



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102395592 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 28

(21) 申请号 201080016880. 1

因德拉尼尔·穆霍帕拉艾

(22) 申请日 2010. 03. 22

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理  
有限责任公司 11290

(30) 优先权数据

665/MUM/2009 2009. 03. 23 IN

61/171, 355 2009. 04. 21 US

代理人 梁兴龙 张淑珍

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 17

(51) Int. Cl.

*C07D 513/04* (2006. 01)

*A61K 31/429* (2006. 01)

*A61K 31/519* (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/000834 2010. 03. 22

*A61P 29/00* (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02010/109328 EN 2010. 09. 30

(71) 申请人 格兰马克药品股份有限公司

地址 瑞士拉绍德封

(72) 发明人 苏克尔斯·库马尔

亚伯拉罕·托马斯 桑杰·玛格尔

尼利马·坎拉特卡-乔希

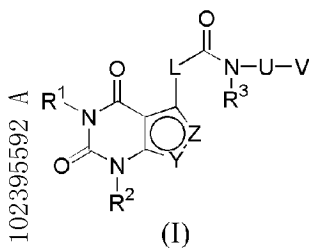
权利要求书 6 页 说明书 39 页

(54) 发明名称

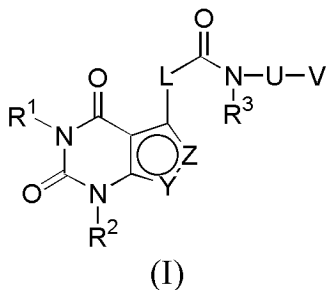
作为 TRPA1 调节剂的异噻唑并嘧啶二酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为 TRPA (瞬时受体电位亚族 A) 调节剂的新型异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶二酮和异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶二酮衍生物。特别地, 本文描述的化合物适于治疗或预防由 TRPA1 (瞬时受体电位亚族 A, 成员 1) 调节的疾病、病症和 / 或障碍。本发明还提供制备本文描述的化合物的方法、合成用的中间体、药物组合物以及治疗或预防由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍的方法。



## 1. 一种式 (I) 的化合物



或其药学上可接受的盐,

其中,

Y 和 Z 独立地选自硫或氮;条件是 Y 和 Z 不同时为硫或氮;

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>, 可以相同或不同, 独立地选自氢、羟基、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳烷基、(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>x</sup>、COR<sup>x</sup>、COOR<sup>x</sup>、CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO<sup>x</sup>;

R<sup>3</sup> 选自氢、取代或未取代的烷基、烯基、卤代烷基、炔基、环烷基、环烷基烷基和环烯基;

L 是连接基, 选自 -(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>-、-O-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>-、-C(O)-、-NR<sup>x</sup>-、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>x</sup>-、-NR<sup>x</sup>(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>- 和 -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>x</sup>(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>;

U 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的 5 元杂环以及取代或未取代的 6 元杂环, 所述 5 元杂环例如是噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、噻二唑、噁二唑、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、吡咯、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 所述 6 元杂环例如是嘧啶、吡啶或哒嗪;

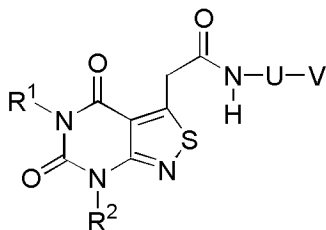
V 选自氢、氰基、硝基、-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、卤素、羟基、取代或未取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环、杂环基烷基、-C(O)OR<sup>x</sup>、-OR<sup>x</sup>、-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-C(O)R<sup>x</sup> 和 -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; 或 U 和 V 连接在一起形成任选包含选自 O、S 和 N 的一个或多个杂原子的任选取代的 3~7 元饱和或不饱和的环状环;

R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 每一个独立地选自氢、羟基、卤素、取代或未取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基; 和

‘m’ 和 ‘n’ 每一个独立地选自 0~2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 是氮和 Z 是硫。
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 是硫和 Z 是氮。
4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的化合物, 其中 L 是 CH<sub>2</sub>。
5. 如权利要求 1~4 中任一项所述的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。
6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基是甲基。
7. 如权利要求 1~6 中任一项所述的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 是氢。
8. 如权利要求 1~7 中任一项所述的化合物, 其中 U 是杂芳基。
9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中杂芳基选自噻唑、咪唑、异噁唑、吡唑、噻二唑或嘧啶。
10. 如权利要求 1~9 中任一项所述的化合物, 其中 V 是取代或未取代的芳基。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中芳基是苯基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物, 具有式 (Ia) :



(Ia)。

13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。

14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基是甲基。

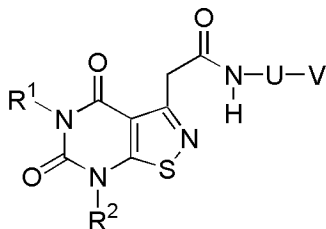
15. 如权利要求 12 ~ 14 中任一项所述的化合物, 其中 U 是杂芳基。

16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中杂芳基选自噻唑、咪唑、异噁唑、吡唑、噻二唑或嘧啶。

17. 如权利要求 12 ~ 16 中任一项所述的化合物, 其中 V 是取代或未取代的芳基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中芳基是苯基。

19. 如权利要求 1 所述的化合物, 具有式 (Ib) :



(Ib)。

20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基是甲基。

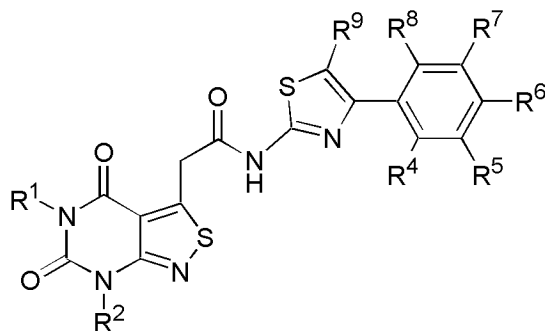
22. 如权利要求 19 ~ 21 中任一项所述的化合物, 其中 U 是杂芳基。

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中杂芳基选自噻唑、咪唑、异噁唑、吡唑、噻二唑或嘧啶。

24. 如权利要求 19 ~ 23 中任一项所述的化合物, 其中 V 是取代或未取代的芳基。

25. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中芳基是苯基。

26. 一种具有以下结构的化合物 :



(Ic)

或其药学上可接受的盐,

其中,

$R^1$  和  $R^2$ , 可以相同或不同, 每一个独立地是氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基 ; 和

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$ , 可以相同或不同, 每一个独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、取代或未取代的烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基。

27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  是 ( $C_1-C_4$ ) 烷基。

28. 如权利要求 27 所述的化合物, 其中 ( $C_1-C_4$ ) 烷基是甲基。

29. 如权利要求 26 ~ 28 中任一项所述的化合物, 其中  $R^4$  或  $R^6$  是氟、氯或溴。

30. 如权利要求 26 ~ 28 中任一项所述的化合物, 其中  $R^4$  或  $R^6$  选自甲基、乙基、丁基、环己基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

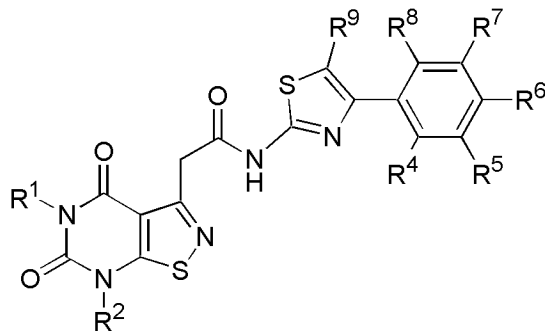
31. 如权利要求 26 ~ 30 中任一项所述的化合物, 其中  $R^5$  或  $R^7$  选自甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

32. 如权利要求 26 ~ 30 中任一项所述的化合物, 其中  $R^5$  或  $R^7$  是氟或氯。

33. 如权利要求 26 ~ 32 中任一项所述的化合物, 其中  $R^8$  是氢。

34. 如权利要求 26 ~ 33 中任一项所述的化合物, 其中  $R^9$  是氢。

35. 一种具有以下结构的化合物 :



(Id)

或其药学上可接受的盐,

其中,

$R^1$  和  $R^2$ , 可以相同或不同, 每一个独立地是氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基 ; 和

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$ , 可以相同或不同, 每一个独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、取代或未取代的烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基。

36. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  是 ( $C_1-C_4$ ) 烷基。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 ( $C_1-C_4$ ) 烷基是甲基。

38. 如权利要求 35 ~ 37 中任一项所述的化合物, 其中  $R^4$  或  $R^6$  是氟、氯或溴。

39. 如权利要求 35 ~ 37 中任一项所述的化合物, 其中  $R^4$  或  $R^6$  选自甲基、乙基、丁基、环己基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

40. 如权利要求 35 ~ 39 中任一项所述的化合物, 其中  $R^5$  或  $R^7$  选自甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

41. 如权利要求 35 ~ 39 中任一项所述的化合物, 其中  $R^5$  或  $R^7$  是氟或氯。

42. 如权利要求 35 ~ 41 中任一项所述的化合物, 其中  $R^8$  是氢。

43. 如权利要求 35 ~ 42 中任一项所述的化合物, 其中  $R^9$  是氢。

44. 选自以下的化合物：

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

N-[4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

N-[4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

N-[4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；和

N-[1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

或其药学上可接受的盐。

45. 选自以下的化合物：

N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

N-[4-(4-溴苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-叔丁基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-乙基丁基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-环己基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

N-[4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-[4-(3,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

N-[4-(3,5-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺;

N-{4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二

氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

N-{4-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

N-{4-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二氟苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

N-[4-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

N-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

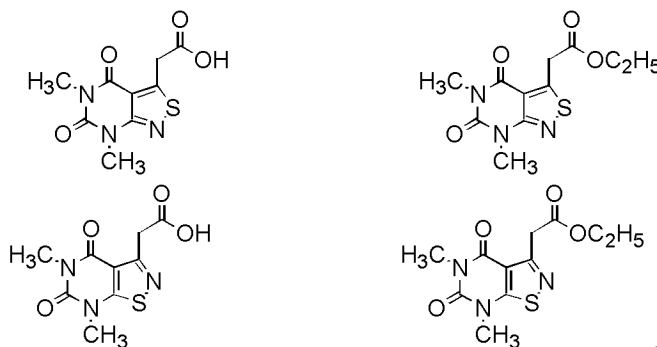
N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

N-[1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;和

N-[3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢 [1,2] 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-3-基) 乙酰胺;

或其药学上可接受的盐。

46. 具有以下结构的化合物:



47. 一种药物组合物,其含有选自权利要求 1 ~ 45 中任一项所述化合物的一种或多种化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体、稀释剂或它们的混合物。

48. 一种在有需要的受试者中治疗与 TRPA1 功能相关的疾病或病症的方法,包括给予所述受试者有效量的根据权利要求 1 ~ 45 中任一项所述的化合物。

49. 如权利要求 48 所述的方法,其中与 TRPA1 功能相关的疾病或病症的症状选自疼痛、慢性疼痛、复合性区域疼痛综合征、神经性疼痛、术后疼痛、类风湿关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、背部疼痛、内脏痛、癌症疼痛、感觉过敏、神经痛、偏头痛、神经病变、糖尿病神经病变、坐骨神经痛、HIV 相关的神经病变、疱疹后神经痛、纤维肌痛、神经损伤、缺血症、神经退行性疾病、中风、中风后疼痛、多发性硬化症、呼吸疾病、哮喘、咳嗽、COPD、炎症障碍、食管炎、食管反流病 (GERD)、肠易激综合征、炎性肠病、盆腔过敏症、尿失禁、膀胱炎、烧伤、牛皮癣、湿疹、呕吐、胃十二指肠溃疡和瘙痒症。

50. 如权利要求 49 所述的方法,其中疾病或病症的症状与慢性疼痛相关。

51. 如权利要求 49 所述的方法,其中疾病或病症的症状与神经性疼痛相关。

52. 如权利要求 49 所述的方法,其中疾病或病症的症状与类风湿关节炎疼痛或骨关节炎疼痛相关。

## 作为 TRPA1 调节剂的异噻唑并嘧啶二酮衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有 2009 年 3 月 23 日提交的印度专利申请 No. 665/MUM/2009 以及 2009 年 4 月 21 日提交的美国临时申请 No. 61/171, 355 的权益, 在此并入它们的内容作为参考。

### 技术领域

[0003] 本专利申请涉及具有瞬时受体电位锚蛋白 1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 活性的异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶二酮和异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶二酮衍生物。

### 背景技术

[0004] 瞬时受体电位 (TRP) 通道或受体是疼痛受体。它们被分为 7 个亚族: TRPC(经典, canonical)、TRPV(香草素, vanilloid)、TRPM(melastatin)、TRPP(多囊素, polycystin)、TRPML(粘脂蛋白, mucolipin)、TRPA(锚蛋白, ANKTM1) 和 TRPN(NOMPC) 家族。TRPC 家族基于序列功能相似性可以分为 4 个亚族 (i) TRPC1、(ii) TRPC2、(iii) TRPC3、TRPC6、TRPC7 以及 (iv) TRPC4、TRPC5。目前 TRPV 家族具有 6 个成员。与 TRPV1、TRPV2、TRPV3 或 TRPV4 相比, TRPV5 和 TRPV6 彼此更密切相关。TRPA1 与 TRPV3 最密切相关, 并且与 TRPV5 和 TRPV6 相比, 与 TRPV1 和 TRPV2 更密切相关。TRPM 家族具有 8 个成员。组成包括以下成员: 创始成员 TRPM1(melastatin 或 LTRPC1)、TRPM3(KIAA1616 或 LTRPC3)、TRPM7(TRP-PLIK、ChaK(1)、LTRPC7)、TRPM6(ChaK2)、TRPM2(TRPC7 或 LTRPC2)、TRPM8(TRP-p8 或 CMR1)、TRPM5(MTR1 或 LTRPC5) 和 TRPM4(FLJ20041 或 LTRPC4)。TRPML 家族由粘脂蛋白构成, 其包括 TRPML1(mucolipin 1)、TRPML2(mucolipin 2) 和 TRPML3(mucolipin 3)。TRPP 家族由两组通道构成: 被预测具有 6 次跨膜结构域的通道和具有 11 次跨膜结构域的通道。TRPP2(PKD2)、TRPP3(PKD2L1)、TRPP5(PKD2L2) 都被预测具有 6 次跨膜结构域。TRPP1(PKD1、PC1)、PKD-REJ 和 PKD-1L1 都被认为具有 11 次跨膜结构域。TRPA 家族的唯一哺乳动物成员是 ANKTM1。

[0005] 据认为, TRPA1 在伤害感受性神经元中表达。神经系统的伤害感受性神经元感测外周损伤并传输疼痛信号。TRPA1 是膜结合的并且最有可能作为异源二聚体电压门控通道。据认为, 其具有特定的二级结构, 其 N-末端装填有大量的锚蛋白重复序列, 并被认为形成弹簧样的结构。TRPA1 被各种有害刺激激活, 包括冷的温度(在 17°C 下激活)、刺激性天然化合物(如, 芥末、肉桂和大蒜)以及环境刺激物(MacPherson L. J. 等人, Nature, 2007, 445:541-545)。有害化合物通过共价修饰半胱氨酸, 形成共价连接的加成物而激活 TRPA1 离子通道。在组织炎症/损伤期间产生的各种内源性分子已被确定为 TRPA1 受体的病理激活体。这些包括由于在炎症期间造成的氧化应激而产生的过氧化氢、烯醛 4-HNE(一种细胞内脂质过氧化产物)和环戊烯酮前列腺素 15dPGJ2(在炎症/过敏性反应中从 PGD2 产生)。TRPA1 也以受体依赖性方式由在组织损伤期间在外周末梢释放的舒缓激肽(BK)激活。

[0006] TRPA1 和其他 TRP 受体之间的区别在于, TRPA1 配体结合持续数小时, 因而生理反应(例如, 疼痛)大大延长。因此, 为使亲电子试剂解离, 需要有效的拮抗剂。

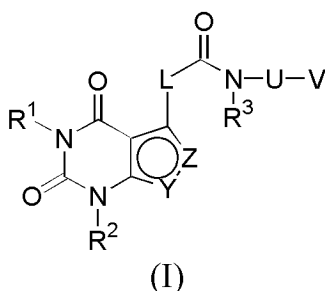
[0007] WO 2009/158719、WO 2009/002933、WO 2008/0949099、WO2007/073505、WO 2004/055054 和 WO 2005/089206 记载了 TRP 通道作为治疗疼痛和相关病症的靶。

[0008] 在努力发现用于治疗急性和慢性疼痛的更好镇痛剂以及研发各种神经性和伤害感受性疼痛状态的治疗时, 需要对于 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍的更有效和更安全的治疗性治疗。

## 发明内容

[0009] 本发明涉及式 (I) 的化合物:

[0010]



[0011] 或其药学上可接受的盐,

[0012] 其中,

[0013] Y 和 Z 独立地选自硫或氮; 条件是 Y 和 Z 不同时为硫或氮;

[0014]  $R^1$  和  $R^2$ , 可以相同或不同, 独立地选自氢、羟基、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳烷基、 $(CR^xR^y)_nOR^x$ 、 $COR^x$ 、 $COOR^x$ 、 $CONR^xR^y$ 、 $(CH_2)_nNR^xR^y$ 、 $(CH_2)_nCHR^xR^y$  和  $(CH_2)_nNHCOR^x$ ;

[0015]  $R^3$  选自氢、取代或未取代的烷基、烯基、卤代烷基、炔基、环烷基、环烷基烷基和环烯基;

[0016] L 是连接基, 选自  $-(CR^xR^y)_n-$ 、 $-O-(CR^xR^y)_n-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S(O)_mNR^x-$ 、 $-NR^x(CR^xR^y)_n-$  和  $-S(O)_mNR^x(CR^xR^y)_n-$ ;

[0017] U 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的 5 元杂环以及取代或未取代的 6 元杂环, 所述 5 元杂环例如是噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、噻二唑、噁二唑、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩、吡咯、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 所述 6 元杂环例如是嘧啶、吡啶或哒嗪;

[0018] V 选自氢、氰基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、卤素、羟基、取代或未取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环、杂环基烷基、 $-C(O)OR^x$ 、 $-OR^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)R^x$  和  $-SO_2NR^xR^y$ ; 或 U 和 V 连接在一起形成任选包含选自 O、S 和 N 的一个或多个杂原子的任选取代的 3 ~ 7 元饱和或不饱和的环状环;

[0019]  $R^x$  和  $R^y$  每一个独立地选自氢、羟基、卤素、取代或未取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基; 和

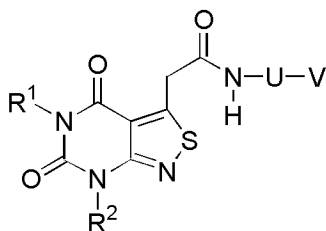
[0020] 'm' 和 'n' 每一个独立地选自 0 ~ 2。

[0021] 以下实施方案说明本发明, 而不意图将要求保护的范范围限制于所例示的具体实施

方案。

[0022] 根据一个实施方案,提供一种式 (Ia) 的化合物:

[0023]



[0024] (Ia)

[0025] 或其药学上可接受的盐,

[0026] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、U 和 V 是按上述定义的。

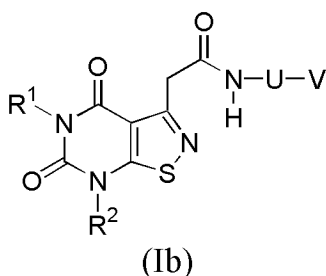
[0027] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是氢或烷基例如甲基的式 (Ia) 的化合物。

[0028] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中 U 是取代或未取代的杂环 (优选噻唑、吡唑、噻二唑或异噻唑) 并且取代基是烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基或芳基的式 (Ia) 的化合物。

[0029] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中 V 是取代或未取代的芳基的式 (Ia) 的化合物,优选苯基。在该实施方案中,苯基上的取代基可以是一个或多个并且独立地选自烷基 (例如,乙基、叔丁基)、卤素 (例如,F、Cl 或 Br)、卤代烷基 (例如, $CF_3$ )、烷氧基 (例如, $OCF_3$  或  $OCHF_2$ ) 和环烷基 (例如,环己基)。

[0030] 根据另一个实施方案,提供一种式 (Ib) 的化合物:

[0031]



[0032] 或其药学上可接受的盐,

[0033] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、U 和 V 是按上述定义的。

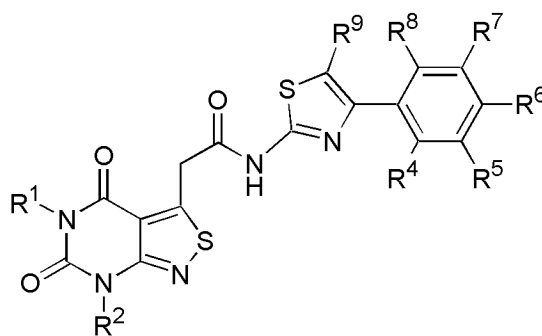
[0034] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是氢或烷基例如甲基的式 (Ib) 的化合物。

[0035] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中 U 是取代或未取代的杂环 (优选噻唑、吡唑、噻二唑或异噻唑) 并且取代基是卤素、卤代烷基、卤代烷氧基或芳基的式 (Ib) 的化合物。

[0036] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中 V 是取代或未取代的芳基的式 (Ib) 的化合物,优选苯基。在该实施方案中,苯基上的取代基可以是一个或多个并且独立地选自烷基 (例如,乙基、叔丁基)、卤素 (例如,F、Cl 或 Br)、卤代烷基 (例如, $CF_3$ )、烷氧基 (例如, $OCF_3$  或  $OCHF_2$ ) 和环烷基 (例如,环己基)。

[0037] 根据另一个实施方案,提供一种式 (Ic) 的化合物:

[0038]



(Ic)

[0039] 或其药学上可接受的盐,

[0040] 其中,

[0041]  $R^1$  和  $R^2$ , 可以相同或不同, 每一个独立地是氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基 ; 和

[0042]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$ , 可以相同或不同, 每一个独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、取代或未取代的烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基。

[0043] 根据另一个实施方案, 具体提供的是其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是氢或烷基例如甲基的式 (Ic) 的化合物。

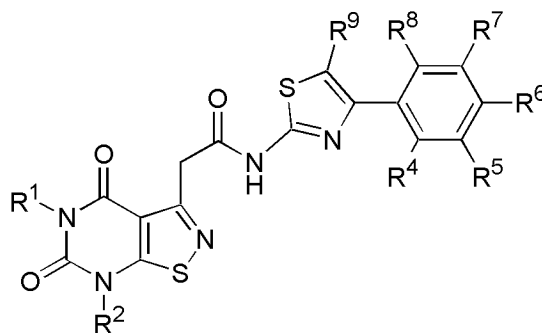
[0044] 根据另一个实施方案, 具体提供的是其中  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  独立地选自烷基 (例如, 乙基、叔丁基)、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、卤代烷基 (例如,  $CF_3$ )、烷氧基 (例如,  $OCF_3$  或  $OCHF_2$ ) 和环烷基 (例如, 环己基) 的式 (Ic) 的化合物。

[0045] 根据另一个实施方案, 具体提供的是其中  $R^8$  是氢的式 (Ic) 的化合物。

[0046] 根据另一个实施方案, 具体提供的是其中  $R^9$  是氢的式 (Ic) 的化合物。

[0047] 根据另一个实施方案, 提供一种式 (Id) 的化合物:

[0048]



(Id)

[0049] 或其药学上可接受的盐,

[0050] 其中,

[0051]  $R^1$  和  $R^2$ , 可以相同或不同, 每一个独立地是氢或 ( $C_1-C_4$ ) 烷基 ; 和

[0052]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$ , 可以相同或不同, 每一个独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、取代或未取代的烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烷基烷氧基、芳基、芳烷基、联芳基、杂芳基、杂芳烷基、杂环环和杂环基烷基。

[0053] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  独立地选自烷基(例如,乙基、叔丁基)、卤素(例如,F、Cl 或 Br)、卤代烷基(例如, $CF_3$ )、烷氧基(例如, $OCF_3$  或  $OCHF_2$ )和环烷基(例如,环己基)的式 (Id) 的化合物。

[0054] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中  $R^8$  是氢的式 (Id) 的化合物。

[0055] 根据另一个实施方案,具体提供的是其中  $R^9$  是氢的式 (Id) 的化合物。

[0056] 特别可以预期的是,根据本专利申请中记载的方法测量,式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 的化合物关于 TRPA1 活性的  $IC_{50}$  小于 250nM,优选地,小于 100nM,更优选地,小于 50nM。

[0057] 应该理解,式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 在结构上包括本文所描述种类的化学结构可预期的所有立体异构体、对映异构体和非对映异构体以及药学上可接受的盐。

[0058] 本文中作为 TRPA1 调节剂的本发明化合物,因为对于一种 TRP 亚型比其他亚型选择性更大,例如,对于 TRPA1 比 TRPC6、TRPV5、TRPV6、TRPM8、TRPV1、TRPV2、TRPV4 和 / 或 TRPV3 中的一种或多种选择性大 2 倍、5 倍、10 倍,更优选大至少 20、40、50、60、70、80 或至少 100 或者甚至 1000 倍。

[0059] 根据另一个方面,本专利申请提供一种药物组合物,其含有至少一种本文描述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂(如药学上可接受的载体或稀释剂)。优选地,所述药物组合物含有治疗有效量的至少一种本文描述的化合物。本专利申请描述的化合物可以与药学上可接受的赋形剂(如载体或稀释剂)组合或由载体稀释,或封装在胶囊、香袋、纸或其他容器形式的载体内。

[0060] 本发明的化合物可以作为含有例如 0.1 ~ 99.5% (更优选地,0.5 ~ 90%) 的活性成分以及药学上可接受的载体的药物组合物给予。最终剂量取决于接受治疗的病症、给予途径以及患者的年龄、体重和病情,并由医生确定。

[0061] 本发明的化合物可用于制造用来治疗本文公开的任何疾病的药物。本文描述的化合物和药物组合物用于调节 TRPA1 受体,其中调节被认为与各种疾病状态相关。

[0062] 本发明的化合物可以单独给予或与其他治疗剂联合给予。例如,TRPA1 调节剂与一种或多种消炎剂、抗粉刺剂、抗皱剂、抗瘢痕剂、抗银屑病剂、抗增殖剂、抗真菌剂、抗病毒剂、防腐剂、抗偏头痛剂、角质层分离剂或头发生长抑制剂共同给予。

[0063] 根据另一个方面,本专利申请还提供一种在有需要的受试者中抑制 TRPA1 受体的方法,包括给予所述受试者其量可有效地抑制所述受体的一种或多种本文描述的化合物。

## 具体实施方式

### [0064] 定义

[0065] 术语“卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴或碘。

[0066] 术语“烷基”是指具有 1 ~ 8 个碳原子的仅由碳和氢原子组成且不具有不饱和度的直链或支链的烃链基团,并且通过单键与分子的其余部分连接,例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和 1,1-二甲基乙基(叔丁基)。术语“ $C_{1-6}$  烷基”是指具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基链。除非有相反说明或描述,本文描述的所有烷基都可以是直链或支链的、取代或未取代的。

[0067] 术语“烯基”是指具有 2 ~ 约 10 个碳原子的含有碳-碳双键并且可以是直链或支

链的脂肪族烃基,例如,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。除非有相反说明或描述,本文描述的所有烯基都可以是直链或支链的、取代或未取代的。

[0068] 术语“炔基”是指具有2~约12个碳原子的具有至少一个碳-碳三键的直链或支链的烃基(具有2~约10个碳原子的基团是优选的),例如,乙炔基、丙炔基和丁炔基。除非有相反说明或描述,本文描述的所有炔基都可以是直链或支链的、取代或未取代的。

[0069] 术语“烷氧基”是指结合到与核心结构连接的氧原子上的直链或支链的饱和脂肪族烃基。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基等。除非有相反说明或描述,本文描述的所有烷氧基都可以是直链或支链的、取代或未取代的。

[0070] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”是指视情况而被一个或多个卤原子取代的烷基或烷氧基,其中烷基和烷氧基按上述定义的。术语“卤代”在本文中术语“卤素”可交替使用,是指F、Cl、Br或I。“卤代烷基”的例子包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、五氯乙基、4,4,4-三氟丁基、4,4-二氟环己基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、1-溴乙基等。“卤代烷氧基”的例子包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、1-溴乙氧基等。除非有相反说明或描述,本文描述的所有“卤代烷基”和“卤代烷氧基”都可以是直链或支链的、取代或未取代的。

[0071] 术语“环烷基”是指3~约12个碳原子的非芳香单环或多环环系,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环烷基的例子包括但不限于全氢化萘基、金刚烷基和降冰片基、桥接环基团或螺双环基团(例如,螺(4,4)壬-2-基)。除非有相反说明或描述,本文描述的所有环烷基都可以是取代或未取代的。

[0072] 术语“环烷基烷基”是指具有3~约8个碳原子的直接连接到烷基上的含有环状环的基团。环烷基烷基可以在烷基中的任何碳原子处连接到主结构,从而产生稳定的结构。这类基团的非限制性例子包括环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。除非有相反说明或描述,本文描述的所有环烷基烷基都可以是取代或未取代的。

[0073] 术语“环烷基烷氧基”用于指被环烷基取代的烷氧基,其中‘烷氧基’和‘环烷基’是按上述定义的(在最广泛方面或在优选方面)。环烷基烷氧基的例子包括环丙基甲氧基、1-或2-环丙基乙氧基、1-、2-或3-环丙基丙氧基、1-、2-、3-或4-环丙基丁氧基、环丁基甲氧基、1-或2-环丁基乙氧基、1-、2-或3-环丁基丙氧基、1-、2-、3-或4-环丁基丁氧基、环戊基甲氧基、1-或2-环戊基乙氧基、1-、2-或3-环戊基丙氧基、1-、2-、3-或4-环戊基丁氧基、环己基甲氧基、1-或2-环己基乙氧基和1-、2-或3-环己基丙氧基。优选地,‘环烷基烷氧基’是(C<sub>3-6</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷氧基。除非有相反说明或描述,本文描述的所有环烷基烷氧基都可以是取代或未取代的。

[0074] 术语“环烯基”是指具有3~约8个碳原子的具有至少一个碳-碳双键的含有环状环的基团,如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。除非有相反说明或描述,本文描述的所有环烯基都可以是取代或未取代的。

[0075] 术语“芳基”是指含有一个、两个或三个环的碳环芳香体系,其中这些环可以稠合。如果这些环稠合,则这些环中的一个环必须是完全不饱和的并且稠合环可以是完全饱和的、

部分不饱和的或完全不饱和的。术语“稠合”是指第二个环通过使两个相邻原子与第一个环共用（即，共享）而存在（即，连接或形成）。术语“稠合（fused）”相当于术语“稠合（condensed）”。术语“芳基”包括芳香族基团，如苯基、萘基、四氢萘基、二氢化茛和联苯基。除非有相反说明或描述，本文描述的所有芳基都可以是取代或未取代的。

[0076] 术语“芳烷基”是指直接结合在按上述定义的烷基上的按上述定义的芳基，例如， $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  或  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 。除非有相反说明或描述，本文描述的所有芳烷基都可以是取代或未取代的。

[0077] 术语“杂环环”是指由碳原子和选自氮、磷、氧和硫的 1 ~ 5 个杂原子构成的稳定的 3- 至 15- 元环基团。为了本发明的目的，杂环环基团可以是单环、双环或三环环系，可以包括稠合、桥接或螺环系并且杂环环基团中的氮、磷、碳、氧或硫原子可以任选地被氧化成各种氧化态。此外，氮原子可以任选地被季铵化；而且环基团可以是部分或完全饱和的（即，杂环或杂芳基）。这类杂环环基团的例子包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己基、苯并呋喃基、咪唑基、噁唑基、噁唑基、二氧戊环基、咪唑啉基、咪唑啉基、全氢化氮杂环庚烯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌啶基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、2- 氧代氮杂环庚烯基、氮杂环庚烯基、吡咯基、4- 哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、噁唑基、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑基、吗啉基、噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氧杂磷杂环戊烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基和异苯并二氢吡喃基。杂环环基团可以在任何杂原子或碳原子处连接到主结构，从而产生稳定的结构。除非有相反说明或描述，本文描述的所有杂环环都可以是取代或未取代的。

[0078] 术语“杂环基”是指按上述定义的杂环环基团。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处连接到主结构，从而产生稳定的结构。除非有相反说明或描述，本文描述的所有杂环基都可以是取代或未取代的。

[0079] 术语“杂环基烷基”是指直接连接到烷基上的杂环环基团。杂环基烷基可以在烷基中的任何碳原子处连接到主结构，从而产生稳定的结构。除非有相反说明或描述，本文描述的所有杂环基烷基都可以是取代或未取代的。

[0080] 术语“杂芳基”是指芳香族杂环环基团。杂芳基可以在任何杂原子或碳原子处连接到主结构，从而产生稳定的结构。除非有相反说明或描述，本文描述的所有杂芳基都可以是取代或未取代的。

[0081] 术语“杂芳烷基”是指直接连接到烷基上的杂芳基。杂芳烷基可以在烷基中的任何碳原子处连接到主结构，从而产生稳定的结构。除非有相反说明或描述，本文描述的所有杂芳烷基都可以是取代或未取代的。

[0082] 除非另有规定，本文中使用的术语“取代”是指用以下取代基中的任一个或多个或任何组合来取代：羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代（= O）、硫代（= S）、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取

代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的杂环环、取代或未取代的胍、 $-\text{COOR}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{CONR}^{\text{y}'}\text{R}^{\text{z}'}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}'})\text{SOR}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}'})\text{SO}_2\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^{\text{x}'})\text{R}^{\text{y}'})$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{y}'}\text{R}^{\text{z}'}$ 、 $-\text{SONR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{OR}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{OR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{y}'}\text{R}^{\text{z}'}$ 、 $-\text{OR}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{x}'}\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}'}\text{NR}^{\text{y}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{z}'}\text{OR}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{y}'}\text{R}^{\text{z}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{R}^{\text{x}'}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{y}'}$ 、 $-\text{SR}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{x}'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{x}'}$  和  $-\text{ONO}_2$ , 其中  $\text{R}^{\text{x}'}$ 、 $\text{R}^{\text{y}'}$  和  $\text{R}^{\text{z}'}$  独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代的杂环基烷基环、取代或未取代的杂芳烷基或取代或未取代的杂环环。

[0083] 术语“治疗”状态、障碍或病症包括：(a) 预防或延缓状态、障碍或病症的临床症状的出现，所述状态、障碍或病症在患有或易患有所述状态、障碍或病症的受试者中发展但尚未经历或显示出所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状；(b) 抑制所述状态、障碍或病症，即，阻止或减少疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展；或(c) 减轻疾病，即，造成所述状态、障碍或病症或它的至少一种临床或亚临床症状消退。

[0084] 术语“受试者”包括哺乳动物（尤其是人类）和其他动物，如家畜（例如，家庭宠物，包括猫、狗）和非家畜（例如，野生动物）。

[0085] “治疗有效量”是指当给予至需要治疗状态、障碍或病症的受试者时化合物的量足以使这种治疗有效。“治疗有效量”随着化合物、疾病、其严重程度以及待治疗的受试者的年龄、体重、身体状况和响应性而变化。

[0086] 本专利申请中描述的化合物可以形成盐。构成本专利申请一部分的药学上可接受的盐的非限制性例子包括无机碱的盐、有机碱的盐、手性碱的盐、天然氨基酸的盐和非天然氨基酸的盐。

[0087] 本发明的某些化合物，包括式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 的化合物，能够以立体异构体形式存在（例如，非对映异构体和对映异构体）。本发明包括这些立体异构体形式（包括非对映异构体和对映异构体）和它们的混合物。本发明化合物的各种立体异构体形式可以通过本领域已知的方法相互分离，或者可以通过立体专一性或不对称合成获得给定的异构体。本文描述的化合物的互变异构形式和混合物也是可预期的。

#### [0088] 药物组合物

[0089] 本专利申请的药物组合物含有至少一种本文描述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂（如药学上可接受的载体或稀释剂）。优选地，所述药物组合物含有其量足以抑制受试者（例如，人）中 TRPA1 的本文描述的化合物。通过下述分析可以测量落入式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 内的化合物的抑制活性。

[0090] 本发明的化合物可以与药学上可接受的赋形剂（如载体或稀释剂）组合或由载体稀释，或封装在胶囊、香袋、纸或其他容器形式的载体内。

[0091] 药物组合物可以通过本领域已知的技术制备。例如, 活性化合物可以与载体混合或由载体稀释, 或封装在安瓿、胶囊、香袋、纸或其他容器形式的载体内。当载体用作稀释剂时, 它可以是用作活性化合物的媒介、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。活性化合物可以吸附在粒状固体容器上, 例如, 在香袋中。

[0092] 药物组合物可以是常规的形式, 例如, 胶囊、片剂、气雾剂、溶液、悬浮液或局部应用的产品。

#### [0093] 治疗方法

[0094] 本发明的化合物和药物组合物可以被给予以治疗可通过抑制 TRPA1 而治疗的任何障碍、病症或疾病。例如, 本发明的化合物和药物组合物适合用于治疗或预防由 TRPA1 受体的活性介导或与其相关的以下疾病、病症和障碍: 疼痛、慢性疼痛、复合性区域疼痛综合征、神经性疼痛、术后疼痛、类风湿关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、背部疼痛、内脏痛、癌症疼痛、感觉过敏、神经痛、偏头痛、神经病变、化疗诱发的神经病变、眼部刺激、支气管红肿、皮肤刺激(特应性皮炎)、冻疮(冻伤)、痉挛、紧张症、全身僵硬症、帕金森病、糖尿病神经病变、坐骨神经痛、HIV 相关的神经病变、疱疹后神经痛、纤维肌痛、神经损伤、缺血症、神经退行性疾病、中风、中风后疼痛、多发性硬化症、呼吸疾病、哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、炎性障碍、食管炎、食管反流病(GERD)、肠易激综合征、炎性肠病、盆腔过敏症、尿失禁、膀胱炎、烧伤、牛皮癣、湿疹、呕吐、胃十二指肠溃疡和瘙痒症。治疗效果与 TRPA1 的抑制之间的连接关系记载在例如 Story, G. M. 等人, Cell, 2003, 112, 819-829; McMahon, S. B. 和 Wood, J. N., Cell, 2006, 124, 1123-1125; Voorhoeve, P. M. 等人, Cell, 2006, 124, 1169-1181; Wissenbach, U, Niemeyer, B. A. 和 Flockerzi, V. Biology of the Cell, 2004, 96, 47-54 中; 本文引用这些参考文献。

[0095] 疼痛可以是急性或慢性的。虽然急性疼痛通常是自限性的, 然而慢性疼痛持续 3 个月或更长时间, 这可能会导致患者的个性、生活方式、功能能力和生活的整体质量发生重大变化(K. M. Foley, Pain, Cecil Textbook of Medicine; J. C. Bennett & F. Plum (eds.), 第 20 版, 1996, 100-107)。疼痛的感觉可以由任意数量的物理或化学刺激触发, 介导对这种有害刺激的反应的感觉神经元被称为“伤害感受器”。伤害感受器是由各种各样的有害刺激激活的初级感觉传入(C 和 A $\delta$  纤维) 神经元, 包括化学、机械、热和质子(pH < 6) 形式的刺激。伤害感受器是感知身体遭受损害的部位并对其响应的神经。它们发出组织刺激、即将发生的伤害或者实际伤害的信号。当被激活时, 它们向大脑传输疼痛信号(经由外周神经以及脊髓)。

[0096] 慢性疼痛可以分为伤害感受性或神经性的。伤害感受性疼痛包括组织损伤诱发的疼痛以及与关节炎相关的炎性疼痛。神经性疼痛由对外周或中枢神经系统的感觉神经的损害所引起, 并且由异常体感处理维持。疼痛通常是相当局部化的, 并且持续和经常伴随着疼痛或悸痛特点。内脏痛是涉及内部器官的伤害感受性疼痛的亚型。它往往是偶发的和不良局部化的。伤害感受性疼痛通常是有时间限制的, 这意味着在组织损伤愈合时, 疼痛通常消退(关节炎是一种显著例外, 因为它没有时间限制的)。

#### [0097] 通用制备方法

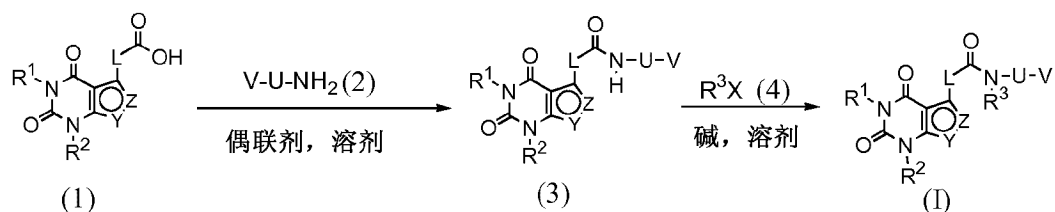
[0098] 使用本领域技术人员已知的技术, 例如, 通过方案 1-10 所示的反应路线, 可以制备本文描述的化合物, 包括通式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 的化合物以及具体例子。此

外,在以下方案中,如果提到具体的酸、碱、试剂、偶联剂、溶剂等,则应该理解,可以使用其他适合的酸、碱、试剂、偶联剂等,并且这些也包括在本发明的范围内。对反应条件(例如,温度、反应持续时间或其组合)的改变也预期作为本发明的一部分。通过使用通用反应路线得到的化合物可能是不够纯的。通过使用本领域已知的纯化有机化合物的任何方法可以纯化这些化合物,例如,结晶或者使用合适比例的不同溶剂的硅胶或氧化铝柱色谱法。所有可能的立体异构体也预期在本发明的范围内。

[0099] 用于合成通式(I)的异噻唑并嘧啶基乙酰胺的通用技术示于方案1,其中Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、U、V和L是按说明书中上述定义的。在适合的偶联剂如1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)存在下,使用适合的碱和溶剂,式(1)的羧酸与通式(2)的胺发生偶联反应,生成式(3)的化合物。在碱和溶剂存在下,式(3)的化合物与适合的式(4)的烷基化剂发生选择性N-烷基化,生成通式(I)的化合物。

[0100] 方案1

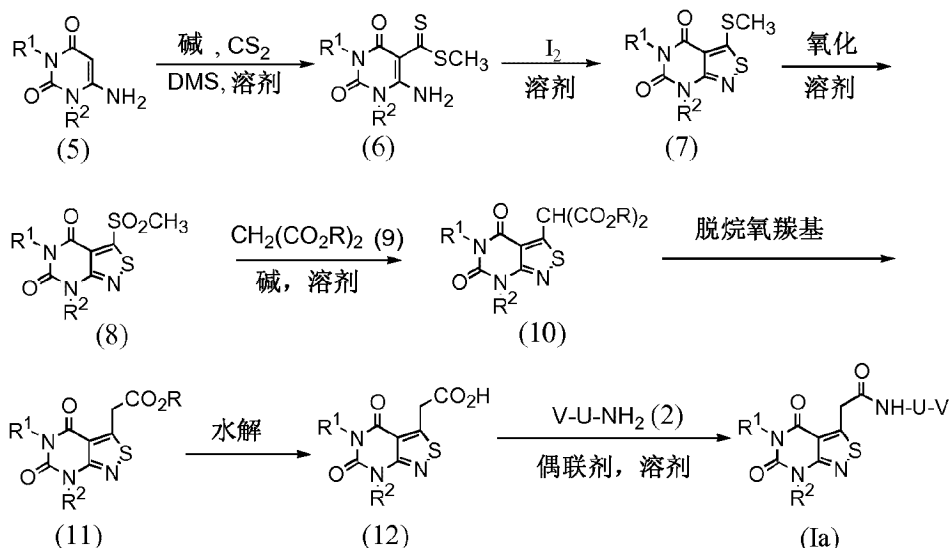
[0101]



[0102] 用于合成式(Ia)的异噻唑并[3,4-d]嘧啶基乙酰胺的技术示于方案2,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、U和V是按上述定义的。如Kobayashi G.等人, Yakugaku Zasshi, 1979, 515-520所报道的,在适合的碱存在下,通过使6-氨基-1,3-二烷基尿嘧啶(5)与二硫化碳和硫酸二甲酯反应获得6-氨基-1,3-二烷基尿嘧啶-5-二硫代甲酸酯(6)。根据Kobayashi G.等人, Yakugaku Zasshi, 1979, 989-992和Kobayashi, G.等人, Heterocycles, 1979, 485-488所述的过程,在适合的溶剂存在下,使用碘使式(6)的化合物氧化性环化,生成3-甲基巯基异噻唑并[3,4-d]嘧啶二酮(7)。在适合的溶剂存在下,使用过硫酸氢钾使甲基巯基异噻唑(7)氧化,以良好产率生成预期的砜衍生物(8)。在适合的碱如氢化钠存在下,在适合的溶剂中,砜(8)与丙二酸二烷基酯(9)反应,生成式(10)的二酯(其中R是烷基)。使用适合的碱如氢化钠使二酯(10)发生脱烷氧羰基反应,生成目标异噻唑并[3,4-d]嘧啶基酯(11)。用水性酸使酯(11)水解,生成式(12)的化合物。在适合的偶联剂如EDCI存在下,使式(12)的羧酸与通式(2)的胺偶联,生成通式(Ia)的化合物。

[0103] 方案2

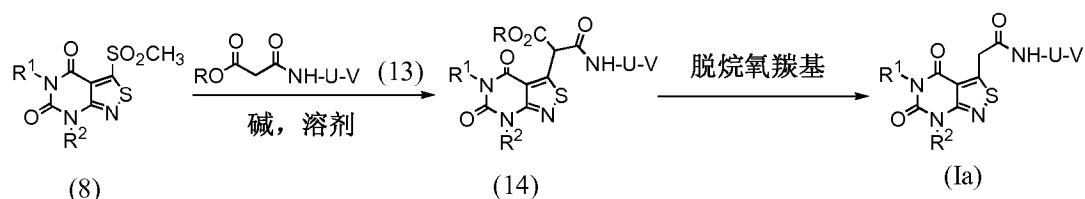
[0104]



[0105] 用于合成式 (Ia) 的异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶基乙酰胺的另一种技术示于方案 3。在适合的碱存在下,用式 (13) 的活性酯 (其中 R 是烷基) 置换中间体 (8) 的甲基磺酰基,生成式 (14) 的化合物。在适合的碱和溶剂存在下,式 (14) 发生脱烷氧羰基反应,生成通式 (Ia) 的化合物。

[0106] 方案 3

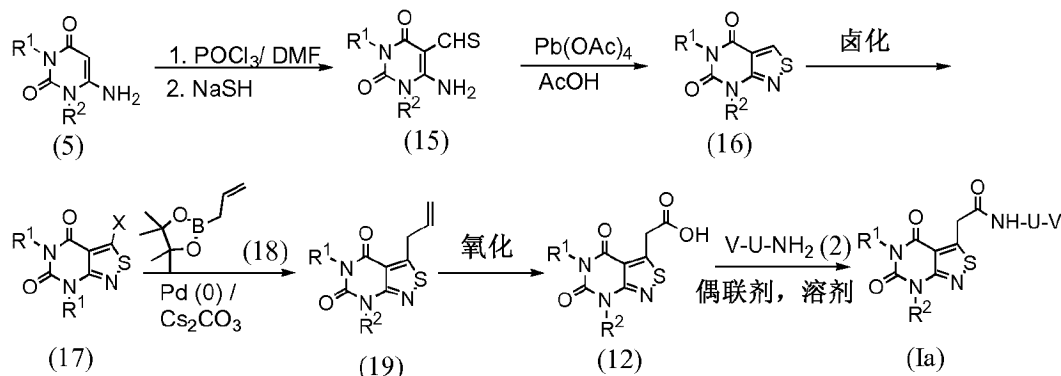
[0107]



[0108] 用于合成式 (Ia) 的异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶基乙酰胺的可选技术示于方案 4。根据报道的过程 (Hirota, K. 等人, Tetrahedron, 1996, 52, 9971-9978), 从市售的式 (5) 的 6-氨基尿嘧啶按两步制备式 (15) 的化合物。在适合的溶剂中,使用四乙酸铅使式 (15) 的化合物环化,生成式 (16) 的稠合异噻唑衍生物,经在  $\text{BF}_3$ -乙醚或三氟甲烷磺酸存在下利用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺卤化,生成式 (17) 的化合物。这种转化根据 George, O. L. 等人, J. Am. Chem., 2004, 126, 15770-15776 中报道的过程。使用类似于 Kotha 等人, Synlett 2005, 12, 1877-1890 中记载的 Suzuki-Miyaura 偶联反应的过程, 卤化物 (17) 可以通过在 Pd(0) 存在下与式 (18) 的烯丙基硼酸发生 Suzuki-Miyaura 偶联反应而转化成相应的式 (19) 的烯丙基异噻唑衍生物。通过文献中公知的方法,式 (19) 的化合物利用末端烯烃的氧化裂解转化成羧酸 (12)。通过使用标准酰胺偶联法使式 (11) 的化合物与通式 (2) 的胺偶联,生成通式 (Ia) 的化合物。

[0109] 方案 4

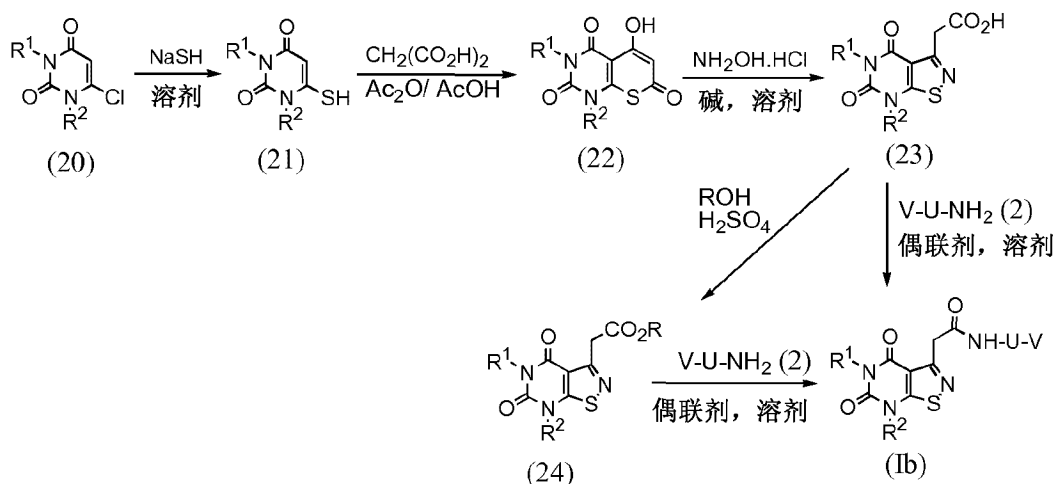
[0110]



[0111] 用于合成式 (Ib) 的异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶基乙酰胺的通用技术示于方案 5, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、U 和 V 是按上述定义的。根据报道的过程从市售的 1,3-二烷基巴比妥酸制备已知的 6-氯-1,3-二烷基尿嘧啶 (20)。在适合的溶剂存在下, 6-氯-1,3-二烷基尿嘧啶 (20) 与硫化氢水合物反应, 生成式 (21) 的 6-巯基-1,3-二烷基尿嘧啶 (该过程类似于 Itoh, T. 等人, Chem. Pharma. Bull. 1981, 29(4), 1039-1043 报道的过程)。在乙酸酐和乙酸存在下用丙二酸使 6-巯基-1,3-二烷基尿嘧啶 (21) 环化, 生成 5-羟基硫代吡喃并 [2,3-d] 嘧啶三酮 (22)。在适合的碱如三乙胺或烷醇钠存在下, 在适合的溶剂中, 式 (22) 的化合物与羟基胺盐酸盐发生 Posner 反应, 生成预期的异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶基乙酸 (23)。(该过程根据 Posner, T. 等人, Chem. Ber., 1913, 46, 3816 和 Giannella, M. 等人, Phytochemistry 1971, 10, 539-544 报道的过程)。通过使用标准酰胺偶联法使式 (23) 的化合物与通式 (2) 的胺发生偶联反应, 生成通式 (Ib) 的化合物。可选择地, 通过使用公知的酯化方法, 可以将异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶基乙酸 (23) 转化成相应的酯 (24)。式 (24) 与通式 (2) 的胺发生氢化钠介导的偶联反应, 生成通式 (Ib) 的酰胺。

[0112] 方案 5

[0113]

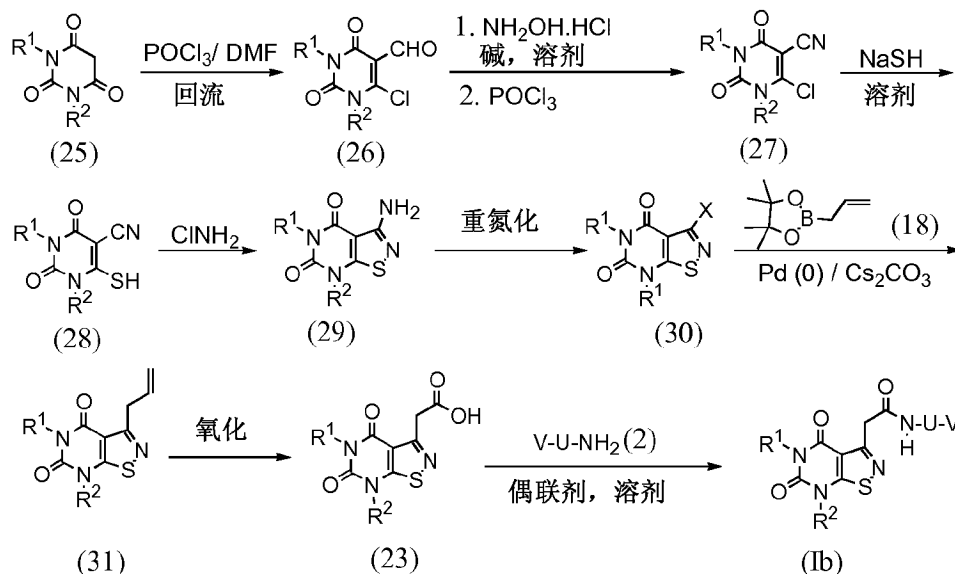


[0114] 用于合成式 (Ib) 的异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶基乙酰胺的另一种技术示于方案 6。合成从容易获得的式 (25) 的巴比妥酸开始。根据报道的过程制备已知的式 (26) 的 6-氯-5-甲酰基尿嘧啶 (Singh, J. S. 等人, Synthesis 1988, 342-344)。用甲醇中的羟基胺处理 6-氯-5-甲酰基-1,3-二烷基尿嘧啶 (26), 然后用三氯氧磷脱水, 生成式 (27) 的 6-氯-5-氰基-1,3-二烷基尿嘧啶。式 (27) 的 6-氯-5-氰基-1,3-二烷基尿嘧啶通过与硫化氢水合物反应可以转化成 6-巯基-5-氰基尿嘧啶衍生物 (28)。在适合的溶剂

存在下,用氯胺使 6- 巯基 -5- 氰基衍生物 (28) 环化,生成氨基异噻唑 (29)。氨基异噻唑 (29) 经重氮化,然后用卤化铜 (如溴化铜或碘化铜) 进行卤化物取代,生成式 (30) 的卤化物衍生物。如方案 4 所述,卤化物 (30) 可以通过与式 (18) 的烯丙基硼酸频那醇酯发生 Suzuki-Miyaura 偶联反应而转化成式 (31) 的烯丙基异噻唑。在适合的溶剂中,使用适宜的氧化剂,式 (31) 的烯丙基异噻唑通过末端双键的氧化裂解可以转化成式 (23) 的异噻唑并 [5,4-d] 噻啉基乙酸。通过使用标准酰胺偶联法使式 (23) 的化合物与通式 (2) 的胺偶联,生成通式 (Ib) 的化合物。

[0115] 方案 6

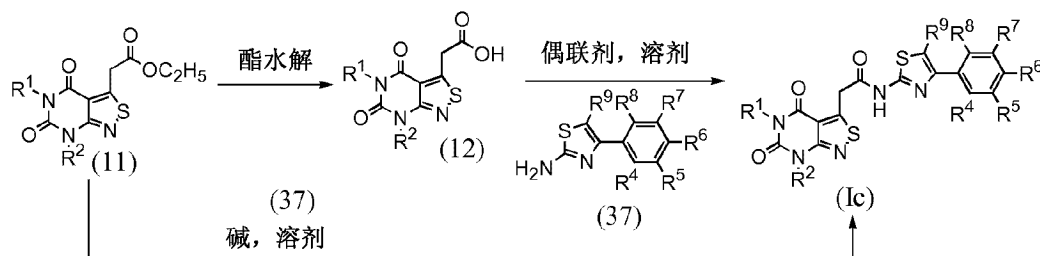
[0116]



[0117] 用于合成式 (Ic) 的化合物 (其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  是按上述定义的) 的通用技术示于方案 7。通过使用适合的碱 (例如,氢氧化钠),在适合的溶剂 (例如,甲苯、二甲苯) 中,使通式 (11) 的化合物与适宜的式 (37) 的胺直接偶联,生成通式 (Ic) 的化合物。可选择地,通式 (Ic) 的化合物可以按两步制备:通过在酸性条件下使式 (11) 的化合物水解,得到羧酸 (12),然后使用适合的偶联剂 (例如, $\text{N}$ -乙基- $\text{N}'$ -(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 [BOP]),在适合的溶剂或溶剂混合物中,与通式 (37) 的胺偶联,生成通式 (Ic) 的化合物。

[0118] 方案 7

[0119]

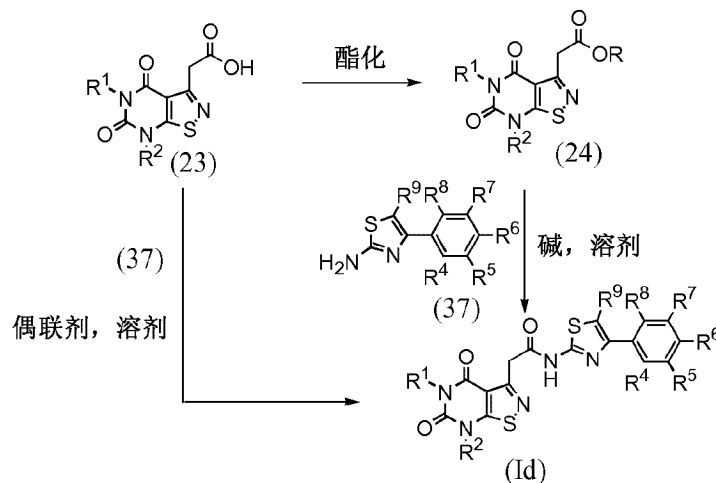


[0120] 用于合成式 (Id) 的化合物 (其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  是按上述定义的) 的通用技术示于方案 8。通过使用适合的偶联剂 (例如, $\text{N}$ -乙基- $\text{N}'$ -(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 [BOP]),在适合的溶剂或溶剂混合物中,使通式 (23) 的化合物与适宜的式 (37) 的胺直接偶联,生成

通式 (Id) 的化合物。可选择地,通式 (Id) 的化合物也可以按两步制备:通过使式 (23) 的化合物酯化,生成相应的式 (24) 的酯,然后使用适合的碱(例如,氢化钠),在适合的溶剂(例如,甲苯、二甲苯)中,与式 (37) 的胺偶联,生成通式 (Id) 的化合物。

[0121] 方案 8

[0122]

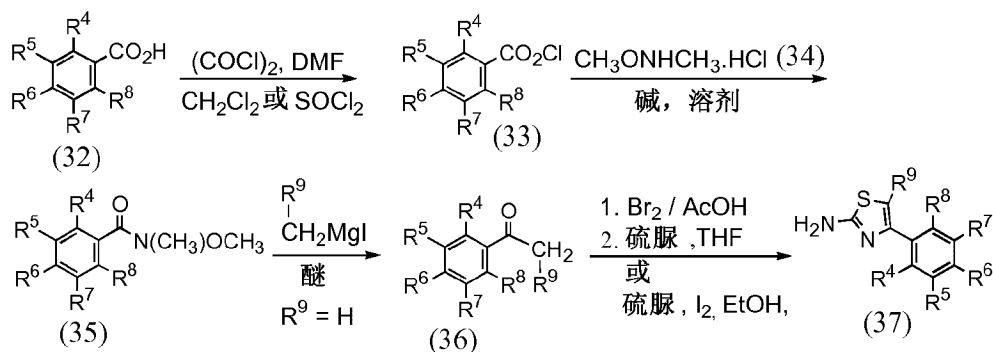


[0123] 方案 9 示出式 (37) 的 2-氨基-4-芳基噻唑的合成(其中  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  是按上述定义的),使用已知技术,从式 (36) 的苯乙酮制备。某些二和三取代的苯乙酮不是市售的,它们可以从式 (32) 的相应的苯甲酸衍生物按三个步骤制备。因此,在催化量的 DMF 存在下,在干二氯甲烷中,使用草酰氯使式 (32) 的酸转化成相应的式 (33) 的酰氯。在适合的碱如三乙胺存在下,通过用式 (34) 的 N, O-二甲基羟基胺盐酸盐处理,使式 (33) 的酰氯转化成相应的式 (35) 的 Weinreb 酰胺。将甲基碘化镁加到式 (35) 的 Weinreb 酰胺上,生成式 (36) 的苯乙酮衍生物。

[0124] 如方案 9 所示,可以通过两种技术使式 (36) 的苯乙酮衍生物转化为式 (37) 的 2-氨基-4-取代的芳基噻唑。在第一种情况下,苯乙酮转化成相应的苯甲酰甲基溴,然后在适合的溶剂如四氢呋喃中在回流条件下与硫脲反应。可选择地,式 (36) 的苯乙酮衍生物可以通过在回流乙醇中与硫脲及碘反应一步转化成 2-氨基-4-芳基噻唑 (37) (Carroll, K. 等人, J. Am. Chem. Soc., 1950, 3722 和 Naik, S. J.; Halkar, U. P., ARKIVOC, 2005, xiii, 141-149)。

[0125] 方案 9

[0126]

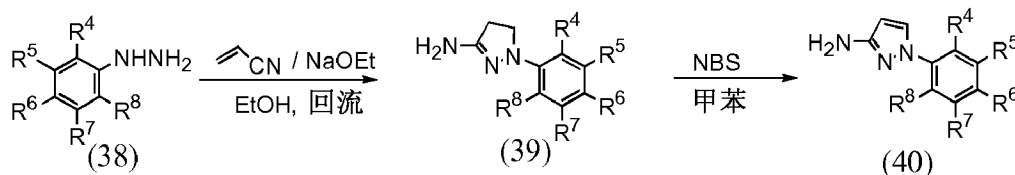


[0127] 3-氨基-1-芳基吡唑按方案 10 制备。在适合的碱如乙醇钠或甲醇钠存在下,在回流乙醇中,式 (38) (其中  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  是按上述说明书中定义的) 的苯肼衍生物与丙

烯腈反应,生成式(39)的化合物的二氢衍生物。按 Duffin,G.F. 等人, J. Chem. Soc., 1954, 408-415 所述的,中间体(39)经用 N-溴琥珀酰亚胺氧化,生成式(40)的 3-氨基-1-芳基吡唑衍生物。

[0128] 方案 10

[0129]



[0130] 使用以下程序制备本发明描述的中间体和实施例。然而,可以理解的是,这些中间体和实施例可以通过本发明范围内的可选技术来制备。

[0131] 实验

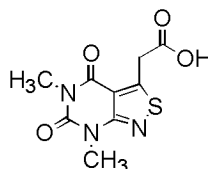
[0132] 除非另有说明,处理包括在括号内表明的有机相和水相之间分配反应混合物、分离各层和用硫酸钠干燥有机层、溶剂的过滤和蒸发。除非另有提到,纯化包括利用硅胶色谱技术的纯化,一般使用适合极性的乙酸乙酯/石油醚混合物作为流动相。在括号内表明不同的洗脱剂体系的使用。以下缩写用在本文中:DMSO-d<sub>6</sub>:六氘代二甲亚砜;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;M.P.:熔点;J:耦合常数,单位为 Hz;RT 或 rt:室温(22-26°C)。Aq.:水性;AcOEt:乙酸乙酯;equiv. 或 eq.:当量。

[0133] 中间体

[0134] 中间体 1

[0135] (5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酸

[0136]



[0137] 步骤 1: 6-氨基-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-二硫代甲酸甲酯:在 0°C 下向 6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶(50.0g, 322.24mmol) 在 DMSO(488ml) 中的搅拌溶液中滴加 8N 氢氧化钠(96.6ml) 和二硫化碳(12.53ml, 209.45mmol) 的溶液。生成的反应混合物在室温下剧烈搅拌 30min。反应混合物冷却到 0-5°C, 在 30min 内滴加硫酸二甲酯(31ml, 418mmol)。然后,反应混合物缓慢升至室温,再搅拌 3h。然后,混合物用水稀释(500ml),过滤收集沉淀出的固体,得到 30.2g 产物,黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CF<sub>3</sub>COOD) δ 2.73(s, 3H), 3.51(s, 3H), 3.62(s, 3H)。

[0138] 步骤 2: 5,7-二甲基-3-(甲基巯基)[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮:在氮气气氛中将步骤 1 中间体(15.0g, 60.64mmol) 和碘(15.39g, 60.64mmol) 在干 DMSO(250ml) 中的混合物在 100°C 下加热 3h。混合物冷却到室温,用水(200ml) 猝灭,过滤分离出的固体,用饱和硫代硫酸钠溶液(150ml)、水(100ml) 洗涤,干燥得到 13.4g 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.40(s, 3H)。

[0139] 步骤 3: 5,7-二甲基-3-(甲基磺酰基)[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,

7H)-二酮:向步骤2中间体(13.0g,53.49mmol)在乙腈和水(1:1,213.8ml)的混合物中的搅拌溶液中加入过硫酸氢钾(98.5g,160.49mmol),生成的悬浮液在室温下搅拌24h。过滤混合物,浓缩滤液。溶剂蒸发后得到的残余物溶解在氯仿(500ml)中,用盐水洗涤(150ml),用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。蒸发溶剂,得到12.6g产物,白色固体; $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.26(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

[0140] **步骤4:**(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙二酸二乙酯:在室温下在氮气气氛中向氢化钠(60%分散体,矿物油中,3.6g,90.9mmol)在干DMSO(113ml)中的搅拌悬浮液中加入丙二酸二乙酯(14.56g,90.9mmol)。氢气放出停止后,加入步骤3中间体(12.5g,45.45mmol),在80℃下加热2h。反应混合物冷却到室温,加入乙酸至pH 5,反应混合物用冷水稀释(300ml)。过滤收集沉淀出的固体,得到13.9g产物,白色固体; $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.32(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H), 3.40(s, 3H), 3.64(s, 3H), 4.24-4.37(m, 4H), 6.05(s, 1H)。

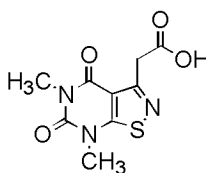
[0141] **步骤5:**(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酸乙酯:在室温下向步骤4中间体(13.8g,38.8mmol)在干乙醇(155ml)中的搅拌溶液中加入催化量的氢化钠(60%分散体,矿物油中,355mg,8.87mmol),反应混合物在氮气气氛中回流48h。减压下除去过量溶剂,残余物在冰浴中冷却,将1N HCl缓慢加到反应混合物中,过滤收集得到的固体,干燥,得到9.1g产物,黄色固体; $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.34(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 3.40(s, 3H), 3.63(s, 3H), 4.30(q,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.50(s, 2H)。

[0142] **步骤6:**(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酸:通过使用上述步骤5中间体(9.0g,31.8mmol)、6N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (80ml)和二噁烷(80ml),根据对于中间体1的步骤5所述的相同程序制备标题化合物,得到5.8g产物,黄色固体; $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.22(s, 3H), 3.46(s, 3H), 4.51(s, 2H), 13.45(br s, 1H)。

[0143] **中间体2**

[0144] (5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酸

[0145]



[0146] **步骤1:**6-氯-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮:向1,3-二甲基巴比妥酸(20.0g,128.09mmol)在水(10ml)中的搅拌溶液中,外部冷却下缓慢加入三氯氧磷(80ml),然后反应回流3h。反应混合物冷却至0℃,用冰冷水(350ml)猝灭。反应混合物用氯仿萃取(2×200ml),合并有机萃取物,用水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩得到21.0g产物,淡棕色固体; $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.33(s, 3H), 3.57(s, 3H), 5.94(s, 1H)。

[0147] **步骤2:**6-巯基-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮:在冰水浴中,将硫化氢钠水合物(74.77g,1335.243mmol)在水(125ml)中的溶液滴加到步骤1中间体(50.0g,286.532mmol)在氯仿(250ml)和乙醇(636ml)中的搅拌溶液中,混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物在室温下真空蒸发至干。得到的残余物溶解在水(100ml)中,用二氯甲烷萃取

(2×100ml)。水层用 1N HCl 酸化。过滤沉淀出的固体,用水洗涤 (2×100ml),干燥得到 49.22g 产物,淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.33(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.17(s, 2H)。

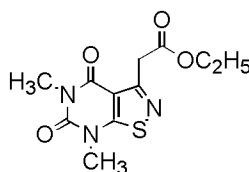
[0148] 步骤 3: 5-羟基-1,3-二甲基-2H-硫代吡喃并[2,3-d]嘧啶-2,4,7(1H, 3H)-三酮: 在氮气气氛中将步骤 2 中间体 (12.75g, 74.127mmol)、丙二酸 (9.30g, 88.953mmol)、乙酸 (7.41ml) 和乙酸酐 (16.8ml) 的混合物加热到 80℃ 保持 2h。反应混合物冷却到室温,用水 (50ml) 猝灭。过滤沉淀出的固体,用水洗涤 (2×50ml),充分干燥得到 14.4g 产物,棕色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.28(s, 3H), 3.48(s, 3H), 5.73(s, 1H), 13.76(br s, 1H)。

[0149] 步骤 4: (5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢异噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酸: 在氮气气氛中将步骤 3 中间体 (14.4g, 60.00mmol)、羟基胺盐酸盐 (14.6g, 210.00mmol) 和三乙胺 (30.4ml, 216.00mmol) 在干甲醇 (150ml) 中的混合物加热回流约 48h,蒸发至干后得到的残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取。在酸化水相后,产物用氯仿萃取 (3×100ml)。合并有机层,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩。得到的残余物用丙酮 (20ml) 研磨。过滤收集沉淀出的固体,得到 2.58g 产物,淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.22(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.96(s, 2H), 12.57(br s, 1H)。

[0150] 中间体 3

[0151] (5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酸乙酯

[0152]



[0153] 将中间体 2 (2.00g, 7.835mmol) 和浓硫酸 (0.5ml) 在干乙醇 (20.0ml) 中的混合物回流 4h。减压下完全蒸出溶剂,得到的残余物用水稀释 (50ml)。过滤沉淀出的固体,用水洗涤 (3×50ml),充分干燥,得到 1.75g 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.39(s, 3H), 3.56(s, 3H), 4.12(s, 2H), 4.21(q, J = 6.9Hz, 2H)。

[0154] 制备 2-氨基-4-芳基噻唑的通用程序:

[0155] 方法 1:

[0156] 在 0℃ 下向苯乙酮衍生物 (1.0equiv.) 在冰乙酸 (5vol.) 中的溶液中加入液溴 (1.0equiv.),反应混合物在室温下搅拌 2h。反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。经浓缩得到的粗产物溶解在干 THF (10vol.) 中,加入硫脲 (2.0equiv.),回流过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用硫代硫酸钠溶液洗涤,有机层用 1N HCl 处理,使胺形成盐。过滤收集沉淀出的盐。然后,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液处理盐,再生成胺。混合物用二氯甲烷萃取 (2×50ml),合并有机萃取物,用水和盐水洗涤。减压蒸发溶剂,得到 2-氨基-4-芳基噻唑衍生物。

[0157] 方法 2:

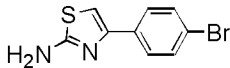
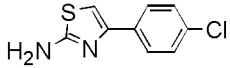
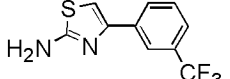
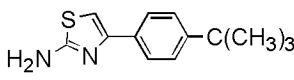
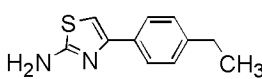
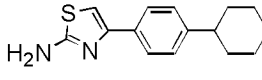
[0158] 将苯乙酮衍生物 (1.0equiv.)、硫脲 (2.0equiv.) 和碘 (1.0equiv.) 在干乙醇 (5vol.) 中的溶液回流 24h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,分离各层。有机层用硫代硫酸钠溶液洗涤,除去碘。乙酸乙酯溶液用 1N HCl 处理,过滤收集沉淀出的盐。按上面方法 1 中

所述再生成游离胺。

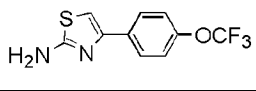
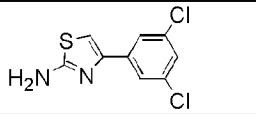
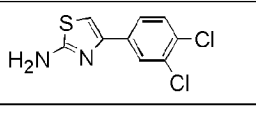
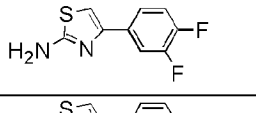
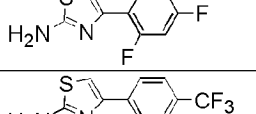
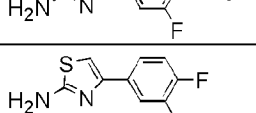
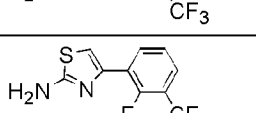
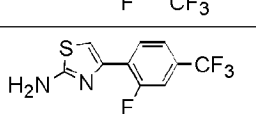
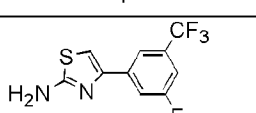
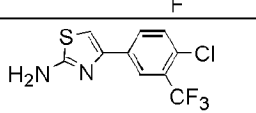
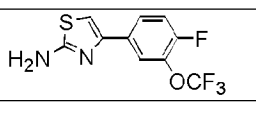
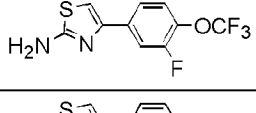
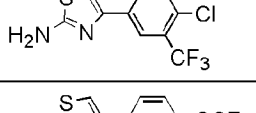
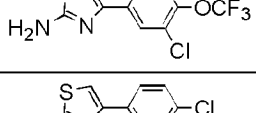
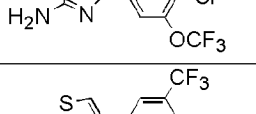
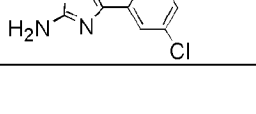

[0159] 所有 2-氨基-4-芳基噻唑衍生物均通过方法 1 或方法 2 从适宜的芳烷基酮开始制备。选定中间体的结构信息和表征数据示于表 1。

[0160] 表 1: 选定 2-氨基噻唑中间体的结构细节和  $^1\text{H}$  NMR 数据

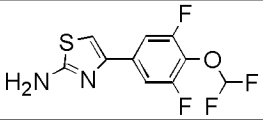
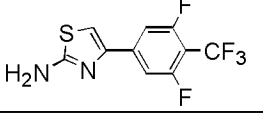
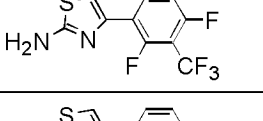
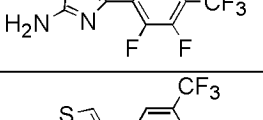
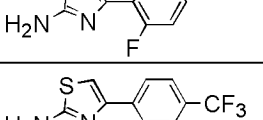
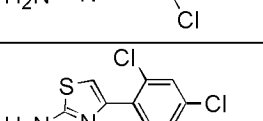
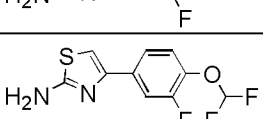
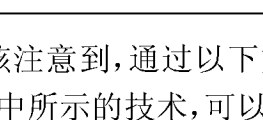
[0161]

No.	结构	分子式 (分子量)	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm, 300 MHz)
1.		$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$ 255.14	DMSO- $d_6$ : 7.61 (d, $J = 8.1$ , 2H); 7.46 (d, $J = 7.8$ , 2H); 6.70 (s, 1H); 4.99 (br s, 2H)。
2.		$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$ 210.68	DMSO- $d_6$ : 7.78 (d, $J = 8.4$ , 2H); 7.39 (d, $J = 7.8$ , 2H); 7.07 (br s, 2H); 7.05 (s, 1H)。
3.		$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ 244.24	$\text{CDCl}_3$ : 8.12-8.06 (m, 1H); 7.91 (d, $J = 6.9$ , 1H); 7.50-7.42 (m, 2H); 6.79 (s, 1H); 5.02 (br s, 2H)。
4.		$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ 232.35	DMSO- $d_6$ : 1.28 (s, 9H), 6.89 (s, 1H), 7.01 (br.s, 2H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。
5.		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ (220.07)	$\text{CDCl}_3$ : 7.66 (d, $J = 7.8$ , 2H); 7.20 (d, $J = 7.5$ , 2H); 6.65 (s, 1H); 5.06 (br s, 2H); 2.65 (d, $J = 7.5$ , 2H); 1.24 (t, $J = 7.2$ , 3H)。
6.		$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ (258.38)	$\text{CDCl}_3$ : 7.65 (d, $J = 7.8$ , 2H); 7.18 (d, $J = 7.8$ , 2H); 6.63 (s, 1H); 5.12 (br.s, 2H); 2.52-2.45 (m, 1H); 1.90-1.80 (m, 6H); 1.45-1.38 (m, 4H)。

[0162]

7.		C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S 260.24	CDCl <sub>3</sub> : 7.09 (s, 1H), 7.13 (br.s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H); 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H)。
8.		C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S 245.13	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.80 (s, 2H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.17 (br s, 2H)。
9.		C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S 245.13	CDCl <sub>3</sub> : 7.85 (s, 1H); 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1, 1H); 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.01 (br.s, 2H)。
10.		C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S (212.22)	CDCl <sub>3</sub> : 7.60-7.53 (m, 1H); 7.48-7.43 (m, 1H); 7.18-7.07 (m, 1H); 6.66 (s, 1H); 4.98 (br s, 2H)。
11.		C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S 212.22	CDCl <sub>3</sub> : 5.04 (br s, 2H), 6.80-6.93 (m, 3H), 7.95-8.04 (m, 1H)。
12.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 262.23	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.87-7.74 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.22 (br s, 2H)。
13.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 262.23	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.20 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)。
14.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 262.23	CDCl <sub>3</sub> : 5.04 (br s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 1H)。
15.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 262.23	CDCl <sub>3</sub> : 5.00 (br s, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.37 (d, <i>J</i> = 11.7, 1H); 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H); 8.18 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H)。
16.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S 262.23	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.23 (br s, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.55 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H); 7.89 (d, <i>J</i> = 10.2, 1H); 7.99 (s, 2H)。
17.		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S 278.68	CDCl <sub>3</sub> : 5.05 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。
18.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS 278.23	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.92-7.85 (m, 2H); 7.50 (t, <i>J</i> = 8.7, 1H); 7.18 (br s, 3H)。
19.		C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> OS 278.23	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.87-7.80 (m, 1H); 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H); 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.18 (br.s, 2H)。
20.		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (278.68)	CDCl <sub>3</sub> : 8.08 (s, 1H); 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H); 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H); 6.78 (s, 1H); 5.05 (br s, 2H)。
21.		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS 294.68	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.19 (br s, 2H), 7.57 (, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)。
22.		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS 294.68	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 7.22 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H)。
23.		C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S 278.68	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 8.17 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)。

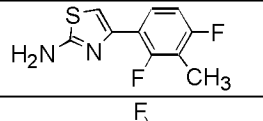
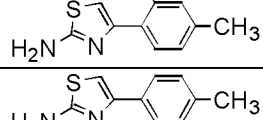
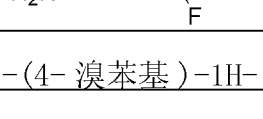
[0163]

24.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ (278.23)	DMSO- $d_6$ : 7.20 (br s, 2H), 7.24 (t, $J=72.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (d, $J=9.0$ , 2H)。
25.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- $d_6$ : 7.72 (d, $J=11.7$ , 2H); 7.52 (s, 1H); 7.29 (br s, 2H)。
26.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- $d_6$ : 8.35-8.21 (m, 1H); 7.48-7.35 (m, 1H); 7.21 (br s, 2H); 7.05 (s, 1H)。
27.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- $d_6$ : 7.24 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.65 (t, $J=7.2$ , 1H), 7.94 (t, $J=7.5$ , 1H)。
28.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$ : 8.36-8.29 (m, 1H); 7.73-7.65 (m, 1H); 7.58-7.50 (m, 1H); 7.26 (br.s, 2H); 7.13 (s, 1H)。
29.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- $d_6$ : 7.25 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。
30.		$C_9H_5Cl_2FN_2S$ (263.12)	$CDCl_3$ : 4.97 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)。
31.		$C_{10}H_7F_3N_2OS$ (260.24)	DMSO- $d_6$ : 7.75-7.62 (m, 2H); 7.33 (t, $J=8.1$ , 1H); 7.23 (t, $J=73.2$ , 1H); 7.12 (br.s, 3H)。

[0164] 还应该注意到,通过以下方法 1 或方法 2,从适宜的氟化苯甲酸或氟化苯乙酮开始,使用方案 9 中所示的技术,可以制备几种氟取代的 2-氨基-4-芳基噻唑。这种氨基噻唑中间体的几个例子示于表 2。

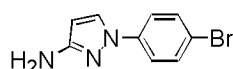
[0165] 表 2:氟取代的 2-氨基-4-芳基噻唑的结构

[0166]

No	结构	名称	分子式	分子量
1.		4-[(2,4-二氟-3-甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺	$C_{10}H_8F_2N_2S$	226.25
2.		4-[(2-氟-4-甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26
3.		4-[(3-氟-4-甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26

[0167] 制备 1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-胺

[0168]



[0169] 通过在适合的碱如乙醇钠存在下在回流乙醇中,使 4-溴苯肼与丙烯腈反应,然后用 N-溴琥珀酰亚胺氧化,制备标题化合物; $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.81 (br s, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H)。

[0170] 合成中使用的 3-(4-氯苯基)异噻唑-5-胺、3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-胺和

5-(4-溴苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺从Aldrich购得。

[0171] 通过使中间体 1-3 与适宜的芳基胺偶联成本文描述的示例性实施例。

[0172] 实施例

[0173] 实施例的制备的通用程序

[0174] 方法 A：

[0175] 向羧酸衍生物 (1.0equiv.) 在 1,2-二氯乙烷中的搅拌溶液中加入 EDCI (1.2equiv.)、HOBT (0.3equiv.) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.1equiv.)，混合物在室温下搅拌 10-15min。然后，加入适宜的胺 (1.0equiv.)，混合物在氮气气氛中在相同温度下搅拌 48h 或在回流温度下加热 24h。减压蒸发溶剂，得到的残余物用甲醇稀释，在室温下搅拌 30min。过滤收集分离出的固体。固体产物通过用异丙醇或甲醇重结晶进一步纯化，得到目标产物。

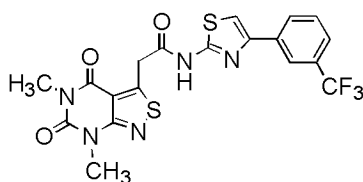
[0176] 方法 B：

[0177] 向适宜的噻唑胺 (1.2equiv.) 在干甲苯中的搅拌溶液中加入氢化钠，混合物在室温下搅拌 30min。加入异噻唑乙酸酯 (1.0equiv.)，混合物在氮气气氛中加热回流 24h。混合物冷却，通过加入 2N 盐酸酸化至 pH 6.0。过滤收集沉淀出的固体。产物通过结晶或通过使用甲醇-氯仿混合物的硅胶柱色谱法进一步纯化。

[0178] 实施例 1

[0179] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0180]

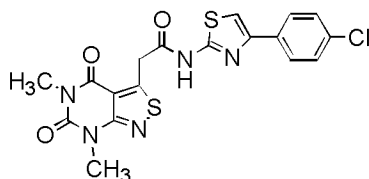


[0181] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物，包括在 EDCI 盐酸盐 (180mg, 0.940mmol)、HOBT (32mg, 0.235mmol) 和 DMAP (9.5mg, 0.078mmol) 存在下，在 1,2-二氯乙烷 (8ml) 中，在回流温度下，使中间体 1 (200mg, 0.784mmol) 与 4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (191mg, 0.784mmol) 偶联，得到 50mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 12.93 (br s, 1H)；APCI-MS (m/z) 482.07 (M+H)<sup>+</sup>。

[0182] 实施例 2

[0183] N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0184]



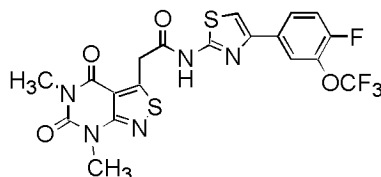
[0185] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物，包括在 EDCI 盐酸盐 (180mg,

0.940mmol)、HOBt (32mg, 0.235mmol) 和 DMAP (9.5mg, 0.078mmol) 存在下, 在 1,2-二氯乙烷 (8ml) 中, 在回流温度下, 使中间体 1 (200mg, 0.784mmol) 与 4-[4-氯苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (165mg, 0.784mmol) 偶联, 得到 25mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 12.88 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 448.14 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0186] 实施例 3

[0187] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0188]

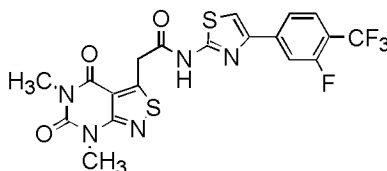


[0189] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物, 包括在 EDCI 盐酸盐 (180mg, 0.940mmol)、HOBt (32mg, 0.235mmol) 和 DMAP (9.5mg, 0.078mmol) 存在下, 在 1,2-二氯乙烷 (8ml) 中, 在回流温度下, 使中间体 1 (200mg, 0.784mmol) 与 4-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (218mg, 0.784mmol) 偶联, 得到 53mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.61 (t,  $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 12.91 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 516.07 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0190] 实施例 4

[0191] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0192]

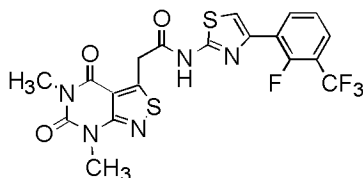


[0193] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物, 包括在 EDCI 盐酸盐 (180mg, 0.940mmol)、HOBt (32mg, 0.235mmol) 和 DMAP (9.5mg, 0.078mmol) 存在下, 在 1,2-二氯乙烷 (8.3ml) 中, 在回流温度下, 使中间体 1 (200mg, 0.784mmol) 与 4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (205mg, 0.784mmol) 偶联, 得到 18mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.23 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.86-8.07 (m, 4H), 12.96 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 500.06 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0194] 实施例 5

[0195] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0196]

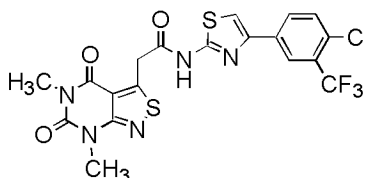


[0197] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(131mg, 0.687mmol)、HOBt(23mg, 0.171mmol)和DMAP(7mg, 0.057mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(6ml)中,在室温下,使中间体1(146mg, 0.572mmol)与4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(150mg, 0.572mmol)偶联,得到31mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.57(t, J = 8.1, 1H), 7.73-7.79(m, 2H), 8.30-8.36(m, 1H), 12.95(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 498.10 (M-H)<sup>-</sup>。

[0198] 实施例6

[0199] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0200]

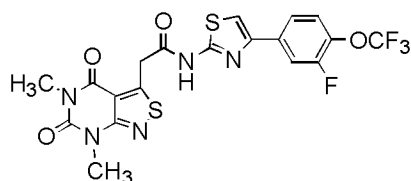


[0201] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(180mg, 0.941mmol)、HOBt(31mg, 0.235mmol)和DMAP(9.5mg, 0.0784mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(8ml)中,在室温下,使中间体1(200mg, 0.784mmol)与4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(218mg, 0.784mmol)偶联,得到50mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.81(s, 2H), 7.80-7.835(m, 1H), 8.00(s, 1H), 8.17-8.24(m, 1H), 8.34(s, 1H), 12.94(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 516.11 (M+H)<sup>+</sup>。

[0202] 实施例7

[0203] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0204]

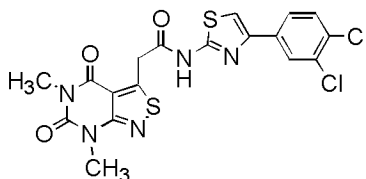


[0205] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(269mg, 1.411mmol)、HOBt(47mg, 0.352mmol)和DMAP(14mg, 0.117mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(6ml)中,在回流温度下,使中间体1(300mg, 1.176mmol)与4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(326mg, 1.176mmol)偶联,得到230mg产物,淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.80(s, 2H), 7.64(t, J = 8.4, 1H), 7.84-8.05(m, 3H), 12.90(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 516.14 (M+H)<sup>+</sup>。

[0206] 实施例8

[0207] N-[4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0208]

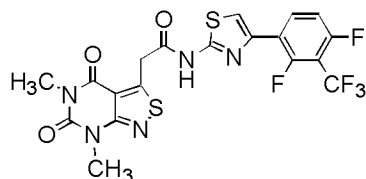


[0209] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(180.4mg, 0.941mmol)、HOBt(31mg, 0.235mmol)和DMAP(9.5mg, 0.078mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(7.8ml)中,在回流温度下,使中间体1(200mg, 0.784mmol)与4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-胺(192mg, 0.784mmol)偶联,得到23mg产物,淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.81(s, 2H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.86-7.92(m, 2H), 8.10-8.16(m, 1H), 12.88(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 482.13(M+H)<sup>+</sup>。

[0210] 实施例9

[0211] N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0212]

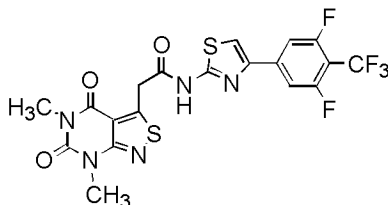


[0213] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(451mg, 2.352mmol)、HOBt(80mg, 0.588mmol)和DMAP(7mg, 0.057mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(19ml)中,在回流温度下,使偶联,中间体1(500mg, 1.960mmol)与4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(548mg, 1.960mmol)得到400mg产物,淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.52(t, J = 8.1, 1H), 7.71(s, 1H), 8.25-8.40(m, 1H), 12.94(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 518.04(M+H)<sup>+</sup>。

[0214] 实施例10

[0215] N-{4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0216]



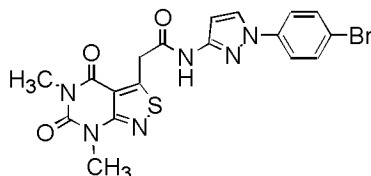
[0217] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(270mg, 1.411mmol)、HOBt(47mg, 0.352mmol)和DMAP(14.36mg, 0.117mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(11ml)中,在回流温度下,使中间体1(300mg, 1.176mmol)与4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(329mg, 1.1776mmol)偶联,得到50mg产物,灰白色固

体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.16 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.85, 7.89 (2s, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.98 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518.13 (M+H) $^+$ 。

[0218] 实施例 11

[0219] N-[1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0220]

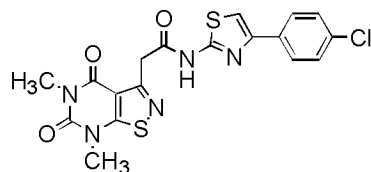


[0221] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(180mg, 0.940mmol)、HOBt(31mg, 0.224mmol)和DMAP(9.5mg, 0.078mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(7.8ml)中,在回流温度下,使中间体1(200mg, 0.784mmol)与1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-胺(186mg, 0.784mmol)偶联,得到130mg产物,淡黄色固体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.24 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 4H), 8.48 (s, 1H), 11.38 (brs, 1H); APCI-MS (m/z) 475.20 (M) $^+$ 。

[0222] 实施例 12

[0223] N-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0224]

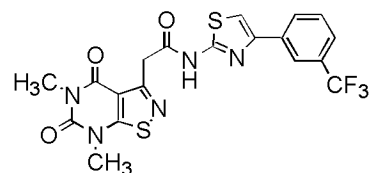


[0225] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,56mg, 1.412mmol)存在下,在干甲苯(7ml)中,使中间体3(200mg, 0.706mmol)与4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-胺(178mg, 0.847mmol)偶联,得到84mg产物,灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1, 2H), 12.58 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 448.12 (M+H) $^+$ 。

[0226] 实施例 13

[0227] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0228]



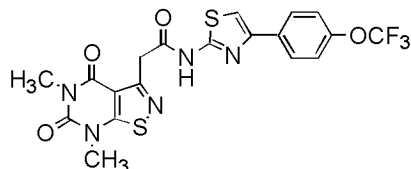
[0229] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,56mg, 1.062mmol)存在下,在干甲苯(5ml)中,使中间体3(200mg, 0.706mmol)与4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(205mg, 0.848mmol)偶联,得到23mg产物,灰白色固体;

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.49 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.99 (d,  $J = 6.9$ , 1H), 8.11 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 482.13 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0230] 实施例 14

[0231] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0232]

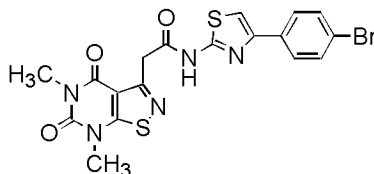


[0233] 根据通用程序 (方法 B) 制备标题化合物, 包括在氢化钠 (60% 分散体, 矿物油中, 25.2mg, 0.630mmol) 存在下, 在干甲苯 (3ml) 中, 使中间体 3 (90mg, 0.318mmol) 与 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (99mg, 0.381mmol) 偶联, 得到 60mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.7$ Hz, 2H), 12.61 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 498.28 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0234] 实施例 15

[0235] N-[4-(4-溴苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0236]

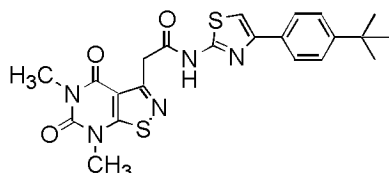


[0237] 根据通用程序 (方法 B) 制备标题化合物, 包括使偶联, 中间体 3 (150mg, 0.530mmol) 与 4-[4-溴苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (162mg, 0.636mmol) 在氢化钠 (60% 分散体, 矿物油中, 42.4mg, 1.06mmol) 存在下, 在干甲苯 (5.3ml) 中, 得到 50mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 12.59 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 490.04 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[0238] 实施例 16

[0239] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-叔丁基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0240]



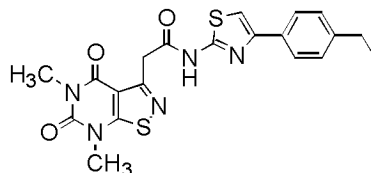
[0241] 根据通用程序 (方法 B) 制备标题化合物, 包括在氢化钠 (60% 分散体, 矿物油中, 42.4mg, 1.06mmol) 存在下, 在干甲苯 (5.3ml) 中, 使中间体 3 (150mg, 0.530mmol) 与 4-[4-叔丁基苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (147mg, 0.636mmol) 偶联, 得到 74mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.23 (s, 2H),

7.45(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.82(d, J = 8.4Hz, 2H), 12.56(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 470.22(M+H)<sup>+</sup>.

[0242] 实施例 17

[0243] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-乙基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0244]

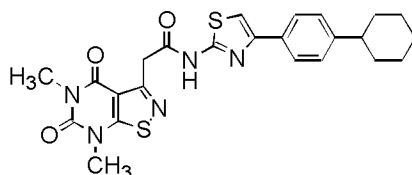


[0245] 根据通用程序(方法 B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.4mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体 3(150mg,0.530mmol)与 4-[4-乙基苯基]-1,3-噻唑-2-胺(147mg,0.636mmol)偶联,得到 120mg 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20(t, J = 7.2, 3H), 2.62(q, J = 7.2, 2H), 3.21(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.19(s, 2H), 7.25(d, J = 7.8, 2H), 7.43(s, 1H), 7.80(d, J = 8.4, 2H), 12.59(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 442.22(M+H)<sup>+</sup>.

[0246] 实施例 18

[0247] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-(4-环己基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0248]

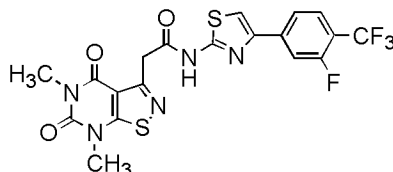


[0249] 根据通用程序(方法 B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.4mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体 3(150mg,0.530mmol)与 4-[4-环己基苯基]-1,3-噻唑-2-胺(147mg,0.636mmol)偶联,得到 150mg 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15-1.60(m, 6H), 1.65-1.83(m, 5H), 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.23(s, 2H), 7.28(d, J = 8.4, 2H), 7.53(s, 1H), 7.81(d, J = 7.8, 2H), 12.54(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 496.24(M+H)<sup>+</sup>.

[0250] 实施例 19

[0251] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0252]



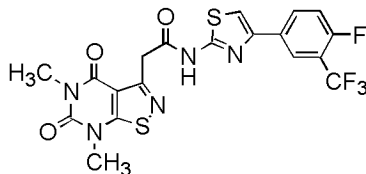
[0253] 根据通用程序(方法 B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,56mg,1.413mmol)存在下,在干甲苯(7ml)中,使中间体 3(200mg,0.706mmol)与

4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (222mg, 0.848mmol) 偶联, 得到 240mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.84-8.03 (m, 4H), 12.67 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 500.06 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0254] 实施例 20

[0255] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0256]

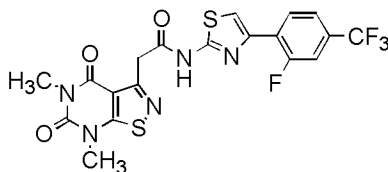


[0257] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物, 包括在 EDCI 盐酸盐 (133mg, 0.823mmol)、HOBT (27mg, 0.205mmol) 和 DMAP (8.38mg, 0.068mmol) 存在下, 在 1,2-二氯乙烷 (7ml) 中, 在回流温度下, 使中间体 2 (175mg, 0.686mmol) 与 4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (179mg, 0.686mmol) 偶联, 得到 16mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.62 (t,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (s, 1H), 8.23-8.31 (m, 2H), 12.64 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 500.09 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0258] 实施例 21

[0259] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0260]

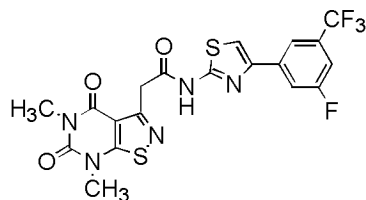


[0261] 根据通用程序 (方法 B) 制备标题化合物, 包括在氢化钠 (60% 分散体, 矿物油中, 42.3mg, 1.060mmol) 存在下, 在干甲苯 (6ml) 中, 使中间体 3 (150mg, 0.530mmol) 与 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (166mg, 0.836mmol) 偶联, 得到 80mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 11.7\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 12.68 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 500.01 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0262] 实施例 22

[0263] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0264]

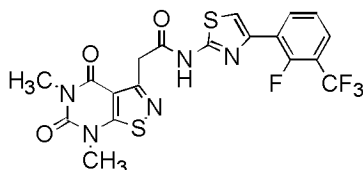


[0265] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,56.0mg,1.41mmol)存在下,在干甲苯(6ml)中,使中间体3(200mg,0.706mmol)与4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(221mg,0.847mmol)偶联,得到50mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.66(d, J = 8.1.7Hz, 1H), 8.00-8.14(m, 3H), 12.67(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 500.22(M+H)<sup>+</sup>。

[0266] 实施例 23

[0267] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

[0268]

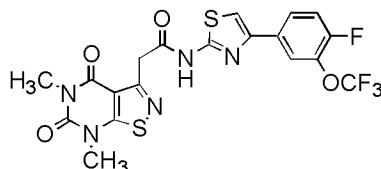


[0269] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.3mg,1.060mmol)存在下,在干甲苯(6ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与4-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(166mg,0.636mmol)偶联,得到130mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.25(s, 2H), 7.54(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.78(t, J = 6.9Hz, 1H), 8.33(t, J = 7.5Hz, 1H), 12.67(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 500.09(M+H)<sup>+</sup>。

[0270] 实施例 24

[0271] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

[0272]

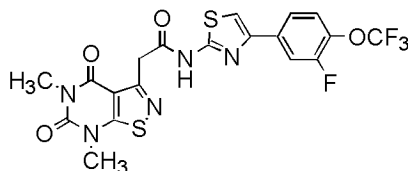


[0273] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,56.5mg,1.413mmol)存在下,在干甲苯(7ml)中,使中间体3(200mg,0.706mmol)与4-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(235mg,0.848mmol)偶联,得到105mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.23(s, 2H), 7.60(t, J = 9.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.96-8.06(m, 2H), 12.62(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 516.09(M+H)<sup>+</sup>。

[0274] 实施例 25

[0275] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

[0276]

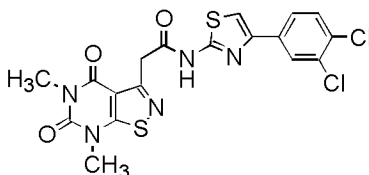


[0277] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺（235mg, 0.848mmol）偶联，得到 140mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.66(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.83-7.89(m, 2H), 7.98(d, J = 11.7, 2H), 12.64(br s, 1H)；APCI-MS(m/z) 516.03(M+H)<sup>+</sup>。

[0278] 实施例 26

[0279] N-[4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0280]

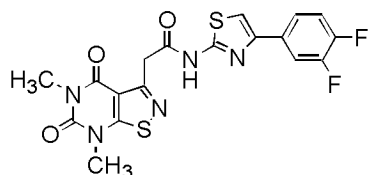


[0281] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-胺（207mg, 0.848mmol）偶联，得到 110mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.71(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.89(d, J = 8.4, 1H), 8.15(s, 1H), 12.61(br s, 1H)；APCI-MS(m/z) 482.16(M)<sup>+</sup>。

[0282] 实施例 27

[0283] N-[4-(3,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0284]

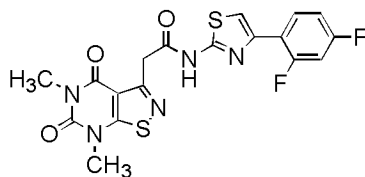


[0285] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-(3,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-胺（179mg, 0.848mmol）偶联，得到 60mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.52(q, J = 8.4Hz, 1H), 7.59-7.87(m, 2H), 7.88-7.97(m, 1H), 12.59(br s, 1H)；APCI-MS(m/z) 450.06(M+H)<sup>+</sup>。

[0286] 实施例 28

[0287] N-[4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0288]

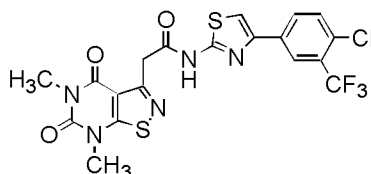


[0289] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-(2,4-二氟苯基)-1,3-噻唑-2-胺（179mg, 0.848mmol）偶联，得到 180mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.11-7.36 (m, 3H), 8.06 (q, J = 8.7, 1H), 12.62 (br s, 1H)；APCI-MS (m/z) 450.06 (M+H)<sup>+</sup>。

[0290] 实施例 29

[0291] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0292]

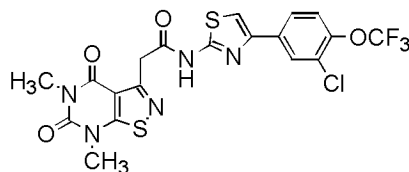


[0293] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺（236mg, 0.848mmol）偶联，得到 160mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)；APCI-MS (m/z) 516.22 (M+H)<sup>+</sup>。

[0294] 实施例 30

[0295] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0296]

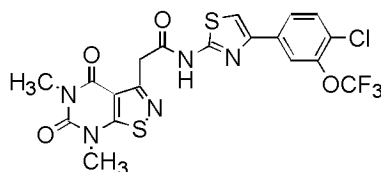


[0297] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，56.5mg, 1.413mmol）存在下，在干甲苯（7ml）中，使中间体 3（200mg, 0.706mmol）与 4-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺（249mg, 0.848mmol）偶联，得到 55mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  3.18 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)；APCI-MS (m/z) 532.11 (M+H)<sup>+</sup>。

[0298] 实施例 31

[0299] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

啉-3-基)-N-[4-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺  
[0300]

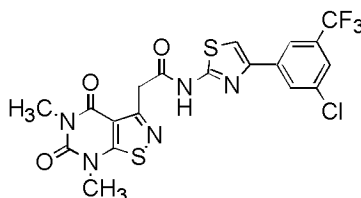


[0301] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.5mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.6ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(187mg,0.636mmol)偶联,得到110mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.23(s, 2H), 7.77(t, J = 8.4Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.97-8.05(m, 2H), 12.63(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 532.15(M+H)<sup>+</sup>。

[0302] 实施例 32

[0303] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0304]

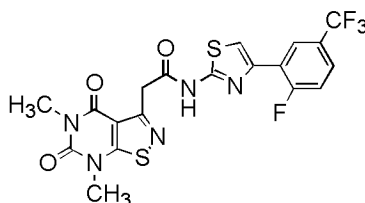


[0305] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.0mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与4-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(177mg,0.636mmol)偶联,得到123mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.83(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.30(s, 1H), 12.67(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 516.05(M+H)<sup>+</sup>。

[0306] 实施例 33

[0307] 2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-[4-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

[0308]

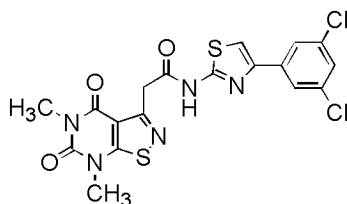


[0309] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,3-噻唑-2-胺(166mg,0.636mmol)偶联,得到90mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21(s, 3H), 3.48(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.60(t, J = 8.7, 1H), 7.69(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.41(d, J = 6.3, 1H), 12.69(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 500.06(M+H)<sup>+</sup>。

[0310] 实施例 34

[0311] N-[4-(3,5-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0312]

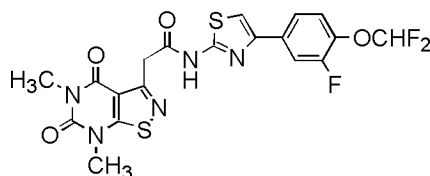


[0313] 根据通用程序(方法 B) 制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.5mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体 3(150mg,0.530mmol)与 4-(3,5-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-胺(155mg,0.636mmol) 偶联,得到 17mg 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s,3H),3.48(s,3H),4.24(s,2H),7.57(s,1H),7.92-7.97(m,3H),12.62(br s,1H);APCI-MS(m/z)480.13(M-H)<sup>-</sup>.

[0314] 实施例 35

[0315] N-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0316]

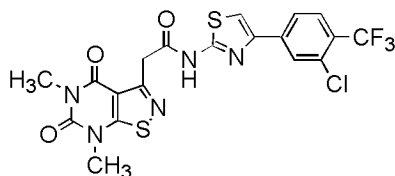


[0317] 根据通用程序(方法 B) 制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,26mg,0.530mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体 3(100mg,0.353mmol)与 4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-1,3-噻唑-2-胺(110mg,0.423mmol) 偶联,得到 70mg 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s,3H),3.48(s,3H),4.24(s,2H),7.29(t, J = 72.9Hz,1H),7.45(t, J = 8.4Hz,1H),7.73-7.93(m,3H),12.60(br s,1H);APCI-MS(m/z)498.23(M+H)<sup>+</sup>.

[0318] 实施例 36

[0319] N-{4-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0320]



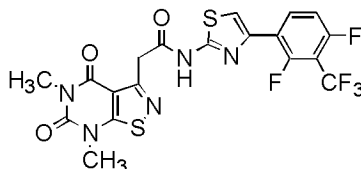
[0321] 根据通用程序(方法 B) 制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,24mg,0.600mmol)存在下,在干甲苯(3ml)中,使中间体 3(85mg,0.300mmol)与 4-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(100mg,0.360mmol) 偶联,得到 32mg 产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21(s,3H),3.48(s,3H),4.19(s,2H),

7.89-7.93 (m, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 516.12 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0322] 实施例 37

[0323] N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0324]

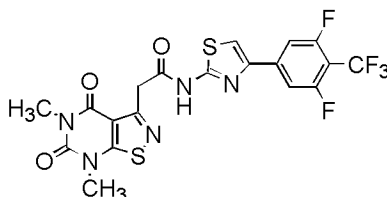


[0325] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(160mg, 0.834mmol)、HOBt(28mg, 0.207mmol)和DMAP(9mg, 0.068mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(8.3ml)中,在室温下,使中间体2(175mg, 0.686mmol)与4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(192mg, 0.686mmol)偶联,得到22mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.52 (t,  $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 516.07 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

[0326] 实施例 38

[0327] N-{4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0328]

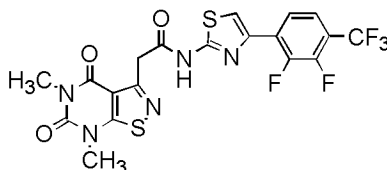


[0329] 根据通用程序(方法A)制备标题化合物,包括在EDCI盐酸盐(180mg, 0.941mmol)、HOBt(32mg, 0.235mmol)和DMAP(9.5mg, 0.078mmol)存在下,在1,2-二氯乙烷(8ml)中,在回流温度下,使中间体2(200mg, 0.784mmol)与4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(220mg, 0.784mmol)偶联,得到33mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 518.01 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0330] 实施例 39

[0331] N-{4-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧化-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0332]



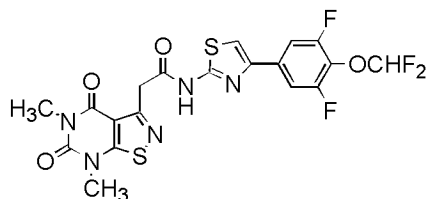
[0333] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氯化钠(60%分散体,矿物油中,

14.5mg, 0.352mmol) 存在下, 在干甲苯 (3ml) 中, 使中间体 3 (50mg, 0.176mmol) 与 4-[2, 3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (59mg, 0.212mmol) 偶联, 得到 50mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.78 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 8.02 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 12.73 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 518.10 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0334] 实施例 40

[0335] N-[4-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二氟苯基]-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢异噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0336]

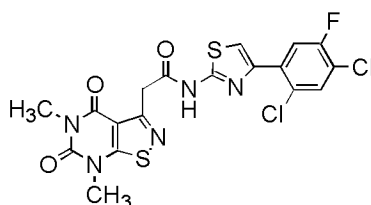


[0337] 根据通用程序 (方法 A) 制备标题化合物, 包括在 EDCI 盐酸盐 (180mg, 0.941mmol)、HOBt (32mg, 0.235mmol) 和 DMAP (9.5mg, 0.078mmol) 存在下, 在 1,2-二氯乙烷 (8ml) 中, 在回流温度下, 使中间体 2 (200mg, 0.784mmol) 与 4-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二氟苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (216mg, 0.784mmol) 偶联, 得到 38mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.18 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.26 (t,  $J = 72.3\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 516.05 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0338] 实施例 41

[0339] N-[4-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0340]

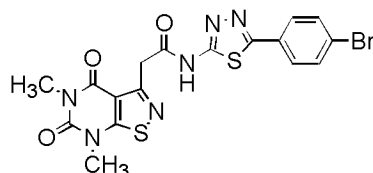


[0341] 根据通用程序 (方法 B) 制备标题化合物, 包括在氢化钠 (60%分散体, 矿物油中, 25mg, 0.628mmol) 存在下, 在干甲苯 (3ml) 中, 使中间体 3 (89mg, 0.314mmol) 与 4-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1,3-噻唑-2-胺 (100mg, 0.377mmol) 偶联, 得到 41mg 产物, 灰白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 12.63 (brs, 1H); APCI-MS ( $m/z$ ) 499.99 ( $\text{M}$ ) $^+$ 。

[0342] 实施例 42

[0343] N-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0344]

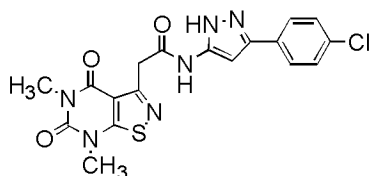


[0345] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.4mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与5-(4-溴苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(162mg,0.636mmol)偶联,得到240mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.28(s, 2H), 7.73(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.7Hz, 1H), 12.73(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 493.23(M)<sup>+</sup>.

[0346] 实施例 43

[0347] N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0348]

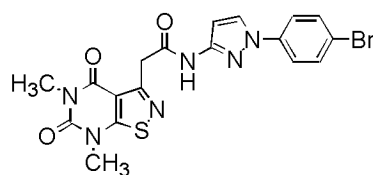


[0349] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,31.8mg,0.79mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-胺(123mg,0.636mmol)偶联,得到60mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.16(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.11(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.49(d, J = 8.1, 2H), 7.72(d, J = 8.7, 2H), 10.75(s, 1H), 12.92(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 431.08(M)<sup>+</sup>.

[0350] 实施例 44

[0351] N-[1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0352]

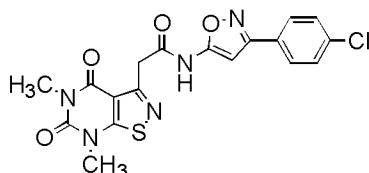


[0353] 根据通用程序(方法B)制备标题化合物,包括在氢化钠(60%分散体,矿物油中,42.4mg,1.06mmol)存在下,在干甲苯(5.3ml)中,使中间体3(150mg,0.530mmol)与1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-胺(151mg,0.636mmol)偶联,得到80mg产物,灰白色固体;<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.13(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.68(d, J = 9.0, 2H), 7.74(d, J = 9.0, 2H), 8.42(s, 1H), 11.01(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 475.11(M)<sup>+</sup>.

[0354] 实施例 45

[0355] N-[3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺

[0356]



[0357] 根据通用程序（方法 B）制备标题化合物，包括在氢化钠（60%分散体，矿物油中，42.4mg, 1.06mmol）存在下，在干甲苯（5.3ml）中，使中间体 3（150mg, 0.530mmol）与 3-(4-氯苯基)异噻唑-5-胺（123mg, 0.636mmol）偶联，得到 80mg 产物，灰白色固体；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4, 2H), 7.87 (d, J = 8.7, 2H), 12.10 (br s, 1H) ;APCI-MS(m/z) 432.30 (M+H)<sup>+</sup>。

[0358] 使用按方法 A 或 B 中所述的类似程序，通过使异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶二酮乙酸或异噻唑并 [3,4-d] 嘧啶二酮乙酸或其酯与选自表 2 的适宜的氟化 2-氨基-4-芳基噻唑偶联，可以制备具有多个氟取代基的异噻唑并嘧啶二酮乙酰胺的额外例子（如表 3 所示）。

[0359] 表 3 :氟化异噻唑并嘧啶二酮乙酰胺衍生物的额外例子

[0360]

No.	分子结构	化学名称	分子式	分子量
1		2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2,4-二氟-3-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	463.49
2		2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[2-氟-4-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	445.50
3		2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[5,4-d]嘧啶-3-基)-N-{4-[3-氟-4-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	445.50
4		N-{4-[2,4-二氟-3-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	463.49
5		N-{4-[2-氟-4-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	445.50
6		N-{4-[3-氟-4-甲基苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(5,7-二甲基-4,6-二氧代-4,5,6,7-四氢[1,2]噻唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙酰胺	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	445.50

[0361] 药理活性

[0362] 根据 (a)Tóth, A. 等人, Life Sciences, 2003, 73, 487-498 ;(b)McNamaraC, R. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. , 2007, 104, 13525-13530 中记载的改进程序筛选本发明的示例性实施例的 TRPA1 活性。可以通过本领域技术人员已知的其他方法和程序进行化合物的筛选。

[0363] 使用 <sup>45</sup>Ca 吸收分析筛选 TRPA1 拮抗剂:

[0364] 作为对放射性钙的异硫氰酸烯丙酯 (AITC) 诱导的细胞吸收的抑制, 测量 TRPA1 受体激活的抑制。

[0365] 将测试化合物溶解在 100% DMSO 中, 制备 10mM 的储备溶液, 然后使用含有 0.1% BSA 和 1.8mM CaCl<sub>2</sub> 的普通培养基稀释, 获得所需浓度。反应中的 DMSO 终浓度为 0.5% (v/v)。表达 CHO 细胞的人 TRPA1 在含有 10% FBS、1% 青霉素-链霉素溶液和 400 μg/ml G-418 的 F-12DMEM 培养基中生长。表达 CHO 细胞的大鼠 TRPA1 在含有 10% FBS、1% 青霉素-链霉素溶液和 400 μg/ml 博莱霉素的 F-12DMEM 培养基中生长。在分析之前 24h, 将细胞接种在 96 孔板中, 使得在实验那天获得约 50,000 个细胞/孔。用测试化合物处理细胞 10 分钟, 然后加入终浓度为 30 μM (对于人 TRPA1) 和 / 或 10 μM (对于大鼠 TRPA1) 的 AITC 和 5 μCi/ml <sup>45</sup>Ca<sup>+2</sup>, 保持 3 分钟。使用含有 1% Triton X-100、0.1% 脱氧胆酸盐和 0.1% SDS 的缓冲液洗涤和裂解细胞。在加入液体闪烁剂后, 在 Packard TopCount 中测量裂解液中的放射性 (Toth 等人, Life Sciences (2003) 73, 487-498 ;McNamara CR 等人, Proceedings of the National Academy of Sciences, (2007) 104, 13525-13530)。

[0366] 绘制浓度响应曲线, 作为在缺少测试拮抗剂下获得的最大响应%。使用 GraphPad PRISM 软件, 通过非线性回归分析, 可以从浓度响应曲线计算出 IC<sub>50</sub> 值。

[0367] 使用上述分析程序测试制备的各化合物, 获得的结果示于表 4。对于选定实施例, 浓度为 1.0 μM 和 10.0 μM 下的抑制%连同 IC<sub>50</sub> (nM) 详细示于表中。化合物的 IC<sub>50</sub> (nM) 值示于表 4, 其中“A”是指 IC<sub>50</sub> 值小于 50nM, “B”是指 IC<sub>50</sub> 值为 50.01 ~ 100.0nM, “C”是指 IC<sub>50</sub> 值大于 100.0nM。

[0368] 表 4: 本发明化合物的体外筛选结果

[0369]

实施例	人 TRPA1			大鼠 TRPA1		
	抑制%		IC <sub>50</sub> 值 (nM)	抑制%		IC <sub>50</sub> 值 (nM)
	1.0 μM	10.0 μM		1.0 μM	10.0 μM	
实施例 1	95.23	100	A	71.29	100	C
实施例 2	99.71	100	A	34.88	43.78	---
实施例 3	95.54	99.5	A	68.51	98.26	C
实施例 4	99.76	99.99	A	72.22	100	---
实施例 5	98.12	99.13	A	95.6	98.5	---
实施例 6	99.29	99.64	A	97.34	99.34	C
实施例 7	100	99.48	A	79.39	100	C
实施例 9	98.4	98.06	A	94.74	94.14	---
实施例 10	99.92	100	---	35.23	68.40	---
实施例 11	100	100	A	22.87	39.67	--
实施例 12	98.4	99.18	A	94.58	99.49	C
实施例 13	99.65	99.8	A	99.32	99.32	---
实施例 19	99.73	100	A	99.49	99.27	A
实施例 20	99.64	99.77	A	99.65	100	A
实施例 21	99.47	99.99	A	100	100	A
实施例 22	100.00	100.00	A	98.34	100	---
实施例 23	99.32	100	A	100	100	A
实施例 24	99.56	100	A	100	99.77	B
实施例 25	99.89	100	A	98.78	100.00	B
实施例 26	99.9	99.5	A	97.74	100.00	C
实施例 27	97.83	99.83	A	81.78	99.60	C
实施例 28	98.02	99.6	A	92.85	100.00	---
实施例 29	98.07	99.63	A	100	100	A
实施例 30	95.59	99.71	A	100	99.31	B
实施例 31	99.15	99.20	---	99.59	96.16	---
实施例 32	99.20	99.40	---	99.81	100	---
实施例 35	98.33	99.33	A	---	---	A
实施例 36	100	99.87	A	100	100	A
实施例 37	99.76	99.87	---	96.54	95.79	---
实施例 38	99.81	99.91	A	98.96	99.19	A