



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101052638 B

(45) 授权公告日 2011.01.19

(21) 申请号 200580032205.7

代理人 张广育 姜建成

(22) 申请日 2005.09.07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 405/06 (2006.01)

60/612,939 2004.09.24 US

C07D 417/06 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 401/06 (2006.01)

2007.03.23

A61K 31/4164 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 233/84 (2006.01)

PCT/US2005/032023 2005.09.07

A61K 31/4178 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 409/06 (2006.01)

W02006/036497 EN 2006.04.06

A61P 29/02 (2006.01)

(73) 专利权人 阿勒根公司

(56) 对比文件

地址 美国加利福尼亚

WO 99/28300 A1, 1999.06.10, 说明书第2页  
第2段至第93页第3段.

(72) 发明人 T·M·海德尔堡 周健雄 P·X·阮

US 4798843 A, 1989.01.17, 说明书第2栏第  
11段至第11栏第6段.

D·吉尔 J·E·唐奈罗

WO 03/099795 A1, 2003.12.04, 说明书第21  
页表, 第43页第5段、权利要求1, 25, 31.

M·E·加斯特 L·A·惠勒

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

审查员 刘红彦

权利要求书 4 页 说明书 39 页

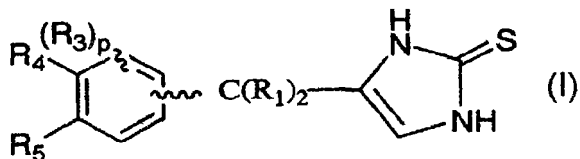
(54) 发明名称

作为  $\alpha_2$  肾上腺素能激动剂的 4- (缩合环甲  
基)-咪唑-2-硫酮

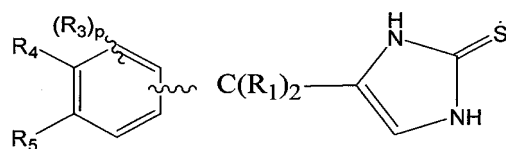
(57) 摘要

其中变量具有说明书中定义的含意的式 1 化  
合物 (I) 是  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂。与  $\alpha_{2A}$   
肾上腺素能受体相比, 所公开的一些化合物优先  
对  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体具有特异性或  
选择性。此外, 一些要求权利的化合物没有或只  
有最小的心血管作用和 / 或镇静作用。式 1 化  
合物可作为包括人在内的哺乳动物的药物, 以治疗  
疾病和或缓解病症, 所述疾病和病症响应使用  $\alpha_2$   
肾上腺素能受体的激动剂进行的治疗。式 1 化  
合物没有显著的心血管活性和 / 或镇静活性, 可用  
于治疗疼痛和其他症状, 同时具有最小副作用。

CN 101052638 B



1. 一种下式的化合物



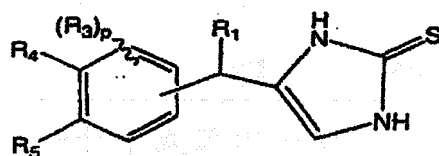
其中  $R_1$  独立地为 H 或 1 至 4 个碳的烷基；

$R_3$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基；

$p$  是值为 0 或 1 的整数；

$R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环，所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

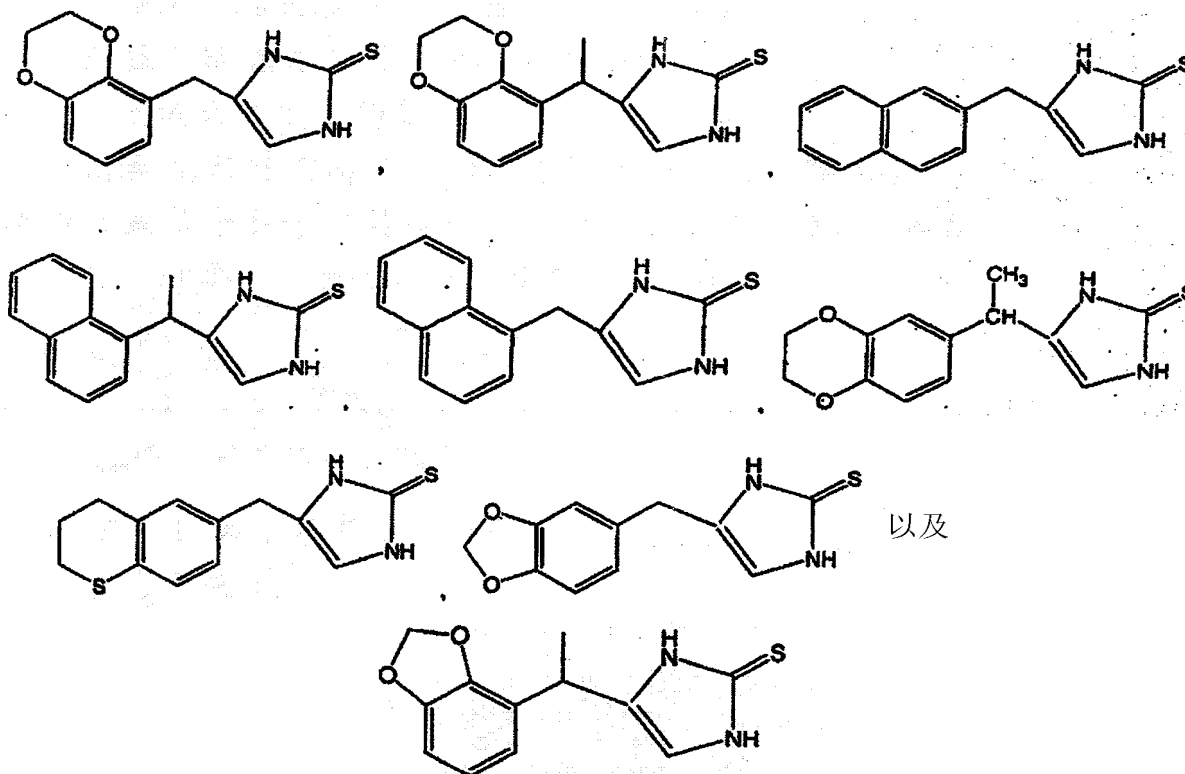
2. 权利要求 1 的化合物，具有以下结构式



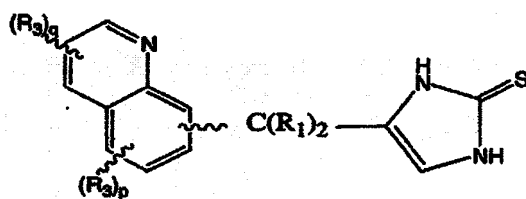
其中  $R_1$  为甲基或 H，并且

$p$  为 0 或 1。

3. 权利要求 1 的化合物，其结构式选自以下结构式：

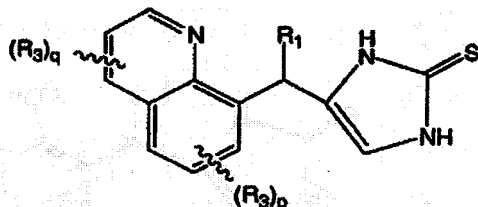


4. 权利要求 1 的化合物，具有以下结构式

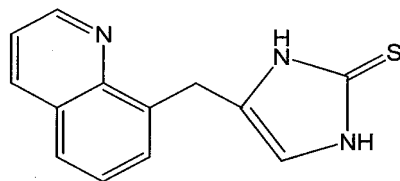


其中  $q$  为 0。

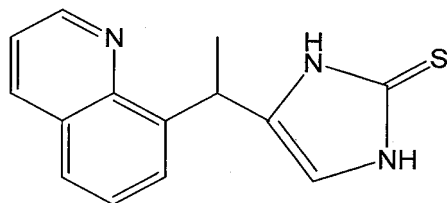
5. 权利要求 4 的化合物, 具有以下结构式



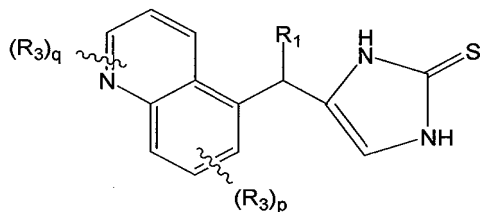
6. 权利要求 5 的化合物, 具有以下结构式



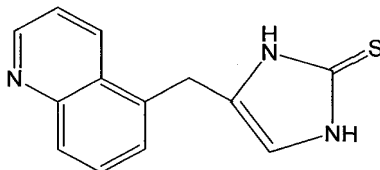
7. 权利要求 5 的化合物, 具有以下结构式



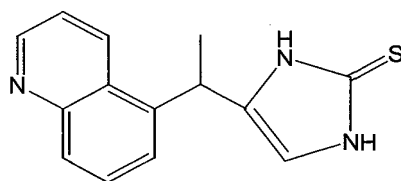
8. 权利要求 4 的化合物, 具有以下结构式



9. 权利要求 8 的化合物, 具有以下结构式



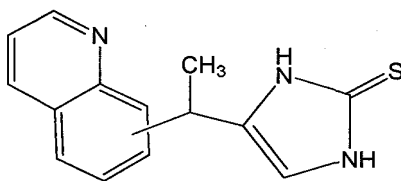
10. 权利要求 8 的化合物, 具有以下结构式



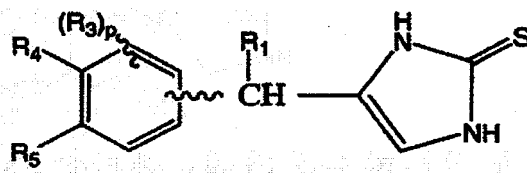
11. 权利要求 10 的化合物,所述化合物为 (-)-4-(1-(2-喹啉-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮)。

12. 权利要求 10 的化合物,所述化合物为 (+)-4-(1-(2-喹啉-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮)。

13. 权利要求 4 的化合物,具有以下结构式



14. 一种下式的化合物



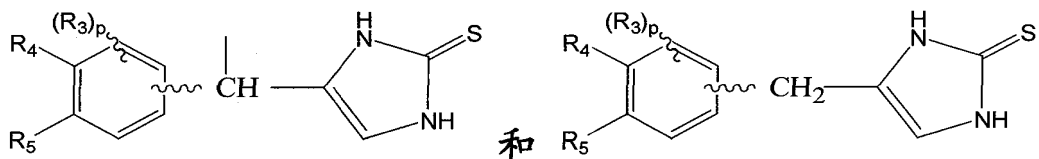
其中  $R_1$  独立地为 H 或 1 至 4 个碳的烷基；

$R_3$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基；

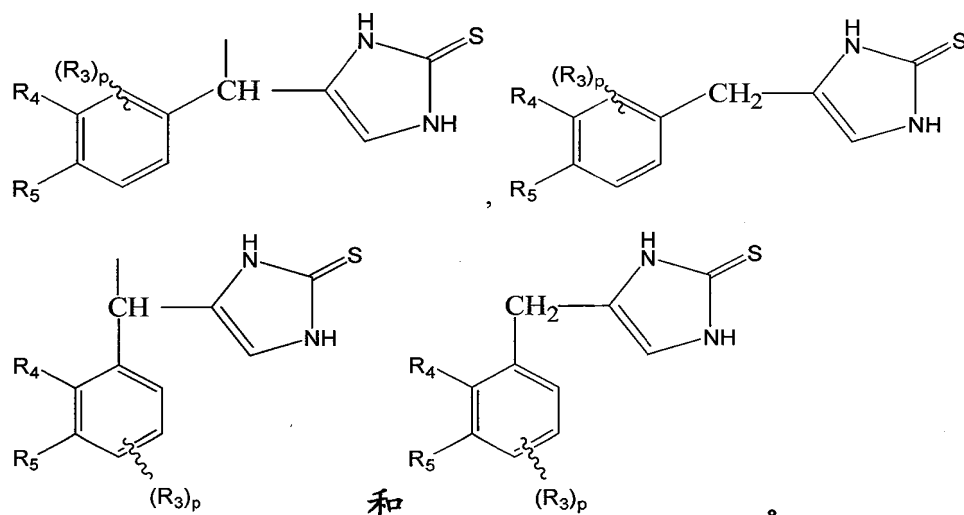
$p$  是值为 0 或 1 的整数；

$R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环,所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

15. 权利要求 14 的化合物,其结构式选自以下结构式



16. 权利要求 15 的化合物,其结构式选自以下结构式



17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗哺乳动物以下疾病和病症的药物中的用途，所述疾病和病症响应使用  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的激动剂进行的治疗，并且包括疼痛、青光眼、眼内压升高、神经变性疾病、腹泻、鼻充血、肌痉挛状态、精神病、高血压、充血性心力衰竭、心肌缺血、关节炎、脊椎炎、自身免疫性疾病、慢性胃肠炎、克隆氏病、胃炎、肠易激综合征 (IBS)、机能性消化不良、溃疡性结肠炎或者上述疾病的组合。

18. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗哺乳动物以下疾病和病症的药物中的用途，所述疾病和病症响应使用  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的激动剂进行的治疗，并且包括缺血性神经病变、多尿、戒断综合征、视神经病变、脊柱缺血、中风、记忆和认知缺乏、注意力缺陷疾病、躁狂病、焦虑、抑郁、红斑狼疮或者上述疾病的组合。

19. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗慢性疼痛。
20. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗神经性疼痛。
21. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗内脏疼痛。
22. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗角膜疼痛。
23. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗痛风性关节炎。
24. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗骨性关节炎。
25. 权利要求 17 的用途，其中将所述药物给予所述哺乳动物以治疗幼年性关节炎。
26. 权利要求 17 或 18 的用途，其中所述药物通过口服给药。

## 作为 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂的 4-(缩合环甲基)-咪唑-2-硫酮

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 4-(缩合环甲基)-咪唑-2-硫酮及其作为激动剂、优选作为  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的特异性激动剂或选择性激动剂的用途。具体而言,本发明涉及上述化合物和含有所述化合物作为调节  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的活性成分的药物组合物,更具体地,涉及使用上述化合物和药物组合物缓解慢性疼痛、异常性疼痛、肌痉挛状态、腹泻、神经性疼痛及其它疾病和病症。

### 背景技术

[0002] 人类的肾上腺素能受体是膜内在蛋白,分为两大类,即  $\alpha$  肾上腺素能受体和  $\beta$  肾上腺素能受体。两者均可通过结合儿茶酚胺、去甲肾上腺素和肾上腺素介导外周交感神经系统的作用。

[0003] 去甲肾上腺素由肾上腺素能的神经末梢产生,而肾上腺素由肾上腺髓质产生。肾上腺素能受体对这些化合物的结合亲和力是分类的一个根据: $\alpha$  受体与去甲肾上腺素的结合强于与肾上腺素的结合,并远远强于与合成化合物异丙基肾上腺素的结合。这些激素的优选结合亲和力对于  $\beta$  受体则正好相反。在很多组织中,由  $\alpha$  受体激活引起的诸如平滑肌收缩的功能应答与  $\beta$  受体结合引起的应答相反。

[0004] 随后, $\alpha$  和  $\beta$  受体间的功能差异通过各种动物和组织来源的上述受体的药理特性进一步突出并提炼。从而, $\alpha$  和  $\beta$  肾上腺素能受体进一步细分为  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$  和  $\beta_2$  亚型。对  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体间的功能差异已有认知,对这两种亚型表现出选择性结合的化合物也已开发出来。例如,在公开的国际专利申请 WO 92/0073 中,报道了特拉唑嗪(terazosin)的 R(+) 对映异构体选择性结合  $\alpha_1$  亚型肾上腺素能受体的选择能力。公开了该化合物的  $\alpha_1/\alpha_2$  选择性显著,是因为  $\alpha_2$  受体的激动剂刺激据称可抑制肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌,而  $\alpha_2$  受体的拮抗作用据称可提高这些激素的分泌。故而,诸如苯氧苄胺(phenoxybenzamine)和酚妥拉明(phentolamine)等非选择性  $\alpha$  肾上腺素能阻断剂的使用据称受限于其  $\alpha_2$  肾上腺素能受体介导引起的血浆中儿茶酚胺浓度的增大及伴随的生理后遗症(心率加快以及平滑肌收缩)。

[0005] 对于  $\alpha$  肾上腺素能受体更一般的背景技术,读者可参考 Robert R. Ruffolo, Jr.,  $\alpha$ -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991), 其中探究了表现出  $\alpha$  肾上腺素能受体亲和力的化合物的  $\alpha_1/\alpha_2$  子分类的基础、分子生物学、信号转导、激动剂的结构与活性的关系、受体功能以及医疗应用。

[0006] 动物组织的  $\alpha$  受体亚型的克隆、排序和表达将  $\alpha_1$  肾上腺素受体分为  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  和  $\alpha_{1D}$ 。类似地, $\alpha_2$  肾上腺素受体也分为  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和  $\alpha_{2C}$  受体。每种  $\alpha_2$  受体亚型似乎表现出其独特的药理特异性和组织特异性。与  $\alpha_2$  受体的广谱激动剂(例如药物可乐定(clonidine))或广谱拮抗剂相比,对这些亚型中的一种或多种具有一定程度特异性的化合

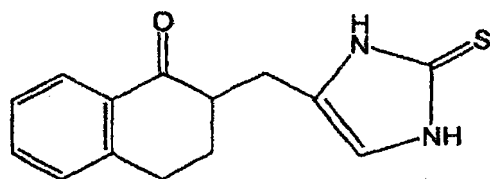
物可能是给定适应症的更为特异的治疗剂。

[0007] 在其它适应症,例如青光眼、高血压、性功能障碍和抑郁症的治疗中,具有  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂活性的某些化合物是已知的镇痛药。然而,在治疗由  $\alpha_2$  肾上腺素受体所调节的病症时,很多具有上述活性的化合物无法提供所需的活性和特异性。例如,常发现很多认为在疼痛治疗中为有效药剂的化合物具有不良副作用,如在以全身有效剂量给药时引起低血压和镇静作用。需要新的药物以提供疼痛的缓解并且不引起上述不良副作用。此外,还需要表现出止痛活性的药剂,特别是对于慢性疼痛,诸如慢性神经疼痛和内脏疼痛。

[0008] 于 2003 年 12 月 4 日公开的 PCT 公开文本 WO 03/099795 描述了 4-(取代环烷基甲基)咪唑-2-硫酮、4-(取代环烯基甲基)咪唑-2-硫酮和相关化合物及其作为  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体特异性或选择性激动剂的用途。

[0009] 于 2002 年 5 月 10 日公开的 PCT 公开文本 WO 02/36162 公开了一些环烯基-甲基-咪唑、缩合环-甲基咪唑和一种具有以下结构的咪唑硫酮作为  $\alpha_{2B}$  或  $\alpha_{2C}$  选择性激动剂用于治疗眼新生血管形成。

[0010]



[0011] 于 1978 年 2 月 1 日公开的英国专利 1 499 485 描述了某些硫脲衍生物;据称其中一些可用于治疗诸如高血压、抑郁症或疼痛等病症。

[0012] 于 2001 年 1 月 4 日公开的 PCT 公开文本 WO 01/00586 和于 1999 年 6 月 10 日公开的 WO 99/28300 描述了某些用作  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体激动剂的咪唑衍生物。美国专利 NO. 6, 313, 172 公开了用于疼痛治疗的苯甲基-硫脲衍生物。

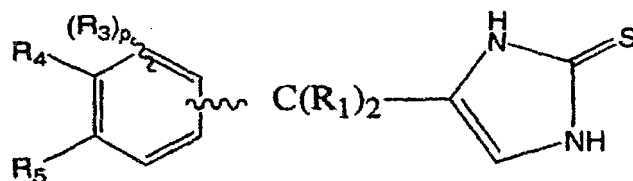
[0013] 美国专利 NO. 4, 798, 843 描述了(苯基)-咪唑-2-硫酮和取代的(苯基)-咪唑-2-硫酮。

[0014] 美国专利 No. 6, 545, 182 和 6, 313, 172 描述了苯甲基-(2-羟基)乙基硫脲,该化合物无显著的心血管作用或镇静作用并可用于缓解慢性疼痛和异常性疼痛。美国专利 No. 6, 534, 542 描述了环烷基、环烯基、环烷基甲基和环烯基甲基(2-羟基)乙基硫脲及其作为  $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体的特异性或选择性激动剂的用途。

## 发明内容

[0015] 本发明涉及式 1 的化合物,

[0016]



[0017] 式 1

[0018] 其中  $R_1$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、 $\text{CH}_2\text{OR}_2$  或被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基;

[0019]  $R_2$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、C(O) $R_7$ 、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；

[0020]  $R_3$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、C(O) $R_2$ 、C(O) $OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$ ；

[0021]  $p$  是值为 0、1、2 或 3 的整数；

[0022]  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环，所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述由  $R_4$  和  $R_5$  共同形成的碳环或杂环任选被 1 至 7 个  $R_8$  基团取代；

[0023]  $R_6$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；

[0024]  $R_7$  为 H 或 1 至 4 个碳的烷基，并且

[0025]  $R_8$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、C(O) $R_2$ 、C(O) $OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$  或者  $R_8$  为通过双键键合到所述碳环或杂环的一个碳原子上的 O 或 S。

[0026] 第二方面，本发明涉及含有一种或多种式 1 化合物作为活性成分的药物组合物，所述组合物可作为包括人在内的哺乳动物的药物，以治疗疾病和或缓解病症，所述疾病和病症响应使用  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的激动剂进行的治疗。含有本发明化合物的组合物主要用于缓解慢性疼痛和 / 或异常性疼痛，但不仅限于此。本发明的一些化合物具有可证明的有利特性，即与  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体相比，它们优先对  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体具有特异性或选择性。此外，一些  $\alpha_2$  激动剂化合物没有或只有极小的心血管活性和 / 或镇静活性。

### 具体实施方式

[0027] 参照式 1，在本专利申请的发明内容部分对本发明的化合物进行了一般描述。本领域技术人员显而易见的是：这些式中描述的一些化合物可存在反式 (E) 和顺式 (Z) 同分异构体形式。此外，本发明的一些化合物可含有一个或多个不对称中心，使得这些化合物可以以对映异构体形式和非对映异构体形式存在。除非另外特别指出，本发明的范围包括所有的反式 (E) 和顺式 (Z) 异构体、对映异构体、非对映异构体和外消旋混合物。本发明的一些化合物可与可药用的酸或碱形成盐，并且式 1 化合物的这种可药用盐也包括在本发明的范围内。

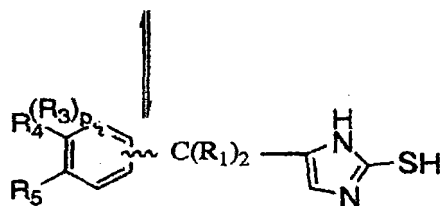
[0028] 本发明的咪唑-2-硫酮化合物可进行互变异构转化，并且可用下式的互变异构式描述。式 1 的所有互变异构体也包括在本发明的范围内。

[0029]



式1

式1互变异构



式1第二种互变异构

[0030] 一般而言并参照式1,在本发明优选的化合物中变量 $R_1$ 为H、1至4个碳的烷基或 $CH_2OR_2$ 。更优选 $R_1$ 基团中的一个为H,另一个为1至4个碳的烷基。再更优选 $R_1$ 基团中的一个为甲基,另一个为H。本发明化合物同样优选其中两个 $R_1$ 基团都是氢。

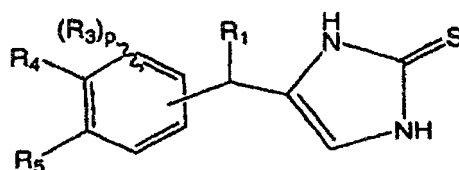
[0031] 在本发明的优选化合物中,变量 $p$ 为零(0),表示在本发明化合物的缩合环部分的芳香部分中通常不存在 $R_3$ 取代基。当存在 $R_3$ 取代基时, $R_3$ 取代基优选为1至4个碳的烷基或卤素,并且 $p$ 为1或2。

[0032] 变量 $R_4$ 和 $R_5$ 与它们各自所连接的碳原子共同形成5元环或6元环,藉此与6元芳香碳环一起共同形成环状或缩合环部分。 $R_4$ 和 $R_5$ 形成的5元环或6元环可同等优选地为碳环或杂环、芳香族或非芳香族。当 $R_4$ 和 $R_5$ 形成的环为杂环时,优选该环上具有1或2个杂原子。本发明优选的杂原子为氮、氧和硫。

[0033] 本发明优选的化合物中不存在任选取代基 $R_8$ 。当存在 $R_8$ 基团时, $R_8$ 基团优选为1至4个碳的烷基、卤素或双键键合至环上碳的O或S。

[0034] 其他化合物具有下式结构:

[0035]

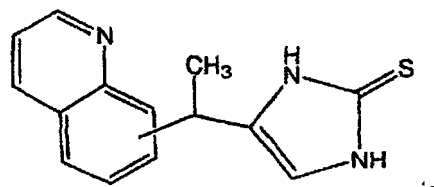


[0036] 其中 $R_1$ 为甲基或H,并且

[0037]  $p$ 为0或1。

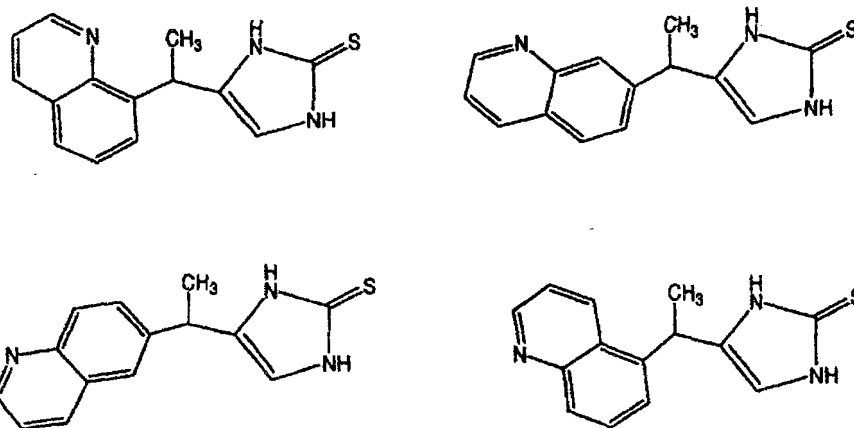
[0038] 其他化合物具有下式结构:

[0039]



[0040] 换言之,可以为以下给出的任一种化合物。

[0041]



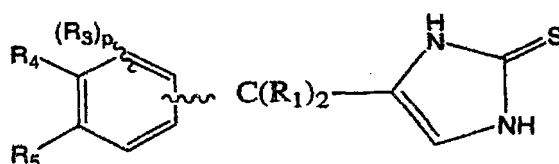
[0042] 特别考虑的实施方案

[0043] 除了本申请中其他部分公开的那些实施方案。以下实施方案是特别考虑的。

[0044] 化合物实施方案

[0045] 一个实施方案是下式化合物

[0046]

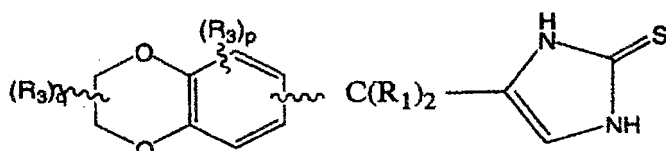
[0047] 其中 R<sub>1</sub> 独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub> 或被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基；[0048] R<sub>2</sub> 独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、C(O)R<sub>7</sub>、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；[0049] R<sub>3</sub> 独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CN、C(O)R<sub>2</sub>、C(O)OR<sub>6</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>SR<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、OR<sub>2</sub>、SR<sub>2</sub>；

[0050] p 是值为 0、1、2 或 3 的整数；

[0051] R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环，所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述由 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 共同形成的碳环或杂环任选被 1 至 7 个 R<sub>8</sub> 基团取代；[0052] R<sub>6</sub> 独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；[0053] R<sub>7</sub> 为 H 或 1 至 4 个碳的烷基，并且[0054] R<sub>8</sub> 独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CN、C(O)R<sub>2</sub>、C(O)OR<sub>6</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>SR<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、OR<sub>2</sub>、SR<sub>2</sub> 或者 R<sub>8</sub> 为双键键合到所述碳环或杂环的一个碳原子上的 O 或 S。

[0055] 另一个实施方案是具有下式结构的上述化合物

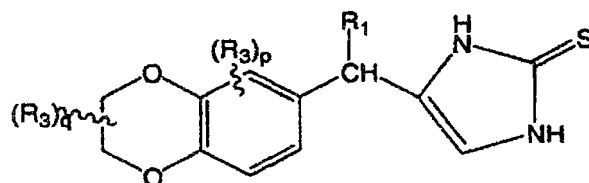
[0056]



[0057] 其中  $q$  为选自 0、1、2、3 和 4 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

[0058] 另一个实施方案是具有下式结构的上述化合物

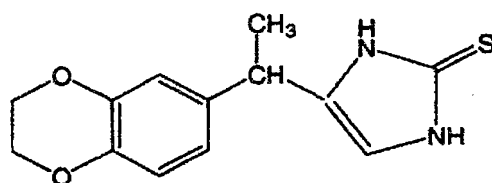
[0059]



[0060] 其中  $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上， $q$  为选自 0、1、2、3 和 4 的整数。

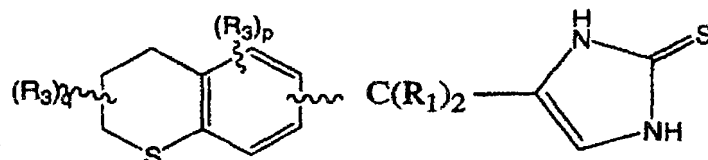
[0061] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0062]



[0063] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

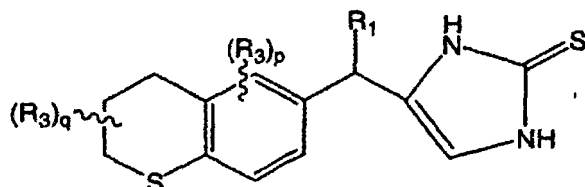
[0064]



[0065] 其中  $q$  为选自 0、1、2、3、4、5 和 6 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上

[0066] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

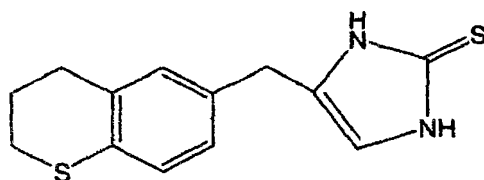
[0067]



[0068] 其中  $q$  为选自 0、1、2、3、4、5 和 6 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

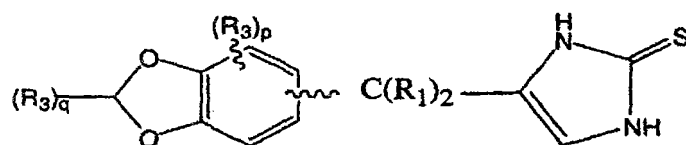
[0069] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0070]



[0071] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

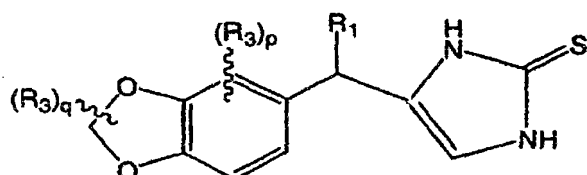
[0072]



[0073] 其中 q 为选自 0、1 和 2 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

[0074] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

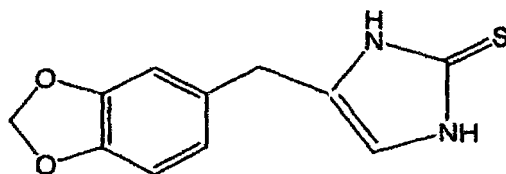
[0075]



[0076] 其中 q 为选自 0、1 和 2 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

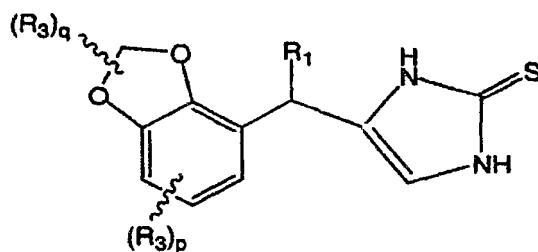
[0077] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0078]



[0079] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

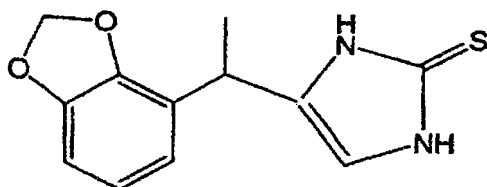
[0080]



[0081] 其中 q 为选自 0、1 和 2 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

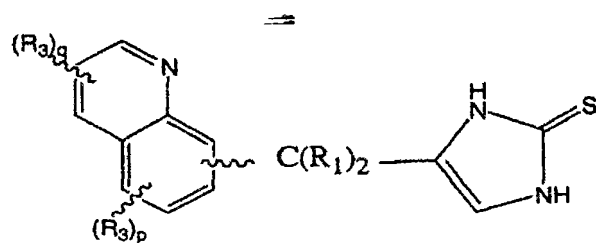
[0082] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0083]



[0084] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

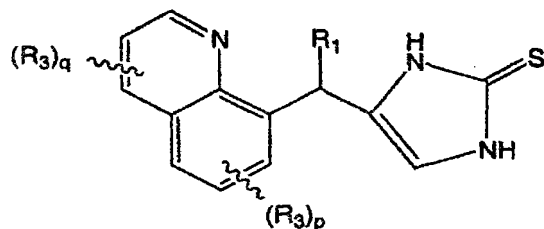
[0085]



[0086] 其中  $q$  为选自 0、1、2 和 3 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

[0087] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

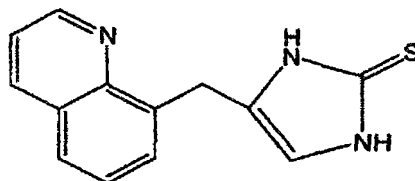
[0088]



[0089] 其中  $q$  为选自 0、1、2 和 3 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

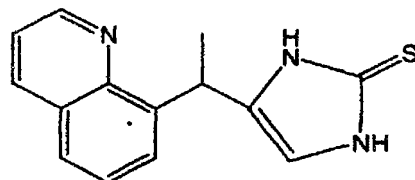
[0090] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0091]



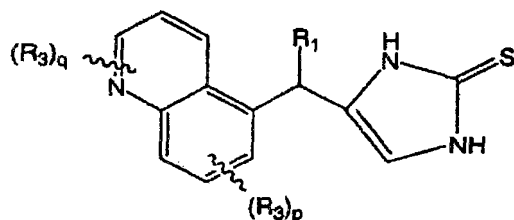
[0092] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0093]



[0094] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

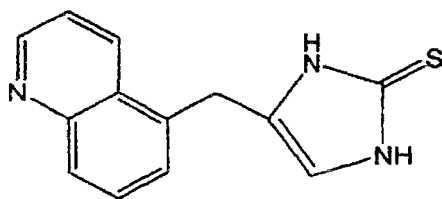
[0095]



[0096] 其中  $q$  为选自 0、1、2 和 3 的整数； $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

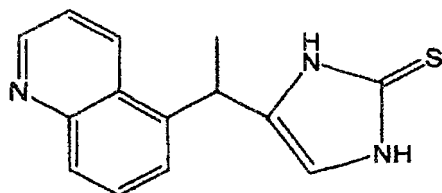
[0097] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0098]



[0099] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0100]

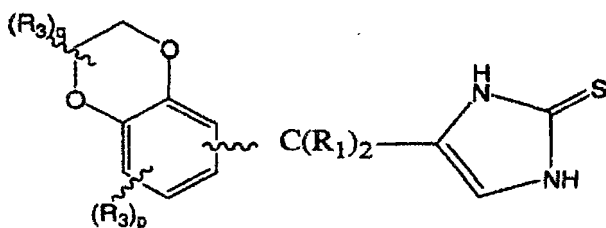


[0101] 在另一个实施方案中,上述化合物为基本上纯的右旋对映异构体。

[0102] 在另一个实施方案中,上述化合物为基本上纯的左旋对映异构体。

[0103] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

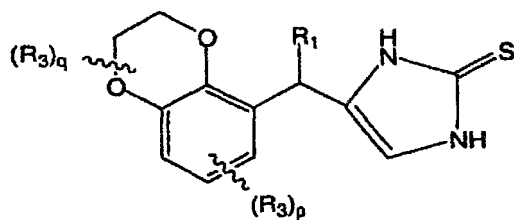
[0104]



[0105] 其中  $q$  为选自 0、1、2、3 和 4 的整数;  $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

[0106] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

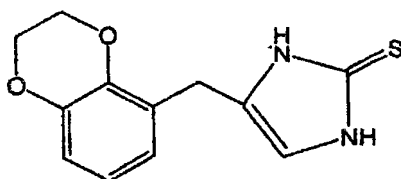
[0107]



[0108] 其中  $q$  为选自 0、1、2、3 和 4 的整数;  $R_1$ 、 $R_3$  和  $p$  说明如上。

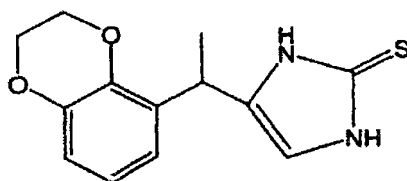
[0109] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0110]



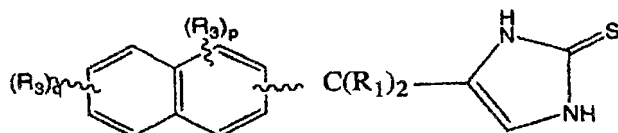
[0111] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0112]



[0113] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

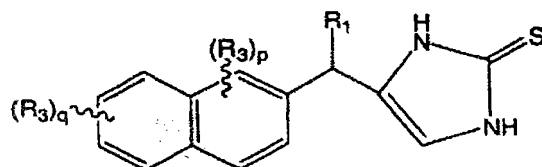
[0114]



[0115] 其中 q 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

[0116] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

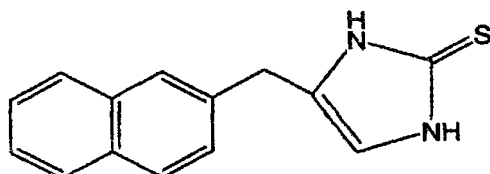
[0117]



[0118] 其中 q 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

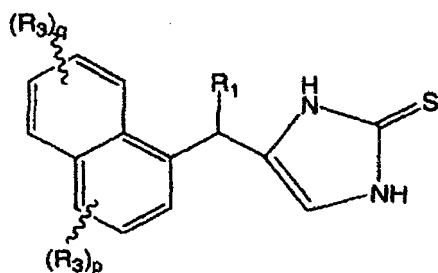
[0119] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0120]



[0121] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

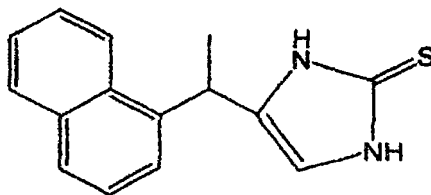
[0122]



[0123] 其中 q 为选自 0、1、2、3 和 4 的整数；R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 和 p 说明如上。

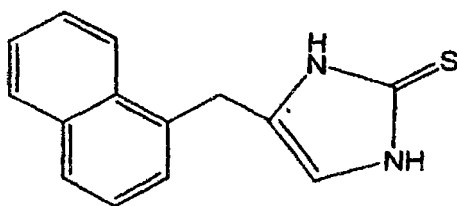
[0124] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0125]



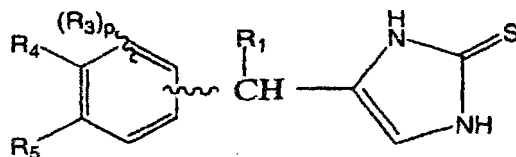
[0126] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0127]



[0128] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物，

[0129]



[0130] 其中  $R_1$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、 $CH_2OR_2$  或被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基；

[0131]  $R_2$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、 $C(O)R_7$ 、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；

[0132]  $R_3$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$ ；

[0133]  $p$  是值为 0、1、2 或 3 的整数；

[0134]  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环，所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；所述由  $R_4$  和  $R_5$  共同形成的碳环或杂环任选被 1 至 7 个基团  $R_8$  取代；

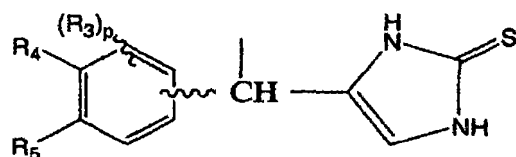
[0135]  $R_6$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基；

[0136]  $R_7$  为 H 或 1 至 4 个碳的烷基，并且

[0137]  $R_8$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$  或者  $R_8$  为通过双键键合到所述碳环或杂环的一个碳原子上的 O 或 S。

[0138] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

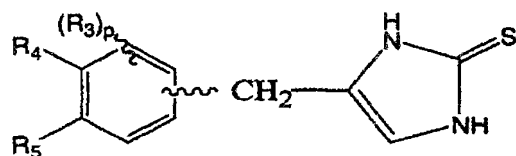
[0139]



[0140] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0141] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

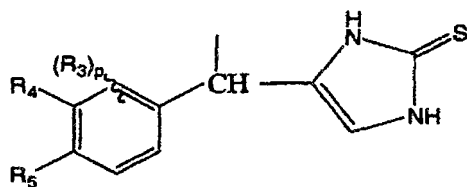
[0142]



[0143] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0144] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

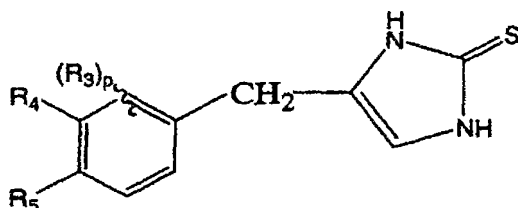
[0145]



[0146] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0147] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

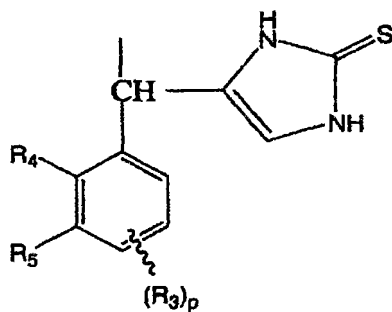
[0148]



[0149] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0150] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

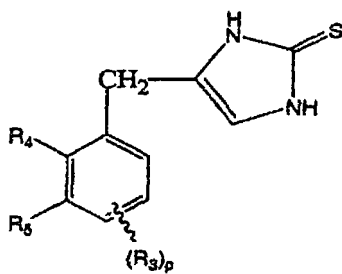
[0151]



[0152] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0153] 另一个实施方案是具有下式结构的化合物

[0154]

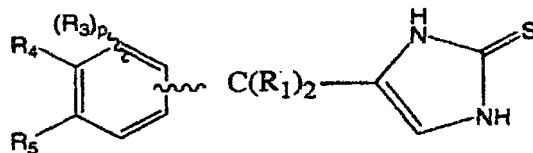


[0155] 其中  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $p$  说明如上。

[0156] 方法实施方案

[0157] 一个实施方案为通过给予需要激活  $\alpha_{2B}$  或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的哺乳动物含有治疗有效剂量的化合物的药物组合物来激活该哺乳动物体内的  $\alpha_{2B}$  或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的方法, 所述化合物具有下式结构:

[0158]



[0159] 其中  $R_1$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、 $CH_2OR_2$  或被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基;

[0160]  $R_2$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、 $C(O)R_7$ 、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基;

[0161]  $R_3$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$ ;

[0162]  $p$  是值为 0、1、2 或 3 的整数;

[0163]  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的碳原子共同形成碳环或杂环, 所述杂环环上具有 5 或 6 个原子并具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子; 所述由  $R_4$  和  $R_5$  共同形成的碳环或杂环任选被 1 至 7 个  $R_6$  基团取代;

[0164]  $R_6$  独立地为 H、1 至 4 个碳的烷基、碳环芳基或具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环芳基;

[0165]  $R_7$  为 H 或 1 至 4 个碳的烷基, 并且

[0166]  $R_8$  独立地选自 1 至 4 个碳的烷基、2 至 4 个碳的烯基、2 至 4 个碳的炔基、 $CH_2OR_2$ 、 $CH_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2CN$ 、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $SO_3R_6$ 、 $SO_2N(R_2)_2$ 、 $CH_2SR_2$ 、F、Cl、Br、I、被氟取代的 1 至 4 个碳的烷基、CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R_2)_2$ 、 $OR_2$ 、 $SR_2$  或者  $R_8$  为通过双键键合到所述碳环或杂环的一个碳原子上的 O 或 S。

[0167] 在另一种方法中, 将药物组合物给予哺乳动物以缓解疼痛。

[0168] 在另一种方法中, 将药物组合物给予哺乳动物以缓解慢性疼痛。

[0169] 在另一种方法中, 将药物组合物给予对哺乳动物以缓解异常性疼痛。

[0170] 在另一种方法中, 药物组合物为口服给药。

[0171] 在另一种方法中, 药物组合物为腹膜内给药。

[0172] 在另一种方法中, 将组合物给予哺乳动物以治疗下列病症: 慢性疼痛、内脏疼痛、神经性疼痛、角膜疼痛、青光眼、眼内压升高、缺血性神经病变、神经变性疾病、腹泻、鼻充血、肌痉挛状态、多尿、戒断综合征、神经变性疾病、视神经病变、脊柱缺血、中风、记忆和认知缺乏、注意力缺陷疾病、精神病、躁狂病、焦虑、抑郁、高血压、充血性心力衰竭、心肌缺血、关节炎、脊椎炎、痛风性关节炎、骨性关节炎、幼年性关节炎、自身免疫性疾病、红斑狼疮、慢性胃肠炎、克隆氏病 (Crohn's disease)、胃炎、肠易激综合征 (IBS)、机能性消化不良和溃疡性结肠炎。

[0173] 在另一种方法中, 将组合物给予哺乳动物以治疗青光眼。

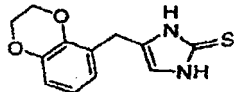
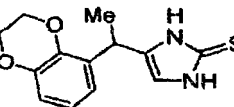
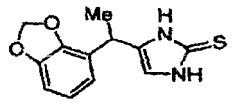
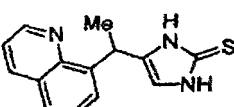
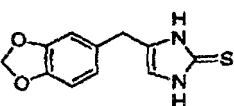
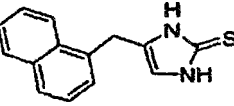
[0174] 在另一种方法中, 将组合物给予哺乳动物以治疗神经病变或神经变性疾病。

[0175] 在另一种方法中,将组合物给予哺乳动物以治疗肌痉挛状态。

[0176] 表 1 公开了本发明最优的化合物的结构式及其在测定作为  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体激动剂的能力试验中的活性。

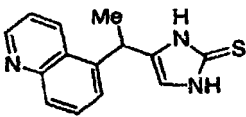
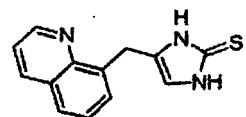
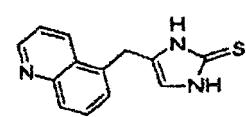
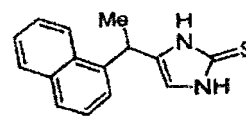
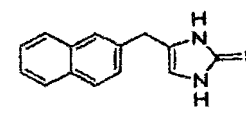
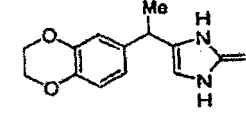
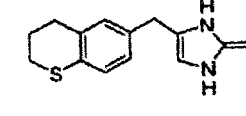
[0177] 表 1

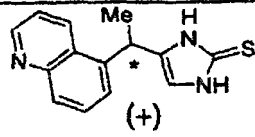
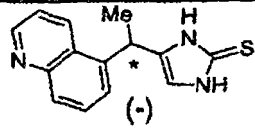
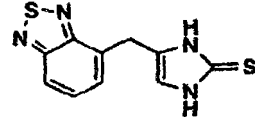
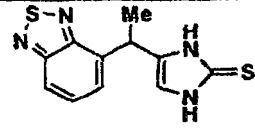
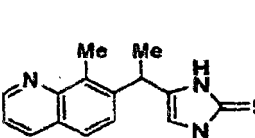
[0178] 生物数据:内在活性

| 结构   | Alpha<br>2A | Alpha<br>2B | Alpha<br>2C |
|--|-------------|-------------|-------------|
| <br>化合物 1   | 0.44        | 0.94        | 0.56        |
| <br>化合物 2   | 0.45        | 1.38        | 0.48        |
| <br>化合物 3  | 0.56        | 0.97        | 0.77        |
| <br>化合物 4 | 0.80        | 1.03        | 0.62        |
| <br>化合物 5 | NA          | 1.05        | NA          |
| <br>化合物 6 | 0.48        | 0.73        | 0.55        |

[0179]

[0180]

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
|  <p>化合物 7</p>    | NA   | 0.90 | NA   |
|  <p>化合物 8</p>    | 0.93 | 1.01 | 0.75 |
|  <p>化合物 9</p>    | NA   | 0.74 | NA   |
|  <p>化合物 10</p>   | 0.52 | 1.21 | NA   |
|  <p>化合物 11</p> | NA   | 0.94 | NA   |
|  <p>化合物 12</p> | 0.54 | 1.15 | NA   |
|  <p>化合物 13</p> | NA   | 0.95 | NA   |

| 结构  | Alpha<br>2A | Alpha<br>2B | Alpha<br>2C |
|---|-------------|-------------|-------------|
| <br>化合物 14   | NA          | 0.86        | NA          |
| <br>化合物 15   | NA          | 0.89        | NA          |
| <br>化合物 16   | NA          | 1.22        | 0.69        |
| <br>化合物 17   | NA          | 0.98        | NA          |
| <br>化合物 18 | 0.80        | 1.05        | 0.41        |

[0181]

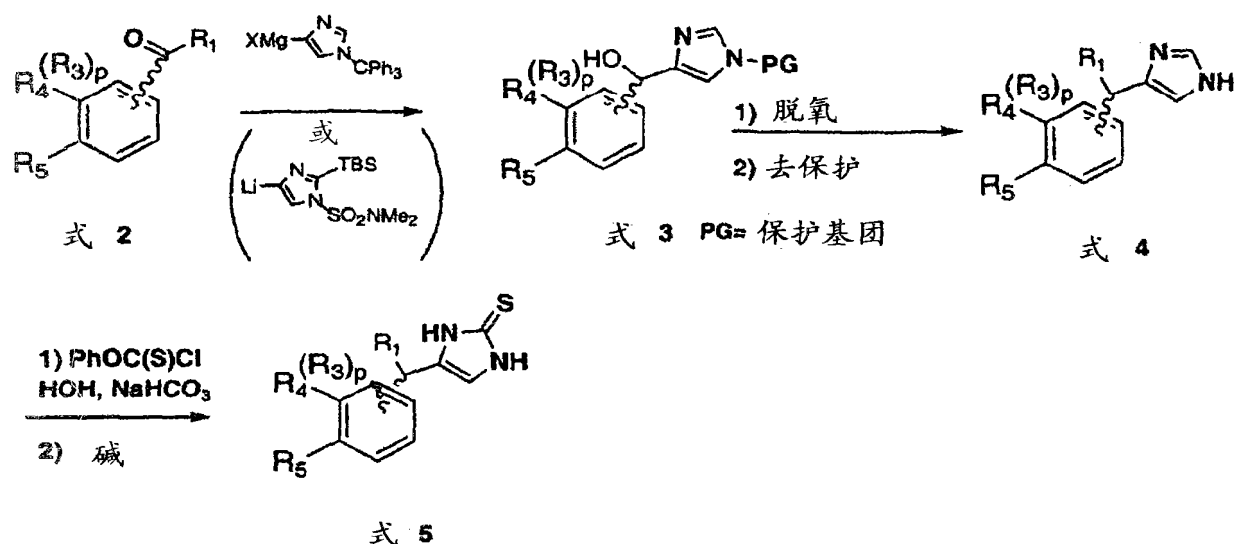
[0182] 获得本发明化合物的一般方法

[0183] 反应路线 A-E 说明了获得 4-(碳二环基)-咪唑-2-硫酮和 4-(杂二环基)-咪唑-2-硫酮的一般方法。

[0184] 反应路线 A 提供了制备式 1 化合物的一般方法, 所述式 1 化合物中两个  $R_1$  基团均代表氢, 或者一个  $R_1$  基团代表氢、另一个  $R_1$  基团代表烷基或式 1 中为变量  $R_1$  定义的其他基团。反应路线 A 中的其他变量与式 1 中的定义方式相同。式 2 的醛或酮为原料, 可通过商购获得, 或根据在化学科学和专利文献中已知的方法制备得到, 或通过对从业有机合成化学家而言显而易见的对已知方法的改进制备得到。式 2 的醛或酮与 4-碘-1-三苯基甲基-1H-咪唑的格氏试剂反应生成式 3 的三苯基甲基(三苯甲基)保护的羟基咪唑化合物。桥联羟基部分的脱氧可通过几种方法完成, 例如使用溶于三乙基硅烷 ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) 的三氟乙酸 (TFA) 进行处理, 或将醇氧化成酮, 再按 Wolff-Kishner 还原反应的黄鸣龙改进法还原该酮; 然后进行三苯基甲基基团的酸去保护生成式 4 的咪唑。式 4 的咪唑在碳酸氢钠和水的存在下与氯代硫羰基甲酸苯酯反应, 然后用碱——例如三乙胺——处理生成式 5 的 4-(碳二环基)-咪唑-2-硫酮和 4-(杂二环基)-咪唑-2-硫酮。式 5 化合物包括在本发明的范围内。

[0185] 反应路线 A

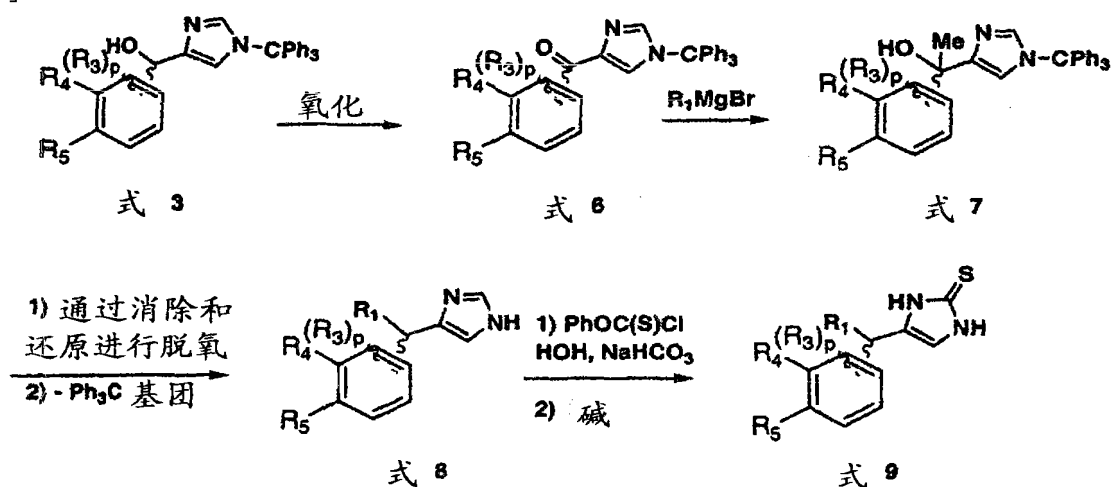
[0186]



[0187] 反应路线 B 描述了另一种制备本发明范围内的 4-(碳二环基)-咪唑-2-硫酮和 4-(杂二环基)-咪唑-2-硫酮的一般方法, 其中一个  $R_1$  基团代表氢, 另一个  $R_1$  基团如式 1 中的定义。本路线中, 将按反应路线 A 制备的式 3 化合物氧化为式 6 的酮化合物。加入格氏试剂 ( $R_1MgBr$ ) 生成式 7 的叔醇。通过消去 / 还原方法对叔醇进行脱氧, 在酸性条件下去除三苯甲基保护基团, 生成式 8 的咪唑化合物。使式 8 的咪唑在碳酸氢钠和水的存在下与氯代硫羰基甲酸苯酯反应, 然后用碱——例如三乙胺——处理, 生成式 9 的 4-(碳二环基)-咪唑-2-硫酮和 4-(杂二环基)-咪唑-2-硫酮。

[0188] 反应路线 B

[0189]

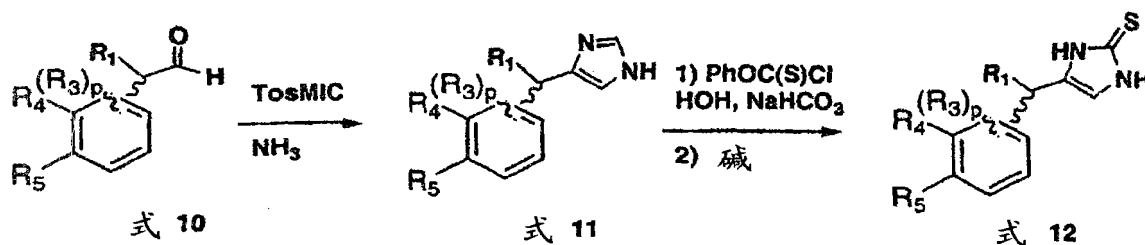


[0190] 反应路线 C 公开了另一种制备本发明的化合物的一般方法, 其中式 1 的一个  $R_1$  基团代表氢, 另一个  $R_1$  基团如式 1 中的定义。本路线也使用醛作为原料, 即式 10 作为原料, 所述醛可通过商购获得, 或根据在化学科学和专利文献中已知的方法制备得到, 或通过对从业有机合成化学家而言显而易见的对已知方法的改进制备得到。式 10 的醛与甲苯磺酰基甲基脒 (tosyl methylisocyanide, TosMIC) 和氰化钠反应, 然后在过量氨水存在下加热

生成式 11 的咪唑化合物。将式 11 的咪唑与如上所述的氯代硫羰基甲酸苯酯反应以获得式 12 化合物。

[0191] 反应路线 C

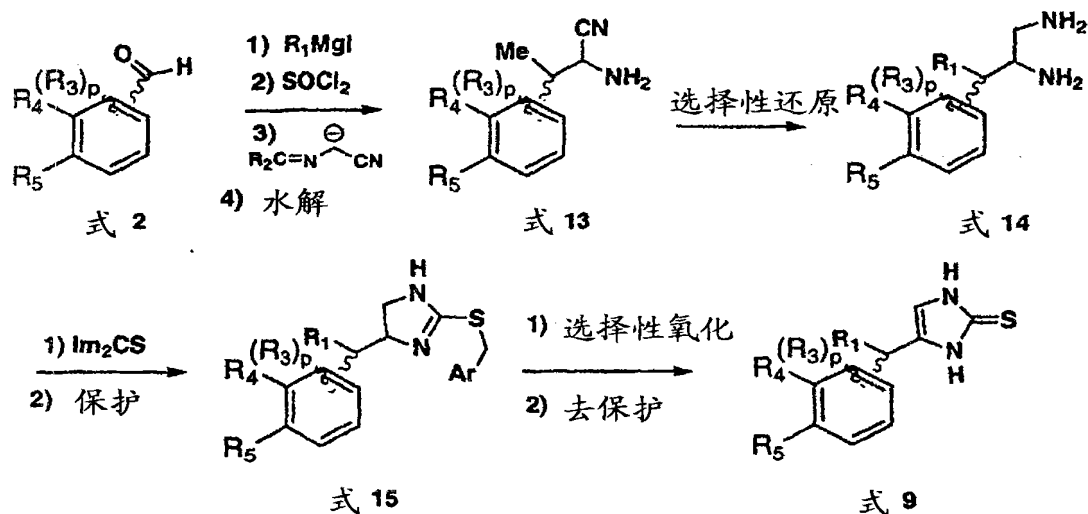
[0192]



[0193] 反应路线 D 是另一种制备本发明的化合物的一般方法,其中式 1 的一个  $R_1$  基团代表氢,另一个  $R_1$  基团如式 1 中的定义。本路线也使用式 2 的醛作为原料。式 2 的醛与格氏试剂 ( $R_1MgBr$ ) 反应,通过亚硫酰氯的作用使获得的醇转化为相应的氯化物。通过 N-(二苯亚甲基)氨基乙腈的阴离子锂对氯的亲核取代和水解生成式 13 的氨基腈化合物。经过选择性还原(例如具有胺添加剂的 Raney Ni 2800)生成式 14 的二胺(diamine)化合物。式 15 的二胺与硫代羰基-二咪唑反应并用对甲氧苄基氯保护硫酮得到式 15 化合物。用 Swern 型试剂氧化式 15 化合物并在酸性条件下去保护得到式 9 化合物。

[0194] 反应路线 D

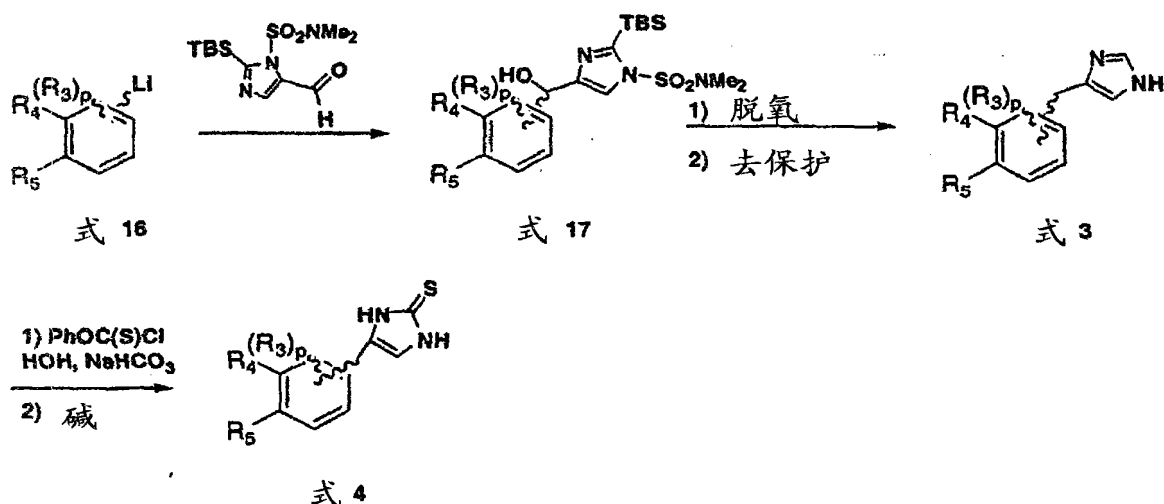
[0195]



[0196] 反应路线 E 公开了一种制备本发明的化合物的一般方法,其中式 1 的两个  $R_1$  基团均代表氢。反应路线 E 是路线 A 的逆过程,其中在一般芳香组分上生成亲核体(式 16)。将该亲核体(式 16)加到被保护的咪唑化合物(式 17)所连接的羰基上。中间体如式 17 的转化通过在反应路线 A 中的方法完成以形成式 18 化合物。

[0197] 反应路线 E

[0198]

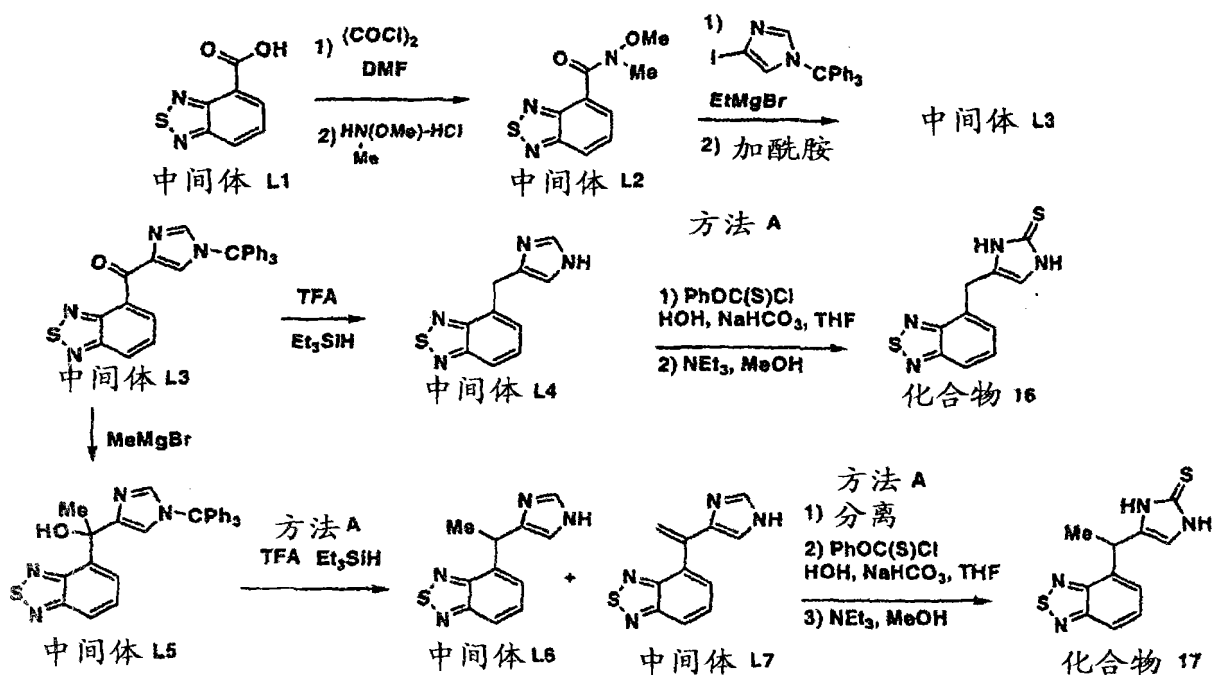


[0199] 实施例 L

[0200] 方法 L: 制备 4- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基甲基 -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 16) 和 4-(1- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 17) 的步骤

[0201] 实施例 L

[0202]



[0203] 生成中间体 L3 的一般方法:

[0204] 室温下用草酰氯 (浓度为 2M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 5.1mL) 和 DMF (催化量) 处理苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 甲酸 (中间体 L1) (1.8g, 9.99mmol) (Maybridge 市售) 的苯 (100mL) 悬浮液 1 小时。在真空下除去溶剂并重新悬浮在苯中。将混合物滗析入烧瓶中并在真空下浓缩。将酰氯中间体溶解在氯仿 (10mL) 中并在 0°C 下加入溶有 N, O- 二甲基羟基胺 -HCl (1.47g, 15mmol) (Aldrich 市售) 和三乙胺 (4mL, 30mmol) 的氯仿 (90mL) 中。室温下将混合物搅拌

2 小时。对混合物进行标准水性处理 (standard aqueous work-up)。在真空下去除所有溶剂,通过色谱法使用硅胶用 50% EtOAc : 己烷纯化剩余物得到 2g(两步的收率为 90%) 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 甲酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺 (中间体 L2)。

[0205] 室温下用溴化乙基镁 (4.8mL, 14.4mmol, 浓度为 3M 于 THF 中) 处理含 4- 碘 -1- 三苯甲基咪唑 (Synchem 市售) (6.3g, 14.4mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 混合物,并反应 1 小时。室温下用注射器加入苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 甲酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺 (中间体 L2) (2.0g, 9.0mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液并搅拌 40 分钟。通过常规水性处理分离出剩余物,并通过色谱法使用硅胶用 30% EtOAc : 己烷纯化剩余物得到 1g(25%) 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - (1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲酮 (中间体 L3)。

[0206] 将中间体 L3 转化为 4- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基甲基 -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 16)

[0207] 室温下用三乙基硅烷 (8mL) 和三氟乙酸 (8mL) 处理苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - (1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲酮 (中间体 L3) (500mg, 1.12mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液 48 小时。真空下蒸发该混合物并用 ~ 7M NH<sub>3</sub>-MeOH 溶液将混合物骤停。将溶剂换成 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在硅胶上浓缩该溶液并通过用 3% NH<sub>3</sub>-MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱的色谱法对其进行纯化,得到 4-(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯并 [1,2,5] 噻二唑 (中间体 L4)。通过方法 A 中合适的步骤对 4-(1H- 咪唑 -4- 基甲基) - 苯并 [1,2,5] 噻二唑 (中间体 L4) 进行处理,得到 4- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基甲基 -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 16)。

[0208] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) : δ 12.01 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.23 (s, 2H)。

[0209] 将中间体 L3 转化为 4- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基甲基 -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 17)

[0210] 在 -15 °C 下用 MeMgBr (0.7mL, 浓度为 3M 于乙醚中) 处理苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - (1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲酮 (中间体 L3) (448mg, 1.0mmol) 的 THF (20mL) 溶液 ~ 1 小时。用水和一些碳酸氢钠使反应混合物骤停。分层并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,蒸发并通过柱色谱法用硅胶用 60% EtOAc : 己烷纯化。得到 130mg (25%) 1- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - (1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 乙醇 (中间体 L5)。

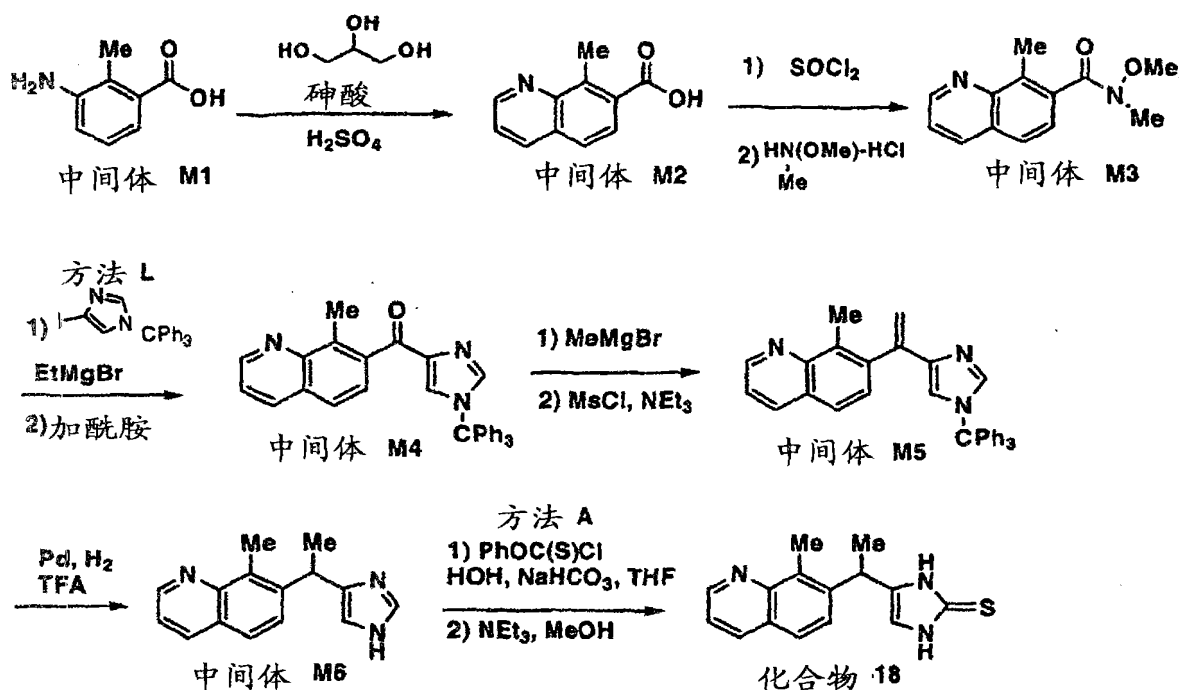
[0211] 通过方法 A 中合适的步骤对 1- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - (1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 乙醇 (中间体 L5) 进行处理得到 4-(1- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -4- 基 - 乙基) -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 17)。

[0212] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) : δ 10.76 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H), 7.90 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.53 (t, J = 5.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (q, J = 6.9Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.5Hz, 2H)。

[0213] 方法 M : 制备 4-[1-(8- 甲基 - 喹啉 -7- 基) - 乙基] -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (化合物 18) 的步骤

[0214] 实施例 M

[0215]



[0216] 将溶于丙三醇 (5.8mL, 79.2mmol) 的 3-氨基-2-甲基苯甲酸 (中间体 M1) (6.06g, 39.6mmol) (Aldrich 市售) 和 7.43g 砷酸 ( $\text{H}_5\text{As}_3\text{O}_{10}$ ) (VWR/ALFA 市售) 的混合物与硫酸 (9mL) 加热至  $160^\circ\text{C}$  并维持 5 小时。将混合物冷却到室温, 用水稀释并用硅藻土床层过滤。用 2M NaOH 将 pH 调整到 pH6-7。用  $\text{CHCl}_3$  : MeOH (3 : 1) 对水层进行彻底的萃取。合并有机相并在真空下蒸发获得固体。将固体用  $\text{CHCl}_3$  研磨 (titurate) 并收集到玻璃料 (glassfrit) 上。用己烷洗涤固体物质并在高度真空下干燥, 得到纯的固体 3.86g (51%) 8-甲基喹啉-7-甲酸 (中间体 M2)。

[0217] 将 8-甲基喹啉-7-甲酸 (中间体 M2) (3.86g, 20.6mmol) 的亚硫酸氯 (15mL) 溶液加热回流 1 小时。将混合物冷却至室温并在真空下浓缩。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释所得物质并将其滗析入干净烧瓶中。在  $0^\circ\text{C}$  下用 N,0-二甲基羟基胺-HCl (3.0g, 30.1mmol) 和三乙胺 (10.6mL, 76mmol) 处理混合物。室温下将混合物搅拌几小时。如方法 L 中那样, 经过常规水性处理后, 通过色谱法在硅胶上用 50% 至 60% EtOAc : 己烷纯化剩余物, 得到 3.91g (两步的收率为 82%) N-甲氧基-N-(8-二甲基喹啉-7-基)甲酰胺 (中间体 M3)。

[0218] 通过方法 L 中合适的步骤对 N-甲氧基-N-(8-二甲基喹啉-7-基)甲酰胺 (中间体 M3) (3.91g, 17mmol) 进行处理, 得到 (8-甲基喹啉-7-基)(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮 (中间体 M4) 3.59g (44%)。

[0219] 在  $0^\circ\text{C}$  下用  $\text{MeMgBr}$  (5.0mL, 浓度为 3M 于乙醚中) 处理 (8-甲基喹啉-7-基)(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮 (中间体 M4) (3.59g, 7.49mmol) 的 THF (100mL) 溶液 16 小时。用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) 使反应混合物骤停并用 EtOAc 萃取。分离各层并用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发并通过柱色谱法在硅胶上用 3% 至 4% 的  $\text{NH}_3$ -MeOH 纯化。在  $0^\circ\text{C}$  下用  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.4mL, 60.3mmol) 和甲磺酰氯 (1.75mL, 22.6mmol) 处理溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中的醇 3 小时。用水将混合物骤停并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。合并有机层并进行蒸发, 得到 2.14g (两步的收率为 60%) 8-甲基-7-[1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙烯基]喹啉 (中间体 M5)。该物质

不进行进一步纯化,直接用于下一步骤。

[0220] 室温下在  $H_2$  (45-50psi) 中在 10 % 的 Pd/C (0.51g) 的作用下将 8-甲基-7-[1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙基]喹啉(中间体 M5) (2.14g, 4.49mmol) 的 TFA (~40mL) 溶液还原 16 小时。用硅藻土将混合物过滤并在真空下去除溶剂。通过色谱法用硅胶用 2-4% 的  $NH_3-MeOH : CH_2Cl_2$  纯化剩余物,得到 834mg (79%) 7-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-8-甲基喹啉(中间体 M6)。

[0221] 通过方法 A 中合适的步骤对 7-[1-(1H-咪唑-4-基)乙基]-8-甲基喹啉(中间体 M6) 进行处理,得到 4-[1-(8-甲基-喹啉-7-基)-乙基]-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物 18)。

[0222]  $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  11.91 (brs, 1H), 11.77 (brs, 1H), 8.92 (dd,  $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.44 (q,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[0223] 生物活性,给药方式

[0224] 本发明的咪唑-2-硫酮化合物是  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的激动剂。与  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体相比,本发明的多种化合物优先为  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的特异性或选择性激动剂,且对  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的特异性或选择性较差。本发明化合物的特异性或选择性  $\alpha_{2B}$  激动剂活性和 / 或特异性或选择性较差的  $\alpha_{2C}$  激动剂活性在称为受体选择与扩增技术 (Receptor Selection and Amplification Technology, RSAT) 分析的检测方法中得到证实,该检测方法在出版物 Messier et. al., 1995, Pharmacol. Toxicol. 76, pp. 308 ~ 311 (通过援引的方式纳入本说明书) 中有描述,并且在下面也有描述。与该检测方法相关的另一篇参考文献是 Conklin et. al. (1993) Nature 363 :274 ~ 6, 该文献也通过援引的方式纳入本说明书。

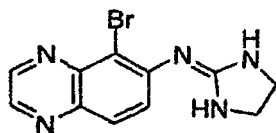
[0225] 受体选择与扩增技术 (RSAT) 检测方法

[0226] RSAT 检测方法可测量受体介导的接触抑制的丧失,所述丧失导致汇合细胞的混合群体中含有受体的细胞的选择性增殖。细胞数量的增加可用适当的转染标记基因如  $\beta$ -半乳糖苷酶估算,其活性可容易地在 96 孔微量板中测量。激活 G 蛋白 Gq 的受体引发该应答。 $\alpha_2$  受体通常与 Gi 偶联,它在与含 Gi 受体识别结构域的、被称为 Gq/i5 的杂合 Gq 蛋白共表达时激活 RSAT 应答。

[0227] 将 NIH-3T3 细胞以  $2 \times 10^6$  的密度接种到 15cm 的平皿中,并置于含 10% 小牛血清的杜尔贝科改性伊格尔培养基 (Dulbecco's modified Eagle's medium) 中培养。一天后,通过磷酸钙沉淀法将编码 p-SV- $\beta$ -半乳糖苷酶 (5 ~ 10  $\mu$ g)、受体 (1 ~ 2  $\mu$ g) 和 G 蛋白 (1 ~ 2  $\mu$ g) 的哺乳动物表达质粒共转染该细胞。转染混合物中还可包括 40  $\mu$ g 的鲑精 DNA。在第二天添加新鲜培养基,1-2 天后收集细胞并将其等分为 50 份冷冻。解冻上述细胞,并将 100  $\mu$ l 该细胞加入 96 孔微量板中的 100  $\mu$ l 等分不同浓度的药物,设三个平行。在 37°C 继续培养 72 ~ 96 小时。用磷酸盐缓冲的盐水洗涤后,检测  $\beta$ -半乳糖苷酶活性,其检测方法包括:加入 200  $\mu$ l 显色底物 (由溶于磷酸盐缓冲盐水的 3.5mM 的邻硝基苯基- $\beta$ -右旋吡喃半乳糖苷和 0.5% 的 Nonidet P-40 组成),于 30°C 培养过夜,并在 420nm 处测量光密度。吸光度为酶活性的一个量度,它由细胞数量决定并反映受体介导的细胞增殖。效力或内在

活性计算为针对每种受体亚型的药物的最大影响与标准全激动剂的最大影响的比值。溴莫尼定,又称为 UK14304,其化学结构如下所示,用作  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和  $\alpha_{2C}$  受体的标准激动剂。

[0228]



[0229] 溴莫尼定

[0230] 本发明可治疗的疾病包括,但不限于以下症状的神经变性方面:

[0231] 黄斑病变 / 视网膜变性非渗出性年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、渗出性年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病变、中心性浆液性脉络视网膜病变、囊样黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿、近视性视网膜变性,

[0232] 葡萄膜炎 / 视网膜炎 / 脉络膜炎 / 其它炎症疾病急性多病灶鱼鳞板状色素上皮病、白塞氏病、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变 (Birdshot Retinopathy)、感染 (梅毒、莱姆病、结核病、弓形体病)、中间葡萄膜炎 (扁平处睫状体炎)、多病灶性脉络膜炎、多发性暂时性白点综合征 (MEWDS)、眼部结节病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维变性与葡萄膜炎综合征、伏格特 - 小柳 - 原田三氏综合征、点状内层脉络膜病变、急性后极多发性鳞状色素上皮病变、急性视网膜色素上皮炎、急性黄斑视神经视网膜炎

[0233] 血管疾病 / 渗出性疾病糖尿病性视网膜病变、视网膜动脉闭塞性疾病、视网膜中央静脉闭塞、弥漫性血管内凝血、视网膜静脉分枝闭塞、高血压性眼底变化、眼部缺血综合征、视网膜微动脉瘤 (Retinal Arterial Microaneurysm)、渗出性视网膜炎 (Coat's Disease)、旁中心凹毛细血管扩张 (Parafoveal Telangiectasis)、单侧视网膜静脉闭塞 (Hemi-Retinal Vein Occlusion)、视神经盘炎 (Papillophlebitis)、视网膜中央动脉闭塞、视网膜动脉分枝闭塞、颈动脉疾病 (CAD)、霜样树枝状视网膜血管炎、镰状红细胞性视网膜病及其它血红蛋白病、血管样条纹症、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、伊尔斯氏病

[0234] 创伤性 / 外科手术性 / 环境性交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜炎疾病、视网膜脱离、创伤、激光、PDT、光凝固法、手术中灌注不足、放射性视网膜病变、骨髓移植性视网膜病变

[0235] 增殖性疾病增殖性玻璃体视网膜病变 (Proliferative Vitreal Retinopathy) 及视网膜外层膜 (Epiretinal Membrane)

[0236] 传染性疾病眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、眼假组织胞浆菌病综合征 (POHS)、眼内炎、弓形体病、HIV 感染相关视网膜疾病、HIV 感染相关脉络膜疾病、HIV 感染相关葡萄膜疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、急进性外周视网膜坏死 (Progressive Outer Retinal Necrosis)、真菌视网膜炎、眼梅毒、眼结核、弥散性单侧亚急性视神经视网膜炎 (Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis)、蝇蛆病

[0237] 遗传性疾病视网膜色素变性、视网膜营养不良相关全身性疾病、先天性静止性夜盲、锥体营养不良、斯塔加特氏病 (Stargardt's Disease) 及黄点状眼底、Best's 疾病、图形样视网膜色素上皮营养不良 (Pattern Dystrophy of the Retinal Pigmented Epithelium)、X- 连锁染色体视网膜劈裂症、Sorsby's 眼底营养不良、良性集中性黄斑病变 (Benign Concentric Maculopathy)、Bietti's 晶状体营养不良 (Bietti's Crystalline Dystrophy)、弹性纤维性假黄瘤

[0238] 视网膜撕裂 / 裂孔、视网膜脱离、黄斑裂孔、巨大视网膜撕裂

[0239] 肿瘤、肿瘤相关视网膜疾病、RPE 先天性肥大、后葡萄膜黑素瘤 (Posterior Uveal Melanoma)、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移、视网膜及视网膜色素上皮细胞的组合错构瘤 (Combined Hamartoma)、视网膜母细胞瘤、眼底血管增生瘤 (Vasoproliferative Tumors of the Ocular Fundus)、视网膜星形细胞瘤、眼内淋巴瘤

[0240] 本发明的几种示例性化合物的 RSAT 检测结果及这些示例性化合物的化学式已在上述表 1 公开。NA 代表在低于 10 微摩尔的浓度时“无活性”。

[0241] 一般而言， $\alpha_2$  激动剂可缓解通常与应激时期相关的交感神经致敏病症。这包括以下神经学病变：1) 对刺激如颅内压、光和噪声的敏感性增加，其特征在于偏头痛和其它头痛；2) 对结肠刺激的敏感性增加，其特征在于肠易激综合征及其它 GI 障碍如机能性消化不良；3) 银屑病和其它皮肤学病症相关瘙痒的感知；4) 肌紧缩及肌痉挛状态；5) 对通常无害的刺激如轻抚和自发性疼痛的敏感性，其特征在于诸如纤维肌痛的病症；6) 包括高血压、心动过速、心肌缺血和外周血管收缩的多种心血管疾病；7) 包括肥胖症和胰岛素耐受在内的代谢性疾病；8) 诸如药物和酒精依赖、强迫症、图雷特综合征 (Tourette's syndrome)、注意力缺陷障碍、焦虑和抑郁的行为失常；9) 免疫系统的功能改变，如包括红斑狼疮和干眼症在内的自身免疫疾病；10) 慢性炎性疾病，如克隆氏病和胃炎；11) 出汗 (多汗症) 及战栗；以及 12) 性功能障碍。

[0242] 包括  $\alpha_{2B/2C}$  激动剂的  $\alpha_2$  激动剂也可用于治疗青光眼、眼内压升高、神经变性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森氏疾病、ALS、精神分裂症、缺血性神经损伤例如中风或脊柱损伤，以及在如下病症中出现的视网膜损伤：青光眼、黄斑变性、糖尿病性视网膜病、视网膜变性、Leber 氏视神经病变、其它视神经病变、通常与多发性硬化相关的视神经炎、视网膜静脉闭塞，以及出现在诸如光动力学治疗法和 LASIX 之后的视网膜损伤。另外还包括慢性疼痛病症例如癌症疼痛、手术后疼痛、异常性疼痛、神经性疼痛、CRPS 或灼性神经痛、内脏疼痛。

[0243] 如果化合物对  $\alpha_{2B}$  或  $\alpha_{2C}$  受体的活性比对  $\alpha_{2A}$  受体的大、优选至少大 10 倍，则认为该化合物是优于  $\alpha_{2A}$  受体的  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体选择性激动剂。从上述表中可以看出本发明的多种化合物是上述定义内的  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体的特异性或选择性激动剂，并且实际上对  $\alpha_{2A}$  受体无激动剂样活性或仅有不显著的激动剂样活性。

[0244] 因此，本发明的咪唑-2-硫酮化合物可用于治疗对  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂、特别是对  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体激动剂治疗有响应的病症和疾病的神经学病变。所述病症和疾病包括但不限于：疼痛，包括慢性疼痛 (可包括但不限于内脏来源、炎症来源、牵涉性来源或神经变性来源)、神经性疼痛、角膜疼痛；青光眼；降低升高的眼内压；缺血性神经病变和其它神经变性疾病；腹泻及鼻充血。慢性疼痛可由包括但不限于如下的病症引起或与之相伴：关节炎 (包括类风湿性关节炎)、脊椎炎、痛风性关节炎、骨性关节炎、幼年性关节炎，和自身免疫性疾病包括但不限于红斑狼疮。内脏疼痛可包括但不限于癌症引起的疼痛或通过例如化学疗法或放射疗法治疗癌症所伴随的疼痛。此外，本发明化合物还可用于治疗包括排尿机能亢进、多尿、戒断综合征在内的肌痉挛状态、包括视神经病变、脊柱缺血和中风、记忆和认知缺陷、注意力缺陷障碍在内的神经变性疾病、包括躁狂病、焦虑、抑郁在内的精神病、高血压、充血性心力衰竭、心肌缺血和鼻充血、慢性肠胃炎、克隆氏病、胃炎、肠易激综合征 (IBS)、机能性消化不良和溃疡性结肠炎。本发明的  $\alpha_{2B/2C}$  特异性或选择

性化合物的活性极为有利,因为将这些化合物给予哺乳动物并不会引起镇静作用或显著心血管作用(例如血压或心率的变化)。

[0245] 本发明化合物作为特别是慢性疼痛模型中高度有效的镇痛药起作用,并可作为这样的一种镇痛药而使用,并且具有最小的不良副作用,如镇静或心血管压力下降,这些不良副作用在使用其它的  $\alpha_2$  受体激动剂时常见。

[0246] 本发明化合物可以药用有效剂量给药。所述剂量通常是产生所需疗效所需的最低剂量;在治疗慢性疼痛中,该剂量约为将疼痛产生的不适降低到可容忍水平所需的量。通常,上述剂量在 1 ~ 1000mg/ 天的范围内;优选在 10 至 500mg/ 天的范围内。然而,在任何给定情况下,待给药化合物的实际量将由医师考虑相关情况后确定,这些相关情况包括例如疼痛的严重程度、患者的年龄和体重、患者的总体身体状况,引起疼痛的原因以及给药途径。

[0247] 所述化合物可用于哺乳动物特别是人的疼痛的治疗。优选地,化合物可以任何可接受的形式——例如片剂、液体、胶囊、粉剂等——向患者口服给药。但是,也可能希望或必须采用其它途径,特别是当患者恶心时。所述其它途径可包括但不限于经皮、肠胃外、皮下、鼻内、鞘内、肌内、静脉及直肠内给药模式。此外,还可设计制剂在指定时间段内延缓活性化合物的释放,或精细控制药物在治疗期间指定时间的释放量。

[0248] 本发明的另一个方面旨在提供一种治疗组合物,所述治疗组合物含有式 1 化合物及该化合物可药用的盐和可药用的赋形剂。所述赋形剂可以是载体或稀释剂;赋形剂通常与活性化合物相混合,或可稀释或封装活性化合物。如果是稀释剂,则载体可为用作活性化合物赋形剂或载体的固体、半固体或液体材料。制剂还可包括润湿剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂和 / 或芳香剂。如果以眼药或输注形式使用,则制剂通常包括一种或多种盐以影响制剂的渗透压。

[0249] 另一方面,本发明涉及通过将一种或多种式 1 化合物或其可药用的盐给药至向需要它们的哺乳动物来治疗疼痛、特别是慢性疼痛的方法。如上所述,所述化合物通常制成与所需递送模式相一致的形式。

[0250] 已知慢性疼痛(例如癌症、关节炎和多种神经变性损伤引起的疼痛)和急性疼痛(例如由诸如组织切伤、夹伤、刺伤或压伤等即时的机械刺激产生的疼痛)是不同的神经学现象,这些神经学现象在很大程度上是由不同神经纤维和神经受体介导,或通过上述神经受慢性刺激后的重排或机能改变介导。急性疼痛的镇静作用主要由称为 C 纤维的传入神经纤维快速传递,这种 C 纤维通常对机械、热和化学刺激有高阈值。慢性疼痛的机理还没有完全了解,而急性组织损伤可在初始刺激后的几分钟或几小时内引起继发症状,包括引起疼痛应答所必需的刺激强度的区域性降低。这种通常出现在由最初刺激位点发散的(但大于该位点的)区域的现象称为痛觉过敏。继发应答可引起对机械或热刺激的敏感性显著增加。

[0251] A 传入纤维(A $\beta$  和 A\* 纤维)可在比 C 纤维阈值低的阈值下受刺激,并且似乎与慢性疼痛的感知有关。例如,在一般情况下,这些纤维的低阈值刺激(例如轻拂或呵痒)是不疼的。但是,在某些情况下,例如神经损伤后或在被称为带状疱疹的疱疹病毒介导的病症中,即使施加轻抚或衣物的轻拂也是非常疼的。上述病症称为异常性疼痛,并且似乎至少部分地由 A $\beta$  传入神经介导。C 纤维也可能与慢性疼痛的感知有关,但如果这样的话,似乎明

显地,神经元在一段时间内的持续放电 (firing) 会产生某种引起对慢性疼痛的感知的变化。

[0252] “急性疼痛”指由损伤——例如切伤、压伤、烧伤——或诸如暴露于红辣椒中的活性组分——辣椒素的化学刺激引起的即时的、通常阈值较高的疼痛。

[0253] “慢性疼痛”指不同于急性疼痛的疼痛,例如但不限于神经性疼痛、内脏疼痛(包括由克隆氏病和肠易激综合征(IBS)所引起的此类疼痛)和牵涉性疼痛。

[0254] 下面的体内检测可用于表明本发明化合物的生物活性。

#### [0255] 镇静活性

[0256] 为检测镇静作用,向6只雄性 Sprague-Dawley 大鼠腹膜内注射(i. p.) 给药于盐水或 DMSO 载体中的试验化合物 3mg/kg。给药后30分钟通过监视其运动能力对镇静作用进行评分,如下所述。

[0257] 称量 Sprague-Dawley 大鼠的体重,并腹膜内注射适宜浓度(即以 3mg/ml,最终剂量 3mg/kg) 的药液 1ml/kg 体重。通常将试验化合物在约 10 至 50% 的 DMSO 中配制。结果与注射 1mg/kg 的盐水或 10 ~ 50% 的 DMSO 的对照组比较。然后在药液注射后 30 分钟测定大鼠的活动情况。将大鼠置于暗箱中,并用数字分析仪(Omnitech Electronic)测定其五分钟内的探索行为(exploratory behavior)。机器将记录下每次大鼠打断 X 和 Y 方向上 32 光电束阵列的时间。

[0258] 在该最高达 1mg/kg 剂量的腹膜内检测中试验了本发明的代表性化合物 7 和 15,发现没有镇静作用。预计本发明其它化合物在上述试验中的结果也将表明本发明化合物没有显著的镇静活性。

#### [0259] 对心血管系统的影响

[0260] 为测试化合物对心血管系统的影响,一般向六只食蟹猴(cynomolgus monkey) 静脉内注射(i. v.) 500  $\mu$ g/kg 的试验化合物或通过口服管饲法给药 3mg/kg 的试验化合物。在给药后 30 分钟到 6 个小时的时间间隔内测量化合物对动物血压和心率的影响。采用为用于猴而改进过的压脉带式血压计记录相对于给药前 30 分钟的基线测量值所发生的峰值变化。

[0261] 具体及一般而言,测量猴的体重(约 4kg),并向动物臂膀的头静脉中注射合适体积(0.1ml/kg) 的由试验化合物配制于 10 ~ 50% DMSO 所制成的 5mg/ml 的溶液。在 0.5、1、2、4 和 6 小时时用 BP 100S 自动血压计(Nippon Colin,日本)进行心血管的测量。

[0262] 预计上述试验结果表明本发明化合物对心血管系统没有影响或仅有最小可检测影响。

#### [0263] 急性疼痛的缓解

[0264] 测量急性疼痛敏感性的模型通常包括热刺激的暂时施加;所述刺激导致计划性逃避机能(programmed escape mechanism) 以使受影响的部位离开刺激。适宜的刺激应包括高阈值温度感受器的激活及将疼痛信号传递到脊髓的 C 纤维背根神经节的激活。

[0265] 逃避应答可为“有线的”即仅通过脊柱神经元发生,所述神经元接收来自受到刺激的神经受体的输入信号并导致“逃避”神经肌肉应答,或者逃避应答也可发生在脊椎上一即脑水平上。测量伤害性反射的常用方法包括对热刺激后啮齿动物爪的收缩及轻舔爪进行量化。参考 Dirig, D. M. et al., J. Neurosci. Methods 76:183-191(1997) 和 Hargreaves,

K. et al., Pain 32 :77-88(1988),所述文献在此通过援引的方式纳入。

[0266] 在上面后述模型的变化形式中,通过将雄性 Sprague-Dawley 大鼠置于根据 Hargreaves et al. 的描述所构建的可商购的热刺激装置上对其进行测试。该装置由包括玻璃板的箱子组成。伤害性刺激由可移动的聚焦发射灯泡提供,使刺激可施加在试验动物一只或两只后爪的后跟上。由光源启动定时器,并通过使用可关闭计时器和光的光电二极管运动传感器阵列记录应答反应时间(response latency)(定义为施加刺激与后爪突然收缩之间的时间)。刺激的强度可通过光源的电流调节加以控制。加热在 20 秒后自动停止以防止损伤组织。

[0267] 通常每四只试验动物一组,测量其体重(约 0.3kg)并向其腹膜内注射(i. p.)配制于约 10 ~ 50%的二甲基亚砜(DMSO)载体的试验化合物 1ml/kg。通常动物接受 0.1mg/kg 和 1mg/kg 剂量的三种化合物。试验前将大鼠置于测试室中适应约 15 分钟。在给药后 30、60 和 120 分钟测量爪收缩的反应时间。间隔 1 分钟测量右爪和左爪,计算各爪应答反应时间的平均值。刺激强度足以向各大鼠的后爪提供 45 ~ 50 摄氏度的温度。

#### [0268] 慢性疼痛的缓解

[0269] 根据 Kim 和 Chung 1992, Pain 150, 355 ~ 363 页的慢性疼痛(特别是外周神经病变)模型(Chung 模型)包括实验动物中一侧 L5(也可选用 L6)脊柱神经的手术结扎。手术后痊愈的大鼠体重恢复并表现出与普通大鼠相似的总体活性水平。然而,上述大鼠的足部出现异常,其中后爪中度外翻并且脚趾紧握在一起。更重要的是,受手术影响一侧的后爪在手术后约 1 周内对低阈值机械刺激——诸如人类轻触所产生的微弱感觉——引起的疼痛似乎很敏感。上述对通常非疼痛性轻触的敏感性称为“触觉异常性疼痛”并持续至少两个月。该反应包括抬起受影响的后爪以逃避刺激,轻舔爪并保持其悬空多秒。上述反应在对照组中均不常见。

[0270] 手术前麻醉大鼠。将手术部位的毛刮净并用聚维酮碘(betadine)或奴佛卜因(Novacaine)准备好手术部位。从胸椎 XIII 向下到骶骨切开,并使肌肉组织从 L4 到 S2 水平的脊椎骨(左侧)上分离。找到 L6 脊椎骨,用小骨钳小心去除横突,使得暴露出 L4 ~ L6 脊柱神经。分出 L5 ~ L6 脊柱神经并用 6-0 丝线将其紧紧结扎起来。在右侧进行相同的手术步骤以作为对照,除了不进行脊柱神经的结扎。

[0271] 确定止血完全后缝合伤口。在切开区域施用少量抗生素药膏后,将动物转移到调热-温灯下的塑料恢复笼中。在实验当天即手术后至少七天,通过腹膜内(i. p.)注射或口服管饲法向通常每试验组 6 只大鼠给药试验药物。对于 i. p. 注射,化合物配制于 dH<sub>2</sub>O 中并以 1ml/kg 体重的量使用 18 号 3 英寸管饲针(gavage needle)给药,所述管饲针缓慢通过食道插入胃中。

[0272] 在给药前及给药 30 分钟后用弗雷氏毛测量触觉异常性疼痛,所述弗雷氏毛是一系列硬度递增的细毛。将大鼠置于底部为金属网网的塑料笼中并允许适应约 30 分钟。穿过丝网用足以产生轻微弯曲的力向大鼠后爪的脚底中部区域垂直施加弗雷氏毛并保持 6 ~ 8 秒。施加的力据计算在 0.41 ~ 15.1 克的范围内。如果爪收缩敏捷,则认为是阳性反应。正常动物将不在此范围内的刺激产生应答,但经手术结扎的爪对 1 ~ 2 克毛产生收缩应答。采用 Dixon, W. J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20 :441-462(1980)的方法测定 50%爪收缩阈值,该文献在此通过援引的方式纳入。比较用药前后的阈值并以 15.1 克的正常阈值为

基础计算触觉敏感性的逆转百分比。

[0273] 表 2

[0274] 神经性疼痛的 Chung 模型中本发明化合物的活性 (疼痛逆转%  $\pm$  SEM)

[0275] 化合物 7 的给药剂量和途径

| 化合物 | 10 $\mu$ g/kg | 30 $\mu$ g/kg  | 300 $\mu$ g/kg |
|-----|---------------|----------------|----------------|
|     | 腹膜内           | 腹膜内            | 腹膜内            |
| 7   | 2.9 $\pm$ 0.7 | 65.8 $\pm$ 6.1 | 77.7 $\pm$ 7.2 |

[0277] 化合物 7 和化合物 15 的给药剂量和途径

| 化合物 | 3 $\mu$ g/kg   | 10 $\mu$ g/kg  | 30 $\mu$ g/kg  | 100 $\mu$ g/kg |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
|     | p.o.           | p.o.           | p.o.           | p.o.           |
| 7   |                |                | 77.0 $\pm$ 5.1 |                |
| 15  | 58.0 $\pm$ 5.3 | 78.0 $\pm$ 4.6 | 82.0 $\pm$ 6.2 | 81.0 $\pm$ 8.1 |

[0279] 所有测量在给药后 30 分钟进行。

[0280] 与处理前的值相比 p 值 < 0.001。

[0281] 表 2 所示结果表明本发明的这些化合物显著缓解异常性疼痛,并且基于所述试验和 / 或化合物所具有的优先激活  $\alpha_{2B}$  和 / 或  $\alpha_{2C}$  肾上腺素能受体而非  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体的能力,预计本发明化合物可用作缓解异常性疼痛和慢性疼痛的镇痛药。

[0282] 小鼠硫前列酮 (Mouse Sulprostone) 模型是另一种模型,其中小鼠体内的慢性疼痛、异常性疼痛可通过对动物使用体积为 5  $\mu$ l 的溶于 50% DMSO 中的 200ng 硫前列酮 (前列腺素 E2 受体激动剂) 进行鞘膜内处理引入。在该模型中,在从最后一次给予硫前列酮后 15 分钟开始的 35 分钟内,对漆刷击打肋腹产生的疼痛反应评分 8 次。Minami et al., 57Pain 217-223 (1994), 在此通过援引的方式纳入。单独进行硫前列酮处理可以在 16 分的评分标准中达到 12-13 分。

[0283] 在该模型的变化形式中,可通过腹膜内注射 300  $\mu$ g/kg 硫前列酮或 30  $\mu$ g/kg 去氧肾上腺素引入异常性疼痛。或者,还可以通过鞘膜内注射体积为例如 5 微升的溶于 dH<sub>2</sub>O 中的 100ng N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 或 30ng 去氧肾上腺素 (PE) 引入异常性疼痛。

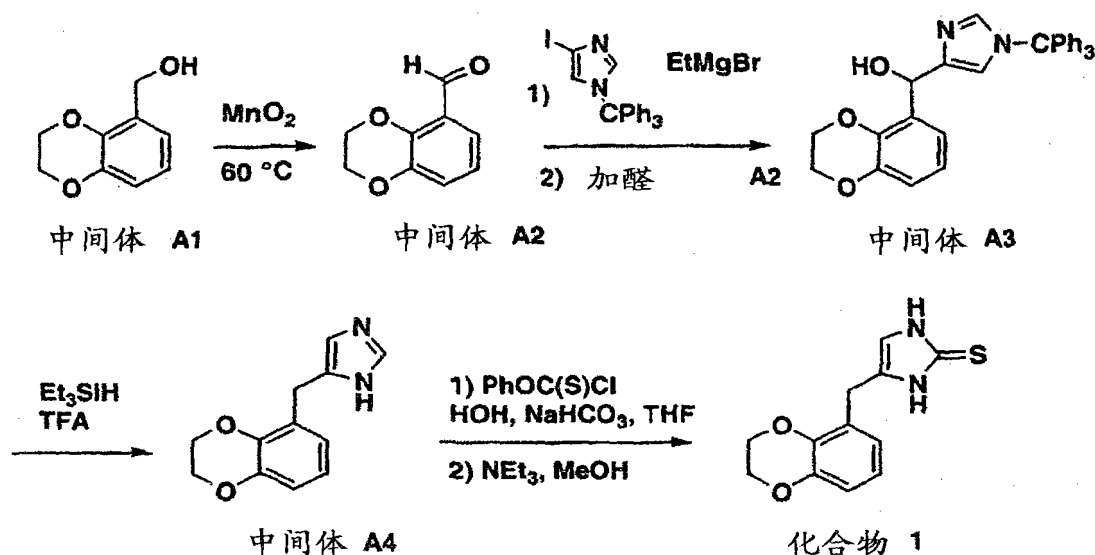
[0284] 在任一种模型中,化合物均在 dH<sub>2</sub>O 中配制,并以 1ml/kg 体重的体积进行腹膜内 (IP) 给药。

[0285] 实施例

[0286] 实施例 A

[0287] 方法 A: 制备 4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-5-基甲基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 1)

[0288]



[0289] 室温下用活性氧化锰(IV)(Aldrich市售): $\text{MnO}_2$ (10g,115mmol)处理2,3-二氢-1,4-苯并二氧苣-5-基甲醇(中间体A1)(Aldrich市售)(3g,18.1mmol)的THF(100mL)溶液。将混合物加热至 $35^\circ\text{C}$ 维持2小时,再加热至 $60^\circ\text{C}$ 维持4小时,然后在室温(rt)下18小时。用硅藻土将混合物过滤,在真空下去除溶剂。剩余物通过色谱法用硅胶用20%EtOAc:己烷纯化,获得2.6g(88%)2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-甲醛(中间体A2)。

[0290] 在 $-10^\circ\text{C}$ 下用溴化乙基镁(6.3mL,19mmol,浓度为3M于THF中)处理含有4-碘-1-三苯甲基咪唑(市售)(8.64g,19.8mmol)的二氯甲烷(100mL)混合物,并使其反应45分钟。在 $-10^\circ\text{C}$ 下通过注射器加入2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-甲醛(中间体A2)(2.6g,15.9mmol)的二氯甲烷溶液并搅拌45分钟。用水(50mL)和氯化铵饱和溶液(50mL)使混合物骤停。通过典型水性处理分离出剩余物,并通过色谱法用硅胶用3%至5% $\text{NH}_3\text{-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 进行纯化,获得2.9g(40%)固体(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-基)-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲醇(中间体A3)。

[0291] 室温下使(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-基)-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲醇(中间体A3)(1g,2.11mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液与TFA:三氟乙酸(5.3mL,68mmol)和三乙基硅烷(TES)(2.8mL,17mmol)反应24小时。减压蒸发混合物并使用固体 $\text{NaHCO}_3$ 使混合物骤停。将物质进行水性处理,通过色谱法用硅胶用5% $\text{NH}_3\text{-MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 纯化剩余物,获得330mg(72%)5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-基甲基)-1H-咪唑(中间体A4)。

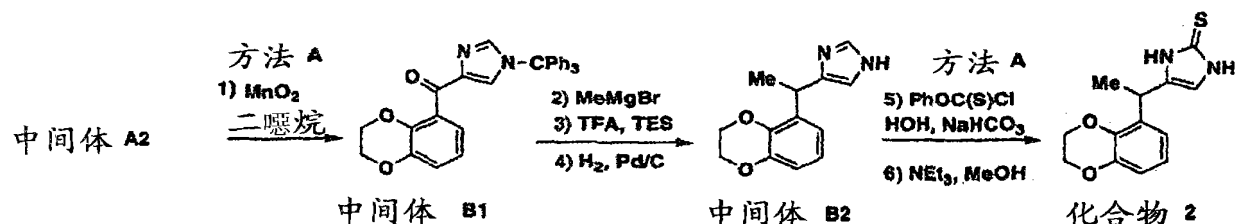
[0292] 室温下用 $\text{NaHCO}_3$ (1g,12mmol)和氯代硫羰基甲酸苯酯(0.42mL,3.13mmol)处理含有5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-基甲基)-1H-咪唑(中间体A4)(260mg,1.2mmol)的THF(10mL)和水(10mL)的混合物3小时。将混合物用乙醚(35mL)和水(10mL)稀释。移出水层并用乙醚萃取( $2\times 10\text{mL}$ )。合并有机相,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。室温下用甲醇(9mL)中的三乙胺(1mL)处理剩余物16小时。去除溶剂,分离出产物,通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :己烷研制(titration)或通过色谱法使用 $\text{SiO}_2$ 用EtOAc或3%MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行纯化。得到150mg(50%)4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-5-基甲基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物1)。

[0293]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) :  $\delta$  11.9 (brs, 1H), 11.7 (s, 1H), 6.76-6.65 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 4.28-4.21 (m, 4H), 3.61 (s, 2H).

[0294] 实施例 B

[0295] 方法 B: 制备 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 2)

[0296]



[0297] 用二氧化锰氧化 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-甲醛 (中间体 A2) (与方法 A 中可应用的步骤相同) 获得 (2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮 (中间体 B1) (83%)。

[0298]  $-10^\circ\text{C}$  下用  $\text{MeMgBr}$  (2.6mL, 7.68mmol, 浓度为 3M 的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液) 处理 (2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮 (中间体 B1) (0.91g, 1.93mmol) 的  $\text{THF}$  (80mL) 溶液 45 分钟。用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液和水使混合物骤停。层分离并用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层。过滤悬浮液并蒸发至干。通过色谱法使用  $\text{SiO}_2$  用  $\text{CHCl}_3$  中的 50%  $\text{EtOAc}$  将物质纯化, 得到 0.95g (98%) 泡沫状 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-乙醇。

[0299] 室温下用三氟乙酸 (6mL) 和三乙基硅烷 (4mL) 处理 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-乙醇 (0.95g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液 24 小时。用固体  $\text{NaHCO}_3$  使混合物骤停, 将物质进行水性处理。通过色谱法使用硅胶用 4%  $\text{NH}_3$ - $\text{MeOH}$  :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  纯化剩余物, 获得两种产物的混合物: 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑和 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑。

[0300] 室温下在 35psi 的  $\text{H}_2$  中在 10%  $\text{Pd/C}$  (100mg) 的作用下将含有 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑和 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑 (350mg) 的  $\text{EtOH}$  (35mL) 混合物还原 12 小时。用硅藻土过滤混合物, 减压去除溶剂。通过色谱法使用硅胶用 5%  $\text{NH}_3$ - $\text{MeOH}$  :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  纯化剩余物, 获得 280mg (80%) 固体 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑 (中间体 B2)。

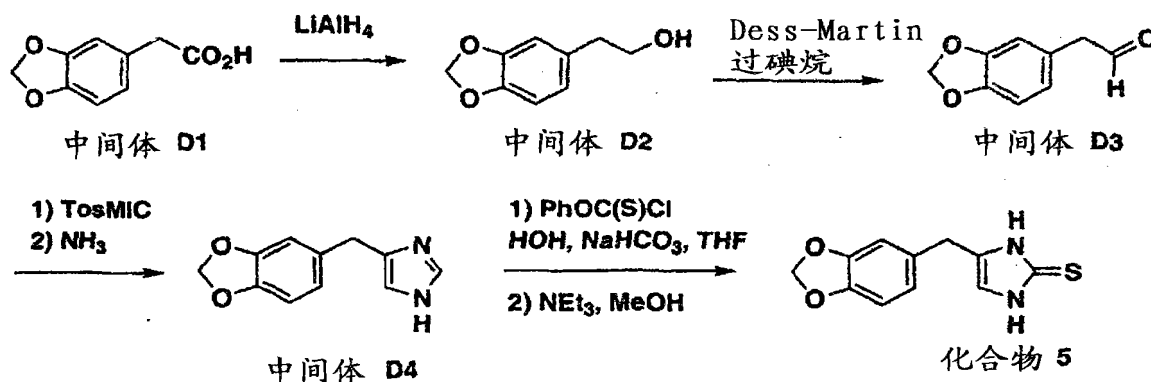
[0301] 通过方法 A 中可应用的步骤处理 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1H-咪唑 (中间体 B2) (250mg, 1.09mmol), 获得 80mg (35%) 白色固体 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-5-基)-乙基]-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 2)。

[0302]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) :  $\delta$  11.9 (brs, 1H), 11.7 (s, 1H), 6.77-6.58 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 5H), 1.38 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0303] 实施例 B-1 (化合物 3)

[0304] 在方法 B 中使用 2,3-(亚甲基二氧基) 苯甲醛 (Aldrich 市售) 制备 4-(1-苯并





[0317] 室温下用氢化铝锂:LiAlH<sub>4</sub>(24mL,浓度为1M于乙醚中)处理溶于乙醚(40mL)和THF(60mL)中的3,4-(亚甲基二氧基)苯基乙酸(中间体D1)(Aldrich市售)(2g,11mmol)16小时。加入罗谢尔盐溶液使反应混合物骤停。用乙醚(3×100mL)萃取水层。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤并蒸发获得1.8g足够纯的可用于下一合成步骤的2-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基-乙醇(中间体D2)。

[0318] 室温下用Dess-Martin过碘烷(periodinane)(Lancaster市售)(2.65g,6.25mmol)处理2-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基-乙醇(中间体D2)(1g,6.0mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液2小时。向混合物中加入硅胶并真空去除溶剂。固体置于硅胶柱上,用乙醚:己烷混合物洗脱产物,获得0.75g苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基-乙醛(中间体D3)。

[0319] 中间体D4的制备依据Horne, D. A.; Yakushijin, K.; Büchi, G. Heterocycles, 1994, 39, 139(“Büchi protocol”)中的步骤,该文献通过援引的方式纳入本说明书。用甲苯磺酰基甲基脒(TosMIC)(0.87g,4.45mmol)和NaCN(~15mg,催化剂)处理苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基-乙醛(中间体D3)(0.75g,4.57mmol)的EtOH(10mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌20分钟。真空下去除溶剂,将剩余物溶解在含~7M NH<sub>3</sub>的MeOH(45mL)中并将其转移到可再密封的试管中。将该混合物加热至90-100℃维持12小时。浓缩混合物并通过色谱法用SiO<sub>2</sub>用5% MeOH(饱和量/NH<sub>3</sub>):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>进行纯化,获得0.4g(43%)琥珀色油状4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-1H-咪唑(中间体D4)。

[0320] 室温下用NaHCO<sub>3</sub>(1g,11.9mmol)处理溶于THF(4mL)和水(4mL)中的4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-1H-咪唑(中间体D4)(0.24g,1.18mmol)10分钟。加入氯代硫羰基甲酸苯酯(0.42mL,3.1mmol),继续搅拌3小时。用水(10mL)稀释混合物并用乙醚萃取(3×15mL)。合并有机相,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并去除溶剂。将剩余物溶解在MeOH(8mL)中并用NEt<sub>3</sub>(1mL)处理16小时。真空下去除溶剂,用50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷在玻璃上洗涤产物,得到白色固体(~36%)4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物5)。

[0321] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 11.9(brs, 1H), 11.6(brs, 1H), 6.84-6.82(m, 2H), 6.72-6.71(m, 1H), 6.52(s, 1H), 5.95(s, 2H), 3.58(s, 2H)。

[0322] 实施例D-1

[0323] 在方法D中使用1-萘乙醇(Aldrich市售)制备4-萘-1-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物6)。

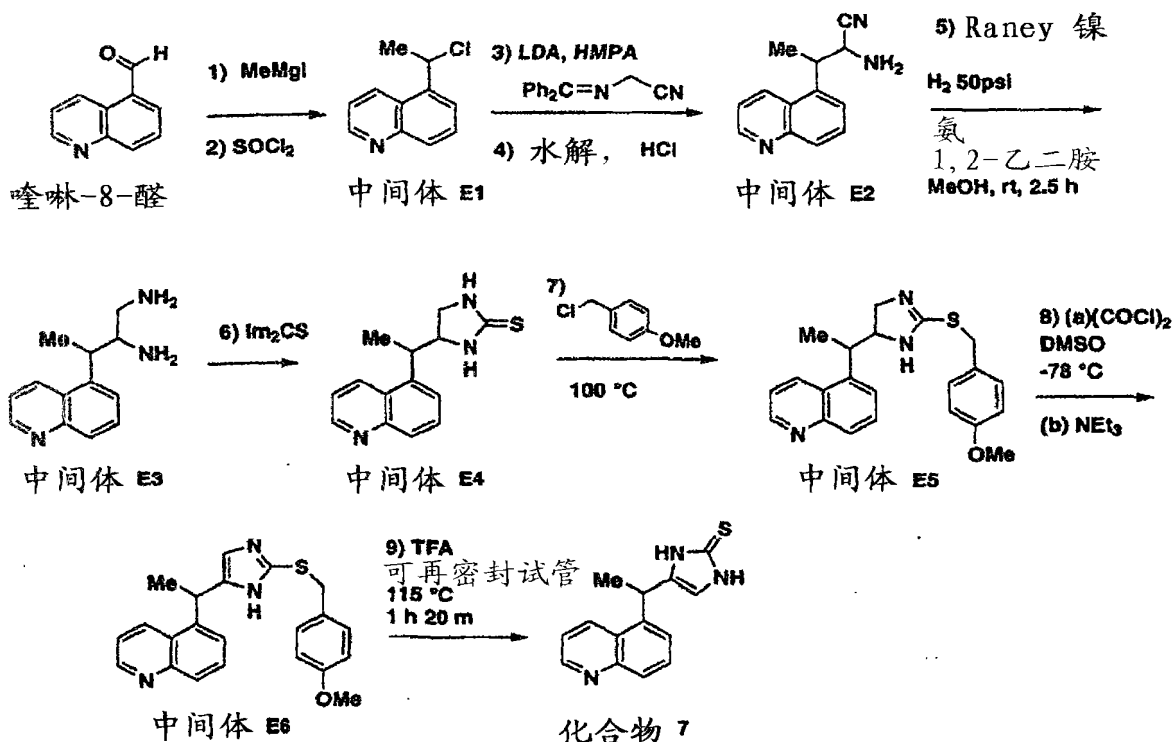
[0324] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ 12.02(brs, 1H), 11.70(s, 1H), 8.10(d, J =

4.8Hz, 1H), 7.94(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.83(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.46(t, J = 4.2Hz, 1H), 7.38(d, J = 4.2Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 4.17(s, 2H).

[0325] 实施例 E

[0326] 方法 E: 制备 4-(1-(喹啉-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 的步骤 (化合物 7)

[0327]



[0328] 0°C下用 MeMgI (11.8mL, 35.4mmol, 浓度为 3M 的乙醚溶液) 以滴加的方式处理喹啉-5-甲醛 (Lancaster 或 Rare Chemicals GmbH 市售) (4.65g, 29.5mmol) 的 THF (250mL) 溶液。两小时后用水使混合物骤停, 用乙酸乙酯稀释, 用硅藻土过滤并分为两层。用乙酸乙酯/己烷萃取水层。合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发至干。5.0g (97%) 醇-1-喹啉-5-基-乙醇直接使用而不进行进一步纯化。

[0329] 室温下用亚硫酰氯 (5.26mL, 72.1mmol) 以滴加的方式处理氯仿中的醇-1-喹啉-5-基-乙醇 (5.0g, 28.9mmol)。1 小时后将混合物冷却至 0°C, 小心地用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液使混合物骤停, 然后加入 2M NaOH 直至 pH > 8。用氯仿萃取水层, 合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并去除溶剂。通过色谱法用 SiO<sub>2</sub> 用 30% 乙酸乙酯: 己烷洗脱纯化剩余物。获得 4.22g (76%) 透明油状产物 5-(1-氯-乙基)-喹啉 (中间体 E1)。

[0330] -78 °C 下使溶解在 THF (20mL) 中的 N-(二苯基亚甲基) 氨基乙腈 (5.84g, 26.0mmol, Aldrich 市售) 和六甲基磷酰胺 (HMPA) (5.43mL, 31mmol) 与二异丙基氨基锂 (LDA) (15.4mL 浓度为 2M 的庚烷/THF/乙苯溶液) (Aldrich 市售) 反应。1 小时后, 逐滴加入于 THF (15mL) 中的 5-(1-氯-乙基)-喹啉 (中间体 E1) (4.15g, 21.7mmol)。将混合物保持在 -78 °C 下 5 分钟, 然后去除冷水浴。5 分钟后用冷水使混合物骤停, 用乙酸乙酯 (3×) 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机溶液, 过滤并浓缩获得 2-(二苯亚甲基-氨基)-3-喹啉-5-基-丁

睛,该物质用于下一步骤而不进行进一步纯化。

[0331] 将于二噁烷 (90mL) 中的 2-(二苯亚甲基-氨基)-3-喹啉-5-基-丁腈 (8.36g, 22.3mmol) 用 1M HCl (90mL) 进行水解,将溶液在室温下搅拌 16 小时。真空下去除二噁烷,用 2M NaOH 将混合物碱化。用氯仿:异丙醇 (3:1) 萃取水溶液。合并有机萃取相,用  $MgSO_4$  干燥,过滤并蒸发至油状物。通过色谱法用  $SiO_2$  用乙酸乙酯和 5% 甲醇:乙酸乙酯为洗脱液纯化油状剩余物,获得 3.61g (77%) 黄色固体 2-氨基-3-喹啉-5-基-丁腈 (中间体 E2)。

[0332] 在 Parr 瓶中,使含有 2-氨基-3-喹啉-5-基-丁腈 (中间体 E2) (5.38g, 25.4mmol) 的 MeOH (100mL) 混合物和 1,2-乙二胺 (3.2mL, 47.8mmol) 与 Raney 2800 镍 (18.9g) 反应 10 分钟同时鼓泡通入氨气。将 Parr 瓶用 50psi 氢气加压并在室温下在 Parr 设备上振荡 2.5 小时。用硅藻土将混合物过滤,用 MeOH (3 $\times$ ) 洗涤并蒸发得到剩余物。将该物质置于柱上并用 1% 至 5% 的饱和  $NH_3$ -MeOH :  $CH_2Cl_2$  梯度洗脱,得到 3.9g (71%) 3-喹啉-5-基-丁-1,2-二胺 (中间体 E3)。

[0333] 0 $^{\circ}C$  下用 1,1'-硫代羰基二咪唑 (1.52g, 8.54mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (40mL) 溶液处理于  $CH_2Cl_2$  (20mL) 中的 3-喹啉-5-基-丁-1,2-二胺 (中间体 E3) (1.8g, 8.35mmol) 1 小时。用氯仿 (40mL) 和水 (60mL) 稀释混合物。用氯仿 (3 $\times$ 30mL) 和  $CH_2Cl_2$  (6 $\times$ 30mL) 萃取水层。用  $MgSO_4$  干燥有机溶液,过滤并蒸发得到剩余物。通过色谱法用  $SiO_2$  用 3%  $NH_3$ -MeOH :  $CH_2Cl_2$  纯化所得物质,得到 2g (93%) 4-(1-喹啉-5-基-乙基)-咪唑烷-2-硫酮 (中间体 E4)。

[0334] 用对甲氧基苄基氯 (4.22mL, 27mmol) 处理含有 4-(1-喹啉-5-基-乙基)-咪唑烷-2-硫酮 (中间体 E4) (4.0g, 15.5mmol) 的乙醇 (120mL) 混合物。油浴 (浴温 100 $^{\circ}C$ ) 加热该溶液 1 小时。真空去除溶剂并代之以 10% NaOH (160mL)。用  $CH_2Cl_2$  (2 $\times$ 100mL) 和氯仿 (2 $\times$ 100mL) 萃取水性混合物。用  $MgSO_4$  干燥有机溶液,过滤并蒸发,通过色谱法用  $SiO_2$  用 2% 至 4%  $NH_3$ -MeOH :  $CH_2Cl_2$  进行纯化。产物为 4.16g (71%) 5-{1-[2-(4-甲氧基-苄基硫 (sulfanyl))-4,5-二氢-3H-咪唑-4-基]-乙基}-喹啉 (中间体 E5)。

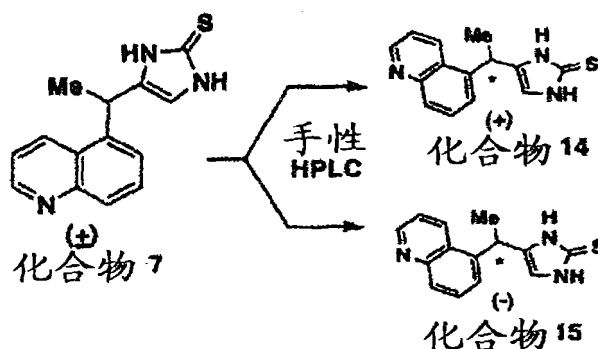
[0335] 以标准方式生成 Swern 型反应试剂:将  $CH_2Cl_2$  (23mL) 中的草酰氯 (9.15mL, 浓度为 2M 的  $CH_2Cl_2$  溶液) 冷却至 -78 $^{\circ}C$ , 并使用 DMSO (2.85mL, 36.8mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (23mL) 溶液处理 30 分钟。-78 $^{\circ}C$  下向该溶液中加入于  $CH_2Cl_2$  (30mL) 中的 5-{1-[2-(4-甲氧基-苄基硫)-4,5-二氢-3H-咪唑-4-基]-乙基}-喹啉 (中间体 E5) (4.7g, 12.4mmol) 继续搅拌 45 分钟。-78 $^{\circ}C$  下加入三乙胺 (9mL) 并加热至室温维持 40 分钟。用盐水和  $CH_2Cl_2$  稀释反应混合物。用乙酸乙酯萃取水层。用  $MgSO_4$  干燥有机溶液,过滤并蒸发至干。通过色谱法用  $SiO_2$  用 80% 至 100% 乙酸乙酯:己烷,获得 3.45g (74%) 5-{1-[2-(4-甲氧基-苄基硫)-3H-咪唑-4-基]-乙基}-喹啉 (中间体 E6)。

[0336] 将可再密封试管中的 5-{1-[2-(4-甲氧基-苄基硫)-3H-咪唑-4-基]-乙基}-喹啉 (中间体 E6) (3g, 8.0mmol) 和三氟乙酸 (100mL) 加热至 115 $^{\circ}C$  维持 1 小时 20 分。将混合物冷却至室温并真空去除 TFA。用  $NH_3$ -MeOH 使剩余酸骤停。剩余物进行蒸发并用 3:1 的氯仿:异丙醇 (500mL) 再溶解。用水 (3 $\times$ 40mL) 和盐水 (1 $\times$ 30mL) 洗涤有机溶液。用  $MgSO_4$  干燥溶液,过滤并蒸发至获得固体。用短硅胶柱用 3% 至 9% 的  $NH_3$ -MeOH :  $CH_2Cl_2$  进行梯度洗脱纯化该物质,获得 1.44g (71%) 4-(1-喹啉-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 7)。

[0337]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, methanol- $d_4$ ):  $\delta$  8.85(dd,  $J = 4.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.67(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73(dd,  $J = 8.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58(dd,  $J = 8.7, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.62(s, 1H), 4.80-4.85(m, 1H), 1.67(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H).

[0338] 方法 E 的继续: 对外消旋 (化合物 7) 进行制备型手性 HPLC 分离以获得 (-)-4-(1-咪唑-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 14) 和 (+)-4-(1-咪唑-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 15) 的步骤

[0339]

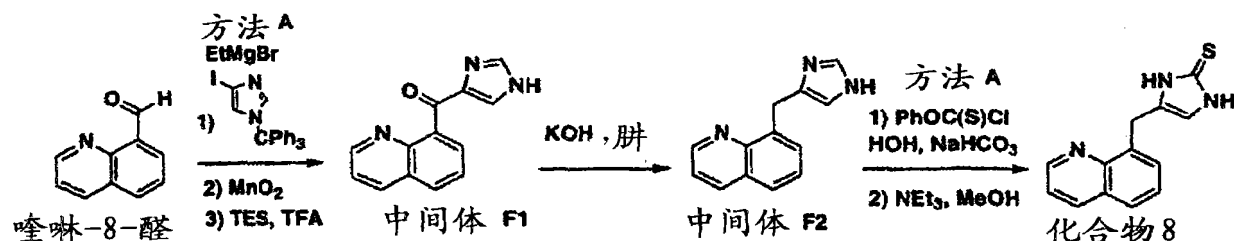


[0340] 通过使用 CHIRALCEL-ODH 柱 (可从 Chiral Technologies 公司获得) 的制备型手性 HPLC, 室温下用  $\text{CO}_2/\text{MeOH}:80/20$  的洗脱液以  $2\text{mL}/\text{min}$  的流速使用  $280\text{nm}$  检测波长对外消旋体 4-(1-咪唑-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 7) ( $\sim 1.9\text{g}$ ) 进行分离。8.6 分钟后获得第一洗脱部分, 得到  $0.61\text{g}$  (+)-4-(1-咪唑-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 14) [ $\alpha$ ] $_{20}^D +101.5^\circ$  ( $c = 1.16$ , DMSO 中)。10.9 分钟后获得第二洗脱部分, 得到  $0.67\text{g}$  (-)-4-(1-咪唑-5-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 15) [ $\alpha$ ] $_{20}^D -110^\circ$  ( $c = 0.54$  DMSO 中)

[0341] 实施例 F

[0342] 方法 F: 制备 4-咪唑-8-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 8)

[0343]



[0344] 用方法 A 中可应用的步骤处理咪唑-8-甲醛 (Lancaster 市售) 以获得 (1H-咪唑-4-基)-咪唑-8-基-甲酮 (中间体 F1)。

[0345] 用水合胍 ( $\sim 1.5\text{mL}$ ) 处理于乙二醇 ( $15\text{mL}$ ) 中的 1(1H-咪唑-4-基)-咪唑-8-基-甲酮 (中间体 F1) ( $0.85\text{g}, 3.81\text{mmol}$ ) 和  $\text{KOH}$  ( $0.86\text{g}, 15.3\text{mmol}$ ), 并加热至  $120^\circ\text{C}$  维持 4-6 小时, 然后加热至  $180^\circ\text{C}$  维持 6 小时。将混合物冷却至室温, 用盐水稀释, 然后用氯仿: 异丙醇 (3:1) 萃取。真空浓缩有机溶液。通过色谱法使用硅胶用 3%  $\text{NH}_3\text{-MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  作为洗脱液纯化剩余物, 获得油状 8-(1H-咪唑-4-基甲基)-咪唑 (中

间体 F2)。

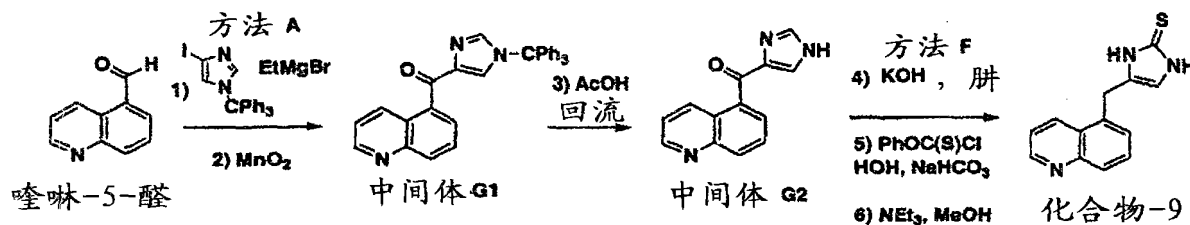
[0346] 用方法 A 中合适的步骤处理 8-(1H-咪唑-4-基甲基)-喹啉(中间体 F2), 制得 4-喹啉-8-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物 8)。

[0347]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, methanol- $d^4$ ):  $\delta$  8.92(dd,  $J = 4.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.31(dd,  $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.83(dd,  $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61-7.50(series of m, 3H), 6.48(s, 1H), 4.42(s, 2H)。

[0348] 实施例 G

[0349] 方法 G: 制备 4-喹啉-5-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤(化合物 9)

[0350]



[0351] 用方法 A 中可应用的步骤处理喹啉-5-甲醛(Lancaster 市售)以获得喹啉-5-基-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮(中间体 G1)。

[0352] 将乙酸:水( $\sim 2:1$ )中的喹啉-5-基-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-甲酮(中间体 G1)加热至  $100^\circ\text{C}$  维持 1 小时。用 1M NaOH 碱化混合物并用  $\text{CHCl}_3:\text{iPrOH}(3:1)$  萃取(6 $\times$ )。有机溶液用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩在硅胶上。用 5%  $\text{NH}_3\text{-MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  将物质从硅胶柱上洗脱, 获得(1H-咪唑-4-基)-喹啉-5-基-甲酮(中间体 G2)。

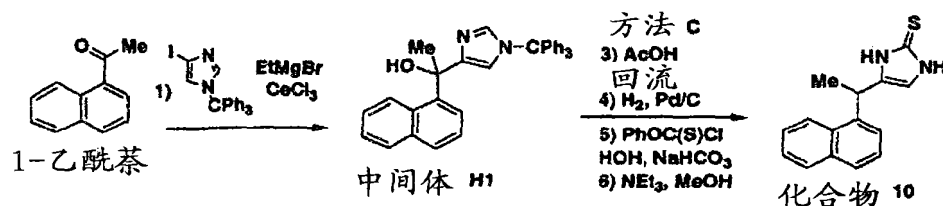
[0353] 用方法 F 中合适的步骤处理(1H-咪唑-4-基)-喹啉-5-基-甲酮(中间体 G2), 制得 4-喹啉-5-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(化合物 9)。

[0354]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ ):  $\delta$  12.02(brs, 1H), 11.71(s, 1H), 8.88(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.55(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.69( $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.46(series of m, 2H), 6.50(s, 1H), 4.18(s, 2H)。

[0355] 实施例 H

[0356] 方法 H: 制备 4-(1-喹啉-8-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤(化合物 10)

[0357]



[0358] 在  $22^\circ\text{C}$  下用溴化乙基镁(3.48mL, 10.4mmol, 浓度为 3M 于乙醚中)处理含有 4-碘-1-三苯甲基咪唑(市售)(4.5g, 10.3mmol)的二氯甲烷(50mL)混合物并使反应进行 1 小时。加入无水  $\text{CeCl}_3$ (3.3g, 13.4mmol), 将混合物搅拌 30 分钟。在  $22^\circ\text{C}$  下通过注射器加入 1-乙酰萘(Aldrich 市售)(2.6g, 15.9mmol)的二氯甲烷溶液并搅拌 16 小时。用饱和氯化铵溶液(50mL)使混合物骤停。在典型水性处理中分离出剩余物, 通过色谱法使用硅胶用

50% EtOAc : 己烷进行纯化, 得到 2.44g (49%) 固体 1-萘-1-基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-乙醇 (中间体 H1)。

[0359] 将于乙酸: 水 (~2: 1) 中的 1-萘-1-基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-乙醇 (中间体 H1) 加热至 100°C 维持 1 小时。用 1M NaOH 碱化混合物并用 CHCl<sub>3</sub> : iPrOH (3: 1) 萃取 (6×)。有机溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩在硅胶上。用 5% NH<sub>3</sub>-MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 将物质从硅胶柱上洗脱, 获得 4-(1-萘-1-基-乙基)-1H-咪唑。

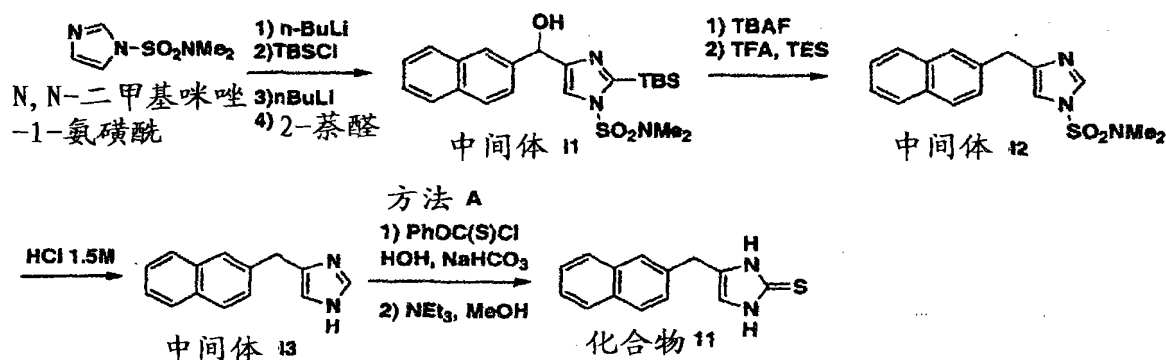
[0360] 用方法 C 中合适的步骤处理 4-(1-萘-1-基-乙基)-1H-咪唑, 获得 4-(1-萘-1-基-乙基)-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 10)。

[0361] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sup>6</sup>w/TMS) : δ 11.90 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H), 8.16 (d, 7.8Hz), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 7.2, 1Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.75 (q, J = 7.2Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9Hz)。

[0362] 实施例 I

[0363] 方法 I: 制备 4-萘-2-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 11)

[0364]



[0365] 在 -78°C 下用正丁基锂 (4.6mL 浓度为 2.5M 的溶液) 处理 N,N-二甲基咪唑-1-磺酰胺 (Aldrich 市售) (2.0g, 11.4mmol) 的 THF (50mL) 溶液 1 小时。室温下于 16 小时内加入于 THF (10mL) 中的固体叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (TBSCl) (1.72g, 11.4mmol)。将混合物冷却至 -20°C, 用正丁基锂 (4.6mL 浓度为 2.5M 的溶液) 处理 1 小时。加入于 THF (10mL) 中的 2-萘醛 (1.78g, 11.4mmol), 室温下将混合物搅拌 3 小时。用盐水洗涤混合物并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。真空去除溶剂, 通过色谱法使用硅胶用 25% EtOAc : 己烷纯化剩余物, 获得 2.6g (50%) 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-4-(羟基-萘-2-基-甲基)-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 I1)。

[0366] 室温下用氟化叔丁基铵 (TBAF) (5.9mL 浓度为 1M 的溶液) 处理于 THF (30mL) 中的 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-4-(羟基-萘-2-基-甲基)-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 I1) (2.6g, 5.4mmol) 1 小时。对反应混合物进行水性处理, 然后通过色谱法使用硅胶用 66% EtOAc : 己烷纯化产物, 获得 1.54g (80%) 白色固体 4-(羟基-萘-2-基-甲基)-咪唑-1-磺酸二甲酰胺。根据方法 A 中可应用的步骤用 TFA 中的 TES 对 4-(羟基-萘-2-基-甲基)-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (1.0g, 3.0mmol) 进行脱氧, 获得 0.55g (58%) 白色固体 4-萘-2-基-甲基-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 I2)。

[0367] 将溶于 1.5M HCl (15mL) 中的 4-萘-2-基甲基-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (0.55g, 1.7mmol) 加热回流 3 小时。将混合物冷却至室温并用 NaOH 溶液碱化。用乙酸乙酯

(2×) 萃取混合物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机溶液, 过滤并蒸发, 获得 0.31g (87%) 白色固体 4-萘-2-基-甲基-1H-咪唑 (中间体 I3)。

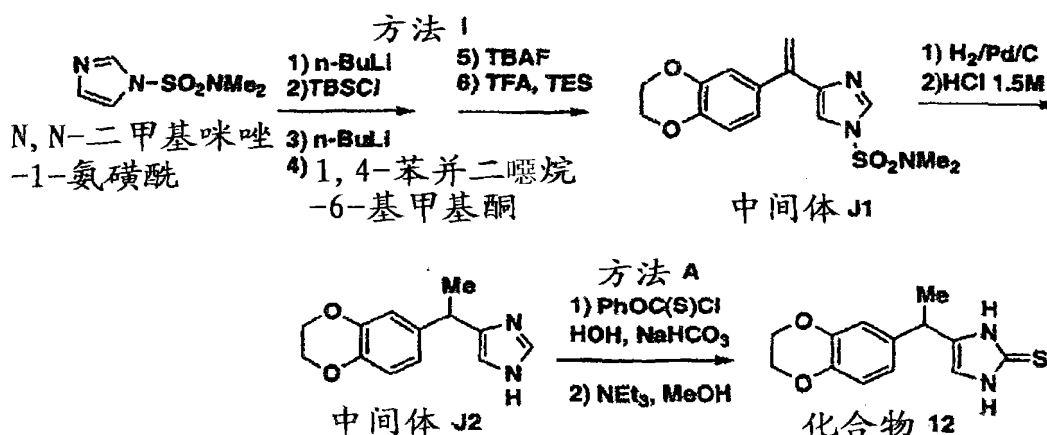
[0368] 用方法 A 中合适的步骤处理 4-萘-2-基-甲基-1H-咪唑 (中间体 I3), 获得 4-萘-2-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 11)。

[0369]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ):  $\delta$  12.02 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.87 (s, 2H)。

[0370] 实施例 J

[0371] 方法 J: 制备 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 12)。

[0372]



[0373] 用方法 I 中合适的步骤处理 1,4-苯并二噁烷-6-基甲基酮 (Aldrich 市售) (1.56g, 8.73mmol, 10% 过量), 获得 0.64g (24%) 白色固体 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 J1)。

[0374] 室温下在 40psi 的氢气中在 10% Pd/C 催化剂 (25mg) 下将于 EtOH (10mL) 中的 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 J1) (0.25g, 0.75mmol) 还原 2.5 小时。用硅藻土过滤混合物。浓缩溶液, 将剩余物溶于 1.5M HCl (10mL) 中并加热回流 3 小时。将混合物冷却到室温并用  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液进行碱化。用乙酸乙酯 (2×) 萃取混合物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机溶液, 过滤并蒸发, 获得 0.14g (87%) 棕褐色固体 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-1H-咪唑 (中间体 J2)。

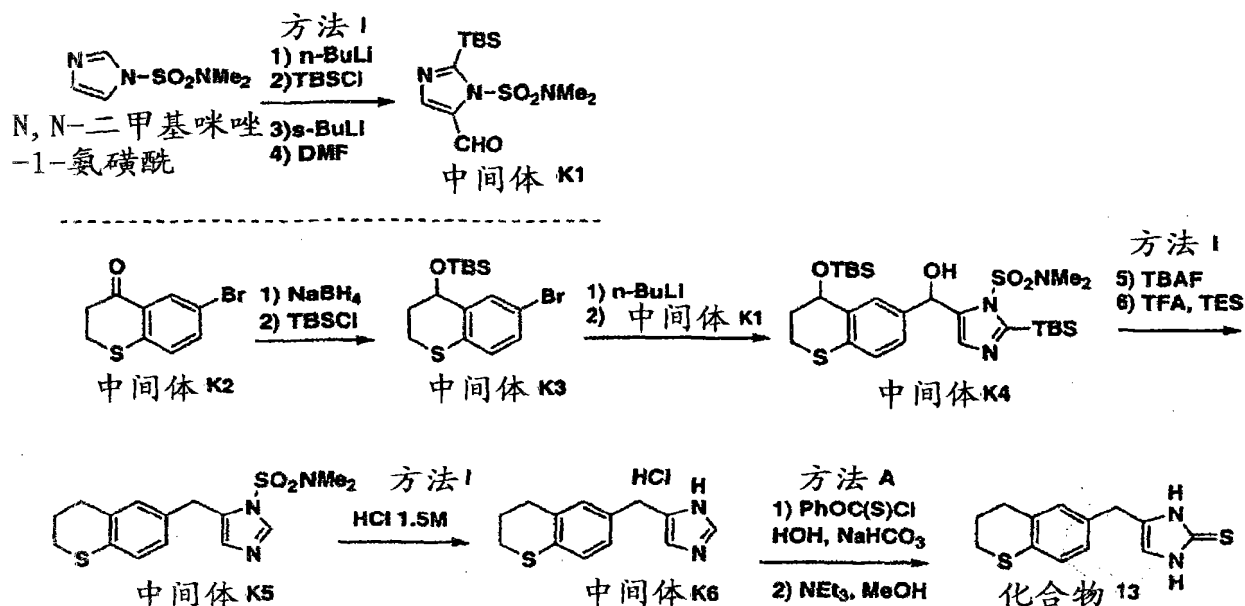
[0375] 用方法 A 中合适的步骤处理 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-1H-咪唑 (中间体 J2) 制得 4-[1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基)-乙基]-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 12)。

[0376]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  10.9 (brs, 1H), 10.2 (brs, 1H), 6.78-6.68 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.24-4.22 (m, 5H), 1.50 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0377] 实施例 K

[0378] 方法 K: 制备 4-二氢苯并噻喃-6-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮的步骤 (化合物 13)

[0379]



[0380] 生成中间体 K1 的一般方法: 用方法 I 中合适的步骤处理二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基咪唑-1-氨磺酰 (Aldrich 市售), 以生成 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-5-甲酰基-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 K1)。

[0381] 0°C 下用硼氢化钠 (0.14g, 4.6mmol) 处理于 MeOH (46mL) 中的 6-溴-二氢苯并噻喃-4-酮 (中间体 K2) (根据 Johnson, A. T. et al BioorgMed. Chem. 1999, 7, 1321 中的方法制备, 该文献通过援引的方式纳入本说明书) (1.11g, 4.6mmol) 30 分钟。将混合物进行标准水性处理, 醇-6-溴-二氢苯并噻喃-4-醇用于下一步骤而不进行进一步纯化。室温下用咪唑 (0.31g) 和 TBSCl (0.69g) 处理于 DMF (20mL) 中的 6-溴-二氢苯并噻喃-4-醇 (~4.5mmol) 16 小时。水性处理后, 通过色谱法使用硅胶用 10% EtOAc : 己烷纯化剩余物, 获得 1.06g 黄色油状 (6-溴-二氢苯并噻喃-4-基-氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷 (中间体 K3)。

[0382] 在 -78°C 下用正丁基锂 (3.1mL 浓度为 2.5M 的溶液) 处理 (6-溴-二氢苯并噻喃-4-基-氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷 (中间体 K3) (2.74g, 7.64mmol) 的 THF (30mL) 溶液 30 分钟。通过套管加入 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-5-甲酰基-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (参见上述一般方法, 中间体 K1) (2.42g, 7.63mmol) 的 THF (10mL) 溶液。15 分钟后, 将反应混合物升至室温保持 16 小时。用水使混合物骤停, 用盐水洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。去除溶剂并通过色谱法使用硅胶用 20% EtOAc : 己烷纯化剩余物, 获得 4.12g 油状 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-5-[[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-二氢苯并噻喃-6-基]-羟基-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 K4)。

[0383] 用方法 I 和方法 A 中合适的步骤处理 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-5-[[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-二氢苯并噻喃-6-基]-羟基-甲基]-咪唑-1-磺酸二甲酰胺 (中间体 K4), 获得 4-二氢苯并噻喃-6-基甲基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (化合物 13)。

[0384] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sup>6</sup>w/TMS) : δ 11.93 (brs, 1H), 11.68 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H) 1.98-1.96 (m, 2H)。