

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580008675. X

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 25 日

[11] 公开号 CN 1953976A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.11

[21] 申请号 200580008675. X

[30] 优先权

[32] 2004. 2. 11 [33] US [31] 60/543, 896

[86] 国际申请 PCT/US2005/004378 2005. 2. 11

[87] 国际公布 WO2005/077944 英 2005. 8. 25

[85] 进入国家阶段日期 2006. 9. 18

[71] 申请人 安进公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 汪惠玲 C·巴兰 E·M·多赫逊

J·R·法尔塞

V·K·戈尔 J·卡顿

M·H·诺曼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 13 页 说明书 81 页

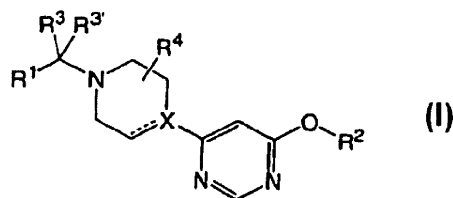
[54] 发明名称

用作类香草酸受体配体的嘧啶衍生物和它们  
治疗疼痛的用途

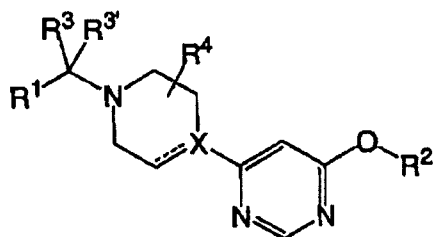
[57] 摘要

嘧啶醚和含有它们的组合物，用作类香草酸受体配体，治疗急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、炎症性眼障碍、炎性或不稳定性膀胱障碍、牛皮癣、炎症性皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹泻、由坏死性因素

诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱障碍。其中 R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> 和 X 是如权利要求所定义的。



1、具有下列结构的化合物:



或者其任何药学上可接受的盐或水合物, 其中:

X 是 N 或 C; 其中当 X 是 N 时,          代表单键, 当 X 是 C 时,          代表单键或双键;

$R^1$  是饱和、部分饱和或不饱和的 5-、6-或 7-元环, 含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子, 其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代, 该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ; 或者  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的苯基:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ;

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环, 含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子, 其中该环的碳原子被 0、

1 或 2 个氧代基取代, 该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ; 或者  $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 9-、10-或 11-元二环碳环的环, 被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ;

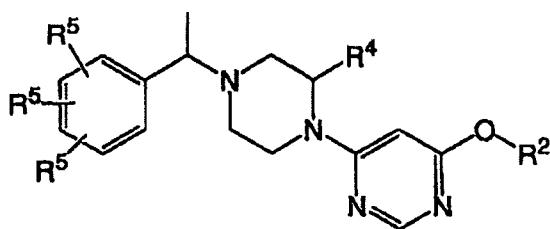
$R^3$  和  $R^{3'}$  各自独立地是 H、甲基或乙基; 或者  $R^3$  和  $R^{3'}$  一起可以联合它们所连接的碳原子构成环丙基;

$R^4$  是 H 或甲基;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ; 以及

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$  烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$  烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$  烷基。

2、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物, 具有下列结构:



或其任何药学上可接受的盐，其中：

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；或者  $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 9-、10-或 11-元二环碳环的环，被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；

$R^4$  是 H 或甲基；

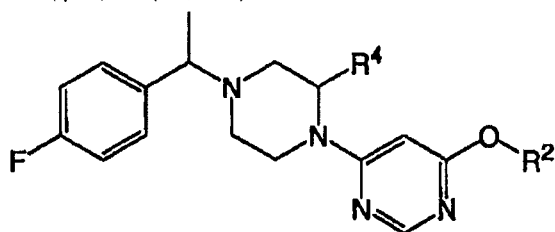
$R^5$  各自独立地选自 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ ;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ;

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$  烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$  烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  烷基、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $C_{1-4}$  烷基。

3、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物, 具有下列结构:



或其任何药学上可接受的盐, 其中:

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环, 含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子, 其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代, 该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ;

$R^4$  是 H 或甲基;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ;

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$  烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$  烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤

代烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})C_{1-4}$ 烷基。

4、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^1$  是饱和、部分饱和或不饱和的 5-、6-或 7-元环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 。

5、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^1$  是吡啶基、咪喃基、噻吩基或嘧啶基，任何它们被 0、1、2 或 3 个选自  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和卤代基的取代基取代。

6、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的苯基： $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 。

7、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合

物，其中  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基和  $-OR^a$  的取代基取代的苯基。

8、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

9、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^2$  是喹啉-8-基、苯并噁唑-4-基、苯并噻唑-4-基或喹喔啉酮-5-基，它们被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

10、根据权利要求 1 的化合物或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中  $R^3$  是 H， $R^{3'}$  是甲基。

11、选自下组的化合物:

2-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

2-氟-8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

3-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S, 1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;



4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-甲基-1H-苯并咪唑;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吲哚;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基氧基)-6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)嘧啶;

4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基氧基)-6-{4-[1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,4-二氢-2,3-喹啉二酮;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,4-二氢-1(2H)-异喹啉酮;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹啉酮;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧

基)-3, 3-二甲基-1, 3-二氢-2H-吲哚-2-酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-胺;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3, 4-二氢-2(1H)-喹喔啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-4a, 8a-二氢喹喔啉;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1(2H)-异喹啉酮;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吲哚;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2H-1, 4-苯并噁嗪-3(4H)-酮;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吲哚;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉醇;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉胺;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹喔啉胺;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉胺;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,4-二氢-3(2H)-异喹啉酮;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹喔啉胺;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

N-(4-((6-((2R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((2R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((2R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((2S)-4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)丙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基-1-哌嗪

基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)丙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-呋喃基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(3-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(3-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-(甲基氧基)苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-溴苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S, 1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S, 1R)-1-(4-氟苯基)丙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S, 1R)-1-(4-吡啶基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S, 1R)-1-(5-溴-2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S, 1R)-1-(5-氯-2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1, 3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺; 和

N-(8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉基)乙酰胺;

或者其任何药学上可接受的盐或水合物。

12、根据权利要求 1 - 11 任意一项的化合物作为药品的用途。

13、根据权利要求 1 - 11 任意一项的化合物制造药品的用途, 该药品用于治疗急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、焦虑、抑郁、炎性眼障碍、炎性或不稳定性膀胱障碍、牛皮癣、炎性因素的皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹泻、由坏死性因素诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱障碍。

---

14、药物组合物，包含根据权利要求 1 - 11 任意一项的化合物和药学上可接受的稀释剂或载体。

## 用作类香草酸受体配体的嘧啶衍生物 和它们治疗疼痛的用途

本申请要求保护 2004 年 2 月 11 日提交的美国临时申请 No. 60/543,896 的利益，引用在此作为参考。

### 背景

类香草酸受体 1 (VR1) 是辣椒碱的分子靶，辣椒碱是胡椒的活性成分。Julius 等报道了 VR1 的分子克隆 (Caterina et al., 1997)。VR1 是一种非选择性阳离子通道，它被一系列不同的刺激所活化或敏化，包括辣椒碱和树脂毒素（外源性活化剂），热和酸刺激，和脂质双层代谢产物 anandamide (Premkumar et al., 2000, Szabo et al., 2000, Gauldie et al., 2001, Olah et al., 2001)，和脂氧合酶代谢产物 (Hwang et al., 2000)。在大鼠、小鼠和人类中 (Onozawa et al., 2000, Mezey et al., 2000, Helliwell et al., 1998, Cortright et al., 2001)，VR1 在初级感觉神经元中被高度表达 (Caterina et al., 1997)。这些感觉神经元分布于很多内脏器官，包括真皮、骨、膀胱、胃肠道和肺；VR1 也在其他神经元与非神经元组织中被表达，包括但不限于 CNS 核、肾、胃和 T-细胞 (Nozawa et al., 2001, Yiangou et al., 2001, Birder et al., 2001)。在这些细胞和器官中表达大概可能有助于它们的基本性质，例如细胞信号发送和细胞分裂。

在 VR1 的分子克隆之前，利用辣椒碱所进行的实验表明有辣椒碱敏感性受体的存在，这可能增加人类、大鼠和小鼠中感觉神经元的活性 (Holzer, 1991; Dray, 1992, Szallasi and Blumberg 1996, 1999)。在人类中被辣椒碱急性活化的结果是注射部位的疼痛，在其他物种中是对感觉刺激的行为敏感性增加 (Szallasi and Blumberg, 1999)。向人类皮肤施用辣椒碱导致疼痛反应，不仅以给药部位的热和疼痛知

觉为特征，而且以更广泛区域的痛觉过敏和异常性疼痛为特征，它们是人类神经病性疼痛病症的两种特有症状(Holzer, 1991)。总之，似乎 VR1 活性增加在疼痛病症的建立和维持中扮演显著的角色。也已显示辣椒碱的局部或真皮内注射产生局限化血管舒张和水肿产生(Szallasi and Blumberg 1999, Singh et al., 2001)。这种证据表明辣椒碱通过其对 VR1 的活化作用能够调节感觉神经的传入和传出功能。影响类香草酸受体功能的分子因此可能改变感觉神经在疾病中的牵连，以增加或降低感觉神经的活性。

已经显示 VR1 基因敲除的小鼠对热和酸刺激的感觉敏感性减少了(Caterina et al., 2000)。这支持了这样的概念，VR1 不仅有助于疼痛应答的生成(也就是经由热、酸或辣椒碱刺激)，而且有助于感觉神经基础活性的维持。这种证据与证明辣椒碱敏感性神经在疾病中的牵连的研究相一致。连续的辣椒碱刺激能够使人类和其他物种的初级感觉神经失活。这种范例导致受体活化诱导初级感觉神经的脱敏——这类体内感觉神经活性减少使受治疗者对随后的疼痛刺激不太敏感。在这一点上，辣椒碱和树脂毒素(VR1 的外源性活化剂)都产生脱敏作用，它们已经用于很多体内疾病模型概念研究的验证(Holzer, 1991, Dray 1992, Szallasi and Blumberg 1999)。

### 参考书目

- Birder-LA. Kanai-AJ. de-Groat-WC. Kiss-S. Nealen-ML. Burke-NE. Dineley-KE. Watkins-S. Reynolds-IJ. Caterina-MJ. (2001) Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. PNAS 98: 23: 13396-13401.
- Caterina, M.J, Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., and Julius, D, (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816-824.
- Caterina-MJ. Leffler-A. Malmberg-AB. Martin-WJ. Trafton-J. Petersen-Zeitze KR. Koltzenburg-M. Basbaum-AI. Julius-D (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science-(WASH-DC). 288: 5464: 306-313.
- Cortright-DN. Crandall-M. Sanchez-JF. Zou-T. Krause-JE.
- White-G (2001) The tissue distribution and functional characterization of human VR1. Biochemical and Biophysical Research Communications 281: 5: 1183-1189



- Dray, A., (1992). Therapeutic potential of capsaicin-like molecules. *Life Sciences* 51: 1759-1765.
- Gauldie-SD. McQueen-DS. Pertwee-R. Chessell-IP. (2001) Anandamide activates peripheral nociceptors in normal and arthritic rat knee joints. *British Journal of Pharmacology* 132: 3: 617-621.
- Helliwell-RJA. McLatchie-LM. Clarke-M. Winter-J. Bevan-S. McIntyre-P (1998) Capsaicin sensitivity is associated with expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neuroscience Lett.* 250: 3: 177-180.
- Holzer, P. (1991) Capsaicin: Cellular targets, Mechanisms of Action and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacological reviews* 43: 2: 143-201
- Hwang-SW. Cho-H. Kwak-J. Lee-SY. Kang-CJ. Jung-J. Cho-S. Min-KH. Suh-YG. Kim-D. Oh-U. (2000) Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: Endogenous capsaicin-like substances. *PNAS* 97: 11: 6155-6160.
- Mezey-E. Toth-ZE. Cortright-DN. Arzubi-MK. Krause-JE. Elde-R. Guo-A. Blumberg-PM. Szallasi-A (2000) Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *PNAS* 97: 7: 3655-3660.
- Nozawa-Y. Nishihara-K. Yamamoto-A. Nakano-M. Ajioka-H. Matsuura-N.(2001) Distribution and characterization of vanilloid receptors in the rat stomach. *Neuroscience Letters* 309: 1: 33-36.
- Olah-Z. Karai-L. Iadarola-MJ. (2001) Anandamide activates vanilloid receptor 1 (VR1) at acidic pH in dorsal root ganglia neurons and cells ectopically expressing VR1. *Journal of Biological Chemistry* 276: 33, 31163-31170.
- Onozawa-K. Nakamura-A. Tsutsumi-S. Yao-J. Ishikawa-R. Kohama-K. (2000) Tissue distribution of capsaicin receptor in the various organs of rats. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Phys.-Biol. Sci.* 76: 5: 68-72.
- Premkumar-LS. Ahern-GP. (2000) Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature (London)* 408: 6815: 985-990.
- Singh-LK. Pang-X. Alexacos-N. Letourneau-R. Theoharides-TC. (1999) Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav. Immun.* 13: 3: 225-239.
- Szallasi, A. Blumberg-PM (1996) Vanilloid receptors: New insights enhance potential as

a therapeutic target. *Pain* 68: 195-208

Szallasi-A. Blumberg-PM. (1999) Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 51; 2: 159-211.

Szabo-T. Wang-J. Gonzalez-A. Keddi-N. Lile-J. Treanor-J. Blumberg-PM. (2000) Pharmacological characterization of the human vanilloid receptor type-1 (hVR1). *Society for Neuroscience Abstracts.* 26:1-2: 634.18.

Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.L., and Julius, D., (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531-543.

Yiangou-Y. Facer-P. Dyer-NHC. Chan-CLH. Knowles-C.

Williams-NS. Anand-P. (2001) Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet (North American Edition)* 357: 9265: 1338-1339.

Yiangou-Y. Facer-P. Ford-A. Brady-C. Wiseman-O. Fowler-CJ.

Anand-P. (2001) Capsaicin receptor VR1 and ATP-gated ion channel P2X3 in human urinary bladder. *BJU International* 87: 9: 774-779.

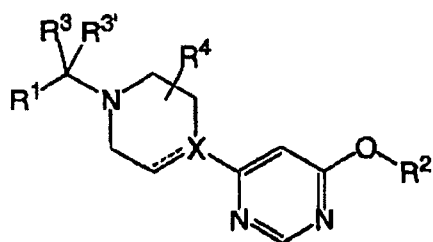
Wang-H. Bian-D. Zhu-D. Zajic-G. Loeloff-R. Lile-J. Wild-K. Treanor-J. Curran-B. (2000) Inflammation-induced upregulation of VR1 in rat spinal cord and DRG correlates with enhanced nociceptive processing. *Society for Neuroscience Abstracts* 26:1-2: 632.15.

### 概要

本发明包含一类新的化合物，可用于治疗疾病，例如类香草酸-受体-介导的疾病和其他病，例如炎性或神经病性疼痛和牵涉感觉神经功能的疾病，例如哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症肠病、尿失禁、偏头痛和牛皮癣。确切而言，本发明化合物可用于治疗急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、焦虑、抑郁、炎性眼障碍、炎性或不安定性膀胱障碍、牛皮癣、炎性因素的皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠

溃疡、腹泻、由坏死性因素诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱障碍。因此，本发明也包含包含这些化合物的药物组合物、使用本发明化合物和组合物治疗类香草酸-受体-介导的疾病的方法，例如炎性或神经病性疼痛、哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症性肠病、尿失禁、偏头痛和牛皮癣疾病，和可用于本发明化合物制备的中间体和过程。

本发明化合物是由下列通用结构所代表的：

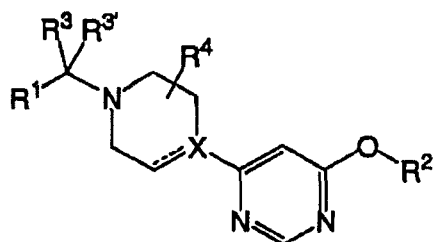


或其药学上可接受的盐，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$  和  $X$  是如下所定义的。

上文仅仅总结了本发明的某些方面，不打算限制、也不应被解释为以任何方式限制发明。本文引用的所有专利、专利申请和其他出版物都完整结合在此作为参考。

### 详细说明

本发明的一个方面涉及下列通用结构的化合物：



或者其任何药学上可接受的盐或水合物，其中：

$X$  是  $N$  或  $C$ ；其中当  $X$  是  $N$  时，      代表单键，当  $X$  是  $C$  时，      代表单键或双键；

$R^1$  是饱和、部分饱和或不饱和的 5-、6-或 7-元环，含有 1、2、3 或 4 个选自  $N$ 、 $O$  和  $S$  的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$

卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；或者  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的苯基： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；或者  $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 9-、10-或 11-元二环碳环的环，被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、

$-\text{OC}_{2-6}$  烷基  $\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、  
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、  
 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$  烷基  
 $\text{NR}^a\text{R}^a$  和  $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$  烷基  $\text{OR}^a$ ;

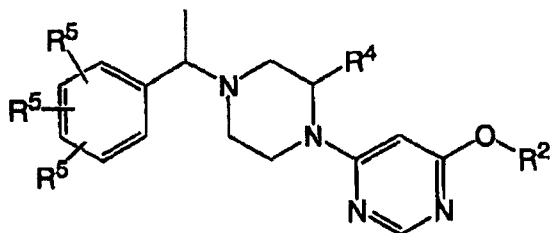
$\text{R}^3$  和  $\text{R}^{3'}$  各自独立地是 H、甲基或乙基；或者  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^{3'}$  一起可以联合它们所连接的碳原子构成环丙基；

$\text{R}^4$  是 H 或甲基；

$\text{R}^a$  各自独立地是 H 或  $\text{R}^b$ ；以及

$\text{R}^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该苯基、苄基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：卤代基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  卤代烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$  烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}$  烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基) $\text{C}_{1-4}$  烷基。

本发明的一个方面涉及下列通用结构的化合物：



或其任何药学上可接受的盐，其中：

$\text{R}^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：  
 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$  烷基  $\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$  烷基  $\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、  
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、  
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$  烷基  $\text{NR}^a\text{R}^a$  和  $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$  烷基  $\text{OR}^a$ ；或者  $\text{R}^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 9-、10-或 11-元二环碳环的环，被 1、2 或

3个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 和 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ ；

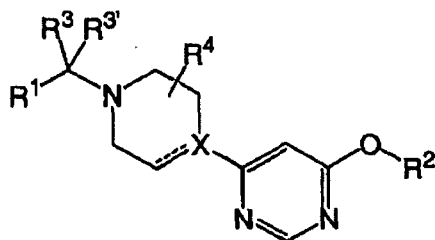
$R^4$ 是H或甲基；

$R^5$ 各自独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 和 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ ；

$R^a$ 各自独立地是H或 $R^b$ ；以及

$R^b$ 各自独立地是苯基、苄基或 $C_{1-6}$ 烷基，该苯基、苄基和 $C_{1-6}$ 烷基被0、1、2或3个选自如下的取代基取代：卤代基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$ 。

本发明的另一方面涉及下列通用结构的化合物：



或其任何药学上可接受的盐，其中：

X是N或C；其中当X是N时，-----代表单键，当X是C时，-----代表单键或双键；

$R^1$ 是饱和、部分饱和或不饱和的5-、6-或7-元环，含有1、2、3

或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；或者  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的苯基： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ；

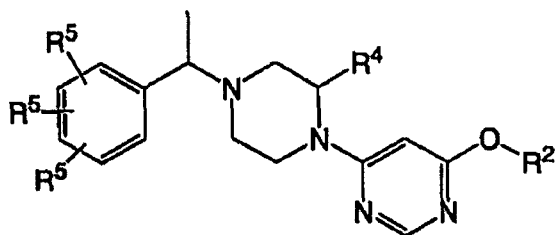
$R^3$  和  $R^{3'}$  各自独立地是 H、甲基或乙基；或者  $R^3$  和  $R^{3'}$  一起可以联合它们所连接的碳原子构成环丙基；

$R^4$  是 H 或甲基;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ; 以及

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$  烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$  烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$  烷基。

在另一种实施方式中, 连同任何一种上述和下述实施方式, 本发明具有下列通用结构:



或其任何药学上可接受的盐, 其中:

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环, 含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子, 其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代, 该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ ;

$R^4$  是 H 或甲基;

$R^5$  各自独立地选自 H、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、

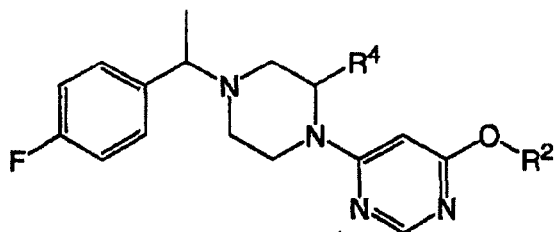


$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ ;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ;

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$ 烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$ 烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C_{1-4}$ 烷基。

在另一种实施方式中, 连同任何一种上述和下述实施方式, 本发明具有下列通用结构:



或其任何药学上可接受的盐, 其中:

$R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环, 含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子, 其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代, 该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ ;

$R^4$  是 H 或甲基;

$R^a$  各自独立地是 H 或  $R^b$ ; 以及

$R^b$  各自独立地是苯基、苄基或  $C_{1-6}$ 烷基, 该苯基、苄基和  $C_{1-6}$ 烷基被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C_{1-4}$ 烷基。

在另一种实施方式中, 连同任何一种上述和下述实施方式, X 是 N, -----代表单键。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,X是C,  
-----代表双键。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,X是C,  
-----代表单键。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,  $R^1$  是饱和、部分饱和或不饱和的 5-、6-或 7-元环,含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子,其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代,该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,  $R^1$  是吡啶基、呋喃基、噻吩基或嘧啶基,任何它们被 0、1、2 或 3 个选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基和卤代基的取代基取代。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,  $R^1$  是吡啶基、呋喃基、噻吩基或嘧啶基,任何它们被 1、2 或 3 个选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基和卤代基的取代基取代。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,  $R^1$  是吡啶基、呋喃基、噻吩基或嘧啶基。

在另一种实施方式中,连同任何一种上述和下述实施方式,  $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的苯基:  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-5}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、

$-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$ 烷基  $OR^a$ 。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^1$  是被 1、2 或 3 个选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基和  $-OR^a$  的取代基取代的苯基。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 8-、9-、10-或 11-元二环的环，含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的原子，其中该环的碳原子被 0、1 或 2 个氧代基取代，该环被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^2$  独立地是部分饱和或不饱和的 9-、10-或 11-元二环碳环的环，被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^2$  是喹啉-8-基、苯并噁唑-4-基、苯并噻唑-4-基或喹喔啉酮-5-基，它们

中任一被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、卤代基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $NR^aR^a$  和  $-NR^aC_{2-6}$  烷基  $OR^a$ 。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^3$  是 H。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^{3'}$  是甲基。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^3$  和  $R^{3'}$  联合它们所连接的碳原子构成环丙基。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^4$  是 H。

在另一种实施方式中，连同任何一种上述和下述实施方式， $R^4$  是甲基。

本发明的另一方面涉及治疗急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、焦虑、抑郁、炎性眼障碍、炎性或不稳定性膀胱障碍、牛皮癣、炎性因素的皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹泻、由坏死性因素诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱

障碍的方法，包含给予根据任何上述实施方式的化合物的步骤。

本发明的另一方面涉及药物组合物，包含根据任何上述实施方式的化合物和药学上可接受的稀释剂或载体。

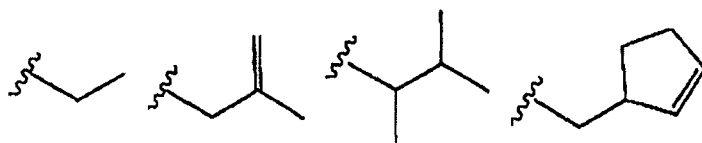
本发明的另一方面涉及根据任何上述实施方式的化合物作为药品的用途。

本发明的另一方面涉及根据任何上述实施方式的化合物制造药品的用途，该药品用于治疗急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、焦虑、抑郁、炎性眼障碍、炎性或不稳定性膀胱障碍、牛皮癣、炎性因素的皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹泻、由坏死性因素诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱障碍。

本发明的化合物一般可以具有若干不对称中心，通常以外消旋混合物的形式描绘之。本发明打算涵盖外消旋混合物、部分外消旋混合物和分离的对映体与非对映体。

除非另有指定，下列定义适用于说明书和权利要求书中的术语：

“ $C_{\alpha-\beta}$ 烷基”表示包含最少 $\alpha$ 个、最多 $\beta$ 个碳原子的烷基，呈分支、环状或线性关系或者三者的任意组合，其中 $\alpha$ 和 $\beta$ 代表整数。本节所述烷基也可以含有一条或两条双键或叁键。 $C_{1-6}$ 烷基的实例包括但不限于下列：



“苯并基团”单独或者联合表示二价原子团  $C_4H_4=$ ，它的一种表现形式是  $-CH=CH-CH=CH-$ ，在连位连接另一个环时构成苯样环——例如四

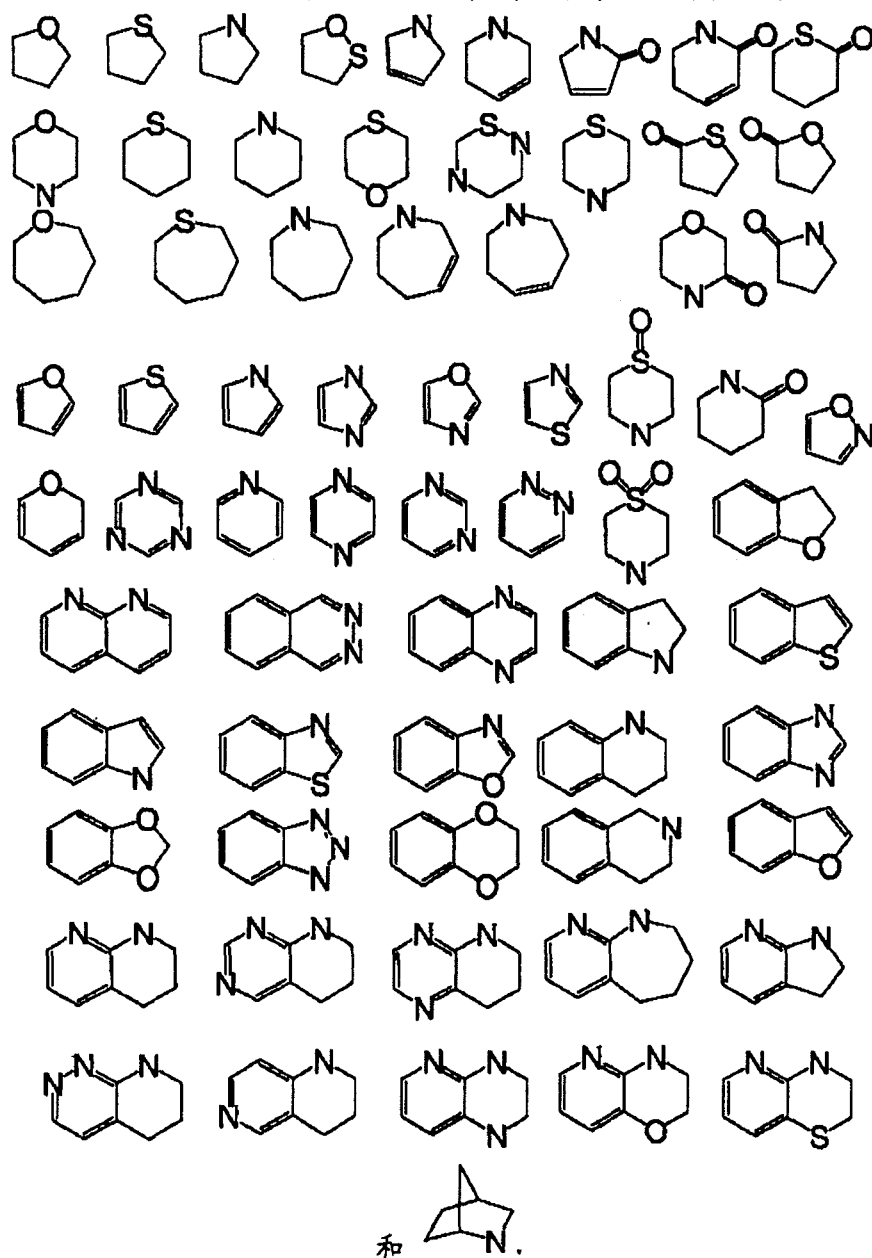
氢基、吡啶等。

术语“氧代”和“硫代”分别代表基团=O（如同在羰基中）和=S（如同在硫代羰基中）。

“卤代基”或“卤素”表示卤原子，选自 F、Cl、Br 和 I。

“C<sub>v-w</sub> 卤代烷基”表示如上所述的烷基，其中任意数量——至少一个——与烷基链连接的氢原子被 F、Cl、Br 或 I 代替。

“杂环”表示包含至少一个碳原子和至少一个选自 N、O 和 S 的其他原子的环。可以见于权利要求中的杂环的实例包括但不限于下列：



“可用的氮原子”是这样的氮原子，它们是杂环的一部分，通过两条单键连接（例如吡啶），留下外部的键可用于取代，例如被 H 或

CH<sub>3</sub>取代。

“药学上可接受的盐”表示借助常规手段制备的盐，是本领域技术人员熟知的。所述“药理学上可接受的盐”包括无机和有机酸的碱盐，酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苹果酸、乙酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、水杨酸、苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸等。若本发明化合物包括酸性官能，例如羧基，则适合于羧基的药学上可接受的阳离子对是本领域技术人员熟知的，包括碱、碱土、铵、季铵阳离子等。关于“药理学上可接受的盐”的另外实例，参见下文和 Berge et al., J. Pharm. Sci. 66: 1(1977)。

“饱和或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、被氢完全不饱和的取代基和被氢部分饱和的取代基。

“离去基团”一般表示容易被亲核试剂置换的基团，例如胺、硫醇或醇亲核试剂。这类离去基团是本领域熟知的。这类离去基团的实例包括但不限于 N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤化物、三氟甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等。优选的离去基团是如本文在适当时所指示的。

“保护基团”一般表示本领域熟知的基团，它们用于防止所选择的反应性基团、例如羧基、氨基、羟基、巯基等经历所不需要的反应，例如亲核、亲电、氧化、还原等。优选的保护基团是如本文在适当时所指示的。氨基保护基团的实例包括但不限于芳烷基、取代的芳烷基、环烯基烷基、取代的环烯基烷基、烯丙基、取代的烯丙基、酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、甲硅烷基等。芳烷基的实例包括但不限于苄基、邻-甲基苄基、三苯甲基和二苯甲基，它们可以可选地被卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、酰氨基、酰基等取代，和盐，例如磷和铵盐。芳基的实例包括苯基、萘基、二氢茛基、蒽基、9-(9-苯基芴基)、菲基、杜烯基等。环烯基烷基或取代的环烯基烷基原子团的实例优选地具有 6-10 个碳原子，包括但不限于环己烯基甲基等。适合的酰基、烷氧基羰基和芳烷氧基羰基包括苄氧羰基、叔丁氧羰基、异丁氧羰基、苯甲酰基、

取代的苯甲酰基、丁酰基、乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基等。可以利用保护基团的混合物来保护同一氨基，例如伯氨基可以被芳烷基和芳烷氧基羰基所保护。氨基保护基团也可以与它们所连接的氮构成杂环的环，例如1,2-双(亚甲基)苯、苯邻二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基等，其中这些杂环基团可以进一步包括连接性芳基和环烷基环。另外，杂环基团可以是单-、二-或三-取代的，例如硝基苯邻二甲酰亚氨基。氨基也可以通过加成盐的生成，例如盐酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等，被保护免受所不需要的反应，例如氧化。很多氨基保护基团也适合于保护羧基、羟基和巯基，例如芳烷基。烷基也是适合于保护羟基和巯基的基团，例如叔丁基。

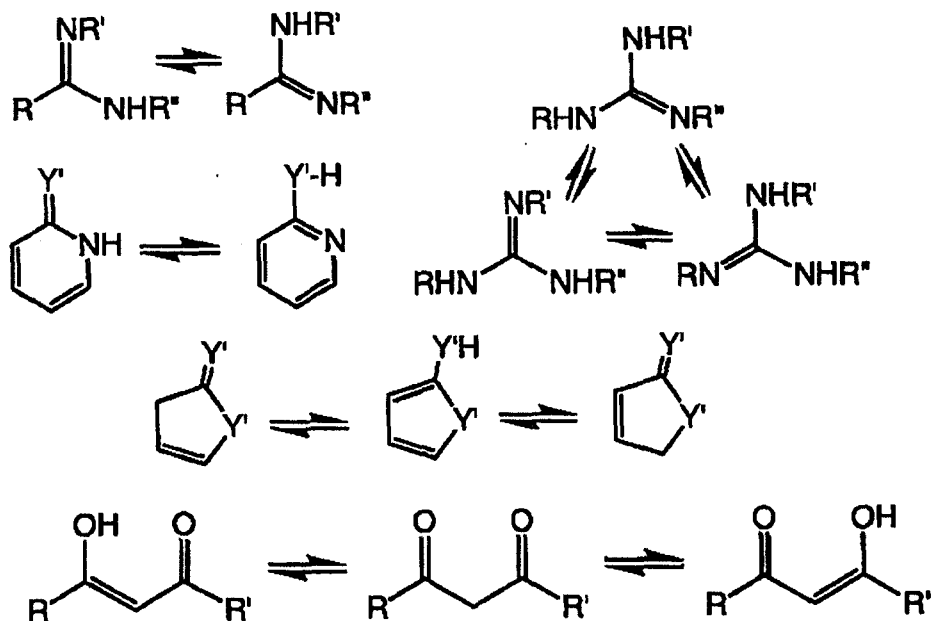
甲硅烷基保护基团是可选被一个或多个烷基、芳基和芳烷基取代的硅原子。适合的甲硅烷基保护基团包括但不限于三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、二甲基苯基甲硅烷基、1,2-双(二甲基甲硅烷基)苯、1,2-双(二甲基甲硅烷基)乙烷和二苯基甲基甲硅烷基。氨基的甲硅烷基化生成单-或二-甲硅烷基氨基。氨基醇化合物的甲硅烷基化可以生成N,N,O-三甲硅烷基衍生物。从甲硅烷基醚官能上除去甲硅烷基官能是容易这样完成的，例如用金属氢氧化物或氟化铵试剂处理，作为离散的反应步骤或者就地在与醇基团反应期间。适合的甲硅烷基化剂例如有三甲基甲硅烷基氯、叔丁基二甲基甲硅烷基氯、苯基二甲基甲硅烷基氯、二苯基甲基甲硅烷基氯或者它们与咪唑或DMF的组合产物。胺的甲硅烷基化和甲硅烷基保护基团的除去的方法是本领域技术人员熟知的。从相应的氨基酸、氨基酸酰胺或氨基酸酯制备这些胺衍生物的方法也是有机化学领域技术人员熟知的，包括氨基酸/氨基酸酯或氨基醇化学。

在不影响分子其余部分的条件下除去保护基团。这些方法是本领域熟知的，包括酸水解、氢解等。优选的方法牵涉在适合的溶剂系统中，例如醇、乙酸等或其混合物，利用披钨碳，借助氢解作用除去保护基团，例如苄氧羰基。在适合的溶剂系统中，例如二噁烷或亚甲基氯，利用无机或有机酸，例如HCl或三氟乙酸，可以除去叔丁氧羰基



保护基团。所得氨基盐可以容易地中和得到游离胺。在本领域技术人员熟知的水解和氢解条件下，可以除去羧基保护基团，例如甲基、乙基、苄基、叔丁基、4-甲氧基苄基甲基等。

应当注意，本发明化合物可以含有可能存在互变形式的基团，例如环状和无环的脒和胍基团、杂原子取代的杂芳基 ( $Y' = O, S, NR$ ) 等，如下实例所述：



尽管本文命名、描述、显示和/或要求保护了一种形式，不过在这类名称、说明、显示和/或权利要求中打算固有地包括所有互变形式。

本发明也针对本发明化合物的前体药物。前体药物是有活性或无活性的化合物，在前体药物对患者给药后，通过体内生理学作用，例如水解、代谢等，它被化学修饰为本发明化合物。在制备和使用前体药物中所牵涉的适合性和技术是本领域技术人员熟知的。关于牵涉酯的前体药物的一般讨论，参见 Svensson and Tunek *Drug Metabolism Reviews* 165 (1988) 和 Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)。被掩蔽的羧酸根阴离子的实例包括各种酯，例如烷基（例如甲基、乙基）、环烷基（例如环己基）、芳烷基（例如苄基、对-甲氧基苄基）和烷基碳酰氧基烷基（例如新戊酰氧基甲基）。胺被掩蔽为芳基碳酰氧基甲基取代的衍生物，再被体内酯酶裂解，释放游离药物和甲醛 (Bunggaard *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。而且，含有酸性 NH 基团、例如咪唑、酰亚胺、吡啶等的药物被 N-酰氧基甲基所掩蔽

(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羟基被掩蔽为酯和醚。EP 039,051 (Sloan and Little, 4/11/81) 公开了 Mannich-碱异羟肟酸前体药物、它们的制备和用途。

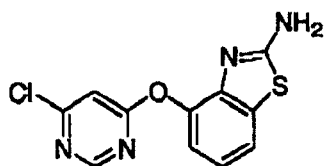
说明书和权利要求书含有用到措辞“选自……和……”和“是……或……”的种类列表(有时称为马库什组)。当在本说明书中使用这种措辞时,除非另有规定,它表示包括作为整体的该组,或者其任何单一的成员,或者其任何亚组。使用这种措辞仅仅是出于速记的目的,不以任何方式表示限制根据需要排除个别的要素或亚组。

## 实验

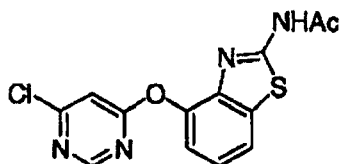
除非另有注解,所有原料都是从供应商获得的,无需进一步纯化即可使用。所有份数均按重量计,温度为摄氏度,另有指示除外。所有微波辅助反应都是利用来自 Personal Chemistry, Uppsala, Sweden 的 Smith 合成仪进行的。所有化合物都显示与它们指定结构相一致的 NMR 光谱。熔点是在 Buchi 仪器上测定的,未经校正。质谱数据是借助电子喷射电离技术测定的。所有实施例都被纯化至 >90%,借助高效液相色谱(HPLC)测定纯度。手性 HPLC 分离是利用来自 Advanced Separation Technologies Inc. 的 Chirobiotic TAG 柱进行的。除非另有规定,反应是在室温下进行的。使用下列缩写:

DMSO	二甲基亚砷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
THF	四氢呋喃
Et <sub>2</sub> O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
MeCN	乙腈
MeI	碘代甲烷
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
DCM	二氯甲烷
TFA	三氟乙酸
MP-碳酸盐	大孔聚苯乙烯阴离子交换树脂,它是与树脂键合的四烷基碳酸铵等价物
sat.	饱和
h	小时
min	分钟

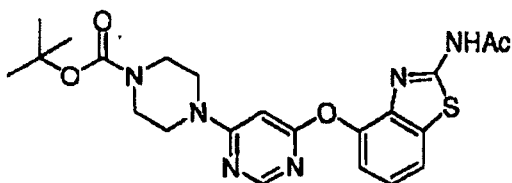
## 实施例 1



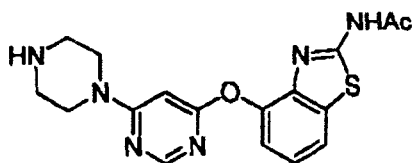
(a) 4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基胺。向含有 4,6-二氯-嘧啶(9.0g, 60mmol, Aldrich)和 2-氨基-苯并噻唑-4-醇(5.0g, 30mmol, CarboGen)的 100-mL 圆底烧瓶加入碳酸钾(4.1g, 30mmol, Aldrich)和二甲基亚砜(10mL)。将反应混合物在 95°C 下加热搅拌 4.5h, 在室温下搅拌 16h。过滤收集所得固体, 用水(500mL)和二氯甲烷(500mL)洗涤, 在真空中干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体。



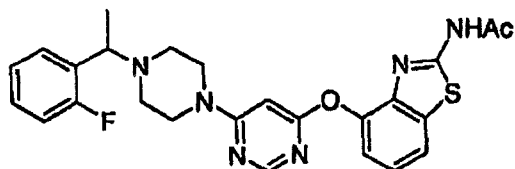
(b) N-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺。将 4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基胺、即实施例 1(a) (4.0g, 14mmol)、甲苯(10mL)与乙酸酐(4.1mL, 43mmol, Aldrich)的混合物在 85°C 下加热搅拌 2h, 然后在室温下搅拌 16h。在减压下蒸发溶剂, 将所得橙色固体悬浮在二氯甲烷中, 过滤收集, 在真空下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体。M. p: 268-275°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 321 (M+1)。



(c) 4-[6-(2-乙酰氨基-苯并噻唑-4-基氧基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。向 N-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、即实施例 1(b) (1.5g, 4.7mmol) 与哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(1.7g, 9.4mmol, Fluka)的混合物加入 DMF (6mL) 和碳酸钾(2.6g, 18.8mmol)。将反应混合物在 80°C 下加热搅拌 1h, 使其达到室温, 用水(100mL)稀释。将绿色沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 在真空中干燥, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 471 (M+1)。

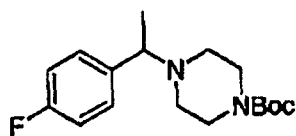


(d) N-[4-(6-(2-(乙酰氨基)-苯并噻唑-4-基氧基)-吡啶-4-基)-吡啶-1-基]-乙酰胺。向 4-[6-(2-乙酰氨基-苯并噻唑-4-基氧基)-吡啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、即实施例 1(c) (0.45g, 0.96mmol) 的二氯甲烷 (60mL) 悬液加入 TFA (15mL, 195mmol, Aldrich), 同时在 0°C 下搅拌。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 用 sat. NaHCO<sub>3</sub> 溶液猝灭, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (2 x 100mL)。合并有机萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将固体白色残余物悬浮在 MeOH 中, 过滤, 在真空中干燥, 得到标题化合物。M. p: 250.3-255.8°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 471 (M+1)。



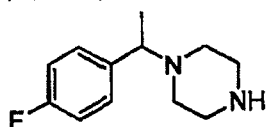
(e) N-[4-(6-{4-[(1S, 1R)-1-(2-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-吡啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺。将异丙醇钛 (IV) (0.14mL, 4.48mmol, Aldrich)、N-[4-(6-(哌嗪-1-基)-吡啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、即实施例 1(d) (0.06g, 0.16mmol) 与 2'-氟-苯乙酮 (0.03mL, 0.24mmol, Aldrich) 的 THF (0.6mL) 溶液在 75°C 下加热搅拌 16h。将反应混合物冷却至 -48°C, 用 THF (3mL) 稀释。加入硼氢化钠 (0.02g, 0.48mmol), 历经 5h 使反应混合物升温至室温, 同时搅拌。向混合物滴加 MeOH (2mL), 加入 NaOH 水溶液 (1N, 50mL)。产物用乙酸乙酯萃取 (2 x 50mL)。合并萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到标题化合物, 为淡黄色固体。M. p: 202.6-204.3°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 493.2 (M+1)。

## 实施例 2

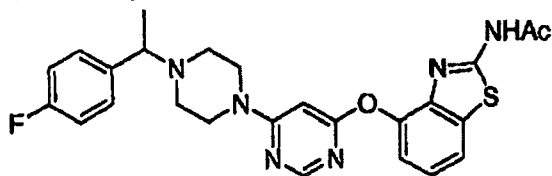


(a) 4-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。向哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 (0.39g, 2.2mmol, Fluka) 与 4-氟-苯乙酮

(0.39mL, 3.3mmol, Aldrich)的 THF (2mL)溶液加入异丙醇钛(IV) (1.9mL, 6.6mmol, Aldrich), 在氮气氛围下将反应混合物在 75°C 下搅拌 18h。将混合物冷却至-48°C, 用  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.23g, 6.44mmol, Aldrich)和甲醇(1mL)处理, 历经 3.5h 升温至室温。将反应混合物用 EtOAc (100mL)稀释, 用 NaOH 水溶液洗涤(1N, 3 x 100mL)。分离有机层, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到标题化合物, 为黄色的油。MS (ESI, 阳离子) m/z: 309.2 (M+1)。



(b) 1-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪。向 4-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、即实施例 2(a) (0.42g, 1.36mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)溶液滴加 TFA (0.5mL, 6.5mmol, Aldrich), 同时在 0°C 下搅拌。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 在减压下蒸发。在真空中干燥残余物, 得到粗标题化合物, 无需纯化即可用于下一步。

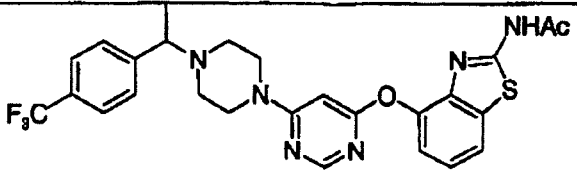
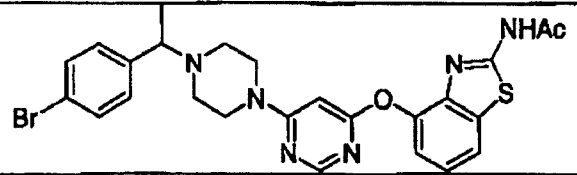
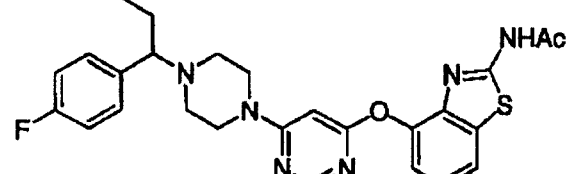
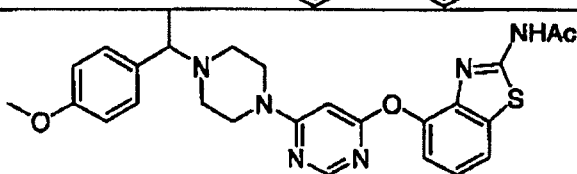
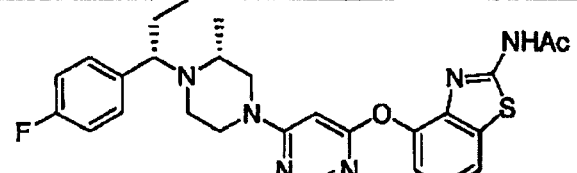
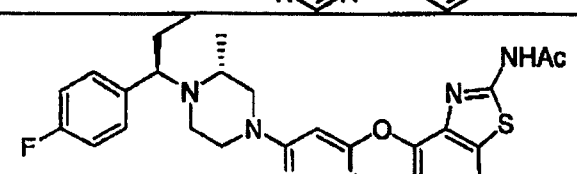
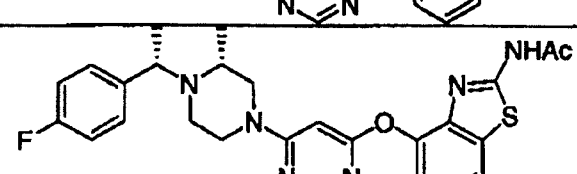
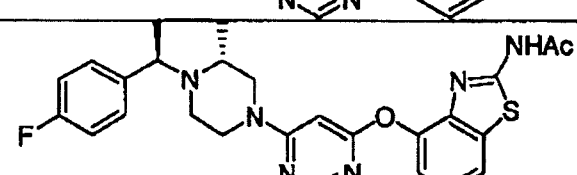
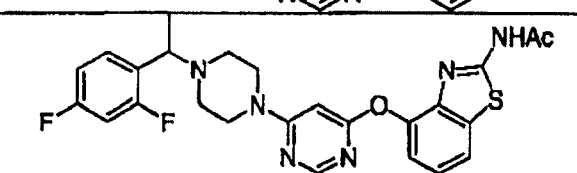


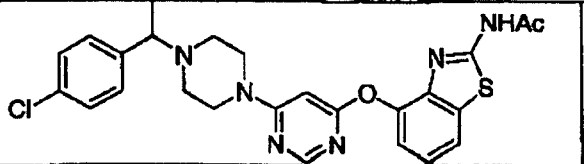
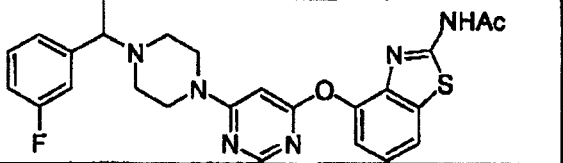
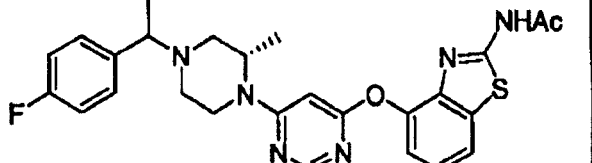
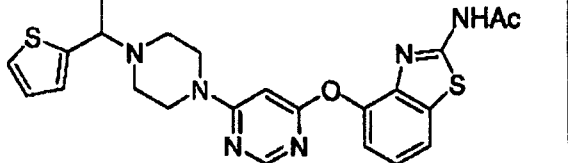
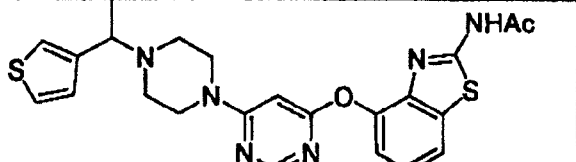
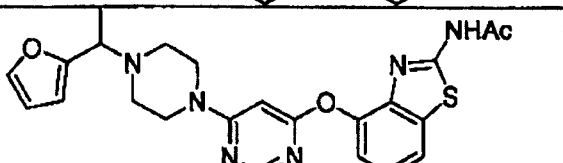
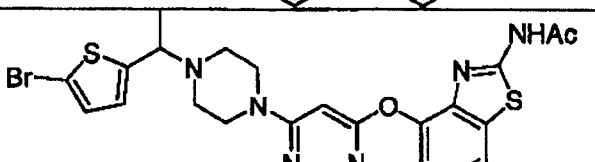
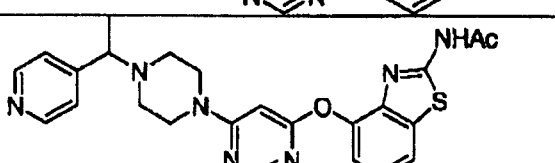
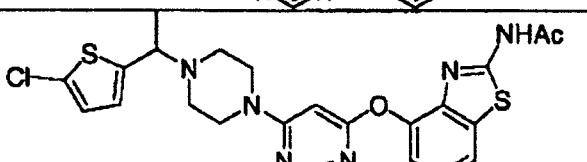
(c) N-[4-(6-{4-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪 1-基}-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺。向 1-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪(上述步骤(b)粗产物)的 DMF (4mL)溶液加入 N-[4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、即实施例 1(b) (0.25g, 0.76mmol)和  $\text{NaHCO}_3$  (0.42g, 3.04mmol)。将反应混合物在 85°C 下搅拌 5h, 冷却至室温, 用水(20mL)稀释。混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(2 x 25mL), 合并有机萃取液, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到标题化合物, 为白色无定形固体。M. p.: 247.3°C。MS (ESI, 阳离子) m/z: 493 (M+1)。

#### 另外的实施例

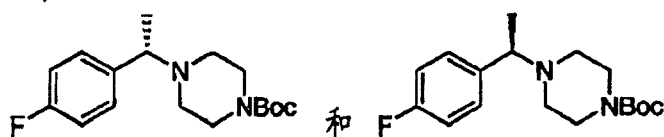
按照实施例 2 的制备所述一般工艺或其轻微变化, 从 N-[4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺(实施例 1(b))制备下列

## 实施例:

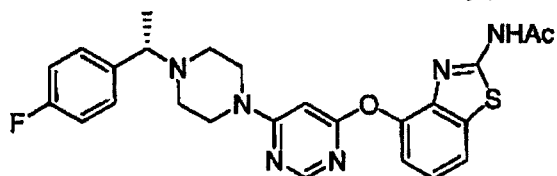
Ex	结构	M.S. (ESI) <i>m/z</i>	熔点 (°C)
3		543 (M+1)	153.4-154.5
4		555 (M+1)	238-240
5		507 (M+1)	231.1-232.5
6		505 (M+1)	151
7		521 (M+1)	218.9-219.7
8		521 (M+1)	196.6-196.7
9		507 (M+1)	211.6-215.8
10		507 (M+1)	212.2-212.5
11		511 (M+1)	256-268

12		509 (M+1)	242-250
13		493 (M+1)	204
14		507 (M+1)	232-234
15		481 (M+1)	135-140
16		481 (M+1)	137.5-142.4
17		465 (M+1)	138.6-139.7
18		561 (M+1)	135-141
19		474 (M+1)	278.1-278.5
20		515 (M+1)	217.4-218.5

## 实施例 21



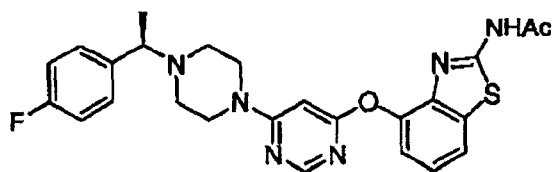
(a) 4-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯和 4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。借助手性 HPLC (100% MeOH/0.08% AcOH/0.02% 三乙胺) 分离 4-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、即实施例 2(a) (1.29g, 4.2mmol) 的两种对映体。收集第一级分, 在真空中浓缩, 得到 4-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 为淡黄色油。收集第二级分, 在真空中浓缩, 得到 4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯, 为淡黄色油。



(b) N-[4-(6-{4-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺。向 4-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、即实施例 21(a) (0.42g, 1.35mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 悬液加入 TFA (0.5mL, 6.5mmol, Aldrich), 同时在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 在减压下蒸发。将残余物溶于 DMF (3mL), 向该溶液加入 N-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、即实施例 1(b) (0.43g, 1.35mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4.05mmol)。将反应混合物在  $85^\circ\text{C}$  下加热, 同时搅拌, 用 TLC (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 监测反应的进程。反应完成后, 将混合物冷却至室温, 用水 (40mL) 稀释。将所得淡黄色固体过滤, 在真空中干燥。固体经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得到标题化合物, 为无定形白色固体。M. p.:  $243.6-245.7^\circ\text{C}$ . MS (ESI, 阳离子) m/z: 493 (M+1)。

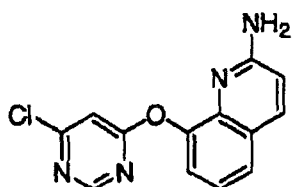
## 实施例 22



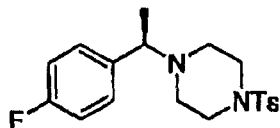


N-[4-(6-{4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺。按照实施例 21(b)所述工艺, 从 4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯、即实施例 21(a) (0.48g, 1.6mmol) 和 N-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、即实施例 1(b) (0.512g, 1.6mmol) 得到标题化合物, 为白色固体。M. p.: 243.8-245.9°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 493 (M+1)。

### 实施例 23

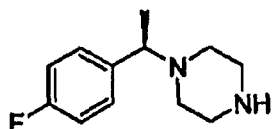


(a) 8-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-喹啉-2-基胺。向含有 4,6-二氯嘧啶 (0.5g, 3.4mmol, Aldrich)、2-氨基-8-羟基喹啉 (0.54g, 3.4mmol, Sigma) 和 DMF (4mL) 的 50mL 圆底烧瓶加入碳酸钾 (1.9g, 13.6mmol)。在氮气氛围下将悬液在 75°C 下搅拌 5h。将反应混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (2 x 75mL)。合并萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-50% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为白色固体。M. p.: 185-186°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 273 (M+1)。

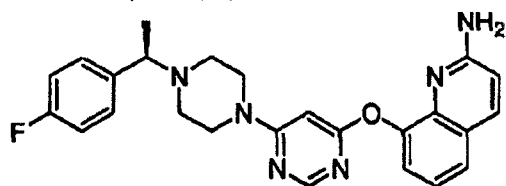


(b) 1-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-4-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯。在氮气氛围下, 将 N,N-双(2-氯乙基)-对-甲苯磺酰胺 (tech. 90%, 46.8g, 158mmol, Lancaster) 与 (1R)-1-(4-氟苯基)乙基胺 (20g, 144mmol, SynQuest) 在 N,N-二异丙基乙胺 (50mL) 中的混合物在 125°C 下加热搅拌 18h。将反应混合物冷却至低于 100°C, 缓慢加入 EtOH/H<sub>2</sub>O 的 7/3

混合物(120mL),同时搅拌。使混合物达到室温,继续搅拌2.5h。将固体沉淀过滤,用H<sub>2</sub>O(3x50mL)和己烷(2x50mL)洗涤。将固体在50°C真空中干燥18h,在EtOH/H<sub>2</sub>O的1:1混合物(140mL)中搅拌75min。将固体沉淀过滤,用EtOH/H<sub>2</sub>O的1:1混合物(40mL)和EtOH/H<sub>2</sub>O的7:3混合物(20mL)洗涤,在50°C真空中干燥6h,得到标题化合物,为灰白色固体。MS(ESI,阳离子)m/z:363(M+1)。



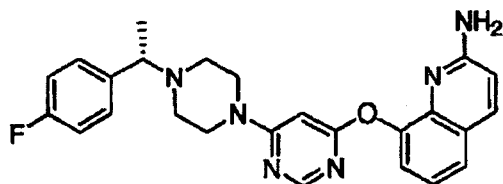
(c) 1-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪。在氮气氛下,将1-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-4-(甲苯-4-磺酰基)-哌嗪、即实施例23(b)(20g,55mmol)、4-羟基苯甲酸(22.9g,166mmol,Aldrich)与HBr的AcOH溶液(33wt%,200mL,Aldrich)的混合物在室温下搅拌48h。缓慢加入水(200mL),将混合物在室温下搅拌2h。将固体沉淀过滤,滤饼用H<sub>2</sub>O洗涤(2x50mL)。合并滤液和H<sub>2</sub>O洗液,用甲苯萃取(4x50mL)。将水相在冰浴中冷却,用固体KOH(235g)逐批处理直至pH>10。水溶液用甲苯(3x50mL)和乙酸乙酯(50mL)萃取。合并有机萃取液,用盐水(100mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,在减压下浓缩。在真空中干燥残余物,得到标题化合物,为淡褐色固体。MS(ESI,阳离子)m/z:209(M+1)。



(d) 8-(6-{4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-4-基氧基)-喹啉-2-基胺。向1-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪、即实施例23(c)(0.15g,0.72mmol)与8-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-喹啉-2-基胺、即实施例23(a)(0.19g,0.72mmol)的DMF(4mL)溶液加入碳酸钾(0.7g,2.2mmol),在氮气氛下将反应混合物在85°C下加热搅拌8h。使反应混合物达到室温,用水(20mL)稀释。将所得灰白色固体沉淀过滤,溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)。将该溶液用水洗涤(2x50mL),经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,

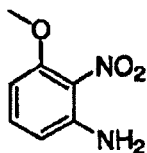
过滤，在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度：0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，然后在 EtOAc/己烷中重结晶，得到标题化合物，为白色固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 445 (M+1)。

#### 实施例 24

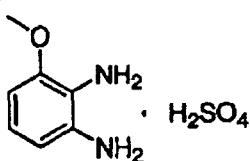


8-(6-{4-[(1S)-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-咪唑-4-基氧基)-喹啉-2-基胺。使 1-[(1S)-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪(0.15g, 0.72mmol, 按照实施例 23 的步骤(b)和(c)从(1S)-1-(4-氟苯基)乙基胺(SynQuest)制备)与 8-(6-氟-咪唑-4-基氧基)-喹啉-2-基胺(0.19g, 0.72mmol)在实施例 23(d)的条件下反应，得到标题化合物，为白色固体。M. p.: 167°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 445 (M+1)。

#### 实施例 25

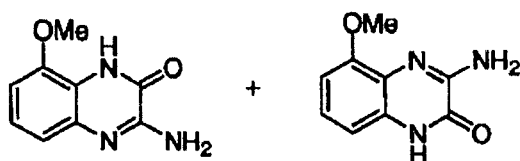


(a) 3-甲氧基-2-硝基-苯基胺。将 2-氨基-3-硝基苯酚(25.0g, 162mmol, Aldrich)与 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(27g, 195mmol)在 DMF (65mL)中的混合物在室温下搅拌 1h。加入甲基碘(12.2mL, 195mmol, Aldrich)，将反应在室温下搅拌 30h。将反应用 H<sub>2</sub>O 稀释，用 EtOAc 萃取(3x)。合并有机层，经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤，在真空中浓缩。使深红色固体从己烷中重结晶，得到标题化合物，为橙色针晶。MS (ESI, 阳离子) m/z: 169 (M+1)。

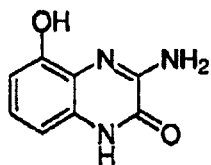


(b) 3-甲氧基-苯-1,2-二胺硫酸盐。将 3-甲氧基-2-硝基-苯基胺、即实施例 25(a) (4.6g, 27mmol)、铁粉(10.7g, 191mmol, Aldrich)、

EtOH (130mL) 与 H<sub>2</sub>O (10mL) 的混合物在 50°C 下加热。滴加 HCl 溶液 (12.1M, 1.7mL), 同时搅拌。将混合物在回流下加热 3h, 冷却至室温。用 NaOH 中和, 通过 C 盐<sup>®</sup>过滤, 在真空中除去溶剂, 使残余物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 之间分配。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (3x) 后, 合并有机层, 浓缩。将残余物重新溶于 EtOH (30mL), 用浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理直至不再生成沉淀。过滤除去所得固体, 用 EtOH 洗涤, 在室温真空中干燥 20h, 得到标题化合物, 为灰白色粉末。MS (ESI, 阳离子) m/z: 139 (M-HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>)。

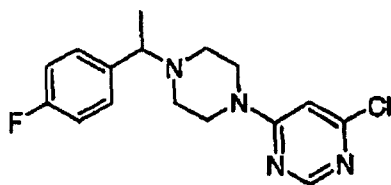


(c) 3-氨基-8-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮和 3-氨基-5-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮。向 3-甲氧基-苯-1,2-二胺硫酸盐、即实施例 25(b) (2.36g, 10mmol) 的 EtOH (15mL) 与 H<sub>2</sub>O (1mL) 悬液加入 NaHCO<sub>3</sub> (1.68g, 20mmol, JT Baker)。当气体放出完全时, 加入乙氧基-亚氨基-乙酸乙基酯 (1.6g, 11mmol, 按照 J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1999, 1789 制备), 将混合物在室温下搅拌 16h。将反应用 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 用 25% i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> 萃取 (5x)。合并有机层, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到 3-氨基-8-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮, 为浅褐色粉末 [MS (ESI, 阳离子) m/z: 192 (M+1)] 和 3-氨基-5-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮, 为浅褐色粉末 [MS (ESI, 阳离子) m/z: 192 (M+1)]。

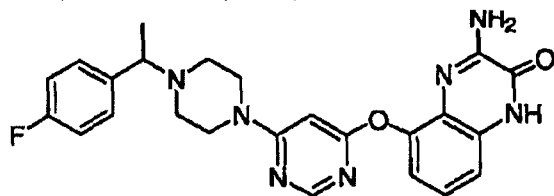


(d) 3-氨基-5-羟基-1H-喹喔啉-2-酮。向 3-氨基-5-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮、即实施例 25(c) (0.47g, 2.5mmol) 的苯 (25mL) 悬液加入 AlCl<sub>3</sub> (0.97g, 7.4mmol, Aldrich), 将混合物加热至回流搅拌 2h。将反应混合物冷却至室温, 小心加入 satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> 淬灭。所得混合物用 25% i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> 萃取 (5x)。合并有机萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 得到褐色粉末。MS (ESI, 阳离子) m/z:

178 (M+1)。

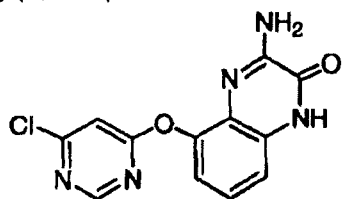


(e) 4-氯-6-{4-[(1S,1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶。使 1-[(1S,1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪、即实施例 2(b) (0.87g, 4.2mmol) 与 4,6-二氯嘧啶 (0.7g, 4.6mmol, Aldrich) 在实施例 1(c) 所述条件下反应, 得到标题化合物, 为白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 321 (M+1)。



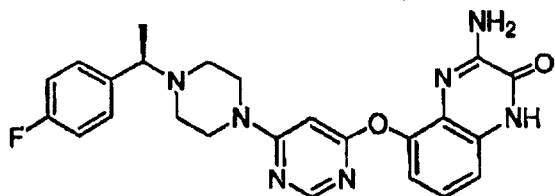
(f) 3-氨基-5-(6-{4-[(1S,1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-4-基氧基)-1H-喹喔啉-2-酮。将 4-氯-6-{4-[(1S,1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶、即实施例 25(e) (0.18g, 0.56mmol)、3-氨基-5-羟基-1H-喹喔啉-2-酮、即实施例 25(d) (0.10g, 0.56mmol) 与  $K_2CO_3$  (0.12g, 0.85mmol, Aldrich) 在 DMF (5mL) 中的混合物在  $80^\circ C$  下加热搅拌 24h。冷却至室温后, 加入  $Cs_2CO_3$  (0.36g, 1.1mmol, Aldrich), 将混合物在  $90^\circ C$  下搅拌 96h。将混合物冷却至室温, 用  $H_2O$  稀释, 用 25% *i*-PrOH/ $CHCl_3$  萃取 (5x)。合并有机萃取液, 经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-5% (2M  $NH_3$  的 MeOH 溶液)/ $CH_2Cl_2$ ), 得到标题化合物, 为白色无定形粉末。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 462.2 (M+1)。

#### 实施例 26



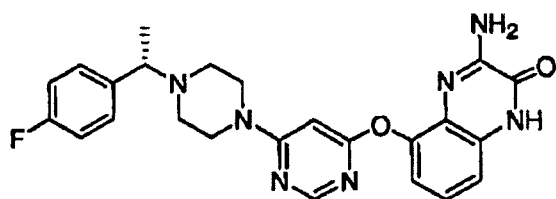
(a) 3-氨基-5-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-1H-喹喔啉-2-酮。向 4,6-二氯嘧啶 (0.30g, 2.0mmol, Aldrich) 与 3-氨基-5-羟基-1H-喹喔啉

-2-酮、即实施例 25(d) (0.35g, 2.0mmol) 的 DMF (10mL) 溶液加入  $K_2CO_3$  (0.33g, 2.4mmol, Aldrich), 将混合物在室温下搅拌 24h。将反应混合物用  $H_2O$  稀释, 过滤浅褐色固体沉淀。将滤饼用  $H_2O$  洗涤, 风干, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 290.1 (M+1)。



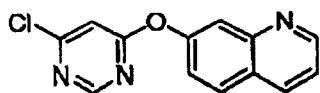
(b) 3-氨基-5-(6-{4-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶-1-基}-吡啶-4-基氧基)-1H-喹啉-2-酮。将 3-氨基-5-(6-氟-吡啶-4-基甲基)-1H-喹啉-2-酮、即实施例 26(a) (0.17g, 0.59mmol) 与 1-[(1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶、即实施例 23(c) (0.12g, 0.59mmol) 的混合物溶于 DMF (5mL)。向该溶液加入  $Cs_2CO_3$  (0.38g, 1.2mmol), 将混合物在  $85^\circ C$  下加热搅拌 8h。将反应混合物冷却至室温, 用  $H_2O$  稀释, 过滤固体沉淀。将滤饼用  $H_2O$  洗涤, 经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-5% (2M  $NH_3$  的 MeOH 溶液)/ $CH_2Cl_2$ ), 得到标题化合物, 为灰白色固体。Mp:  $292.2-293.9^\circ C$ , MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 462.2 (M+1)。

### 实施例 27

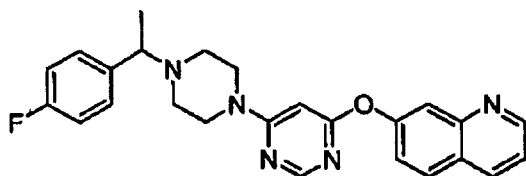


3-氨基-5-(6-{4-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶-1-基}-吡啶-4-基氧基)-1H-喹啉-2-酮。按照实施例 26(b) 所用工艺制备这种产物, 使 3-氨基-5-(6-氟-吡啶-4-基甲基)-1H-喹啉-2-酮、即实施例 26(a) (0.20g, 0.69mmol) 与 1-[(1S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶 (0.14g, 0.69mmol, 按照实施例 23 步骤(b)和(c)从(1S)-1-(4-氟苯基)乙胺(SynQuest)制备) 反应。分离标题化合物, 为灰白色固体。Mp:  $294.5-295.3^\circ C$ , MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 462.2 (M+1)。

### 实施例 28

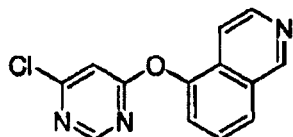


(a) 7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉。将 7-羟基喹啉 (0.387g, 2.67mmol, Acros)、4,6-二氯嘧啶 (0.398g, 2.67mmol, Aldrich) 与碳酸钾 (0.369g, 2.67mmol, Aldrich) 在 DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 16h, 然后在 100°C 微波合成仪中加热 5min。将反应混合物冷却至室温, 过滤。将滤饼用甲醇 (5mL) 洗涤, 在减压下浓缩滤液。红褐色残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-50% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

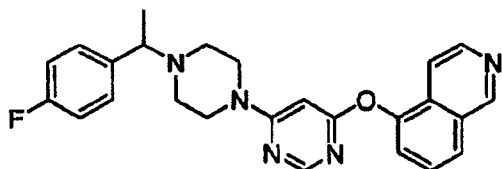


(b) 7-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。将来自上述步骤 (a) 的 7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉 (0.045g, 0.18mmol) 与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2 (b) (0.036g, 0.17mmol) 的 DMSO (0.5mL) 溶液在 170°C 微波合成仪中加热 5min。将反应混合物冷却至室温, 在减压下蒸发。残余物经过制备型 HPLC 纯化 [梯度: 10-90% MeCN/(0.1% TFA 的 MeCN/H<sub>2</sub>O 溶液)], 得到所需产物, 为 TFA 盐。将该盐溶于 DCM (25mL), 用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 中和。分离 DCM 层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空下干燥残余物, 得到标题化合物, 为浅黄色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

#### 实施例 29

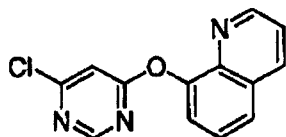


(a) 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使 5-羟基异喹啉 (0.431g, 2.97mmol, Aldrich) 与 4,6-二氯嘧啶 (0.442g, 2.97mmol, Aldrich) 在实施例 28 (a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

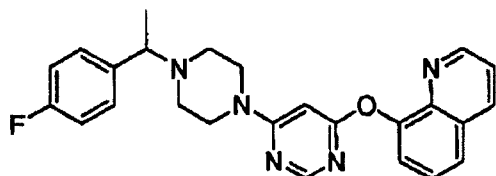


(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使来自上述步骤(a)的5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉(0.213g, 0.83mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.175g, 0.84mmol)在实施例28(b)的条件下反应,得到标题化合物,为白色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

### 实施例 30

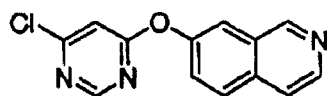


(a) 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉。使8-羟基喹啉(0.435g, 3.00mmol, Sigma)与4,6-二氯嘧啶(0.449g, 3.01mmol, Aldrich)在实施例28(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。



(b) 8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。使来自上述步骤(a)的8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉(0.130g, 0.51mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.105g, 0.50mmol)在实施例28(b)的条件下反应,得到标题化合物,为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

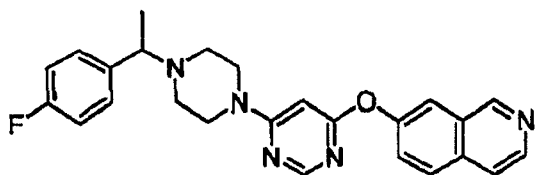
### 实施例 31



(a) 7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使7-羟基异喹啉(0.286g, 1.97mmol, Lancaster)与4,6-二氯嘧啶(0.295g, 1.98mmol, Aldrich)在实施例28(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固

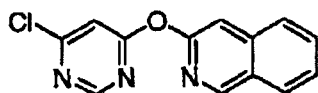


体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

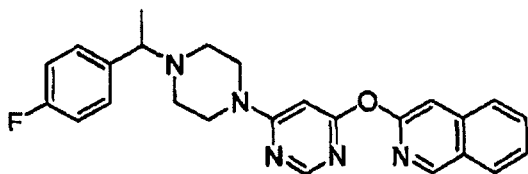


(b) 7-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉。将来自上述步骤(a)的7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉(0.038g, 0.15mmol)、1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.031g, 0.15mmol)与二异丙基乙胺(0.050mL, 0.29mmol)在EtOH(0.75mL)中的混合物在165°C微波合成仪中加热6min。将反应混合物冷却至室温,在减压下蒸发。残余物经过制备型HPLC纯化[梯度:10-90%MeCN/(0.1%TFA的MeCN/H<sub>2</sub>O溶液)],得到所需产物,为TFA盐。将该盐溶于DCM(25mL),用sat. NaHCO<sub>3</sub>(5mL)中和。分离DCM层,经无水硫酸钠干燥,过滤。蒸发滤液,在真空下干燥残余物,得到标题化合物,为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

### 实施例 32

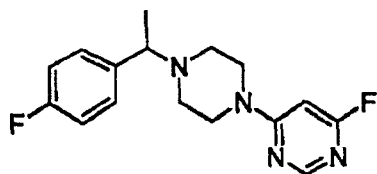


(a) 3-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使3-羟基异喹啉(0.338g, 2.33mmol, Aldrich)与4,6-二氯嘧啶(0.348g, 2.34mmol, Aldrich)在实施例28(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

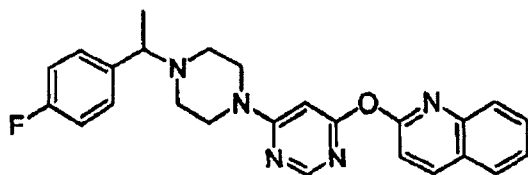


(b) 3-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使来自上述步骤(a)的3-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉(0.070g, 0.27mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.057g, 0.27mmol)在实施例31(b)的条件下反应,得到标题化合物,为白色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

## 实施例 33

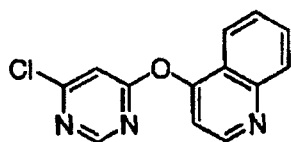


a) 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶。向 1-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪、即实施例 2 (b) (0.50g, 2.4mmol) 与 4,6-二氟嘧啶 (0.28mL, 2.4mmol, ABCR) 在 DMF (8mL) 中的混合物加入碳酸铯 (2.3g, 7.2mmol), 同时在 0°C 下搅拌。将反应混合物在 0°C 下搅拌 20min, 用 H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 用 DCM 萃取 (2 x 40mL)。合并有机萃取液, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (2 x 40mL), 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空中干燥残余物, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 305 (M+1)

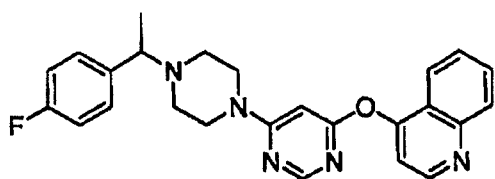


b) 2-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。向来自上述步骤 (a) 的 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶 (0.178g, 0.59mmol) 与 喹啉-2-醇 (0.085g, 0.59mmol, Aldrich) 的 DMSO (2.0mL) 溶液加入 95% 氢化钠 (0.027g, 1.13mmol, Aldrich)。将混合物在室温下搅拌 15min, 然后在 170°C 微波合成仪中加热 5min。使反应混合物冷却至室温, 在减压下蒸发。残余物经过制备型 HPLC 纯化 [梯度: 10-90% MeCN/(0.1% TFA 的 MeCN/H<sub>2</sub>O 溶液)], 得到所需产物, 为 TFA 盐。将该盐溶于 DCM (25mL), 用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 中和。分离 DCM 层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空中干燥残余物, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子) m/z: 430 (M+1)。

## 实施例 34

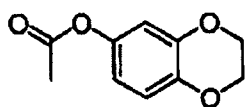


(a) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉。将 4-羟基喹啉 (0.435g, 2.99mmol, Aldrich)、4,6-二氯嘧啶 (0.453g, 3.04mmol, Aldrich) 与 MP-碳酸盐树脂 (0.369g, 2.67mmol, 2.73mmol/g, Argonaut) 在 NMP (2.5mL) 中的混合物在室温下搅拌 2h, 然后在 100°C 微波合成仪中加热 5min。将反应混合物冷却至室温, 过滤除去树脂。滤饼用甲醇 (10mL) 洗涤, 合并滤液, 在减压下浓缩。红-褐色残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-5% MeOH/DCM), 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

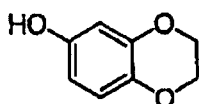


(b) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。使来自上述步骤 (a) 的 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉 (0.060g, 0.23mmol) 与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2 (b) (0.049g, 0.24mmol) 在实施例 31 (b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

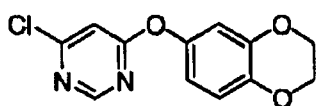
### 实施例 35



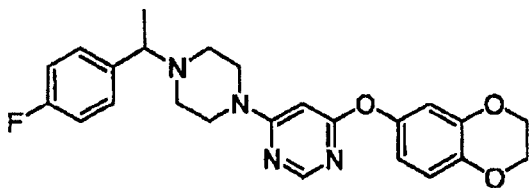
(a) 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基乙酸酯。将 1-(2,3-二氢苯并-[b][1,4]二噁烯-6-基)乙酮 (1.548g, 8.69mmol, Aldrich) 与 3-氯过氧苯甲酸 (4.35g, 19.41mmol, 77 重量%, Aldrich) 的 DCM (55mL) 溶液在油浴中加热至 65°C 达 17.5h。使反应混合物冷却至室温, 用 DCM (150mL) 和水 (50mL) 稀释。分离 DCM 层, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (100mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空中干燥残余物, 得到标题化合物, 为无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 195 (M+1)。



(b) 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-醇。将来自上述步骤(a)的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基乙酸酯(1.65g, 10.84mmol, Aldrich)的MeOH(80mL)溶液与2.5N NaOH(120mL)在室温下搅拌21h。在减压下蒸发MeOH, 残余物用EtOAc(200mL)稀释。分离EtOAc层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空下干燥残余物, 得到红-褐色固体。将该固体悬浮在MeOH(10mL)中, 过滤。在真空中干燥滤饼, 得到标题化合物, 为无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 153(M+1)。

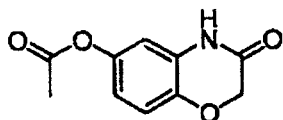


(c) 4-氯-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基氧基)嘧啶。将来自上述步骤(b)的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-醇(0.500g, 3.29mmol)、4,6-二氯嘧啶(0.417g, 2.80mmol, Aldrich)与MP-碳酸盐树脂(1.41g, 4.09mmol, 2.9mmol/g, Argonaut)在NMP(3.0mL)中的混合物在室温下搅拌2h, 然后在110°C微波合成仪中加热6min。将反应混合物冷却至室温, 过滤除去树脂。滤饼用甲醇(10mL)洗涤, 在减压下蒸发滤液。红-褐色残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-5% MeOH/DCM), 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 265(M+1)。

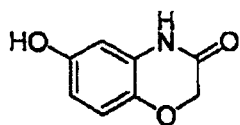


(d) 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基氧基)-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶。使来自上述步骤(c)的4-氯-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基氧基)嘧啶(0.156g, 0.59mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.123g, 0.59mmol)在实施例31(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子) m/z: 437(M+1)。

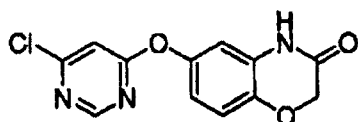
### 实施例 36



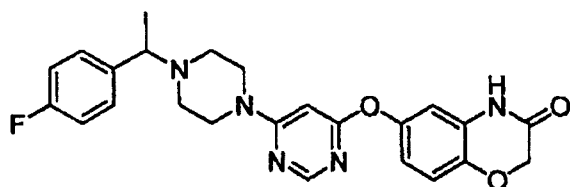
(a) 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基乙酸酯. 将 6-乙酰基-2H-苯并-[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (1.133g, 5.93mmol, Aldrich) 用 3-氯-过氧苯甲酸 (3.15g, 14.06mmol, 77 重量%, Aldrich) 在实施例 35(a) 的条件下处理, 得到标题化合物, 为无定形固体. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 208 (M+1).



(b) 6-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮. 使来自上述步骤 (a) 的 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并-[b][1,4]噁嗪-6-基乙酸酯 (1.21g, 5.84mmol, Aldrich) 的 MeOH (80mL) 溶液与 2.5N NaOH (120mL) 在实施例 35(b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为无定形固体. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 166 (M+1).



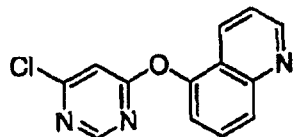
(c) 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮. 使来自上述步骤 (b) 的 6-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (0.325g, 1.97mmol) 与 4,6-二氯嘧啶 (0.264g, 1.77mmol, Aldrich) 在实施例 35(c) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 278 (M+1).



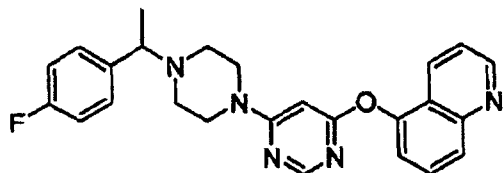
(d) 6-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮. 使来自上述步骤 (c) 的 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-2H-苯并-[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (0.085g, 0.31mmol) 与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b) (0.067g,

0.32mmol) 在实施例 31 (b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 450 (M+1)。

### 实施例 37

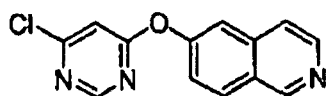


(a) 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉。使 5-羟基喹啉 (0.292g, 2.01mmol, Aldrich) 与 4,6-二氯嘧啶 (0.3g, 2.01mmol, Aldrich) 在实施例 34 (a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。



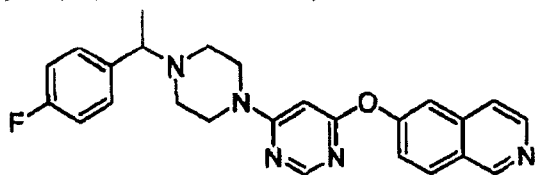
(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。将来自上述步骤 (a) 的 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉 (0.130g, 0.51mmol)、1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2 (b) (0.107g, 0.51mmol) 与 PS-DIEA 树脂 (0.40g, 1.49mmol, 3.72mmol/g, Argonaut) 在 EtOH (4.0mL) 中的混合物在室温下搅拌 2h, 然后在 160°C 微波合成仪中加热 6min。使反应混合物冷却至室温, 过滤除去树脂。树脂用甲醇 (10mL) 洗涤, 合并滤液, 在减压下蒸发。将胶状残余物溶于 MeOH (2.5mL), 经过制备型 HPLC 纯化 [梯度: 10-90% MeCN/(0.1% TFA 的 MeCN/H<sub>2</sub>O 溶液)], 得到所需产物, 为 TFA 盐。将该盐溶于 DCM (25mL), 用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 中和。分离 DCM 层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸发滤液, 在真空中干燥残余物, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

### 实施例 38



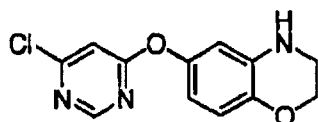
(a) 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使 6-羟基异喹啉 (0.294g, 2.03mmol, J & W Pharma Lab) 与 4,6-二氯嘧啶 (0.302g, 2.03mmol,

Aldrich) 在实施例 34(a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

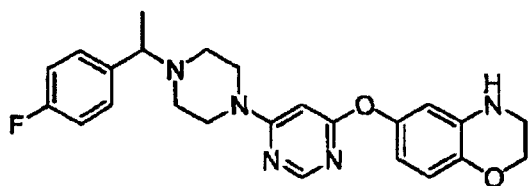


(b) 6-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使来自上述步骤(a)的 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉(0.136g, 0.53mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪实施例 2(b) (0.112g, 0.54mmol) 在实施例 37(b) 的条件下反应。粗产物经过制备型 HPLC 纯化[梯度 10-90% MeCN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA)], 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

#### 实施例 39

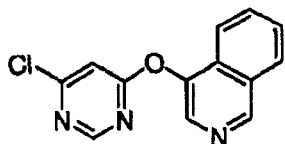


(a) 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪。使 3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪-6-醇(0.152g, 1.01mmol, Matrix)与 4, 6-二氯嘧啶(0.15g, 1.01mmol, Aldrich) 在实施例 34(a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 264 (M+1)。

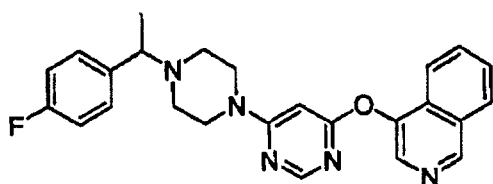


(b) 6-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪。使来自上述步骤(a)的 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-3, 4-二氢-2H-苯并[b][1, 4]噁嗪(0.043g, 0.17mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b) (0.040g, 0.19mmol) 在实施例 31(b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为无定形白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 436 (M+1)。

#### 实施例 40

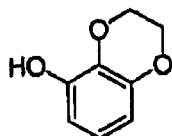


(a) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使异喹啉-4-醇(0.436g, 3.00mmol, Monomer Chem)与4,6-二氯嘧啶(0.449g, 3.01mmol, Aldrich)在实施例34(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。

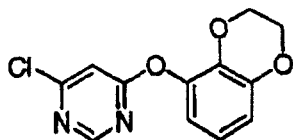


(b) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉。使来自上述步骤(a)的4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)异喹啉(0.162g, 0.63mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.135g, 0.65mmol)在实施例31(b)的条件下反应,得到标题化合物,为无定形白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

#### 实施例 41

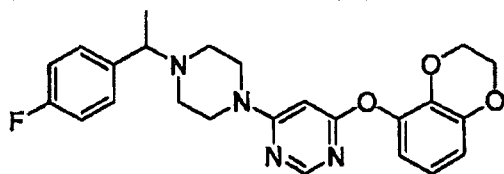


(a) 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-醇。将苯-1,2,3-三醇(4.39g, 34.81mmol, Aldrich)、1,2-二溴乙烷(1mL, 11.6mmol, Aldrich)与碳酸钾(1.60g, 11.58mmol, Aldrich)在2-丁酮(300mL, Aldrich)中的混合物加热至回流达18.5h,同时在油浴中搅拌。将反应混合物冷却至室温,用DCM(100mL)和水(50mL)稀释。分离DCM层,用10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-5% MeOH/DCM)的条件下反应,得到标题化合物,为无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 153 (M+1)。



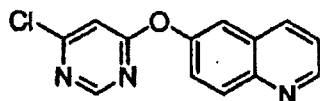


(b) 4-氯-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基氧基)嘧啶。使来自上述步骤(a)的2,3-二氢-苯并[b][1,4]二噁烯-5-醇(0.247g, 1.62mmol)与4,6-二氯嘧啶(0.232g, 1.56mmol, Aldrich)在实施例34(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 265 (M+1)。

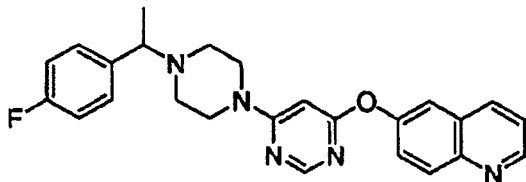


(c) 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基氧基)-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶。使来自上述步骤(b)的4-氯-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基氧基)嘧啶(0.234g, 0.88mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪,即实施例2(b)(0.185g, 0.89mmol)在实施例31(b)的条件下反应,得到标题化合物,为无定形白色固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 437 (M+1)。

#### 实施例 42

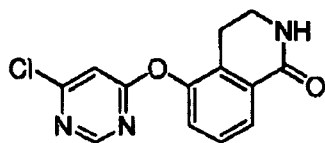


(a) 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉。使6-羟基喹啉(0.432g, 2.98mmol, Aldrich)与4,6-二氯嘧啶(0.445g, 2.99mmol, Aldrich)在实施例28(a)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 258 (M+1)。

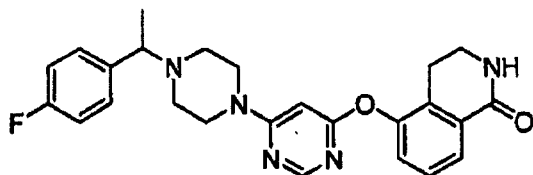


(b) 6-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉。使来自上述步骤(a)的6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹啉(0.135g, 0.52mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪,即实施例2(b)(0.109g, 0.52mmol)在实施例28(b)的条件下反应,得到标题化合物,为白色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 430 (M+1)。

## 实施例 43

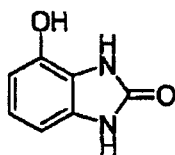


(a) 5-(6-氯咪唑-4-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮。使 5-羟基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (0.274g, 1.68mmol, Chempacific) 与 4,6-二氯咪唑 (0.251g, 1.69mmol, Aldrich) 在实施例 34(a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 276 (M+1)。

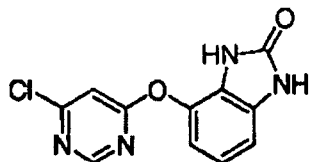


(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)咪唑-4-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮。使来自上述步骤(a)的 5-(6-氯咪唑-4-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (0.214g, 0.78mmol) 与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b) (0.162g, 0.78mmol) 在实施例 37(b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为灰白色油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 448 (M+1)。

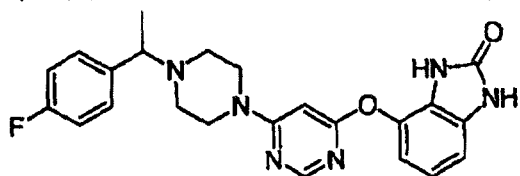
## 实施例 44



(a) 4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。向 2,3-二氨基苯酚 (1.24g, 10mmol, Aldrich) 的 THF (25mL) 悬液加入羰基二咪唑 (1.62g, 10mmol, Aldrich)。将反应混合物在室温下搅拌 16h, 在真空中蒸发。将油性残余物悬浮在 MeOH 中, 过滤固体沉淀。在真空中干燥滤饼, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 151 (M+1)。

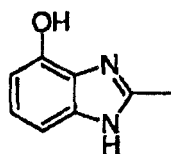


(b) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。使来自上述步骤(a)的 4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(150mg, 1mmol)与 4,6-二氯嘧啶(149mg, 1mmol, Aldrich)在实施例 34(a)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 263(M+1)。

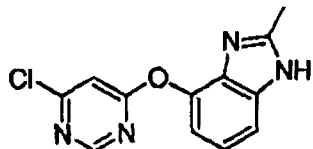


(c) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。使来自上述步骤(b)的 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(45mg, 0.17mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b) (42mg, 0.2mmol)在实施例 28(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为白色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 435.2(M+1)。

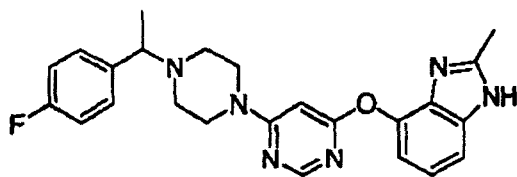
#### 实施例 45



(a) 2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-醇。将 2,3-二氨基苯酚(620mg, 5mmol, Aldrich)与冰乙酸(5mL)的混合物在 200°C 微波合成仪中加热 5min。将反应混合物冷却至室温, 在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为黑色的油。MS (ESI, 阳离子) m/z: 149.2(M+1)。

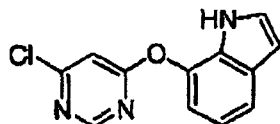


(b) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑。使来自上述步骤(a)的 2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-醇(148mg, 1mmol)与 4,6-二氯嘧啶(148mg, 1mmol, Aldrich)在实施例 34(a)的条件下反应, 得到标题化合物, 为黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 261(M+1)。

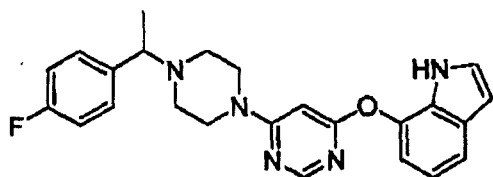


(c) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑。使来自上述步骤(b)的4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(30mg, 0.12mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(0.15mmol)在实施例37(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 433.2 (M+1)。

#### 实施例 46

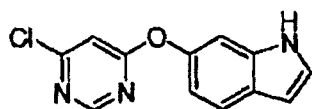


(a) 7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使7-羟基吲哚(400mg, 3mmol, Synchem)与4,6-二氯嘧啶(450mg, 3mmol, Aldrich)在实施例34(a)的条件下反应, 得到标题化合物, 为白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 246.1 (M+1)。



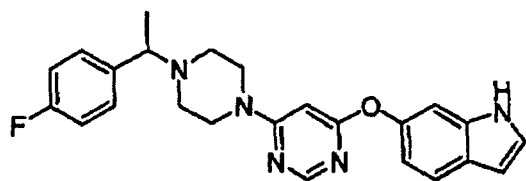
(b) 7-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使来自上述步骤(a)的7-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚(95mg, 0.39mmol)与1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例2(b)(85mg, 0.4mmol)在实施例37(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为无色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 418.2 (M+1)。

#### 实施例 47



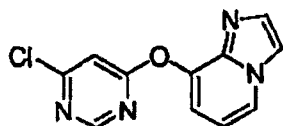
(a) 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使6-羟基吲哚(266mg, 2mmol, Peakdale)与4,6-二氯嘧啶(298mg, 2mmol, Aldrich)在实施例28(a)的条件下反应, 得到标题化合物, 为无色的油。MS (ESI, 阳

离子)  $m/z$ : 246.2 (M+1)。

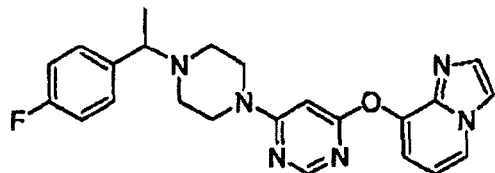


(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使来自上述步骤(a)的 6-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚(123mg, 0.5mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b)(104mg, 0.5mmol)在实施例 28(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为灰白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 418 (M+1)。

#### 实施例 48

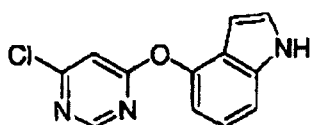


(a) 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶。使咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇(67mg, 0.5mmol, 如 WO 2004/014871 所述制备)与 4,6-二氯嘧啶(75mg, 0.5mmol, Aldrich)在实施例 34(a)的条件下反应, 得到标题化合物, 为无色薄膜。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 247 (M+1)。



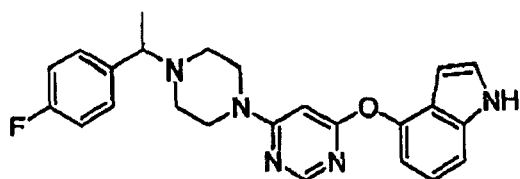
(b) 8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶。使来自上述步骤(a)的 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶(25mg, 0.1mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b)(25mg, 0.12mmol)在实施例 37(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为黄色薄膜。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 419.3 (M+1)。

#### 实施例 49



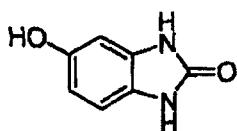
(a) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使 4-羟基吲哚(133mg, 1mmol, Aldrich)与 4,6-二氯嘧啶(185mg, 1.25mmol, Aldrich)在实

施例 34 (a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为黄色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 246 (M+1)。

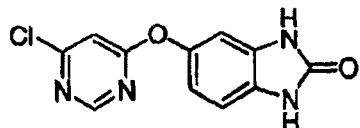


(b) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚。使来自上述步骤 (a) 的 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚 (200mg, 0.8mmol) 与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2 (b) (167mg, 0.8mmol) 在实施例 28 (b) 的条件下反应, 得到 105mg (32%) 标题化合物, 为白色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 418.2 (M+1)。

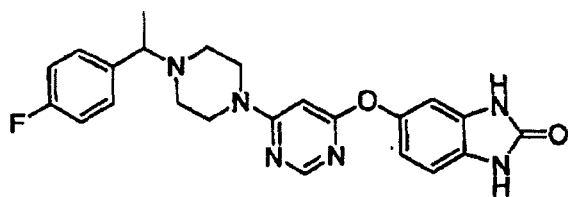
#### 实施例 50



(a) 5-羟基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。向 5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (164mg, 1mmol, Lancaster) 的 DCM (2mL) 溶液加入 1M 三氯化铝的硝基苯溶液 (1mL, 1mmol, Aldrich)。将反应混合物在室温下搅拌 4 天, 在真空中蒸发。残余物通过 C 盐<sup>®</sup>过滤, 滤饼用 DCM 洗涤。DCM 洗液弃去, 滤饼用 MeOH 洗涤。收集暗褐色 MeOH 洗液, 在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 5-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到标题化合物, 为淡黄色固体 MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 151 (M+1)。

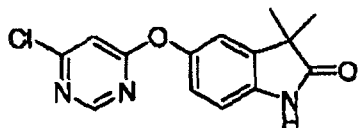


(b) 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。使来自上述步骤 (a) 的 5-羟基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (100mg, 0.66mmol) 与 4,6-二氯嘧啶 (105mg, 0.7mmol, Aldrich) 在实施例 34 (a) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为薄膜。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 263 (M+1)。

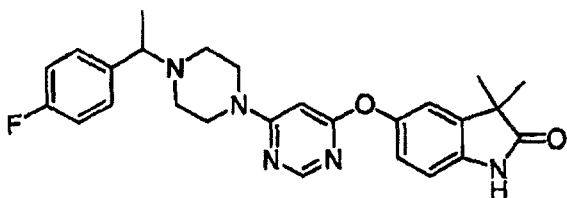


(c) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。使来自上述步骤(b)的 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(95mg, 0.37mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b)(80mg, 0.38mmol)在实施例 28(b)的条件下反应,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 435.2 (M+1)。

#### 实施例 51

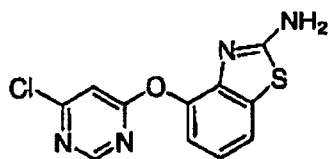


(a) 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮。使 5-羟基-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮(177mg, 1mmol, RinTech)与 4,6-二氯-嘧啶(149mg, 1mmol, Aldrich)在实施例 34(a)的条件下反应,得到标题化合物,为油。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 290 (M+1)。

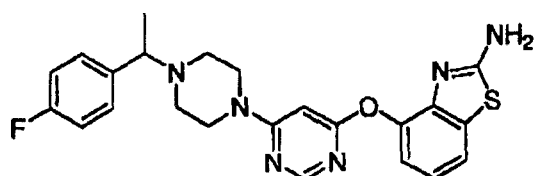


(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-3,3-二-甲基二氢吲哚-2-酮。使来自上述步骤(a)的 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮(56mg, 0.2mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)-乙基)哌嗪、即实施例 2(b)(40mg, 0.19mmol)在实施例 28(b)的条件下反应,得到标题化合物,为无色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 462.2 (M+1)。

#### 实施例 52

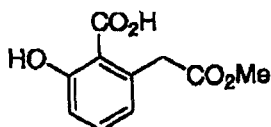


(a) 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺。使 2-氨基苯并[d]噻唑-4-醇(166mg, 1mmol, Carbogen)与 4,6-二氯嘧啶, (150mg, 1mmol, Aldrich)在实施例 34(a)的条件下反应, 得到标题化合物, 为白色固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 279 (M+1)。



(b) 4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺。使来自上述步骤(a)的 4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(150mg, 0.54mmol)与 1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 2(b) (115mg, 0.55mmol)在实施例 28(b)的条件下反应, 得到标题化合物, 为无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 451.2 (M+1)。

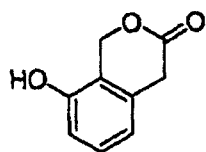
### 实施例 53



(a) 2-羟基-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯甲酸。向 3-羟基高邻苯二酸(4.5g, 23mmol, Apin)的 MeOH (100mL)溶液滴加乙酰氯(10mL, 9.1g, 115mmol, Aldrich), 同时在 0°C 下搅拌。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

ppm: 3.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 6.78 (d,  $J=7.43$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J=8.22$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=7.82$  Hz, 1 H).

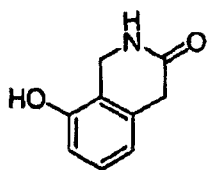


(b) 8-羟基-1H-异色烯-3(4H)-酮。向来自上述步骤(a)的 2-羟基



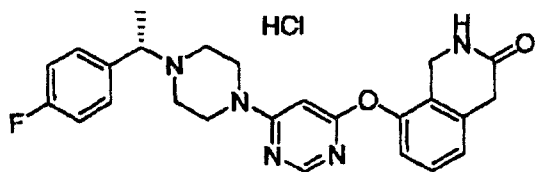
-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯甲酸(4.2g, 20mmol)的无水 THF (10mL) 溶液滴加硼烷-甲基硫配合物的 THF 溶液(25mL, 50mmol, 2.0M, Aldrich), 同时在室温 N<sub>2</sub> 气氛下搅拌。将反应混合物在回流下搅拌 3.5h, 冷却至 25°C, 缓慢加入 5N HCl (20mL) 淬灭。完全加入后, 将混合物在回流下搅拌 10min, 冷却至 25°C。将混合物在真空中浓缩至体积 ~ 50mL, 用水(200mL)稀释, 用 EtOAc 萃取(2 x 200mL)。合并有机萃取液, 用 sat. NaCl (100mL) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 得到白色固体。该固体经过硅胶色谱纯化(梯度: 15-50% EtOAc 的己烷溶液), 得到标题产物, 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3.52 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 6.54 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J*=8.22 Hz, 1 H), 6.94 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H).



(c) 8-羟基-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮。[类似于 White, E. H.; Roswell, D. F.; Politzer, I. R.; Branchini, B. R. *Active Site-directed Inhibition with Substrates Producing Carbonium Ions: Chymotrypsin. Methods Enzym*, 1977(46), 216-220 的方法]。将来自上述步骤(b)的 8-羟基-1H-异色烯-3(4H)-酮(1.0g, 6.1mmol)与尿素(2.2g, 37mmol, Aldrich)的混合物在 200°C 油浴中加热搅拌 30min。使反应混合物冷却至 25°C, 用 1N HCl (50mL) 和 DCM (50mL) 处理, 搅拌 5h, 得到悬液。将悬液过滤, 滤饼用 1N HCl (50mL)、水(50mL)和 DCM (50mL) 洗涤。合并 DCM 洗液和滤液, 用 sat. NaCl (30mL) 洗涤, 在减压下蒸发。在真空中干燥残余物, 得到标题产物, 为褐色固体。

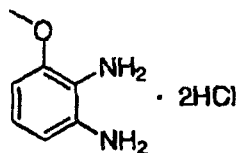
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3.36 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 6.61 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H).



(d) (S)-8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)咪啶-4-基氧基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮盐酸盐。将来自上述步骤(c)的8-羟基-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(200mg, 1.2mmol)的无水DMF(5mL)溶液用 $N_2$ 净化,用颗粒状 $K_2CO_3$ (1g, 7.2mmol, Aldrich)和4,6-二氟咪啶(140mg, 1.2mmol, ABCR)处理。将反应混合物在25°C下磁力搅拌1h。加入1-[(1-S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪(200mg, 0.96mmol, 如实施例27所述制备),将混合物在50°C下加热搅拌30min。使反应混合物达到室温,用EtOAc(100mL)稀释。透析固体 $K_2CO_3$ 中的EtOAc溶液,用sat.  $NaHCO_3$ (50mL)、水(50mL)、sat.  $NaCl$ (50mL)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤。在真空中蒸发滤液,残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度:1-10% MeOH/EtOAc),得到纯产物,为固体。将该固体溶于EtOAc(50mL)和MeOH(5mL),用1N HCl的 $Et_2O$ 溶液(20mL, Aldrich)处理。在减压下蒸发混合物,在真空中干燥残余物,得到标题化合物,为淡黄色无定形固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 448 (M+1)。

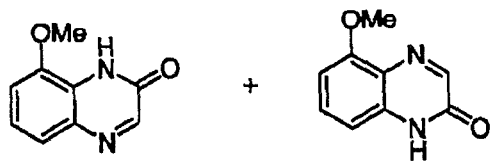
分析计算值:  $C_{25}H_{26}N_5FO_2 \cdot 1.8 HCl \cdot 0.8 H_2O$ : C, 56.92; H, 5.62; N, 13.28; Cl, 12.10; F, 3.60。实测值: C, 56.60; H, 5.80; N, 12.91; Cl, 12.00; F, 3.51。

#### 实施例 54

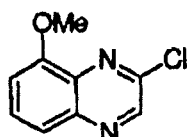


(a) 3-甲氧基苯-1,2-二胺二盐酸盐。将3-甲氧基-2-硝基-苯胺、即实施例25(a)(18.0g, 107mmol)、披钨碳(10wt%, 1.8g, 1.7mmol, Aldrich)与MeOH(130mL)的混合物在 $H_2$ 气氛下搅拌40h。混合物通过C盐<sup>®</sup>过滤,在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 $Et_2O$ ,用1MHCl的 $Et_2O$

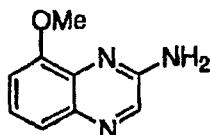
溶液 (230mL, 230mmol, Aldrich) 处理。过滤收集固体, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤。分离滤饼, 在真空中干燥, 得到标题化合物, 为浅粉红色粉末。MS (ESI, 阳离子) m/z: 139 (M-HCl<sub>2</sub><sup>-</sup>)。



(b) 8-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮和 5-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮。向来自上述步骤(a)的 3-甲氧基苯-1,2-二胺二盐酸盐 (5.28g, 25mmol) 的 EtOH (30mL) 与 H<sub>2</sub>O (70mL) 溶液小心加入固体 NaHCO<sub>3</sub> 中和。加入乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 5.45mL, 27.5mmol, Fluka), 将混合物在室温下搅拌 24h。将混合物用 sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl 稀释, 用 25% i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> 萃取 (4x)。合并有机萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中蒸发。残余物经过柱色谱纯化 (梯度: 0-2.5% 2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到 8-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮, 为灰白色粉末 [MS (ESI, 阳离子) m/z: 177 (M+1)] 和 5-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮, 为灰白色粉末 [MS (ESI, 阳离子) m/z: 177 (M+1)]。

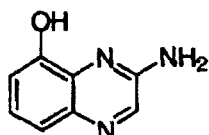


(c) 2-氯-8-甲氧基-喹喔啉。将来自上述步骤(b)的 8-甲氧基-1H-喹喔啉-2-酮 (5.34g, 30.3mmol) 与 POCl<sub>3</sub> (100mL, 1073mmol, Aldrich) 的混合物加热至 105°C 达 4h。使反应混合物冷却至室温, 在真空中蒸发。使残余物在 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 与 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之间分配, 搅拌 3h。分离 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层, 水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (3x)。合并 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取液, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 通过硅胶垫过滤。滤饼用 EtOAc 洗涤, 合并滤液。蒸发溶剂, 得到固体残余物, 在真空中干燥, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 195 (M+1)。

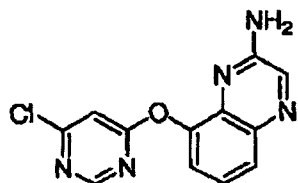


(d) 8-甲氧基-喹喔啉-2-基胺。将来自上述步骤(c)的 2-氯-8-甲

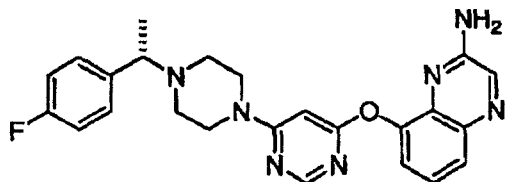
氧基-喹喔啉 (5.75g, 29.5mmol)、浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  (30mL, Baker) 与 EtOH (3mL) 的混合物在压力容器中加热至  $110^\circ\text{C}$  达 28h。将反应混合物冷却至室温, 用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释。过滤固体沉淀, 用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤。滤饼经过短硅胶柱纯化, 用 1% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500mL) 和 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500mL) 洗脱。分离第二级分, 在真空中蒸发。使固体残余物从 MeOH 中重结晶, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 176 (M+1)。



(e) 3-氨基-喹喔啉-5-醇。将来自上述步骤(d)的 8-甲氧基-喹喔啉-2-基胺 (2.51g, 14.3mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150mL) 中的混合物用  $\text{BBr}_3$  (4.05mL, 43mmol, Aldrich) 处理, 加热至  $44^\circ\text{C}$  达 6d。使混合物冷却至室温, 用 sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  淬灭, 用 25% i-PrOH/ $\text{CHCl}_3$  萃取 (5x)。合并有机萃取液, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发。在真空中干燥残余物, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 162 (M+1)。



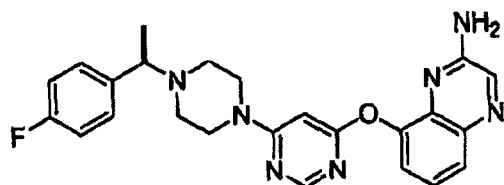
(f) 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2-胺。使来自上述步骤(e)的 3-氨基-喹喔啉-5-醇 (500mg, 3.1mmol) 与 4,6-二氯嘧啶 (462mg, 3.1mmol, Aldrich) 在实施例 26(a) 的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 274 (M+1)。



(g) (S)-8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2-胺。使来自上述步骤(f)的 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2-胺 (424mg, 1.55mmol) 与 (S)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪 (323mg, 1.55mmol, 如实施例 27 所述制备) 在实施例 26(b) 的条件下反应, 得

到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 446 (M+1). Mp: 114°C.

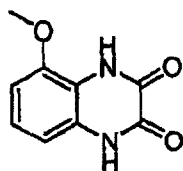
### 实施例 55



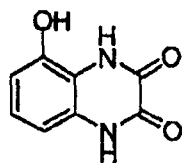
(R)-8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2-胺。使 8-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2-胺、即实施例 54 (f) (424mg, 1.55mmol) 与 (R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 23 (c) (323mg, 1.55mmol) 在实施例 26 (b) 的条件下反应, 得到标题化合物。

MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 446 (M+1). Mp: 118°C.

### 实施例 56

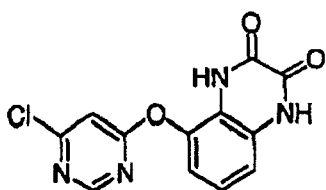


(a) 5-甲氧基喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮。使 3-甲氧基苯-1,2-二胺二盐酸盐(实施例 54(a))在 10% aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之间分配。水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取(2x)。合并有机萃取液,经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤,蒸发,得到 3-甲氧基苯-1,2-二胺。将该二胺(912mg, 6.6mmol)与草酸二乙酯(9.0mL, 66mmol, Aldrich)的混合物在 185°C 下加热 18h。使反应混合物达到室温,过滤固体沉淀。将滤饼用 EtOH 洗涤,在真空中干燥,得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 191 (M+1)。

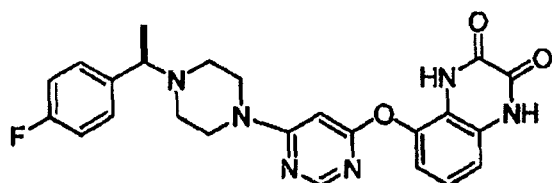


(b) 5-羟基喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮。向来自上述步骤(a)的 5-甲氧基喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮(180mg, 0.94mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL) 溶液加入  $\text{BBr}_3$ (1.0M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 2.8mL, 2.8mmol, Aldrich), 将混合物在 45°C 下加热 20h。使反应混合物达到室温,过滤固体沉淀。将滤饼用 MeOH 洗涤(3x), 在真空中干燥,得到标题化合物。MS (ESI, 阳离

子)  $m/z$ : 179 (M+1)。

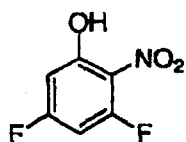


(c) 5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮。使来自上述步骤(b)的5-羟基-喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮(356mg, 2.0mmol)与4,6-二氯嘧啶(289mg, 2.0mmol, Aldrich)在实施例26(a)的条件下反应, 得到标题化合物。

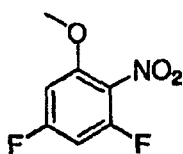


(d) (R)-5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮。使来自上述步骤(c)的5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮(100mg, 0.34mmol)与(R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例23(c)(72mg, 0.34mmol)在实施例26(b)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 463 (M+1)。

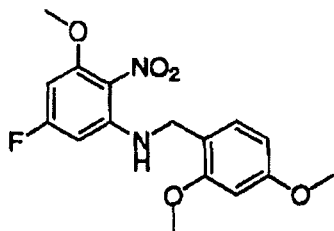
#### 实施例 57



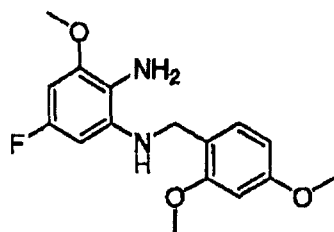
(a) 3,5-二氟-2-硝基苯酚。向1,3,5-三氟-2-硝基苯(10g, 5.6mmol, Aldrich)的DMSO(50mL)溶液加入10N NaOH(12mL, 120mmol, JT Baker), 将混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物用H<sub>2</sub>O稀释, 用Et<sub>2</sub>O萃取。分离水层, 用浓HCl酸化至pH 5, 用Et<sub>2</sub>O萃取(2x)。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(梯度: 0-30% EtOAc/己烷), 得到标题化合物。MS (ESI, 阴离子)  $m/z$ : 174 (M-1)。



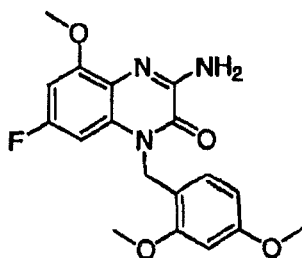
(b) 1,5-二氟-3-甲氧基-2-硝基苯。向来自上述步骤(a)的 3,5-二氟-2-硝基苯酚 (7.18g, 41.1mmol) 与  $K_2CO_3$  (8.52g, 61.7mmol, Aldrich) 在 DMF (30mL) 中的混合物加入碘代甲烷 (4.36ml, 70mmol, Aldrich)。在室温下搅拌 18h 后。将混合物用  $H_2O$  稀释, 用  $Et_2O$  萃取 (2x)。合并有机层, 经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 在减压下蒸发。在真空中干燥残余物, 得到标题化合物。



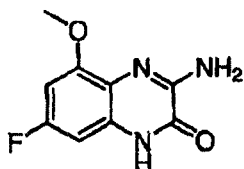
(c) N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-3-甲氧基-2-硝基苯胺。将来自上述步骤(b)的 1,5-二氟-3-甲氧基-2-硝基苯 (4.00g, 21.2mmol)、2,4-二甲氧基苄基胺 (3.18mL, 21.2mmol, Aldrich) 与三乙胺 (2.96mL, 21.2mmol) 在 THF (210mL) 中的混合物在  $70^\circ C$  下加热 20h。将反应混合物冷却至室温, 在真空中除去挥发物。将残余物溶于  $CH_2Cl_2$ , 通过硅胶垫, 用  $CH_2Cl_2$  洗脱。在减压下蒸发  $CH_2Cl_2$  溶液, 在真空中干燥残余物, 得到标题化合物, 为黄色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 359 ( $M+23$ )。



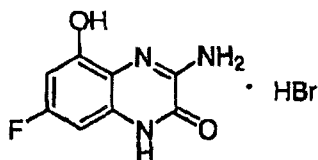
(d)  $N^1$ -(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-3-甲氧基苯-1,2-二胺。将来自上述步骤(c)的 N-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-3-甲氧基-2-硝基苯胺 (5.40g, 16.1mmol)、铁粉 (325 目, 4.32g, 77.3mmol, Aldrich)、 $NH_4Cl$  (1.19g, 22.5mmol, Aldrich) 与浓  $HCl$  (4 滴) 在  $EtOH$  (100mL) 与  $H_2O$  (20mL) 中的混合物加热至  $70^\circ C$ , 同时搅拌 3h。使反应混合物达到室温, 继续搅拌 16h。将混合物通过 C 盐<sup>®</sup>垫过滤, 在减压下蒸发滤液。在真空中干燥残余物, 得到标题化合物。



(e) 1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-氨基-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮。将来自上述步骤(d)的 N<sup>1</sup>-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-3-甲氧基苯-1,2-二胺(4.92g, 16.1mmol)与 2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(5.54g, 38.14mmol, 按照 J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1999, 1789 制备)在 EtOH (100mL)中的混合物在室温下搅拌 18h。将反应混合物过滤, 滤饼用 EtOH 洗涤, 在真空中干燥, 得到标题化合物, 为微细的白色粉末。MS (ESI, 阳离子) m/z: 360 (M+1)。

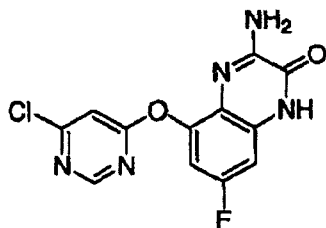


(f) 3-氨基-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮。将来自上述步骤(e)的 1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-氨基-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(3.0g, 8.34mmol)、茴香醚(4mL, Aldrich)与三氟乙酸(60mL, Aldrich)的混合物加热至 65°C 达 16h, 加热至 85°C 达 5h。使反应混合物冷却至室温, 在减压下蒸发。使残余物在 25% i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> 与 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>之间分配。收集有机层, 蒸发, 得到固体残余物。将水层过滤, 滤饼用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 在真空中干燥。合并滤饼与固体残余物, 从 MeOH 中重结晶, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 210 (M+1)。

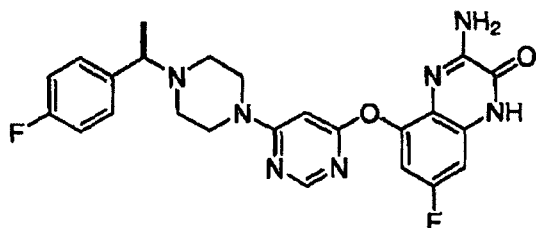


(g) 3-氨基-7-氟-5-羟基喹啉-2(1H)-酮氢溴酸盐。使来自上述步骤(f)的 3-氨基-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(2.0g, 9.56mmol)与 BBr<sub>3</sub>(1.0M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液, 58mL, 58mmol)在实施例 56(b)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 196 (M+1)。



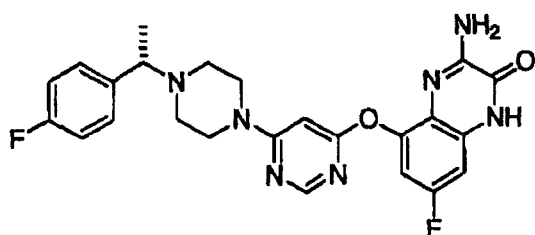


(h) 3-氨基-5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(g)的 3-氨基-7-氟-5-羟基喹啉-2(1H)-酮氢溴酸盐(390mg, 2.0mmol)与 4,6-二氯嘧啶(298mg, 2.0mmol, Lancaster)在实施例 26(a)的条件下反应,得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 308 (M+1)。



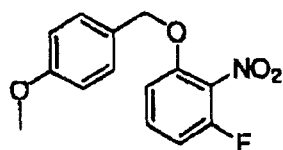
(i) (R)-3-氨基-7-氟-5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(h)的 3-氨基-5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮(200mg, 0.65mmol)与 (R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 23(c) (135mg, 0.65mmol)在实施例 26(b)的条件下反应,得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 480 (M+1)。Mp: 315°C。

#### 实施例 58

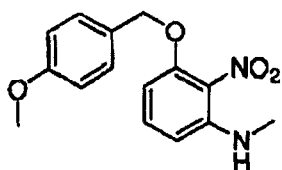


(S)-3-氨基-7-氟-5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮。使 3-氨基-5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮、即实施例 57(h) (150mg, 0.49mmol)与 (S)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪(101mg, 0.49mmol, 如实施例 27 所述制备)在实施例 26(b)的条件下反应,得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 480 (M+1)。Mp: 288°C。

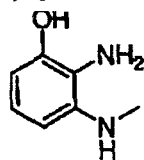
## 实施例 59



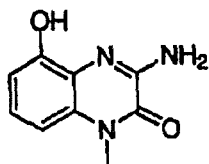
(a) 1-((3-氟-2-硝基苯氧基)甲基)-4-甲氧基苯。向 NaH (60%矿物油分散体, 4.0g, 100mmol) 的 THF (200mL) 悬液滴加 4-甲氧基苄醇 (12mL, 96.2mmol), 同时在 0°C 下搅拌。将混合物在室温下搅拌 15min, 然后加入 2,6-二氟硝基苯 (15.26g, 100mmol, Aldrich)。将所得红色溶液加热至 65°C, 同时搅拌, 用 TLC 监测反应的进程。将反应混合物冷却至室温, 在真空中除去溶剂。将残余物溶于 MeOH, 蒸发到 SiO<sub>2</sub> 上, 通过 SiO<sub>2</sub> 塞用 25% EtOAc/己烷洗脱。在减压下蒸发溶剂, 得到粗产物, 为黄色无定形固体, 无需另外的纯化即可用于下一步。MS (ESI, 阴离子) m/z: 274.1 [M-1]。



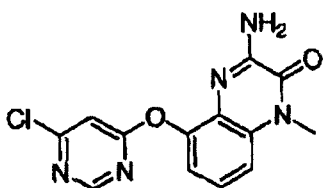
(b) 3-(4-甲氧基苄氧基)-N-甲基-2-硝基苯胺。将来自上述步骤 (a) 的 1-((3-氟-2-硝基苯氧基)甲基)-4-甲氧基苯 (0.60g, 2.16mmol) 与甲胺 (2.0M MeOH 溶液, 3.3mL, 6.6mmol, Aldrich) 的混合物在 140°C 微波合成仪中加热 30min。将反应混合物冷却至室温, 在减压下蒸发。在真空中干燥残余物, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 289 (M+1)。



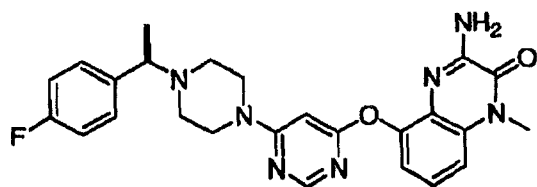
(c) 2-氨基-3-(甲氨基)苯酚。将来自上述步骤 (b) 的 3-(4-甲氧基苄氧基)-N-甲基-2-硝基苯胺 (3.11g, 10.8mmol) 与 10% 披钨碳 (0.31g, Aldrich) 在 MeOH (50mL) 中的混合物在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 16h。将混合物通过 C 盐<sup>®</sup> 垫过滤, 在减压下蒸发滤液, 得到标题化合物。



(d) 3-氨基-5-羟基-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(c)的 2-氨基-3-(甲氨基)苯酚(934mg, 6.67mmol)与 2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(1.96g, 13.52mmol, 按照 J. Chem. Soc. Parkin. Trans. 1, 1999, 1789 制备)在实施例 57(e)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 192 (M+1)。

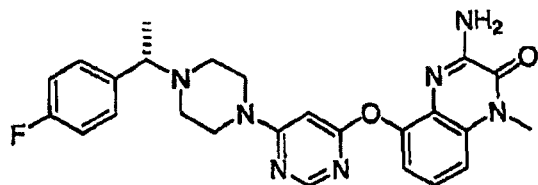


(e) 3-氨基-5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(d)的 3-氨基-5-羟基-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮(191mg, 1.0mmol)与 4,6-二氯嘧啶(149mg, 1.0mmol, Aldrich)在实施例 26(a)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 304 (M+1)。



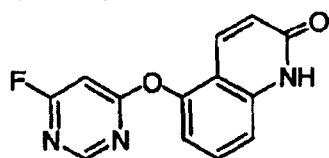
(f) (R)-3-氨基-5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(e)的 3-氨基-5-(6-氯嘧啶-4-基氧基)-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮(100mg, 0.33mmol)与 (R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪、即实施例 23(c) (68mg, 0.33mmol)在实施例 26(b)的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 476 (M+1). Mp: 256°C。

#### 实施例 60

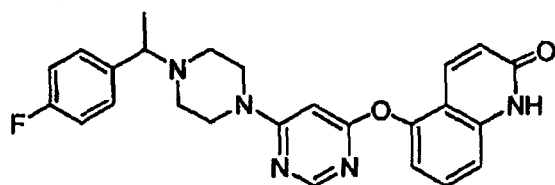


(S)-3-氨基-5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮。使 3-氨基-5-(6-氟嘧啶-4-基氧基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮、即实施例 59 (e) (80mg, 0.26mmol) 与 (S)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪 (55mg, 0.26mmol, 如实施例 27 所述制备) 在实施例 26 (b) 的条件下反应, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 476 (M+1)。

#### 实施例 61



(a) 5-(6-氟嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮。将 5-羟基喹啉-2-(1H)-酮 (0.05g, 0.31mmol, 如 Shono, T., Matsumura, Y., Kashimura, S., J. Org. Chem. 1981, 46, 3719 所述制备)、4,6-二氟嘧啶 (0.036mL, 0.31mmol, ABCR) 与碳酸铯 (0.2g, 0.62mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在 25°C 下搅拌 2h。反应混合物然后用 H<sub>2</sub>O (25mL) 稀释。过滤收集所得灰白色沉淀, 在真空下干燥, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 258 (M+1)。



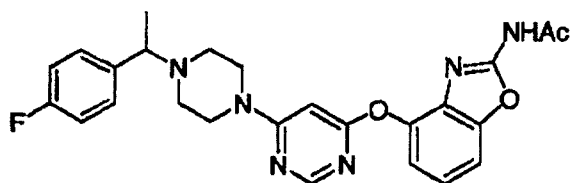
(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤 (a) 的 5-(6-氟嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮 (0.05g, 0.19mmol) 与 1-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪、即实施例 2 (b) (0.04g, 0.19mmol) 在实施例 26 (b) 的条件下反应, 得到标题化合物。Mp: 242.2°C。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 446 (M+1)。

#### 另外的实施例

按照实施例 61 的制备所述一般工艺或其轻微的变化, 从各种羟基-取代的二环杂环(如 WO 2004/014871 所述制备)、4,6-二氟嘧啶 (ABCR) 和 1-[(1S, 1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪(实施例 2 (b)) 制备下列实施例:

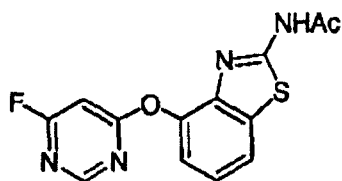
Ex.	结构	熔点 (°C)	M.S. (ESI) m/z
62		148	464 (M+1)
63		217	435 (M+1)
64		67.2	431 (M+1)
65		228	446 (M+1)

### 实施例 66



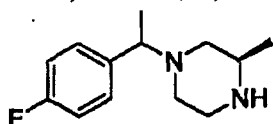
N-(4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)乙酰胺。使4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-胺(0.06g, 0.14mmol, 实施例63)与乙酸酐在实施例1(b)的条件下反应, 得到所需产物。Mp: 199.8°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 477 (M+1)。

### 实施例 67

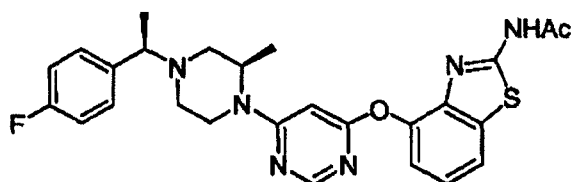


(a) N-(4-(6-氟嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)乙酰胺。将

N-(4-羟基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (0.3g, 1.4mmol, 按照 WO 2003/099284 所述工艺制备) 与 4,6-二氟嘧啶 (0.17mL, 1.4mmol, ABCR) 在 DMF (3mL) 中的混合物在 25°C 下搅拌 18h。将反应混合物用 H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 过滤收集所得灰白色沉淀, 在真空下干燥, 得到标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 305 (M+1)。

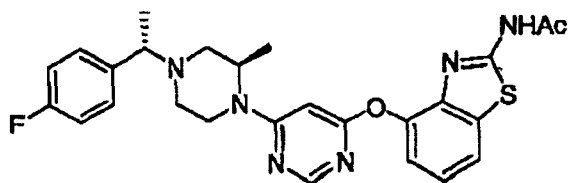


(b) (3R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基哌嗪。以类似于实施例 2 (a) 的方式从 (S)-(+)-甲基哌嗪 (0.5g, 5.0mmol, Aldrich) 制备标题化合物, 分离到无定形固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 223 (M+1)。



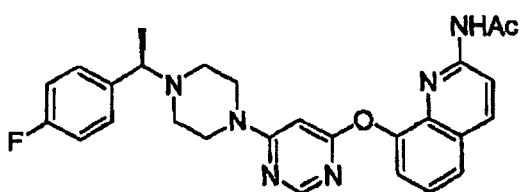
(c) N-(4-(6-((R)-4-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺。将来自上述步骤 (b) 的 (3R)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基哌嗪 (0.20g, 0.90mmol) 与来自上述步骤 (a) 的 N-(4-(6-氟嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (0.27g, 0.90mmol, Albany Molecular) 在 DMF (5mL) 中的混合物在 100°C 下搅拌 3h。使反应混合物达到 25°C, 用 H<sub>2</sub>O (40mL) 稀释。过滤收集所得淡橙色沉淀, 溶于 DCM (50mL)。将该溶液用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (2x), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-4% MeOH/DCM), 得到产物, 为非对映体混合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 507 (M+1)。借助超临界流体色谱分离非对映体 [35% EtOH (0.2% 二乙胺)]。收集第一级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。MS (ESI, 阳离子) m/z: 507 (M+1)。

实施例 68



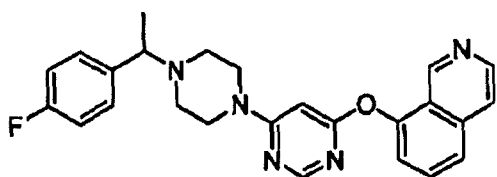
N-(4-(6-((R)-4-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺。从实施例 67(c) 的非对映体混合物的超临界流体色谱分离 (35% EtOH (0.2% 二乙胺)) 的第二级分中分离标题化合物, 为白色固体。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 507 (M+1)。

#### 实施例 69



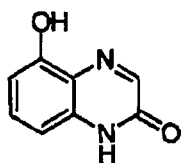
(R)-N-(8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基氧基)喹啉-2-基)乙酰胺。使 8-(6-{4-[(1R)-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-4-基氧基)-喹啉-2-基胺、即实施例 23(d) (0.05g, 0.11mmol) 与乙酸酐在实施例 1(b) 的条件下反应, 得到标题化合物。Mp: 134°C. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 487 (M+1)。

#### 实施例 70

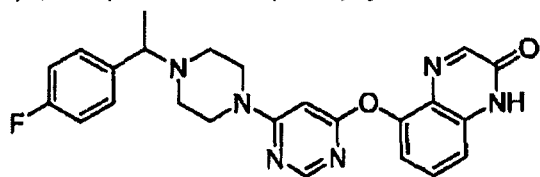


8-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基氧基)异喹啉。将 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶、即实施例 33(a) (0.05g, 0.17mmol)、异喹啉-8-醇 (0.037g, 0.25mmol, Monomer Chem, Inc.)、碳酸铯 (0.081g, 0.25mmol) 与 DMSO (1mL) 的混合物在 115°C 微波合成仪中加热 0.5h。使反应混合物冷却至室温, 用 H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释, 用 DCM 萃取 (2 x 50mL)。合并有机萃取液, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (2 x 30mL), 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化 (梯度: 0-8% MeOH/DCM), 得到标题化合物, 为白色固体。Mp: 114°C. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 430 (M+1)。

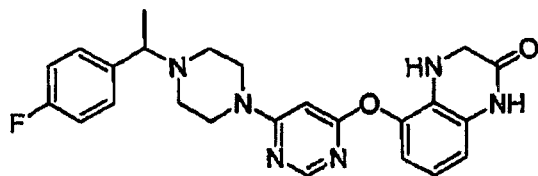
## 实施例 71



(a) 5-羟基喹啉-2(1H)-酮。使 5-甲氧基-1H-喹啉-2-酮、即实施例 54(b) (0.3g, 1.7mmol) 与  $\text{AlCl}_3$  (2.0g, 15.5mmol, Aldrich) 在实施例 25(d) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为褐色粉末。MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 163 (M+1)。



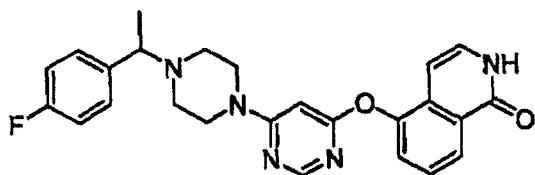
(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮。使 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶、即实施例 33(a) (0.4g, 1.3mmol) 与来自上述步骤(a)的 5-羟基喹啉-2(1H)-酮 (0.24g, 1.5mmol) 在实施例 70 的条件下反应, 得到 0.121g (21%) 标题化合物, 为淡黄色固体。Mp: 263°C. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 447 (M+1)。



(c) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2-(1H)-酮。将来自上述步骤(b)的 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮 (0.04g, 0.09mmol) 与  $\text{NaBH}_4$  (0.014g, 0.36mmol, Aldrich) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 25°C 下搅拌 19h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠 (25mL) 稀释, 用 DCM 萃取 (3 x 25mL)。合并有机萃取液, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (25mL) 洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 在真空中蒸发。将残余物悬浮在 MeOH 中, 过滤。分离滤饼, 在真空下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体。Mp: 221°C. MS (ESI, 阳离子)  $m/z$ : 449 (M+1)。

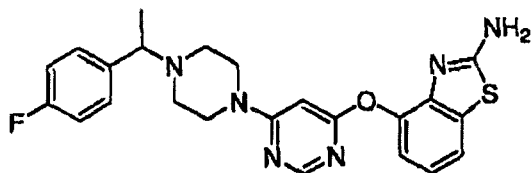
## 实施例 72





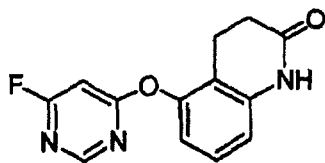
5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)异喹啉-1(2H)-酮。使 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶、即实施例 33(a) (0.074g, 0.24mmol) 与 1,5-异喹啉二醇 (0.058g, 0.36mmol, Sigma) 在实施例 70 的条件下反应, 得到标题化合物。Mp: 249°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 446(M+1)。

### 实施例 73

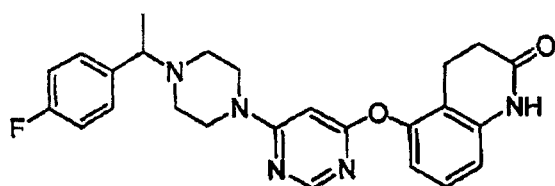


4-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺。使 4-氟-6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶 (0.145g, 0.48mmol, 实施例 37(a)) 与 2-氨基-苯并噻唑-4-醇 (0.13g, 0.78mmol, CarboGen) 在实施例 26(b) 的条件下反应, 得到标题化合物, 为白色固体。Mp: 222°C. MS (ESI, 阳离子) m/z: 451(M+1)。

### 实施例 74



(a) 5-(6-氟嘧啶-4-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。在实施例 61(b) 的条件下, 从 5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (0.1g, 0.61mmol, 如 Shono, T., Matsumura, Y., Kashimura, S., J. Org. Chem. 1981, 46, 3719 所述制备) 和 4,6-二氟嘧啶 (0.072mL, 0.62mmol) 制备标题化合物。MS (ESI, 阳离子) m/z: 260 (M+1)。



(b) 5-(6-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。使来自上述步骤(a)的5-(6-氟嘧啶-4-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.075g, 0.29mmol)与1-[(1S,1R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪、即实施例2(b)(0.04g, 0.19mmol)在实施例26(b)的条件下反应,得到标题化合物。MS(ESI, 阳离子) m/z: 448(M+1)。

#### 辣椒碱-诱导的初级脊神经节神经元中 $Ca^{2+}$ 流入

从定时妊娠的、末期麻醉的 Sprague-Dawley 大鼠(Charles River, Wilmington, MA)切取19日龄胚胎(E19)脊神经节(DRG),收集在冰冷的L-15培养基(Life Technologies, Grand Island, NY)中,其中含有5%热灭活的马血清(Life Technologies)。然后利用木瓜蛋白酶离解系统(Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ)将DRG离解为单一细胞悬液。将所离解的细胞在200 x g下离心5min,重新悬浮在EBSS中,其中含有1mg/ml卵类粘蛋白抑制剂、1mg/ml卵清蛋白和0.005% DNA酶。将细胞悬液在200 x g下通过含有10mg/ml卵类粘蛋白抑制剂、10mg/ml卵清蛋白的梯度溶液离心6min,以除去细胞碎屑;通过88 $\mu$ m尼龙筛(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)过滤除去任何凝块。利用血细胞计数器测定细胞数,将细胞接种在涂有聚鸟氨酸100 $\mu$ g/ml(Sigma)与小鼠昆布氨酸1 $\mu$ g/ml(Life Technologies)的96孔平板中,密度为 $10 \times 10^3$ 细胞/孔完整培养基。完整培养基由极限必需培养基(MEM)与Ham's F12, 1:1、青霉素(100U/ml)、链霉素(100 $\mu$ g/ml)、神经生长因子(10ng/ml)和10%热灭活的马血清(Life Technologies)组成。将培养物保持在37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>和100%湿度下。关于控制非神经元细胞的生长,在培养基中包括5-氟-2'-脱氧尿苷(75 $\mu$ M)和尿苷(180 $\mu$ M)。利用辣椒碱刺激(0.01-10 $\mu$ M)或酸刺激(加入30mM HEPES/MES,缓冲为pH 4.1),在这些细胞测定法中实现VR1的活化。也按测定格式测试了化合物,以评价它们对VR1的激动剂性质。

辣椒碱拮抗剂测定法:在37 $^{\circ}$ C下,将培养5天的E-19 DRG细胞与系列浓度的VR1拮抗剂温育在HBSS(Hanks缓冲盐水溶液,补充有

BSA 0.1mg/ml 和 1mM Hepes, pH 7.4) 中达 15min。然后在 37°C 下, 将细胞用 VR1 激动剂辣椒碱 200nM 的活化缓冲溶液攻击 2min, 活化缓冲液中含有 0.1mg/ml BSA、15mM Hepes, pH 7.4 和 10 $\mu$ Ci/ml  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  (Amersham) 的 Ham's F12 溶液。

酸拮抗剂测定法: 在加入钙-45 的 30mM Hepes/Mes 缓冲溶液之前, 将化合物与 E-19 DRG 细胞预温育 2 分钟 (最终测定 pH 5), 然后在化合物洗刷之前放置另外 2 分钟。最终的  $^{45}\text{Ca}$  (Amersham CES3-2mCi) 浓度为 10 $\mu$ Ci/ml。

激动剂测定法: 在化合物洗刷之前, 在钙-45 的存在下将化合物与 E-19 DRG 细胞温育 2 分钟。最终的  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  (Amersham CES3-2mCi) 浓度为 10 $\mu$ Ci/ml。

化合物洗刷和分析: 在功能测定之后立即将测定平板用 ELX405 平板洗涤剂 (Bio-Tek Instruments Inc.) 洗涤。用无  $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  PBS, 0.1mg/ml BSA 洗涤 3 次。在洗涤之间抽吸。利用 MicroBeta Jet (Wallac Inc.) 读取平板。然后利用适当的计算算法计算化合物活性。

#### $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 测定方案

可以在 CMV 促进剂下, 使用稳定表达人 VR1 或大鼠 VR1 的中国仓鼠卵巢巢细胞系测定化合物。可以在生长培养基中培养细胞, 按照惯例在 70% 汇合时使用胰蛋白酶传代, 在化合物评价之前 24 小时平板接种在测定平板中。

可能的生长培养基:

DMEM, 高葡萄糖 (Gibco 11965-084)。

10% 透析血清 (Hyclone SH30079.03)。

1X 非必需氨基酸 (Gibco 11140-050)。

1X 谷氨酰胺-Pen-Strep (Gibco 10378-016)。

遗传菌素, 450 $\mu$ g/mL (Gibco 10131-035)。

可以将化合物稀释在 100% DMSO 中, 测试跨越若干浓度对数单位 (40 $\mu$ M-2pM) 的活性。在评价之前, 可以将化合物进一步稀释在 HBSS 缓冲液 (pH 7.4), 0.1mg/ml BSA 中。测定中最终的 DMSO 浓度将为 0.5%。

每一测定平板可以仅用缓冲液和已知拮抗剂化合物 (capsazepine 或所述 VR1 拮抗剂之一) 作为对照。

利用辣椒碱刺激 (0.1-1 $\mu$ M) 或酸刺激 (加入 30mM HEPES/MES, 缓冲为 pH 4.1), 可以在这些细胞测定法中实现 VR1 的活化。也可以按测定格式测试化合物, 以评价它们对 VR1 的激动剂性质。

辣椒碱拮抗剂测定法: 在加入钙-45 和辣椒碱之前, 可以将化合物与细胞 (表达人或大鼠 VR1) 预温育 2 分钟, 然后在化合物洗刷之前放置另外 2 分钟。可以加入辣椒碱的 HAM'S F12 溶液 (0.5nM), 其中含有 0.1mg/ml BSA、15mM HEPES, pH 7.4。最终的  $^{45}$ Ca (Amersham CES3-2mCi) 浓度为 10 $\mu$ Ci/ml。

下列化合物在人 VR1 辣椒碱拮抗剂测定法中表现小于 10mM 的 IC<sub>50</sub> 值:

2-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

2-氟-8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

3-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1-甲基-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-5-((6-(4-((1S, 1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-

嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

3-氨基-7-氟-5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-甲基-1H-苯并咪唑;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吲哚;

4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺;

4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基氧基)-6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)嘧啶;

4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基氧基)-6-{4-[1-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-嘧啶;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,4-二氢-2,3-喹喔啉二酮;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)喹啉;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹啉酮;

5-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2(1H)-喹喔啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,4-二氢-2(1H)-喹喔啉酮;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-4a,8a-二氢喹喔啉;

5-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1(2H)-异喹啉酮;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吡啶;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)异喹啉;

6-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1H-吡啶;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧

基) 喹啉;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基) 异喹啉;

7-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉醇;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉胺;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹喔啉胺;

8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基) 喹啉;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉胺;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基) 咪唑并[1,2-a]吡啶;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,4-二氢-3(2H)-异喹啉酮;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹喔啉胺;

8-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基) 异喹啉;

N-(4-((6-((2R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基) 乙酰胺;

N-(4-((6-((2R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基) 乙酰胺;

N-(4-((6-((2R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基) 乙酰胺;

N-(4-((6-((2S)-4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基) 乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1R)-1-(4-氟苯基)丙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-((3R)-4-((1S)-1-(4-氟苯基)丙基)-3-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-咪唑基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(3-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(3-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-(甲基氧基)苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-哌嗪



基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-溴苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-氟苯基)丙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(4-吡啶基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(5-溴-2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(4-((1S,1R)-1-(5-氟-2-噻吩基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)乙酰胺; 和

N-(8-((6-(4-((1R)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-哌嗪基)-4-嘧啶基)氧基)-2-喹啉基)乙酰胺。

酸拮抗剂测定法: 在加入钙-45 的 30mM HEPES/MES 缓冲溶液之前, 可以将化合物与细胞 (表达人或大鼠 VR1) 预温育 2 分钟 (最终测定 pH 5), 然后在化合物洗刷之前放置另外 2 分钟。最终的  $^{45}\text{Ca}$  (Amersham CES3-2mCi) 浓度为  $10\mu\text{Ci}/\text{ml}$ 。

激动剂测定法: 在化合物洗刷之前, 在钙-45 的存在下可以将化合物与细胞 (表达人或大鼠 VR1) 温育 2 分钟。最终的  $^{45}\text{Ca}$  (Amersham CES3-2mCi) 浓度为  $10\mu\text{Ci}/\text{ml}$ 。

化合物洗刷和分析: 在功能测定之后可以立即将测定平板用 ELX405 平板洗涤剂 (Bio-Tek Instruments Inc.) 洗涤。可以用无  $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  PBS, 0.1mg/ml BSA 洗涤 3 次, 在洗涤之间抽吸。可以利用 MicroBeta Jet (Wallac Inc.) 读取平板。然后可以利用适当的计算算法计算化合物活性。

有用的核酸序列和蛋白质可以参见美国专利 No. 6,335,180、6,406,908 和 6,239,267, 全文引用在此作为参考。

关于类香草酸-受体-疾病的治疗, 例如急性、炎性与神经病性疼痛、牙痛、一般性头痛、偏头痛、簇性头痛、混合型血管性与非血管性综合征、紧张性头痛、一般性炎症、关节炎、风湿疾病、骨关节炎、炎症性肠病、炎性眼障碍、炎性或不稳定性膀胱障碍、牛皮癣、炎症因素的皮肤病、慢性炎症、炎性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、神经病性疼痛和有关的痛觉过敏与异常性疼痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、交感性持续性疼痛、传入神经阻滞综合征、哮喘、上皮组织损伤或功能障碍、单纯性疱疹、呼吸、泌尿生殖、胃肠或血管区域内脏运动性紊乱、伤口、灼伤、变应性皮肤反应、瘙痒、白癜风、一般性胃肠障碍、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹泻、由坏死性因素诱发的胃损伤、毛发生长、血管舒缩性或变应性鼻炎、支气管障碍或膀胱障碍, 可以在含有常规药学上可接受的载体、助剂和赋形剂的剂量单元制剂中口服、肠胃外、吸入喷雾、直肠或局部给予本发明化合物。本文所用的术语肠胃外包括皮下、静脉内、肌内、胸骨内、输注技术或腹膜内。

本文疾病和障碍的治疗打算也包括本发明化合物、其药用盐或药物组合物对受治疗者(即动物, 优选哺乳动物, 最优选人)的预防性给药, 该受治疗者据信需要预防性处置, 例如疼痛、炎症等。

用本发明化合物和/或本发明组合物治疗类香草酸-受体-介导疾病、癌症和/或高血糖的剂量制度基于多种因素, 包括疾病类型、患者的年龄、体重、性别、医学条件、病症的严重性、给药的途径和所采用的特定化合物。因而, 剂量制度可以各不相同, 但是可以利用标准方法按照惯例加以确定。约 0.01mg 至 30mg 每千克体重每天的剂量水平可用于本文公开的所有使用方法, 优选约 0.1mg 至 10mg/kg, 更优选约 0.25mg 至 1mg/kg。

可以按照常规药学方法加工本发明的药学活性化合物, 制成对患者、包括人和其他哺乳动物给药的药剂。

关于口服给药，药物组合物可以是例如胶囊剂、片剂、悬液或液体的形式。药物组合物优选地被制成剂量单元的形式，其中含有给定量的活性成分。例如，它们可以含有约 1 至 2000mg 活性成分，优选约 1 至 500mg，更优选约 5 至 150mg。适合于人或其他哺乳动物的每日剂量可以因患者的病症和其他因素而异，但是仍然可以利用常规方法加以确定。

活性成分也可以被注射给药，组合物含有适合的载体，包括盐水、葡萄糖或水。每日肠胃外剂量制度将是约 0.1 至约 30mg/kg 总体重，优选约 0.1 至约 10mg/kg，更优选约 0.25 至 1mg/kg。

使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂，可以按照已知方法配制可注射的制备物，例如无菌可注射的水或油悬液。无菌可注射的制备物也可以是在无毒性、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液，例如在 1, 3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油被常规用作溶剂或悬浮介质。为此可以采用任何品牌的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸、例如油酸可用于注射剂的制备。

将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，可以制备直肠给药栓剂，所述赋形剂例如可可脂和聚乙二醇，它们在常温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠中融化，释放药物。

本发明化合物活性成分的适合局部剂量为 0.1mg 至 150mg，每日给予一次至四次，优选一次或两次。关于局部给药，活性成分可以占制剂重量的 0.001% 至 10% w/w，例如 1% 至 2%，不过它可以多达制剂的 10% w/w，但是优选不超过 5% w/w，更优选 0.1% 至 1%。

适合于局部给药的制剂包括适合于穿透皮肤的液体或半液体制备物（例如搽剂、洗剂、软膏剂、霜剂或糊剂）和适合于对眼、耳或鼻给药的滴剂。

关于给药，一般将本发明化合物与一种或多种适合于所示给药途径的助剂合并。可以将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、链烷酸的纤维素酯、硬脂酸、滑石、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸与硫酸的钠盐与钙盐、

阿拉伯胶、明胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，压片或包封供常规给药。作为替代选择，可以将本发明化合物溶于盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、花生油、棉籽油、芝麻油、黄耆胶和/或各种缓冲液。其他助剂和给药方式是药学领域熟知的。载体或稀释剂可以包括延时材料，例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯单独或者与蜡的混合物，或者本领域熟知的其他材料。

药物组合物可以被制成固体形式（包括颗粒剂、粉剂或栓剂）或液体形式（例如溶液、悬液或乳液）。药物组合物可以受到常规药学操作，例如灭菌，和/或可以含有常规助剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。

口服给药的固体剂型可以包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合，例如蔗糖、乳糖或淀粉。正如在正常实践中，这类剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的额外物质，例如润滑剂，例如硬脂酸镁。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，剂型也可以包含缓冲剂。片剂和丸剂可以另外带有肠溶衣。

口服给药液体剂型可以包括药学上可接受的乳液、溶液、悬液、糖浆和酞剂，含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水。这类组合物也可以包含助剂，例如湿润、甜味、矫味和香味剂。

本发明化合物可能具备一个或多个不对称的碳原子，因而能够存在旋光异构体的形式以及其外消旋或非外消旋混合物的形式。按照常规过程拆分外消旋混合物，可以得到旋光异构体，例如用旋光活性酸或碱处理生成非对映异构盐。适当的酸的实例有酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯甲酰酒石酸和樟脑磺酸，然后结晶分离非对映异构体混合物，继之以从这些盐中释放旋光活性碱。一种不同的分离旋光异构体的过程牵涉手性色谱柱的使用，通过优化选择以最大化对映体的分离。另一种可用的方法牵涉共价非对映异构分子的合成，使本发明化合物与光学纯的酸的活化形式或者光学纯的异氰酸酯反应。可以借助常规手段分离所合成的非对映异构体，例如色谱、蒸

馏、结晶或升华，然后水解递送对映体纯的化合物。使用活性原料，同样可以得到旋光活性的本发明化合物。这些异构体可以是游离酸、游离碱、酯或盐的形式。

同样，本发明化合物可以存在异构体，它是分子式相同、但是原子排列不同于彼此的化合物。确切而言，本发明化合物的亚烷基取代基在正常情况下优选地如每一这些基团定义所示地排列和插入到分子中，从左至右阅读。不过在某些情况下，本领域技术人员将领会到，有可能制备这样的本发明化合物，其中这些取代基在取向上与分子中其他原子相反。也就是说，除了以相反的取向插入到分子中以外，所插入的取代基可以与上述相同。本领域技术人员将领会到，本发明化合物的这些异构形式被解释为涵盖在本发明的范围内。

本发明化合物可以使用从无机或有机酸衍生的盐形式。盐包括但不限于如下：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、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、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、2-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、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。而且，碱性含氮基团可以被下列试剂季铵化，例如低级烷基卤，例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐，象二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，象苜基和苯乙基溴化物；等等。由此得到水或油可溶性或可分散性产物。

可以用于生成药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括无机酸，例如盐酸、硫酸和磷酸，和有机酸，例如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。其他实例包括含有碱金属或碱土金属的盐，例如钠、钾、钙或镁的盐，或者有机碱盐。

在本发明的范围内也涵盖本发明化合物的羧酸或含羟基基团的药学上可接受的酯，包括代谢上不稳定的酯或前体药物形式。代谢上不稳定的酯例如可以产生血液水平的增加和延长化合物的相应非酯化形式的功效。前体药物形式不是所给药的分子的活性形式，但是在一些体内活动或生物转化之后变为有治疗活性，例如代谢，例如酶或水解裂解。关于牵涉酯的前体药物的一般讨论，参见 Svensson and Tunek *Drug Metabolism Reviews* 165(1988) and Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)。被掩蔽的羧酸根阴离子的实例包括多种酯，例如烷基（例如甲基、乙基）、环烷基（例如环己基）、芳烷基（例如苄基、对-甲氧基苄基）和烷基碳酰氧基烷基（例如新戊酰氧基甲基）。胺被掩蔽为芳基碳酰氧基甲基取代的衍生物，再被体内酯酶裂解，释放游离药物和甲醛(Bungaard J. *Med. Chem.* 2503(1989))。而且，含有酸性 NH 基团、例如咪唑、酰亚胺、吲哚等的药物被 N-酰氧基甲基所掩蔽(Bundgaard *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羟基被掩蔽为酯和醚。EP 039,051(Sloan and Little, 4/11/81)公开了 Mannich-碱异羟肟酸前体药物、它们的制备和用途。本发明化合物的酯可以包括例如甲基、乙基、丙基和丁基酯以及在酸性部分与含羟基部分之间生成的其他适合的酯。代谢上不稳定的酯可以包括例如甲氧基甲基；乙氧基甲基；异丙氧基甲基； $\alpha$ -甲氧基乙基，例如  $\alpha$ -((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基)乙基，例如甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、异丙氧基乙基等；2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基，例如 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基等；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基甲基，例如甲硫基甲基、乙硫基甲基、异丙硫基甲基等；酰氧基甲基，例如新戊酰氧基甲基、 $\alpha$ -乙酰氧基甲基等；乙氧羰基-1-甲基；或者  $\alpha$ -酰氧基- $\alpha$ -取代的甲基，例如  $\alpha$ -乙酰氧基乙基。

进而，本发明化合物可以存在结晶性固体，它们可以从常见溶剂中结晶，例如乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、水等。因而，本发明化合物的结晶形式可以存在母体化合物或其药学上可接受的盐的多晶型、溶剂化物和/或水合物。所有这类形式同样被解释为落入本发明的范围。

尽管本发明化合物可以作为唯一活性药物成分给药，不过它们可以与一种或多种本发明化合物或其他成分联合使用。在作为组合给药时，治疗剂可以被配制成独立的组合物，在相同时间或不同时间给药，或者可以作为单一的组合物给以治疗剂。

上文仅仅是发明的说明，不打算限制发明于所公开的化合物。对本领域技术人员而言显而易见的变化和改变打算属于由权利要求所限定的发明范围和属性。

鉴于上述说明，本领域技术人员能够容易确定本发明的必要特征，在不背离其精神和范围的前提下能够对发明进行各种变化和修改，以适应各种用途和条件。