



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104844578 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201510081896. 5	C07D 231/14(2006. 01)
(22) 申请日 2008. 07. 21	C07D 401/06(2006. 01)
(30) 优先权数据	C07D 403/06(2006. 01)
60/950, 625 2007. 07. 19 US	C07D 403/12(2006. 01)
(62) 分案原申请数据	C07D 401/04(2006. 01)
200880021346. 2 2008. 07. 21	C07D 277/56(2006. 01)
(71) 申请人 H. 隆德贝克有限公司	C07D 409/04(2006. 01)
地址 丹麦哥本哈根	A61K 31/506(2006. 01)
(72) 发明人 H·李 J·元	A61K 31/5377(2006. 01)
R·巴克塔瓦特查拉姆	A61K 31/4985(2006. 01)
K·J·霍格茨 S·M·卡皮托斯蒂	A61K 31/4439(2006. 01)
J·毛 D·J·乌斯特罗 Q·郭	A61K 31/541(2006. 01)
(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司	A61K 31/444(2006. 01)
72003	A61K 31/381(2006. 01)
代理人 吴小瑛 张福根	A61K 31/497(2006. 01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/415(2006. 01)
C07D 403/04(2006. 01)	A61K 31/454(2006. 01)
C07D 401/14(2006. 01)	A61K 31/4155(2006. 01)
C07D 487/04(2006. 01)	A61K 31/4178(2006. 01)
C07D 417/04(2006. 01)	A61K 31/426(2006. 01)
C07D 417/12(2006. 01)	A61K 31/427(2006. 01)
C07D 417/14(2006. 01)	A61K 31/496(2006. 01)
C07D 333/38(2006. 01)	A61P 29/00(2006. 01)
	A61P 25/04(2006. 01)

权利要求书6页 说明书150页

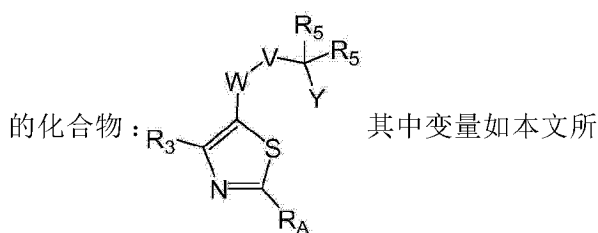
(54) 发明名称

5 元杂环酰胺及相关的化合物

病症的药物组合物及方法, 及使用这些配体供受体定位研究的方法。

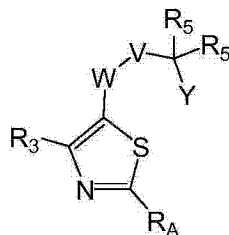
(57) 摘要

本发明提供具有下式的 5 元杂环酰胺和相关



定义。这类化合物是可用于调节体内或体外特定受体活性的配体, 并且特别适用于治疗与人类、驯养伴侣动物及家畜动物的病理受体活化作用相关的状况。本发明也提供使用这些化合物治疗这些

1. 一种化合物或其药学可接受的盐,所述化合物具有下式:



其中,

W 是 $-C(=O)NR_4-$, $-NR_4C(=O)-$;

V 是亚甲基;

Y 是苯基或 5- 或 6- 元杂芳基;

其中,苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地被选自以下的 0-4 个取代

基取代:卤素,羟基,氰基,氨基, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基,

C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基;各 R_3 独立地选自氢, 卤素, C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基;

R_4 是氢;

各 R_5 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基,使得至少一个 R_5 不是氢;或两个 R_5 与共同相连的碳原子一起形成 C_3-C_7 环烷基;

R_A 是 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基,其任选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:

(i) 氨基, 卤素, 氨基羰基;和

(ii) C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 Y 是苯基或吡啶基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 Y 的 0-4 个取代基选自:氯,甲基,三氟甲基和甲氧基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 R_3 选自溴,甲基,异丙基,叔丁基和三氟甲基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 R_5 选自氢和异丁基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 R_A 选自嘧啶,吡啶和吡嗪。

7. 根据权利要求 1 或 6 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中 R_A 的 0-4 个取代基选自:氟,溴,甲基,乙基,异丙基和甲氧基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐,其中所述化合物选自:

1-(3-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡嗪-4-甲酰胺

1-(3-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡嗪-4-甲酰胺

1-(3-氨基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡嗪-4-甲酰胺

1-(3-乙基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡嗪-4-甲酰胺

1-(3-甲基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-(吡啶-3-基)环己基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-戊基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-{[1-(4-氯苯基)环丁基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-{[1-(4-甲氧基苯基)环己基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-叔丁基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-叔丁基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲

基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-{[1-(4-氟苯基)环己基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基嘧啶-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基嘧啶-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-氨基嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(5-氯嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(5-氟嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-(6-甲基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

2-[4-({[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基烟酰胺

2-[4-({[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基烟酰胺

2-[4-({[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基甲酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]烟酰胺

2-[4-({[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基甲酰基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基]烟酰胺

2-{3-甲基-4-[(1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基)甲基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-1-基}烟酸

3-氯-1-嘧啶-2-基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-氯-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-氯-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-氯-N-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-环丙基-N-(4-甲基-2-苯基戊基)-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-环丙基-N-{2-哌啶-1-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-环丙基-N-{2-哌啶-1-基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-环丙基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-异丙基-1-嘧啶-2-基-N-({4-[4-(三氟甲基)苯基]四氢-2H-吡喃-4-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-异丙基-N-{2-吗啉-4-基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-异丙基-N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-甲基-1-吡嗪-2-基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-甲基-1-嘧啶-2-基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-吡嗪-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

3-甲基-N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-(2-环己基-2-苯基乙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-(2-苯基丁基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(2-苯基壬基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(2-苯基辛基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(3-环己基-2-苯基丙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(3-环戊基-2-苯基丙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(4-环己基-2-苯基丁基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(4-甲基-2-苯基戊基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(2-溴苯基)乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-吗啉-4-基乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-吗啉-4-基乙基]-3-环丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-(3-氰基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3-环丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-环丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)戊基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-氯苯基)丙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[2-(4-苯氧基苯基)乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
N-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)戊基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲

酰胺

N-{2-异丙氧基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-3-异丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{2-哌啶-1-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[1-(4-氯苯基)环丁基]甲基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[1-(4-甲氧基苯基)环己基]甲基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-1-(3-氰基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-1-(3-乙氧基吡嗪-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-1-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2-基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-3-环丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

N-{[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-3-异丙基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

2-{3-甲基-4-[(1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基)甲基]氨基甲酰基}-1H-吡唑-1-基}烟酸甲酯。

9. 一种药物组合物,其包含至少一个根据权利要求 1-8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及生理学上可接受的载体或赋形剂。

10. 权利要求 1-8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者中对 P2X₇受体调节有响应的状况的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 的用途,其中所述状况是疼痛。

12. 根据权利要求 10 的用途,其中所述状况是神经性疼痛。

5 元杂环酰胺及相关的化合物

[0001] 本申请是申请号为 200880021346.2、发明名称为 5 元杂环酰胺及相关的化合物的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明一般地涉及 5 元杂环酰胺和相关的化合物,其具有有用的药理学性能。本发明进一步涉及这类化合物用于治疗与 P2X₇受体激活相关的状况,用于辨别与 P2X₇受体结合的其它药剂,以及作为检测与定位 P2X₇受体的探针的用途。

背景技术

[0003] 痛觉,或伤害感受,是由称为“伤害性感受器”的一组特定感觉神经元的外周末端所介导。哺乳动物中,各种物理和化学刺激诱发这些神经的活化,导致辨识潜在的有害刺激。然而,伤害性感受器的不适当或过度激活可使急性或慢性疼痛减弱。

[0004] 神经性疼痛,通常由神经系统的损伤引起,包含缺乏刺激下的疼痛信号传递,来自正常无害刺激的疼痛(异常性疼痛)和来自正常疼痛刺激的疼痛增强(痛觉增敏)。多数情况下,神经性疼痛被认为是因为外周系统初始损伤(例如,通过直接损伤或全身性疾病)后外周和中枢神经系统中的致敏作用而发生。神经性疼痛通常是灼伤、刺痛且强度不退,并且有时可能较最初的损伤或诱发其的疾病过程更弱。

[0005] 神经性疼痛的现行疗法通常起不到最佳效果。阿片类,如吗啡,是有效的止痛剂,但是其应用由于不利的副作用而受限,所述副作用如身体成瘾和停药性质,以及呼吸抑制、情绪改变和肠能动性降低伴便秘、恶心、呕吐及内分泌和自主神经系统改变。另外,神经性疼痛对常规阿片止痛方案或对用其它药物如加巴喷丁治疗通常无响应或仅部分响应。使用 N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂氯胺酮或 $\alpha(2)$ -肾上腺素能激动剂可乐定治疗可降低急性或慢性疼痛,并使得阿片用量减少,但是这些药物由于副反应通常耐受性差。

[0006] 对于现行治疗不足或存在问题的另一种常见状况是炎症。暂时的炎症是保护哺乳动物不侵入病原体的有益机制。然而,无法控制的炎症引起组织损伤和疼痛,并且是诸如以下许多疾病的根本原因,包括哮喘以及其它过敏、感染、自身免疫、变性和特发性疾病。现行治疗通常呈现低、延迟的或仅仅是暂时的疗效,不希望有的副作用和/或缺乏选择性。持续需要克服一种或多种当前用于免疫抑制或在治疗或预防炎性疾病中的药物缺点的新型药物,所述炎性疾病包括变应性疾病、自身免疫性疾病、纤维生成性疾病和神经变性疾病,如肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病和杭廷顿氏舞蹈病。

[0007] P2X₇受体是配体门控离子通道,其由 ATP 激活,并且存在于多种细胞类型上,包括中枢神经系统中的小胶质细胞和涉及炎症和免疫系统功能的细胞如免疫细胞。特别地, P2X₇涉及淋巴细胞和单核细胞/巨噬细胞的激活,导致致炎细胞因子(例如, TNF α 和 IL-1 β)从这些细胞的释放增多。最近的研究表明在炎症(例如,类风湿性关节炎和其它自身免疫性疾病、骨关节炎、眼色素层炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾患和炎性肠病)或间质性纤维化的情况下抑制 P2X₇受体激活产生治疗效应。这些和其它研究表明 P2X₇受体拮抗剂可

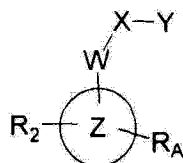
发现在治疗和预防疼痛中的用途,所述疼痛包括急性、慢性和神经性疼痛,以及各种其它状况,包括骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、外伤性脑损伤、哮喘、慢性阻塞性肺疾患和内脏器官的纤维化(例如,间质性纤维化)。

[0008] 小分子 P2X₇受体拮抗剂用于这类治疗是理想的。本发明满足这种需要,并提供进一步的相关优势。

发明概要

[0009] 本发明提供 5 元杂环酰胺和相关的化合物,具有式 A:

[0010]



式 A

[0011] 以及该化合物药学上可接受的盐,溶剂合物(例如水合物),酰胺和酯。

[0012] 式 A 内:

[0013]  表示 5 元杂芳基环;

[0014] W 是 (= O)NR₄-, -NR₄C(= O)- 或 -NR₄-NR₄-C(= O)-;

[0015] X 不存在或是 C₁-C₆亚烷基,其任选地被取代并且优选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:(i) 羟基和 -COOH;(ii) C₁-C₈烷基,(C₃-C₈环烷基)C₀-C₄烷基,C₁-C₆氨基烷基,C₂-C₈烷基醚,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基 C₀-C₄烷基,(4-7 元杂环烷基)C₀-C₄烷基和苯基 C₀-C₂烷基;(iii) 取代基,其与任何介于其间的碳原子合起来形成 3-7- 元环烷基或 4-7 元杂环烷基;和 (iv) 取代基,其连同 R₄和任何介于其间的原子一起形成 4-7 元杂环烷基;该 (ii)、(iii) 和 (iv) 各自任选地被取代,且该 (ii)、(iii) 和 (iv) 各自优选被独立地选自以下的 0-3 个取代基取代:羟基,卤素,氨基,氧代,氨基羰基,氨基磺酰基,-COOH,C₁-C₆烷基,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆烷氧基,(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基和 4-7 元杂环烷基;

[0016] Y 是 C₁-C₈烷基,C₃-C₁₆环烷基,4-16 元杂环烷基,6-16 元芳基或 (5-16 元杂芳基,其各自是任选地被取代的和其各自优选被独立地选自以下的 0-6 个取代基所取代:羟基,卤素,氰基,氨基,硝基,氧代,氨基羰基,氨基磺酰基,-COOH,C₁-C₆烷基,C₂-C₆烯基,C₂-C₆炔基,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆羟基烷基,C₁-C₆氨基烷基,C₁-C₆烷氧基,C₁-C₆卤代烷氧基,C₂-C₆烷基醚,C₁-C₆烷酰基,C₁-C₆烷基磺酰基,(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基,C₁-C₆烷酰基氨基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基和 (C₁-C₆烷基)磺酰基氨基;

[0017] R₂表示独立地选自以下的 0-2 个取代基:卤素,氰基,氨基,硝基,氨基羰基,氨基磺酰基,-COOH,C₁-C₆烷基,C₂-C₆烯基,C₂-C₆炔基,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆羟基烷基,C₁-C₆氨基烷基,C₁-C₆烷氧基,C₁-C₆卤代烷氧基,C₁-C₆烷酰基,C₂-C₆烷基醚,(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基,C₁-C₆烷基磺酰基,C₁-C₆烷酰基氨基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基,单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基和 (C₁-C₆烷基)磺酰基氨基;

[0018] 各 R_4 独立地是氢, C_1 - C_6 烷基, (C_3 - C_8 环烷基) C_0 - C_2 烷基或与 X 的取代基合起来形成 4-7 元杂环烷基; 和

[0019] R_A 是式 -L-A-M 的基团, 其中:

[0020] L 不存在或是 C_1 - C_6 亚烷基, 其任选地通过用碳-碳双键或碳-碳三键置换碳-碳单键而修饰, 该亚烷基任选地被氧代, $-COOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-PO_3H_2$, 四唑或咪唑酮取代;

[0021] A 不存在或为 CO , O , NR_6 , S , SO , SO_2 , $CONR_6$, NR_6CO , (C_4 - C_7 环烷基) C_0 - C_2 烷基, 4-7 元杂环烷基或 5- 或 6- 元杂芳基; 其中 R_6 是氢或 C_1 - C_6 烷基; 和

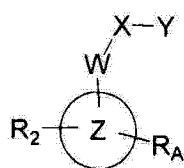
[0022] M 是:

[0023] (i) 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 氨基羰基, 氨基磺酰基或 $-COOH$; 或

[0024] (ii) C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, (4-10 元碳环) C_0 - C_4 烷基, (4-10 元杂环) C_0 - C_4 烷基, C_1 - C_6 烷酰基氧基, C_1 - C_6 烷酰基氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基氧基, 单或二- C_1 - C_6 烷基氨基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基磺酰基, 或单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基羰基; 其各自是任选地被取代的且其各自优选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_2 - C_6 烷基醚, C_1 - C_6 烷酰基氨基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基磺酰基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基氨基) 羰基和 4-7 元杂环。

[0025] 某些方面内, 本发明提供 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 具有式 I:

[0026]



式 I

[0027] 其中:

[0028] Y 是 C_4 - C_{12} 环烷基, 其被独立地选自以下的 0-6 个取代基所取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, (4-7 元杂环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基 C_0 - C_4 烷基;

[0029] R_2 表示独立地选自以下的 0-2 个取代基: 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 氨基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷酰基, C_2 - C_6 烷基醚, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷酰基氨基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基)

氨基羰基, 单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基磺酰基和 (C_1 - C_6 烷基) 磺酰基氨基; 使得如果 

表示吡唑或咪唑, 则 R_2 不是烷氧基或卤烷氧基基团;

[0030] R_A 是式 -L-A-M 的基团, 其中 L 和 A 如上所述, 和 M 是:

[0031] (i) 羟基, 氰基, 氨基, 氨基羰基, 氨基磺酰基或 $-COOH$; 或

[0032] (ii) C_3 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, (4-10 元碳环) C_0 - C_4 烷基, (4-7 元杂环) C_0 - C_4 烷基, C_1 - C_6 烷酰基氧基, C_1 - C_6 烷酰基氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基

基, C_1-C_6 烷基磺酰基氧基, 单或二 $-C_1-C_6$ 烷基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 或单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基; 其各自是任选地被取代的和其各自优选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基氨基) 羰基和 4-7 元杂环;

[0033] 使得:

[0034] R_A 不是未被取代的苄基; 和

[0035] 如果 $\bigcirc Z$ 表示吡唑或咪唑和 L 不存在, 那么:

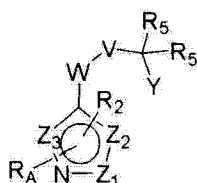
[0036] (a) A 不是 O; 和

[0037] (b) 如果 A 不存在, 那么 M 不是未被取代的或被取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[0038] 且剩余变量如针对式 A 所述。

[0039] 某些方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 III:

[0040]



式 III

[0041] 以及该化合物药学上可接受的盐, 溶剂合物 (例如水合物), 酰胺和酯。

[0042] 式 III 内:

[0043] Z_1 , Z_2 和 Z_3 独立地是 N, NH, CH, S 或 O; 使得 Z_1 , Z_2 和 Z_3 中的最多一个选自 O 和 S;

[0044] W, R_2 和 R_4 如针对式 A 所述;

[0045] V 是 C_1-C_6 亚烷基, 其任选地被取代和优选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) C_1-C_4 烷基, $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基和苯基 C_0-C_2 烷基; (ii) 取代基, 其与任何介于其间的碳原子合起来形成 3-7 元环烷基或 4-7 元杂环烷基环; 和 (iii) 取代基, 其连同 R_4 和任何介于其间的原子一起形成 4-7 元杂环烷基;

[0046] Y 是 C_3-C_{16} 环烷基, 6-16 元芳基或 5-16 元杂芳基, 其各自是任选地被取代的和其各自优选被独立地选自以下的 0-6 个取代基所取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基和 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰基氨基;

[0047] 或者:

[0048] (i) 各 R_5 独立地是氢, $-COOH$, C_1-C_6 烷基或 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 使得至少一个 R_5 不是氢; 或

[0049] (ii) 两个 R_5 部分连同它们结合的碳原子一起形成 C_3-C_7 环烷基; 和

[0050] R_A 是式 $-L-A-M$ 的基团, 其中:

[0051] L 如针对式 A 所述；

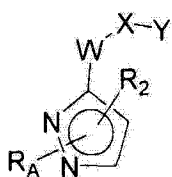
[0052] A 不存在或为 CO, O, NR₆, S, SO, SO₂, CONR₆, (C₄-C₇环烷基)C₀-C₂烷基, 或 4-7 元杂环烷基；其中 R₆是氢或 C₁-C₆烷基；和

[0053] M 是 (5-10 元杂芳基)C₀-C₄烷基, 其是任选地被取代的和优选被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₁-C₆羟基烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, C₂-C₆烷基醚, C₁-C₆烷酰基氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆烷基磺酰基氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基, 单或二-(C₁-C₆烷基氨基)羰基和 4-7 元杂环；

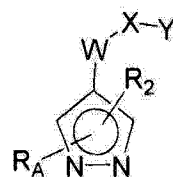
[0054] 使得 R_A不是吡咯。

[0055] 进一步的方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 IV 或式 V：

[0056]



式 IV



式 V

[0057] 以及该化合物药学上可接受的盐, 溶剂合物 (例如水合物), 酰胺和酯。

[0058] 式 IV 和 V 内：

[0059] W 是 -C(=O)NR₄- 或 -NR₄C(=O)-；

[0060] X 是 C₂-C₆亚烷基, 其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：

[0061] (i) 羟基和 -COOH；

[0062] (ii) C₁-C₈烷基, (C₃-C₈环烷基)C₀-C₄烷基, C₁-C₆氨基烷基, C₂-C₈烷基醚, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基 C₀-C₄烷基, (4-7 元杂环烷基)C₀-C₄烷基和苯基 C₀-C₂烷基；

[0063] (iii) 取代基, 其与任何介于其间的碳原子合起来形成 3-7 元环烷基或 4-7 元杂环烷基；和

[0064] (iv) 取代基, 其连同 R₄和任何介于其间的原子一起形成 4-7 元杂环烷基；

[0065] 各 (ii)、(iii) 和 (iv) 被独立地选自以下的 0-3 个取代基取代：羟基, 卤素, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, (C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基和 4-7 元杂环烷基；

[0066] R₂和 R₄如针对式 A 所述；

[0067] Y 是 C₃-C₁₆环烷基, 苯基或 6-10 元杂环, 其各自是任选地被取代的和其各自优选被独立地选自以下的 0-6 个取代基所取代：羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆羟基烷基, C₁-C₆氨基烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, C₂-C₆烷基醚, C₁-C₆烷酰基, C₁-C₆烷基磺酰基, (C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基, C₁-C₆烷酰基氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基和 (C₁-C₆烷基)磺酰基氨基；

[0068] R_A 包含环且具有式 $-L-A-M$, 其中 :

[0069] L 和 A 如针对式 A 所述 ; 和

[0070] M 是 :

[0071] (i) 羟基, 氰基, 氨基, 卤素, 氨基羰基, 氨基磺酰基或 $-COOH$; 或

[0072] (ii) C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, (4-10 元碳环) C_0-C_4 烷基, (4-7 元杂环) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 烷酰基氧基, C_1-C_6 烷酰基氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基氧基, 单或二 $-C_1-C_6$ 烷基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 或单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基 ; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代 :

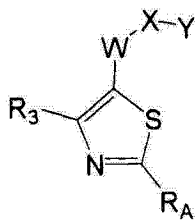
[0073] (a) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和

[0074] (b) C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烯基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基氨基) 羰基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基 C_0-C_2 烷基, 苯基 C_0-C_2 烷基和 (4-7 元杂环) C_0-C_4 烷基 ; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代 : 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烯基和 C_1-C_4 卤代烷基 ;

[0075] 使得 R_A 不是 : (i) 被 C_1-C_6 烷氧基取代的哒嗪, (ii) 取代的或未被取代的苄基, (iii) 未被取代的苯基或 (iv) 0- 连接的部分。

[0076] 某些方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 VI :

[0077]



式 VI

[0078] 以及该化合物药学上可接受的盐, 溶剂合物 (例如水合物), 酰胺和酯。

[0079] 式 VI 内 :

[0080] W 和 X 和各 R_4 如针对式 A 所述 ;

[0081] Y 是 C_3-C_{16} 环烷基, 6-16 元芳基或 5-16 元杂芳基, 其各自被独立地选自以下的 0-6 个取代基取代 : 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基, 单或二 $-(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基和 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰基氨基 ;

[0082] R_3 是氢, 卤素, 氰基, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_2-C_6 烷基醚或 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基 ; 和

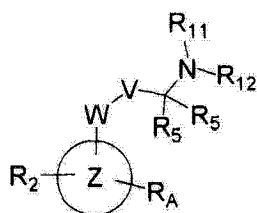
[0083] R_A 是苯基 C_0-C_4 烷基, (5- 或 6- 元杂环) C_0-C_4 烷基, 苯基 C_0-C_2 烷基 $-T-$ 或 (5- 或 6- 元杂环) C_0-C_4 烷基 $-T-$, 其中 T 是 S 或 O ; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代 :

[0084] (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和

[0085] (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基氨基)羰基和(4-7元杂环) C_0-C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的0-4个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烯基和 C_1-C_4 卤代烷基。

[0086] 某些方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 VII:

[0087]



式 VII

[0088] 或其药学上可接受的盐或水合物, 其中:

[0089] $\textcircled{Z}$ 表示 5 元杂芳基环; 使得 $\textcircled{Z}$ 不是呋喃, 1H-吡咯或异噁唑;

[0090] W, R_2 和各 R_4 如针对式 A 所述;

[0091] V 不存在或是 C_1-C_5 亚烷基, 其被独立地选自以下的0-4个取代基取代: (i) $-COOH$, C_1-C_6 烷基, $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_2-C_6 烷基醚, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_0-C_4 烷基, (4-7元杂环烷基) C_0-C_4 烷基和苯基 C_0-C_2 烷基; (ii) 取代基, 其与任何介于其间的碳原子合起来形成3-7元环烷基或4-7元杂环烷基; 和 (iii) 取代基, 其连同 R_4 和任何介于其间的原子一起形成4-7元杂环烷基;

[0092] 各 R_5 独立地是 (i) $-COOH$; (ii) $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_2-C_6 烷基醚, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_0-C_4 烷基, (4-7元杂环烷基) C_0-C_4 烷基和苯基 C_0-C_2 烷基; 或 (iii) 与另一 R_5 部分和它们所结合的碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基或4-7元杂环烷基; 各 (ii) 或 (iii) 被独立地选自以下的0-3个取代基取代: 羟基, 卤素, 氨基, 氨基羰基, C_1-C_6 烷基 C_1-C_6 烷氧基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基羰基和4-7元杂环烷基; 使得至少一个 R_5 不是甲基; 和

[0093] R_{11} 和 R_{12} 是

[0094] (i) 独立地选自 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基和 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基; 或

[0095] (ii) 与它们结合的氮原子一起形成4-7元杂环烷基;

[0096] 各 (i) 和 (ii) 被独立地选自以下的0-4个取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基氨基)羰基和4-7元杂环; 和

[0097] R_A 是式 $-L-A-M$ 的基团, 其中:

[0098] L 和 A 如针对式 A 所述; 和

[0099] M 是:

[0100] (i) 羟基, 氰基, 氨基, 氨基羰基, 氨基磺酰基或 $-COOH$; 或

[0101] (ii) C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, (4-10 元碳环) C_0-C_4 烷基, (4-10 元杂环) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 烷酰基氧基, C_1-C_6 烷酰基氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基氧基, 单或二- C_1-C_6 烷基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基, 或单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基羰基; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基, 单或二-(C_1-C_6 烷基氨基) 羰基和 4-7 元杂环;

[0102] 使得 (i) R_A 不是甲基, 乙酰基或三氟乙酮; (ii) 如果 $\textcircled{Z}$ 是噻吩, 那么 R_{11} 和 R_{12}

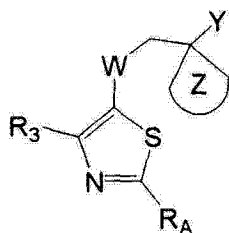
不合起来至形成吗啉基; (iii) 如果 $\textcircled{Z}$ 是吡唑, 那么 R_A 不是苄基或 4-甲基苄基; 和 (iv)

如果 $\textcircled{Z}$ 是噻唑, 那么 R_A 不是未被取代的苯基, 未被取代的吡啶-2-基, 未被取代的噻

吩-2-基, 未被取代的噻吩-3-基, 4-甲基苯基, 4-乙基苯基, 4-甲氧苯基, 3,4-二甲氧基苯基或 4-(对-甲苯基氧基甲基)。

[0103] 某些方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 VIII:

[0104]



式 VIII

[0105] 或其药学上可接受的盐或水合物, 其中:

[0106] W 和各 R_4 如针对式 A 所述;

[0107] $\textcircled{Z}$ 是 3-7 元环烷基或 4-7 元杂环烷基;

[0108] Y 是 5-7 元的杂环烷基, 其被独立地选自以下的 0-6 个取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, (C_3-C_7 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基羰基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基和 (C_1-C_6 烷基) 磺酰基氨基;

[0109] R_3 是卤素, 氰基, C_3-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_2-C_6 烷基醚, (C_3-C_7 环烷基) C_0-C_4 烷基, 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基; 和

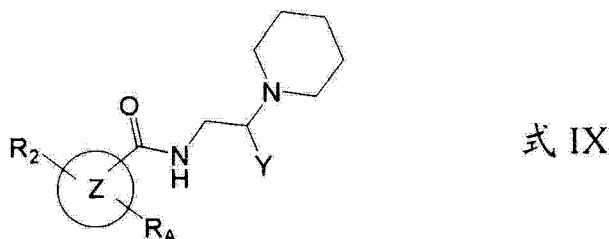
[0110] R_A 是苯基 C_0-C_4 烷基, (5- 或 6- 元杂环) C_0-C_4 烷基, 苯基 C_0-C_2 烷基-T- 或 (5- 或 6- 元杂环) C_0-C_4 烷基-T-, 其中 T 是 S 或 O; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:

[0111] (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和

[0112] (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基氨基) 羰基和 (4-7 元杂环) C_0-C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基和 C_1-C_4 卤代烷基。

[0113] 更进一步方面内, 本发明提供具有式 A 的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 其进一步满足式 IX:

[0114]



[0115] 或其药学上可接受的盐或水合物, 其中:

[0116] $\textcircled{Z}$ 表示 5 元杂芳基环; 使得 $\textcircled{Z}$ 不是呋喃或异噁唑;

[0117] Y 是 6-16 元芳基或 5-16 元杂芳基, 其各自是任选地被取代的和其各自优选被独立地选自以下的 0-6 个取代基所取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基和 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰基氨基;

[0118] R_2 如针对式 A 所述;

[0119] R_A 是式 $-L-A-M$ 的基团, 其中 L, A 和 M 如针对式 A 所述; 使得 (i) R_A 不是甲基; 和

(ii) 如果 $\textcircled{Z}$ 是噻唑, 那么 R_A 不是未被取代的苯基或未被取代的噻吩-3-基。

[0120] 在某些方面中, 本文提供的式 A 或 I-IX 以及其它通式的 5-元杂环酰胺和相关的化合物是 $P2X_7$ 受体拮抗剂, 并且在测定 $P2X_7$ 受体拮抗剂活性的体外试验中呈现不超过 $20 \mu M$ 、 $10 \mu M$ 、 $5 \mu M$ 、 $1 \mu M$ 、 $500 nM$ 或 $100 nM$ 的 IC_{50} 值。在某些实施方案中, 这类 $P2X_7$ 受体拮抗剂在 $P2X_7$ 受体活性的体外试验中 (即, 在本文实施例 4 提供的试验中) 在以下浓度时不呈现可检测的激动剂活性: 与 IC_{50} 相等的浓度、10 倍于 IC_{50} 或 100 倍于 IC_{50} 和 / 或 2, 500 nM 的浓度。

[0121] 在某些方面中, 本文提供的 5 元杂环酰胺及相关的化合物用可检测的标记物 (例如, 放射性标记或荧光结合) 标记。

[0122] 在其它方面中, 本发明进一步提供包含至少一种本文提供的 5 元杂环酰胺及相关的化合物与生理学上可接受的载体或赋形剂组合的药物组合物。

[0123] 在另外的方面中, 本发明提供用于调节 (例如, 降低) 细胞 $P2X_7$ 受体激活或活性的

方法,其包含表达 P2X₇受体的细胞(例如,小胶质细胞、星形胶质细胞或周围巨噬细胞或单核细胞)与至少一种如本文所述的 P2X₇受体调节剂接触。这种接触可发生在体内或体外,并且通常使用足以可检测地改变 P2X₇受体体外活性的 P2X₇受体调节剂的浓度进行(如使用实施例 4 中提供的试验确定)。

[0124] 本发明进一步提供用于治疗患者中对 P2X₇受体调节有响应的状况的方法,其包含对所述患者给药治疗有效量的至少一种如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0125] 在其它方面中,本发明提供用于治疗患者中的疼痛的方法,其包含对患有疼痛(或处于疼痛风险)的患者给药治疗有效量的至少一种如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0126] 在其它方面中,本发明提供用于治疗患者中的炎症的方法,其包含对患有炎症(或处于炎症风险)的患者给药治疗有效量的至少一种如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0127] 本发明进一步提供用于治疗患者中的以下疾病的方法:神经学和/或神经变性疾病、心血管病症、骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、过敏性大肠综合征、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、外伤性脑损伤、哮喘、慢性阻塞性肺疾患、眼部病症(例如,青光眼)、肝硬化、狼疮、硬皮病或内脏器官的纤维化(例如,间质性纤维化),其包含对患有(或处于该风险)上述一种或多种状况的患者给药治疗有效量的至少一种如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0128] 更进一步的方面内,本发明提供用于抑制患者中视网膜神经节细胞死亡的方法,包含向患者给药治疗有效量的至少一种如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0129] 本文也提供促进患者重量损失的方法,包含向患者给药治疗有效量的至少一种 P2X₇受体拮抗剂,例如然而并非限于如本文所述的 P2X₇受体拮抗剂。

[0130] 本发明进一步提供辨别与 P2X₇受体结合的药物的方法,其包含:(a) 在允许化合物和 P2X₇受体结合的条件下,P2X₇受体与标记的如本文所述的 5 元杂环酰胺及相关的化合物接触,由此产生结合的标记化合物;(b) 在缺乏测试剂时检测相应于结合的标记化合物的量的信号;(c) 结合的标记化合物与测试剂接触;(d) 在测试剂存在时检测相应于结合的标记化合物的量的信号;以及(e) 检测与步骤(b)中检测的信号比较,步骤(d)中检测的信号降低。

[0131] 在另外的方面中,本发明提供确定样品中存在或缺乏 P2X₇受体的方法,其包含:(a) 在允许 P2X₇受体活性化合物调节的条件下,样品与本文所述的化合物接触;以及(b) 检测指示调节 P2X₇受体活性化合物水平的信号。

[0132] 本发明还提供包装的药物制剂,其包含:(a) 在容器中的如本文所述的药物组合物;以及(b) 使用组合物治疗一种或多种诸如以下的对 P2X₇受体调节有响应的状况的说明书:疼痛、炎症、神经学或神经变性疾病、心血管病症、眼部病症或免疫系统病症、骨关节炎、类风湿性关节炎、关节硬化、炎性肠病、阿尔茨海默氏病、外伤性脑损伤、哮喘、慢性阻塞性肺疾患和/或内脏器官的纤维化(例如,间质性纤维化)。

[0133] 在再另一方面中,本发明提供用于制备本文公开的化合物的方法,包括制备中间体的方法。

[0134] 参考下文的详细说明,本发明的这些和其它方面将变得明白。

[0135] 发明详述

[0136] 如上文指出的,本发明提供 5 元杂环酰胺及相关的化合物。这类化合物可在体内或体外用于调节各种情况中 P2X₇受体的活性。

[0137] 术语

[0138] 本文中的化合物通常使用标准命名法描述。对于具有不对称中心的化合物,应当理解(除非另外说明)将包含所有光学异构体及其混合物。另外,具有碳-碳双键的化合物可以 Z- 和 E- 形式存在,除非另外说明,该化合物的所有异构体形式都被包括在本发明中。当化合物存在多种互变异构形式时,所述化合物不限于任何一种特定的互变异构体,而是意欲包含所有互变异构体形式。某些化合物在本文使用包括变量(例如, R_1 、A、X)的通式描述。除非另外说明,此通式中的各变量独立于任何其它变量定义,并且在通式中出现超过一次的任何变量在每次出现时均独立定义。

[0139] 如本文使用的,短语“5 元杂环酰胺及相关的化合物”包含所有式 A, I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 和 / 或 IX 的化合物,以及本文提供的其它通式化合物(包括任何对映体、外消旋体和立体异构体)以及这类化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酰胺和酯类。

[0140] 本文所述的化合物的“药学上可接受的盐”是酸盐或碱盐,其适用于与人类或动物组织接触,而没有过度毒性或致癌性,并且优选没有刺激、过敏反应或其它问题或并发症。这类盐包括碱性残基如胺的无机酸盐和有机酸盐,以及酸性残基如羧酸的碱金属(alkali)盐或有机盐。用于形成盐的特定的药学上可接受的阴离子包括但不限于,醋酸盐,2-乙酰氧基苯甲酸盐,抗坏血酸盐,苯甲酸盐,碳酸氢盐,溴化物,依地酸钙,碳酸盐,氯化物,柠檬酸盐,二盐酸盐,二磷酸盐,酒石酸氢盐,依地酸盐,丙酸酯月桂硫酸酯(estolate, 乙基琥珀酸盐),甲酸盐,富马酸盐,葡庚糖酸盐,葡萄糖酸盐,谷氨酸盐,羟乙酸盐,乙醇酰对氨基苯基砷酸盐(glycollylarsanilate),己基间苯二酚(hexylresorcinate),海巴胺,氢溴酸盐,盐酸盐,氢碘酸盐,羟基马来酸盐,羟萘酸盐,碘化物,羟乙基磺酸盐,乳酸盐,乳糖醛酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,扁桃酸盐,溴甲烷,硝酸甲酯,硫酸二甲酯,粘酸盐,萘磺酸盐,硝酸盐,双羟萘酸盐,泛酸盐,苯乙酸盐,磷酸盐,聚半乳糖醛酸盐,丙酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,次醋酸盐,琥珀酸盐,氨基磺酸盐,磺胺酸盐,硫酸盐,磺酸盐类包括苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、乙二磺酸盐(乙烷-1,2-二磺酸盐)、乙磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、三氟甲磺酸盐(三氟甲磺酸盐)和甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐),鞣酸盐,酒石酸盐,茶氯酸盐(teoclolate)和三乙基碘。相似地,用于形成盐的药学上可接受的阳离子包括但不限于,铵、苄星青霉素(benzathine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因和金属类如铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。本领域的普通技术人员应可识别本文提供化合物的其它药学上可接受的盐。一般而言,药学上可接受的酸或碱盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过任何常规化学方法合成。简言之,这类盐可通过这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适宜酸或碱在水或在有机溶剂中或者在二者的混合物中反应而制备;通常,优选使用非水介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、异丙醇或乙腈。

[0141] 很明显,本发明提供的各化合物可以但不必需制成溶剂合物(例如,水合物)或非共价复合物。另外,各种晶形和多晶型物都在本发明的范围之内,本发明还提供所述通式化合物的前药。“前药”是一种下述化合物,其不能完全满足本文提供的化合物的结构要求,但是对患者给药后在体内改变,产生本文提供的通式化合物。例如,前药可以是本文提供的化合物的酰化衍生物。前药包括下述化合物,其中的羟基、胺或巯基基团与任何基团键合,当对哺乳动物受试者给药时,分别离解形成游离羟基、氨基或巯基基团。前药的实例包括但不限于,本文提供化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯和肽衍生物。本文提

供化合物的前药可通过修饰化合物存在的官能团制备,以便所述修饰在体内离解得到母体化合物。

[0142] 如本文使用的,术语“烷基”是指直链或支链饱和脂肪族烃。烷基基团包括具有 1-8 个碳原子 (C_1 - C_8 烷基)、1-6 个碳原子 (C_1 - C_6 烷基) 和 1-4 个碳原子 (C_1 - C_4 烷基) 的基团,如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和 3-甲基戊基。“ C_0 - C_n 烷基”是指共价单键 (C_0) 或具有 1-n 个碳原子的烷基基团;例如,“ C_0 - C_4 烷基”是指共价单键或 C_1 - C_4 烷基基团。在一些情况下,烷基基团的取代基是明确标明的。例如,“羟基烷基”是指被至少一个 -OH 取代的烷基基团;“氨基烷基”是指被至少一个 -NH₂取代的烷基基团。

[0143] “烯基”是指直链或支链烯基团,其包含至少一个不饱和碳-碳双键。烯基基团包括 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_4 烯基,其分别具有 2-8、2-6 或 2-4 个碳原子,如乙烯基、烯丙基或异丙烯基。“炔基”是指直链或支链炔基团,其具有 1 或多个不饱和碳-碳键,其中至少一个是三键。炔基基团包括 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_6 炔基和 C_2 - C_4 炔基基团,其分别具有 2-8、2-6 或 2-4 个碳原子。

[0144] “亚烷基”是指如上文定义的二价烷基基团。 C_1 - C_2 亚烷基是亚甲基或亚乙基; C_0 - C_4 亚烷基是共价单键或具有 1、2、3 或个碳原子的亚烷基; C_0 - C_2 亚烷基是共价单键或亚甲基或亚乙基。

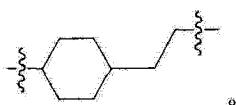
[0145] “ C_1 - C_6 亚烷基,其任选地通过用碳-碳双键或碳-碳三键置换碳-碳单键而修饰”是如上文所述的 C_1 - C_6 亚烷基基团或者二价 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0146] “环烷基”是下述基团,其包含一个或多个不饱和和 / 或部分饱和环,其中所有环原子都是碳,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、mertynyl,以及前述基团的部分饱和和变体,如环己烯基。环烷基基团不包含芳香环或杂环。某些环烷基基团是 C_3 - C_7 环烷基,其中所述环烷基基团包含具有 3-7 个环原子的单环,所有环原子都是碳。“(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基”是通过共价单键或者 C_1 - C_4 亚烷基基团连接的 C_3 - C_7 环烷基。

[0147] 某些环烷基在本文中被描述为由合起来的两个取代基(例如 R_5 部分)连同任何介于其间的原子而产生。在这方面“介于其间的原子”是出现在连接这两个取代基的共价结合的原子链中的任何原子。如果两个取代基连接到相同碳原子,那么它们连接的该碳原子是唯一的介于其间的原子。如果两个取代基连接到不同的原子(典型地碳或氮),那么它们连接的各原子是介于其间的原子,同样完成所述两个取代基之间的共价键链需要的另外的原子(如果有的话)也是如此。

[0148] “(C_4 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 亚烷基”是二价 (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基基团,其通过两个共价单键与两个特定的部分连接。一般而言,一个这种共价单键位于环部分且另一个位于亚烷基部分(如果存在);或者,如果不存在亚烷基部分,则两个这种共价单键均位于不同的环成员上。例如,一个 (C_6 环烷基) C_2 亚烷基部分是:

[0149]



[0150] 如本文使用的,对于“烷氧基”表示如上文所述通过氧桥连接的烷基基团。烷氧基基团包括 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_4 烷氧基基团,其分别具有 1-6 或 1-4 个碳原子。甲氧基、乙氧

基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基和 3-甲基戊氧基是代表性的烷氧基基团。

[0151] 相似地,“烷硫基”指经硫桥连接的上述烷基基团,“烯基硫基”指经硫桥连接的上述烯基基团。

[0152] 本文使用的术语“氧代”是指导致形成羰基基团($C=O$)的碳原子的氧取代基。氧代基团,其是非芳香碳原子的取代基,导致 $-CH_2-$ 转化为 $-C(=O)-$ 。氧代基团,其是芳香碳原子的取代基,导致 $-CH-$ 转化为 $-C(=O)-$,且可使其失去芳香性。

[0153] 术语“烷酰基”是指酰基基团(例如, $-(C=O)-$ 烷基),其中碳原子呈线性或分支的烷基排列,并且其连接通过酮基团的碳。烷酰基具有标示数量的碳原子,酮基团的碳包括在标明数量的碳原子中。例如 C_2 烷酰基基团是具有式 $-(C=O)CH_3$ 的乙酰基基团。烷酰基基团包括,例如, C_1-C_8 烷酰基、 C_1-C_6 烷酰基和 C_1-C_4 烷酰基基团,其分别具有 1-8、1-6 或 1-4 个碳原子。“ C_1 烷酰基”是指 $-(C=O)H$ 。

[0154] “烷基醚”是指线性或分支醚取代基(即,被烷氧基基团取代的烷基基团)。烷基醚基团包括 C_2-C_8 烷基醚、 C_2-C_6 烷基醚和 C_2-C_4 烷基醚基团,其分别具有 2-8、2-6 或 2-4 个碳原子。 C_2 烷基醚具有结构 $-CH_2-O-CH_3$ 。

[0155] 术语“烷氧基羰基”是指通过酮基($-(C=O)-$)桥连接的烷氧基基团(即,具有通式结构 $-C(=O)-O-$ 烷基的基团)。烷氧基羰基基团包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷氧基羰基基团,其在基团的烷基部分分别具有 1-8、1-6 或 1-4 个碳原子(即,酮桥的碳不包括在标明数量的碳原子中)。“ C_1 烷氧基羰基”是指 $-C(=O)-O-CH_3$; C_3 烷氧基羰基表示 $-C(=O)-O-(CH_2)_2CH_3$ 或 $-C(=O)-O-(CH)(CH_3)_2$ 。

[0156] 如本文使用的,“烷酰氧基”是指通过氧桥连接的烷酰基基团(即,具有通式结构 $-O-C(=O)-$ 烷基的基团)。烷酰氧基基团包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷酰氧基基团,其在基团的烷基部分分别具有 1-8、1-6 或 1-4 个碳原子。例如,“ C_1 烷酰氧基”是指 $-O-C(=O)-CH_3$ 。

[0157] 相似地,如本文使用的,“烷酰基氨基”是指通过氮桥连接的烷酰基(即,具有通式结构 $-N(R)-C(=O)-$ 烷基的基团),其中 R 是氢或 C_1-C_6 烷基。烷酰基氨基基团包括 C_1-C_8 、 C_1-C_6 和 C_1-C_4 烷酰基氨基基团,其在烷酰基基团之内在基团的烷基部分中分别具有 1-8、1-6 或 1-4 个碳原子。

[0158] “烷基磺酰基”是指通式 $-(SO_2)-$ 烷基的基团,其中所述硫原子是连接的点。烷基磺酰基基团包括 C_1-C_6 烷基磺酰基和 C_1-C_4 烷基磺酰基基团,其分别具有 1-6 或 1-4 个碳原子。甲基磺酰基是一个代表性的烷基磺酰基基团。“ C_1-C_6 烷基磺酰基 C_0-C_4 烷基”是经共价单键或 C_1-C_4 亚烷基(alkylene)基团连接的 C_1-C_6 烷基磺酰基部分。“ C_1-C_4 卤代烷基磺酰基”是具有 1-4 个碳原子的烷基磺酰基基团,并且被至少一个卤素取代(例如,三氟甲基磺酰基)。“ C_1-C_6 烷基磺酰基氧基”指经氧桥连接的 C_1-C_6 烷基磺酰基部分。

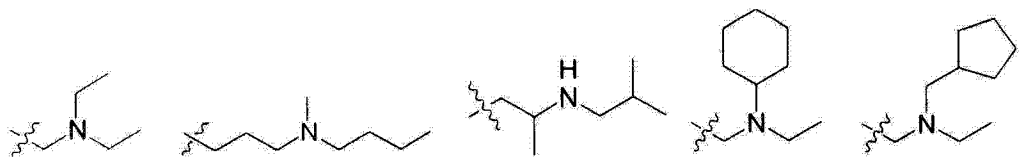
[0159] “烷基磺酰基氨基”是指通式 $-N(R)-(SO_2)-$ 烷基的基团,其中 R 是氢或 C_1-C_6 烷基,并且氮原子是连接的点。烷基磺酰基氨基基团包括 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基和 C_1-C_4 烷基磺酰基氨基基团,其分别具有 1-6 或 1-4 个碳原子。甲基磺酰基氨基是代表性的烷基磺酰基氨基基团。“ C_1-C_6 烷基磺酰基氨基 C_0-C_4 烷基”是经共价单键或 C_1-C_4 亚烷基基团连接的 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基部分。“ C_1-C_6 卤代烷基磺酰基氨基”是具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基氨基基团。

基氨基,并且被至少一个卤素取代(例如,三氟甲基磺酰基氨基)。

[0160] “氨基磺酰基”是指通式 $-(SO_2)-NH_2$ 的基团,其中硫原子是连接的点。术语“单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基”是指满足通式 $-(SO_2)-NR_2$ 的基团,其中硫原子是连接的点,并且其中一个 R 是 C_1-C_6 烷基且另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_6 烷基。

[0161] “烷基氨基烷基”是指通过亚烷基基团连接的烷基氨基(即,具有通式结构-亚烷基-NH-烷基或-亚烷基-N(烷基)(烷基)的基团),其中各烷基独立地选自烷基、环烷基和(环烷基)烷基基团。烷基氨基烷基基团包括,例如,单-和二- $(C_1-C_8$ 烷基)氨基 C_1-C_8 烷基、单-和二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基及单-和二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_1-C_4 烷基。“单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_0-C_6 烷基”是指通过共价单键或 C_1-C_6 亚烷基基团连接的单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基基团。以下是代表性的烷基氨基烷基基团:

[0162]



[0163] 很明显,如术语“烷基氨基”和“烷基氨基烷基”中使用的“烷基”定义不同于所有其它含烷基的基团中使用的“烷基”定义,包括在环烷基和(环烷基)烷基基团(例如, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_6 烷基)中所使用的。

[0164] 术语“氨基羰基”是指酰胺基团(即, $-(C=O)NH_2$)。“单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基羰基”是指通式 $-(C=O)-N(R)_2$ 基团,其中羰基是连接的点,一个 R 是 C_1-C_6 烷基且另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_6 烷基。

[0165] “单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基羰基 C_0-C_4 烷基”是氨基羰基基团,其中一个或两个氢原子被 C_1-C_6 烷基置换,并且其通过共价单键(即,单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基羰基)或 C_1-C_4 亚烷基基团(即, $-(C_0-C_4$ 烷基) $-(C=O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$) 连接。如果两个氢原子都被如此置换,则 C_1-C_6 烷基可以是相同或不同的。

[0166] 术语“氨基磺酰基”是指磺酰胺基基团(即, $-(SO_2)NH_2$)。“单-或二- $(C_1-C_8$ 烷基)氨基磺酰基”是指通式 $-(SO_2)-N(R)_2$ 的基团,其中硫原子是连接的点,一个 R 是 C_1-C_8 烷基,且另一个 R 是氢或独立选择的 C_1-C_8 烷基。

[0167] “单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基 C_0-C_4 烷基”是氨基磺酰基基团,其中一个或两个氢原子都被 C_1-C_6 烷基置换,并且其通过共价单键(即,单-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基)或 C_1-C_4 亚烷基基团(即, $-(C_1-C_4$ 烷基) $-(SO_2)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$) 连接。如果两个氢原子都被置换,则 C_1-C_6 烷基基团可能是相同或不同的。

[0168] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0169] “卤代烷基”是被 1 或多个独立选择的卤素取代的烷基(例如,具有 1-6 个碳原子的“ C_1-C_6 卤代烷基”基团)。卤代烷基基团的实例包括但不限于,单-、二-或三-氟甲基;单-、二-或三-氯甲基;单-、二-、三-、四-或五-氟乙基;单-、二-、三-、四-或五-氯乙基;以及 1,2,2,2-四氟-1-三氟甲基-乙基。典型的卤代烷基基团是三氟甲基和二氟甲基。术语“卤代烷氧基”是指如上文定义的通过氧桥连接的卤代烷基基团。

[0170] 不在两个字母或符号之间的短线(“-”)用于表示取代基连接的点。例如, $-CONH_2$

通过碳原子连接。

[0171] “碳环”或“碳环基团”包含至少一个完全由碳-碳键形成的环（本文是指碳环），并且不含有杂环。除非另外说明，碳环中的各环，可以独立地是饱和、部分饱和或芳香的，并且任选如所示的取代。碳环通常具有 1-3 个稠合环、链悬环（pendant）或螺环，并且任选进一步包含一或多个亚烷基桥；某些实施方案中的碳环具有一个环或两个稠合环。通常，各环含有 3-8 个环成员（即， C_3-C_8 ）；在某些实施方案中叙述了 C_5-C_7 环。包含稠合环、链悬环或螺环的碳环通常含有 9-16 个环成员。某些代表性的碳环是如上文所述的环烷基（例如，环己基、环庚基或金刚烷基）。其它碳环是芳基（即，含有至少一个芳香碳环，有或没有一或多个另外的芳香和/或环烷基环）。这类芳基碳环包括，例如，苯基、萘基（例如，1-萘基和 2-萘基）、茚基、茚满基和 1,2,3,4-四氢萘基。

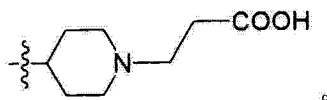
[0172] 本文所述的某些碳环是通过共价单键或 C_1-C_2 亚烷基基团连接的苯基（例如，苄基、1-苄基-乙基和 2-苄基-乙基），且命名为苯基 C_0-C_2 烷基。

[0173] “杂环”或“杂环基团”具有 1-3 个稠合环、链悬环或螺环，其中至少一个是杂环（即，一个或多个环原子是独立地选自 O、S 和 N 的杂原子，剩余环原子是碳）。另外的环如果存在，可以是杂环或碳环。通常，杂环包含 1、2、3 或 4 个杂原子；某些实施方案中，各杂环具有 1 或 2 个杂原子/每个环。各杂环通常含有 3-8 个环成员（具有 4 或 5-7 个环成员的环在某些实施方案中描述）和包含稠合环、链悬环或螺环的杂环通常含有 9-14 个环成员。某些杂环包含作为环成员的硫原子；在某些实施方案中，所述硫原子被氧化为 SO 或 SO_2 。除非另外说明，杂环可以是杂环烷基基团（即，各环是饱和或部分饱和的），如 4~7 元杂环烷基，其通常包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 C、O、N 和 S 的环原子；或者杂芳基基团（即，基团中的至少一个环是芳香的），如 5~10 元杂芳基（其可以是单环或二环）或 6-元杂芳基（例如，吡啶基或嘧啶基）。N-连接的杂环基团通过组分氮原子连接。

[0174] “杂环 C_0-C_4 烷基”是通过共价单键或 C_1-C_4 亚烷基基团连接的杂环基团。“（4-7 元杂环烷基） C_1-C_4 烷基”是具有 4-7 个通过 C_1-C_4 亚烷基基团连接的环原子的杂环烷基环。

[0175] “（4-7 元杂环烷基） C_0-C_4 亚烷基”是通过两个共价单键与两个特定部分连接的二价（4-7 元杂环烷基） C_0-C_4 烷基基团。一般而言，一个这种共价单键位于环部分，且另一个位于亚烷基部分（如果存在）；另外，如果亚烷基不存在，则两个这种共价单键都位于不同的环成员上。例如，关于基团 R_A ，如果 L 是（哌啶基） C_2 亚烷基，A 不存在且 M 是 $COOH$ ，则如此形成的一个 R_A 部分是：

[0176]



[0177] 如本文使用的，“取代基”是指与相关分子中的原子共价键合的分子部分。例如，环取代基可以是诸如以下的部分：卤素、烷基基团、卤代烷基基团或其它基团，其与作为环成员的原子（优选碳或氮原子）共价键合。芳香基团的取代基通常与环碳原子共价键合。术语“取代”是指用取代基置换分子结构中的氢原子，使得指定原子的价态没被超出，以及使得该取代导致化学稳定的化合物（即，可被分离、表征和用于生物活性检测的化合物）。

[0178] “任选取代的”基团是未取代或在一个或多个可能的位置被除氢外的一个或多个合适的基团（其可以是相同或不同的）取代，通常在 1、2、3、4 或 5 个位置。任选取代还由

短语“被 0-X 个取代基取代”表示,其中 X 是可能取代基的最大数量。某些任选取代的基团被 0-2、0-3 或 0-4 个独立选择的取代基取代(即,是未取代的或被至多所述最大数量的取代基取代)。其它任选取代的基团被至少一个取代基取代(例如,被 1-2、1-3 或 1-4 个独立选择的取代基取代)。

[0179] 术语“P2X₇受体”是指任何 P2X₇受体,优选哺乳动物受体,如美国专利 6,133,434 中公开的人或大鼠 P2X₇受体以及在其它物种中发现的其它系物。

[0180] “P2X₇受体调节剂”,在本文还指“调节剂”,是调节 P2X₇受体激活和/或 P2X₇受体-介导的活性(例如,信号传导)的化合物。本文明确提供的 P2X₇受体调节剂是式 A 化合物及其药学上可接受的盐、水合物和酯类。调节剂可以是 P2X₇受体激动剂或拮抗剂。

[0181] 调节剂如果可检测地抑制 P2X₇受体-介导的信号传导则被认为是“拮抗剂”(例如,使用实施例 4 中提供的代表性试验);一般而言,这种拮抗剂抑制 P2X₇受体激活,在实施例 4 提供的试验中,其 IC₅₀值低于 20 μM,优选低于 10 μM,更优选低于 5 μM,更优选低于 1 μM,再更优选低于 500nM,并且最优选低于 100nM。P2X₇受体拮抗剂包括中性拮抗剂(neutral antagonists)和反相激动剂。

[0182] P2X₇受体的“反相激动剂”是一种在缺乏添加的配体时降低 P2X₇受体活性至其基础活性以下的化合物。P2X₇受体的反相激动剂还可以抑制 P2X₇受体处配体的活性和/或配体与 P2X₇受体的结合。P2X₇受体的基础活性,以及由于 P2X₇受体拮抗剂存在 P2X₇受体活性的降低,可由钙动员试验确定(例如,实施例 4 的试验)。

[0183] P2X₇受体的“中性拮抗剂”是一种抑制 P2X₇受体处配体活性但不明显改变受体基础活性的化合物(即,实施例 4 中所述的钙动员试验中在缺乏配体时进行, P2X₇受体活性降低不超过 10%,优选不超过 5%,更优选不超过 2%;最优选地,未检测出活性的降低)。P2X₇受体的中性拮抗剂可抑制配体与 P2X₇受体的结合。

[0184] 如本文使用的,“P2X₇受体激动剂”是一种提高 P2X₇受体活性至受体的基础活性水平之上的化合物(即,增强 P2X₇受体激活和/或 P2X₇受体-介导的活性,如信号传导)。P2X₇受体激动剂活性可使用实施例 4 中提供的代表性试验检测。P2X₇受体激动剂包括 ATP 和 2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)腺苷 5'-三磷酸(BzATP)。

[0185] “治疗有效量”(或剂量)是一旦对患者给药则产生可识别的患者益处(例如,给至少一种被治疗的状况提供可检测的缓解)的量。这种缓解可使用任何适当的标准检测,所述标准包括减轻一种或多种诸如疼痛的症状。治疗有效量或剂量通常使得体液(如血液、血浆、血清、CSF、滑液、淋巴、细胞间质液、眼泪或尿液)中化合物的浓度足以改变 P2X₇受体-介导的信号传导(使用实施例 4 中提供的试验)。很明显,可识别的患者益处可在给药单剂量后变得明显,或者可在根据预定治疗方案重复给药治疗有效剂量后变得明显,这取决于给药化合物针对的适应症。

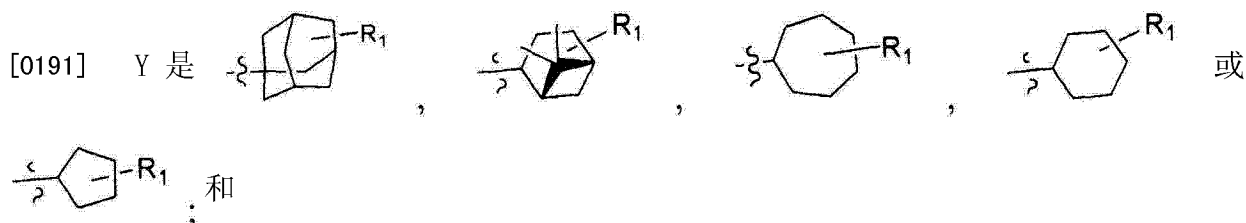
[0186] 如本文使用的,“统计学显著的”表示在如使用统计学显著性的标准参数试验如 student's T 检验所测定,以 p < 0.1 的显著性水平不同于对照的结果。

[0187] “患者”是用本文提供的化合物治疗的任何个体。患者包括人类,以及其他动物如伴侣动物(例如,狗和猫)及家畜。患者可经历一种或多种对 P2X₇受体调节有响应的状况症状,或者可以无该症状(即,治疗在被认为存在这些症状发展风险的患者中可以是预防性的)。

[0188] 5 元杂环酰胺和相关的化合物

[0189] 如上所述,本发明提供 5 元杂环酰胺和相关的化合物,具有式 A 及本文所述的其他通式。某些方面内,该化合物是可以用于许多情况的调节剂,包括治疗响应于 P2X₇受体调节的状况如疼痛。该调节剂也可用作探测和定位 P2X₇受体的探针和作为 P2X₇受体-介导的信号转导试验中的标准。

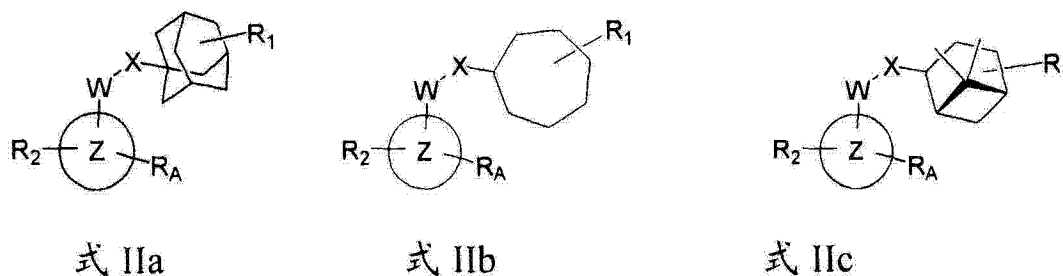
[0190] 在式 A, I, III, IV, V 或 VI 任一的某些化合物内:



[0192] R₁表示独立地选自以下的 0-6 个取代基:卤素,羟基,氰基,氨基,硝基,氧代,氨基羰基,氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆羟基烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, (C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, (4-7 元杂环烷基)C₀-C₄烷基和单或二-(C₁-C₆烷基)氨基 C₀-C₄烷基。

[0193] 式 A 或式 I 的某些此类化合物进一步满足式 IIa, IIb 或 IIc:

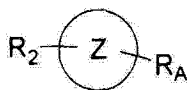
[0194]



[0195] 其中变量如上所述。式 A, I 和 IIa-c 的某些实施方案内, X 并非不存在 (例如 C₁-C₃亚烷基, 任选地如上所述被取代)。

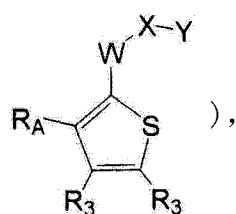
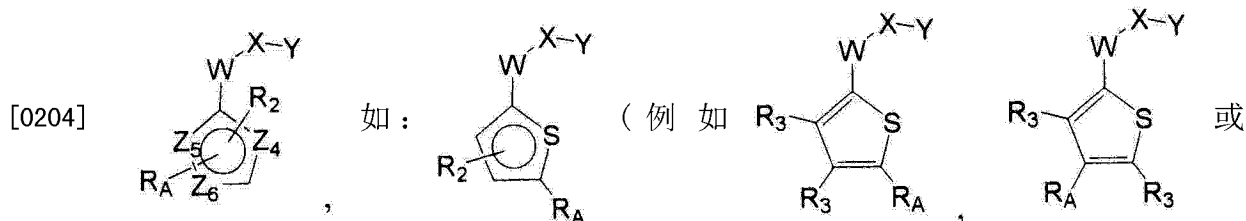
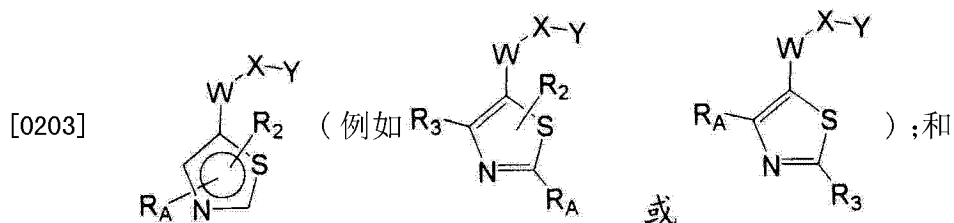
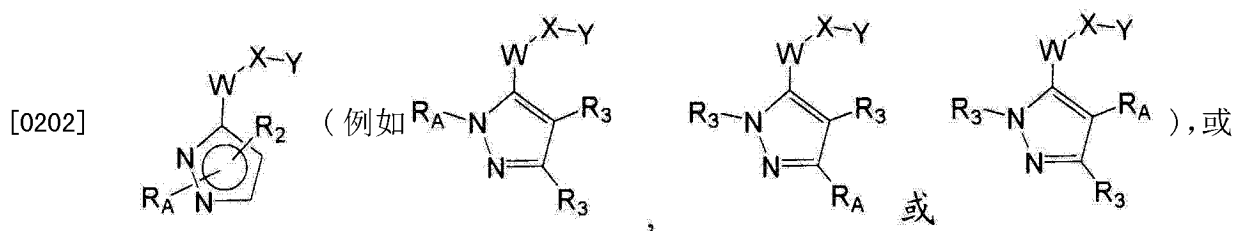
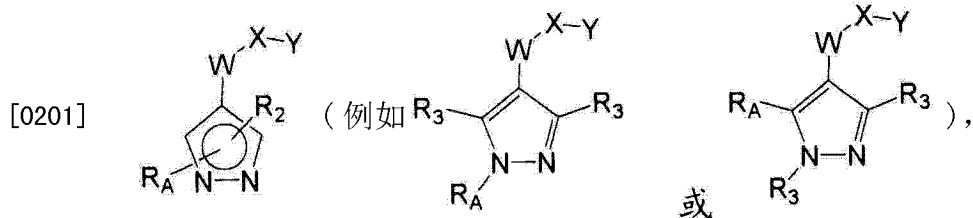
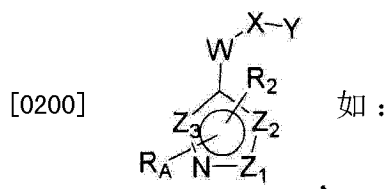
[0196] 式 A, I, IIa-c 或 VII 内, 如上所述, 杂芳基核:

[0197]



[0198] 表示 5 元杂芳基环, 其被恰好一个取代基 R_A取代且任选地被由 R₂表示的 0-2 个取代基取代。由  表示的 5 元杂芳基环在某些实施方案中是吡唑, 噻唑, 咪唑, 噁唑或噻吩。R₂, 在某些实施方案中, 表示零个取代基或 1 或 2 个独立地选自卤素, C₁-C₆烷基和 C₁-C₆卤代烷基的取代基。

[0199] 式 A, I 和 IIa-c 的代表性的子通式包括例如:



[0205] 其中各 R_3 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷酰基, C_2-C_6 烷基醚, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基或 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰基氨基; Z_1 , Z_2 和 Z_3 独立地是 N, NH, CH, S 或 O; 使得 Z_1 , Z_2 和 Z_3 中的最多一个选自 O 和 S; Z_4 和 Z_5 独立地是 CH, N, NH, O 或 S; 和 Z_6 是 CH, S 或 O, 使得 Z_4 , Z_5 和 Z_6 中的最多一个选自 O 和 S。显然, 这些通式和具有这些变量的本文提供的任何其它通式中, 在 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 和 / 或 Z_6 的任何 CH 或 NH 部分可以被由 R_A

或 R_2 表示的取代基取代, 且该取代作用将使得由 R_A 或 R_2 表示的取代基置换氢原子。其中存在变量 R_3 的某些化合物中, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基。

[0206] 式 A, I, IIa-c, VII 及本文提供的其他通式的某些 5 元杂环酰胺和相关的化合物内, R_A 是苯基 C_0-C_2 烷基, (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基, 苯基 C_0-C_2 烷基 -T- 或 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基 -T-, 其中 T 是 S 或 O; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:

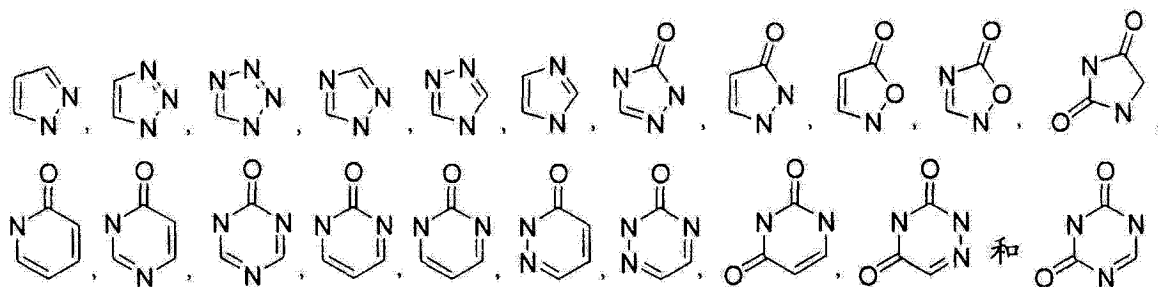
[0207] (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和

[0208] (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烯基硫基, C_2-C_6 烷基醚, (单或二- C_1-C_6 烷基氨基) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基, 和 (4-7 元杂环烷基) C_0-C_4 烷基; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基。

[0209] 某些这类化合物内 (例如式 I 或 III-c 的化合物, 其中 $\textcircled{Z}$ 表示吡唑或咪唑), T

不是 O 和 R_A 不是未被取代的苄基。进一步的化合物内, R_A 是苯基 C_0-C_2 烷基或 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基, 任选地如上所述被取代, 使得 R_A 不是未被取代的苄基。该 R_A 部分包括, 例如, 被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代的 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烯基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基磺酰基, 单或二-(C_1-C_6 烷基氨基) 羰基和 4-7 元杂环, 其中所述 5- 或 6- 元杂芳基是吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基或选自

[0210]



[0211] 式 A, I, IIa-IIc 及本文提供的其他通式的某些 5 元杂环酰胺和相关的化合物内, R_A 是 C_3-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烯基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷氧基羰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- C_1-C_6 烷基氨基磺酰基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基 C_0-C_4 烷基, (4-7 元杂环烷基) C_0-C_4 烷基或 (4-7 元杂环烷基) C_0-C_4 烷基 -T-, 其中 T 是 S 或 O; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:

[0212] (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和

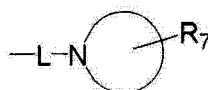
[0213] (ii) C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷基氨基, 单或二-(C_1-C_6 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- C_1-C_6 烷基氨基羰基, 单或二- C_1-C_6 烷基氨基磺酰基和 4-7 元杂环; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基

基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基。

[0214] 某些这类化合物内 (例如其中 ) 表示吡唑或咪唑的那些), R_A 不是任选地被取代的烷氧基。进一步的所述化合物内, R_A 是 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基羰基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 或 (4-7 元杂环烷基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氨基, 羟基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基羰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基, 4-7 元杂环烷基和 5- 或 6- 元杂芳基。代表性的此类 R_A 部分包括, 例如, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚和单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 其各自被 1-4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基和 4-7 元杂环。某些这类化合物内, R_A 是: (i) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基, 其被氨基, 羟基或 $-\text{COOH}$ 取代; 或 (ii) 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基, 其被独立地选自以下的 0-2 个取代基取代: 羟基, 氧代, 氨基, $-\text{COOH}$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺酰基氨基。

[0215] 式 A, I, IIa-c, VII 及本文提供的其他通式的进一步的化合物内, R_A 是下式的基团:

[0216]



[0217] 其中:

[0218] L 不存在或是任选地被氧代基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基;

[0219]  表示 4-7 元杂环烷基, 其任选地稠合至苯基或至 6- 元杂芳基; 和

[0220] R_7 表示独立地选自以下的 0-4 个取代基:

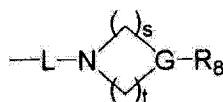
[0221] (i) 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-\text{COOH}$;

[0222] (ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基和 4-7 元杂环; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基; 和

[0223] (iii) 取代基, 其合起来形成式 $-(\text{CH}_2)_q\text{-P}-(\text{CH}_2)_r-$ 的桥, 其中 q 和 r 独立地是 0 或 1 和 P 是 CH_2 , O, NH 或 S。

[0224] 某些此类 R_A 部分满足下式:

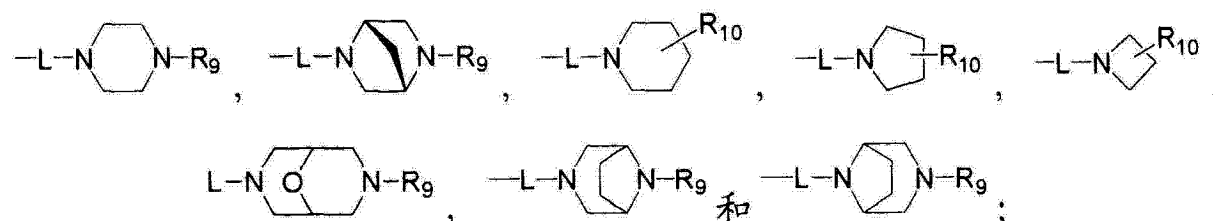
[0225]



[0226] 其中: G 是 CH 或 N; s 和 t 独立地是 0, 1, 2, 3 或 4, 使得 s 和 t 的总和为 2 至 5; 和 R_8 是: (i) 氢, 氨基羰基, 氨基磺酰基或 $-\text{COOH}$; 或 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 或 4-7 元杂

环;其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:卤素,羟基,氨基,氧代,氨基羰基,氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基和 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基。其它此类 R_A 部分包括:

[0227]



[0228] 其中: R_9 是:(i)被 $-COOH$ 取代的 C_1-C_6 烷基;或(ii)未被取代的或被 1 或 2 个氧代基团取代的 5- 或 6- 元杂芳基;和 R_{10} 表示一个选自以下的取代基:(i) $-COOH$;(ii)被 $-COOH$ 取代的 C_1-C_6 烷基;(iii)单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基 C_0-C_2 烷基, C_1-C_6 烷基磺酰基和 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基;其各自被独立地选自羟基,氧代和 $-COOH$ 的 0-3 个取代基取代;和(iv) C_1-C_6 卤代烷基磺酰基氨基。

[0229] 式 A, I, IIa-IIc 及本文提供的其他通式的某些 5 元杂环酰胺和相关的化合物内,适用一种或多种以下条件:

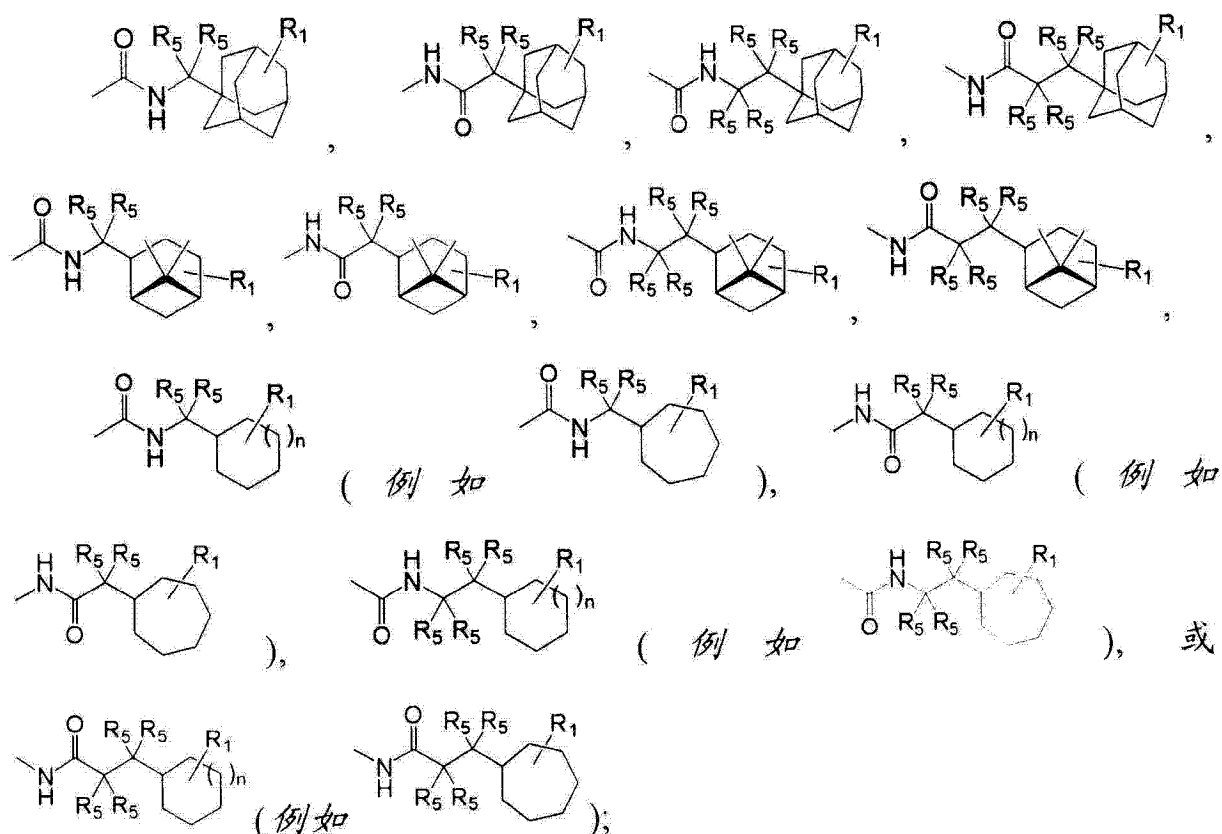
[0230] (a) R_2 表示独立地选自以下的 0-2 个取代基:卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基;

[0231] (b) X 是亚甲基或亚乙基,其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: C_1-C_4 烷基, $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基,苯基 C_0-C_2 烷基,和连同其结合的一个碳原子或多个碳原子形成 3-7 元环烷基或 4-7 元杂环烷基环的取代基;

[0232] (c) Y 被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:卤素,羟基,氰基,氨基, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基;和/或

[0233] (d) $-W-X-Y$ 是:

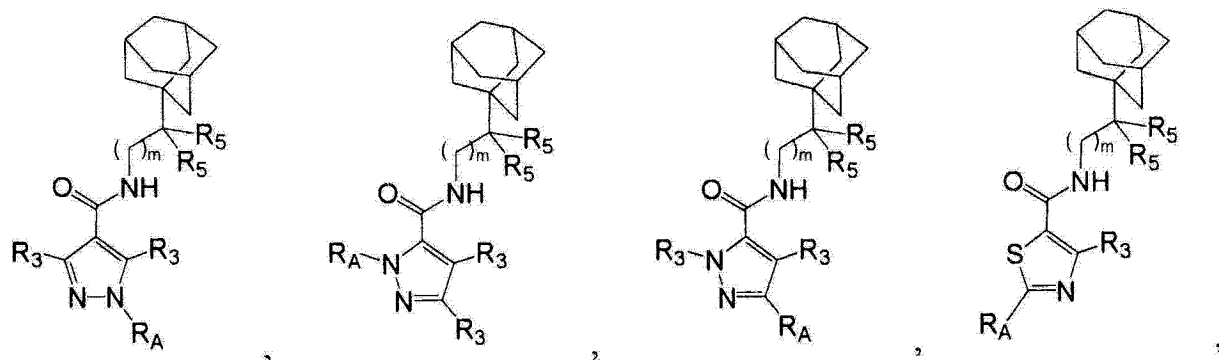
[0234]



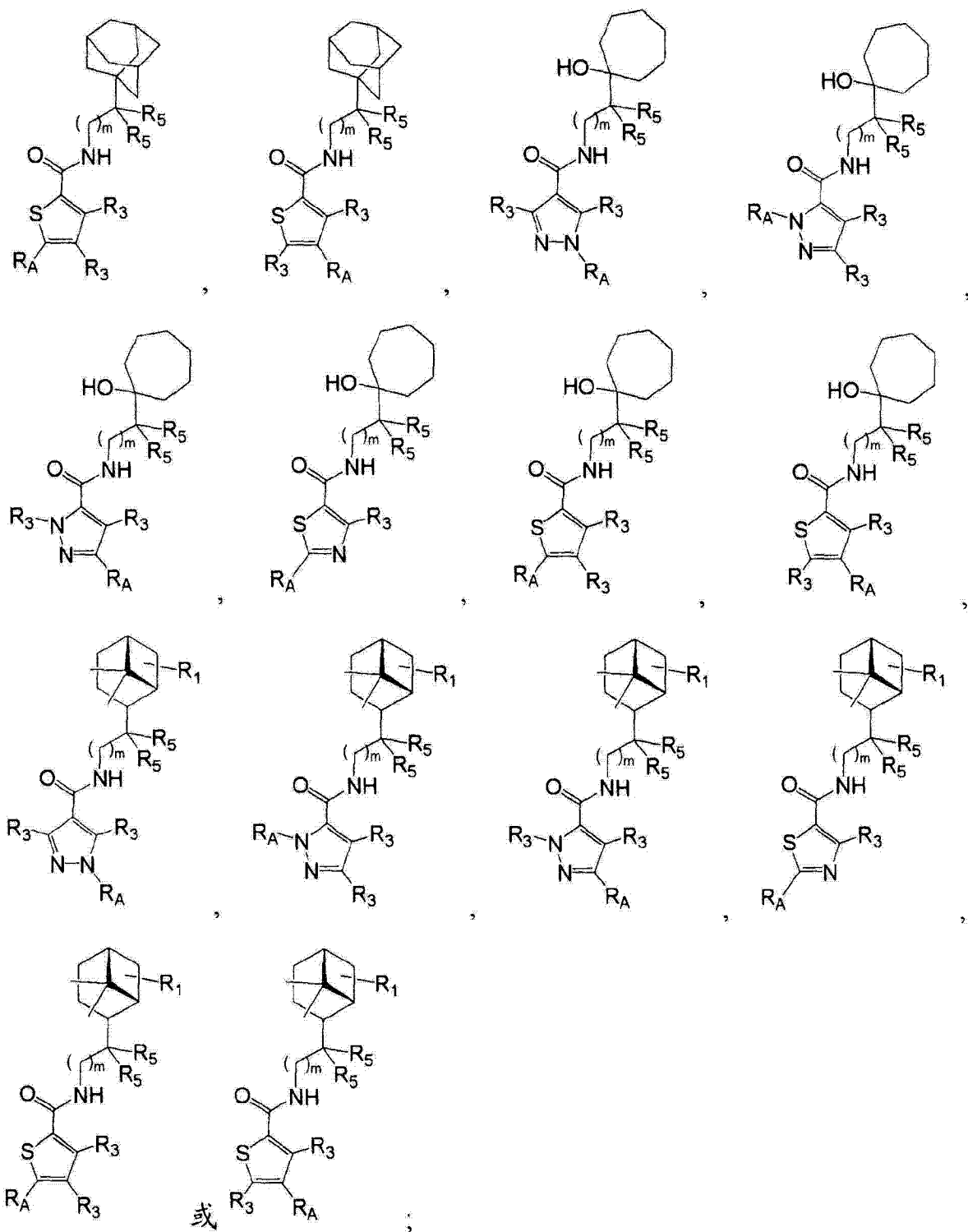
[0235] 其中： R_1 表示独立地选自以下的0-2个取代基：卤素，羟基，氰基，氨基，硝基，氨基羰基，氨基磺酰基， C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 烯基， C_2 - C_6 炔基， C_1 - C_6 卤代烷基， C_1 - C_6 羟基烷基， C_1 - C_6 烷氧基， C_1 - C_6 卤代烷氧基， $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基；和各 R_5 独立地是氢， C_1 - C_6 烷基， C_3 - C_7 环烷基或苯基；或两个 R_5 与它们结合的一个碳原子或多个碳原子合起来形成 C_3 - C_8 环烷基。

[0236] 某些代表性的此类化合物满足以下的子通式之一：

[0237]



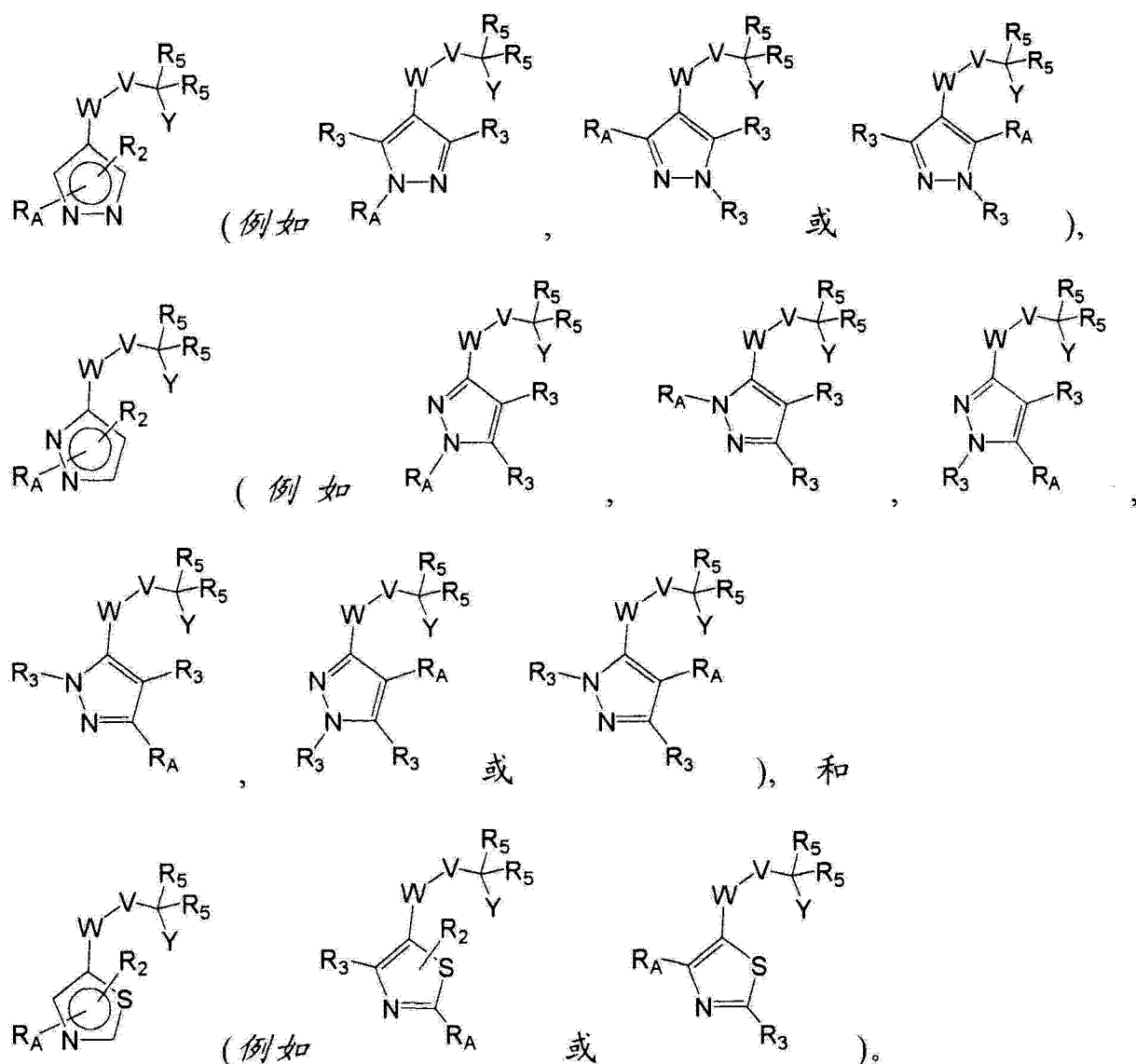
[0238]



[0239] 其中 m 是 0 或 1 和各 R_3 如上所述。

[0240] 代表性的式 III 的子通式包括, 例如:

[0241]

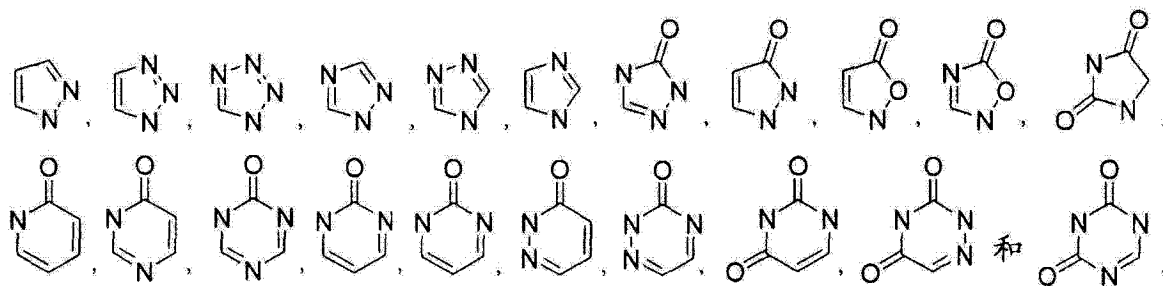


[0242] 其中各 R_3 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 氨基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷酰基, C_2-C_6 烷基醚, $(C_3-C_7$ 环烷基) C_0-C_4 烷基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基羰基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基或 $(C_1-C_6$ 烷基) 磺酰基氨基; Z_1 , Z_2 和 Z_3 如针对式 III 所述; Z_4 和 Z_5 独立地是 CH、N、NH、O 或 S; 和 Z_6 是 CH、S 或 O, 使得 Z_4 , Z_5 和 Z_6 中的最多一个选自 O 和 S。显然在 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 和 / 或 Z_6 的任何 CH 或 NH 可以被由 R_A 或 R_2 表示的取代基取代, 且该取代作用使得由 R_A 或 R_2 表示的取代基置换氢原子。其中变量 R_3 存在的某些化合物中, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基。

[0243] 式 A 和 III 的某些化合物内, R_A 是 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基或 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0-C_4 烷基-T-, 其中 T 是 S 或 O; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和 (ii) C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烯基硫基, C_2-C_6 烷基醚, (单或二- C_1-C_6 烷基氨基) C_0-C_4 烷基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 苯基 C_0-C_4 烷基和 (4-7 元杂环) C_0-C_4 烷

基;其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:卤素,羟基,氨基,氧代,氨基羰基,氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基。代表性的此类 R_A 基团包括(5-或6-元杂芳基) C_0-C_4 烷基,其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:氧代,氨基,卤素,羟基,氰基,氨基羰基,氨基磺酰基, $-COOH$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基,单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基,单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基磺酰基,单或二- $(C_1-C_6$ 烷基氨基)羰基和 4-7 元杂环,其中该 5-或6-元杂芳基是吡啶基,嘧啶基,咪唑基或选自

[0244]



[0245] 式 III(或其子通式)的某些化合物内,适用一种或多种以下情况:

[0246] (a) R_2 表示独立地选自以下的 0-2 个取代基:卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基;

[0247] (b) V 是亚甲基或亚乙基,其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: C_1-C_4 烷基, $(C_3-C_8$ 环烷基) C_0-C_2 烷基,苯基 C_0-C_2 烷基和这样的取代基:其与其结合的一个碳原子或多个碳原子合起来形成 3-7 元环烷基环或 4-7 元杂环烷基环;

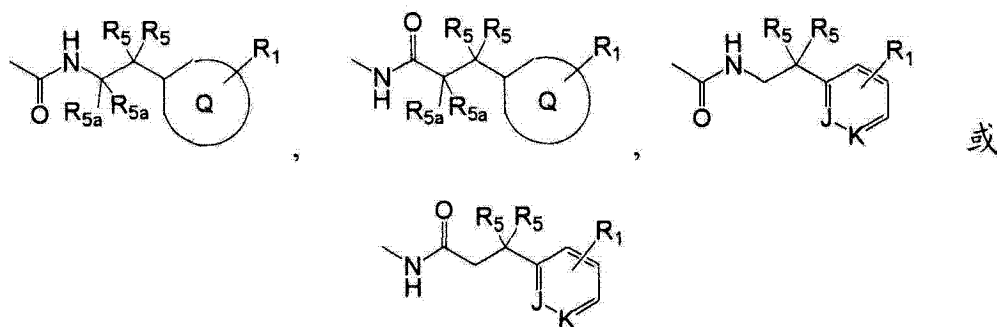
[0248] (c) V 是亚甲基;

[0249] (d) Y 是 C_3-C_{16} 环烷基,6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基,其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:卤素,羟基,氰基,氨基, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基;

[0250] (e) Y 是苯基或 5-或6-元杂芳基;其各自任选地稠合至 5-7 元的碳环或稠合至 5-7 元的杂环;该苯基,杂芳基,碳环和杂环各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代:卤素,羟基,氰基,氨基, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基和单或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基;和/或

[0251] (f) $-W-V-C(R_5)(R_5)-Y$ 是:

[0252]



[0253] 其中:

[0254]  是苯基或 5- 或 6- 元杂芳基 (例如吡啶基, 吡唑基或噻唑基);

[0255] J 和 K 独立地是 CH 或 N;

[0256] R_1 表示独立地选自以下的 0-2 个取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基; 或由 R_1 表示的两个取代基与任何介于其间的环原子合起来形成稠合 4-7 元碳环或稠合 4-7 元杂环;

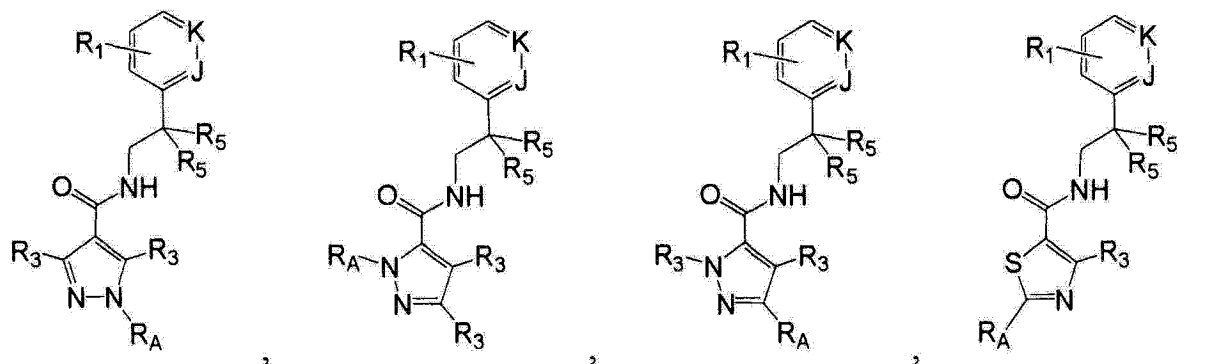
[0257] 各 R_5 独立地是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_7 环烷基或苯基; 或两个 R_5 都与它们所结合的碳原子合起来形成 C_3 - C_8 环烷基; 和

[0258] 各 R_{5a} 独立地是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_7 环烷基或苯基; 或两个 R_{5a} 都与它们所结合的碳原子合起来形成 C_3 - C_8 环烷基。

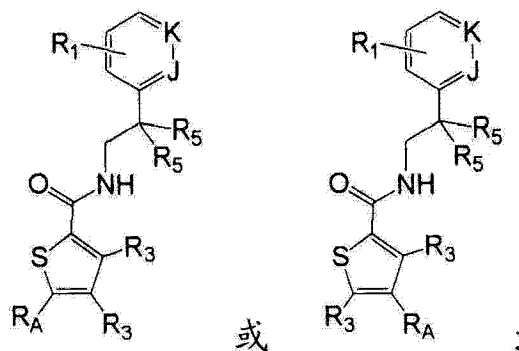
[0259] 在变量 J 和 K 出现的这些和其它通式内, 如果 J 或 K 是 CH, 则在该环位置的碳原子可任选地被由 R_1 表示的取代基取代。例如, 如果 J 和 K 都是 CH, 由 R_1 表示的取代基可存在于所得的苯基部分的任何位置 2 到 6 (位置 1 是至 $C(R_5)(R_5)$ 的连接点)。

[0260] 代表性的式 III 的子通式包括, 例如:

[0261]



[0262]

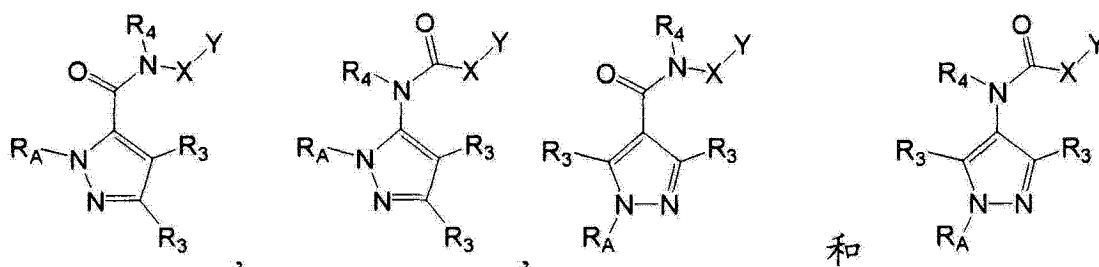


其中 R_3 如上所述。

[0263] 某些这类化合物内, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-COOH$, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 氨基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷酰基, C_2 - C_6 烷基醚, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, 或单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基。进一步的所述化合物内, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0264] 代表性的式 IV 和 V 的子通式包括, 例如:

[0265]

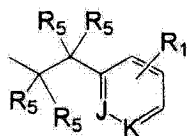


[0266] 其中各 R_3 如上所述。某些这类化合物内, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $(\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 或单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基。进一步的此类化合物内, 各 R_3 独立地是氢, 卤素, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基。

[0267] 式 IV 和 V 和其子通式的某些化合物内, R_A 是 (5- 或 6- 元杂芳基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-\text{COOH}$; 和 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基硫基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基磺酰基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基) 羰基和 (4-7 元杂环) $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基。某些这类化合物中, (5- 或 6- 元杂芳基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基 (其是未被取代的或被取代的, 如上所述) 是噻唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基或哒嗪基。

[0268] 式 IV 和 V 和其子通式的某些化合物内, Y 是苯基或 6- 元杂芳基, 其各自被 0-3 个独立地选自以下的取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $(\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基; 和 R_4 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。某些这类化合物中, $-\text{X}-\text{Y}$ 是:

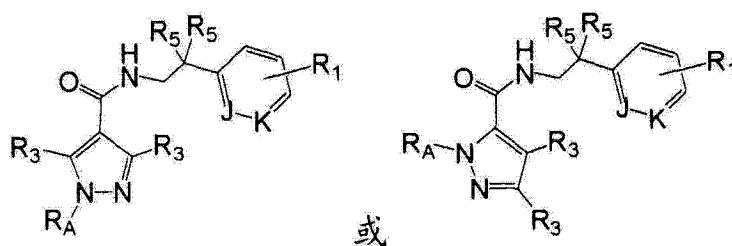
[0269]



[0270] 其中 J 和 K 独立地是 CH 或 N; R_1 表示 0-3 个独立地选自以下的取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $(\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基) $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基和单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 氨基; 和各 R_5 独立地是氢, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基, 苯基, 或与连接于相同碳原子的另一个 R_5 , 和它们结合的碳原子合起来形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基。

[0271] 式 V 的某些化合物进一步满足下式:

[0272]



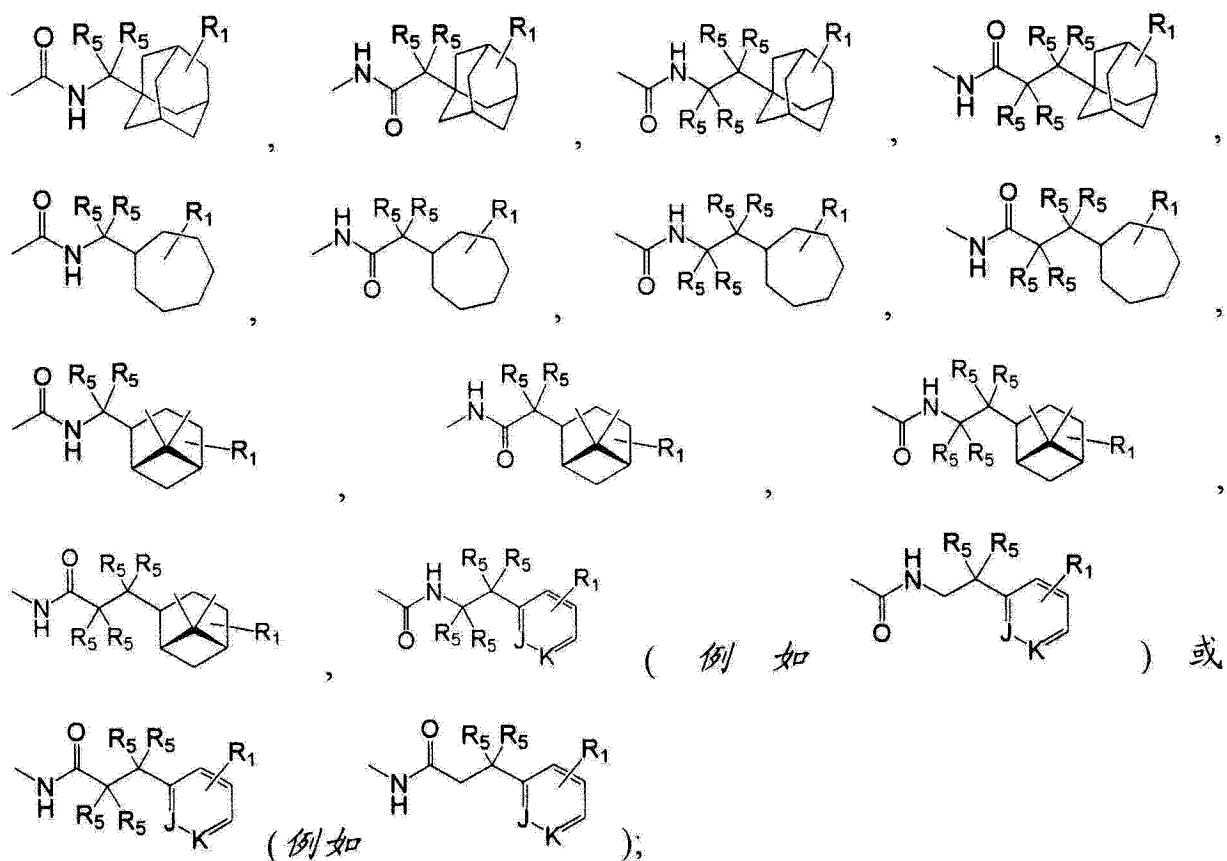
[0273] 其中 R_A 是 (5- 或 6- 元杂芳基) C_0 - C_4 烷基, 其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-COOH$; 和 (ii) C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷基硫基, C_2 - C_6 烷基醚, C_1 - C_6 烷酰基氨基, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基磺酰基, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基氨基) 羰基和 (4-7 元杂环) C_0 - C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基和 C_1 - C_4 卤代烷基; J 和 K 独立地是 CH 或 N; R_1 表示 0-3 个独立地选自以下的取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基; 各 R_3 独立地是氢, 卤素, C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基; 和各 R_5 独立地是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_7 环烷基或苯基; 或两个 R_5 与它们所结合的碳原子合起来形成 C_3 - C_8 环烷基。

[0274] 式 IV, V 或 VI 和其子通式的某些化合物内, 至少一个 R_5 不是氢 (例如两个 R_5 都与它们所结合的碳原子合起来形成 C_3 - C_8 环烷基)。

[0275] 式 VI 的某些化合物内, R_3 是氢, 卤素, C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0276] 式 VI 的进一步化合物内, $-W-X-Y$ 是:

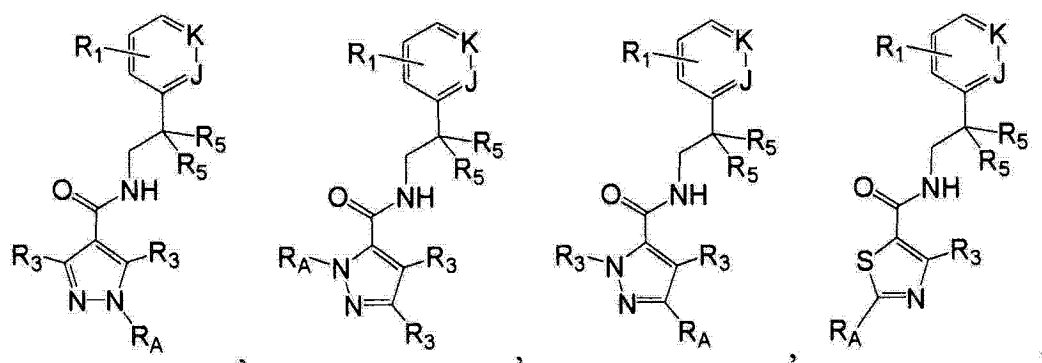
[0277]



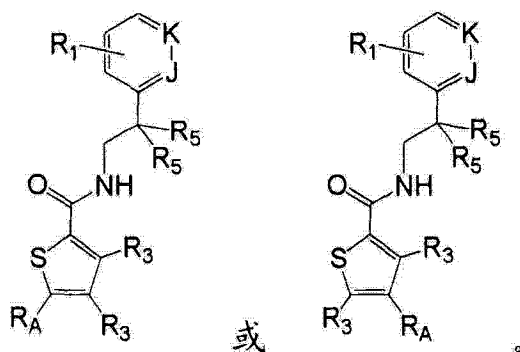
[0278] 其中 J 和 K 独立地是 CH 或 N ; R_1 表示 0-3 个独立地选自以下的取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二-(C_1 - C_6 烷基) 氨基; 和各 R_5 独立地是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_7 环烷基或苯基; 或与另一 R_5 部分和它们所结合的碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基。

[0279] 式 III-VI 的某些化合物进一步满足下式:

[0280]



[0281]

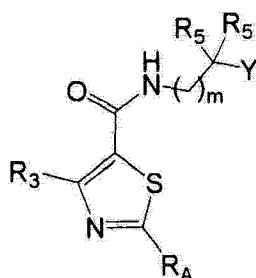


[0282] 式 VI 的某些化合物内, R_A 是苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基和卤素; 和 (ii) C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_2 - C_6 烷基醚, 单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基和 (4-7 元杂环) C_0 - C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基和 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0283] 式 VI 的其它化合物内, R_A 是 5-7 元的杂环烷基, 其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基和卤素; 和 (ii) C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_2 - C_6 烷基醚, 单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基和 (4-7 元杂环) C_0 - C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基和 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0284] 式 VI 的某些化合物进一步满足下式:

[0285]

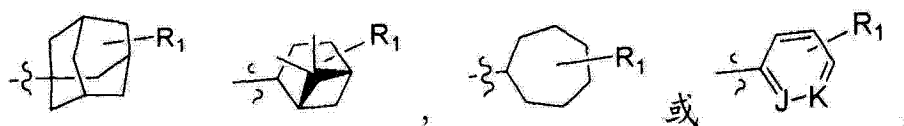


[0286] 其中:

[0287] m 是 0 或 1;

[0288] Y 是:

[0289]



[0290] J 和 K 独立地是 CH 或 N;

[0291] R_1 表示 0-3 个独立地选自以下的取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, (C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基和单或二- (C_1 - C_6 烷基) 氨基;

[0292] R_3 是氢, 卤素, C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0293] 各 R_5 独立地是 (i) 氢; (ii) C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_7 环烷基, 4-7 元杂环烷基或苯基; 或

(iii) 与另一 R_5 部分和它们所结合的碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基或 4-7 元杂环烷基 ; (ii) 或 (iii) 各自被 0-3 个独立地选自以下的取代基取代 : 羟基, 卤素, 氨基, 氨基羰基, C_1 - C_6 烷基 C_1 - C_6 烷氧基, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基羰基和 4-7 元杂环烷基 ; 和

[0294] R_A 是 5-7 元的杂环烷基, 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代 :

[0295] (i) 氧代, 氨基和卤素 ; 和

[0296] (ii) C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 羟基烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_2 - C_6 烷基醚, 单或二 - (C_1 - C_6 烷基) 氨基和 (4-7 元杂环) C_0 - C_2 烷基, 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代 : 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基和 C_1 - C_4 卤代烷基。

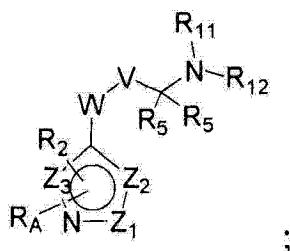
[0297] 某些化合物内, 一个 R_5 部分是 N- 连接的 5- 或 6- 元杂环烷基基团 (例如哌嗪基, 吗啉基, 硫吗啉基, 哌啶基或吡咯烷基), 其各自是未被取代的或被一个取代基取代, 所述取代基例如羟基, 卤素, 氨基羰基, C_1 - C_4 烷氧基, 单或二 - (C_1 - C_4 烷基) 氨基或 4-7 元杂环烷基。

[0298] 式 VII 的某些化合物内, V 不存在或是亚甲基。式 VII 的进一步的化合物内, $\textcircled{Z}$

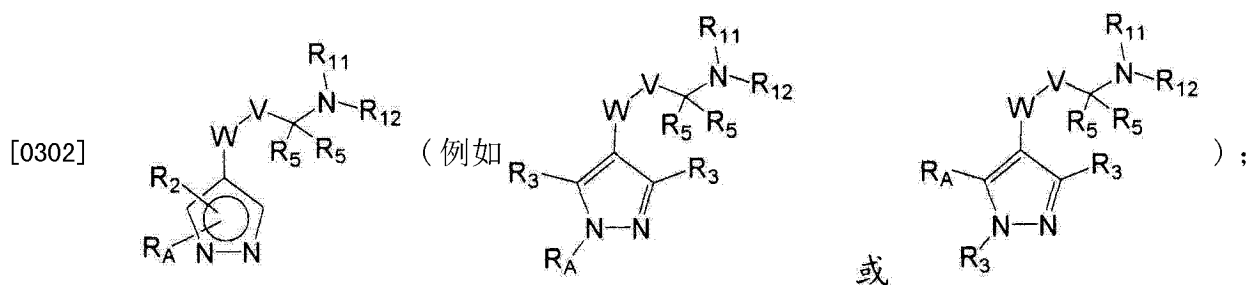
表示吡唑, 噻唑, 咪唑, 𧄂唑或噻吩。

[0299] 式 VII 的某些化合物进一步满足下式 :

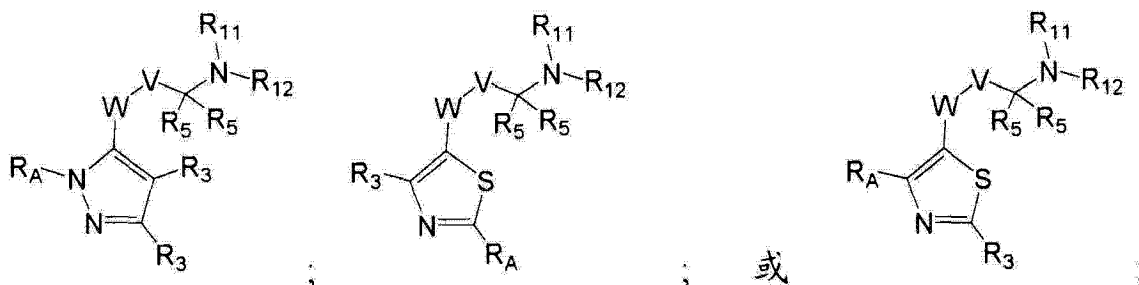
[0300]



[0301] 其中 Z_1 , Z_2 和 Z_3 独立地是 N, NH, CH, S 或 O ; 使得 Z_1 , Z_2 和 Z_3 中的最多一个选自 O 和 S。某些这样的化合物满足一个或多个下式 :



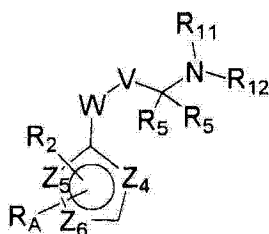
[0303]



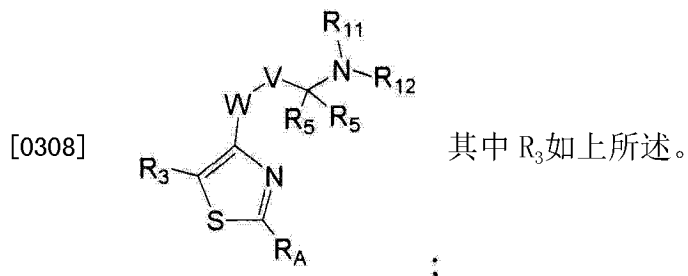
[0304] 其中各 R₃独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆羟基烷基, C₁-C₆氨基烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, C₁-C₆烷酰基, C₂-C₆烷基醚, (C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆烷酰基氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基羰基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基磺酰基或(C₁-C₆烷基)磺酰基氨基。

[0305] 式 VII 的其它化合物进一步满足下式:

[0306]



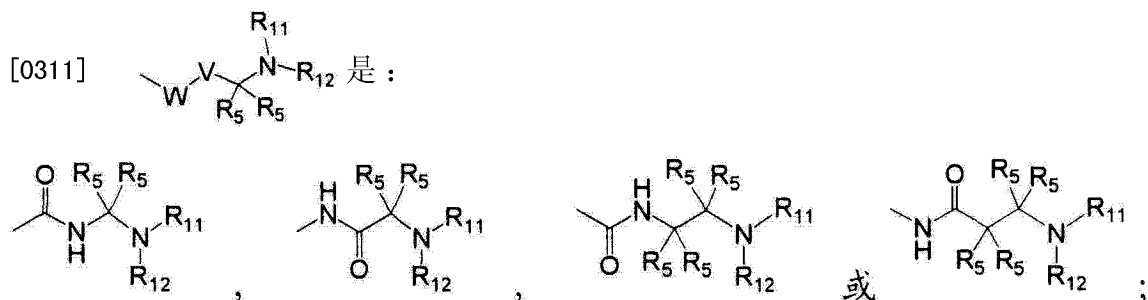
[0307] 其中 Z₄和 Z₅独立地是 CH、N、NH、O 或 S;和 Z₆是 CH、S 或 O;使得 Z₄, Z₅和 Z₆中的最多一个选自 O 和 S。某些这样的化合物进一步满足下式:



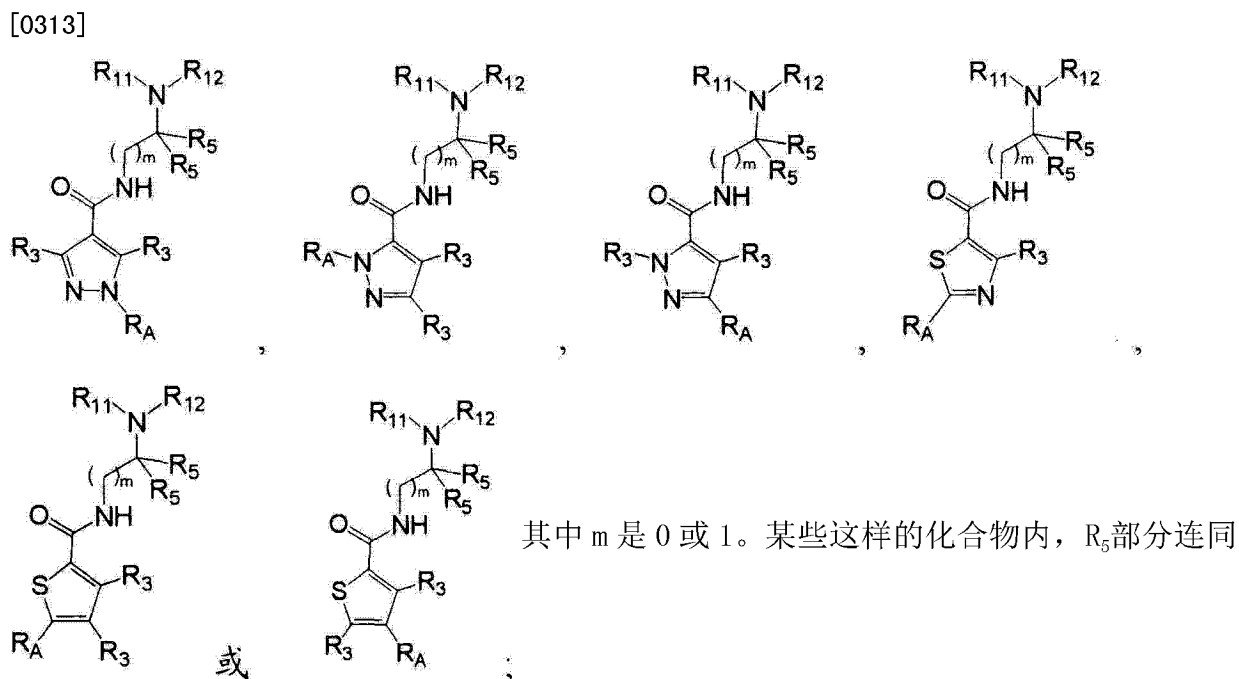
[0309] 式 VII 的上述子通式的某些实施方案内, 各 R₃独立地是氢, 卤素, C₁-C₄烷基或 C₁-C₄卤代烷基。进一步的该子通式内和式 VII 内, R_A如上所述, 或 R_A是 C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷基硫基, C₂-C₆烯基硫基, C₂-C₆烷基醚, C₁-C₆烷氧基羰基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆烷基磺酰基氨基, 单或二-C₁-C₆烷基氨基磺酰基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基 C₀-C₄烷基, (4-7 元杂环烷基)C₀-C₄烷基或 (4-7 元杂环烷基)C₀-C₄烷基-T, 其中 T 是 S 或 O;其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 -COOH;和 (ii) C₁-C₆烷基, C₁-C₆羟基烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷基硫基, C₂-C₆烷基醚, C₁-C₆烷酰基氨基, 单或二-(C₁-C₆烷基)氨基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆烷基磺酰基氨基, 单或二-C₁-C₆烷基氨基羰基, 单或二-C₁-C₆烷基氨基磺酰基和 4-7 元杂环;其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, -COOH, C₁-C₄烷基和 C₁-C₄卤代烷基, 使得如果 $\textcircled{Z}$ 表示吡唑或咪唑, 那么 R_A不

是任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基。某些这样的化合物内, R_A 是 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_4 烷氧基羰基, 单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基 C_0-C_4 烷基, 或 $(4-7$ 元杂环烷基) C_0-C_4 烷基; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 氨基, 羟基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_2-C_6 烷基醚, 单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基, 单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基羰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 4-7 元杂环烷基和 5- 或 6- 元杂芳基。

[0310] 式 VII 和其子通式的某些化合物内,

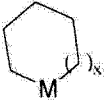


[0312] 其中: R_{11} 和 R_{12} 与它们结合的氮原子合起来形成 4-7 元杂环烷基, 其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_2-C_6 烷基醚, C_1-C_6 烷酰基氨基, 单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基氨基, 单或二- (C_1-C_6) 烷基) 氨基磺酰基, 单或二- (C_1-C_6) 烷基氨基) 羰基和 4-7 元杂环; 和各 R_5 独立地是氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基或苯基; 或与另一 R_5 部分和它们所结合的碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基或 4-7 元杂环烷基。某些这样的化合物进一步满足以下式之一:

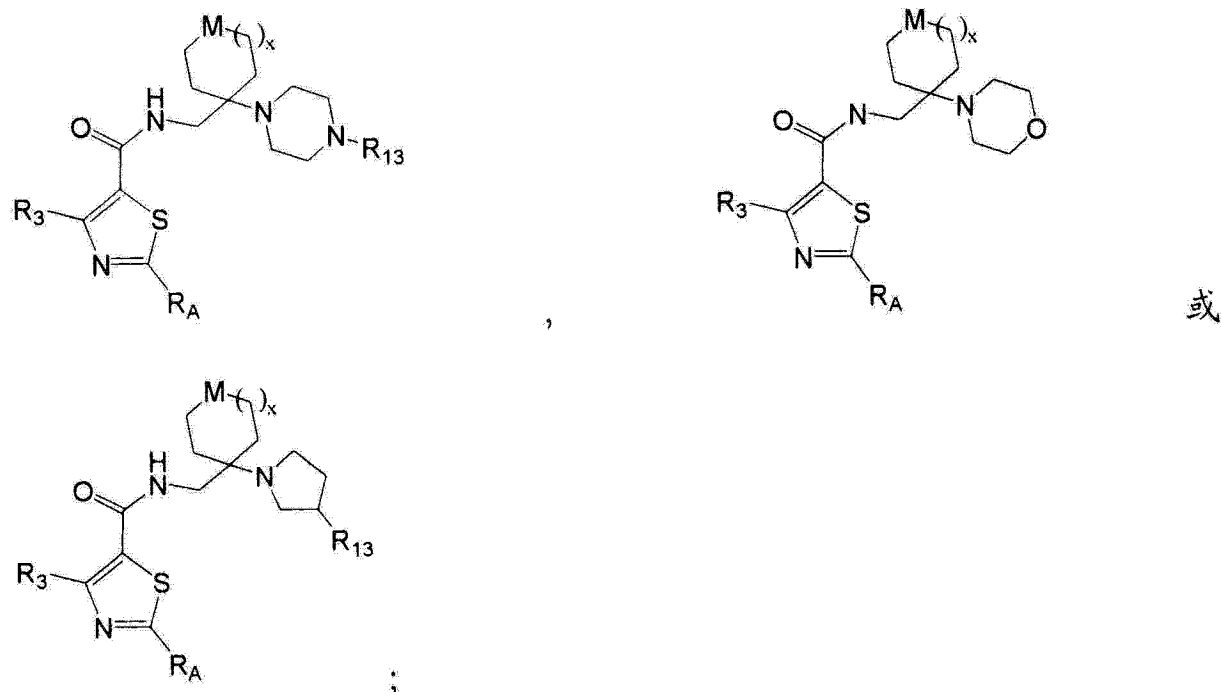


它们结合的碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基。

[0314] 式 VIII 的某些化合物内, R_3 是卤素, 氰基, C_1-C_4 卤代烷基, 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基; 和 / 或 Y 是哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基或硫吗啉基, 其各自被独立地选自 C_1-C_6 烷基的 0-2

个取代基取代。进一步的这些化合物中， 是式  的基团；其中 x 是 0、1 或 2；和 M 是 CH₂，NH，S 或 O。代表性的这类化合物具有下式：

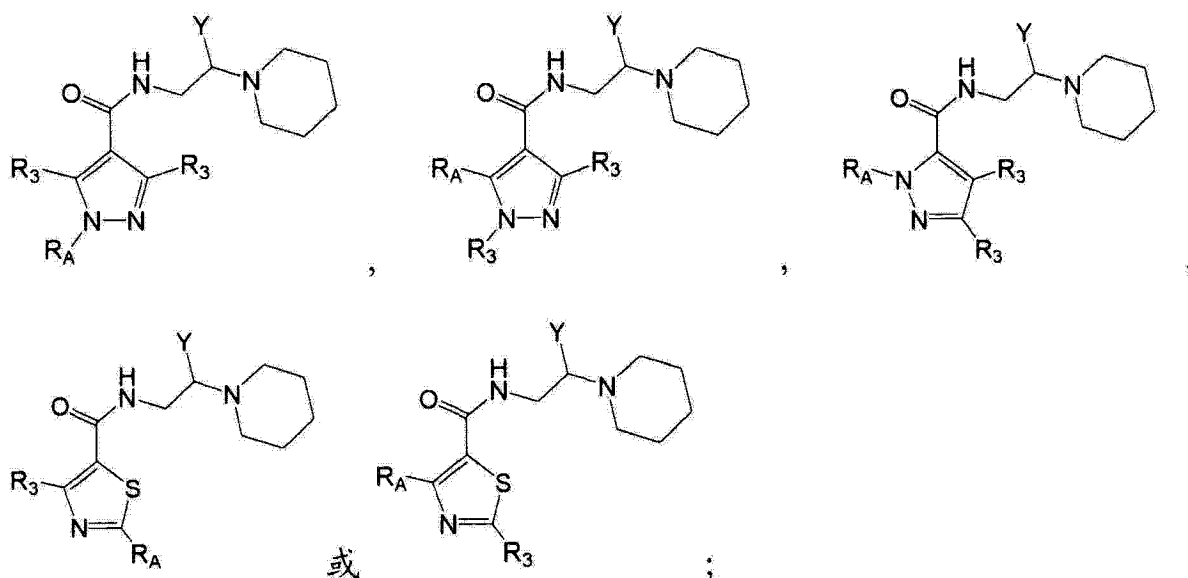
[0315]

[0316] 其中 R₁₃ 是氢或 C₁-C₄ 烷基。

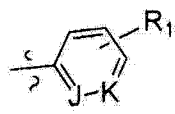
[0317] 式 VIII 的进一步化合物内，R_A 是苯基或 5- 或 6- 元杂芳基，其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：(i) 氧代，氨基和卤素；和 (ii) C₁-C₆ 烷基，C₂-C₆ 烯基，C₁-C₆ 卤代烷基，C₁-C₆ 羟基烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 卤代烷氧基，C₂-C₆ 烷基醚，单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基和 (4-7 元杂环) C₀-C₂ 烷基，其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：氧代，氨基，卤素，羟基，氰基，C₁-C₄ 烷基，C₂-C₄ 烯基和 C₁-C₄ 卤代烷基。其它这样的化合物内，R_A 是 5-7 元的杂环烷基，其被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：(i) 氧代，氨基和卤素；和 (ii) C₁-C₆ 烷基，C₂-C₆ 烯基，C₁-C₆ 卤代烷基，C₁-C₆ 羟基烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 卤代烷氧基，C₂-C₆ 烷基醚，单或二-(C₁-C₆ 烷基) 氨基和 (4-7 元杂环) C₀-C₂ 烷基，其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代：氧代，氨基，卤素，羟基，氰基，C₁-C₄ 烷基，C₂-C₄ 烯基和 C₁-C₄ 卤代烷基。

[0318] 式 IX 的某些化合物内， 是吡唑，噻唑，咪唑，~~噁~~唑或噻吩。代表性的这类化合物进一步满足下式：

[0319]



[0320] 其中各 R_3 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{环烷基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氨基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基羰基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基磺酰基或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 磺酰基氨基; 某些这样的化合物内各 R_3 独立地是氢, 卤素, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基。代表性的 R_A 部分包括, 例如, 苯基 $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基, $(5\text{-或}6\text{-元杂芳基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, 苯基 $\text{C}_0\text{-C}_2$ 烷基-T-或 $(5\text{-或}6\text{-元杂芳基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基-T-, 其中 T 是 S 或 O; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: (i) 氧代, 氨基, 卤素, 羟基, 氰基, 氨基羰基, 氨基磺酰基和 $-\text{COOH}$; 和 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基硫基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基硫基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基醚, $(\text{单或二-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基氨基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基氨基, 单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基磺酰基和 $(4\text{-}7\text{-元杂环烷基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基; 其各自被独立地选自以下的 0-4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 氧代, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和

$\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基。代表性的 Y 基团包括, 例如,  其中 J 和 K 独立地是 CH 或 N;

和 R_1 表示 0-3 个独立地选自以下的取代基: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 硝基, 氨基羰基, 氨基磺酰基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基, $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{环烷基})\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基和单或二- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基。

[0321] 本文提供的代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物包括但不限于实施例 1-3 中具体所述的那些。很明显, 本文所述的具体化合物仅仅是代表性的, 并且不意欲限制本发明的范围。另外, 如上文指出的, 本发明的所有化合物可以游离酸或碱存在, 或者以药学上可接受的盐存在。另外, 这类化合物的其它形式, 如水合物和前药, 由本发明明确考虑。

[0322] 本发明的某些方面中, 本发明提供的 5 元杂环酰胺及相关的化合物可检测到改变 (调节) P2X_7 受体活性, 根据使用试验如本文实施例 4 中所述的试验所确定的。可用于本目的的其它试验包括测定 $\text{IL-1}\beta$ 释放的试验, 测定膜不透过性 (membrane-impermeant) 荧光染料如 YO-PRO1 的吸收的试验; 测定荧光黄吸收的试验; 测定溴化乙锭吸收的试验; 以及使

用钙成像以检测 P2X₇活性的试验;所有这些试验在本领域内是周知的。本文提供的某些调节剂在微摩尔浓度、在纳摩尔浓度或在纳摩尔以下浓度可检测地调节 P2X₇受体活性。

[0323] 如上文指出的,是 P2X₇受体拮抗剂的化合物在某些实施方案中是优选的。这类化合物的 IC₅₀值可使用如实施例 4 提供的标准体外 P2X₇受体-介导的钙动员试验确定。简言之,表达 P2X₇受体的细胞与相关的化合物和细胞内钙浓度的指示剂(例如,可渗透钙敏感性染料如 Fluo-3、Fluo-4 或 Fura-2 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 的膜,各染料当与 Ca⁺⁺结合时产生荧光信号)接触。这种接触优选在缓冲或培养介质中通过 1 次或多次细胞孵育进行,此介质在溶液中包含化合物和指示剂中的一种或两种。接触维持一定量的时间,此时间足以使染料进入细胞(例如,1-2 小时)。将细胞洗涤或过滤,以除去过量染料,然后与 P2X₇受体激动剂(例如,ATP 或 2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)5'-三磷酸腺苷在例如,等于 EC₅₀浓度的浓度下)接触,并测定荧光响应。当激动剂接触的细胞与 P2X₇受体拮抗剂化合物接触时,荧光响应通常减少至少 20%,优选至少 50%和更优选至少 80%,与在缺乏试验化合物下与激动剂接触的细胞比较。在某些实施方案中,本文提供的 P2X₇受体拮抗剂在 P2X₇受体激动作用体外试验中在与 IC₅₀相等的化合物浓度下未呈现可检测的激动剂活性。某些这类拮抗剂在 P2X₇受体激动作用的体外试验中在较 IC₅₀高 100 倍的化合物浓度下未呈现可检测的激动剂活性。

[0324] 或者另外,调节活性的 P2X₇受体可使用如实施例 5 中提供的体内疼痛缓解试验评估。本文提供的调节剂优选在这种功能试验中对 P2X₇受体活性具有统计学显著的特定效果。

[0325] 在某些实施方案中,优选的调节剂是非镇静的。换言之,两倍于在测定疼痛缓解的动物模型(例如本文实施例 5 中提供的模型)中足以提供止痛作用的最小剂量的调节剂剂量在镇静作用动物模型试验中仅引起暂时性(即,持续不超过疼痛缓解持续时间的 1/2)或优选无统计学显著的镇静作用(使用由 Fitzgerald 等人 (1988) Toxicology 49(2-3): 433-9 描述的方法)。优选地,足以提供止痛作用的最小剂量的 5 倍剂量不产生统计学显著的镇静作用。更优选地,本文提供的调节剂在静脉给予低于 25mg/kg(优选低于 10mg/kg)的剂量或口服低于 140mg/kg(优选低于 50mg/kg,更优选低于 30mg/kg)的剂量时不产生镇静作用。

[0326] 如果期望,本文提供的化合物可用于评价某些药理性质,包括但不限于,口服生物利用度(优选的化合物在口服剂量低于 140mg/kg,优选低于 50mg/kg,更优选低于 30mg/kg,甚至更优选低于 10mg/kg,仍更优选低于 1mg/kg 且最优选低于 0.1mg/kg 时,口服生物利用程度为实现化合物的治疗有效浓度),毒性(优选的化合物当对受试者给药治疗有效量时是无毒的),副作用(优选的化合物当对受试者给药治疗有效量时产生与安慰剂相当的副作用),血清蛋白结合和体外体内半衰期(优选的化合物呈现的体内半衰期允许 Q. I. D. 给药,优选 T. I. D. 给药,更优选 B. I. D. 给药,并且最优选一天一次给药)。另外,对于用于通过调节 CNS P2X₇受体活性以便如上文所述的每日口服总剂量提供这种调节至治疗有效的程度来治疗疼痛或神经变性疾病的调节剂,血脑屏障的差异渗透可能是理想的,虽然用于治疗周围神经调节的疼痛或某些炎症疾病(例如类风湿性关节炎)的调节剂的低脑部水平(即,此剂量不提供足以显著调节 P2X₇受体活性的化合物的脑部(例如,CSF)水平)可能是优选的。本领域周知的常规试验可用于评估这些性质,并辨别特殊用途的优异化合物。例

如,用于预测生物利用度的试验包括输送穿过人肠单层细胞,包括 Caco-2 单层细胞。化合物在人类中血脑屏障的渗透性可由在给予(例如,静脉内)该化合物的实验室动物中的化合物脑部水平预测。血清蛋白结合可由白蛋白结合试验预测。化合物半衰期与化合物的给药频率呈反比。化合物的体外半衰期可由例如,美国专利申请公开号 2005/0070547 的实施例 7 中所述的微粒体半衰期试验预测。

[0327] 如上文指出的,本文提供的优选化合物是无毒的。一般而言,术语“无毒的”应在相对意义上理解,并且意欲指的是任何已被美国食品药品监督管理局(“FDA”)批准对哺乳动物(优选人类)给药的物质,或者与以确定的标准一致,是容易被 FDA 批准用于对哺乳动物(优选人类)给药的物质。另外,非常优选的无毒化合物通常满足一个或多个下列标准:(1)基本上不抑制细胞 ATP 的产生;(2)不显著延长心脏 QT 间期;(3)不引起实质性肝脏增大,或者(4)不引起肝酶的实质性释放。

[0328] 如本文使用的,基本上不抑制细胞 ATP 产生的化合物是满足美国专利申请公开号 2005/0070547 的实施例 8 中阐述的标准的化合物。换言之,如其所述用 100 μ M 这类化合物处理的细胞呈现的 ATP 水平至少是未处理细胞中检测的 ATP 水平的 50%。在更优选的实施方案中,这类细胞呈现的 ATP 水平是至少未处理细胞中检测的 ATP 水平的 80%。

[0329] 不会显著延长心脏 QT 间期的化合物是这样的化合物:当给予剂量(该剂量产生等于化合物的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的血清浓度)时,化合物不会在豚鼠、小型猪或狗中产生心脏 QT 间期的统计显著的延长(用心电图测定)。在某些优选实施方案中,胃肠外或口服给予 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 或 50mg/kg 的剂量不会产生心脏 QT 间期的统计显著的延长。

[0330] 如果每天用可产生等于化合物的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的血清浓度的剂量来治疗实验室啮齿类(例如小鼠或大鼠)5-10 天,与匹配的对照相比,肝脏与体重的比例至多提高 100%,那么化合物不会导致实质性的肝脏肿大。在更高度优选实施方案中,与匹配的对照物相比,这种剂量不会导致超过 75%或 50%的肝脏肿大。如果使用非啮齿类哺乳动物(例如狗),与匹配的未经治疗的对照物相比,这种剂量不应该使肝脏与体重的比例提高超过 50%,优选不超过 25%,且更优选不超过 10%。在这种试验中,优选剂量包括胃肠外或口服给予 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 或 50mg/kg。

[0331] 类似地,如果给予两倍最小剂量(该最小剂量产生等于化合物在 $P2X_7$ 受体的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的血清浓度)在实验室动物(例如啮齿类)中不会提高 ALT、LDH 或 AST 的血清水平超过 100%(与匹配的模拟治疗对照物相比),则化合物不会促进肝脏酶的实质性释放。在更高度优选实施方案中,与匹配的对照物相比,这种剂量不会使这种血清水平提高超过 75%或 50%。或者,在体外肝细胞试验中,如果等于化合物的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的浓度(在用肝细胞体外接触和培养的培养基或其它这种溶液中)不会导致任何这种肝脏酶以高于基准水平(在得自于匹配的模拟治疗的对照细胞的介质中所看到的)可检测出地释放到培养基中,那么化合物不会促进肝脏酶的实质性释放。在更高度优选实施方案中,当这种化合物浓度是 5 倍、优选 10 倍于化合物的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值时,没有检测出任何这种肝脏酶以高于基准水平释放到培养基中。

[0332] 在其它实施方案中,在等于化合物针对 $P2X_7$ 受体的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的浓度下,某些优选化合物不会抑制或引起微粒体细胞色素 P450 酶的活性,例如 CYP1A2 活性, CYP2A6 活

性, CYP2C9 活性, CYP2C19 活性, CYP2D6 活性, CYP2E1 活性或 CYP3A4 活性。

[0333] 在等于化合物的 EC_{50} 值或 IC_{50} 值的浓度下, 某些优选化合物不会造成畸变 (例如, 使用小鼠红血球前体细胞微核试验、Ames 微核试验、螺旋微核试验等等进行测定)。在其它实施方案中, 在这种浓度下, 某些优选化合物不会引起姐妹染色单体交换 (例如, 在中国仓鼠卵巢细胞中)。

[0334] 如下文所更详细讨论的, 对于检测目的, 本文提供的调节剂可以是 同位素标记或放射性标记的。例如, 化合物可含有 1 个或多个原子, 其被具有与自然界通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的相同元素的原子替代。可存在于本文提供化合物中的同位素的实例包括以下原子的同位素: 氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯, 如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。另外, 由于较高的代谢稳定性, 被重同位素如氘 (即, 2H) 取代可提供某些治疗优势, 例如增加体内半衰期或减少剂量需要量, 并且因此在某些情况下可能是优选的。

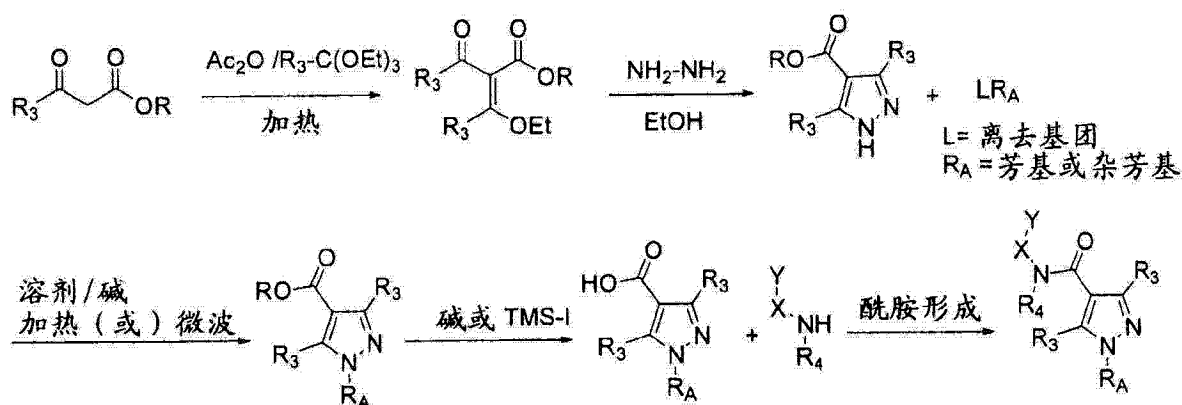
[0335] 5 元杂环酰胺及相关的化合物的制备

[0336] 5 元杂环酰胺及相关的化合物通常可使用标准合成方法制备。起始物质从供应商如 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO) 处可市售得到, 或者可由市售得到的前体使用已确定的方案合成。通过举例, 可使用与下面任意方案中所显示的相似的合成途径, 以及合成有机化学领域内周知的合成方法。一些情况下, 制备期间可能需要保护基团。这类保护基团可通过本领域普通技术人员周知的方法除去, 所述方法如 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第二版, John Wiley & Sons, 1991) 中描述的方法。在一些情况下, 可使用本领域普通技术人员周知的方法进行进一步地有机转化, 所述方法如 Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation," (VCH Publisher, Inc. 1989) 中描述的方法。以下方案中的各变量是指与本文提供的化合物描述一致的任何基团。在超过 1 个 R_3 变量的方案中, 显然 (如本文其它地方提供的通式中) 各 R_3 被独立选择。

[0337] 以下方案和本文其它地方使用的某些缩写包括:

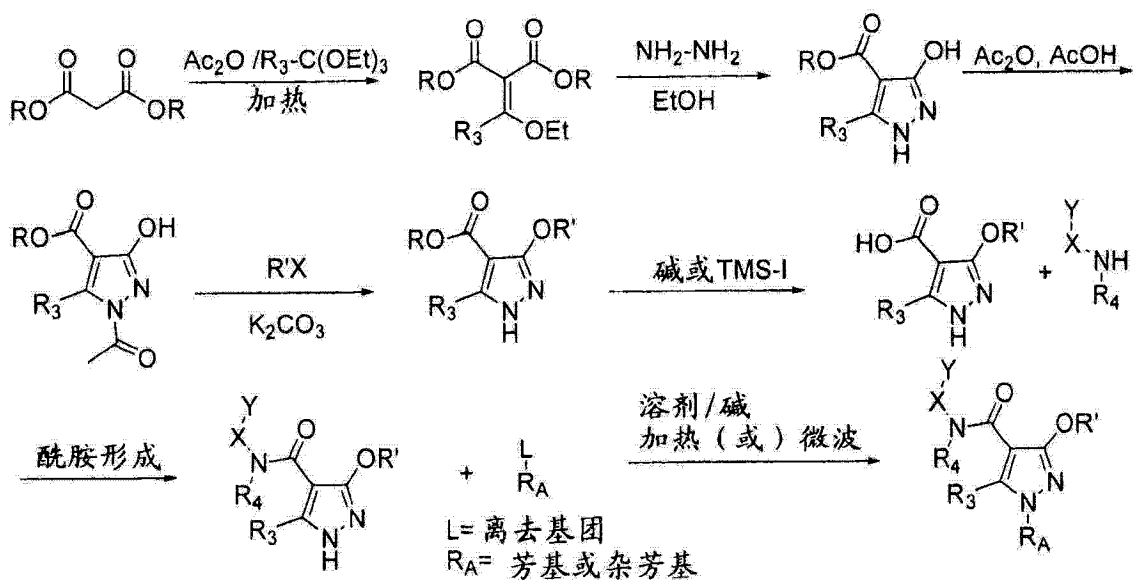
[0338]	Ac	乙酰基
[0339]	ACN	乙腈
[0340]	BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
[0341]	δ	化学位移
[0342]	DCM	二氯甲烷
[0343]	DIEA	二异丙基乙胺
[0344]	DMC	2-氯-1,3-二甲基-4,5-二氢-3H-咪唑氯化铯
[0345]	DMF	二甲基甲酰胺
[0346]	DMSO	二甲基亚砷
[0347]	Et	乙基
[0348]	EtOAc	乙酸乙酯
[0349]	EtOH	乙醇
[0350]	h	小时

- [0351] ^1H NMR 质子核磁共振
- [0352] HOBT 羟基苯并三唑
- [0353] Hz 赫兹
- [0354] LAH 氢化锂铝
- [0355] LC/MS 液相色谱 / 质谱
- [0356] MeOH 甲醇
- [0357] min 分钟
- [0358] (M+1) 质量 +1
- [0359] NMP N- 甲基吡咯烷酮
- [0360] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 四 (三苯膦) 钯 (0)
- [0361] PTLC 制备性薄层色谱法
- [0362] RT 室温
- [0363] TEA 三乙胺
- [0364] TFA 三氟乙酸
- [0365] THF 四氢呋喃
- [0366] TMS 三甲硅烷基
- [0367] xantphos 9,9- 二甲基 -4,5- 双 (二苯基膦基 (diphenylphosphino)) 咕吨
- [0368] 方案 1
- [0369]



[0370] 方案 2

[0371]



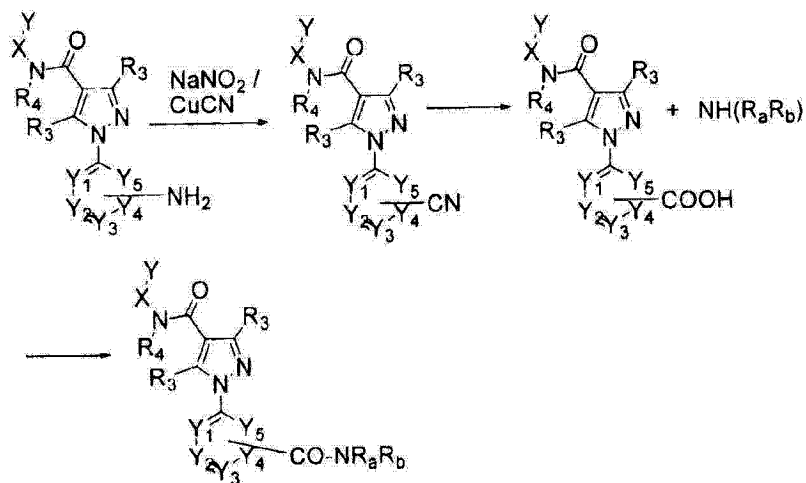
[0372] 方案 3

[0373]



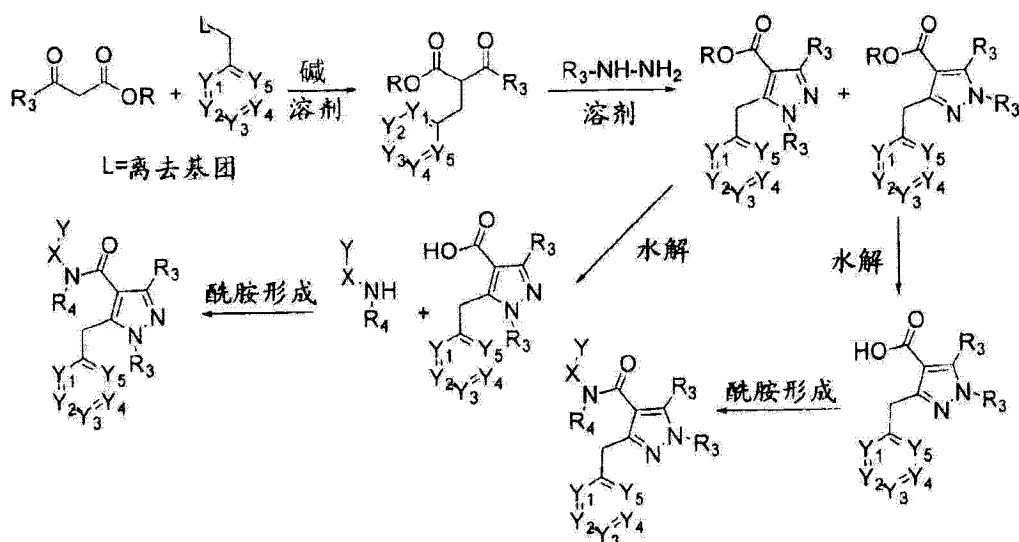
[0374] 方案 4

[0375]



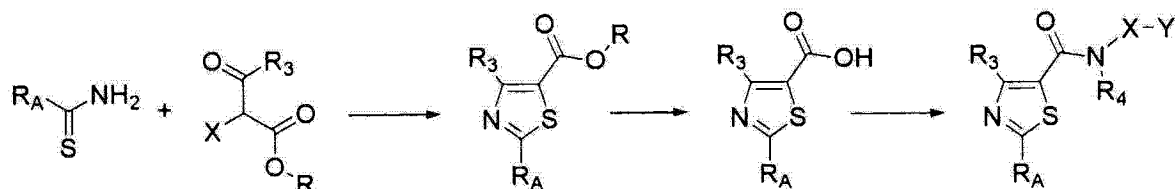
[0376] 方案 5

[0377]



[0378] 方案 6

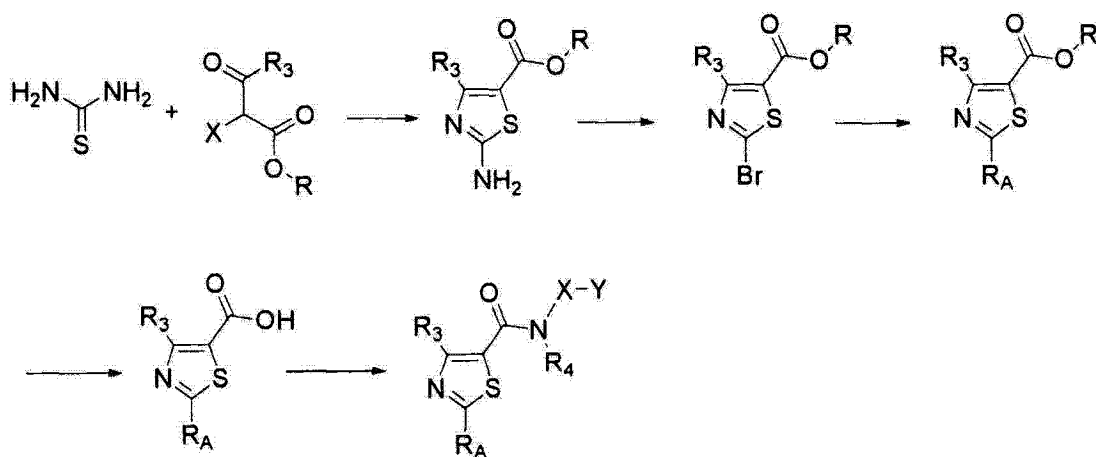
[0379]



[0380] 方案 6 举例说明制备本文提供的具有噻唑核的某些化合物。噻唑 5-羧酸酯是通过缩合硫代羧酰胺 1 和 2- 卤素 -3- 氧代 - 羧酸酯而制备。酯水解后胺化所得酸产生期望的产物。

[0381] 方案 7

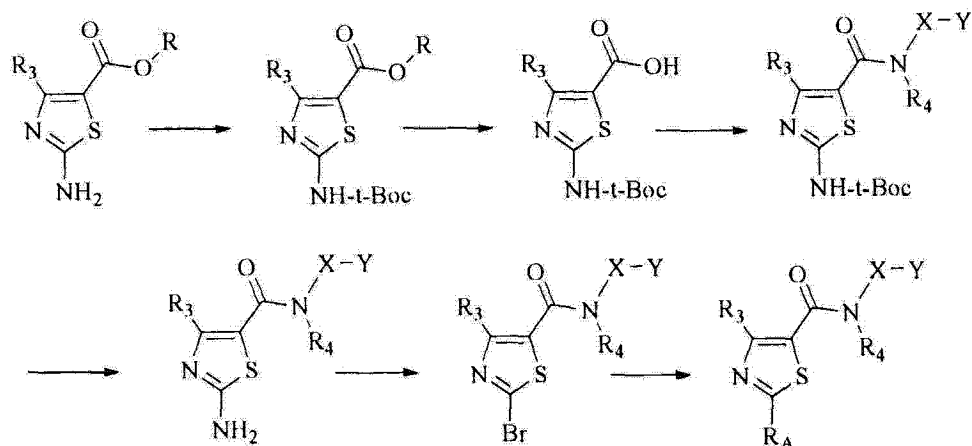
[0382]



[0383] 方案 7 举例说明用于制备本文提供的具有噻唑核的某些化合物的总体路线。由硫脲和 2- 卤素 -3- 氧代 - 羧酸酯缩合产生 2- 氨基噻唑，其经 Sandermeyer 反应转化为溴噻唑。溴噻唑可以或者在过渡金属催化的反应情况下偶联到有机金属化合物，如在 Suzuki 情况下的硼酸或在 Stille 反应情况下的有机锡烷，或者直接与杂环缩合以得到噻唑酯。噻唑酯水解后胺化所得酸产生期望的产物。

[0384] 方案 8

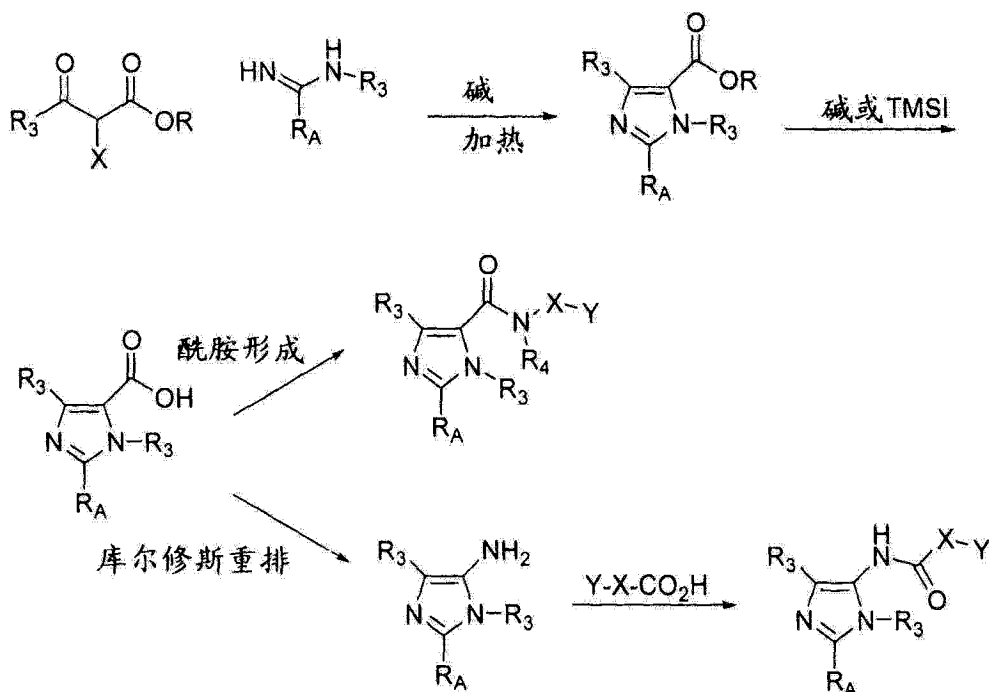
[0385]



[0386] 方案8举例说明制备本文提供的具有噻唑核的某些化合物的一般方法。2-氨基噻唑5-羧酸酯通过 t-Boc 保护,随后水解,胺化,脱保护和 Sandermeyer 反应产生溴噻唑。期望的产物通过如下来制备:在过渡金属催化的反应情况下偶联溴噻唑与有机金属化合物或直接缩合溴噻唑与杂环。

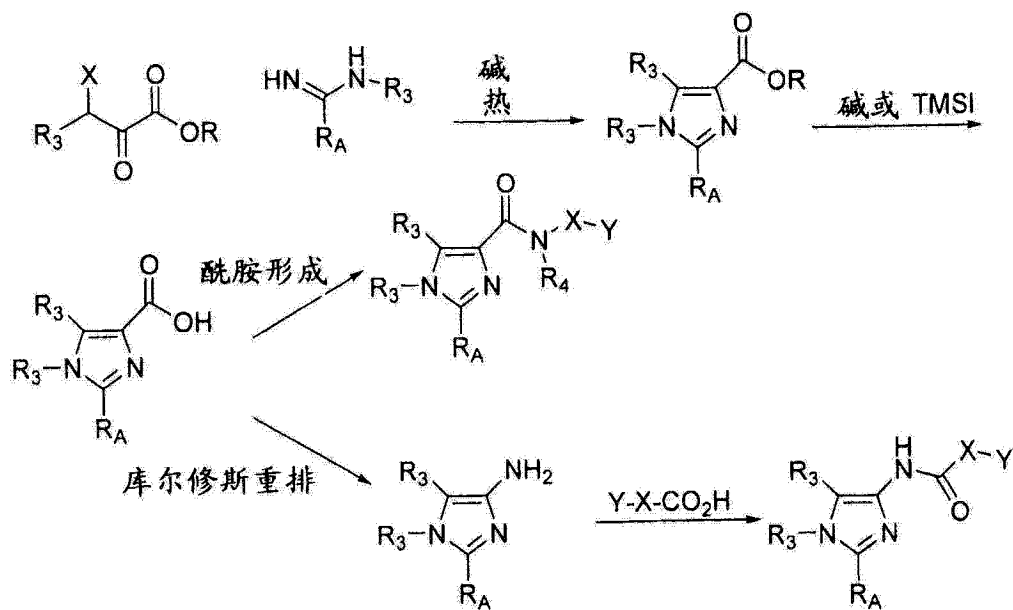
[0387] 方案9

[0388]



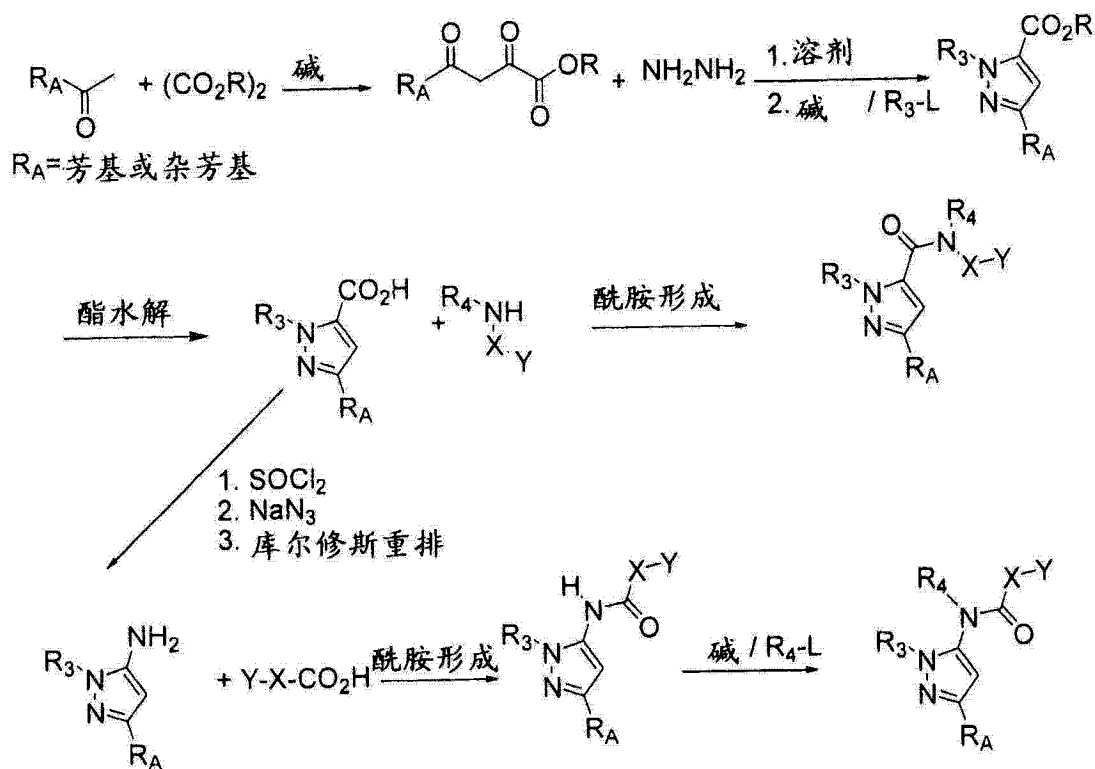
[0389] 方案10

[0390]



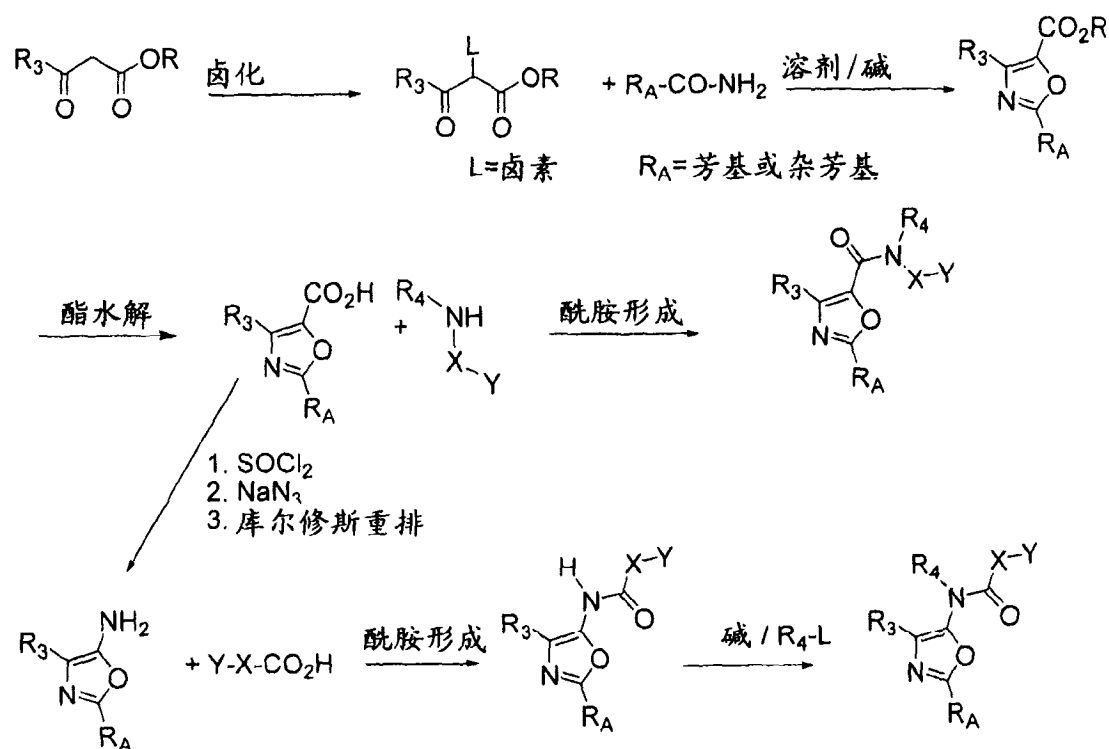
[0391] 方案 11

[0392]



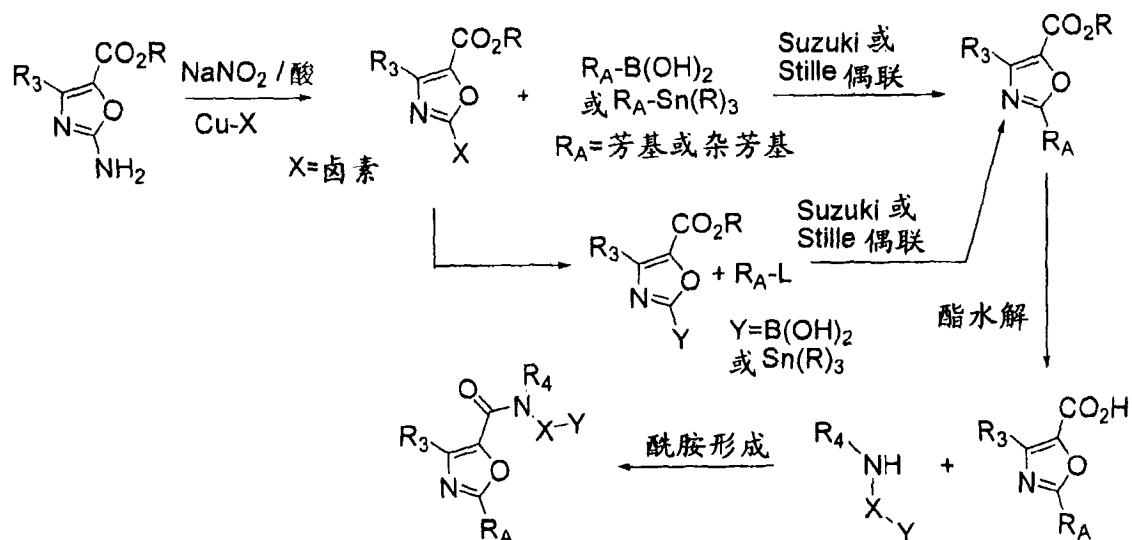
[0393] 方案 12

[0394]



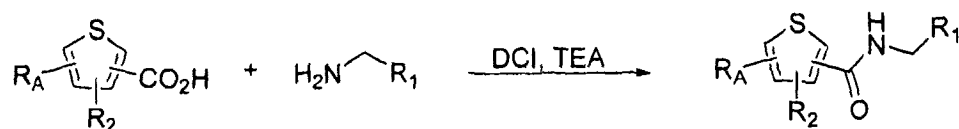
[0395] 方案 13

[0396]



[0397] 方案 14

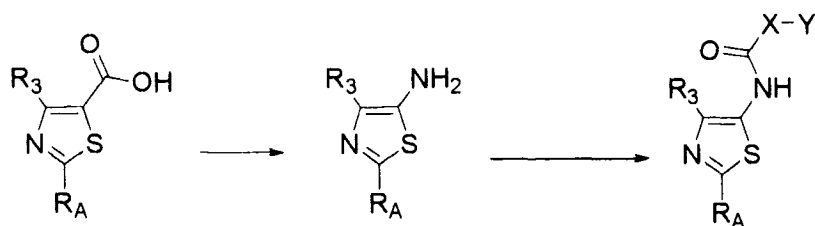
[0398]



[0399] 方案 14 中, 噻吩羧酸与胺在碱如 TEA 和脱水剂如 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉氯化物存在下、在溶剂如二甲基乙酰胺中反应。

[0400] 方案 15

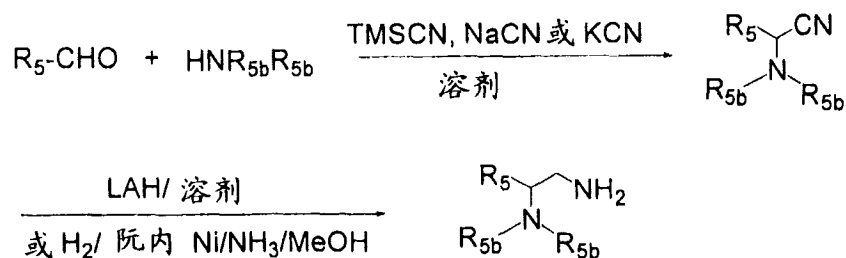
[0401]



[0402] 方案 15 举例说明制备式 X 化合物的一般方法。酸的库尔修斯重排产生氨基中间体,其一旦胺化提供式 X 的化合物。

[0403] 方案 16

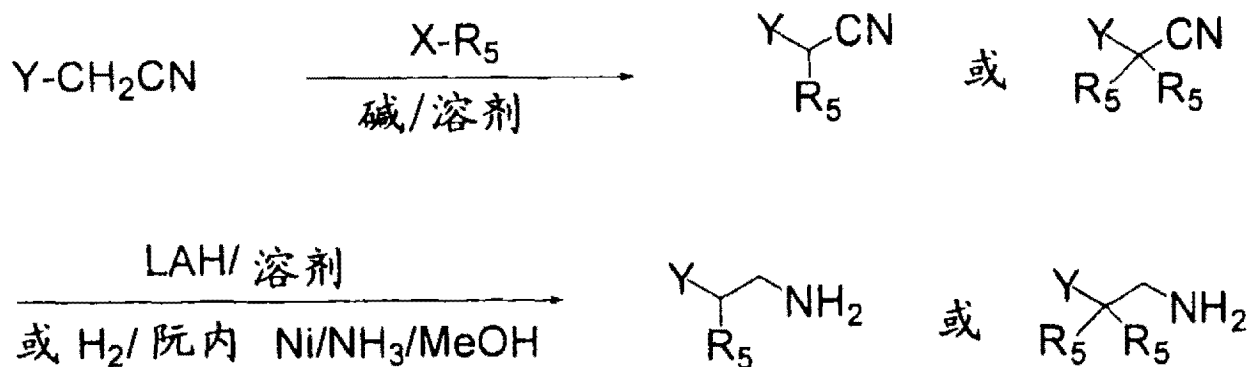
[0404]



[0405] 方案 16 举例说明制备式 X 的某些中间体 $NH_2-CH_2-CHR_5-Y$ 的一般方法,其中 R_5 是取代的苯基或杂芳基和 $Y = N-R_{5b}R_{5b}$,其中 R_{5b} 独立地是氢, C_1-C_6 烷基,或 C_3-C_7 环烷基;或两个 R_{5b} 都合起来形成杂环。芳基甲醛和胺或者与溶剂如乙腈中的 TMSCN,或与溶剂例如 MeOH-水或水中的 NaCN 或 KCN 在 pH 3-4 (通过氯化氢调节) 的 Strecker 缩合产生氨基腈,其通过在溶剂如 THF 中的 LAH 还原或者通过用阮内镍作为催化剂在溶剂如在甲醇中的 7N 氨的加氢作用而还原以得到胺中间体 $NH_2-CH_2-CHR_5-Y$ 。

[0406] 方案 17

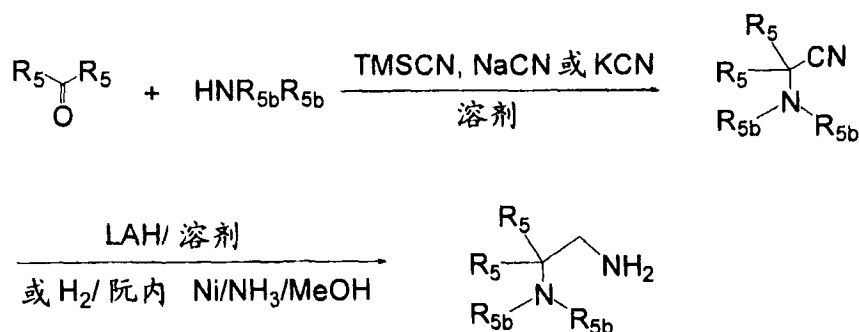
[0407]



[0408] 方案 17 举例说明制备式 X 的某些中间体 $NH_2-CH_2-CHR_5-Y$ 或 $NH_2-CH_2-CR_5R_5-Y$,其中 Y 是取代的苯基或杂芳基,的一般方法。用碱如溶剂如 THF-DMSO 中的氢化钠、用 1 当量的 $X-R_5$ ($X = Br$ 或 I) 烷基化起始乙腈,产生中间体 $Y-X(R_5)-CN$ 。用溶剂如 THF-DMSO 中的碱如氢化钠、用 2 当量的 $X-R_5$ ($X = Br$ 或 I) 或 1 当量的二溴或二碘 (当 R_5 和 R_5 合起来形成环时) 烷基化起始乙腈产生中间体 $Y-X(R_5)(R_5)-CN$ 。通过溶剂如 THF 中的 LAH 或通过溶剂如甲醇中的 7N 氨中用阮内镍作为催化剂的加氢作用还原产物提供 $NH_2-CH_2-CHR_5-Y$ 或者 $NH_2-CH_2-CR_5R_5-Y$ 。

[0409] 方案 18

[0410]



[0411] 方案 18 举例说明制备式 X 的某些中间体 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 的一般方法, 其中 R_5 独立地是氢, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或苯基; 或两个 R_5 都合起来形成 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或杂环, 和 $\text{Y} = \text{N-R}_{5b}\text{R}_{5b}$ 其中 R_{5b} 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 任选地被卤素, 羟基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或 CO_2H 取代, 或两个 R_{5b} 都合起来形成 5-7 元的杂环。或者用在溶剂例如甲醇中的 TMSCN 通过催化剂如 ZnI_2 , 或用在溶剂例如 MeOH- 水或者水中的 NaCN 或 KCN 在 pH 3-4 (通过氯化氢调节), 进行酮和胺的 Strecker 缩合以产生氨基腈。通过在溶剂如 THF 中的 LAH 或通过用阮内镍作为催化剂在溶剂如在甲醇中的 7N 氨中的加氢作用还原氨基腈产生 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 。

[0412] 在某些实施方案中, 本文提供的化合物可包含 1 个或多个不对称碳原子, 以便此化合物可以不同的立体异构形式存在。这些形式可能是例如, 外消旋体或光学活性形式。如上文指出的, 所有立体异构体均包含在本发明中。尽管如此, 还是期望得到单一对映体 (即, 光学活性形式)。制备单一对映体的标准方法包括不对称合成和外消旋体的拆分。外消旋体的拆分通过以下方法完成, 例如, 通过常规方法如在拆分试剂存在下结晶, 或使用例如手性 HPLC 柱的色谱仪。

[0413] 通过使用包含至少一个放射性同位素原子的前体进行其合成, 化合物可被放射性标记。各放射性同位素优选是碳 (例如, ^{14}C)、氢 (例如, ^3H)、硫 (例如, ^{35}S) 或碘 (例如, ^{125}I)。氚标记的化合物还可通过以下方法催化制备: 在氚标记的乙酸中的铂-催化交换, 在氚标记的三氟乙酸中的酸-催化交换, 或者使用此化合物作为底物与氚气异相催化交换。另外, 某些前体可与氚气进行氚-卤素交换, 进行不饱和键的氚气还原, 或者如果合适的话, 使用硼氚化钠还原。放射性标记的化合物制备可由擅长放射性探针化合物委托合成的放射性同位素供应商方便地完成。

[0414] 药物组合物

[0415] 本发明还提供药物组合物, 其包含一种或多种本文提供的化合物和至少一种生理学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物可包含一种或多种以下物质, 例如, 水、缓冲剂 (例如, 碳酸氢钠、中性缓冲盐水或磷酸盐缓冲盐水)、乙醇、矿物油、植物油、二甲亚砜、碳水化合物 (例如, 葡萄糖、甘露糖、蔗糖、淀粉、甘露醇或葡聚糖)、蛋白质、辅剂、多肽或氨基酸如甘氨酸、抗氧化剂、螯合剂如 EDTA 或谷胱甘肽和 / 或防腐剂。另外, 其它活性成分可 (但不必需) 包括在本文提供的药物组合物中。

[0416] 药物组合物可配制用于任何合适的给药方法, 例如, 局部、经口、经鼻、直肠或胃肠外给药。如本文使用的, 术语胃肠外包括皮下、皮内、血管内 (例如, 静脉内)、肌内、脊柱、颅内、鞘内和腹膜内注射, 以及任何相似的注射或输注技术。在某些实施方案中, 优选适于经口使用的组合物。这类组合物包括, 例如, 片剂、含片、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊, 或者糖浆剂或酞剂。在再其它实施方案中, 药物组合物可制成为冻

干物。局部给药的制剂在某些情况（例如，皮肤状况如灼伤或瘙痒的治疗中）下是优选的。对于尿失禁和膀胱过度活动症的治疗，直接膀胱内给药（囊内给药法）的制剂可能是优选的。

[0417] 期望口服使用的组合物可进一步包含一种或多种如下成分：甜味剂、调味剂、着色剂和 / 或防腐剂，以便提供诱人且美味的制剂。片剂含有与生理学上可接受的适于片剂制造的赋形剂混合的活性成分。这类赋形剂包括例如，惰性稀释剂（例如，碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠），制粒和崩解剂（例如，玉米淀粉或海藻酸），粘合剂（例如，淀粉、明胶或阿拉伯胶）和润滑剂（例如，硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉）。片剂可使用标准技术制成，所述技术包括干法制粒、直接压片和湿法制粒。片剂可不包衣或者其可通过已知的技术包衣。

[0418] 口服使用制剂还可以硬明胶胶囊存在，其中活性成分与惰性固体稀释剂（例如，碳酸钙、磷酸钙或白陶土）混合，或者以软明胶胶囊存在，其中活性成分与水或油性介质（例如，花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0419] 水性混悬液含有与适当的诸如以下的赋形剂混合的活性物质：悬浮剂（例如，羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶）；以及分散剂或湿润剂（例如，天然存在的磷脂如卵磷脂、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯，环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物如十七乙烯氧基鲸蜡醇，环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇得到的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或者环氧乙烷和由脂肪酸和己糖醇酐得到的偏酯的缩合产物如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯）。水性混悬液还可包含一种或多种防腐剂如对羟苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，和 / 或一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[0420] 油性混悬液可通过将活性成分悬浮于植物油（例如，花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油如液体石蜡中制备。油性混悬液可含有增稠剂如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂如上文阐述的那些甜味剂，和 / 或调味剂，以提供可口的口服制剂。这类混悬液可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸防腐。

[0421] 适于通过添加水制备水性混悬液的可分散粉末和颗粒提供与分散或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂由上文已提到的那些进行例证。还可存在其它的赋形剂，如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0422] 药物组合物还可制成水包油乳剂。油相可以是植物油（例如，橄榄油或花生油），矿物油（例如，液体石蜡）或其混合物。适当的乳化剂包括天然存在的树胶（例如，阿拉伯胶或西黄蓍胶），天然存在的磷脂（例如，大豆卵磷脂，由脂肪酸和己糖醇得到的酯类或偏酯），酐（例如，去水山梨糖醇单油酸酯）以及由脂肪酸和己糖醇得到的偏酯与环氧乙烷的缩合产物（例如，聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯）。乳剂还可包含一种或多种甜味剂和 / 或调味剂。

[0423] 糖浆剂和酏剂可用诸如以下的甜味剂制成：丙三醇、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这类制剂还可包含一种或多种湿润剂、防腐剂、调味剂和 / 或着色剂。

[0424] 局部给药的制剂通常包含与活性剂组合的局部赋形剂，添加或不添加任选的组分。适当的局部赋形剂和添加的组分在本领域是周知的，并且很明显，赋形剂的选择将取决于特殊的物理形式和递送方式。局部赋形剂包括水；有机溶剂如醇类（例如，乙醇或异

丙醇)或甘油;二醇类(例如,丁二醇、异戊二醇或丙二醇);脂肪族醇类(例如,羊毛脂);水和有机溶剂的混合物及有机溶剂如醇和甘油的混合物;基于脂质的物质如脂肪酸、甘油酯(包括油类如矿物油,和天然或合成来源的脂肪)、磷酸甘油酯、神经鞘酯类和蜡类;基于蛋白质的物质如胶原和明胶;基于硅酮的物质(非挥发性和挥发性的);以及基于烃的物质如微海绵和聚合物基质。组合物可进一步包括一种或多种适合改善所用制剂的稳定性或有效性的组分,如稳定剂、悬浮剂、乳化剂、粘度调节剂、胶凝剂、防腐剂、抗氧化剂、皮肤穿透促进剂、增湿剂和持续释放的物质。这类组分的实例描述于 Martindale—The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005) 中。制剂可包含微囊体,如羟甲基纤维素或明胶-微囊体、脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒或纳米胶囊。

[0425] 局部制剂可以多种物理形式的任何一种制备,物理形式包括例如,固体、糊剂、霜剂、泡沫、洗剂、凝胶、粉末、水性液体和乳剂。这些药学上可接受形式的物理形态和粘度可通过制剂中存在的乳化剂和粘度调节剂的存在和量来控制。固体通常是坚实的且不具有倾泻性,并且通常制成棒状或条状,或者微粒形式;固体可能是不透明或透明的,并且可任选含有溶剂、乳化剂、增湿剂、润滑剂、芳香剂、染料/着色剂、防腐剂和其它增加或提高最终产品效能的活性成分。霜剂和洗剂经常彼此相似,主要的区别在于其粘度;洗剂和霜剂二者都可以是不透明的、半透明的或澄明的,且通常含有乳化剂、溶剂和粘度调节剂,以及增湿剂、润滑剂、芳香剂、染料/着色剂、防腐剂和其它增加或提高最终产品效能的活性成分。凝胶可制备为具有一定范围粘度,从浓稠或高粘度至稀薄或低粘度。这些制剂,如洗剂和霜剂那些,还可含有溶剂、乳化剂、增湿剂、润滑剂、芳香剂、染料/着色剂、防腐剂和其它增加或提高最终产品效能的活性成分。液体较霜剂、洗剂或凝胶稀薄,并且通常不含有乳化剂。液体局部产品通常含有溶剂、乳化剂、增湿剂、润滑剂、芳香剂、染料/着色剂、防腐剂和其它增加或提高最终产品效能的活性成分。

[0426] 用于局部制剂中的适当乳化剂包括但不限于,离子型乳化剂、十六/十八醇、非-离子型乳化剂如聚氧乙烯油烯基醚、PEG-40 硬脂酸酯、十六/十八醇聚氧乙烯(12)醚、十六/十八醇聚氧乙烯(20)醚、十六/十八醇聚氧乙烯(30)醚、十六/十八醇聚氧乙烯醚醇(cetareth alcohol)、PEG-100 硬脂酸酯和硬脂酸甘油酯。适当的粘度调节剂包括但不限于,保护性胶体或非离子树胶如羟乙基纤维素、黄单胞菌胶、硅酸镁铝、二氧化硅、微晶蜡、蜂蜡、石蜡、和鲸蜡基棕榈酸酯。凝胶组合物可通过添加诸如以下的胶凝剂形成:壳聚糖、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚季铵类(polyquaterniums)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、卡波姆或铵化的甘草酸盐(ammoniated glycyrrhizinate)。适当的表面活性剂包括但不限于,非离子、两性、离子和阴离子表面活性剂。例如,局部制剂中可使用一种或多种以下物质,聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、月桂酰胺 DEA、椰油酰胺 DEA 和椰油酰胺 MEA、油基甜菜碱(oleyl betaine)、椰油酰胺丙基磷脂酰基 PG-二甲基氯化铵(dimonium chloride)和月桂醇聚氧乙烯醚硫酸铵(ammonium laureth sulfate)。适当的防腐剂包括但不限于,抗微生物剂如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、苯甲酸和甲醛,以及物理稳定剂和抗氧化剂如维生素 E、抗坏血酸钠/抗坏血酸和没食子酸丙酯。适当增湿剂包括但不限于,

乳酸和其它羟基酸及其盐、丙三醇、丙二醇和丁二醇。适当的润滑剂包括羊毛脂醇、羊毛脂、羊毛脂衍生物、胆固醇、矿脂、异硬脂醇新戊酸酯 (isostearyl neopentanoate) 和矿物油。适当的芳香剂和着色剂包括但不限于, FD&C 红色 40 号和 FD&C 黄色 5 号。局部制剂可包括的其它适当的添加成分包括但不限于, 研磨剂、吸收剂、消结块剂、消泡剂、抗静电剂、收敛剂 (例如, 金缕梅 (witch hazel)、醇和草本提取物如黄春菊提取物)、粘合剂 / 赋形剂、缓冲剂、螯合剂、薄膜成型剂、调节剂、喷射剂、遮光剂、pH 调节剂和保护剂。

[0427] 凝胶制剂的适当局部赋形剂的实例是: 羟丙基纤维素 (2.1%) ; 70/30 异丙醇 / 水 (90.9%) ; 丙二醇 (5.1%) 和聚山梨醇酯 80 (1.9%)。泡沫制剂的适当局部赋形剂的实例是: 鲸蜡醇 (1.1%) ; 硬脂醇 (0.5%) ; 季铵 52 (1.0%) ; 丙二醇 (2.0%) ; 乙醇 95PGF3 (61.05%) ; 去离子水 (30.05%) ; P75 烃喷射剂 (4.30%)。所有百分比均为重量比。

[0428] 局部组合物的典型递送方式包括: 使用手指应用; 使用物理给药器如布、薄纸、药签、棒或刷子应用; 喷雾 (包括薄雾、气雾剂或泡沫喷雾); 点滴应用; 喷洒; 浸泡和冲洗。

[0429] 药物组合物可被制成无菌注射水性或油性混悬液。本文提供的化合物, 根据所使用的赋形剂和浓度, 可悬浮或溶解于赋形剂中。这种组合物可根据已知的技术使用适当的诸如上文提及的分散剂、湿润剂和 / 或悬浮剂制得。其中, 可使用的可接受的赋形剂和溶剂是水、1,3-丁二醇、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌不挥发油可用作溶剂或悬浮介质。为此, 可使用任何温和的不挥发油, 包括合成的单-或二甘油酯。另外, 脂肪酸如油酸可用于制备可注射的组合物, 并且辅剂如局部麻醉剂、防腐剂和 / 或缓冲剂可溶解于赋形剂中。

[0430] 药物组合物还可被制成栓剂 (例如, 为直肠给药)。这类栓剂可通过药物与适当的非刺激性赋形剂混合制备, 所述赋形剂在常温时是固体, 但在直肠温度下是液体, 因此将在直肠中融化以释放药物。适当的赋形剂包括, 例如, 可可脂和聚乙二醇。

[0431] 吸入的组合物通常可以溶液、混悬液或乳剂的形式提供, 上述剂型可以干粉给药, 或者以使用常规喷射剂 (例如, 二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷) 的气雾剂形式提供。

[0432] 药物组合物可制成以预设的速率释放。可实现即时释放, 例如, 通过舌下给药 (即, 以经口的方式给药以便活性成分通过舌下的血管而不是通过消化道快速吸收)。控制释放制剂 (即, 给药后减慢和 / 或延缓活性成分释放的剂型, 如胶囊、片剂或包衣片) 可通过诸如以下的途径给药: 经口、直肠或皮下植入, 或者通过在靶位植入。一般而言, 控制释放制剂包含基质和 / 或涂层, 其延缓在胃肠道 (或植入部位) 中的崩解和吸收, 并由此提供延缓作用或历经较长时间的持续释放。一种类型的控制释放制剂是持续释放制剂, 其中至少一种活性成分以恒定的速率持续释放一段时间。优选地, 治疗药物以适当速率释放, 以便血液 (例如, 血浆) 浓度在一段时间内维持在治疗范围之内, 但低于毒性水平, 所述一段时间至少是 4 小时, 优选至少 8 小时, 并且更优选 12 小时。这类制剂通常可使用周知的技术制备, 并通过例如, 经口、直肠或皮下植入给药, 或者通过在希望的靶位植入给药。这类制剂中使用的载体是生物相容性的, 并且还可以是生物可降解的; 优选地, 这类制剂提供相对固定的调节剂释放速率。持续释放制剂中包含的调节剂的量取决于, 例如, 植入部位、释放的速率和预期持续时间以及所治疗或预防的病症的性质。

[0433] 控制释放可通过活性成分与基质材料组合实现, 此材料本身和 / 或通过使用控制

释放的涂层改变释放速率。使用包括以下的本领域周知的方法可改变释放速率：(a) 改变涂层的厚度或组成，(b) 改变涂层中增塑剂添加的量或方式，(c) 包括附加的成分，如改变释放的试剂，(d) 改变基质的组成、颗粒大小或颗粒形状，以及 (e) 提供一条或多条穿过涂层的通道。持续释放制剂中包含的调节剂的量取决于例如，给药方法（例如，植入部位）、释放的速率和预期持续时间以及所治疗或预防的状况的性质。

[0434] 基质材料，其本身可以或不可以作为控制释放的功能，通常是任何支撑活性成分的物质。例如，可使用时间延迟的物质，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。活性成分可在制成制剂（例如，片剂）之前与基质材料组合。或者或另外，活性成分可被涂敷于包含基质材料的颗粒、细粒、球、微球、小球或小丸之上。这种涂敷可通过常规方式如将活性成分溶解于水或其它适当溶剂中并喷雾完成。任选地，另外的成分在涂敷之前添加（例如，为促进活性成分与基质材料的结合，或者为给溶液着色）。然后，基质可在应用控制释放的涂层之前用阻隔试剂 (barrier agent) 涂敷。如果期望，可包封多涂层的基质单位以得到最终的剂型。

[0435] 在某些实施方案中，控制释放是通过使用控制释放的包衣（即，在含水介质中，以可控速度使活性组分释放的包衣）实现的。控制释放包衣应该是坚固的连续膜，其是平滑的，能够承载颜料及其它添加剂，是无毒的、惰性和不剥落的。调节剂释放的包衣包括：pH 值独立的包衣，pH 值依赖性包衣（其可以在胃中用于释放调节剂）和肠溶衣（其使制剂完整通过胃，并到达小肠中，其中包衣溶解，内容物为身体所吸收）。很显然，可以使用多层包衣（例如，使剂量在胃中释放一部分，一部分进一步沿着胃肠道释放）。例如，一部分活性组分可以用肠溶衣包衣，由此在胃中释放，而在基质核中的其余活性组分用肠溶衣保护，并在 GI 区域的下部释放。pH 值依赖性包衣包括例如虫胶，邻苯二甲酸醋酸纤维素，聚醋酸乙酯邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，异丁烯酸酯共聚物和玉米蛋白。

[0436] 在某些实施方案中，包衣是疏水物，优选，以给药之后可有效减缓胶凝剂水合的数量使用。合适的疏水性物质包括烷基纤维素（例如，乙基纤维素或羧甲基纤维素），纤维素醚，纤维素酯，丙烯酸类聚合物（例如，聚（丙烯酸），聚（甲基丙烯酸），丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸甲酯共聚物，甲基丙烯酸乙氧基乙酯，甲基丙烯酸氰乙基酯，甲基丙烯酸椰油酰胺共聚物，聚（甲基丙烯酸甲酯），聚丙烯酰胺，甲基丙烯酸胺基酯共聚物，甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物，聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物）和上述的混合物。乙基纤维素的代表性的水分散体包括例如：AQUACOAT[®] (FMC Corp.、Philadelphia、PA) 和 SURELEASE[®] (Colorcon、Inc.、West Point、PA)，其中两者都可以按照制造商的说明书施用于基材。代表性的丙烯酸类聚合物包括例如各种 EUDRAGIT[®] (Rohm America, Piscataway, NJ) 聚合物，按照制造商的说明书，根据所需释放特性，其可以单独或组合使用。

[0437] 包含疏水物的水分散体的包衣的物理性能可以通过加入一种或多种增塑剂而得到改善。烷基纤维素的合适增塑剂包括例如癸二酸二丁酯，邻苯二甲酸二乙酯，柠檬酸三乙酯，柠檬酸三丁酯和三醋精。丙烯酸类聚合物的合适增塑剂包括例如柠檬酸酯例如柠檬酸三乙酯和柠檬酸三丁酯，邻苯二甲酸二丁酯，聚乙二醇，丙二醇，邻苯二甲酸二乙酯，蓖麻油和三醋精。

[0438] 一般使用传统方法施加可控释放包衣,例如,以水分散体形式进行喷涂。如果需要的话,包衣可以包含孔或通道,以便于释放活性组分。孔和通道可以用众所周知的方法产生,包括加入有机或无机材料,其在使用环境中可以从包衣中溶解、提取或浸出。某些这种成孔物质包括亲水性聚合物,例如羟烷基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素),纤维素醚,合成的水可溶性聚合物(例如,聚乙烯吡咯烷酮,交联的聚乙烯吡咯烷酮和聚氧化乙烯),水溶性的聚葡萄糖,糖和多糖和碱金属盐。或者,或另外,控制释放的包衣可以包括一个或多个孔,其可以用例如描述在下列中的方法形成:美国专利 US 3,845,770 ;4,034,758 ;4,077,407 ;4,088,864 ;4,783,337 和 5,071,607。使用常规技术,可控释放还可以通过使用透皮贴片实现(参见例如美国专利 US 4,668,232)。

[0439] 控释制剂和其组份的其它例子可以在例如下列中得到:美国专利 US4,572,833 ;4,587,117 ;4,606,909 ;4,610,870 ;4,684,516 ;4,777,049 ;4,994,276 ;4,996,058 ;5,128,143 ;5,202,128 ;5,376,384 ;5,384,133 ;5,445,829 ;5,510,119 ;5,618,560 ;5,643,604 ;5,891,474 ;5,958,456 ;6,039,980 ;6,143,353 ;6,126,969 ;6,156,342 ;6,197,347 ;6,387,394 ;6,399,096 ;6,437,000 ;6,447,796 ;6,475,493 ;6,491,950 ;6,524,615 ;6,838,094 ;6,905,709 ;6,923,984 ;6,923,988 ;和 6,911,217 ;本文将每个的控制释放剂型的制备的内容引入作为参考。

[0440] 除了上述给药模式之外或连同上述给药模式,可以将本文提供的化合物方便地加入到食品或饮水中(例如,用于给药非人动物,包括伴侣动物(例如狗和猫)和家畜)。可以配制动物饲料和饮水水组合物,使得动物可以与其饮食一起摄入合适数量的组合物。还可以方便地提供预混合形式的组合物,用于加入到饲料或饮水中。

[0441] 一般以治疗有效量给予化合物。优选的全身(systemic)剂量不比每天每公斤体重 50mg 的剂量高(例如,每天每公斤体重大约 0.001mg 至大约 50mg),口服剂量一般比静脉内剂量高大约 5-20 倍(例如每日每公斤体重 0.01 至 40mg)。

[0442] 可以与载体物质混合以产生单一剂量单位的活性组分的量可以变化,这取决于例如所治疗的患者、给药的具体模式和任何其它共同给予的药物。剂量单位一般包含大约 10 μ g 至大约 500mg 活性组分。可以使用本领域众所周知的常规试验和方法建立最佳剂量。

[0443] 可以将药物组合物包装,用于治疗对 P2X₇受体调节有响应的状况(例如,疼痛,炎症,神经变性或本文描述的其它状况)。包装的药物组合物一般包括:(i) 容纳药物组合物的容器,药物组合物包含本文所描述的至少一种调节剂,和(ii) 说明书(例如标签或包装说明书),其标明:所包含的组合物用于治疗患者的对 P2X₇受体调节有响应的状况。

[0444] 使用方法

[0445] 本文提供的 P2X₇受体调节剂可以在各种环境下用于改变 P2X₇受体的活性和/或活化,包括体外和体内环境。在某些方面中,P2X₇受体拮抗剂可以用于体外或体内抑制配体激动剂与 P2X₇受体的结合。通常,这种方法包括下面的步骤:在配体的存在下,在水溶液中,和在另外适合于配体与 P2X₇受体结合的条件下,使 P2X₇受体与一种或多种本文提供的 P2X₇受体调节剂接触。调节剂一般以足够改变 P2X₇受体所介导的信号转导(使用实施例 4 提供的试验)的浓度存在。P2X₇受体可以存在于溶液或悬浮液中(例如,在分离的膜或细胞制剂中),或存在于培养或分离的细胞中。在某些实施方案中,用存在于患者中的细胞表达 P2X₇受体,水溶液是体液。优选,以一定数量给药动物一种或多种调节剂,该数量可以使调

剂以治疗有效浓度存在于动物的至少一种体液中,治疗有效浓度是 20 μM 或更小,10 μM 或更小,5 μM 或更小,或 1 μM 或更小。例如,这种化合物可以以小于 20mg/kg 体重的治疗有效量给予,优选小于 5mg/kg,在有些情况下,小于 1mg/kg。

[0446] 本文还提供了调节(优选降低)细胞的 P2X_7 受体活化和/或活性的方法,例如调节信号传导活性(例如钙传导性)。可以如下实现这种调节:在适合于调节剂与 P2X_7 受体结合的条件下,使 P2X_7 受体(体外或体内)与一种或多种本文提供的调节剂接触。调节剂一般以足够改变本文所描述的 P2X_7 受体介导的信号转导的浓度存在。该受体可以存在于溶液或悬浮液中,在培养或分离的细胞制剂中,或在患者的细胞中。例如,可以在动物体内接触细胞。信号转导活性的调节可以通过检测对钙离子传导性(还称为钙动员或通量)的效果来评价。信号传导活性的调节或者可以如下评价:检测用本文提供的一种或多种调节剂所治疗患者的症状(例如疼痛或炎症)的改变。

[0447] 优选,将本文提供的 P2X_7 受体调节剂口服或局部给予患者(例如人),并且存在于动物的至少一种体液中,同时调节 P2X_7 受体信号传导活性。

[0448] 本发明进一步提供了治疗对 P2X_7 受体调节有响应的状况的方法。在本发明的范围中,术语“治疗”包括疾病改善治疗和症状治疗,两个都可以是预防性的(即,为了预防、延迟或降低症状的严重程度,在症状发作之前进行治疗)或治疗性的(即,为了降低症状的严重程度和/或持续时间,在症状发作之后治疗)。如果状况的特点在于 P2X_7 受体的不适当的活性,与局部存在的 P2X_7 激动剂的量无关,和/或如果 P2X_7 受体活性的调节导致状况或其症状的减轻,那么该状况是“对 P2X_7 受体调节有响应”的状况。这种状况包括例如,疼痛,炎症,心血管病症,神经变性病症和呼吸障碍(例如咳,哮喘,慢性阻塞性肺病,慢性支气管炎,囊性纤维化和鼻炎,包括过敏性鼻炎,例如季节性的常年性鼻炎,和非过敏性鼻炎),纤维化以及下面将更详细地描述的其它状况。使用本领域已经建立的标准,可以诊断和监控这种状况。对于上述剂量,患者可以包括人、驯养的伴侣动物和家畜。

[0449] 治疗方案可以根据所使用的化合物和所治疗的具体状况变化;然而,对于大部分病症的治疗,优选每天 4 次或更小的给药频率。通常,每天 2 次的给药方案是更优选的,尤其优选一天给药一次。对于急性疼痛的治疗,可快速达到有效浓度的单剂量是合乎需要的。然而,应该理解,对于任何具体患者,具体剂量水平和治疗方案将取决于各种因素,包括所使用具体化合物的活性,年龄,体重,常规健康情况,性别,饮食,给药时间,给药途径和排泄速度,药物组合,和所治疗具体疾病的严重程度。通常,使用足以提供有效治疗的最小剂量是优选的。使用适合于所治疗或预防的状况的医学或兽医标准,一般可以监控患者的疗效。

[0450] 可以使用本文提供的调节剂治疗的疼痛包括例如急性、慢性、炎症性和神经性疼痛。可以按照本文所描述方式治疗的具体疼痛适应症包括但不限于:与骨关节炎或类风湿性关节炎有关的疼痛;各种神经性的疼痛综合症(例如疱疹后的神经痛,三叉神经痛,反射交感性营养不良,糖尿病性神经病变,Guillian Barre 综合症,肌纤维痛,口腔神经性疼痛,假肢痛,乳房切除术后的疼痛,周围神经病,肌筋膜疼痛综合症,MS- 相关的神经病, HIV 或 AIDS 相关的神经病,和化学治疗引起的及其它医原性的神经病);内脏疼痛,(例如,与食管回流疾病(GERD)、过敏性大肠综合症、炎性肠病、胰腺炎、肠胀气、妇科病症(例如,月经疼痛,痛经,与膀胱炎有关的疼痛,产痛,慢性腰带疼痛,慢性前列腺炎,子宫内膜异位,心脏疼痛和腹痛)和泌尿病症有关的疼痛);牙齿疼痛(例如,牙痛,假牙疼痛,神经根疼痛,

由牙周病产生的疼痛,和由于口腔外科造成的疼痛,包括手术和手术后的疼痛);头痛(例如,涉及周围神经活动头痛,静脉窦头痛,集束性头痛(即,偏头痛性神经痛),肌紧张性头痛,偏头痛,颞下颌的疼痛和上颌窦疼痛);残端痛;感觉异常性肢痛;灼口综合症;与神经和根部损伤有关的疼痛,包括与周围神经状况有关的疼痛(例如,神经卡压和臂丛撕裂,截肢,周围性神经病包括双向周围神经病,三叉神经痛,非典型性的面部疼痛,神经根损伤和蛛网膜炎),灼痛,神经炎(包括例如坐骨神经炎,周围神经炎,多发性神经炎,视神经炎,发热后神经炎,游走性神经炎,分节性神经炎和 Gombault's 神经炎),神经元炎,神经痛(例如,上述那些,颈臂神经痛,颅神经痛,耳部神经痛,舌咽神经痛,偏头痛性神经痛,突发性的神经痛,胸壁神经痛,乳腺神经痛,下颌关节神经痛,跖骨痛症,鼻睫部神经痛,枕神经痛,红斑性肢痛病,Sluder's 神经痛,蝶腭神经痛,眶上神经痛和翼管神经痛);手术相关的疼痛;肌骨胳疼痛;中枢神经系统疼痛(例如,由于脑干损伤造成的疼痛,坐骨神经痛和强直性脊柱炎);和脊椎疼痛,包括脊髓损伤相关的疼痛。

[0451] 进一步的,可以按照本文所描述方法治疗的疼痛状况包括:Charcot's 疼痛,耳痛,肌肉疼痛,眼睛疼痛,口面疼痛(例如牙痛),腕管综合症,急性和慢性背痛(例如下背疼痛),痛风,伤疤疼痛,痔疼痛,消化不良造成的疼痛,心绞痛,神经根疼痛,“非疼痛性”神经病,综合区域疼痛综合症,同位疼痛和异位疼痛-包括与癌有关的疼痛,常常称为癌症相关的疼痛(例如,患有骨癌的患者),与接触毒液有关的疼痛(和炎症)(例如,由于蛇咬、蜘蛛咬伤或虫螫造成的疼痛)和创伤相关的疼痛(例如,手术后的疼痛,外阴切开术疼痛,切口疼痛,肌骨胳疼痛,骨骼碰伤和断裂,和灼伤疼痛,特别是与其有关的原发性痛觉过敏)。可以按照本文所描述方法治疗的其它疼痛状况包括:与自身免疫疾病或免疫缺陷病症相关的疼痛,热潮红,灼伤,晒斑,和由接触热量、低温或外部化学刺激物产生的疼痛。

[0452] 可以使用本文所提供调节剂治疗的、与炎症和/或免疫系统失调相关的状况包括但不限于:关节炎(包括骨关节炎,类风湿性关节炎,牛皮癣关节炎,瑞特氏综合症,痛风,外伤性关节炎,风疹关节炎,类风湿性脊椎炎,痛风性关节炎和幼年关节炎);囊性纤维化;葡萄膜炎;系统性红斑狼疮(和相关的肾小球肾炎);脊椎关节病;牛皮癣;巩膜炎;过敏状况(包括过敏反应,过敏性鼻炎,过敏性接触超敏反应,过敏性皮炎,湿疹和接触性皮炎),再灌注损伤(例如,心脏和肾再灌注损伤),呼吸系统病症(包括呼吸道的高响应性,咳,哮喘(例如,在这种哮喘发病之后,预防或降低急性早期哮喘发病和晚期反应的严重程度;包括支气管、过敏、内因、外来、锻炼引起的、药物引起的(例如,阿司匹林或 NSAID 引起的)和粉末引起的哮喘),反应性的呼吸道疾病,肺气肿,急性(成年人)呼吸困难综合征(ARDS),支气管炎(例如,感染性的和嗜酸性的支气管炎),支气管扩张症,慢性肺部梗阻性病症(COPD),慢性肺部炎性疾病,硅肺,肺部结节病,农民肺,过敏性肺炎和肺部纤维化),病毒感染,霉菌感染,细菌感染,克罗恩病,肾炎,HIV 感染和 AIDS,过敏性大肠综合症,炎性肠病,皮肤肌炎,多发性脑硬化,天疱疮,类天疱疮,硬皮病,重症肌无力,自身免疫性溶血和血小板减少状态,Goodpasture's 综合症(和相关的肾小球肾炎和肺出血),组织移植排斥,移植器官的超急排斥,同种异体移植排斥,器官移植毒性,中性白细胞减少,败血症,脓毒性休克,内毒素性休克,结膜炎性休克,中毒性休克综合症,阿尔茨海默氏病,与严重灼伤相关的炎症,肺损伤,系统炎症性响应综合症(SIRS),初生儿-发作多系统炎性疾病(NOMID),桥本氏甲状腺炎,Grave's 疾病,阿狄森氏病,突发性的血小板减少性紫

癩,嗜酸性筋膜炎,高 IgE 综合症,抗磷脂综合症,麻疯病,西泽里综合征,肿瘤伴随综合征, Muckle-Wells 综合症,扁平苔癣,家族性寒冷型自身炎症综合症 (FCAS),大肠炎,破裂腹主动脉瘤和多器官功能紊乱综合症 (MODS)。还包括的是与以下相关的病理性后遗症:胰岛素依赖性糖尿病(包括糖尿病性视网膜病),狼疮性肾病,Heyman 肾炎,膜肾炎和肾小球肾炎的其它形式,黄斑变性,接触敏感性反应,和由血液与人造材料表面接触引起的炎症,其出现在例如在血液的体外循环期间(例如,在血液透析或通过心肺机期间,例如,与血管手术,例如冠状动脉旁路移植术或心脏瓣膜置换有关连的炎症),例如体外透析后的综合症,或与其它人造血管或容器表面(例如,心室辅助医疗装置,人造心脏机械,输液管,血液储存袋,血浆去除术,血小板分离置换法,等等)接触有关连的炎症。

[0453] 可以使用本文提供的调节剂治疗的更进一步的情况包括:

[0454] 心血管性病症,例如心血管疾病,中风,脑缺血,心肌梗塞,动脉粥样硬化,缺血性心脏病,局部缺血-再灌注损伤,主动脉瘤,和充血性心力衰竭;

[0455] 神经错乱(例如,神经变性),例如,与渐进性的 CNS 状况相关的神经变性状况,包括但不限于:阿尔茨海默氏病,帕金森氏症,肌萎缩性侧索硬化,亨廷顿病,Creutzfeldt-Jakob 疾病,路易体痴呆,外伤性脑损伤,脊髓损伤,神经外伤,大脑淀粉状蛋白血管病,和脑炎;癫痫和 癫痫发作状况;多发性脑硬化及其它脱髓鞘综合症;脑动脉粥样硬化;血管炎;颞动脉炎;重症肌无力;中枢神经系统结节病;和恶性,感染性或自身免疫性过程的中枢和周围神经系统并发症;本文所提供的调节剂还可以用于促进神经再生;

[0456] 中心介导的神经精神病学的病症,例如忧郁症,忧郁症狂躁,双相疾病,焦虑,精神分裂症,进食障碍,睡眠障碍和认知能力状况;

[0457] 肥胖症(例如该调节剂可以用于促进肥胖患者中的体重损失);和

[0458] 其它病症,例如肝硬化,间质性纤维化,前列腺、膀胱和肠功能紊乱(例如,尿失禁,尿迟,直肠超敏反应,肛门失禁和良性前列腺肥大);发痒/瘙痒;肥胖症;脂质病症;癌症;高血压症;肾病症;异常性创伤愈合;成肌细胞血癌;糖尿病;脑膜炎;静脉曲张;肌肉恶化;恶病体质;再狭窄;血栓;脑型症;骨骼和关节病症(例如,骨质疏松症,骨吸收疾病,人造关节植入物的松弛,及其它上列状况);大疱性表皮松解;眼睛血管生成;角膜损伤;角膜创痕;和组织溃烂。

[0459] 在其它方面中,本文提供的调节剂可以用于组合治疗,治疗对 P2X₇受体调节有响应的状况(例如,包括疼痛和/或炎症成份的状况)。这种状况包括例如:已知具有炎症成份的自身免疫病症和病理性的自身免疫反应,炎症性成份包括但不限于:关节炎(特别是类风湿性关节炎),牛皮癣,克罗恩氏病,红斑狼疮,过敏性大肠综合症,组织移植排斥和移植器官的超急排斥。其它这种状况包括创伤(例如,头部或脊髓的损伤),心脏和脑血管病和某些传染病。

[0460] 在这种组合治疗中,给予患者调节剂以及第二种治疗剂(例如,止痛和/或消炎剂)。调节剂和第二种治疗剂可以存在于相同药物组合物中,或可以以任何顺序单独给予。消炎剂包括,例如:非甾体的抗炎症药物(NSAIDs),非特异性的和环加氧酶-2(COX-2)特异性环加氧酶抑制剂,金化合物,皮质类固醇,氨甲喋呤,来氟米特,环孢素 A, IM 金,二甲胺四环素,硫唑嘌呤,肿瘤坏死因子(TNF)受体拮抗剂,可溶性 TNF α 受体(依那西普),抗 TNF α 抗体(例如,因福利美和阿达木单抗),抗 C5 抗体,白细胞介素-1(IL-1)受

体拮抗剂(例如,阿那白滞素或 IL-1 trap), IL-18 结合蛋白, CTLA4-Ig(例如,阿巴西普(abatacept)), 抗-人 IL-6 受体单克隆抗体(例如,托珠单抗(tocilizumab)), LFA-3-Ig 融合蛋白(例如,阿法赛特(alefacept)), LFA-1 拮抗剂, 抗 VLA4 单抗(例如,那他珠单抗(natalizumab)), 抗 CD11a 单克隆抗体, 抗 CD20 单克隆抗体(例如,美罗华), 抗 IL-12 单克隆抗体, 抗 IL-15 单克隆抗体, CDP484, CDP870, 趋化因子受体拮抗剂, 选择性的 iNOS 抑制剂, p38 激酶抑制剂, 整联蛋白拮抗剂, 血管生成抑制剂, 和 TMI-1 双重抑制剂。进一步的消炎剂包括美洛昔康, 罗非考昔, 西乐葆, 默沙东, 帕瑞考昔, 伐地考昔和 tilicoxib。

[0461] NSAIDs 包括不局限于:布洛芬, 氟比洛芬, 萘普生或萘普生钠, 双氯芬酸, 双氯灭痛和迷索前列醇的组合, 舒林酸, 奥沙普秦, 二氟尼柳, 吡罗昔康, 消炎痛, 依托度酸, 非诺洛芬钙, 酮洛芬, 萘丁美酮钠, 柳氮磺吡啶, 甲苯酰吡酸钠和羟氯奎。一种 NSAIDs 由可抑制环加氧酶(COX)的化合物组成;这种化合物包括西乐葆和罗非考昔。NSAIDs 进一步包括水杨酸盐, 例如乙酰水杨酸或阿司匹林, 水杨酸钠, 胆碱和水杨酸镁, 和双水杨酯, 以及皮质类甾醇, 例如可的松, 地塞米松, 甲基强的松龙, 氢化泼尼松, 强的松龙磷酸钠酯和脱氢可的松。

[0462] 在这种组合治疗中, P2X₇受体调节剂的合适剂量一般如上所述。消炎剂的剂量和给药方法可以例如在 Physician's Desk Reference 中的制造商的说明书中得到。在某些实施方案中, 调节剂与消炎剂的组合给予可以降低产生治疗效果所要求的消炎剂的剂量(即, 减少最小治疗有效量)。由此, 优选, 在组合或组合治疗方法中, 消炎剂的剂量小于制造商对给予消炎剂(没有组合给予的调节剂)所建议的最大剂量。更优选, 当没有调节剂组合给予时, 该剂量小于制造商对给予消炎剂所建议最大剂量的 3/4, 更加优选小于 1/2, 高度优选小于最大剂量的 1/4, 而最优选剂量小于最大剂量的 10%。很显然, 需要实现预期效果的组合中的调节剂成份的剂量, 可以通过共同给予消炎剂而得到类似降低。

[0463] 在某些优选实施方案中, 组合给予调节剂与消炎剂是如下实现的:将一种或多种调节剂和一种或多种消炎剂装在相同包装中, 可以在包装中的独立容器内, 或以一种或多种调节剂与一种或多种调节剂的混合物形式存在于相同容器内。优选的混合物配制为口服混合物(例如, 丸剂, 胶囊, 片剂等等)。在某些实施方案中, 包装包括带有标志的标签, 其注明了一种或多种调节剂和一种或多种消炎剂一起用于治疗炎症性疼痛状况。

[0464] 在进一步方面, 本文提供的调节剂可以与一种或多种其它的疼痛减轻药物组合使用。某些这种药物也是消炎剂, 并且是上列那些消炎剂。其它这种药物是止痛剂, 包括麻醉剂, 其典型地针对一种或多种阿片样物质受体亚型(例如, μ 、 κ 和 / 或 δ) 起作用, 优选作为激动剂或部分激动剂。这种药剂包括阿片剂, 阿片剂衍生物和阿片样物质, 以及其药学上可接受的盐和水合物。在优选实施方案中, 麻醉性镇痛药的具体例子包括:阿芬太尼, 阿法罗定, 阿尼利定, 贝齐米特, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 可待因, 双醋氢吗啡, 二乙酰吗啡, 双氢可待因, 地芬诺酯, 乙基吗啡, 芬太尼, 吗啡, 氢可酮, 氢化吗啡酮, 异美沙酮(isomethadone), 左美沙芬(levomethorphan), 左吗喃(levorphan), 利富吩, 派替啶, 美他佐辛, 美沙酮, 美沙芬(methorphan), 甲基二氢吗啡酮, 吗啡, 纳布啡(nalbuphine), 阿片提取物, 阿片流体提出物, 阿片粉, 粒状阿片, 原料阿片, 鸦片酊, 氧可酮, 氧吗啡酮, 复方樟脑酊, 镇痛新, 哌替啶, 非那佐辛, 去痛定, 达尔丰, 消旋吗南甲醚, 消旋啡烷(racemorphan), 新芬太尼(sulfentanyl), 蒂巴因和上述药剂的药学上可接受的盐和水合物。

[0465] 麻醉止痛剂的其它例子包括醋托啡, 醋氢可待因, 醋美沙朵, 烯丙罗定, 阿法醋

美沙朵 (alphacetylmethadol), 阿法美罗定, 阿法芳沙朵, 苜替啶, 下吗啡, 倍醋美沙朵, 倍他美罗定, 倍他美沙朵, 倍他罗定, 氯尼他秦, 可待因甲基溴, 可待因-N-氧化物, 环丙诺啡, 地素吗啡, 右吗拉胺, 地恩丙胺, 二乙噻丁 (diethylthiambutene), 双氢吗啡, 地美沙朵, 地美庚醇, 二甲基噻吩丁烯胺 (dimethylthiamubutene), 吗苯丁酯, 地匹哌酮, 羟蒂巴酚, 乙醇, 乙甲噻丁, 依托尼秦, 埃托啡, 依托利定, 呋替啶 (furethidine), 氢吗啡醇 (hydromorphenol), 羟哌替啶 (hydroxypethidine), 凯托米酮 (ketobemidone), 左吗拉胺 (levomoramide), 左芬啡烷 (levophenacymorphan), 甲地索啡 (methyldesorphine), 甲二氢吗啡 (methyldihydromorphine), 吗啡里丁, 吗啡, methylpromide, 吗啡甲基磺酸盐, 吗啡-N-氧化物, myrophin, 纳洛酮, 纳曲酮 (naltrexone), 烟酰可待因, 尼可吗啡 (nicomorphine), 诺美沙朵 (noracymethadol), 去甲左啡诺 (norlevorphanol), 去甲美沙酮 (normethadone), 降吗啡, 诺匹哌酮 (norpipanone), 喷他佐辛 (pentazocaine), 非那多栓, 非那丙胺 (phenampromide), 非诺吗烷, 苯哌利定, 哌替米特 (pirtamide), 福柯定, proheptazone, 异丙哌替啶, 丙吡兰 (propiran), 消旋吗拉胺 (racemoramide), 醋氢可酮 (thebacon), 三甲利定 (trimeperidine) 和其药学上可接受的盐和水合物。

[0466] 进一步的, 具体代表性的止痛药剂包括, 例如, 醋氨酚 (对乙酰氨基酚); 阿司匹林和上述其它 NSAIDs; NR2B 拮抗剂; 缓激肽拮抗剂; 抗偏头痛药剂; 抗惊厥药剂, 例如奥卡西平和卡马西平; 抗抑郁剂 (例如 TCAs, SSRIs, SNRIs, 物质 P 拮抗剂, 等等); 脊髓阻断剂; 镇痛新 / 纳洛酮; 派替啶; 利富吩; 丁丙诺啡; 氢化吗啡酮; 芬太尼; 舒芬太尼; 氧可酮; 氧可酮 / 醋氨酚, 纳布啡 (nalbuphine) 和氧吗啡酮。更进一步的止痛药剂包括 CB2- 受体激动剂, 例如 AM1241, 辣椒碱受体拮抗剂, 和与电压门控钙通道的 $\alpha 2 \delta$ 亚单位结合的化合物, 例如加巴喷丁和普加巴林。

[0467] 与本文所提供调节剂组合使用的代表性的抗偏头痛剂包括: CGRP 拮抗剂, 辣椒碱受体拮抗剂, 麦角胺和 5-HT₁ 激动剂, 例如 sumatriptan, 诺拉替坦, 唑咪曲坦 (zolmitriptan) 和雷射替坦。

[0468] 在更进一步方面, 本文提供的调节剂可以与一种或多种 $\beta (2)$ - 肾上腺素能受体激动剂或白细胞三烯受体拮抗剂 (例如, 抑制半胱氨酰白细胞三烯 CysLT₁ 受体的药剂) 组合, 用于治疗肺部病症, 例如哮喘。CysLT₁ 拮抗剂包括孟鲁司特, 扎鲁司特和普仑司特。

[0469] 在这种组合治疗中, P2X₇ 受体调节剂的合适剂量一般如上所述。其它疼痛减轻药物的剂量和给药方法可以例如在 Physician's Desk Reference 中的制造商的说明书中得到。在某些实施方案中, 与一种或多种其它疼痛药物组合给予调节剂可以降低产生治疗效果所要求的各个治疗剂的剂量 (例如, 一种或两种药剂的剂量可以小于上列或制造商所建议的最大剂量的 3/4, 小于 1/2, 小于 1/4 或小于 10%)。

[0470] 组合治疗中使用的上述药物组合物可以进一步包含一种或多种其它上述药物。在某些这种组合物中, 其它药物是止痛药。本文还提供了包装的药物制剂, 在相同包装中, 其包含一种或多种调节剂和一种或多种其它药物 (例如镇痛药)。这种包装的药物制剂一般包括: (i) 容纳药物组合物的容器, 药物组合物包含本文所描述的至少一种调节剂; (ii) 容纳药物组合物的容器, 药物组合物包含至少一种上述其它药物 (例如疼痛减轻和 / 或抗炎药物), 和 (iii) 说明书 (例如标签或包装说明书), 其标明: 同时、单独或顺序使用组合物, 用于在患者中治疗或预防对 P2X₇ 受体调节有响应的状况 (例如, 疼痛和 / 或炎症主导

的状况)。

[0471] 在单独的方面,本发明提供了本文所提供的调节剂化合物的各种非药学的体外和体内用途。例如,可以将这种化合物标记,用作 P2X₇受体的检测和定位的探针(在样品例如细胞制剂或组织切片中、其制剂或级分中)。另外,包含合适反应基团(例如芳基羰基,硝基或叠氮基)的本文提供的调节剂,可以用于受体结合部位的光亲和标记研究。另外,本文提供的调节剂可以在受体活性试验中用作阳性对照,或作为放射性标记剂(例如,在受体定位过程中)。例如,可以使用任何各种众所周知的技术将调节剂化合物标记(例如,用放射性核素例如氘进行放射性同位素标记,如本文所描述),并且用作培养细胞或组织样品中的 P2X₇受体的受体自动射线照相术(受体作图)探针,可以按照 Kuhar 在 Current Protocols in Pharmacology(1998) John Wiley&Sons, New York 的 8.1.1 至 8.1.9 部分中所描述的方法进行,本文将该部分引入作为参考。这种受体作图过程还包括:可在活体中用于表征 P2X₇受体的方法,例如,正电子发射层析成像(PET)或单光子发射计算机化断层显象(SPECT)。

[0472] 提供下列实施例作为实例,不作为限制使用。除非另作说明,所有的试剂和溶剂是标准商品级,并且不用进一步纯化就可以使用。使用常规改型,可以改变起始原料和使用额外步骤,以制备本文提供的其它化合物。

实施例

[0473] 本文提供的质谱数据是电喷雾 MS,以正离子模式获得。除非另作说明,这种数据是使用配备有 Waters 600 泵(Waters Corp.)、Waters 996 光二极管矩阵检测器(Waters Corp.)和 Gilson 215 自动取样器(Gilson, Inc.; Middleton, WI)的 Micromass Time-of-Flight LCT(Waters Corp.; Milford, MA)获得的。MassLynx™(Waters Corp.)型 4.0 软件(带有 OpenLynx Global Server™, OpenLynx™和 AutoLynx™处理)用于数据收集和分析。MS 条件如下:毛细管电压=3.5kV;锥电压=30V,去溶剂化和源温分别等于 350℃和 120℃;质量范围=181-750,扫描时间 0.22 秒,内扫描延迟 0.05 秒。

[0474] 将 1 微升样品体积注射到 50x4.6mm Chromolith SpeedROD RP-18e 柱(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)上,使用 2-相线性梯度洗脱,流速 6ml/min。在 220-340nmUV 范围内检测样品,使用总吸光度计算。洗脱条件是:流动相 A-95%水,5% MeOH(含有 0.05% TFA);流动相 B-5%水,95% MeOH(含有 0.025% TFA)。使用下列梯度:0-0.5min, 10-100% B,在 100% B 时保持 1.2min,在 1.21min 时回到 10% B。注射周期是 2.15min。

[0475] 在指明的情况下,保留时间(R_T)以分钟提供。

[0476] 实施例 1

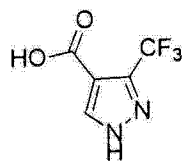
[0477] 制备代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物

[0478] 该实施例举例说明制备代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物,以及可用于制备这样的化合物的某些中间体。质谱特征数据如上所述获得。为化合物而提供的质谱数据后的“*IC₅₀”表明如实施例 4A 中所述测定的 IC₅₀为 2 μM 或更少(即提供暴露于 80 μM 的 (2'-(3)-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)5'-三磷酸腺苷的细胞的荧光响应减少 50%所需的化合物浓度是 2 μM 或更少)。

[0479] A. N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 1)

[0480] 步骤 1. 三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸

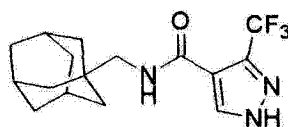
[0481]



[0482] NaOH(3 毫升, 10N) 被添加到在室温的 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(5.0 克, 24 毫摩尔) 在 MeOH(25 毫升) 中的溶液。混合物加热至 40℃ 3 小时。除去溶剂至干燥。添加 H₂O。该溶液用 2N HCl 酸化至 pH = 6, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0483] 步骤 2. 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

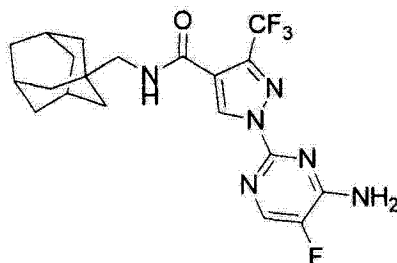
[0484]



[0485] BOP(2.6 克, 5.8 毫摩尔) 被添加到在室温的 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(1.0 克, 5.55 毫摩尔), 金刚烷-1-基-甲胺(959mg, 5.8 毫摩尔), HOBt(200mg, 1.4 毫摩尔) 和 DIEA(1.1 毫升, 6.5 毫摩尔) 在 DMF(25 毫升) 中的溶液。搅拌该混合物 14 小时。混合物倾倒入饱和 NH₄Cl(450 毫升) 并过滤, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0486] 步骤 3. 1-(4-氨基-5-氟-嘧啶-2-基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

[0487]

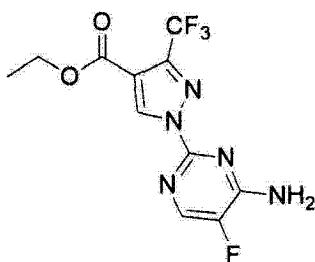


[0488] 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(100mg, 0.306 毫摩尔), 2-氯-5-氟-嘧啶-4-基胺(52mg, 0.35 毫摩尔) 和 Cs₂CO₃(130mg, 0.4 毫摩尔) 在 NMP(1.0 毫升) 中的溶液在微波反应器中在 150℃ 加热 1 小时。混合物倾倒入 H₂O。粗产物被滤出, 溶于在 DCM 中的 10% MeOH, 并经无水 Na₂SO₄ 干燥。标题化合物通过 PTLC 纯化(用在 DCM 中的 5% MeOH 洗脱)。¹H NMR(CD₃OD): 8.96(s, 1H), 8.11(s, 1H), 3.0(s, 2H), 1.98(m, 3H), 1.78-1.68(m, 6H), 1.58(s, 6H)。MS(M+1) = 439.29; R_T = 1.34min. *IC₅₀。

[0489] B. 1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-(吡唑-3-基)环己基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 2)

[0490] 步骤 1. 1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

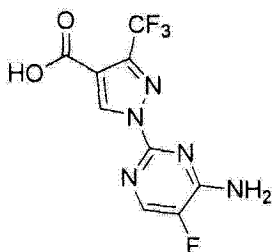
[0491]



[0492] 乙基 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (150mg, 0.72 毫摩尔), 2-氯-5-氟-嘧啶-4-基胺 (102mg, 0.79 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3 (325mg, 1 毫摩尔) 在 NMP (1.0 毫升) 中的溶液在微波反应器中在 150℃ 加热 1 小时。混合物倾倒入 H_2O 。粗产物被滤出, 溶于在 DCM 中的 10% MeOH, 和经无水 Na_2SO_4 干燥。标题化合物通过 PTLC 纯化 (用在 DCM 中的 5% MeOH 洗脱)。

[0493] 步骤 2. 1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸

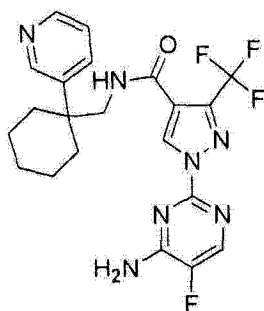
[0494]



[0495] 1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (269mg, 0.84 毫摩尔) 和 NaOH (2 毫升, 10N) 在 MeOH 中的溶液加热至 45℃ 达 2 小时。除去溶剂至干燥。添加 H_2O 。该溶液用 2N HCl 酸化至 $\text{pH} = 5$, 得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0496] 步骤 3. 1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-(吡啶-3-基)环己基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0497]

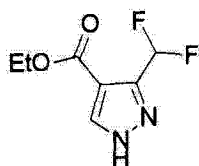


[0498] BOP (18 毫克, 0.04 毫摩尔) 被添加到在室温的 1-(4-氨基-5-氟-嘧啶-2-基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (10 毫克, 0.03 毫摩尔), (1-吡啶-3-基-环己基)-甲胺 (8 毫克, 0.04 毫摩尔), HOBT (2 毫克, 0.01 毫摩尔) 和 DIEA (1.7 μL , 0.1 毫摩尔) 在 DMF (0.2 毫升) 中的溶液。搅拌该混合物 4 小时。添加 H_2O 。混合物用在 DCM 中的 5% MeOH 提取和用 Na_2SO_4 干燥。粗产物通过 PTLC 纯化 (用在 DCM 中的 5% MeOH 洗脱) 以得到标题化合物。 ^1H NMR (CD_3OD): 8.81 (s, 1H), 8.59 (b, 1H), 8.38 (b, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.43 (b, 1H), 2.31-2.28 (b, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 6H)。MS ($\text{M}+1$) = 464.27; R_T = 1.11 min. *IC₅₀。

[0499] C. 3-(二氟甲基)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(化合物3)

[0500] 步骤1. 3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

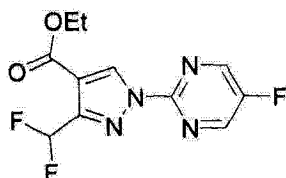
[0501]



[0502] 4,4-二氟-3-氧代丁酸乙基酯(4.65克,0.028摩尔),乙酸酐(8.0克,0.078摩尔)和原甲酸三乙酯(7.3克,0.049摩尔)的混合物在110℃加热4小时。混合物在真空条件下浓缩,得到(Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙基酯,为黄色油。油溶解于EtOH(25毫升)和冰浴中冷却。向该冷却的搅拌混合物添加无水肼(0.7毫升,0.022摩尔)并使混合物逐渐温热至RT过夜。混合物在真空条件下浓缩和粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(使用1-2% MeOH/CH₂Cl₂),得到标题化合物,为黄色固体。

[0503] 步骤2. 3-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

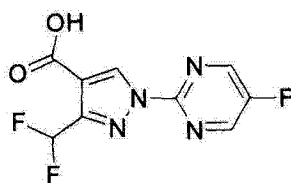
[0504]



[0505] 乙基 3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(190毫克,1.0毫摩尔),2-氯-5-氟-嘧啶(132毫克,1.0毫摩尔)和碳酸钾(276毫克,2.0毫摩尔)在NMP(2.0毫升)中的溶液在微波反应器中在150℃加热1小时。混合物倾倒入H₂O,用EtOAc(3×25毫升)提取和经无水MgSO₄干燥。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(使用15-25% EtOAc/己烷)得到标题化合物,为白色固体。

[0506] 步骤3. 3-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸

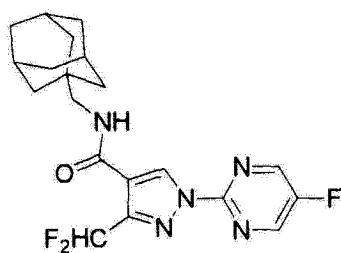
[0507]



[0508] 3-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯(50mg)和碘代三甲基硅烷(1.0毫升)的混合物在90℃加热4小时。混合物在真空条件下浓缩,用冰猝灭,和添加焦亚硫酸钠直到含水溶液变得无色。混合物然后用EtOAc(3×10毫升)提取和经无水MgSO₄干燥。过滤干燥的提取物和在真空条件下浓缩,得到标题化合物,为白色固体。

[0509] 步骤4. 3-(二氟甲基)-1-(5-氟-嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

[0510]

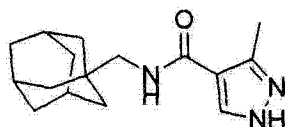


[0511] BOP(98 毫克,0.22 毫摩尔)在室温被添加到 3-(二氟甲基)-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸(38 毫克,0.147 毫摩尔),金刚烷-1-基-甲胺(24 毫克,0.147 毫摩尔)和 DIEA(0.052 毫升)在 DMF(1.0 毫升)中的溶液。搅拌该混合物 20 小时。混合物倾倒入冰水(5mL),用 EtOAc(3×20 毫升)提取和经无水 MgSO₄干燥。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(使用 30% EtOAc/己烷)得到标题化合物,为白色固体。¹H NMR(DMSO-D₆):9.45(s, 1H),9.05(s,2H),8.35(m,1H),7.29-7.36(t,1H),2.93(d,2H),1.91(m,3H),1.47-1.65(m, 12H). MS(M+1) = 406.28;R_f = 1.34min。*IC₅₀。

[0512] D.N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-[5-甲基-4-(吗啉-4-基羰基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 4)

[0513] 步骤 1. 3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

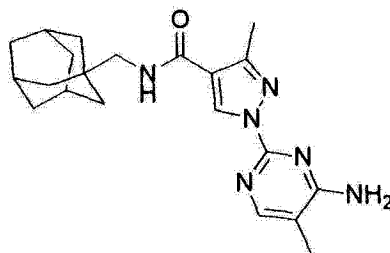
[0514]



[0515] BOP(3.53 克,8 毫摩尔)被添加到金刚烷-1-基-甲胺(1.32 克,8 毫摩尔),3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(1 克,7 毫摩尔)和 DIEA(2.6 克,20 毫摩尔)在 DCM(25 毫升)中的溶液。该溶液搅拌过夜并且蒸发,然后在 EtOAc 和饱和含水碳酸氢钠之间分配。有机层用盐水洗涤,干燥并且蒸发。残余物用 DCM 研制和风干以得到标题化合物。

[0516] 步骤 2. 1-(4-氨基-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

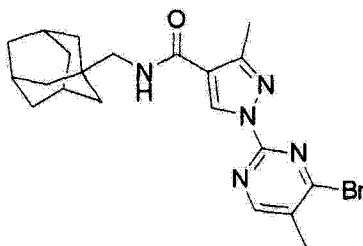
[0517]



[0518] 3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺(1.6 克,5.85 毫摩尔), 4-氨基-2-氯-5-甲基嘧啶(924 毫克,6.4 毫摩尔)和碳酸钾(1.6 克,11.7 毫摩尔)在 DMSO(10 毫升)中的混合物在 165℃加热 14 小时。混合物被冷却至 RT 和在 EtOAc 和水之间分配并且分离各层。含水层进一步用 EtOAc 提取两次。提取物被合并,干燥并且蒸发。通过快速色谱法纯化,用 7% MeOH 和 1% TEA 在 DCM 中的混合物洗脱,提供标题化合物。

[0519] 步骤 3. 1-(4-溴-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(金刚烷-1-基甲基)-酰胺

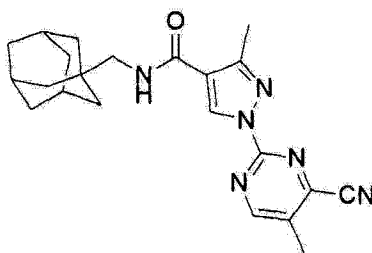
[0520]



[0521] 亚硝酸叔丁基酯 (182 毫克, 1.75 毫摩尔) 和溴化铜 (II) (388 毫克, 1.75 毫摩尔) 在 ACN 中的混合物加热到 60℃, 且分份添加 1-(4-氨基-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺 (336 毫克, 0.875 毫摩尔)。加热另外的 2 小时后, 混合物被冷却和在 EtOAc 和 10% 含水氢氧化铵之间分配。含水层进一步用 EtOAc 提取两次。提取物被合并, 干燥并且蒸发。通过快速色谱法纯化, 用 5% MeOH 和 1% TEA 在 DCM 中的混合物洗脱, 提供标题化合物。

[0522] 步骤 4. 1-(4-氰基-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺

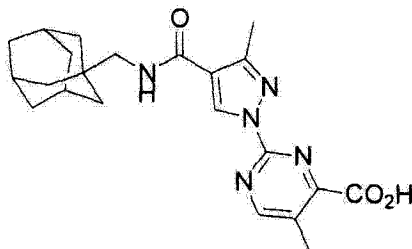
[0523]



[0524] 1-(4-溴-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺 (1.05 克, 2.4 毫摩尔), 氰化锌 (328 毫克, 2.8 毫摩尔) 和 Pd(PPh₃)₄ (240 毫克) 在 DMF (12 毫升) 中的溶液在 90℃ 加热 12 小时。混合物被冷却至 RT 并添加 EtOAc 和盐水。使混合物滤过硅藻土 (Celite), 并且有机层被分离, 用盐水洗涤, 干燥并且蒸发。通过快速色谱法纯化, 用 5% MeOH 和 1% TEA 在 DCM 中的混合物洗脱, 提供标题化合物。MS (M+1) = 391.27; R_T = 1.34 min. *IC₅₀。

[0525] 步骤 5. 2-[4-[(金刚烷-1-基甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]-5-甲基-嘧啶-4-羧酸

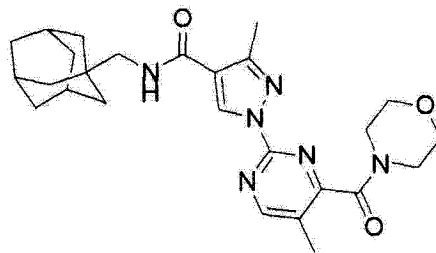
[0526]



[0527] 1-(4-氰基-5-甲基-嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺 (150 毫克, 0.38 毫摩尔) 在浓盐酸 (1 毫升) 中的溶液在 80℃ 加热过夜。混合物被冷却至 RT, 添加水 (3 毫升), 和通过过滤和风干获得固体标题化合物。

[0528] 步骤 6. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-[5-甲基-4-(吗啉-4-基羰基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0529]

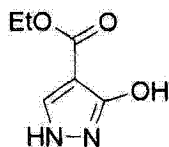


[0530] BOP(88 毫克, 8 毫摩尔) 被添加到 2-{4-[(金刚烷-1-基甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-吡唑-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-羧酸(41 毫克, 0.1 毫摩尔), 吗啉(13 毫克, 0.15 毫摩尔) 和 DIEA(39 毫克, 0.3 毫摩尔) 在 DCM(3 毫升) 中的溶液。该溶液搅拌过夜并且蒸发, 然后在 EtOAc 和饱和含水碳酸氢钠之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥并且蒸发。通过 PTLC 纯化, 用 5% MeOH 和 1% TEA 在 DCM 中的混合物洗脱, 提供标题化合物。¹H NMR(CDCl₃): 8.80(s, 1H), 8.65(s, 1H), 5.93(s, 1H), 3.81(s, 4H), 3.63-3.66(m, 1H), 3.46(s, 1H), 3.29(t, 1H), 3.10-3.15(m, 2H), 2.85-2.90(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.53-1.73(m, 12H)。MS(M+)⁺ = 479.37; R_T = 1.30min。*IC₅₀。

[0531] E. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲氧基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 5)

[0532] 步骤 1. 3-羟基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

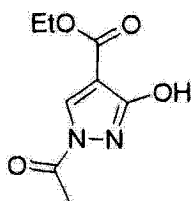
[0533]



[0534] (乙氧基亚甲基)丙二酸二乙基酯(20 克, 92.5 毫摩尔) 在 200ml 的 EtOH 中的溶液通过滴加肼(2.9 毫升, 92.5 毫摩尔) 处理。在 10 分钟以后, 添加 100ml 的 1N NaOH(轻微地放热), 反应混合物搅拌进一步的 30 分钟。在真空中除去 EtOH, 含水溶液用多的一些水稀释和用 EtOAc 提取。含水相被冷却至 0°C 和用浓 HCl 酸化到 pH = 5。所得的沉淀物通过真空过滤收集和在真空中干燥以得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0535] 步骤 2. 1-乙酰基-3-羟基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

[0536]

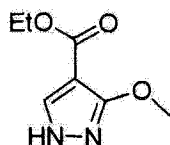


[0537] 乙酸酐(1.2 毫升, 12.8 毫摩尔) 被添加到 3-羟基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯(2.0 克, 12.8 毫摩尔) 在 30ml 的乙酸中的悬浮体。在 RT 搅拌反应混合物 2 小时。在真空中除去溶剂, 和剩余固体用水洗涤, 通过真空过滤收集, 和在真空中干燥以得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.45(1H, s), 8.27(1H, bs), 4.38(2H, q), 2.64(3H, s),

1. 38 (3H, t).

[0538] 步骤 3. 3-甲氧基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

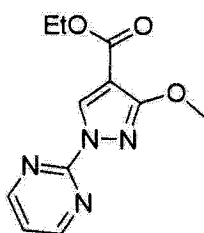
[0539]



[0540] 1-乙酰基-3-羟基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (2.1 克, 10.6 毫摩尔) 和碳酸钾 (1.5 克, 10.6 毫摩尔) 在 45ml 的 DMF 的混合物在室温搅拌 30 分钟。然后在 10 分钟内滴加在 25ml 的 DMF 中的硫酸二甲酯 (1.0 毫升, 10.6 毫摩尔), 所得的反应混合物加热至 70°C 达 4 小时。在真空中蒸发溶剂, 并将残余物溶解在水中且用 CH_2Cl_2 (2×30 毫升) 提取。合并的有机提取物被干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发以得到黄色 / 棕色油。通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度: 从 50% EtOAc/ 己烷到 80% EtOAc/ 己烷) 提供作为透明的粘性油的标题化合物, 其静置时慢慢地固化。

[0541] 步骤 4. 3-甲氧基-1-咪唑-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

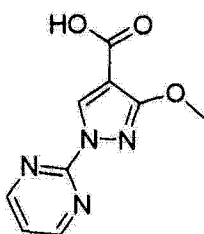
[0542]



[0543] 氢化钠 (在矿物油中 60%, 528 毫克, 13.2 毫摩尔) 在室温分份添加到 3-甲氧基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (1.5 克, 8.81 毫摩尔) 在 40ml 的 THF 中的溶液中。观察到 $\text{H}_2(\text{g})$ 的逸出。在约 5-10 分钟以后, 添加 2-氯咪唑 (1.0 克, 8.81 毫摩尔), 和所得的反应混合物在回流搅拌 15 小时。冷却至 RT 后, 用 10ml 的饱和 NH_4Cl 和 10ml 的水使反应猝灭和用 CH_2Cl_2 (2×40 毫升) 提取。合并的有机提取物被干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发以得到棕色固体。通过硅胶柱色谱法 (梯度: 从 50% EtOAc/ 己烷到 EtOAc) 纯化提供标题化合物, 为蓬松的白色固体。

[0544] 步骤 5. 3-甲氧基-1-咪唑-2-基-1H-吡唑-4-羧酸

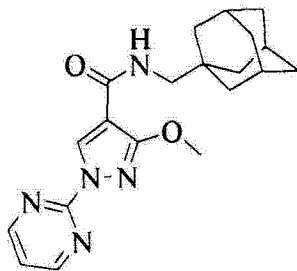
[0545]



[0546] 1N 氢氧化钠水溶液 (10 毫升) 被添加到 3-甲氧基-1-咪唑-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (1.1 毫克, 4.43 毫摩尔) 在 30 毫升的 EtOH 中的浆料。反应混合物变得均匀且在室温搅拌 2 小时。添加水 (2-3 毫升), 和该溶液被冷却至 0°C 且用浓 HCl 酸化至 pH = 2-3。在真空中除去大部分 EtOH, 和过滤所得的混合物。收集的固体在真空中干燥以得到标题化

合物,为白色固体。

[0547] 步骤 6. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲氧基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺
[0548]

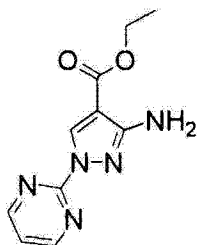


[0549] 向 3-甲氧基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (40mg, 0.18 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.063 毫升, 0.36 毫摩尔), 1-金刚烷-1-基甲烷-胺 (30 毫克, 0.18 毫摩尔) 和 BOP (97 毫克, 0.22 毫摩尔)。所得的混合物在室温搅拌 18 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 EtOAc (5mL) 提取。EtOAc 层被干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发以得到棕色固体。通过柱色谱法 (梯度: 从 80% EtOAc/Hex 到 EtOAc) 纯化提供标题化合物, 为淡褐色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.74 (2H, d, J4.8), 7.19 (1H, t, J4.8), 6.88 (1H, bs), 4.24 (3H, s), 3.12 (2H, d, J6.4), 2.00 (3H, bs), 1.60 (12H, m)。MS(M+1) = 368.07; R_t = 1.65min。*IC₅₀。

[0550] F. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 6)

[0551] 步骤 1. 3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

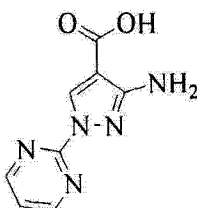
[0552]



[0553] 叔丁醇钾 (2.4 克, 21.23 毫摩尔) 被添加到 3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (3.0 克, 19.3 毫摩尔) 和 2-氯嘧啶 (2.2 克, 19.3 毫摩尔) 在 50 毫升的无水二氧杂环己烷中的混合物。反应混合物加热至 100℃ 和搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂, 和残余物在 EtOAc 和水 (各 50 毫升) 之间分配。含水层用 EtOAc 再提取两次 (各 40 毫升), 合并的有机提取物被干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发以得到黄色 / 棕色油状固体。该粗产品用 EtOAc 研制以得到标题化合物, 为白色固体。

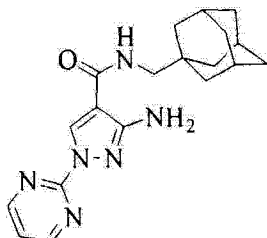
[0554] 步骤 2. 3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸

[0555]



[0556] 1N 氢氧化钠水溶液 (3.0 毫升) 被添加到 3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (500 毫克, 2.14 毫摩尔) 在 6.0 毫升的 EtOH 中的悬浮体。反应混合物加热至 50°C 达 16 小时。冷却至 RT 后, 添加水, 和混合物用 EtOAc 提取 (3×20 毫升)。含水层被冷却至 0°C 和用浓 HCl 酸化至 pH = 2。所得的沉淀物通过真空过滤收集和在真空中干燥以得到标题化合物, 为灰白色固体。

[0557] 步骤 3. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺
[0558]

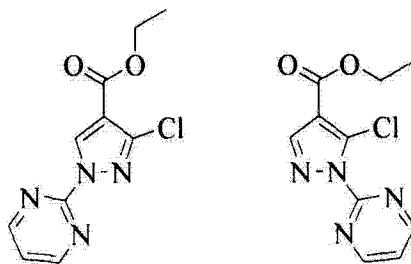


[0559] 向 3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (50 毫克, 0.24 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.08 毫升, 0.48 毫摩尔), 1-金刚烷-1-基甲烷-胺 (40mg, 0.24 毫摩尔), 和 BOP (128 毫克, 0.29 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 18 小时。添加水 (3 毫升), 和过滤混合物。用水充分洗涤固体和在真空中干燥以得到标题化合物, 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.85 (2H, s), 2.90 (2H, d, J5.2), 1.91 (3H, s), 1.61 (6H, m), 1.46 (6H, s)。MS (M+1) = 353.23; R_f = 1.31min。*IC₅₀。

[0560] G. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 7)

[0561] 步骤 1. 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯和 5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯

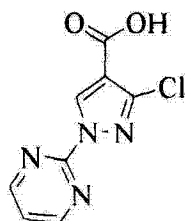
[0562]



[0563] 在 -5°C 在搅拌下逐滴添加亚硝酸钠 (1.0 克, 15.1 毫摩尔) 在 5.0 毫升水中的溶液到 3-氨基-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (2.7 克, 11.6 毫摩尔) 在 18 毫升浓 HCl 中的溶液中。在 0°C 1 小时以后, 反应混合物在室温滴加到氯化铜 (I) (1.8 克, 18.6 毫摩尔) 在 18 毫升的 CHCl₃ 中的悬浮液。在室温 1 小时以后, 添加水 (40ml) 和 CHCl₃ (40ml), 且分离各层。有机层再一次用水 (40ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 和在真空中蒸发以得到浅绿色/黄色固体。该粗制固体的 TLC 分析 (70% EtOAc/CH₂Cl₂) 显示 2 种产物, 其通过柱色谱法 (10% EtOAc/CH₂Cl₂) 分离, 得到 3-氟-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (R_f ≈ 0.7), 为白色固体。也分离了较少的更有极性的化合物 5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯, R_f ≈ 0.5), 为白色固体。

[0564] 步骤 2. 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸

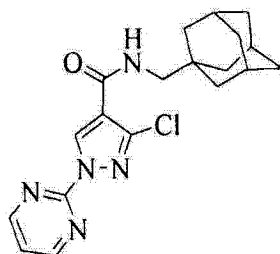
[0565]



[0566] 1N 氢氧化钠水溶液 (5.0 毫升) 被添加到 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (850 毫克, 3.36 毫摩尔) 在 10.0 毫升 EtOH 中的悬浮体。在室温搅拌反应混合物 1 小时。大部分 EtOH 在真空中除去, 和含水溶液用水稀释, 用 EtOAc 提取 (3x), 冷却至 0°C, 和用浓 HCl 酸化至 pH = 2-3。通过真空过滤收集沉淀固体和在真空中干燥以得到标题化合物, 为白色固体。

[0567] 步骤 3. N-(金刚烷-1-基甲基)-3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0568]

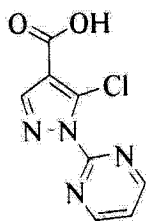


[0569] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (50 毫克, 0.22 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物中顺序地添加 DIEA (0.08 毫升, 0.44 毫摩尔), 1-金刚烷-1-基甲烷-胺 (36 毫克, 0.22 毫摩尔), 和 BOP (115 毫克, 0.26 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 CH₂Cl₂ 提取 (5mL)。干燥 CH₂Cl₂ 层 (Na₂SO₄), 过滤, 和在真空中蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度: 从 30% EtOAc/己烷到 60% EtOAc/己烷) 以得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (1H, s), 8.91 (2H, d, J4.8), 8.18 (1H, bs), 7.56 (1H, t, J4.8), 2.92 (2H, d, J5.6), 1.92 (3H, s), 1.60 (6H, m), 1.47 (6H, s)。MS(M+1) = 372.18; R_f = 1.35min。*IC₅₀。

[0570] H. N-(金刚烷-1-基甲基)-5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 8)

[0571] 步骤 1. 5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸

[0572]

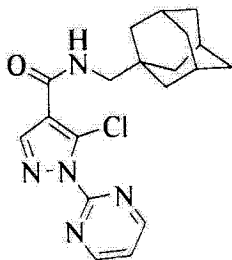


[0573] 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0 毫升) 被添加到 5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (250 毫克, 1.11 毫摩尔) 在 5.0 毫升的 EtOH 中的悬浮体。在室温搅拌反应混合物 1 小时。添加水, 和该溶液用 EtOAc 洗涤。含水层被冷却至 0°C 和用浓 HCl 酸化至 pH =

2-3。通过真空过滤收集沉淀固体和在真空中干燥以得到标题化合物,为白色固体。

[0574] 步骤 2. N-(金刚烷-1-基甲基)-5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺

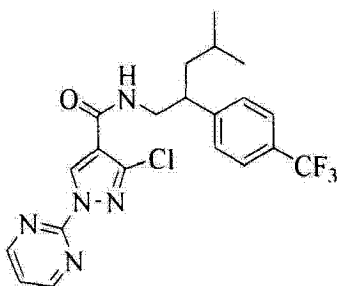
[0575]



[0576] 向 5-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (50 毫克, 0.22 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物中顺序地添加 DIEA (0.08 毫升, 0.44 毫摩尔), 1-金刚烷-1-基甲烷-胺 (36 毫克, 0.22 毫摩尔), 和 BOP (115 毫克, 0.26 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 18 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 EtOAc (5mL) 提取。EtOAc 层被干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发以得到微红/棕色油。通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度: 从 90% EtOAc/己烷到 EtOAc) 提供标题化合物, 为浅微红的/棕色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (2H, d, J4.8), 8.28 (1H, s), 7.41 (1H, t, J4.8), 6.47 (1H, bs), 3.18 (2H, d, J6), 2.01 (3H, s), 1.69 (6H, m), 1.58 (6H, s)。MS(M+1) = 372.19; R_f = 1.31min。*IC₅₀。

[0577] I. 3-氯-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 9)

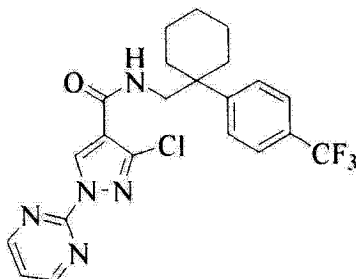
[0578]



[0579] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (50 毫克, 0.22 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.08 毫升, 0.44 毫摩尔), 4-甲基-2-[4-(三氟-甲基)苯基]戊烷-1-胺 (54 毫克, 0.22 毫摩尔), 和 BOP (115 毫克, 0.26 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 CH_2Cl_2 提取 (5mL)。干燥 CH_2Cl_2 层 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度: 从 20% EtOAc/Hex 到 60% EtOAc/Hex) 以得到标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (1H, s), 8.89 (2H, d, J4.8), 8.33 (1H, bs), 7.64 (2H, d, J8), 7.55 (1H, t, J4.8), 7.46 (2H, d, J7.6), 3.44 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.07 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.26 (1H, m), 0.81 (6H, d, J6.4)。MS(M+1) = 452.14; R_f = 1.36min。*IC₅₀。

[0580] J. 3-氯-1-嘧啶-2-基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 10)

[0581]

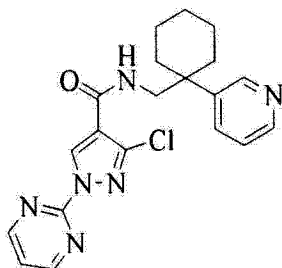


[0582] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (50 毫克, 0.22 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.08 毫升, 0.44 毫摩尔), 1-{1-[4-(三氟甲基)-苯基]环己基} 甲胺 (57 毫克, 0.22 毫摩尔), 和 BOP (115 毫克, 0.26 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和过滤混合物。用水充分洗涤固体和在真空中干燥以得到标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, d, J4.8), 7.65 (2H, d, J8.4), 7.55 (2H, d, J8.4), 7.31 (1H, t, J 4.8), 6.27 (1H, bs), 3.63 (2H, d, J6), 2.17 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.42 (4H, m)。MS (M+1) = 464.14; R_T = 1.37min。

*IC₅₀。

[0583] K. 3-氯-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 11)

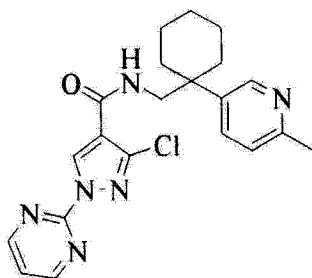
[0584]



[0585] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (75 毫克, 0.33 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.11 毫升, 0.66 毫摩尔), 1-(1-吡啶-3-基环己基)-甲胺 (63 毫克, 0.33 毫摩尔), 和 BOP (177 毫克, 0.40 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 EtOAc (5mL) 提取。干燥 EtOAc 层 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发。残余物通过制备色谱法纯化 (5% MeOH/ CH_2Cl_2) 以得到标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17 (1H, s), 8.90 (2H, d, J4.8), 8.58 (1H, s), 8.37 (1H, d, J3.6), 8.05 (1H, s), 7.76 (1H, d, J8.4), 7.56 (1H, t, J4.8), 7.31 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.60 (4H, m), 1.43 (1H, m), 1.21 (5H, m)。MS (M+1) = 397.16; R_T = 1.07min。*IC₅₀。

[0586] L. 3-氯-N-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基}-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 12)

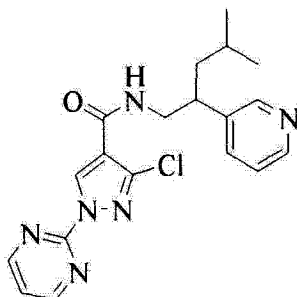
[0587]



[0588] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (75 毫克, 0.33 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.11 毫升, 0.66 毫摩尔), 1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-环己基] 甲胺 (67 毫克, 0.33 毫摩尔), 和 BOP (177 毫克, 0.40 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 EtOAc (5mL) 提取。干燥 EtOAc 层 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发。残余物通过制备色谱法纯化 (2% MeOH/ CH_2Cl_2) 以得到标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.18 (1H, s), 8.90 (2H, d, J4), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.64 (1H, d, J8), 7.56 (1H, s), 7.18 (1H, d, J7.6), 2.41 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.56 (5H, m), 1.22 (5H, m)。MS(M+1) = 411.18; R_f = 1.08min。*IC₅₀。

[0589] M. 3-氯-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 13)

[0590]

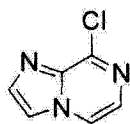


[0591] 向 3-氯-1-嘧啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸 (75 毫克, 0.33 毫摩尔) 在 1.0 毫升的 DMF 中的混合物顺序地添加 DIEA (0.11 毫升, 0.66 毫摩尔), 4-甲基-2-吡啶-3-基-戊烷-1-胺 (59 毫克, 0.33 毫摩尔), 和 BOP (177 毫克, 0.40 毫摩尔)。在室温搅拌所得的混合物 20 小时。添加水 (3 毫升), 和混合物用 EtOAc (5mL) 提取。干燥 EtOAc 层 (Na_2SO_4), 过滤, 和在真空中蒸发。残余物通过制备色谱法纯化 (2% MeOH/ CH_2Cl_2) 以得到标题化合物, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (1H, s), 8.89 (2H, d, J4.8), 8.39 (3H, m), 7.67 (1H, d, J7.6), 7.55 (1H, t, J4.4), 7.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.99 (1H, bs), 1.58 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.81 (6H, d, J6)。MS(M+1) = 385.09; R_f = 1.25min。

[0592] N. 1-咪唑并[1,2-A]吡嗪-8-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺 (化合物 14)

[0593] 步骤 1. 8-氯-咪唑[1,2-a]吡嗪

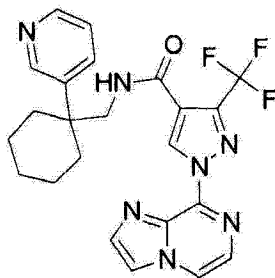
[0594]



[0595] HBr (48%, 在 H_2O 中) 在室温被添加到 2-氨基-3-氯吡嗪 (1.2 克, 9.26 毫摩尔) 和 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (1.6 毫升, 10 毫摩尔) 在 MeOH 和 H_2O (5 毫升和 10 毫升) 中的溶液。在室温搅拌该混合物 24 小时并随后加热到 40°C 达 48 小时。用饱和 Na_2CO_3 调节 pH 到 7。用 CH_2Cl_2 提取混合物。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥。产物通过硅胶柱色谱法纯化 (4% MeOH, 在 CH_2Cl_2 中) 以得到标题化合物, 为米白色固体。

[0596] 步骤 2.1-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺

[0597]

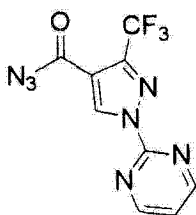


[0598] Cs_2CO_3 被添加到 8- 氯 - 咪唑 [1,2-a] 吡嗪 (23 毫克, 0.15 毫摩尔) 和 3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -4- 羧酸 (1- 吡啶 -3- 基 - 环己基甲基) - 酰胺 (40mg, 0.11 毫摩尔) 在 NMP 中的溶液。混合物在微波反应器中在 160°C 加热 3 小时。混合物倾倒入 H_2O 。粗产物被滤出, 溶于在 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH, 和经无水 Na_2SO_4 干燥。粗制材料通过 PTLC 纯化 (用在 DCM 中的 4% MeOH 洗脱), 得到标题化合物。 ^1H NMR (CD_3OD): 9.6 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.39-8.28 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.79-1.28 (m, 8H)。MS ($\text{M}+1$) = 470.11; R_T = 1.09min。*IC₅₀。

[0599] 0.1-咪唑并[1,2-A]吡嗪-8-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(化合物15)

[0600] 步骤 1.1- 嘧啶-2-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基叠氮化物

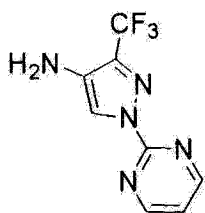
[0601]



[0602] ClCOOMe (0.19 毫升, 2.4 毫摩尔) 在 -10°C 滴加到酸 (545 毫克, 2.1 毫摩尔) 在丙酮中的溶液中。搅拌该混合物 1 小时。NaN₃ 在 H₂O 中的溶液 被添加到该混合物且温热至 RT 和搅拌 2 小时。除去溶剂至干燥。添加 H₂O 且固体被滤出和用 H₂O 洗涤, 然后干燥以得到粗产品, 其在不纯化的情况下用于下一步。

[0603] 步骤 2.1- 嘧啶-2-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基胺

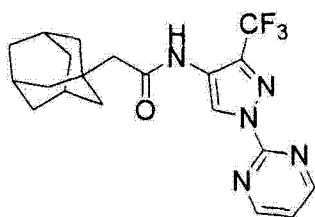
[0604]



[0605] 1-嘧啶-2-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基叠氮化物 (564 毫克, 1.99 毫摩尔) 在甲苯 (5mL) 中的溶液加热到 100℃ 达 1 小时。添加浓 HCl 和加热到 110℃ 达 3 小时。混合物被冷却至 RT。TEA (1.2 毫升) 和 CH₂Cl₂ (10 毫升) 被添加到混合物。有机相用盐水洗涤并干燥。粗制材料通过 PTLC 纯化 (用在 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH 洗脱), 得到标题化合物。

[0606] 步骤 3. 2-金刚烷-1-基-N-(1-嘧啶-2-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酰胺

[0607]

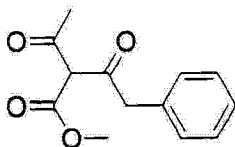


[0608] BOP (35 毫克, 0.08 毫摩尔) 在室温被添加到 1-嘧啶-2-基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基胺 (15 毫克, 0.065 毫摩尔), HOBT (5 毫克), 1-金刚烷乙酸 (16 毫克, 0.08 毫摩尔) 和 DIEA (17 μL, 0.1 毫摩尔) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液。搅拌该混合物 6 小时。H₂O 被添加到混合物和用 EtOAc (3x10 毫升) 提取。有机相被干燥。粗制材料通过 PTLC 纯化, 使用在 CH₂Cl₂ 中的 4% MeOH, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃): 9.38 (s, 1H), 8.6-8.1 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 12H)。MS (M+1) = 406.11; R_T = 1.4min。*IC₅₀。

[0609] P. 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺 (化合物 16)

[0610] 步骤 1. 2-乙酰基-3-氧代-4-苄基-丁酸甲酯

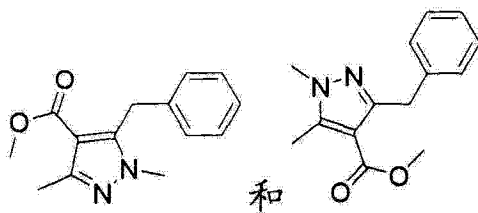
[0611]



[0612] 在 H₂O 中的 NaOH (10N, 4.4 毫升, 44 毫摩尔) 在室温被添加到 MeCOCH₂COOMe (5 克, 43.1 毫摩尔) 在 THF 中的溶液。PhCH₂COC1 滴加到该混合物和搅拌该混合物 14 小时。混合物用 EtOAc 提取 (2x30 毫升)。有机相被干燥。产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用在己烷中的 3-5% EtOAc, 得到标题化合物。

[0613] 步骤 2. 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯和 3-苄基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

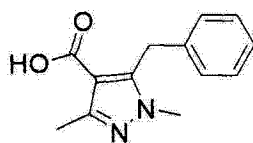
[0614]



[0615] MeNHNH₂ (0.42 毫升, 7.9 毫摩尔) 在室温被添加到 2-乙酰基-3-氧代-4-苄基-丁酸甲酯 (1.84 克, 7.85 毫摩尔) 在 EtOH (15 毫升) 中的溶液。在室温搅拌该混合物 14 小时。除去溶剂并且粗制材料通过柱色谱法纯化, 使用在己烷中 10-25% EtOAc, 得到 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (较少极性) 和 3-苄基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (较多极性)。

[0616] 步骤 3. 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸

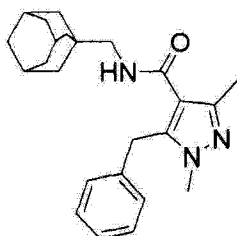
[0617]



[0618] NaOH (10N, 7 毫升) 在室温被添加到 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (680 毫克, 2.78 毫摩尔) 在 MeOH (10 毫升) 中的溶液。混合物加热到 50°C 达 4 小时。除去溶剂至干燥。添加 H₂O 和使用 HCl 水溶液调节 pH 到 5。过滤和干燥固体以得到标题化合物。

[0619] 步骤 4. 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (金刚烷-1-基甲基)-酰胺

[0620]

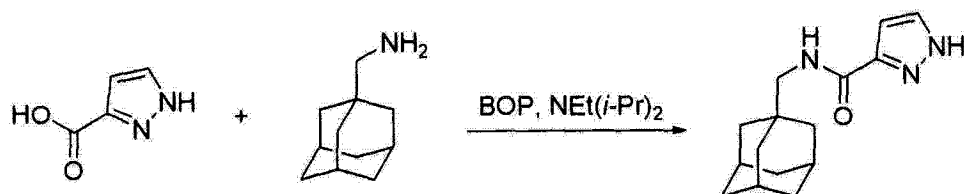


[0621] BOP (44 毫克, 0.1 mmol) 在室温被添加到 5-苄基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (20 mg, 0.087 mmol), 金刚烷-1-基-甲胺 (15 毫克, 0.09 毫摩尔), HOBT (5 毫克) 和 DIEA (17 μ L, 0.1 毫摩尔) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液。搅拌该混合物 14 小时。添加 H₂O, 和混合物用 EtOAc 提取 (3 $\times$ 10 毫升)。有机相被干燥。标题化合物通过 PTLC 获得 (使用在己烷中的 20% EtOAc)。¹H NMR (CDCl₃): 7.29-7.21 (m, 3H), 7.12-7.11 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.94 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 12H)。MS (M+1) = 378.22; R_T = 1.67 min. *IC₅₀。

[0622] Q. N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺和 N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (化合物 17 和 18)

[0623] 步骤 1. N-(1-金刚烷基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

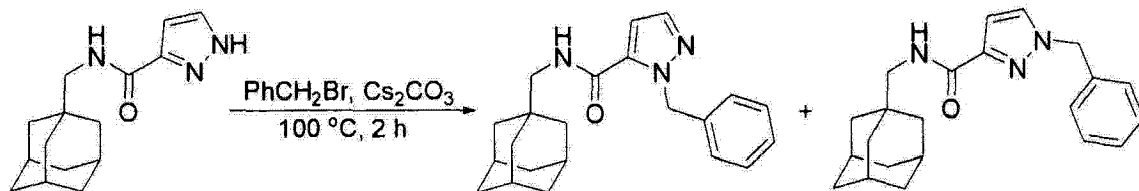
[0624]



[0625] 向 1H-吡唑-3-羧酸 (594 毫克, 5.3 毫摩尔) 在 20 毫升 ACN 中的溶液中添加 2.3 毫升的 DIEA (13.25 毫摩尔), 随后是 1.28g 的金刚烷基甲胺盐酸盐 (6.36 毫摩尔)。所得的混合物在室温搅拌 5 分钟。添加 2.81 克的 BOP (6.36 毫摩尔)。反应混合物在室温搅拌 30 分钟。混合物用 EtOAc 和水稀释。有机层被分离, 和含水层用 EtOAc 反提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和浓缩。残余物用 DCM 研制和烘干以得到标题化合物。

[0626] 步骤 2. N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺和 N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0627]

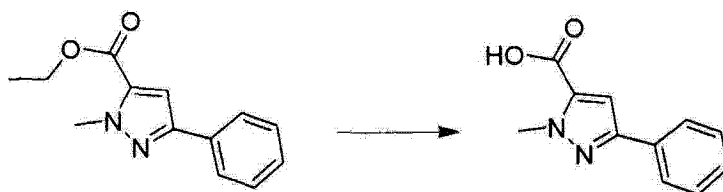


[0628] N-(1-金刚烷基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (152 毫克, 0.586 毫摩尔), 溴化苄 (0.14 毫升, 1.17 毫摩尔) 和碳酸铯 (382 毫克, 1.17 毫摩尔) 在 DMSO (4 毫升) 中的混合物在 100°C 加热 2 小时。在被冷却至 RT 以后, 混合物用 EtOAc 和水稀释。有机层被分离, 和含水层用 EtOAc 反提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和浓缩。残余物用 PTLC (在己烷中 20% EtOAc) 纯化以得到标题化合物。N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺: MS(M+1) = 350.26; R_T = 1.4min. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3 作为内标): 7.51 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 5H), 6.51 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.94 (m, br, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.05 (d, J = 6.6Hz, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.44 (m, 6H)。N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺: MS(M+1) = 350.26; R_T = 1.39min. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3 作为内标): 7.40-7.31 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.96 (m, br, 1H), 6.82 (d, J = 2.7Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9Hz, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.73-1.56 (m, 12H)。* IC_{50} (对于 N-(金刚烷-1-基甲基)-1-苄基-1H-吡唑-5-甲酰胺)。

[0629] R. 1-甲基-3-苄基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺 (化合物 19)

[0630] 步骤 1. 2-甲基-5-苄基-2H-吡唑-3-羧酸

[0631]

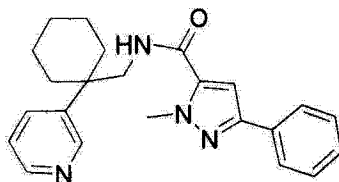


[0632] 向 2-甲基-5-苄基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (2.3 克, 10 毫摩尔) 在 MeOH (30ml) 中的溶液在室温以一份添加 1N NaOH (12 毫升)。在室温搅拌该混合物 1 小时。用旋转蒸

发器除去大部分 MeOH, 和剩余含水溶液用水 (12 毫升) 稀释和用 1N HCl 中和到 pH = 5。沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤和干燥以得到标题化合物。 ^1H NMR(CDC1) : 7.26-7.82(m, 6H), 4.26(s, 3H); LC/MS(M+1) = 203.29; R_T = 1.54min。

[0633] 步骤 2. 1-甲基-3-苯基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺

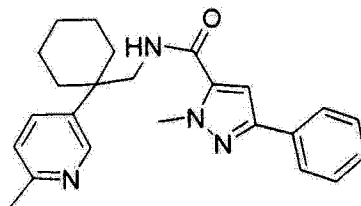
[0634]



[0635] DMC 在 DCM 中的溶液 (1.2 毫升, 0.1M, 1.2 当量) 被添加到在室温的 2-甲基-5-苯基-2H-吡唑-3-羧酸 (20mg, 0.1mmol, 1.0 当量), (1-吡啶-3-基-环己基)-甲胺 (19 毫克, 0.1mmol, 1.0 当量) 和 TEA (33 μL , 0.24mmol, 2.4 当量) 在 DCM (1.0 毫升) 中的溶液。在室温静置过夜以后, 反应混合物通过 PTLC 纯化 (EtOAc/己烷/TEA 50/50/1) 以得到标题化合物。LC/MS(M+1) = 375.16; R_T = 1.38min。*IC₅₀。

[0636] S. 1-甲基-3-苯基-N-[[1-(甲基吡啶-3-基)环己基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺 (化合物 20)

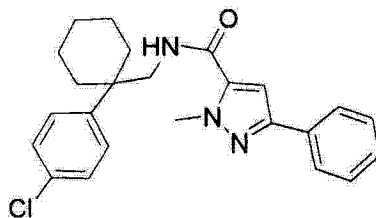
[0637]



[0638] 该化合物的制备基本上如实施例 1R 所述, 原材料进行非常明显的改变。LC/MS : (M+1) = 389.18; R_T = 1.37min。*IC₅₀。

[0639] T. 1-甲基-3-苯基-N-[[1-(4-氯苯基)环己基]甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺 (化合物 21)

[0640]



[0641] 该化合物的制备基本上如实施例 1R 所述, 原材料进行非常明显的改变, 和借助 PTLC (使用 EtOAc/TEA 100 : 1)。LC/MS(M+1) = 408.13; R_T = 1.75min。*IC₅₀。

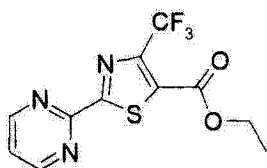
[0642] 实施例 2

[0643] 合成另外的代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物

[0644] 本实施例举例说明合成本文提供的另外的代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物, 以及可用于制备此类化合物的某些中间体。

[0645] A. 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0646]



[0647] 方法 A :

[0648] 步骤 1. 2- 嘧啶甲硫酰胺

[0649] 2- 氰基嘧啶 (15g) 和硫代乙酰胺 (20g) 在 100ml 的 10% 浓缩 HCl 在 DMF 中的混合物在搅拌下在 90℃ 加热三小时并冷却。固体通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物。

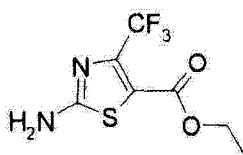
[0650] 步骤 2. 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0651] 2- 嘧啶甲硫酰胺 (2g) 和 2- 氯 -4,4,4- 三氟 -3- 丁酮酸乙酯 (3.2g) 在 10 毫升的 DMF 中的混合物在 110℃ 加热并搅拌过夜。混合物在真空条件下浓缩, 和于硅胶柱上纯化, 得到标题化合物。

[0652] 方法 B :

[0653] 步骤 1. 2- 氨基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

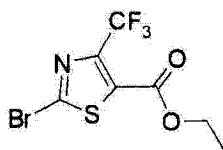
[0654]



[0655] 硫脲 (8.7g) 和 2- 氯 -4,4,4- 三氟 -3- 丁酮酸乙酯 (25g) 在 200 毫升的 EtOH 中的混合物搅拌加热 3 小时。蒸发溶剂并且水被添加到残余物, 和用 NaHCO₃ 碱化。固体通过过滤收集, 用水和己烷洗涤, 且干燥得到标题化合物。

[0656] 步骤 2. 2- 溴 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0657]



[0658] 向 2- 氨基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯 (10g) 在 48% HBr (75ml) 中的 0℃ 溶液中在 1 小时内逐滴添加亚硝酸钠 (4.25 克) 在水 (50ml) 中的溶液。在相同温度搅拌该混合物另外的 30 分钟, 然后在 30 分钟内滴加 CuBr (6 克) 在 48% HBr (50ml) 中的溶液。反应混合物在 0℃ 搅拌另外的 30 分钟和在室温搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷提取三次。合并的有机提取物通过硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物通过色谱法纯化 (硅胶, 己烷至 3% EtOAc/ 己烷), 得到标题化合物。

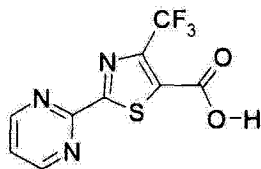
[0659] 步骤 3. 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0660] 2- 溴 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯 (303 毫克), 2- 三丁基锡烷基 - 嘧啶 (553 毫克) 和二氯双 (三苯膦) - 钯 (II) (70mg) 在二氧杂环己烷 (5mL) 中的混合物在密封管中

在 110℃ 加热过夜。冷却反应混合物后,添加氟化钾溶液和 EtOAc 和搅拌该混合物 1 小时并过滤。有机层被分离和含水层用 EtOAc 提取一次。浓缩合并提取物并且残余物通过色谱法纯化(硅胶,4 : 1 己烷和 EtOAc)以得到标题化合物。

[0661] B. 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸

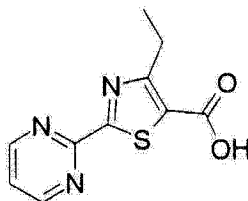
[0662]



[0663] 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯 (1.6 克) 和氢氧化钠 (1.2 克) 在 MeOH (10 毫升) 和水 (3 毫升) 中的混合物在 50℃ 搅拌加热 30 分钟,冷却并且蒸发。残余物用柠檬酸溶液酸化和用 EtOAc 提取六次。合并提取物用盐水洗涤一次,用 Na₂SO₄ 干燥和浓缩以得到作为固体的标题化合物。

[0664] C. 4- 乙基 -2- 嘧啶 -2- 基 - 噻唑 -5- 羧酸

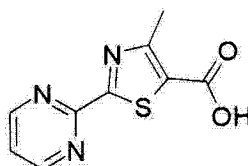
[0665]



[0666] 该化合物的制备基本上如针对 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

[0667] D. 4- 甲基 -2- 嘧啶 -2- 基 - 噻唑 -5- 羧酸

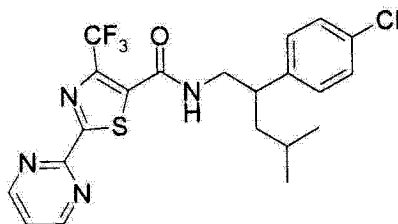
[0668]



[0669] 该化合物的制备基本上如针对 2- 嘧啶 -2- 基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

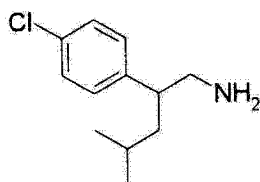
[0670] E. 4- 三氟甲基 -2- 嘧啶 -2- 基 - 噻唑 -5- 羧酸 [2-(4- 氯 - 苯基) -4- 甲基 - 戊基] - 酰胺 (化合物 22)

[0671]



[0672] 步骤 1. 2-(4- 氯 - 苯基) -4- 甲基 - 戊基胺

[0673]



[0674] 向(4-氯-苯基)-乙腈(20克)和1-碘-3-甲基-丁烷(24.3克)在THF(100毫升)和DMSO(100毫升)中的混合物在0℃在1小时内逐份添加NaH(60%,在矿物油中,5.28克)。使混合物温热到RT和搅拌过夜。反应混合物倾倒入水和用EtOAc提取两次。提取物被浓缩和残余物通过硅胶色谱法纯化以得到1-吡啶-3-基-环己烷甲腈。

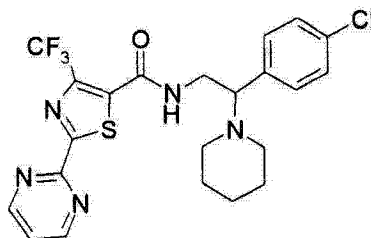
[0675] 向上述产物(15克)在40毫升的7.0N NH_3 (在MeOH中)中的溶液小心地添加阮内镍浆料(30克)。混合物在50psi氢化过夜。使混合物滤过硅藻土(Celite)和真空浓缩以得到标题化合物。

[0676] 步骤2.4-三氟甲基-2-嘧啶-2-基-噻唑-5-羧酸[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-戊基]-酰胺

[0677] 2-嘧啶-2-基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(15毫克),2-(4-氯-苯基)-4-甲基-戊基胺盐酸盐(14毫克),BOP(25毫克)和TEA(20mg)在ACN(1毫升)中的混合物在室温搅拌过夜。EtOAc和水加到混合物并且该有机层被分离,用水洗涤两次并且真空浓缩。残余物通过PTLC纯化(1:1 EtOAc/己烷)以得到标题化合物。 $\text{MS}(\text{M}+1) = 469.11$; $R_t = 1.36\text{min}$ 。* IC_{50} 。

[0678] F.N-[2-(4-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物23)

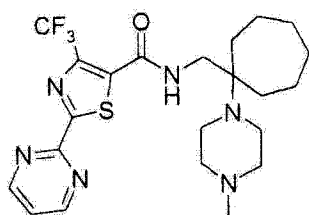
[0679]



[0680] 2-嘧啶-2-基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(60mg),2-(4-氯-苯基)-2-哌啶-1-基-乙胺(60mg),BOP(100mg)和TEA(40毫克)在ACN(1毫升)中的混合物在室温搅拌过夜。EtOAc和水加到混合物并且该有机层被分离,用水洗涤两次并且真空浓缩。残余物通过PTLC纯化(10% MeOH,在二氯甲烷中)以得到标题化合物。 $\text{MS}(\text{M}+1) = 496.09$; $R_t = 1.14\text{min}$ 。* IC_{50} 。

[0681] G.N-[[1-(4-甲基哌嗪-1-基)环庚基]甲基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物24)

[0682]



[0683] 步骤 1. 4-(1-氰基-环庚基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

[0684] 向环庚酮(1克)和三甲基硅烷基氰化物(0.85克)在醚(1毫升)中的溶液在 0℃ 添加碘化锌(2毫克)且该溶液在相同温度搅拌 15 分钟。在室温向该溶液滴加 t-Boc-哌嗪(1.6克)在 10 毫升的 MeOH 中的溶液。所得反应混合物在回流加热 3 小时和在室温搅拌过夜。混合物然后浓缩至干燥以得到标题化合物。

[0685] 步骤 2. [1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-环庚基]-甲胺

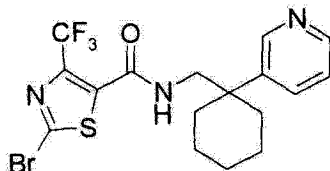
[0686] 向 LAH 在 THF(1M, 27 毫升)中的溶液添加 4-(1-氰基-环庚基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(1克)在 THF(1 毫升)中的溶液。在 RT 搅拌反应混合物过夜。添加水以骤冷过量 LAH 且混合物用 Na₂SO₄ 处理并过滤通过硅藻土。EtOAc 用来充分地洗涤硅藻土垫且在真空中浓缩该滤液以得到标题化合物。

[0687] 步骤 3. N-{[1-(4-甲基哌嗪-1-基)环庚基]甲基}-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[0688] 2-嘧啶-2-基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(15毫克), 2-(4-氯-苯基)-2-哌啶-1-基-乙胺(15毫克), BOP(25毫克)和 TEA(10毫克)在 ACN(1 毫升)中的混合物在室温搅拌过夜。EtOAc 和水被添加到混合物且有机层被分离, 用水洗涤两次和真空浓缩。残余物通过 PTLC 纯化(10% MeOH, 在二氯甲烷中)以得到标题化合物。MS(M+1) = 483. 21; R_T = 1.15min. *IC₅₀。

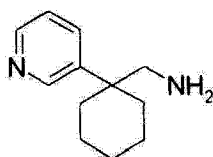
[0689] H. 2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(化合物 25)

[0690]



[0691] 步骤 1. (1-吡啶-3-基-环己基)-甲胺

[0692]



[0693] 向吡啶-3-基-乙腈(14.65克)和 1,5-二溴-戊烷(28.52克)在 THF(450 毫升)和 DMSO(450 毫升)中的混合物在 1 小时内在 0℃ 逐份添加 NaH(60%, 在矿物油中, 10.42克)。使混合物温热到 RT 和搅拌过夜。反应混合物倾倒入水和用 EtOAc 提取两次。提取物被浓缩和残余物通过硅胶色谱法纯化以得到 1-吡啶-3-基-环己烷甲腈。

[0694] 向上述产物(18.5克)在 140 毫升的 7.0N NH₃(在 MeOH 中)中的溶液中小心地添加阮内镍浆料(16克)。混合物在 50psi 氢化过夜。使混合物滤过硅藻土(Celite)和真空浓缩以得到标题化合物。

[0695] 步骤 2. 2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯

[0696] 2-氨基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸乙酯(9.69克), 二叔丁基重碳酸盐(10.6

克)和4-二甲基氨基吡啶(500毫克)在THF(100毫升)中的混合物在回流加热过夜。在真空中浓缩该混合物和通过色谱法提纯(硅胶,在己烷中5-10% EtOAc),得到标题化合物。

[0697] 步骤3. 2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸

[0698] 2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯(4.3克)和氢氧化钠(10N, 2.5毫升)在MeOH(80ml)中的混合物在50℃加热过夜。混合物被冷却,真空浓缩,用水稀释和用2N HCl酸化到pH 4-5。固体通过过滤收集和干燥以得到标题化合物。

[0699] 步骤4. 2-叔丁氧基羰基氨基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺

[0700] 2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸(1.56克), (1-吡啶-3-基-环己基)-甲胺(1克), BOP(2.66克)和TEA(0.84毫升)在DMF(30ml)中的混合物在室温搅拌30分钟并且倾倒入冰水中。固体通过过滤收集和干燥以得到标题化合物。MS(M+1) = 485.21; R_f = 1.18min。

[0701] 步骤5. 2-氨基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺

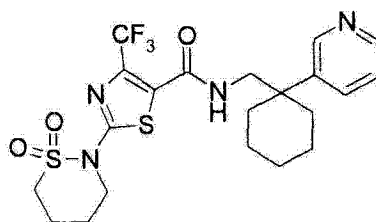
[0702] 2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(2.45克)和TFA(10毫升)在二氯甲烷(10毫升)中的混合物在室温搅拌2小时和真空浓缩。水被添加到残余物且混合物用Na₂CO₃溶液碱化和用EtOAc提取。提取物用盐水洗涤,干燥和真空浓缩,得到标题化合物。

[0703] 步骤6. 2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺

[0704] 向CuBr₂(746毫克)在40毫升的ACN中的搅拌混合物添加亚硝酸叔丁基酯(0.63毫升),随后添加2-氨基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(1.36克)。在室温搅拌反应混合物30分钟并且添加EtOAc和水。有机层被分离,用稀释氢氧化铵溶液和盐水洗涤,和真空浓缩。残余物通过柱色谱法(硅胶,在二氯甲烷中5% MeOH)纯化以得到标题化合物。MS(M+1) = 449.77; R_f = 1.38min。

[0705] I. 2-(1,1-二氧化-1,2-噻嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物26)

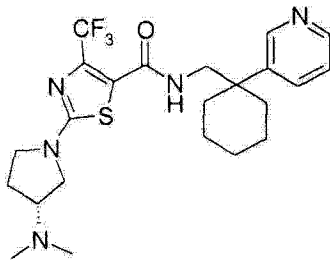
[0706]



[0707] 2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(44.8毫克), 1,4-丁烷磺内酰胺(17.6毫克), 乙酸钡(2.2毫克), xantphos(8.7毫克)和碳酸铯(49毫克)在甲苯(1毫升)中的混合物在100℃加热2小时。混合物被冷却,倾倒入水和用EtOAc提取。提取物被真空浓缩和残余物通过PTLC纯化(硅胶,在二氯甲烷中5% MeOH)以得到标题化合物。MS(M+1) = 503.16; R_f = 1.14min。*IC₅₀。

[0708] J. 2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(化合物27)

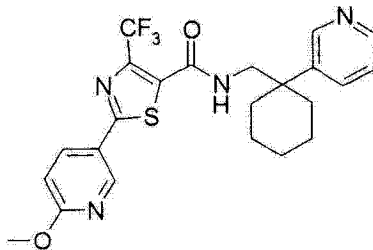
[0709]



[0710] 2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(44.8毫克),二甲基-(R)-吡咯烷-3-基-胺(12.6毫克),和碳酸钾(15.2毫克)在ACN(1毫升)中的混合物在80℃加热1小时。混合物被冷却,倾倒入水和用EtOAc提取。提取物被真空浓缩和残余物通过PTLC纯化(硅胶,在二氯甲烷中5% MeOH)以得到标题化合物。MS(M+1) = 482.24 ; R_t = 1.03min。*IC₅₀。

[0711] K. 2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(化合物28)

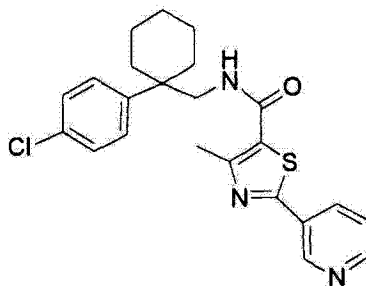
[0712]



[0713] 2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸(1-吡啶-3-基-环己基甲基)-酰胺(44.8毫克),2-甲氧基-5-吡啶硼酸(30.6毫克),Pd(PPh₃)₄(5.8毫克)和Na₂CO₃(42.4毫克)在二氧杂环己烷(2mL)和水(0.8毫升)中的混合物在110℃在氩气吹扫的密封小瓶中加热2小时。混合物倾倒入水且用EtOAc提取。提取物被浓缩和残余物通过PTLC纯化(硅胶,在二氯甲烷中5% MeOH)以得到标题化合物。MS(M+1) = 477.19 ; R_t = 1.19min。*IC₅₀。

[0714] L. N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物29)

[0715]

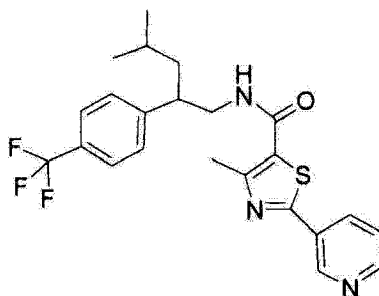


[0716] DMC在DCM(1.2毫升,0.1M,1.2当量)中的溶液在室温被添加到2-(3-吡啶基)-4-甲基噻唑-5-羧酸(21毫克,0.1毫摩尔,1.0当量),[1-(4-氯苯基)环己基]-甲胺(22毫克,0.1毫摩尔,1.0当量)和TEA(33 μL,0.24毫摩尔,2.4当量)在DCM(1.0毫升)中的溶液。在室温静置过夜以后,反应混合物通过PTLC(EtOAc/MeOH/TEA 100/5/3)纯

化以得到标题化合物。LC/MS(M+1) = 426.25 ;R_T = 1.36min。*IC₅₀。

[0717] M.N-[4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基]-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物30)

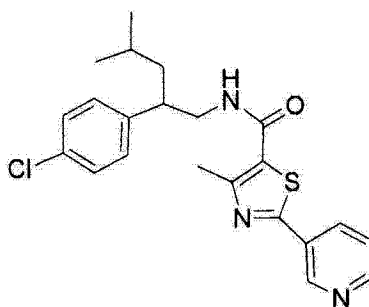
[0718]



[0719] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。LC/MS:(M+1) = 448.26 ;R_T = 1.36min。*IC₅₀。

[0720] N.N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物31)

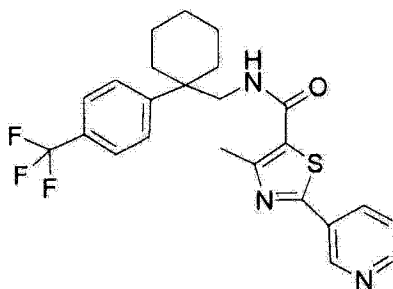
[0721]



[0722] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。LC/MS:(M+1) = 414.23 ;R_T = 1.36min。*IC₅₀。

[0723] O.N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物32)

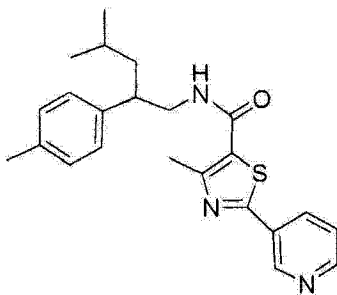
[0724]



[0725] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。LC/MS:(M+1) = 460.26 ;R_T = 1.37min。*IC₅₀。

[0726] P.N-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)戊基]-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(化合物33)

[0727]

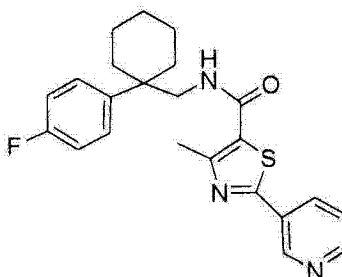


[0728] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 394.28 ; R_f = 1.3min。*IC₅₀。

[0729] Q. N-([1-(4-氟苯基)环己基]甲基)-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 34)

[0730]

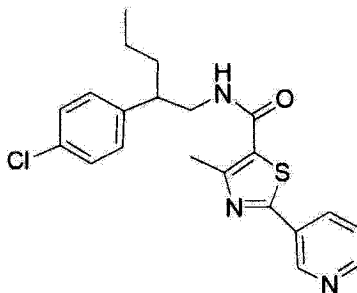


[0731] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 410.21 ; R_f = 1.28min。*IC₅₀。

[0732] R. N-[2-(4-氯苯基)戊基]-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 35)

[0733]

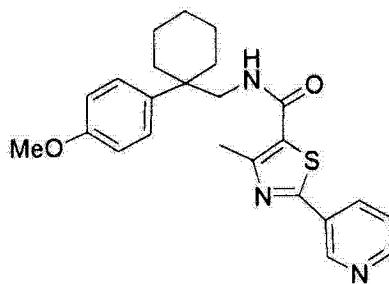


[0734] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 400.17 ; R_f = 1.29min。*IC₅₀。

[0735] S. N-([1-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]methyl)-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 36)

[0736]

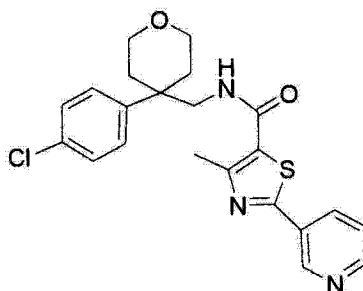


[0737] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 422.27 ; R_f = 1.29min. *IC₅₀。

[0738] T. N- {[4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 37)

[0739]

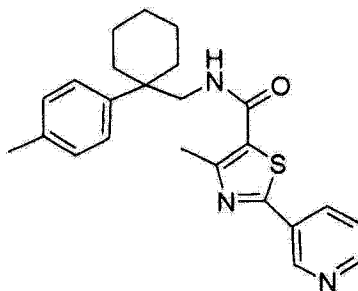


[0740] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 428.17 ; R_f = 1.2min. *IC₅₀。

[0741] U. N- {[1-(4-甲基苯基)环己基]甲基}-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 38)

[0742]

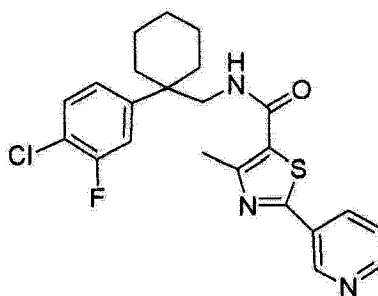


[0743] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。

LC/MS : (M+1) = 406.24 ; R_f = 1.33min. *IC₅₀。

[0744] V. N- {[1-(4-氯-3-氟苯基)环己基]甲基}-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 39)

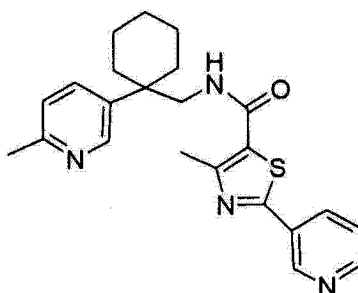
[0745]



[0746] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。
LC/MS : (M+1) = 444.15 ; R_T = 1.33min. *IC₅₀。

[0747] W. N- {[1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基}-4-甲基-2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (化合物 40)

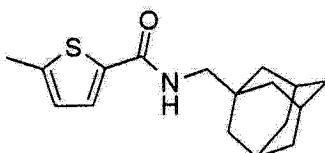
[0748]



[0749] 该化合物的制备基本上如实施例 2L 所述,同时对原材料进行非常明显的改变。
LC/MS : (M+1) = 407.21 ; R_T = 1.03min. *IC₅₀。

[0750] X. N-(金刚烷-1-基甲基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺 (化合物 41)

[0751]



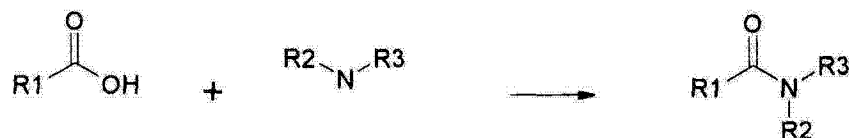
[0752] 向 2 毫升反应小瓶添加金刚烷基甲胺 (0.15 毫升, 0.2M, 在甲苯中), 5-甲基噻吩-2-羧酸 (0.15 毫升, 0.2M, 在二甲基乙酰胺中), 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉-4-氯化物 (0.20 毫升, 0.2M, 在 ACN 中), 和 TEA (0.20 毫升, 0.2M, 在甲苯中)。混合物放置于振荡器并且被加热到 50℃ 达 16 小时。混合物被冷却至 RT 并且用 1M 含水氢氧化钠 (0.5 毫升) 稀释。所得的混合物用 50% EtOAc-己烷 (3×0.5 毫升) 提取并且经苯磺酸离子交换树脂 (用 50% EtOAc-己烷洗脱) 纯化, 得到标题化合物。LC/MS : (M+1) = 290.19 ; R_T = 1.33min.

[0753] 实施例 3

[0754] 合成另外的代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物

[0755] 另外的 5 元杂环酰胺和相关的化合物的合成是通过 DMC (2 当量) 偶联羧酸 (1.2 当量) 和胺 (1.0 当量) :

[0756]



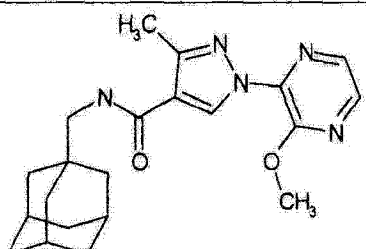
[0757] 胺 (0.2M, 在甲苯中 ;0.10 毫升) 和酸 (0.2M, 在 DMA 中 ;0.12 毫升) 被添加到小瓶, 连同 DMC 3 (0.2M, 在 ACN 中, 刚制备的 ;0.2 毫升) 和 TEA (0.3M, 在甲苯中 ;0.10 毫升) 被添加到小瓶并且在室温培养 16 小时。反应混合物然后用 1N NaOH (0.5 毫升) 和 EtOAc (0.5 毫升) 提取。除去上面的有机层并且浓缩至干燥。残余物经固相提取色谱法纯化, 用 25% MeOH/EtOAc (4.0 毫升) 洗脱, 得到标题化合物。

[0758] 使用常规改变, 原材料可以不同和可以采用另外的步骤以生产本文提供的其它化合物。使用该方法制备列在表 I 中的化合物。表 I 中标记为 "IC₅₀" 的一栏中, " *" 表明如实施例 4A 中所述确定的 IC₅₀ 是 2 μM 或更少 (即, 使得暴露于 80 μM 的 (2' (3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)5'-三磷酸腺苷的细胞的荧光响应减少 50% 所需的该化合物浓度为 2 μM 或更少)。质谱数据作为 (M+1) 提供在标题为 "MS" 的一栏。以分钟计的停留时间提供在标题为 R_T 的一栏中。显然, 在表 I 和本文的其它地方, 标明为  的胺与  相同。

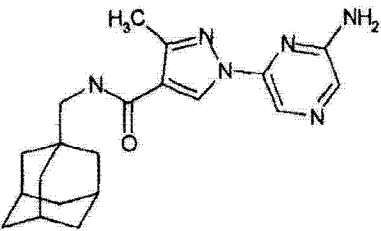
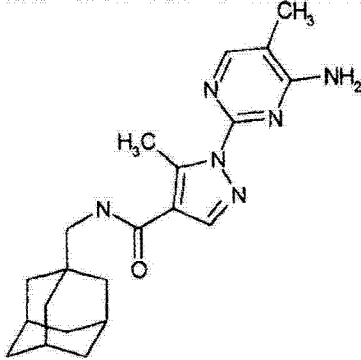
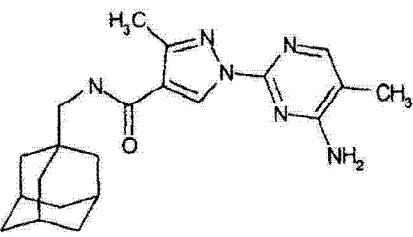
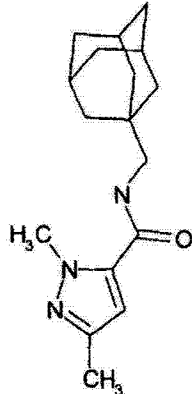
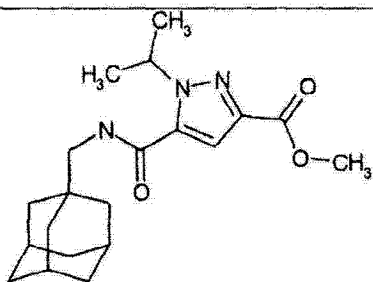
[0759] 表 I

[0760] 代表性的 5 元杂环酰胺和相关的化合物

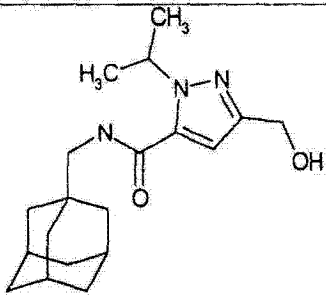
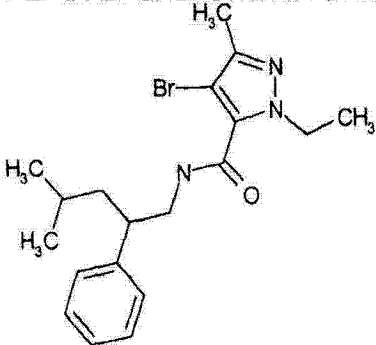
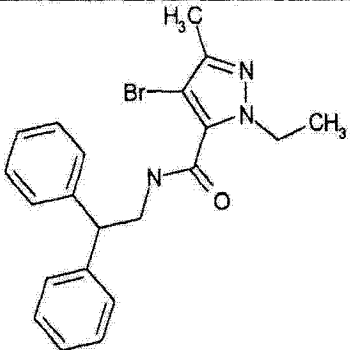
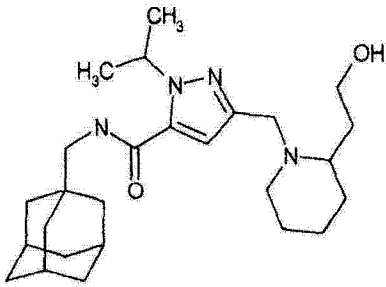
[0761]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
42		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	382.23	1.35	*

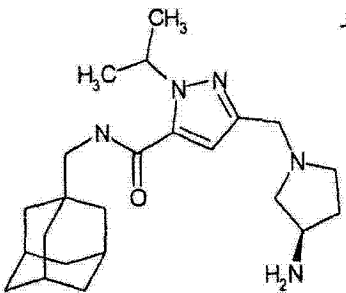
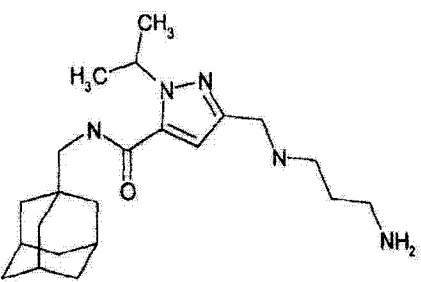
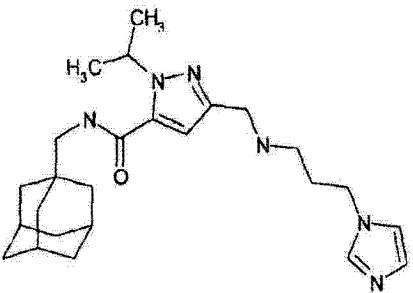
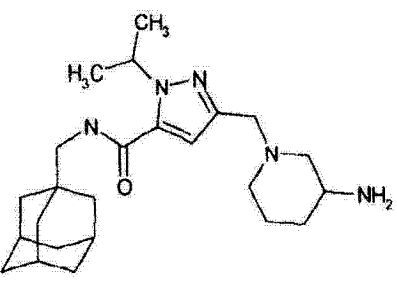
[0762]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
43		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	367.45	1.33	*
44		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	381.30	1.33	
45		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	381.29	1.29	*
46		N-(金刚烷-1-基甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	288.27	1.35	*
47		5-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-1-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸甲基酯	360.30	1.38	*

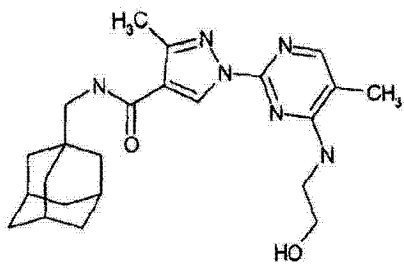
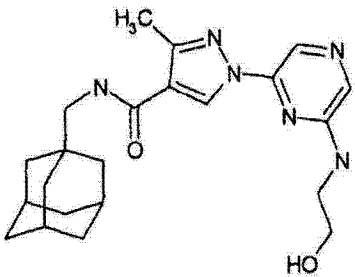
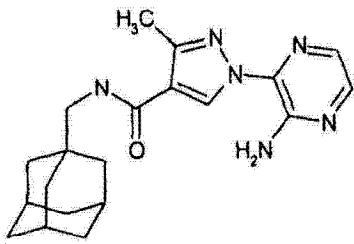
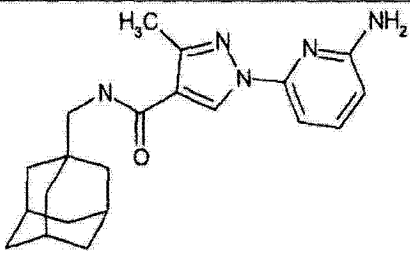
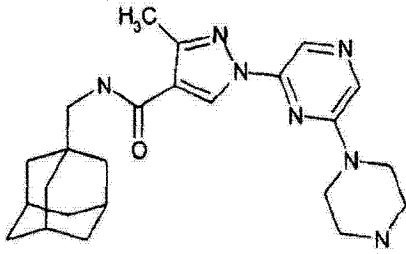
[0763]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
48		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	332.20	1.26	
49		4-溴-1-乙基-3-甲基-N-(4-甲基-2-苯基戊基)-1H-吡唑-5-甲酰胺	392.14	1.32	*
50		4-溴-N-(2,2-二苯基乙基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	412.11	1.28	*
51		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-{[2-(2-羟乙基)哌啶-1-基]甲基}-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	443.30	1.19	

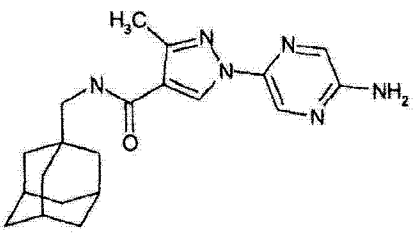
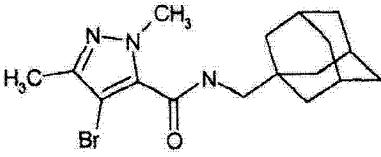
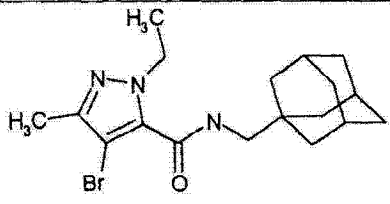
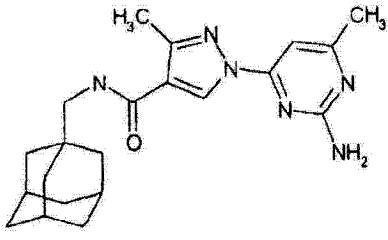
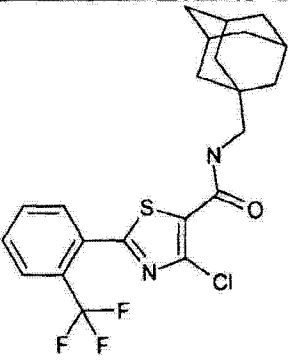
[0764]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
52	 手性	N-(金刚烷-1-基甲基)-3-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]甲基}-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	400.28	1.14	
53		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-{[(3-氨基丙基)氨基]甲基}-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	388.29	1.13	
54		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	439.27	1.2	
55		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-[(3-氨基哌啶-1-基)甲基]-1-异丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺	414.27	1.21	*

[0765]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
56		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-{4-[(2-羟乙基)氨基]-5-甲基嘧啶-2-基}-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	425.20	1.29	*
57		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-{6-[(2-羟乙基)氨基]吡嗪-2-基}-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	411.20	1.35	
58		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(3-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	367.21	1.38	*
59		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	366.22	1.34	*
60		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(6-哌嗪-1-基吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	436.22	1.26	

[0766]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
61		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	367.21	1.33	*
62		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-溴-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	366.10	1.42	*
63		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-溴-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	380.11	1.43	*
64		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(2-氨基-6-甲基咪啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	381.22	1.29	*
65		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-氯-2-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	455.05	1.46	*

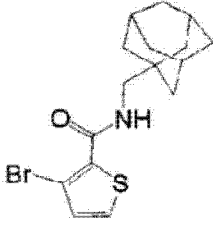
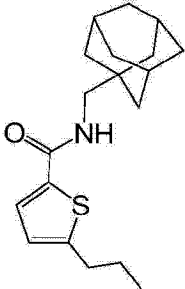
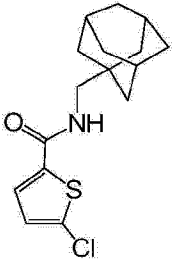
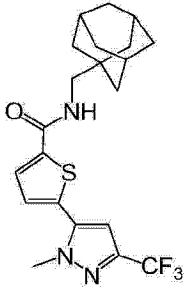
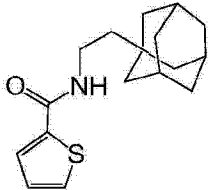
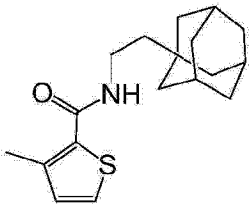
[0767]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
66		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[2-(2-羟乙基)吡啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	404.21	1.28	
67		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	421.15	1.34	*
68		3-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基]羰基-5-异丙基-1,3-噻唑-2-基}苯甲酸	439.20	1.48	
69		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-甲基-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	403.20	1.23	*
70		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基氧基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	390.27	1.26	*

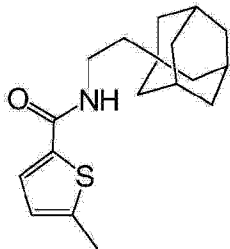
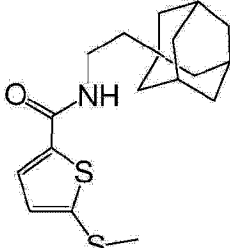
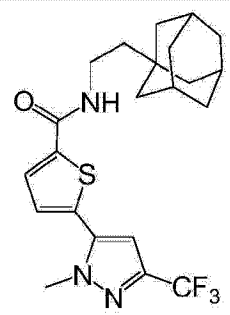
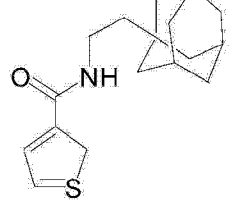
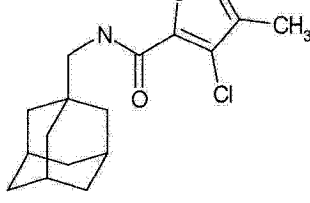
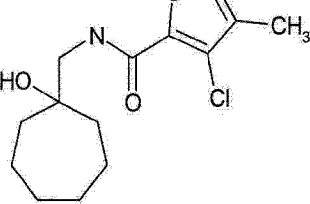
[0768]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
71		N-(金刚烷-1-基甲基)-2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	419.46	1.23	
72		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-甲基-2-哌嗪-1-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	375.25	1.22	*
73		N-(1-金刚烷基甲基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺	290.19	1.33	*
74		N-(1-金刚烷基甲基)-3-氯噻吩-2-甲酰胺	310.14	1.37	
75		N-(1-金刚烷基甲基)-5-(甲硫基)噻吩-2-甲酰胺	322.16	1.35	*
76		N-(1-金刚烷基甲基)-5-溴噻吩-2-甲酰胺	356.09	1.37	*

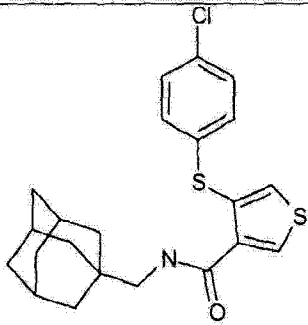
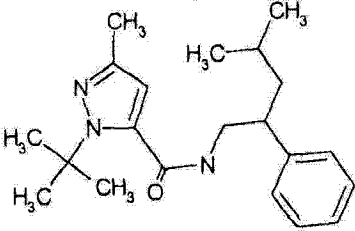
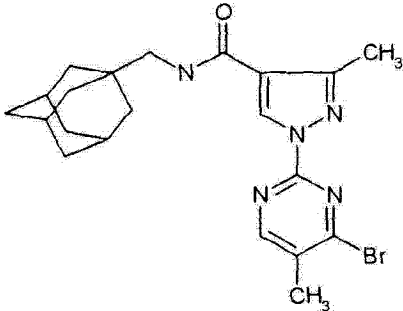
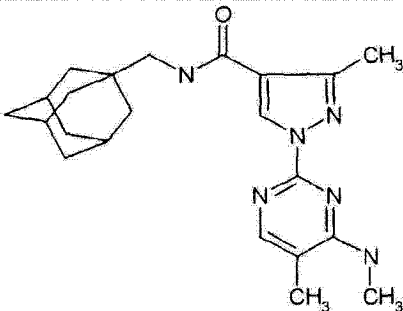
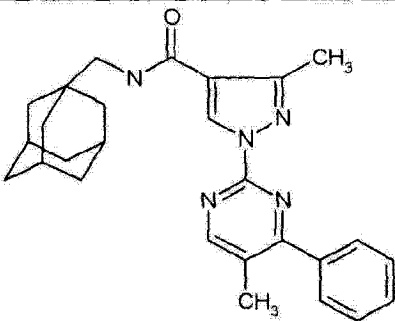
[0769]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
77		N-(1-金刚烷基 甲基)-3-溴噻吩 -2-甲酰胺	356.08	1.37	
78		N-(1-金刚烷基 甲基)-5-丙基噻 吩-2-甲酰胺	318.22	1.39	*
79		N-(1-金刚烷基 甲基)-5-氯噻吩 -2-甲酰胺	310.15	1.36	
80		N-(1-金刚烷基 甲基)-5-[1-甲基 -3-(三氟甲 基)-1H-吡唑-5- 基]噻吩-2-甲酰 胺	424.17	1.39	*
81		N-[2-(1-金刚烷 基)乙基]噻吩 -2-甲酰胺	290.19	1.34	
82		N-[2-(1-金刚烷 基)乙基]-3-甲 基噻吩-2-甲酰 胺	304.20	1.36	

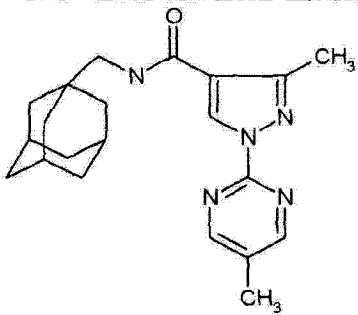
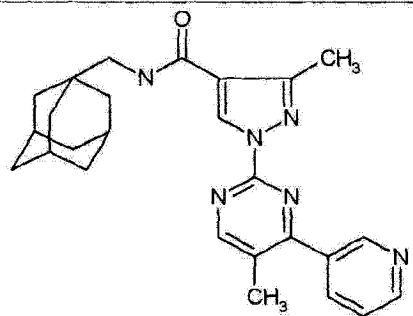
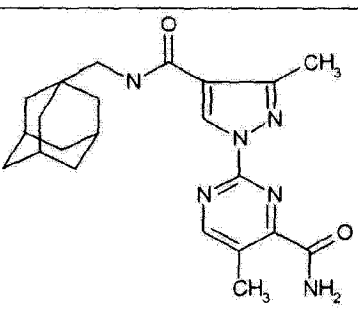
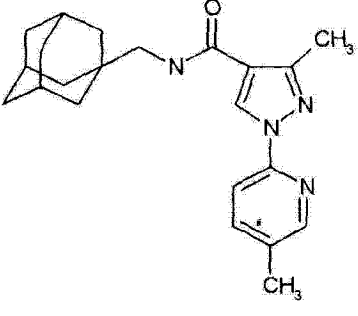
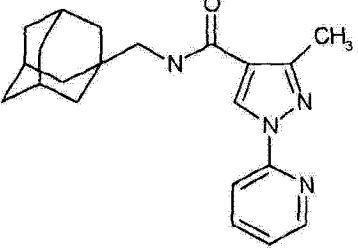
[0770]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
83		N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-5-甲基噻吩-2-甲酰胺	304.20	1.37	
84		N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-5-(甲基硫基)噻吩-2-甲酰胺	336.18	1.39	
85		N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]噻吩-2-甲酰胺	438.20	1.43	*
86		N-[2-(1-金刚烷基)乙基]噻吩-3-甲酰胺	290.20	1.34	
87		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-氯-4-甲基噻吩-2-甲酰胺	324.12	1.45	*
88		3-氯-N-[(1-羟基环庚基)甲基]-4-甲基噻吩-2-甲酰胺	302.09	1.32	

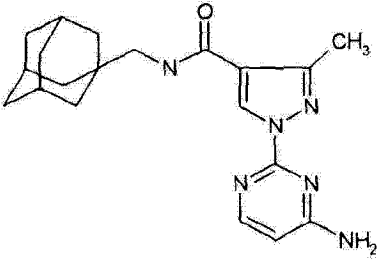
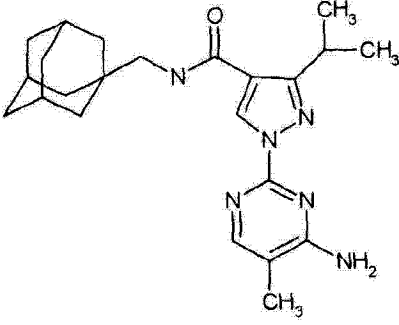
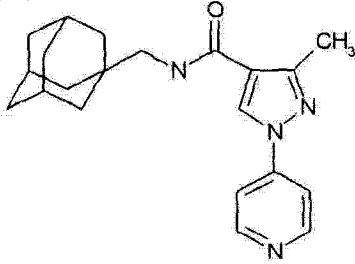
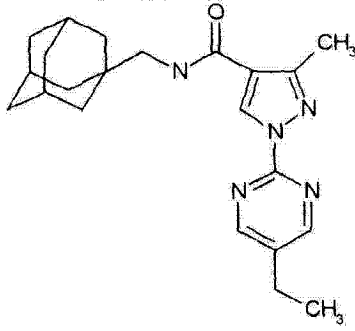
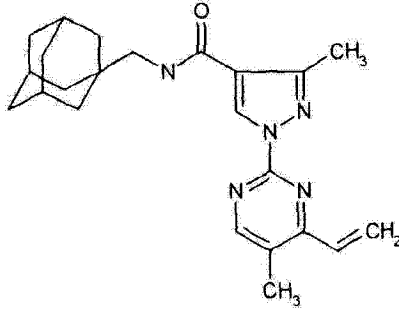
[0771]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
89		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-[(4-氯苯基)硫代]噻吩-3-甲酰胺	418.06	1.48	
90		1-叔丁基-3-甲基-N-(4-甲基-2-苯基戊基)-1H-吡唑-5-甲酰胺	342.21	1.3	
91		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-溴-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.10	1.33	*
92		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-[5-甲基-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	395.20	1.21	*
93		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4-苯基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	442.32	1.41	*

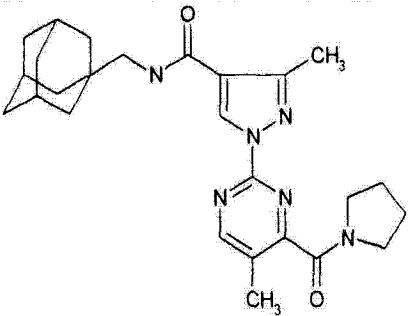
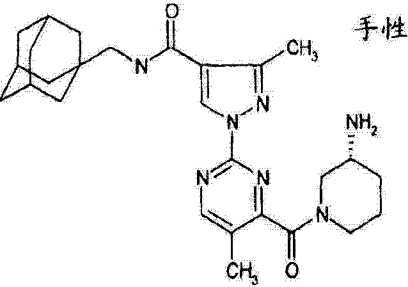
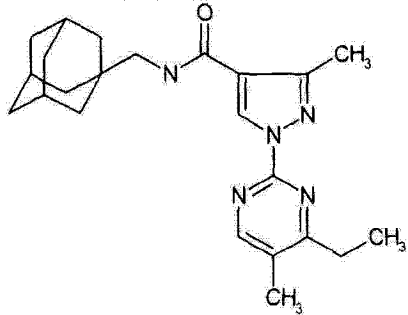
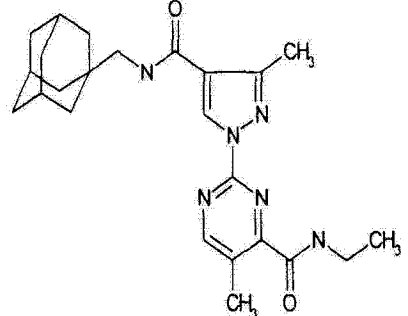
[0772]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
94		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	366.28	1.34	*
95		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	443.28	1.32	*
96		2-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基]羰基}-3-甲基-1H-吡唑-1-基}-5-甲基嘧啶-4-甲酰胺	409.32	1.32	*
97		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	365.28	1.38	*
98		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺	351.26	1.36	*

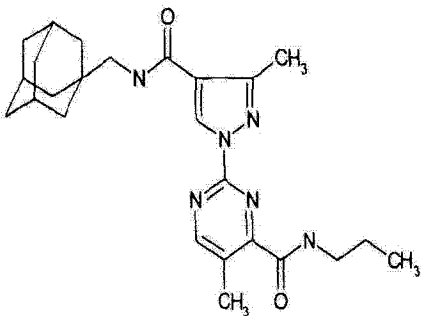
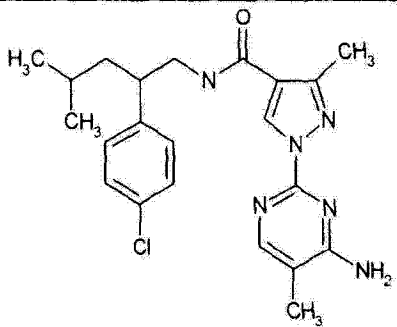
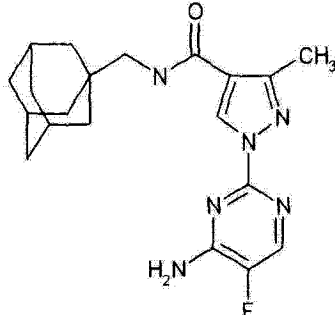
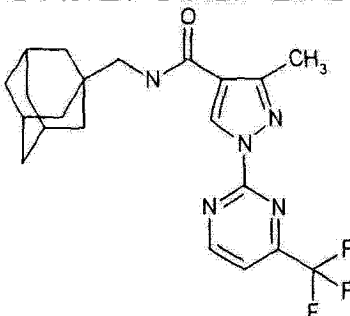
[0773]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
99		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	367.29	1.26	*
100		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺	409.35	1.30	*
101		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酰胺	351.29	1.25	*
102		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-乙基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	380.32	1.35	*
103		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4-乙炔基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	392.33	1.37	*

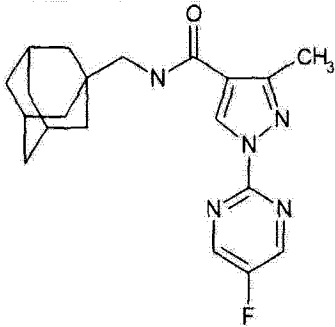
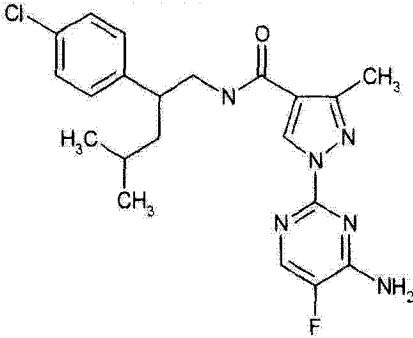
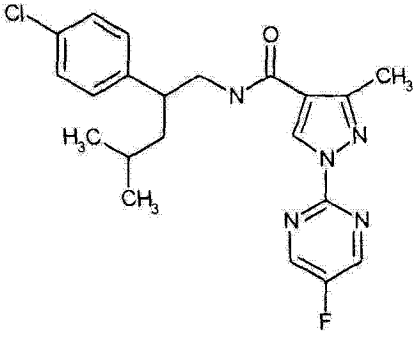
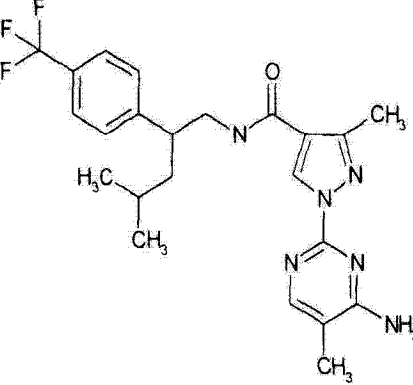
[0774]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
104		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-[5-甲基-4-(吡咯烷-1-基羰基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	463.38	1.32	*
105		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-([(3R)-3-氨基吡啶-1-基]羰基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	492.41	1.23	*
106		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-乙基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	394.34	1.38	*
107		2-(4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基]甲基)-1-基甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-1H-吡唑-1-基}-N-乙基-5-甲基嘧啶-4-甲酰胺	437.36	1.37	*

[0775]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
108		2-{4-[(金刚烷-1-基甲基)氨基甲酰基]-3-甲基-1H-吡唑-1-基}-5-甲基-N-丙基嘧啶-4-甲酰胺	451.37	1.41	*
109		1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	427.31	1.31	*
110		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	385.33	1.31	*
111		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	420.30	1.38	*

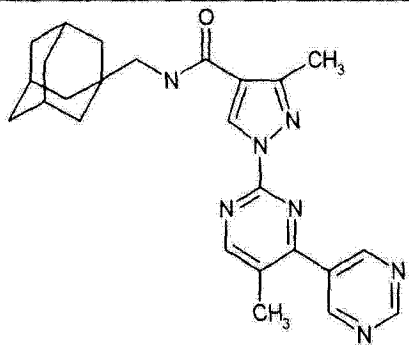
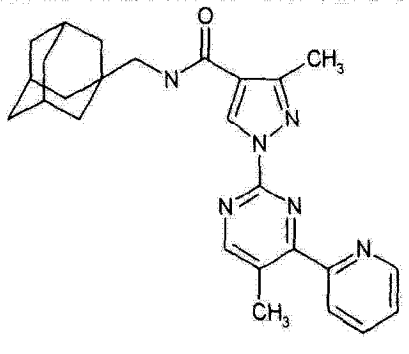
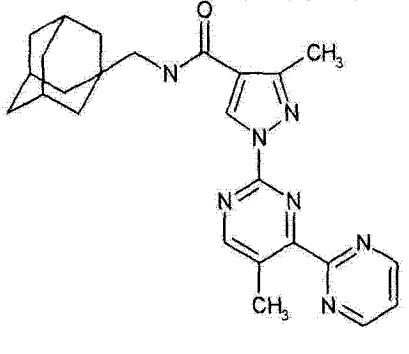
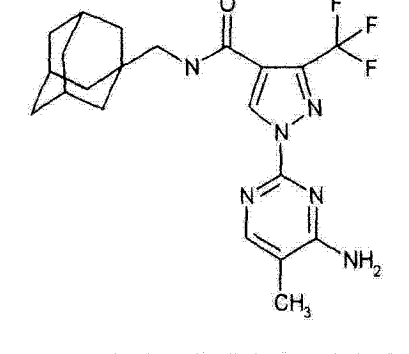
[0776]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
112		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	370.30	1.32	*
113		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	431.27	1.34	*
114		N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺	416.27	1.35	*
115		1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基-N-[4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	461.33	1.32	*

[0777]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
116		1-(4-氨基-5-氟咪唑-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡啶-4-甲酰胺	465.30	1.34	*
117		1-(5-氟咪唑-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡啶-4-甲酰胺	450.28	1.35	*
118		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-氟咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	424.28	1.34	*
119		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4-吡啶-4-基咪唑-2-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	443.36	1.31	*

[0778]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
120		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4,5'-双嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.35	1.35	*
121		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5-甲基-4-吡啶-2-基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	443.35	1.39	*
122		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-甲基-1-(5'-甲基-2,4'-双嘧啶-2'-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.35	1.35	*
123		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	435.30	1.35	*

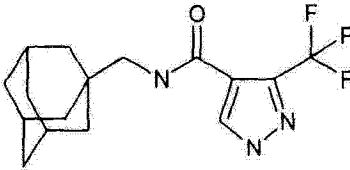
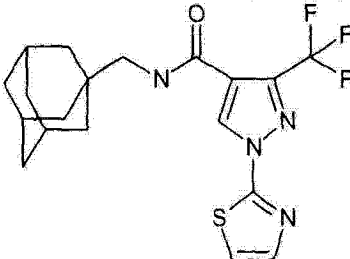
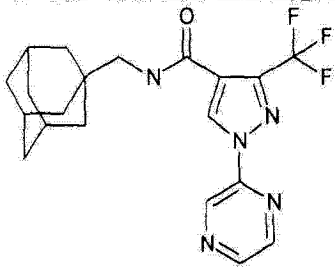
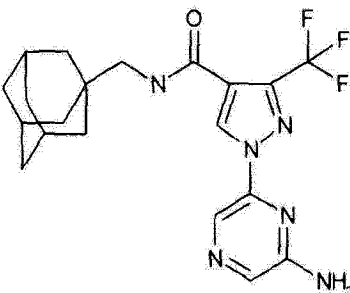
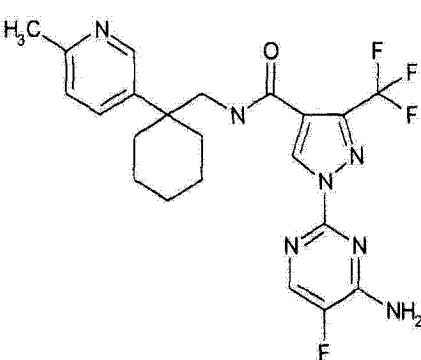
[0779]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
124		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	419.29	1.43	*
125		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-溴咪啖-2-基)-3-甲基-1H-吡啖-4-甲酰胺	430.22	1.38	*
126		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基-5-氟咪啖-2-基)-3-异丙基-1H-吡啖-4-甲酰胺	413.35	1.36	*
127		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-氟咪啖-2-基)-3-异丙基-1H-吡啖-4-甲酰胺	398.32	1.38	*
128		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(6-氨基-5-甲基咪啖-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啖-4-甲酰胺	435.27	1.37	*

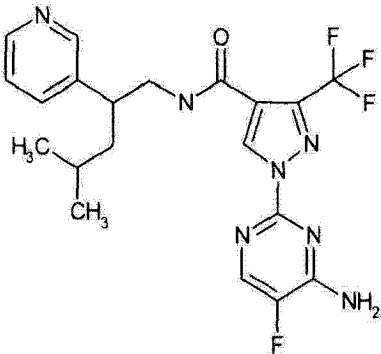
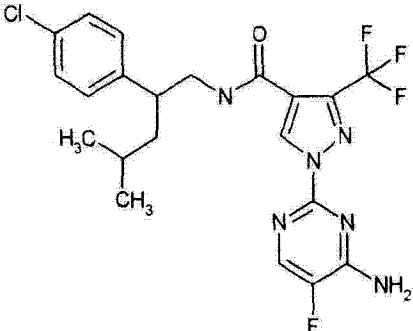
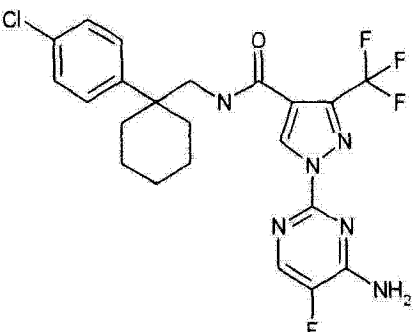
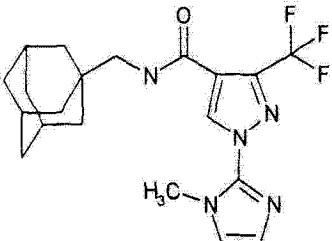
[0780]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
129		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	406.24	1.34	*
130		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	421.24	1.33	*
131		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(3-氨基吡唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	420.25	1.37	*
132		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(3-甲基吡唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	419.26	1.38	*
133		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-异丙基-1-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	385.30	1.43	*

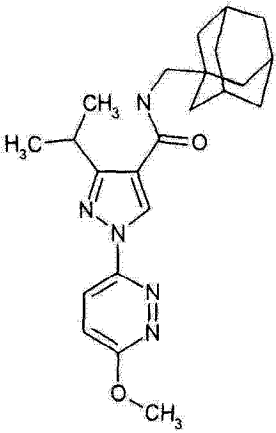
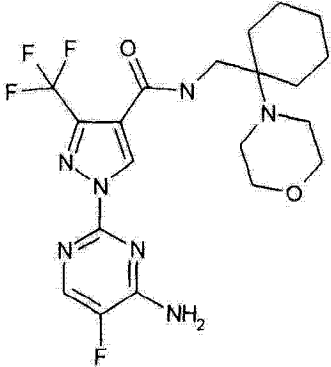
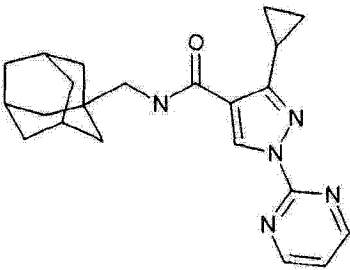
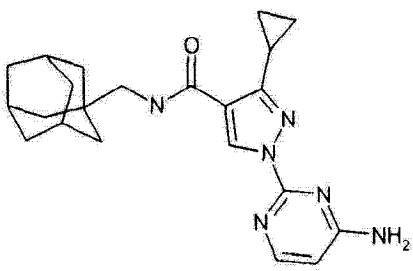
[0781]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
134		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	328.26	1.32	*
135		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(1,3-噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	411.23	1.39	*
136		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-吡啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	406.27	1.37	*
137		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(6-氨基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	421.28	1.36	*
138		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-([1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	478.29	1.12	*

[0782]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
139		1-(4-氨基-5-氟咪啶-2-基)-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	452.27	1.13	*
140		1-(4-氨基-5-氟咪啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	485.24	1.36	*
141		1-(4-氨基-5-氟咪啶-2-基)-N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	497.24	1.37	*
142		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	408.28	1.34	*

[0783]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
143		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-异丙基-1-(6-甲氧基咪唑-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	410.34	1.40	*
144		1-(4-氨基-5-氟咪唑-2-基)-N-[(1-吗啉-4-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	472.25	1.07	*
145		N-(金刚烷-1-基甲基)-3-环丙基-1-咪唑-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺	378.30	1.35	*
146		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(4-氨基咪唑-2-基)-3-环丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺	393.31	1.29	*

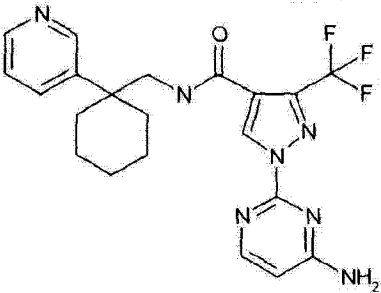
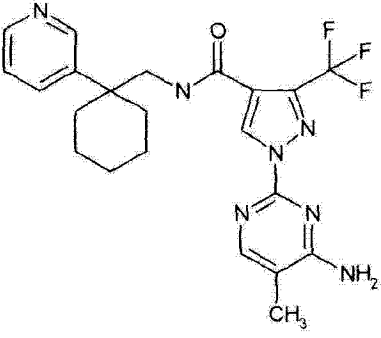
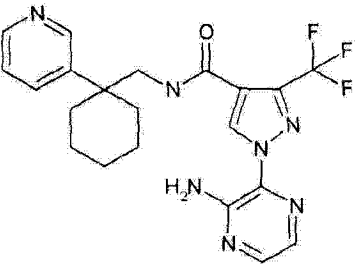
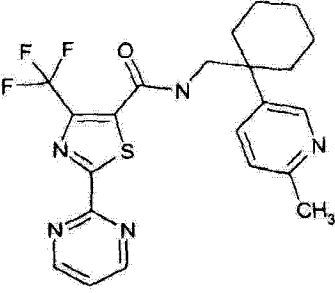
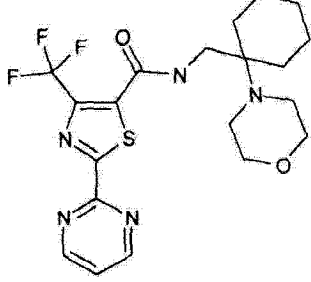
[0784]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
147		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(3-氨基咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	421.25	1.35	*
148		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(5-氨基咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	421.24	1.37	*
149		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	465.15	1.28	*
150		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)戊基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	471.18	1.34	*

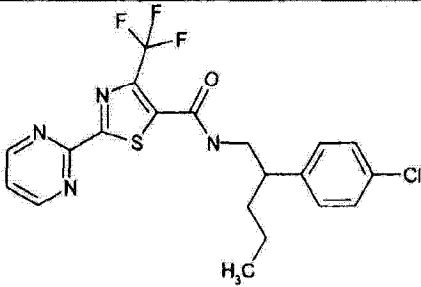
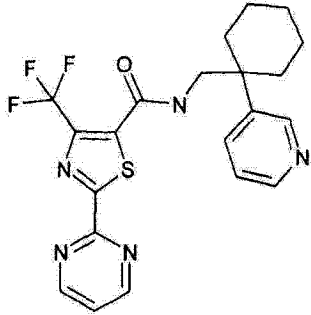
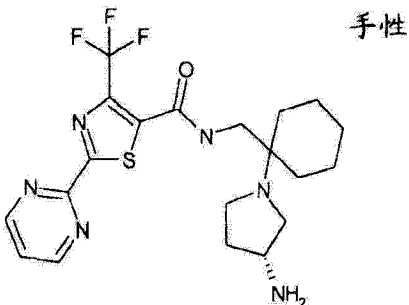
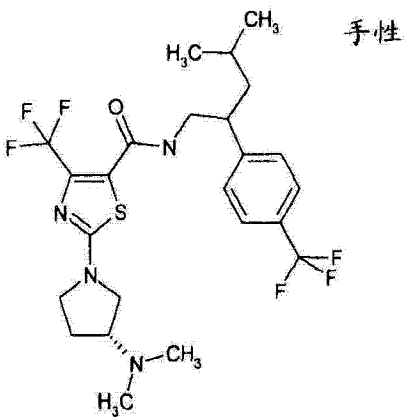
[0785]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
151		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	431.23	1.09	*
152		1-(5-氟嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	449.23	1.09	*
153		N-(金刚烷-1-基甲基)-1-(6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	422.21	1.33	*
154		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[(1-羟基环庚基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	417.02	1.45	*

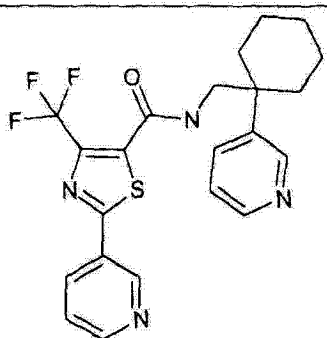
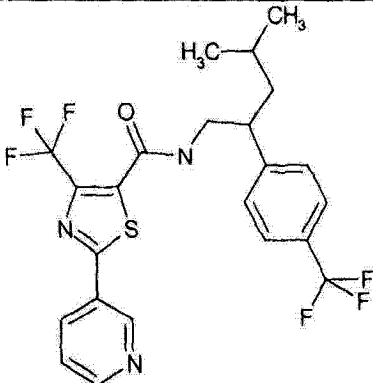
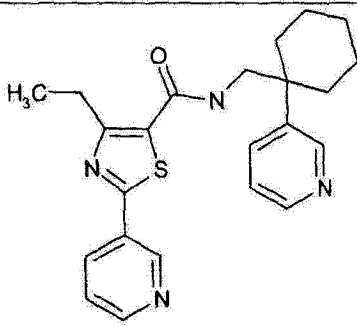
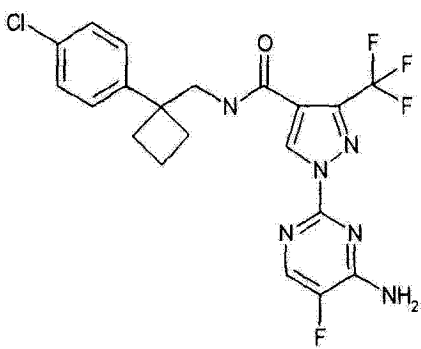
[0786]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
155		1-(4-氨基咪唑-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	446.05	1.21	*
156		1-(4-氨基-5-甲基咪唑-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	460.06	1.26	*
157		1-(3-氨基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	446.04	1.28	*
158		N-[[1-(6-甲基吡啶-3-基)环己基]甲基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	462.16	1.11	*
159		N-[(1-吗啉-4-基环己基)甲基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	456.21	1	*

[0787]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
160		N-[2-(4-氯苯基) 戊基]-2-嘧啶-2- 基-4-(三氟甲 基)-1,3-噻唑-5- 甲酰胺	455.10	1.34	*
161		N-[(1-吡啶-3-基 环己基)甲 基]-2-嘧啶-2-基 -4-(三氟甲 基)-1,3-噻唑-5- 甲酰胺	448.19	1.1	*
162		N-({1-[(3R)-3- 氨基吡咯烷-1- 基]环己基}甲 基)-2-嘧啶-2-基 -4-(三氟甲 基)-1,3-噻唑-5- 甲酰胺	455.18	1.02	*
163		2-[(3R)-3-(二甲 基氨基)吡咯烷 -1-基]-N-{4-甲 基-2-[4-(三氟甲 基)苯基]戊 基}-4-(三氟甲 基)-1,3-噻唑-5- 甲酰胺	537.27	1.28	*

[0788]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
164		2-吡啶-3-基 -N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	447.20	1.13	*
165		N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-2-吡啶-3-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	502.20	1.38	*
166		4-乙基-2-吡啶-3-基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	407.21	1.11	*
167		1-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-{[1-(4-氯苯基)环丁基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	469.18	1.27	*

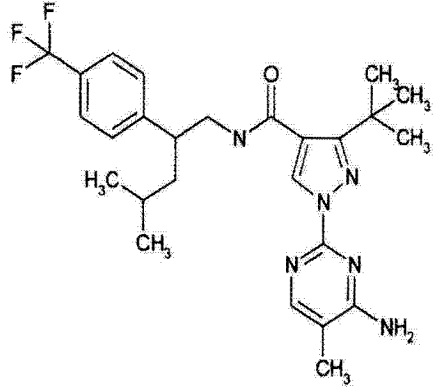
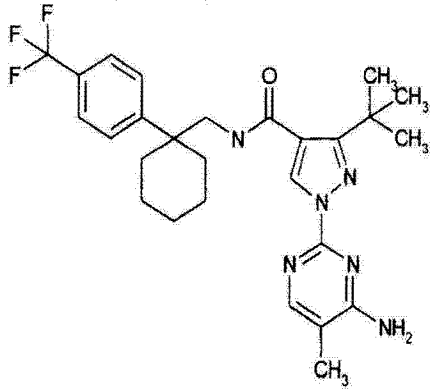
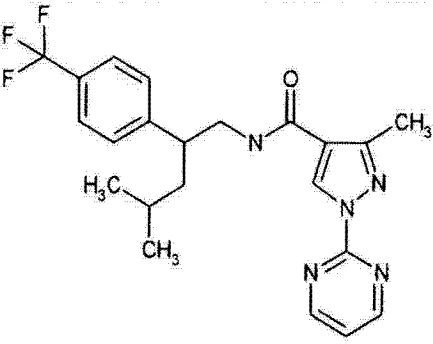
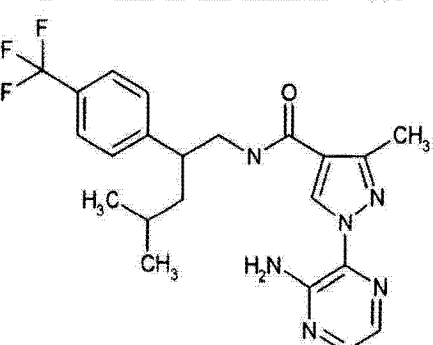
[0789]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
168		1-(4-氨基-5-氟吡啶-2-基)-N-([1-(4-甲氧苯基)环己基]甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	493.27	1.28	*
169		N-(2-金刚烷-1-基-2-羟乙基)-1-(4-氨基-5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	469.26	1.25	*
170		1-(4-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-N-([1-(4-(三氟甲基)苯基)环己基]甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	473.29	1.27	*
171		1-(4-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	515.19	1.36	*

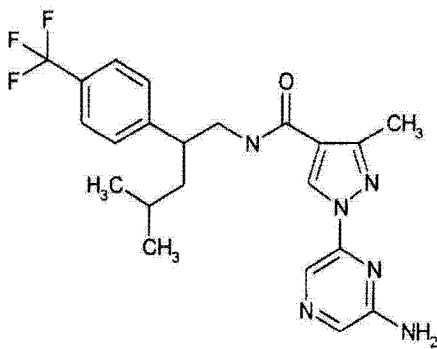
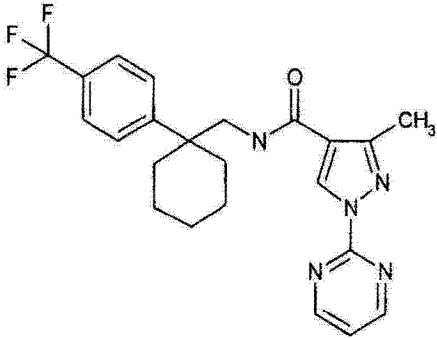
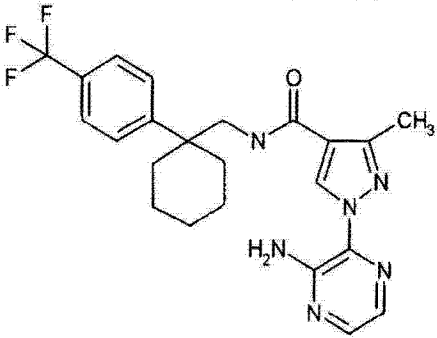
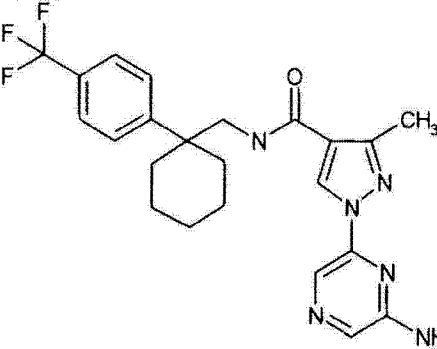
[0790]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
172		1-(4-氨基-5-甲基咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	527.19	1.37	*
173		1-(4-氨基咪唑-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺	447.22	1.32	*
174		3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1-吡嗪-2-基-1H-吡唑-4-甲酰胺	432.19	1.38	*
175		1-(4-氨基咪唑-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	459.21	1.32	*

[0791]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
176		1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-叔丁基-N-{4-(三氟甲基)苯基}戊基-1H-吡唑-4-甲酰胺	560.85	1.35	*
177		1-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基)-3-叔丁基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	515.26	1.33	*
178		3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺	432.19	1.35	*
179		1-(3-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺	447.20	1.38	*

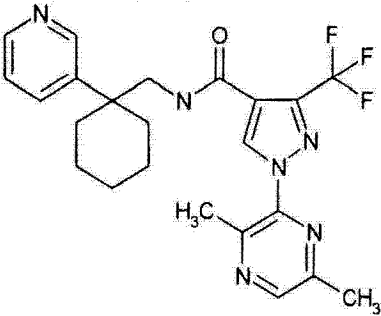
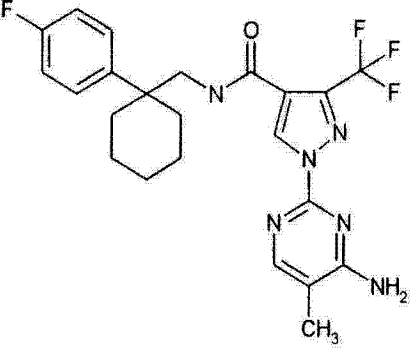
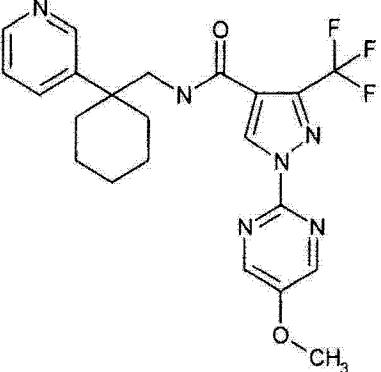
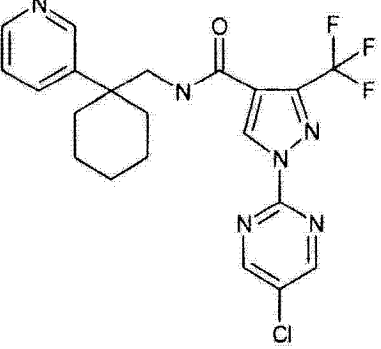
[0792]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
180		1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-{4-(三氟甲基)苯基}戊基}-1H-吡唑-4-甲酰胺	447.21	1.36	*
181		3-甲基-1-咪唑-2-基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.19	1.36	*
182		1-(3-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	459.19	1.40	*
183		1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3-甲基-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	459.20	1.37	*

[0793]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
184		3-甲基-1-吡嗪 -2-基 -N-({1-[4-(三氟 甲基)苯基]环己 基}甲基)-1H-吡 唑-4-甲酰胺	444.19	1.40	*
185		1-(4-甲氧基嘧 啶-2-基)-N-[(1- 吡啶-3-基环己 基)甲基]-3-(三 氟甲基)-1H-吡 唑-4-甲酰胺	461.24	1.13	*
186		1-(3-甲基吡嗪 -2-基)-N-[(1-吡 啶-3-基环己基) 甲基]-3-(三氟 甲基)-1H-吡唑 -4-甲酰胺	445.25	1.15	*
187		1-(6-甲基吡嗪 -2-基)-N-[(1-吡 啶-3-基环己基) 甲基]-3-(三氟 甲基)-1H-吡唑 -4-甲酰胺	445.25	1.16	*
188		1-(3-乙基吡嗪 -2-基)-N-[(1-吡 啶-3-基环己基) 甲基]-3-(三氟 甲基)-1H-吡唑 -4-甲酰胺	459.25	1.18	*

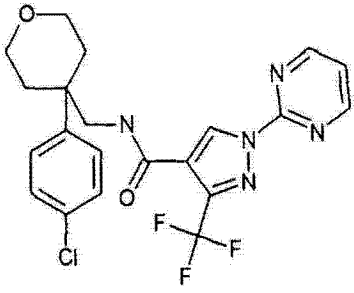
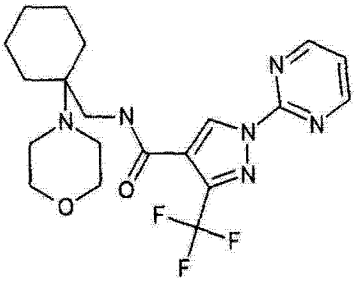
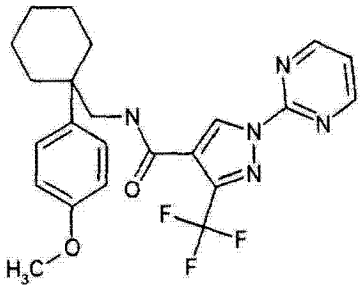
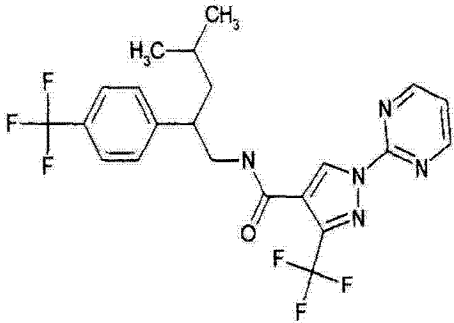
[0794]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
189		1-(3,6-二甲基吡嗪-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	459.25	1.17	
190		1-(4-氟基-5-甲基嘧啶-2-基)-N-[[1-(4-氟苯基)环己基]甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	477.18	1.34	*
191		1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	461.18	1.12	*
192		1-(5-氯嘧啶-2-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	465.13	1.14	*

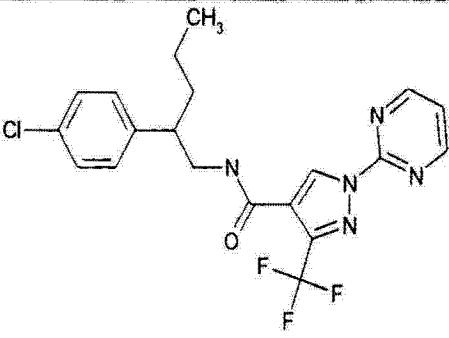
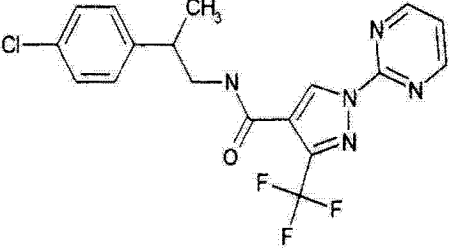
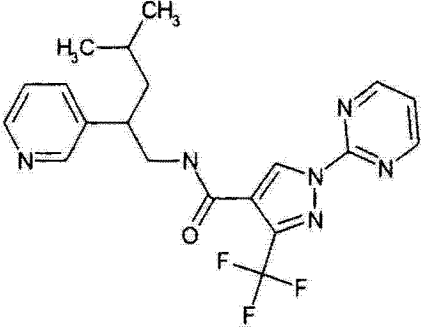
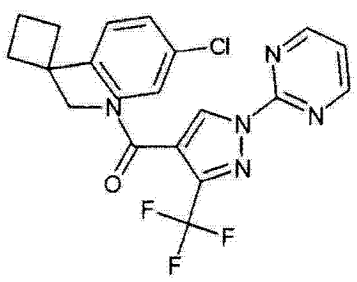
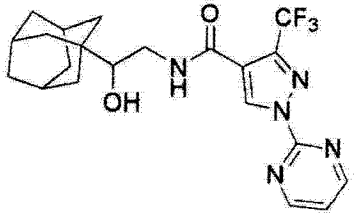
[0795]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
193		N-(2-金刚烷-1-基乙基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	420.22	1.37	*
194		N-([(2R)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基]甲基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	394.20	1.33	*
195		N-([(1-(4-氯苯基)环己基]甲基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	464.16	1.37	*
196		1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-N-({1-[4-(三氟甲基)苯基]环己基}甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	498.18	1.36	*

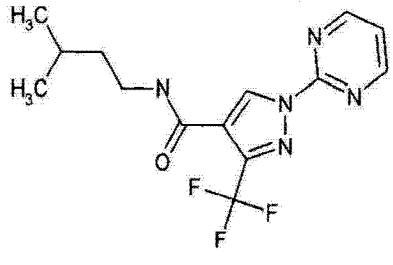
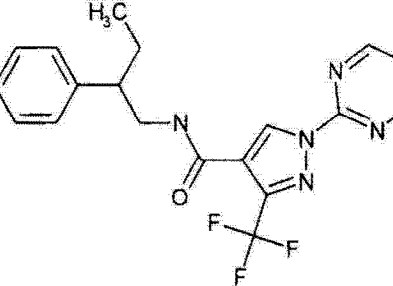
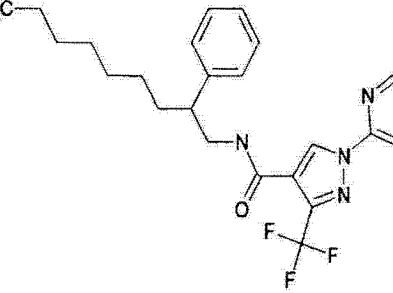
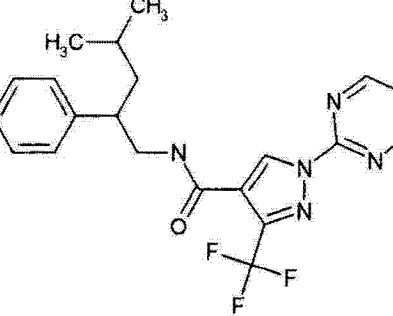
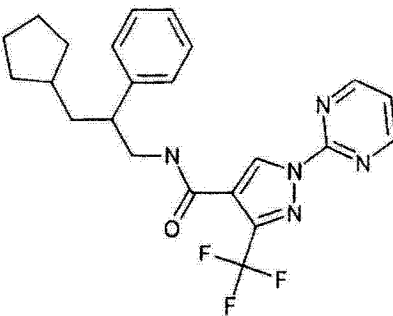
[0796]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
197		N-([4-(4- 氯 苯 基)四氢-2H-吡 喃 -4- 基] 甲 基)-1-嘧啶-2-基 -3-(三 氟 甲 基)-1H-吡唑-4- 甲酰胺	466.14	1.25	*
198		N-[(1-吗啉-4-基 环 己 基) 甲 基]-1-嘧啶-2-基 -3-(三 氟 甲 基)-1H-吡唑-4- 甲酰胺	439.22	1.05	*
199		N-([1-(4- 甲 氧 苯 基)环己基]甲 基)-1-嘧啶-2-基 -3-(三 氟 甲 基)-1H-吡唑-4- 甲酰胺	460.20	1.33	*
200		N-(4- 甲 基 -2-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基] 戊 基)-1-嘧啶-2-基 -3-(三 氟 甲 基)-1H-吡唑-4- 甲酰胺	486.18	1.36	*

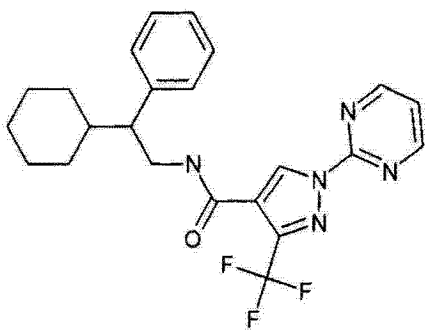
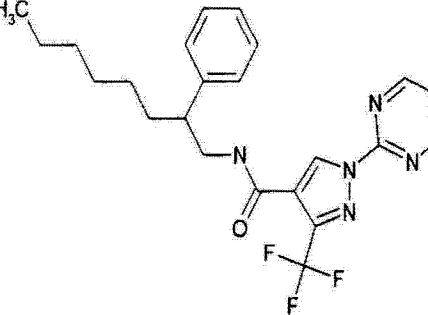
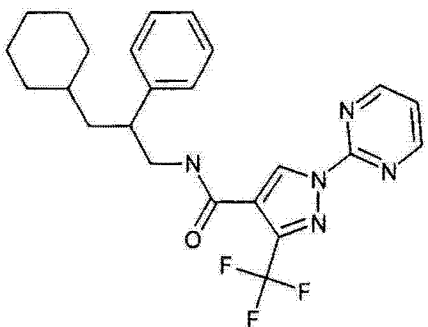
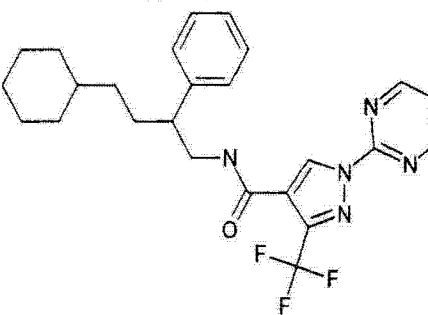
[0797]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
201		N-[2-(4-氯苯基)戊基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	438.15	1.33	*
202		N-[2-(4-氯苯基)丙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	410.13	1.28	*
203		N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	419.19	1.12	*
204		N-{[1-(4-氯苯基)环丁基]甲基}-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	436.12	1.33	*
205		N-(2-金刚烷-1-基-2-羟乙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	436.21	1.30	*

[0798]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
206		N-(3-甲基丁基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	328.17	1.22	*
207		N-(2-苯基丁基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	390.18	1.27	*
208		N-(2-苯基壬基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	460.23	1.42	*
209		N-(4-甲基-2-苯基戊基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	418.20	1.32	*
210		N-(3-环戊基-2-苯丙基)-1-咪唑-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.21	1.36	*

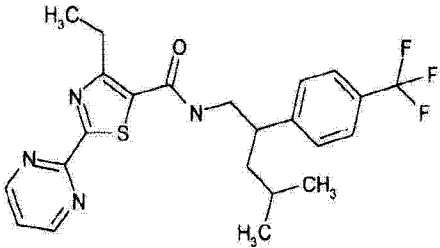
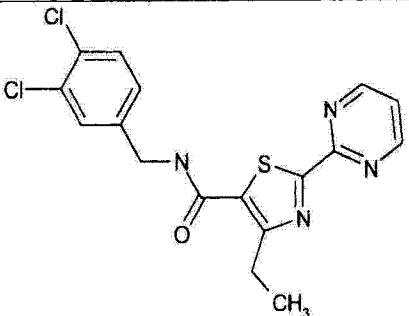
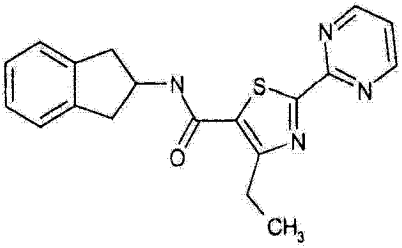
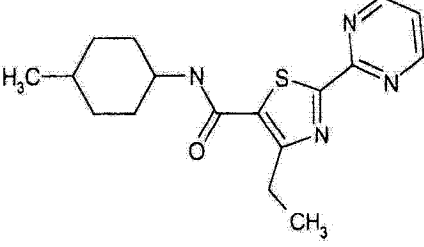
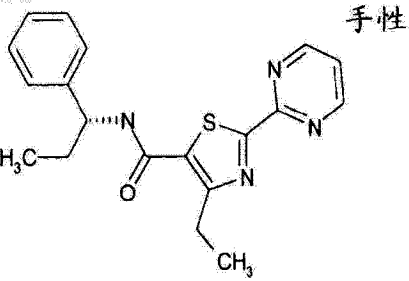
[0799]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
211		N-(2-环己基-2-苯乙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	444.21	1.36	*
212		N-(2-苯基辛基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	446.22	1.39	*
213		N-(3-环己基-2-苯丙基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	458.22	1.39	*
214		N-(4-环己基-2-苯基丁基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	472.24	1.42	*

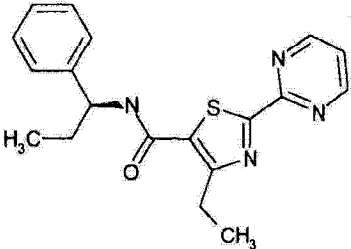
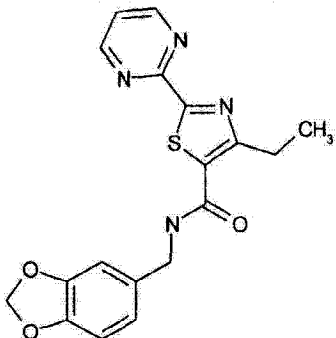
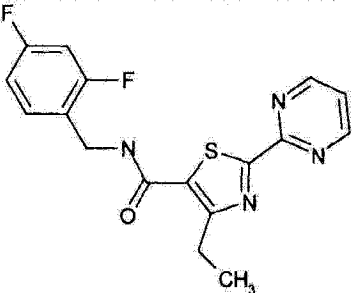
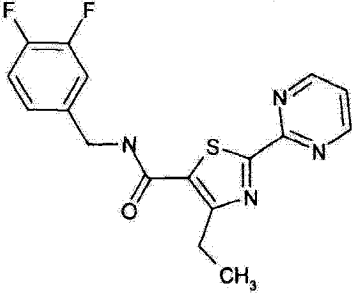
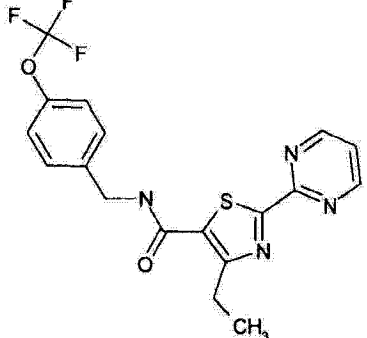
[0800]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
215		N-(3- 苯基丁基)-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	390.19	1.27	*
216		1- 嘧啶 -2- 基-3-(三氟甲基)-N-(3,3,5-三甲基环己基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	382.21	1.31	*
217		N-金刚烷-2-基-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	392.18	1.32	*
218		N-[2-(2-溴苯基)乙基]-1-嘧啶-2-基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	440.05	1.26	*
219		4-乙基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	408.18	1.1	*

[0801]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
220		4-乙基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	463.16	1.37	*
221		N-(3,4-二氯苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	393.03	1.3	
222		N-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	351.13	1.26	
223		4-乙基-N-(4-甲基环己基)-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	331.16	1.28	
224		4-乙基-N-[(1R)-1-苯丙基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	353.15	1.25	

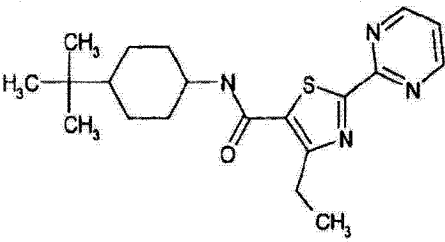
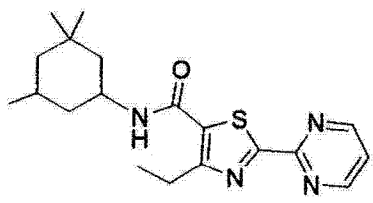
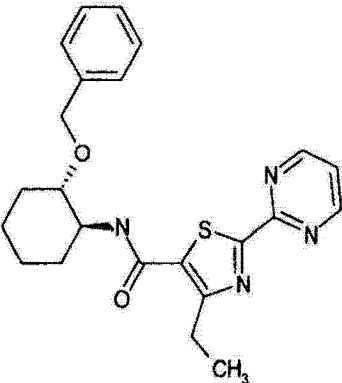
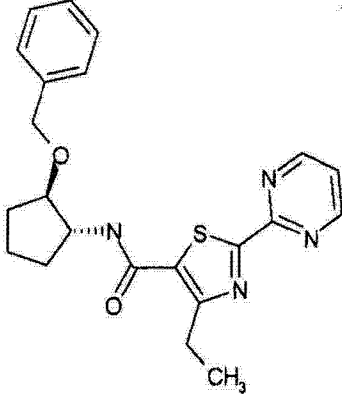
[0802]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
225	 手性	4-乙基-2-噻唑-5-基-N-[(1S)-1-苯丙基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	353.15	1.25	
226		N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-乙基-2-噻唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	369.11	1.2	
227		N-(2,4-二氟苄基)-4-乙基-2-噻唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	361.10	1.23	
228		N-(3,4-二氟苄基)-4-乙基-2-噻唑-5-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	361.10	1.24	
229		4-乙基-2-噻唑-5-基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	409.10	1.28	

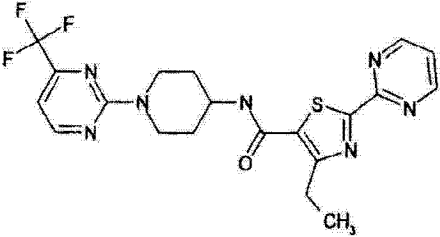
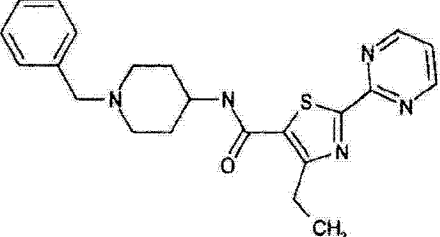
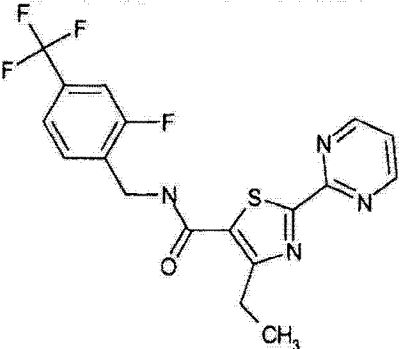
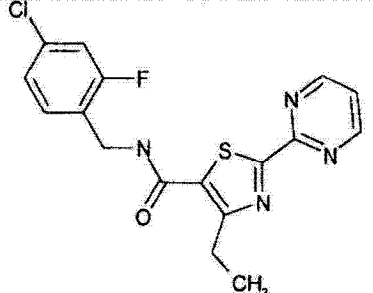
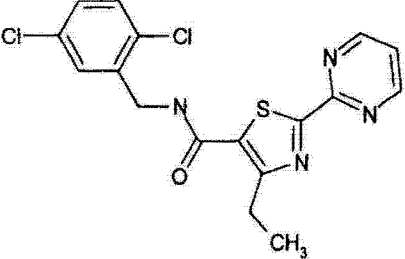
[0803]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
230		N-(2-氯-6-甲基苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	373.10	1.27	
231		N-(2-氯-4-氟苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	377.08	1.27	*
232		N-(2,4-二氯苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	393.04	1.31	
233		N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	385.14	1.22	
234		N-(3,5-二甲氧基苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	385.15	1.21	

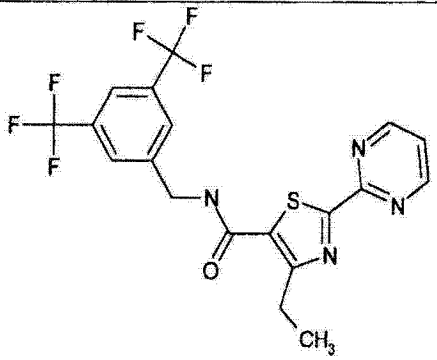
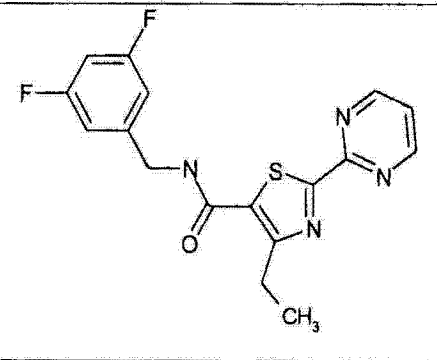
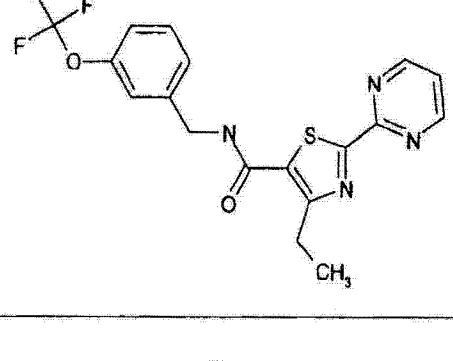
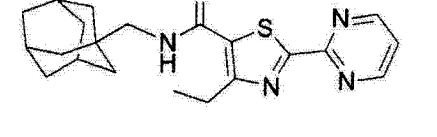
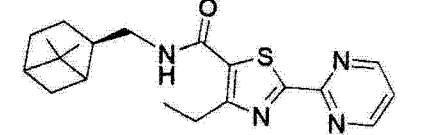
[0804]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
235		N-(4-叔丁基环己基)-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	373.21	1.37	
236		4-乙基-2-噻唑-2-基-N-(3,3,5-三甲基环己基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	359.20	1.34	*
237	手性 	N-[(1S,2S)-2-(苄氧基)环己基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	423.18	1.27	
238	手性 	N-[(1R,2R)-2-(苄氧基)环戊基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	409.18	1.28	

[0805]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
239		4-乙基-2-嘧啶-2-基-N-[1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	464.14	1.3	
240		N-(1-苄基哌啶-4-基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	408.20	1.09	
241		4-乙基-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	411.10	1.29	
242		N-(4-氯-2-氟苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	377.08	1.27	
243		N-(2,5-二氯苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	393.04	1.29	

[0806]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
244		N-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	461.08	1.33	
245		N-(3,5-二氟苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	361.11	1.24	
246		4-乙基-2-嘧啶-2-基-N-[3-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	409.10	1.28	
247		N-(金刚烷-1-基甲基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	383.20	1.36	*
248		N-[(2R)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基]甲基-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	371.20	1.35	*

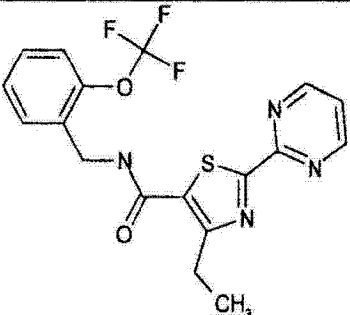
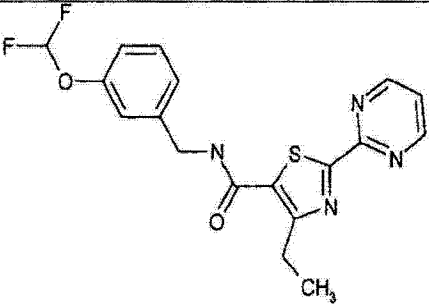
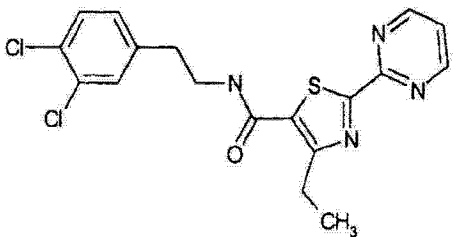
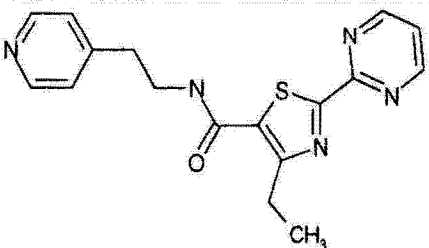
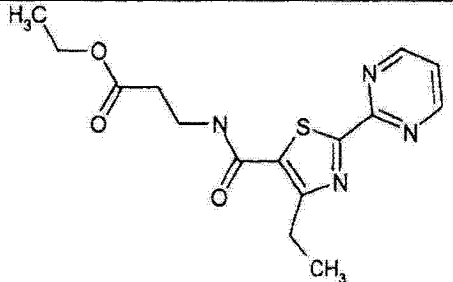
[0807]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
249		N-[2-(4-氯苯基)-4-甲基戊基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	429.14	1.37	*
250		4-乙基-N-{[1-(4-甲氧基苯基)环己基]甲基}-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	437.20	1.35	*
251		4-乙基-N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	396.20	1.13	
252		4-乙基-N-(4-氟苄基)-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	343.12	1.22	
253		4-乙基-N-(2-甲氧基苄基)-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	355.14	1.22	

[0808]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
254		4-乙基-N-(4-甲氧基苄基)-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	355.14	1.2	
255		N-(2-氯苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	359.09	1.24	
256		N-(4-氯苄基)-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	359.09	1.26	
257		4-乙基-2-嘧啶-2-基-N-[2-(三氟甲基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	393.11	1.26	
258		4-乙基-N-(4-甲基-2-苯基戊基)-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	395.20	1.33	*

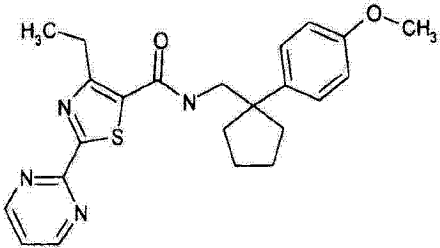
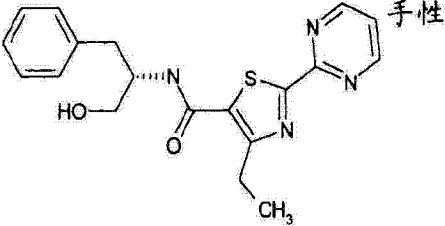
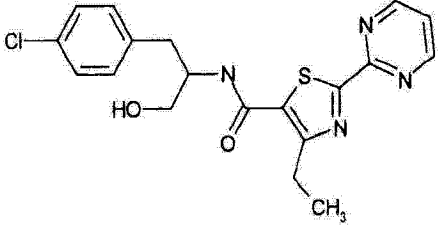
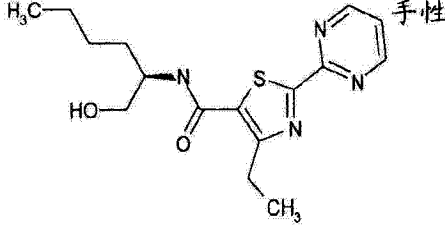
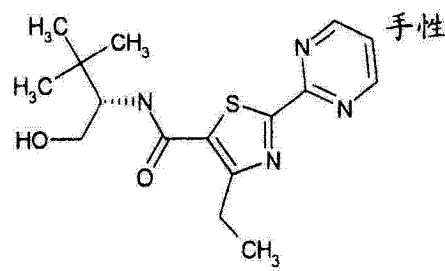
[0809]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
259		4-乙基-2-嘧啶-2-基-N-[2-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	409.09	1.27	
260		N-[3-(二氟甲氧基)苄基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	391.11	1.22	
261		N-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	407.05	1.31	
262		4-乙基-N-(2-吡啶-4-基乙基)-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	340.14	1	
263		N-[(4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-基)羰基]-β-丙氨酸乙基酯	335.13	1.15	

[0810]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
264		4-乙基-N-(2-吗啉-4-基苄基)-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	410.16	1.21	
265		N-(3,3-二甲基丁基)-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	319.17	1.28	
266		N-(环庚基甲基)-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	345.19	1.31	
267		N-[3-(二甲基氨基)-1-甲基-3-氧代丙基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	348.16	1.1	
268		N-[3-(二乙基氨基)-3-氧代丙基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	362.18	1.16	

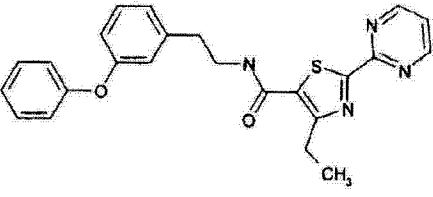
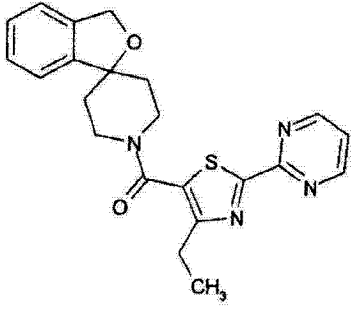
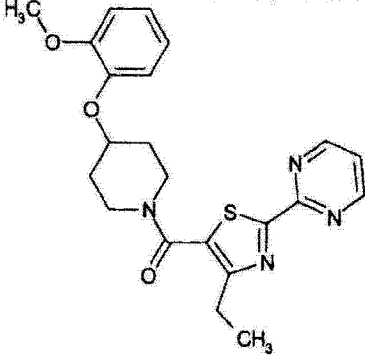
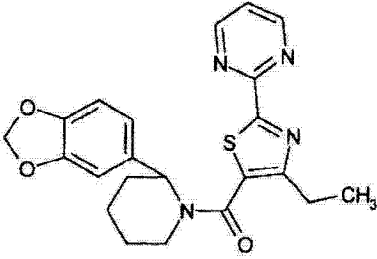
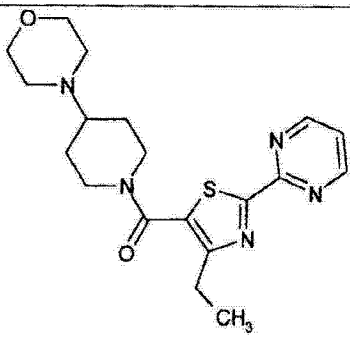
[0811]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
269		4-乙基-N-[[1-(4-甲氧基苯基)环戊基]甲基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	423.18	1.33	*
270		N-[(1S)-1-苄基-2-羟乙基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	369.20	1.18	
271		N-[1-(4-氯苄基)-2-羟乙基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	403.16	1.23	
272		4-乙基-N-[(1R)-1-(羟甲基)戊基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	335.21	1.2	
273		4-乙基-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2,2-二甲丙基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	335.21	1.18	

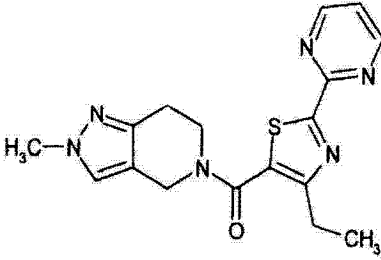
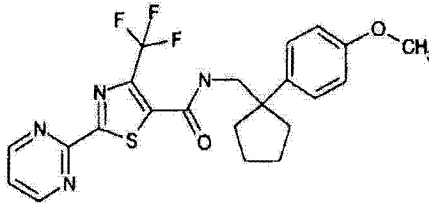
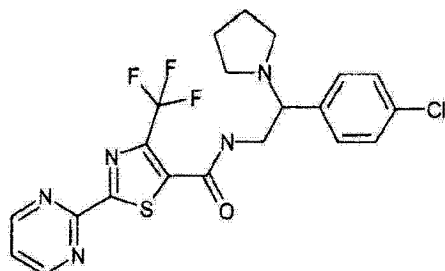
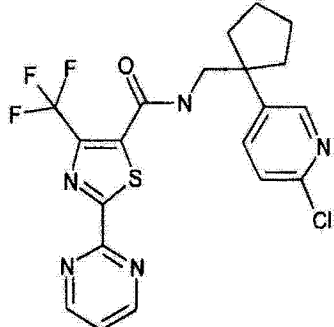
[0812]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
274		4-乙基-N-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	335.21	1.2	
275		4-乙基-N-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)戊基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	409.25	1.37	*
276		N-{[1-(4-氯苯基)环己基]甲基}-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	441.20	1.38	*
277		N-[2-(4-氯苯基)戊基]-4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	415.16	1.35	*
278		4-乙基-N-[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	385.19	1.29	

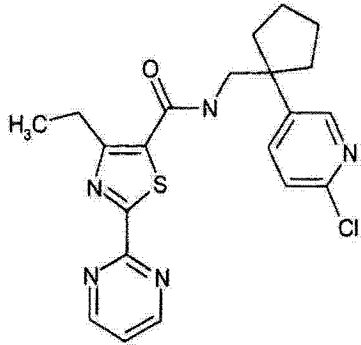
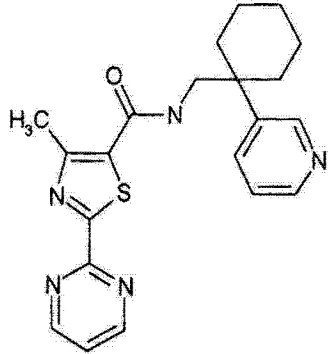
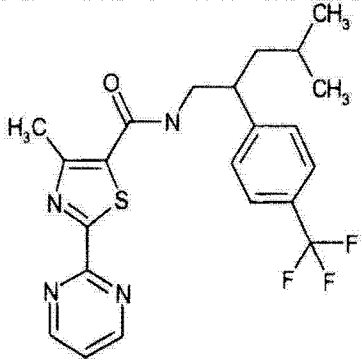
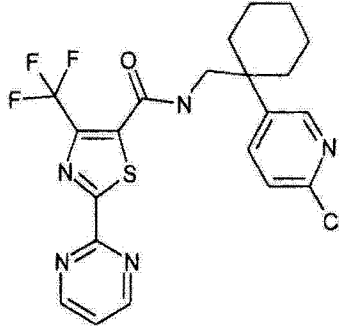
[0813]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
279		4-乙基-N-[2-(3-苯氧基苯基)乙基]-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲基酰胺	431.17	1.32	
280		1'-[(4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-基)羧基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]	407.17	1.28	
281		2-(4-乙基-5-[[4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]羧基]-1,3-噻唑-2-基)嘧啶	425.18	1.24	
282		2-(5-[[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-1-基]羧基]-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)嘧啶	423.16	1.29	
283		4-[[1-[(4-乙基-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-基)羧基]哌啶-4-基]吗啉	388.22	0.64	

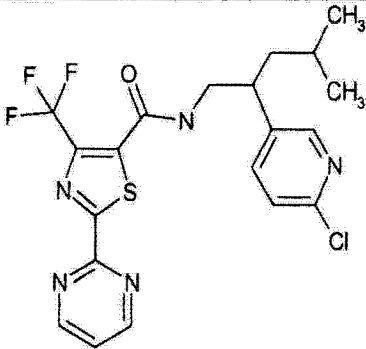
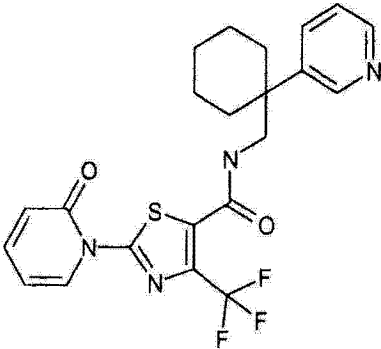
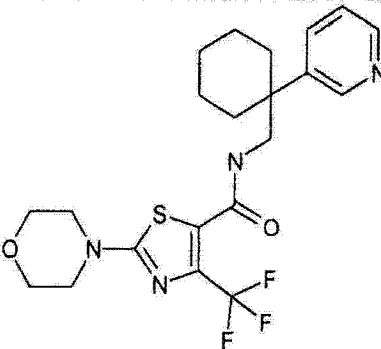
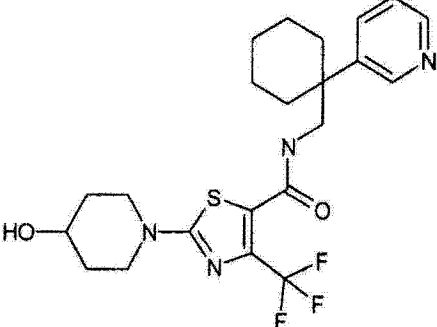
[0814]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
284		5-[(4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-基)羰基]-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶	355.16	1.1	
285		N-{[1-(4-甲氧苯基)环戊基]甲基}-2-噻啉-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	463.17	1.31	*
286		N-[2-(4-氯苯基)-2-吡咯烷-1-基乙基]-2-噻啉-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	482.14	1.13	*
287		N-{[1-(6-氯吡啶-3-基)环戊基]甲基}-2-噻啉-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	468.09	1.26	*

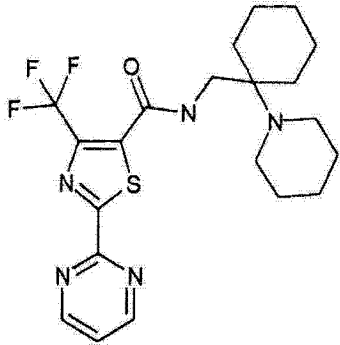
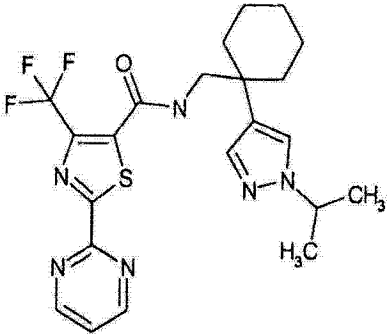
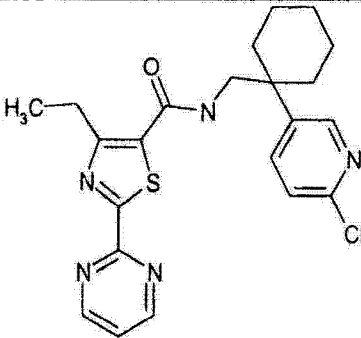
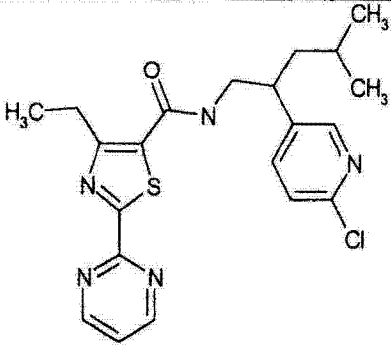
[0815]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
288		N-([1-(6-氯吡啶-3-基)环戊基]甲基)-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	428.15	1.26	*
289		4-甲基-N-([1-(吡啶-3-基)环己基]甲基)-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	394.23	1.08	*
290		4-甲基-N-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]戊基}-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	449.16	1.36	*
291		N-([1-(6-氯吡啶-3-基)环己基]甲基)-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	482.11	1.28	*

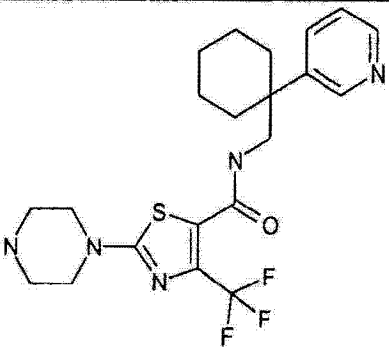
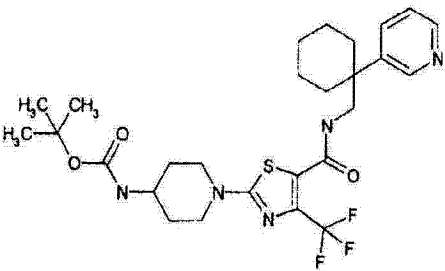
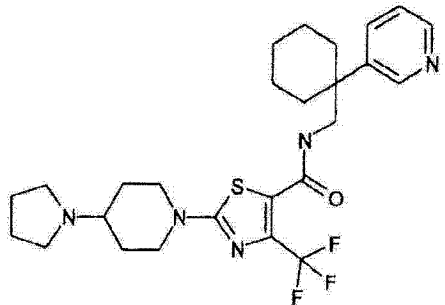
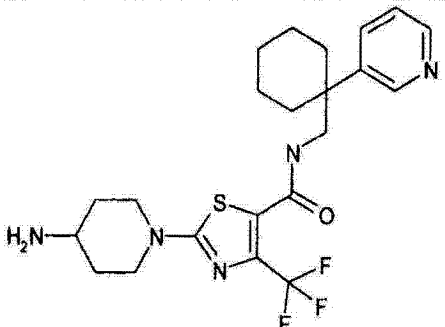
[0816]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
292		N-[2-(6-氯吡啶-3-基)-4-甲基戊基]-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	470.12	1.28	*
293		2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	463.14	1.16	*
294		2-吗啉-4-基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	455.20	1.12	*
295		2-(4-羟基哌啶-1-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	469.20	1.11	*

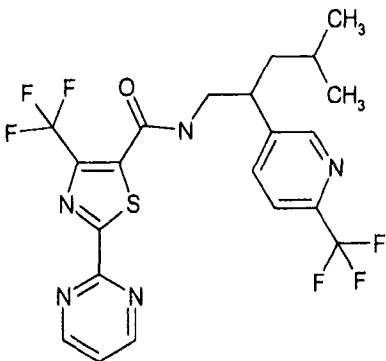
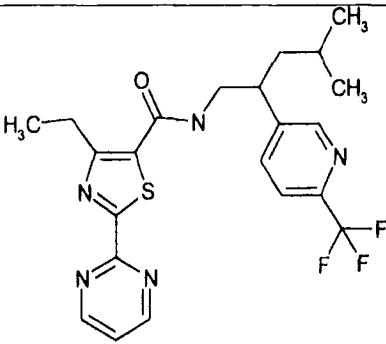
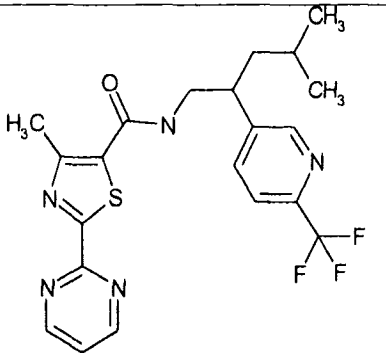
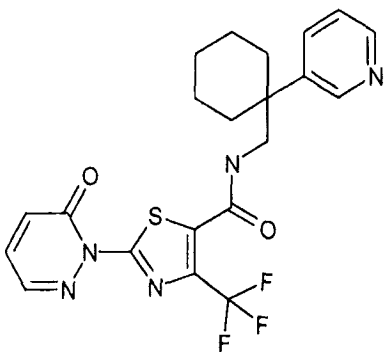
[0817]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
296		N-[(1-(1-哌啶-1-基环己基)甲基]-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	454.21	1.1	*
297		N-[[1-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)环己基]甲基]-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	479.20	1.27	*
298		N-[[1-(6-氯吡啶-3-基)环己基]甲基]-2-噻唑-2-基-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	442.17	1.27	*
299		N-[[2-(6-氯吡啶-3-基)-4-甲基戊基]-4-乙基-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	430.17	1.28	*

[0818]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
300		2-吩噻嗪-1-基 -N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基] 基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	454.22	1.04	*
301		{1-[5-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]氨基甲酰基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁基酯	568.27	1.2	*
302		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	522.28	1.06	*
303		2-(4-氨基哌啶-1-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	468.26	0.99	*

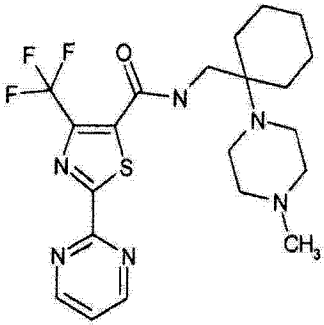
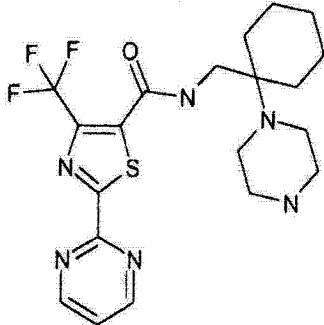
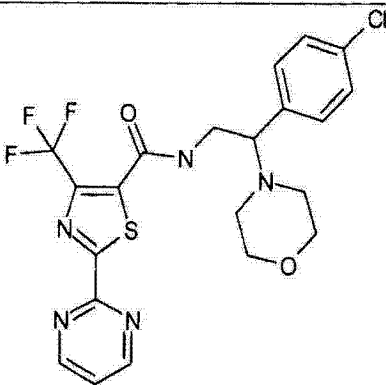
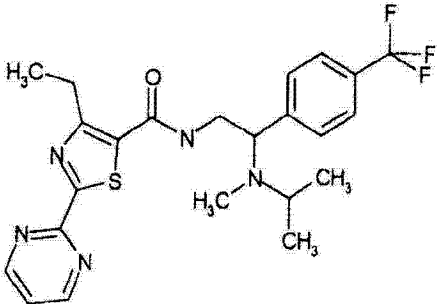
[0819]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
304		N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	504.22	1.24	*
305		4-乙基-N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	464.25	1.24	*
306		4-甲基-N-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊基}-2-噻唑-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	450.23	1.22	*
307		2-(6-氧代吡嗪-1(6H)-基)-N-[(1-吡啶-3-基)乙基]甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	464.14	1.02	*

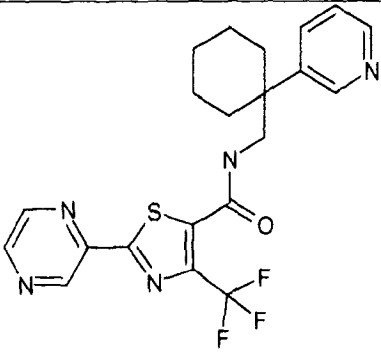
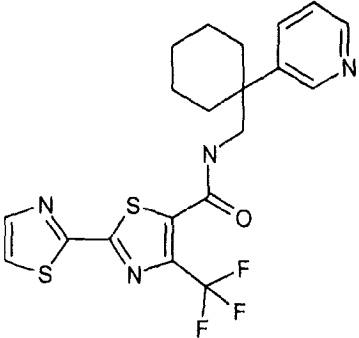
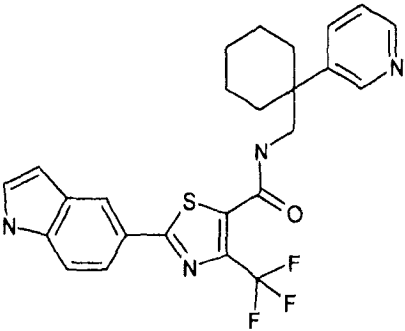
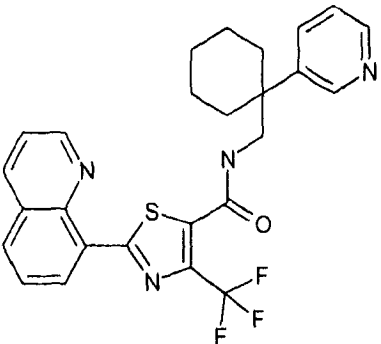
[0820]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
308		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	437.15	1.05	*
309		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	437.14	1.06	*
310		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	437.16	1.05	*
311		4-甲基-2-吡啶-3-基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	393.21	1.02	*

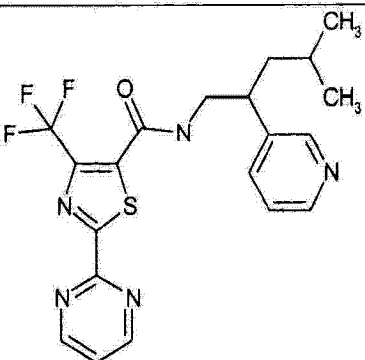
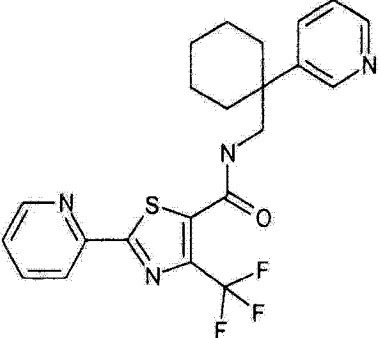
[0821]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
312		N-([1-(4-甲基哌啶-1-基)环己基]甲基)-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	469.21	1.06	*
313		N-[(1-哌啶-1-基环己基)甲基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	455.19	1.05	*
314		N-[2-(4-氯苯基)-2-吗啉-4-基乙基]-2-嘧啶-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	498.14	1.06	*
315		4-乙基-N-{2-[异丙基(甲基)氨基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	478.19	1.08	*

[0822]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
316		2-吡嗪-2-基 -N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	448.17	1.08	*
317		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-2,2'-双-1,3-噻唑-5-甲酰胺	453.13	1.1	*
318		2-(1H-吲哚-5-基)-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	485.20	1.13	*
319		N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-2-喹啉-8-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	497.20	1.16	*

[0823]

	化合物	名称	MS	R _T	IC ₅₀
320		N-(4-甲基-2-吡啶-3-基戊基)-2-噻唑-2-基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺			*
321		2-吡啶-2-基-N-[(1-吡啶-3-基环己基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺			*

[0824] 实施例 4

[0825] P2X₇钙动员试验

[0826] 此实施例举例说明用于评估试验化合物的激动剂和拮抗剂活性的代表性钙动员 (calcium mobilization) 试验。

[0827] A. P2X₇受体的高流通量试验

[0828] SH-SY5Y 细胞, ATCC 编号 CRL-2266, (American Type Culture Collection, Manassas, VA) 在 DMEM/High 介质下在 5% CO₂ 中于 37℃ 培养, 此介质中添加了 10% FBS 和 10mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA)。实验之前一天, 将细胞以 100,000 个细胞 / 孔的密度种植于 96 孔黑色 / 干净 TC 平板 (Corning® Costar®, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) 中。实验开始时, 除去培养基介质, 并将细胞用 50 μL 的 2.3 μM Fluo-4AM 染料 (Invitrogen Corp.) 在测定溶液 (5mM KCl, 9.6mM NaH₂PO₄ · H₂O, 25mM HEPES, 280mM 蔗糖, 5mM 葡萄糖和 0.5mM CaCl₂; 用 NaOH 调节 pH 至 7.4) 中于 37℃ 孵育 1 小时。染料孵育 1 小时后, 孔用 50 μL 测定溶液冲洗一次, 然后在室温下与 100 μL 含有试验化合物的测定溶液孵育 1 小时。试验化合物的最终浓度通常为 1 ~ 2500 nM; 对于阳性对照孔, 不加入试验化合物。孵育 1 小时后, 将平板转移至用于钙动员分析的 FLIPR^{TETRA} 仪器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。

[0829] 为确定拮抗剂活性, 将测定溶液中的 50 μL 的 P2X₇激动剂 (2'-(3')-O-(4-苯甲酰基-苯甲酰基)-5'-三磷酸腺苷 (BzATP; Sigma-Aldrich) 使用 FLIPR 转移至平板中, 以便最终的激动剂浓度为 80 μM (约 EC₅₀)。在阴性对照孔中, 在此阶段加入 50 μL 不含激动剂的测定溶液。然后, 测定历经 2 分钟时间的峰荧光信号。

[0830] 数据如下分析。首先, 其它实验孔中各孔检测的最大响应减去阴性对照孔 (无激

动剂)的平均最大相对荧光单位(RFU)响应。其次,计算阳性对照孔(激动剂孔)的平均最大 RFU 响应。然后,使用下式计算各试验化合物的抑制百分数:

[0831] 抑制百分数 = $100 - 100 \times (\text{试验孔中的峰信号} / \text{对照孔中的峰信号})$

[0832] 抑制%数据以试验化合物浓度为函数绘图,并且试验化合物 IC_{50} 使用线性回归测定,其中 x 是 $\ln(\text{试验化合物浓度})$ 且 y 是 $\ln(\text{抑制百分数} / (100 - \text{抑制百分数}))$ 。排除抑制百分数大于 90% 或小于 15% 的数据并且不用于该回归。 IC_{50} 是 $e^{(-\text{截距} / \text{斜率})}$ 。

[0833] 或者,可以使用 sigmoidal 拟合,例如使用 KALEIDAGRAPH 软件(Synergy Software, Reading, PA)获得的那种,其确定了对以下等式的数据的最佳拟合:

[0834] $y = m_1 * (1 / (1 + (m_2 / m_0)^{m_3}))$

[0835] 其中 y 是抑制百分数, m_0 是激动剂浓度, m_1 是最大 RFU, m_2 对应于试验化合物 IC_{50} (产生 50% 减少所需的浓度,相对于存在激动剂和无拮抗剂观察到的响应),并且 m_3 是 Hill 系数。

[0836] 对于 $P2X_7$ 受体拮抗剂,计算的 IC_{50} 优选低于 $20 \mu M$,更优选低于 $10 \mu M$,甚至更优选低于 $5 \mu M$,并且最优选低于 $1 \mu M$ 。

[0837] 在缺乏添加的用于确定试验化合物激动剂活性的激动剂时,进行类似的试验。在这种试验中,试验化合物作为 $P2X_7$ 受体激动剂的能力通过测定荧光响应来确定,此响应通过试验化合物以化合物浓度的函数产生。未呈现可检出的激动剂活性的 $P2X_7$ 受体拮抗剂在 $2,500 nM$ 浓度时不产生可检出的荧光响应。

[0838] B. $P2X_7$ 受体的电生理学试验

[0839] SH-SY5Y 细胞在 DMEM/High 介质下在 5% CO_2 中于 $37^\circ C$ 培养,此介质中添加了 10% FBS 和 10mM HEPES(Invitrogen Corp., Carlsbad, CA),并将其在实验之前一天以 130K 细胞/皿的密度分散于在 35mm 皿中的 12mm 圆形聚-D-赖氨酸(PDL)涂敷的载玻片(BD Biosciences, San Jose, CA)上。用 Axopatch-200B 放大器(Axon Instruments, Foster City, CA)进行全细胞电压钳记录。记录电极被水平拔具(Sutter Instrument Model P-87)上的硼硅酸盐吸量管(World Precision Instruments, Sarasota, FL)拉出,并且当用内液装填时具有 $2 \sim 3 M\Omega$ 的电阻。所有电压方案使用 pClamp 8(Axon Instruments)软件产生。将数据在 1 或 5kHz 数字化,并记录在 PC 中用于进一步分析。使用 Clampfit(Axon Instruments)、Excel(Microsoft, Redmond, WA) 和 Origin 软件(MicroCal, LLC; Northampton, MA) 进行数据分析。所有全细胞记录在室温时进行。内液包含(以 mM 表示): 100KF、40KCl、5NaCl、10EGTA 和 10HEPES(用 KOH 调节 $pH = 7.4$)。外液包含 70mM NaCl、0.3mM $CaCl_2$ 、5mM KCl、20mM HEPES、10mM 葡萄糖和 134mM 蔗糖(用 NaOH 调节 $pH = 7.4$)。除非另有说明,所有化学试剂均来自 Sigma。

[0840] $P2X_7$ 受体由 $200 \mu M$ 的 $P2X_7$ 激动剂, BzATP 激活。在保持电位 $-80 mV$ 时,记录存在和缺乏试验化合物时的活化内向电流。然后,各试验化合物的抑制百分数使用下式计算:

[0841] %抑制 = $100 - 100 \times (\text{化合物中的电流振幅} / \text{对照中的电流振幅})$ 。

[0842] 为电生理学上测定试验化合物对 $P2X_7$ 受体的 IC_{50} , 测定化合物的几个浓度,并且如上计算其对 $P2X_7$ 电流的抑制作用。此剂量-反应曲线使用 Origin 软件(Microcal, MA) 用下式进行最佳拟合:

[0843] 抑制百分数 = $100 / (1 + (IC_{50}/C)^N)$

[0844] 其中 C 是拮抗剂的浓度, N 是 Hill 系数, 并且 IC_{50} 表示化合物抗 $P2X_7$ 受体的 IC_{50} 值。

[0845] 实施例 5

[0846] 用于测定疼痛缓解的角叉菜聚糖-诱发的机械性痛觉过敏 (脚爪压力) 试验

[0847] 此实施例举例说明用于评估由试验化合物产生的疼痛缓解程度的 代表性方法。

[0848] 成年雄性 Sprague Dawley 大鼠 (200-300g ; 得自 Harlan Sprague Dawley, Inc. , Indianapolis, IN) 在 12h 光照 / 黑暗循环下喂养, 并任意进食和饮水。对于本试验, 所有动物驯化一次, 达到基线状态两次和试验一次, 各操作均在分开的一天进行。在各天的操作之前, 允许动物在操作开始之前在试验房间中适应至少 1 小时。为驯化, 各动物根据试验需要温和地受到限制, 各后爪连续在动物的前面伸展开。此操作通过改变后爪进行, 并且各后爪重复三次此操作。然后, 使动物达到第一基线、第二基线状态, 并在连续的几天试验。对于各基线状态, 如驯化期间限制动物, 并且使用脚爪压力试验用具 (Digital Randall Selitto, IITC Inc. , Woodland Hills, CA) 对脚爪进行试验。在 10 组中, 将动物达到基线状态并进行试验, 各动物左后爪和后爪试验一次, 随后进行下一个相邻的动物。各后爪总共测量三遍, 重复该程序三次。如果指定后爪的任何单次读数与其它两次差异很大 (变化超过约 100g), 则此后爪进行第 4 次试验, 并且使用三次最相符的分数的平均值。试验当天, 所有动物试验前 3 小时距肌内注射 0.1mL 的 0.5% -1.5% 角叉菜聚糖 (溶解于盐水中)。试验化合物或赋形剂可通过各种途径在试验之前的不同时间点给药, 但是对于任何具体的试验, 给药试验化合物的各治疗组中的动物 (可对各组给药不同剂量的试验化合物) 和给药赋形剂对照的治疗组中的动物, 所述途径和时间点是相同的。如果化合物经口给药, 则动物在试验之前的晚上禁食。对于基线状态, 各后爪测定 3 次, 并记录结果用于分析。

[0849] 试验当天计算各治疗组的伤害感受的过敏数值作为左足克力评分平均值 (仅左足或 LFO 评分)。治疗组之间的统计学显著性通过对 LFO 评分进行 ANOVA, 随后进行由此试验的最小显著差别 (LSD)。认为 $p < 0.05$ 是有统计学显著性的差异。

[0850] 当试验之前以快速灌注方式立即给药 (0.01-50mg/kg, 经口、胃肠外或局部) 时, 或者试验之前每日一次或两次或三次给药, 连用几天时, 如果与赋形剂对照相比较, 化合物导致伤害感受的敏感数值有统计学显著性的降低 (如上所述确定), 则认为该化合物在该模型中缓解疼痛。

Abstract

5-Membered heterocyclic amides and related compounds are provided, of the Formula: wherein variables are as described herein. Such compounds are ligands that may be used to modulate specific receptor activity in vivo or in vitro, and are particularly useful in the treatment of conditions associated with pathological receptor activation in humans, domesticated companion animals and livestock animals. Pharmaceutical compositions and methods for using such compounds to treat such disorders are provided, as are methods for using such ligands for receptor localization studies.

