[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 200680027235.3

[51] Int. Cl.
C07D 307/91 (2006.01)
C07D 307/93 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 101228146A

[51] Int. Cl. (续)
A61P 27/06 (2006.01)
[22] 申请日 2006.5.31
[21] 申请号 200680027235.3
[30] 优先权
[32] 2005. 5.31 [33] US [31] 60/685,374
[86] 国际申请 PCT/IL2006/000641 2006.5.31
[87] 国际公布 WO2006/129318 英 2006.12.7
[85] 进入国家阶段日期 2008.1.25
[71] 申请人 法玛氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 艾维海·亚科凡
弗拉维奥·格林兹潘
亚历山大·艾茨科维奇
马库斯·斯蒂芬·布鲁迪
艾维·巴尔-约瑟夫 西格尔·梅林
[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司
代理人 杨淑媛 郑 霞
权利要求书 21 页 说明书 89 页 序列表 5 页
附图 16 页

[54] 发明名称

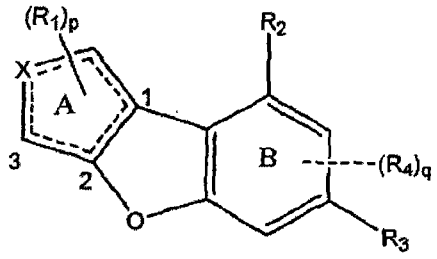
具有治疗活性的苯并呋喃衍生物

[57] 摘要

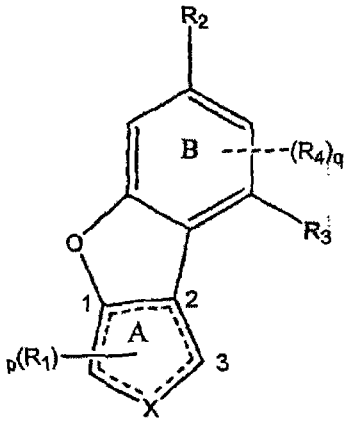
本发明涉及苯并呋喃衍生物、含有苯并呋喃衍生物的药物组合物以及其使用方法。 本发明的某些化合物与大麻素共有一些药理学特性，并具有广泛的有益治疗指征。 特别是，本发明的化合物可用作止痛剂、神经保护剂、免疫调节剂和消炎药。

1. 一种下列通式(I)或(II)的化合物，和所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物:

式(I)



式(II)



其中

.....表示单或双键;

X 是$(CH_m)_n$，其中 m 是 0-2 的整数，n 是 0-4 的整数;

R_1 每一次出现时独立选自下组:

a)卤素;

b)羰基;

c)芳基;

d)R_a，其中 R_a 选自下组：R_b、OR_b、$C(O)OR_b$ 和 $OC(O)R_b$，其中 R_b 是饱和或不饱和的、直链或支链的、由选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子取代的 C_1-C_8 烷基;

e)R_c，其中 R_c 选自 R、OR、OC(O)OR、C(O)OR、OC(O)R 和 $OC(O)N(R')_2$，其中 R 选自下组：氢，饱和或不饱和的和直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基-OR'、C_1-C_6 烷基-$(OR')_2$、C_1-C_6 烷基-C(O)OR' 和 C_1-C_6 烷基-$C(O)N(R')_2$，其中 R'在每次出现时独立选自下组：氢、饱和或不饱的和直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基;

f)肟；和

g)$N(R')_2$，其中 R'在每次出现时，如上述所定义的；

p 是 0-14 的整数；

R_2选自下组：

a)氢；

b)R_a或 R_c，其中 R_a和 R_c如上述所定义的；和

c)OR"Z，其中 R"选自下组：直接键、C(O)、R_e和 $C(O)R_e$，其中 R_e是饱和或不饱和的直链或支链的 C_1-C_8烷基，以及 Z 选自下组：ONO_2、卤素、$P(O)(OR')_2$、SR'、S(O)R'、S(O)(O)R'、$N(R')_2$，其中 R'如上述所定义的，并且是含有选自 N、O 和 S 的至少一个杂原子的多达 6 个原子的饱和或不饱和的杂环；

R_3选自下组：

a)R_d，其中 R_d选自下组：氢、C(O)OR'"、C(O)R'"、CN 和 NO_2，其中 R'"选自氢和饱和的或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_{12}烷基组成的组；

b)饱和的或不饱和的、直链的、支链或环状的 C_2-C_{12}烷基，如上述所定义的，其由饱和或不饱和的杂环所取代或未取代；

c)由芳基取代的饱和或不饱和的、直链的、支链的 C_1-C_{12}烷基；

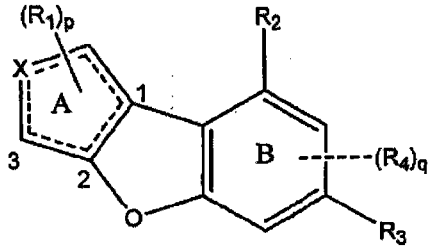
d)饱和或不饱和的杂环，如上述所定义的，所述环是由至少一个饱和或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_6烷基取代或未取代，其中所述烷基可由芳基取代或未取代；和

R_4在每次出现时独立选自氢、NO_2和 NH_2组成的组；q 是 0-2 的整数；

条件是，A 不是苯环以及在式(I)化合物中：(a)当 n 为 1 时，R_1在 C2 位置不是苯基；(b)当 n 为 2 且 R_1在 C2 位置是异丙基时，那么 R_1在 C5 位置不是甲基；和(c)当 n 为 2，R_1在 C3 位置是甲基和羟基且在 C6 位置是异丙烯基时，那么 R_2不是 OH、OCH_3和 $OC(O)CH_3$；以及在式(II)化合物中，当 n 为 2 且 R_1在 C2 位置是异丙基时，那么 R_1在 C5 位置不是甲基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其由式(I)结构表示：

式I



3. 根据权利要求 2 的化合物，其中，n 是 1-3 的整数，p 是 0-4 的整数，q 是 0-2 的整数，环 A 是饱和的或不饱和的，其中，环 A 上任选的双键位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 每一次出现时独立选自下组：氢、卤素、羰基、肟、NH_2、R、OR 和 C(O)OR；R_2 选自下组：氢、R_c、OR、OR"Z、$OC(O)R_b$、OR_b 和 OC(O)R；R_3 选自下组：C(O)R'"、C(O)OR'"、饱和或不饱和的、直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基，其由杂环或芳基取代或未取代；以及 R_4 选自氢、NO_2 组成的组，其中 R、R"、R'"、R_b、杂环和 Z 如上述所定义的。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其选自下组：

a)式(I)化合物，其中 n 是 1，环 A 是饱和的，R_1 每一次出现时独立选自由氢和 CH_3 组成的组；R_2 选自下组：OH 和 OC(O)CH=CHC(O)OH；R_3 选自下组：1,1-二甲基戊基、1,1-二甲基庚基；

b)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是饱和或不饱和的，其中任选的双键位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 每一次出现时独立选自下组：氢、羰基、OH、异亚丙基、肟、碘和 CH_3；R_2 选自下组：OH、OCH_3、$OCH_2C(O)OH$、OCH_2SCH_3、$OP(O)(OH)_2$、$OC(O)CH_3$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、OCH_2-四唑、OCH_2CH_2-吗啉、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$、$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、OC(O)CH=CHC(O)OH、$OC(O)(CH_2)_3Br$ 和 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$；R_3 选自下组：2-苯乙基-[l,3]-二硫戊环、2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基；R_4 选自由氢和 NO_2 组成的组；以及

c)式(I)化合物，其中 n 是 3，环 A 是饱和的，R_1 选自下组：氢、OH、碘、肟、$C(O)OCH_3$、NH_2、OC(O)CH=CHC(O)OH、$C(O)OCH_3$、$CH_2C(O)OCH_3$、

C(O)OH、CH_2OH、CH_3和羰基；R_2选自下组：氢、OH、OCH_2CH_2-吗啉、$OCH_2C(O)OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、OCH_2-四唑、$OP(O)(OH)_2$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$和$O(CH_2)_3C(O)OH$；$R_3$选自下组：戊基、1,1-二甲基戊基和1,1-二甲基庚基；R_4选自由氢和NO_2组成的组。

5. 根据权利要求4的化合物，其选自下组：

a)式(I)化合物，其中n是1，环A是饱和的，以及

i)R_1选自下组：氢、C2位置的CH_3、和C2和C3位置的CH_3；R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；

ii)R_1在C2位置是CH_3，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基戊基；或

iii)R_1在C2和C3位置是CH_3，R_2是$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基；

b)式(I)化合物，其中n是2，环A是饱和的，以及

i)R_1选自下组：C3位置的氢、OH、羰基、碘或肟，C4位置的偕二甲基，C2位置的CH_3和C5位置的异亚丙基两者，C3位置的羰基和C4位置的偕二甲基两者，C3位置的OH和C4位置的偕二甲基两者；R_2是OH；R_3是1,1-二甲基庚基；

ii)R_1选自下组：C3位置的氢、OH、羰基或肟，具有或不具有另外的C4位置的偕二甲基；C3位置的碘；以及C4位置的偕二甲基；R_2是OH；R_3是1,1-二甲基戊基；

iii)R_1在C4位置是氢或偕二甲基，R_2是$OCH_2C(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基或1,1-二甲基戊基；

iv)R_1是氢，R_2选自下组：$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、$OP(O)(OH)_2$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$,OCH_2-四唑、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_3Br$和$OC(O)(CH_2)_3ONO_2$；R_3是1,1-二甲基戊基；

v)R_1是氢，R_2是OH，R_3选自下组：2-甲基-[1,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$和$C(O)OCH_3$；

vi)R_1选自下组：C3 位置的羰基或肟，具有或不具有另外的 C4 位置的偕二甲基；R_2是OCH_2SCH_3和R_3是 1,1-二甲基戊基；

vii)R_1在 C4 位置是偕二甲基，R_2是 OC(O)CH=CHC(O)OH 或$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$，R_3是 1,1-二甲基戊基；

viii)R_1在 C4 位置是偕二甲基，R_2是 OH 或 OC(O)CH=CHC(O)OH，R_3是 2-苯乙基-[1,3]二硫戊环-2-基，或

ix)R_1在 C3 位置是氢，R_2是$OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$，$R_3$是 1,1-二甲基庚基；

c)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是不饱和的，在 C3 和 C4 位置之间具有双键，R_1是氢，R_2是 OH，以及R_3是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基；

d)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是饱和的，R_1是氢，R_2是 OH，以及R_3是 1,1-二甲基戊基，以及R_4在R_2的邻位、对位或邻位和对位两者处是NO_2；

e)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是不饱和的，在 C1 和 C2 位置之间具有双键，以及

i)R_1是氢，R_2是 OH 或 OC(O)CH=CHC(O)OH，以及R_3是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基；

ii)R_1是 C3 位置的羰基和 C6 位置的偕二甲基，R_2是 OH 或OCH_3，R_3是 1,1-二甲基庚基；

iii)R_1是 C3 位置的羰基和 C5 位置的偕二甲基，R_2是OCH_3和R_3是 1,1-二甲基庚基；或

iv)R_1在 C4 位置是偕二甲基，R_2是 OH，R_3是 1,1-二甲基庚基；

f)式(I)化合物，其中 n 是 3，环 A 是饱和的，以及

i)R_1选自下组：C3 位置的氢、羰基和 OH，R_2是 OH，R_3是 1,1-二甲基庚基或 1,1-二甲基戊基；

ii)R_1是 C3 位置的羰基或 C3 位置和 C4 位置两者处的 OH，R_2是 OH，R_3是 1,1-二甲基戊基；

iii)R_1是氢，R_2是OCH_2CH_2-吗啉，R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

iv)R_1是氢，R_2是$OCH_2C(O)OH$或$OC(O)CH=CHC(O)OH_5$，R_3是1,1-二甲基庚基；

v)R_1在C3位置是氢，R_2选自下组：$OCH_2C(O)OH$、$OP(O)(OH)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$O(CH_2)_2$-吗啉和OCH_2-四唑，R_3是1,1-二甲基庚基；

vi)R_1在C3位置是碘或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_2是$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基；

vii)R_1在C3位置是氢或OH，R_2是OH，以及，R_3是戊基；

viii)R_1选自下组：C3位置的肟、碘或NH_2；C7位置的$C(O)OCH_3$、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$或C(O)OH，以及C3位置的OH和C7位置的C(O)OH两者，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；

ix)R_1在C3位置是NH_2，R_2是氢，R_3是1,1-二甲基庚基；或

x)R_1在C3位置是氢，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；R_4在R_2的邻位或对位处是NO_2。

6. 根据权利要求5的化合物，其中所述的化合物选自下组：

6-(1,1-二甲基戊基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(1,1-二甲基庚基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(1,1-二甲基庚基)-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(1,1-二甲基庚基)-1,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；丁-2-烯二酸单-[6-(1,1-二甲基庚基)-1,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-基]酯；3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基庚基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基庚基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基戊基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基戊基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇；3-(1,1-二甲基戊基)-7,7-二甲基

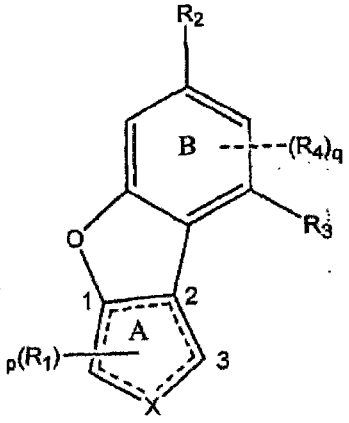
-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇； 3-(1,1-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇； 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇； [3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸； 3-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-丙烷-l,2-二醇； 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇； 3-(2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇； 4-{2-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙基}-吗啉； 丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯； 乙酸-3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯； 二乙基磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-.5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯； 磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯； 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇； [3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙酸； 3-(l,1-二甲基庚基)-8-异亚丙基-5a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇； l-(l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-基)乙酮； l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-羧酸甲酯； 5-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧甲基]-lH-四唑； 哌啶-3-羧酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯； 4-溴丁酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯； 4-硝基氧-丁酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯； 7-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟； 7-(l,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(l,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(l,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-lH-二苯并呋喃-4-酮肟； 7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟； 7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(l,l-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮； 7-(l,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟； 7-(l,1-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟； [3-(l,l-

二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸；丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯；7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；3-甲氨基-丙酸 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯；丁-2-烯二酸单-[7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯；3-(1,1-二甲基戊基)-2,4-二硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,1-二甲基戊基)-2-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,1-二甲基戊基)-4-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(l,l-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(l,l-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(l,1-二甲基戊基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮；4-{2-[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙基}-吗啉；[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸；丁-2-烯二酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸；2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,9a-四氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,8,9-三醇；丁-2-烯二酸单-[9-(3-羧基-丙烯酰氧)-2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；磷酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；4-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-丁酸；2-[2-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-N,N-二乙基-乙酰胺；2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2H-四唑-5-基甲氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-

醇；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸甲酯；2-(l,l-二甲基庚基)-4,9-二羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸；2-(l,1-二甲基庚基)-5-羟甲基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；[2-(1,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[a]甘菊环-5-基]-乙酸甲酯；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮肟；2-(l,l-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸 2-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基酯；丁-2-烯二酸单-[2-(1,1-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸；9-氨基-2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；9-氨基-2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-脱氧-苯并[a]甘菊环-4-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-3-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(l,l-二甲基庚基)-l-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇；丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-基]酯；3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-醇；7-(1,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-1,1二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(l,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-基]酯；7-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-l,l-二甲基-2,3-二氢-lH-二苯并呋喃-4-酮；和 3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其由式(II)结构表示：

式II



8. 根据权利要求 7 的化合物，其中 n 是 1-3 的整数，环 A 是不饱和的，R_1 选自下组：氢、羰基和 R；R_2 是 OR，R_3 是饱和或不饱和的，直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基，其中 R 如上述所定义的。

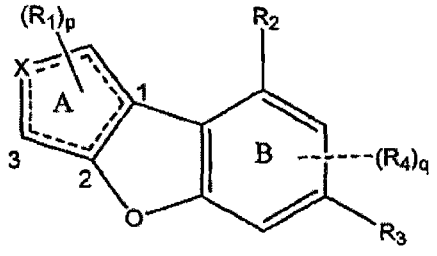
9. 根据权利要求 8 的化合物，其中，n 是 2，环 A 是不饱和的，双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 选自下组：氢、羰基和 CH_3，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

10. 根据权利要求 9 的化合物，其中，n 是 2，环 A 是不饱和的，双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 是 C6 位置的羰基和 C3 或 C4 位置的偕二甲基，R_2 是 OCH_3 和 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

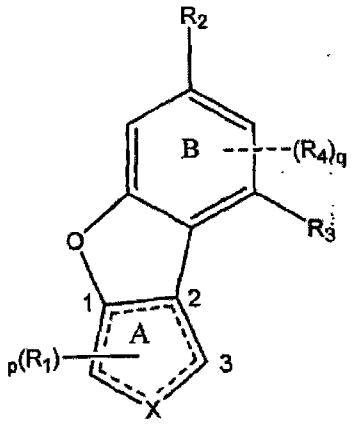
11. 根据权利要求 10 的化合物，其中所述化合物选自下组：9-(1,1–二甲基庚基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；和 9-(1,1–二甲基庚基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮。

12. 一种药物组合物，其包括作为活性成分的有效量的通式(I)或(II)的化合物以及所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物，还包括药学上可接受的稀释剂或载体：

式I



式II



其中：

.....表示单或双键；

X 是$(CH_m)_n$，其中 m 是 0-2 的整数，n 是 0-4 的整数；

R_1 每一次出现时独立选自下组：

a)卤素;

b)羰基;

c)芳基;

d)R_a，其中 R_a 选自下组：R_b、OR_b、$C(O)OR_b$ 和 $OC(O)R_b$，其中 R_b 是饱和或不饱和的、直链或支链的 C_1-C_8 烷基，其由选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子取代;

e)R_c，其中 R_c 选自 R、OR、OC(O)OR、C(O)OR、OC(O)R 和 $OC(O)N(R')_2$，其中 R 选自下组：氢，饱和或不饱和的、直链或支链的或环状的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基-OR'、C_1-C_6 烷基-$(OR')_2$、C_1-C_6 烷基-C(O)OR' 和 C_1-C_6 烷基-$C(O)N(R')_2$，其中 R'在每次出现时独立选自下组：氢、饱和或不饱和的和直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基;

f)肟；和

g)$N(R')_2$，其中 R'在每次出现时，如上述所定义的;

p 是 0-14 的整数;

R_2 选自下组:

a)氢;

b)R_a 或 R_c，其中 R_a 和 R_c 如上述所定义的；和

c)OR"Z，其中 R"选自下组：直接键、C(O)、R_e 和 $C(O)R_e$，其中 R_e 是饱和或不饱和的直链或支链的 C_1-C_8 烷基，以及 Z 选自下组：ONO_2、卤素、$P(O)(OR')_2$、SR'、S(O)R'、S(O)(O)R'、$N(R')_2$，其中 R'如上述所定义的，并且是含有选自 N、O 和 S 的至少一个杂原子的多达 6 个原子的饱和或不饱和的杂环;

R_3 选自下组:

a)R_d，其中 R_d 选自下组：氢、C(O)OR'"、C(O)R'"、CN 和 NO_2，其中 R'"选自氢和饱和的或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_{12} 烷基组成的组;

b)饱和的或不饱和的、直链的、支链或环状的 C_2-C_{12} 烷基，如上述

所定义的，其由饱和或不饱和的杂环所取代或未取代；

c)由芳基取代的饱和或不饱和的、直链的、支链的 C_1-C_{12} 烷基；和

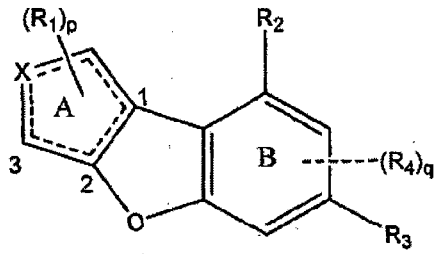
d)饱和或不饱和的杂环，如上述所定义的，所述环是由至少一个饱和或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基取代或未取代，其中所述烷基可由芳基取代或未取代；和

R_4 在每次出现时独立选自氢、NO_2 和 NH_2 组成的组；q 是 0-2 的整数；

条件是，A 不是苯环以及在式(I)化合物中：(a)当 n 为 1 时，R_1 在 C2 位置不是苯基；(b)当 n 为 2 且 R_1 在 C2 位置是异丙基时，那么 R_1 在 C5 位置不是甲基；和(c)当 n 为 2，R_1 在 C3 位置是甲基和羟基且在 C6 位置是异丙烯基时，那么 R_2 不是 OH、OCH_3 和 $OC(O)CH_3$；以及在式(II)化合物中，当 n 为 2 且 R_1 在 C2 位置是异丙基时，那么 R_1 在 C5 位置不是甲基。

13. 根据权利要求 12 的药物组合物，其包括作为活性成分的下式(I)表示的化合物：

式I



14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其中 n 是 1-3 的整数，p 是 0-4 整数，q 是 0-2 整数，A 是饱和或不饱和的，其中环 A 上任选的双键位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 每次出现时独立选自下组：氢、卤素、羰基、肟、NH_2、R、OR 和 C(O)OR；R_2 选自下组：氢、R_c、OR、OR"Z、$OC(O)R_b$、OR_b 和 OC(O)R；R_3 选自下组：C(O)R'"、C(O)OR'"和饱和或不饱和的、直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基，其由杂环或由芳基取代或未取代；R_4 选自由氢和 NO_2 组成的组，其中 R、R"、R'"、R_b、杂环和 Z 如上述所定义的。

15. 根据权利要求 14 的药物组合物，其中所述活性成分选自下组：

a)式(I)化合物，其中 n 是 1，环 A 是饱和的，R_1 每次出现时独立选自由氢和 CH_3 组成的组；R_2 选自 OH 和 OC(O)CH=CHC(O)OH 组成的组；以及 R_3 选自 1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基组成的组；

b)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是饱和的或不饱和的，其中任选的双键位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 每次出现时独立选自下组：氢、羰基、OH、异亚丙基、肟、碘和 CH_3；R_2 选自下组：OH、OCH_3、$OCH_2C(O)OH$、OCH_2SCH_3、$OP(O)(OH)_2$、$OC(O)CH_3$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、OCH_2-四唑、OCH_2CH_2-吗啉、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$、$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、OC(O)CH=CHC(O)OH、$OC(O)(CH_2)_3Br$ 和 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$；R_3 选自下组：2-苯乙基-[l,3]-二硫戊环、2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基；和 R_4 选自氢和 NO_2 组成的组；以及

c)式(I)化合物，其中 n 是 3，环 A 是饱和的，R_1 选自下组：氢、OH、碘、肟、$C(O)OCH_3$、NH_2、OC(O)CH=CHC(O)OH、$C(O)OCH_3$、$CH_2C(O)OCH_3$、C(O)OH、CH_2OH、CH_3 和羰基；R_2 选自下组：氢、OH、OCH_2CH_2-吗啉、$OCH_2C(O)OH$、OC(O)CH=CHC(O)OH、OCH_2-四唑、$OP(O)(OH)_2$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 和 $O(CH_2)_3C(O)OH$；R_3 选自下组：戊基、1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基，以及 R_4 选自氢和 NO_2 组成的组。

16. 根据权利要求 15 的药物组合物，其中所述活性成分选自下组：

a)式(I)化合物，其中 n 是 1，环 A 是饱和的，以及

i)R_1 选自 C2 位置的氢、CH_3、以及 C2 和 C3 位置的 CH_3；R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基庚基；

ii)R_1 在 C2 位置是 CH_3，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基戊基；或

iii)R_1 在 C2 和 C3 位置的是 CH_3，R_2 是 OC(O)CH=CHC(O)OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

b)式(I)化合物，其中 n 是 2，环 A 是饱和的，以及

i)R_1 选自下组：C3 位置的氢、OH、羰基、碘或肟，C4 位置的偕二甲基，C2 位置的 CH_3 和 C5 位置的异亚丙基两者，C3 位置的羰基和 C4 位置的偕二甲基两者，C3 位置的 OH 和 C4 位置的偕二甲基；R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

ii)R_1选自下组：C3位置的氢、OH、羰基或肟，其具有或不具有另一个C4位置的偕二甲基；C3位置的碘和C4位置的偕二甲基；R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基戊基；

iii)R_1是C4位置的氢或偕二甲基，R_2是$OCH_2C(O)OH$，以及R_3是1,1-二甲基庚基或1,1-二甲基戊基；

iv)R_1是氢，R_2选自下组：$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、$OP(O)(OH)_2$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、OCH_2-四唑、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_3Br$和$OC(O)(CH_2)_3ONO_2$，以及R_3是1,1-二甲基戊基；

v)R_1是氢，R_2是OH，以及R_3选自下组：2-甲基-[1,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$和$C(O)OCH_3$；

vi)R_1选自下组：C3位置的羰基或肟，其具有或不具有另一个C4位置的偕二甲基；R_2是OCH_2SCH_3，以及R_3是1,1-二甲基戊基；

vii)R_1是C4位置的偕二甲基，R_2是$OC(O)CH=CHC(O)OH$或$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$，以及R_3是1,1-二甲基戊基；

viii)R_1是C4位置的偕二甲基，R_2是OH或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及R_3是2-苯乙基-[1,3]二硫戊环-2-基；或

ix)R_1在C3位置是OH，R_2是$OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$，以及$R_3$是1,1-二甲基庚基；

c)式(I)化合物，其中n是2，环A是不饱和的，其在C3和C4位置之间具有双键，R_1是氢，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

d)式(I)化合物，其中n是2，环A是饱和的，R_1是氢，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基戊基，以及R_4是在R_2的邻位、对位或邻位和对位两者处是NO_2；

e)式(I)化合物，其中n是2，环A是不饱和的，其在C1和C2位置之间具有双键，以及

i)R_1是氢，R_2是OH或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

ii)R_1是C3位置的羰基以及C6位置的偕二甲基，R_2是OH或OCH_3，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

iii)R_1是C3位置的羰基以及C5位置的偕二甲基，R_2是OCH_3，以及R_3是1,1-二甲基庚基；或

iv)R_1是C4位置的偕二甲基，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

f)式(I)化合物，其中n是3，环A是饱和的，以及

i)R_1选自C3位置的氢、羰基和OH，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基庚基或1,1-二甲基戊基；

ii)R_1是C3位置的羰基或C3和C4位置两者处的OH，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基戊基；

iii)R_1是氢，R_2是OCH_2CH_2-吗啉；以及R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

iv)R_1是氢，R_2是$OCH_2C(O)OH$或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基；

v)R_1是C3位置的OH，R_2选自下组：$OCH_2C(O)OH$、$OP(O)(OH)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$O(CH_2)_2$-吗啉和OCH_2-四唑，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

vi)R_1是C3位置的碘或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_2是$OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

vii)R_1是C3位置的氢或OH，R_2是OH，以及R_3是戊基；

viii)R_1选自下组：C3位置的肟、碘或NH_2；C7位置的$C(O)OCH_3$、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$或C(O)OH；以及C3位置的OH和C7位置的C(O)OH两者，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

ix)R_1是C3位置的NH_2，R_2是氢，以及R_3是1,1-二甲基庚基；或

x)R_1是C3位置的OH，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；以及R_4是R_2邻位或对位的NO_2。

17. 根据权利要求 16 的药物组合物，其包括选自下组的作为活性成分的化合物：6-(l,l-二甲基戊基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(l,l-二甲基庚基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(l,l-二甲基庚基)-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；6-(l,l-二甲基庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚；丁-2-烯二酸单-[6-(l,l-二甲基庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-基]酯；3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；3-(1,1-二甲基庚基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,1-二甲基庚基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,l-二甲基戊基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(l,l-二甲基戊基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-l-醇；3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇；3-(l,l-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；3-(l,l-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇；3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇；[3-(l,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸；3-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-丙烷-l,2-二醇；3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇；3-(2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；4-{2-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙基}-吗啉；丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯；乙酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯；二乙基磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯；磷酸单-[3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯；3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；[3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙酸；3-(l,1-二甲基庚基)-8-异亚丙基-5a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇；l-(l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-基)乙酮；1-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-羧酸甲酯；5-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧甲基]-lH-四唑；哌啶-3-羧酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯；4-溴代丁酸 3-(l,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯；4-硝基氧-丁酸

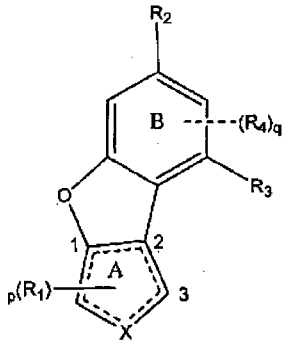
3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯；7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟；7-(1,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基-甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基-甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟；7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟；7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基-戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟；7-(1,1-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟；[3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙酸；丁-2-烯二酸单-[3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯；7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[1,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-甲基氨基-丙酸 3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯；丁-2-烯二酸单-[7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[1,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯；3-(1,1-二甲基戊基)-2,4-二硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基戊基)-2-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；3-(1,1-二甲基戊基)-4-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇；2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(1,1-二甲戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(1,1-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(1,1-二甲基戊基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮；2-(1,1-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮；4-{2-[2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙基}-吗啉；[2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸；丁-2-烯二酸单-[2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；[2-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-

六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸；2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,9a-四氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,8,9-三醇；丁-2-烯二酸单-[9-(3-羧基-丙烯酰氧)-2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；磷酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；4-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-丁酸；2-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-N,N-二乙基-乙酰胺；2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2H-四唑-5-基甲氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸甲酯；2-(l,1-二甲基庚基)-4,9-二羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸；2-(l,l-二甲基庚基)-5-羟甲基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；[2-(1,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-5-基]-乙酸甲酯；2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮肟；2-(l,1-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸 2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基酯；丁-2-烯二酸单-[2-(1,1-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯；2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸；9-氨基-2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇；9-氨基-2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-脱氧-苯并[a]甘菊环-4-醇；2-(l,l-二甲基庚基)-3-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；2-(l,l-二甲基庚基)-l-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇；3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇；丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-基]酯；3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-醇；7-(1,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；7-(l,1-二甲基庚基)-9-甲氧基

-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；丁-2-烯二酸单-[3-(1,1-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-基]酯；7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;和 3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇。

18. 根据权利要求 12 的药物组合物，其包括通过式(II)表示的作为活性成分的化合物:

式II:



19. 根据权利要求 18 的药物组合物，其中 n 是 1-3 的整数，环 A 是不饱和的，R_1 选自下组：氢、羰基和 R，R_2 是 OR，以及 R_3 是饱和的或不饱和的、直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基，其中 R 如上述所定义的。

20. 根据权利要求 19 的药物组合物，其中 n 是 2，环 A 是不饱和的，且双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 是氢、羰基或 CH_3，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1–二甲基庚基。

21. 根据权利要求 20 的药物组合物，其中 n 是 2，环 A 是不饱和的，且双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 是 C6 位置的羰基和 C3 或 C4 位置的偕二甲基，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

22. 根据权利要求 21 的药物组合物，其包括作为活性成分的选自下组的化合物: 9-(1,1-二甲基庚基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮和 9-(1,1-二甲基庚基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮。

23. 根据权利要求 12-20 任一项的药物组合物，其中所述稀释剂包括水溶液，所述水溶液包括：药学上可接受的助溶剂，用天然的或合成的、离子或非离子表面活性剂制备的胶束溶液或乳状液，或此类助溶剂与胶束溶液或乳状液的组合。

24. 根据权利要求 23 的药物组合物，其中所述载体包括乙醇溶液、表面活性剂和水。

25. 根据权利要求 23 的药物组合物，其中所述载体是含有甘油三酸酯、卵磷脂、甘油、乳化剂和水的乳状液。

26. 根据权利要求 12-22 任一项的药物组合物，其采用单位剂量的形式。

27. 根据权利要求 26 的药物组合物，其适宜口服施用。

28. 根据权利要求 26 的药物组合物，其适宜胃肠外施用。

29. 一种预防、减轻或治疗炎症、自身免疫病、疼痛、神经障碍、神经变性病、神经炎症疾病、眼部疾病、骨骼疾病、心血管和心脏炎性疾病、食欲障碍、呕吐病和一些类型癌症的方法，其包括向对其需要的受试者施用预防上和/或治疗上有效量的权利要求 1-11 中任一项的化合物。

30. 根据权利要求 29 的方法，其中所述炎症和自身免疫病选自包括下组：风湿性关节炎、儿童关节炎、骨关节炎、过敏和过敏反应、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、I 型糖尿病、肝炎、牛皮癣、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、器官移植中的组织排斥、吸收不良综合征、乳糜泻、肺病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病和干燥综合症。

31. 根据权利要求 29 的方法，其中所述疼痛选自包括下组：急性、慢性、外周、内脏、神经、炎症和牵涉性疼痛。

32. 根据权利要求 29 的方法，其中所述神经障碍、神经变性病和神经炎症疾病选自包括下组：中风、偏头痛、丛集性头痛、癫痫症、帕金森氏症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏舞蹈病、朊病毒相关病、中枢神经系统中毒、肌肉痉挛和震颤、脑膜炎、脑炎、脑缺血和格林-巴利综合征。

33. 根据权利要求 29 的方法，其中所述心血管和心脏炎性疾病选自包括下组：动脉硬化、心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律失常、高血压和心肌缺血。

34. 根据权利要求 29 的方法，其中所述骨骼疾病、眼部疾病、胃部疾病和呕吐病选自下组：异常骨骼代谢、柏哲德氏症、骨质疏松症、青光眼、厌食症、恶病质、呕吐和恶心。

35. 根据权利要求 29 的方法，其中所述癌症选自下组：恶性脑瘤、皮肤瘤、肺腺癌、子宫、乳房和前列腺癌、淋巴瘤、神经胶质瘤、甲状腺上皮癌和成神经细胞瘤。

36. 根据权利要求 1-11 任一项的化合物用于制备预防、减轻或治疗炎症、自身免疫病、疼痛、神经障碍、神经变性病、眼部疾病、骨骼疾病、心血管和心脏炎性疾病、食欲障碍、呕吐病、和一些类型癌症的药物的用途。

37. 根据权利要求 36 的用途，其中所述炎症和自身免疫病选自包括下组：风湿性关节炎、儿童关节炎、骨关节炎、过敏和过敏反应、哮喘、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、I 型糖尿病、肝炎、牛皮癣、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、器官移植中的组织排斥、吸收不良综合征、乳糜泻、肺病、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病和干燥综合症。

38. 根据权利要求 36 的用途，其中所述疼痛选自包括下组：急性、慢性、外周、内脏、神经、炎症和牵涉性疼痛。

39. 根据权利要求 36 的用途，其中所述神经障碍、神经变性病和神经炎症疾病选自包括下组：中风、偏头痛、丛集性头痛、癫痫症、帕金森氏症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏舞蹈病、朊病毒相关病、中枢神经系统中毒、肌肉痉挛和震颤、脑膜炎、脑炎、脑缺血和格林-巴利综合征。

40. 根据权利要求 36 的用途，其中所述心血管和心脏炎性疾病选自包括下组：动脉硬化、心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律失常、高血压和心肌缺血。

41. 根据权利要求 36 的用途，其中所述骨骼疾病、眼部疾病、胃部疾病和呕吐病选自下组：异常骨骼代谢、柏哲德氏症、骨质疏松症、青光眼、厌食症、恶病质、呕吐和恶心。

具有治疗活性的苯并呋喃衍生物

技术领域

本发明涉及新颖的苯并呋喃衍生物、含有苯并呋喃衍生物的药物组合物以及使用它们的方法。特别是，本发明的化合物可用作止痛剂、神经保护剂、免疫调节剂和消炎药。

背景技术

历史上大麻被广泛用于治疗失眠、炎症、疼痛、各种心理症(psychoses)、消化性疾病、抑郁症、偏头痛、神经痛、疲劳、便秘、腹泻、寄生虫、感染和食欲障碍。大麻的一些潜在的医疗用途已经产生了由 Pate 总结的多卷可选文献(Pate D. W., Journal of the International Hemp Association 2(2): 74-6, 1995)。最初被确定为大麻植物的任何单个生物活性成分，大麻素已包括它们的内源性对应物和经由特定的 G 蛋白偶联的大麻素受体发挥其最大作用的任何合成的化合物。尽管可能存在其他的受体(Begg M. et al., Pharmacology & Therapeutics 106: 133-145, 2005)，但目前已克隆和鉴定了两种大麻素受体，大麻素受体 1(CB1)和大麻素受体 2(CB2)。CB1 主要发现于中枢神经系统(CNS)并且负责大麻素的精神调理作用(psychotropic effects)，而 CB2 受体主要在免疫细胞的外围表达。

由于它们广范围的治疗活性，已考虑大麻素用于研发新的药物。而且，大麻素主要的精神调理成分(Δ^9-四氢大麻酚(Δ^9-THC))的分离和合成已为药物学家(medicinal chemists)制备大量合成的大麻素打开了大门。大麻素受体的鉴定和它们各自的作用的阐述已促进了化合物的合理设计，该设计能分离治疗潜力和副作用。

尽管如此，发展到目前的大麻素，包括例如如今作为抗催吐剂(anti-emetic agent)而开药的Δ^9-THC，经常遭受可能包括下列的一些缺陷：心理活性副作用(psychoactive side effects)和其引起的致死忧虑(lethal

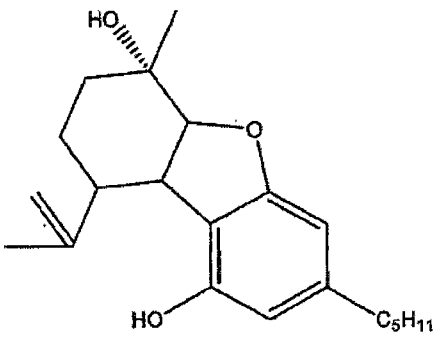
concerns)、合成的复杂性以及由此引起的生产成本、缺乏水溶性和随之发生的制剂问题(formulatory problems)，以及缺乏口服生物利用率和其有关施用的可能途径和病人的顺从的暗示。

因此，研发新类型的大麻素是有益的，其缺乏拟大麻素(cannabimimetic)的副作用或至少提供了更高的治疗指数，并且作为药物物质和药物产品两者更易于制备。

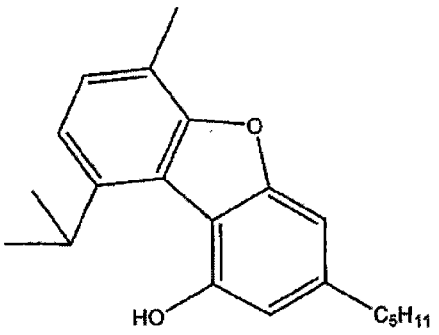
发现大麻素受体后，猜想所有大麻素诱导的活性可能通过受体介导的机制得以完全解释。然而，确认一些大麻素的有益活性并不通过两种已鉴定的 CB1 和 CB2 受体介导。这种观察结果已导致包括一类大麻素化合物，其不与任何已知的大麻素受体结合并且还与更多的经典大麻素有关。例如，经常将制备传统大麻素中衍生或使用的代谢物、试剂或副产物自身称为大麻素。

Cannabifuran(CBF)和 Cannabielsoin(CBE)—两者都是绘示于图 1 中的天然存在的苯并呋喃衍生物，是此类非经典大麻素的实例，它们的药理学信息很少或没有。

图解 1



CBE



CBF

cannabifuran 是大麻(*Cannabis sativa*)的次要成分并且是天然存在的二苯并呋喃，其缺少四氢大麻酚(THC)的经典结构。由于其微不足道的可用性，有关它的生物活性知道的很少。据报道目前在其他植物中鉴定的少数二苯并呋喃化合物具有植物抗毒素、抗真菌和抗生素特性。一些论文已提出了合成 cannabifuran 的观点，例如 Sargent 等(Sargent M.V. 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 7: 1605-10, 1982)和 Serra 等(Serra S. 等,Synlett 13: 2005-8, 5 2003)，然而没有生物活性的报道。

Cannabielsoin 是大麻的成分，其也被鉴定为大麻二酚(cannabidiol, CBD)在肝微粒体和体内的更小代谢物。有关它的活性的可用信息表明 CBE 不起主要作用，就算是起作用，也只是通过CB1 介导的机制而已，因为在 10 mg/kg i.v.时，也不影响小鼠体温，也不延长戊巴比妥诱导的睡眠(Yamamoto 等, Pharmacology, Biochemistry & Behavior 40: 541-546, 1991)。可制备 cannabielsoin 的某些衍生物用以分析。

CBF 和 CBE 的存在表明具有苯并呋喃结构的化合物可能被认为是大麻素，并且此构架可被用来制备新的化合物，该化合物可能具有与其他的大麻素相同的治疗优势。

EP 1206934 公开了包括特定二苯并呋喃的某些酚衍生物（包括 cannabifuran）可用于阻断钠通道和/或影响钠通道的动力学。发明人也建议了除去表皮的化妆品用途。然而，用缺少稠合的呋喃环取代的酚类，如 3-甲酚、4-氯酚和选择的衍生物进行了试验。

美国专利 4,960,815 公开了某些苯并呋喃胺可用于制备在诊断神经变性疾病中有用的同位素标记的衍生物的化学中间物。在该专利中公开的大多数优选的中间物具有非取代的酚部分，并且未涉及有关这些中间物的活性。

国际专利申请号 WO 00/08007、WO 00/07579 和 WO03/045375，其都归属于 Bayer，公开了环戊二烯苯并呋喃衍生物的制备和其在治疗核因子 κB-依赖疾病中的用途。在将呋喃环连接于稠合的环戊二烯(cylopentan)环上，这些化合物具有任选地取代的固定的取代基，即羟基和苯基。羟基和苯基——根据本申请采用的命名法位于 C1 和 C2 上，彼此是顺式结构。而且这些环戊二烯苯并呋喃衍生物在邻近的位置 C3 处具有另外的酚。

归属于 Novartis 的 DE 199 34 952 也涉及环戊二烯苯并呋喃衍生物。尽管要求很宽的权利范围，但说明书仅公开了其中苯并呋喃部分的苯环优选被甲氧基取代的化合物。如同 Bayer 申请中的情况一样，DE 199 34 952 的化合物在 C_2 位置具有固定的苯基。而且这些具体的化合物可作为杀螨剂和杀虫剂而归于农业化学药品，并且不能考虑作为药物。

Cardillo 等(Cardillo 等, Gazetta Chimica Italiana 103: 127-39, 1973)公开了基于用类单萜醇将间苯二酚烷基化制备大麻素包括苯并呋喃衍生物的合成

法。然而使用薄荷-3-烯-5-醇或长叶薄荷醇(pulegol)至烷基化地衣酚（alkilate orcinol）产生同分异构体，其中，根据目前的命名法，稠合的环己烷环的取代基限制于 C2 位置处的异丙基和 C5 位置处的甲基。对所制备的四种异构体没有公开生物活性。

大麻素是治疗许多治疗症候的有用候选者，但大多数仍然具有某些弊端。尽管此后化合物取得进步，但制备具有对广范围疾病状态具治疗效果、便于制备和改善安全性的新的化合物是有益的。

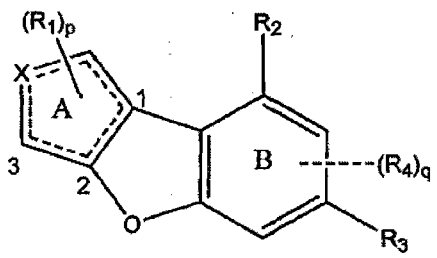
发明内容

本发明提供了新的苯并呋喃衍生物、含有所述苯并呋喃衍生物的药物组合物以及使用它们的方法。

可认为本发明的化合物是非常规大麻素，并且，与更传统的大麻素一样，本发明的新的苯并呋喃衍生物通过大麻素受体的激动调节或拮抗调节和/或通过非大麻素受体或非受体介导的机制起作用。除了其它的以外，治疗作用可包括抗炎活性、免疫调节活性、神经保护活性、止痛活性、抗肿瘤活性、心肌保护活性和抗骨质疏松活性。

本发明的化合物可具有一个或多个手性中心，并且依赖于合成的条件和适当的拆分和分离，其可作为单独的立体异构体如对映体或非对映异构体或作为消旋的或其他形式的混合物而产生。规定所有这些单独立体异构体和其混合物包括于本发明的范围内。

根据第一方面，本发明提供了式(I)化合物，和所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物：

式I 

其中：

.....表示单或双键；

X 是$(CH_m)_n$，其中 m 是 0-2 的整数，n 是 0-4 的整数；

R_1 每一次出现时独立选自下组：

a)卤素；

b)羰基；

c)芳基；

d)R_a，其中 R_a 选自下组：R_b、OR_b、$C(O)OR_b$ 和 $OC(O)R_b$，其中 R_b 是饱和或不饱和的、直链或支链的、由选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子取代的 C_1-C_8 烷基；

e)R_c，其中 R_c 选自 R、OR、OC(O)OR、C(O)OR、OC(O)R 和 $OC(O)N(R')_2$，其中 R 选自下组：氢，饱和或不饱和的、直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基-OR'、C_1-C_6 烷基-$(OR')_2$、C_1-C_6 烷基-C(O)OR' 和 C_1-C_6 烷基-$C(O)N(R')_2$，其中 R'在每次出现时独立选自下组：氢、饱和或不饱和的、直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基；

f)肟；和

g)$N(R')_2$，其中 R'在每次出现时，如上述所定义的；

p 是 0-14 的整数；

R_2 选自下组：

a)氢；

b)R_a 或 R_c，其中 R_a 和 R_c 如上述所定义的；和

c)OR"Z，其中 R"选自下组：直接键(direct bond)、C(O)、R_e 和 $C(O)R_e$，其中 R_e 是饱和或不饱和的直链或支链的 C_1-C_8 烷基，以及 Z 选自下组：ONO_2、卤素、$P(O)(OR')_2$、SR'、S(O)R'、S(O)(O)R'、$N(R')_2$，其中 R'如上述所定义的，并且是含有选自 N、O 和 S 的至少一个杂原子的多达 6 个原子的饱和或不饱和的杂环；

R_3 选自下组：

a)R_d，其中 R_d 选自下组：氢、C(O)OR'"、C(O)R'"、CN 和 NO_2，其中 R'"选自氢和饱和的或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_{12} 烷基组成的

组;

b)饱和的或不饱和的、直链的、支链或环状的 C_2-C_{12} 烷基，如上述所定义的，其由饱和或不饱和的杂环所取代或未取代;

c)由芳基取代的饱和或不饱和的、直链的、支链的 C_1-C_{12} 烷基;

d)饱和或不饱和的杂环，如上述所定义的，所述环是由至少一个饱和或不饱和的直链、支链的或环状的 C_1-C_6 烷基取代或未取代，其中所述烷基可由芳基取代或未取代; 和

R_4 在每次出现时独立选自氢、NO_2 和 NH_2 组成的组; q 是 0-2 的整数;

条件是(a)A 不是苯环; (b)当 n 为 1 时，R_1 在 C2 位置处不是苯; (c)当 n 为 2 时，R_1 在 C2 位置处是异丙基，那么 R_1 在 C5 位置处不是甲基; 和(d)当 n 为 2 时，R_1 在 C3 位置处是甲基和羟基，在 C6 位置处是异丙烯基，那么 R_2 不是 OH、OCH_3 和 $OC(O)CH_3$。

根据本发明的某些实施方案，本发明提供了如本文所定义的式(I)化合物，其中 n 是 1-3 的整数，p 是 0-4 的整数，q 是 0-2 的整数，A 环是饱和或不饱和的，其中 A 环上任选的双键是位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 在每次出现时独立地选自下组: 氢、卤素、羰基、肟、NH_2、R、C(O)OR 和 OR; R_2 选自由氢、R_c、OR、OR"Z、$OC(O)R_b$、OR_b 和 OC(O)R 组成的组; R_3 选自由饱和或不饱和的、直链的、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基组成的组，其由杂环或由芳基取代或未取代、C(O)R'"和 C(O)OR'"; R_4 选自由氢和 NO_2 组成的组，其中 R、R"、R'"、R_b、杂环和 Z 都如上述所定义的。

根据其他的实施方案，本发明提供了如本文所定义的式(I)化合物，其中:

n 为 1，A 环是饱和的，R_1 每次出现时独立选自由氢和 CH_3 组成的组，R_2 是 OH 或 OC(O)CH=CHC(O)OH，和 R_3 选自 1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基组成的组;

n 为 2，A 环是饱和或不饱和的，其中任选的双键是位于 C1 和 C2 之间或 C3 和 C4 之间，R_1 在每次出现时独立选择下组: 氢、羰基、异亚丙基、肟、碘、OH 和 CH_3，R_2 选自下组: OH、OCH_3、$OCH_2C(O)OH$、OCH_2SCH_3、$OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OC_2H_5)_2$ 、 OCH_2- 四 唑 、 OCH_2CH_2- 吗 啉 、

$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_3Br$ 和 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$，R_3选自下组：2-苯乙基-[l,3]-二硫戊环、2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基、C(O)CH3、$C(O)OCH_3$、1,1-二甲基戊基和1,1-二甲基庚基，R_4选自氢和NO_2组成的组；

n为3，A环是饱和或不饱和的，其中任选的双键位于C3和C4之间，R_1选择下组：氢、碘、NH_2、OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$、肟和羰基，R_2选自下组：氢、OH、OCH_2CH_2-吗啉、$OP(O)(OH)_2$、$OCH_2C(O)OH$、OC(O)CH=CHC(O)OH、OCH_2-四唑、$OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$，$R_3$选自下组：戊基、1,1-二甲基戊基和1,1-二甲基庚基。

根据示例性实施方案，本发明提供了式(I)化合物，其中：

n为1，A环是饱和的，R_1是氢、在C2位置处是CH_3或在C2位置和C3位置处是CH_3，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；

n为1，A环是饱和的，R_1在C2位置处是CH_3，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基戊基；

n为1，A环是饱和的，R_1在C2和C3位置处是CH_3，R_2是OC(O)CH=CHC(O)OH，R_3是1,1-二甲基庚基；

n为2，A环是饱和的，R_1选自下组：在位置C3处氢、OH、羰基、碘或肟，在C4位置处偕二甲基，在C2位置处CH_3和在C5位置处的异亚丙基，在C3位置处羰基和在C4位置处偕二甲基，以及在C3位置处OH和在C4位置处偕二甲基两者，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基庚基；

n为2，A环是饱和的，R_1选自下组：在C4位置处具有或不具有偕二甲基的情况下，C3位置处的氢、OH、羰基或肟；在C3位置处的碘，和C4位置处的偕二甲基，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基戊基；

n为2，A环是不饱和的，具有位于C3和C4之间的双键，R_1是氢，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

n为2，A环是饱和的，R_1在C4位置处是氢或偕二甲基，R_2是$OCH_2C(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基或1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OH，R_3 选自下组：2-甲基-[1,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$ 和 $C(O)OCH_3$；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 选自下组：$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、OC(O)-哌啶、OCH_2-四唑、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、$OP(O)(OH)_2$、$OC(O)(CH2)_3Br$ 和 $OC(O)(CH2)_3ONO_2$，以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是羰基或肟，具有或不具有 C4 位置处的偕二甲基，R_2 是 OCH_2SCH_3，R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 在 C4 位置处是偕二甲基，R_2 是 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 或 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 在 C4 位置处是偕二甲基，R_2 是 OH 或 $OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及 R_3 是 2-苯乙基-[1,3]二硫戊环-2-基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是 OH，R_2 是 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基戊基，以及 R_4 是在 R_2 邻位、对位或邻位和对位两者的 NO_2；

n 为 2，A 环是不饱和的，具有位于 C1 和 C2 之间的双键，R_1 是氢，R_2 是 OH 或 $OC(O)CH=CHC(O)OH$，R_3 是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是不饱和的，具有位于 C1 和 C2 之间的双键，R_1 是在 C3 位置处的羰基和在 C6 位置处的偕二甲基，R_2 是 OH 或 OCH_3，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是不饱和的，具有位于 C1 和 C2 之间的双键，R_1 是在 C3 位置处的羰基和在 C5 位置处的偕二甲基，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 2，A 环是不饱和的，具有位于 C1 和 C2 之间的双键，R_1 是在 C4 位置处的偕二甲基，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 选自下组：在 C3 位置处氢、OH 和羰基，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是羰基或在 C3 位置和 C4 位置两者处是羟基，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OCH_2CH_2-吗啉，以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 $OCH_2C(O)OH$ 或 OC(O)CH=CHC(O)OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是氢，R_2 选自下组：$OCH_2C(O)OH$、$OP(O)(OH)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$O(CH_2)_2$-吗啉和 OCH_2-四唑，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是 OC(O)CH=CHC(O)OH 或碘，R_2 是 OC(O)CH=CHC(O)OH，R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是是氢或 OH，以及 R_3 是戊基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 选自下组：在 C3 位置处，肟、碘或 NH_2，在 C7 位置处 $C(O)OCH_3$、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$ 或 C(O)OH，以及在 C3 位置处 OH 和在 C7 位置处 C(O)OH 两者，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是 NH_2，R_2 是 H，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

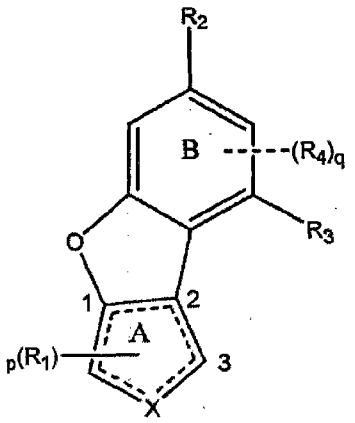
n 为 3，A 环在 C3 和 C4 之间是不饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 为 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置处是 OH，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基庚基，以及 R_4 在 R_2 的邻位或对位是 NO_2。

可通过合成法制备本发明的化合物，该方法不但可以产生立体异构体，也可产生彼此为结构异构体的区域异构体(regioisomers)。因此，式(I)化合物是式(II)化合物的区域异构体，并且规定所有的区域异构体包括于本发明的范围内。

根据本发明的另一方面，本发明提供了式(II)化合物以及所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物：

式(II)



其中:

.....表示单或双键;

X、R_1-R_4、m、n、p 和 q 如式(I)中所定义的;

条件是(a)A 不是苯环; (b)当 n 为 2 且在 C2 的 R_1 是异丙基时,在 C5 的 R_1 不是甲基。

根据某些实施方案,本发明提供了如本文中所定义的式(II)化合物,其中,n 是 1-3 的整数,A 环是不饱和的,R_1 选择下组:氢、羰基和 R,R_2 是 OR,以及 R_3 是饱和或不饱和的、直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基,其中 R 如上述所定义的。

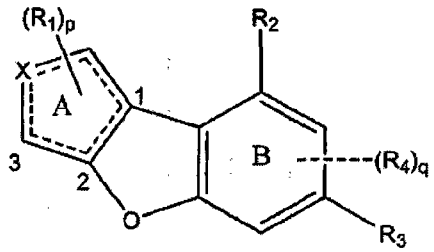
根据其他的实施方案,本发明提供了式(II)化合物,其中 n 是 2,A 环是不饱和的,以及双键位于 C1 和 C2 之间,R_1 是氢、羰基或 CH_3,R_2 是 OCH_3,以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

根据示例性的实施方案,本发明提供了式(II)化合物,其中 n 是 2,A 环是不饱和的,以及双键位于 C1 和 C2 之间,R_1 在 C6 位置是羰基,在 C3 或 C4 位置是偕二甲基,R_2 是 OCH_3,以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

可以理解本发明不包括已知的化合物,包括由 Cardillo 在专利号 DE 199 34 952、EP 1206934、US 4,960,815 和国际专利申请 WO 00/08007、WO 00/07579 和 WO 03/045375 中公开的 CBF、CBE 和苯并呋喃衍生物;尽管在本发明的范围内,包括了这些化合物的某些新特性。

本发明的化合物作为活性成分，或以其药学上可接受的盐、酯、多晶型体、溶剂合物和衍生物的形式，可用以制备药物。

根据另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包括预防和/或治疗上有效量的式(I)化合物以及所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物：

式 I 

其中

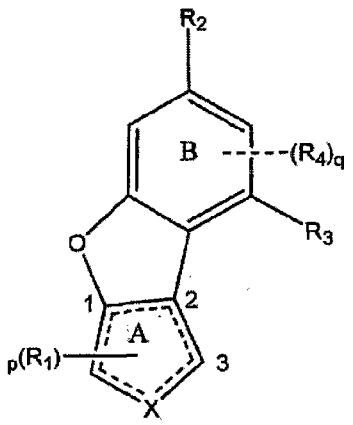
.....表示单或双键；

X、R_1-R_4、m、n、p 和 q 如上文式(I)化合物中所定义的，且具有其中所定义的条件；

所述药物组合物还包含药学上可接受的稀释剂或载体。

根据某些实施方案，本发明提供了一种药物组合物，其包括作为活性成分的如本文中所定义的式(I)化合物，其中示例性的取代基 X 和 R_1-R_4 如为式(I)所定义的。

根据另一方面，本发明提供了包括预防和/或治疗上有效量的式(II)化合物和所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物的一种药物组合物：

式II 

其中

.....表示单或双键;

X、R_1-R_4和 m、n、p 和 q 如式(I)中所定义的;

以及还含有药学上可接受的稀释剂或载体;

条件是(a)A 不是苯环;以及(b)当 n 为 2 以及在 C2 位置的 R_1 是异丙基时,那么在 C5 的 R_1 不是甲基。

根据某些实施方案,本发明提供了一种药物组合物,其包括作为活性成分的如本文中所定义的式(II)化合物,其中示例性的取代基 X 和 R_1-R_4 如为式(II)所定义的。

本发明的药物组合物除了前述的化合物外还包括,药学上的惰性成分(inert ingredients),如增稠剂、载体、缓冲液、稀释剂、表面活性剂、防腐剂等等,如本领域所熟知的,并且是产生生理上可接受的和稳定的制剂所必需的。

选择药用添加剂、载体、稀释剂、赋形剂等等部分地由具体的活性成分以及组合物的具体施用途径所决定。施用途径包括但不限于口服、喷雾、胃肠外、局部、眼部、透皮、皮下、静脉、肌肉内、腹膜内、鞘内、直肠和阴道。

药物组合物可以是液体、气溶胶或固体剂量形式,并且可配置成任何适宜的制剂,包括但不限于溶液、悬浮液、胶束(micelle)、乳剂、微乳剂、气溶胶、粉末、颗粒、囊剂(sachets)、软凝胶(soft gels)、胶囊、片剂、丸剂、囊片(caplets)、栓剂、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂等等,如具体的施用途径所要求的。

本发明提供了通式(I)或(II)的化合物用于制备预防、减轻、或治疗炎症、自身免疫病、疼痛、神经障碍、神经变性病、神经炎症疾病、眼部疾病、骨骼疾病、心血管疾病和心脏疾病、食欲障碍、呕吐病(emetic conditions)和癌症的某些类型。

本发明的化合物的抗炎和免疫调节活性可用于预防、减轻或治疗炎症和炎性病症(inflammatory conditions),包括但不限于炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、自身免疫病、过敏和过敏反应、风湿性关节炎、儿童关节炎、

骨关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、I型糖尿病、肝炎、牛皮癣、免疫相关的疾病，包括但不限于器官移植中的组织排斥，吸收不良综合征如乳糜泻，肺病如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)和干燥综合症。

本发明化合物的止痛活性可用于预防、减轻或治疗疼痛，包括但不限于外周痛、内脏痛、神经痛、炎性痛和牵涉性痛。

本发明化合物的神经保护活性可用于预防、减轻或治疗神经障碍、神经变性病和神经炎症疾病，包括但不限于中风、偏头痛、丛集性头痛、癫痫症、帕金森氏症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏舞蹈病、朊病毒相关病(prion-associated diseases)、中枢神经系统中毒、运动障碍、肌肉痉挛和震颤、脑膜炎、脑炎、脑缺血和格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)。

本发明化合物的心脏保护活性可用于预防、减轻或治疗心血管疾病和心脏疾病，包括但不限于动脉硬化、心包炎、心肌炎、心内膜炎、心律失常、高血压和心肌缺血。

本发明化合物的抗肿瘤活性可用于预防、减轻或治疗某些类型的癌症，包括但不限于恶性脑瘤、皮肤瘤、肺腺癌、子宫、乳房和前列腺癌、淋巴瘤、神经胶质瘤、甲状腺上皮癌(thyroid epithelioma)和成神经细胞瘤。

本发明的化合物可用于预防、减轻或治疗骨骼疾病，包括异常骨骼代谢(abnormal bone metabolism)、柏哲德氏症(Paget's disease)和骨质疏松症，眼部疾病，包括青光眼，食欲障碍，包括厌食症、恶病质，和呕吐病(emetic conditions)，包括呕吐和恶心。

另外本发明提供了预防、减轻或治疗上述疾病的方法，该方法包括向需要治疗上述疾病的受试者施用预防上和/或治疗上有效量的如上文所述的式(I)或(II)化合物或含有所述化合物的药物组合物。

本领域技术人员通过参考以下详细的描述结合图示和非限制性实施例可更好的理解本发明的这些和其他的特征和优势。

附图说明

附图，其合并至说明书并形成说明书的一部分，说明本发明的某些实施方案，并和描述一起用以解释本发明的原理。在图示中：

图 1 以表格的形式表示本发明某些化合物的化学结构，以及一些生理化学和生物学信息。

图 2 表示本发明示例性化合物 C6S-37 针对人类 CB1 和 CB2 大麻素受体(分别为组 B 和组 C)的结合亲和性(A 组)和拮抗活性。

图 3 表示在内脏痛的模型下，本发明化合物的剂量有关的止痛活性。对每一治疗组扭体反应(WR)的数目作图。

图 4 表示在炎性痛的模型下，本发明化合物的抗炎和止痛活性。A 组显示对足肿胀的抗炎症活性，如对首次用于实验的足，以百分比肿胀所表示的。组 B 显示热刺激后的止痛活性，如在以秒表示的Δ潜伏时间中所表示的。组 C 显示机械刺激后的止痛活性，如在以 g 表示的Δ力度中所表示的。

图 5 表示在坐骨神经结扎诱导的慢性痛的模型下，本发明化合物的止痛活性。在各种以小时形式作图的时间点机械刺激后，将结果表示为以 g 表示的Δ力度。

图 6 表示 p.o.和 i.p.施用的示例性的化合物 C7S-2 对 PLP 诱导的缓解-复发 EAE 的免疫调节活性。

图 7 表示在炎性肠病模型中本发明化合物的抗炎症和胃保护活性。

本发明的详细描述

本发明提供了新的苯并呋喃衍生物——其可被认为是非经典的大麻素、含有所述衍生物的药物组合物以及使用它们的方法。

实际上已鉴定了许多种类的大麻素，包括例如经典的 THC 类和非经典的内源性大麻素(endocannabinoids) (Di Marzo V. 等, Nature Reviews Drug Discovery 3(9): 771-84, 2004)。在过去的几十年中，设计了另外许多化学药品家族作为合成的大麻素类似物，它们包括例如氨基烷基吲哚如 WIN

55,212-2，萘烯衍生物如 HU-308，吡唑如 SR 141716A，咪唑，噻唑，四氢喹啉，杂二氢化茚和取代的磺胺。

通常由与膜结合大麻素受体的激动或拮抗相互作用而介导大麻素的活性。但表明存在独立于已知大麻素受体的仍未鉴定的作用位点的证据存在。这些可选的机制包括例如非大麻素受体介导的活性和固有的特性(intrinsic properties)。例如合成的 THC 类型大麻素地塞比诺，其不与 CB_1 和 CB_2 受体结合，显示作为 NMDA 拮抗剂以及显示了抗氧化剂特性。

本发明新的化合物是苯并呋喃衍生物，并且其被认为属于另外一类大麻素。与更传统的大麻素相似，这些化合物通过激动或拮抗调节大麻素受体和/或通过非大麻素受体或非受体介导的机制起作用。

本发明的化合物可具有一个或多个手性中心，并且可因此作为单独的立体异构体如对映异构体(镜像)和非对映异构体(非镜像)或作为立体异构体的外消旋的或其他形式的混合物，依赖于合成的条件和适当的拆分和分离。以已知的方式，可将对映异构体和非对映异构体的混合物分离成立体异构体上的均一成分，或基于先验知识合成为单独的对映异构体或非对映异构体。规定所有这些单独的立体异构体和其混合物包括于本发明的范围内。

通过合成法可制备本发明的化合物，该方法不但可以产生立体异构体也可产生区域异构体。区域异构体是结构性的异构体(structural isomers)，其潜在来自相同反应或在区域选择性的反应条件下单独制备。因此，式(I)化合物是式(II)化合物的区域异构体，并且规定所有的区域异构体包括于本发明的范围内。

定义

为了促进对本发明的理解，将许多术语和短语定义如下:

所本文中所用的，术语“中枢神经系统(CNS)”指硬膜内的所有结构。此类结构包括但不限于脑和脊髓。

所本文中所用的，术语“CB”指大麻素受体。CB_1 受体主要发现于 CNS，而 CB_2 受体主要发现于免疫细胞的外周。hCB_1 和 hCB_2 表示受体是人类来源的。除了这两个受体外，存在支持存有仍未克隆的大麻素受体的证据。

如本文中所用的，术语“大麻素(cannabinoid)”或“大麻素(cannabinoids)”指天然的植物衍生的或内源性的或合成的化合物、其代谢物和类似物，其作用通常通过大麻素受体介导，但也可通过其他的受体或者通过不依赖受体的机制。

在本发明中，结合亲和性如通过解离常数 K_i 所表示的，该常数 K_i 表示在缺少放射性配体的情况下与结合位点的一半结合的未标记的药物的浓度，或在完全的剂量范围曲线未建立时，表示为在既定化合物浓度时的百分比替代。K_i 是基于试验化合物的 IC_{50} 值计算出的，即从 CB 受体中取代 50%的放射性标记的激动剂的试验化合物的浓度，放射性配体浓度和其解离常数 K_d。对具体的受体具有特异性的化合物显示了结合 50 nM 或更低的受体的 K_i 值，优选 30 nM 或更低，更优选 10 nM 或更低，以及最优选 1 nM 或更低。选择的既定受体的化合物在所考虑受体之间显示了结合亲和性比率至少 5，优选 10，更优选 20，以及最优选 50 或更多。优选获得人类 CB_1 和 CB_2 受体的这些比率。本发明的化合物可以或不可以显示针对每一个大麻素受体的结合亲和性，以及可以或不可以显示针对一个受体的选择性。

激动剂是模拟具体配体如荷尔蒙、神经递质或在本发明情况下的大麻素的物质，其能附着于配体的受体，并据此与天然配体产生相同的作用。尽管大多数激动剂通过与相关受体的直接结合以及随后的活化起作用，但是一些激动剂也通过促进配体的结合或增加其在受体上的驻留(rsidence)时间而起作用。具有相反作用并且不是促进而是阻抑配体作用的化合物，是受体的拮抗剂。与至少一种大麻素受体相互作用的本文所描述的新的苯并呋喃衍生可从受体中启动激动或拮抗反应，并且这两种作用机制包括于本发明中。

尽管本发明化合物的最可能的作用机制是通过与已知的大麻素受体结合以及与特定信号传导途径的功能偶联或者阻抑具体的信号传导途径，但不能将可选的机制排除在外，例如通过另外的仍然未确定的大麻素受体，或通过非大麻素受体或非受体介导方式或此类机制的组合。

在本发明的说明书和随后的权利要求书中，“抑制、减少或降低作用”意指减少所讨论的活性至少 20%的能力，优选 40%、更优选 60%、最优选

80%或更多。在活性情况下，其中最大可能作用不是 100%，以前的数字指最大可能作用的百分比。

在本发明的说明书和随后的权利要求中，“提高或增加作用”意指增加所讨论的活性至少约 1.5 倍的能力，优选约 3 倍、更优选约 4 倍以及最优选高于 5 倍或更多。

化学定义

在本发明中，在 A 环结构中的位置将按顺时针编号，其中位置 1、2 和 3 如式(I)和式(II)中所示。A 环，其由 4-8 个碳原子组成，在环的任何位置可含有一个或多个双键，其中两个双键彼此不相邻。

烷基取代基可以是饱和的或不饱和的(如链烯基、炔基)，直链、支链或环状的，后者仅仅当烷基链中的碳原子数多于 3 或等于 3 时才发生，并可含有混合的结构。当为不饱和的时，烃基(hydrocarbon radicals)可具有一个双键或多个并形成链烯基，或一个三键或更多个并形成炔基。不管不饱和程度，所有的烷基取代基可以是直链的或支链的。

当 R 是氢或烷基链时，OR 代表羟基或醚，OC(O)R 和 C(O)OR 代表酯，OC(O)OR 代表碳酸酯，C(O)R 代表酮，$OC(O)NR_2$ 代表氨基甲酸酯，NR_2 代表胺，$C(O)NR_2$ 代表酰胺，SR 代表硫醇或硫化物，S(O)R 代表亚砜，S(O)(O)R 代表砜，$P(O)(OR)_2$ 代表磷酸盐，$OP(O)(OR)_2$ 代表磷酸酯。

“偕二甲基”意指两个甲基基团附着于同一碳原子上。

“卤素”(Halogen)或“卤素”(halo)意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)，并且如果化合物含有多于一种卤素(如两个或多个可变基团可以是卤素)，那么每一个卤素独立地选自于前述的卤素原子。

术语“杂环”意指多达 6 个碳原子的稳定的未取代的或取代的、饱和或不饱和的环体系，其由碳原子和至少一种选自下组的杂原子组成：N、O 和 S。可任选地将氮和硫杂原子氧化，并且可任选地将氮原子季铵化。除非另有说明，可将杂环体系附着在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子处。杂环包括例如呋喃、噻唑、三唑、四唑、吡咯(pyrolle)、吡咯烷、吡唑、咪唑、

吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、噁二唑、琥珀酰亚胺、吗啉和硫代吗啉(thiomorpholine)。

术语“芳基”指具有 6-20 个碳原子的芳香环碳氢化合物基团，其具有单个环(如苯基)或多个稠（稠合）环(如萘基和蒽基)。优选的芳基包括苯基、萘基等等。术语芳基包括“未取代的芳基”和“取代的芳基”两者，其中后者指芳基部分，其具有取代环的一个或多个碳原子上的氢的取代基。此类取代基包括但不限于羟基、烷氧基、烷基、链烯基、硝基、羧基、羰基、氨基或卤素。

可以理解，本发明涵盖了上述具体和优选的基团的所有组合。

术语“由……取代”或“任选地由……取代”意指只要现有情况下指定的碳原子的原子价没有被超越，就可用从指示的基团中所选的取代或任选地取代该指定的碳原子上一个或多个氢。取代基和/或变体(variables)的组合是允许的，只要此类组合可导致稳定的化合物。“稳定的化合物”或“稳定的结构”意指一种化合物，其足够坚固，经受得住从反应混合物中分离至一有用的纯度并配置成有效的治疗剂。

本发明，在其范围内，也包括式(I)和(II)化合物的溶剂合物以及其盐。“溶剂合物”意指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括不同程度的离子键，包括氢键。在某些情况中，溶剂合物能分离。“溶剂合物”包括液相和可分离的溶剂合物。适合的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等等。“水合物”是溶剂合物，其中溶剂分子是水。

术语“多晶型体”指物质的具体结晶状态，其可通过具体的物理特性例如 X-射线衍射、IR 光谱、熔点等等特性来表征。

在本说明书中，“前药”指化合物，通过例如在血液中水解易于在体内转化成式(I)和(II)化合物的亲本化合物。经常用到前药，因为在一些情况下其可比母体药物更易于施用。它们例如通过口服施用是生物可利用的，而母体药物不是。与药物组合物中的母体药物相比，前药也可以具有改善的可溶性。规定所有的这些药用形式都包括于本发明的范围内。

本发明的某些化合物能进一步形成药学上可接受的盐和酯。“药学上可接受的盐和酯”意指药学上可接受且具有期望的药理特性的任何盐和酯。此类盐，如通过存在于分子中的任何羧基和磺基形成的盐，包括可从无机或有机酸或无机或有机碱包括氨基酸获得的盐，其是无毒的，否则是不可接受的。

化合物的药学上可接受的酸加成盐包括从无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等等获得的盐，以及从有机酸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳香酸、脂肪族和芳族磺酸等等获得的盐。此类盐因此包括硫酸盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐(phenylacetate)、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate)等等。也包括氨基酸如精氨酸等的盐，以及葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(galacturonate) (erge S.M.等，J. of Pharmaceutical Science, 66: 1-19, 1977)。

通过以常规的方式将游离碱的形式与充足量的期望的酸接触以产生盐，来制备所述碱性化合物的酸加成盐。通过将盐的形式与碱接触并以常规的方式分离游离的碱，来重新产生游离碱。游离碱的形式在某些物理特性如在极性溶剂中的可溶性多少不同于它们的各自的盐形式，但另外对于本发明的目的而言，盐等同于它们各自的游离碱。

通过以常规的方式将游离酸的形式与充足量的期望的碱接触以产生盐，来制备所述酸性化合物的碱加成盐。通过将盐的形式与酸接触并以常规的方式分离游离的酸，来形成重新生成游离的酸。游离酸的形式在某些物理特性上如在极性溶剂中的可溶性多少不同于它们各自的盐形式，但另外对于本发明的目的而言，盐等同于它们各自的游离酸。

药理学

在本发明的说明书和随后的权利要求书中，规定含有有效量的化合物的组合物包括预防上和治疗上有效的组合物。

术语“预防上有效的”指化合物的量能实现预防、减少或消除疾病或疾患的发生风险的目标，同时避免不利的副作用。术语“治疗上有效的”指化合物的量在无不良作用的情况下能实现疾患进程减轻、减少或治疗疾患，一旦障碍不能进一步推迟并且患者不再无症状，因此提供了症状的主观减轻，或如医师或其他有资格的观察者所指出的客观上可鉴定的改善。

治疗目的的“受试者”或“患者”包括任何疾病感染的任何人类和动物，其中治疗具有有利的治疗作用。通常，充当建立临床数据和通过本发明的化合物治疗的动物是脊椎动物，如灵长类动物包括黑猩猩、猴和猕猴，啮齿动物包括小鼠、大鼠、白鼬、兔和仓鼠，家畜或狩猎动物包括牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、犬、鸟类和鱼。

根据依据本发明的组合物与其他类别的大麻素共有的特性，可以理解所述依据本发明的组合物可用于预防、减轻或治疗顺从大麻素干涉的症候，该症候由下列症状示例：疼痛、炎症、免疫、神经、眼睛、骨骼、心血管和运动障碍、胃部刺激(appetite stimulation)、呕吐、恶心、青光眼和某些类型的癌症。病理生理状态的详细名录，其中施用大麻素是有用的，可见于国际专利申请号 WO 2004/018433 中。由 Hatworth Press 在 2002 年出版的 Grotenhermen F. and Russo E 的名为"Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology and therapeutic potential"的书提供了各种生理状态和疾病的广泛资料，回顾其中的 11 章，其中大麻素具有公认的治疗潜力。

根据依据本发明的组合物的抗炎和免疫调节特性，可以理解所述组合物可用于预防、减轻或治疗病因或发病机理有关发炎或自身免疫机制的症候，例如关节炎，包括风湿性关节炎、儿童关节炎、骨关节炎、过敏和过敏反应、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、I 型糖尿病、肝炎、牛皮癣，免疫相关的疾病，包括但不限于器官移植中的组织排斥，吸收不良综合征如乳糜泻，肺病如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病和干燥综合症，炎性肠病，克罗恩氏病，溃疡性结肠炎，风湿病。Klein 最近对作为抗炎疗法的大麻素的潜力做了回顾(Klein T. W., Nature Reviews Immunology 5: 400-11, 2005)。

根据依据本发明的组合物的神经保护特性，可以理解，所述组合物可用于治疗神经障碍，包括但不限于中风、偏头痛、丛集性头痛和癫痫症。本发明的组合物也可有效治疗某些慢性退行性疾病，其特征是逐渐的选择性地神经元失去(gradual selective neuronal loss)，包括促进神经发生。就此而论，可认为本发明的组合物在治疗下列疾病中治疗上有效：帕金森氏症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏舞蹈病、运动障碍包括痉挛和震颤和朊病毒相关的神经变性。具有神经发炎要素的本发明组合物的其他治疗靶标包括例如脑膜炎、脑炎、脑缺血和格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)。神经保护也可有效保护和/或治疗神经毒性剂(neurotoxic agents)，如神经毒气(nerve gas)，以及通过化学药品或生物药剂对大脑或神经组织的其他损伤。

根据依据本发明的组合物的止痛特性，可以理解，所述组合物可用于治疗疼痛，包括外周痛、内脏痛、神经病痛、炎性痛和牵涉性痛。Mbvundula等回顾了有关施用大麻素作为止痛剂(analgesics)和作为抗炎剂的一些最近发现(Mbvundula E.G.等, Inflammo- pharmacology 12(2): 99-114, 2004)。

本发明的另一个特征是公开的化合物预防、治疗某些癌症的能力，包括恶性脑瘤、皮肤瘤、肺腺癌、子宫、乳房和前列腺癌、淋巴瘤、神经胶质瘤、甲状腺上皮癌和成神经细胞瘤，其中 CB 配体能触发肿瘤细胞的凋亡以及抑制肿瘤血管发生。Guzman (Guzman M., Nature Reviews Cancer 3: 745-55, 2003)最近回顾了大麻素作为抗癌剂的潜力。如本文中所用的，术语“癌(cancer)”包括实体瘤和非实体瘤两者以及转移(metastasis)。

Pacher 等(Pacher P.等, Handb. Exp. Pharmacol. 168: 599-625, 2005)最近回顾了大麻素在心血管疾病方面的治疗潜力，Steffens 等[Steffens S.等, Nature 347: 782-6,2005]提出在动脉硬化中的作用，动脉硬化是具有重要的炎症和免疫成分的疾病。当施加于心血管系统时，本发明的化合物的抗炎活性也使本发明的组合物可用于治疗心包炎、心肌炎和心内膜炎。

CB_1 和 CB_2 受体两者似乎与骨质疏松症和其他的骨骼疾病的发病有关(Idris A.I.等, Nature Medicine 11(7): 774-9, 2005; Ofek O. 等, PNAS 103(3): 696-701, 2006)。因此，可以理解，根据本发明的组合物可用于治疗骨骼疾病，包括异常骨骼代谢、柏哲德氏症和骨质疏松症。

在下文中，术语“口服施用”包括但不限于，通过口施用经过胃肠道吸收（口服），其中将药物吞咽，或通过口腔、齿龈、舌、舌下和口-咽施用在口腔中跨粘膜吸收。口服施用的组合物包括粉末或颗粒、悬浮液、在水中或非水性媒介的溶液、囊剂、胶囊或片剂。口服施用可以任选地含有惰性药用赋形剂如增稠剂、稀释剂、调味剂(flavorings)、分散助剂(dispersing aids)、乳化剂、胶黏剂、防腐剂等等。

术语“胃肠外施用”指除了经由口服施用外的任何施用途径，包括但不限于静脉点滴(intravenous drip)或快速注射(bolus injection)，腹膜内、鞘内(intrathecal)、病灶内、皮下或肌内注射，局部、眼部、透皮、直肠、阴道、鼻腔施用或通过吸入。

胃肠外施用的制剂包括但不限于无菌含水溶液，其可含有缓冲液、稀释剂和其他适宜的添加剂。

本文所述的组合物也适宜速释制剂和/或控制的或持续的释放制剂施用。根据任一建议的施用方案，可制作施用的持续释放系统。可利用缓慢的或长期释放的递送系统包括任何数量的生物多聚体(基于生物学的体系)、使用脂质体的系统和多聚体递送系统与本文所述的组合物，以提供治疗化合物的连续的或长期的来源。

可以理解，本文所用的短语或术语是出于描述的目的并非限制，因此根据本文中提出的讲授内容和指导，结合本领域普通技术人员的知识，熟练的技术人员可理解本发明的短语或术语。

除活性成分外，药物组合物可含有常规的药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂，其是产生生理上可接受的和稳定的制剂所必需的。术语载体、稀释剂或赋形剂意指与本文所述的组合物的其他成分相容的成分，特别是不与本发明的化合物反应并且未过度地损害施用制剂的患者或动物的物质。对于具有很小的可溶性的化合物，以及对于本发明的某些化合物，该化合物的特征是疏水的并且事实上不溶于水的和高亲油性，如由它们的辛醇/水分配系数和对数 P 值所表示的，将应用制备可接受的剂量形式的配制策略。使治疗上有效地施用本发明的化合物以及便利地施用本发明的化合物成为可能，是本发明固有的部分。

药物组合物可以是液体、气溶胶或固体剂量形式，并且可配制成任何适用的制剂，包括但不限于溶液、悬浮液、胶囊、乳剂、微乳剂、气溶胶、药膏(ointments)、凝胶(gels)、栓剂、胶囊、片剂等等，如施用的适当途径所需要的。

通过将活性成分与常规的药学上可接受的成分混合，来制备口服施用的固体组合物如片剂、丸剂、胶囊、软凝胶或类似的，所述可接受的成分作为药学上可接受的稀释剂，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、环式糊精、葡聚糖、甘油、聚乙二醇化的甘油酯、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙氧化蓖麻油、非离子表面活性剂、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙和树胶如药学上可接受的稀释剂。可将片剂或丸剂包衣，或以其它方式与本领域已知的药学上可接受的物质复合，所述的本领域已知的药学上可接受的物质如微晶纤维素和纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素(HPMC)，以提供能延长作用或持续释放的剂量形式。可选择包有包衣的制剂(Coating formulations)，提供药物的可控的或持续的释放，如本领域所知的。

也可制备其他的固体组合物，如使用常规的栓剂基体(suppository bases)如可可油(cocoa butter)或其他的甘油酯用于直肠施用的栓剂或保留灌肠剂(retention enemas)。可制备用于口服施用或注射的液体形式，该术语包括但不限于皮下、透皮、静脉内、鞘内、病灶内、邻近或进入肿瘤以及其他的胃肠外施用途径。液体组合物包括具有或不具有有机共溶剂的含水溶液，含水的或油悬浮液，包括但不限于作为悬浮剂的环糊精，具有食用油的风味乳剂，甘油三酯和磷脂，以及酏剂(elixirs)和类似的药用赋形剂等。另外，可将本发明的组合物制成气溶胶，用于鼻内施用或类似的施用。对于通过吸入施用，可通过施用适宜的推进剂(propellant)如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯-四氟乙烷或二氧化碳，以从加压的包装或喷雾器中气雾喷射呈递的形式(aerosol spray presentation)，便利地递送本发明的化合物。在加压的气溶胶的情况下，可通过阀门递送计量的量确定计量单位。可配置用于在吸入器和吹入器使用的如明胶的胶囊和药筒(cartridge)，该胶囊和药筒含有化合物与适宜的粉状基体如乳糖或淀粉的粉状混合物。可将本发明的局部药物组合物配

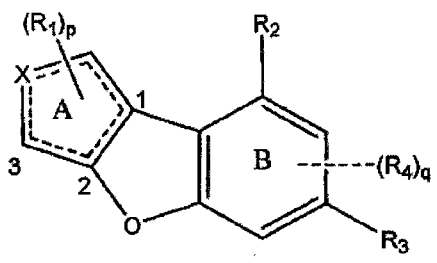
制成具有药学上可接受的赋形剂的溶液、洗液(lotion)、凝胶、乳膏、软膏、乳剂或胶膜(adhesive film)，这些赋形剂包括但不限于丙二醇、磷脂、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、聚山梨醇酯、表明活性剂、水凝胶、矿油或如本领域所知的其他赋形剂。

通过本领域已知的方法可制造本发明的药物组合物，例如通过常规的混合、溶解、湿粒化、干混合、直接压缩、研磨、粉碎、糖衣制作(dragee-making)、研粉(levigating)、乳化、装入胶囊(encapsulating)、包埋或冻干法的方式。

在它们作为药物用途之前，可以单位剂量的形式配制药物组合物。通过标准的临床技术可测定用于人类的活性剂量，并且在一天 1-4 次的治疗方案中，其通常在 0.01 mg–约 50 mg/kg 体重之间。优选的剂量范围随着所用的具体化合物而变化，并且通常在 0.1 mg–约 20 mg/kg 体重之间。对于本领域技术人员而言，可通过主治医师根据下列情况来测定剂量是显然的：将要治疗的疾病或障碍、其严重性、期望的治疗作用、治疗持续时间、施用的方法和频率、患者的年龄、体重、性别和体格状况(medical condition)、共同治疗(concurrent treatment) (如果需要)即共同施用和与其他的治疗组合、禁忌征(contraindications)、施用途径等等。向需要本发明组合物的受试者施用所述的组合物可以是连续的，例如每天一次、两次或三次，或间歇的，例如每周一次、每周两次、每月一次等等，并且可以是逐渐的或连续的、恒定的或以控制的速度。

可根据从体外或动物模型试验系统中获得的剂量应答曲线(dose-response curves)推断有效剂量。例如，基于从小鼠或大鼠研究产生的数据，可获得用于人类的估计的有效剂量(mg/kg)，对于最初的近似值，小鼠或大鼠中有效剂量(mg/kg)分别除以 12 或 6。

根据第一方面，本发明提供了式(I)化合物，以及所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物；

式I 

其中

…表示单键或双键;

X 是$(CH_m)_n$，其中 m 是 0-2 的整数，n 是 0-4 的整数;

R_1 在每一次出现时独立地选自下组:

a)卤素;

b)羰基;

c)芳基;

d)R_a，其中 R_a 选自下组: R_b、OR_b、$C(O)OR_b$ 和 $OC(O)R_b$，其中 R_b 选自用一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子取代的饱和或不饱和的、直链或支链的 C_1-C_8 烷基;

e)R_c，其中 Rc 选自 R、OR、OC(O)OR、C(O)OR、OC(O)R 和 $OC(O)N(R')_2$，其中 R 选自下组: 氢，饱和或不饱和的、直链、支链或环状的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基-OR'、C_1-C_6 烷基-$(OR')_2$、C_1-C_6 烷基-C(O)OR'和 C_1-C_6 烷基-$C(O)N(R')_2$，并且，其中 R'在每一次出现时独立地选自下组: 氢和饱和或不饱和的、直链、支链或环状的烷基;

f)肟，以及

g)$N(R')_2$，其中 R'在每一次出现时，如上述所定义的;

p 是 0-14 的整数。

R_2 选自下组:

a)氢;

b)R_a 或 R_c，其中 R_a 和 R_c 如上述所定义的;

c)OR"Z，其中 R"选自下组: 直接键、C(O)、R_e 和 $C(O)R_e$，其中 R_e 是饱和的或不饱和的，直链或支链的 C_1-C_8 烷基，Z 选自下组: ONO_2、卤素、$P(O)(OR')_2$、SR'、S(O)R'、S(O)(O)R'、$N(R')_2$，其中 R'如上述所定义的，和含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的饱和或不饱和的多达 6 个原子的杂环;

R_3选自下组:

a)R_d，其中R_d选自下组：氢、C(O)OR'"、C(O)R'"、CN和NO_2，其中R'"选自氢和饱和或不饱和的、直链、支链或环状的C_1-C_{12}烷基;

b)饱和或不饱和的，直链、支链或环状的C_1-C_{12}烷基，该烷基由如上述所定义的饱和或不饱和的杂环取代或未取代;

c)由芳基取代的饱和或不饱和的、直链或支链的C_1-C_{12}烷基；以及

d)如上述所定义的饱和或不饱和的杂环，所述环由至少一个饱和或不饱和的直链、支链或环状的C_1-C_6烷基取代，其中所述的烷基可由芳基取代或未取代；以及

R_4在每一次出现时独立地选自下组：氢、NO_2和NH_2；q是0-2的整数;

条件是：(a)A不是苯环；(b)当n是1时，R_1在C2位置不是苯基；(c)当n是2且R_1在C2位置是异丙基时，那么R_1在C5不是甲基；以及(d)当n是2，R_1在C3位置是甲基和羟基且在C6位置是异丙烯基时，那么R_2不是OH、OCH_3和$OC(O)CH_3$。

根据某些实施方案，本发明提供了如本文中定义的式(I)化合物，其中n是1-3的整数，p是0-4的整数，q是0-2的整数，A环是饱和或不饱和的，其中在A环上任选的双键是位于C1和C2之间或C3和C4之间，R_1在每一次出现时独立地选自下组：氢、卤素、羰基、肟、NH_2、R、C(O)OR和OR;R_2选自下组：氢、R_C、OR、OR"Z、$OC(O)R_b$、OR_b和OC(O)R；R_3选自饱和或不饱和的、直链的、支链的或环状的C_1-C_{12}烷基，其由杂环或由芳基、C(O)R'"和C(O)OR'"取代或未取代；R_4选自氢和NO_2组成的组，其中R、R"、R'"、R_b、杂环和Z如上述所定义的。

根据其他的实施方案，本发明提供了如本文中所定义的式(I)化合物，其中:

n是1，A环是饱和的，R_1在每一次出现时独立地选自由氢和CH_3组成的组，R_2是OH或OC(O)CH=CHC(O)OH，R_3选自由1,1-二甲基戊基和1,1-二甲基庚基组成的组;

n是2，A环是饱和的或不饱和的，其中任选的双键位于C1和C2之间

或 C3 和 C4 之间，R_1 在每一次出现时独立地选自下组：氢、羰基、异亚丙基、肟、碘、OH 和 CH_3；R_2 选自下组：OH、OCH_3、$OCH_2C(O)OH$、OCH_2SCH_3、$OP(O)(OH)_2$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、OCH_2-四唑、OCH_2CH_2-吗啉、$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$、OC(O)-哌啶、$OC(O)(CH_2)_3Br$ 和 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$，R_3 选自下组：2-苯乙基-[1,3]-二硫戊环、2-甲基-[1,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基；R_4 选自由氢和 NO_2 组成的组；

n 是 3，A 环是饱和的或不饱和的，其中双键在 C3 和 C4 之间，R_1 选自下组：氢、碘、NH_2、OH、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$、肟和羰基，R_2 选自下组：氢、OH、OCH_2CH_2-吗啉、$OCH_2C(O)OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、OCH_2-四唑、$OP(O)(OH)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 和 $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$，以及 R_3 选自下组：戊基、1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基。

根据示例性的实施方案，本发明提供了式(I)化合物，其中：

n 是 1，A 环是饱和的，R_1 选自下组：氢、C2 位置的 CH_3 和在 C2 和 C3 位置的 CH_3，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 是 1，A 环是饱和的，R_1 在 C2 位置是 CH_3，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 是 1，A 环是饱和的，R_1 在 C2 和 C3 位置是 CH_3，R_2 是 $OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基；

n 是 2，A 环是饱和的，R_1 选自下组：在 C3 位置的氢、OH、羰基、碘或肟，在 C4 位置的偕二甲基，在 C2 位置的 CH_3 和在 C5 位置的异亚丙基，C3 位置的羰基和 C4 位置的偕二甲基以及 C3 位置的 OH 和 C4 位置的偕二甲基两者，R_2 是 OH 以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 是 2，A 环是饱和的，R_1 选自下组：C3 位置的氢、OH、羰基或肟，在 C4 位置具有或不具有另外的偕二甲基；C4 位置的碘；和 C4 位置的偕二甲基；R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基戊基；

n 是 2，A 环是不饱和的，在 C3 和 C4 之间具有双键，R_1 是氢，R_2 是

OH，R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是饱和的，R_1在位置C4处是氢或偕二甲基，R_2是$OCH_2C(O)OH$，R_3是1,1-二甲基庚基或1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是饱和的，R_1是氢，R_2是OH，R_3选自下组：2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基、$C(O)CH_3$和$C(O)OCH_3$；

n是2，A环是饱和的，R_1选自氢组成的组，R_2是$OCH_2CH(OH)CH_2OH$、$OC(O)CH=CHC(O)OH$、$OC(O)CH_3$、OC(O)-哌啶、OCH_2-四唑、$OP(O)(OH)_2$、$OP(O)(OC_2H_5)_2$、$OC(O)(CH_2)_3Br$和$OC(O)(CH_2)_3ONO_2$，R_3是1,1-二甲基戊基；

n是2，A环是饱和的，R_1在C3位置是羰基或肟，在C4位置具有或不具有另外的偕二甲基，R_2是OCH_2SCH_3以及R_3是1,1-二甲基戊基；

n是2，A环是饱和的，R_1在C4位置是偕二甲基，R_2是$OC(O)CH=CHC(O)OH$或$OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$，以及R3是1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是饱和的，R_1在C4位置是偕二甲基，R_2是OH或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，R3是2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基；

n是2，A环是饱和的，R_1在C3位置是OH，R_2是$OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$，$R_3$是1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是饱和的，R_1是氢，R_2是OH，R_3是1,1-二甲基戊基，以及R_4是在R_2的邻位、对位或者邻位和对位两者是NO_2；

n是2，A环是不饱和的，在C1和C2之间具有双键，R_1是氢，R_2是OH或$OC(O)CH=CHC(O)OH$，以及R_3是1,1-二甲基戊基或1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是不饱和的，在C1和C2之间具有双键，R_1是在C3位置的羰基和在C6位置的偕二甲基，R_2是OH或OCH_3，R_3是1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是不饱和的，在C1和C2之间具有双键，R_1是在C3位置的羰基和在C5位置的偕二甲基，R_2是OCH_3，R_3是1,1-二甲基庚基；

n是2，A环是不饱和的，在C1和C2之间具有双键，R_1在C4位置是偕二甲基，R_2是OH，以及R_3是1,1-二甲基庚基；

n是3，A环是饱和的，R_1选自下组：C3位置的氢、OH和羰基；R_2是

OH 以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 是 C3 位置的羰基或 C3 和 C4 位置两者的羟基；R_2 是 OH 以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OCH_2CH_2-吗啉，以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基或 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 是氢，R_2 是 $OCH_2C(O)OH$ 或 OC(O)CH=CHC(O)OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置是 OH，R_2 选自下组: $OCH_2C(O)OH$、$OP(O)(OH)_2$、$O(CH_2)_3C(O)OH$、$OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$、$O(CH_2)_2$-吗啉和 OCH_2-四唑，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置是碘或 OC(O)CH=CHC(O)OH，R_2 是 OC(O)CH=CHC(O)OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置是氢或 OH，R_2 是 OH，以及 R_3 是戊基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 选自下组：在 C3 位置的肟、碘或 NH_2，在 C7 位置的 $C(O)OCH_3$、CH_2OH、$CH_2C(O)OCH_3$ 或 C(O)OH，和在 C3 位置的 OH 以及在 C7 位置的 C(O)OH 两者，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置是 NH_2，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环在 C3 和 C4 之间是不饱和的，R_1 是氢，R_2 是 OH，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基;

n 是 3，A 环是饱和的，R_1 在 C3 位置是 OH，R_2 是 OH，R_3 是 1,1-二甲基庚基，以及 R_4 是 R_2 邻位或对位的 NO_2。

式(I)化合物的实例包括但不限于:

a)6-(1,1-二甲基戊基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚;

b)6-(1,1-二甲基庚基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-1H-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚;

c)6-(l,1-二甲基庚基)-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚;

d)6-(l,l-二甲基庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚;

e)丁-2-烯二酸单-[6-(l,l-二甲基-庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-基]酯;

f)3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

g)3-(l,l-二甲基庚基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

h)3-(l,l-二甲基庚基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-l-醇;

i)3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

j)3-(l,l-二甲基戊基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

k)3-(l,l-二甲基戊基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-l-醇;

l)3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇;

m)3-(l,l-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

n)3-(l,l-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇;

o)3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇;

p)[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸;

q)3-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-丙烷-l,2-二醇;

r)3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇;

s)3-(2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇;

t)4-{2-[3-(l,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙基}-吗啉;

u)丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基-戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯;

v)乙酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯;

w)二乙基磷酸单-[3-(l,l-二甲基-戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯;

x)磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯;

y)3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

z)[3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸;

aa)3-(l,l-二甲基庚基)-8-异亚丙基-5a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇;

ab)l-(l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-基)-乙酮;

ac)l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-羧酸甲基酯;

ad)5-[3-(l,l-二甲戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧甲基]-lH-四唑;

ae)哌啶-3-羧酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯;

af)4-溴代丁酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯;

ag)4-硝基氧-丁酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯;

ad)7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-3,3–二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

ae)7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

af)7-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟;

ag)7-(1,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基(sulfanyl)甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

ah)7-(l,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

ai)7-(1,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟;

aj)7-(l,l-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-lH-二苯并呋喃-4-酮肟;

ak)7-(l,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

al)7-(1,1-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

am)7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3–二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟;

an)7-(l,1–二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-lH-二苯并呋喃-4-酮肟;

ao)[3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸;

ap)丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯;

aq)7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇;

ar)3-甲氨基-丙酸 3-(l,l-二甲基-庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯;

as)丁-2-烯二酸单-[7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯;

at)3-(l,l-二甲基戊基)-2,4-二硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

au)3-(l,l-二甲基戊基)-2-硝基-5a,6$_5$7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

av)3-(l,l-二甲基戊基)-4-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇;

aw)2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

ax)2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇;

ay)2-(l,1-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

az)2-(l,l-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇;

ba)2-(l,l-二甲基戊基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮;

bb)2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮;

bc)4-{2-[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7$_5$8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙基}-吗啉;

bd)[2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸;

be)丁-2-烯二酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯;

bf)[2-(l,l-二甲基庚基)-9羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]–乙酸;

bk)2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,9a-四氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

bl)2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,8,9-三醇;

bm)丁-2-烯二酸单-[9-(3-羧基-丙烯酰氧)-2-(l,l-二甲基-庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯;

bn)磷酸单-[2-(l,1-二甲基-庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯;

bo)2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

bp)2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇;

bq)4-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]10甘菊环-4-基氧]-丁酸;

br)2-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-N,N-二乙基-乙酰胺;

bs)2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇;

bt)2-(1,1-二甲基庚基)-4-(2H-四唑-5-基甲氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇;

bu)2-(1,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸甲基酯;

bv)2-(l,1-二甲基庚基)-4,9-二羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]20甘菊环-5-羧酸;

bw)2-(l,l-二甲基庚基)-5-羟甲基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

bx)[2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-基]-乙酸甲酯;

by)2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮肟;

bz)2-(l,l-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

ca)[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸 2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基酯;

cb)丁-2-烯二酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯;

cc)2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸;

cd)9-氨基-2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇;

ce)9-氨基-2-(l,l-二甲基-庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-脱氧-苯并[a]甘菊环-4-醇;

cf)2-(l,l-二甲基庚基)-3-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇;

cg)2-(l,1-二甲基庚基)-1-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇;

ch)3-(l,1-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇;

ci)丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-基]酯;

cj)3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-醇;

ck)7-(1,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

cl)7-(l,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;

cm)丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-基]酯;

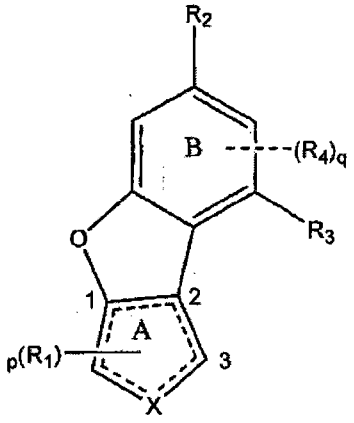
cn)7-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮;和

co)3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-醇。

根据另一方面，本发明提供了式(II)化合物和所述化合物的立体异构体、

制药上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物；其中…表示单键或双键，其中 X、R_1-R_4和 m、n、p 和 q 如式(I)中所定义的，条件是(a)A 不是苯环，以及(b)当 n 是 2 以及 R_1 在 C2 位置是异丙基时，那么 R_1 在 C5 不是甲基。

式II



根据某些实施方案，本发明提供了式(II)化合物，其中 n 是 1-3 的整数，A 环是不饱和的，R_1 选自下组：氢、羰基和 R，R_2 是 OR，以及 R_3 是饱和的或不饱和的，直链、支链或环状的 C_1-C_{12} 烷基，其中 R 如上述所定义的。

根据其他的实施方案，本发明提供了式(II)化合物，其中 n 是 2，A 环是不饱和的且双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 选自下组：氢、羰基和 CH_3，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1–二甲基庚基。

根据示例性的实施方案，本发明提供了式(II)化合物，其中 n 是 2，A 环是不饱和的且双键位于 C1 和 C2 之间，R_1 选自下组：在 C6 位置的羰基和在 C3 或 C4 位置的偕二甲基，R_2 是 OCH_3，以及 R_3 是 1,1–二甲基庚基。

(II)化合物的实例包括但不限于：

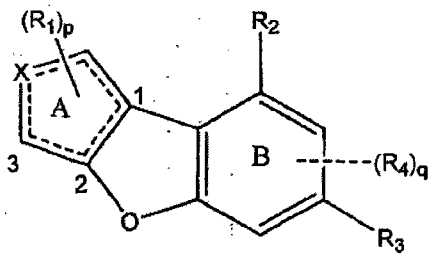
a)9-(1,1–二甲基庚基)-7-甲氧基-1,1–二甲基-2,3–二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮；和

b)9-(l,l-二甲基庚基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-lH-二苯并呋喃-4-酮。

作为活性成分，不予改变，或者以其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物

和衍生物的形式，本发明的化合物可用于制备药物。

根据另一方面，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的有效量的式(I)化合物和所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物；其中…表示单键或双键，其中 X、R_1-R_4 以及 m、n、p 和 q 如式(I)所定义的，条件是(a)A 不是苯环；(b)当 n 是 1，R_1 在 C2 位置是苯基时，那么任选的 R_1 在 C1 不是羟基；和(c)当 n 是 2，R_1 在 C3 位置是甲基和羟基时，在 C6 是异丙烯基，那么 R_2 不是 OH、OCH_3 和 $OC(O)CH_3$。

式I 

根据示例性的实施方案，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的有效量的如本文所定义的式(I)化合物，其中示例性的取代基 X 和 R_1-R_4 如式(I)中所定义的。

根据示例性的实施方案，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的、有效量的、选自下组的式(I)的化合物：如上述的 a)-co)。

根据另一方面，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的、有效量的式(II)化合物和所述化合物的立体异构体、药学上可接受的盐、酯、多晶型体或溶剂合物；其中…表示单键或双键，其中 X、R_1-R_4 以及 m、n、p 和 q 如式(II)所定义的，条件是 A 不是苯环。

根据某些实施方案，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的、有效量的、如本文所定义的式(II)化合物，其中示例性的取代基 X 和 R_1-R_4 如式(II)中所定义的。

根据示例性的实施方案，本发明提供了药物组合物，其含有作为活性成分的、有效量的、选自下组的式(II)化合物：9-(1,1-二甲基庚基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮和 9-(1,1-二甲基庚基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-lH-二苯并呋喃-4-酮。

除了式(I)和(II)上述定义的化合物外，本发明的药物组合物还包括所有

如本领域所熟知的产生生理上可接受的和稳定的制剂所必需的增稠剂、载体、缓冲液、稀释剂、表面活性剂、防腐剂等等。

另外，本发明提供了治疗方法，该方法包括向需要治疗的受试者施用预防上和/或治疗上有效的量的上述化合物或含有所述化合物的药物组合物。

根据另一方面，本发明提供了预防、减轻或治疗上述医疗状况(medical condition)的方法，该方法包括向需要治疗的受试者提供预防上和/或治疗上有效量的所述(I)和(II)化合物或含有作为活性成分的所述化合物的药物组合物。

通过参阅下列实施例，可获得对本发明的原理更全面的了解，该实施例说明本发明优选的实施方案并且是以非限制性的方式进行解释。

实施例

为了证明和进一步说明本发明的某些优选实施方案和方面，并非解释为限制本发明的范围，提供以下实施例。

为了方便和更好的理解，将实施例部分分为两个亚部分：描述本发明的化合物的合成，它们的一些特性和制剂的化学部分；以及描述所述化合物的生物学活性的生物学部分。

在示例性的公开内容中，采用下列简写：N(正常)；M(摩尔)；mM(毫摩尔)；μM(微摩尔)；mmol(毫摩尔)；kg(千克)；g(克)；mg(毫克)；μg(微克)；ng(纳克)；pg(皮克)；ml(毫升)；μl(微升)；mm(毫米)；μm(微米)；hr/s(小时/s)；min(分/s)；MHz(兆赫)；IR(红外)；NMR(核磁共振)；MS(质谱法)；HPLC(高压液相色谱)；TLC(薄层层析)；ACN(乙腈)；Cs_2CO_3(碳酸铯)；DCC(二环己基碳二亚胺)；DCM(二氯甲烷)；DMAP(N,N-二甲基-氨基-吡啶)；DMF(二甲基甲酰胺)；EA(乙酸乙酯)；Et_2O(二乙醚)；IPA(异丙醇)；PE(石油醚)；TEA(三乙胺)；THF(四氢呋喃)；p-TsOH(对甲苯磺酸)；anh.(无水的)；eq.(等价的)；sat.(饱和的)；ppm(百万分之)；°C(摄氏度)；RH(相对湿度)；RT(室温)；i.m.(肌肉内)；i.p.(腹膜内)；i.v.(静脉内)；p.o.(经口)；s.c.(皮下)；AUC(曲线下的面积)；SD(标准偏差)；SEM(平均值标准误差)；NA(不可利用或未试验)；NB(无结合)。

化学部分

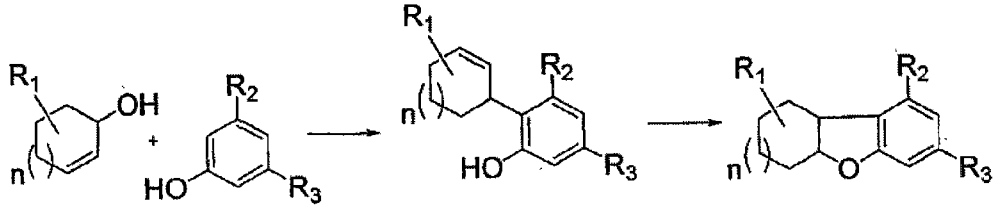
在合成实施例中，除非另有说明，否则反应按如下逐步进行。反应完成后，如通过 TLC(在 PE 中 20%EA)所监控的，用饱和的碳酸氢钠将化合物洗涤两次，随后用盐水洗涤一次。分离、干燥并蒸发有机相，在硅胶上通过柱层析分离并纯化粗产物，以于石油醚中 20%的乙酸乙酯作为洗脱液。用 HPLC 进一步证实纯度水平。通过质谱法(MS)表征所有的化合物并且如果适当通过 300 或 600 MHz 核磁共振(NMR)指定共振。MS 和 NMR 光谱与指定的结构一致。

在下列实施例中，使用各种 5-取代的间苯二酚制备本发明的新化合物。尽管下列实施例公开了具体的间苯二酚试剂，但显然多种间苯二酚部分可以用于相同的合成方法或用于药物化学领域中的技术人员已知的可选的合成方法中。合成此类间苯二酚衍生物的方法是已知的，并且以前公开过。例如在国际专利申请 WO 2004/050011 中详细描述了 5-(1',1'-二甲基庚基)-间苯二酚的合成，其在此全部引入作为参考，而制备其他苯二酚衍生物的方法描述于国际专利申请 WO 03/063758 中，其在此全部引入作为参考。存在制备所述化合物的可选的合成方法。

在本发明的说明书和随后的权利要求书中，通过大写字母的和数字的组合而不是通过它们的全化学名称来命名本发明的化合物，所述化合物用 ChemDraw Ultra® 7.0.1 (CambridgeSoft Corporation)来测定。前缀 C5S、C6S 和 C7S，其在下列方案中对应于 n 为 0、1 和 2，在式(I)和(II)中对应于 n 为 1、2 和 3，表示与苯并呋喃部分稠合的 A 环在 C1 和 C2 之间是饱和的，并且是环戊基(C5)、环己基(C6)或环庚基(C7)。向所述的前缀加入字母 N 表示苯并呋喃部分的 B 环除了如式(I)和(II)中所详细说明的 R_2 和 R_3 外，还被取代。加上前缀的 C6M 化合物含有 6 元的在 C1 和 C2 之间具有双键的 A 环。

实施例 1 方法 A: 偶联和环化

图解 2



合成化合物 C6S-1: 3-(1,1-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1–醇

如图解 2 中所绘示的，进行化合物 C6S-1 的合成，此时 n 是 1，R_1 是氢，R_2 是羟基，以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

在 RT 下，将 5-(1,1-二甲基庚基)-间苯二酚(1,174.2 mg, 4.97 mmol)、2-环己烯-1-醇(690 mg, 7.03 mmol)和甲基磺酸(110 mg, 0.79 mmol)的混合物在 100 ml 二氯甲烷(DCM)中搅拌 4 小时。通过 TLC 监控反应进程。反应完成后，用饱和的碳酸氢钠溶液将混合物洗涤两次，随后用盐水洗涤一次。有机相的相分离和蒸发后，用 PE 中 20%的 EA 做洗脱液，在硅胶上通过柱层析分离粗产物。以 81%的产率，获得纯化的 2-(2-环己烯)-5-(l,1-二甲基庚基)-间苯二酚。

将 50 ml 干 DCM 中含有以前获得的 2-(2-环己烯)-5-(l,1–二甲基庚基)-间苯二酚和 0.1 ml 三氟化硼醚化物的混合物在 RT 搅拌 12 小时。按如上所述逐步进行反应。以 83%的产率，获得化合物 C6S-1。

用这种方法，可将环链烯醇：环戊-2-烯醇、环己-2-烯醇、环庚-2-烯醇、4,4-二甲基-环己-2-烯醇，2-羟基-环庚-3-烯羧酸甲酯，(2-羟基-环庚-3-烯基)-乙酸甲酯，2-甲基-2-环戊烯-1-醇，2,3-二甲基-环戊-2-烯醇和(-)-香芹醇与任何下列间苯二酚偶联：3-(l',l'-二甲基庚基)-苯并-l,5-二醇、3-(1',l'-戊基)-苯并-1,5-二醇，3-(1',l'-二甲基戊基)-苯并-l,5-二醇，5-(2-甲基-[l,3]二硫戊环-2-基)-苯并-l,3-二醇，5-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-苯并-l,3-二醇和 3,5-二氢-安息香酸甲基酯。根据本领域已知的方法，通过用 $LiAlH_4$ 还原对应的 α,β 不饱和酮，可获得这种方法中所用的环链烯醇。下面所列的化合物是以类似的方式制备:

C5S-1 6-(l,l-二甲基戊基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚

G5S-3 6-(l,l-二甲基庚基)-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚

C6S-3 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇

C6S-6 3-(l,l-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇

C6S-12 3-(l,l-二甲基戊基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇

C6S-17 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇 C6S-21 l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-羧酸甲基酯

C6S-38 7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇

C7S-1 2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇

C7S-3 2-(l,1-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-l0-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇

C7S-14 2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇

C7S-20 2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸甲基酯

C7S-23/4 [2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-基]-乙酸甲基酯

根据相似的方法，其中没有如方案 2 中所示的中间步骤，直接获得下列化合物。

C5S-2 6-(l,l-二甲基庚基)-8a-甲基-2,3,3a,8a-四氢 lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚

C5S-4 6-(l,l-二甲基庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-酚

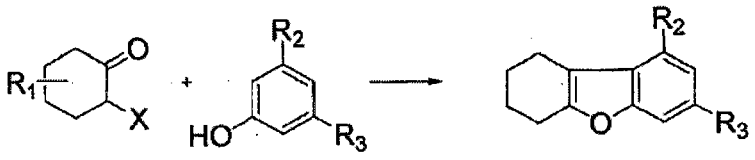
C6S-19 3-(l,1-二甲基庚基)-8-异亚丙基-5a-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇

实施例 2

方法 B: 烷化和环化

a)第一步

图解 3



合成化合物 C6M-1: 3-(l,1–二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并-呋喃-1-醇

如图解 3 中所绘示的，制备化合物 C6M-1，此时 R_1 是氢，X 是氯，R_2 是羟基并且 R_3 是 1,1-二甲基庚基。

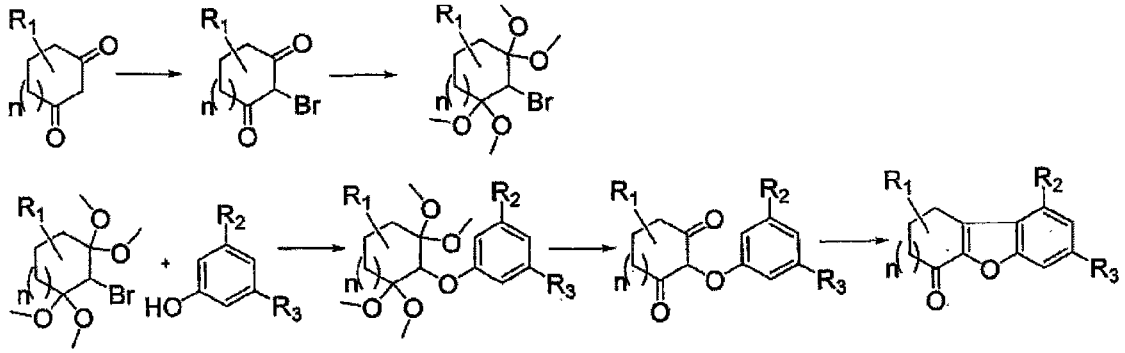
将 150 ml 干丙酮中的 2-氯环己酮(3.5 g, 26 mmol)、5-(l,l-二甲基庚基)-间苯二酚(6.2 g, 26 mmol)、无水碳酸钾(3.5 g, 25 mmol)加入至 500 ml 的圆底烧瓶中。将反应混合物回流 10 小时。通过 TLC(在 PE 中 10%的 EA)监控反应进程。反应完成后，蒸发混合物至干燥状态，加入 100 ml 乙酸乙酯，随后加入 50 ml 10%的 HCL。在相分离和除去有机溶剂后，以两个步骤分离和纯化粗产物，首先通过柱层析(在 PE 中 10%的 EA)，接着通过 biotage 层析(biotage chromatography)。纯化获得 320 mg 纯的化合物 C6M-1。

用这种方法，以不同的间苯二酚，制备下列化合物，在冷冻干燥后，可获得 143 mg 化合物 C6M-3 的黄色粉末。

C6M-3 3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并-呋喃-l-醇

b)第二步

图解 4



合成化合物 C6M-4 和 C6M-5: 分别为 7-(l,1-二甲基庚基)-9-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮和 9-(l,1-二甲基庚基)-7-甲氧基-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮。

如图解 4 所绘示的，制备化合物 C6M-4 和 C6M-5，其中用偕二甲基取代环己二酮环(cyclohexadione ring)，R_2 是甲氧基，并且 R_3 是 l,1-二甲基庚基。

2-溴代-4,4-二甲基-l,3-环己二酮(1)。通过注射器缓慢地向-10^{0}C 的 75 ml 二乙醚中的 4,4-二甲基-1,3-环戊二酮(2 g, 14.3 mmol)冷却搅拌悬浮液中加入溴(732 μL, 14.3 mmol)。在完全加入后，将溶液另外搅拌 30 分钟，因此通过加入水，将其淬灭(quenched)。分离层，并用水和 1/2 饱和的碳酸氢钠溶液重复洗涤有机层。混合含水层并用醚进一步抽提几次。用硫酸钠(无水 Na_2SO_4)干燥混合的有机馏分(fractions)。过滤后，减压除去溶剂，提供了 2.5 克淡黄色固体(1)，将其用于下一步骤中，而无需进一步纯化。

3-溴-2,2,4,4-四甲氧基-l,l-二甲基环己烷(2)。向无水甲醇中化合物 1(1.5 g, 6.8 mmol)的搅拌溶液加入三甲基原甲酸酯(5 ml, 64 mmol)和催化量的 p-TsOH。加热反应以便回流，并且允许在氮气中搅拌过夜。次日，将反应冷却至室温，通过 TLC (洗脱液: EA)确定所有起始材料的消耗。在减压的情况下除去溶剂并将油状黄色剩余物(oily yellow residue)再溶解于乙酸乙酯中。用水、1/2 饱和的含水碳酸氢钠以及最后用盐水重复洗涤有机溶液。干燥(无水 Na_2SO_4)并倾析有机馏分，在旋转蒸发器(roto-evaporator)上除去溶剂提供了 1.6 g 的化合物(2)的黄色固体。

l-(2,2,6,6-四甲氧基-3,3-二甲基)-环己基-3'-甲氧基-4'-(l'',l''-二甲基庚基)-苯醚(3)。向 10 ml 乙腈(ACN)中 1,1-二甲基-1-(3'-羟基-5'-甲氧基)-苯基己烷(500 mg, 2 mmol)的搅拌溶液中加入 CS_2CO_3 (1.5 g, 3 mmol)。在氮气下将搅拌的溶液加热至 75^{0}C 0.5 小时，在该温度时，加入化合物 2 (680 mg, 2.2 mmol)。在 75^{0}C 另外搅拌 1 小时后，加入 30 ml 的 DMF，将反应温度升至 150^{0}C 再 10 小时。在冷却至室温后，在旋转蒸发器上除去绝大部分的溶剂。将油状的剩余物再溶解于乙酸乙酯中并用水和稀 HCl 重复冲洗。将有机馏分干燥(无水 Na_2SO_4.)、倾析，并用旋转蒸发器除去溶剂。用柱层析纯化粗材料以提供 820 mg 的期望的产物(3)。

2[-3-(l,l-二甲基庚基)-5-甲氧基-苯氧基]-4,4-二甲基-环己烷-l,3-二酮(4)。在 RT 下将丙酮中具有 3 当量 p-TsOH 的 3 (780 mg, 1.6 mmol)的溶液搅拌 24 至 48 小时。通过 TLC 监控反应起始材料的消失。在完全消耗化合物 3 后，经由旋转蒸发器除去丙酮并将剩余物溶解于二乙醚中。用水和饱合的碳酸氢

钠洗涤该醚，随后通过硫酸钠干燥。通过柱层析(洗脱液：80:20 PE:EA → 70:30 PE:EA)实现终产物的纯化，提供 400 mg 的 4。

C6M-4 和 C6M-5。在 95°C、氮气中，将 4 ml 多磷酸中的化合物 4 (235 mg, 0.68 mmol)搅拌 4 小时。将反应冷却至室温，用水稀释并且用二乙醚抽提。将有机馏分混合并用水重复洗涤。通过硫酸钠干燥有机层，倾析以除去固体，且在减压的情况下将溶剂除去。粗材料含有大约 50/50 分布的两种区域异构体。用柱层析(洗脱液：95:05 PE:EA → 90:10 PE:EA → 80: PE:EA)将两种区域异构体分离，以提供作为第一馏分的式(I)C6M-4 的直链化合物(linear compound)，随之 41%的总产率的式(II)C6M-5 的角形化合物(angular compound)。

用这种方法，使用不同的环己二酮和 2-溴-5,5-二甲基-l,3-环己二酮，以 40%的总产率制备下列化合物，其中 C6M-6 是式(I)直链区域异构体，C6M-7 是式(II)的角形区域异构体。

C6M-6 7-(l,l-二甲基庚基)-9-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-lH-二苯并呋喃-4-酮

C6M-7 9-(l,l-二甲基庚基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮

c)第三步

合成化合物 C6M-9: 7-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-l,l-二甲基-2,3-二氢-1H-二苯并呋喃-4-酮

通过羟基取代 C6M-4 的甲氧基，如上述制备来制备化合物 C6M-9。

通过注射器慢慢的向 5 ml 干 CH_2Cl_2 中冷至 0℃的 C6M-4 (60 mg, 0.28 mmol)的搅拌溶液中加入 BBr_3 (162 mg, 1.11 mmol)。将反应溶液缓慢加热至室温，并在 RT 下再搅拌 16 小时。通过小心的加入蒸馏水随之加入小量饱和的碳酸氢钠溶液，将反应淬灭。搅拌淬灭的反应直至其颜色变浅至黄色，由此从水中分离有机层。用二氯甲烷将含水层抽提几次，并用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤混合的二氯甲烷馏分。通过硫酸钠干燥有机馏分，经由转动蒸

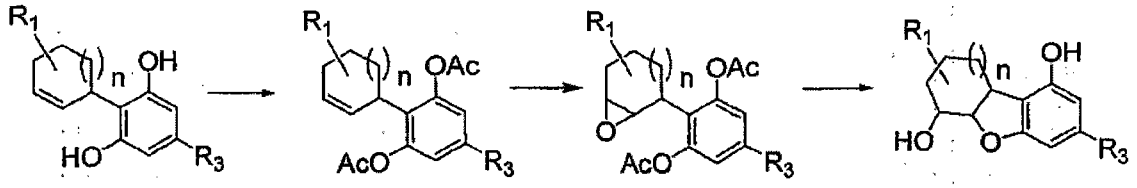
发器除去溶剂，以提供粗产物。用柱层析(在 PE 中 10%EA)纯化提供了 45 mg C6M9 纯化合物的米色固体。

实施例 3

方法 C: 氧化和环化

a)第一步

图解 5



合成化合物 C6S-5: 3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l,6-二醇

如图解 5 中所绘示的，合成化合物 C6S-5，此时 n 是 1，R_1 是氢，以及 R_3 是 l,l-二甲基庚基。

向 50 ml DCM(1,012 mg, 7.84 mmol)中 2-(环己-2-烯基)-5-(l,l-二甲基庚基)-苯-l,3-二醇(945 mg, 2.99 mmol)和乙基二异丙胺的混合物逐滴加入乙酸酐(765 mg, 7.5 mmol)，在 RT 下将所得混合物搅拌 12 小时。完成反应后，将有机溶剂真空蒸发，并且通过柱层析纯化粗产物。以 74%的产率，获得纯化的乙酸 3-乙酸基-2-环己-2-烯基-5-(l,l-二甲基庚基)-苯酯。

向在 20 ml 氯仿中含有以前获得的乙酸 3-乙酸基-2-环己-2-烯基-5-(l,l-二甲基庚基)-苯酯混合物中加入在 30 ml 氯仿中的间-氯过苯甲酸(900 mg 3.66 mmol)中，并将所得的混合物回流约 1 个小时并在 RT 下搅拌 3 小时。洗涤反应混合物，通过柱层析分离并纯化产物。以 59%的产率，获得纯化的乙酸 3-乙酸基-5-(l,1-二甲基庚基)-2-(7-噁-二环[4.1.0]庚-2-基)-苯酯。

在 30 ml 甲醇和 5 ml 水中，将含有以前获得的乙酸 3-乙酸基-5-(l,l-二甲基庚基)-2-(7-噁-二环[4.1.0]庚-2-基)-苯酯)和碳酸氢钠(250 mg, 2.97 mmol)的混合物回流 3 小时。通过 TLC 监控反应进程。用乙酸乙酯将反应混合物抽

提两次，并用盐水洗涤一次。分离后，通过硫酸钠干燥有机层，将溶剂蒸发并通过柱层析纯化粗油(crude oil)。以87%的产率，提供C6S-5化合物。

根据相似的方法，使用不同的起始材料，可获得下列化合物:

C6S-7 3-(1,1-二甲基戊基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇

C6S-8 3-(1,1-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇

C6S-11 3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1,6-二醇

C7S-2 2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇

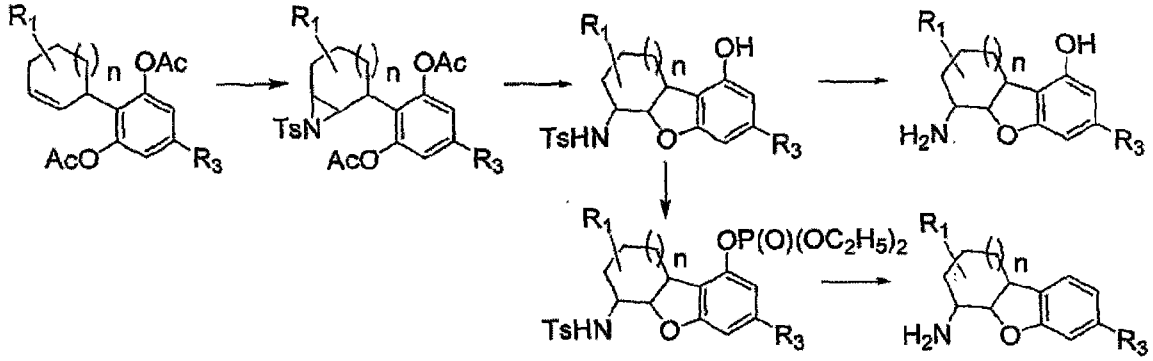
C7S-4 2-(1,1-二甲基戊基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇

C7S-15 2-戊基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇

C7S-21 2-(1,1-二甲基庚基)-4,9-二羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸

b)第二步

图解6



合成化合物 C7S-32 和 C7S-33: 分别为 9-氨基-2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇和 9-氨基-2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-脱氧-苯并[α]甘菊环-4-醇。

如图解 6 所绘示的，合成化合物 C7S-32 和 C7S-33，此时 n 是 1，R_1 是氢并且 R_3 是 1,1-二甲基庚基，并且 C7S-32 的最后合成步骤显示于图解的上部，而合成 C7S-33 的最后合成步骤绘示于图解的较下部分。

向 50 ml 乙腈中的 3,5-二乙酸基-2-(环庚-2-烯基)-5-(1,1-二甲基庚基)苯(1)(1,021 mg, 2.48 mmol)混合物中加入氯胺-T (1,021 mg, 3.63 mmol)和苄基三乙基三溴化铵(benzyltriethylammonium tribromide)(480 mg, 1.23 mmol)，将所得混合物搅拌 48 小时。通过 TLC 监控反应进程。过滤白色的固体，减压蒸发有机溶剂，并通过柱层析(在 PE 中 30%EA)纯化粗产物。(2)的产率是 85%。

向 20 ml 甲醇中的(2)的混合物加入 3 ml 水中的氢氧化钠(400 mg, 1.0 mmol)，将所得的混合物在 RT 下搅拌 3 小时。加入二乙醚并将反应混合物用 1 N 的 HCl 溶液随后用盐水洗涤两次。在有机相的相分离和蒸发后，通过柱层析(在 PE 中 30% EA)分离和纯化产物。(3)的产率为 69%。

将在 50 ml THF 中的(3)的溶液用丙酮干冰(-70^{0}C)冷却，将铵浓缩 2 小时。逐滴加入金属锂直到蓝色消失。在低温下将混合物搅拌 2 小时，随后加热至 RT。加入氯化铵溶液并用二乙醚抽提混合物。用盐水洗涤有机层，并通过硫酸钠干燥，蒸发溶剂，且通过柱层析(在 PE 中 30% THF)纯化粗油，以 69%的产率获得化合物 C7S-32。

同样，制备 C7S-33，直到化合物(3)，将其按下述进一步反应。向 30 ml THF 中的叔丁氧化钾(potassium t-butoxide) (224 mg, 2.0 mmol)溶液逐滴加入 20 ml THF 中的化合物(3) (498 mg, 1 mmol)，30 分钟后，加入氯磷酸二乙酯(190 mg, 1.1 mmol)。将所得的混合物搅拌过夜。加入水随后加入二乙醚，用 1 N HCl 随后用盐水，将反应混合物洗涤两次。在有机相的相分离和蒸发阶段后，用石油醚中的 30%的乙酸乙酯作为洗脱液，通过柱层析分离和纯化产物。(4)的产率为 82%。如上述所述，用-70°C 铵液中的金属锂将化合物(4)脱保护。以 69%的产率获得化合物 C7S-33。

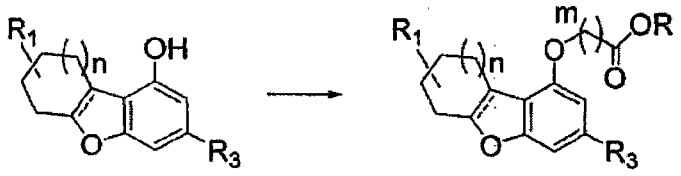
实施例 4

方法 D: 酚羟基(phenolic hydroxyl)的烷化

尽管实施例 1-3 中的方法涉及制备苯并呋喃衍生物，但下列步骤通常涉及对此类化合物进行的各种化学修饰。

a)第一步

图解 7



合成化合物 C6S-9: [3-(l,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙酸

基于化合物 C6S-3 的酯化(eterification)，合成化合物 C6S-9，化合物 C6S-3 如实施例 1 中所述的制备。如图 7 解中通常所绘示的，制备 C6S-9，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，m 是 1，R_1 和 R 是氢原子，以及 R_3 是 l,1-二甲基戊基。

将化合物 C6S-3(0.04 g, 0.138 mmol)溶解于含有固体 Cs_2CO_3 (0.1 g, 0.31 mmol)的 10 ml ACN 中，回流同时搅拌 2 小时。随后向反应混合物中逐滴加入溴乙酸乙酯(ethyl bromoacetate) (0.25 ml, 1.49 mmol)，随后将该混合物在 N_2 下回流时搅拌 2 小时。向混合物中加入乙酸乙酯(30 ml)，将其冲洗两次，一次用盐水一次用水。通过 Na_2SO_4 (无水)干燥有机层，过滤并在减压下蒸发，以提供 97 mg 的粗[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸乙酯。

将以前步骤中获得的粗材料溶解于 15 ml 甲醇中。随后加入水(5 ml)和 K_2CO_3 (0.5 g)。在 RT 下将反应混合物搅拌 24 小时。加入 HCl (1 N)直至浑浊(cloudiness)。用 EA(x2)抽提后，用水(x2)洗涤混合的有机层。在用 Na_2SO_4 干燥后，蒸发溶剂，获得 41 mg 纯 C6S-9。

根据类似的方法，用不同的起始材料，获得下列化合物:

C6S-18 [3-(l,l-二甲基庚基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸

C6S-36 [3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基氧]-乙酸

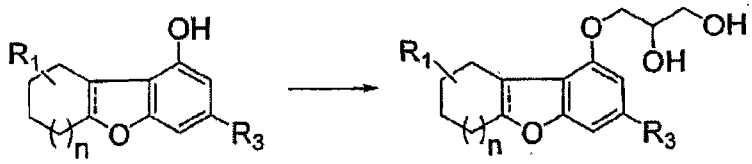
C7S-8 [2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸

C7S-10 [2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙酸

C7S-16 4-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-丁酸

b)第二步

图解 8



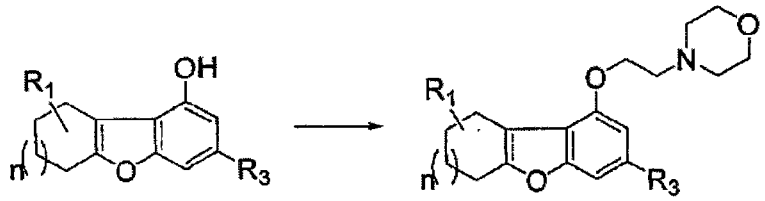
合成化合物 C6S-10: 3-[3-(1,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-丙烷-1,2-二醇

基于化合物 C6S-3 的酯化(eterification)合成化合物 C6S-10，如实施例 1 所述制备 C6S-3。如图解 8 中通常所绘示的，制备 C6S-10，此时 n 是 1，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢以及 R_3 是 1,l-二甲基戊基。

在 RT 下，将化合物 C6S-3(306 mg, 1.06 mmol)、缩水甘油(355 mg, 4.79 mmol)和 TEA (130 mg, 1.28 mmol)在 30 ml THF 中回流 2 天。通过 TLC(在 PE 中 35%EA)监控反应进程。完成后，过滤反应混合物，并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析(在 PE 中，30%EA)纯化粗油。以 62%的产率获得化合物 C6S-10。

c) 第三步

图解 9



合成化合物 C7S-7: 4-{2-[2-(1,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-乙基}–吗啉

基于化合物 C7S-1 的酯化(eterification)合成化合物 C7S-7，如实施例 1 中所述，制备 C7S-1。如图解 9 中通常所绘示的，制备 C7S-7，此时 n 是 2，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢，以及 R_3 是 1,1 二甲基庚基。

将 C7S-1 溶解于含有 Cs_2CO_3 的 ACN 中，回流同时搅拌 2 小时。随后向反应混合物中一次性(in one portion)加入 4-(2-氯-乙基)-吗啉氢氯化物，该反应混合物在 N_2 气中回流时再搅拌 2 小时。通过 TLC 监控反应进程。将乙酸乙酯(30 ml)加入混合物中，该混合物用盐水洗涤三次。将有机层通过 Na_2SO_4 (无水)干燥、通过硅床(silica bed) (洗脱液：EtOAc)过滤并减压蒸发，以便提供 155 mg 干净的 C7S-7，其可使用而无需进一步纯化。

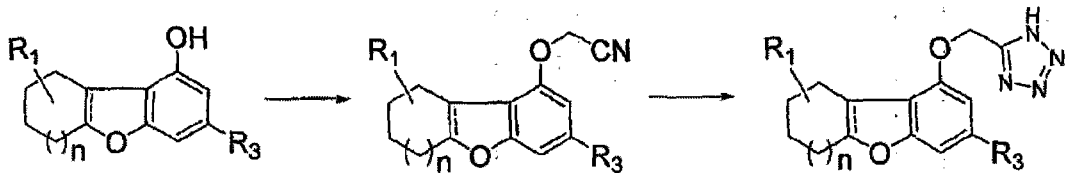
根据类似的方法，使用不同的起始原料，可获得下列化合物：

C6S-13 4-{2-[3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基氧]-乙基}-吗啉

C7S-18 2-(1,1-二甲基庚基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇

d)第四步

图解 10



合成化合物 C6S-22： 5-[3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢二苯并呋喃-1-基氧甲基]-1H-四唑

如图解 10 中所述，制备 C6S-22，此时 n 是 1，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢，以及 R_3 是 1,1 二甲基戊基。起始苯并呋喃是 C6S-3，如实施例 1 中所述，制备所述 C6S-3。

将 C6S-3 (0.23 g)溶解于含有固体 Cs_2CO_3 (0.5 g)的 ACN (50 ml)中，并回流同时搅拌 2 小时。随后向反应混合物中加入氯乙腈(0.5 ml)，将所述反应混合物在回流时搅拌过夜。向混合物中加入二乙醚，将其用 HCl (1N)洗涤，

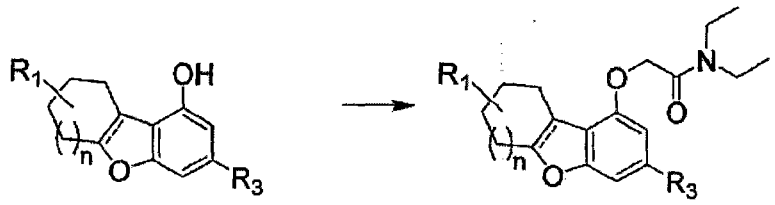
并用盐水洗涤三次。将有机层通过 Na_2SO_4 (无水)干燥、过滤并蒸发，以便在快速层析(在 PE 中 7%EA)后提供 0.181 g 腈衍生物。

将上述提供的腈衍生物(0.15 g)、NaN_3 (0.059 g)和 $ZnBr_2$ (0.052 g)溶解于异丙醇(IPA) (5 ml)和水(2 ml)中。在回流时将反应混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯和 1N 的 HCl，继续搅拌直到没有固体存在。分离有机层，并用 EtOAc 抽提水相。将混合的有机层通过 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸发。获得 165 mg C6S-22。

根据类似的方法，使用不同的起始原料，可以 47.7%的产率制备 C7S-19, 2-(l,l-二甲基庚基)-4-(2H-四唑-5-基甲氧基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-醇。

e)第五步

图解 11



合成化合物 C7S-17: C7S-17: 2-[2-(1,l-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基氧]-N,N-二乙基-乙酰胺

如图解 11 中所述，制备 C7S-17，此时 n 是 1，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是羟基，以及 R_3 是 1,l 二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C7S-2，如实施例 3 第一步中所述，制备所述 C7S-2。

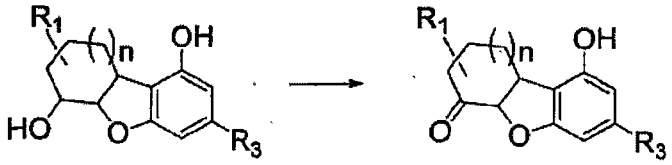
将在 THF (干的, 3 ml)中的 t-BuOK (31 mg, 0.27 mmol) 溶液逐滴加入 THF (干的, 2 ml)中的 C7S-2 (70 mg, 0.2 mmol)溶液。在 RT 下，将所得混合物搅拌 1 小时，加入溴乙酰基二乙基酰胺(Bromoacetyldiethylamide)(44 ml, 0.22 mmol)，并将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。通过 TLC (在 PE 中 25%EA)监控反应进程。加入乙酸乙酯，并将混合物用 1N HCl 和随后用盐水洗涤两次。通过硫酸钠干燥有机相，并在减压下除去溶剂。通过柱层析(在 PE 中 25%EA)纯化产物。以 79%的产率获得 C7S-17。

实施例 5

方法 E: 氧化和肟化

a)第一步

图解 12



合成化合物 C7S-5: 2-(l,l-二甲基戊基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮

基于 C7S-4 羟基的氧化合成化合物 C7S-5，如实施例 3 第一步中所述，将 C7S-4 的羟基制备为羰基。如图解 12 中通常所绘示的，制备 C7S-5，此时 n 是 2，R_1 是氢，以及 R_3 是 1,l 二甲基戊基。

向 10 ml 吡啶中 C7S-4 (69 mg, 0.21 mmol)的混合物加入吡啶重铬酸盐 (pyridinium dichromate) (102 mg, 0.27 mmol)，并将所得混合物在 RT 下搅拌 12 小时。通过 TLC 监控反应进程。随后在真空中蒸发有机溶剂，并通过柱层析纯化粗产物。以 65%的产率提供 C7S-5。

根据类似的方法，使用不同的起始材料，可获得下列化合物:

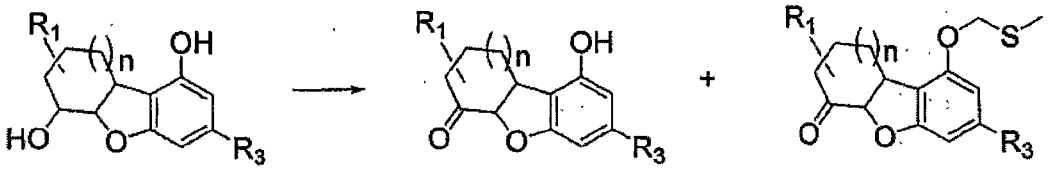
C6S-25 2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸甲酯

C6S-26 7-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮

C7S-6 2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮

b)第二步

图解 13



合成化合物 C6S-28 和 C6S-29: 7-(l,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮，7-(l,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮

如图解 13 通常所绘示的，制备 C6S-28 和 C6S-29，此时 n 是 1，R_1是氢，以及 R_3是 1,l 二甲基戊基。起始苯并呋喃是 C6S-11，如实施例 3 第一步中所述，制备所述 C6S-11。

将 DCM (50 ml)中的 C6S-11 (4,009 mg, 13.16 mmol)和 DMSO (8 ml)溶液在 N_2下冷却(-50^{0}C)，同时搅拌。逐滴加入乙二酰氯(2,862 mg, 22.35 mmol)，并将所得混合物搅拌 1 小时。加入三乙胺(10 ml)，并将混合物在 RT 下搅拌过夜。用 1N HCl 和盐水洗涤混合物。在通过硫酸钠干燥有机相后，在减压的情况下除去溶剂，并通过柱层析(在 PE 中，25% EA)将所得的粗品(油，3,410 mg)纯化。获得两种馏分。通过 MS 和 ^{1}H-NMR 表征分离的化合物。C6S-28 作为第一馏分以 29%的产率获得，C6S-29 作为第二馏分以 26%的产率获得。

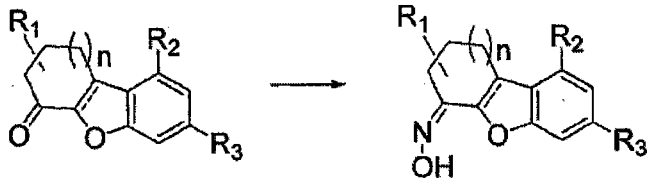
根据类似的方法，使用不同的起始材料，可获得下列化合物:

C6S-32 7-(l,l-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-lH-二苯并呋喃-4-酮

C6S-33 7-(l,1-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮

c)第三步

图解 14



合成化合物 C6S-27: 7-(l,1-二甲基庚基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟

如图解 14 中通常所绘示的，制备 C6S-27，此时 n 是 1，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢，R_2 是羟基，以及 R_3 是 1,1 二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C6S-26，如实施例 5 第一步中所述，制备所述 C6S-26。

将在 10 ml 乙醇中的 C6S-26 (50 mg, 0.15 mmol)、盐酸羟胺(160 mg, 2.3 mmol)和乙酸钠(252 mg, 3.07 mmol)的混合物回流过夜。加入乙酸乙酯，并用水和盐水洗涤混合物。在干燥和蒸发溶剂后，通过柱层析(在 PE 中，25%EA)纯化粗油，以 85%的产率获得 C6S-27。

根据类似的方法，使用不同的起始材料，获得下列化合物:

C6S-30 7-(1,1-二甲基戊基)-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟

C6S-31 7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟

C6S-34 7-(1,1-二甲基戊基)-9-羟基-3,3-二甲基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟

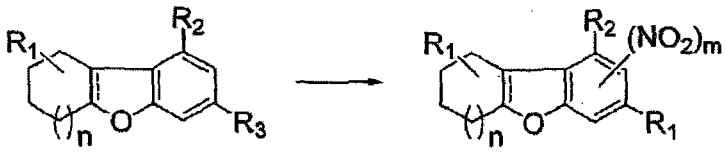
C6S-35 7-(1,1-二甲基戊基)-3,3-二甲基-9-甲基硫烷基甲氧基-2,3,4a,9b-四氢-1H-二苯并呋喃-4-酮肟

C7S-25 2-(1,1-二甲基庚基)-4-羟基-4b,5,6,7,8,9a-六氢-10-噁-苯并[α]甘菊环-9-酮肟

实施例 6

方法 F: 硝化

图解 15



合成化合物 C6SN-1、C6SN-2 和 C6SN-3: 分别为 3-(1,1-二甲基戊基)-2,4-二硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇、3-(1,1-二甲基戊基)-2-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇和 3-(1,1-二甲基戊基)-4-硝基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇

如图解 15 中所绘示的，制备 C6SN-1，此时 n 是 1，在 C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢，R_2 是羟基，以及 R_3 是 1,l 二甲基戊基，并且用硝基在位置 2 和位置 4 两者处取代苯环，羟基在位置 1。C6SN-2 是在位置 2 以硝基单取代，C6SN-3 是在位置 4 以硝基单取代。基本上采用相同的合成步骤制备所有的三种化合物并进行分离。起始苯并呋喃是 C6S-3，如实施例 1 中所述，制备所述 C6S-3。

将 2 ml HNO_3 中的 250 mg C6S-3 的悬浮液加热分流。向热悬浮液中加入 500 μl 乙酸酐和 100 μl 乙酸。15 分钟后，通过加入水，将反应淬灭。用 EA 将暗红色的溶液抽提几次，并通过硫酸钠干燥混合的有机馏分。减压除去溶剂，提供了 300 mg 化合物 C6SN-1 的黄色油。

将溶解于 100 μl 乙酸的 35 μl 硝酸加入冷却至 0°C 的 500 μl 乙酸酐中 C6S-3 的 250 mg 搅拌溶液。允许反应缓慢加热，并将其在室温下搅拌 18 小时。通过加入水淬灭后，用乙酸乙酯将反应溶液抽提几次，通过硫酸钠干燥混合的有机馏分。减压除去溶剂后，用柱层析(在 PE 中，10%EA)纯化粗产物，导致 4 种馏分。第二和第三馏分分别提供了 75 mg 和 123 mg C6SN-2 和 C6SN-3。

根据类似的方法，使用不同的起始材料，获得下列化合物:

C7SN-1 2-(l,l-二甲基庚基)-3-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇

C7SN-2 2-(l,l-二甲基庚基)-1-硝基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇

实施例 7

方法 G: 碘环化和脱碘化氢(Iodocyclization and Dehydroiodination)

图解 16



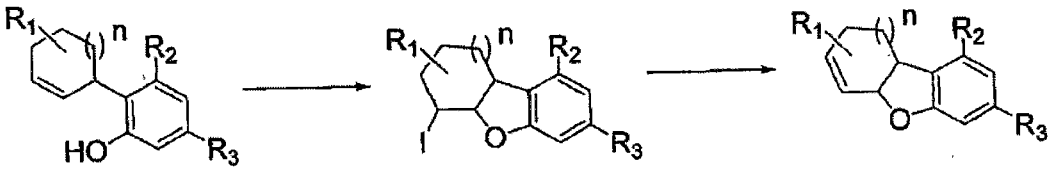
合成化合物 C7S-26：2-(l,1-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇

如图解 16 中通常所绘示的，制备 C7S-26，此时 n 是 2，R_1 是氢，R_2 是羟基，以及 R_3 是 l,1 二甲基庚基。

将 100 ml ACN 中的碘(610 mg, 2.4 mmol)溶液逐滴加入 50 ml ACN 中 2-环庚-2-烯基-3-(l',l'-二甲基庚基)-苯-l,5-二醇(533 mg, 1.61 mmol)与碳酸钠(2,820 mg, 26.6 mmol)的混合物中。RT 下将混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯，并用水和盐水洗涤混合物。在干燥和蒸发溶剂后，通过柱层析(在 PE 中，10% EA)纯化粗油，以 71%的产率获得 C7S-26。

同样，制备两种化合物，其中 n 是 1 时，R_3 是 l,1 二甲基庚基或 l,1 二甲基戊基，即 3-(l,l-二甲基庚基)-6-碘代-5a,6,7,8,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇和 3-(l,l-二甲基戊基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-醇。如下文对化合物 C6S-2 所描述的以及在图解 17 中通常所绘示的，将它们直接脱碘化氢，此时 n 是 1，R_1 是氢，R_2 是羟基以及 R_3 是 l,1 二甲基戊基。

图解 17



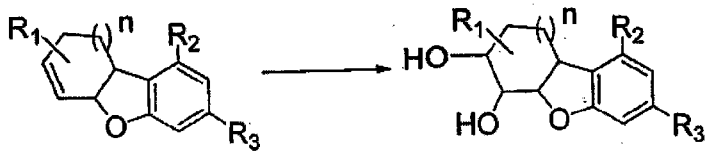
合成化合物 C6S-2：3-(l,1-二甲基庚基)-5a,8,9,9a-四氢-二苯并呋喃-1-醇

在加热的条件下(80-85°C)，将 3-(l,l-二甲基庚基)-6-碘代-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-醇(77 mg, 0.17 mmol)和乙酸钠(150 mg, 1.82 mmol)在 10 ml 干 DMF 中的混合物搅拌约 12 小时。通过 TLC 监控反应进程。用碳酸氢钠溶液随后用盐水，将反应混合物洗涤两次。在有机相的相分离和蒸发阶段后，通过柱层析分离并纯化产物。以 86%的产率获得化合物 C6S-2。

用类似的方法，以 79%的产率制备 C6S-4。以 86%的产率，也制备 2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,9a-四氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇。

可将具有环烯稠环的此类化合物进一步反应产生如下文对 C7S-11 所描述的和如图解 18 中通常所绘示的二醇衍生物，此时 n 是 2，R_1 是氢，R_2 是羟基，R_3 是 l,1-二甲基庚基。

图解 18



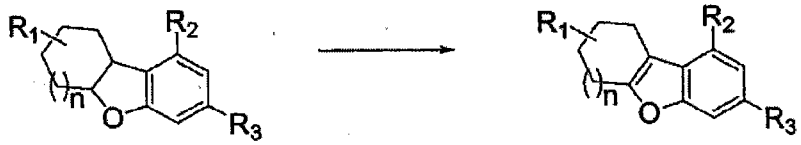
合成化合物 C7S-11: 2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,8,9-三醇

将 2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,9a-四氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇(104 mg, 0.31 mmol)溶解于丙酮中，并将溶液用冰冷却。在 N_2 中一次性加入四氧化锇溶液，并搅拌混合物过夜。加入水，用亚硫酸氢钠洗涤混合物，并用乙酸乙酯抽提。用盐水将有机层洗涤两次，并通过硫酸钠干燥。除去溶剂后，通过柱层析(在己烷中，15% IPA)纯化粗油。以 31%的产率获得化合物 C7S-11。

实施例 8

方法 H: 氧化

图解 19



合成化合物 C6M-10: 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-醇

如图解 19 中通常所绘示的，制备 C6M-10，此时 n 是 1，R_1 是偕二甲基，R_2 是 OH，R_3 是 l,l-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C6S-17，其如实施例 1 中所述的制备。

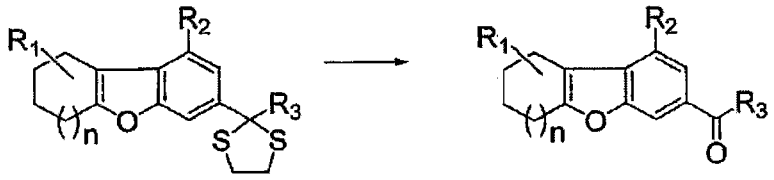
将二氯乙烷中(25 ml) C6S-17 (144 mg, 0.42 mmol)和 2,3-二氯-5,6-双氰-对苯醌(100 mg, 0.44 mmol)的溶液加入至 80℃2.5 小时。向反应中再加入 0.5

当量的 2,3-二氯-5,6-双氰-对苯醌(50 mg, 0.22 mmol)，并允许反应在 80℃再搅拌一个小时。将反应溶液通过硅藻土(celite)过滤。在真空中除去 1,2-二氯乙烷，并将残余物再溶解于甲叉二氯中。再过滤溶液以除去任何未溶解的物质。通过柱层析纯化粗材料，以 12%的产率提供纯 C6M-10。

实施例 9

方法 J: 二噻烷脱保护(Dithiane Deprotection)

图解 20



合成化合物 C6S-20: l-(l-羟基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-3-基)-乙酮

如图解 20 中通常所绘示的，制备 C6S-20，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢，R_2 是 OH，R_3 是甲基。起始苯并呋喃是 C6S-12，其如实施例 1 中所述的制备。

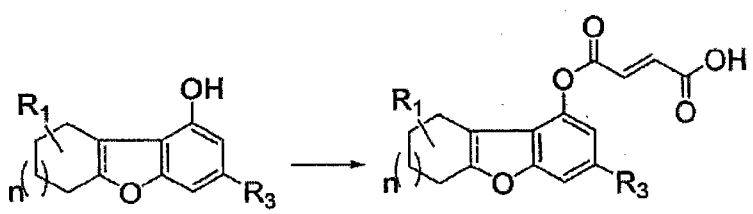
将 $AgNO_3$ (0.82 g, 4.83 mmol)在水中(3 ml)的溶液加入 RT 下乙醇(20 ml)中 C6S-12 (0.5 g, 1.62 mmol)的搅拌溶液。在 RT 下将反应混合物搅拌过夜。过滤后，将溶液在 EtOAc 中稀释、用盐水(×2)洗涤以及干燥(无水 Na_2SO_4)。溶剂蒸发提供了 315 mg 的粗材料，其由 ACN 再结晶，产生 162 mg 的干净 C6S-20。

实施例 10

方法 K: 酰化

a)第一步

图解 21



合成化合物 C6M-2: 丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-l-基]酯

如图解 21 中所绘示的，制备 C6M-2，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有双键，R_1 是氢以及 R_3 是 l,l-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C6M-1，其如实施例 2 第一步中所述的制备。

在 N_2 中-40℃下，通过注射器向 10 ml 无水 THF 中的 C6M-1 (0.3 g, 0.96 mmol)的搅拌溶液逐滴加入富马酰氯(0.13 ml, 1.5 mmol)，随后立即加入三乙胺(0.160 ml, 1.5 mmol)。完全加入后，从冷育中移出反应并加热至室温，随后再搅拌 1 小时。通过加入水，将反应淬灭，随后用二乙醚抽提。用水洗涤混合物的有机馏分，通过硫酸钠干燥，并且减压除去溶剂，提供了 530 mg 的粗产物。用柱层析纯化以 76%的产率提供了纯 C6M-2。

根据类似的方法，使用不同的起始材料，获得下列化合物:

C5S-5 丁-2-烯二酸单-[6-(l,l-二甲基庚基)-l,8a-二甲基-2,3,3a,8a-四氢-lH-8-噁-环戊二烯并[α]茚-4-基]酯

C6S-14 丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯

C6S-37 丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯

C6S-40 丁-2-烯二酸单-[7,7-二甲基-3-(2-苯乙基-[l,3]二硫戊环-2-基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基]酯

C6M-8 丁-2-烯二酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-6,7,8,9-四氢-二苯并呋喃-1-基]酯

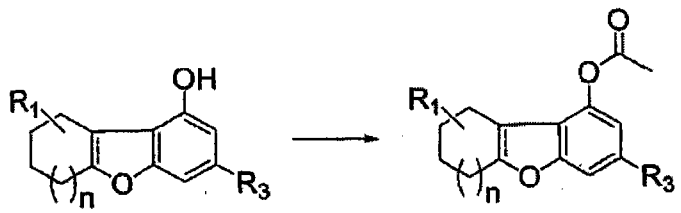
C7S-9 丁-2-烯二酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯

C7S-12 丁-2-烯二酸单-[9-(3-羧基-丙烯酰氧)-2-(l,l-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯

C7S-28 丁-2-烯二酸单-[2-(l,l-二甲基庚基)-9-碘代-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯

b)第二步

图解 22



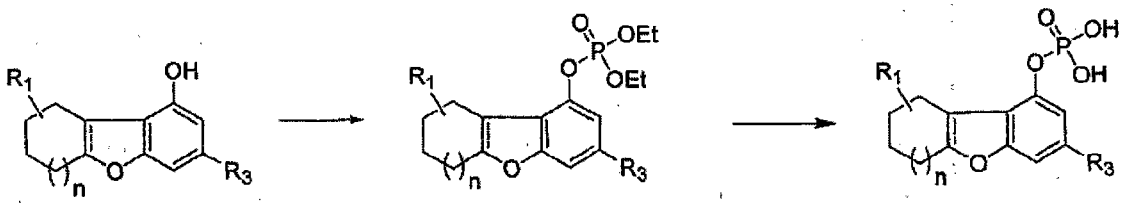
合成化合物 C6S-15: 乙酸 3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯

如图解 22 中所绘示的，制备 C6S-15，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢以及 R_3 是 l,l-二甲基戊基。起始苯并呋喃是 C6S-3，其如实施例 1 中所述的制备。

在 N_2 中 RT 下，将 3 ml 吡啶中 C6S-3 (0.15 g)和乙酸酐(3 ml)的混合物搅拌 4 小时。随后将反应混合物倒于压碎的冰上并用 Et_2O (3x60 ml)抽提。用 1N HCl (5x30 ml)、水(3x30 ml)和盐水(2x30 ml)洗涤有机层。在通过 $MgSO_4$(无水)干燥后，过滤醚溶液(etheric solution)，减压蒸发溶剂，产生 0.152 g 干净的固体 C6S-15 。

c)第三步

图解 23



合成化合物 C6S-16: 磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯

如图解 23 中所绘示的，制备 C6S-16，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢以及 R_3 是 l,l-二甲基戊基。

二乙基磷酸单-[3-(l,l-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基]酯(1) 向干 THF(15 ml)中 C6S-3(0.76 mmol)的搅拌溶液加入叔丁氧化钾(1 mmol)。RT、N_2 中搅拌 15 分钟后，加入磷氯酸(phosphorochloridic acid)二乙

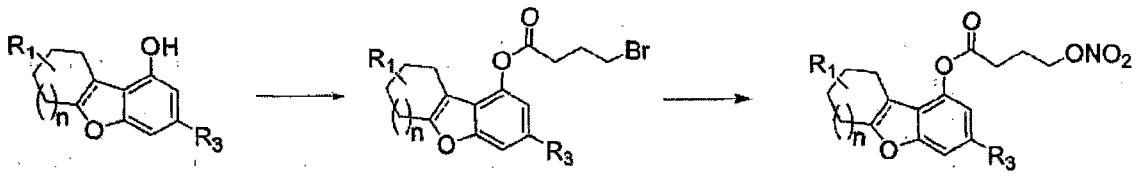
基酯，使反应在 RT 下搅拌 18 小时。除去 THF 后，将残余物再溶解于 EtOAC 中，并用水(x2)和盐水(x2)洗涤。通过硫酸钠干燥有机溶液，除去溶剂，提供了 374 mg 粗磷酸酯(1)。

向溶解于干二氯甲烷(4Å 分子筛)(10 ml)中的以前制备的磷酸酯 1(0.76 mmol)溶液加入双(三甲基硅烷)三氟乙酰胺(7.6 mmol)，并在 RT 下 N_2 中将反应搅拌 20 分钟。在冰水浴上，将反应溶液冷却至 0℃，并将三甲基甲硅烷基碘(6.1 mmol)引入冷却的溶液中。在 0℃搅拌反应 1 小时，除去冰浴，并在 RT 下搅拌反应。另外搅拌 2 小时后，移出上清溶剂，并将残余物溶解于 ACN:H_2O:三氟乙酸(18 ml)的比为 10:5:3 的混合物中。1 小时后，除去溶剂，冷冻干燥褐色的残余物，以提供 165 mg C6S-16 的褐色粉末。

根据类似的方法，制备 C7S-13 磷酸单-[2-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基]酯。

d)第四步

图解 24



合成化合物 C6S-24: 4-硝基氧-丁酸 3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯

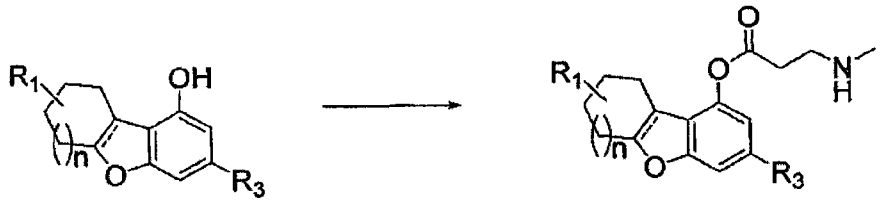
如图解 24 中所绘示的，制备 C6S-24，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基。起始苯并呋喃是 C6S-3，其如实施例 1 中所述的制备。

将 C6S-3 (0.11 g)溶解于含有 TEA (0.1 ml)的干 THF (10 ml)中。随后将 4-溴-丁酰-氯(在 1 ml THF 中，0.15 ml)逐滴加入到混合物中，将该混合物在 N_2 中 RT 下搅拌 3-4 小时。将乙酸乙酯(100 ml)和水加入到化合物中，用 $NaHCO_3$、盐水和水洗涤该混合物。通过 Na_2SO_4 (无水)干燥有机层，过滤并减压蒸发，以提供 320 mg 粗 4-溴丁酸 3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯，其可在无需进一步纯化的情况下使用。将这种粗材料

溶解于 10 ml CH_3CN (干)，并加入硝酸银(0.2 g)。在 RT 下将反应混合物回流 4 小时。通过 TLC 和 HPLC 监控反应进程。加入另外一部分硝酸银(0.2 g)，并将混合物进一步回流过夜。在反应完成时，加入活性碳，并通过硅床过滤混合物。在 EtOAc 中稀释后，随后在减压下除去溶剂，用水和盐水(x2)洗涤混合物。通过 Na_2SO_4 干燥有机相，将溶剂蒸发后，产生 205 mg 粗材料。经由 biotage 层析(在 PE 中，5%EA)纯化 C6S-24 (产量：63 mg)。

e)第五步

图解 25



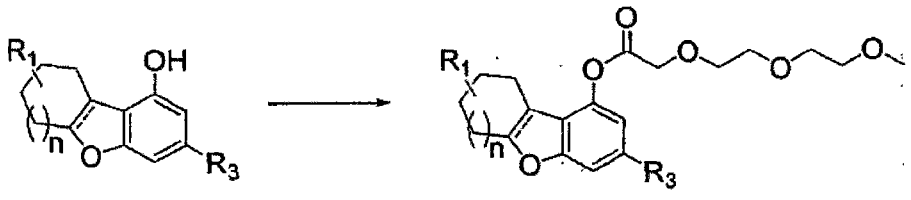
合成化合物 C6S-39：3-甲氨基-丙酸 3-(l,l-二甲基庚基)-7,7-二甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-l-基酯

如图解 25 中所绘示的，制备 C6S-39，此时 n 是 1，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是偕二甲基以及 R_3 是 l,l-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C6S-17，其如实施例 1 中所述的制备。

将 3-哌啶-l-基-丙酸(0.1 g)溶解于干 $SOCl_2$ (0.5 ml)中，在 RT 下 N_2 气中将反应混合物搅拌 18 小时。将未反应的 $SOCl_2$ 仔细地蒸发。随后向混合物中加入于 THF (5 ml)中的 C6S-17 (100 mg)和二异丙基乙基胺(120 mg)，RT 下继续搅拌 24 小时。将乙酸乙酯(100 ml)和水加入混合物，用 $NaHCO_3$、盐水和水洗涤。通过 Na_2SO_4 (无水)干燥有机层，过滤并减压蒸发。用中压快速层析 CombiFlash® (洗脱液: 20 min，100% PE -100%二乙醚的线性梯度)纯化化合物，获得 22 mg C6S-39。

f)第六步

图解 26



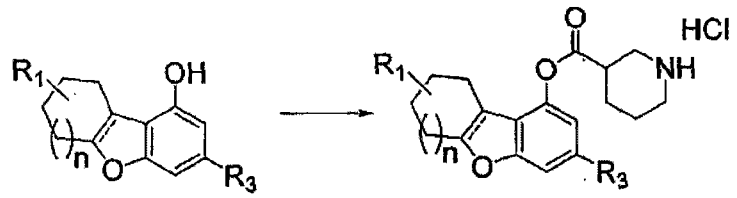
合成化合物 C7S-27: [2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸 2-(1,1-二甲基庚基)-9-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-基酯

如图解 26 中所绘示的，制备 C7S-27，此时 n 是 2，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是羟基以及 R_3 是 1,1-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C7S-2，其如实施例 3 第一步中所述的制备。

将 C7S-2 (0.15 g)溶解于含有 N,N-二甲氨基吡啶(DMAP) (20 mg) 和 [2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酸(53 mg)的干 DCM (30 ml)中，在 RT 下 N_2 气中搅拌反应混合物直到每种物质都溶解。随后向混合物加入 DCM (5 ml) 中的 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC, 167 mg)，继续在 RT 下搅拌 24 小时。将乙酸乙酯(100 ml)和水加入混合物，用 $NaHCO_3$、盐水和水洗涤。通过 Na_2SO_4 (无水)干燥有机层，过滤并减压蒸发。经由以前所述 CombiFlash 层析纯化化合物，获得 10 mg C7S-27。

g)第七步

图解 27



合成化合物 C6S-23: 哌啶-3-羧酸 3-(1,1-二甲基戊基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-二苯并呋喃-1-基酯

如图解 27 中所绘示的，制备 C6S-23，此时 n 是 2，C1 和 C2 之间有单键，R_1 是氢以及 R_3 是 1,1-二甲基戊基。起始苯并呋喃是 C6S-3，其如实施例 1 中所述的制备。

将 10 ml DCM 中的 C6S-3 (284 mg, 1.0 mmol)、N-叔丁氧羰基-3-吗啉酸和 DMAP(12.3 mg, 0.10 mmol)的溶液搅拌 30 分钟。逐滴加入 10 ml DCM 中的 DCC(231 mg, 1.12 mmol)溶液，并将所得混合物搅拌过夜。过滤所得的 dicyclohexilurea，并减压除去溶剂。通过柱层析(在 PE 中，10% EA)纯化所得的粗油。将产物溶解于 DCM 中，并加入 5 ml HCl-二氧杂环己烷。将混合

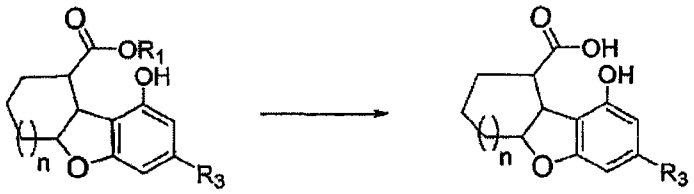
物过滤过夜，随后蒸发溶剂在真空中干燥最终的化合物。以 49%的产率获得 C6S-23 的 HCl 盐。

实施例 11

其他方法

a)水解羧酸

图解 28



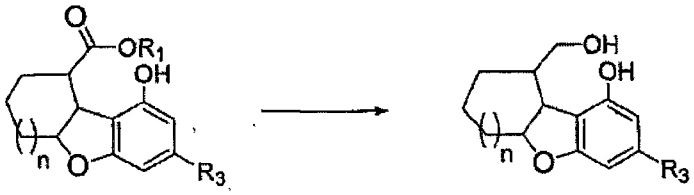
合成化合物 C7S-31：2-(l,1-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-羧酸

如图解 28 中所绘示的，制备 C7S-31，此时 n 是 2，R_1 是甲基以及 R_3 是 l,l-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C7S-20，其如实施例 1 中所述的制备。

将在 5 ml 水中的氢氧化钠(121 mg, 3 mmol)加入甲醇中的 C7S-20 (410 mg, 1.05 mmol)溶液。在 RT 下，将混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯，并用 1N HCl 和盐水洗涤混合物。在干燥和蒸发溶剂后，以 93%的产率获得 C7S-31 的固体。

b)还原至醇

图解 29



合成化合物 C7S-22：2-(l,l-二甲基庚基)-5-羟甲基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4-醇

如图解 29 中所绘示的，制备 C7S-22，此时 n 是 2，R_1 是甲基以及 R_3 是 l,l-二甲基庚基。起始苯并呋喃是 C7S-20，其如实施例 1 中所述的制备。

将 $LiAlH_4$ (1 ml, 1 M 在 THF 中)逐滴加入至 5 ml THF (特别干)中的 C7S-20 (60 mg, 0.154 mmol)溶液中，在 RT 下 N_2 气中搅拌 72 小时。将盐水和 HCl (1M)加入至混合物中并用 EtOAc 抽提三次。用盐水洗涤混合的有机层，通过 Na_2SO_4 干燥有机层，并过滤以在减压蒸发溶剂后提供 54 mg (产率: 100%)CS7-22。

c)对映体分离

如所解释的，本发明的化合物可具有至少一个手性中心，因此可作为立体异构体如对映体和非对映体的混合物而存在。使用手性 HPLC，将通过上述方法制备的一些化合物分离成单独的对映体。在化学修饰的基于直链淀粉的手性柱 ChiralPak AD-H, 250x4.6 mm, 5 μm 颗粒大小(Daicel Ltd)上进行 HPLC。手性固定相是固定于大孔硅胶上的直链淀粉的三-(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)衍生物。流动相是己烷:IPA，并且通常在 RT 下以 1 ml/分钟的速率进行层析。用这种方法，下列化合物分离成了两种馏分的单独对映体 F1 和 F2: C6S-17、C7S-1、C7S-2 和 C7S-22。含有分离的对映体的 C7S-2 的馏分被称为 C7S-29 和 C7S-30，分别对应于(-)-和(+)-2-(l,1-二甲基庚基)-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-4,9-二醇。使用旋光计钠灯的 589 nm 线，在甲醇中以 1 mg/ml 的浓度，测定每一个对映体平面偏振光的旋光度。化合物 C7S-23 和 C7S-24 是对映体对的两个非对映体馏分，并且用适当的柱层析将它们分成 R-顺式-和 S-顺式-[2-(l,l-二甲基庚基)-4-羟基-5,6,7,8,9,9a-六氢-4bH-10-噁-苯并[α]甘菊环-5-基]-乙酸甲基酯。

d) 成盐作用

如所解释的，可作为盐的衍生物制备本发明的化合物。作为脱保护的结果，可作为盐的衍生物直接获得一些化合物如 C6S-23。可进一步修饰其他的化合物以获得其盐。例如化合物 C7S-32 和 C7S-33——这两个化合物的合成描述于实施例 3 的第二步中，可使用下列方法进一步盐化。向甲醇中 C7S-32 或 C7S-33 的溶液加入 1N HCl，减压蒸发所得的混合物，并在真空中干燥。分析所得的固体，并无需进一步纯化而进行使用。

实施例 12

结构和选择的特性

根据上文实施例 1-11 中公开的合成方法制备的一些化合物的结构以表格的形式呈现于图 1 中。还包括了这些化合物的有关某些理化特性的信息。使用 Advanced Chemistry Development 软件(ACD labs, 版本 4.04),计算了 pH 7 时预测的水溶解度(water solubility) (g/l)、logP 和 logD。当可利用时，表示对人类大麻素受体的结合亲和性,该亲和性在截止浓度(cut-off concentrations)时以 K_i (nM)或百分比结合表示，如根据下文实施例 13 中所测定的。在图 1 中所用的简写 DMP 和 DMH 分别表示 1,1-二甲基戊基和 1,1-二甲基庚基。

在一系列实验性体系中进行评价本发明新化合物的治疗作用，以支持这些药物的效用。在本领域中，广泛实践用于制备体外或体内模型的大多数技术、试验化合物和分析结果，大多数实践者熟悉标准的资源材料(resource materials)，该资源材料描述了具体的条件和方法。然而，为了方便，下列描述可充当指导方针。

除非另有说明，否则，按如下制备试验化合物：对于体外测定，首先将化合物溶解，并在 DMSO 中逐步稀释，随后在测定缓冲液通常是组织培养基(tissue culture medium)中稀释,低至 0.1% DMSO 的终浓度。对于体内测定，首先将试验化合物在 CREMOPHOREL®: 乙醇(分别 70%和 30% w/w)中稀释，在生理缓冲液，通常是盐水中进一步 1: 20 稀释，以达到适当的剂量。因此，赋形剂是溶解于适当缓冲液中的最初的“溶剂”。

依据 Israeli Law for Animal Protection - Experiments in Animal 1994，所有的动物试验在人道(humane conditions)的条件下进行。所有的研究受国内伦理委员会的检查并获得国家负责机构(National responsible authority)的许可。除非另有说明，否则，在研究开始前一周，动物适应新环境，并维持在控制的环境下。在 12 小时光/12 小时黑的方案中，以 22 ± 4℃的恒定温度和 55 ± 15% RH 的可控湿度，具有随意的啮齿动物饮食粒和饮用过滤水，以最多 5 大鼠/笼和最多 10 只大鼠/笼，圈养动物。在试验的末期，通过腹膜内注射 100 mg/kg 戊巴比妥钠(CTS)，对小鼠实施安乐死。作为规则，由对治疗组不知情的人进行试验，测量各种评分。

生物学部分

实施例 13

CB_1和 CB_2受体的结合亲和力

试验新化合物取代来自人类 CB_1(hCB_1)或人类 CB_2 (hCB_2)受体中的放射性同位素标记的合成的非选择性大麻素激动剂[^{3}H]CP55940(168 Ci/mmol; PerkinElmer)，该受体位于获得自稳定转染的 HEK-293 细胞(PerkinElmer)的膜上。将膜在测定缓冲液(50 mM Tris-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/ml BSA, pH=7.4)中稀释。根据蛋白结合测定，测定每一批膜的膜量。产生 50%特异性结合的最小膜量用于结合测定。在大多数测定中，分别使用 8 μg 和 4 μg hCB_1 和 hCB_2 膜的蛋白，试验结合。将试验的化合物溶解于 DMSO 中，并在测定缓冲液中稀释成 2.5%溶剂的终浓度。根据[^{3}H]CP55940 对各自膜的 K_d 亲和性，用 1.5 nM 评价[^{3}H]CP55940 对 hCB_1 的总的结合，用 1nM 评价[^{3}H]CP55940 对 hCB_2 的总的结合。首先在用于结合 hCB_1 或 hCB_2 的 10、100、300、500 或 1000 nM 的单个浓度点，评价试验化合物取代[^{3}H]CP55940 的能力。在某些情况下，在化合物的浓度变化范围为 0.03 nM-6 μM 时，试验取代。通过向试管中加入 6 μM 未标记的 CP55940，测量非特异性结合。在 200 μl 总体积中在 30^{0}C 下震荡水浴中，进行三份 60 分钟的结合测定。通过经由 96 孔 GF/C 收集滤纸平板(PerkinElmer)快速过滤而分离结合和游离的放射性标记，该平板已用 0.1%的聚乙撑亚胺 (Sigma)预浸泡。干燥滤纸并用 0.0025 ml 的闪烁流(scintillation fluid) (PerkinElmer)温育 30 分钟，通过液态闪烁计数器(Topcount; PerkinElmer)测定放射活性。对于结合分析，将对数浓度对总的结合(Prism; GraphPad)中具体结合的百分比作图。根据这个图推断 IC_{50} 值，并根据[^{3}H]CP55940 的具体浓度计算 K_i 值，该[^{3}H]CP55940 被加入每一个测定中。图 2 组 A 显示示例性化合物 C6S-37 的此类图。

结果显示于图 1 中。对于在允许适当的计算的浓度范围内测试的化合物，报道的值表示以 nM 表示的化合物的 K_i。对于用于 hCB_1 或 hCB_2 结合的以 10、100、300、500 或 1000 nM 的单个浓度试验的化合物，报道的值表示通过所述浓度的试验化合物取得的结合取代的百分数。对于 hCB_1 亲和性，最初以 500 nM 测定以单个浓度试验的化合物，对于 hCB_2 亲和性，而以 100

nM，这些浓度的百分比抑制报道于图 1 的最后栏。在所述栏中的一个星号表示以 500 nM，对于 hCB_1 和 hCB_2 两者试验的化合物，两个星号表示对于 hCB_1 以 500 nM 试验化合物，对于 hCB_2 以 1000 nM，三个星号表示在 1000 mM，对于 hCB_1 和 hCB_2 试验化合物。高百分比数表示具有对正研究的受体具有高亲和性的化合物。

如在图 1 中所观察到的，本发明的化合物以试验的浓度与人类大麻素受体结合或者不结合。某些化合物更选择性地结合一 CB 受体而不是另一 CB 受体，而其他的化合物对两个受体具有相对相当的亲和性。

实施例 14

[^{35}S] GTPγS-结合测定

使用来自 HEK-293 细胞的表达 hCB_1 受体的膜和获得自 Sf9 (PerkinElmer) 或 HEK-293 细胞的表达 hCB_2 受体的膜，通过刺激[^{35}S]-GTPγS 结合，测定本发明的化合物对大麻素受体的功能活性。将活性与已知的大麻素完整激动剂 CP55940 (Alexis)的活性比较。这个试验的目的是测定本发明的化合物作为每一个实验的受体的激动剂或拮抗剂的潜力。

在 30^{0}C 下 96 孔板中进行[^{35}S]-GTPγS 结合反应，该 96 孔板含有 5-10 μg 膜蛋白，其悬浮于补充了 50 μM GDP 和 0.06 nM-10 μM 正试验的化合物的 0.1 ml 结合缓冲液[20 mM HEPES-NaOH, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 0.2% (w/v)牛血清白蛋白]中。通过加入[^{35}S]GTPγS (0.3 nM 的终浓度)，开始结合。温育进行 90 分钟，并通过在 GF/C 过滤板(PerkinElmer)上过滤而终止。用冰冷的洗涤缓冲液(20 mM HEPES-NaOH, pH 7.4, 10 mM 焦磷酸钠)将过滤器(filters)冲洗 10 次。在存在 15 μM GTPγS 的情况下，测量非特异性结合。

进行两份测定。通过在 X 轴上对针对 Y 轴上基本的[^{35}S]GTPγS 结合中特异性[^{35}S]GTPγS 结合的百分比的对数浓度绘图，随后用 GraphPad Prism, 版本 3.0 (GraphPad, San Diego, CA)，进行非线性回归(regression)，以便计算化合物的 EC_{50} 和 E_{max}。EC_{50} 值表示 50% [^{35}S]GTPγS 结合时的浓度，而 E_{max} 值表示曲线的上部平顶。

图2组B和C表示当分别测定化合物C6S-37针对hBC_1和hBC_2功能活性时的图。选择的化合物的EC_{50}和E_{max}值呈现于下文的表1中：

表1：GTPγS

	人类CB_1受体		人类CB_2受体	
化合物	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)
C6S-17	2878	-25	4	43
C6S-27	NB	NB	5562	64
C6S-37	3974	102	24	44
C6S-38	NB	NB	184	19
C6M-8	0.25	-25	NB	NB
C6M-10	5300	132	25	72
C7S-2	359	50	227	26
C7S-9	NB	NB	712	52
C7S-26	20	155	0.07	38
C7S-28	217	118	16	44
C7S-29	79	41	54	60
C7S-30	NB	NB	1026	66
C7S-31	NB	NB	641	54

为了比较，由对照大麻素CP55940引出的全部的激动活性在CB_1受体时产生了50-100%的E_{max}值，在CB_2受体时，产生了30-60%的E_{max}值。在每一个试验中，对照的EC_{50}值与文献中报道的是相当的。认为具有低于100 nM的EC_{50}值的化合物是强有力的激动剂。显示于上文中的结果证明本发明的一些化合物具有针对大麻素受体的激动活性，该激动活性是选择性的或不是选择性的。例如，化合物C6S-17、C6S-37和C6M-10是针对CB_2受体的特异性激动剂，而C7S-26、C7S-28和C7S-29是针对两者的激动剂，具有针对CB_2受体的一定程度的选择性。尽管，C7S-29被认为是非选择性激动剂，而C7S-28针对CB_2则是约10倍的选择性，以及C7S-26是约285倍的选择性。大麻素激动剂和拮抗剂具有公认的治疗作用。

实施例 15

在活化的巨噬细胞中的抗炎作用

设计整个试验以体外评估本发明化合物的抗炎活性和免疫调节活性。在活化以便转录和分泌炎症介质(inflammatory mediator)的免疫细胞中评估抗炎活性。在两种水平上测量这种活性，首先是基因转录水平，以及蛋白质分泌水平。已知本发明中所用的诱导物，脂多糖(LPS)，在许多疾病状态中，对格兰氏阴性菌的先天免疫应答很重要。

将 RAW 264.7 巨噬细胞，小鼠细胞系(ATCC # TIB 71)培养于 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)中，将 4 mM L-谷氨酸调整为含有 1.5 g/L 碳酸氢钠、4.5 g/L 葡萄糖和 10%热失活的胎牛血清。将细胞培养于组织培养瓶中，并以适当的密度接种至 6 孔组织培养板中。在半毫升中四百万个 Raw 细胞用 1 μg/ml LPS 大肠杆菌 055:B5 (DIFCO Laboratories)刺激。用对照或 10 μM 的试验化合物预处理小鼠巨噬细胞 1 小时，稍后用 LPS 活化。活化后 3 小时从细胞中提取 RNA 样品，并通过实时 RT-PCR 分析基因表达的量。并行地，收集上清液，并根据试剂盒制造商的说明书使用 ELISA 技术，分析炎症介质的分泌。

使用 SV 总 RNA 分离系统(Promega)，制备总的 RNA。在溶胞缓冲液中将细胞均质化。根据试剂盒说明书，将溶胞产物转移至 RNA 分离柱、用 DNAse 处理、洗涤并洗提。使用 GeneQuant II (Pharmacia- Amersham)，测定 RNA 的浓度。使用 SUPERSCRIPT II 反转录酶(Life Technologies)，从总 RNA 中合成互补 DNA (cDNA)。根据试剂盒说明书，将 2 μg 总 RNA 与寡聚物$(dT)_{15}$引物、0.5 mM dNTP 混合物、8 个单位的反转录酶和其他的反应组分混合，直到 20 μl 的终体积。将反应混合物在 42°C 温育 45 分钟，并在 70°C 失活 15 分钟。定量实时 RT-PCR 包括 1 μl 的 cDNA、300 nM 适当的正向和反向引物(根据监控的基因)和含有缓冲液、核苷酸、Taq 聚合酶、SYBER green (SYBER Green master mix, Applied Biosystems)的 7.5 μl 反应混合物，总体积 15 μl。使用 GeneAmp 5700 序列检测系统(Applied Biosystems)，获得基因扩增。扩增包括 95°C 10 分钟的一阶段，随后 40 个循环的 2-步循环(2-steps loop): 95°C 20 秒，60^0C 1 分钟。在每一个退火步骤中，通过结合染料 SYBER

Green 的双链 DNA 的荧光测量扩增产物的量。测定每一个产物的循环阈值(C_T),其表示 PCR 循环,在该循环时基线信号之上荧光的增加可首先检测到。在 C_T 时,一 PCR 循环的延迟将翻译为起始模板分子的两倍减少,反之亦然。使具体基因产物 C_T 中的变化标准化为参考基因的 GAPDH 或持家亲环蛋白 C_T 中的变化。在标准化为亲环蛋白或 GAPDH 后,将结果表示为基因表达倍数的增加,在处理或未处理的活化细胞中,高于剩余的细胞。也试验细胞的生存力,以证实对基因表达的任何作用的确是由于具体靶标转录的调节,而不是由于细胞毒性。发现本发明的化合物以试验的剂量,对细胞是安全的。

在下列名录中,字母 *f* 和 *r* 分别表示正向和反向引物:

所用的引物序列:

小鼠 COX-2 *f* 5'-TTCCGTTTCTCGTGGTCACTT-3' (SEQ ID NO: 1)

小鼠 COX-2 *r* 5'-AGCGCTGAGGTTTTCCTGAA-3' (SEQ ID NO: 2)

小鼠 IL-1β *f* 5-ACACTCCTTAGTCCTCGGCCA-3' (SEQ ID NO: 3)

小鼠 IL-1β *r* 5'-CCATCAGAGGCAAGGAGGAA-3'(SEQ ID NO: 4)

小鼠 IL-10 *f* 5'-GCCCTTTGCTATGGTGTCCTT-3' (SEQ ID NO: 5)

小鼠 IL-10 *r* 5'-TCCCTGGTTTCTCTTCCCAA-3' (SEQ ID NO: 6)

小鼠 iNOS *f* 5'-TTCCAGGTGC ACACAGGCTA-3' (SEQ ID NO: 7)

小鼠 iNOS *r* 5'-GCACGCTGAGTACCTCATTGG-3' (SEQ ID NO: 8)

小鼠 MCP- 1 *f* 5'-TCACAGTTGCCGGCTGG-3' (SEQ ID NO : 9)

小鼠 MCP-1 *r* 5'-TCTTTGGGACACCTGCTGCT-3' (SEQ ID NO: 10)

小鼠 TNF-α *f* 5'-AAGGACTCAAATGGGCTTTCC-3' (SEQ ID NO: 11)

小鼠 TNF-α *r* 5'-CCTCATTCTGAGACAGAGGCAAC-3' (SEQ ID NO: 12)

小鼠亲环蛋白 A *f* 5'-TCGCCATTGCCAAGGAGTAG-3' (SEQ ID NO: 13)

小鼠亲环蛋白 A *r* 5'-GGTCACCCCATCAGATGGAA-3' (SEQ ID NO: 14)

小鼠 GAPDH *f* 5'-GGTTGTCTCCTGCGACTTCAA-3' (SEQ ID NO: 15)

小鼠 GAPDH *r* 5'-GTAGGCCATGAGGTCCACCA-3' (SEQ ID NO: 16)

LPS 活化 RAW 细胞后，编码炎症介质的基因的表达得以显著提高。对于 COX-2、IL-lβ、IL-10、iNOS、MCP-1 和 TNF-α，LPS 活化的细胞分别显示了高于剩余的细胞 1189、86、202、261、760 和 160 倍的超表达。将结果进一步表示为在化合物处理活化的细胞中基因的表达对赋形剂处理活化的细胞中表达的百分比。由于由本发明的化合物调节的 IL-10 和 TNF-α 基因的表达相对较小，因此未报道。COX-2、IL-lβ、iNOS 和 MCP-1 的结果呈现于下文表 2 中。NO 表示试验的化合物未显著影响评估的基因的转录，和其活性与赋形剂是相当的，在这种对照的 ± 20%内。认为高于 50%的抑制是显著的。

表 2 基因表达的百分比抑制

化合物	COX-2	IL-1β	iNOS	MCP-1
C5S-1	29%	47%	37%	NO
C5S-2	NO	81%	NO	NO
C6S-1	NA	NO	NO	66%
C6S-2	61%	58%	23%	44%
C6S-3	65%	74%	68%	55%
C6S-6	NO	37%	NO	NO
C7S-2	26%	NO	NO	NO
C6M-8	NA	51%	66%	85%
C6M-9	50%	NO	32%	37%

显示于上文表中的结果证明本发明的化合物具有抗炎和免疫调节特性，如通过它们减少有关炎症和免疫过程的基因表达的能力所表明的。某些化合物抑制所有试验的基因的表达，例如化合物 C6S-3，其显示了显著的抑制活性。在另一方面，某些化合物以试验的剂量，显示了更特异性的抑制。例如，C5S-2 选择性地抑制 81% IL-1β 的表达，C6S-1 抑制 66% MCP-1 的表达，C7S-2 抑制 26% COX-2 的表达，以及 C6S-7 抑制 33% IL-10 的表达。

实施例 16

在 LPS 注射的小鼠中的抗炎作用

设计这项研究以评估本发明的化合物的体内抗炎活性。在小鼠中评估抗炎活性，该小鼠系统地暴露于 LPS 下，以诱导炎症介质分泌至血液循环中。

向 Balb/C 雌性小鼠 (平均体重 20 g, Harlan, Israel)以 2 mg/kg 的剂量以 5 ml/kg 的体积剂量注射赋形剂或注射试验化合物。每一个治疗组含有至少 9 只小鼠。施用化合物或对照后，立即向小鼠 i.p.注射 3 mg/kg 的 LPS (大肠杆菌 055:B5, Calbiochem)。LPS 诱导 90 分钟后，将血液样品采集至乙酰肝素化的试验试管中。通过离心(RT 下，10,000 rpm，5 分钟)，分离血浆，并保存于-20°C，直到用于测定。研究的炎症介质 IL-1β、IL-6、IL-10 或 TNF-α 的量，通过 ELISA 技术，进行测定。

用于量化液体样品(组织培养物上清液或体液)中特定蛋白的量的技术是基于酶联免疫吸附测定(ELISA)法。或购买或者内部建立，该测定是基于通过结合于 ELISA 平板孔底部的特异性抗体捕获感兴趣的蛋白。将未结合的材料洗掉，随后将捕获的蛋白暴露于通常用辣根过氧化物酶(HRP)或碱性磷酸酶(ALP)标记的第二抗体下。再次洗掉未结合的材料，随后用适当的产生比色反应的底物温育。终止反应并在合适波长的分光光度计读数。至少进行两份样品的试验，将由重组靶蛋白连续稀释物组成的适当的标准曲线合并至每一个平板上。根据标准曲线，计算样品中蛋白的浓度。

将结果表达为分泌的百分比抑制，在赋形剂治疗的动物中考虑最大细胞因子浓度和在天然动物中考虑基线水平。通过本发明的化合物在这项研究中获得的细胞因子分泌抑制的水平报告于下文的表 3 中。NO 表示试验的化合物未显著影响 LPS 注射的小鼠血浆中的细胞因子的水平，以及其活性与赋形剂是相当的，在这种对照的 ±20%内。超过 50%的抑制认为是高度显著的。

表 3: 对细胞因子分泌至血液循环的抑制

化合物	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
C5S-1	41%	28%	75%	77%
C5S-2	53%	NO	64%	38%
C6S-2	56%	NO	68%	NO
C6S-3	NO	NO	79%	78%
C6S-5	NO	85%	84%	NO
C7S-1	NO	82%	82%	NO

显示于上表中的结果证明本发明的化合物具有体内抗炎的特性，如通过它们降低动物血浆中炎症介质的量的能力所表示的，该动物经受了系统 LPS 暴露。这种活性具有广范围的治疗应用。

实施例 17

对内脏痛的止痛作用

在本研究中，本发明化合物的止痛活性在内脏痛模型中进行评估。内脏痛是由内部器官如胃、肾脏、胆囊、膀胱、肠等的疾病引起的。内脏痛本质上是疼痛的并认为受腹膜常驻细胞(peritoneal resident cells)如肥大细胞、巨噬细胞的介导。内脏痛通常对阿片样物质和 NSAID 做出反应。在本研究中，通过 i.p.注射乙酸在小鼠中诱导内脏痛。

通过以各种剂量以 5 ml/kg 的剂量体积 i.v.注射赋形剂或注射对照和试验化合物，来预治疗雄性 ICR 小鼠(平均体重 25 g，Harlan, Israel)。试验选择的化合物的其他施用途径，包括 2.5 ml/kg 的体积剂量的 i.m.或 s.c.注射和 5 ml/kg 的 p.o.强饲法。在注射或强饲法前，将化合物溶解于 CREMOPHOR®:乙醇中，并在盐水中 1:20 稀释。除非另有说明，否则在疼痛诱导前 15 分钟 i.v.注射施用的化合物，而在疼痛诱导前 30 分钟，提供 i.m.、s.c.或 p.o.施用的化合物。除了对照组含有至少 30 只小鼠，每个治疗组由至少 6 只小鼠组成。药物施用 15 和 30 分钟后，根据施用途径，用 10 ml/kg 0.6%的乙酸 i.p.注射小鼠，乙酸施用后 5 分钟开始，在 5 分钟的时间内，计算内脏痛有关的行为(扭体运动(writhing movement,WM)全部定义为 WR，即伴随着身体伸长和后肢伸展的腹部的拉伸和收缩)的量。这些内脏痛有关的行为全部定义为扭体反应(writhing responses, WR)。结果表达为扭体反应±SEM 的平均数。使

用方差分析(ANOVA)，随后通过post—hoc Fisher检验(post-hoc Fisher test)分析数据。通常当化合物在扭体反应的25%-50%之间抑制时，认为 $p<0.05$ 的值在统计学上是显著的，并在相关治疗组中通过一个星号显示于图中。当化合物抑制多于50%的扭体反应时，认为通过两个星号显示于图中的 $p<0.05$ 的值非常显著并通常得以观察。

在本发明的第一部分，以2 mg/kg i.v.的单剂量试验了本发明的化合物。当与未治疗组比较时，表示未扭体反应抑制的百分比的结果显示于下文表4中。未治疗的动物显示平均28.3 ± 2.5扭体反应，且仅用赋形剂无作用，具有26.0 ± 1.6扭体反应观察的量。

表4 内脏痛扭体反应的百分比抑制

化合物	C5S-1	C5S-2	C5S-4	C5S-5	C6S-1	C6S-5
%抑制	41%	72%	100%	27%	39%	35%
化合物	C6S-6	C6S-7	C6S-8	C6S-10	C6S-17	C6S-39
%抑制	38%	40%	37%	28%	38%	100%
化合物	C7S-1	C7S-2	C7S-6	C7S-9	C7S-10	C7S-13
%抑制	76%	100%	99%	26%	53%	72%
化合物	C7S-26	C7S-28	C7S-29	C7S-30	C6M-9	
%抑制	26%	56%	100%	92%	38%	

显示于上表中的结果证明本发明的化合物具有有效的止痛活性。试验的6种化合物C5S-4、C6S-39、C7S-2、C7S-6、C7S-29和C7S-30以相对低的2 mg/kg i.v.的剂量在治疗的小鼠中抑制了多于90%的扭体反应。止痛活性与剂量相关，其他的化合物为了产生类似的对疼痛反应抑制，需要4-10 mg/kg的较高剂量。为了比较，在这种模型中，最多10 mg/kg剂量的NASAID塞来昔布是无活性的，而2 mg/kg i.v.的鸦片吗啡根除了疼痛反应。

在单独的研究中，显示本发明的选择的化合物的止痛或与剂量相关。选择C6S-39和C7S-2，供用于在分别以0.02和0.05 mg/kg开始的剂量范围内试验，所述C6S-39和C7S-2在2 mg/kg i.v.完全抑制疼痛反应。表示为扭体反应数的结果显示于图3中。发现C6S-39和C7S-2分别在0.02和0.075 mg/kg时已经有效，与赋形剂相比，此时它们抑制38%和28%的扭体反应。在0.08

mg/kg 的剂量时，C6S-39 完全抑制疼痛反应，表明其估计的 IC_{50} 仅是 0.03 mg/kg。在 0.1 mg/kg，C7S-2 抑制 74%的扭体反应，并且其在 0.5 mg/kg 时已完全根除疼痛反应。在内脏痛中化合物 C7S-2 的计算的 IC_{50} 仅是 0.09 mg/kg。为了比较，在这个模型中，吗啉产生了 1.07 mg/kg 的 IC_{50}，表明 C6S-39 和 C7S-2 确实是非常有效的止痛剂，以及比吗啉有效 35 和 12 倍。

在另一项研究中，评估了施用途径的影响。如上文所述，当 i.v.施用时，发现化合物 C7S-2 的 IC50 仅是 0.09 mg/kg。当 i.m.施用这种化合物时，发现在 0.25 mg/kg 已有效，具有 35%的扭体反应抑制。在 0.5 mg/kg 时，百分比抑制升高至 90%，并且在 1 mg/kg i.m.时，化合物完全根除了疼痛反应。i.m.施用后，计算的 IC_{50} 是约 0.27 mg/kg。当 p.o.施用 C7S-2 时，在 10 mg/kg 的最低试验剂量时，其已有效(58%的抑制)，并且在 20 mg/kg 时，抑制 83%的扭体反应。p.o.施用后，计算的 IC_{50} 是约 6.6 mg/kg。最后，皮下施用化合物时，通过这种施用途径，发现其具有约 1 mg/kg 的估计的 IC_{50}。这项研究表明在所有试验的施用途径中，这种示例性的化合物保持了高效止痛活性。

在另一项研究中，这种试验设置用于评估是否盐的衍生物保持亲本化合物的活性。对于这种目的，将 C7S-32 与其 HCl 盐比较，并且以 4 和 10 mg/kg i.v.，试验两种化合物。必须指出剂量是化合物重量/动物重量，施用了盐衍生物的动物实际上接受了仅 90%的亲本化合物。在 4 和 10 mg/kg 时，亲本 C7S-32 分别抑制 38%和 100%的疼痛反应，而其盐则抑制 50 和 84%的扭体反应。这些高度类似的止痛活性支持盐衍生物的效能。

总之，这些结果支持本发明化合物经由许多施用途径的有效止痛活性。

实施例 18

对炎性痛的止痛作用

这项研究的目的是试验化合物的抗炎性痛活性。炎性痛本质上是疼痛反应，其中疼痛感知经常比如实施例 17 中所引起的急性疼痛察觉更长的时期。其中在内脏痛中，评估了化合物的预防止痛活性，最多约半个小时，在本模型中，评估化合物对急性疼痛的预防活性的持续时间，最多约 3 小时。炎性痛和足肿胀(paw edema)是由向动物的后足(hind paw)注射 2%的 λ 角叉菜胶(carrageenan)诱导的。

通过将雄性 Sprague Dawley 大鼠(平均体重 200 g, Harlan, Israel)放置于干冰上，使大鼠瞬间镇静，提供注射的持续时间。在一只(右)足的亚足底区(subplantar region)，皮下注射 0.1 ml 2% w/v 的 λ 角叉菜胶无菌盐水。未注射对侧的(左)足，因为，来自文献的数据——其经我们自身的经历而证实，显示注射 0.1 ml 正常的盐水不影响以后的止痛测量结果。除非另有说明，否则，在注射角叉菜胶后，立即以 3、10 或 20 mg/kg 的初始单一剂量和 5 ml/kg 的体积剂量 i.p.施用试验的化合物。口服强饲法后，也 p.o.试验选择的化合物。将赋形剂和塞来昔布治疗的动物用作对照。每一个治疗组含有至少 7 只动物。

在诱导炎性痛之前和注射 3 小时后，在两个体系中试验动物对疼痛刺激的反应。第一种刺激是热，并根据 Hargreaves，使用 Ugo Basile Model 7370，通过足底检测(Plantar Test)评估。将尺度设置为 50 个任意单位的强度。对于发炎和未发炎的后足两者，记录直到动物举起足作为对热刺激的反应的潜伏期。第二种刺激是机械(触觉)，并使用 Dynamic Plantar Sesthesiomether (Ugo Basile Model 73400-002)来评估。将体系设置为最大 50 g 的力度，并以 10 g/秒的速度逐渐增加使用的力度。最后，评估对足肿胀的影响。使用刻度盘式测厚仪(dial thickness gauge) (Spring-dial, constant low pressure gauge, Mitutoyo, TG/L-1, 0.01mm)测量足的厚度，并使用器官充满度测量器(plethysmometer) (model #7150, Ugo Basile, Italy)测量足的体积。在研究的末期，对动物实施安乐死。

在 0 和 3 小时的时间点，测量结果作为两个后足之间的差别，对于在研究的热部分中的潜伏期作为 ΔLT，以及对于研究的机械部分，作为 Δ 力度。将足的体积表示为赋形剂治疗的动物的百分比。对于每一个治疗组，将结果表达为平均值± SEM，通过偏差分析(ANOVA)随后通过 post-hoc Tukey 检验，分析这些组中的区别。

施用 2% λ 角叉菜胶诱导局部的足炎症，其特征是足肿胀和变红。与天然的足相比，赋形剂治疗的动物的足在体积上几乎加倍(超过基线 96%)。在角叉菜胶注射诱导炎性痛之前，后足之间在热刺激后的潜伏期的差别是约 0.9 秒。3 小时后，赋形剂治疗的动物在正常的和受伤的足之间显示了 9.7 秒

的 ΔLT。类似地，在疼痛诱导前，机械刺激后，对于在将要应用于后足之间的力度中的差别，基线值是约 0.5 g，而 3 小时后，赋形剂治疗的动物在正常和受伤的足之间显示了 26 g 的 Δ 力度。

本发明的化合物减少了这些结果，并且根据测量的参数，将呈现于下表中的结果表示为足膨胀的百分比减少，ΔLT 和 Δ 力度。结果涉及 10 mg/kg i.p. 治疗。用一个星号标记的结果指 3 mg/kg 的剂量，而二个星号指 20 mg/kg。包括塞来昔布作为参考。

表 5：炎性痛反应的百分比抑制

化合物	水肿	ΔLT	Δ 力度		化合物	水肿	ΔLT	Δ 力度
塞来昔布	45%	58%	2%		C6S-17*	44%	60%	37%
C5S-2	48%	43%	8%		C6S-18**	48%	49%	31%
C5S-4	49%	100%	88%		C6S-21**	38%	44%	NA
C6S-1**	48%	NA	NA		C7S-1	60%	0%	13%
C6S-2	36%	58%	30%		C7S-2*	56%	66%	66%
C6S-3	48%	84%	49%		C7S-3	43%	46%	35%
C6S-5	56%	61%	34%		C7S-10	41%	61%	25%
C6S-7	NA	54%	41%		C7S-13	34%	0%	6%
C6S-9	NA	53%	14%		C6M-1	31%	12%	12%
C6S-10**	37%	50%	24%		C6M-7	26%	NA	NA
C6S-12	53%	33%	37%		C6M-8	NA	45%	20%
C6S-16**	31%	69%	6%		C6M-9	49%	75%	27%

显示于上表中的结果证实本发明的化合物具有体内抗炎症活性和止痛活性，并证明它们至少与已知的 NSAID 塞来昔布一样有效。一些化合物看起来对这个模型中测量的具体方面更有活性，而其它化合物在所有三个参数中是高效的。必须指出，塞来昔布对于机械痛觉过敏无效，支持本发明的某些化合物的止痛优势高于这种商业上可获得的药物。例如，就减少肿胀和热痛觉过敏而言，化合物 C5S-4、C6S-2、C6S-3、C6S-5、C6S-12、C6S-17、C7S-2、C7S-3 和 C6M-9，与塞来昔布相当或优于塞来昔布。然而，它们显然优于这种参考药物，当与缺少塞来昔布作用(2%抑制)比较时，其具有范围

为 27-88%的机械痛觉过敏抑制。就副作用而言，本发明的化合物也可有利地取代 NSAID。

通过这些化合物获得的结果显示于图 4 中。组 A 绘示角叉菜胶注射后和治疗后 3 小时足的膨胀，作为超过基线的百分比。组 B 绘示热刺激后，以秒表示的足之间的潜伏期中的差别。组 C 绘示机械刺激后，将引起动物缩回其受伤的足与对照足的力度的差别，以 g 表示。用 1 个星号，将 $p<0.05$ 的高于相关治疗足统计上显著的值显示于图中，而 2 个星号表示低于 0.01 的 p 值。

在其他的研究中，试验化合物的在一剂量范围的口服功效。C7S-2 在 5 mg/kg p.o.已显著有效，与在 20 mg/kg p.o 时 50%的减少相比，其减少了 41%的足肿胀。在 30 mg/kg p.o 时，C7S-10 是高效的，抑制 60%的足肿胀，在更高剂量时无更好的抗炎症作用。这些结果表明在这种模型和试验设置中，在足肿胀中，化合物不能实现多于约 60%的减少。这些具体的研究支持，如以前在内脏痛模型所观察的，本发明的化合物经由各种施用途径是有效的。

实施例 19

对神经痛的止痛作用

神经痛，其与慢性疼痛有关，不同于以前评估的与急性疼痛有关的内脏痛和炎性痛。急性痛和慢性痛在病原学、病理生理学、诊断和治疗方法不同。急性痛是有疼痛反映的，并且继 A-Δ和 C-多类型疼痛受体的化学、机械和热刺激而发生。急性痛是自我限制的，并且在最初伤害后的短期内消失。另一方面，慢性痛是连续的，并且在最初伤害后可持续几年。它是通过对外周或中枢神经系统的损害或外周或中枢神经系统中的病理变化而产生的。神经痛倾向于部分地对阿片样物质治疗响应。因此，针对某些类型的急性疼痛如内脏痛和炎性痛有活性的药物当然对神经痛无效。

在神经痛的慢性收缩(chronic constriction)模型诱导(CCI)模型中，评估本发明化合物的止痛活性。根据 Bennet 等(Bennet, G.J. & Xie, Y-K., Pain 33: 87-107, 1988)坐骨神经慢性压迫后，在大鼠的右后肢诱导外周单纯病(peripheral monopathy)。使用如实施例 18 中所述的 Dynamic Plantar

Sesthesiomether 监控机械异常性疼痛(mechanical allodyna)的发展。这种装置是经典 von Frey 细丝检验(von Frey filaments' test)的自动化版本。

确定手术前基线值，作为 2 个手术前值的平均值。一旦确定基线值，就用 4-0 条铬羊肠线疏松结扎线(cat gut loose ligatures)，通过压迫右侧坐骨神经，如外科手术般地准备动物。手术后第 11 天，将已经发展为机械异常性疼痛的动物任意地分配至基于手术前值的各种治疗组。

对于是否给药药物或赋形剂，设计是随机化的，并且以隐蔽的方式进行。允许雄性 Sprague Dawley 大鼠(平均体重 240 g, Harlan, Israel)在试验前适应行为试验装备。在试验日，以 5 ml/kg 的体积剂量施用动物化合物和对照，所述动物至少 6 只/治疗组。15 分钟后，施加机械刺激，并评估测量的以 g 表示的力度，其引起了每一个同侧或对侧的后足的缩回反应(withdrawal response)。

对于每一个治疗组，结果表示为平均值± SEM，通过方差分析(ANOVA)随后 post-hoc Tukey 检验，分析这些组间的差别。认为 $p<0.05$ 的值是统计学显著的。据此，计算应用于受伤的足的力度与应用于正常足的力度相比的差别。在基线，治疗后 1 和 4.5 小时，测量以 g 表示的 Δ 力度。

结果呈现于图 5 中，其中对每一治疗，对以 g 表示的 Δ 力度作图。组 A 涉及 C7S-2，其在 0.005 至 0.5 mg/kg i.v 的范围内得以试验，组 B 涉及 C7S-10，其在 0.25 至 2 mg/kg i.v.的范围内得以试验。

对于所有的治疗组，处于基线位置的组之间的 Δ 力度是约 14.8 g。随着时间的过去，仅仅施用了赋形剂的动物在 Δ 力度中显示了次要的和非显著的减少。施用赋形剂后 4.5 小时，与基线相比，在 Δ 力度中有 25%的减少。随着时间的过去，以与 0.005 mg/kg C7S-2 或 0.25 mg/kg C7S-10 一样低的剂量治疗的动物在 Δ 力度中显示了显著的减少，意味着受伤足得以显著改善。与剂量分别为 0.005、0.01、0.025 和 0.5 mg/kg 的基线相比，施用化合物后 4.5 小时，用 C7S-2 治疗的动物显示了对疼痛行为(以 Δ 力度表示)58%、67%、84%和 92%的抑制。在最后的时间点，0.25 和 2 mg/kg 的 C7S-10 完全消除了疼痛反应，施用化合物后 1 小时，它们已经将该疼痛反应减少了 70-80%。

这些结果显示本发明的化合物具有广范围的止痛活性，其包括治疗慢性疼痛，如本模型中所诱导的。

实施例 20

对 PLP 诱导的缓解-复发 EAE(remitting-relapsing EAE)的作用

实验性自身免疫性脑脊髓炎(Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE)，也称为实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)是多发性硬化(MS)的动物模型。各种 EAE 模型在本领域内是已知的，其依赖于诱导方法、动物的品系(strain)以及用于诱导疾病的抗原。EAE 是急性或慢性复发、后天获得的炎性和神经脱髓鞘自身免疫病。EAE 的不同形式在很多方面与 MS 的各种形式和阶段非常接近相似。

尽管使用髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein, MBP)和髓鞘少突细胞糖蛋白(Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG)诱导疾病的急性阶段或慢性渐进性形式，但蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)诱导缓解-复发性疾病，其与 MS 患者中神经缺陷结果(neurodeficit outcome)的最初模型更相似。

对 SJL 雌性小鼠(6 周大, Harlan, Israel)在两个侧腹 s.c.施用 0.2 ml/小鼠的乳化的弗氏佐剂(Freund's adjuvant)，其含有 25 μg PLP 和 300 μg 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。之后给小鼠立即 i.p.注射 0.3 ml/小鼠的、含有 600 ng 百日咳毒素(pertussis toxin)的磷酸缓冲盐溶液(PBS)。48 小时后，再次注射相同量的毒素。对小鼠每天称重和临床评估并根据下列评分系统评分：0-无异常；1-腿疲软；2-尾巴不举(limp tail)；3-尾巴不举和后腿疲软；4-后腿部分麻痹；5-后腿麻痹以及前肢部分麻痹；6-前肢麻痹；以及 7-垂死状态。

当动物临床评分 1 或更高时(通常从疾病诱导后 7-10 天)，定义疾病的发作。疾病的第一个峰定义为在已注射动物疾病诱导剂后至少维持了两个连续日的至少一个评分单位的增加。当动物证明减少了至少 50%的峰最大评分并且稳定新的评分最少 2 天时，实现缓解。在疾病发作时，开始治疗，并且以 5 ml/kg 的体积剂量每天施用赋形剂或化合物 10 天。附加的对照组由未治疗

的动物组成。每一个治疗组含有至少 8 只小鼠。将动物监视至多 2 个月，并且在此期间内，疾病的初始第一个峰后，观察到了两到三个次要的复发。

在研究的末期，对小鼠实施安乐死。在组织学评估前，除去脊髓、脾和脑并固定于 4%的甲醛溶液中。

将结果表示为平均值± SEM，通过方差分析(ANOVA)，随后 Tukey's post hoc 检验，分析治疗组之间的差别。认为 $p<0.05$ 的值是统计学上显著的。

有关施用 5 mg/kg p.o.和 10 mg/kg i.p.的化合物 C7S-2 的结果呈现于图 6 中，其中，针对第一次治疗后的天数，对平均的临床评分作图。赋形剂治疗的动物显示了与未治疗的动物类似的模型(数据未显示)。如图 6 中可观察到的，C7S-2 获得了显著的作用，首先它减少了临床评分并缩短了疾病第一个峰的持续时间，其次其几乎完全阻止了复发的发生。对于赋形剂治疗的动物，在疾病的第一个峰上，评价的临床评分是 3.63 ± 0.25。对于用 5 mg/kg p.o 化合物 C7S-2 治疗的动物，这种结果减少到 2.78 ± 0.15，并且对于用 10 mg/kg i.p. C7S-2 治疗的动物，这种结果减少到 2.43 ± 0.26。这种倾向(在峰处，与赋形剂相比，在平均临床评分中分别为 23%和 33%减少)在疾病的第二个峰(即第一次复发)得到显著加强，而赋形剂治疗的动物仍然显示了 3.14 ± 0.48 的很高的平均临床评分，而 C7S-2 p.o.将这种结果降低至 1.25 ± 0.41，并且 C7S-2 i.p.甚至更低至 0.57 ± 0.11。与赋形剂相比，当表达为百分比减少时候，对于 p.o. 和 i.p.，在平均临床评分中，分别 60%和 82%的减少值清楚显示免疫调节作用是高效的。

在 23 天的治疗中，用赋形剂治疗的动物的 AUC 是 54.13 ± 9.58，而对于用 5 mg/kg p.o.的 C7S-2 治疗的动物，其仅为 28.13 ± 5.74，对于用 10 mg/kg i.p. 的 C7S-2 治疗的动物，其仅为 19.43 ± 2.51。因此在研究期间，当 p.o. 施用时，C7S-2 全面减少了疾病的严重性(以 AUC 表示)的 48%，当 i.p.施用时，则为 64%。

这些结果证明本发明的化合物不但在相对急性的模型中具有抗炎症作用，而且在如多发性硬化的模型中所示例的慢性自身免疫病中也具有强的免疫调节潜力。这些结果可能也显示有效的神经保护活性，因为神经退化、轴突失去、神经炎和神经脱髓鞘是这种疾病的特点。

实施例 21

对 CFA 诱导的风湿性关节炎的作用

这项研究的目的是评价在由炎症开始的关节变性产生的慢性疼痛模型中本发明化合物的抗炎活性和止痛活性，其中弗氏完全佐剂(CFA)用于诱导与人类风湿性关节炎类似的情况。

在这项研究中使用至少每组8只雌性Lewis大鼠(平均体重125 g，Harlan, Israel)。通过将100 mg结核分枝杆菌(Difco)与5 ml弗氏不完全佐剂混合并研磨所得混合物约3分钟，直到获得褐色的悬浮液，来制备CFA。以0.2 ml/动物的量，将CF悬浮液s.c.施用于尾巴基部。进行3个试验以评估疾病引起的疼痛和炎症。在CFA注射建立基线值前以及疾病诱导后第14、21和28天，进行这些试验。疾病发作后，在第14天开始，以10 mg/kg的剂量，每天p.o.施用本发明的化合物，施用14天。仅以5 mg/kg赋形剂治疗的一组动物作为对照。

监控的参数如实施例18中所详述的，并包括足肿胀和变红以及对热和机械疼痛刺激的反应。在治疗末期，对动物实施安乐死。切割足并保存于4%的福尔马林中，直到组织学病理评估。

使用ANOVA方差分析随后post-hoc t-检验，比较在临床症状的严重性如通过足肿胀和变红所表示的各种治疗组中的差别，以及在如通过热和机械刺激后观察足的缩回所需要的潜伏时间(秒)和力度(g)所表示的疼痛反应中的差别，和最后如通过组织学评分所表示的组织损害。认为$p<0.05$的值是统计学显著的。

有关肿胀的平均临床评分，在初始治疗第14天时，其与赋形剂处理的动物相似，是6.00 ± 1.18，对于用10 mg/kg p.o.的C7S-2处理的动物，是5.86 ± 1.70。在第21天的治疗一周后，在平均临床评分中的差别是1.89单位，相似于C7S-2治疗的动物。治疗2周后，赋形剂治疗的动物的临床评分与具有6.67 ± 1.85的平均值的基线高度相似，而C7S-2治疗的动物显示了仅3.29 ± 0.97的显著减少的评分，与治疗的第一天相比，表示在临床评分中44%的减少。同样，当比较在第14天和第28天热或机械刺激后动物举起足所需的潜伏期或力度时，观察到赋形剂治疗的动物在研究的末期显示了稍微的恶化，具有热刺激后缩短了约2秒的潜伏期，和降低了2.6 g的、作为引起缩回反应所需的机械刺激的力度。另一方面，接受了10 mg/kg p.o. C7S-2的动物得以显著治疗，如通过两个参数所表示的。潜伏期延迟了约5秒，表示比第14天的基线值，多于32%的增加，并且引起缩回反应所需力度增加了11.1 g，这表示比基线增加了63%。

这些结果证实本发明的化合物具有强烈的抗炎症活性和免疫调节活性，其可应用于广范围的疾病。

实施例 22

对 TNBS 诱导的炎性肠病的作用

这项研究的目的是试验本发明的化合物在炎性肠病(IBD)模型中的治疗活性。根据诱导的药剂，可研究该病的各个方面。例如，口服施用葡聚糖硫酸钠(DSS)引起最初的上皮细胞的损害，随后发展成结肠炎，最后是相对缓慢的粘膜修复。在这个模型中引起的疾病最初是由先天免疫介导的，特别是嗜中性粒细胞。另一方面，当疾病由直肠施用三硝基苯磺酸(TNBS)诱导时，上皮屏障的最初损害导致活化肠免疫细胞，并且疾病主要由获得性免疫介导，特别是由 T 细胞介导。后者的模型与人类克罗恩氏病共有许多特征，后者被认为是由失调的 T 辅助细胞 1 的免疫反应(dysregulated T helper 1 immune response)产生的。

使雌性 Balb/C 小鼠(平均体重 20 g, Harlan, Israel)稍微镇静并通过直肠滴注 70 µl 溶解于 50%乙醇中的 25%的 TNBS (Sigma)，以诱导肠炎和结肠炎。在开始研究之前，将动物称重，并每天 20 mg/kg 和 5 ml/kg 的体积剂量 i.p. 施用治疗 6 天。在最多 7 天的时期中，每天监控并记录下列参数：体重、粪便中血液的存在和粪便的稠度、根据表 6(Murthy S.N. et al, Dig. Dis. Sci. 38: 1722-34, 1993)，将这些发现结果评分。

表 6：对 IBD 疾病活性指标(DAI#)评分的标准

评分	体重失去 (%)	大便稠度 *	潜血或 严重出血
0	无	正常	阴性
1	1-5	稀松的大便	阴性
2	5-10	稀松的大便	潜血可测阳性
3	10-15	腹泻	潜血可测阳性
4	>15	腹泻	严重出血

DAI-(体重失去、粪便稠度和出血的联合评分)/3。

*正常的粪便-良好成形的颗粒;稀松的粪便-浆状的粪便,其不粘着肛门;以及腹泻-液体粪便，其粘着肛门。

在研究的最后一天，对动物实施安乐死。打开腹部，并在盲肠和直肠的位置将结肠截断。将结肠称重并测量其长度。切除所有的结肠，纵向剖开，并在放大镜下检查。记录任何可视的损害并根据 Wong(Wong 等, J. Pharm. Exp. Ther. 274: 475-80, 1995)对总的病理评分。即，0 评分表示无损害，1 表示局部的充血和/或肿胀，2 表示至少 2 个位点的充血和/或肿胀，3 表示局部腐蚀(localized erosion)，4 表示局部溃疡，5 表示沿着结肠延伸多于 2cm 的腐蚀位点或溃疡或至少两个位点的腐蚀或溃疡。最后，将整个结肠固定于甲醛中用于组织学病理评估。

用方差分析（ANOVA）随后 Fisher's post-hoc 检验分析临床结果和总的病理调查结果。认为 $p<0.05$ 的值在统计学上是显著的。

每一个治疗组含有至少 7 只动物。下列组用作阴性对照：首次用于实验的动物(naïve animals)，模拟动物(sham animals)，其接受了 70 μl 无 TNBS 的 50%的乙醇，以及 TNBS 攻击的未治疗的动物和赋形剂治疗的动物。一组接受了 10 mg/kg 柳氮磺吡啶(sulfasalazine)的充当阳性对照。柳氮磺吡啶是标准的抗炎药物，用于治疗温和至中度的溃疡性结肠炎和克罗恩氏病，以及作为在治疗严重溃疡性结肠炎中的辅助治疗。这种药物也用于治疗非-IBD 相关的疾病，如风湿性关节炎和强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)。这种药物公认的副作用是在慢性治疗中的肝毒性(hepatotoxicity)。

将结果表示为基线的百分比，并且在第 1 天的体重绘示于图 7 中。首次用于实验的和模拟的动物显示了类似的模型，并且在研究的过程中保持它们的最初体重具有不超过 1%的较小波动。通过将直肠暴露于 TNBS 下，类似地感染未治疗的和赋形剂治疗的动物，并且它们已在 IBD 诱导后的第 1 天在体重上显示了约 10%的正常失去(regular loss)，并且在第 6 天，显示了约 16%的失去。用 10 mg/kg 柳氮磺吡啶治疗的动物在 TNBS 滴注后的第 1 天在体重上显示了 10%的暂时失去。治疗 3 天后，重量的失去停止并得以逆转，并且动物在第 6 天恢复了正常体重。用 20 mg/kg 化合物 C6S-3 和 C6S-9 治疗的动物显著受到针对体重失去和死亡率的保护。用 C6S-3 治疗的动物在 TNBS 滴注后的第 1 天在体重上显示了约 5%的暂时性失去，而用化合物 C6S-9 治疗的动物行为表现如同柳氮磺吡啶治疗的组。治疗 4 天后，用 C6S-3 治疗的动物已恢复正常体重。

在这种模型中发展的炎性肠病相当严重，在研究过程中，在一组 30 只未治疗的动物中，具有达到 60%的死亡率。本发明的化合物 C6S-3 和 C6S-9 以及阳性对照柳氮磺吡啶，分别显著地将死亡率减至 7%(14 只动物中 1 只)、0%和 0%。

这些结果证明本发明的化合物在炎性肠病模型中具有体内抗炎活性和胃保护活性。该化合物至少与目前所用的药物柳氮磺吡啶一样有效。柳氮磺吡啶的副作用是众所周知的，因此本发明的化合物可有利地取代它。另外，这些结果表明本发明的化合物可用于治疗具有自身免疫病因的疾病。

实施例 23

对噁唑酮诱导的迟发型变态反应的作用

迟发型变态反应(Delayed Type Hypersensitivity, DTH)是由免疫系统的细胞性抗体臂(cellular arm)介导的。诱导物的真皮应用，其本质可以变化，引起反应，在 24-72 小时内，所述反应通常包括硬化、膨胀和单层细胞渗透入损伤位点。本研究试验本发明化合物对噁唑酮诱导的 DTH 的免疫调节活性。

用 35 mg/kg 氯胺酮和 8 mg/kg 甲苯噻嗪的混合物麻醉雄性 ICR 小鼠(平均体重 20-25 g, Harlan, Israel)。刮削镇静小鼠的腹部，并通过局部应用丙酮:芝麻油(4:1 体积/体积)中 2%的噁唑酮将动物敏化，100 μl 施用于刮削的腹部，5 μl 施用于每一只足。5 天后，将敏化小鼠再次麻醉，用 100 μl 1%的噁唑酮攻击右耳。在攻击前，立即 i.v.施用赋形剂（5 ml/kg）或试验化合物。每一个治疗组含有至少 5 只动物。攻击后 24 和 48 小时，使用测微计测量耳朵的厚度。计算攻击的和未攻击的耳朵间耳朵厚度(Δ厚度)的差别。攻击(基线)所有的治疗组后，每天计算平均Δ厚度和 SEM。将结果报告于下文的表 7 中。

表 7: DTH 中的Δ厚度

	耳厚度的差异 (x 10^{-2} mm)					
	基线		第 1 日		第 2 日	
治疗	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
未治疗	3.76	0.01	11.50	0.14	11.80	0.14
赋形剂	3.62	0.07	10.96	1.15	8.50	0.27
C6S-3 (2 mg/kg IV)	3.76	0.17	8.64	0.17	5.78	0.36
C7S-2 (0.5 mg/kg IV)	3.66	0.07	8.18	0.51	5.90	0.34

噁唑酮攻击敏化的动物后，未治疗的和赋形剂治疗的动物在Δ厚度中显示了类似模型的增加，表示攻击的耳朵的免疫状态恶化了。在攻击后的第1天，用2 mg/kg i.v. C6S-3或0.5 mg/kg i.v. C7S-2治疗的动物已在Δ厚度中显示了减少，表明与未治疗的动物相比，有25%和29%的抑制。攻击后的第2天，这种倾向显著地加强，两种化合物将Δ厚度减少了多于50%，暗示在这些治疗的组中，攻击的耳朵得以改善。

这些结果证明本发明的化合物在免疫失调(immune dysregulation)的短期模型中具有免疫调节活性。

实施例24

安全性

在本发明中，通过监控啮齿动物的体温、全身僵硬(catalepsy)和自发的运动行为(spontaneous locomotor activity)，来测量本发明的化合物对中枢神经系统的影响。这些行为是Tetrad测定的一部分，如果所有的参数都受到影响，其指示CB_1介导的活性。另外，在高架+字迷宫模型(the elevated plus maze model)中，评价了CNS拟精神病作用的缺乏。最后，为了评估与外周CB_1相关的活性，测定了对触摸的敏感性。

以2 mg/kg的剂量和5 ml/kg的体积剂量，向ICR雄性小鼠(平均体重25 g, Harlan, Israel)i.v.施用本发明的化合物。以0.02 mg/kg i.v的100倍低剂量，将作用于精神的大麻素HU-210用作阳性对照。施用化合物开始后15分钟，进行随后的测量。对于每一个动物，在大约10分钟内完成所有的试验。用热敏电阻传感器(thermistor probe, YSI model 400, USA)，监控直肠的温度。用开放场地法(open field methodology)，评估自发的运动。记录并分析动物在3分钟内穿过的方阵(squares)数目。在开放场地试验的末期，试验动物的全身僵硬症状。当动物前肢正抓住高架的横梁时候，通过轻轻地使动物依靠其后肢直立，来进行这个试验。测量动物走下横梁的时间，以秒表示。正常的动物通常立即退出横梁，而全身僵直的动物倾向于停在横梁上。动物依靠在横梁上的时间越长，动物越全身僵直。随后在高架+字迷宫中评估动物的行为。高架+字迷宫由两个开放的臂和高墙围绕的两个臂(臂30 × 10 cm，墙高20 cm)组成。高架+字迷宫通常高于地板80 cm。将小鼠放置于字谜宫(maze)

的顶部，面向开放的臂，并测量在不同的室(开放臂、封闭的臂和中央区)花费的时间，至下一5分钟。将结果表示为在开放臂中花费的时间的百分比，正常的动物停留在字谜宫的封闭臂中。最后，由对治疗组不知情的观察者触摸动物，并根据下列标准对它们的敏感性评分：0 不敏感，1 敏感，2 高度敏感。将结果表示为平均值± SEM。在研究的末期，对动物实施安乐死。

在 2 mg/kg i.v.剂量时，在任何监控的参数中，C5S-1、C5S-2、C6S-2、C6S-3、C6S-5、C6S-7、C6S-8、C7S-1、C6M-7 和 C6M-9 都未显示不利的拟大麻素的活性(cannabimimetic activities)。HU-120，其在 100 倍低的剂量充当对照，证实了用于评估与 CB_1 有关的拟精神病活性的这些模型的有效性。

例如，在 3 分钟的时期内，首次用于实验的动物穿过了平均 73.38 ± 13.69 个个方阵，并且赋形剂治疗的动物显示了高度类似的行为，具有平均穿过了 75.63 ± 6.24 个方阵。本发明的化合物不影响自发的运动行为，并且最“起作用的”化合物，C6S-3，非显著地减少了仅仅 13%的穿过的方阵的数目，平均 65.80 ± 7.04。为了比较，以低 100 倍的剂量注射了拟精神病对照 HU-210 的动物，显示了显著的受影响的运动行为，并且少穿过了多于 50%的方阵，具有仅仅 32.33 ± 10.21 的平均值。

同样，首次用于实验的动物和赋形剂治疗的动物分别具有 38.68 ± 0.25°C 和 38.88 ± 0.11^{0}C 的直肠温度。本发明的化合物不影响动物直肠的温度，并且最“低体温的”化合物 C7S-1，非显著地降低温度约 1.2°C，具有 37.45 ± 0.39°C 的平均值，其构成了正常的体温。为了比较，在 0.02 mg/kg i.v. 时，HU-210 引起统计学上显著的体温降低，对于 36.73 ± 0.29°C，下降约 2°C。

本发明的化合物不引起全身僵直的行为。缺乏与中枢 CB_1 相关的活性通过这样的事实得以证实，即所有的化合物治疗的动物显示了对字迷宫封闭臂的偏爱，并在开放臂中花费了不多于它们时间的 25%。为了比较，赋形剂治疗的动物在开放臂中花费了时间的约 15%，而注射 HU-210 的动物花费了显著地花费了更多的时间，几乎 41%的平均值。最后，没有试验的化合物引起了对触摸的敏感性，其是显示缺少更多的与外周 CB_1 相关的活性的参数，而 HU-210 注射的动物平均评分高于 1，表明某些触觉的敏感性。

以渐增的 10-40 mg/kg i.v.的剂量范围，试验化合物 C7S-17。在试验的最高剂量时，唯一受到施用化合物的影响的参数，是直肠温度，其在注射后 0.5 小时，低于对照约 0.9^0C。仍然由这个组获得的 37.84 ± 0.62^0C 的平均值被认为是在正常的范围内，并且下降不是统计学上显著的。注射后 3 个小时，施用 40 mg/kg C7S-17 的动物回到基线。

因此，以以前显示了治疗优势的剂量，本发明的化合物不具有有害的拟大麻素作用。而且，本发明的化合物比作用于精神的对照 HU-210 安全 100 倍。最后，有必要指出，以前发现一些试验的化合物在纳摩尔范围将 hCB_1 受体与 IC_{50} 和 K_i 连接起来。除了有关对 hCB_1 的亲和性的调查结果外，这些化合物看起来在上述的测定中缺少拟大麻素活性。

实施例 25

耐受性

另一个与大麻素化合物经常有关的关注是对该化合物积极作用的耐受性，暗示功效随时间降低，或者反过来需要增加正在施用的用于保持类似的功效水平的剂量。为了查明本发明的化合物不引起耐受性的发展，在所述的内脏痛模型中重复施用后，试验它们。

简单而言，每天以 10 mg/kg i.p.施用本发明的化合物 10 天，如实施例 17 所述的(即以 2 mg/kg i.v.)，在第 11 天，试验它们的止痛活性。吗啉，已知诱导耐受性的止痛化合物，用作对照。每一个治疗组含有 10 只动物。在第 11 天，赋形剂治疗的动物显示了平均值 29.75 ± 1.09 的扭体反应。重复施用吗啉 10 天的动物显示了 9.60 ± 2.85 的平均值的扭体反应，当用乙酸在第 11 天攻击时，而重复施用 C7S-2 的动物对化合物的止痛活性在第 11 天时仍然是高反应性的，具有 2.45 ± 1.49 的扭体反应。换句话说，吗啉——当以 2 mg/kg 施用一次时其完全消除了疼痛反应，在重复施用时失去活性，并且在施用的第 11 天，仅仅减少了 68%的疼痛反应。换句话说，C7S-2——当以 2 mg/kg 施用一次时也抑制 100%的扭体反应，重复施用后保留了其功效，在疼痛反应中具有 92%的持续减少。

这些结果证明本发明的化合物不诱导耐受性的发展，支持其安全性。

清楚地引入本文中提到的所有的出版物、专利和专利申请作为参考，至理解或者完成本发明公开的内容所必需的程度，如同每一个参考文献如此引用至同样的程度。

尽管对于本发明提出的各种具体的实施方案，仅出于说明的目的，描述了本发明，但这种具体公开的实施方案不是限制。基于本文中申请人的公开内容，对于本领域技术人员而言，可出现许多其他的此类实施方案，以及仅有它们发明的精神和范围结合的申请人的目的，如在附加的权利要求中所定义的。

<110> 埃维海.亚科凡
弗拉维奥.格林兹潘
亚历山大.艾茨科维奇
马库斯.斯蒂芬.布鲁迪
艾维.巴尔-约瑟夫
西格尔.梅林

<120> 具有治疗活性的苯并呋喃衍生物

<130> PRS2/019 PCT

<150> US 60/685,374
<151> 2005-05-31

<160> 16

<170> PatentIn 版本 3.3

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 1
ttccgtttct cgtggtcact t 21

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 2
agcgctgagg ttttcctgaa 20

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 3
acactcctta gtcctcggcc a 21

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 4
ccatcagagg caaggaggaa 20

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 5
gccctttgct atggtgtcct t 21

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 6
tccctggttt ctcttcccaa 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 7
ttccaggtgc acacaggcta 20

<210> 8
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 8
gcacgctgag tacctcattg g 21

<210> 9
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 9
tcacagttgc cggctgg 17

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 10
tctttgggac acctgctgct 20

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 11
aaggactcaa atgggctttc c 21

<210> 12
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 12
cctcattctg agacagaggc aac 23

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 13
tcgccattgc caaggagtag 20

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 14
ggtcacccca tcagatggaa 20

<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 15
ggttgtctcc tgcgacttca a 21

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 DNA 寡核苷酸

<400> 16
gtaggccatg aggtccacca 20

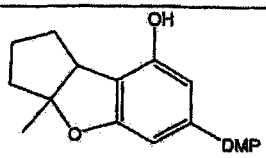
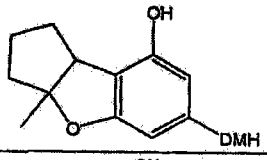
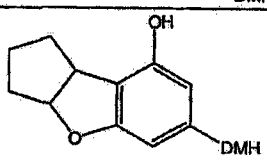
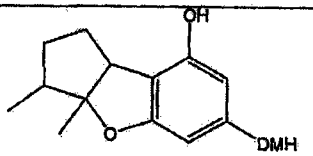
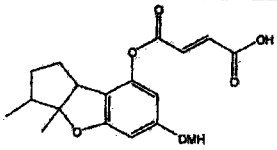
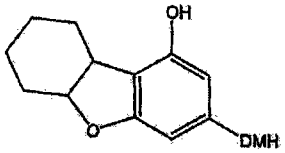
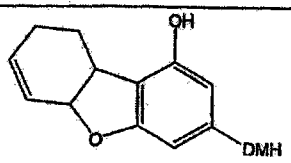
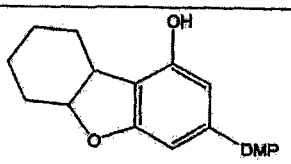
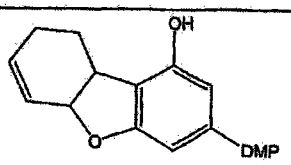
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C5S-1		288.42	5.1×10^{-5}	6.26 6.26	7.5 33
C5S-2		316.48	2.9×10^{-6}	7.33 7.33	8.3 1.6
C5S-3		302.45	1.1×10^{-5}	6.85 6.85	* 57% 66%
C5S-4		330.50	7.5×10^{-7}	7.82 7.82	21 3.4
C5S-5		428.56	0.013	7.43 3.79	90 24
C6S-1		316.24	2.3×10^{-6}	7.41 7.41	53 21
C6S-2		314.22	6.1×10^{-6}	7.06 7.06	28 12
C6S-3		288.11	4.0×10^{-5}	6.35 6.35	497 24
C6S-4		286.19	1.1×10^{-4}	5.99 5.99	459 59

图1

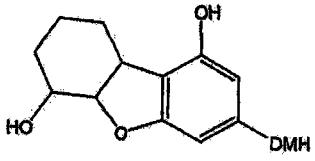
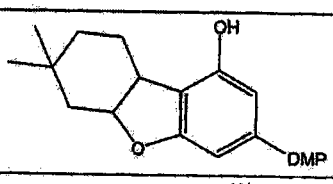
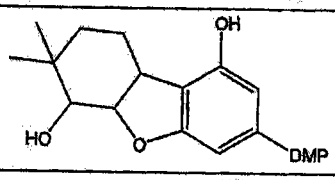
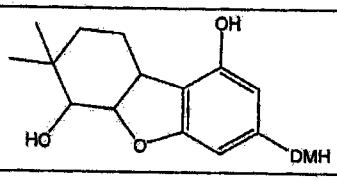
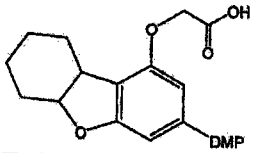
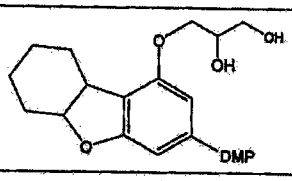
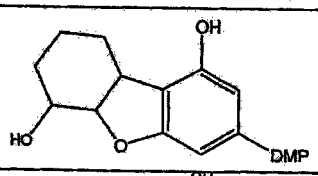
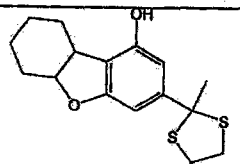
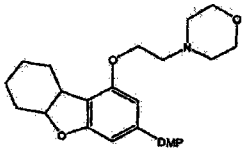
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-5		332.48	2.2×10^{-4}	5.79 5.79	276 99
C6S-6		316.48	2.4×10^{-6}	7.38 7.38	** 34% 68%
C6S-7		332.48	2.4×10^{-4}	5.76 5.76	57% 0%
C6S-8		360.53	1.3×10^{-5}	6.82 6.82	* 42% 54%
C6S-9		346.46	0.66	5.97 2.29	* 0% 19%
C6S-10		362.50	7.6×10^{-4}	5.38 5.38	* 0% 10%
C6S-11		304.42	3.9×10^{-3}	4.73 4.73	NB NB
C6S-12		302.45	0.087	3.63 3.63	NB NB
C6S-13		401.58	1.6×10^{-4}	6.12 5.93	* 0% 0%

图1(续)

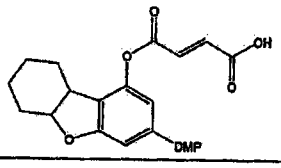
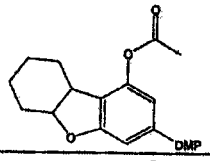
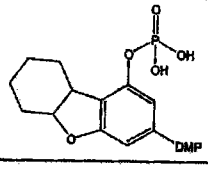
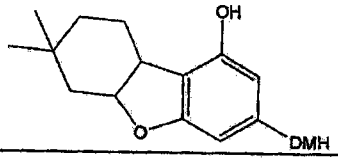
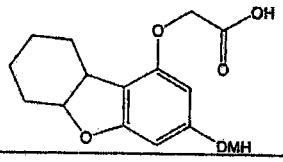
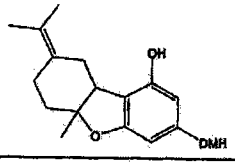
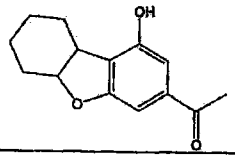
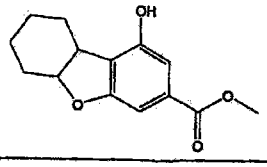
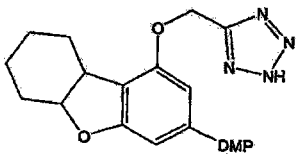
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-14		386.48	0.7	5.96 2.32	* 10% 0%
C6S-15		330.46	5.2×10^{-5}	6.31 6.31	NA
C6S-16		368.40	139	4.93 0.22	* 0% 40%
C6S-17		344.53	不溶解	8.45 8.45	289 11
C6S-18		374.51	0.036	7.03 3.36	* 0% 14%
C6S-19		370.57	不溶解	9.17 9.17	* 54% 85%
C6S-20		232.11	0.2	3.23 3.23	* 2% 4%
C6S-21		248.10	0.053	3.73 3.73	* 0% 12%
C6S-22		370.24	0.4	5.34 2.68	* 15% 0%

图1(续)

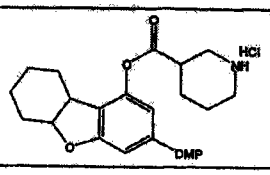
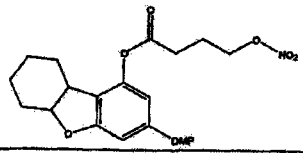
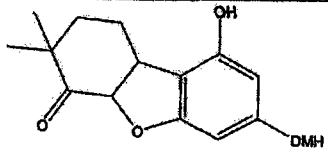
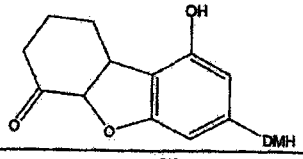
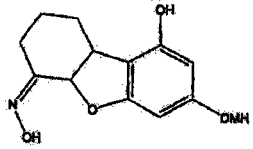
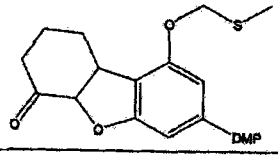
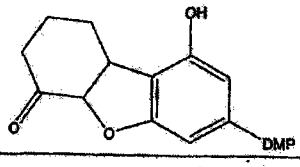
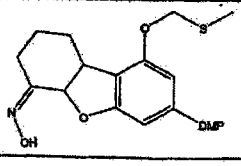
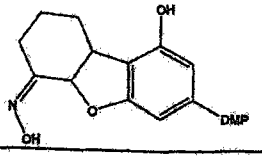
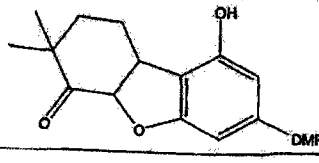
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-23		399.57	0.015	6.55 3.88	* 28% 69%
C6S-24		419.51	5.1×10^{-6}	7.22 7.22	NA
C6S-25		358.51	2.3×10^{-5}	6.62 6.62	19 6.8
C6S-26		330.50	3.8×10^{-4}	5.59 5.59	65 48
C6S-27		345.50	6.1×10^{-4}	5.44 5.44	420 22
C6S-28		362.53	1.2×10^{-3}	5.21 5.21	968 404
C6S-29		302.41	6.8×10^{-3}	4.53 4.53	931 76
C6S-30		377.54	1.9×10^{-3}	5.06 5.06	568 306
C6S-31		317.42	0.011	4.38 4.38	2226 300
C6S-32		330.46	4.2×10^{-4}	5.56 5.56	3346 266

图1(续)

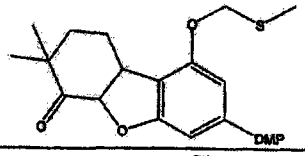
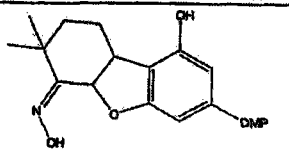
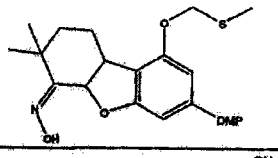
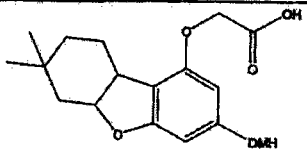
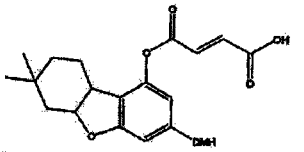
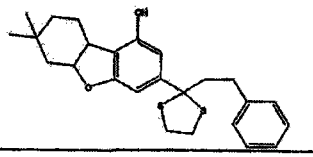
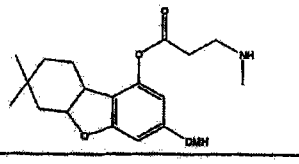
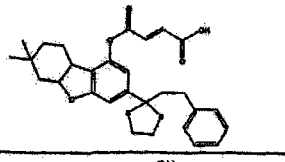
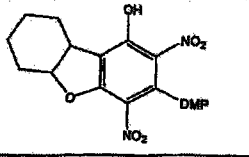
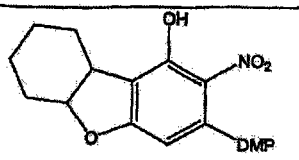
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-33		390.62	7.3×10^{-5}	6.24 6.24	258 46
C6S-34		345.48	6.6×10^{-4}	5.41 5.41	720 1027
C6S-35		405.23	1.2×10^{-4}	6.09 6.09	420 417
C6S-36		402.57	2.2×10^{-3}	8.07 4.39	NB NB
C6S-37		442.59	2.3×10^{-3}	8.06 4.41	791 13
C6S-38		426.63	1.8×10^{-5}	6.77 6.77	200 14
C6S-39		429.64	8.5×10^{-5}	8.06 5.83	2.6 2.2
C6S-40		524.69	0.29	6.39 2.74	2600 46
C6SN-1		378.42	9.1×10^{-3}	6.64 4.05	* 0% 20%
C6SN-2		333.42	2.5×10^{-5}	6.74 6.52	* 10% 40%

图1(续)

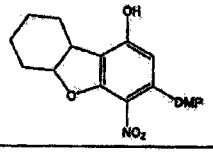
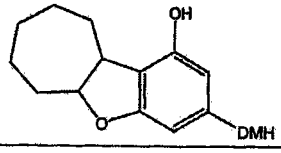
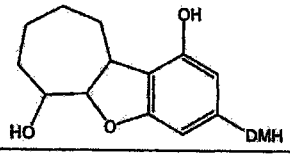
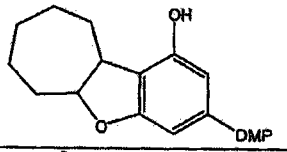
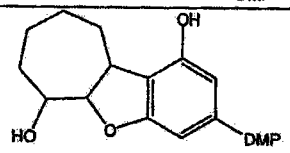
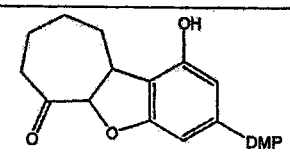
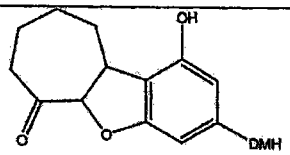
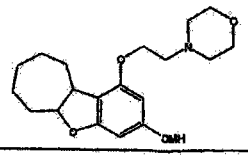
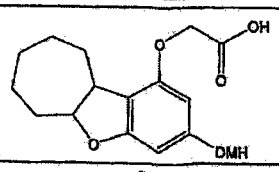
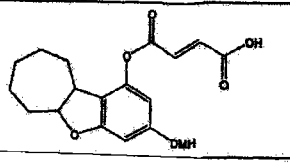
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6SN-3		333.42	7.9×10^{-5}	6.31 6.13	* 20% 20%
C7S-1		330.26	4.9×10^{-7}	7.98 7.98	38 2.8
C7S-2		346.25	1.1×10^{-5}	6.88 6.88	10 4.5
C7S-3		316.50	2.1×10^{-6}	7.44 7.44	27% 0%
C7S-4		318.45	8.5×10^{-4}	5.29 5.29	79 25
C7S-5		316.43	1.8×10^{-3}	5.02 5.02	NA
C7S-6		344.49	1.0×10^{-4}	6.09 6.09	40 21
C7S-7		443.66	1.9×10^{-5}	7.74 7.56	143 217
C7S-8		388.54	7.8×10^{-3}	7.60 3.92	3134 NB
C7S-9		428.56	8.2×10^{-3}	7.59 3.94	80 85

图1(续)

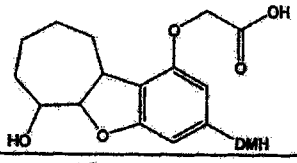
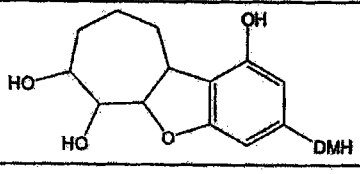
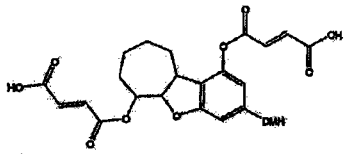
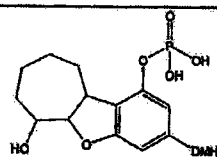
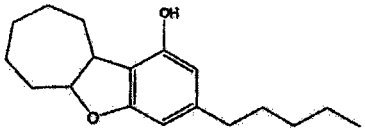
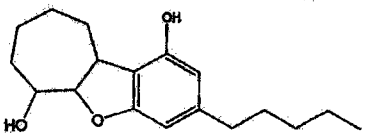
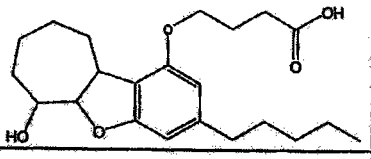
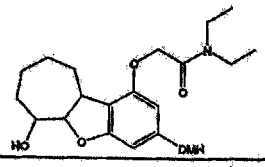
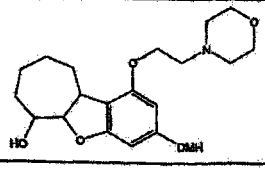
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-10		404.54	0.79	5.98 2.28	NA 630
C7S-11		362.50	6.1×10^{-4}	5.46 5.46	* 0% 20%
C7S-12		542.62	6.22	6.42 1.42	* 0% 20%
C7S-13		426.50	159	4.94 0.22	73 198
C7S-14		274.40	5.5×10^{-5}	6.22 6.22	* 0% 20%
C7S-15		290.19	5.5×10^{-3}	4.60 4.60	* 5% 20%
C7S-16		432.29	7.7×10^{-3}	6.60 4.20	* 27% 35%
C7S-17		459.33	4.6×10^{-5}	6.46 6.46	* 0% 0%
C7S-18		459.66	1.8×10^{-4}	6.12 5.94	* 0% 0%

图1(续)

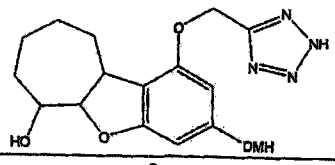
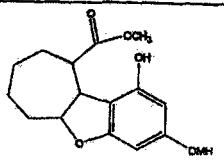
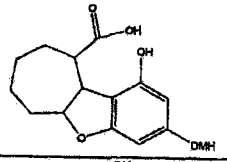
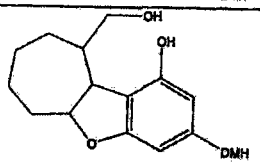
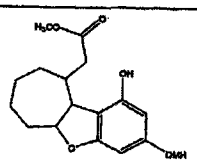
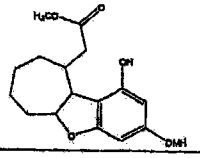
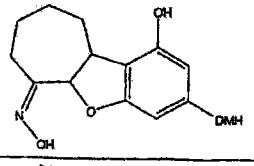
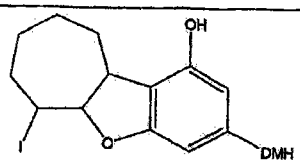
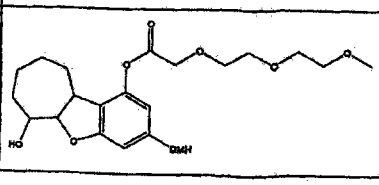
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-19		428.57	0.46	5.34 2.67	* 20% 30%
C7S-20		388.54	5.5×10^{-6}	7.17 7.17	16 3
C7S-21		390.51	0.33	5.25 2.79	* 54% 66%
C7S-22		360.50	2.1×10^{-5}	6.67 6.67	12.7 2.1
C7S-23		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	8.5 8.7
C7S-24		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	126 31
C7S-25		359.50	1.5×10^{-4}	5.95 5.95	55 29
C7S-26		456.40	不溶解	8.42 8.42	9.8 1.0
C7S-27		506.67	5.0×10^{-5}	6.47 6.47	137 20

图1(续)

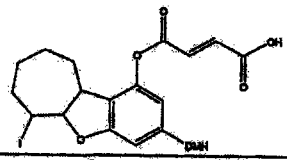
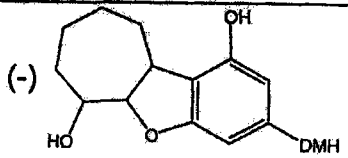
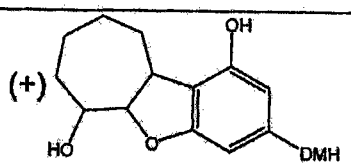
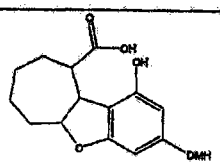
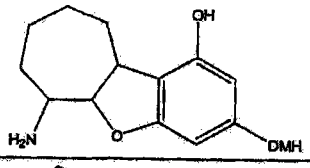
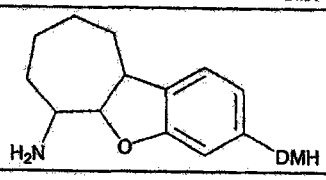
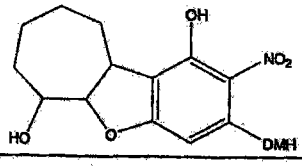
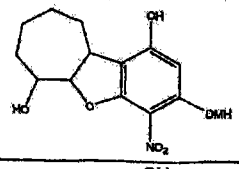
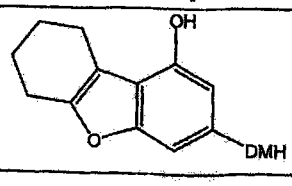
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-28		554.46	3.1×10^{-3}	8.03 4.39	38 2.7
C7S-29		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	6.6 3.5
C7S-30		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	91 23
C7S-31		374.51	3.6×10^{-3}	6.71 4.43	343 60
C7S-32		345.52	2.9×10^{-3}	6.00 3.80	46 8.7
C7S-33		329.52	4.7×10^{-4}	6.89 5.22	400 400
C7SN-1		391.50	3.0×10^{-5}	6.31 6.10	952 1445
C7SN-2		391.50	9.9×10^{-5}	6.31 6.10	422 38
C6M-1		314.46	4.8×10^{-7}	7.96 7.96	72% 16.4

图1(续)

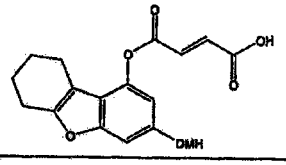
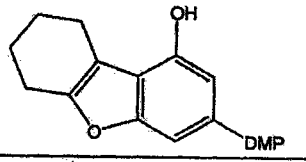
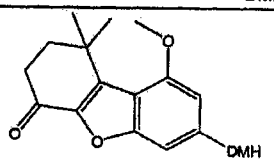
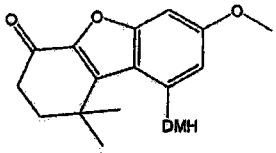
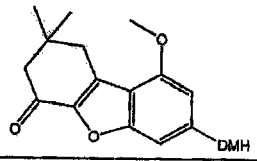
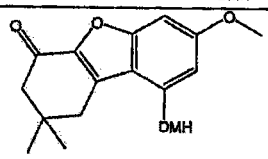
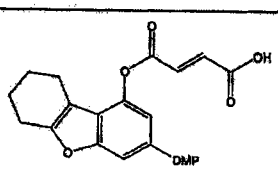
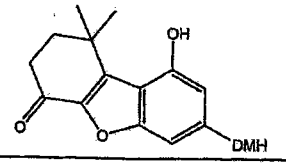
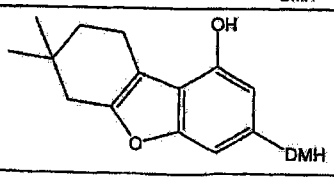
化合物	结构	MW	溶解度	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6M-2		412.52	6.2×10^{-3}	7.69 4.02	* 30% 45%
C6M-3		286.41	8.5×10^{-6}	6.90 6.90	390 29
C6M-4		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	0% 0%
C6M-5		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 60% 52%
C6M-6		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 55% 54%
C6M-7		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	6 79
C6M-8		384.47	0.10	6.63 2.99	NB 418
C6M-9		356.50	3.2×10^{-6}	7.34 7.34	29 1.5
C6M-10		342.51	不溶解	9.00 9.00	100 33

图1(续)

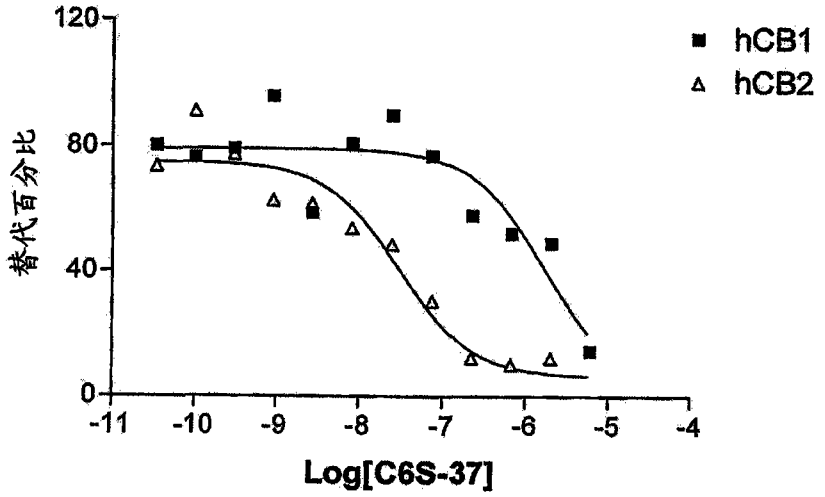

120
80
40
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
替代百分比
Log[C6S-37]
hCB1
hCB2

图2A

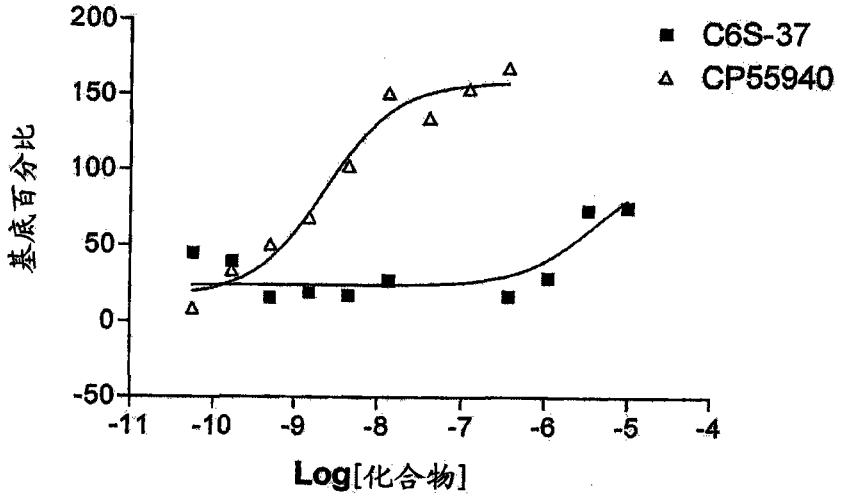

200
150
100
50
0
-50
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
基底百分比
Log[化合物]
C6S-37
CP55940

图2B

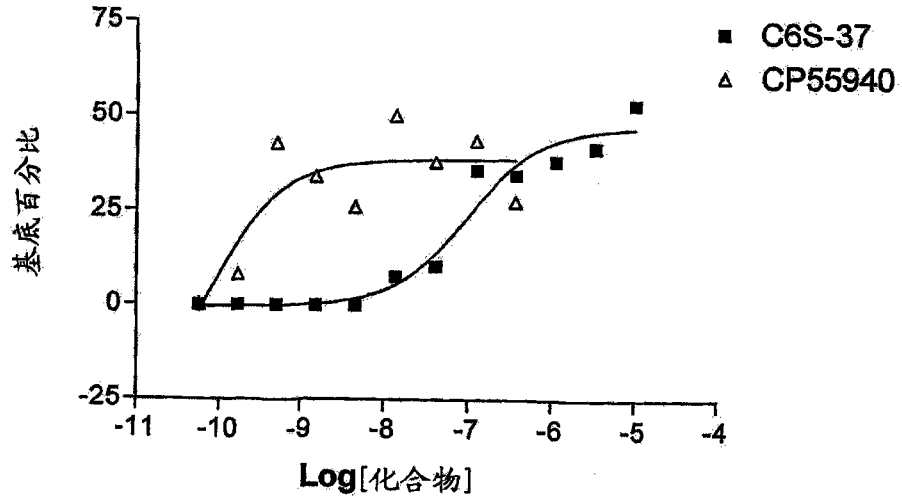

75
50
25
0
-25
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
基底百分比
Log[化合物]
C6S-37
CP55940

图2C

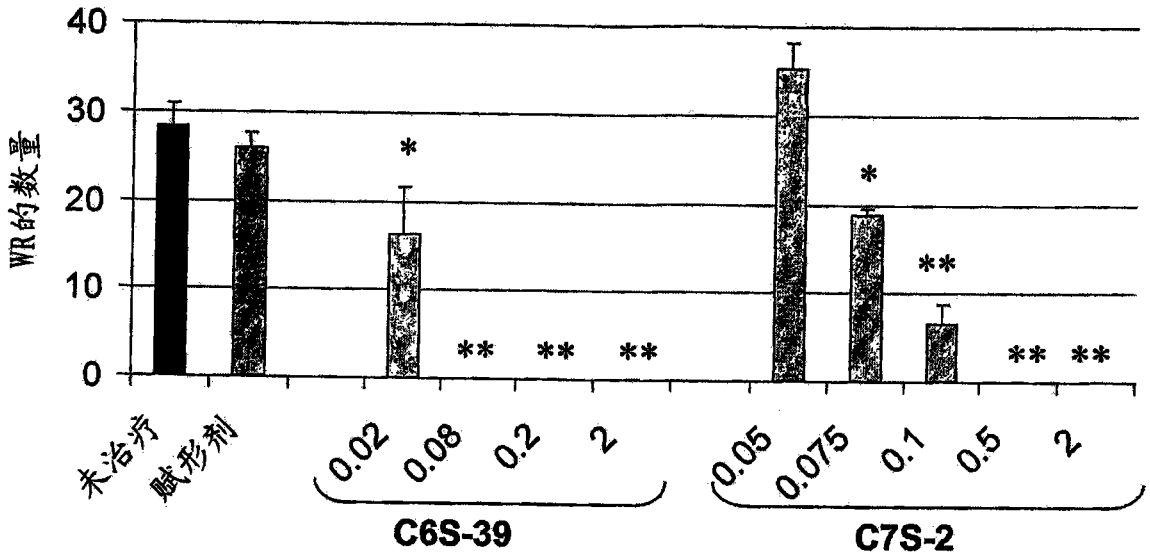

40
30
20
10
0
WR的数量
*
**
**
**
*
**
**
**
未治疗
赋形剂
0.02
0.08
0.2
2
0.05
0.075
0.1
0.5
2
C6S-39
C7S-2

图3

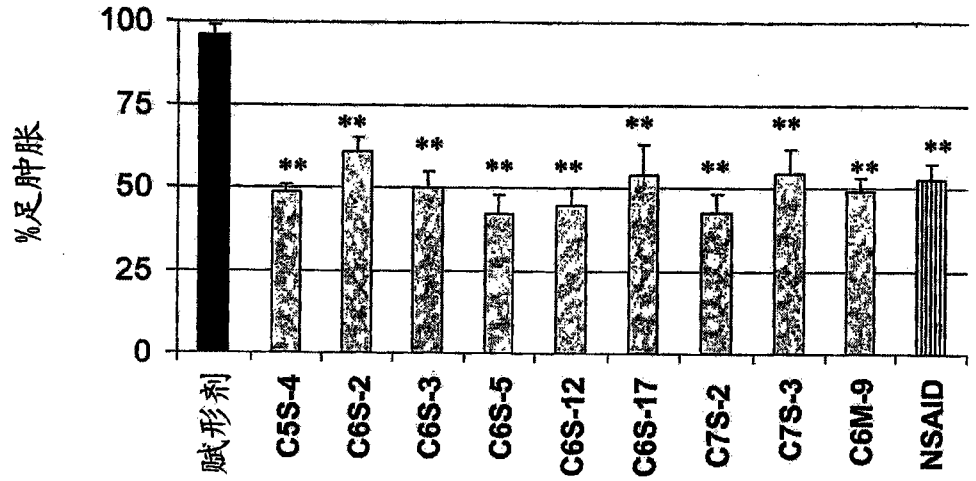

%足肿胀
100
75
50
25
0
赋形剂
C5S-4
C6S-2
C6S-3
C6S-5
C6S-12
C6S-17
C7S-2
C7S-3
C6M-9
NSAID

图4A

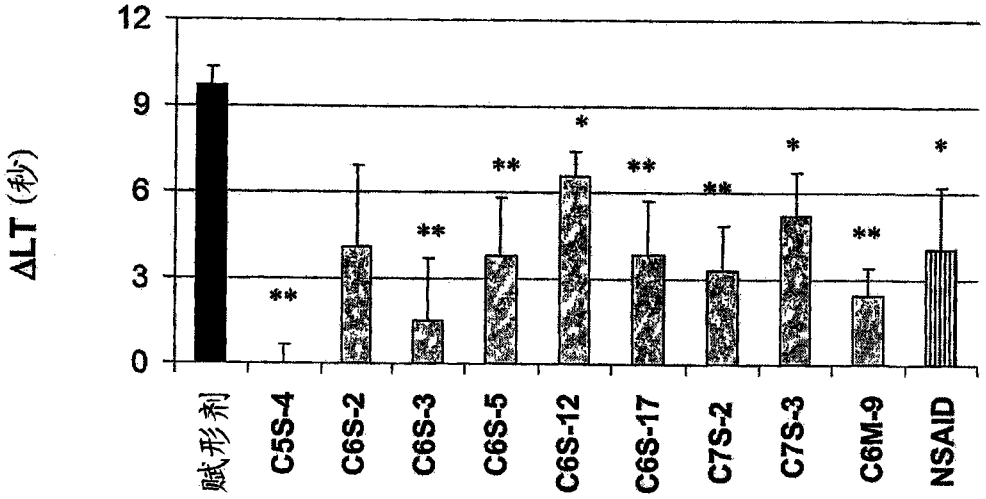

ΔLT (秒)
12
9
6
3
0
赋形剂
C5S-4
C6S-2
C6S-3
C6S-5
C6S-12
C6S-17
C7S-2
C7S-3
C6M-9
NSAID

图4B

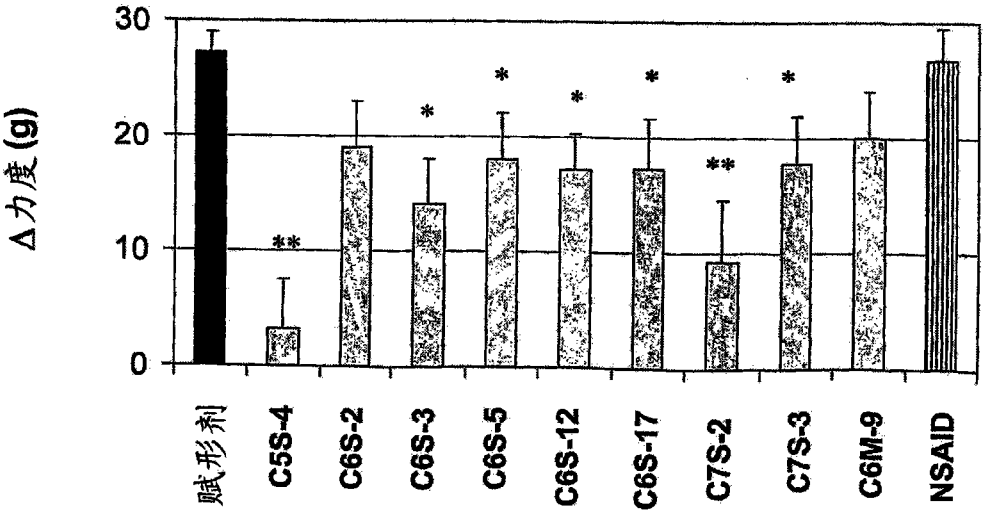

Δ力度(g)
30
20
10
0
赋形剂
C5S-4
C6S-2
C6S-3
C6S-5
C6S-12
C6S-17
C7S-2
C7S-3
C6M-9
NSAID

图4C

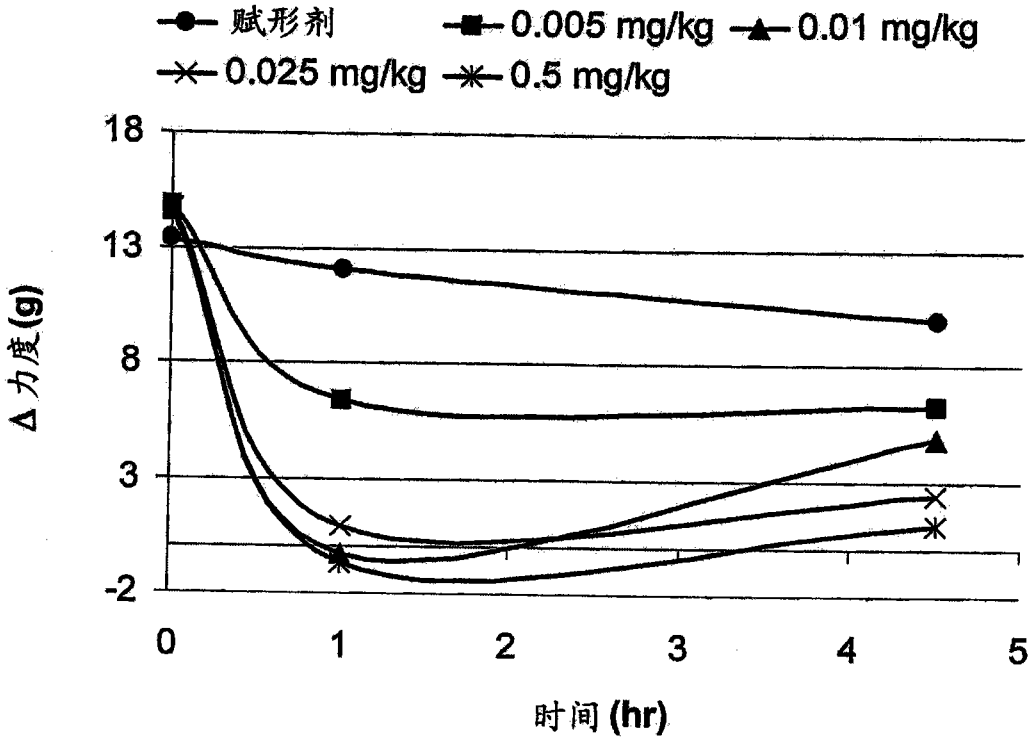

赋形剂
0.005 mg/kg
0.01 mg/kg
0.025 mg/kg
0.5 mg/kg
18
13
8
3
-2
0
1
2
3
4
5
Δ力度(g)
时间 (hr)

图5A

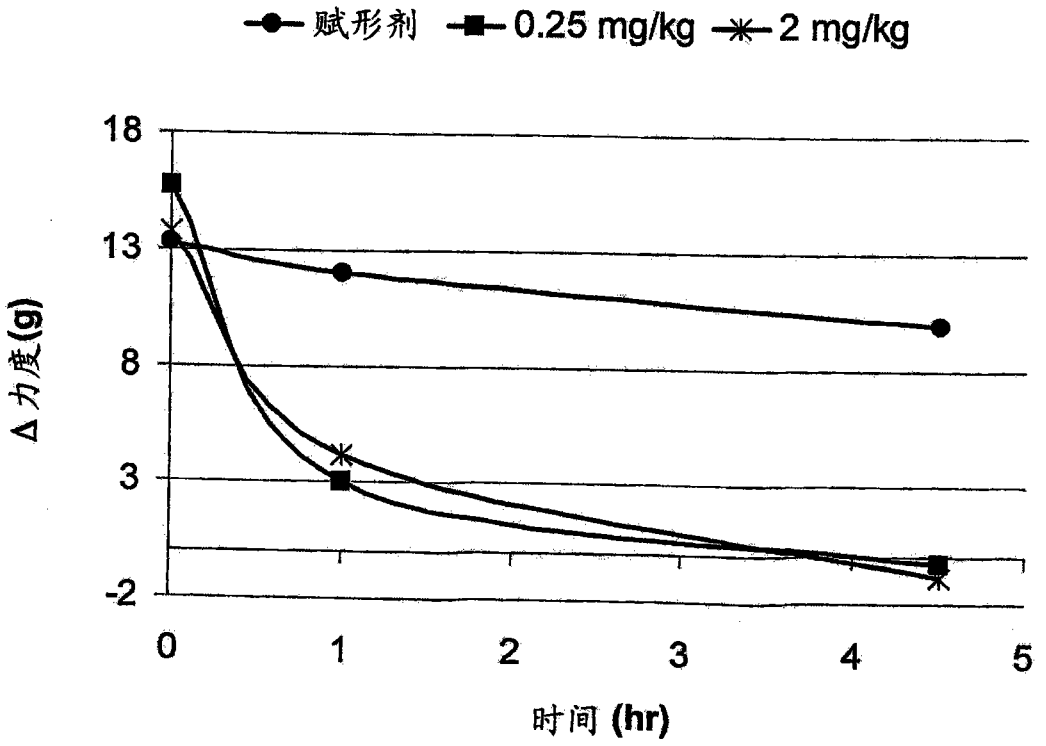

赋形剂
0.25 mg/kg
2 mg/kg
18
13
8
3
-2
0
1
2
3
4
5
Δ力度(g)
时间 (hr)

图5B

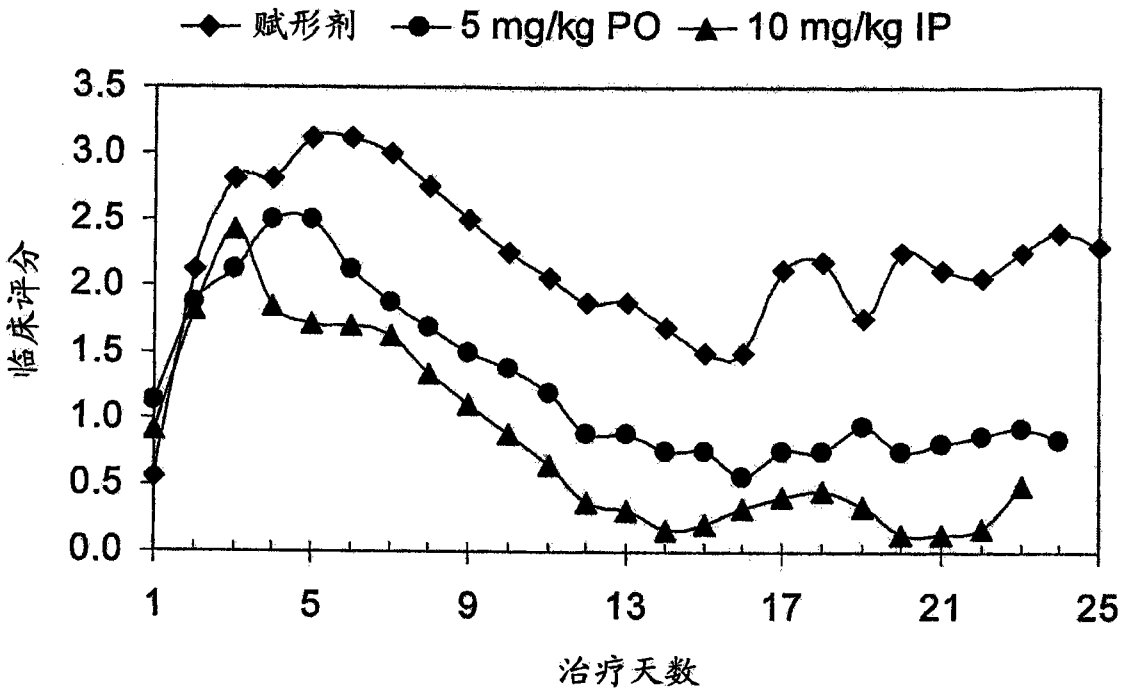

赋形剂
5 mg/kg PO
10 mg/kg IP
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
临床评分
1
5
9
13
17
21
25
治疗天数

图6

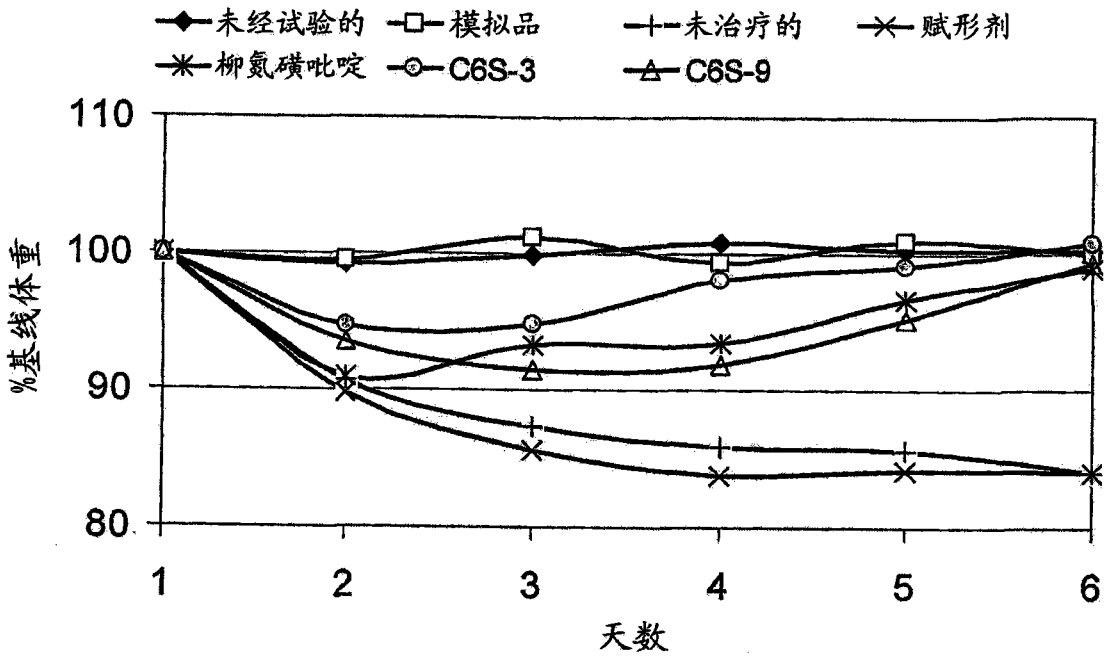

未经试验的
模拟品
未治疗的
赋形剂
柳氮磺吡啶
C6S-3
C6S-9
110
100
90
80
%基线体重
1
2
3
4
5
6
天数

图7