

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03820041.4

A61K 31/35

A61K 31/353

A61K 31/436

A61K 31/4375

A61K 31/473

C07D221/12

C07D311/04

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678303A

[22] 申请日 2003.8.25 [21] 申请号 03820041.4

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 23 [33] US [31] 60/405,608

[32] 2002. 8. 26 [33] US [31] 60/405,940

[86] 国际申请 PCT/US2003/026609 2003.8.25

[87] 国际公布 WO2004/017922 英 2004.3.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.23

[71] 申请人 康涅狄格大学

地址 美国康涅狄格州法明顿

[72] 发明人 亚历山德罗斯·马克里扬尼斯

吕 岱 赖新忠

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙金 王 颖

C07D311/74 C07D471/04 C07D493/04

权利要求书 30 页 说明书 38 页 按照条约第 19 条的修改 30 页

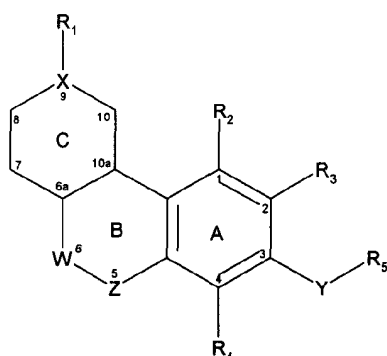
[54] 发明名称 具有治疗作用的酮类大麻类

[57] 摘要

本发明涉及新型三环大麻类化合物。其中一些化合物表现出荧光特性。这些荧光性大麻类化合物本身具有荧光。将其中一些化合物以治疗有效量施用于人体或动物体内，使人体或动物体内的化合物的水平足够高而引起生理反应。利用产生的生理反应治疗一些生理病症。

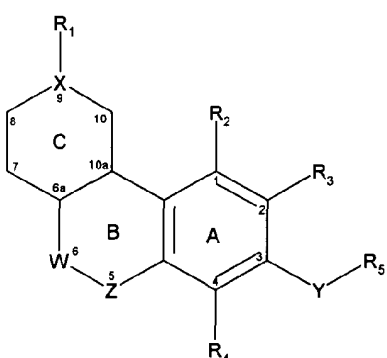
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 使用具荧光性的大麻类化合物的方法，包括：
提供本身具有荧光性的大麻类化合物；
激发所述大麻类化合物；以及
- 5 检测大麻类化合物荧光发射的电磁辐射。
2. 权利要求 1 所述的方法，其中大麻类化合物荧光发射的电磁辐射在紫外-可见波长范围内。
3. 权利要求 1 所述的方法，其中所述荧光性大麻类化合物具有下述结构



其中：

- 10 Y 包括富含电子的元素；以及
- W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键；或者
- R1 包括=O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键；或者
- W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环。
4. 权利要求 1 所述的方法，其中所述荧光性大麻类化合物具有下述结构



15

其中：

W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键；或者

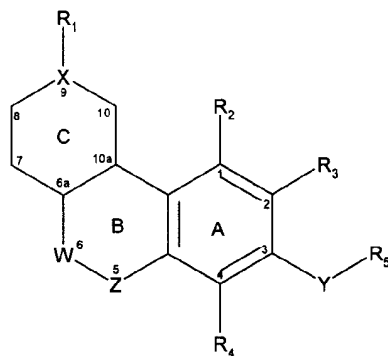
R1 包括=O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键；或者

W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环；以及

5 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N-取代的烷基, N=N, C=C 或 C≡C。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中所述检测步骤包括对大麻类化合物荧光发射的电磁辐射进行定量检测。

6. 权利要求 1 所述的方法，其中所述大麻类化合物包括式 I 所示化合物及其生理学可接受盐：



10 其中：

C 环包含一个双键；

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂；

X 包括 C, CH, N, S, O, SO 或 SO₂；

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C；

15 Z 包括 O, NH, N-烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-取代烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子，并且该烷基在任意可能位置被至少一个取代基团所取代；

当 X 是 S, O, SO 或 SO₂ 时，R₁ 不存在；或者

20 当 X 是 N 时，R₁ 包括 H, 烷基, 烷氧基-烷基, 烷巯基, 烷氨基, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 或者在任意可能位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团取代的烷基，或者

- 当 X 是 C 或 CH 时, R_1 包括以下任意基团, 其选自 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NQ_1Q_2 , =O, OQ_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, $C(\text{卤素})_3$, $COOQ_3$, PO_3H_2 , SO_3H , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$, $CONQ_1Q_2$, =CH₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基,
- 5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- 10 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
 R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , CQ_3 , $C(\text{卤素})_3$, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$,
- 15 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
 T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,
 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- 20 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- 25 R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 30 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括 H, OH, 卤素, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

5 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者 -D₂-T₂,

当 D₁存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, N-烷基或者 NH,

10 D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

15 T₄包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷氨基, 二-烷氨基, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

7. 权利要求 6 所述的方法, 其中 X 是 C 或 CH, 并且 R₁包括任意选自 H, 卤素, =CH₂, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, CH₂OH, 卤素, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, or SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NQ₁Q₂ 的基团所取代的烷基基团。

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

25 8. 权利要求 6 所述的方法, 其中 R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

D₁包括具有 5-6 个环原子的碳环基, 具有 5-6 个环原子的杂环基, 且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

30 D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T₂在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,

T₄包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

9. 权利要求6所述的方法, 其中:

5 C环在6a-10a位具有双键;

W为C=O;

X包括C或者N;

Y包括O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C或者C≡C;

Z为O;

10 R₁包括OH, CH₂OH; 卤素或者C(卤素)₃;

R₂包括H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO烷基, NH-CO-芳基, O-CO烷基, O-CO烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂或者CONQ₁Q₂,

15 T₁在任意可能的位置并且包括PO₃H, SO₃H, 含有1至约16个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者NQ₁Q₂,

T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

20 Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃包括H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

25 R₃包括H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有1至约4个碳原子的烷基基团,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

5 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者 -D₂-T₂,

如果 D₁存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷基氨基或者 NH,

10 D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

15 T₄包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

10. 权利要求 6 所述的方法, 其中:

C 环在 6a-10a 位具有双键;

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

20 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

Z 为 O;

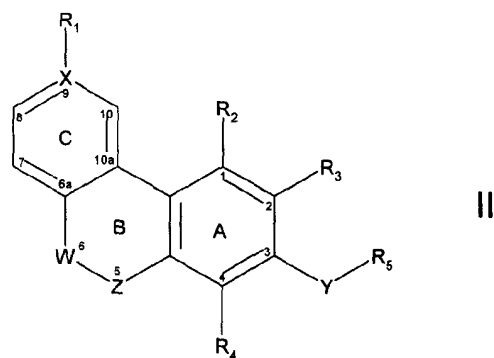
R₁包括 OH, 或 CH₂OH; 卤素或 C-(卤素)₃;

25 R₂包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

T₁在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

30 T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- 5 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
- R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- 15 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
- R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,
- 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6
- 20 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,
- D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,
- T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,
- 25 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
- T_4 包括烷基, $C-(\text{卤素})_3$, 烷氨基, 二-烷氨基, NH_2 , 杂环基或者杂芳基。
11. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述大麻类化合物包括式 II 所示化合物及其生理学可接受盐:



其中：

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

X 包括 C, CH 或 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

- 5 Z 包括 O、NH、N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至 5 个碳原子, 或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代;

R₁ 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃,

- 10 PO₃H₂, SO₃H, SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 烷基或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基;

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

- 15 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, 醇基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁,

- 20 NH-T₁, SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂;

T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

5 Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃包括H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₃包括H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有1至4个碳原子的烷基基团,

10 Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者C₁至C₄烷基;

15 Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

20 D₁任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者NH,

D₂包括具有1至约16个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者NH,

25 T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,

T₄包括H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

12. 权利要求11所述的方法, 其中W包括C=O。

13. 权利要求 11 所述的方法, 其中 R_1 包括任意选自 H, 卤素, OH, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团所取代的烷基基团。

5 14. 权利要求 11 所述的方法, 其中 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷

10 氨基, 或者 NH,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团, 以及

T_4 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

15. 权利要求 11 所述的方法, 其中:

15 W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

Z 为 O;

R_1 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;

20 R_2 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

25 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

30 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分，
 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
 R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- 5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
 R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4
- 10 个碳原子的烷基基团,
 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
- 15 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,
如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,
 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,
- 20 T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,
 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
 T_4 包括 H, $C-(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。
16. 权利要求 11 所述的方法, 其中:
- 25 W 为 C=O;
X 包括 C 或者 N;
Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 $C\equiv C$;
Z 为 O;
 R_1 包括甲基, OH, 或 CH_2OH ;

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$,

- 5 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

- 10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

- 15 R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

- 20 R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

- 25 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基，烷氨基，二-烷氨基，NH，双环，三环萜烯，1-金刚烷-T₃，2-金刚烷-T₃，金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃，

T₂ 在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄，

5 T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团，

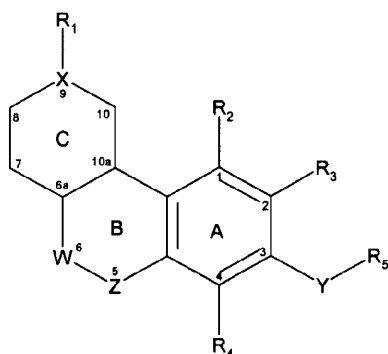
T₄ 包括烷基，C-(卤素)₃，烷氨基，二-烷氨基，NH₂，杂环基或者杂芳基。

17. 权利要求 1 所述的方法，其包括将大麻类化合物与样品结合的步骤。

10 18. 权利要求 1 所述的方法，其包括使大麻类化合物与大麻受体相互作用的步骤。

19. 权利要求 1 所述的方法，其包括大麻类化合物主要与一种类型的大麻受体选择性相互作用的步骤。

15 20. 一种用于检测荧光特性的检测试剂盒，其包括本身具有荧光性并具有下述结构的大麻类化合物，



其中：

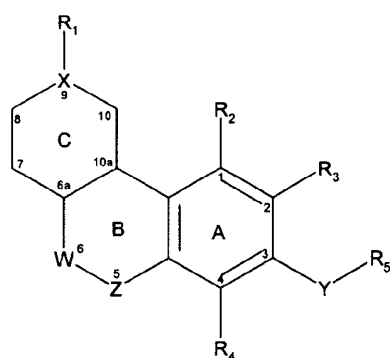
Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N-取代的烷基, N=N, C=C 或者 C≡C; 和

W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键; 或者

R1 包括 =O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键; 或者

20 W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环。

21. 式 I 的化合物及其生理学可接受盐：



其中：

C 环包含一个双键；

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂；

5 X 包括 C, CH, N, S, O, SO 或 SO₂；

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C；

Z 包括 O, NH, N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代；

10 当 X 是 S, O, SO 或 SO₂ 时, R₁ 不存在, 或者

当 X 是 N 时, R₁ 包括 H, 烷基, 烷氧基-烷基, 烷硫基, 烷氨基, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 或者在任意可能位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团取代的烷基, 或者

15 当 X 是 C 或 CH 时, R₁ 包括任意选自 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, =O, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, =CH₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

20 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂；

- R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , CQ_3 , $C(\text{卤素})_3$, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$,
- 5 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
- T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- 10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4
- 15 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
- 20 R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 25 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
- R_5 包括- $D_1-D_2-T_2$ 或者 - D_2-T_2 ,
- 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, N-烷基或者 NH,
- D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳
- 30 基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

- T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,
 T_3 包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,
 T_4 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷氨基, 二-烷氨基, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。
- 5 22. 权利要求 21 所述的化合物, 其中 X 是 C 或 CH, 并且 R_1 包括任意选自 H, 卤素, $=CH_2$, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, CH₂OH, 卤素, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NQ₁Q₂ 的基团所取代的烷基基团,
- 10 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。
23. 权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,
- 15 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 5-6 个环原子的碳环基, 具有 5-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,
 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,
- 20 T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,
 T_3 包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,
 T_4 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。
24. 权利要求 21 所述的化合物, 其中:
- C 环在 6a-10a 位具有双键;
- 25 W 为 C=O;
X 包括 C 或者 N;
Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;
Z 为 O;
 R_1 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;

- R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$,
- 5 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
- T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- 10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- R_3 包括 H, OH, 卤素, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子
- 15 的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
- 20 R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 25 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
- R_5 包括- $D_1-D_2-T_2$ 或者 - D_2-T_2 ,
- 如果 D_1 存在, 其包括碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,
- D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨
- 30 基, 或者 NH,

- T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-\text{CO}-T_4$,
 T_3 包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,
 T_4 包括H, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。
- 5 25. 权利要求21所述的化合物, 其中:
- C环在6a-10a位具有双键;
 W为 $\text{C}=\text{O}$;
 X包括C或者N;
 Y包括O, S, NH, N-烷基, $\text{N}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ 或者 $\text{C}\equiv\text{C}$;
 10 Z为O;
 R_1 包括OH, 或 CH_2OH ; 卤素或 $\text{C}-(\text{卤素})_3$;
 R_2 包括H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , COOQ_3 , OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 ,
 15 SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 ,
 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有1至约16个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
 T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,
- 20 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括H或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括选自O, N或S的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分,
 Q_3 包括H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- 25 R_3 包括H, OH, 卤素, $\text{C}(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有1至约4个碳原子的烷基基团,
 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括H或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者
 30 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分;

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
5 地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

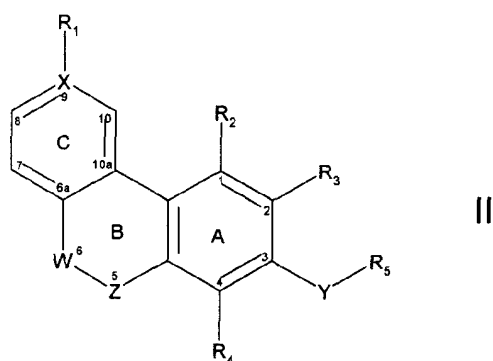
10 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环萜烯, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

15 T_4 包括烷基, $C-(\text{卤素})_3$, 烷氨基, 二-烷氨基, NH_2 , 杂环基或者杂芳基。

26. 式 II 所述化合物及其生理学可接受盐:



其中:

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

20 X 包括 C, CH 或 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

Z 包括 O、NH、N-烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-取代烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子，并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代；

R₁ 包括任意选自下述的基团：H，卤素，C(卤素)₃，N₃，NCS，CN，NO₂，
5 NQ₁Q₂，OQ₃，OAc，O-酰基，O-芳酰基，NH-酰基，NH-芳酰基，CHO，C(卤素)₃，
COOQ₃，PO₃H₂，SO₃H，SO₃ 烷基，SO₂NQ₁Q₂，CONQ₁Q₂，烷基，或者在任意可能位置
被至少一个取代基所取代的烷基；

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选
10 地另外包括选自 O，N 或 S 的杂原子，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃ 包括 H，烷基，醇基，或者烷基-NQ₁Q₂；

R₂ 包括 H，OH，OCH₃，OPO₃H₂，OSO₃H，PO₃H₂，SO₃H，卤素，C(卤素)₃，醇
基，NQ₁Q₂，COOQ₃，OQ₃，烷基-羟基，NH-CO 烷基，NH-CO 芳基，O-CO 烷基，O-
15 CO 烷基-T₁，O-CO-T₁，SO₂NQ₁Q₂，CONQ₁Q₂，NH-CO 烷基-T₁，NH-CO-T₁，O-烷基-
T₁，O-T₁，NH-烷基-T₁，NH-T₁，SO₃ 烷基，SO₂NQ₁Q₂；

T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H，SO₃H，含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团，四氢吡咯，吗啉，硫代吗啉，哌嗪，杂环或者 NQ₁Q₂，

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团，OPO₃H₂，OSO₃H，PO₃H₂，杂环，
20 或者杂芳环所取代，

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选
地另外包括一个选自 O，N 或 S 的杂原子，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

25 Q₃ 包括 H，烷基，醇基，或者烷基-NQ₁Q₂；

R₃ 包括 H，OH，卤素，C(卤素)₃，CN，N₃，NCS，NQ₁Q₂，或者 C1 至 C4 烷
基，

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选
30 地另外包括一个选自 O，N 或 S 的杂原子，或者

- Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分；
R₄ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者 C1 至 C4 烷基；
Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选
5 地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或者 -D₂-T₂,
如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,
D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳
10 环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲
基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,
T₂ 在任意可能位置包括取代基团或者 -CO-T₄,
T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
T₄ 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳
15 基。
27. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 W 包括 C=O。
28. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 R₁ 包括任意选自 H, 卤素, C(卤
素)₃, 烷基氨基, 二-烷基氨基, NH₂, OH, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基
团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH,
20 CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团所取
代的烷基基团。
29. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或 -D₂-T₂,
如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6
个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,
25 D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环萜烯, 1-金刚烷-T₃,
2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-
烷氨基, 或者 NH,
T₂ 在任意可能位置包括取代基团或者 -CO-T₄,
T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团, 以及
30 T₄ 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

30. 权利要求 26 所述的化合物, 其中:

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

5 Z 为 O;

R₁ 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, 醇基, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 10 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

15 Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

20 R₃ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

25 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

30 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分；以及
 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,
 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,
 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金
 5 刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨
 基, 或者 NH,
 T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,
 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
 T_4 包括 H, $C-(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨
 10 基, 杂环基或者杂芳基。
31. 权利要求 26 所述的化合物, 其中:
 W 为 $C=O$;
 X 包括 C 或者 N;
 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, $N=N$, $C=C$ 或者 $C\equiv C$;
 15 Z 为 O;
 R_1 包括甲基, OH, 或 CH_2OH ;
 R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, 醇
 基, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 ,
 O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 ,
 20 SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$,
 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷
 基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
 T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环,
 或者杂芳环所取代,
 25 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选
 地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
5 地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

15 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6
个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N,

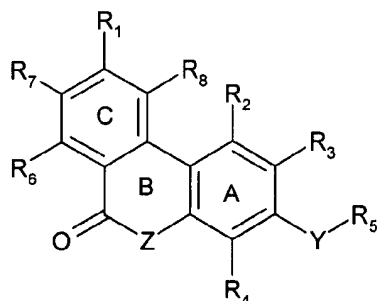
D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双
环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-
亚基甲基- T_3 ,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

20 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括烷基, $C(\text{卤素})_3$, 烷氨基, 二-烷氨基, NH_2 , 杂环基或者杂芳
基。

32. 式 III 的化合物及其生理学可接受盐:



III

其中：

Y 包括 CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 具有 4 至 6 个环原子的碳环基, 或者具有 4 至 6 个环原子并含有 1 至 2 个杂原子的杂环基;

Z 包括 O, S, NH, N-烷基, 其中烷基包括 1 至约 5 个碳原子;

5 R_1 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NQ_1Q_2 , =O, OQ_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, $\text{C}(\text{卤素})_3$, COOQ_3 , PO_3H_2 , SO_3H , SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$, CONQ_1Q_2 , = CH_2 , 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基团所取代的烷基;

10 R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $\text{C}(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , COOQ_3 , OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , 烷基-羟基, NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 ,

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环的取代基团所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选
20 地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , 或 R_8 各自独立地为 H, OH, 卤素, $\text{C}(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

25 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括- D_1 - D_2 - T_2 或者- D_2 - T_2 ,

30 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基;

D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃,

5 T₂ 在任意可能位置包括取代基团, -CO-T₄, 杂环, 杂双环结构, 杂三环结构, 杂多环结构, 或者杂芳环, 所述基团具有或不具有取代基团,

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T₄ 包括 H, C(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基;

并具有下述限制条件:

10 当 R₃, R₄, R₆, R₇ 和 R₈ 各自为 H; R₁ 为甲基; 以及 R₂ 为 OH 时, 则 Y-R₅ 不能为 C(CH₃)₂(CH₂)₅CH₃, CH(CH₂CH₃)₂ 或 CH₂(CH₂)₃CH₃;

当 R₃, R₄, R₆, R₇ 和 R₈ 各自为 H; R₁ 为甲基; 以及 Y-R₅ 为正戊基时, 则 R₂ 不能为 OCOCH₃, OCH(CH₃)COCH₃, OCH₂CH(OC₂H₅)₂ 或 OCH₂CHO;

15 当 R₃, R₄, R₆, R₇ 和 R₈ 各自为 H; R₁ 为溴基; 以及 R₂ 为 OH 时, 则 Y-R₅ 不能为正戊基;

当 R₁ 为 CH₃; R₂ 为 OH; 以及 R₇ 和 R₈ 中一个为 OH 而另一个为 H 时, 则 Y-R₅ 不能为正戊基;

20 当 R₃, R₄, R₆, R₇ 和 R₈ 各自为 H; 式 III 排除由下列组合的化合物: 选择 R₁ 为 OH; OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, OC₄H₉, 选择 Y-R₅ 为 (CH₂)_qCH₃, C(CH₃)₂(CH₂)_qCH₃; (CH₂)_q-C≡C; C≡C(CH₂)_q; 被烷基取代的金刚烷基, 以及选择 Y 为任意五元环并且 R₅ 选自 (CH₂)_qCH₃, 其中 q 为 3-6 的整数。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中:

25 R₁ 包括任意选自以下基团的基团: 卤素, C(卤素)₃, CH₂OH, 取代基团, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个取代基团所取代的烷基基团;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, 醇基, NQ₁Q₂, 烷基-羟基, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或 CONQ₁Q₂。

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代;

5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

10 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

15 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基或杂环基,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-

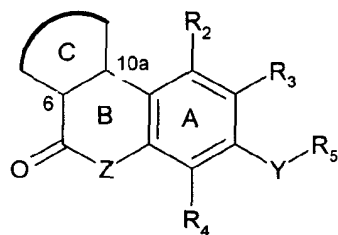
20 亚基甲基- T_3 ,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, $C-(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , 烷氨基, 二-烷氨基, NO_2 , 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

25 34. 式 IV 的化合物及其生理可接受盐:



30 IV

其中：

“C”环包括碳环，双环结构，三环结构，杂环结构，杂双环结构，或者杂芳环；

Y 包括 CH_2 ， CHCH_3 ， $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ，碳环，芳环，杂环或杂芳环；

5 Z 包括 O，S，NH 或 N-烷基；

R_2 包括 H，OH， OCH_3 ， OPO_3H_2 ， OSO_3H ， PO_3H_2 ， SO_3H ，卤素， $\text{C}-(\text{卤素})_3$ ，醇基， NQ_1Q_2 ， COOQ_3 ， OQ_3 ，NH-CO 烷基，NH-CO 芳基，O-CO 烷基，O-CO 烷基- T_1 ，O-CO- T_1 ，NH-CO 烷基- T_1 ，NH-CO- T_1 ，O-烷基- T_1 ，O- T_1 ，NH-烷基- T_1 ，NH- T_1 ， SO_3 烷基， $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 ；

10 T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H ， SO_3H ，含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团，四氢吡咯，吗啉，硫代吗啉，哌嗪，杂环或者 NQ_1Q_2 ；

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 ， OSO_3H ， PO_3H_2 ，杂环，或者杂芳环的取代基团所取代；

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

15 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选地另外包括一个选自 O，N 或 S 的杂原子，或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分，

Q_3 包括 H，烷基，醇基，或者烷基- NQ_1Q_2 ；

20 R_3 和 R_4 各自独立地包括 H，OH，卤素， $\text{C}-(\text{卤素})_3$ ，醇基，CN， N_3 ，NCS， NQ_1Q_2 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基，

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选地另外包括选自 O，N 或 S 的杂原子，或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分；以及

25 R_5 包括 $-\text{D}_1-\text{D}_2-\text{T}_2$ 或者 $-\text{D}_2-\text{T}_2$ ，

如果 D_1 存在，其包括烷基，碳环基，或杂环基，

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基，烷氨基，二-烷氨基，NH，双环，三环，1-金刚烷- T_3 ，2-金刚烷- T_3 ，金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ，

T₂ 在任意可能位置包括取代基团, -CO-T₄, 杂环, 杂双环结构, 杂三环结构, 杂多环结构, 或者杂芳环, 所述基团具有或不具有取代基团。

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T₄ 包括 H, 卤素, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基, 限制
5 条件为当 C 环为 4-甲基环己烷并且在 6 和 10a 位之间具有双键时, 则 Y-R₅ 不能为饱和烷基;

并具有下述限制条件:

当 C 环为吡啶或 N-甲基吡啶结构且其中的 N 位于 B 环羰基的对位; R₃ 和 R₄ 为 H; 则 Y-R₅ 不能为具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

10 当 C 环为 4-甲基己烷, 且甲基位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; 则 Y-R₅ 不能为 CH₂COOH 或具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

当 C 环为 N-甲基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; R₂ 为 OH; 则 Y-R₅ 不能为 OH, N-C₅H₁₁, CH(CH₃)(CH₂)₄CH₃, (CH₂)₁₁CH₃, 或 CH(环己基)。

15 当 C 环为四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; Y-R₅ 为 1,2-二甲基己基; R₂ 为 OH; 则 C 环的 N 不能被 H, CHC₆H₆, CH₃ 或 CH₂C≡CH 所取代。

当 C 环为 N-苄基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; R₂ 为 OH; 则 Y-R₅ 不能为 CH(CH₃)CH₂COOCH₃, CH(CH₃)CH₂COOH, CH(CH₃)CH₂COCH₃,
20 CH(CH₃)CH₂COOH CH₂CH₃ 或 CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH。

35. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

36. 一种在人体或动物体内刺激大麻受体的方法, 包括给人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权
25 利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

37. 一种在人体或动物体内选择性刺激 CB2 大麻受体的方法, 包括给人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权
利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

38. 一种治疗病症的方法, 包括给具有所述病症的人体或动物体施用治
30 疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求

34 的化合物或其生理学可接受盐。

39. 一种在人体或动物体内产生生理反应的方法，包括给所述人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

40. 一种治疗病症的方法，所述方法包括给具有所述病症的人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐，所述病症选自：中枢和外周疼痛，神经病，包括多发性硬化、帕金森氏病、Huntington' s 舞蹈病、阿尔兹海默病等神经退行性疾病；诸如精神分裂症以及抑郁症等精神疾病；内毒素性休克，低血压性休克；或者用于调节食欲；或者调节免疫系统；或者降低生殖力；或者治疗与运动功能相关的疾病，例如 Tourette' s 综合征；或者治疗炎症；或者提供神经保护；或者抑制记忆；或者用于产生外周血管扩张；或者用于治疗癫痫症、青光眼、与癌症化疗有关的呕吐、或者与 Aids 消耗性综合征相关的呕吐。

5

10

15

具有治疗作用的酮类大麻类

本申请的相关申请

- 5 本申请要求 2002 年 8 月 23 日递交的美国临时申请 No. 60/405,608 以及 2002 年 8 月 26 日递交的美国临时申请 No. 60/405,940, 上述文献的内容全文引入本申请作为参考。

对于国家赞助研究或开发的声明

- 10 本发明是在美国国家健康协会 (National Institute of Health) No. DA3801 和 DA7215 号协议的资助下完成的, 因此美国政府当然对其享有相应权利。

技术领域

- 15 本发明涉及大麻类化合物。本发明的一个实施方案特别涉及具有荧光特性的大麻类化合物, 尤其是在紫外-可见波长范围内具有荧光特性的大麻类化合物。

背景技术

- 20 传统的大麻类 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC) 是从大麻 (Cannabis sativa) 中提取的主要活性成分。该种成分以及其它大麻成分的作用是通过与特异、高亲合性的受体结合而产生的。目前, 已经鉴定出两种不同的大麻受体: CB1 和 CB2。由于研发出诸如激动剂 WIN 55212-2 和 CP 55,940 等特异性结合配基, 目前已经可以对这些受体进行鉴别。
- 25 另外, 最近的科学发现已经证实, 内大麻系统广泛分布, 并且现在正进行深入研究。近十几年来, 已经应用放射化学方法来研究与内大麻素系统和拟大麻分子相关的复杂现象。尽管放射化学方法具有可实用性以及灵敏性, 但是采用诸如荧光技术等其它替代方法能够提供传统放射化学方法所不能提供的一些信息, 并且克服了传统方法的一些缺陷, 例如, 费用高, 后续处理, 以及潜在的健康危害等。与放射化学方法相比, 荧光方法在准确性、灵
- 30

敏性、有效性、安全性等方面都具有显著优势，其具有广泛范围的附加应用，且通常比放射化学方法费用低。现有技术中的荧光方法能够检测包括人类细胞等复杂的生物分子装备中的特定成分。特别是荧光剂的发射光谱对其环境敏感。因此，荧光方法对于可用于研究大分子及其配基之间的相互作用的5 空间、动态、以及暂时性的信息。

在可获得的荧光配基的帮助下，可成功将荧光技术用于研究大量生物大分子的行为，所述生物大分子包括多巴胺受体、组胺受体、毒蕈碱型受体、肾上腺素受体、胰高血糖素受体、鸦片受体、腺苷受体以及复合胺受体等。受体特异性荧光配基的应用相当广泛，例如可用于对配基介导的受体内的构象改变、配基-受体相互作用的快速动力学、以及受体上的配基结合位点的分布和同一受体上不同结合位点之间的距离等的分子研究。此外，荧光配基还成功用于下述一些研究：通过荧光掺杂物消失恢复技术研究一些受体在正常以及病理条件下的活动性；以及通过荧光显微技术在组织和细胞水平对受体进行定位等。而且，已经将受体特异性荧光配基应用于受体研究中，包括通过10 荧光滴定技术来确定受体解离常数(K_D)以及组织中的总受体成分(B_{max})。

总的说来，通过连接母体配基以及荧光部分来得到荧光配基，从而使得新形成的配基可通过荧光技术进行检测或测量。采用上述方法时，当与目标大分子相互反应时，通常会遇到母体配基的效力或者功效下降的问题。本发明人并不了解具有荧光特性的大麻类(cannabinoid)化合物。

20

发明概述

本发明一方面包括具有荧光特性的化合物。以式 I 和 II 所述的荧光化合物通常本身具有荧光活性，并不需要将所述大麻类化合物与荧光部分相连接。目前，本发明人相信只要所述分子通式描述的化合物在三环大麻结构内能够形成长链共轭体系（通常含有苯基 A 环和双键以及羰基基团）并且 Y 基团包括诸如氮和氧等富含电子的结构元素，则该化合物都会具有荧光特性。一些荧光大麻类不仅能够产生强荧光，而且还能作为大麻受体的高亲合力的调节子，因此，这些荧光大麻类可通过调节 CB1 和/或 CB2 大麻受体而可能用作治疗剂。

本发明的另一方面包括荧光性及非荧光性的具有拟大麻 (cannabimimetic) 活性的化合物, 使用这些化合物的药物制剂, 以及通过给予治疗有效量的这些化合物而产生生理作用的方法。

本发明的又一方面包括使用荧光化合物的方法。

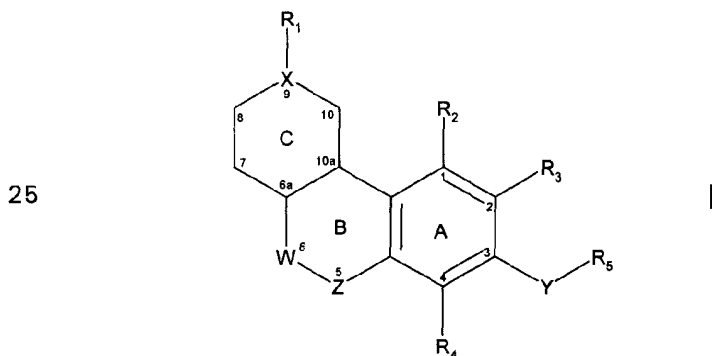
- 5 新的荧光大麻类化合物具有在例如紫外-可见波长范围的很强的荧光性。本发明一些化合物的发射波长在约 390 nm 至约 502 nm 的范围内。本发明一些化合物的摩尔消光常数在约 1.5×10^4 至约 2.34×10^4 (1/Mol \times cm/L) 的范围内。

- 令人惊讶地, 一方面, 本发明的含有本发明结构的 A、B、C 三环的大麻类化合物本身具有荧光性因而不需要与荧光部分相联就能够获得荧光特性。由于所发现的这些荧光类大麻化合物本身具有荧光性, 因此就避免了效力以及功效降低的问题。

- 在一些实施方案中, 本发明的荧光大麻类不仅能够产生强荧光, 而且能够作为大麻受体的高亲合力的调节子, 因此, 这些荧光大麻类可通过调节 CB1 和/或 CB2 大麻受体而可能用作治疗剂。

- 总的说来, 本发明的组合物可选择性地包含本文所公开的任何适宜成分, 或者由上述成分所组成, 或者基本上由上述成分所组成。本发明的组合物还可以添加、或者选择性添加或不添加、或者基本上不添加现有组合物技术中使用的或者对完成本发明的功能和/或目的并非完全必须的任意组分、物质、成分、佐剂、或者品种。

本发明的一个实施方案可以式 I 的化合物及其生理可接受盐来表示:



30

其中：

C 环包含一个双键。

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂。当 W 为 C=O 并且 C 环在 6a-10a 位具有双键
5 时，式 I 化合物优选具有荧光特性。当 R₁ 为=O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键时，确信式 I 化合物优选具有荧光特性。

X 包括 C, CH, N, S, O, SO 或 SO₂。

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C。

Z 包括 O、NH、 N-烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-
10 取代烷基，其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子，并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代。

当 X 是 S, O, SO 或 SO₂ 时，R₁ 不存在。

当 X 是 N 时，R₁ 包括 H, 烷基, 烷氧基-烷基, 烷基巯基, 烷基氨基, SO₃
15 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 或者在任意可能位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团取代的烷基。

当 X 是 C 或 CH 时，R₁ 包括任意选自 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂,
=O, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃,
20 COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, =CH₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷基巯基, 烷基氨基, 二-烷基氨基, 或者在任意可能位置被至少一个如后面所定义的基团取代的烷基。

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选
地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

25 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-NQ₁Q₂。

在一个优选变换中, X 是 C 或 CH, 并且 R₁ 包括任意选自 H, 卤素, =CH₂,
具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意
可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, CH₂OH, 卤素, C(卤素)₃, N₃,

NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NQ₁Q₂ 的基团所取代的烷基基团。

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, CQ₃, C(卤素)₃, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 5 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂。

T₁ 在任意可能的位置并且可包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团、四氢吡咯、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、杂环或者 NQ₁Q₂;

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 10 或者杂芳环所取代;

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

15 Q₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-NQ₁Q₂。

R₃ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

20 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R₄ 包括 H, OH, 卤素, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子 25 的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

30

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

D_1 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, N-烷基或者 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳
5 环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲
基- T_3 (adamantan-2-ylidenemethyl- T_3), 烷基氨基, 二-烷基氨基, 或者 NH
 T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷基氨基, 二-烷基氨基, NO₂, 烷基,
10 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

在一个优选变换中, R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

D_1 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 具有 5-6 个环原子的碳环基,
具有 5-6 个环原子的杂环基, 且 1,3-二杂原子中的每一个独立地选自 O, S,
15 N 和 NH,

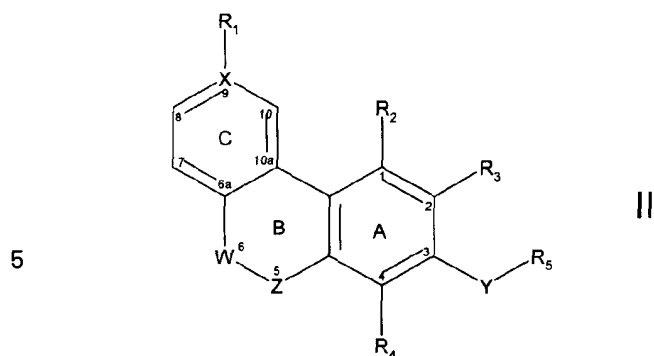
D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环萜烯, 1-金刚烷- T_3 ,
2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷基氨基,
二-烷基氨基, 或者 NH

T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者 $-CO-T_4$,

20 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

本发明的另一实施方案可以式 II 的化合物及其生理可接受盐来表示:



其中：

10 W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂。优选 W 为 C=O。当 W 为 C=O 时, 式 II 化合物优选具有荧光特性。当 R₁ 为=O 时, 确信式 I 化合物也优选具有荧光特性。

X 包括 C, CH 或 N。

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C。

15 Z 包括 O、NH、N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代。

20 R₁ 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 烷基, 或者在任意可能位置被至少一个如后面所定义的基团取代的烷基。

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

25 Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂。

在一个优选变换中, R₁ 包括任意选自 H, 卤素, OH, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团所取代的烷基基团。

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , $SO_2NQ_1Q_2$, $CONQ_1Q_2$, NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 。

- 5 T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

- 10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 。

- 15 R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

- 20 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者 C1 至 C4 烷基;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

- 25 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

- 30 D_1 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷基氨基或者 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷基氨基, 二-烷基氨基, 或者 NH,

T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者-CO- T_4 ,

5 T_3 包括具有 0 至 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C-(卤素) $_3$, OH, NH $_2$, NO $_2$, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

在一个优选变换中, R_5 包括- D_1 - D_2 - T_2 或者- D_2 - T_2 ,

10 D_1 包括烷氨基, 二-烷氨基, NH, 具有 4 至 6 个环原子的碳环基, 或者具有 4 至 6 个环原子的杂环基, 且 1,3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环萜烯, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷基氨基, 二-烷基氨基, 或者 NH

15 T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者-CO- T_4 ,

T_3 包括具有 0 至 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

本发明的另一个实施方案可以式 I 或式 II 的化合物来表示, 其中:

20 式 I 化合物的 C 环在 6a-10a 位具有双键。

W 为 C=O。

X 包括 C 或 N。

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C \equiv C。

Z 为 O。

25 在式 I 化合物中, R_1 包括 OH, CH $_2$ OH; 或者, 在式 II 化合物中, R_1 包括甲基, OH, CH $_2$ OH。

R_2 包括 H, OH, OCH $_3$, OPO $_3$ H $_2$, OSO $_3$ H, PO $_3$ H $_2$, SO $_3$ H, 卤素, C(卤素) $_3$, 醇基, NQ $_1$ Q $_2$, COOQ $_3$, OQ $_3$, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO $_3$
30 烷基, SO $_2$ NQ $_1$ Q $_2$ 或者 CONQ $_1$ Q $_2$ 。

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代;

5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NQ_1Q_2 。

10

R_3 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

15 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

20 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_5 包括- $D_1-D_2-T_2$ 或者- D_2-T_2 ,

25 D_1 任选地存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH。

30 T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者- $CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团，

T_4 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

5 在一个优选变换中, R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

D_1 任选地存在, 当其存在时, 其包括包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基, 且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N。

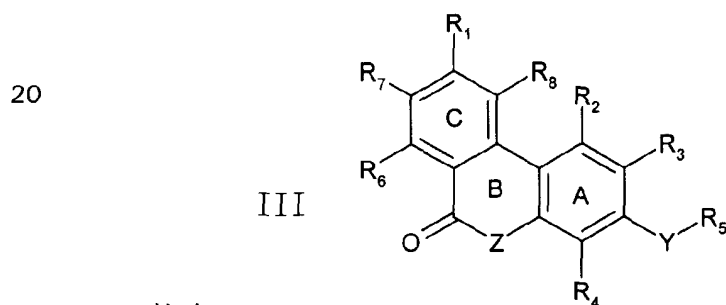
D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双
10 环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 。

T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团，

T_4 包括烷基, C-(卤素)₃, 氨烷基, 二-氨烷基, NH₂, 杂环基或者杂芳
15 基。

本发明的又一实施方案可以式 III 的化合物及其生理可接受盐来表示:



其中:

25 Y 包括 CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, 具有 4 至 6 个环原子的碳环基, 或者具有 4 至 6 个环原子并含有 1 至 2 个杂原子的杂环基。

Z 包括 O, S, NH, N-烷基, 其中烷基包括 1 至约 5 个碳原子。

R_1 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, =O, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃,
30 PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, =CH₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫

基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个如后面所定义的基团取代的烷基。

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , 烷基-羟基, NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环的取代基团所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q_3 包括 H, 烷基, 醇, 或者烷基- NQ_1Q_2 。

R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , 或 R_8 各自独立地为 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任性地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$, 并具有下述限制条件。

D_1 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基。

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团, $-CO-T_4$, 杂环, 杂双环结构, 杂三环结构, 杂多环结构或者杂芳环, 所述基团具有或不具有如后面所定义的取代基团。

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

对于结构式 III 的限制条件:

5 当 R_3, R_4, R_6, R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为甲基; 以及 R_2 为 OH 时, 则 Y- R_5 不能为 $C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$, $CH(CH_2CH_3)_2$ 或 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 。

当 R_3, R_4, R_6, R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为甲基; 以及 Y- R_5 为正戊基时, 则 R_2 不能为 $OCOCH_3$, $OCH(CH_3)COCH_3$, $OCH_2CH(OC_2H_5)_2$ 或 OCH_2CHO 。

10 当 R_3, R_4, R_6, R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为溴基; 以及 R_2 为 OH 时, 则 Y- R_5 不能为正戊基。

当 R_1 为 CH_3 ; R_2 为 OH; 以及 R_7 和 R_8 中一个为 OH 而另一个为 H 时, 则 Y- R_5 不能为正戊基。

15 当 R_3, R_4, R_6, R_7 和 R_8 各自为 H; 式 III 排除由下列情况所组合的化合物: 选择 R_1 为 OH; OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , 选择 Y- R_5 为 $(CH_2)_qCH_3$, $C(CH_3)_2(CH_2)_qCH_3$; $(CH_2)_q-C\equiv C$; $C\equiv C(CH_2)_q$; 被烷基取代的金刚烷基, 以及选择 Y 为任意五元环并且 R_5 选自 $(CH_2)_qCH_3$, 其中 q 为 3-6 的整数。

20 在一个优选变换中, R_1 包括任意选自卤素, C(卤素)₃, CH_2OH , 如后所述的取代基团, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自下述的取代基团所取代的烷基基团。

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, C(卤素)₃, NQ_1Q_2 , 烷基-羟基, $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或 $CONQ_1Q_2$ 。

25 T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子，或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇, 或者烷基-NQ₁Q₂。

5

R₃, R₄, R₆, R₇ 和 R₈ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂ 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分，并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子，或者

10

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或 -D₂-T₂,

D₁ 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基或杂环基,

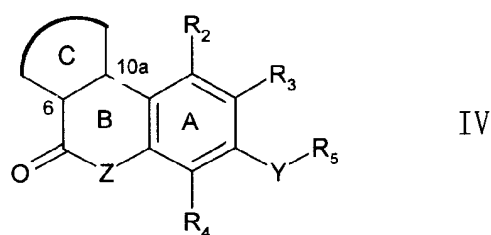
15 D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃,

T₂ 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者 -CO-T₄,

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

20 T₄ 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷氨基, 二-烷氨基, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

本发明的又一实施方案可以式 IV 的化合物及其生理可接受盐来表示:



5

其中：

式 IV 化合物的“C”环包括碳环，双环结构，三环结构，杂环结构，杂双环结构，或者杂芳环。

- 10 Y 包括 CH_2 , CHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 碳环, 芳环, 杂环或杂芳环,
Z 包括 O, S, NH 或 N-烷基。

- R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, 烷基-羟基, NQ_1Q_2 , COOQ_3 , OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 ,
15 NH- T_1 , SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 。

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环的取代基团所取代;

- 20 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。
 Q_3 包括 H, 烷基, 醇, 或者烷基- NQ_1Q_2 。

25

R_3 和 R_4 各自独立地包括 H, OH, 卤素, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选
30 地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$, 并具有下述限制条件。

D_1 任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 或杂环基。

- 5 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

- T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团, $-CO-T_4$, 杂环, 杂双环结构, 杂三环结构, 杂多环结构, 或者杂芳环, 所述基团具有或不具有如后面所定义的取代基团。
- 10

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基, 限制条件为当 C 环为 4-甲基环己烷并且在 6 和 10a 位之间具有双键时, 则 Y- R_5 不能为饱和烷基。

- 15 对结构式 IV 的限制条件如下:

当 C 环为吡啶或 N-甲基吡啶结构且其中的 N 位于 B 环羰基的对位; R_3 和 R_4 为 H; 则 Y- R_5 不能为具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

当 C 环为 4-甲基己烷, 且甲基位于 B 环的羰基对位; R_3 和 R_4 为 H; 则 Y- R_5 不能为 CH₂COOH 或具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

- 20 当 C 环为 N-甲基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R_3 和 R_4 为 H; R_2 为 OH; 则 Y- R_5 不能为 OH, N-C₅H₁₁, CH(CH₃)(CH₂)₄CH₃, (CH₂)₁₁CH₃, 或 CH(环己基)。

- 当 C 环为四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R_3 和 R_4 为 H; Y- R_5 为 1,2-二甲基己基; R_2 为 OH; 则 C 环的 N 不能被 H, CHC₆H₅, CH₃ 或 CH₂C≡CH 所取代。
- 25

当 C 环为 N-苄基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R_3 和 R_4 为 H; R_2 为 OH; 则 Y- R_5 不能为 CH(CH₃)CH₂COOCH₃, CH(CH₃)CH₂COOH, CH(CH₃)CH₂COCH₃, CH(CH₃)CH₂COOH CH₂CH₃ 或 CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH。

- 30 除非特别说明, “酰基”指的是通式-C(O)烷基。

除非特别说明，“酰氧基”指的是通式-O-酰基。

除非特别说明，“醇基”指的是通式烷基-OH，并包括一级、二级、以及三级醇。

除非特别说明，“烷基”或者“低级烷基”指的是具有 1 至约 16 个碳原子的直链、支链、或环状烷基基团，例如，甲基，乙基，丙基，丁基，己基，辛基，异丙基，异丁基，叔丁基，环丙基，环己基，环辛基，乙烯基以及烯丙基。烷基基团可以为饱和或不饱和。除非特殊限定，烷基基团可以是未被取代的、单取代的、或者可能，为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。除非特殊限定，环烷基包括单环、双环、三环、以及多环，例如冰片基，金刚烷基，以及相关萜等。

除非特别说明，“烷氧基”指的是通式-O-烷基。

除非特别说明，“烷巯基”指的是通式-S-烷基。

除非特别说明，“烷氨基”指的是通式-(NH)-烷基。

除非特别说明，“二-烷氨基”指的是通式-N(烷基)₂。除非特殊限定，“二-烷氨基”包括诸如哌啶以及吗啉等环胺化合物。

除非特别说明，芳环是具有约 5 至约 7 个环原子的不饱和环结构，并且环原子仅为碳。芳环结构可为未取代的、单取代的，或者，如果可能，为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，“芳基”指的是环原子仅为碳的芳环系统，例如，苯基，二苯基，或者萘基。芳基可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，“芳酰基”指的是通式-C(=O)-芳基。

除非特别说明，双环结构包括 2 个稠合环或者桥环，并且环原子仅为碳。双环结构可为饱和的或未饱和的。双环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。各单环可以相同或不同。双环结构的例子包括如，二甲基-双环[3, 1, 1]庚烷，双环[2, 2, 1]庚二烯，脱氢萘，以及双环辛烷等。

除非特别说明，碳环是非芳香环结构的具有 3 至约 8 个环原子的饱和或不饱和环，并且环原子仅为碳。例如，环己二烯或者环己烷。碳环可为未取

代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，“荧光性”指的是分子发生电磁辐射，或者具有发生电磁辐射的特性，该种电磁辐射仅在分子吸收来自其它辐射源的辐射而被激发时才能发生。

除非特别说明，“卤素”指的是选自氟，氯，溴，碘的原子。

除非特别说明，杂芳环为含有碳原子以及一个或多个选自氧，氮，和/或硫的杂原子作为环原子的具有 5-约 8 个环原子的不饱和环结构，例如，吡啶，呋喃，喹啉，及其衍生物。杂芳环可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，杂双环结构包括 2 个稠合环或者桥环，并且环原子包括碳原子以及一个或多个选自氧，氮，和/或硫的杂原子。杂双环结构可为饱和的或未饱和的。杂双环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。各单环可以相同或不同。杂双环结构的例子包括茛菪烷，奎宁环，以及四氢-苯并呋喃。

除非特别说明，杂环结构为含有碳原子以及一个或多个选自氧，氮，和/或硫的杂原子作为环原子的具有 3 至约 8 个环原子的饱和或不饱和环结构，例如，哌啶，吗啉，哌嗪，吡咯烷，硫代吗啉，四氢吡啶，及其衍生物。杂环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，杂三环结构包括 3 个稠合环、桥环、或者既有稠合环又有桥环，并且环原子包括碳原子以及一个或多个选自氧，氮，和/或硫的杂原子。杂三环可以是饱和的或未饱和的。杂三环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。各单环可以相同或不同。杂三环的例子包括 2,4,10-三氧杂金刚烷，十四氢-邻二氮杂菲。

除非特别说明，杂多环结构包括多于 3 个稠合环、桥环、或稠合环和桥环，并且环原子包括碳原子以及一个或多个选自氧，氮，和/或硫的杂原子。杂多环结构可为饱和的或未饱和的。杂多环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。各单环可以相同或不同。杂多环的例子包括杂氮杂金刚，5-降冰片烯--2,3-二羧酰亚胺。

除非特别说明，术语“苯酰基”指的是通式-苯基-酰基。

除非特别说明，多环结构包括多于 3 个稠合环、桥环、或稠合环和桥环，并且环原子为碳。多环结构可为饱和或不饱和环结构。多环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。单个的环可以相同或不同。多环结构的例子包括金刚，双环辛烷，降莖烷，以及双环壬烷。

除非特别说明，螺环指的是仅有一个原子为两个环的共同原子的环结构。螺环可包括含有约 3 至约 8 个环原子的饱和碳环、含有约 3 至约 8 个环原子并且其中至多 3 个环原子可为 N, S, 或 O 的杂环，或者上述两种环的组合。

除非特别说明，三环结构包括 3 个环，其可以是稠合环、桥环、或稠合环和桥环，并且环原子为碳原子。三环结构可为饱和或不饱和环结构。三环结构可为未取代、单取代，或者，如果可能，为多取代，并且取代基可在任意可能的位置。可为取代或未取代。各环可以相同或不同。三环的例子包括芴和蒽。

除非特殊限定，术语“取代”表示在任意可能位置被下述取代基团所取代。本发明上述结构所用的取代基团为不会显著减少本发明化合物的生物活性的基团。除非特殊限定，取代基团或者不会显著减少本发明化合物的生物活性的基团包括，例如，H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, C(X₃)₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, NHCO 烷基, CHO, C(卤素)₃, COOX₃, SO₃H, PO₃H₂, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 磺胺, 或者硫烷氧基, 其中 X₁ 和 X₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者 X₁ 和 X₂ 共同形成具有约 4-约 7 个环原子且任选一个杂原子选自 O, N 或 S 的杂环的一部分, 或者 X₁ 和 X₂ 共同形成具有约 5 至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分, 并且 X₃ 包括 H, 烷基, 低级烷羟基, 或者烷基-NX₁X₂。除非特殊限定, 取代基团可在任意可能位置。

本发明的一些大麻类化合物对于 CB1 和/或 CB2 大麻受体具有高亲和力。因此, 本发明另一方面是使用至少一种本发明化合物与大麻受体相互作用。

另外, 本发明的一些化合物令人吃惊的显示出对大麻受体中的一种具有高选择性。本发明的这些选择性化合物能够与一种大麻受体, 例如 CB2 大麻

受体相互作用，而在同样水平，却对另一种大麻受体没有影响。因此，本发明的又一方面在于使用至少一种本发明的化合物与一种大麻受体优先进行相互作用。

5 本发明的一些化合物具有荧光特性。因此，本发明的再一方面在于使用大麻类化合物的荧光特性。在一个变换中，能采用荧光特性来定性或定量检测大麻类化合物和/或与大麻受体结合的复合物。

10 本发明的一些具有荧光特性的大麻类化合物对于 CB1 和/或 CB2 大麻受体具有高亲合力和/或选择性。因此，本发明的又一方面公开了一种将本发明的荧光大麻类化合物用作荧光性生物传感器的方法。在一些实施方案中，本发明的方法能够通过多种荧光技术来感觉和报告大麻受体以及与大麻受体相关的分子的生物行为。在本发明方法中使用的荧光技术包括，例如，荧光显微镜，荧光偏振分光镜，荧光能量共振转移分析，流氏细胞计数，荧光漂白，免疫荧光，以及竞争性荧光结合检测等。应该理解，本发明方法包括在任何需要荧光特性的技术中使用本发明的化合物。因此，本发明的荧光大麻类能够与
15 在与大麻受体相关的广泛的生物药学领域用作荧光分子探针，荧光显像剂，荧光控制标准以及细胞标记物等。此外，荧光大麻类还可在临床上用作荧光诊断试剂，来确定治疗用药物的水平以及体液中滥用的药物的存在。荧光大麻类还可用作诊断试剂来检测具有高浓度的 CB2 受体的白细胞。

20 本发明的一些大麻类化合物能够用作大麻类受体的高亲合力的调节子。因此，本发明的大麻类化合物可通过调节 CB1 和/或 CB2 大麻受体而用作有效的治疗制剂。

25 本文所描述的一些新的大麻类化合物能用作大麻类受体激动剂。本发明的大麻类激动剂能够与 CB1 和/或 CB2 大麻受体结合位点相互作用，从而启动该受体的生理或药理反应。因此，本发明的又一方面在于，使用至少一种本发明的化合物来启动对大麻受体的激动作用。

本文所描述的一些新的大麻类化合物能用作大麻类受体拮抗剂。本发明的大麻类拮抗剂能够与 CB1 和/或 CB2 大麻受体结合位点相互作用而并不启动该受体的生理或药理反应并阻断其它配基与受体的结合。因此，大麻拮抗剂能够对抗大麻受体激动剂启动的与大麻受体结合位点的相互作用。因此，本

发明的又一方面在于，使用至少一种本发明的化合物来对抗对大麻受体激动作用的产生。

当以治疗有效量施用至个体和/或动物而提供一种生理反应时，本文所述的本发明的大麻类化合物及其生理可接受盐具有药理特性。因此，本发明的又一方面在于，对个体或动物施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其生理可接受盐，从而产生一种生理反应。

通过下述详细描述以及示例性的实施方案将对本发明的特征、性质、特性、以及元素间的相互关系和步骤具有更好的了解。

10 优选实施方案的描述

已知在研究中（例如，在结合实验中）可采用放射标记的大麻类化合物，但是放射标记的化合物存在获得、使用以及处置的问题。本发明的荧光大麻类化合物可通过与放射标记化合物类似的方式而用于研究。但是，诸如荧光共振能量转移(FRET)等荧光技术能代替放射计数的方法用于获得研究结果。自然，本方法的化合物在获取以及处置上都比放射活性的化合物具有更大优势。此外，荧光技术是非常特异、敏感的，从而使本发明化合物在特异性以及敏感性上都比放射技术具有更大提高。

荧光配基通常可用于探测以及感知受体机制，包括受体的组织化学位置，其在细胞表面的可视性，通过荧光漂白恢复技术对受体移动性的定量，以及通过荧光能量转移实验来对受体环境（例如，膜的液体双层）或者分离受体分子的结合位点的拓扑图等进行分析。

根据目前公开的在其它非大麻类生物体系中使用荧光配基的文献可以推断出，本发明的荧光大麻类能够用作生物传感器，分子探针，细胞标记物以及成像剂等。例如，Ariano M. A. et al 描述了通过施用荧光配基作为成像剂来对多巴胺受体的可视性进行研究 (Multiple fluorescent ligands for dopamine receptors. II. Visualization in neural tissues. Brain Res. 1991 May 3;547(2):208-22), Melamed E. 报告了通过心得安的荧光类似物来研究大鼠小脑中 β -肾上腺素受体的可视性 (Direct localisation of beta-adrenoceptor sites in rat cerebellum by a new fluorescent analogue of propranolol, Nature. 1976 Jun 3;261(5559):420-2),

Miksicek RJ et al 描述了通过荧光配基来对雌激素受体进行成像 (In situ localization of the estrogen receptor in living cells with the fluorescent phytoestrogen coumestrol. J Histochem Cytochem. 1993 Jun;41(6):801-10)。此外, 还可举出 McCabe RT 对于将荧光化合物用作分子

5 探针以及生物传感器的研究等 (Characterization of benzodiazepine receptors with fluorescent ligands, FASEB J. 1990 Aug;4(11):2934-40); Vallotton P, (Mapping The Antagonist Binding Site of The Serotonin Type 3 Receptor by Fluorescence Resonance Energy Transfer, Biochemistry, 2001 Oct 16;40(41):12237-42); Jones G, (Azole-linked

10 coumarin dyes as fluorescence probes of domain-forming polymers, J Photochem Photobiol B. 2001 Dec 1;65(1):5-12); Vallotton P et al (In Vitro and In Vivo Ligand Binding to the 5HT(3) Serotonin Receptor Characterised by Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy, Chembiochem Europ J Chem Biol. 2001 Mar 2;2(3):205-11), Epanand RF,

15 (Fluorescent probes of membrane surface properties, Biochim Biophys Acta, 1996 Oct 23;1284(2):191-5); Balice-Gordon RJ (In vivo observations of pre- and postsynaptic changes during the transition from multiple to single innervation at developing neuromuscular junctions, J Neurosci. 1993 Feb;13(2):834-55) Yamamoto T

20 (Spectroscopic monitoring of local conformational changes during the intramolecular domain-domain interaction of the ryanodine receptor, Biochemistry. 2002 Feb 5;41(5):1492-501); Janssen MJ et al (A fluorescent receptor assay for benzodiazepines using coumarin-labeled desethylflumazenil as ligand, Anal Chem. 2001 Jul

25 1;73(13):3168-73), Guatimosim C et al (Use of fluorescent probes to follow membrane traffic in nerve terminals. Braz J Med Biol Res. 1998 Nov;31(11):1491-500), and Hazum E (Cluster formation of opiate (enkephalin) receptors in neuroblastoma cells: differences between agonists and antagonists and possible relationships to biological

30 functions, Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 May;77(5):3038-41)。

还有一些荧光化合物被用作诊断试剂。例如, Cortvrindt RG et al 描述了一种利用非大麻类荧光化合物来检测人卵巢皮层穿刺样品中囊泡的密度和阶段的方法 (Fluorescent probes allow rapid and precise recording of follicle density and staging in human ovarian cortical biopsy samples, Fertil Steril. 2001 Mar;75(3):588-93), Collins AK et al 建议可采用一种香豆素荧光产物作为放射治疗的放射测定器 (Coumarin chemical dosimeter for radiation therapy, Med Phys. 1994 Nov;21(11):1741-7), Nairn RC et al 描述了使用荧光探针来检测细胞免疫性的方法 (Fluorescent probes for rapid tests of cellular immunoreactivity, Pathology. 1984 Jan;16(1):1-3)。

本发明的荧光大麻类还可用作对含有大麻受体的细胞进行标记和测量的诊断工具。在人白细胞中, 发现在 B 细胞、自然杀伤细胞以及巨噬细胞中具有特别高浓度的 CB2 受体。白细胞在人体是负责免疫监控以及免疫防御特异性的细胞。已经证实在不同的病理情况下对人类白细胞主要类型进行定量具有巨大的诊断以及预防价值。例如, 有报告说, 对外周血中自然杀伤细胞的计数可用作巨细胞淋巴瘤的预后指数 (Baumann MA et al, Correlation of circulating natural killer cell count with prognosis in large cell lymphoma, Cancer. 1986 Jun 15;57(12):2309-12)。通常, 对淋巴细胞进行定量需要使用免疫-荧光抗体作为淋巴标记物。因此, 本发明的另一用途为: 可向白细胞中加入至少一种本发明化合物从而与其中的 CB2 受体结合。可使用荧光检测技术来定性和/或定量检测本发明化合物的存在, 并据此标记大麻类受体, 并提供受体和白细胞的定量信息。

本发明的荧光大麻类还可用作成像剂。向组织样品中加入至少一种本发明的化合物能够使本发明化合物与其中的受体结合。随后激发结合的化合物/组织样品, 从而能够进行发射光的成像分析。

本文所用术语化合物的“治疗有效量”指的是, 当施用至个体或动物时, 可在个体或动物中得到足够高水平的化合物并产生生理反应。当将本文所述的本发明的化合物及其生理可接受盐以治疗有效量进行施用, 其能产生药理学特性, 并能提供下述生理反应: 用于治疗中枢和外周疼痛, 神经病, 包括多发性硬化、帕金森氏病、Huntington's 舞蹈病、阿尔兹海默病等

神经退行性疾病；用于治疗诸如精神分裂症以及抑郁症等精神疾病；用于预防或减轻内毒素性休克以及低血压性休克；用于调节食欲；用于调节免疫系统；用于降低生殖力；用于预防或减轻与运动功能相关的疾病，例如 Tourette's 综合征；用于预防或减轻炎症；用于提供神经保护；用于抑制记忆力；用于产生外周血管扩张；用于治疗癫痫症、青光眼、与癌症化疗有关的呕吐、以及与大麻系统相关的其它疾病。

当将本文所述的本发明的化合物及其生理可接受盐以治疗有效量进行施用时，其能产生药理学反应，从而用于治疗与 Aids 消耗性综合征相关的呕吐或者用于增加 AIDS 消耗性综合征患者的食欲。

10 典型地，本发明化合物的“治疗有效剂量”在约 5mg/天至约 1,000 mg/天。

本文所述“个体”指的是人。“动物”指的是，例如，诸如狗、猫、马等牲畜类动物，以及诸如母牛、猪等豢养类动物。

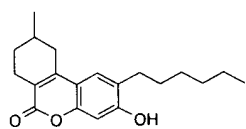
本发明化合物可通过多种方法进行施用，例如，通过口服、直肠、或者通过肠胃外给药途径（例如，肌肉、静脉、皮下、鼻腔、或者局部给药）。所施用化合物的剂型通过给药途径来确定。所述剂型包括，但不限于胶囊以及片剂剂型（用于口服以及直肠给药），液体剂型（用于口服、静脉、肌肉、皮下、眼内、鼻内、以及基于吸入及透皮的给药方式）以及缓释粒子（用于直肠、肌内或者静脉给药）等。所述剂型还可包括生理可接受赋形剂以及任
15 选包括佐剂、调味剂、着色剂、以及防腐剂等。适宜的生理可接受赋形剂包括，例如，生理盐水，无菌水，Ringer's 溶液以及等渗氯化钠溶液等。所用的剂量以及活性成分根据多种因素进行调节，例如，特定制剂的生物活性，待治疗个体的年龄、体重、性别、以及健康情况等。

25 下述实施例仅用于更完整地理解本发明。除非特别指明，这些实施例并非为了对本发明的保护范围作出限制。

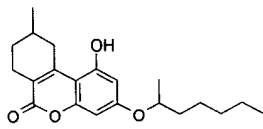
实施例

表 1 列出了本发明的一些合成的大麻类（化合物 1-49）。化合物 1-27，38 和 45-46 为荧光大麻类。

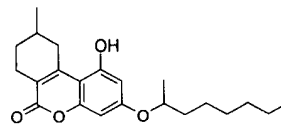
表 1



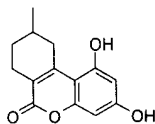
1



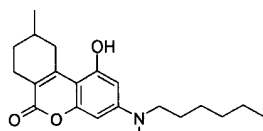
2



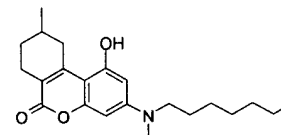
3



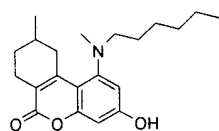
4



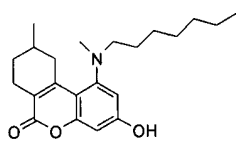
5



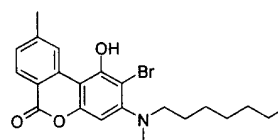
6



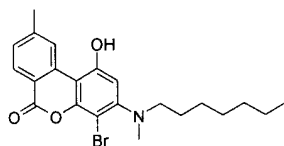
7



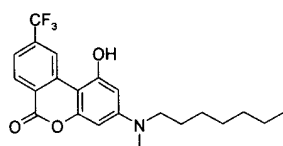
8



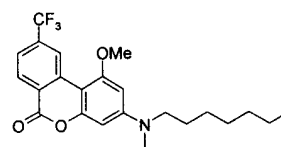
9



10

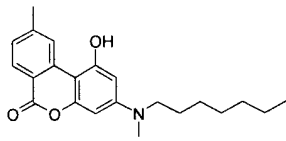


11

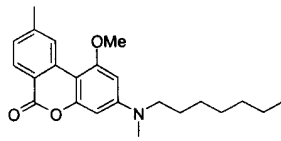


12

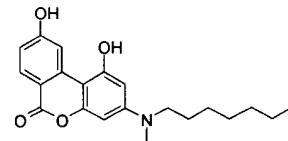
表 1 (续)



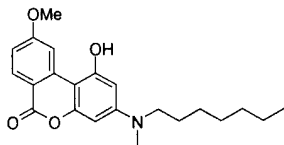
13



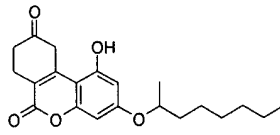
14



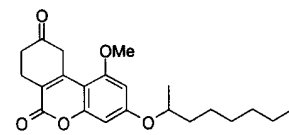
15



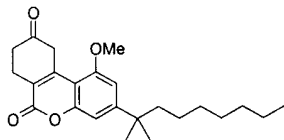
16



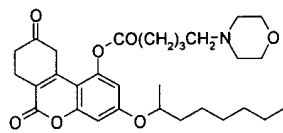
17



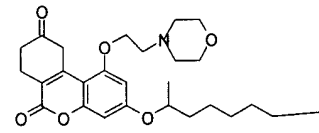
18



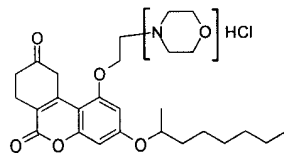
19



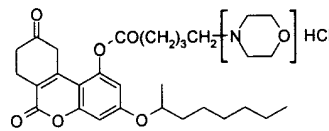
20



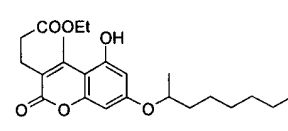
21



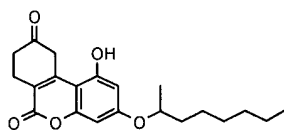
22



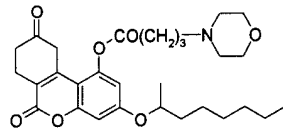
23



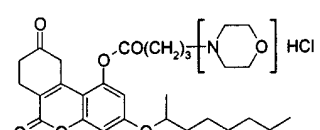
24



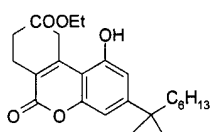
25



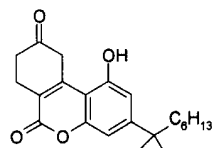
26



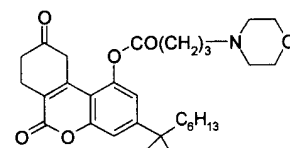
27



28



29



30

表 1 (续)

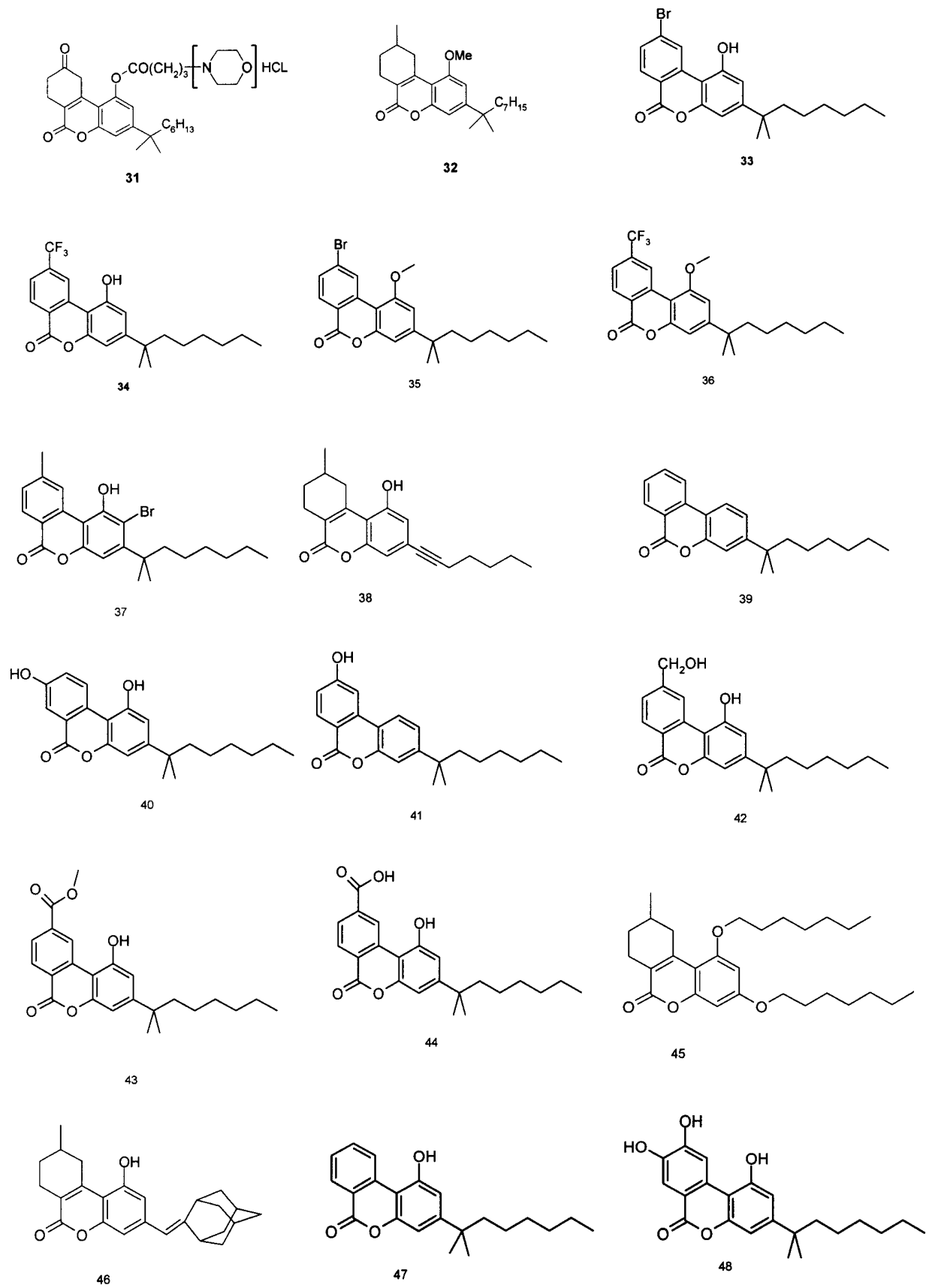
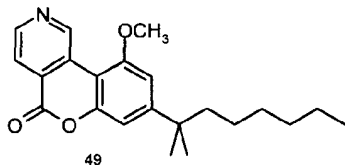


表 1 (续)



利用下述荧光检测步骤对本发明一些化合物的荧光特性进行检测。所有样品采用同样方法进行处理，并用 JT BAKER PHOTREX Grade MeOH 进行稀释。用无菌水清洗并漂净试管和烧瓶，然后用 MeOH 漂洗两次。检测前将样品冷冻。使用 NSG 精确石英试管(NSG Precision Quartz Cuvettes)用于吸收以及光谱扫描。样品用甲醇稀释至终体积 5mL。制成 100x 甲醇稀释样品。利用 Beckman DU-40 分光光度计扫描吸收光谱。以吸收光谱作为指导，利用 ISA Fluoromax-2 Fluorometer 进行激发和发射扫描。

向含有约 1mg 受试化合物的样品小瓶中加入 500 μ L 的 MeOH，并用移液管吸出混匀。然后将各等份的 500 μ L 样品分别置于 5 mL 的容量瓶中，用 MeOH 加至体积，使用 5 mL 作为储藏液。用 50 mL 的容量瓶进行系列稀释，直至达到 100x 的浓度。每一样品都重复稀释步骤。稀释后，取 2.5 mL 样品置于 3 mL 的石英试管中，将试管放入 ISA Fluoromax-2 Fluorometer 中。用 Beckman DU-40 分光光度计进行吸收扫描。进行激发和发射扫描，收集光谱数据。

本发明一些荧光大麻类化合物在紫外和可见波长范围表现出强荧光。本发明化合物的一些代表性荧光数据如表 2 所示。

化合物	吸收峰 (nm)	摩尔消光系数 1/((Mol x cm)/L)	荧光激发峰 (nm)	荧光发射峰 (nm)	Stokes 频移 (nm)
32	327	1.50E`+04	330	390	60
2	320	1.39E+04	326	423	97
5	364	1.86E+04	368	460	92
6	364	1.80E+04	367	460	93
14	405	1.14E+04	405	465	60
13	316	2.27E+04	319	519	200
16	317	2.18E+04	321	498	177
15	318	2.34E+04	320	502	182

还检测了本发明一些化合物对 CB2 受体结合的亲和性以及对 CB1 受体的亲和性(以确定对 CB2 受体的选择性)。本文所述“结合亲和力”以 K_i 值所表示, 该值为与占有 50%受体总数目(B_{max})的类似物浓度相关的抑制常数。 K_i 值越低, 结合亲和力越高。如本文所述的“结合选择性”是指, 如果与一种受体相比, 类似物对另一种受体具有较高的结合亲和力, 例如, 大麻类似物对 CB1 的 K_i 值为 0.1 nM, 而对 CB2 的 K_i 值为 10 nM, 则该化合物对 CB1 受体的选择性要高 100 倍。对于 CB1 受体结合研究, 利用大鼠前脑的膜来制备膜, 其是按照 P.R. Dodd et al, A Rapid Method for Preparing Synaptosomes: Comparison with Alternative Procedures, Brain Res., 107 - 118 (1981) 的方法进行制备的。新的类似物与 CB1 大麻类受体的结合是按照 W.A. Devane et al, Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in a Rat Brain, Mol. Pharmacol., 34, 605 - 613 (1988) 以及 A. Charalambous et al, 5'-azido Δ^8 -THC: A Novel Photoaffinity Label for the Cannabinoid Receptor, J. Med. Chem., 35, 3076 - 3079 (1992) 的方法进行制备的, 但是有下述改动。上述文献引入本文作为参考。

膜预先于 -80°C 冷冻，然后在冰上解冻。向搅拌的悬液中加入三倍体积的 pH 7.4 的 TME (25 mM Tris-HCl 缓冲液, 5 mM MgCl_2 和 1 mM EDTA)。将悬液在 4°C 孵育 30 min。孵育结束后，将膜匀浆并用 TME 洗涤三次。

然后将处理后的膜用于下述的结合实验中。取大约 30 μg 的膜将其在硅烷化的 96 孔微量滴定板中进行孵育，其中含有 0.1% 的不含脂肪酸的小牛血清白蛋白(BSA)，0.8 nM [^3H] CP-55,940，以及不同浓度的受试物质，终体积为 200 μL 。在 30°C 孵育 1 小时，然后立即用 Packard Filtermate 196 harvester 和 Whatman GF/C 过滤盘进行过滤，以含有 0.5% BSA 的洗涤缓冲液 (TME) 进行洗涤。通过将 MicroScint 2 闪烁试剂直接加入至干燥过滤盘，并利用 Packard Instruments Top-Count 来对过滤盘进行计数，从而检测放射性活性。利用 100 nM CP-55,940 来评测非特异性结合。收集三次独立实验的双份平行数据，在对 [^3H] CP-55,940 的 100% 和 0% 特异性结合之间进行标准化，所述标准化是通过使用缓冲液和 100 nM CP-55,940 来测试的。利用 4-参数非线性数学方程进行分析，得到 IC_{50} 值。使用至少二次独立试验的双份平行数据来计算 IC_{50} 值，并利用 Cheng et al, Relationship Between the Inhibition Constant (K_i) and the concentration of Inhibitor which causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3099-3102, (1973) 的理论将其转化为 K_i 值，上述文献引入本文作为参考。

在 CB2 受体结合研究中，按照 P.R. Dodd et al, A Rapid Method for Preparing Synaptosomes: Comparison with Alternative Procedures, *Brain Res.*, 226, 107 - 118 (1981) 的方法从冷冻的小鼠脾脏中制备膜，该篇文献引入本文作为参考。全程使用硅烷化的离心管以使由于吸收造成的受体损失降到最低。采用与 CB1 结合实验相同的方法来进行 CB2 结合实验。结合亲和力 (K_i) 也以纳摩尔 (nM) 来表示。

表 1 所示的本发明的一些化合物对 CB1 和 CB2 受体具有高亲和力，CB1 K_i 值低至 6.0 nM，CB2 K_i 值低至 0.6 nM。本发明的一些化合物显示出 CB2/CB1 选择性，对 CB2 受体的选择性为 760。

表 3 显示了本发明一些化合物的 CB1 和 CB2 K_i 值。

化合物	CB1 (nM)	CB2 (nM)
1	8610	5630
2	150	25
3	30	6
4	4185	1233
5	2003	1661
6	122	128
7	160	288
8	2577	824
9	50	3
10	9	0.7
11	6680	1685
12	6365	1479
13	140	16
14	1264	90
15	990	23
16	1305	148
17	304	0.4
18	8434	355
19	40	1
20	6	0.6
47	4787	6.6
48	1946	100.6
49	3758	35.4

化合物的制备

总方法 下述反应中所用的所有试剂及溶剂都购自 Sigma-Aldrich Fine Chemicals(Milwaukee, Wisconsin) 和 / 或 Lancaster Synthesis Inc. (Windham, New Hampshire) , 除非特别指明, 所有试剂及溶剂都为可获

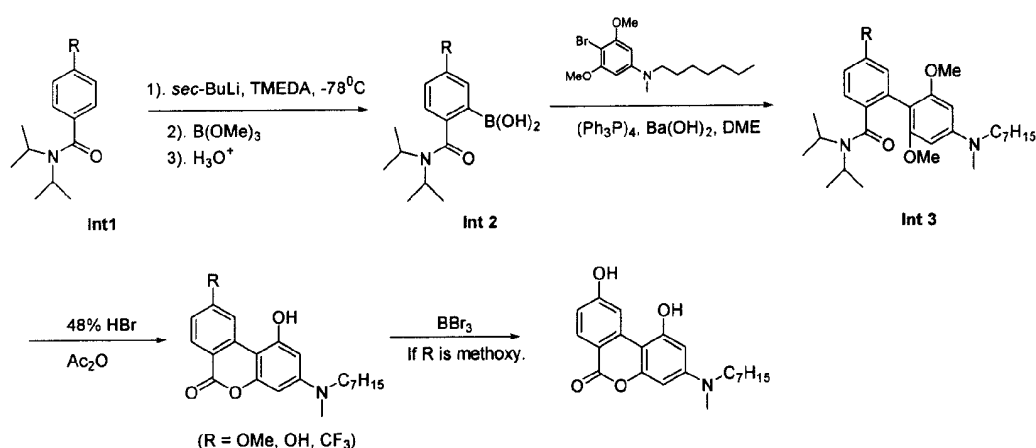
得的最高等级。除非特别说明，所有反应都在非常干燥的环境中进行。工作有机相通过 Na_2SO_4 进行干燥，然后减压移出溶剂。通过使用由 Selecto Scientific (Suwanee, Georgia) 购得的活性硅胶 (230 - 400 目) 进行柱层析。通过在预涂硅胶的 TLC 盘 (Whatman Ltd, Maidstone, Kent, England) 上进行
5 TLC 解析发现，所有化合物都类似，利用磷钼酸染色并在 254nm 下用紫外灯照射，可看到层析图。利用 Bruker DMX-500 MHz 分光计上的 ^1H NMR 光谱以及由 Hewlett Packard HP 6890 GC-MS 仪器得到的质谱来确定结构。

通常利用三种类型的反应来制备本发明的化合物：von Pechmann 缩合反应，唑啉推动的芳香碳-碳偶联反应，以及 Suzuki 偶联反应。制备过程参考
10 了下述文献，这些文献引入本文作为参考。

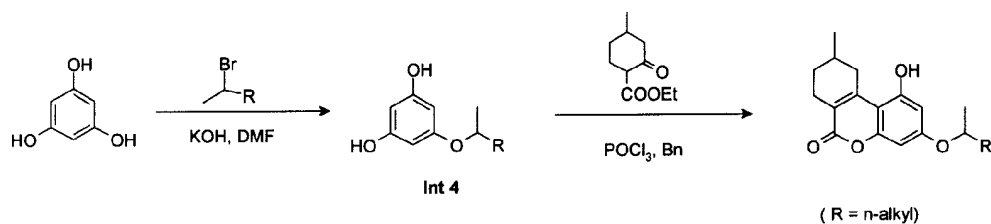
Alo, B. I.; Kandil, A.; Patil, P. A.; Sharp, M. J.; Siddiqui, M. A.; and Snieckus, V. Sequential Directed Ortho Metalation-Boronic Acid Cross-Coupling Reactions. A general Regiospecific Route to Oxygenated Dibenzo[b,d]pyran-6-ones Related to Ellagic Acid, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3763-3768. Beak, P.; and Brown, R A., The Tertiary Amide as an Effective Director of Ortho Lithiation, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 34-36. Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their
15 Esters with Haloarenes, *Synlett* 1992, 207-210. Morris, S.; Mechoulam, R.; and Irene, Y., Halogenation of phenols and Phenyl ethers with Potassium Halides in the Presence of 18-Crown-6 on Oxidation with m-Chloroperbenzoic Acid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1987, 1423-1427. Rhee, M. H.; Vogel, Z.; Barg, J.; Bayewitch, M.;
20 Levy, R.; Hanus, L.; Breuer, A.; and Mechoulam, R., Cannabinol Derivatives: Binding to Cannabinoid Receptors and Inhibition of Adenylcyclase, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 3228-3233. Fahrenholtz, K. E., Lurie, M. and Kierstead, AR. W., The Total Synthesis of $d\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Four of Its Isomers, *J. Amer. Chem. Soc.*
30 1967, 89:23, 5934-5941. Love, R. Bender, P. E., Dowalo, F., Macko,

- E., and Fowler, P., Cannabinoids. Structure-Activity Studies Related to 1,2-Dimethylheptyl Derivatives, *J. Med. Chem* 1973, 16, 1200-1206. Meyers, A., Reuman, M. The Synthetic Utility of Oxazolines in Aromatic Substituion, *Tetrahedron* 1985, 41, 837-860.
- 5 Novak, J., Salemink, A., Cannabis. Part 27.¹ Synthesis of 8-, 10-, and 11-Oxygenated Cannabinols, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1983, 2867-2871. Hattori, T., Suzuki, T., and Miyano, S., A Practical and Efficient Method for the Construction of the Biphenyl Framework: Nucleophilic Aromatic Substitution on 2-Methoxybenzoates with Aryl
- 10 Grignard Reagents, *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.* 1991, 1375-1376.

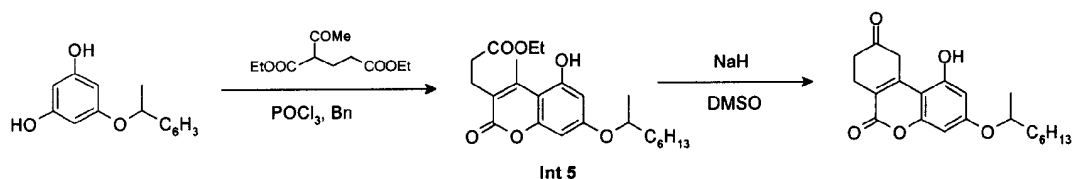
反应路线 1



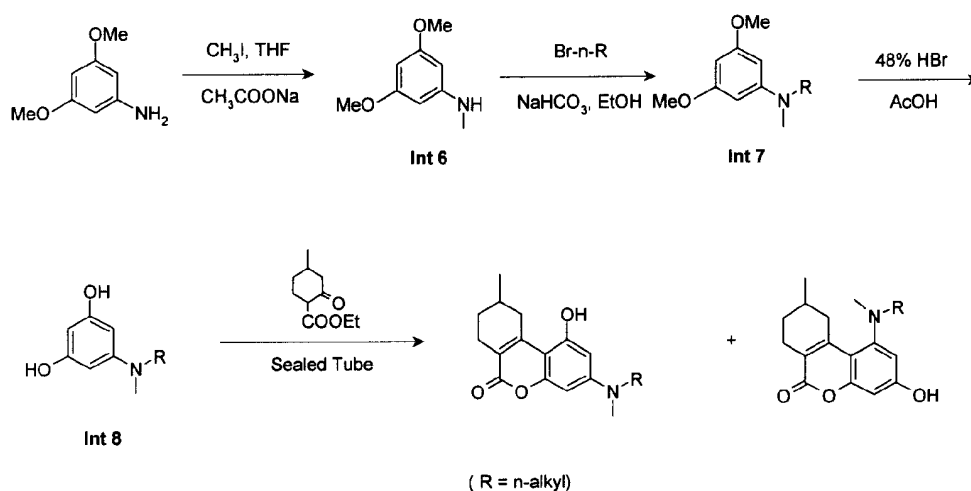
反应路线 2



反应路线 3



反应路线 4



按照反应路线 1 合成本发明化合物的一般步骤

2-(*N,N*-二异丙基酰胺基)-5-烷基/烷氧基/三氟甲基-苯硼酸(Int 2)。

在氩气环境下将无水四氢呋喃(250 ml)和 TMEDA (9.05 ml, 60 mmol)冷却至-78°C, 在搅拌下, 利用注射器加入 46.2 ml (60 mmol) 1.3 M 的叔丁基锂溶液。所得黄色溶液在该温度下搅拌 5 分钟, 然后逐滴加入溶于 50ml 无水 THF 的 5-取代-*N,N*-二异丙基苯甲酰胺 Int 1 (50 mmol)溶液。将反应混合液在-78°C 搅拌 1 小时, 然后逐滴加入 16.4 ml (150 mmol)硼酸三甲酯。反应混合物在室温下保温过夜。通过加入 12%的含水盐酸(约 50 ml)将混合物的 pH 调整至 6.5, 然后通过真空蒸发进行浓缩。残留物用二氯甲烷萃取。有机萃取物混合液用 Na₂SO₄ 干燥。移去溶剂得到黄色或白色固形产物。所得固形产物用热的二乙醚重结晶(收率通常约为 95%)。

N,N-二异丙基-5-甲基/甲氧基/三氟甲基-1' 6' -二甲氧基-4' -(-(*N*-甲基, *N*-庚基)-2-联苯酰胺 (Int 3)。混合上述硼酸 (8 mmol), 四 (三苯基磷) 钼 (0.5 mmol), 以及八水氢氧化钡 (10 mmol) 和二甲氧基乙烷 (20 ml); 加入 4ml 水, 在氩气氛围、室温条件下搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 在搅拌下加入溶于 10ml 二甲氧基乙烷的 4 mmol (4-溴-3,5-二甲氧基-苯基)-庚基-甲基-胺*, 所得反应混合物在氩气氛围下回流 24 小时。冷却至室温后, 用硅藻土过滤出晶体, 滤液通过真空蒸发进行浓缩。残留物通过硅胶色谱 (石油醚中 25% 的乙酸乙酯) 分离, 得到收率为 50% 的产物。

*注: (4-溴-3,5-二甲氧基-苯基)-庚基-甲基-胺是通过 Int 7 (800 mg, 3 mmol) 的溴化而制备得: 向 Int7、单水合氯化四乙胺 (TEACl, 20 mg)、含 60 微升无水甲醇的 15ml 无水二氯甲烷的混合溶液中, 在 0°C 下逐滴加入 0.16ml 的溴。在氩气氛围下搅拌 1 小时后, 加入 10% 的碳酸氢钠水溶液 50ml 终止反应。分离有机层, 迅速用水、盐水洗涤, 在氩气保护下用 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 移去溶剂, 得到 0.97g 的标题化合物, 该化合物无需纯化可直接用于反应中。

3-(*N*-甲基, *N*-庚基)-1-羟基-9-甲基/甲氧基/羟基/三氟甲基-6*H*-二苯并-[*b, d*]-吡喃-6-酮 (13, 18, 19)。在 0°C 下向溶于 10ml 乙酸酐的 2 mmol 的 Int 3 中逐滴加入 48% 的氢溴酸 10ml, 将反应混合物加热至 90°C 同时搅拌 24 小时。为得到 5-羟基化产物, 需将反应再进行 8 小时并在 24 小时后加入 10ml 的 48% 氢溴酸。然后将反应混合物冷却至室温并用 20% NaOH 水溶液调解 pH 至 8.5。然后将混合物用乙醚萃取。分离醚层溶液并用水、盐水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。过滤、移去溶剂, 得到黄色固态粗产物。将粗产物进行硅胶色谱 (40% 二氯甲烷-石油醚) 分离, 得到总收率约 60% 的目标产物。

25 按照反应路线 2 合成本发明化合物的一般步骤

5-(1-甲基烷氧基)间苯二酚 (Int 4)。向溶于 40ml 无水 DMF 的间苯三酚 (100 mmol) 和氢氧化钾 (34 mmol) 溶液中加入 2-溴化-正烷烃 (105 mmol)。加热至 100°C 同时搅拌 16 小时后, 将反应混合物冷却至室温并用 25ml 的乙酸进行处理。然后过滤反应混合物, 过滤液用乙醚萃取接下来加入 200ml 的水, 分离醚溶液, 用水充分洗涤。用 15% 氢氧化钠水溶液萃取醚溶液。分离碱

性溶液，用水洗涤，以 2N HCl 酸化，然后用乙醚萃取。分离醚溶液，然后用水、盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥。过滤、除去溶剂，得到棕色粗产物。粗产物通过硅胶色谱(35% 丙酮-石油醚)分离得到总收率为 30%的所述产物。

1-羟基-9-甲基-3-(1-甲基-庚氧基)-7,8,9,10-四氢-苯并[c] 苯并吡
5 喃-6-酮 (2 & 3)。向溶于 50ml 无水苯的间苯二酚 Int 4 (2 mmol)和 4-甲
基-2-氧代-环己烷羧酸乙酯(2.1 mmol)中逐滴加入 POCl₃ (2.1 mmol)。室温
下搅拌 2 小时后，将反应混合物回流 20 分钟，然后室温搅拌过夜。然后将混
合物用水处理，回流 15 分钟，接下来加入乙醚。然后分离醚相，用 10%
NaHCO₃ 水溶液、水、盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)。过滤、除去溶剂，得到黄色固
10 态粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(25% 丙酮-石油醚)分离得到收率为 70%的
目标产物。

按照反应路线 3 合成本发明化合物的一般步骤

3-[5-羟基-4-甲基-7-(1-甲基-庚氧基)-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基]-丙
15 酸乙酯(Int 5)。向溶于 15ml 无水苯的 5-(1-甲基庚氧基)间苯二酚 Int 4
(2.0 g, 8.4 mmol)和 二乙基 2-乙酰基戊二酸(2.0 g, 8.4 mmol)的溶液
中加入氯化磷(0.78 ml, 8.4 mmol)。然后将反应混合物在氩气氛围下于 90°C
回流 4 小时。接下来将混合物冷却至室温并用 25ml 水处理。加入乙醚。分离
醚萃取物，用水、5% NaHCO₃、盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥。过滤、除去溶剂，
20 得到 3.28g 黄色油状粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(25% 丙酮-石油醚)分离
得到 0.78 g (22% 收率)目标产物。熔点 116-117°C。所得产物用 GS-MS，以
及 1D 和 2D-¹H NMR 进行鉴定。

1-羟基-3-(1-甲基-庚氧基)-7,10-二氢-8H-苯并[c] 苯并吡喃-6,9-二
25 酮 (4)。向溶于 4ml 无水 DMSO 的 NaH (500 mg, 7.9 mmol，分散于矿物油中
的 60% 分散液，用正己烷洗涤几次)悬液中逐滴加入 Int 5 (750 mg, 1.85
mmol)溶液。反应混合物于室温下搅拌并过夜。然后将反应混合物倾倒在含有
2 ml 5% HCl 的冰上。加入乙醚萃取固态粗产物。分离醚溶液，用水、盐水洗
涤，用 Na₂SO₄ 干燥。过滤、除去溶剂，得到 640 mg 黄色固态粗产物。将粗产
物通过硅胶色谱(33% 丙酮-石油醚)分离得到 340 mg (51% 收率)目标产物。
30 熔点 183-185°C。所得产物用 GS-MS，以及 1D 和 2D-¹H NMR 进行鉴定。

按照反应路线 4 合成本发明化合物的一般步骤

(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺 (Int 6)。将溶于 100 ml 无水 THF 的 3,5-二甲氧基苯胺(13.8g, 90 mmol)、碘甲烷 (12.7g, 90 mmol)、以及乙酸
5 钠(7.4 g, 90 mmol)的溶液在氮气氛围下搅拌 10 小时。然后, 通过旋转蒸发
除去 THF。将所得粗产物在水和乙醚之间分配。分离醚萃取物, 用水、盐水洗
涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤、除去溶剂得到 13.6 g 粗产物。将粗产物通过硅胶
色谱(33% 丙酮-石油醚)分离得到 4.5 g (27%收率)所述产物。

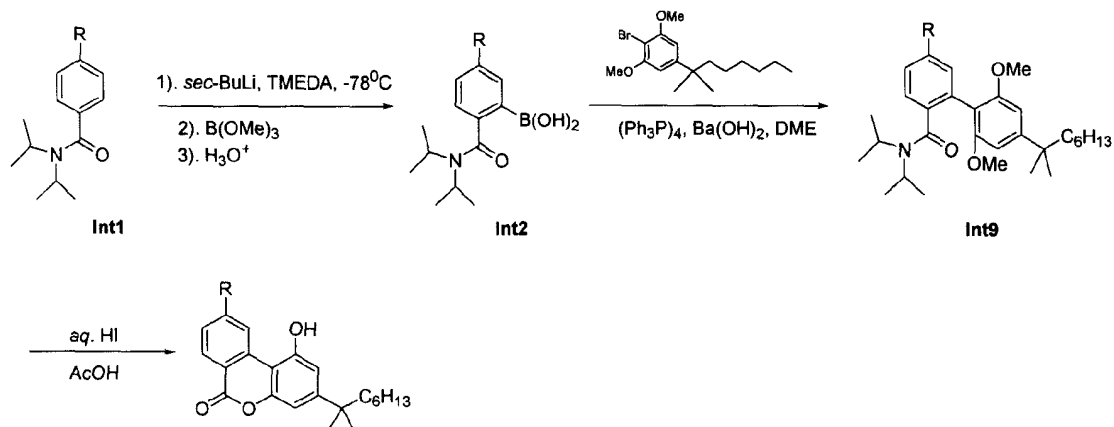
(3,5-二甲氧基-苯基)-庚基-甲基-胺 (Int 7)。将溶于 80 ml 无水乙醇
10 的 Int 6 (5g, 30 mmol)、溴代正庚烷 (18.6 ml, 150 mmol)、以及碳酸氢钠
(3 g, 35 mmol)的溶液于 90°C 加热搅拌 16 hr。冷却至室温后, 通过旋转蒸
发移去溶剂。将所得粗产物在水和乙醚之间分配。分离醚萃取物, 用水、盐
水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤、除去溶剂得到 7.6 g 粗产物。将粗产物通过
硅胶色谱(15% 丙酮-石油醚)分离得到 4.8 g (64%收率)所述产物。另一中间
15 体 Int 7 (3,5-二甲氧基-苯基)-烷基-甲基-胺)亦采用同样过程制备。

5-(庚基-甲基-氨基)-间苯二酚 (Int 8)。将 Int 7 (570 mg, 2.3 mmol)
与 48% 氢溴酸(13.5 ml)和冰醋酸 (13.5 ml) 的混合物在氩气氛围下加热 2
小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用浓氢氧化钠溶液调解 pH 至 6.5。然
后用乙醚萃取所得混合物。分离醚萃取物, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干
20 燥。过滤、除去溶剂得到 550 mg 粗产物。将粗产物通过硅胶色谱(30% 丙酮-
石油醚)分离得到 500 mg (98%收率)所述产物。另一中间体 Int 8 (5-(烷基-
甲基-氨基)-间苯二酚)亦采用同样过程制备。

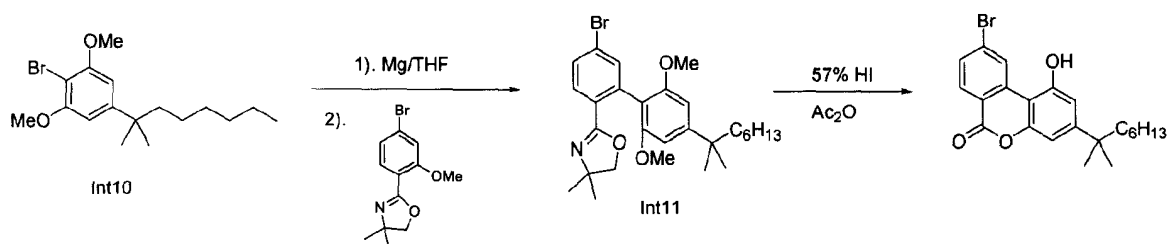
3-(烷基-甲基-氨基)-1-羟基-9-甲基-7,8,9,10,-四氢-苯并[c] 苯并吡
25 喃-6-酮(9, 10, 11, 12)。将溶于 4 ml 无水氯仿的 2.0 mmol 5-(*N*-甲基,
N-烷基氨基)-间苯二酚 (Int 8)和 2.2 mmol 4-甲基-2-氧代-环己烷羧酸乙酯
的溶液在一密封管中于氩气氛围下于 110°C 加热搅拌 16 hr。然后将反应混
合物冷却至室温。通过旋转蒸发移去溶剂。将所得残留物通过硅胶色谱(15% 丙
酮-石油醚)分离, 得到两种荧光产物, 总收率为 54%。通过 GS-MS, 以及 1D
和 2D- ^1H NMR 对两种异构体进行鉴定, 收集主要产物 3-(烷基-甲基-氨基)-1-

羟基-9-甲基-7,8,9,10,-四氢-苯并[c] 苯并吡喃-6-酮(Int 9 或 Int 10),
收率为 35%。

反应路线 5



反应路线 6



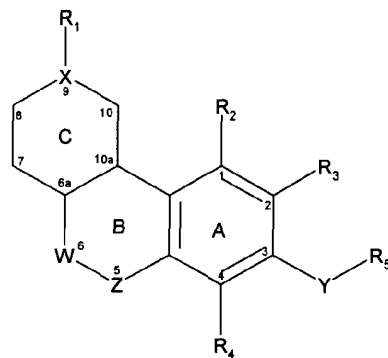
5

由上述反应路线 5 的合成步骤与反应路线 1 中的步骤类似。反应路线 6 中化合物的合成是按照 Meyers, A., Reuman, M in “The Synthetic Utility of Oxazolines in Aromatic Substitution, *Tetrahedron* 1985, 41, 837-860”, and Novak, J., Saleminck, A. in the “Cannabis. Part 10 27. Synthesis of 8-, 10-, and 11-Oxygenated Cannabinols, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1983, 2867-2871” 所描述的添加唑啉的碳-碳偶联反应进行的。

本发明的前述实施例仅是为了阐述本发明，前述实施例不应理解为对本发明做出限制。相应地，本领域技术人员在不偏离本发明精神的情况下，可以对本发明做出多种修饰、修改、以及选择。

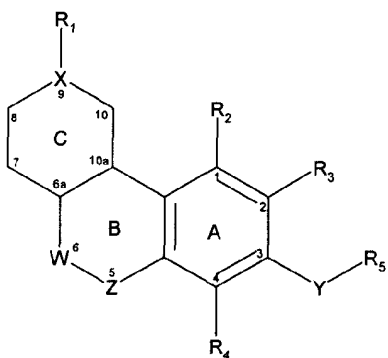
15

1. 使用具荧光性的大麻类化合物的方法，包括：
提供本身具有荧光性的大麻类化合物；
激发所述大麻类化合物；以及
- 5 检测大麻类化合物荧光发射的电磁辐射。
2. 权利要求 1 所述的方法，其中大麻类化合物荧光发射的电磁辐射在紫外-可见波长范围内。
3. 权利要求 1 所述的方法，其中所述荧光性大麻类化合物具有下述结构



其中：

- 10 Y 包括富含电子的元素；以及
- W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键；或者
- R1 包括=O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键；或者
- W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环。
4. 权利要求 1 所述的方法，其中所述荧光性大麻类化合物具有下述结构



其中:

W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键; 或者

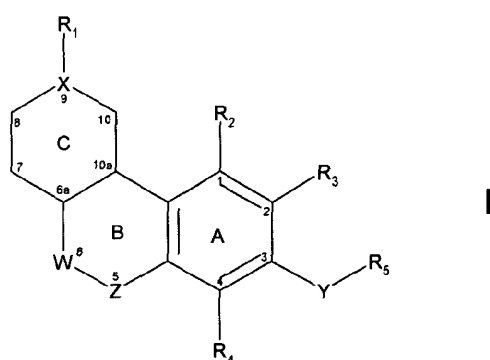
R1 包括=O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键; 或者

W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环; 以及

5 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N-取代的烷基, N=N, C=C 或 C≡C。

5. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述检测步骤包括对大麻类化合物荧光发射的电磁辐射进行定量检测。

6. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述大麻类化合物包括式 I 所示化合物及其生理学可接受盐:



10 其中:

C 环包含一个双键;

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

X 包括 C, CH, N, S, O, SO 或 SO₂;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

15 Z 包括 O, NH, N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 并且该烷基在任意可能位置被至少一个取代基团所取代;

当 X 是 S, O, SO 或 SO₂ 时, R₁ 不存在; 或者

当 X 是 N 时, R₁ 包括 H, 烷基, 烷氧基-烷基, 烷硫基, 烷氨基, SO₃ 烷基,

20 SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 或者在任意可能位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团取代的烷基, 或者

- 当 X 是 C 或 CH 时, R_1 包括以下任意基团, 其选自 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NQ_1Q_2 , =O, OQ_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素) $_3$, $COOQ_3$, PO_3H_2 , SO_3H , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$, $CONQ_1Q_2$, =CH $_2$, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基,
- 5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- 10 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
 R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , CQ_3 , C(卤素) $_3$, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$,
- 15 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,
 T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- 20 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;
- 25 R_3 包括 H, OH, 卤素, C(卤素) $_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 30 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括H, OH, 卤素, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有1至约4个碳原子的烷基基团,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

5 Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

当D₁存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, N-烷基或者NH,

10 D₂包括具有1至约16个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,

15 T₄包括H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷氨基, 二-烷氨基, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

限制条件为:

当Y为O时, X-R₁不是(CH₂)-H。

7. 权利要求6所述的方法, 其中X是C或CH, 并且R₁包括任意选自H, 卤素, =CH₂, 具有1至约5个碳原子的烷基基团, 或者具有1至约5个碳原子并且
20 且在任意可能的位置被至少一个选自OH, CHO, COOH, CH₂OH, 卤素, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, or SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NQ₁Q₂的基团所取代的烷基基团。

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

25 Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分。

8. 权利要求6所述的方法, 其中R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

D₁包括具有5-6个环原子的碳环基, 具有5-6个环原子的杂环基, 且
1, 3-二杂原子各自独立地选自O, S, N和NH,

- D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,
- T_2 在任意可能位置包括如后面所定义的取代基团或者 -CO- T_4 ,
- 5 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
- T_4 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。
9. 权利要求 6 所述的方法, 其中:
- C 环在 6a-10a 位具有双键;
- W 为 C=O;
- 10 X 包括 C 或者 N;
- Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;
- Z 为 O;
- R_1 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;
- R_2 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃,
- 15 NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,
- T_1 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,
- 20 T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
- 25 选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
- Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;
- R_3 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,
- Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4
5 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
10 R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或者 -D₂-T₂,

如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷基氨基或者 NH,

D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-
金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷
氨基, 或者 NH,

15 T₂ 在任意可能位置包括取代基团或者 -CO-T₄,

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T₄ 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-
烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

10. 权利要求 6 所述的方法, 其中:

20 C 环在 6a-10a 位具有双键;

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

Z 为 O;

25 R₁ 包括 OH, 或 CH₂OH; 卤素或 C-(卤素)₃;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃,
NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁,
NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者
CONQ₁Q₂,

T₁在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

5 Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

10 R₃包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

15 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

20 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者 -D₂-T₂,

如果 D₁存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

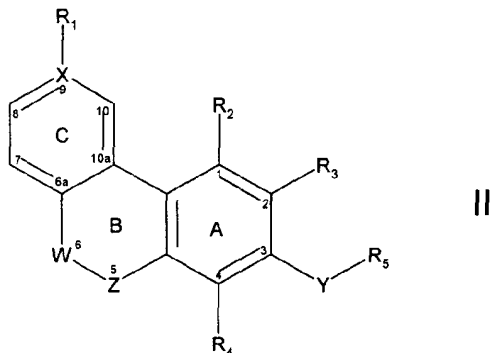
25 D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T₄包括烷基, C-(卤素)₃, 烷氨基, 二-烷氨基, NH₂, 杂环基或者杂芳基。

11. 权利要求1所述的方法, 其中所述大麻类化合物包括式II所示化合物及其生理学可接受盐:



5 其中:

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

X 包括 C, CH 或 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

10 Z 包括 O、NH、 N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至 5 个碳原子, 或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代;

15 R₁ 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 烷基或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基;

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

20 Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, 醇基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, SO₂NQ₁Q₂,

CONQ₁Q₂, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂;

T₁在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

5 T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

10 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₃包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

15 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者 C₁至 C₄烷基;

Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者

20 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

25 D₁任选存在, 当其存在时, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,

D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

30 T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

限制条件为:

当 Z=N-R, R₂ 不是 H; 并且

5 当 Y 为 O 时, R₅ 不是 CH₂COOH 或者 CH₂COOEt。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中 W 包括 C=O。

13. 权利要求 11 所述的方法, 其中 R₁ 包括任意选自 H, 卤素, OH, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团所取代的烷基基团。

14. 权利要求 11 所述的方法, 其中 R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或 -D₂-T₂,

如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T₂ 在任意可能位置包括取代基团或者 -CO-T₄,

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团, 以及

T₄ 包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

15. 权利要求 11 所述的方法, 其中:

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

Z 为 O;

25 R₁ 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

- T₁在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,
- T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,
- 5 Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
Q₃包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;
- 10 R₃包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4
个碳原子的烷基基团,
Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
- 15 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
R₄包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4
个碳原子的烷基基团,
Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
- 20 选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
R₅包括-D₁-D₂-T₂或者 -D₂-T₂,
如果 D₁存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,
D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-
- 25 金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷
氨基, 或者 NH,
T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,
T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
T₄包括 H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-
- 30 烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

16. 权利要求 11 所述的方法, 其中:

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

5 Z 为 O;

R₁ 包括甲基, OH, 或 CH₂OH;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, 醇基, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, 10 SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

15 Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

20 R₃ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

25 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R₄ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

30 选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

- 5 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环萜烯, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

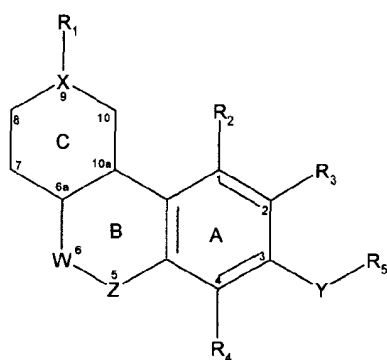
- 10 T_4 包括烷基, $C-(\text{卤素})_3$, 烷氨基, 二-烷氨基, NH_2 , 杂环基或者杂芳基。

17. 权利要求 1 所述的方法, 其包括将大麻类化合物与样品结合的步骤。

18. 权利要求 1 所述的方法, 其包括使大麻类化合物与大麻受体相互作用的步骤。

- 15 19. 权利要求 1 所述的方法, 其包括大麻类化合物主要与一种类型的大麻受体选择性相互作用的步骤。

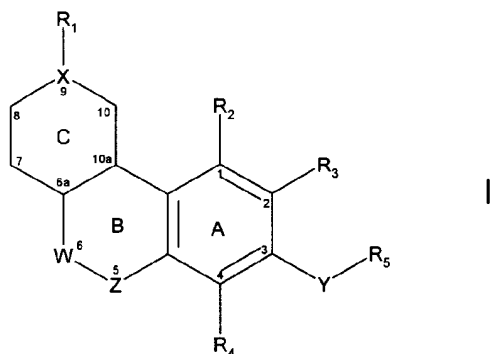
20. 一种用于检测荧光特性的检测试剂盒, 其包括本身具有荧光性并具有下述结构的大麻类化合物,



其中:

- 20 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N-取代的烷基, N=N, C=C 或者 $C\equiv C$; 和
W 包括 C=O 并且 C 环在 6a-10 位具有双键; 或者
R1 包括 =O 并且 C 环在 10-10a 位具有双键; 或者
W 包括 C=O 并且 C 环为芳香环。

21. 式 I 的化合物及其生理学可接受盐:



其中:

C 环包含一个双键;

5 W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

X 包括 C, CH, N, S, O, SO 或 SO₂;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

10 Z 包括 O, NH, N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代;

当 X 是 S, O, SO 或 SO₂ 时, R₁ 不存在, 或者

当 X 是 N 时, R₁ 包括 H, 烷基, 烷氧基-烷基, 烷硫基, 烷氨基, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 或者在任意可能位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者 SO₃ 烷基的基团取代的烷基, 或者

15 当 X 是 C 或 CH 时, R₁ 包括任意选自 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, =O, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, =CH₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基,

20 Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-N Q_1Q_2 ;

R_2 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, N Q_1Q_2 , COO Q_3 , O Q_3 , C Q_3 , C(卤素)₃, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁,
5 SO₃ 烷基, SO₂N Q_1Q_2 ,

T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 N Q_1Q_2 ,

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

10 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-N Q_1Q_2 ;

15 R_3 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, N Q_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

20 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R_4 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, N Q_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

25 选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括-D₁-D₂-T₂ 或者 -D₂-T₂,

如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, N-烷基或者 NH,

D₂包括具有1至约16个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂芳环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

5 T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,

T₄包括H, C-(卤素)₃, OH, NH₂, 烷氨基, 二-烷氨基, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

限制条件为:

当Y为0时, X-R₁不是(CH₂)-H。

10 22. 权利要求21所述的化合物, 其中X是C或CH, 并且R₁包括任意选自H, 卤素, =CH₂, 具有1至约5个碳原子的烷基基团, 或者具有1至约5个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自OH, CHO, COOH, CH₂OH, 卤素, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, PO₃H₂, SO₃H, 或者SO₃烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NQ₁Q₂的基团所取代的烷基基团,

15 Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自O, N或S的杂原子, 或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分。

23. 权利要求21所述的化合物, 其中R₅包括-D₁-D₂-T₂或者-D₂-T₂,

20 如果D₁存在, 其包括烷基, 具有5-6个环原子的碳环基, 具有5-6个环原子的杂环基且1,3-二杂原子各自独立地选自O, S, N和NH,

D₂包括具有1至约16个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者NH,

25 T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,

T₄包括烷基, 杂环基或者杂芳基。

24. 权利要求21所述的化合物, 其中:

C环在6a-10a位具有双键;

30 W为C=O;

X 包括 C 或者 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 C≡C;

Z 为 O;

R₁ 包括 OH, CH₂OH; 卤素或者 C(卤素)₃;

- 5 R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂ 或者 CONQ₁Q₂,

- 10 T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

- 15 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₃ 包括 H, OH, 卤素, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

- 20 Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

- 25 R₄ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

- 30 R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或者 -D₂-T₂,

如果 D_1 存在, 其包括碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH ,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH ,

5 T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H , $C-(\text{卤素})_3$, OH , NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

25. 权利要求 21 所述的化合物, 其中:

10 C 环在 6a-10a 位具有双键;

W 为 $C=O$;

X 包括 C 或者 N ;

Y 包括 O , S , NH , N -烷基, $N=N$, $C=C$ 或者 $C\equiv C$;

Z 为 O ;

15 R_1 包括 OH , 或 CH_2OH ; 卤素或 $C-(\text{卤素})_3$;

R_2 包括 H , OH , OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C-(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , $NH-CO$ 烷基, $NH-CO$ -芳基, $O-CO$ 烷基, $O-CO$ 烷基- T_1 , $O-CO-T_1$, $NH-CO$ 烷基- T_1 , $NH-CO-T_1$, O -烷基- T_1 , $O-T_1$, NH -烷基- T_1 , $NH-T_1$, SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$,

20 T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

25 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O , N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H , 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

30 R_3 包括 H , OH , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN , N_3 , NCS , NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

5 R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环,
15 三环萜烯, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

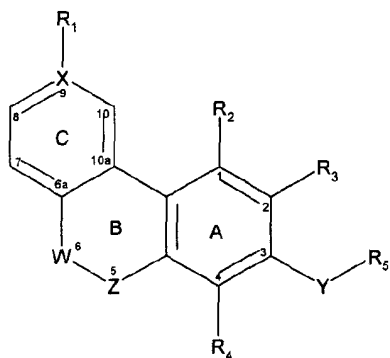
T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括烷基, $C-(\text{卤素})_3$, 烷氨基, 二-烷氨基, NH_2 , 杂环基或者杂芳

20 基。

26. 式 II 所述化合物及其生理学可接受盐:



II

其中:

W 包括 C=O, C=S 或者 C=CH₂;

X 包括 C, CH 或 N;

Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或 C≡C;

5 Z 包括 O、NH、N-烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子、或者 N-取代烷基, 其中烷基基团具有 1 至约 5 个碳原子, 并且在任意可能位置被至少一个取代基团所取代;

R₁ 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, C(卤素)₃, N₃, NCS, CN, NO₂, NQ₁Q₂, OQ₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, C(卤素)₃, COOQ₃, PO₃H₂, SO₃H, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, 烷基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基所取代的烷基;

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

15 Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₂ 包括 H, OH, OCH₃, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, SO₃H, 卤素, C(卤素)₃, 醇基, NQ₁Q₂, COOQ₃, OQ₃, 烷基-羟基, NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基-T₁, O-CO-T₁, SO₂NQ₁Q₂, CONQ₁Q₂, NH-CO 烷基-T₁, NH-CO-T₁, O-烷基-T₁, O-T₁, NH-烷基-T₁, NH-T₁, SO₃ 烷基, SO₂NQ₁Q₂;

20 T₁ 在任意可能的位置并且包括 PO₃H, SO₃H, 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ₁Q₂,

T₁ 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO₃H₂, OSO₃H, PO₃H₂, 杂环, 或者杂芳环所取代,

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

25 Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

Q₃ 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;

R₃ 包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者 C1 至 C4 烷基,

30 Q₁ 和 Q₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者 C1 至 C4 烷基;

5 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

10 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 杂环, 芳环, 杂
芳环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基
甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

15 T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, $C(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂
芳基。

限制条件为:

当 $Z=N-R$, R_2 不是 H; 并且

20 当 Y 为 O 时, R_5 不是 CH_2COOH 或者 CH_2COOEt 。

27. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 W 包括 $C=O$ 。

28. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 R_1 包括任意选自 H, 卤素, $C(\text{卤素})_3$,
烷基氨基, 二-烷基氨基, NH_2 , OH, 具有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者
具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能的位置被至少一个选自 OH, CHO, COOH,
25 $C(\text{卤素})_3$, N_3 , NCS, CN, PO_3H_2 , SO_3H , 或者 SO_3 烷基的基团所取代的烷基基团。

29. 权利要求 26 所述的化合物, 其中 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6
个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N 和 NH,

D₂包括具有1至约16个碳原子的烷基,双环,三环萜烯,1-金刚烷-T₃,2-金刚烷-T₃,金刚烷-1-基甲基-T₃或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃,烷氨基,二-烷氨基,或者NH,

T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,

5 T₃包括具有0至约9个碳原子的烷基基团,以及

T₄包括烷基,杂环基或者杂芳基。

30. 权利要求26所述的化合物,其中:

W为C=O;

X包括C或者N;

10 Y包括O,S,NH,N-烷基,N=N,C=C或者C≡C;

Z为O;

R₁包括OH,CH₂OH;卤素或者C(卤素)₃;

R₂包括H,OH,OCH₃,OPO₃H₂,OSO₃H,PO₃H₂,SO₃H,卤素,C(卤素)₃,醇基,
NQ₁Q₂,COOQ₃,OQ₃,NH-CO烷基,NH-CO-芳基,O-CO烷基,O-CO烷基-T₁,O-CO-T₁,
15 NH-CO烷基-T₁,NH-CO-T₁,O-烷基-T₁,O-T₁,NH-烷基-T₁,NH-T₁,SO₃烷基,
SO₂NQ₁Q₂或者CONQ₁Q₂,

T₁在任意可能的位置并且包括PO₃H,SO₃H,含有1至约16个碳原子的
烷基基团,四氢吡咯,吗啉,硫代吗啉,哌嗪,杂环或者NQ₁Q₂,

T₁可在任意位置被至少一个选自取代基团,OPO₃H₂,OSO₃H,PO₃H₂,杂环,
20 或者杂芳环所取代,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基,或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分,并且任
选地另外包括选自O,N或S的杂原子,或者

Q₁和Q₂共同组成具有约5个至约6个原子的酰亚胺环的一部分,

25 Q₃包括H,烷基,醇基,或者烷基-NQ₁Q₂;

R₃包括H,OH,卤素,C(卤素)₃,CN,N₃,NCS,NQ₁Q₂,或者具有1至约4
个碳原子的烷基基团,

Q₁和Q₂各自独立地包括H或烷基,或者

Q₁和Q₂共同组成具有约4个至约7个环原子的杂环的一部分,并且任
30 选地另外包括一个选自O,N或S的杂原子,或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

R_4 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基基团,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

5 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基, 烷氨基或者 NH,

10 D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 , 烷氨基, 二-烷氨基, 或者 NH,

T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

15 T_4 包括 H, $C-(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , NO_2 , 烷基, 烷氧基, 烷氨基, 二-烷氨基, 杂环基或者杂芳基。

31. 权利要求 26 所述的化合物, 其中:

W 为 C=O;

X 包括 C 或者 N;

20 Y 包括 O, S, NH, N-烷基, N=N, C=C 或者 $C\equiv C$;

Z 为 O;

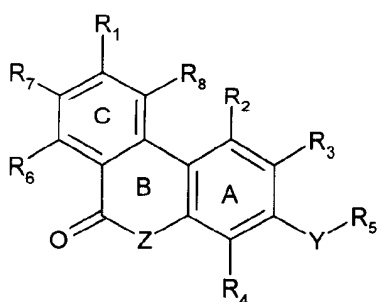
R_1 包括甲基, OH, 或 CH_2OH ;

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO-芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 ,
25 NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或者 $CONQ_1Q_2$,

T_1 在任意可能的位置并且包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ,

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环,
30 或者杂芳环所取代,

- Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,
5 Q₃包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基-NQ₁Q₂;
R₃包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4
个碳原子的烷基基团,
Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
10 选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;
R₄包括 H, OH, 卤素, C(卤素)₃, CN, N₃, NCS, NQ₁Q₂, 或者具有 1 至约 4
个碳原子的烷基基团,
Q₁ 和 Q₂各自独立地包括 H 或烷基, 或者
15 Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者
Q₁ 和 Q₂共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
R₅包括-D₁-D₂-T₂或者 -D₂-T₂,
如果 D₁存在, 其包括烷基, 具有 4-6 个环原子的碳环基, 或者具有 4-6
20 个环原子的杂环基且 1, 3-二杂原子各自独立地选自 O, S, N,
D₂包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环,
三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基
甲基-T₃,
T₂在任意可能位置包括取代基团或者-CO-T₄,
25 T₃包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,
T₄包括烷基, C-(卤素)₃, 烷氨基, 二-烷氨基, NH₂, 杂环基或者杂芳
基。
32. 式 III 的化合物及其生理学可接受盐:



III

其中:

Y 包括 CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 具有 4 至 6 个环原子的碳环基, 或者具有 4 至 6 个环原子并含有 1 至 2 个杂原子的杂环基;

5 Z 包括 O, S, NH, N-烷基, 其中烷基包括 1 至约 5 个碳原子;

R_1 包括任意选自下述的基团: H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NQ_1Q_2 , =O, OQ_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, $\text{C}(\text{卤素})_3$, COOQ_3 , PO_3H_2 , SO_3H , SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$, CONQ_1Q_2 , = CH_2 , 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 或者在任意可能位置被至少一个取代基团所取代的烷基;

10 R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $\text{C}(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , COOQ_3 , OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , 烷基-羟基, NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 ,

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环的取代基团所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
20 选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分;

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , 或 R_8 各自独立地为 H, OH, 卤素, $\text{C}(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 , 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

25 Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及
 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或者 $-D_2-T_2$,

5 如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基, 杂环基;

D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环,
三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基
甲基- T_3 ,

10 T_2 在任意可能位置包括取代基团, $-CO-T_4$, 杂环, 杂双环结构, 杂三环
结构, 杂多环结构, 或者杂芳环, 所述基团具有或不具有取代基团,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, C(卤素)₃, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基;
并具有下述限制条件:

15 当 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为甲基; 以及 R_2 为 OH 时, 则 Y- R_5 不能
为 $C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$, $CH(CH_2CH_3)_2$ 或 $CH_2(CH_2)_3CH_3$;

当 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为甲基; 以及 Y- R_5 为正戊基时, 则 R_2
不能为 $OCOCH_3$, $OCH(CH_3)COCH_3$, $OCH_2CH(OC_2H_5)_2$ 或 OCH_2CHO ;

当 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 各自为 H; R_1 为溴基; 以及 R_2 为 OH 时, 则 Y- R_5 不能
为正戊基;

20 当 R_1 为 CH_3 ; R_2 为 OH; 以及 R_7 和 R_8 中一个为 OH 而另一个为 H 时, 则
Y- R_5 不能为正戊基;

25 当 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 各自为 H; 式 III 排除由下列组合的化合物: 选择
 R_1 为 OH; OCH_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 , 选择 Y- R_5 为 $(CH_2)_qCH_3$, $C(CH_3)_2(CH_2)_qCH_3$;
 $(CH_2)_q-C\equiv C$; $C\equiv C(CH_2)_q$; 被烷基取代的金刚烷基, 以及选择 Y 为任意五元环
并且 R_5 选自 $(CH_2)_qCH_3$, 其中 q 为 3-6 的整数。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中:

R_1 包括任意选自以下基团的基团: 卤素, C(卤素)₃, CH_2OH , 取代基团, 具
有 1 至约 5 个碳原子的烷基基团, 或者具有 1 至约 5 个碳原子并且在任意可能
的位置被至少一个取代基团所取代的烷基基团;

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $C(\text{卤素})_3$, 醇基, NQ_1Q_2 , 烷基-羟基, $COOQ_3$, OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 , O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3 烷基, $SO_2NQ_1Q_2$ 或 $CONQ_1Q_2$ 。

5 T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自取代基团, OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳环所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

10 Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

15 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 和 R_8 包括 H, OH, 卤素, $C(\text{卤素})_3$, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2 或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及

20 R_5 包括 $-D_1-D_2-T_2$ 或 $-D_2-T_2$,

如果 D_1 存在, 其包括烷基, 碳环基或杂环基,

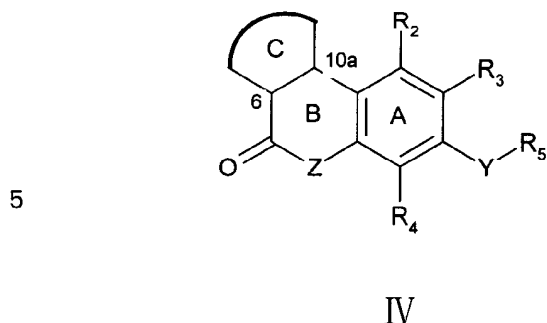
D_2 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷- T_3 , 2-金刚烷- T_3 , 金刚烷-1-基甲基- T_3 或者金刚烷-2-亚基甲基- T_3 ,

25 T_2 在任意可能位置包括取代基团或者 $-CO-T_4$,

T_3 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T_4 包括 H, $C(\text{卤素})_3$, OH, NH_2 , 烷氨基, 二-烷氨基, NO_2 , 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基。

34. 式 IV 的化合物及其生理可接受盐:



其中:

“C”环包括碳环, 双环结构, 三环结构, 杂环结构, 杂双环结构, 或者
10 杂芳环;

Y 包括 CH_2 , CHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 碳环, 芳环, 杂环或杂芳环;

Z 包括 O, S, NH 或 N-烷基;

R_2 包括 H, OH, OCH_3 , OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , SO_3H , 卤素, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, 醇
15 基, NQ_1Q_2 , COOQ_3 , OQ_3 , NH-CO 烷基, NH-CO 芳基, O-CO 烷基, O-CO 烷基- T_1 ,
O-CO- T_1 , NH-CO 烷基- T_1 , NH-CO- T_1 , O-烷基- T_1 , O- T_1 , NH-烷基- T_1 , NH- T_1 , SO_3
烷基, $\text{SO}_2\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 或者 CONQ_1Q_2 ;

T_1 在任意可能的位置并且可包括 PO_3H , SO_3H , 含有 1 至约 16 个碳原子的
烷基基团, 四氢吡咯, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 杂环或者 NQ_1Q_2 ;

T_1 可在任意位置被至少一个选自 OPO_3H_2 , OSO_3H , PO_3H_2 , 杂环, 或者杂芳
20 环的取代基团所取代;

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任
选地另外包括一个选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q_1 和 Q_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

25 Q_3 包括 H, 烷基, 醇基, 或者烷基- NQ_1Q_2 ;

R_3 和 R_4 各自独立地包括 H, OH, 卤素, $\text{C}-(\text{卤素})_3$, 醇基, CN, N_3 , NCS, NQ_1Q_2
或者具有 1 至约 4 个碳原子的烷基,

Q_1 和 Q_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环的一部分, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子, 或者

Q₁ 和 Q₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分; 以及 R₅ 包括 -D₁-D₂-T₂ 或者 -D₂-T₂,

5 如果 D₁ 存在, 其包括烷基, 碳环基, 或杂环基,

D₂ 包括具有 1 至约 16 个碳原子的烷基, 烷氨基, 二-烷氨基, NH, 双环, 三环, 1-金刚烷-T₃, 2-金刚烷-T₃, 金刚烷-1-基甲基-T₃ 或者金刚烷-2-亚基甲基-T₃,

10 T₂ 在任意可能位置包括取代基团, -CO-T₄, 杂环, 杂双环结构, 杂三环结构, 杂多环结构, 或者杂芳环, 所述基团具有或不具有取代基团。

T₃ 包括具有 0 至约 9 个碳原子的烷基基团,

T₄ 包括 H, 卤素, OH, NH₂, NO₂, 烷基, 烷氧基, 杂环基或者杂芳基, 限制条件为当 C 环为 4-甲基环己烷并且在 6 和 10a 位之间具有双键时, 则 Y-R₅ 不能为饱和烷基;

15 并具有下述限制条件:

当 C 环为吡啶或 N-甲基吡啶结构且其中的 N 位于 B 环羰基的对位; R₃ 和 R₄ 为 H; 则 Y-R₅ 不能为具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

当 C 环为 4-甲基己烷, 且甲基位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; 则 Y-R₅ 不能为 CH₂COOH 或具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。

20 当 C 环为 N-甲基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; R₂ 为 OH; 则 Y-R₅ 不能为 OH, N-C₅H₁₁, CH(CH₃)(CH₂)₄CH₃, (CH₂)₁₁CH₃, 或 CH(环己基)。

当 C 环为四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; Y-R₅ 为 1,2-二甲基己基; R₂ 为 OH; 则 C 环的 N 不能被 H, CHC₆H₅, CH₃ 或 CH₂C≡CH 所取代。

25 当 C 环为 N-苄基四氢吡啶, 且 N 位于 B 环的羰基对位; R₃ 和 R₄ 为 H; R₂ 为 OH; 则 Y-R₅ 不能为 CH(CH₃)CH₂COOCH₃, CH(CH₃)CH₂COOH, CH(CH₃)CH₂COCH₃, CH(CH₃)CH₂COOH, CH₂CH₃ 或 CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH。

35. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

30 36. 一种在人体或动物体内刺激大麻受体的方法, 包括给人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利

要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

37. 一种在人体或动物体内选择性刺激 CB2 大麻受体的方法, 包括给人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

5 38. 一种治疗病症的方法, 包括给具有所述病症的人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

39. 一种在人体或动物体内产生生理反应的方法, 包括给所述人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、
10 权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐。

40. 一种治疗病症的方法, 所述方法包括给具有所述病症的人体或动物体施用治疗有效量的至少一种选自权利要求 21、权利要求 26、权利要求 32、权利要求 34 的化合物或其生理学可接受盐, 所述病症选自: 中枢和外周疼痛, 神经病, 包括多发性硬化、帕金森氏病、Huntington' s 舞蹈病、阿尔兹海默病等神经退行性疾病; 诸如精神分裂症以及抑郁症等精神疾病; 内毒素性休克, 低血压性休克; 或者用于调节食欲; 或者调节免疫系统; 或者降低生殖力; 或者治疗与运动功能相关的疾病, 例如 Tourette' s 综合征; 或者治疗炎症; 或者提供神经保护; 或者抑制记忆; 或者用于产生外周血管扩张; 或者用于治疗癫痫症、青光眼、与癌症化疗有关的呕吐、或者与 Aids 消耗性综合征相关的呕吐。