



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101959861 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 26

(21) 申请号 200980107953. 5

代理人 周齐宏 李连涛

(22) 申请日 2009. 01. 02

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/019030 2008. 01. 04 US

C07D 213/53 (2006. 01)

C07D 215/12 (2006. 01)

C07D 217/14 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 06

C07D 333/20 (2006. 01)

A61K 31/4406 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/030006 2009. 01. 02

A61P 29/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02009/089083 EN 2009. 07. 16

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 R·J·佩尔纳 M·E·科尔特

S·小迪多梅尼科 陈军

A·瓦苏德文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

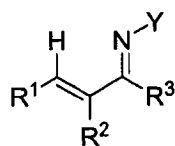
权利要求书 5 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

TRPA1 拮抗剂

(57) 摘要

式(I)的化合物是TRPA1拮抗剂,

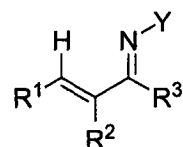


其中 R¹、R²、R³和 Y 如说明书中所定

(I),

义。还公开了包含此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。

1. 具有式 (I) 的化合物或其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合



(I),

其中

R^1 是吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、噻吩 -2- 基、噻吩 -3- 基、异喹啉 -4- 基、喹啉 -3- 基或喹啉 -4- 基；它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代；

R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a} 和 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b)；

R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤烷基；

R^3 是 C₁₋₆ 烷基、卤烷基或环丙基；其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代；

Y 是 -OR^f、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)；

R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；

R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；且

q 是 1、2、3 或 4；

条件是该化合物不是

1-(异喹啉-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；

1-(喹啉-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；

1-(喹啉-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1E,3E)-4-甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1E,3Z)-4-甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1E,3E)-4,4-二甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1E,3Z)-4,4-二甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1E)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(1Z)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(3E)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

(3Z)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；

- 4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
4-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
4-(3-氯吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
3-甲基-4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
3-甲基-4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
3-甲基-4-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
3-甲基-4-(3-氯吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
1-(吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；
1-(吡啶-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；
1-(5-氯吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；或
1-(3-氯吡啶-4-基)戊-1-烯-3-酮肟。
2. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是 C_{1-6} 烷基；且
 R^3 是 C_{1-6} 烷基。
3. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是 C_{1-6} 烷基；
 R^3 是 C_{1-6} 烷基；且
Y 是 $-OR^f$ 。
4. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是 C_{1-6} 烷基；
 R^3 是 C_{1-6} 烷基；
Y 是 $-OH$ ；且
 R^1 是吡啶-3-基或吡啶-4-基；它们各自任选被1、2、3、4或5个如 R^j 所示的取代基取代。
5. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是 C_{1-6} 烷基；
 R^3 是 C_{1-6} 烷基；
Y 是 $-OH$ ；且
 R^1 是噻吩-2-基或噻吩-3-基，它们各自任选被1、2、3、4或5个如 R^j 所示的取代基取代。
6. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是 C_{1-6} 烷基；
 R^3 是 C_{1-6} 烷基；
Y 是 $-OH$ ；且
 R^1 是异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基；它们各自任选被1、2、3、4或5个如 R^j 所示的取代基取代。
7. 权利要求1的化合物、其溶剂合物或可药用盐，其中
 R^2 是氢；
 R^3 是 C_{1-6} 烷基；且

Y 是 $-OR^f$ 。

8. 权利要求 1 的化合物,选自

(1E,3E)-1-(6- 氟吡啶 -3- 基)-2- 甲基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;

(1E,3E)-2- 甲基 -1- 噻吩 -2- 基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;

(1E,3E)-1-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2- 甲基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;

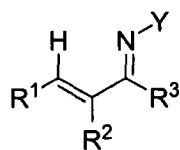
(1E,3E)-2- 甲基 -1- 噻吩 -3- 基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;

(1E,3E)-2- 甲基 -1- 吡啶 -3- 基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;和

(1E,3E)-2- 甲基 -1- 吡啶 -4- 基戊 -1- 烯 -3- 酮肟 ;

或其溶剂合物或可药用盐。

9. 治疗需要此类治疗的对象的失调症或病状的方法,其中通过抑制 TRPA1 来改善该失调症或病状,包括给予治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合



(I),

其中

R^1 是吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、噻吩 -2- 基、噻吩 -3- 基、异喹啉 -4- 基、喹啉 -3- 基或喹啉 -4- 基 ;它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代 ;

R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、 $-CN$ 、卤素、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-N(R^b)S(O)_2R^{1a}$ 、 $-N(R^b)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^b)S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)_2OR^{1a}$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-CN$ 、卤 烷 基、 $-(CR^dR^e)_q-OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-NO_2$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)_2R^{1a}$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a$ 、 $-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2OR^{1a}$ 和 $-(CR^dR^e)_q-S(O)_2N(R^a)(R^b)$;

R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或卤烷基 ;

R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤烷基或环丙基 ;其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代 ;

Y 是 $-OR^f$ 、 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$;

R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基 ;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基 ;

R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基 ;

R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基 ;且

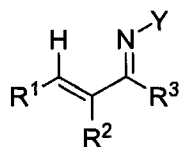
q 是 1、2、3 或 4。

10. 权利要求 10 的方法,其中该失调症或病状是急性脑缺血、疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、痛觉超敏、炎性痛、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV- 相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼

痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛、月经痛、膀胱病、排尿障碍、肾绞痛、炎症、神经退化病、肺病、肠胃病、局部缺血、呕吐或肥胖症。

11. 权利要求 11 的方法,进一步包括与一种或多种第二疼痛减轻剂联合给药的步骤。

12. 治疗需要此类治疗的对象疼痛的方法,包括给予治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合



(I),

其中

R^1 是吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基;它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代;

R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{CN}$ 、卤烷基、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{1a}$ 和 $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_q-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$;

R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或卤烷基;

R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤烷基或环丙基;其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代;

Y 是 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)(\text{R}^g)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 或 $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)(\text{R}^g)$;

R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基;

R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基;

R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基;且

q 是 1、2、3 或 4。

13. 权利要求 13 的方法,进一步包括与一种或多种第二疼痛减轻剂联合给药的步骤。

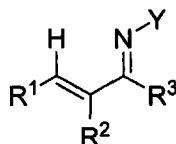
14. 权利要求 14 的方法,其中所述第二疼痛减轻剂是对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药或其组合。

15. 权利要求 15 的方法,其中所述非类固醇抗炎药是布洛芬。

16. 权利要求 13 的方法,其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基且 R^3 是 C_{1-6} 烷基。

17. 权利要求 13 的方法,其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基; R^3 是 C_{1-6} 烷基;且 Y 是 OR^f 。

18. 包含治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其溶剂合物或可药用盐和可药用载体的药物组合物



(I),

其中

R^1 是吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、噻吩 -2- 基、噻吩 -3- 基、异喹啉 -4- 基、喹啉 -3- 基或喹啉 -4- 基；它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代；

R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a} 和 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b)；

R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤烷基；

R^3 是 C¹⁻⁶ 烷基、卤烷基或环丙基；其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代；

Y 是 -OR^f、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)；

R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；

R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；且

q 是 1、2、3 或 4。

19. 权利要求 19 的药物组合物，进一步包括一种或多种第二疼痛减轻剂。

TRPA1 拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及 TRPA1 拮抗剂、包含此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。

[0002] 背景

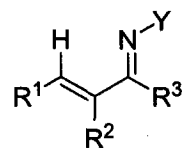
[0003] TRPA1 是属于瞬时受体电位 (TRP) 离子通道总科的非选择性阳离子通道。与其它科成员类似,通过各自含有 6 个跨膜区、在跨膜区 5(S5) 和 6(S6) 之间的孔隙回路和细胞内 N- 和 C- 端的 4 个亚基的四聚形成功能 TRPA1 通道。TRPA1 在感觉神经元中表达并与疼痛标记物,如 TRPV1、降钙素基因相关的肽和缓激肽受体共定位 (Nagata, K. 等人, Journal of Neuroscience 2005, 25, 4052-4061; Story, G. M. 等人, Cell 2003, 112, 819-829; Corey, D. P. 等人, Nature 2004, 432, 723-730; Bautista, D. M. 等人, Proceedings of the National Academy of Science U. S. A. 2005, 102, 12248-12252; Jaquemar, D. 等人, Journal of Biological Chemistry 1999, 274, 7325-7333)。在疼痛模型中,通过基因特异性反义敲减 TRPA1 表达阻止和逆转由发炎和神经损伤引起的冷痛觉过敏 (Obata, K. 等人, Journal of Clinical Investigation 2005, 115, 2393-2401; Jordt, S. E. 等人, Nature 2004, 427, 260-265; Katsura, H. 等人, Exploratory Neurology 2006, 200, 112-123)。此外, TRPA1 基因敲除造成受损的感觉功能和缓激肽引起的痛过敏不足 (Kwan, K. Y. 等人 Neuron 2006, 50, 277-289; Bautista, D. M. 等人 Cell 2006, 124, 1269-1282)。总体而言,这些数据暗示, TRPA1 在感觉功能和疼痛状况中起到重要作用。作为配体门通道, TRPA1 可以被各种刺激物,包括有害低温 (noxious cold)、细胞内 Ca^{2+} 、内源物质 (例如缓激肽)、刺激性天然产品 (例如,异硫氰酸烯丙酯或 AITC)、环境刺激物 (例如,丙烯醛)、两亲分子 (例如,三硝基苯酚和氯丙嗪) 和药理学试剂 (例如, URB597) 激活 (Macpherson, L. J. 等人, Current Biology 2005, 15, 929-934; Bandell, M. 等人, Neuron 2004, 41, 849-857)。在缓激肽结合到其受体上后,缓激肽通过磷脂酶 C 途径间接激活 TRPA1。三硝基苯酚和氯丙嗪通过诱发脂质双层膜中的弯曲或皱缩来打开 TRPA1 (Xu, H. 等人, Nat. Neurosci. 2006, 9, 628-635; Hill, K. 和 Schaefer, M., J. Biol. Chem. 2007, 282, 7145-7153; Niforatos, W. 等人, Molecular Pharmacology 2007, 71, 1209-1216)。最新表明, TRPA1 激动剂可以直接与通道蛋白质相互作用。AITC 和肉桂醛共价修饰定位在细胞质 N 端中的若干半胱氨酸和赖氨酸残基并激活该通道 (Hinman, A., Chuang, H. H., Bautista, D. M. 和 Julius, D. Proceedings of the National Academy of Science U. S. A. 2006, 103, 19564-19568; Macpherson, L. J., Dubin, A. E., Evans, M. J., Marr, F., Schultz, P. G., Cravatt, B. F. 和 Patapoutian, A., Nature 2007, 445, 541-545)。此外,细胞内 Ca^{2+} 结合到 N- 端 EF-hand 结构域上并介导通道开放 (Zurborg, S. 等人, Nature Neuroscience 2007, 10, 277-279)。这些发现一起揭示 TRPA1 的潜在生理学作用,也表明 TRPA1 通道门控可能涉及不同的机制和分子决定子。

[0004] 因此, TRPA1 的调节具有许多工业和治疗用途。例如, TRPA1 拮抗剂可满足本领域中对适用于治疗和 / 或预防哺乳动物,尤其是人类的伤害性和神经性疼痛的新型止痛药物的需求。

[0005] 概述

[0006] 在本文中公开了式 (I) 的化合物或其药用盐、溶剂合物、前药、前药的盐或其组合，

[0007]



[0008] 其中

[0009] R^1 是吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基；它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代；

[0010] R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a} 和 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b)；

[0011] R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤烷基；

[0012] R^3 是 C₁₋₆ 烷基、卤烷基或环丙基；其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代；

[0013] Y 是 -OR^f、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)；

[0014] R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基；

[0015] R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；

[0016] R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基；

[0017] R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；且

[0018] q 是 1、2、3 或 4；

[0019] 条件是该化合物不是

[0020] 1-(异喹啉-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0021] 1-(喹啉-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0022] 1-(喹啉-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0023] (1E,3E)-4-甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0024] (1E,3Z)-4-甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0025] (1E,3E)-4,4-二甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0026] (1E,3Z)-4,4-二甲基-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0027] (1E)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

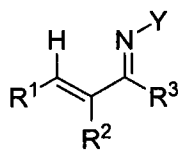
[0028] (1Z)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

[0029] (3E)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；

- [0030] (3Z)-1-(噻吩-2-基)戊-1-烯-3-酮肟；
 [0031] 4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0032] 4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0033] 4-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0034] 4-(3-氯吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0035] 3-甲基-4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0036] 3-甲基-4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0037] 3-甲基-4-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0038] 3-甲基-4-(3-氯吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮肟；
 [0039] 1-(吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；
 [0040] 1-(吡啶-4-基)戊-1-烯-3-酮肟；
 [0041] 1-(5-氯吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；或
 [0042] 1-(3-氯吡啶-4-基)戊-1-烯-3-酮肟。

[0043] 在本文中還公开了治疗通过抑制 TRPA1 来改善的失调症的方法。此类方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给予对象治疗有效量的一种或多种 TRPA1 拮抗剂。所用 TRPA1 拮抗剂选自式 (I) 的化合物或其溶剂合物、药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合，

[0044]



(I),

[0045] 其中

[0046] R^1 是吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基；它们各自任选被 1、2、3、4 或 5 个如 R^j 所示的取代基取代；

[0047] R^j 在每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、-CN、卤素、-OR^a、-NO₂、-N(R^a)(R^b)、-N(R^b)C(O)R^a、-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-N(R^b)C(O)OR^a、-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)(R^b)、-SR^a、-SF₅、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)₂OR^{1a}、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-CN、卤烷基、-(CR^dR^e)_q-OR^a、-(CR^dR^e)_q-NO₂、-(CR^dR^e)_q-N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-N(R^b)S(O)₂N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-C(O)R^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)OR^a、-(CR^dR^e)_q-C(O)N(R^a)(R^b)、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂R^{1a}、-(CR^dR^e)_q-S(O)₂OR^{1a}，和 -(CR^dR^e)_q-S(O)₂N(R^a)(R^b)；

[0048] R^2 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤烷基；

[0049] R^3 是 C₁₋₆ 烷基、卤烷基或环丙基；其中该环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自烷基、卤素和卤烷基的取代基取代；

[0050] Y 是 -OR^f、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)；

[0051] R^{1a} 在每次出现时独立地为烷基或卤烷基；

[0052] R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；

[0053] R^d 和 R^e 在每次出现时各自独立地为氢、烷基、卤素或卤烷基；

[0054] R^f 和 R^g 在每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤烷基；且

[0055] q 是 1、2、3 或 4。

[0056] 一些方法涉及治疗失调症或病状，例如，但不限于下列：急性脑缺血、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性痛、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV- 相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛、月经痛；膀胱病，如失禁、排尿障碍、肾绞痛和膀胱炎；炎症，如烧伤、类风湿性关节炎和骨关节炎；神经退化病，如中风、中风后疼痛和多发性硬化；肺病，如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病（COPD）和支气管收缩；肠胃病，如胃食管反流病（GERD）、吞咽困难、溃疡、肠易激综合征（IBS）、炎性肠病（IBD）、结肠炎和克罗恩氏病；局部缺血，如脑血管缺血；呕吐，如癌症化学疗法诱发的呕吐或肥胖症，所述方法包括与或不与一种或多种可药用载体一起给予需要其的对象治疗有效量的一种或多种式（I）的化合物或其溶剂合物或可药用盐的步骤。在一些方法中，治疗对象是人。一些方法进一步包括与一种或多种第二疼痛减轻剂联合给药。

[0057] 本发明的另一方面涉及包含一种或多种式（I）的化合物或其溶剂合物或可药用盐和一种或多种可药用载体的药物组合物。一些药物组合物可进一步包含一种或多种第二疼痛减轻剂。

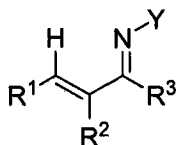
[0058] 本发明进一步提供一种或多种式（I）的化合物或其溶剂合物或可药用盐单独或与一种或多种第二疼痛减轻剂结合在用于治疗本文中公开的病状和失调症的药物制造中的用途。

[0059] 例如，该第二疼痛减轻剂可以是选自对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药（NSAID）或其组合的止痛药。在一些实施方案中，该非类固醇抗炎药是布洛芬。该第二疼痛减轻剂也可以是阿片样物质。

[0060] 详述

[0061] 在本发明中公开了式（I）的化合物，

[0062]



(I),

[0063] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Y 如上文的概述和下文的详述中所定义。本发明的化合物优选是 TRPA1 拮抗剂。也公开了包含此类化合物的组合物和使用此类化合物和组合物治疗病状和失调症的方法。

[0064] 本文中公开的化合物可以含有在本文中的任何取代基或式中出现一次以上的一个或多个变量。一变量在每一处的定义独立于其在另一处的定义。此外，取代基的组合只有在此类组合产生稳定化合物时才被允许使用。稳定化合物是可从反应混合物中分离出的化合物。

[0065] a. 定义

[0066] 除非作出相反的规定,说明书和所附权利要求书中通篇所用的下列术语具有下示含义:

[0067] 本文所用的术语“链烯基”是指含有 2 至 10 个碳原子并含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。链烯基的代表性实例包括,但不限于,乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和 3-癸烯基。

[0068] 本文所用的术语“烷基”是指含有 1 至 10 个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“C₁₋₆ 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“C₁₋₄ 烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃链。烷基的代表性实例包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0069] 本文所用的术语“炔基”是指含有 2 至 10 个碳原子并含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的代表性实例包括,但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和 1-丁炔基。

[0070] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指 -Cl、-Br、-I 或 -F。

[0071] 本文所用的术语“卤烷基”是指经由如本文定义的烷基附加到母体分子部分上的至少一个如本文定义的卤素。卤烷基的代表性实例包括,但不限于,氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基和 2-氯-3-氟戊基。

[0072] 术语“对象”包括哺乳动物,尤其是人,以及其它非人动物,例如马、狗、猫和鱼。

[0073] b. 化合物

[0074] 本发明的化合物具有如上所述的通式 (I)。

[0075] 式 (I) 的化合物中的可变基团的具体含义如下。如果适当,此类含义可以与上下文中规定的任何其它含义、定义、权利要求或实施方案一起使用。

[0076] 在式 (I) 的化合物中, R¹ 具有如概述中所述的含义。在某些实施方案中, R¹ 是吡啶-3-基或吡啶-4-基。一些实施方案涉及其中 R¹ 是噻吩-2-基或噻吩-3-基的化合物。另一些实施方案涉及其中 R¹ 是异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基的化合物。如 R¹ 所示的各环独立地未取代或如概述中所述被取代。某些实施方案涉及其中 R¹ 的任选取代基 (R^j) 是卤素 (例如,但不限于 F)、烷基 (例如,但不限于甲基)、卤烷基 (例如,但不限于三氟甲基) 或 -OR^a (其中 R^a 如概述中所述) 的化合物。例如, R^a 是烷基,例如,但不限于,甲基。

[0077] R² 是氢、C₁₋₆ 烷基或卤烷基。例如, R² 是 C₁₋₆ 烷基,例如,但不限于,甲基。在一些实施方案中, R² 是氢。

[0078] R³ 是 C₁₋₆ 烷基、卤烷基或任选取代的环丙基。例如, R³ 是 C₁₋₆ 烷基,例如,但不限于,甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基和异丙基。在某些实施方案中, R³ 是乙基。

[0079] Y 是 -OR^f、-N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g); 其中 R^f 和 R^g 如概述中所述。在某些实施方案中, Y 是 -OH 或 -O(C₁₋₄ 烷基), 例如, Y 是 -OH 或 -O(甲基)。某些实施方案涉及其中 Y 是 -N(R^f)(R^g)、-N(R^f)C(O)R^g、-N(R^f)S(O)₂R^g 或 -N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g) 的化合物; 且 R^f 和 R^g 如概述中所述。R^f 和 R^g 例如各自独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基 (例如甲基)。在某些实施方案中, Y 是 -OH。在另一些实施方案中, Y 是 -O(C₁₋₄ 烷基), 例如, Y

是 -O(甲基)。

[0080] 要认识到,本发明考虑式 (I) 的化合物、其可药用盐、前药、前药的盐、溶剂合物或它们的任何组合,以及上述实施方案的组合,包括具体、更具体和优选的实施方案。

[0081] 相应地,一组式 (I) 的化合物的实例包括,但不限于,其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0082] 一组式 (I) 的化合物的另一些实例包括,但不限于,其中 R^2 是氢且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基和异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0083] 一组式 (I) 的化合物的再一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-OR^f$, R^2 是 C_{1-6} 烷基, R^3 是 C_{1-6} 烷基且 R^f 如概述中所述的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。 R^f 例如是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0084] 一组式 (I) 的化合物的另一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-OR^f$, R^2 是氢, R^3 是 C_{1-6} 烷基且 R^f 如概述中所述的那些。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。 R^f 例如是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0085] 一组式 (I) 的化合物的再一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-OH$, R^2 是 C_{1-6} 烷基且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0086] 一组式 (I) 的化合物的另一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, R^2 是 C_{1-6} 烷基且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。 Y 例如是 $-O(\text{甲基})$ 。

[0087] 一组式 (I) 的化合物的再一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$; R^2 是 C_{1-6} 烷基, R^3 是 C_{1-6} 烷基且 R^f 和 R^g 如概述和详述部分中所述的那些。例如, R^2 是甲基。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0088] 一组式 (I) 的化合物的进一步实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-OH$, R^2 是氢且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0089] 一组式 (I) 的化合物的另一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$, R^2 是氢且 R^3 是 C_{1-6} 烷基的那些。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。 Y 例如是 $-O(\text{甲基})$ 。

[0090] 一组式 (I) 的化合物的再一些实例包括,但不限于,其中 Y 是 $-N(R^f)(R^g)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^g$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^g$ 或 $-N(R^f)C(O)N(R^f)(R^g)$; R^2 是氢, R^3 是 C_{1-6} 烷基且 R^f 和 R^g 如概述和详述部分中所述的那些。 R^3 例如是甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基或异丙基。在某些实施方案中, R^3 是乙基。

[0091] 在如上文所述的这组式 (I) 的化合物内, R^1 具有如概述和详述中所述的含义。因此,式 (I) 的化合物的一个亚组的实例包括其中 R^1 是吡啶 -3- 基或吡啶 -4- 基 (它们各自任选如概述和详述中所述被取代) 的那些。

[0092] 一个亚组的另一些实例包括,但不限于,其中 R^1 是噻吩 -2- 基或噻吩 -3- 基 (它

们各自任选如概述和详述中所述被取代)的那些。

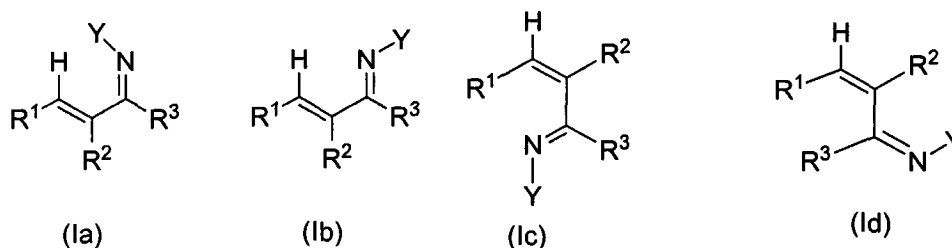
[0093] 一个亚组的再一些实例包括,但不限于,其中 R^1 是异喹啉-4-基、喹啉-3-基或喹啉-4-基(它们各自任选如概述和详述中所述被取代)的那些。

[0094] 式(I)的化合物可以含有一个或多个不对称取代的原子。本发明考虑各种独立的立体异构体(包括对映异构体和非对映异构体)及其混合物。本发明的化合物的独立的立体异构体可以由含有不对称或手性中心的市售原材料合成制备,或通过制备外消旋混合物然后使用本领域普通技术人员已知的方法拆分独立的立体异构体来制备。拆分的实例是,例如,(i)对映异构体的混合物连接到手性助剂上,通过重结晶或色谱法分离所得非对映异构体混合物,然后释放光学纯的产物;或(ii)在手性色谱柱上分离对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0095] 本发明还考虑由取代基在碳-碳双键、碳-氮双键、环烷基或杂环基周围的布置产生的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键或碳-氮双键周围的取代基被标作Z或E构型,环烷基或杂环周围的取代基被标作顺式或反式构型。

[0096] 式(I)的化合物的一些可能的几何异构体的实例包括,但不限于,(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)

[0097]



[0098] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Y 具有如概述和详述中所定义的含义。要理解的是,对于式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的化合物,也考虑如对式(I)所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Y 的实施方案和实施方案的组合,包括具体和更具体的实施方案。

[0099] 在本发明内,要理解的是,本文中公开的化合物可能表现出互变异构现象,且所有互变异构体都包括在本发明的范围内。

[0100] 因此,本说明书内的化学式图可代表仅一种可能的互变、几何或立体异构形式。要理解的是,本发明包括任何互变、几何或立体异构形式及其混合物,且不仅限于这些化学式图内所用的任何一种互变、几何或立体异构形式。

[0101] 示例性的式(I)的化合物包括,但不限于:

[0102] (1E,3E)-1-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;(1E,3E)-2-甲基-1-噻吩-2-基戊-1-烯-3-酮肟;

[0103] (1E,3E)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟;

[0104] (1E,3E)-2-甲基-1-噻吩-3-基戊-1-烯-3-酮肟;

[0105] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-3-基戊-1-烯-3-酮肟;和

[0106] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-4-基戊-1-烯-3-酮肟。

[0107] 还考虑下列化合物:

[0108] (1E,3E)-2-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟;

[0109] (1E,3E)-2-甲基-1-喹啉-3-基戊-1-烯-3-酮肟;

- [0110] (1E,3E)-2-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟；
[0111] (1E,3E)-2-甲基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊-1-烯-3-酮肟；
[0112] (1E,3E)-1-(异喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟；
[0113] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-4-基己-1-烯-3-酮肟；
[0114] (2E,3Z)-4-吡啶-4-基-3-(三氟甲基)丁-3-烯-2-酮肟；
[0115] (1Z,3E)-1-吡啶-4-基-2-(三氟甲基)戊-1-烯-3-酮肟；
[0116] (2E,3E)-3-甲基-4-吡啶-4-基丁-3-烯-2-酮 0-甲基肟；
[0117] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-4-基戊-1-烯-3-酮 0-甲基肟；
[0118] (1E,3Z)-2-甲基-1-吡啶-4-基戊-1-烯-3-酮肟；和
[0119] (1E,3E)-2-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)戊-1-烯-3-酮肟。

[0120] c. 生物数据

[0121] (i) 体外数据 - 抑制力的测定

[0122] 如Chen, J. 等人, Journal of Biomolecular Screening 2007, 12, 61-69中所述进行分子生物学和瞬时表达。简言之, TRPA1 全长 cDNA 由人背根神经节总 RNA (BD Bioscience Clontech, Palo Alto, CA, USA) 增强并克隆到 pcDNA3.1/V5-His Topo 载体 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中。使用制造商 (Invitrogen) 推荐的 FreeStyle™ 293 表达系统进行大规模瞬时转染。HEK293-F 细胞在烧瓶 (细胞体积 30 毫升至 1 升) 中或在 Wave Bioreactor (Wave Biotech, Somerset, NJ) (6 升) 中悬浮生长。为了支持高密度悬浮培养和转染, 细胞在 FreeStyle 293 培养基 (优化的无血清制剂) 中培养。使用 293fectin™ (Invitrogen) 作为转染试剂。在 3×10^7 个细胞 (30 毫升体积) 的转染中, 使用 30 微克质粒 DNA 和 40 微升 293fectin。对于更大体积的转染, 按比例增加各试剂。转染后两天, 通过离心获取细胞 ($1000 \times g$, 5 分钟) 并在冻存培养基 (Freestyle 培养基 / 10% 血清 / 10% DMSO) 中再悬浮至 1.5×10^7 个细胞 / 毫升的密度。将细胞以 2 毫升等分试样转移到冷冻管中, 将这些管瓶置于在 -80°C 下的 Nalgene Mr. Frosty 缓慢冷冻 (slow-freeze) 装置 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 中。按需要, 将管瓶从 -80°C 中移出并在 37°C 水浴中快速解冻。将细胞无菌转移到含有 Freestyle 培养基 (10 毫升 / 管瓶) 的锥管中。在 $1,000 \times g$ 下离心 3-5 分钟后, 抽吸移出培养基, 并将细胞以所需密度 (通常 1×10^6 个细胞 / 毫升) 再悬浮在 Freestyle 培养基中。将再悬浮的细胞接种到黑壁透明底 96 孔 Biocoat™ 聚-D-赖氨酸检测板 (BD Biosciences, Bedford, MA) 中 (10^5 个细胞 / 孔) 并在增湿的 5% CO_2 气氛下在 37°C 下培养过夜。

[0123] FLIPR 基细胞内 Ca^{2+} 检测和膜电位检测

[0124] 使用 FLIPR 钙检测试剂盒 (R8033; Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 测量 Ca^{2+} 流量。根据制造商指示将 Ca^{2+} 指示剂染料溶解在补充了 20mM HEPES 缓冲剂 (HBSS/HEPES) 的 Hanks' 平衡盐溶液中。在该检测开始之前, 通过抽吸取出该培养基并在室温下向细胞中加载 100 微升 Ca^{2+} 染料 2 至 3 小时。使用 AITC (异硫氰酸烯丙酯) 激活和打开通道。在 HBSS/HEPES 中制备受试化合物的 (4x) 溶液, 并将 50 微升以 10 微升 / 秒的输送速率添加到细胞中。在荧光成像板读数器 (FLIPR, Molecular Devices) 中随时间经过测量荧光变化。在实验运行过程中进行两次添加。对于激动剂实验, 在 10 秒时间点添加检测缓冲剂, 随后在 3 分 10 秒时间点加入激动剂。对于拮抗剂实验, 在 10 秒时间点加入拮抗剂, 随后在

3 分钟后加入激动剂。激动剂和拮抗剂实验的最终检测体积为 200 微升。实验运行总时长为 6.5 秒。

[0125] 用 GraphPad **Prism**[®] 软件 (GraphPad Software, San Diego, CA), 使用四参数逻辑 Hill 方程式分析数据以曲线拟合浓度 - 效应数据并推导 EC_{50} 或 IC_{50} 值。作为平均 $\pm$ SEM (n = 实验数) 报道数值。通过将标准偏差除以样品量的平方根 (减 1), 计算 SEM。

[0126] 使用 FLIPR 膜电位检测试剂盒 (R8034, Molecular Devices) 在表达 hTRPA1 的 LSTT 细胞中测量膜电位的变化。LSTT 细胞的解冻和板接种程序与 Ca^{2+} 流量检测法 (见上文) 相同。根据制造商指示将膜电位染料溶解在 HBSS/HEPES 缓冲剂中, 然后在室温下向细胞中加载染料 (100 微升 / 孔) 45 分钟至 2 小时。除发射过滤器设置外, 化学剂的添加和荧光变化的测量的程序与 Ca^{2+} 流量检测法相同。结果显示在表 1 中。

[0127] 表 1

实施例	人 TRPA1 IC_{50} (μ M)
1	1.25
2	11
3	23.4
4	1.32
5	17
6	8.61
7	>100
8	>100
9	>100
10	>100
11	>100

[0129] 在上述检测法中测试某些式 (I) 的化合物, 并且是 IC_{50} 值为大约 100 μ M 至大约 1 μ M, 例如大约 25 μ M 至大约 2 μ M 的有效 TRPA1 拮抗剂。

[0130] d. 使用该化合物的方法

[0131] 本文所述的化合物是 TRPA1 拮抗剂并且能够干扰 TRPA1 的表达、修饰、调节或活化, 或下调 TRPA1 (例如其离子通道) 的一种或多种正常生物活性。

[0132] 本发明的一个实施方案提供治疗需要此类治疗的对象的可通过抑制 TRPA1 受体来改善的失调症的方法。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给予治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合。

[0133] 本发明的另一实施方案提供治疗需要此类治疗的对象的疼痛 (例如伤害性疼痛、神经性疼痛、炎性痛、骨关节炎痛等) 的方法。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给予治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的

盐或它们的任何组合。

[0134] 本发明的再一实施方案提供预防或治疗哺乳动物,尤其是人类的局部缺血,包括急性脑缺血,疼痛,包括慢性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、痛觉超敏、炎性痛、炎性痛觉过敏、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV- 相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎痛、烧伤、背痛、内脏痛、癌症疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏性、骨盆痛和月经痛;膀胱病,如失禁和膀胱过度活动症、膀胱炎、排尿障碍和肾绞痛;炎症,如烧伤、口腔粘膜炎、类风湿性关节炎和骨关节炎;神经退化病,如中风、中风后疼痛和多发性硬化;肺病,如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病(COPD)和支气管收缩;皮肤病,如牛皮癣、湿疹和皮炎;肠胃病,如胃食管反流病(GERD)、吞咽困难、溃疡、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、结肠炎和克罗恩氏病;局部缺血,如脑血管缺血;呕吐,如癌症化学疗法诱发的呕吐的方法。例如,式(I)的化合物可用于治疗疼痛,特别是伤害性和炎性痛,更特别骨关节炎痛。该方法包括单独或与一种或多种可药用载体结合给予需要其的对象治疗有效量的一种或多种式(I)的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合的步骤。

[0135] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如Bautista, D. Cell 2006, 124, 1269-1282; Trevisani, M. 等人 Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2007, 104, 13519-13524; Dai, Y. 等人 Journal of Clinical Investigation 2007, 117, 1979-1987; Diogenes, A. 等人 Journal of Dental Research 2007, 86, 550-555; Katsura, H. 等人 Journal of Neurochemistry 2007, 102, 16 所示预防或治疗炎性、伤害性和神经性疼痛。

[0136] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如Kimball, E. S. 等人 Neurogastroenterology & Motility 2007, 19, 90-400 所示预防或治疗结肠炎和克罗恩氏病。

[0137] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如Andre 等人, Journal of Clinical Investigation 2008, 118, 2574-2582; Bessac 等人, Journal of Clinical Investigation 2008, 118, 1899-1910; 和 Simon 和 Liedtke, Journal of Clinical Investigation 2008, 118, 2383-2386 所示预防或治疗呼吸超敏反应,如咳嗽、哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0138] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如Penuelas, A. 等人 European Journal of Pharmacology 2007, 576, 143-150 和 Hayashi, S. 等人 Inflammopharmacology 2007, 15, 218-222 所示预防或治疗肠胃病,如肠易激综合征(IBS)和炎性肠病(IBD)。

[0139] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可用于如Story, G. M. Current Neuropharmacology 2006, 4, 183-196 和 Story, G. M. 和 Gereau, R. W. Neuron 2006, 50, 177-180 所示预防或治疗冷痛觉过敏或冷敏感性。

[0140] 式(I)的化合物,包括但不限于实施例指定的那些、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或它们的任何组合可以如Kwan, K. Y. 等人 Neuron 2006, 50, 277-289 所示用作脱毛剂以预防或逆转多毛症。

[0141] 本文所述的化合物可以单独或与一种或多种附加药剂,如第二疼痛减轻剂结合给药(即联合给药)。例如,该第二疼痛减轻剂可以是止痛药,例如,但不限于,对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药(NSAID)或其组合。非类固醇抗炎药(NSAID)的实例包括,但不限于,阿司匹林、双氯芬酸、diflusinal、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲灭酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉秦、奥沙普秦、苯基丁氮酮、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁和佐美酸。另一类第二疼痛减轻剂包括阿片样物质。在该联合疗法中也可以使用其它止痛药,如局部麻醉药,包括抗惊厥药和抗抑郁药。除 TRPA1 拮抗剂外给予一种或多种类型的药物可以提供更有效的疼痛改善。联合疗法包括给予含有一种或多种式(I)的化合物和一种或多种附加药剂的单药物剂型制剂;以及给予在其自己独立的药物剂型制剂中的式(I)的化合物和各附加药剂。例如,一种或多种式(I)的化合物和一种或多种附加药剂可以在具有各活性成分的固定比率的单口服剂型组合物,如片剂或胶囊中一起给予患者;或各药剂可以在独立的口服剂型制剂中给药。

[0142] 在使用独立的剂型制剂时,各活性成分可基本同时(例如同时)或在单独错开的时间(例如相继)给药。

[0143] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得有效实现特定患者、组合物和给药模式的所需治疗响应的活性化合物量。所选剂量水平取决于特定化合物的活性、给药途径、所治疗的病状的严重性和所治疗的患者的之前病史。但是,在技术人员范围内的是,以比实现所需治疗效果所需的量低的水平开始该化合物的剂量并逐渐提高剂量直至实现所需效果。

[0144] 本文所述的 TRPA1 拮抗剂可以单独或作为包含治疗有效量的一种或多种该 TRPA1 拮抗剂以及一种或多种可药用载体且含或不含一种或多种第二疼痛减轻剂的药物组合物给药。术语“治疗有效量”是指足以在适用于任何医疗治疗的合理的效益/风险比下治疗失调症的量的 TRPA1 拮抗剂。但是,要理解的是,本发明的化合物和组合物的总日剂量由主治医师在合理医疗判断的范围内决定。任何特定患者的特定治疗有效剂量水平取决于各种因素,包括治疗的失调症和该失调症的严重程度;所用特定化合物的活性;所用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所用特定化合物结合或同时使用的药物;和医疗领域中公知的类似因素。例如,在本领域技术范围内的是,以比实现所需治疗效果所需的量低的水平开始该化合物的剂量并逐渐提高剂量直至实现所需效果。

[0145] 给予人或低等动物的式(I)的化合物的总日剂量为大约 0.10 微克/公斤体重至大约 50 毫克/公斤体重。更优选的剂量可以为大约 0.10 微克/公斤体重至大约 10 毫克/公斤体重。如果需要,有效日剂量可以分成用于给药的多剂。因此,单剂组合物可能含有这样的量或其约数以构成日剂量。

[0146] e. 药物组合物

[0147] 本发明进一步提供包含本发明的 TRPA1 拮抗剂的药物组合物。该药物组合物包含可以与一种或多种可药用载体一起配制的一种或多种式(I)的化合物、其溶剂合物、可药用盐、前药、前药的盐或其组合。

[0148] 本发明的另一方面提供包含一种或多种式(I)的化合物、其溶剂合物、可药用盐、

前药、前药的盐或其组合和一种或多种可药用载体以及一种或多种第二疼痛减轻剂的药物组合物。在某些实施方案中,该第二疼痛减轻剂是止痛药,如对乙酰氨基酚、非类固醇抗炎药 (NSAID) 或其组合。在某些实施方案中,该非类固醇抗炎药是布洛芬。在另一些实施方案中,该第二疼痛减轻剂是阿片样物质。也考虑其它止痛药,如局部麻醉药,包括抗惊厥药和抗抑郁药。

[0149] 本发明的药物组合物可用于治疗哺乳动物,包括人类的如本文所述的失调症。

[0150] 本发明的药物组合物可经口、经直肠、肠道外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(通过粉剂、油膏或滴剂)、口腔内或以口或鼻喷剂形式给予人和其它哺乳动物。本文所用的术语“肠道外”是指包括静脉、肌肉、腹膜内、胸骨内、皮下、关节内注射和输液在内的给药模式。

[0151] 本文所用的术语“可药用载体”是指任何类型的无毒的惰性固体、半固体或液体填料、稀释剂、包封材料或配制助剂。可充当可药用载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于,乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如但不限于,玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如但不限于,羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如但不限于,可可脂和栓剂蜡;油,例如但不限于,花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;酯,例如但不限于,油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如但不限于,氢氧化镁和氢氧化铝;褐藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲液,根据配制人员的判断,在该组合物中也可以存在其它无毒相容润滑剂,例如但不限于,十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、防粘剂、涂布剂、增甜、调味和加香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0152] 肠道外注射用的本发明的药物组合物包含可药用的无菌水性或非水溶液、分散体、悬浮液或乳状液,以及用于在临使用前重构成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、植物油(如橄榄油)、可注射有机酯(如油酸乙酯)和它们的合适的混合物。可以例如通过使用涂料,如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒度,和通过使用表面活性剂来维持适当的流度。

[0153] 这些组合物还可含有辅助剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过掺入各种抗菌和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸等确保防止微生物的作用。包括等渗剂,例如糖、氯化钠等也是合意的。可通过掺入延长吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶实现可注射药物形式的延长吸收。

[0154] 在一些情况下,为了延长药物的作用,减缓该药物从皮下或肌肉注射开始的吸收是合意的。这可以使用水溶性差的结晶或非晶材料的液体悬浮液实现。该药物的吸收速率随之取决于其溶解速率,这又可能取决于晶体粒度和结晶形式。或者,通过将该药物溶解或悬浮在油赋形剂中来实现肠道外给药的药物形式的延迟吸收。

[0155] 通过形成该药物在可生物降解的聚合物,如聚交酯-聚乙交酯中的微囊基质,制造可注射的 depot 形式。根据药物/聚合物比率和所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。还通过使药物截留在与体组织相容的脂质体或微乳液中来制备 Depot 可注射制剂。

[0156] 该可注射制剂可例如通过经细菌留存过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形

式的杀菌剂（其可以在临使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中）来灭菌。

[0157] 口服用固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，可以将活性化合物与至少一种惰性可药用赋形剂或载体，如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或 a) 填料或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；b) 粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；c) 保湿剂，如甘油；d) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶解阻滞剂，如石蜡；f) 吸收加速剂，如季铵化合物；g) 润湿剂，如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯；h) 吸收剂，如高岭土和膨润土；和 i) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物混合。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，该剂型还可能包含缓冲剂。

[0158] 也可以使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇之类的载体在软和硬填充的明胶胶囊中使用类似类型的固体组合物作为填料。

[0159] 片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用衣料和外壳，如肠溶衣和药物配制领域中公知的其它衣料制备。它们可任选含有乳浊剂，也可以具有任选以延迟方式仅在或优先在肠道的特定部分中释放活性成分的组成。可用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0160] 该活性化合物也可以是微囊化形式，如果适当，与一种或多种上述载体一种。

[0161] 口服用液体剂型包括可药用乳状液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外，该液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯，和它们的混合物。

[0162] 除惰性稀释剂外，该口服组合物还可包括辅助剂，如润湿剂、乳化和悬浮剂、增甜、调味和加香剂。

[0163] 悬浮液除该活性化合物外还可含有悬浮剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、aluminummetahydroxide、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0164] 直肠或阴道给药用组合物优选是可通过将本发明的化合物与在环境温度下是固体但在体温下是液体并因此在直肠或阴道腔中熔融和释放活性化合物的合适的无刺激性载体，如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合而制成的栓剂。

[0165] 本发明的化合物还可以以脂质体形式给药。如本领域中已知的那样，脂质体通常衍生自磷脂或其它脂质物质。通过分散在水介质中的单层或多层水合液晶形成脂质体。可以使用能够形成脂质体的任何无毒的、生理学可接受和可代谢的脂质。脂质体形式的本组合物除本发明的化合物外还可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选脂质是单独或一起使用的天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱（卵磷脂）。

[0166] 形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, 第 XIV 卷, Academic Press, New York, N. Y., (1976), 第 33 页及下列各页。

[0167] 本发明的化合物的局部给药用剂型包括粉剂、喷雾剂、油膏和吸入剂。将该活性化合物在无菌条件下与可药用载体和可能需要的任何所需防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼科制剂、眼药膏、粉剂和溶液也被视为在本发明的范围内。

[0168] 本发明的化合物可以以可药用盐形式使用。术语“可药用盐”是指在合理医学判断的范围内适合与人和低等动物的组织接触使用而没有不适当的毒性、刺激、过敏响应等并与合理的效益 / 风险比相称的那些盐。

[0169] 可药用盐是本领域中公知的。例如, S.M.Berge 等人在 (J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66 :let seq) 中详细描述了可药用盐。

[0170] 本发明的化合物可含有碱性或酸性官能或两者, 并可以在需要时使用合适的酸或碱转化成可药用盐。该盐可以在本发明的化合物的最终分离和提纯过程中原位制备。

[0171] 代表性的酸加成盐包括, 但不限于, 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、反丁烯二酸盐、盐酸盐、氢溴化物、氢碘化物、2- 羟基乙磺酸盐 (羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、palmitoate、pectinate、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸酯、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱性含氮基团也可以用低碳烷基卤, 例如但不限于甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘 ; 硫酸二烷基酯, 如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯 ; 长链卤化物, 例如但不限于癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯、溴和碘 ; 芳基烷基卤, 如苄基和苯乙基溴之类的试剂季化。由此获得水或油溶性或分散性产物。可用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括无机酸, 如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸, 以及有机酸, 如乙酸、富马酸、马来酸、4- 甲基苯磺酸、丁二酸和柠檬酸。

[0172] 可以在本发明的化合物的最终分离和提纯过程中通过使含羧酸的部分与合适的碱, 例如但不限于可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来原位制备碱性加成盐。可药用盐包括, 但不限于, 基于碱金属或碱土金属, 例如但不限于锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等的阳离子, 和无毒季氨和胺阳离子, 包括铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

[0173] 本文所用的术语“可药用前药”或“前药”代表在合理医学判断的范围内适合与人和低等动物的组织接触使用而没有不适当的毒性、刺激、过敏响应等, 与合理的效益 / 风险比相称并有效用于其预期用途的本发明的化合物的那些前药。

[0174] 本发明考虑通过合成方式形成的或通过前药的体内生物转化形成的式 (I) 的化合物。

[0175] 本发明的化合物可以以未溶剂化以及溶剂化形式, 包括水合形式 (如半水合物) 存在。一般而言, 与可药用溶剂, 尤其例如水和乙醇一起的溶剂化形式对本发明而言相当于未溶剂化形式。

[0176] f. 一般合成

[0177] 本发明意在包括通过合成法或通过代谢法制成的本发明的化合物。通过代谢法制备本发明的化合物包括在人体或动物体内发生的过程 (体内) 或体外发生的过程。

[0178] 在所附流程图 1-5 中例举通式 (I) 的化合物的合成, 其中除非另行指明, 基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^f 、 R^g 、 R^w 、 m 和 Y 具有概述部分中所述的含义。

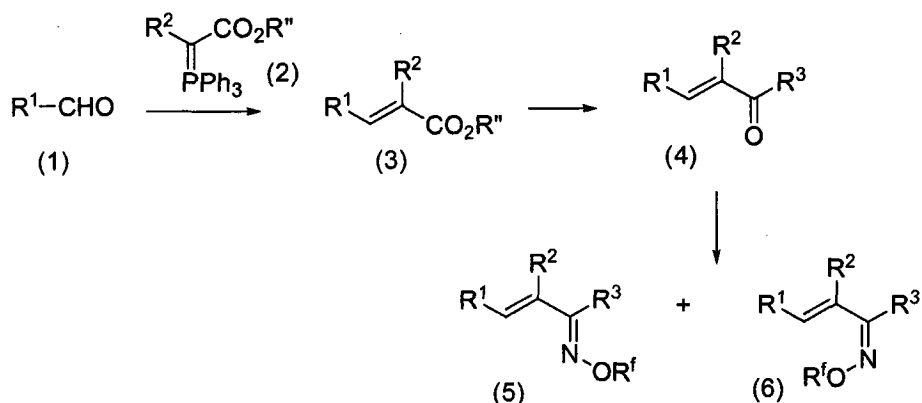
[0179] 流程图和实施例的描述中所用的某些缩写意在具有下列含义 : Dibal-H 代表二异

丁基氢化铝, DMAP 代表 (4- 二甲基氨基) 吡啶, DMF 代表 N, N- 二甲基甲酰胺, DBU 代表 1, 8- 二氮杂双环 (5. 4. 0) 十一碳 -7- 烯, EDCI 代表 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐, HOBT 代表 1- 羟基苯并三唑, NMO 代表 4- 甲基吗啉 N- 氧化物, NMP 代表 N- 甲基吡咯烷酮, PDC 代表重铬酸吡啶鎓, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 代表双 (三苯膦) 钯 (II) 二氯化物, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 代表四 (三苯膦) 钯 (0), Ph 代表苯基, 且 TPAP 代表四丙基过钨酸铵。

[0180] 可以使用流程图 1 中所示的一般程序制备通式 (I) 的化合物, 其中 Y 是 $-\text{OR}^f$ 基团。

[0181] 流程图 1

[0182]

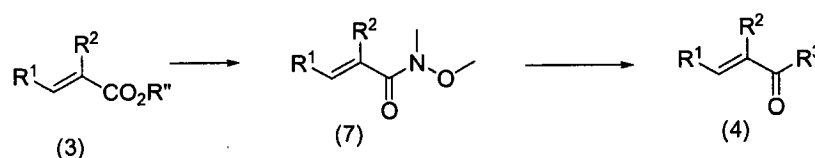


[0183] 可以使通式 (1) 的醛与通式 (2) 的磷叶立德 (其中 R'' 是烷基) 在溶剂如甲苯中在回流温度下反应以提供通式 (3) 的不饱和酯 (Adam, W. 等人, Journal of Organic Chemistry 2002, 67, 8395-8399)。化合物 (3) 转化成 (4) 是逐步反应序列, 包括: (a) 使用试剂, 如二异丁基氢化铝或氢化锂铝将 (3) 还原成相应的醛, (b) 添加格氏或有机锂试剂形式的有机金属亲核体, 和 (c) 使用氧化试剂, 如四丙基过钨酸铵将来自步骤 (c) 的产物转化成相应的酮衍生物 (Ley, S. V. 等人 Synthesis 1994, 7, 639-966) 或重铬酸吡啶鎓 (PDC)。步骤 (b) 可以在溶剂, 如四氢呋喃或二乙基醚中在大约 -78°C 至大约 0°C 的温度下进行。可以分离来自步骤 (a) 和 (b) 的粗产物并在提纯或不提纯的情况下施以后继步骤。步骤 (c) 可以在非极性溶剂, 如二氯甲烷中通常在环境温度下使用本领域技术人员已知的各种氧化剂进行。酮 (4) 与式 R^fONH_2 (其中 R^f 是氢或烷基) 的羟胺或烷氧基胺的盐酸盐在溶剂, 如苯或四氢呋喃中在大约 25°C 至大约 80°C 温度下在碱, 例如但不限于, 三乙胺存在下的缩合提供通式 (5) 或 (6) 的肟。化合物 (5) 和 (6) 是几何异构体, 其可通过本领域技术人员熟悉的标准色谱法分离和提纯。

[0184] 或者, 可以使用流程图 2 中所示的一般程序制备酮 (4)。

[0185] 流程图 2

[0186]



[0187] 根据流程图 1 或流程图 3 的方法制成的通式 (3) 的不饱和酯可以与 N- 甲氧基-N- 甲基胺盐酸盐和三甲基铝 (Lipton, M. F. 等人, Organic Syntheses 1980, 59, 49-53)

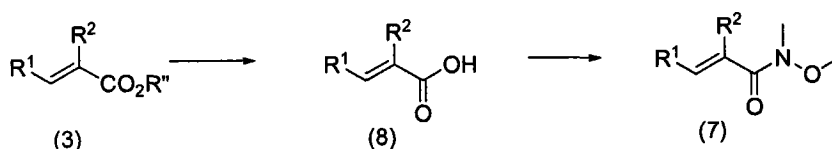
在溶剂,如甲苯或二氯甲烷中在大约 -40°C 至大约 25°C 的温度下反应以提供通式 (7) 的酰胺。或者,可以通过使 (3) 与 N-甲氧基-N-甲基胺盐酸盐和异丙基氯化镁在溶剂,如四氢呋喃中在大约 -20°C 至大约 0°C 的温度下反应来制备 (7) (Williams, J. M. 等人, Tetrahedron Letters 1995, 36(31), 5461-5464)。

[0188] 用式 R^3MgX^{101} (其中 X^{101} 是 Cl 或 Br) 的格氏试剂在溶剂, 如四氢呋喃中在大约 -78°C 至大约 0°C 的温度下处理 (7) 以提供通式 (4) 的酮。

[0189] 也可以根据流程图 3 中所示的合成次序制备中间体 (7)。酯 (3) 可以在环境温度下在使用助溶剂 (包括但不限于四氢呋喃和乙醇) 的水溶液中使用试剂, 如氢氧化锂或氢氧化钾皂化成羧酸 (8)。可以使用脱水偶联剂, 如 EDCI 以及 HOBt 或 DMAP (Montalbetti, C. A. G. N. Tetrahedron 2005, 61 10827-10852) 和碱, 例如但不限于三乙胺, 使羧酸 (8) 与 N-甲氧基-N-甲基胺盐酸盐反应 (Basha, A. 等人 Tetrahedron Letters 1977, 48, 4171-4174)。这些反应在溶剂, 如甲苯或二氯甲烷中在大约 0°C 至大约 25°C 的温度下进行以提供通式 (7) 的酰胺。

[0190] 流程图 3

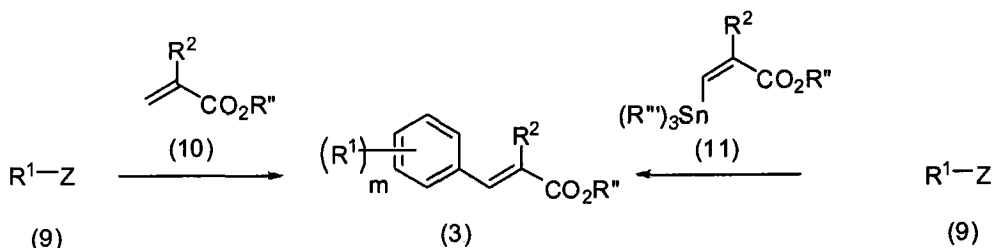
[0191]



[0192] 或者,可以根据流程图4中所述的程序制备式(3)的不饱和酯。

[0193] 流程图 4

[0194]

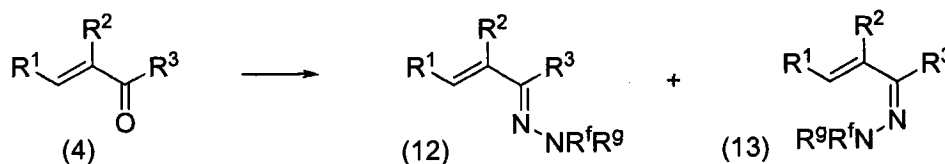


[0195] 可以使通式 (9) 的杂芳基卤 (其中 Z 基团是氯、溴或碘原子) 与式 (10) 的不饱和酯在钯催化剂, 例如但不限于乙酸钯 (II) 存在下反应以产生 (3) (Knowles, J. P. Organic & Biomolecular Chemistry 2007, 5, 31-44)。这些反应通常使用胺碱, 例如但不限于二异丙基乙基胺或 DBU, 在溶剂, 如乙腈或甲苯或 DMF 中, 在大约 50°C 至大约 100°C 的温度下进行。由 (9) 合成通式 (3) 的不饱和酯用的相关方法涉及与通式 (11) (其中 R''' 是烷基) 的取代链烯反应。在这种情况下, 该取代链烯 (11) 含有三烷基锡部分, 如三甲基甲锡烷基或三丁基甲锡烷基 (Yin, L. 等人, Chemical Reviews 2007, 107, 133-173)。这些反应通常在极性非质子溶剂, 如 DMF 或 NMP 中在大约 25°C 至大约 125°C 的温度下在催化量的钯 (II) 或钯 (0) 试剂, 分别例如二氯钯双 (三苯膦) 或四 (三苯膦) 钯存在下进行。

[0196] 使用如流程图 5 中所示的一般程序制备通式 (I) 的化合物, 其中 Y 是 NR^fR^g 。

[0197] 流程图 5

[0198]



[0199] 根据流程图 1 和 2 中所示的方法制成的酮 (4) 与通式 $\text{R}^f\text{R}^g\text{NNH}_2$ 的取代肼在溶剂, 如苯或四氢呋喃中在大约 0°C 至大约 80°C 下的反应提供通式 (12) 或 (13) 的脎。化合物 (12) 和 (13) 是几何异构体, 其可通过本领域技术人员熟悉的标准色谱法分离和提纯。

[0200] 要认识到, 实施例部分中所示的合成流程图和具体实施例是示例性的, 不应被解释成限制本发明的范围, 因为其规定在所附权利要求书中。这些合成方法和具体实施例的所有替代、修改和等效物都包含在权利要求书的范围内。

[0201] 各独立步骤的最佳反应条件和反应时间可以随所用的特定反应物和所用反应物中存在的取代基而变。除非另行指明, 本领域普通技术人员容易选择溶剂、温度和其它反应条件。在合成实施例部分中提供具体程序。反应可以以传统方式后处理, 例如通过从残留物中除去溶剂并根据本领域公知的方法进一步提纯, 例如, 但不限于, 结晶、蒸馏、萃取、研制和色谱法。除非另行描述, 原材料和试剂可购得, 或可以由本领域技术人员使用化学文献中描述的方法由市售材料制备。

[0202] 常规实验法, 包括适当操控反应条件、试剂和合成途径的次序、可能与反应条件不相容的任何化学官能在该方法的反应序列的合适的点保护和脱保护, 包括在本发明的范围内。合适的保护基和使用此类合适的保护基保护和脱保护不同取代基的方法是本领域技术人员公知的; 其实例可见于 T. Greene 和 P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (第 3 版), John Wiley & Sons, NY (1999), 其全文经此引用并入本文。可以通过与上文的合成流程图和具体实施例所述的那些类似的方法实现本发明的化合物的合成。

[0203] 原材料, 如果不可购得, 可以通过选自标准有机化学技术、与已知的结构类似化合物的合成类似的技术或与上述流程图或合成实施例部分中所述的程序类似的技术的程序制备。

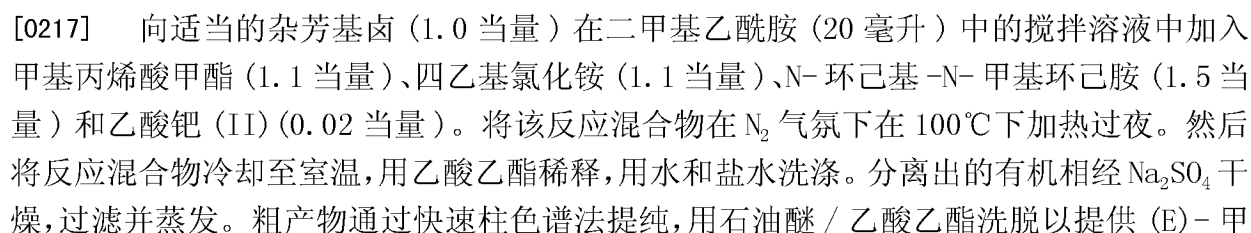
[0204] 当需要本发明的化合物的旋光活性形式时, 其可以通过使用旋光活性原材料 (例如通过合适的反应步骤的不对称诱导制成) 进行本文所述的程序之一或通过使用标准程序 (如色谱分离、重结晶或酶拆分) 拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0205] 类似地, 当需要本发明的化合物的纯几何异构体时, 其可以通过使用纯几何异构体作为原材料进行上述程序之一或通过使用标准程序, 如色谱分离法拆分该化合物或中间体的结合异构体的混合物来获得。

[0206] g. 实施例

[0207] 使用下面概述的一般程序制备实施例 1-11:

[0208]



基-2-甲基-3-(杂芳基)丙烯酸酯(收率20-70%)。

[0218] 实施例 C

[0219] (E)-N-甲氧基-N,2-二甲基-3-(杂芳基)丙烯酰胺

[0220] 将实施例 B(1.0 当量)和 N-甲氧基-N-甲基胺盐酸盐(1.55 当量)在 20 毫升 THF 中制浆并在 N₂ 气氛下冷却至 -20℃。经 15 分钟加入异丙基氯化镁的溶液(2.0M 在 THF 中,1.5 当量),使温度保持低于 -5℃。将该混合物在 -10℃ 下搅拌 30 分钟并用 20 重量% NH₄Cl 水溶液猝灭。该混合物用乙酸乙酯萃取,有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩以获得标题化合物。

[0221] 实施例 D

[0222] (E)-2-甲基-1-(杂芳基)戊-1-烯-3-酮

[0223] 在 N₂ 气氛下在大约 -20℃ 下向实施例 C(1.0 当量)在 THF(20 毫升)中的溶液中加入乙基溴化镁(3.0M,3 当量)。将该混合物在大约 -10℃ 下搅拌 1.5 小时,然后用 20 重量% NH₄Cl 水溶液猝灭。在升至室温后,分离两相,水相用乙酸乙酯萃取。该合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残留物通过快速柱色谱法提纯并浓缩提供标题化合物,收率 15-40%。

[0224] 实施例 E

[0225] (1E,3E)-2-甲基-1-芳基戊-1-烯-3-酮肟

[0226] 向实施例 D(1.0 当量)在乙烷(5 毫升)中的溶液中加入 HONH₂·HCl(1.2 当量)和乙酸钠(1.5 当量)。该反应混合物在室温下搅拌过夜。在除去溶剂后,该残留物用乙酸乙酯萃取并用水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩。该粗产物通过 Prep-TLC 提纯以提供标题化合物,收率 10-40%。

[0227] 实施例 1

[0228] (1E,3E)-1-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0229] 根据一般程序,以 5-溴-2-氟吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.18(s,1H),8.25(d, J = 2.1Hz,1H),8.00(td, J = 8.3,2.5Hz,1H),7.21(dd, J = 8.5,2.9Hz,1H),6.90(s,1H),2.62(q, J = 7.5Hz,2H),1.99(s,3H),1.05(t, J = 7.5Hz,3H);MS(DCI⁺)209(M+H)⁺。

[0230] 实施例 2

[0231] (1E,3E)-2-甲基-1-噻吩-2-基戊-1-烯-3-酮肟

[0232] 根据一般程序,以 2-溴噻吩和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.11(d, J = 3.3Hz,1H),7.62(d, J = 5.0Hz,1H),7.29(d, J = 3.4Hz,1H),7.13(dd, J = 5.1,3.6Hz,1H),7.10(s,1H),2.60(q, J = 7.5Hz,2H),2.14(d, J = 0.8Hz,3H),1.02(t, J = 7.5Hz,3H);MS(DCI⁺)196(M+H)⁺。

[0233] 实施例 3

[0234] (1E,3E)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0235] 根据一般程序,以 5-溴-2-甲氧基吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.06(s,1H),8.20(d, J = 2.4Hz,1H),7.74(dd, J = 8.6,2.4Hz,1H),6.88-6.79(m,2H),3.87(s,3H),2.61(q, J = 7.5Hz,2H),2.00(d, J = 1.0Hz,3H),1.05(t, J = 7.5Hz,3H);MS(DCI⁺)221(M+H)⁺。

[0236] 实施例 4

[0237] (1E,3E)-2-甲基-1-噻吩-3-基戊-1-烯-3-酮肟

[0238] 根据一般程序,以 3-溴噻吩和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.02(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.26(dd, J = 4.3, 2.0Hz, 1H), 6.86(d, J = 1.0Hz, 1H), 2.58(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.07(d, J = 1.0Hz, 3H), 1.03(t, J = 7.5Hz, 3H); MS(DCI⁺) 196 (M+H)⁺。

[0239] 实施例 5

[0240] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-3-基戊-1-烯-3-酮肟

[0241] 根据一般程序,以 3-溴吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO/D₂O) δ 8.57(br s, 1H), 8.48-8.43(m, 1H), 7.82(dd, J = 7.9, 2.1Hz, 1H), 7.44(dd, J = 7.9, 4.8Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 2.63(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.01(d, J = 1.2Hz, 3H), 1.10-1.01(m, 3H); MS(DCI⁺) 191 (M+H)⁺。

[0242] 实施例 6

[0243] (1E,3E)-2-甲基-1-吡啶-4-基戊-1-烯-3-酮肟

[0244] 根据一般程序,以 4-溴吡啶和 1-乙氧基羰基亚乙基)三苯基正膦为原料制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO/D₂O) δ 8.58-8.53(m, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 6.87(s, 1H), 2.62(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.03(d, J = 1.2Hz, 3H), 1.05(t, J = 7.5Hz, 3H); MS(ESI⁺) 191 (M+H)⁺。

[0245] 实施例 7

[0246] (1E,3E)-2-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟

[0247] 根据一般程序,以 5-溴-2-甲基吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.12(s, 1H), 8.45(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.1, 2.3Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 2.61(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.05(t, J = 7.5Hz, 3H); MS(DCI⁺) 205 (M+H)⁺。

[0248] 实施例 8

[0249] (1E,3E)-2-甲基-1-喹啉-3-基戊-1-烯-3-酮肟

[0250] 根据一般程序,以 3-溴喹啉和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO/D₂O) δ 8.92(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.38(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.06-8.00(m, 2H), 7.78(ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5Hz, 1H), 7.68-7.61(m, 1H), 7.10(s, 1H), 2.69(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.12(d, J = 1.1Hz, 3H), 1.11(t, J = 7.5Hz, 3H); MS(DCI⁺) 241 (M+H)⁺。

[0251] 实施例 9

[0252] (1E,3E)-2-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)戊-1-烯-3-酮肟

[0253] 根据一般程序,以 3-溴-4-甲基吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO/D₂O) δ 8.38-8.28(m, 2H), 7.31(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 2.64(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 1.83(d, J = 1.1Hz, 3H), 1.08(t, J = 7.5Hz, 3H); MS(ESI⁺) 205 (M+H)⁺。

[0254] 实施例 10

[0255] (1E,3E)-2-甲基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]戊-1-烯-3-酮肟

[0256] 根据一般程序,以 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题

化合物。 ^1H NMR (500MHz, DMSO/ D_2O) δ 8.92-8.83 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.64 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.03 (d, $J = 0.7\text{Hz}$, 3H), 1.07 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); MS (DCI^+) 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0257] 实施例 11

[0258] (1E, 3E)-1-(异喹啉-4-基)-2-甲基戊-1-烯-3-酮肟

[0259] 根据一般程序, 以 4-溴异喹啉和甲基丙烯酸甲酯为原料制备标题化合物。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.83 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); MS (DCI^+) 241 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0260] 要理解的是, 上文的详述和附随实施例仅是示例性的, 且不应被视为限制本发明的范围, 该范围仅由所附权利要求及其对等物规定。本领域技术人员容易看出对所公开的实施方案的各种变动和修改。可以在不背离其精神和范围的情况下作出这类变动和修改, 包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成法、制剂和 / 或使用方法相关的那些。