

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480024112.5

[51] Int. Cl.

C07D 277/24 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年4月8日

[11] 授权公告号 CN 100475796C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.20

[21] 申请号 200480024112.5

[30] 优先权

[32] 2003.9.19 [33] EP [31] 03078309.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/052239 2004.9.20

[87] 国际公布 WO2005/028456 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.22

[73] 专利权人 索尔瓦药物有限公司

地址 荷兰韦斯普

[72] 发明人 J·H·M·兰格 C·G·克鲁斯

H·H·范斯特伊芬伯格

L·A·J·M·斯列德雷特

[56] 参考文献

EP0388909A 1990.9.26
EP0169502A 1986.1.29
WO03078413A 2003.9.25
EP0506194A 1992.9.30
FR2250527A 1975.6.6
EP0377457A 1990.7.11
WO0127094A 2001.4.19
WO9420476A 1994.9.15
EP0199968A 1986.12.10

审查员 欧存

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

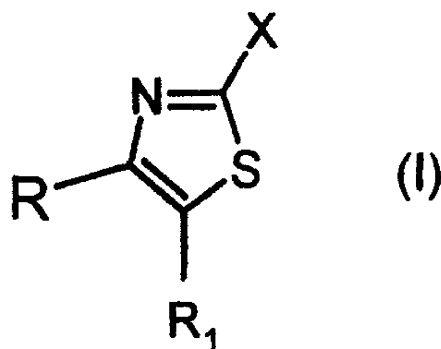
权利要求书 3 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

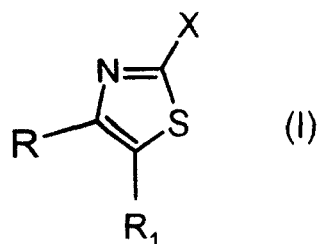
作为大麻素受体调制剂的噻唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及一组噻唑衍生物、这些化合物的制备方法、含有至少一种这些化合物作为活性成分的药物组合物、以及这些组合物治疗精神病学与神经病学障碍和其他牵涉大麻素 CB 神经传递的疾病的用途。本发明的噻唑衍生物是大麻素 (CB) 受体拮抗剂、CB 受体激动剂、CB 受体反激动剂或 CB 受体部分激动剂。这些化合物具有通式 (I)，其中 R、R₁ 和 X 具有如说明书所给出的含义。



1. 式(I)化合物

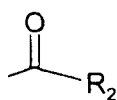


其中

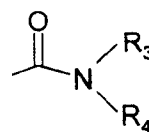
- R 和 R₁ 是相同或不同的, 代表苯基、3-吡啶基或 4-吡啶基, 任选地被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 代表选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羟基、羟甲基、羟乙基、氯、碘、溴、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺酰基、甲硫基、三氟甲基磺酰基、苯基或氰基的取代基, 其条件是 X 不代表小组 (ii),

或者 R 和 R₁ 之一代表苯基、3-吡啶基或 4-吡啶基, 任选地被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 另一个代表 C₂₋₈ 支链或直链烷基、含有一个选自组 (N, O, S) 的杂原子的 C₃₋₈ 支链或直链杂烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基, 这些基团不被取代或者被羟基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺酰基或三氟甲基或氟原子取代, 而且所述 C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基含有一个或两个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 或者所述 R 和 R₁ 中的另一个代表苄基, 任选地在其苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义,

- X 代表小组 (i) 或 (ii) 之一,



(i)



(ii)

其中

- R₂ 代表 C₃₋₈ 支链或直链烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₂-烷基、C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₂-烷基, 这些基团不被取代或者被羟基、甲基或三氟甲基或氟原子取代, 而且所述 C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₂-烷基含有一个或两个选自组 (O,

N, S)的杂原子, 或者 R_2 代表苯基、苄基、苯乙基或苯丙基, 它们不被取代或者在它们的苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 或者 R_2 代表吡啶基、噻吩基或萘基, 该萘基不被取代或者被卤原子、甲基或甲氧基或三氟甲基取代,

- R_3 代表氢原子或者支链或直链 C_{1-3} 烷基,

- R_4 代表支链或直链 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-2} -烷基、支链或直链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-10} 二环烷基、 C_{5-10} -二环烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{6-10} 三环烷基、 C_{6-10} 三环烷基-甲基、支链或直链 C_{3-10} 烯基、 C_{5-8} 环烯基, 这些基团不含有或含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且这些基团不被取代或者被羟基、1-3 个甲基、乙基或 1-3 个氟原子取代, 或者 R_4 代表苯基、苯氨基、苯氧基、苄基、苯乙基或苯丙基, 任选地在它们的苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 或者 R_4 代表噻吩基, 或者 R_4 代表 NR_5R_6 基团, 其中 R_5 和 R_6 与它们所连接的氮原子一起构成具有 4 至 10 个环原子的饱和或不饱和、单环或二环的杂环基团, 该杂环基团含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且该杂环基团不被取代或者被支链或直链 C_{1-3} 烷基、苯基、羟基或三氟甲基或氟原子取代, 或者

R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起构成具有 4 至 10 个环原子的饱和或不饱和、单环或二环的杂环基团, 该杂环基团含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且该杂环基团不被取代或者被支链或直链 C_{1-3} 烷基、苯基、氨基、羟基、甲氧基、氰基或三氟甲基或者氟或氯原子取代,

及其药理学上可接受的盐;

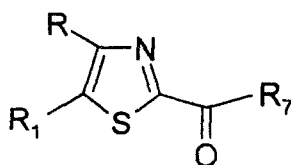
其条件是所述化合物不是下列化合物:

- (a) 2-苯甲酰基-4, 5-二苯基噻唑,
- (b) 2-苯甲酰基-4-对-甲基苯基-5-苯基噻唑,
- (c) 2-苯甲酰基-4-对-氟苯基-5-苯基噻唑,
- (d) 2-苯甲酰基-4-对-甲氧基苯基-5-苯基噻唑。

2. 药物组合物，它含有至少一种如权利要求 1 所要求保护的化合物作为活性成分。

3. 如权利要求 1 所要求保护的化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗精神病、焦虑、抑郁、注意缺陷、记忆障碍、认知障碍、食欲障碍、肥胖、癖嗜、药物依赖、神经变性障碍、痴呆、张力障碍、肌强直、震颤、癫痫、多发性硬化、创伤性脑损伤、中风、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、脑缺血、脑卒中、颅脑创伤、脊髓损伤、斑块硬化、病毒性脑炎、与脱髓鞘有关的障碍、脓毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、呕吐、恶心、气喘、呼吸疾病、胃肠障碍、胃溃疡、腹泻和心血管障碍。

4. 通式 (IV) 化合物



(IV)

其中 R 和 R₁ 之一代表苯基或 3-吡啶基或 4-吡啶基，任选地被 1-3 个取代基 Y 取代，其中 Y 代表选自下组的取代基：甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羟基、羟甲基、羟乙基、氟、碘、溴、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺酰基、甲硫基、三氟甲基磺酰基、苯基或氟基，而另一个代表 C₂₋₈ 支链或直链烷基、含有一个选自组 (N, O, S) 的杂原子的 C₃₋₈ 支链或直链杂烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基，这些基团不被取代或者被羟基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺酰基或三氟甲基或氟原子取代，而且所述 C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基含有一个或两个选自组 (O, N, S) 的杂原子，或者所述 R 和 R₁ 中的另一个代表苄基，任选地在其苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代，其中 Y 具有上述含义，而且 R₇ 代表羟基、C₁₋₄ 支链或直链烷氧基或苄氧基或氟原子或 N-甲氧基-N-甲基氨基。

作为大麻素受体调制剂的噻唑衍生物

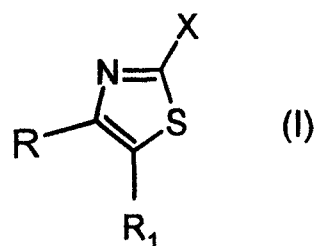
本发明涉及一组噻唑衍生物、这些化合物的制备方法、含有至少一种这些化合物作为活性成分的药物组合物、以及这些组合物治疗精神病学与神经病学障碍和其他牵涉大麻素 CB 神经传递的疾病的用途。本发明的噻唑衍生物是大麻素 (CB) 受体拮抗剂、CB 受体激动剂、CB 受体反激动剂或 CB 受体部分激动剂。本发明的噻唑衍生物结合在 CB₁ 受体上或 CB₂ 受体上或者 CB₁ 和 CB₂ 受体两者之上。

本发明涉及本文所公开的化合物制备产生有益效果的药物的用途。有益效果是如本文所公开的或者鉴于本说明书和本领域常识而为本领域技术人员所显而易见。本发明还涉及本发明化合物制备用于治疗或预防疾病或病症的药物的用途。更确切地，本发明涉及治疗如本文所公开的或者鉴于本说明书和本领域常识而为本领域技术人员所显而易见的疾病或病症的新用途。在本发明的实施方式中，使用本文所公开的具体化合物制备药物。

噻唑类在 WO 0127094 中被要求保护为甘油三酯抑制剂。WO 0426863 将噻唑衍生物描述为转化生长因子 (TgF) 抑制剂。4,5-二芳基噻唑衍生物已经在 EP 388909 和 EP 377457 中被描述为治疗血栓形成、高血压、变态反应和炎症的 5-脂氧合酶抑制剂。其中所例证的结构都含有两个被甲氧基、氟、甲硫基或甲基亚磺酰基对位取代的苯基环。WO 9603392 描述用于炎症与疼痛、关节炎或发热以及炎症相关性障碍的磺酰基芳基-芳基噻唑。JP 05345772 涉及作为乙酰胆碱酯酶抑制剂的 4,5-二芳基噻唑，JP 04154773 描述具有止痛、消炎和解热作用的 4,5-二芳基噻唑。

现已惊人地发现，式 (I) 噻唑衍生物、其前体药物及其盐是大麻素

CB 受体的调制剂

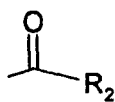


其中

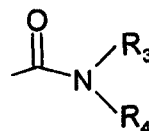
- R 和 R₁ 是相同或不同的, 代表苯基或吡啶基, 可选地被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 代表选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羟基、羟甲基、羟乙基、氯、碘、溴、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺酰基、甲硫基、三氟甲基磺酰基、苯基或氟基的取代基, 其条件是 X 不代表小组 (ii),

或者 R 和 R₁ 部分之一代表苯基或吡啶基, 可选地被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 另一个部分代表氢原子或者 C₁₋₈ 支链或直链烷基、含有一个选自组 (N, O, S) 的杂原子的 C₃₋₈ 支链或直链杂烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基, 这些基团可以被羟基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺酰基或三氟甲基或氟原子取代, 而且所述 C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₃-烷基含有一个或两个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 或者所述另一个部分代表苄基, 可选地在其苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义,

X 代表小组 (i) 或 (ii) 之一,



(i)



(ii)

其中

- R₂ 代表 C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₂-烷基、C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₂-烷基, 这些基团可以被羟基、甲基或三氟甲基或氟原子取代, 而且所述 C₃₋₇-杂环烷基-C₁₋₂-烷基含有一个或两个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 或者 R₂ 代表苯基、苄基、苯乙基或苯丙基, 它们可以在它

们的苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 或者 R_2 代表吡啶基、噻吩基或萘基, 该萘基可以被卤原子、甲基或甲氧基或三氟甲基取代,

- R_3 代表氢原子或者支链或直链 C_{1-3} 烷基,

- R_4 代表氢、支链或直链 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-2} -烷基、支链或直链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-10} 二环烷基、 C_{5-10} -二环烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{6-10} 三环烷基、 C_{6-10} 三环烷基-甲基、支链或直链 C_{3-10} 烯基、 C_{5-8} 环烯基, 这些基团可以含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且这些基团可以被羟基、1-3 个甲基、乙基或 1-3 个氟原子取代, 或者 R_4 代表苯基、苯氨基、苯氧基、苄基、苯乙基或苯丙基, 可选地在它们的苯基环上被 1-3 个取代基 Y 取代, 其中 Y 具有上述含义, 或者 R_4 代表吡啶基或噻吩基, 或者 R_4 代表 NR_5R_6 基团, 其中

R_5 和 R_6 -与它们所连接的氮原子一起-构成具有 4 至 10 个环原子的饱和或不饱和、单环或二环的杂环基团, 该杂环基团含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且该杂环基团可以被支链或直链 C_{1-3} 烷基、苯基、羟基或三氟甲基或氟原子取代, 或者

R_3 和 R_4 -与它们所连接的氮原子一起-构成具有 4 至 10 个环原子的饱和或不饱和、单环或二环的杂环基团, 该杂环基团含有一个或多个选自组 (O, N, S) 的杂原子, 而且该杂环基团可以被支链或直链 C_{1-3} 烷基、苯基、氨基、羟基、甲氧基、氰基或三氟甲基或者氟或氯原子取代。

属于本发明的有全部式 (I) 化合物、外消旋物、非对映体混合物和个别的立体异构体。因而, 其中潜在不对称碳原子上的取代基是 R-构型或 S-构型的化合物也属于本发明。

而且, 前体药物也属于本发明, 也就是在借助任意已知途径对人类给药时被代谢为式 (I) 化合物的化合物。前体药物是药物分子的生物可逆性衍生物, 用于克服一些妨碍母体药物分子应用的障碍。这些障碍包括但不限于溶解度、渗透性、稳定性、循环前代谢和靶向限制 (J. Stella,

“*Prodrugs as therapeutics*”, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14 (3), 277-280, 2004)。确切而言, 这涉及具有伯或仲氨基或羟基的化合物。这类化合物能够与有机酸反应生成式(I)化合物, 其中含有容易在给药后除去的附加基团, 例如但不限于脘、烯胺、曼尼期碱、羟基-亚甲基衍生物、O-(酰氧基亚甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、酰胺或烯胺酮。前体药物是无活性的化合物, 在被吸收时转化为活性形式 (*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed.: F. D. King, p. 216)。

由于CB受体的活性, 本发明的化合物适合用于治疗精神病学障碍, 例如精神病、焦虑、抑郁、注意缺陷、记忆障碍、认知障碍、食欲障碍、肥胖、癖嗜、欲望、药物依赖, 和神经病学障碍, 例如神经变性障碍、痴呆、张力障碍、肌强直、震颤、癫痫、多发性硬化、创伤性脑损伤、中风、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、癫痫、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、脑缺血、脑卒中、颅脑创伤、中风、脊髓损伤、神经炎症、斑块硬化、病毒性脑炎、与脱髓鞘有关的障碍, 以及用于治疗疼痛症, 包括神经病性疼痛症, 和其他牵涉大麻素神经传递的疾病, 包括脓毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、呕吐、恶心、气喘、呼吸疾病、胃肠障碍、性功能障碍、胃溃疡、腹泻和心血管障碍的治疗。

药理学方法

对人大麻素 CB₁ 受体的体外亲和性

使用中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞的膜制备物可以测定本发明化合物对大麻素 CB₁ 受体的亲和性, 在该细胞中稳定地转染有人大麻素 CB₁ 受体连同 [³H]CP-55,940 作为放射性配体。将新鲜制备的细胞膜制备物与 [³H]-配体培育之后, 其中加入或者没有加入本发明化合物, 通过玻璃纤维过滤器过滤而分离已结合的和游离的配体。借助液体闪烁计数法测量滤

器上的放射性。

对人大麻素 CB₂ 受体的体外亲和性

使用中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞的膜制备物可以测定本发明化合物对大麻素 CB₂ 受体的亲和性, 在该细胞中稳定地转染有人大麻素 CB₂ 受体连同 [³H]CP-55,940 作为放射性配体。将新鲜制备的细胞膜制备物与 [³H]-配体培育之后, 其中加入或者没有加入本发明化合物, 通过玻璃纤维滤器过滤而分离已结合的和游离的配体。借助液体闪烁计数法测量滤器上的放射性。

对人大麻素 CB₁ 受体的体外拮抗性

利用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中克隆的人 CB₁ 受体可以评估体外 CB₁ 受体拮抗性。使 CHO 细胞生长在 Dulbecco 氏改性 Eagle 培养基 (DMEM) 中, 其中补充有 10% 热灭活的胎牛血清。抽出培养基, 用没有胎牛血清但是含有 [³H]-花生四烯酸的 DMEM 代替, 在细胞培养炉中培养过夜 (5% CO₂/95% 空气; 37°C; 水饱和气氛)。在此期间, [³H]-花生四烯酸结合在膜磷脂中。在试验当天, 抽出培养基, 将细胞用含有 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 0.5 mL DMEM 洗涤三次。用 WIN 55,212-2 刺激 CB₁ 受体, 引起 PLA₂ 的活化, 继之以 [³H]-花生四烯酸向培养基中的释放。这种 WIN 55,212-2 诱发的释放受到 CB₁ 受体拮抗剂的浓度依赖性拮抗。供试化合物的 CB₁ 拮抗效力以 pA₂ 值表示。

对人大麻素 CB₁ 受体的体内拮抗性

利用 CP-55,940 诱发的大鼠低血压试验可以评估体内 CB₁ 拮抗性。将雄性正常血压大鼠 (225-300 g; Harlan, Horst, The Netherlands) 用戊巴比妥麻醉 (80 mg/kg ip)。借助光谱化 DTX-plus 压力传感器

(Spectramed B.V., Bilthoven, The Netherlands), 经由插入左颈动脉的套管测量血压。利用 Nihon Kohden Carrier Amplifier (Type AP-621G; Nihon Kohden B.V., Amsterdam, The Netherlands) 放大后, 借助 Po-Ne-Mah 数据获取程序 (Po-Ne-Mah Inc., Storrs, USA) 在个人计算机 (Compaq Deskpro 386s) 上记录血压信号。从搏动压力信号推导心率。在诱发麻醉之前 30 分钟, 也就是 CB₁ 受体激动剂 CP-55,940 给药之前 60 分钟, 将全部化合物以在 1% 甲基纤维素中的微悬液形式口服给药。注射体积为 10 mL kg⁻¹。血液动力学稳定后, 给以 CB₁ 受体激动剂 CP-55,940 (0.1 mg kg⁻¹ i.v.), 建立低血压效应 (Wagner, J.A. *et al.*, Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB₁ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 423, 203-210)。

这种低血压试验也能用于评估化合物的 CB₁ 受体激动效果。这类对血压的 CB₁ 激动效果可以被选择性 CB₁ 受体拮抗剂 (例如利莫那班) 所抵抗。

按照已公布的方法可以测定本发明化合物的大麻素受体激动或部分激动活性, 例如体内拟大麻碱效果 (cannabimimetic effects) 的评估 (Wiley, J. L. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296, 1013)。

借助常用方法, 使用辅助物质和/或液体或固体载体材料, 可以将本发明化合物制成适合于给药的形式。

本发明化合物一般是作为药物组合物给药的, 由于化合物、更确切为本文所公开的具体化合物的存在, 药物组合物也是重要的和新颖的本发明实施方式。可以使用的药物组合物的类型包括但不限于片剂、咀嚼片、胶囊剂、溶液、胃肠外溶液、栓剂、混悬液和其他如本文所公开的或者鉴于本说明书和本领域常识而为本领域技术人员所显而易见的类型。

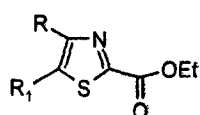
在本发明的实施方式中，提供了药包或试剂盒，其中包含一个或多个容器，填充有本发明药物组合物的一种或多种成分。与这类容器有关的可以有各种书面材料，例如使用指导，或者由管理药物产品制造、使用或销售的政府机构规定形式的通告，该通告反映了该制造、使用或销售管理机构对人类或兽医给药的批准。

一般合成方面

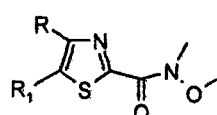
按照已知方法可以得到噻唑衍生物，例如：

- a) *Organic Reactions*, Vol. VI, (1951), p. 367-409, Ed. R. Adams, John Wiley and Sons Inc., New York
- b) J. S. Carter et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), 9, 1167-1170
- c) T. T. Sakai et al., *Bioorg. Med. Chem.* (1999), 7, 1559-1566
- d) A. Tanaka et al., *J. Med. Chem.* (1994), 37, 1189-1199
- e) J. J. Talley et al., WO 9603392: Chem. Abstr. 125, 33628
- f) V. Cecchetti et al., *Bioorg. Med. Chem.* (1994), 2, 799-806
- g) T. Eicher et al., *The Chemistry of Heterocycles*, (1995) p. 149-155, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, ISBN 313-100511-4, 以及其中引用的参考资料
- h) Gilchrist, T.L., *Heterocyclic Chemistry*, 3th Ed. 1997, p. 319-327, Longman, UK, ISBN 0-582-27843-0.

借助对应酮的卤化作用可以得到 α -卤代酮。 α -卤代羰基化合物和硫代酰胺的反应可以生成多种噻唑衍生物。更确切地， α -溴代酮与硫代草氨酸乙酯的缩合作用得到通式(II)的(2-乙氧基-羰基)噻唑。



(II)



(III)

式(II)化合物可以被转化为对应的 N-甲氧基-N-甲基酰胺(III), 随后与烷基锂或芳基锂试剂反应, 得到通式(I)化合物, 其中 X 代表小组(i)。

通式(II)化合物可以被通式 R_3R_4NH 的胺酰胺化为通式(I)化合物, 其中 X 代表小组(ii)。这类酰胺化作用可以用 $(CH_3)_3Al$ 来催化(关于更多关于铝介导的酯向酰胺转化的信息, 参见 J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* (1982), 12, 989-993.)。

作为替代选择, 将式(II)化合物转化为对应的羧酸, 随后与所谓的卤化剂反应, 例如亚硫酰氯($SOCl_2$)。该反应得到对应的羧基氯, 随后与式 R_3R_4NH 化合物反应, 其中 R_3 和 R_4 具有上述含义。

作为替代选择, (II)中的酯基可以被转化为对应的羧酸。该羧酸可以与式 R_3R_4NH 化合物反应, 其中 R_3 和 R_4 具有上述含义, 反应经由活化与偶联方法, 例如活性酯的生成, 或者在所谓的偶联剂的存在下, 例如 DCC、HBTU、HOAT (N-羟基-7-氮杂苯并三唑)、BOP、CIP (2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐)、PyAOP (7-氮杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)-磷六氟磷酸盐)等(关于更多关于活化与偶联方法的信息, 参见 a) M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7; b) K. Akaji et al., *Tetrahedron Lett.* (1994), 35, 3315-3318; c) F. Albericio et al., *Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 4853-4856)。

按照这些工艺可以制备下列化合物。它们旨在更详细地进一步阐述本发明, 因此决不被视为以任何方式限制本发明的范围。

具体实例的合成

1H NMR 光谱是在 Varian UN400 仪器(400MHz)上记录的, 以四甲基硅烷作为内标。化学位移是以从四甲基硅烷向低磁场移动的 ppm 给出的

(δ 尺度)。偶合常数(J)以 Hz 表示。薄层色谱是在 Merck 预涂 60 F₂₅₄ 平板上进行的, 用 UV 光使斑点可视化。快速色谱是用硅胶 60 (0.040-0.063 mm, Merck) 进行的。柱色谱是用硅胶 60 (0.063-0.200 mm, Merck) 进行的。熔点是在 Büchi B-545 熔点仪上记录的, 未经校正。

实施例 1

步骤 A: 向 1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮 (54.35g, 0.205mol) 的苯 (220mL) 溶液缓慢加入溴 (10.6mL, 0.205mol), 将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。缓慢加入 NaHCO₃ 水溶液 (5%)。分离有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在真空中蒸发, 得到粗的 2-溴-1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮 (69.4g, 98%收率), 为油。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.20 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8$ 和 2 Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 7H)。

步骤 B: 将 2-溴-1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮 (25.83g, 0.075mol) 和 硫代草氨酸乙酯 (15.0g, 0.112mol) 溶于绝对乙醇 (200mL)。将所得混合物在回流温度下加热 16 小时。在真空中蒸发后, 将粗产物溶于水与二氯甲烷的混合物。分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取三次。收集有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。所得产物经过柱色谱纯化 (硅胶/二氯甲烷), 得到 4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯 (10.5g, 37%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.53 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H)。

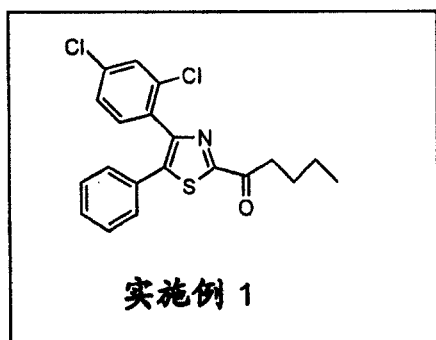
步骤 C: 向 4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯 (10.5g, 0.028mol) 的甲醇 (170mL) 溶液缓慢加入 KOH (8.9g, 0.0896mol) 的水 (170mL) 溶液。将所得溶液在 90℃ 下加热 2 小时, 冷却至室温。加入浓 HCl 与冰的混合物。收集所生成的沉淀, 用水和二乙醚洗涤, 干燥, 得到 4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸 (8.99g, 92%收率)。熔点: 105℃。

步骤 D: 向磁搅拌着的 4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸 (4.2g, 0.012mol) 的无水二氯甲烷 (170mL) 悬液依次加入 7-氯杂-1-羟

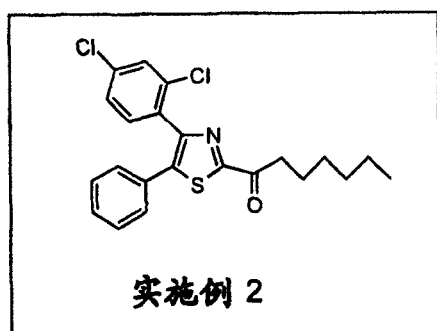
基苯并三唑(HOAT) (4.083g, 0.030mol)、7-氯杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐(PyAOP) (15.64g, 0.03mol)、二异丙基乙胺(6.26mL, 0.036mol)和N-甲氧基-N-甲基胺.HCl (2.925g, 0.030mol), 将所得溶液在室温下搅拌16小时。缓慢加入5% NaHCO₃水溶液, 所得混合物用二氯甲烷萃取(3x)。收集有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到粗的油(18.9g)。经过快速色谱纯化(硅胶/乙酸乙酯/石油醚 = 1/1), 得到N-甲基-N-甲氧基-4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-酰胺(4.0g, 85%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.45 (d, J = 2 Hz, 1H)。

类似地制备了: N-甲基-N-甲氧基-4-(2-氯苯基)-5-苯基噻唑-2-酰胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.22-7.45 (m, 9H)。

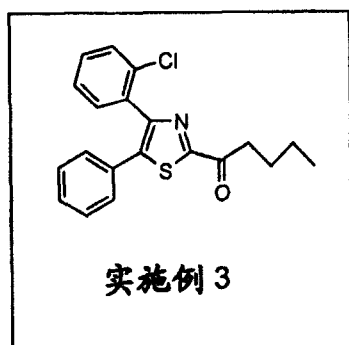
步骤 E: 在 N₂ 下, 向冷却(-70℃)和搅拌着的 N-甲基-N-甲氧基-4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-酰胺(2.0g, 0.005mol)的 THF (20mL) 溶液加入 n-BuLi (3.13mL, 1.6 M 己烷溶液, 0.005mol)。搅拌30分钟后, 使溶液达到室温, 搅拌16小时。加入含水 HCl (20mL, 1N), 所得混合物用二乙醚萃取。将二乙醚层用水洗涤(2x), 干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到粗的油(2.03g)。经过快速色谱纯化(硅胶/二氯甲烷), 得到1-[4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-基]戊烷-1-酮(0.6g, 31%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 3.16 (t, J ~ 7 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, J = 2 Hz, 1H)。



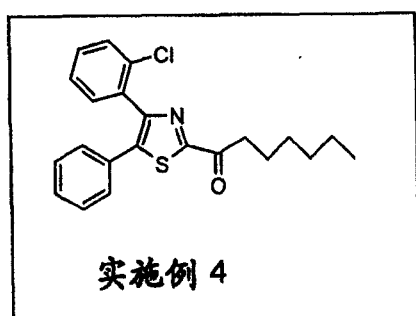
类似地制备了:



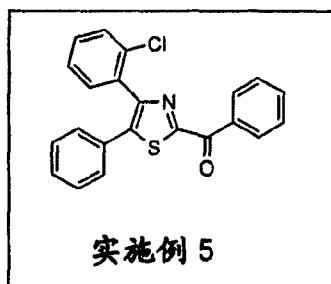
实施例 2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.15 (t, $J \sim 7$ Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 7H), 7.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H).



实施例 3: 熔点: 78-80 $^{\circ}\text{C}$ 。



实施例 4: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.25-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.17 (t, $J \sim 7$ Hz, 2H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.47 (dd, $J = 8$ 和 2 Hz, 1H).



实施例 5: 熔点: 131-132℃。

实施例 6

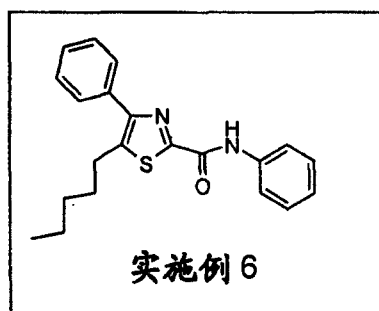
步骤 A: 向磁搅拌着的 1-苯基庚烷-1-酮 (23.7g, 0.125mol) 的苯 (160mL) 溶液缓慢加入溴 (7.0mL, 0.125mol), 使所得溶液在室温下反应 1 小时。缓慢加入 NaHCO₃ 水溶液 (5%), 继之以二氯甲烷。分离有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在真空中蒸发, 得到粗的 2-溴-1-苯基庚烷-1-酮 (41.8g, 定量收率), 为油。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.78 (m, 6H), 2.04-2.25 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 3H), 8.00-8.04 (m, 2H)。

步骤 B: 将 2-溴-1-苯基庚烷-1-酮 (20.17g, 0.075mol) 和硫代草氨酸乙酯 (15.0g, 0.112mol) 溶于绝对乙醇 (200mL)。将所得混合物在回流温度下加热 16 小时。在真空中蒸发后, 将粗产物溶于水与二氯甲烷的混合物。分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取三次。收集有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。所得产物经过柱色谱纯化 (硅胶/二氯甲烷/石油醚 = 1/1), 得到 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯 (12.09g, 53%收率), 为油, 缓慢固化。熔点: 51-52℃。

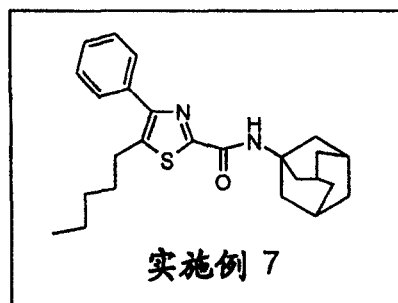
步骤 C: 向磁搅拌着的 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯 (12.09g, 0.039mol) 的甲醇 (240mL) 溶液缓慢加入 KOH (8.9g) 的水 (240mL) 溶液。将所得溶液在回流温度下加热 2 小时, 随后冷却至室温。加入浓 HCl 与冰的混合物。收集所生成的沉淀, 依次用水和冷二乙醚洗涤, 干燥, 得到 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸 (3.54g, 32%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.00 (br s, 1H),

7.35-7.46 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H).

步骤 D: 向磁搅拌着的 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸 (1.18g, 0.0043mol) 的无水二氯甲烷 (35mL) 悬液依次加入 7-氟杂-1-羟基苯并三唑 (HOAT) (1.46g, 0.0107mol)、7-氟杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐 (PyAOP) (5.59g, 0.0107mol)、二异丙基乙胺 (2.24mL, 0.0129mol) 和苯胺 (0.98mL, 0.0107mol), 将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。浓缩所得混合物, 经过快速色谱纯化 (硅胶/二氯甲烷), 得到 N-苯基-5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-酰胺 (0.89g, 59%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 9.10 (br s 1H)。

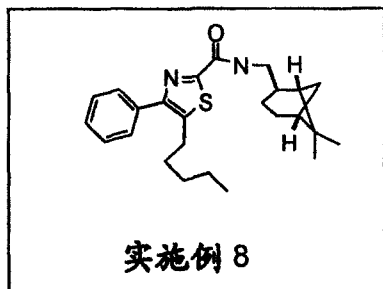


类似地制备了:



从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸和 1-氟基金刚烷开始。

实施例 7: 熔点: 90-92℃。



从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸和顺式-桃金娘烷基胺 (CAS 38235-68-6) 开始。

实施例 8: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 7.29 (br t, $J \sim 7$ Hz, 1H), 7.37-7.60 (m, 5H)。

实施例 9

步骤 A: 将 1-溴-1-苯基庚烷-2-酮 (19.98g, 0.074mol) 和硫代草氨酸乙酯 (15.0g, 0.112mol) 溶于绝对乙醇 (200mL)。将所得混合物在回流温度下加热 2 小时。在真空中蒸发后, 将粗产物溶于水与二氯甲烷的混合物。分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷萃取三次。收集有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩。所得产物经过柱色谱纯化 (硅胶/二氯甲烷/石油醚 = 1/1), 得到 4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯 (5.24g, 23% 收率), 为油。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.24-1.32 (m, 4H), 1.44 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.48 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 5H)。

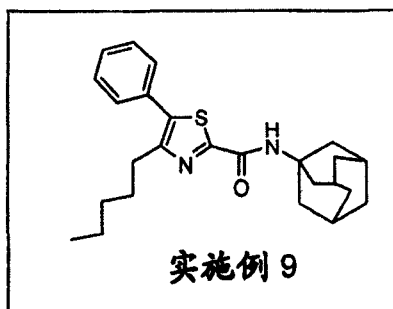
类似地制备了:

4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯, 为油。

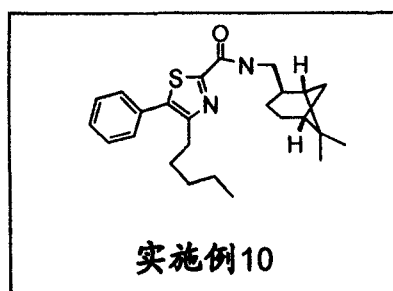
5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯。熔点: 92-93°C。

步骤 B: 向磁搅拌着的 1-氨基金刚烷 (1.607g, 0.0086mol) 的无水二氯甲烷 (10mL) 溶液加入 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (4.3mL, 2M 己烷溶液, 0.0086mol), 将所得溶液在室温下反应 10 分钟。缓慢加入 NaHCO_3 水溶液 (5%)。用二

氯甲烷萃取，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在真空中浓缩，继之以柱色谱纯化（硅胶/二氯甲烷），得到 N-(金刚烷-1-基)-4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-酰胺 (1.17g, 72%收率)。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26-1.34 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 8H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.71-2.76 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H)。

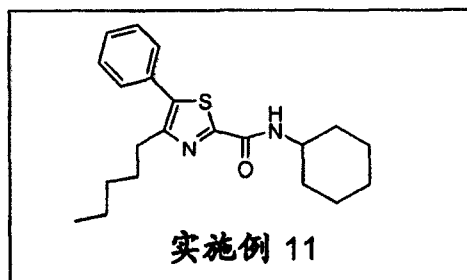


类似地制备了：



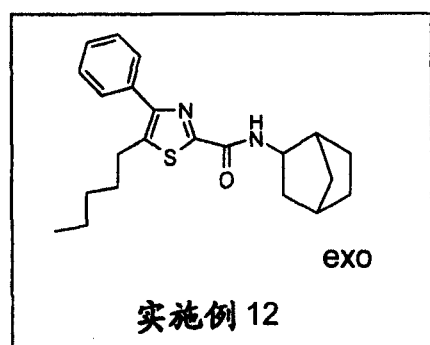
从 4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和顺式-桃金娘烷基胺 (CAS 38235-68-6) 开始。

实施例 10: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25-1.34 (m, 4H), 1.54-1.78 (m, 3H), 1.84-2.06 (m, 5H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H)。



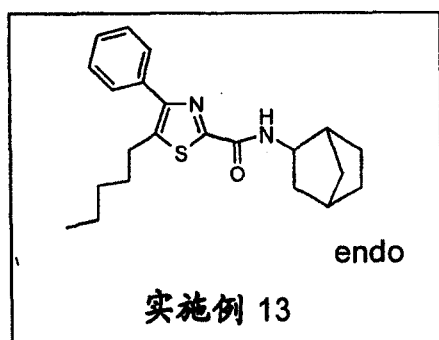
从 4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和环己胺开始。

实施例 11: 熔点: 84-85℃。



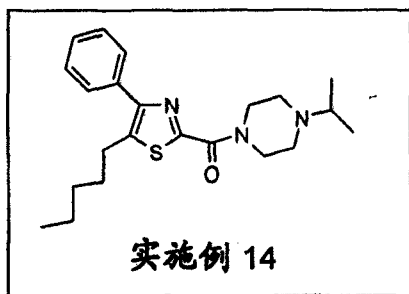
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和外-2-氨基-二环[2.2.1]庚烷开始。

实施例 12: 熔点: 64-65℃。



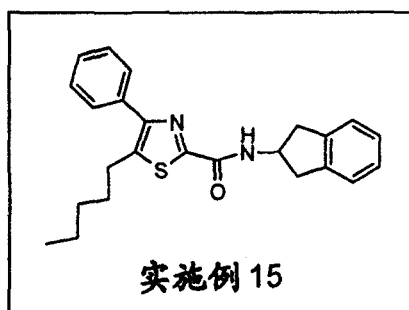
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和内-2-氨基-二环[2.2.1]庚烷开始。

实施例 13: 熔点: 80-82℃。



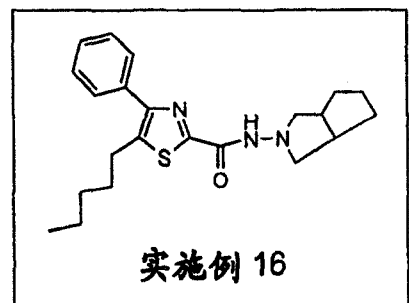
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和 4-异丙基哌嗪开始。

实施例 14: 熔点: 84-85℃。



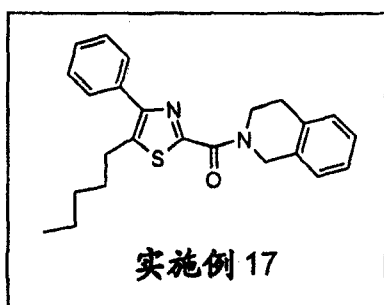
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和二氢茚-2-基胺开始。

实施例 15: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 2H), 4.86-4.96 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H)。



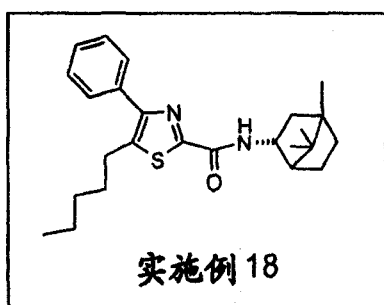
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和 3-氨基-3-氮杂-二环 [3.3.0]辛烷开始。

实施例 16: 熔点: 86-87℃。



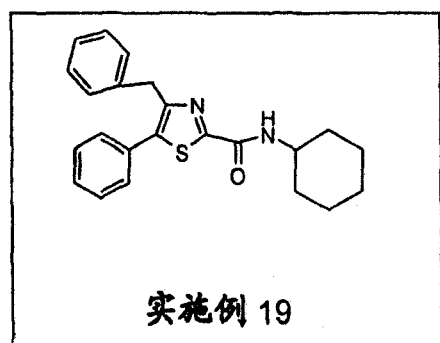
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和 1,2,3,4-四氢异喹啉开始。

实施例 17: 熔点: 50-51℃。



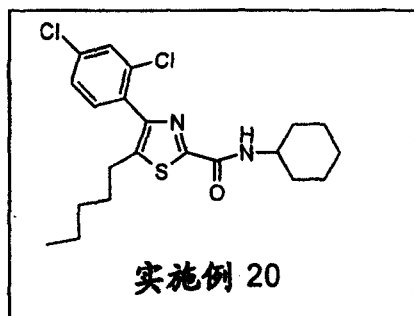
从 5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和 R-(+)-冰片基胺 (CAS 32511-34-5) 开始。

实施例 18: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.02 (m, 13H), 1.22-1.47 (m, 6H), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.32 (br d, $J \sim 7$ Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H)。



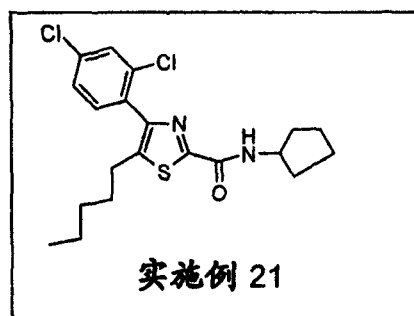
从 4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和环己胺开始。

实施例 19: 熔点: 104-106℃。



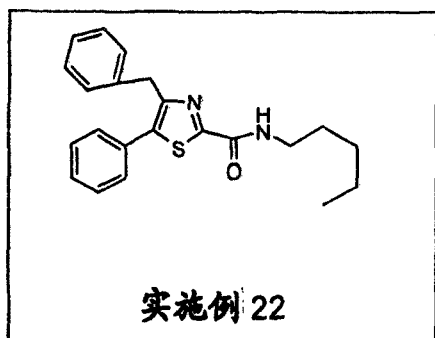
从 5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和环己胺开始。

实施例 20: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.13-1.46 (m, 8H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.05 (br d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H).



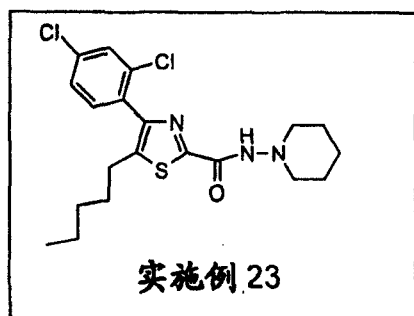
从 5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和环戊胺开始。

实施例 21: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.48-1.77 (m, 8H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 7.09 (br d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H).



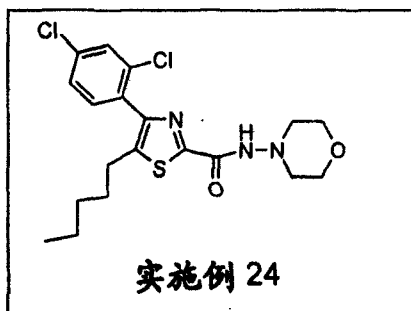
从 4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和正戊胺开始。

实施例 22: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.33-1.40 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.39-7.42 (m, 5H).



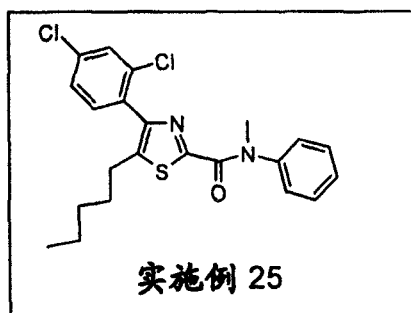
从 5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和 1-氨基哌啶开始。

实施例 23: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 2.66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.82-2.88 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8$ 和 2 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H).



从 5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和 4-氨基吗啉开始。

实施例 24: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.21-1.29 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.93-2.98 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8$ 和 2 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H).



从 5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和 N-甲基苯胺开始。

实施例 25: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (br t, $J \sim 7$ Hz, 3H), 1.14-1.28 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H), 3.56 (br s, 3H), 6.80-7.45 (m, 8H).

药理学试验结果

下表中显示了根据前文给出的方案获得的大麻素受体亲和性数据。

化合物	受体亲和性	
	人 CB ₁	人 CB ₂
	pK _i -值	pK _i -值
实施例 1	6.6	
实施例 4	6.8	
实施例 7	7.3	
实施例 8	6.8	
实施例 9	7.8	8.1
实施例 10	6.9	8.1
实施例 11	6.6	7.7