



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035758 B

(45) 授权公告日 2010.12.01

(21) 申请号 200580034069.5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005.10.04

*C07C 275/32* (2006.01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

60/616,024 2004.10.05 US

WO 2004017920 A2, 2004.03.04, 全文.

11/242,318 2005.10.03 US

审查员 宋蕾

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/035677 2005.10.04

(87) PCT申请的公布数据

W02006/041841 EN 2006.04.20

(73) 专利权人 阿得罗公司

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 罗兰·E·多勒 卡琳·沃姆 周勤

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 樊卫民

权利要求书 8 页 说明书 68 页

(54) 发明名称

苯基衍生物及其应用方法

(57) 摘要

本发明公开了新型苯基化合物,包含这些化合物的药物组合物,及其药物用途的方法。在某些实施方案中,该化合物是大麻样物质(cannabinoid)受体的激动剂和/或配体,可用于,尤其是,治疗和/或预防疼痛,胃肠道机能失调,泌尿生殖系机能失调,炎症,青光眼,自身免疫疾病,缺血性病症,免疫相关机能失调,和神经退行性疾病,对缺血和再灌注效应提供心肌保护作用,诱导恶性细胞凋亡,以及作为食欲促进剂。

1. 权利要求 1 的化合物, 选自由下列化合物组成的组:

- 1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-3-乙基-脲;  
N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-甲基磺酰胺;  
N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-3-基]-甲基磺酰胺;  
6-(2-羟基-3'-甲基磺酰氨基联苯基-4-基)-6-甲基-庚酸甲酯;  
1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;  
1-{2-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-乙基}-3-乙基-脲;  
N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]甲基磺酰胺;  
N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-甲基磺酰胺;  
N-{2-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-乙基}-甲基磺酰胺;  
1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基联苯基-3-基甲基}-3-乙基-脲;  
1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲;  
1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲;  
1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1-二甲基乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲;  
1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1-二甲基乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;  
1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-(4-甲氧基苯基)-脲;  
{3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲基}-乙酸乙酯;  
1-(4-二甲基氨基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲;  
1-(3-氰基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-(3-甲氧基苯基)-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-异丙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-(4-甲氧基苯基)-脲;

{3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲基}-乙酸乙酯;

1-(4-二甲基氨基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲;

1-(3-氰基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-(3-甲氧基苯基)-脲;

N-(4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-2,2-二甲基丙酰胺;

1-(4-{2'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-3-异丙基脲;

1-(4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-3-异丙基脲;

乙基氨基甲酸 4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊酯;

乙基氨基甲酸 4-{2'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊酯;

吗啉-4-羧酸 (4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-酰胺;

四氢呋喃-2-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

呋喃-2-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

呋喃-3-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

异噁唑-5-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

2,5-二甲基呋喃-3-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-烟酰胺;

吡嗪-2-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯

基-3-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

5-甲基异噁唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

5-氧-四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

5-甲基吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-1-羟基异烟酰胺 N-氧化物；

1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

异噁唑-5-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

2,5-二甲基呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-烟酰胺；

吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

5-甲基异噁唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

5-氧代四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[1,2,3]-噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

5-甲基吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-甲苯磺酰胺；

4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-甲苯磺酰胺；

2-氨基-N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-2-甲基丙酰胺；

N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-烟酰胺；

1-乙基-3-((2'-甲氧基-4'-(2-甲基-7-吗啉代-7-氧代庚-2-基)-联苯基-3-基)-甲基)脲；

N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-新戊酰胺；

1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-7-吗啉代庚-2-基)-联苯基-3-基)-甲基)-脲；

1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-5-(新戊基氨基)-戊-2-基)-联苯基-3-基)-甲基)脲；

或其药用盐。

2. 根据权利要求1的化合物,选自由下列化合物组成的组:

1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲；

N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺；

吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺；

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-甲基-脲；

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲；

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲；

1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲；

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;

四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺;

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-甲基磺酰胺;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-丙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-丙基-脲;

1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基-甲基}-脲;

1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基-甲基}-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-(4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲;

乙基-氨基甲酸4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯;

乙基-氨基甲酸4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;

{3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯;

1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲;

1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;

{3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯;

1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲;

1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲;

或其药用盐。

3. 根据权利要求2的化合物,选自由下列化合物组成的组:

1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲;

N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺;

吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲;

1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;

四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺;

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲

基]-甲基磺酰胺;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲;

1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲;

1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲;

或其药用盐。

4. 根据权利要求3的化合物,选自由下列化合物组成的组:

1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲;

N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺;

吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲;

1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;

四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺;

N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-甲基磺酰胺;

或其药用盐。

5. 根据权利要求4的化合物,选自由下列化合物组成的组:

1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲;

N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺;

吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-甲基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-脲;

或其药用盐。

6. 根据权利要求5的化合物,其是N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺或其药用盐。

7. 药物组合物,包括权利要求1的化合物或其药用盐和药用载体。

8. 权利要求1的化合物或其药用盐用于制备治疗或预防疼痛的药物的用途。

9. 权利要求8的用途,其中所述疼痛是炎性痛,神经性痛,内脏痛,手术疼痛,术后疼痛,癌症相关的疼痛或其组合。

10. 权利要求8的用途,其中所述药物被配制用于静脉内给药。

11. 选自2-氨基-N-(4-(3'-((3-乙基脲基)甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-2-甲基丙酰胺和N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-新戊酰胺或其药用盐的化合物。

12. 权利要求11的化合物,其是2-氨基-N-(4-(3'-((3-乙基脲基)甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-2-甲基丙酰胺或其药用盐。

13. 权利要求11的化合物,其是N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-新戊酰胺或其药用盐。

14. 药物组合物,包括权利要求11的化合物或其药用盐和药用载体。

15. 权利要求11的化合物或其药用盐用于制备治疗或预防疼痛的药物的用途。

16. 权利要求15的用途,其中所述疼痛是炎性痛,神经性痛,内脏痛,手术疼痛,术后疼痛,癌症相关的疼痛或其组合。

17. 权利要求15的用途,其中所述药物被配制用于静脉内给药。

## 苯基衍生物及其应用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 10 月 5 日提交的美国临时专利申请 No. 60/616,024 以及 2005 年 10 月 3 日提交的美国实用新型专利申请 No. 的优先权,其公开内容以全文引入本文作为参考。

### 发明领域

[0003] 本发明主要涉及新型苯基化合物及其用法。尤其是,本发明涉及新型苯基化合物及其用法,尤其是作为大麻样物质受体的激动剂。

[0004] 发明背景

[0005] 大麻制剂长久以来作为治疗剂,治疗多种疾病 (Mechoulam, R., “Cannabinoids as Therapeutic Agents” CRC Press, Boca Raton, Fla. 1-19, 1986)。天然活性成分,  $\Delta^9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta^9$ -THC) 现在是抗吐和增强食欲的处方药,通用名为屈大麻酚,主要用于艾滋病 (AIDS) 患者。然而,区分对外周神经系统,心血管系统,及免疫和内分泌系统的临床非预期精神效应和预期疗效是困难的。两种大麻样物质受体, CB1 和 CB2 的发现帮助阐明了不同的大麻样物质效应。

[0006] CB1 受体已从大鼠,小鼠和人的组织中克隆出来并表现出种间 97-99% 的氨基酸序列同一性。CB2 受体表现出与 CB1 受体 48% 的同源性 (A. C. Howlett 等, Pharmacological Reviews 2002, 54, 161-202)。两种受体的结构均与七个跨膜 G 蛋白偶联受体一致。另外,两种受体均通过百日咳毒素敏感的 GTP 结合蛋白负调节腺嘌呤基环化酶活性发挥其效应。它们也被证明在某些细胞类型中活化有丝分裂原活化的蛋白激酶 (MAPK) (Parolaro, D., Life Sci. 1999, 65, 637-44)。

[0007] CB1 受体主要表达于中枢神经系统 (CNS), 并较少量地表达于其它组织, 包括, 例如, 胃肠道组织, 免疫细胞, 生殖器官, 心, 肺, 膀胱和肾脏。CB2 受体大多数表达于与免疫功能相关的外周组织, 包括, 例如, 巨噬细胞, B, T 细胞和肥大细胞, 以及外周神经末梢 (Pertwee, R. G., Prog. Neurobiol. 2001, 63, 569-611)。CB1 受体的中枢分布图解释了多种大麻样物质的非期望药理学特性, 如认知和记忆减退, 运动功能变样控制, 以及精神和其它神经行为效应。在脑, 脊髓和初级感觉神经元末梢的疼痛通路中也发现了 CB<sub>1</sub> 受体 (A. S. Rice, Curr. Opin. Investig. Drugs 20012 (3), 399-414)。在中枢神经系统中尚未发现 CB2 受体。

[0008] 已证实 CB1 敲除小鼠在行为测试中对大麻样物质无响应, 这为精神效应, 包括镇静, 幻觉和抗伤害感受作用是通过活化主要存在于中枢神经系统的 CB1 受体来实现的提供了分子证据。对 CB2 敲除小鼠的分析确证了 CB2 受体在调节免疫系统方面的功能的证据。对来自 CB2 敲除小鼠的脾, 淋巴结和胸腺的细胞的 FACS 分析确定了 CB2 受体不影响免疫细胞生长和分化。对这些小鼠的进一步研究表明  $\Delta^9$ -THC 的免疫抑制效应是通过 CB2 受体介导的。

[0009] 大麻样物质受体激动剂, 如 CP55,940 和 WIN55,212-2, 对急性疼痛, 持续性炎性疼痛和神经源性疼痛动物模型显示出与吗啡相同效力的强有力的抗伤害感受作用。它们也引

起许多非期望的中枢神经系统副作用。此外,已知大麻样物质受体激动剂一般为高亲脂性且不溶于水的。因此大麻样物质受体激动剂需要改良特性以作为治疗剂使用。

[0010] 已知 CB1 大麻样物质受体激动剂对小鼠显示出特征性体内效应,包括抑制自发活动,抗伤害感受作用,降低体温和僵住症。测量这四种特性,一般被称作四元测试 (tetrad test),在建立大麻样物质和对 CB1 受体的拟大麻样物质作用 (cannabimimetic acting) 之间的构效关系方面起重要作用。小鼠僵住症表明 CB1 活化和预示大麻样物质精神活动。Pertwee 指出了小鼠环试验 (ring test) 僵住症和先前验证过的狗静态共济失调 (static ataxia) 模型之间的关系 (Pharmacology 1972,46,753-763)。因此,小鼠僵住症被认为是人中枢神经系统效应的出色预测器 (D. R. Compton, Marijuana :An International Research Report7,213-218,1987 ;E. W. Gill 和 G. Jonse, Biochem. Pharmacol. 21, 2237-2248,1972 ;E. W. Gill 等 . Nature228,134-136,1970)。

[0011] 已努力通过提高对 CB2 受体的选择性将疗效从非预期中枢神经系统副作用中分离出来,这从而导致了努力设计对 CB2 受体选择性高于对 CB1 受体选择性的化合物。这些化合物被预言即使它们进入了中枢神经系统也没有副作用,因为它们不活化中枢神经系统的 CB1 受体 (Malan, T. Philip, Jr. 等,“CB<sub>2</sub>cannabinoid receptor agonists : pain reliefwithout psychoactive effects ?”, Curr Op. Pharm. 2003,3(1),62-67 ; W02004/017920)。

[0012] 目前对开发优选具有对 CB2 受体的高亲和力的新型拟大麻化合物 (cannabimimetic compound) 有很大兴趣。这类化合物优选直接或间接地激活 CB<sub>2</sub> 受体,可提供临床有效作用而无对受试者中枢神经系统的严重影响,并可为多种疾病状态提供理性治疗方法。

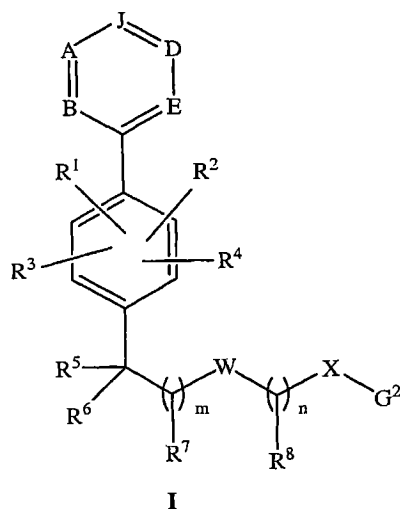
[0013] 对开发选择性激活位于外周组织的 CB1 和 / 或 CB2 受体和 / 或不穿过血 / 脑屏障的新型拟大麻化合物,同样有很大兴趣。这类化合物优选直接或间接地激活外周 CB1 和 / 或 CB2 受体,可提供临床有效作用而无对受试者中枢神经系统的严重影响,并可为多种疾病状态提供理性治疗方法。本发明涉及这些及其它重要目的。

[0014] 发明概述

[0015] 因此,本发明部分地涉及新型苯基化合物,其可能是大麻样物质受体激动剂,以及因此其可用于,尤其是,治疗与大麻样物质受体系统相关的疾病或机能失调。

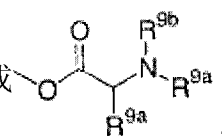
[0016] 具体地,在一个实施方案中,本发明涉及式 I 的化合物 :

[0017]



[0018] 其中：

[0019]  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 H, 烷基,  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})$

$(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CN$ , 或  ;

[0020]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或烷基, 或与它们所连碳原子结合起来形成 3-8 元碳环, 其中 1-3 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ , 或  $-N(R^{9e})-$  任选取代；

[0021] 各  $R^7$  和  $R^8$  独立地为 H, 烷基, 卤素, 或  $-OR^{9f}$ ；

[0022] A, B, D 和 E 各自独立地为 N,  $CR^{14a}$ ,  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ , 或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ ；

[0023] J 是 N 或  $CR^{14b}$ , 条件是 A, B, D, E 和 J 中不超过两个是 N；

[0024] 各  $G^1$  独立地为  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ ,  $-C(=O)-$  杂环烷基,  $-C(=O)-$  杂芳基,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ,  $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 或  $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ ；

[0025]  $G^2$  是烷基, 酰基, 芳基, 杂芳基, 杂环烷基,  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ ,  $-C(=O)-$  杂环烷基,  $-C(=O)-$  杂芳基,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 或  $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ ；

[0026] 各  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{9d}$ ,  $R^{9e}$ , 和  $R^{9f}$  独立地为 H 或烷基；

[0027] 各  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 和  $R^{13}$  独立地为 H, 烷基, 烯基, 芳基, 或杂芳基, 或者各  $R^{10}$  和  $R^{11}$  或  $R^{12}$  和  $R^{13}$ , 与它们所连氮原子结合起来, 独立地形成一个 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N($  烷基  $)$ -,  $-N(C(=O)-R^{9a})$ -, 或  $-N(S(=O)_2-R^{9a})$ - 任选取代；

[0028] 各  $R^{14a}$  和  $R^{14b}$  独立地为 H, 卤素, 烷基,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_r-OH$ , 或  $-(CH_2)_r-O-$  烷基；

[0029] 各  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{18c}$ ,  $R^{18d}$ ,  $R^{18e}$ ,  $R^{18f}$ ,  $R^{20a}$ , 和  $R^{20b}$  独立地为 H, 烷基, 烯基, 或芳基, 或者各  $R^{18a}$  和  $R^{18b}$  或  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  或  $R^{20a}$  和  $R^{20b}$ , 与其所连氮原子结合起来独立地形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N($  烷基  $)$ -,  $-N(C(=O)-R^{9a})$ -, 或  $-N(S(=O)_2-R^{9a})$ - 任选取代；

[0030] 各  $R^{19}$  独立地为 H, 烷基, 芳基, OH, 或 -O- 烷基;

[0031] W 是单键, -O-, -S-,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2-$ , 亚烷基,  $-\text{CH}(\text{卤素})-$ ,  $\text{CH}(\text{OH})-$ , 或  $-\text{CH}(\text{O-烷基})-$ , 条件是 W 是 -O- 或 -S- 时, 则  $n \geq 2$  并且各  $R^7$  和  $R^8$  独立地为 H 或烷基;

[0032] X 是单键,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , -O-, 或  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ , 条件是当 X 是 -O- 时,  $G^2$  不是  $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{N}(\text{R}^{18e})(\text{R}^{18f})$ ; 以及条件是 X 是 -O- 或  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ , 则  $R^8$  是 H 或烷基; 以及条件是  $G^2$  是  $-\text{C}(=\text{CHNO}_2)-\text{N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$  时, 则 X 是  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ ; 以及条件是  $G^2$  是杂环烷基或杂芳基并且通过环杂原子与 X 相连时, 则 X 是单键;

[0033] 各  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^{16b}$ ,  $R^{17}$ , 和  $R^{21}$  独立地为 H 或烷基; 或  $R^{17}$  和  $R^{18c}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成一个 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被 -O-, -S-,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ , -NH-, -N(烷基)-,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{9a})-$  任选取代; 或者  $R^{18c}$  和  $R^{21}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被 -O-, -S-,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ , -NH-, -N(烷基)-,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{烷基})-$  任选取代;

[0034] m 和 n 各自独立地为从 1 到 5 的整数;

[0035] 各 p 独立地为从 0 到 5 的整数; 以及

[0036] 各 r 独立地为从 0 到 4 的整数;

[0037] 条件为:

[0038] A, B, D, 和 E 中至少有一个是  $\text{C}-[\text{C}(\text{R}^{15a})(\text{R}^{16a})]_p-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{G}^1$  或  $\text{C}-[\text{C}(\text{R}^{15b})(\text{R}^{16b})]_p-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{18a})(\text{R}^{18b})$ ;

[0039] 或其药用盐。

[0040] 本发明也部分地涉及药物组合物, 包括药用载体和至少一种式 I 的化合物。

[0041] 本发明同样部分地涉及结合需要其的患者的大麻样物质受体的方法, 包括给患者施用有效量的及至少一种的式 I 的化合物的步骤。在优选形式中, 本发明的大麻样物质受体激动剂可用于治疗或预防疾病或机能失调的方法, 该疾病或机能失调选自疼痛, 胃肠道机能失调, 泌尿生殖系机能失调, 炎症, 青光眼, 自身免疫疾病, 缺血性疾病, 免疫相关机能失调, 和神经退行性疾病, 及其组合。在另一个实施方案中, 本发明的大麻样物质受体激动剂可用于对缺血和再灌注效应提供心肌保护作用, 诱导恶性细胞凋亡, 和调节食欲的方法。

[0042] 本发明的这些及其它方面在本说明书和权利要求书中将更显而易见。

[0043] 示例性实施方案的详细描述

[0044] 本发明主要涉及苯基化合物, 其应用, 尤其是作为大麻样物质受体激动剂, 包含这些化合物的药物组合物, 及其药用方法。

[0045] 在上文及整个公开过程中用到的下列术语, 除非另有说明, 应理解为具有下列含义。

[0046] 本文用到的“式 I 的化合物”是指全体式 I, IIa, 和 IIb 的化合物, 或其任意组合。

[0047] 本文用到的“烷基”是指任选取代的, 饱和直链, 或支链的, 具有约 1 至约 20 个碳原子 (及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合) 的烃基。烷基包括, 但不限于, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基, 正己基, 异己基, 3-甲基戊基, 2,2-二甲基丁基, 以及 2,3-二甲基丁基。

[0048] 本文用到的“烯基”是指任选取代的含约 2 至约 10 个碳原子及一个或多个双键

(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)的烷基,其中烷基与前面定义的一致。

[0049] 本文用到的“酰基”是指烷基  $-C(=O)-$  基团,其中烷基与前面定义的一致。

[0050] 本文用到的“烷撑”是指任选取代的具有通式  $-(CH_2)_n-$  的二价烷基,其中  $n$  是 1 至 10。非限制性例子包括亚甲基,二亚甲基,1,3-亚丙基,1,5-亚戊基,和 1,6-亚己基。

[0051] 本文用到的“亚烷基”是指任选取代的由名称以“基”结尾的一价脂族或脂环族烷基从含自由价的碳原子上除去一个氢原子后得到的二价脂族基,所述基含约 1 至约 20 个碳原子(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)。“低级亚烷基”是指那些含约 1 至约 20 个碳原子的二价脂族或脂环族基。亚烷基包括,但不限于,亚甲基,亚乙基,正亚丙基,异亚丙基,环亚丙基,正亚丁基,异亚丁基,叔亚丁基,2-亚丁烯基,2-亚丁炔基,正亚戊基,环亚戊基,异亚戊基,新亚戊基,正亚己基,异亚己基,环亚己基,环亚辛基,亚金刚烷基,3-亚甲基亚戊基,2,2-二亚甲基亚丁基,和 2,3-二甲基亚丁基。

[0052] 本文用到的“炔基”是指任选取代的含约 2 至约 10 个碳原子及一个或多个三键(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)的烷基,其中烷基与前面定义的一致。

[0053] 本文用到的“烷氧基”是指任选取代的烷基  $-O-$  基团,其中烷基与前面定义的一致。示例性烷氧基包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,和庚氧基。

[0054] 本文用到的“芳基”和“芳香的”都是指任选取代的含约 5 至约 50 个碳原子(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)的单环,二环,三环,或其它多环芳香环系统,优选约 6 至约 10 个碳原子。非限制性例子包括,例如,苯基,萘基,蒽基,和菲基。

[0055] 本文用到的“芳烷基”是指任选取代的由带有芳基取代基的烷基构成且含约 6 至约 50 个碳原子(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)的基团,优选约 6 至约 10 个碳原子。非限制性例子包括,例如,苯甲基,二苯基甲基,三苯基甲基,苯乙基,和二苯基乙基。

[0056] 本文用到的“杂芳基”是指任选取代的芳环系统,其中在至少一个环上,有一个或多个环碳原子独立地被选自 S, O, N, 和 NH 的杂原子置换,其中芳基与前面定义的一致。优选含环碳原子和环杂原子总数为约 5 至约 14 个(以及范围和环碳原子及环杂原子的特定数目的所有组合和亚组合)的杂芳基。示例性杂芳基包括,但不限于,吡咯基,呋喃基,吡啶基,吡啶  $-N-$  氧化物,1,2,4-噻二唑基,嘧啶基,噻吩基,异噻吩基,咪唑基,四唑基,吡嗪基,嘧啶基,喹啉基,异喹啉基,苯硫基,苯并噻吩基,异苯并呋喃基(isobenzofuryl),吡唑基,吡啶基,嘌呤基,嘧啶基,苯并咪唑基,和异噻唑基。杂芳基可以通过碳原子或杂原子与分子的其余部分相连。

[0057] 本文用到的“环烷基”或“碳环”都是指任选取代的含约 3 至约 20 个碳原子(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合)的单环,二环,三环,或其它多环脂环系统。在一些优选实施方案中,环烷基含有约 3 至约 8 个碳原子。多环结构可以是桥环或稠环结构,其中与环烷基的环桥联或稠和的其它基团可以包括任选取代的环烷基,芳基,杂环烷基,或杂芳环。示例性环烷基包括,但不限于,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环辛基,金刚烷基,2-[4-异丙基-1-甲基-7-氧杂-二环[2.2.1]庚基],和 2-[1,2,3,4-四氢-萘基]。

[0058] 本文用到的“烷基环烷基”是指任选取代的包括具有一个或多个烷基取代基的环烷基的环系统,其中环烷基和烷基都与前面定义的一致。示例性烷基环烷基包括,例如,2-甲基环己基,3,3-二甲基环戊基,反式-2,3-二甲基环辛基,和4-甲基十氢萘基。

[0059] 本文用到的“环烷基烷基”是指任选取代的包括具有一个或多个环烷基取代基的烷基的环,其中环烷基和烷基与前面定义的一致。在一些优选实施方案中,环烷基烷基的烷基部分含约1至约3个碳原子。示例性环烷基烷基包括,但不限于,环己基甲基,4-[4-甲基十氢萘基]-戊基,3-[反式-2,3-二甲基环辛基]-丙基,和环戊基乙基。

[0060] 本文用到的“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”都是指任选取代的包括带有杂芳基取代基的烷基的环系统,含约2至约50个碳原子(及其中的范围和碳原子的特定数目的所有组合和亚组合),优选约6至约25个碳原子。非限制性例子包括2-(1H-吡咯-3-基)乙基,3-吡啶基甲基,5-(2H-四唑基)甲基,和3-(嘧啶-2-基)-2-甲基环戊基。

[0061] 本文所用术语“杂环烷基”和“杂环”都是指任选取代的包含环烷基的环系统,其中在至少一个环上,一个或多个的环碳原子独立地被选自含O, S, N, 和NH的组的杂原子置换,其中环烷基与前面定义的一致。优选杂环烷基的环系统含环碳原子和环杂原子的总数为约5至约14个(以及范围和环碳原子及环杂原子的特定数目的所有组合和亚组合)。在其它优选实施方案中,杂环基团可以与一个或多个芳香环稠合。杂环烷基可以通过环碳原子或环杂原子与分子的其余部分相连。示例性杂环烷基包括,但不限于,氮杂环庚烷(azepanyl),四氢呋喃基,六氢嘧啶基,四氢噻吩基,哌啶基,吡咯烷基,异噁唑烷基,异四氢噻唑基,吡唑烷基,噁唑烷基,四氢噻唑基,哌嗪基,2-氧-吗啉基,吗啉基,2-氧-哌啶基, piperadiny, 十氢喹啉基,八氢苯并吡喃基,八氢-环戊[c]吡喃基,1,2,3,4-四氢喹啉基,1,2,3,4-四氢噻唑基,八氢-[2]吡啶基,十氢-环辛[c]呋喃基,1,2,3,4-四氢异喹啉基,2-氧-咪唑烷基,和咪唑烷基。在一些实施方案中,与一个杂原子相连的两个部分可以结合起来形成杂环烷基环,如当 $R^5$ 和 $R^6$ 与它们所连氮原子结合起来时,就形成了一个杂环烷基环。在某些实施方案中,该杂环烷基的1或2个环碳原子可以被含有一个(-O-, -S-, -N( $R^9$ )-)或者两个(-N( $R^{10}$ )-C(=O)-, 或-C(=O)-N( $R^{10}$ )-)环置换原子的其它基团置换。当含一个环置换原子的部分置换一个环碳原子后,所得到的环,在被该基团置换环原子后,将含有与环原子置换前的环相同的环原子数。

[0062] 本文用到的“螺烷基”是指任选取代的烷撑双基,其两端均与母体基团的同一碳原子键合形成一个螺环基团。螺环基团,如本文定义的那样,含有3至20个环原子,优选3至10个环原子。示例性螺烷基与其母体基团结合起来后包括,但不限于,1-(1-甲基-环丙基)-丙-2-酮,2-(1-苯氧基-环丙基)-乙胺,和1-甲基-螺[4.7]十二烷。

[0063] 本文用到的“卤”和“卤素”都是指氟,氯,溴,或碘部分,优选氟或氯。

[0064] 通常地,被取代的化学部分包括一个或多个置换氢原子的取代基。示例性取代基包括,例如,卤(例如,氟,氯,溴,碘),烷基,环烷基,烷基环烷基,环烷基烷基,烯基,炔基,芳烷基,芳基,杂芳基,杂芳烷基,螺烷基,杂环烷基,羟基(-OH),硝基(-NO<sub>2</sub>),氰基(-CN),氨基(-NH<sub>2</sub>),-N-取代氨基(-NHR”),-N,N-二取代氨基(-N(R”)R”),氧(=O),羧基(-COOH),-O-C(=O)R”,烷氧基羰基(-C(=O)R”),-OR”,-C(=O)OR”,-(烷撑)-C(=O)-OR”,-NHC(=O)R”,氨基羰基(-C(=O)NH<sub>2</sub>),-N-取代氨基羰基(-C(=O)NHR”),-N,N-二取代氨基羰基(-C(=O)N(R”)R”),硫羟,硫醇基(-SR”),磺酸(-SO<sub>3</sub>H),

膦酸 ( $-\text{PO}_3\text{H}$ ),  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}'')(\text{OR}'')$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}''$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}''\text{R}''$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{S}(=\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}''$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{NHR}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{NR}''\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}''$  等等。关于前面提到的取代基,各  $\text{R}''$  部分可以独立地为 H, 烷基, 环烷基, 烯基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 或杂环烷基中的任何一种, 或当两个  $\text{R}''$  与取代基中的同一氮原子相连时, 如上文定义的那样,  $\text{R}''$  和  $\text{R}''$  可以与它们所连氮原子结合起来形成 3-8 元杂环烷基环, 其中一个或两个杂环烷基环碳原子可以独立地被例如  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{烷基})-$ ,  $-\text{N}(\text{酰基})-$ ,  $-\text{N}(\text{芳基})-$ , 或  $-\text{N}(\text{芳酰基})-$  的基团任选取代。

[0065] 本文用到的“大麻样物质”是指可分离自一般被称为大麻的 *Cannabis sativa* 的一组具有相关结构的天然化合物中的任何一种, 及其结构修饰衍生物。大麻样物质包括例如, 化合物如  $\Delta^9$ -四氢大麻酚,  $\Delta^8$ -四氢大麻酚, 大麻环萜酚 (Cannabichromene), 大麻环酚, 大麻二酚, cannabielsoin, 大麻萜酚 (Cannabigerol), 大麻酚, 大麻三酚 (cannabitriol), 大麻隆, 和南曲多, 以及多种结构变体。大麻样物质根据其溶解性通常为脂溶性的。

[0066] 本文用到的“拟大麻样物质 (cannabimimetic)”是指一组内源性或外源性受体配体中的任何一种, 其与大麻样物质结合的一个或多个受体结合, 并且当这样结合时模拟一种或多种大麻样物质行为。产自哺乳动物组织的内源性拟大麻样物质 (也被称作“内源性大麻样物质”) 的例子包括, 例如, 花生四烯乙醇胺 (arachidonylethanolamide, anandamide), 2-花生四烯甘油 (2-arachidonoylglycerol), 1(3)-花生四烯甘油 (1(3)-arachidonoyl glycerol), 和棕榈酰乙醇胺 (palmitoylethanolamine)。外源性拟大麻样物质的例子包括, 例如 WIN55,212-2, CP55,940, HU-210, 等等。其它外源性拟大麻样物质的例子可见于出版物如 R. B. Pertwee, “Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands”, *Current Medicinal Chemistry*, 1999, 6, 635-664, 和 A. C. Howlett, 等。”*International Union of Pharmacology, XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors*”, *Pharmacological Reviews*, 2002, 54(2), 161-202, 其公开内容均以全文引入本文作为参考。

[0067] 本文用到的“副作用”是指一种结果, 它不同于使用一种剂或手段的结果, 是由药品产生的特别是对其给药试图受益的组织或器官之外的组织或器官的不良反应。在例如大麻样物质的情况下, 术语“副作用”可能是指这样的身体不适, 例如, 精神效应, 如混乱 (confusion), 焦虑, 恐慌, 知觉歪曲 (perception distortion), 幻想 (fantasizing), 镇静, 内心不安, 易怒和失眠症, 发汗, 流涕, 大便松散, 呃逆, 口干, 心动过速, 共济失调, 头昏眼花, 体位性低血压, 和食欲减退。

[0068] 本文用到的“有效量”是指本文所述化合物可在治疗学上有效抑制, 预防或治疗特定疾病, 机能失调或副作用的症状时的量。这些疾病, 机能失调或副作用包括, 但不限于, 那些与结合大麻样物质受体相关 (例如, 与治疗 and / 或预防疼痛有关) 的病理状态, 其中治疗或预防包括, 例如, 本发明的化合物通过与细胞, 组织或受体接触激动其活性。因此, 例如, 当术语“有效量”用于与大麻样物质相关时, 例如, 治疗疼痛, 是指治疗和 / 或预防疼痛状态。当术语“有效量”用于与本发明的大麻样物质受体激动剂化合物相关时, 是指治疗, 减少和 / 或预防通常与大麻样物质相关的副作用, 包括例如那些上文提到的副作用。

[0069] 本文用到的“药用”是指那些化合物, 原料, 组合物, 和 / 或剂型在合理医学判断的

范围内,适于与人类和动物组织接触而无过多毒性,刺激性,过敏反应,或其它难以处理的与合理利益 / 风险比相称的并发症。

[0070] 本文用到的“与……组合”,“组合治疗”和“组合产物”是指在某些实施方案中,联合给患者施用大麻样物质和本发明的化合物。当组合给药时,各成分可以同时给药或以任何顺序在不同时间点连续给药。因此,各成分可以在时间上分开但却十分接近地给药以提供预期疗效。

[0071] 本文用到的“剂量单位”是指物理离散单位,适于被治疗特定个体的单一剂量。每一个单位包含易于产生预期疗效的预定数量的活性化合物和必需的药物载体。本发明的剂量单位形式的规格可以由以下两方面确定:(a) 活性化合物的独特特性和要达到的独特疗效,以及(b) 混合这些活性化合物的技术所固有的局限性。

[0072] 本文用到的“水合物”是指与分子形式的水结合的本发明的化合物,即,其中的H-OH键没有断裂,并可表示为,例如,式 $R \cdot H_2O$ ,其中R为本发明的化合物。一种指定化合物可以形成一种以上的水合物,包括,例如一水合物( $R \cdot H_2O$ )或多水合物( $R \cdot nH_2O$ ,其中n是大于1的整数),包括,例如二水合物( $R \cdot 2H_2O$ ),三水合物( $R \cdot 3H_2O$ ),等等,或半水合物,如,例如 $R \cdot n/2H_2O$ ,  $R \cdot n/3H_2O$ ,  $R \cdot n/4H_2O$ 等等,其中n是整数。

[0073] 本文用到的“溶剂化物”是指与分子形式的溶剂结合的本发明的化合物,即,其中的溶剂是配位结合的,并可表示为,例如,式 $R \cdot (\text{溶剂})$ ,其中R为本发明的化合物。一种指定化合物可以形成一种以上的水合物,包括,例如一溶剂化物( $R \cdot (\text{溶剂})$ )或多溶剂化物( $R \cdot n(\text{溶剂})$ ,其中n是大于1的整数),包括,例如二溶剂化物( $R \cdot 2(\text{溶剂})$ ),三溶剂化物( $R \cdot 3(\text{溶剂})$ ),等等,或半溶剂化物,如,例如 $R \cdot n/2(\text{溶剂})$ ,  $R \cdot n/3(\text{溶剂})$ ,  $R \cdot n/4(\text{溶剂})$ 等等,其中n是整数。本文的溶剂包括混合溶剂,例如,甲醇 / 水,等,溶剂化物可以在溶剂化物内结合一种或多种溶剂。

[0074] 本文用到的“酸性水合物”是指通过含一个或多个碱性基团的化合物与至少一个含一个或多个酸性基团的化合物结合,或者通过含一个或多个酸性基团的化合物与至少一个含一个或多个碱性基团的化合物结合形成的复合体,所述复合体进一步与水分子结合以形成水合物,其中所述水合物与前面定义的一致并且R代表上文所述复合体。

[0075] 本文用到的“药用盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物修饰制成其酸盐或碱盐。药用盐的例子包括,但不限于,碱性残基如胺的矿物盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱性盐或有机盐;等等。药用盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这种常规无毒盐包括得自无机酸如盐酸,氢溴酸,磺酸,氨基磺酸,磷酸,硝酸等等的那些;以及由有机酸如乙酸,丙酸,丁二酸,乙醇酸,硬脂酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,枸橼酸,抗坏血酸,双羟萘酸,马来酸,羟基马来酸,苯基乙酸,谷氨酸,苯甲酸,水杨酸,对氨基苯磺酸,2-乙酰氧基苯甲酸,富马酸,甲基苯磺酸,甲基磺酸,乙烷二磺酸,草酸,羟乙磺酸,等等制备的盐。这些生理上可接受的盐以本技术领域所公知的方法制备,例如,在含水醇中用过量酸溶解游离胺碱,或者用碱金属碱如氢氧化物,或用胺中和游离羧酸。

[0076] 本文通篇所述化合物可能存在于其它形式中,并且这些其它形式意欲包含在本申请所描述和权利要求的化合物的范围内。因此,本文中式I,IIa,和/或IIb的含义意欲包括这些其它形式的含义。例如,许多含氨基的化合物可以以其酸加成盐使用或者制备。通常

这种盐提高化合物的分离和处理性能。例如,根据试剂,反应条件,等等,本文所述化合物可以以,例如其盐酸盐或甲苯磺酸盐使用或制备。本文所述化合物的其它形式还包括,例如,同构晶型,所有手性和外消旋形式,包括立体异构体和部分立体异构体形式, N- 氧化物,水合物,溶剂化物,和酸盐水合物。

[0077] 本发明的某些酸性或碱性化合物可能以两性离子存在。化合物的所有形式,包括游离酸,游离碱和两性离子,意欲在本发明的范围之内。本技术领域的人们都知道,同时含氨基和羧基的化合物一般存在于其两性离子形式的平衡中。因此,任何一个本文通篇所述的包含例如氨基和羧基的化合物,也包括其相应两性离子的含义。

[0078] 本文用到的“患者”是指动物,包括哺乳动物,优选人。

[0079] 本文用到的“激动剂”是指在受体产生构象变化并改变受体的活性和无活性平衡状态的配体,其依次诱导一连串事件,从而导致重要的生物学反应。激动剂包括,例如,常规激动剂,其表现正性受体活性,以及反向激动剂,其显示负性内在活性。

[0080] 本文用到的“前药”是指为使到达预期作用位点的活性体数量最大化而特别设计的化合物,其自身通常无活性或有最低限度的预期活性,但是经过生物转化后变成了生物活性代谢物。

[0081] 本文用到的“立体异构体”是指具有相同化学构造,但是原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0082] 本文用到的“部分立体异构体”是指含两个或两个以上手性中心,其中至少一个手性中心具有限定的立体化学(即, R 或 S) 并且至少一个手性中心具有非限定的立体化学(即, R 或 S) 的立体异构体。当术语“其部分立体异构体”用于本文,它是指在所述种类中的任何化合物,其具有限定的立体化学中心的手性中心的构型保持不变,并且各非限定的手性中心的构型独立地选自 R 或 S。例如,如果一个立体异构体有三个手性中心,第一个中心的立体化学构型限定为“S” 立体化学,术语“或其部分立体异构体”是指三个手性中心构型为 SRR, SRS, SSR 或 SSS 的立体异构体,及其混合物。

[0083] 此外,当  $C-[C(R^{15a})(R^{16b})]_p-N(R^{17})-G^1$ , 或  $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$  中的  $R^{15a}$  和  $R^{16a}$  或  $R^{15b}$  和  $R^{16b}$  不相同,不对称碳原子可被引入本发明的化合物,包括式 I 的化合物,取决于,例如, A, B, D, 或 E 部分的化学结构,以及其中所含任何改变的独立选择。例如,当  $R^{15a}$  是氢而  $R^{16a}$  不是 H 时,与  $R^{16a}$  相连的碳原子是不对称的。

[0084] 本文用到的“N- 氧化物”是指其中杂芳环或叔胺的碱性氮原子被氧化产生带一个正形式电荷的季氮原子和带一个负形式电荷的相连氧原子的化合物。

[0085] 当任一成分或任一式中的任何改变出现一次以上时,其每次出现时的定义独立于其所有其它出现时的定义。取代基和 / 或改变的组合仅当这样的组合形成稳定化合物时是可允许的。

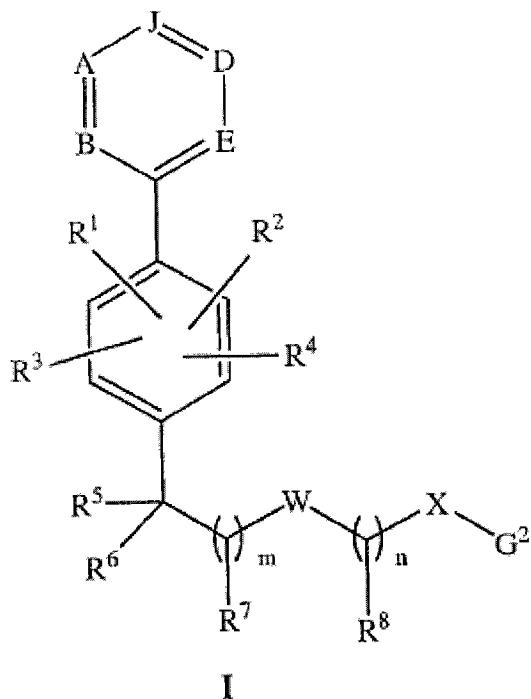
[0086] 应该相信,本文正确和精确使用的化学式和名称反映了潜在的化合物。然而,本发明的本性和含义不全部或部分依赖于这些式的理论上的正确性。因此应理解,本文用到的式以及属于相应表示的化合物的化学名称,不能以任何方式限制本发明,包括限定其为任何特定的互变异构形式或任何特定的光学或几何异构体,除非这样的立体化学已清楚定义。

[0087] 因此,本发明部分涉及新型大麻样物质受体调节剂化合物,优选苯基化合物,其在

结合大麻样物质受体方面非常有效。结合大麻样物质受体的化合物可以作为大麻样物质受体的激动剂,反向激动剂,和/或拮抗剂。在拟大麻化合物或配体激动一个或多个大麻样物质受体的位置,随之发生的结合被认为可引发细胞中的一件事件或一连串事件,这些事件导致了细胞的活性,其基因调控,或其传送至相邻细胞的信号发生变化,类似于大麻样物质所引发的。因此,在一些实施方案中,本发明的化合物可作为涉及大麻样物质受体的疾病或机能失调的预防药或治疗药使用。在拟大麻化合物或配体拮抗一个或多个大麻样物质受体的位置,随之发生的结合相对于内源性大麻样物质的结合通常在相对更大的程度上发生,但不引发一个或多个信号转导事件。作为反向激动剂的化合物据说与受体的无活性形式结合较牢固,因此抑制了受体及其内源性调控配体的正常调控功能。具有反向激动或者拮抗特性的化合物在例如大麻样物质受体功能的研究方面非常有用,该研究可能导致例如新型拟大麻样物质激动剂化合物的开发,如例如报道于其公开内容以全文引入本文作为参考的 Rinaldi-Carmona, M. 等, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 284(2), 644-650 中的那些。

[0088] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I 的化合物:

[0089]



[0090] 其中:

[0091]  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 H, 烷基,  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})$

$(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CN$ , 或 ;

[0092]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或烷基, 或与它们所连碳原子结合起来形成 3-8 元碳环, 其中 1-3 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ , 或  $-N(R^{9e})-$  任选取代;

[0093] 各  $R^7$  和  $R^8$  独立地为 H, 烷基, 卤素, 或  $-OR^{9f}$ ;

[0094] A, B, D 和 E 各自独立地为 N,  $CR^{14a}$ ,  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ , 或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]$

$_p\text{-OC}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{18a})(\text{R}^{18b})$ ;

[0095] J 是 N 或  $\text{CR}^{14b}$ , 条件是 A, B, D, E 和 J 中不超过两个是 N;

[0096] 各  $\text{G}^1$  独立地为  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20a})(\text{R}^{20b})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环烷基,  $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳基,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$ ,  $-\text{C}(=\text{CHNO}_2)\text{-N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$ , 或  $-\text{C}(=\text{N-CN})\text{-N}(\text{R}^{18e})(\text{R}^{18f})$ ;

[0097]  $\text{G}^2$  是烷基, 酰基, 芳基, 杂芳基, 杂环烷基,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{19}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20a})(\text{R}^{20b})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环烷基,  $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳基,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{9b}$ ,  $-\text{C}(=\text{CHNO}_2)\text{-N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$ , 或  $-\text{C}(=\text{N-CN})\text{-N}(\text{R}^{18e})(\text{R}^{18f})$ ;

[0098] 各  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ ,  $\text{R}^{9c}$ ,  $\text{R}^{9d}$ ,  $\text{R}^{9e}$ , 和  $\text{R}^{9f}$  独立地为 H 或烷基;

[0099] 各  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ , 和  $\text{R}^{13}$  独立地为 H, 烷基, 烯基, 芳基, 或杂芳基, 或者各  $\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  或  $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{13}$ , 与它们所连氮原子结合起来, 独立地形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{烷基})-$ ,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{9a})-$  任选取代;

[0100] 各  $\text{R}^{14a}$  和  $\text{R}^{14b}$  独立地为 H, 卤素, 烷基,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$ , 或  $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-烷基}$ ;

[0101] 各  $\text{R}^{18a}$ ,  $\text{R}^{18b}$ ,  $\text{R}^{18c}$ ,  $\text{R}^{18d}$ ,  $\text{R}^{18e}$ ,  $\text{R}^{18f}$ ,  $\text{R}^{20a}$ , 和  $\text{R}^{20b}$  独立地为 H, 烷基, 烯基, 或芳基, 或者各  $\text{R}^{18a}$  和  $\text{R}^{18b}$  或  $\text{R}^{18c}$  和  $\text{R}^{18d}$  或  $\text{R}^{20a}$  和  $\text{R}^{20b}$ , 与其所连氮原子结合起来独立地形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{烷基})-$ ,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{9a})-$  任选取代;

[0102] 各  $\text{R}^{19}$  独立地为 H, 烷基, 芳基, OH, 或  $-\text{O-烷基}$ ;

[0103] W 是单键,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2-$ , 亚烷基,  $-\text{CH}(\text{卤素})-$ ,  $\text{CH}(\text{OH})-$ , 或  $-\text{CH}(\text{O-烷基})-$ , 条件是 W 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$  时, 则  $n \geq 2$  并且各  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  独立地为 H 或烷基;

[0104] X 是单键,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ , 或  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ , 条件是当 X 是  $-\text{O}-$  时,  $\text{G}^2$  不是  $-\text{C}(=\text{N-CN})\text{-N}(\text{R}^{18e})(\text{R}^{18f})$ ; 以及条件是 X 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ , 则  $\text{R}^8$  是 H 或烷基; 以及条件是  $\text{G}^2$  是  $-\text{C}(=\text{CHNO}_2)\text{-N}(\text{R}^{18c})(\text{R}^{18d})$  时, 则 X 是  $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ ; 以及条件是  $\text{G}^2$  是杂环烷基或杂芳基并且通过环杂原子与 X 相连时, 则 X 是单键;

[0105] 各  $\text{R}^{15a}$ ,  $\text{R}^{15b}$ ,  $\text{R}^{16a}$ ,  $\text{R}^{16b}$ ,  $\text{R}^{17}$ , 和  $\text{R}^{21}$  独立地为 H 或烷基; 或  $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18c}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{烷基})-$ ,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}^{9a})-$  任选取代; 或者  $\text{R}^{18c}$  和  $\text{R}^{21}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{烷基})-$ ,  $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{9a})-$ , 或  $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2\text{-烷基})-$  任选取代;

[0106] m 和 n 各自独立地为从 1 到 5 的整数;

[0107] 各 p 独立地为从 0 到 5 的整数; 以及

[0108] 各 r 独立地为从 0 到 4 的整数;

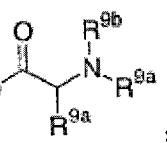
[0109] 条件为:

[0110] A, B, D, 和 E 中至少有一个是  $\text{C}-[\text{C}(\text{R}^{15a})(\text{R}^{16a})]_p\text{-N}(\text{R}^{17})\text{-G}^1$  或  $\text{C}-[\text{C}(\text{R}^{15b})(\text{R}^{16b})]_p\text{-OC}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^{18a})(\text{R}^{18b})$ ;

[0111] 或其药用盐。

[0112] 在一些优选实施方案中, A, B, D 和 E 中至少有一个独立地为  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 。

[0113] 在某些优选实施方案中,  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 H,  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CN$ ;

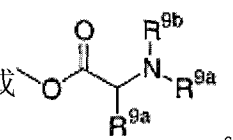
[0114] 或 ; 较优选 H,  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ , 或  $-CN$ ; 更优选 H,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , 或  $-OR^{9a}$ , 最优选 H 或  $-OR^{9a}$ 。

在一些其它优选实施方案中,  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  中的至少两个是 H, 较优选  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  中的三个是 H。在其它优选实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 H 或烷基。另外优选的是,  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  各自独立地为  $-N(R^{10})(R^{11})$  或  $-OR^{9a}$ 。

[0115] 在优选实施方案中,  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或烷基, 较优选 H 或  $C_1-C_3$  烷基, 最优选 H 或甲基。在一些较优选实施方案中,  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连的碳原子结合起来形成 3-8 元碳环, 其中 1-3 个, 较优选 1 个, 更优选没有环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  或  $-N(R^{9e})-$  任选取代。在一些其它较优选实施方案中,  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连的碳原子结合起来形成 3-6 元碳环, 其中 1 个, 较优选没有环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  或  $-N(R^{9e})-$  任选取代。在其它较优选实施方案中,  $R^5$  和  $R^6$  都是烷基, 较优选  $C_1-C_3$  烷基, 更优选甲基。

[0116] 在一些优选实施方案中, 各  $R^7$  和  $R^8$  独立地为 H 或烷基; 更优选 H 或甲基; 最优选 H。

[0117] 在某些优选实施方案中, A, B, D 和 E 各自独立地为  $CR^{14a}$ ,  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ , 或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ ; 较优先各自独立地为  $CR^{14a}$ , 或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 。在一些其它优选实施方案中, A, B, D 和 E 中的一个为  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$  或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ , 较优选  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 。在某些其它优选实施方案中, A 和 D 中的一个为  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$  或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ , 较优选  $CR^{14a}$  或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 。在一些其它优选实施方案中, B 和 E 中的一个为  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$  或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ , 较优选  $CR^{14a}$  或  $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 。在其它优选实施方案中, A, B, D 和 E 中的两个或三个各自独立地为  $CR^{14a}$ 。在其它优选实施方案中, 当 A, B, D 和 E 都不是  $C-CN$ ,  $C-(CH_2)_r-OH$ , 或  $C-(CH_2)_r-O-$  烷基时, 则  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  中至少有一个独立地为  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CN$ ;

或 。

[0118] 在一些较优选实施方案中, 当 A 或 B 不是  $C-CN$ ,  $C-(CH_2)_r-OH$ , 或  $C-(CH_2)_r-O-$  烷基, 则  $R^1, R^2, R^3$  和  $R^4$  中至少有一个, 较优选一个以上, 独立地为  $-OR^{9a}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(=O)-OR^{9b}$ ,  $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ , 或  $-CN$ 。

[0119] 在一些优选实施方案中, J 是  $CR^{14b}$ 。

[0120] 在其它优选实施方案中, 各  $G^1$  独立地为  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ ,  $-C(=$

O)-杂环烷基,  $-C(=O)$ -杂芳基或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ;更优选  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-C(=O)$ -杂环烷基,  $-C(=O)$ -杂芳基,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ;最优选  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-C(=O)$ -杂环烷基, 或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。在一些优选实施方案中,  $G^1$  是  $-C(=O)$ -杂环烷基, 较优选其中杂环烷基是均任选取代的四氢呋喃, 吗啉, 或吡咯烷酮。在其它优选实施方案中,  $G^1$  是  $-C(=O)$ -杂芳基, 较优选其中杂芳基是均任选取代的呋喃, 噁唑基, 吡啶基, 吡啶基-N-氧化物, 吡嗪基, 吡咯基, 或噻二唑基。在其它优选实施方案中,  $G^1$  是  $-C(=O)$ -杂芳基或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 较优选  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。在其它优选实施方案中, 各  $G^1$  独立地为  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ ,  $-C(=O)$ -杂环烷基,  $-C(=O)$ -杂芳基,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 或  $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。

[0121] 在某些优选实施方案中,  $G^2$  是烷基,  $-C(=O)$ -杂环烷基,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ,  $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 或  $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ ;较优选  $-C(=O)$ -杂环烷基或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ ;更优选 N-羰基吗啉。在其它优选实施方案中,  $G^2$  是  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-C(=O)$ -杂环烷基,  $-C(=O)$ -杂芳基, 或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。在其它优选实施方案中,  $G^2$  是烷基或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 较优选  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。在其它优选实施方案中,  $G^2$  是烷基, 酰基, 或  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 。在某些优选实施方案中, 在那里  $G^2$  是酰基, 所述酰基的烷基优选  $C_1-C_6$  烷基, 较优选均任选取代的, 优选氨基取代的叔丁基或异丙基。在某些优选实施方案中, 其中  $G^2$  是烷基, 优选  $C_1-C_6$  烷基, 较优选 2,2-二甲基-丙-1-基。在其它优选实施方案中,  $G^2$  是  $-S(=O)_2R^{19}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ ,  $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ , 或  $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ 。

[0122] 在其它优选实施方案中,  $R^{9a}$  是 H。

[0123] 在一些优选实施方案中,  $R^{9b}$  是 H 或  $C_1-C_3$  烷基, 较优选 H 或乙基, 更优选乙基。

[0124] 在其它优选实施方案中, 各  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 和  $R^{13}$  独立地为 H, 烷基;较优选 H 或  $C_1-C_6$  烷基, 更优选 H 或  $C_1-C_3$  烷基, 最优选 H 或甲基。

[0125] 在某些优选实施方案中, 各  $R^{14a}$  和  $R^{14b}$  独立地为 H, 烷基,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_r-OH$ , 或  $-(CH_2)_r-O-$  烷基;更优选 H 或烷基, 更优选 H。在其它优选实施方案中,  $R^{14a}$  和  $R^{14b}$  中至少有一个独立地为  $-(CH_2)_r-OH$  或  $-(CH_2)_r-O-$  烷基;

[0126] 在一些优选实施方案中, 各  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{18c}$ ,  $R^{18d}$ ,  $R^{18e}$ ,  $R^{18f}$ ,  $R^{20a}$ , 和  $R^{20b}$  独立地为 H, 烷基, 或芳基, 较优选 H 或烷基, 更优选 H 或低级烷基, 或各  $R^{18a}$  和  $R^{18b}$  或  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  或  $R^{20a}$  和  $R^{20b}$ , 与它们所连氮原子结合起来独立地形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ , 或  $-N(\text{烷基})-$  任选取代。在一些较优选实施方案中, 各  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{18c}$ ,  $R^{18d}$ ,  $R^{18e}$ ,  $R^{18f}$ ,  $R^{20a}$ , 和  $R^{20b}$  独立地为 H 或低级烷基;更优选其中  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{18c}$ ,  $R^{18d}$ ,  $R^{18e}$ ,  $R^{18f}$ ,  $R^{20a}$ , 和  $R^{20b}$  中至少有一个是 H。在一些更优选实施方案中,  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  中的至少一个是 H。在其它优选实施方案中,  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  中的一个为烷基, 优选被  $-C(=O)-OR^{9a}$  任选取代的低级烷基。在其它优选实施方案中,  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  中的一个为 H, 另一个为烷基, 优选  $C_1-C_3$  烷基。在其它优选实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18c}$  中至少有一个是 H。

[0127] 在其它优选实施方案中,  $R^{18c}$  和  $R^{18d}$  中的一个为芳基, 较优选任选取代的苯基, 更优选被至少一个选自甲氧基, 二烷基氨基, 和氰基的取代基取代的苯基;更优选芳基选自间烷氧基苯基, 间二烷基氨基苯基, 间氰基苯基, 对烷氧基苯基, 对二烷基氨基苯基, 和对氰基苯基。更优选间烷氧基苯基和对烷氧基苯基是间甲氧基苯基和对甲氧基苯基。

[0128] 在其它优选实施方案中,各  $R^{19}$  独立地为 H 或烷基;较优选 H 或低级烷基;更优选 H 或  $C_1-C_3$  烷基;最优选乙基或甲基。

[0129] 在某些优选实施方案中, W 是单键,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CF_2-$ , 亚烷基, 或  $-CH(O-$  烷基);较优选单键,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ , 或亚烷基;更优选单键,  $-O-$  或  $-CH_2-$ , 最优选  $-O-$  或  $-CH_2-$ 。

[0130] 在一些优选实施方案中, X 是单键,  $-CH=CH-$ , 或  $-N(R^{21})-$ , 较优选单键或  $-N(R^{21})-$ 。

[0131] 在其它优选实施方案中,各  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$ ,  $R^{16b}$ ,  $R^{17}$ , 和  $R^{21}$  独立地为 H 或低级烷基;较优选 H 或甲基。在一些优选实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{21}$  中至少有一个是 H, 较优选都是 H。在一些优选实施方案中,  $R^{15a}$ ,  $R^{16a}$ , 和  $R^{21}$  中至少有一个是 H, 较优选都是 H。在一些优选实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18c}$  中至少有一个是 H。

[0132] 在一些优选实施方案中,  $R^{18c}$  和  $R^{21}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N$ (烷基)-,  $-N(C(=O)-R^{9a})-$ , 或  $-N(S(=O)_2-$  烷基)- 任选取代;较优选被  $-O-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N$ (烷基)-,  $-N(C(=O)-R^{9a})-$ , 或  $-N(S(=O)_2-$  烷基)- 任选取代;更优选被  $-O-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N$ (烷基)-, 或  $-N(S(=O)_2-$  烷基)- 任选取代;最优选被  $-O-$ ,  $-N$ (烷基)-, 或  $-N(S(=O)_2-$  烷基)- 任选取代。

[0133] 在一些其它优选实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18c}$  与它们通过其连接的原子结合起来形成 4-8 元杂环, 其中 1 或 2 个环碳原子可以独立地被  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N$ (烷基)-,  $-N(C(=O)-R^{9a})-$ , 或  $-N(S(=O)_2-$  烷基)- 任选取代;更优选其中 1 或 2 个环碳原子可以被  $-O-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-NH-$ , 或  $-N$ (烷基)- 任选取代。

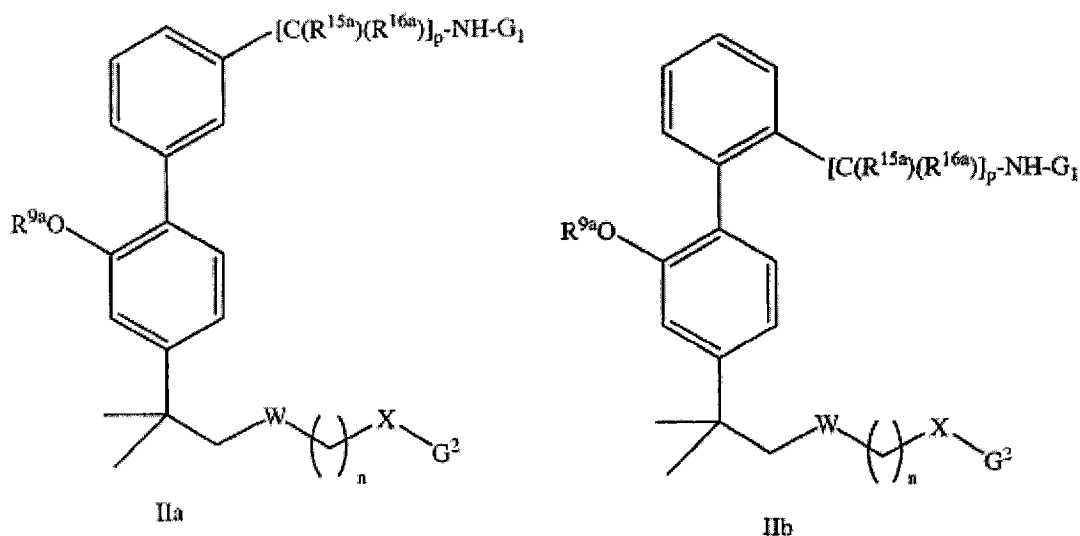
[0134] 在某些优选实施方案中, m 和 n 各自独立地为从 1 到 4 的整数;较优选 1 到 3。在某些优选实施方案中, m 是 1。在某些其它优选实施方案中, n 是 1 或 2, 较优选 2。

[0135] 在其它优选实施方案中,各 p 独立地为从 0 到 4 的整数;较优选 0 到 3;更优选 0 到 2;以及更优选 1 或 2;最优选 1。

[0136] 在一些优选实施方案中,各 r 独立地为从 0 到 3 的整数;较优选 1 到 3;更优选 1 或 2。

[0137] 在某些优选实施方案中,式 I 的化合物具有 IIa 或 IIb 的结构:

[0138]



- [0139] 在其它优选实施方案中,式 I 的化合物选自由下列化合物组成的组:
- [0140] 1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-3-乙基-脲;
- [0141] N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-甲基磺酰胺;
- [0142] N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-3-基]-甲基磺酰胺;
- [0143] 6-(2-羟基-3'-甲基磺酰氨基联苯基-4-基)-6-甲基-庚酸甲酯;
- [0144] 1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;
- [0145] 1-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;
- [0146] 1-{2-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-乙基}-3-乙基-脲;
- [0147] N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]甲基磺酰胺;
- [0148] N-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-甲基磺酰胺;
- [0149] N-{2-[4'-(1,1-二甲基庚基)-2'-羟基联苯基-2-基]-乙基}-甲基磺酰胺;
- [0150] 1-{4'-[-1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基联苯基-3-基甲基}-3-乙基-脲;
- [0151] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;
- [0152] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲;
- [0153] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲;
- [0154] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基乙基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲;
- [0155] 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1-二甲基乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲;
- [0156] 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1-二甲基乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲;
- [0157] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲;
- [0158] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;
- [0159] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;
- [0160] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;
- [0161] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;
- [0162] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基-甲基]-3-(4-甲氧基苯基)-脲;
- [0163] {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲基}-乙酸乙酯;

[0164] 1-(4-二甲基氨基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲;

[0165] 1-(3-氰基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-脲;

[0166] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-3-(3-甲氧基苯基)-脲;

[0167] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-甲基-脲;

[0168] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-异丙基-脲;

[0169] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-(4-甲氧基苯基)-脲;

[0170] {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲基}-乙酸乙酯;

[0171] 1-(4-二甲基氨基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲;

[0172] 1-(3-氰基苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-脲;

[0173] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-3-(3-甲氧基苯基)-脲;

[0174] N-(4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-2,2-二甲基丙酰胺;

[0175] 1-(4-{2'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-3-异丙基脲;

[0176] 1-(4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-3-异丙基脲;

[0177] 乙基氨基甲酸 4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊酯;

[0178] 乙基氨基甲酸 4-{2'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊酯;

[0179] 吗啉-4-羧酸 (4-{3'-[(3-乙基脲基)-甲基]-2-羟基联苯基-4-基}-4-甲基戊基)-酰胺;

[0180] 四氢呋喃-2-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

[0181] 呋喃-2-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

[0182] 呋喃-3-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺;

[0183] 异噁唑-5-羧酸 [4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基

联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0184] 2,5-二甲基呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0185] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-烟酰胺；

[0186] 吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0187] 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0188] 5-甲基异噁唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0189] 噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0190] 5-氧-四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0191] [1,2,3]-噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0192] 5-甲基吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0193] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-1-羟基异烟酰胺 N-氧化物；

[0194] 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0195] 四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0196] 呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0197] 呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0198] 异噁唑-5-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0199] 2,5-二甲基呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0200] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-烟酰胺；

[0201] 吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0202] 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0203] 5-甲基异噁唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0204] 噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0205] 5-氧代四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0206] [1,2,3]-噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0207] 5-甲基吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-酰胺；

[0208] 四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0209] 呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-酰胺；

[0210] 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-3-基甲基]-甲苯磺酰胺；

[0211] 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基联苯基-2-基甲基]-甲苯磺酰胺；

[0212] 2-氨基-N-(4-(3'-(3-乙基脲基)-甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-2-甲基丙酰胺；

[0213] N-(4-(3'-(3-乙基脲基)-甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-烟酰胺；

[0214] 1-乙基-3-((2'-甲氧基-4'-(2-甲基-7-吗啉代-7-氧代庚-2-基)-联苯基-3-基)甲基)脲；

[0215] N-(4-(3'-(3-乙基脲基)-甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-新戊酰胺；

[0216] 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-7-吗啉代庚-2-基)-联苯基-3-基)甲基)-脲；

[0217] 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-5-(新戊基氨基)-戊-2-基)联苯基-3-基)-甲基)脲；以及

[0218] 其药用盐。

[0219] 在其它较优选实施方案中，式 I 的化合物选自由下列化合物组成的组：

[0220] 1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲；

[0221] N-(4-{3'-[3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺；

[0222] 吗啉-4-羧酸(4-{3'-[3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺；

[0223] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基

甲基]-3-甲基-脲；

[0224] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲；

[0225] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲；

[0226] 1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲；

[0227] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲；

[0228] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲；

[0229] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0230] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲；

[0231] 四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺；

[0232] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-甲基磺酰胺；

[0233] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲；

[0234] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲；

[0235] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲；

[0236] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲；

[0237] 1-乙基-3{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲；

[0238] 1-乙基-3{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲；

[0239] 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0240] 1-(4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲；

[0241] 乙基-氨基甲酸4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯；

[0242] 乙基-氨基甲酸4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯；

[0243] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯

基-2-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲；

[0244] {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯；

[0245] 1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲；

[0246] 1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲；

[0247] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲；

[0248] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲；

[0249] {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯；

[0250] 1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲；

[0251] 1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲；

[0252] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲；以及

[0253] 其药用盐。

[0254] 更优选式 I 的化合物选自由下列化合物组成的组：

[0255] 1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲；

[0256] N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺；

[0257] 吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺；

[0258] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-甲基-脲；

[0259] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0260] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲；

[0261] 1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲；

[0262] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲；

[0263] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0264] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

[0265] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲;

[0266] 四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺;

[0267] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-甲基磺酰胺;

[0268] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲;

[0269] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-丙基-脲;

[0270] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

[0271] 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-丙基-脲;

[0272] 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基-甲基}-脲;

[0273] 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基-甲基}-脲;以及

[0274] 其药用盐。

[0275] 更优选式 I 的化合物选自由下列化合物组成的组:

[0276] 1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲;

[0277] N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺;

[0278] 吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺;

[0279] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-甲基-脲;

[0280] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲;

[0281] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲;

[0282] 1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲;

[0283] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲;

[0284] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基

甲基]-3-乙基-脲；

[0285] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0286] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲；

[0287] 四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺；

[0288] N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-甲基磺酰胺；以及

[0289] 其药用盐。

[0290] 最优选式 I 的化合物选自由下列化合物组成的组：

[0291] 1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲；

[0292] N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺；

[0293] 吗啉-4-羧酸(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺；

[0294] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-甲基-脲；

[0295] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲；

[0296] 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲；以及

[0297] 其药用盐。

[0298] 应用于本发明的方法的化合物可以前药的形式存在。本文用到的“前药”意欲包括任何共价键合的载体，当对哺乳动物受试者施用这种前药时，其释放例如，根据式 I 或其它式的活性母体药物，或应用于本发明的体内方法的化合物。已知前药可以提高许多理想的药品特性（例如，溶解性，生物利用度，生产工艺，等），因此应用于本发明的方法的化合物，如果需要，可以以前药的形式施用。因此，本发明包括递送前药的方法。应用于本发明的化合物，例如式 I 的前药可以通过以下方式修饰化合物中的官能团来制备：通过常规操作或在体内将修饰与母体化合物相连。

[0299] 因此，前药包括，例如本文所述化合物，其中羟基，氨基，或羧基与任何基团键合，当对哺乳动物受试者施用前药时，该前药裂解分别形成游离羟基，游离氨基，或羧酸。实例包括，但不限于，醇和胺官能团的乙酸酯，甲酸酯和苯甲酸酯衍生物；以及烷基，碳环，芳基，和烷基芳基酯如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，环丙基，苯基，苯甲基，和苯乙基酯等等。

[0300] 化合物优选与药物载体结合，药物载体的选择基于选定的给药途径和描述于，例如其公开内容以全文引入本文作为参考的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) 中的一般药学实践。

[0301] 尽管本发明的化合物可以以纯化学品给药, 仍然优选活性成分以药物组合物形式出现。本发明因此进一步提供了包括本发明的一或多种大麻样物质受体调节剂化合物, 和一或多种药用载体, 以及任选地其它治疗性和 / 或预防性成分的药物组合物。载体必须是在与组合物的其它成分相容及对其受者无害的意义上可接受的。

[0302] 根据本发明的某些实施方案, 本发明的组合物进一步包括至少一种大麻样物质。可获得多种适用于本发明的方法和组合物的大麻样物质。一般来说, 仅仅需要大麻样物质提供预期效应 (例如, 疼痛减轻), 并可并入本发明的组合产物和方法 (在下文详细讨论) 中。在优选实施方案中, 本发明的方法和组合物可包括选自  $\Delta^9$ -四氢大麻酚和大麻二酚, 及其混合物的大麻样物质。

[0303] 另外, 根据本发明的某些实施方案, 本发明的组合物进一步包括至少一种阿片样物质。可获得大量适用于本发明的方法和组合物的阿片样物质。一般来说, 仅仅需要阿片样物质提供预期效应 (例如, 疼痛减轻), 并可并入本发明的组合产物和方法 (在下文详细讨论) 中。在优选实施方案中, 本发明的方法和组合物包括选自阿芬太尼, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 可待因, 地佐辛, 二氢可待因, 芬太尼, 氢可酮, 氢吗啡酮, 左啡诺, 洛哌丁胺, 哌替啶, 美沙酮, 吗啡, 纳布啡, 羟可酮, 羟吗啡酮, 喷他佐辛, 丙吡胺, 丙氧芬, 舒芬太尼和 / 或曲马多的阿片样物质。较优选阿片样物质选自吗啡, 可待因, 羟可酮, 氢可酮, 二氢可待因, 丙氧芬, 芬太尼, 曲马多, 及其混合物。

[0304] 或者, 根据本发明的某些其它实施方案, 本发明的组合物进一步包括至少一种止痛剂, 如, 例如环氧合酶 2 (COX2) 抑制剂, 阿司匹林, 乙酰氨基酚, 布洛芬, 萘普生, 等等, 及其混合物。一般来说, 仅仅需要止痛剂提供预期效应 (例如, 疼痛减轻), 并可并入本发明的组合产物和方法 (在下文详细讨论) 中。

[0305] 或者, 根据本发明的另外一些实施方案, 本发明的组合物进一步包括至少一种治疗剂, 该治疗剂选自抗癫痫剂, 如卡马西平, 加巴喷丁, 拉莫三嗪, 和苯妥英, 抗抑郁剂, 如阿米替林, N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 离子通道拮抗剂, 烟碱受体激动剂以及抗帕金森病 (anti-Parkinson's) 剂, 如丙炔苯丙胺 (deprenyl), 金刚胺, 左旋多巴, 和卡比多巴。一般来说, 仅仅需要抗癫痫剂, 抗抑郁剂, N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 离子通道拮抗剂, 烟碱受体激动剂, 或抗帕金森病 (anti-Parkinson's) 剂提供预期效应 (例如, 抑制癫痫, 减轻抑郁, 等等), 并可并入本发明的组合产物和方法 (在下文详细讨论) 中。

[0306] 本发明的化合物可以通过医学领域已为大家接受的任何常规技术以有效量给药。应用于本发明的方法的化合物, 包括例如, 式 I, IIa, 或 IIb 的化合物, 可通过任何能使活性成分与其在患者体内的位点或作用位点接触的方法给药。这些化合物可作为单一的治疗性成分或与其它治疗剂组合, 通过任何可用于药品的常规方法给药。例如, 它们可以作为药物组合物中唯一的活性成分给药, 或者与其它治疗性活性成分组合使用。

[0307] 本发明的化合物可以多种适合于选定的给药途径, 例如口服或肠外给药的形式施用给哺乳动物宿主。肠外给药方式在这方面包括以下途径的给药方式: 静脉内, 肌内, 皮下, 眼内, 滑膜内, 跨上皮包括透皮, 经眼, 舌下和经颊; 局部包括经眼, 皮肤, 眼球, 通过吸入剂, 气雾剂和直肠内吸剂的直肠和鼻吸入。

[0308] 活性化合物可以口服给药, 例如, 与惰性稀释剂或与可吸收的食用载体一起, 或者装入硬或软明胶囊壳, 或者压制成片剂, 或者直接与食品混合。为口服治疗性给药, 活

性成分可以与赋形剂混合,以可吞咽片,颊含片,锭剂,胶囊,酏剂,混悬剂,糖浆剂,干胶片(wafers)等形式使用。在这类治疗有效组合物中的活性化合物的量优选将获得适宜剂量的量。根据本发明,可以制备优选组合物或制剂以使一个口服剂量单位形式包含从约 0.1 至约 1000mg 的活性化合物。

[0309] 片剂,锭剂,丸剂,胶囊剂等同样可以包含一种或多种下列成分:粘合剂,如黄耆胶,阿拉伯胶,玉米淀粉或明胶;赋形剂,如磷酸二钙;崩解剂,如玉米淀粉,土豆淀粉,海藻酸等;润滑剂,如硬脂酸镁;甜味剂,如蔗糖,乳糖或糖精;或芳香剂,如薄荷油,冬青油或草莓香精。剂量单位形式为胶囊时,其除了包含上述类型的原料外,还可能包含液体载体。各种其它原料可以作为包衣或以其它方式修饰剂量单位的物理形式。例如,片剂,丸剂,或胶囊可以用虫胶,糖或这两者包衣。糖浆剂或酏剂可以包含活性化合物,作为甜味剂的蔗糖,作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯或羟苯甲酸丙酯,染料和香精,如樱桃或橙香精。当然,任何用于制备任何剂量单位形式的材料优选药用纯的并且在其用量下几乎无毒的。此外,活性化合物可以制成缓释制剂和剂型。

[0310] 活性化合物也可以肠外或腹膜腔内给药。作为游离碱或药理上可接受的盐的活性化合物,其溶液可以在水中适量加入表面活性剂,如羟丙基纤维素而制得。也可以在甘油,液态聚乙二醇,及其混合物中和在油类中制备分散体。在一般的储存和使用情况下,这些制剂可以包含防腐剂以防止微生物生长。

[0311] 适于注射用的剂型包括,例如,无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,剂型优选无菌液体以提供易注射性。优选在生产 and 储存条件下稳定并且优选防腐处理以避免微生物如细菌和真菌污染。载体可以是溶剂或分散介质,包括例如水,乙醇,多元醇(例如,甘油,丙二醇,液态聚乙二醇等),其合适的混合物,和植物油类。适当的流动性可以保持,例如通过使用包衣如卵磷脂,在分散体中通过保持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂。防止微生物的作用可通过各种抗细菌和抗真菌剂完成,例如,羟苯甲酸酯类,氯丁醇,苯酚,山梨酸,硫柳汞等。在许多情况下,优选包括等渗剂,例如糖类或氯化钠。可注射组合物的延时吸收可以通过使用延缓吸收的成分,例如单硬脂酸铝和明胶来完成。

[0312] 无菌可注射溶液可通过将活性化合物以要求数量合并入适当的溶剂中,根据需要加入上面列举的各种其它成分,然后过滤除菌而制得。一般地,分散体可通过将无菌活性成分加入至含有基础分散介质及需要的上面列举的那些其它成分的无菌赋形剂中而制得。在为制备无菌可注射溶液用的无菌粉末的情况下,优选制备方法包括真空干燥和冷冻干燥技术,产生来自先前无菌过滤的溶液的活性化合物及任何需要的附加成分的粉末。

[0313] 本发明的治疗性化合物可以单独或与药用载体组合给药于患者。如上文提到的,活性化合物和载体的相对比例通过例如,化合物的溶解性和化学性质,选定的给药途径和一般药学实践确定。

[0314] 本发明的化合物的最适于预防或治疗的剂量根据给药形式,选定的特定化合物和接受治疗的特定患者的生理特性的改变而改变。通常地,最初采用小剂量,如果需要,再小增量地提高至在这种情况下达到预期效果。一般来说,口服给药要求较高剂量。

[0315] 本发明的组合产物,如包括大麻样物质和/或阿片样物质与式 I, IIa, 或 IIb 的化合物的组合的药物组合物,也可以任何本文所述那些剂型存在,也可以通过本文所述各种

方式给药。在优选实施方案中,本发明的组合产物以单个剂型(即,组合起来在一个胶囊,片,粉末,或液体等中)配制在一起。当组合产物没有配制在单个剂型中时,大麻样物质和/或阿片样化合物以及式 I, IIa, 或 IIb 的化合物可以在同一时间给药(即,合并地),或以任意顺序给药。当非同一时间给药时,大麻样物质和/或阿片样物质及式 I, IIa, 或 IIb 的化合物的给药优选间隔小于约一小时,较优选间隔小于约 30 分钟,更优选间隔小于约 15 分钟,最优选间隔小于约 5 分钟。本发明的组合产物的优选给药方法是口服,尽管上文所述其它给药途径在本发明范围内。虽然优选大麻样物质和/或阿片样物质及式 I, IIa, 或 IIb 的化合物均以同样方式给药(即,例如,均为口服),但是如果需要,它们也可以不同的方式给药(即,例如,组合产物的一种组份以口服给药,另一组份以静脉注射给药)。本发明的组合产物的剂量根据各种因素,如特定成分的药效学特性及其给药方式和途径,受者的年龄,健康状况和体重,病症的性质和程度,联合治疗的类别,治疗次数,及预期效应的改变而改变。

[0316] 虽然本领域技术人员一旦备有本发明公开内容即可容易地确定本发明的组合产物的正确剂量,但是以普遍指导的形式,大麻样物质和/或阿片样化合物与式 I, IIa, 或 IIb 的化合物组合,例如,通常日剂量范围为每公斤患者体重约 0.01 至约 100 毫克的大麻样物质和/或阿片样物质(以及在该范围内的所有组合和亚组合)和约 0.001 至约 100 毫克的式 I, IIa, 或 IIb 的化合物,(在该范围内的所有组合和亚组合)。优选日剂量为每公斤患者体重约 0.1 至约 10 毫克的大麻样物质和/或阿片样物质以及约 0.01 至约 10 毫克的式 I, IIa, 或 IIb 的化合物。更优选日剂量为每公斤患者体重约 1.0 毫克的大麻样物质和/或阿片样物质以及约 0.1 毫克的式 I, IIa, 或 IIb 的化合物。关于这类组合产物的代表剂型,如片剂,大麻样物质化合物(例如, $\Delta^9$ -四氢大麻酚或大麻二酚)和/或阿片样化合物(例如,吗啡)的量一般为约 15 至约 200 毫克,式 I, IIa, 或 IIb 的化合物的量为约 0.1 至约 4 毫克。

[0317] 尤其是,当以单个剂型提供时,在组合的活性成分(例如,大麻样物质和式 I, IIa, 或 IIb 的化合物)间存在着化学相互作用的可能性。为此,本发明的组合产物的优选剂型被配制成,即尽管活性成分被组合在单个剂型内,但活性成分间的物理接触被最小化(即,减少)。

[0318] 为使接触最小化,本发明的一个产物口服给药的实施方案提供了一类组合产物,其中一种活性成分是肠溶包衣的。给一或多种活性成分包肠衣,不仅可以使组合的活性成分间的接触最小化,还可以这样控制这些组份中的一个在胃肠道的释放,即这些组份中的一个在胃中不释放,但却在肠内释放。本发明的另一要求口服给药的实施方案提供了一类组合产物,其中的一个活性成分用缓释材料包衣,这种缓释材料实现在胃肠道的缓慢释放,同时也使组合的活性成分间的物理接触的最小化得以实现。而且,缓释组份可以另外包肠衣,这样该组份的释放就仅发生在肠道里。还有另一种方法包含在组合产物的剂型内,其中,为了进一步隔离活性组份,一个组份用缓释和/或肠释(enteric release)聚合物包衣,其它组份也用如低粘度级羟丙甲基纤维素(HPMC)或其它合适的本技术领域所公知的材料那样的聚合物包衣。聚合物包衣用于形成额外的屏障以阻碍与其它组份的相互作用。

[0319] 本发明的组合产物的剂型,其中一个活性成分是肠溶包衣的,可以是这样的片剂形式,肠溶包衣组份和另一活性成分混合在一起,然后压制成片,或者,肠溶包衣组份压制成一个片层(tablet layer),另一活性成分压制成附加层。任选地,为进一步隔离这两

层,一个或多个安慰剂层可以存在于活性成分的层之间。此外,本发明的剂型可以是胶囊形式,其中一个活性成分被压制成片或大量微片,微粒 (particles),颗粒 (granules) 或 non-perils 的形式,随后进行肠溶包衣。然后,随同另一活性成分的颗粒化一起将这些包肠衣的微片,微粒 (particles),颗粒 (granules) 或 non-perils 装入胶囊或者压入胶囊。

[0320] 这些以及其它使本发明的组合产物的组份间的接触最小化的方法,不管是以单个剂型给药还是以单独形式但在同一时间以同一方式给药,对一旦备有本发明公开内容的本领域技术人员都是显而易见的。

[0321] 需要进一步认识的是,化合物,或其活性盐或衍生物用于治疗所需要的量将不仅随着选定的特定盐的变化而变化,而且随着给药途径,所治疗疾病的性质以及患者的年龄和健康状况的变化而变化,并最终由巡诊医师或临床医生判断。

[0322] 需要的剂量可以便利地存在于单剂量中,也可以以适宜的时间间隔,例如,每天二,三,四或四个以上亚剂量 (sub-dose) 分剂量给药。亚剂量本身可以进一步分开,例如形成多次离散宽间隔给药;如经吹入器多次吸入,或用多滴滴剂滴眼。

[0323] 运用本领域技术人员所公知的技术,也可以以控制化合物释放的形式规定剂量。

[0324] 用于例如治疗疼痛的药用包 (pharmaceutical kit),其包括在一个或多个无菌容器内的有效治疗量的大麻样物质和 / 或阿片样物质以及有效治疗量的本发明的苯基化合物,也在本发明的范围内。容器的无菌化使用本领域技术人员所公知的常规灭菌方法实现。原料的无菌容器根据需要,包括分开的容器,或者一个或多个以 UNIVAL™ 两部 (two-part) 容器 (获自 Abbott Labs,芝加哥,伊利诺斯州) 为例的多部 (multi-part) 容器。如上所述,阿片样物质或大麻样物质化合物和式 I, IIa, 或 IIb 的化合物可以分开,或并入单个剂型中。这类药用包 (pharmaceutical kit) 如果需要,进一步包括一个或多个各种常规药用包组份,如,一种或多种药用载体,用来混合组份的附加小瓶,等等,这对本领域技术人员是显而易见的。显示给药组分的用量,给药指导原则,和 / 或混合组份的指导原则的用法说明,如说明书或标签,也可包含在药用包内。

[0325] 本发明的化合物可用于结合大麻样物质受体,较优选 CB1 和 CB2 大麻样物质受体的方法。这样的结合通过有效量的式 I, IIa, 或 IIb 的化合物与受体接触来完成。大麻样物质受体可以位于中枢神经系统或位于中枢神经系统外围,或者位于以上两种位置。接触的步骤优选在水性介质中完成,水性介质优选为生理相关离子强度, pH, 等。

[0326] 在某些优选实施方案中,本发明的化合物,药物组合物及方法包括外周大麻样物质受体激动剂化合物。术语“外周”指明了化合物主要作用于中枢神经系统外部的生理系统和组分。在优选形式中,应用于本发明的方法的外周受体激动剂化合物表现出对外周神经组织的高活性水平,同时表现出降低的中枢神经系统活性,并且优选几乎无中枢神经系统活性。本文用到的短语“几乎无中枢神经系统活性”表示少于约 20% 的应用于本发明的方法的化合物的生理活性显示于中枢神经系统,优选少于约 15%,较优选少于约 10%,更优选少于约 5%,最优选 0% 的应用于本发明的方法的化合物的生理活性表现于中枢神经系统。

[0327] 另外,在本发明的某些实施方案中,给药以激动外周大麻样物质受体的化合物优选几乎不通过血脑屏障,因此降低了发现于血-脑渗透大麻样物质激动剂如  $\Delta^9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta^9$ -THC) 的典型的中枢副作用。血脑渗透大麻样物质激动剂的中枢副作用限制了其

临床应用,如其在减轻疼痛方面的应用。本文用到的短语“几乎不通过”表示少于以重量计约 30%的应用于本发明的方法的化合物穿过了血脑屏障,优选少于以重量计约 15%,较优选少于以重量计约 10%,更优选少于以重量计约 5%,最优选以重量计 0%的化合物穿过了血脑屏障。所选化合物可以通过静脉给药后测定在血浆和脑中的水平来评价其在中枢神经系统的渗透性。

[0328] 在优选实施方案中,本发明的化合物表现出对大麻样物质受体的活性,包括与其结合。本发明的化合物优选为大麻样物质受体激动剂。因此,在某些实施方案中,本发明部分地涉及结合需要其的患者的大麻样物质受体的方法,包括对所述患者施用含有效量的本发明的化合物,优选式 I 的化合物的组合物的步骤。在优选形式中,可被本发明的化合物结合的大麻样物质受体是 CB1 和 / 或 CB2 大麻样物质受体。在某些较优选实施方案中,这样结合的大麻样物质受体位于中枢神经系统。在其它较优选实施方案中,这样结合的大麻样物质受体位于中枢神经系统外周。此外,在一些优选实施方案中,相对于 CB1 受体,本发明的化合物选择性结合 CB2 大麻样物质受体。或者,相对于 CB2 受体,本发明的化合物选择性结合 CB1 大麻样物质受体。同样在优选形式中,本发明的化合物几乎不通过血脑屏障。

[0329] 由于本发明的化合物对大麻样物质受体的活性,本发明进一步专注于其在治疗或预防与大麻样物质受体相关疾病方面的应用。本发明的化合物优选用于治疗或预防选自包括疼痛,胃肠道机能失调,泌尿生殖系机能失调,炎症性机能失调,青光眼,自身免疫疾病,缺血性疾病,免疫相关机能失调,和神经退行性疾病的疾病或机能失调。

[0330] 在包括治疗或预防疼痛的实施方案中,疼痛可以是炎性痛,神经性痛,内脏痛,手术疼痛,包括手术中发生的疼痛或手术后发生的疼痛(即,术后疼痛),或癌症相关的疼痛。在某些较优选实施方案中,本发明的改善疼痛的方法进一步包括以组合产物和 / 或组合治疗的形式给患者施用至少一种阿片样物质。合适的阿片样物质包括,例如,阿芬太尼,丁丙诺啡,布托啡诺,可待因,地佐辛,二氢可待因,芬太尼,氢可酮,氢吗啡酮,左啡诺,洛哌丁胺,哌替啶,美沙酮,吗啡,纳布啡,羟可酮,羟吗啡酮,喷他佐辛,丙吡胺,丙氧芬,舒芬太尼或曲马多,及其混合物。在包括治疗或预防神经性痛的实施方案中,本发明的方法进一步包括以组合产物和 / 或组合治疗的形式给患者施用可待因,卡马西平,加巴喷丁,拉莫三嗪,苯妥英,阿米替林,N- 甲基 -D- 门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂,离子通道拮抗剂,或烟碱受体激动剂,或其混合物。

[0331] 可用本发明的化合物及方法治疗的胃肠道机能失调包括,例如,恶心,呕吐,食欲减退,恶病质,腹泻,炎性肠病,或肠易激综合征。

[0332] 可用本发明的化合物及方法治疗的泌尿生殖系机能失调包括,例如,膀胱功能紊乱或肾炎。

[0333] 可用本发明的化合物及方法治疗的自身免疫疾病包括,例如,多发性硬化,类风湿性关节炎,银屑病,克罗恩氏病 (Crohn's Disease),系统性红斑狼疮,重症肌无力, I 型糖尿病,骨质疏松,或其组合。

[0334] 可用本发明的化合物及方法治疗的缺血性疾病包括,例如,肾缺血,脑卒中,脑缺血,或其组合。

[0335] 可用本发明的化合物及方法治疗的免疫相关机能失调包括,例如,哮喘,慢性阻塞性肺病,气肿,支气管炎,过敏反应,器官移植的组织排斥反应,乳糜泻,干燥综合征 (Sjögren's Syndrome),或其组合。

ren's syndrome), 或其组合。

[0336] 可用本发明的化合物及方法治疗的神经退行性疾病包括, 例如, 帕金森病, 阿尔茨海默病, 亨廷顿舞蹈病, 肌萎缩侧索硬化症, 或其组合。在某些优选实施方案中, 这些方法进一步包括以组合产物和 / 或组合治疗的形式给患者施用丙炔苯丙胺 (deprenyl), 金刚胺, 左旋多巴, 或卡比多巴。

[0337] 可用本发明的化合物及方法治疗的缺血或再灌注效应包括, 例如, 心律失常或高血压。

[0338] 在其它优选实施方案中, 本发明部分地涉及诱导恶性细胞凋亡的方法, 包括使所述细胞与有效量的本发明的化合物接触的步骤。在某些较优选实施方案中, 细胞凋亡发生在体外。在其它较优选实施方案中, 细胞凋亡发生在体内。

[0339] 在又一些其它优选实施方案中, 本发明涉及调节食欲的方法, 包括给需要其的患者施用有效量的大麻样物质受体激动剂化合物的步骤。在这些实施方案中的某些方案中, 调节包括刺激食欲。

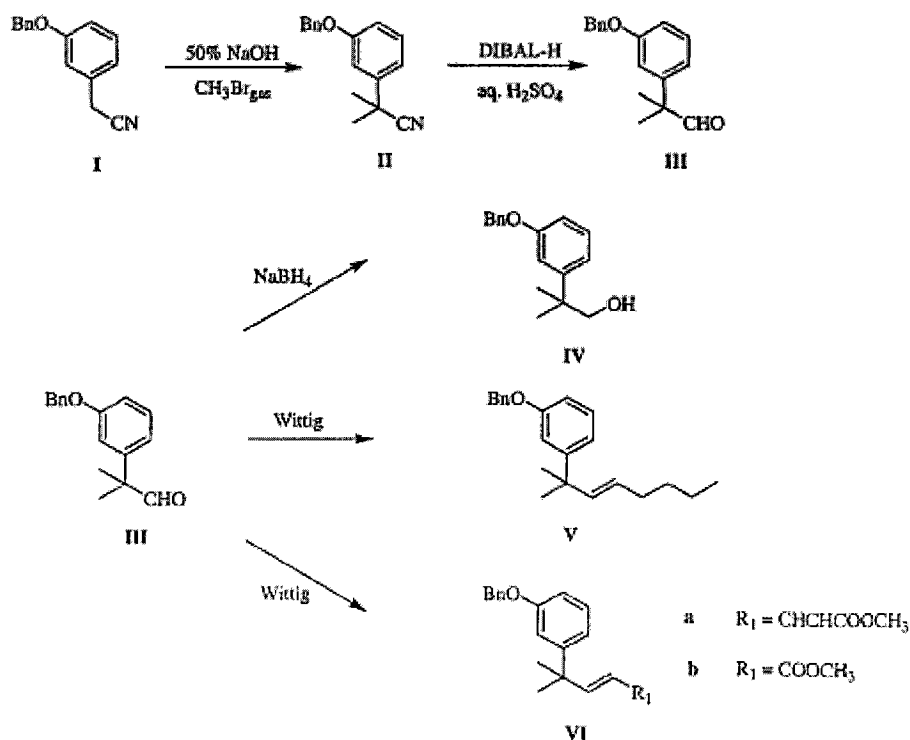
[0340] 制备方法

[0341] 实施例中的非限制性化合物 1-78 依据概述于流程图 1-9 中的普通合成方法来制备本发明的化合物。

[0342] 用溴甲烷气体在 NaOH/DMSO 中将市场上可以买到的 (3- 苄氧基 - 苯基) - 乙腈 (I) 转化为 2-(3- 苄氧基 - 苯基) - 2- 甲基 - 丙腈 (II), 然后用 DIBAL-H 还原产生 2-(3- 苄氧基 - 苯基) - 2- 甲基丙醛 (III)。用 NaBH<sub>4</sub> 进一步还原 III 得到 2-(3- 苄氧基 - 苯基) - 2- 甲基 - 丙 - 1- 醇 (IV)。III 与戊基三苯基溴化磷, 三甲基 - 4- 磷酸丁烯酸酯和三甲基磷酸乙酸酯的 Wittig 反应, 分别产生 1-(1,1- 二甲基 - 庚 - 2- 烯基) - 3- 苯乙基 - 苯 (V), 6-(3- 苄氧基 - 苯基) - 6- 甲基 - 庚 - 2,4- 二烯酸甲酯 (VIa), 和 4-(3- 苄氧基 - 苯基) - 4- 甲基 - 戊 - 2- 烯酸甲酯 (VIb) (流程图 1)。

[0343] 流程图 1 :

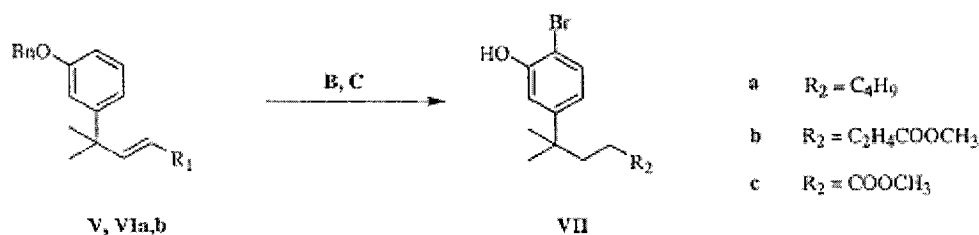
[0344]



[0345] 将 Wittig 反应产物 V, VIa, 和 VIb 去保护并溴化得到游离溴苯酚 VIIa-VIIc (流程图 2)。

[0346] 流程图 2 :

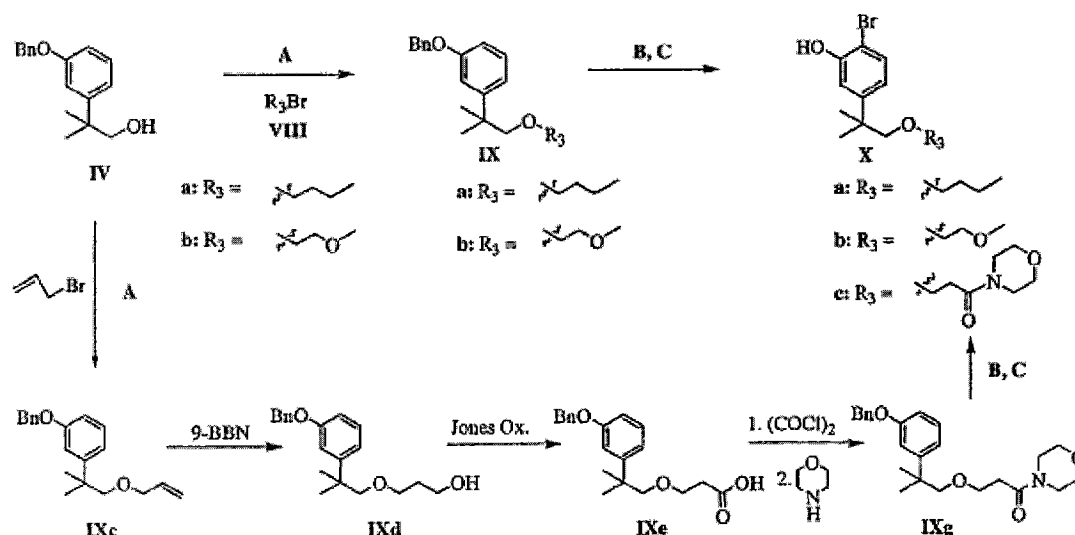
[0347]



[0348] 用 1- 溴丁烷和 2- 甲氧基溴乙烷将 2-(3- 苄氧基 - 苯基) -2- 甲基 - 丙 -1- 醇 (IV) 烷基化, 产生醚衍生物 IXa 和 IXb。将 IV 用溴丙烯烷基化, 然后中间体 IXc 与 9-BBN 反应 (J. Chen 等 . J. Organomet. Chem. 1978, 156(1), 213), 随后发生 Jones 氧化 (J. L. Adad 等 . J. Org. Chem. 2000, 65, 8582) 得到酸 IXe, IXe 转化成酰氯 IXf 并与吗啉偶联, 产生酰胺 IXg。IXa, IXb 和 IXg 去保护后, 用  $\text{Br}_2$  在  $\text{CCl}_4$  中溴化产生溴苯酚 Xa-Xc (流程图 3)。

[0349] 流程图 3 :

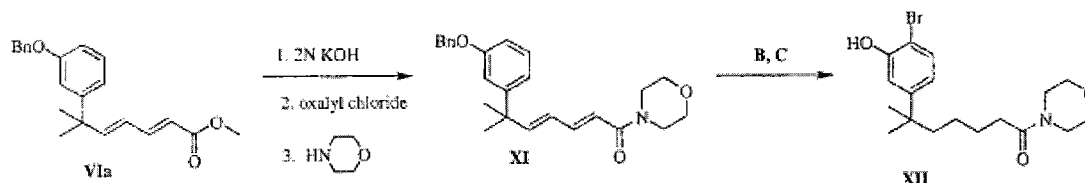
[0350]



[0351] Wittig 反应产物 VIa 经水解转化成酰氯并与吗啉偶联得到酰胺 XI。去保护后用  $\text{Br}_2$  在  $\text{CCl}_4$  中溴化产生溴苯酚 XII (流程图 4)。

[0352] 流程图 4 :

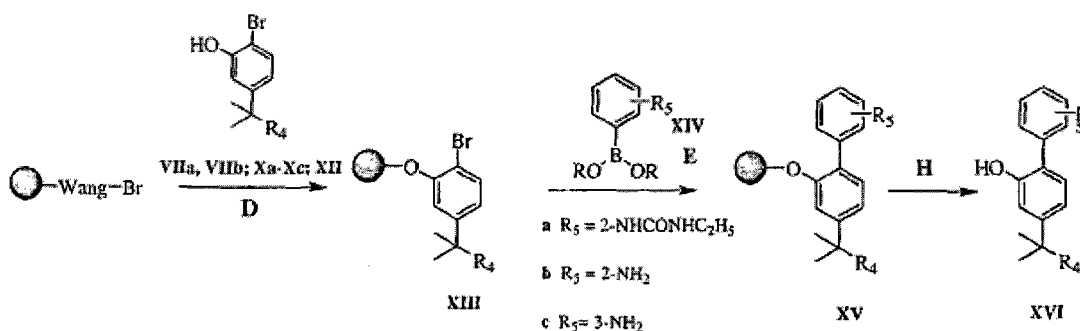
[0353]



[0354] 用标准烷基化条件 (通用程序 A) 将溴苯酚 VIIa, VIIb, Xa-Xc 和 XII 与溴-Wang (bromo-Wang) 树脂结合。树脂结合的溴-苯酚 XIII 与若干硼化物 (boronate) XIVa-XIVe 在标准条件下发生 Suzuki 偶联反应得到联苯基 XV。用 TFA/二氯甲烷将 XVa 从树脂上裂解得到化合物 1。树脂结合胺 XVb 和 XVc 经甲烷磺酰氯处理, 树脂结合邻苯二甲酰亚胺 XVID 和 XVIDe 经肼裂解, 所得胺 XVII 与各种异氰酸酯 XVIII 偶联产生脲, 与杂环羧酸 XX 产生酰胺, 与磺酰氯 XXII 产生磺酰胺。最终产物 XIX (化合物 5-7 和 11-34), XXI (化合物 41-70) 和 XXIII (化合物 2-4, 8-10, 71, 72) 通过用 TFA/二氯甲烷从树脂上裂解得到 (流程图 5)。

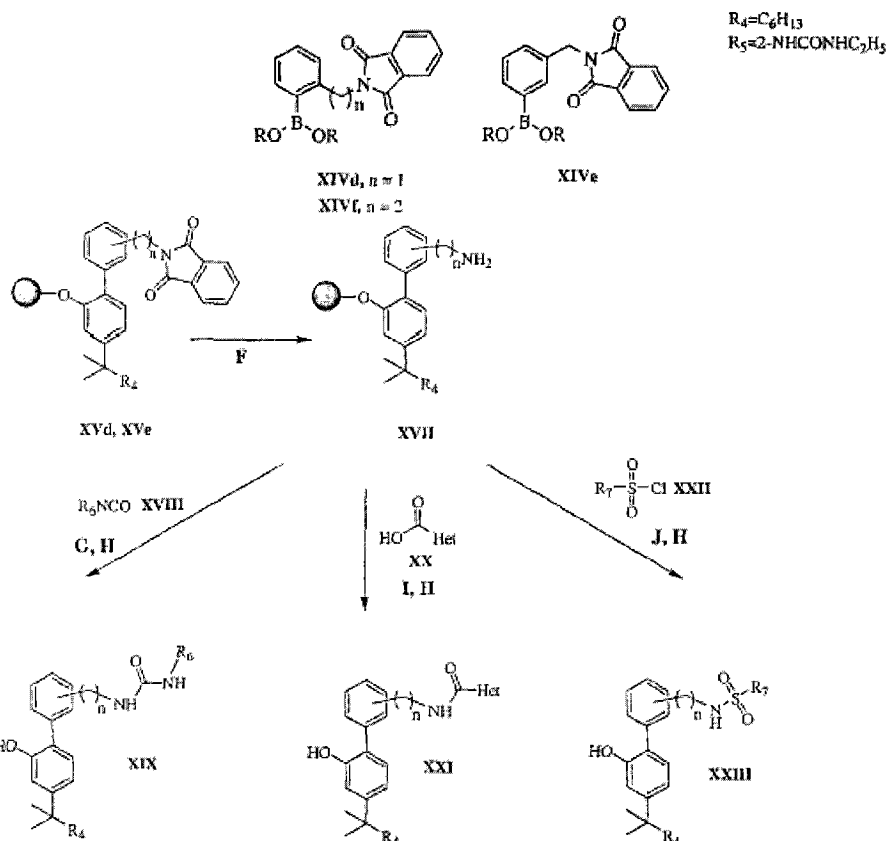
[0355] 流程图 5 :

[0356]



[0357] 化合物 1

[0358]



[0359] 化合物 5-7, 11-34 化合物 41-70 化合物 2-4, 8-10, 71, 72

[0360]  $R_4$  等于：

[0361]

化合物 2, 3, 5-10:

化合物 4:

化合物 12-14:

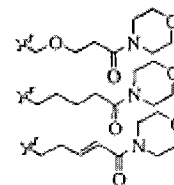
化合物 16-17:



化合物 11:

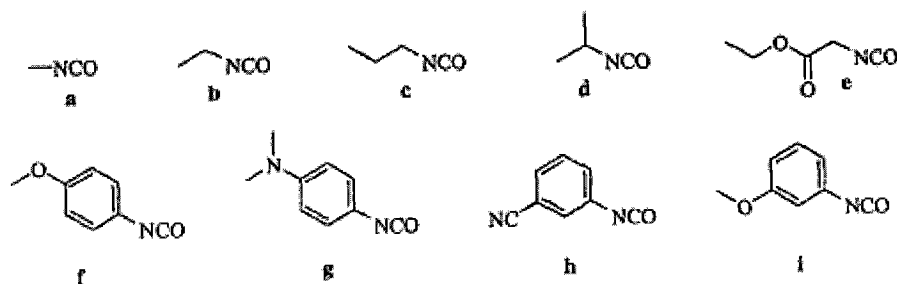
化合物 18, 20-34, 41-72:

化合物 19:



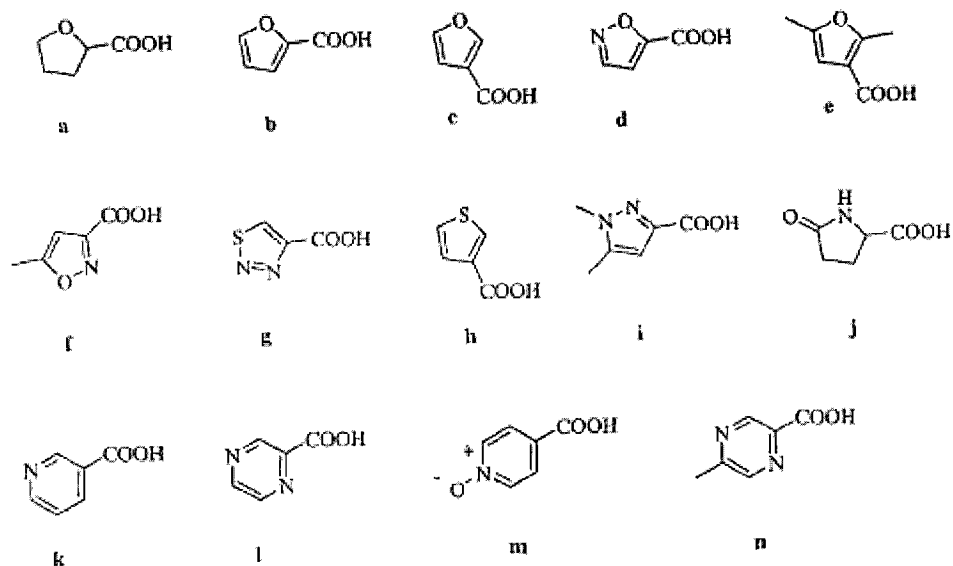
[0362] 异氰酸酯  $R_6NCO$  XVIII:

[0363]



[0364] 羧酸  $Het-COOH$  XX:

[0365]



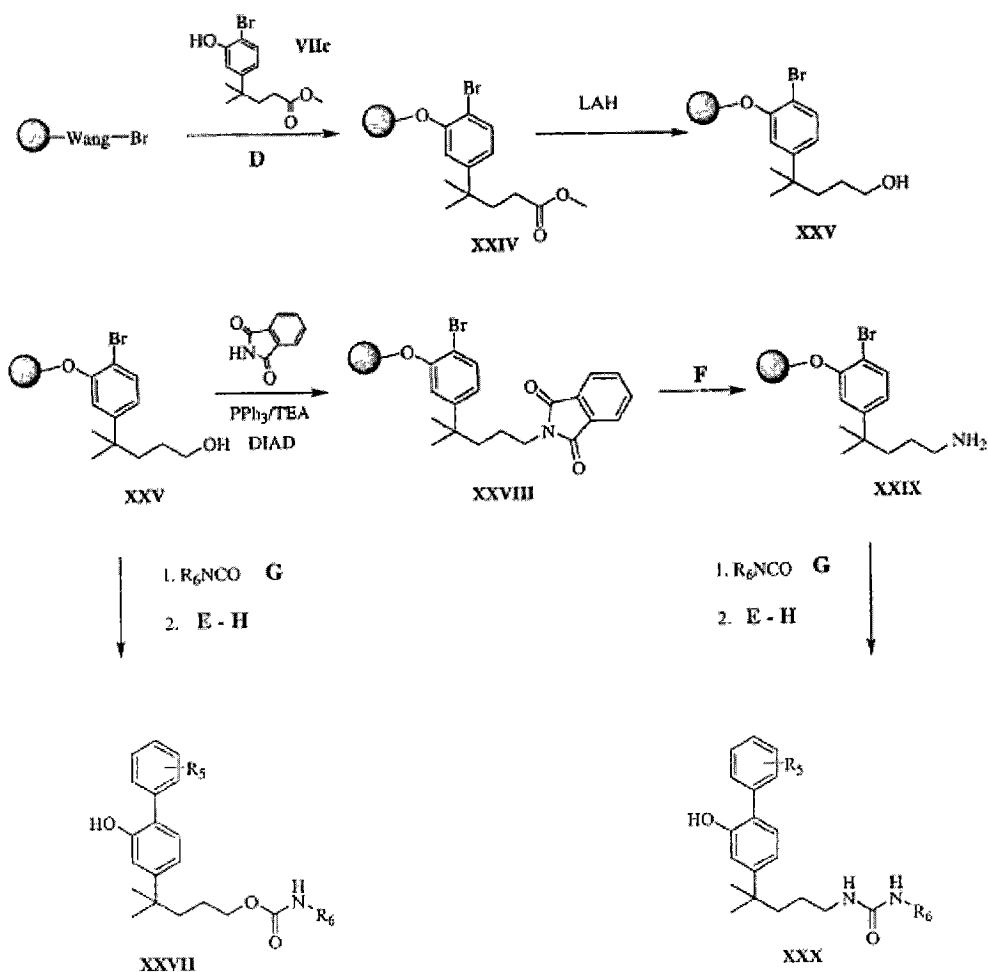
[0366] 磺酰胺  $R_7SO_2Cl$  XXII :

[0367] 甲烷磺酰氯

[0368] 用标准烷基化条件将苯酚 VIIc 与溴 -Wang (bromo-Wang) 树脂结合 (流程图 6)。

[0369] 流程图 6 :

[0370]



[0371] 化合物 38

[0372]  $R_5 = 3-CH_2NHCONHC_2H_5$

化合物 36

$R_5 = 2-CH_2NHCONHC_2H_5$

[0373]  $R_6 = C_2H_5$  $R_6 = C_2H_5$ 

[0374] 化合物 39

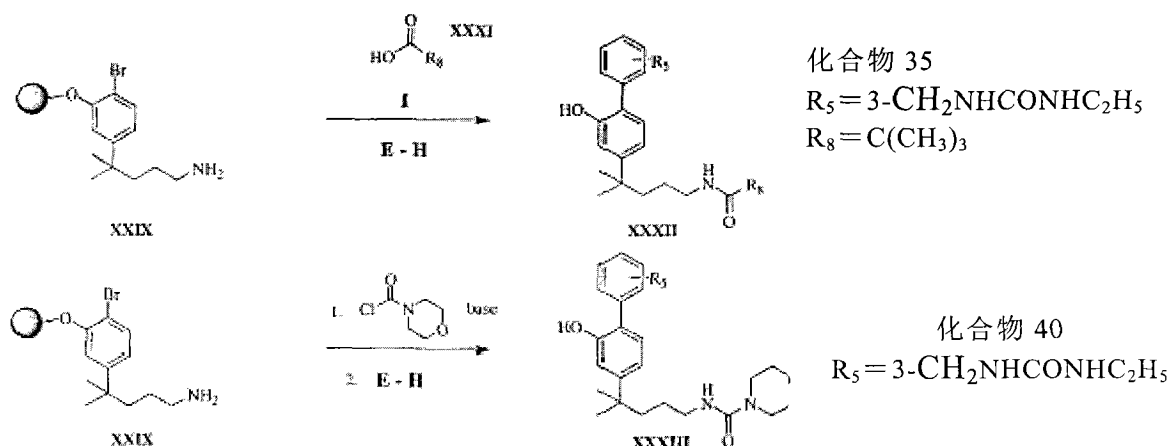
化合物 37

[0375]  $R_5 = 2-CH_2NHCONHC_2H_5$  $R_5 = 3-CH_2NHCONHC_2H_5$ [0376]  $R_6 = C_2H_5$  $R_6 = C_2H_5$ 

[0377] 所得树脂结合的酯 XXIV 用 LAH 在四氢呋喃中还原成醇 XXV。所得醇 XXV 通过 Mitsunobu 偶联成邻苯二甲酰亚胺 XXVIII, 然后 XXVIII 肼裂解, 转化为胺 XXIX。中间体树脂结合的胺 XXIX 与异氰酸酯反应生成脲。与硼化物 XIV 发生 Suzuki 偶联 (与流程图 5 类似), 邻苯二甲酰亚胺裂解, 转化成脲, 然后从树脂 TFA 裂解得到最终产物 XXX (化合物 36 和 37)。醇 XXV 与异氰酸酯反应, 然后依次发生 Suzuki 偶联, 脲生成, 从树脂裂解得到氨基酯 XXVII (流程图 6) (化合物 38 和 39)。树脂结合胺 XXIX 以 PyBrop 作为偶联剂与一系列羧酸反应, 然后依次发生 Suzuki 偶联, 邻苯二甲酰亚胺裂解, 脲生成, 从树脂裂解得到翻转的酰胺 XXXII (化合物 35, 流程图 7)。树脂结合胺 XXIX 与吗啉碳酰氯反应, 然后依次发生 Suzuki 偶联, 脲生成和从树脂裂解, 得到取代的脲 XXXIII (化合物 40, 流程图 7)。

[0378] 流程图 7 :

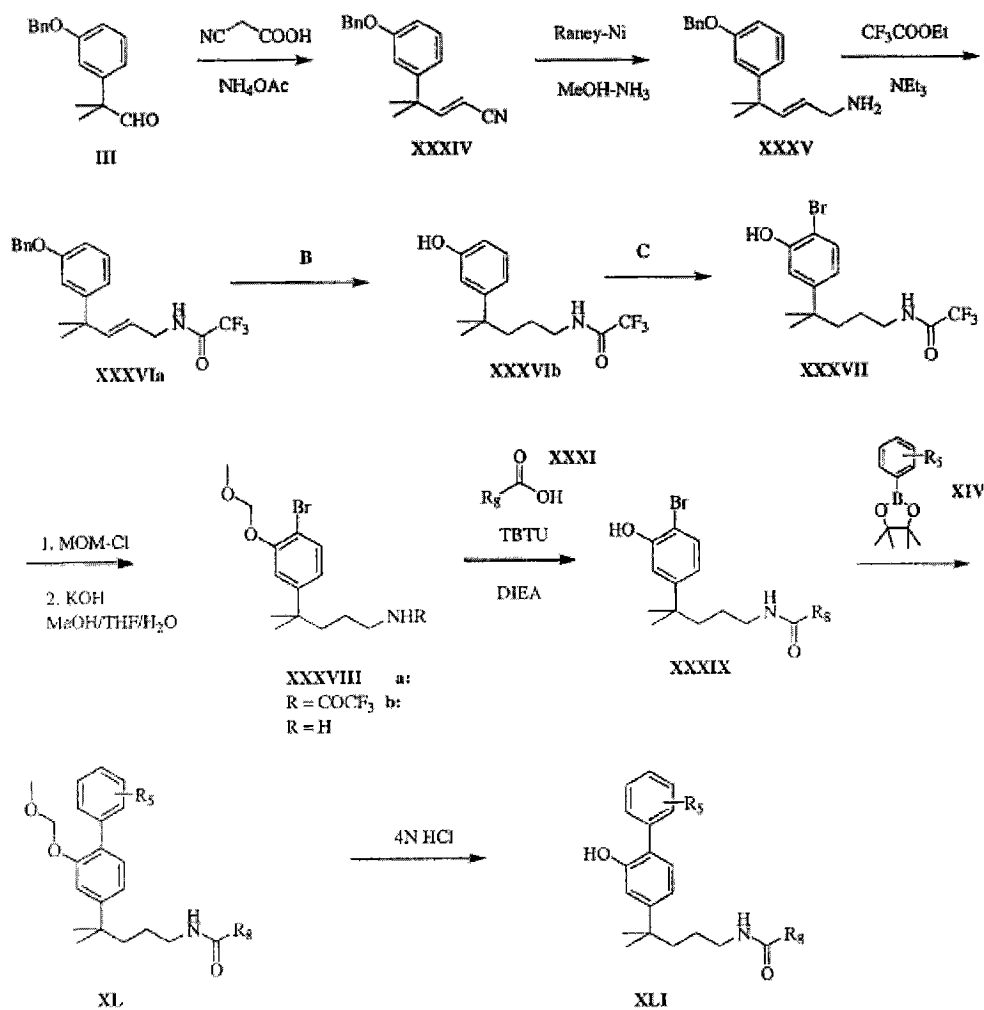
[0379]



[0380] 醛 III 与 2-氰基乙酸缩合形成腈 XXXIV。经 Raney 镍还原生成胺 XXXV, 用三氟乙酸乙酯和三乙基胺将 XXXV 转化成三氟乙酰胺 XXXVIa。经氢化反应 (通用程序 B) 和溴化反应 (通用程序 C) 得到中间体 XXXVII。用 MOM-氯保护酚然后碱水解得到胺 XXXVIIIb。用 O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU) 和 DIEA 在乙腈中完成与酸 XXXI 的酰胺化偶合形成 XXXIX。化合物 73 通过与 2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸发生 TBTU 偶联, 然后与 1-乙基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)脲 XIVg 发生 Suzuki 偶联, 最后用 4N HCl 在二氧杂环己烷中去保护而得到。化合物 74 通过与烟酸发生 TBTU 偶联, 然后与 1-乙基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)脲 XIVg 发生 Suzuki 偶联, 最后用 4N HCl 在二氧杂环己烷中去保护而得到 (流程图 8)。

[0381] 流程图 8 :

[0382]



[0383] 化合物 73

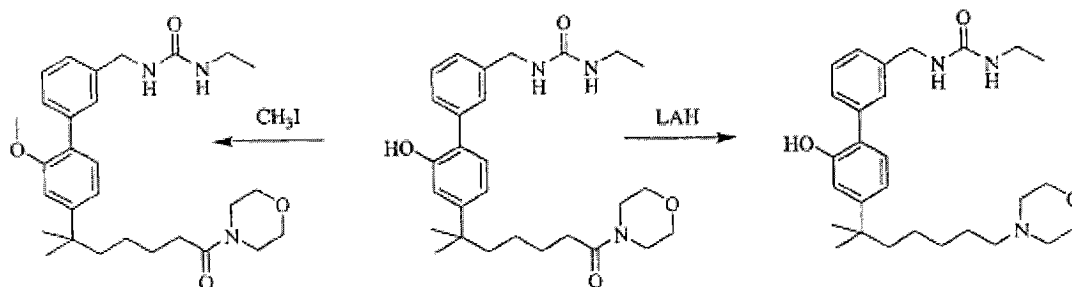
化合物 74

[0384] R<sub>5</sub> = 3-CH<sub>2</sub>NHCONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>R<sub>5</sub> = 3-CH<sub>2</sub>NHCONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>[0385] R<sub>8</sub> = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>+HClR<sub>8</sub> = 3-pyridyl\*HCl

[0386] 化合物 75 和 76 通过在乙腈中用碘甲烷将化合物 20 和 35 甲基化而得到。化合物 20 和 35 经 LAH 还原分别生成胺 77 和 78 (流程图 9)。

[0387] 流程图 9 :

[0388]

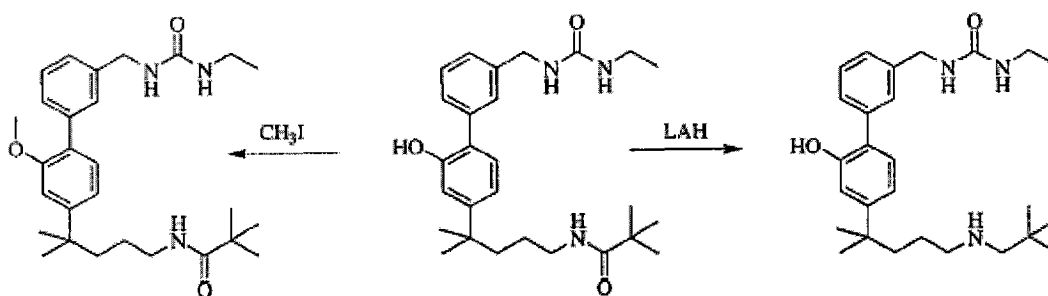


[0389] 化合物 75

化合物 20

化合物 77

[0390]



[0391] 化合物 76

化合物 35

化合物 78

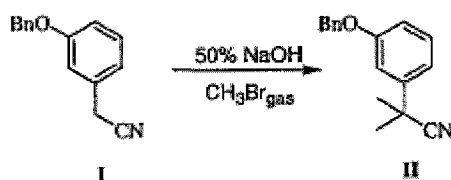
[0392] 本发明的其它特征在下文对示例性实施方案的描述过程中将变得明显, 列出这些实施方案是为了说明本发明, 并不意味着限制本发明。现在本发明将通过例举具体的, 非限制性的实施例来说明。有机合成领域技术人员都知道, 仍存在本发明的化合物的其它合成路径。这里用到的试剂和中间体除非另有说明, 都是市场上可以买到的, 或者是根据标准文献程序制备的。

#### [0393] 实验过程

[0394] 原料: 所有化学品都是试剂级的, 除非另外专门购买自 Sigma-Aldrich, 使用前不用进一步纯化。所有反应, 除非另有注释, 均在常压, 室温, 以及空气存在下进行。流程图 1-7 中反应箭头上或下方的粗体字母指的是本文所述通用程序。LC-MS 数据利用 Thermo-Finnigan Surveyor HPLC 和 Thermo-Finnigan AQA MS 采用电喷雾正、负离子获得。程序 (正) 溶剂 A: 10mM 乙酸铵, pH4.5, 1% 乙腈; 溶剂 B: 乙腈; 柱: Michrom Bioresources Magic C18Macro Bullet; 检测器: PDA  $\lambda = 220-300\text{nm}$ 。梯度: 3.2 分钟内 96% A-100% B, 保持 100% B 0.4 分钟。程序 (负) 1mM 乙酸铵, pH4.5, 1% 乙腈; 溶剂 B: 乙腈; 柱: Michrom Bioresources Magic C18Macro Bullet; 检测器: PDA  $\lambda = 220-300\text{nm}$ 。梯度: 3.2 分钟内 96% A-100% B, 保持 100% B 0.4 分钟。

#### [0395] 实施例 1: 2-(3-(苄氧基)苯基)-2-甲基丙腈 (II) 的制备

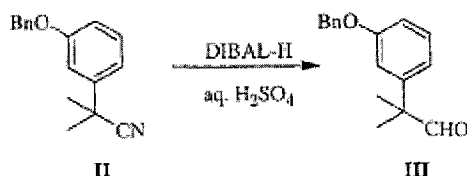
[0396]



[0397] 将市场上可买到的腈 I (83.9g, 0.38ml) 在 DMSO (57mL) 中的溶液和 50% NaOH 溶液 (120mL) 同时加入至用溴甲烷气体预饱和一小时的 DMSO (425mL) 中。加入过程中持续向反应混合物通入溴甲烷并且在之后继续通入 1.5 小时, 同时使用冰冷却使温度保持在 50°C 或低于 50°C。将反应混合物加入至 600mL 水 -600g 冰的混合物中, 然后用 Et<sub>2</sub>O (3×800ml) 萃取, 乙醚层经水 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤后, 干燥, 减压浓缩得到黄色油状物。黄色油状物在干冰丙酮浴中冷却, 直至固化, 然后置于室温下过夜, 得到淡黄色结晶状固体 II (93.59g, 98%)。M+1 = 252。

#### [0398] 实施例 2: 2-(3-(苄氧基)苯基)-2-甲基丙醛 (III) 的制备

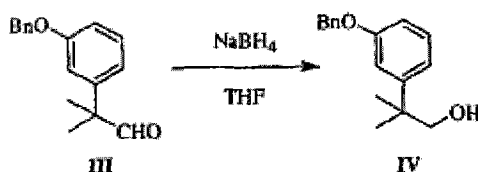
[0399]



[0400] 将二异丁基氢化铝（在己烷中的 1.0M 的溶液 300mL, 0.3mol）逐滴加至冷却的（15℃, 冰浴）腈 II (59.9g, 0.24mol) 的无水四氢呋喃 (250mL) 的溶液中。加入过程中的反应温度维持在 15-18℃。然后加热反应物至室温并继续搅拌 2 小时。加入冷的浓硫酸 (35.5mL) 在水 (117.5mL) 中的溶液, 温度控制在低于 30℃, 使反应物水解。所得混合物进一步搅拌 2 小时, 然后过滤, 滤液用乙醚 (2×250mL) 萃取, 水 (300mL), 盐水 (300mL) 洗涤, 干燥, 减压浓缩得到为淡黄色油状物的粗制的醛 III (59.82g, 98%), 该油状物使用前未进一步纯化。M+1 = 255。

[0401] 实施例 3: 2-(3-苄氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇 (IV) 的制备

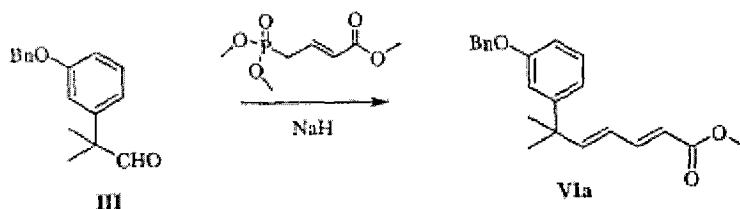
[0402]



[0403] 在 Chaikin 和 Brown (J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 122) 描述的标准条件下采用 NaBH<sub>4</sub> 的四氢呋喃溶液将 III 还原以定量生成 IV。M+1 = 257。

[0404] 实施例 4: (2E, 4E)-甲基-6-(3-(苄氧基)苯基)-6-甲基庚-2,4-二烯酸甲酯 (VIa) 的制备

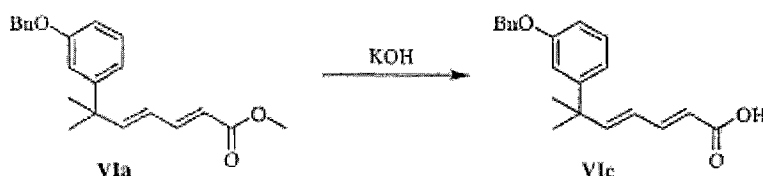
[0405]



[0406] 将 4-(二甲氧基-磷酰基)-丁-2-烯酸甲酯 (27.06g, 0.13mol) 的无水四氢呋喃 (92mL) 溶液逐滴加入至冷却的 (0℃) 氢化钠 (5.60g, 0.14mol) 在无水四氢呋喃 (110mL) 的搅拌悬浮液中。所得红色反应混合物于室温下搅拌 50 分钟, 然后冷却至 0℃。在 5-10 分钟内逐滴加入醛 III (27.98g, 0.11mol) 的干燥四氢呋喃 (75mL) 溶液。反应混合物于室温搅拌过夜后倾入 300ml 冰-2N HCL (300mL) 混合物中。分离有机相, 水相用二氯甲烷 (2×250mL) 萃取, 合并的有机提取物用盐水 (350mL) 洗涤, 干燥并减压浓缩。粗品经闪蒸色谱 (flash chromatography) (先用 10% 乙酸乙酯/己烷, 后用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到为淡黄色油状物的 α, β-不饱和酯 VIa (37.0g, 80%)。M+1 = 337。

[0407] 实施例 5: (2E, 4E)-6-(3-(苄氧基)-苯基)-6-甲基庚-2,4-二烯酸 (VIc) 的制备

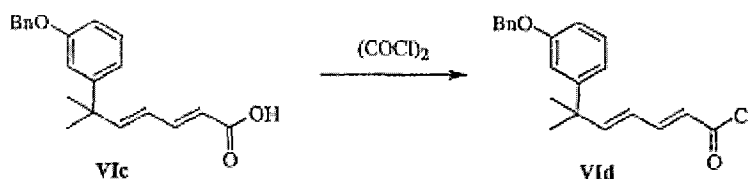
[0408]



[0409] 向  $\alpha, \beta$ -不饱和酯 VIa (19.33g, 57.5mmol) 在甲醇 (5mL) 的溶液中加入 2N KOH 溶液 (30mL), 所得反应混合物加热回流过夜。待 TLC 显示所有酯均被水解后, 减压浓缩反应混合物以除去甲醇, 然后用浓 HCl 酸化至 pH 值为 1。酸经乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 盐水 (50mL) 洗涤, 干燥并减压浓缩, 得到为淡黄色油状物的粗制酸 VIc (18.54g, 100%), 粗制 VIc 在使用前未进一步纯化。M+1 = 321。

[0410] 实施例 6 : (2E, 4E)-6-(3-(苄氧基)-苯基)-6-甲基庚-2, 4-二烯酰氯 (VIc) 的制备

[0411]



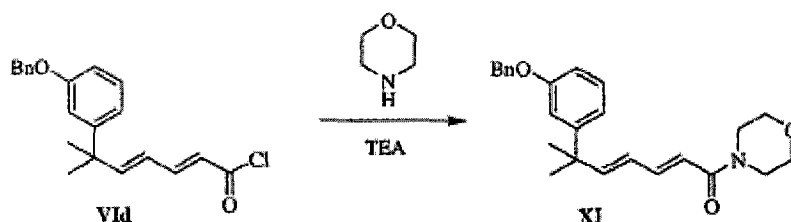
[0412] 向酸 VIc (14.09g, 43.7mmol) 的无水二氯甲烷 (40mL) 的溶液中逐滴加入草酰氯 (4.6mL, 52.7mmol, 1.2 当量), 然后加入 2 滴无水二甲基甲酰胺。所得反应混合物加热回流 1 小时, 之后粗制酰氯经减压浓缩定量得到为淡黄色油状物的酰氯 VIId, 该酰氯 VIId 未经进一步纯化直接在下一步使用。M+1 = 341。

[0413] 实施例 7 : 3-[2-(3-苄氧基-苯基)-2-甲基丙氧基]-丙酰氯 (IXf) 的制备

[0414] 根据描述于制备中间体 IVd 的实施例 6 中的相同程序将 3-[2-(3-苄氧基-苯基)-2-甲基丙氧基]-丙酸 IXe (由烯丙醚 IXc (见通用程序 A) 与 9-BBN (J. Chen 等. J. Organomet. Chem. 1978, 156(1), 213) 反应, 然后发生 Jones 氧化 (J. L. Adad 等. J. Org. Chem. 2000, 65, 8582) 制得) 定量转化为酰氯 IXf。M+1 = 347。

[0415] 实施例 8 : (2E, 4E)-6-(3-(苄氧基)-苯基)-6-甲基-1-吗啉基庚-2, 4-二烯-1-酮 (XI) 的制备

[0416]



[0417] 向冷却 (0℃) 的酰氯 VIId (14.90g, 43.7mmol) 的无水四氢呋喃 (40mL) 的溶液中逐滴加入三乙胺 (9.1mL, 65.3mmol, 1.5 当量), 再逐滴加入吗啉 (4.2mL, 48.2mmol, 1.1 当量)。所得反应混合物置于室温下搅拌 3 小时, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (50mL), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2×50mL), 1N HCl 溶液 (2×50mL) 及盐水 (75mL) 洗涤, 干燥并减压浓缩。粗制的吗啉酰胺 (morpholino amide) 经闪蒸色谱 (先用 60% 乙酸乙酯/己烷, 后用 80% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到为无色油状物的酰胺 XI (16.25g, 95%)。M+1 = 392。

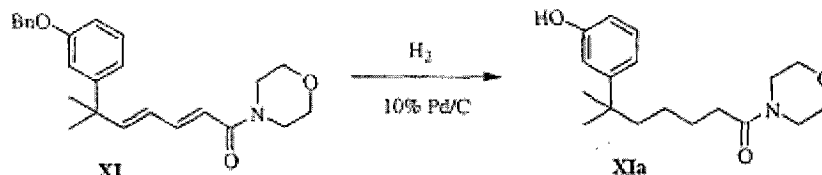
[0418] 实施例 9 : 3-[2-(3-苄氧基-苯基)-2-甲基丙氧基]-1-吗啉-4-基-丙-1-酮

(IXg) 的制备

[0419] 根据描述酰胺 XI (实施例 8) 的相同程序从酰氯 IXf 制备 3-[2-(3-苄氧基-苯基)-2-甲基丙氧基]-1-吗啉-4-基-丙-1-酮 (IXg)。M+1 = 398。

[0420] 实施例 10 : 6-(3-羟基苯基)-6-甲基-1-吗啉基庚-1-酮 (XIa) 的制备

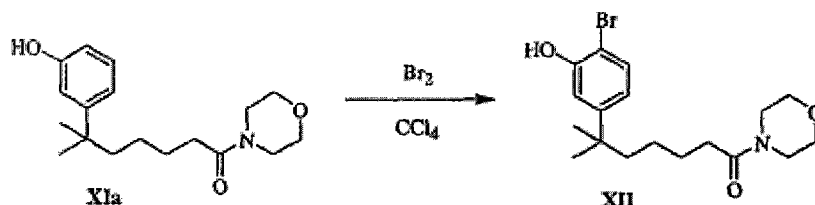
[0421]



[0422] 在 60psig 的氢气压力下于 Parr 加氢反应器中用 3g10% Pd/C 将  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酰胺 XI (12.96g, 33.1mmol) 在乙醇 (100mL) 的溶液中氢化过夜。待 TLC 显示反应已完成, 取出反应物, 用二氧化硅滤棒过滤, 乙酸乙酯洗涤。粗制的酚经真空浓缩及闪蒸色谱 (50% 乙酸乙酯 / 己烷至 70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 最后用 90% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化得到为白色结晶状固体的酚 XIa (9.44g, 93%)。M+1 = 306。

[0423] 实施例 11 : 6-(4-溴-3-羟基苯基)-6-甲基-1-吗啉-4-基-庚-1-酮 (XII) 的制备

[0424]

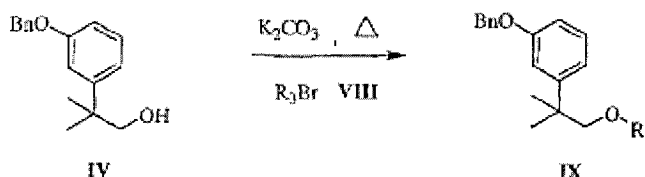


[0425] 9g XIa 在 200mL 四氯化碳和 50ml 二氯甲烷中用 0.95 当量的溴溴化, 得到白色固体 XII (68%) 7.73g (见通用程序 C)。M+1 = 385。

[0426] 液相反应的通用程序:

[0427] A. 烷基化反应

[0428]



[0429] 将被保护的酚 IV (实施例 3, 1 当量) 溶解于二甲基甲酰胺 (100mL) 中, 加入  $K_2CO_3$  (4 当量) 和相应的烷基或烯丙基溴 (2 当量), 混合物于 70-90°C 加热 4-8 小时。将溶液轻轻倒出, 粗制的混合物减压浓缩, 残留物用闪蒸色谱 (乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。

[0430] 用此程序生成的化合物:

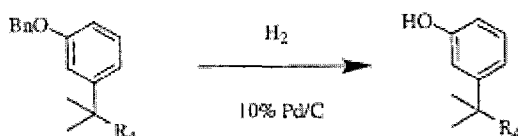
[0431] 1-苄氧基-3-(2-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-苯) IXa,

[0432] 1-苄氧基-3-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-苯 IXb,

[0433] 1-(2-烯丙氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-苄氧基-苯 IXc

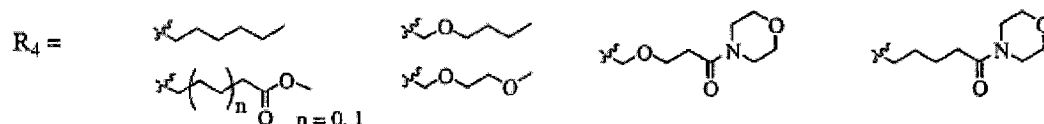
[0434] B. 使用  $H_2$  的去保护反应

[0435]



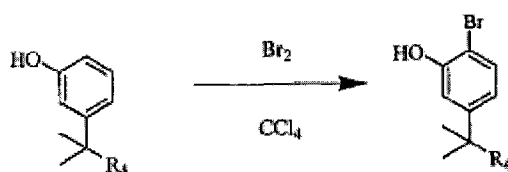
[0436] 在 60psig 的氢气压力下于 Parr 加氢反应器中用 10% Pd/C 将通用程序 A 中的受保护的中间体酚 (1 当量) 在乙醇 (100mL) 的溶液氢化过夜。取出反应物, 用二氧化硅滤棒过滤, 乙酸乙酯洗涤。粗制的酚真空浓缩, 并用闪蒸色谱 (乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 产率为 68-91%。

[0437]



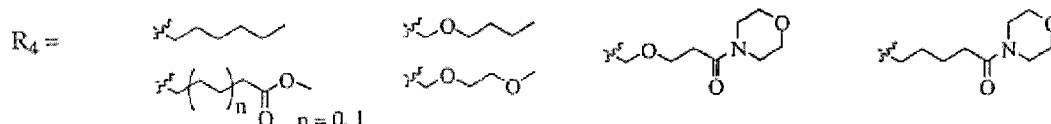
[0438] C. 溴化反应

[0439]



[0440] 将通用程序 B 中的中间体酚 (1 当量) 溶解于四氯化碳 (80mL) 中, 逐滴加入溴 (0.95 当量) 的四氯化碳 (20mL) 溶液。混合物在室温下搅拌 4 小时。粗制的混合物真空浓缩, 经闪蒸色谱 (乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到产率为 51-89% 的目的溴化产物。

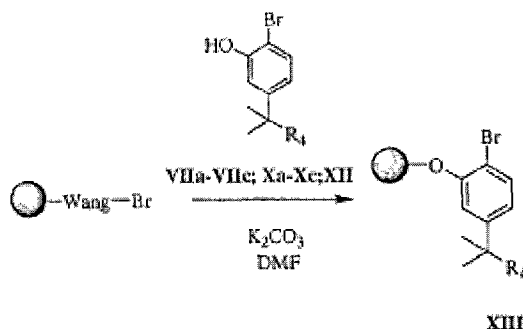
[0441]



[0442] 固相反应的通用程序:

[0443] D. 树脂上样

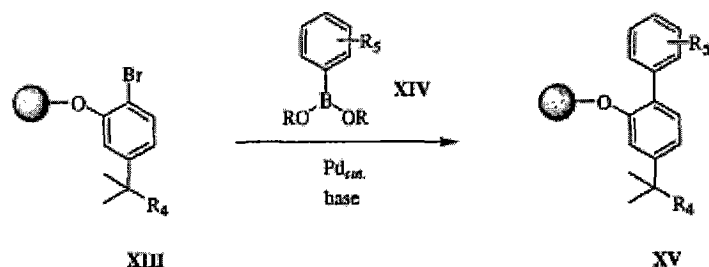
[0444]



[0445] PL-Bromo-Wang 树脂 (1g, 1.3mmol/g, 150-300  $\mu$ m, 批次 MIR/12/238) 用二氯甲烷洗涤两次, 悬浮于 10mL 二甲基甲酰胺中, 加入  $K_2CO_3$  (4-10 当量), 然后加入酚 VIa, VIb, VIc, Xa, Xb, Xc 或 XII (2-4 当量)。混合物在 70°C 加热 12-16 小时。然后过滤树脂, 用二甲基甲酰胺, 二氯甲烷, 甲醇 / 水, 甲醇 / 二氯甲烷, 二氯甲烷洗涤并用于下一步 Suzuki 偶联反应。

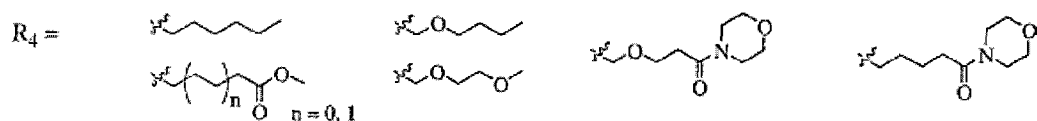
[0446] E. Suzuki 偶联反应

[0447]



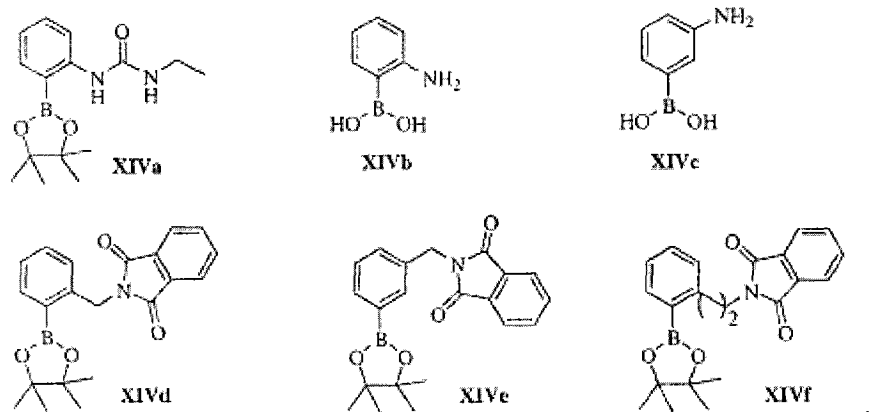
[0448] 树脂结合的中间体 XIII 悬浮于二甲基甲酰胺中, 加入硼化物 XIV (3-5 当量), 然后加入催化剂  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10-20mol%) 和碱性  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10 当量)。混合物加热至  $95^\circ\text{C}$  维持 24 小时。然后过滤树脂 XV, 用二甲基甲酰胺, 二氯甲烷, 甲醇 / 水, 甲醇 / 二氯甲烷, 二氯甲烷洗涤并用于随后的步骤。

[0449]



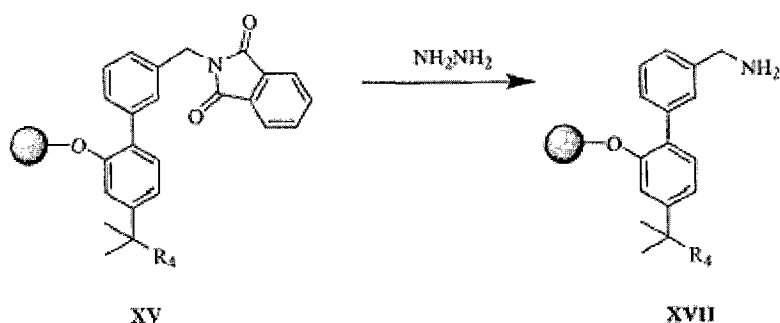
[0450] 使用的硼化物和硼酸 XIV:

[0451]



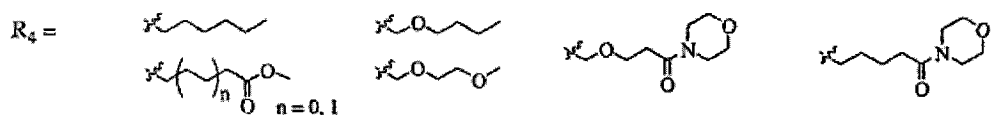
[0452] F. 邻苯二甲酰亚胺裂解反应

[0453]



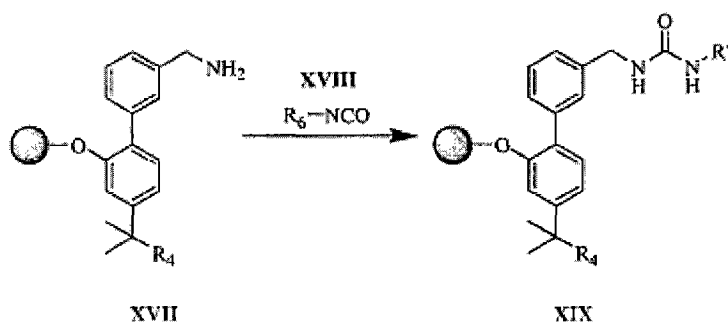
[0454] 树脂结合的 Suzuki 产物 XVd, XVe 或 XVf 用干燥四氢呋喃洗涤。在室温下用新制的 0.5M-1.0M 胍的四氢呋喃溶液去保护 24 小时。产物树脂 XVII 过滤, 用四氢呋喃, 二氯甲烷, 甲醇 / 二氯甲烷, 二氯甲烷洗涤并用于随后的步骤。

[0455]



## [0456] G. 脲生成反应

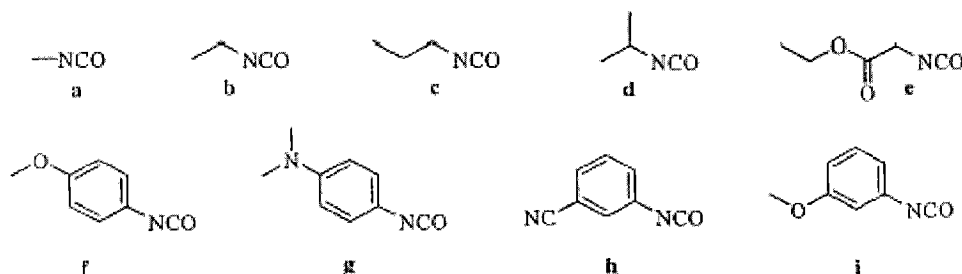
[0457]



[0458] 树脂结合的胺 XVII 悬浮于二氯甲烷中, 缓慢加入相应的异氰酸酯 XVIII (20 当量)。混合物振荡过夜。产物树脂 XIX 过滤, 用二氯甲烷, 甲醇 / 二氯甲烷, 二氯甲烷洗涤数次并用于随后的步骤。

[0459] 异氰酸酯  $\text{R}_6\text{NCO}$  XVIII :

[0460]

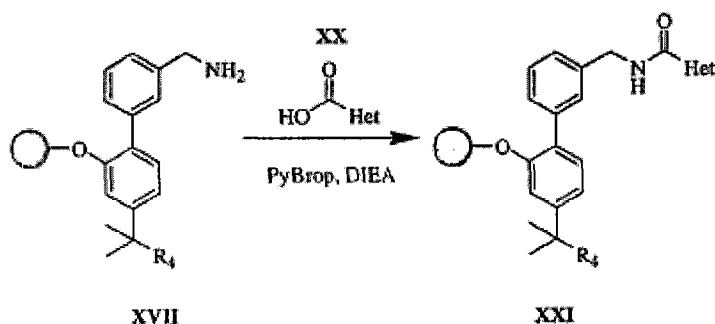


## [0461] H. 从树脂裂解

[0462] 包含最终产物的树脂在室温下悬浮于 TFA / 二氯甲烷 (1 : 1) 中 2 小时, 然后过滤, 用二氯甲烷洗涤一次。蒸发合并的滤液。制得的最终产物的纯度在 75-95% 之间。进一步的纯化用闪蒸色谱和制备 HPLC 完成。

## [0463] I. 酰胺形成反应

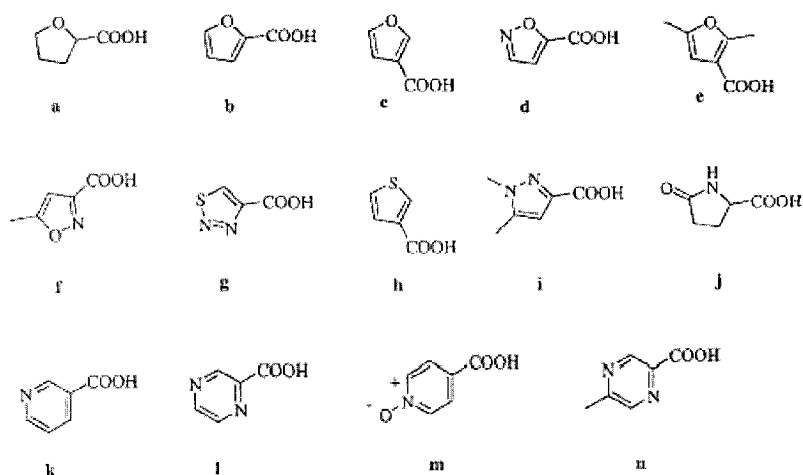
[0464]



[0465] 树脂结合胺 XVII 悬浮于二氯甲烷中, 随后加入 DIEA (8 当量), 杂环羧酸 XX (4 当量) 和 PyBrop (4 当量)。混合物振荡过夜。产物树脂 XXI 过滤, 用二氯甲烷, 甲醇 / 二氯甲烷, 二氯甲烷洗涤数次并用于随后的步骤。

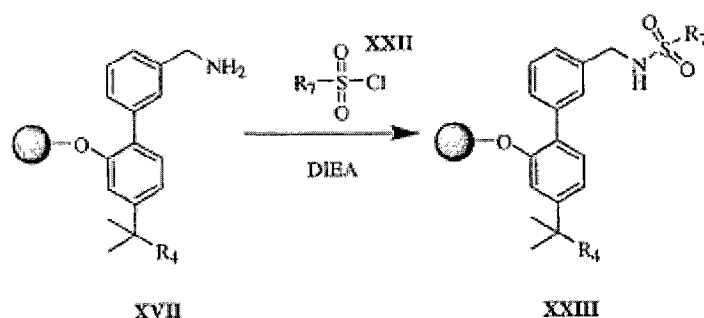
[0466] 羧酸杂环 -COOH XX :

[0467]



[0468] J. 磺酰胺生成反应

[0469]



[0470] 树脂结合的胺 XVII 悬浮于二氯甲烷中,随后加入 DIEA (8 当量)。缓慢加入磺酰氯 XXII (4 当量)。混合物振荡过夜。产物树脂 XXIII 过滤,用二氯甲烷,甲醇 / 二氯甲烷,二氯甲烷洗涤数次并用于随后的步骤。

[0471] 磺酰胺  $R_7SO_2Cl$  XXII :

[0472] 甲烷磺酰氯

[0473] 实施例 12 : 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-3-乙基-脲 (1) 的制备

[0474] 利用  $10.5g K_2CO_3$  (75.84mmol, 6 当量) 为碱进行通用程序 D 后,在 150mL 二甲基甲酰胺中的溴苯酚 VIIa (11.3g, 37.92mmol, 3 当量) 与树脂 (9.72g, 12.64mmol) 结合。产生的树脂结合中间体 VIII 200mg (0.26mmol) 用于按照通用程序 E 在 5mL 二甲基甲酰胺中与硼化物 XIVa (见流程图 5, 0.75g, 2.6mmol, 10 当量),  $Cs_2CO_3$  (1.27g, 3.9mmol, 15 当量) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (0.06g, 20mol%) 的 Suzuki 偶联。最终产物在进行通用程序 H 之后从树脂上裂解下来,并用闪蒸色谱 (己烷 / 乙酸乙酯 3:2) 纯化,得到 29mg 固体 (29%), 其  $M+1 = 383$ 。

[0475] 实施例 13 : N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-甲烷磺酰胺 (2) 的制备

[0476] 溴苯酚 VIIa (经通用程序 D 获得, 200mg, 0.26mmol) 的树脂结合中间体按照通用程序 E 用于与硼化物 XIVb 的 Suzuki 偶联, 然后按照通用程序 J 用于与甲烷磺酰氯的磺酰胺生成反应。重复步骤 J 以保证完全转化, 然后按照通用程序 H 从树脂裂解形成最终的化合物 2, 并用制备型 HPLC (梯度: 水 / 乙腈 10-100%) 纯化。产量 7mg (6.9%),  $M+1 = 390$ 。

[0477] 实施例 14 : N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基]-甲烷磺酰胺 (3) 的制备

[0478] 利用在制备化合物 2 的实施例 13 中描述的通用程序 D, E, J 和 H, 溴苯酚 VIIa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVc 和甲烷磺酰氯反应获得化合物 3。产量 3mg (3%),  $M+1 = 390$ 。

[0479] 实施例 15 : 6-(2-羟基-3'-甲磺酰氨基-联苯基-4-基)-6-甲基-庚酸甲酯 (4) 的制备

[0480] 利用在制备化合物 3 的实施例 14 中描述的通用程序 D, E, J 和 H, 树脂结合溴苯酚 VIIb 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVc 和甲烷磺酰氯反应获得化合物 4。产量 44mg (40%),  $M+1 = 420$ 。

[0481] 实施例 16 : 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲 (5) 的制备

[0482] 溴苯酚 VIIa 的树脂结合中间体 XIII ((200mg, 0.26mmol), 按照通用程序 D 和实施例 1 获得) 用于在 5mL 二甲基甲酰胺中与硼化物 XIVe (见流程图 5, 0.72g, 1.3mmol, 5 当量),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.85g, 2.6mmol, 10 当量) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20mol%) 的 Suzuki 偶联 (通用程序 E), 然后进行通用程序 F (10mL 1N  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  的四氢呋喃溶液), G (10mL 二氯甲烷, 0.5mL  $\text{EtNCO}$ ) 和 H (5mL TFA/5mL 二氯甲烷)。终产物 5 用闪蒸色谱 (1% 甲醇到 5% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化。产量 12mg (11.6%)。  $M+1 = 397$ 。

[0483] 实施例 17 : 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲 (6) 的制备

[0484] 利用在制备化合物 5 的实施例 16 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 VIIa 经树脂结合的中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 6。产量 25mg (24%)。  $M+1 = 397$ 。

[0485] 实施例 18 : 1-{2-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-乙基}-3-乙基-脲 (7) 的制备

[0486] 利用在制备化合物 5 的实施例 16 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 VIIa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVf ( $n = 2$ ), 及异氰酸乙酯反应获得化合物 7。产量 15mg (14%)。  $M+1 = 411$ 。

[0487] 实施例 19 : N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-甲磺酰胺 (8) 的制备

[0488] 利用在制备化合物 2 的实施例 13 中描述的通用程序 D, E, F, J 和 H, 溴苯酚 VIIa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVe 和甲烷磺酰氯反应获得化合物 8。产量 14mg (13%),  $M+1 = 404$ 。

[0489] 实施例 20 : N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-甲磺酰胺 (9) 的制备

[0490] 利用在制备化合物 2 的实施例 13 中描述的通用程序 D, E, F, J 和 H, 溴苯酚 VIIa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd 和甲烷磺酰氯反应获得化合物 9。产量 30mg (28.6%),  $M+1 = 404$ 。

[0491] 实施例 21 : N-{2-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-乙基}-甲磺酰胺 (10) 的制备

[0492] 利用在制备化合物 2 的实施例 13 中描述的通用程序 D, E, F, J 和 H, 溴苯酚 VIIa

经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd ( $n = 2$ ) 及甲烷磺酰氯反应获得化合物 10。产量 16mg (14.7%)。M+1 = 418。

**[0493] 实施例 22 : 1-[4'-(1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲 (11) 的制备**

[0494] 以 1.47g  $K_2CO_3$  (10.62mmol, 6 当量) 为碱进行通用程序 D 后, 在 15mL 二甲基甲酰胺中的溴苯酚 Xc (1.5g, 3.9mmol, 2.2 当量) 与树脂 (1.36g, 1.77mmol) 结合。按照通用程序 E 在 20mL 二甲基甲酰胺中与硼化物 XIve (见流程图 5, 2.57g, 7.08mmol, 4 当量),  $Cs_2CO_3$  (5.77g, 17.7mmol, 10 当量),  $Pd(PPh_3)_4$  (0.41g, 20mmol%) 进行 Suzuki 偶联, 然后进行通用程序 F (10mL 1N  $NH_2NH_2$  的四氢呋喃溶液), G (10mL 二氯甲烷, 0.5mL EtNCO) 和 H (5mL TFA/5mL 二氯甲烷)。最终产物 11 用闪蒸色谱 (含 1% 甲醇至 5% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化。总产量 117mg (6%)。M+1 = 484。

**[0495] 实施例 23 : 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲 (12) 的制备**

[0496] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 12。产量 206mg (13%)。M+1 = 399。

**[0497] 实施例 24 : 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲 (13) 的制备**

[0498] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及异氰酸正丙酯反应获得化合物 13。产量 185mg (11%)。M+1 = 413。

**[0499] 实施例 25 : 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲 (14) 的制备**

[0500] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIve, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 14。产量 152mg (9.8%)。M+1 = 399。

**[0501] 实施例 26 : 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲 (15) 的制备**

[0502] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xa 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIve, 及异氰酸正丙酯反应获得化合物 15。产量 178mg (11%)。M+1 = 413。

**[0503] 实施例 27 : 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲 (16) 的制备**

[0504] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xb 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 16。产量 119mg (7.6%)。M+1 = 401。

**[0505] 实施例 28 : 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲 (17) 的制备**

[0506] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 Xb 经树脂结合

中间体 XIII 与硼化物 XIve, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 17。产量 394mg (25%)。M+1 = 401。

[0507] 实施例 29 : 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲 (18) 的制备

[0508] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 XII 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 18。产量 234mg (12.5%)。M+1 = 482。

[0509] 实施例 30 : 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲 (19) 的制备

[0510] 化合物 19 作为化合物 18 纯化时的次要产物被获得。它由未完全氢化的前体 XI 经步骤 C-H 后形成。产量 4mg (0.2%)。M+1 = 480。

[0511] 实施例 31 : 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲 (20) 的制备

[0512] 利用在制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 XII 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIve, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 20。产量 791mg (42%)。M+1 = 482。

[0513] 实施例 32 : 化合物 21-34 的制备

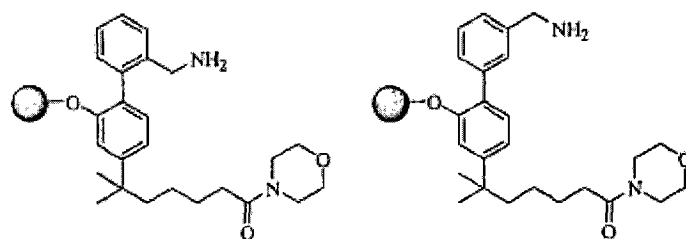
[0514] 化合物 21-34 为按照下文概述的通用程序 K 以的文库板形式 (library plate format) 中制备的平行集 (parallel set) 的一部分。

[0515] K. 板制备 (plate preparation) 的通用程序 - 脲 XIX

[0516] 将树脂结合去保护联芳酚 XVII (由溴苯酚 XIII, 硼化物 XIVd 和 XIve 经通用程序 D-F 制备) 分布于 96 孔过滤板, 每孔 10mg 树脂 (0.013mmol)。

[0517] 所用树脂 XVII :

[0518]

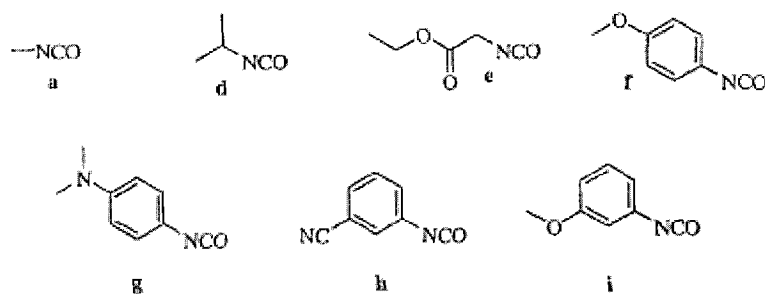


[0519] 化合物 21-27                      化合物 28-34

[0520] 向树脂加入 400  $\mu$ l 二氯甲烷, 然后加入 0.25mmol (19 当量) 异氰酸酯 XVIIIa, XVIIId-XVIIIi。室温振荡过滤板 24 小时, 然后排干, 并用二氯甲烷, 甲醇 / 二氯甲烷, 二甲基甲酰胺, 甲醇 / 二氯甲烷和二氯甲烷洗涤。化合物用 TFA / 二氯甲烷 (600  $\mu$ l, 1:1) 裂解入 96 孔深孔板中, 直接用于测试而未进一步纯化。(获得的质谱结果见表 4)。

[0521] 异氰酸酯 R<sub>6</sub>NCO XVIII :

[0522]

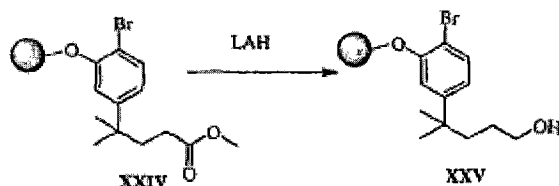


[0523] 实施例 33: N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙磺酰胺 (35) 的制备

[0524] 以 7.28g  $K_2CO_3$  (52.65mmol, 9 当量) 为碱进行通用程序 D 后, 在 50mL 二甲基甲酰胺中的溴苯酚 XII (流程图 4, 5.29g, 17.55mmol, 3 当量) 与树脂 (4.5g, 5.85mmol) 结合形成中间体 XXIV。

[0525] 酯还原反应

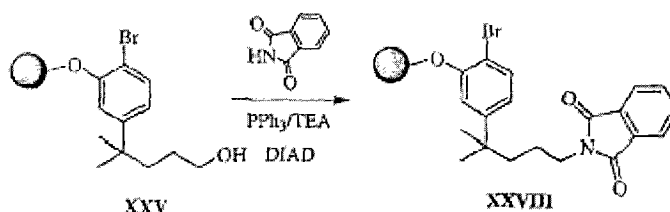
[0526]



[0527] 树脂结合中间体 XXIV (4.5g, 5.85mmol) 用干燥四氢呋喃洗涤两次, 在  $N_2$  下悬浮于 50mL 干燥四氢呋喃中, 冷却至  $0^\circ C$ 。缓慢加入 LAH (1N 在四氢呋喃的溶液, 50mL), 混合物保持冷却 1 小时。仔细过滤树脂 XXV, 然后用干燥四氢呋喃 (3 次), 四氢呋喃 / 甲醇 (3 次), 四氢呋喃 (3 次), 二氯甲烷 (3 次) 洗涤, 用于随后的步骤。

[0528] Mitsunobu 偶联反应

[0529]

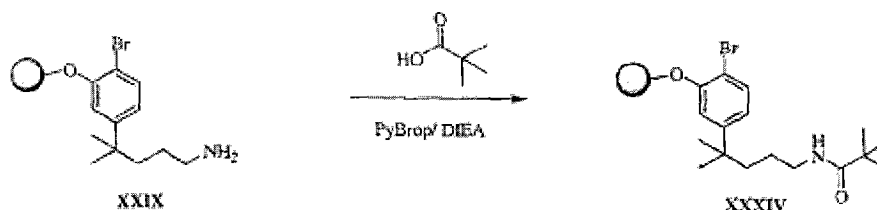


[0530] 向树脂结合 XXV 加入 8.61g 邻苯二甲酰亚胺 (58.5mmol, 10 当量), 7.67g 三苯基磷 (29.25mmol, 5 当量) 和 4.3ml TEA (29.25mmol, 5 当量) 在 100mL 干燥四氢呋喃中的溶液, 并振荡 10 分钟。逐滴加入 5.76mL (58.5mmol, 10 当量) DIAD 在 20mL 干燥四氢呋喃中的溶液。混合物室温振荡过夜。树脂 XXVIII 过滤, 用四氢呋喃, 二氯甲烷, 甲醇 / 二氯甲烷和二氯甲烷洗涤数次, 用于随后的步骤。

[0531] 树脂 XXVIII 的邻苯二甲酰亚胺基团在用  $NH_2NH_2$  (1M 在四氢呋喃的溶液, 50mL) 进行通用程序 F 被除去, 得到胺树脂 XXIX。

[0532] 酰胺生成反应

[0533]



[0534] 树脂结合胺 XXIX(1.5g, 1.95mmol) 悬浮于 15mL 干燥二氯甲烷中, 加入 2.72mL(15.6mmol, 8 当量) DIEA, 然后加入 0.8g(7.8mmol, 4 当量) 特戊酸以及 3.64g(7.8mmol, 4 当量) PyBrop。混合物室温振荡过夜。酰胺树脂 XXXIV 过滤, 用二氯甲烷, 二甲基甲酰胺, 甲醇 / 二氯甲烷和二氯甲烷洗涤数次, 用于随后的 Suzuki 偶联步骤。与硼化物 XIVe 的 Suzuki 偶联反应, 邻苯二甲酰亚胺裂解反应, 与异氰酸乙酯的脒生成反应以及树脂裂解反应步骤同样用制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H 完成。用闪蒸色谱纯化得到白色固体化合物 35(183mg, 21% 产率)。M+1 = 454。

[0535] 实施例 34: 1-(4-{2'-[(3-乙基-脒基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脒 (36) 的制备

[0536] 树脂结合胺 XXIX(1.5g, 1.95mmol, 以描述于实施例 33 的方式获得) 悬浮于 15mL 干燥二氯甲烷中, 加入异氰酸异丙酯 (1.68mL, 20mmol, 约 10 当量)。混合物室温振荡过夜。树脂过滤, 用二氯甲烷, 二甲基甲酰胺, 甲醇 / 二氯甲烷和二氯甲烷洗涤数次, 用于 Suzuki 偶联步骤。与硼化物 XIVd 的 Suzuki 偶联反应, 邻苯二甲酰亚胺裂解反应, 与异氰酸异丙酯的脒生成反应以及树脂裂解反应步骤按照与描述于制备化合物 11 的实施例 22 中的反应相同的通用程序 E-H 完成。用闪蒸色谱纯化得到为白色粉末的化合物 36(14mg, 1.6% 产率)。M+1 = 455。

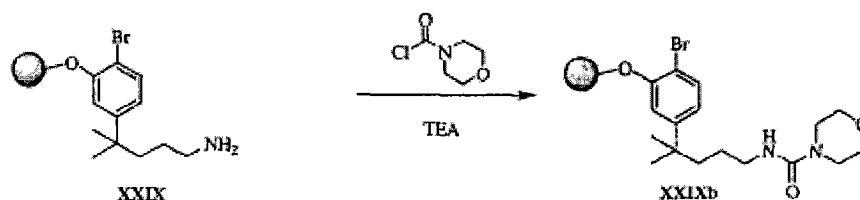
[0537] 实施例 35: 1-(4-{3'-[(3-乙基-脒基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脒 (37) 的制备

[0538] 利用在制备化合物 36 的实施例 34 中描述的通用程序 D-H, 溴苯酚 XXIX 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVe, 及异氰酸乙酯反应获得化合物 37。(21mg, 3% 产率)。M+1 = 455。

[0539] 化合物 38 和 39 在实施例 36 和 37 纯化时作为次要产物分离。化合物 38 和 39 由未转化的树脂结合醇 XXV(形成 XXVIII 的 Mitsunobu 反应未完成, 见流程图 6) 与异氰酸乙酯经制备化合物 36 的实施例 34 中描述的步骤 E-H 形成。

[0540] 实施例 38: 吗啉-4-羧酸 (4-{3'-[(3-乙基-脒基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-酰胺 (40) 的制备

[0541]



[0542] 树脂结合胺 XXIX(1.5g, 1.95mmol, 以描述于实施例 33 的方式获得) 悬浮于 15mL 干燥二甲基甲酰胺中, 加入 4.07mL(29mmol, 15 当量) TEA, 混合物冷却至 0℃。缓慢加入 4-吗啉基羰基氯 (1.75g, 11.7mmol, 6mmol), 混合物室温振荡过夜。树脂 XXIXb 过滤, 用二

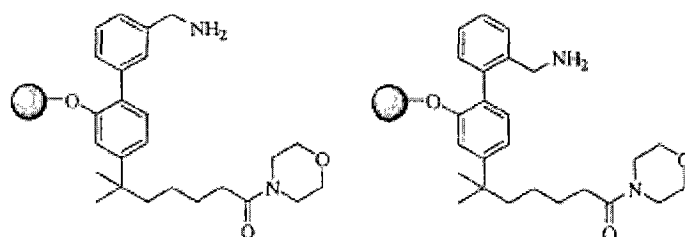
氯甲烷,二甲基甲酰胺,甲醇/二氯甲烷和二氯甲烷洗涤数次,用于 Suzuki 偶联步骤。与硼化物 XIve 的 Suzuki 偶联反应,邻苯二甲酰亚胺裂解反应,脲生成反应以及树脂裂解反应步骤同样用制备化合物 11 的实施例 22 中描述的通用程序 D-H 完成。用闪蒸色谱纯化得到为白色固体的化合物 40 (92mg, 10% 产率)。M+1 = 483。

[0543] 实施例 39: 化合物 41-70 的制备

[0544] 化合物 41-70 为按照下文概述的通用程序 L 以文库板形式 (libraryplate format) 制备的平行集 (parallel set) 的一部分。

[0545] L. 板制备 (plate preparation) 的通用程序—酰胺形成反应 XXI. 将树脂结合去保护联芳酚 XVII (由中间体 XII, 硼化物 XIVd 和 XIve 经通用程序 D-F 制备) 分布于 96 孔板, 每孔 10mg 树脂 (0.013mmol)

[0546]



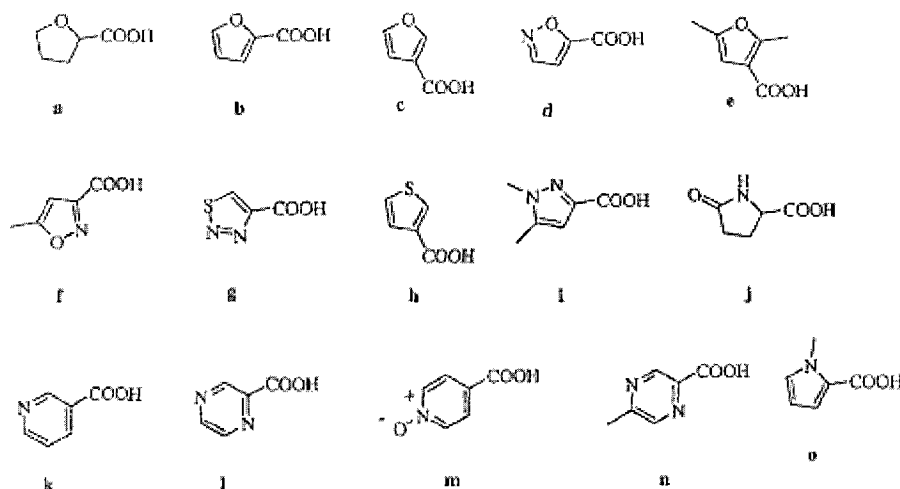
[0547] 化合物 42-55

化合物 56-70

[0548] 向树脂加入 400  $\mu$ l 二氯甲烷, 然后依次加入 100  $\mu$ l DIEA, 0.13mmol (10 当量) 杂环羧酸 XXa-XXn, 61mg (0.13mmol, 10 当量) PyBrop. 室温振荡 96 孔板 24 小时, 然后排干, 并用二氯甲烷, 甲醇/二氯甲烷, 二甲基甲酰胺, 甲醇/二氯甲烷和二氯甲烷洗涤。化合物用 TFA/二氯甲烷 (600  $\mu$ l, 1:1) 裂解入 96 孔深孔板中, 直接用于测试而未进一步纯化。(获得的质谱结果见表 4)。

[0549] 羧酸杂环 -COOH XX:

[0550]



[0551] 实施例 40: 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-甲烷磺酰胺 (71) 的制备

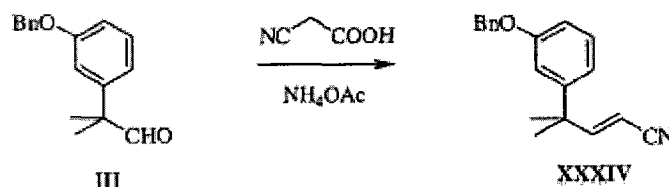
[0552] 利用在制备化合物 2 的实施例 14 中描述的通用程序 D, E, F, J 和 H, 溴苯酚 XII 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIve, 及甲烷磺酰氯反应获得化合物 71。产量 17mg (13%)。M+1 = 489。

[0553] 实施例 41 : 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-甲烷磺酰胺 (72) 的制备

[0554] 利用在制备化合物 2 的实施例 14 中描述的通用程序 D,E,F,J 和 H, 溴苯酚 XII 经树脂结合中间体 XIII 与硼化物 XIVd, 及甲烷磺酰氯反应获得化合物 72。产量 2.2mg (2%)。M+1 = 489。

[0555] 实施例 42 : (E)-4-(3-(苄氧基)苯基)-4-甲基戊-2-烯腈 (XXXIV) 的制备

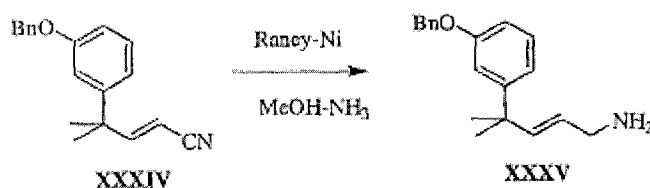
[0556]



[0557] 向苄氧基醛 III (320g, 1.26mol) 在甲苯 (1.2L) 的溶液中加入吡啶 (600mL), 乙酸铵 (15g, 0.19mol) 和氰乙酸 (200g, 2.35mol), 混合物回流 72 小时。反应物用乙酸乙酯 (3.5L) 稀释, 水 (2L) 洗涤, 1N HCl 洗涤 (直至水层的 pH 变酸性), 盐水 (1L) 洗涤, 有机层干燥并减压浓缩, 产生 317g (91%) 氰化物 XXXIV。M+1 = 278。

[0558] 实施例 43 : (E)-4-(3-(苄氧基)苯基)-4-甲基戊-2-烯-1-胺 (XXXV) 的制备

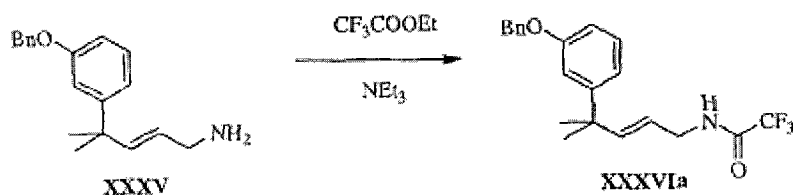
[0559]



[0560] 在甲醇 (750mL) 中的腈衍生物 XXXIV (120g, 0.43mmol), Raney 镍 (30mL) 和氨水置于加氢反应器, 在 60℃ 通入 15psi 压力的氢气 12 小时。反应堆过滤, 滤液减压浓缩, 得到 110g 粗制的胺 XXXV (92%)。M+1 = 282。

[0561] 实施例 44 : N-(4-(3-(苄氧基)苯基)-4-甲基戊基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (XXXVIa) 的制备

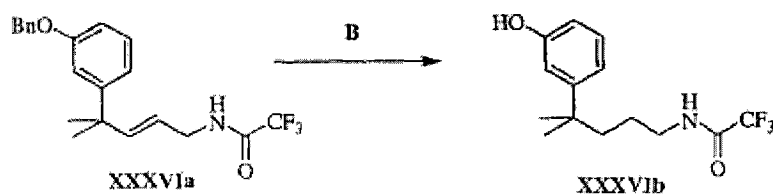
[0562]



[0563] 向 0℃ 的胺 XXXV (196g, 0.69mol) 在乙腈 (1.5L) 的搅拌溶液中加入三乙胺, 然后在 60min 的时间内逐滴加入 CF<sub>3</sub>COOEt (117g)。反应物室温搅拌 1 小时。蒸馏除去乙腈。在粗制残留物中加入水并用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 得到 250g 粗制酰胺 XXXVIa。M+1 = 378。

[0564] 实施例 45 : 2,2,2-三氟-N-(4-(3-羟基苯基)-4-甲基-戊基)-乙酰胺 (XXXVIb) 的制备

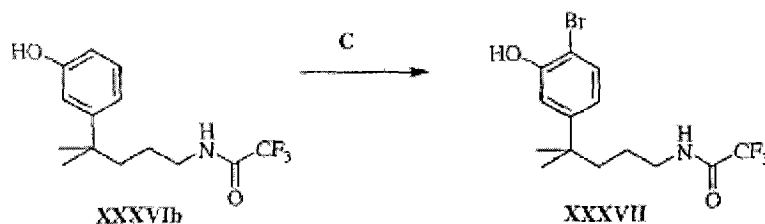
[0565]



[0566] 化合物 XXXVIb 由 XXXVIa 经通用程序 B 获得。产率 94%。M+1 = 290。

[0567] 实施例 46 : 2,2,2-三氟-N-(4-(3-羟基苯基)-4-甲基-戊基)-乙酰胺 (XXXVII) 的制备

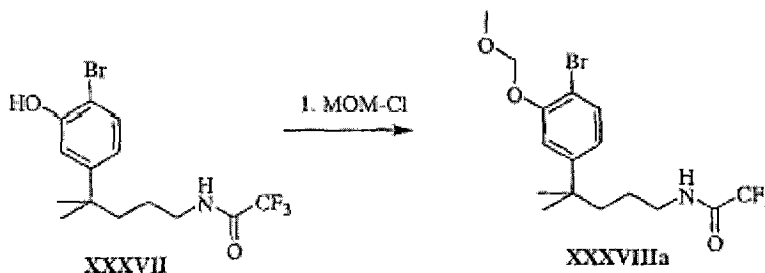
[0568]



[0569] 化合物 XXXVII 由 XXXVIb 经通用程序 C 获得。产率 63%。M+1 = 368。

[0570] 实施例 47 : N-(4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲基-戊基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (XXXVIIIa) 的制备

[0571]



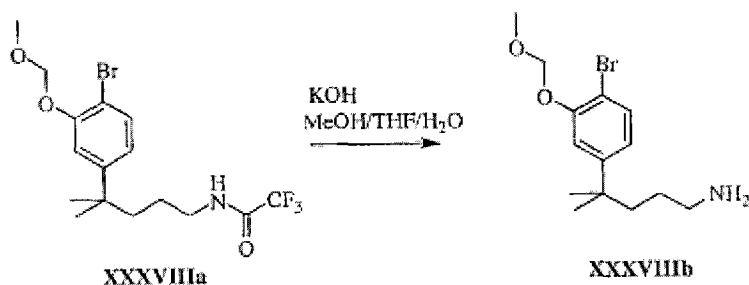
[0572] 在氮气下向 0 °C 的 XXXVII (10.0g, 27.3mmol, 1.0 当量) 和二异丙基乙基胺 (14.2mL, 81.8mmol, 3.0 当量) 在二氯甲烷 (150mL) 的溶液中缓慢加入氯甲基甲基醚 (4.2mL, 54.5mmol, 2.0 当量)。混合物缓慢加热至室温并搅拌 2.5 小时。LC/MS 显示定量转化。加入水 (150mL), 分离有机层并用 1N HCl, 盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压除去二氯甲烷, 所得粗品 XXXVIIIa 为白色固体。

[0573] 产率 : 99.8%, 纯度 98%。M+H<sub>2</sub>O = 429。

[0574] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J = 8.5, 1H), 7.07 (d, J = 2.2, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.2, 1H), 6.19 (bs, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.26 (q, J = 6.9, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)

[0575] 实施例 48 : 4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲基戊-1-胺 (XXXVIIb) 的制备

[0576]

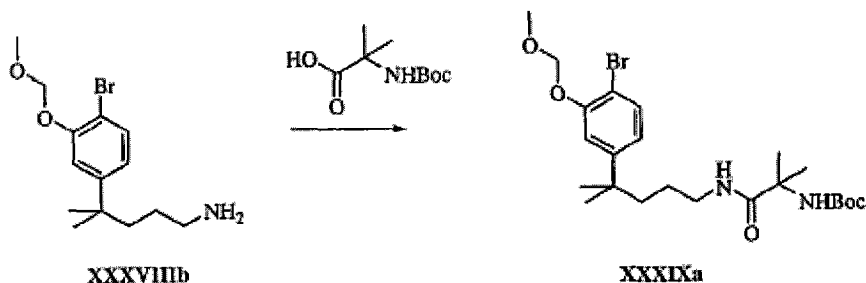


[0577] 向 XXXVIIIa (1.0g, 2.43mmol, 1.0 当量) 在甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (5mL) 混合物的搅拌溶液中加入溶于水的 KOH (1M, 5mL)。反应混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 残留物在水 / 乙酸乙酯 (50mL/50mL) 中分配。分离有机层, 用水, 盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压除去乙酸乙酯, 所得粗品为淡黄色油状物。

[0578] 产率: 99%, 纯度 98%。M+1 = 316。

[0579] 实施例 49: 1-(4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲基戊基-氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (XXXIXa) 的制备

[0580]

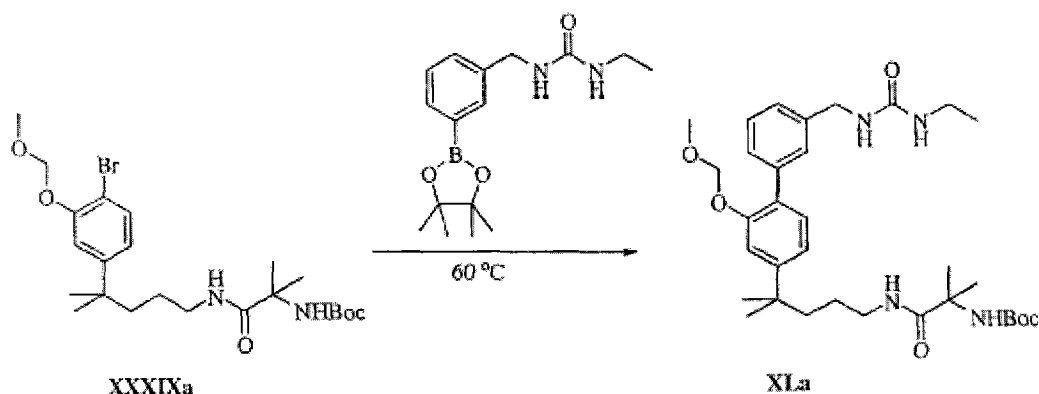


[0581] 在 0℃ 下向 XXXVIIIb (0.76g, 2.43mmol, 1.0 当量), TBTU (溴-三吡咯烷基-磷六氟磷酸酯, 1.17g, 3.65mmol, 1.5 当量) 和 2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸 (0.74g, 3.65mmol, 1.5 当量) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入二异丙基乙基胺 (1.3mL, 7.29mmol, 3.0 当量)。反应混合物室温搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL), 分离有机层并用 1N HCl, 盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压除去乙酸乙酯, 产物用柱色谱法 (乙酸乙酯 / 己烷, 30/70-50/50) 纯化。获得产物 XXXIXa 为略带颜色的油状物。产率: 86.8%, 纯度 98%。M+1 = 501。

[0582]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 7.09 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 6.85 (dd,  $J = 8.4, 2.1$ , 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.86 (bs, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.14 (q,  $J = 6.6$ , 2H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H), 1.21-1.29 (m, 2H)

[0583] 实施例 50: 1-(4-(3'-((3-乙基脲基)甲基)-2-(甲氧基甲氧基)-苯基-4-基)-4-甲基戊基氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (XLa) 的制备

[0584]

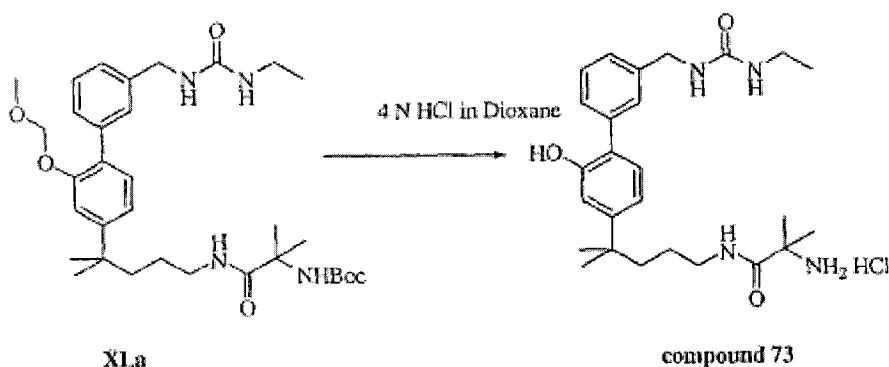


[0585] XXXIXa (1.01g, 2.02mmol, 1.0 当量), 1-乙基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)脲 XIVf (0.93g, 3.03mmol, 1.5 当量), 乙酸钪 (0.068g, 0.3mmol, 0.15 当量), S-PHOS (0.123g, 0.3mmol, 0.15 当量) 和磷酸钾 (1.29g, 6.06mmol, 3.0 当量) 在四氢呋喃/水 (100/1mL) 中的混合物用  $N_2$  脱气 2 分钟, 然后在氮气下于 60°C 加热反应混合物 16 小时。减压去除四氢呋喃, 残留物在乙酸乙酯/水 (各 100mL) 中分配。分离有机层并用水, 盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。粗品用硅胶色谱法 (含 5% 甲醇的二氯甲烷) 纯化。以无色油状物形式获得纯度为 97% 的产物 XLa。产率: 33%, 纯度 97%。M+1 = 599。

[0586]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1, 1H), 7.36 (t, J = 7.6, 1H), 7.26 (b, 1H), 7.23 (d, J = 8.2, 1H), 7.14 (d, J = 2.0, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 2.0, 1H), 6.40 (bs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.96 (bs, 1H), 4.69 (bt, J = 6.6, 1H), 4.42 (d, J = 6.2, 2H), 4.37 (bt, J = 6.6, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.14-3.25 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4, 3H)

[0587] 实施例 51: 2-氨基-N-(4-(5'-((3-乙基脲基)甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐 (73) 的制备

[0588]

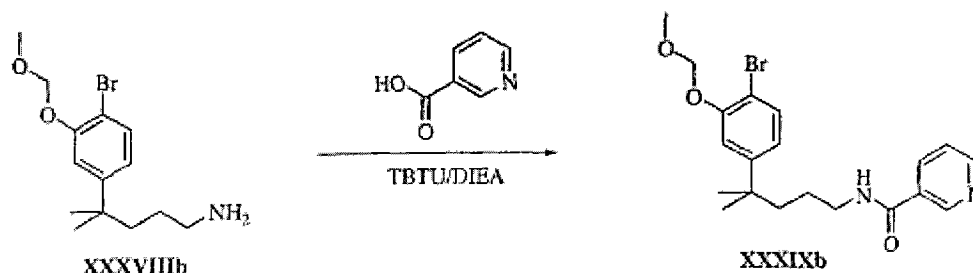


[0589] 向 XLa (0.20g, 0.40mmol, 1.0 当量) 在二氯甲烷 (3mL) 的溶液中缓慢加入 HCl/二氧杂环己烷 (4M, 10mL)。反应混合物室温搅拌 16 小时。减压除去溶剂, 残留物粉碎, 用四氢呋喃和乙醚洗涤。产率: 99.2%, 纯度 97%。M+1 = 455。

[0590]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.36 (bs, 1H), 8.25 (t, J = 5.6, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, J = 6.9, 1H), 7.31 (t, J = 7.8, 1H), 7.15 (d, J = 8.6, 1H), 7.14 (d, J = 7.6, 1H), 6.93 (d, J = 1.5, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.5, 1H), 6.38 (bs, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.99-3.09 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.21 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.1, 3H)

[0591] 实施例 52: N-(4-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲基戊基)-烟酰胺 (XXXIXb) 的制备

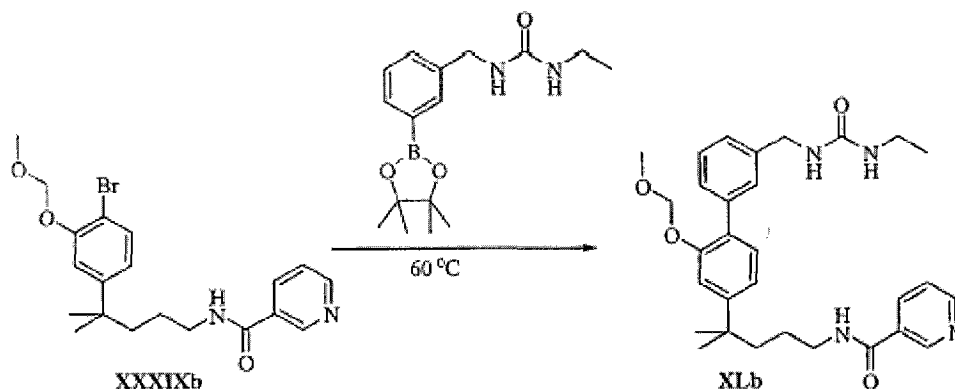
[0592]



[0593] 在 0℃ 下向 XXXVIIIb (1.38g, 4.38mmol, 1.0 当量), TBTU (溴-三吡咯烷基-磷六氟磷酸酯, 2.11g, 6.57mmol, 1.5 当量) 和烟酸 (0.81g, 6.57mmol, 1.5 当量) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入二异丙基乙基胺 (2.34mL, 13.14mmol, 3.0 当量)。反应混合物室温搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL), 分离有机层并用水, 盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压除去乙酸乙酯, 产物用柱色谱法 (甲醇 / 二氯甲烷, 0-5%) 纯化。获得产物 XXXIXb 为略带颜色的油状物。产率: 63%, 纯度 95%。M+1 = 421。

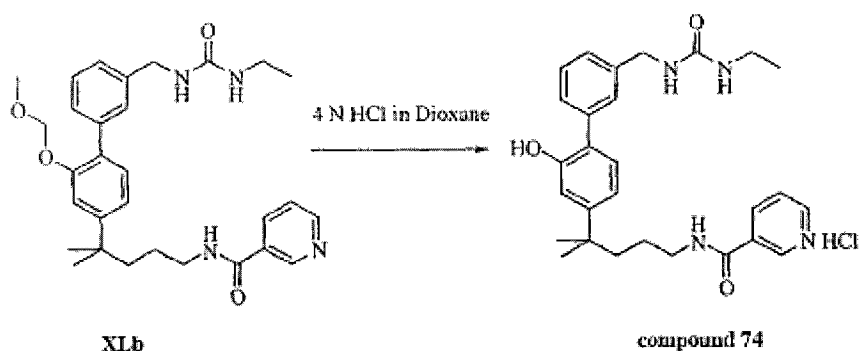
[0594] 实施例 53: N-(4-(5'-((3-乙基脲基)甲基)-2-(甲氧基甲氧基)-联苯基-4-基)-4-甲基戊基)烟酰胺 (XLb) 的制备

[0595]



## 基) 烟酰胺盐酸盐 (74) 的制备

[0599]

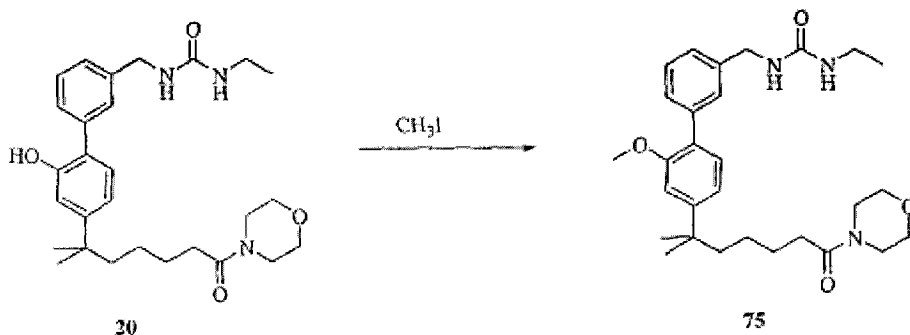


[0600] 向 XLb (0.15g, 0.29mmol, 1.0 当量) 在二氯甲烷 (3mL) 的溶液中缓慢加入 HCl/二氧杂环己烷 (4M, 10mL)。反应混合物室温搅拌 16 小时。减压除去溶剂, 残留物粉碎, 用二氯甲烷, 四氢呋喃和乙醚洗涤, 于真空烘箱内干燥 (50℃, 48 小时)。产率: 95%, 纯度 99%。 $M+1 = 475$ 。

[0601]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.35 (b, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 5.6$ , 1H), 7.30 (t,  $J = 9.6$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 8.1$ , 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.6$ , 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.98 (t,  $J = 7.2$ , 3H)

[0602] 1-乙基-3-((2'-甲氧基-4'-(2-甲基-7-吗啉-7-氧代庚-2-基)联苯基-3-基)甲基)脲 (75) 的制备

[0603]

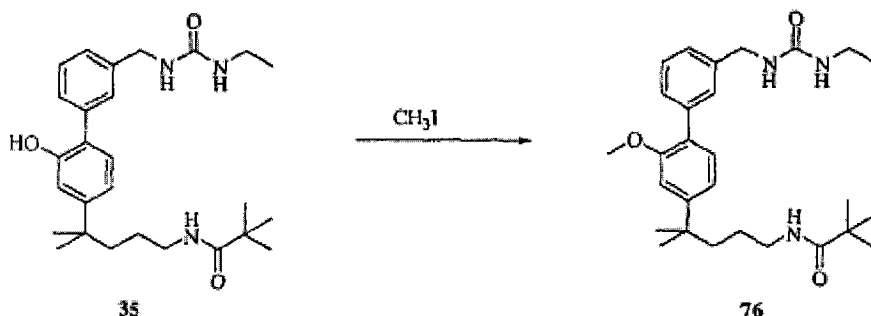


[0604] 20 (0.1g, 0.208mmol, 1.0 当量), 碘甲烷 (0.05mL, 0.832mmol, 4.0 当量), 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.115g, 0.832mmol, 4.0 当量) 在丙酮 (3mL) 中的混合物加热至 60℃ 过夜。LC/MS 显示 SM/产物约为约 1/1。加入更多的  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.2g, 1.45mmol, 7 当量) 和碘甲烷 (0.2mL, 3.21mmol, 15.4 当量), 混合物再次加热至 60℃ 过夜。减压除去丙酮, 残留物在水/乙酸乙酯中分配。水层用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取, 合并的有机层以水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥。减压除去溶剂, 残留物用柱色谱法 (硅胶, 含 60-100% 乙酸乙酯的己烷) 纯化。产率: 23%, 纯度 98%。 $M+1 = 496$ 。

[0605]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.23 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 1.5$ , 1H), 4.59 (t,  $J = 5.5$ , 1H), 4.42 (d,  $J = 5.5$ , 2H), 4.25 (t,  $J = 5.5$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.25 (t,  $J = 7.6$ , 2H), 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.13 (t,  $J = 7.1$ , 3H)

[0606] N-(4-(5'-((3-乙基脲基)甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)新戊酰胺 (76) 的制备

[0607]

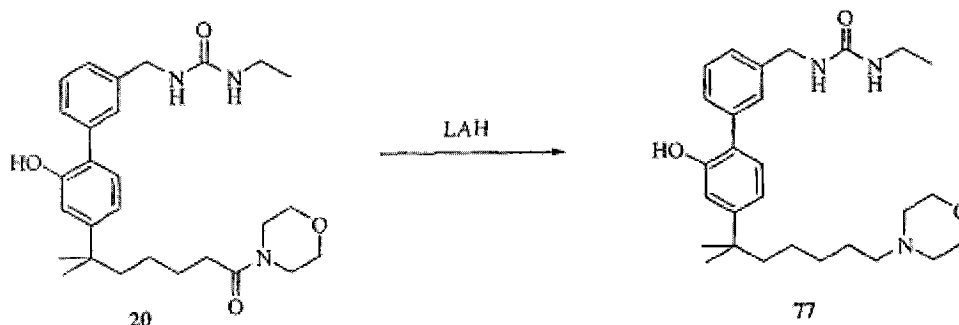


[0608] 35 (0.23g, 0.508mmol, 1.0 当量), 碘甲烷 (0.13mL, 2.1mmol, 4.1 当量), 和  $K_2CO_3$  (0.56g, 4.06mmol, 8.0 当量) 在丙酮 (5mL) 中的混合物加热至 70℃ 维持 24 小时。LC/MS 显示完全转化。减压除去丙酮, 残留物在水 / 乙酸乙酯中分配。水层用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取, 合并的有机层以水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 无水  $K_2CO_3$  干燥。减压除去溶剂, 残留物用柱色谱法 (中性铝凝胶 (aluminum gel), 含 0-3% 甲醇的二氯甲烷) 纯化。产率: 63%, 纯度 99%。M+1 = 468。

[0609]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6, 1H), 7.33 (t, J = 7.6, 1H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 7.21 (d, J = 7.6, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.5, 1H), 6.90 (d, J = 1.5, 1H), 5.60 (bt, 1H), 5.02 (bt, 1H), 4.69 (bt, 1H), 4.37 (d, J = 4.0, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.1, 3H)

[0610] 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-7-吗啉基庚-2-基)联苯基-3-基)甲基)脲 (77) 的制备

[0611]



[0612] 在氮气下于 0℃ 向 20 (0.2g, 0.416mmol, 1.0 当量) 在四氢呋喃 (10mL) 的溶液中加入氢化铝锂 (1.0M 在 THF 的溶液, 1.6mL, 1.60mmol, 4.0 当量)。混合物缓慢加热至室温维持 2.5 小时以上, LC/MS 显示反应已完成。用碎冰终止反应, 然后加入水 / 乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取 (2×20mL), 合并的有机层用水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 无水  $MgSO_4$  干燥。减压除去溶剂, 残留物用柱色谱法 (中性铝凝胶, 含 2% 甲醇的二氯甲烷) 纯化。

[0613] 产率: 98%, 纯度 99%。M+1 = 468。

[0614]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.30 (s, 1H),  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0, 1H), 7.30 (t, J = 7.5, 1H), 7.14 (d, J = 8.0, 1H), 7.13 (d, J = 5.0, 1H), 6.90 (d, J = 1.8, 1H), 6.83 (dd, J = 7.6, 1.8, 1H), 6.29 (t, J = 5.6, 1H), 5.68 (t, J = 5.6, 1H), 4.22 (d, J = 6.1, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.28 (bs, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.34 (m, 2H),

1. 23 (s, 6H), 1. 21 (m, 2H), 1. 09 (m, 2H), 0. 99 (t, J = 7. 0, 3H)

[0615] 元素分析:

[0616]  $C_{28}H_{41}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$

[0617] 理论值: % C70. 55; % H8. 88; % N8. 82

[0618] 实测值: % C70. 25; % H8. 66; % N8. 62

[0619] 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-5-(新戊基氨基)戊-2-基)联苯基-3-基)甲基)脲(78)的制备

[0620]



[0621] 在氮气下于 0℃ 向 35 (0. 1g, 0. 22mmol, 1. 0 当量) 在四氢呋喃 (10mL) 的溶液中加入氢化铝锂 (1. 0M 在 THF 的溶液, 1. 76ml, 1. 76mmol, 4. 0 当量)。混合物缓慢加热至室温维持 2. 5 小时以上。反应用碎冰终止, 然后加入水和乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取 (2×20mL), 合并的有机层用水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 无水  $MgSO_4$  干燥。减压除去溶剂, 残留物用柱色谱法 (硅胶, 含 2-10% 甲醇的二氯甲烷) 纯化。

[0622] 产率: 16%, 纯度 96%。M+1 = 440

[0623]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7. 36 (m, 1H), 7. 32 (m, 2H), 7. 22 (d, J = 6. 5, 1H), 7. 09 (d, J = 7. 5, 1H), 6. 85-6. 88 (m, 2H), 4. 98 (b, 1H), 4. 63 (b, 1H), 4. 31 (d, J = 5. 1, 2H), 3. 18 (m, 2H), 2. 54 (t, J = 7. 6, 2H), 2. 32 (s, 2H), 1. 58 (m, 2H), 1. 35 (m, 2H), 1. 29 (s, 6H), 1. 10 (t, J = 7. 2, 3H), 0. 86 (s, 9H),

[0624] 生物学试验:

[0625] 体外方法

[0626] hCB1 和 hCB2 受体结合及受体介导刺激 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 结合膜的制备:

[0627] 稳定转染 hCB1 或 hCB2 的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO-K1) 用冷的 PBS 洗涤两次, 从 500cm<sup>2</sup> 的组织培养板上刮下, 在 1000×g 转速下离心沉淀 10 分钟。弃去上清液, 沉淀重新悬浮于 Tris 分析缓冲液 (50mM Tris HCl 溶液, pH 值为 7. 8, 含 1. 0mM EGTA, 5. 0mM  $MgCl_2$ , 10  $\mu$ g/mL 亮肽素, 10  $\mu$ g/mL 胃蛋白酶抑制剂 A (pepstatin A), 200  $\mu$ g/mL 杆菌肽, 及 0. 5  $\mu$ g/mL 抑肽酶) 中, 用 Polytron 均质器 (Brinkmann) 在位置 1 处均质化 20 秒, 并于 4℃, 38, 000×g 转速下离心 20 分钟。沉淀再次悬浮于 Tris 分析缓冲液, 以 1mg 蛋白/mL 的溶液储存于 -80℃ 备用。

[0628] 大麻样物质受体介导刺激 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 结合大鼠小脑膜的制备:

[0629] 切除大鼠小脑, 置匀浆缓冲液 (50mM Tris HCl 溶液, pH 值为 7. 4, 含 3mM  $MgCl_2$  及 1mM EGTA) 中, 用 Polytron 均质器在位置 1 处均质化 20 秒, 并于 4℃, 48, 000×g 转速下离心 10 分钟。除去上清液, 沉淀重新悬浮于匀浆缓冲液中, 并于 4℃, 48, 000×g 转速下离心 10

分钟。除去上清液，沉淀再次悬浮于 pH 值为 7.4，含 3mM  $\text{MgCl}_2$  及 0.2mM EGTA 的 50mM Tris HCl 溶液中，以 1mg 蛋白 /mL 的溶液储存于  $-80^\circ\text{C}$  备用。

**[0630] 试验化合物对 CB 受体结合的抑制作用：**

**[0631]** 结合试验通过在缓冲液 A (50mM Tris HCl, pH 值为 7.0, 5.0mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.0mM EGTA 及 1.0mg/mL 无脂肪酸牛血清白蛋白) 中培养 0.2–0.6nM (34,000–100,000dpm)  $^{[3]}\text{H}$  CP55940 与制备自细胞表达克隆人 CB1 或 CB2 受体的膜来完成。在室温培养 60 分钟用于 hCB2 结合试验或在  $30^\circ\text{C}$  培养 120 分钟用于 hCB1 结合试验后，试验物通过预先在含 0.5% (w/v) PEI 和 0.1% BSA 的水中浸泡过夜的 GF/C 滤膜过滤。滤膜用冷的洗涤缓冲液 (50mM Tris HCl, pH 值为 7.0, 5.0mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.0mM EGTA 及 0.75mg/mL 无脂肪酸牛血清白蛋白) 1mL 冲洗 6 次，每张滤膜加入 30  $\mu\text{L}$  MicroScint20，用闪烁光谱法测定膜上的放射性。非特异性结合在 10  $\mu\text{M}$  WIN55212-2 存在下测定。

**[0632] 大麻样物质受体介导刺激  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S 结合：**

**[0633]** hCB1 介导刺激  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S 结合在含 100–150pM  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S, 150mM NaCl, 45mM  $\text{MgCl}_2$ , 3mM GDP, 0.4mM DTT, 1mM EGTA, 1mg/mL 无脂肪酸牛血清白蛋白, 25  $\mu\text{g}$  膜蛋白和激动剂，总体积为 250  $\mu\text{L}$  缓冲液 A 的混合物中于 96 孔基础闪烁板 (96well BasicFlashplates, Perkin Elmer) 测定。室温培养 2 小时后，闪烁板在  $4^\circ\text{C}$ , 800 $\times$ g 转速下离心 5 分钟，用 Topcount (Perkin Elmer) 通过闪烁光谱法测定与膜结合的放射性。

**[0634]** 除试验混合物含 10mM GDP 及培养时间为 6 小时外，hCB2 介导刺激  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S 结合以同样的方法测定。大鼠小脑匀浆中的  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S 结合在含 40–60pM  $^{[35]}\text{S}$  GTP  $\gamma$  S, 匀浆分析缓冲液 (50mM Tris-HCl, 3mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.2mM EGTA), 100mM NaCl, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 100mM GDP, 20  $\mu\text{g}$  匀浆蛋白 / 孔和激动剂，总体积为 250  $\mu\text{L}$  的混合物中于 96 孔基础闪烁板 (Perkin Elmer) 测定。 $30^\circ\text{C}$  培养 2 小时后，闪烁板在  $4^\circ\text{C}$ , 800 $\times$ g 转速下离心 5 分钟，用 Topcount (Perkin Elmer) 通过闪烁光谱法测定与膜结合的放射性。

**[0635]** 受体结合试验的  $K_i$  值通过对  $\text{IC}_{50}$  值进行 Cheng-Prusoff 修正确定，该  $\text{IC}_{50}$  值得自用 DeLean 等 1978 年描述的四参数方程的三参数修正法 (斜率设置为 1.0) 对 sigmoidal 型滴定曲线进行的自动化非线性回归分析。功能试验的  $\text{EC}_{50}$  值同样得自用四参数方程的三参数修正法对 sigmoidal 型滴定曲线进行的自动化非线性回归分析。

**[0636] 参考文献：**

**[0637]** Cheng, Y.-C. 和 W.H. Prusoff. Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition ( $\text{I}_{50}$ ) of an enzymatic reaction (Biochem Pharmacol. 22 :3099–3108 (1973)).

**[0638]** Delean, A. P., P. J. Munson, 和 D. Rodbard. Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: Application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves (Am. J. Physiol. 235 :E97–E102 (1978)).

**[0639] 体外结果**

**[0640]** 已测定列于表 4 的化合物 1–78 对人克隆 CB1 和 CB2 受体的亲和力。所有测试的配体以范围为 0.1–5000nM 的亲和力与人 CB1 和 / 或 CB2 受体结合。这些配体对 CB1 与 CB2 表现出不同程度的选择性。同样在体外评价了所选配体的功能强度。结果显示这些化合物对 CB1 和 / 或 CB2 受体表现出激动活性。例如，发现化合物 12 ( $K_i$  (CB1) = 1.6nM,  $K_i$  (CB2)

= 0.56nM) 有强体外 CB1 受体激动效力 ( $EC_{50} = 15.5\text{nM}$ ) 和强体外 CB2 受体激动效力 ( $EC_{50} = 15.2\text{nM}$ )。化合物 15 ( $K_i(\text{CB1}) = 1.1\text{nM}$ ,  $K_i(\text{CB2}) = 0.40\text{nM}$ ) 有强体外 CB1 受体激动效力 ( $EC_{50} = 29.1\text{nM}$ ) 和强体外 CB2 受体激动效力 ( $EC_{50} = 5.1\text{nM}$ )。

[0641] 体内方法

[0642] 僵住症环试验 (Catalepsy Ring Test)

[0643] 由连在环上的 5.5 厘米的环组成的仪器置于 16 厘米高处。雄性 ICR 小鼠 (20-25g) 腹腔注射给予测试化合物或介质后置于环上 60 或 90 分钟。小鼠的正常行为应是绕环行走和观察环。当小鼠保持静止不动时表明出现了僵住症。测定小鼠静止不动的时间长度 (以秒计, 在 5 分钟的试验时间段内)。

[0644] 坠落或跳下的小鼠允许 5 次“逃跑 (escape)”。如果“逃跑”在试验开始后 2.5 分钟内发生了 5 次, 则忽略该数据。以静止不动的时间长度除以试验的时间长度为限定的指数 (僵住症%) (P. Little et al. Pharmac. Biochem. & Behavior 1989, 32, 661-666)。由于 CB1 受体被认为对心理状态负责, 因此僵住症环试验为极好的 CB1 活性体外筛选方法。

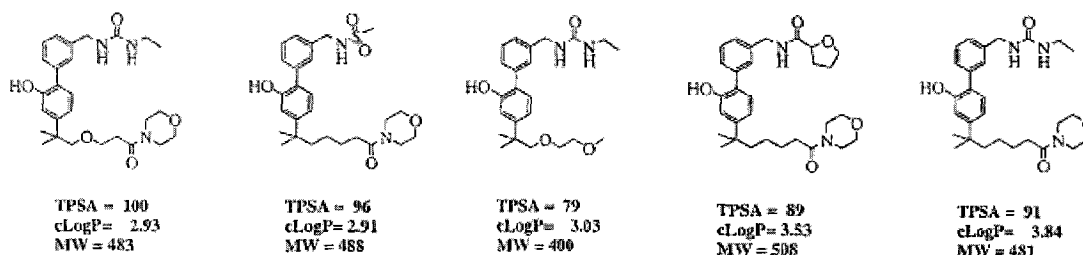
[0645] 表 1: 僵住症环试验结果 (以腹腔注射 mg/kg 的方式处理)

[0646]

| 化合物                 | 30mg/kg 时的僵住症 @<br>% | 100mg/kg 时的僵住症 @<br>% |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| 介质                  | 1.11 ± 0.61          | 0.83 ± 0.78           |
| 11                  | 6.65 ± 1.87          | 18.80 ± 3.33          |
| 71                  | 3.38 ± 2.75          | 24.65 ± 3.36          |
| 17                  | 12.21 ± 2.79         | 47.93 ± 5.98          |
| 41                  | 13.07 ± 2.85         | 58.78 ± 7.95          |
| 20                  | 3.07 ± 1.15          | 5.05 ± 1.81           |
| WIN@ 在 10mg/kg<br>时 | 51.64 ± 2.69         |                       |

[0647] 化合物 11      化合物 71      化合物 17      化合物 41      化合物 20

[0648]



[0649] 神经性痛

[0650] 动物准备

[0651] 雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (120-250g, Harlan Laboratories, 哥伦布, 俄亥俄州) 试验期间成对饲养并允许自由进食和饮水。室温和湿度分别保持在 21°C 和 70%。左侧 L5 脊神经紧结扎造成神经损伤 (Kim 和 Chung, 1992; LaBuda 和 Fuchs, 2000a, 2000b; LaBuda, Donahue 和 Fuchs, 2001)。简要地说, 将动物置于俯卧位以接近左侧 L4-L6 脊神经。在放大镜下移除大约三分之一的 L6 横突。确认 L5 脊神经并将其小心地从紧邻的 L4 脊神经解剖开来, 然后用 6-0 号丝线将其紧紧结扎。创口用消毒液处理, 缝合肌肉层, 并用创口夹封闭创口。假操作手术对照组以同样方式准备, 但 L5 脊神经未暴露。所有饲养条件和实验程序

照 IASP 和 Adolor Corporation 动物保护和使用委员会的伦理标准执行。

[0652] 行为测试

[0653] 所有行为测试均采用每组 7-10 只动物。在术后恢复 7-10 天之后,测试动物的两只后爪对触觉刺激的基线敏感度。痛觉超敏动物定义为对受损后爪施加压力的极限小于 7.5 克的动物。在处理前和处理后用 von Frey 单丝评价触觉敏感度。动物接受编码注射生理盐水或测试化合物(腹腔注射 0,10 或 30mg/kg)。处理 30 分钟后,评估触觉敏感度。5-7 天后,动物用不同的另一种化合物测试。每只动物用不同的化合物测试三次。所有行为测试均在上午 9 点到下午 5 点之间于非常明亮的有背景白噪声的房间里完成。

[0654] 触觉敏感度

[0655] 将动物置于树脂玻璃房(20cm×10.5cm×40.5cm)内并适应 15 分钟。将树脂玻璃房放在筛网的顶端以使 von Frey 单丝能放在两只后爪的足底表面。每只后爪的触觉敏感度数值采用上/下(up/down)法(Dixon,1980)用 7 根 von Frey 单丝(0.04,0.07,0.16,0.4,1.6,和 15 克)获得。每次试验开始对右侧后爪给予 0.4g 的 von Frey 力,然后给予左侧后爪,每只后爪约 1-2 秒。如没有撤退反应,则给予下一个更高的力。如有反应,则给予下一个更低的力。一直执行这种程序直至在最高力(15 克)时没有反应发生,或者在最初反应后四种刺激均已执行。用下面的公式计算各爪的 50%爪撤退阈值: $[X_{th}]_{\log} = [vFr]_{\log} + ky$ ,其中 [vFr] 为最后的 von Frey 丝所用的力,  $k = 0.2249$ , 是 von Frey 单丝间的平均间隔(以 log 单位表示),  $y$  是依赖于撤退反应形式的值(Dixon,1980)。如果动物对最高 von Frey 丝(15g)无反应,则该爪赋值为 18.23g。每只动物进行两次触觉敏感度测试,平均 50%撤退值表示右爪和左爪的触觉敏感度。

[0656] 统计学分析

[0657] 用单因素方差分析法(ANOVA)对两个后爪处理前后的触觉敏感度进行分析,然后对组间差异进行事后比较(保护的  $t$  检验)。所有分析均使用 0.05 的  $\alpha$  水平。

[0658] 参考文献:

[0659] Dixon, W. J., Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1980, 20, 441-462.

[0660] Kim, S. H., 和 J. M. Chung. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992, 50, 355-363.

[0661] LaBuda, C. J. 和 Fuchs, P. N., Place avoidance paradigm: A simple method for measuring the aversive quality of inflammatory and neuropathic pain in rats. *Exp Neurol* 2000a, 163, 490-494.

[0662] LaBuda, C. J. 和 Fuchs, P. N., Morphine and gabapentin decrease mechanical hyperalgesia and escape/avoidance behavior in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Letters*, 2000b, 290, 137-140.

[0663] LaBuda, C. J., Donahue, R., Fuch, Enhanced formalin nociceptive responses following L5 nerve ligation in the rat reveals neuropathy-induced inflammatory hyperalgesia. *Pain* 2001, 94, 56-63.

[0664] 表 2: 10mg/kg 和 30mg/kg 组的神经性痛试验结果 ( $n = 8$ )

[0665]

|                     | 阈值 (g)                  |
|---------------------|-------------------------|
| 假手术对照组              | 18.17±0.13              |
| 结扎组                 | 4.41±1.19               |
| 化合物 20@ 在 10mg/kg 时 | 12.16±2.41 <sup>#</sup> |
| 化合物 20@ 在 30mg/kg 时 | 12.02±2.54 <sup>#</sup> |

[0666] <sup>#</sup>:与介质处理的 L5 脊神经结扎动物相比,  $p<0.05$

[0667] 表 3:以腹腔注射 2.5mg/kg 剂量的非选择性 CB 激动剂 WIN55,212-2 (WIN+) 及无活性对映体 WIN55,212-3 (2.5mg/kg, 腹腔注射, WIN-) 作为对照组进行试验。我们的非镇静 CB 激动剂——化合物 20 和化合物 35 逆转 L5 脊神经结扎诱导的触觉痛觉超敏 ( $n = 7-8$ /组)。

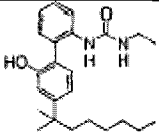
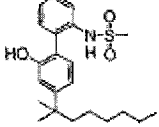
[0668]

|                     | 阈值 (g)                  |
|---------------------|-------------------------|
| 假手术对照组              | 11.17±0.99              |
| 结扎组                 | 3.73±1.17               |
| WIN-@ 在 2.5mg/kg 时  | 6.25±1.19               |
| WIN+@ 在 2.5mg/kg 时  | 15.03±1.70              |
| 化合物 20@ 在 3mg/kg 时  | 9.14±3.36               |
| 化合物 20@ 在 10mg/kg 时 | 16.69±1.19 <sup>#</sup> |
| 化合物 35@ 在 10mg/kg 时 | 10.96±2.66 <sup>#</sup> |

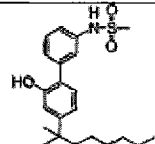
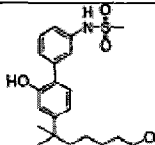
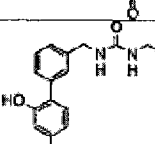
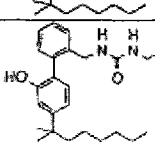
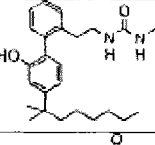
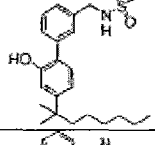
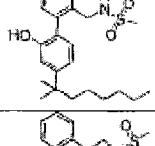
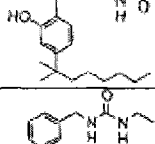
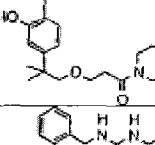
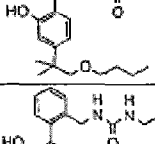
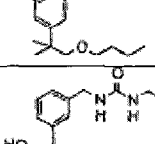
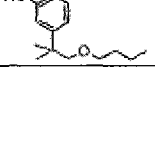
[0669] <sup>#</sup>:与介质处理的 L5 脊神经结扎动物相比,  $p<0.05$

[0670] 表 4

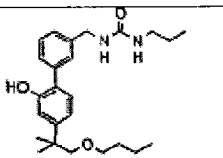
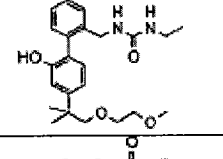
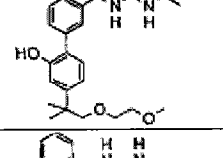
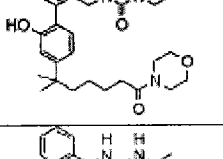
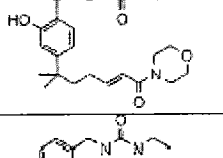
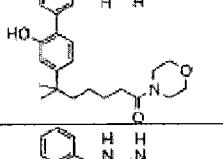
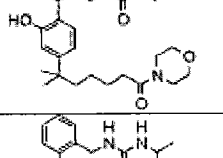
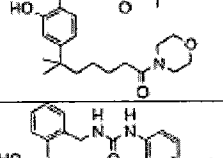
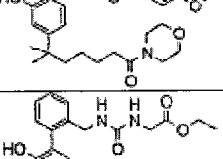
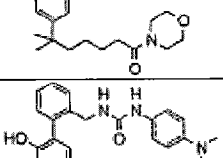
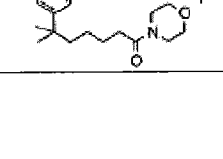
[0671]

| 化合物 | 名称                                       | 结构                                                                                    | M+1 |
|-----|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1   | 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-3-乙基-脲 |  | 383 |
| 2   | N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-甲基磺酰胺  |  | 390 |

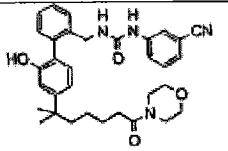
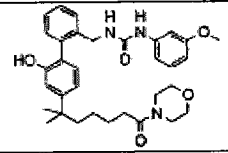
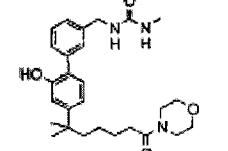
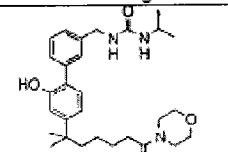
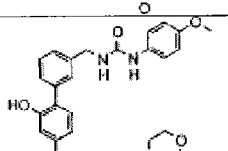
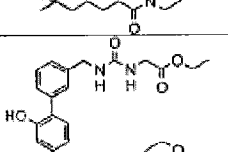
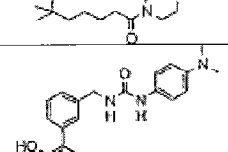
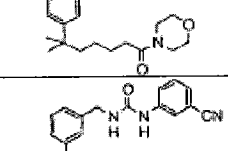
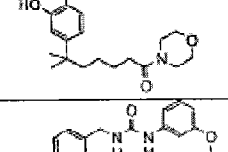
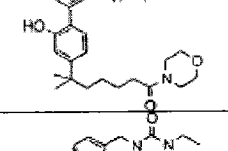
[0672]

|    |                                                                  |                                                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3  | N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基]-甲基磺酰胺                          |    | 390 |
| 4  | 6-(2-羟基-3'-甲基磺酰氨基-联苯基-4-基)-6-甲基-庚酸甲酯                             |    | 420 |
| 5  | 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲                      |    | 397 |
| 6  | 1-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲                      |    | 397 |
| 7  | 1-{2-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-乙基}-3-乙基-脲                  |    | 411 |
| 8  | N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]甲基磺酰胺                         |   | 404 |
| 9  | N-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-甲基磺酰胺                        |  | 404 |
| 10 | N-{2-[4'-(1,1-二甲基-庚基)-2'-羟基-联苯基-2-基]-乙基}-甲基磺酰胺                   |  | 418 |
| 11 | 1-{4'-[1,1-二甲基-2-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙氧基)-乙基]-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基}-3-乙基-脲 |  | 484 |
| 12 | 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲                 |  | 399 |
| 13 | 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-丙基-脲                 |  | 413 |
| 14 | 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-乙基-脲                 |  | 399 |

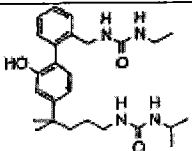
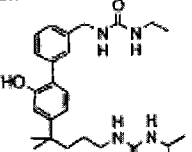
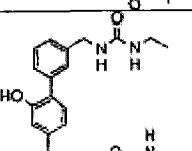
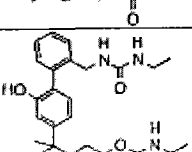
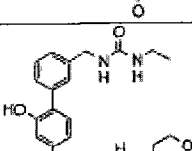
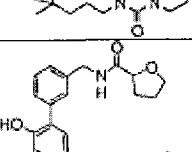
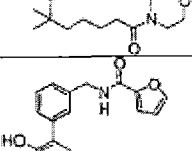
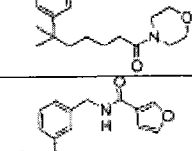
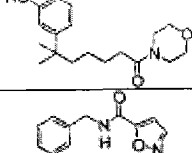
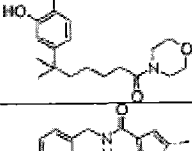
[0673]

|    |                                                                    |                                                                                      |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 15 | 1-[4'-(2-丁氧基-1,1-二甲基-乙基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-3-丙基-脲                   |    | 413 |
| 16 | 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-2-基甲基}-脲           |    | 401 |
| 17 | 1-乙基-3-{2'-羟基-4'-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-1,1-二甲基-乙基]-联苯基-3-基甲基}-脲           |    | 401 |
| 18 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-3-乙基-脲            |    | 482 |
| 19 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己-4-烯基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-乙基-脲       |    | 480 |
| 20 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-乙基-脲           |   | 482 |
| 21 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-甲基-脲           |  | 468 |
| 22 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-异丙基-脲          |  | 496 |
| 23 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲   |  | 560 |
| 24 | {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯        |  | 540 |
| 25 | 1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲 |  | 573 |

[0674]

|    |                                                                    |                                                                                      |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 26 | 1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-脲    |    | 555 |
| 27 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲   |    | 560 |
| 28 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-甲基-脲           |    | 468 |
| 29 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-异丙基-脲          |    | 496 |
| 30 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲   |    | 560 |
| 31 | {3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲基}-乙酸乙酯        |   | 540 |
| 32 | 1-(4-二甲基氨基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲 |  | 573 |
| 33 | 1-(3-氰基-苯基)-3-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-脲    |  | 555 |
| 34 | 1-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲   |  | 560 |
| 35 | N-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2'-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-2,2-二甲基-丙酰胺        |  | 454 |

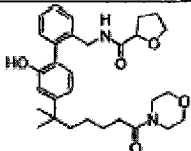
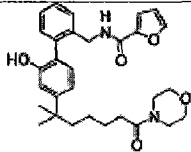
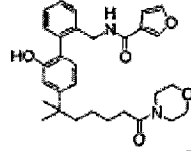
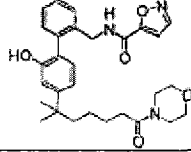
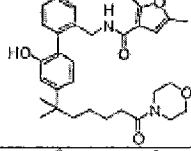
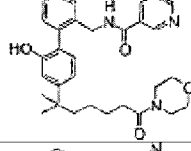
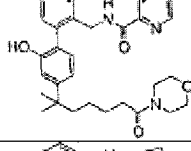
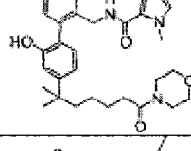
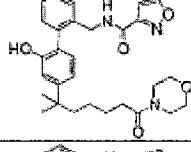
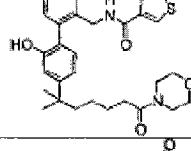
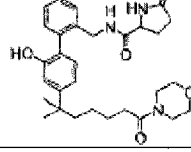
[0675]

|    |                                                                  |                                                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 36 | 1-(4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲           |    | 455 |
| 37 | 1-(4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-脲           |    | 455 |
| 38 | 乙基-氨基甲酸 4-{3'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯               |    | 442 |
| 39 | 乙基-氨基甲酸 4-{2'-[(3-乙基-脲基)-甲基]-2-羟基-联苯基-4-基}-4-甲基-戊酯               |    | 442 |
| 40 | 吗啉-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺;        |    | 483 |
| 41 | 四氢呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺       |   | 509 |
| 42 | 呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺         |  | 505 |
| 43 | 呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-酰胺        |  | 505 |
| 44 | 异噁唑-5-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺        |  | 506 |
| 45 | 2,5-二甲基-呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺 |  | 533 |

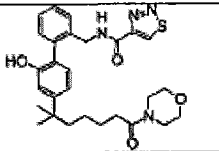
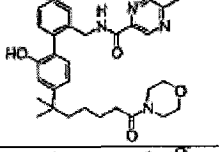
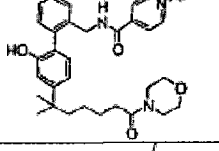
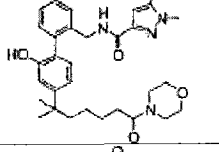
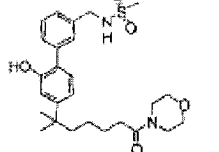
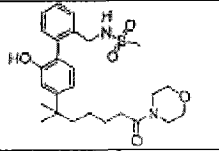
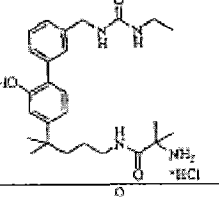
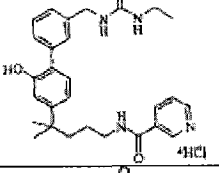
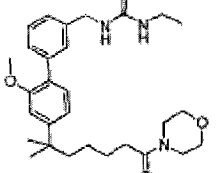
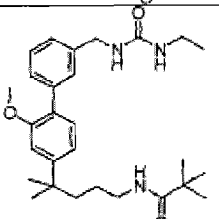
[0676]

|    |                                                                     |  |     |
|----|---------------------------------------------------------------------|--|-----|
| 46 | N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-烟酰胺                |  | 516 |
| 47 | 吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺            |  | 517 |
| 48 | 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺    |  | 518 |
| 49 | 5-甲基-异噻唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺      |  | 520 |
| 50 | 噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺            |  | 521 |
| 51 | 5-氧-四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺      |  | 522 |
| 52 | [1,2,3]-噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺   |  | 523 |
| 53 | 5-甲基-吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺       |  | 531 |
| 54 | N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-1-羟基异烟酰胺 N-氧化物     |  | 532 |
| 55 | 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺 |  | 533 |

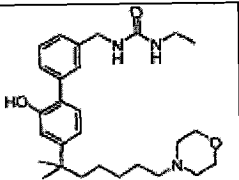
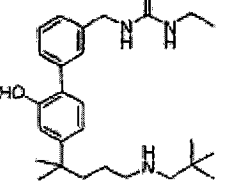
[0677]

|    |                                                                  |                                                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 56 | 四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺      |    | 509 |
| 57 | 呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-酰胺        |    | 505 |
| 58 | 呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-酰胺        |    | 505 |
| 59 | 异噁唑-5-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺        |    | 506 |
| 60 | 2,5-二甲基-呋喃-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺 |    | 533 |
| 61 | N-[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-烟酰胺             |   | 516 |
| 62 | 吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺         |  | 517 |
| 63 | 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺 |  | 518 |
| 64 | 5-甲基-异噁唑-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺   |  | 520 |
| 65 | 噻吩-3-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-酰胺        |  | 521 |
| 66 | 5-氧-四氢吡咯-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺   |  | 522 |

[0678]

|    |                                                                  |                                                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 67 | [1,2,3]噻二唑-4-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺 |    | 523 |
| 68 | 5-甲基-吡嗪-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基甲基]-酰胺    |    | 531 |
| 69 | 四氢-呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺      |    | 532 |
| 70 | 呋喃-2-羧酸[4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基甲基]-酰胺         |    | 533 |
| 71 | 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-3-基-甲基]-甲苯磺酰胺             |    | 489 |
| 72 | 4'-(1,1-二甲基-6-吗啉-4-基-6-氧-己基)-2'-羟基-联苯基-2-基-甲基]-甲苯磺酰胺             |   | 489 |
| 73 | 2-氨基-N-(4-(3'-((3-乙基-脲基)甲基)-2-羟基-联苯基-4-基)-4-甲基-戊基)-2-甲基-丙酰胺盐酸盐   |  | 455 |
| 74 | N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-羟基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-烟酰胺盐酸盐               |  | 475 |
| 75 | 1-乙基-3-((2'-甲氧基-4'-(2-甲基-7-吗啉代-7-氧代庚-2-基)-联苯基-3-基)甲基)脲           |  | 496 |
| 76 | N-(4-(3'-((3-乙基脲基)-甲基)-2-甲氧基联苯基-4-基)-4-甲基戊基)-新戊酰胺                |  | 468 |

[0679]

|    |                                                       |                                                                                    |     |
|----|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 77 | 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-7-吗啉代庚-2-基)-联苯基-3-基)甲基)-脲     |  | 468 |
| 78 | 1-乙基-3-((2'-羟基-4'-(2-甲基-5-(新戊基氨基)-戊-2-基)联苯基-3-基)-甲基)脲 |  | 440 |

[0680] 本文用到的范围用于物理特性如分子量,或化学特性如化学式时,在其中的范围和特定实施方案的所有组合和亚组合均意欲包括在内。

[0681] 本文件中引用或描述的每一个专利,专利申请和出版物的公开内容均以全文引入本文作为参考。

[0682] 本领域技术人员应该理解,对本发明的优选实施方案可进行多种改变或者修改,并且这些改变或者修改可以在不超出本发明的精神的条件下进行。因此,附加的权利要求书意欲包括所有这类属于本发明真实精神和范围的等价变更。