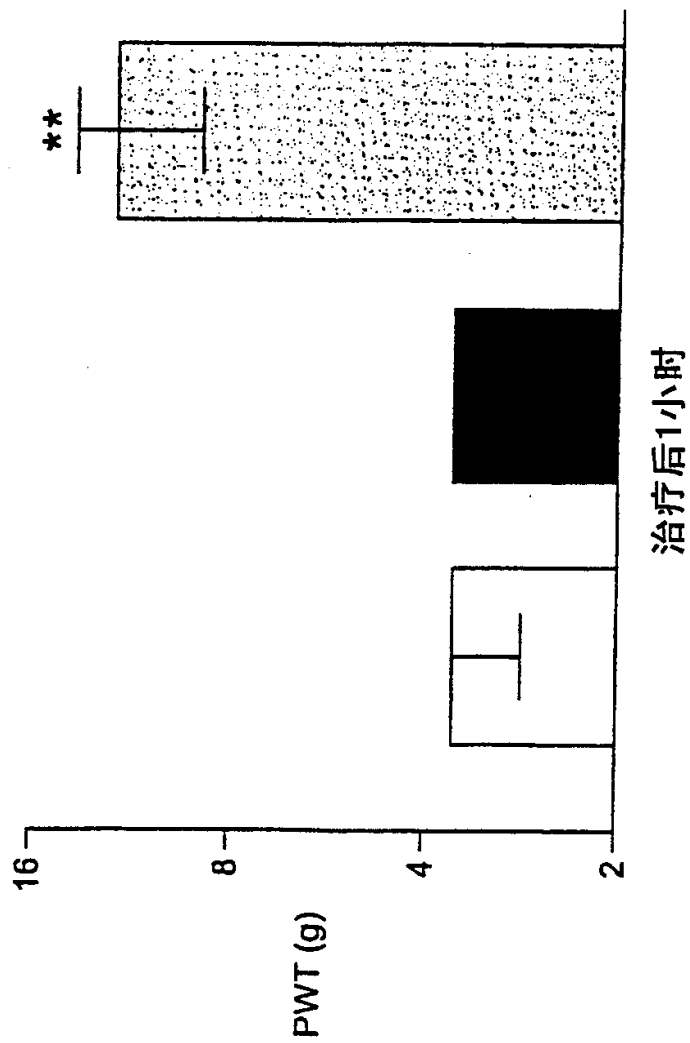


图7

足底内(i.p.l.)施用PD 198306对CCI引起的静止异常性疼痛的影响

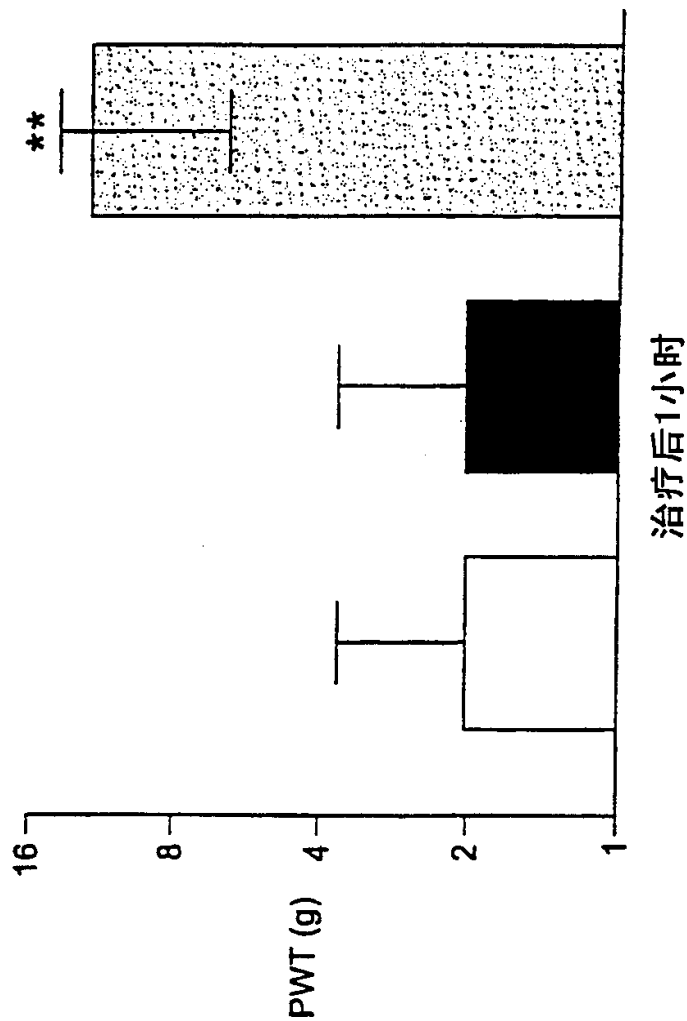
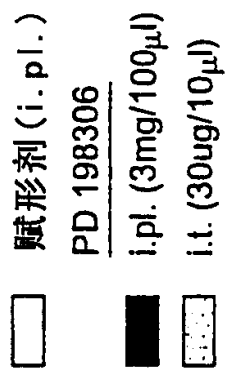


图8

鞘内 (i. t.) 施用PD 219622, PD 297447, PD 184352, PD 254552或PREGABALIN对CCI引起的静止异常性疼痛的影响

