



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066720 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201280055221. 8

(22) 申请日 2012. 11. 08

(30) 优先权数据

11008927. 3 2011. 11. 09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/072143 2012. 11. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/068464 EN 2013. 05. 16

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 R. 弗兰克 - 福尔蒂恩

T. 克里斯托弗 N. 达曼 B. 莱施

G. 巴伦贝格 D. J. 绍恩德斯

H. 施托克豪森 金勇洙 金明燮

李智雨

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 周齐宏 李进

(51) Int. Cl.

C07D 231/12 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

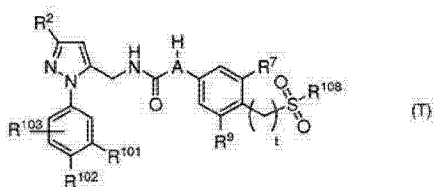
权利要求书6页 说明书50页

(54) 发明名称

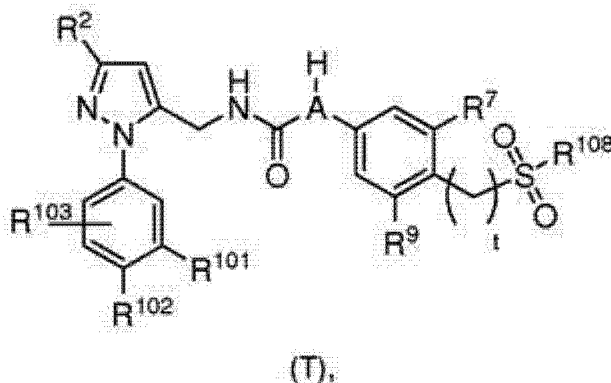
作为类香草素受体配体的具有被含 SO_2 -基团取代的苯基基团的被取代的基于吡唑基的羧酰胺和脲衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为类香草素受体配体的具有被含 SO_2 -基团取代的苯基基团的被取代的基于吡唑基的羧酰胺和脲衍生物、含有这些化合物的药物组合物以及用于治疗 and / 或预防疼痛和其它疾病和 / 或病症的这些化合物。



1. 通式 (T) 的取代化合物,



其中

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 $CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $OCFH_2$ 、 OCF_2H 、 OCF_3 、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 $NH-C_{1-4}$ 烷基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, 其中 C_{1-4} 烷基在每种情况下是未取代的,

R^2 代表 CF_3 、未取代的 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-6} 环烷基,

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基和 $O-C_{1-4}$ 烷基, 其中 C_{1-4} 烷基在每种情况下是未取代的,

A 表示 N、CH 或 $C(CH_3)$,

t 表示 0、1 或 2,

R^{108} 代表 C_{1-4} 烷基, 其是未取代的或被 1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、OH、=O 和 OCH_3 的取代基单取代、二取代或三取代,

任选以单一立体异构体或立体异构体的混合物的形式, 以游离化合物和 / 或其生理学上可接受的盐的形式。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于

R^2 代表 CF_3 、叔丁基或环丙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其特征在于

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ 。

4. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于

t 表示 1 或 2,

A 表示 N,

R^{101} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$, 且

R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

或

t 表示 0、1 或 2,

A 表示 CH 或 $C(CH_3)$,

R^{101} 选自 H、F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、

O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂, 且

R¹⁰² 和 R¹⁰³ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂。

5. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于

R¹⁰¹ 选自 H、F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂, 且

R¹⁰² 和 R¹⁰³ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂。

6. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于

R¹⁰¹、R¹⁰² 和 R¹⁰³ 中的至少一个 ≠ H。

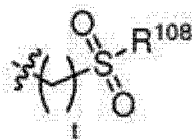
7. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于

R⁷ 和 R⁹ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OCF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃ 和 O-CH₂CH₃。

8. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于

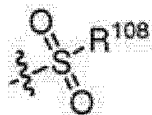
R⁷ 和 R⁹ 中的至少一个 ≠ H。

9. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于部分结构 (TS1)

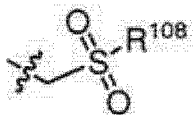


(TS1)

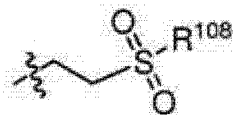
代表部分结构 (PT1)、(PT2) 或 (PT3),



(PT1),



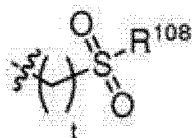
(PT2),



(PT3),

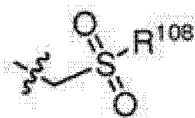
其中 R¹⁰⁸ 代表未取代的 C₁₋₄ 烷基。

10. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于部分结构 (TS1)

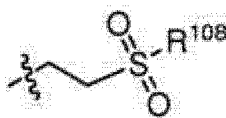


(TS1)

代表部分结构 (PT2) 或 (PT3),



(PT2),



(PT3),

其中 R^{108} 代表 CH_3 或 CH_2CH_3 。

11. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其特征在于

A 表示 N 或 $C(CH_3)$ 。

12. 根据权利要求 1-4、6-8 和 10 中任一项的化合物,其特征在于

A 表示 N,

且 R^{101} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

或

A 表示 CH 或 $C(CH_3)$,

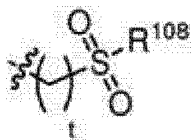
且 R^{101} 选自 H、F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

R^2 代表 CF_3 、叔丁基或环丙基,

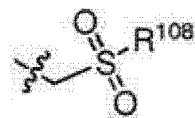
R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$,

部分结构 (TS1)

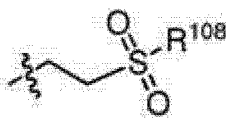


(TS1)

代表部分结构 (PT2) 或 (PT3),



(PT2),



(PT3)

其中 R^{108} 代表 CH_3 或 CH_2CH_3 。

13. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其选自

D1 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺;

D2 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺；

D3 2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D4 N-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺；

D5 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D6 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D7 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D8 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D9 N-[[5-叔丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D10 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D11 N-[[5-叔丁基-2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D12 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D13 N-[[5-叔丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D14 N-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D15 N-[[2-(3,5-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D16 N-[[5-叔丁基-2-[3-(甲氧基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D17 N-[[5-叔丁基-2-(3-二甲氨基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D18 N-[[5-叔丁基-2-(3-氟-5-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D19 N-[[5-叔丁基-2-(3-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D20 N-[[5-叔丁基-2-[3-(二氟-甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D21 N-[[5-叔丁基-2-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲

磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D22 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺;

D23 N-[[5-叔丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D24 N-[[5-叔丁基-2-(间甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D25 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺;

D26 1-[[2-(3-氯苯基)-5-环丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D27 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D28 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D29 1-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D30 1-[[5-叔丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D31 1-[[5-叔丁基-2-(3,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D32 1-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-3-[[2-(间甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-脲;和

D33 1-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-3-[[2-(3-异丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-脲;

任选以单一立体异构体或立体异构体的混合物的形式,以游离化合物和/或其生理学上可接受的盐的形式。

14. 药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1至13中任一项的取代化合物。

15. 根据权利要求1至13中任一项的取代化合物,其用于治疗 and / 或预防一或多种选自下列的疾病和/或病症:疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛;痛觉过敏;触摸痛;灼痛;偏头痛;抑郁症;神经病;轴突损伤;神经变性疾病,优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症;认知功能障碍,优选认知缺失状态,特别优选记忆紊乱;癫痫;呼吸系统疾病,优选选自哮喘、支气管炎和肺部炎症;咳嗽;尿失禁;膀胱活动过度(OAB);胃肠道的病症和/或损伤;十二指肠溃疡;胃溃疡;肠易激综合征;中风;眼睛刺激;皮肤刺激;神经皮肤病;过敏性皮肤病;牛皮癣;白癜风;单纯性疱疹;炎症,优选肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症;腹泻;瘙痒;骨质疏松症;关节炎;骨关节炎;风湿性疾病;进食障碍,优选选自贪食症、恶病体质、厌食症和肥胖症;药物依赖性;药物滥用;药物依赖性的戒断症状;出现对药物的耐受性,优选对天然或合成的阿片样物质;毒品依赖性;毒品滥用;毒品依赖性的戒断症状;酒精依赖性;

酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状 ; 多尿 ; 尿钠排泄抑制 ; 影响心血管系统 ; 失眠症加剧 ; 治疗伤口和 / 或灼伤 ; 治疗隔断神经 ; 增加性欲 ; 调节运动行为 ; 焦虑症 ; 局部麻醉和 / 或抑制不合需要的副作用, 优选, 选自给予类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 激动剂所引发的高热症、高血压和支气管收缩, 该激动剂优选选自辣椒素、仙人掌毒素、奥伐尼、arvanil、SDZ-249665、SDZ-249482、nuvanil 和 capsavanil。

作为类香草素受体配体的具有被含 SO_2 - 基团取代的苯基基团的被取代的基于吡唑基的羧酰胺和脲衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为类香草素受体配体的具有被含 SO_2 - 基团取代的苯基基团的被取代的基于吡唑基的羧酰胺和脲衍生物、含有这些化合物的药物组合物以及用于治疗 and / 或预防疼痛和其它疾病和 / 或病症的这些化合物。

[0002] 发明背景

疼痛治疗,尤其是神经性疼痛,在医学界极为重要。世界各地都需要有效治疗疼痛的方法。对慢性及非慢性疼痛状态给予患者关注的及目标导向的治疗有迫切需求,这被认为是成功的且有效的治疗患者疼痛的方式,其也被记载在许多科学研究中,这些研究近期出现在应用止痛药领域或对伤害感受的基础研究中。

[0003] 类香草素受体亚型 1 (VR1/TRPV1),通常也称为辣椒素受体,是治疗疼痛的一合适起始点,尤其是选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛与内脏疼痛的疼痛。尤其是,该受体会被类香草素(例如辣椒素)、热与质子激发,且在形成疼痛上扮演着核心角色。此外,该受体对许多其它生理与病理生理过程也极为重要,且是在治疗许多其它病症,例如偏头痛、抑郁症、神经退化性疾病、认知病症、焦虑状态、癫痫症、咳嗽、腹泻、瘙痒症、炎症、心血管系统病症、饮食病症、药物依赖、药物滥用及尿失禁时的合适靶标。

[0004] 对类香草素受体亚型 1 (VR1/TRPV1) 具有亲和性的化合物可从例如 WO 2010/127855-A2 和 WO 2010/127856-A2 得知。

[0005] 还需要其它的化合物,需要该其它化合物不仅对类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 本身具亲和性(效力,疗效),还要具有类似的或更好的性能。

[0006] 因此,改善该化合物的代谢稳定性、在水性介质中的溶解度或可透性是有利的。这些因素有益于口服生物利用度,或可改变 PK/PD (药物动力学 / 药效学) 的性质;例如,其可导致更有利的效力期限。

[0007] 与参与药物组合物的吸收和排泄的转运分子具有微弱或不存在的相互作用也可被视为生物利用度得到改善和药物组合物相互作用最低的证据。此外,与参与药物组合物的分解和排泄的酶的相互作用也应尽可能低,因此此类测试结果还建议药物组合物的最低相互作用或完全无相互作用是被期望的。

[0008] 因此,本发明的目的是提供新颖化合物,优选优于现有技术的化合物。该化合物应特别适合作为药物组合物中的药理活性成分,优选用在用于治疗和 / 或预防至少部分由类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 介导的病症或疾病的药物组合物中。

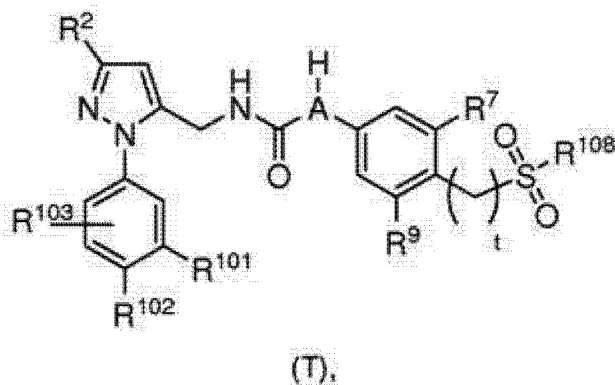
[0009] 该目的通过本文所述的主题达成。

[0010] 已经意外地发现,如下所示的通式 (T) 的取代化合物呈现出对类香草素受体亚型 1 (VR1/TRPV1) 极强的亲和性,因此特别适合用于预防和 / 或治疗至少部分由类香草素受体 1 (VR1/TRPV1) 介导的病症或疾病。

[0011] 特别合适的是如下所示的通式 (T) 的取代化合物,除对 VR1- 受体的活性外,其显示一种或多种其它有利的性质,例如,合适的效力、合适的疗效、不升高体温和 / 或热痛阈

值；在生物学相关介质中适当的溶解度，例如水性介质，特别是在生理学上可接受的 pH 值的水性介质中，例如在缓冲系统中，例如在磷酸盐缓冲系统中；合适的代谢稳定性和多样性（例如，对肝脏酶（例如细胞色素 P450 (CYP) 酶）的氧化能力的足够稳定性和关于通过这些酶代谢消除方面的足够多样性）；等等。

[0012] 本发明因此涉及通式 (T) 的取代化合物，



其中

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 $CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $OCFH_2$ 、 OCF_2H 、 OCF_3 、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 $NH-C_{1-4}$ 烷基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ，其中 C_{1-4} 烷基在每种情况下是未取代的，

R^2 代表 CF_3 、未取代的 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-6} 环烷基，

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基和 $O-C_{1-4}$ 烷基，其中 C_{1-4} 烷基在每种情况下是未取代的，

A 表示 N、CH 或 $C(CH_3)$ ，

t 表示 0、1 或 2，

R^{108} 代表 C_{1-4} 烷基，其是未取代的或被 1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、OH、=O 和 OCH_3 的取代基单取代、二取代或三取代，

任选以单一立体异构体或立体异构体的混合物的形式，以游离化合物和 / 或其生理学上可接受的盐和 / 或生理学上可接受的溶剂化物的形式。

[0013] 详述

在本发明的意义上，术语“单一立体异构体”优选表示个别对映异构体或非对映异构体。在本发明的意义上，术语“立体异构体的混合物”是指外消旋体以及任何混合比例的对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物。

[0014] 在本发明的意义上，术语“生理学上可接受的盐”优选包含至少一种本发明化合物和至少一种生理学上可接受的酸或碱的盐。

[0015] 在本发明的意义上，至少一种本发明化合物和至少一种生理学上可接受的酸的生理学上可接受的盐优选是指至少一种本发明化合物与至少一种无机或有机酸的盐，所述无机或有机酸是生理学上可接受的 - 特别是用于人类和 / 或其它哺乳动物时。生理学上可接受的酸的实例为：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖质酸、单甲基癸二酸、5-氧代脯氨酸、己烷-1-磺酸、烟酸、2,3 或 4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙酰基

甘氨酸、马尿酸、磷酸、门冬氨酸。柠檬酸和盐酸是特别优选的。因此，盐酸盐和柠檬酸盐是特别优选的盐。

[0016] 在本发明的意义上，至少一种本发明化合物和至少一种生理学上可接受的碱的生理学上可接受的盐优选是指至少一种本发明化合物作为阴离子与至少一种优选无机阳离子的盐，所述无机阳离子是生理学上可接受的 - 特别是用于人类和 / 或其它哺乳动物时。特别优选为碱金属和碱土金属的盐，但也可为铵盐 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其中 $x = 0, 1, 2, 3$ 或 4 且 R 代表支链或非支链 C_{1-4} 烷基残基，特别是 (单-) 或 (二) 钠、(单-) 或 (二) 钾、镁或钙盐。

[0017] 在本发明的意义上，术语“烷基”和“ C_{1-4} 烷基”优选包含非环状饱和脂肪族烃残基，其可以分别是支链的或非支链的并且可以是未取代的或可以是单-或多取代的，例如单-、二-或三取代的，并且其含有 1 至 4 个，即 1、2、3 或 4 个碳原子，即 C_{1-4} 脂肪族残基，即 C_{1-4} 烷基。优选的 C_{1-4} 烷基残基选自甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0018] 在本发明的意义上，与术语“烷基”和“ C_{1-4} 烷基”相关的术语“单取代的”或“多取代的”例如二-或三-取代的，就相应的残基或基团而言，是指一个或多个氢原子各自彼此独立地被至少一个取代基单替换或多替换，例如二替换或三替换。术语“多取代的”例如二-或三-取代的，就多取代的残基和基团例如二-或三-取代的残基和基团而言，包括这些残基和基团在不同或相同原子上多取代，例如在相同碳原子上三取代，如 CF_3 或 CH_2CF_3 的情况或在不同点多取代，如 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 的情况。多取代可使用相同或不同取代基进行。

[0019] 对于本发明的目的，术语“环烷基”和“ C_{3-6} 环烷基”优选表示含有 3、4、5 或 6 个碳原子的环脂肪族 (脂环族) 烃，即 C_{3-6} 环脂肪族残基，其中所述烃是饱和的且其是未取代的。所述环烷基可经由环烷基残基的任何所需和可能的环成员键合至各自的上级通用结构。优选地，环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基，更优选选自环丙基和环丁基。尤其优选的环烷基是环丙基。

[0020] 在本发明的范围内，式中使用的符号



表示相应的残基与各自的上级通用结构的连接。

[0021] 在本发明化合物的优选实施方案中

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 和 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0022] 优选地，

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、 OH 、 CH_3 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 和 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0023] 更优选地，

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、 CH_3 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0024] 又更优选地，

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 O-CH_3 和 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0025] 仍更优选地,

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ 。

[0026] 特别地,

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$ 。

[0027] 又更特别优选的

R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$ 。

[0028] 在本发明化合物的优选实施方案中, R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 中的至少一个 $\neq$ H。

[0029] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中, R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 中的一个或两个, 优选 R^{102} 和 / 或 R^{103} , 表示 H。

[0030] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中, R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 中的一个代表 H, 优选 R^{103} 代表 H。

[0031] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中

R^{101} 和 R^{102} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{103} 代表 H。

[0032] 优选地,

R^{101} 和 R^{102} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$, 更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$, 又更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$, 仍更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$, 特别彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$, 又更特别优选彼此独立地选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$,

且 R^{103} 代表 H。

[0033] 在本发明化合物的又一个优选实施方案中

R^{101} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{102} 和 R^{103} 均代表 H。

[0034] 优选地,

R^{101} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$, 更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$, 又更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$, 仍更优选选自 F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$, 特别选自 F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$, 又更特别优选选自 F、Cl 和 $O-CH_3$,

且 R^{102} 和 R^{103} 均代表 H。

[0035] 在本发明化合物的再一个优选实施方案中

R^{102} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{101} 和 R^{103} 均代表 H。

[0036] 优选地,

R^{102} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ，又更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，仍更优选选自 F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ ，特别选自 F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$ ，又更特别优选选自 F、Cl 和 $O-CH_3$ ，

且 R^{101} 和 R^{103} 均代表 H。

[0037] 在本发明化合物的又进一步优选实施方案中

R^{101} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，

R^{102} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，

且 R^{103} 代表 H。

[0038] 优选地，

R^{101} 选自 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ，又更优选选自 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，仍更优选选自 F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ ，特别选自 F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$ ，又更特别优选选自 F、Cl 和 $O-CH_3$ ，

R^{102} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，更优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ，又更优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，仍更优选选自 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ ，特别选自 H、F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$ ，又更特别优选选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$ ，

且 R^{103} 代表 H。

[0039] 在本发明化合物的又进一步优选实施方案中

R^{101} 选自 F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，更优选选自 F、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ，又更优选选自 F、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，仍更优选选自 F、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ ，特别选自 F、 CF_3 和 $O-CH_3$ ，又更特别优选选自 F 和 $O-CH_3$ ，

且 R^{102} 和 R^{103} 均代表 H。

[0040] 在本发明化合物的仍进一步优选实施方案中

R^{101} 选自 F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，

R^{102} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，

且 R^{103} 代表 H。

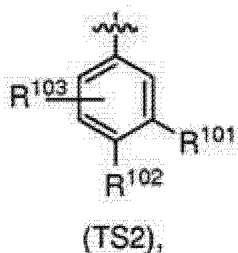
[0041] 优选地，

R^{101} 选自 F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ，更优选选自 F、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和

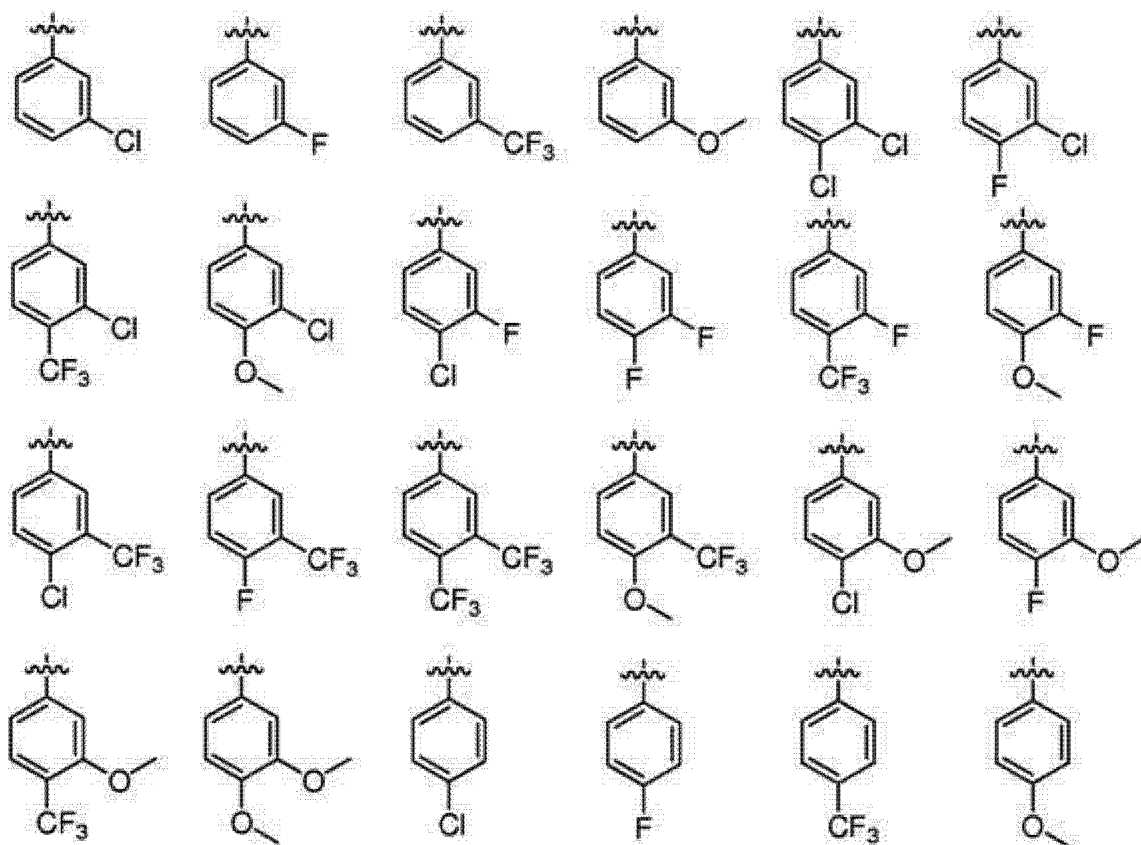
$N(CH_3)_2$, 又更优选选自 F、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$, 仍更优选选自 F、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$, 特别选自 F、 CF_3 和 $O-CH_3$, 又更特别优选选自 F 和 $O-CH_3$,

R^{102} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$, 更优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$, 又更优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$, 仍更优选选自 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$, 特别选自 H、F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$, 又更特别优选选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$,

在本发明化合物的另一个特别优选实施方案中, 部分结构 (TS2)

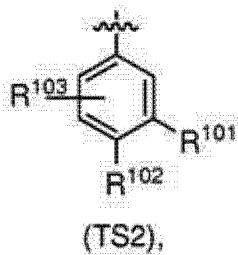


选自

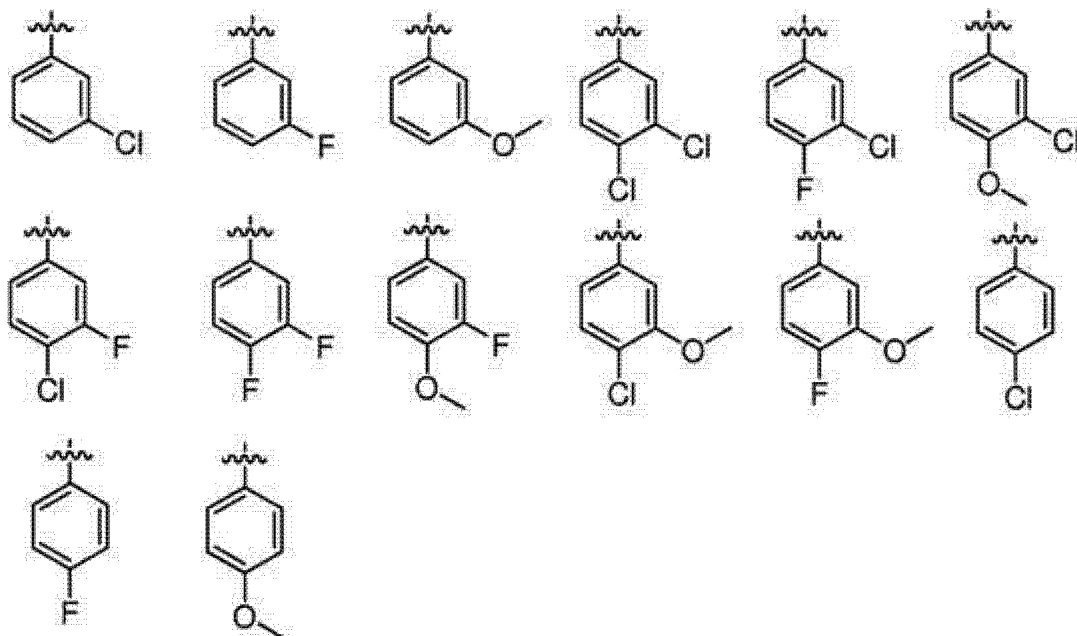


特别是当 t 表示 0、1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 N 时。

[0042] 又更特别优选的, 部分结构 (TS2)

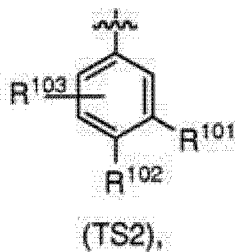


选自

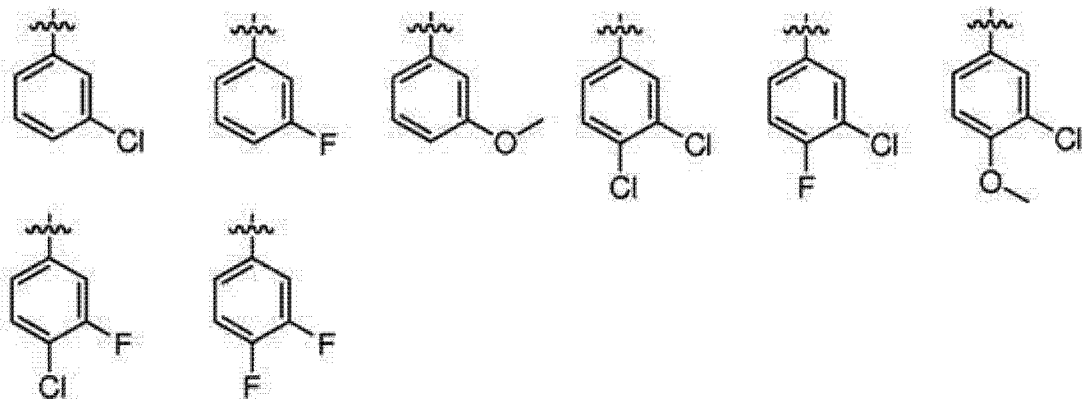


特别是当 t 表示 0、1 或 2，优选表示 1 或 2，且 A 表示 N 时。

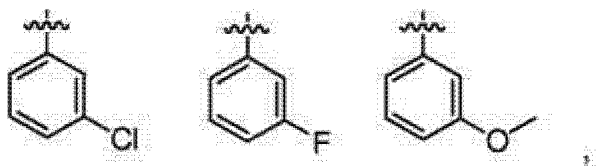
[0043] 最优的，部分结构 (TS2)



选自

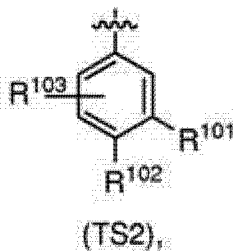


特别是当 t 表示 0、1 或 2，优选表示 1 或 2，且 A 表示 N 时，
优选选自

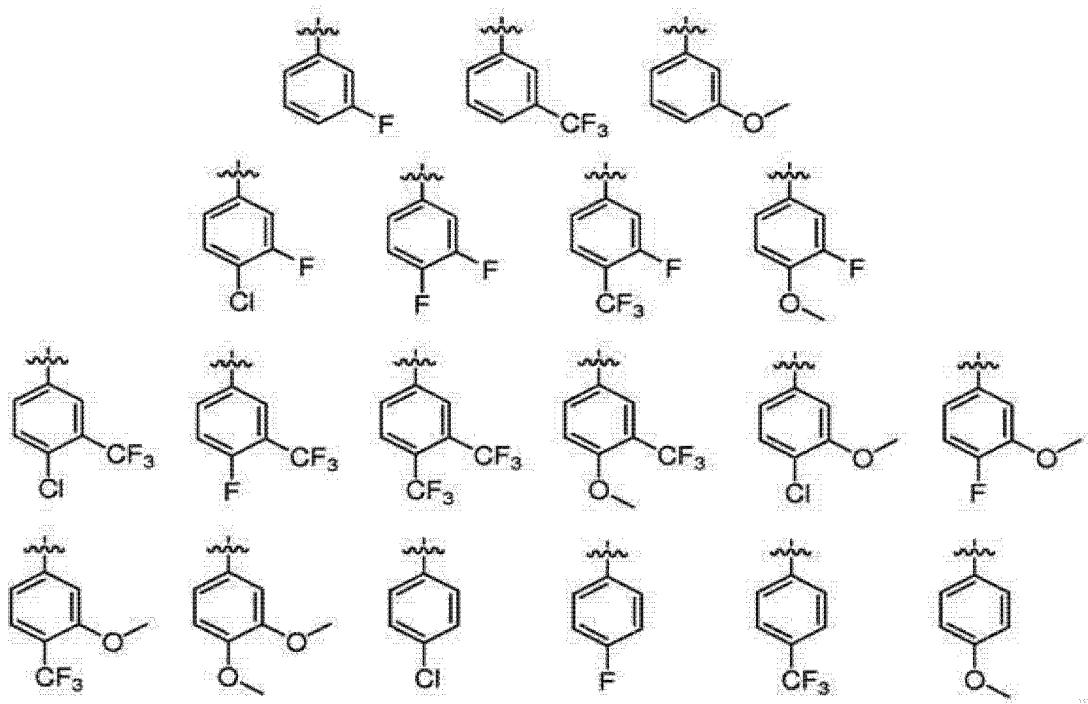


特别是当 t 表示 0、1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 N 时。

[0044] 在本发明的另一个特别优选实施方案中, 部分结构 (TS2)

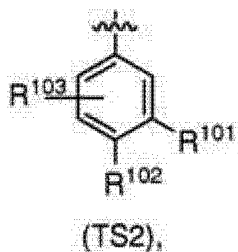


选自

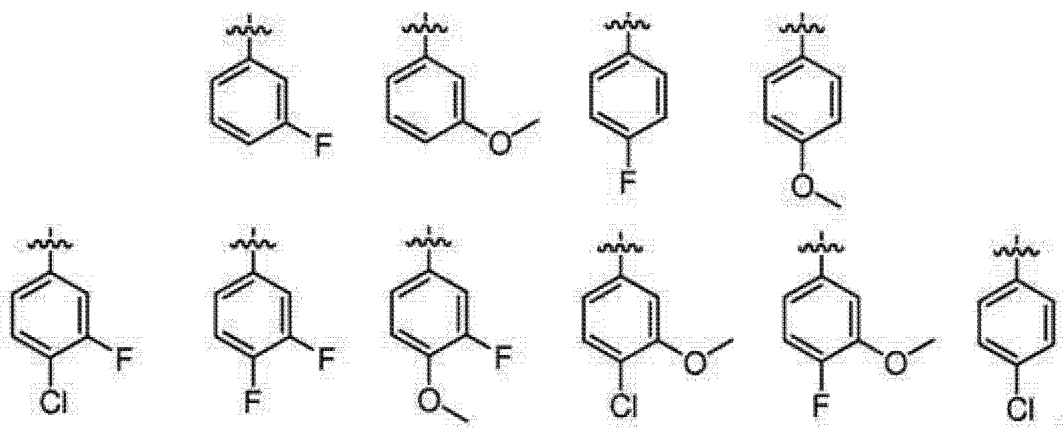


特别是当 t 表示 0、1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 CH 或 C(CH₃) 时。

[0045] 又更特别优选的, 部分结构 (TS2)

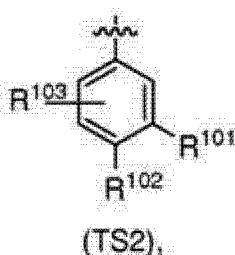


选自

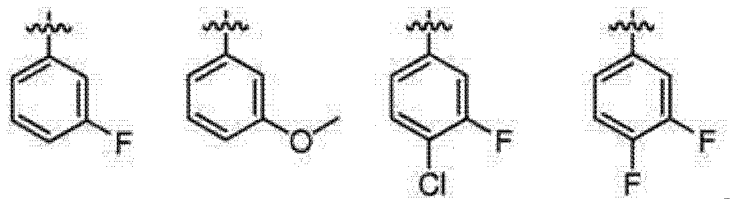


特别是当 t 表示 1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 CH 或 C(CH₃) 时。

[0046] 最优的, 部分结构 (TS2)

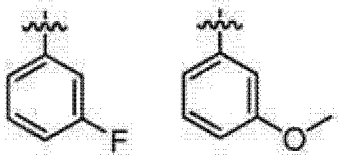


选自



特别是当 t 表示 1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 CH 或 C(CH₃) 时,

优选选自



特别是当 t 表示 1 或 2, 优选表示 1 或 2, 且 A 表示 CH 或 C(CH₃) 时。

[0047] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中

R² 代表 CF₃、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0048] 优选地,

R² 代表 CF₃、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基或环丁基。

[0049] 更优选地,

R² 代表 CF₃、叔丁基或环丙基。

[0050] 在本发明化合物的特别优选实施方案中, R² 代表 CF₃。

[0051] 在本发明化合物的另一个特别优选实施方案中, R² 代表叔丁基。

[0052] 在本发明化合物的另一个特别优选实施方案中, R² 代表环丙基。

[0053] 在本发明化合物的进一步优选实施方案中

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ 。

[0054] 优选地，

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ 。

[0055] 更优选地，

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、 CF_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ 。

[0056] 又更优选地，

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$ ，仍更优选彼此独立地选自 H、F 和 Cl。

[0057] 在本发明化合物的又进一步优选实施方案中， R^7 和 R^9 中的至少一个 $\neq$ H。

[0058] 在本发明化合物的进一步优选实施方案中， R^9 表示 H。

[0059] 在本发明化合物的又一个优选实施方案中

R^7 选自 F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，优选选自 F、Cl、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，更优选选自 F、Cl、 CF_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ，又更优选选自 F、Cl 和 $O-CH_3$ ，仍更优选选自 F 和 Cl，

且 R^9 代表 H。

[0060] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中

A 表示 N 或 $C(CH_3)$ 。

[0061] 在本发明化合物的特别优选实施方案中，A 表示 N。

[0062] 在本发明化合物的另一个特别优选实施方案中，A 表示 $C(CH_3)$ 。

[0063] 在本发明化合物的另一个优选实施方案中

t 表示 1 或 2。

[0064] 在本发明化合物的特别优选实施方案中

t 表示 1。

[0065] 在本发明化合物的另一个特别优选实施方案中

t 表示 2。

[0066] 在本发明化合物的进一步优选实施方案中

t 表示 1 或 2，优选 1，

A 表示 N，

R^{101} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ；优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ；更优选选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ；又更优选选自 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 和 $O-CH_3$ ；仍更优选选自 H、F、Cl、 CF_3 和 $O-CH_3$ ；特别选自 H、F、Cl 和 $O-CH_3$ ；最优选表示 F 或 Cl；

和

R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$ ；优选彼此独立地选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ ；更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$ ；又更优选彼此独立地选自 H、F、

Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 和 O-CH₃ ; 仍更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、CF₃ 和 O-CH₃ ; 特别彼此独立地选自 H、F、Cl 和 O-CH₃ ; 最优选彼此独立地表示 F 或 Cl ;

或

t 表示 0、1 或 2, 优选 1 或 2, 更优选 1,

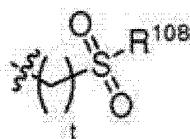
A 表示 CH 或 C(CH₃), 优选 C(CH₃),

R¹⁰¹ 选自 H、F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂ ; 优选选自 H、F、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 和 N(CH₃)₂ ; 更优选选自 H、F、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 和 O-CH₂CH₃ ; 又更优选选自 H、F、CF₃、OCF₃、CH₃ 和 O-CH₃ ; 仍更优选选自 H、F、CF₃ 和 O-CH₃ ; 特别选自 H、F 和 O-CH₃ ; 最优选表示 F ;

且

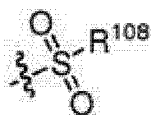
R¹⁰² 和 R¹⁰³ 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 和 N(CH₃)₂ ; 优选彼此独立地选自 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 和 N(CH₃)₂ ; 更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 和 O-CH₂CH₃ ; 又更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 和 O-CH₃ ; 仍更优选彼此独立地选自 H、F、Cl、CF₃ 和 O-CH₃ ; 特别彼此独立地选自 H、F、Cl 和 O-CH₃ ; 最优选彼此独立地表示 F 或 Cl。

[0067] 在本发明化合物的进一步优选实施方案中, 部分结构 (TS1)

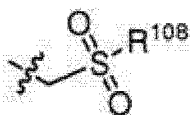


(TS1)

代表部分结构 (PT1)、(PT2) 或 (PT3),



(PT1),



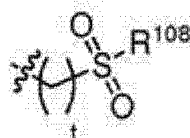
(PT2),



(PT3),

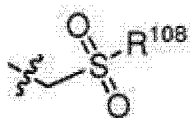
其中 R¹⁰⁸ 代表未取代的 C₁₋₄ 烷基, 优选 CH₃ 或 CH₂CH₃, 更优选 CH₃。

[0068] 优选地, 部分结构 (TS1)

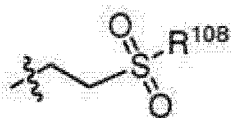


(TS1)

代表部分结构 (PT2) 或 (PT3),



(PT2),



(PT3),

其中 R^{108} 代表 CH_3 或 CH_2CH_3 , 优选 CH_3 。

[0069] 在本发明化合物的特别优选实施方案中,

A 表示 N,

且 R^{101} 选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

优选地, 其中 R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 中的至少一个 $\neq H$,

或

A 表示 CH 或 $C(CH_3)$, 优选 $C(CH_3)$,

且 R^{101} 选自 H、F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

且 R^{102} 和 R^{103} 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 、 $O-CH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 和 $N(CH_3)_2$,

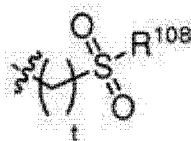
优选地, 其中 R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 中的至少一个 $\neq H$,

R^2 代表 CF_3 、叔丁基或环丙基,

R^7 和 R^9 彼此独立地选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $O-CH_3$ 和 $O-CH_2CH_3$,

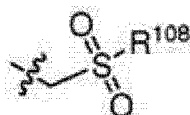
优选地, 其中 R^7 和 R^9 中的至少一个 $\neq H$,

部分结构 (TS1)

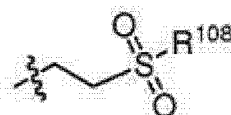


(TS1)

代表部分结构 (PT2) 或 (PT3),



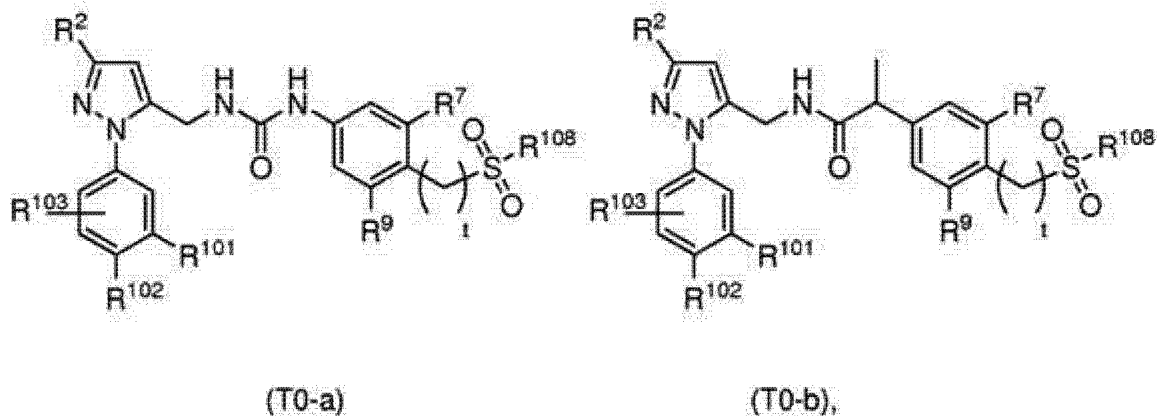
(PT2),



(PT3)

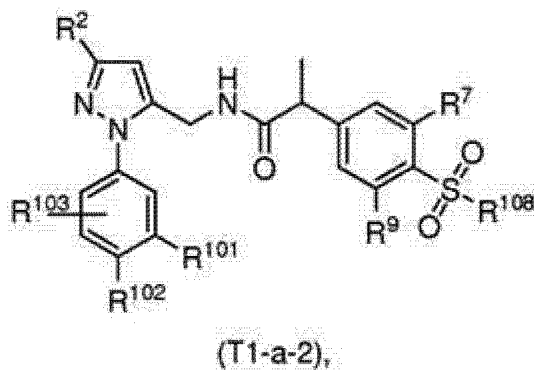
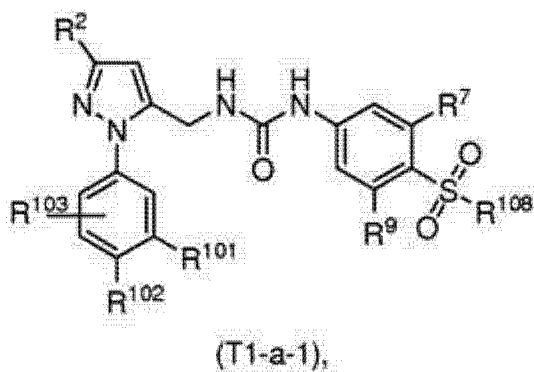
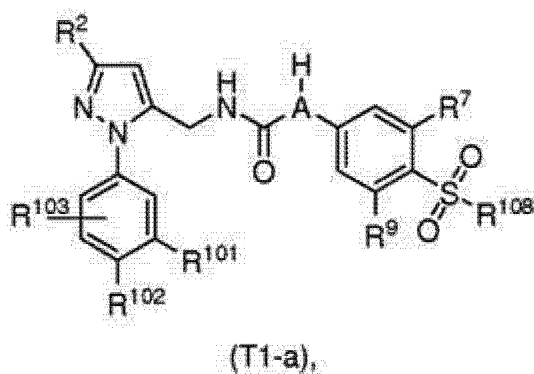
其中 R^{108} 代表 CH_3 或 CH_2CH_3 , 优选 CH_3 。

[0070] 通式 (T) 的本发明化合物的优选实施方案具有通式 (T0-a) 和 / 或 (T0-b) :



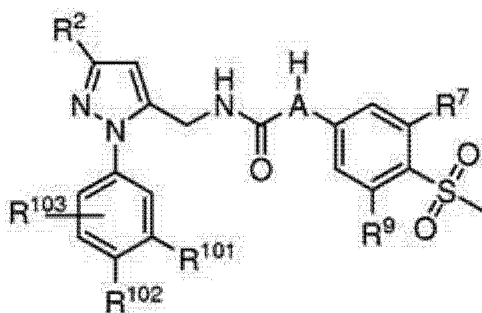
其中特定的基团、变量和指示物 (indices) 具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0071] 通式 (T) 的本发明化合物的进一步优选实施方案具有通式 (T1-a)、(T1-a-1) 和 / 或 (T1-a-2) :

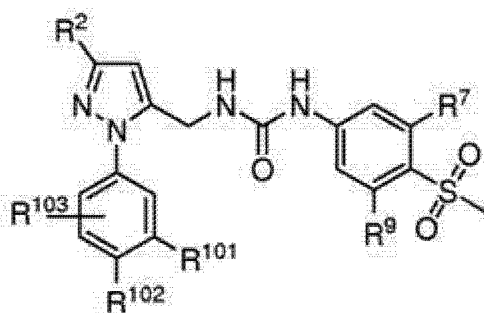


其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

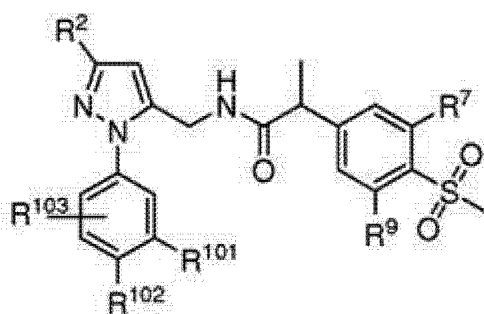
[0072] 此外,通式 (T) 的本发明化合物的优选实施方案具有通式 (T1-b)、(T1-b-1) 和 / 或 (T1-b-2) :



(T1-b),



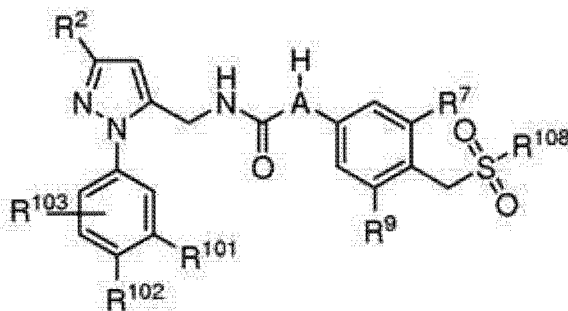
(T1-b-1),



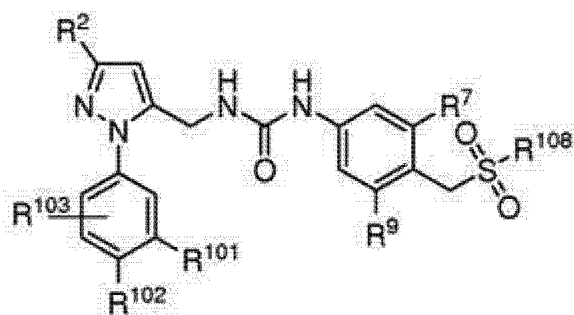
(T1-b-2),

其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

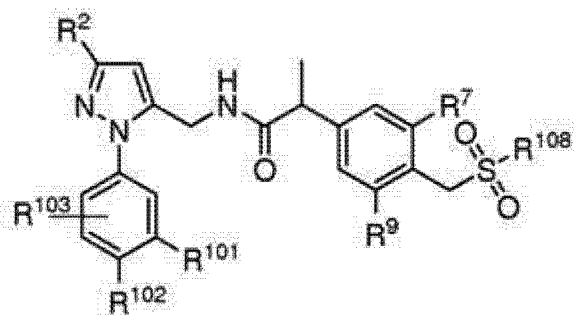
[0073] 通式 (T) 的本发明化合物的进一步优选实施方案具有通式 (T2-a)、(T2-a-1) 和 / 或 (T2-a-2) :



(T2-a),



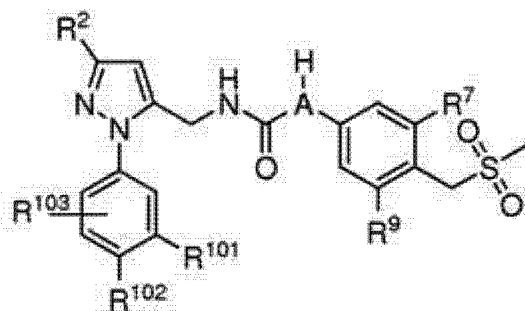
(T2-a-1),



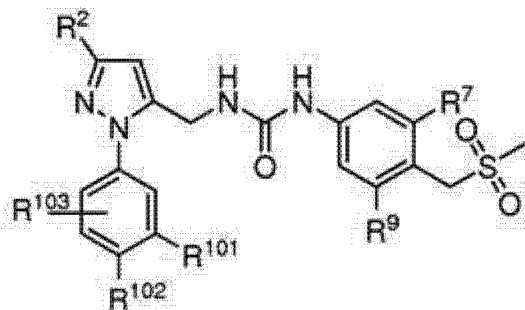
(T2-a-2),

其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

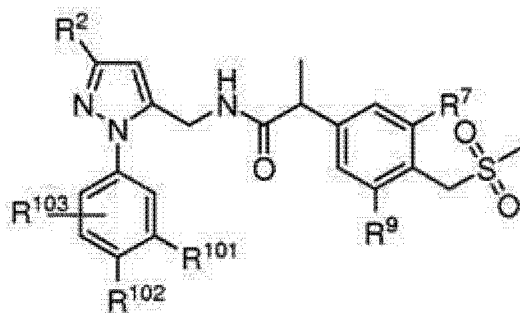
[0074] 此外,通式 (T) 的本发明化合物的优选实施方案具有通式 (T2-b)、(T2-b-1) 和 / 或 (T2-b-2) :



(T2-b),



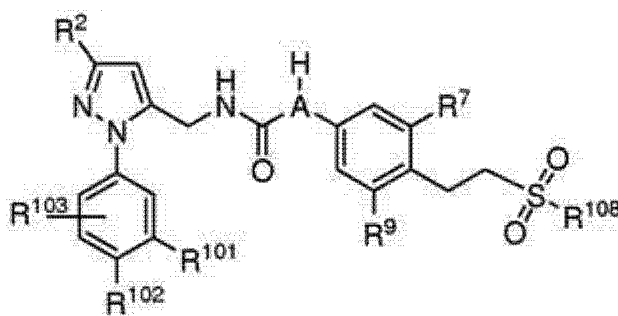
(T2-b-1),



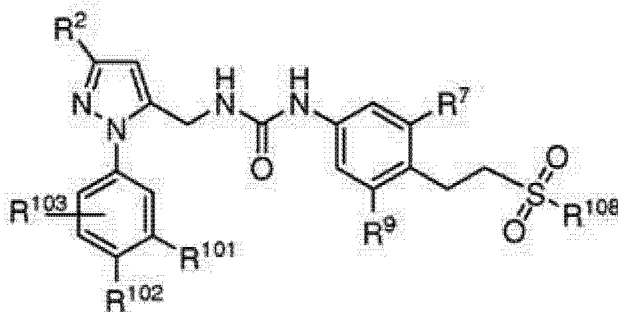
(T2-b-2),

其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

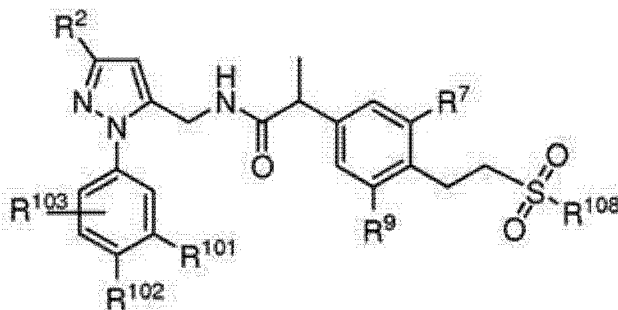
[0075] 通式 (T) 的本发明化合物的进一步优选实施方案具有通式 (T3-a)、(T3-a-1) 和 / 或 (T3-a-2) :



(T3-a),



(T3-a-1),

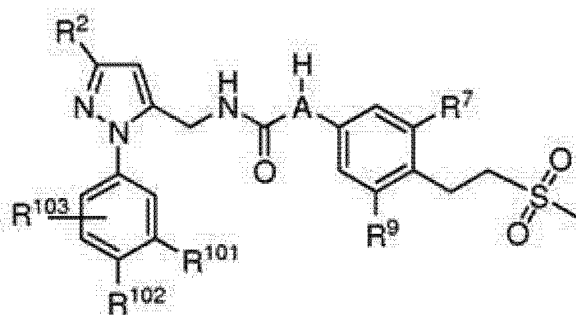


(T3-a-2),

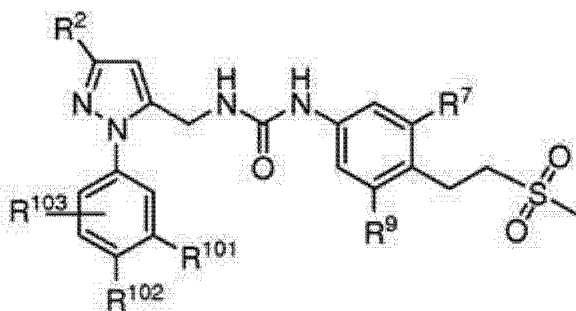
其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0076] 此外, 通式 (T) 的本发明化合物的优选实施方案具有通式 (T3-b)、(T3-b-1) 和 /

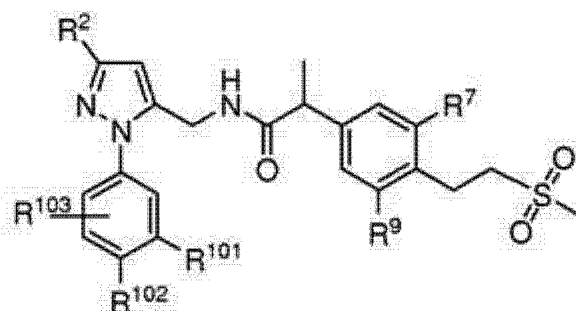
或 (T3-b-2) :



(T3-b),



(T3-b-1),



(T3-b-2),

其中特定的基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0077] 本发明化合物的特别优选实施方案具有通式 (T2-a)、(T2-a-1)、(T2-a-2)、(T2-b)、(T2-b-1) (T2-b-2)、(T3-a)、(T3-a-1)、(T3-a-2)、(T3-b)、(T3-b-1) 和 / 或 (T3-b-2)。

[0078] 在本发明的特别优选实施方案中,通式 (T)、(T0-a)、(T0-b)、(T1-a)、(T1-a-1)、(T1-a-2)、(T1-b)、(T1-b-1)、(T1-b-2)、(T2-a)、(T2-a-1)、(T2-a-2)、(T2-b)、(T2-b-1)、(T2-b-2)、(T3-a)、(T3-a-1)、(T3-a-2)、(T3-b)、(T3-b-1) 和 / 或 (T3-b-2) 化合物中的基团 R^{101} 代表 F、Cl、 CF_3 或 $O-CH_3$, 优选 F 或 Cl, 最优选 Cl - 优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH_3 时, 更优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F 或 Cl 时, 又更优选当 R^{102} 和 R^{103} 均表示 H 时 -, 并且剩余的特定基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0079] 在本发明的进一步特别优选实施方案中,通式 (T)、(T1-a)、(T1-a-1)、(T1-b)、(T1-b-1)、(T2-a)、(T2-a-1)、(T2-b)、(T2-b-1)、(T3-a)、(T3-a-1)、(T3-b) 和 / 或 (T3-b-1)

化合物中的基团 R^{101} 代表 F、Cl、 CF_3 或 $O-CH_3$ ，优选 F 或 Cl，最优选 Cl - 优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH_3 时，更优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F 或 Cl 时，又更优选当 R^{102} 和 R^{103} 均表示 H 时 -，并且剩余的特定基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0080] 在本发明的进一步特别优选实施方案中，通式 (T)、(T1-a)、(T1-a-2)、(T1-b)、(T1-b-2)、(T2-a)、(T2-a-2)、(T2-b)、(T2-b-2)、(T3-a)、(T3-a-2)、(T3-b) 和 / 或 (T3-b-2) 化合物中的基团 R^{101} 代表 F、 CF_3 或 $O-CH_3$ ，优选 F - 优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH_3 时，更优选当 R^{103} 为 H 且 R^{102} 代表 H、F 或 Cl 时，又更优选当 R^{102} 和 R^{103} 均表示 H 时 -，并且剩余的特定基团、变量和指示物具有与本发明化合物及其优选实施方案相关的本文描述的含义。

[0081] 特别优选为选自以下的本发明化合物：

D1 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺；

D2 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺；

D3 2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D4 N-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺；

D5 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D6 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D7 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D8 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D9 N-[[5-叔丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D10 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D11 N-[[5-叔丁基-2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D12 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；

D13 N-[[5-叔丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D14 N-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺；

D15 N-[[2-(3,5-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D16 N-[[5-叔丁基-2-[3-(甲氧基甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D17 N-[[5-叔丁基-2-(3-二甲氨基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D18 N-[[5-叔丁基-2-(3-氟-5-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D19 N-[[5-叔丁基-2-(3-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D20 N-[[5-叔丁基-2-[3-(二氟-甲基)-苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D21 N-[[5-叔丁基-2-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D22 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺;

D23 N-[[5-叔丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D24 N-[[5-叔丁基-2-(间甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺;

D25 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺;

D26 1-[[2-(3-氯苯基)-5-环丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D27 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D28 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D29 1-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D30 1-[[5-叔丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D31 1-[[5-叔丁基-2-(3,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲;

D32 1-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-3-[[2-(间甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-脲;和

D33 1-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-3-[[2-(3-异丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-脲;

任选以单一立体异构体或立体异构体的混合物的形式,以游离化合物和/或其生理学

上可接受的盐的形式。

[0082] 此外,优选在使用 CHO K1 细胞的 FLIPR 试验中能够导致置换 50% 辣椒素的本发明的化合物,辣椒素以 100 nM 的浓度存在,CHO K1 细胞是用人类 VR1 基因转染的细胞,浓度小于 2,000 nM,优选小于 1,000 nM,特别优选小于 300 nM,最特别优选小于 100 nM,甚至更加优选小于 75 nM,另外优选小于 50 nM,最优选小于 10 nM。

[0083] 在该方法中,在荧光成像读板仪 (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) 中,借助于 Ca^{2+} -敏感染料 (Fluo-4 类型, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands) 在 FLIPR 试验中定量 Ca^{2+} 流量,如下文所描述。

[0084] 本发明的取代化合物和相应的立体异构体以及各自相应的酸、碱、盐和溶剂化物在毒理学上是安全的,并因此适合作为药物组合物中的药用活性组分。

[0085] 本发明因此进一步涉及药物组合物,其含有至少一种本发明的化合物,如果合适的话,在每种情况下,化合物是其一种纯立体异构体形式,尤其是对映异构体或非对映异构体,其外消旋体或任何所需要的混合比例的立体异构体的混合物形式,尤其是对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物,或分别是相应的盐形式,或分别相应的溶剂化物形式,如果合适的话,药物组合物还含有一或多种药学上相容的助剂。

[0086] 本发明的这些药物组合物尤其适合调节类香草素受体 1-(VR1/TRPV1),优选用于抑制类香草素受体 1-(VR1/TRPV1),和 / 或,用于刺激类香草素受体 1-(VR1/TRPV1),即,它们产生激动或拮抗效果。

[0087] 同样,优选,本发明的药物组合物适合于预防和 / 或治疗至少部分地由类香草素受体 1 介导的病症或疾病。

[0088] 本发明的药物组合物适合于给予成人和儿童,包括幼儿和婴儿。

[0089] 本发明的药物组合物可以是液体、半固体或固体药用形式,例如,注射溶液、滴剂、浆剂、糖浆剂、喷雾剂、混悬剂、片剂、贴片、胶囊剂、硬膏剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、乳剂、气雾剂形式或以多颗粒形式,例如,小丸或颗粒形式,如果合适的话,可以压制成片剂,倾倒在胶囊中,或悬浮在液体中,并且也可以按原样给药。

[0090] 除了至少一种本发明的取代化合物之外,如果合适的话,该化合物可以是其一种纯立体异构体形式,尤其是对映异构体或非对映异构体,其外消旋体或任何所需要的混合比例的立体异构体的混合物形式,尤其是对映异构体或非对映异构体的混合物,或如果合适的话,可以是相应的盐形式,或分别是相应的溶剂化物形式,本发明的药物组合物通常还含有其它生理上相容的药用助剂,例如,其选自赋形剂、填料、溶剂、稀释剂、表面活性物质、染料、防腐剂、崩解剂 (blasting agents)、助滑添加剂 (slip additives)、润滑剂、芳香物质和粘合剂。

[0091] 生理上相容的助剂以及其使用数量的选择取决于药物组合物是否口服、皮下、胃肠外、静脉内、腹膜内、皮内、肌肉内、鼻内、口腔内、直肠或局部使用,例如,施加到皮肤、粘膜和眼睛的感染处。片剂、糖锭、胶囊剂、颗粒剂、小丸、滴剂、浆剂和糖浆剂形式的制剂优选适合于口服使用;溶液剂、混悬剂、容易再配制的干制剂以及喷雾剂优选适合于肠胃外、局部和吸入使用。在本发明的药物组合物中使用的本发明的取代化合物,以溶解形式或硬膏剂形式存在于容器中,如果合适的话,加入促进皮肤渗透的药剂,是合适的经皮使用制剂。口服或经皮使用合适的制剂形式也可以以延迟方式释放相应的本发明的取代化合物。

[0092] 本发明的药物组合物可以利用本领域已知的常规手段、设备、方法和工艺来制备,例如,“Remington's Pharmaceutical Sciences”, A. R. Gennaro(编者),第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985 所描述的那些,尤其是第8部分,第76至93章所描述的那些。由此通过引证的方式在此引入相应的说明书,并且构成本公开的一部分。给予患者的相应的本发明的上述通式 I 的各个取代化合物的数量可以不同,例如,取决于患者的体重或年龄,以及施用的类型、适应症和病症的严重程度。每千克患者体重,至少一种本发明的这种化合物的使用数量通常是 0.001 至 100 mg/kg,优选 0.05 至 75 mg/kg,特别优选 0.05 至 50 mg。

[0093] 本发明的药物组合物优选地适合于治疗和 / 或预防一或多种选自下列的病症和 / 或疾病:疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛;痛觉过敏;触摸痛;灼痛;偏头痛;抑郁症;神经病;轴突损伤;神经变性疾病,优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症;认知功能障碍,优选认知缺失状态,特别优选记忆紊乱;癫痫;呼吸系统疾病,优选选自哮喘、支气管炎和肺部炎症;咳嗽;尿失禁;膀胱活动过度 (OAB);胃肠道的病症和 / 或损伤;十二指肠溃疡;胃溃疡;肠易激综合征;中风;眼睛刺激;皮肤刺激;神经皮肤病;过敏性皮肤病;牛皮癣;白癜风;单纯性疱疹;炎症,优选肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症;腹泻;瘙痒;骨质疏松症;关节炎;骨关节炎;风湿性疾病;进食障碍,优选选自贪食症、恶病体质、厌食症和肥胖症;药物依赖性;药物滥用;药物依赖性的戒断症状;出现对药物的耐受性,优选对天然或合成的阿片样物质;毒品依赖性;毒品滥用;毒品依赖性的戒断症状;酒精依赖性;酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状;多尿;尿钠排泄抑制;影响心血管系统;失眠症加剧;治疗伤口和 / 或灼伤;治疗隔断神经;增加性欲;调节运动行为;焦虑症;局部麻醉和 / 或抑制不合需要的副作用,优选,选自给予类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 激动剂所引发的高热症、高血压和支气管收缩,该激动剂优选选自辣椒素、仙人掌毒素 (resiniferatoxin)、奥伐尼 (olvani)、arvani、SDZ-249665、SDZ-249482、nuvani 和 capsavani。

[0094] 特别优选,本发明的药物组合物适合于治疗和 / 或预防一或多种选自下列的病症和 / 或疾病:疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛;偏头痛;抑郁症;神经变性疾病,优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症;认知功能障碍,优选认知缺失状态,特别优选记忆紊乱;炎症,优选,肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症;尿失禁;膀胱活动过度 (OAB);药物依赖性;药物滥用;药物依赖性的戒断症状;对药物出现耐受性,优选,对天然或合成的阿片样物质出现耐受性;毒品依赖性;毒品滥用;毒品依赖性的戒断症状;酒精依赖性;酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状。

[0095] 最特别优选,本发明的药物组合物适合于治疗和 / 或预防疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛和内脏疼痛。

[0096] 此外,本发明涉及本发明的取代化合物,如果合适的话,还涉及本发明的取代化合物和一或多种药学上可接受的助剂,其用于类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 调节,优选,用于类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 抑制和 / 或类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 刺激。

[0097] 因此,本发明还涉及本发明的取代化合物,如果合适的话,还涉及本发明的取代化合物和一或多种药学上可接受的助剂,其用于预防和 / 或治疗至少部分地由类香草素受体

1 介导的病症和 / 或疾病。

[0098] 尤其是,本发明因此还涉及本发明的取代化合物,如果合适的话,还涉及本发明的取代化合物和一或多种药学上可接受的助剂,其用于预防和 / 或治疗选自下列的病症和 / 或疾病:疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛;痛觉过敏;触摸痛;灼痛;偏头痛;抑郁症;神经病;轴突损伤;神经变性疾病,优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症;认知功能障碍,优选认知缺失状态,特别优选记忆紊乱;癫痫;呼吸系统疾病,优选选自哮喘、支气管炎和肺部炎症;咳嗽;尿失禁;膀胱活动过度(OAB);胃肠道的病症和 / 或损伤;十二指肠溃疡;胃溃疡;肠易激综合征;中风;眼睛刺激;皮肤刺激;神经皮肤病;过敏性皮肤病;牛皮癣;白癜风;单纯性疱疹;炎症,优选肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症;腹泻;瘙痒;骨质疏松症;关节炎;骨关节炎;风湿性疾病;进食障碍,优选选自贪食症、恶病体质、厌食症和肥胖症;药物依赖性;药物滥用;药物依赖性的戒断症状;出现对药物的耐受性,优选对天然或合成的阿片样物质;毒品依赖性;毒品滥用;毒品依赖性的戒断症状;酒精依赖性;酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状;多尿;尿钠排泄抑制;影响心血管系统;失眠症加剧;治疗伤口和 / 或灼伤;治疗隔断神经;增加性欲;调节运动行为;焦虑症;局部麻醉和 / 或抑制不合需要的副作用,优选,选自给予类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 激动剂所引发的高热症、高血压和支气管收缩,该激动剂优选选自辣椒素、仙人掌毒素 (resiniferatoxin)、奥伐尼 (olvani)、arvani、SDZ-249665、SDZ-249482、nuvani 和 capsavani。

[0099] 最特别优选的是本发明的取代化合物,如果合适的话,还涉及本发明的取代化合物和一或多种药学上可接受的助剂,其用于预防和 / 或治疗疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛和内脏疼痛。

[0100] 本发明进一步涉及至少一种本发明的取代化合物的用途以及(如果合适的话)至少一种本发明的取代化合物和一或多种药学上可接受的助剂用于制备药物组合物的用途,这种药物组合物用于类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 调节,优选,用于类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 抑制和 / 或用于类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 刺激,进一步用于预防和 / 或治疗至少部分地由类香草素受体 1 介导的病症和 / 或疾病,例如,选自下列的病症和 / 或疾病:疼痛,优选,疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛;痛觉过敏;触摸痛;灼痛;偏头痛;抑郁症;神经病;轴突损伤;神经变性疾病,优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症;认知功能障碍,优选认知缺失状态,特别优选记忆紊乱;癫痫;呼吸系统疾病,优选选自哮喘、支气管炎和肺部炎症;咳嗽;尿失禁;膀胱活动过度(OAB);胃肠道的病症和 / 或损伤;十二指肠溃疡;胃溃疡;肠易激综合征;中风;眼睛刺激;皮肤刺激;神经皮肤病;过敏性皮肤病;牛皮癣;白癜风;单纯性疱疹;炎症,优选肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症;腹泻;瘙痒;骨质疏松症;关节炎;骨关节炎;风湿性疾病;进食障碍,优选选自贪食症、恶病体质、厌食症和肥胖症;药物依赖性;药物滥用;药物依赖性的戒断症状;出现对药物的耐受性,优选对天然或合成的阿片样物质;毒品依赖性;毒品滥用;毒品依赖性的戒断症状;酒精依赖性;酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状;多尿;尿钠排泄抑制;影响心血管系统;失眠症加剧;治疗伤口和 / 或灼伤;治疗隔断神经;增加性欲;调节运动行为;焦虑症;局部麻醉和 / 或抑制不合需要的副作用,优选,选自给予类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 激动剂所引发的高热症、高血压和支气管收缩,

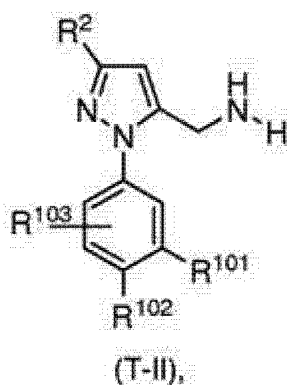
该激动剂优选选自辣椒素、仙人掌毒素 (resiniferatoxin)、奥伐尼 (olvanil)、arvanil、SDZ-249665、SDZ-249482、nuvanil 和 capsavanil。

[0101] 本发明的另一个方面是调节类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 的方法, 优选, 抑制类香草素受体 1-(VR1/TRPV1) 和 / 或刺激类香草素受体 1-(VR1/TRPV1), 进一步涉及治疗和 / 或预防哺乳动物的至少部分地由类香草素受体 1 介导的病症和 / 或疾病的方法, 优选, 选自下列的病症和 / 或疾病: 疼痛, 优选, 疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和关节疼痛; 痛觉过敏; 触摸痛; 灼痛; 偏头痛; 抑郁症; 神经病; 轴突损伤; 神经变性疾病, 优选选自多发性硬化、阿尔兹海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿氏舞蹈症; 认知功能障碍, 优选认知缺失状态, 特别优选记忆紊乱; 癫痫; 呼吸系统疾病, 优选选自哮喘、支气管炎和肺部炎症; 咳嗽; 尿失禁; 膀胱活动过度 (OAB); 胃肠道的病症和 / 或损伤; 十二指肠溃疡; 胃溃疡; 肠易激综合征; 中风; 眼睛刺激; 皮肤刺激; 神经皮肤病; 过敏性皮肤病; 牛皮癣; 白癜风; 单纯性疱疹; 炎症, 优选肠、眼睛、膀胱、皮肤或鼻粘膜的炎症; 腹泻; 瘙痒; 骨质疏松症; 关节炎; 骨关节炎; 风湿性疾病; 进食障碍, 优选选自贪食症、恶病体质、厌食症和肥胖症; 药物依赖性; 药物滥用; 药物依赖性的戒断症状; 出现对药物的耐受性, 优选对天然或合成的阿片样物质; 毒品依赖性; 毒品滥用; 毒品依赖性的戒断症状; 酒精依赖性; 酒精滥用和酒精依赖性的戒断症状; 多尿; 尿钠排泄抑制; 影响心血管系统; 失眠症加剧; 治疗伤口和 / 或灼伤; 治疗隔断神经; 增加性欲; 调节运动行为; 焦虑症; 局部麻醉和 / 或抑制不合需要的副作用, 优选, 选自给予类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 激动剂所引发的高热症、高血压和支气管收缩, 该激动剂优选选自辣椒素、仙人掌毒素 (resiniferatoxin)、奥伐尼 (olvanil)、arvanil、SDZ-249665、SDZ-249482、nuvanil 和 capsavanil, 该方法包括: 给予哺乳动物有效量的至少一种本发明的取代化合物。

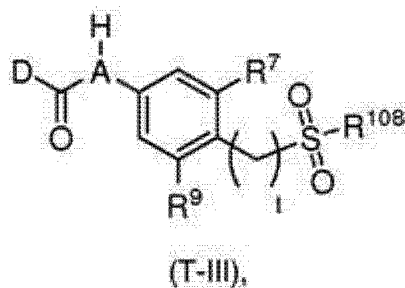
[0102] 例如, 可以用 Bennett 或 Chung 模型 (Bennett, G. J. 和 Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S. H. 和 Chung, J. M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363)、尾巴轻弹实验 (例如, 按照 D' Amour 和 Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)) 或福尔马林试验 (例如, 按照 D. Dubuisson 等人的 Pain 1977, 4, 161-174), 证明针对疼痛的效果。

[0103] 本发明还涉及制备本发明取代化合物的方法。

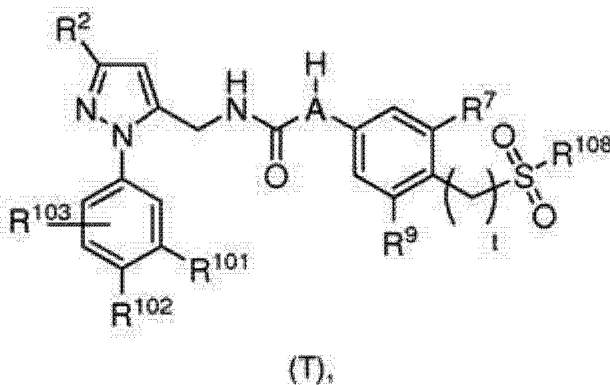
[0104] 特别地, 本发明化合物可通过下列方法制备, 根据该方法, 至少一种通式 (T-II) 化合物,



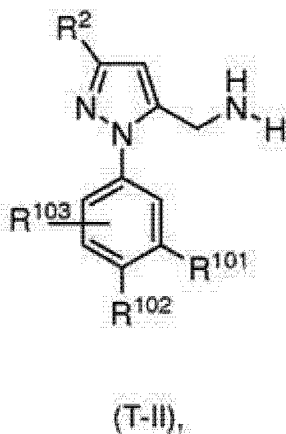
其中 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^2 具有前述含义之一，其是在反应介质中，适当时在至少一种合适的偶联剂存在下，适当时在至少一种碱存在下，与 $D = OH$ 或 Hal 的通式 (T-III) 化合物反应，



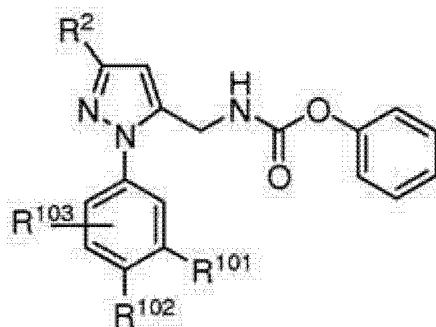
其中 Hal 代表卤素，优选 Br 或 Cl ，且 R^7 、 R^9 、 R^{108} 和 t 各自具有前述含义之一且 A 表示 CH 或 $C(CH_3)$ ，在反应介质中，适当时在至少一种合适的偶联剂存在下，适当时在至少一种碱存在下，以形成通式 (T) 化合物，



其中 A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ 且 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^2 以及 R^7 、 R^9 、 R^{108} 和 t 具有前述含义之一；或至少一种通式 (T-II) 化合物，

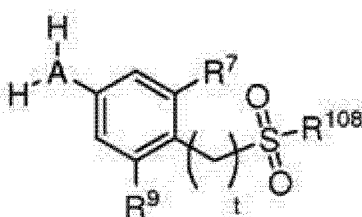


其中 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^2 具有前述含义之一，在反应介质中，在氯甲酸苯酯存在下，适当时在至少一种碱和 / 或至少一种偶联剂存在下，反应形成通式 (T-IV) 化合物，



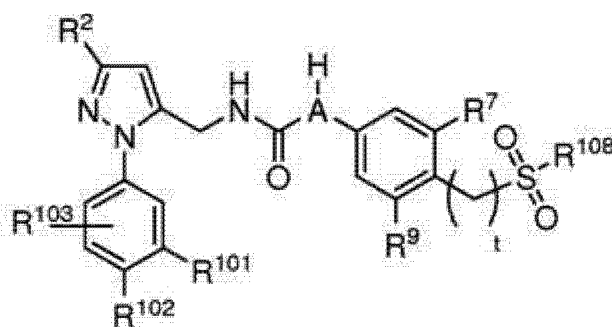
(T-IV),

其中 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^2 具有前述含义之一，并且适当时所述化合物经纯化和 / 或分离，并且通式 (T-IV) 化合物与通式 (T-V) 化合物反应，



(T-V),

其中 R^7 、 R^9 、 R^{108} 和 t 具有前述含义之一，且 A 表示 N，在反应介质中，适当时在至少一种合适的偶联剂存在下，适当时在至少一种碱存在下，以形成通式 (T) 化合物，



(T),

其中 A 代表 N 且 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^2 以及 R^7 、 R^9 、 R^{108} 和 t 具有前述含义之一。

[0105] 上述通式 (T-II) 化合物与上述通式 (T-III) 的羧酸 (特别是 $D=OH$) 反应以形成上述通式 (T) 化合物的反应，优选在选自下列的反应介质中进行：乙醚、四氢呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、(1,2)-二氯乙烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷和相应的混合物，如果合适的话，在至少一种偶联剂的存在下进行反应，优选，偶联剂选自：1-苯并三唑基氧基-三-(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐 (BOP)、二环己基碳二亚胺 (DCC)、N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 (EDCI)、二异丙基碳二亚胺、1,1'-羰二咪唑 (CDI)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶并-1-基-亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物 (HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU)、N-羟基苯并三唑 (HOBt) 和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt)，如果合适的话，在至少一种有机碱的存在下进行反应，优选，

有机碱选自三乙胺、吡啶、二甲基氨基吡啶、N-甲基吗啉和二异丙基乙胺,优选,在-70℃至100℃的温度下进行反应。

[0106] 或者,上述通式(T-II)化合物与上述通式(T-III)(D=Hal,其中Hal代表卤素作为离去基团,优选氯或溴原子)的羧酸卤化物形成上述通式(T)化合物的反应,在反应介质中进行,优选,反应介质选自:乙醚、四氢呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、二氯甲烷和相应的混合物,如果合适的话,在有机或无机碱的存在下进行反应,优选,碱选自三乙胺、二甲基氨基吡啶、吡啶和二异丙基胺,在-70℃至100℃的温度下进行反应。

[0107] 上述式(T-II)、(T-III)、(T-IV)和(T-V)的化合物各自是商购的化合物,和/或,可以使用本领域技术人员已知的常规方法制备。尤其是,例如,WO 2010/127855-A2和WO 2010/127856-A2公开了制备这些化合物的方法。本文中,将这些参考文献的对应部分视为本公开的一部分。

[0108] 可以用于合成本发明化合物的所有反应可以各自在本领域技术人员熟悉的常规条件下进行,例如,压力或加入组分的顺序。如果合适的话,通过进行简单的预试验,本领域技术人员可以确定相应的条件下的最佳程序。如果需要的话和/或要求的话,可以使用本领域技术人员已知的常规方法,将各自使用上文所描述反应获得的中间体和最终产物纯化和/或分离。例如,合适的纯化方法是提取方法和色谱方法,例如,柱色谱或制备色谱。可以用于合成本发明化合物的反应顺序的所有工艺步骤,以及中间体或最终产物的相应纯化和/或分离,可以部分或完全在惰性气氛中进行,优选,在氮气氛围下。

[0109] 本发明取代化合物可以其游离碱的形式,以及以相应的盐,特别是生理学上可接受的盐的形式,并且进一步以溶剂化物例如水合物的形式分离。

[0110] 相应的本发明的取代化合物的游离碱可以转变为相应的盐,优选,生理学上可接受的盐,例如,通过与无机或有机酸反应,优选,与下列酸反应:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖二酸(saccharic acid)、单甲基癸二酸(monomethylsebacic acid)、5-氧代脯氨酸(5-oxoproline)、己烷-1-磺酸、烟酸、2,3或4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙酰甘氨酸、马尿酸、磷酸和/或天冬氨酸。使用游离酸,或糖加合物的盐(salt of a sugar additive),例如,糖精、环己(基)氨基磺酸盐(cyclamate)或安赛蜜(acesulphame),各个本发明取代化合物和相应的立体异构体的游离碱也可以转变为相应的生理学上可接受的盐。

[0111] 相应地,通过与合适的碱反应,本发明的取代化合物如本发明的取代化合物的游离酸可以转变为相应的生理学上可接受的盐。实例包括碱金属盐、碱土金属盐或铵盐 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$,其中 $x=0,1,2,3$ 或 4 ,R代表支链或非支链的 C_{1-4} 烷基残基。

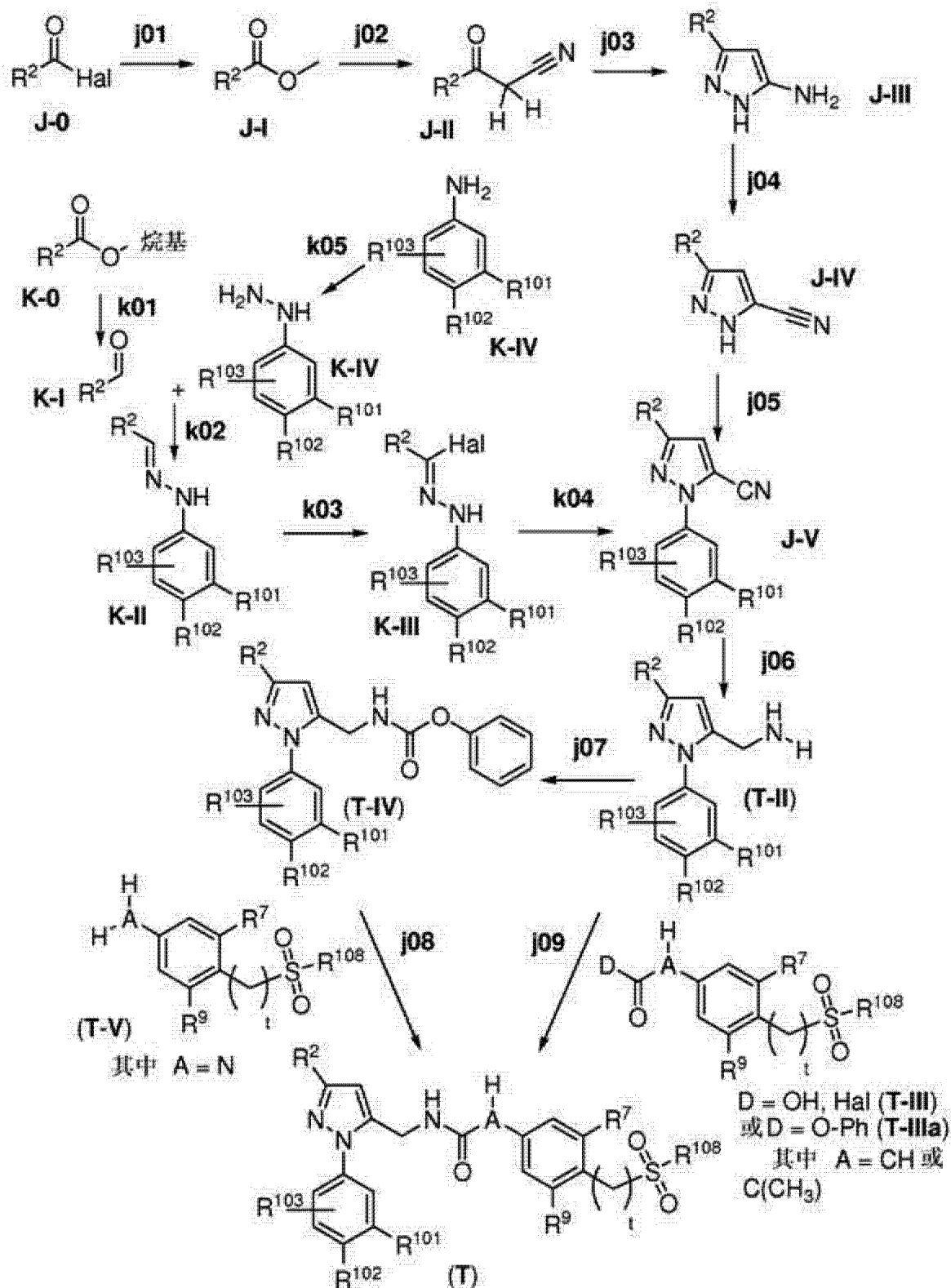
[0112] 如果合适的话,本发明的取代化合物和相应的立体异构体,例如,相应的酸、相应的碱或这些化合物的盐,也可以使用本领域技术人员已知的常规方法,以它们的溶剂化物形式获得,优选,它们的水合物形式。

[0113] 如果在制备之后,获得立体异构体的混合物形式的本发明的取代化合物,优选它们的外消旋体形式,或它们的各种对映异构体和/或非对映异构体的其它混合物形式,可以将它们分离,如果合适的话,使用本领域技术人员已知的常规方法进行分离。实例包括:色谱分离方法,尤其是常压或高压液相色谱方法,优选 MPLC 和 HPLC 方法,以及分级结晶方

法。这些方法使各个对映异构体互相分离,例如,借助于手性固定相 HPLC,或与手性酸一起结晶形成的非对映体盐,所述手性酸例如 (+)-酒石酸、(-)-酒石酸或 (+)-10-樟脑磺酸。

[0114] 在如下所述的反应和方案中使用的化学制剂和反应组分可商购得到,或在每种情况下,可以通过本领域技术人员已知的常规方法来制备。

[0115] 一般反应方案 1 (方案 1):



在步骤 j01 中,可通过本领域技术人员熟悉的方法将酰基卤 J-0,其中 Hal 优选代表 Cl

或 Br, 使用甲醇进行酯化以形成化合物 J-I。

[0116] 在步骤 j02 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用乙腈 $\text{CH}_3\text{-CN}$, 适当时在碱存在下, 将三甲基乙酸甲酯 J-I 转化为氧代烷基腈 J-II。

[0117] 在步骤 j03 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用水合肼, 采用环化作用, 将化合物 J-II 转化为氨基 - 取代的吡唑基衍生物 J-III。

[0118] 在步骤 j04 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用亚硝酸盐, 先将氨基化合物 J-III 转化为重氮盐, 并可使用氰化物, 适当时在偶联剂存在下, 除去氮, 将重氮盐转化为氰基 - 取代的吡唑基衍生物 J-IV。

[0119] 在步骤 j05 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用部分结构 (TS2) 的卤化物, 即 Hal-(TS2) , 适当时在碱和 / 或偶联剂存在下, 其中 Hal 优选为 Cl、Br 或 I, 或使用硼酸 $\text{B(OH)}_2\text{(TS2)}$ 或相应的硼酸酯, 适当时在偶联剂和 / 或碱存在下, 在 N 位置对化合物 J-IV 进行取代, 并可以此方式得到化合物 J-V。

[0120] 或者, 第二种合成途径也适用于制备化合物 J-V, 其中在步骤 k01 中, 先通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用合适的氢化试剂, 例如金属氢化物, 将酯 K-0 还原, 以形成醛 K-I。

[0121] 然后在步骤 k02 中, 可使醛 K-I 与肼 K-V (可通过本领域技术人员已知的方法, 从伯胺 K-IV 开始, 在步骤 k05 中得到) 反应, 通过本领域技术人员已知的方法, 除去水, 以形成肼 K-II。

[0122] 在步骤 k03 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用氯化试剂, 例如 NCS, 在保持双键完整下将肼 K-II 卤化, 优选氯化, 并可以此方式得到化合物 K-III。

[0123] 在步骤 k04 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用卤素 - 取代的腈, 采用环化作用, 将脲酰基卤化物 K-III 转化为氰基 - 取代的化合物 J-V。

[0124] 在步骤 j06 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用合适的催化剂例如钯 / 活性碳或使用合适的氢化试剂, 将化合物 J-V 氢化, 并可以此方式得到化合物 (T-II)。

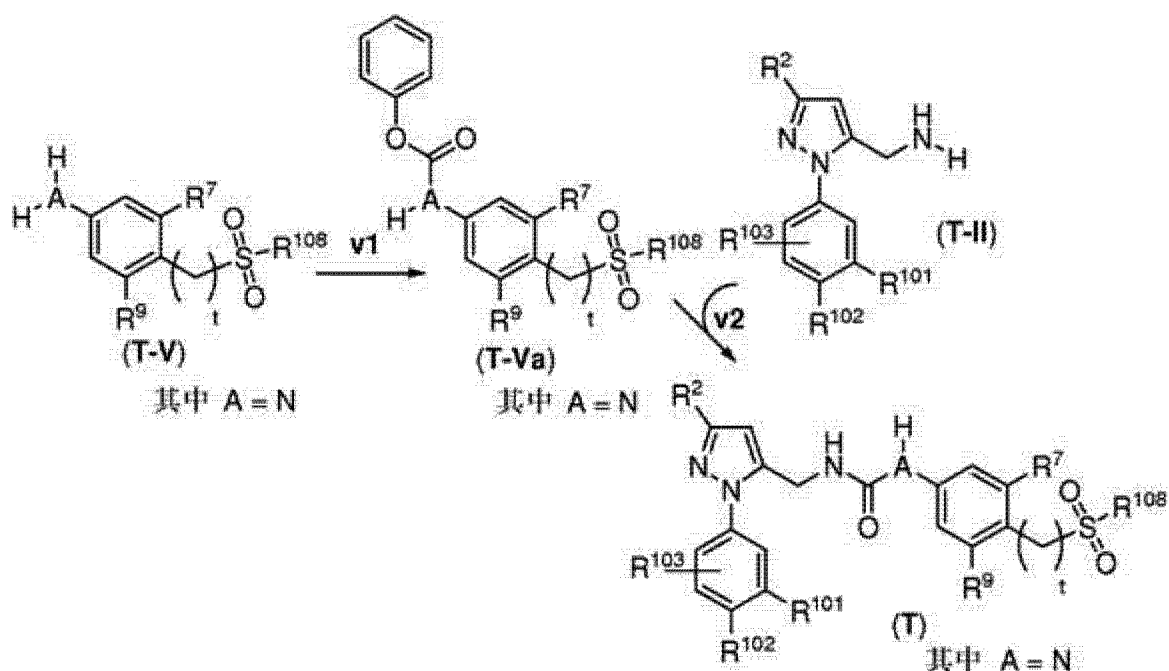
[0125] 在步骤 j07 中, 可通过本领域技术人员已知的方法, 例如使用氯甲酸苯酯, 适当时在偶联剂和 / 或碱存在下, 将化合物 (T-II) 转化为化合物 (T-IV)。除本文公开的使用氯甲酸苯酯制备不对称脲的方法外, 适当时, 还存在其它本领域技术人员熟悉的方法, 基于使用活性碳酸衍生物或异氰酸酯。

[0126] 在步骤 j08 中, 可将胺 (T-V) 转化为脲化合物 (T) (其中 $\text{A} = \text{N}$)。这可通过本领域技术人员熟悉的方法, 适当时在碱存在下, 与 (T-IV) 反应来完成。

[0127] 在步骤 j09 中, 可将胺 (T-II) 转化为酰胺 (T) (其中 $\text{A} = \text{CH}$ 或 $\text{C(CH}_3\text{)}$)。例如, 这可通过本领域技术人员熟悉的方法, 通过与酰基卤, 优选 $\text{D} = \text{Hal}$ 的式 (T-III) 的氯化物反应来完成, 适当时在碱存在下或通过与 $\text{D} = \text{OH}$ 的式 (T-III) 的酸反应来完成, 适当时在合适的偶联剂存在下, 例如 HATU 或 CDI, 适当时加入碱。此外, 可通过本领域技术人员熟悉的方法, 适当时在碱存在下, 通过与化合物 (T-IIIa) 反应将胺 (T-II) 转化为酰胺 (T) (其中 $\text{A} = \text{CH}$ 或 $\text{C(CH}_3\text{)}$)。

[0128] 可进一步根据一般反应方案 2 的反应顺序制备通式 (T) 化合物, 其中 $\text{A} = \text{N}$ 。

[0129] 一般反应方案 2 (方案 2)



在步骤 v1 中,可通过本领域技术人员已知的方法,例如使用氯甲酸苯酯,适当时在偶联剂和 / 或碱存在下,将化合物 (T-V) 转化为化合物 (T-Va)。除本文公开的使用氯甲酸苯酯制备不对称脲的方法外,适当时,还存在其它本领域技术人员熟悉的方法,基于使用活性碳酸衍生物或异氰酸酯。

[0130] 在步骤 v2 中,可将胺 (T-II) 转化为脲化合物 (T) (其中 A = N)。这可通过本领域技术人员熟悉的方法,适当时在碱存在下,与 (T-Va) 反应来完成。

[0131] 可从有机化学标准操作,例如, J. March, 高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), Wiley & Sons, 第 6 版, 2007 ; F. A. Carey, T. J. Sundberg, 高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), 部分 A 和 B, Springer, 第 5 版, 2007 ; team of authors, 有机合成方法概述 (Compendium of Organic Synthetic Methods), Wiley & Sons 推断出本领域技术人员熟悉的进行反应步骤 j01 至 j09 以及 k01 至 k05 以及 v1 和 v2 的方法。此外,其它方法和参考文献可发布于常用数据库中,例如,Elsevier 的 Teaxys® 数据库, Amsterdam, NL 或 American Chemical Society 的 SciFinder® 数据库, Washington, US。

实施例

[0132] 下列实施例进一步阐述本发明但不可解释为限制其范围。

[0133] 符号“当量”(“eq.”或“eq”或“equiv.”或“equiv”)是指摩尔当量,“RT”或“rt”是指室温 ($23 \pm 7^\circ \text{C}$),“M”是指单位为 mol/l 的浓度,“aq.”是指水溶液,“sat.”是指饱和的,“sol.”是指溶液,“conc.”是指浓的。

[0134] 其他缩写:

d	天
AcOH	乙酸
$\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$	硼烷 - 甲硫醚复合物 ($\text{BH}_3\text{-DMS}$)
brine	饱和氯化钠水溶液
n-BuLi	正丁基锂

CC	硅胶柱色谱
DBU	1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4- 二甲基氨基吡啶
DMF	N,N- 二甲基甲酰胺
EDCI	N- 乙基 -N'-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐
ether	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
GC	气相色谱
HBTU	O-(苄并三唑 -1- 基)-N,N,N',N'- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOBt	N- 羟基苯并三唑
H ₂ O	水
m/z	质荷比
MeOH	甲醇
min 或 min.	分钟
MS	质谱
TEA	三乙胺
Pd / C	钯碳
TBTU	O-(苄并三唑 -1- 基)-N,N,N',N'- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐
TLC	薄层色谱
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
v/v	体积 / 体积
w/w	重量 / 重量

所制备化合物的产率是非最优化的。

[0135] 所有的温度是未校正的。

[0136] 没有明确描述的所有起始原料可以商购 (供应商细节, 例如, Acros、Avocado、Aldrich、Apollo、Bachem、Fluka、Fluor Chem、Lancaster、Manchester Organics、MatrixScientific、Maybridge、Merck、Rovathin、Sigma、TCI、Oakwood, 等等, 可以分别在例如 Symyx® Available Chemicals Database of MDL, San Ramon, US 或 SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US 中找到), 或在专业文献中已经准确地描述了其合成方法 (例如, 实验指导原则可以分别在 Reaxys® Database of Elsevier, Amsterdam, NL 或 SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US 中得到), 或可以使用本领域技术人员已知的常规方法来制备。

[0137] 用于柱色谱的固定相是 E. Merck, Darmstadt 的硅胶 60 (0.04-0.063 mm)。

[0138] 用 v/v 具体说明色谱所用的溶剂或洗脱液的混合比例。

[0139] 利用 $^1\text{H-NMR}$ 光谱, 分析性地表征所有中间产物和实施例化合物。另外, 对于所有的实施例化合物和选择的中间产物, 进行质谱检验 (MS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z)。

[0140] 所选择的中间产物的合成:

1. (3-叔丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺的合成 (步骤 j01-j06)

步骤 j01: 将三甲基乙酰氯 (J-0) (1 eq., 60 g) 在 0°C 下 30 min 内滴加至甲醇溶液 (120 mL) 中并将混合物在室温下搅拌 1 h。加入水 (120 mL) 后, 用水 (120 mL) 洗涤分离的有机相, 经硫酸钠干燥并用二氯甲烷 (150 mL) 共蒸馏。可以 99% 纯度得到液体产物 J-I (57 g)。

[0141] 步骤 j02: 将 NaH (50% 在石蜡油中) (1.2 当量, 4.6 g) 溶于 1, 4-二噁烷 (120 mL) 并将混合物搅拌数分钟。在 15 min 内滴加乙腈 (1.2 当量, 4.2 g) 并将混合物再搅拌 30 min。在 15 min 内滴加三甲基乙酸甲酯 (J-I) (1 当量, 10 g) 并将反应混合物回流 3 h。反应完成后, 将反应混合物置于冰水 (200 g) 中, 酸化至 pH 4.5 并用二氯甲烷 (12 x 250 mL) 萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥, 蒸馏, 从正己烷 (100 mL) 中重结晶后, 可得到 5 g 产物 (J-II) (51% 产率), 为棕色固体物质。

[0142] 步骤 j03: 将 4, 4-二甲基-3-氧代戊腈 (J-II) (1 当量, 5 g) 在室温下溶于乙醇 (100 mL), 与水合肼 (2 当量, 4.42 g) 混合并回流 3 h。将通过蒸馏除去乙醇后得到的残留物溶于水 (100 mL) 并用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥, 在真空下除去溶剂, 从正己烷 (200 mL) 中重结晶后, 得到产物 (J-III) (5 g, 89% 产率), 为淡红色固体。

[0143] 步骤 j04: 将 3-叔丁基-1H-吡唑-5-胺 (J-III) (1 当量, 40 g) 溶于稀 HCl (120 mL HCl 在 120 mL 水中) 并在 $0-5^\circ\text{C}$ 下经 30 min 时间逐滴与 NaNO_2 (1.03 当量, 25 g 在 100 mL 中) 混合。搅拌 30 分钟后, 反应混合物用 Na_2CO_3 中和。将通过与 KCN (2.4 当量, 48 g)、水 (120 mL) 和 CuCN (1.12 当量, 31 g) 反应得到的重氮盐在 30 min 内滴加至反应混合物中并将混合物在 75°C 下再搅拌 30 min。反应完成后, 反应混合物用乙酸乙酯 (3 x 500 mL) 萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂。残留物通过柱色谱 (硅胶: 100-200 目筛, 洗脱液: 20% 乙酸乙酯 / 正己烷) 纯化得到白色固体 (J-IV) (6.5 g, 15%)。

[0144] 步骤 j05 (方法 1):

将 3-叔丁基-1H-吡唑-5-甲腈 (J-IV) (10 mmol) 在室温和搅拌下加入到 NaH (60%) (12.5 mmol) 的二甲基甲酰胺 (20 mL) 悬浮液中。搅拌 15 分钟后, 将 1-碘-3-氯苯 (37.5 mmol) 在室温下滴加至该反应混合物中。在 100°C 下搅拌 30 min 后, 反应混合物与水 (150 mL) 混合并用二氯甲烷 (3 x 75 mL) 萃取。合并的有机萃取物用水 (100 mL) 和饱和 NaCl 溶液 (100 mL) 洗涤并经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂后, 残留物通过柱色谱 (硅胶: 100-200 目筛, 洗脱液: 乙酸乙酯和环己烷的各种混合物作为流动溶剂) 纯化并得到产物 J-V。

[0145] 步骤 j05 (方法 2):

将 3-叔丁基-1H-吡唑-5-甲腈 (J-IV) (10 mmol)、硼酸 $\text{B}(\text{OH})_2$ (3-氯苯基) 或相应的硼酸酯 (20 mmol) 和乙酸铜 (II) (15 mmol) 的混合物置于二氯甲烷 (200 mL) 中, 在搅拌和室温下与吡啶 (20 mmol) 混合并将混合物搅拌 16 h。在真空下除去溶剂后, 得到的残留物通过柱色谱 (硅胶: 100-200 目筛, 洗脱液: 乙酸乙酯和环己烷的各种混合物作为流动溶剂) 纯化并以此方式得到产物 J-V。

[0146] 步骤 j06 (方法 1):

将 J-V 与钨碳 (10%, 500 mg) 和浓 HCl (3 mL) 一起溶于甲醇 (30 mL) 并在室温下暴露于

氢气氛 6 h。反应混合物经硅藻土过滤并将滤液在真空下浓缩。残留物通过快速色谱（硅胶：100-200 目筛，洗脱液：乙酸乙酯）纯化并以此方式得到产物（U-II）。

[0147] 步骤 j06：（方法 2）：

将 J-V 溶于四氢呋喃（10 mL）并向其中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ （2.0 M 在四氢呋喃中，3 mL，3 当量）。将反应混合物加热回流 8 h，向其中加入 2 N HCl 水溶液（2 N）并将反应混合物再回流 30 分钟。反应混合物与 NaOH 水溶液（2N）混合并用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤并经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂，残留物通过柱色谱（硅胶：100-200 目筛，洗脱液：二氯甲烷和甲醇的各种混合物作为流动溶剂）纯化并以此方式得到产物（U-II）。

[0148] 下列其它中间产物是 / 可以类似方式使用上文 1. 所描述的方法合成：

(3-叔丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-((3-二氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-甲氧基甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-叔丁基-1-(3-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺

[0149] 2. 1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基-甲胺（步骤 k01-k05 和 j06）的合成

步骤 k01：在保护性气体气氛下将 LAIH（氢化铝锂）（0.25 当量，0.7 g）溶于干乙醚（30 mL）并在室温下搅拌 2 h。将得到的悬浮液溶于乙醚（20 mL）。将 2,2,2-三氟乙酸乙酯（K-0）（1 当量，10 g）溶于干乙醚（20 mL）并在 -78℃ 下经 1 h 时间滴加至悬浮液中。然后将混合物在 -78℃ 下再搅拌 2 h。然后滴加乙醇（95%）（2.5 mL），将反应混合物加热至室温并与浓 H_2SO_4 （7.5 mL）一起置于冰水（30 mL）中。分离有机相并在真空下浓缩，立即将反应产物 K-I 导入下一反应步骤 k02。

[0150] 步骤 k05：将 3-氯苯胺（K-IV）（1 当量，50 g）在 -5 至 0℃ 下溶于浓 HCl（300 mL）并搅拌 10 min。经 3 h 时间滴加 NaNO_2 （1.2 当量，32.4 g）、水（30 mL）、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （2.2 当量，70.6 g）和浓 HCl（100 mL）的混合物，同时维持温度。在 -5 至 0℃ 下再搅拌 2 h 后，使用 NaOH 溶液将反应混合物调整为 pH 9 并用乙酸乙酯（250 mL）萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥并在真空下除去溶剂。通过柱色谱（硅胶：100-200 目筛，洗脱液：8% 乙酸乙酯 / 正己烷）纯化，得到 40 g（72%）（3-氯苯基）肼（K-IV），为棕色油状物。

[0151] 步骤 k02：将由 k01 得到的醛（K-I）（2 当量，300 mL）和（3-氯苯基）肼（K-IV）（1 当量，20 g）置于乙醇（200 mL）中并回流 5 h。在真空下除去溶剂，残留物通过柱色谱（硅胶：100-200 目筛，洗脱液：正己烷）纯化并得到产物（25 g，72%）K-II，为棕色油状物。

[0152] 步骤 k03：将肼 K-II（1 当量，25 g）溶于二甲基甲酰胺（125 mL）。在室温下在 15 min 内分批添加 N-氯代琥珀酰亚胺（1.3 当量，19.5 g）并将混合物搅拌 3 h。通过蒸馏除

去二甲基甲酰胺并将残留物溶于乙酸乙酯。在真空下除去乙酸乙酯,得到的残留物通过柱色谱(硅胶:100-200 目筛,洗脱液:正己烷)纯化并得到产物 K-III (26.5 g, 92%), 为粉红色油状物。

[0153] 步骤 k04: 将脲酰氯 K-III (1 当量, 10 g) 在室温下溶于甲苯 (150 mL) 并与 2-氯丙烯腈 (2 当量, 6.1 mL) 和三乙胺 (2 当量, 10.7 mL) 混合。将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 20 h。然后用水 (200 mL) 稀释混合物并分离各相。有机相经硫酸镁干燥并在真空下除去溶剂。残留物通过柱色谱(硅胶:100-200 目筛,洗脱液:5% 乙酸乙酯/正己烷)纯化并得到产物 (5.5 g, 52%), 为白色固体 J-V。

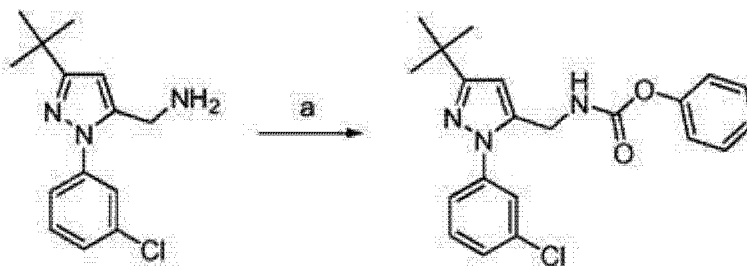
[0154] 步骤 j06 (方法 3):

将腈 J-V (1 当量, 1 g) 溶于甲醇氨溶液 (150 mL, 1:1) 并在 H-cube 中氢化 (10 bar, 80℃, 1 mL/min, 0.25 mol/L)。在真空下除去溶剂后, 可得到 (1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (II), 为白色固体 (0.92 g, 91%)。

[0155] 下列其它中间产物是 / 可以类似方式使用上文 2. 所描述的方法合成:

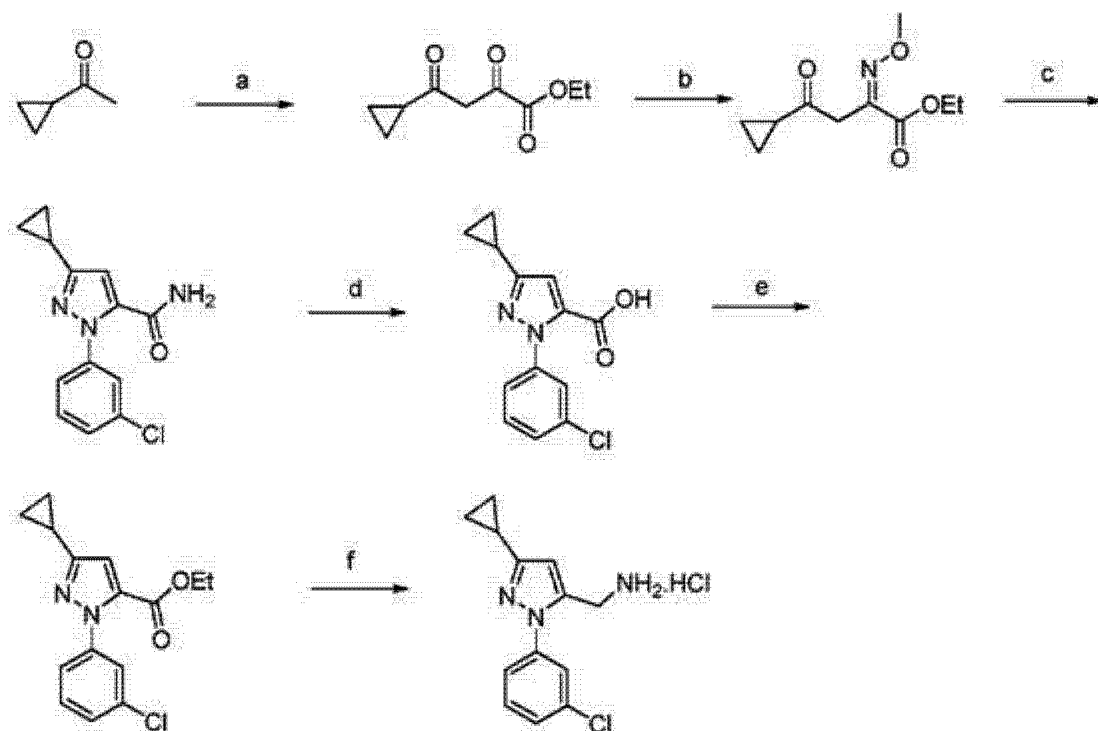
(1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺
(1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺
(1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺
(1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺

[0156] 3. (3-叔丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基) 甲基氨基甲酸甲基苯酯的制备



步骤 a: 向 (3-叔丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (5 g, 18 mmol) 的二甲基甲酰胺 (25 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (9.16 g, 66 mmol, 3.5 eq) 并将内容物冷却至 0℃。然后经 15 分钟滴加氯甲酸苯酯 (3.28 g (2.65 mL), 20 mmol, 1.1 当量) 并将总反应混合物在 0℃ 下再搅拌 15 分钟。通过 TLC (20% 乙酸乙酯-正己烷) 监测反应进度。一旦反应完成, 过滤反应内容物, 用冷水 (100 mL) 稀释滤液并用乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 萃取产物。合并的有机层用盐水溶液 (100 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱色谱(硅胶:100-200 目筛,洗脱液:10% 乙酸乙酯的正己烷溶液)纯化, 得到所需产物, 为白色固体 (3.2 g, 45%)。

[0157] 4. (1-(3-氯苯基)-3-环丙基-1H-吡唑-5-基) 甲胺盐酸盐的制备



步骤 a：在室温下，向乙醇钠溶液（通过将钠（1 g, 8.2 mmol, 1.2 当量）溶于乙醇（30 mL）而新制备的）中，加入草酸二乙酯（0.92 mL, 6.85 mmol, 1 当量），然后在 0℃ 下滴加环丙基甲基酮（0.74 mL, 7.5 mmol, 1.1 当量）。将反应混合物缓慢升至室温并搅拌 3 h。加入冰冷水（10 mL）并在减压下蒸发乙醇。用 2 N HCl 水溶液（15 mL）稀释残留的水层并用乙醚（2 × 25 mL）萃取。有机层用盐水溶液洗涤并经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到淡棕色液体（400 mg, 31%）。

[0158] 步骤 b：在室温下，向步骤 -a 产物（200 mg, 0.543 mmol, 1 当量）的乙醇（8 mL）溶液中，加入甲氧胺盐酸盐（30% 水溶液，0.4 mL, 0.651 mmol, 1.2 当量）并将反应混合物搅拌 1 h。在减压下蒸发乙醇并用乙酸乙酯（15 mL）萃取残留的水层。有机层用水（10 mL）、盐水溶液（10 mL）洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到淡黄色液体（180 mg, 78%）。

[0159] 步骤 c：将步骤 -b 产物（1.1 g, 5.164 mmol, 1 当量）和 3-氯苯基肼盐酸盐（1.84 g, 10.27 mmol, 2 当量）的混合物溶于乙酸（20 mL）、2-甲氧基乙醇（10 mL）并将反应混合物在 105℃ 下加热 3 h。蒸发溶剂并用乙酸乙酯（60 mL）萃取残留物。有机层用水（10 mL）、盐水溶液（10 mL）洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。通过柱色谱（硅胶：100-200 目筛；洗脱液：乙酸乙酯 - 石油醚（4:96））纯化，得到淡棕色半固体（1.15 g, 77%）。

[0160] 步骤 d：在 0℃ 下，向步骤 -c 产物（2.5 g, 8.62 mmol, 1 eq）的四氢呋喃（15 mL）- 甲醇（9 mL）- 水（3 mL）溶液中，加入氢氧化锂（1.08 g, 25.71 mmol, 3 当量）并将反应混合物在室温下搅拌 2 h。蒸发溶剂并用 2 N HCl 水溶液（1.2 mL）将残留物的 pH 调节至 ~3。用乙酸乙酯（2 × 60 mL）萃取酸性水层；合并的有机层用水（10 mL）、盐水溶液（10 mL）洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到灰白色固体（1.4 g, 62%）。

[0161] 步骤 e：在 0℃ 下，向步骤 -d 产物（1.4 g, 5.34 mmol, 1 当量）的 1,4-二噁烷（30 mL）溶液中，加入吡啶（0.25 mL, 3.2 mmol, 0.6 当量）和二碳酸二叔丁酯（1.4 mL, 6.37 mmol, 1.2 当量）并将得到的混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。在 0℃ 下加入碳酸氢铵（0.84 g,

10.63 mmol, 2 当量) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水 (10 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2 × 30 mL) 萃取水层。有机层用 2N HCl (20 mL)、水 (10 mL)、盐水溶液 (10 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。通过柱色谱 (硅胶: 100-200 目筛; 洗脱液: 乙酸乙酯 - 石油醚 (16:84)) 纯化, 得到白色固体 (1 g, 72%)。

[0162] 步骤 f: 在 0°C 下, 向步骤 -e 产物 (2 g, 7.66 mmol, 1 当量) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液中, 加入 BH_3 ·DMS (1.44 mL, 15.32 mmol, 2 当量) 并将反应混合物在 70°C 下加热 3 h。将反应混合物冷却至 0°C, 加入甲醇 (15 mL), 并将反应混合物在回流下加热 1 h。使反应混合物达到室温并在减压下蒸发溶剂。残留物溶于乙醚 (15 mL), 冷却至 0°C 并加入 HCl 的 1, 4-二噁烷 (3 mL) 溶液 (反应混合物的 pH 为 ~4)。过滤沉淀的固体并用乙醚 (5 mL, 三次) 洗涤, 得到盐酸盐化合物, 为白色固体 (600 mg, 28%)。

[0163] 实施例化合物的合成:

1. 酰胺 ($A = \text{CH}$ 或 $\text{C}(\text{CH}_3)$) 的制备

通式 (T-II) 的胺与通式的羧酸或通式 (T-III) 的羧酸衍生物反应以形成通式 (T) 化合物的一般说明, 其中 $A = \text{CH}$ 或 $\text{C}(\text{CH}_3)$ (酰胺), 如方案 1 (步骤 j09)。

[0164] 1.1 方法 A:

将通式 (T-III) 的酸 (1 当量)、通式 (T-II) 的胺 (1.2 当量) 和 EDCI (1.2 当量) 在 RT 下在 DMF (10 mmol 酸 / 20 mL) 中搅拌 12 小时, 随后向其中加入水。用 EtOAc 重复萃取反应混合物, 水相用 NaCl 饱和, 随后用 EtOAc 再萃取。合并的有机相用 1 N HCl 和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并在真空下除去溶剂。残留物通过快速色谱 (SiO_2 , 不同比例的 EtOAc / 己烷, 例如 1:2) 纯化并以此方式得到产物 (T)。

[0165] 1.2 方法 B:

将通式 (T-III) 的酸 (1 当量) 和通式 (T-II) 的胺 (1.1 当量) 溶于二氯甲烷 (1 mmol 的酸在 6 mL 中) 并在 0°C 下与 EDCI (1.5 当量)、HOBt (1.4 当量) 和三乙胺 (3 当量) 混合。将反应混合物在室温下搅拌 20 h, 粗产物通过柱色谱 (SiO_2 , 不同比例的正己烷 / EtOAc, 例如 2:1) 纯化并以此方式得到 (T)。

[0166] 1.3 方法 C:

先将通式 (T-III) 的酸 (1 当量) 与氯化剂混合, 优选与亚硫酰氯混合, 将以此方式得到的混合物在回流下沸腾并以此方式将酸 (T-III) 转化为相应的酰基氯。将通式 (T-II) 的胺 (1.1 当量) 溶于二氯甲烷 (1 mmol 的酸在 6 mL 中) 并在 0°C 下与三乙胺 (3 当量) 混合。将反应混合物在室温下搅拌 20 h, 粗产物通过柱色谱 (SiO_2 , 不同比例的正己烷 / EtOAc, 例如 2:1) 纯化并以此方式得到 (T)。

[0167] 1.4 方法 D:

将苯酯 (T-IIIa) (1 当量) 和相应的胺 (T-II) (1.1 当量) 溶于 THF (10 mmol 的反应混合物在 120 mL 中), 并在加入 DBU (1.5 当量) 后, 在室温下搅拌 16 h。在真空下除去溶剂后, 得到的残留物通过快速色谱 (SiO_2 , 不同比例的 EtOAc / 己烷, 例如 1:1) 纯化并以此方式得到 (T)。

[0168] 使用上述方法之一得到实施例化合物 D1-D10。使用上述方法之一可得到实施例化合物 D11-D25。

[0169] 2. 脲 ($A = \text{N}$) 的制备

通式 (T-II) 或 (T-V) 的胺与氯甲酸苯酯反应以形成式 (T-IV) 或 (T-Va) 化合物 (方案 1, 步骤 j07 和方案 2, 步骤 v1), 随后式 (T-IV) 化合物与通式 (T-V) 的胺反应 (方案 1, 步骤 j08) 或式 (T-Va) 化合物与通式 (T-II) 的胺反应 (方案 2, 步骤 v2) 以形成通式 (T) 化合物的一般说明, 其中 $A = N$:

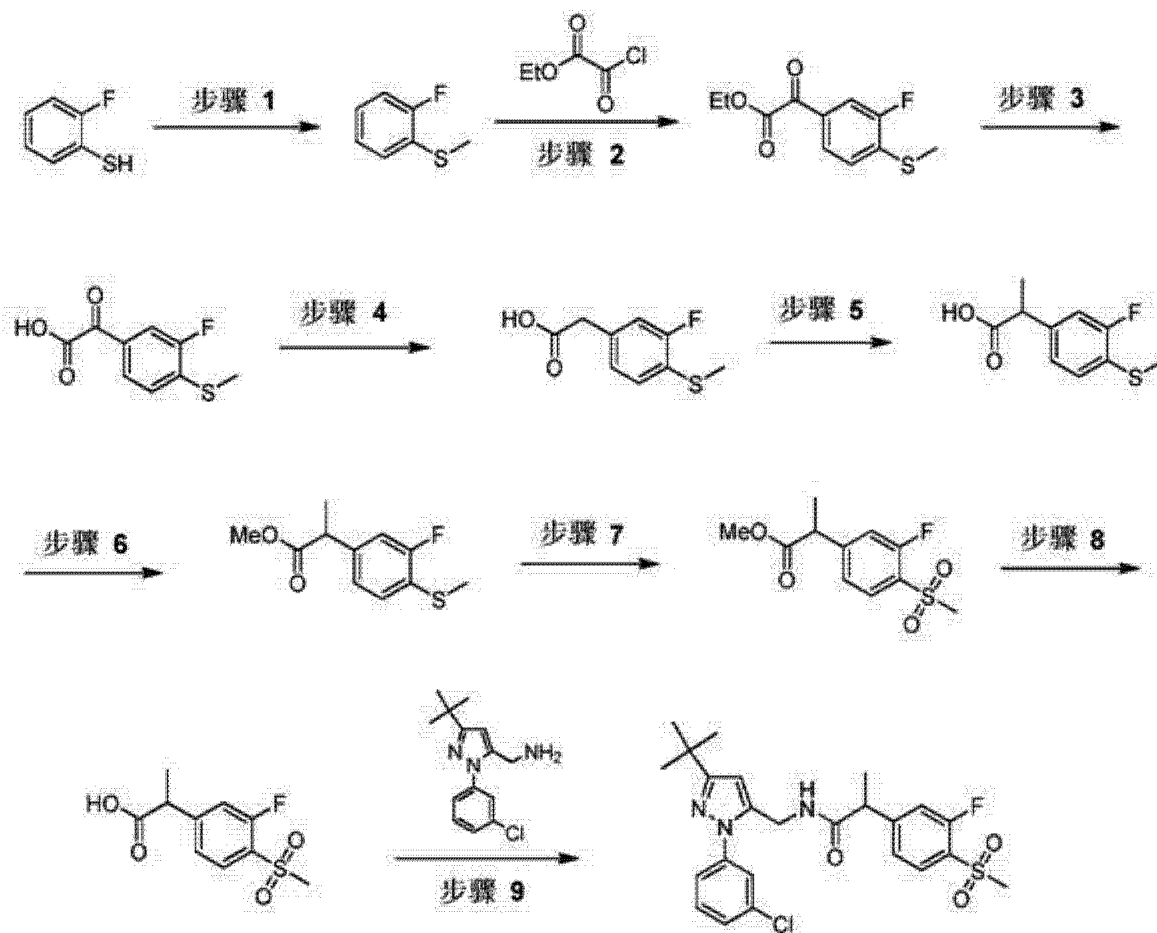
步骤 j07/ 步骤 v1 : 将通式 (T-II) 或 (T-V) 的胺 (1 当量) 置于二氯甲烷中 (10 mmol 胺在 70 mL 中), 在室温下向其中加入氯甲酸苯酯 (1.1 当量) 并将混合物搅拌 30 min。在真空下除去溶剂后, 残留物通过快速色谱 (SiO_2 , 不同比例的乙醚 / 己烷, 例如 1 : 2) 纯化并以此方式得到 (T-IV) 或 (T-Va)。

[0170] 步骤 j08/ 步骤 v2 : 将得到的氨基甲酸苯酯 (T-IV) 或 (T-Va) (1 当量) 和相应的胺 (T-V) 或 (T-II) (1.1 当量) 溶于 THF (10 mmol 的反应混合物在 120 mL 中) 并在加入 DBU (1.5 当量) 后, 在室温下搅拌 16 h。在真空下除去溶剂后, 得到的残留物通过快速色谱 (SiO_2 , 不同比例的 EtOAc / 己烷, 例如 1 : 1) 纯化并以此方式得到 (T)。

[0171] 使用上述方法之一得到实施例化合物 D26-D29、D31 和 D33。使用上述方法之一可得到实施例化合物 D30 和 D32。

[0172] 所选择的实施例化合物的详细合成

实施例 D1 的合成 : N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺



步骤 1 : 在室温下, 向 2-氟苯硫酚 (4.8 g (3.6 mL), 0.03 mol) 中, 加入氢氧化钠 (1.8 g)。将二甲基硫醚 (4.7 g, 1 eq) 用碳酸钾中和并在室温下加入到上述内容物中。将总反应

混合物在室温下搅拌 3 h。通过 TLC (5% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.8$) 监测反应进度。反应完成后,将冷水加入到内容物中并用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取该化合物。合并的萃取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩为 (2- 氟苯基) (甲基) 硫烷,为淡蓝色液体 (5 g, 粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0173] 步骤 2:向在 0°C 下冷却的 AlCl_3 (9.2 g, 0.06 mol, 2 eq) 的氯仿 (50 mL) 溶液中,滴加 (氯羰基) 甲酸乙酯 (7.3 g, 0.05 mol, 1.6 eq) 并将反应混合物在相同温度下搅拌 30 - 45 min。在 0°C 下加入 (2- 氟苯基) (甲基) 硫烷 (5 g, 粗产物) 并将反应混合物在室温下搅拌 4 h。通过 TLC (5% 乙酸乙酯的正己烷溶液, $R_f \sim 0.5$) 监测反应进度。反应完成后,加入碎冰并将混合物搅拌一段时间。分离有机层并用 DCM (2×50 mL) 萃取水层。合并的萃取物用 NaHCO_3 溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基)-2- 乙醛酸乙酯,为黄色液体 (5.5 g)。

[0174] 步骤 3:在 50°C 下,向 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基)-2- 乙醛酸乙酯 (5.5 g, 0.02 mol) 的甲苯 (55 mL, 10 倍) 溶液中,加入 3 M 氢氧化钠溶液 (9.09 mL) 并将反应混合物在相同温度下搅拌 3 h。通过 TLC (30% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.1$) 监测反应进度。反应完成后,将内容物冷却至 0°C ,混合物用稀 HCl 酸化并过滤沉淀的固体。得到的粗产物 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基)-2- 氧代乙酸为黄色固体 (4.5 g, 粗产物),直接用于下一步骤。

[0175] 步骤 4:将 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基)-2- 氧代乙酸 (4.5 g, 粗产物) 在 -50°C 下加入到水合肼 (5.1 mL, 5 eq)。将内容物加热至 80°C ,加入 KOH (2.7 g, 2.3 eq) 并将总反应混合物在 100°C 下搅拌 12 h。通过 TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.8$) 监测反应进度。反应完成后,向内容物中加入水和乙酸乙酯并分离各层。在 $0 - 5^\circ\text{C}$ 下,将水层用稀 HCl 酸化,过滤沉淀物并干燥,得到 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基) 乙酸,为白色固体 (3 g, 71%)。

[0176] 步骤 5:将 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基) 乙酸 (3 g, 0.01 mol) 溶于干 THF (60 mL) 并将混合物冷却至 -78°C 。在 -78°C 下加入双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 (45 mL, 3 eq) 并将混合物在相同温度下搅拌 1 h。在 -78°C 加入碘甲烷 (0.93 mL, 1 eq),将混合物升至室温并在相同温度下搅拌 3 h。通过 TLC 监测反应进度 (50% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.5$)。尽管反应未完成,将混合物处理 (worked-up)。在 0°C 下,将反应内容物用饱和氯化铵溶液淬灭。内容物用稀 HCl 酸化,分离有机层并用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取水层。合并的萃取物经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到的粗产物通过柱色谱 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化,得到 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基) 丙酸,为黄色固体 (1 g, 31%)。

[0177] 步骤 6:在室温下,向 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基) 丙酸 (1 g, 0.009 mol) 的丙酮 (10 mL) 溶液中,加入碳酸钾 (0.63 g)。将 DMS (0.58 g, 1 eq) 用碳酸钾中和并过滤。将过滤的 DMS 加入到上述内容物中并将总反应混合物在室温下搅拌 2 h。通过 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.9$) 监测反应进度。反应完成后,过滤混合物并在减压下浓缩滤液。得到的残留物溶于水并用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取该化合物。合并的萃取物经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到的粗产物为棕色液体 (1 g),直接用于下一步骤。

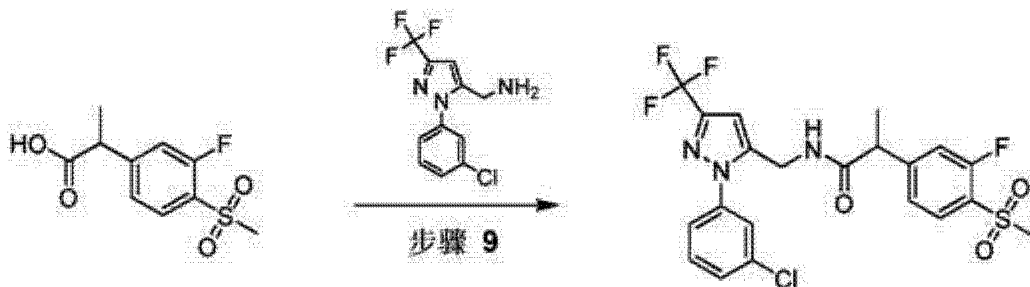
[0178] 步骤 7:将甲酸 (6.5 mL, 1 eq) 加入到 2-(3- 氟 -4-(甲基硫基) 苯基) 丙酸甲酯 (1 g, 粗产物) 中并将混合物冷却至 0°C 。在 0°C 下,滴加过氧化氢 (1.4 mL, 3 eq) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.4$) 监测反应进度。反应完成后,将内容物冷却至 0°C ,加入水并用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取混合物。合并的萃取物

用 NaHCO_3 溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到 2-(3-氟-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸甲酯,为无色浓稠液体(1 g,粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0179] 步骤 8:在 0°C 下,向 2-(3-氟-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸甲酯(2.1 g, 0.008 mol) 的甲醇(21 mL, 10 倍)溶液中,加入氢氧化钠(0.32 g, 1 eq)的水(3 mL)溶液。将内容物升至室温并将混合物搅拌 2 h。通过 TLC(50% 乙酸乙酯/己烷, $R_f \sim 0.1$) 监测反应进度。反应完成后,完全馏出甲醇并将得到的残留物溶于水。内容物用稀 HCl 酸化至 pH 为 4,过滤沉淀物并干燥,得到 2-(3-氟-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸,为白色固体(1.7 g, 85%)。

[0180] 步骤 9:在室温和氮气氛下,向(3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(49 mg, 0.189 mmol)的 DCM(1.3 mL)溶液中加入 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺(48 μL , 0.369 mmol),搅拌 1 h 后,加入 2-(3-氟-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸(93 mg, 0.378 mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.11 mL, 0.662 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用 NaHCO_3 溶液(2 x 10 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱色谱(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷(2:1))纯化,得到纯的 N-[[5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺(实施例化合物 D1)(66 mg, 71%)。

[0181] 实施例 D2 的合成: N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺

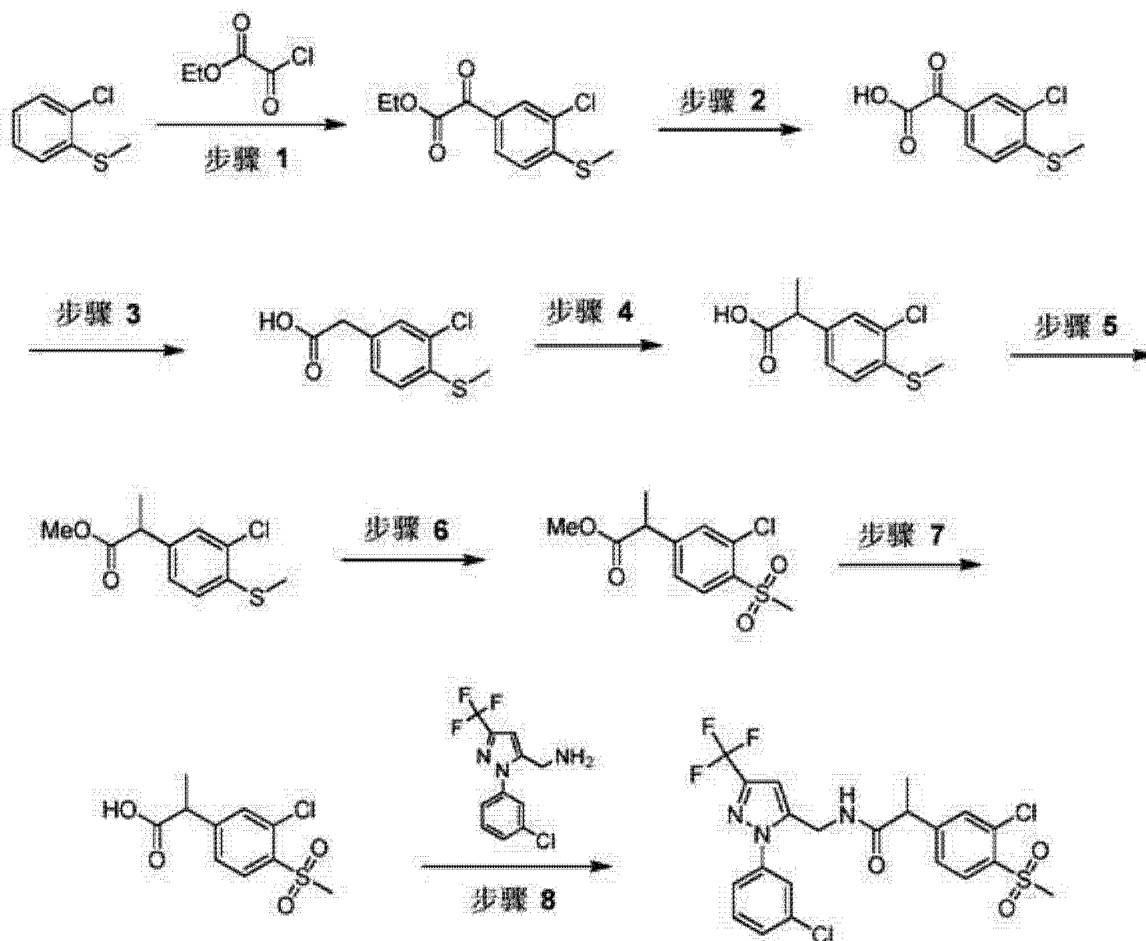


步骤 1-8:如实施例 D1 所述

步骤 9:向 2-(3-氟-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸(60 mg, 0.244 mmol)的 THF(1.9 mL)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(32 mg, 0.244 mmol)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(78 mg, 0.244 mmol)、N-乙基二异丙基胺(0.083 mL, 0.488 mmol)和(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(67 mg, 0.244 mmol)。将溶液在室温下搅拌 48 h。在真空下浓缩反应混合物并通过柱色谱(乙酸乙酯/环己烷(2:1))纯化,得到纯的 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-(3-氟-4-甲磺酰基-苯基)-丙酰胺(实施例化合物 D2)(93 mg, 76%)。

[0182] 实施例化合物 D3 和 D4 是以类似方式制备。

[0183] 实施例 D5 的合成: 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺



步骤1:在0℃下,向充分搅拌的 AlCl_3 (16.58 g, 2 eq) 的氯仿 (100 mL) 溶液中,加入 (氯羰基) 甲酸乙酯 (10.02 g (8.35 mL), 1.6 eq) 并将内容物搅拌 30 min。然后在0℃下加入 (2-氯苯基) (甲基) 硫烷 (10 g (8.33 mL), 0.06 mol) 并将总反应物质在室温下搅拌 3 - 4 h。通过 TLC (5% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.3$) 监测反应进度。反应完成后,加入碎冰并将内容物搅拌 10 min。分离有机层并用 DCM (2 × 100 mL) 萃取水层。合并的萃取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到 2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)-2-乙醛酸乙酯,为淡黄色液体 (12 g, 73%)。

[0184] 步骤2:将 2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)-2-乙醛酸乙酯 (12 g, 0.49 mol) 的甲苯 (120 mL, 10 倍) 溶液加热至 50℃。在 50℃下滴加 3M NaOH 溶液 (2.23 g, 1.2 eq) 并将内容物在 60℃下回流 3 h。通过 TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.1$) 监测反应进度。反应完成后,馏出甲苯并将得到的残留物溶于冰冷水。然后在 0℃下,将内容物用稀 HCl 酸化并在室温下搅拌 1 h。过滤沉淀物并干燥,得到 2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)-2-氧代乙酸,为黄色固体 (10 g, 93%)。

[0185] 步骤3:向在 -50℃下冷却的水合肼 (10 g, 5 eq) 中,加入 2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)-2-氧代乙酸 (10 g, 0.04 mol)。先将内容物升温至室温,再缓慢加热至 80℃。然后在 80℃下分批添加 KOH (5.59 g, 2.3 eq) 并将总反应物质在相同温度下回流 12 - 16 h。通过 TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.4$) 监测反应进度。反应完成后,用水和乙酸乙酯的混合物稀释反应内容物。分离有机层并用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取水层。然后水层用稀 HCl 酸化并在室温下搅拌 1 h。过滤沉淀物并干燥,得到 2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)乙

酸,为白色固体(8 g,85%)。

[0186] 步骤4:将2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)乙酸(2 g,0.009 mol)溶于THF(20 mL,10倍)并冷却至-78℃。在-78℃下滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(27.77 mL,3 eq)并在相同温度下搅拌2 h。然后在-78℃下滴加碘甲烷(1.31 g,1 eq)并将总反应物质在相同温度下搅拌3 h。通过TLC(50%乙酸乙酯/己烷, $R_f \sim 0.2$)监测反应进度。在反应未完成时,将反应物质升至室温并搅拌10 h。再次TLC监测,反应仍未完成。然后用饱和氯化铵溶液淬灭反应内容物并用稀HCl酸化。分离THF层并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水层。合并的萃取物经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到的粗产物通过柱色谱(10%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)丙酸,为淡黄色固体(1.2 g,53%)。

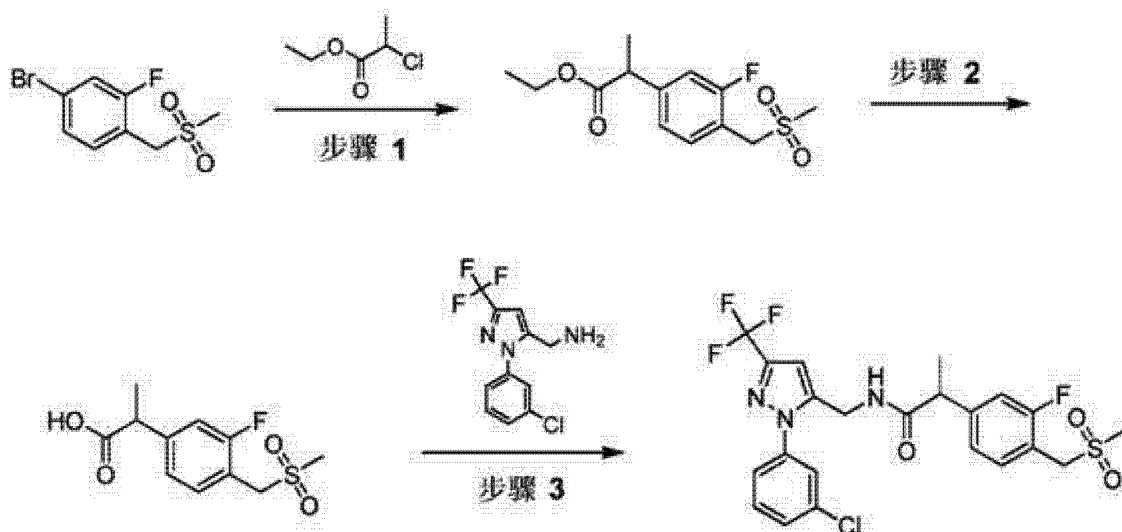
[0187] 步骤5:在室温下,向2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)丙酸(3.5 g,0.015 mol)的丙酮(35 mL)溶液中加入碳酸钾(2.06 g,0.01 mol,1 eq)。DMS(1.91 g,1 eq)用碳酸钾中和并过滤。将过滤的DMS加入到上述内容物中并将总反应混合物在室温下搅拌2 h。通过TLC(50%乙酸乙酯/己烷, $R_f \sim 0.9$)监测反应进度。反应完成后,过滤内容物并在减压下浓缩滤液。得到的残留物溶于水并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取该化合物。合并的萃取物经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到的粗产物为棕色液体(3.5 g),直接用于下一步骤。

[0188] 步骤6:将甲酸(20.8 mL,1 eq)加入到2-(3-氯-4-(甲基硫基)苯基)丙酸甲酯(3.2 g,粗产物)中并冷却至0℃。在0℃下滴加过氧化氢(4.48 mL,3 eq)并将反应物质在室温下搅拌过夜。通过TLC(30%乙酸乙酯/己烷, $R_f \sim 0.3$)监测反应进度。反应完成后,将内容物冷却至0℃,加入水并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取混合物。合并的萃取物用NaHCO₃溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到2-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸甲酯,为无色浓稠液体(3.2 g,粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0189] 步骤7:在0℃下,向2-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸甲酯(3.2 g,粗产物)的甲醇(32 mL,10倍)溶液中加入氢氧化钠(0.46 g,1 eq)的水(5 mL)溶液。将内容物升至室温并搅拌2 h。通过TLC(50%乙酸乙酯/己烷, $R_f \sim 0.1$)监测反应进度。反应完成后,完全馏出甲醇并将得到的残留物溶于水。将内容物酸化至pH为4并在0℃下用HCl稀释,过滤沉淀物并干燥,得到2-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸,为白色固体(2.7 g,88%)。

[0190] 步骤8:向2-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)丙酸(60 mg,0.229 mmol)的THF(1.9 mL)溶液中加入1-羟基苯并三唑(30 mg,0.229 mmol)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐(74 mg,0.229 mmol)、N-乙基二异丙基胺(0.078 mL,0.458 mmol)和(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(63 mg,0.229 mmol)。将溶液在室温下搅拌48 h。在真空下浓缩反应混合物并通过柱色谱(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷(1:2))纯化,得到2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺(实施例化合物D5)(100 mg,84%)。

[0191] 实施例D6的合成:N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺



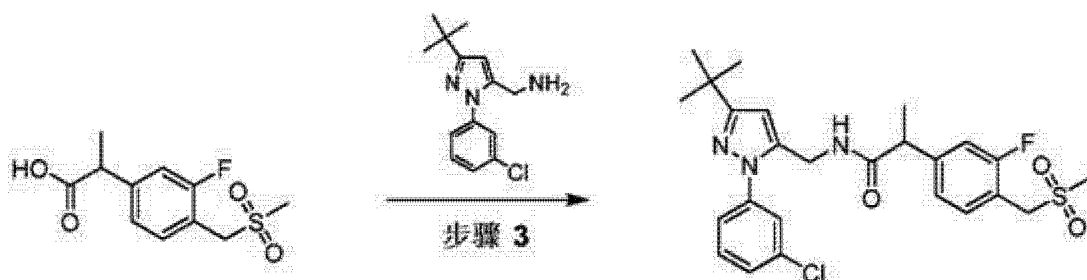
步骤 1:向搅拌的 4-溴-2-氟-1-(甲磺酰基甲基)苯(2 g, 7.487 mmol)的二甲基甲酰胺(11 mL)溶液中加入 2-氯丙酸乙酯(1.24 mL, 9.733 mmol)、锰(822 mg, 14.974 mmol)和(2,2'-联吡啶)镍(II)-二溴化物(196 mg, 0.524 mmol)。加入三氟乙酸(4 滴)。将反应混合物在 60 °C 下搅拌过夜。冷却至室温后,混合物通过 1N HCl(30 mL)水解并用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。有机层经硫酸镁干燥并过滤。在真空下除去溶剂。粗产物通过 CC(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷(1:1))纯化,得到 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基)丙酸乙酯(966 mg, 45%)。

[0192] 步骤 2:向搅拌的 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基)丙酸乙酯(950 mg, 3.295 mmol)的四氢呋喃和水(1:1)共溶剂的溶液中加入氢氧化锂(236 mg, 9.885 mmol)。将反应混合物回流过夜,然后冷却至室温,用水(25 mL)和乙醚(25 mL)稀释。相分离后,水层通过 HCl 酸化至 pH = 3 并用 DCM(3 x 50 mL)萃取。有机层经硫酸镁干燥并过滤。在真空下除去滤液的溶剂,得到 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)-苯基)丙酸(846 mg, 99%)。

[0193] 步骤 3:向搅拌的 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基)丙酸(68 mg, 0.231 mmol)和(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(60 mg, 0.231 mmol)的 THF(1.8 mL)溶液中加入 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(73 mg, 0.231 mmol)、1-羟基苯并三唑(30 mg, 0.231 mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.078 mL, 0.462 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 h,在真空下浓缩,残留物通过 CC(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷(3:2))纯化,得到 N-([2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基)-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺(83 mg, 69%)。

[0194] 实施例化合物 D10 是根据 D6 以类似方式制备。

[0195] 实施例 D7 的合成:N-([5-叔丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基)-2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-丙酰胺

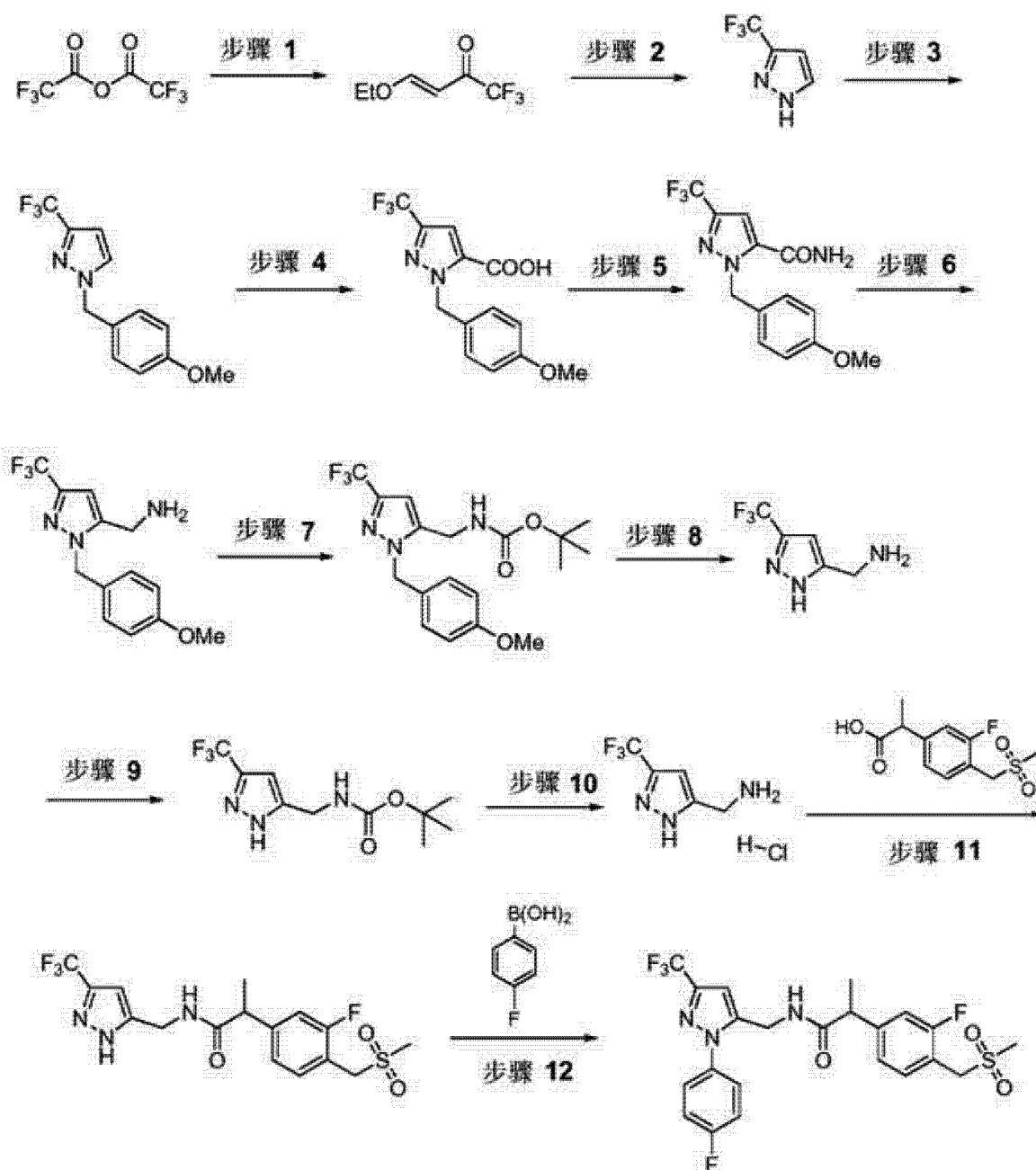


步骤 1-2 :如实施例化合物 D6 所述

步骤 3 :向搅拌的 2-(3- 氟 -4-(甲磺酰基甲基) 苯基) 丙酸 (60 mg, 0.231 mmol) 和 (3- 叔丁基 -1-(3- 氯苯基)-1H- 吡唑 -5- 基) 甲胺 (60 mg, 0.231 mmol) 的 THF (1.8 mL) 溶液中加入 O-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (73 mg, 0.231 mmol)、1- 羟基苯并三唑 (30 mg, 0.231 mmol) 和 N- 乙基二异丙基胺 (0.078 mL, 0.462 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 h, 在真空下浓缩, 残留物通过 CC (洗脱液 : 乙酸乙酯 / 环己烷 (3:2)) 纯化, 得到 N-[[5- 叔丁基 -2-(3- 氯苯基)-2H- 吡唑 -3- 基]- 甲基]-2-[3- 氟 -4-(甲磺酰基 - 甲基)- 苯基]- 丙酰胺 (94 mg, 80%)。

[0196] 实施例化合物 D8、D9、D11、D13、D16 - D21、D23 和 24 是根据 D7 以类似方式制备或可以根据 D7 以类似方式制备。

[0197] 实施例 D12 的合成 :2-[3- 氟 -4-(甲磺酰基 - 甲基)- 苯基]-N-[[2-(4- 氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H- 吡唑 -3- 基]- 甲基]- 丙酰胺



步骤 1: 将 DMAP (4.25 g, 34 mmol) 加入到 DCM (3 L) 中并将内容物冷却至 -10°C 。加入三氟乙酸酐 (765 g, 3.2 mol), 随后在 -10°C 下经 45 min 滴加乙基乙烯醚 (250 g, 3.04 mol)。然后将总反应混合物在 0°C 下搅拌 8 h, 之后在室温下搅拌过夜。通过 TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.7$) 监测反应进度。反应完成后, 反应内容物用饱和 NaHCO_3 溶液 (600 mL) 处理并分离有机层。用 DCM ($2 \times 500\text{ mL}$) 萃取水层。合并的有机层用水 ($2 \times 1\text{ L}$) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 (E)-4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮, 为棕色液体 (450 g, 粗产物)。

[0198] 步骤 2: 将肼二盐酸盐 (225 g, 2.14 mol) 的乙醇 (1400 mL) 溶液充分搅拌。在环境温度下经 45 min 滴加 TEA (185.4 mL, 1.34 mol)。然后在室温下滴加 (E)-4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (225 g, 粗产物) 并将总反应混合物回流过夜。通过 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.4$) 监测反应进度。反应完成后, 完全馏出乙醇, 将残留物溶于冰水

(500 mL) 并用乙酸乙酯 (2 × 400 mL) 萃取产物。合并的萃取物用冰水 (300 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 3-(三氟甲基)-1H-吡唑, 为灰白色固体 (175 g, 粗产物)。

[0199] 步骤 3: NaH (33.08 g (19.85 mol, 60 %)) 用正己烷洗涤, 然后在 N₂ 气氛下滴加干 DMF (500 mL) 并将混合物充分搅拌。在 N₂ 气氛下滴加 3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (75 g, 0.55 mol) 的 DMF (125 mL) 溶液。然后滴加 4-甲氧基苄基氯 (86.3 g, 0.55 mol) 的 DMF (125 mL) 溶液并将总反应混合物在室温下搅拌 12 h。通过 TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.4) 监测反应进度。反应完成后, 将反应内容物倒入冰水 (500 mL) 中并用乙酸乙酯 (2 × 400 mL) 萃取产物。乙酸乙酯层用 2N HCl (2 × 200 mL) 洗涤。然后内容物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过 CC, 用 10% 乙酸乙酯 / 正己烷纯化, 得到 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑, 为棕色液体 (98 g, 70 %)。

[0200] 步骤 4: 将二异丙基胺 (28.4 mol, 39.4 mL) 溶于 THF (500 mL), 充分搅拌并冷却至 0°C。在 0°C 下滴加 n-BuLi (234.4 mL) 并将混合物在 0°C 下搅拌 1 h。然后将内容物冷却至 -78°C, 滴加 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (62 g, 0.24 mol) 的 THF (200 mL) 溶液 30 min 并将内容物在 -78°C 下再搅拌 1 h。然后将干 CO₂ 气体经过反应混合物鼓泡 1.5 h。通过 TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.1) 监测反应进度。反应完成后, 反应内容物倒入冰水 (300 mL) 中并在碱性条件下用乙酸乙酯 (2 × 200 mL) 萃取水层。水层用 20% HCl 溶液酸化并用乙酸乙酯 (2 × 200 mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸, 为灰白色固体 (40 g, 55 %)。

[0201] 步骤 5: 向 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (50 g, 0.16 mol) 的 DCM (750 mL) 溶液中, 加入催化量的 DMF 并将混合物冷却至 0°C。在 0°C 下滴加亚硫酰氯 (61 mL, 0.83 mol) 30 min。将总反应混合物加热至回流并维持 2 h。通过 TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.4) 监测反应进度。起始原料消失后, 完全馏出 DCM。将如上制备的酰基氯溶于 DCM (500 mL) 并在 0°C 下滴加至氨水溶液 (700 mL) 中。将总反应混合物搅拌 1 h 并通过 TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.7) 监测反应进度。反应完成后, 加入冰冷水 (200 mL) 并用乙酸乙酯 (2 × 200 mL) 萃取产物。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为灰白色固体 (37 g, 粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0202] 步骤 6: 将 LAH (4.7 g, 0.12 mol) 置于烧瓶中。在 0°C 下加入 THF (250 mL)。然后在 0°C 下滴加 1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (37 g, 0.12 mol) 的 THF (120 mL) 溶液 30 min 并将反应混合物加热至回流, 保持 5 h。通过 TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.2) 监测反应进度。当反应未完成时, 再次加入 LAH (2.3 g) 并将混合物再回流 4 h。反应完成后, 将反应内容物缓慢加入到饱和硫酸钠溶液 (1 L) 中, 经硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (2 × 500 mL) 萃取产物。合并的萃取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到粗产物 (1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺, 为灰白色固体 (32.5 g, 粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0203] 步骤 7: 向在 0°C 下冷却的 (1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (80 g, 0.28 mol) 的 DCM (600 mL) 溶液中, 滴加 TEA (30.2 mL, 0.026 mol) 10 min。然后在 0°C 下滴加 Boc 酸酐 (62.5 mL, 0.28 mol) 20 - 30 min。将总反应混合物在 0°C 下搅拌 30 min 并在室温下搅拌 1 h。通过 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷, R_f ~ 0.6) 监测反应进度。反应完

成后,完全馏出 DCM,将残留物溶于冰水 (500 mL) 并用乙酸乙酯 (2 × 300 mL) 萃取产物。合并的萃取物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物从正己烷 (200 mL) 中重结晶,得到 (1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯,为灰白色固体 (80 g, 74 %)。

[0204] 步骤 8:向冷却至 0℃ 的搅拌的 (1-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (20 g, 0.052 mol) 的甲苯 (300 mL) 溶液中分批添加氯化铝 (17.34 g, 0.129 mol) 30 min。将反应混合物缓慢加热至 50 - 60℃ 并在相同温度下搅拌 2 h。通过 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷, $R_f \sim 0.1$) 监测反应进度。反应完成后,反应内容物用稀 HCl 处理,加入冰冷水 (300 mL) 并用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取混合物。水层用氢氧化钠溶液碱化并用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺,为棕色固体 (4.6 g, 粗产物)。得到的粗产物直接用于下一步骤。

[0205] 步骤 9:将 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (7 g, 42.4 mmol) 在室温下溶于 DCM (7 mL),然后在室温下向其中加入 TEA (5.86 mL, 72.4 mmol),将混合物搅拌 10 min 并冷却至 0-5℃。将 (Boc)₂O (9.24 g, 42.4 mmol) 经 30 min 滴加至反应混合物中并在 0-5℃ 下保持 3 h。通过 TLC (30% 乙酸乙酯 / 正己烷) 监测反应进度。反应完成后,将反应混合物升至室温,保持 2 h 并馏出 DCM,得到的残留物用水 (50 mL) 处理并用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发溶剂。得到的粗产物用 CC 纯化,得到 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯,为白色固体 (5 g, 44 %)。

[0206] 步骤 10:向搅拌的 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲基-氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 18.8 mmol) 的 MeOH (36 mL) 溶液中加入 HCl 的 2-丙醇 (5.8 mL, 29.2 mmol) 溶液并将混合物在室温下搅拌 48 h。在真空下浓缩反应混合物,加入乙醚 (20 mL),将得到的沉淀物滤出并用乙醚 (5 mL) 洗涤。干燥后,得到 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺盐酸盐 (3.67 g, 97 %)。

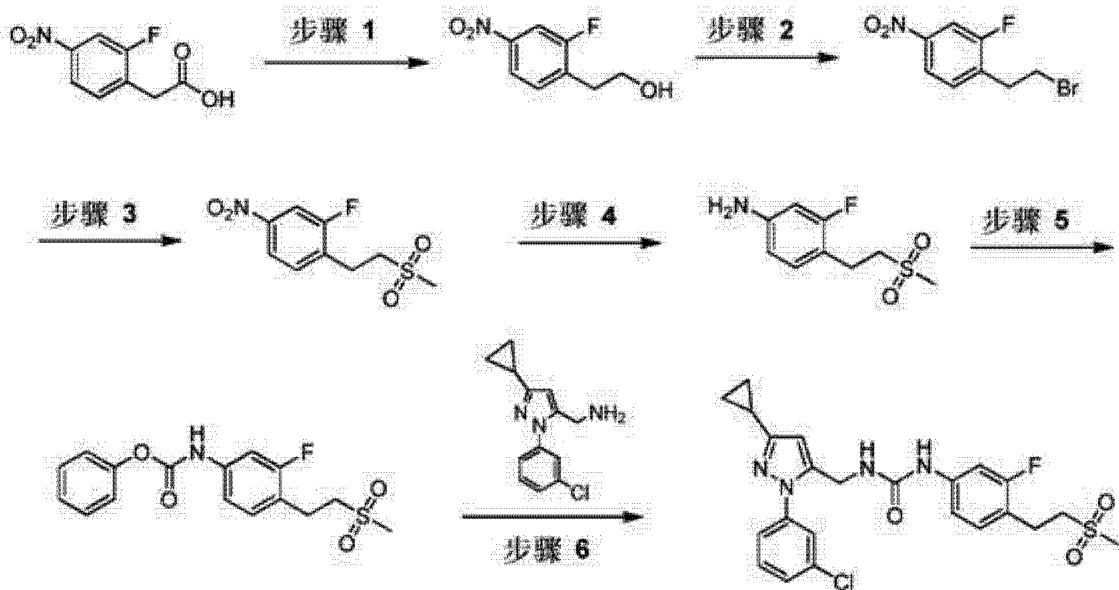
[0207] 步骤 11:向搅拌的 (3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺盐酸盐 (194 mg, 0.96 mmol) 和 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基) 丙酸 (250 mg, 0.96 mmol) 的 THF (7.4 mL) 溶液中加入 0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (308 mg, 0.96 mmol)、1-羟基苯并三唑 (135 mg, 0.96 mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (0.491 mL, 2.881 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,在真空下浓缩,通过 CC (洗脱液:乙酸乙酯 / 环己烷 (9:1)) 纯化,得到 2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙酰胺 (335 mg, 86 %)。

[0208] 步骤 12:将 4-氟苯基硼酸 (41 mg, 0.295 mmol)、2-(3-氟-4-(甲磺酰基甲基)苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙酰胺 (60 mg, 0.147 mmol) 和乙酸铜 (II) (0.021 mL, 0.221 mmol) 加入到 DCM (2.2 mL) 中。在室温下加入吡啶 (0.238 mL, 2.946 mmol) 并将混合物搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物,得到的固体通过 CC (洗脱液:环己烷 / 乙酸乙酯 (1:2)) 纯化,得到 2-[3-氟-4-(甲磺酰基-甲基)-苯基]-N-[[2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺 (55 mg, 75 %)。

[0209] 实施例化合物 D14、D15、D22 和 D25 是根据 D12 以类似方式制备或可以根据 D12 以类似方式制备。

[0210] 实施例 D26 的合成:1-[[2-(3-氯苯基)-5-环丙基-2H-吡唑-3-基]-甲

基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲



步骤 1: 在 0℃ 下, 向搅拌的 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸 (1g, 5.02 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (7.5 mL, 7.53 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 h。然后将反应混合物冷却至 0℃ 并用甲醇 (10 mL) 淬灭过量的硼烷。在减压下浓缩反应混合物, 得到粗化合物, 将其通过 CC (洗脱液: 乙酸乙酯 / 正己烷 (1:1)) 纯化, 得到 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙醇 (0.89 g, 95%)。

[0211] 步骤 2: 在冷却下, 将 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙醇 (0.89 g, 4.8 mmol) 加入到搅拌的 48% 氢溴酸水溶液 (0.77g, 9.62 mmol) 和浓硫酸 (0.25 mL) 的溶液中。将反应混合物加热至 100℃, 保持 3 h。反应混合物用水 (25 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 x 25 mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (25 mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩, 得到粗化合物。粗产物通过 CC (洗脱液: 5% 乙酸乙酯的正己烷溶液) 纯化, 得到 1-(2-溴乙基)-2-氟-4-硝基苯 (1 g, 85%)。

[0212] 步骤 3: 在室温下, 向搅拌的 1-(2-溴乙基)-2-氟-4-硝基苯 (1 g, 4.03 mmol) 的异丙醇 (15 mL) 溶液中加入甲基亚磺酸钠 (2.05g, 20.16 mmol)。将反应混合物加热至 70℃, 保持 10 h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩, 得到粗化合物, 将其滤出, 残留物用水 (2 x 5 mL) 洗涤, 得到纯的 2-氟-1-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-硝基苯 (700 mg, 70%)。

[0213] 步骤 4: 将 2-氟-1-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-硝基苯 (700 mg, 2.83 mmol) 溶于乙酸乙酯 (7 mL), 并在氩气氛下向溶液中加入 (10%) Pd/C (70 mg), 将其在 Parr 装置中氢化并将反应继续搅拌 2 h。通过硅藻土过滤反应混合物, 用乙酸乙酯充分洗涤并在减压下浓缩, 得到 3-氟-4-(2-(甲磺酰基)乙基)苯胺 (590 mg, 96%)。

[0214] 步骤 5: 在 0℃ 下, 向搅拌的 3-氟-4-(2-(甲磺酰基)乙基)苯胺 (200 mg, 0.92 mmol) 的丙酮 / DMF (3 mL + 1.27 mL) 溶液中, 滴加吡啶 (0.222 mL, 2.76 mmol) 和氯甲酸苯酯 (0.152 mL, 1.197 mmol) 并将混合物在室温下搅拌 1 h。蒸发丙酮并将残留物用 DCM (30 mL) 稀释。混合物用饱和 NaHCO_3 溶液 (15 mL) 洗涤并用 DCM (2 x 20 mL) 萃取有机层。合并的有机层经硫酸镁干燥并在真空下浓缩, 得到纯的 3-氟-4-(2-(甲磺酰基)乙基)苯基氨基甲酸苯酯 (260 mg, 84%)。

[0215] 步骤6:向搅拌的3-氟-4-(2-(甲磺酰基)乙基)苯基氨基甲酸苯酯(90 mg,0.267 mmol)和(1-(3-氯苯基)-3-环丙基-1H-吡唑-5-基)甲胺(70 mg,0.286 mmol)的THF(4 mL)溶液中加入N-乙基二异丙基胺(0.087 mL,0.507 mmol)并在微波(150℃,7 bar)下搅拌1 h。在真空下浓缩反应混合物并通过CC(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷(2:1))纯化,得到1-[[2-(3-氯苯基)-5-环丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基]-脲(30 mg,23%)。

[0216] 实施例化合物D27 - D33是根据D26以类似方式制备或可以根据D26以类似方式制备。

[0217] 下列实施例化合物的质谱分析数据以实例的方式引用用于下文(表1):

表1

实施例化合物	[M+H]
D1	492.0
D2	504.3
D3	488.1
D4	522.1
D5	520.2
D6	518.2
D7	506.3
D8	524.0
D9	490.2
D10	502.1
D12	502.1
D14	520.1
D15	520.1
D26	491.1
D27	519.1
D28	537.0
D29	507.2
D30	491.2
D31	509.2
D32	499.1
D33	527.2

[0218] 药理学方法

I. 对类香草素受体1(VRI/TRPV1受体)进行的功能测试

使用下列试验,可以测定所检验物质对大鼠物种的类香草素受体1(VRI/TRPV1)的激动或拮抗效应。在该试验中,在荧光成像读板仪(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA)中,借助于Ca²⁺-敏感染料(Fluo-4类型, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands)定量通过受体通道的Ca²⁺流量。

[0219] 方法:

完全培养基:50 mL HAMS F12 营养素混合物(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany),其含有10%(以体积计)FCS(胎牛血清, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany,加热失活);2mM L-谷氨酰胺(Sigma, Munich, Germany);1%(按重量计算)AA溶液(抗生素/抗霉菌溶液,PAA, Pasching, Austria)和25 ng/mL NGF 培养基(2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany)。

[0220] 细胞培养板：将带有透明底部的聚 D- 赖氨酸涂渍的黑色 96 孔板 (96 孔黑色 / 透明板, BD Biosciences, Heidelberg, Germany) 另外涂覆层粘连蛋白 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany), 将层粘连蛋白用 PBS (不含 Ca-Mg 的 PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) 稀释至 $100 \mu\text{g/mL}$ 的浓度。取出含有浓度为 $100 \mu\text{g/mL}$ 的层粘连蛋白的等分样品, 并在 -20°C 保存。将该等分样品以 1:10 的比例用 PBS 将层粘连蛋白浓度稀释至 $10 \mu\text{g/mL}$, 并分别将 $50 \mu\text{L}$ 该溶液转移到细胞培养板的凹口中。将细胞培养板在 37°C 培养至少两个小时, 抽滤取出过量的溶液, 并将每个凹口用 PBS 洗涤两次。将涂渍的细胞培养板与没有取出的过量 PBS 一起保存, 直到刚好在加入细胞之前为止。

[0221] 制备细胞：

从切去头部的大鼠中取出脊柱, 并立即放到冷的 HBSS 缓冲液中 (Hank's 缓冲盐水溶液, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany), 即放在冰浴中的缓冲液, 与 1% (以体积计, 体积百分比) AA 溶液 (抗生素 / 抗霉菌溶液, PAA, Pasching, Austria) 混合。将脊柱纵向切开, 并与椎管中的筋膜一起取出。随后, 取出脊神经节 (DRG), 并再次保存在与 1% (以体积计) AA 溶液混合的冷 HBSS 缓冲液中。在每种情况下, 将 DRG (从其中已经取出所有的残余血液和脊神经) 转移至 $500 \mu\text{L}$ 冷的 II 型胶原酶 (PAA, Pasching, Austria) 中, 并在 37°C 培养 35 分钟。加入 2.5% (以体积计) 胰蛋白酶 (PAA, Pasching, Austria) 之后, 在 37°C 继续培养 10 分钟。培养完成之后, 小心地吸出酶溶液, 并将 $500 \mu\text{L}$ 完全培养基加入到每个剩余的 DRG 中。将 DRG 分别悬浮若干次, 使用注射器, 通过套管 No. 1、No. 12 和 No. 16 抽取, 并转入到 50 mL Falcon 试管中, 试管中填充至多 15 mL 完全培养基。将每个 Falcon 试管的内含物分别通过 $70 \mu\text{m}$ Falcon 过滤元件过滤, 并在 $1,200 \text{ rpm}$ 和室温下离心 10 分钟。将得到的小粒分别溶于 $250 \mu\text{L}$ 完全培养基中, 并测定细胞数。

[0222] 将悬浮液中的细胞数目设定在每毫升 3×10^5 个, 在每种情况下, 将 $150 \mu\text{L}$ 该悬浮液加入到上文所描述的涂渍的细胞培养板的凹口中。在培养箱中, 在 5% (以体积计) CO_2 和 95% 相对湿度下, 将板在 37°C 放置两至三天。随后, 在 37°C , 用在 HBSS 缓冲液 (Hank's 缓冲盐水溶液, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) 中的 $2 \mu\text{M}$ Fluo-4 和 0.01% (以体积计) Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands) 加载细胞 30 分钟, 用 HBSS 缓冲液洗涤 3 次, 在室温下进一步培养 15 分钟之后, 在 FLIPR 试验中用于测定 Ca^{2+} 。在这种情况下, 在加入物质的前后, 测定 Ca^{2+} 依赖性荧光 ($\lambda_{\text{ex}}=488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}=540 \text{ nm}$)。通过测定随时间推移的最高荧光强度 (FC, 荧光计数) 来进行定量。

[0223] FLIPR 试验：

FLIPR 方案包括加入两种物质。首先, 将要检验的化合物 ($10 \mu\text{M}$) 吸取到细胞上, 并将 Ca^{2+} 流量 (Ca^{2+} influx) 与对照物 (辣椒素 $10 \mu\text{M}$) 相比较。加入 $10 \mu\text{M}$ 辣椒素 (CP) 之后, 提供基于 Ca^{2+} 信号的以 % 活化表示的结果。培养 5 分钟之后, 使用 100 nM 辣椒素, 并测定 Ca^{2+} 流量。

[0224] 去敏化的激动剂和拮抗剂导致抑制 Ca^{2+} 流量。将最大可能达到的抑制与 $10 \mu\text{M}$ 辣椒平 (capsazepine) 相比较, 计算 % 抑制。

[0225] 进行三个分析 ($n=3$), 并至少在 3 个独立实验 ($N=4$) 中重复。

[0226] 从不同浓度的通式 I 的待检验化合物所引起的置换百分数起始, 计算导致 50% 辣椒素置换的 IC_{50} 抑制浓度。利用 Cheng-Prusoff 方程式 (Cheng, Prusoff; Biochem.

Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973) 进行转化, 获得试验物质的 K_i 值。

[0227] II. 对类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 进行的功能测试

使用下列试验, 还可以测定所检验物质对类香草素受体 1 (VR1) 的激动或拮抗效应。在该试验中, 在荧光成像读板仪 (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) 中, 借助于 Ca^{2+} - 敏感染料 (Fluo-4 类型, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands) 定量通过通道的 Ca^{2+} 流量。

[0228] 方法:

中国仓鼠卵巢细胞 (CHO K1 细胞, 欧洲细胞培养保藏中心 (European Collection of Cell Cultures, ECACC), United Kingdom) 用 VR1 基因稳定地转染。对于功能测试, 将这些细胞以 25,000 个细胞 / 孔的密度置于聚-D- 赖氨酸涂覆的具有透明底部的黑色 96 孔板 (BD Biosciences, Heidelberg, Germany) 上。将细胞在 37°C 和 5% CO_2 下在培养基 (HAM' S F12 营养素混合物, 以体积计 10% 的 FCS (胎牛血清), 18 μ g/mL L- 脯氨酸) 中培养过夜。次日, 将细胞在 37°C 下与 Fluo-4 (Fluo-4 2 μ M, 以体积计 0.01% 的 Pluronic F127, Molecular Probes, 在 HBSS 中 (Hank' s 缓冲盐溶液), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) 培养 30 分钟。随后, 用 HBSS 缓冲液将板洗涤三次, 之后在 RT 下进一步培养 15 分钟以用于 FLIPR 试验中 Ca^{2+} 的测量。在待检验物质加入之前和之后测量 Ca^{2+} 依赖性荧光 (λ_{ex} 波长 = 488 nm, λ_{em} = 540 nm)。定量通过测量随时间变化的最强荧光强度 (FC, 荧光计数) 而进行。

[0229] FLIPR 试验:

FLIPR 方案包括加入两种物质。首先, 将要检验的化合物 (10 μ M) 吸取到细胞上, 并将 Ca^{2+} 流量 (Ca^{2+} influx) 与对照物 (辣椒素 10 μ M) 相比较 (加入 10 μ M 辣椒素之后, 基于 Ca^{2+} 信号的 % 活化)。培养 5 分钟之后, 使用 100 nM 辣椒素, 并测定 Ca^{2+} 流量。

[0230] 去敏化的激动剂和拮抗剂导致抑制 Ca^{2+} 流量。将最大可能达到的抑制与 10 μ M 辣椒平 (capsazepine) 相比较, 计算 % 抑制。

[0231] 从不同浓度的通式 I 的待检验化合物所引起的置换百分数起始, 计算导致 50% 辣椒素置换的 IC_{50} 抑制浓度。利用 Cheng-Prusoff 方程式 (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973) 进行转化, 获得试验物质的 K_i 值。

[0232] 药理学数据:

本发明化合物对类香草素受体 1 (VR1/TRPV1 受体) 的亲合性如上文所述 (药理学方法 I 或 II) 测定。

[0233] 本发明化合物对 VR1/TRPV1 受体显示出极强的亲合性 (表 2)。

[0234] 表 2 中的下列缩写具有以下意义:

Cap = 辣椒素

AG = 激动剂

“@” 符号后的值表示分别测定了抑制 (以百分比表示) 的浓度。

[0235] 表 2

实施例化合物	(f) Ki (人类) [nM] Cap
D1	AG
D2	73
D3	55% @ 5 μ M
D4	41
D5	7
D6	38
D7	27
D8	48
D9	30
D10	75
D26	42
D27	40
D28	32
D29	13
D31	15
D33	4