



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102656140 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 05

(21) 申请号	201080053832. X	<i>C07C 233/01</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2010. 10. 28	<i>C07C 309/65</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>C07D 211/06</i> (2006. 01)
	09174390. 6 2009. 10. 28 EP	<i>C07D 277/46</i> (2006. 01)
		<i>C07D 295/12</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>A61K 31/16</i> (2006. 01)
	2012. 05. 28	<i>A61K 31/18</i> (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据		<i>A61P 29/00</i> (2006. 01)
	PCT/EP2010/066324 2010. 10. 28	<i>A61P 11/00</i> (2006. 01)
		<i>A61P 25/04</i> (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据		
	W02011/051375 EN 2011. 05. 05	
(71) 申请人	多姆皮公司	
地址	意大利拉奎拉	
(72) 发明人	安德烈亚·贝卡里 安德烈亚·阿拉米尼 詹卢卡·比安基尼 阿莱西奥·莫里科尼	
(74) 专利代理机构	北京集佳知识产权代理有限公司 11227	
代理人	顾晋伟 蔡胜有	
(51) Int. Cl.		
	<i>C07C 235/34</i> (2006. 01)	
	<i>C07C 237/20</i> (2006. 01)	

权利要求书 7 页 说明书 30 页

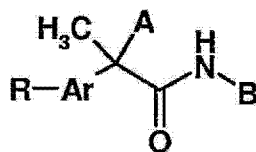
(54) 发明名称

用作缓激肽受体拮抗剂的 2-芳基-丙酰胺衍生物以及包含其的药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了 (R, S) 2-芳基-丙酰胺衍生物或其单一对映体 (R) 和 (S), 它们用于治疗或预防症状和疾病, 如与缓激肽 B1 通路相关的疼痛和炎症。

1. 用于治疗 and 预防由缓激肽 B1 受体通路介导的疾病和病症的式 (I) 的化合物及其可药用盐,



(I)

其中,

A 选自 H、CH₃ 和 F;

Ar 选自任选取代的苯基和 5,6- 元杂芳基;

R 是选自以下的残基:

- 直链或支链 C₁-C₆- 烷基或 C₂-C₈- 烯基、C₁-C₄- 氨基烷基,

-3-6 元环烷基氨基;

-W-Ar₁, 其中 W 选自 O、NH、CO, 而且 Ar₁ 选自任选取代的苯基、萘基、喹啉基、苯并间二氧杂环戊烯基和 5-6 元杂芳基;

- 任选取代的 5-6- 元杂环残基; 和

-X-SO₂R₁, 其中 X 选自 NH 和 O, 而且 R₁ 选自直链或支链 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基和任选取代的苯基;

B 是选自以下的残基:

-H、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₈- 烯基、C₁-C₄ 烷基氨基、氨基甲酰基;

-(CH₂)_n-(NH)_p-Y, 其中 n 为 0 至 3, p 为 0 或 1, 而且 Y 选自:

-5-6 元环, 其选自任选取代的苯基、杂芳基、环烷基和杂环残基;

- 苄基、5-6 元杂芳基羰基、C₁-C₆- 烷基、直链或支链 C₁-C₃- 烷基羰基、C₁-C₆- 烷氧基和羟基取代的 C₁-C₆- 烷氧基,

-(CH₂)_n-Z-(CH₂)_{n'}-A, 其中 n 为 0 至 3, n' 为 0 至 1, Z 选自 -CONH-、-O-、-NCH₃-、-CHOH-, 而且 A 选自直链或支链 C₁-C₄ 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苯氧基;

-CHR_aR_b, 其中 R_a 和 R_b 独立地选自取代或未取代的 5-6 元杂芳基, 取代或未取代的 5-6 元杂环, 取代或未取代的苯基、二烷基氨基、-CH₂-NHC(=O)-C₁-C₄- 烷基、-(C(=O))C₁-C₄- 烷基,

其中所述疾病和病症选自疼痛, 气道过度活动症和与气道疾病相关的炎症性疾病和事件, 炎症肠病, 皮肤病, 水肿, 肝病, 心血管病, 神经退行性疾病, 癫痫, 脓毒性休克, 头痛, 偏头痛, 闭合性头部创伤, 癌症, 败血症, 牙龈炎, 骨质疏松, 良性增生和膀胱过度活动症, 间质性膀胱炎,

如果 A = H 或 F,

所述由缓激肽 B1 受体通路介导的疾病与以下疾病不同: 类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、溃疡性结肠炎、银屑病、败血症、黑素瘤和心脏缺血。

2. 权利要求 1 的用于所述用途的化合物, 其中 Ar 选自取代或未取代的苯基、噻吩和吡咯。

3. 权利要求 2 的用于所述用途的化合物, 其中所述 Ar 是苯基, R 在所述 Ar 的 3 或 4 位。

4. 权利要求 2 的用于所述用途的化合物,其中所述 Ar 是噻吩-2-基。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的用于所述用途的化合物,其中 R 选自:己-1-烯-1-基、2-甲基丙基、环丙基氨基、取代或未取代的苯基羰基、取代或未取代的噻吩-羰基、取代或未取代的苯基氨基、取代或未取代的 1,3-噻唑-2-基-氨基、取代或未取代的 1,3-噻唑-2-基-氨基、取代或未取代的苯氧基、取代或未取代的萘-1-基氧基、取代或未取代的萘-2-基氧基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、三氟甲烷磺酰基氧基、C₁-C₄芳基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氧基。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项的用于所述用途的化合物,其中 B 选自 H、乙基、2-甲基丙-2-烯-1-基、2-氨基-2-甲基-丙基、取代或未取代的 1H-吡唑-4-基、取代或未取代的 1H-吡唑-5-基、取代或未取代的噻吩-3-基、取代或未取代的 1,3-噻唑-2-基、嘧啶-4-基、取代或未取代的 1-H-吡咯-1-基、取代或未取代的 4H-1,2,4-三唑-4-基、取代或未取代的吡啶-4-基、吡嗪-2-基、取代或未取代的哌啶-4-基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的环己基、呋喃-2-基-C₁-C₃-烷基、取代或未取代的哌啶-1-基-C₁-C₃-烷基、吡啶-2-基-氨基-C₁-C₃-烷基、苯基氨基-C₁-C₃-烷基、环己基氨基-N-C₁-C₃-烷基、1H-吡唑-1-基-C₁-C₃-烷基、吡啶-4-基-C₁-C₃-烷基、吗啉-4-基-C₁-C₃-烷基、吡咯烷-1-基-C₁-C₃-烷基、(C₁-C₆-烷基氨基)-C₁-C₃-烷基、(苄基氨基)C₁-C₃-烷基、(C₁-C₃-烷基氨基)-乙基、-(C₁-C₄-二烷基氨基)C₁-C₃-烷基、2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基;(苯氧基)C₁-C₃-烷基、[(苄基)(甲基氨基)]C₁-C₃-烷基、(3,4-二甲基苯氧基)-2-, [(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基]氨基;(叔丁氧羰基)氨基乙基羧基]、氨基甲酰基、呋喃-2-脲基。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的用于所述用途的化合物,其中与式 I 的所述 Ar 连接的碳原子是 R 或 S 构型。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的用于所述用途的化合物,其选自:4-(1-氨基-2-氟-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-(2-氟-1-[[2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-(2-氟-1-氧代-1-[[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

2-氟-N-(2-氨磺酰基噻吩-3-基)-2-(3-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基]苯基)丙酰胺;

2-氟-N-(2-氨磺酰基苯基)-2-(3-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基]苯基)丙酰胺;

4-(2-甲基-1-[[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-(2-甲基-1-氧代-1-[[2-(吡啶-4-基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[5-(苯基羰基)噻吩-2-基]丙酰胺;

2-{4-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1-苄基哌啶-4-基)丙酰胺;

2-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺;

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]丙酰胺;

2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]-N-[2-(苯基氨基)乙基]丙酰胺；
2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}-N-苯基丙酰胺；
2-[3-(环丙基氨基)苯基]-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺；
2-(3-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺；
2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺；
2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(环己基氨基)丙基]丙酰胺；
N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺；
N-[(2-吡咯烷-1-基)乙基]-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺；
3-(1-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯；
2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}-N-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)丙酰胺；
N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}丙酰胺；
N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺；
N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺；
2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺；
2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺；
2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-[2-(丙烷-2-基氨基)乙基]丙酰胺；
2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺；
N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；
N-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；
N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；
N-[2-羟基-3-(3,4-二甲基苯氧基)丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；
2-[3-(苯基羰基)苯基]-N-(1,3-噻唑-2-基)丙酰胺；
N-环己基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺；
N-苯基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺；
N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺；
2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺；
N-氨基甲酰基-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺；
1-甲基-4-({2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰基}氨基)嘧啶-1-鎝碘化物；
N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺；
N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；
N-[2-(3,5-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺；

N-[呋喃-2-基(吗啉-4-基)甲基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺;

N-[4-(吡啶-4-基甲基)苯基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺;

N-[2-(呋喃-2-基)丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺;

4-(1-{[2-(呋喃-2-基)丙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-[1-氧代-1-(吡啶-4-基氨基)丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯;

4-{1-氧代-1-[4-(吡啶-4-基甲基)丙烷-2-基]氨基}苯基三氟甲磺酸酯;

4-(1-{[(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-(1-{[3-[3-甲氧基苄基(甲基)氨基]丙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

4-[3-(3,4-二甲基苯氧基)-2-羟基丙基]氨基-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯;

2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(3-乙氧基丙基)丙酰胺;

2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(1H-吡咯-1-基)丙酰胺;

N'-[2-[3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)苯基]丙酰基]呋喃-2-碳酰肼;

2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺;

N-乙基-2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)丙酰胺;

2-{3-[(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]苯基}-N-[2-(苄基氨基)乙基]丙酰胺;

N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基]丙酰胺;

N-(2-氨基环己基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基]丙酰胺;

3-[(叔丁氧羰基)氨基]-2-[4-(萘-1-基氧基苯基)丙酰基]氨基丙酸甲酯;

N-[2-(苄基氨基)乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺;

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺;

N-[3-(环己基氨基)丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺;

2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-(4H-1,2,4-三唑-4-基)丙酰胺;

2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]丙酰胺;

N-[2-(乙酰氨基)乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺;

2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺;

2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺;

N-{2-[1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基]乙基}-2-(4-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]氨基}苯基)丙酰胺;

2-{4-[(4-氟苯基)氨基]苯基}-N-(吡啶-4-基)丙酰胺;

2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺;

2-[3-(萘-1-基氧基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺;

2-{3-[(4-氟苯基)氨基]苯基}-N-(吡啶-4-基)丙酰胺；
2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-N-(吡嗪-2-基)丙酰胺；
2-{3-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]苯基}丙酰胺；
2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-N-(吡嗪-2-基)丙酰胺；
2-(4-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}苯基)-N-(4H-1,2,4-三唑-4-基)丙酰胺；
2-{4-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]苯基}丙酰胺；
N-(吡啶-4-基)-2-[4-(喹啉-3-基氨基)苯基]丙酰胺；
4-{1-[(3,5-二氯-2-氨磺酰基苯基)氨基]-1-氧代丙烷-2-基}苯基-2-氯苯磺酸酯；
2-[4-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺。

9. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其用于预防和/或治疗由神经系统任何水平的损伤所引起的中枢疼痛综合征、手术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、重复运动疼痛、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、慢性疼痛、痛经、与绞痛相关的疼痛和炎性疼痛。

10. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其用于预防和/或治疗与以下相关的疼痛：胰腺炎、膀胱炎、肾绞痛、后疱疹性神经痛、神经损伤、骨关节炎、肌肉痛、纤维肌痛、类风湿性关节炎、风湿病和痛风。

11. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述气道过度活动症和与气道疾病相关的炎性事件选自哮喘、支气管缩窄、职业性哮喘、病毒或细菌加剧的哮喘、非过敏性鼻炎、“婴儿喘鸣综合征”、慢性阻塞性肺病和肺尘埃沉着病。

12. 权利要求11的用于所述用途的化合物，其中所述慢性阻塞性肺疾病包括气肿、ARDS、支气管炎、肺炎、过敏性和血管舒缩性鼻炎。

13. 权利要求11的用于所述用途的化合物，其中所述肺尘埃沉着病包括矽土沉着病、矽肺病、石棉沉着病、肺石末沉着病、鸵鸟毛尘肺、铁末入肺病、烟草中毒和棉屑沉着病。

14. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其用于治疗由烧伤、扭伤和骨折引起的水肿，脑水肿，血管性水肿，糖尿病性血管病变，糖尿病性神经病，糖尿病性视网膜病，与胰岛炎相关的糖尿病症状。

15. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述炎性肠病包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和葡萄膜炎。

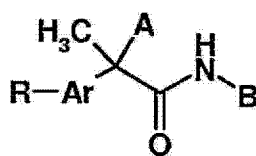
16. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述炎性皮肤病是银屑病和湿疹。

17. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述心血管疾病是高血压、心脏衰竭、缺血性心脏病。

18. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述癌症选自前列腺癌、胰腺癌、胶质瘤、乳腺癌；软骨肉瘤、结直肠肿瘤、脑肿瘤和骨髓瘤。

19. 权利要求1至8中任一项的用于所述用途的化合物，其中所述神经退行性疾病选自：阿尔兹海默病、帕金森氏症、多发性硬化。

20. 式(I)的化合物及其可药用盐，



(I)

其中,

A 是 CH_3 ;

Ar 选自取代或未取代的苯基和 5,6- 元杂芳基;

R 是选自以下的残基:

- 直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_8$ - 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 氨基烷基,

- 3-6 元环烷基氨基;

- W-Ar_1 , 其中 W 选自 O、NH、CO, 而且 Ar_1 选自任选取代的苯基、萘基、喹啉基、苯并间二氧杂环戊烯基和 5-6 元杂芳基;

- 任选取代的 5-6- 元杂环残基; 和

- $\text{X-SO}_2\text{R}_1$, 其中 X 选自 NH 和 O, 而且 R_1 选自直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基和任选取代的苯基;

B 是选自以下的残基:

- H、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ - 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基氨基、氨基甲酰基;

- $(\text{CH}_2)_n\text{-(NH)}_p\text{-Y}$, 其中 n 为 0 至 3, p 为 0 或 1, 而且 Y 选自:

- 5-6 元环, 其选自任选取代的苯基、杂芳基、环烷基和杂环残基;

- 苄基、5-6 元杂芳基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_3$ - 烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷氧基和羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷氧基,

- $(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2\text{)}_{n'}\text{-A}$, 其中 n 为 0 至 3, n' 为 0 至 1, Z 选自 $-\text{CONH-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{NCH}_3\text{-}$ 、 $-\text{CHOH-}$, 而且 A 选自直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苯氧基;

- CHR_aR_b , 其中 R_a 和 R_b 独立地选自取代或未取代的 5-6 元杂芳基, 取代或未取代的 5-6 元杂环, 取代或未取代的苯基、二烷基氨基、 $-\text{CH}_2\text{-NHC(=O)-C}_1\text{-C}_4\text{-}$ 烷基、 $-(\text{C(=O)})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ 烷基。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 Ar 选自取代或未取代的苯基、噻吩和吡咯。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中所述 Ar 是苯基, R 在所述 Ar 的 3 或 4 位。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中所述 Ar 是噻吩 -2- 基。

24. 权利要求 20 至 23 中任一项的化合物, 其中 R 选自: 己 -1- 烯 -1- 基、2- 甲基丙基、环丙基氨基、取代或未取代的苯基羰基、取代或未取代的噻吩 - 羰基、取代或未取代的苯基氨基、取代或未取代的 1,3- 噻唑 -2- 基 - 氨基、取代或未取代的 1,3- 噁唑 -2- 基 - 氨基、取代或未取代的苯氧基、取代或未取代的萘 -1- 基氧基、取代或未取代的萘 -2- 基氧基、吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基、三氟甲烷磺酰基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 芳基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氧基。

25. 权利要求 20 至 24 中任一项的化合物, 其中 B 选自 H、乙基、2- 甲基丙 -2- 烯 -1- 基、2- 氨基 -2- 甲基 - 丙基、取代或未取代的 1H- 吡唑 -4- 基、取代或未取代的 1H- 吡唑 -5- 基、取代或未取代的噻吩 -3- 基、取代或未取代的 1,3- 噻唑 -2- 基、嘧啶 -4- 基、

取代或未取代的 1-H- 吡咯 -1- 基、取代或未取代的 4H-1,2,4- 三唑 -4- 基、取代或未取代的吡啶 -4- 基、吡嗪 -2- 基、取代或未取代的哌啶 -4- 基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的环己基、呋喃 -2- 基 -C₁-C₃- 烷基、取代或未取代的哌啶 -1- 基 -C₁-C₃- 烷基、吡啶 -2- 基 - 氨基 -C₁-C₃- 烷基、苯基氨基 -C₁-C₃- 烷基、环己基氨基 -N-C₁-C₃- 烷基、1H- 吡唑 -1- 基 -C₁-C₃- 烷基、吡啶 -4- 基 -C₁-C₃- 烷基、吗啉 -4- 基 -C₁-C₃- 烷基、吡咯烷 -1- 基 -C₁-C₃- 烷基、(C₁-C₆- 烷基氨基) -C₁-C₃- 烷基、(苄基氨基) C₁-C₃- 烷基、(C₁-C₃- 烷基氨基) - 乙基、-(C₁-C₄- 二烷基氨基) C₁-C₃- 烷基、2-(叔丁基氨基) -2- 氧代乙基 ; (苯氧基) C₁-C₃- 烷基、[(苄基) (甲基氨基)] C₁-C₃- 烷基、(3,4- 二甲基苯氧基) -2-, [(二甲基氨基) (4- 氟苯基) 甲基] 氨基 ; (叔丁氧羰基) 氨基乙基羧基]、氨基甲酰基、呋喃 -2- 脲基。

26. 权利要求 20 至 25 中任一项的化合物, 其选自 : 4-(2- 甲基 -1- {[2-(叔丁基氨基) -2- 氧代乙基] 氨基} -1- 氧代丙烷 -2- 基) 苯基三氟甲磺酸酯和 4-(2- 甲基 -1- 氧代 -1- {[2-(吡啶 -4- 基) 乙基] 氨基} 丙烷 -2- 基) 苯基三氟甲磺酸酯。

27. 权利要求 20 至 26 中任一项的化合物, 其中与式 (I) 的所述 Ar 连接的碳原子是 R 或 S 构型。

28. 药物组合物, 其包含与可药用赋形剂和 / 或稀释剂混合的权利要求 20 至 27 中任一项的化合物。

用作缓激肽受体拮抗剂的 2-芳基-丙酰胺衍生物以及包含 其的药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及 (R,S) 2-芳基-丙酰胺衍生物、其单一对映体 (R) 和 (S), 它们用于治疗或预防症状和疾病, 如与缓激肽 B1 通路相关的疼痛和炎症。

[0002] 发明背景

[0003] 九肽缓激肽 (bradykinin, BK) 和生理相关性十肽血管舒张肽 (kallidin, KD) 是作为激肽释放酶-激肽系统的短命 (short-lived) 组分产生的内源性血管活性肽。它们在外周神经系统 (PNS) 和中枢神经系统 (CNS) 的正常生理过程的调节中起关键作用, 并且是多种炎症应答 (包括支气管狭窄、血浆外渗、前列腺素和白三烯的释放、平滑肌收缩和放松以及伤害感受) 的效应蛋白 [Austin C.E. 等, J. Biol. Chem. (1997) 272, 11420-11425; Hess J.F. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. (1992) 184, 260-268]。在病理生理状态下, 通过胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶、激肽释放酶和组织激肽释放酶的酶促作用, 从循环前体激肽原快速地产生升高水平的激肽。激肽与属于 7TM-GPCR 超家族的两种细胞表面受体 BKB1R 和 BKB2R 相互作用而发挥其功能。通过 $G\alpha_q$ 蛋白质亚基, 它们刺激磷脂酶 C 依赖性通路以提高细胞内游离钙浓度和磷酸肌醇的形成, 而通过 $G\alpha_i$ 亚基的激活, 它们抑制腺苷酸环化酶, 从而抑制 cAMP 的形成。BKB2R 在大部分细胞和组织类型中组成型表达, 并且介导 BK 和 KD 分别在血浆和组织中产生后由它们引起的大部分急性作用。BKB1R 在生理条件下进行弱的组成型表达, 并且在炎症损伤或毒性刺激后被诱导, 尽管近期的数据显示在大鼠和小鼠 CNS 中存在组成型 BKB1R, 使 BKB1R 成为特别有吸引力的药物靶标。

[0004] 病理生理条件下激肽的过量产生与多种临床相关性疾病的发病相关, 所述疾病如疼痛、炎症、低血压、哮喘、结肠炎、鼻炎、胰腺炎、败血症和类风湿性关节炎 [Leeb-Lundberg L.M.F. et al., Pharmacol. Rev. (2005) 57, 57, 27-77]。BK 还与跟阿尔兹海默氏症相关的外周炎症过程 [Huang H.M. et al., J. Neurochem. (1995) 64, 761-766 and Yong Y.I. et al., FASEB J (2003) vol. 17: 2319-2321]、多发性硬化 (Prat A. et al., Neurology (1999), vol. 53: 2087)、几种实体瘤的生长 [Stewart J.M. Curr. Pharm. Design (2003) 9, 2036-2042] 相关, 还认为 BK 在心血管疾病中起作用 [Heitsch H. Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12, 759-770], 其证据是 BKB2R 拮抗剂减轻充血性心力衰竭、高血压和缺血性心脏病。BK 还在慢性炎症肠病 (如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎) 中起作用, 其证据是缓激肽受体 BR1 和 BR2 存在于被所述病理影响的患者的肠 (Stadnicki A. et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2005), vol. 289: G316-G366)。此外还证实高水平的缓激肽可参与间质性膀胱炎的发病和症状 (Rosamilia A. et al., Journal of Urology Vol. 162, 129-134 July, 1999)。激肽尤其是 BK 在疼痛和炎症治疗中的推定作用已有大量记载 [[Marceau F. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2004) 3, 845-852], 并且推动了强且选择性的 BK 拮抗剂的开发。BKB1R 是治疗炎症的有吸引力的靶标, 因为其不存在于大部分系统的正常组织中, 但在炎症细胞因子、有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 通路和一些转录因子 (如核因子 κB (NF- κB)) 的控制下在组织损伤后可被诱导。对脱敏作用而言 BKB1R

比 BKB2R 更有抗性 [Marceau F. et al. Pharmacol. Rev. (1998) 50, 357-386], 这使 BKB1R 拮抗比 BKB2R 拮抗更适于慢性或持续性炎性系统。此外, 所提出的由内皮 BKB2R 介导的激肽对局部缺血、糖尿病和其他病理情况的微循环的保护性作用是限于 BKB2R 拮抗剂的潜在担忧。基于此, 几个研究项目还有公司已开始鉴定取代传统肽拮抗剂的结合 BKB1 受体的新型非肽配体。随着对具有抗炎特性的有用治疗剂会缓解由 BK 受体通路介导的疾病 [Bock M. G. et al. Current Opinion in Chem. Biol. (2000) 4, 401-406] 的期待, 近几年加强了这些努力。

[0005] 非肽 BKB1R 拮抗剂自 2000 年开始出现在文献中, 由不同实验室生成且属于不同化学类型的几种公开结构似乎具有由共有部分“RN-SO₂-苯基”的存在确定的可能共有药效团 [Marceau F. TRENDS Pharmacol. Sc. (2005) 26, 116-118], 这使得得出锚定到人 B1 受体的假设, 并且提示选定化合物中的结构群和优选的作用的分子模式。

[0006] 最近几年中公开了几类非肽 BKB1R 拮抗剂。几个药物公司对三种主要类型要求了权利: N-(芳基磺酰基)氨基酸衍生物 [Sanofi W09725315(1997); Novartis WO 00075107(2000) 和 W002092556(2002); Bayer AGW003007958(2003); Elan Pharmaceuticals W003093245(2003); Lab. Fournier SA FR2840897(2003); Merck&Co. INC. W02004/054584(2004)]; 二芳基衍生物 [Pharmacoepia Inc. W00105783(2001); Merck&Co. INC. US2004034064(2004), US2004029920(2004), US 2004063761(2004), 最后还有 US 2006/0111392]; 苯并二氮杂草衍生物 [Merck&Co. INC. W002099388(2002)]。

[0007] 本申请人发现 2-芳基丙酸衍生物特定类型的单一对映体 R 和 / 或 S 对以下显示抑制活性: 由 IL-8 诱导的 PMN 白细胞的趋化性和 / 或由 C5 α 诱导的 PMN 白细胞和单核细胞的趋化性, 这使得这些化合物尤其有用: 用于与以下这些作用机制相关的病理的治疗中, 如: 败血症、银屑病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、黑素瘤、大疱性天疱疮和类天疱疮、慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 尤其是急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、特发性纤维化、肾小球性肾炎, 以及用于预防和治疗由局部缺血和再灌注引起的损伤。

[0008] 例如:

[0009] -W02006/06399 公开了 (R)-2-苯基丙酰胺和 (R)-2-苯基丙酰基磺酰胺对 C5 α 诱导的 PMN 趋化性显示出人意料的强抑制作用。

[0010] -W002/068377 公开了 (R)-2-芳基丙酸的 ω 氨基烷基酰胺的全部类型显示对 C5 α 诱导的 PMN 和单核细胞的抑制作用, 这些化合物中仅有选定类型也对 IL-8 诱导的 PMN 趋化性显示强抑制活性。

[0011] -W02005/090295 公开了 2(R)-(4-三氟-甲烷-)磺酰氧基苯基)丙酰酰胺能抑制由 IL-8 与 CXCR1 和 CXCR2 膜受体相互作用而诱导的中性粒细胞 (PMN 白细胞) 的趋化性激活。

[0012] -W02005028425 公开了 2 芳基丙酰胺衍生物或对应的单一 (R) 或 (S) 对映体对由 IL-8 诱导的 PMN 趋化性显示抑制活性。

[0013] -W02008/075184 公开了 2 芳基-2-氟-丙酸衍生物或单一 R 或 S 对映体抑制由 IL-8 诱导的 PMN 趋化性。

[0014] 发明概述

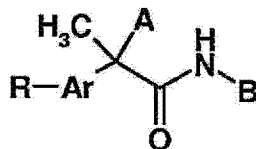
[0015] 本申请人现已发现特定 2-芳基丙酰胺衍生物也是选择性 B1 缓激肽拮抗剂。因此

所述化合物用于治疗基于缓激肽通路 B1 受体依赖性的病理。

[0016] 发明详述

[0017] 作为选择性 B1 缓激肽拮抗剂的 (R,S)-2-芳基-丙酰胺为式 (I) 的衍生物及其单一 (R) 和 (S) 对映体, 以及它们的可药用盐:

[0018]



(I)

[0019] 其中:

[0020] A 选自 H、CH₃ 和 F;

[0021] Ar 选自任选取代的苯基和 5,6- 元的杂芳基, 所述杂芳基优选地选自噻吩和吡咯;

[0022] R 是选自以下的残基:

[0023] - 直链或支链 C₁-C₆- 烷基或 C₂-C₈- 烯基、C₁-C₄- 氨基烷基,

[0024] -3-6 元环烷基氨基;

[0025] -W-Ar₁, 其中 W 选自 O、NH、CO, 而且 Ar₁ 选自任选取代的苯基、萘基、喹啉基、苯并间二氧杂环戊烯基和 5-6 元杂芳基;

[0026] - 任选取代的 5-6- 元杂环残基; 和

[0027] -X-SO₂R₁, 其中 X 选自 NH 和 O, 而且 R₁ 选自直链或支链 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基和任选取代的苯基;

[0028] B 是选自以下的残基:

[0029] -H、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₈- 烯基、C₁-C₄ 烷基氨基、氨基甲酰基;

[0030] -(CH₂)_n-(NH)_p-Y, 其中 n 为 0 至 3, p 为 0 或 1, 而且 Y 选自:

[0031] -5-6 元环, 其选自任选取代的苯基、杂芳基、环烷基和杂环残基;

[0032] - 苄基、5-6 元杂芳基羰基、C₁-C₆- 烷基、直链或支链 C₁-C₃- 烷基羰基、C₁-C₆- 烷氧基和羟基取代的 C₁-C₆- 烷氧基。

[0033] -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_{n'}-A, 其中 n 为 0 至 3, n' 为 0 至 1, Z 选自 -CONH-、-O-、-NCH₃-、-CHOH-, 而且 A 选自直链或支链 C₁-C₄ 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苯氧基;

[0034] -CHR_aR_b, 其中 R_a 和 R_b 独立地选自取代或未取代的 5-6 元杂芳基, 取代或未取代的 5-6 元杂环, 取代或未取代的苯基、二烷基氨基、-CH₂-NHC(=O)-C₁-C₄- 烷基、-(C(=O))C₁-C₄- 烷基。

[0035] 以上定义中的术语“取代”是指被独立地选自以下的一种或更多种基团取代: 直链或支链 C₁-C₅- 烷基、卤素、羟基、直链或支链 C₁-C₅- 烷氧基、直链或支链 C₁-C₅- 巯基、卤代 -C₁-C₃- 烷基、卤代 -C₁-C₃- 烷氧基、氨基、C₁-C₅- 烷基氨基、直链或支链 C₁-C₅- 烷基磺酰胺。

[0036] 在特别优选的化合物中, 术语“取代”是指被独立地选自以下的一种或更多种基团

取代：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、Cl、F、羟基、甲氧基、硫代甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、异丙基磺酰基、亚磺酰氨基、氨基。

[0037] 根据本发明的一个优选实施方案，当 Ar 为苯基时，R 在芳环的 3 或 4 位。

[0038] R 优选地选自以下残基：己-1-烯-1-基、2-甲基丙基、环丙基氨基、取代或未取代的苯基羰基、取代或未取代的噻吩-羰基、取代或未取代的苯基氨基、取代或未取代的 1,3-噻唑-2-基-氨基、取代或未取代的 1,3-噁唑-2-基-氨基、取代或未取代的苯氧基、取代或未取代的萘-1-基氧基、取代或未取代的萘-2-基氧基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、三氟甲烷磺酰基氧基、C1-C4 芳基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氨基、取代或未取代的苯基磺酰基氧基。

[0039] B 优选地选自 H、乙基、2-甲基丙-2-烯-1-基、2-氨基-2-甲基-丙基、取代或未取代的 1H-吡唑-4-基、取代或未取代的 1H-吡唑-5-基、取代或未取代的噻吩-3-基、取代或未取代的 1,3-噻唑-2-基、嘧啶-4-基、取代或未取代的 1-H-吡咯-1-基、取代或未取代的 4H-1,2,4-三唑-4-基、取代或未取代的吡啶-4-基、吡嗪-2-基、取代或未取代的哌啶-4-基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的环己基、呋喃-2-基-C₁-C₃-烷基、取代或未取代的哌啶-1-基-C₁-C₃-烷基、吡啶-2-基-氨基-C₁-C₃-烷基、苯基氨基-C₁-C₃-烷基、环己基氨基-N-C₁-C₃-烷基、1H-吡唑-1-基-C₁-C₃-烷基、吡啶-4-基-C₁-C₃-烷基、吗啉-4-基-C₁-C₃-烷基、吡咯烷-1-基-C₁-C₃-烷基、(C₁-C₆-烷基氨基)-C₁-C₃-烷基、(苄基氨基)-C₁-C₃-烷基、(C₁-C₃-烷基氨基)-乙基、-(C₁-C₄-二烷基氨基)-C₁-C₃-烷基、2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基；(苯氧基)-C₁-C₃-烷基、[(苄基)(甲基氨基)]-C₁-C₃-烷基、(3,4-二甲基苯氧基)-2-，[(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基]氨基；(叔丁氧羰基)氨基乙基羧基]、氨基甲酰基、呋喃-2-脲基。

[0040] 特别优选的本发明化合物为：

[0041] 4-(1-氨基-2-氟-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0042] 4-(2-氟-1-[[2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0043] 4-(2-氟-1-氧代-1-[[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0044] 2-氟-N-(2-氨磺酰基噻吩-3-基)-2-(3-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0045] 2-氟-N-(2-氨磺酰基苯基)-2-(3-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0046] 4-(2-甲基-1-[[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0047] 4-(2-甲基-1-氧代-1-[[2-(吡啶-4-基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0048] N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[5-(苯基羰基)噻吩-2-基]丙酰胺

[0049] 2-{4-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1-苄基哌啶-4-基)丙酰胺

[0050] 2-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺

[0051] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]丙酰胺

- [0052] 2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]-N-[2-(苯基氨基)乙基]丙酰胺
- [0053] 2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}-N-苯基丙酰胺
- [0054] 2-[3-(环丙基氨基)苯基]-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0055] 2-(3-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0056] 2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺
- [0057] 2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(环己基氨基)丙基]丙酰胺
- [0058] N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺
- [0059] N-[(2-吡咯烷-1-基)乙基]-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺
- [0060] 3-(1-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯
- [0061] 2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}-N-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)丙酰胺
- [0062] N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}丙酰胺
- [0063] N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺
- [0064] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺
- [0065] 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺
- [0066] 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0067] 2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-[2-(丙烷-2-基氨基)乙基]丙酰胺
- [0068] 2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0069] N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺
- [0070] N-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺
- [0071] N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺
- [0072] N-[2-羟基-3-(3,4-二甲基苯氧基)丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺
- [0073] 2-[3-(苯基羰基)苯基]-N-(1,3-噻唑-2-基)丙酰胺
- [0074] N-环己基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺
- [0075] N-苯基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺
- [0076] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺
- [0077] 2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺
- [0078] N-氨基甲酰基-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺
- [0079] 1-甲基-4-({2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰基}氨基)嘧啶-1-鎝碘化物
- [0080] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺
- [0081] N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]

氨基} 苯基) 丙酰胺

[0082] N-[2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]

氨基} 苯基) 丙酰胺

[0083] N-[呋喃-2-基(吗啉-4-基) 甲基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]

氨基} 苯基) 丙酰胺

[0084] N-[4-(吡啶-4-基甲基) 苯基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基} 苯基) 丙酰胺

[0085] N-[2-(呋喃-2-基) 丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基} 苯基) 丙酰胺

[0086] 4-(1-{[2-(呋喃-2-基) 丙基] 氨基}-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0087] 4-[1-氧代-1-(吡啶-4-基氨基) 丙烷-2-基] 苯基三氟甲磺酸酯

[0088] 4-{1-氧代-1-[4-(吡啶-4-基甲基) 丙烷-2-基] 氨基} 苯基三氟甲磺酸酯

[0089] 4-(1-{[(二甲基氨基)(4-氟苯基) 甲基] 氨基}-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0090] 4-(1-{[3-[3-甲氧基苄基(甲基) 氨基] 丙基] 氨基}-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0091] 4-[3-(3,4-二甲基苯氧基)-2-羟基丙基] 氨基-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0092] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基)-N-(3-乙氧基丙基) 丙酰胺

[0093] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基)-N-(1H-吡咯-1-基) 丙酰胺

[0094] N'-[2-[3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基氨基) 苯基] 丙酰基] 呋喃-2-碳酰肼

[0095] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基)-N-(嘧啶-4-基) 丙酰胺

[0096] N-乙基-2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基) 丙酰胺

[0097] 2-{3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基}-N-[2-(苄基氨基) 乙基] 丙酰胺

[0098] N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基] 丙酰胺

[0099] N-(2-氨基环己基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基] 氨基} 苯基] 丙酰胺

[0100] 3-[(叔丁氧羰基) 氨基]-2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基] 丙酰基] 氨基丙酸甲酯

[0101] N-[2-(苄基氨基) 乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基] 丙酰胺

[0102] N-[3-(二甲基氨基) 丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基] 丙酰胺

[0103] N-[3-(环己基氨基) 丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基] 丙酰胺

[0104] 2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基]-N-(4H-1,2,4-三唑-4-基) 丙酰胺

[0105] 2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基) 乙基] 丙酰胺

[0106] N-[2-(乙酰氨基) 乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基) 苯基] 丙酰胺

[0107] 2-[4-(萘 -1- 基氧基) 苯基]-N-[2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 丙酰胺

[0108] 以上 2- 芳基丙酰胺衍生物因其作为选择性 BKB1R 拮抗剂的特性而显示出有效抑制缓激肽生物活性的能力。

[0109] 因此,本发明的一个目的是上述化合物用作缓激肽 B1 受体激活通路的抑制剂。

[0110] 如在发明背景中所讨论的,该通路负责涉及疼痛和炎症之疾病的发病。

[0111] 因此,本发明的另一目的是上述化合物在预防和 / 或治疗疼痛和炎症中的用途。

[0112] 尤其地,本发明的一个目的是上述化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途:内脏疼痛,优选胰腺炎、膀胱炎、肾绞痛;神经病性疼痛,优选大多数疱疹性神经痛、神经损伤;由神经系统任何水平的损伤所引起的中枢疼痛综合征和手术后疼痛综合征;骨和关节疼痛,优选骨关节炎;重复运动疼痛;牙痛;癌症疼痛;肌筋膜疼痛,优选肌肉痛、纤维肌痛和围手术期疼痛 (perioperative pain);慢性疼痛;痛经;与绞痛相关的疼痛和炎症相关疼痛多种来源的疼痛,优选源自骨关节炎、类风湿性关节炎、风湿病和痛风的疼痛。

[0113] 本发明的另一目的是本发明的化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途:气道过度活动症 (hyperreactive airway) 和与气道疾病相关的炎症,优选哮喘,包括过敏性哮喘、支气管缩窄、职业性哮喘、病毒或细菌加剧的哮喘、其他非过敏性哮喘和“婴儿喘鸣综合征 (wheezy-infant syndrome)”、慢性阻塞性肺病。优选地,所述慢性阻塞性肺病包括气肿、ARDS、支气管炎、肺炎、过敏性和血管舒缩性鼻炎和肺尘埃沉着病 (pneumoconiosis)。

[0114] 优选地,所述肺尘埃沉着病包括矾土沉着病 (aluminosis)、矽肺病 (anthracosis)、石棉沉着病 (asbestosis)、肺石末沉着病 (chalicosis)、鸵鸟毛尘肺 (ptilosis)、铁末入肺病 (siderosis)、烟草中毒 (tabacosis) 和棉屑沉着病 (byssinosis)。

[0115] 本发明的又一目的是上述化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途:炎性肠病,优选克罗恩氏病和溃疡性结肠炎以及葡萄膜炎;炎性皮肤病,优选银屑病和湿疹;由烧伤、扭伤和骨折引起的水肿;脑水肿和血管性水肿;糖尿病性血管病变;糖尿病性神经病;糖尿病性视网膜病;与胰岛炎相关的糖尿病症状;肝病;多发性硬化;心血管病,优选动脉粥样硬化;充血性心力衰竭;心肌梗塞;神经退行性疾病,优选帕金森氏病和阿尔兹海默症、多发性硬化;癫痫;脓毒性休克;头痛包括群集性头痛、偏头痛;闭合性颅脑创伤;癌症,优选前列腺癌、胰腺癌、胶质瘤、乳腺癌;软骨肉瘤、结直肠肿瘤、脑肿瘤和骨髓瘤;败血症;牙龈炎;骨质疏松;良性增生、膀胱过度活动症、间质性膀胱炎 (interstitial cystitis)。

[0116] 包含本发明化合物以及其适当载体的药物组合物也在本发明的范围内。

[0117] 实际上,本发明的化合物以及常规使用的辅剂、载体、稀释剂或赋形剂可以采用药物组合物以及其单位剂量的形式,这种形式可以为口服使用的固体(如片剂或填充的胶囊)或液体(如溶液、悬液、乳液、酞剂或填充有它们的胶囊),或者肠胃外(包括皮下)使用的无菌注射溶液。这些药物组合物及其单位剂型可以包含常规比例的成分,其具有或不具有另外的活性化合物或要素,这些单位剂型可以包含与待采用的目的日剂量范围相当的任何适当有效量的活性成分。

[0118] 当作为药物使用时,本发明的酸通常以药物组合物的形式施用。这些组合物可以以制药领域公知的方式制备,并且包含至少一种活性化合物。通常,本发明的化合物以药物有效量施用。实际施用的化合物的量通常由医生根据相关情况(包括待治疗的病症、所选

的施用途径、实际施用的化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重性等) 确定。

[0119] 本发明的药物组合物可以通过多种途径施用, 包括经口、经直肠、透皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内。根据待用的递送途径, 所述化合物优选作为注射或口服组合物配制。用于口服施用的组合物可以采用散装 (bulk) 液体溶液或悬液或散装粉末的形式。然而更通常地, 所述组合物以单位剂型存在以便于准确给药。术语“单位剂型”是指适于作为用于人对象或其他哺乳动物的单元剂量的物理分离的单位, 每个单位包含经计算产生期望的治疗作用的预定量的活性物质以及适当的药物赋形剂。常见的药物剂型包括液体组合物的预填充、预测量的安瓿或注射器, 或固体组合物情况下采用的丸剂、片剂、胶囊等。在这些组合物中, 酸化合物成分通常是较少的 (约 0.1 至约 50wt%, 或优选约 1 至约 40wt%), 剩余的是多种载剂或载体和有助于形成期望剂型的加工助剂。

[0120] 适于口服施用的液体形式可以包含具有缓冲剂、悬浮和分散剂、着色剂、调味剂等适当水性或非水性载剂。液体形式 (包括以下描述的注射组合物) 常常在无光情况下储藏, 以避免光的任何催化作用, 如氢过氧化物或过氧化物的形成。固体形式可以包含例如任何以下成分或具有类似性质的化合物: 粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶; 赋形剂如淀粉或乳糖, 崩解剂如海藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂如硬脂酸镁; 助流剂如胶体二氧化硅; 甜味剂如蔗糖或糖精; 或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或桔味剂。

[0121] 注射组合物通常基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或其他本领域已知的可注射载体。如上所述, 这种组合物中的式 I 的酸衍生物成分通常是较少的, 通常约 0.05 至 10wt%, 剩余的是可注射载体等。平均日剂量取决于多种因素, 如疾病的严重性和患者的情况 (年龄、性别和体重)。剂量通常为每天 1mg 至几 mg 多至 1500mg 式 (I) 化合物, 其任选地分为多次施用。也可以施用更高的剂量, 这归功于本发明化合物在长时间内的低毒性。

[0122] 口服施用或注射组合物的上述成分只是代表性的。在“Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook”, 19th Edition, 1995, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (通过引用并入本文) 的第 7 部分给出其他材料以及加工技术等。

[0123] 本发明的化合物还可以以持续释放形式施用或来自持续释放药物递送系统。对代表性的持续释放材料的描述可见上述 Remington's 手册的整合材料。

[0124] 本发明通过以下实施例阐明, 不应将实施例视为对本发明范围的限制。

[0125] 材料和方法

[0126] 用作式 (I) 化合物合成试剂的通式 RNH_2 的胺为已知化合物, 通常为市售的, 或者可以根据文献中描述的方法制备它们。

[0127] 以下芳基丙酸已经描述或者是市售的: 2-[4-(2-甲基丙基) 苯基] 丙酸、2-[3-(苯基羰基) 苯基] 丙酸、2-(4-[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基) 苯基) 丙酸、2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基) 氧基] 苯基} 丙酸、2-氟-2-(4-[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基) 苯基) 丙酸、2-(4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基] 苯基) 丙酸、2-(4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基] 苯基) 丙酸、2-[3-(噻吩-2-基羰基) 苯基] 丙酸、2-氟-2-(3-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基] 苯基) 丙酸。

[0128] ^1H -NMR 谱在 Bruker ARX 300 光谱仪上记录。LC-MS 谱在连接了 LCQ DECA XP plus (THERMO FINNIGAN) 设备且装配有 C18 Phenomenex Gemini 柱的 Surveyor (THERMO

FINNIGAN) 设备上记录。按照 90 : 10 至 10 : 90 的梯度使用由缓冲液 10mM pH4.2 $\text{HCOO}^-\text{NH}_4^+/\text{HCOOH}$ 和 CH_3OH 组成的洗脱混合物。

[0129] 芳基丙酸的合成

[0130] 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酸(I)

[0131] 于室温下在装配有冷凝器和磁力搅拌器的 500cc 圆底烧瓶中将市售 2-(4-羟基苯基)丙酸 (20g, 0.12mol) 溶解在 CH_3OH (50ml) 中, 向溶液中逐滴添加 H_2SO_4 (2mL, 0.05mol)。将反应混合物回流过夜。在室温冷却后, 在 CH_2Cl_2 (20ml) 中稀释溶液, 用饱和 NaHCO_3 水溶液萃取 ($3 \times 150\text{ml}$); 将收集的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发以得到作为桔色油的纯 2-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 (18g, 0.10mol), 未经进一步纯化将其直接用于下一步骤的反应。

[0132] 在氮气流下在 50ml 的圆底烧瓶中将 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.49g, 2.7mmol) 和催化量的 4Å 分子筛悬浮在干 CH_2Cl_2 (0.1mL) 中。搅拌 10 分钟后, 添加吡啶 (0.45ml, 5.4mmol)。移除氮导入管, 用 CaCl_2 管替代; 添加甲基-2-(4-羟基苯基)丙酸酯 (0.5g, 2.7mmol) 的吡啶 (0.65ml, 8.1mmol) 溶液, 随后立即添加少量的萘基硼酸 (0.7g, 4.5mmol)。在室温下搅拌混合物 3 天, 反应完成后, 真空蒸发溶剂。通过快速色谱 (石油醚/EtOAc 8 : 1) 纯化粗混合物, 得到中间产物 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯 (0.55g, 1.8mmol), 未经进一步纯化将其用于以下步骤。

[0133] 向室温下甲基-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酸酯 (0.5g, 1.63mmol) 的二噁烷 (2mL) 悬液中滴加 2M NaOH (4mL, 0.8mmol)。将所得的暗色溶液在室温下搅拌 8 小时, 然后真空蒸发, 将粗品溶解在 EtOAc (3mL) 中并用水 ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取。然后用 10% w/v KHSO_4 (2mL) 酸化收集的水性提取物, 用 EtOAc ($3 \times 5\text{mL}$) 反萃取。将收集的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发以得到粗品, 将其在石油醚中浆化得到作为蜡状固体的纯 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酸(I) (0.3g, 1.027mmol, 63%, 从上一中间产物产生)。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.2 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.6-7.46 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.1-6.95 (m, 3H), 3.8 (q, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 1.55 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$)。MS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 292.

[0135] 2-(3{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)丙酸(II)

[0136] 在装配有冷凝器的圆底烧瓶中, 向市售 (3-羟基苯基)乙酸 (25g, 0.165mol) 的 CH_3OH (30mL) 溶液中添加几滴浓 H_2SO_4 , 回流搅拌所得混合物 4 小时。起始材料完全消失后 (TLC), 添加 CHCl_3 (30mL), 用 1M NaOH ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取有机层, 用水 ($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发以得到作为棕色油的纯 (3-羟基苯基)乙酸甲酯 (24g, 0.14mol), 未经进一步纯化而将其用于下一步骤。

[0137] 在装配有滴液漏斗和磁力搅拌器的 250ml 三颈圆底烧瓶中, 将 (3-羟基苯基)乙酸甲酯 (10g, 0.058mol) 的 CH_3OH (50mL) 溶液冷却到 -20°C , 滴加三乙胺 (12.4mL, 0.075mol); 将所得混合物搅拌 30 分钟。然后添加三氟甲磺酸酐 (12.6mL, 0.075mol), 移除冰-水浴, 再搅拌溶液 2 小时。起始材料完全消失后 (TLC), 用 1N HCl (30mL) 稀释反应混合物, 并用水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发以得到作为黄色油的 (3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯基)乙酸甲酯 (9g, 0.031mol), 未经进一步纯化而将其用于下一步骤。

[0138] 在氮气氛下在 250ml 的圆底烧瓶中将六甲基叠氮乙硅锂 (1M 在 THF 中, 31.4mL, 0.031mol) 和 (3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)乙酸甲酯 (8.9g, 0.03mol) 溶解于无水 THF (170ml) 中。冷却至 -78°C 并搅拌 20 分钟后, 滴加碘代甲烷 (1.86mL, 0.03mol)。将所得混合物温热至室温并搅拌过夜。添加 KH_2PO_4 (30ml) 的水性溶液, 用 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取水层。用水 ($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤收集的有机提取物, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以得到粗残余物, 通过快速色谱 (正己烷/EtOAc 9 : 1) 纯化后, 得到用于下一步骤的作为黄色油的 2-(3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸甲酯 (7.5g, 0.025mol, 产率 75%)。

[0139] 向 2-(3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸甲酯 (0.13g, 4.3mmol) 和 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺 (0.1g, 5.2mmol) 的干甲苯 (2mL) 溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8mg, 8.7mmol)、Xantphos (7.5mg, 1.3mmol) 和 K_3PO_4 (0.18g, 8.7mmol)。将反应混合物加热到 150°C , 在微波照射下搅拌。搅拌 2 小时后, 蒸发溶剂, 通过快速色谱 (正己烷/EtOAc 9 : 1) 纯化残余物得到对于下一步骤足够纯的 2-(3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基)丙酸甲酯 (0.8g, 2.4mmol, 产率 56%)。

[0140] 于室温下在装配有冷凝器和磁力搅拌器的 100ml 圆底烧瓶中将 2-(3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)丙酸甲酯 (0.73g, 2.1mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (20mL) 中。滴加 1M NaOH (4.2mL, 4.2mmol), 在室温下搅拌所得溶液过夜。真空蒸发溶剂, 用 EtOAc (10mL) 稀释粗混合物, 用水萃取 ($3 \times 10\text{mL}$)。用 1N HCl 将收集的水层酸化至 pH 2, 用盐水洗涤 ($2 \times 5\text{mL}$), 并用 EtOAc 萃取 ($3 \times 10\text{mL}$)。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层并在减压下蒸发得到作为黄色油的 2-(3-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基)丙酸 (II) (0.72g, 2.0mmol, 产率 95%)。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.9 (bs, 1H, NH), 7.2 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.12 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H, $J^1 = 7.8\text{Hz}$, $J^2 = 1.1\text{Hz}$), 6.90 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (q, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 1.43 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^{1+}$ 340.

[0142] 2-(3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸 (III)

[0143] 于室温下在装配有冷凝器和磁力搅拌器的 500cc 圆底烧瓶中将 2-(3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸甲酯 (1.2g, 3.8mmol) (如上述制备) 悬浮在乙酸 (10ml) 中, 滴加 37% HCl (5mL)。将反应混合物回流过夜。在室温冷却后, 在真空下蒸发溶液, 将粗混合物在 CH_2Cl_2 (10ml) 中稀释, 并用水洗涤 ($2 \times 10\text{mL}$); 将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以得到作为无色油的纯 2-(3-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸 (III) (1.09g, 3.6mmol, 产率 95%)。

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.50-7.35 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.83 (q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.58 (d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^{1+}$ 299.

[0145] 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}丙酸 (IV)

[0146] 通过与上述 II 的合成相同的方法, 而从市售的 (4-羟基苯基) 乙酸起始, 分离作为棕色油的纯中间产物 2-(4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基)苯基)丙酸甲酯, 在用市售 2,3-二甲氧基苯胺在与之前所述相同的条件下处理并在酯水解后, 得到作为无色油的总产率为 25% 的 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}丙酸 (IV)。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.25 (bs, 1H), 7.60 (t, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 7.41 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.32-7.20 (m, 4H), 3.8 (q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.59 (d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^{1+}$ 302.

[0148] 2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酸(V)

[0149] 用碘代甲烷将市售(3-羟基苯基)乙酸甲基化,然后通过以上对I所述的方法得到中间产物2-(3-羟基苯基)丙酸甲酯,用市售3-(三氟甲氧基)苯基硼酸以之前对化合物(I)所述的相同的条件处理得到作为无色油的总产量为23%的2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酸(V)。

[0150] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.60-7.35(m, 5H), 7.27(s, 1H), 7.20-7.0(m, 2H), 3.83(q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.58(d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 327.

[0151] 2-{4-[2,6-二氯-3-甲基苯基]氨基}苯基}丙酸(VI)

[0152] 通过与上述II的合成相同的方法,而从市售的(4-羟基苯基)乙酸起始,分离作为棕色油的纯中间产物2-(4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯基)丙酸甲酯,在用市售2,6-二氯-3-甲基苯胺在与之前所述相同的条件下处理并在酯水解后,得到作为无色油的总产率为28%的2-{4-[2,6-二氯-3-甲基苯基]氨基}苯基}丙酸(VI)。

[0153] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.7(bs, 1H), 7.41(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.02(d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.8(q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.3(s, 3H), 1.59(d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 325.

[0154] 2-(4-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)丙酸(VII)

[0155] 通过与上述II的合成相同的方法,而从市售的(4-羟基苯基)乙酸起始,分离作为棕色油的纯中间产物2-(4-{[(三氟甲基)-磺酰基]氧基}苯基)-丙酸甲酯,在用市售4-吗啉代苯胺在与之前所述相同的条件下处理并在酯水解后,得到作为无色油的总产率为34%的2-(4-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)丙酸(VII)。 $^1\text{H-}$

[0156] $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.5(bs, 1H), 7.41(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.0(d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.7(d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.8(m, 5H), 3.0(m, 4H), 1.62(d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 327.

[0157] 2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}丙酸(VIII)

[0158] 通过与上述VI的合成相同的方法,而将中间产物2-(4-{[(三氟甲基)-磺酰基]氧基}苯基)-丙酸甲酯与市售2,6-二氯苯胺反应,分离作为无色油的总产率为30%的2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}丙酸(VIII)。

[0159] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.65(bs, 1H), 7.41(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.1(d, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 6.90(t, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 3.8(q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.59(d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 311.

[0160] 2-{4-[(环丙基甲基)氨基]苯基}丙酸(IX)

[0161] 通过与上述VI的合成相同的方法,而将中间产物2-(4-{[(三氟甲基)-磺酰基]氧基}苯基)-丙酸甲酯与市售环丙甲胺反应,获得作为无色油的总产率为24%的2-{4-[(环丙基甲基)氨基]苯基}丙酸(IX)。 $^1\text{H-NMR}$

[0162] (CDCl_3) : δ 8.65(bs, 1H), 7.41(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 3.8(q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.5(d, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 1.59(d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$), 0.9(m, 1H), 0.4(m, 2H), 0.1(m, 1H). MS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 220.

[0163] 2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]丙酸(X)

[0164] 通过与上述I的合成相同的方法,而将中间产物甲基-2-(3-羟基苯基)丙酸酯与

市售 3- 氟苯基硼酸反应, 获得作为无色油的总产率为 40% 的 2-[3-(3- 氟苯氧基) 苯基] 丙酸 (X)。

[0165] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.70–7.40 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.20–7.00 (m, 2H), 3.83 (q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.58 (d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 261.

[0166] 2-{4-[3-(甲氧基苯基) 氨基] 苯基} 丙酸 (XI)

[0167] 通过与上述 VI 的合成相同的方法, 而将中间产物 2-(4-{[(三氟甲基)- 磺酰基] 氧基} 苯基)- 丙酸甲酯与市售 3- 甲氧基苯胺反应, 获得作为无色油的总产率为 25% 的 2-{4-[3-(甲氧基苯基) 氨基] 苯基} 丙酸 (XI)。

[0168] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.68 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.05 (t, 1H, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.8–6.6 (m, 3H), 3.8 (q, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 272.

[0169] 2-{4-[3-(三氟甲氧基) 苯氧基] 苯基} 丙酸 (XII)

[0170] 通过与上述 I 的合成相同的方法, 而将中间产物甲基 -2-(4- 羟基苯基) 丙酸酯与市售 3-(三氟甲氧基) 苯基硼酸反应, 获得作为无色油的总产率为 32% 的 2-{4-[3-(三氟甲氧基) 苯氧基] 苯基} 丙酸 (XII)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.6–7.40 (m, 3H), 7.35–7.30 (m, 3H), 7.0 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 3.8 (q, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 1.55 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$). MS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 327.

[0171] 2- 甲基 -2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸 (XIII)

[0172] 在氮气氛下在 250ml 的圆底烧瓶中将六甲基叠氮乙硅锂 (1M 在 THF 中, 5mL, 6.3mmol) 和 2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸甲酯 (1.4g, 4.5mmol) 溶解于无水 THF (5mL) 中。冷却至 -78°C 并搅拌 20 分钟后, 滴加碘代甲烷 (0.4mL, 6.3mmol)。将所得混合物温热至室温并搅拌过夜。添加 KH_2PO_4 (30mL) 的水性溶液, 用 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取水层。用水 ($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤收集的有机提取物, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发以得到粗残余物, 通过快速色谱 (正己烷 / EtOAc 9 : 1) 纯化后, 得到用于下一步骤的作为无色油的甲基 -2- 甲基 -2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸酯 (1.2g, 4.1mmol, 产率 93%)。

[0173] 于室温下在装配有冷凝器和磁力搅拌器的 500cc 圆底烧瓶中将 37% HCl (5mL) 滴加至甲基 -2- 甲基 -2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸酯 (1.2g, 4.1mmol) 在 AcOH (10mL) 的悬液中。回流搅拌所得溶液过夜。在室温冷却后, 在真空下蒸发溶液, 将粗混合物在 CH_2Cl_2 (10mL) 中稀释, 并用水洗涤 ($2 \times 10\text{mL}$) 有机相; 经无水 Na_2SO_4 干燥得到作为无色油的产率为 85% 的 2- 甲基 -2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸 (XIII) (1.09g, 3.5mmol)。 $^1\text{H-NMR}$

[0174] (CDCl_3) : δ 7.40 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 1.63 (s, 6H). MS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$ 313.

[0175] 2-{3-[(1- 己 -1- 烯 -1- 基] 苯基} 丙酸 (XIV)

[0176] 在氮气中向剧烈搅拌的 2-(3-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸甲酯 (如以上对 II 所述那样制备) (0.52g, 2.24mmol) 的无水 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (6mL) 中添加 LiCl (0.285g, 6.73mmol)、CuI (20mg, 0.112mmol)、 AsPh_3 (54mg, 0.18mmol) 和 Pd_2dba_3 (42mg, 0.04mmol)。搅拌 10 分钟后, 添加 1- 己烯基 - 三丁基锡 (根据 Labadie J. W. et al. J. Org.

Chem., 1983, 105, 6129-6137 制备) (1.01g, 2.70mmol), 在 90℃ 搅拌反应混合物 5 小时。在冷却到室温后, 添加 KF (20mL) 饱和溶液, 用 Et₂O (3×20mL) 萃取水层。用水洗涤收集的有机提取物, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸发以得到粗残余物, 通过快速色谱 (石油醚 /EtOAc 8 : 1) 纯化后, 得到用于最后的水解步骤的 2-{3-[(1-己-1-烯-1-基) 苯基] 丙酸甲酯 (0.41g, 1.68mmol, 产率 75%)。

[0177] 向溶于 CH₃OH (4mL) 的甲酯中添加 KOH (2mL) 的 20% 醇溶液, 在室温下搅拌所得混合物过夜。在溶剂蒸发后, 将残余物溶于水 (10mL) 中并用 Et₂O (2×10mL) 洗涤, 用 1N HCl 酸化至 pH 2, 用 EtOAc (2×20mL) 萃取。将收集的有机提取物经无水 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发以得到粗残余物, 将其在石油醚 (20mL) 中浆化并过滤, 得到作为白色固体的 2-{3-[(己-1-烯-1-基) 苯基] 丙酸 (XIV) (0.35g, 1.51mmol, 产率 90%) , 其是 E/Z 异构体的 3 : 1 混合物。

[0178] ¹H-NMR (CDCl₃) : □ 7.60-7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J = 7.3Hz), 6.50-6.10 (m, 2H), 3.83 (q, 1H, J = 7.3Hz), 2.00 (m, 2H), 1.58 (d, 3H, J = 7.3Hz), 1.50-1.15 (m, 4H), 0.9 (t, 3H, J = 6.9Hz). MS (ESI) : m/z [M+H]¹⁺ 233.

[0179] 式 (I) 的酰胺的一般合成

[0180] 实施例 1

[0181] 4-(1-氨基-2-氟-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0182] 将 2-甲基-2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸 (0.88g, 2.78mmol) 溶于 SOCl₂ (5mL) 中, 将所得溶液搅拌回流 3 小时。在室温冷却后, 减压蒸发混合物, 用无水 THF (5mL) 稀释粗酰基氯, 并冷却到 0-5℃。将气态氨吹入溶液中直至酸完全消失 (通过 TLC 监测反应)。减压蒸发溶剂, 用 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释残余物, 用 NaHCO₃ (3×10mL) 的饱和溶液和 H₂O (2×10mL) 洗涤; 将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发, 将粗品在异丙醚中浆化, 过滤后得到作为白色固体的纯 4-(1-氨基-2-氟-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯 (0.74g, 产率 85%)。

[0183] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75 (d, 2H, J = 7Hz), 7.30 (d, 2H, J = 7Hz), 6.42 (bs, 1H, CONH), 5.47 (bs, 1H, CONH), 1.95 (d, 3H, J = 23Hz).

[0184] 实施例 2

[0185] 4-(2-氟-1-{[2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基) 乙基] 氨基}-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯

[0186] 将 2-甲基-2-(4-{[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯基) 丙酸 (0.88g, 2.78mmol) 溶于 SOCl₂ (5mL) 中, 将所得溶液搅拌回流 3 小时。在室温冷却后, 减压蒸发混合物, 用干 THF (5mL) 稀释粗酰基氯, 并冷却到 0-5℃。在剧烈搅拌下将 2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基) 乙胺 (0.76g, 6.11mmol) (如 Attaryan O. S. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2008, 78, 136-138 所述制备) 添加到混合物中。通过 TLC 监测反应并在室温下搅拌 2-4 小时; 在起始的酸完全消失后, 减压蒸发溶剂, 用 CH₂Cl₂ (10mL) 和 H₂O (10mL) 稀释残余物; 两相相互作用并分离, 用 NaHCO₃ (3×10mL) 的饱和溶液和 H₂O (2×10mL) 洗涤有机相; 经无水 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发得到作为无色油的纯 4-(2-氟-1-{[2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基) 乙基] 氨基}-1-氧代丙烷-2-基) 苯基三氟甲磺酸酯 (0.82g, 产率 70%)。

[0187] MS (ESI) : m/z [M+H]¹⁺ 424Rt = 1.65min.

[0188] 根据相同的实验方法,并且使用相应的上述芳基丙酸作为起始试剂,合成了以下化合物:

[0189] 实施例 3

[0190] 4-(2-氟-1-氧代-1-[[2-(吡啶-2-基氨基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0191] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺436; Rt = 1.67min.

[0192] 实施例 4

[0193] 2-氟-N-(2-氨磺酰基噻吩-3-基)-2-(3-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0194] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺495; Rt = 3.86min.

[0195] 实施例 5

[0196] 2-氟-N-(2-氨磺酰基苯基)-2-(3-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0197] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺489; Rt = 3.88min.

[0198] 实施例 6

[0199] 4-(2-甲基-1-[[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0200] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺425; Rt = 1.67min.

[0201] 实施例 7

[0202] 4-(2-甲基-1-氧代-1-[[2-(吡啶-4-基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0203] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺417; Rt = 1.64min.

[0204] 实施例 8

[0205] N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[5-(苯基羰基)噻吩-2-基]丙酰胺

[0206] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺368; Rt = 1.22min.

[0207] 实施例 9

[0208] 2-{4-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1-苄基哌啶-4-基)丙酰胺

[0209] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺444; Rt = 9.72min.

[0210] 实施例 10

[0211] 2-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺

[0212] MS(ESI): m/z [M+HCOOH-H]¹⁻409; Rt = 10.55min.

[0213] 实施例 11

[0214] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]丙酰胺

[0215] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺353; Rt = 11.34min.

[0216] 实施例 12

[0217] 2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]-N-[2-(苯基氨基)乙基]丙酰胺

[0218] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺393; Rt = 9.50min.

[0219] 实施例 13

[0220] 2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}-N-苯基丙酰胺

- [0221] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺439 ;Rt = 9.84min.
- [0222] 实施例 14
- [0223] 2-[3-(环丙基氨基)苯基]-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0224] MS(ESI) :m/z [M-H]¹⁻295 ;Rt = 10.28min.
- [0225] 实施例 15
- [0226] 2-(3-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺
- [0227] MS(ESI) :m/z [M-H]¹⁻402 ;Rt = 10.30min.
- [0228] 实施例 16
- [0229] 2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺
- [0230] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺436 ;Rt = 9.70min.
- [0231] 实施例 17
- [0232] 2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(环己基氨基)丙基]丙酰胺
- [0233] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺460 ;Rt = 9.72min.
- [0234] 实施例 18
- [0235] N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺
- [0236] MS(ESI) :m/z [M]¹⁺397 ;Rt = 9.73min.
- [0237] 实施例 19
- [0238] N-[(2-吡咯烷-1-基)乙基]-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺
- [0239] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺423 ;Rt = 9.72min.
- [0240] 实施例 20
- [0241] 3-(1-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯
- [0242] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺436Rt = 1.70min.
- [0243] 实施例 21
- [0244] 2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}-N-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)丙酰胺
- [0245] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺410Rt = 1.68min.
- [0246] 实施例 22
- [0247] N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}丙酰胺
- [0248] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺462Rt = 1.51min.
- [0249] 实施例 23
- [0250] N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺
- [0251] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺314 ;Rt = 10.35min.
- [0252] 实施例 24
- [0253] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(噻吩-2-基羰基)苯基]丙酰胺
- [0254] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺354 ;Rt = 10.12min.
- [0255] 实施例 25

[0256] 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺

[0257] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺395 ;Rt = 10.73min.

[0258] 实施例 26

[0259] 2-{4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺

[0260] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺379 ;Rt = 10.91min.

[0261] 实施例 27

[0262] 2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-[2-(丙烷-2-基氨基)乙基]丙酰胺

[0263] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺317 ;Rt = 10.05min.

[0264] 实施例 28

[0265] 2-{3-[己-1-烯-1-基]苯基}-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺

[0266] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺309 ;Rt = 12.86min.

[0267] 实施例 29

[0268] N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0269] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺408 ;Rt = 1.28min.

[0270] 实施例 30

[0271] N-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0272] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺413 ;Rt = 1.24min.

[0273] 实施例 31

[0274] N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0275] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺491 ;Rt = 1.30min.

[0276] 实施例 32

[0277] N-[2-羟基-3-(3,4-二甲基苯氧基)丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0278] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺478 ;Rt = 1.68min.

[0279] 实施例 33

[0280] 2-[3-(苯基羰基)苯基]-N-(1,3-噁唑-2-基)丙酰胺

[0281] ¹H-NMR(CDC1₃) δ 7.90-7.85(m, 3H), 7.75(m, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.40(d, 1H, J = 3Hz), 6.95(d, 1H, J = 3Hz), 3.95(q, 1H, J = 7Hz), 1.70(d, 3H, J = 7Hz).

[0282] 实施例 34

[0283] N-环己基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺

[0284] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺336 ;Rt = 11.41min.

[0285] 实施例 35

[0286] N-苯基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺

[0287] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺330 ;Rt = 11.28min.

[0288] 实施例 36

[0289] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺

[0290] MS(ESI): m/z [M-H]⁻346; Rt = 10.30min.

[0291] 实施例 37

[0292] 2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺

[0293] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.45(d, 2H, J = 3Hz), 7.40(d, 2H, J = 3Hz), 7.25(d, 2H, J = 7Hz), 7.10(d, 2H, J = 7Hz), 7.05(bs, 1H, CONH), 3.75(q, 1H, J = 7Hz), 2.50(d, 2H, J = 7Hz), 1.90(m, 1H), 1.60(d, 3H, J = 7Hz), 0.90(d, 6H, J = 7Hz).

[0294] 实施例 38

[0295] N-氨基甲酰基-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺

[0296] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.19-8.03(bs, 2H, CONH), 7.25(d, 2H, J = 7Hz), 7.10(d, 2H, J = 7Hz), 5.25(bs, 1H, CONH), 3.64(q, 1H, J = 7Hz), 2.46(d, 2H, J = 7Hz), 1.86(m, 1H), 1.53(d, 3H, J = 7Hz), 0.91(d, 6H, J = 7Hz).

[0297] 实施例 39

[0298] 1-甲基-4-({2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰基}氨基)嘧啶-1-鎓碘化物

[0299] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.35(s, 1H), 8.93(d, 1H, J = 7Hz), 8.45(d, 1H, J = 7Hz), 7.32(d, 2H, J = 7Hz), 7.14(d, 2H, J = 7Hz), 4.10(q, 1H, J = 7Hz), 4.06(s, 3H), 2.42(d, 2H, J = 7Hz), 1.81(m, 1H), 1.44(d, 3H, J = 7Hz), 0.85(d, 6H, J = 7Hz).

[0300] 实施例 40

[0301] N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺

[0302] MS(ESI): m/z [M+H]⁺300; Rt = 11.60min.

[0303] 实施例 41

[0304] N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0305] MS(ESI): m/z [M+H]⁺424; Rt = 1.59min.

[0306] 实施例 42

[0307] N-[2-(3,5-二甲基吡啶-1-基)乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0308] MS(ESI): m/z [M+H]⁺455; Rt = 1.73min.

[0309] 实施例 43

[0310] N-[呋喃-2-基(吗啉-4-基)甲基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0311] MS(ESI): m/z [M+H]⁺495; Rt = 1.65min.

[0312] 实施例 44

[0313] N-[4-(吡啶-4-基甲基)苯基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺

[0314] MS(ESI): m/z [M+H]⁺483; Rt = 1.66min.

[0315] 实施例 45

[0316] N-[2-(呋喃-2-基)丙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯

基)丙酰胺

[0317] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺424 ;Rt = 1.68min.

[0318] 实施例 46

[0319] 4-(1-{[2-(呋喃-2-基)丙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0320] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺483 ;Rt = 1.66min.

[0321] 实施例 47

[0322] 4-[1-氧代-1-(吡啶-4-基氨基)丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯

[0323] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.45(d, 2H, J = 7Hz), 7.45(m, 4H), 7.30(d, 2H, J = 7Hz), 3.75(q, 1H, J = 7Hz), 1.60(d, 3H, J = 7Hz).

[0324] 实施例 48

[0325] 4-{1-氧代-1-[4-(吡啶-4-基甲基)丙烷-2-基]氨基}苯基三氟甲磺酸酯

[0326] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺465 ;Rt = 1.30min.

[0327] 实施例 49

[0328] 4-(1-{[(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0329] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺463 ;Rt = 1.31min.

[0330] 实施例 50

[0331] 4-(1-{[3-[3-甲氧基苄基(甲基)氨基]丙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0332] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺489 ;Rt = 1.33min.

[0333] 实施例 51

[0334] 4-[3-(3,4-二甲基苯氧基)-2-羟基丙基]氨基-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯

[0335] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺476 ;Rt = 1.73min.

[0336] 实施例 52

[0337] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(3-乙氧基丙基)丙酰胺

[0338] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺425 ;Rt = 11.91min.

[0339] 实施例 53

[0340] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(1H-吡咯-1-基)丙酰胺

[0341] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺404 ;Rt = 11.62min.

[0342] 实施例 54

[0343] N'-{2-[3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)苯基]丙酰基}呋喃-2-碳酰肼

[0344] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺439 ;Rt = 11.49min.

[0345] 实施例 55

[0346] 2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)-N-(嘧啶-4-基)丙酰胺

[0347] MS(ESI) :m/z [M+H]¹⁺417 ;Rt = 11.78min.

- [0348] 实施例 56
- [0349] N-乙基-2-(3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)丙酰胺
- [0350] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺367; Rt = 11.51min.
- [0351] 实施例 57
- [0352] 2-{3-[(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]苯基}-N-[2-(苄基氨基)乙基]丙酰胺
- [0353] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺472; Rt = 10.05min.
- [0354] 实施例 58
- [0355] N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基]丙酰胺
- [0356] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺410; Rt = 9.71min.
- [0357] 实施例 59
- [0358] N-(2-氨基环己基)-2-[3-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基]丙酰胺 MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺436; Rt = 9.98min.
- [0359] 实施例 60
- [0360] 3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰基氨基丙酸甲酯
- [0361] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺493; Rt = 12.65min.
- [0362] 实施例 61
- [0363] N-[2-(苄基氨基)乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺
- [0364] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺425; Rt = 10.23min.
- [0365] 实施例 62
- [0366] N-[3-(二甲基氨基)丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺
- [0367] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺377; Rt = 9.77min.
- [0368] 实施例 63
- [0369] N-[3-(环己基氨基)丙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺
- [0370] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺431; Rt = 10.45min.
- [0371] 实施例 64
- [0372] 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-(4H-1,2,4-三唑-4-基)丙酰胺
- [0373] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺359; Rt = 11.30min.
- [0374] 实施例 65
- [0375] 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]丙酰胺
- [0376] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺403; Rt = 9.82min.
- [0377] 实施例 66
- [0378] N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺
- [0379] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺377; Rt = 11.50min.
- [0380] 实施例 67
- [0381] 2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺
- [0382] MS(ESI): m/z [M+H]¹⁺405; Rt = 10.28min.
- [0383] 生物评估

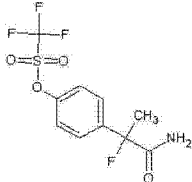
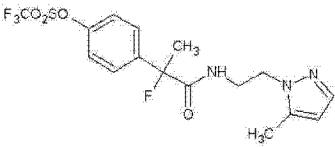
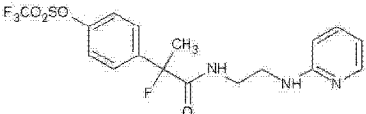
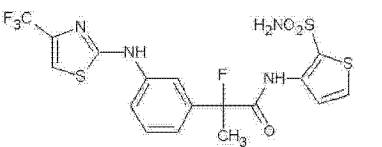
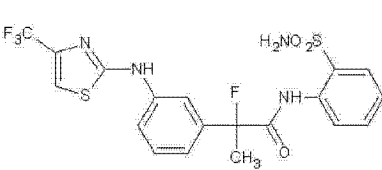
[0384] 钙动员测定 (FLIPR) – 通过胰酶消化收集表达天然 B1 受体的人 (IMR-90) 肺成纤维细胞, 以约 13,000 细胞 / 孔接种到黑色壁 / 透明底的 96 孔板 (Costar 3904 ;Corning Life Sciences, Acton, MA) 中。孵育 1 天后, 用 10% FBS/MEM 中的人 IL-1 β (0.35ng/ml) 处理细胞 2 小时, 以上调 BKB1 受体。通过在阴离子转运抑制剂 (2.5mM 羟苯磺丙胺, 在 1% FBS/MEM 中) 的存在下用 2.3 μ M Fluo-4/ 乙酰氧基甲酯 (Invitrogen) 于 37°C 孵育 1.5 小时来使经诱导的细胞载入荧光钙指示剂。通过用测定缓冲液 (2.5mM 羟苯磺丙胺, 0.1% BSA 在 20mM HEPES/HBSS 中, 无碳酸氢盐或酚红, pH7.5) 洗涤来去除细胞外染料, 避光放置细胞板备用。以 8 个浓度一式三份测定测试化合物。向细胞板中添加测试化合物并 35°C 孵育 5 分钟, 然后添加 2 至 8nM (最终) BK1 激动剂 desArg¹⁰- 缓激肽 (DAKD, 3 $\times$ EC₅₀) 在荧光成像读板器 (FLIPR ;Molecular Devices) 中进行, 持续监测钙依赖性荧光。

[0385] 除没必要用 IL-1 β 处理且用缓激肽 (0.7nM 最终 ;3 $\times$ EC₅₀) 替代 DAKD 作为激动剂外, 用 IMR-90 细胞以相同的方式测量 B2 受体的应答。

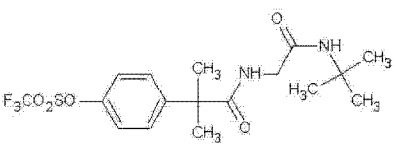
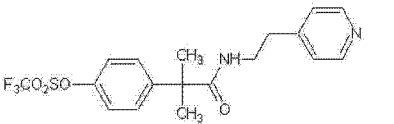
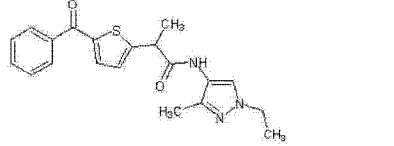
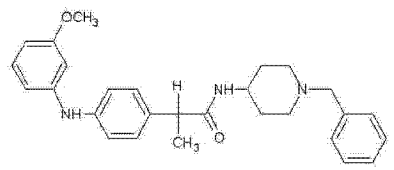
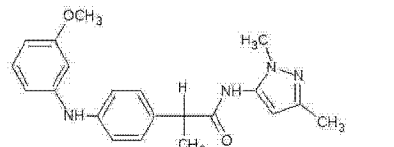
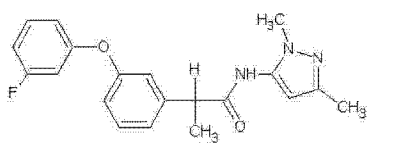
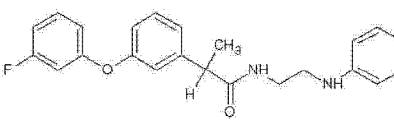
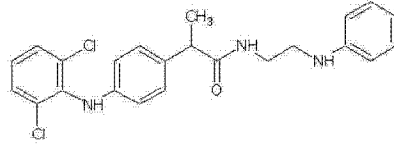
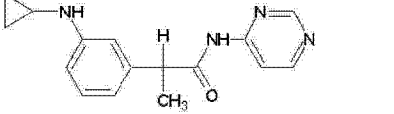
[0386] 在上述测定中测试了本发明的化合物 1-82, 在表达 BKB1 受体的细胞中发现抑制钙动员的活性, pIC₅₀ 范围为 4-7, 而在表达 BKB2 受体的细胞的生物测定中发现相同的化合物无活性。

[0387] 优选化合物的列表

[0388]

N.	化学结构	化学名	pIC ₅₀ (hBK)
1		4-(1-氨基-2-氟-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	5.19
2		4-(2-氟-1-{{2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基}氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	5.21
3		4-(2-氟-1-氧代-1-{{2-(吡啶-2-基氨基)乙基}氨基}丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	4.88
4		2-氟-N-(2-氨基磺酰基噻吩-3-基)-2-(3-{{4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}氨基}苯基)丙酰胺	5.37
5		2-氟-N-(2-氨基磺酰基苯基)-2-(3-{{4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}氨基}苯基)丙酰胺	5.06

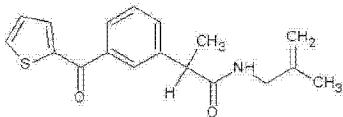
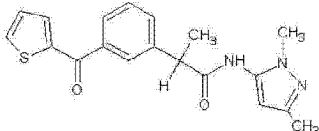
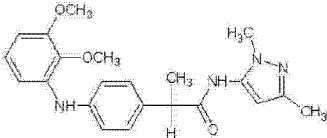
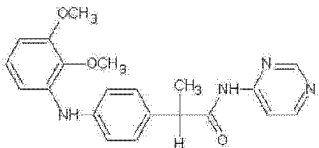
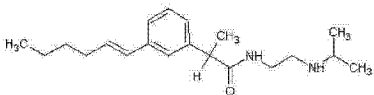
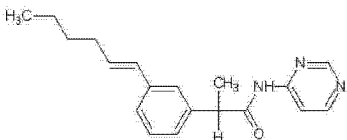
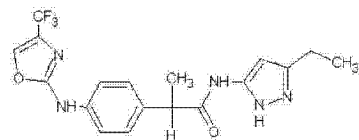
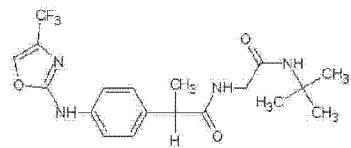
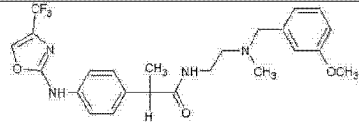
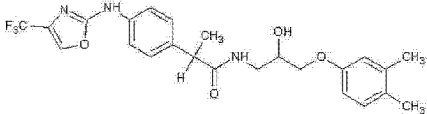
[0389]

6		4-(2-甲基-1-[[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	4.75
7		4-(2-甲基-1-氧代-1-[[2-(吡啶-4-基)乙基]氨基]丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	4.94
8		<i>N</i> -(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-[5-(苯基巯基)噻吩-2-基]丙酰胺	5.58
9		2-{4-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基}- <i>N</i> -(1-苄基哌啶-4-基)丙酰胺	5.11
10		2-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯基)- <i>N</i> -(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)丙酰胺	5.10
11		<i>N</i> -(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]丙酰胺	4.95
12		2-[3-(3-氟苯氧基)苯基]- <i>N</i> -[2-(苄基氨基)乙基]丙酰胺	5.14
13		2-{4-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}- <i>N</i> -苄基丙酰胺	5.49
14		2-[3-(环丙基氨基)苯基]- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)丙酰胺	5.20

[0390]

15		2-(3-{[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}苯基)N-(嘧啶-4-基)丙酰胺	5.04
16		2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺	4.92
17		2-{4-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)氨基]苯基}-N-[2-(环己基氨基)丙基]丙酰胺	5.27
18		N-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺	5.68
19		N-[(2-吡咯烷-1-基)乙基]-2-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]苯基}丙酰胺	5.11
20		3-(1-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]氨基}-1-氧代丙烷-2-基)苯基三氟甲磺酸酯	4.78
21		2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}-N-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)丙酰胺	5.04
22		N-{2-[(3-甲氧基苄基)(甲基)氨基]乙基}-2-{4-[(丙烷-2-基磺酰基)氨基]苯基}丙酰胺	5.09

[0391]

23		<i>N</i> -(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-[3-(噻吩-2-基羧基)苯基]丙酰胺	4.66
24		<i>N</i> -(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[3-(噻吩-2-基羧基)苯基]丙酰胺	5.13
25		2-[4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基]- <i>N</i> -(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)丙酰胺	5.51
26		2-[4-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]苯基]- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)丙酰胺	5.24
27		2-[3-(己-1-烯-1-基)苯基]- <i>N</i> -[2-(丙烷-2-基氨基)乙基]丙酰胺	5.07
28		2-[3-(己-1-烯-1-基)苯基]- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)丙酰胺	5.07
29		<i>N</i> -(3-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2-[4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基]苯基]丙酰胺	5.15
30		<i>N</i> -[2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-[4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基]苯基]丙酰胺	5.11
31		<i>N</i> -[2-[(3-甲氧基苯基)(甲基)氨基]乙基]-2-[4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基]苯基]丙酰胺	5.11
32		<i>N</i> -[2-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯氧基)丙基]丙酰胺	5.08

[0392]

		基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	
33		2-[3-(苯基羰基)苯基]-N-(1,3-噻唑-2-基)丙酰胺	4.99
34		N-环己基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺	5.07
35		N-苯基-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺	5.00
36		N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[3-(苯基羰基)苯基]丙酰胺	5.01
37		2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺	5.86
38		N-氨基甲酰基-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺	4.70
39		1-甲基-4-({2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰基}氨基)嘧啶-1-鎓	4.90
40		N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺	5.68
41		N-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	5.0
42		N-[2-(3,5-二甲基吡啶-1-基)乙基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	5.18

[0393]

43		N-[2-(4-(2-(4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基)氨基}苯基)丙基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	4.89
44		N-[4-(吡啶-4-基甲基)苯基]-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	4.94
45		N-[2-(4-(2-(4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]氨基}苯基)丙酰胺	4.96
46		4-(1-[[2-(4-(2-(4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基)氨基}丙基)-1-氧代丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯	4.86
47		4-[1-氧代-1-(吡啶-4-基氨基)丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯	5.49
48		4-{1-氧代-1-[4-(吡啶-4-基甲基)丙烷-2-基]氨基}苯基三氟甲磺酸酯	4.90
49		4-(1-[[[(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基]氨基]-1-氧代丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯	5.09
50		4-(1-[[3-[3-甲氧基苄基(甲基)氨基]丙基]氨基-1-氧代丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯	5.44
51		4-[3-(3,4-二甲基苯氧基)-2-羟基丙基]氨基-1-氧代丙烷-2-基]苯基三氟甲磺酸酯	4.94
52		2-(3-[[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基]氨基}苯基)-N-(3-乙氧基丙基)丙酰胺	5.05

[0394]

53		2-(3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -吡咯-1-基)丙酰胺	4.84
54		<i>N</i> -{2-[3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)苯基]丙酰基}咪唑-2-碳酰肼	5.07
55		2-(3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基)- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)丙酰胺	5.28
56		<i>N</i> -乙基-2-(3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基)丙酰胺	5.11
57		2-{3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基}- <i>N</i> -[2-(苄基氨基)乙基]丙酰胺	5.46
58		<i>N</i> -(2-氨基-2-甲基丙基)-2-[3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基]丙酰胺	5.23
59		<i>N</i> -(2-氨基环己基)-2-[3-([3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)苯基]丙酰胺	5.16
60		3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰基]氨基丙酸甲酯	4.98
61		<i>N</i> -[2-(苄基氨基)乙基]-2-[4-(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺	5.49

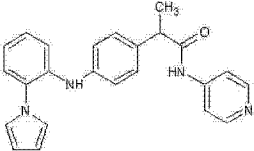
[0395]

62		<i>N</i> -[3-(二甲基氨基)丙基]-2-[4(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺	5.42
63		<i>N</i> -[3-(环己基氨基)丙基]-2-[4(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺	5.41
64		2-[4(萘-1-基氧基)苯基]- <i>N</i> -(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4-基)丙酰胺	5.05
65		2-[4(萘-1-基氧基)苯基]- <i>N</i> -[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]丙酰胺	5.32
66		<i>N</i> -[2-(乙酰基氨基)乙基]-2-[4(萘-1-基氧基)苯基]丙酰胺	5.18
67		2-[4(萘-1-基氧基)苯基]- <i>N</i> -[2-(吗啉-4-基)乙基]丙酰胺	5.39
68		2-[4(3-氟苯氧基)苯基]- <i>N</i> -(吡啶-4-基)丙酰胺	5.21
69		2-[4(哌啶-1-基)苯基]- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)丙酰胺	4.85
70		<i>N</i> -{2-[1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基]乙基}-2-[4-{[2-(1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苯基]氨基}苯基]丙酰胺	6.15
71		2-[4-{[4-氟苯基]氨基}苯基]- <i>N</i> -(吡啶-4-基)丙酰胺	5.35

[0396]

72		2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺	5.47
73		2-[3-(萘-2-基氧基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺	5.55
74		2-[3-[(4-氟苯基)氨基]苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺	6.00
75		2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]-N-(吡啶-2-基)丙酰胺	5.92
76		2-[3-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]苯基]丙酰胺	5.05
77		2-[4-(哌啶-1-基)苯基]-N-(吡啶-2-基)丙酰胺	5.36
78		2-[4-[(4-氯苯基)磺酰基]氨基]苯基]-N-(4H-1,2,4-三唑-4-基)丙酰胺	6.05
79		2-[3-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]苯基]丙酰胺	5.87
80		N-(吡啶-4-基)-2-[4-(喹啉-3-基氨基)苯基]丙酰胺	5.28
81		4-[1-[(3,5-二氯-2-氨基磺酰基苯基)氨基]-1-氧代丙烷-2-基]苯基 2-氯苯磺酸酯	5.06

[0397]

82	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)Nc2ccccc2n3ccccc3</chem>	2-[4-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]-N-(吡啶-4-基)丙酰胺	5.24
----	--	---------------------------------------	------