



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101010297 B

(45) 授权公告日 2011. 07. 27

(21) 申请号 200580029698. 9

(22) 申请日 2005. 08. 02

(30) 优先权数据

0408652 2004. 08. 05 FR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 03. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2005/002014 2005. 08. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02006/024776 FR 2006. 03. 09

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

(72) 发明人 L·杜博伊斯 Y·埃范诺 L·埃芬

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 209/42 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61K 31/404 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/014871 A1, 2004. 02. 19, 说明书第 4-6 页.

WO 2005/028445 A2, 2005. 03. 31, 说明书第 1-12 页.

WO 03/049702 A2, 2003. 06. 19, 说明书第 5-6 页, 实施例 76, 78-82.

审查员 李亨

权利要求书 6 页 说明书 17 页

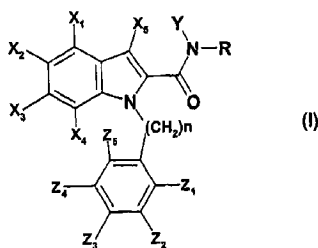
(54) 发明名称

N-(1H-吡啶基)-1H-吡啶-2-羧酰胺衍生物, 它们的制备方法和药用用途

(57) 摘要

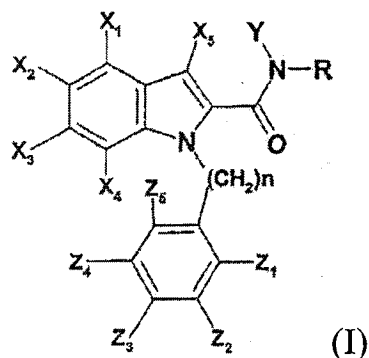
本发明涉及通式 (I) 的化合物, 其中 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 和 Z₅ 彼此独立地表示氢或卤素原子或 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, C₁-C₆ 氟烷基, C₁-C₆ 烷氧基, C₁-C₆ 氟烷氧基, 氰基, C(O)NR₁R₂, 硝基, NR₁R₂, C₁-C₆ 烷硫基, -S(O)-(C₁-C₆) 烷基, -S(O)₂-(C₁-C₆) 烷基, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ 或芳基; X₅ 表示氢或卤素原子或 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 氟烷基; R 表示任选取代的 4-, 5-, 6- 或 7- 吡啶基; Y 表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基; n 等于 0, 1, 2 或 3; R₁ 和 R₂ 彼此独立地表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, (C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₃) 烷基或芳基; 或 R₁ 和 R₂ 与携带它们的氮原子一起形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 氮杂革, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪或高哌嗪基团, 该基团任选被 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, (C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₃) 烷基或芳基取代; R₃ 和 R₄ 彼此独立地表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基或芳基; R₅ 表示 C₁-C₆ 烷基或芳基; 所述化合物以碱形式或酸的加成盐

形式, 水合物形式或溶剂化物形式存在。本发明还涉及所述化合物的制备方法和药用用途。



CN 101010297 B

1. 对应于通式 (I) 的化合物：

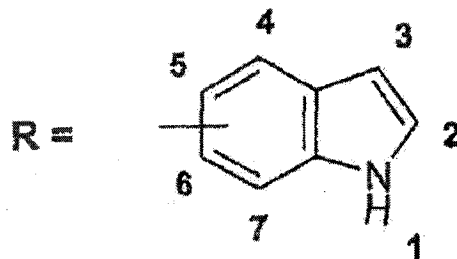


其中：

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 Z_5 彼此独立地表示氢或卤素原子或 C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_1-C_6 氟烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 氟烷氧基, 硝基, NR_1R_2 , C_1-C_6 硫烷基, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基；

X_5 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基；

R 表示吡啶 -4-, -5-, -6- 或 -7- 基,



R 任选在 1, 2 和 / 或 3 位上被一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氟烷基中的基团取代；

Y 表示氢原子；

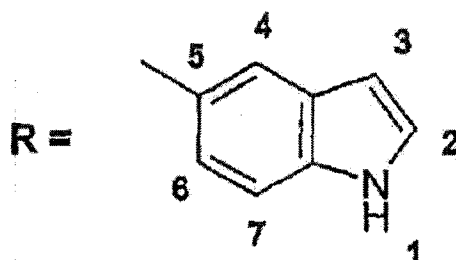
n 等于 0, 1, 2 或 3；

R_1 和 R_2 彼此独立地表示氢原子；

所述化合物呈碱形式或酸的加成盐形式。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 的化合物, 其特征在于：

R 表示吡啶 -5- 基：



R 任选在 1, 2 和 / 或 3 位上被一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氟烷基中的基团取代；
所述化合物呈碱形式或酸的加成盐形式。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 的化合物, 其特征在于, X_2 和 / 或 X_3 不是氢原子；

所述化合物呈碱形式或酸的加成盐形式。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 的化合物, 其特征在于, X_5 表示氢原子；

所述化合物呈碱形式或酸的加成盐形式。

5. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 的化合物,选自:

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[3-(三氟甲基)-苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-甲氧基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[3,5-二甲基苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-苄基-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-6-甲氧基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氯-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-甲氧基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-[4-(三氟甲基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[6-氯-3-(三氟甲基)苄基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-[3-(三氟甲氧基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(叔丁基)苄基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氯苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(甲硫基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(仲丁基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-甲氧基-1-苄基-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-异丙基苄基)-6-甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(正戊基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-环戊基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(联苄基-4-基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(三氟甲基)-苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(正丙基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

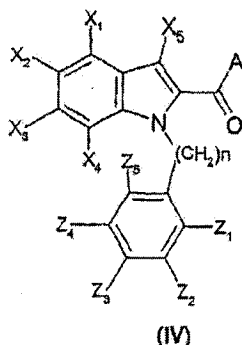
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-异丙基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(叔丁基)苄基]-1H-吡啶-2-羧酰胺;

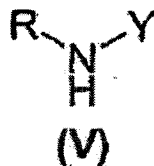
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-环己基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-乙氧基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3,5-二氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[4-(三氟甲氧基)-苄基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-溴苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-苯基乙基-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-异丙基苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[3-(三氟甲基)-苄基]-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[3-(三氟甲基)-苯基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[2-(2-氟苯基)乙基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-苯基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-{2-[4-(叔丁基)苯基]-乙基}-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-4-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-4,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-氯-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-甲基-磺酰基-1H-吡啶-2-羧酰胺；

- N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-4-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-异丙基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-4-甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-(叔丁基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5-氨基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-6-甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-6-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-苄基-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-{2-[3-(三氟甲基)-苄基]乙基}-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺；
 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[2-(3-氟苄基)乙基]-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺。
6. 制备根据权利要求1的化合物的方法,其特征在于,在溶剂回流下,通式(IV)的化合物:



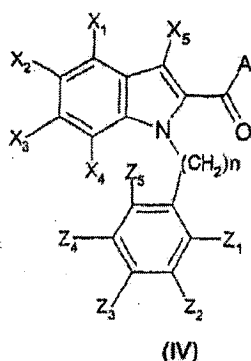
其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ 和 n 如在根据权利要求1的通式(I)中所定义,
 A 表示 C_1-C_4 烷氧基,

与通式(V)的化合物的氨基化物反应:



其中 R 和 Y 如在根据权利要求1的通式(I)中所定义,
 通式(V)化合物的氨基化物通过三甲基铝与通式(V)的氨基吡啶类的在先反应来制备。

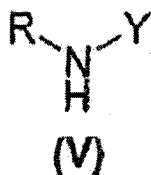
7. 制备根据权利要求1的通式(I)的化合物的方法,其特征在于,通式(IV)的化合物:



其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ 和 n 如在根据权利要求 1 的通式 (I) 中所定义, A 表示羟基,

在溶剂回流下,通过亚硫酸氯的作用转化为酰氯,

然后,所获得的其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ 和 n 如在根据权利要求 1 的通式 (I) 中所定义和 A 表示氯原子的通式 (IV) 的化合物在碱的存在下与通式 (V) 的氨基吡啶反应:



其中 R 和 Y 如在根据权利要求 1 的通式 (I) 中所定义,

或者,在偶联剂和碱的存在下,在溶剂中,进行其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ 和 n 如在根据权利要求 1 的通式 (I) 中所定义和 A 表示羟基的通式 (IV) 的化合物和其中 R 和 Y 如在根据权利要求 1 的通式 (I) 中所定义的通式 (V) 的氨基吡啶之间的偶联反应。

8. 一种药品,其特征在于,它包括根据权利要求 1-4 的任一项所述的通式 (I) 的化合物或所述通式 (I) 的化合物的药学可接受的盐。

9. 药物组合物,其特征在于,它包括根据权利要求 1-4 的任一项所述的通式 (I) 的化合物或所述化合物的药学可接受的盐,和至少一种药学可接受的赋型剂。

10. 根据权利要求 1-4 的任一项所述的通式 (I) 的化合物在制备用于预防或治疗与 TRPV1 受体有关的病变的药品中的用途。

11. 根据权利要求 10 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其在用于制备预防或治疗与 TRPV1 受体所诱发的效应有关的疼痛和炎症,泌尿系障碍,妇科学障碍,胃肠障碍,呼吸学障碍,银屑病,瘙痒症,皮肤、眼睛或粘膜刺激、疱疹或用于治疗抑郁症的药品中的用途。

12. 根据权利要求 10 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其在用于制备预防或治疗带状疱疹的药品中的用途。

13. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述疼痛是慢性、神经性,关节炎性或风湿病疼痛,或者以下类型:骨疼痛,癌症相关疼痛,头痛,牙痛,烧伤,晒伤,咬伤或叮伤,肌肉疼痛,神经压迫,脊髓和 / 或脑外伤,局部缺血,神经变性,出血性血管意外或中风后疼痛。

14. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述疼痛是三叉神经痛,疱疹后神经痛或偏头痛。

15. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述疼痛是外伤、糖

尿病性的、代谢的、感染性的、中毒性的、由抗癌治疗诱发的或医原性的神经性疼痛,骨关节炎性疼痛,或者以下类型:纤维肌肉痛,中枢和/或周围神经压迫,脊髓和/或脑局部缺血,脊髓和/或脑出血性血管意外。

16. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述泌尿系障碍选自膀胱活动亢进,膀胱不稳定,失禁,尿急,膀胱炎,肾绞痛,骨盆过敏症和骨盆疼痛。

17. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述泌尿系障碍选自膀胱反射亢进。

18. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述泌尿系障碍选自尿失禁。

19. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述妇科学障碍选自慢性阴部疼痛、输卵管炎相关疼痛或痛经。

20. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述胃肠障碍选自胃-食管反流症,胃溃疡,十二指肠溃疡,机能性消化不良,炎性肠病,胰腺炎,食管炎或肝绞痛。

21. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述胃肠障碍选自结肠炎和克罗恩病。

22. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述呼吸学障碍选自哮喘,慢性阻塞性肺病,支气管收缩和炎症性疾病。

23. 根据权利要求 11 所述的通式 (I) 的化合物的用途,其特征在于所述呼吸学障碍选自咳嗽。

N-(1H-吲哚基)-1H-吲哚-2-羧酰胺衍生物，它们的制备方法 and 药用用途

[0001] 本发明的主题是由 N-(1H-吲哚基)-1H-吲哚-2-羧酰胺类衍生的化合物，该类化合物表现了 TRPV1 (或 VR1) 类受体的体外和体内拮抗剂活性。

[0002] 在文件 WO-A-03049702 中公开的用于治疗牵涉 VR1 类受体的疾病的化合物是已知的。

[0003] 但仍然需要发现和开发展现了良好的体内活性的产品。

[0004] 本发明通过提供表现了 VR1 类受体的体外和体内拮抗剂活性的新型化合物而满足了该目的。

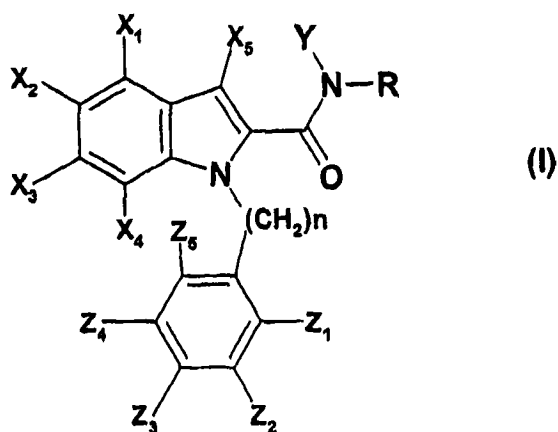
[0005] 本发明的第一个主题是对应于以下通式 (I) 的化合物。

[0006] 本发明的另一个主题是制备通式 (I) 的化合物的方法。

[0007] 本发明的另一个主题是通式 (I) 的化合物尤其在药品或药物组合物中的用途。

[0008] 本发明的化合物对应于通式 (I) :

[0009]



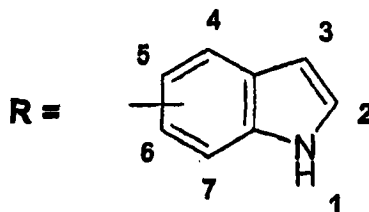
[0010] 其中：

[0011] $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 Z_5 彼此独立地表示氢或卤素原子或 C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_1-C_6 氟烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 氟烷氧基, 氰基, $C(O)NR_1R_2$, 硝基, NR_1R_2 , C_1-C_6 烷硫基, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ 或芳基；

[0012] X_5 表示氢或卤素原子或 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氟烷基；

[0013] R 表示 4-, 5-, 6- 或 7- 吲哚基,

[0014]



[0015] R 任选在 1, 2 和 / 或 3 位被一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氟烷基中的基团取代；

[0016] R 任选在 4,5,6 和 / 或 7 位上被一个或多个选自卤素原子或 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 氟烷基, C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 氟烷氧基中的基团取代;

[0017] Y 表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基;

[0018] n 等于 0, 1, 2 或 3;

[0019] R₁ 和 R₂ 彼此独立地表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, (C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₃) 烷基或芳基; 或 R₁ 和 R₂ 与携带它们的氮原子一起形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 氮杂草, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪或高哌嗪基团, 该基团任选被 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, (C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₃) 烷基或芳基取代;

[0020] R₃ 和 R₄ 彼此独立地表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基或芳基;

[0021] R₅ 表示 C₁-C₆ 烷基或芳基。

[0022] 在本发明的上下文中:

[0023] -C_t-C_z, 其中 t 和 z 可以具有 1-6 的值, 被理解为可以具有 t 到 z 个碳原子的碳链, 例如, C₁-C₃ 被理解为指可以具有 1-3 个碳原子的碳链;

[0024] -烷基被理解为指饱和的线性或支化脂族基团。例如, 可以提到甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基或戊基等;

[0025] -环烷基被理解为指环碳基。例如, 可以提到环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基等。

[0026] -氟烷基被理解为指烷基, 它的一个或多个氢原子被氟原子取代;

[0027] -烷氧基被理解为指 -O- 烷基, 其中该烷基如以上所定义;

[0028] -氟烷氧基被理解为指烷氧基, 它的一个或多个氢原子被氟原子取代;

[0029] -烷硫基被理解为指 -S- 烷基, 其中该烷基如以上所定义;

[0030] -芳基被理解为指包括 6-10 个碳原子的环芳族基团。作为芳基的例子, 可以提到苯基或萘基;

[0031] -卤素原子被理解为指氟、氯、溴或碘。

[0032] 通式 (I) 的化合物能够以碱的形式或酸的加成盐的形式存在。这种加成盐形成了本发明的一部分。

[0033] 这些盐有利地用药学可接受的酸制备, 但其它酸, 例如用于提纯或分离通式 (I) 的化合物的酸的盐也形成了本发明的一部分。

[0034] 通式 (I) 的化合物能够以水合物或溶剂化物的形式存在, 即, 与一个或多个水或溶剂分子结合或缔合的形式存在。这种水合物和溶剂化物也形成了本发明的一部分。

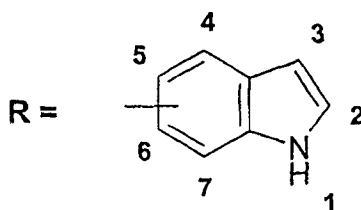
[0035] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中, 第一亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成:

[0036] X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 和 Z₅ 彼此独立地表示氢或卤素原子, 更尤其氟、溴或氯, C₁-C₆ 烷基, 更尤其甲基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基或无机, C₃-C₇ 环烷基, 更尤其环戊基或环己基, C₁-C₆ 氟烷基, 更尤其 CF₃, C₁-C₆ 烷氧基, 更尤其甲氧基或乙氧基, C₁-C₆ 氟烷氧基, 更尤其 OCF₃, 硝基, NR₁R₂ 基团, C₁-C₆ 烷硫基, 更尤其硫代甲基, -S(O)-(C₁-C₆) 烷基, -S(O)₂-(C₁-C₆) 烷基, 更尤其 -S(O)₂-CH₃, 或芳基, 更尤其苯基; 和 / 或

[0037] X₅ 表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基, 更尤其甲基; 和 / 或

[0038] R 表示 4-, 5-, 6- 或 7- 吡啶基,

[0039]



[0040] R 任选在 1, 2 和 / 或 3 位上被一个或多个 C_1-C_6 烷基, 更尤其甲基或异丙基所取代; 和 / 或

[0041] Y 表示氢原子; 和 / 或

[0042] n 等于 0, 1, 2 或 3;

[0043] R_1 和 R_2 彼此独立地表示氢原子。

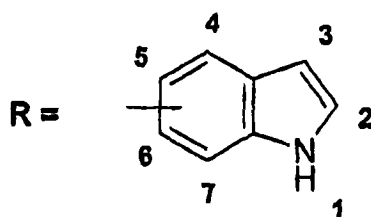
[0044] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中, 第二亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成:

[0045] $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 Z_5 彼此独立地表示氢或卤素原子, 更尤其氟、溴或氯, C_1-C_6 烷基, 更尤其甲基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基或戊基, C_3-C_7 环烷基, 更尤其环戊基或环己基, C_1-C_6 氟烷基, 更尤其 CF_3 , C_1-C_6 烷氧基, 更尤其甲氧基或乙氧基, C_1-C_6 氟烷氧基, 更尤其 OCF_3 , 硝基, C_1-C_6 烷硫基, 更尤其硫代甲基, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基, 更尤其 $-S(O)_2-CH_3$, 或芳基, 更尤其苯基; 和 / 或

[0046] X_5 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基, 更尤其甲基; 和 / 或

[0047] R 表示 4-, 5-, 6- 或 7- 吲哚基,

[0048]



[0049] R 任选在 1, 2 和 / 或 3 位上被一个或多个 C_1-C_6 烷基, 更尤其甲基所取代; 和 / 或

[0050] Y 表示氢原子; 和 / 或

[0051] n 等于 0, 1, 2 或 3。

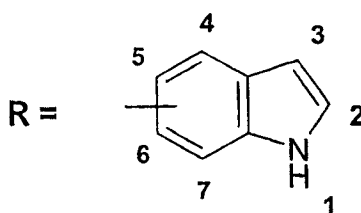
[0052] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中, 第三亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成:

[0053] $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 Z_5 彼此独立地表示氢或卤素原子或 C_1-C_6 烷基, C_3-C_7 环烷基, C_1-C_6 氟烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 氟烷氧基, 氰基, $C(O)NR_1R_2$, 硝基, NR_1R_2 , C_1-C_6 烷硫基, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ 或芳基;

[0054] X_5 表示氢或卤素原子或 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氟烷基;

[0055] R 表示 4-, 5-, 6- 或 7- 吲哚基,

[0056]



[0057] R 任选在 1、2 和 / 或 3 位上被一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氟烷基中的基团取代；

[0058] R 任选在 4、5、6 和 / 或 7 位上被一个或多个选自卤素原子或 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 氟烷基， C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 氟烷氧基中的基团取代；

[0059] Y 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基；

[0060] n 等于 0, 1, 2 或 3；

[0061] R_1 和 R_2 彼此独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基， C_3-C_7 环烷基，(C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_3) 烷基或芳基；或 R_1 和 R_2 与携带它们的氮原子一起形成氮杂环丁烷，吡咯烷，哌啶，氮杂 **草**，吗啉，硫代吗啉，哌嗪或高哌嗪基团，该基团任选被 C_1-C_6 烷基， C_3-C_7 环烷基，(C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_3) 烷基或芳基取代；

[0062] R_3 和 R_4 彼此独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基或芳基；

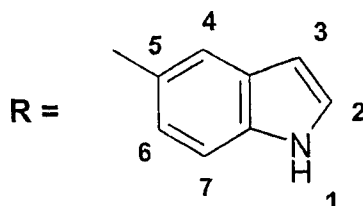
[0063] R_5 表示 C_1-C_6 烷基或芳基。

[0064] 前提条件是，当 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 和 Z_5 同时表示氢原子时，那么 n 等于 2 或 3。

[0065] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中，第四亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成：

[0066] R 表示吲哚 -5- 基；

[0067]



[0068] R 任选在 1、2 和 / 或 3 位上被一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氟烷基中的基团取代；

[0069] R 任选在 4、6 和 / 或 7 位上被一个或多个选自卤素原子或 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 氟烷基， C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 氟烷氧基中的基团取代；

[0070] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 如在以上通式 (I) 中所定义，或如在以上第一、第二或第三亚组中所定义。

[0071] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中，第五亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成：

[0072] X_2 和 / 或 X_3 不是氢原子；

[0073] $X_1, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 如在以上通式 (I) 中所定义，或如在以上第一、第二、第三或第四亚组中所定义。

[0074] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中，第六亚组化合物由各符号定义如下的化合物组成：

[0075] X_5 表示氢原子；

[0076] $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 如在以上通式 (I) 中所定义，或如在以上第一、第二、第三、第四或第五亚组中所定义。

[0077] 在属于本发明的主题的通式 (I) 的化合物中，第七亚组化合物由各符号定义如下

的化合物组成：

[0078] Y 表示氢原子；

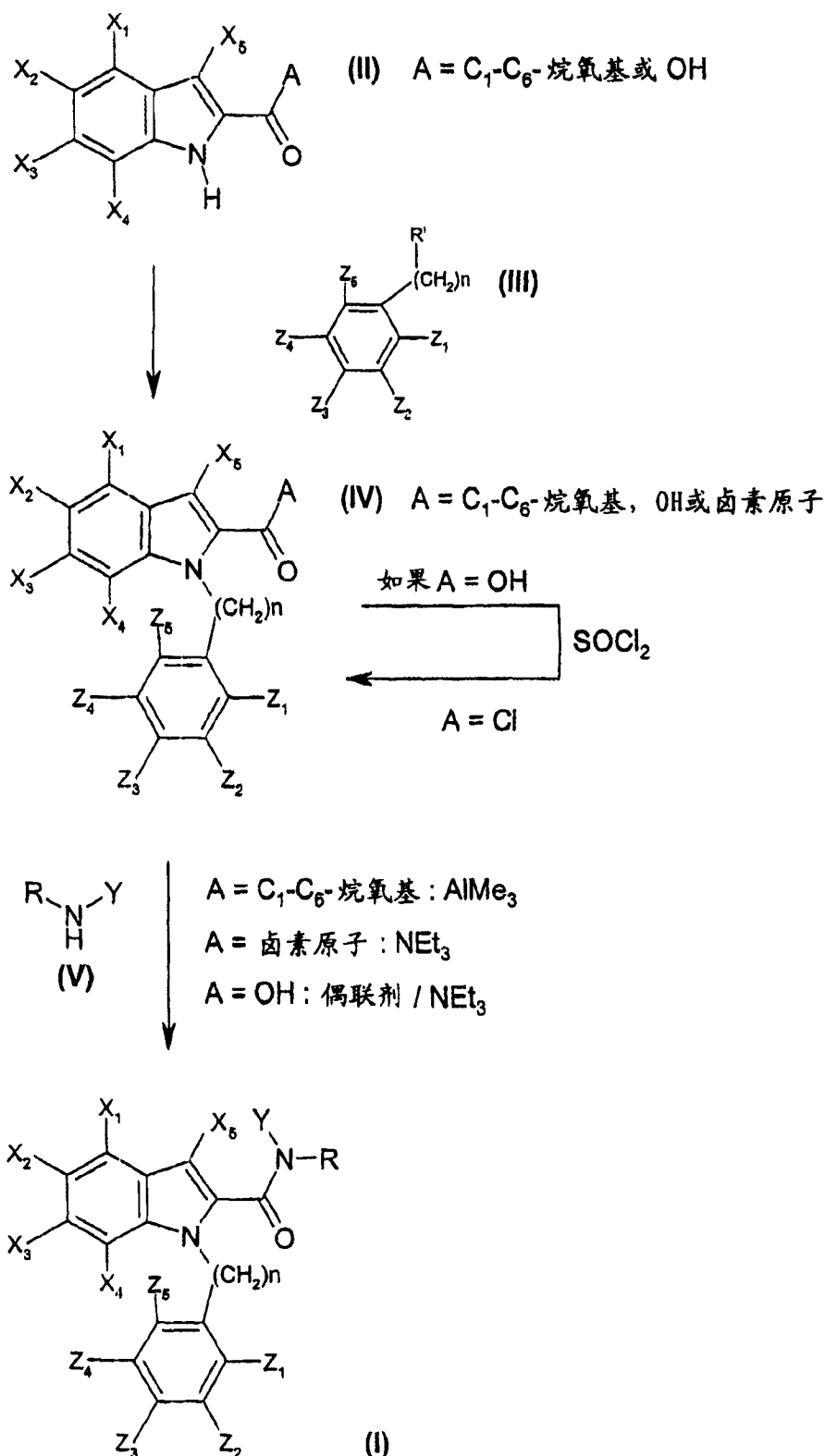
[0079] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 如在以上通式 (I) 中所定义, 或如在以上第一、第二、第三、第四、第五或第六亚组中所定义。

[0080] 根据本发明, 通式 (I) 的化合物可以根据由以下反应路线 1 所示的方法来制备。

[0081] 根据反应路线 1, 通式 (IV) 的化合物可以通过通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的化合物的反应来获得：

[0082] 反应路线 1

[0083]



[0084] 其中 X_1, X_2, X_3, X_4 和 X_5 如在以上通式 (I) 中所定义, A 表示 C_1-C_6 烷氧基或羟基,

[0085] 其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 和 n 如在以上通式 (I) 中所定义, R' 表示溴或碘原子, 甲苯磺酸酯基或任何其它等效基团。

[0086] 当 $n = 1, 2$ 或 3 时, 通式 (III) 的化合物可以是烷基卤化物, 例如苄基溴 ($n = 1$: Kolasa T., Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, (3) 507) 或苯乙基碘 ($n = 2$: Abramovitch R., Synth. Commun., 1995, 25(1), 1), 并且该反应可以在碱, 例如氢氧化钠或碳酸钾的存在下在极

性溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜或丙酮中进行。

[0087] 当 $n = 0$ 时, 通式 (III) 的化合物是芳基碘或芳基溴, 该反应可以在 $80-250^{\circ}\text{C}$ 的温度下在铜基催化剂例如溴化铜或氧化铜和碱例如碳酸钾的存在下进行 (Murakami Y., Chem. Pharm. Bull., 1995, 43 (8), 1281)。还可以使用在 S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 11684 中所述的更缓和的条件。

[0088] 或者, 通过与在 W. W. K. R. Mederski, Tetrahedron, 1999, 55, 12757 中所述的程序类似的方法, 其中 $n = 0$ 的通式 (IV) 的化合物可以通过通式 (II) 的化合物与硼酸类的通式 (III) 的化合物 ($n = 0, R' = B(OH)_2$) 在碱例如三乙胺或吡啶和二乙酸铜的存在下反应。

[0089] 通式 (II) 的化合物可以市购, 或者根据在文献 (例如 D., Knittel, Synthesis, 1985, 2, 186 和 T. M. Williams, J. Med. Chem., 1993, 36 (9), 1291) 中所述的许多方法来制备。

[0090] 在其中 A 表示 C_1-C_6 烷氧基的通式 (IV) 的吡啶的情况下, 通式 (I) 的化合物通过如以上获得的通式 (IV) 的化合物与通式 (V) 的化合物的酰胺在溶剂 (例如甲苯) 回流下的反应来获得, 其中 R 和 Y 如在以上通式 (I) 中所定义, 通式 (V) 的化合物的酰胺通过三甲基铝与通式 (V) 的氨基吡啶类的在先反应来制备。

[0091] 在其中 A 表示羟基的通式 (IV) 的吡啶类的情况下, 羧酸官能团可以通过亚硫酰氯在溶剂例如二氯甲烷回流下的作用而预先转化为酰卤, 例如酰氯。然后通过通式 (IV) 的化合物 (其中 A 表示氯原子) 与通式 (IV) 的氨基吡啶在碱例如三乙胺的存在下的反应来获得通式 (I) 的化合物。

[0092] 或者, 其中 A 表示羟基的通式 (IV) 的吡啶可以在偶联剂和碱 例如三乙胺的存在下在溶剂例如二甲基甲酰胺中偶联于通式 (V) 的氨基吡啶, 所述偶联剂例如是二烷基碳化二亚胺, 六氟磷酸 (苯并三唑-1-基氧基) 三-吡咯烷基磷, 氰基磷酸二乙酯或本领域技术人员已知的任何其它偶联剂。

[0093] 通式 (V) 的氨基吡啶类根据在文献例如 I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36 (8), 1104 ($Y = H$), I. T. Forbes, WO9205170 ($Y = \text{烷基}$) 中所述的方法来制备。

[0094] 在反应路线 1 中, 通式 (II)、(III) 和 (V) 的化合物与其它反应剂在它们的制备方法没有描述时, 可以市购, 或者在文献中有述, 或者可以根据文献中所述或本领域技术人员已知的方法来制备。

[0095] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示氰基或芳基的通式 (II)、(IV) 和 (I) 的化合物可以通过偶联反应获得, 用金属例如钯催化, 用其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示溴原子的通式 (II)、(IV) 或 (I) 的相应化合物进行。

[0096] 其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示 $C(O)NR_1R_2$ 基团的通式 (II)、(IV) 和 (I) 的化合物可以根据在文献中描述或本领域技术人员已知的方法由其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示氰基的通式 (II)、(IV) 或 (I) 的相应化合物来获得。

[0097] 其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示 $S(O)-\text{烷基}$ 或 $S(O)_2-\text{烷基}$ 的通式 (II)、(IV) 和 (I) 的化合物可以根据文献中描述或本领域技术人员已知的方法由其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示 C_1-C_6 烷硫基的通式 (II)、(IV) 或 (I) 的相应化合物的氧化来获得。

[0098] 其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示 NR_1R_2, NR_3COR_4 或 $NR_3SO_2R_4$ 基团的通式 (II)、(IV) 和 (I) 的化合物可以根据文献中描述或本领域技术人员已知的方法, 例如

通过还原和然后酰化或磺酰化,由其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示硝基的通式 (II)、(IV) 或 (I) 的相应化合物来获得。

[0099] 其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 和 / 或 Z_5 表示 $SO_2NR_1R_2$ 基团的通式 (II)、(IV) 和 (I) 的化合物可以通过与在 Pharmazie, 1990, 45, 346 中所述类似的方法或根据在文献中描述或本领域技术人员已知的方法来获得。

[0100] 以下实施例描述了根据本发明的一些化合物的制备。这些实施例不是限制性的, 仅举例说明本发明。所举例的化合物的编号是指在表 1 中给出的那些。元素微量分析、LC-MS(液相色谱-质谱联用仪)分析和 IR 和 NMR 谱证实了所得化合物的结构。

[0101] 除非另有规定,在实施例中使用的化学反应剂全部可以市购。

[0102] 实施例 1(化合物 1)

[0103] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0104] 1. 11-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0105] 将 0.492g(2.6mmol) 的 1H-吡啶-2-甲酸乙酯, 0.683g(2.86mmol) 的 3-三氟甲基苄基溴和 0.898g(6.5mmol) 的碳酸钾在 50ml 的二甲基甲酰胺中的悬浮液在 60°C 下搅拌 24 小时。将该反应混合物冷却, 倒入冰冻水和乙酸乙酯的混合物中。在沉降之后, 分离有机相, 再先后用 2×50ml 水和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将滤液在减压下浓缩。获得了 0.8g 的油, 该油原样在下一步骤中使用。

[0106] 1. 2N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺 (化合物 1)

[0107] 在 0°C 下, 将 0.231g(1.58mmol) 的 1-甲基-1H-5-氨基吡啶 (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104) 在 15ml 甲苯中的溶液滴加到 0.93ml(1.87mmol) 的三甲基铝 (2M 甲苯溶液) 在 6ml 甲苯中的溶液中。在搅拌 15 分钟后, 添加在步骤 1.1 中获得的 0.5g(1.44mmol) 的 1-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。将该混合物在 50°C 下加热 4 小时。随后通过添加 10ml 的水来水解该反应混合物, 然后将它溶解在 100ml 的乙酸乙酯中。有机相先后用 100ml 的 1N 盐酸, 2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩该滤液。残留物上硅石柱层析来提纯, 用环己烷和二氯乙烷的混合物进行洗脱, 然后将它从异丙醇中再结晶出来。这样获得了 0.33g 的产物。熔点: 189-190°C。

[0108] 1H NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm): 3.75(s, 3H), 5.93(s, 2H), 6.38(d, 1H), 7.4(m, 11H), 7.71(d, 1H), 7.96(s, 1H)。

[0109] 实施例 2(化合物 2)

[0110] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-甲氧基-1-(3-三氟-甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0111] 2.1 5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0112] 在 0°C 下, 在搅拌的同时, 将 1.91ml(26.15mmol) 的亚硫酸氯滴加到 1g(5.23mmol) 的 5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸在 52ml 的乙醇中的溶液中。将该反应混合物在回流下加热 2 小时, 然后将它冷却, 并在减压下浓缩。将该残留物溶解在 100ml 的乙酸乙酯中, 该溶液先后用 2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将滤液在减压下浓缩。获得 1.2g 的产物, 该产物原样在下一步骤中使用。

[0113] 2.2 5-甲氧基-1-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0114] 将 1.2g (5.47mmol) 的在步骤 2.1 中获得的 5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯在 50ml 的二甲基甲酰胺中的溶液滴加到 0.306g 的氢化钠在 10ml 的二甲基甲酰胺中的悬浮液中。将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后添加 1.01ml (6.57mmol) 的 3-三氟甲基苄基溴, 保持搅拌另外 4 小时。将该反应混合物倒入 200ml 的冰冻水和 100ml 的乙酸乙酯中。在沉降之后, 分离有机相, 再先后将它用 3×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩该滤液。获得 2g 的产物, 该产物原样在下一步骤中使用。

[0115] 2.3 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-甲氧基-1-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺 (化合物 2)

[0116] 在 0°C 下, 将 0.278g (1.91mmol) 的 1-甲基-1H-5-氨基吡啶 (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104) 在 15ml 甲苯中的溶液滴加到 1.59ml (3.18mmol) 的三甲基铝 (2M 甲苯溶液) 在 10ml 甲苯中的溶液中。在搅拌 15 分钟后, 添加在步骤 2.2 中获得的 0.6g (1.59mmol) 的 5-甲氧基-1-(3-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。将该混合物在 50°C 下加热 4 小时。通过添加 10ml 水来水解该反应混合物, 然后将它溶解在 100ml 的乙酸乙酯中。有机相先后用 100ml 的 1N 盐酸, 2×50ml 水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩该滤液。所得产物通过上硅石柱层析来提纯, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物进行洗脱, 然后将它从异丙醇中再结晶出来。获得 0.55g 的产物。熔点: 176-177°C。

[0117] ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm): 3.8 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.48 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)。

[0118] 实施例 3 (化合物 3)

[0119] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0120] 3.1 5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0121] 将 0.207g (1mmol) 的 5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙酯, 0.173g (1.2mmol) 的 3-氟苄基氯和 0.276g (2mmol) 的碳酸钾在 10ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液在 60°C 下搅拌 24 小时。随后将该反应混合物冷却, 倒入冰冻水和乙酸乙酯的混合物中。在沉降之后, 分离有机相, 然后先后用 2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤它。用硫酸镁干燥该溶液, 过滤, 然后将该滤液在减压下浓缩。获得了 0.195g 的油, 该油原样在下一步骤中使用。

[0122] 3.2 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺 (化合物 3)

[0123] 在 0°C 下, 将 0.146g (0.7mmol) 的 1-甲基-1H-5-氨基吡啶 (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104) 在 15ml 的甲苯中的溶液滴加到 0.7ml (1.4mmol) 的三甲基铝 (2M 甲苯溶液) 在 3ml 甲苯中的溶液中。在搅拌 15 分钟之后, 添加在步骤 3.1 中获得的 0.195g (0.62mmol) 的 ethyl 5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。将该混合物在 50°C 下搅拌 4 小时。通过添加 10ml 将该反应混合物水解, 然后将它溶解在 100ml 的乙酸乙酯中。有机相先后用 100ml 的 1N 盐酸, 2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将该滤液在减压下浓缩。残留物上硅石柱层析来提纯, 采用环己烷和二氯甲烷的混合物洗脱。获得 0.152g 的产物。熔点 = 187-189°C。

[0124] ^1H NMR (d_6 -DMSO) : δ (ppm) : 3.77 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7.32 (m, 7H), 7.98 (s, 1H)。

[0125] 实施例 4 (化合物 30)

[0126] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0127] 4.1 1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-甲酸

[0128] 将 128.8g (0.8mol) 的 1H-吡啶-2-甲酸, 159.2g (0.8mol) 的 4-溴异丙基苯, 111.6g (0.808mol) 的碳酸钾和 8g (0.1mol) 的氧化铜在 200ml 的二甲基甲酰胺中的悬浮液在回流下搅拌 24 小时。在冷却后, 将 6L 水加入到所获得的米黄色悬浮液中。将该悬浮液过滤, 然后将该不溶性材料溶解在 1L 的 5N 盐酸溶液中。该混合物用 500ml 的二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。在减压下干燥后, 获得了 204.4g 的白色固体, 该固体原样在下一步骤中使用。熔点 = 203-204°C。

[0129] 4.2 1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-碳酰氯

[0130] 将在步骤 4.1 中获得的 111mg (0.4mmol) 的 1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-甲酸和 90 微升 (1.2mmol) 的亚硫酰氯在 2ml 二氯乙烷中的溶液在回流下搅拌 3 小时。将该反应介质在减压下浓缩。获得残留物, 该残留物在下一步骤中原样使用。

[0131] 4.3 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺 (化合物 30)

[0132] 将 119mg (0.4mmol) 的在步骤 4.2 中获得的 1-(4-异丙基苯基)-1H-吡啶-2-碳酰氯, 70mg (0.48mmol) 的 1-甲基-1H-5-氨基吡啶和 110 微升 (0.8mmol) 的三乙胺在 2ml 四氢呋喃中的溶液在环境温度下搅拌 18 小时。将该反应混合物在减压下浓缩, 溶解在 10ml 水和 50ml 二氯甲烷中。分离有机相, 用 50ml 的 1N 盐酸洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。残留物上硅石柱层析来提纯, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。获得 0.133g 的产物。熔点: 178-179°C。

[0133] ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) : 1.39 (d, 6H), 3.05 (sept., 1H), 3.8 (s, 3H), 6.4 (d, 1H), 7.29 (m, 11H), 7.78 (m, 3H)。

[0134] 实施例 5 (化合物 4)

[0135] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0136] 5.1 1-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡啶-2-甲酸

[0137] 该化合物可以根据类似于实施例 4 的步骤 4.1 中所述类似的方法来制备, 只是 4-溴异丙基苯用 3-溴- α, α, α -三氟甲苯替代。

[0138] 5.2 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0139] 将 2g (6.55mmol) 的 1-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡啶-2-羧酸 (通过与实施例 4 的步骤 4-1 中所述类似的方法来制备), 1.14g (7.86mmol) 的 1-甲基-1H-5-氨基吡啶 (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104), 1.2ml (7.86mmol) 的氰基磷酸二乙酯和 2.03ml (14.41mmol) 的三乙胺在 20ml 的二甲基甲酰胺中的溶液在环境温度下搅拌 18 小时。将该反应混合物在减压下浓缩, 然后将它溶解在 50ml 水中。该溶液用 $2 \times 50\text{ml}$ 二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。所得残留物上硅石柱层析来提纯, 用环己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。分离出 1.97g 的产物。熔点: 225-226°C。

[0140] ^1H NMR (d_6 -DMSO) : δ (ppm) : 3.79 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.28 (m, 3H),

7.77(m, 7H)。

[0141] 实施例 6(化合物 41)

[0142] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-异丙基苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0143] 6.1 1-(3-异丙基苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0144] 在 4 Å 分子筛的存在下,在环境温度下,将 0.2g(0.73mmol)的 5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯,0.24g(1.46mmol)的 3-异丙基苯基硼酸,0.2g(1.1mmol)的二乙酸铜和 0.12ml(1.46mmol)的吡啶在 5ml 二氯甲烷中的混合物搅拌 4 天。将该混合物倒入 100ml 水和 50ml 二氯甲烷中。分离有机相,用 1N 盐酸洗涤,用硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。该残留物上硅石柱层析来提纯,用环己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。获得 0.1g 的产物,该产物原样在下一步骤中使用。

[0145] 6.2 N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-异丙基苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺(化合物 41)

[0146] 在 0°C 下,将 0.0493g(0.34mmol)的 1-甲基-5-氨基-1H-吡啶(I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36(8), 1104)在 5ml 甲苯中的溶液滴加到 0.28ml(0.56mmol)的三甲基铝(2M 甲苯溶液)在 2ml 甲苯中的溶液中。在搅拌 15 分钟后,添加在步骤 6.1 中获得的 0.1g(0.28mmol)的 1-(3-异丙基苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。将该混合物在 50°C 下加热 4 小时。通过添加 10ml 的水来水解该反应混合物,然后将它溶解在 100ml 乙酸乙酯中。有机相先后用 100ml 的 1N 盐酸,2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥,过滤,然后将滤液在减压下浓缩。残留物上硅石柱层析来提纯,用环己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱,然后将它从异丙醇中再结晶出来。获得了 0.136g 的产物。熔点:164-165°C。

[0147] ¹H NMR(d₆-DMSO): δ (ppm): 1.22(d×s, 6H), 2.98(m, 1H), 3.79(s, 3H), 6.38(d, 1H), 7.4(m, 11H), 7.9(m, 2H)。

[0148] 实施例 7(化合物 70)

[0149] N-(1H-吡啶-5-基)-5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酰胺

[0150] 在 0°C 下,将 0.46g(3.49mmol)的 5-氨基-1H-吡啶在 50ml 甲苯中的溶液滴加到 4.76ml(9.51mmol)的三甲基铝(2M 甲苯溶液)在 10ml 甲苯中的溶液中。在搅拌 15 分钟后,添加在实施例 3 的步骤 3.1 中获得的 1g(3.17mmol)的 5-氟-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。将该混合物在 50°C 下加热 4 小时。通过添加 10ml 水来水解该反应混合物,然后将它溶解在 100ml 乙酸乙酯中。有机相先后用 100ml 的 1N 盐酸、2×50ml 的水和 50ml 的饱和氯化钠溶液洗涤。该溶液用硫酸镁干燥,过滤,然后将该滤液在减压下浓缩。该残留物上硅石柱层析来提纯,用环己烷和二氯甲烷的混合物洗脱。获得 0.7g 的产物。熔点 = 158-163°C。

[0151] ¹H NMR(d₆-DMSO): δ (ppm): 5.87(s, 2H), 6.38(m, 1H), 6.9(m, 2H), 7.1(m, 2H), 7.31(m, 5H), 7.51(m, 2H), 7.92(s, 1H), 10.26(s, 1H), 10.98(s, 1H)。

[0152] 在以下表 1 中说明了根据本发明的通式 (I) 的几种化合物的化学结构和物理性能。在该表中:

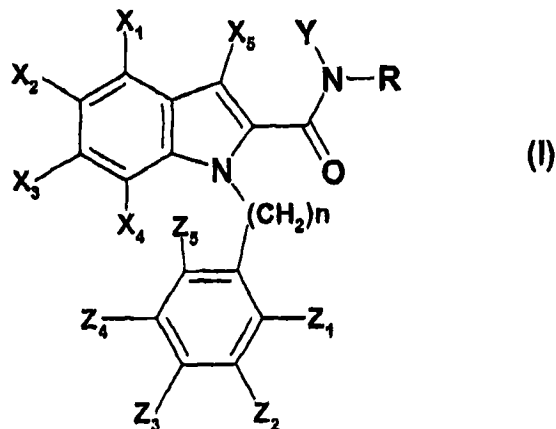
[0153] - “M. p.”栏给出了按摄氏度(°C)计的产物的熔点。当产物以无定形固体或油的

形式被分离时,它们在该栏中用它们的质量 ($[MH]^+$) 来表征;

[0154] -Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu 和 t-Bu 分别表示甲基、甲氧基、乙氧基、丙基、异丙基、仲丁基和叔丁基。

[0155] 表 1

[0156]



[0157]

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF(°C)
1	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	189- 190
2	H, MeO, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	176- 177
3	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	F	H	H	H	187- 189
4	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	0	H	CF ₃	H	H	H	225- 226
5	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	0	H	Me	H	Me	H	142- 144
6	H, Me, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	195- 196
7	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	0	H	H	H	H	H	182- 184
8	H, H, MeO, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	160- 161
9	H, Cl, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	205- 206
10	MeO, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	215- 217
11	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	188- 191
12	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	H	CF ₃	H	H	220- 221
13	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃	H	H	Cl	199- 200
14	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	Me	H	H	H	161- 163
15	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	MeO	H	H	H	$[MH]^+$: 428
16	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	CF ₃ O	H	H	H	173- 174
17	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 噪 -5- 基	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217- 218

[0158]

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF(°C)
18	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	Cl	H	H	H	171- 172
19	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	F	H	H	224- 225
20	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	SMe	H	H	73-74
21	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191- 192
22	H, MeO, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	H	H	H	166- 168
23	H, H, Me, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147- 148
24	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	n- 戊基	H	H	[MH] ⁺ : 436
25	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	环戊基	H	H	221- 222
26	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	Ph	H	H	194- 195
27	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	CF ₃	H	H	233- 235
28	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144- 146
29	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	Me	H	H	H	86- 88
30	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178- 179
31	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169- 170
32	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	环己基	H	H	227- 229
33	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	EtO	H	H	94-95
34	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] ⁺ : 400
35	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	F	H	F	H	[MH] ⁺ : 434
36	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	F	H	H	H	H	204- 206
37	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	H	CF ₃ O	H	H	198- 199
38	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	H	Br	H	H	209- 210
39	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	Me	Me	H	H	148- 150
40	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	2	H	H	H	H	H	158- 159
41	H, CF ₃ O, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	iPr	H	H	H	165 164-
42	H, CF ₃ , H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197- 198
43	H, F, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	0	H	CF ₃	H	H	H	131- 132
44	H, CF ₃ , H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-5-基	H	1	H	F	H	H	H	181- 182
45	H, H, H, H, H	1- 甲 基 吩 啉-6-基	H	0	H	Me	H	Me	H	161- 163

[0159]

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF(°C)
46	H, H, H, H, H	1,2,3- (三甲基) 吡啶-5-基	H	0	H	Me	H	Me	H	179- 181
47	H, H, H, H, H	1- 甲基吡啶-4-基	H	0	H	Me	H	Me	H	94- 106
48	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-6-基	H	1	H	F	H	H	H	173- 175
49	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-7-基	H	1	H	F	H	H	H	153- 155
50	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	2	F	H	H	H	H	187- 188
51	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	2	H	H	F	H	H	198- 199
52	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	3	H	H	H	H	H	177- 178
53	H, MeO, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	165- 166
54	H, H, H, H, H	1- 甲基吡啶-7-基	H	0	H	Me	H	Me	H	180- 182
55	H, F, H, H, H	1,2,3- (三甲基) 吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	183- 185
56	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-4-基	H	1	H	F	H	H	H	197- 199
57	H, F, H, H, H	1,2- (二甲基) 吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	206- 208
58	H, F, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182- 184
59	H, H, MeO, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	202- 205
60	MeO, H, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	177- 179
61	MeO, H, OMe, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	183- 185
62	H, Cl, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	201- 202
63	H, Me, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ : 412
64	H, SO ₂ Me, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	221- 223
65	H, NO ₂ , H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ : 443
66	H, F, H, H, H	1- 异丙基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	167- 168
67	F, H, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	184- 185
68	H, iPr, H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	190- 191
69	H, CF ₃ , H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	H	H	H	H	193- 194
70	H, F, H, H, H	吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	158- 163
71	H, OCF ₃ , H, H, H	1- 甲基吡啶-5-基	H	1	H	F	H	H	H	189- 188-

[0160]

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF(°C)
72	Me, H, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	204- 205
73	H, tBu, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	209- 210
74	H, NH ₂ , H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	189- 191
75	H, H, Me, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	206- 208
76	H, H, F, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	230- 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	243- 246
78	H, H, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	F	H	H	H	185- 186
79	H, F, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	1	H	H	H	H	H	193- 194
80	H, F, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	2	H	CF ₃	H	H	H	172- 173
81	H, F, H, H, H	1-甲基咪唑-5-基	H	2	H	F	H	H	H	178- 180

[0161] 本发明的化合物进行了体外和体内药理学试验,结果证明了它们具有作为治疗活性物质的优点。

[0162] 辣椒素对于大鼠 DRGs 诱发的电流的抑制试验

[0163] - 大鼠背根神经节 (DRG) 细胞的原代培养:

[0164] DRG 的神经元自然表达 TRPV1 受体。

[0165] 由 1 日龄大鼠制备新生大鼠的 DRGs 原代培养物。简要地,在解剖后,该神经节进行胰蛋白酶化,通过缓和的研制将它们的细胞机械离解。将这些细胞再悬浮于 Eagle's 基础培养基中,该基础培养基包括 10% 胎牛血清, 25mM KCl, 2mM 谷氨酰胺, 100 μg/ml 庆大霉素和 50ng/ml 的 NGF, 然后沉积在用层粘连蛋白覆盖的盖波片上 (0.25 × 10⁶ 细胞 / 盖波片), 随后放置在 12 孔 Corning 皿内。这些细胞在包括 5% CO₂ 和 95% 空气的加湿气氛中在 37°C 下孵育。在培养后 48 小时添加胞嘧啶 β-D- 阿拉伯糖苷 (1 μM), 以防止非神经元细胞生长。在培养 7-10 天后,将盖波片转移到实验分室 (chamber) 内,用于膜片钳研究。

[0166] - 电生理学:

[0167] 将包括细胞制剂的测量分室 (体积 800 μl) 放置在装有霍夫曼光学器件 (Modulation Contrast, 纽约) 的倒置显微镜 (Olympus IMT2) 的镜台上,在 400× 的放大度下观察。通过使用具有 8 个进口的溶液分配器通过重力 (2.5ml/min) 连续灌注各个分室,该分配器的单一出口由聚乙烯管 (开口 500 μm) 组成,与所研究的细胞距离至少 3mm。使用膜片钳技术的“全细胞”构型。使用 3D 压电小型机械手 (Burleigh, PC1000) 让硼硅酸盐玻璃移液管 (电阻 5-10 莫姆) 靠近细胞。用连接于用 Pclamp8 软件 (Axon Instruments) 控制的 PC 的 Axopatch 1D 放大器 (Axon Instruments, 加利福尼亚州 Foster 市) 记录总电流 (膜电位设定在 -60mV)。在纸张上记录电流曲线,同时数字方式记录 (取样频率 15-25Hz), 在 PC 的硬盘上获取。

[0168] 应用 300nM 辣椒素溶液在 DRG 细胞内产生了流入正电子电流 (电压设定在 -70mV)。为了最大限度减小受体的减敏,发现在两次应用辣椒素之间的最小间隔为 1 分钟。在控制期 (单独的辣椒素反应的稳定化) 之后,以 10mM 的浓度单独应用试验化合物,时间 4-5 分钟,在此期间,进行几次辣椒素 + 化合物试验 (获得最大抑制)。结果按对照辣椒素反应的抑制%表示。

[0169] 对于以 10nM 的浓度测试的本发明的活性最高的化合物,辣椒素 (300nM) 反应的抑制百分率为 20-100% (参见表 2 中的一些实施例)。

[0170] 本发明的化合物因此是 TRPV1 类受体的有效体外拮抗剂。

[0171] 表 2

[0172]

化合物	DRG 膜片技术得到的抑制%
1	56
11	48

[0173] 小鼠角膜刺激试验

[0174] 辣椒素的刺激性质很容易在角膜上评价,因为该器官是 C 纤维神经支配最多的器官之一。在这方面,根据初步实验,在动物角膜表面上应用非常少量的辣椒素 (2 μ l, 160 μ M 的浓度) 产生了许多类型的与刺激有关的定型行为,它们很容易记录。这些定型行为包括: 眨眼,用同侧前爪摩擦滴注眼睛,用两只前爪摩擦面部和用后爪抓搔同侧面部。这些类型的行为的持续时间不超过 2 分钟的观察时间,动物然后恢复它的正常活动。它的外表此外也是正常的。该小鼠没有毛骨悚然地藏角落里,也没有产生任何可观察到的痛苦指征。由此可以得出结论,在这些剂量下,辣椒素的作用持续时间小于 2 分钟。

[0175] 方法学总结:

[0176] 所述系列实验的原理是确定本发明的化合物是否能够影响由既定量的辣椒素诱发的行为反应。首先将辣椒素在 DMSO 中稀释至 25mM,然后在 Tween80 在生理盐水中的 10% 溶液中稀释,以便最终使用。从对照研究可以看出,该溶剂在这些条件下没有影响。

[0177] 实际上,所述试验产物口服给药,用取决于药物代谢动力学的延迟 (预处理时间: t),动物接受如上所述制备的 2 μ l 的 160 μ M 辣椒素溶液的眼部滴注。在滴注后的 2 分钟的观察过程中,记录用同侧前爪摩擦滴注眼睛的次数。

[0178] 对于既定动物,保护百分率如下计算:

[0179] $P = 100 - ((\text{所观察到的抓搔作用的次数} / \text{溶剂处理组的抓搔作用的平均次数}) \times 100)$ 。

[0180] 该保护百分率转化为每一组动物的平均值 (n = 用本发明的化合物试验的动物数)。

[0181] 对于以 60mg/kg (p. o.) 的剂量使用的本发明的活性最高的化合物,以这种方式评价的保护百分率为 8-100% (参见表 3 中的一些实施例):

[0182] 表 3

[0183]

化合物	% P-(t), 60mg/kg (p. o.) - (n = 8)
1	26% - (1h)
14	60% - (1h)

[0184] 这些试验的结果表明,本发明的活性最高的化合物阻断了由刺激 TRPV1 受体所诱发的效应。

[0185] 本发明的化合物因此可以用于制备药物,尤其制备用于预防或治疗与 TRPV1 类受体有关的病变的药物。

[0186] 因此,根据另一个方面,本发明的主题是包括通式 (I) 的化合物或药学可接受的盐或所述化合物的水合物或溶剂化物的药品。

[0187] 这些药品可用于治疗,尤其预防和 / 或治疗疼痛和炎症,慢性、神经性 (外伤,糖尿病性的,代谢的,感染性的,中毒性的,由抗癌治疗诱发的或医原性的), (骨) 关节炎性或风湿病疼痛,纤维肌肉痛,骨疼痛,癌症相关疼痛,三叉神经痛,头痛,偏头痛,牙痛,烧伤,晒伤,咬伤或叮伤,疱疹后神经痛,肌肉疼痛,神经压迫 (中枢和 / 或周围),脊髓和 / 或脑外

伤,局部缺血(脊髓和/或脑),神经变性,出血性血管意外(脊髓和/或脑)或中风后疼痛。

[0188] 本发明的化合物能够用于制备预防和/或治疗泌尿系病症,比如膀胱活动亢进,膀胱反射亢进,膀胱不稳定,失禁,尿急,尿失禁,膀胱炎,肾绞痛,骨盆过敏症和骨盆疼痛的药品。

[0189] 本发明的化合物能够用于制备预防和/或治疗妇科疾病,比如慢性阴部疼痛(vulvodynia),输卵管炎相关疼痛或痛经的药品。

[0190] 这些产品还可以用于制备预防和/或治疗胃肠机能紊乱,比如胃-食管反流症,胃溃疡,十二指肠溃疡,机能性消化不良,结肠炎,IBS,克罗恩病,胰腺炎,食管炎(oesophagitis)或肝绞痛的药品。

[0191] 同样地,本发明的产品可用于预防和/或治疗呼吸疾病,比如哮喘,咳嗽,慢性阻塞性肺病,支气管收缩和炎症性疾病。这些产品还可以用来预防和/或治疗银屑病,瘙痒症,皮肤、眼睛或粘膜刺激,疱疹或带状疱疹。

[0192] 本发明的化合物还可以用于制备治疗抑郁症的药品。

[0193] 根据它的另一个的方面,本发明涉及包括根据本发明的化合物作为有效成分的药物组合物。这些药物组合物包括有效剂量的至少一种根据本发明的化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐类、水合物或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0194] 该赋形剂根据药物剂型和所需给药方法选自本领域技术人员已知的常用赋形剂。

[0195] 在本发明的用于口服,舌下,皮下,肌内,静脉内,外用(topique),局部(locale),气管内,鼻内,透皮或直肠给药的药物组合物中,以上通式(I)的有效成分或它的任选的盐、溶剂化物或水合物,能够以单位给药剂型,作为与常规药物赋形剂的混合物,给药于动物和人类,用于预防或治疗上述疾病或障碍。

[0196] 该适当的单位给药形式包括口服剂型,比如片剂,软或硬胶囊,粉末,颗粒和口服溶液液或悬浮液,舌下、口腔含化、气管内、眼内和鼻内给药剂型,吸入给药形式,局部、透皮、皮下、肌内或静脉内给药剂型,直肠给药剂型和植入物。为了局部施用,根据本发明的化合物可以在霜剂,凝胶,软膏或洗液中使用。

[0197] 例如,片剂形式的根据本发明的化合物的单位给药剂型可以包括下列组分:

[0198]	根据本发明的化合物	50.0mg
[0199]	甘露糖醇	223.75mg
[0200]	交联羧甲基纤维素钠(Croscara mellose sodique)	6.0mg
[0201]	玉米淀粉	15.0mg
[0202]	羟丙基甲基纤维素	2.25mg
[0203]	硬脂酸镁	3.0mg

[0204] 取决于该药物剂型,所述单位剂型包括可以每公斤体重每日给药0.001-30mg的有效成分的剂量。

[0205] 可能有适用更高或更低剂量的特定情况;这种剂量没有偏离本发明的范围。根据惯例,适于每一名患者的剂量由医生根据给药方法和所述患者的体重和反应来确定。

[0206] 根据另一个方面,本发明还涉及方法治疗上述病变的方法,包括将有效剂量的根据本发明的化合物或它的药学上可接受的盐类或水合物或溶剂化物之一给药于患者。