



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101835751 A

(43) 申请公布日 2010.09.15

(21) 申请号 200880112846.7

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2008.10.24

代理人 刘健 郭文洁

(30) 优先权数据

60/982200 2007.10.24 US

12/256924 2008.10.23 US

(51) Int. Cl.

C07D 213/06 (2006.01)

C07D 213/62 (2006.01)

C07D 277/22 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日
2010.04.22

(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2008/081042 2008.10.24

(87) PCT申请的公布数据
W02009/055629 EN 2009.04.30

(71) 申请人 雅培制药有限公司
地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 A·R·冈特塞安 R·G·施米德特
E·K·拜伯特 J·F·达宁
M·E·科特

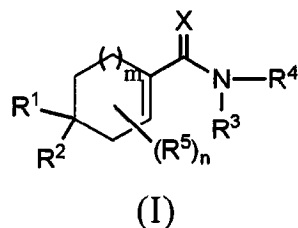
权利要求书 4 页 说明书 47 页

(54) 发明名称

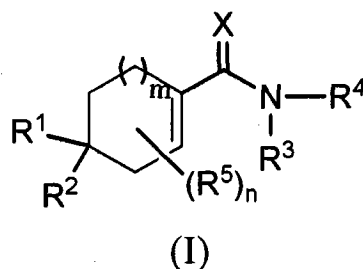
环己烯酰胺衍生物及其作为 TRPV1 拮抗剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、m 和 n 为在说明书和权利要求书中定义的, 其为 TRPV1 拮抗剂。本发明还公开了包含这样的化合物的组合物和使用这样的化合物和组合物治疗病症和障碍的方法。



1. 式 (I) 的化合物或其可药用盐、前药、前药的盐或其组合



其中

R^1 为苯基或单环杂芳基,各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R^6 基团代表的取代基取代;

R^2 为卤素、烷基,卤代烷基、 $-CN$ 、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (卤代烷基)、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)或 $-N$ (烷基)₂;或

R^2 和相邻碳原子与 R^2 连接的碳原子一起形成 3-6 元单环烷基环,其任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自下述的取代基取代:烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、卤代烷基、芳基烷基、芳基、氨基烷基、氨基和卤素,其中芳基和所述芳基烷基的芳基部分各自独立地为未取代的或被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的取代基取代的:烷基、链烯基、炔基、卤素、 $-OH$ 、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (卤代烷基)、氨基和卤代烷基;

R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环,其中 R^4 各自任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个由 R^7 基团代表的取代基取代;

R^5 代表在环烯环上的任选的取代基,其为卤代烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、烷基、链烯基、炔基或 $-G^1$;

X 为 O 、 S 或 $N(R^z)$,其中 R^z 为氢、烷基或 CN ;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0 或 1;

R^7 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、氧代、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-G^2$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)R^a$ 、 $-N(R^c)S(O)_2R^b$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)O(R^a)$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^c)$ 、卤代烷基、 $-(CR^jR^k)_p-CN$ 、 $-(CR^jR^k)_p-OR^a$ 、 $-(CR^jR^k)_p-OC(O)R^a$ 、 $-(CR^jR^k)_p-SR^a$ 、 $-(CR^jR^k)_p-S(O)R^b$ 、 $-(CR^jR^k)_p-S(O)_2R^b$ 、 $-(CR^jR^k)_p-N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^jR^k)_p-N(R^c)C(O)R^a$ 、 $-(CR^jR^k)_p-N(R^c)S(O)_2R^b$ 、 $-(CR^jR^k)_p-N(R^c)C(O)N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^jR^k)_p-N(R^c)S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^jR^k)_p-C(O)R^a$ 、 $-(CR^jR^k)_p-C(O)O(R^a)$ 、 $-(CR^jR^k)_p-C(O)N(R^a)(R^c)$ 或 $-(CR^jR^k)_p-G^2$;

R^a 每次出现时独立地为氢、烷基、卤代烷基、 $-G^2$ 或 $-(CR^uR^v)_w-G^2$;

R^b 每次出现时独立地为烷基、卤代烷基、 $-G^2$ 或 $-(CR^uR^v)_w-G^2$;

G^1 和 G^2 各自独立地为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环;各自独立地为未取代的或被 1、2、3、4、5 或 6 个由 R^8 基团代表的取代基取代;

R^6 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)O(R^d)$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^f)$ 、卤代烷基、 $-(CR^sR^t)_q-CN$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OR^a$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OC(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-SR^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)O(R^d)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)N(R^d)(R^f)$ 或 $-(CR^sR^t)_q-G^2$;

${}_q\text{-S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{C(O)R}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)R}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)O(R}^d)$ 或 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ ；

R^8 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、氧代、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $-\text{OR}^d$ 、 $-\text{OC(O)R}^d$ 、 $-\text{SR}^d$ 、 $-\text{S(O)R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-\text{N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-\text{N(R}^f)\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N(R}^f)\text{C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-\text{N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{C(O)O(R}^d)$ 、 $-\text{C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、卤代烷基、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-CN}$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-OR}^a$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-OC(O)R}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-SR}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-S(O)R}^e$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{C(O)R}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{R}^e$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-N(R}^f)\text{S(O)}_2\text{N(R}^d)(\text{R}^f)$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)R}^d$ 、 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)O(R}^d)$ 或 $-(\text{CR}^s\text{R}^t)_q\text{-C(O)N(R}^d)(\text{R}^f)$ ；

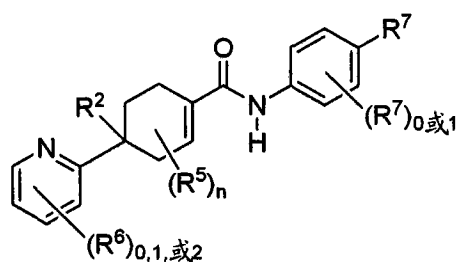
R^c 、 R^d 和 R^f 每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤代烷基；

R^e 每次出现时各自独立地为烷基或卤代烷基；

R^j 、 R^k 、 R^s 、 R^t 、 R^u 和 R^v 每次出现时各自独立地为氢、卤素、烷基或卤代烷基；和

p 、 q 和 w 每次出现时各自独立地为 1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 R^2 为卤素或烷基。
3. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 m 为 1 和 X 为 0。
4. 根据权利要求 3 的化合物或其可药用盐，其中 R^1 为任选取代的苯基。
5. 根据权利要求 3 的化合物或其可药用盐，其中 R^1 为任选取代的单环杂芳基。
6. 根据权利要求 5 的化合物或其可药用盐，其中所述单环杂芳基为吡啶基。
7. 根据权利要求 5 的化合物或其可药用盐，其中 R^4 为任选取代的杂芳基。
8. 根据权利要求 5 的化合物或其可药用盐，其中 R^4 为任选取代的苯基。
9. 根据权利要求 8 的化合物或其可药用盐，其中 R^2 为卤素或烷基。
10. 根据权利要求 1 具有式 (III) 的化合物或其可药用盐



(III)

其中 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 为如在式 (I) 中定义的。

11. 权利要求 10 的化合物或其可药用盐，其中 R^2 为卤素或烷基。
12. 权利要求 13 的化合物或其可药用盐，其中 n 为 0。
13. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，选自
 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
 N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；
 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
 N-(4-叔丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
N-(4-氯苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
N-(4-叔-丁基苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
N-(4-叔-丁基苯基)-4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(五氟-λ 6-硫烷基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4R)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4S)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-[3-(二甲基氨基)吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
(4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
N-{4-[(二氟甲基)磺酰基]苯基}-4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(五氟-λ 6-硫烷基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-(4-异丙基苯基)环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}双环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；和
N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己-1-烯-1-甲酰胺。

14. 药物组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求1的式(I)的化合物或其可药用盐和可药用载体。

15. 权利要求14的药物组合物，其进一步包含扑热息痛或一种或更多种非甾体抗炎药或其组合。

16. 权利要求15的药物组合物，其中所述非甾体抗炎药为布洛芬。

17. 一种治疗需要这样的治疗的宿主哺乳动物中通过抑制瞬时电位香草素受体-1 (TRPV1) 改善的病症的方法，其包括给药治疗有效量的根据权利要求1的式(I)的化合物或其可药用盐。

18. 一种治疗需要这样的治疗的哺乳动物中疼痛的方法，其包括给药治疗有效量的根据权利要求1的式(I)的化合物或其可药用盐。

19. 权利要求18的方法，其进一步包括共同给药扑热息痛或一种或更多种非甾体抗炎药或其组合的步骤。

20. 权利要求19的方法，其中所述非甾体抗炎药为布洛芬。

21. 一种用于治疗如下病症的方法：急性脑缺血、疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、异常性疼痛、炎症性疼痛、疱疹后神经痛、神经病、神经痛、糖尿病神经病变、HIV-相关神经病、神经损伤、类风湿性关节炎痛、骨关节炎疼痛、灼伤、背痛、内脏痛、癌症痛、牙痛、头痛、偏头痛、腕管综合征、纤维肌痛、神经炎、坐骨神经痛、骨盆过敏症、骨盆痛、月经痛、膀胱疾病、排尿障碍、肾绞痛；炎症、神经变性疾病、肺部疾病、胃肠疾病、局部缺血、呕吐或肥胖症，所述方法包括为有此需要的受试者给药治疗有效量的根据权利要求1的式(I)的化合物或其可药用盐的步骤。

环己烯酰胺衍生物及其作为 TRPV1 拮抗剂的用途

技术领域

[0001] 本发明整体上涉及包含环烯的化合物、包含这样的化合物的组合物和使用这样的化合物和组合物治疗病症 (conditions) 和障碍 (disorders) 的方法。

背景技术

[0002] 伤害性感受器 (nociceptor) 是初级感觉传入 (C 和 A δ 纤维) 神经元, 所述神经元由大量伤害性刺激 (包括化学、机械、热和质子 (pH < 6) 形式 (modality)) 激活。亲脂性香草素, 辣椒素, 通过特异性细胞表面辣椒素受体 (作为瞬时电位香草素受体 -1 (TRPV1) 克隆) 激活初级感觉纤维。TRPV1 也称为香草素受体 -1 (VR1)。辣椒素的皮下给药特征是最初产生灼热感或辛辣感 (hot sensation), 随后是长时间的痛觉丧失。认为 TRPV1 受体激活作用的止痛成分是通过初级感觉传入末端的辣椒素诱导性脱敏作用介导。因此, 辣椒素的长期镇痛作用促进了辣椒素类似物作为止痛剂的临床应用。此外, 辣椒素受体拮抗剂辣椒平 (capsazepine), 在动物模型中能够减少炎症诱发的痛觉过敏。TRPV1 受体还集中在感觉传入上, 其刺激膀胱。当注射到膀胱中时, 辣椒素或树脂胶毒素 (resiniferatoxin) 显示出可改善失禁症状。

[0003] TRPV1 受体被称作有害刺激的“多觉探测器 (polymodal detector)”, 因为它可被多种方式激活。受体通道可被辣椒素和其他香草素激活, 因此可被归类为配体门控离子通道。辣椒素激活 TRPV1 受体可被竞争性 TRPV1 受体拮抗剂辣椒平阻断。所述通道还可被质子激活。在弱酸性条件 (pH 6-7) 下, 辣椒素对受体亲和力增加, 而在 pH < 6 时, 发生直接激活所述通道。另外, 当细胞膜的温度达到 43°C 时, 通道打开。因此, 在不存在配体的情况下, 热可以直接控制通道的开放。辣椒素类似物辣椒平是辣椒素的竞争性拮抗剂, 可阻断响应辣椒素、酸或热的通道激活。

[0004] 所述通道是非特异性阳离子导体。细胞外钠和钙通过通道孔进入, 导致细胞膜去极化。这种去极化增加了神经元的兴奋性, 导致动作电位激发并将有害的神经脉冲传递到脊髓。另外, 外周终端的去极化可导致炎症性肽, 比如但不限于 P 物质和 CGRP 的释放, 引起组织的外周致敏增强。

[0005] 最近, 两个小组报道了缺乏 TRPV1 受体的“敲除”小鼠的产生。这些动物的感觉神经元 (背根神经节) 电生理研究显示了对包括辣椒素、热和 pH 降低的有害刺激明显没有反应。这些动物没有显示任何明显的行为损伤征兆, 并且相对于野生型小鼠, 显示出对急性无害热刺激和机械刺激的响应没有差异。TRPV1 (-/-) 小鼠也没有显示对神经损伤诱发的机械或热伤害感受的敏感性降低。然而, TRPV1 敲除小鼠对皮内辣椒素、暴露于强热 (50-55°C) 的有害效应不敏感, 并且在皮内给药角叉菜胶后没有发生热痛觉过敏。

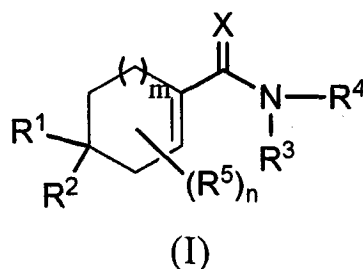
[0006] 在本文中, 我们描述了新系列的 TRPV1 拮抗剂。

发明内容

[0007] 本发明整体上提供包含环烯的化合物和药物组合物及使用这些化合物和药物组

合物治疗障碍的方法。

[0008] 本发明的一个方面涉及式 (I) 的化合物或其可药用盐、前药、前药的盐或其组合，
[0009]



[0010] 其中

[0011] R^1 为苯基或单环杂芳基，各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R^6 基团代表的取代基取代；

[0012] R^2 为卤素、烷基、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (卤代烷基)、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (烷基)或 $-N$ (烷基)₂；或

[0013] R^2 和相邻碳原子与 R^2 连接的碳原子一起形成 3-6 元单环环烷基环，其任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自下述的取代基取代：烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、卤代烷基、芳基烷基、芳基、氨基烷基、氨基和卤素，其中芳基和所述芳基烷基的芳基部分各自独立地为未取代的或被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的取代基取代的：烷基、链烯基、炔基、卤素、 OH 、 O (烷基)、 O (卤代烷基)、氨基和卤代烷基；

[0014] R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0015] R^4 为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环，其中 R^4 各自任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个由 R^7 基团代表的取代基取代；

[0016] R^5 代表在环烯环上的任选的取代基，其为卤代烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 、 $N(H)$ (烷基)、 N (烷基)₂、烷基、链烯基、炔基或 $-G^1$ ；

[0017] X 为 O 、 S 或 $N(R^z)$ ，其中 R^z 为氢、烷基或 CN ；

[0018] m 为 0、1 或 2；

[0019] n 为 0 或 1；

[0020] R^7 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、氧代、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-G^2$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^c)C(O)R^a$ 、 $-N(R^c)S(O)_2R^b$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^a)(R^c)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)O(R^a)$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^c)$ 、卤代烷基、 $-(CR^{jR^k})_p-CN$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-OR^a$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-OC(O)R^a$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-SR^a$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-S(O)R^b$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-S(O)_2R^b$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-N(R^c)C(O)R^a$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-N(R^c)S(O)_2R^b$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-N(R^c)C(O)N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-N(R^c)S(O)_2N(R^a)(R^c)$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-C(O)R^a$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-C(O)O(R^a)$ 、 $-(CR^{jR^k})_p-C(O)N(R^a)(R^c)$ 或 $-(CR^{jR^k})_p-G^2$ ；

[0021] R^a 每次出现时独立地为氢、烷基、卤代烷基、 $-G^2$ 或 $-(CR^{uR^v})_w-G^2$ ；

[0022] R^b 每次出现时独立地为烷基、卤代烷基、 $-G^2$ 或 $-(CR^{uR^v})_w-G^2$ ；

[0023] G^1 和 G^2 各自独立地为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环；各自独立地为未取代的或被 1、2、3、4、5 或 6 个由 R^8 基团代表的取代基取代；

[0024] R^6 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-OR^d$ 、 $-OC(O)$

R^d 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)O(R^d)$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^f)$ 、卤代烷基、 $-(CR^sR^t)_q-CN$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OR^a$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OC(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-SR^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)O(R^d)$ 、或 $-(CR^sR^t)_q-C(O)N(R^d)(R^f)$ ；

[0025] R^8 每次出现时独立地为烷基、链烯基、炔基、氧代、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)O(R^d)$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^f)$ 、卤代烷基、 $-(CR^sR^t)_q-CN$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OR^a$ 、 $-(CR^sR^t)_q-OC(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-SR^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2R^e$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)C(O)N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-N(R^f)S(O)_2N(R^d)(R^f)$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)R^d$ 、 $-(CR^sR^t)_q-C(O)O(R^d)$ 或 $-(CR^sR^t)_q-C(O)N(R^d)(R^f)$ ；

[0026] R^c 、 R^d 和 R^f 每次出现时各自独立地为氢、烷基或卤代烷基； R^e 每次出现时各自独立地为烷基或卤代烷基；

[0027] R^j 、 R^k 、 R^s 、 R^t 、 R^u 和 R^v 每次出现时各自独立地为氢、卤素、烷基或卤代烷基；和

[0028] p 、 q 和 w 每次出现时各自独立地为 1、2、3 或 4。

[0029] 本发明的另一个方面涉及药物组合物，其包含单独给药或与扑热息痛 (acetaminophen) 或与一种或更多种非甾体抗炎药 (NSAID) 或其组合共同给药的一种或更多种本发明的化合物或其可药用盐或溶剂化物和一种或更多种可药用载体。

[0030] 还一个方面提供用于治疗如本文下面定义的疾病或障碍的方法。所述方法包括为有此需要的受试者给药治疗有效量的单独的一种或更多种本发明的化合物或其可药用盐或溶剂化物，任选地和一种或更多种可药用载体，及与一种或更多种非甾体抗炎药 (NSAID) 或与扑热息痛或其组合的组合的步骤。

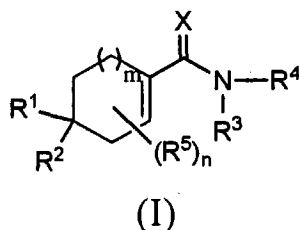
[0031] 本发明的进一步的方面提供单独的本发明的化合物或其可药用盐或溶剂化物、或与扑热息痛、或与一种或更多种非甾体抗炎药 (NSAID)、或与扑热息痛和 NSAID 的组合的组合；单独或与一种或更多种其可药用盐的组合在制备用于治疗如本文下面定义的疾病或障碍的药物中的用途。

[0032] 应当理解前文的一般说明及以下的详细说明仅仅为示例性的，而不限本本发明。

[0033] 详细说明

[0034] 本发明公开了式 (I) 的化合物，

[0035]



[0036] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 m 和 n 为在上述的发明内容和下述的详细说明中定义的。还公开了包含这样的化合物的药物组合物和使用这样的化合物和组合物治疗病症和障碍

的方法。

[0037] 在各种实施方案中,本发明提供了至少一种变量,所述变量在任何取代基或本发明的化合物中或本文的任何其他式中出现不止一次。每次出现时的变量的定义与另一次出现时变量的定义无关。进一步地,只有当这样的组合产生稳定的化合物时,取代基的组合才是允许的。稳定的化合物是可从反应混合物中分离的化合物。

[0038] a. 定义

[0039] 当在说明书和附加权利要求书中使用时,除非有相反的规定,下列术语具有以下指定的含义:

[0040] 如本文使用的术语“链烯基”是指包含 2 至 10 个碳原子并包含至少 1 个碳-碳双键的直链或支链烃。链烯基的代表性实例包括,但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和 3-癸烯基。

[0041] 如本文使用的术语“烷基”指包含 1 至 10 个碳原子的饱和的直链或支链烃。如本文使用的术语“C₁₋₆ 烷基”指包含 1 至 6 个碳原子的饱和的直链或支链烃。如本文使用的术语“C₁₋₃ 烷基”指包含 1 至 3 个碳原子的饱和的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括,但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、1-乙基丙基、1,2,2-三甲基丙基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0042] 如本文使用的术语“烷氧基”指通过氧原子附加到母体分子部分上的如本文定义的烷基。烷氧基的代表性实例包括,但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0043] 如本文使用的术语“烷氧基烷基”指通过如本文定义的烷基附加到母体分子部分上的如本文定义的烷氧基烷基。烷氧基烷基的代表性实例包括,但不限于叔-丁氧基甲基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基和甲氧基乙基。

[0044] 术语“亚烷基”指由 1 至 10 个碳原子的饱和的直链或支链烃衍生的二价基团。亚烷基的代表性实例包括,但不限于-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(C₂H₅)-、-CH(CH(CH₃)(C₂H₅))-、-C(H)(CH₃)CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-和-CH₂CH(CH₃)CH₂-。

[0045] 如本文使用的术语“炔基”指包含 2-10 个碳原子并包含至少 1 个碳-碳三键的直链或支链烃。炔基的代表性实例包括,但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1,1-二甲基丙-2-炔基、1-丙基-戊-3-炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和 1-丁炔基。

[0046] 如本文使用的术语“氨基”指 NH₂、N(H)(烷基)或 N(烷基)₂。

[0047] 如本文使用的术语“氨基烷基”指通过如本文定义的烷基附加到母体分子部分上的如本文定义的氨基。如本文使用的术语“芳基”指苯基或双环芳基或三环芳基。所述双环芳基为萘基,或稠合至单环环烷基的苯基,或稠合至单环环烯基的苯基。双环芳基的代表性实例包括,但不限于二氢茚基、茚基、萘基、二氢萘基和四氢萘基。三环芳基的示例为稠合至单环环烷基的双环芳基、或稠合至单环环烯基的双环芳基、或稠合至苯基的双环芳基。三环芳基的代表性实例包括,但不限于蒽、菲、二氢蒽基、芴基、1,2-二氢茈萘基和四氢茈萘基。苯基、双环和三环芳基通过分别所述苯基、双环和三环芳基内包含的任何碳原子连接至母体分子部分。

[0048] 如本文使用的术语“芳基烷基”指通过如本文定义的烷基附加到母体分子部分上的如本文定义的芳基。芳基烷基的代表性实例包括,但不限于苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基和 2-萘-2-基乙基。

[0049] 如本文使用的术语“环烯基”指包含 0 个环杂原子的单环或双环环烯基。所述单环环烯基具有三-、四-、五-、六-、七-、或八个碳原子和 0 个杂原子。所述三或四元环系统具有一个双键,所述五或六元环系统具有一个或两个双键,所述七或八元环系统具有一个、两个或三个双键。单环环烯基的代表性实例包括,但不限于环己烯基、2,4-环己二烯-1-基和 3-环戊-1-基。二环环烯基的示例为稠合至单环环烷基的单环环烯基、或稠合至单环环烯基的单环环烯基。二环环烯基的实例包括,但不限于 3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛基、4,5,6,7-四氢-3aH-茛和八氢萘烯基。本发明的环烯基是通过基团内的任何可取代的碳原子附加到母体分子部分的,其可以包含一个或两个 1、2、3 或 4 个碳原子的亚烷基桥,其中每个桥连接基团内两个不相邻的原子。

[0050] 如本文使用的术语“环烷基”指饱和的单环或双环环系统。所述单环环烷基为包含作为环原子的 3-、4-、5-、6-、7-或 8 个碳原子和 0 个杂原子和 0 个双键的碳环系统。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。二环环烷基的示例为稠合的两个单环环烷基环。二环环烷基的代表性实例包括,但不限于双环 [4.1.0] 庚烷、双环 [6.1.0] 壬烷、八氢茛和十氢萘。本发明的单环和二环环烷基基团可以包含一个或两个 1、2、3 或 4 个碳原子的亚烷基桥,其中每个桥连接基团内的两个不相邻的原子。这样的桥连环烷基的实例包括,但不限于双环 [2.2.1] 庚烷、双环 [3.1.1] 庚烷、双环 [2.2.2] 辛烷、双环 [3.3.1] 壬烷、金刚烷(三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸烷)和去甲金刚烷(八氢-2,5-methanopentalene)。本发明的单环和二环环烷基基团可以通过所述基团的任何可取代的碳原子附加到母体分子部分。

[0051] 如本文使用的术语“卤(halo)”或“卤素”指 -Cl、-Br、-I 或 -F。

[0052] 如本文使用的“卤烷氧基”指其中一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个氢原子被卤素替换的如本文定义的烷氧基。卤烷氧基的代表性实例包括,但不限于氟代甲氧基、2,2-二氟甲氧基、三氟甲氧基、和 2-氟乙氧基。

[0053] 如本文使用的术语“卤代烷基”指其中一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个氢原子被卤素替换的如本文定义的烷氧基。卤代烷基的代表性实例包括,但不限于氯代甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、五氟乙基、2-氯-3-氟戊基和 2-碘乙基。

[0054] 如本文使用的术语“杂芳基”指单环杂芳基或双环杂芳基。所述单环杂芳基为包含至少一个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6-元环。所述 5 元环包含两个双键和一个、两个、三个或四个杂原子。所述 6 元环包含三个双键和一个、两个、三个或四个杂原子。单环杂芳基的代表性的实例包括,但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基(包括吡啶-2-基)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基(包括 1,3-噻唑-2-基)、噻吩基、三唑基和三嗪基。所述双环杂芳基的示例为稠合至苯基的单环杂芳基、或稠合至单环环烷基的单环杂芳基、或稠合至单环环烯基的单环杂芳基、或稠合至单环杂环的单环杂芳基、或稠合至单环杂环的单环杂芳基。双环杂芳基的代表性实例包括,但不限于苯并呋喃基、苯并噁二唑基、1,3-苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯

并二氧戊环基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、噌啉基、呋喃并吡啶、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、异噻啉基、萘啶基、噁唑并吡啶、喹啉基、噻吩并吡啶和噻吩吡啶基。所述单环和双环杂芳基基团是通过所述基团内包含的任何可取代的碳原子或任何可取代的氮原子连接到母体分子部分的。所述杂芳基环的氮和硫杂原子可以任选地被氧化,这些都预期在本发明的范围内。

[0055] 如本文使用的术语“杂环”指包含至少一个杂原子的单环或双环系统。所述单环杂环为包含至少一个环杂原子的3-、4-、5-、6-、7-或8-元环,所述环杂原子独立地选自O、N和S。所述3-或4-元环包含一个选自O、N和S的环杂原子和任选地一个双键。所述5-元环包含0或一个双键和一个、两个或三个独立地选自O、N和S的环杂原子。所述6-、7-或8元环包含0、一个或两个双键和一个、两个或三个独立地选自O、N和S的环杂原子。单环杂环的代表性实例包括,但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚基、氮丙啶基、diazepanyl、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、4,5-二氢异噁唑基-5-基、3,4-二氢吡喃-6-基、1,3-二硫代戊基(dithiolanyl)、1,3-二噻烷基(dithianyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基和三噻烷基(trithianyl)。本发明的双环杂环的示例为稠合至苯基的单环杂环、或稠合单环环烷基的单环杂环、或稠合至单环环烯基的单环杂环、或稠合至单环杂环的单环杂环。双环杂环的代表性实例包括,但不限于1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基、1,3-苯并二硫杂环戊二烯基(benzodithiolyl)、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基、2,3-二氢-1-苯并呋喃基、2,3-二氢-1-苯并噻吩基、2,3-二氢-1H-吲哚基和1,2,3,4-四氢喹啉基。所述杂环基团通过所述基团内包含的任何可取代的碳原子或任何可取代的氮原子连接到母体分子部分。本发明的单环或双环杂环可以包含2、3或4个碳原子的亚烯基桥,或一个或两个1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥,其中每个桥连接所述基团内的两个不相邻碳原子。这样的桥连杂环的实例包括,但不限于氧杂金刚烷胺(2-氧杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、八氢-2,5-环氧戊烯、六氢-2H-2,5-桥亚甲基环戊基[b]呋喃、六氢-1H-1,4-桥亚甲基环戊基[c]呋喃、氧杂二环[2.2.1]庚烷和2,4-二氧杂二环[4.2.1]壬烷。杂环环中的氮和硫杂原子可以任选地被氧化,所述氮原子可以任选地被季铵化。

[0056] 如本文使用的术语“羟烷基”指其中一个、两个或三个氢原子被OH替换的如本文定义的烷基。羟烷基的代表性实例包括,但不限于羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基和2-乙基-4-羟庚基。

[0057] 如本文使用的术语“氧代”指=O。

[0058] b) 化合物

[0059] 本发明的化合物具有如上所述的式(I)。

[0060] 式(I)的化合物的可变基团的具体值如下。当在适合时,这样的值可以与上文或下文定义的其他值、定义、权利要求或实施方案一起使用。

[0061] 在式(I)的化合物中,R²具有如在发明内容中一般描述的值。

[0062] R²例如为卤素(例如F)、烷基(例如C₁₋₃烷基比如但不限于甲基)、卤代烷基(例

如三氟甲基)、-CN、-O(烷基)(例如 -OCH₃)、-O(卤代烷基)或 -OH。

[0063] 本发明的一个实施方案提供式 (I) 的化合物, 其中 R² 为烷基 (例如 C₁₋₃ 烷基比如, 但不限于甲基) 或卤素。例如, R² 为 C₁₋₃ 烷基 (例如甲基)、氯或氟。

[0064] 本发明的另一个实施方案提供其中 R² 为 -OH 的式 (I) 的化合物。

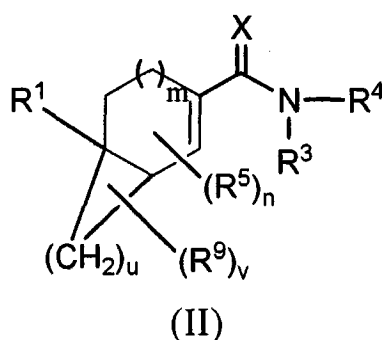
[0065] 本发明的仍然另一个实施方案提供其中 R² 为 O(烷基) 的式 (I) 的化合物。例如, R² 为 -OCH₃。

[0066] 本发明的另一个实施方案提供其中 R² 为卤代烷基的式 (I) 的化合物。例如, R² 为 CF₃。

[0067] 本发明的仍然另一个实施方案提供其中 R² 为 -CN 的式 (I) 的化合物。

[0068] 在某些实施方案中, R² 和相邻碳原子与 R² 连接的碳原子一起形成 3-6 元单环环烷基环, 其如在发明内容中描述的任选地被取代。因此, 本发明还涉及式 (II) 的化合物

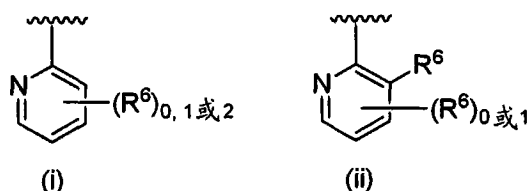
[0069]



[0070] 其中 u 为 1、2、3 或 4; v 为 0、1、2、3 或 4; R⁹ 为烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、卤代烷基、芳基烷基、芳基、氨基烷基、氨基和卤素, 其中芳基和芳基烷基的芳基部分各自独立地为未取代的或被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的取代基取代: 烷基、链烯基、炔基、卤素、OH、O(烷基)、O(卤代烷基)、氨基和卤代烷基; 和 R¹、R³、R⁴、R⁵、X、m 和 n 如在发明内容中一般描述的。

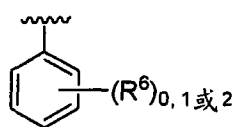
[0071] 在式 (I) 或式 (II) 的化合物中, R¹ 为苯基或单环杂芳基 (例如, 吡啶基或噻唑基), 各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个由 R⁶ 基团代表的取代基取代。本发明的一个实施方案提供式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R¹ 为吡啶基, 如在发明内容中描述的任选地被取代, 例如任选地被一个或两个 R⁶ 基团取代。本发明的另一个实施方案提供其中 R¹ 为式 (i) 的式 (I) 的化合物。本发明的一个进一步的实施方案提供其中 R¹ 为式 (ii) 的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0072]

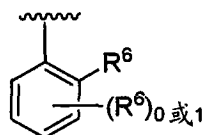


[0073] 本发明的仍然另一实施方案涉及式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R¹ 为苯基, 如在发明内容中描述的任选地被取代, 例如任选地被一个或两个 R⁶ 基团取代。例如 R¹ 为式 (iii)。R¹ 的另一个实例为式 (iv)。

[0074]



(iii)



(iv)

[0075] 在某些实施方案中,任选的式 (ii) 或 (iv) 的 R^6 基团位于相对于连接母体分子部分的环烯环的碳原子的 4- 位。

[0076] 在本文上述描述的实施方案中的 R^6 具有如在发明内容部分中描述的含义。本发明的某些实施方案涉及其中 R^6 为下述基团的式 (I) 或式 (II) 的化合物:例如卤素 (例如 F、Cl), 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基, 比如但不限于甲基), 卤代烷基 (例如三氟甲基), 或 $N(R^d)(R^f)$, 其中 R^d 和 R^f 为如在发明内容中描述的。例如, R^d 和 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基比如但不限于甲基。 R^6 的进一步的实例包括, 但不限于氯、氟、甲基、三氟甲基和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。

[0077] R^3 具有如在发明内容中一般描述的值。例如, 在式 (I) 或式 (II) 的化合物中, R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基。本发明的一个实施方案提供其中 R^3 为氢的化合物。

[0078] R^4 为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环, 其中 R^4 各自任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个由 R^7 代表的取代基取代, R^7 为如在发明内容部分中描述的。

[0079] 本发明的一个实施方案提供其中 R^4 为任选地被苯基取代的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0080] 本发明的另一个实施方案提供其中 R^4 为任选地被杂芳基取代的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0081] 本发明的仍然另一个实施方案提供其中 R^4 为任选地被单环杂芳基 (例如吡啶基) 取代的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0082] 进一步地, 本发明的另一个实施方案提供其中 R^4 为苯基或单环杂芳基的化合物, R^4 各自如在发明内容中和在本文描述的实施方案中描述的任选地被取代。

[0083] 在某些实施方案中, R^4 为任选地被一个或两个 R^7 基团取代。

[0084] 在某些实施方案中, R^4 被一个或两个 R^7 基团取代, 并且至少一个 R^7 基团连接至相对于连接母体分子部分的氮原子的碳原子的苯基或单环杂芳基环的 4- 位。

[0085] R^7 的实例包括, 但不限于烷基 (例如 C_{1-6} 烷基, 比如但不限于异丙基、叔丁基)、卤素 (例如 Cl、F)、 $-OR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)(R^c)$ 、卤代烷基 (例如三氟甲基、2,2,2-三氟甲基-1-甲基乙基), 和 $-(CR^jR^k)_p-CN$, 其中 R^a 、 R^b 、 R^j 、 R^k 和 p 为如在发明内容部分描述的。 R^a 和 R^b 各自独立地例如烷基 (例如甲基) 或卤代烷基 (例如三氟甲基)。 R^j 和 R^k 各自独立地例如氢或 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)。 p 为例如 1 或 2。在某些实施方案中, p 为 1。本发明的一个实施方案涉及如下化合物, 其中 R^7 为叔丁基、异丙基、氯、氟、 $-O(CF_3)$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_2(CF_3)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 和 $-(CR^jR^k)_p-CN$, 和 R^j 、 R^k 和 p 为如在发明内容和本文上述的实施方案中描述的。

[0086] 本发明的一个实施方案涉及其中 n 为 0 的化合物。

[0087] 本发明的仍然另一个实施方案提供其中 n 为 1 的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0088] R^5 具有如在发明内容中一般描述的值。

[0089] 本发明的某些实施方案包括, 但不限于其中 R^5 如果存在的话为烷基比如, 但不限于 C_{1-3} 烷基的式 (I) 或式 (II) 的化合物。例如, R^5 为甲基。

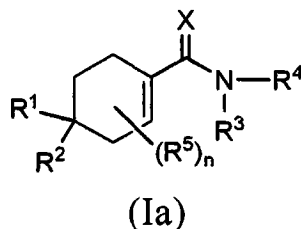
[0090] 本发明的某些实施方案提供其中 X 为 O 的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0091] 本发明的其它实施方案提供其中 X 为 S 的式 (I) 或式 (II) 的化合物。

[0092] 仍然另一个实施方案涉及其中 X 为 $N(R^z)$ 的式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^z 为氢、烷基或 CN。

[0093] m 为 0、1 或 2。在一个实施方案中, m 为 1。应当理解当式 (I) 中的 m 为 1 时, 其指式 (Ia) 的化合物

[0094]



[0095] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X 和 n 具有如在发明内容和详细说明部分中列举的值。对于式 (Ia) 的化合物, 也涉及对于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X 和 n 的实施方案和实施方案的组合, 包括如对于式 (I) 描述的特别的和更特别的实施方案。

[0096] 应当理解, 本发明涉及具有上述实施方案组合的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物, 包括特别的、更特别的和优选的实施方案。

[0097] 因此, 本发明的一个方面涉及其中 X 为 O 和 m 为 1 的式 (I) 或式 (II) 的化合物组。

[0098] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的其它实例包括其中 X 为 S 和 m 为 1 的那些。

[0099] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的其它实例包括其中 X 为 $N(R^z)$ 和 m 为 1 的那些。

[0100] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的仍然其它的实例包括其中 X 为 O 和 m 为 2 的那些。

[0101] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的进一步的实例包括其中 X 为 S 和 m 为 2 的那些。

[0102] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的另外的实例包括其中 X 为 $N(R^z)$ 和 m 为 2 的那些。

[0103] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的仍然进一步的实例包括其中 X 为 O 和 m 为 0 的那些。

[0104] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的仍然其它的实例包括其中 X 为 S 和 m 为 0 的那些。

[0105] 式 (I) 或式 (II) 的化合物组的仍然另外的实例包括其中 X 为 $N(R^z)$ 和 m 为 0 的那些。

[0106] 在如前段中描述的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的各组化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^z 和 n 具有如在发明内容中定义的值。

[0107] 因此, 在如前段中描述的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的各组化合物中, 亚组的实例包括其中 R^1 任选地被单环杂芳基取代的那些。例如, R^1 为吡啶基或噻唑基, 如在发明内容中描述的任选地被取代。在一个实施方案中, R^1 为取代的吡啶基, 如在发明内容中描述的任选地被取代, 例如, 任选地被一个或两个取代基 R_6 取代。其它的实施方案涉及其中 R^1 为式 (i) 的化合物。仍然其它的实施方案涉及其中 R^1 为式 (ii) 的化合物。

[0108] 亚组的其它实例包括其中 R^1 任选地被苯基取代的那些。例如, R^1 为式 (iii)。 R^1 的进一步实例为式 (iv)。

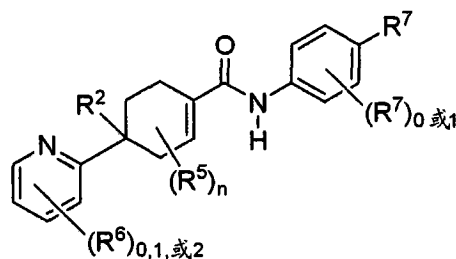
[0109] 在如本文中上述讨论的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物组和亚组的所有实例中, R^2 、

R^3 、 R^4 、 R^z 、 R^5 、 n 和 R^1 的任选的取代基具有如在发明内容和详细说明中描述的含义。

[0110] 例如,对于每个前述的化合物组或亚组, R^1 的任选的取代基 (R^6) 的实例包括,但不限于卤素 (例如 F、Cl),烷基 (例如 C_{1-6} 烷基比如,但不限于甲基),卤代烷基 (例如三氟甲基) 或 $N(R^d)(R^f)$,其中 R^d 和 R^f 为如在发明内容中描述的。例如, R^d 和 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基比如但不限于甲基。 R^6 的进一步的实例包括,但不限于氯、氟、甲基、三氟甲基和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。 R^4 为例如苯基,如在发明内容中描述的任选地被取代,例如任选地被一个或两个 R^7 基团取代。 R^4 的仍然另一个的实例为被一个或两个 R^7 基团取代的苯基,其中至少一个 R^7 位于相对于连接式 (I)、(Ia) 或 (II) 的氮原子的碳原子的苯基环的 4-位。 R^4 的进一步的实例包括,但不限于杂芳基 (例如单环杂芳基,比如但不限于吡啶基),如在发明内容和详细说明部分中描述的任选地被取代。本发明的某些实施方案涉及其中杂芳基任选地被一个或两个 R^7 基团取代的化合物。仍然某些实施方案涉及其中 R^4 为被一个或两个取代基取代的单环杂芳基 (例如吡啶基) 的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物,其中至少一个所述任选的取代基 R^7 位于相对于连接式 (I)、(Ia) 或 (II) 的氮原子的碳的环的 4-位。 R^7 的实例为如在发明内容和详细说明部分中描述的。本发明的某些实施方案涉及其中 R^5 如果存在的话为烷基,比如但不限于 C_{1-3} 烷基的化合物。 n 为例如 1。仍然另一个实施方案包括其中 n 为 0 的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物。 R^2 为例如卤素 (例如 F)、烷基 (例如 C_{1-3} 烷基比如,但不限于甲基)、卤代烷基 (例如三氟甲基)、-CN、-O(烷基) (例如 OCH_3)、-O(卤代烷基) 或 -OH。本发明的某些实施方案包括其中 R^2 为例如卤素 (例如 F) 或烷基 (例如 C_{1-3} 烷基,比如但不限于甲基) 的式 (I) 或式 (Ia) 的化合物。例如, R^2 为 C_{1-3} 烷基 (例如甲基)、氯或氟。在一个实施方案中, R^2 为卤素,比如但不限于氟或氯。在另一个实施方案中, R^2 为 -OH。在另一实施方案, R^2 为 O(烷基),比如,但不限于, $-OCH_3$ 。在仍然另一个实施方案中, R^2 为卤代烷基,比如但不限于三氟甲基。在仍然另一个实施方案中, R^2 为 CN。本发明还包括其中 R^2 和相邻碳原子与 R^2 连接的碳原子一起形成 3-6 元单环环烷基环的式 (I) 或式 (Ia) 的化合物,其中所述单环环烷基环为如在发明内容和详细说明部分描述的任选地被取代。对于每个如上所述的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物组和亚组, R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基。本发明的一个实施方案提供其中 R^3 为氢的式 (I)、(Ia) 或 (II) 的化合物。

[0111] 本发明的仍然另一个方面涉及其中 R^1 为式 (i)、 X 为 O、 m 为 1、 R^3 为氢和 R^4 为苯基的式 (I) 的化合物。因此,本发明的一个实施方案提供式 (III) 的化合物

[0112]



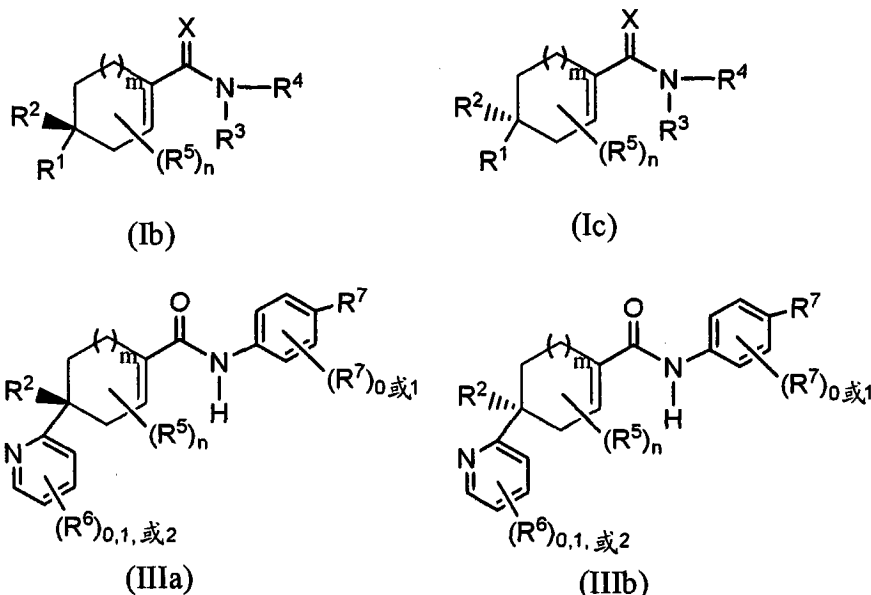
(III)

[0113] 其中 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 为如在发明内容和详细说明部分中公开的。应当理解,对于式 (III) 的化合物,也涉及对于 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 的实施方案和实施方案的组合,包括如对

于式 (I)、(Ia) 或 (II) 描述的特别的和更特别的实施方案。

[0114] 本发明的化合物包含一个或多个在式 (I)、(Ia)、(II) 和 (III) 的环烯环中的不对称取代的碳原子。例如,式 (I) 和式 (III) 的化合物可以具有立体异构体,包括,但不限于如下显示的那些:

[0115]



[0116] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X 、 m 和 n 为如在发明内容和详细说明部分中公开的。应当理解,对于式 (Ib)、(Ic)、(IIIa) 和 (IIIb) 的化合物,也包括对于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X 、 m 和 n 的实施方案和实施方案的组合,包括对于式 (I)、(Ia) 或 (II) 描述的特别的和更特别的实施方案。当 n 为 1 时, R^5 基团连接的碳原子可以具有 (R) 或 (S) 构型。本文使用的术语“R”和“S”为 IUPAC 1974 Recommendations for Section E (E 部分建议), Fundamental Stereochemistry (基础立体化学), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30 中定义的构型。本发明涉及各种独立的立体异构体(包括对映异构体和非对映异构体)及其混合物。本发明的化合物的独立立体异构体可以从包含不对称或手性中心的市售可获得的起始原料合成制备,或通过制备外消旋混合物,然后使用本领域技术人员已知的方法拆分(resolution+)所述独立立体异构体来制备。拆分方法的实例为,例如 (i) 将对映异构体混合物附着到手性助剂,通过重结晶或层析分离得到的非对映异构体混合物,接着释放光学纯产物;或 (ii) 在手性层析柱上分离对映异构体或非对映异构体。

[0117] 本发明还涉及由碳-碳双键、碳-氮双键、环烷基或杂环烷基周围的取代基的分布引起的多种几何学异构体及其混合物。碳-碳双键或碳-氮键周围的取代基被指定为具有 Z 或 E 构型,环烷基或杂环烷基周围的取代基被指定为具有顺式或反式构型。

[0118] 在本发明内,应当理解本文公开的化合物可以显示出互变异构现象,所有互变异构体都包括在本发明的范围内。

[0119] 本发明的示例性化合物包括,但不限于

[0120] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺;

[0121] N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺;

[0122] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲

酰胺；

[0123] N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0124] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0125] 4-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0126] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0127] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0128] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0129] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0130] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0131] N-(4-氯苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0132] N-(4-叔-丁基苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0133] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0134] N-(4-叔-丁基苯基)-4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0135] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0136] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0137] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0138] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0139] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0140] (4R)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0141] (4S)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0142] (4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0143] (4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0144] 4-[3-(二甲基氨基)吡啶-2-基]-4-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；

[0145] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；

- [0146] (4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0147] (4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0148] N-{4-[(二氟甲基)磺酰基]苯基}-4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0149] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0150] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0151] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0152] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-(4-异丙基苯基)环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0153] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0154] 6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}双环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酰胺；
- [0155] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺；和
- [0156] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺；
- [0157] N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己-1-烯-1-甲酰胺。

[0158] c. 生物学数据

[0159] (i) 体外数据 - 抑制效应的测定

[0160] Dulbecco's 改良的 Eagle 培养基 (D-MEM) (含有 4.5mg/mL 葡萄糖) 和胎牛血清是从 Hyclone Laboratories, Inc. (Logan, Utah) 获得的。Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水 (D-PBS) (含有 1mg/mL 葡萄糖和 3.6mg/l 丙酮酸 Na, 不含有酚红), L- 谷氨酰胺, 潮霉素 B 和 Lipofectamine® 是从 Life Technologies (Grand Island, NY) 获得的。G418 硫酸盐是从 Calbiochem-Novabiochem Corp. (San Diego, CA) 获得的。辣椒素 (8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺) 是从 Sigma-Aldrich, Co. (St. Louis, Mo.) 获得的。Fluo-4 AM (N-[4-[6-[(乙酰氧基)甲氧基]-2,7-二氟-3-氧代-3H-咕吨-9-基]-2-[2-[2-[双[2-[(乙酰氧基)甲氧基]-2-氧基乙基]氨基]-5-甲基苯氧基]乙氧基]苯基]-N-[2-[(乙酰氧基)甲氧基]-2-氧基乙基]-甘氨酸, (乙酰氧基)甲酯) 购自 Molecular Probes (Eugene, Oreg.)。

[0161] 通过逆转录酶-聚合酶链式反应 (RT-PCR), 使用经设计的围绕与公开的序列相同的起始密码子和终止密码子的引物, 从 Clontech (Palo Alto, CA) 提供的人小肠 poly A+RNA 分离人 TRPV1 受体的 cDNA (Hayes 等人, Pain 第 88 卷, 第 205-215 页, 2000)。将得到的 cDNA PCR 产物亚克隆到 pCIneo 哺乳动物表达载体 (Promega) 中, 使用荧光染料-终止子试剂 (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems Division) 和 Perkin-Elmer Applied Biosystems Model 373DNA 测序仪或 Model 310 基因分析器进行全部测序。使用

Lipofectamine®将编码 hTRPV1 cDNA 的表达质粒分别转染到 1321N1 人星形细胞瘤细胞中。在转染 48 小时后,用包含 800 μ g/mL 遗传霉素 (Geneticin) (Gibco BRL) 的生长培养基选择耐受新霉素的细胞。分离存活的各个集落,并筛选 TRPV1 受体活性。将表达重组同聚 (recombinant homomeric) TRPV1 受体的细胞保持在 37°C 下,在潮湿的 5% CO₂ 气氛下,包含 4mM L-谷氨酰胺、300 μ g/mL G418 (Cal-biochem) 和 10% 胎牛血清的 D-MEM 中。

[0162] 用 Ca²⁺ 流入量分析并测量细胞内 Ca²⁺ 水平 ([Ca²⁺]_i) 来测定化合物对 TRPV1 受体的功能活性。所有化合物在 11 个点的半对数浓度范围内进行测试。在 D-PBS 中制备化合物溶液 (4× 最终浓度),使用 Biomek2000 自动工作站 (Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA) 在 96 孔 V 形底组织培养板进行连续稀释。还在 D-PBS 中制备 0.2 μ M 的 TRPV1 激动剂辣椒素的溶液。使用荧光 Ca²⁺ 螯合染料 Fluo-4AM 作为 96 孔板中 [Ca²⁺]_i 相对水平的指示物,使用荧光成像板读数器 (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。细胞在 96 孔黑壁组织培养板生长至汇合。然后在分析前,在 23°C 向每孔细胞加入 100 μ L Fluo-4AM (在 D-PBS 中 2 μ M),作用 1-2 小时。进行细胞洗涤以除去细胞外 Fluo-4AM (每孔 2×1mL D-PBS),然后将细胞放置在 FLIPR 设备的读数室中。在实验运行的第 10 秒时,向细胞中加入 50 μ L 的化合物溶液。然后在 3 分钟时滞后,在第 190 秒时,加入 50 μ L 辣椒素 (0.05 μ M 最终浓度) (最终体积 = 200 μ L) 以攻击 TRPV1 受体。实验运行的时间长度为 240 秒。在实验运行过程中,以 1 至 5 秒的间隔进行荧光读数。计算从 190 秒直到实验运行结束的相对荧光单位 (减去基础值) 的峰值增量,表达为 0.05 μ M 辣椒素 (对照) 反应的百分数。使用 GraphPad® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) 中的四参数对数 Hill 方程进行数据的曲线拟合,计算 IC₅₀ 值。

[0163] 在如上所述分析中测试本发明的一些化合物,其为有效的 TRPV1 拮抗剂,IC₅₀ 值为从约 10mM 至约 10nM,例如约 1mM 至约 10nM,优选地,约 100nM 至约 10nM。

[0164] (ii) 体内数据 - 骨关节炎疼痛的测定

[0165] 在雄性 Sprague Dawley 大鼠中,通过在少量 (2-4%) 异氟烷麻醉下,使用 26G 针将单碘醋酸钠 (Sigma, St. Louis, MO) (在 0.05mL 无菌等渗盐水中 3mg) 单一关节内 (i. a.) 注射到关节腔中来诱导单侧膝关节骨关节炎。在注射后,使动物从麻醉作用下恢复 (通常 5-10min),之后将其放回其饲养笼中。在约 21 天之后,口服给药试验化合物。在给药试验化合物一小时之后,评价握力作为骨关节炎大鼠中活动诱导的疼痛的一个量度。通过记录在市售可获得的握力测量系统 (Columbus Instruments, Columbus, OH) 中,施加于后肢应变仪上的最大挤压力 (C_{Fmax}) 进行后肢握力的测量。试验期间,小心地箝制每只大鼠,使其紧握连接到应变仪的金属丝网架。然后,实验者以喙至尾部方向移动动物,直到所述紧握解除。以约 2-3 分钟间隔连续测试每只大鼠两次,得到未处理的 (raw) 平均握力 (CF_{max}, 单位克力)。为了将大鼠之间的体重差异考虑在内,通过用 CF_{max} 除以以 kg 计的大鼠体重 [(以克力计的 CF_{max})/kg 体重] 将该未处理的平均握力转化成每只大鼠的最大后肢挤压力。各组试验中包括一组年龄匹配的未经处理 (naive) 的动物。每个剂量试验包括 6 只未经处理的大鼠、6 只赋形剂对照大鼠和 6 只给药药物的大鼠。比较从测试化合物的各个剂量组获得的数据与从首次用于试验的动物组获得的数据。将赋形剂对照组赋值为 0%,而将首次用于试验的动物组赋值为 100%。各个剂量组的效果可以表示为恢复至 (return to) 如在首次用于试验的动物组中发现的正常握力的%。

[0166] 使用如上述给出的一般试验设计测试本发明的一些化合物,其显示出止痛功效。例如,在 $100 \mu\text{mol/kg}$ 的浓度下,当通过与赋形剂对照组相比,接受药物的动物组的 30% 至约 80% 恢复正常紧握力来测量时,这些化合物提供了疼痛缓解。

[0167] d. 使用组合物的方法

[0168] 本发明的一个实施方案提供用于治疗通过抑制需要这样的治疗的宿主哺乳动物中香草素受体亚型 1 (TRPV1) 而改善的障碍的方法。所述方法包括给药治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0169] 本发明的另一个实施方案提供用于治疗需要这样的治疗的哺乳动物中疼痛的方法。该方法包括给药治疗有效量的根据权利要求 1 的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0170] 本发明的仍然另一个实施方案提供治疗哺乳动物,特别是人类中如下病症的方法:包括急性脑缺血的局部缺血,包括慢性痛的疼痛,神经性疼痛,伤害性疼痛、异常性疼痛,炎症性疼痛,炎症性痛觉过敏,疱疹后神经痛,神经病,神经痛,糖尿病神经病变,HIV- 相关神经病,神经损伤,类风湿性关节炎痛,骨关节炎疼痛,灼伤 (burn),背痛,内脏痛,癌症痛,牙痛,头痛,偏头痛,腕管综合征,纤维肌痛,神经炎,坐骨神经痛,骨盆过敏症 (pelvic hypersensitivity),骨盆痛,月经痛,膀胱疾病比如失禁和膀胱过度活动症、排尿障碍、肾绞痛;和膀胱炎;炎症,比如灼伤、类风湿性关节炎和骨关节炎;神经变性疾病,比如中风、中风后疼痛和多发性硬化症;肺部疾病,比如哮喘、咳嗽、肺慢性阻塞性疾病 (COPD) 和支气管收缩;胃肠疾病,比如胃食管返流疾病 (GERD)、吞咽困难、溃疡、肠易激综合征 (IBS)、炎症性肠病 (IBD)、结肠炎和克隆氏病;局部缺血,比如脑血管局部缺血;呕吐,比如癌症化疗诱发的呕吐和肥胖症。例如,本发明的化合物用于治疗疼痛,特别是伤害性疼痛和炎症性疼痛。该方法包括为有此需要的受试者给药治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐的步骤。

[0171] 本发明的化合物包括但不限于在实施例中所列举的那些,可用于治疗如 Nolano, M. 等人, Pain 81(1999)135;Caterina, M. J. 和 Julius, D. Annu. Rev. Neurosci. 24, (2001)487-517;Caterina, M. J. 等人, Science 288(2000)306-313;Caterina, M. J. 等人, Nature 389(1997)816-824 中所述的疼痛。

[0172] 本发明的化合物包括但不限于在实施例中所列举的那些,可用于治疗如 Fowler, C. Urology 55(2000)60 所述的膀胱过度活动症和 / 或尿失禁。

[0173] 本发明的化合物包括但不限于在实施例中所列举的那些,可用于治疗如 Davis, J. 等人 Nature 405(2000)183-187 中所述炎症性热痛觉过敏。

[0174] 发明的化合物可以单独给药,或与一种或更多种本发明的其他化合物联合给药,或与一种或更多种另外的药剂联合给药 (即共同给药)。例如,式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物可以与扑热息痛或与一种或更多种非甾体抗炎药 (NSAID) 或其组合联合给药。所述非甾体抗炎药 (NSAID) 的实例包括,但不限于阿司匹林、双氯芬酸、二氟尼柳 (diflusal)、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯柳、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯灭酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉秦、奥沙普秦、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺吡啶、舒林酸、托美丁和佐美酸。联合治疗包括给药包含一种或更多种本发明的化合物和一种或更多种另外的药剂的单一药物剂量制剂,以及以其各自分离的药物剂量制剂来给药本发明的化合物和每种另外的药剂。例如,本发明

的化合物和一种或更多种另外的药剂可以一起以具有固定比各种活性成分的单一口服剂量组合物给药患者,比如片剂或胶囊;或各种药剂可以以分离的口服剂量制剂给药。

[0175] 当使用分离的剂量制剂时,本发明的化合物和一种或更多种另外的药剂可以基本上相同的时间(例如,同时)给药或分别地在交错时间(例如,顺序)给药。

[0176] 本发明药物组合物中活性成分的实际剂量可以改变,以便达到对于特定患者、组合物及给药方式的所期望治疗反应有效的活性化合物的量。选择的剂量水平将取决于特定化合物的活性、给药途径、待治疗病症的严重程度以及待治疗患者的病症和病史。然而,在本领域常规技术内,从低于需要获得所期望的治疗效果的水平开始剂量给药所述化合物,逐渐增加剂量直至获期望的效果。

[0177] 本发明的化合物可以作为药物组合物形式给药,所述药物组合物包含与一种或更多种可药用载体组合的感兴趣的化合物。短语本发明的化合物的“治疗有效量”指对任何医学治疗能提供合理益处/风险比的足以治疗病症的化合物的量。然而,应当理解,本发明的化合物和组合物的总日剂量将由主治医生在合理的医疗判断范围之内决定。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括待治疗的病症和病症的严重程度;应用的具体化合物的活性;应用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别以及饮食;给药时间、给药途径以及应用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与应用的化合物联合或同时使用的药物;以及医学领域熟知的其它因素。例如,在本领域常规技术内熟知,从低于需要获得所期望的治疗效果的水平开始剂量给药所述化合物,逐渐增加剂量直至获期望的效果。

[0178] 对于人或低等动物,本发明的化合物的总日剂量范围为约 0.10 μ g/kg 体重至约 40mg/kg 体重。更优选的剂量范围可以为约 0.10 μ g/kg 体重至约 5mg/kg 体重。如果期望,为了给药的目的,可将有效的日剂量分成多剂量。因此,单剂量组合物可包含组成日剂量的这样的量或其约量。

[0179] e. 药物组合物

[0180] 本发明进一步提供包含本发明的化合物或其可药用盐或溶剂化物的药物组合物。所述药物组合物包含可以与一或更多种无毒可药用载体配制在一起的本发明的化合物。本发明的另一个方面为药物组合物,其包含单独给药或与扑热息痛或一种或更多种非甾体抗炎药(NSAID)或其组合联合给药的本发明的化合物或其可药用盐或溶剂化物和一种或更多种可药用载体。

[0181] 本发明的药物组合物可以通过口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末剂、软膏剂或滴剂)、口腔给药或以口服或鼻腔喷雾剂形式给药至人类或其它哺乳动物。如本文使用的术语“肠胃外”指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下及关节内注射或输注的给药方式。

[0182] 如本文使用的术语“可药用载体”是指无毒、惰性的固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包囊材料或任何类型的制剂助剂。可用作可药用载体的物质的一些实例是糖类,比如但不限于乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,比如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,比如但不限于如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠纤维素;粉末化西黄蓍胶(tragacanth);麦芽;明胶;滑石;赋形剂,比如但不限于如可可油和栓剂蜡;油类,比如但不限于如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇如丙二醇;酯,比

如但不限于如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，比如但不限于如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水、等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲液，根据配制者的判断，其它无毒相容性润滑剂，比如但不限于如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于所述组合物中。

[0183] 用于肠胃外注射的本发明的药物组合物包括可药用无菌含水或非含水溶液、分散液、混悬液或乳液和用于在临用前重构到无菌可注射溶液或分散液中的无菌粉末剂。合适的含水和非含水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇（比如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）、植物油（比如橄榄油）、可注射有机酯（比如油酸乙酯）及其合适的混合物。例如可通过使用包衣材料比如卵磷脂、在分散液的情况下保持所需的粒径以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0184] 这些组合物还可以包含助剂，比如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等来防止微生物的作用。也期望包括等渗剂比如糖类、氯化钠等。可以通过使用延迟吸收的试剂比如单硬脂酸铝和明胶使可注射剂型的吸收延长。

[0185] 在某些情况下，为了延长药物作用，期望减慢从皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可以通过采用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。药物吸收速率则取决于其溶解速率，而溶解速率转又取决于晶体粒度和结晶形式。或者，肠胃外给药的药物形式的延迟吸收可以通过将药物溶解或悬浮于油性赋形剂中来实现。

[0186] 可注射的储库形式是通过在可生物降解的聚合物比如聚交酯-聚乙醇酸交酯中形成药物的微型包裹基质来制造。根据药物与聚合物的比率和所用的特定聚合物的性质，可以控制药物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。储库型可注射制剂也可以通过将药物俘获到与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0187] 所述可注射的制剂可以例如以无菌固体组合物形式通过过滤穿过除菌过滤器或通过加入杀菌剂灭菌，该无菌固体组合物可以在临用前被溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0188] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性的、可药用赋形剂或载体比如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或下述物质混合：a) 填料或增量剂，比如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶；b) 粘合剂，比如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；c) 湿润剂，比如甘油；d) 崩解剂，比如琼脂（agar-agar）、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶液阻滞剂，比如石蜡；f) 吸收促进剂，比如季铵化合物；g) 润湿剂，比如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h) 吸附剂，比如高岭土和膨润土；和 i) 润滑剂，比如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0189] 在使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等这样的载体的软-和硬-填充明胶胶囊中，还可以使用类似类型的固体组合物作为填料。

[0190] 片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成含有包衣和包壳，如肠溶衣和其它制药领域熟知的包衣。它们可任选含有遮光剂，并且可以含有使得其任选以延

迟的方式在肠道的某些部位只释放或优先释放活性成分的组分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0191] 所述活性化合物也可以是微囊形式,如果适当,包含一或更多种上述的载体。

[0192] 用于口服给药的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酞剂。除了所述活性化合物之外,所述液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,比如例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,比如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0193] 除了惰性稀释剂,所述口服组合物还可以包括助剂,比如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0194] 除了所述活性化合物之外,混悬剂可以包含助悬剂,比如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨胀土、琼脂、西黄蓍胶及其混合物。

[0195] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明化合物与合适无刺激性载体如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,从而在直肠或阴道内融化并释放活性化合物。

[0196] 本发明的化合物还可以以脂质体形式给药。如本领域已知的,脂质体通常源于磷脂或其它脂质物质。脂质体是通过分散于水溶性介质中的单层或多层水合液体晶体形成的。可使用能形成脂质体的任何无毒的、生理学可接受的且可代谢脂质。除本发明化合物之外,本发明脂质体形式组合物可以包含稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质为可单独或一起使用的天然的及合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。

[0197] 形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如Prescott编著的Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), 第33页,以及下列等等。

[0198] 本发明化合物的用于局部给药的剂型包括粉末剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂。可以在无菌条件下,将活性化合物在与可药用载体和可能需要的任何所需的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼用软膏、粉末剂和溶液也包括在本发明范围内。

[0199] 本发明的化合物可以以源自无机酸或有机酸的可药用盐形式使用。短语“可药用盐”指在合理医学判断(sound medical judgement)范围内的那些盐,其适用于接触人类和低等动物的组织,而没有异常毒性、刺激、变态反应等,且具有合理的利益/风险比例。

[0200] 可药用盐是本领域内熟知的。例如, S. M. Berge 等人在(J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1 以及下列等等)中详细描述了可药用盐。所述盐可以在最后分离和纯化本发明的化合物期间原位制备或通过游离碱与适当的有机酸反应制备。代表性的酸加成盐包括,但不限于乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐,天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对-甲苯磺酸盐和十一酸盐。另外,碱性含氮基团可以用这样的试剂季铵化,所述试剂为如低级烷基卤化物,比如但不限于甲基、乙基、丙基

和丁基氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤化物，比如但不限于癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯氯化物、溴化物和碘化物；芳基烷基卤化物，如苄基和苯乙基溴等化物。从而获得水溶性或油溶性或可分散的产物。可以采用其形成可药用酸加成盐的酸的实例包括这样的无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，和这样的有机酸如草酸、富马酸、马来酸、4- 甲苯磺酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0201] 碱加成盐可以在最终分离和纯化本发明的化合物期间通过含羧酸部分与合适的碱比如但不限于可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者与氨或有机的伯、仲或叔胺反应制备。可药用盐包括，但不限于基于碱金属或碱土金属的阳离子，比如但不限于锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等，以及无毒的季氨和胺阳离子，包括铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

[0202] 如本文使用的术语“可药用前药”或“前药”指在合理医学判断范围内的本发明的化合物的前药，其适用于接触人类和低等动物的组织，而没有异常毒性、刺激、变态反应等，且具有合理的利益 / 风险比例。并且对其预期的用途有效。

[0203] 本发明涉及通过合成方法或在体内通过前药生物转化形成的本发明的化合物。

[0204] 本发明化合物可以以非溶剂化的及溶剂化的形式存在，包括水合形式，如半水合物。通常，对本发明的目的而言，具有可药用溶剂比如水和乙醇等的溶剂化的形式等同于非溶剂化的形式。

[0205] f. 一般合成

[0206] 本发明意味着包括通过合成过程或代谢过程制备的本发明的化合物。通过代谢过程制备的化合物包括那些在人或动物体（体内）发生的过程或在体外发生的过程。

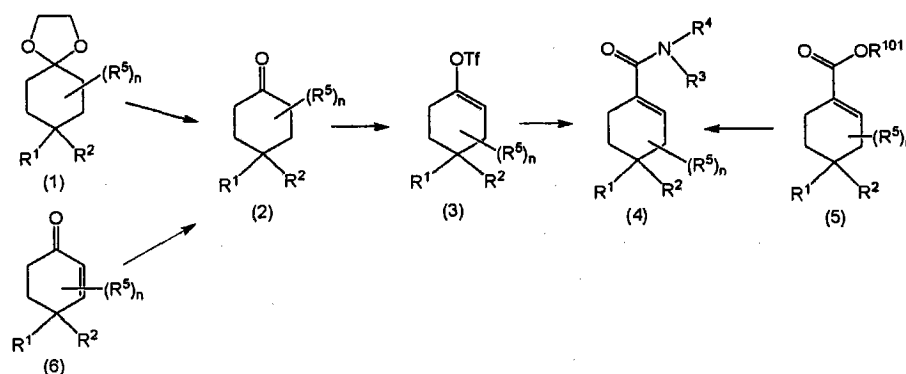
[0207] 本发明的化合物可以通过制备这类化合物的多种熟知方法制备。除非另有说明，可以如在方案 1-7 中所示合成例如其中基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、m、n 和 X 具有如在发明内容部分列举的含义的本发明化合物。

[0208] 如在方案和实施例的说明中使用的，某些缩写意味着具有如下含义：EtOAc 指乙酸乙酯；9-BBN 指 9- 硼烷双环 [3. 3. 1] 壬烷，DMF 指 N,N 二甲基甲酰胺，DMP 指 Dess-Martin 过碘烷 (periodinane)；DAST 指双乙氨基三氟化硫；DMSO 指二甲基磺酰胺，LiHMDS 指二（三甲基硅烷基）酰胺锂；OTf 指三氟甲基磺酸盐，TBAF 指四丁基氟化胺，和 THF 指四氢呋喃。

[0209] 其中 X 为 O 和 m 为 1 的通式 (I) 的化合物可以通过使用如在方案 1 中阐述的一般方法制备。

[0210] 方案 1

[0211]



[0212] 式 (4) 的化合物可以由式 (1) 的缩酮或式 (6) 的烯酮 (enone) 制备。例如式 (1) 的化合物可以与酸反应, 得到式 (2) 的酮。用于转化的合适的酸的实例为无机酸比如但不限于三氟乙酸, 无机酸比如但不限于盐酸或其混合物。该反应通常在约室温至约 60°C 的温度下, 在溶剂比如但不限于二氯甲烷、THF、二噁烷或其混合物中进行。可选地, 式 (2) 的酮可以在催化剂比如 5% 铂 / 碳的存在下, 通过氢化选择性还原烯酮 (6) 获得。该反应通常在约室温下, 在溶剂比如但不限于四氢呋喃中进行。也可以经由两步法将式 (6) 的烯酮转化成式 (2) 的酮, 其中首先将烯酮还原成取代的环烷醇, 接着将羟基官能团氧化成相应得酮。所述还原和氧化反应是本领域熟知的。

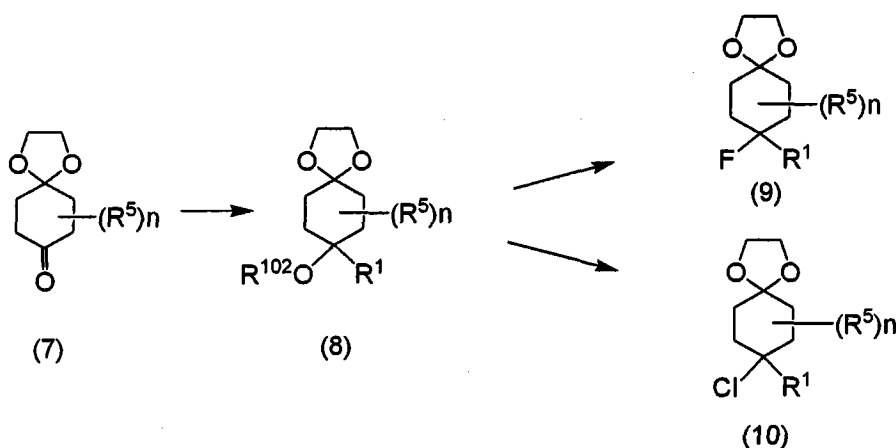
[0213] 当用二 (三甲基硅烷基) 酰胺的钠、钾或锂盐和三氟甲磺酸试剂 (triflating agent) 处理式 (2) 的酮时, 得到式 (3) 的化合物。合适的三氟甲磺酸试剂的实例包括, 但不限于 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基) 甲烷磺酰胺和 N-(5-氯-2-吡啶基) 三氟甲磺酸亚胺 (triflimide)。该反应通常在例如约 -78°C 至约室温的温度下, 在溶剂比如但不限于 THF 中进行。

[0214] 当在一氧化碳、碱和钯催化剂, 比如但不限于 [1,1'-双 (二苯膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II) 的存在下, 用式 $R^3R^4\text{NH}$ 的胺处理时, 可以将式 (3) 的三氟甲磺酸酯转化成式 (4) 的酰胺。可选地, 在一氧化碳、大气、碱、钯催化剂比如乙酸钯 (II) 和配体的存在下, 所述配体比如但不限于 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基) 联苯基、1,3-双 (二苯膦基) 丙烷、三苯基膦或 2-环己基膦-2'-(N,N-二甲基氨基) 联苯基, 通过用 $R^3R^4\text{NH}$ 处理, 可以将式 (3) 的烯醇三氟甲磺酸酯转化成式 (4) 的酰胺。适于所述转化的碱的实例包括, 但不限于有机碱比如三乙胺, 或无机碱比如碳酸铯。该反应通常在约室温至约 100°C 下, 在溶剂比如但不限于 DMF、THF、二噁烷或其混合物中进行。可选地, 式 (4) 的化合物可以由式 (5) 的酯合成, 其中 R^{101} 为烷基 (在碱、钯催化剂和配体的存在下, 通过用一氧化碳和式 $R^{101}\text{OH}$ 的醇处理式 (3) 的烯醇三氟甲磺酸酯依次制备)。在溶剂比如但不限于甲苯或二氯甲烷中, 使用式 $R^3R^4\text{NH}$ 的三甲基铝和胺可以将酯 (5) 转化成式 (4) 的化合物。可以通过手性 HPLC, 使用手性柱比如但不限于 Chiralcel OD 或 Chiralcel AS 柱 (chiral Technologies Inc., West Chester, PA) 分离式 (4) 的单一对映异构体。

[0215] 其中 R^2 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ (烷基)、 O (卤代烷基)、氟或氯的式 (1) 的化合物可以使用一般方法比如在方案 2 中描述的方法合成。

[0216] 方案 2

[0217]

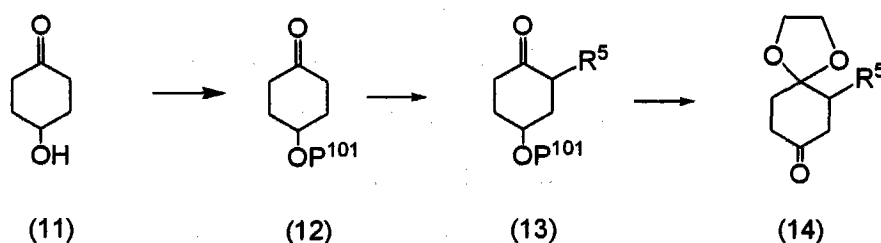


[0218] 可以用碱比如正丁基锂和其中 R^{103} 为卤化物（例如溴化物）或 OTf 的式 R^1R^{103} 的化合物处理酮 (7)，得到其中 R^{102} 为氢的式 (8) 的化合物。该转化可以在约 -70°C 至约室温的温度下，在溶剂比如但不限于乙醚中完成。使用在本领域技术人员已知的常规烷基化试剂和条件，烷基化其中 R^{102} 为氢的式 (8) 的化合物，得到其中 R^{102} 为烷基或卤代烷基的式 (8) 的化合物。例如，可以用碱比如但不限于氢化钠和烷基化试剂比如烷基卤（例如碘代甲烷）处理其中 R^{102} 为氢的化合物 (8)，得到其中 R^{102} 为烷基的化合物 (8)。该反应通常在约 25°C 下，在溶剂比如但不限于 THF 中进行。可以用二乙氨基三氟化硫 (DAST) 或亚硫酸氯处理其中 R^{102} 为氢的化合物 (8)，分别得到中间体 (9) 或 (10)。

[0219] 其中 n 为 0 的式 (7) 的酮是市售可获得的。其中 n 为 1 和 R^5 为烷基的酮 (7) 可以使用比如在方案 3 中所示的一般方法制备。

[0220] 方案 3

[0221]

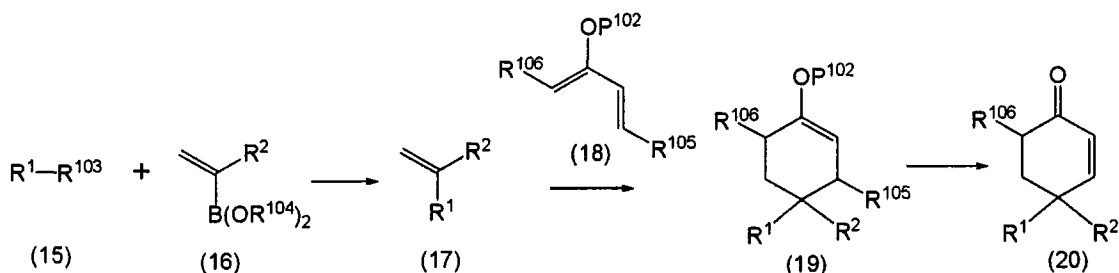


[0222] 可以通过用三烷基甲硅烷基卤化物比如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物处理来保护市售可获得的 4-羟基环己酮 (11)，得到其中 P^{101} 为三烷基甲硅烷基基团的式 (12) 的中间体。用碱比如但不限于二（三甲基硅烷基）酰胺锂或氢化钠使式 (12) 的酮脱保护 (Deprotonation)，接着使用如在方案 2 中描述的反应条件用烷基化试剂比如卤代烷（例如碘代甲烷）处理，得到酮 (13)。保护羰基官能团，接着脱保护该羟基官能团，并氧化羟基，将 (13) 转化成 (14)。用于将 (13) 转化成 (14) 的保护、脱保护和氧化反应是在文献中确证的。

[0223] 其中 R^2 为卤代烷基或 $-\text{CN}$ 的式 (6) 的中间体可以使用在本领域技术人员已知的一般方法，比如在方案 4 中所示的方法制备。

[0224] 方案 4

[0225]

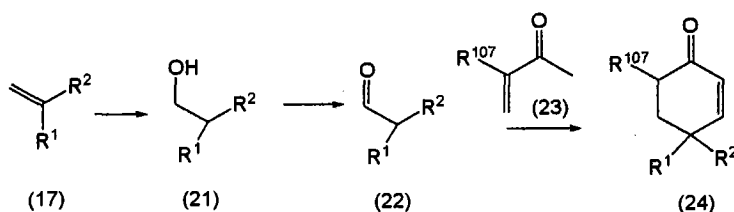


[0226] 可以利用在文献中已知的钯催化偶合反应条件,用其中 R^2 为卤代烷基或 $-\text{CN}$ 和每个 R^{104} 独立地为的式 (16) 的硼酸酯处理其中 R^{103} 为卤化物 (例如溴化物) 或 OTf 的式 (15) 的化合物,得到式 (17) 的化合物。例如,该反应可以在溶剂中和在室温至约 150°C 下,在钯催化剂和碱存在下进行,所述溶剂比如但不限于 1,2-二甲氧基乙烷、水或其混合物,所述钯催化剂比如四(三苯基膦)钯 (0),所述碱比如碳酸钾或碳酸铯。在约室温至约所用溶剂的回流温度的温度下,在溶剂比如但不限于芳香烃比如甲苯中,用其中 P^{102} 为羟基保护基、 R^{105} 为 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 或 $\text{O}(\text{烷基})$ 和 R^{106} 为氢或烷基的式 (18) 的二烯处理式 (17) 的化合物,得到式 (19) 的环己烯。羟基保护基是本领域熟知的。合适的羟基保护基的实例包括,但不限于三烷基甲硅烷基,比如叔丁基二甲基甲硅烷基。在溶剂比如但不限于四氢呋喃中用酸比如盐酸处理 (19),得到式 (20) 的化合物。

[0227] 其中 R^2 为甲基、卤代烷基或 $-\text{CN}$ 的烯酮 (6) 可以使用在本领域技术人员已知的一般方法,比如在方案 5 中所示的方法制备。

[0228] 方案 5

[0229]

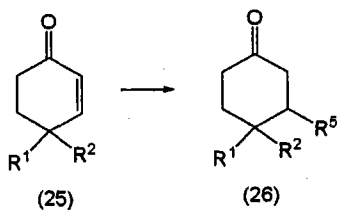


[0230] 使用本领域已知的反应条件硼氢化式 (17) 的化合物,例如先用 9-BBN 处理,接着用氧化剂处理,得到式 (21) 的羟基中间体。合适的氧化剂包括,但不限于过氧化氢。氧化 (21) 得到醛 (22)。例如,可以使 (21) 经历 Swern 氧化条件,以得到醛 (22)。(22) 与其中 R^{107} 为氢或烷基的 α 、 β 不饱和酮 (23) 的醛醇缩合得到式 (24) 的烯酮。例如,(22) 和 (23) 可以在碱比如但不限于无机碱比如氢氧化钾的存在下反应。

[0231] 方案 6 显示了制备其中 n 为 1 和 R^5 为烷基的式 (2) 的酮的示例性合成方法。

[0232] 方案 6

[0233]



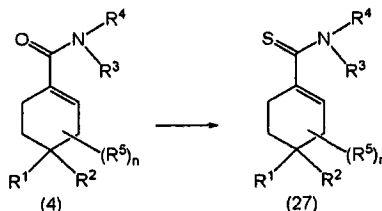
[0234] 将烷基亲核试剂 1,4-共轭加成至烯酮 (25),得到其中 R^5 为烷基的式 (26) 的取代的酮。例如,使用本领域已知的得反应条件,任选地在碘化铜 (I) 的存在下,用烷基亲核试

剂处理 (25), 所述烷基亲核试剂比如但不限于烷基格氏试剂 (例如 methyl Grignard), 得到 (26)。

[0235] 其中 X 为 S 的通式 (I) 的化合物可以例如如方案 7 所示制备。

[0236] 方案 7

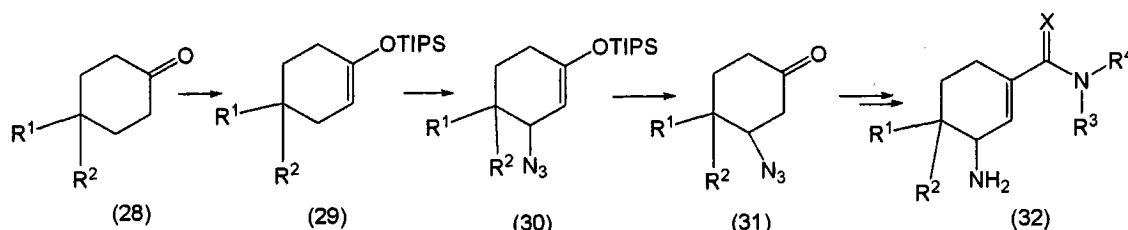
[0237]



[0238] 例如, 根据在 Chem. Lett. 8, (1955) 713-4 or Chem. Lett. 12, (2000) 1398-9 中描述的步骤, 用 Lawesson's 试剂 (2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二phosphetane-2,4-二硫化物) 处理 (4), 得到式 (27) 的化合物。

[0239] 方案 8

[0240]



[0241] 其中 n 为 1 和 R⁵ 为 NH₂、N(H)(烷基) 或 N(烷基)₂ 的式 (I) 的化合物可以利用如在方案 8 中列出的一般方法制备。

[0242] 例如, 当用碱比如二(三甲基硅烷基)酰胺的钠、钾或锂盐和三异丙基甲硅烷基氯化物处理式 (28) 的酮时, 得到三异丙基甲硅烷基 (TIPS) 烯醇醚 (29)。在三甲基硅烷基叠氮化物的存在下, 用亚碘酰苯处理三异丙基甲硅烷基 (TIPS) 烯醇醚 (29), 得到 β-叠氮基加合物 (30)。式 (31) 的酮可以通过用酸比如盐酸处理 (30) 衍生得到。使用如在方案 1 和 5 中描述的反应条件处理中间体 (31), 接着用氢化铝锂还原该叠氮化物, 得到胺 (32)。可以使用在本领域技术人员已知的反应条件单烷基化或二烷基化式 (32) 的化合物。

[0243] 应当理解合成方案和如在实施例部分中阐述的具体实施例是说明性的而不作为对如在附加权利要求书中定义的本发明范围的限制。所述合成方法和具体实施例的所有替换、修饰和同等都包括在权利要求书的范围内。

[0244] 每个单独步骤的最佳反应条件和反应时间可以根据使用的特定反应物和使用的反应物中存在的取代基变化。除非另有说明, 溶剂、温度及其它反应条件可以由本领域普通技术人员容易地选择。具体程序提供在合成实施例部分中 / 反应可以按常规方式进行, 例如根据本领域通常已知的方法从残余物中除去溶剂和进一步纯化, 所述方法比如但不限于结晶、蒸馏、萃取、研磨和层析。除非另有描述, 起始原料和试剂是市售可获得的或者在本领域技术人员使用化学文献中描述的方法从市售可获得的物质可以制备的。

[0245] 常规实验, 包括合适的处理反应条件、试剂合成路线的顺序、保护可能与反应条件不相容的任何化学官能团和在所述方法的反应顺序中在合适的点脱保护, 都包括在本发明的范围内。合适的保护基和使用这样的合适的保护基保护和脱保护不同取代基的方法是

本领域技术人员熟知的;其中的实例可以在 T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (第 3 版), John Wiley & Sons, NY (1999) 中找到, 将其全部引入本文作为参考。本发明的化合物的合成可以通过类似于在上文描述的合成方案和具体实施例中描述的方法实现。

[0246] 起始原料, 如果不能市售可获得的, 可以通过选自如下的方法制备: 标准有机化学技术、与已知结构类似的化合物的合成类似的技术或与上述方案类似的技术或在合成实施例部分中描述的方法。

[0247] 当需要本发明的化合物的光学活性形式时, 可以通过使用光学活性的起始原料 (例如通过合适反应步骤的不对称诱导制备的) 进行本文描述的方法之一、或通过使用标准方法 (比如层析分离、重结晶或酶拆分) 拆分化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0248] 类似地, 当需要本发明的化合物的纯几何异构体时, 可以通过使用纯几何异构体作为起始原料进行上述步骤之一、或通过使用标准方法比如层析分离拆分化合物或中间体的几何异构体的混合物来获得。

[0249] 使用下列实施例是为了说明的目的, 而不能认为限制本发明的范围。

[0250] g) 实施例

[0251] 实施例 1

[0252] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0253] 实施例 1A

[0254] 8-(3-氯吡啶-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0255] 经 15 分钟, 向 -60°C 的正丁基锂 (23mL, 在己烷中 2.5M, 58.2mmol) 的乙醚 (40mL) 溶液中加入 2-溴-3-氯吡啶 (α , 8.0g, 41.6mmol) 在乙醚 (60mL) 中的溶液。搅拌该反应混合物 40 分钟, 接着缓慢加入 (约 15 分钟) 1,4-二氧杂螺环[4.5]-癸-8-酮 (Aldrich, 8.44g, 54.0mmol) 的乙醚 (100mL) 溶液, 并搅拌直到反应混合物升温至环境温度 (约 3 小时)。用饱和的 NH_4Cl 淬灭该混合物, 用乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤。分离有机层, 浓缩, 并从乙酸乙酯-己烷中结晶残余物, 得到 5.5g 的标题化合物。再结晶母液两次将获得额外 1.61g 的物质。总产率 7.13g (64%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.59(d, $J = 12.69\text{Hz}$, 2H), 1.80(d, $J = 12.69\text{Hz}$, 2H), 1.94(td, $J = 12.69, 4.36\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.41(m, 2H), 3.88(s, 4H), 5.36(s, 1H), 7.36(dd, $J = 7.93, 4.76\text{Hz}$, 1H), 7.88(dd, $J = 7.93, 1.59\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J = 4.76, 1.59\text{Hz}$, 1H)。MS (DCI) m/z 270.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0256] 实施例 1B

[0257] 3-氯-2-(8-氟-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-基)吡啶

[0258] 向 -78°C 的实施例 1A 产物 (7.13g, 26.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (120mL) 溶液中加入二乙氨基三氟化硫 (DAST, 6.0g, 4.89mL, 37.0mmol)。使该反应混合物升温至环境温度, 用水淬灭, 用乙酸乙酯洗涤, 并用水洗涤。分离并浓缩有机层。在硅胶上层析得到的残余物, 用 0% -30% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (3.0g, 42%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.69-1.77(m, 2H), 1.86(td, $J = 12.89, 4.75\text{Hz}$, 2H), 2.15-2.40(m, 4H), 3.91(s, 4H), 7.44(ddd, $J = 8.14, 4.75, 0.68\text{Hz}$, 1H), 7.96(dd, $J = 7.97, 1.53\text{Hz}$, 1H), 8.52(dt, $J = 4.75, 1.19\text{Hz}$, 1H)。MS (DCI) m/z 272.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0259] 实施例 1C

[0260] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己酮

[0261] 向实施例 1B 产物 (3.0g, 11.04mmol) 的二噁烷 (50mL) 溶液中加入 3M HCl (50mL)。在环境温度下, 搅拌该反应混合物过夜, 用 3M NaOH (50mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。分离并浓缩有机层。在硅胶上层析得到的残余物, 用 0% -30% 乙酸乙酯 - 己烷洗脱, 得到呈白色固体的 95% 纯期望的产物 (2.6g, 103%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29-2.37 (m, 2H), 2.54-2.75 (m, 6H), 7.48 (ddd, J = 8.14, 4.75, 1.02Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.14, 1.70Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.75Hz, 1H)。MS (DCI) m/z 228.01 (M+H)⁺。

[0262] 实施例 1D

[0263] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸酯

[0264] 经 5 分钟, 向 -78℃ 的实施例 1C 产物 (3.0g, 13.18mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (5.18g, 14.50mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中加入二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (在四氢呋喃中 1M, 14.5mL, 14.50mmol)。在 -78℃ 下, 搅拌该反应混合物 1.5 小时, 然后在环境温度下再搅拌 1.5 小时, 用 1N NaOH (200mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机相。分离并浓缩有机层。在硅胶上层析该残余物, 用 0% -30% 乙酸乙酯 - 己烷洗脱, 得到 92-94% 的呈粘性油状的标题化合物 (4.1g, 86%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.37-2.61 (m, 3H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.06-3.26 (m, 1H), 5.77-5.80 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.14, 4.75, 0.68Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.97, 1.52Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.75Hz, 1H)。MS (DCI) m/z 360.05 (M+H)⁺。

[0265] 实施例 1E

[0266] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0267] 在 250mL 压力瓶中, 在氩气下, 将实施例 1D 产物 (1.590g, 4.42mmol)、4-(三氟甲基)苯胺 (1.424g, 8.84mmol) 和三乙胺 (1.24mL, 8.90mmol) 在二甲基甲酰胺 (30mL) 中的混合物加入到乙酸钨 (II) (49.3mg, 0.220mmol) 和 2-二环己基磷基 (dicyclohexylphosphino)-2'-(二甲基氨基)联苯基 (174.7mg, 0.444mmol)。用一氧化碳 (60psi) 对该混合物加压, 在环境温度下搅拌 14 小时, 用乙酸乙酯 (200mL) 处理, 用饱和的碳酸氢钠 (200mL)、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。在硅胶上层析该残余物, 用在己烷中的 0-至-40% 乙酸乙酯洗脱, 并浓缩至黄色油状物。重复在硅胶上的层析, 先用二氯甲烷洗脱, 再用在二氯甲烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到 1.424g (产率 81%) 呈浅黄色固体的标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.15-2.36 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.13, 4.56, 0.79Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.33Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.33Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.13, 1.39Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.76Hz, 1H), 10.10 (s, 1H)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.26-2.47 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 3H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.15-3.33 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.47Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.13, 1.35Hz, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.58, 1.52, 0.85Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 398.95 (M+H)⁺。C₁₉H₁₅ClF₄N₂O 的理论值 : C 57.23, H 3.79, N 7.02 ; 实测值 : C 57.11, H 3.49, N 6.92。

[0268] 实施例 2

[0269] N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺

[0270] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 4-氯苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14-2.36(m, 1H), 2.86-2.99(m, 1H), 3.12-3.25(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.37(d, J = 8.82Hz, 2H), 7.48(ddd, J = 8.14, 4.57, 0.85Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.82Hz, 2H), 8.02(dd, J = 8.14, 1.36Hz, 1H), 8.55(d, J = 4.40Hz, 1H), 9.88(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.27-2.64(m, 4H), 2.86-2.99(m, 1H), 3.13-3.27(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.31(d, J = 9.15Hz, 2H), 7.36(ddd, J = 8.14, 4.75, 0.68Hz, 1H), 7.61(d, J = 9.16Hz, 2H), 7.89(d, J = 8.14Hz, 1H), 8.47(d, J = 4.74Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 364.94(M+H)⁺。C₁₈H₁₅Cl₂FN₂O 的理论值:C 59.19, H 4.14, N 7.67;实测值:C 58.92, H 4.01, N 7.5。

[0271] 实施例 3

[0272] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0273] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 4-(三氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.15-2.36(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 3.11-3.22(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.49(dd, J = 8.13, 4.56Hz, 1H), 8.03(dd, J = 8.14, 1.39Hz, 1H), 8.07(d, J = 9.12Hz, 2H), 8.15(d, J = 9.52Hz, 2H), 8.56(d, J = 4.36Hz, 1H), 10.50(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.25-2.46(m, 1H), 2.56-2.73(m, 3H), 2.94-3.08(m, 1H), 3.17-3.27(m, 1H), 6.78(s, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.76-7.79(m, 2H), 7.89(d, J = 9.12Hz, 2H), 8.01(d, J = 8.72Hz, 2H), 8.46(d, J = 4.36Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 462.95(M+H)⁺。C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₃S 的理论值:C 49.30, H 3.27, N 6.05;实测值:C 49.29, H 3.07, N 5.68。

[0274] 实施例 4

[0275] N-(4-叔丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺

[0276] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 4-叔丁基苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26(s, 9H), 2.15-2.36(m, 1H), 2.85-2.99(m, 1H), 3.04-3.24(m, 1H), 6.66(s, 1H), 7.32(d, J = 8.81Hz, 2H), 7.48(ddd, J = 8.14, 4.57, 0.85Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.82Hz, 2H), 8.02(dd, J = 8.14, 1.70Hz, 1H), 8.55(d, J = 4.41Hz, 1H), 9.66(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31(s, 9H), 2.28-2.49(m, 1H), 2.52-2.72(m, 3H), 2.90-3.04(m, 1H), 3.11-3.31(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.27(dd, J = 7.80, 4.74Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.81Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.48(d, J = 8.82Hz, 2H), 7.79(dd, J = 8.14, 1.36Hz, 1H), 8.49(d, J = 4.41Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 387.08(M+H)⁺。C₂₂H₂₄ClFN₂O 的理论值:C 68.30, H 6.25, N 7.24;实测值:C 67.92, H 6.25, N 7.07。

[0277] 实施例 5

[0278] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0279] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 4-(三氟甲氧基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14-2.37(m, 1H), 2.86-3.00(m, 1H), 3.06-3.26(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.32(d, J = 9.15Hz, 2H), 7.48(ddd, J = 8.14, 4.75, 0.68Hz, 1H), 7.80(d, J = 9.15Hz, 2H), 8.02(dd, J = 8.14, 1.70Hz, 1H), 8.55(d, J = 4.75Hz, 1H), 9.94(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm 2.27-2.66(m, 4H),

2.86-2.99 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 9.12\text{Hz}$, 2H), 7.36 (ddd, $J = 8.13, 4.56, 0.80\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 9.12\text{Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.14, 1.39\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J = 4.76\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 414.98 (M+H)⁺。C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₂ 的理论值 :C 55.02, H 3.65, N 6.75 ; 实测值 :C 54.79, H 3.52, N 6.74。

[0280] 实施例 6

[0281] 4-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺

[0282] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙烷腈代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67 (s, 6H), 2.14-2.37 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 2H), 7.49 (ddd, $J = 8.14, 4.58, 0.85\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.15\text{Hz}$, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.14, 1.36\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 4.41\text{Hz}$, 1H), 9.84 (s, 1H)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.72 (s, 6H), 2.25-2.47 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 3H), 2.91-3.05 (m, 1H), 3.12-3.32 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.13, 4.41, 0.68\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.81\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.81\text{Hz}$, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.14, 1.02\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J = 4.41\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 398.05 (M+H)⁺。

[0283] 实施例 7

[0284] N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基环己-1-烯-1-甲酰胺

[0285] 实施例 7A

[0286] 3-氯-2-(8-甲氧基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-基)吡啶

[0287] 向实施例 1A 产物 (2.16g, 8.00mmol) 的四氢呋喃 (70mL) 溶液中分批加入 60% 的氢化钠 (0.96g, 24.0mmol), 接着加入碘代甲烷 (1.6mL, 25.6mmol)。在环境温度下搅拌该反应混合物 5 小时, 用饱和的氯化铵 (300mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (300mL) 萃取, 用水 (300mL)、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至黄色油状物。在硅胶上层析该残余物, 用在己烷中的 0- 至 -30% 乙酸乙酯洗脱, 得到 2.147g (产率 94%) 呈无色油状的标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (d, $J = 12.55\text{Hz}$, 2H), 1.80 (td, $J = 12.88, 3.73\text{Hz}$, 2H), 2.04 (td, $J = 13.57, 3.73\text{Hz}$, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 7.37 (dd, $J = 7.97, 4.58\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.97, 1.53\text{Hz}$, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.58, 1.53\text{Hz}$, 1H)。MS (DCI) m/z 284.13 (M+H)⁺。

[0288] 实施例 7B

[0289] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基环己酮

[0290] 向实施例 7A 产物 (2.147g, 7.57mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入 3N 盐酸 (25mL)。在环境温度下, 搅拌该反应混合物 3 小时, 先用 3N 氢氧化钠 (35mL) 淬灭, 接着加入水 (200mL), 先用乙酸乙酯 (200mL) 萃取两次, 接着用水 (200mL) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至黄色油状物。在硅胶上层析该残余物, 用在己烷中的 0- 至 -30% 乙酸乙酯洗脱, 得到 1.698g (产率 94%) 呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.17-2.31 (m, 4H), 2.54-2.65 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 7.42 (dd, $J = 7.97, 4.58\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.14, 1.36\text{Hz}$, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.58, 1.53\text{Hz}$, 1H)。MS (DCI) m/z 240.05 (M+H)⁺。

[0291] 实施例 7C

[0292] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基环己-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸酯

[0293] 将实施例 7B 产物 (1.648g, 6.88mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (2.59g, 7.25mmol) 的四氢呋喃 (35mL) 溶液先冷却至 -75℃, 接着经 10 分钟滴加二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (在四氢呋喃中 1.0M, 8.4mL, 8.4mmol)。在 -75℃ 下, 搅拌得到的混合物 50 分钟, 然后通过除去低温浴使其升温至环境温度, 并搅拌 2 小时。然后, 用 1N 氢氧化钠 (200mL) 处理该混合物, 并用 1 : 1 的乙酸乙酯 : 己烷 (200mL) 萃取两次。用 1N 氢氧化钠 (200mL)、水 (200mL) 和盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩至橙色油状物。在硅胶上层析该残余物, 用在己烷中的 0 至 25% 乙酸乙酯洗脱, 得到 2.089g (产率 82%) 呈无色油状的标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20-2.29 (m, 1H), 2.42-2.63 (m, 3H), 2.81-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 5.75 (t, J = 4.24Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.97, 4.58Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.97, 1.53Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.58, 1.53Hz, 1H)。MS (DCI) m/z 372.07 (M+H)⁺。

[0294] 实施例 7D

[0295] N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基环己-1-烯-1-甲酰胺

[0296] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 4-叔丁基苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺, 和用实施例 7C 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (s, 9H), 2.20-2.42 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 6.65 (t, J = 3.77Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.72Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.13, 4.56Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.72Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 8.13, 1.39Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.76, 1.58Hz, 1H), 9.54 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 399.12 (M+H)⁺。C₂₃H₂₇ClN₂O₂ 的理论值 : C 69.25, H 6.82, N 7.02; 实测值 : C 69.34, H 6.79, N 7.24。

[0297] 实施例 8

[0298] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-[4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0299] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 4-(三氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺, 和用实施例 7C 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21-2.44 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 6.81 (t, J = 3.90Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.14, 4.41Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.97, 1.52Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.16Hz, 2H), 8.14 (d, J = 9.16Hz, 2H), 8.53 (dd, J = 4.75, 1.35Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 475.02 (M+H)⁺。C₂₀H₁₈ClF₃N₂O₄S · 0.16 TFA 的理论值 : C 49.49, H 3.71, N 5.68; 实测值 : C 49.57, H 3.57, N 5.42。

[0300] 实施例 9

[0301] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0302] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用实施例 7C 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21-2.43 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 6.73 (t, J = 3.77Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.13, 4.56Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.12Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.52Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 7.93, 1.58Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.56, 1.39Hz, 1H),

9.99(s, 1H)。MS(ESI)m/z 411.02(M+H)⁺。C₂₀H₁₈ClF₃N₂O₂•0.13TFA 的理论值 :C 57.17, H 4.29, N 6.58 ;实测值 :C 57.19, H 3.84, N 6.44。

[0303] 实施例 10

[0304] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0305] 实施例 10A

[0306] 8-(3-甲基吡啶-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0307] 使用如实施例 1A 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 3-甲基-2-溴吡啶代替 3-氯-2-溴吡啶。

[0308] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(dd, J 1.5 and 4.5Hz, 1H), 7.52(dd, J 1.5 and 7.5Hz, 1H), 7.16(dd, J 4.5 and 7.5Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 3.85(s, 4H), 2.53(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.58(m, 2H)。MS(DCI/NH₃)m/e 250(M+H)⁺。

[0309] 实施例 10B

[0310] 2-(8-氟-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-基)-3-甲基吡啶

[0311] 使用如实施例 1B 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10A 产物代替实施例 1A 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.37(d, J 4.5Hz, 1H), 7.60(d, J 7.5Hz, 1H), 7.23(dd, J 4.5 and 7.5Hz, 1H), 3.90(s, 4H), 2.45-1.62(m, 11H)。MS(DCI/NH₃)m/e 252(M+H)⁺。

[0312] 实施例 10C

[0313] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己酮

[0314] 使用如实施例 1C 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10B 产物代替实施例 1B 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37(d, J = 4.4Hz, 1H) 7.66(d, J = 6.8Hz, 1H) 7.29(dd, J = 6.8, 4.4Hz, 1H), 2.54-2.93(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.18-2.46(m, 4H)。MS(DCI)m/e 208(M+H)⁺。

[0315] 实施例 10D

[0316] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸酯

[0317] 使用如实施例 1D 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10C 产物代替实施例 1C 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37(d, J = 5.2Hz, 1H) 7.66(d, J = 7.1Hz, 1H) 7.30(dd, J = 7.1, 5.2Hz, 1H) 5.86-6.01(m, 1H) 2.99-3.29(m, 2H) 2.54-2.86(m, 2H) 2.47(d, J = 5.6Hz, 3H) 2.27-2.44(m, 2H)。MS(DCI)m/e 340(M+H)⁺。

[0318] 实施例 10E

[0319] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0320] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10D 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.09(s, 1H), 8.39(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.93(d, 2H), 7.68(m, 3H), 7.30(dd, J = 7.80, 4.8Hz, 1H), 6.72-6.79(m, 1H), 3.06-3.25(m, 2H), 2.66-2.86(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.04-2.38(m, 2H)。MS(ESI)m/e 379(M+H)⁺。C₂₀H₁₈F₄N₂O•0.2H₂O 的理论值 :C 62.89, H 4.86, N 7.33 ;实测值 :C 62.81, H 4.71, N 7.38。

[0321] 实施例 11

[0322] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0323] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-三氟甲氧基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93(s, 1H), 8.39(m, 1H) 7.77-7.85(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.22-7.36(m, 3H), 6.71(br s, 1H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.00-3.24(m, 1H), 2.62-2.87(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.01-2.38(m, 2H)。MS(ESI)m/e 395(M+H)⁺。C₂₀H₁₈F₄N₂O₂ 的理论值:C 60.91, H 4.60, N 7.10;实测值:C 60.75, H 4.45, N 7.03。

[0324] 实施例 12

[0325] 4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0326] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-三氟甲基磺酰基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.49(s, 1H) 8.11-8.23(m, 2H), 8.01-8.11(m, 2H), 7.67(d, J = 7.1Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 6.83(brs, 1H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.04-3.26(m, 1H), 2.61-2.93(m, 1H), 2.50(s, 3H), 1.86-2.41(m, 2H)。MS(ESI)m/e 443(M+H)⁺。C₂₀H₁₈F₄N₂O₃S 的理论值:C 54.30, H 4.10, N 6.33;实测值:C 54.07, H 3.97, N 6.23。

[0327] 实施例 13

[0328] N-(4-氯苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺

[0329] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-氯苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87(s, 1H) 8.39(d, J = 4.4Hz, 1H), 7.71-7.83(m, 2H), 7.66(d, J = 6.7Hz, 1H), 7.18-7.46(m, 3H), 6.70(s, 1H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.02-3.23(m, 1H), 2.61-2.88(m, 1H), 2.51(s, 3H) 2.02-2.37(m, 2H)。C₁₉H₁₈ClFN₂O • 0.1H₂O 的理论值:C 65.84, H 5.29, N 8.08;实测值:C 65.70, H 5.02, N 7.98。

[0330] 实施例 14

[0331] N-(4-叔丁基苯基)-4-氟-4-(3-甲基吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺

[0332] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 10D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-叔丁基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64(s, 1H), 8.39(d, J = 4.4Hz, 1H) 7.49-7.78(m, 3H), 7.16-7.41(m, 3H), 6.67(br s, 1H), 3.22-3.30(m, 1H), 2.94-3.22(m, 1H), 2.64-2.86(m, 1H), 2.51(s, 3H), 1.96-2.37(m, 2H), 1.27(s, 9H)。MS(ESI)m/e 367(M+H)⁺。C₂₃H₂₇FN₂O 的理论值:C 75.38, H 7.43, N 7.64;实测值:C 75.17, H 7.33, N 7.58。

[0333] 实施例 15

[0334] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0335] 实施例 15A

[0336] 8-(3-氟吡啶-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0337] 使用如实施例 1A 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 3-氟-2-溴吡啶代替 3-氯-2-溴吡啶。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.36(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.41(m, 1H), 5.21(s, 1H), 3.85(s, 4H), 2.20(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.59(m, 2H)。MS(DCI/NH₃) m/e 254(M+H)⁺。

[0338] 实施例 15B

[0339] 3- 氟 -2-(8- 氟 -1,4- 二氧杂螺环 [4.5] 癸 -8- 基) 吡啶

[0340] 使用如实施例 1B 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15A 物代替实施例 1A 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.50(m, 1H), 3.90(s, 4H), 2.38-1.70(m, 8H)。MS(DCI/NH₃)m/e 252(M+H)⁺。

[0341] 实施例 15C

[0342] 4- 氟 -4-(3- 氟吡啶 -2- 基) 环己酮

[0343] 使用如实施例 1C 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15B 产物代替实施例 1B 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.56(m, 1H), 2.80-2.22(m, 8H)。MS(DCI/NH₃)m/e 212(M+H)⁺。

[0344] 实施例 15D

[0345] 4- 氟 -4-(3- 氟吡啶 -2- 基) 环己 -1- 烯 -1- 基三氟甲烷磺酸酯

[0346] 使用如实施例 1D 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15C 产物代替实施例 1C 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.58(m, 1H), 5.95(m, 1H), 3.20-2.20(m, 6H)。MS(DCI/NH₃)m/e 344(M+H)⁺。

[0347] 实施例 15E

[0348] 4- 氟 -4-(3- 氟吡啶 -2- 基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己 -1- 烯 -1- 甲酰胺

[0349] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15D 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.10(s, 1H), 8.45(d, J = 4.4Hz, 1H), 7.78-8.00(m, 3H), 7.68(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.50-7.62(m, 1H), 6.65-6.85(m, 1H), 3.23-3.32(m, 1H), 3.03-3.22(m, 1H), 2.69-2.96(m, 1H), 2.51-2.60(m, 1H), 2.38-2.47(m, 1H), 2.04-2.31(m, 1H)。MS(ESI)m/e 383(M+H)⁺。C₁₉H₁₅F₅N₂O 的理论值 :C 59.69, H 3.95, N 7.33;实测值 :C 59.73, H 3.83, N 7.29。

[0350] 实施例 16

[0351] N-(4-叔-丁基苯基)-4- 氟 -4-(3- 氟吡啶 -2- 基) 环己 -1- 烯 -1- 甲酰胺

[0352] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-叔丁基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66(s, 1H) 8.45(d, J = 4.4Hz, 1H) 7.83(dd, J = 11.9, 7.1Hz, 1H) 7.48-7.68(m, 3H) 7.23-7.39(m, 2H) 6.67(br s, 1H) 3.25-3.43(m, 2H) 2.98-3.21(m, 1H) 2.67-2.94(m, 1H) 2.35-2.46(m, 1H) 1.98-2.33(m, 1H) 1.26(s, 9H)。MS(ESI)m/e (M+H)⁺。C₂₂H₂₄F₂N₂O 的理论值 :C 71.33, H 6.53, N 7.56;实测值 :C 71.19, H 6.59, N 7.54。

[0353] 实施例 17

[0354] 4- 氟 -4-(3- 氟吡啶 -2- 基)-N-[5-(三氟甲基)吡啶 -2- 基] 环己 -1- 烯 -1- 甲酰胺

[0355] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 15D 产物代替实施例 1D 产物,和用 2-氨基 -5-三氟甲基吡啶代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.65(br s, 1H), 8.73(m, 1H), 8.44(m, 1H), 8.28(m, 1H), 8.18(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.56(m, 1H) 6.90(m, 1H) 3.22-3.42(m, 1H) 3.01-3.22(m, 1H) 2.67-2.95(m, 1H) 2.51-2.61(m, 1H) 2.33-2.46(m, 1H) 2.02-2.31(m, 1H)。MS(ESI)m/e 384(M+H)⁺。C₁₈H₁₄F₅N₃O 的理论值 :C

56.40, H 3.68, N 10.96 ;实测值 :C 56.41, H 3.45, N 10.74。

[0356] 实施例 18

[0357] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0358] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-三氟甲基磺酰基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.48(s, 1H), 8.45(d, J = 4.4Hz, 1H), 8.11-8.20(m, 2H), 8.01-8.11(m, 2H), 7.76-7.89(m, 1H), 7.50-7.62(m, 1H), 3.28-3.36(m, 1H), 3.04-3.26(m, 1H), 2.76-2.98(m, 1H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.37-2.47(m, 1H), 2.02-2.34(m, 1H)。MS(ESI)m/e 447(M+H)⁺。C₁₉H₁₅F₅N₂O₃S 的理论值 :C 51.12, H 3.39, N 6.28 ;实测值 :C 50.97, H 3.32, N 6.09。

[0359] 实施例 19

[0360] 4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)-N-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0361] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 15D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-氨基苯基五氟化硫(Aldrich)代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18(s, 1H), 8.45(d, J = 4.4Hz, 1H), 7.74-8.00(m, 6H), 7.44-7.66(m, 1H), 6.76(br s, 1H), 3.23-3.41(m, 1H), 3.01-3.23(m, 1H), 2.66-2.98(m, 1H), 2.36-2.60(m, 2H, 在 DMSO 下), 2.00-2.33(m, 1H)。MS(ESI)m/e 441(M+H)⁺。C₁₈H₁₅F₇N₂O₃S 的理论值 :C 49.09, H 3.43, N 6.36 ;实测值 :C 49.05, H 3.35, N 6.26。

[0362] 实施例 20

[0363] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0364] 实施例 20A

[0365] 8-(1,3-噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0366] 使用如实施例 1A 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用 2-溴噻唑代替 3-氯-2-溴吡啶。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.69(m, 1H), 7.51-7.57(m, 1H), 3.87(s, 4H), 2.11(m, 2H), 1.69-1.95(m, 4H), 1.52-1.70(m, 2H)。MS(DCI)m/e 242(M+H)⁺。

[0367] 实施例 20B

[0368] 2-(8-氟-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-基)-1,3-噻唑

[0369] 使用如实施例 1B 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 20A 产物代替实施例 1A 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67-7.99(m, 2H), 3.97(s, 4H), 2.23-2.40(m, 1H), 2.06-2.25(m, 3H), 1.64-1.92(m, 4H)。MS(DCI)m/e 244(M+H)⁺。

[0370] 实施例 20C

[0371] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)环己酮

[0372] 使用如实施例 1C 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 20B 产物代替实施例 1B 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82-7.95(m, 2H), 2.61-2.72(m, 6H), 2.24-2.42(m, 2H)。MS(DCI)m/e 200(M+H)⁺。

[0373] 实施例 20D

[0374] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)环己-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸酯

[0375] 使用如实施例 1D 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 20C 产物代

替实施例 1C 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85-7.95(m, 2H), 5.90-6.08(m, 1H), 2.94-3.21(m, 1H), 2.74-2.95(m, 1H), 2.58-2.74(m, 1H), 2.17-2.50(m, 3H)。MS(DCI)m/e 332(M+H)⁺。

[0376] 实施例 20E

[0377] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0378] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 20D 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13(s, 1H), 7.81-8.08(m, 4H), 7.68(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.72(br s, 1H), 2.97-3.26(m, 1H), 2.69-2.98(m, 1H), 2.51-2.66(m, 1H), 2.20-2.41(m, 2H), 1.95-2.21(m, 1H)。MS(ESI)m/e 371(M+H)⁺。C₁₇H₁₄F₄N₂OS 的理论值:C 55.13, H 3.81, N 7.56;实测值:C 55.16, H 3.65, N 7.51。

[0379] 实施例 21

[0380] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0381] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 20D 产物代替实施例 1D 产物,和用 4-三氟甲基磺酰基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52(s, 1H), 7.99-8.23(m, 4H), 7.82-7.96(m, 2H), 6.79(br s, 1H), 2.99-3.26(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.20-2.43(m, 2H), 2.04-2.21(m, 1H)。MS(ESI)m/e 435(M+H)⁺。C₁₇H₁₄F₄N₂O₃S₂的理论值:C 47.00, H 3.25, N 6.45;实测值:C 47.26, H 3.25, N 6.33。

[0382] 实施例 22

[0383] (4R)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺

[0384] 通过在使用在己烷中的 50%异丙醇的 ChiralCel OJ 柱上手性分离实施例 2 的产物获得标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14-2.36(m, 1H), 2.86-2.99(m, 1H), 3.06-3.25(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.37(d, J = 9.12Hz, 2H), 7.48(dd, J = 8.13, 4.56Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.73Hz, 2H), 8.02(dd, J = 8.13, 1.39Hz, 1H), 8.56(d, J = 3.97Hz, 1H), 9.88(s, 1H)。MS(ESI)m/z 364.93(M+H)⁺。[α]_D: +11.6° (c:1.0, CH₃OH)。C₁₈H₁₅Cl₂FN₂O 的理论值:C 59.19, H 4.14, N 7.67;实测值:C 58.98, H 3.90, N 7.47。

[0385] 实施例 23

[0386] (4S)-N-(4-氯苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟环己-1-烯-1-甲酰胺

[0387] 通过在使用在己烷中的 50%异丙醇的 ChiralCel OJ 柱上手性分离实施例 2 的产物获得标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13-2.36(m, 1H), 2.86-2.99(m, 1H), 3.06-3.25(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.36(d, J = 9.12Hz, 2H), 7.49(ddd, J = 8.13, 4.56, 0.79Hz, 1H), 7.73(d, J = 9.13Hz, 2H), 8.02(dd, J = 8.13, 1.39Hz, 1H), 8.55(d, J = 4.36Hz, 1H), 9.88(s, 1H)。MS(ESI)m/z 364.92(M+H)⁺。[α]_D: -9.7° (c:1.0, CH₃OH)。C₁₈H₁₅Cl₂FN₂O 的理论值:C 59.19, H 4.14, N 7.67;实测值:C 58.85, H 3.91, N 7.39。

[0388] 实施例 24

[0389] (4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0390] 通过在使用在超临界流体 CO₂ 中的 24%乙醇的 ChiralPak AD-H 柱上手性分离

实施例 1 的产物获得标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14-2.36(m, 1H), 2.88-3.01(m, 1H), 3.08-3.20(m, 1H), 6.75(s, 1H), 7.48(ddd, J = 8.13, 4.56, 0.79Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.33Hz, 2H), 7.93(d, J = 8.32Hz, 2H), 8.03(dd, J = 8.33, 1.59Hz, 1H), 8.56(d, J = 4.36Hz, 1H), 10.10(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.25-2.47(m, 1H), 2.55-2.72(m, 3H), 2.92-3.05(m, 1H), 3.14-3.33(m, 1H), 6.74(s, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.58-7.61(m, 3H), 7.71(d, J = 8.73Hz, 2H), 7.77(dd, J = 7.93, 1.19Hz, 1H), 8.46(d, J = 4.76Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 398.98(M+H)⁺. [α]_D: +11.4° (c:1.0, CH₃OH)。C₁₉H₁₅ClF₄N₂O 的理论值:C 57.23, H 3.79, N 7.02;实测值:C 57.17, H 3.63, N 6.95。

[0391] 实施例 25

[0392] (4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0393] 通过在使用在超临界流体 CO₂ 中的 24% 乙醇的 ChiralPak AD-H 柱上手性分离实施例 1 的产物获得标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16-2.36(m, 1H), 2.94-3.01(m, 1H), 3.08-3.21(m, 1H), 6.75(s, 1H), 7.49(ddd, J = 8.14, 4.75, 0.68Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.47Hz, 2H), 7.93(d, J = 8.48Hz, 2H), 8.03(dd, J = 8.14, 1.69Hz, 1H), 8.56(d, J = 4.75Hz, 1H), 10.11(s, 1H). ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.25-2.47(m, 1H), 2.55-2.72(m, 3H), 2.92-3.05(m, 1H), 3.14-3.33(m, 1H), 6.74(s, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.58-7.61(m, 3H), 7.71(d, J = 8.73Hz, 2H), 7.77(dd, J = 8.13, 1.39Hz, 1H), 8.46(d, J = 4.37Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 398.96(M+H)⁺. [α]_D: -10.3° (c:1.0, CH₃OH)。C₁₉H₁₅ClF₄N₂O 的理论值:C 57.23, H 3.79, N 7.02;实测值:C 57.21, H 3.72, N 6.95。

[0394] 实施例 26

[0395] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)环己-1-烯甲酰胺

[0396] 实施例 26A

[0397] 3-氯-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡啶

[0398] 向 2-溴-3-氯吡啶(Matrix, 1.651g, 8.58mmol)、4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(dioxaborinane)(Frontier, 2.0g, 9.01mmol)和碳酸钾(4.74g, 34.3mmol)在脱气的 1,2-二甲氧基乙烷(50mL)和水(25mL)中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(496mg, 0.429mmol)。回流该反应混合物 8 小时,冷却至环境温度,用水(200mL)稀释,用乙醚(200mL)萃取两次,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩至黄色液体。通过硅胶层析(AnaLogix® SF25-40G;50 微米的二氧化硅;用在己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 30mL/min)纯化该残余物,得到呈无色液体的标题化合物(1.530g, 7.37mmol, 产率 86%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61(dd, J = 4.6, 1.4, 1H), 8.10(dd, J = 8.2, 1.4, 1H), 7.53(dd, J = 8.3, 4.6, 1H), 6.51-6.46(m, 1H), 6.13-6.10(m, 1H);MS(EI)m/e 207(M)⁺。

[0399] 实施例 26B

[0400] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己-2-烯酮

[0401] 在微波中,在 140℃ 下,加热实施例 26A(418mg, 2.014mmol)和(E)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N,N-二甲基丁-1,3-二烯-1-胺(Aldrich, 527mg, 2.316mmol)的甲

苯 (1.5mL) 溶液 2 小时,然后在硅胶 (AnaLogixSF15-24G ;50 微米的二氧化硅 ;用在己烷中的 0-50%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 20mL/min) 上层析。在微波中,在 120℃下,用实施例 26A(422mg, 2.033mmol) 和 (E)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N,N-二甲基丁-1,3-二烯-1-胺 (693mg, 3.05mmol) 的甲苯 (2mL) 溶液重复上述反应,然后在硅胶 (AnaLogix® SF15-24G ;50 微米的二氧化硅 ;用在己烷中的 0-50%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 20mL/min) 上层析。分离呈橙色固体的标题化合物 (165mg, 0.580mmol)。用 1N 盐酸 (3.0mL, 3.0mmol) 处理所分离的中间体 7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5,5-二甲基-9a-(三氟甲基)-5a,8,9,9a-四氢-5H-吡啶并 [3,2-b] 咪唑-5-氯化镱 (395mg, 0.908mmol) 的四氢呋喃 (9mL) 溶液。在环境温度下,搅拌该反应混合物过夜,用碳酸氢钠溶液 (40mL) 淬灭,用乙酸乙酯 (40mL) 萃取两次,用盐水洗涤,干燥 (NaSO₄) 并浓缩至橙色油状物。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF10-8G ;50 微米的二氧化硅 ;用在己烷中的 0-40%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 15mL/min) 纯化该残余物,得到呈黄白色固体的副标题化合物 (131mg, 0.461mmol)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54(dd, J = 4.5, 1.6, 1H), 7.75(dd, J = 8.0, 1.7, 1H), 7.74(dd, J = 10.2, 2.1, 1H), 7.35(dd, J = 8.1, 4.5, 1H), 5.90(d, J = 10.2, 1H), 3.54-3.44(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.45-2.35(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.13-1.97(m, 1H); MS(DCI/NH₃)m/e 285 (M+H)⁺。

[0402] 实施例 26C

[0403] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己酮

[0404] 将实施例 26B(261mg, 0.918mmol) 加入到在 Parr 搅拌器中的乙醇 (30mL) 和三(三苯基膦)氯化铑 (I) (50mg, 0.054mmol) 的混合物中。密封该玻璃反应器,并用氩气冲洗,然后用氢气 (50psi) 加压。在环境温度下,振摇该混合物 24 小时,并浓缩。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF10-8G ;50 微米的二氧化硅 ;用在己烷中的 0-50%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 12mL/min) 纯化该残余物,得到呈黄色固体的标题化合物 (125mg, 0.437mmol, 产率 47.6%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56(dd, J = 4.4, 1.7, 1H), 7.82(dd, J = 8.1, 1.7, 1H), 7.36(dd, J = 8.1, 4.4, 1H), 3.77-3.63(m, 2H), 2.62(s, 6H), 2.46-2.30(m, 2H), 2.30-2.11(m, 4H); MS(DCI/NH₃)m/e 287 (M+H)⁺。

[0405] 实施例 26D

[0406] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯

[0407] 用冷却浴将实施例 26C(109mg, 0.381mmol) 和 N-苯基三氟甲烷磺酰胺 (291.1mg, 0.815mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液冷却至 -75℃,并用在四氢呋喃中的 1M 二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (0.92mL, 0.920mmol) 处理。在 -75℃下,搅拌该反应混合物 1 小时。除去冷却浴,并在环境温度搅拌该混合物过夜。用 1N 氢氧化钠 (50mL) 淬灭该反应混合物,用乙酸乙酯 (50mL) 萃取两次,用盐水洗涤,干燥 (NaSO₄) 并浓缩。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF10-8G ;50 微米的二氧化硅 ;用在己烷中的 0-20%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率 12mL/min) 纯化该残余物,得到呈无色油状的标题化合物 (134mg, 320 μmol, 产率 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48(dd, J = 4.4, 1.7, 1H), 7.74(dd, J = 8.1, 1.7, 1H), 7.30(dd, J = 8.0, 4.4, 1H), 5.78(dd, J = 6.8, 1.3, 1H), 4.52-4.40(m, 1H), 3.35-3.24(m, 1H), 2.69-2.49(m, 7H), 2.40-2.19(m, 2H), 2.11-1.98(m, 1H); MS(DCI/NH₃)m/e 419 (M+H)⁺。

[0408] 实施例 26E

[0409] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)环

己-1-烯甲酰胺

[0410] 在压力瓶中,在氩气下,将实施例 26D(131mg,0.313mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(76mg,0.472mmol)和三乙胺(0.088mL,0.631mmol)在二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液加入到乙酸钼(II)(1.8mg,0.008mmol)和2-二环己基磷基(dicyclohexylphosphino)-2'-(二甲基氨基)联苯基(6.2mg,0.016mmol)中。用一氧化碳(60psi)对该混合物加压,和在环境温度下搅拌16小时,用乙酸乙酯(50mL)处理,用水(50mL)和盐水洗涤,干燥(NaSO_4)并浓缩。通过硅胶层析纯化该残余物两次[(1)AnaLogix® SF10-8G;50微米的二氧化硅;用在己烷中的0-40%的乙酸乙酯洗脱,洗脱速率12mL/min;(2)AnaLogix® SF10-8G;50微米的二氧化硅;先用在己烷中的50%二氯甲烷洗脱,然后用在己烷中的50%乙酸乙酯洗脱,洗脱速率12mL/min],得到呈浅黄色泡沫状的标题化合物(84mg,184 μmol ,产率58.6%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48(dd, $J = 4.5, 1.8, 1\text{H}$), 7.73(dd, $J = 8.1, 1.7, 1\text{H}$), 7.62(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 7.54(d, $J = 8.9, 2\text{H}$), 7.35(s, 1H), 7.29(dd, $J = 8.1, 4.5, 1\text{H}$), 6.88(d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 4.42(dd, $J = 18.5, 6.1, 1\text{H}$), 3.40-3.28(m, 1H), 2.75-2.43(m, 8H), 2.30-2.11(m, 1H), 2.07-1.95(m, 1H); MS(ESI) m/e 458($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O} \cdot 0.08 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.20\text{EtOAc}$ 的理论值: C 57.47, H 4.81, N 8.82; 实测值: C 57.47, H 4.55, N 8.70。

[0411] 实施例 27

[0412] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0413] 实施例 27A

[0414] 8-(噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0415] 经由注射器向-78°C的正丁基锂(10.4mL,在己烷中2.5M,26mmol)的乙醚(20mL)溶液中慢慢地加入2-溴噻唑(3.28g,1.8mL,20mmol)。搅拌该反应混合物15分钟,接着慢慢地加入在乙醚(55mL)中的1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-酮(4.22g,27mmol)。使该反应混合物升温至环境温度,并搅拌过夜。用饱和的氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应混合物,并用两份乙酸乙酯萃取。浓缩合并的有机层。在硅胶上层析残余物,用0%-40%乙酸乙酯-己烷洗脱,得到标题化合物(4.53g,94%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.69(d, $J = 3.2, 1\text{H}$), 7.55(d, $J = 3.2, 1\text{H}$), 3.88(s, 4H), 2.11(td, $J = 4.2, 12.8, 2\text{H}$), 1.93-1.80(m, 2H), 1.80-1.53(m, 4H)。

[0416] MS(DCI) m/z 242($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0417] 实施例 27B

[0418] 2-(8-氟-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-基)噻唑

[0419] 向-78°C的实施例 27A 产物(4.53g,17.77mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入二乙氨基三氟化硫(DAST)(4.18g,3.97mL,30.0mmol)。在-78°C下,搅拌该反应混合物四小时,然后使其升温至环境温度,并搅拌过夜。然后,将该反应混合物冷却至0°C,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭,并用二氯甲烷萃取。分离并浓缩有机层。在硅胶上层析得到的残余物,用0%-15%的乙酸乙酯-己烷洗脱,得到标题化合物(3.55g,78%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.83(m, 1H), 7.79(m, 1H), 3.92(s, 4H), 2.41-2.07(m, 4H), 1.91-1.63(m, 4H)。MS(DCI) m/z 244($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0420] 实施例 27C

[0421] 4-氟-4-(噻唑-2-基)环己酮

[0422] 向实施例 27B 产物 (3.55g, 14.59mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入 1M HCl (100mL)。在环境温度下, 搅拌该反应混合物过夜, 用 10M NaOH (10mL) 淬灭, 并用三份 1 : 1 的乙酸乙酯-己烷萃取。浓缩合并的有机层。在硅胶上层析得到的残余物, 用 0% -20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (2.15g, 74%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82-7.95 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 6H), 2.24-2.42 (m, 2H)。

[0423] MS (DCI) m/z 200 (M+H)⁺。

[0424] 实施例 27D

[0425] 4-氟-4-(噻唑-2-基)环己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯

[0426] 经 5 分钟, 向 -78°C 的实施例 27C 产物 (2.15g, 10.79mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (3.85g, 10.79mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中加入二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (在四氢呋喃中 1M, 13.95mL, 13.95mmol)。使该反应混合物升温至环境温度, 并搅拌过夜。然后, 用乙酸乙酯和己烷稀释该反应混合物, 并用 1N 氢氧化钠和盐水洗涤。浓缩有机层, 并在硅胶上层析得到的残余物, 用 0% -20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (2.54g, 71%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85-7.95 (m, 2H), 5.90-6.08 (m, 1H), 2.94-3.21 (m, 1H), 2.74-2.95 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 1H), 2.17-2.50 (m, 3H)。MS (DCI) m/z 332 (M+H)⁺。

[0427] 实施例 27E

[0428] 4-氟-4-(1,3-噻唑-2-基)-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0429] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 4-(三氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺, 和用实施例 27D 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52 (s, 1H), 7.99-8.23 (m, 4H), 7.82-7.96 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 2.99-3.26 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.20-2.43 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 1H)。MS (DCI) m/z 435 (M+H)⁺。C₁₇H₁₄F₄N₂O₃S₂ 的理论值 : C 47.00, H 3.25, N 6.45 ; 实测值 : C 47.26, H 3.25, N 6.33。

[0430] 实施例 28

[0431] (4R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0432] 通过制备超临界流体层析 (SFC) (Chiralpak AD-H 3cm ID×25cm 柱, 在 150bar 的 SFC CO₂ 中的 30% 乙醇, 流速 40g/min, 40°C 柱温) 手性分离作为第一种洗脱对映异构体的标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (d, J = 4.7, 1H), 8.00 (d, J = 8.9, 2H), 7.89 (d, J = 8.9, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.38-3.15 (m, 1H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 3H), 2.49-2.23 (m, 1H); MS (ESI) m/e 463 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ : +13.9° (c 1.0, MeOH); C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₃S 的理论值 : C 49.30, H 3.27, N 6.05 ; 实测值 : C 49.12, H 3.19, N 5.99。

[0433] 实施例 29

[0434] (4S)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0435] 通过制备 SFC(Chiralpak AD-H 3cm ID×25cm 柱, 在 150bar 的 SFCCO₂ 中的 30% 乙醇, 流速 40g/min, 40℃ 柱温) 手性分离作为第二种洗脱对映异构体的标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46(ddd, J = 4.5, 1.2, 0.7, 1H), 8.00(d, J = 8.9, 2H), 7.89(d, J = 8.9, 2H), 7.82-7.74(m, 2H), 7.29-7.22(m, 1H), 6.78(s, 1H), 3.39-3.15(m, 1H), 3.10-2.91(m, 1H), 2.80-2.54(m, 3H), 2.48-2.23(m, 1H); MS(ESI)m/e 463(M+H)⁺; [α]_D: -12.2° (c 1.0, MeOH); C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₃S 的理论值: C 49.30, H 3.27, N 6.05; 实测值: C 49.17, H 3.06, N 6.02。

[0436] 实施例 30

[0437] N-{4-[(二氟甲基)磺酰基]苯基}-4-氟-4-(3-氟吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺

[0438] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 4-(二氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺, 和用实施例 15D 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.37(s, 1H), 8.45(d, J = 4.6, 1H), 8.08(d, J = 9.0, 2H), 7.91(d, J = 9.0, 2H), 7.83(ddd, J = 1.3, 8.4, 11.8, 1H), 7.56(app dt, J = 4.2, 8.4, 1H), 7.23(t, J = 52.3, 1H(CF₂H)), 6.80(br s, 1H), 3.28-3.04(m, 1H), 2.98-2.67(m, 1H), 2.61-2.35(m, 3H), 2.35-2.03(m, 1H)。MS(DCI)m/z 429(M+H)⁺。C₁₉H₁₆F₄N₂O₃S 的理论值: C 53.27, H 3.76, N 6.54; 实测值: C 53.00, H 3.61, N 6.36。

[0439] 实施例 31

[0440] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-((五氟-λ⁶-硫烷基)苯基)]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0441] 使用如在实施例 1E 中描述的方法制备标题化合物, 不同在于用 4-氨基苯基五氟化硫(Aldrich)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18(s, 1H), 8.61-8.50(m, 1H), 8.03(dd, J = 1.4, 8.1, 1H), 7.96-7.77(m, 4H), 7.55-7.41(m, 1H), 6.76(s, 1H), 3.06(ddd, J = 11.5, 24.1, 47.8, 2H), 2.58-2.41(m, 3H), 2.38-2.10(m, 1H)。MS(DCI)m/z 457(M+H)⁺。C₁₈H₁₅ClF₆N₂O₃S 的理论值: C 47.32, H 3.31, N 6.13; 实测值: C 47.27, H 3.25, N 6.01。

[0442] 实施例 32

[0443] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0444] 实施例 32A

[0445] 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基环己酮

[0446] 向包含 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)环己酮(7.03g, 30.8mmol)(Aldrich)的 5.0L 圆底烧瓶中加入 THF(100mL), 并将该反应物冷却至 -78℃。向该反应混合物中加入二(三甲基硅烷基)酰胺锂(33.9mL, 33.9mmol)(Aldrich), 并搅拌该反应混合物 30 分钟, 接着加入碘代甲烷(2.309mL, 36.9mmol)。在 -78℃ 下, 搅拌该反应混合物 30 分钟, 并在室温下搅拌 2 小时, 用饱和的 NH₄Cl 淬灭, 用 EtOAc(200mL)萃取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上纯化该残余物, 用 0-20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到白色固体(6.40g), 产率 86%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 4.19-4.07(m, 1H), 2.98-2.72(m, 1H), 2.50-1.99(m, 2H), 1.91-1.64(m, 2H), 1.62-1.44(m, 1H), 1.15(dt, J = 4.4, 6.8, 1H), 1.07-0.99(m, 3H),

0.95-0.85(m, 9H), 0.11(d, $J = 1.6$, 6H)。MS(DCI⁺)M/Z 243。

[0447] 实施例 32B

[0448] 叔丁基二甲基 (6-甲基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸烷-8-基氧基)硅烷

[0449] 向包含实施例 32A (6.25g, 25.8mmol)、乙二醇 (1.725mL, 30.9mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (1.471g, 7.73mmol) (Aldrich) 的 200mL 圆底烧瓶中加入苯 (80mL), 并加热回流该反应混合物 18 小时。用饱和的 NH₄OH 淬灭该反应混合物, 用 EtOAc (200mL) 萃取, 干燥 (NaSO₄), 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上纯化该残余物, 用 0-20% 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状物 (6.57g), 产率 89%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 4.23-4.04(m, 5H), 3.07-2.92(m, 1H), 2.53-2.04(m, 2H), 1.94-1.72(m, 2H), 1.60-1.44(m, 1H), 1.18(dt, $J = 4.4, 6.8$, 1H), 1.10-1.00(m, 3H), 0.90-0.80(m, 9H), 0.14(d, $J = 1.6$, 6H)。MS(DCI⁺)M/Z 287 (M+H)⁺。

[0450] 实施例 32C

[0451] 6-甲基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸烷-8-醇

[0452] 向包含实施例 32B (3.95g, 13.79mmol) 的 200mL 圆底烧瓶中加入 TBAF (27.6mL, 27.6mmol) (Aldrich), 并在室温下搅拌该反应混合物 3 小时。将该混合物倾倒入饱和的碳酸氢钠中, 用乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上纯化该残余物, 用 0 至 40% 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状物 (1.50g), 产率 63%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 4.00-3.86(m, 4H), 3.69(dt, $J = 5.4, 14.8$, 1H), 2.25-1.19(m, 7H), 0.94-0.81(m, 3H)。MS(DCI⁺)M/Z 173 (M+H)⁺。

[0453] 实施例 32D

[0454] 6-甲基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸烷-8-酮

[0455] 向包含实施例 32C 产物 (1.50g, 8.71mmol) 和 DMP (4.06g, 9.58mmol) (Aldrich) 的 200mL 圆底烧瓶中加入二氯甲烷 (100mL), 并在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。用饱和的 NaHCO₃ 淬灭该反应混合物, 用 EtOAc (200mL) 萃取, 干燥 (NaSO₄), 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上纯化该残余物, 用 0-20% 己烷 / 乙酸乙酯洗脱。得到无色油状物 (1.12g), 产率 76%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 4.20-3.95(m, 4H), 2.63-1.97(m, 6H), 1.94-1.74(m, 1H), 1.04-0.83(m, 3H)。MS(DCI⁺)M/Z 171 (M+H)⁺。

[0456] 实施例 32E

[0457] 8-(3-氯吡啶-2-基)-6-甲基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸烷-8-醇

[0458] 向包含乙醚 (40mL) 的 200mL 圆底烧瓶中加入正丁基锂 (1M) (3.41mL, 8.52mmol) (Aldrich), 然后加入 2-溴-3-氯吡啶 (1.639g, 8.52mmol) (Aldrich), 并在 65℃ 搅拌该反应 1 小时。将实施例 32D (1.45g, 8.52mmol) 加入到在 20mL 乙醚中的反应物中, 并搅拌 30 分钟。使该反应混合物慢慢地升温至室温, 并搅拌 2 小时, 用饱和的 NaHCO₃ 淬灭, 用 EtOAc (200mL) 萃取, 干燥 (NaSO₄), 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上纯化该物质, 用 (20%) 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状物 (1.295g), 产率 53.4%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52-8.34(m, 1H), 7.77-7.60(m, 1H), 7.20(ddd, $J = 4.6, 6.1, 7.9$, 1H), 4.04-3.85(m, 4H), 2.99-2.79(m, 2H), 2.56-2.33(m, 1H), 2.24-1.99(m, 2H), 1.33-1.12(m, 2H), 1.03-0.81(d, 3H)。MS(DCI⁺)M/Z 284 (M+H)⁺。

[0459] 实施例 32F

[0460] 3-氯-2-(8-氟-6-甲基-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸烷-8-基)吡啶

[0461] 将实施例 32E (1.30g, 4.58mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液冷却至 -78°C , 用二乙氨基三氟化硫 (0.730mL, 5.96mmol) (Aldrich) 处理, 并在 -78°C 搅拌该反应混合物 2 小时。在 2 小时后, 反应部分完成, 再搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物倾倒入二氯甲烷 (200mL) 中, 用饱和的 Na_2CO_3 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上纯化该物质, 用 (20%) 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (0.625g), 产率 48%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (dd, $J = 1.6, 4.7, 1\text{H}$), 7.67 (dt, $J = 1.2\text{C}, 8.0, 1\text{H}$), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 2.72 (ddd, $J = 5.4, 10.7, 19.5, 3\text{H}$), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 6.0, 14.1, 1\text{H}$), 1.08 (dd, $J = 6.9, 20.9, 3\text{H}$)。MS (DCI^+) M/Z 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0462] 实施例 32G

[0463] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-2-甲基环己酮

[0464] 向 200mL 圆底烧瓶中加入在 10mL 1,4-二噁烷中的实施例 32F (0.612g, 2.142mmol)。向该反应中加入 3N HCl (10mL), 并在室温下搅拌该反应 5 小时。将该反应混合物倾倒入 H_2O 中, 用 Na_2CO_3 中和, 用乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上纯化该物质, 用 (20%) 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (0.43g), 产率 84%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.45-8.38 (m, 1H), 7.74 (dt, $J = 6.7, 13.6, 1\text{H}$), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.13-2.85 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.63-2.12 (m, 2H), 1.14 (dt, $J = 3.3, 10.1, 3\text{H}$)。MS (DCI^+) M/Z 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0465] 实施例 32H

[0466] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基环己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯

[0467] 在 200mL 圆底烧瓶中加入在 THF (20mL) 中的 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (0.727g, 2.034mmol) (Aldrich) 和实施例 32G (0.447g, 1.849mmol)。将该反应冷却至 -78°C , 加入 LiHMDS (0.95mL, 在 THF 中 1M) (Aldrich), 并在 -78°C 搅拌该反应 1 小时。使该反应升温至室温, 并搅拌 1 小时。真空浓缩该混合物, 并收集到乙酸乙酯 (200mL) 中。用饱和的碳酸氢钠 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤有机部分, 干燥 (硫酸钠), 过滤并真空浓缩。在 SiO_2 上纯化粗物质, 用己烷/乙酸乙酯 4/1 洗脱, 得到呈白色固体的标题化合物 (0.58g), 产率 84%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.50-8.37 (m, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.5, 8.0, 1\text{H}$), 7.22 (dd, $J = 4.0, 8.4, 1\text{H}$), 5.81-5.68 (m, 1H), 3.28-2.89 (m, 2H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.29 (s, 3H)。MS (DCI^+) M/Z 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0468] 实施例 32I

[0469] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0470] 向包含 DMF (20mL) 的 200mL 圆底烧瓶中加入乙酸钬 (II) (0.014g, 0.064mmol) (Strem)、实施例 32H (0.120g, 0.321mmol)、三乙胺 (0.090mL, 0.642mmol) (Aldrich) 和 4-(三氟甲基)苯胺 (0.067g, 0.417mmol) (Aldrich)。使该反应混合物进行 CO(g) , 并在室温下搅拌该反应 2 小时。将该反应浓缩至 1/4 体积, 并倾倒入 150mL 乙酸乙酯中, 用饱和的碳酸氢盐洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并真空浓缩。在 SiO_2 (Analogix® SF65-200g, 35 微米的二氧化硅) 上纯化粗混合物, 经 60 分钟用 CH_2Cl_2 /己烷 (1/1) 和 0 至 20% 乙酸乙酯梯度洗脱,

持续 120 分钟。获得呈白色固体的实施例 32I, 产率 54% (72mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.5, 1H), 8.02 (dd, J = 1.4, 8.1, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (dd, J = 4.2, 7.9, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.77-2.47 (m, 2H), 2.09-1.64 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.8, 3H)。MS (DCI+) M/Z 413 (M+H)⁺。

[0471] 实施例 33

[0472] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0473] 实施例 33A

[0474] 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-6-(3-氯吡啶-2-基)-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)环己-2-烯胺

[0475] 在微波上, 在 60°C 下, 加热实施例 26A (612mg, 2.95mmol) 和 (E)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N,N-二甲基丁-1,3-二烯-1-胺 (966mg, 4.25mmol) 在甲苯 (2.5mL) 中的溶液 30 分钟, 接着在 70°C 下加热 30 分钟。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF25-40G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-50% 乙酸乙酯洗脱, 洗脱速率 30mL/min) 纯化, 得到呈浅黄色油状的标题化合物 (787mg, 1.81mmol, 产率 61.4%)。MS (DCI/NH₃) m/e 435 (M+H)⁺。

[0476] 实施例 33B

[0477] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己-2-烯酮

[0478] 向实施例 33A (787mg, 1.81mmol) 的四氢呋喃 (22mL) 溶液中加入 1N 盐酸 (4.0mL, 4.0mmol), 并在环境温度下搅拌过夜。用碳酸氢钠溶液 (100mL) 淬灭该反应混合物, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取两次, 用盐水洗涤, 干燥 (NaSO₄) 并浓缩。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-40% 乙酸乙酯洗脱, 洗脱速率 20mL/min) 纯化该残余物, 得到呈白色固体的标题化合物 (449mg, 1.63mmol, 产率 90%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (dd, J = 4.5, 1.6, 1H), 7.77 (d, J = 1.7, 1H), 7.74 (dd, J = 2.5, 1.9, 1H), 7.29 (dd, J = 8.1, 4.5, 1H), 6.15 (d, J = 10.4, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 12.7, 4.0, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/e 276 (M+H)⁺。

[0479] 实施例 33C

[0480] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己酮

[0481] 将实施例 33B (539mg, 1.96mmol) 加入到在 Parr 搅拌器中的四氢呋喃 (12mL) 和湿的 5% 碳载铂 (112.7mg) 的混合物中。密封玻璃反应器, 并用氩气冲洗, 然后用氢气 (30psi) 加压。在环境温度下, 振摇该混合物 20 小时, 过滤, 用甲醇洗涤并浓缩。通过硅胶层析 (AnaLogix® SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-40% 乙酸乙酯洗脱, 洗脱速率 20mL/min) 纯化该残余物, 得到呈白色固体的标题化合物 (318mg, 1.15mmol, 产率 58.6%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (dd, J = 4.4, 1.6, 1H), 7.79 (dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 4.4, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 4H); MS (DCI/NH₃) m/e 278 (M+H)⁺。

[0482] 实施例 33D

[0483] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)环己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯

[0484] 将实施例 33C (304mg, 1.095mmol) 和 N-苯基三氟甲烷磺酰胺 (430mg, 1.20mmol)

的四氢呋喃 (10mL) 溶液冷却至 -75°C , 并在四氢呋喃中的 1M 二 (三甲基硅烷基) 酰胺锂 (1.3mL, 1.3mmol) 处理, 在 -75°C 搅拌 1.5 小时, 除去冷却浴, 并在环境温度下搅拌过夜。用 1N 氢氧化钠 (100mL) 淬灭该反应混合物, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取两次, 用盐水洗涤, 干燥 (NaSO_4) 并浓缩。通过硅胶层析 (AnaLogix $\text{\textcircled{R}}$ SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱; 洗脱速率 20mL/min) 纯化该反应混合物; 得到呈无色油状的标题化合物 (287mg; 0.700mmol; 产率 64%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.52 (dd, $J = 4.5$, 1.6, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0$, 1.5, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0$, 4.4, 1H), 5.78 (d, $J = 6.7$, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 2H); MS (DCI/ NH_3) m/e 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0485] 实施例 33E

[0486] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)环己-1-烯甲酰胺

[0487] 在压力瓶中, 在氩气下, 将实施例 33D (283mg, 0.691mmol)、4-(三氟甲基)苯胺 (167mg, 1.036mmol) 和三乙胺 (0.193mL, 1.38mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液加入到乙酸钡 (II) (3.88mg, 0.017mmol) 和 2-二环己基磷基 (dicyclohexylphosphino)-2'-(二甲基氨基)联苯基 (13.59mg, 0.035mmol) 中。用一氧化碳 (60psi) 对该混合物加压, 并在环境温度下搅拌 3.5 小时, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (100mL) 和盐水洗涤, 干燥 (NaSO_4) 并浓缩至棕色油状物。通过硅胶层析纯化该混合物两次 [(1) AnaLogix $\text{\textcircled{R}}$ SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-25% 乙酸乙酯洗脱, 洗脱速率 20mL/min; (2) AnaLogix $\text{\textcircled{R}}$ SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用二氯甲烷洗脱, 洗脱速率 20mL/min], 得到呈白色固体的标题化合物 (149mg, 0.332mmol, 产率 48.1%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.51 (dd, $J = 4.4$, 1.6, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.1$, 1.6, 1H), 7.61 (d, $J = 8.9$, 2H), 7.54 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.1$, 4.5, 1H), 6.74 (d, $J = 4.9$, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H); MS (ESI) m/e 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}$ 的理论值: C 53.53, H 3.37, N 6.24; 实测值: C 53.45, H 3.10, N 5.99。

[0488] 实施例 34

[0489] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-(4-异丙基苯基)环己-1-烯-1-甲酰胺

[0490] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用 4-异丙基苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48-8.44 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.1$, 1.5, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 3.6$, 0.6, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.32-3.08 (m, 1H), 3.06-2.81 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 3H), 2.48-2.24 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$, 6H); MS (ESI) m/e 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$ 的理论值: C 67.65, H 5.95, N 7.51; 实测值: C 67.42, H 6.04, N 7.42。

[0491] 实施例 35

[0492] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-[4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0493] 实施例 35A

[0494] 4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0495] 向 4-苯基溴氨基甲酸叔丁酯 (1.67g, 6.14mmol)、碳酸钾 (3.38g, 24.46mmol) 和

四(三苯基膦)钯(365mg, 0.316mmol)的混合物中加入 4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(dioxaborinane)(1.64g, 7.39mmol), 和脱气的 1,2-二甲氧基乙烷(40mL)及水(20mL)。回流该混合物 2 小时, 冷却至环境温度, 再加入 4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(475mg, 2.14mmol)和四(三苯基膦)钯(189mg, 0.164mmol), 并回流 5 小时。将该反应混合物冷却至室温, 过滤, 用水(200mL)稀释, 用乙酸乙酯(200mL)萃取两次, 用盐水洗涤, 干燥(NaSO_4)并浓缩至橙色油状物。通过硅胶层析(AnaLogix® SF25-40G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-15% 的乙酸乙酯洗脱, 洗脱速率 30mL/min)纯化该残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物(1.223g, 4.26mmol, 产率 69.4%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.53(s, 1H), 7.52(d, $J = 8.8$, 2H), 7.40(d, $J = 8.4$, 2H), 6.03-5.99(m, 1H), 5.97-5.94(m, 1H), 1.48(s, 9H); MS(DCI/ NH_3) m/e 305($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

[0496] 实施例 35B

[0497] 4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0498] 将实施例 35A(1.223g, 4.26mmol)加入到在 Parr 搅拌器中的四氢呋喃(10mL)、甲醇(20mL)和 5% 碳载钯(0.24g)的混合物中。密封玻璃反应器, 并用氩气冲洗, 然后用氢气(40psi)加压。在环境温度下, 振摇该混合物 6 小时, 滤出钯, 并用甲醇洗涤。浓缩滤液, 并通过硅胶层析(AnaLogix® SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱; 洗脱速率 20mL/min)纯化; 得到呈粉红色固体的标题化合物(1.129g; 3.90mmol; 产率 92%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36(s, 1H), 7.44(d, $J = 8.6$, 2H), 7.25(d, $J = 8.7$, 2H), 3.76-3.57(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.40(d, $J = 7.2$, 3H); MS(DCI/ NH_3) m/e 307($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

[0499] 实施例 35C

[0500] 4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯胺

[0501] 向实施例 35B(1.059g, 3.66mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL, 12.98mmol), 并在环境温度下搅拌 3.5 小时。浓缩该反应混合物, 用 3N 氢氧化钠(50mL)处理, 用乙醚(50mL)萃取两次, 用盐水洗涤, 干燥(NaSO_4)并浓缩。通过硅胶层析(AnaLogix® SF15-24G; 50 微米的二氧化硅; 用在己烷中的 0-30% 乙酸乙酯洗脱; 洗脱速率 20mL/min)纯化该油状反应混合物; 得到呈液体状的标题化合物(635mg; 3.36mmol; 产率 92%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.99(d, $J = 8.4$, 2H), 6.53(d, $J = 8.5$, 2H), 5.08(s, 2H), 3.55-3.41(m, 1H), 1.35(d, $J = 7.2$, 3H); MS(DCI/ NH_3) m/e 190($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0502] 实施例 35D

[0503] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-N-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯基)环己-1-烯甲酰胺

[0504] 使用如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物, 不同在于用实施例 35C 代替 4-(三氟甲基)苯胺。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47-8.44(m, 1H), 7.76(dd, $J = 8.1$, 1.3, 1H), 7.56(d, $J = 8.6$, 2H), 7.47(s, 1H), 7.29(d, $J = 8.6$, 2H), 7.25-7.21(m, 1H), 6.72-6.67(m, 1H), 3.47-3.34(m, 1H), 3.33-3.10(m, 1H), 3.06-2.89(m, 1H), 2.72-2.52(m, 3H), 2.47-2.24(m, 1H), 1.50(d, $J = 7.3$, 3H); MS(ESI) m/e 427($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$ 的理论值: C 59.09, H 4.49, N 6.56; 实测值: C 59.35, H 4.49, N 6.51。

[0505] 实施例 36

[0506] 6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}双环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酰胺

[0507] 实施例 36A

[0508] 8-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-二氧杂螺环[4.5]癸-8-醇

[0509] 使用如实施例 1A 描述的类似步骤制备标题化合物,用 2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(4.61g,20.4mmol)代替 2-溴-3-氯吡啶。产率 3.5g,57%

[0510] 实施例 36B

[0511] 2-(1,4-二氧杂螺环[4,5]癸-7-烯-8-基)-3-(三氟甲基)吡啶

[0512] 向-78℃的实施例 36A(1.2g,3.96mmol)的CH₂Cl₂(25mL)溶液中加入 DAST(0.97g,0.76mL,5.75mmol),并使该混合物升温至环境温度。用水淬灭该混合物,用 EtOAc 稀释,并用水洗涤。分离有机层,浓缩并在硅胶上层析(EtOAc-己烷,0%-30%),得到标题化合物(0.9g,80%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.78(m,1H),8.17(dd, J = 1.6,8.2,1H),7.51(m,1H),5.56(m,1H),3.92(s,4H),2.35(m,3H),1.94(dd, J = 9.1,16.3,1H),1.80(t, J = 6.5,2H)。MS(DCI)m/z 286(M+H)⁺。

[0513] 实施例 36C

[0514] 2-(螺双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)-3-(三氟甲基)吡啶

[0515] 向-78℃的二乙基锌(3.86mL,3.86mmol)(在己烷中的 1M 溶液)的CH₂Cl₂(4mL)溶液中加入二碘甲烷(0.62mL,7.71mmol)的CH₂Cl₂(2mL)溶液。在-15℃搅拌该反应混合物 30 分钟之后,加入三氟乙酸(0.30mL,3.86mmol)的CH₂Cl₂(2mL)溶液。在另外搅拌 30 分钟之后,加入实施例 36B(0.55g,1.93mmol)的CH₂Cl₂(2mL)溶液,并在 0℃下搅拌该反应混合物 1 小时。使该反应混合物升温至环境温度,在环境温度下搅拌 16 小时,并回流 3 小时,冷却至环境温度,用水淬灭,并用 EtOAc 萃取。分离有机层,真空浓缩,并在硅胶上层析(EtOAc-己烷,20-100%)得到的残余物,得到标题化合物(0.10g,17%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75(dd, J = 0.9,4.8,1H),8.10(m,1H),7.48(m,1H),3.84(m,4H),2.26-1.00(m,9H)。MS(DCI)m/z 300(M+H)⁺。

[0516] 实施例 36D

[0517] 6-(3-三氟甲基)吡啶-2-基)双环[4.1.0]庚-3-酮

[0518] 向实施例 36C(0.12g,0.40mmol)的二噁烷(2.5mL)溶液中加入 3M 的 HCl 水溶液(2.5mL)。使该反应混合物升温至环境温度 2 小时,之后,用 3M NaOH 水溶液淬灭。用 EtOAc 稀释该反应混合物,并用水洗涤两次。分离有机层,真空浓缩,并在硅胶上层析(EtOAc-CH₂Cl₂,10-100%)残余物,得到标题化合物(0.06g,59%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79(dd, J = 0.9,4.8,1H),8.16(m,1H),7.53(m,1H),2.78(m,1H),2.35-2.08(m,5H),1.67-1.53(m,1H),1.23-1.07(m,2H)。MS(DCI)m/z 256(M+H)⁺。

[0519] 实施例 36E

[0520] 6-(3-三氟甲基)吡啶-2-基)双环[4.1.0]庚-2-烯-3-基三氟甲烷磺酸酯

[0521] 使用类似于如在实施例 1D 中描述的步骤制备标题化合物,用实施例 36D(0.065g,0.255mmol)代替实施例 1C。产率 0.03g,30%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79(m,1H),8.17(m,1H),7.55(m,1H),5.84(dt, J = 2.8,5.4,1H),2.82(m,3H),1.69(m,1H),1.27(m,2H),0.88(t, J = 5.6,1H)。MS(DCI)m/z 388(M+H)⁺。

[0522] 实施例 36F

[0523] 6-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}双环[4.1.0]庚-3-烯-3-甲酰胺

[0524] 使用类似于如在实施例 1E 中描述的步骤制备标题化合物,用实施例 36E(0.03g, 0.077mmol)代替实施例 1D 和用 4-(三氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。产率 0.023g, 61%。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ ppm 10.46(s, 1H), 8.81(d, J = 3.8, 1H), 8.26-7.96(m, 5H), 7.55(m, 1H), 6.68(s, 1H), 2.75-0.76(m, 7H)。MS(DCI)m/z 491(M+H)⁺。

[0525] 实施例 37

[0526] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-氟-6-甲基-N-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}环己-1-烯-1-甲酰胺

[0527] 使用如在实施例 32I 中描述的方法制备标题化合物,不同在于用 4-(三氟甲基磺酰基)苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺。获得产物的产率为 64%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52-8.43(m, 1H), 8.01(d, J = 8.8, 1H), 7.95-7.87(m, 2H), 7.83-7.66(m, 2H), 7.30-7.19(m, 1H), 6.54-6.41(m, 1H), 3.09(ddd, J = 19.3, 37.0, 59.8, 3H), 2.77-2.59(m, 1H), 2.05(ddd, J = 10.4, 14.1, 36.7, 1H), 1.16(d, J = 6.9, 3H)。MS(DCI+)M/Z477(M+H)⁺。

[0528] 实施例 38

[0529] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0530] 实施例 38A

[0531] 2-(3-氯吡啶-2-基)丙烷腈

[0532] 向-78℃的二异丙胺(3.04g, 4.28mL, 30mmol)溶液中加入正丁基锂(13.2mL, 在己烷中 2.5M, 33mmol)。在-78℃下,搅拌该反应混合物 20 分钟,接着加入丙腈(1.65g, 2.15mL, 30mmol)。再搅拌该反应混合物 50 分钟,接着缓慢地加入在 THF(10mL)中的 2-溴-3-氯吡啶(1.92g, 10mmol)。然后,使该反应升温至环境温度,并搅拌过夜。用水淬灭该反应混合物,并用两份乙醚萃取。用盐水洗涤合并的有机相,浓缩,并在硅胶上层析得到的残余物,用 30%乙酸乙酯-己烷洗脱,得到标题化合物(1.52g, 91%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(dd, J = 1.5, 4.7, 1H), 8.02(dd, J = 1.5, 8.1, 1H), 7.48(dd, J = 4.7, 8.1, 1H), 4.73(q, J = 7.1, 1H), 1.59(d, J = 7.1, 3H)。MS(DCI)m/z 167(M+H)⁺。

[0533] 实施例 38B

[0534] 2-(3-氯吡啶-2-基)丙酸乙酯

[0535] 将实施例 38A 产物(1.15g, 6.9mmol)溶于无水乙醇(14mL)中,并冷却至 0℃。加入浓硫酸(13.54g, 7.36mL, 138mmol),并使该反应混合物升温至环境温度。然后,加热回流该反应 2 小时,并倾倒在冰上。用饱和的碳酸氢钠水溶液中和该混合物,并用两份乙酸乙酯萃取。分离并浓缩有机层,得到标题化合物(1.34g, 91%),将其直接使用而无需进一步纯化。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49(dd, J = 1.5, 4.7, 1H), 7.93(dd, J = 1.5, 8.1, 1H), 7.36(dd, J = 4.7, 8.1, 1H), 4.29(q, J = 7.1, 1H), 4.07(q, J = 7.1, 2H), 1.42(d, J = 7.1, 3H), 1.11(t, J = 7.1, 3H)。MS(DCI)m/z 214(M+H)⁺。

[0536] 实施例 38C

[0537] 2-(3-氯吡啶-2-基)丙-1-醇

[0538] 向-15℃的实施例 38B 产物(1.34g, 6.27mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中加入

氢化铝锂 (0.238g, 6.27mmol)。将该反应混合物保持在 -5°C 至 -15°C 1 小时, 然后通过加入固体十水硫酸钠淬灭。过滤该淬灭的反应混合物穿过含有乙酸乙酯的硅藻土垫片, 并浓缩滤液。在硅胶上用 35% 乙酸乙酯-己烷层析残余物, 得到标题化合物 (0.90g, 84%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 (dd, $J = 1.5, 4.6$, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.6, 8.1$, 1H), 7.26 (dd, $J = 4.6, 8.1$, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.5$, 3H)。MS (DCI) m/z 172 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0539] 实施例 38D

[0540] 2-(3-氯吡啶-2-基)丙醛

[0541] 经 2 分钟, 向 -78°C 的二甲亚砷 (4.04g, 3.67mL, 51.7mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中加入草酰氯 (3.28g, 2.26mL, 25.9mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液。搅拌该反应混合物 15 分钟, 然后经 8 分钟加入实施例 38C 产物 (0.74g, 4.31mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液。使该反应升温至环境温度, 并用水淬灭。用二氯甲烷萃取淬灭的反应混合物, 用盐水洗涤有机层并浓缩。在硅胶上层析残余物, 用 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.71g, 97%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.73 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 1.5, 4.7$, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.4, 8.1$, 1H), 7.40 (dd, $J = 4.7, 8.1$, 1H), 4.28 (q, $J = 7.0$, 1H), 1.34 (d, $J = 7.0$, 3H)。MS (DCI) m/z 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0542] 实施例 38E

[0543] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己-2-烯酮

[0544] 向 0°C 的实施例 38D 产物 (0.71g, 4.19mmol) 的乙醚 (10mL) 溶液中先加入氢氧化钾溶液 (在甲醇中 3M, 0.56mL, 1.68mmol), 接着加入甲基乙烯基酮溶液 (0.47g, 0.55mL, 6.70mmol)。使该反应升温至环境温度, 并搅拌过夜。用乙醚稀释该反应混合物, 并用水和盐水洗涤 / 浓缩有机层, 并在硅胶上层析得到的残余物, 用 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.20g, 22%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.53 (dd, $J = 1.5, 4.6$, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.5, 8.0$, 1H), 7.45-7.26 (m, 2H), 5.92 (d, $J = 10.2$, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.31 (ddd, $J = 4.8, 7.2, 17.3$, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。MS (DCI) m/z 222 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0545] 实施例 38F

[0546] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己酮

[0547] 将实施例 38E 产物 (0.225g, 1.015mmol) 的 DMF 溶液加入到在 50ml 压力瓶中的 5% Pt-C, 湿的 (225mg, 1.153mmol) 中。用氢气 (40psi) 对该混合物加压, 在环境温度下搅拌 16 小时, 过滤除去催化剂, 并浓缩。在硅胶上层析残余物, 用 30% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物 (90mg, 40%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (dd, $J = 1.5, 4.6$, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.5, 8.0$, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.6, 8.0$, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 5.4, 8.1$, 4H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)。MS (DCI) m/z 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0548] 实施例 38G

[0549] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯

[0550] 向 -78°C 的实施例 38F 产物 (90mg, 0.40mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (144mg, 0.40mmol) 的四氢呋喃 (2.5mL) 溶液中加入二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (在四氢呋喃中 1M, 0.48mL, 0.48mmol)。使该反应混合物升温至环境温度, 并搅

拌过夜。然后,用乙酸乙酯和己烷稀释该反应混合物,并用 1N 氢氧化钠和盐水洗涤。浓缩有机层,并在硅胶上层析得到的残余物,用 8% 乙酸乙酯-己烷洗脱,得到标题化合物 (117mg, 82%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (dd, J = 1.6, 4.5, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6, 8.0, 1H), 7.33 (dd, J = 4.5, 8.0, 1H), 5.99-5.86 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.17-1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 3H)。MS (DCI) m/z 356 (M+H)⁺。

[0551] 实施例 38H

[0552] 4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]环己-1-烯-1-甲酰胺

[0553] 使用如实施例 1E 描述的步骤制备标题化合物,不同在于用实施例 38G 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 3.2, 1H), 7.99-7.79 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.6, 2H), 7.31 (dd, J = 4.5, 8.0, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.45-3.09 (m, 2H), 2.65-2.21 (m, 2H), 2.15-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)。MS (DCI) m/z 395 (M+H)⁺。C₂₀H₁₈ClF₃N₂O • 0.2H₂O 的理论值 :C 60.29, H 4.65, N 7.03 ;实测值 :C 60.10, H 4.48, N 6.89。

[0554] 实施例 39

[0555] N-(4-叔-丁基苯基)-4-(3-氯吡啶-2-基)-4-甲基环己-1-烯-1-甲酰胺

[0556] 使用如在实施例 1E 中描述的方法制备标题化合物,不同在于用 4-叔丁基苯胺代替 4-(三氟甲基)苯胺,和用实施例 38G 产物代替实施例 1D 产物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 1.5, 4.5, 1H), 7.87 (dd, J = 1.5, 8.0, 1H), 7.55 (d, J = 8.7, 2H), 7.41-7.20 (m, 3H), 6.76 (br s, 1H), 3.42-3.08 (m, 2H), 2.62-2.22 (m, 2H), 2.15-1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。MS (DCI) m/z 383 (M+H)⁺。C₂₃H₂₇ClN₂O • 0.2H₂O 的理论值 :C 71.47, H 7.14, N 7.25 ;实测值 :C 71.50, H 6.89, N 6.96。

[0557] 应当理解以上的详细说明和所附的实施例仅仅是说明性的,而不作为对本发明范围的限制,本发明的范围仅仅由附加的权利要求及其等同确定。对所公开实施方案的各种改变和修饰将对本领域的技术人员是显而易见的。这样的改变和修饰,包括但不限于涉及化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和 / 或发明的使用方法的那些可以在不背离发明的精神和范围的前提下做出。