



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102010373 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 201010527790. 0 *A61P 29/00* (2006. 01)
(22) 申请日 2004. 09. 24 *A61P 25/22* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 35/00* (2006. 01)
0302573-1 2003. 09. 26 SE *A61P 25/00* (2006. 01)
A61P 25/16 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据 *A61P 25/14* (2006. 01)
200480035008. 6 2004. 09. 24 *A61P 25/28* (2006. 01)
(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司 *A61P 1/00* (2006. 01)
地址 瑞典南泰利耶 *A61P 9/00* (2006. 01)
(72) 发明人 刘自平 丹尼尔·佩奇
克里斯托弗·沃波尔 杨华
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 陈桢

(51) Int. Cl.
C07D 235/08 (2006. 01)
C07D 405/06 (2006. 01)
A61K 31/4184 (2006. 01)
A61K 31/5377 (2006. 01)
A61K 31/454 (2006. 01)

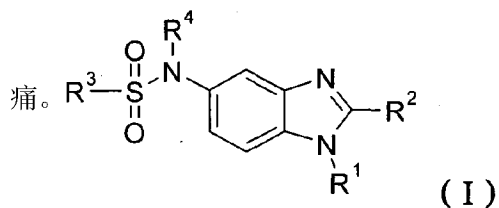
权利要求书 5 页 说明书 36 页

(54) 发明名称

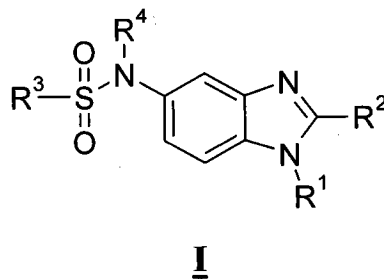
苯并咪唑衍生物、含它们的组合物、其制备方法和用途

(57) 摘要

式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如说明书中所定义; 以及该化合物或其盐的制备方法和含有该化合物或其盐的药物组合物或其制备方法。它们用于治疗, 特别是控制疼痛。



1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ ；其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 R^5R^6N- 、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，和与另一个二价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-$ ， $R^8-N(R^9)-$ ，和 R^8-O- ，其

任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤

素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

R^4 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基和 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 杂环基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 R^5R^6N- 和苯基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 R^5R^6N- 和苯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 R^8
 R^9-N 和 R^8-O 其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和卤素的基团取代；

R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基，其中 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^3 选自 C_{2-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、和 $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ R^9-N \\ | \\ \diagdown \end{matrix}$ ，其任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代，并

且；

其中所述 C_{3-6} 杂环烷基含有至少一个环氮原子且 C_{3-6} 杂环烷基的基位于至少一个环氮原子上，和其中 R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中

R^1 选自环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丙基甲基、4, 4-二氟代环己基甲基、环己基乙基、环戊基乙基、四氢吡喃基甲基、四氢呋喃基甲基、1-哌啶基乙基、N-甲基-2-哌啶基甲基和苄基；

R^2 选自叔丁基、正丁基、2-甲基-2-丁基、异戊基、2-甲氧基-2-丙基、2-羟基-丙基、三氟甲基、1, 1-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、1-环丙基-乙基、1-甲基-丙基、1, 1-二甲基-丙基、1, 1-二甲基-3-丁烯-1-基、乙基和 2-丙基；

R^3 是 C_{2-5} 烷基和 R^8R^9N- ，其中 R^8 和 R^9 独立地选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

5. 选自下列的化合物：

N-[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N, N', N'-三甲基硫酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N', N'-二乙基-N-甲基硫酰胺；

N'-[1-(环己基甲基)-2-(1, 1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N, N-二甲基-硫酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基丁-1-磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-吡咯烷-1-基乙磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-吗啉-4-基乙磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基-N-甲基乙磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-[(2-羟基乙基)氨基]-N-甲基乙磺酰胺；

2-(2-氨基乙氧基)-N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基乙磺酰胺；

N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基乙磺

酰胺；

N-{2-叔丁基-1-[(4,4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基丁-1-磺酰胺；

N-{2-叔丁基-1-[(4,4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺，和

其药学上可接受的盐。

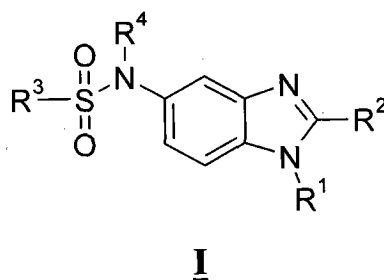
6. 根据权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

7. 根据权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗焦虑症的药物中的用途。

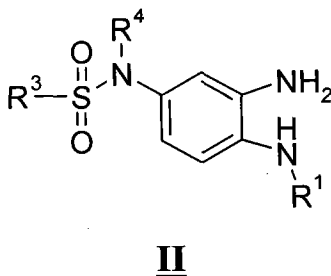
8. 根据权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗癌症、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、胃肠疾病和心血管疾病的药物中的用途。

9. 药物组合物，含有根据权利要求 1-5 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

10. 制备式 I 化合物的方法，



包括使式 II 化合物



在碱和任选地偶合剂的存在下与 $R^2C(=O)X$ 化合物反应，随后用酸处理的步骤，其中

X 选自 Cl、Br、F 和 OH；

R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ ；其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环

基或 C_{3-6} 杂环基 $-C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，和与另一个二价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-$ ， $R^8-N(OR^9)-$ ，和 R^8-O- ，其

任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-6}$ 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-6}$ 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

R^4 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基和 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基。

苯并咪唑衍生物、含它们的组合物、其制备方法和用途

[0001] 本分案申请是 2004 年 9 月 24 日提交的申请号为 200480035008.6 的题目为“苯并咪唑衍生物、含它们的组合物、其制备方法和用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明背景

1. 发明领域

[0003] 本发明涉及治疗的化合物、含这些化合物的药物组合物、其制备方法和用途。特别是，本发明涉及可有效治疗疼痛、癌症、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、焦虑症、胃肠疾病和 / 或心血管疾病的化合物。

2. 现有技术

[0004] 多年来，控制疼痛已是重要的研究领域。众所周知大麻素受体（例如，CB₁ 受体、CB₂ 受体）配体包括激动剂、拮抗剂和反激动剂通过与 CB₁ 和 / 或 CB₂ 受体相互作用来减轻各种动物模型的疼痛。通常，CB₁ 受体主要位于中枢神经系统，而 CB₂ 受体主要位于神经末梢周围，它们主要受限于来源于免疫系统的细胞和组织。

[0005] 当 CB₁ 受体激动剂，例如 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC) 和花生四烯酸 (anadamide)，用于动物抗伤害感受模型时，它们往往引起不希望的 CNS 副作用，例如影响精神行为的副作用、滥用潜力、药物依赖性和耐受性等。已知这些不希望的副作用可由位于 CNS 的 CB₁ 受体来介导。然而有一系列证据表明，作用于神经末梢周围部位或受限于 CNS 暴露的 CB₁ 激动剂可控制人类或动物的疼痛，使总体内分布得到极大改善。

[0006] 因此，需要新的 CB₁ 受体配体，例如激动剂，其可用于控制疼痛或治疗其它相关症状或疾病，并降低不希望的 CNS 副作用或使其最小化。

[0007] 实施方案的说明

[0008] 本发明提供 CB₁ 受体，其可用于治疗疼痛和 / 或其它相关症状或疾病。

[0009] 除非在本说明书中另外规定，这里所使用的命名法一般按照在有机化学第 A、B、C、D、E、F 和 H 章节 (Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979) 中所记载的范例和规则，这里将其关于化学结构命名的示例性化学结构名称和规则引入本文作为参考。

[0010] “CB₁/CB₂ 受体”是指 CB₁ 和 / 或 CB₂ 受体。

[0011] 单独或作为词头使用的术语 “C_{m-n}” 或 “C_{m-n} 基团”是指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团。

[0012] 单独或作为词尾或词头使用的术语 “烃”，是指仅含有至多 14 个碳原子和氢的任何结构。

[0013] 单独或作为词尾或词头使用的术语 “烃基团” 或 “烃基”是指由烃除去一个或多个氢所得的任何结构。

[0014] 单独或作为词尾或词头使用的术语 “烷基”是指含有 1-12 个碳原子的单价直链或支链烃基。除非另作说明，“烷基”通常包括饱和烷基和不饱和烷基。

[0015] 单独或作为词尾或词头使用的术语“亚烷基”是指含有 1-12 个碳原子的二价直链或支链烃基，其可用于同时连接两个结构。

[0016] 单独或作为词尾或词头使用的术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键和至少 2 个至多 12 个碳原子的单价直链或支链烃基。

[0017] 单独或作为词尾或词头使用的术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键和至少 2 个至多 12 个碳原子的单价直链或支链烃基。

[0018] 单独或作为词尾或词头使用的术语“环烷基”是指含有至少 3 个至多 12 个碳原子的单价环状烃基 (monovalent ring-containing hydrocarbon radical)。“环烷基”包括单环和多环烃结构。多环烃基结构包括非稠合的、稠合的和桥连的环。

[0019] 单独或作为词尾或词头使用的术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键和至少 3 个至多 12 个碳原子的单价环状烃基。“环烯基”包括单环和多环烃结构。多环烃基结构包括非稠合的、稠合的和桥连的环。

[0020] 单独或作为词尾或词头使用的术语“环炔基”是指含有至少一个碳-碳三键和大约 7-12 个碳原子的单价环状烃基。

[0021] 单独或作为词尾或词头使用的术语“芳基”，是指具有一个或多个芳香性（例如， $4n+2$ 个离域电子）不饱和碳环的烃基，其含有 5-14 个碳原子，其中基位于芳环碳上。

[0022] 单独或作为词尾或词头使用的术语“非芳基”或“非芳香的”，是指不含芳香性环（例如， $4n+2$ 个离域电子）的化学基或基团。

[0023] 单独或作为词尾或词头使用的术语“亚芳基”，是指具有一个或多个芳香性（例如， $4n+2$ 个离域电子）不饱和碳环的二价烃基，其含有大约 5-14 个碳原子，用于同时连接两个结构。

[0024] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环”，是指含有一个或多个多价杂原子的环状 (ring-containing) 结构或分子，所述杂原子独立选自 N、O、P 和 S，作为环结构的一部分，在环中含有至少 3 个和至多大约 20 个原子。所述杂环可以是饱和或不饱和的，含有一个或多个双键，和所述杂环可含有一个以上的环。当杂环含有一个以上的环时，这些环可以是稠合或未稠合的。稠合的环一般是指至少在两个环中共有两个原子。杂环可以具有芳香性或不具有芳香性。

[0025] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂烷基”，是指用一个或多个选自 N、O、P 和 S 的杂原子替换烷基中的一个或多个碳原子所形成的基团。

[0026] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂芳香的”，是指含有一个或多个多价杂原子的环状结构或分子，所述杂原子独立选自 N、O、P 和 S，作为环结构的一部分，在环中含有至少 3 个和至多大约 20 个原子，其中所述环结构或分子具有芳香性（例如， $4n+2$ 个离域电子）。

[0027] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环基团”、“杂环部分”、“杂环的”、或“杂环”，是指通过从杂环中去掉一个或多个氢而衍生得到的基团。

[0028] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环基”，是指从杂环的环碳原子上除去至少一个氢而衍生的基团。

[0029] 单独或作为词尾或词头使用的术语“亚杂环基”，是指从杂环中除去两个氢而

衍生的二价基团，其可用于同时连接两个结构。

[0030] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂芳基”，是指具有芳香性的杂环基，其中杂环的基位于杂环芳环的碳原子上。这里的杂芳基可含有芳香族的和非芳香族环。这些环可以是稠合的或以其它方式相互连接的。

[0031] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环烷基”，是指那些不具有芳香性的杂环基。

[0032] 单独或作为词尾或词头使用的术语“亚杂芳基”是指具有芳香性的亚杂环基。

[0033] 单独或作为词尾或词头使用的术语“亚杂环烷基”，是指不具有芳香性的亚杂环基。

[0034] 作为词头使用的术语“六元”是指那些含六个环原子的环基。

[0035] 作为词头使用的术语“五元”是指那些含五个环原子的环基。

[0036] 五元环杂芳基是具有 5 个环原子的杂芳基，其中的 1、2 或 3 个环原子可独立选自 N、O 和 S。

[0037] 五元环杂芳基的例子是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、**噁**唑基、吡唑基、异噻唑基、异**噁**唑基、1, 2, 3-三唑基、四唑基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 3-**噁**二唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 4-**噁**二唑基、1, 3, 4-三唑基、1, 3, 4-噻二唑基和 1, 3, 4-**噁**二唑基。

[0038] 六元环杂芳基是具有 6 个环原子的杂芳环基，其中的 1、2 或 3 个环原子独立选自 N、O 和 S。

[0039] 六元环杂芳基的例子是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0040] 作为词头使用的术语“取代的”是指某一结构、分子或基团，其中的一个或多个氢被一个或多个 C₁₋₁₂ 烷基、或被一个或多个含有一个或多个选自 N、O、S、F、Cl、Br、I 和 P 的杂原子的化学基团取代。含有一个或多个杂原子的化学基团的例子包括杂环基、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、氧代(=O)、亚胺(=NR)、硫代(=S)、和胍基(=N-OR)，其中每个“R”是 C₁₋₁₂ 烷基。例如，取代的苯基可以是硝基苯基、吡啶基苯基、甲氧苯基、氯苯基、氨基苯基等，其中硝基、吡啶基、甲氧基、氯和氨基可取代苯环上的合适氢。

[0041] 用作第一个结构、分子或基团的词尾，随后紧跟着一个或多个化学基团名称的术语“取代的”，是指用一个或多个已命名的化学基团取代第一个结构、分子或基团中的氢所获得的第二个结构、分子或基团。例如，“被硝基取代的苯基”是指硝基苯基。

[0042] 术语“任选取代的”是指取代的或未取代的基团、结构、或分子。

[0043] 杂环包括，例如单环杂环，如：氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、环氧丙烷、环硫丙烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、吡唑烷、二氢吡唑、二氧戊环、环丁砜、2, 3-二氢呋喃、2, 5-二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩烷、哌啶、1, 2, 3, 6-四氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、吡喃、噻喃、2, 3-二氢吡喃、四氢吡喃、1, 4-二氢吡啶、1, 4-二**噁**烷、1, 3-二**噁**烷、二**噁**烷、高哌啶基、2, 3, 4, 7-四氢-1H-氮杂庚因、高哌嗪、1, 3-二氧杂环庚烷、4, 7-二氢-1, 3-二氧杂庚英(dioxepin)和氧杂

环庚烷。

[0044] 另外, 杂环还包括芳香族杂环, 例如, 吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1, 2, 3-三唑、四唑、1, 2, 3-噻二唑、1, 2, 3-噁二唑、1, 2, 4-三唑、1, 2, 4-噻二唑、1, 2, 4-二噁唑、1, 3, 4-三唑、1, 3, 4-噻二唑和1, 3, 4-噁二唑。

[0045] 另外, 杂环还包括多环杂环, 例如, 吲哚、二氢吲哚、异二氢吲哚、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1, 4-苯并二噁烷、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2, 3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满、异色满、咕吨、酚黄素、噻蒾、中氮茛、异吲哚、吲唑、嘌呤、酞嗪、茶啉、喹啉、喹唑啉、邻二氮杂萘、蝶啶、菲啶、萘嵌间二氮杂苯、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1, 2-苯并异噻唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、噻黄嘌呤、呋唑、呋啉、吡啶、pyrrolizidine 和喹啉。

[0046] 除上面描述的多环杂环之外, 杂环还包括其中两个或多个环之间稠合的杂环, 包括与两个环共有超过一根键以及与两个环共有超过两个原子的杂环。这种桥连杂环的例子包括奎宁环、二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷和 7-氧双环 [2.2.1] 庚烷。

[0047] 杂环基包括, 例如, 单环杂环基, 如: 氮杂环丙基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁酮基、2, 3-二氢呋喃基、2, 5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、噻吩烷基、哌啶基、1, 2, 3, 6-四氢-吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、硫吡喃基、2, 3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1, 4-二氢吡啶基、1, 4-二噁烷基、1, 3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2, 3, 4, 7-四氢-1H-氮杂庚因基、高哌嗪基、1, 3-二氧杂环庚基、4, 7-二氢-1, 3-二氧杂庚英基 (dioxepinyl) 和氧杂环庚烷基 (hexamethylene oxidyl)。

[0048] 另外, 杂环基包括芳香族杂环基或杂芳基, 例如, 吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1, 2, 3-三唑基、四唑基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-三唑基、1, 3, 4-噻二唑基和1, 3, 4-噁二唑基。

[0049] 另外, 杂环基还包含多环杂环基 (包括芳香族或非芳香族的), 例如, 吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1, 4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2, 3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、色满基、异色满基、咕吨、酚黄素基、噻蒾基、中氮茛基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、茶啉基、喹啉基、喹唑啉基、邻二氮杂萘基、蝶啶基、菲啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1, 2-苯并异噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻黄嘌呤基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、pyrrolizidinyl 和喹啉基。

[0050] 除上面描述的多环杂环基之外, 杂环基还包括其中两个或多个环之间稠合的多环杂环基, 包括与两个环共有超过一根键以及与两个环共有超过两个原子的多环杂环

基。这种桥连杂环基的例子包括奎宁环基、二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷基和 7-氧双环 [2.2.1] 庚烷基。

[0051] 单独或作为词尾或词头使用的术语“烷氧基”是指通式 $-O-R$ 的基团，其中 R 选自烷基。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙氧基。

[0052] 单独或作为词尾或词头使用的术语“芳氧基”是指通式 $-O-Ar$ 的基团，其中 $-Ar$ 是芳基。

[0053] 单独或作为词尾或词头使用的术语“杂芳氧基”是指通式 $-O-Ar'$ 的基团，其中 $-Ar'$ 是杂芳基。

[0054] 单独或作为词尾或词头使用的术语“胺基”或“氨基”是指通式 $-NRR'$ 的基团，其中 R 和 R' 独立选自氢或烷基。

[0055] 单独或作为词头或词尾使用的“酰基”是指 $-C(=O)-R$ ，其中 $-R$ 是任选取代的烷基、 H 、氨基或烷氧基。例如，酰基包括乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、乙氧羰基 (carboethoxy) 和二甲基氨基甲酰基。

[0056] 卤素包括氟、氯、溴和碘。

[0057] 作为基团的词头使用的“卤代”是指该基团上的一个或多个氢被一个或多个卤素取代。

[0058] “RT”或“rt”是指室温。

[0059] 第一个环基与第二个环基“稠合”是指第一个环和第二个环之间共有至少两个原子。

[0060] 除非另作说明，“连接”、“被连接的”或“连接的”是指以共价键相连接或键合。

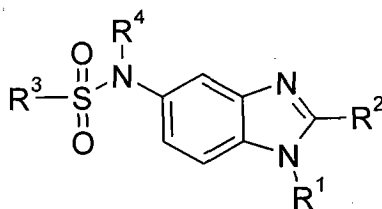
[0061] 当第一个基团、结构或原子与第二个基团、结构或原子是“直接相连”时，第一个基团、结构或原子中的至少一个原子与第二个基团、结构或原子中的至少一个原子形成化学键。

[0062] “饱和碳”是指某一结构、分子或基团中的碳原子，其中与该碳原子相连的所有键都是单键。换句话说，与该碳原子相连的不是双键或三键，该碳原子通常是采用 sp^3 原子轨道杂化的。

[0063] “不饱和碳”是指某一结构、分子或基团中的碳原子，其中与该碳原子相连的键至少有一个不是单键。换句话说，与该碳原子相连的至少有一个是双键或三键，该碳原子通常是采用 sp 或 sp^2 原子轨道杂化的。

[0064] 一方面，本发明的实施方案提供式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、非对映体、对映体或其混合物：

[0065]

**I**

[0066] 其中

[0067] R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ ；其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0068] R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 R^5R^6N- 、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0069] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，和与另一个二价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

[0070] R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6}

烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-Z$ ， $R^8-N(OR^9)-Z$ ，和 R^8-O-Z ，

其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

[0071] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个

选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；和

[0072] R^4 选自 $-\text{H}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 C_{4-8} 环烯基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0073] 本发明的另一个实施方案提供式 I 化合物，其中

[0074] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；

[0075] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-$ 和苯基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-$ 和苯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；

[0076] R^3 选自 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、

R^8
 $\text{R}^9-\text{N}-$ 和 $\text{R}^8-\text{O}-$ 其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和卤素的基团取代；

[0077] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或二价 C_{1-6} 基团，任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；和

[0078] R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-\text{H}$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0079] 本发明另一个实施方案提供式 I 化合物，其中

[0080] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；

[0081] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基，其中 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中的基团取代；

[0082] R^3 选自 C_{2-5} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9-N \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 和 $R^8-O-\text{---}$ ，其任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代；

[0083] 其中所述 C_{3-6} 杂环烷基含有至少一个环氮原子且 C_{3-6} 杂环烷基的基位于至少一个环氮原子上， R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0084] R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0085] 本发明另一个实施方案提供式 I 化合物，其中

[0086] R^1 选自环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丙基甲基、环己基乙基、环戊基乙基、4, 4-二氟代环己基甲基、四氢吡喃基甲基、四氢吡喃基乙基、四氢呋喃基甲基、1-哌啶基乙基、N-甲基-2-哌啶基甲基；

[0087] R^2 选自叔丁基、正丁基、2-甲基-2-丁基、异戊基、2-甲氧基-2-丙基、2-羟基-丙基、三氟甲基、1, 1-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、1-甲基-丙基、1, 1-二甲基-丙基、1, 1-二甲基-3-丁烯-1-基、乙基和 2-丙基；

[0088] R^3 是 C_{3-5} 烷基和 $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9-N \\ | \\ \text{---} \end{array}$ ，其中 R^4 、 R^8 和 R^9 选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0089] 应理解的是，当本发明化合物含有一个或多个手性中心时，本发明化合物可以存在并分离出其对映体或非对映体或外消旋混合物形式。本发明包括任何可能的式 I 化合物的对映体、非对映体、外消旋物或其混合物。本发明化合物的旋光体可通过例如外消旋物的手性色谱分离、由旋光原料合成或采用基于下文所描述的方法不对称合成制备。

[0090] 还应理解的是，本发明的某些化合物可存在几何异构体，例如烯烃的 E 和 Z 异构体。本发明包括式 I 化合物的任何几何异构体。还应理解的是，本发明包含式 I 化合物的互变异构体。

[0091] 还应理解的是，本发明的某些化合物可存在溶剂化物，例如水合物，以及非溶剂化物形式。还应理解的是，本发明包括式 I 化合物的所有溶剂化物形式。

[0092] 在本发明范围内还包括式 I 化合物的盐。通常，可使用本领域熟知的标准方法获得本发明药学上可接受的盐，例如通过使足量的碱性化合物，例如烷基胺与适当酸，例如 HCl 或乙酸反应，以提供生理学上可接受的阴离子。还可通过用一当量的碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐（例如乙醇盐或甲醇盐）或适当的碱性有机胺（例如胆碱或甲葡胺）在水介质中处理带有适当酸性质子的本发明化合物，例如羧酸或苯酚，随后通过常规纯化技术制备相应的碱金属（例如钠、钾或锂）或碱土金属（例如钙）盐。

[0093] 在具体实施方案中，上述式 I 化合物可转变成其药学上可接受的盐或其溶剂化物，特别是酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0094] 现在我们已经发现本发明化合物具有药学活性，特别是作为 CB_1 受体的调节剂或配体例如激动剂、部分激动剂、反激动剂或拮抗剂。更特别是，本发明化合物显示出作

为 CB₁ 受体激动剂的活性并用于治疗，特别是缓解各种疼痛病症，例如慢性疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、由类风湿性关节炎引起的疼痛、偏头痛、内脏疼痛等。然而，这种列举不能被解释为是穷举性的。另外，本发明化合物可用于存在或涉及 CB₁ 受体功能紊乱的其它疾病状态。此外，本发明化合物可用于治疗癌症、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、焦虑症、胃肠疾病和心血管疾病。

[0095] 本发明化合物可用作免疫调节剂，特别是用于自身免疫性疾病，例如关节炎，用于皮肤移植、器官移植和类似的手术需要，用于胶原疾病、各种变态反应，用作抗肿瘤剂和抗病毒剂。

[0096] 本发明化合物可用于存在或涉及示例中的大麻素受体恶化或功能紊乱的那些病症。这包括在诊断技术和影像应用例如正电子发射层析成像 (PET) 中使用本发明化合物的同位素标记形式。

[0097] 本发明化合物用于治疗腹泻、抑郁、焦虑和应激相关的病症例如创伤后的应激障碍、恐慌症、一般化焦虑症、社交恐怖症、和强迫性神经障碍、尿失禁、早泄、各种精神病、咳嗽、肺水肿、各种胃-肠病，例如便秘、功能化胃肠机能紊乱例如过敏性肠综合征和机能性消化不良，帕金森疾病和其它运动障碍、创伤性脑损伤、中风、心肌梗塞后的心脏保护 (cardioprotection)、脊椎伤损和药瘾，包括治疗酒精、尼古丁、阿片样物质及其它药物滥用，和交感神经系统疾病例如高血压。

[0098] 本发明化合物可在全身麻醉和监视麻醉护理期间用作镇痛剂。往往可使用具有不同性质药物的联合药物以获得需要维持麻醉状态（例如遗忘、痛觉消失、肌肉放松和镇静）的平衡效果。在联合药物中包括吸入麻醉剂、安眠药、抗焦虑药、神经肌肉阻断剂和阿片样物质。

[0099] 同样，在本发明范围内包括根据上述式 I 的任何化合物在制备用于治疗上述任何病症的药物中的用途。

[0100] 本发明的另一方面是提供治疗患有上述任何病症的患者的方法，其中对需要这种治疗的患者给药有效量的上述根据本发明的式 I 化合物。

[0101] 因此，本发明提供用于治疗的上面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0102] 另一方面，本发明提供上面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0103] 在本说明书范围内，除非有具体的相反说明，术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应相应地理解。在本发明范围内术语“治疗”还包括给药有效量的本发明化合物，以减轻先前存在的疾病状态、急性或慢性或复发病症。上述定义还包括对预防复发病症的预防治疗和对慢性病症的持续治疗。

[0104] 本发明化合物还用于治疗，特别是治疗各种疼痛病症，包括但不限于：急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏疼痛。

[0105] 在用于治疗温血性动物例如人类时，本发明化合物可以常规药物组合物形式通过包括口服、肌肉、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和注射入关节内的任何途径给药。

[0106] 在本发明的一个实施方案中，给药途径可以是口服的、静脉内或肌肉内的。

[0107] 当确定具体病人的最适合个体用药法和剂量水平时，剂量取决于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重以及其它由主治医师通常考虑的因素。

[0108] 对于制备本发明化合物的药物组合物，惰性的、药学上可接受的载体可以是固体和液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

[0109] 固体载体可以是一种或多种物质，其可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂；也可是包封物质。

[0110] 在粉剂中，载体是细碎的固体，其混在本发明细碎的化合物或活性组分的混合物中。在片剂中，活性组分与具有必要粘性的载体以适当比例混和并压制成需要的形状和大小。

[0111] 对于制备栓剂组合物，首先将低熔点的蜡例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔融，并在其中通过例如搅拌分散活性成分。然后将熔融均匀混合物倒入适当大小的模子并使其冷却和固化。

[0112] 适当的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐、低熔点的蜡、可可脂等。

[0113] 术语组合物还可包括活性组分与作为载体的包封物质的制剂，包括胶囊剂，其中活性组分（含或不含其它载体）被由此与其结合的载体包裹着。类似地，也包括扁囊剂。

[0114] 片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可作为适于口服的固体剂型。

[0115] 液体形式的组合物包括溶液、悬浮剂和乳剂。例如，活性化合物的无菌水溶液或丙二醇水溶液可以是适用于肠胃外给药的液体制剂。液体组合物也可以配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0116] 用于口服的水溶液可通过在水中溶解活性组分并根据需要加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来配制。用于口服的水悬浮剂可通过在水中一起分散细碎的活性组分和粘性物质例如天然合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐以及其它在药物制剂领域已知的悬浮剂来制备。

[0117] 根据给药的方式，药物组合物含有本发明化合物的量优选为 0.05% -99w%（重量百分数），更优选为 0.10-50w%，所有的重量百分数基于总的组合物。

[0118] 本发明的惯用治疗有效量可通过使用已知规范包括年龄、重量和相应的个体患者来确定，并且可由本领域普通技术人员在所治疗或预防的疾病范围内来解释。

[0119] 在本发明范围内包括上述定义的任何式 I 化合物用于制备药物的用途。

[0120] 同样，在本发明范围内包括上述定义的任何式 I 化合物用于制备治疗疼痛药物的用途。

[0121] 另外，本发明还提供根据式 I 的任何化合物用于制备治疗各种疼痛病症的药物的用途，所述病症包括但不限于：急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏疼痛。

[0122] 本发明的另一方面是提供治疗患有上述任何病症的患者的方法，其中对需要这种治疗的患者给药有效量的根据上述式 I 的化合物。

[0123] 另外，本发明提供了药物组合物，其含有式 I 化合物或其药学上可接受盐和与其相关联的药学上可接受的载体。

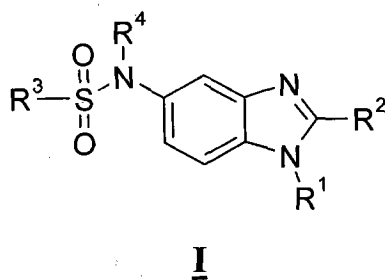
[0124] 本发明提供了一种特别是用于治疗、更特别是用于治疗疼痛的药物组合物，其含有式 I 化合物或其药学上可接受盐和与其相关联的药学上可接受的载体。

[0125] 此外，本发明提供了用于上述任何病症的药物组合物，其含有式 I 化合物或其药学上可接受盐和与其相关联的药学上可接受的载体。

[0126] 另一方面，本发明提供制备本发明化合物的方法。

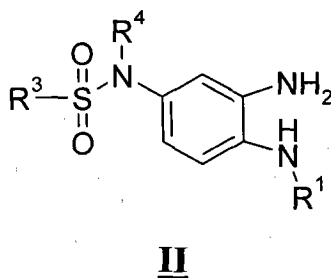
[0127] 在一个实施方案中，本发明的方法是制备式 I 化合物的方法，

[0128]



[0129] 包括使式 II 化合物

[0130]



[0131] 在碱例如烷基胺，和任选地偶合剂例如 HATU、EDC 的存在下与 R^2COX 化合物反应，随后用酸例如 AcOH 处理的步骤，

[0132] 在式 II 化合物中

[0133] X 选自 Cl、Br、F 和 OH；

[0134] R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ ；其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0135] R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 R^5R^6N -、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0136] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，和与另一个二价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

[0137] R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6}

烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-$ ， $R^8-N(R^9)-$ ，和 R^8-O- ，

其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

[0138] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0139] R^4 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基。

[0140] 本发明方法特别是制备式 I 化合物的方法，其中

[0141] X 选自 Cl、Br、F 和 OH；

[0142] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0143] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0144] R^3 选自 $-H$ 、 C_{2-5} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-$ 和 R^8-O- ，其任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代；

[0145] 其中所述 C_{3-6} 杂环烷基含有至少一个环氮原子且 C_{3-6} 杂环烷基的基位于至少一个环氮原子上， R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、吗啉基- C_{1-3} 烷基、吡咯烷基- C_{1-3} 烷基和哌啶基- C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、吗啉基- C_{1-3} 烷基、吡咯烷基- C_{1-3} 烷基和哌啶

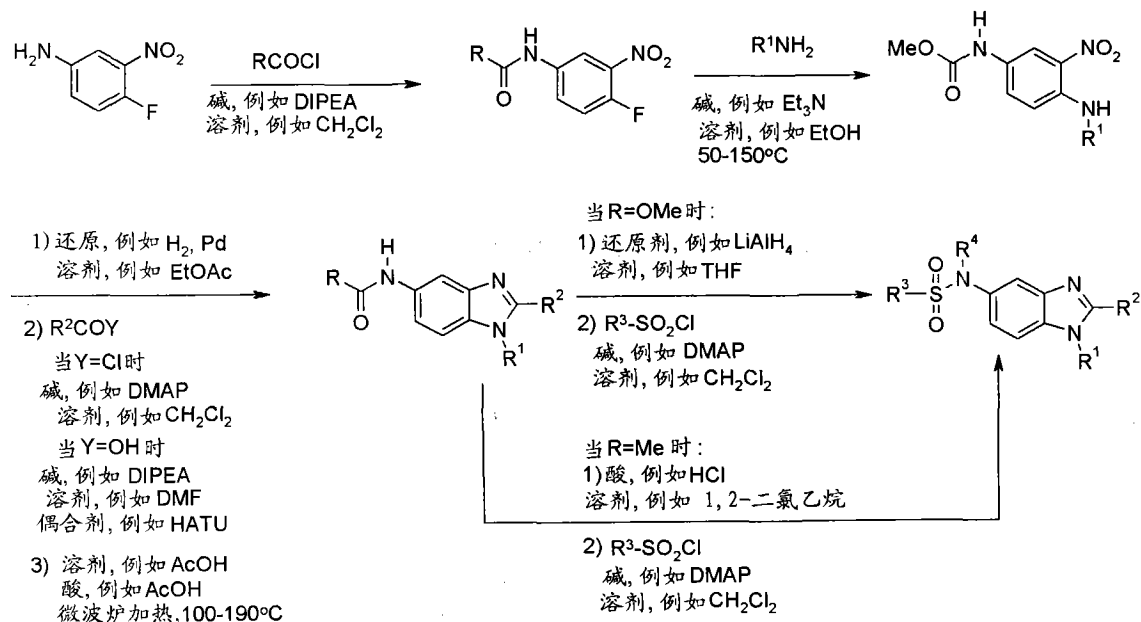
基 $-C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0146] R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0147] 本发明化合物也可根据图解 1 中所描述的合成路线来制备。

[0148] 图解 1

[0149]

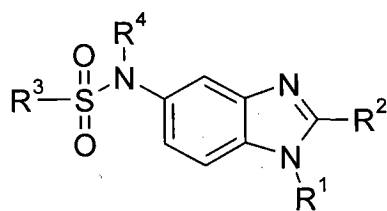


R^1, R^2, R^3 和 R^4 如说明书中所定义

[0150] 本发明还涉及以下项：

[0151] 项 1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：

[0152]



I

[0153] 其中

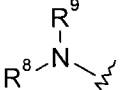
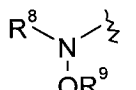
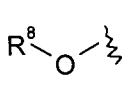
[0154] R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 羟基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ ；其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯

基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0155] R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 R^5R^6N- 、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0156] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，和与另一个二价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

[0157] R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6}

烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 R^9
 R^8-N  , R^8-N  , 和 R^8-O  ,

其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

[0158] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

和

[0159] R^4 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基。

[0160] 项 2. 项 1 所述的化合物，其中

[0161] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 杂环基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 杂环基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0162] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 R^5R^6N- 和苯基，其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 R^5R^6N- 和苯基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$

中的基团取代；

[0163] R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、

R^8
 R^9-N 和 R^8-O 其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和卤素的基团取代；

[0164] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0165] R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0166] 项 3. 项 1 所述的化合物，其中

[0167] R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基和 C_{4-6} 环烯基，其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{4-6} 环烯基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基和 C_{4-6} 环烯基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0168] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基，其中 R^2 定义中使用的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 杂环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；

[0169] R^3 选自 C_{2-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、和 R^8
 R^9-N 其任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取

代，并且；

[0170] 其中所述 C_{3-6} 杂环烷基含有至少一个环氮原子且 C_{3-6} 杂环烷基的基位于至少一个环氮原子上，和其中 R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、吗啉基 $-C_{1-3}$ 烷基、吡咯烷基 $-C_{1-3}$ 烷基和哌啶基 $-C_{1-3}$ 烷基任选被一个或多个选自卤素、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0171] R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0172] 项 4. 项 1 所述的化合物，其中

[0173] R^1 选自环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丙基甲基、4, 4-二氟代环己基甲基、环己基乙基、环戊基乙基、四氢吡喃基甲基、四氢呋喃基甲基、1-哌啶基乙基、N-甲基-2-哌啶基甲基和苄基；

[0174] R^2 选自叔丁基、正丁基、2-甲基-2-丁基、异戊基、2-甲氧基-2-丙基、2-羟基-丙基、三氟甲基、1, 1-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、1-环丙基-乙基、1-甲

基-丙基、1, 1-二甲基-丙基、1, 1-二甲基-3-丁烯-1-基、乙基和 2-丙基；

[0175] R^3 是 C_{2-5} 烷基和 R^8R^9N- ，其中 R^8 和 R^9 独立地选自 $-H$ 和 C_{1-3} 烷基。

[0176] 项 5. 选自下列的化合物：

[0177] N -[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N , N' ， N' -三甲基磺酰胺；

[0178] N -[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N' ， N' -二乙基- N -甲基磺酰胺；

[0179] N' -[1-(环己基甲基)-2-(1, 1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N , N -二甲基-磺酰胺；

[0180] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基丁-1-磺酰胺；

[0181] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基-2-吡咯烷-1-基乙磺酰胺；

[0182] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基-2-吗啉-4-基乙磺酰胺；

[0183] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺；

[0184] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基- N -甲基乙磺酰胺；

[0185] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-[(2-羟基乙基)氨基]- N -甲基乙磺酰胺；

[0186] 2-(2-氨基乙氧基)- N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基乙磺酰胺；

[0187] N -[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]- N -甲基乙磺酰胺；

[0188] N -{2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}- N -甲基丁-1-磺酰胺；

[0189] N -{2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}- N -甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺，和

[0190] 其药学上可接受的盐。

[0191] 项 6. 用作药物的根据项 1-5 任一项的化合物。

[0192] 项 7. 根据项 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

[0193] 项 8. 根据项 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗焦虑症的药物中的用途。

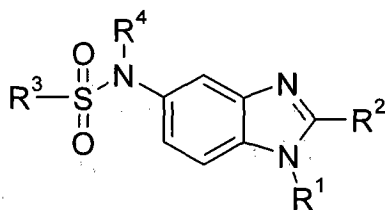
[0194] 项 9. 根据项 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗癌症、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、胃肠疾病和心血管疾病的药物中的用途。

[0195] 项 10. 药物组合物，含有根据项 1-5 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

[0196] 项 11. 治疗温血动物疼痛的方法，包括对需要这种治疗的所述温血动物给药治疗有效量的根据项 1-5 任一项的化合物。

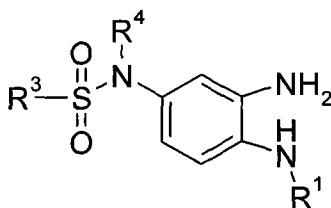
[0197] 项 12. 制备式 I 化合物的方法，

[0198]

**I**

[0199] 包括使式 II 化合物

[0200]

**II**

[0201] 在碱和任选地偶合剂的存在下与 $R^2C(=O)X$ 化合物反应, 随后用酸处理的步骤,

[0202] 其中

[0203] X 选自 Cl、Br、F 和 OH;

[0204] R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基、 R^5O-C_{1-6} 烷基、 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 R^5R^6N- 、 R^5O- 、 $R^5C(=O)N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2-$ 、 $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$ 、 $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$ 、 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$; 其中在 R^1 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-10} 烃基氨基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- $C(=O)-$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- $C(=O)-$ 任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代;

[0205] R^2 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 R^5R^6N- 、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基, 其中在 R^2 定义中使用的所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-6} 杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代;

[0206] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, 和与另一个二

价 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团；

[0207] R^3 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$

烷基、 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 $R^8-N(R^9)-Z$ ， $R^8-N(Z)-OR^9$ ，和 R^8-O-Z ，

其任选被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

[0208] R^8 和 R^9 各自独立选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-6}$ 烷基，和与选自 R^8 和 R^9 的另一个二价基团一起形成环部分的二价 C_{1-6} 基团，其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-6}$ 烷基或二价 C_{1-6} 基团任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和 $-NR^5R^6$ 中的基团取代；和

[0209] R^4 选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷基和 C_{4-8} 环烯基 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0210] 生物学评价

[0211] hCB_1 和 hCB_2 受体结合

[0212] 将得自 Receptor Biology 的人类 CB_1 受体 (hCB_1) 或得自 BioSignal 的膜的人类 CB_2 受体 (hCB_2) 在 $37^\circ C$ 解冻，穿过 25- 号钝头针 3 次，在大麻素结合缓冲液 (50mM Tris、2.5mM EDTA、5mM $MgCl_2$ 和 0.5mg/mL BSA 游离脂肪酸，pH7.4) 中稀释，并将含适量蛋白质的等分试样分配至 96- 孔平板中。用每孔含 20000-25000dpm 的 3H -CP55,940 (0.17-0.21nM) 的最终体积为 300 μl 的试样获得的 10 点剂量反应曲线来评价本发明化合物对 hCB_1 和 hCB_2 的 IC_{50} 。分别测定不含和包含 0.2 μM HU210 的总的结合和非特异性结合。将平板涡旋并在室温下培养 60 分钟，通过用具有 Tomtec 或 Packard 收集器的 Unifilters GF/B (在 0.1% 聚乙烯亚胺中预浸过) 过滤，使用 3mL 洗涤缓冲液 (50mM Tris、5mM $MgCl_2$ 、0.5mg BSA，pH 7.0)。将滤器在 $55^\circ C$ 干燥 1 小时。在加入 65 μl / 孔的 MS-20 闪烁液之后，用 TopCount (Packard) 计算放射性 (cpm)。

[0213] hCB_1 和 hCB_2 GTP γ S 结合

[0214] 将得自 Receptor Biology 的人类 CB_1 受体 (hCB_1) 或人类 CB_2 受体 (hCB_2) 膜 (BioSignal) 在 $37^\circ C$ 解冻，穿过 25- 号钝头针 3 次，在 GTP γ S 结合缓冲液 (50mM Hepes、20mM NaOH、100mM NaCl、1mM EDTA、5mM $MgCl_2$ 、0.1% BSA，pH 7.4) 中稀释。用每孔 300 μl 含适量膜蛋白和 GTP γ ^{35}S (0.11-0.14nM，100000-130000dpm) 的试样获得的 10 点剂量反应曲线来评价本发明化合物的 EC_{50} 和 E_{max} 。分别测定不含和包含 1 μM (hCB_2) 或 10 μM (hCB_1) Win 55, 212-2 的基本和最大刺激结合。在分配至平板 (最终 15 μM (hCB_2) 或 30 μM (hCB_1) GDP) 之前将膜用 56.25 μM (hCB_2) 或 112.5 μM (hCB_1) GDP 预培育 5 分钟。将平板涡旋并在室温下培育 60 分钟，通过用具有 Tomtec 或 Packard 收集器的 Unifilters GF/B (在水中预浸过) 过滤，使用 3mL 洗涤缓冲液 (50mM Tris、5mM $MgCl_2$ 、50mM NaCl，pH 7.0)。滤器在 $55^\circ C$ 下干燥 1 小时。在加入 65 μl / 孔的 MS-20 闪烁液之后，用 TopCount (Packard) 计算放射性 (cpm)。以同样的方法进行拮抗剂逆转研究，除

了 (a) 在恒定浓度的拮抗剂存在下获得激动剂剂量反应曲线, 或 (b) 在恒定浓度的激动剂存在下获得拮抗剂剂量反应曲线。

[0215] 基于上述试验, 本发明具体化合物对具体受体的离解常数 (K_i) 可使用下列公式测定:

[0216] $K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d)$,

[0217] 其中 IC_{50} 是在观察到 50% 替代 (displacement) 时本发明化合物的浓度;

[0218] $[rad]$ 是此时放射性配体的标准或参比浓度; 和

[0219] K_d 是放射性配体对具体受体的离解常数。

[0220] 用上述试验, 测得本发明大多数化合物对人类 CB_1 受体的 K_i 值范围在 5–25nM。测得本发明大多数化合物对人类 CB_2 受体的 K_i 值范围在大约 0.7–3.5nM。测得本发明大多数化合物对人类 CB_1 受体的 EC_{50} 值范围在大约 24–84nM。测得本发明大多数化合物对人类 CB_1 受体的 E_{max} 值范围在大约 105–116%。

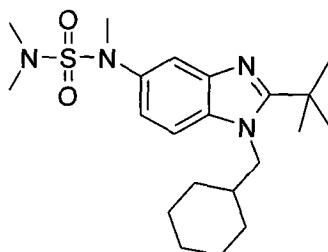
实施例

[0221] 可通过下面实施例中所描述的本发明化合物制备、纯化、分析和生物测试的方法来进一步详细描述本发明, 且其不应被认为是对本发明的限制。

[0222] 实施例 1

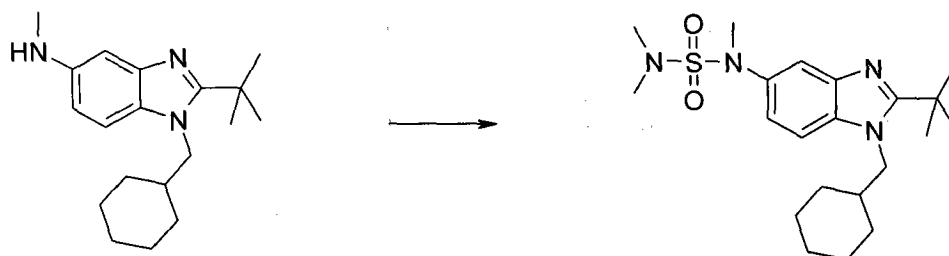
[0223] N-[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N'-三甲基硫酰胺

[0224]



[0225] 步骤 A. N-[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N'-三甲基硫酰胺

[0226]

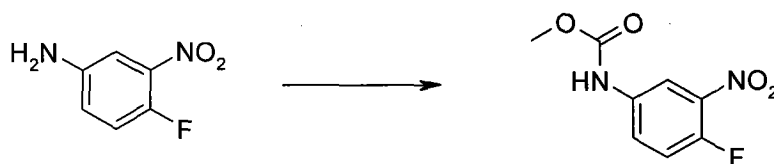


[0227] 在室温下将 2-叔丁基-1-(环己基甲基)-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺 (40mg, 0.133mmol) (其制备方法参见下面步骤 B、C、D、E 和 F) 和二甲基氨磺酰氯 (0.020mL, 0.173mmol) 在 3mL 含催化量的 DMAP 的二氯甲烷中搅拌过夜。蒸发溶剂。产物通过用 20–80% CH_3CN/H_2O 的反相 HPLC 提纯, 然后冻干, 得到标题化

合物相应的 TFA 盐。产量：36mg (52%)； ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4) δ 1.22 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 7.62\text{Hz}$, 2H), 7.64 (dd, $J = 9.08, 2.05\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H)；MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 407.3； $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+1.3\text{TFA}+0.3\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析，计算值：C, 50.60；H, 6.46；N, 10.00，测量值：C, 50.64；H, 6.47；N, 10.15。

[0228] 步骤 B. (4-氟-3-硝基苯基) 氨基甲酸甲酯

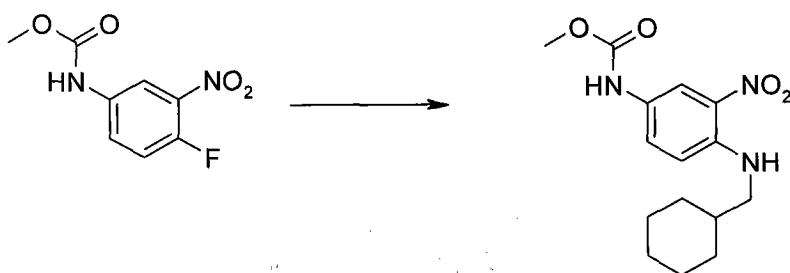
[0229]



[0230] 将氯甲酸甲酯 (13.2mL, 170.2mmol) 滴加至 4-氟-3-硝基苯胺 (24.15g, 154.7mmol) 和 DIPEA (35mL, 201mmol) 的冷 (0°C) 二氯甲烷 (200mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用 200mL 二氯甲烷稀释溶液，并分别用 2M HCl 和盐水洗涤，用无水 MgSO_4 干燥。蒸发 (concentrate) 溶剂，所得产物不需进一步纯化直接用于下一步。产量：35.5g (99%)； ^1H NMR (400MHz, 氯仿- D) δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J = 6.35, 2.64\text{Hz}$, 1H)。

[0231] 步骤 C. {4-[(环己基甲基)氨基]-3-硝基苯基} 氨基甲酸甲酯

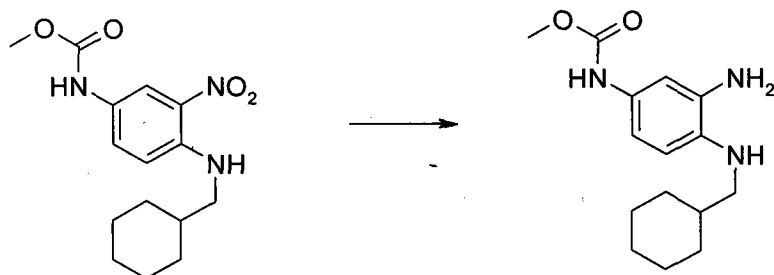
[0232]



[0233] 在 75°C 下将 (4-氟-3-硝基苯基) 氨基甲酸甲酯 (1.00g, 4.67mmol) 和环己基甲基胺 (0.730mL, 5.60mmol) 在含 TEA (1.0mL, 7.00mmol) 的 EtOH (20mL) 中搅拌 24h。蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用 5% KHSO_4 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤，用无水 MgSO_4 干燥。粗产物通过用 4 : 1/ 己烷 : EtOAc 的快速硅胶色谱法进行纯化。产量：1.05g (73%)； ^1H NMR (400MHz, 氯仿- D) δ 1.04 (ddd, $J = 24.02, 12.11, 2.93\text{Hz}$, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 6.44, 5.66\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.37\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 2.54\text{Hz}$, 1H), 8.09 (m, 1H)。

[0234] 步骤 D. {3-氨基-4-(环己基甲基)氨基} 苯基 } 氨基甲酸甲酯

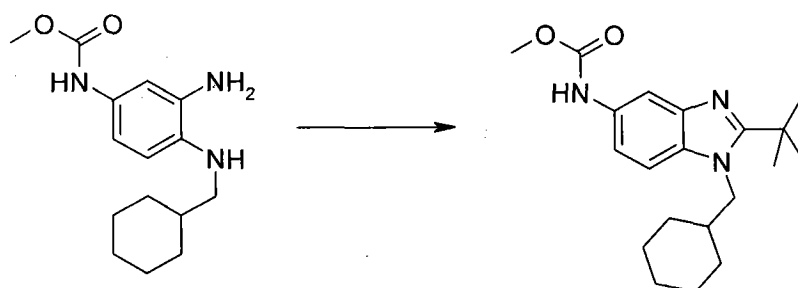
[0235]



[0236] 将 {4-[(环己基甲基)氨基]-3-硝基苯基} 氨基甲酸甲酯 (1.05g, 3.42mmol) 在 30mL 含有催化量 10% Pd/C 的 EtOAc 中溶解。在室温下在 H₂ 气氛 (40psi) 下将溶液在 Parr 氢化装置中振荡过夜。用塞力特硅藻土过滤溶液并蒸发溶剂。所得产物无需进一步纯化直接用于下一步。产量：950mg (99%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 277.9。

[0237] 步骤 E.[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基] 氨基甲酸甲酯

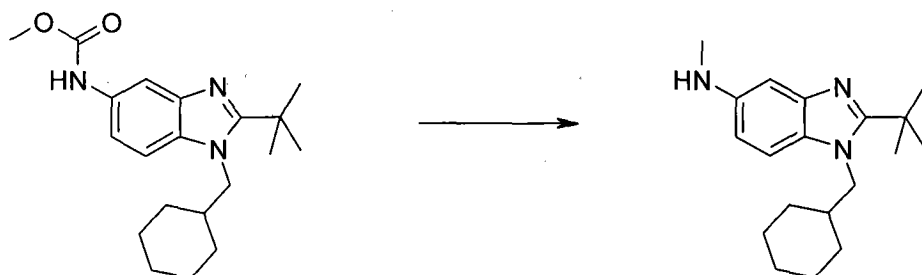
[0238]



[0239] 将 {3-氨基-4-(环己基甲基)氨基} 苯基} 氨基甲酸甲酯 (950mg, 3.43mmol) 和 DMAP (100mg, 0.858mmol) 在 25mL 二氯甲烷中溶解。滴加入三甲基乙酰氯 (0.460mL, 3.77mmol)，将溶液在室温下搅拌 1h。蒸发溶剂。将残余物分成两部分，并将其中的每一部分在密封管中用 3mL 冰醋酸溶解。将溶液用 Personal Chemistry Smith Synthesizer 微波仪每间隔 30min 在 150℃ 加热三次 (3×30min)。将两个管子中的内容物合并，并蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤，用无水 MgSO₄ 干燥。粗产物通过用 3 : 1/ 二氯甲烷 : 二乙基醚的快速色谱法进行纯化。产量：656mg (56%)；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 1.08 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 5.96, 3.22Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (d, J = 7.42Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.79Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.76Hz, 1H)。

[0240] 步骤 F.2-叔丁基-1-(环己基甲基)-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺

[0241]



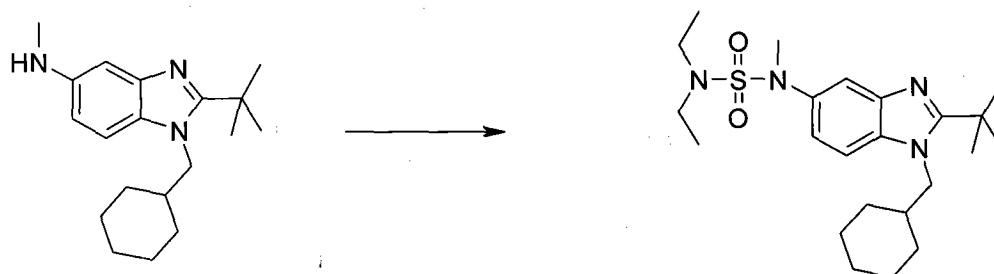
[0242] 在 0℃ 和氮气氛围下将 [2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基] 氨

基甲酸甲酯 (650mg, 1.89mmol) 溶于 20mL THF 中。滴加入 1M HCl/ 乙醚 (2.65mL, 2.65mmol) 并将溶液在 0℃ 下搅拌 15min。然后慢慢加入 LiAlH₄ (360mg, 9.45mmol), 并将溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物在 0℃ 下通过加入 MeOH (5mL) 随后加入水 (10mL) 猝灭。用 EtOAc 稀释溶液, 并分别用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂, 所得产物不需进一步纯化直接用于步骤 A。产量: 544mg (96%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿 -D) δ 1.08 (s, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 4.06 (d, J = 7.62Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.69, 2.25Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.76Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.59Hz, 1H)。

[0243] 实施例 2

[0244] N-[2-叔丁基-1-(环己基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N', N'-二乙基-N-甲基硫酰胺

[0245]

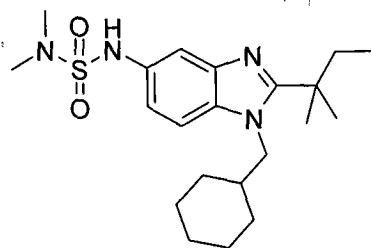


[0246] 在氮气氛下将二乙胺 (0.103mL, 1.00mmol) 在 1mL 二氯甲烷中的溶液和 TEA (0.140mL, 1.00mmol) 依次加入到 SO₂Cl₂ (0.160mL, 2.00mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的冷 (0℃) 溶液中。然后将溶液在室温下搅拌 3h。分别用 5% KHSO₄ 溶液和盐水洗涤溶液, 并用无水 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂。然后将残余物溶于 1mL 二氯甲烷, 往该溶液中滴加入 2-叔丁基-1-(环己基甲基)-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺 (25mg, 0.0835mmol) 和 DMAP (催化量的) 在 1mL 二氯甲烷中的溶液。然后将溶液在室温下搅拌 24h。产物通过用 30-80% CH₃CN/H₂O 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 15mg (33%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇 -D₄) δ 1.13 (t, J = 7.13Hz, 6H), 1.24 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.46 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.95Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.98Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 435.2; C₂₃H₃₈N₄O₂S + 1.2TFA + 0.8H₂O 的元素分析, 计算值: C, 52.07; H, 7.02; N, 9.56, 测量值: C, 52.00; H, 7.01; N, 9.55。

[0247] 实施例 3

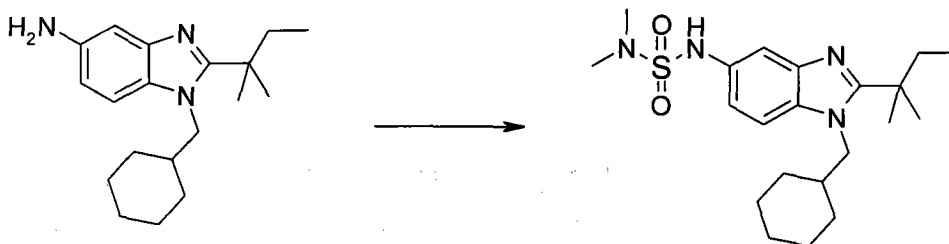
[0248] N'-[1-(环己基甲基)-2-(1,1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-硫酰胺

[0249]



[0250] 步骤 A.N'-[1-(环己基甲基)-2-(1,1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-磺酰胺

[0251]



[0252] 在 0℃将 DMAP (80.1mg, 0.65mmol) 加入到 1-(环己基甲基)-2-(1,1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (69.5mg, 0.18mmol) (其制备方法参见下面的步骤 B、C、D、E 和 F) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中, 随后加入二甲基氨磺酰氯 (22 μ L, 28.7mg, 0.20mmol)。将所得混合物加热回流 20h, 然后用 MeOH (2mL) 猝灭。蒸发溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc (100mL) 并用 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤和蒸发后, 残余物用 MPLC (用己烷/EtOAc 1:1 作为洗脱液, 在硅胶上) 纯化, 得到白色固体标题化合物 (56.2mg, 76%), 将其转变成相应的 TFA 盐, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 0.84 (t, J = 7.52Hz, 3H), 1.24 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.01 (q, J = 7.55Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 4.44 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.15Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.98Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺: 407.3; C₂₁H₃₄N₄O₂S+1.0TFA+0.2H₂O 的元素分析, 计算值: C, 52.70; H, 6.81; N, 10.69, 测量值: C, 52.70; H, 6.66; N, 10.45。

[0253] 步骤 B.N-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰胺

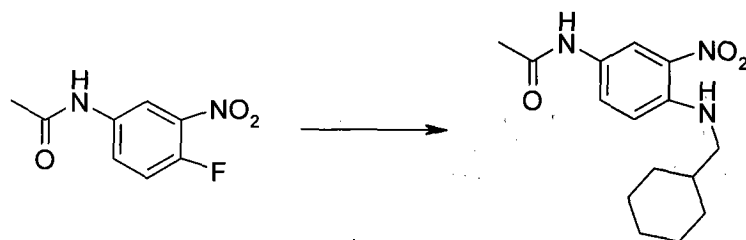
[0254]



[0255] 在室温下将 4-氟-3-硝基-苯胺 (45.0g, 288.2mmol) 分批加入到乙酸酐 (150mL) 中。在室温下将反应混合物搅拌 2h。收集白色固体, 真空干燥, 得到标题化合物 (42.0g, 70%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.50 (s 宽峰, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 6.44, 2.73Hz, 1H)。

[0256] 步骤 C.N-{4-[(环己基甲基)氨基]-3-硝基苯基}乙酰胺

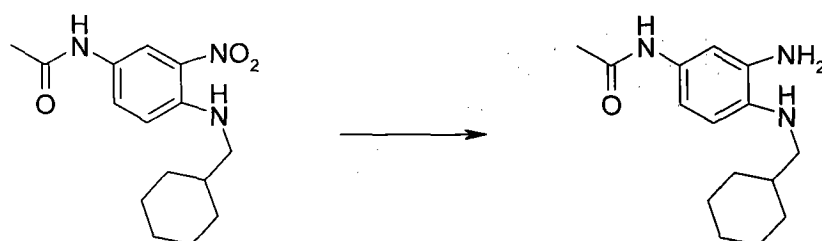
[0257]



[0258] 在室温下将环己基甲基胺 (2.86mL, 2.49g, 22.0mmol) 加入到 N-(4-氟-3-硝基苯基) 乙酰胺 (3.96g, 20.0mmol) 和碳酸钠 (4.66g, 44mmol) 在 EtOH (50mL) 中的溶液中。将反应混合物在 60℃ 下加热 48h, 并用 H₂O (800mL) 稀释。沉淀出橙色固体, 收集固体获得所需要的产物 (6.60g, 100%)。MS (ESI) (M+H)⁺: 292.32。

[0259] 步骤 D. N-{3-氨基-4-[(环己基甲基)氨基]苯基} 乙酰胺

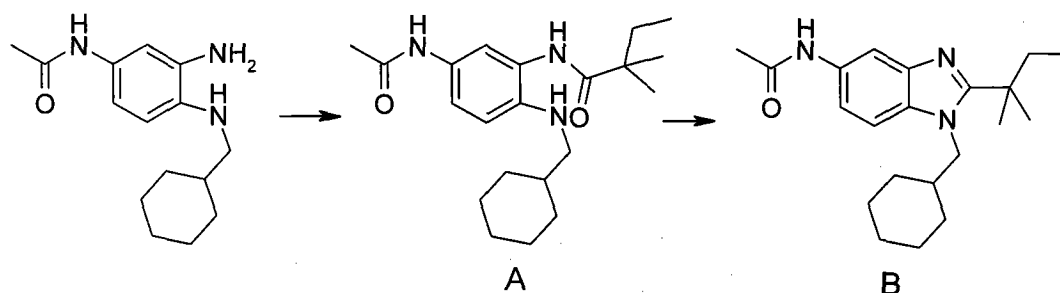
[0260]



[0261] 在 Parr 振荡器中在室温下将在乙酸乙酯 (300mL) 中的上述粗产物 N-{4-[(环己基甲基)氨基]-3-硝基苯基} 乙酰胺 (6.60g) 在 20-30psi H₂ 下通过 10% Pd/C (0.5g) 催化氢化 4.5h。通过塞力特硅藻土过滤和浓缩后, 获得紫色固体 5.08g (97%)。其无需进一步纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.00 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.91 (d, J = 6.64Hz, 2H), 3.37 (s 宽峰, 3H), 6.56 (d, J = 8.40Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.30, 2.25Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.34Hz, 1H)。MS (ESI) (M+H)⁺: 262.31。

[0262] 步骤 E. N-[1-(环己基甲基)-2-(1,1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基] 乙酰胺

[0263]



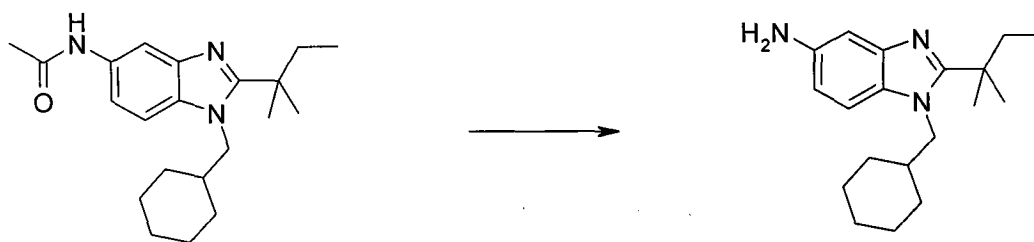
[0264] 在 -10℃ 将 DMAP (0.65g, 5.3mmol) 加入到 N-{3-氨基-4-[(环己基甲基)氨基]苯基} 乙酰胺 (2.09g, 8.0mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的悬浮液中, 随后加入 2,2-二甲基丁酰氯 (1.51g, 11.2mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂后, 获得 4.14g 棕色固体, 其与所需要的偶合产物 A 是一致的。MS (ESI) (M+H)⁺ = 360.07。

[0265] 在具有聚四氟乙烯盖 (Teflon-capped) 的试管中使 308.1mg 上述粗产物 A 溶于 1,2-二氯乙烷 (5mL) 中。将该容器在 170℃ 用微波照射 3h。蒸发溶剂后, 将残余物溶于

EtOAc(100mL)，分别用 2N NaOH 水溶液 (10mL)、饱和的 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。过滤和蒸发后，残余物用 MPLC (己烷/EtOAc 1 : 1 作为洗脱液，在硅胶上) 纯化，得到淡黄固体标题化合物 (111.0mg, 55%)，将其转变成相应的 TFA 盐，为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 0.84(t, $J = 7.52\text{Hz}$, 3H), 1.25(m, 5H), 1.63(m, 2H), 1.66(s, 6H), 1.70(m, 1H), 1.77(m, 2H), 2.01(q, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 2.10(m, 1H), 2.18(s, 3H), 4.44(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 2H), 7.50(dd, $J = 8.98, 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J = 9.18\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 342.05。

[0266] 步骤 F.1-(环己基甲基)-2-(1, 1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-胺

[0267]

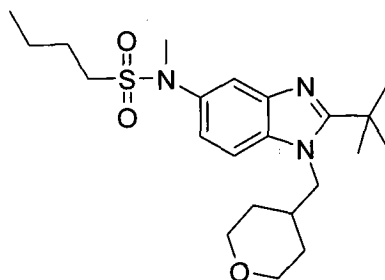


[0268] 在具有聚四氟乙烯盖的试管中使 N-[1-(环己基甲基)-2-(1, 1-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺 (110.0mg, 0.32mmol) 溶于 EtOH (3mL) 和 2N HCl (2mL) 中。将该容器在 120°C 下用微波下照射 45min。蒸发溶剂后，获得灰白色固体标题化合物 (117.8mg, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 0.87(t, $J = 7.52\text{Hz}$, 3H), 1.27(m, 5H), 1.66(m, 3H), 1.71(s, 6H), 1.78(m, 2H), 2.05(q, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 2.13(m, 1H), 4.53(d, $J = 7.62\text{Hz}$, 2H), 7.66(dd, $J = 8.79, 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J = 8.79\text{Hz}$, 1H) ; MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 300.05。

[0269] 实施例 4

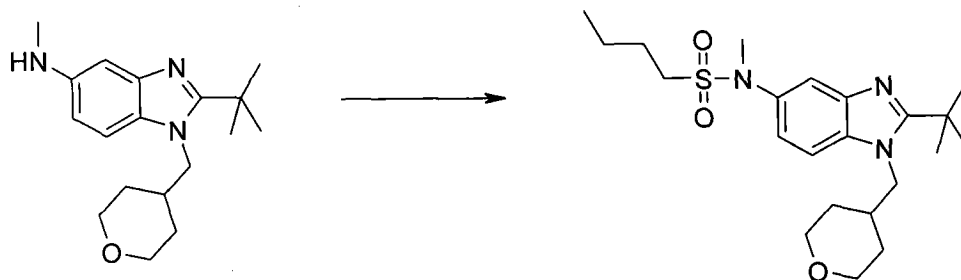
[0270] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基丁烷-1-磺酰胺

[0271]



[0272] 步骤 A : N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基丁烷-1-磺酰胺

[0273]



[0274] 在室温下将 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (38mg, 0.126mmol) (其制备方法参见下面步骤 B、C、D、E 和 F) 和 1-丁磺酰氯 (0.025mL, 0.189mmol) 在 3mL 含催化量 DMAP 的 DCM 中搅拌过夜。蒸发溶剂, 产物通过用 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 39mg (58%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4): δ 0.88-0.94 (m, $J = 7.42$, 7.42Hz, 3H), 1.43 (dq, $J = 15.06$, 7.41Hz, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H,) 1.59-1.66 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.35 (dt, $J = 11.52$, 2.73Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 3.12\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J = 3.71\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.98$, 2.15Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 422.2$; $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+1.3\text{TFA}+1.2\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析, 计算值: C, 49.96; H, 6.60; N, 7.10, 测量值: C, 49.98; H, 6.67; N, 6.83。

[0275] 步骤 B: (4-氟-3-硝基苯基)氨基甲酸甲酯

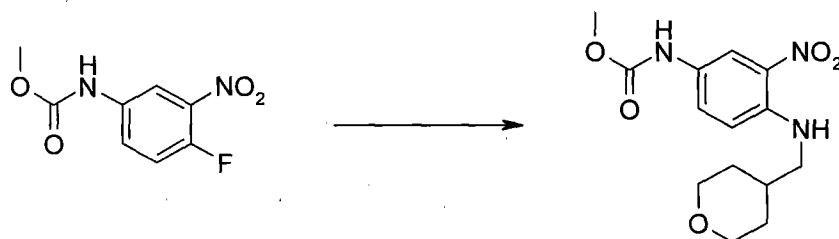
[0276]



[0277] 将氯甲酸甲酯 (13.2mL, 170.2mmol) 滴加至冷 (0°C) 的 4-氟-3-硝基苯胺 (24.15g, 154.7mmol) 和 DIPEA (35mL, 201mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用 200mL 二氯甲烷稀释溶液, 并分别用 2M HCl 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂, 所得产物不需进一步纯化直接用于下一步。产量: 35.5g (99%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- D): δ 3.81 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J = 6.35$, 2.64Hz, 1H)。

[0278] 步骤 C: {3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}氨基甲酸甲酯

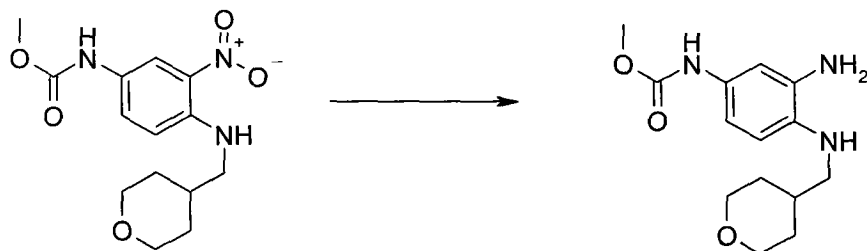
[0279]



[0280] 在 75°C 下将 (4-氟-3-硝基苯基)氨基甲酸甲酯 (2.0g, 9.32mmol) 和 4-氨基甲基四氢吡喃 (1.28g, 11.2mmol) 在 50mL 含 TEA (2.0mL, 14.0mmol) 的 EtOH 中搅拌 48h。

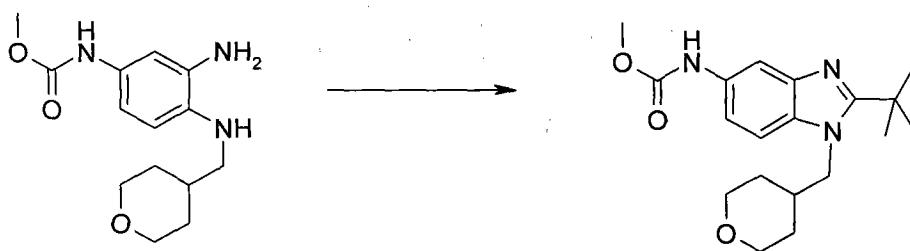
蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用 5% KHSO₄ 水溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液、盐水洗涤，用无水 MgSO₄ 干燥。用 1 : 1/ 己烷 : EtOAc 作为洗脱液，将粗产物用硅胶快速色谱法纯化。产量：2.53g (88%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿 -D) : δ 1.42 (ddd, $J = 25.24, 12.06, 4.49\text{Hz}$, 2H), 1.73 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 1.76 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 6.74, 5.57\text{Hz}$, 2H), 3.42 (td, $J = 11.86, 2.05\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (d, $J = 4.30\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J = 3.51\text{Hz}$, 1H), 6.48 (br.s, 1H), 6.85 (d, $J = 9.37\text{Hz}$, 1H), 7.65 (br.s, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H)。

[0281] 步骤 D : {3-氨基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}氨基甲酸甲酯
[0282]



[0283] 将 {3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}氨基甲酸甲酯 (2.53g, 8.18mmol) 溶于 50mL 含催化量的 10% Pd/C 的 EtOAc 中。在室温下在 H₂ 气氛 (40psi) 下将溶液在 Parr 氢化装置中振荡过夜。用塞力特硅藻土过滤溶液并蒸发溶剂。产量：2.29g (99%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿 -D) : δ 1.40 (ddd, $J = 25.09, 12.01, 4.49\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 6.64\text{Hz}$, 2H), 3.34 (br.s, 2H), 3.41 (dt, $J = 11.81, 2.15\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 3.51\text{Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J = 3.51\text{Hz}$, 1H), 6.38 (br.s, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.95 (br.s, 1H)。

[0284] 步骤 E : [2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基甲酸甲酯
[0285]

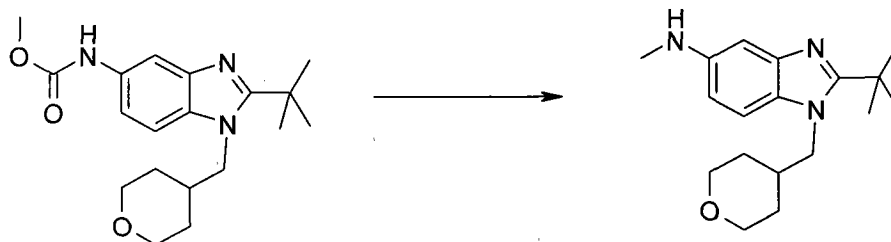


[0286] 将 {3-氨基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}氨基甲酸甲酯 (2.29g, 8.20mmol) 和 DMAP (0.20g, 1.64mmol) 溶于 75mL DCM 中。滴加入三甲基乙酰氯 (1.10mL, 9.02mmol)，并将溶液在室温下搅拌 2h。分别用 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤溶液，并用无水 MgSO₄ 干燥。将残余物溶于 25mL AcOH 中并使用 Personal Chemistry 微波仪在 125°C 下加热 1h。蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤，用无水 MgSO₄ 干燥。用 4 : 3/ 己烷 : 丙酮作为洗脱液，将粗产物用硅胶快速色谱法纯化。产量：1.81g (64%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿 -D) : δ 1.48-1.54 (m, 4H) 1.56 (s, 9H) 2.23-2.35 (m, 1H) 3.27-3.35 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.96 (t, $J = 2.93\text{Hz}$,

¹H) 3.99(t, J = 3.03Hz, 1H) 4.18(d, J = 7.42Hz, 2H) 6.63(br.s, 1H) 7.24-7.28(m, 1H) 7.41(br.s, 1H) 7.61(d, J = 1.95Hz, 1H)。

[0287] 步骤 F: 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺

[0288]

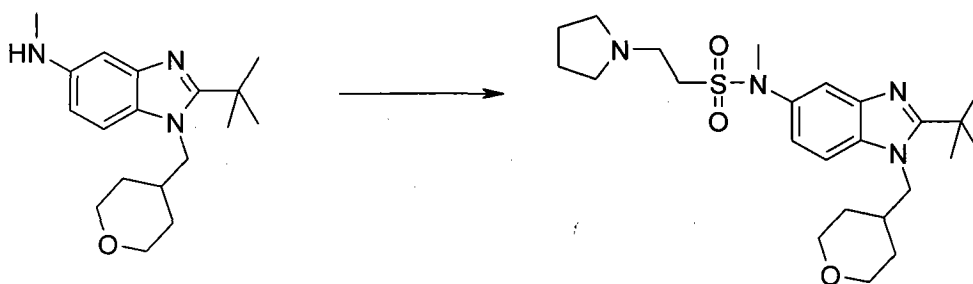


[0289] 在 0℃ 下将 [2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基] 氨基甲酸甲酯 (1.80g, 5.21mmol) 溶于 75mL THF 中。滴加入 1M HCl/乙醚 (7.3mL, 7.29mmol)，并将溶液在 0℃ 搅拌 15min。然后慢慢加入 LiAlH₄ (988mg, 26.1mmol)，并将溶液在室温下搅拌过夜。在 0℃ 通过加入 MeOH (5mL) 随后加入水 (10mL) 来猝灭反应，将剩下的溶液在室温下搅拌 30min。加入无水 Na₂SO₄ (10g)，并将溶液在室温下再搅拌 30min。溶液过滤并蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤，用无水 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂。产量：1.54g (98%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d)：δ 1.49-1.53(m, 4H), 1.53-1.57(m, 9H), 2.22-2.32(m, 1H), 2.87(s, 3H), 3.26-3.35(m, 2H), 3.95(t, J = 3.03Hz, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 4.13(d, J = 7.42Hz, 2H), 6.61(dd, J = 8.59, 2.15Hz, 1H), 6.99(d, J = 1.95Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.59Hz, 1H)。

[0290] 实施例 5

[0291] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-吡咯烷-1-基乙磺酰胺

[0292]



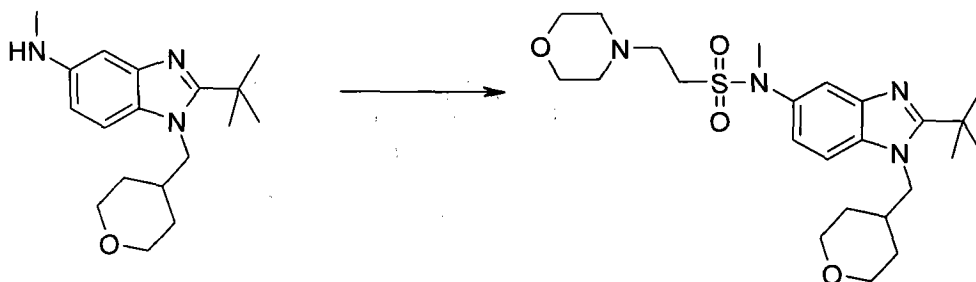
[0293] 将 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (30mg, 0.0996mmol) 溶于 2mL 含有吡啶 (0.012mL, 0.149mmol) 的 DCE 中。加入 2-氯-N-乙磺酰氯 (0.012mL, 0.129mmol)，并将溶液在室温下搅拌 3h。加入吡咯烷 (0.080mL, 0.996mmol)，并将溶液在室温下搅拌 3h。分别用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤溶液，并用无水 MgSO₄ 干燥。产物通过用 10-50% CH₃CN/H₂O 的反相 HPLC 纯化，然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量：44mg (77%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄)：δ 1.50-1.56(m, 2H), 1.56-1.64(m, 2H), 1.68(s, 9H), 2.00-2.08(m,

2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.35 (td, $J = 11.67$, 2.25Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.63-3.77 (m, 6H), 3.93 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.98$, 1.95Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.56$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.98$ Hz, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 463.1.

[0294] 实施例 6

[0295] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-吗啉-4-基乙磺酰胺

[0296]



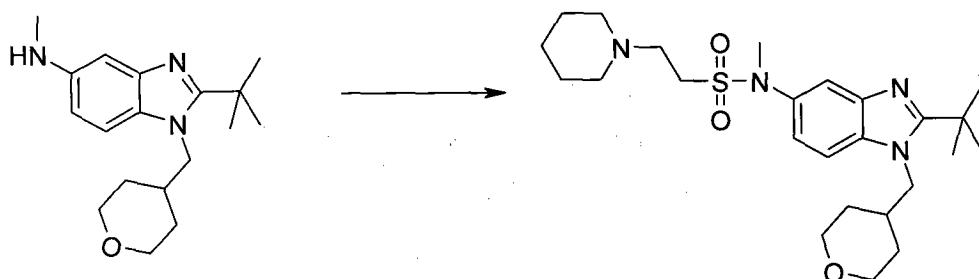
[0297] 按照与实施例 5 中同样的方法, 使用在 3mL DCE 中的 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (36mg, 0.119mmol)、2-氯-1-乙磺酰氯 (0.015mL, 0.143mmol)、吡啶 (0.015mL, 0.179mmol) 和吗啉 (0.050mL, 0.595mmol)。产物通过用 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 42mg (50%)。

[0298] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4): δ 1.51-1.57 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 2.33-2.42 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.89 (br.s, 2H), 3.93 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.98$, 1.95Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.98$ Hz, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 479.0; $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+2.5\text{TFA}+1.0\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析, 计算值: C, 44.56; H, 5.48; N, 7.17, 测量值: C, 44.53; H, 5.38; N, 7.26。

[0299] 实施例 7

[0300] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺

[0301]



[0302] 按照与实施例 5 中同样的方法, 使用在 5mL DCE 中的 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (130mg, 0.431mmol)、2-氯-1-乙磺酰氯 (0.054mL, 0.517mmol)、吡啶 (0.052mL, 0.647mmol) 和哌啶 (0.213mL, 2.16mmol)。产

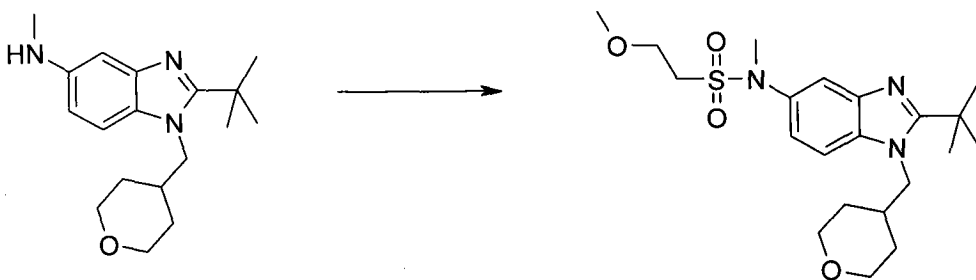
物通过用 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 52mg (20%)。

[0303] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4): δ 1.52-1.58 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 11.72\text{Hz}$, 2H) 3.35 (td, $J = 11.57, 2.44\text{Hz}$, 2H) 3.45 (s, 3H) 3.50-3.53 (m, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 3.12\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J = 2.15\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.98, 2.15\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 477.0$; $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+3.4\text{TFA}+0.9\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析, 计算值: C, 43.38; H, 5.17; N, 6.36, 测量值: C, 43.41; H, 5.14; N, 6.36。

[0304] 实施例 8

[0305] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-甲氧基-N-甲基乙磺酰胺

[0306]



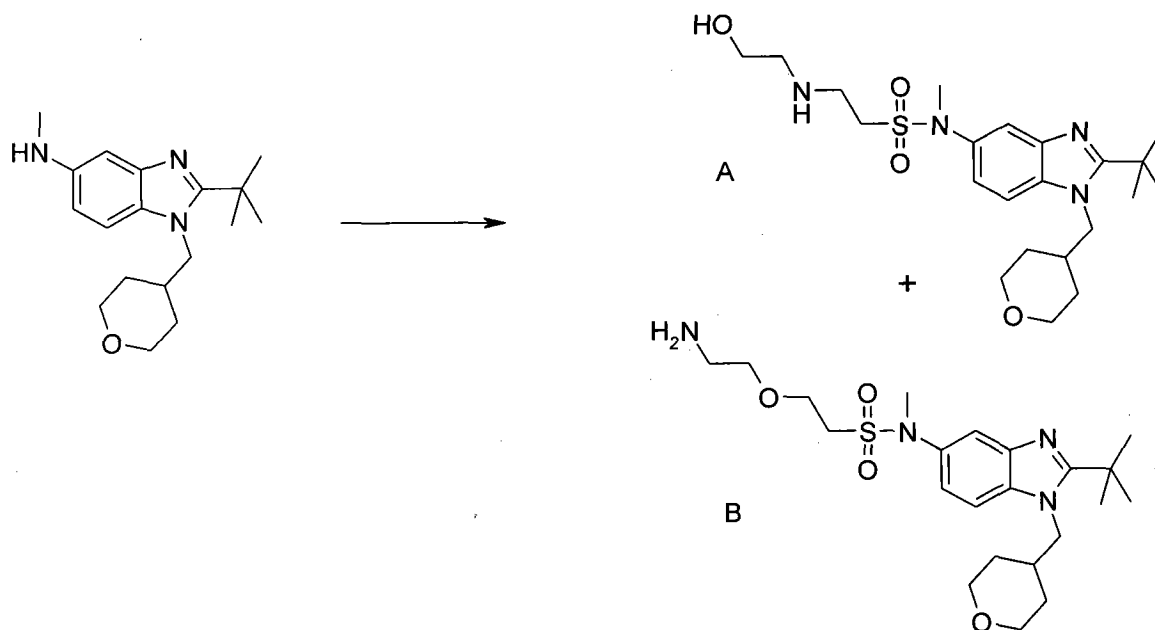
[0307] 按照与实施例 5 中同样的方法, 使用在 3mL DCE 中的 2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (60mg, 0.199mmol)、2-氯-1-乙磺酰氯 (0.024mL, 0.299mmol)、吡啶 (0.024mL, 0.299mmol) 和 2MNaOMe/MeOH (0.5mL)。蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用饱和的 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥。产物通过用 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 20mg (20%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4): δ 1.52-1.57 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 2.35-2.41 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 5.57\text{Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J = 3.51\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J = 3.71\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J = 7.62\text{Hz}$, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.98, 2.15\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 9.18\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 424.0$; $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+1.2\text{TFA}+0.9\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析, 计算值: C, 48.74; H, 6.29; N, 7.29, 测量值: C, 48.69; H, 6.19; N, 7.50。

[0308] 实施例 9

[0309] 产物 A: N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2-[(2-羟基乙基)氨基]-N-甲基乙磺酰胺

[0310] 产物 B: 2-(2-氨基乙氧基)-N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基乙磺酰胺

[0311]



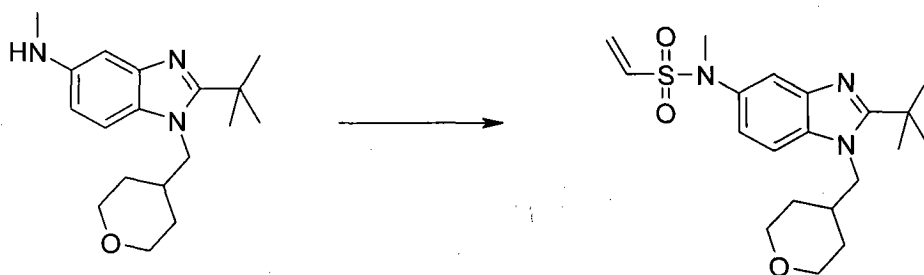
[0312] 按照与实施例5中同样的方法,使用在3mL DCE中的2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺(33mg, 0.109mmol)、2-氯-1-乙磺酰氯(0.014mL, 0.131mmol)、吡啶(0.013mL, 0.164mmol)和乙醇胺(0.066mL, 1.09mmol)。产物通过用10-50% CH₃CN/H₂O的反相HPLC纯化,然后冻干得到标题化合物相应的TFA盐。产量:产物A:37mg(60%);产物B:14mg(23%)。

[0313] 产物A: ¹H NMR(400MHz, 甲醇-D₄): δ 1.51-1.57(m, 2H), 1.56-1.63(m, 2H), 1.68(s, 9H), 2.33-2.42(m, 1H), 3.16-3.21(m, 2H), 3.35(td, J = 11.57, 2.44Hz, 2H), 3.45(s, 3H), 3.49-3.55(m, 2H), 3.59-3.64(m, 2H), 3.75-3.80(m, 2H), 3.93(d, J = 3.12Hz, 1H), 3.96(d, J = 2.73Hz, 1H), 4.54(d, J = 7.62Hz, 2H), 7.68(dd, J = 8.98, 1.95Hz, 1H), 7.85(d, J = 1.56Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.79Hz, 1H); MS(ESI) (M+H)⁺453.0; C₂₂H₃₆N₄O₄S+2.6TFA+1.5H₂O的元素分析,计算值: C, 42.10; H, 5.40; N, 7.22, 测量值: C, 42.02; H, 5.25; N, 7.41。产物B: ¹H NMR(400MHz, 甲醇-D₄): δ 1.50-1.56(m, 2H), 1.55-1.64(m, 2H), 1.66(s, 9H), 2.33-2.41(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.18(t, J = 5.66Hz, 2H), 3.31-3.40(m, 4H), 3.62(t, J = 5.57Hz, 2H), 3.90-3.97(m, 4H), 4.47(d, J = 7.62Hz, 2H), 6.90(d, J = 2.34Hz, 1H), 7.16(dd, J = 9.37, 2.34Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.37Hz, 1H); MS(ESI) (M+H)⁺453.0; C₂₂H₃₆N₄O₄S+1.5TFA元素分析,计算值: C, 48.15; H, 6.06; N, 8.97, 测量值: C, 48.34; H, 6.22; N, 8.57。

[0314] 实施例10

[0315] N-[2-叔丁基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基乙烯磺酰胺

[0316]

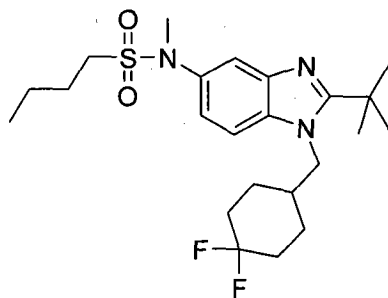


[0317] 按照与实施例5中同样的方法,使用在3mL DCE中的2-叔丁基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺(49mg, 0.163mmol)、2-氯-1-乙磺酰氯(0.022mL, 0.212mmol)、吡啶(0.020mL, 0.245mmol)和2M氨/EtOH(0.5mL)。蒸发溶剂。将残余物溶于EtOAc中并分别用饱和的NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥。产物通过用10-60% CH₃CN/H₂O的反相HPLC纯化,然后冻干得到标题化合物相应的TFA盐。产量:34mg(41%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ 1.52-1.58(m, 2H), 1.58-1.67(m, 2H), 1.69(s, 9H), 2.34-2.43(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.33-3.39(m, 2H), 3.93(d, J = 3.12Hz, 1H), 3.95(d, J = 3.52Hz, 1H), 4.55(d, J = 7.42Hz, 2H), 6.10(d, J = 8.79Hz, 1H), 6.13(d, J = 2.15Hz, 1H), 6.70(dd, J = 16.50, 10.06Hz, 1H), 7.61(dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.56Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.98Hz, 1H); MS(ESI) (M+H)⁺392.0; C₂₀H₂₉N₃O₃S+1.3TFA+0.3H₂O 元素分析,计算值: C, 49.79; H, 5.71; N, 7.71, 测量值: C, 49.81; H, 5.77; N, 7.74。

[0318] 实施例11

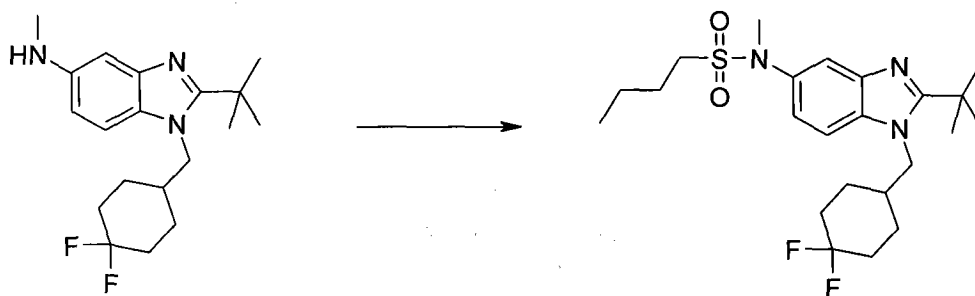
[0319] N-{2-叔丁基-1-[(4,4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基丁-1-磺酰胺

[0320]



[0321] 步骤A: N-{2-叔丁基-1-[(4,4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基丁-1-磺酰胺

[0322]

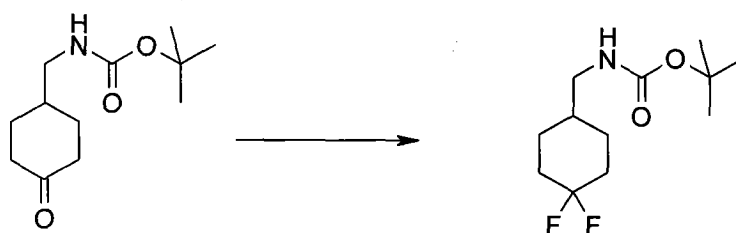


[0323] 在室温下将2-叔丁基-1-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-1H-苯并咪

唑-5-胺 (46mg, 0.137mmol) (其制备方法参见下面步骤 B、C、D、E、F 和 G) 和 1-丁磺酰氯 (0.063mL, 0.411mmol) 在 3mL 含催化量 DMAP 的 DCM 中搅拌 6h。蒸发溶剂, 将产物通过用 10-75% CH₃CN/H₂O 作洗脱液的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 48mg (62%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 0.92 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.43 (td, J = 14.94, 7.42Hz, 2H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.56 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.98, 2.15Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.76Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.18Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺456。

[0324] 步骤 B: [(4, 4-二氟环己基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

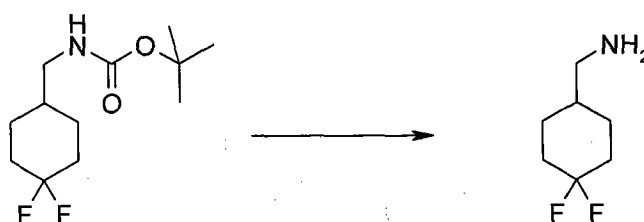
[0325]



[0326] 在 0℃ 下将 4-N-Boc-氨基甲基环己酮 (1.00g, 4.4mmol) 溶于 30mL DCM 中。滴加入 DAST (1.45mL, 11.0mmol), 并将溶液在室温下搅拌过夜。将溶液分别用 5% KHSO₄ 水溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥。用 3:1/ 己烷: EtOAc 作为洗脱液, 将粗产物用硅胶快速色谱法纯化。产量: 508mg (46%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d): δ 1.19-1.36 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.54Hz, 2H), 4.62 (br.s, 1H)。

[0327] 步骤 C: [(4, 4-二氟环己基)甲基]胺盐酸盐

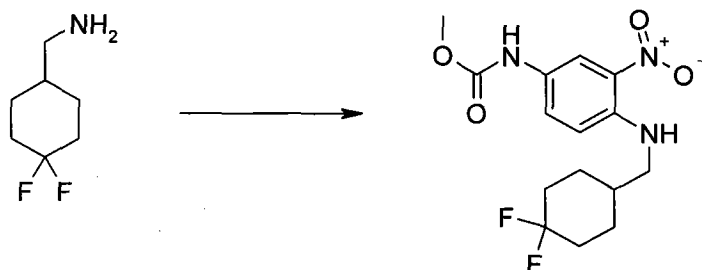
[0328]



[0329] 在室温下将 [(4, 4-二氟环己基)甲基]氨基甲酸叔丁酯 (505mg, 2.03mmol) 在 5mL 1M HCl/AcOH 中搅拌 2h。蒸发溶剂。将残余物用乙醚洗涤, 过滤并干燥。产量: 330mg (88%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 1.28-1.40 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.84 (d, J = 3.12Hz, 2H), 1.86-1.89 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.85 (d, J = 7.03Hz, 2H)。

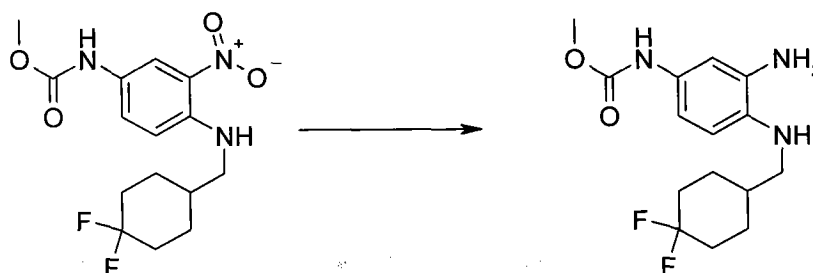
[0330] 步骤 D: (4-[(4, 4-二氟环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)氨基甲酸甲酯

[0331]



[0332] 采用如在实施例 4 步骤 C 中同样的方法, 使用在 10mL EtOH 中的 [(4, 4-二氟环己基) 甲基] 胺盐酸盐 (210mg, 1.12mmol)、(4-氟-3-硝基苯基) 氨基甲酸甲酯 (200mg, 0.934mmol) 和 TEA (0.390mL, 2.80mmol)。将粗产物通过用 5% 乙醚 /DCM 作为洗脱液的硅胶快速色谱法纯化。产量: 200mg (62%)。¹HNMR (400MHz, 氯仿-D): δ 1.34-1.47 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 6.64, 5.66$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.48 (br.s, 1H), 6.83 (d, $J = 9.18$ Hz, 1H), 7.66 (br.s, 1H), 8.05 (br.s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.54$ Hz, 1H)。

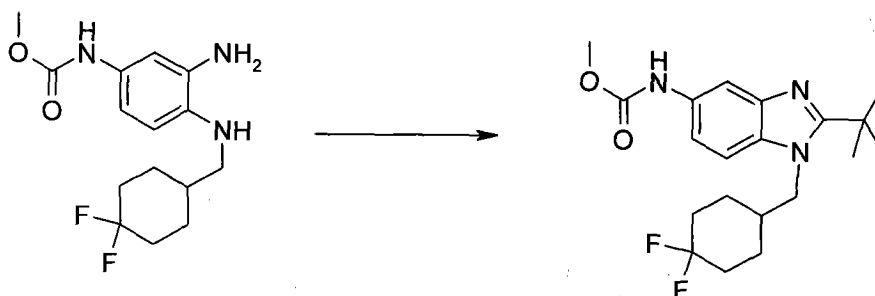
[0333] 步骤 E: (3-氨基-4-[(4, 4-二氟环己基) 甲基] 氨基} 苯基) 氨基甲酸甲酯
[0334]



[0335] 按照与实施例 4 步骤 D 中同样的方法, 使用在 20mL EtOAc 中的 (4-[(4, 4-二氟环己基) 甲基] 氨基}-3-硝基苯基) 氨基甲酸甲酯 (200mg, 0.583mmol) 和催化量的 10% Pd/C。产量: 185mg (99%)。

[0336] MS (ESI) (M+H)⁺ 314.29。

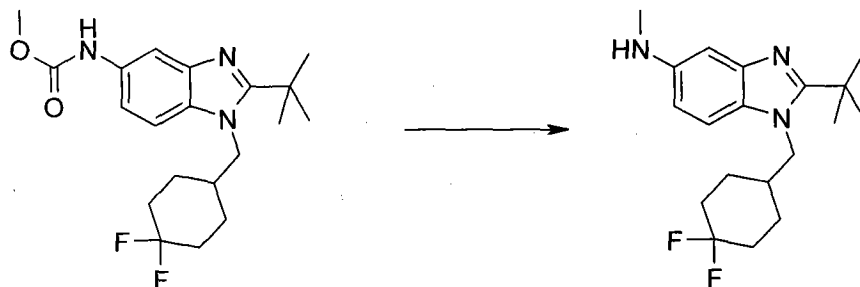
[0337] 步骤 F: {2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基) 甲基]-1H-苯并咪唑-5-基} 氨基甲酸甲酯
[0338]



[0339] 将 (3-氨基-4-[(4, 4-二氟环己基) 甲基] 氨基} 苯基) 氨基甲酸甲酯 (185mg, 0.590mmol) 和 DMAP (15mg, 0.118mmol) 溶于 10mL DCM 中。滴加入三甲基乙酰氯 (0.080mL, 0.649mmol), 并将溶液在室温下搅拌 2h。分别用 NaHCO₃ 水溶液、

盐水洗涤溶液,并用无水 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂。将残余物溶于 4mL DCE 中,并加入 P_2O_5 (催化量的),将溶液在 Personal Chemistry 微波仪中于 125°C 下加热 1h。分别用 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤溶液,并用无水 MgSO_4 干燥。用 50-75% EtOAc/ 己烷作为洗脱液,将粗产物用硅胶快速色谱法纯化。产量: 122mg (54%); ^1H NMR (400MHz, 氯仿 $-D$): δ 1.43-1.52 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.19 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 6.63 (br.s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H)。

[0340] 步骤 G: 2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺
[0341]



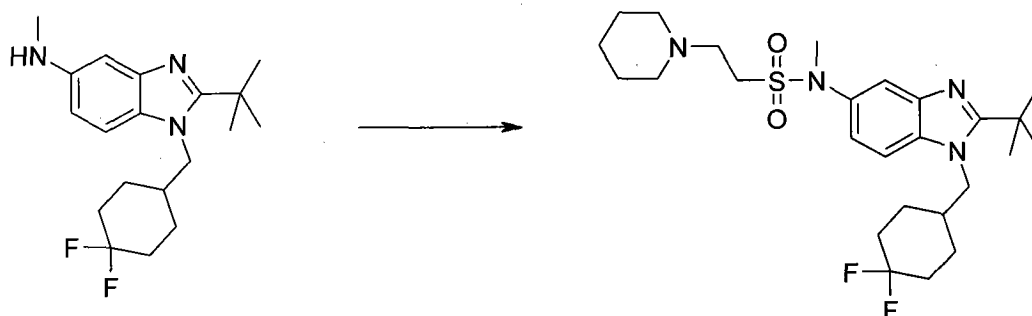
[0342] 在 0°C 下将 {2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基} 氨基甲酸甲酯 (115mg, 0.303mmol) 溶于 10mL THF 中。加入 1M HCl/ 乙醚 (0.425mL, 0.424mmol), 并将溶液在 0°C 下搅拌 15min。然后慢慢加入 LiAlH_4 (57mg, 1.52mmol), 并将溶液在室温下搅拌过夜。在 0°C 通过加入 MeOH (1mL) 和水 (2mL) 来猝灭反应。加入无水 Na_2SO_4 (5.0g), 并将溶液在室温下搅拌 30min。将溶液过滤并蒸发溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中并分别用饱和的 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥。产量: 95mg (93%)。

[0343] ^1H NMR (400MHz, 氯仿 $-D$): δ 1.41-1.51 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 2H), 6.61 (dd, $J = 8.59, 2.34\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H)。

[0344] 实施例 12

[0345] N-{2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-2-哌啶-1-基乙磺酰胺

[0346]



[0347] 将 2-叔丁基-1-[(4, 4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺 (45mg, 0.134mmol) 和吡啶 (0.022mL, 0.268mmol) 溶于 3mL DCE 中。加入 2-氯-1-乙

磺酰氯 (0.021mL, 0.201mmol), 并将溶液在室温下搅拌 2h。加入哌啶 (0.066mL, 0.670mmol), 并将溶液在 75 °C 下搅拌 2h。分别用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤溶液, 并用无水 MgSO_4 干燥。产物通过用 10-50 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的反相 HPLC 纯化, 然后冻干得到标题化合物相应的 TFA 盐。产量: 40mg (48 %)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- D_4): δ 1.53-1.63 (m, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.71-1.77 (m, 4H), 1.77-1.85 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 7.62\text{Hz}$, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.98, 2.15\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ 511.0$; $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}_2+2.7\text{TFA}+1.0\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析, 计算值: C, 45.08; H, 5.39; N, 6.70, 测量值: C, 45.01; H, 5.32; N, 7.00。