

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480009125.5

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 251/00 (2006.01)

C07D 231/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 3 日

[11] 公开号 CN 1768061A

[22] 申请日 2004.1.26

[21] 申请号 200480009125.5

[30] 优先权

[32] 2003. 2. 6 [33] US [31] 60/445,728

[86] 国际申请 PCT/IB2004/000269 2004.1.26

[87] 国际公布 WO2004/069837 英 2004.8.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.30

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 戴维·A·格里菲思

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

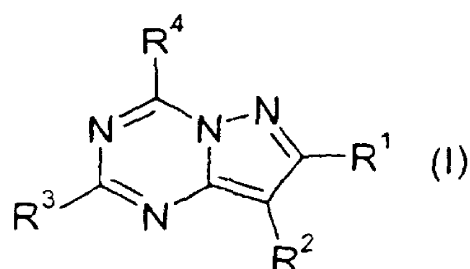
权利要求书 21 页 说明书 99 页

[54] 发明名称

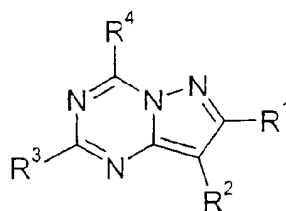
作为大麻素受体配体的吡唑并 [1,5-a] [1,3,5] 三嗪衍生物

[57] 摘要

本文描述了作为大麻素受体配体的式(I)化合物及其治疗在动物中与大麻素受体调节有关的疾病中的用途。



1. 式(I)化合物、其药学上可接受的盐、所述化合物或所述盐的前药, 或所述化合物、所述盐或所述前药的溶剂合物或水合物,



(I)

5

其中

R^1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

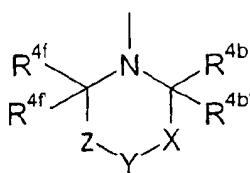
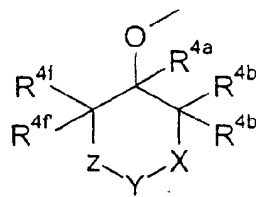
R^2 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^3 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

10

R^4 是

(i) 具有式(IA)或式(IB)的基团

IAIB

其中 R^{4a} 是氢或 (C_1-C_3) 烷基;

15 R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环和 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

20 或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4c} 、 $R^{4c'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、

酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4c} 或 R^{4c'} 与 R^{4e}、R^{4e'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、-C(O)-或-C(R^{4d})(R^{4d'})-，其中 R^{4d} 和 R^{4d'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和所述的内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是-NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

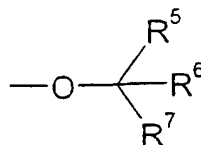
Z 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 和 R^{4e'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4e} 或 R^{4e'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

R^{4f} 和 R^{4f} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)烷基)_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4f} 或 R^{4f} 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

(ii) 具有式(IC)的基团



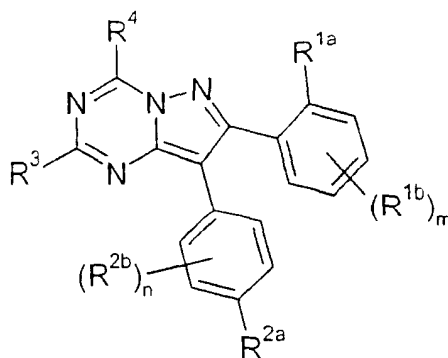
IC

其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基，以及 R^7 是任选取代的 (C_1-C_4) 烷基-，或任选取代的 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，

或者 R^5 和 R^6 或 R^5 和 R^7 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代；或

(iii) 氨基，其连接至少有一个选自 (C_1-C_8) 烷基、芳基 (C_1-C_4) 烷基、部分或全部饱和的 (C_3-C_8) 环烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_3) 烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基取代，以及条件是当 R^1 是苯基、邻甲苯基或对甲氧基苯基以及 R^2 是苯基或间甲苯基时， R^4 不是正丁胺或二乙胺。

2. 式(II)化合物、其药学上可接受的盐，或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物，



(II)

其中

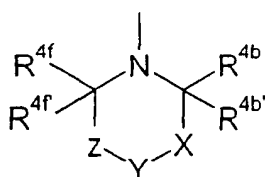
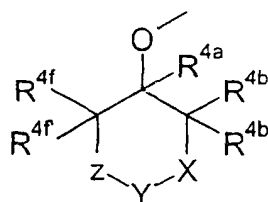
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 每个独立地是卤素、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或氰基；

5 n 和 m 每个独立地是 0、1 或 2；

R^3 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；以及

R^4 是

(i)具有式(IA)或式(IB)的基团

IAIB

10 其中 R^{4a} 是氢或 (C_1-C_3) 烷基；

R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4c} 、 $R^{4c'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、
20 氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 、

(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 5 或者 R^{4c} 或 R^{4c'} 与 R^{4e}、R^{4e'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、-C(O)-或-C(R^{4d})(R^{4d'})-，其中 R^{4d} 和 R^{4d'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、
10 (C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 或 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、杂环、
15 内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

- Y 是-NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、
20 (C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- Z 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 和 R^{4e'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、
25 (C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

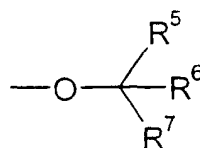
- 或者 R^{4e} 或 R^{4e'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚
30 乙基桥；以及

R^{4f} 和 R^{4f'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)

烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4f}或 R^{4f}与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c}或 R^{4c'}一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

(ii)具有式(IC)的基团



IC

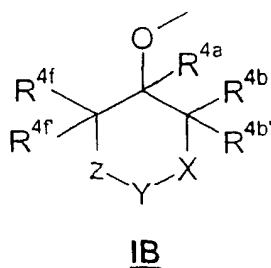
10 其中 R⁵和 R⁶每个独立地是氢或(C₁-C₄)烷基，以及 R⁷是(C₁-C₄)烷基-，卤代(C₁-C₄)烷基-，(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-，(C₁-C₄)烷基氨基(C₁-C₄)烷基-，二(C₁-C₄)烷基氨基(C₁-C₄)烷基-，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，

或者 R⁵和 R⁶或 R⁷一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代；

(iii)氨基，其连接至少有选自(C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₄)烷基、部分或全部饱和的(C₃-C₈)环烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₃)烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基取代；或

(iv)(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)链烯基，其连接至少有选自羟基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₃)烷基磺酰基、(C₁-C₃)烷基氨磺酰基、二((C₁-C₃)烷基)氨磺酰基、酰氧基、部分或全部饱和的杂环、以及部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述化学部分任选被一个或多个取代基取代。

3. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐，或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物，其中 R⁴是式(II)基团，



其中 R^{4a} 如权利要求 1 中所定义;

R^{4b} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

$R^{4b'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4c} 、 $R^{4c'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4c} 与 R^{4c} 、 $R^{4c'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; 以及

$R^{4c'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、
5 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，以及

$R^{4d'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、
10 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被
15 一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和所述内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子；

Y 是 $-NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷基磺酰基-、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、酰基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-C(O)-$ 、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个
20 或多个取代基所取代；

Z 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，
25

或者 R^{4e} 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥，以及

$R^{4e'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或

全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 $R^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

R^{4f} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6)

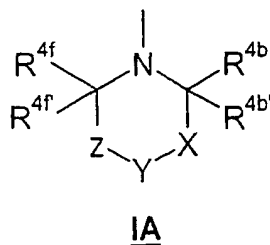
- 5 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代；以及

- 10 R^{4f} 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4f} 或 R^{4f} 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙

- 15 基桥。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物、其药学上可接受的盐，或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物，其中 R^4 是式(IA)基团，



其中

- 20 R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 R^{4f} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙

- 25 基桥；

X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨

基-、 $((C_1-C_4)\text{烷基})_2\text{氨基-}$ 、 $(C_3-C_6)\text{环烷基氨基-}$ 、酰氨基-、芳基 $(C_1-C_4)\text{烷基氨基-}$ 、杂芳基 $(C_1-C_4)\text{烷基氨基-}$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

5 或者 R^{4c} 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

$R^{4c'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、酰基、 $(C_1-C_3)\text{烷基-O-C(O)-}$ 、 $(C_1-C_4)\text{烷基-NH-C(O)-}$ 、 $(C_1-C_4)\text{烷基}_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述

10 部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $(C_1-C_6)\text{烷氧基}$ 、酰氧基、酰基、 $(C_1-C_3)\text{烷基-O-C(O)-}$ 、 $(C_1-C_4)\text{烷基-NH-C(O)-}$ 、 $(C_1-C_4)\text{烷基}_2N-C(O)-$ 、 $(C_1-C_6)\text{烷基氨基-}$ 、
15 $((C_1-C_4)\text{烷基})_2\text{氨基-}$ 、 $(C_3-C_6)\text{环烷基氨基-}$ 、酰氨基-、芳基 $(C_1-C_4)\text{烷基氨基-}$ 、杂芳基 $(C_1-C_4)\text{烷基氨基-}$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，以及

$R^{4d'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、酰基、 $(C_1-C_3)\text{烷基-O-C(O)-}$ 、
20 $(C_1-C_4)\text{烷基-NH-C(O)-}$ 、 $(C_1-C_4)\text{烷基}_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被
25 一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和所述的内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是 $-NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氢或选自 $(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $(C_3-C_6)\text{环烷基}$ 、 $(C_1-C_3)\text{烷基磺酰基-}$ 、 $(C_1-C_3)\text{烷基氨基磺酰基-}$ 、二 $(C_1-C_3)\text{烷基氨基磺酰基-}$ 、酰基、 $(C_1-C_6)\text{烷基-O-C(O)-}$ 、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个
30 或多个取代基所取代；

Z 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 是氢、氰基、羟基、氨

基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 页部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 页部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4e} 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥，以及

10 $\text{R}^{4e'}$ 是氢、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基、杂芳基、3-6 页部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 页部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 $\text{R}^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

15 R^{4f} 和 $\text{R}^{4f'}$ 每个独立地是氢、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基、杂芳基、3-6 页部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 页部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

20 或者 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥。

5. 权利要求 3 或 4 的化合物、其药学上可接受的盐，或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物，其中

R^{4b} 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基，或与 R^{4e} 、 $\text{R}^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

25 $\text{R}^{4b'}$ 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基，或与 R^{4e} 、 $\text{R}^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

R^{4f} 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基，或与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

30 $\text{R}^{4f'}$ 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基，或与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥。

6. 权利要求 5 的化合物、其药学上可接受的盐，或所述化合物或所述盐

的溶剂合物或水合物, 其中

X 是 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

- 5 或者 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

- Y 是 $-NR^{4d''}-$, 其中 $R^{4d''}$ 是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷基磺酰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、酰基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-C(O)-$ 、芳基和杂芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个
10 取代基所取代;

Z 是 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, 其中 R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 C_1-C_6 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代;

- 或者 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚
15 乙基桥。

7. 权利要求 5 的化合物、其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物, 其中 Y 是 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, 其中 R^{4d} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

- $R^{4d'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、
25 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

- 或 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环, 其中所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被
30 一个或多个取代基所取代, 以及所述的内酯环和所述的内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子。

8. 权利要求 7 的化合物、其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物, 其中

X 是化学键或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个是氢; 以及

Z 是化学键或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, 其中 R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个是氢;

5 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4f} 和 $R^{4f'}$ 都是氢;

R^{4d} 是氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基、 (C_3-C_6) 环烷基氨基、酰氨基、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-; 以及

$R^{4d'}$ 是 (C_1-C_6) 烷基、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ 或 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 或芳基。

10 9. 化合物, 选自:

1-[7-(2-氯苯基)-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7,8-双-(2-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

15 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氟苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

20 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-乙基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-甲氨基哌啶-4-羧酸酰胺;

25 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氟苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺;

30 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-异丙氨基哌啶-4-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙

氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

3-氨基-1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

10 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

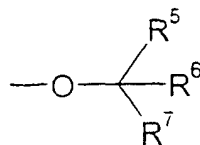
1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺;

15 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 以及

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺;

其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

10. 权利要求 1 或 2 的化合物、其药学上可接受的盐, 或所述化合物或
20 所述盐的溶剂合物或水合物, 其中 R^4 是具有式(IC)的基团,



IC

其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或(C₁-C₄)烷基, 以及 R^7 是任选取代的(C₁-C₄)烷基或任选取代的 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环, 或

25 R^5 和 R^6 或 R^5 和 R^7 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺, 或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环, 其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代。

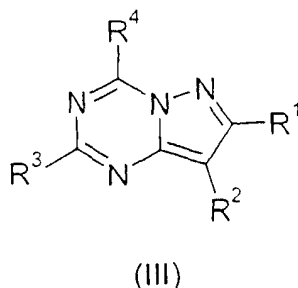
11. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^4 是氨基, 其连接有至少一个选自

- (C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₄)烷基、部分或全部饱和的(C₃-C₈)环烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₃)烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分,其中所述部分任选被一个或多个取代基取代,以及条件是当 R¹ 是苯基、邻甲苯基或对甲氧基苯基以及 R² 是苯基或间甲苯基时, R⁴ 不是正丁胺或二乙胺;
- 5 甲苯基时, R⁴ 不是正丁胺或二乙胺;

其药学上可接受的盐,或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

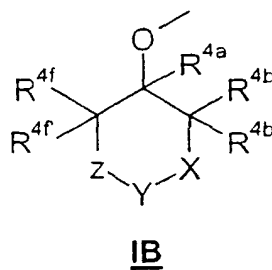
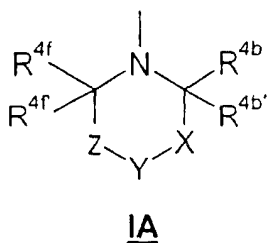
12. 药物组合物,包含(1)前述任一项权利要求的化合物、其药学上可接受的盐,或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物;(2)药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体;以及(3)任选至少一种其它的药物。

- 10 13. 一种治疗在动物中由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症或障碍的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的动物治疗有效量的式(III)的化合物、其药学上可接受的盐,或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物,



其中

- 15 R¹ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
 R² 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
 R³ 是氢、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基;
 R⁴ 是
 (i)具有式(IA)或式(IB)的基团



20

其中 R^{4a} 是氢或(C₁-C₃)烷基;

R^{4b} 和 R^{4b'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基

-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环和 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 5 或者 R^{4b} 或 R^{4b'} 与 R^{4c}、R^{4c'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

X 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 和 R^{4c'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、
10 (C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 15 或者 R^{4c} 或 R^{4c'} 与 R^{4e}、R^{4e'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、-C(O)-或-C(R^{4d})(R^{4d'})-，其中 R^{4d} 和 R^{4d'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、
20 (C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 25 或 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和所述的内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是-NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、
30 (C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代；

Z 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 和 R^{4e'} 每个独立地是氢、

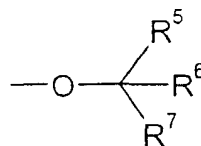
5 氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ 、或选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、酰氧基、酰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基- O-C(O)- 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基- NH-C(O)- 、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2\text{N-C(O)-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基-、二 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4e} 或 $\text{R}^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

10 R^{4f} 和 $\text{R}^{4f'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ 、或选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、酰氧基、酰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基- O-C(O)- 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基- NH-C(O)- 、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2\text{N-C(O)-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基-、二 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

15 或者 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；或

(ii) 具有式(IC)的基团



IC

20 其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，以及 R^7 是任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，或任选取代的 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，

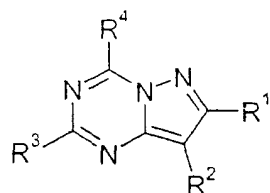
或者 R^5 和 R^6 或 R^5 和 R^7 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代；

25 (iii) 氨基，其连接至少有选自 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、部分或全部饱和的 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、羟基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、杂芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基取代；

(iv)(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)链烯基, 其连接有至少一个选自羟基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₃)烷基磺酰基、(C₁-C₃)烷基氨磺酰基、二((C₁-C₃)烷基)氨磺酰基、酰氧基、部分或全部饱和的杂环、以及部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述化学部分任选被一个或多个取代基取代。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所述的化合物是权利要求 1-11 中任一化合物的化合物、其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

15. 式(III)化合物、其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物在制备用于治疗由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症或障碍的药物中的用途,



(III)

其中

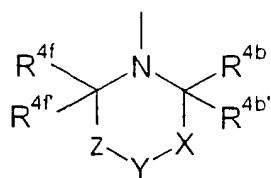
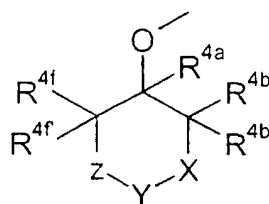
R¹ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

15 R² 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R³ 是氢、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基;

R⁴ 是

(i)具有式(IA)或式(IB)的基团

IAIB

20 其中 R^{4a} 是氢或(C₁-C₃)烷基;

R^{4b} 和 R^{4b'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-

基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环和 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

- 5 X 是化学键、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 和 $\text{R}^{4c'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基
10 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $\text{R}^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

- Y 是氧、硫、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 和 $\text{R}^{4d'}$ 每个独立地是氢、
15 氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基
20 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 R^{4d} 和 $\text{R}^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、所述的杂环、所述的内酯环和所述的内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和所述的内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，

25 或

Y 是 $-\text{NR}^{4d''}-$ ，其中 $\text{R}^{4d''}$ 是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷基磺酰基-、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、酰基、 (C_1-C_6) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代；

- 30 Z 是化学键、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 和 $\text{R}^{4e'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、

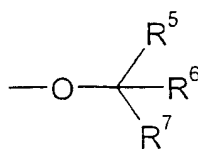
酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分
5 任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4e} 或 R^{4e'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

R^{4f} 和 R^{4f'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基
10 -NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4f} 或 R^{4f'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙
15 基桥；

(ii)具有式(IC)的基团



IC

其中 R⁵ 和 R⁶ 每个独立地是氢或(C₁-C₄)烷基，以及 R⁷ 是任选取代的(C₁-C₄)烷基，或任选取代的 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或
20 氮的杂原子的杂环，

或者 R⁵ 和 R⁶ 或 R⁵ 和 R⁷ 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代；

(iii)氨基，其连接有至少一个选自(C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₄)烷基、部分
25 或全部饱和的(C₃-C₈)环烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₃)烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基取代；或

(iv)(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)链烯基，其连接有至少一个选自羟基、(C₁-C₆)

烷氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₃)烷基磺酰基、(C₁-C₃)烷基氨磺酰基、二((C₁-C₃)烷基)氨磺酰基、酰氧基、部分或全部饱和的杂环、以及部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述化学部分任选被一个或多个取代基取代。

作为大麻素受体配体的吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪衍生物

5 发明领域

本发明涉及作为大麻素受体配体，特别是 CB1 受体拮抗剂的取代的吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪化合物，以及其用于治疗由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症和/或障碍的用途。

10 背景技术

肥胖症是一种主要的公众健康问题，因为它越来越普遍并且与健康风险有关。肥胖症及超重一般由体重指数(BMI)来定义，其与总体脂肪有关并且用于评价疾病的相对危险性。BMI 根据以公斤为单位的体重除以米为单位的高度的平方进行计算(kg/m^2)。超重典型地被定义为 $25\text{-}29.9\text{kg/m}^2$ 的 BMI，肥胖症典型地被定义为 30kg/m^2 的 BMI。例如参见 National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC:U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083(1998)。

20 肥胖症增加受到人们的关注，因为大量的健康风险与肥胖症有关，包括冠心病、中风、高血压、2 型糖尿病、血脂障碍(dyslipidemia)、睡眠性呼吸暂停、骨关节炎、胆囊病、抑郁症、以及某些形式的癌症(例如，子宫内膜癌、乳癌、前列腺癌和结肠癌)。肥胖症的消极健康后果使得其成为美国可预防性死亡的第二大主要原因。参见，McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270,2207-12(1993)。

25 目前，人们已经承认肥胖症是一种需要进行治疗，以减少与其有关的健康风险的慢性疾病。虽然体重减轻是一个重要的治疗结果，但是肥胖症治疗的主要目的之一是改善心血管和代谢数值以减少与肥胖症有关的发病率和死亡率。已经表明，5-10%的体重减轻可以显著改善代谢数值，例如血糖、30 血压和脂质浓度。因此，人们相信，5-10%的体重有意减少可以减少发病率

和死亡率。

当前用于治疗肥胖症的有效处方药物一般通过诱发饱满感或降低饮食的脂肪吸收来减轻重量。饱满感通过增加去甲肾上腺素、血清素或两者的联合水平获得。例如，通过调节饱满感，血清素受体亚型 1B、1D 和 2C 以及 1-和 2-肾上腺素能受体的刺激作用减少了食物摄入。参见，Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity:Symposium Overview, "Obes Res., 3(suppl 4), 415s-7s(1995)。肾上腺素能药(例如，安非拉酮、苄非他明、苯甲曲秦、氯苯咪唑啉和芬特明)通过调节中枢(central)去甲肾上腺素和多巴胺受体通过促进儿茶酚胺释放来起作用。较早的肾上腺素能减肥药(例如，安非他命、脱氧麻黄碱和芬美曲秦)，由于其强烈参与多巴胺途径，因此由于它们存在滥用的风险，因此现在已经不再推荐使用。酚氟拉明和右旋酚氟拉明，两者都是用于调节食欲的 5-羟色胺能药，不再有使用。

新近，已经提出将 CB1 大麻素受体拮抗剂/反激动剂用作潜在的食欲抑制剂。例如参见，Arnone, M.,等人, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors, "Psychopharmacol, 132, 104-106(1997); Colombo, G, 等人, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci., 63, PL113-PL117(1998); Simiand, J.,等人, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose," Behav. Pharmacol., 9, 179-181(1998); and Chaperon, F., 等人, "Involvement of Central Cannabinoid(CB1)Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, 135, 324-332(1998)。对于大麻素 CB1 和 CB2 受体调节剂的述评，参见 Pertwee, R.G, "Cannabinoid Receptor Ligands:Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9(7), 1553-1571(2000)。

虽然研究正在进行中，但是目前仍然需要一种更有效的和安全的疗法以减少或预防体重增加。

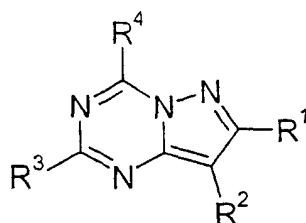
除肥胖症外，还存在一种治疗酒精滥用的未应付的需要。在美国，酗酒对约一千零九十万男人和四百四十万女人产生影响。每年由于酒精滥用或依赖导致约 100,000 人死亡。与酗酒有关的健康风险包括损害发动机控制和决

策(impaired motor control and decision making), 癌症, 肝病, 先天缺陷, 心脏病, 药物/药物相互作用, 胰腺炎以及人际问题。研究表明, 内源性大麻素在控制酒精摄入方面起一个关键性作用。内源性 CB1 受体拮抗剂 SR-141716A 已经表明能够阻断大鼠和小鼠的随意酒精摄入。参见, Arnone, M., 等人, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid(CB1)Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106(1997)。关于评述, 参见 Hungund, B. L and B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance ? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. 35(2)126-133, 2000。

- 10 目前治疗酒精滥用或依赖性的方法通常会导致不配合或潜在的肝毒性; 因此, 极其需要一种更有效的治疗酒精滥用/依赖的方法。

发明概述

- 15 本发明提供作为大麻素受体配体(特别是, CB1 受体拮抗剂)的式(I)化合物、其药学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、盐或前药的溶剂合物或水合物,



(I)

其中

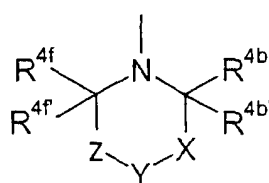
- 20 R^1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基(优选地, R^1 是取代的苯基, 更优选是被一至三个独立地选自卤素(优选氯或氟)、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基(优选氟代烷基)和氰基的取代基取代的苯基, 最优选地, R^1 是 2-氯苯基、2-氟苯基、2,4-二氯苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基或 2,4-二氟苯基);

- 25 R^2 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基(优选地, R^2 是取代的苯基, 更优选是被一至三个独立地选自卤素(优选氯或氟)、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基(优选氟代烷基)和氰基的取代基取代的苯基, 最优选地, R^2 是 4-氯苯基或 4-氟苯基);

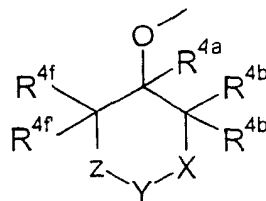
R^3 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^4 是

(i)具有式(IA)或(IB)的基团



IA



IB

5 其中 R^{4a} 是氢或 (C_1-C_3) 烷基；

R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分(chemical moiety)，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4c} 、 $R^{4c'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

15 X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

20 或者 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

25 Y 是氧、硫、 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基

(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

- 5 或 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环, 其中所述的杂环、内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代, 以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子, 或

- Y 是 -NR^{4d''}-, 其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、
10 (C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

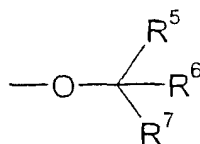
- Z 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4e})(R^{4e'})-, 其中 R^{4e} 和 R^{4e'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、
15 (C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

- 或者 R^{4e} 或 R^{4e'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚
20 乙基桥; 以及

- R^{4f} 和 R^{4f'} 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、((C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、二(C₁-C₄)烷基氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、
25 芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4f} 或 R^{4f'} 与 R^{4b}、R^{4b'}、R^{4c} 或 R^{4c'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

(ii)具有式(IC)的基团



IC

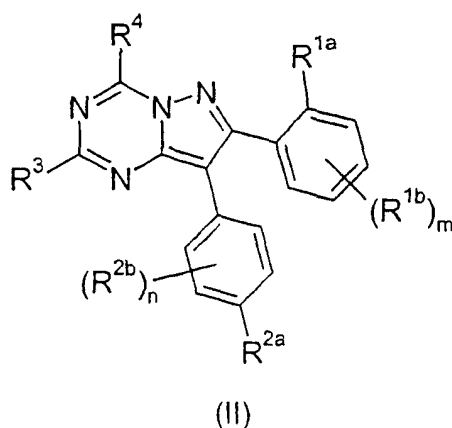
其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基, 以及 R^7 是任选取代的 (C_1-C_4) 烷基-, 或任选取代的 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环,

- 5 或者 R^5 和 R^6 或 R^5 和 R^7 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺, 或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环, 其中所述的内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代; 或

(iii) 氨基, 其连接有至少一个选自 (C_1-C_8) 烷基、芳基 (C_1-C_4) 烷基、部分或全部饱和的 (C_3-C_8) 环烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、
10 杂芳基 (C_1-C_3) 烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基取代以及条件是当 R^1 是苯基、邻甲苯基或对甲氧基苯基以及 R^2 是苯基或间甲苯基时, R^4 不是正丁胺或二乙胺。

在本发明的另一种实施方案中, 提供一种式(II)的化合物、其药学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、盐或前药的溶剂合物或

- 15 水合物,



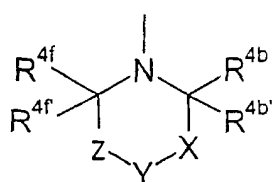
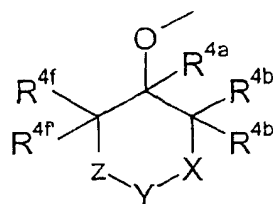
(II)

其中

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 每个独立地是卤素、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或氰基;

- 20 n 和 m 每个独立地是 0、1 或 2;

R^3 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基; 以及 R^4 是
(i) 具有式(IA)或式(IB)的基团

**IA****IB**

其中 R^{4a} 是氢或 (C_1-C_3) 烷基;

R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

X 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

Y 是氧、硫、 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部

饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、杂环、内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是 $-NR^{4d}-$ ，其中 R^{4d} 是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3)

- 5 烷基磺酰基-、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、酰基、 (C_1-C_6) 烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

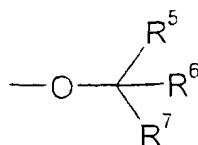
- Z 是化学键、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 和 $\text{R}^{4e'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、
10 酰基、 (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

- 15 或者 R^{4e} 或 $\text{R}^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及

- R^{4f} 和 $\text{R}^{4f'}$ 每个独立地是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_4) 烷基氨基-、
20 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，

或者 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

- 25 (ii) 具有式(IC)的基团



IC

其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基，以及 R^7 是 (C_1-C_4) 烷基-、卤代 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基氨基 (C_1-C_4) 烷基-、二

(C₁-C₄)烷基氨基(C₁-C₄)烷基-、或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，

或者 R⁵ 和 R⁶ 或 R⁷ 一起形成 5-6 员内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，其中所述的
5 内酯、所述的内酰胺和所述的杂环任选被一个或多个取代基所取代；

(iii)氨基，其连接有至少一个选自(C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₄)烷基、部分或全部饱和的(C₃-C₈)环烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₃)烷基、芳基、杂芳基以及全部或部分饱和的杂环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基取代；或

10 (iv)(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)链烯基，其连接有至少一个选自羟基、(C₁-C₆)烷氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二((C₁-C₆)烷基)氨基(C₁-C₃)烷基磺酰基、(C₁-C₃)烷基氨磺酰基、二((C₁-C₃)烷基)氨磺酰基、酰氧基、部分或全部饱和的杂环、以及部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述化学部分任选被一个或多个取代基取代。

15 本发明的优选化合物是式(I)或式(II)的化合物，其药学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、盐或前药的溶剂合物或水合物。其中 R⁴ 是式(IA)的基团。优选地，R^{4b} 和 R^{4b'} 每个独立地是氢、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员
20 部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或者 R^{4b} 或 R^{4b'} 与 R^{4c}、R^{4c'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

X 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)
25 烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂ 氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或者 R^{4c} 与 R^{4c'}、R^{4c'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基
30 桥或亚乙基桥，以及 R^{4c'} 是氢、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、芳基、杂芳

基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或者 $R^{4c'}$ 与 R^{4c} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；

Y 是氧、硫、 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 是氢、氰基、羟基、氨基、
 5 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基
 $-O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基) $_2$ N-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、
 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、
 杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以
 10 及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多
 个取代基所取代，以及 $R^{4d'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3)
 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、芳基、杂芳
 基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学
 学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起
 15 形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内
 酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、杂环、内酯环和内酰胺环任选
 被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自
 氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是 $-NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3)
 烷基磺酰基-、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基-、酰基、
 20 (C_1-C_6) 烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个
 或多个取代基所取代；

Z 是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 是氢、氰基、羟基、氨
 基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3)
 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基
 25 氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷
 基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的
 杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被
 一个或多个取代基所取代，或者 R^{4e} 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、
 亚甲基桥或亚乙基桥，以及 $R^{4e'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、
 30 (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、芳基、
 杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环

的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代, 或 $R^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; 以及

- 5 R^{4f} 和 $R^{4f'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 、 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代, 或者 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥。

- 10 优选地, R^{4b} 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基, 或与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; $R^{4b'}$ 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基, 或与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; R^{4f} 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基, 或与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; 以及 $R^{4f'}$ 是氢、任选取代的 (C_1-C_3) 烷基, 或与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥, 以及甚至更优选地, R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4f} 和 $R^{4f'}$ 都是氢。

- 15 当 Y 是 $-NR^{4d''}-$ 时, 那么 $R^{4d''}$ 优选是氢或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷基磺酰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、酰基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-C(O)-$ 、芳基和杂芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代(更优选地, $R^{4d''}$ 是氢或选自 (C_1-C_3) 烷基磺酰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、酰基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-C(O)-$ 和杂芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代(优选地, 所述的 (C_1-C_3) 烷基磺酰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、二 (C_1-C_3) 烷基氨基磺酰基、酰基和 (C_1-C_6) 烷基- $O-C(O)-$ 任选被 1-3 个氟所取代, 以及所述的杂芳基任选被 1-2 个独立地选自氯、氟、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基和氟代 (C_1-C_3) 烷基的取代基所取代);

- 25 X 是 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 、 $R^{4e'}$ 、 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥; 以及

- 30 Z 是 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, 其中 R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个独立地是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ 或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ 的化学部分, 其

中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥。

优选的化合物包括: 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-[(1S,4S)-5-甲磺酰基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-[4-(丙-2-磺酰基)-哌嗪-1-基]-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-(4-乙磺酰基)-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-(4-甲磺酰基)-哌嗪-1-基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; (1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-乙酮; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-2-甲基丙-1-酮; 1-[(1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-苯甲酮; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-[(1S,4S)-5-乙磺酰基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-[(1S,4S)-5-(丙烷-2-磺酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 以及 (1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-磺酸二甲酰胺; 其药学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

当 Y 是 $-C(R^{4d})(R^{4d'})$ - 时, 那么 R^{4d} 优选是氢、氰基、羟基、氨基、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 (C_1-C_4) 烷基) $_2$ N-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 页部分或全部饱和的杂环、以及 3-6

页部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代(优选地, R^{4d} 是氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₄)烷基氨基、(C₃-C₆)环烷基氨基、酰氨基、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-或杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基, 更优选地, R^{4d} 是氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₄)烷基氨基、(C₃-C₆)环烷基氨基), 以及

$R^{4d'}$ 是氢、 $H_2NC(O)-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-、 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代(优选地， $R^{4d'}$ 是 (C_1-C_6) 烷基、 $H_2NC(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-或 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-或芳基，更优选地， $R^{4d'}$ 是 $H_2NC(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-或 $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ N-C(O)-)，

或者 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、杂环、内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子；

X 是化学键或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个是氢；以及 Z 是化学键或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个是氢。

优选的化合物包括：1-[7-(2-氯苯基)-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7,8-双-(2-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氰基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-乙基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(3-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-甲氨基哌啶-4-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氟苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺；1-[7-(2-氯苯

基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-异丙氨基哌啶-4-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 3-氨基-1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 以及 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 其药学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

更优选的化合物包括: 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 3-氨基-1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺; 以及 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 其药学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

尤其更优选 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺; 其药学上可接受的盐, 或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。特别是盐酸盐、甲磺酸盐或苯磺酸盐, 或所述盐的溶剂合物或水合物。

在化合物的另一优选实施方案中, 其中 Y 是 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、

- R^{4f} 和 $R^{4f'}$ 都是氢; R^{4d} 是氢、羟基、氨基、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-、 (C_1-C_6) 烷基氨基-和二 (C_1-C_4) 烷基氨基-的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基取代(优选地, R^{4d} 是氢、羟基、氨基、或选自 (C_1-C_6) 烷氧基、酰基、 (C_1-C_6) 烷基氨基-和二 (C_1-C_4) 烷基氨基-的化学部分); 以及 $R^{4d'}$ 是氢、或选自 (C_1-C_6) 烷基、芳基和杂芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基取代(优选地, $R^{4d'}$ 是氢、或选自 (C_1-C_6) 烷基和芳基的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基取代)。在此实施方案中, X 优选是 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基, 或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 连在一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(优选地, R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个是氢或者 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 连在一起形成化学键); 以及 Z 优选是 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, 其中 R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个独立地是氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基, 或 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 与 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 连在一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(优选地, R^{4e} 和 $R^{4e'}$ 每个是氢或者 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 与 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 连在一起形成化学键)。
- 15 优选的化合物包括: 1-{1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-苯基哌啶-4-基}-乙酮; 3-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基胺; 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-(4-氟苯基)-哌啶-4-醇; 以及 4-苄基-1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-哌啶-4-醇; 其药学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。
- 20

- 在式(I)或(II)化合物的还有另一优选实施方案中, 其中 Y 是 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ 、 R^{4b} 、 $R^{4b'}$ 、 R^{4f} 和 $R^{4f'}$ 都是氢; 以及 R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环、或 4-6 员内酰胺环, 其中所述的碳环、杂环、内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代, 以及所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子(优选地, R^{4d} 和 $R^{4d'}$ 一起形成 5-6 员内酰胺环, 其中所述的内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代并且任选含有选自氮或氧的额外杂原子)。在此实施方案中, X 优选是化学键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$ 每个独立地是氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基, 或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 与 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(更优选地, X 是化学键或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $R^{4c'}$
- 25
- 30

每个是氢); 以及 Z 优选是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4c})(R^{4c'})-, 其中 R^{4c}和 R^{4c'}每个独立地是氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基, 或 R^{4c}或 R^{4c'}与 R^{4c}或 R^{4c'}一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(更优选地, Z 是化学键或-C(R^{4c})(R^{4c'})-, 其中 R^{4c}和 R^{4c'}每个是氢)。

- 5 优选的化合物包括: 2-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-5-甲基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮; 2-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮; 8-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-1-异丙基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮; 以及 2-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-6,6-二甲基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮; 其药
- 10 学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

更优选地是 8-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-1-异丙基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮; 其药

学上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

- 15 本发明的另一优选化合物是式(I)或(II)的化合物, 其药
- 学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、盐或前药的溶剂合物或水合物, 其中 R⁴是式(IIb)的基团, 其中 R^{4a}如上所定义, R^{4b}为氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,
- 20

- R^{4b}是氢、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,
- 25

或者 R^{4b}或 R^{4b'}与 R^{4c}、R^{4c'}、R^{4f}或 R^{4f'}一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥;

- 30 X 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4c})(R^{4c'})-, 其中 R^{4c}是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)

烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或者 R^{4c} 与 R^{4e}、R^{4e'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥；以及 R^{4c'} 是氢、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或者 R^{4c'} 与 R^{4e}、R^{4e'}、R^{4f} 或 R^{4f'} 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(优选地，X 是化学键、-CH₂CH₂-或-C(R^{4c'})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 和 R^{4c'} 每个独立地是氢或(C₁-C₆)烷基)；

Y 是氧、硫、-C(O)-或-C(R^{4d})(R^{4d'})-，其中 R^{4d} 是氢、氰基、羟基、氨基、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、酰氧基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、(C₁-C₆)烷基氨基-、((C₁-C₄)烷基)₂氨基-、(C₃-C₆)环烷基氨基-、酰氨基-、芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，以及 R^{4d'} 是氢、H₂NC(O)-、或选自(C₁-C₆)烷基、酰基、(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-、(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-、(C₁-C₄)烷基)₂N-C(O)-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代，或 R^{4d} 和 R^{4d'} 一起形成 3-6 员部分或全部饱和的碳环、3-6 员部分或全部饱和的杂环、5-6 员内酯环或 4-6 员内酰胺环，其中所述的碳环、杂环、内酯环和内酰胺环任选被一个或多个取代基所取代，并且所述的内酯环和内酰胺环任选含有选自氧、氮或硫的额外杂原子，或

Y 是-NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代(优选地，Y 是-NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氢或选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基磺酰基-、(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、二(C₁-C₃)烷基氨基磺酰基-、酰基、(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-、芳基和杂芳基的化学部分，其

中所述部分任选被一个或多个取代基所取代);

Z 是化学键、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$, 其中 R^{4e} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代, 或者 R^{4e} 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥, 以及 $\text{R}^{4e'}$ 是氢、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代, 或 $\text{R}^{4e'}$ 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥(优选地, Z 是化学键、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 和 $\text{R}^{4c'}$ 每个独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基);

R^{4f} 是氢、氰基、羟基、氨基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、酰氧基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 (C_1-C_4) 烷基) $_2$ 氨基-、 (C_3-C_6) 环烷基氨基-、酰氨基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基氨基-、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代; 以及

R^{4f} 是氢、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、或选自 (C_1-C_6) 烷基、酰基、 (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 (C_1-C_4) 烷基) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基、杂芳基、3-6 员部分或全部饱和的杂环、以及 3-6 员部分或全部饱和的碳环的化学部分, 其中所述部分任选被一个或多个取代基所取代,

或者 R^{4f} 或 R^{4f} 与 R^{4b} 、 $\text{R}^{4b'}$ 、 R^{4c} 或 $\text{R}^{4c'}$ 一起形成化学键、亚甲基桥或亚乙基桥。

优选的化合物包括: 4-(1-苄基吡咯烷-3-基氧基)-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-(1-环己基氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 4-(1-叔丁基氮杂环丁烷-3-基氧基)-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪; 和 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-甲基吡唑并

[1,5-a][1,3,5]三嗪；其药物上可接受的盐、或所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

本发明的另一优选化合物是式(I)或(II)的化合物，其中 R^4 是式(IC)的基团，其中 R^5 和 R^6 每个独立地是氢或(C₁-C₄)烷基，以及 R^7 是(C₁-C₄)烷基-、
5 卤代(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基氨基(C₁-C₄)烷基-、
二(C₁-C₄)烷基氨基(C₁-C₄)烷基-、或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地
选自氧、硫或氮的杂原子的杂环，或者 R^5 和 R^6 或 R^5 和 R^7 一起形成 5-6 员
内酯、4-6 员内酰胺，或 4-6 员部分或全部饱和的含 1-2 个独立地选自氧、硫
或氮的杂原子的杂环，其中所述的内酯、内酰胺和杂环任选被一个或多个取
10 代基所取代；其药学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、
盐或前药的溶剂合物或水合物。优选地， R^5 和 R^6 每个独立地是氢或(C₁-C₄)
烷基，以及 R^7 是(C₁-C₄)烷基。

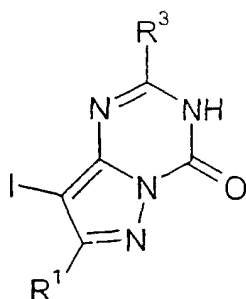
优选的化合物包括：7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-异丙氧基-2-甲基吡唑
并[1,5-a][1,3,5]三嗪；7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-甲基吡唑并
15 [1,5-a][1,3,5]三嗪；7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-丙氧基吡唑并
[1,5-a][1,3,5]三嗪；和 4-丁氧基-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并
[1,5-a][1,3,5]三嗪；其药学上可接受的盐、所述化合物或所述盐的溶剂合物
或水合物。

其中 R^4 是(iii)氨基的优选化合物包括：丁基-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯
20 基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-胺；[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-
甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-[2-(4-氯苯基)-乙基]-胺；[7-(2-氯苯
基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-(2-吗啉-4-基-乙基)-
胺；[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-(6-甲氧
基吡啶-3-基)-胺；[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪
25 -4-基]-(2,2,2-三氟乙基)-胺；[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并
[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺；[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯
基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-异丙胺；以及[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯
苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-(2,2-二氟丙基)-胺；其药学上可接
受的盐、所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

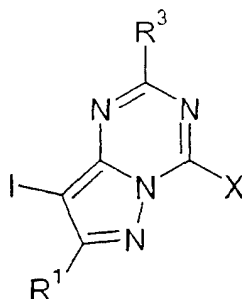
30 其中 R^4 是(iv)(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)链烯基的优选化合物是 7-(2-氯苯
基)-8-(4-氯苯基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪；其药学

上可接受的盐、所述化合物或所述盐的溶剂合物或水合物。

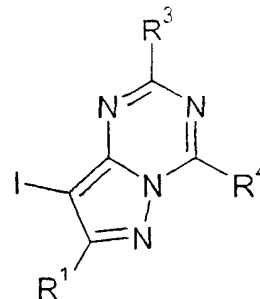
本发明的另一方面包括下式(Id)、(Ie)、(If)、(2a)和(2b)的化合物, 其在合成式(I)化合物过程中用作中间体。



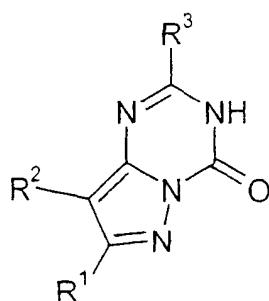
(Id)



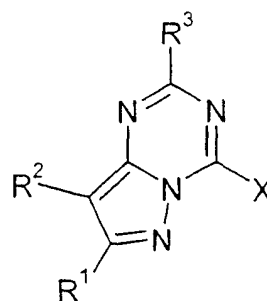
(Ie)



(If)



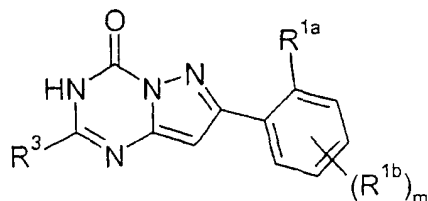
(2a)



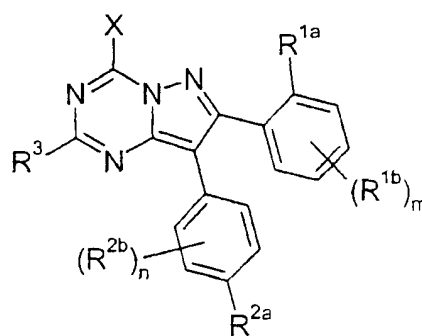
(2b)

- 5 其中 X 是离去基团(优选为 Cl), 以及 R^1 、 R^3 和 R^4 如上面式(I)化合物中所定义。

本发明另一方面还包括下式(II-a)和(II-b)的化合物, 其在合成式(II)化合物的过程中用作中间体。



(II-a)



(II-b)

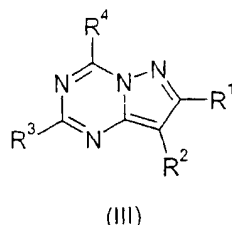
- 10 其中 X 是离去基团(优选为 Cl), 以及 R^{1a} 、 R^{1b} 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 n 和 R^3 如上面式(II)化合物中所定义。

在此所述的一些化合物含有至少一个手性中心; 因此, 本领域一般技术人员将会理解到, 在此所述和讨论的化合物的所有立体异构体(例如, 对映

异构体和非对映异构体)都在本发明的范围内。此外,所述化合物的互变异构形式也在本发明的范围内。本领域一般技术人员将认识到,化学部分例如 α -氨基醚或 α -氯胺可能由于太不稳定以至于不能分离;因此,这些部分没有构成本发明的一个部分。

- 5 已经表明本发明的化合物是有用的大麻素受体配体(特别是 CB1 受体拮抗剂)。因此,本发明的另一方面是一种药物组合物,其包含(1)本发明的化合物,和(2)药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。优选地,该组合物包含治疗有效量的本发明的化合物。该组合物还可以含有至少一种其它的药物制剂(文中所述)。优选的药剂包括尼古丁受体部分激动剂,阿片样拮抗剂(例如
- 10 纳曲酮和纳美芬),多巴胺能药(例如,阿朴吗啡),注意力缺陷障碍(ADD 包括注意力不集中的过度反应症(ADHD))药(例如, RitalinTM、StratteraTM、ConcertaTM和 AdderallTM),以及减肥药(在下面描述)。

- 还有在本发明的另一实施方案中,提供了一种治疗动物体中通过大麻素受体(特别是 CB1 受体)拮抗剂调节的疾病、病症或障碍的方法,所述方法包
- 15 括给予需要这种治疗的动物治疗有效量的式(III)化合物、其药学上可接受的盐、所述化合物或盐的前药、或所述化合物、盐或前药的溶剂合物或水合物(或其药物组合物)的步骤,



其中

- 20 R^1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^2 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^3 是氢、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基; 以及 R^4 如上面式(II)化合物中所定义。

- 由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症和/或障碍包括进食障碍(例如, 疯狂进食障碍、厌食症和贪食症), 体重减轻或控制(例如, 减少卡路里或食物摄入, 和/或食欲抑制), 肥胖症, 抑郁症, 非典型抑郁症, 双相性精神障碍, 精神病, 精神分裂症, 行为成瘾, 与报酬有关的行为(reward-related behaviors)的抑制(例如, 条件性回避(place avoidance), 例如抑制可卡因-和吗啡-引起的条件性偏好(place preference)), 物质滥用, 成瘾性障碍, 冲动行为,
- 25

酗酒(例如, 酒精滥用、成瘾和/或依赖性包括对戒瘾、瘾降低的治疗和酒精摄入复发的预防), 烟草滥用(例如, 吸烟成瘾、戒断和/或依赖性包括对瘾降低的治疗和吸烟复发的预防), 痴呆(包括记忆丧失、阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、血管性痴呆、轻度认知缺损、与年龄有关的认知下降、以及轻度神经认知障碍), 男性性功能障碍(例如, 勃起困难), 癫痫发作, 癫痫症, 炎症, 胃肠道疾病(例如, 胃肠蠕动或肠推动功能障碍), 注意力缺陷障碍(ADD/ADHD), 帕金森氏病, 以及 II 型糖尿病。在一种优选实施方案中, 所述方法用于治疗体重减轻、肥胖症、贪食症、ADD/ADHD、痴呆、酗酒和/或烟草滥用。

10 本发明的化合物可以与其它药物联合用药。优选的药物包括尼古丁受体部分激动剂, 阿片样拮抗剂(例如, 纳曲酮(包括纳曲酮 depot)、安塔布司和纳美芬), 多巴胺能药(例如, 阿朴吗啡), ADD/ADHD 药(例如, 盐酸哌醋甲酯(例如, RitalinTM和 ConcertaTM), 阿托西汀(例如, StratteraTM)和安非他命(例如, AdderallTM))以及减肥药, 例如 apo-B/MTP 抑制剂, 11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(1 型 11 β -HSD)抑制剂, 肽 YY₃₋₃₆ 或其类似物, MCR-4 激动剂, CCK-A 激动剂, 单胺再摄取抑制剂, 拟交感神经药, β_3 肾上腺素能受体激动剂, 多巴胺受体激动剂, 促黑素细胞激素受体类似物, 5-HT_{2c} 受体激动剂, 黑色素浓缩激素受体拮抗剂, 瘦素(leptin), 瘦素类似物, 瘦素受体激动剂, 促生长激素神经肽受体拮抗剂(galanin receptor antagonists), 脂肪酶抑制剂, 铃蟾素受体激动剂, 神经肽-Y 受体拮抗剂, 拟甲状腺剂, 脱氢异雄甾酮或其类似物, 糖皮质激素受体拮抗剂, 阿立新受体拮抗剂, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 睫状节神经细胞营养因子, 人刺鼠-相关蛋白质拮抗剂, 生长激素配体受体拮抗剂(ghrelin receptor antagonists), 组胺 3 受体拮抗剂或反激动剂, 以及神经介素 U 受体激动剂等。

25 联合治疗可以这样给药: (a)单一药物组合物, 其包含本发明的化合物、至少一种上述的其它药物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体; 或(b)两种单独的药物组合物, 其包含(i)含有本发明的化合物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的第一组合物, 以及(ii)含有至少一种上述其它药物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的第二组合物。所述的药物组合物
30 可以同时给药或依次以任何顺序给药。

本发明的还有另一方面, 本发明提供一种药物试剂盒, 用于治疗在动物

中由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症或障碍。该试剂盒包括 a) 含有本发明化合物的合适剂型；以及 b) 描述使用该剂型以治疗由大麻素受体(特别是，CB1 受体)拮抗剂调节的疾病、病症或障碍的方法的说明书。

- 5 还有在另一种实施方案中，本发明提供一种药物试剂盒，其包括：a) 第一剂型包含(i)本发明的化合物和(ii)药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂；b) 第二剂型包含(i)在此所述的其它药物和(ii)药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂；以及 c) 容器。

定义

- 10 在此所使用的术语"烷基"是指通式 C_nH_{2n+1} 的烃基。所述的烷基可以是直链的或支链的。例如，术语"(C₁-C₆)烷基"是指单价的、直链或支链的含有 1-6 个碳原子的脂肪族基团(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、酰基(例如烷酰基)、烷基氨基、二烷基氨基和烷硫基的烷基部分(即烷基部分)具有如上面相同的定义。当指明被"任选取代"时，所述烷基或烷基部分可以是未取代的或被一个或多个(通常，被 1-3 个取代基取代，除了卤素取代基外，如全氯代或全氟代烷基)独立地选自在下面"取代的"定义中所列的取代基所取代。
- 15 "卤代烷基"是指被一个或多个卤素原子取代的烷基(例如，氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、全氟乙基等)。当被取代时，所述的烷基或烷基部分优选被 1-3 个氟取代基所取代，或被 1 或 2 个独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₃)链烯基、芳基、杂芳基、3-至 6-员杂环、氯、氰基、羟基、(C₁-C₃)烷氧基、芳氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₄)烷基氨基、氨基酸酯(即(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-NH-)、羧基(C₂-C₃)烷基氨基或酮(氧代)的取代基所取代，更优选地，被 1-3 个氟基，或被 1 个选自(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆)芳基、6-员-杂芳基、3-至 6-员杂环、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基氨基或二-(C₁-C₂)烷基氨基的取代基所取代。
- 20
- 25

- 术语"部分或全部饱和的碳环"(也称为"部分或全部饱和的环烷基")是指非芳香族环，其部分或全部被氢化并且可以以单环、二环或螺环的形式存在。
- 30 除非另有说明，所述的碳环通常是 3-至 8-员环。例如，部分或全部饱和的碳环(或环烷基)包括基团例如环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、

环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、降冰片基(norbornyl)(二环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基(norbornene)、二环[2.2.2]辛基等。

当指明被"任选取代"时,所述部分饱和或全部饱和的环烷基可以是未取代的或被一个或多个独立地选自在下面"取代"定义中所列的取代基(典型地1-3个取代基)所取代。取代的碳环还包括其中所述碳环与苯环稠合的基团(例如茚满基)。所述的碳环基团可以通过碳环体系内的任何一个碳原子与所述的化学实体或部分相连。当被取代时,所述的碳环基团优选被1或2个独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₃)链烯基、(C₁-C₆)亚烷基、芳基、杂芳基、3-至6-员杂环、氯、氟、氰基、羟基、(C₁-C₃)烷氧基、芳氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₄)烷基氨基、氨基羧酸酯(即(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-NH-)、羟基(C₂-C₃)烷基氨基或酮(氧代)的取代基所取代,更优选被1或2个独立地选自(C₁-C₂)烷基、3-至6-员杂环、氟、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₄)烷基氨基或二-(C₁-C₂)烷基氨基的取代基所取代。类似地,任何基团(例如,环烷基烷基、环烷基氨基等)的环烷基部分具有如同上述的相同定义。

术语"部分饱和或全部饱和的杂环"(也称为"部分饱和或全部饱和的杂环")是指部分或全部氢化的非芳香族环,其可以以单环、二环或螺环的形式存在。除非另有说明,所述的杂环通常是含有1-3个独立地选自硫、氧或氮的杂原子(优选1或2个杂原子)的3-至6-员环。部分饱和或全部饱和的杂环包括基团例如环氧基、吡丙啉基(aziridinyl)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-色烯基、噁嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物等。当指明被"任选取代"时,所述的部分饱和或全部饱和的杂环基团可以是未取代的或被一个或多个独立地选自在"取代的"定义中所列的取代基(典型地1-3个取代基)所取代。

取代的杂环包括其中所述的杂环与芳环或杂芳环稠合的基团(例如,2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢吲哚基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢苯并噻唑基等)。当被取代时,所述的杂环基团优选被1或2个独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₄)链烯基、芳基、杂芳基、3-至6-员杂环、氯、氟、氰基、羟基、(C₁-C₃)烷氧基、芳氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₃)烷基氨基、氨基羧酸酯(即,(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-NH-)或酮(氧代)的取代基所取代,更优选被1或2个独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆)芳基、6-员杂芳

基、3-至 6-员杂环或氟的取代基所取代。所述的杂环基团可以通过杂环体系内的任何一个环原子与所述的化学实体或部分相连。类似地，基团(例如，杂环取代的烷基、杂环羰基等)的任何杂环部分具有如同上述的相同定义。

术语"芳基"或"芳香族碳环"是指具有单个(例如，苯基)或稠合的环体系(例如，萘、蒽、菲等)的芳香族部分。典型的芳基是 6-至 10-员芳香族碳环。当指明被"任选取代"时，所述的芳基可以是未取代的或被一个或多个独立地选自在"取代的"定义中所列的取代基(优选不多于 3 个取代基)所取代。取代芳基包括一系列芳香族部分(例如，联苯、三联苯、苯基萘基等)。当被取代时，所述的芳香族部分优选被 1 或 2 个独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₃)链烯基、芳基、杂芳基、3-至 6-员杂环、溴、氯、氟、碘、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、芳氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₃)烷基氨基或氨基羧酸酯(即，(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-NH-)的取代基所取代，更优选被 1 或 2 个独立地选自(C₁-C₄)烷基、氯、氟、氰基、羟基或(C₁-C₄)烷氧基的取代基所取代。所述的芳基可以通过芳香族环体系内的任何一个碳原子与所述的化学实体或部分相连。类似地，芳酰基、芳酰氧基(即，(芳基)-C(O)-O-)、芳基取代的烷基等中的芳基部分(即，芳香族部分)具有上面相同的定义。

术语"杂芳基"或"杂芳香族环"是指在 5-至 10-员芳族环体系内含有至少一个杂原子(例如，氧、硫、氮或其组合)的芳香族部分(例如，吡咯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、咪唑基、四唑基、三嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并噻唑基等)。所述的杂芳香族部分可以由单环体系或稠环体系组成。典型的单杂芳基环是含有 1-3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-至 6-员环，典型的稠合杂芳基环系是含有 1-4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 9-至 10-员环系。当指明被"任选取代"时，所述的杂芳基可以是未取代的或被一个或多个独立地选自在"取代的"定义中所列的取代基(优选不多于三个取代基)所取代。当被取代时，所述的杂芳香族部分优选被 1 或 2 个独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₃)链烯基、芳基、杂芳基、3-至 6-员杂环、溴、氯、氟、碘、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、芳氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₃)烷基氨基或氨基羧酸酯(即，(C₁-C₃)烷基-O-C(O)-NH-)的取代基所取代，更优选被 1 或 2 个独立地选自(C₁-C₄)烷基、氯、氟、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基氨基或二-(C₁-C₂)烷基

氨基的取代基所取代。所述的杂芳基可以通过所述的芳族环系内的任何一个原子与所述化学实体或部分相连(例如,咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基或吡啶-6-基)。类似地,杂芳酰基、杂芳酰氧基(即,(杂芳基)-C(O)-O-)或杂芳基取代的烷基等的杂芳基部分(即,杂芳香族部分)具有上面所述的相同定义。

术语"酰基"是指烷基、部分饱和或全部饱和的环烷基、部分饱和或全部饱和的杂环、芳基和杂芳基取代的羰基。例如,酰基包括基团例如(C₁-C₆)烷酰基(alkanoyl)(例如,甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、叔丁基乙酰基等)、(C₃-C₆)环烷基羰基(例如,环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基等)、杂环羰基(例如,吡咯烷基羰基、吡咯烷-2-酮-5-羰基、哌啶基羰基、哌嗪基羰基、四氢呋喃基羰基等)、芳酰基(例如,苯甲酰基)以及杂芳酰基(例如,噻吩基(thiophenyl)-2-羰基、噻吩基-3-羰基、呋喃基-2-羰基、呋喃基-3-羰基、1H-吡咯基(pyrrolyl)-2-羰基、1H-吡咯基(pyrrolyl)-3-羰基、苯并[b]噻吩基-2-羰基等)。此外,酰基的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基部分可以是在上面各自定义中的任何一个基团。当指明被"任选取代"时,所述的酰基可以是未取代的或被一个或多个独立地选自在"取代的"定义中所列的取代基(典型地 1-3 个取代基)所取代,或者酰基的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基部分可分别被上述优选或更优选的取代基所取代。

术语"取代的"在本领域中通常允许一个或多个取代。然而,本领域一般技术人员一般认为,应选择这些取代基以不会对化合物的药理学特性产生不利影响或不利地妨碍药物用途。上面所定义的任何基团的合适的取代基包括(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₁-C₆)亚烷基、芳基、杂芳基、3-至 6-员杂环、卤代(例如,氯、溴、碘和氟)、氰基、羟基、(C₁-C₆)烷氧基、芳氧基、硫氢基(巯基)、(C₁-C₆)烷硫基、芳硫基、氨基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基、季铵盐、氨基(C₁-C₆)烷氧基、氨基羧酸酯(即,(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-NH-),羟基(C₂-C₆)烷基氨基、氨基(C₁-C₆)烷硫基、氰基氨基、硝基、(C₁-C₆)氨基甲酰基、酮基(氧代)、酰基、(C₁-C₆)烷基-CO₂-、乙醇酰基、甘氨酸基、胍基、脒基、氨磺酰基、磺酰基、亚磺酰基、硫代(C₁-C₆)烷基-C(O)-、硫代(C₁-C₆)烷基-CO₂-、及其组合。在取代组合的情况中,例如"取代的芳基(C₁-C₆)烷基",所述的芳基或所述的烷基可以被取代,或者所述的芳基和所述的烷基可以同

时被一个或多个取代基(典型地 1-3 个取代基,除了全卤代取代基的情况外)所取代。芳基或杂芳基取代的碳环或杂环基团可以是稠环(例如,茚满基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基等)。

术语"溶剂合物"是指由式(I)、(II)或(III)表示的化合物(包括前药和其药
5 5 上可接受的盐)与一个或多个溶剂分子形成的分子络合物。这些溶剂分子通常是用于药物领域的那些,其已知对接受者是无毒的,例如水、乙醇等。术语"水合物"是指其中所述的溶剂分子是水的络合物。

术语"保护基"或"Pg"是指在化合物的其它官能团进行反应时,通常用于
10 阻碍或保护特定官能团的取代基。例如,"氨基-保护基"是与氨基连接的取代基,其阻碍或保护化合物中的氨基官能团。合适的氨基-保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)。类似地,"羟基-保护基"是指阻碍或保护羟基官能团的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。"羧基-保护基"是指阻碍或保护羧基官能团的羧基的取代基。常见的羧基-保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph、氰乙基、2-(三甲基
15 甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基(sulfenyl))乙基、2-(二苯膦基)-乙基、硝基乙基等。关于保护基及其使用的概述,参见 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

术语"治疗有效量"是指本发明化合物的量,其(i)治疗或预防特定的疾病、
20 病症或障碍,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发病。

术语"动物"是指人(男性或女性)、陪伴动物(例如,狗、猫和马)、作为食物来源的动物、动物园动物、海洋动物、鸟以及其它类似的动物物种。"可食用动物"是指作为食物来源的动物例如牛、猪、羊和家禽。

25 术语"药学上可接受的"是指与制剂的其它组分和/或所治疗的哺乳动物在化学上和/或毒理学上相容的物质或组合物。

术语"治疗"("treating", "treat", "treatment")包括预防性治疗和减轻性治疗。

术语"由大麻素受体调节的"或"大麻素受体调节的"是指大麻素受体的激
30 活或失活。例如,一种配体可以用作激动剂、部分激动剂、反激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

术语"拮抗剂"包括完全拮抗剂和部分拮抗剂, 以及反激动剂。

术语"CB-1受体"是指G-蛋白偶联的1型大麻素受体。

术语"本发明的化合物"(除非另有说明)是指式(I)、式(II)和式(III)的化合物、其前药、所述化合物和/或前药的药学上可接受的盐, 以及所述化合物、
5 盐和/或前药的水合物或溶剂合物, 以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物。

发明详述

本发明提供了用于治疗由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症和/或障碍
10 的化合物及其药物制剂。

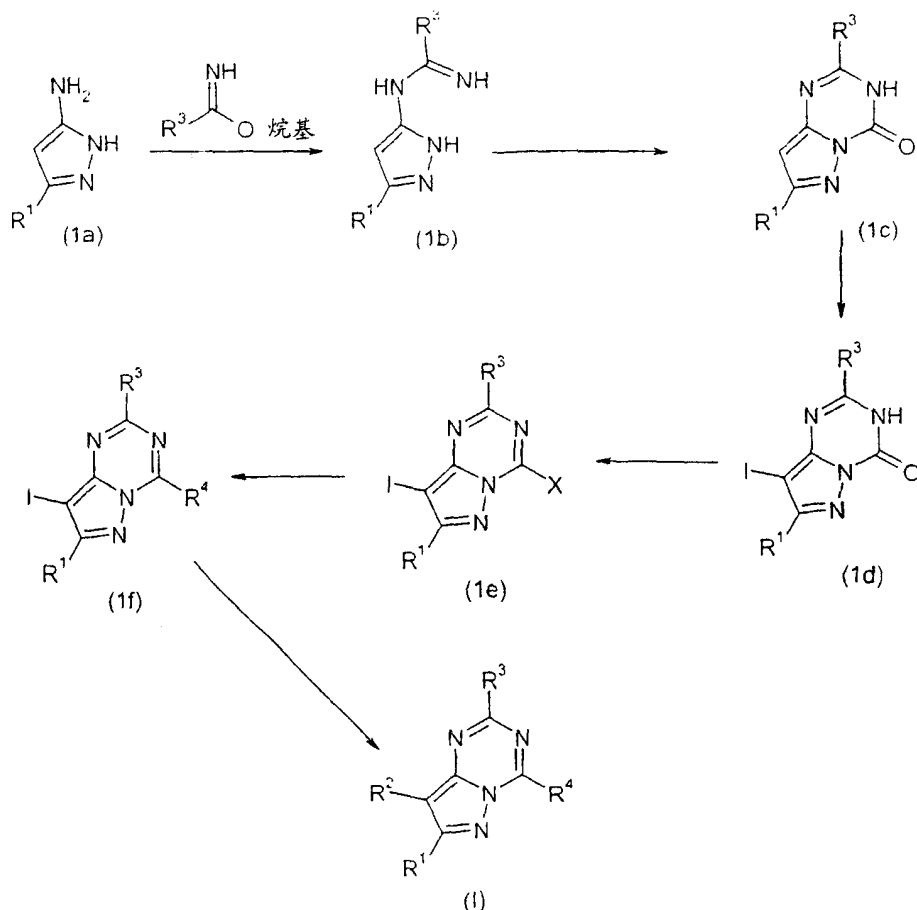
本发明的化合物可以通过合成路线进行合成, 其包括类似于化学领域公知的那些方法, 特别是根据在本说明书中所述的方法。起始物质一般可以从商业来源获得, 例如Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)或者很容易通过本领域一般技术人员公知的方法进行制备(例如, 通过在Louis F. Fieser and Mary
15 Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York(1967-1999 ed.), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements(还可以通过the Beilstein online database 获得)中所述的一般方法进行制备)。

用于说明性目的, 下面所述的反应方案提供合成本发明化合物及关键中
20 间体的可能路线。对于个别反应步骤的更详细说明, 参见下面的实施例部分。本领域一般技术人员可以理解, 其它合成路线可以用来合成本发明的化合物。虽然在下面所述的方案中描述了具体的起始物质和试剂, 但是可以很容易地用其它起始物质和试剂来替换它们, 以便提供各种衍生物和/或反应条件。此外, 下述方法制得的许多化合物可以使用本领域一般技术人员公知的
25 常规化学进行进一步修饰。

在制备本发明化合物的过程中, 如果需要, 可以对中间体的遥远官能团(remote functionality)(例如, 伯或仲胺)进行保护。是否需要这种保护将取决于遥远官能团的性质和制备方法的条件。合适的氨基-保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和9-芴基甲氧羰基
30 (methylenexoxycarbonyl)(Fmoc)。是否需要这种保护很容易由本领域一般技术人员确定。保护基及其使用的概述参见T. W. Greene, Protective Groups in

Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

式(I)化合物可以使用类似于 He, L., 等人 "4-(1,3-Dimethoxyprop-2-ylamino)-2,7-dimethyl-8-(2,4-dichlorophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine: A Potent, Orally Bioavailable CRF₁ Receptor Antagonist," J. Med.Chem., 43, 449-456(2000)和美国专利号 3,910,907 中所述的那些方法进行制备, 其在此引入作为参考。其它有用的合成式(I)化合物的路径描述在 H. Beyer 等人 Chem.Ber., 93, 2209-2216(1960), J. Kobe 等人 J. Heterocycl. Chem., 11, 991-996(1974)和 K. Senga 等人 J. Med. Chem., 25, 243-249(1982)中。方案 I 概述了可通过吡唑并-三嗪酮中间体(1c)和(1d)用于提供本发明化合物的方法。



方案 I

3-氨基吡唑(1a)可以市购或使用类似于 Pakamigawa, A., Yakuaaku Zasshi, 84, 1113(1964)中所述的那些方法进行制备。

脒(1b)可以在一种反应惰性溶剂(例如, 乙腈、二氯甲烷、氯仿)中由 3-氨基吡唑(1a)与亚胺酸烷基酯(alkyl imidate)($R^3C(=NH)O$ 烷基)在存在或不存

在酸的情况下进行缩合而制得。优选的亚胺酸烷基酯包括乙亚胺酸乙酯(ethyl acetimidate)、乙酰亚氨酸甲酯和甲酰亚氨酸乙酯。酸包括链烷酸(例如, 乙酸、三氟乙酸)、磺酸(例如, 苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、硫酸)和盐酸。特别优选以其乙酸盐的形式分离脒(1b)。

- 5 吡唑并三嗪酮(1c)可以通过如下制得: 脒(1b)用碳酸二烷基酯(例如, 碳酸二乙酯、碳酸二甲酯)或二硫代碳酸二烷基酯, 在碱(例如, 甲醇钠、乙醇钠)存在下, 在合适的溶剂(例如, 甲醇、乙醇)中, 在约 30°C-150°C 的反应温度下进行处理。或者, 吡唑并三嗪酮(1c)可以通过如下制得: 脒(1b)用试剂例如光气、三光气或羰基二咪唑, 存在或不存在碱(例如, 三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、咪唑)下, 在反应惰性溶剂(例如, 二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚和乙腈)中, 在约-40°C-100°C 的反应温度下进行处理。

或者, 吡唑并三嗪酮(1c, $R^3=H$)可以通过用 1,3-二甲基-5-氮杂尿嘧啶, 在强碱(例如乙醇钠)存在下根据 C. K. Chu 等人在 *Nucleic Acid Chem.*, 4, 19-23(1991)中所示的方法处理 3-氨基吡唑(1a)制得。

- 15 可以使用类似于 Senga, K., 等人在 *J. Med. Chem.*, 25, 243-249(1982)中描述的那些方法将溴或碘连接在吡唑并三嗪酮(1c)的 3-位上。例如, 吡唑并三嗪酮(1c)通过用试剂例如 N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)、碘或 iodonium bis-symcollidine perchlorate(优选 NIS), 在非质子溶剂(例如, 四氯化碳、二氯甲烷或氯仿)中进行处理, 可以在 3 位进行碘化。合适的反应温度在约-78°C 至 30°C 的范围内, 优选在约 0°C 下进行反应。

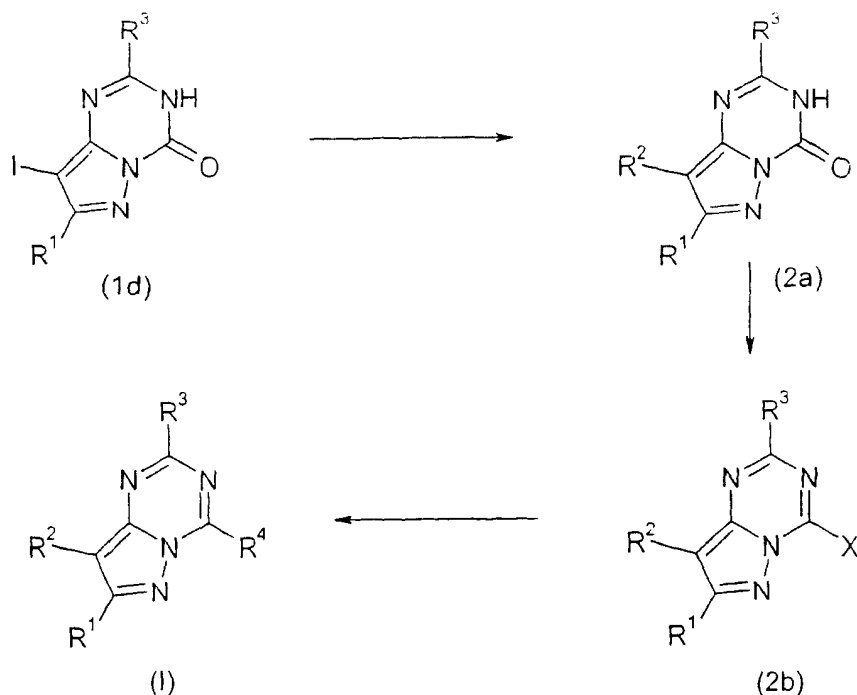
- 25 通过用卤化剂(例如, $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 PCl_3 、 PCl_5 、 $POBr_3$ 、 PBr_3 、 PBr_5 或 PPh_3/NBS), 在存在或不存在反应惰性溶剂(例如, 甲苯、二甲苯、二噁烷)下, 在存在或不存在碱(例如, 三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二乙基苯胺)下, 在约-40°C 到 200°C 的温度范围内进行处理, 可以将碘代吡唑并三嗪酮(1d)转化为 7-卤代吡唑并三嗪((1e), $X=Cl, Br$)(对于类似的转化, 参见: WO 02/072202 和 O. Sugimoto 等人, *Tetrahedron Lett.*, 40, 7477-7478(1999))。在一个优选例子中, 在三烷基胺碱(例如, 三乙胺、二异丙基乙胺)存在下, 在回流甲苯中, 用三氯氧磷处理吡唑并三嗪酮(1d), 得到相应的 7-氯吡唑并三嗪(1e)。或者, 通过用试剂如甲磺酸酐、甲磺酰氯、三氟甲磺酸酐或对甲苯磺酰氯, 在反应惰性溶剂(例如二氯甲烷)中, 在合适的碱(例如, 三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、可力丁(collidine))存在下进行处理, 可以活化吡唑并

三嗪酮(1d)((1e), X=离去基团)。

取代基 R^4 , 其中 R^4 是式(IA)的氨基或被一个或多个上述取代基取代的氨基, 可以通过中间体(1e)和相应的氨基化合物(R^4 -H)的偶联反应引入, 以制备中间体(1f)。例如, 中间体(1e)通常与所需的胺(R^4 -H)搅拌。该胺可以作为溶剂(例如, 丁胺、吗啉、吡咯烷)或可以加入溶剂(例如, 二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、水、二甲氧基乙烷)以帮助溶解反应物和/或提供一种具有合适回流温度的介质以完成取代。可以进行加热以加速反应。合适的反应温度在约-40°C-100°C的范围内, 优选在约 30°C下进行反应。此外, 可以使用合适的碱(例如, 三乙胺、二异丙基乙胺)以猝灭在方法中生成的酸。合适的氨基化合物可以市购或很容易由本领域一般技术人员根据公知的方法制得。优选的氨基化合物(R^4 -H)包括 4-烷基氨基哌啶-4-甲酰胺(方案 III)和下面所述的 3-烷基氨基氮杂环丁烷-3-甲酰胺。

式(I)化合物可以使用类似于美国专利号 6,372,743 中方案 17 所述的方法进行制备, 其在此引入作为参考。例如, 通过金属介导的交叉偶联反应例如 Suzuki 反应, 可以引入第二个芳基或杂芳基(R^2)(参见: A. Suzuki in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich and P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, Chapter 2(1998)and N. Miyaura and A. Suzuki Chem.Rev., 95, 2457-2483(1995))以及 Stille 反应(T.N. Mitchell in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich and P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, Chapter 4(1998))。在一种优选的方法中, 式(I)化合物可以通过中间体(1f)与式 R^2 -B(OH)₂ 化合物在钯络合物或盐(例如, Pd(PPh₃)₄、PdCl₂dppf、Pd(OAc)₂)、碱(例如, 碳酸铯、碳酸钠、氟化铯、磷酸钾)和合适的溶剂(例如, 甲苯、水、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲氧基乙烷)存在下、在存在或不存在额外的配体(例如 dppf、dppb)下的 Suzuki 反应制得。优选的反应温度在约 0°C-约 120°C的范围内。对于使用上面方案 I 中所述的一般性方法制得的代表性化合物的详细说明, 参见下面实施例部分的实施例 1A-1 和 6A-1。

或者, 在所需的氨基化合物(R^4 -H)偶联之前, 可以引入第二个芳香族基团(R^2)。下面的方案 II 概述了可以在这种可供选择的路线中使用的方法。



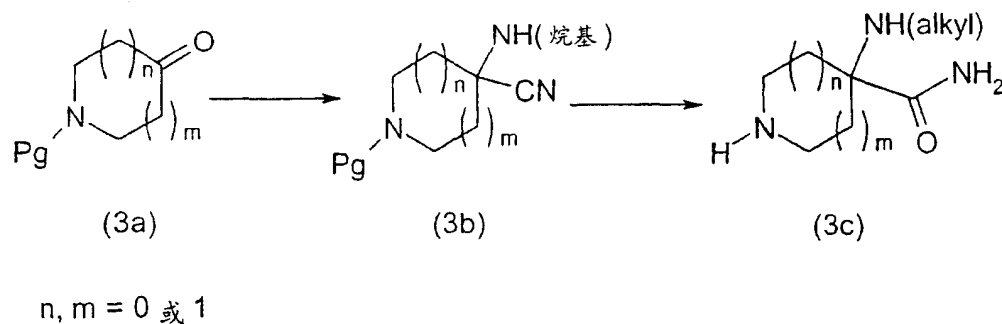
方案 II

如上面方案 I 中所述, 通过金属-介导的偶联反应(例如, Suzuki 反应), 可以引入第二个芳基或杂芳基(R²)。例如, 中间体(1d)与式 R²-B(OH)₂ 化合物, 在钯的络合物或盐、碱和合适的溶剂存在下反应, 生成中间体(2a)。然后, 可以如上所述活化所述的三嗪酮(2a), 例如通过使用与上面方案 I 中所述的用于氯化中间体(1d)以制备中间体(1e)相同的一般方法, 转化成相应的 7-氯吡唑并三嗪((2b), X=Cl)。例如, 三嗪酮(2a)可以用三氯氧磷在碱(例如, 三乙胺或 N,N-二甲基苯胺)存在下处理, 得到相应的氯代衍生物(2b)。取代基 R⁴(例如, R⁴=式(IA)的氨基或被一个或多个上述取代基取代的氨基)可以通过中间体(2b)和相应的氨基化合物(R⁴-H)的偶联反应引入, 以制备其中 R⁴是氨基的式(I)化合物。对于使用上面方案 II 中所述的一般性方法制得的代表性化合物的更详细说明, 参见下面实施例部分的实施例 2A-1、3A-1、7A-1 和 8A-1。

使用本领域一般技术人员公知的标准方法, 如上其中 R⁴ 是伯或仲胺的式(I)化合物可以被烷基化、磺化和/或酰化以提供其它的衍生物(例如, 烷基胺、二烷基胺、磺酰胺、酰胺、氨基甲酸酯、脲等)。在一些情况中, 如上其中 R⁴ 是被保护的伯或仲胺的式(I)化合物需要使用本领域一般技术人员公知的方法进行脱保护, 以便在进一步官能化之前将伯或仲胺脱保护。对于使用上面方案 II 中所述的一般性方法制得的代表性化合物的更详细说明, 参见下面实施例部分的实施例 9A-1 和 10A-1。

如上其中 R^4 是氨基酸的式(I)化合物可以通过如 A. M. Shalaby 等人在 *J. Chem. Res.*, 134-135(1998)中所述的方法进行制备。使用本领域一般技术人员公知的标准方法, 可以将这些物质进一步修饰为酰胺和酯。

式(IA)的许多胺化合物可以市购或很容易通过本领域一般技术人员已知的方法进行制备。式(IA)胺化合物的代表性制备在下面的实施例中进行说明。式(IA)的 4-氨基哌啶-4-甲酰胺基团和式(IA)的 4-氨基-4-氰基哌啶基团以及它们苄基保护的前体的制备描述在 P.A.J. Janssen 在美国专利号 3,161,644, C. van de Westeringh 等人在 *J. Med.Chem.*, 7, 619-623(1964)以及 K.A. Metwally 等人在 *J. Med. Chem.*, 41, 5084-5093(1998)中, 其中上述 4-氨基是未取代的、单取代的、二取代的或杂环的一个部分。相关的二环衍生物由 K. Frohlich 等人在 *Tetrahedron*, 54, 13115-13128(1998)中描述, 其在此引入作为参考。式(IA)的螺取代哌啶描述在 P.A.J. Janssen 在美国专利号 3,155,670、K.A. Metwally 等人在 *J. Med. Chem.*, 41, 5084-5093(1998)、T. Toda 等人在 *Bull. Chem. Soc. Japan*, 44, 3445-3450(1971)以及 W. Brandau 和 S. Samnick 在 WO 9522544 中。A.P. Kozikowski 和 A.H. Fauq 在 *Synlett*, 783-784(1991)中描述了 3-氨基氮杂环丁烷-3-甲酰胺的制备。在下面的方案 III 中描述了优选的式(IA)的 4-烷基氨基哌啶-4-甲酰胺基团的制备。相应的 3-烷基氨基氮杂丁烷-3-甲酰胺和 3-烷基氨基吡咯烷-3-甲酰胺可以以一种类似的方式制备。螺取代衍生物可以通过类似于上面参考文献中包含的方法获得。一些代表性的螺取代胺的详细说明可以在下面实施例的"关键中间体的制备"部分中找到(例如, 参见 I-3A-4b 和 I-3A-5b)。也可以在合成式(I)化合物的最后一步完成螺环化。使用这种方法制得的代表性的化合物的更详细说明, 参见下面实施例部分的实施例 4A-1。



25

方案 III

首先, 将 4-哌啶酮的氨基进行保护, 以提供中间体(3a)。一种有用的保

护基是苄基。4-哌啶酮及其衍生物可以通过市售来源购得(例如, Interchem Corporation, Paramus, NJ 和 Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO)。然后, 将哌啶酮(3a)与所需的烷基胺和氰化钾, 在 HCl 水溶液/乙醇溶剂混合物中, 在约 0°C-约 30°C 下进行反应。用酸和水将所述的氰基转化为相应的酰胺, 或者用碱性过氧化氢在 DMSO 存在下, 将所述的氰基转化为相应的酰胺(参见 Y. Sawaki 和 Y. Ogata 在 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54, 793-799(1981)中)。然后, 使用特定保护基所使用的常规方法除去该保护基。例如, 苄基-保护基可以在 Pd/C 存在下通过氢化反应除去。一些具有上式(3c)结构的代表性胺的详细说明可以在下面实施例的"关键中间体的制备"部分中找到(例如参见, I-1A-1h、I-2A-1g、I-3A-1c、I-3A-2c、I-3A-3c 和 I-3A-6a)。

关于其中 R^4 是未取代的或取代的烷氧基的那些式(I)化合物, 中间体(1e)或(2b)在碱(例如, 叔丁醇钾、NaH、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、二异丙基乙胺)存在下, 可以用所需的醇处理。所述的醇可以作为溶剂, 或可以加入非质子溶剂以帮助溶解反应物和/或提供一种具有合适回流温度的介质以完成取代(例如, THF、二氯甲烷、DMF)。合适的醇可以市购或者可以通过本领域一般技术人员公知的标准方法很容易地制备得到。关于所制得的其中 R^4 是未取代的或取代烷的氧基的代表性化合物的详细说明, 参见下面实施例部分中的实施例 11A-1、12A-1 和 13A-1。

关于那些其中 R^4 是未取代的或取代的烷基或链烯基的式(I)化合物, 可以使用如上所述的金属介导的交叉偶联反应对中间体(2b)进行官能化。关于所制得的其中 R^4 是取代的链烯基的代表性化合物的更详细说明, 参见下面实施例部分的实施例 14A-1。其中 R^4 是未取代的或取代的烷基或链烯基的式(I)化合物还可以使用类似于美国专利号 6,313,124 中所述的那些方法进行制备(参见方案 7、11 和 12, 以及实施例 3 和 431), 在此引入作为参考。

为了分离本发明的化合物以及所涉及的各种中间体, 可以使用本领域普通熟练技术人员已知的分离和提纯的常规方法和/或技术。这些技术是本领域普通熟练技术人员公知的, 并且例如可以包括各种类型的色谱分离法(高压液相色谱法(HPLC)、使用普通吸附剂例如硅胶的柱色谱法以及薄层色谱法)、重结晶以及差别(即, 液体-液体)萃取技术。

本发明的化合物本身可以分离和使用或可以以其药学上可接受的盐、溶剂合物和/或水合物的形式进行分离和使用。术语"盐"是指本发明化合物的无

机和有机盐。这些盐可以在化合物的最终分离和提纯期间原位制备,或通过化合物、N-氧化物或前药与合适的有机或无机酸或碱分别进行反应,并由此分离形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、苯磺酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、丙二酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、六氟磷酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐(mesylate)、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。本发明化合物的优选盐是盐酸盐。所述盐可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。例如参见, Berge 等人 J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)。

术语"前药"是指一种化合物,其在体内转化为式(I)化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。该转化可以通过各种机理发生,例如在血液中水解。在 T. Higuchi 和 W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 中以及在 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中讨论了前药的使用。

例如,如果本发明的化合物含有羧酸官能团,那么前药可以包含酯,该酯通过酸基的氢原子与一种基团例如(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷酰氧基甲基、具有 4-9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5-10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有 4-7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5-8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3-9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有 4-10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(例如 β-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、吡咯烷子基-或吗啉代(C₂-C₃)烷基的置换反应得到。

类似地,如果本发明的化合物含有醇官能团,那么前药可以通过用基团例如(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、

琥珀酰基(succinoyl)、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基、或 α -氨基酰基- α -氨基酰基来置换该醇基的氢原子进行制备, 其中每个 α -氨基酰基选自天然存在的 L 氨基酸、P(O)(OH)₂、P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂ 或糖基(由糖的半缩醛形式除去羟基后获得的基团)。

- 5 如果本发明的化合物结合有胺官能团, 那么通过用一个基团置换胺基团中的氢原子可以制备前药, 所述的基团例如是 R-羰基, RO-羰基, NRR'-羰基, 其中 R 和 R'每个独立地是(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基, 或 R-羰基是天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然 α -氨基酰基, -C(OH)C(O)OY' 其中 Y'是 H、(C₁-C₆)烷基或苄基, -C(OY₀)Y₁ 其中 Y₀是(C₁-C₄)烷基以及 Y₁ 10 是(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷基, -C(Y₂)Y₃ 其中 Y₂是 H 或甲基以及 Y₃是单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基, 吗啉代, 哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

- 本发明的化合物可以含有不对称或手性中心, 因此存在不同的立体异构形式。本发明的化合物及其混合物的所有立体异构形式(包括外消旋混合物) 15 构成本发明的一个部分。此外, 本发明包括所有的几何异构体和位置异构体。例如, 如果本发明的化合物包括一个双键或一个稠环, 那么顺式和反式以及混合物都包括在本发明的范围内。

- 基于它们在物理化学上的差异, 通过本领域一般技术人员公知的方法, 例如通过色谱分离法和/或分步结晶法, 可以将非对映异构体混合物分离成它 20 们单独的非对映异构体。通过与一种合适的光学活性化合物进行反应(例如, 手性助剂如手性醇或莫舍的酰基氯), 分离所述的非对映异构体以及将单独的非对映异构体转化(例如, 水解)为相应的绝对对映异构体, 将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物, 从而可以分离对映异构体。此外, 本发明的一些化合物可以是阻转异构体(atropisomer)(例如, 取代联芳基类化合物), 25 这被认为是本发明的一个部分。对映异构体还可以通过使用手性 HPLC 柱进行分离。

本发明的化合物可以以非溶剂合物形式以及与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)形成溶剂合物的形式存在, 本发明包括溶剂合物和非溶剂合物形式。

- 30 本发明的中间体和化合物还可能以不同的互变异构形式存在, 所有这些形式都包括在本发明的范围内。术语"互变异构体"或"互变异构形式"是指通

过低能屏障可互相转换的具有不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(亦称为质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移进行相互转换，例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的一个具体例子是咪唑部分其中质子可以在两个环氮之间迁移。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组的相互转换。

5 本发明还包括同位素标记的化合物，它们与在此所述的那些相同，但是实际上一个或多个原子被具有不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换。可以引入本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 。

10 本发明的某些同位素标记的化合物(例如， ^3H 和 ^{14}C 标记的那些化合物)可在化合物和/或底物组织分布试验中使用。氚化(即， ^3H)和碳-14(即， ^{14}C)同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。此外，用重同位素如氘(即， ^2H)取代，由于产生更高的代谢稳定性(例如，增加体内半衰期或减少剂量需求)，因此可以获得一些治疗好处，因而在一些情况中是优选的。正电子发射同位素如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层照相法(PET)研究以研究底物受体占有率。一般可以通过实施下面方案和/或实施例中公开的方法，用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂，制备本发明的同位素标记化合物。

20 本发明的化合物可用于治疗由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症和障碍；因此，本发明的另一实施方案是一种药物组合物，其包含治疗有效量的本发明的化合物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

25 通过将本发明的化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合，可以制备典型的制剂。合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域一般技术人员公知的，并且包括物质例如碳水化合物、石蜡、水溶性的和/或可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等。所使用的特定载体、稀释剂或赋形剂将取决于本发明化合物所应用的方法和用途。本领域一般技术人员通常选择对哺乳动物给药安全(GRAS)的溶剂。通常，安全的溶剂是无毒含水溶剂例如水以及其它可溶于水或可与水混溶的无毒溶剂。合适的含水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如 PEG400、PEG300)等及其混合物。所述的制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳

化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂(opaquing agents)、助流剂、操作助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂以及其它已知的添加剂,以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的一种精美外观或帮助制备药剂产物(即,药物)。

5 所述的制剂可以使用常规的溶解和混合方法进行制备。例如,在一种或多种上述赋形剂存在下,将大块的药物物质(即,本发明的化合物或本发明化合物的稳定型(例如,与环糊精衍生物或其它已知络合剂的络合物))溶于合适的溶剂中。本发明的化合物典型地配制成药物剂型以提供容易操控的药物剂量并且给患者提供一种精美的和容易操控的产品。

10 根据给药方法,药物组合物(或制剂)可以以各种方法进行包装。通常,用于分配(distribution)的商品包括容器,其中所述的药物制剂以一种合适的形式储存在容器中。合适的容器是本领域一般技术人员公知的并且包括材料例如瓶(塑料和玻璃)、囊剂、安瓿、塑料袋、金属圆筒等。该容器还可能包括一种防撬包装以防止不小心接触包装中的物质。此外,该容器上面贴有说明
15 该容器中物质的标签。该标签还可能包括合适的警告。

 本发明进一步提供一种治疗在动物中由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症和/或障碍的方法,包括给予需要这种治疗的动物治疗有效量的本发明的化合物或包含有效量本发明化合物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。所述方法特别是用于治疗由大麻素受体(特别是 CB1 受体)
20 拮抗剂调节的疾病、病症和/或障碍。

 初步研究表明,下列疾病、病症和/或障碍由大麻素受体拮抗剂调节:进食障碍(例如,疯狂进食障碍、厌食症和贪食症),体重减轻或控制(例如,减少卡路里或食物摄入,和/或食欲抑制),肥胖症,抑郁症,非典型抑郁症,双相性精神障碍,精神病,精神分裂症,行为成瘾,与报酬有关的行为
25 (reward-related behaviors)的抑制(例如,条件性回避(place avoidance),例如抑制可卡因-和吗啡-引起的条件性偏好(place preference)),物质滥用,成瘾性障碍,冲动行为,酗酒(例如,酒精滥用,成瘾和/或依赖性包括对戒瘾、瘾降低的治疗和酒精摄入复发的预防),烟草滥用(例如,吸烟成瘾,戒断和/或依赖性包括对瘾降低的治疗和吸烟复发的预防),痴呆(包括记忆丧失、阿尔茨
30 海默氏病、老年性痴呆、血管性痴呆、轻度认知缺损、与年龄有关的认知下降、以及轻度神经认知障碍),男性性功能障碍(例如,勃起困难),癫痫发作,

癫痫症，炎症，胃肠道疾病(例如，胃肠蠕动或肠推动功能障碍)，注意力缺陷障碍(ADD 包括注意力不集中的过度反应症(ADHD))，帕金森氏病，以及 II 型糖尿病。

因此，在此所述的本发明的化合物用于治疗由大麻素受体拮抗剂调节的疾病、病症或障碍。因此，本发明的化合物(包括在此所使用的组合物和方法)可以用于制备用于治疗在此所述的治疗应用的药物。

对大麻素受体拮抗剂可能有效的其它疾病、病症和/或障碍包括：月经前期综合征或晚期黄体期综合症，偏头痛，惊恐性障碍，焦虑，创伤后综合症，社交恐怖症，非痴呆个体中的认知缺损，非健忘性轻度认知缺损，术后认知下降，与冲动行为有关的障碍(例如，破坏性行为障碍(例如，焦虑/抑郁症，执行功能改善，抽动障碍，行为紊乱和/或对立违抗性障碍)，成年人人格障碍(例如，边缘型人格障碍和反社会性人格障碍)，与冲动行为有关的疾病(例如，药物滥用、性欲倒错和自残)，以及冲动控制障碍(例如，间歇性爆发性精神障碍(intermittent explosive disorder)、盗窃癖、放火癖、病理性赌博和拔毛发癖))，强迫性障碍，慢性疲劳综合症，男性性功能障碍(例如，早泄)，女性性功能障碍，睡眠障碍(例如，睡眠性呼吸暂停)，孤独症，缄默症，神经变性运动障碍，脊髓损伤，中枢神经系统损伤(例如，创伤)，中风，神经变性疾病或毒性或感染性 CNS 疾病(例如，脑炎或脑膜炎)，心血管障碍(例如，血栓形成)以及糖尿病。

本发明的化合物可以以约 0.7 mg-约 7,000 mg 每天的剂量水平给予患者。对于正常的体重约 70 kg 的成年人，典型地约 0.01 mg-约 100 mg 每公斤体重的剂量是足够的。然而，根据所治疗患者的年龄和体重、所计划的给药途径以及所给予的具体化合物等，通常的剂量范围可以有一定程度的改变。本领域普通熟练技术人员在本发明公开的基础上，能够确定具体患者的剂量范围和最佳剂量。还值得注意的是，本发明的化合物可以以持续释放、控制释放和缓释制剂的形式使用，其形式也是本领域普通熟练技术人员公知的。

本发明的化合物还可以与其它用于治疗在此所述的疾病、病症和/或障碍的药物制剂一起使用。因此，还提供的治疗方法包括给予本发明的化合物联合其它药物制剂。可以与本发明的化合物联合使用的合适的药物制剂包括减肥药例如载脂蛋白-B 分泌物/微粒体甘油三酯转移蛋白(apo-B/MTP)抑制剂，11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(11 β -HSD 1 型)抑制剂，肽 YY₃₋₃₆ 或其类似物，

MCR-4 激动剂, 胆囊收缩素-A(CCK-A)激动剂, 单胺再摄取抑制剂(例如西布曲明), 拟交感神经药, β_3 肾上腺素能受体激动剂, 多巴胺激动剂(例如溴麦角环肽), 促黑色素细胞激素受体类似物, 5HT_{2c} 激动剂, 黑色素浓缩激素拮抗药, 瘦素(OB 蛋白), 瘦素类似物, 瘦素受体激动剂, 促生长激素神经肽拮抗剂, 脂肪酶抑制剂(例如里卜斯他丁, 即奥利司他), 厌食药(例如铃蟾素激动剂), 神经肽-Y 拮抗剂, 拟甲状腺药, 脱氢异雄甾酮或其类似物, 糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂, 阿立新受体拮抗剂, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 睫状神经营养因子(例如由 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH 处获得), 人刺鼠有关的蛋白(AGRP), 生长激素配体(ghrelin)受体拮抗剂, 组胺 3 受体拮抗剂或反激动剂, 神经介素 U 受体激动剂等。其它减肥药, 包括在下面所述的优选药物, 是公知的, 或根据本发明公开的内容对本领域普通熟练技术人员来说是显而易见的。

尤其优选的减肥药选自奥利司他、西布曲明、溴麦角环肽、麻黄碱、瘦素、假麻黄碱和肽 YY₃₋₃₆ 或其类似物。优选地, 本发明的化合物及联合治疗与运动和合理饮食一起进行。

在本发明的联合治疗、药物组合物和方法中使用的代表性的减肥药可以使用本领域普通熟练技术人员已知的方法进行制备, 例如西布曲明可以如美国专利号 4,929,629 中所述的方法进行制备; 溴麦角环肽可以如美国专利号 3,752,814 和 3,752,888 中所述的方法进行制备; 奥利司他可以如美国专利号 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917 和 5,643,874 中所述的方法进行制备; 以及 PYY₃₋₃₆(包括类似物)可以如美国公开号 2002/0141985 以及 WO 03/027637 中所述的方法进行制备。所有这些文献在此整个引入作为参考。

可以与本发明的化合物联合给药的其它合适的药物包括用来治疗烟草滥用的药物(例如, 尼古丁受体部分激动剂, 盐酸丁氨苯丙酮(也称为商品名 ZybanTM)以及尼古丁替代疗法), 治疗勃起功能障碍的药物(例如, 多巴胺能剂, 例如阿朴吗啡), ADD/ADHD 药(例如, RitalinTM、StratteraTM、ConcertaTM 和 AdderallTM), 以及治疗酗酒的药物, 例如阿片样拮抗剂(例如, 纳曲酮(也称为商品名 ReViaTM)和纳美芬), 双硫仑(也称为商品名 AntabuseTM 和阿坎酸(也称为商品名 CampralTM)). 此外, 还可以共同给予减轻酒精戒断症状的药物, 例如苯并二氮杂革、 β -阻滞剂、可乐定、卡马西平、普加巴林和加巴喷

丁(NeurontinTM)。治疗酒精中毒最好与行为疗法一起进行治疗,包括行为增强疗法、认知行为疗法,以及治疗安排的自助小组,包括嗜酒者互戒协会(alcohol anonymous)(AA)。

可以使用的其它药物包括抗高血压药;抗炎药(例如 COX-2 抑制剂);抗抑郁药(例如盐酸氟西汀(ProzacTM));认知改善药(例如,盐酸多奈哌齐(AirceptTM)以及其它乙酰胆碱酯酶抑制剂);神经保护药(例如,美金刚);抗精神病药(例如,齐拉西酮(GeodonTM)、利哌利酮(RisperdalTM)和奥氮平(ZyprexaTM));胰岛素和胰岛素类似物(例如, LysPro 胰岛素); GLP-1(7-37)(胰岛素调理素)和 GLP-1(7-36)-NH₂;磺酰脲类及其类似物:氯磺丙脲、格列本脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、醋磺己脲、Glypizide[®]、格列美脲、瑞格列奈、氯茴苯酸;双胍:二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍;α2-拮抗剂和咪唑啉:咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、依法克生、氟洛克生;其它胰岛素促泌剂:利诺格列(linogiride)、A-4166; glitazones: 环格列酮、Actos[®](匹格列酮)、恩格列酮、曲格列酮、达格列酮、Avandia[®](BRL49653);脂肪酸氧化抑制剂:氯莫克舍、乙莫克舍;α-葡萄糖苷酶抑制剂:阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯、伏格列波糖、MDL-25,637、卡格列波糖、MDL-73,945;β-激动剂: BRL 35135、 BRL 37344、 RO16-8714、 ICI D7114、 CL 316,243;磷酸二酯酶抑制剂: L-386,398;降脂药:苯氟雷司、酚氟拉明;钒酸盐和钒络合物(例如 Naglivan[®])和过氧化钒络合物;糊精拮抗剂;胰高血糖素拮抗剂;葡萄糖异生抑制剂;促生长素抑制素类似物;antilipolytic 剂:烟酸、阿西莫司、WAG 994、普兰林肽(SymmlinTM)、AC 2993、那格列奈、醛糖还原酶抑制剂(例如,唑泊司他)、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、1 型钠氢交换剂(NHE-1)抑制剂和/或胆固醇生物合成抑制剂或胆固醇吸收抑制剂,尤其是 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如,阿伐他汀或其半钙盐(hemicalcium)),或 HMG-CoA 合酶抑制剂,或 HMG-CoA 还原酶或合酶基因表达抑制剂, CETP 抑制剂,胆汁酸多价螯合剂、fibrate、ACAT 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、抗氧化剂或烟酸。本发明的化合物还可以与一种天然存在的用于降低血浆胆固醇含量的化合物结合使用。这些天然存在的化合物通常被称为营养制品并且包括,例如,大蒜提取物、Hoodia 植物提取物和烟酸。

通常,其它药物制剂的剂量也将取决于许多因素包括所治疗患者的健康、治疗程度、如果有的话,联合治疗的性质和类型以及治疗的频率和作用

的性质。通常，减肥药的剂量范围为约 0.001 mg-约 100 mg 每公斤个体体重每天，优选约 0.1 mg-约 10 mg 每公斤个体体重每天。然而，根据所治疗患者的年龄和体重、特定的给药途径以及所给予的具体减肥药等，通常所需的剂量范围可以有一定程度的改变。本领域普通熟练技术人员在本发明公开的基础上，能够确定具体患者的剂量范围和最佳剂量。

根据本发明的方法，将本发明的化合物或本发明的化合物与至少一种其它的药物制剂的组合给予需要这种治疗的患者，优选以一种药物组合物的形式给予需要这种治疗的患者。在本发明的组合方面，本发明的化合物和至少一种其它药物制剂可以分开给药，或者以包含这两者的药物组合物的形式给药。一般优选这种口服给药。然而，如果所治疗的患者不能吞服，或者口服给药会受到损害或具有不希望的副作用，那么肠胃外或经皮给药也是合适的。

根据本发明的方法，当本发明化合物和至少一种其它药物制剂的组合一起给药时，这种给药可以依次给药或同时给药，通常同时给药是优选的。对于依次给药，本发明的化合物和其它药物制剂可以以任何顺序给药。一般优选口服给药。尤其是优选口服给药并且是同时给药。当本发明的化合物和其它药物制剂依次给药时，每次给药可以使用相同的方法或不同的方法。

根据本发明的方法，将本发明的化合物或本发明的化合物与至少一种其它的药物制剂的组合(在此称为"组合")优选以药物组合物的形式给药。因此，本发明的化合物或组合可以单独给予患者，或以任何常规的口服、直肠、经皮、肠胃外(例如静脉内、肌内或皮下)、脑池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部(例如粉剂、软膏或滴剂)、口腔或鼻剂型的形式给药。

适于肠胃外注射的组合物通常包括药学上可接受的无菌含水或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液，以及用于构成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。合适的含水或非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)以及可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如，通过使用包衣例如卵磷脂，在分散液的情况中通过使用表面活性剂以保持所需的粒径，可以保持合适的流动性。

这些组合物还可以含有助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。为了防止所述的组合物被微生物污染，可以使用各种抗菌剂和抗真菌剂，例如

对羟苯甲酸酯(parabens)、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等。理想地,它还可以包含等渗剂,例如糖、氯化钠等。通过使用能够延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以使可注射的药物组合物的吸收延长。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,本发明的化合物或组合与至少一种惰性常用药物赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸氢钙或(a)填料或膨胀剂(例如,淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇、硅酸等);(b)粘合剂(例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯胶等);(c)润湿剂(例如,甘油等);(d)崩解剂(例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些络合硅酸盐、碳酸钠等);(e)溶液缓凝剂(例如,石蜡等);(f)吸收促进剂(例如,季铵化合物等);(g)润湿剂(例如,鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯等);(h)吸附剂(例如,高岭土、膨润土等);和/或(i)润滑剂(例如,滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠等)相混合。在胶囊和片剂的情况中,所述的剂型还可能包含缓冲剂。

类似类型的固体组合物还可能在使用这些赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软或硬填充胶囊中被用作填料。

固体剂型例如片剂、糖锭、胶囊和颗粒剂可以被制成具有包衣和外壳的,例如肠溶衣以及其它本领域公知的。它们还可能含有遮光剂,并且这些组合物可以以一种延迟方式释放本发明的化合物和/或其它药物。可以使用的包埋组合物的实例是聚合物和石蜡。所述的药物还可以是微胶囊化的形式,如果适宜的话,与一种或多种上述赋形剂一起。

口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除本发明的化合物或组合外,该液体剂型可以含有通常在本领域中使用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,棉子油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油、芝麻籽油等)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、或这些物质的混合物等。

除这些惰性稀释剂之外,所述的组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

悬浮液,除本发明的化合物或组合外,可以进一步包含悬浮剂,例如乙

氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和西黄蓍胶,或这些物质的混合物等。

5 直肠或阴道给药的组合物优选包含栓剂,其可以通过将本发明的化合物或组合与合适的无刺激性赋形剂或载体(例如,可可脂、聚乙二醇或在常温室温下是固体但是在体温下是液体的栓剂石蜡)混合进行制备,并因此在直肠或阴道中融化而释放所述的活性成分。

10 对于局部给予本发明的化合物以及本发明的化合物与减肥药的组合的剂型,可以包含软膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂。在无菌条件下,所述的药物与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合在一起。眼科制剂、眼膏、粉剂和溶液同样包括在本发明的范围内。

以下段落描述可用于非人动物的示范性的制剂、剂量等。可以通过口服或非口服(例如,通过注射)方式给予本发明的化合物或组合(即,本发明化合物与至少一种其它的药物一起)。

15 给予有效剂量的本发明化合物(或组合)。通常,口服日剂量约 0.01-约 1,000 mg/kg 体重,优选约 0.01-约 300 mg/kg 体重。

方便地,本发明的化合物(或组合)可以与饮用水一起服用,这样与饮用水一起提供化合物的治疗剂量。该化合物可以直接计量到饮用水中,优选以液体、水溶性浓缩液的形式(例如水溶盐的水溶液)。

20 方便地,本发明的化合物(或组合)还可以直接加入到饲料中,或以动物饲料添加剂的形式,也称为预混合料或浓缩物。本发明化合物与赋形剂、稀释剂或载体的预混合料或浓缩物更通常与饲料一起使用。合适的载体是液体或固体,如果需要,例如水,各种食物例如苜蓿草粉、大豆粉、棉子油粉、亚麻子油粉、玉米棒子粉和玉米粉、糖蜜、脲、骨粉以及例如通常在家禽饲料中使用的矿物质混合物。特别有效的载体是各自的动物饲料本身;也就是说,这种饲料的一小部分。该载体促进所述的化合物在加工好的饲料中的均匀分布,其中该饲料与预混合料混合在一起。优选地,所述化合物充分与预混合料混合在一起,接着与饲料混合。在这方面,所述化合物可以分散或溶于一种合适的油性赋形剂中,例如豆油、玉米油、棉子油等,或者所述
25 化合物可以分散或溶于一种挥发性有机溶剂中,然后与该载体混合。应当理解,浓缩物中化合物的比例可以在很宽的范围内变化,因为在加工好的饲料
30

中化合物的数量可以通过适宜比例的预混合料与饲料的混合以获得所需含量的化合物来进行调节。

高效力浓缩物可以由饲料厂商与蛋白质载体例如豆油粉以及其它如上所述的粉混合得到，生成浓缩添加剂，其适合于直接给予动物。在这些情况
5 中，让所述的动物吃常见的食物。或者，可以将这些浓缩添加剂直接加入到饲料中，生成一种营养平衡的含治疗有效量本发明化合物的加工饲料。通过标准方法如双壁搅拌机，将所述的混合物充分混合以确保均匀。

如果该添加剂被用作饲料的顶肥(top dressing)，它同样有助于确保该化合物沿覆盖(dressed)饲料顶部的均匀分布。

10 用于有效增加瘦肉沉积和改善瘦肉与脂肪比值的饮水和饲料通常通过如下制备：将本发明的化合物与足量的动物饲料混合，在饲料或水中提供约 10^{-3} 至约 500 ppm 的化合物。

优选的药物治疗的猪、牛、绵羊和山羊饲料中通常含有约 1-约 400 克的本发明的化合物(或组合)，对于这些动物来说，每吨饲料中最佳数量通常为
15 约 50-约 300 克。

优选的每吨家禽和宠物饲料中通常含有约 1-约 400 克，优选约 10-约 400 克本发明的化合物(或组合)。

关于动物的肠胃外给药，可以将本发明的化合物(或组合)制备成糊剂或小药丸的形式并作为植入物给药，通常试图在动物头或耳朵的皮肤下面增加
20 瘦肉沉积以及改善瘦肉与脂肪的比值。

通常，肠胃外给药包括注射足量的本发明化合物(或组合)，给动物提供约 0.01-约 20 mg/kg/天体重的药物。家禽、猪、牛、绵羊、山羊和宠物的剂量优选约 0.05-约 10 mg/kg/天体重的药物。

糊剂可以通过将药物分散在一种药学上可接受的油例如花生油、芝麻
25 油、玉米油等中进行制备。

含有效量本发明化合物、药物组合物或组合的小药丸可以通过将本发明的化合物或组合与稀释剂例如聚乙二醇、龟蜡(carnauba wax)等混合在一起进行制备，在制备过程中可以加入润滑剂例如硬脂酸镁或硬脂酸钙以改善小药丸的制备过程。

30 当然，可以给予动物一颗以上的小药丸以获得所需的剂量水平，其将增加瘦肉沉积以及改善瘦肉与脂肪的所需比值。此外，在动物治疗期间，为了

在动物体内保持合适的药物水平，还可以定期制备植入物。

本发明具有若干有利的兽医特点。对于那些希望宠物增加瘦弱和/或修整不需要的脂肪的宠物所有者或兽医来说，本发明提供实现此目的的方法。对于家禽、牛和猪饲养者来说，使用本发明的方法可以获得更多瘦肉的动物，
5 对肉类加工业来说可以获得更高的销售价格。

本发明的实施方案通过下面的实施例进行说明。但是，应该理解，本发明的实施方案并不局限于这些实施例的具体细节，根据本发明公开的内容，本领域普通熟练技术人员将知道其它的变化。

10 实施例

除非另有说明，起始物质一般可以市购，例如来自 Aldrich Chemicals Co.(Milwaukee, WI)、Lancaster Synthesis, Inc.(Windham, NH)、Acros Organics (Fairlawn, NJ)、Maybridge Chemical Company, Ltd.(Cornwall, England)、Tyger Scientific(Princeton, NJ)和 AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)。

15 一般实验方法

NMR 光谱在室温下分别在 400 和 500 MHz ^1H 下在 Varian UnityTM 400 或 500(来自 Varian Inc., Palo Alto, CA)上进行记录。化学位移用相对于作为内标的残留溶剂的百万分之几表示(δ)。如下表示峰形: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br s, 宽单峰; v br s, 非常宽单峰; br m,
20 宽多重峰; 2s, 两个单峰。在一些情况中，仅仅给出代表性的 ^1H NMR 峰值。

质谱通过直流分析法使用正负大气压化学电离(APCI)扫描方式进行记录。在实验中使用装备有 Gilson 215 液体处理系统的 Waters APCI/MS 型号 ZMD 质谱仪。

还通过用于色谱分离的 RP-HPLC 梯度法获得质谱分析。分子量识别
25 (Molecular weight identification)通过正负电喷射离子化(ESI)扫描方式记录。在实验中使用装备有 Gilson 215 液体处理系统和 HP 1100 DAD 的 Waters/Micromass ESI/MS 型 ZMD 或 LCZ 质谱仪。

其中描述了含氯或含溴离子的强度，观察预期的强度比(含 $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 离子约为 3:1，含 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 离子约为 1:1)并且仅给出低级质量离子。在所有实施
30 例中都给出了 MS 峰。

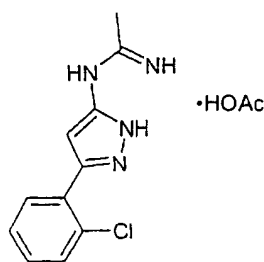
在 PerkinElmerTM 241 旋光计(可以从 PerkinElmer Inc., Wellesley, MA 中

获得)上使用钠 D 光谱线($\lambda=589\text{ nm}$)在指定温度下测定旋光度, 结果如下报道 $[\alpha]_D^{\text{温度}}$, 浓度($c=\text{g}/100\text{ ml}$)以及溶剂。

使用 BakerTM 硅胶($40\text{ }\mu\text{m}$; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ)或硅胶 50(EM SciencesTM, Gibbstown, NJ)在玻璃柱或 BiotageTM 柱(ISC, Inc., Shelton, CT) 5 中在低氮气压下进行柱色谱。径向色谱使用 ChromatotronTM(Harrison Research)进行。

关键中间体的制备

中间体 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙脒, 乙酸盐(I-1A-1a)的制备:



I-1A-1a

10

在 15 分钟内, 保持内部反应温度在 $15\text{--}25^\circ\text{C}$ 范围内的同时, 向 2-氯苯甲酰乙脒(400 g , 2.23 mol)在乙醇(9 L)中的溶液中加入水合肼(221 g , 4.42 mol)。然后, 将混合物在 75°C 加热 20 小时。冷却后, 在真空中浓缩反应, 得到一种褐色油。将残余物溶于乙酸乙酯(4 L)中, 用半饱和盐水(4 L)洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 得到粗的暗橙色溶液的 5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基胺, 其直接 15 用于下一步反应中: +ESI MS($M+1$) 194.0 。

15

在 10 分钟内, 向搅拌下的碳酸钾(2 Kg)在水(5 L)中的溶液中分批加入固体乙亚胺酸乙酯盐酸盐(ethyl acetimidate hydrochloride)(731 g , 5.83 mol)。将乙亚胺酸乙酯游离碱萃取到乙酸乙酯(4 L)中, 分离, 然后干燥有机层 20 (Na_2SO_4)。

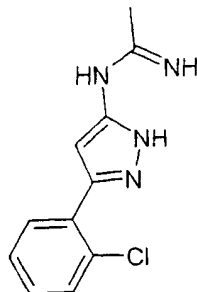
20

在 10 分钟内, 向搅拌下的 5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基胺的乙酸乙酯溶液中加入所述的乙亚胺酸乙酯游离碱溶液。然后, 在 20 分钟内, 在保持反应在 $10\text{--}30^\circ\text{C}$ 范围的同时加入冰醋酸(140 ml , 2.42 mol)。加入约 15 ml 的乙酸后, 开始形成沉淀。搅拌 5 小时后, 在过滤层烧结的玻璃漏斗(course sintered 25 glass funnel)中收集产物。过滤器上的产物用乙酸乙酯洗涤直到洗脱液变为无色为止。在玻璃料上在低真空空气流下干燥过夜后, 得到灰白色结晶固体形式的中间体 I-1A-1a(543 g , 82.6%):

25

+ESI MS (M+1) 235.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.52 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

中间体 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙脒(I-1A-1b)的制备:

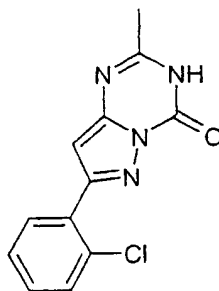


I-1A-1b

- 5 在 15 分钟内, 在室温下分批向搅拌下的 2M NaOH 水溶液(75 mL, 152 mol)和 2-甲基四氢呋喃(155 mL)的混合物中加入 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙脒乙酸盐(I-1A-1a; 11.5 g, 39.0 mmol)。分离有机层, 用盐水(75 mL)洗涤, 然后浓缩至一半体积, 此时开始形成沉淀。将搅拌下的混合物用 MTBE(70 mL)稀释, 在冰/盐水浴中冷却至 -5°C , 冷却 1 小时, 然后在过滤层
- 10 烧结的玻璃漏斗中收集所得沉淀。用冰冷 MTBE(50 mL)洗涤所述固体, 然后在真空中干燥, 得到固体形式的中间体 I-1A-1b(5.74 g, 63%):

+ESI MS (M+1) 235.3;
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

中间体 7-(2-氯苯基)-2-甲基-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-1A-1c)的制备:



I-1A-1c

- 15 向乙醇钠的乙醇溶液(通过向搅拌下的乙醇(450 mL)中分批加入金属钠(10.5 g, 455 mmol)制得)中一次性加入 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙脒乙酸盐(I-1A-1b; 13.4 g, 45.5 mmol)。滴加碳酸二乙酯(44.1 mL, 364 mmol),
- 20 然后将混合物加热至回流, 回流过夜。冷却至室温后, 在真空中浓缩反应,

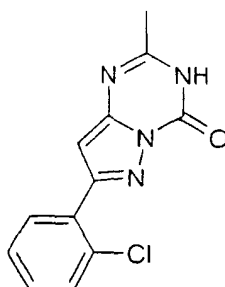
然后用乙酸乙酯从水中萃取,用 3M HCl 水溶液将 pH 调节到 6。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤,然后在真空中浓缩,得到灰白色固体形式的粗产物(11.0 g)。用乙酸乙酯(100 ml)研磨该固体,轻轻倒出上清液,再用乙酸乙酯(100 ml)洗涤固体,然后在真空中干燥,得到无色固体形式的

5 I-1A-1c(10.0 g, 84%):

+APCl MS (M+1) 261.2; ¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84-7.81 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

中间体 7-(2-氯苯基)-2-甲基-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-1A-1c)
的另一种制备方法:

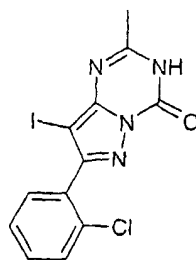


10

I-1A-1c

在 1 分钟内,在室温下,向 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙脒(I-1A-1b; 2.04 g, 8.69 mmol)在 DMSO(17 mL)中的浅黄色溶液中分批加入 1,1'-羰基二咪唑(1.53 g, 9.44 mmol)。搅拌 1 小时后,在 5 分钟内,将反应加入到搅拌下的 1M HCl 水溶液(17 ml)中。将析出的无色沉淀搅拌 2.5 小时,然后在过
15 滤层烧结的漏斗中收集该沉淀。用水(50 ml)洗涤该固体,然后在玻璃料上在低真空空气流下干燥,得到无色固体形式的 I-1A-1c(2.29 g, 定量的): +APCl MS(M+1)261.3。

中间体 7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-1A-1d)的制备:



20

I-1A-1d

在冰浴冷却下,向 7-(2-氯苯基)-2-甲基-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-

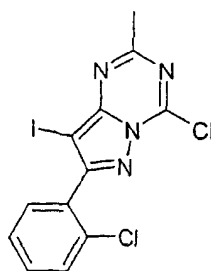
酮(I-1A-1c; 18.9 g, 72.6mmol)在二氯甲烷(290 ml)中的悬浮液中加入 N-碘代琥珀酰亚胺(18.0 g, 79.9 mmol)。在 5 分钟内, 该混合物变为均匀的橙色溶液。搅拌 5 小时后, 用 50%的饱和 NH_4OH 水溶液(160 ml)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(120 ml)和盐水(120 ml)洗涤该混合物。在真空中浓缩溶液, 然后用 MTBE(150 ml)再次进行浓缩。加入额外的 MTBE(75 ml), 接着搅拌 1 小时。在过滤层烧结的玻璃漏斗中通过真空过滤收集所得的固体沉淀, 用 MTBE(50 ml)洗涤, 然后在真空中干燥, 得到固体产物 I-1A-1d(25.5 g, 91%):

+APCI MS (M+1) 387.3; ^1H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

中间体 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-1A-1e)

10 的制备:



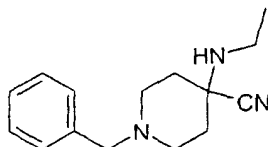
I-1A-1e

在室温下, 向 7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基-1H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-1A-1d; 1.00 g, 2.6 mmol)和二异丙基乙胺(0.68 ml, 3.8 mmol)在甲苯(30 ml)中的溶液中滴加 POCl_3 (1.28 ml, 14 mmol)。将混合物加热回流 5 小时, 冷却至室温, 然后在真空中浓缩至一种粘性油。然后, 通过过滤层烧结的玻璃漏斗上的硅胶塞, 使用 20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液对残余物进行提纯, 得到黄色固体形式的 I-1A-1e(0.93 g, 89%):

+APCI MS (M+1) 316.3;

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 2.74 (s, 3H).

20 中间体 1-苄基-4-乙基氨基哌啶-4-腈(I-1A-1f)的制备:



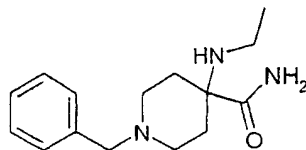
I-1A-1f

在冰浴冷却下, 保持内部反应温度低于 10°C 的同时, 向 4-N-苄基哌啶

酮(5.69 g, 29.5 mmol)在乙醇(4.2 ml)中的溶液中加入在水(3 ml)中的乙胺盐酸盐(2.69 g, 32.3 mmol)。在 10 分钟内, 保持内部反应温度低于 10℃的同时, 向反应溶液中加入 KCN(2.04 g, 31.3 mmol)在水(7 ml)中的溶液。然后将反应温热至室温并搅拌 18 小时。向反应混合物中加入异丙醇(10 ml), 得到两个清晰的层: 下层为无色含水层, 上层为橙色有机层。分离有机层并与水(30 ml)搅拌 30 分钟。分离有机层(现在橙色有机层为底层), 在真空中除去溶剂, 将所得油稀释在二氯甲烷(30 ml)中。用盐水洗涤有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩, 得到橙色油形式的 I-1A-1f(6.05 g, 84%):

+APCI MS ($M+1$) 244.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

10 中间体 1-苄基-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1g)的制备:

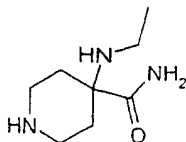


I-1A-1g

在冰浴冷却下, 在保持内部温度低于 20℃的同时, 向 1-苄基-4-乙基氨基哌啶-4-腈 I-1A-1f(0.58 g, 2.38 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中的溶液滴加 H_2SO_4 (1.8 ml, 33 mmol)。然后, 将反应温热至室温并搅拌 19 小时。停止搅拌后, 分离稠的浅橙色 H_2SO_4 底层, 在冰浴中冷却, 然后在保持内部温度低于 55℃的情况下, 小心地用浓 NH_4OH 终止。用二氯甲烷(2 X 10 ml)萃取水层, 用盐水(20 ml)洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩, 得到浅橙色油形式的 I-1A-1g, 其静置后固化成桃红色固体(0.54 g, 87%):

+APCI MS ($M+1$) 262.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.41 (br s, 1H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

20 中间体 4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1h)的制备:



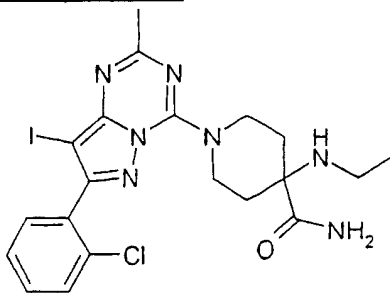
I-1A-1h

向 1-苄基-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1g; 7.39 g, 28.3 mmol)在甲醇(100 ml)中的溶液中加入 20% Pd(OH)₂/碳(50%水; 1.48 g)。将混合物放在 Parr®振荡器中,然后在室温下还原(50 psi H₂)过夜。混合物通过 Celite®垫过
5 滤,然后浓缩,得到无色固体 I-1A-1h(4.84 g, 定量的):

+APCl MS (M+1) 172.2; ¹H

NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.89 (ddd, J = 12.9, 8.7, 3.3 Hz, 2H), 2.75 (ddd, J = 12.9, 6.6, 3.7 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (ddd, J = 13.7, 8.3, 3.7 Hz, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

中间体 1-[7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1i)的制备



10

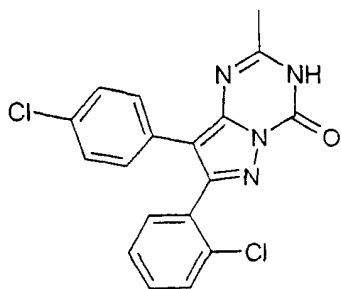
I-1A-1i

向 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-1A-1e; 28 mg, 0.069 mmol)和三乙胺(14 μL, 0.10 mmol)在四氢呋喃(1 ml)中的溶液中加入 4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1h; 13 mg, 0.076 mmol),然后将混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯从水中萃取所述的混合物,用盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),通过 0.45 μm 过滤片过滤,然后在真空中浓缩,得到粗
15 产物(50 mg)。使用在二氯甲烷中的 0-20-30%乙腈作为洗脱液在 Chromatotron 上进行提纯,得到产物 I-1A-1i(20 mg, 54%):

+APCl MS (M+1) 540.8; ¹H NMR (400

MHz, CD₂Cl₂) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.83-4.65 (br m, 2H), 4.20-4.05 (br m, 2H), 2.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

中间体 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-2A-1a)的制备:
20

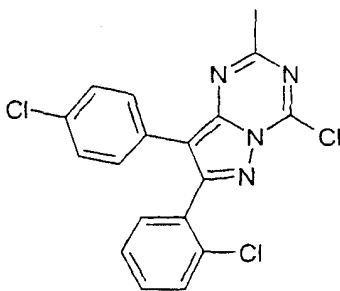


I-2A-1a

向 7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基-3H-吡唑并-[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-1A-1d;
141 g, 364 mmol)和 4-氯苯基-硼酸(85.1 g, 544 mmol)在二甲氧基乙烷(1.4 L)
5 中的混合物中加入 2M 的 Na_2CO_3 水溶液(365 ml), 然后加入(1,1'-双(二苯膦
基)二茂铁)-二氯化钯(II)、二氯甲烷络合物(5.80 g, 7.17 mmol)。反应加热回
流 16 小时, 冷却, 分离有机层, 然后在减压下浓缩。将残余物溶于甲基四
氢呋喃(1.4 L)中, 接着用 1M NaOH 水溶液(2 X 700 ml)和 1M HCl 水溶液(700
ml)洗涤。在真空中除去溶剂, 得到悬浮在甲醇(1.2 L)中的褐色固体。将混合
10 物浓缩至三分之一体积, 在过滤层烧结的玻璃漏斗上通过真空过滤收集固
体, 用甲醇(1 L)洗涤, 然后在真空中干燥, 得到浅褐色固体形式的产物
I-2A-1a(103 g, 76%):

+APCI MS ($M+1$) 371.3; ^1H NMR (400 MHz,
DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 4H), 2.35 (s,
3H).

中间体 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪
15 (I-2A-1b)的制备:



I-2A-1b

在室温下, 向搅拌下的 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-3H-吡唑并
[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-2A-1a; 30.0 g, 80.8 mmol)在甲苯(400 ml)中的淤浆
20 中加入二异丙基乙胺(30.3 ml, 173 mmol), 接着在 10 分钟内加入 POCl_3 (15.9
ml, 168 mmol)。混合物在 80°C 加热 5 小时, 冷却至室温, 然后通过缓慢加

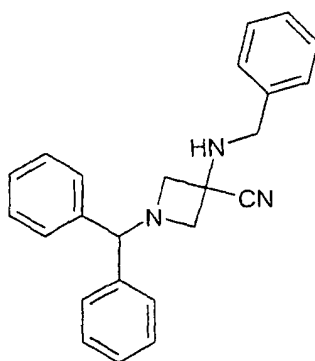
入半饱和的盐水(300 ml)缓慢终止反应。所述的两相混合物通过 Celite®过滤以除去终止时生成的褐色固体。分离有机层,用饱和 NaHCO_3 水溶液(200 ml)洗涤,接着用盐水(200 ml)洗涤。有机溶液在真空中浓缩至一半体积,然后通过棉花塞过滤。所述溶液进一步浓缩至 1/4 体积,此时开始析出一种黄色

5 固体。然后加入己烷(300 ml),接着搅拌 1 小时。在烧结的玻璃漏斗上收集固体,在真空中干燥,得到暗黄色固体形式的所需产物 I-2A-1b(22.3 g, 71%):

+APCl MS (M+1) 389.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ

7.50-7.39 (m, 6H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H).

中间体 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-2A-1c)的制备:



10

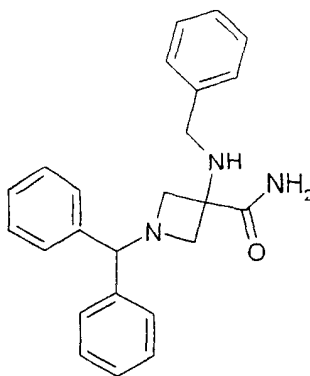
I-2A-1c

在室温下,向 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(3.3 g, 14 mmol)在甲醇(35 ml)中的溶液中加入苄胺(1.6 ml, 15 mmol),然后加入乙酸(0.88 ml, 15 mmol)。搅拌 45 分钟后,在 2 分钟内分批加入固体 NaCN(0.76 g, 15 mmol),然后将混合物加热回流过夜。现在,将含有一种沉淀的反应冷却,然后在室温下搅

15 拌。真空过滤收集固体,用少量冷甲醇洗涤,然后在真空中干燥,得到固体 I-2A-1c(3.56 g, 72%):

+APCl MS (M+1) 354.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 7H), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

中间体 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1d)的制备:

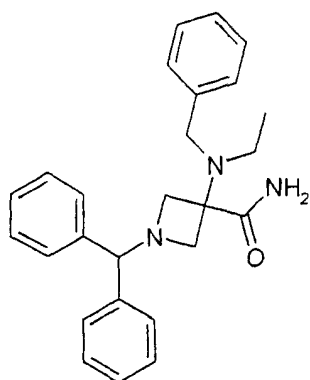


I-2A-1d

在冰浴中，向 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-脞 I-2A-1c (3.45 g, 9.76 mmol) 在二氯甲烷 (55 ml) 中的溶液中滴加 H_2SO_4 (8.1 ml, 0.15 mol) 来处理。将反应混合物温热至室温后，搅拌过夜，接着在冰浴冷却，然后小心地用浓 NH_4OH 终止至 pH 为 10。用二氯甲烷萃取混合物；用盐水洗涤合并的有机层，干燥 (Na_2SO_4)，然后在真空中浓缩，得到一种褐色固体。将这种物质与己烷/乙醚进行研磨，得到一种浅褐色固体，其通过真空过滤收集，再用己烷洗涤，在真空中干燥，得到 I-2A-1d (3.34 g, 92%):

+ESI MS ($M+1$) 372.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 7H), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

中间体 1-二苯甲基-3-(苄基乙基氨基)-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺，盐酸盐 (I-2A-1e) 的制备:



I-2A-1e

用乙酸 (2.4 ml, 41 mmol)、乙酸钠 (6.8 g, 82 mmol) 和乙醛 (1.8 ml, 41 mmol) 处理在冰浴中冷却的 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺 I-2A-1d (3.06 g, 8.24 mmol) 在甲醇 (80 ml) 中的悬浮液。搅拌 10 分钟后，分批

加入 NaCNBH_3 (6.24 mg, 9.9 mmol)。搅拌 45 分钟后, 混合物温热至室温并搅拌过夜。反应在真空中浓缩, 然后用乙酸乙酯从饱和碳酸氢钠水溶液中萃取残余物, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩, 得到产物的粗游离碱(3.8 g):

+APCI MS ($M+1$) 400.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.1$

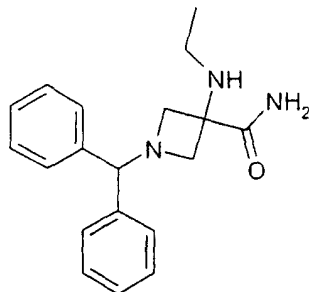
5 Hz, 3H).

为了进行提纯, 在 5 分钟内, 向该游离碱在甲醇(75 ml)中的溶液中滴加 1M HCl 的乙醚溶液(21 ml)。搅拌 20 分钟后, 混合物在减压下浓缩, 接着用额外的甲醇(2X)浓缩, 然后用乙醇浓缩。然后, 将残余物悬浮并搅拌在异丙醇(3 ml)中, 同时缓慢地加入乙醚(50 ml)。搅拌 45 分钟后, 真空过滤分离固

10 体, 用醚洗涤, 然后在真空中干燥, 得到 I-2A-1e (4.4 g, 定量的):

+APCI MS ($M+1$) 400.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.25 (br m, 15H), 5.76 (br s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.93 (v br s, 2H), 1.02 (br s, 3H).

中间体 1-二苯甲基-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1f)的制备:



I-2A-1f

15 将草酰氯(145.2 g, 1.121 mol)加入到二氯甲烷(3.75 L)中, 然后将所得溶液冷却至 -78°C 。然后, 在 20 分钟内(加入期间保持内部温度低于 -70°C), 加入二甲亚砜(179.1 g, 2.269 mol)。然后, 在 40 分钟内(加入期间保持内部温度低于 -70°C), 加入在二氯甲烷(1.25 L)中的 1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-醇(250.0 g, 1.045 mol)溶液。所得溶液在 -78°C 下搅拌 1 小时, 接着在 30 分钟

20 内(加入期间保持内部温度低于 -70°C)加入三乙胺(427.1 g, 4.179 mol)。然后将反应缓慢温热至室温并搅拌 20 小时。在 30 分钟中, 向该粗反应溶液中加入 1.0M 盐酸水溶液(3.2 L, 3.2 mol), 接着在室温下搅拌 10 分钟。然后分离重的二氯甲烷层(颜色为透明黄色)并弃去。在搅拌下将剩余的酸性水层(无色

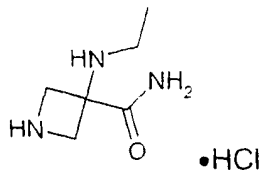
透明)在 30 分钟内用 50%氢氧化钠(150 ml, 2.1 mol)处理。最终的水溶液的 pH 为 9。在此 pH 下, 所需产物从溶液中以无色固体的形式析出。将所述的 pH 为 9 的溶液搅拌 30 分钟, 然后过滤收集沉淀产物。收集得到的固体用 1.0 升水洗涤, 然后风干 36 小时, 得到灰白色固体形式的 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(184.1 g, 74%): +ESI MS(水合酮的 M+1)256.3; ¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.47-7.49(m, 4H), 7.27-7.30(m, 4H), 7.18-7.22(m, 2H), 4.60(s, 1H), 3.97(s, 4H)。

在室温下, 向 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(53.4 g, 225 mmol)在甲醇(750 ml)中的溶液中加入乙胺盐酸盐(20.2 g, 243 mmol)、KCN(15.4 g, 229 mmol), 然后加入乙酸(14.3 ml, 247 mmol)。在室温下搅拌 2.5 小时后, 此时初始的酮已经消耗完毕, 混合物在 55°C 加热 15 小时。将反应冷却至 50°C 后, 反应用二甲亚砜(19.2 ml, 270 mmol)处理, 然后在 10 分钟内, 加入 2N 的 NaOH 水溶液(251 ml)。在 5 分钟内加入 11%的过氧化物水溶液(80 ml, 247 mmol)(放热反应), 在此期间形成一种沉淀。为了促进搅拌, 再加入水(270 ml)。冷却至室温后, 接着再搅拌 1 小时, 在烧结的漏斗中收集固体, 用水洗, 然后在真空中干燥, 得到粗固体形式的 I-2A-1f(55.3 g, 79%)。

为了进行提纯, 将粗的 1-二苯甲基-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1f; 83.0 g, 268 mmol)分批加入到 1M HCl(1.3 L)中。用二氯甲烷(1 L, 接着 0.8 L)洗涤该溶液后, 混合物用 50% NaOH 水溶液(130 ml)处理, 使其 pH 达到 10。在烧结的漏斗中收集碱化形成的沉淀, 用水洗涤, 然后在真空中干燥, 得到无色固体形式的 I-2A-1f(72.9 g, 88%):

+ESI MS (M+1) 310.5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

中间体 3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-2A-1g)的制备:



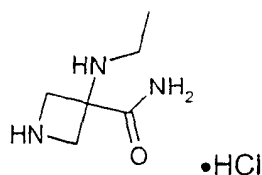
I-2A-1g

向 1-二苯甲基-3-(苄基乙基氨基)-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺盐酸盐

- (I-2A-1e; 0.66 g, 1.4 mmol)在甲醇(25 ml)中的溶液中加入 20% Pd(OH)₂/碳(30%水; 0.13 g)。将混合物放在 Parr®振荡器中,然后在室温下还原(45 psi H₂)过夜。混合物用甲醇(200 ml)稀释,通过 0.45μm 过滤片过滤,然后浓缩至一种固体。残余物用乙醚研磨,真空过滤收集,用乙醚洗涤,然后在真空中干燥,得到 I-2A-1g(298 mg, 98%):

+APCI MS (M+1) 144.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.56 (br s, 4H), 3.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

中间体 3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-2A-1g)的另一种制备方法:



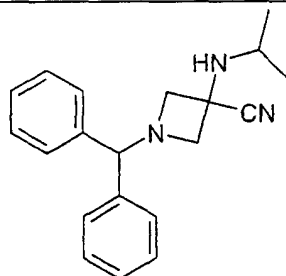
10

I-2A-1g

- 在室温下,向 1-二苯甲基-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1f; 36.1 g, 117mmol)在甲醇(560 ml)中的悬浮液中加入浓 HCl 水溶液(19.5 ml, 234 mmol),得到一透明溶液。向 20% Pd(OH)₂/碳(3.75 g)中加入甲醇(85 ml),接着加入 I-2A-1f的甲醇溶液。将混合物放在 Parr®振荡器中,然后在室温下还原(50 psi H₂) 20 小时。然后,反应通过 Celie®过滤,然后在减压下浓缩至小体积,此时析出沉淀。所得悬浮液用 MTBE(500 ml)稀释,再搅拌 1 小时,然后真空过滤收集沉淀。所得固体用 MTBE 洗涤,然后在真空中干燥,得到无色固体形式的 I-2A-1g(24.8 g, 98%)。

20

中间体 1-二苯甲基-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-1a)的制备:



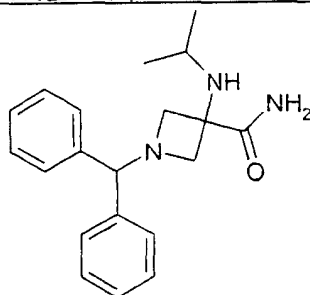
I-3A-1a

向在冰浴中冷却的 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(3.20 g, 13.5 mmol)在乙醇(100 ml)中的溶液中加入异丙胺(1.26 ml, 14.8 mmol),接着滴加浓 HCl 水

溶液(1.23 ml, 14.8 mmol)。搅拌 15 分钟后, 在 7 分钟内向该反应混合物中加入 NaCN(0.727 g, 14.8 mmol)在水(30 ml)中的溶液。然后, 将反应温热至室温并搅拌过夜。在真空中将反应浓缩至一半体积后, 将其用乙酸乙酯从饱和碳酸氢钠水溶液中萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并
5 并在真空中浓缩, 得到一种油(3.17 g), 根据 ^1H NMR 和 LCMS 判断, 其为比值为 2:1 的氰醇与酮的混合物。在室温下, 将在甲醇(17 ml)中的残余物溶液用异丙胺(2.3 mmol, 27 mmol)处理, 接着用乙酸(1.6 ml, 27 mmol)处理。搅拌 30 分钟后, 加入固体 NaCN(330 mg, 6.7 mmol), 然后将混合物加热回流过夜。在真空中将反应浓缩, 然后用乙酸乙酯从饱和碳酸氢钠水溶液中萃
10 取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后在真空中浓缩, 得到黑色泡沫形式的 I-3A-1a(3.41 g, 83%):

+APCI MS ($M+1$) 306.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.45-7.42 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 6H), 4.42 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.11 (七重峰, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

中间体 1-二苯甲基-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-1b)的制备:



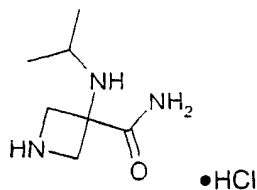
15

I-3A-1b

向在冰浴中冷却的 1-二苯甲基-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-1a; 3.40 g, 11.1 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的溶液中用滴加 H_2SO_4 (5.95 ml, 111 mmol)来处理。将反应混合物温热至室温接着搅拌过夜后, 将其在冰浴中冷却, 然后小心地用浓 NH_4OH 终止至 pH 为 11。混合物用二氯甲烷萃取, 将
20 合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩, 得到一种粗泡沫(3.3 g), 然后将其在 BiotageTM Flash 40M 柱上进行提纯, 使用含 0-2% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液, 得到褐色固体形式的标题化合物 I-3A-1b(2.32 g, 64%):

+ESI MS ($M+1$) 324.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.90 (七重峰, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

中间体 3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-3A-1c)的制备:

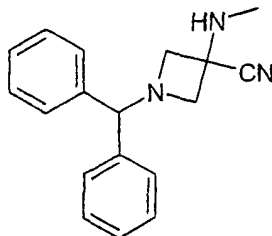


I-3A-1c

向 1-二苯甲基-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-1b; 2.28 g, 7.05 mmol)在甲醇(100 ml)中的溶液中加入 1M 的 HCl 醚溶液(14.8 ml, 14.8 mmol), 然后加入水(10 ml)。加入 20% Pd(OH)₂/碳(60%水; 1.43 g)后, 将混合物放在 Parr 振荡器上, 然后在室温下还原(50 psi H₂)过夜。混合物通过 Celte® 垫过滤, 然后在真空中浓缩。然后在真空中用甲苯(2X)、乙腈(2X)然后甲醇浓缩残余物, 得到褐色固体形式的 I-3A-1c(1.59 g, 98%):

+APCI MS (M+1) 158.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.71 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.49 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

中间体 1-二苯甲基-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-2a)的制备:

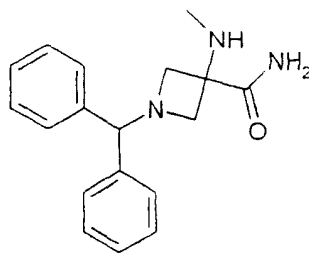


I-3A-2a

在室温下, 向 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(2.13 g, 8.98 mmol)在甲醇(17 ml)中的溶液中加入甲胺盐酸盐(1.21 g, 18.0 mmol), 然后加入乙酸(1.03 ml, 18.0 mmol)。搅拌 5 分钟后, 加入固体 KCN(1.17 g, 18.0 mmol), 然后将混合物加热到 60°C, 加热 19 小时。将反应冷却; 真空过滤收集固体产品, 用甲醇漂洗, 然后在真空中干燥, 得到无色固体形式的 I-3A-2a(2.50 g, 定量的):

+ESI MS (M+1) 278.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

中间体 1-二苯甲基-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-2b)的制备:

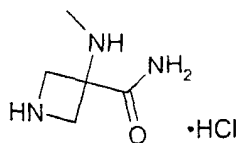


I-3A-2b

向在冰浴中冷却的 1-二苯甲基-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-2a; 2.10 g, 7.57 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的剧烈搅拌溶液中滴加 H_2SO_4 (4.0 ml, 76 mmol)来处理。将反应混合物温热至室温接着搅拌过夜后, 将其在冰浴中冷却, 然后小心地用浓 NH_4OH 终止至 pH 为 11。所得混合物用二氯甲烷萃取, 将合并的有机层进行干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩, 得到灰白色固体形式的 I-3A-2b(1.2 g, 54%):

+ESI MS (M+1) 296.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

10 中间体 3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-3A-2c)的制备:

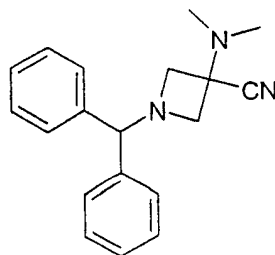


I-3A-2c

向 1-二苯甲基-3-甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-2b; 13.5 g, 45.8 mmol)在甲醇(90 ml)中的悬浮液中滴加浓 HCl 水溶液(8.0 ml, 96 mmol), 得到一均匀溶液。加入 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{碳}$ (50%水; 4.1 g)后, 将混合物放在 Parr® 振荡器上, 然后在室温下还原(50 psi H_2)7 小时。混合物通过 Celite® 垫过滤, 用大量 9:1 的甲醇/水洗涤, 然后用 9:1 的四氢呋喃/水洗涤, 直到没有产物洗脱出为止(用茚三酮染色剂测定)。然后在真空中浓缩滤液, 接着将残余物与乙醚研磨, 得到褐色固体形式的 I-3A-2c(9.3 g, 定量的):

+APCI MS (M+1) 129.9; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

20 中间体 1-二苯甲基-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-3a)的制备:

**I-3A-3a**

将在 THF(3.92 ml, 7.83 mmol)中的 2M 二甲胺溶液加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(1.43 g, 6.03 mmol)中。搅拌 5 分钟后,在室温下加入乙酸(0.450 mol, 7.83 mmol)、固体 KCN(0.510 g, 7.83 mmol)和甲醇(0.5 ml)。搅拌 5 分钟后,将混合物加热到 60℃,加热 19 小时。将反应冷却,然后用乙酸乙酯从饱和 NaHCO₃ 水溶液中萃取。将合并的萃取液干燥(Na₂SO₄),在真空中浓缩,得到泡沫形式的 I-3A-3a(1.77 g, 定量的):

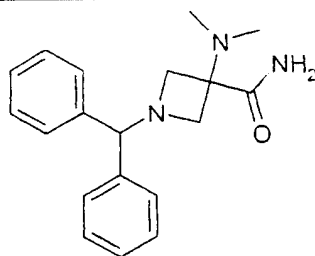
+ESI MS (M+1) 292.3; ¹H

NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 4H),

7.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J =

8.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

10 中间体 1-二苯甲基-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-3b)的制备:

**I-3A-3b**

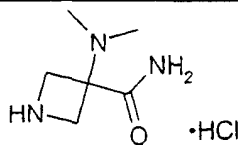
向在冰浴中冷却的 1-二苯甲基-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-腈(I-3A-3a; 1.55 g, 5.32 mmol)在二氯甲烷(30 ml)中的剧烈搅拌溶液中通过滴加 H₂SO₄(3.0 ml, 54 mmol)来处理。将反应混合物温热至室温接着搅拌过夜后,将其在冰浴中冷却,然后小心地用浓 NH₄OH 水溶液终止至 pH 为 11。混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层进行干燥(Na₂SO₄),然后浓缩。然后,在 BiotageTM Flash 40M 柱上使用含 3% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液对粗产物(产物与起始物料比为 4:1)进行提纯。然后,残余物(1.04 g)与醚研磨,得到

20 I-3A-3b(0.75 g, 45%):

+ESI MS (M+1) 310.3;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H).

中间体 3-二乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-3A-3c)的制备:

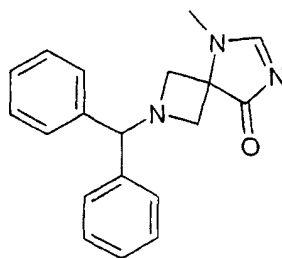


I-3A-3c

- 5 向 1-二苯甲基-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-3b; 730 mg, 2.36 mmol)在甲醇/二氯甲烷中的溶液中加入过量的 1M HCl 的乙醚溶液(5.0 ml)。在真空中除去溶剂, 接着将所得盐酸盐溶于甲醇(30 ml)中。在加入 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{碳}$ (50%水; 365)后, 将混合物放在 Parr®振荡器上, 然后在室温下还原(50 psi H_2)5 小时。反应通过 0.45 μm 过滤片过滤, 然后在真空中浓缩,
- 10 得到灰白色固体形式的 I-3A-3c(224 mg, 44%):

+APCI MS (M+1) 144.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.52 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.70 (s, 6H).

中间体 2-二苯甲基-5-甲基-2,5,7-三氮杂螺[3,4]辛-6-烯-8-酮(I-3A-4a)的制备:



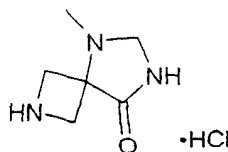
I-3A-4a

- 15 将 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(1.1 ml, 8.3 mmol)与 1-二苯甲基-3-二甲氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-3A-2b; 153 mg, 0.52 mmol)混合, 然后加热回流。3 小时后, 将悬浮液冷却, 然后用乙酸乙酯将其从饱和 NaHCO_3 水溶液中萃取。将合并的萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到固体形式
- 20 的 I-3A-4a(152 mg, 96%):

+ESI MS

(M+1) 306.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H).

中间体 5-甲基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮, 盐酸盐(I-3A-4b)的制备:

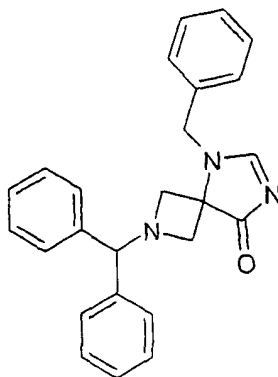


I-3A-4b

向 2-二苯甲基-5-甲基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-6-烯-8-酮(I-3A-4a; 189 mg, 0.619 mmol)在甲醇(30 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(1.3 ml)。加入 20% Pd(OH)₂/碳(50%水; 95 mg)后, 将混合物放在 Parr®振荡器上, 然后在室温下还原(50 psi H₂)5 小时。反应通过 0.45μM 过滤片过滤, 然后在真空中浓缩, 得到一种固体。用乙醚研磨, 得到灰白色固体形式的 I-3A-4b(124 mg, 94%):

+APCl MS (M+1) 142.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).

中间体 2-二苯甲基-5-苄基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-6-烯-8-酮(I-3A-5a)的制备:

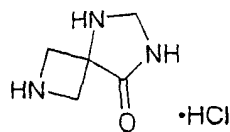


I-3A-5a

将 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(16 ml, 121 mmol)与 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1d; 3.03 g, 8.16 mmol)混合, 然后加热回流。4 小时后, 将悬浮液冷却, 然后用乙酸乙酯将其从饱和 NaHCO₃ 水溶液中萃取。合并的萃取液干燥(Na₂SO₄), 在真空中浓缩至粗固体(3.50 g)。在 BiotageTM Flash 40M 柱上进行提纯, 使用含 0-3% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液, 得到浅黄色固体形式的 I-3A-5a(1.92 g, 62%):

+ESI MS (M+1) 382.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49-7.11 (m, 13H), 5.12 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.31 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 9.6 Hz, 2H).

中间体 2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮, 盐酸盐(I-3A-5b)的制备:

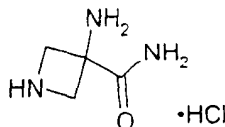


I-3A-5b

向 2-二苯甲基-5-苄基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-6-烯-8-酮(I-3A-5a; 1.83 g, 4.80 mmol)在甲醇/二氯甲烷中的溶液中加入过量的 1M HCl 的乙醚溶液(10 ml)。搅拌 10 分钟后,在真空中除去溶剂,接着将所得盐酸盐溶于甲醇(50ml)中。加入 20% Pd(OH)₂/碳(50%水; 1.1 g)后,将混合物放在 Parr®振荡器上,然后在室温下还原(50 psi H₂)22 小时。反应通过 0.45μM 过滤片过滤,然后在真空中浓缩,得到一种胶状固体。将这种物质与甲醇研磨,得到褐色固体形式的 I-3A-5b(450 mg, 47%):

+APCI MS (M+1) 127.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.51 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 4H).

中间体 3-氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺, 盐酸盐(I-3A-6a)的制备:

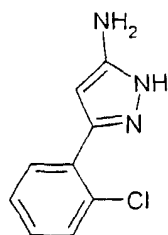


I-3A-6a

向 1-二苯甲基-3-苄基氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1d; 1.83 g, 4.80 mmol)在甲醇/二氯甲烷中的溶液中加入过量的 1M HCl 的乙醚溶液(3.5 ml)。搅拌 10 分钟后,在真空中除去溶剂,接着将所得盐酸盐溶于 10:1 的甲醇/水(55 ml)中。加入 20% Pd(OH)₂/碳(50%水; 0.37 g)后,将混合物放在 Parr®振荡器上,然后在室温下还原(50 psi H₂)23 小时。反应用甲醇(50 ml)稀释,通过 0.45μM 过滤片过滤,用甲醇(2 x 100 ml)漂洗该过滤片。将合并的甲醇溶液在真空中浓缩,与乙醚研磨,得到褐色固体形式的 I-3A-6a(262 mg, 85%):

+APCI MS (M+1) 115.8; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

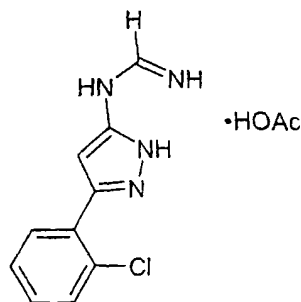
中间体 5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基胺(I-3A-9a)的制备:

**I-3A-9a**

将 2-氯苯甲酰乙腈(15.9 g, 89 mmol)和水合肼(8.9 g, 0.18 mol)在乙醇(2 ml)中的溶液加热回流 22 小时。冷却至室温后, 反应在真空中进行浓缩。将
5 残余物溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩至一种褐色油。使用含 10%乙酸乙酯的二氯甲烷, 然后变为含 5%甲醇的二氯甲烷作为洗脱液, 进行快速色谱提纯, 得到标题产物 I-3A-9a(17.3 g, 定量的):

+ESI MS (M+1) 194.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.25 (m, 4H), 5.99 (br s, 1H).

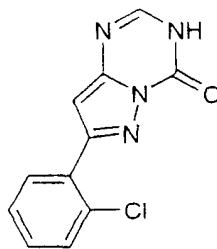
中间体 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲脒, 乙酸盐(I-3A-9b)的制备:

**I-3A-9b**

向剧烈搅拌下的饱和 Na₂CO₃ 水溶液(50 mL)和二氯甲烷(50 ml)中的溶液中加入固体甲亚胺酸乙酯(ethyl formimidate)盐酸盐(8.98 g, 82 mol)。搅拌数分钟后, 分离水层, 用另外的二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取。将合并的有机层进
15 行干燥(MgSO₄), 过滤。向搅拌下的溶液中加入在二氯甲烷(50 mL)中的 5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基胺(I-3A-9a; 5.27 g, 27 mmol), 然后向其中滴加冰醋酸(2.67 ml, 46.6 mmol)。当加入乙酸后, 开始形成一种浑浊的沉淀。搅拌过夜后, 真空过滤收集固体, 用二氯甲烷洗涤, 然后在真空中干燥, 得到固体形式的中间体 I-3A-9b(5.7 g, 75%), 其被~ 25%的相应二聚物(MW=396; 2 吡唑+1 甲脒)污染:

+APCI MS (M+1) 221.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.62-7.30 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 1.92 (s, 3H).

中间体 7-(2-氯苯基)-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]-三嗪-4-酮(I-3A-9c)的制备:

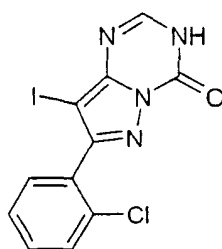


I-3A-9c

向乙醇钠的乙醇溶液(通过向搅拌下的乙醇(250 ml)中分批加入金属钠(4.2 g, 185 mmol)制得)中一次性加入 N-[5-(2-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲脒乙酸盐(**I-3A-9b**; 5.2 g, 18.5 mmol)。滴加碳酸二乙酯(17.8 ml, 148 mmol)，然后将混合物加热回流 2 小时。冷却至室温后，在真空中浓缩反应，用 3M HCl 水溶液将 pH 调节到 7，然后用乙酸乙酯从水中萃取。合并的有机层依次用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，然后在真空中浓缩至三分之一体积，此时开始形成沉淀。搅拌过夜后，真空过滤收集产物，然后在真空中干燥，
10 得到固体 **I-3A-9c**(2.61 g, 57%)。再静置 24 小时，从滤液中收集第二批的中间体(600 mg, 19%):

+ESI MS (M+1) 247.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
δ 7.97 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.92 (s, 1H).

中间体 7-(2-氯苯基)-8-碘-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-3A-9d)的制备:

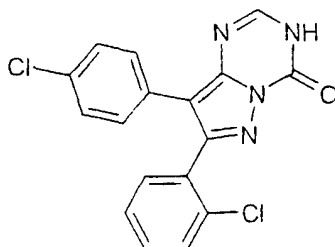


I-3A-9d

在 15 分钟内，向 7-(2-氯苯基)-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]-三嗪-4-酮(**I-3A-9c**; 2.59 g, 10.5 mmol)在氯仿(115 ml)中的冰浴冷却下的悬浮液中分批加入 N-碘代琥珀酰亚胺(2.36 g, 10.5 mmol)。搅拌 3 小时后，将反应加入到搅拌下的水和二氯甲烷中。加入饱和 Na₂S₂O₄ 水溶液直到颜色保持浅黄色为止。真空过滤收集分散在水相中的固体沉淀，然后在真空中干燥，得到固体
20 中间体 **I-3A-9d**(3.78 g, 97%): +APCI MS(M+1)372.9; ¹H NMR(400 MHz,

CD₃OD) δ 8.05(s, 1H), 7.55-7.40(m, 4H)。

中间体 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮
(I-3A-9e)的制备:

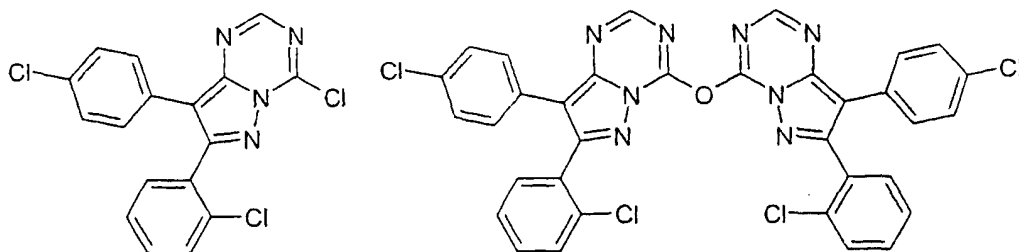


I-3A-9e

在氩气氛中, 将 7-(2-氯苯基)-8-碘-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]-三嗪-4-酮
(I-3A-9d; 500 mg, 1.34 mmol)、4-氯苯基硼酸(315 mg, 2.01 mmol)和四(三
苯基膦)钯(50 mg, 0.043 mmol)在乙醇(12 ml)和 2M Na₂CO₃ 水溶液(2.5 ml)中
10 的混合物通过抽真空然后用氩气再填充来进行脱气(3X)。混合物在 68℃加热
7 小时, 然后冷却至室温。用乙酸乙酯从水中萃取混合物, 合并的有机层用
盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩, 得到一种黑色粘性油(690 mg)。
产物用甲醇结晶, 然后真空过滤收集, 用甲醇漂洗, 得到固体形式的中间体
I-3A-9e(218 mg, 45%):

+APCI MS (M+1) 357.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02
15 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

中间体 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-3A-9f)
和 二-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]醚(I-5A-1a)的
制备:



I-3A-9f

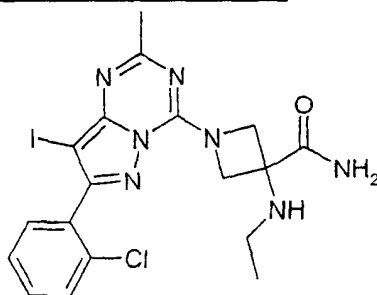
I-5A-1a

向 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-3H-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(I-3A-9e; 0.18
g, 0.51 mmol)在甲苯(5 ml)中的悬浮液中加入 POCl₃(0.78 ml, 5.1 mmol), 然
后向其中滴加二异丙基乙胺(0.13 ml, 1.0 mmol)。将混合物在 98℃加热 8 小

时, 冷却至室温, 然后在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱法进行提纯, 使用含 30-0% 己烷的二氯甲烷作为洗脱液, 得到固体形式的 I-3A-9f (58 mg, 31%) 和 I-5A-1a (85 mg, 48%)。

I-3A-9f: +APCl MS (M+1) 375.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.53 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). I-5A-1a: +APCl MS (M+1) 694.9; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56-7.28 (m, 16H).

- 5 中间体 1-[7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-6A-1a)的制备:



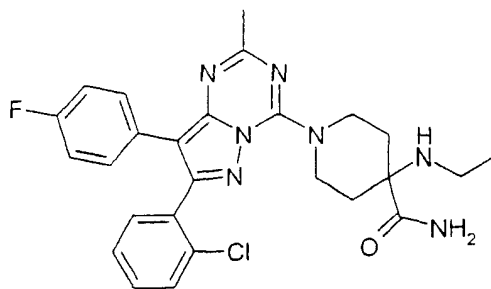
I-6A-1a

- 10 向 3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-2A-1g; 0.55 g, 2.5 mmol)和二异丙基乙胺(1.3 ml, 7.6 mmol)在 DMF(10 ml)中的溶液中加入 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-1A-1e; 0.93 g, 2.3 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液。搅拌 2 小时后, 在真空中除去二氯甲烷, 用饱和 NaHCO_3 水溶液将 pH 调节到 8, 然后用乙酸乙酯从水中萃取该混合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到一种黄色固体。
- 15 然后, 所述物质与二氯甲烷/甲醇研磨, 得到无色固体形式的 I-6A-1a (0.73 g, 62%):

+APCl MS (M+1) 512.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.24 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.81 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.69 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.13 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 1

- 20 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙氨基哌啶-4-羧酸酰胺(1A-1)的制备:



1A-1

将 1-[7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1i; 20 mg, 0.037 mmol)和 4-氟苯基硼酸(7.8 mg, 0.056 mmol)在乙醇(1.3 ml)、甲苯(1.3 ml)和 2M Na₂CO₃ 水溶液(0.3 ml)中的混合物通过抽真空然后用氮气再填充来进行脱气(3X)。加入四(三苯基膦)钯(6 mg, 0.005 mmol), 接着将混合物在 80°C 加热 5 小时。冷却至室温后, 用乙酸乙酯从水中萃取混合物, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 通过 0.45 μm 过滤片过滤, 然后在真空中浓缩, 得到粗产物(50 mg)。在 Chromatotron 上, 使用含 0-3% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液进行提纯, 得到一种浅黄色油, 其用乙醚结晶, 在真空中干燥, 得到无色固体形式的 1A-1(11 mg, 58%):

+ESI MS (M+1) 508.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.34 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 8.7 Hz), 4.70-4.58 (br m, 2H), 4.40-4.25 (br m, 2H), 2.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20-2.12 (br m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

化合物 1A-1 的盐酸盐可以使用下列方法制备:

向 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氟苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(1A-1; 10 mg, 0.020 mmol)在甲醇(1 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(0.050 ml)。搅拌 5 分钟后, 反应在真空中浓缩至一种玻璃状固体, 然后与乙醚研磨。轻轻倒出醚层, 分离出该固体沉淀, 用另外的醚(3x)洗涤, 然后在真空中干燥, 得到灰白色固体形式的 1A-1 的盐酸盐(10 mg, 90%):

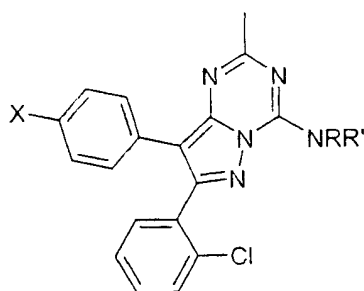
+APCl MS (M+1) 508.5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48-7.35 (m, 4H), 7.31 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.9 Hz), 5.05-4.95 (br m, 2H), 4.35-4.23 (br m, 2H), 3.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.59 (br m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

下表 1 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 1A-1 的方法,

使用合适的市购起始物质制备,使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备,或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。下面所列的化合物最初以游离碱的形式被分离,然后通常将它们转化为用于测试的相应的盐酸盐。

5

表 1

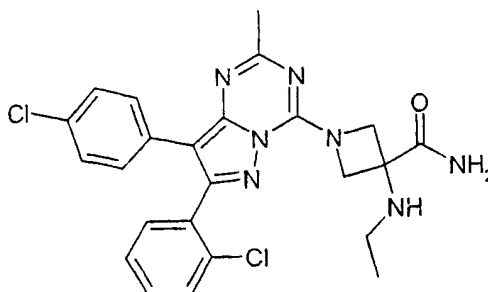


实施例号	X	-NRR'	MS (M+H)+
1A-2	Cl		524.4
1A-3	Cl		538.3

实施例 2

10

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(2A-1)的制备:

**2A-1**

在 5 分钟内,在 23℃向搅拌下的 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-2A-1b; 2.00 g, 5.13 mmol)在 DME(30 ml)中的溶液中加入二异丙基乙胺(0.940 ml, 5.36 mmol)。在一个单独的烧瓶中,在 5

分钟内, 将 3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺盐酸盐(I-2A-1h; 1.16 g, 5.37 mmol)在水((10 ml)中的溶液用二异丙基乙胺(1.90 ml, 10.8 mmol)处理。然后, 在 10 分钟内, 在保持反应温度低于 28℃的同时, 将所述的水溶液加入到所述的 DME 溶液中。2 小时后, 在 5 分钟内加入水(20 ml), 从反应中析出一种橙色固体。过滤收集固体产品, 用另外的水洗涤, 然后通过抽真空风干样品, 得到灰白色固体形式的 2A-1(2.15 g, 84%):

+ESI MS (M+1) 496.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.35 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.14 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.77 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

化合物 2A-1 的盐酸盐可以使用下列方法制备:

向 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(2A-1; 100 mg, 0.201 mmol)在甲醇(2 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(0.20 ml)。搅拌 15 分钟后, 反应在真空中浓缩至一种泡沫。该固体与 95/5 乙醚/乙醇(2 mL)研磨, 然后搅拌过夜。轻轻倒出上清液, 固体用另外的醚漂洗, 分离后的固体在真空中进行干燥, 得到无色固体形式的 2A-1 的盐酸盐(98 mg, 91%):

+ESI MS (M+1) 496.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48-7.36 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

化合物 2A-1 的苯磺酸盐可以使用下列方法制备:

将 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(2A-1; 0.50 g, 1.01 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的溶液通过中等烧结的玻璃漏斗过滤, 除去细微的悬浮固体。所述溶液在真空中浓缩至一种橙色油, 然后再溶解在二氯甲烷(10 ml)中。分批加入苯磺酸(153 mg, 0.87 mmol), 得到一种浅绿色混合物, 其通过棉花塞过滤, 得到一种无色溶液。搅拌过夜后生成一种沉淀。将混合物冷却至 0℃, 再搅拌 1 小时, 然后在烧结的玻璃漏斗中收集该固体, 在真空中干燥后, 得到无色固体形式的 2A-1 的苯磺酸盐(515 mg, 90%):

+ESI MS (M+1) 496.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 9H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.5-4.5 (v br m, 4H), 3.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

在 75°C 将 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺的苯磺酸盐(1.20 g, 1.83 mmol)在乙腈(24 ml)和水(0.62 ml)中的悬浮液再浆化 16 小时。冷却混合物, 在室温下再
5 搅拌 8 小时。在烧结的玻璃漏斗中收集该固体, 在真空中干燥后, 得到无色固体形式的 2A-1 的苯磺酸盐(1.08 mg, 90%)。

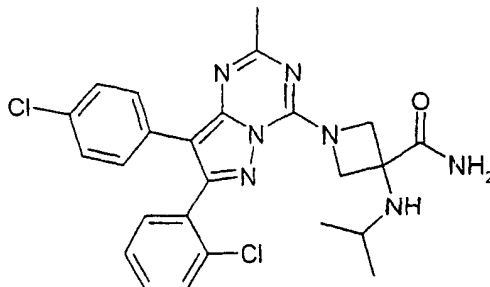
化合物 2A-1 的甲磺酸盐可以使用下列方法制备:

向 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-
10 乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(2A-1; 75 mg, 0.15 mmol)在乙腈(5ml)中的悬浮液中滴加甲磺酸在乙腈(1M, 0.16 ml)中的溶液。搅拌过夜后, 在烧结的玻璃漏斗中收集沉淀(86 mg)。将固体再悬浮在 20:1 异丙醚/水(4 ml)中, 然后在 60°C 搅拌过夜。冷却后, 在烧结的玻璃漏斗中收集沉淀, 然后在真空中在 56°C 干燥过夜, 得到无色固体形式的 2A-1 的甲磺酸盐(83 mg, 93%):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.38 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.23-3.15 (br m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s,
15 3H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 3

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(3A-1)的制备:



3A-1

向 3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺盐酸盐(I-3A-1c; 72 mg, 0.361mmol)和 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-2A-1b; 102 mg, 0.261 mmol)在二氯甲烷(1.3 ml)中的混合物中滴加二异丙基乙胺

(0.16 ml, 0.91 mmol)。搅拌 90 分钟后, 该反应用二氯甲烷从饱和 NaHCO_3 水溶液中萃取。干燥合并的萃取液(MgSO_4), 在真空中浓缩, 然后在 BiotageTM Flash 12M 柱上, 使用含 0-5% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液进行提纯。所得固体与甲醇研磨, 然后在真空中干燥, 得到无色固体形式的 3A-1 (104 mg, 78%):
 +ESI MS (M+1) 510.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.47-7.34 (m, 6H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.22 (br m, 1H), 4.73 (br m, 2H), 4.18 (br m, 1H), 3.11 (七重峰, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

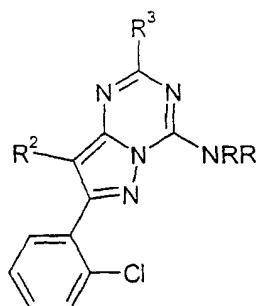
化合物 3A-1 的盐酸盐可以使用下列方法制备:

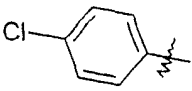
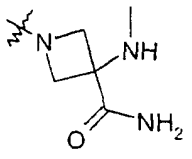
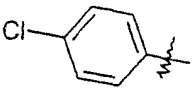
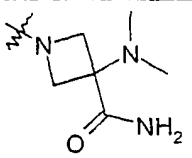
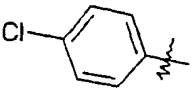
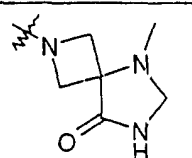
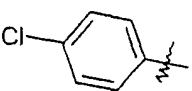
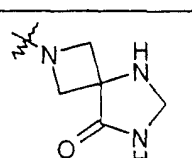
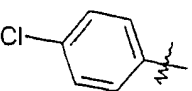
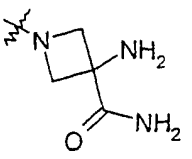
向 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并-[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-异丙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(3A-1; 104 mg, 0.204 mmol)在二氯甲烷(7 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(0.22 ml)。搅拌 10 分钟后, 开始析出沉淀。混合物在真空中浓缩, 得到灰白色固体形式的 3A-1 的盐酸盐 (106 mg, 96%):

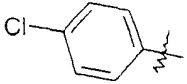
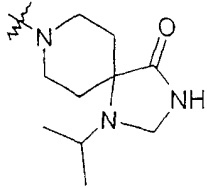
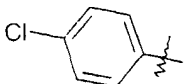
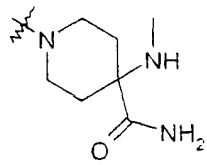
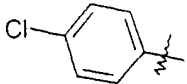
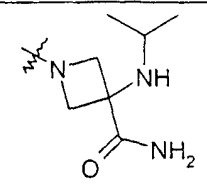
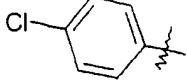
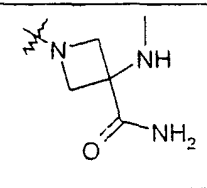
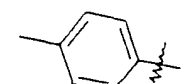
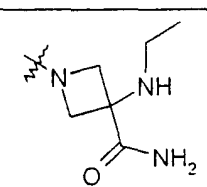
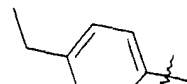
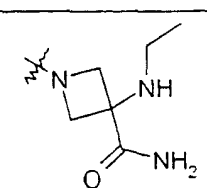
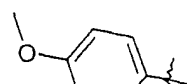
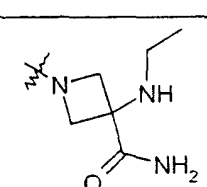
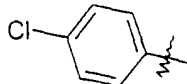
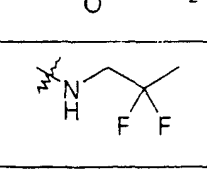
+ESI MS (M+1) 510.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.37 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.71 (七重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

下表 2 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 3A-1 的方法, 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。下面所列的化合物最初以游离碱的形式被分离, 然后通常将它们转化为用于测试的相应的盐酸盐。

表 2

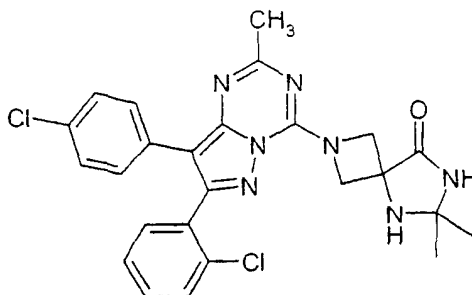


实施例号	R ²	R ³	-NRR'	MS (M+H) ⁺
3A-2		CH ₃		482.1
3A-3		CH ₃		496.2
3A-4		CH ₃		494.2
3A-5		CH ₃		480.1
3A-6		CH ₃		468.1

实施例号	R ²	R ³	-NRR'	MS (M+H) ⁺
3A-7		CH ₃		550.2
3A-8		CH ₃		510.1
3A-9		H		496.2
3A-10		H		468.0
3A-11		CH ₃		476.3
3A-12		CH ₃		490.3
3A-13		CH ₃		492.2
3A-14		CH ₃		448.0

实施例 4

2-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-6,6-二甲基-2,5,7-三氮杂螺[3.4]辛-8-酮(4A-1)的制备:



4A-1

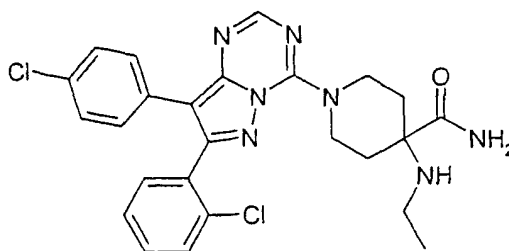
向 3-氨基-1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(3A-6; 27 mg, 0.057 mmol)和 2,2-二甲氧基丙烷(0.75 ml, 6.1 mmol)在甲苯(1.3 ml)中的混合物中加入乙酸(5 滴)。在回流下搅拌 18 小时后, 将反应冷却, 然后用乙酸乙酯将其从饱和 NaHCO_3 水溶液中萃取。合并的萃取液干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 然后在 BiotageTM Flash 12S 柱上进行提纯, 使用含 0-5% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液, 在真空中干燥, 得到灰白色固体形式的 4A-1(16 mg, 55%):

+ESI MS ($M+1$) 508.1; ^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 4H), 4.92 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

实施例 5

1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(5A-1)的制备:



5A-1

向 4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(I-1A-1h; 25 mg, 0.15 mmol)在二甲基甲酰胺(1.5 ml)中的混合物中加入二异丙基乙胺(0.032 ml, 0.18 mmol), 然后分批加入二-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]醚(I-5A-1a; 85 mg, 0.12 mmol)。搅拌过夜后, 反应用乙酸乙酯从水中进行萃取。合并的萃取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 然后在 Chromatotron 上, 使用 8-7/2/0.02 的二氯甲烷/乙酸乙酯/乙酸作为洗脱液进行

提纯。所得固体用乙酸乙酯从饱和 NaHCO_3 水溶液中萃取,然后将合并的萃取液用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),在真空中浓缩,得到固体 5A-1(55 mg, 88%):

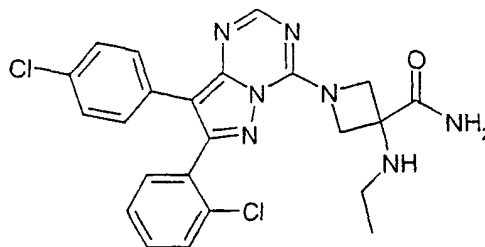
+APCl MS ($M+1$) 510.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-8.12 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.30-4.58 (v br m, 2H), 4.45-4.32 (v br m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 3H).

化合物 5A-1 的盐酸盐可以使用下列方法制备:

- 5 向 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸酰胺(5A-1; 52 mg, 0.10 mmol)在甲醇(1.5 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(0.10 ml)。搅拌 30 分钟后,混合物在真空中浓缩,残余物用乙醚研磨,得到固体形式的 5A-1 的盐酸盐(46 mg, 83%):

+ESI MS ($M+1$) 510.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.21 (m, 1H), 7.52-7.32 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.35-4.23 (br m, 2H), 3.05 (br q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.11 (br t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H).

- 10 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(5A-2)的制备:

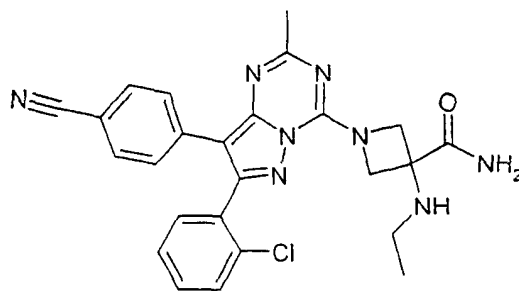


5A-2

- 15 使用类似于上面描述的合成化合物 5A-1 的方法制备 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸(5A-2)。该化合物最初以游离碱的形式被分离,然后转化为用于测试的相应盐酸盐: +APCl MS($M+1$)482.1。

实施例 6

- 20 1-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(6A-1)的制备:

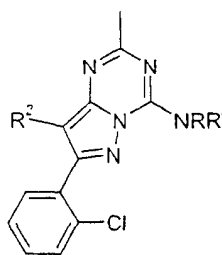
**6A-1**

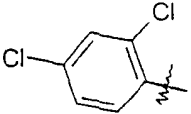
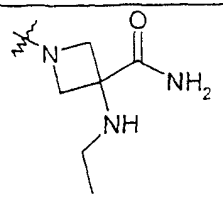
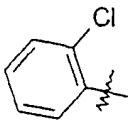
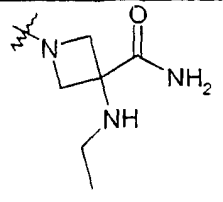
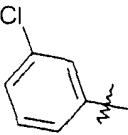
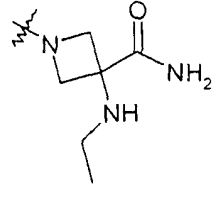
向 1-[7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-乙氨基
 氮杂环丁烷-3-羧酸酰胺(I-6A-1a; 50 mg, 0.098 mmol)和 4-氰基苯基硼酸(22
 5 mg, 0.15 mmol)在二噁烷(0.8 ml)和 2M Na₂CO₃ 水溶液(0.2 ml)中的混合物中
 通入氮气。加入四(三苯基膦)钯(12.5 mg, 0.01mmol), 接着将混合物在 68℃
 加热 4 天。冷却至室温后, 用氯仿从水中萃取混合物, 合并的有机层用盐水
 洗涤, 干燥(MgSO₄), 然后在真空中浓缩, 得到粗产物。在 Combiflash 上,
 使用含 0.4% 甲醇/1% 氢氧化铵水溶液的氯仿作为洗脱液进行提纯, 得到固体
 10 **6A-1**(23 mg, 48%): +ESI MS(M+1)487.1;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7
 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H),
 5.30 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (br d, *J* = 9.5 Hz,
 1H), 4.18 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.17 (t,
J = 7.0 Hz, 3H).

0

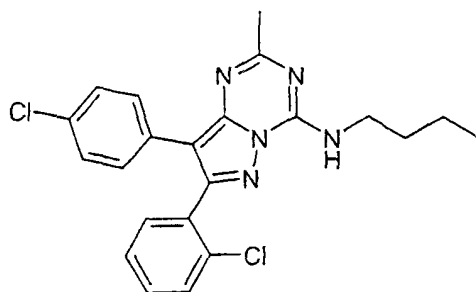
下表 3 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 **6A-1** 的方法,
 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制
 备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。为了制备化合物 **6A-4**,
 15 在二甲氧基乙烷中使用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II), 二氯甲烷
 络合物作为催化剂过夜进行 Pd 调节的偶联反应。

表 3

实施例号	R ²	-NRR'	MS (M+H) ⁺
6A-2			532.0
6A-3			496.1
6A-4			496.1

实施例 7

丁基-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-胺(7A-1)的制备:



7A-1

向丁胺(0.17 ml, 0.15 mmol)和二异丙基乙胺(0.037 ml, 0.21 mmol)在 DMF(0.75 ml)中的混合物中加入 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-2A-1b; 54 mg, 0.14 mmol)在 DMF(1.3 ml)中的溶液。

10 搅拌 40 小时后, 向反应中滴加水来处理, 直到形成沉淀为止。搅拌数小时后, 真空过滤收集所得固体, 然后用水和少量异丙醇洗涤, 得到固体 7A-1(46 mg, 77%):

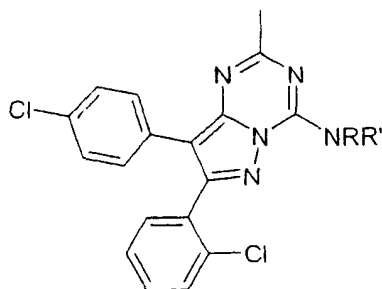
+APCl MS (M+1) 426.2; ¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.30 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (四重峰, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

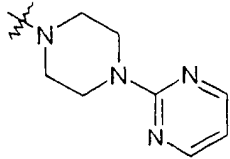
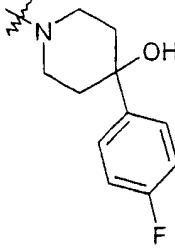
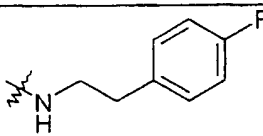
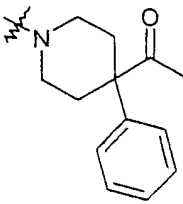
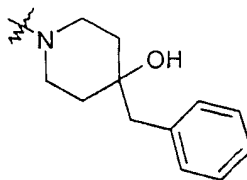
下表4中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 7A-1 的方法，使用合适的市购起始物质制备，使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备，或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。

表 4

5

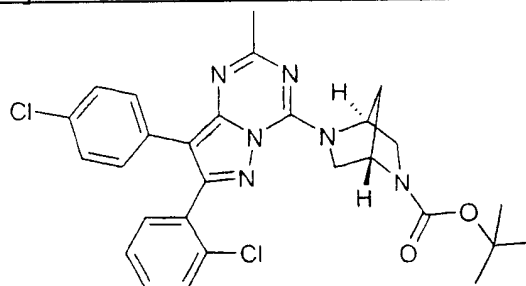


实施例号	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-2		440.1
7A-3		453.1
7A-4		477.1
7A-5		483.1

实施例号	-NRR'	MS (M+H)+
7A-6		517.4
7A-7		548.1
7A-8		492.4
7A-9		556.2
7A-10		544.5

实施例 8

5 (1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(8A-1)的制备:



8A-1

向 2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(78 mg, 0.40 mmol)和二异丙

基乙胺(0.094 ml, 0.52 mmol)在二氯甲烷(2.5 ml)中的混合物中分批加入 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-2A-1b; 135 mg, 0.35 mmol)。搅拌过夜后, 反应在真空中浓缩至二分之一体积, 然后在 BiotageTM Flash 12M 柱上, 使用含 0-3% 乙酸乙酯的二氯甲烷作为洗脱液进行

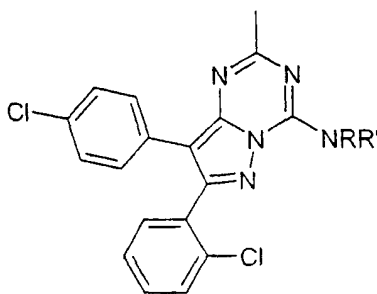
5 提纯, 得到固体 8A-1(200 mg, 定量的):

+APCl MS (M+1) 551.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 7.50-7.34 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-1.99 (br m, 2H), 1.50-1.40 (m, 9H).

下表 5 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 8A-1 的方法, 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。下面所列的化合物最初以游离碱的形式被分离, 然后通常将它们转化为用于测试的相应的盐酸盐。

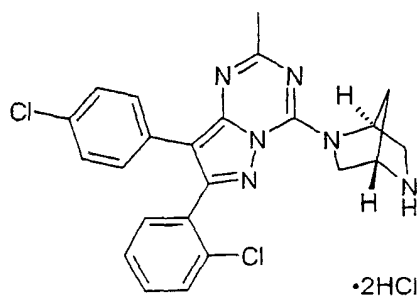
表 5



实施例号	-NRR'	MS (M+H)+
8A-2		466.4
8A-3		452.0
8A-4		412.1

实施例 9

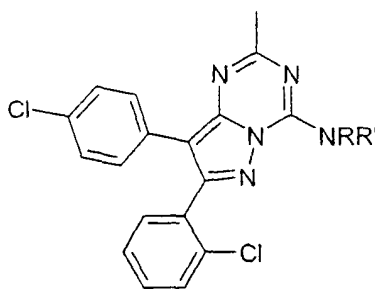
7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪盐酸盐(9A-1)的制备:

**9A-1**

向(1S,4S)-5-[7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(8A-1; 200 mg, 0.36 mmol) 5 在二氯甲烷(3 ml)和甲醇(3 ml)中的溶液中加入 1M HCl 的乙醚溶液(1.8 ml, 1.8 mmol)。搅拌过夜后, 反应在真空中浓缩, 然后与乙醚研磨, 得到固体 9A-1(180 mg, 96%):

+ESI MS (M+1) 451.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48-7.36 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

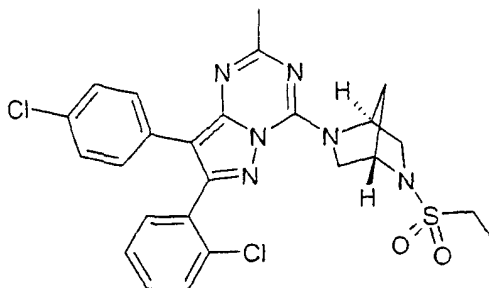
下表6中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 9A-1 的方法, 10 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。

表 6

实施例号	-NRR'	MS (M+H)+
9A-2		439.2
9A-3		451.3

实施例 10

(1S,4S)-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基-4-[5-(乙磺酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(10A-1)的制备:



5

10A-1

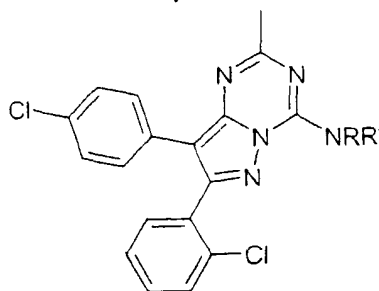
向(1S,4S)-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪, 盐酸盐(9A-1; 24.3 mg, 0.0463 mmol)在二氯甲烷(1ml)中的悬浮液中加入二异丙基乙胺(0.028 ml, 0.16 mmol), 接着加入0.56 M 乙磺酰氯的二氯甲烷溶液(0.1 ml, 0.056 mmol)。搅拌过夜后, 将反应直接装填到 Biotage™ Flash 12S 柱上, 使用含 0-20% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液进行提纯, 得到固体 10A-1(18 mg, 72%):

+ESI MS (M+1)

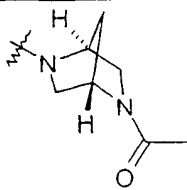
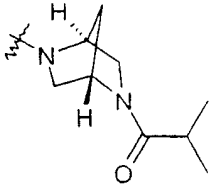
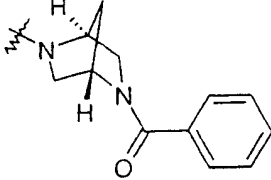
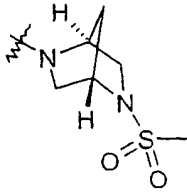
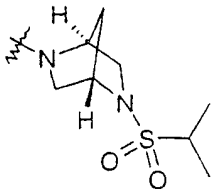
543.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.36 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (br s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.21 (br m, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

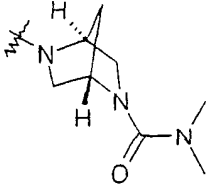
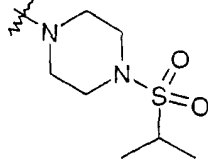
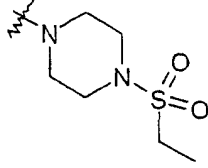
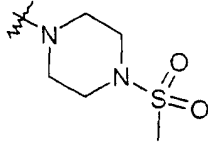
下表 7 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 10A-1 的方法, 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。化合物 10A-9 和 10A-10 最初以游离碱的形式被分离, 然后将它们转化为用于测试的相应的盐酸盐。

表 7



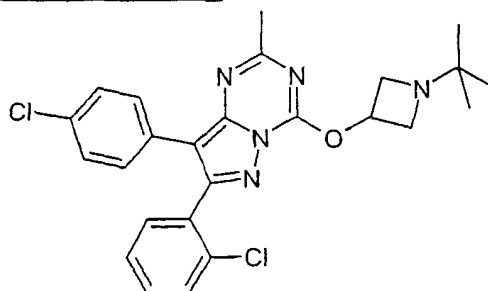
20

实施例号	-NRR'	MS (M+H)+
10A-2		493.4
10A-3		521.4
10A-4		555.4
10A-5		529.3
10A-6		557.3

实施例号	-NRR'	MS (M+H)+
10A-7		543.3
10A-8		545.4
10A-9		531.4
10A-10		517.4

实施例 11

4-(1-叔丁基氮杂环丁烷-3-基氧基)-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(11A-1)的制备:



11A-1

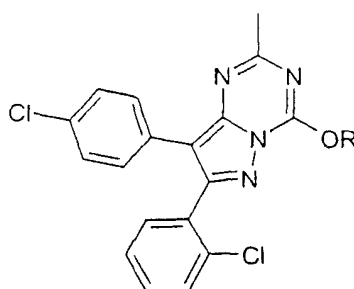
向 1-叔丁基氮杂环丁烷-3-醇(19 mg, 0.15mmol)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(11 mg, 0.10mmol)和二异丙基乙胺(0.026 ml, 0.15 mmol)在四氢呋喃(1 ml)中的溶液中分批加入 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪(I-2A-1b; 39 mg, 0.10 mmol)。搅拌 2 天后, 反应在真空中浓缩, 残余物在 Biotage™ Flash 12S 柱上, 使用含 20-40%乙酸乙酯的己烷作为洗脱液进行提纯, 得到固体 11A-1(25 mg, 52%):

+APCl MS (M+1) 482.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.42 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.58 (五重峰, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

下表 8 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 11A-1 的方法, 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。

5

表 8

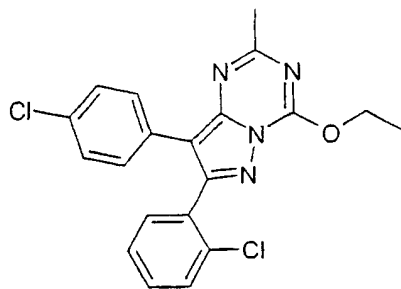


实施例号	-OR	MS (M+H)+
11A-2		508.4
11A-3		468.4
实施例号	-OR	MS (M+H)+
11A-4		530.2

10

实施例 12

7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (12A-1) 的制备:



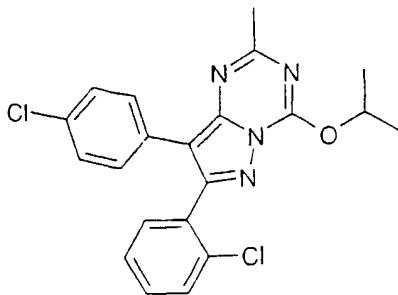
12A-1

向 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (I-2A-1b; 20 mg, 0.051 mmol) 在乙醇(1 ml)中的溶液中分批加入 NaH(在油中的 60%分散体, 2 mg, 0.05 mmol)。搅拌 6 小时后, 反应在真空中浓缩。将残余物重新溶解在二氯甲烷中, 通过 0.45 μ m 过滤片过滤, 然后浓缩得到固体 12A-1(18 mg, 88%):

+APCI MS (M+1) 399.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.37 (m, 6H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例 13

10 7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-异丙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (13A-1) 的制备:



13A-1

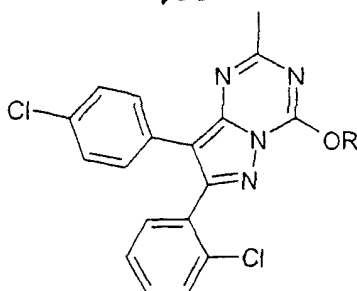
向 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (I-2A-1b; 150 mg, 0.384 mmol) 在异丙醇(5ml)中的悬浮液中加入固体 NaHCO_3 (129 mg, 1.5 mmol), 接着将混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。冷却后, 过滤收集悬浮固体(150 mg), 在真空中浓缩滤液, 得到固体(95 mg)。将悬浮固体用乙酸乙酯从饱和 NaHCO_3 水溶液中萃取, 干燥有机层(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到一种固体。然后, 将合并的固体在使用含 0-10% 乙酸乙酯的己烷的 BiotageTM Flash 12M 柱上进行提纯, 得到灰白色固体形式的 13A-1(91 mg, 60%):

+ESI MS (M+1) 413.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.34 (m, 6H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.73 (七重峰, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

下表 9 中所列的化合物使用类似于上面所述的合成化合物 13A-1 的方法, 使用合适的市购起始物质制备, 使用本领域一般技术人员公知的制备方法制备, 或以与上述制备其它中间体相似的方法进行制备。

5

表 9

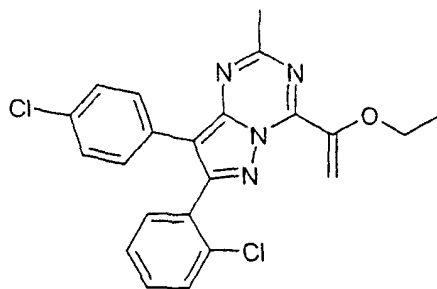


实施例号	-OR	MS (M+H)+
13A-2		413.4
13A-3		427.4

实施例 14

7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡唑并

10 [1,5-a][1,3,5]三嗪(14A-1)的制备:

**14A-1**

向 4-氯-7-(2-氯苯基)-8-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (I-2A-1b; 100 mg, 0.257mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(15 mg, 0.013mmol)在 15 DMF(0.8 ml)中的混合物中加入在 DMF(1.5ml)中的三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(130 mg, 0.36mmol)。通过抽真空并再填充氮气来将反应脱气(3X)。在氮气中在 100℃加热 1 小时后, 将反应冷却, 然后将反应用乙酸乙酯从水中萃取。有机层依次用 1/2 饱和盐水和盐水洗涤。干燥(MgSO_4)后, 混合物在真

空中浓缩,接着在使用含 10%乙酸乙酯的己烷的 Biotage™ Flash 12M 柱上进行提纯,得到固体产物 14A-1(53 mg, 49%):

+APCI MS (M+1) 425.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ
7.50-7.38 (m, 6H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

药理学试验

- 5 在本发明的实践中,本发明化合物的实用性可以通过下述至少一种方案中的活性来证实。在下述方案中使用下列缩写。

BSA-牛血清白蛋白

DMSO-二甲亚砜

EDTA-乙二胺四乙酸

- 10 PBS-磷酸盐缓冲盐水

EGTA-乙二醇-双(β-氨基乙醚)N,N,N',N'-四乙酸

GDP-鸟苷二磷酸

sc-皮下

po-口服

- 15 ip-腹腔内

icv-脑室内

iv-静脉内

[³H]SR141716A-放射性标记的 N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酰胺盐酸盐可以从 Amersham Biosciences, Piscataway, NJ 处获得。

[³H]CP-55940-放射性标记的 5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羟基-2-(3-羟基丙基)-环己基]-苯酚可以从 NEN Life Science Products, Boston, MA 处获得。

AM251-N-(哌啶-1-基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-碘苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酰胺可以从 Tocris™, Ellisville, MO 处获得。

- 25 在上面实施例部分中所列的所有化合物都在下面 CB-1 受体结合试验中进行测试。所述的化合物提供在 0.1 nM-590 nM 范围内的结合活性。然后,将那些活性 < 20 nM 的化合物在 CB-1 GTPγ[³⁵S]结合试验中以及在下述生物学结合试验部分中的 CB-2 结合试验中进行测试。然后,将所选择的化合物

使用一种或多种在下面生物学功能性试验部分中所述的功能性试验进行体内测试。

体外生物测定

用于测定 CB-1 和 CB-2 结合性质以及大麻素受体配体药理学活性的生物测定系统由 Roger G. Pertwee 在 "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664(1999) 以及在 WO 92/02640(1990 年 8 月 8 日提交的美国专利申请号 07/564,075, 在此引入作为参考)中描述。

下列试验用来测定化合物抑制 [^3H]SR141716A(选择性放射性标记的 CB-1 配体)和 [^3H]5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羟基-2-(3-羟基丙基)-环己基]-苯酚 ([^3H]CP-55940; 放射性标记的 CB-1/CB-2 配体)与它们各自受体结合的情况。

大鼠 CB-1 受体结合方案

将 PelFreeze 脑(可以从 Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas 处获得)切碎, 放入组织制备缓冲液(5 mM TrisHCl, pH=7.4 以及 2 mM EDTA)中, 高速匀浆(polytroned)并在冰中保存 15 分钟。然后, 将所述的匀浆在 4°C 以 1,000 X g 旋转 5 分钟。回收上清液并在 4°C 以 100,000 X G 离心 1 小时。然后, 将所述的粒状沉淀物再悬浮在每个脑所使用的 25 ml TME(25 mM Tris, pH=7.4, 5 mM MgCl_2 和 1 mM EDTA)中。进行蛋白质试验, 向该试验中加入 200 μl 的组织总计 20 μg 。

所述的测定化合物在药物缓冲液(0.5% BSA, 10% DMSO 和 TME)中进行稀释, 然后向深孔聚丙烯板中加入 25 μl 所述的稀释液。 [^3H]SR141716A 在配体缓冲液(0.5% BSA 加 TME)中进行稀释, 然后向该板中加入 25 μl 稀释液。使用 BCA 蛋白质试验来确定合适的组织浓度, 然后在合适的浓度下将 200 μl 大鼠脑组织加入到该板中。盖上板, 放入培养箱中在 20°C 培养 60 分钟。培养结束时, 将 250 μl 终止缓冲液(5% BSA 加 TME)加入到所述的反应板中。然后通过 Skatron 将所述板采集到预浸在 BSA(5 mg/ml)加 TME 中的 GF/B 过滤垫(filtermats)上。每一滤膜(filter)洗涤两次。将滤膜干燥过夜。在早上, 将该滤膜在 Wallac BetaplateTM 计数器(可以从 PerkinElmer Life SciencesTM, Boston, MA 处获得)上进行计数。

人 CB-1 受体结合方案

将用 CB-1 受体 cDNA(从 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut 处

获得)转染的人胚肾 293(HEK 293)细胞采集到均化缓冲液(10 mM EDTA, 10 mM EGTA, 10 mM 碳酸氢钠, 蛋白酶抑制剂; pH=7.4)中, 接着用杜恩斯匀浆器(Dounce Homogenizer)匀浆。然后, 将所述的匀浆在 4°C 以 1,000 X g 旋转 5 分钟。回收上清液并在 4°C 以 25,000 X G 离心 20 分钟。然后, 将所述的粒状沉淀物再悬浮在 10 ml 均化缓冲液中, 在 4°C 以 25,000 X G 再旋转 20 分钟。然后, 将所述的最终粒状沉淀物再悬浮在 1 ml TME(含 5 mM MgCl₂ 和 1 mM EDTA 的 25 mM Tris 缓冲液(pH=7.4))中。进行蛋白质试验, 向该试验中加入 200 µl 的组织总计 20 µg。

所述的测定化合物在药物缓冲液(0.5% BSA, 10% DMSO 和 TME)中进行稀释, 然后向深孔聚丙烯板中加入 25 µl 该稀释液。[3H]SR141716A 在配体缓冲液(0.5% BSA 加 TME)中进行稀释, 然后向该板中加入 25 µl 该稀释液。盖上板, 放入培养箱中在 30°C 培养 60 分钟。培养结束时, 将 250 µl 终止缓冲液(5% BSA 加 TME)加入到所述的反应板中。然后通过 Skatron 将所述板采集到预浸在 BSA(5 mg/ml)加 TME 中的 GF/B 过滤垫上。每一过滤器洗涤两次。将过滤器干燥过夜。在早上, 将该过滤器在 Wallac BetaplateTM 计数器(可以从 PerkinElmer Life SciencesTM, Boston, MA 处获得)上进行计数。

CB-2 受体结合方案

将用 CB-2 cDNA(从 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut 处获得)转染的中国仓鼠卵巢-K1(CHO-K1)细胞采集到组织制备缓冲液(含 2 mM EDTA 的 5 mM 三-HCl 缓冲液(pH=7.4))中, 高速匀浆(polytroned)并在冰中保存 15 分钟。然后, 将所述的匀浆在 4°C 以 1,000 X g 旋转 5 分钟。回收上清液并在 4°C 以 100,000 X G 离心 1 小时。然后, 将所述的粒状物再悬浮在每个脑所使用的 25 ml TME(含 5 mM MgCl₂ 和 1 mM EDTA 的 25 mM Tris 缓冲液(pH=7.4))中。进行蛋白质试验, 向该试验中加入 200 µl 的组织总计 10 µg。

所述的测定化合物在药物缓冲液(0.5% BSA, 10% DMSO 和 80.5% TME)中进行稀释, 然后向深孔聚丙烯板中加入 25 µl 该稀释液。[3H]CP-55940 在配体缓冲液(0.5% BSA 和 99.5% TME)中进行稀释, 然后以 1 nM 的浓度向每个孔中加入 25 µl 该稀释液。使用 BCA 蛋白质试验来确定合适的组织浓度, 然后在合适的浓度下将 200 µl 所述组织加入到该板中。盖上板, 放入培养箱中在 30°C 培养 60 分钟。培养结束时, 将 250 µl 终止缓冲液(5% BSA 加 TME)加入到所述的反应板中。然后, 通过 Skatron format 将所述板采集到预浸在

BSA(5 mg/ml)加 TME 中的 GF/B 过滤垫上。每个过滤器洗涤两次。将过滤器干燥过夜。然后, 在 Wallac Betaplate™ 计数器上对该过滤器进行计数。

CB-1 GTP γ [³⁵S]结合试验

通过用人 CB-1 受体 cDNA 稳定转染的 CHO-K1 细胞制备膜。Bass 等人在 "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," Molecular Pharmacology, 50, 709-715(1996)中描述了由细胞制备膜的方法。GTP γ [³⁵S]结合试验在 96 孔 FlashPlate™ format 中进行, 一式两份, 每孔使用 100 pM GTP γ [³⁵S]和 10 μ g 膜, 试验缓冲液由 50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 mM MgCl₂, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30 μ M GDP, 0.1% 牛血清白蛋白及其下列蛋白酶抑制剂组成: 100 μ g/ml 杆菌肽、100 μ g/ml 苜蓿、5 μ g/ml 抑肽酶、5 μ g/ml 亮肽素。然后, 使用不断增加浓度的拮抗剂(10^{-10} M 至 10^{-5} M), 将该试验混合物培养 10 分钟, 并用大麻素激动剂 CP-55940(10 μ M)攻击(challenged)。试验在 30℃ 进行 1 小时。然后, 将所述的 FlashPlates™ 以 2000Xg 离心 10 分钟。然后, 使用 Wallac Microbeta 确定刺激 GTP γ [³⁵S]结合的数量。使用 Graphpad 的 Prism™ 计算 EC₅₀ 值。

在不存在激动剂的情况下测定反向激动。

基于 CB-1 FLIPR 的功能性试验方案

CHO-K1 细胞与人 CB-1 受体 cDNA(从 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut 处获得)进行共转染, 然后使用混杂 G-蛋白 G16 进行此试验。提前 48 小时以 12500 细胞每孔的密度在涂有胶原的 384 孔黑清(black clear)试验板上平铺细胞。细胞在含 2.5 mM probenecid 和聚氧丙烯酸(pluronic acid)(0.04%)的 DMEM(Gibco)中与 4 μ M Fluo-4 AM(分子探针)一起培养 1 小时。然后, 用 HEPES-缓冲盐水(含 probenecid; 2.5 mM)将板洗涤 3 次以除去剩余的染料。20 分钟后, 将板分别加入到 FLIPR 中, 在 80 秒内持续监测荧光含量。基线的 20 秒后, 同时向所有的 384 个孔中加入化合物。试验一式三份进行, 得到 6 点浓度-响应曲线。接着用 3 μ M WIN 55,212-2(激动剂)攻击拮抗剂化合物。使用 Graph Pad Prism 分析数据。

反激动剂的检测

使用完整细胞的下列环状-AMP 试验方案来测定反激动剂活性。

将细胞以 10,000-14,000 细胞每孔的密度以及以 100 μ l 每孔的浓度平铺在 96 孔板中。所述板在 37℃ 培养箱中培养 24 小时。除去培养基, 加入没有

血清的培养基(100 μ l)。然后, 将所述板在 37°C 培养 18 小时。

向每个孔中加入含 1 mM IBMX 的无血清培养基, 接着加入 10 μ l 以 10X 稀释在含 0.1% BSA 的 PBS 中的测定化合物(1:10 的储备液(在 DMSO 中的 25 mM 化合物)在 50% DMSO/PBS 中)。在 37°C 培养 20 分钟后, 加入 2 μ M 的毛喉素, 然后在 37°C 再培养 20 分钟。除去培养基, 加入 100 μ l 0.01 N HCl, 然后在室温下培养 20 分钟。细胞溶胞产物(75 μ l)连同 25 μ l 试验缓冲液(以 FlashPlateTM cAMP 试验试剂盒的形式由 NEN Life Science Products Boston, MA 提供)一起加入到 Flashplate 中。根据试剂盒的方案加入 cAMP 标准和 cAMP 示踪剂。然后, 将所述 flashplate 在 4°C 培养 18 小时。抽取孔中物质并在闪烁计数器中进行计数。

体内生物测定

现已表明, 大麻素激动剂例如 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)和 CP-55940 对小鼠的四种特征性行为产生影响, 集体称为 Tetrad。关于这些行为的描述, 参见: Smith, P.B., 等人在 "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219-227(1994) 和 Wiley, J., 等人在 "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats, "Eur. J. Pharmacol., 276(1-2), 49-54(1995)中的描述。在下面所述的运动能力(locomotor activity)、僵住症、体温过低和热板(hot plate)试验中这些活性的反转提供了 CB-1 拮抗剂体内活性筛选。

所有数据单独由激动剂使用下式以 % 反转表示: (CP/激动剂-赋形剂/激动剂)/(赋形剂/赋形剂-赋形剂/激动剂)。负数表示激动剂活性或非拮抗剂活性的增强作用。正数表示具体测试活性的反转。

运动能力

用测试化合物(sc、po、ip 或 icv)对雄性 ICR 小鼠(n=6; 17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA)进行预处理。十五分钟后, 用 CP-55940(sc)对小鼠进行攻击。激动剂注射二十五分钟后, 将小鼠放入干净的含干净木刨花的丙烯酸笼(431.8 cm x 20.9 cm x 20.3 cm)中。让受试者熟悉环境总共约 5 分钟, 通过安装在笼顶部的红外线运动检测器(可以从 Coulbourn InstrumentsTM, Allentown, PA 处获得)记录活性。通过计算机收集数据并以"运动单位"表示。

僵住症

- 用测试化合物(sc、po、ip 或 icv)对雄性 ICR 小鼠(n=6; 新来时 17-19 g)进行预处理。十五分钟后, 用 CP-55940(sc)对小鼠进行攻击。注射后第九十分钟, 将小鼠放在一个 6.5 cm 与约 12 英寸高的环架相连的钢环上。该环以横向安装, 小鼠用前爪和后爪抓住边缘悬在环隙中。在 3 分钟内, 记录小鼠保持完全不动(呼吸运动除外)的持续时间。

数据以固定等级的百分比表示。该等级通过小鼠保持不动的秒数除以观察期间的总时间并将结果乘以 100 计算得到。然后, 计算激动剂的反转百分比。

体温过低

- 10 用测试化合物(sc、po、ip 或 icv)对雄性 ICR 小鼠(n=5; 新来时 17-19 g)进行预处理。十五分钟后, 用大麻素激动剂 CP-55940(sc)对小鼠进行攻击。激动剂注射后第六十五分钟, 测量直肠体温。直肠插入一支约 2-2.5 cm 的小恒温探针来测量体温。以最近的十分之一度记录温度

热板

- 15 用测试化合物(sc、po、ip 或 iv)对雄性 ICR 小鼠(n=7; 新来时 17-19 g)进行预处理。十五分钟后, 用大麻素激动剂 CP-55940(sc)对小鼠进行攻击。四十五分钟后, 使用一个标准的热板测量计(Columbus Instruments)对每只小鼠测定痛觉丧失的反转。该热板是 10" x 10" x 0.75", 四周是干净的丙烯酸壁。以最近的十分之一秒记录踢、舔或轻弹后爪或从平台上跳跃的潜伏时间。计时器被实验员激活并且每个测试有 40 秒的中断。数据以激动剂诱发的痛觉丧失的反转百分比表示。

食物摄入

下列筛选实验用来评价测定化合物在过夜禁食的 Sprague-Dawley 大鼠中抑制食物摄入的效力。

- 25 雄性 Sprague-Dawley 大鼠从 Charles River Laboratories, Inc.(Wilmington, MA)处获得。将大鼠分开关并且喂以粉剂食物。它们供养在 12-小时亮/暗周期中并且随意接受食物和水。在进行测试前, 将所述动物适应饲养 1 周。在周期的明亮阶段完成测试。

- 30 为了进行食物摄入效力的筛选, 在测试前的下午, 将大鼠转入到没有食物的单个试验笼中, 然后让大鼠禁食过夜。禁食过夜后, 在第二天早上, 给大鼠服用赋形剂或测定化合物。服用一种已知的拮抗剂(3 mg/kg)作为阳性对

照, 对照组仅接受赋形剂(没有化合物)。取决于测试化合物, 以 0.1-100 mg/kg 的剂量给予测定化合物。标准赋形剂是 0.5%(w/v)甲基纤维素的水溶液以及标准给药途径是口服给药。然而, 如果需要的话, 可以使用不同的赋形剂和给药途径以适应各种化合物。给药 30 分钟后, 给大鼠提供食物, 开始 Oxy-
5 自动食物摄入系统(Columbus Instruments, Columbus, Ohio)。以 10 分钟为间隔在两小时内连续不断地记录单只大鼠食物摄入。如果需要的话, 使用电子秤人工记录食物摄入; 食物提供后每 30 分钟称重食物, 直到食物提供 4 小时后停止称量食物。化合物效力通过比较化合物治疗的大鼠与赋形剂组和标准阳性对照组的食物摄入方式来进行测定。

10 酒精摄入

下列方案在喜欢酒精(P)的具有广泛饮酒史的雌性大鼠(在 Indiana University 繁殖)中评价酒精摄入作用。下列参考文献对 P 大鼠提供详细说明: Li, T.-K., 等人, "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools(eds McClearn C. E.,
15 Deitrich R.A. and Erwin V.G.), Research Monograph 6, 171-192(1981)NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L, 等人, "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, New York, 537-544(1977)以及 Lumeng, L, 等人, "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats, "Pharmacol.
20 Biochem Behav., 16, 125-130(1982)。

从黑暗周期开始, 雌性大鼠每天给予 2 小时酒精(10% v/v 和水, 2-瓶选择)。使大鼠维持在逆循环上以促进实验员的相互作用。将所述动物最初分为酒精摄入等同的四组: 组 1-赋形剂组(n=8); 组 2-阳性对照组(例如, 5.6 mg/kg AM251; n=8); 组 3-低剂量测定化合物组(n=8); 和组 4-高剂量测定化
25 合物组(n=8)。将测定化合物通常以 1-2 ml/kg 的量混入到在蒸馏水中的含 30%(w/v) β -环糊精的赋形剂中。在实验的头两天, 向所有组给予赋形剂注射液。之后, 注射 2 天的药物(给合适的组注射药物), 最后一天注射赋形剂。在进行药物注射的日子中, 在得到 2-小时酒精前 30 分钟, 以 sc 方式给药。在测试阶段测量所有动物的酒精摄入, 在药物治疗的动物和赋形剂治疗的动
30 物之间进行比较, 以确定化合物对饮酒行为的作用。

另外的饮酒研究使用 C57BI/6 小鼠(Charles River)进行。若干研究表明,

这种品系的小鼠很容易消耗酒精，很少需要进行处理(Middaugh 等人,"Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice:Influence of Gender and Procedural Variables"Alcohol, 17(3), 175-183, 1999 ; Le 等人,"Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemisrty and Behavior, 47, 375-378, 1994)。

对我们来说，将新来的(17-19 g)小鼠分别收养，给予不受限制的粉末状大鼠食物、水和 10 %(w/v)酒精溶液。在不受限制的供给 2-3 周后，每天限制给予水 20 小时并且限制每天只有 2 小时能得到酒精。这通过在明亮周期的黑暗部分的最后两小时给予来实现。

- 10 一旦饮酒行为稳定，开始进行测试。当 3 天的平均酒精消耗为全部 3 天的平均值的 20%时，小鼠被认为是稳定的。在测试的第一天，所有小鼠接受赋形剂注射(sc 或 ip)。注射后 30-120 分钟，供给酒精和水。计算那天的酒精消耗(g/kg)，分配组(n=7-10)以便所有组具有模棱两可的酒精摄入。在第 2 和第 3 天，给小鼠注射赋形剂或测定化合物，按照第一天的方案。第 4 天洗胃，
15 没有进行注射。使用重复的测量法 ANOVA 对数据进行分析。水或酒精消耗变化反过来与测试每天的赋形剂进行比较。阳性结果表明化合物能显著减少酒精消耗同时对水没有影响。

氧消耗

方法:

- 20 在雄性 Sprague Dawley 大鼠(如果使用另一大鼠品系或雌性大鼠，它将被指明)中，使用间接热量计(来自 Columbus Instruments, Columbus, OH 的 Oxymax)测量整体(whole body)氧消耗。将大鼠(300-380g 体重)放在热量计室中，然后将该室放在活动监测器中。在周期的明亮阶段进行这些研究。测量氧消耗前，无限制的以标准食物喂养大鼠。在测量氧消耗期间，不给予食物。
25 每 10 分钟测量基础的前剂量氧消耗和步行活动(ambulatory activity)，测量 2.5-3 小时。基础的前剂量阶段结束时，打开室，通过口服管饲法(或其它指定的给药途径 i.e., sc, ip, iv)给予所述动物单一剂量的化合物(常用剂量范围是 0.001-10 mg/kg)。在甲基纤维素、水或其它指定的赋形剂(实例包括 PEG400、30%β-环右旋糖和丙二醇)中制备药物。给药后，每 10 分钟测量氧
30 消耗和步行活动，测量 1-6 小时。

根据通过所述室的空气流速以及进出口氧含量的差异，使用 Oxymax 热

量计软件计算氧消耗(ml/kg/h)。活动监测器具有 15 个红外线光束,在每个轴上相隔 1 英寸隔开,当打破两个连续光束时,记录步行活动,结果以计数的形式记录。

- 5 给药前后期间的休息氧消耗(resting oxygen consumption)通过平均 10 分钟 O_2 消耗值进行计算,不包括高步行活动期间(步行活动计数 > 100)以及不包括给药前最初的 5 个数值和给药后的第一个数值。氧消耗变化以百分比记录,并且通过将给药后休息氧消耗除以给药前氧消耗 $\times 100$ 进行计算。实验典型地用 $n=4-6$ 只大鼠进行,结果以平均 $\pm$ SEM 记录。

解释:

- 10 氧消耗增加 $> 10\%$ 被认为是阳性结果。历史上,赋形剂治疗的大鼠在氧消耗方面与给药前基础水平没有变化。