



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103153307 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 12

(21) 申请号 201180019926. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 04. 18

A61K 31/42 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/13 (2006. 01)

61/326, 695 2010. 04. 22 US

A61K 31/435 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/032842 2011. 04. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02011/133447 EN 2011. 10. 27

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 P. G. 南特梅特 杨志强

C. 克里特索拉斯 A. M. 瓦尔吉

朱鸿

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周齐宏 万雪松

权利要求书20页 说明书49页

序列表2页

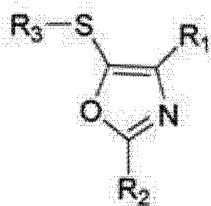
(54) 发明名称

用作 FAAH 调节剂的噻唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及某些可用作脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 调节剂和作为 FAAH 显像剂的噻唑衍生物。本发明也涉及包括作为活性成分的这些化合物的药物制剂以及所述化合物及其制剂在治疗某些病症, 包括骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病性神经病变、带状疱疹神经痛、骨骼肌疼痛和纤维肌痛, 以及急性疼痛、偏头痛、睡眠障碍、阿尔茨海默病和帕金森病中的用途。

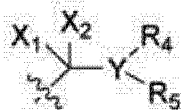
1. 式 I 的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

R₁ 为



n 为 0、1 或 2；

X₁ 和 X₂ 各自独立地选自氢和任选被氟单、二或三取代的 C₁₋₄ 烷基，或者

X₁ 和 X₂ 一起形成氧代基团；

Y 选自 O 和 -N；

R₄ 选自下组：

- (1) 芳基，
- (2) HET₁，
- (3) C₃₋₆ 环烷基，
- (4) CH₂-芳基，
- (5) CH₂-HET₁，和
- (6) CH₂-C₃₋₆ 环烷基，

其中 R⁴ 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代：

- (a) 卤代，
- (b) -CN，
- (c) 单、二或三卤代 -C₁₋₄ 烷基，
- (d) OH，
- (e) 单、二或三卤代 -OC₁₋₄ 烷基，
- (f) -OC₁₋₄ 烷基，任选被羟基、卤代或氨基取代，
- (g) -C₁₋₄ 烷基，任选被一个或两个选自羟基、CN、-CHF₂ 和 -CF₃ 的取代基取代，
- (h) -C₁₋₂ 烷基 -C₃₋₆ 环烷基，任选被羟基、卤代或 CN 取代，
- (i) -S(O)_nC₁₋₄ 烷基，
- (j) -S(O)_nNR⁶R⁷，
- (k) -C(O)-NH-NR⁸R⁹，
- (l) -C(O)-OH，
- (m) -C(O)-OC₁₋₄ 烷基，任选被卤代或羟基取代，
- (n) -C(O)-NR¹⁰R¹¹，

- (o) $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代单、二或三取代,
- (p) $-C(NR^{12})-NR^{13}R^{14}$,
- (q) HET^4 ,
- (r) 芳基,
- (s) $-C(O)-NH-NH-C(O)H$,
- (t) $-CH_2-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基, 其中 CH_2 可以任选被 C_{1-4} 烷基或 OH 取代,
- (u) $-CH_2-C(O)N R^{15}R^{16}$, 其中 CH_2 可以任选被 C_{1-4} 烷基或 OH 取代,
- (v) $-NR^{17}R^{18}$, 和
- (w) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基 $-NR^{17}R^{18}$,

其中选择 (q) 和 (r) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-C(O)OH$, 和
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,
- (10) $-NH_2$,
- (11) 氧代, 和
- (12) $=S$,

其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选被 CF_3 取代,

或者

R^6 和 R^7 , 或 R^8 和 R^9 , 或 R^{10} 和 R^{11} , 或 R^{13} 和 R^{14} , 或 R^{15} 和 R^{16} , 或 R^{17} 和 R^{18} , 或 R^{19} 和 R^{20} 与它们相连接的原子一起连接形成 4-7 个原子的杂环环, 所述环含有 1、2、3 或 4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 所述环任选被独立地选自卤代、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基的取代基单或二取代;

R_5 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基,
- (3) 芳基,
- (4) HET_1 ,
- (5) C_{3-6} 环烷基,
- (6) CH_2 -芳基,
- (7) CH_2-HET_1 ,
- (8) CH_2-C_{3-6} 环烷基,
- (9) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代, 和

(10) $-C_{1-2}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基, 任选被羟基、卤代或 CN 取代,
或者

R_4 和 R_5 与和它们相连接的原子一起形成 3-7 元环, 所述环含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述环任选被独立地选自卤代、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基的取代基单或二取代,

条件是当 Y 为 O 时, R_5 不存在;

R_2 选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET^3 , 和
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中 R_2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 卤代,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) $-NR_{21}R_{22}$, 其中 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基,
- (e) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代,
- (f) $-CF_3$,
- (g) $-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (h) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (i) $-C(O)N R_{21}R_{22}$, 和
- (j) $-S-$ 芳基, 任选被卤代、 C_{1-4} 烷基或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代;

R_3 选自下组:

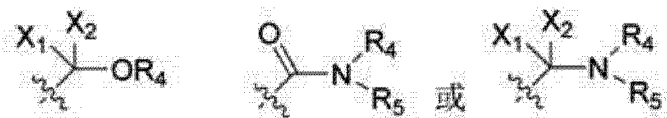
- (1) 芳基,
- (2) HET^5 , 和
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 羟基,
- (b) 卤代,
- (c) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- (d) $-OC_{3-5}$ 环烷基,
- (e) $-C_{1-4}$ 烷基,
- (f) $-OC_{1-4}$ 烷基,
- (g) $-C(O)CH_3$,
- (h) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基,
- (i) 单、二或三卤代 $-OC_{1-4}$ 烷基, 和
- (j) $-S(O)_n-C_{1-4}$ 烷基;

其中芳基是单环或二环芳环系的形式; 并且 HET^1 、 HET^2 、 HET^3 、 HET^4 和 HET^5 各自独立地为 5-10 元芳族、部分芳族或非芳族单环或二环环, 或其 N-氧化物, 所述环含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子, 并且任选被 1-2 个氧代基团取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中
 R_1 为



其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和甲基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R_4 是任选被单或二取代的并且选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET_1 , 和
- (3) C_{3-6} 环烷基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中

R_4 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 噻唑基,
- (7) 噻吩基,
- (8) 吡咯基,
- (9) 呋喃基,
- (10) 吲唑基,
- (11) 苯并噁唑基,
- (12) 三唑基,
- (13) 嘌呤基, 或
- (14) 环己基。

5. 权利要求 4 的化合物

R_4 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 吡咯基,
- (7) 呋喃基,
- (8) 吲唑基, 或
- (9) 环己基。

6. 权利要求 1 的化合物

其中：

R_4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代：

- (a) $-\text{CN}$,
- (b) $-\text{OH}$,
- (c) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氨基取代,
- (d) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 的取代基取代,
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- (f) $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^6\text{R}^7$,
- (g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NR}^8\text{R}^9$,
- (h) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- (i) $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,
- (k) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- (l) HET^4 ,
- (m) 芳基, 和
- (n) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$,

其中选择 (l) 和 (m) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-\text{CN}$,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 和
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,
- (10) $-\text{NH}_2$,
- (11) 氧代, 和
- (12) $=\text{S}$.

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中

R_4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代：

- (a) $-\text{OH}$,
- (b) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 的取代基取代,
- (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,
- (d) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- (e) HET^4 ,
- (f) 芳基, 和
- (g) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$,

其中选择 (e) 和 (f) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,

- (2) - CN,
- (3) - OH,
- (4) - C₁₋₄ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) - CF₃,
- (6) - OC₁₋₄ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (7) - C(O)OH, 和
- (8) - C(O)O - C₁₋₃ 烷基;
- (9) - C(O)-NR¹⁹R²⁰,
- (10) - NH₂, 和
- (11) 氧代。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中:

R₄ 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) OH,
- (b) - C(O)-OC₁₋₄ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,
- (c) - C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (d) HET⁴, 和
- (e) - NR¹⁷R¹⁸,

其中选择 (d) 任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) - CN,
- (2) - OH, 和
- (3) - NH₂。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R₅ 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) HET₁,
- (3) C₃₋₆ 环烷基, 和
- (4) - C₁₋₄ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、CN、- CHF₂ 和 - CF₃ 的取代基取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中

R₅ 选自下组:

- (1) 氢, 和
- (2) 单、二或三卤代 C₁₋₄ 烷基。

11. 根据权利要求 1 的化合物

R₂ 选自下组:

- (1) 苯基,
- (2) 环丙基,
- (3) 环己基,
- (4) 吡啶基, 和
- (5) 四氢吡喃基,

其中 R₂ 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) $-\text{OH}$,
- (b) $-\text{NH}_2$,
- (c) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代, 和
- (d) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R_3 选自下组:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 吡咯基, 和
- (7) 环己基,

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 卤代,
- (b) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 和
- (c) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中:

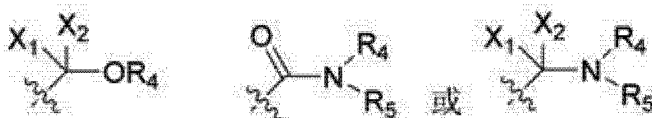
R_3 选自下组:

- (1) 苯基, 和
- (2) 吡啶基,

其中 R_3 任选被卤代单或二取代。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R_1 为



其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和甲基;

R_4 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 噻唑基,
- (7) 噻吩基,
- (8) 吡咯基,
- (9) 呋喃基,
- (10) 吡唑基,

- (11) 苯并噁唑基,
- (12) 三唑基,
- (13) 嘌呤基,或
- (14) 环己基;

其中 R_4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) OH,
- (b) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、CN、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代,
- (c) $-C(O)-OC_{1-4}$ 烷基,任选被卤代或羟基取代,
- (d) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (e) HET^4 ,
- (f) 芳基,和
- (g) $-NR^{17}R^{18}$,

其中选择 (e) 和 (f) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ 烷基,任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-C(O)OH$,和
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,
- (10) $-NH_2$,和
- (11) 氧代;

R_5 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) HET_1 ,
- (3) C_{3-6} 环烷基,和
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、CN、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代;

R_2 选自下组:

- (1) 苯基,
- (2) 环丙基,
- (3) 环己基,
- (4) 吡啶基,和
- (5) 四氢吡喃基,

其中 R_2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) $-OH$,
- (b) $-NH_2$,
- (c) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代,和

(d) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基；

R_3 选自下组：

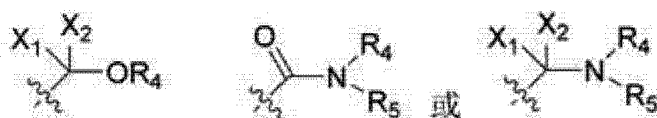
- (1) 苯基，
- (2) 吡啶基，
- (3) 哒嗪基，
- (4) 嘧啶基，
- (5) 吡嗪基，
- (6) 吡咯基，和
- (7) 环己基，

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 卤代，
- (b) $-C_{1-4}$ 烷基，和
- (c) $-S(O)_n-C_{1-4}$ 烷基。

15. 根据权利要求 14 的化合物，其中

R_1 为



其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和甲基；

R_4 是任选被单或二取代的：

- (1) 苯基，
- (2) 吡啶基，
- (3) 哒嗪基，
- (4) 嘧啶基，
- (5) 吡嗪基，
- (6) 吡咯基，
- (7) 吡啶基，
- (8) 吡啶基，或
- (9) 环己基；

R_4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代：

- (a) OH，
- (b) $-C(O)-OC_{1-4}$ 烷基，任选被卤代或羟基取代，
- (c) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ ，
- (d) HET⁴，
- (e) $-NR^{17}R^{18}$ ，

其中选择 (d) 任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) $-CN$ ，
- (2) $-OH$ ，和
- (3) $-NH_2$ ；

R₅ 选自下组：

- (1) 氢, 和
- (2) 单、二或三卤代 C₁₋₄ 烷基；

R₂ 选自下组：

- (1) 苯基,
- (2) 环丙基,
- (3) 环己基,
- (4) 吡啶基, 和
- (5) 四氢吡喃基,

其中 R₂ 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) - OH,
- (b) - NH₂,
- (c) - C₁₋₄ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基, 或氨基取代, 和
- (d) - C(O)O - C₁₋₃ 烷基,

R₃ 选自下组：

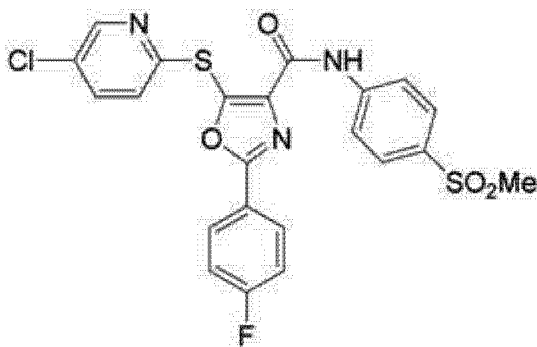
- (1) 苯基, 和
- (2) 吡啶基,

其中 R₃ 任选被卤代单或二取代。

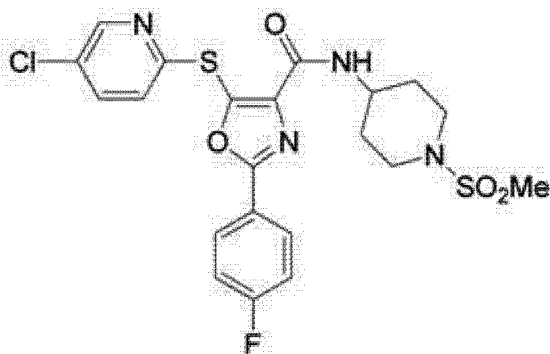
16. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自下组

结构

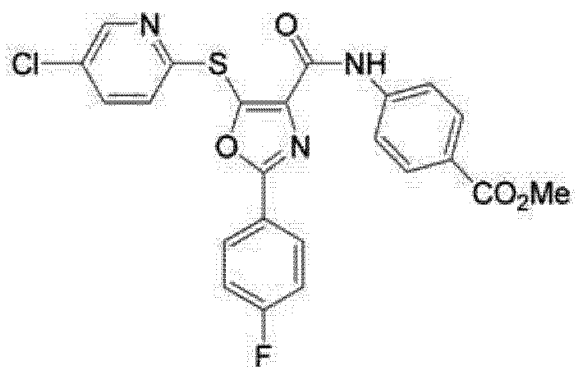
1



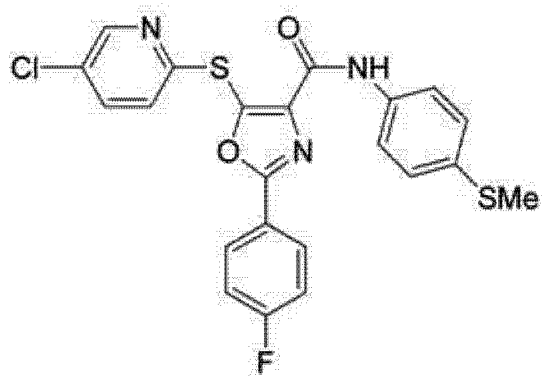
2



3



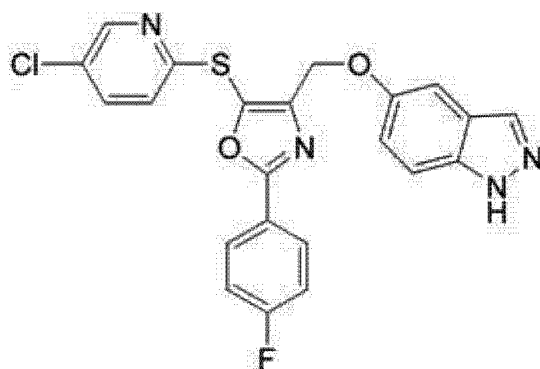
4



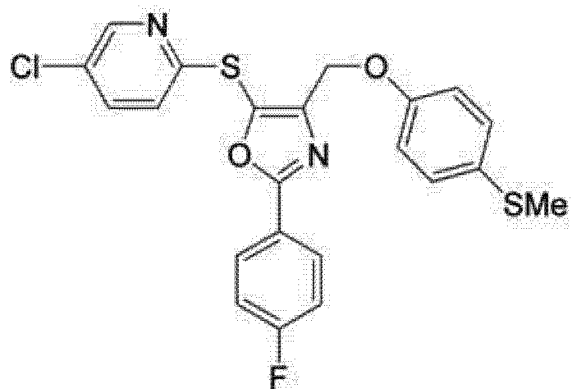
或其药学上可接受的盐。

17. 权利要求 1 的化合物,其选自下组

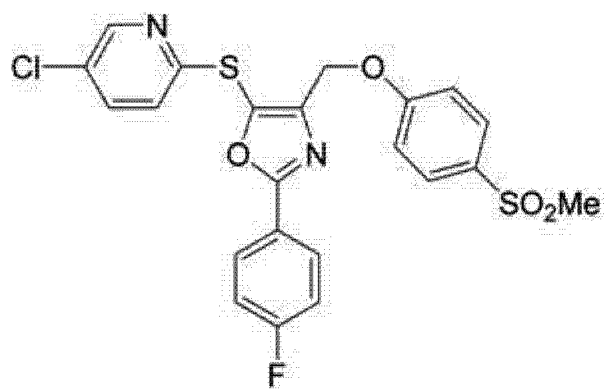
1



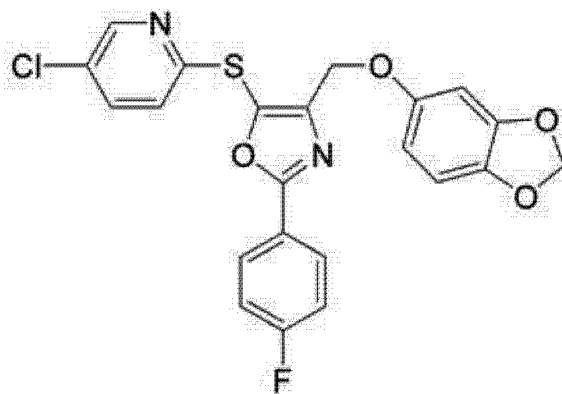
2



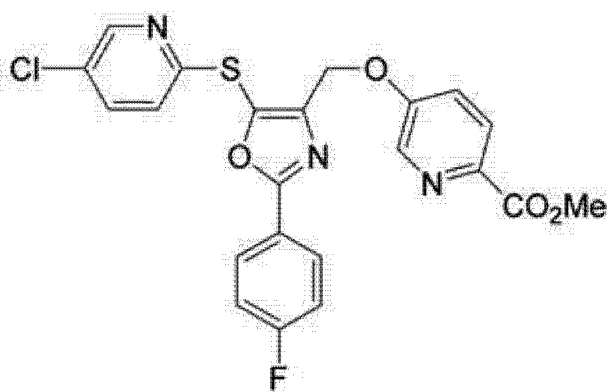
3



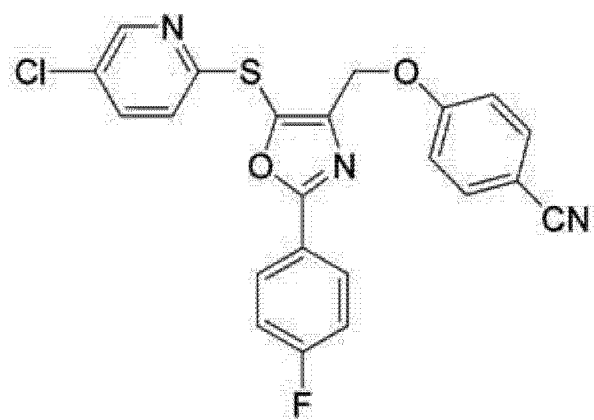
4



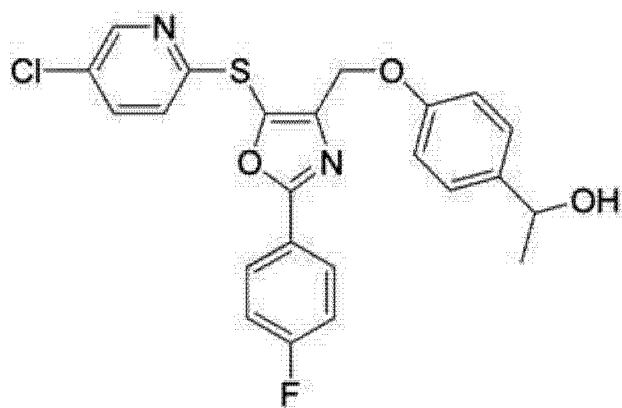
5



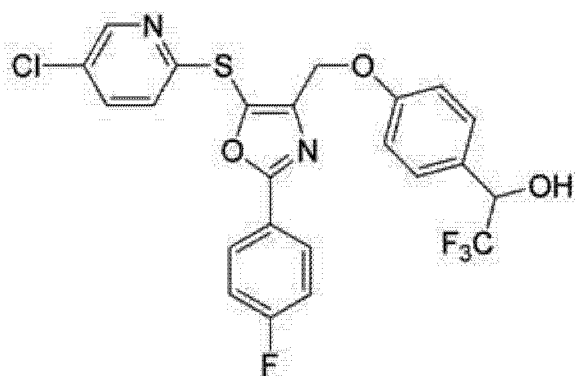
6



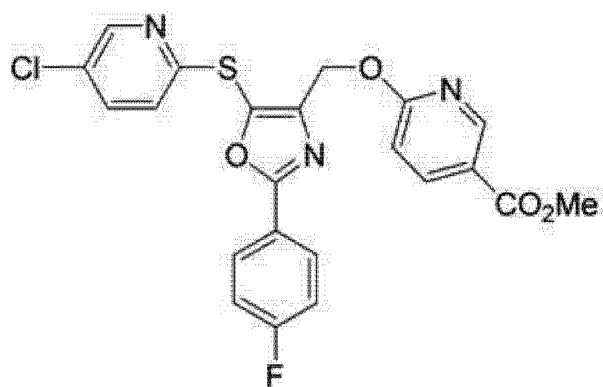
7



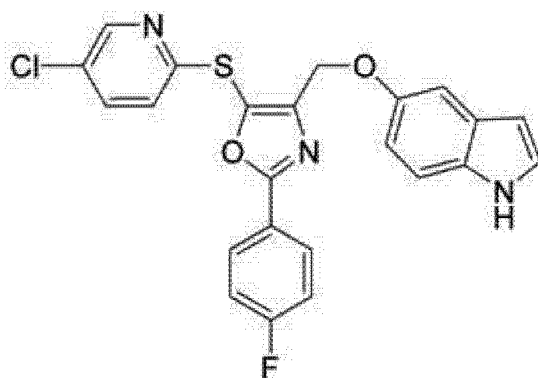
8



9



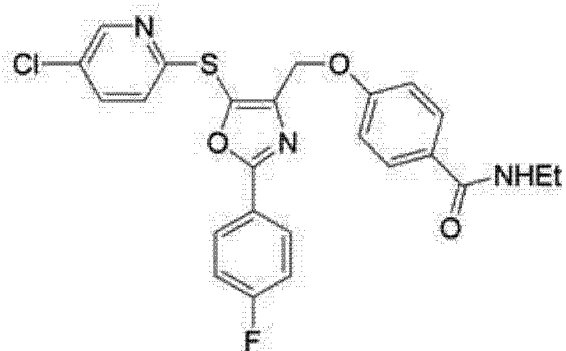
10



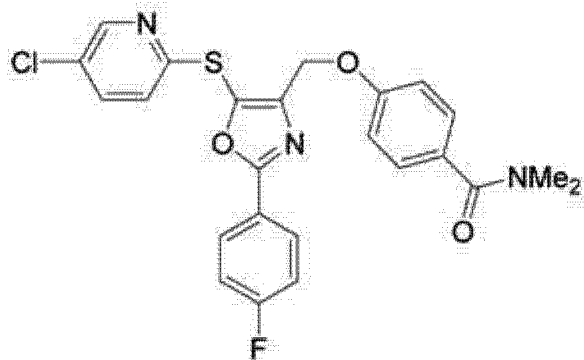
或其药学上可接受的盐。

18. 选自下组的化合物

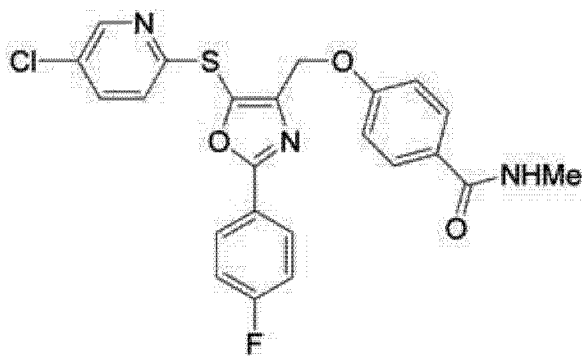
1



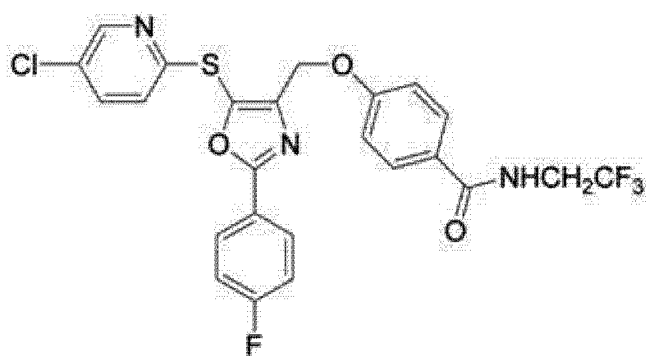
2



3



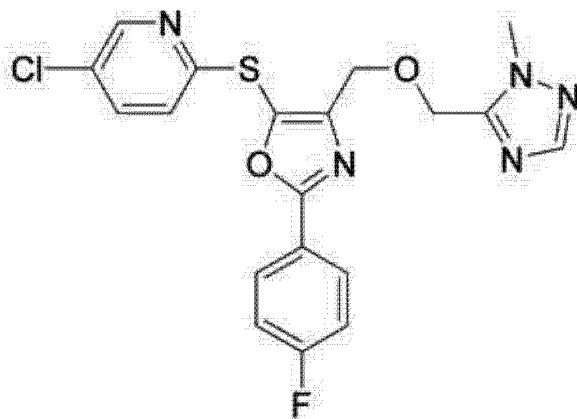
4



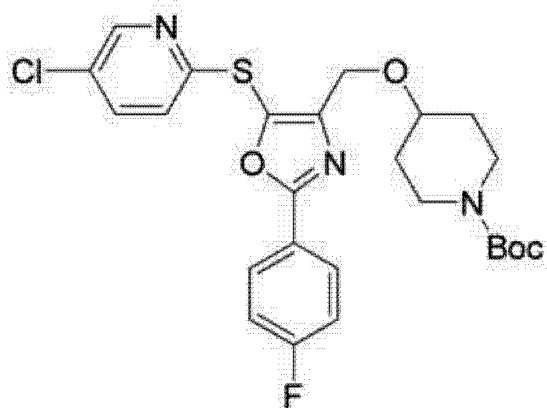
或其药学上可接受的盐。

19. 选自下组的化合物

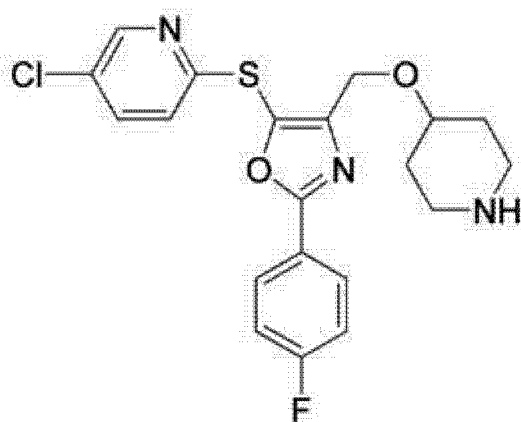
1



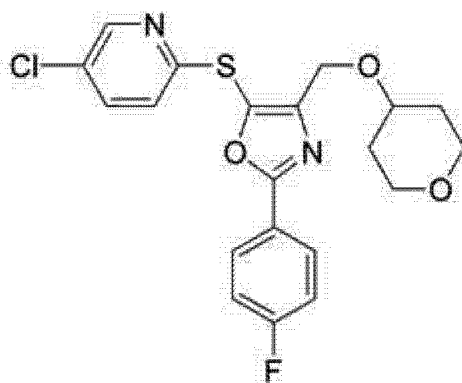
2

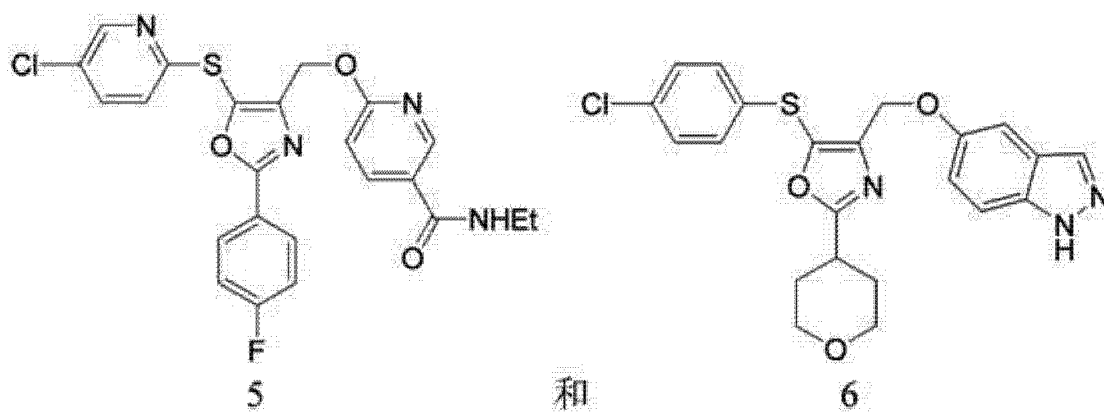


3



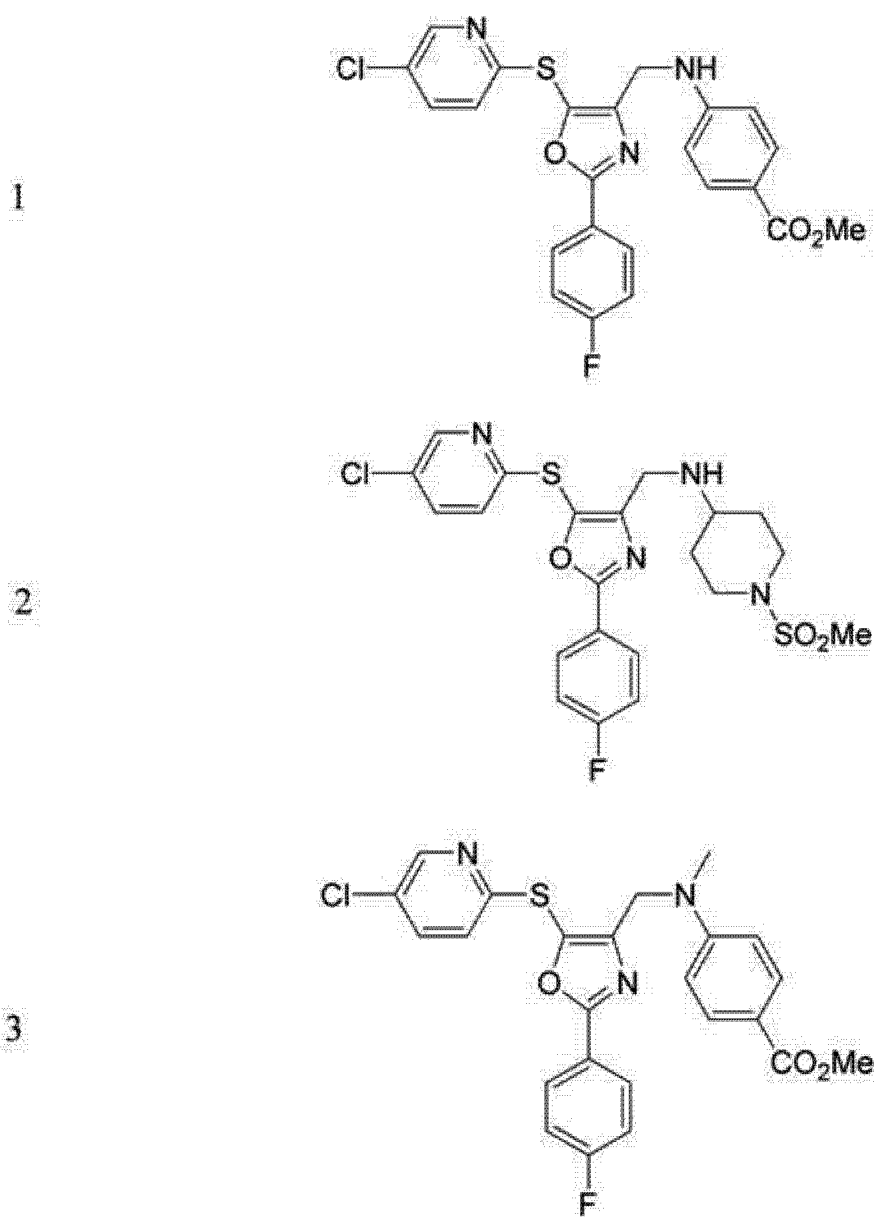
4



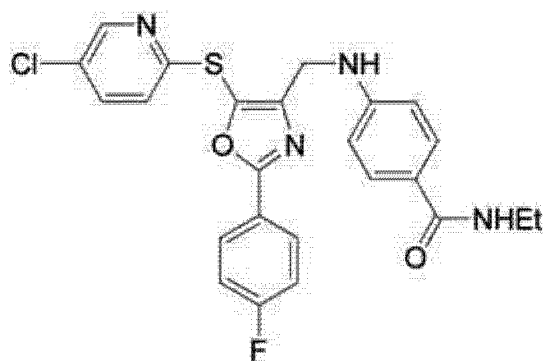


或其药学上可接受的盐。

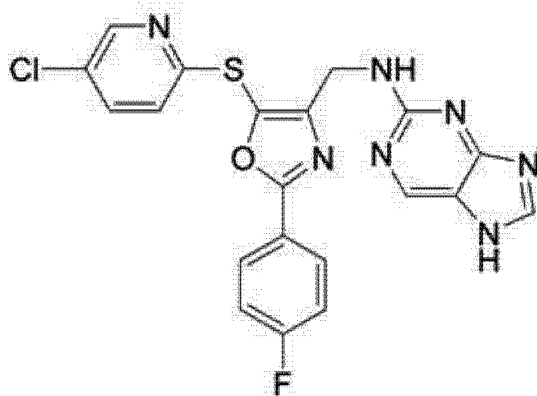
20. 权利要求 1 的化合物,其选自下组



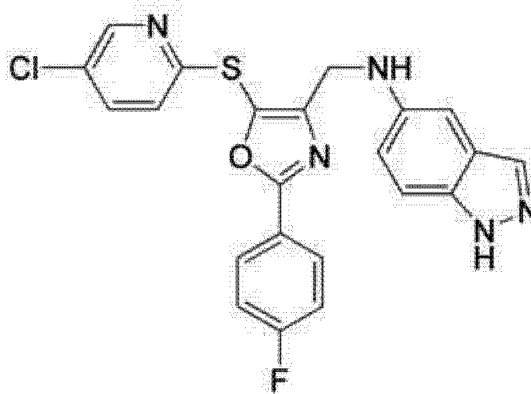
4



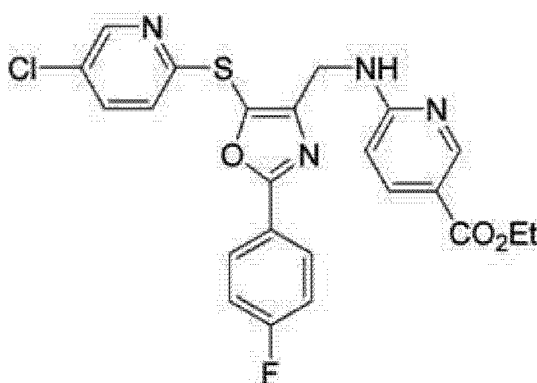
5



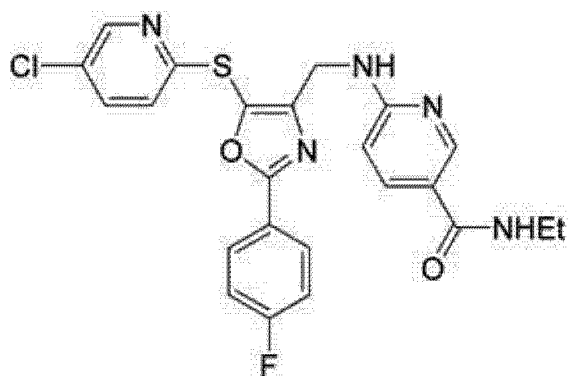
6



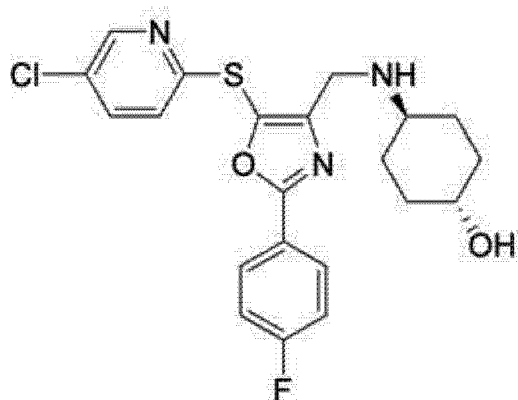
7



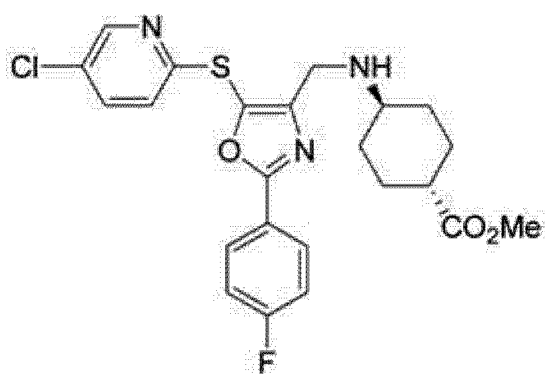
8



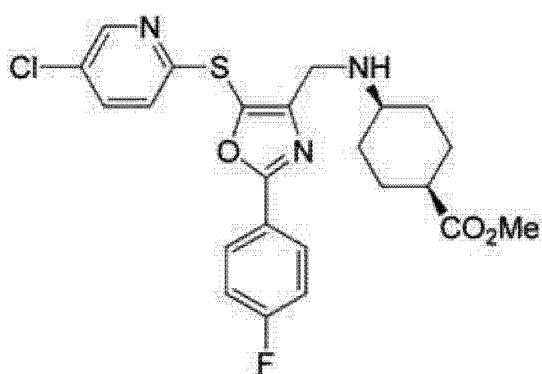
9



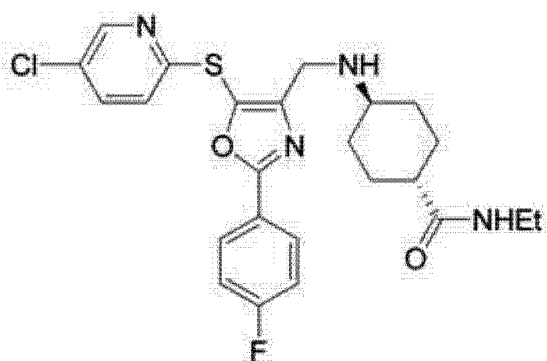
10



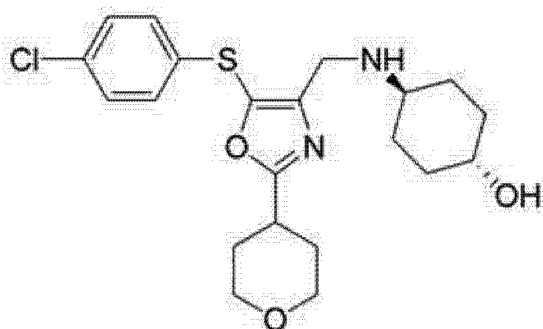
11



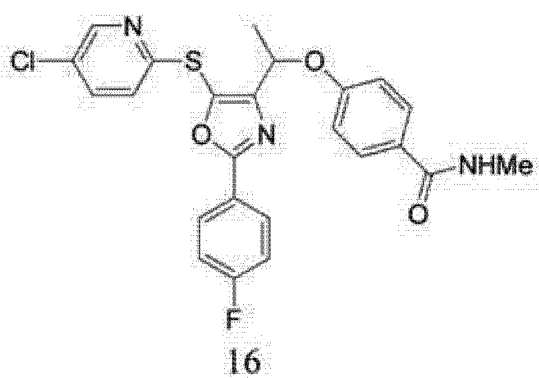
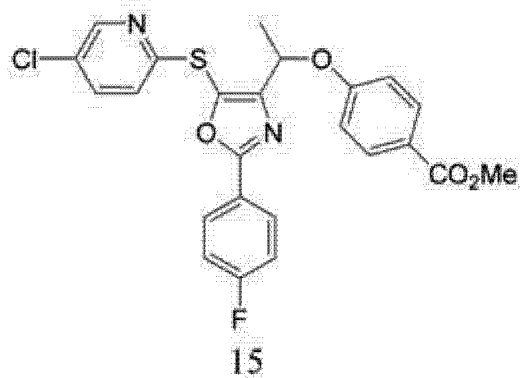
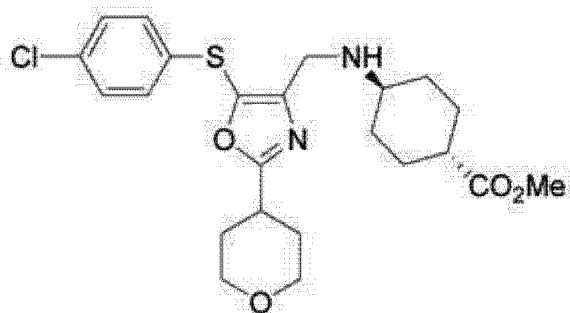
12

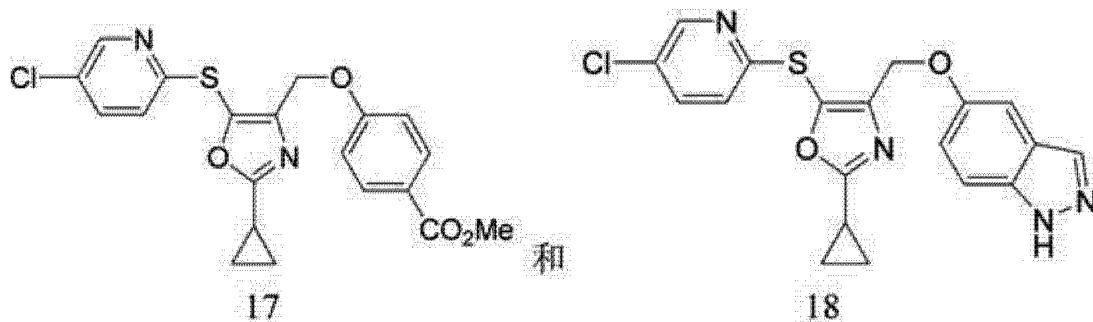


13



14





或其药学上可接受的盐。

21. 药物组合物,其包括惰性载体和权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 在需要这样的治疗的患者中治疗 FAAH 介导的疾病的方法,其包括:向需要这样的治疗的患者给予治疗有效量的根据权利要求 1 的式 I 的化合物和药学上可接受的载体。

23. 根据权利要求 14 的方法,其中所述疾病选自骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病性神经病变、带状疱疹神经痛、疼痛、纤维肌痛、疼痛、偏头痛、睡眠障碍、阿尔茨海默病和帕金森病。

24. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中与 FAAH 的过量有关的生理学病症的药物中的用途。

用作 FAAH 调节剂的噁唑衍生物

[0001] 发明背景

本申请公开了抑制脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 活性的化合物,包括所述化合物的组合物,以及使用其的方法。作为脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 抑制剂的本申请公开的化合物用于治疗将会得益于对脂肪酸酰胺水解酶的抑制和内源性脂肪酸酰胺的增加的疾病、病症或障碍。

[0002] 脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 是大量地表达于整个 CNS (Freund 等人, *Physiol. Rev.* 2003 ;83:1017-1066) 以及周围组织,例如,胰腺、脑、肾脏、骨骼肌、胎盘和肝脏中的酶 (Giang, D. K. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997, 94, 2238-2242 ; Cravatt 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 29, 10821-10826)。FAAH 水解内源性信号脂质的脂肪酸酰胺 (FAA) 家族。脂肪酸酰胺的一般类别包括 N-酰基乙醇酰胺类 (NAEs) 和脂肪酸伯酰胺类 (FAPAs)。NAEs 的实例包括花生四烯酸乙醇胺 (anandamide) (AEA)、棕榈酰乙醇酰胺 (PEA) 和油酰乙醇酰胺 (OEA)。FAPAs 的实例包括 9-Z-十八碳烯酰胺或油酸酰胺 (McKinney M K 和 Cravatt B F 2005. *Annu Rev Biochem* 74:411-32)。另一类别的内源性信号脂质的脂肪酸酰胺家族是 N-酰基牛磺酸类,其也已经显示出在清除或抑制 FAAH 之后含量升高并且显示出作用于钙通道的瞬时受体电位 (TRP) 家族,尽管其功能上的后果尚不清楚 (Saghatelian A, 等人, *Biochemistry.* 2004, 43:14332-9, Saghatelian A, 等人, *Biochemistry*, 2006, 45:9007 -9015)。除脂肪酸酰胺以外,FAAH 也可以水解某些脂肪酸酯,诸如 2-花生四烯酸甘油酯 (2-arachidonylglycerol, 2-AG),其为另一种内源性大麻素 (Mechoulam 等人, *Biochem. Pharmacol.* 1995 ;50:83-90 ;Stella 等人, *Nature*, 1997 ;388:773-778 ;Suguria 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995 ;215:89-97)。

[0003] 抑制 FAAH 被期望导致花生四烯酸乙醇胺和其它脂肪酸酰胺水平的升高。脂肪酸酰胺的所述升高导致疼痛阈值 (noiceptive threshold) 的升高。因此,FAAH 的抑制剂可用于治疗疼痛 (Cravatt, BF ;Lichtman, AH *Current Opinion in Chemical Biology* 2003, 7, 469 - 475)。这样的抑制剂可用于治疗可以使用脂肪酸酰胺或大麻素受体调节剂治疗的其它病症,例如,焦虑、睡眠障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、饮食障碍、代谢失调、心血管疾病和炎症 (Simon 等人, *Archives of Gen. Psychiatry*, 2006, 63, 824-830. Kunos, G 等人, *Pharmacol Rev* 2006, 58, 389 - 462)。在一些实施方案中,FAAH 抑制剂化合物可以被限制在外周且可以基本上不影响神经中枢的病症,例如,抑郁症和焦虑。最后,大麻素受体的激动也已经显示出在动物模型中减缓动脉粥样硬化的进展 (参见 Steffens 等人, *Nature*, 2005, 434, 782-786 ;和 Steffens 等人, *Curr Opin. Lipid.*, 2006, 17, 519-526)。因此,预期增加内源性大麻素能脂肪酸酰胺 (例如,花生四烯酸乙醇胺) 的水平有效地治疗动脉粥样硬化或降低其发展的风险。

[0004] 抑制 FAAH 也导致棕榈酰乙醇酰胺的增加,其被认为是部分地通过活化过氧化物酶体增殖子活化的受体 α (PPAR- α) 起作用以调节多个通路 (包括例如神经性和炎症病症诸如惊厥 (convulsions)、神经毒性、痉挛状态中的痛觉) 和减轻炎症 (例如,

异位性湿疹和关节炎中的炎症)(LoVerme J 等人, The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. Mol Pharmacol 2005, 67, 15-19;LoVerme J 等人, The search for the palmitoylethanolamide receptor. Life Sci 2005, 77: 1685-1698. Lambert DM 等人, The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? Curr Med Chem 2002, 9: 663-674;Eberlein B, 等人, Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008, 22:73-82. Re G, 等人, palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. Vet J. 2007 173:21-30.)。因此,抑制FAAH可用于治疗各种疼痛和炎症病症,诸如骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病性神经病变、带状疱疹神经痛、骨骼肌疼痛和纤维肌痛。

[0005] 同样认为某些脂肪酸酰胺(例如, OEA)通过过氧化物酶体增殖子活化的受体 α (PPAR- α)起作用以调节不同的生理学过程,包括,例如喂养(feeding)和脂解作用。与此相一致,已经显示人脂肪组织结合和代谢内源性大麻素类,诸如花生四烯酸乙醇胺和2-花生四烯酸甘油酯(参见 Spoto 等人, Biochimie 2006, 88, 1889-1897;和 Matias 等人, J. Clin. Endocrin. & Met., 2006, 91, 3171-3180)。因此,在体内抑制FAAH活性导致体脂、体重、热量摄入和肝脏甘油三酸酯水平的降低。然而,与其它通过PPAR- α 起作用的降脂剂(anti-lipidemic agents)(例如,贝特类(fibrates))不同,FAAH抑制剂并不导致不利的副作用,诸如皮疹、疲劳、头痛、勃起功能障碍,以及更少见的贫血、白血球减少症、血管性水肿和肝炎(参见,例如, Muscari 等人, Cardiology, 2002, 97:115-121)。

[0006] 许多脂肪酸酰胺是按需产生的并且被FAAH所快速降解。因此,通过FAAH的水解被认为是中枢神经系统和外周组织和液体中脂肪酸酰胺水平调节中的关键步骤之一。FAAH的广泛分布和脂肪酸酰胺的生物学效应的多样性(内源性大麻素和非内源性大麻素机制)暗示,抑制FAAH导致许多组织和液体中脂肪酸酰胺水平的改变,并且可用于治疗多种不同的病症。FAAH抑制剂提高了内源性脂肪酸酰胺的水平。FAAH抑制剂阻断内源性大麻素的降解并提高这些内源性物质的组织水平。在这一点上,FAAH抑制剂可用于预防和治疗其中牵涉到内源性大麻素类和或由FAAH酶代谢的任何其它底物的病状。

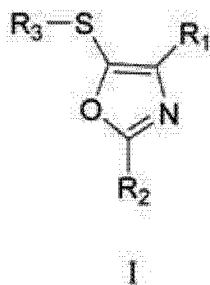
[0007] 各种脂肪酸乙醇酰胺具有重要的和多样性的生理学功能。因此,选择性抑制FAAH酶活性的抑制剂分子将会允许相应地选择性调节FAAH底物的细胞内和细胞外浓度。当配制成用于需要抑制FAAH酶的任何临床适应症的治疗剂时,生物学上相容的FAAH抑制剂可以为有效的药物化合物。在一些实施方案中,外周组织中的FAAH活性可以被优先地抑制。在一些实施方案中,基本上跨越血脑屏障的FAAH抑制剂可用于优先地抑制外周组织中的FAAH活性。在一些实施方案中,优先地抑制外周组织中的FAAH活性的FAAH抑制剂可以使FAAH在中枢神经系统中的抑制作用的效果最小。在一些实施方案中,抑制外周组织中的FAAH活性并最小化中枢神经系统中的FAAH抑制是优选的。

发明内容

[0008] 本发明涉及某些用作脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 抑制剂的噁唑衍生物。本发明也涉及包括作为活性成分的这些化合物的药物制剂以及所述化合物及其制剂在治疗某些病症, 包括骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病性神经病变、带状疱疹神经痛、骨骼肌疼痛和纤维肌痛, 以及急性疼痛、偏头痛、睡眠障碍、阿尔茨海默病和帕金森病中的用途。

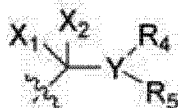
[0009] . 具体实施方式

在一个方面本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R_1 为



n 为 0、1 或 2;

X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和任选被氟单、二或三取代的 C_{1-4} 烷基, 或者

X_1 和 X_2 一起形成氧代基团;

Y 选自 O 和 $-N$;

R_4 选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET_1 ,
- (3) C_{3-6} 环烷基,
- (4) CH_2 -芳基,
- (5) CH_2-HET_1 , 和
- (6) CH_2-C_{3-6} 环烷基,

其中 R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) 卤代,
- (b) $-CN$,
- (c) 单、二或三卤代 $-C_{1-4}$ 烷基,
- (d) OH ,
- (e) 单、二或三卤代 $-OC_{1-4}$ 烷基,
- (f) $-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氨基取代,
- (g) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代,
- (h) $-C_{1-2}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基, 任选被羟基、卤代或 CN 取代,
- (i) $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基,

- (j) $-S(O)_nNR^6R^7$,
- (k) $-C(O)-NH-NR^8R^9$,
- (l) $-C(O)-OH$,
- (m) $-C(O)-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,
- (n) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (o) $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代单、二或三取代,
- (p) $-C(NR^{12})-NR^{13}R^{14}$,
- (q) HET^4 ,
- (r) 芳基,
- (s) $-C(O)-NH-NH-C(O)H$,
- (t) $-CH_2-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基, 其中 CH_2 可以任选被 C_{1-4} 烷基或 OH 取代,
- (u) $-CH_2-C(O)NR^{15}R^{16}$, 其中 CH_2 可以任选被 C_{1-4} 烷基或 OH 取代,
- (v) $-NR^{17}R^{18}$, 和
- (w) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基 $-NR^{17}R^{18}$,

其中选择 (q) 和 (r) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-C(O)OH$, 和
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,
- (10) $-NH_2$,
- (11) 氧代, 和
- (12) $=S$,

其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选被 CF_3 取代,

或者

R^6 和 R^7 , 或 R^8 和 R^9 , 或 R^{10} 和 R^{11} , 或 R^{13} 和 R^{14} , 或 R^{15} 和 R^{16} , 或 R^{17} 和 R^{18} , 或 R^{19} 和 R^{20} 与它们相连接的原子一起连接形成 4-7 个原子的杂环环, 所述环含有 1、2、3 或 4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 所述环任选被独立地选自卤代、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_nC_{1-4}$ 烷基的取代基单或二取代;

R_5 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基,
- (3) 芳基,
- (4) HET_1 ,

- (5) C_{3-6} 环烷基,
 - (6) CH_2 -芳基,
 - (7) CH_2 -HET₁,
 - (8) CH_2 - C_{3-6} 环烷基,
 - (9) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、CN、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代, 和
 - (10) $-C_{1-2}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基, 任选被羟基、卤代或 CN 取代,
- 或者

R^4 和 R^5 与和它们相连接的原子一起连接形成 3-7 元环, 所述环含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述环任选被独立地选自卤代、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基的取代基单或二取代,

条件是当 Y 为 O 时, R_5 不存在;

R_2 选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET³, 和
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中 R^2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 卤代,
- (b) $-CN$,
- (c) $-OH$,
- (d) $-NR_{21}R_{22}$, 其中 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基,
- (e) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代,
- (f) $-CF_3$,
- (g) $-OC_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (h) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (i) $-C(O)N R_{21}R_{22}$, 和
- (j) $-S$ -芳基, 任选被卤代、 C_{1-4} 烷基或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代;

R_3 选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET⁵, 和
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 羟基,
- (b) 卤代,
- (c) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- (d) $-OC_{3-5}$ 环烷基,
- (e) $-C_{1-4}$ 烷基,
- (f) $-OC_{1-4}$ 烷基,
- (g) $-C(O)CH_3$,
- (h) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基,

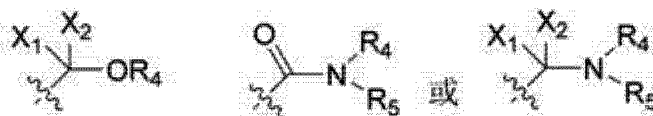
(i) 单、二或三卤代 - OC₁₋₄ 烷基, 和

(j) - S(O)_n-C₁₋₄ 烷基;

其中芳基是单环或二环芳环系的形式; 并且 HET¹、HET²、HET³、HET⁴ 和 HET⁵ 各自独立地为 5-10 元芳族、部分芳族或非芳族单环或二环, 或其 N-氧化物, 所述环含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子, 并且任选被 1-2 个氧代基团取代。

[0010] 在这一方面中, 存在以下类别, 其中:

R₁ 为



其中 X₁ 和 X₂ 各自独立地选自氢和甲基。

[0011] 在这一方面中, 存在以下类别, 其中:

R₄ 是任选被单或二取代的并且选自下组:

- (1) 芳基,
- (2) HET₁, 和
- (3) C₃₋₆ 环烷基。

[0012] 在该类别中, 存在以下亚类, 其中:

R₄ 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 噻唑基,
- (7) 噻吩基,
- (8) 吡咯基,
- (9) 呋喃基,
- (10) 呋唑基,
- (11) 苯并噁唑基,
- (12) 三唑基,
- (13) 嘌呤基, 或
- (14) 环己基。

[0013] 在该亚类中, 存在下组, 其中:

R₄ 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,

- (6) 吡咯基,
- (7) 咪唑基,
- (8) 呋唑基,或
- (9) 环己基。

[0014] 在这一方面中,存在以下类别,其中:

其中:

R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) $-\text{CN}$,
- (b) OH ,
- (c) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氨基取代,
- (d) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 的取代基取代,
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- (f) $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^6\text{R}^7$,
- (g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NR}^8\text{R}^9$,
- (h) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- (i) $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-4}$ 烷基,任选被卤代或羟基取代,
- (k) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- (l) HET^4 ,
- (m) 芳基,和
- (n) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$,

其中选择 (1) 和 (m) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-\text{CN}$,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基,任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 和
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,
- (10) $-\text{NH}_2$,
- (11) 氧代,和
- (12) $=\text{S}$ 。

[0015] 在该类别中,存在以下亚类,其中:

R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) OH ,
- (b) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 的取代基取代,
- (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-4}$ 烷基,任选被卤代或羟基取代,
- (d) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

- (e) HET^4 ,
- (f) 芳基, 和
- (g) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$,

其中选择 (e) 和 (f) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-\text{CN}$,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 和
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基;
- (9) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,
- (10) $-\text{NH}_2$, 和
- (11) 氧代。

[0016] 在该亚类中, 存在下组, 其中:

R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) OH ,
- (b) $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,
- (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- (d) HET^4 , 和
- (e) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$,

其中选择 (d) 任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) $-\text{CN}$,
- (2) $-\text{OH}$, 和
- (3) $-\text{NH}_2$ 。

[0017] 在这一方面中, 存在以下类别, 其中:

R_5 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) HET_1 ,
- (3) C_{3-6} 环烷基, 和
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 任选被一个或两个选自羟基、 CN 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 的取代基取代。

[0018] 在该类别中, 存在以下亚类, 其中:

R_5 选自下组:

- (1) 氢, 和
- (2) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基。

[0019] 在这一方面中, 存在以下类别, 其中:

R^2 选自下组:

- (1) 苯基,

- (2) 环丙基,,
- (3) 环己基,
- (4) 吡啶基,和
- (5) 四氢吡喃基,

其中 R^2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) $-OH$,
- (b) $-NH_2$,
- (c) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代,和
- (d) $-C(=O)O-C_{1-3}$ 烷基。

[0020] 在这一方面中,存在以下类别,其中:

R_3 选自下组:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,
- (6) 吡咯基,和
- (7) 环己基,

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

- (a) 卤代,
- (b) $-C_{1-4}$ 烷基,和
- (c) $-S(=O)_n-C_{1-4}$ 烷基。

[0021] 在该类别中,存在以下亚类,其中:

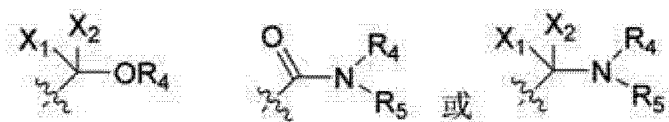
R_3 选自下组:

- (1) 苯基,和
- (2) 吡啶基,

其中 R_3 任选被卤代单或二取代。

[0022] 在这一方面中,存在以下类别,其中:

R_1 为



其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和甲基;

R_4 是任选被单或二取代的:

- (1) 苯基,
- (2) 吡啶基,
- (3) 哒嗪基,
- (4) 嘧啶基,
- (5) 吡嗪基,

- (6) 噻唑基,
- (7) 噻吩基,
- (8) 吡咯基,
- (9) 呋喃基,
- (10) 吡啶基,
- (11) 苯并噻唑基,
- (12) 三唑基,
- (13) 嘌呤基,或
- (14) 环己基;

其中 R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

- (a) OH,
- (b) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、CN、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代,
- (c) $-C(O)-OC_{1-4}$ 烷基,任选被卤代或羟基取代,
- (d) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$,
- (e) HET^4 ,
- (f) 芳基,和
- (g) $-NR^{17}R^{18}$,

其中选择 (e) 和 (f) 各自任选被选自下述的取代基单或二取代

- (1) 卤代,
- (2) $-CN$,
- (3) $-OH$,
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被羟基、卤代或氰基取代,
- (5) $-CF_3$,
- (6) $-OC_{1-4}$ 烷基,任选被羟基或卤代取代,
- (7) $-C(O)OH$,和
- (8) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基,
- (9) $-C(O)-NR^{19}R^{20}$,
- (10) $-NH_2$,和
- (11) 氧代;

R_5 选自下组:

- (1) 氢,
- (2) HET_1 ,
- (3) C_{3-6} 环烷基,和
- (4) $-C_{1-4}$ 烷基,任选被一个或两个选自羟基、CN、 $-CHF_2$ 和 $-CF_3$ 的取代基取代;

R^2 选自下组:

- (1) 苯基,
- (2) 环丙基,
- (3) 环己基,
- (4) 吡啶基,和

(5) 四氢吡喃基,

其中 R^2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

(a) $-OH$,

(b) $-NH_2$,

(c) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代, 和

(d) $-C(=O)O-C_{1-3}$ 烷基;

R_3 选自下组:

(1) 苯基,

(2) 吡啶基,

(3) 哒嗪基,

(4) 嘧啶基,

(5) 吡嗪基,

(6) 吡咯基, 和

(7) 环己基,

其中 R_3 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

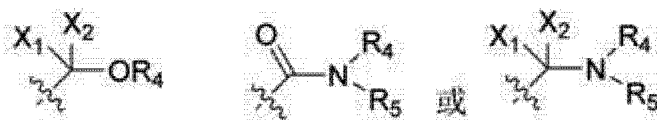
(a) 卤代,

(b) $-C_{1-4}$ 烷基, 和

(c) $-S(=O)_n-C_{1-4}$ 烷基。

[0023] 在该类别中, 存在以下亚类, 其中:

R_1 为



其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自氢和甲基;

R_4 是任选被单或二取代的:

(1) 苯基,

(2) 吡啶基,

(3) 哒嗪基,

(4) 嘧啶基,

(5) 吡嗪基,

(6) 吡咯基,

(7) 呋喃基,

(8) 呋唑基, 或

(9) 环己基;

R^4 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代:

(a) OH ,

(b) $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基, 任选被卤代或羟基取代,

(c) $-C(=O)NR^{10}R^{11}$,

(d) HET^4 ,

(e) $-NR^{17}R^{18}$,

其中选择 (d) 任选被选自下述的取代基单或二取代

(1) $-CN$,

(2) $-OH$, 和

(3) $-NH_2$;

R_5 选自下组:

(1) 氢, 和

(2) 单、二或三卤代 C_{1-4} 烷基;

R^2 选自下组:

(1) 苯基,

(2) 环丙基,

(3) 环己基,

(4) 吡啶基, 和

(5) 四氢吡喃基,

其中 R^2 任选被独立地选自下组的取代基单或二取代

(a) $-OH$,

(b) $-NH_2$,

(c) $-C_{1-4}$ 烷基, 任选被羟基、卤代或氰基、或氨基取代, 和

(d) $-C(O)O-C_{1-3}$ 烷基。

[0024] R_3 选自下组:

(1) 苯基, 和

(2) 吡啶基,

其中 R_3 任选被卤代单或二取代。

[0025] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心, 因此可以以外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体的形式存在, 额外的不对称中心可以根据分子上的各种取代基的性质而存在。每个这样的不对称中心将会独立地产生两种光学异构体, 并且意图将混合物中的和作为纯净的或部分纯化的化合物的所有可能的光学异构体和非对映异构体包括在本发明的范围之内。本发明意图包括这些化合物的所有这样的异构体形式。式 I 显示该类化合物的结构, 不包括优选的立体化学。这些非对映异构体的独立的合成或其色谱分离方法可以按照本领域已知的方式通过适当地改变本申请公开的方法来实现。其绝对立体化学可以通过晶体产物或晶体中间体 (如果需要的话, 其可以衍生自含有已知绝对构型的不对称中心的试剂) 的 X-射线晶体衍射法来确定。如果需要的话, 可以分离所述化合物的外消旋混合物, 由此分离单独的对映异构体。分离可以通过本领域公知的方法来进行, 诸如将化合物的外消旋混合物偶合至对映体纯的化合物以形成非对映异构体混合物, 随后通过标准方法, 诸如分步结晶或色谱法分离单独的非对映异构体。所述偶合反应通常为使用对映体纯的酸或碱形成盐。然后可以通过裂解加入的手性残基将所述非对映异构体衍生物转化成纯的对映异构体。也可以通过色谱学方法, 使用手性固定相直接分离化合物的外消旋混合物, 所述方法是本领域公知的。可替换地, 化合物的任何对映异构体可以使用光学纯的起始原料或已知构型的试剂, 通过本领域公知的方法

法通过立体选择性合成来获得。

[0026] 本发明也包括式 I 的化合物的所有药学上可接受的同位素变体, 其中一个或多个原子被具有相同的原子序数, 但原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子所代替。

[0027] 适合于包括在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素 (诸如 2H 和 3H)、碳的同位素 (诸如 ^{11}C , ^{13}C 和 ^{14}C)、氮的同位素 (诸如 ^{13}N 和 ^{15}N)、氧的同位素 (诸如 ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O)、磷的同位素 (诸如 ^{32}P)、硫的同位素 (诸如 ^{35}S)、氟的同位素 (诸如 ^{18}F)、碘的同位素 (诸如 ^{23}I 和 ^{125}I) 以及氯的同位素 (诸如 ^{36}Cl)。

[0028] 某些同位素标记的式 I 的化合物 (例如结合了放射性同位素的那些) 可用于药物和 / 或底物组织分布研究。考虑到其结合的容易性和检测手段的便利性, 放射性同位素氚 (即 ^3H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 对于该目的而言是特别有用的。

[0029] 用更重的同位素 (诸如氘, 即 ^2H) 取代可以提供某些由更大的代谢稳定性所提供的治疗益处 (例如, 增加体内半衰期或降低剂量需求), 并且由此在某些情况下可以是优选的。用发射正电子的同位素 (诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N) 取代可用于用于检查底物受体占据的正电子发射计算机断层显像 (PET) 研究。同位素标记的式 I 的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于在所附实施例中描述的那些方法使用合适的同位素标记的试剂代替之前所采用的非标记的试剂来制备。

[0030] 在通式 I 的化合物中, 原子可以显示出其天然的同位素丰度, 或者可以对原子中的一个或多个进行特定同位素 (具有相同的原子序数, 但原子质量或质量数不同于在自然界中主要发现的原子质量或质量数) 的人工富集。本发明意图包括通式 I 的化合物的所有合适的同位素变体。例如, 氢 (H) 的不同的同位素形式包括氕 (^1H) 和氘 (^2H)。氕是在自然界中发现的占支配地位的氢同位素。氘的富集可以提供某些治疗益处, 诸如增加体内半衰期或降低剂量需求, 或可以提供用作用于表征生物学样品的标准的化合物。通式 I 中的同位素富集的化合物可以无需经过过度的实验, 通过本领域技术人员公知的常规技术或通过类似于在本申请的方案和实施例中描述的那些的方法, 使用合适的同位素富集的试剂和 / 或中间体来制备。

[0031] 除非另有说明, 本发明使用下面的定义来描述。

[0032] 术语“卤素”或“卤代”包括 F、Cl、Br 和 I。

[0033] 术语“烷基”表示具有所指明的碳原子数的线性或支链的结构及其组合。因此, 例如, C_{1-6} 烷基包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、仲丁基和叔丁基、丁基、戊基、己基、1, 1-二甲基乙基。

[0034] 术语“烷氧基”表示具有所指明的碳原子数的直链的、支链的或环状的构型的烷氧基基团。例如, C_{1-6} 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基, 等。

[0035] 术语“烷基硫基”表示具有所指明的碳原子数的直链的、支链的或环状的构型的烷基硫基基团。例如, C_{1-6} 烷基硫基包括甲硫基、丙硫基、异丙硫基, 等。

[0036] 术语“烯基”表示具有至少一个碳-碳双键的所指明的碳原子数的线性或支链的结构及其组合, 其中氢可以被额外的碳-碳双键所代替。例如, C_{2-6} 烯基包括乙烯基、丙烯基、1-甲基乙烯基、丁烯基等。

[0037] 术语“炔基”表示具有至少一个碳-碳三键的所指明的碳原子数的线性或支链的

结构及其组合。例如, C_{3-6} 炔基包括丙炔基、1-甲基乙炔基、丁炔基等。

[0038] 术语“环烷基”表示任选与线性或支链的结构组合的所指明的碳原子数的单环、二环或三环结构。环烷基基团的实例包括环丙基、环戊基、环庚基、金刚烷基、环十二基甲基、2-乙基-1-二环[4.4.0]癸基,等。

[0039] 术语“芳基”被定义为单环或二环芳环系统并且包括,例如,苯基、萘基,等。

[0040] 术语“芳烷基”表示具有如上面所定义的芳基基团(其取代烷基中的一个氢原子)的如上面所定义的1至6个碳原子的烷基基团,例如,苄基等。

[0041] 术语“芳氧基”表示通过氧原子连接至分子的如上面所定义的芳基基团(芳基-O),并且包括,例如,苯氧基、萘氧基等。

[0042] 术语“芳烷氧基”表示通过氧原子连接至分子的如上面所定义的芳烷基基团(芳烷基-O),并且包括,例如,苄氧基,等。

[0043] 术语“芳基硫基”被定义为通过硫原子连接至分子的如上面所定义的芳基基团(芳基-S),并且包括,例如,苯硫基(thiophenoxy)、萘硫基(thionaphthoxy)等。

[0044] 术语“芳酰基”表示通过羰基基团连接至分子的如上面所定义的芳基基团(芳基-C(=O)-),并且包括,例如,苯甲酰基、萘甲酰基等。

[0045] 术语“芳酰氧基”表示通过氧原子连接至分子的如上面所定义的芳酰基基团(芳酰基-O),并且包括,例如,苯甲酰氧基或苯甲氧基(benzyloxy)、萘甲酰氧基等。

[0046] 术语“HET”,诸如“HET¹”、“HET²”,“HET³”、“HET⁴”被定义为包含1-4个选自O、S和N的杂原子,并且任选被1-2个氧代基团取代的5-10元芳族的、部分芳族的或非芳族的单环或双环。适用时,所述Het基团将被定义成包括N-氧化物。优选地,“HET”为含有1-3个选自O、S和N的杂原子的5-或6元芳族的或非芳族的单环,例如,吡啶、嘧啶、哒嗪、呋喃、噻吩、噻唑、噁唑、异噁唑等,或者HET为含有1-3个选自O、S和N的杂原子的9-或10元芳族的或部分芳族的双环,例如,苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、吡喃并吡咯、苯并吡喃、喹啉、苯并环己基、萘啶等等。“HET”也包括以下基团:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、indolaziny、吡唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂基(hexahydroazepinyl)、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基。在一个方面,“HET”选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、噁唑基和噁二唑;

对于所有上述的定义,当在说明书中提及时,各次对于基团的提及独立于对相同基团的所有其它提及。例如,如果R¹和R²均为HET,则HET的定义彼此相互独立且R¹和R²可以为不同的HET基团,例如呋喃和噻吩。

[0047] 式I的化合物选择性地抑制FAAH的能力使其用于治疗,预防各种炎性和非炎性疾病

病和病症或逆转其进展。

[0048] 可得益于抑制 FAAH 酶活性的疾病、障碍、综合征和 / 或病症, 包括, 例如, 阿尔茨海默病、精神分裂症、抑郁症、酒精中毒、成瘾、自杀、帕金森病、亨廷顿氏病、中风、呕吐、流产、胚移植、内毒素休克、肝硬化、动脉粥样硬化、癌症、创伤性颅脑损伤、青光眼和骨水泥植入综合症。

[0049] 可得益于抑制 FAAH 酶活性的其它疾病、障碍、综合征和 / 或病症, 包括, 例如, 多发性硬化、视网膜炎、肌萎缩性侧索硬化、免疫缺陷病毒诱导的脑炎、注意力缺陷多动症、疼痛、伤害性疼痛 (nociceptive pain)、神经性疼痛、炎性疼痛、非炎性疼痛、疼痛性出血性膀胱炎 (painful hemorrhagic cystitis)、肥胖、高脂血症、代谢失调、摄食和禁食 (feeding and fasting)、食欲改变、应激、记忆、老化、高血压、脓毒性休克、心源性休克、肠炎和活动性、过敏性肠综合征、结肠炎、腹泻、回肠炎、局部缺血、脑缺血、肝缺血、心肌梗死、大脑兴奋性中毒、癫痫发作、热性癫痫发作、神经毒性、神经病、睡眠、睡眠诱导、睡眠延长、失眠和炎性疾病。可得益于抑制 FAAH 活性的神经性和心理性病症包括, 例如, 疼痛、抑郁症、焦虑症、广泛性焦虑症 (GAD)、强迫性障碍、应激、应激性尿失禁、注意力缺陷多动症、精神分裂症、精神病、帕金森病、肌肉痉挛、癫痫、运动障碍 (diskinesia)、癫痫发作病症、时差调整和失眠。

[0050] FAAH 抑制剂也可以用于治疗各种代谢性综合征、疾病、障碍和 / 或病症, 包括但不限于胰岛素抵抗综合征、糖尿病、高脂血症、脂肪肝疾病、肥胖、动脉粥样硬化和动脉硬化。FAAH 抑制剂用于治疗各种疼痛性综合征、疾病、障碍和 / 或病症, 包括但不限于具有以下特征的那些: 非炎性疼痛、炎性疼痛、外周神经性疼痛、中枢性疼痛、阻滞性疼痛 (deafferentation pain)、慢性伤害性疼痛、伤害性受体的刺激、幻象和暂时性剧痛。

[0051] 抑制 FAAH 活性也可以用于治疗各种牵涉炎症的病症。这些病症包括但不限于关节炎 (诸如类风湿性关节炎、肩部肌腱炎或滑囊炎、痛风性关节炎和风湿性多肌痛)、器官特异性炎性疾病 (诸如甲状腺炎、肝炎、炎性肠病)、哮喘、其它自身免疫性疾病 (诸如多发性硬化)、慢性阻塞性肺病 (COPD)、变应性鼻炎和心血管疾病。

[0052] 在某些情况下, FAAH 抑制剂用于预防神经变性或用于神经保护。

[0053] 此外, 已经证实当 FAAH 活性降低或不存在时, 其底物中的一种 (花生四烯酸乙醇胺) 起到 COX-2 (其将花生四烯酸乙醇胺转化成前列腺胺类 (prostanoids, Weber 等人, J Lipid. Res. 2004;45:757)) 底物的作用。某些前列腺胺的浓度可以在 FAAH 抑制剂的存在下升高。某些前列腺胺与眼内压的降低和眼压过低有关。因此, 在一个实施方案中, FAAH 抑制剂可用于治疗青光眼。

[0054] 在一些实施方案中, FAAH 抑制剂可用于治疗 EMD 或降低其风险, 所述 EMD 包括但不限于肥胖、食欲障碍、超重、橘皮组织 (cellulite)、I 型和 II 型糖尿病、高血糖、血脂障碍、脂肪性肝炎、肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、综合症 X、胰岛素抵抗、糖尿病性血脂障碍、厌食症、食欲过盛、神经性厌食症、高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、炎性疾病或病症、阿尔茨海默病、克罗恩氏病、血管炎症、炎性肠病、类风湿性关节炎、哮喘、血栓形成或恶病质。

[0055] 在其它实施方案中, FAAH 抑制剂可用于治疗胰岛素抵抗综合征和糖尿病 (即原发性单纯糖尿病诸如 I 型糖尿病或 II 型糖尿病和继发性非单纯糖尿病) 或降低其风险。给予含有治疗有效量的体内 FAAH 抑制剂的组合物降低糖尿病症状 (诸如动脉粥样硬化、高血

压、高脂血症、肝脏脂肪变性、肾病、神经病、视网膜病、足部溃疡或白内障)的严重性或发展成糖尿病症状的风险。

[0056] 在另一实施方案中,FAAH 抑制剂可用于治疗食物滥用行为,尤其是容易导致超重的那些,例如,食欲过剩、对糖或脂肪的食欲和非胰岛素依赖性糖尿病。

[0057] 在一些实施方案中,FAAH 抑制剂可用于治疗遭受 EMD 以及同样遭受抑郁性病症或焦虑性病症的对象。优选地,在给药 FAAH 抑制剂组合物之前,所述对象被诊断为遭受抑郁性或精神性病症。因此,将对于 EMD 和抑郁性或焦虑性病症而言治疗都有效的 FAAH 抑制剂的剂量给药至对象。

[0058] 优选地,待治疗的对象是人。然而,所述方法也可以用于治疗非人哺乳动物。EMD 的动物模型(诸如描述于例如美国专利号 6,946,491 中的那些)是特别有用的。

[0059] FAAH 抑制剂组合物也可以用于在期望降低其体重(为了美容而并非必然是为了医学考虑的目的)的个体中降低体重。

[0060] FAAH 抑制剂组合物可以与用于降低循环中的胆固醇水平的药物(例如,他汀类药物、烟酸、纤维酸衍生物或胆汁酸结合树脂)组合给药。FAAH 抑制剂组合物也可以用于与减肥药(例如奥利司他或食欲抑制剂,诸如二乙胺苯丙酮、马吲哚、奥利司他、苯甲曲秦、苯丁胺或西布曲明)组合给药。

[0061] 术语“治疗”不仅涵盖治疗患者以减轻所述患者的疾病或病症的体征和症状,也涵盖了预防性地治疗无症状的患者以预防疾病或病症的发作或者预防、减慢或逆转疾病或病症的进展。术语“治疗有效量”意图表示将会引发被研究员、兽医、医疗医生或其他临床医生所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂的量。该术语也涵盖了将会预防被研究员、兽医、医疗医生或其他临床医生所寻求要在组织、系统、动物或人中预防的生物学或医学事件的出现或降低其风险的药物的量。

[0062] 下面的缩写具有所表明的含义:

AIBN = 2,2'-偶氮二异丁腈

B. P. = 过氧化苯甲酰

Bn = 苄基

CCl₄ = 四氯化碳

D = -O(CH₂)₃O-

DAST = 二乙胺硫三氟化物

DCC = 二环己基碳二亚胺

DCI = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺

DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯

DIBAL = 二异丁基氢化铝

DME = 乙二醇二甲醚

DMAP = 4-(二甲基氨基)吡啶

DMF = N,N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲亚砜

Et₃N = 三乙胺

LDA = 二异丙基氨基锂

m-CPBA = 间氯过氧苯甲酸

NBS = N- 溴琥珀酰亚胺

NSAID = 非甾体抗炎药

PCC = 氯铬酸吡啶鎓盐

PDC = 重铬酸吡啶鎓盐

Ph = 苯基

1, 2-Ph = 1, 2- 苯二基

Pyr = 吡啶二基

Qn = 7- 氯喹啉 -2- 基

R^s = -CH₂SCH₂CH₂Ph

r. t. = 室温

rac. = 外消旋的

THF = 四氢呋喃

THP = 四氢吡喃 -2- 基

烷基基团缩写

Me = 甲基

Et = 乙基

n-Pr = 正丙基

i-Pr = 异丙基

n-Bu = 正丁基

i-Bu = 异丁基

s-Bu = 仲丁基

t-Bu = 叔丁基

c-Pr = 环丙基

c-Bu = 环丁基

c-Pen = 环戊基

c-Hex = 环己基。

[0063] 本申请所描述的一些化合物包含一个或多个不对称中心并且因此可以产生非对映异构体和光学异构体。本发明意图包括这样的可能的非对映异构体及其外消旋的和拆分的、对映异构体纯的形式及其药学上可接受的盐。

[0064] 本申请所描述的一些化合物含有烯属双键，并且除非另有指明，其意图包括 E 和 Z 两种几何异构体。

[0065] 本发明的药物组合物包括作为活性成分的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，并且也可以含有药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分。术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒碱（包括无机碱和有机碱）制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、三价铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的为铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺、取代的胺（包括天然存在的取代的胺）、环状胺和碱性离子交换树脂，诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N' - 二苄基亚乙基二胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲基

氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基 - 吗啉、N- 乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲基胺、三丙基胺、氨丁三醇等的盐。

[0066] 当本发明的化合物是碱性的时,盐可以从药理学上可接受的无毒酸,包括无机和有机酸制备。这样的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的为柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0067] 应当理解,在下面的治疗方法的讨论中,提及的式 I 的化合物也意图包括药理学上可接受的盐。

[0068] 当然,式 I 的化合物的预防或治疗剂量的大小将会随待治疗的病症的性质和严重程度以及特定的式 I 的化合物及其给药途径而变化。其也将会根据各种因素包括单个患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间,排泄率、药物组合以及响应而变化。通常,每日剂量为约 0.001 mg 至约 100 mg/kg 哺乳动物体重,优选 0.01 mg 至约 10 mg/kg。另一方面,在某些情况下使用在这些限度之外的剂量可能是必须的。

[0069] 可以与载体材料合并以生产单剂量形式的活性成分的量将会随待治疗的宿主和特定的给药方法而变化。例如,意图用于向人口服给药的制剂可以含有与合适的和方便的量的载体材料(可以在总组合物的约 5 至约 95% 之间变化)混合的约 0.5 mg 至约 5 g 的活性剂。剂量单位形式将会通常含有约 1 mg 至约 2 g 的活性成分,通常为 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg 或 1000 mg。

[0070] 对于 FAAH 介导的疾病的治疗,式 I 的化合物可以以含有常规无毒药理学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂的形式经口服、局部、胃肠外、通过吸入喷雾或直肠给药。如本申请所用的术语胃肠外包括皮下、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。除治疗温血动物诸如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫等以外,本发明的化合物在对人的治疗中有效。

[0071] 含有活性成分的药物组合物可以为适合于口服使用的形式,例如,为片剂、含锭 (troches)、锭剂、溶液、水或油混悬液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。意图口服使用的组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法制备,并且这样的组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂以提供药理学上优良的和适口的制剂。片剂含有与适合于制备片剂的无毒的药理学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以例如为惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。所述片剂可以是未包衣的,或者它们可以通过已知的技术来包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且由此提供较长时间内的持续作用。例如,可以使用时间延迟材料诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过描述于美国专利号 4,256,108 ;4,166,452 ;和 4,265,874 中的技术包衣以形成用于控释的渗透治疗片剂。

[0072] 用于口服使用的制剂也可以呈现为硬明胶胶囊的形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者为软明胶胶囊的形式,其中活性成分与与水可混溶的溶剂(诸如丙二醇、PEG 和乙醇)或油性介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄

油)混合。

[0073] 含水混悬液包含与适合于制备含水混悬液的赋形剂混合的活性材料。这样的赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散或润湿剂可以为天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或者氧化烯(alkylene oxide)与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇),或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯类的缩合产物(诸如聚氧乙烯单油酸山梨醇酯),或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯类的缩合产物(例如聚乙烯单油酸山梨醇酐酯)。含水混悬液也可以包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂,诸如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0074] 含油混悬液可以通过将活性成分混悬在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(诸如液体石蜡)中来配制。含油混悬液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加诸如上面所列出的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂(诸如抗坏血酸)来保存。

[0075] 适合于通过加入水制备含水混悬液的可分散的粉末和颗粒提供了与分散或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散或润湿剂和助悬剂由已经在前面所提及的那些所例示。也可以存在额外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0076] 本发明的药物组合物也可以为水包油乳剂的形式。油相可以为植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油(例如液体石蜡)或其混合物。适合的乳化剂可以为天然存在的磷脂(例如大豆磷脂、卵磷脂)和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯类(例如单油酸山梨醇酐酯),以及所述偏酯类与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯单油酸山梨醇酐酯)。乳剂也可以包含甜味剂和调味剂。

[0077] 糖浆和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)来配制。这样的制剂也可以包含缓和剂、防腐剂和调味剂以及着色剂。药物组合物也可以为无菌的可注射的含水或油性混悬液的形式。这些混悬液可以根据本领域已知的方法,使用已经在上面提及的那些适合的分散或润湿剂以及助悬剂来配制。所述无菌的可注射的制剂也可以为于无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液或混悬液,例如为于1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。也可以使用共溶剂诸如乙醇、丙二醇或聚乙二醇。此外,无菌的、不挥发性油通常作为溶剂或悬浮介质来使用。对于这一目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯和二酯。此外,脂肪酸(诸如油酸)可用于制备可注射制剂。

[0078] 式I的化合物也可以以用于直肠给予所述药物的栓剂的形式给药。这些组合物可以通过混合所述药物与适合的非刺激性赋形剂(其在环境温度为固体但在直肠温度为液体,并且因此将会在直肠中融化以释放所述药物)来制备。这样的材料为可可豆脂和聚乙二醇。

[0079] 对于局部使用,采用含有式I的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。(为了这一应用的目的,局部施用应当包括漱口剂和含漱液。)局部制剂通常可以由药学载体、共溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐系统和润肤剂组成。

[0080] 测定

下面的测定说明了本发明的用途：

对本发明的化合物进行药理学评价以确定其对酶 FAAH（脂肪酸酰胺水解酶）的抑制作用。

[0081] 为在测定中帮助开发人、鼠科和大鼠的稳定的细胞系，开发了全长 FAAH。人 FAAH cDNA（登记号：NM_001441.1）购自 Origene（Rockville, MD）。使用 *Xba*I 和 *Eco*RI 限制酶切位点将全长 FAAH 亚克隆至哺乳动物表达载体（pcDEF.neo）中，并用于稳定的细胞系的生成。

构建	引物	序列
全长啮齿类 FAAH	1	caaggtaccgccaccatgggtgctgagcgaa gtgtgg
全长鼠科 FAAH	2	ccggaattctcaagatggccgcttttcagg
全长大鼠 FAAH	3	ccggaattctcacgatggctgcttttgagg

[0082] 分别使用引物 1 和 2 或引物 1 和 3，将鼠科（登记号 NM_010173）和大鼠 FAAH（登记号 NM_024132）通过逆转录酶聚合酶链式反应（RT-PCR）从脑 cDNA（BD Biosciences, San Jose, CA）中扩增（参见表）。将所得 PCR 产物连接至 pCR4 TOPO 中并确认 DNA 序列。使用 *Eco*RI（鼠科）或 *Kpn*I 和 *Eco*RI（大鼠）限制酶切位点将全长鼠科 FAAH 亚克隆至哺乳动物表达载体（pcDEFneo）中。按照制造商的方案（AMAXA）转染中国仓鼠卵巢细胞（CHO）。转染 48 小时后，将细胞用胰蛋白酶处理并转移至 96 孔板中的添加有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1 mg/ml 遗传霉素和 HT 添加剂（0.1 mM 次黄嘌呤钠、0.016 mM 胸腺嘧啶脱氧核苷）的 Iscove's DMEM 培养基中以分离单个克隆。在遗传霉素中选择之后，对单个克隆进行选择并使用改良自 Ramarao 等人（2005）的全细胞荧光花生四烯酸乙醇胺测定评价 FAAH 活性。在除去组织培养基之后，将细胞移出（在加入 Cellstripper（Mediatech, Inc. Manassas, VA）之后）并转移至 96 孔黑色透明底部测定板中，以 1,000rpm 离心 3min，除去培养基并用测定缓冲液（50mM Tris pH8.0, 1mM EDTA, 0.1% 无脂肪酸的 BSA）代替。通过加入荧光底物（AMC Arachidonoyl Amide（Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan））至 1 μ M 以启动反应并使反应在室温进行 2 小时。荧光的释放在 CytoFluor Multiplate Reader 中监测。选择表达最高量的 FAAH 活性的细胞以用于对 FAAH 抑制剂的研究。

[0083] 溶胞产物和微粒体的制备

将表达 FAAH 的 CHO 细胞用于制备粗制的细胞溶胞产物或微粒体部分。为收获细胞，缓慢倒出组织培养基，将单层用无 $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}$ 的 PBS 洗涤三次并在 15 min 后在无酶解离培养基（Millipore Corp, Billerica, MA）中回收细胞。通过以 2000 rpm 离心 15 min 收集细胞，并将细胞片状沉淀物（cell pellet）用 50 mM 含有 1mM EDTA 和蛋白酶抑制剂抑肽酶（1 mg/ml）和亮肽酶素（100 μ M）的 HEPES（pH 7.4）重悬。将混悬液在 4℃ 超声处理并在 4℃ 以 12,000xg（14,600rpm, SS34 转子）离心 20 min 之后回收细胞溶胞产物以形成细胞碎片、细胞核、过氧化物酶体、溶酶体和线粒体的粗制的片状沉淀物；将上清液或细胞溶胞产物用于 FAAH 酶测定。在某些情况下，通过将细胞溶胞产物在 4℃ 以 27,000 rpm（100,000 x g）在 SW28 转子中进一步离心 50 分钟来制备富集 FAAH 的微粒体部分。将含有 FAAH- 富集的微粒体的片状沉淀物重悬于 50 mM HEPES、（pH 7.4）1 mM EDTA 中，并将任何剩余的 DNA 通过传代物质（经由 23 号针）剪切（sheared）并在使用之前将酶的等分部分在 -80℃ 储存。

[0084] FAAH 测定

已经有几个测定用于证明抑制活性。酶活性在放射酶测试中基于测量花生四烯酸乙醇胺 [乙醇胺 1-^{sup}. 3H] (American Radiolabeled Chemicals; 1mCi/ml) 与 FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 和 Journal of Pharmacology and Experimented Therapeutics (1997), 283, 729-734) 的水解产物 (乙醇胺 [³H]) 来阐明 (Analytical. Biochemistry (2003), 318, 270-5)。此外, 进行例行测定以通过追踪在 7-氨基-4-甲基香豆素 ($\lambda_{\text{EX}} = 355 \text{ nm}$, ($\lambda_{\text{EM}} = 460 \text{ nm}$)) 释放后的荧光的增加来监测花生四烯酰-7-氨基-4-甲基香豆素酰胺 (AAMCA) 的水解 (Analytical. Biochemistry (2005), 343, 143-51)。

[0085] 针对按照所述的方式制备的细胞溶胞产物或微粒体部分进行测定或在全细胞版式中采用荧光底物 AAMCA (Cayman chemical, Ann Arbor, MI,) 或 ³H-花生四烯酸乙醇胺 ([乙醇胺-1-³H] American Radiolabeled Chemicals; 1mCi/ml) 进行测定。通过以下方式在黑色 PerkinElmer OptiPlates-384F 中进行细胞溶胞产物或微粒体测定: 向每孔中加入于测定缓冲液 (50 mM 磷酸盐、pH 8.0、1 mM EDTA、200 mM KCl、0.2% 甘油、0.1% 无脂肪酸的 BSA) 中的 FAAH_CHO (全细胞 (显示为人全细胞或人 WC)、细胞溶胞产物 (显示为人 LY 的人溶胞产物) 或微粒体), 随后加入 DMSO 或化合物并在 22-25°C 孵育 15 分钟。将 AAMCA 底物用于达到 1 μM 的终浓度并使反应在室温进行 1-3 小时。通过在 Envision plate Reader (Ex: 360/40nm; Em: 460/40nm) 中读取板来监测荧光释放 (作为 FAAH 活性的量度)。全细胞测定采用在将组织培养烧瓶用无 $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}$ 的 PBS 漂洗三次, 在无酶解离培养基中孵育 10 min 并在台式离心机中以 1,000rpm 离心 5 分钟后收获的细胞进行。将细胞以所需的细胞数目 (在 96-孔版式中 4×10^4 细胞 / 测定; 在 384-孔版式中 1×10^4 细胞 / 测定) 重悬于测定缓冲液中并按照所描述的方式进行测定。

[0086] 可替换地, 使用花生四烯酸乙醇胺 [乙醇胺 1-^{sup}. 3H] (比活性: 10 Ci/mmol) (用冷的花生四烯酸乙醇胺稀释以达到 1 μM 花生四烯酸乙醇胺 (~50,000 cpm) 的终测定浓度) 来进行测定。将酶 (CHO 细胞溶胞产物, 脑或肝匀浆) 在测定缓冲液 (50 mM 磷酸盐、pH 8.0、1 mM EDTA、200 mM KCl、0.2% 甘油、0.1% 无脂肪酸的 BSA) 中与抑制剂在 25°C 孵育 30 分钟。通过加入 2 体积的氯仿: 甲醇 (1:1) 并经涡旋混合终止反应。在离心步骤 (2000 rpm, 10 min, 室温) 之后, 回收含有释放的 ³H-乙醇酰胺的水相并通过液体闪烁 (作为 FAAH 酶活性的反映) 进行定量。

[0087] Ramarao M.K., 等人, A fluorescence-based assay for fatty acid amide hydrolase compatible with high-throughput screening. Anal. Biochem. 343:143-51 (2005)

Wilson S.J., 等人, A high-throughput-compatible assay for determining the activity of fatty acid amide hydrolase. Anal Biochem. 318:270-5 (2003)。

[0088] 对各个实施例进行测试并发现其显示出生物学活性。具体实施例的结果在下面提供。在这些测定中发现各个实施例具有 10 μM 或更低的 IC₅₀。

[0089] 生物学结果表

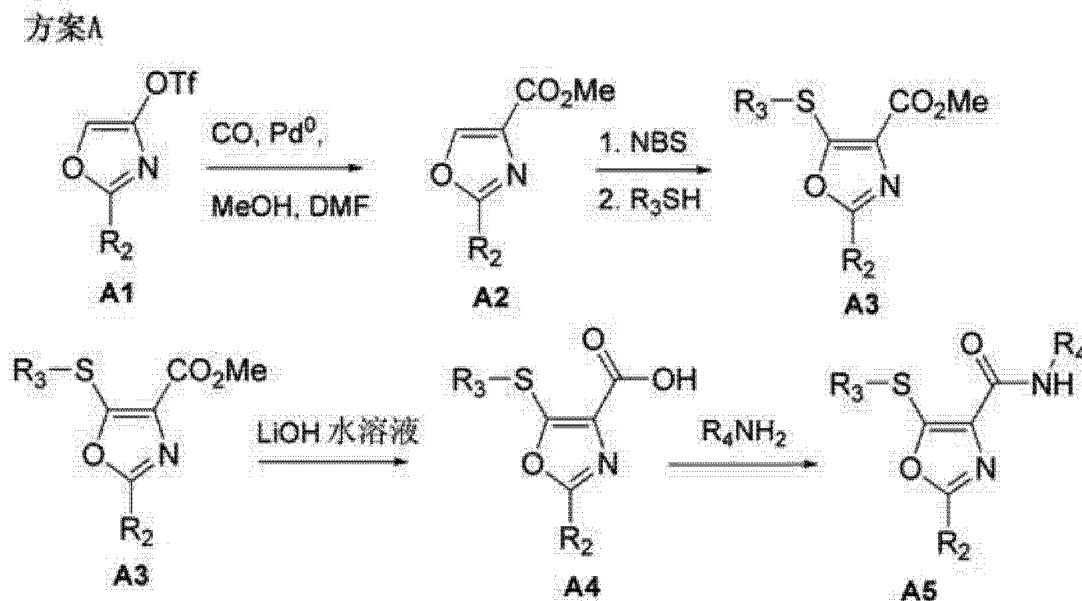
实施例编号	人细胞_IC50 (nM)	人溶胞产物_IC50 (nM)
A5.1	388	61
A5.2	400	57
A5.3	39	10
B2.3	535	54
B2.11	13	2
B2.11.3	1454	149
B2.2	507	55
B5.1	18	3
B5.2	461	56
B2.4	224	24
B2.5	143	20
B2.6	360	47
B2.7	201	12
B2.11.2	14	3
B2.9	10	2
B7.1	39	8
B7.2	80	21
B2.1	20	3
B2.10	298	56
B2.11.4	5	3
B2.8	513	130
B2.11.1	253	59
B2.11.5	22	5
B2.12	2153	807
B5.2	17	4
B2.15	343	88
B2.14	3364	902
B5.4	8	3
B2.16	10	4
B5.6	38	22
B5.7	24	6
B5.9	139	45
B5.10	31	12
B5.8	42	17
B5.11	50	
D4.1	1308	187
D4.2	979	317
B5.13	2826	
B2.17	97	
B5.14	27	

[0090] 本发明的化合物的制备

本发明的化合物可以根据在下述反应方案和实施例中所指明的方法或其变体（使用合成有机化学领域的普通技术人员公知的容易获得的起始原料、试剂及其常规方法）来制备。方案中变量的具体定义仅为说明目的而给出，并非意图限制所描述的方法。

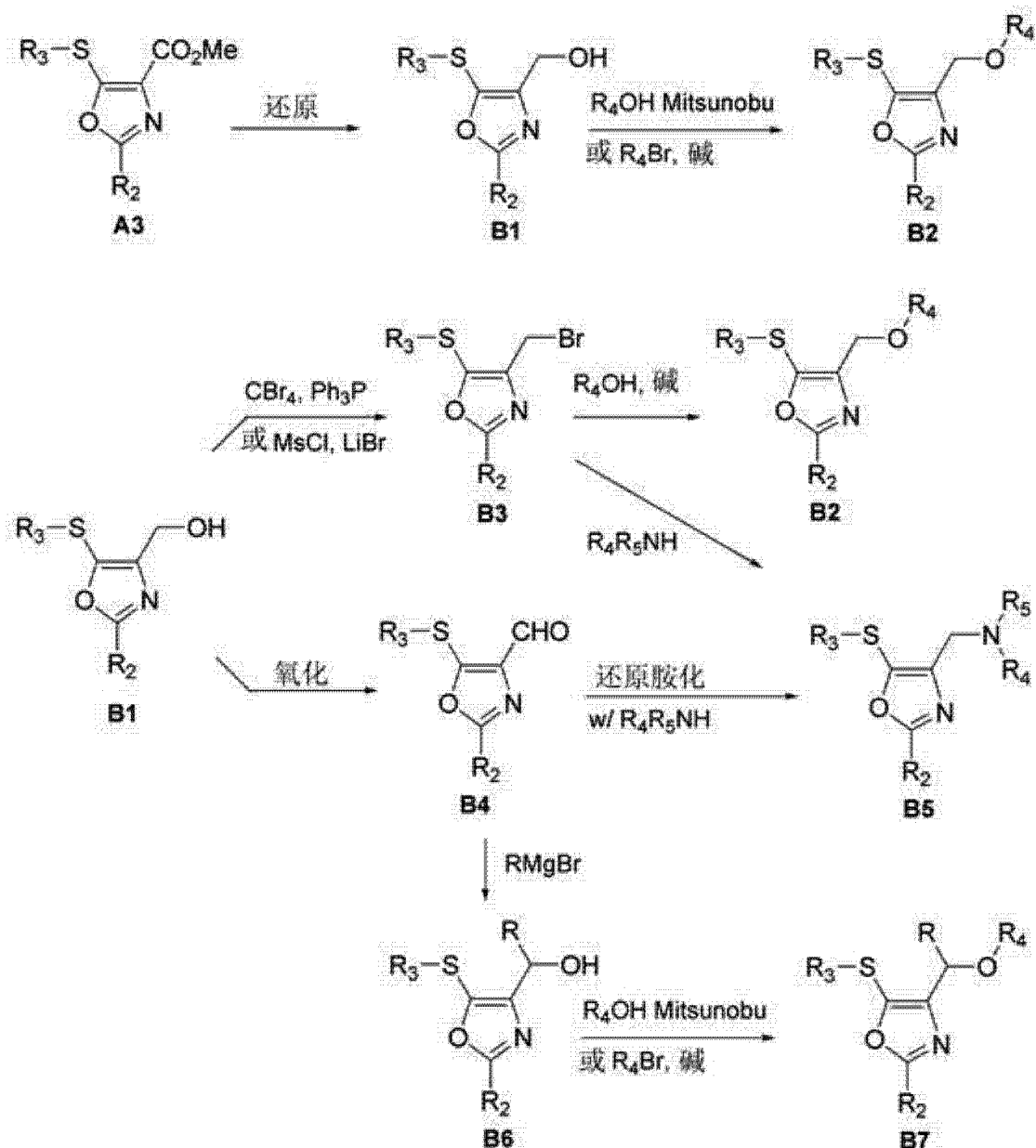
[0091] 一般方案

方案 A 描述了 A3 型的噁唑—酯类化合物的合成。在 Pd^0 催化下对三氟甲磺酸酯类化合物 A1（参见 W02010/017079A1）进行羰基化，得到酯类化合物 A2，其可以被水解并在标准的肽偶联条件下转化成相应的酰胺类化合物 A5。



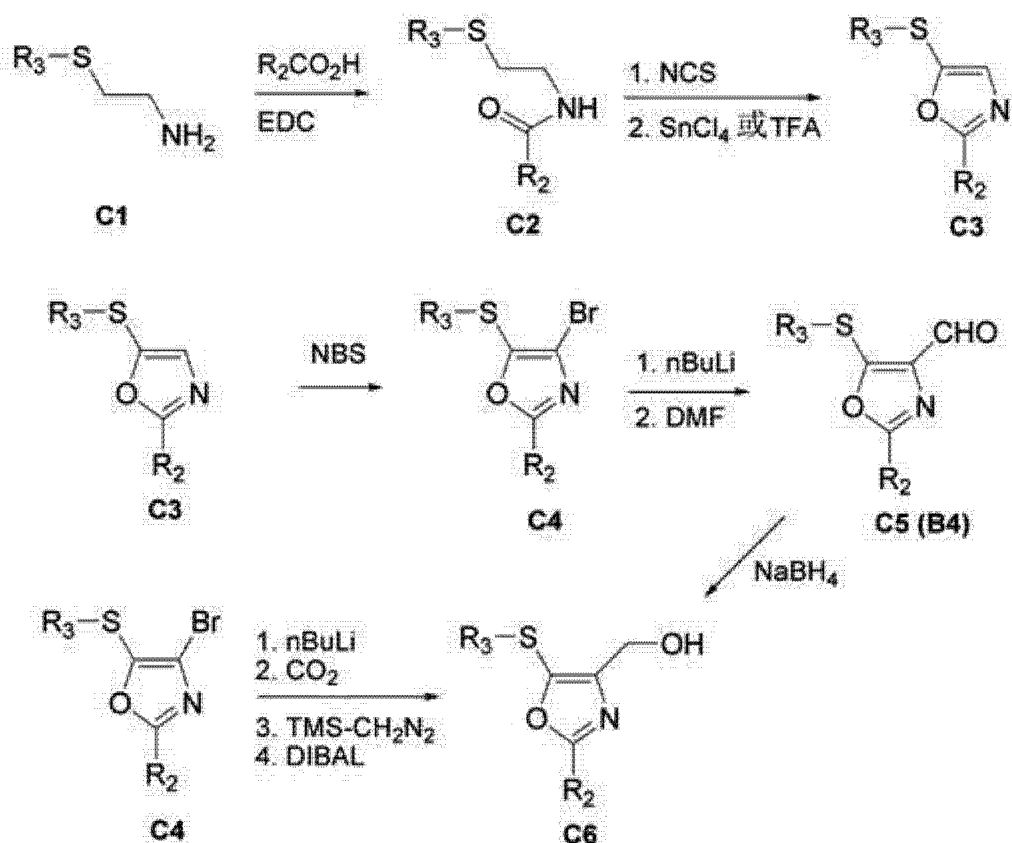
[0092] 方案 B 描述了 B2 型的醚类化合物。还原甲基酯类化合物 A3，得到醇类化合物 B1，其可以被从醇类化合物 R_4OH （在 Mitsunobu 条件下）或者从相应的溴化物 R_4Br 转化成相应的醚类化合物 B2。可替换地，醇类化合物 B1 可以被转化成溴化物 B3，其作为生成醚类化合物 B2（对醇类化合物 R_4OH 进行烷基化）或 B5 型的氨基甲基衍生物（经由胺类化合物 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ ）的前体。B4 型的醛类化合物（可由氧化醇类化合物 B1 得到）也可以经由采用胺类化合物 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ 的还原胺化被转化成 B5 型的氨基甲基衍生物。向醛类化合物 B4 中加入格氏试剂 RMgBr 可导致制备成 B6 型的取代的醇类化合物，其可以生成醚类化合物 B7。

方案B



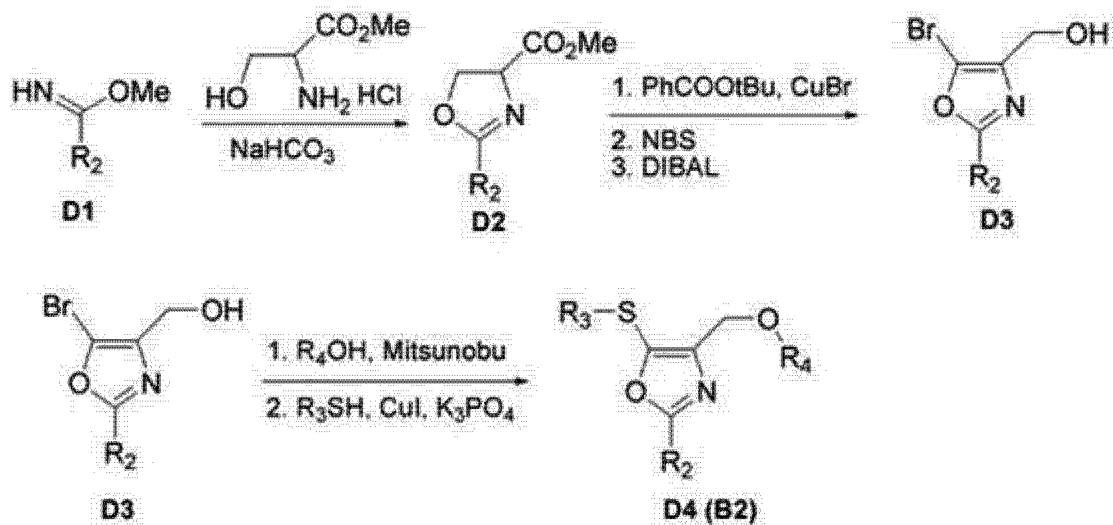
[0093] 方案C描述了使用与Magnus等人(*Tetrahedron Lett.* 2002, 34, 7393)描述的类似的方法从羧酸类化合物 $\text{R}_2\text{CO}_2\text{H}$ 和氨基硫醚 **C1** 制备 **C3** 型的硫代噁唑类化合物(thiooxazoles)。采用NBS溴化,进行锂-卤素交换,随后用DMF吸收(trapping),得到**C5**型的醛类化合物。

方案C



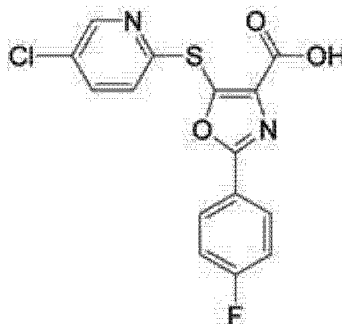
[0094] 方案D描述了D4型的羟甲基噁唑类化合物 (hydrometrhyloxazoles) 的可替换的制备方法。D1型的亚氨基酸酯类化合物 (可由甲醇分解相应的腈类化合物获得) 可以与丝氨酸甲酯反应, 从而得到D2型的噁唑啉类化合物。将其氧化成相应的噁唑类化合物, 进行溴化并还原, 得到D3型的溴-羟甲基-噁唑类化合物。与醇类化合物 R_4OH 进行 Mitsunobu 反应, 随后与硫醇类化合物 R_3SH 进行烷基化, 得到D4型的醚类化合物。

方案D



[0095] 中间体 A4.1

5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸



向三氟甲磺酸 2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-酯 (30 g, 96 mmol, W02010/017079A1) 于 DMF (200 mL) 中的溶液中加入甲醇 (78 mL, 1928 mmol), 随后加入乙酸钡 (II) (2.164 g, 9.64 mmol) 和 dppp (3.98 g, 9.64 mmol)。加入三乙胺 (26.9 mL, 193 mmol), 并将反应混合物用 CO 净化 3 分钟, 置于 CO 的气囊压力下, 在 65°C 搅拌 2 h, 使其冷却至室温并浇注在冰水上。将反应混合物用 DCM 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 10-50% EtOAc/庚烷), 得到 2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (7.4 g)。

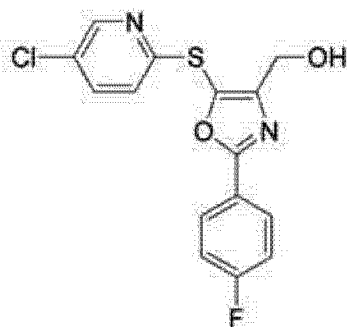
[0096] 向 2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸酯 (6.15 g, 27.8 mmol) 于 CCl₄ (155 mL) 中的溶液中加入溴 (0.716 mL, 13.90 mmol), 并将反应混合物在 RT 搅拌 3 天, 真空浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 15-45% EtOAc/庚烷), 得到 5-溴-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (3.38 g)。LCMS [M+Na] = 322。

[0097] 向 5-溴-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸酯 (3.38 g, 11.26 mmol) 于 NMP (100 mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (4.67 g, 33.8 mmol) 和 5-氯吡啶-2-硫醇 (1.8 g, 12.39 mmol) 并将反应混合物在 70°C 搅拌 16 h, 使其冷却至 RT 并用水 (340 mL) 稀释。将沉淀的固体过滤并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 10-50% EtOAc/庚烷), 得到 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸酯 (2.7 g)。LCMS [M+Na] = 387。

[0098] 向 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.20 g, 0.55 mmol) 于 6 mL 1:1 MeOH/THF 中的溶液中加入 1N LiOH (2.19 mL, 2.19 mmol)。在室温 1 h 后, 将反应用 3N HCl 酸化。将反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸, 为白色固体 (0.19 g)。将所述酸未经进一步纯化而使用。LCMS [M+H] = 351.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.5, 3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3 H)。

[0099] 中间体 B1.1

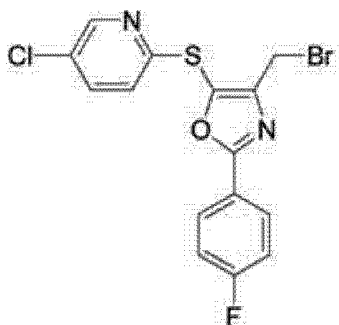
{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇



在 -78°C 向 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (0.15g, 0.41 mmol) 于 1 ml THF 中的溶液中滴加 1M DIBAL-H 于甲苯 (1.03 ml, 1.03 mmol) 中的溶液。5 min 后, 使反应温热至室温并搅拌 4h。将水 (0.1 ml)、10% NaOH (0.1 ml) 和硅藻土加入至反应溶液中并将混合物过滤。用 THF 洗涤并将滤液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 20-50% EtOAc/ 己烷), 得到 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 4.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.3$ 。

[0100] 中间体 B3.1

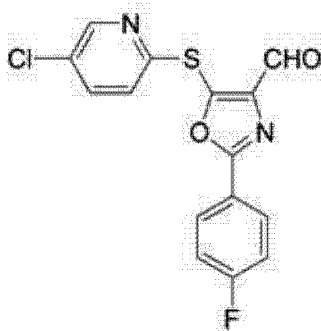
2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶



在 0°C 向 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1, 0.30g, 0.89 mmol) 于 3.3 ml DCM 中的溶液中加入咪唑 (0.02g, 0.36 mmol)、 Ph_3P (0.28g, 1.07 mmol) 和 CBr_4 (0.36g, 1.07 mmol)。在 0°C 1 h 后, 加入水并将反应混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用 10% KHSO_4 、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将反应用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 0-25% EtOAc/ 己烷), 得到 2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶, 为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401.2$ 。

[0101] 中间体 B4.1

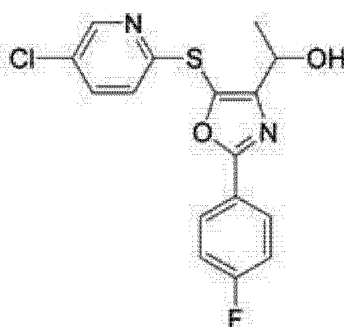
5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醛



向 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1, 0.10g, 0.30 mmol) 于 5.5 ml DCM 中的溶液中加入吡啶 (0.24 ml, 2.97 mmol), 随后加入戴斯-马丁高价碘 (Dess-Martin periodinane) (0.166g, 0.39 mmol)。使反应在室温进行 2h 并通过加入 1M 硫代硫酸钠水溶液 (5ml) 和饱和 NaHCO_3 (5ml) 淬灭之。在剧烈搅拌之后, 将反应用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 105 mg 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醛。将所述醛未经进一步纯化而使用。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.3$ 。

[0102] 中间体 B6.1

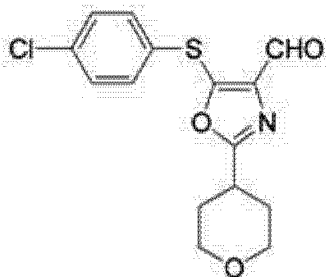
1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 乙醇



在 0°C 向 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醛 (中间体 B4.1, 0.05g, 0.15 mmol) 于 THF (1.3 ml) 中的溶液中加入 3M 甲基溴化镁 (0.06 ml, 0.18 mmol)。使反应温热至室温并加入饱和 NH_4Cl 水溶液。用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 20-50% EtOAc/己烷), 得到 1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 乙醇。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.56 (m, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.3$ 。

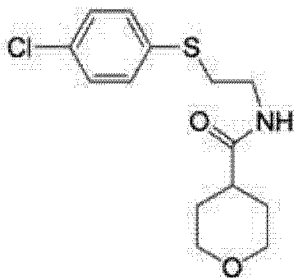
[0103] 中间体 C5.1

5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-甲醛



步骤 C5.1-1:

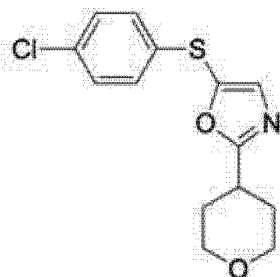
N-{2-[(4-氯苯基)硫基]乙基}四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺



向 2-[(4-氯苯基)硫基]乙胺 (15.32 g, 82 mmol, 从 4-氯苯硫酚和 2-氯乙胺制备) 于 DMF (247 ml) 中的溶液中接连加入四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸 (9.66 g, 74.2 mmol)、EDC (15.65 g, 82 mmol) 和 HOAt (2.021 g, 14.85 mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 1N HCl、NaHCO₃ 水溶液、3M LiCl 洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅 1kg, 50 至 100% EtOAc 于己烷中的溶液), 得到 *N*-{2-[(4-氯苯基)硫基]乙基}四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 (18.25 g)。MS: *M*+*H* = 300。H¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J* = 9.9 Hz, 2 H), 5.82 (br s, 1 H), 4.40-3.96 (m, 2 H), 3.46 (dt, *J* = 7 Hz, 7 Hz, 2 H), 3.45-3.36 (m, 2 H), 3.05 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 2.34-2.26 (m, 1 H), 1.82-1.65 (m, 4 H)。

[0104] 步骤 C5.1-2:

5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑

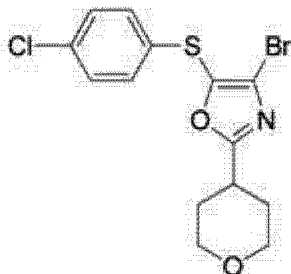


向 *N*-{2-[(4-氯苯基)硫基]乙基}四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺 (9.48 g, 31.6 mmol) 于氯苯 (316 ml) 中的溶液中分批加入 NCS (8.44 g, 63.2 mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 1h。加入 TFA (1.218 ml, 15.81 mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 16h。将反应混合物用 DCM 稀释, 用 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅 2 x 330g, 0 至 50% EtOAc 于己烷中的溶液), 得到 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑 (7.45g), 为白色固体。MS: *M*+*H* = 296。H¹NMR (400MHz,

CDCl_3) δ : 7.27 (d, $J = 10.3$ Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (d, $J = 10.3$ Hz, 2 H), 4.01 (dt, $J = 12.2$ Hz, 3.7 Hz, 2 H), 3.51 (td, $J = 12.2$ Hz, 3.7 Hz, 2 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.04-1.85 (m, 4 H)。

[0105] 步骤 C5.1-3:

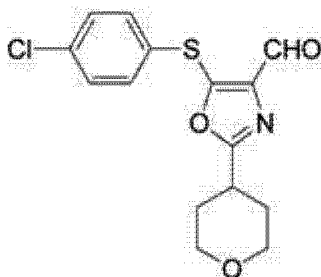
4-溴-5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑



向 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑 (5.21 g, 17.61 mmol) 于 DCM (176 ml) 中的溶液中加入 NBS (3.45 g, 19.38 mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 16 h。将反应混合物真空浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅 330g, 5 至 30% EtOAc 于己烷中的溶液), 得到 4-溴-5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑 (6.16g)。MS: $M+H = 376$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.01 (dt, $J = 11.7$ Hz, 3.6 Hz, 2 H), 3.50 (td, $J = 11.7$ Hz, 2.7 Hz, 2 H), 3.09-2.98 (m, 1 H), 2.02-1.86 (m, 4 H)。

[0106] 步骤 C5.1-4:

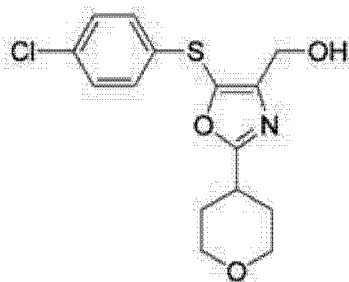
5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-甲醛



向干燥的烧瓶中加入 4-溴-5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑 (810 mg, 2.162 mmol) 和 THF (21.6 mL), 并将反应混合物冷却至 -78°C 。缓慢地加入 $n\text{BuLi}$ (1.486 mL, 2.378 mmol) 并将反应混合物在 -78°C 搅拌 5 min。加入 DMF (0.837 mL, 10.81 mmol) 并将反应混合物在 -78°C 搅拌 10 min, 用水淬灭, 使其温热至 RT。将反应混合物用 EtOAc 萃取, 用 3M LiCl 洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-甲醛 (830 mg 粗品), 将其原样用于下一步骤。MS: $M+H = 324$ 。

[0107] 中间体 C6.1

{5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇



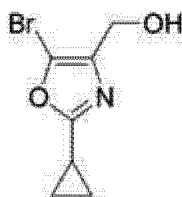
向干燥的烧瓶中加入 4-溴-5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑 (50 mg, 0.133 mmol) 和 THF (2669 μ l), 并将反应混合物冷却至 -78°C 。缓慢地加入 $n\text{BuLi}$ (92 μ l, 0.147 mmol) 并将反应混合物在 -78°C 搅拌 30 min。加入压碎的干冰, 将反应混合物在 -78°C 搅拌 20 min, 用 10% KHSO_4 淬灭, 并使其温热至 RT。将反应混合物用 EtOAc 萃取, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-羧酸 (47 mg 粗品), 将其原样用于下一步骤。MS: $M+H = 340$ 。

[0108] 向 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-羧酸 (45 mg, 0.132 mmol) 于 MeOH (2649 μ l) 中的溶液中加入 TMS-重氮甲烷 (132 μ l, 0.265 mmol, 2M 于 Et_2O 中的溶液)。加入额外的 TMS-重氮甲烷等分部分, 直到不再观察到气体释放。将反应混合物真空浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅 12 g, 0 至 50% EtOAc 于己烷中的溶液), 得到 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯 (30 mg)。

[0109] 使用 DIBAL, 采用与 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1) 的制备中描述的类似的方法还原 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯, 得到 {5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇。MS: $M+H = 326$ 。

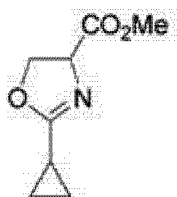
[0110] 中间体 D3.1

(5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲醇



步骤 D3.1-1:

2-环丙基-4,5-二氢-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯



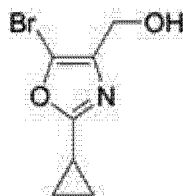
在 0°C 将 HCl 气体缓慢地通入环丙腈 (268 g, 4.00 mol, 1.00 当量) 于甲醇 (140.8 g,

4.40 mol, 1.10 当量) 中的溶液和乙醚 (2500 mL) 中鼓泡, 历时 5 小时。将所得溶液在 0℃ 搅拌 24 小时。过滤收集固体, 用 1 x 500 mL 醚和 1 x 500 mL 己烷洗涤, 在烘箱中减压干燥。由此得到 427 g (78% 收率) 环丙烷甲亚胺酸甲酯盐酸盐 (cyclopropanecarbimide hydrochloride), 为白色固体。

[0111] 向 500-mL 3 颈圆底烧瓶中加入环丙烷甲亚胺酸甲酯盐酸盐 (13.6 g, 100.00 mmol, 1.00 当量)、2-氨基-3-羟基丙酸甲酯盐酸盐 (17.6 g, 112.82 mmol, 1.10 当量) 和二氯甲烷 (150 mL)。将所得溶液在室温搅拌 24 小时, 然后加入碳酸氢钠 (16.8 g, 200.00 mmol, 2.00 当量)。将所得溶液在室温搅拌 24 小时。将固体滤出。将滤液真空浓缩。将残余物施用于硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱。由此得到 8 g (47% 收率) 2-环丙基-4,5-二氢噁唑-4-羧酸甲酯, 为无色油状物。

[0112] 步骤 D3.1-2:

(5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲醇



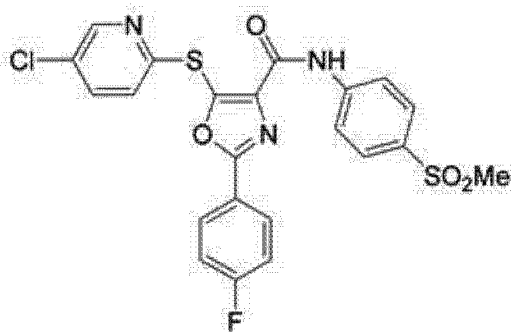
向 10000-mL 3 颈圆底烧瓶中加入 2-环丙基-4,5-二氢噁唑-4-羧酸甲酯 (294 g, 1.74 mol, 1.00 当量)、CuBr (274 g, 1.92 mol, 1.10 当量) 和甲苯 (3000 mL)。随后在 60℃ 搅拌下滴加过苯甲酸叔丁酯 (506 g, 2.61 mol, 1.50 当量), 历时 60 分钟。将所得溶液在 80℃ 在油浴中搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后通过加入 2000 mL 10% NH₄OH 淬灭。将所得溶液用 3 x 2000 mL 乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施用于硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 洗脱。由此得到 200 g (69% 收率) 2-环丙基噁唑-4-羧酸甲酯, 为黄色油状物。

[0113] 向 5000-mL 3 颈圆底烧瓶中加入 2-环丙基噁唑-4-羧酸甲酯 (140 g, 838.32 mmol, 1.00 当量)、NBS (224 g, 1.26 mol, 1.50 当量)、CCl₄ (1400 mL) 和 BPO (20 g, 82.64 mmol, 0.10 当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜, 然后将其用 2000 mL EtOAc 稀释。将固体滤出。将滤液用无水氯化钙干燥并真空浓缩。将残余物施用于硅胶柱上并用乙酸乙酯/石油醚 (1:50~1:20) 洗脱。由此得到 120 g (58% 收率) 5-溴-2-环丙基噁唑-4-羧酸甲酯, 为白色固体。

[0114] 向用氮气惰性气氛净化并保持的 5000-mL 3 颈圆底烧瓶中加入 5-溴-2-环丙基噁唑-4-羧酸甲酯 (120 g, 487.80 mmol, 1.00 当量) 于四氢呋喃 (1200 mL) 中的溶液。随后在 -78℃ 搅拌下滴加 DIBAL-H (1200 mL, 4.00 当量, 25%), 历时 15 分钟。将所得溶液在 -78 ~ -10℃ 搅拌 2 小时, 然后通过加入 2000 mL 2N HCl 淬灭。将所得溶液用 3 x 3000 mL 乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物从 1:20 比例的 EtOAc:PE 中重结晶。由此得到 70 g (66% 收率) 5-溴-2-环丙基噁唑-4-羧酸乙酯, 为白色固体。LC-MS (ES, *m/z*): 218 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.459 (2H, s), 2.011~2.065 (1H, m), 1.628 (1H, br), 1.020~1.106 (4H, m)。

[0115] 实施例 A5.1

5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺



向 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸 (中间体 A 4.1, 15 mg, 0.043 mmol)、4-(甲基磺酰基)苯胺 (7.32 mg, 0.043 mmol) 和 DIPEA (0.015 ml, 0.086 mmol) 于 0.6 ml DMF 中的溶液中加入 BOP (22.7 mg, 0.051 mmol)。将反应在室温搅拌 1 h 并用反相 HPLC 纯化, 得到 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.94 (s, 4H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.06 (s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 精确质量计算值: 504.0245; 实测值: 504.0249。

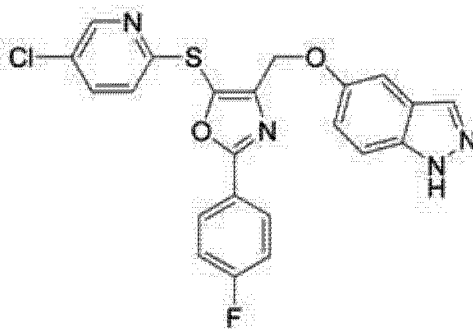
[0116] 表 A5.1-4 中的实施例是从 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸 (中间体 A4.1) 和适合的胺, 使用与 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-*N*-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺的制备 (实施例 A5.1) 中描述的类似的方法制备的。

[0117] 表 A5.1-4

Ex #	结构	名称	M+1
A5. 1		5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-N-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺	504
A5. 2		5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-N-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺	511
A5. 3		4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)羰基]氨基]苯甲酸甲酯	484
A5. 4		5-氯-2-[[2-(4-氟苯基)-4-[[4-(甲基磺基)苯氧基]甲基]-1,3-噁唑-5-基]硫基]吡啶	459

[0118] 实施例 B2.1

5-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲氧基]-1H-吡啶

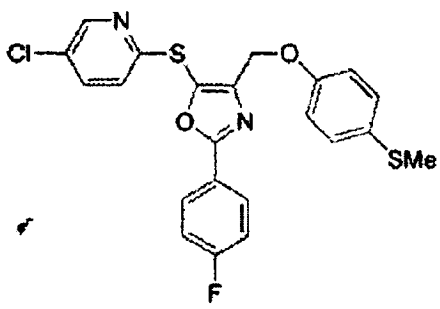
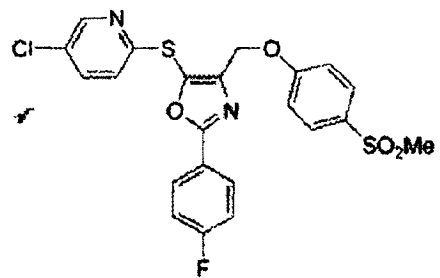
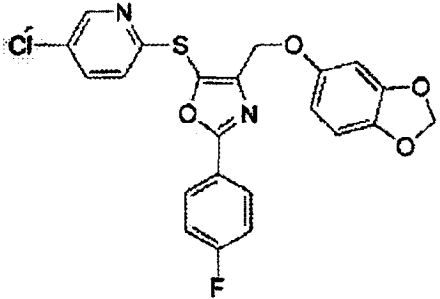
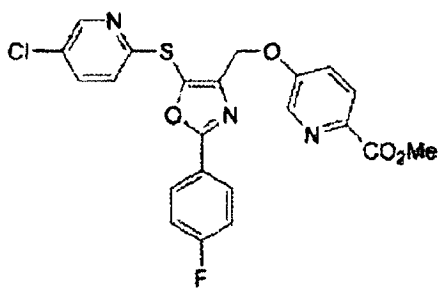


向 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1, 0.12g, 0.36 mmol) 于 THF (3 ml) 中的溶液中加入 1H-吲唑-5-醇 (0.1g, 0.71 mmol)、 Ph_3P (0.19g, 0.71 mmol) 和 DIAD (0.14ml, 0.71 mmol)。将反应在 RT 搅拌 3h, 浓缩并用快速色谱法纯化 (二氧化硅, 30-60% EtOAc/己烷), 得到 5-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲氧基)-1H-吲唑, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 5.17 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 精确质量计算值: 453.0583; 实测值: 453.0584。

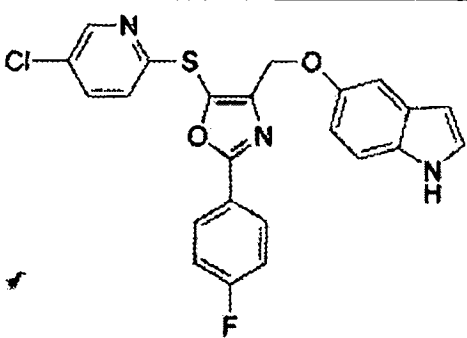
[0119] 表 B2.1-10 中的实施例是从 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1) 和适合的醇, 使用与 5-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲氧基)-1H-吲唑的制备 (实施例 B2.1) 中描述的类似的方法制备的。

[0120] 表 B2.1-10

Ex #	结构	名称	注解	M+1
B2.1		5-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲氧基)-1H-吲唑		453

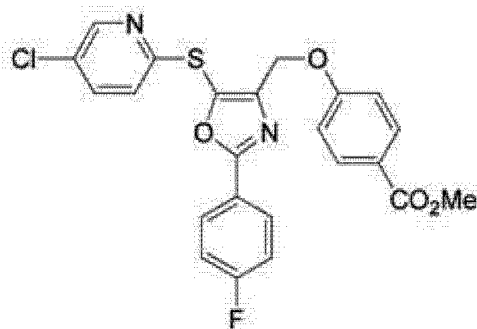
B2.2		5-氯-2- {[2-(4- 氟苯基)- 4-{[4- (甲基硫 基)苯氧 基]甲 基}-1,3- 噁唑-5- 基]硫基} 吡啶	459
B2.3		5-氯-2- {[2-(4- 氟苯基)- 4-{[4- (甲基磺 酰基)苯 氧基]甲 基}-1,3- 噁唑-5- 基]硫基} 吡啶	491
B2.4		2-({4- [(1,3-苯 并间二氧 杂环戊 烯-5-基 氧基)甲 基]-2- (4-氟苯 基)-1,3- 噁唑-5- 基)硫 基}-5-氯 吡啶	457
B2.5		5-({5- [(5-氯吡 啶-2-基) 硫基]-2- (4-氟苯 基)-1,3- 噁唑-4- 基)甲氧 基}吡啶- 2-羧酸甲	472

			酯		
B2. 6		4-((5- [(5-氯吡 啶-2-基) 硫基]-2- (4-氟苯 基)-1, 3- 噁唑-4- 基) 甲氧 基) 苄腈			438
B2. 7		1-[4- ((5-[(5- 氯吡啶- 2-基)硫 基]-2- (4-氟苯 基)-1, 3- 噁唑-4- 基) 甲氧 基) 苯基] 乙醇	Mistsu nobu w/ 4- 甲醛- 苯酚, 随后加 入 MeMgBr		457
B2. 8		1-[4- ((5-[(5- 氯吡啶- 2-基)硫 基]-2- (4-氟苯 基)-1, 3- 噁唑-4- 基) 甲氧 基) 苯基]- 2, 2, 2-三 氟乙醇	Mistsu nobu w/ 4- 甲醛- 苯酚, 随后加 入 CF ₃ TMS		511
B2. 9		6-((5- [(5-氯吡 啶-2-基) 硫基]-2- (4-氟苯 基)-1, 3- 噁唑-4- 基) 甲氧 基) 吡啶- 3-羧酸甲 酯			472

B2.1 0		5-({5- [(5-氯吡 啶-2-基) 硫基]-2- (4-氟苯 基)-1,3- 噁唑-4- 基}甲氧 基)-1H- 吲哚		452
-----------	---	---	--	-----

[0121] 实施例 B2.11

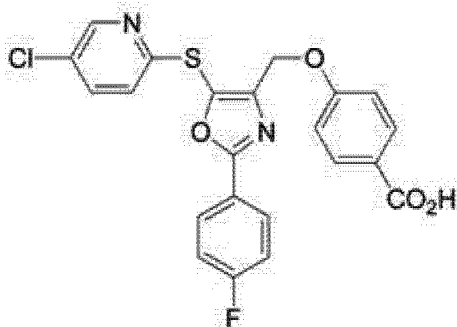
4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸甲酯



其是从 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1) 和 4-甲氧羰基苯酚 (4-carbomethoxyphenol) 使用与实施例 B2.1 的制备中描述的类似的方法制备的。MS: M+H = 471。

[0122] 实施例 B2.11.1

4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸

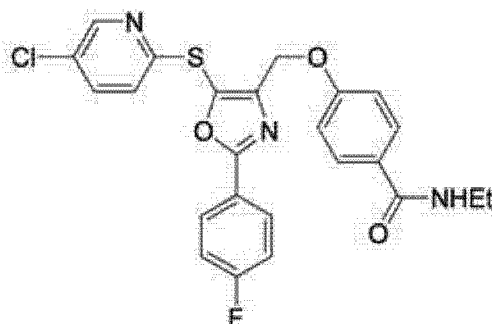


向 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.31 g, 0.66 mmol) 于 6 ml 1:1 MeOH/THF 中的溶液中加入 1N LiOH (1.98 ml, 1.98 mmol)。使反应在 55°C 进行 2h, 在该点将其冷却至室温并用 3N HCl 酸化。将反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲

酸,为白色固体。将其原样用于下一步骤。LCMS $[M+H] = 457.3$ 。

[0123] 实施例 B2. 11. 2

4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-*N*-乙基苯甲酰胺



向 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸 (0.48 g, 1.05 mmol)、乙胺盐酸盐 (0.09 g, 1.05 mmol) 和 DIPEA (0.55 ml, 3.15 mmol) 于 9 ml DMF 中的溶液中加入 BOP (0.56 g, 1.26 mmol)。将其在室温搅拌 2 h。加入水并用 EA 萃取。将有机层合并并用 3M LiCl (3x) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将反应用快速色谱法 (二氧化硅, 30-70% EtOAc/己烷) 纯化,得到 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-*N*-乙基苯甲酰胺: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[M+H]^+$ 的 HRMS 精确质量计算值: 484.0892; 实测值: 484.0900。

表 B2. 11. 2-5 中的实施例是从 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸 (实施例 B2. 11. 1) 和适合的胺,使用与 4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-*N*-乙基苯甲酰胺的制备 (实施例 B2. 11. 2) 中描述的类似的方法制备的。

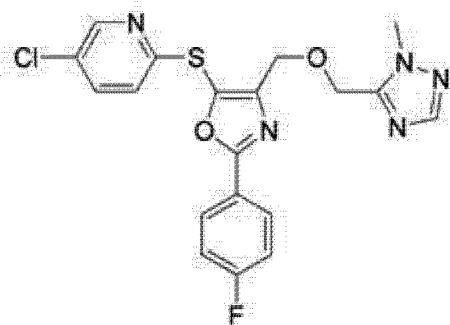
[0124] 表 B. 2. 11. 2-5

Ex #	结构	名称	M+1
B2. 11. 2		4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)- <i>N</i> -乙基苯甲酰胺	484

B2. 11. 3		4-((5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲氧基)- <i>N,N</i> -二甲基苯甲酰胺	484
B2. 11. 4		4-((5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲氧基)- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺	470
B2. 11. 5		4-((5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲氧基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	538

[0125] 实施例 B2. 12

5-氯-2-[[2-(4-氟苯基)-4-[(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基]甲基]-1,3-噁唑-5-基]硫基}吡啶



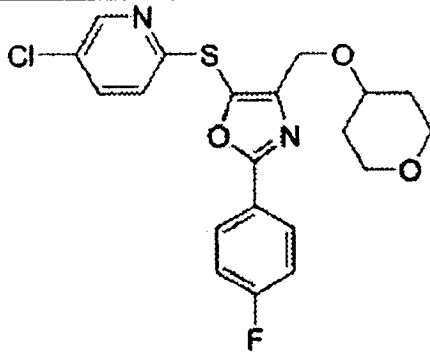
向 2-甲基-2*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇 (0.01g, 0.08 mmol) 于 0.3 ml DMF 中的溶液中加入 1M NaHMDS 于 THF (0.09 ml, 0.09 mmol) 中的溶液。在室温 10 min 后, 加入 2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶 (0.03g, 0.08 mmol) 于 0.2 ml DMF 中的溶液。3h 后, 将一滴水加入至反应中并用反相 HPLC 纯化, 得到 20 mg 5-氯-2-[[2-(4-氟苯基)-4-[(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基]甲基]-1,3-噁唑-5-基]硫基}吡啶。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); C₁₉H₁₅ClF₅N₅O₂S [M+H]⁺ 的 HRMS 精确质量计算值:

432.0692 ;实测值 :432.0689。

[0126] 表 B. 212-15 中的实施例是从 2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶 (中间体 B3.1) 和适合的醇,使用与 5-氯-2-[[2-(4-氟苯基)-4-[(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基]甲基]-1,3-噁唑-5-基]硫基]吡啶的制备 (实施例 B2.12) 中描述的类似的方法制备的。

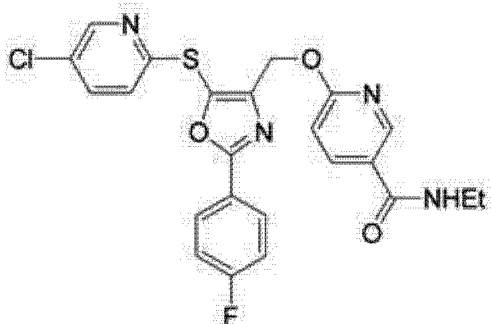
[0127] 表 B. 2.12-15

Ex #	结构	名称	注解	M +1
B2.1 2		5-氯-2-[[2-(4-氟苯基)-4-[(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)甲氧基]甲基]-1,3-噁唑-5-基]硫基]吡啶		432
B2.1 3		4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯		520
B2.1 4		5-氯-2-[(2-(4-氟苯基)-4-(哌啶-4-基氧基)甲基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]吡啶	从实施例 B2.13 除去 Boc	420

B2.1 5		5-氯-2- ({2-(4-氟 苯基)-4- [(四氢- 2 <i>H</i> -吡喃- 4-基氧基) 甲基]- 1,3-噁唑- 5-基}硫 基)吡啶		421
-----------	---	--	--	-----

[0128] 实施例 B2.16

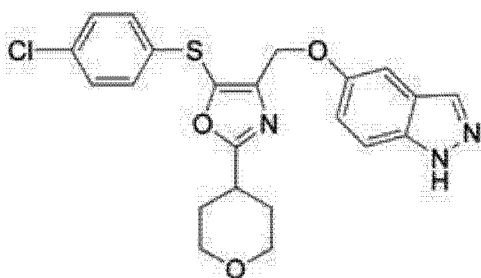
6-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-*N*-乙基吡啶-3-甲酰胺



向 {5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 B1.1, 0.03g, 0.09 mmol) 于 0.6 ml THF 中的溶液中加入 1M NaHMDS 于 THF (0.11 ml, 0.11 mmol) 中的溶液。在室温 10 min 后, 加入 6-溴-*N*-乙基烟酰胺 (0.02g, 0.08 mmol)。3h 后, 将一滴水加入至反应中并用反相 HPLC 纯化, 得到 6-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-*N*-乙基吡啶-3-甲酰胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.8 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); C₂₃H₁₈ClFN₄O₃S [M+H]⁺ 的 HRMS 精确质量计算值: 485.0845; 实测值: 485.0854。

[0129] 实施例 B2.17

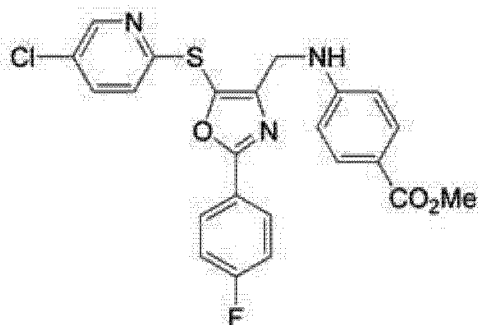
5-({5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)-1*H*-吡啶



其是从 {5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基} 甲醇 (中间体 C6.1) 和 1H-吡唑-5-醇, 使用与实施例 B2.1 的制备中描述的类似的方法制备的。
MS: M+H = 442。

[0130] 实施例 B5.1

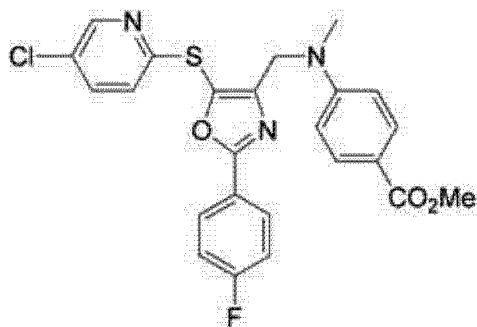
4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)氨基] 苯甲酸甲酯



向 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醛 (中间体 B4.1, 0.02g, 0.06 mmol) 于 DCE 中的溶液中加入 4-氨基苯甲酸甲酯 (0.01g, 0.06 mmol)、乙酸 (3.4 μ l, 0.06 mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (0.015g, 0.07 mmol)。在室温搅拌过夜之后, 将一滴水加入至反应中并用反相 HPLC 纯化, 得到 4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)氨基] 苯甲酸甲酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); C₂₃H₁₇ClFN₃O₃S [M+H]⁺ 的 HRMS 精确质量计算值: 470.0736; 实测值: 470.0734。

[0131] 实施例 B5.2

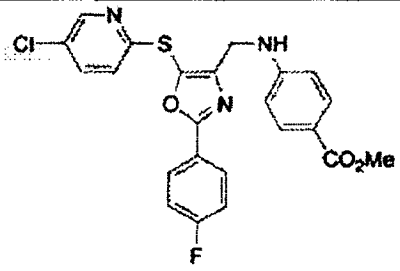
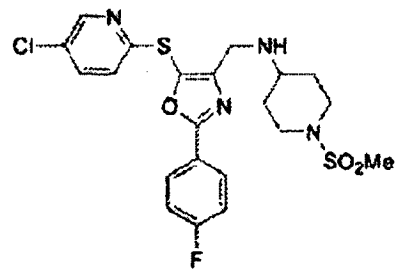
4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)(甲基)氨基] 苯甲酸甲酯

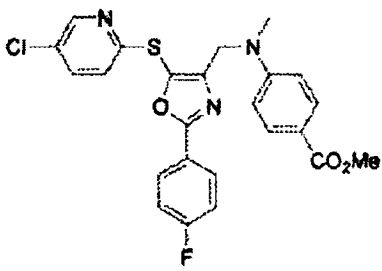
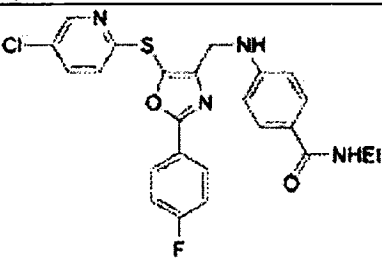
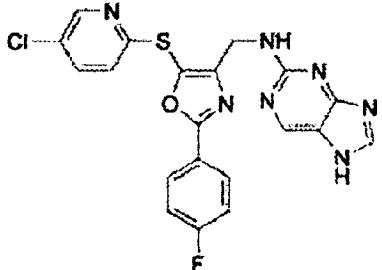
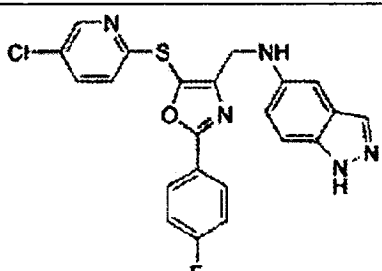
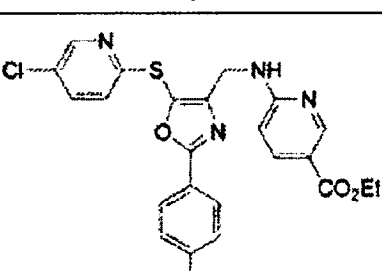
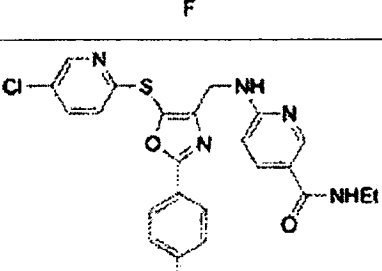


将 2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶 (中间体 B3.1, 0.03g, 0.075 mmol)、4-甲基氨基苯甲酸甲酯 (0.013g, 0.08 mmol) 和 K_2CO_3 (0.03g, 0.225 mmol) 于 DMF 中的溶液在 65℃ 加热 2 hr, 过滤并用反相 HPLC 纯化, 得到 4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基](甲基)氨基]苯甲酸甲酯。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); $C_{24}H_{19}ClFN_3O_3S$ $[M+H]^+$ 的 HRMS 精确质量计算值: 484.0892; 实测值: 484.0890。

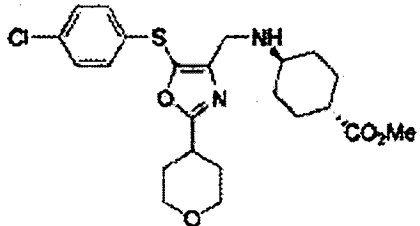
[0132] 表 B.5.1-14 中的实施例是从 5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醛 (中间体 B4.1) 或 5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-甲醛 (中间体 C5.1) 与适合的苯胺的还原胺化制备的 (使用与 4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]苯甲酸甲酯的制备 (实施例 B5.1) 中描述的类似的方法) 或者是从 2-[[4-(溴甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]硫基]-5-氯吡啶 (中间体 B3.1) 与苯胺的烷基化制备的 (使用与 4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基](甲基)氨基]苯甲酸甲酯的制备 (实施例 B5.2) 中描述的类似的方法)。

[0133] 表 B5.1-14

Ex #	结构	名称	注解	M+ 1
B5. 1		4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]苯甲酸甲酯	来自醛 B4. 1	47 0
B5. 2		4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基](甲基)氨基]苯甲酸甲酯	来自醛 B4. 1	49 8

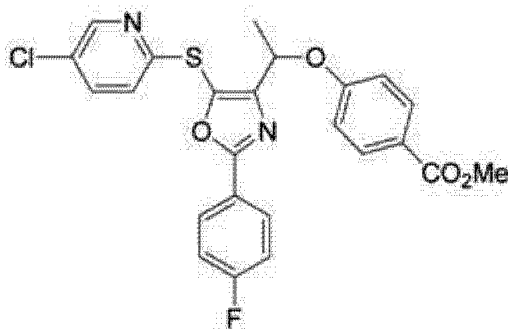
B5. 3		4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)(甲基)氨基]苯甲酸甲酯	来自溴化物 B3. 1	48 4
B5. 4		4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)氨基]-N-乙基苯甲酰胺	来自溴化物 B3. 1	48 3
B5. 5		N-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]-7H-嘌呤-2-胺	来自溴化物 B3. 1	45 4
B5. 6		N-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺	来自溴化物 B3. 1	45 2
B5. 7		6-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)氨基]吡啶-3-羧酸乙酯	来自溴化物 B3. 1	48 5
B5. 8		6-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基)氨基]-N-乙基吡啶-3-羧酰胺	水解实施例 B5. 6, 随后进行乙胺偶联	48 4

			甲酰胺		
B5. 9		反式-4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]环己醇	来自溴化物 B3. 1	43 4	
B5. 1 0		反式-4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]环己烷羧酸甲酯	来自溴化物 B3. 1	47 6	
B5. 1 1		顺式-4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]环己烷羧酸甲酯	来自溴化物 B3. 1	47 6	
B5. 1 2		反式-4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]-N-乙基环己烷甲酰胺	水解 B5. 10 和 偶联乙胺	49 0	
B5. 1 3		反式-4-[(5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基]环己醇	来自醛 C5. 1	42 3	

B5. 1 4		反式-4-[(5-[(4-氯苯基)硫基]-2-(4-氟-2H-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-4-基)甲基]氨基环己烷羧酸甲酯	来自醛 C5. 1	46 6
------------	---	--	--------------	---------

[0134] 实施例 B7. 1

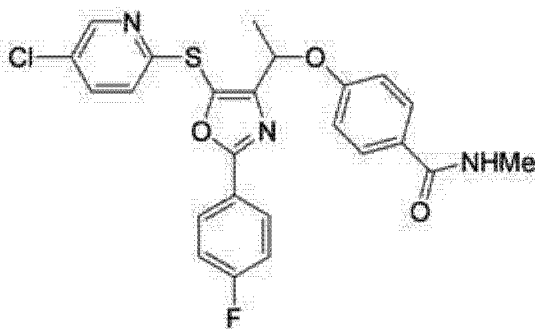
4-(1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}乙氧基)苯甲酸甲酯



其是从 1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}乙醇(中间体 B6. 1)和 4-甲氧羰基苯酚,使用与实施例 B2. 1 的制备中描述的类似的方法制备的。MS: M+H = 485。

[0135] 实施例 B7. 2

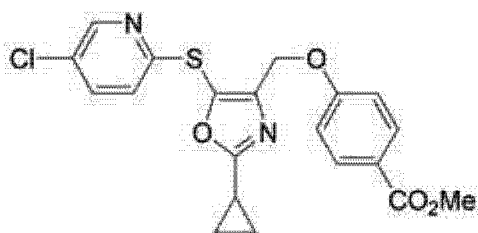
4-(1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}乙氧基)-N-甲基苯甲酰胺



其是从水解 4-(1-{5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基}乙氧基)苯甲酸甲酯(实施例 B7. 1),随后进行甲胺偶联制备的(使用与实施例 B2. 11. 1 和 B2. 11. 2 的制备中描述的类似的方法)。MS: M+H = 484。

[0136] 实施例 D4. 1

4-({5-[(5-氯吡啶-2-基)硫基]-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

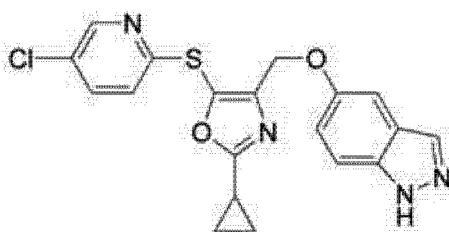


向 (5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲醇 (中间体 D3.1, 0.10g, 0.46 mmol) 于 THF (4 ml) 中的溶液中加入 4-甲氧羰基苯酚 (0.11g, 0.69 mmol)、 Ph_3P (0.18g, 0.69 mmol) 和 DIAD (0.13ml, 0.69 mmol)。在室温 2 h 后, 将反应浓缩并用快速色谱法 (二氧化硅, 0-35% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 4-[(5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲氧基] 苯甲酸甲酯。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.2$ 。

[0137] 向一个烘干的烧瓶中加入 CuI (0.004 g, 0.02 mmol)、5-氯吡啶-2-硫醇 (0.015g, 0.10 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.002g, 0.02 mmol) 和 K_3PO_4 (0.048g, 0.23 mmol), 抽真空并用 N_2 回充。在 N_2 下加入 4-[(5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲氧基] 苯甲酸甲酯 (0.036g, 0.10 mmol) 和 DMF (0.5 ml)。将反应混合物在 120°C 加热过夜。将反应冷却至室温并滤过硅胶垫 (用 EtOAc 洗脱)。将滤液浓缩并用反相 HPLC 纯化, 得到 4-[(5-[(5-氯吡啶-2-基) 硫基]-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲氧基] 苯甲酸甲酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.10 (m, 4H); $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 精确质量计算值: 417.0670; 实测值: 417.0671。

[0138] 实施例 D4.2

5-[(5-[(5-氯吡啶-2-基) 硫基]-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲氧基]-1H-吡唑



其是从 (5-溴-2-环丙基-1,3-噁唑-4-基) 甲醇 (中间体 D3.1) 和 1H-吡唑-5-醇, 使用与实施例 D4.1 的制备中描述的类似的方法制备的。MS: $\text{M}+\text{H} = 399$ 。

序列表

<110> Nantermet, Philippe G.
Yang, Zhi-Qiang
Kreatsoulas, Constantine
Walji, Abbas M.
Zhu, Hong

<120> 用作 FAAH 调节剂的噁唑衍生物

<130> MRL-BRE-00031

<150> 61/326,695

<151> 2010-05-06

<160> 3

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 36

<212> DNA

<213> 未知的

<220>

<223> 引物

<400> 1

caaggtaccg ccaccatggt gctgagcgaa gtgtgg

36

<210> 2

<220>

<223> 引物

<400> 2

000

<210> 3

<220>

<223>

30

30

£ 用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

用作 FAAH 调节剂的

噁唑衍生物

<400> 3

000