

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03814441.7

C07D209/30

C07D307/64

C07D209/12

C07D209/14

C07D213/71

C07D307/79

C07D213/64

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1662496A

[22] 申请日 2003.6.17 [21] 申请号 03814441.7

[30] 优先权

[32] 2002.6.19 [33] US [31] 60/389,788

[86] 国际申请 PCT/US2003/019245 2003.6.17

[87] 国际公布 WO2004/000807 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.20

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·A·科兹罗斯基 B·B·尚卡

石宁扬 童 玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹 雯 李连涛

C07D401/12C07D407/12C07D333/34A61K 31/404

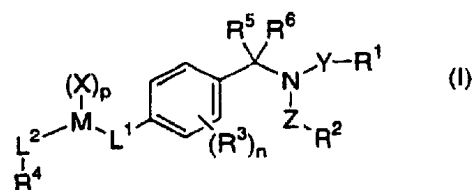
A61K 31/44A61K 31/341A61K 31/343A61P 29/00

权利要求书 17 页 说明书 60 页

[54] 发明名称 大麻素受体激动剂

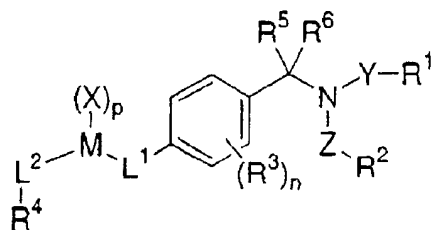
[57] 摘要

一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、L¹、L²、M、n、p、X、Y 和 Z 定义如说明书所述;其药物组合物、制备所述药物组合物的方法;以及其使用方法。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种由如下结构式所式的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物; 其中:

5 R^1 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基, 其中的术语“取代”指被(X) p 取代;

10 R^2 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基, 其中的术语“取代”指被(X) p 取代;

R^3 选自烷基、杂烷基、芳香基、杂芳香基、Br、Cl、F、 CF_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 和烷氧基, 其中当 $n > 1$ 时, R^3 可以相同或不同的独立选择;

15 R^4 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基, 其中的术语“取代”指被(X) p 取代;

20 R^5 和 R^6 , 其可以相同或不同, 独立的选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基, 其中的术语“取代”指被(X) p 取代;

25 R^7 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基, 或者两个 R^7 基可以形成 4-7 个碳原子的环, 其中的术语“取代”指被(X) p 取代;

L^1 选自 $-C(R^2)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH(OR^2))-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=N-O-R^2$ 和 $-CH(NHOR^2)-$;

L^2 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$;

M 是杂芳基部分;

n 是 0-4;

5 p 是 0-5;

X 可以是相同或不同, 选自 Br、Cl、F、 CF_3 、OH、 OCF_2H 、 OCF_3 、烷氧基、烷基、环烷基、 $-\text{O}-$ 环烷基、杂烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^2$ 和 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{R}^2$, 当 $p>1$ 时, 其中的 X 独立的选择;

Y 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$; 并且

10 Z 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$ 在下列条件下:

当 L^2 为共价键, M 直接连接至 R^4 ;

当 Y 为共价键, R^1 直接连接至式 I 中的氮原子; 并且

当 Z 为共价键, R^2 直接连接至式 I 中的氮原子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 L^1 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或-
15 $\text{CH}(\text{OH})-$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 L^2 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 Y 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 R^1 为 CH_3 或 CF_3 。

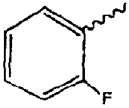
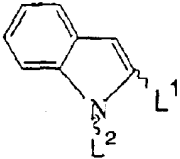
6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 R^5 和 R^6 , 其可以相同
20 或不同为 H 或 CH_3 。

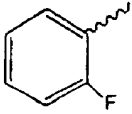
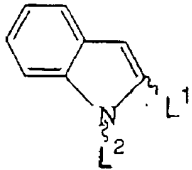
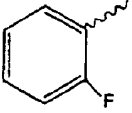
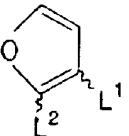
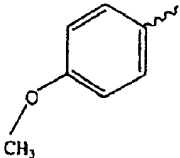
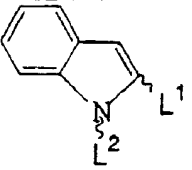
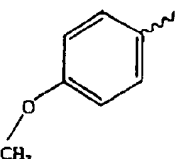
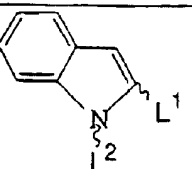
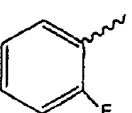
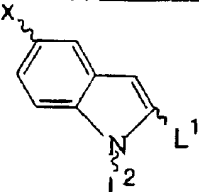
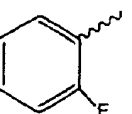
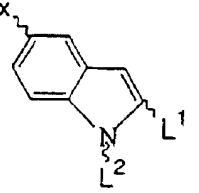
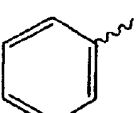
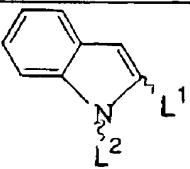
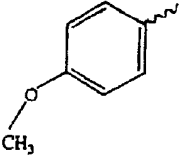
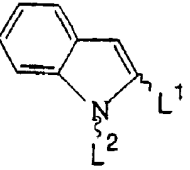
7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 n 为 0。

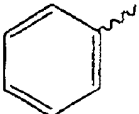
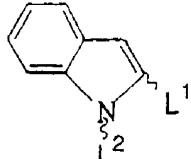
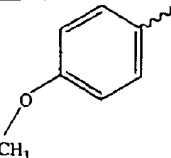
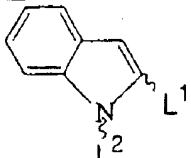
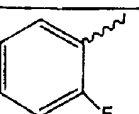
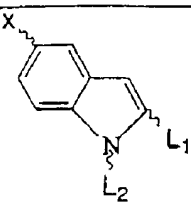
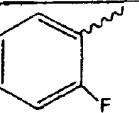
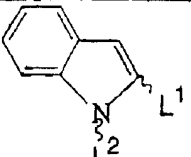
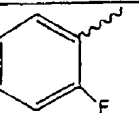
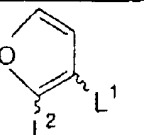
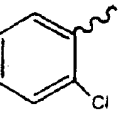
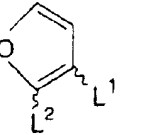
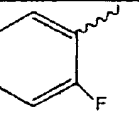
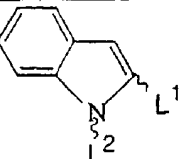
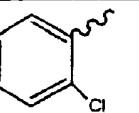
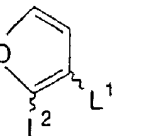
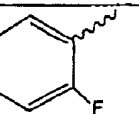
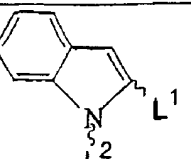
8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 X 为 Cl。

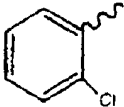
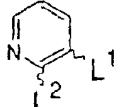
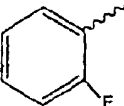
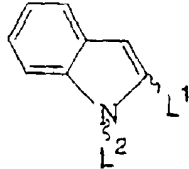
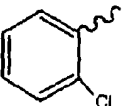
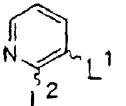
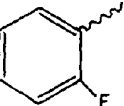
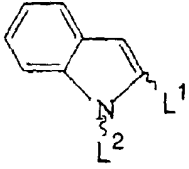
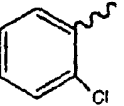
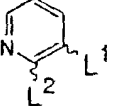
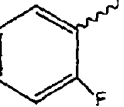
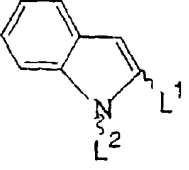
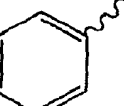
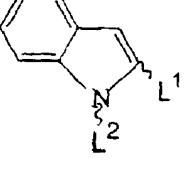
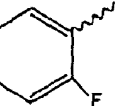
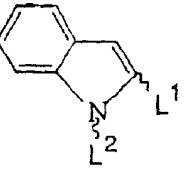
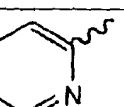
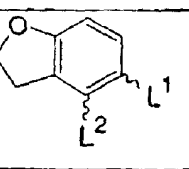
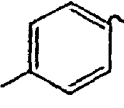
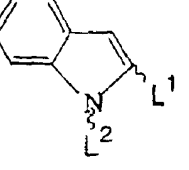
9. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 M 为吡啶基、苯并咪
25 喃基、二氢苯并咪喃基、咪喃基、噻吩基、吡啶基、芳基和吡啶基-N-
氧化物。

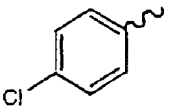
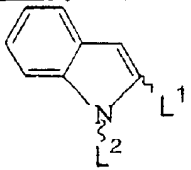
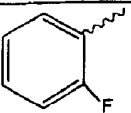
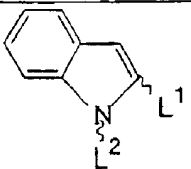
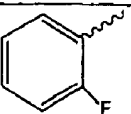
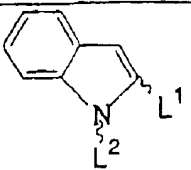
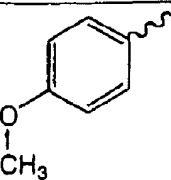
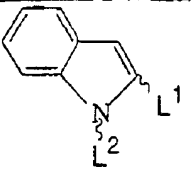
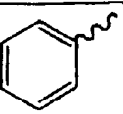
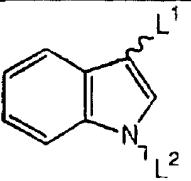
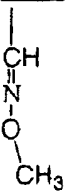
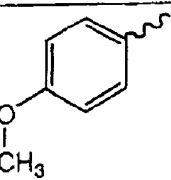
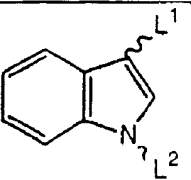
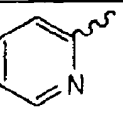
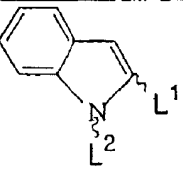
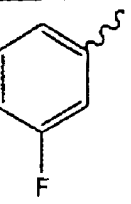
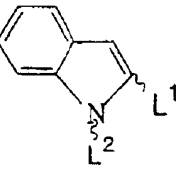
10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中的 Z 为共价键, n 为 0,
 R^2 为 H, 并且 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、M、 L^1 、 L^2 、p、Y 和 X 如下表所示:

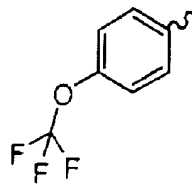
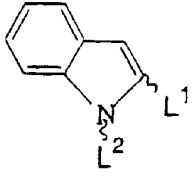
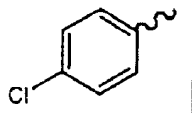
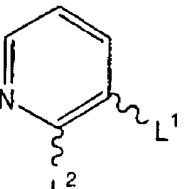
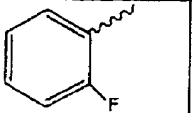
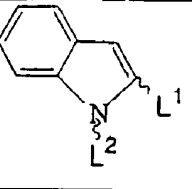
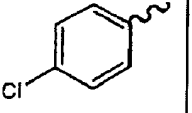
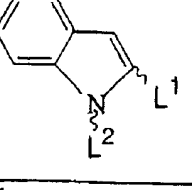
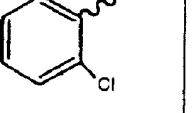
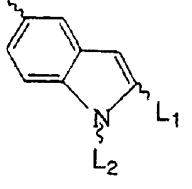
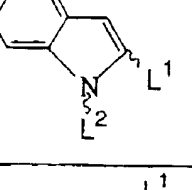
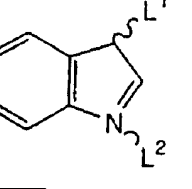
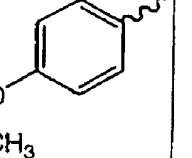
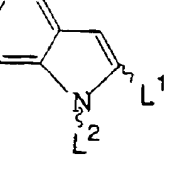
#	R^1	R^5 , R^6	R^4 (标记有连 接至 L^2 的点)	M (标记有连接至 L^1 , L^2 和 X 的点)	L^1	L^2	Y	p, X
1	CH_3	CH_3 , H			$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	$-\text{S}(\text{O}_2)-$	0

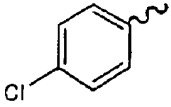
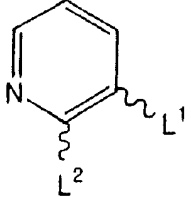
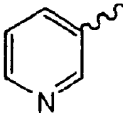
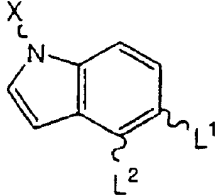
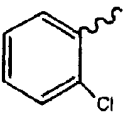
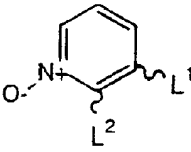
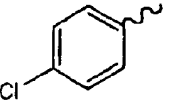
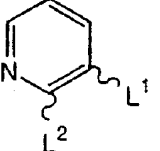
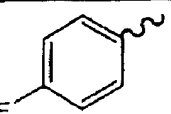
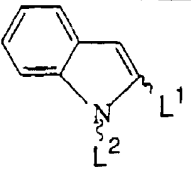
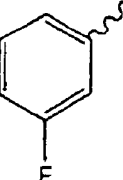
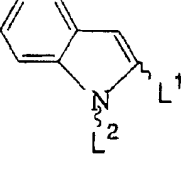
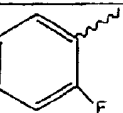
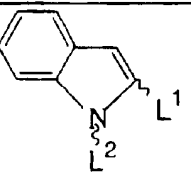
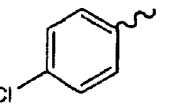
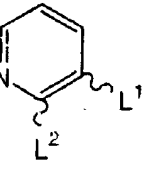
2	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
3	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
4	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
5	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
6	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
7	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
8	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
9	CF ₃	CH ₃ , H			-CH- OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

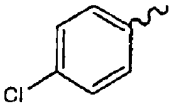
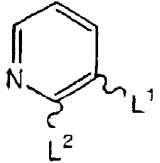
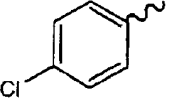
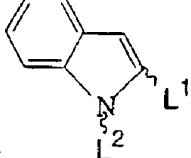
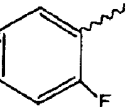
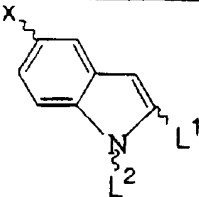
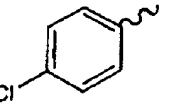
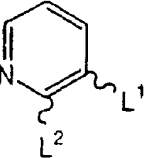
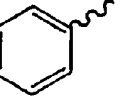
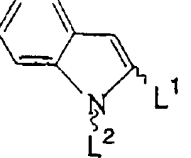
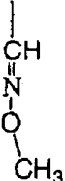
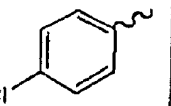
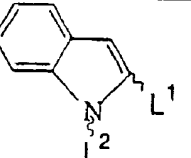
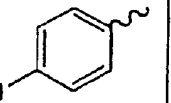
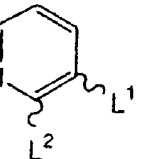
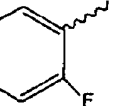
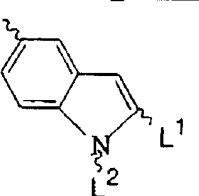
10	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
11	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
12	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, F
13	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
14	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
15	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
16	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
17	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
18	CF ₃	CH ₃ , H			-CH- OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

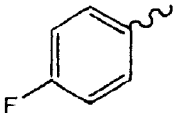
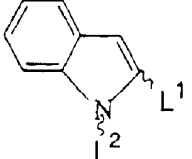
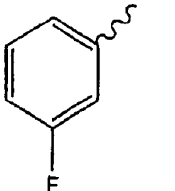
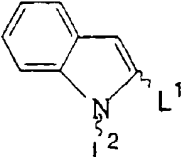
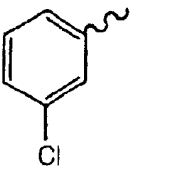
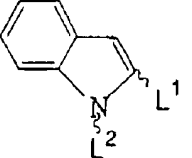
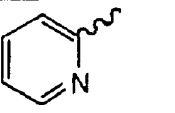
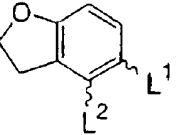
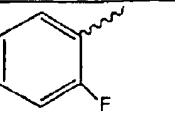
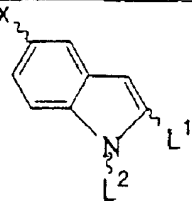
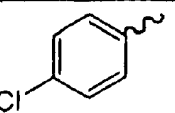
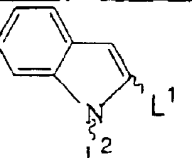
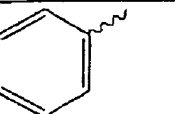
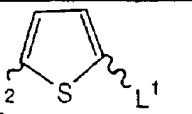
19	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-SO ₂ -	-SO ₂ -	0
20	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
21	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
22	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
23	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
24	CH ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
25	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
26	CF ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
27	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
28	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

29	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
30	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
31	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
32	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
33	CF ₃	CH ₃ , H				-S(O ₂)-	-C(O)-	0
34	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
35	CF ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
36	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

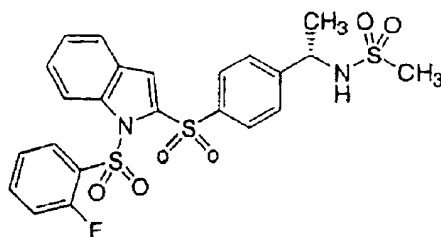
37	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
38	CH ₃	CH ₃ , H				-O-	-S(O ₂)-	0
39		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
40	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
41	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
42	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
43	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
44	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

45	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-O-	-S(O ₂)-	0
46	CF ₃	CH ₃ , H			-SO ₂ -	-SO-	-C(O)-	CH ₃
47	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
48	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-O-	-C(O)-	0
49	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
50	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
51	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-C(O)-	0
52	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S-	-C(O)-	0

53	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S-	-S(O ₂)-	0
54	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
55	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
56	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
57	CH ₃	CH ₃ , H				-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
58	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	0
59	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-O-	-S(O ₂)-	0
60	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-S(O ₂)-	1, Cl

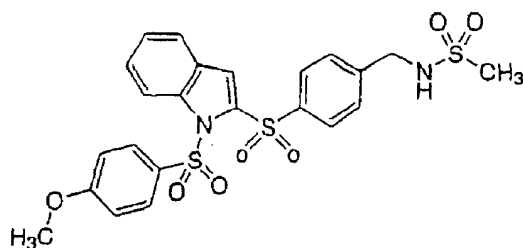
61		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
62		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
63	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
64	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S-	-C(O)-	0
65	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
66		CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	F
67	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	F

11. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：

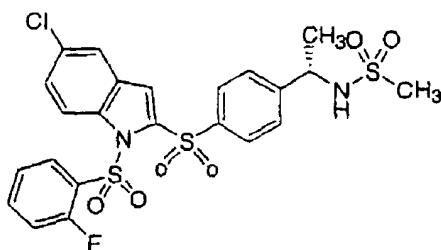


5

12. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：

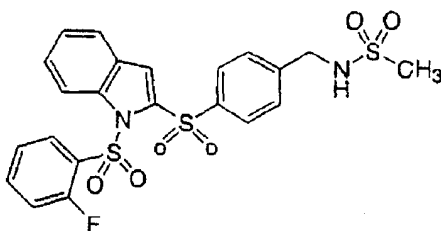


13. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有下面的结构式：



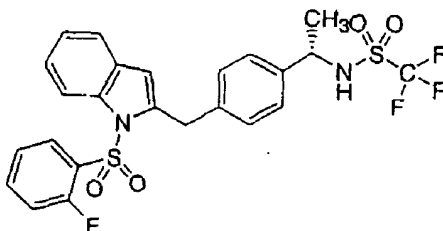
5

14. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有下面的结构式：

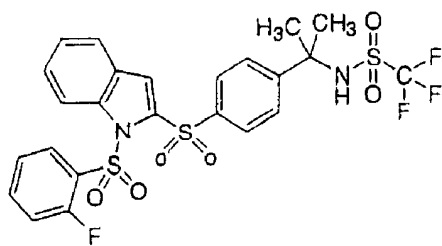


15. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有下面的结构式：

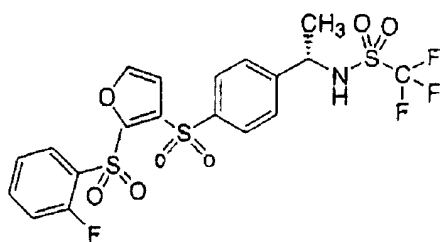
10



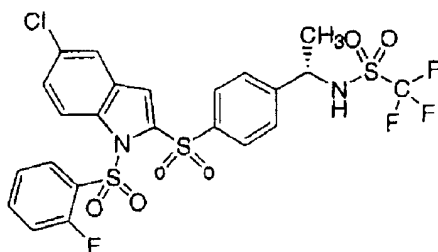
16. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有下面的结构式：



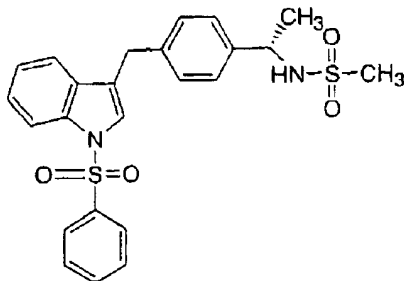
17. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



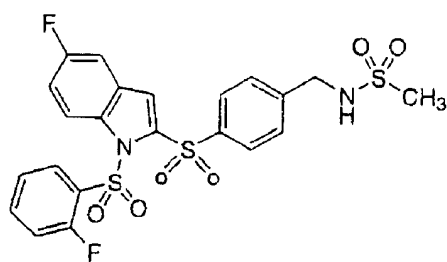
18. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



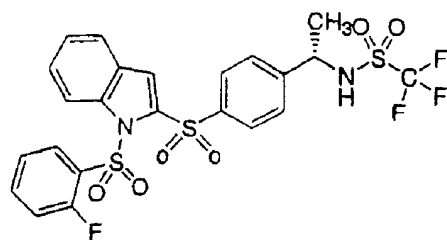
19. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



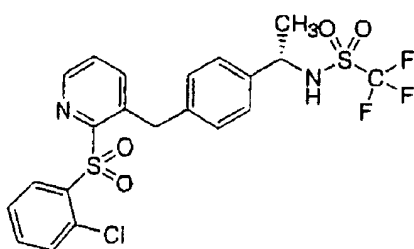
20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



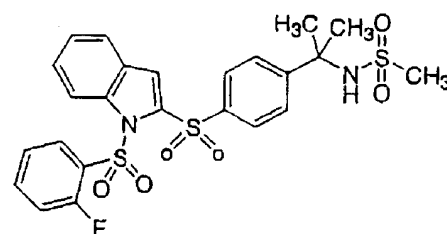
21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



5 22. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:

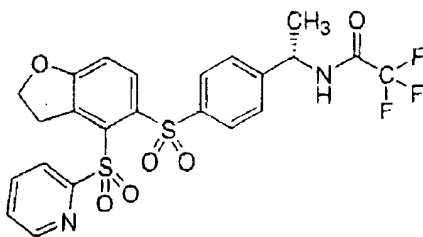


23. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:

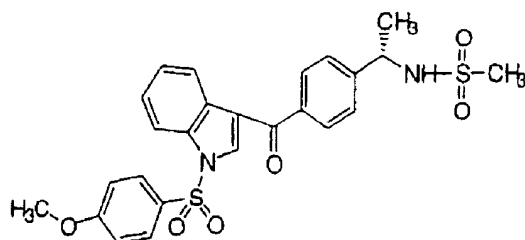


10

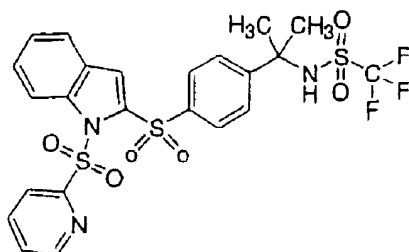
24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有下面的结构式:



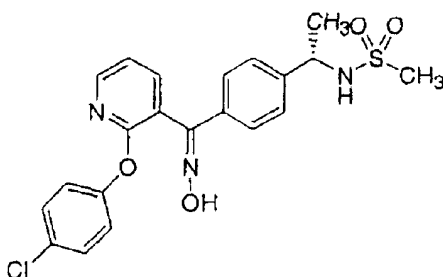
25. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：



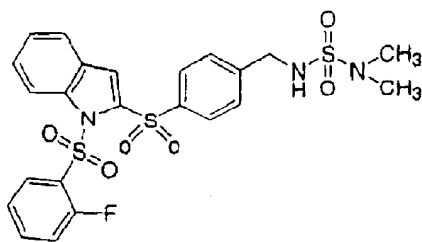
5 26. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：



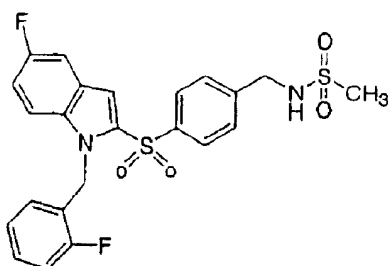
27. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：



28. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下面的结构式：



29. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有下面的结构式：



30. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述的烷基为各种定义的短链烷基。

31. 含有一种或多种权利要求 1 所述的化合物的药物组合物。

32. 根据权利要求 31 所述的药物组合物，其中还含有一种或多种药学上可接受的载体。

33. 一种制备权利要求 32 所述的药物组合物的方法，其中所述的方法包括把一种或多种式 I 化合物接触一种或多种药学上可接受载体。

34. 一种刺激患者的大麻素 CB₂ 受体的方法，其包括给予具有 CB₂ 受体的患者 CB₂ 受体刺激量的一种或多种权利要求 1 所述的化合物。

35. 一种治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其包括给予需要这样治疗的患者一种或多种权利要求 1 所述的化合物。

36. 根据权利要求 35 的治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中给予的化合物 I 的量为治疗上的有效量。

37. 根据权利要求 35 的治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病为一种或多种选自下述的疾病，皮肤 T 细胞淋巴瘤、风

湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、青光眼、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑卒中、脑缺血、肾炎、肝炎、血管球形肾炎、隐原性的 fibrosing aveolitis、牛皮癣、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变态反应性鼻炎、克罗恩氏病、炎性肠病、可逆气道阻塞、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和
5 支气管炎

38. 根据权利要求 35 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中还含有和权利要求 1 所述的化合物联合用药或结合的一种或多种第二试剂，其可相同或不同，并独立的选自于
10 DMARDS、NSAIDS、COX-2 抑制剂、COX-1 抑制剂、免疫抑制剂和 BRMs。

39. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的 DMARD 可相同或不同，并独立的选自于氨甲喋呤、硫唑嘌呤、青霉胺、氯金酸钠、mycophenolate
15 mofetil、环磷酰胺。

40. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的 NSAIDS 可相同或不同，并独立的选自于吡氧塞嗪、甲氧萘丙酸、消炎痛和布洛芬。

41. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、
20 或呼吸道疾病的方法，其中所述的 COX-1 抑制剂为吡氧塞嗪。

42. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的 COX-2 抑制剂为 rofecoxib 或 celecoxib。

43. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、
25 或呼吸道疾病的方法，其中所述的免疫抑制剂可相同或不同，并独立的选自于类固醇、环孢霉素、他克莫司或雷帕霉素。

44. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的 BRMs 可相同或不同，并独立的选自于依那西普、infliximab、IL-1 拮抗剂、抗 CD40、抗-CD28、IL-10
30 和抗粘附分子。

45. 根据权利要求 38 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的抗炎药可相同或不同，并独立的选

自于例如 p38 激酶抑制剂、PDE4 抑制剂、TACE 抑制剂、趋化因子受体拮抗剂和萨利多胺。

46. 根据权利要求 35 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中还含有和权利要求 1 所述的化合物联合用
5 药或结合的一种或多种第二试剂，其选自于萘普生、来氟米特、双氯芳酸钠、柳氮磺胺吡啶、阿斯匹林、凯扶兰、倍他米松、Clinori、醋酸可的松、青霉胺、Daypro、地塞米松、青霉胺、醋酸甲泼尼龙、双水杨酯、二氟尼柳、萘普生、Gengraf、氢化可的松、硫唑嘌呤、吲哚美辛、乙哌酮、布洛芬、金硫丁二钠、菲诺洛芳钙、萘普生钠、新
10 山地明、酮洛芬、酮基布洛芬、泼尼松龙、Prelone、萘普酮、甲泼尼龙、托美汀、三柳胆美和 Volataren。

47. 根据权利要求 35 的治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其中所述的给药方式为口服或皮下给药。

48. 一种治疗多发性硬化的方法，其包含和权利要求 1 所述的化合物
15 共同或结合的一种或多种添加剂，其可为相同或不同，并独立的选自干扰素 B-1a、干扰素 B-1b 和格拉太咪尔乙酸酯。

49. 一种治疗癌症、炎性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的试剂盒，其包括在一个或多个容器中的用于刺激患者的大麻素 CB₂
20 受体的活性化合物，其包含混于一个或多个药学上可接受载体的如权利要求 1 所述的一种或多种化合物。

大麻素受体激动剂

交叉相关申请

- 5 本申请要求美国临时申请 60/389,788 的优先权，该临时申请申请日 6 月 19 日，2002。

技术领域

- 10 本发明涉及大麻素受体激动剂，其与大麻素 (CB_2) 结合。本发明的化合物广泛地显示了消炎和免疫调节活性，用于治疗具有炎症和免疫调节不规则特征的疾病。可以治疗的疾病的实例包括，但不限于，风湿性关节炎、哮喘、过敏症、牛皮癣、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、癌症、青光眼、骨质疏松症、肾缺血、脑卒中、脑缺血和肾炎。本发明也涉及含有所述化合物的组合物。

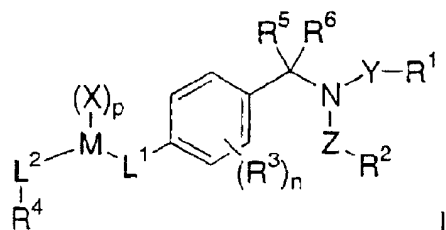
背景技术

- 15 大麻素受体属于 G-蛋白耦合受体总科。它们被分为主要的中枢神经元 CB_1 受体和主要的外周神经元 CB_2 受体。这些受体通过调节腺苷酸环化酶和 Ca^{+2} 和 K^+ 流发挥其生物作用。而 CB_1 受体的作用主要与中枢神经系统有关， CB_2 受体据信具有与支气管收缩、免疫调节和炎症相关的外周神经系统影响。

- 20 据报道各种化合物已被发现，其对 CB_2 受体和/或尤其是具有与大麻素受体相关的抗炎活性的 CB_2 受体有影响。参见，例如，US 专利号 5338753、US5462960、US5532237、US5925768、US5948777、US5990170、US6013648 和 US6017919。

发明概述

- 25 本发明涉及的化合物如式 I:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物；其中：

R^1 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基，其中的术语“取代”指被(X)p取代；

5 R^2 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基，其中的术语“取代”指被(X)p取代；

R^3 选自烷基、杂烷基、芳香基、杂芳香基、Br、Cl、F、 CF_3 、 OCF_2H 、
10 OCF_3 和烷氧基，其中当 $n>1$ 时 R^3 可以相同或不同；

R^4 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基，其中的术语“取代”指被(X)p取代；

R^5 和 R^6 ，可相同或不同，分别独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基，其中的术语“取代”指被(X)p取代；

R^7 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、卤烷基、取代或未取代的环烷烃、取代或未取代的杂环烷烃、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基，或者两个 R^7 基可以形成 4-7 个碳原子的环，其中的术语“取代”指被(X)p取代；

L^1 选自 $-C(R^2)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH(OR^2))-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 CF_2 、 $-CH=N-O-R^2$ 和 $-CH(NHOR^2)-$ ；

25 L^2 选自共价键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH=N-O-R^2$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 和 $-N(H)C(O)-$ ；

M 是杂芳基部分；

n 是 0-4；

p 是 0-5；

30 X 可以是相同或不同，选自 Br、Cl、F、 CF_3 、OH、 OCF_2H 、 OCF_3 、烷氧基、烷基、环烷基、 $-O-$ 环烷基、杂烷基、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O_2)R^2$ ，当 $p>1$ 时，其中的 X 独立地选择；

Y 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$ ；并且

Z 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-$ 在下列条件下：

当 L^2 为共价键，M 直接连接至 R^4 ；

当 Y 为共价键， R^1 直接连接至式 I 中的氮原子；并且

5 当 Z 为共价键， R^2 直接连接至式 I 中的氮原子。

本发明另一方面涉及含有一种或多种式 I 化合物的药物组合物，优选带有药学上可接受的载体。

10 本发明另一方面涉及含有一种或多种式 I 化合物的药物组合物的制备方法，所述的方法包括把一种或多种式 I 化合物接触一种或多种药学上可接受载体。

本发明另一方面涉及刺激需要这样的刺激的患者的大麻素 CB_2 受体的方法，其包括给予具有 CB_2 受体的患者 CB_2 受体刺激量的一种或多种式 I 化合物。

15 本发明另一方面涉及治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的方法，其包括给予需要这样治疗的患者一种或多种式 I 化合物。

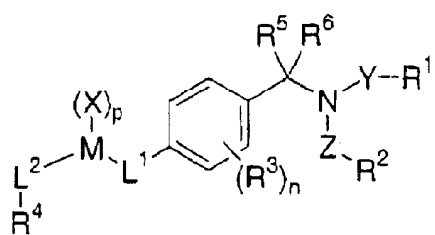
本发明另一方面涉及治疗多发性硬化的方法，其包括联合给药或结合式 I 化合物给予一种或多种相同或不同的独立的选自干扰素 B1a、干扰素 B1b 和 glatiramer acetate 的其它试剂。

20 本发明另一方面涉及用于治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的试剂盒，其包括一个或多个容器中的用于刺激需要这样的刺激的患者的大麻素 CB_2 受体的活性化合物，其包含在一个或多个容器中的混有医学上可接受载体的如权利要求 1 所述的一种或多种化合物。

25

发明详述

本发明涉及大麻素受体激动剂式 I 化合物：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L^1 、 L^2 、 M 、 n 、 p 、 X 、 Y 和 Z 定义如上。

L^1 优选为 $-S(O_2)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CH(OH)-$ 。

L^2 优选为 $-S(O_2)-$ 。

5 n 优选为 0。

R^1 优选为 CH_3 或 CF_3 。

R^2 优选为 H。

R^4 优选为 呋喃基、吡啶基、噻吩基、喹啉基或氟苯基。

R^5 和 R^6 ，可以相同或不同，优选 H 或 CH_3 。

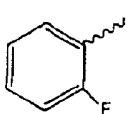
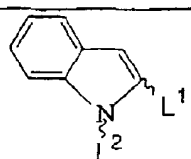
10 X 优选 Cl 或 F。

M 优选 吲哚基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、芳基和嘧啶基-N-氧化物。在另一个实施方案中 M 选自吡啶基、吡啶基-N-氧化物、呋喃基和噻吩基。

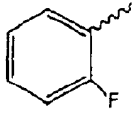
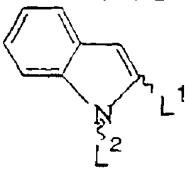
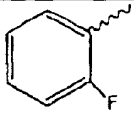
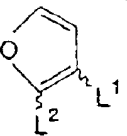
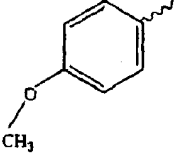
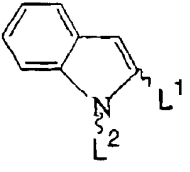
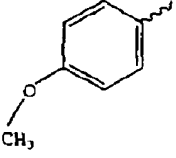
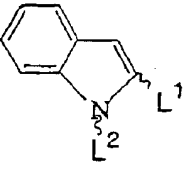
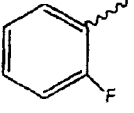
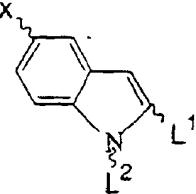
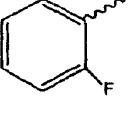
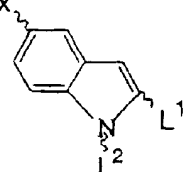
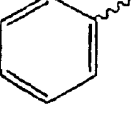
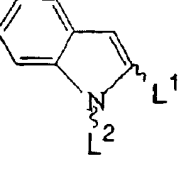
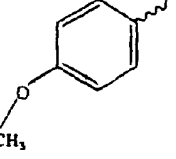
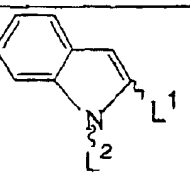
Y 优选 $-S(O_2)-$ 或 $-C(O)-$ 。

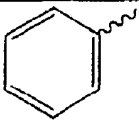
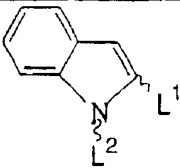
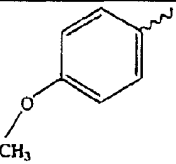
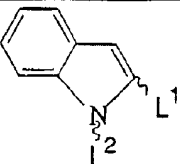
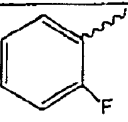
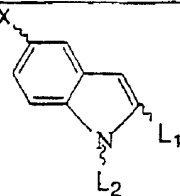
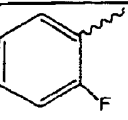
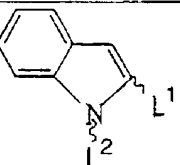
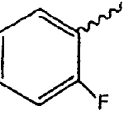
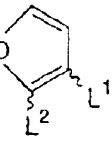
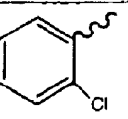
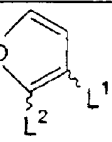
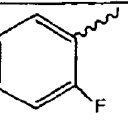
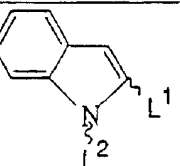
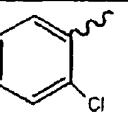
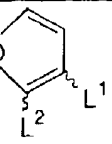
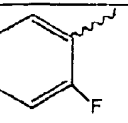
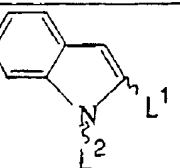
15 代表性的式 I 化合物陈列在下面的表 I 中，其中 Z 为共价键， n 为 0， R^2 为 H，并且 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L^1 、 L^2 、 p 、 Y 和 X 如下表 I 所示：

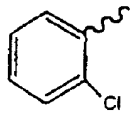
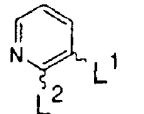
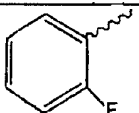
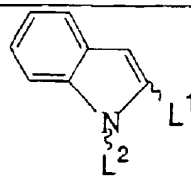
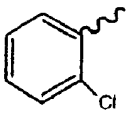
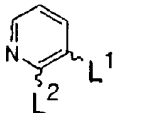
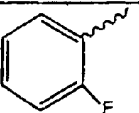
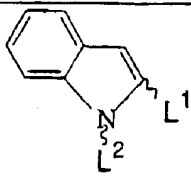
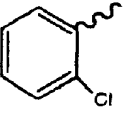
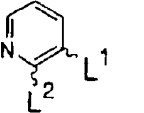
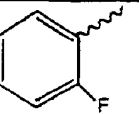
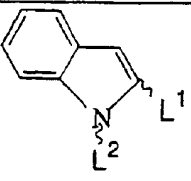
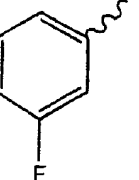
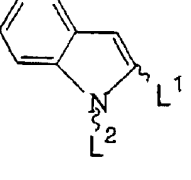
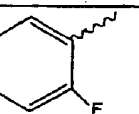
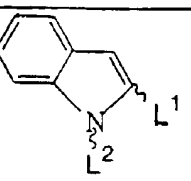
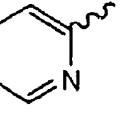
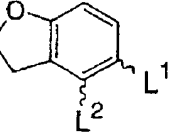
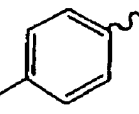
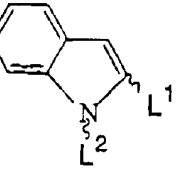
表 I

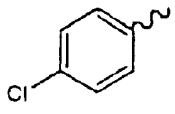
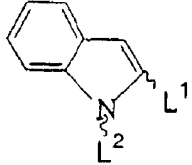
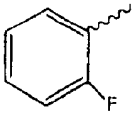
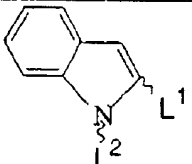
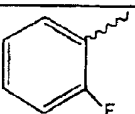
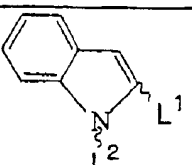
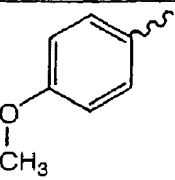
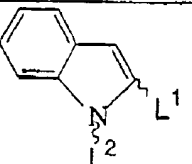
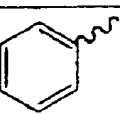
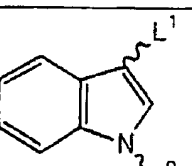
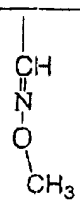
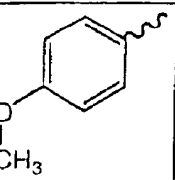
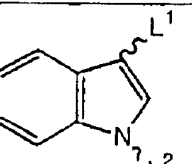
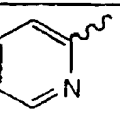
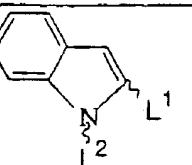
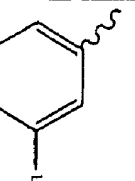
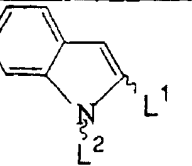
#	R^1	R^5 , R^6	R^4 (标记有联 结到 L^2 的点)	M (标记有联结到 L^1 , L^2 和 X 的点)	L^1	L^2	Y	p , X
1	CH_3	CH_3 , H			$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$	0

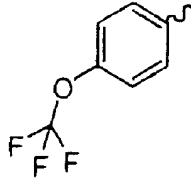
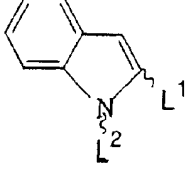
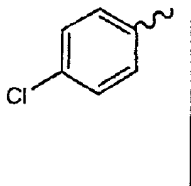
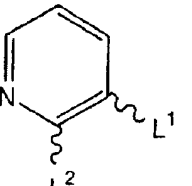
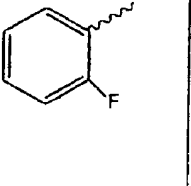
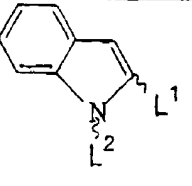
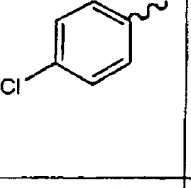
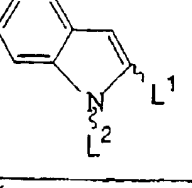
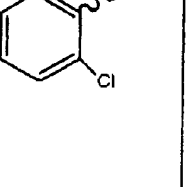
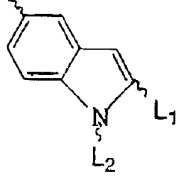
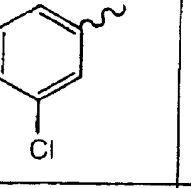
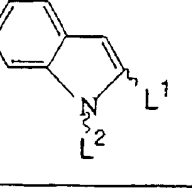
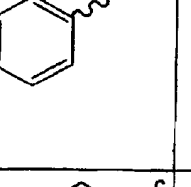
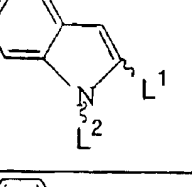
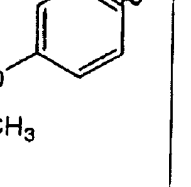
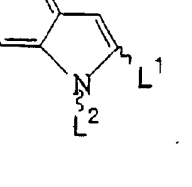
20

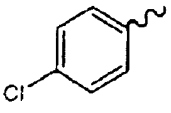
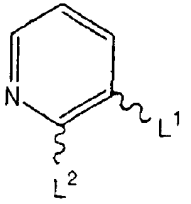
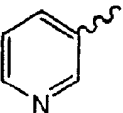
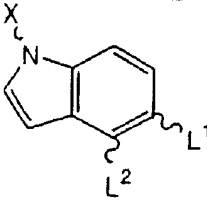
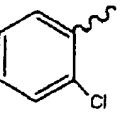
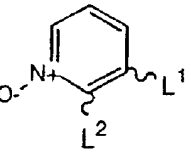
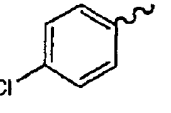
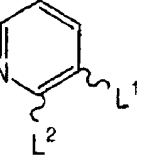
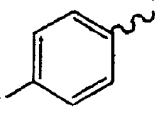
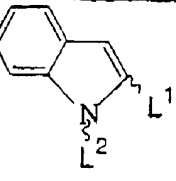
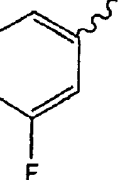
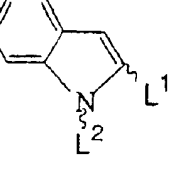
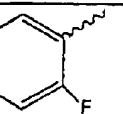
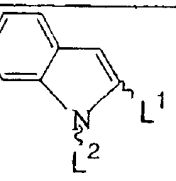
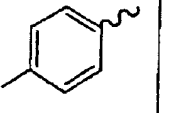
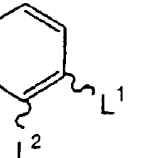
2	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
3	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
4	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
5	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
6	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
7	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
8	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
9	CF ₃	CH ₃ , H			-CH- OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

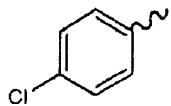
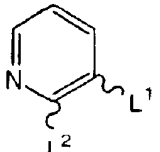
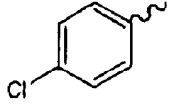
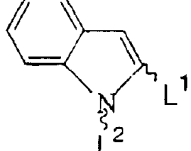
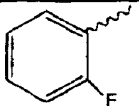
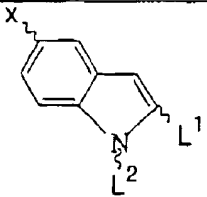
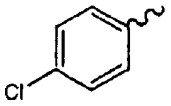
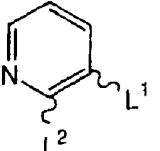
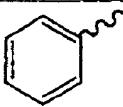
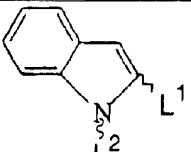
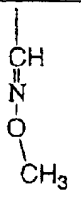
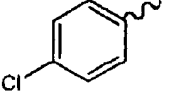
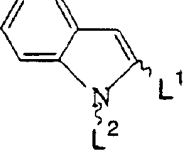
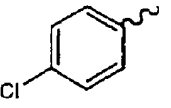
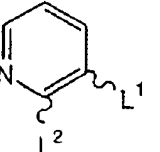
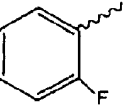
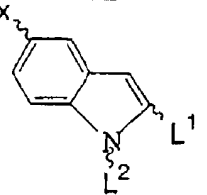
10	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
11	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
12	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, F
13	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
14	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
15	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
16	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
17	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
18	CF ₃	CH ₃ , H			-CH- OH	-S(O ₂)-	-C(O)-	0

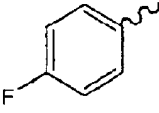
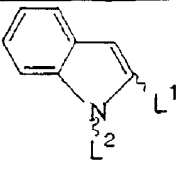
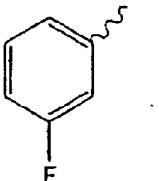
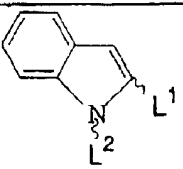
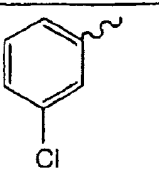
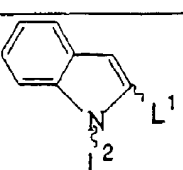
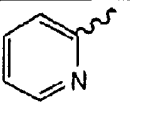
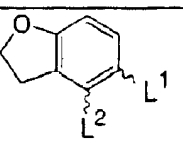
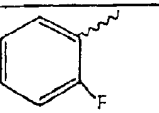
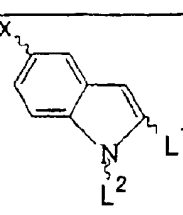
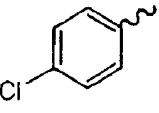
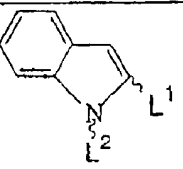
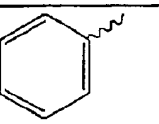
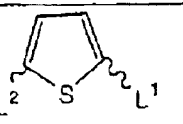
19	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-SO ₂ -	-SO ₂ -	0
20	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
21	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
22	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
23	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
24	CH ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
25	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
26	CF ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
27	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
28	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

29	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
30	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
31	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
32	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
33	CF ₃	CH ₃ , H				-S(O ₂)-	-C(O)-	0
34	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
35	CF ₃	CH ₃ , CH ₃			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
36	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

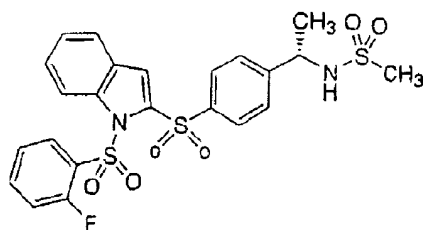
37	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
38	CH ₃	CH ₃ , H				-O-	-S(O ₂)-	0
39		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
40	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
41	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	1, Cl
42	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
43	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
44	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0

45	CH ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-O-	-S(O ₂)-	0
46	CF ₃	CH ₃ , H			-SO ₂ -	-SO-	-C(O)-	CH ₃
47	CF ₃	CH ₃ , H			-CH ₂ -	-S(O ₂)-	-C(O)-	0
48	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-O-	-C(O)-	0
49	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
50	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
51	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-C(O)-	0
52	CF ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S-	-C(O)-	0

53	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S-	-S(O ₂)-	0
54	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
55	CH ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
56	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
57	CH ₃	CH ₃ , H				-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
58	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	0
59	CH ₃	CH ₃ , H			-C(O)-	-O-	-S(O ₂)-	0
60	CH ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-C(O)-	-S(O ₂)-	1, Cl

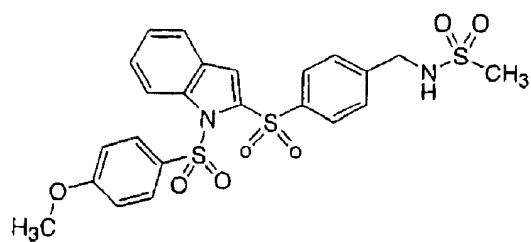
61		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
62		H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
63	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	0
64	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S-	-C(O)-	0
65	CF ₃	H, H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-S(O ₂)-	1, F
66		CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	F
67	CF ₃	CH ₃ , H			-S(O ₂)-	-S(O ₂)-	-C(O)-	F

在一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

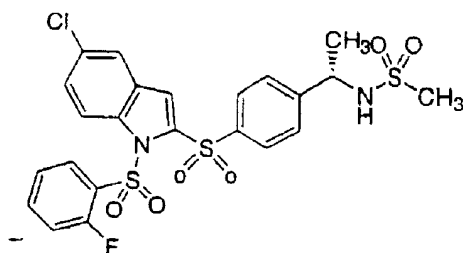


5

在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

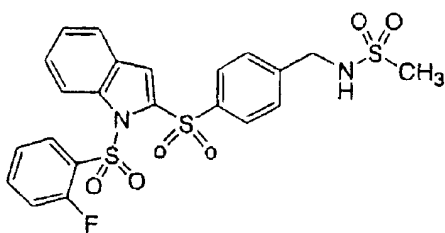


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



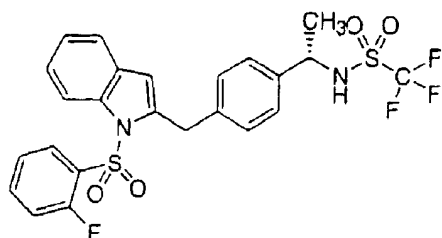
5

在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

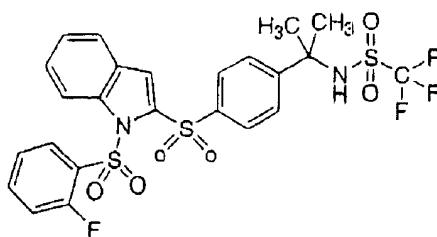


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

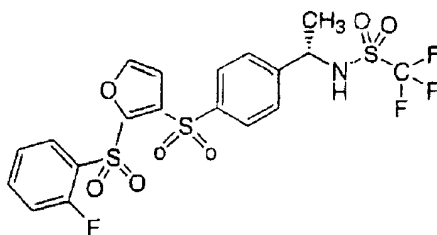
10



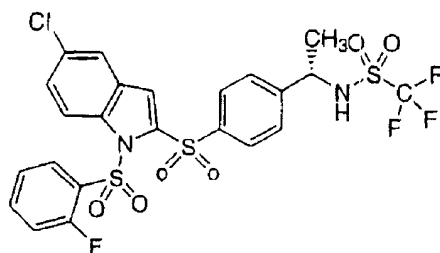
在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



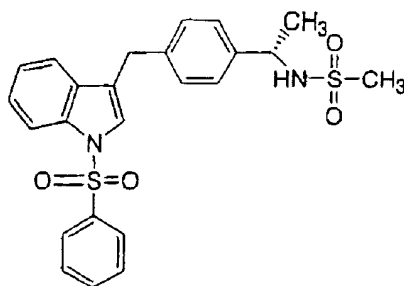
在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



5 在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

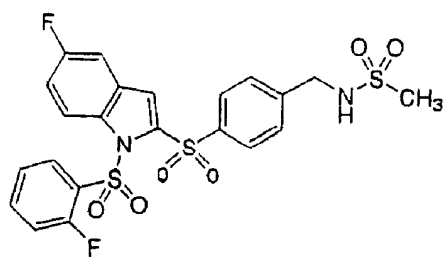


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

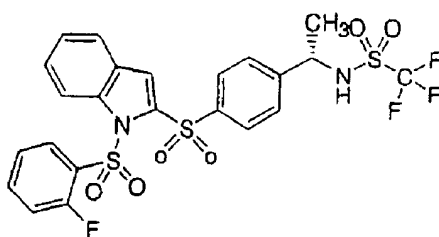


10

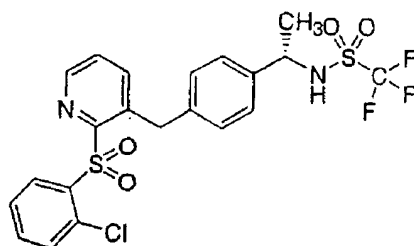
在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



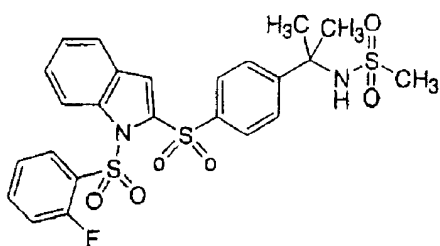
在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



5 在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

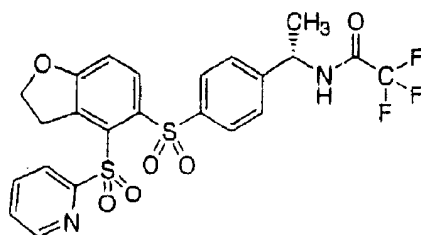


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

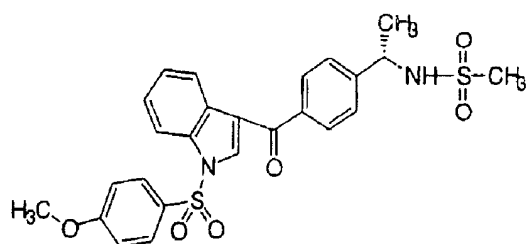


10

在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

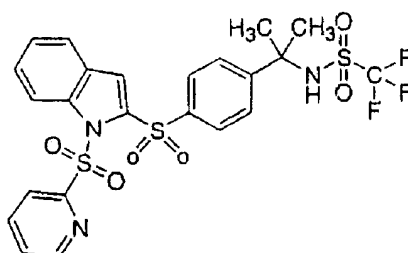


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

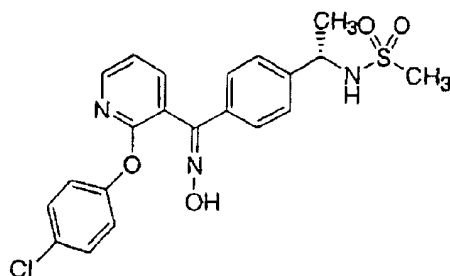


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

5

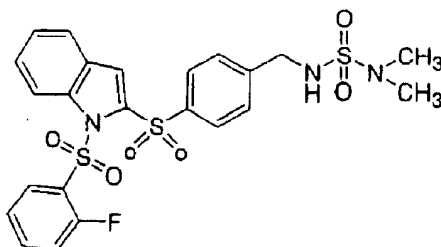


在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：

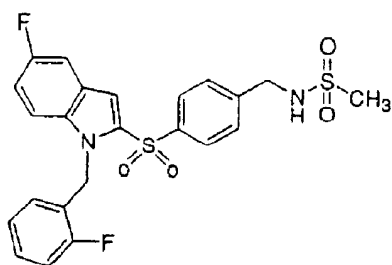


10

在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



在另一个优选的具体实施例中，本发明的化合物如下式所示：



本发明的大麻素受体激动剂具有抗炎活性和/或免疫调节活性，并用于各种的医疗情况的治疗，例如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、青光眼、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑卒中、脑缺血、肾炎、牛皮癣、变态反应、引起炎症的肺和胃肠道紊乱例如克罗恩氏病、和呼吸道紊乱例如可逆的气道阻塞、哮喘和支气管炎。

除非特别声明，下述定义在本发明的说明书和权利要求书中通用。这些定义适用于不管单独使用术语或结合使用其它术语。因此“烷基”的定义适用于“烷基”和“烷氧基”、“卤烷基”等的“烷基”部分。

“烷基”意指脂肪族烃，其可为直链或支链且链中具有 1-约 20 个碳原子。优选链中具有 1-约 12 个碳原子的烷基。更优选链中具有 1-约 6 个碳原子的烷基。支链烷基意指一个或多个短链烷基例如甲基、乙基或丙基连接到一个线性烷基链上。“短链烷基”意指直链或支链中具有 1-约 6 个碳原子的基团。本发明中优选的烷基基团为短链烷基。适用的非限制性的烷基实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、三氟甲基和环丙基甲基。

“烯基”意指至少含有一个碳碳双键的脂肪族烃，其可为直链或支链并链中具有 2-15 个碳原子。优选链中具有 2-2 个碳原子的烯基；更优选链中具有 2-6 个碳原子的烯基。支链烯基意指一个或多个短链烷基例如甲基、乙基或丙基连接到一个线性烯基链上。“短链烯基”意指直链或支链中具有 2-6 个碳原子的基团。适用的非限制性的烯基实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基和正戊烯基。

“卤基”意指氟基、氯基、溴基和碘基基团。优选氟基、氯基或溴基。更优选氟基和氯基。

“卤素”意指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴。更优选氟和氯。

“卤烷基”或“卤代烷基”意指具有一个或多个卤原子的烷基。非限制性的实例包括-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、

-CH₂-CH₂Cl、-CH₂-CHCl₂和-CHCl-CH₂Cl。

“杂烷基”意指上文所述的直链或支链烷基具有1个或多个杂原子，其可为相同也可不同，并且独立的选自N、O和S。

5 “芳烷基”或“芳基烷基”意指芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基如前所述。优选的芳烷基含有短链烷基。非限制性适用的芳烷基的实例包括苄基、苯乙基和萘甲基(naphthalenylmethyl)。该芳烷基通过烷基连接至邻近的部分。

“烷基芳基”意指烷基-芳基-基团，其中芳基和烷基如前所述。优选的烷基芳基含有短链烷基。非限制性适用的烷基芳基的实例包括10 甲苯基和二甲苯基。该烷基芳基通过芳基连接至邻近的部分。

“芳烯基”意指芳基-烯基-基团，其中芳基和烯基如前所述。优选的芳烯基含有短链烯基。非限制性适用的芳烯基的实例包括苯基乙烯基和萘基乙烯基。该芳烯基通过烯基连接至邻近的部分。

“烷氧基”意指烷基-O-基团，其中烷基如前所述。非限制性适用的15 的烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。该烷基通过醚氧连接至邻近的部分。

“芳氧基”意指芳基-O-基团，其中芳基如前所述。非限制性适用的芳氧基的实例包括苯氧基和萘氧基。该芳基通过醚氧连接至邻近的部分。

20 “芳烷氧基”意指芳烷基-O-基团，其中芳烷基如前所述。非限制性适用的芳烷氧基的实例包括苄氧基和萘甲氧基(naphthalenylmethoxy)。该芳烷氧基通过醚氧连接至邻近的部分。

“烷氨基”意指-NH₂或-NH₃⁺基团，其中一个或多个氮上的氢原子被如前所述的烷基取代。

25 “芳氨基”意指-NH₂或-NH₃⁺基团，其中一个或多个氮上的氢原子被如前所述的芳基取代。

“烷硫基”意指烷基-S-基团，其中烷基如前所述。非限制性适用的烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基和异丙硫基。该烷基通过硫连接至邻近的部分。

30 “芳硫基”意指芳基-S-基团，其中芳基如前所述。非限制性适用的芳硫基的实例包括苯硫基和萘硫基。该芳基通过硫连接至邻近的部分。

“芳烷基”意指芳烷基-S-基团，其中芳烷基如前所述。非限制性适用的芳烷基的实例包括苄基。该芳烷基通过硫连接至邻近的部分。

5 “烷氧羰基”意指烷基-O-C(O)-基团。非限制性适用的烷氧羰基的实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。该烷氧基通过羰基连接至邻近的部分。

“芳氧羰基”意指芳基-O-C(O)-基团。非限制性适用的芳氧羰基的实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。该芳氧基通过羰基连接至邻近的部分。

10 “芳烷基羰基”意指芳烷基-O-C(O)-基团。非限制性适用的芳烷基羰基的实例包括苄氧基羰基。该芳烷基通过羰基连接至邻近的部分。

“烷基磺酰基”意指烷基-S-(O₂)-基团。该烷基通过磺酰基连接至邻近的部分。优选的，“烷基磺酰基”的烷基部分为短链烷基。

15 “烷基亚磺酰基”意指烷基-S-(O)-基团。该烷基通过亚磺酰基连接至邻近的部分。优选的，“烷基亚磺酰基”的烷基部分为短链烷基。

“芳基磺酰基”意指芳基-S-(O₂)-基团。该芳基通过磺酰基连接至邻近的部分。

20 “芳基”意指具有 6-14 个环碳原子的芳香族的单环或多环，优选具有 6-10 个环碳原子。芳基基团可任选用一个或多个“环状系统取代基”取代，其可为相同也可不相同，定义如上。非限制性适用的芳基的实例包括苯基和萘基。

25 “杂芳基”意指具有 5 或 6 个环原子的单环芳香基团或具有 11 或 12 个环原子的双环基团，并且其含有独立的选自于 O、S 和 N 的 1 或 2 个杂原子。所述的杂原子中断碳环形结构并且具有足够量的不定域的 π 电子来提供芳香特性，条件是该环不含有邻近的氧和/或硫原子。

30 优选的杂芳基具有 5 或 6 个环原子。“杂芳基”可任选被一个或多个“环状系统取代基”取代，所述环系统取代基可为相同也可不相同，其定义如下。在杂芳基之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂意指在环中分别至少有一个氮、氧或硫原子。氮原子能够形成 N-氧化物。所有区域异构体 (regioisomer) 都被考虑，例如，2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基。使用的 6 元杂芳基团包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基等等

以及其 N-氧化物。使用的 5 元杂芳基团包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基等等。使用的双环基团包括衍生自上述杂芳基的苯并稠环体系，例如，喹啉基、2,3 二氮杂萘基、喹唑啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基等等。

5 “环状系统取代基”意指取代基连接到芳香基或非芳香基环，其，例如，取代了环中的氢原子。环状系统取代基可为相同也可不相同，分别独立的选自于芳基、杂芳基、芳烷基、烷氨基、芳氨基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤基、硝基、氰基、羧基、
10 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳基硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、环烯基、 Y_1Y_2N -、 Y_1Y_2N -烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)$ -和 $Y_1Y_2NSO_2$ -，其中 Y_1 和 Y_2 可以相同或不同，并且分别独立的选自 H、烷基、芳基和芳烷基。

15 “环烷基”意指非芳香族的单环或多环，其具有 3-10 个环碳原子，优选具有 3-7 个环碳原子，更优选具有 3-6 个环碳原子。该环烷基可以任选被一个或多个“环状系统取代基”取代，其可为相同也可不相同，其定义如上。非限制性的适用的单环的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。非限制性的适用的多环的环烷基包括 1-萘
20 烷基、降冰片烯基、金刚烷基等等。

“环杂烷基”意指非芳香族的单环或多环，其具有 3-10 个环碳原子，优选具有 3-7 个环碳原子，更优选具有 3-6 个环碳原子，其中环杂烷基含有独立的选自于 O、S 和 N 的 1 或 2 个杂原子，所述的杂原子中断碳环结构，条件是该环不含有邻近的氧和/或硫原子。环杂烷基
25 可以任选被一个或多个“环状系统取代基”取代，其可为相同也可不相同，其定义如上。非限制性的环杂烷基的实例包括哌啶、哌咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等等。

“肟基”意指含有 $-CH(=NOR^2)$ -部分的基，其中的 R^2 定义如上。

30 术语“任选取代”意指任选的用特定的基团、自由基或部分取代。

这里所用的术语“溶剂化物”意指由溶质离子或分子同一种或多种溶剂构成的聚集体，例如，含有这样离子的水合物。

如同在此使用，术语“组合物”和“配方”指包括含有特定成分的产品以及任何由特定成分的结合，直接或间接获得的产品。

“患者”包括哺乳动物和其它动物。

“哺乳动物”包括人类和其它哺乳动物。

5 术语“药理学上有效量”或“治疗学上有效量”意指一定量的式 I 化合物的治疗试剂对于组织、系统、动物或患者有效，其正在被管理人（例如研究者、医生或兽医）调查，其中包括缓和所要治疗的病或疾病的症状和预防、减慢或停止病或疾病进程，例如这里所讨论到的炎症、免疫调节或呼吸的疾病。

10 本发明化合物的前药和溶剂化物也在本发明的关注之下。这里所用术语“前药”意指一种前药化合物，其一旦给予受实验者经历代谢或化学过程发生化学变化生成式 I 化合物或其盐和/或其溶剂化物。有关前药的讨论见 T.Higuchi 和 V.Stella 的 Pro-drugs as Novel Delivery System(1987), A.C.S. Symposium Series 的 Volum 14 和 Bioreversible
15 Carrier in Drug Design(1987), Edward B.Roche 等, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 两者并入本文作为参考。

式 I 化合物可以成盐、溶剂化物和前药，其都在本发明的范围内。参考式 I 化合物这里理解为参考其盐、溶剂化物和前药，除非另有特
20 别声明。

这里使用的术语“盐”意指同无机和/有机酸形成的酸式盐，以及同无机和/有机碱形成的碱式盐。另外，当式 I 化合物同时含有碱部分，例如，但不局限于吡啶或咪唑，和酸部分，例如但不局限于羧酸，两性离子（“内盐”）可以形成并包括在这里使用的术语“盐”的范围内。
25 优选药理学上可接受（例如，无毒、生理学上可接受）的盐，尽管其它盐也可以使用。式 I 化合物的盐可以，例如，通过把式 I 化合物同一定量的酸或碱反应，例如等量反应，在介质例如在其中生成盐沉淀制得或在水介质中经随后的升华干燥制得。

代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、
30 天门冬氨酸盐、安息香酸盐、benzenesulfonates、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖盐、十二烷基硫酸盐、乙基磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐

(glucoheptanoates)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲基磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(例如这里提到的)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)、十一烷酸盐等等。另外,从碱性的药学化合物制得药学上有用的盐中通常认为适合的酸也被讨论,例如, S.Berge 等在 *Journal of Pharmaceutical Sciences*(1977)66(1)1-19; P.Goud 在 *International J. of Pharmaceutics* (1986)33201-217; 和 Anderson 等在 *The Practice of Medicinal Chemistry*(1996), Academic Press, New York 上所述。这些公开的文献并入本文作为参考。

代表性的碱性盐包括铵盐、碱金属盐例如钠、锂和钾盐、碱土金属盐例如钙和镁盐、有机碱(例如,有机胺)的盐例如 N, N'-双苄基乙二胺(benzathine)、二环己基胺、hydrabamines(同 N, N-双(脱氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、叔丁胺和氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。碱性含氮基团可以是季铵化用试剂例如短链烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链烷基卤化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等等。

所有这些酸性盐和碱性盐都是在本发明范围内的药学上可接受的盐,并且对于本发明的目的而言,认为所有的酸性和碱性盐都等价于相应化合物的自由形态。

式 I 化合物和其盐、溶剂化物和前药可以以互变异构形式(例如酰胺或亚氨基醚)存在。考虑所有这些互变异构形式作为本发明的一部分。

本发明化合物(包括其盐、溶剂化物和该化合物的前药以及该前药的盐和溶剂化物)的所有的立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等等),例如由于不同的取代基上存在手性碳原子的那些,包括对映异构形式(其甚至可以不具有手性碳原子而存在)、几何异构形式、旋转异构体和非对映体,都在本发明关注范围之内。本发明化合

物的单个异构体，例如可以基本上不含有其它异构体，或为立体异构体混合物，例如，作为外消旋物或同其他所有异构体或有选择的异构体。本发明的手性中心可以具有如同 IUPAC1974 Recommendations 定义的 S 或 R 结构。术语“盐”、“溶剂化物”、“前药”等的使用同样适用于对映异构体、立体异构体、旋转异构体、外消旋物的盐、溶剂化物和前药，或本发明化合物前药。

本发明还涉及含有一种或多种本发明式 I 化合物的药物组合物。优选的，药物组合物含有一种或多种药学上可接受的载体。为了从本发明所述的化合物制备药物组合物，可使用惰性的药学上可接受的载体。这些载体可以是固体或液体。固体形式包括粉剂、片剂、可分散的颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以含有约 5-约 95% 的活性组份。本领域适用的固体载体已知，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊可用作适于口服的固体剂型。药学上可接受的载体和制备各种组合物的方法的实施例可以在 A. Gennaro(ed.) 的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中找到。

为了制备栓剂，低熔点的蜡例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物先融化，接着通过搅拌把活性组份均匀分散进去。随后熔化的均相混合物倒入合宜大小的模子，冷却后固体化。

液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。用于注射液的实施例包括水或水-丙二醇溶液。

液体形式还包括鼻内给药的溶液。

适于吸入的气雾剂还包括溶液和粉状固体，其可以结合药学上可接受的载体例如惰性的压缩气体。

还包括也可用于口服或肠胃外投药的固体形式，其可以在使用前很快的转变成液体形式。这样的液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。

本发明的化合物还可用于经皮给药。经皮给药的组合物可以采用膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，并可以被包含于皮贴的基体或储集层，其类型对于本目的在本领域为常规的。

另外本发明的还涉及刺激患者体内的大麻素 CB₂ 受体的方法，其包括给予患者 CB₂ 受体刺激量的一种或多种式 I 化合物。为了刺激患者体内的大麻素 CB₂ 受体式 I 化合物的日剂量可从约 0.001mg/kg-约

100mg/kg 体重每天, 优选从约 0.001mg/kg-约 50mg/kg 体重每天, 更优选从约 0.001mg/kg-约 10mg/kg 体重每天。

另外本发明的还涉及治疗癌症、炎症性疾病、免疫调节疾病、或呼吸
5 道疾病的方法, 其包括给予需要这种治疗的患者一种或多种式 I 化
合物。优选的, 在这里给予式 I 化合物的量是治疗上有效量。为了治
疗疾病或病症式 I 化合物的日剂量可从约 0.001mg/kg-约 100mg/kg 体
重每天, 优选从约 0.001mg/kg-约 50mg/kg 体重每天, 更优选从约
0.001mg/kg-约 10mg/kg 体重每天。对于平均体重为 70kg, 剂量水平
10 从约 0.1mg-约 700mg 药每天, 一次或 2-4 次。然而, 准确的剂量由主
治临床医生决定, 并且取决于给予的化合物的效力、患者的年龄、体
重、疾病和反应。

本发明的化合物显示了抗炎和/或免疫调节活性, 从而对于以下所
列各种疾病的治疗是有用的。用下面的分析中的活性证明其作用是明
显的。

15 筛选潜在的大麻素受体配体同 [³H]CP-55,940 竞争来结合大麻素受
体重组体。实验化合物连续地稀释在购入的制备于 100% DMSO 的稀
释缓冲液 (Diluent Buffer) (50mM Tris pH 7.1, 1mM EDTA, 3mM
MgCl₂, 0.1% BSA, 10% DMSO, 0.36% 甲基纤维素 (Sigma M-6385))
中从在 100% DMSO 的原料。等分试样 (10μl) 移入 96 孔的微量滴
20 定板。重组人类大麻素 CB2 受体 (Receptor Biology #RB-HCB2) 或
重组人类大麻素 CB1 受体 (Receptor Biology #RB-HCB1) 的薄膜稀
释在结合缓冲液 (50mM Tris pH 7.2, 1mM EDTA, 3mM MgCl₂, 0.1%
BSA) 中至 0.3mg/ml。等分试样 (50μl) 加入微量滴定板的每一个孔
中。通过加入 [³H]CP-55,940 (New England Nuclear#NET 1051; 特异
25 性=180Ci/mmol 来自 New England Nuclear) 到微量滴定板的每一个
孔中来引发结合反应。每 100μl 反应混合物含有 0.48nM [³H]CP-
55,940、8μg 在含有 1% DMSO 和 0.036% 甲基纤维素结合缓冲液中
的膜蛋白质。室温下培育 2 小时后, 反应混合物用 TomTec Mark 3U
Harvester(Hamden, CT)被滤过覆有 0.5% 聚氮丙啶的 GF/C 滤板
30 (UniFilter-96, Packard)。滤板用结合缓冲液冲洗 5 次, 旋转 180°,
然后用结合缓冲液再冲洗 5 次。在 Packard TopCount NXT 闪烁计数
器加入 30μl Packard Microscint 20 scintillant 测定结合放射性。分析

所得的数据，并使用 Prism 2.0b (GraphPad, San Diego, CA)，通过非线性回归分析确定化合物的 K_i 值。分析数据并用 GraphPad Prim 确定化合物的大麻素受体结合活性 (K_i 值)。

对于本发明的化合物，发现 K_i 值的范围从约 0.1nM-约 1 μ M。优选化合物 1-67 具有的 K_i 值的范围从约 0.1nM-约 250nM，优选从约 0.1nM-约 100nM，更优选从约 0.1-约 10nM。

发现本发明的一种化合物可以用于治疗一种或多种下列疾病。

癌症、炎症性疾病、免疫调节疾病、或呼吸道疾病的非限制性的实例包括选自皮肤 T 细胞淋巴瘤、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、青光眼、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑卒中、脑缺血、肾炎、肝炎、血管球性肾炎、隐原性的 fibrosing aveolitis、牛皮癣、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变态反应性鼻炎、克罗恩氏病、炎症肠病、可逆气道阻塞、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和支气管炎的疾病。本发明的式 I 化合物可单一 (monotherapy) 给药。另外，本发明的式 I 化合物可以联合给药或同一种或多种的疾病调节抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs) (DMARDS) 例如 氨甲喋呤、硫唑嘌呤 (azathioprine leflunomide)、青霉胺、氯金酸钠、mycophenolate mofetil、环磷酰胺和其它相似的药物结合使用。也可以联合给药或同一种或多种非甾族消炎药 (NSAIDS) 例如吡氧塞嗪、甲氧萘丙酸、消炎痛、布洛芬等等；COX-2 选择性抑制剂例如 rofecoxib，商品名为 Vioxx®(Merck&Company, Whitehouse Station, NJ)和 celecoxib，其商品名为 Celebrex®(Pfizer Inc., New York, New York); COX-1 抑制剂例如吡氧塞嗪，商品名为 Feldene®(Pfizer Inc., New York, New York); 免疫抑制剂例如类固醇、环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素等等；生物反应修饰剂 (BRMs) 例如依那西普 (etanercept)，商品名为 Enbrel®(Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA)，infliximab，商品名为 Remicade® (Cenlocor, Inc., Malvern, PA)，IL-1 拮抗剂、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗粘附分子等等；以及其它抗炎药例如 p38 激酶抑制剂、PDE4 抑制剂、TACE 抑制剂、趋化因子受体激动剂、萨利多胺商品名为 Thalomid®(Celgene Corporation, Warren, NJ)和其它促炎细胞因子产品的小分子抑制剂结合使用。可以和本发明化合物联合给药

或结合使用的其它药物包括萘普生、来氟米特、双氯芳酸钠、柳氮磺胺吡啶、阿斯匹林、凯扶兰、倍他米松、Clinori、醋酸可的松、青霉胺、Daypro、地塞米松、青霉胺、醋酸甲泼尼龙、双水杨酯、二氟尼柳、萘普生、Gengraf、氢化可的松、硫唑嘌呤、吲哚美辛、乙哌酸、布洛芬、金硫丁二钠、菲诺洛芳钙、萘普生钠、新山地明、酮洛芬、酮基布洛芬、泼尼松龙、Prelone、萘普酮、甲泼尼龙、托美汀、三柳胆美和 Volataren。这里还包括上述药物的配方。

对于治疗多发性硬化，本发明化合物可以联合给药或结合一种或多种添加剂使用，其可为相同或不同，并独立的选自 Avonex®(来自 Biogen 的干扰素 B-1a)、Betaseron®(来自 Berlex 的干扰素 B-1b)和 Copaxone®(来自 Teva Neuroscience incorporated 的格拉太咪尔乙酸酯)。

对于同一种或多种活化剂结合治疗，这里的活化剂为单独配药，活化剂可以单独给药或协同给药。另外，一种要素可以在另外一种或多种药剂的给药之前、同时、或之后给药。理想的，活化剂应该同时给予。

另一方面本发明还涉及用于治疗癌症、炎症疾病、免疫调节性疾病、或呼吸道疾病的试剂盒，其包括一个或多个容器中的用于刺激需要这样的刺激的患者的大麻素 CB₂ 受体的活性化合物，其包含混于一种或多种药学上可接受载体的如权利要求 1 所述的一种或多种化合物。优选的，试剂盒中化合物 I 的量为治疗上的有效量。为了治疗疾病或病症式 I 化合物的日剂量可从约 0.001mg/kg-约 100mg/kg 体重每天，优选从约 0.001mg/kg-约 50mg/kg 体重每天，更优选从约 0.001mg/kg-约 10mg/kg 体重每天。

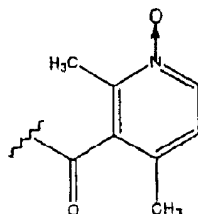
本发明的化合物通常通过本领域已知的方法制备，例如通过下述方法。

下面的缩写步骤和流程中使用：

水 (水)、无水的 (anhyd)、正丁基锂 (n-Buli)、二溴二甲乙内酰胺 (DBDMH)、二异丙基乙胺 (DIPEA)、乙醚 (Et₂O)、二甲基乙酰胺 (DMA)、二甲基亚砷 (DMSO)、乙醇 (EtOH)、乙酸乙酯 (EtOAC)、离去基团 (LG)、间-氯过苯甲酸 (MCPBA)、甲磺酸 (MsOH)、甲基磺酰氯 (MsCl)、在 Merck-silica 板上制备薄层色谱

法 (PTLC)、苯基 (Ph)、吡啶鎓氯铬酸盐 (PCC)、吡啶 (Py)、三
 氟乙酸酐 (TFAA)、triflic anhydride (Tf_2O)、四氢呋喃 (THF)、硅
 胶层析法 (sgc)、薄层层析法 (TLC)、室温 (rt)、小时 (h)、分钟
 (min)、摩尔 (M)、磅每平方英寸 (psi)、和饱和的氯化钠水溶液 (盐
 5 水)。

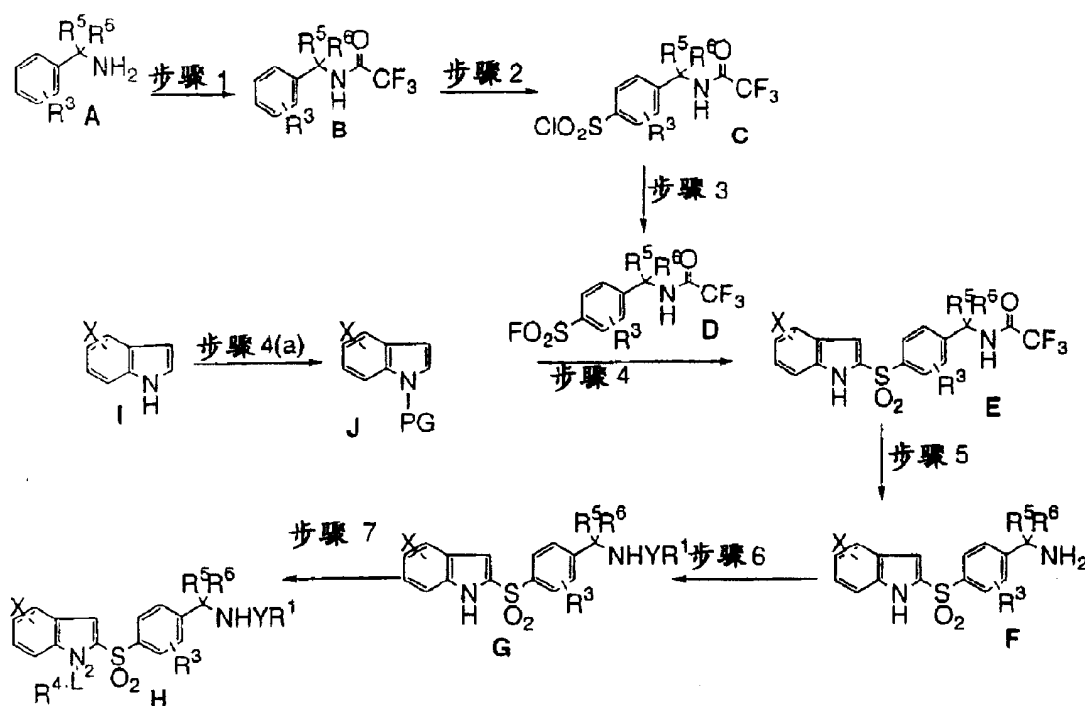
下面的通式中取代基 L^1 、 L^2 、M、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、
 R^5 和 R^6 ，以及符号 n 和 p 的定义如上。PG 代表 N-保护基。本发明
 适于实践的 N-保护基的实例包括烯丙基、甲氧基甲基、苄氧基甲基、
 CG_3CO (其中的 G 为氢)、苄氧基羰基、三苯甲基、三甲基乙酰氧基
 10 甲基、tetrahydryl、苄基、双(对甲氧基苯基)甲基、三苯基甲基、
 (对甲氧基苯基)二苯基甲基、二苯基氧膦基、苯硫基、氨基甲酸甲
 酯、氨基甲酸 2-三甲基甲硅烷基乙酯、氨基甲酸 1-甲基-1-苯基乙酯、
 氨基甲酸叔丁酯 ("t-Boc")、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸 1-甲基环丁
 酯、金刚烷基氨基甲酸酯 (adamantyl carbamate)、乙烯基氨基甲酸
 15 酯、烯丙基氨基甲酸酯、肉桂基氨基甲酸酯、8-喹啉基氨基甲酸酯、4,5-
 二苯基-3-噁唑啉-2-酮、氨基甲酸苄酯、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯
 基甲基氨基甲酸酯、S-苄基氨基甲酸酯和部分：



20

一般路径 I

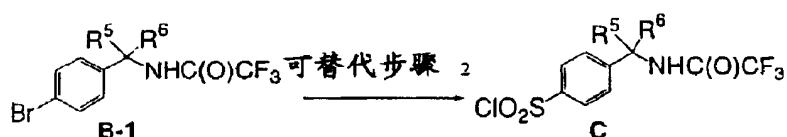
吡啶磺酰基连接化合物的制备



在步骤 1 中，三氟乙酸酐溶到合适的情性溶剂中例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、二氯乙烷等等，同化合物 A，优选在室温下反应 1-5 小时，生成化合物 B。

- 5 在步骤 2 中，化合物 B 在 0℃-室温之间溶到 ClSO_3H 中，并在室温下搅拌 72 小时，然后倒入冰水中。生成含有化合物 C 的沉淀，其可以用本领域已知的过滤方法收集。

可替代步骤 2:



- 10 在可替代步骤 2 中，化合物 B-1 溶到无水的 THF 中并冷却至约 -78℃，并用 $n\text{-BuLi}$ 处理。所得的锂化类用冒泡 SO_2 气体使其骤冷。所得的混合物升温至室温，通过过滤收集沉淀的磺酸锂盐。该盐重新溶到水和二氯甲烷 1: 1 的混合物，并用氯化剂例如 NCS 处理。逐步反应之后得到化合物 C。

- 15 在步骤 3 中，化合物 C 溶到合适的溶剂例如丙酮和 H_2O 中。加入 KF 并在室温下搅拌。逐步反应之后，产物（化合物 D）可以通过

本领域已知的方法例如 sgc 或结晶提纯。

在步骤 4 (a) 中, 在步骤 4 中所用的被保护的吲哚 (化合物 J), 例如 N-Boc 吲哚, 其通过溶解如上所述的保护基团 (PG) 到适合的情性溶剂例如二氯甲烷、二氯乙烷、THF 和 DMF 中, 并同吲哚衍生物 (化合物 I) 在二甲氨基嘧啶、三甲基胺和 (iPr)₂NEt 存在下发生反应来制备。产物 (化合物 J) 通过 sgc 或结晶提纯。

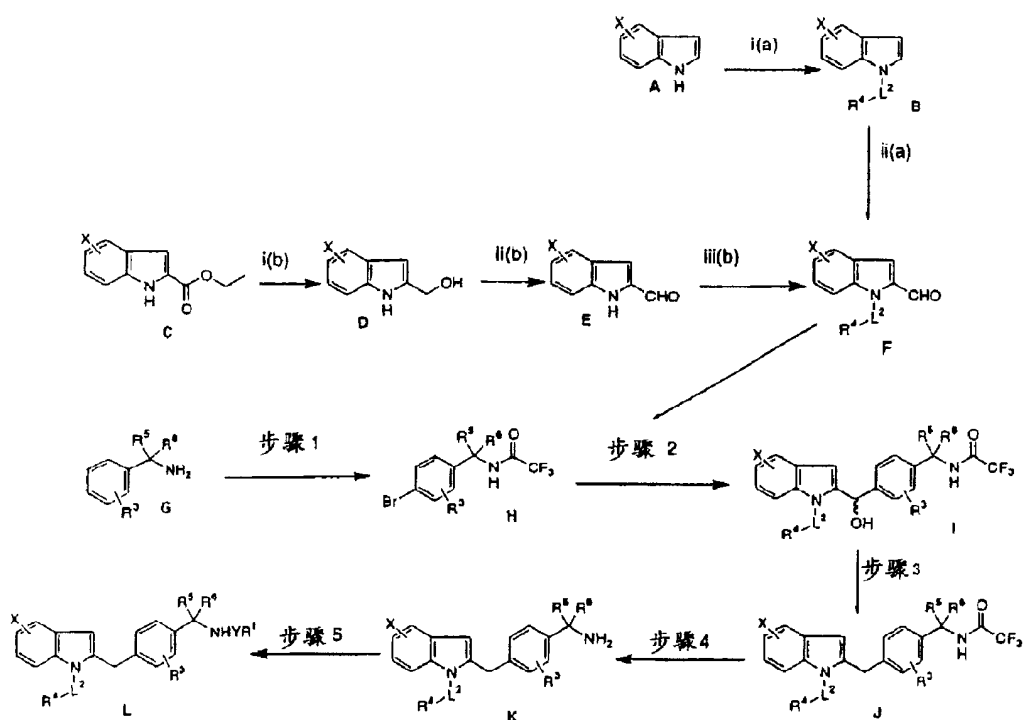
在步骤 4 中, 被保护的吲哚 (化合物 J) 溶到合适的溶剂例如 EtOAc 或醚中, 在干冰/IPA 浴中冷却, 并用 n-Buli 处理。所得的阴离子用化合物 D 捕获。产物, 化合物 E, 通过层析或结晶提纯。

10 在步骤 5 中, 化合物 E 溶到合适的溶剂例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF 中并加入碱金属氢氧化物或碳酸盐例如氢氧化锂或碳酸钾的水溶液或固体。室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时。产物, 化合物 F, 通过 sgc 或结晶提纯。

15 在步骤 6 中, 化合物 F 和叔胺碱的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷或二氧杂环己烷中, 室温下, 冷却, 加入 R¹-Y-LG 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl 或 F。在 -78℃ 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 G) 通过 sgc 或结晶提纯。

20 在步骤 7 中, 化合物 G 溶到合适的情性溶剂例如 THF、二氯甲烷、二氯乙烷或乙醚中。NaOH 水溶液用作碱。加入 R⁴-L²-LG 所示的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl, 并在相转移催化剂 (例如四丁基硫酸氢铵、甲基正丁基氯化铵或苄基三乙基氢氧化铵) 存在下, 在 0℃ 到 100℃ 之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 H) 通过 sgc 或结晶提纯。

一般路径 II



反应一般路径 II 的描述

- 5 在步骤 1 中，三氟乙酸酐溶到合适的情性溶剂，例如二氯甲烷或二氯乙烷中，同苺胺（化合物 G）在室温下反应 1-5 小时，加入 MsOH（2 eq）后，加入 DBDMH，并搅拌反应混合物，优选室温下整晚，引入水中整理。苺胺产物（化合物 H）重结晶，优选在 Et_2O 和己烷的混合物中。
- 10 在步骤 2 中，化合物 H 溶到合适的溶剂例如 THF 或乙醚中，在干冰/丙酮浴（ -78°C ）中冷却，并用 n-BuLi 处理。然后用含有化合物 F 的 THF 溶液处理二价阴离子。所得的混合物升温至室温并搅拌约 10 小时。产物（化合物 I）通过层析提纯。
- 在步骤 3 中，化合物 I 溶到合适的情性溶剂，例如 THF、二氯甲烷或二氯乙烷中，并同 Et_3SiH 和 TFA 在 0°C 到 100°C 之间反应大约 0.5-15 大约 48 小时，整理后，产物（化合物 J）通过层析提纯。
- 在步骤 4 中，化合物 J 溶到合适的溶剂例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF 中，并加入碱金属氢氧化物或碳酸盐例如氢氧化锂或碳酸钾的水溶液或固体。室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时。产物（化

合物 K) 通过 sgc 或结晶提纯。

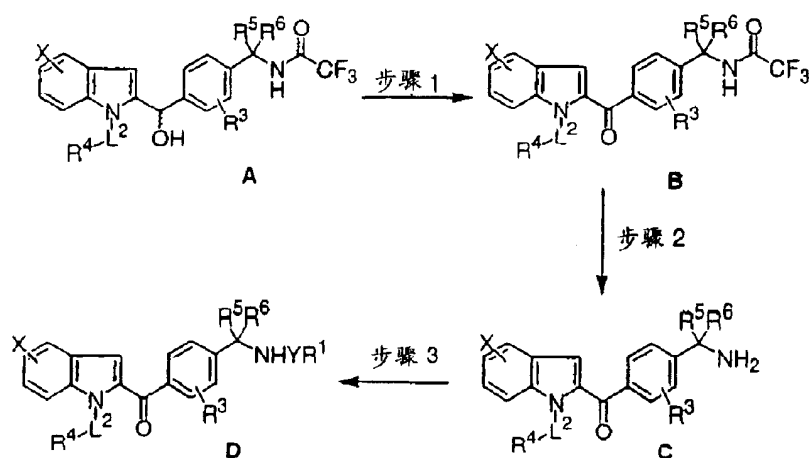
在步骤 5 中, 化合物 K 和叔胺碱的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷、THF、二氯乙烷或二氧杂环己烷中, 优选在室温下。冷却反应混合物, 加入 R^1-Y-LG 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl 或 F。优选在 -78°C 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 L) 通过 sgc 或结晶提纯。

步骤 2 中所用的醛 (化合物 F) 通过下列两流程之一来制备:

1) 用合适的碱例如 NaOH、KOH、NaH、 $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ 或 $n\text{-BuLi}$ 处理吲哚衍生物 (化合物 A), 在 R^4-L^2-LG 所示的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl, 存在下, 随后对产物 (化合物 B) 区域选择邻位锂化并用 DMF 捕获来生成化合物 F。

2) 吲哚羧酸盐 (化合物 C) 溶到合适的情性溶剂, 例如 THF 或乙醚中, 优选在 0°C 到 100°C 之间用 LAH 还原大约 0.5-大约 48 小时。相应的醇 (化合物 D) 溶到合适的情性溶剂, 例如二氯甲烷或二氯乙烷中, 在 0°C 到 100°C 之间用 MnO_2 氧化大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 E) 溶到合适的情性溶剂, 例如 THF、二氯乙烷、DMF 或二氯甲烷, 和碱溶液例如 NaOH、KOH、 $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ 中。加入 R^4-L^2-LG 所示的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl, 并在相转移催化剂 (例如四丁基硫酸氢铵、甲基-正丁基氯化铵或苄基三乙基氢氧化铵) 存在下在 0°C 到 100°C 之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 F) 通过 sgc 或结晶提纯。

一般路径 III



反应一般路径Ⅲ的描述:

在步骤 1 中, 在合适的情性溶剂, 例如二氯甲烷、二氯乙烷或 THF 中, 优选在室温下搅拌, 用 PCC 氧化化合物 A (路径 II 中步骤 2 的产物) 约 18 小时为羰基化合物 (B)。

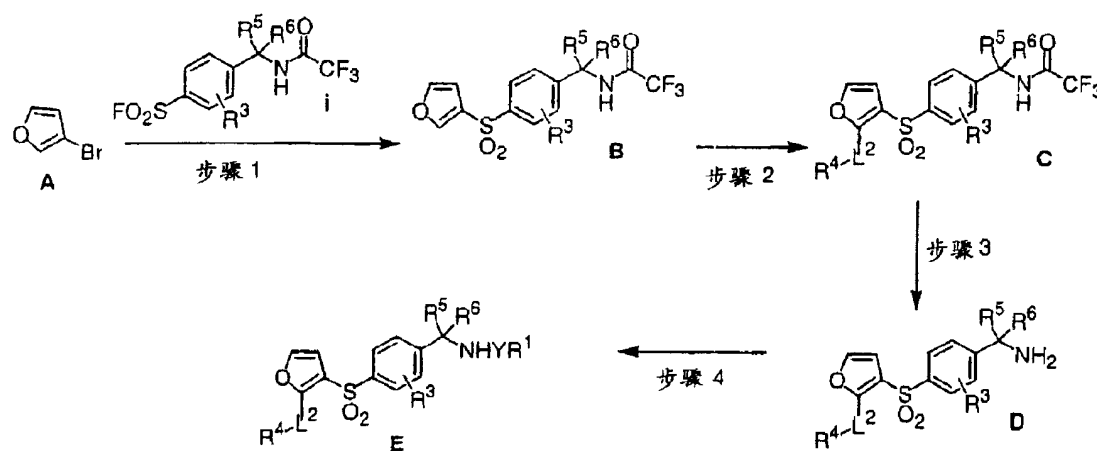
5 在步骤 2 中, 化合物 B 溶到合适的溶剂例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF, 并加入碱金属氢氧化物或碳酸盐例如氢氧化锂或碳酸钾的水溶液或固体。室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时。产物 (化合物 C) 通过 sgc 或结晶提纯。

10 在步骤 3 中, 化合物 C 和叔胺碱的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷或二氧杂环己烷中, 室温下冷却, 加入 R^1 -Y-LG 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl。优选在 -78℃ 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 D) 通过 sgc 或结晶提纯。

一般路径 IV

呋喃化合物的制备

15



反应一般路径 IV 的描述:

20 在步骤 1 中, 溴代呋喃 (化合物 A) (由 Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI 获得) 溶到 THF 或乙醚中, 在干冰/IPA 浴中冷却, 并用 t-Buli 处理。用在路径 I 步骤 3 制得的磺酰氟化合物 (化合物 i) 捕获所得的阴离子, 产物 (化合物 B) 通过层析或结晶提纯。

在步骤 2 中, 化合物 B 溶到 THF 或乙醚中, 并用碱例如 t-Buli 在 -78℃ 处理来形成二价阴离子, 其用 R^4 -L²-LG 所示的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl 或 F 捕获。用合适的质子源例如 NH₄Cl 水溶液或

磷酸(盐)缓冲液骤冷反应混合物, 然后用合适的溶剂例如 EtOAc、乙醚或甲基丙酮萃取。产物(化合物 C)通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 3 中, 化合物 C 溶到合适的溶剂, 例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF 中, 加入碱金属氢氧化物或碳酸盐, 例如氢氧化锂、碳酸钾、NaOH、KOH 或碳酸钠的水溶液或固体。优选在室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时, 产物(化合物 D)通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 4 中, 化合物 D 和叔胺碱的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷、THF、二氯乙烷或二氧杂环己烷中, 在室温下, 冷却, 并加入 R^1-Y-LG 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl。

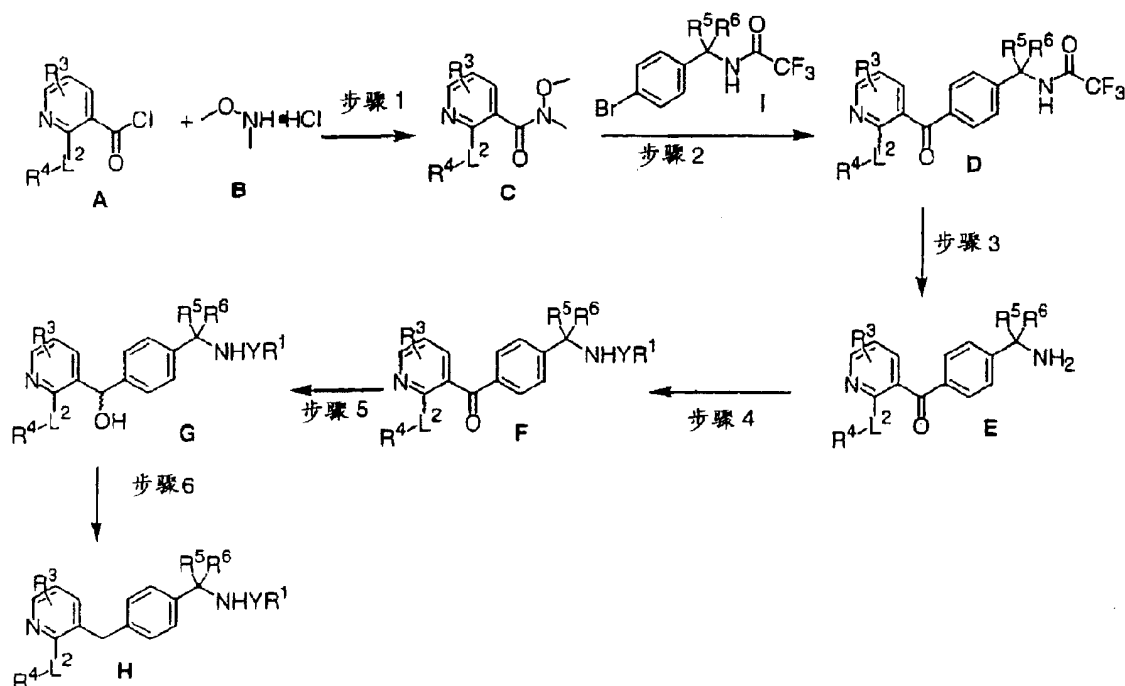
10

优选在 -78℃ 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物(化合物 E)通过 sgc 或结晶提纯。

一般路径 V

吡啶基羰基和亚甲基连接的化合物的制备

15



在步骤 1 中, 酰基氯(化合物 A)和商业购得的 N-甲氧基-N-甲胺 HCl(化合物 B)溶到合适的溶剂, 例如 THF、二氧杂环己烷或 CH₂Cl₂ 中, 并用碱例如三乙胺、(iPr)₂NEt 和/或 DMAP 处理, 优选在室温下处理 0.5-24 小时。产物(化合物 C)通过 sgc 或结晶提纯。

20

在步骤 2 中, 在路径 II 步骤 1 制得的化合物 i 溶到 THF 中, 在干冰/IPA 浴中冷却, 并用 $n\text{-BuLi}$ 处理。用化合物 C 捕获所得的阴离子。产物 (化合物 D) 通过层析或结晶提纯。

在步骤 3 中, 化合物 D 溶到合适的溶剂, 例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF 中, 加入碱金属氢氧化物或碳酸盐, 例如氢氧化锂或碳酸钾的水溶液或固体。在室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时, 产物 (化合物 E) 通过 sgc 或结晶提纯。

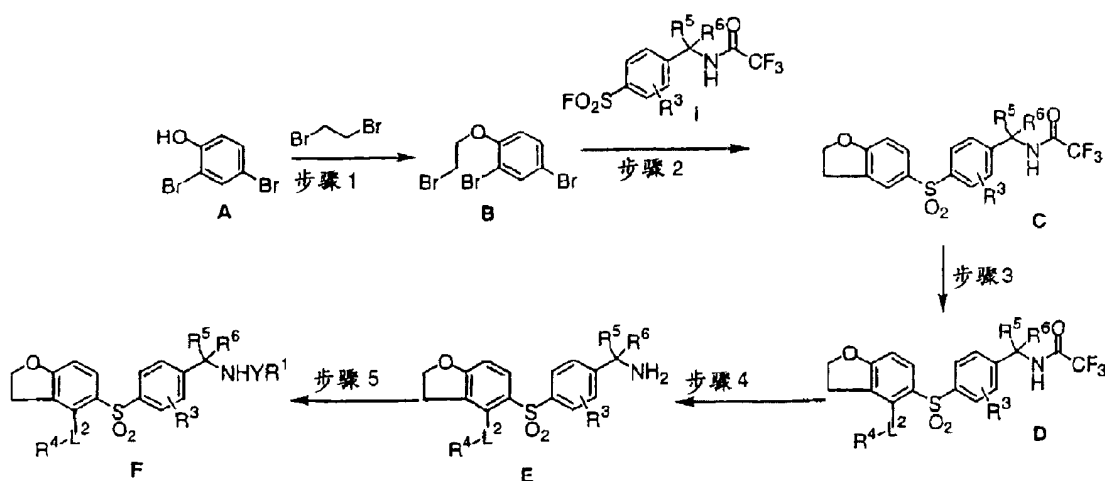
在步骤 4 中, 化合物 E 和叔胺碱的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷或二氧杂环己烷中, 在室温下, 冷却, 并加入 $R^1\text{-Y-LG}$ 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl。在 -78°C 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 F) 通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 5 中, 化合物 F 溶到合适的溶剂, 例如甲醇中, 0°C 下加入 NaBH_4 。在 -78°C 到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物 (化合物 G) 通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 6 中, 化合物 G 溶到合适的溶剂例如二氯甲烷中, 并在室温下用 Et_3SiH 和 TFA 处理 0.5-120 小时。产物 (化合物 H) 通过 sgc 或结晶提纯。

一般路径 VI

二氢呋喃化合物的制备



反应一般路径 VI 的描述:

在步骤 1 中, 1,2,4-二溴代苯酚(化合物 A)(由 Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI 获得)和二溴代乙烷溶到合适的溶剂, 例如二氯甲烷、苯、二氯乙烷或甲苯和碱的水溶液例如 NaOH、KOH 或 LiOH 中。在相转移催化剂(例如四丁基硫酸氢铵、甲基-正丁基氯化铵或苄基三乙基氢氧化铵)存在下在 0℃到 100℃之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物(化合物 B)通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 2 中, 化合物 B 溶到 THF 或乙醚中, 优选在-78℃到-100℃之间。搅拌后, 用另一部分的碱优选在-78℃到-100℃之间处理反应混合物。用在路径 I 步骤 3 制得的化合物(i)捕获所得的阴离子, 产物(化合物 C)通过层析或结晶提纯。

在步骤 3 中, 化合物 C 溶到 THF 或乙醚中, 并用碱例如 n-BuLi 处理, 优选在-78℃到-100℃之间, 来形成二价阴离子, 其用 R^4-L^2-LG 所示的亲电子试剂捕获。用合适的质子源例如 NH_4Cl 水溶液或磷酸(盐)缓冲液骤冷反应混合物, 然后用合适的溶剂例如 EtOAc 或乙醚萃取。产物(化合物 D)通过 sgc 或结晶提纯。

在步骤 4 中, 步骤 3 的产物(化合物 D)溶到合适的溶剂例如二氧杂环己烷、乙醇、甲醇或 THF 和碱金属氢氧化物或碳酸盐, 例如氢氧化锂或碳酸钾的水溶液或固体中, 优选在室温下搅拌反应混合物 0.5-24 小时。产物(化合物 E)通过 sgc 或结晶提纯。

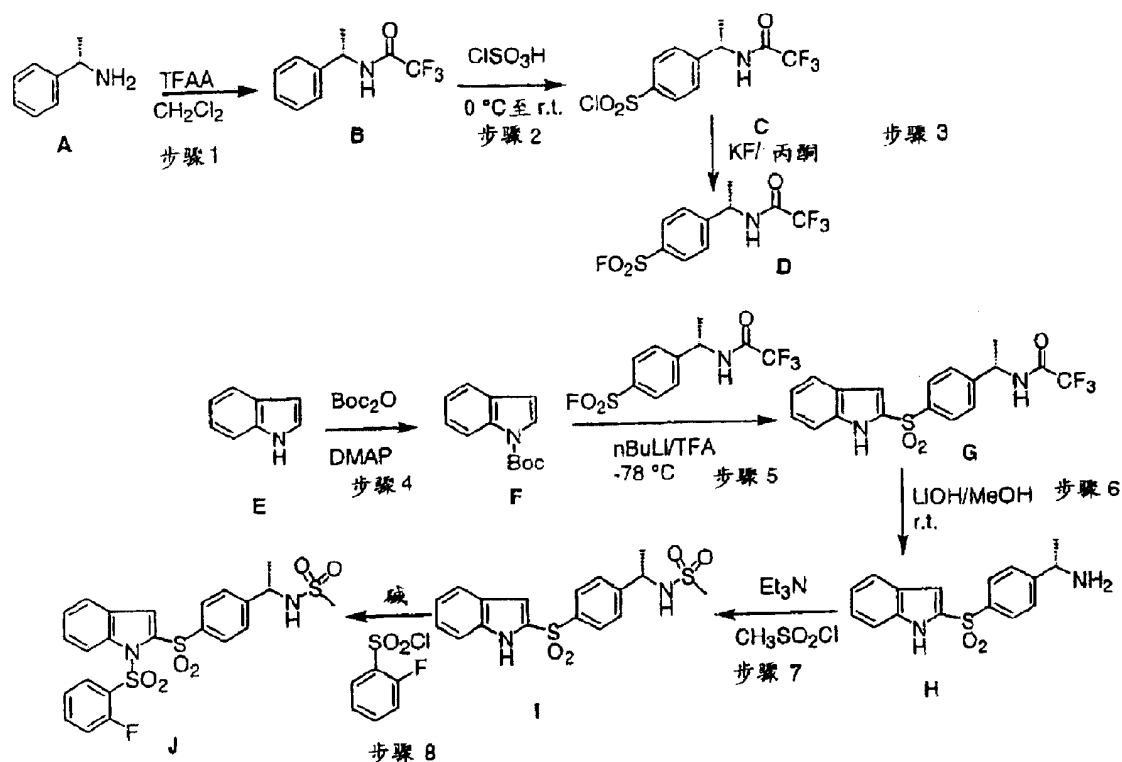
在步骤 5 中, 步骤 4 的产物(化合物 E)和叔胺碱, 例如三乙胺或 $(iPr)_2NEt$ 的组合物溶到合适的溶剂例如二氯甲烷、二氯乙烷或二氧杂环己烷中, 在室温下, 冷却, 并加入 R^1-Y-LG 所示的合适的亲电子试剂, 其中 LG 优选为 Cl。优选在-78℃到室温之间搅拌反应混合物大约 0.5-大约 48 小时。产物(化合物 F)通过 sgc 或结晶提纯。

本领域技术人员会意识到其它的式 I 化合物可进行同上述流程图相似的反应, 只要取代基对所述的反应条件不敏感。上述过程的起始物料可以是市场售卖的, 本领域所知的, 或通过本领域已知的步骤制备。

本发明将通过下列制备和实例举例说明, 但不能把其认作限制本发明的公开。选择性的原理路线和相似结构对本领域技术人员而言很明显。

实施例

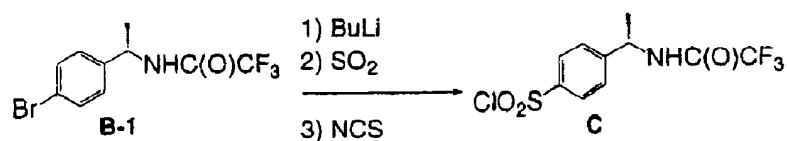
实施例 I



步骤 1: 三氟乙酸酐 (33.5ml, 0.24mol) 溶到 CH_2Cl_2 (200ml) 并在冰浴中冷却。(S)- α -甲基苄胺 (28.28ml, 0.232mol) (由 Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI 获得) 溶到 CH_2Cl_2 (50ml) 所得溶液加入并搅拌 10 小时。用 $4 \times 100\text{ml}$ 的水、 $2 \times 100\text{ml}$ 的 NaHCO_3 水溶液和 $1 \times 100\text{ml}$ 的盐水洗涤反应。干燥有机物并浓缩。不经附加纯化的半成品 (化合物 B) 送至步骤 2。

步骤 2: 来自步骤 1 的化合物 B 在 0°C 溶到 100ml 的氯磺酸并搅拌 72 小时升温至约室温。反应混合物倒入 500ml 的冰水混合物并用力的搅拌 2 小时。通过过滤收集产品 (化合物 C), 从醚重结晶并减压干燥生成 52g 的纯的 C。

可替代步骤 2:



在焰火干燥过的充氮的烧瓶里，化合物 B-1 (10g, 33.8mmol) (由实施例 4 获得的化合物 E) 溶到无水的 THF(100mL) 并冷却至 -78℃。加入正丁基锂溶液 (己烷中 2.0M, 34mL, 68.0mmol) 并搅拌反应混合物 20 分钟。加入 SO₂ 在 Et₂O(300mL) 的溶液并搅拌反应混合物 1 小时。反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整晚。通过抽吸过滤收集固体，然后用 Et₂O 洗涤。该固体溶到 H₂O(50mL) 和 CH₂Cl₂ (60ml) 的混合物中。加入 NCS (4.5g, 33.7mmol) 和乙酸 (1.8g)，室温下搅拌反应 2 小时。分层，分别用 NaHCO₃ (100ml) 和盐水 (100ml × 2) 洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层，然后浓缩干燥得到相应的磺酰氯化物 C4.35g (41%)。

步骤 3: 化合物 C(4.0g, 13mmol) 和 KF(2.2g, 38mmol) 加到圆底烧瓶中，然后加入丙酮 (40mL) 和水 (40mL)。室温下搅拌反应混合物整晚。除去溶剂。加入二氯甲烷 (40mL) 并用 NaCl 水溶液 (40mL) 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层，然后浓缩干燥得到化合物 D3.75g(99%)。

步骤 4: 吡啶 (10g, 85mmol) (化合物 E) 和 Boc₂O(18.79g, 85mmol) 溶到二氯甲烷 (200mL) 中。加入 DMAP(cat.)，并在室温下搅拌反应混合物整晚。用 NaCl 水溶液 (100mL) 洗涤反应混合物。用 Na₂SO₄ 干燥有机层，然后浓缩干燥。用 sgc (25%EtOAc/己烷) 干燥半成品得到 18.6g(100%) 的化合物 F。

步骤 5: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里，化合物 F (2.0g, 9.2mmol) 溶到无水的 THF(20mL) 并冷却至 -78℃。加入正丁基锂溶液 (己烷中 1.7M, 5.9mL, 10.0mmol) 并搅拌反应混合物 45 分钟。加入 THF(1.5mL) 中的化合物 D(0.5g, 1.7mmol)，并在 -78℃ 搅拌反应混合物 1 小时。加入另一部分的 THF(1.5mL) 中的化合物 F (0.5g, 1.7mmol)，在将反应混合物缓慢升温至室温之前在 -78℃ 搅拌反应混合物几个小时。室温下搅拌反应混合物 1 天。随后用 NH₄Cl (20ml) 饱和水溶液冷却反应混合物。加入乙酸乙酯 (30mL) 后分层。用盐水洗涤有机层，随后用 Na₂SO₄ 干燥有机层，然后浓缩干燥。用 sgc (25%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 570mg(43%) 的化合物 G。

步骤 6: 室温下 (90mg, 0.23mmol) 的化合物 G 溶到甲醇 (1.5mL) 中。加入 LiOH (1.0M, 0.90mL, 0.90mmol) 并在室温下搅拌反应混合物整晚。除去溶剂，并加入 CH₂Cl₂ (15mL) 和盐水 (15mL) 后分层。

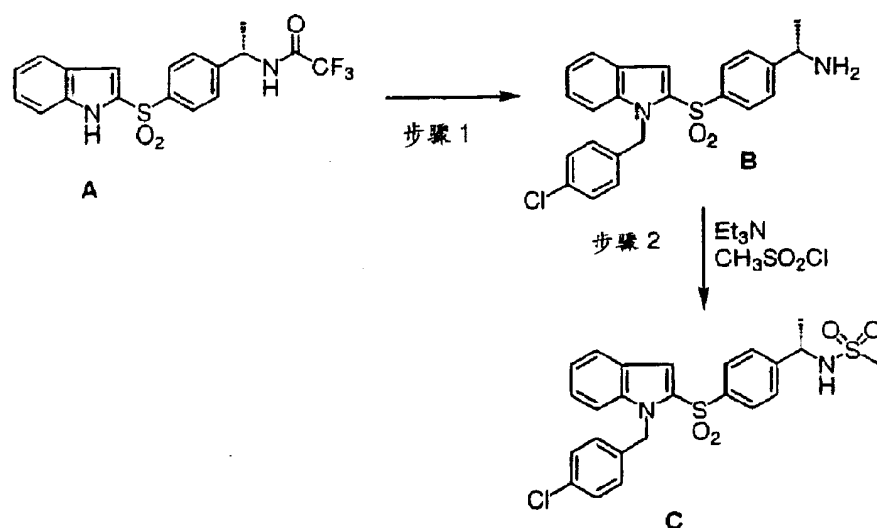
用额外的 CH_2Cl_2 (15mL) 萃取水层, 用 Na_2SO_4 干燥组合的有机层, 然后浓缩干燥得到化合物 H。该化合物可以直接使用不需进一步纯化。

5 步骤 7: 来自步骤 6 的化合物 H 溶到 CH_2Cl_2 (10mL) 中冷却至 0°C 。加入甲基磺酰氯 (26mg, 0.23mmol) 后加入三乙胺 (25mg, 0.25mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整晚。加入盐水 (15mL), 并用 $2 \times 25\text{mL}$ 的 CH_2Cl_2 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩干燥。用 PTLC (50%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 65mg 的化合物 I。

10 步骤 8: 化合物 I (64mg, 0.17mmol) 溶到 CH_2Cl_2 (5mL) 中。加入 NaOH (1.0M, 1.5mL) 后加入 2-氟苯磺酰氯 (33mg, 0.17mmol) 和硫酸氢四丁基铵 (cat.)。将反应混合物室温下搅拌整晚。在这个过程中, 加入另外部分的 2-氟苯磺酰氯 (33mg, 0.17mmol)。除去水层, 并用 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩干燥。用 PTLC (50%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 29mg(32%)的化合物 J。

15 步骤 2: 实施例 I 中可替代步骤 2 包括下列反应:

实施例 II



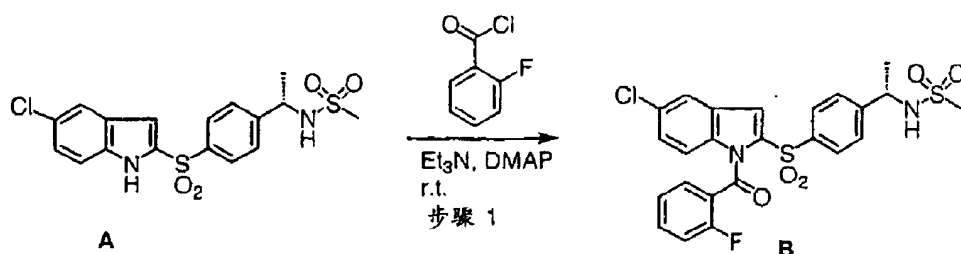
20 步骤 1: 化合物 A (由实施例 I 的步骤 5 制得) 溶到 THF (10mL) 并冷却至 -78°C 。加入 NaH (10mg, 0.25mmol), 并将反应混合物升温至室温并且搅拌 1 小时。

将对氯-苯甲基溴 (31mg, 0.15mmol) 加入反应混合物中, 并将反

应混合物室温下搅拌 2 天。加入二氯甲烷 (30ml), 并用 NaCl 水溶液 (30mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩干燥。用 PTLC (25%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 7.0mg(33%)的化合物 B。

步骤 2: 化合物 B (7.0mg, 17mmol) 溶到 CH_2Cl_2 (10mL) 中冷却至 0℃。加入甲基磺酰氯 (2.0mg, 17mmol) 后加入三乙胺 (2.0mg, 20mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整晚。除去溶剂后, 用 PTLC (50%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 3.0mg(36%)的化合物 C。

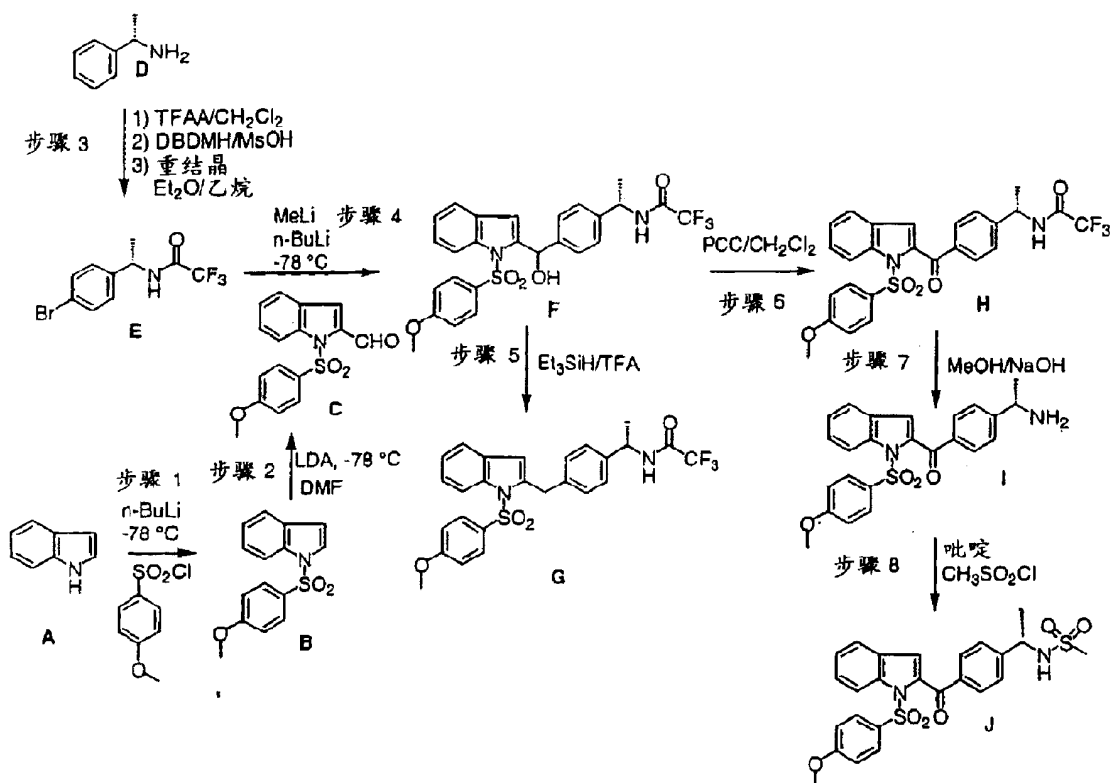
实施例 III



步骤 1: 化合物 A (46mg, 0.11mmol) 室温下溶到 CH_2Cl_2 (10mL)。加入 2-氟苯甲酰氯 (22mg, 0.14mmol) 后加入三乙胺 (15mg, 0.15mmol) 和 DMAP(cat.)。将反应混合物室温下搅拌 2 小时。把另一部分的 2-氟苯甲酰氯 (22mg, 0.14mmol) 加到反应混合物中, 并搅拌另外 4 小时。用 NaCl 水溶液洗涤反应混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后浓缩干燥。用 PTLC (50%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 7.0mg(12%)的化合物 B。

15

实施例 IV



步骤 1: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 吲哚 (5.0g, 43mmol) (由 Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI 购得) 溶到无水的 THF(40mL) 并冷却至 -78°C 。加入正丁基锂溶液 (己烷中 2.5M, 18mL, 45mmol) 并搅拌反应混合物 1 小时同时升温至 0°C 。反应悬浊液冷却至 -78°C 并滴加溶有对-甲氧基苯磺酰氯 (9.7g, 44mmol) 的 THF(20mL)。反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 2 天。混合物倒入 NaHCO_3 (2% 水溶液, 120mL), 用乙醚 ($4 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机层分别用 NaHCO_3 (2% 水溶液, 50mL)、 H_2O ($4 \times 75\text{mL}$) 和盐水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩干燥得到 12.4g 的半成品。再用己烷进一步洗涤该物质得到 11.8g (96%) 纯的化合物 B。

步骤 2: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 二异丙基胺 (0.4g, 3.9mmol) 溶到无水的 THF(8mL) 并冷却至 -78°C 。加入正丁基锂溶液 (己烷中 2.5M, 1.46mL, 3.65mmol) 并搅拌反应混合物 0.5 小时来形成 LDA。向该溶液中滴加化合物 B (1.0g, 3.48mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液。

在 -70°C 以下搅拌混合物 1.5 小时, 然后用 1.5 小时缓慢升温至 5°C

℃。再冷却反应混合物至-78℃，加入 DMF (0.50g, 6.8mmol)。反应混合物缓慢升至室温。反应混合物中倒入 HCl (10%水溶液, 150mL)，用 CH₂Cl₂ (3 × 100mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤，然后用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩干燥。用 sgc (10%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 367mg(33%) 的化合物 C。

步骤 3: TFAA (67mL, 0.474mol) 溶到 CH₂Cl₂ (300mL) 中并在冰水浴中冷却。加入(S)-α 甲基苄胺 (56.4g, 0.465mol) 溶到 CH₂Cl₂ (100mL) 中 (由 Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, WI 购得) 所得的溶液，并除去冰水浴。室温下搅拌反应混合物 3 小时。在冰浴中冷却反应混合物，并加入 MsOH (80mL, 1.23mol) 后加入 DBDMH (65g, 0.227mol)。室温下搅拌反应混合物整晚，然后用 1M NaHSO₃ 水溶液骤冷。用水和盐水洗涤有机层，用 MgSO₄ 干燥，浓缩得到 130g 的半成品，用乙醚和己烷重结晶得到 46g (32%) 的化合物 E。

步骤 4: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里，化合物 E (0.28g, 0.94mmol) 溶到无水的 THF(20mL)并冷却至-78℃。加入甲基锂溶液 (己烷中 1.4M, 0.74mL, 1.04mmol) 并搅拌反应混合物 15 分钟。加入正丁基锂溶液 (己烷中 2.5M, 0.41mL, 1.03mmol) 并搅拌反应混合物 30 分钟。 -78℃下将 THF (3mL) 中的化合物 C (0.36g, 1.13mmol) 加到反应混合物中，并缓慢升温至-10℃。用 NH₄Cl (20mL) 饱和水溶液骤冷。加入乙酸乙酯 (30mL) 分层。用盐水洗涤有机层，然后用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩干燥。用 PTLC (33%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 330mg(66%)的化合物 F。

步骤 5: 化合物 F (50mg, 95mmol) 溶到 CH₂Cl₂ (10mL) 中。加入三乙基硅烷 (440mg, 3.825mmol) 后加入 TFA (47mg, 0.42mmol)。室温下搅拌反应混合物整晚，然后回流 2-3 小时。反应用 NaHCO₃ (sat. aq.) 骤冷。再用 CH₂Cl₂ (2 × 20mL) 萃取。

用盐水洗涤合并的有机层并用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂后，用 PTLC (40%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 33mg(67%)的化合物 G。

步骤 6: 化合物 F (277mg, 0.52mmol) 室温下溶到 CH₂Cl₂ (20mL) 中。加入硅藻土 (320mg) 后加入 PCC (414mg, 1.9mmol)。室温下搅

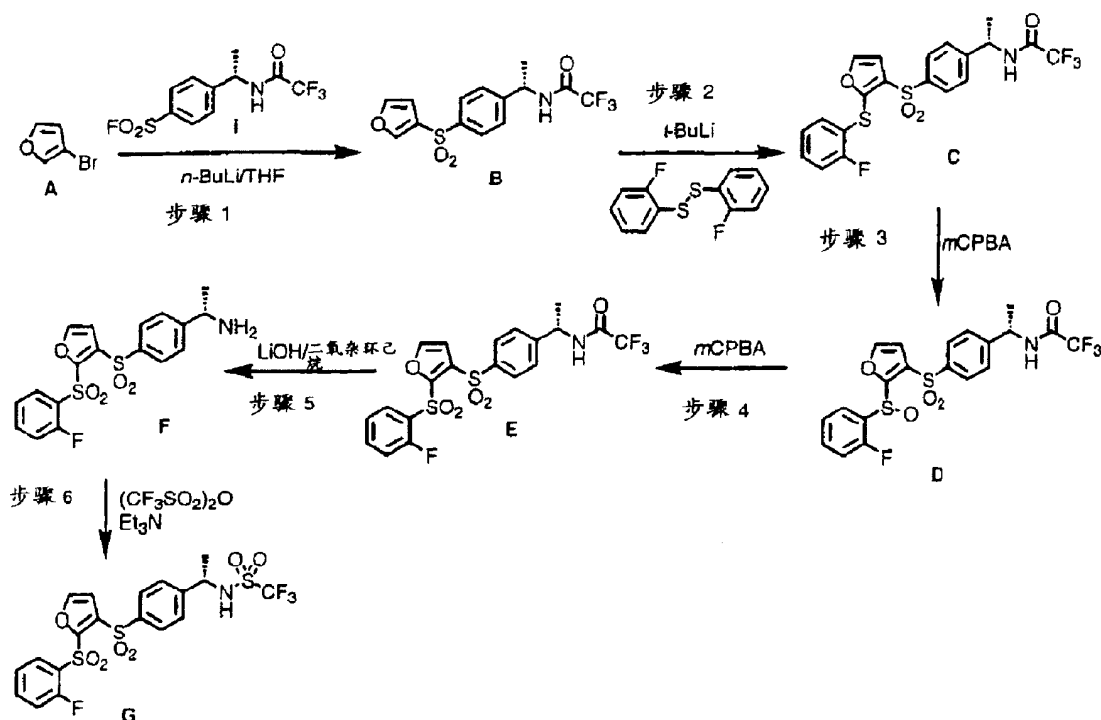
拌反应混合物整晚。固体被过滤掉而用 NaHCO_3 和盐水洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机物并浓缩干燥。用 PTLC (30%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 71.4mg(26%)的化合物 H。

步骤 7: 化合物 H (36.5mg, 69mmol) 室温下溶到甲醇(10mL)中。
 5 加入 NaOH (2.0M, 0.52mL, 1.04mmol) 并在室温下搅拌混合物 3 天。除去溶剂后, 加入 CH_2Cl_2 (15mL) 和盐水 (15mL) 后, 分层。用另外的 CH_2Cl_2 (15mL) 萃取水层和用 Na_2SO_4 干燥结合的有机层并浓缩干燥得到 21.6mg(72%)的化合物 I。

步骤 8: 化合物 I (21.6mg, 50mmol) 溶到 CH_2Cl_2 (10mL) 中并冷
 10 却至 0°C 。加入甲基磺酰氯 (23mg, 0.2mmol) 后加入吡啶 (39mg, 0.5mmol)。反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整晚。加入盐水 (15mL) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层并浓缩干燥。用 PTLC (4%MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化半成品得到 4.8mg(19%)的化合物 J。

实施例 V

15



步骤 1: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 3-溴呋喃 (1.3g, 9.0mmol) 溶到无水的 THF(50mL)并冷却至 -78°C 。加入正丁基锂溶液 (己烷中 1.6M, 5.6mL, 9.0mmol) 并搅拌反应混合物 15 分钟。THF(3mL)中的

磺酰基氟化物 i (在实施例 I 中第 3 步制得) (0.90g, 3.0mmol) 在 -78℃ 下加入反应混合物并搅拌 3 小时。反应混合物缓慢升温至室温并用 NH_4Cl (20mL) 饱和水溶液骤冷。加入乙酸乙酯(100mL)分层。有机层用盐水洗涤后, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 PTLC (50%EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 440mg(42%)的化合物 B。

步骤 2: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 化合物 B (440mg, 1.3mmol) 溶到无水的 THF(20mL)并冷却至 -78℃。加入正丁基锂溶液 (己烷中 1.5M, 1.7mL, 2.5mmol) 并搅拌反应混合物 15 分钟。加入 THF(5mL) 中的 2-氟苯基二硫化物 (0.32g, 1.3mmol) 并在缓慢升温 0℃之前在 -78℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。然后用 NH_4Cl (50mL) 饱和水溶液骤冷反应混合物。加入乙酸乙酯 (100mL) 分层。有机层用盐水洗涤后, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。化合物 C 的半成品无需进一步纯化就可以使用。

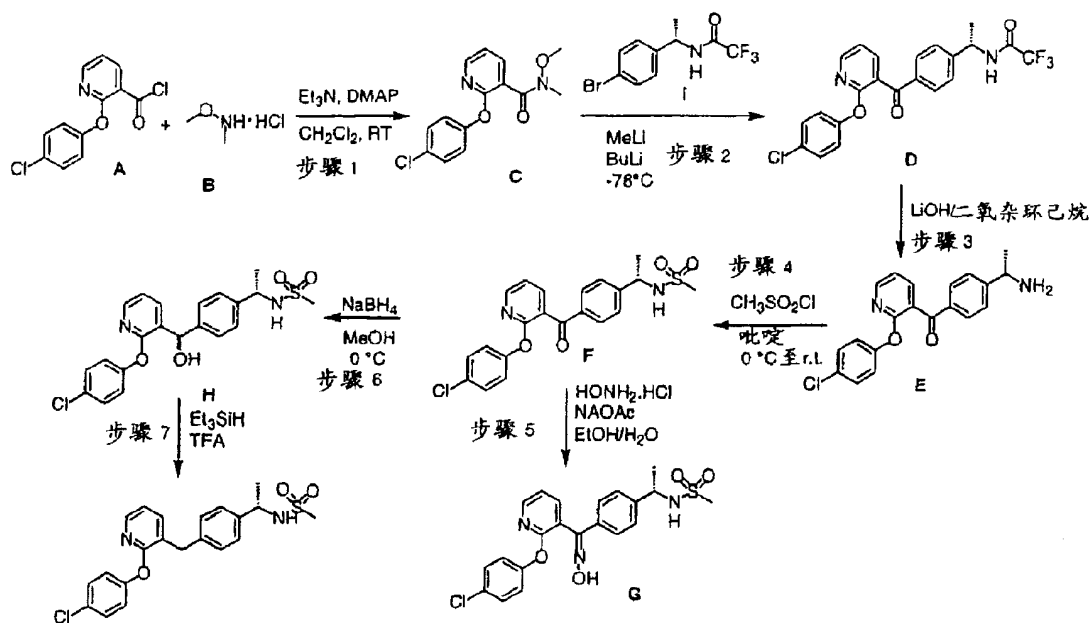
步骤 3: 化合物 C (270mg, 0.57mmol) 溶到 CH_2Cl_2 (15mL) 中。加入 mCPBA (210mg, 57-86%, 0.69mmol) 并在室温下搅拌溶液 1 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 NaHSO_3 (40mL) 和 NaHCO_3 (50mL) 洗涤。合并有机层并用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 sgc (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 120mg(43%)的化合物 D。

步骤 4: 化合物 D (70mg, 0.14mmol) 溶到 CH_2Cl_2 (10mL) 中。加入 mCPBA (30mg, 57-86%, 0.10mmol) 并在室温下搅拌溶液一整夜。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 NaHSO_3 (40mL) 和 NaHCO_3 (50mL) 洗涤。合并有机层并用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 sgc (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 59mg(82%)的化合物 E。

步骤 5: 化合物 E (53mg, 0.10mmol) 在室温下溶到二氧六环 (5mL) 中。加入 LiOH (1.0M, 1mL, 1mmol) 并在室温下搅拌溶液 3 小时。除去溶剂, 加入 CH_2Cl_2 (15mL) 和盐水 (15mL), 分层。用 CH_2Cl_2 (15mL) 萃取水层, 合并的有机层用 Na_2SO_4 浓缩干燥得到化合物 F。

步骤 6: 化合物 F 的半成品溶到 CH_2Cl_2 (5mL) 中, 并冷却到 -78℃。加入 Et_3N (15mg, 0.15mmol), 然后加入三氟甲基磺酸酐 (34mg, 0.12mmol)。在升温至 0℃之前搅拌反应混合物 2 小时。加入盐水 (15mL) 并用 CH_2Cl_2 (50mL) 萃取产物。用 Na_2SO_4 干燥有机层并经浓缩干燥。用 PTLC (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 35mg 的化合物 G。

实施例 VI



步骤 1: 将 Et_3N (1.0g, 9.8mmol) 加入到 N,O-二甲基羟基胺 (化合物 B), 二氯甲烷 (35mL) 中的氯化氢 (0.80g, 8.2mmol) 的悬浮液中。室温下搅拌 10 分钟。所得溶液滴加入 2-(4-氯苯氧基)吡啶 (化合物 A) (2.0g, 7.5mmol) (由 Maybridge Ltd. UK 购得) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液。室温下搅拌反应混合物整晚并加入 H_2O (40mL)。分离有机层并用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用 sgc (25% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 2.2g (88%) 的化合物 C。

步骤 2: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 化合物 i (在实施例 IV 的第 3 步中制得的) (0.1g, 0.34mmol) 溶到无水的 THF (20mL) 并冷却至 -78°C 。加入甲基锂溶液 (己烷中 1.4M, 0.27mL, 0.37mmol) 并搅拌反应混合物 15 分钟。加入正丁基锂溶液 (己烷中 1.6M, 0.23mL, 0.37mmol) 并搅拌反应混合物 30 分钟。在 -78°C 下加入 THF (3mL) 中的化合物 C (0.12g, 0.41mmol) 并缓慢升温至 -10°C 。然后用 NH_4Cl (20mL) 饱和水溶液骤冷反应混合物。加入乙酸乙酯 (30mL) 分层。有机层用盐水洗涤后, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 PTLC (40% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 44mg (29%) 的化合物 D。

步骤 3: 室温下化合物 D (39mg, 0.09mmol) 溶到二氧杂环己烷 (3mL)

中。加入 LiOH (1.0M,0.52mL,0.52mmol) 并在室温下搅拌混合物整晚。除去溶剂加入 CH₂Cl₂ (15mL) 和盐水 (15mL) 后分层。用另外的 CH₂Cl₂ (15mL) 萃取水层, 合并的有机层并用 Na₂SO₄ 浓缩干燥得到化合物 E。该物料无需进一步纯化就可使用。

5 步骤 4: 化合物 E 的半成品溶到 CH₂Cl₂ (10mL) 中并冷却至 0℃。加入甲基磺酰氯 (33mg, 0.28mmol) 后加入吡啶 (56mg,0.7mmol)。反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整夜。加入盐水(15mL)并用 CH₂Cl₂ (50mL) 萃取产物。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并浓缩干燥。用 PTLC (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到无色油状的 24mg 的化合物 F。

10 步骤 5: 化合物 F (0.28g, 0.64mmol) 在 EtOH (34mL) 和水 (7mL) 的溶液用 NaOAc (1.05g,13mmol) 处理后用 H₂NOH.HCl (0.89g,13mmol) 处理。反应在 65℃下搅拌 17 天。真空去除 EtOH。半成品物质用 EtOAc 溶解, 并用水洗两次盐水洗一次。有机层用 Na₂SO₄ 浓缩干燥。用 PTLC (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到

15 60mg 的化合物 G。

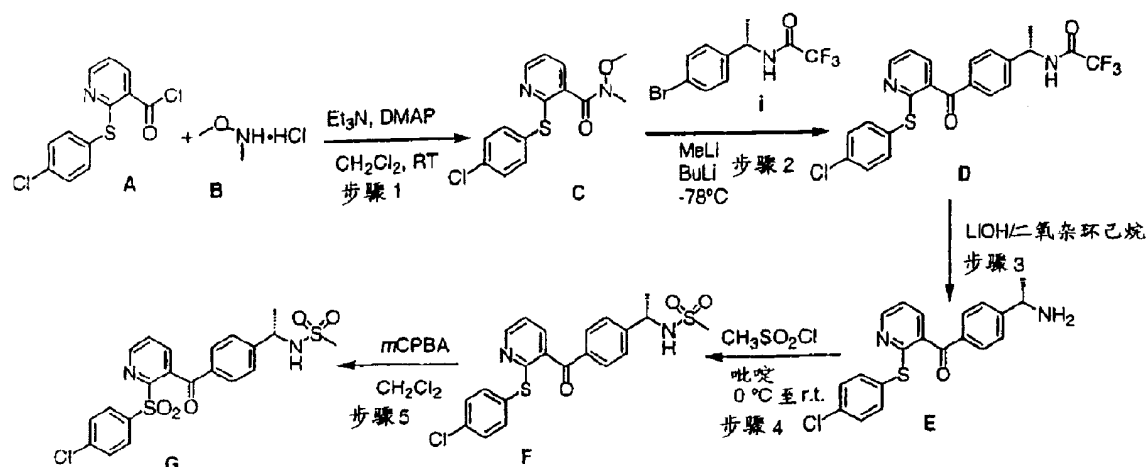
步骤 6: 在 0℃下将 NaBH₄ (0.2g, 5.2mmol) 加入化合物 F (0.28g, 0.65mmol) 在甲醇 (20mL) 的溶液中搅拌 0.5 小时。加入 H₂O 冷却反应。真空去除 MeOH。混合物用二氯甲烷 (3×25mL) 萃取, 合并的有机物层用盐水清洗并用 Na₂SO₄ 干燥。去除有机溶剂得到化合物

20 H。制得了 0.28g 化合物 H。

步骤 7: 在化合物 H (0.28g, 0.64mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中加入 Et₃SiH (1.5g, 13mmol) 和 TFA (0.28g, 5.1mmol)。反应混合物在室温下搅拌 5 天。加入 NaHCO₃ 溶液冷却反应。用二氯甲烷萃取产物三次。合并的萃取物用盐水清洗。有机层用 Na₂SO₄ 浓缩干燥。

25 用 PTLC (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 30mg (11%) 的化合物 I。

实施例 VII



步骤 1: 在 N,O-二甲基羟胺氯化氢 (化合物 B) (0.75g, 7.7mmol) 的二氯甲烷 (35mL) 悬浮液中加入 Et_3N (0.94g, 9.2mmol)。在室温下搅拌 10 分钟。在得到的溶液中逐滴加入 2-(4-氯苯硫基)吡啶 (化合物 A) (2.0g, 7.0mmol) (由英国 Maybridge Chemical Company Ltd. 购得) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液。在室温下搅拌反应混合物一整夜, 并加入水 (40mL)。分离有机层并用盐水清洗, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 sgc (25% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 2.14g (99%) 的化合物 C。

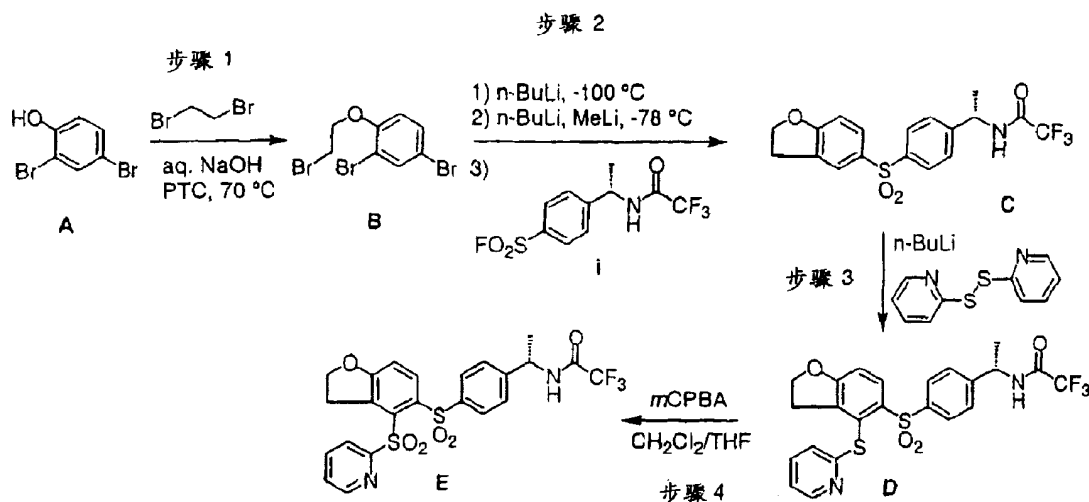
步骤 2: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 化合物 i (在实施例 IV 的第 3 步中制得的) (0.1g, 0.34mmol) 溶到无水的 THF(20mL)并冷却至 -78°C 。加入甲基锂溶液 (己烷中 1.4M, 0.27mL, 0.37mmol) 并搅拌反应混合物 15 分钟。加入正丁基锂溶液 (己烷中 1.6M, 0.23mL, 0.37mmol) 并搅拌反应混合物 30 分钟。在 -78°C 下将 THF(3mL)中的化合物 C (0.12g, 0.41mmol) 加入反应混合物中。混合物缓慢升温至 -10°C , 然后用 NH_4Cl 饱和水溶液 (20mL) 骤冷。加入乙酸乙酯 (30mL) 分层。有机层用盐水洗涤后, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 PTLC (40% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 96mg (61%) 的化合物 D。

步骤 3: 室温下化合物 D (93mg, 0.2mmol) 溶到二氧杂环己烷 (3mL) 中。加入 LiOH (1.0M, 1.2mL, 1.2mmol) 并在室温下搅拌混合物整晚。除去溶剂, 加入 CH_2Cl_2 (15mL) 和盐水 (15mL) 后分层。用另外的 CH_2Cl_2 (15mL) 萃取水层, 合并的有机层并用 Na_2SO_4 浓缩干燥得到化合物 E。

步骤 4: 化合物 E 的半成品溶到 CH_2Cl_2 (10mL) 中并冷却至 0°C 。加入甲基磺酰氯 (94mg, 0.8mmol) 后加入吡啶 (162mg, 2.0mmol)。反应混合物缓慢升温至室温并搅拌整夜。加入盐水 (15mL) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层并浓缩干燥。用 PTLC (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 54mg 的化合物 F。

步骤 5: 化合物 F (30mg, 0.067mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (15mL) 中。加入 mCPBA (33.2mg, 57-86%, 0.13mmol) 并在室温下搅拌溶液一整夜。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物并用 NaHSO_3 (30mL) 和 NaHCO_3 (30mL) 洗涤。合并有机层并用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用 sgc (50% EtOAc/己烷) 纯化半成品得到 28mg (86%) 的化合物 G。

实施例 VIII

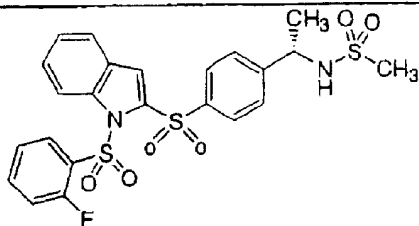


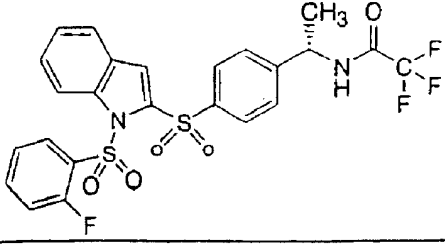
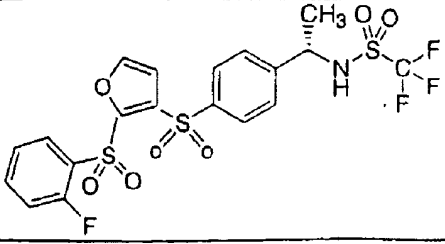
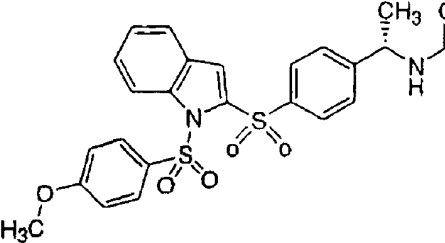
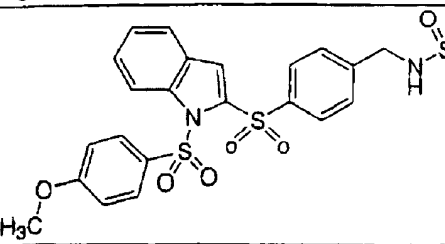
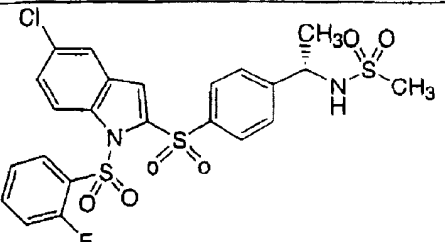
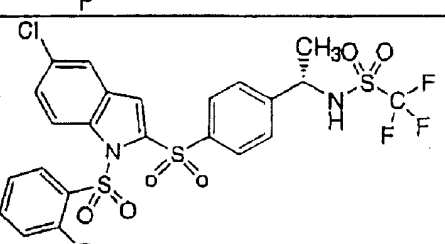
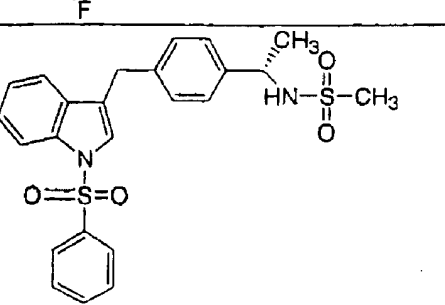
步骤 1: 2,4-二溴苯酚 (化合物 A) (5g, 0.02mol), 1,2-二溴乙烷 (37mL, 0.4mol) (由 Aldrich Chemical Company 购得, 密尔沃基, 威斯康星州) 和 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (0.34g, 1mmol) 的 NaOH (14ml, 3N) 水溶液的混合物在 70°C 剧烈搅拌 10 小时。混合物冷却到室温。加入 CH_2Cl_2 (100mL)。有机层先后用 NaOH (1N)、HCL (1N)、水和盐水清洗, 用 Na_2SO_4 浓缩干燥。用乙醚: 己烷重结晶纯化半成品得到 3.2g (45%) 的纯化合物 B。

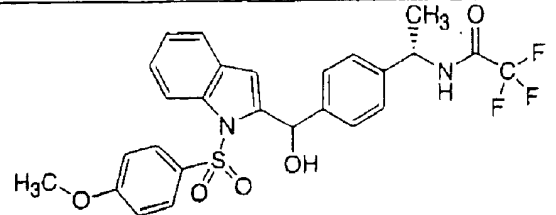
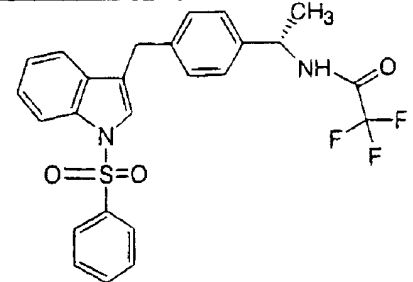
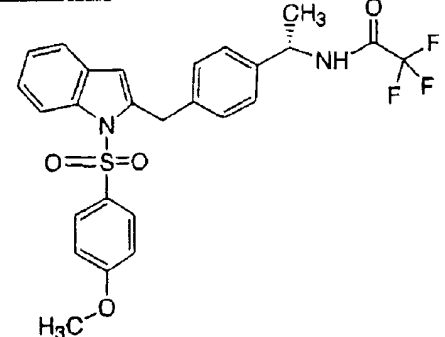
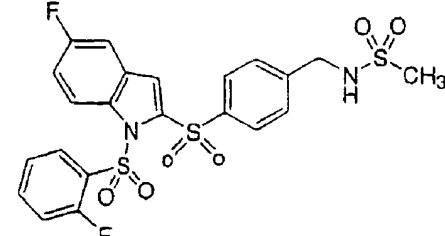
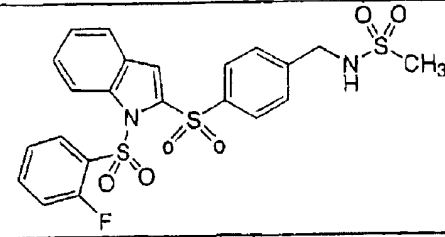
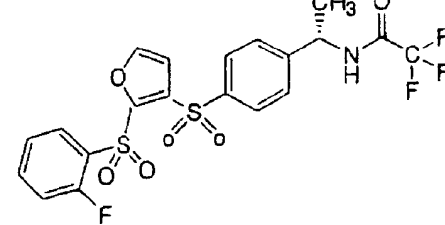
步骤 2: 在焰火干燥过的充氮的烧瓶里, 化合物 B (2.6g, 7.2mmol) 溶到无水的 THF(40mL)并冷却至 -100°C 。加入正丁基锂溶液 (己烷

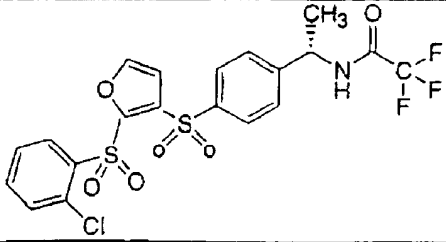
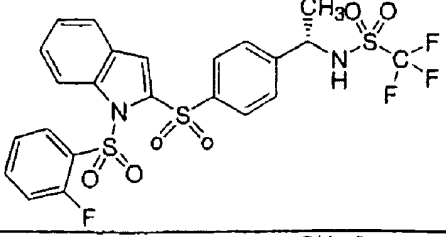
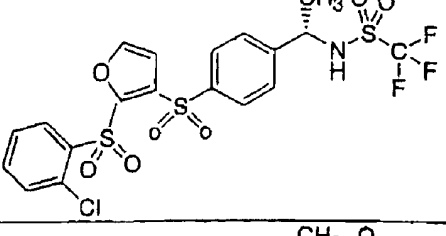
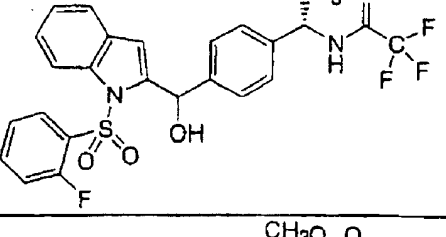
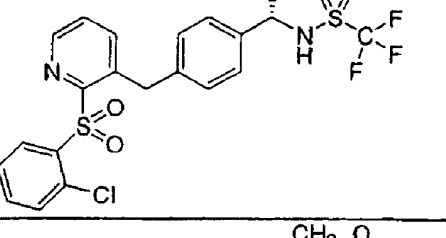
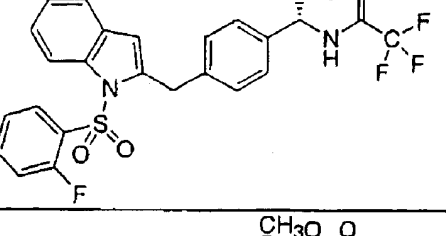
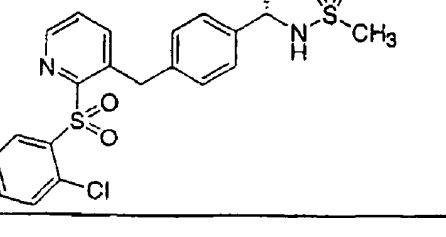
- 3mmol) (由 Lancaster Sythesis 有限公司制得, 英国) 用 20mL 过量的氯化钾 (1.4g, 24mmol) 水溶液处理。反应搅拌 3 小时, 并用 100mL 乙酸乙酯稀释。有机物先用 $2 \times 50\text{mL}$ 水清洗, 用 MgSO_4 浓缩干燥得到纯化固体磺酰氟 (化合物 B) (0.8g)。
- 5 步骤 2: 溶到 25mL 无水 THF 中的溴代苯乙胺三氟乙酰胺 (在实施例 IV 的第 3 步中制得的化合物 i) (0.5g, 18mmol) 在 -78°C 用甲基锂 (2mmol) 处理。搅拌反应混合物 15 分钟后, 加入正丁基锂 (2mmol)。搅拌反应混合物 0.5 小时, 然后加入溶到 10mL THF 溶液中的磺酰氟 (化合物 B) (0.5g)。搅拌反应混合物 3 小时, 同时, 允许温度升至
- 10 0°C 。然后用氯化铵水溶液骤冷。反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用水 ($2 \times 50\text{mL}$) 和盐水 ($1 \times 25\text{mL}$) 洗涤。有机物减压干燥浓缩。通过已准备好的用 30% 乙酸乙酯/己烷作为展开液的薄层色谱纯化半成品得到化合物 C (0.06g)。
- 15 使用上述过程或本行业人员众所周知的这些过程的改进方法描述的合适的起始物料, 制备了如下表所示的化合物。在下面化合物表中的化合物序号相对应于表 1 的化合物序号。

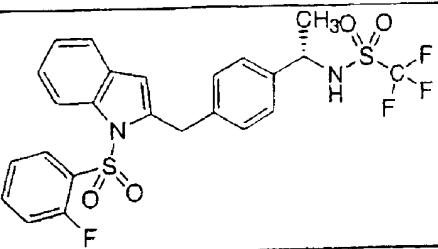
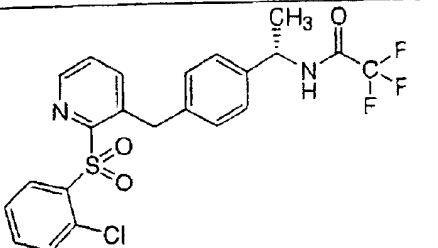
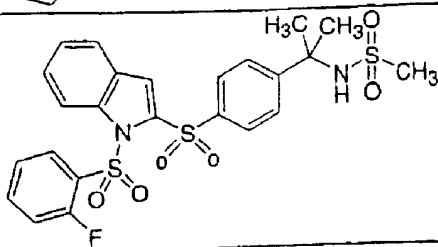
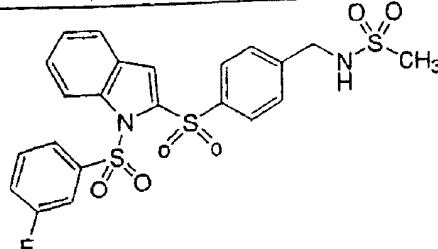
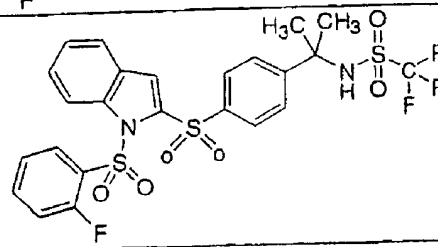
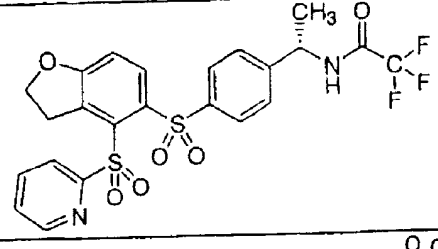
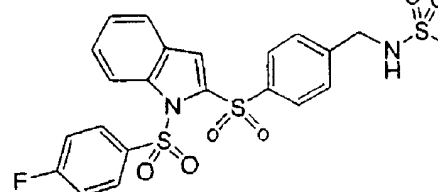
化合物的表

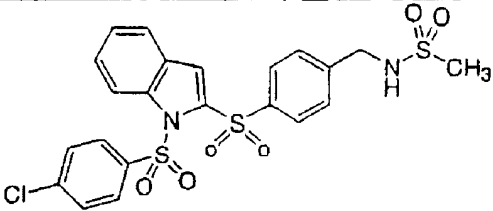
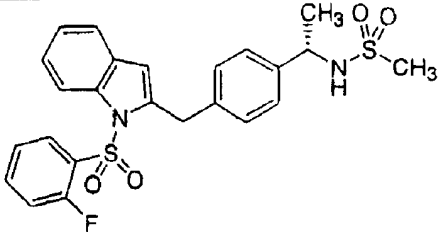
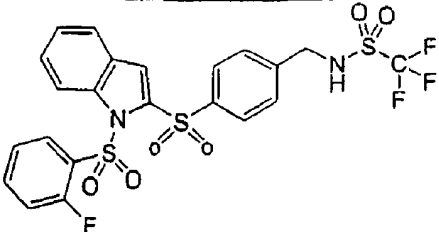
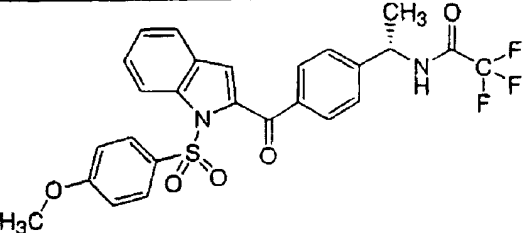
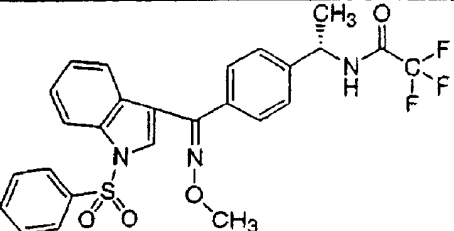
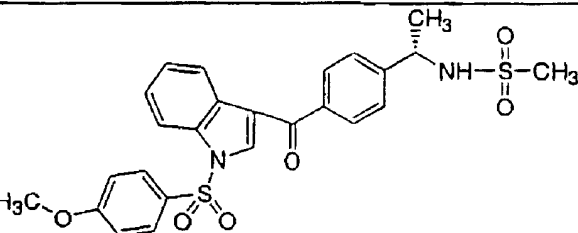
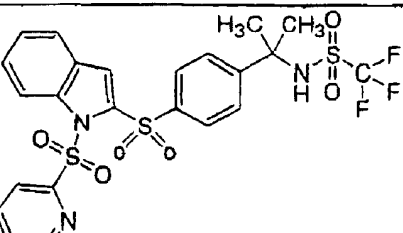
化合物序号	结构
1	

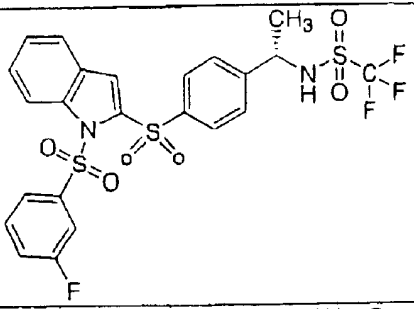
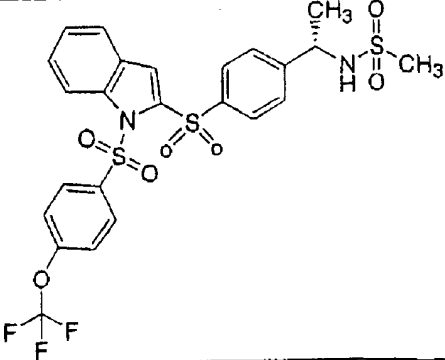
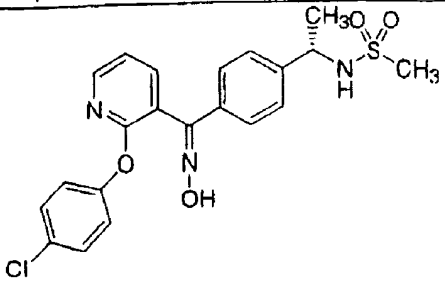
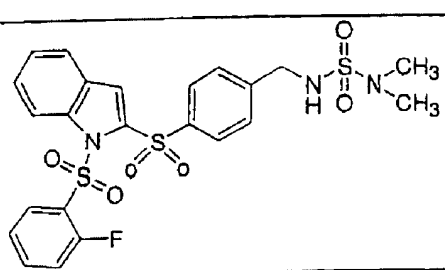
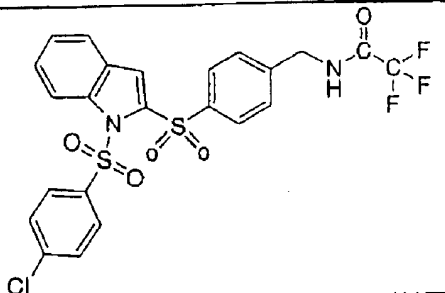
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

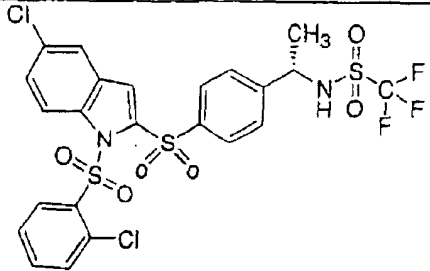
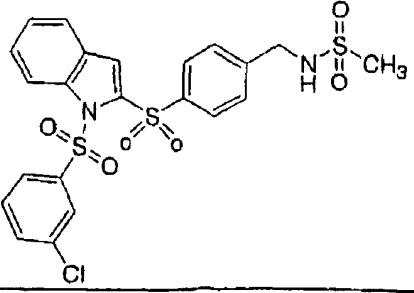
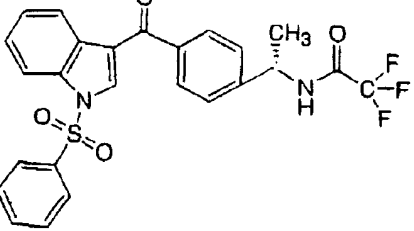
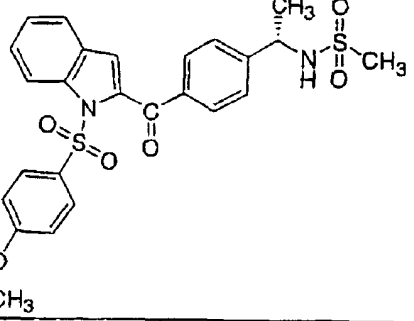
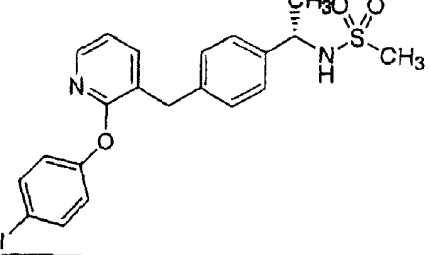
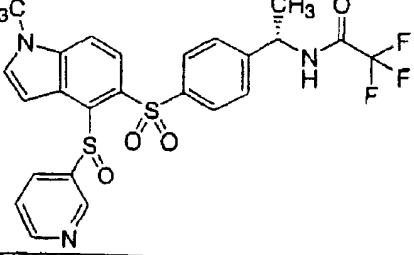
9	
10	
11	
12	
13	
14	

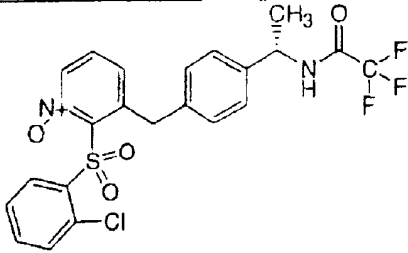
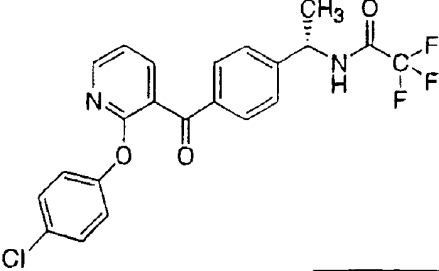
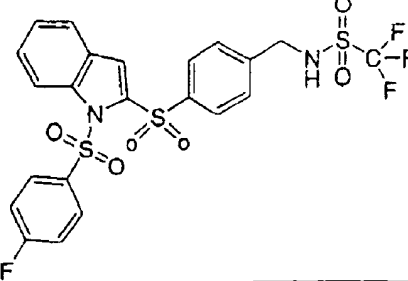
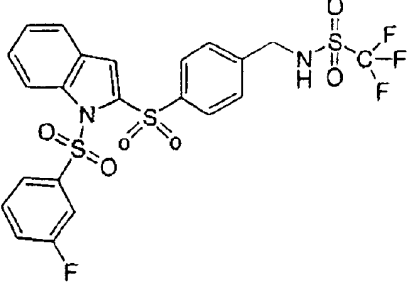
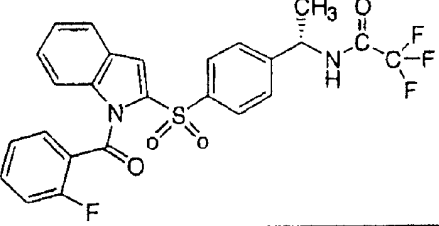
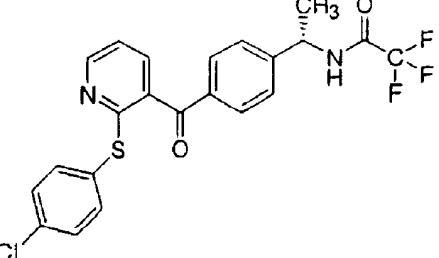
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

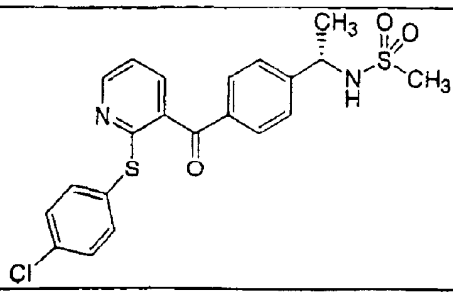
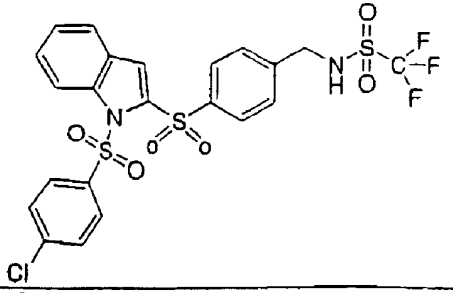
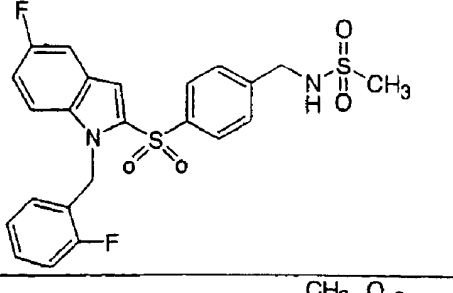
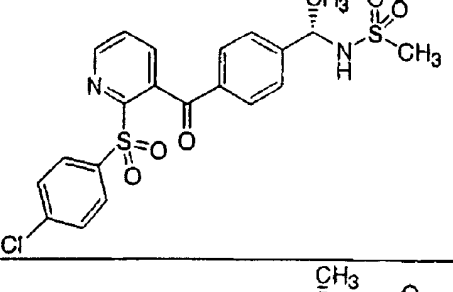
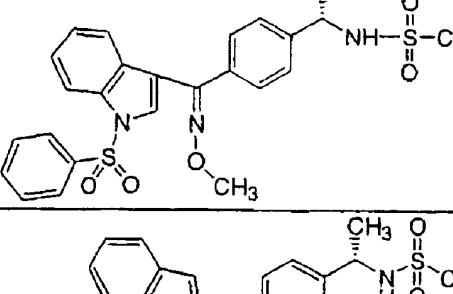
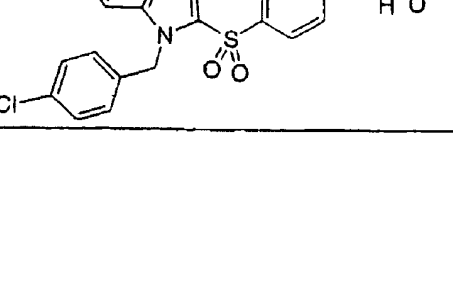
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

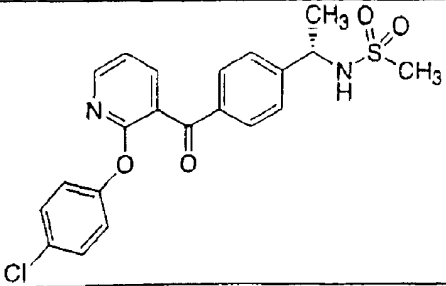
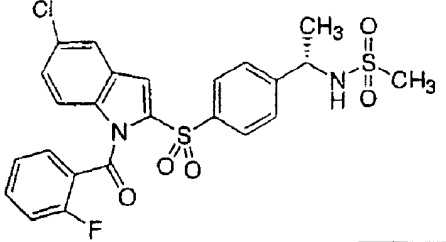
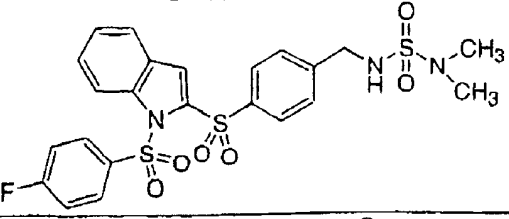
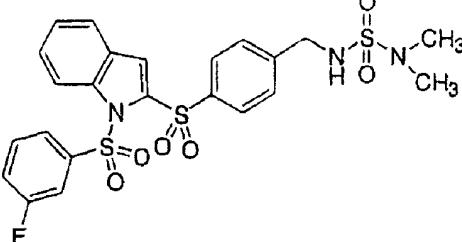
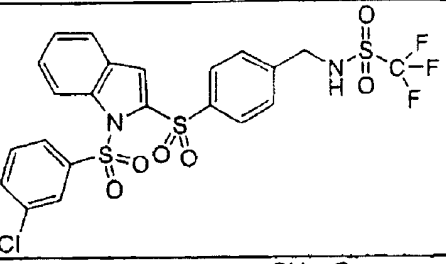
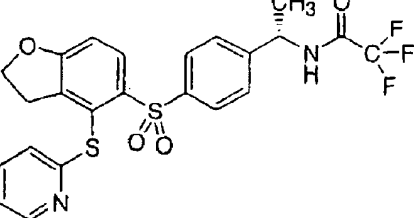
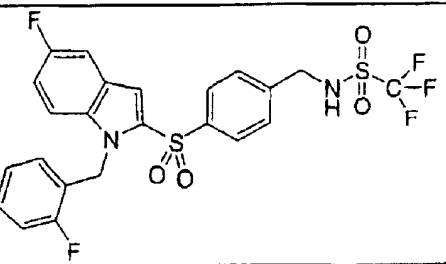
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

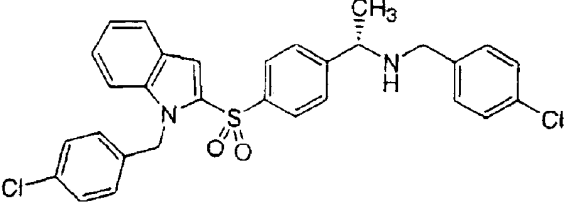
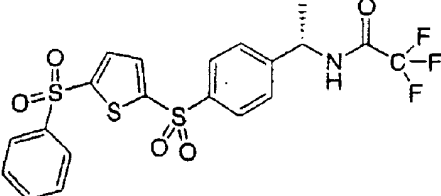
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	

59	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)nc3ccccc3NS(=O)(=O)C</chem>
60	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2cc(Cl)ccc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)C)c6ccccc6F</chem>
61	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2cc(F)ccc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)N(C)C)c6ccccc6S(=O)(=O)c7ccc(cc7)NS(=O)(=O)N(C)C</chem>
62	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2cc(F)ccc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)N(C)C)c6ccccc6S(=O)(=O)c7ccc(cc7)NS(=O)(=O)N(C)C</chem>
63	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)C)c6ccccc6S(=O)(=O)c7ccc(cc7)NS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>
64	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2ccc(F)cc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)C)c6ccccc6S(=O)(=O)c7ccc(cc7)NS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>
65	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C(=O)c2ccc(F)cc2)c3nc(cc3S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C[C@@H](c5ccccc5)NS(=O)(=O)C)c6ccccc6S(=O)(=O)c7ccc(cc7)NS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>

66	
67	

可以理解可以对这里公开的装置和实施例进行各种更改。因此，不应把上述描述认作限制，而仅仅是优选实施例的示范。本领域技术人员可以预见在附加于此的权利要求的范围和精神之内各种更改。