

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028468.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/438 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07D 221/20 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 101005838A

[22] 申请日 2005.6.21

[21] 申请号 200580028468.0

[30] 优先权

[32] 2004.6.22 [33] US [31] 60/581,837

[86] 国际申请 PCT/US2005/021870 2005.6.21

[87] 国际公布 WO2006/002133 英 2006.1.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.25

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·B·尚卡 E·吉尔伯特

R·K·里兹维 C·黄

J·A·科兹洛夫斯基 S·麦坎比

施能扬

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 段晓玲

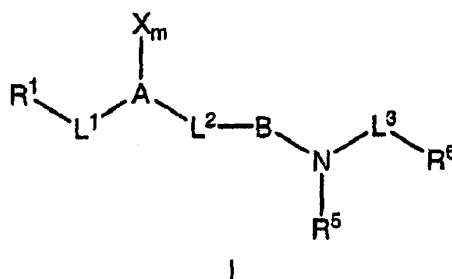
权利要求书 22 页 说明书 69 页

[54] 发明名称

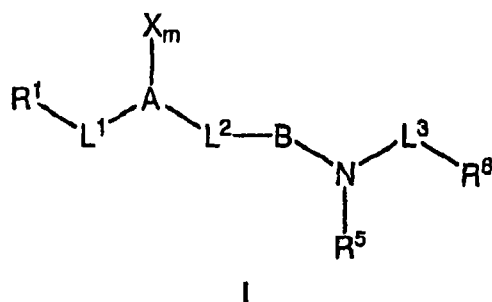
大麻素受体配体

[57] 摘要

式 I 化合物和/或所述化合物的药学可接受盐、溶剂合物或前药,或含有这种化合物的药用组合物具有抗炎和免疫调节活性,并可有效用作 CB₂ 受体配体以治疗癌症和炎性、免疫调节或呼吸系统疾病。



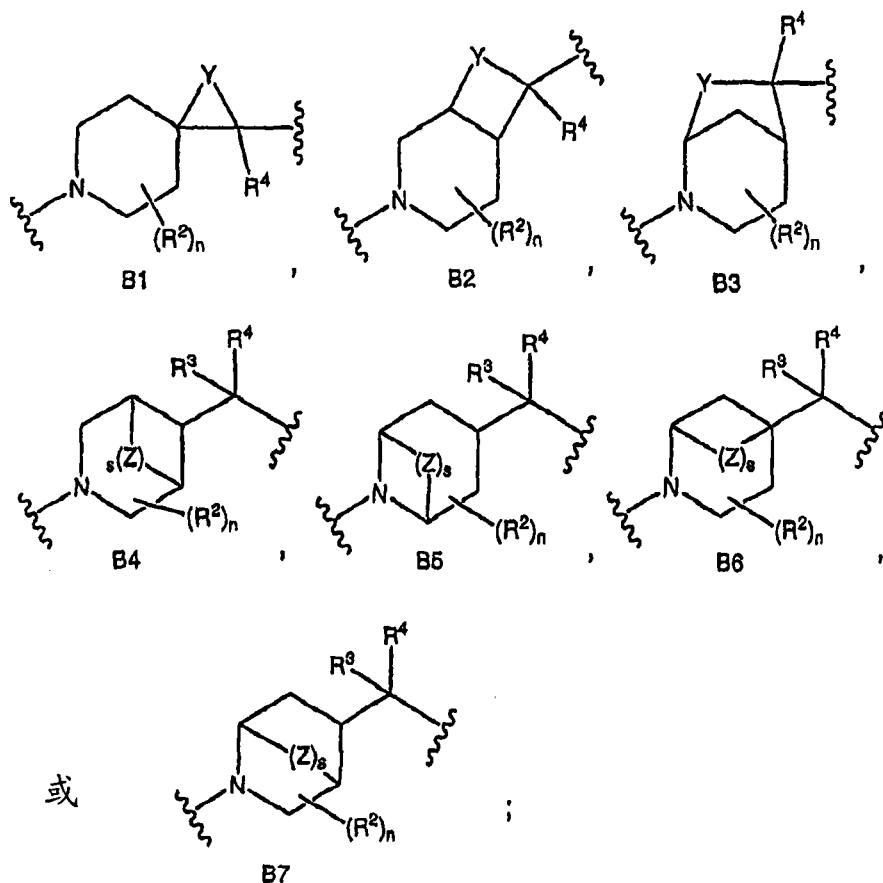
1. 一种式 I 的化合物或所述化合物的药学可接受盐或溶剂合物:



其中:

A 选自苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、吲哚基、氮杂吲哚基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并呋喃基和苯并噻吩基;

B 选自式 B1-B7:



每个 Y 独立选自 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-O-(C(R^7)_2)_q-$ 、 $-(C(R^7)_2)_q-O-$ 、 $-S-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S-$ 、 $-S(O)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-(C(R^7)_2)_r-$ 和 $-(C(R^7)_2)_rN(R^7)-$;

每个 Z 独立选自 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-O-(C(R^7)_2)_q-$ 、 $-(C(R^7)_2)_q-O-$ 、 $-S-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S-$ 、 $-S(O)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-(C(R^7)_2)_r-$ 和 $-(C(R^7)_2)_rN(R^7)-$;

p 为 1-3 的整数;

q 为 1 或 2;

r 为 0-2 的整数;

s 为 0 或 1, 其中当 s 为 0 时, Z 为共价键, B 具有二环结构;

L^1 选自共价键、 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)O-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

L^2 选自 $-(C(R^7)_2)_P-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $N(R^7)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)O-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

L^3 选自共价键、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $N(R^7)C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

R^1 选自 H、烷基、 $-CF_3$ 、 $-Si(烷基)_t(芳基)_{3-t}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,

其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

t 为 0-3 的整数;

R^2 选自 H、 $-OH$ 、卤素、 $-N(R^7)_2$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基,

其中每个所述烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

n 为 0-4 的整数;

R^3 和 R^4 相同或不同, 且独立为 H 或烷基,

其中所述烷基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$; 或

如果 B 为式 B4-B7 之一, 则 R^3 和 R^4 与式 B4-B7 中所示的连接它们的碳原子一起形成羰基; 或

R^3 和 R^4 与式 B4-B7 中所示的连接它们的碳原子一起形成非芳香性环系,

其中所述环烷基或杂环烷基环可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

R^5 和 R^6 相同或不同, 各自独立选自 H、烷基、卤代烷基、 $-CF_3$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,

其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、

$N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基;

X 独立选自 H、卤素、烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、炔氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-OH$ 、 OR^7 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$,

其中每个所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$; 或

当 A 选自吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、氮杂吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基和苯并噻吩基时, X 可为氧化物;

$-N(R^5)-L^3-R^6$ 可任选形成环系; 和

m 为 0-4 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为式 B1-B3 之一。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 为式 B4-B7 之一。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

L^1 为 $-C(R^7)_2$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-S(O_2)-$;

L^2 为 $-C(R^7)_2$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O_2)-$;

L^3 为 $-C(R^7)_2$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-S(O_2)-$;

R^1 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,

其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基和 $-OH$;

R^2 为 H 、 $-OH$ 、卤素、 $-N(R^7)_2$ 、 CF_3 、烷氧基、烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_5) 环烷基或 $-CH_2-(C_3-C_5)$ 环烷基;

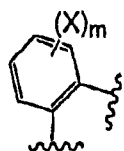
R^3 和 R^4 相同或不同, 且独立为 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

R^5 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

R^6 为 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基或卤代烷基; 和

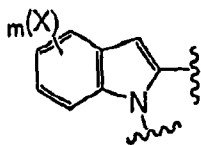
X 独立选自 H 、卤素、烷基、卤代烷基、 (C_3-C_5) 环烷基、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基和 $-CN$ 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由式 A1 表示:



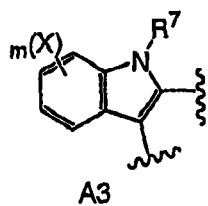
A1

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由式 A2 表示:

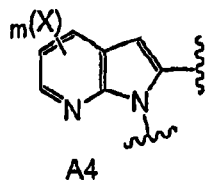


A2

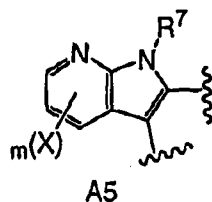
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由式 A3 表示:



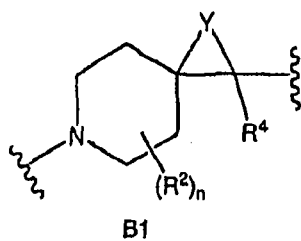
8. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由式 A4 表示:



9. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由式 A5 表示:



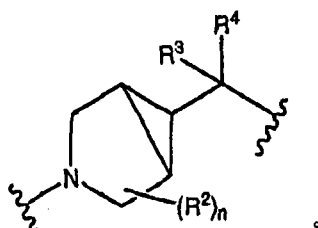
10. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 由下面的式 B1 表示:



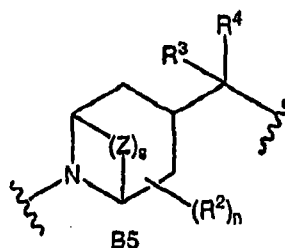
其中 Y 为 $-(C(R^7)_2)_p-$, p 为 1-3 的整数。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 $p=1$ 。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 由下面的结构表示:

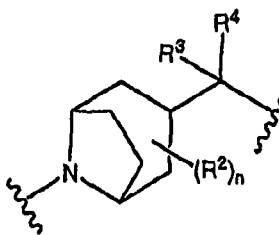


13. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 由下面的式 B5 表示:

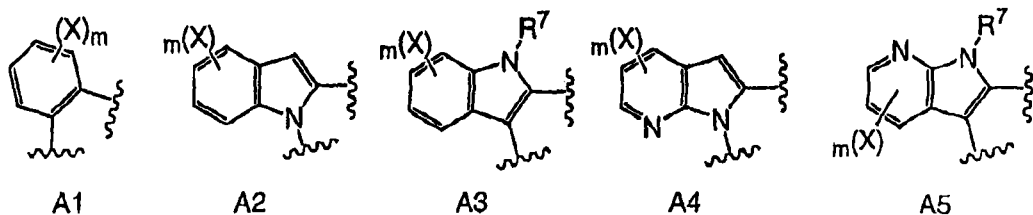


其中 Z 为 $-(C(R^7)_2)_p-$, $s=1$, p 为 1 或 2。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 B 由下面的结构表示:

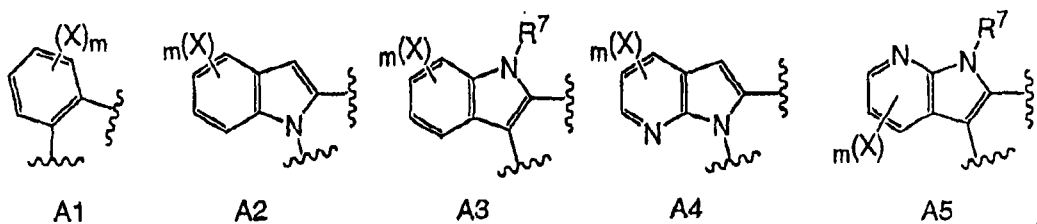


15. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由下面的式 A1-A5 之一表示:



且 B 由式 B1-B3 之一表示。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 由下面的式 A1-A5 之一表示:



且 B 由式 B4-B7 之一表示。

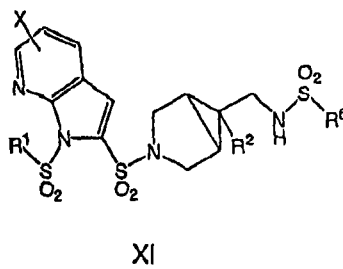
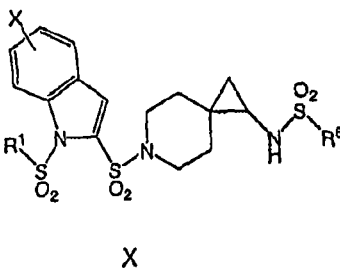
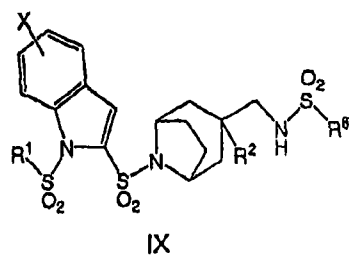
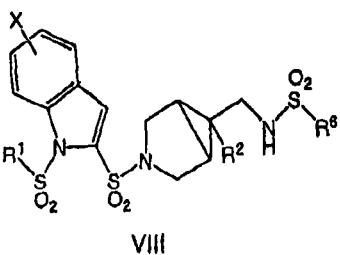
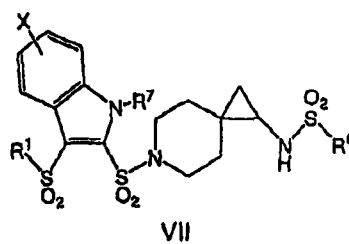
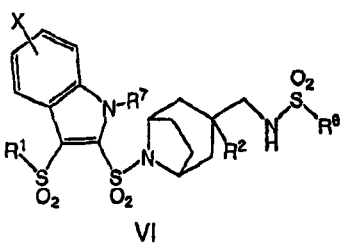
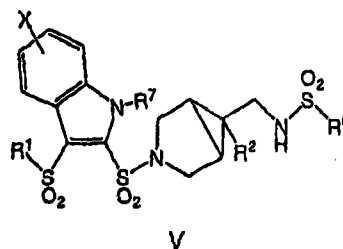
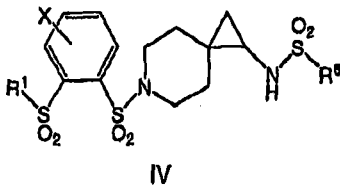
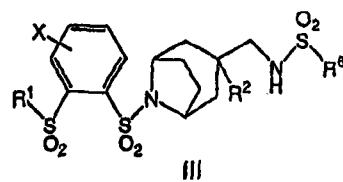
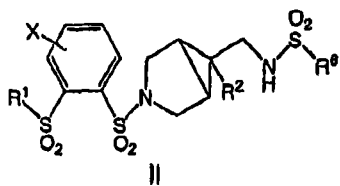
17. 权利要求 1 的化合物, 其中 L^1 、 L^2 和 L^3 独立为 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-CH_2-$ 。

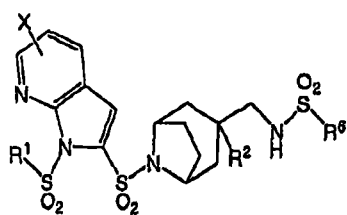
18. 权利要求 1 的化合物, 其中 L^1 、 L^2 和 L^3 各自为 $-S(O_2)-$ 。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自氟苯基、吡啶基、三氟甲氧基苯基和甲氧基苯基。

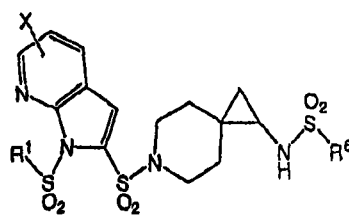
20. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 选自 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和环丙基。

21. 权利要求 1 的化合物, 由下面的式 M-XIX 之一表示:

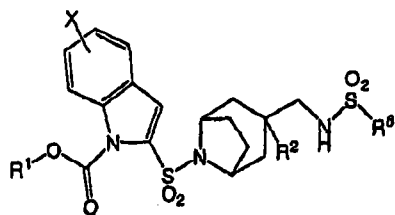




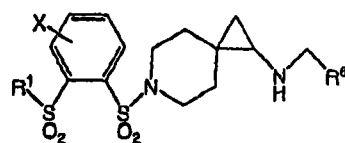
XII



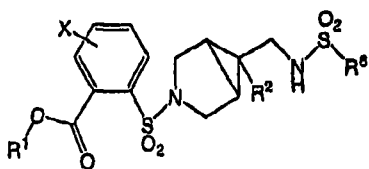
XIII



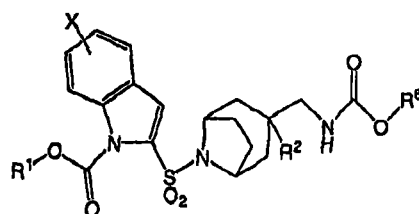
XIV



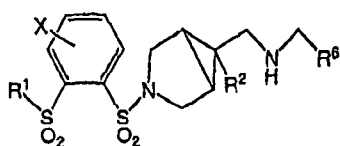
XV



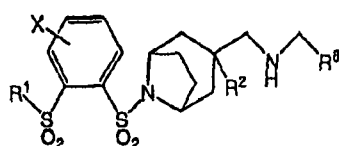
XVI



XVII



XVIII



XIX

或

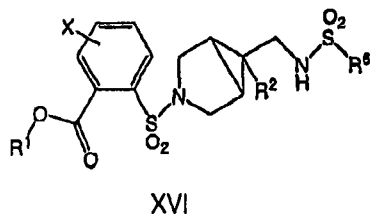
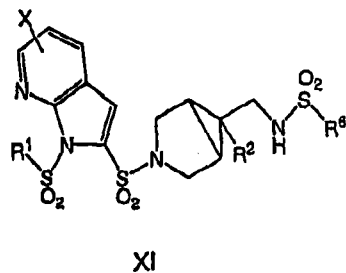
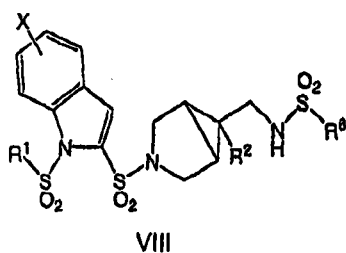
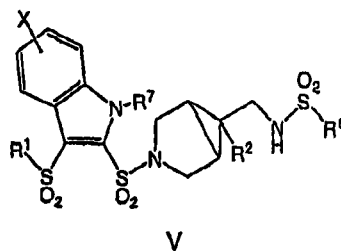
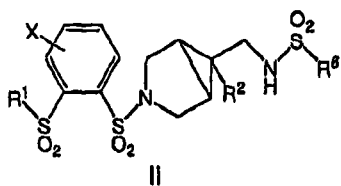
其中 X 选自 H、F、Cl、Br、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OH 和 -CN;

R¹ 选自 2-氟苯基、2-吡啶基、4-甲氧基苯基和 4-三氟甲氧基苯基;

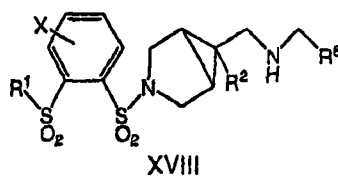
R² 选自 H 和乙基; 和

R⁶ 选自甲基、三氟甲基和环丙基。

22. 权利要求 1 的化合物, 由下面的式之一表示:



或



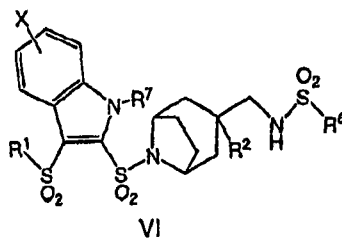
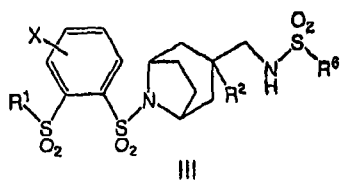
其中 X 选自 H、F、Cl、Br、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OH 和 -CN;

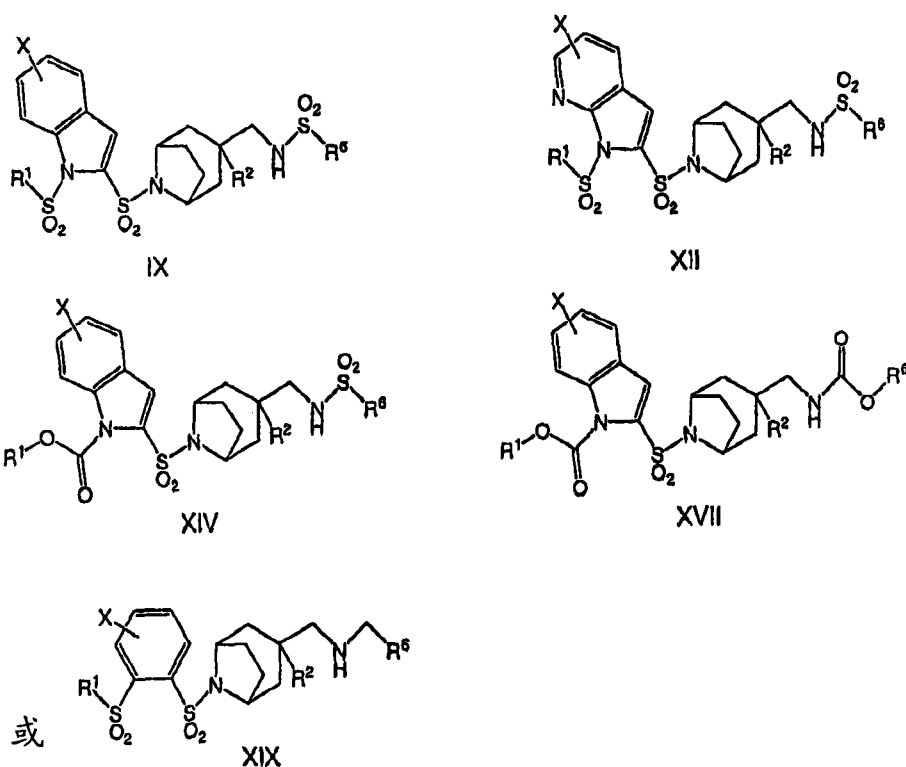
R¹ 选自 2-氟苯基、2-吡啶基、4-甲氧基苯基和 4-三氟甲氧基苯基;

R² 选自 H 和乙基; 和

R⁶ 选自甲基、三氟甲基和环丙基。

23. 权利要求 1 的化合物, 由下面的式之一表示:





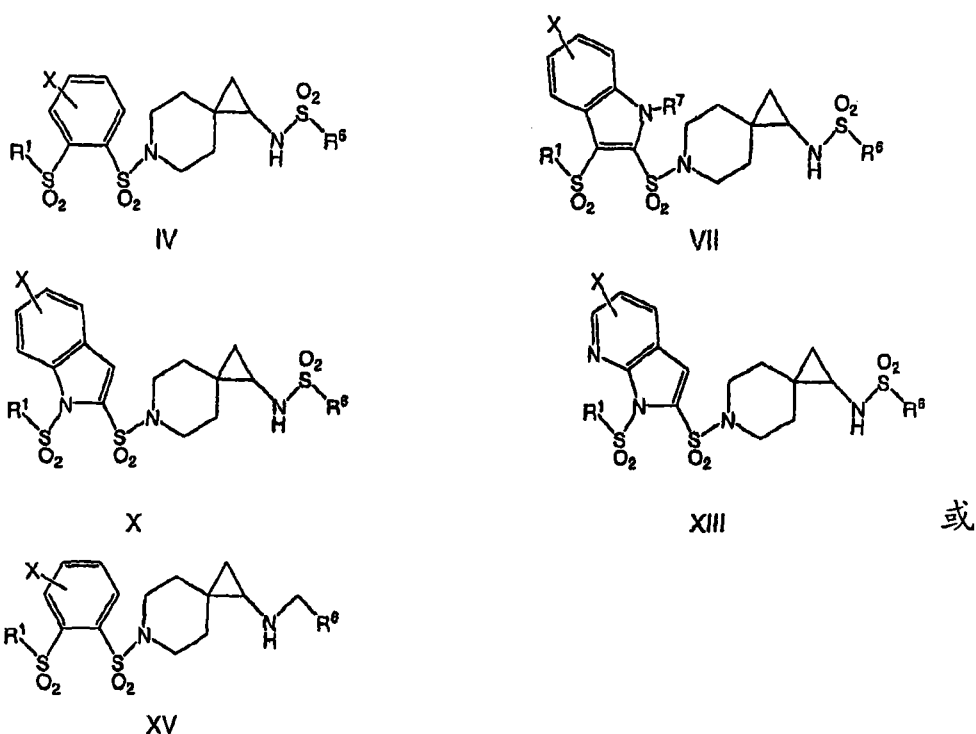
其中 X 选自 H、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{CN}$;

R^1 选自 2-氟苯基、2-吡啶基、4-甲氧基苯基和 4-三氟甲氧基苯基;

R^2 选自 H 和乙基; 和

R^6 选自甲基、三氟甲基和环丙基。

24. 权利要求 1 的化合物, 由下面的式之一表示:



其中 X 选自 H、F、Cl、Br、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OH 和 -CN;

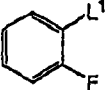
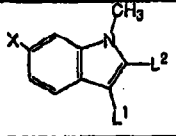
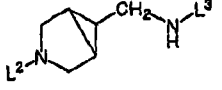
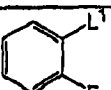
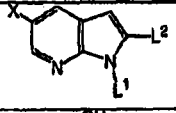
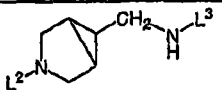
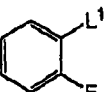
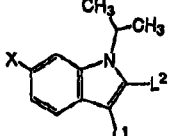
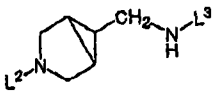
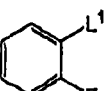
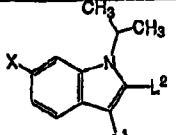
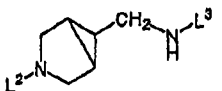
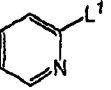
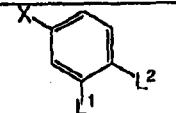
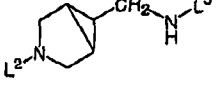
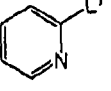
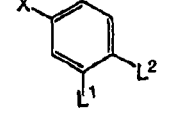
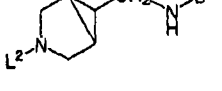
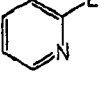
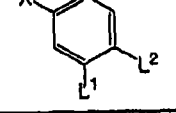
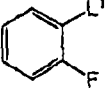
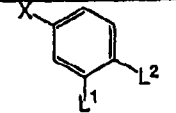
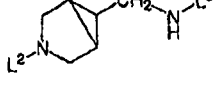
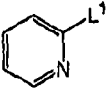
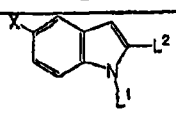
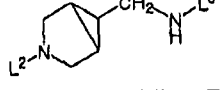
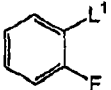
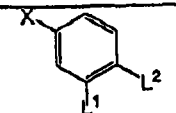
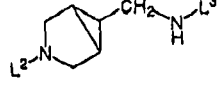
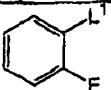
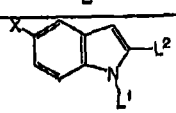
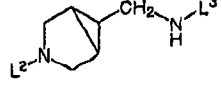
R¹ 选自 2-氟苯基、2-吡啶基、4-甲氧基苯基和 4-三氟甲氧基苯基;

R² 选自 H 和乙基; 和

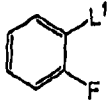
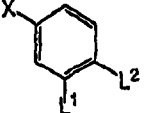
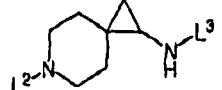
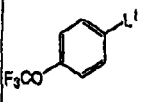
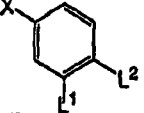
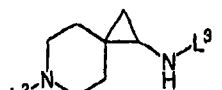
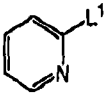
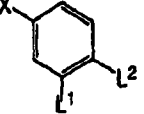
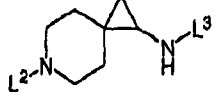
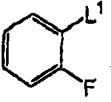
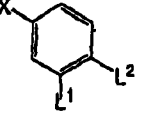
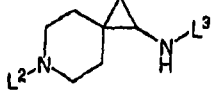
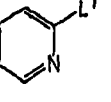
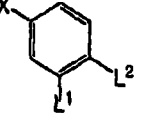
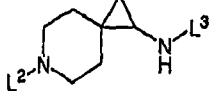
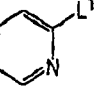
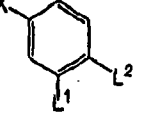
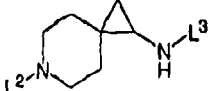
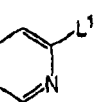
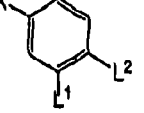
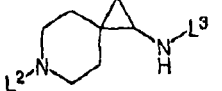
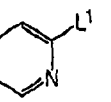
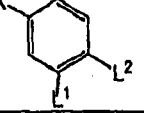
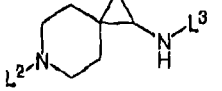
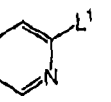
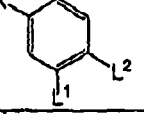
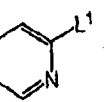
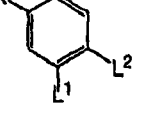
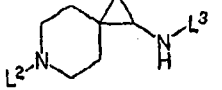
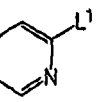
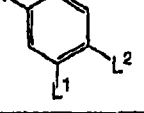
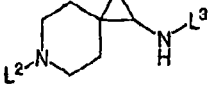
R⁶ 选自甲基、三氟甲基和环丙基。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 为 H, n=1, m=1, L² 为 -S(O₂)- 且 L¹、L³、R¹、R⁶、-A-X、-B-N(R⁵)-和 X 如下表中所列:

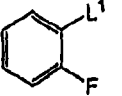
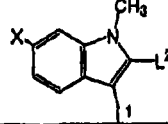
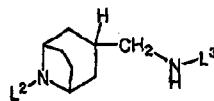
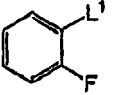
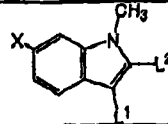
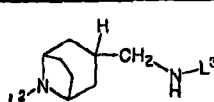
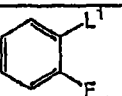
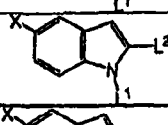
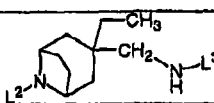
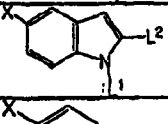
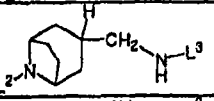
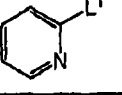
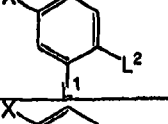
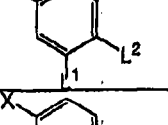
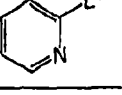
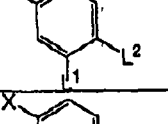
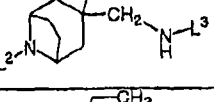
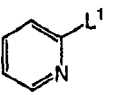
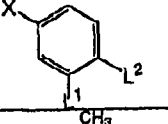
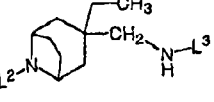
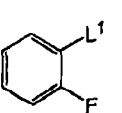
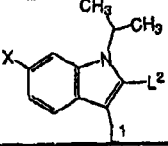
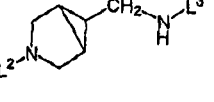
Cmpd	R ¹ (与 L ¹ 有 连接点)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (与 L ¹ 、L ² 和 X 有连接点)	-B-N(R ⁵) (与 L ² 和 L ³ 有 连接点)
A		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		

Compd	R^1 (与 L^1 有 连接点)	R^6	X	L^1	L^3	$-A-X$ (与 L^1 、 L^2 和 X 有连接点)	$-B-N(R^5)$ (与 L^2 和 L^3 有 连接点)
B		CH_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
C		CF_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
D		CF_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
E		CH_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
F		CF_3	Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
G		CH_3	Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
H		CF_3	OCF_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
I		CH_3	Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
J		CH_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
K		CF_3	Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
L		CF_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		

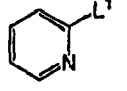
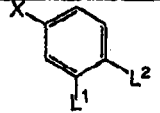
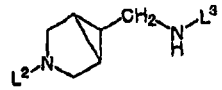
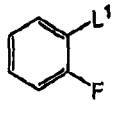
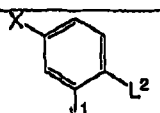
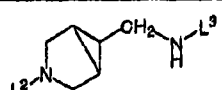
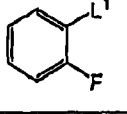
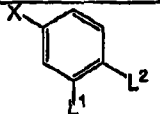
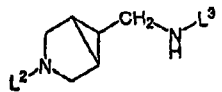
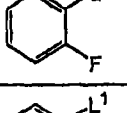
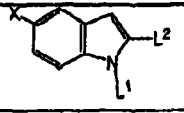
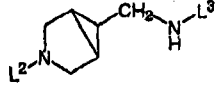
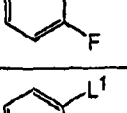
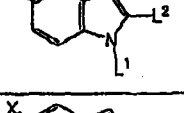
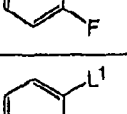
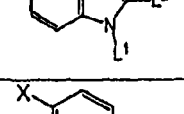
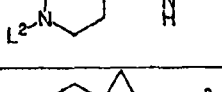
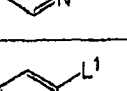
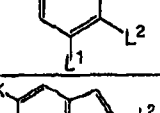
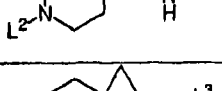
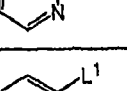
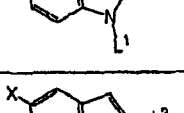
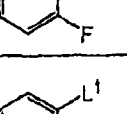
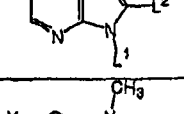
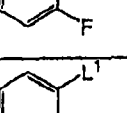
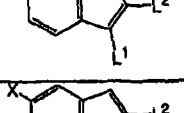
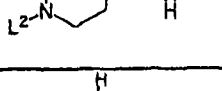
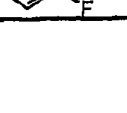
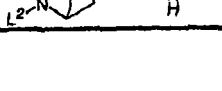
Cmpd	R ¹ (与 L ¹ 有 连接点)	R ⁵	X	L ¹	L ²	-A-X (与 L ¹ 、L ² 和 X 有连接点)	-B-N(R ⁵) (与 L ² 和 L ³ 有 连接点)
M		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
N		CF ₃	CN	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
O		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
P		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
Q		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
R		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
S		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
T		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
U		CH ₃	Br	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
V		CF ₃	Br	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
W		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
X		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		

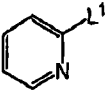
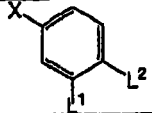
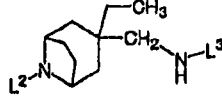
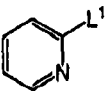
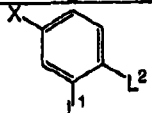
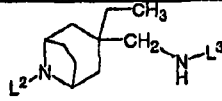
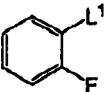
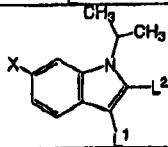
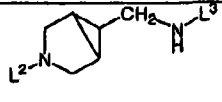
Cmpd	R^1 (与 L^1 有 连接点)	R^6	X	L^1	L^3	(与 L^1 、 L^2 和 X 有连接点)	(与 L^2 和 L^3 有 连接点)
Y		CF_3	CF_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
Z		CF_3	CF_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AA		CF_3	CF_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AB		CF_3	OCF_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AC		CF_3	OCH_3	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AD		CF_3	H	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AE		CF_3	F	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AF		CH_3	Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AG			Cl	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AH		CF_3	OH	$-S(O_2)-$	$-S(O_2)-$		
AI		CF_3	OCF_3	$-S(O_2)-$	$-CH_2-$		

Cmpd	R^1 (与 L^1 有 连接点)	R^2	X	L^1	L^2	(与 L^1 、 L^2 和 X 有连接点)	(与 L^2 和 L^3 有 连接点)
AJ		CF ₃	OCF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AK		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AL		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AM		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AN		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AO		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AP		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AQ		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AR		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AS		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AT		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AU		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		

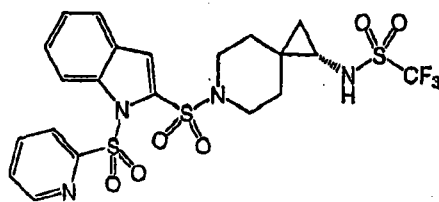
Cmpd	R ¹ (与 L ¹ 有 连接点)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (与 L ¹ 、L ² 和 X 有连接点)	-B-N(R ⁵) (与 L ² 和 L ³ 有 连接点)
AV		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AW		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AX		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AY	t-Bu-L ¹	t-Bu	H	-OC(O)-	-C(O)O-		
AZ		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-CH ₂ -		
BA	t-Bu-L ¹	CF ₃	Cl	-OC(O)-	-S(O ₂)-		
BB		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-CH ₂ -		
BC		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
BD		t-Bu	H	-S(O ₂)-	-C(O)O-		

26. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 为 H, n=1, m=1, L² 为 -S(O₂)-, 且 L¹、L³、R¹、R⁶、-A-X、-B-N(R⁵)-和 X 如下表所列:

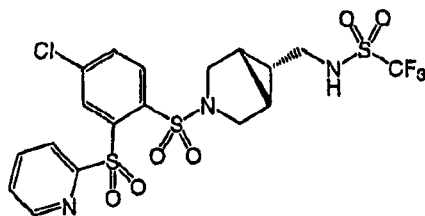
Cmpd	R ¹ (与 L ¹ 有 连接点)	R ⁵	X	L ¹	L ³	-A-X (与 L ¹ 、L ² 和 X 有连接点)	-B-N(R ⁵) (与 L ² 和 L ³ 有 连接点)
F		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
I		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
K		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
M		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
R		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
S		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AA		CF ₃	CF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AK		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AL		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AN		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
AQ		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		

Cmpd	R ¹ (与 L ¹ 有 连接点)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (与 L ¹ 、L ² 和 X 有连接点)	-B-N(R ⁵) (与 L ² 和 L ³ 有 连接点)
BB		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-CH ₂ -		
BC		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		
BD		t-Bu	H	-S(O ₂)-	-C(O)O-		

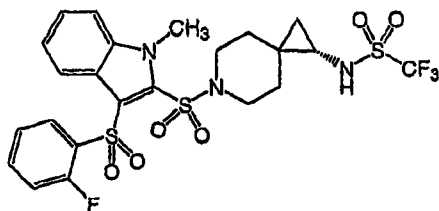
27. 一种具下面结构的化合物或其盐和/或溶剂合物:



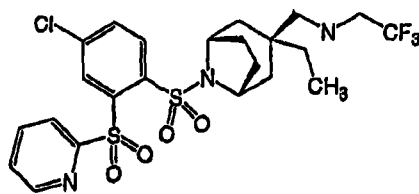
28. 一种具下面结构的化合物或其盐和/或溶剂合物:



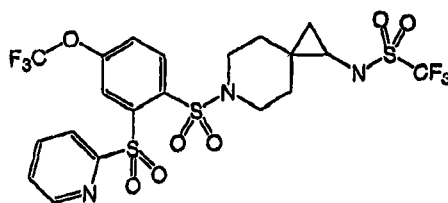
29. 一种具下面结构的化合物或其盐和/或溶剂合物:



30. 一种具下面结构的化合物或其盐和/或溶剂合物:



31. 一种具下面结构的化合物或其立体异构体、盐和/或溶剂合物:



32. 一种药用组合物, 所述组合物包含一种或多种权利要求 1 的化合物及一种或多种药学可接受载体。

33. 一种制备权利要求 32 的药用组合物的方法, 所述方法包括: 将一种或多种式 I 化合物与一种或多种药学可接受载体混合。

34. 一种调节患者大麻素 CB₂ 受体的方法, 所述方法包括给予具有至少一种 CB₂ 受体的患者 CB₂ 受体调节量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

35. 一种治疗癌症、炎症疾病、免疫调节疾病或呼吸系统疾病的方法, 所述方法包括: 给予需要该治疗的患者一种或多种权利要求 1 的化合物。

36. 权利要求 35 的方法, 其中一种或多种式 I 化合物的量为治疗有效量。

37. 权利要求 35 的方法, 其中所述癌症、炎症疾病、免疫调节疾病或呼吸系统疾病为一种或多种选自下列的疾病: 皮肤 T 细胞淋巴瘤、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、青光眼、糖尿病、脓毒症、休克、肉样瘤病、特发性肺纤维变性、支气管肺发育异常、视网膜疾病、硬皮病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑卒中、脑缺血、肾炎、肝炎、肾小球肾炎、隐源性纤维化肺炎、

银屑病、移植排斥、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变应性鼻炎、节段性回肠炎、炎性肠病、可逆性气道梗阻、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管炎。

38. 权利要求 37 的方法, 还包括将式 I 的化合物与一种或多种可相同或不同的第二药物共给药或联合给药, 所述第二药物独立选自 DMARDS、NSAIDS、COX-2 抑制剂、COX-1 抑制剂、免疫抑制剂、BRMs、IL-1 拮抗剂、抗-CD40 分子、抗-CD28 分子、抗-黏附分子和其它抗炎药物。

39. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种独立选自甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特、青霉胺、金盐、霉酚酸酯和环磷酰胺的 DMARDS。

40. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种独立选自吡罗昔康、萘普生、吲哚美辛和布洛芬的 NSAIDS。

41. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括吡罗昔康。

42. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种独立选自罗非考昔和塞来考昔的 COX-2 抑制剂。

43. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种选自类固醇类、环孢霉素、他克莫司和雷帕霉素的免疫抑制剂。

44. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种独立选自依那西普、英夫单抗、IL-1 拮抗剂、抗-CD40、抗-CD28、IL-10 和抗-黏附分子的 BRMs。

45. 权利要求 38 的方法, 其中所述第二药物包括一种或多种选自 p38 激酶抑制剂、PDE4 抑制剂、TACE 抑制剂、趋化因子受体拮抗剂和沙利度胺的其它抗炎药物。

46. 权利要求 38 的方法, 其中所述给药为口服或皮下给药。

47. 一种纯化形式的权利要求 1 的化合物。

大麻素受体配体

本申请要求保护 2004 年 6 月 22 日提交的美国临时申请 No. 60/581,837 的权益。

背景

本发明涉及用做大麻素受体配体的化合物，更特别地，涉及与大麻素(CB₂)受体结合的化合物。本发明的化合物可展现出抗炎和免疫调节活性，可有效用于治疗以炎症和免疫调节异常为特征的病症。可被治疗的病症的实例包括但不限于类风湿性关节炎、哮喘、变态反应、银屑病、节段性回肠炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、糖尿病、癌症、青光眼、骨质疏松症、肾缺血、脑卒中、脑缺血和肾炎。本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物的药用组合物以及用这样的化合物治疗癌症、炎症、免疫调节病症和呼吸系统疾病的方法。

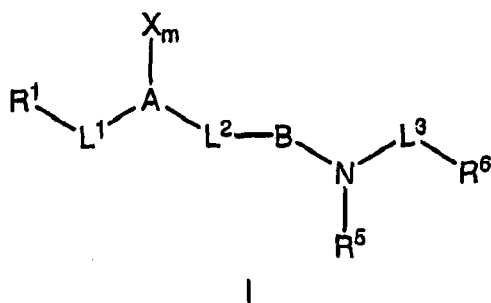
大麻素受体属于 G-蛋白偶联受体超家族。它们被分类为主要在神经元的 CB₁ 受体和主要在外周的 CB₂ 受体。CB₁ 受体的效应主要与中枢神经系统有关，而 CB₂ 受体被认为具有与支气管收缩、免疫调节和炎症相关的外周效应。因此，选择性 CB₂ 受体结合剂预计在控制与炎症、免疫调节和支气管收缩的疾病如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑卒中、脑缺血、肾炎、肺和胃肠道炎性疾病和呼吸道病症如可逆性气道梗阻、慢性哮喘和支气管炎(参见，如 R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8),(1999), 635)中具有治疗用途。

据报道已经发现了与 CB₂ 受体相互作用的和/或尤其是具有与大麻素受体相关的抗炎活性的各种化合物。参见，如美国专利 Nos. 5,338,753、5,462,960、5,532,237、5,925,768、5,948,777、5,990,170、

6,013,648 和 6,017,919。

发明简述

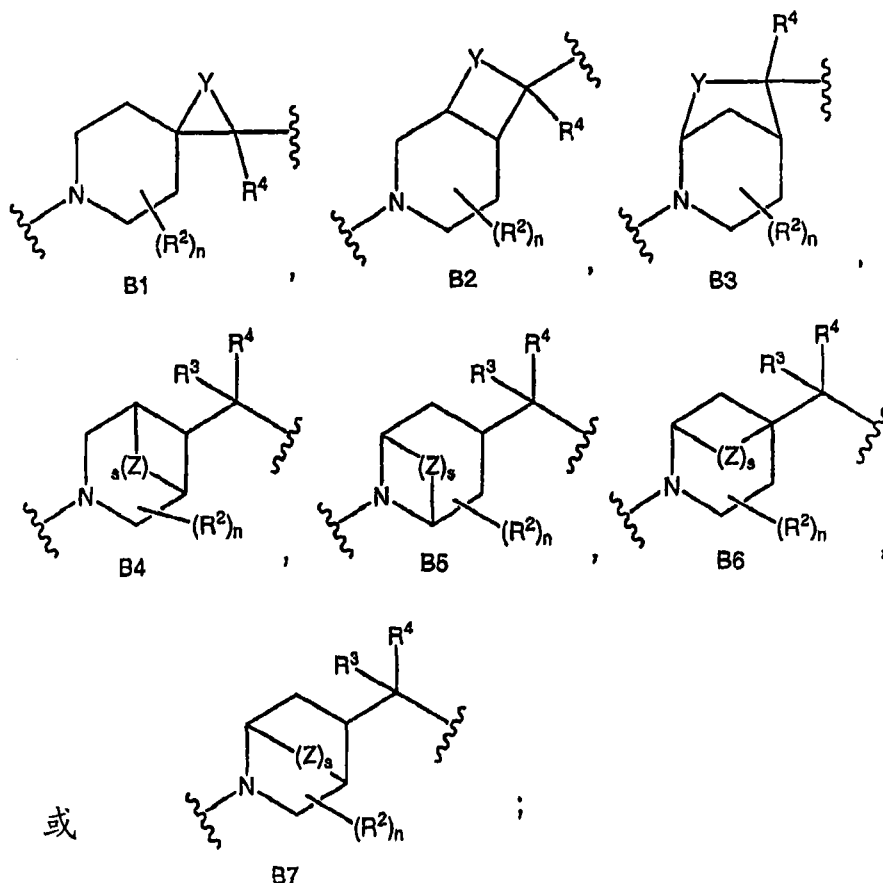
本发明提供了由式 I 表示的化合物或所述化合物的药学可接受盐或溶剂合物：



其中：

A 选自苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、氮杂吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并呋喃基和苯并噻吩基；

B 选自式 B1-B7：



每个 Y 独立选自 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-O-(C(R^7)_2)_q-$ 、 $-(C(R^7)_2)_q-O-$ 、 $-S-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S-$ 、 $-S(O)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-(C(R^7)_2)_r$ 和 $-(C(R^7)_2)_r-N(R^7)-$;

每个 Z 独立选自 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-O-(C(R^7)_2)_q-$ 、 $-(C(R^7)_2)_q-O-$ 、 $-S-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S-$ 、 $-S(O)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-(C(R^7)_2)_r-$ 、 $-(C(R^7)_2)_r-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-(C(R^7)_2)_r$ 和 $-(C(R^7)_2)_r-N(R^7)-$;

p 为 1-3 的整数;

q 为 1 或 2;

r 为 0-2 的整数;

s 为 0 或 1, 其中当 s 为 0 时, Z 为共价键且 B 具有二环结构;

L^1 选自共价键、 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)O-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

L^2 选自 $-(C(R^7)_2)_p-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $N(R^7)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)O-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

L^3 选自共价键、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $N(R^7)C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 和 $-C(=N-OR^7)-$;

R^1 选自 H、烷基、 $-CF_3$ 、 $-Si(\text{烷基})_t(\text{芳基})_{3-t}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,

其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

t 为 0-3 的整数;

R^2 选自 H、 $-OH$ 、卤素、 $-N(R^7)_2$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基,

其中每个所述烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

n 为 0-4 的整数;

R^3 和 R^4 相同或不同, 且独立为 H 或烷基,

其中所述烷基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$; 或

如果 B 为式 B4-B7 之一, 则 R^3 和 R^4 与式 B4-B7 中所示的连接它们的碳原子一起形成羰基; 或

R^3 和 R^4 与式 B4-B7 中所示的连接它们的碳原子一起形成非芳香性环系,

其中所述环烷基或杂环烷基环可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

R^5 和 R^6 相同或不同, 各自独立选自: H、烷基、卤代烷基、 $-CF_3$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,

其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、-OH、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-$

$N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$;

每个 R^7 独立选自 H、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基和杂芳基氧基；

X 独立选自 H、卤素、烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、炔氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-OH$ 、 OR^7 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ，

其中每个所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$ ；或

当 A 选自吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、氮杂吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、嘧啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基和苯并噻吩基时，X 可为氧化物；

$-N(R^5)-L^3-R^6$ 可任选形成环系；和

m 为 0-4 的整数。

本发明的化合物可用做大麻素受体配体。所述化合物可具有抗炎活性和/或免疫调节活性，可有效用于治疗各种医学病症，包括，如皮肤 T 淋巴细胞瘤；类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性

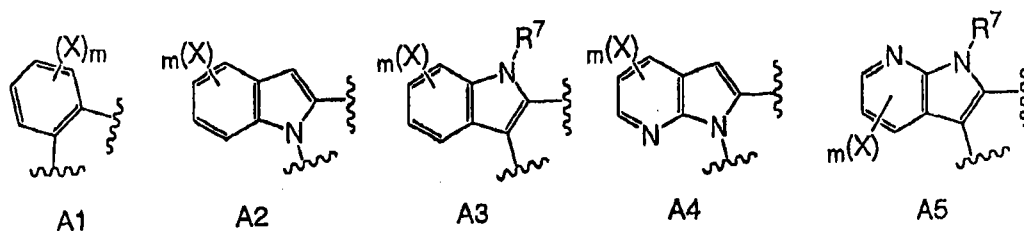
硬化症、青光眼、糖尿病、脓毒症、休克、肉样瘤病、特发性肺纤维变性、支气管肺发育异常、视网膜疾病、硬皮病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑卒中、脑缺血、肾炎、肝炎、肾小球肾炎、隐源性纤维化肺泡炎(cryptogenic fibrosing aveolitis)、银屑病、移植排斥、特应性皮炎、血管炎、变态反应、季节性变应性鼻炎、节段性回肠炎、炎性肠病、可逆性气道梗阻、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)或支气管炎。应了解本发明的化合物可有效用于治疗上面所列的一种或多种疾病。

本发明还提供了包含一种或多种式 I 化合物的药用组合物。本发明的药用组合物还可任选包含一种或多种式 I 化合物和一种或多种药学可接受载体, 和/或一种或多种第二药物(second agents), 所述第二药物可相同或相互不同, 独立选自缓解疾病的抗风湿性药物(DMARDS)、非甾体类抗炎药(NSAIDS)、COX-2 抑制剂、COX-1 抑制剂、免疫抑制剂、生物效应调节剂(BRMs)、干扰素 $\beta 1a$ 、干扰素 $\beta 1b$ 、乙酸格拉默和其它抗炎药物。

除了的操作实施例中或其它标明的情况以外, 用于说明书和权利要求中的所有表示成分、反应条件等的量的数字在任何情况下都应被理解为被术语“约”修饰。

发明详述

在一个实施方案中, 本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受盐或溶剂合物, 其中式 I 中的多个部分如上所述。在式 I 化合物的另一实施方案中, A 由下面的式 A1-A5 之一表示:



在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A1 表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A2 表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A3 表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A4 表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A5 表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, B 由式 B1-B3 之一表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, B 由式 B1 表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, B 由式 B4-B7 之一表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, B 由式 B4 表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, B 由式 B5 表示。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L^1 为 $-C(R^7)_2$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-S(O_2)-$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L^2 为 $-C(R^7)_2$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O_2)-$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L^3 为 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)_2$ 或 $-S(O_2)-$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^1 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、其中每个所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基可为未取代的或独立被一个或多个可相同或不同的独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环烷基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的杂芳基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基和 $-OH$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^2 为 H、 $-OH$ 、卤素、 $-N(R^7)_2$ 、 CF_3 、烷氧基、烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_5) 环烷基或 $-CH_2-(C_3-C_5)$ 环烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^3 和 R^4 相同或不同, 且独立为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^5 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^6 为 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基或卤代烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^7 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^8 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, X 独立选自 H、卤素、烷基、卤代烷基、 (C_3-C_5) 环烷基、-OH、烷氧基、卤代烷氧基和-CN。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, B 由式 B1 表示, Y 为 $-(C(R^7)_2)_p-$, 且 p 为 1-3 的整数。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, B 由式 B1 表示, 且 Y 为 $-CH_2-$ 。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, B 由式 B4 表示, 且 $s=0$ 。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, B 由式 B5 表示, $s=2$ 且 Z 为 $-CH_2-$ 。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A1-A5 之一表示, 且 B 由式 B1-B3 表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, A 由式 A1-A5 之一表示, 且 B 由式 B4-B7 之一表示。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, L^1 、 L^2 和 L^3 各自独立为 $-S(O_2)-$ 或 $-CH_2-$ 。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^1 选自氟苯基、吡啶基、三氟甲氧基苯基和甲氧基苯基。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^2 为 H。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^3 和 R^4 为 H。

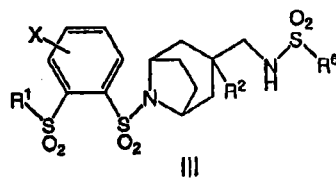
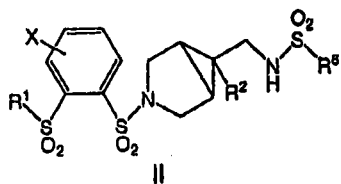
在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^3 和 R^4 与连接它们的碳一起形成羰基。

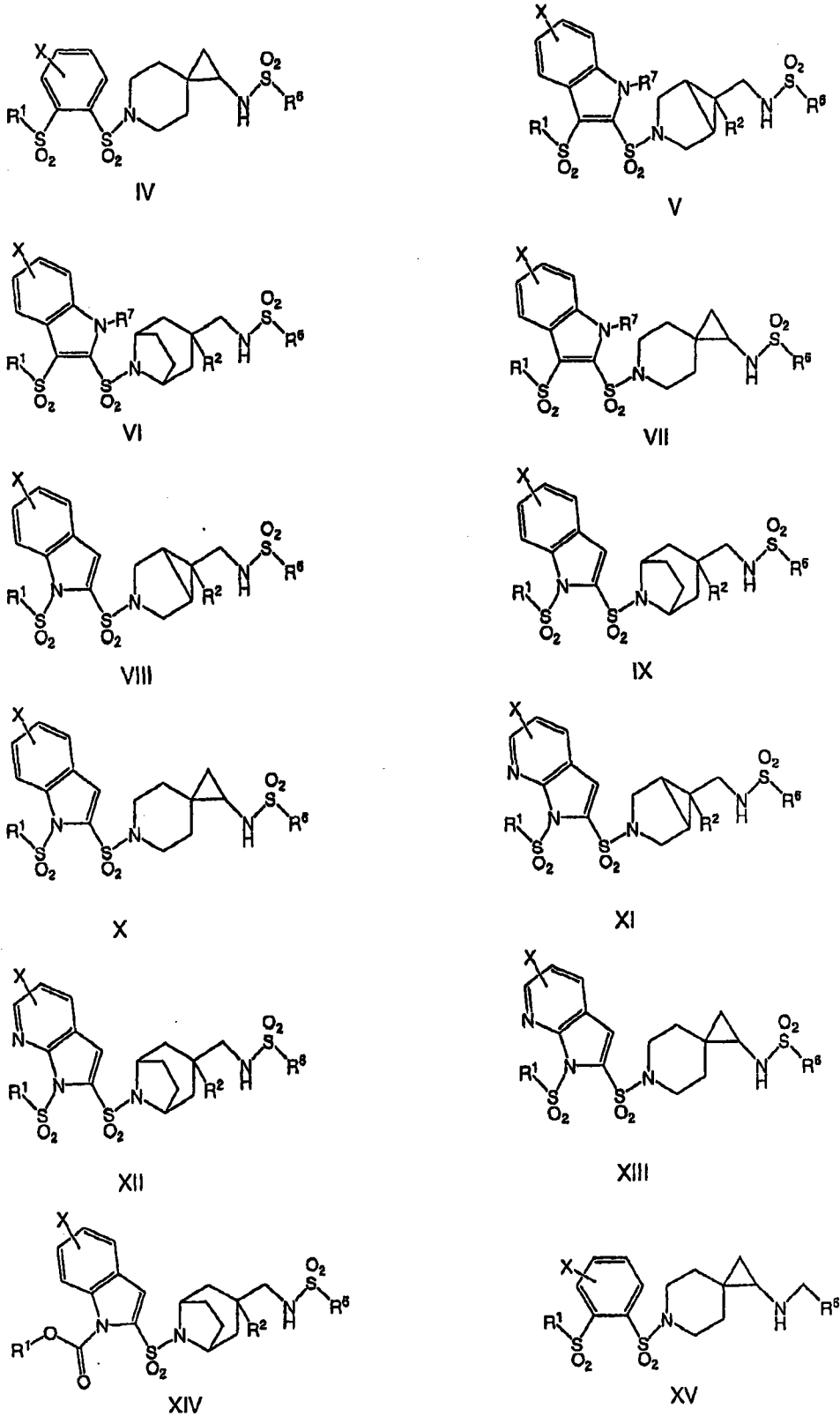
在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^5 为 H。

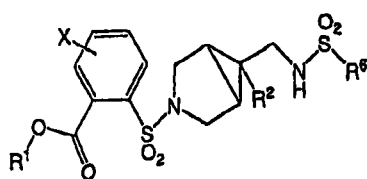
在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, R^6 选自 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和环丙基。

在式 I 化合物的一个另外的实施方案中, $m=1$, 且 X 选自 H、 $-CH_3$ 、2-丙基、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OCF_3$ 。

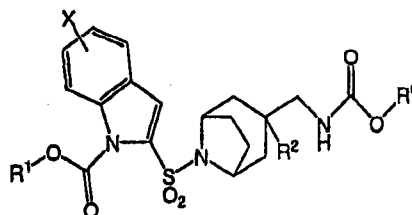
在式 I 化合物的又一实施方案中，本发明的化合物由 II-XIX 表示：



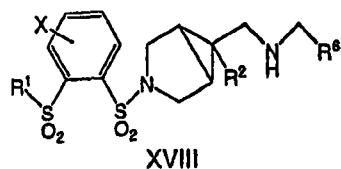




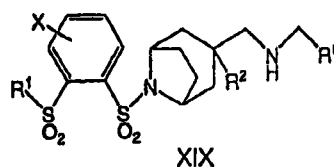
XVI



XVII



XVIII



XIX

其中在式 II-XIX 中, X 选自 H、F、Cl、Br、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-OH 和-CN;

R¹ 选自 2-氟苯基、2-吡啶基、4-甲氧基苯基和 4-三氟甲氧基苯基;

R² 为 H 或乙基; 和

R⁶ 选自甲基、三氟甲基和环丙基。

在再另外的实施方案中, 本发明提供了包含一种或多种式 I 化合物与一种或多种药学可接受载体的药用组合物。

在再另外的实施方案中, 本发明提供了本发明提供了包含一种或多种式 I 化合物与一种或多种第二药物及一种或多种药学可接受载体的药用组合物。

在再另外的实施方案中, 本发明提供了用一种或多种式 I 的化合物治疗癌症、炎症疾病、免疫调节疾病和/或呼吸系统疾病的方法。

下面的定义用于本文中, 或为熟练技术人员已知。除非另有说明, 下面的定义适用于整篇说明书和权利要求。化学名、通用名和化学结构可交换使用以描述相同的结构。除非另有说明, 不管这些术语是单独使用还是与其它术语联用, 这些定义都适用。因此, 例如定义"烷基"适用于"烷基", 同样也适用于"羟基烷基"、"卤代烷基"、"烷氧基"等的"烷基"部分。

除非另外得知、声明或显示出为相反的情况, 否则与主体结构连接的多术语取代基(合在一起表示单个部分的多术语)的连接点为通

过多术语的最后命名的术语相连。例如，环烷基烷基取代基为通过取代基后面的"烷基"部分与母体结构相连(如，环烷基-烷基-母体结构)。

"患者"包括人和动物。

"哺乳动物"是指人和其它哺乳类动物。

"烷基"是指单价脂肪族烃基团或基，其可被认为是由烷烃失去一个氢形成。烷基可为直链或支链的，链中可包含约 1-约 20 个碳原子。优选的烷基链中包含约 1-约 12 个碳原子。更优选的烷基链中包含约 1-约 6 个碳原子。

提到烷基时术语"支链的"是指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基与直链烷基相连。

"低级烷基"是指链中具有约 1-约 6 个碳原子的烷基。"低级烷基"可为直链或支链的。

术语"取代的烷基"是指可被一个或多个取代基取代的烷基，每个取代基可相同或不同，且每个取代基可独立选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、-OH、卤代烷氧基、烷氧基、环烷基、环烷基氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)N(R^7)_2$ 和 $-N(R^7)C(=N-CN)NHR^7$ ，其中" R^7 "如上述定义。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

"烯基"是指具有至少一个碳-碳双键的脂肪族不饱和烃基团或基，其可被认为是由烯烃失去一个氢形成。烯基可为直链或支链的，链中可包含 2-约 15 个碳原子。优选的烯基链中具有 2-约 12 个碳原子，更优选链中具有 2-约 6 个碳原子。

提到烯基时的术语"支链的"是指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基与直链烯基相连。

"炔基"是指具有至少一个碳-碳三键的非芳香性烃基团或基,其可被认为是由炔烃失去一个氢形成。炔基可为直链的或支链的,链中具有 2-约 15 个碳原子。优选的炔基链中具有 2-约 12 个碳原子,更优选链中具有 2-约 4 个碳原子。

提到炔基时的术语"支链的"是指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基与直链炔基相连。

"芳基"是指芳香性单环或多环基团,其可被认为是由芳香性单环或多环烃失去一个氢形成。芳基可在环中包含约 6-约 14 个碳原子,优选约 6-约 10 个碳原子。芳基可任选被一个或多个"环系取代基"取代,其可相同或不同,如下定义。合适的芳基的非限制性示例包括苯基和萘基。

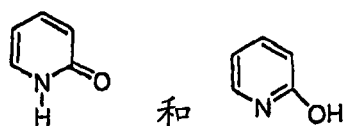
"环系"是指芳香性的、部分不饱和或完全饱和的环,其中所有的环原子为碳,或一个或多个环原子为不为碳的元素,如氮、氧和硫。环系可包含 3-约 14 个环原子,优选约 5-约 10 个环原子,更优选约 5-6 个环原子。环系可任选被一个或多个相同或不同的"环系取代基"取代。环系可包括本文所定义的环境基、杂环境基、芳基或杂芳基环,以及部分不饱和的环境基或杂环境基环(如,环己烯基、噻唑啉基等)。

"非芳香环系"是指任何上面定义的环境系,但不包括芳基或杂芳基环。

"杂芳基"是指芳香性单环或多环环系,其可被认为是用一个或多个不为碳的元素如氮、氧和硫除去和/或置换芳香性烃环上的碳原子而形成的。杂芳基可包含约 5-约 14 个环原子,优选约 5-约 10 个环原子,更优选约 5-约 6 个环原子。杂芳基可任选被一个或多个可相同或不同的如下定义的"环系取代基"取代。杂芳基根名称前的前缀"氮杂"、"氧杂"或"硫杂"分别是指至少一个环原子为氮、氧或硫。杂芳基上的氮原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物。合适的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、

异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、哒嗪基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噌啉基等。

应注意互变异构形式，如下面的部分：



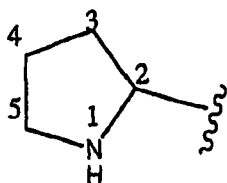
在本发明的某些实施方案中被认为是同等的。

"环烷基"是指非芳香性(即脂肪族的)单-或多环环系，环上包含约 3-约 10 个碳原子，优选约 5-约 10 个碳原子。优选的环烷基环包含约 5-约 7 个碳原子。环烷基可任选被可相同或不同的如下定义的一个或多个"环系取代基"取代。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1-萘烷基(decalinyl)、降冰片基(norbornyl)、金刚烷基(adamantyl)等。

"杂环烷基"是指非芳香性单环或多环环系，包含 3-约 10 个环原子，优选约 5-约 10 个环原子，其中环系上的一个或多个原子为不为碳的元素，例如氮、氧或硫。如果多于一个的环原子为不为碳的元素，则非碳环原子可相同或不同。但是，杂环烷基不包括环系中具有相邻氧和/或硫原子的环系。优选的杂环烷基环系包含约 5-约 6 个环原子。杂环烷基根名称前的前缀"氮杂"、"氧杂"或"硫杂"是指至少一个环原子分别为氮、氧或硫原子。杂环烷基环中的任何-NH-可为被保护形式，如-N(Boc)-、-N(CBz)-、-N(Tos)-基团等；这种被保护的-NH-基团也被认为是本发明的部分。杂环烷基可任选被一个或多

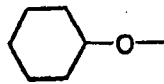
个可相同或不同的如上定义的"环系取代基"取代。杂环烷基上的氮或硫原子可任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环杂环烷基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧六环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等。

应注意在本发明的包含杂原子的环系中，在与 N、O 或 S 相邻的碳原子上没有羟基。此外，在与另外的杂原子相邻的碳原子上没有 N 或 S 基团。因此，例如，在下面的环中：



没有-OH 直接连在标记为 2 和 5 的碳上，且在 2 和 5 位的环原子不能为杂原子。

"环烷基氧基"是指如上定义的环境基通过醚氧与母体部分相

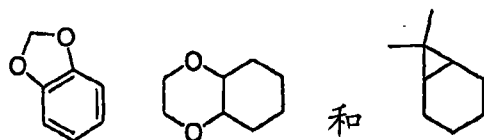
连。合适的环烷基氧基的非限制性实例为环己基氧基：.

类似地，杂环烷基氧基是指如上定义的杂环烷基通过醚氧与母体部分相连。

"卤素"或"卤代"是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素为氟、氯或溴，更优选为氟和氯。

"环系取代基"是指与芳香性或非芳香性环系相连的可被认为是如置换环系上的有效氢的取代基。环系可被一个或多个环系取代基取代。如果环系被两个或更多环系取代基取代，则所述环系取代基可相同或不同，各自独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基硫基

(alkylthio)、芳基硫基(arylthio)、杂芳基硫基(heteroarylthio)、芳烷基硫基(aralkylthio)、杂芳烷基硫基(heteroaralkylthio)、环烷基、杂环烷基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (烷基)、 L^1L^2N -、 L^1L^2N -烷基-、 $L^1L^2NC(O)$ -、 $L^1L^2NSO_2$ -和 $-SO_2NL^1L^2$ ，其中 L^1 和 L^2 可相同或不同，独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。"环系取代基"还可包括可被认为是同时置换环系上两个相邻碳原子上的两个氢(每个碳上一个氢)的单个部分。这样的部分的实例包括二氧甲叉基、乙二氧基、 $-C(CH_3)_2$ -等，其与环相连形成如下的结构：



"芳烷基"或"芳基烷基"是指其中芳基和烷基如前所述的芳基-烷基-基团。优选的芳基烷基包含被至少一个芳基取代的低级烷基。合适的芳基烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘甲基(naphthalenylmethyl)。通过烷基与母体部分相连。

"烷基芳基"是指其中烷基和芳基如前所述的烷基-芳基-基团。优选的烷基芳基包含被至少一个低级烷基取代的芳基。合适的烷基芳基的非限制性实例包括甲苯基。通过芳基与母体部分相连。

"杂芳烷基"或"杂芳基烷基"是指其中杂芳基和烷基如前所述的杂芳基-烷基-基团。优选的杂芳基烷基包含低级烷基。合适的杂芳基烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。杂芳基烷基通过其烷基部分与母体部分相连。

"杂芳基烯基"是指其中杂芳基和烯基如上所述的杂芳基-烯基-基团。杂芳基通过杂芳基烯基中的烯基部分与母体部分相连。

"杂芳基炔基"是指其中杂芳基和炔基如上所述的杂芳基-炔基-基团。杂芳基通过杂芳基炔基中的炔基部分与母体部分相连。

"烷基杂芳基"是指其中烷基和杂芳基如上所述的烷基-杂芳基-基团。烷基杂芳基的非限制性实例为甲基吡啶基。烷基部分通过烷基

杂芳基的杂芳基部分与母体部分相连。

"羟基烷基"是指其中烷基如上所定义的 HO-烷基-基团。优选的羟基烷基包含低级烷基。合适的羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和 2-羟基乙基。

"酰基"是指其中烷基和环烷基如前所述的 H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团。酰基通过羰基与母体部分相连。优选的酰基包含低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基(propanoyl)。

"芳酰基"是指其中芳基如前所述的芳基-C(O)-基团。芳酰基通过羰基与母体部分相连。合适的芳酰基的非限制性实例包括苯甲酰基和 1-萘甲酰基。

"烷氧基"是指其中烷基如前所述的烷基-O-基团。合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。烷氧基通过醚氧与母体部分相连。

"芳基氧基"是指其中芳基如前所述的芳基-O-基团。合适的芳基氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。芳基氧基通过醚氧与母体部分相连。

"芳烷基氧基"是指其中芳烷基如前所述的芳烷基-O-基团。合适的芳烷基氧基的非限制性实例包括苄基氧基和 1-或 2-萘甲氧基。芳烷基氧基通过醚氧与母体部分相连。

"烷基硫基"是指其中烷基如前所述的烷基-S-基团。合适的烷基硫基的非限制性实例包括甲基硫基和乙基硫基。烷基硫基通过硫与母体部分相连。

"芳基硫基"是指其中芳基如前所述的芳基-S-基团。合适的芳基硫基的非限制性实例包括苯基硫基和萘基硫基。芳基硫基通过硫与母体部分相连。

"芳烷基硫基"是指其中芳烷基如前所述的芳烷基-S-基团。合适的芳烷基硫基的非限制性实例为苄基硫基。芳烷基硫基通过硫与母

体部分相连。

"烷氧基羰基"是指烷基-O-C(O)-基团。合适的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。烷氧基羰基通过羰基与母体部分相连。

"芳基氧基羰基"是指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳基氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。芳基氧基羰基通过羰基与母体部分相连。

"芳烷氧基羰基"是指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷氧基羰基的非限制性实例为苄基氧基羰基。芳烷氧基羰基通过羰基与母体部分相连。

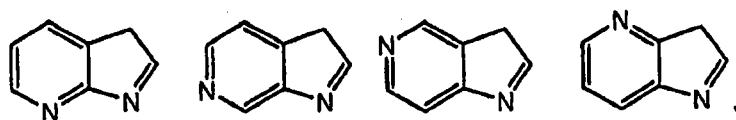
"烷基磺酰基"是指烷基-S(O₂)-基团。优选的烷基磺酰基为其中烷基包含低级烷基的基团。烷基磺酰基通过磺酰基与母体部分相连。

"芳基磺酰基"是指芳基-S(O₂)-基团。芳基磺酰基通过磺酰基与母体部分相连。

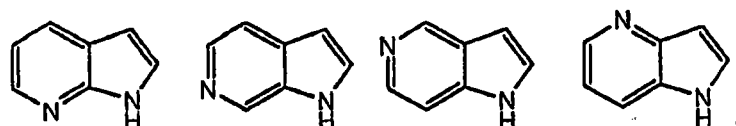
"卤素化烷基"或"卤代烷基"是指其中至少一个氢被卤素置换的烷基。

"杂烷基"是指包含 1-12 个碳原子的其中链中的至少一个碳原子被杂原子置换的直链或支链烷基链，其中所述杂原子独立选自氮、氧或硫。

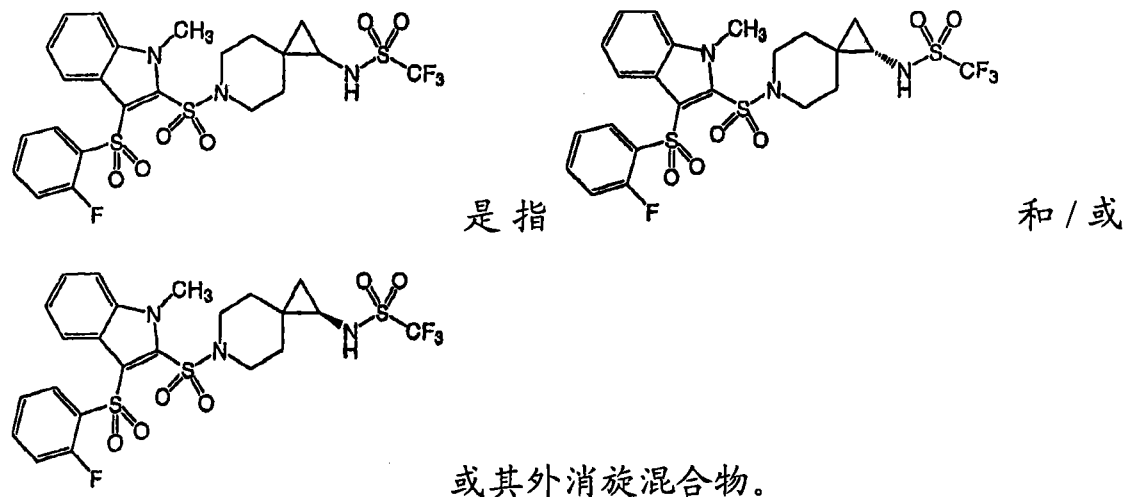
术语氮杂吲哚基是指其中苯环上的一个碳被氮置换的吲哚基如下面的非限制性实例所显示：



术语氮杂吲哚基还包括互变异构形式，如下面的非限制性实例所示：



当结构中未明确指出立体化学时,所述结构包括具有标明连接的所有立体化学构型(如,所有可能的对映异构体)以及这些立体异构体的混合物(如,外消旋混合物)。例如,



术语"取代的"是指指定原子或基团上连接的一个或多个氢被选自指定基团的基团置换,条件是不超过目前情况下指定原子或基团的正常效价,并且所述取代产生稳定的化合物。仅在所述联合产生稳定化合物的情况下,取代基和/或变量的联合才是允许的。"稳定化合物"或"稳定结构"是指化合物足够结实,以便能从反应混合物中分离出至有效纯度,并制成有效治疗药物。

术语"任选取代的"是指可以被特定基团、基或部分的取代,但不是必需的。

应注意在本文正文、实施方案、实施例和表格中的未满足效价的任何杂原子被假定具有足够的氢原子满足其效价。

当化合物中的官能团被称为"受保护的"时,这是指该基团以修饰的形式存在以防止该化合物在特定反应条件下在受保护的位点发生不必要的副反应。本领域普通技术人员会了解合适的保护基团,也可参考标准教科书如 T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis(1991), Wiley, New York, 在此通过引用将其全部结合到本文中。

除非另有说明,当任何变量(如,芳基、杂环、 R^7 等)在任何结

构或结构式中出现多于一次时，在每次出现时其定义独立于其在另外的每次出现时的定义。

本文所有的术语"组合物"包括包含任何特定量的任何特定成分的组合的产物，以及从任何特定量的任何特定成分的组合直接、间接形成的任何产物。

本发明化合物的前药和溶剂合物也包含在本文中。本文所用术语"前药"是指为药物前体的化合物，当给予患者时通过代谢或化学过程经历化学转化产生本发明的式 I 化合物或其盐和/或溶剂合物。在 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series 和 Bioreversible Carriers in Drug Design,(1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 中提供了有关前药的讨论，两者都通过引用结合到本文中。

"溶剂合物"是指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。该物理结合涉及各种程度的离子和共价结合，包括氢键。在某些例子中溶剂合物可被分离，如当一个或多个溶剂分子结合在晶状固体的晶格中时。"溶剂合物"包括溶液相和可被分离的溶剂合物。合适的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。"水合物"为其中溶剂分子为 H_2O 的溶剂合物。

除非另有说明，本文提到的本发明的式 I 化合物应理解为包括其前药和溶剂合物。

"有效量"或"治疗有效量"是指本发明的化合物和组合物的可有效调节(如抑制、激活或结合)CB₂ 受体并因此产生所需治疗、改善、抑制或预防效果的量。

本发明的化合物(如，下面的表 1 中示例的式 M-XIX 的化合物)可形成盐，这也包括在本发明的范围内。本文所用术语"盐"是指与无机和/或有机酸形成的酸性盐以及与无机和/或有机碱形成的碱性盐。此外，当本发明的式 I 化合物同时包含碱性部分如但不限于吡

啉基、吡啶基或咪唑基，和酸性部分如但不限于羧酸时，可形成两性离子("内盐")，其也包括在本文所用术语"盐"内。尽管其它盐同样有效，但优选药理学可接受(即无毒的、生理学可接受)盐。

可通过如将式 I 化合物与适当量如等当量的酸或碱在合适的介质如其中所述盐可沉淀出的介质中或在水性介质中反应，然后进行冻干来形成本发明式 I 化合物。

除非另有说明，本文提到本发明的式 I 化合物时，应被理解为包括其盐。

酸加成盐(即通过将本发明的式 I 化合物加入适当的酸而形成的盐)的实例包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、乙二酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(即甲苯磺酸盐)等。此外，如在 S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences*(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics*(1986) 33 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry*(1996), Academic Press, New York; 以及在橙皮书(Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)中都讨论了通常被认为适合从碱性药用化合物形成药理学有效盐的酸，这些文献在此全部通过引用结合到本文中。

碱性盐(即通过相本发明的式 I 化合物加入适当的碱而形成的盐)的实例包括铵盐、碱金属盐如钠、锂和钾盐，碱土金属盐如钙和镁盐，有机碱(如有机胺)的盐如二环己基胺、叔丁基胺，以及氨基酸的盐如精氨酸、赖氨酸等。碱性盐还可包括用烷基化试剂如低级烷基卤化物(如甲基、乙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(如二甲基、二乙基和二丁基硫酸酯)、长链卤化物(如癸基、十二烷基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(如苄基和

苯乙基溴化物)及其它将本发明的含碱性氮基团的式 I 化合物进行季胺化而形成的盐。

所有为药学可接受盐的这些酸盐和碱盐都包含在本发明的范围内,且为了本发明的目的,所有酸和碱盐都被认为与相应的化合物的游离形式为等同的。

式 I 化合物及其盐、溶剂合物和前药可以其互变异构形式(如酰胺或偕亚氨醚)存在。所有这些互变异构形式都是本发明的一部分。

式 I 化合物(包括本发明化合物的盐、溶剂合物和前药以及本发明化合物的前药的盐和溶剂合物)所有的异构体(如立体异构体、几何异构体、旋光异构体等),如在不同取代基上存在不对称碳原子而存在的异构体,包括对映异构形式(其甚至在没有不对称碳原子的情况下也可存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式都在本发明的范围内,还包括位置异构体(如 4-吡啶基和 3-吡啶基)。

式 I 化合物及式 I 化合物的盐、溶剂合物和前药的多晶型也包括在本发明内。

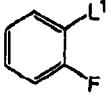
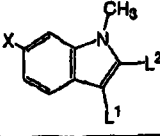
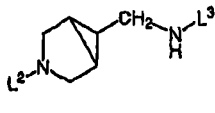
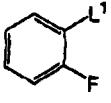
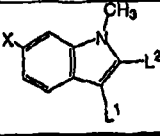
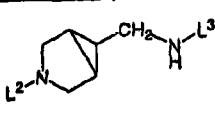
式 I 化合物的单个立体异构体可如,基本上没有其它异构体,或可包含两种或多种异构体的混合物。例如,本发明的化合物可为外消旋混合物或所选立体异构体的混合物形式。

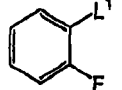
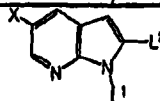
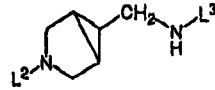
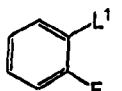
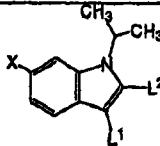
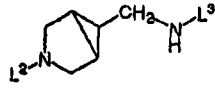
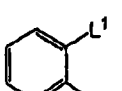
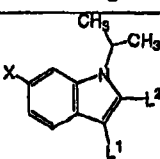
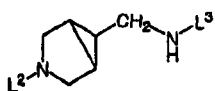
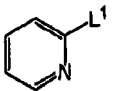
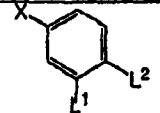
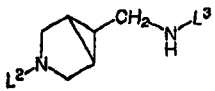
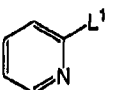
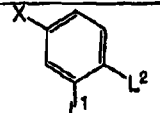
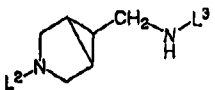
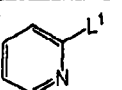
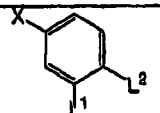
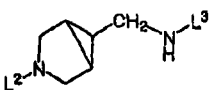
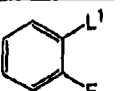
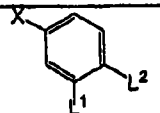
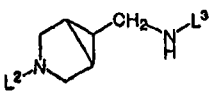
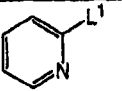
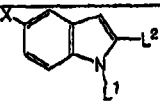
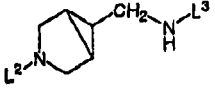
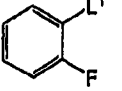
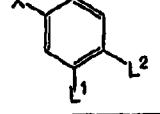
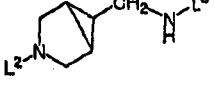
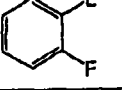
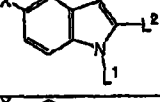
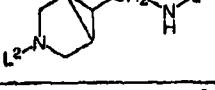
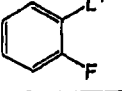
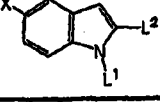
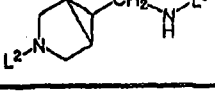
本发明化合物的手性中心可具有如 IUPAC 1974 推荐定义的 S 或 R 构型。术语"盐"、"溶剂合物" "前药"等的使用也同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋化合物或前药的盐、溶剂合物和前药。

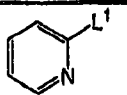
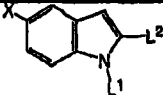
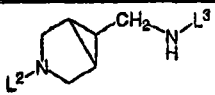
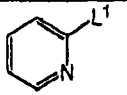
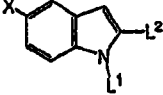
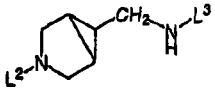
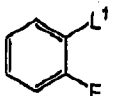
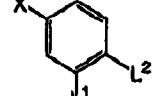
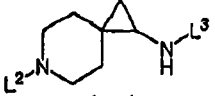
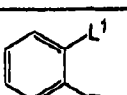
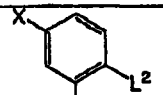
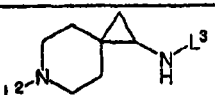
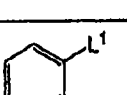
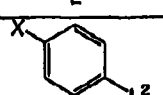
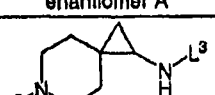
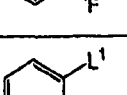
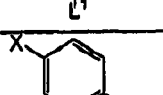
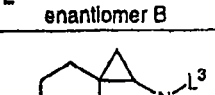
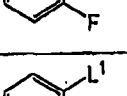
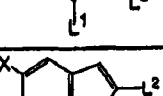
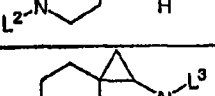
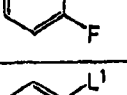
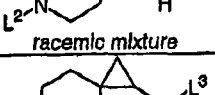
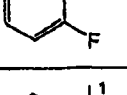
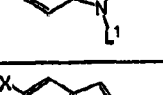
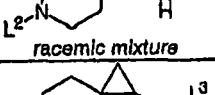
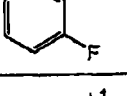
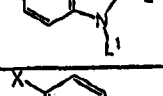
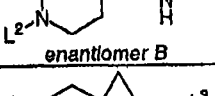
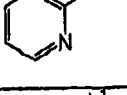
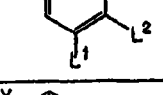
表 I 中列出了本发明的示例性化合物(和/或其药学可接受盐、溶剂合物或前药),对于式 I,表 I 列出了 R^1 、 R^6 、 $-A-X$ 、 $-B-N(R^5)-$ 和 X 。 R^5 为 H, $n=1$, $m=1$, L^2 为 $-S(O_2)-$ 。为了清楚,表 I 也列出了 A 和 B 部分的结构中的 $X-N(R^5)-$ 、 L^1 、 L^2 和 L^3

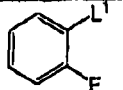
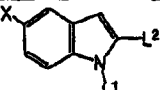
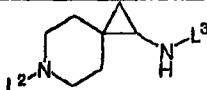
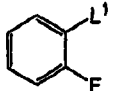
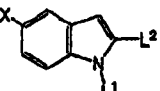
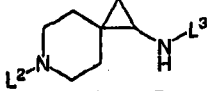
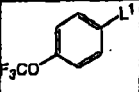
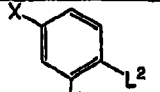
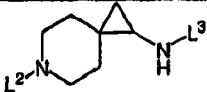
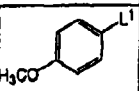
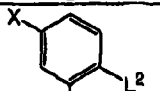
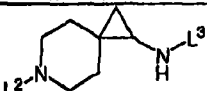
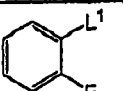
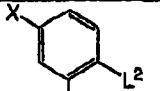
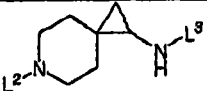
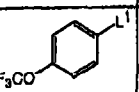
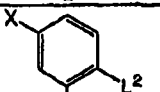
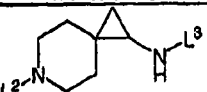
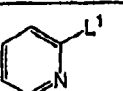
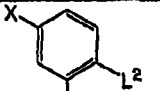
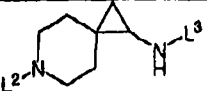
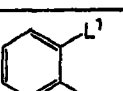
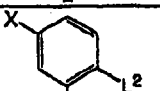
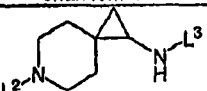
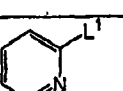
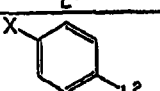
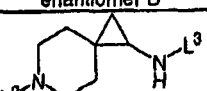
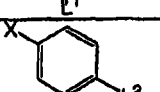
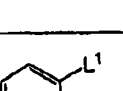
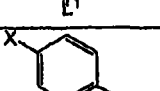
表 I

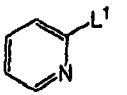
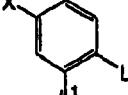
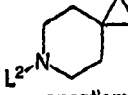
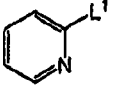
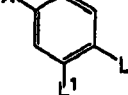
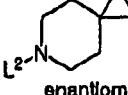
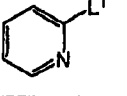
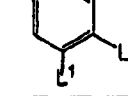
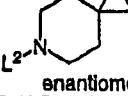
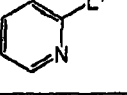
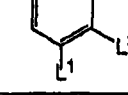
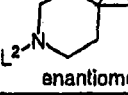
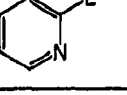
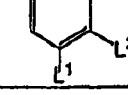
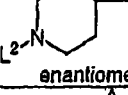
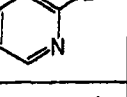
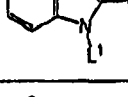
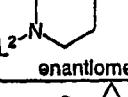
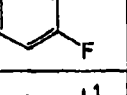
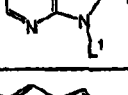
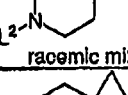
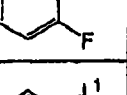
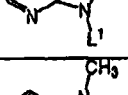
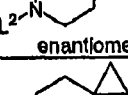
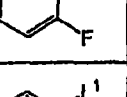
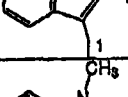
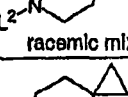
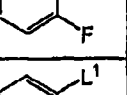
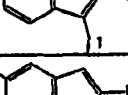
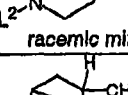
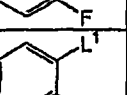
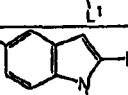
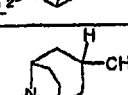
(下表中 enantiomer 指对映体, recemic mixture 指外消旋混合物)

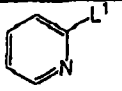
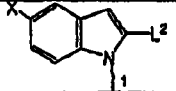
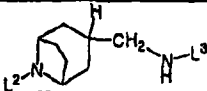
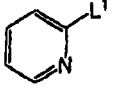
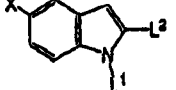
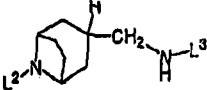
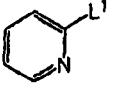
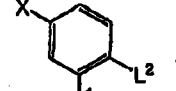
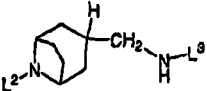
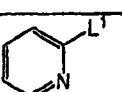
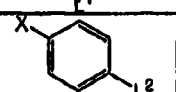
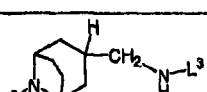
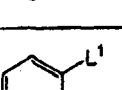
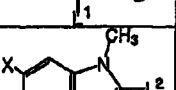
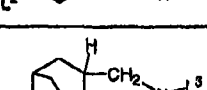
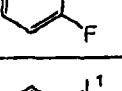
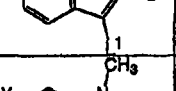
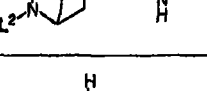
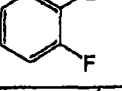
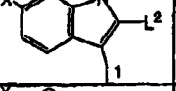
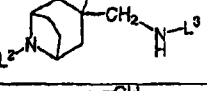
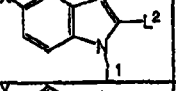
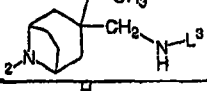
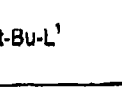
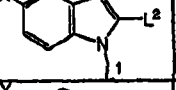
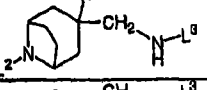
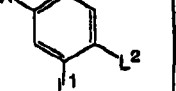
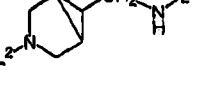
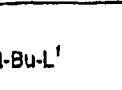
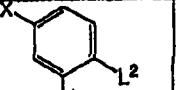
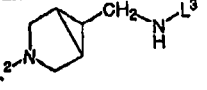
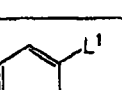
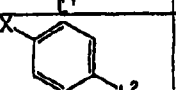
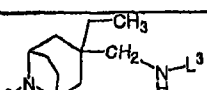
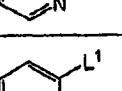
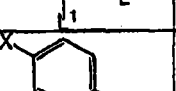
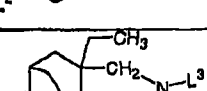
Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ 、 L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁶) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M+H
1		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			596.1
2		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			542.1

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ , L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁵) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
3		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			583.1
4		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			624.1
5		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			570.1
6		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			560.1
7		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			506.1
8		CF ₃	OCF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			610.1
9		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			523.1
10		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			511.1
11		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			677.1
12		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			582.1
13		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			528.1

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ 、 L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁵) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
14		CF ₃	CN	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			590.1
15		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			565.1
16		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	537.04
17		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer A	537.04
18		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	537.04
19		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			591.0
20		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	542.09
21		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	596.1
22		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	596.06
23		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	574.02
24		CH ₃	Br	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	620.1

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ , L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁵) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
25		CF ₃	Br	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	674.1
26		CF ₃	Br	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	674.1
27		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	657.0
28		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	603.03
29		CF ₃	CF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	625.04
30		CF ₃	CF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	681.03
31		CF ₃	CF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	608.04
32		CF ₃	OCF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	641.03
33		CF ₃	OCH ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	670.07
34		CF ₃	H ⁺	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	582.04
35		CF ₃	F	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	680.03

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ 、 L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁵) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
36		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	542.06
37			Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	546.1
38		CF ₃	OH	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	558.04
39		CF ₃	OCF ₃	-S(O ₂)-	-CH ₂ -		 enantiomer B	574.09
40		CF ₃	OCF ₃	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	624.04
41		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	579.06
42		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	597.1
43		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 enantiomer B	543.1
44		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	610.1
45		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-		 racemic mixture	556.1
46		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			610.1
47		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			556.1

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁶	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ , L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁶) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
48		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			593.1
49		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			539.1
50		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			588.1
51		CH ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			534.1
52		CH ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			570.1
53		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			624.2
54		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			638.2
55	t-Bu-L ¹	t-Bu	H	-OC(O)-	-C(O)O-			520.1
56		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-CH ₂ -			510.1
57	t-Bu-L ¹	CF ₃	Cl	-OC(O)-	-S(O ₂)-			519.1
58		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-CH ₂ -			566.1
59		CF ₃	Cl	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			616
60		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			

Cmpd	R ¹ (连接位点在 L ¹ 处)	R ⁵	X	L ¹	L ³	-A-X (连接位点在 L ¹ 、 L ² 和 X 处)	-B-N(R ⁵) (连接位点在 L ² 和 L ³ 处)	M + H
							enantiomer	
61		CF ₃	H	-S(O ₂)-	-S(O ₂)-			
62		t-Bu	H	-S(O ₂)-	-C(O)O-			

本发明包括上面列出的化合物的所有异构体(如对映异构体)和异构体的混合物(如, 外消旋混合物)。如可从起始原料的异构体混合物或通过制备异构体产物的反应条件来制备异构体混合物。可从异构体纯的起始原料或采用已知方法(如采用手性固定相的色谱法)通过从异构体混合物中分离出特定的异构体来制备特定的异构体。

本发明的一个方面涉及包含在药学可接受载体中的一种或多种本发明化合物(和/或其药学可接受盐、溶剂合物或前药)的药用组合物。本发明的药用组合物还可任选包含一种或多种其它治疗药物。

本发明的化合物可用做大麻素受体配体。因此, 本发明的另一方面涉及调节(抑制或激活)患者大麻素 CB₂ 受体的方法, 所述方法包括给予患者 CB₂ 受体-调节量的一种或多种本发明化合物。

本发明化合物可具有抗炎活性和/或免疫调节活性, 可有效用于治疗癌症、炎性疾病、免疫调节疾病或呼吸系统疾病。例如, 式 I 的一种或多种化合物可有效用于治疗各种医学病症, 包括皮肤 T 淋巴瘤、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、青光眼、糖尿病、脓毒症、休克、肉样瘤病、特发性肺纤维变性、支气管肺发育异常、视网膜疾病、硬皮病、骨质疏松症、肾缺血、心肌梗塞、脑卒中、脑缺血、肾炎、肝炎、肾小球肾炎、隐源性纤维化肺炎、银屑病、移植排斥、特应性皮炎、血管炎、变态反应、

季节性变应性鼻炎、节段性回肠炎、炎性肠病、可逆性气道梗阻、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)或支气管炎。应了解本发明的化合物可有效用于治疗所列的一种或多种疾病。

此外,本发明的化合物可与第二药物共给药或联合使用,所述第二药物如缓解疾病的抗风湿性药物(DMARDS)如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特、青霉胺(pencillinamine)、金盐、霉酚酸酯、环磷酰胺及其它类似药物。它们还可与一种或多种下列药物共给药或联合使用:非甾体类抗炎药(NSAIDS)如吡罗昔康、萘普生、吲哚美辛、布洛芬等;COX-2 选择性抑制剂如罗非考昔(其商品名为 Vioxx®(来自 Merck & Company, Whitehouse Station, NJ)) and 塞来考昔(其商品名为 Celebrex®(来自 Pfizer Inc., New York, New York)); COX-1 抑制剂如吡罗昔康(其商品名为 Feldene®(from Pfizer Inc., New York, New York)); 免疫抑制剂如类固醇类, 环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素、甲氨蝶呤等; 生物效应调节剂(BRMs)如依那西普(其商品名为 Enbrel®(来自 Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA))、英夫单抗(其商品名为 Remicade®(来自 Centocor, Inc., Malvern, PA))、IL-1 拮抗剂、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-黏附分子等; 及其它抗炎药物如 p38 激酶抑制剂、PDE4 抑制剂、TACE 抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、沙利度胺(其商品名为 Thalomid®(Celgene Corporation, Warren, NJ))和其它小分子致炎细胞因子产物抑制剂。本发明化合物可共给药或联合使用的其它药物包括 Anaprox®(即萘普生钠)、Arava®(即来氟米特)、Arthrotec®(即双氯芬酸和米索前列醇的组合)、Azulfidine®(即柳氮磺吡啶)、Aspirin®(即乙酰水杨酸)、Cataflam®(即双氯芬酸)、Celestone® Soluspan®(即醋酸倍他米松和倍他米松磷酸酯钠)、Clinoril®(即舒林酸)、Cortone Acetate®(即醋酸可的松)、Cuprimine®(即青霉胺)、Daypro®(即奥沙普秦)、Decadron®(即地塞米松)、Depen®(即青霉胺)、Depo-Medrol®(即醋酸甲泼尼龙)、Disalcid®(即双水杨酯)、Dolobid®(即二氟尼柳)、Naprosyn®(即萘普

生)、Gengraf®(即环孢霉素)、Hydrocortone®(即氢化可的松)、Imuran®(即硫唑嘌呤)、Indocin®(即吲哚美辛)、Lodine®(即依托度酸)、Motrin®(即布洛芬)、Myochrysine®(即硫代苹果酸金钠)、Nalfon®(即苯氧苯丙酸钙)、Naprelan®(即萘普生钠)、Neoral®(即环孢霉素)、Orudis®(即酮洛芬)、Oruvail®(即酮洛芬)、Pediapred®(即泼尼松龙)、Plaquenil®(即羟氯喹)、Prelone®(即泼尼松龙)、Relafen®(即萘丁美酮)、Solu-Medrol®(即甲泼尼龙琥珀酸钠)、Tolectin®(即托美丁钠)、Trilisate®(即三水杨酸胆碱镁)和Volataren®(即双氯芬酸)。这些包括上面命名药物的任何制剂。

再另外,本发明化合物可与 H1 拮抗剂共给药或联合使用治疗季节性变应性鼻炎和/或哮喘合适的 H1 拮抗剂可为,如 Claritin®(即氯雷他定)、Clarinox®(即地氯雷他定)、Allegra®(即盐酸非索那定)或 Zyrtec®(即盐酸西替利嗪)。

在另一方面,本发明提供了治疗类风湿性关节炎的方法。所述方法包括联合给予本发明化合物与选自下面种类的化合物: COX-2 抑制剂如 Celebrex®或 Vioxx®; COX-1 抑制剂如 Feldene®(即吡罗昔康); 免疫抑制剂如甲氨蝶呤或环孢霉素; 甾体类化合物如 β -倍他米松; 抗-TNF- α 化合物, 如 Enbrel®或 Remicade®; PDE IV 抑制剂及其它种类的用于治疗类风湿性关节炎的化合物。

此外,本发明提供了治疗类风湿性关节炎的药用组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明化合物与选自下面种类的化合物: COX-2 抑制剂、COX-1 抑制剂、免疫抑制剂、甾体类化合物、抗-TNF- α 化合物及其它种类的用于治疗类风湿性关节炎的化合物,以及药学可接受载体。

在另外的方面,本发明提供了治疗多发性硬化症的方法,所述方法包括联合给予本发明的化合物与选自下列的化合物: Avonex®(即干扰素 β -1a)、Betaseron®(即干扰素 β -1 b)、Copaxone®(即乙酸格拉默)或其它用于治疗多发性硬化症的化合物。

此外,本发明还提供了治疗多发性硬化症的组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明化合物与选自 vonex®、Betaseron®、Copaxone®的化合物,或其它用于治疗多发性硬化症的化合物,以及药学可接受载体。

在又另一方面,本发明提供了治疗银屑病的方法,所述方法包括联合给予本发明的化合物与选自免疫抑制剂、甾体类化合物和抗-TNF- α 化合物的化合物。在一个方面,所述免疫抑制剂为甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶或环孢霉素,所述甾体类化合物为 β -倍他米松,所述抗-TNF- α 化合物为 Enbrel®或 Remicade®。

另外,本发明涉及治疗银屑病的药用组合物,所述组合物包括有效量的本发明化合物与选自免疫抑制剂(如,甲氨蝶呤、来氟米特或环孢霉素)、甾体类化合物(如, β -methasone)和抗-TNF- α 化合物(如,Enbrel®或 Remicade®)的化合物,以及药学可接受载体。

如上所述,本发明提供了包含本一种或多种本发明化合物和药学可接受载体的药用组合物。本发明的化合物可以本领域熟练技术人员已知的任何常规剂型给药。可通过采用常规药学可接受赋形剂和添加剂和常规技术来制备包含本发明化合物的组合物(如,式 M-XIX 的一种或多种化合物和/或其药学可接受盐、溶剂合物或前药,任选与一种或多种药学可接受载体、赋形剂、添加剂等混合)。所述药学可接受赋形剂和添加剂包括无毒的可配伍充填剂、粘合剂、崩解剂缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、调味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。

所有给药途径包括但不限于胃肠外、经皮、皮下、肌肉、舌下、吸入、直肠和局部给药。因此,合适的给药单位形式包括口服形式如片剂、胶囊、散剂、扁囊剂、颗粒剂和溶液剂或混悬剂,舌下和口腔含化形式给药,烟雾剂、埋植剂、皮下、肌肉、静脉、鼻内、眼内、皮下或直肠给药形式。

当固体组合物被制备为片剂时,可向微粒化或非微粒化的本发

明化合物中加入湿润剂如月桂基硫酸钠，与药用载体如二氧化硅、明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、阿拉伯胶等混合。可用蔗糖、各种聚合物或其它合适的物质对片剂进行包衣。可对片剂进行处理以使其具有延长的或延迟的活性，以便连续释放预定的量的有效成分或以预定的时间间隔释放，如通过采用离子树脂等。

可通过将本发明的一种或多种化合物与稀释剂如甘油或甘油酯混合，再将所得混合物装入软或硬胶囊来获得胶囊形式的制剂。

糖浆剂或酏剂形式的制剂可包含一种或多种本发明的化合物和其它成分如甜味剂、如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯作为防腐剂、调味剂和适当的颜色。

水可分散散剂和颗粒剂可包含一种或多种本发明的化合物与如分散剂、湿润剂或悬浮剂如聚乙烯吡咯烷酮，以及甜味剂和/或其它调味剂。

用于直肠给药的栓剂可包含一种或多种本发明的化合物与如，在直肠温度可熔化的粘合剂如可可脂或聚乙二醇

可用包含一种或多种本发明化合物和药理学可配伍分散剂和/或增溶剂如丙二醇和聚乙二醇的水制混悬液、等渗盐水溶液或无菌和注射液进行胃肠外、鼻内或眼内给药

因此，为了制备一种或多种本发明化合物的用于静脉注射的水溶液剂，可采用共溶剂如醇类如乙醇或乙二醇或聚乙二醇或丙二醇和亲水性表面活性剂如 Tween®80。可通过将一种或多种本发明化合物用甘油三酸酯或甘油酯增溶来制备肌肉注射的油性溶液剂。

可通过将一种或多种本发明的化合物掺入乳膏、软膏或凝胶来制备局部给药制剂。

可通过采用包含一种或多种本发明化合物和适当溶剂的多层贴剂或带有贮器的贴剂进行经皮给药。

可通过包含一种或多种本发明化合物和去水山梨醇三油酸酯或油酸与三氯氟甲烷、二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或任何其它生物学

可配伍推进剂的烟雾剂来进行吸入给药。或者，吸入系统还可包含任选与粉末形式的赋形剂结合的一种或多种本发明的化合物。

本发明的化合物还可任选与一种或多种载体或添加剂被制成微囊或微球，如脂质体。

为了治疗慢性病，本发明的一种或多种化合物可从埋植剂给药，其可提供本发明化合物的延长释放。包含本发明化合物的组合物还可被制成油性混悬液或在等渗介质质的微球混悬液形式。

本发明化合物调节患者大麻素 CB₂ 受体和/或治疗上述疾病或病症的日剂量为约 0.001-约 100 mg/kg 体重每天，优选为约 0.001-约 10 mg/kg。因此，对于 70 kg 的平均体重，剂量水平为约 0.1-约 700 mg 药物每天，单次剂量或 2-4 分份剂量。多年生，确切的剂量由主治临床医生根据所有化合物的药效、患者的年龄、体重、病症和反应来确定。

本发明化合物可与如上所述的缓解疾病的抗风湿药物、H1 拮抗剂、有效治疗多发性硬化症的化合物和/或有效治疗银屑病的化合物联合使用。这些药物的给药方法和剂量可参照 Physicians Desk Reference(PDR)中的已批准药物的产品信息表中所列的方案与本领域中众所周知的治疗方案。

本领域中熟练技术人员应了解和本发明化合物联合应用的其它活性药物的给药可根据所治疗的疾病和所述药物对该疾病的药效而不同。同样，按照熟练临床医生的知识，考虑到所给药物对患者的疗效以及考虑到疾病对所给药物的反应，可采用不同的治疗方案(如给药剂量和时间)。

实施例

下面的实施例示例了本发明一些化合物的制备，但不应被解释为对本发明公开的限制。本领域中熟练技术人员会明白可替代的机制途径和类似结构。

在程序和方案中使用了下面的缩写：水的(aq.)、无水的(anhyd)、

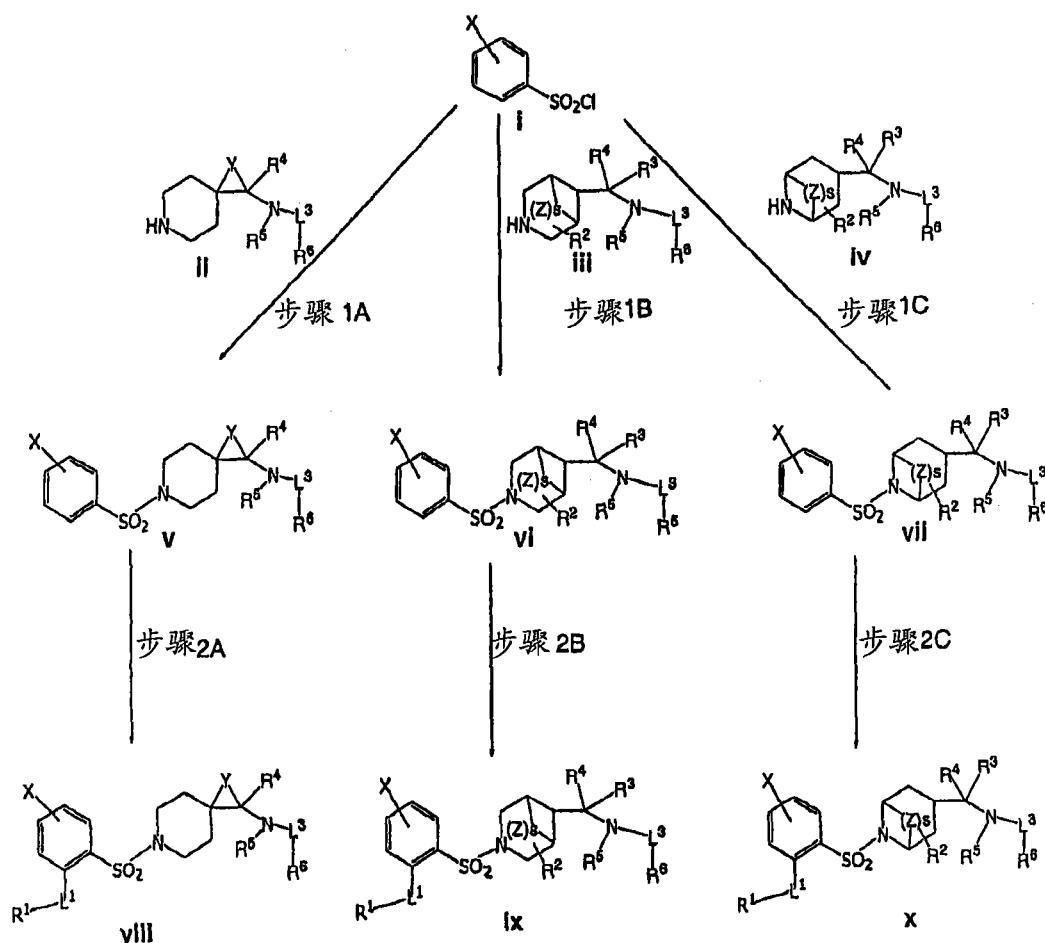
正丁基(n-Bu)、正丁基锂(n-BuLi)、浓缩的(conc.)、天(d)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI)、二甲基甲酰胺(DMF)、乙醇(EtOH)、乙基(Et)、乙酸乙酯(EtOAc)、小时(h)、离去基团(LG)、羟基苯并三唑(HOBT)、间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、二异丙基胺锂(LDA)、甲磺酰氯(MsCl)、甲醇(MeOH)、分钟(min)、甲基(Me)、甲基锂(MeLi)、摩尔(摩尔/L, M)、N-氯琥珀酰亚胺(NCS)、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、当量(N)、磅/平方英寸(psi)、制备薄层色谱(PTLC)、室温(rt)、饱和氯化钠溶液(盐水)、硅胶色谱法(sgc)、2-(叔丁氧基羰基氧基亚氨基)-2-苯基乙腈(BOC-ON)、叔丁氧基羰基(BOC)、三氟乙酸酐(TFAA)、三氟乙酸(TFA)、三氟甲磺酸酐(TF₂O)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)和四氢呋喃(THF)。在典型的后处理程序中,反应混合物用合适的溶剂如 EtOAc、Et₂O 或 CH₂Cl₂ 稀释,用适当的酸性、碱性或中性水溶液洗涤。分离有机溶液,用适当的干燥剂如 MgSO₄ 或 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发除去溶剂。

通用方案 1

可通过下面通用方案 1 中所示的通用方法制备其中 A 部分具有 A1 结构, L² 部分为 -S(O₂)-, L¹ 部分为 -S(O₂)-、-C(O)-或 -CH₂-, 且 B 部分具有 B1、B2 或 B3 结构的式 I 化合物。

通用方案 1

A = A1; L² = SO₂; L¹ = SO₂、CO、CH₂; B = B1、B2、B3



通用方案 1 的描述

在步骤 1A、1B 和 1C 中，式 ii、iii 和 iv 的环状胺分别与合适的碱如三乙基胺或二异丙基乙基胺在有机溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中反应。然后加入式 I 的芳基磺酰氯得到相应的磺酰胺 v、vi 和 vii。该反应可在低温下进行，如 -150°C - 0°C 。

在步骤 2A、2B 和 2C 中，将式 v、vi 和 vii 的化合物溶于合适的溶剂如 THF 或 DME 中，然后将其与合适的碱如 n-BuLi 在低温如 -110°C - 78°C 下反应。所得阴离子可用合适的亲电子试剂如烷基氯(如提供其中 L^1 为 $-\text{CH}_2-$ 的产物)、酰氯(如提供其中 L^1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 的产物)、醛(如提供其中 L^1 为 $-\text{CH}_2-$ 的产物)、磺酰氯(如提供其中 L^1 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 的产物)或二硫化物(如提供其中 L^1 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 的产物)处理，得到产物 viii、ix 和 x。

可通过选择适当的在 L^3 具有所需官能度的式 ii、iii 或 iv 的环状

胺将所需官能团 L^3 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这些环状胺的方法。或者可采用众所周知的脱保护程序通过用不同的、所需的- L^3R^6 部分置换 viii、ix 或 x 中的- L^3R^6 部分来获得所需的- L^3R^6 部分。

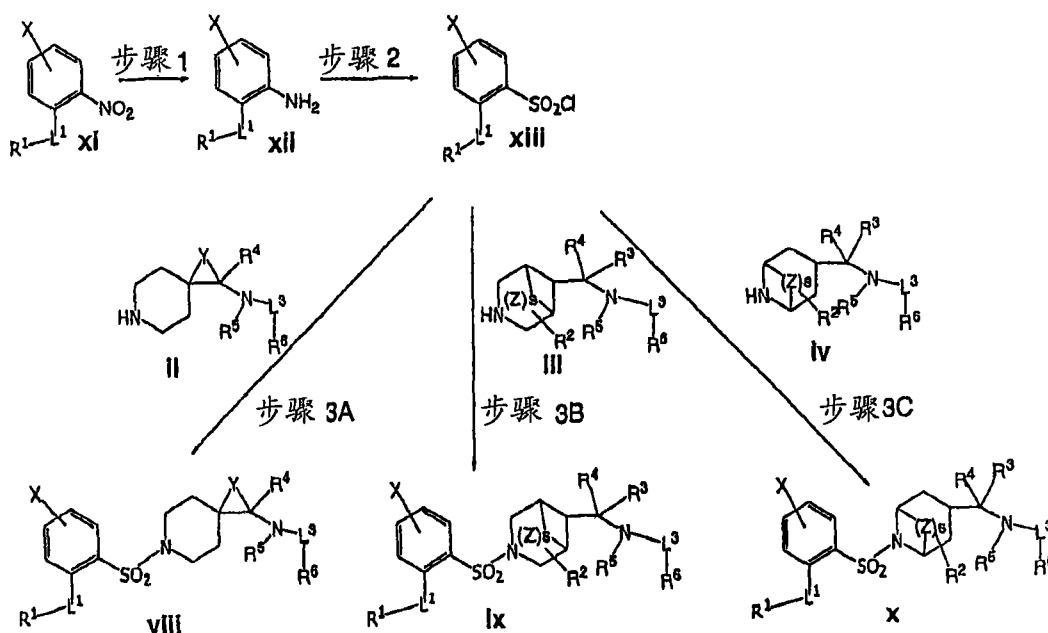
通用方案 1A

或者, 可用其它方法如下面的通用方案 1A 中的方法来制备化合物 viii、ix 和 x:

通用方案 1A

$A = A1$; $L^2 = -S(O_2)-$; $L^1 = -S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$; $B = B1$ 、 $B2$ 、

$B3$ 的式 I 化合物



通用方案 1A 的描述

在步骤 1 中, 将硝基化合物 xi 用还原剂如 $SnCl_2$ 或 Zn , 在包含酸(如 HCl)的醇类溶剂中还原, 形成氨基化合物 xii。在步骤 2 中, 可将所述氨基化合物 xii 溶于酸混合物(如乙酸和 HCl 的 1:1 混合物)中, 然后冷却(如至 $0^\circ C$)。然后可向冷却的溶液中缓慢加入 $NaNO_2$ 水溶液。将所得溶液搅拌 0.5-1 h, 然后倒入冷却的在 $CuCl$ 存在下用 SO_2 气体饱和的乙酸溶液中, 得到磺酰氯 xiii。

在步骤 3A、3B 和 3C 中，将式 ii、iii 和 iv 的胺分别与碱如三乙基胺或二异丙基乙基胺在有机溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中反应。然后加入式 xiii 的芳基磺酰氯(如，在-15℃-0℃的温度下)，得到相应的磺酰胺 viii、ix 和 x。

可通过在 L^1 具有所需官能度的适当的硝基化合物 xi 的制备将所需官能团 L^1 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这种硝基化合物的方法。

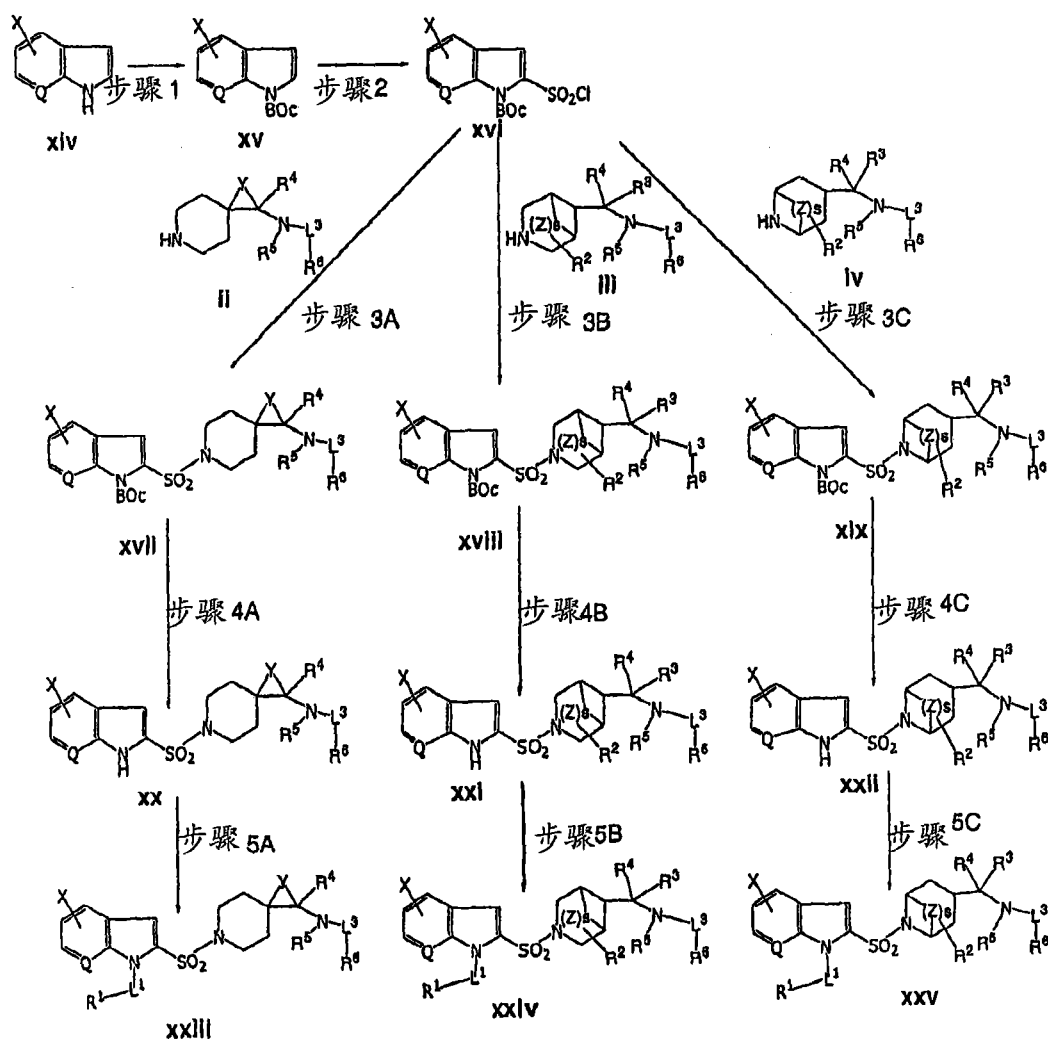
可通过选择在 L^3 具有所需官能度的适当的式 ii、iii 或 iv 的环状胺将所需的官能团 L^3 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这种环状胺的方法。或者，可采用众所周知的脱保护程序通过用不同的、所需的- L^3R^6 部分置换 viii、ix 或 x 中的- L^3R^6 部分来获得所需的- L^3R^6 部分。

通用方案 2

其中 A 具有 A2 或 A4(其中 Q 为=CH-或=N-)结构， L^1 部分为- $S(O_2)$ -、-C(O)-或- CH_2 -， L^2 部分为- SO_2 -，且 B 具有 B1、B2 或 B3 结构的式 I 化合物，可通过下面的通用方案 2 中所示的通用方法制备。

通用方案 2

对于 A = A2、A4; Q 为=CH-或=N-; L^2 = - $S(O_2)$ -; L^1 = - $S(O_2)$ -、-C(O)-、- CH_2 -; B = B1、B2、B3 的式 I 化合物



通用方案 2 的描述

在步骤 1 中, 将 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 溶于合适的惰性溶剂如 THF、二氯甲烷或二氯甲烷(dichloromethane)中, 与式 xiv 的化合物反应得到化合物 xv。

在步骤 2 中, 将化合物 xv 溶于溶剂如 THF 或 DME 中, 然后与碱如 n-BuLi(如, 在 -110°C -- -78°C 的反应温度下)反应。将所得阴离子用 SO_2 气体处理 1 - 2 h, 然后升至室温。除去溶剂, 将残留物再溶于溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中, 然后用 N-氯琥珀酰亚胺处理, 得到磺酰氯 xvi。

在步骤 3A、3B 和 3C 中, 将式 ii、iii 和 iv 的胺分别与碱如三乙基胺或二异丙基乙基胺在有机溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中反应。然后加入磺酰氯 xvi(如, 在 -15°C - 0°C 的反应温度下), 得到相应

的 N-Boc 保护的磺酰胺 xvii、xviii 和 xix。

在步骤 4A、4B 和 4C 中，将 N-Boc 保护的磺酰胺 xvii、xviii 和 xix 溶于溶剂如二氧六环或 THF 中，然后用碱如 LiOH 处理，分别得到相应的脱保护衍生物 xx、xxi 和 xxii。

在步骤 5A、5B 和 5C，化合物 xx、xxi 和 xxii 溶于溶剂如 DMF 或 DMSO 中，然后连续用碱如 CsCO_3 处理，然后与合适的亲电子试剂如烷基或芳基磺酰氯(如，提供其中 L^1 为 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 的产物)、烷基或芳基酰氯(如，提供其中 L^1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 的产物)或烷基卤化物(如，提供其中 L^1 为 $-\text{CH}_2-$ 的产物)反应，得到产物 xxiii、xxiv 和 XXV。

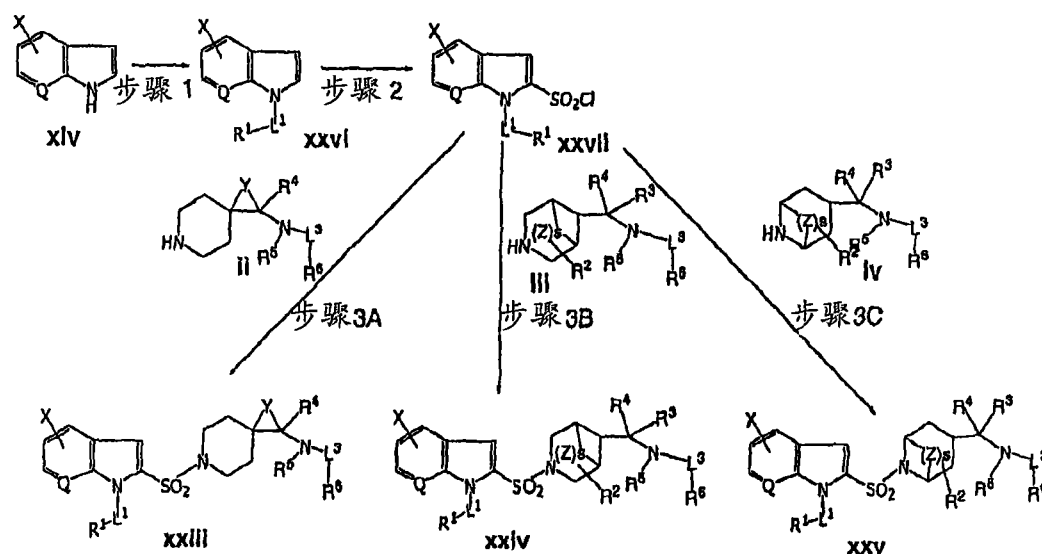
可通过选择在 L^3 具有所需官能度的适当的式 ii、iii 或 iv 的环状胺将所需的官能团 L^3 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这种环状胺的方法。或者，可采用众所周知的脱保护程序通过用不同的、所需的 $-\text{L}^3\text{R}^6$ 部分置换 viii、ix 或 x 中的 $-\text{L}^3\text{R}^6$ 部分来获得所需的 $-\text{L}^3\text{R}^6$ 部分。

通用方案 2A

或者，化合物 xxiii、xxiv 和 xxv 可由其它方法制备，如按照下面的通用方案 2A 制备。

通用方案 2A

对于 $\text{A} = \text{A2}、\text{A4}$ ； Q 为 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{N}-$ ； $\text{L}^2 = -\text{S}(\text{O}_2)-$ ； $\text{L}^1 = -\text{S}(\text{O}_2)-、-\text{C}(\text{O})-、-\text{CH}_2-$ ； $\text{B} = \text{B1}、\text{B2}、\text{B3}$ (备择路线)的式 I 化合物



通用方案 2A 的描述

在步骤 1 中, 将吲哚(或氮杂吲哚)衍生物 xiv 溶于溶剂如甲苯、苯或二甲苯中, 然后用碱如 NaOH 或 KOH 水溶液和催化量的相转移催化剂如 Aliquat®(即甲基三辛酰基氯化铵)或苄基三乙基溴化铵处理。然后将所得溶液用合适的由式 R^1L^1-LG 表示的亲电子试剂处理, 其中 LG 表示离去基团如氯化物、溴化物、氟化物或甲磺酸酯, 得到化合物 xxvi。通过选自合适的亲电子试剂, 可导入所需的 L^1 (如, $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 等)基团。

在步骤 2 中, 将化合物 xxvi 溶于溶剂如 THF 或 DME 中, 然后与碱如 n-BuLi(如, 在 -110°C -- -78°C 的反应温度下)反应。然后将所得阴离子用 SO_2 气体处理 1-2 h, 升至室温。除去溶剂, 将残留物再溶于溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中, 然后用 N-氯琥珀酰亚胺处理, 得到磺酰氯 xxvii。

在步骤 3A、3B 和 3C 中, 将式 ii、iii 和 iv 的胺分别与碱如三乙基胺或二异丙基乙基胺在有机溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中混合。然后加入磺酰氯 xxvii, 得到相应的磺酰胺 xxiii、xxiv 和 xxv(如, 在 -15°C - 0°C 的反应温度下)。

可通过选择在 L^3 具有所需官能度的适当的式 ii、iii 或 iv 的环状

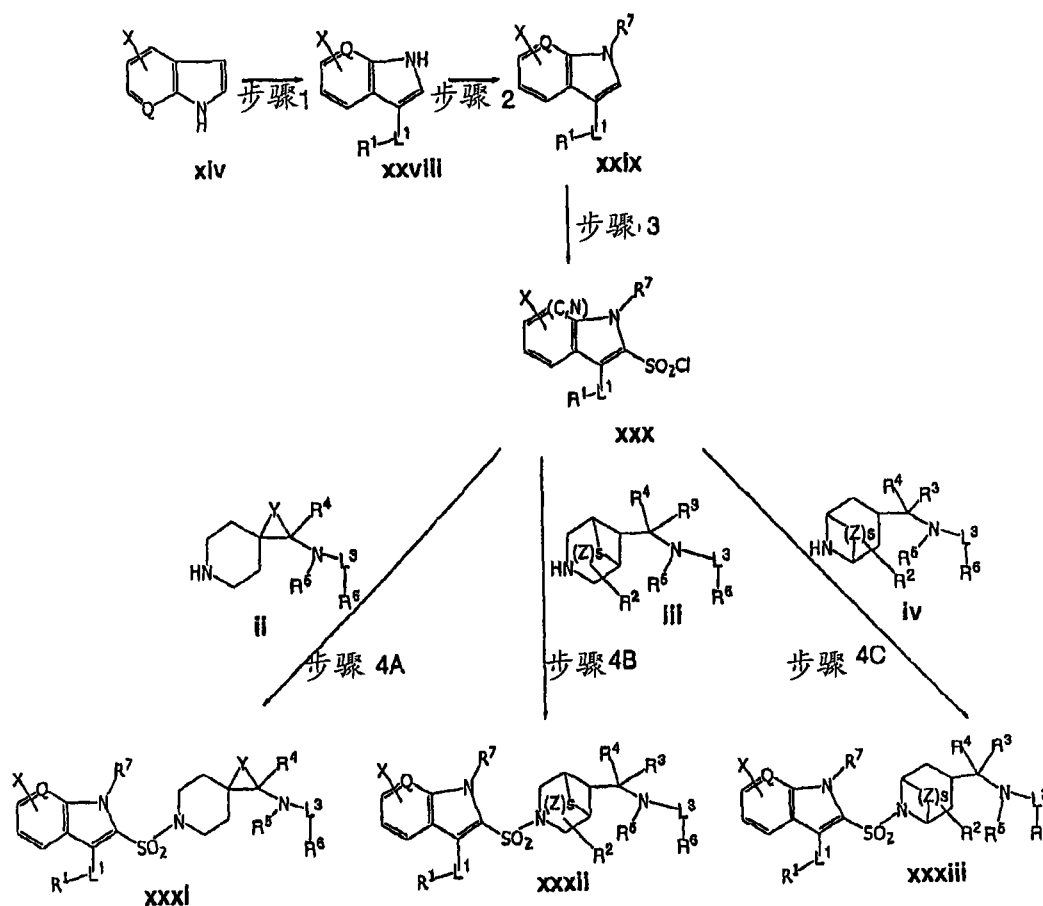
胺将所需的官能团 L^3 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这种环状胺的方法。或者,可采用众所周知的脱保护程序通过用不同的、所需的- L^3R^6 部分置换 viii、ix 或 x 中的- L^3R^6 部分来获得所需的- L^3R^6 部分。

通用方案 3

其中 A 部分具有 A3 或 A5(其中 Q 为=CH-或=N-)结构, L^1 为- $S(O_2)$ -、- $C(O)$ -或- CH_2 -, L^2 部分为- SO_2 -且 B 部分具有 B1、B2 或 B3 结构的式 I 化合物可通过下面的通用方案 3 中所示的通用方法制备。

通用方案 3

对于 A = A3、A5; Q 为=CH-或=N-; L^2 = - $S(O_2)$ -; L^1 = - $S(O_2)$ -、- $C(O)$ -、- CH_2 -; B = B1、B2、B3 的式 I 化合物



通用方案 3 的描述

在步骤 1 中,将吲哚(或氮杂吲哚)衍生物 xiv 溶于溶剂如 DMF 中,用碱如 NaH、KH 或 CaH_2 处理。然后将所得溶液用合适的由式

R^1-L^1-LG 表示的亲电子试剂处理, 其中 LG 表示离去基团如氯化物、溴化物或硫醇酯, 得到 xxviii(如, 在 -15°C - 0°C 的温度下)。通过选择适当的亲电子试剂, 可导入所需的 L^1 (如, $-S(O_2)-$, $-C(O)-$, $-CH_2-$ 等) 基团。

在步骤 2 中, 将化合物 xxviii 溶于溶剂如 DMF 或甲苯中, 然后用碱如 NaH 、 KH 或 CaH_2 处理。将所得溶液用由式 R^7-LG 表示的合适的亲电子试剂处理, 其中 LG 表示离去基团如氯化物、溴化物或甲磺酸酯, 得到化合物 xxix(如, 在 -15°C - 0°C 的温度下)。

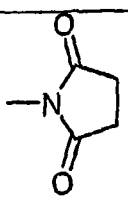
在步骤 3 中, 将化合物 xxix 溶于溶剂如 THF 或 DME 中, 然后与碱如 $n\text{-BuLi}$ (如, 在 -110°C -- -78°C 反应温度下)反应。将所得阴离子用 SO_2 气体处理 1-2 h, 然后升至室温。除去溶剂, 将残留物再溶于溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中, 然后用 N -氯琥珀酰亚胺处理, 得到磺酰氯 XXX。

在步骤 4A、4B 和 4C 中, 将式 ii、iii 和 iv 的胺分别与碱如三乙基胺或二异丙基乙基胺在有机溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中反应。然后加入磺酰氯 xxx, 得到相应的磺酰胺 xxxi、xxxii 和 xxxiii(如, 在 -15°C - 0°C 的反应温度下)。

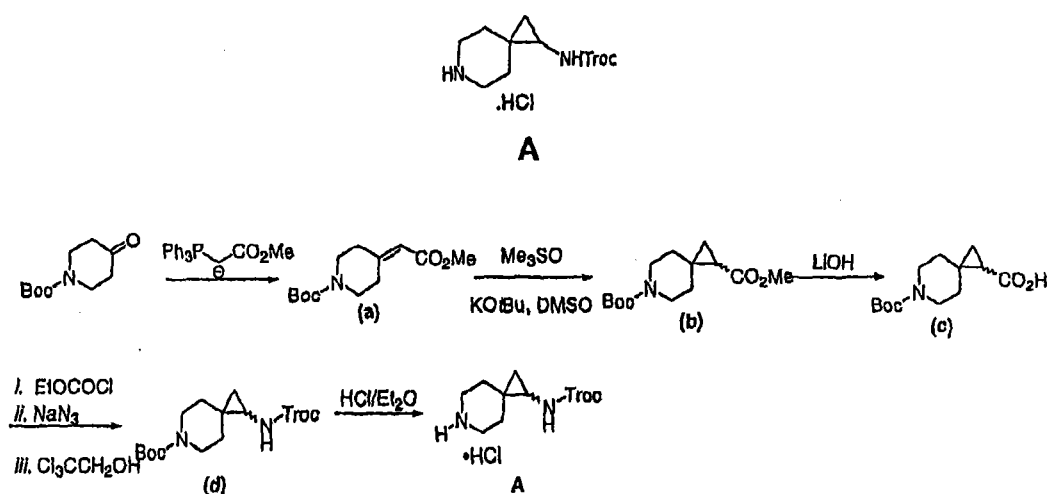
可通过选择在 L^3 具有所需官能度的适当的式 ii、iii 或 iv 的环状胺将所需的官能团 L^3 导入到产物中。本领域中熟练技术人员很容易明白制备这种环状胺的方法。或者, 可采用众所周知的脱保护程序通过用不同的、所需的- L^3R^6 部分置换 viii、ix 或 x 中的- L^3R^6 部分来获得所需的- L^3R^6 部分。

应注意, 在反应过程中, 可用常规保护基团保护不涉及本文公开的任何过程的反应基团, 反应后可用标准程序除去保护基团。下面的表 II 显示了一些典型的保护基团:

表 II

要保护的基团	被保护基团保护的基团
-C(O)OH	-C(O)O-alkyl, -C(O)O-benzyl, -C(O)O-phenyl
-NH-	-N(C(O)alkyl)-, -N(C(O)benzyl)-, -N(C(O)phenyl)-, -N(CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃)-, -N(C(O)OC(CH ₃) ₃)-, -N(benzyl)-, -N(Si(CH ₃) ₃)-, -N(Si(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃)-
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ , -OCH ₂ -phenyl

起始原料 A 的制备



步骤 1：将 (三苯基膦基) 乙酸甲酯 (methyl(triphenylphosphonyl)acetate) (104.5 g, 0.31 mmol) 加入到 N-Boc-哌啶 (49.79 g, 0.25 mol) 的甲苯 (625 mL) 溶液中。将所得反应混合物加热回流 17 h。然后将反应混合物冷至室温，真空浓缩。然后将所得残留物在硅胶上预吸附，然后将其在硅胶柱上用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化，得到不饱和酯 (a) (62.16 g, 0.243 mol)，为白色固体。

步骤 2：将叔丁氧钾 (450 g, 0.41 mol) 一次性加入三甲基碘化亚

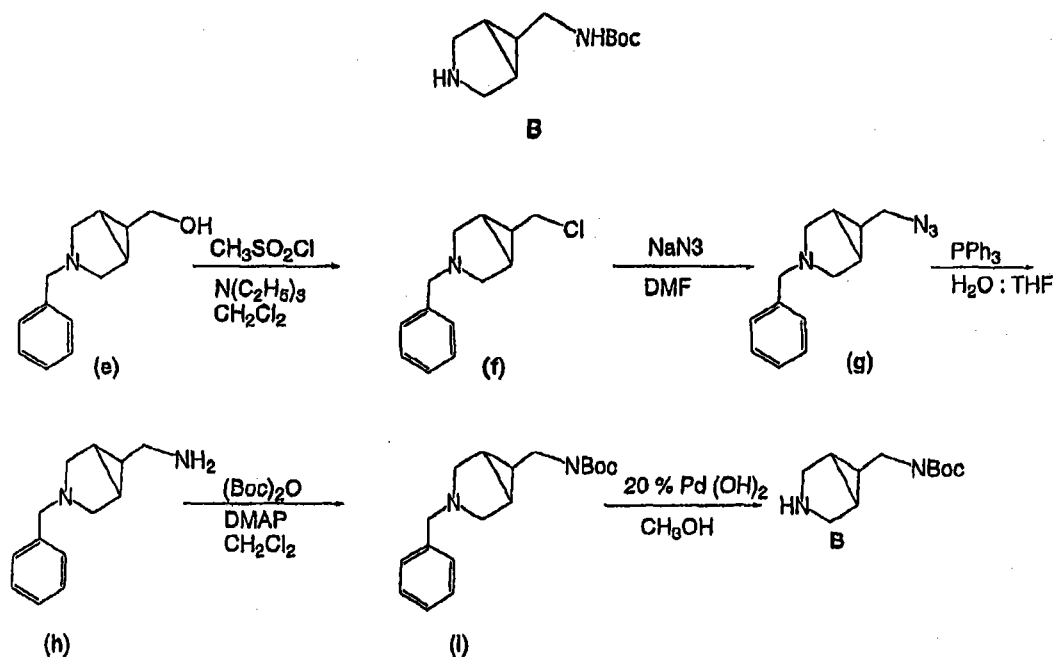
砒(90.0 g, 0.41 mol)的 DMSO(700 mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 3 h。将步骤 1 中制备的不饱和酯(a)(59.64 g, 0.23 mol)溶于 DMSO(0.26 L)中, 并加入到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 20 h, 然后加入到盐水(1 L)中。然后向反应混合物中加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 以调节 pH 至约 7。然后将反应混合物用醚萃取几次, 合并醚萃取液, 用水和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到酯(b)(53.5 g, 0.20 mol), 为油状物。

步骤 3: 将 LiOH 水溶液(2N, 200 mL)加入到步骤 2 中制备的酯(b)(53.5 g, 0.20 mol)的 THF(200 mL)溶液中。然后将混合物在室温下搅拌 17 h, 用水(750 mL)稀释, 用醚洗涤。弃去醚相, 用 6N HCl 将水相酸化至 pH 3-4。然后将酸化的水相用醚萃取几次。合并醚洗液, 用水和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到羧酸(c)(49.25 g, 0.19 mol), 为白色固体。

步骤 4: 在 0°C 下将三乙基胺(8.7 g, 0.086 mol), 然后将氯甲酸乙酯(9.4 g, 0.086 mol)加入到羧酸(c)(20.0 g, 0.078 mol)的丙酮(78 mL)溶液中。所得混合物在 0°C 下搅拌 40 分钟。然后向混合物中加入叠氮钠(10.2 g, 0.15 mol)的水(50 mL)溶液。然后将混合物升至室温, 搅拌 4 h。然后加入水, 然后将混合物用 CH_2Cl_2 萃取几次。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 然后干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 得到油状物。将该油状物置入甲苯(200 mL)中, 加入 2,2,2-三氯乙醇(14.0 g, 0.094 mol), 将混合物加热至回流并在回流下搅拌 17 h。然后将反应混合物冷至室温, 加入 EtOAc (250 mL)。然后, 将混合物用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。所得残留物用硅胶色谱法纯化(35% 乙酸乙酯/己烷), 得到氨基甲酸酯(d)(24.4 g, 0.061 mol)。

步骤 5: 将 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (2 N, 50 mL)加入到步骤 4 中制备的氨基甲酸酯(d)(24.4 g, 0.061 mol)的 CH_2Cl_2 (100 mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后真空浓缩, 得到(e), 为吸湿性泡沫(17.4 g, 0.052 mol)。

起始原料 B 的制备



用已知方法(即 Brighty, K. E; Castaldi, M. J Synlett, 1996, 1097, 通过引用将其整体结合到本文中)制备起始的醇(e)(1 α ,5 α ,6 α)-3-苄基-6-羟基甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

步骤 1: 将醇(e)(11 g, 54 mmol)和三乙基胺(38 mL, 27 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (200 mL)中,并冷至 0°C 。搅拌冷却的溶液,滴加 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (其 CH_2Cl_2 溶液; 6 mL, 78 mmol, 25 mL CH_2Cl_2),继续搅拌 3-4 h。然后将反应混合物用 100mL 水洗涤两次,再用 100mL 盐水洗涤两次。分离有机相和水相,干燥有机层,浓缩,得到粗产物。将粗产物用硅胶色谱法纯化(用 1: 6 乙酸乙酯: 己烷洗脱)。从色谱柱收集适当的流分,浓缩,得到纯氯代化合物(f)为油状物(7 g, 59%)。

步骤 2: 将步骤 1 中制备的氯代化合物溶于 DMF(100 mL)中,用 NaN_3 (10.3 g, 157 mmol)处理,将混合物剧烈搅拌 36-48 h。然后将反应混合物用 100mL 水稀释,用乙酸乙酯(用 100 mL 乙酸乙酯萃取两次)萃取。合并有机相,干燥,浓缩,得到纯叠氮化合物(g)(6.2 g, 87%)。

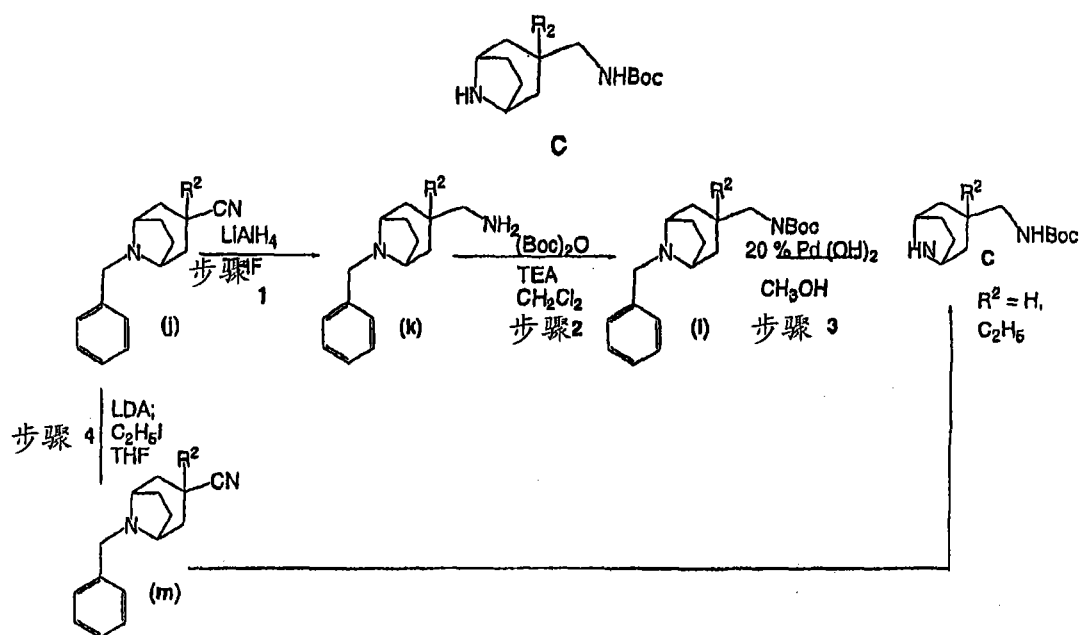
步骤 3: 将步骤 2 中制备的叠氮化合物(g)(6.2 g, 27 mmol)和三苯

基磷(15 g, 57 mmol)溶于 100 mL THF 中, 然后加入水(6 mL, 333 mmol)。将所得混合物剧烈搅拌 16-24 h。除去溶剂, 得到粗品胺(h), 不需进一步纯化。

步骤 4: 将步骤 3 中制备的粗品胺(h)和 N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)(0.66 g, 5.4 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (100 mL)中。向该溶液中分批加入二叔丁基二碳酸酯(di-tertbutyl dicarbonate)(7 g, 33 mmol), 将反应混合物搅拌 16 h。然后将反应混合物用水(50 mL)洗涤两次, 再用盐水(50 mL)洗涤一次。分离有机层, 干燥, 减压除去溶剂。将粗产物用硅胶色谱法处理, 用 1: 3 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂。合并洗脱流分, 浓缩, 得到 6.9 g 纯氨基甲酸酯(i)(84%)。

步骤 5: 将步骤 4 酯制备的氨基甲酸酯(i)(1.9 g, 6.3 mmol)溶于甲醇(100 mL)并与氢氧化钡(20%, 0.4 g)混合。将混合物转移到 Parr 瓶中, 然后充入氢气至压力为 20 psi。将 Parr 瓶振摇 10 h。在真空下从 Parr 瓶中除去剩余的氢, 通过 Celite(硅藻土)过滤反应物。然后浓缩滤液, 得到纯胺 B(1.4 g)。

起始原料 C 的制备



用已知程序(参见, 如: Montzka, T. A.; Matiskella, J. D.; Partyka, R. A. Tetrahedron Letters 1974, 14, 1325; Lowe, J. A.; Drozda, S. E.;

McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R.T.; Snider, R. M.; Tsuchiya, M. J. Med. Chem. 1994, 37, 2831 ; 两者都通过引用以其整体结合到本文中)制备 N-苄基托品烷甲腈(N-benzyltropinanecarbonitrile)(j)。

步骤 1: 将 LiAlH_4 加入到无水 THF(40 mL)中, 然后将混合物冷至 0°C 。然后向混合物中滴加腈(j)(0.9 g, 3.8 mmol, 10 mL THF 的溶液)。将反应混合物升至室温, 搅拌 48 h, 然后再冷至 0°C , 依次加入 1 mL 水、2 mL 0.5 N NaOH 水溶液合 1 mL 水猝灭反应。将所得混合物剧烈搅拌 2 h, 然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 得到纯(k), 为油状物(0.9 g, 100%)。

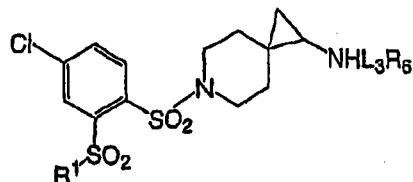
步骤 2: 将步骤 1 中制备的粗产物(k)和三乙基胺(TEA)(0.6 mL, 4.3 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (50 mL)。向该溶液中分批加入二叔丁基二碳酸酯(0.85 g, 3.9 mmol), 将反应混合物搅拌 16 h。然后将反应混合物用 50 mL 水洗涤两次, 再用 50 mL 盐水洗涤一次。干燥有机相, 减压除去溶剂。将粗产物用硅胶色谱法处理, 用 2.5% 氨饱和的甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂。合并洗脱流分, 浓缩, 得到 0.78 g 纯氨基甲酸酯产物(I)(61%)。

步骤 3: 将步骤 2 中制备的氨基甲酸酯(I)(0.8 g, 2.3 mmol)溶于甲醇(60 mL)中, 并用氢氧化钡(20%, 0.08 g)处理。将该混合物转移到 Parr 瓶中, 然后将其充入氢气至压力为 20 psi。将 Parr 瓶振摇 10 h。然后在真空下从 Parr 瓶中除去氢气, 将反应混合物通过硅藻土过滤。然后浓缩滤液, 得到纯胺 C(0.6 g; R^2 为 H)。

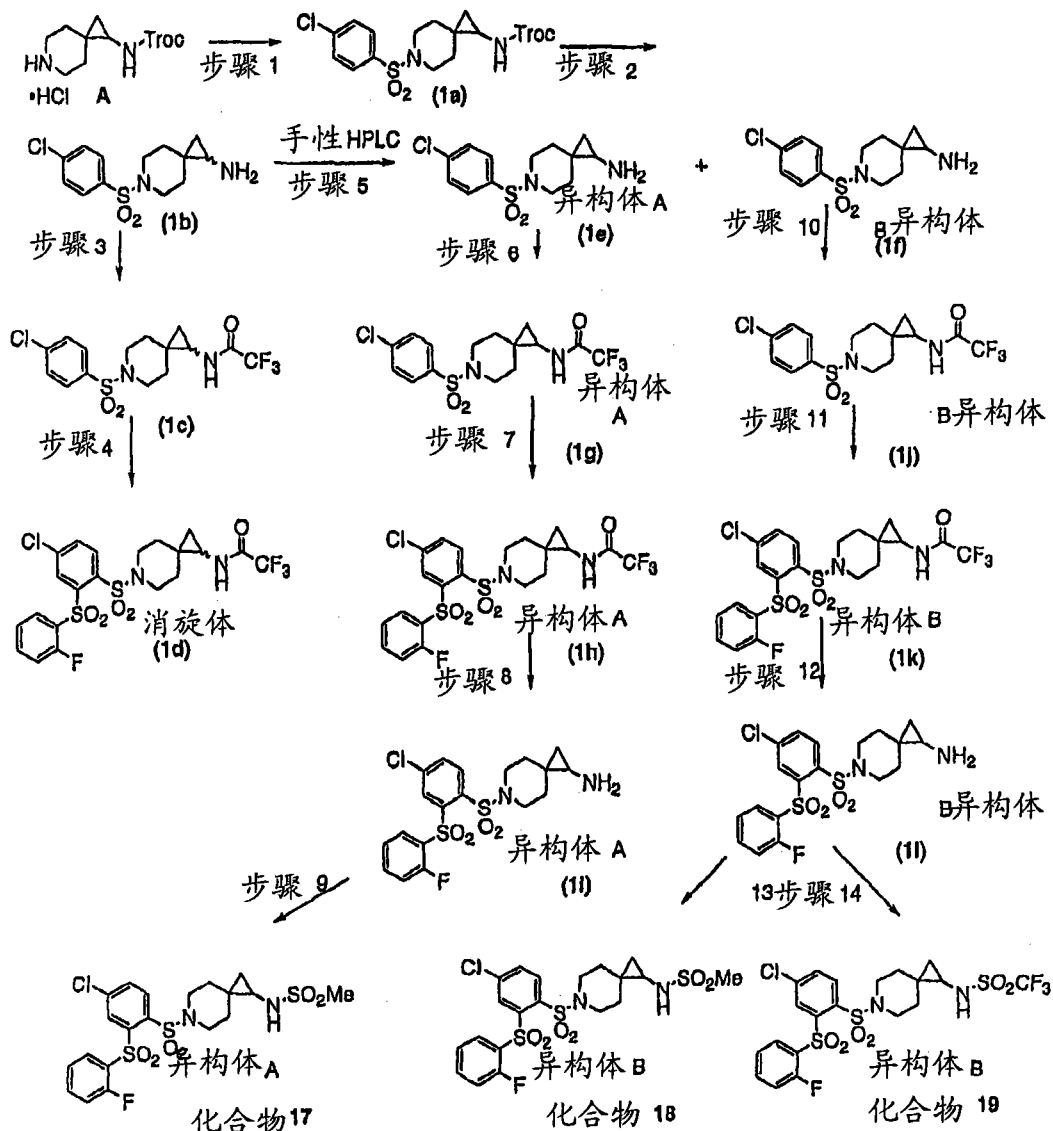
步骤 4: 将起始原料 N-苄基托品烷甲腈(j)(0.6 g, 2.6 mmol)的无水 THF(50 mL)溶液冷至 -70°C , 并用二异丙基胺锂(LDA)(2.65 mL, 2M THF 的溶液)处理。然后将所得溶液用乙基碘(1.2 g, 7.8 mmol)处理, 搅拌 3 h。用水猝灭反应, 升至室温, 用乙酸乙酯(100 mL)稀释。分离有机层, 依次用 50 mL 水洗涤一次, 用 50 mL 盐水洗涤两次。干燥有机相, 浓缩, 所得粗产物用硅胶色谱法纯化, 用 1: 3 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂混合物。用类似于步骤 1、2 和 3 中描述的方法

将化合物(m)转化为化合物(c)($R^2 = C_2H_5$), 除了使用其中 R^2 为 C_2H_5 的类似的起始原料代替 N-苄基托品烷甲腈(j)(即 $R^2 = H$)。

实施例 1



具有上面所示的通式的化合物可由下述方法或通过本领域中熟练技术人员明白的类似的方法制备。



步骤 1: 在 0°C 下将 TEA(1.45 g, 14.4 mmol)加入到氨基甲酸酯 A(1.94 g, 5.75 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中, 然后一次性加入 4-氯苯磺酰

氯(1.52 g, 7.18 mmol)。将反应混合物升至室温搅拌 2 h, 用二氯甲烷稀释, 用 1 N HCl、水和盐水洗涤, 然后干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。粗产物用硅胶色谱法纯化, 得到磺酰胺(1a)(2.0 g, 4.2 mmol)。

步骤 2: 将锌粉(17.7 g, 273 mmol)加入到磺酰胺(1a)(2.0 g, 4.2 mmol)和 AcOH(42 mL)的溶液中。所得混合物在室温在搅拌 3 h, 用 EtOAc 稀释, 用硅胶过滤, 滤液真空浓缩。所得残留物溶于二氯甲烷, 然后加入饱和 NaHCO_3 溶液, 将混合物剧烈搅拌 15 分钟。将水层用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 得到胺(1b)(0.95 g, 3.2 mmol)。

步骤 3: 将三氟乙酸乙酯(0.37 g, 2.6 mmol)加入到胺(1b)(0.26 g, 0.86 mmol)的二氯乙烷(3 mL)溶液中。将所得混合物升温至 45°C, 加入三氟乙酸乙酯(0.24 g, 1.72 mmol)。然后将反应混合物升温至 60 °C, 搅拌 6h, 然后真空浓缩。浓缩的粗产物用硅胶色谱法纯化(30% EtOAc/己烷), 得到三氟乙酰胺(1c)(0.167 g, 0.42 mmol)。

步骤 4: 在-78°C 下将正丁基锂(1.6 M, 0.59 mL)加入到三氟乙酰胺(1c)(0.16 g, 0.42 mmol)的 THF 溶液中。将反应混合物搅拌 0.5 h, 然后加入 2-氟苯基二硫化物(0.16 g, 0.63 mmol)的 THF(0.6 mL)溶液。将所得混合物在-78°C 下搅拌 2h。然后加入水, 将混合物升至室温, 用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。浓缩的产物用硅胶色谱法纯化(35% EtOAc/己烷), 得到外消旋中间体产物(0.13 g, 0.25 mmol)。将该没有进一步纯化或分离的外消旋中间体产物溶于 DCE 中, 加入 m-CPBA(0.21 g, 0.84 mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 17 h, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。所得浓缩产物用硅胶制备薄层色谱法纯化(45% EtOAc/己烷), 得到(1d)(0.067 g, 0.12 mmol)。

步骤 5: 用手性 HPLC(Chiralpak AD 柱, 5 cm x 50 cm, 20 μm 粒

径, 流速为 48 mL/min)分离两个对映异构体胺(1b)(1.42 g, 4.71 mmol)用 25% IPA/己烷洗脱, 得到异构体 A(1e)(0.57 g, 1.9 mmol)和异构体 B(1f)(0.55 g, 1.8 mmol)。

步骤 6: 在 0℃下将 TEA(0.16 g, 1.58 mmol), 然后将三氟乙酸酐(0.20 g, 0.94 mmol)加入到对映异构体(1e)(0.24 g, 0.79 mmol)的 DCE(2.6 mL)溶液中。将反应混合物升至室温, 搅拌 18 h。然后将混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。浓缩的产物用硅胶色谱法纯化(30% EtOAc/己烷), 得到三氟乙酰胺(1g)(0.25 g, 0.63 mmol)。

步骤 7: 将正丁基锂(1.8 M, 0.67 mL)加入到冷至-78℃的三氟乙酰胺(1g)(0.21 g, 0.54 mmol)的 THF(2 mL)溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 2-氟苯基二硫化物(0.17 g, 0.68 mmol)的 THF(0.8 mL)溶液。将反应混合物经 17h 缓慢升至室温。然后加入饱和 NH_4Cl 溶液, 将反应混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。将所得产物用硅胶色谱法纯化(30% EtOAc/己烷), 得到起始的三氟乙酰胺和所需硫醚产物的混合物(0.13 g)。将没有进一步纯化的该混合物置入 DCE(2 mL)中, 加入 m-CPBA(0.22 g, 0.90 mmol)。所得混合物在室温下搅拌 22 h。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。浓缩的产物用硅胶色谱法纯化(30-40% EtOAc/己烷), 得到(1h)(0.034 g, 0.061 mmol)。

步骤 8: 将 LiOH 水溶液(2N, 0.09 mL)加入到(1h)(0.034 g, 0.06 mmol)的 THF(0.5 mL)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 27 h, 然后加入水, 将混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 得到胺(1i)(0.028 g, 0.06 mmol)。

步骤 9: 将 TEA(0.012 g, 0.12 mmol), 接着将甲磺酰氯(0.010 g, 0.09 mmol)加入到胺(1i)(0.026 g, 0.06 mmol)的 DCE(0.4 mL)溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌 19 h, 然后真空浓缩。浓缩的产物

用硅胶制备薄层色谱法纯化(70% EtOAc/己烷), 得到甲磺酰胺化合物 17(0.016 g, 0.03 mmol)。

步骤 10: 保持在 0℃ 下将 TEA(0.15 g, 1.5 mmol), 接着将三氟乙酸酐(0.19 g, 0.88 mmol)加入到胺(1f)(0.22 g, 0.73 mmol)的 DCE(2.4 mL)溶液中。然后在搅拌下将反应混合物缓慢升至室温反应 17h。然后向反应混合物中加入 CH₂Cl₂, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到三氟乙酰胺(1j)(0.27 g, 0.67 mmol)。

步骤 11: 保持在 -78℃ 下将正丁基锂(1.8 M, 0.80 mL)加入到(1j)(0.25 g, 0.64 mmol)的 THF(2.1 mL)溶液中。将反应混合物在 -78℃ 下搅拌 25 分钟。然后向反应混合物中加入 2-氟苯基二硫化物(0.24 g, 0.96 mmol)的 THF(0.8 mL)溶液。经 19h 将反应混合物缓慢升至室温。然后加入饱和 NH₄Cl 溶液, 将反应混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。残留物用硅胶色谱法纯化(30% EtOAc/己烷), 得到硫醚(0.23 g, 0.44 mmol)。将未进一步纯化或分离的该硫醚置入 DCE(3 mL)中, 然后向混合物中加入 m-CPBA(0.38 g, 1.54 mmol)在室温下搅拌 24h。然后向混合物中加入 CH₂Cl₂, 用水和盐水洗涤混合物, 干燥(无水 MgSO₄)有机层, 过滤, 真空浓缩。残留物用硅胶色谱法纯化(35% EtOAc/己烷), 得到(1 k)(0.13 g, 0.23 mmol)。

步骤 12: 在室温下将 LiOH 水溶液(2N, 0.35 mL)加入到(1k)(0.13 g, 0.23 mmol)的 THF(1.5 mL)溶液中。将反应混合物搅拌 21 h。然后加入水, 将反应混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥(无水 MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到胺(11)(0.11 g, 0.23 mmol)。

步骤 13: 在室温下将 TEA(0.02 g, 0.20 mmol), 接着将甲磺酰氯(0.016 g, 0.15 mmol)加入到胺(11)(0.046 g, 0.10 mmol)的 DCE(0.7 mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 17 h, 真空浓缩。残留物用硅胶制备薄层色谱法纯化(70% EtOAc/己烷), 得到化合物 18(0.04 g, 0.08 mmol)。

步骤 14: 在 -78°C 下将 TEA(0.02 g, 0.16 mmol), 接着将 TF_2O (0.035 g, 0.12 mmol) 加入到胺(11)(0.05 g, 0.11 mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 5 h, 然后升至室温。将 CH_2Cl_2 加入到反应混合物中, 然后用水和盐水洗涤。然后干燥(无水 MgSO_4)有机层, 过滤, 真空浓缩。残留物用硅胶制备薄层色谱法纯化(35% EtOAc/己烷), 得到化合物 19(0.045 g, 0.08 mmol)。

化合物 16、23、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 和 40(表 1)由在上面描述的实施例 1 中的类似的方法制备。本领域中熟练技术人员很容易理解在实施例 1 的方法中的这些变更。

例如, 化合物 16 用类似于化合物 17 和 18 的方式制备, 只不过将外消旋混合物(1b)用步骤 6-9 处理, 而没有手性分离步骤(即步骤 5)。

化合物 23、27 和 28 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 11 中, 分别用 2-吡啶基二硫化物、4-三氟甲氧基苯基二硫化物和 4-甲氧基苯基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 29 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, A 是与 4-三氟甲基苯磺酰氯反应。

化合物 30 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, A 是与 4-三氟甲基苯磺酰氯反应, 且在步骤 11 中, 用 4-三氟甲氧基苯基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 31 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, A 是与 4-三氟甲基苯磺酰氯反应, 且在步骤 11 中, 用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 32 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, A 是与 4-三氟甲氧基苯磺酰氯反应。

化合物 33 用类似于化合物 19 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, A 是与 4-甲氧基苯磺酰氯反应, 且在步骤 11 中, 用 2-吡啶基二硫化

物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 34 用类似于化合物 19 的方式制备，只不过在步骤 1 中，A 是与苯磺酰氯反应，且在步骤 11 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 35 用类似于化合物 19 的方式制备，只不过在步骤 1 中，A 是与 4-氟苯磺酰氯反应，且在步骤 11 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

化合物 36 用类似于化合物 18 的方式制备，只不过在步骤 7 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

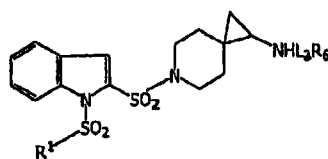
化合物 37 用类似于化合物 18 的方式制备，只不过在步骤 7 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物，且在步骤 9 中，用环丙基磺酰氯代替甲磺酰氯。

化合物 38 用类似于化合物 19 的方式制备，只不过在步骤 1 中，A 是与 4-羟基苯磺酰氯反应，且在步骤 11 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

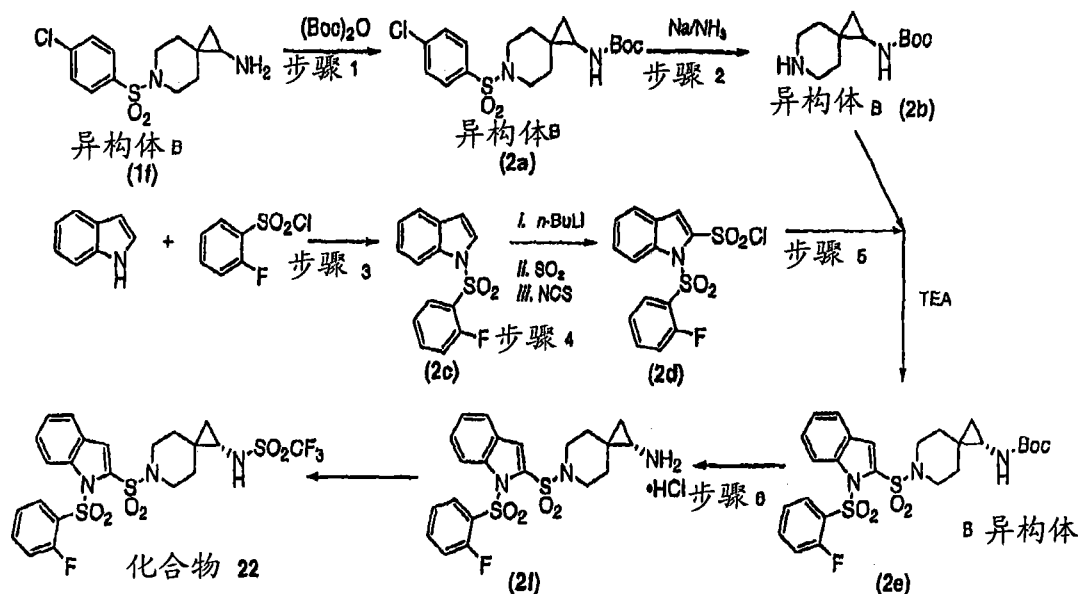
化合物 39 用类似于化合物 32 的方式制备，只不过在步骤 11 中，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物，且在步骤 14 中，在步骤 12 之后生成的胺中间体产物是与 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (2,2,2-trifluoroethyl triflate) 而不是与 TF_2O 反应。

化合物 40 用类似于化合物 19 的方式制备，只不过在步骤 1 酯，A 是与 4-三氟甲氧基苯磺酰氯，且在步骤 11 酯，用 2-吡啶基二硫化物代替 2-氟苯基二硫化物。

实施例 2



具有上面所示通式的化合物可通过下面描述的方法或通过本领域熟练技术人员明白的类似方法制备。



步骤 1: 将 TEA(0.62 g, 6.12 mmol), 接着将(Boc)₂O(0.84 g, 3.82 mmol)加入到中间体化合物(1f)(0.92 g, 3.06 mmol)的 DCE(10 mL)溶液中, 其在实施例 1 中描述的方法的步骤 5 中制备。将反应混合物在室温下搅拌 16 h。然后将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1 N NaOH、1 N HCl、水和盐水洗涤。然后干燥(无水 MgSO₄)有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到氨基甲酸酯(2a)(1.22 g, 3.04 mmol)。

步骤 2: 在-78℃下将 NH₃ 在烧瓶中凝结(125 mL)。在该 NH₃ 中加入固体钠块以保持蓝色。将步骤 1 中制备的氨基甲酸酯(2a)(1.22 g, 3.0 mmol)的 THF(12 mL)溶液加入到凝结的 NH₃ 和钠混合物中。反应混合物变为橙色, 再加入钠直至保持蓝色。将反应混合物在-78℃搅拌 2.5 h。然后加入 NH₄Cl 固体, 并使 N₂ 通过反应混合物以蒸发液 NH₃。然后加入固体 NaCl 和 1 N NaOH, 将反应混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 然后干燥(无水 MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到非外消旋胺(2b)(0.53 g, 2.34 mmol)。

步骤 3: 将 50% NaOH 水溶液(30 mL), 接着将苄基三乙基溴化铵(0.025 g, 0.11 mmol)和 2-氟苯基磺酰氯(6.0 g, 31 mmol)加入到吲哚(3.0 g, 26 mmol)的甲苯(20 mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌

20 h。然后加入水，将反应混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相，用水和盐水洗涤，干燥(无水 MgSO_4)，过滤，真空浓缩，得到(2c)(7.0 g, 25.7 mmol)。

步骤 4: 在 0°C 下将正丁基锂(1.1 M, 12 mL)加入到二异丙基胺(1.32 g, 13.1 mmol)的 THF(22 mL)溶液中。所得溶液在 0°C 下搅拌 1 h，从而提供 LDA(二异丙基胺锂)溶液。然后将 LDA 溶液加入到步骤 3 中制备的吲哚衍生物(2c)(3.0 g, 10.9 mmol)的 THF(26 mL)溶液中，保持温度为 -78°C 。将所得反应混合物在 -78°C 下搅拌 1 h，然后在反应混合物中通入 SO_2 气体 15 分钟。除去冷却浴，使反应升至室温。将反应混合物真空浓缩。所得固体溶于 CH_2Cl_2 (26 mL)，加入 N-氯琥珀酰亚胺(1.75 g, 13.1 mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 75 分钟，然后用 CH_2Cl_2 稀释，用水和盐水洗涤，干燥(无水 MgSO_4)，过滤，真空浓缩。所得残留物吸附于硅胶，用硅胶色谱法纯化(15% EtOAc/己烷)，得到包含约 20%起始吲哚(2c)的(2d)(1.3 g, 3.5 mmol)。

步骤 5: 将 TEA(0.059 mL, 0.42 mmol)，接着将步骤 4 中制备的吲哚磺酰氯(2d)(0.04 g, 0.17 mmol)加入到胺(2b)(0.10 g, 0.21 mmol)的 CH_2Cl_2 (1.5 mL)溶液中。所得反应混合物在室温下搅拌 20 h。将反应混合物用 EtOAc 稀释，用 1 N HCl、水和盐水洗涤。干燥有机相(无水 MgSO_4)，过滤，真空浓缩，得到油状物，将其用硅胶制备薄层色谱法纯化(40% EtOAc/己烷)，得到(2e)(0.07 g, 0.12 mmol)。

步骤 6: 将 HCl/二氧六环(4N, 1.5 mL)加入到步骤 5 中制备的 N-boc 胺(2e)(0.07 g, 0.12 mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 17 h，然后真空浓缩，得到(2f)定量产量。残留物置入 CH_2Cl_2 中，加入 TEA(0.043 mL, 0.31 mmol)。将反应混合冷至 -78°C ，然后加入 TF_2O (0.022 mL, 0.13 mmol)。经 15h 将反应混合物缓慢升至室温，然后用 EtOAc 稀释，用 1 N HCl、水和盐水洗涤。分离有机层，干燥(无水 MgSO_4)，过滤，真空浓缩。残留物用硅胶制备薄层色谱

法纯化(35% EtOAc/己烷), 得到化合物 22(0.05 g, 0.08 mmol)。

采用胺(1a)的外消旋或拆分的异构体(如, 由实施例 1 的方法制备的外消旋混合物(1b)或拆分的异构体(1e)或(1f)), 表 1 的化合物 20、21、24、25、26、41、42 和 43 用类似于上面描述的实施例 2 中的方法制备。这些在实施例 2 的方法中的变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。

化合物 20 用类似于化合物 22 的方式制备, 只不过在步骤 1 中用的是外消旋胺(1b)而不是异构体(1f), 且在步骤 6 中, 用甲磺酰氯代替 TF_2O 。

化合物 21 用类似于化合物 22 的方式制备, 只不过在步骤 1 中用的是外消旋胺(1b)而不是异构体(1f)。

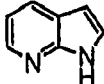
化合物 25 用类似于化合物 22 的方式制备, 只不过在步骤 5 中用的是外消旋胺(A)而不是异构体(2b), 且在步骤 3 中, 用 5-溴吲哚代替吲哚。

化合物 24 用类似于化合物 25 的方式制备, 只不过用胺(A)代替胺(2b), 且在步骤 5 中, 用甲磺酰氯代替 TF_2O 。

化合物 26 用类似于化合物 25 的方式制备, 只不过用胺异构体(1f)代替外消旋胺(A)。

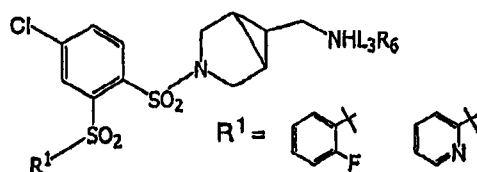
化合物 41 用类似于化合物 22 的方式制备, 只不过在步骤 3 中用 2-吡啶基磺酰氯代替 2-氟苯基磺酰氯。

化合物 42 用类似于化合物 21 的方式制备, 只不过在步骤 3 中

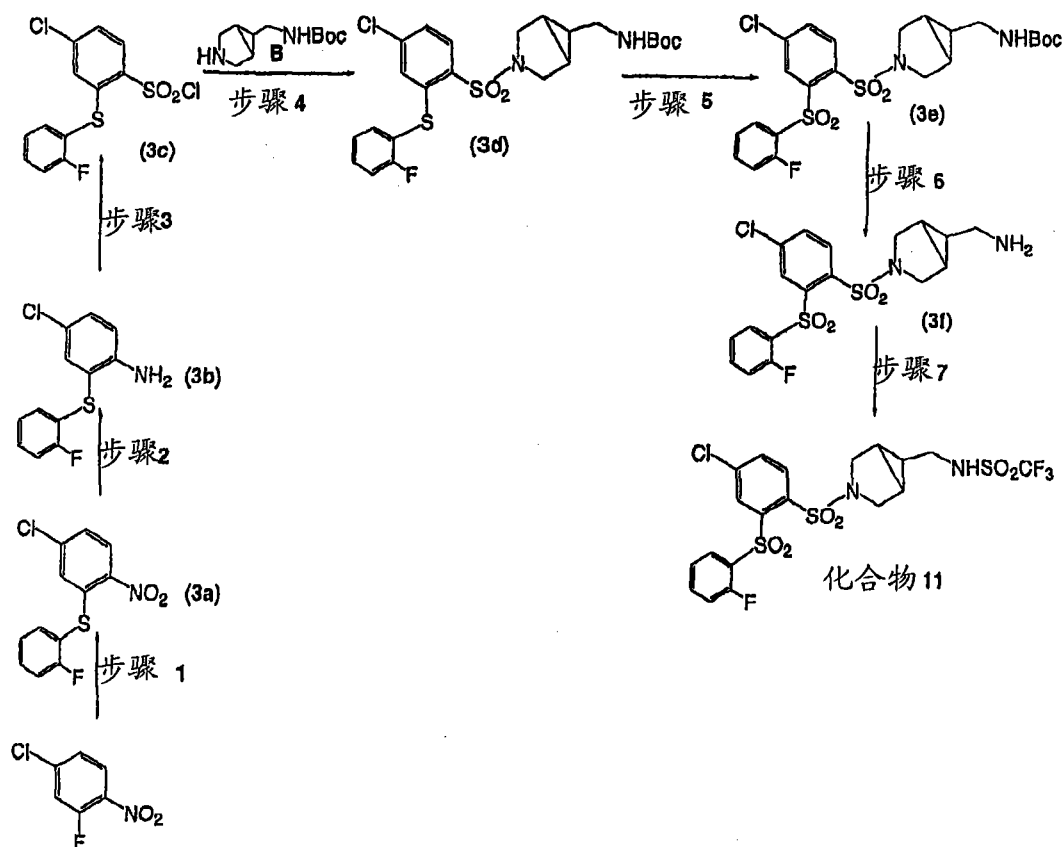
用氮杂吲哚  代替吲哚。

化合物 43 用类似于化合物 42 的方式制备, 只不过在步骤 6 中, 用甲磺酰氯代替 TF_2O 。

实施例 3



具有上面显示的通式的化合物可用下面所示的方法或用本领域中熟练技术人员了解的类似的方法制备。



步骤 1: 将 2-氟苯硫醇 (0.7 g, 5.5 mmol) 的无水 THF (30 mL) 溶液冷至 0℃, 用 NaH (0.26 g, 11.1 mmol) 处理。搅拌 0.5 h 后, 加入 2-氟-4-氯硝基苯, 将反应混合物升至室温。再搅拌 4 h 后, 将反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL), 然后用盐水 (50 mL) 洗涤。分离有机相, 干燥浓缩, 得到 1.5 g 硝基化合物 (3a), 其不经进一步纯化而用于下面的步骤。

步骤 2: 将氯化锡 (2.4 g) 溶于 3: 1 乙醇: HCl (30 mL) 中, 冷至 0℃, 搅拌直至溶解。分批加入步骤 1 中得到的硝基化合物 (3a) (1.2 g, 3.9 mmol), 所得混悬液在室温下搅拌 10 h。用 NaOH 水溶液 (10 mL, 1 N)

中和反应物。减压除去挥发性成分(如, 乙醇), 用乙酸乙酯(50 mL 乙酸乙酯萃取两次)将产物从水相中萃取出。合并有机相, 干燥(无水 MgSO_4)。除去溶剂, 得到 1.03 g 胺(3b), 其不经进一步纯化用于下面的步骤。

步骤 3: 将得自步骤 2 的胺(3b)(10.3 g, 3.6 mmol)溶于 3: 2 乙酸: HCl (10 mL), 并冷至 0°C 。将 NaNO_2 (0.3 g, 4.3 mmol)的水溶液滴加到该溶液中, 搅拌 0.5 h。将所得重氮盐中间体混合物缓慢倒入用 SO_2 气体预饱和的乙酸中, 然后用催化量的 CuCl (0.8 g)处理。将混合物搅拌 1 h, 然后倒在碎冰上。将该混合物用 50 mL CH_2Cl_2 萃取两次, 干燥, 浓缩, 得到用于下一步骤的磺酰氯(3c)。

步骤 4: 将胺 B(0.06 g, 0.283 mmol)和三乙基胺(0.3 mL, 1.4 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液用步骤 3 中制备的磺酰氯(3c)处理。所得混合物在室温下搅拌 5 h。将反应混合物用二氯甲烷(50 mL)稀释, 依次用 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、水(两份, 每份 50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。分离有机相, 干燥, 浓缩, 得到粗产物(3d), 将其用制备薄层硅胶色谱法纯化, 1: 2 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂。

步骤 5: 将得自步骤 4 的产物(3d)(0.088 g, 0.172 mmol)的 CH_2Cl_2 (50 mL)溶液用 m-CPBA(0.097 g, 0.4 mmol)处理, 所得混合物搅拌 72 h。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀释, 依次用 5% NaHSO_3 水溶液(50 mL)、 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。分离有机相, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。所得粗产物用制备薄层硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(1: 2)作为溶剂, 得到 0.085 g 纯砜产物(3e)。

步骤 6: 将步骤 5 中制备的砜产物(3e)(0.085 g, 0.156 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL)溶液用三氟乙酸(0.06 mL, 0.77 mmol)处理, 搅拌 2 h。将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液中和, 用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀释, 依次用水(50 mL)和盐水(30 mL)洗涤。分离有机相, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩, 得到纯胺(3f)(0.08 g)。

步骤 7: 将前面步骤中制备的胺(3f)(0.03 g, 0.067 mmol)和三乙基胺(0.009 mL, 0.0667 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液冷至 -70°C , 用三氟甲磺酸酐(0.016 g, 0.059 mmol)处理。将反应混合物搅拌 1 h, 然后用 NaHCO_3 (20 mL) 水溶液猝灭。然后将猝灭的混合物升至室温, 用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释。分离有机相, 干燥, 浓缩, 然后将粗产物用硅胶制备薄层色谱法处理, 用 1: 2 乙酸乙酯: 己烷作为溶剂, 得到纯化合物 11(0.02 g)。

表 1 中的化合物 6、7、8、9、56 和 57 用类似于上面描述的实施例 3 中的方法制备。这些实施例 3 的方法中的变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。

化合物 6 用类似于化合物 11 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, 用 2-吡啶硫醇代替 2-氟苯硫醇。

化合物 7 用类似于化合物 6 的方式制备, 只不过在步骤 7 中, 用甲磺酰氯代替三氟甲磺酸酐。

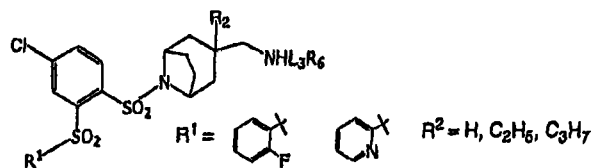
化合物 8 用类似于化合物 6 的方式制备, 只不过在步骤 1 中, 用 2-氟-4-三氟甲氧基硝基苯代替 2-氟-4-氯硝基苯。

化合物 9 用类似于化合物 11 的方式制备, 只不过在步骤 7 中, 用甲磺酰氯代替三氟甲磺酸酐。

化合物 56 用类似于化合物 6 的方式制备, 只不过在步骤 7 中, 步骤 6 中制备的胺中间体产物是与 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯而不是与 TF_2O 反应。

化合物 57 按照通用方案 1 制备, 其中中间体 vi(其中 $s=0$ 且 R^2 , R^3 和 $\text{R}^4 = \text{H}$)与 $n\text{-BuLi}$ 反应, 接着与 $(t\text{-BuOC(O)})_2\text{O}$ 反应。中间体 vi 用类似于实施例 1 中化合物(1a)的方法制备(即使胺 B 与 TEA 和 4-氯苯磺酰氯反应)。

实施例 4

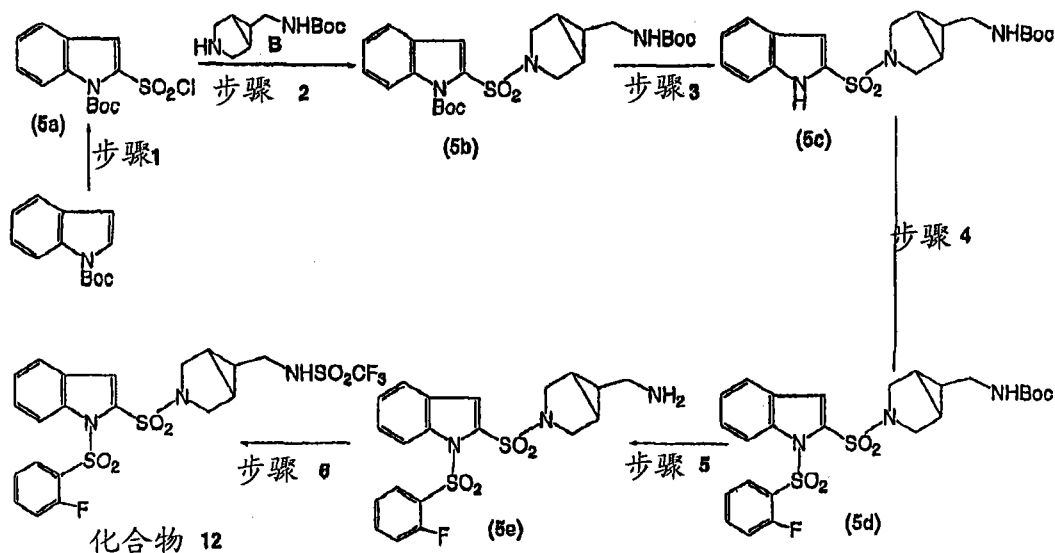
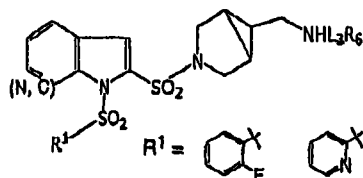


具有上面所示通式的化合物(即化合物 50、51、58 和 59)用类似于实施例 3 中描述的程序制备,只不过用胺 C(其中 R^2 为 H 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)代替胺 B。这些实施例 3 的方法中的变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。

例如，化合物 50 和 51 用类似于化合物 6 和 7 的方式制备，只不过在步骤 4 中，用胺 C(R² = H)代替胺 B。类似地，化合物 58 和 59 分别用类似于化合物 56 和 6 的方法制备，只不过在步骤 4 中，用胺 C(R² = -CH₂CH₃)代替胺 B。

化合物 55 按照通用方案 1 制备, 其中中间体 vii(其中 $s = 2$, $Z = -CH_2-$ 且 R^2 、 R^3 和 $R^4 = H$)与 $n-BuLi$ 反应, 接着与 $(t-BuOC(O))_2O$ 反应。中间体 vii 用类似于实施例 1 中化合物(1a)的方法制备(即使胺 C 与 TEA 和 4-氯苯磺酰氯反应)。

实施例 5



步骤 1: 保持在 -70°C , 将 $n\text{-BuLi}$ (20.3 mL, 2.5M 的己烷溶液, 50.6 mmol)经 0.5 h 滴加到 N-Boc 吲哚(10.0 g, 46 mmol)的 THF 溶液中(150 mL)。将混合物搅拌 1 h, 然后向溶液中通入 SO_2 气体 1h。然后经 2h 将反应混合物升至 10°C 。减压除去溶剂, 残留物再溶于 CH_2Cl_2 (200 mL)中, 用 NCS(9.2g, 69 mmol)处理, 搅拌 10 h。将反应混合物依次用水(2 X 50 mL)和盐水(2 x 50 mL)洗涤。干燥有机相, 浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶垫, 用 9: 1 己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂。真空浓缩收集的流分, 得到 19.5 g 吲哚磺酰氯(5a)。

步骤 2: 将胺 B(0.3 g, 1.4 mmol)和三乙基胺(0.99 mL, 7 mmol)的 CH_2Cl_2 (30 mL)溶液在室温下用步骤 1 中制备的吲哚磺酰氯(5a)(0.5 g, 1.55 mmol)处理。将混合物搅拌 16 h, 然后用 CH_2Cl_2 (100 mL)稀释, 用水(50 mL)洗涤一次, 用盐水(每次 50 mL)洗涤两次。分离有机相, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱法纯化, 用 1: 1 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂。收集并合并适当的流分, 真空除去溶剂, 得到纯产物(5b)(0.46 g)。

步骤 3: 将步骤 2 中制备的产物(5b)(0.45 g, 0.91 mmol)和 LiOH (7 mL, 1 M H_2O 溶液)的二氧六环(25 mL)溶液在 40°C 加热 16h, 然后再在 60°C 加热 1h。除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯(50 mL)用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥有机相, (Na_2SO_4) 浓缩, 得到粗产物, 然后将其用硅胶制备薄层色谱法处理, 得到 0.36 g 纯产物(5c)。

步骤 4: 将步骤 3 中制备的产物(5c)3(0.25 g, 0.64 mmol)的 DMF(20 mL)溶液用 CsCO_3 (0.5 g, 1.6 mmol)处理, 然后用 2-氟苯基磺酰氯(0.15 g, 0.7 mmol)处理, 搅拌 40 h。然后将反应混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥有机相, 浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶制备薄层色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(1: 2)洗脱, 得到纯产物(5d)(0.25 g)。

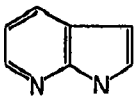
步骤 5: 将步骤 4 中制备的产物(5d)(0.07 g, 0.13 mmol)的 CH_2Cl_2 (50 mL)室温溶液用三氟乙酸(0.07 g, 0.636 mmol)处理。将反

应混合物搅拌 3 h, 然后除去溶剂, 得到胺产物(5e), 其不经进一步的纯化而用于下面的步骤。

步骤 6: 将步骤 5 中制备的胺产物(5e)和三乙基胺(0.024 mL, 0.14 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (15 mL), 冷至 -70°C 。向该溶液中加入三氟甲磺酸酐(0.034 g, 0.042 mmol), 搅拌 1 h。然后将反应混合物升至 0°C , 用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释, 用水(每次 15 mL)洗涤两次, 用盐水(15 mL)洗涤一次。干燥有机相, (Na_2SO_4), 浓缩, 所得粗产物用硅胶制备薄层色谱法纯化, 用 1: 2 乙酸乙酯: 己烷洗脱, 得到 0.025 g 纯化化合物 12。

表 1 中的化合物 3、10、13、14 和 15 用类似于上面描述的实施例 5 中的方法制备。这些实施例 5 的方法中的变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。

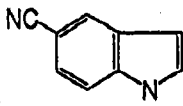
例如, 化合物 3 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过在步

骤 1 中, 用受保护的氮杂吲哚  代替 N-Boc 吲哚。

化合物 10 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过在步骤 4 中, 用 2-吡啶基磺酰氯代替 2-氟苯基磺酰氯, 且在步骤 6 中, 用甲磺酰氯代替三氟甲磺酸酐。

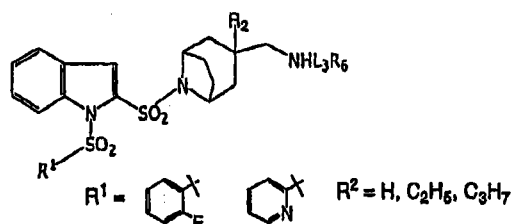
化合物 13 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过在步骤 6 中, 用甲磺酰氯代替三氟甲磺酸酐。

化合物 14 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过在步骤 1 中,

用受保护的 5-氰基吲哚  代替 N-Boc 吲哚, 且在步骤 4 中, 用 2-吡啶基磺酰氯代替 2-氟苯基磺酰氯。

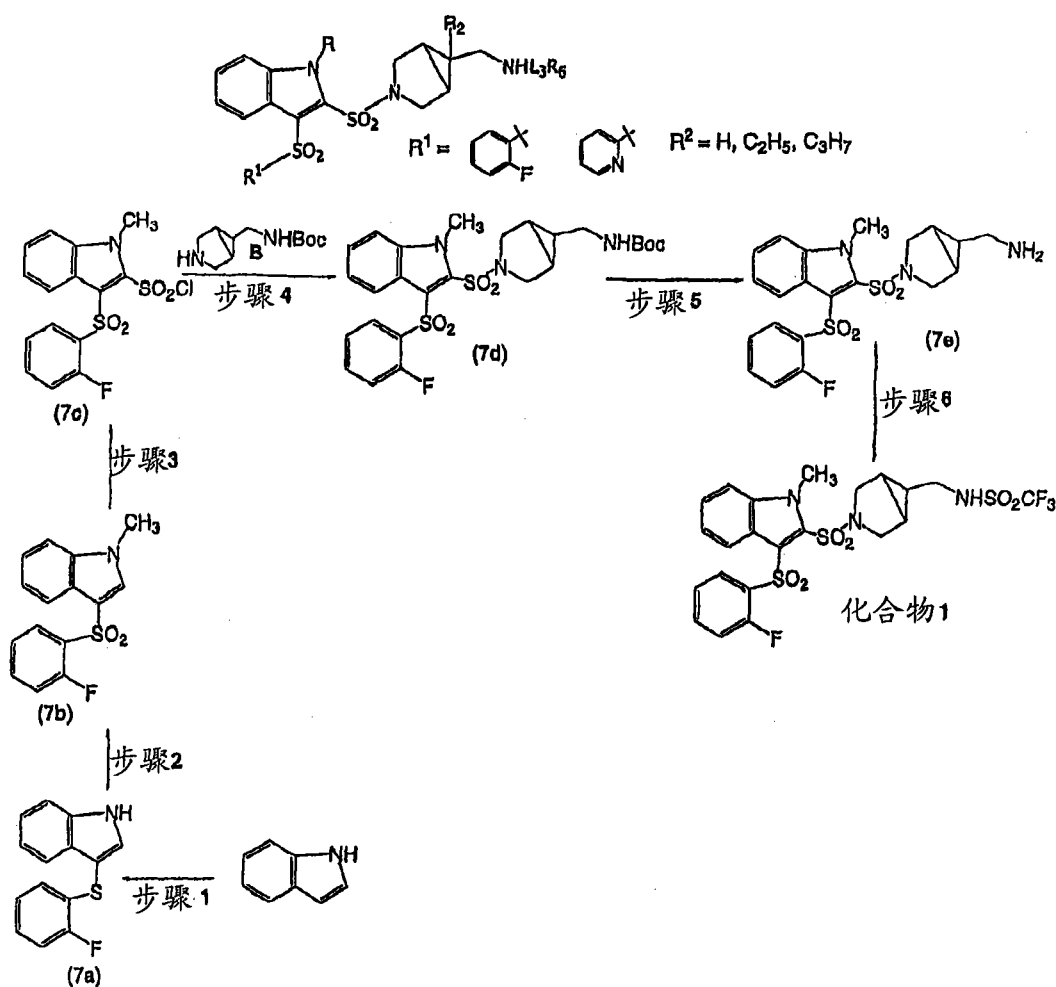
化合物 15 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过在步骤 4 中, 用 2-吡啶基磺酰氯代替 2-氟苯基磺酰氯。

实施例 6



具上面所示通式的化合物用类似于实施例 5 中描述的程序制备, 只不过用胺 C(即 $R^2 = H$ 或 $-CH_2CH_3$)代替胺 B。这些实施例 5 的方法中的变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。例如, 化合物 46-49 分别用类似于化合物 12、13、15、10 的方式制备, 只不过用胺 C($R^2 = H$)代替胺 B。类似地, 化合物 54 用类似于化合物 12 的方式制备, 只不过用胺 C($R^2 = -CH_2CH_3$)代替胺 B。

实施例 7



步骤 1: 在 0℃ 下将吲哚(2.4 g, 20 mmol)加入到包含 NaH(0.78g)

的 DMF 溶液(100 mL)中。搅拌该溶液 15 分钟后,加入 2-氟苯基二硫化物(5.2g, 20 mmol),经 4h 将反应混合物升至室温。除去溶剂,将粗产物再溶于乙酸乙酯(100 mL),然后依次用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥有机相,浓缩。所得产物从己烷:乙酸乙酯混合物中重结晶,从而得到(7a),为白色固体(3.7 g)。

步骤 2: 将步骤 1 中制备的(7a)(2.5 g, 10 mmol)的 CH_2Cl_2 (50 mL)溶液用 m-CPBA(10.6 g, 62 mmol)分批处理,然后将所得混合物搅拌 40 h。将反应混合物用 100 mL CH_2Cl_2 稀释,依次用 NaHSO_3 水溶液(50 mL)、 NaHCO_3 水溶液(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥有机相,浓缩,得到粗产物,不经进一步纯化,将其用下面的程序甲基化。

将上面制备的粗产物溶于 THF(50 mL)中,用 NaH(0.864 g, 36 mmol)处理,接着用碘甲烷(3.4 mL, 36 mmol)处理。然后将混合物搅拌 20 h,用 5 mL 水猝灭,用乙酸乙酯(100 mL)稀释,依次用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥有机相,浓缩,得到粗产物(7b),将其用硅胶色谱法纯化(用 3: 7 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂)。

步骤 3: 将步骤 2 中制备的(7b)(1.4 g, 4.8 mmol)的无水 THF(40 mL)溶液冷至 -78°C ,用二异丙基胺锂(7 mmol)处理,搅拌 40 min,然后向溶液中通入 SO_2 气体 0.5 h。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 15 h,然后升至室温。减压将溶液的体积减少至 15 mL,加入冷却的己烷,从而使固体从溶液沉淀出。过滤收集沉淀,用冷己烷(50 mL)洗涤。将该固体再溶于 CH_2Cl_2 (50 mL)中,用 N-氯琥珀酰亚胺(1.3 g, 9.5 mmol)处理,搅拌 0.5 h。然后将反应混合物用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂,粗产物通过硅胶垫,用乙酸乙酯: 己烷(1: 2)洗脱,浓缩,得到纯产物(7c)(1.4g, 75%)。

步骤 4: 将胺 B(0.17g, 0.8 mmol)和三乙基胺(0.55 mL, 3.94 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液用步骤 3 中制备的磺酰氯(7c)(0.28 g, 0.78 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 10 h,用二氯甲烷(50 mL)稀释,依次用 NaHCO_3 水溶液(50 mL)、水(两份,每份 50 mL)和盐

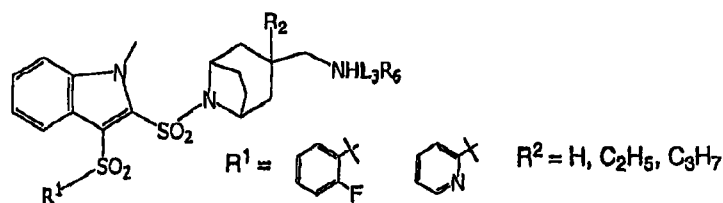
水(50 mL)洗涤。干燥有机相, 浓缩, 得到粗产物。粗产物用制备薄层硅胶色谱法纯化, 用 1: 2 乙酸乙酯: 己烷作为洗脱剂, 从而得到 0.26 g 纯产物(7d)。

步骤 5: 将步骤 4 中制备的氨基甲酸酯(7d)(0.25 g, 0.44 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液用三氟乙酸(0.2 mL, 2.6 mmol)处理, 搅拌 4 h。将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液中和, 用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释, 依次用水(50 mL)和盐水(30 mL)洗涤。干燥有机相, (Na_2SO_4) 浓缩, 得到纯胺(7e)(0.18 g)。

步骤 6: 将步骤 5 中制备的胺(7e)(0.09 g, 0.19 mmol)和三乙基胺(0.032 mL, 0.23 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液冷至 -70°C , 用三氟甲磺酸酐(0.048 g, 0.173 mmol)处理。将反应混合物搅拌 1 h, 然后用 NaHCO_3 水溶液(20 mL)猝灭。所得混合物升至室温, 用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释。干燥有机相, 浓缩, 所得粗产物用硅胶制备薄层色谱法纯化, 用 5% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 作为展开剂, 得到纯化合物 1(0.06 g)。

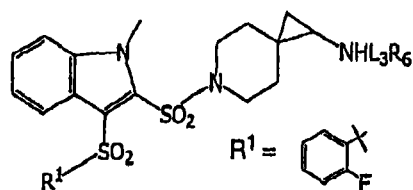
化合物 2、4 和 5 用类似于实施例 7 中描述的方法制备, 其很容易被本领域中熟练技术人员理解。例如, 化合物 2 由类似于制备化合物 1 的方法制备, 只不过在步骤 6 中, 用甲磺酰氯代替三氟甲磺酸酐。化合物 4 和 5 分别用类似于化合物 1 和 2 的方法制备, 只不过在步骤 2 中, 吡啶氮原子是用异丙基溴而不是用碘甲烷烷基化。

实施例 8



具上面所示通式的化合物用类似于实施例 7 中描述的方法制备, 只不过用胺 C 代替胺 B。实施例 7 的方法中的这些变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。例如, 化合物 52 和 53 分别用类似于化合物 2 和 1 的方法制备, 只不过用胺 C 代替胺 B。

实施例 9



具上面所示通式的化合物用类似于实施例 7 中描述的方法制备, 只不过用胺 A 代替胺 B。实施例 7 的方法中的这些变更很容易被本领域中熟练技术人员理解。例如, 化合物 44 和 45 分别用类似于化合物 1 和 2 的方式制备, 只不过用胺 A 代替胺 B。

本领域中熟练技术人员会了解类似于上面方案中描述的反应可用来制备其它式 I 化合物。上面方法中的起始原料为本领域中已知的可购买得到的或可通过本领域中已知程序制备。

本发明的化合物展现出抗炎和/或免疫调节活性, 可有效用于治疗各种医学病症, 包括如, 类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、青光眼、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑卒中、脑缺血、肾炎、银屑病、变态反应、肺和胃肠道炎性疾病如节段性回肠炎和呼吸道疾病如可逆性气道梗阻、哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和支气管炎。功效已由下面的活性分析证明。

用与 [³H] CP-55,940 竞争的能力来筛选强效的大麻素受体配体, [³H] CP-55,940 为已知的受体配体, 可与重组大麻素受体结合。将试验化合物从 100% DMSO 的母液中在稀释缓冲液 (50 mM Tris pH 7.1, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, 10% DMSO, 0.36% 甲基纤维素 (Sigma M-6385)) 中连续稀释。将等分试样 (10 μL) 转移到 96 孔微量板上。将重组人大麻素 CB₂ 受体 (Receptor Biology #RB-HCB2) 或重组人大麻素 CB₁ 受体 (Receptor Biology #RB-HCB₁) 的膜制品在结合缓冲液 (50 mM Tris pH 7.2, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0.1% BSA) 中稀释至 0.3 mg/mL。将等分试样 (50 μL) 加入到微量板的每个孔中。向微量板的每个孔中加入 [³H] CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051 ; 比活性 = 180 Ci/mmol) 开始结合反应。每 100 μl 反应混合物

包含 0.48 nM [^3H] CP-55,940、15 μg 在包含 1% DMSO 和 0.036 % 甲基纤维素的结合缓冲液中的膜蛋白。在室温下孵育 2 小时后, 通过涂有 0.5% 聚乙烯亚胺涂层的装有 TomTec Mark 3U 收集器(Hamden, CT)的 GF/C 滤板(UniFilter-96, Packard)过滤反应物。用结合缓冲液洗涤滤板 5 次, 旋转 180°, 然后再用结合缓冲液洗涤 5 次。在 Packard TopCount NXT 微量培养板闪烁计数器中加入 30 μl Packard Microscint 20 闪烁体来定量结合放射性。所得数据的非线性回归分析采用 Prism 2.0b(GraphPad, San Diego, CA)进行。

发现本发明化合物展现出可由 K_i 值(以 nM 表示)测量的对 CB_2 受体的强大的亲和力。本发明化合物的活性(效能)由测定它们的 K_i 值来确定。 K_i 值越小, 化合物调节 CB_2 受体的活性越大。本发明化合物展现出较大范围的活性。具式 I 的化合物的 CB_2 平均 K_i 值通常为 >0 nM(如, 0.01 nM)-约 1000 nM, 优选约 0.1 nM-约 1000 nM, 更优选约 0.1 nM-约 100 nM, 甚至更优选约 0.1 nM-约 20 nM。最优选的为具有对 CB_2 受体的平均 K_i 值小于约 20 nM 的化合物。

发现本发明的化合物在 0.1-1000 nM 展现出 CB_2 受体结合活性。例如, 化合物 20、41、9、13、22、11、6、60、61、31、47、59、62 和 58 的 K_i 值分别为 0.24、0.4、0.65、1、1、1.46、1.5、3.3、3.9、5、7、25.9、28 和 41 nM。

与调节 CB_1 受体相比, 本发明的化合物还对调节受体具有高度选择性。"选择性调节剂"是指化合物的 CB_1 受体的 K_i 与 CB_2 受体的 K_i 的选择性比率大于约 1, 优选大于约 100, 更优选大于约 500, 甚至更优选大于约 1000, 最优选大于约 3000。例如, 化合物 20、41、9、13、22、11、6、60、61、31、47、59、62 和 58 的 CB_1 受体的 K_i 与 CB_2 受体的 K_i 的选择性比率分别为约 15000、3500、2700、3400、400、1000、6300、4100、1200、71、790、52、1.9 和 770。