

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510052970.7

[51] Int. Cl.

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/18 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006年9月6日

[11] 公开号 CN 1827603A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.1

[21] 申请号 200510052970.7

[30] 优先权

[32] 2004.3.1 [33] US [31] 10/790,498

[71] 申请人 康涅狄格大学

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 亚历山德罗斯·马克里扬尼斯

刘倩 拉杰什·托特帕利

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 颜薇

权利要求书 22 页 说明书 47 页 附图 1 页

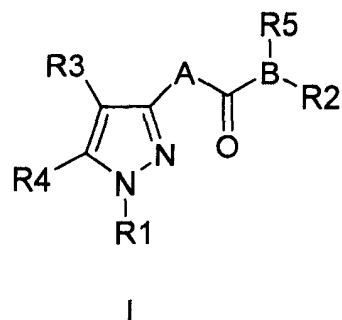
[54] 发明名称

作用于大麻受体的新型吡啶类似物

[57] 摘要

本发明一方面涉及拟大麻吡啶类似物。本发明另一方面涉及对 CB1 大麻受体具有高亲合力和/或选择性的新的改良的吡啶类似物。本发明又一方面涉及利用本发明类似物的药物制剂以及以治疗有效量的本发明类似物进行给药来产生生理效应的方法。

1. 下列通式 I 的化合物和其生理学可接受盐，



其中，A 为直接键、O 或 $-(CH_2)_lN(R_6)-$ ，

R6 为氢或者 C1 至 C6 烷基，以及

l 为 0 至 1 的整数；

B 为 N 或 O，

R1 为 $-(CH_2)_n-Z$ ，

n 为 0 至 7 的整数，

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环，具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环，具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环，具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，杂多环；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n-$ 基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子；或者

R1 包括 $-(CH_2)_n-Z$ ，

n 为 0 至 7 的整数，

Z 包括具有 0 至 4 个各自独立地选自杂原子为环原子的 5 元不饱和环，具有 0 至 4 个各自独立地选自杂原子为环原子的取代的 5 元不饱和环，具有 0 至 5 个各自独立地选自杂原子为环原子的 6 元芳香环，或者具有 0 至 5 个

各自独立地选自杂原子为环原子的取代的 6 元芳香环；并且其中 $-(CH_2)_n-$ 基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或任意可能的环氮原子；或者

R1 包括 $-(CH_2)_n-Z$ ；

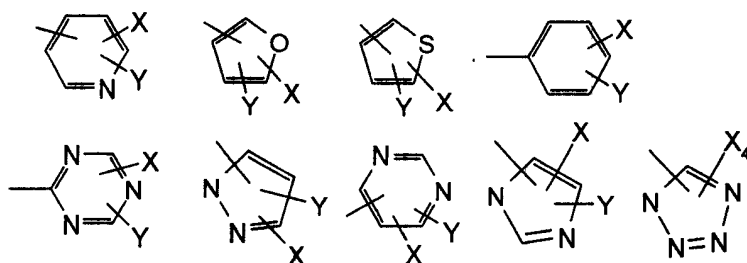
n 为 0 至 7 的整数；

Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n-$ 基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子；或者

R1 包括 $-(CH_2)_n-Z$ ；

n 为 0 至 7 的整数；

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或者(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子的杂环的一部分, 或者

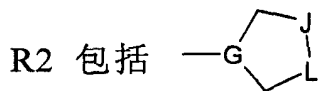
X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1X_2$,

X₄ 包括 H 或烷基；或者

R1 包括与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的碳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的碳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的杂环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的杂环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的芳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的芳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的杂芳环，或者与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的杂芳环；或者

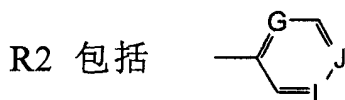
R2 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环，具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环，具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环，具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，或杂多环；或者



其中 G 包括 CH 或 N，

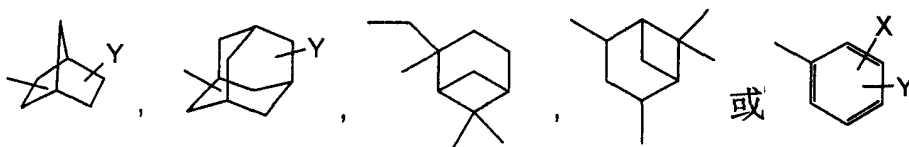
L 和 J 各自独立地包括 (CH₂)_n, O, NH 或 S，

n 为 0 至 7 的整数；或者



其中 G, L 和 J 各自独立地包括 CH 或 N；或者

R2 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N₃, NCS, Ph (苯基), CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF₃, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨

基, 二-烷基氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X_1X_2 , 或者

R2 包括与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的碳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的碳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的杂环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的杂环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的芳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的芳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂环相稠合的、具有 6 个环原子的杂芳环, 或者与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环相稠合的、具有 6 个环原子的杂芳环,

R3 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷基氨基或二-烷基氨基, 烷基亚磺酰基或 烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

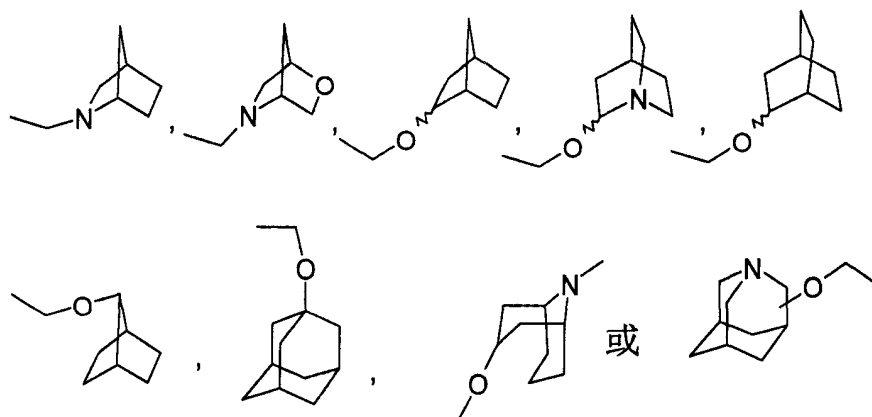
X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X_1X_2 ,

d 为 0 至 6 的整数; 或者

R3 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环; 或者

R3 包括



或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Z}$,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基 或 烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$,

d 为 0 至 6 的整数, 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}$ 烷基; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Z}$,

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环或杂三环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(\text{CH}_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Z}$,

Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2-或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(\text{CH}_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, CHO, CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$,

d 为 0 至 6 的整数; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(\text{CH}_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

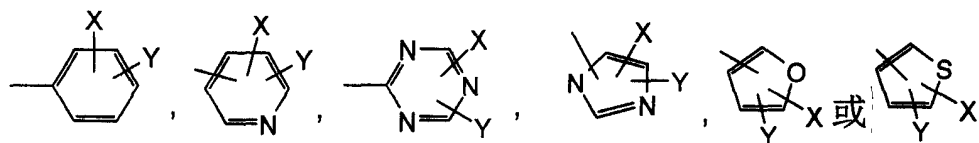
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2-或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , 醇基, COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$;

R4 包括 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1X_2$,

d 为 0 至 6 的整数; 或者

R4 包括 $-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 多环, 杂多环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 $-(CH_2)_n-Z$,

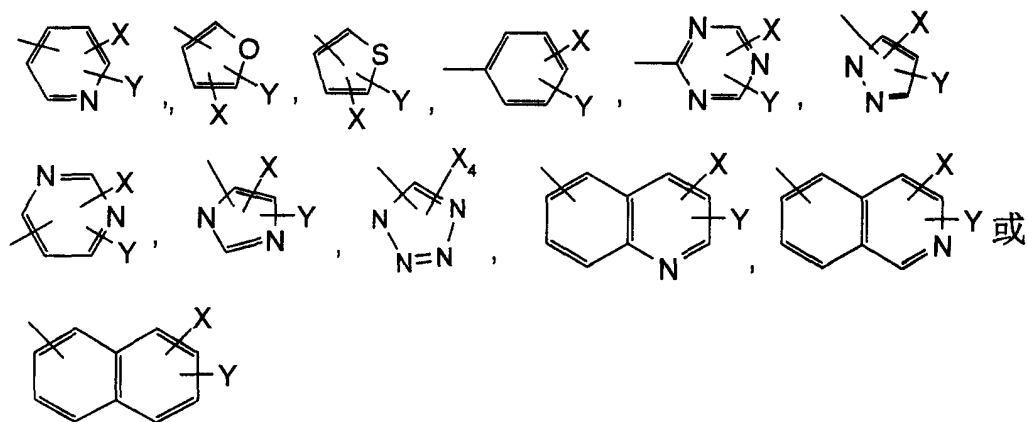
n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2-或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 $-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数，

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF₃, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基,

X₁ 和 X₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-NX₁X₂,

X₄ 包括 H 或 烷基; 或者

R₄ 包括 -(CH₂)_n-Z,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的

不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者

R4 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS , CN , NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc , O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO , CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基或二-烷氨基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$,

d 为 0 至 6 的整数; 或者

R4 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环或杂多环,

R4 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(\text{CH}_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂,

n 为 0 至 7 的整数,

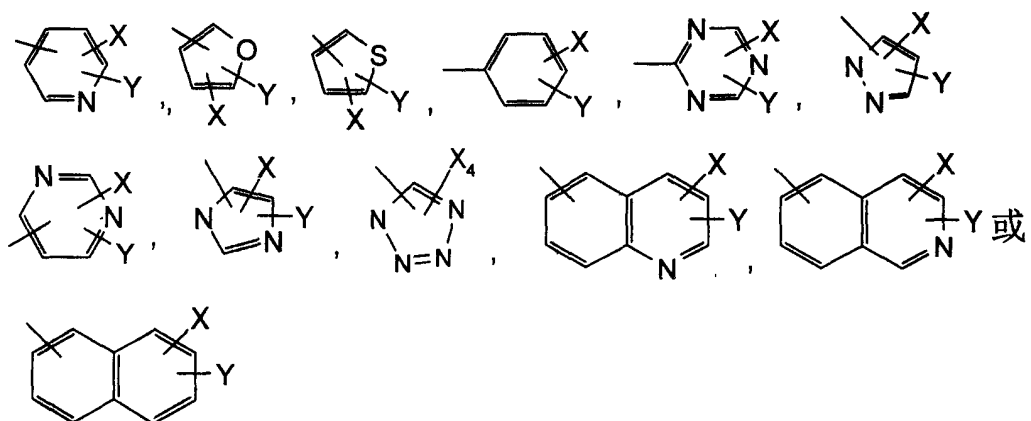
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中-(CH₂)_n-基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 -CH₂-Q-(CH₂)_n-Z,

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF₃, 醇基, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基, 并且 X₄ 包括 H 或 烷基; 或者

R4 包括 -(CH₂)_n-Q-(CH₂)_n-Z,

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂,

每一个 n 各自独立地为 0 至 7 的整数,

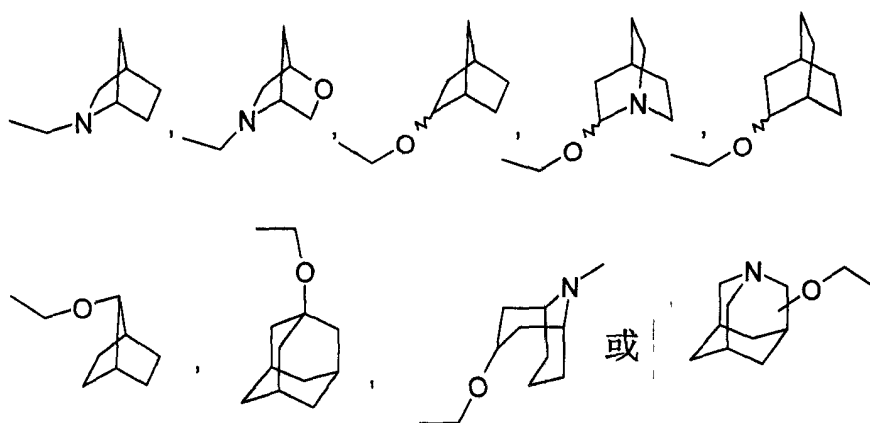
Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者

R4 包括 $-\text{CH}_2-\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 ,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括



或者

R4 包括 $-\text{T}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

n 为 0 至 7 的整数,

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS , CN , NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc , O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO , CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分, X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X_1X_2 ,

d 为 0 至 6 的整数; 或者

R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数,

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环,

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 多环, 杂多环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数,

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环,

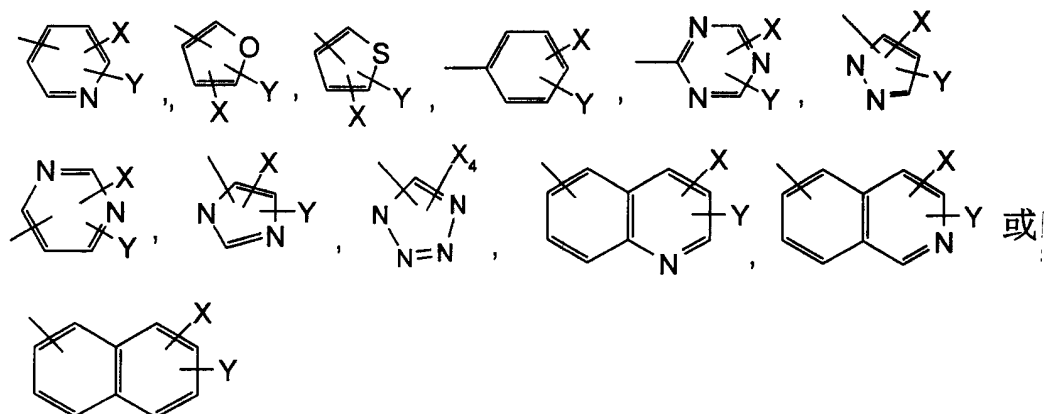
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子; 或者

R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数,

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环,

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 ,

X_4 包括 H 或 烷基; 或者

R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数,

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环,

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 2 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者

R4 包括 $-\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS , CN , NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc , O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO , CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基 或二-烷氨基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

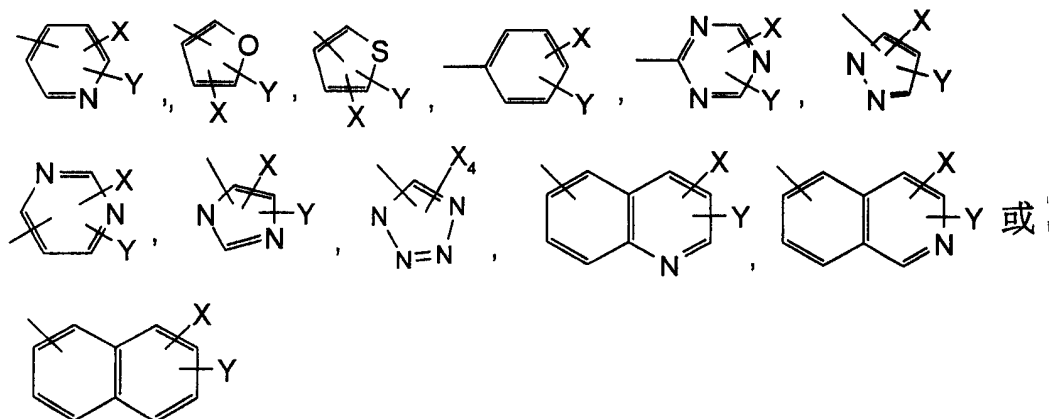
X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$,

d 为 0 至 6 的整数;

R4 包括 $-\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF₃, 醇基, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 低级-烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基;

X₁ 和 X₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

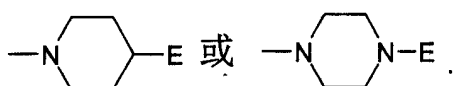
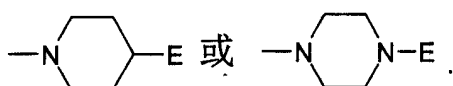
X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分,

X₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X₁X₂,

X₄ 包括 H 或 烷基; 或者

R₄ 包括 -Ph-(CH₂)_n-Z,

n 为 0 至 7 的整数,

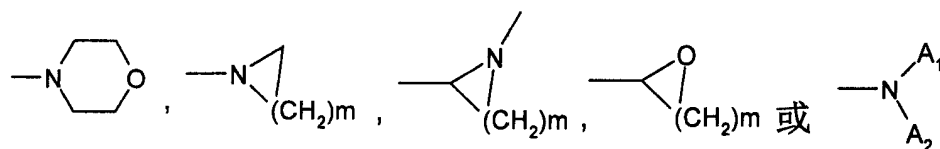
Z 包括  或 

E 包括 C1 至 C4 的直链或支链烷基基团, 苯基, 取代苯基, 苄基或取代苄基; 或者

R₄ 包括 -Ph-(CH₂)_n-Z,

n 为 0 至 7 的整数,

Z 包括



m 为 1 至 5 的整数,

A₁ 和 A₂ 各自独立地包括 C1 至 C4 烷基基团, 苯基或取代苯基; 以及

仅当 B 为 N 时, R₅ 存在; 且在存在的情况下 R₅ 为 H, 烷基或取代的烷基;

条件是：

当 A 为直接键并且 B 为 N 时，则 R1 不能为 H；

当 A 不为直接键并且 B 为 N 时，则 R3 不能为 H 或 C1-C3 烷基；

当 A 为直接键，B 为 N，R1 为具有 0 至 3 个各自独立地选自卤素，氟代甲基，三氟甲基各取代基的 6 元芳环时，则 R4 不能为具有 0 至 3 个各自独立地选自卤素，氟代甲基，三氟甲基各取代基的 6 元芳环；

当 A 为直接键，B 为 N，R5 为氢并且 R2 具有与吡唑环 3 位的氨基氮直接相连的氮时，则 R4 不能为苯基环或具有一至三个选自以下取代基的苯基环：卤素，三氟甲基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，1-哌嗪基，低级-烷基取代的 1-吡咯烷基，低级-烷基取代的 1-哌啶基，低级-烷基取代的 4-吗啉基，以及低级-烷基取代的 1-哌嗪基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其中 R4 为 $-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数，

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环，与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环，或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其中 R4 为 $-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数，

Z 包括与具有 5 至 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 至 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个

各自独立地选自杂原子的不饱和环。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其中 R4 为 $-T-(CH_2)_n-Z$,

n 为 0 至 7 的整数，

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环，具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环，具有 3 个至约 8 个环原子的杂环，具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，或杂多环，

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 2 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其中 R4 为与具有 5 个环原子并且环原子中有 4 个氮原子的末端不饱和环相连接的苯环。

6. 权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其包括以下任一结构：1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24 或 3-25。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其包括以下任一结构：1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 或 1-6。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其包括以下任一结构：2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21 或 2-22。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物及其生理学可接受盐，其包括以下任一结构：3-1, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-19, 3-20 或 3-21。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 为 NH，B 为 N。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 为直接键；

B 为 N；

R1 为被 0 至 3 个卤素原子所取代的苯环；

R2 为哌啶；以及

R4 为 $-T-(CH_2)_n-Z$ ，

n 为 0 至 7 的整数，

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环，具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环，具有 3 个至约 8 个环原子的杂环，具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，或杂多环；

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环，具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环，具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环，具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，多环，杂多环；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 为直接键；

B 为 N；

R1 为被 0 至 3 个卤素原子所取代的苯环；

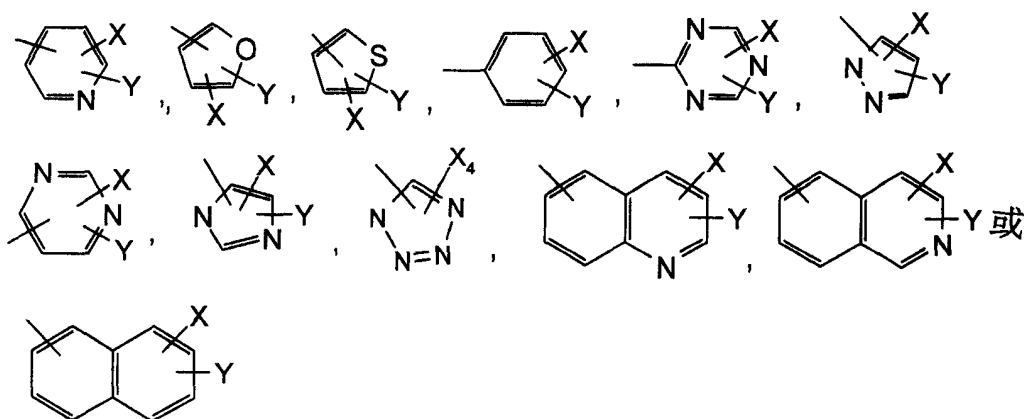
R2 为哌啶；以及

R4 为 $-T-(CH_2)_n-Z$ ，

n 为 0 至 7 的整数，

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环，具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环，具有 3 个至约 8 个环原子的杂环，具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，或杂多环，

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基,

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分,

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 ,

X₄ 包括 H 或 烷基。

13. 用于个体或动物的药物组合物, 包括治疗有效量的至少一种权利要求 1 所述的化合物或其生理学可接受盐。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物, 其中权利要求 1 所述化合物包括以下结构中的一个: 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24 或 3-25。

15. 一种在个体或动物体内刺激至少部分大麻受体的方法, 包括以治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其生理学可接受盐向个体或动物给药。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中权利要求 1 所述化合物包括以下结构之一: 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24 或 3-25。

17. 在个体或动物体内选择性刺激至少部分 CB1 大麻受体的方法, 包括以治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其生理学可接受盐向个体或动物给药。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中权利要求 1 所述的化合物具

有以下结构之一：1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24 或 3-25。

19. 一种治疗动物或个体所患疾病的方法，包括以治疗有效量的权利要求 1 所述化合物或其生理学可接受盐向需要治疗的个体或动物给药。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中权利要求 1 所述的化合物具有以下结构之一：1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-9, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24 或 3-25。

作用于大麻受体的新型吡唑类似物

相关申请的交叉参考

本申请是 2002 年 8 月 29 日递交的国际申请 No. PCT/US02/27644 的部分继续申请，该国际申请要求了 2001 年 8 月 31 日递交的美国临时申请 No. 60/316,515 的优先权，将上述申请的内容全部引入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及能够与 CB1 和/或 CB2 大麻受体 (cannabinoid receptor) 相互作用的生物活性吡唑类似物。本发明一方面涉及作为 CB1 和/或 CB2 受体拮抗剂的新型改良的吡唑类似物。本发明另一方面涉及对于 CB1 或 CB2 大麻素受体具有选择性的新型改良的吡唑类似物。本发明的再一方面涉及使用本发明的类似物的药学制剂以及施用治疗有效量的本发明类似物来产生生理效应的方法。

发明背景

传统的大麻类化合物 Δ^9 -四氢大麻醇 (Δ^9 -THC)是从大麻 (Cannabis sativa) 中提取的主要活性成分。这类大麻成分的作用是通过与特异的高亲合性受体之间的相互作用而产生的。目前，已经鉴定出两种不同的大麻受体：在哺乳动物脑中以及外周组织的许多其它位点中发现的中枢受体 CB1；和主要在与免疫系统相关的细胞中发现的外周受体 CB2。一般认为 CB1 受体介导与传统大麻类化合物的精神活性相关。由于研发出诸如激动剂 WIN 55212-2 和 CP 55,940 等特异性合成配基，目前已经可以对这些受体进行表征。

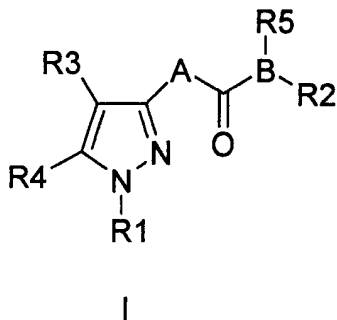
除了作用于大麻受体外，诸如 Δ^9 -THC 等大麻类化合物还能影响细胞膜，因而产生诸如困倦、单胺氧化酶功能损伤、以及非受体介导的脑功能损伤等不希望的副作用。一些大麻类化合物的成瘾性以及精神作用也限制了其治疗价值。

美国专利 No. 6,028,084 描述了一些声称具有对中枢大麻受体的结合亲和力的吡唑衍生物。国际申请 WO 01/29007A1 也描述了一些对于大麻受体具有结合亲和力的吡唑衍生物。

大麻类化合物的药理学作用涉及到诸如中枢神经系统、心血管系统、免疫系统和/或内分泌系统等多个领域。对于 CB1 和/或 CB2 大麻受体具有亲和力的化合物能够用作中枢神经系统的有效制剂并且可发挥多种其它作用。

发明概述

简言之，本发明的一个方面涉及新的改良的拟大麻（类似大麻的）吡唑类似物。本发明的拟大麻吡唑配基可以通式 I 表示：



A 为直接键、O 或 $-(CH_2)_lN(R_6)-$,

R6 为氢或者 C1 至 C6 烷基, 以及

l 为 0 至 1 的整数。

B 为 N 或 O。

R1 为 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 为 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基或二-烷氨基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地另外包括

选自 O, N 或 S 的杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1 X_2$ 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中, $R1$ 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 杂多环; 或者上述任意基团在至少一个可能的环原子上被烷基取代形成的基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, $R1$ 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括具有 0 至 4 个各自独立地选自杂原子为环原子的 5 元不饱和环, 具有 0 至 4 个各自独立地选自杂原子为环原子的取代的 5 元不饱和环, 具有 0 至 5 个各自独立地选自杂原子为环原子的 6 元芳香环, 或者具有 0 至 5 个各自独立地选自杂原子为环原子的取代的 6 元芳香环; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, $R1$ 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

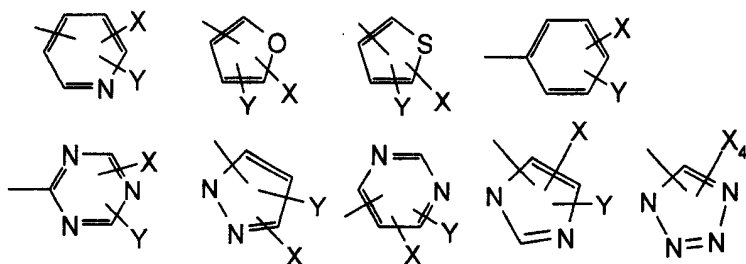
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代形成的上述任意基团在; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基

团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R1 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或者(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地另外包括选自 O, N 或 S 的杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1X_2$ 。

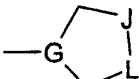
X_4 包括 H 或烷基。

在本发明的一种变换中, R1 包括与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的碳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的碳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的杂环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的杂环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的芳环, 与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的芳环, 与具有 5 至 7 个

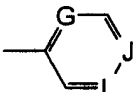
环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的杂芳环, 或者与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的杂芳环。

在上述任意 R1 的变换中, 当 A 为直接键且 B 为 N 时, R1 不能是 H。

R2 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

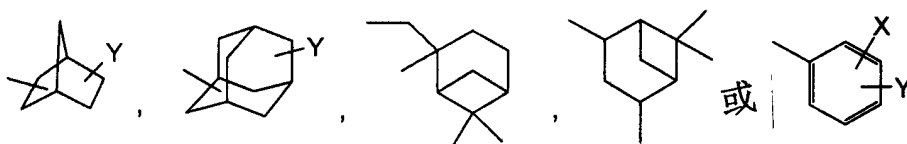
在本发明的一种变换中, R2 包括 

其中 G 包括 CH 或 N, 并且 L 和 J 各自独立地包括 $(CH_2)_n$, O, NH 或 S。n 为 0 至 7 的整数。

在本发明的一种变换中, R2 包括 

其中 G, L 和 J 各自独立地包括 CH 或 N。

在本发明的一种变换中, R2 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph (苯基), CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 。

在本发明的一种变换中，R2 包括与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的碳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的碳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的杂环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的杂环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的芳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的芳环，与具有 5 至 7 个环原子的杂环稠合的具有 6 个环原子的杂芳环，或者与具有 5 至 7 个环原子的杂芳环稠合的具有 6 个环原子的杂芳环。

R3 包括 H, 卤素, N₃, NCS, Ph, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, O(CH₂)_dOH, O(CH₂)_dNX₁X₂, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF₃, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基或二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或 烷基磺酰基。

X₁ 和 X₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

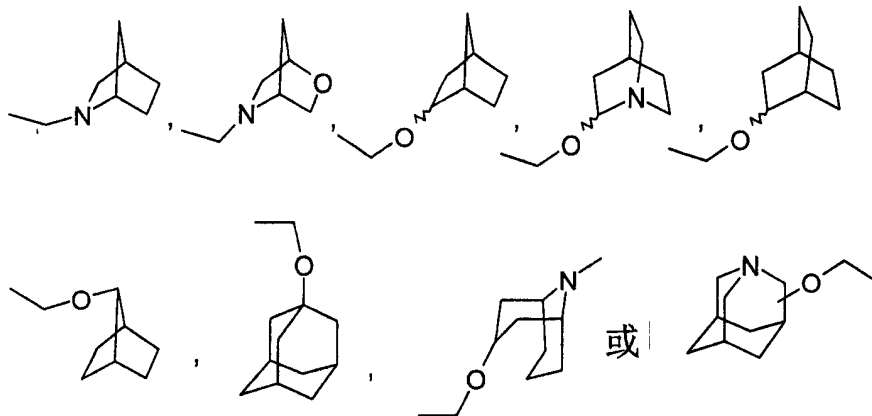
X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X₁X₂。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中，R3 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

在本发明的一种优选变换中，R3 包括



在本发明的一种变换中，R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Z}$ 。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基 或 烷基磺酰基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$ 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}$ 烷基。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-\text{CH}_2-\text{Z}$ 。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环或杂三环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧

苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-CH_2-Z$ 。

Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基，1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基，2-, 3- 或 4-吗啉基，2-, 3- 或 4-硫代吗啉基，1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基，1- 或 2-哌嗪基，2-或 3-四氢呋喃基；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, Ph, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基 或 烷基磺酰基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子，并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1X_2$ 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环，具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环，具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环，具有约 5 个至约 7 个环原

子的杂芳环；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

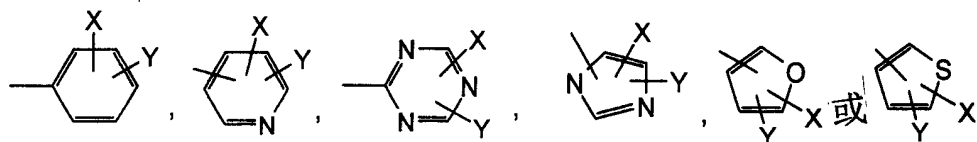
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基，1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基，2-, 3- 或 4-吗啉基，2-, 3- 或 4-硫代吗啉基，1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基，1- 或 2-哌嗪基，2-或 3-四氢呋喃基；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R3 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , 醇基, $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子，并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1 X_2$ 。

在 R_3 的任意变换中, 当 A 不是直接键且 B 为 N 时, R_3 不能为 H 或 C1-C3 烷基。

R_4 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , $NX_1 X_2$, OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, $O(CH_2)_d OH$, $O(CH_2)_d NX_1 X_2$, CHO, CF_3 , $COOX_3$, $SO_3 H$, $SO_2 NX_1 X_2$, $CONX_1 X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子，并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $N X_1 X_2$ 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环; 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 多环, 杂多环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中，R4 包括 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ 。

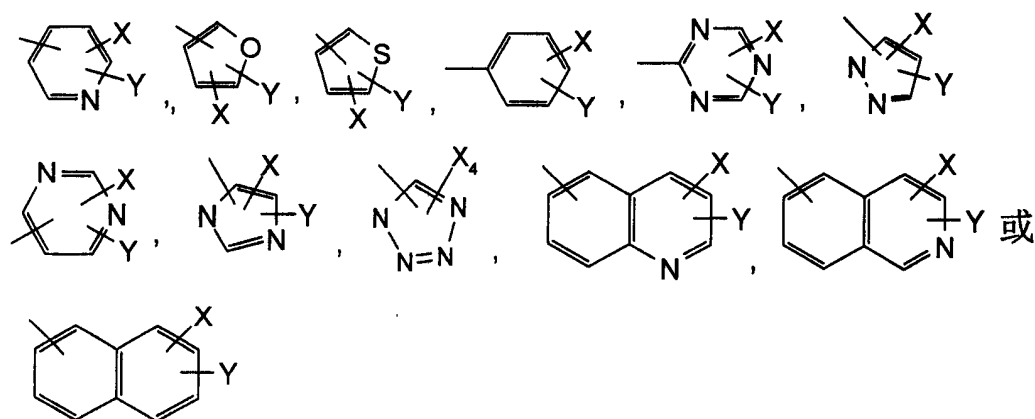
n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基，1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基，2-, 3- 或 4-吗啉基，2-, 3- 或 4-硫代吗啉基，1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基，1- 或 2-哌嗪基，2-或 3-四氢呋喃基；或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团；或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团：苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基；并且其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种优选变换中，R4 包括 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X_1X_2 。

X_4 包括 H 或 烷基。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基或二-烷氨基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X_1X_2 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环或杂多环。

在本发明的一种变换中, R₄ 包括 -CH₂-Q-(CH₂)_n-Z。

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 -(CH₂)_n-基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, R₄ 包括 -CH₂-Q-(CH₂)_n-Z。

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂。

n 为 0 至 7 的整数。

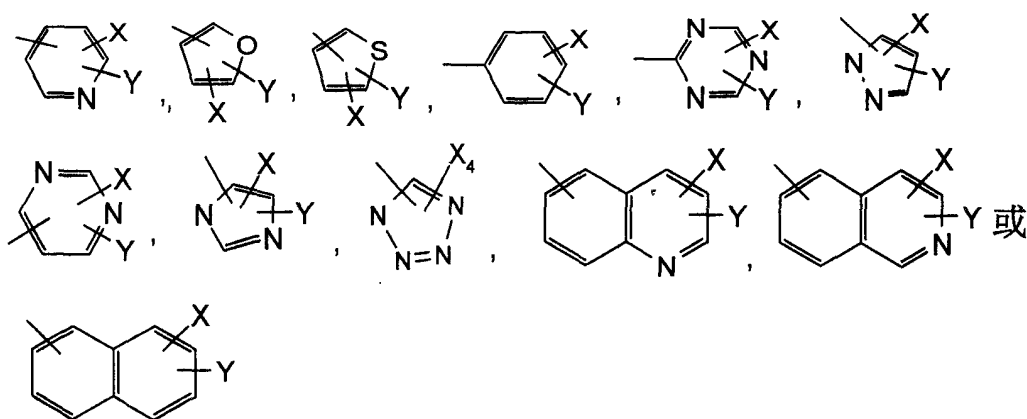
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 -(CH₂)_n-基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, R₄ 包括 -CH₂-Q-(CH₂)_n-Z。

Q 包括 N, O, S, CH₃, SO₂ 或 OSO₂。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF_3 , 醇基, $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基, 并且 X_4 包括 H 或 烷基。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-(CH_2)_n-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

每一个 n 各自独立地为 0 至 7 的整数。

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环。

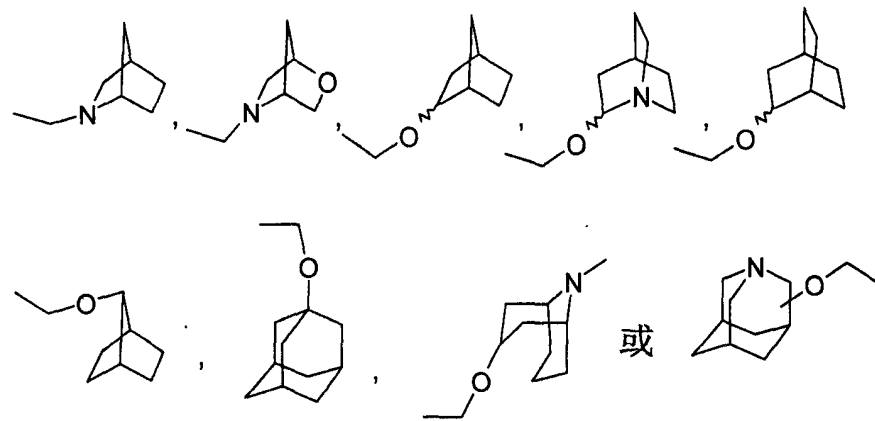
在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-CH_2-Q-(CH_2)_n-Z$ 。

Q 包括 N, O, S, CH_3 , SO_2 或 OSO_2 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括

Z 包括



在本发明的一种变换中，R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环，具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环，具有 3 个至约 8 个环原子的杂环，具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环，双环，杂双环，三环，杂三环，多环，或杂多环。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, $O(CH_2)_dOH$, $O(CH_2)_dNX_1X_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子，并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中，R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环，具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环，具有 3 个至约 8 个环原子的杂环，具有 5 个至约 8 个环原

子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

Z 包括具有约 4 个至约 7 个环原子的碳环, 具有约 4 个至约 7 个环原子的杂环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的芳环, 具有约 5 个至约 7 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 多环, 杂多环; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

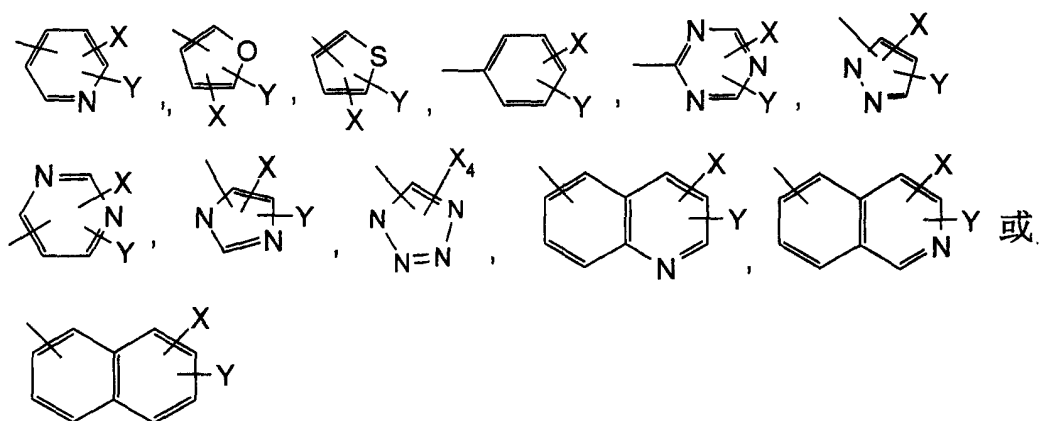
Z 包括 1-, 2- 或 3-吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4-哌啶基, 2-, 3- 或 4-吗啉基, 2-, 3- 或 4-硫代吗啉基, 1-, 2- 或 3-氮杂环丁烷基, 1- 或 2-哌嗪基, 2- 或 3-四氢呋喃基; 或者在至少一个可能的环原子上被烷基取代的上述任意基团; 或者在至少一个可能的环氮原子上被以下基团取代的上述任意基团: 苄基、取代苄基、烷氧苄基、取代烷氧苄基、二苯甲基或者取代二苯甲基; 并且其中 $-(CH_2)_n$ -基团和 Z 基团之间的连接位置可以为任意可能的环碳原子或者任意可能的环氮原子。

在本发明的一种变换中, R4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

Z 包括



其中 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, 醇基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 。

X_4 包括 H 或 烷基。

在本发明的一种变换中, R_4 包括 $-T-(CH_2)_n-Z$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

T 包括具有 3 个至约 8 个环原子的碳环, 具有 3 个至约 8 个碳环原子的不饱和环, 具有 3 个至约 8 个环原子的杂环, 具有 5 个至约 8 个环原子的杂芳环, 双环, 杂双环, 三环, 杂三环, 多环, 或杂多环。

Z 包括与具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环原子并且环原子中的 0 至 2 个各自独立地选自杂原子的不饱和环; 与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 5 个环

原子并且环原子中的 0 至 4 个各自独立地选自杂原子的不饱和环；或者与具有 6 或 7 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环相稠合的、具有 6 个环原子并且环原子中的 0 至 5 个各自独立地选自杂原子的不饱和环。

在本发明的另一种变换中，R4 包括 $-\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括 H, 卤素, N_3 , NCS , CN , NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc , O-酰基, O-芳酰基, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_d\text{NX}_1\text{X}_2$, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO , CF_3 , COOX_3 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NX}_1\text{X}_2$, CONX_1X_2 , 烷氧基, 烷巯基, 烷氨基 或二-烷氨基。

X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子，并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分，或者

X_1 和 X_2 共同组成具有约 5 个至约 6 个环原子的酰亚胺环的一部分。

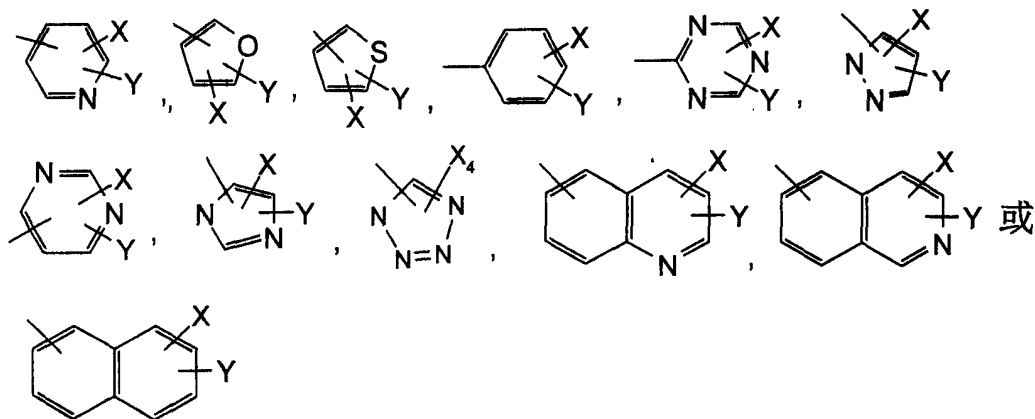
X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- $\text{N X}_1\text{X}_2$ 。

d 为 0 至 6 的整数。

在本发明的一种变换中，R4 包括 $-\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ 。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



当 X 和 Y 各自独立地包括 H, 卤素, N₃, NCS, CN, NO₂, NX₁X₂, OX₃, OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, CHO, CF₃, 醇基, COOX₃, SO₃H, SO₂NX₁X₂, CONX₁X₂, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 烷基亚磺酰基, 低级-烷基磺酰基或(当 Z 包括具有两个相邻的碳原子结构时)亚甲基二氧基。

X₁ 和 X₂ 各自独立地包括 H 或烷基, 或者

X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 4 个至约 7 个环原子, 并且任选地包括选自 O, N 或 S 的第二杂原子的杂环的一部分, 或者

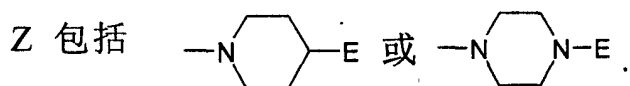
X₁ 和 X₂ 共同组成具有约 5 个至约 6 个原子的酰亚胺环的一部分。

X₃ 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基-N X₁X₂。

X₄ 包括 H 或 烷基。

在本发明的一种变换中, R₄ 包括 -Ph-(CH₂)_n-Z。

n 为 0 至 7 的整数。

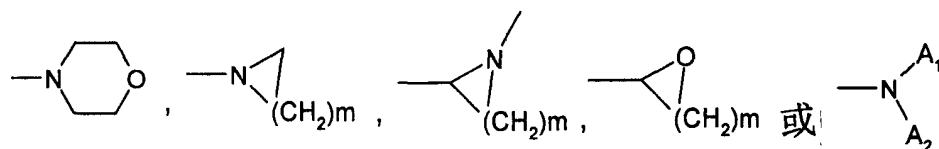


E 包括 C1 至 C4 的直链或支链烷基基团, 苯基, 取代苯基, 苄基或取代苄基。

在本发明的一种变换中, R₄ 包括 -Ph-(CH₂)_n-Z。

n 为 0 至 7 的整数。

Z 包括



m 为 1 至 5 的整数。A₁ 和 A₂ 各自独立地包括 C1 至 C4 烷基基团, 苯基或取代苯基。

在上述 R4 的任意变换中，当 A 为直接键，B 为 N，R5 为氢并且 R2 具有与吡啶环 3 位的氨基氮直接相连的氮时，则 R4 不能为苯基环或具有一至三个选自以下取代基的苯基环：卤素，三氟甲基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，1-哌嗪基，低级-烷基取代的 1-吡咯烷基，低级-烷基取代的 1-哌啶基，低级-烷基取代的 4-吗啉基，以及低级-烷基取代的 1-哌嗪基。

只有当 B 为 N 时，R5 存在，且 R5 存在时包括 H，烷基或取代的烷基。

应该理解：

当 A 为直接键并且 B 为 N 时，则 R1 不能为 H；

当 A 不为直接键并且 B 为 N 时，则 R3 不能为 H 或 C1-C3 烷基；

当 A 为直接键，B 为 N，R1 为具有 0 至 3 个各自独立地选自卤素，氟代甲基，三氟甲基各取代基的 6 元芳环时，则 R4 不能为具有 0 至 3 个各自独立地选自卤素，氟代甲基，三氟甲基各取代基的 6 元芳环；

当 A 为直接键，B 为 N，R5 为氢并且 R2 具有与吡啶环 3 位的氨基氮直接相连的氮时，则 R4 不能为苯基环或具有一至三个选自以下取代基的苯基环：卤素，三氟甲基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，1-哌嗪基，低级-烷基取代的 1-吡咯烷基，低级-烷基取代的 1-哌啶基，低级-烷基取代的 4-吗啉基，以及低级-烷基取代的 1-哌嗪基。

本发明的化合物包括任意的和所有的异构体以及立体异构体。总体说来，本发明的组合物可以设计为包括本文所公开的任意适宜的组分，或者由上述组分所构成，或者基本由上述组分构成。本发明的组合物可以额外或者选择性地设计使之不含有，或者基本上不含有现有技术组合物中的任何成分、物质、组成、辅剂、或类型、或其使用对完成本发明的功能和/或目的并非必须的物质。

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，并包括伯、仲，以及叔醇变体。

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的。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，“烷硫基”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，或者在可能的情况下为多取代的，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，联苯基，或者萘基。芳基可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，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的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。双环结构的例子包括如萘以及双环辛烷等。

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。例如为环丙烷或者环己烷。碳环可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，“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。杂芳环可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，杂双环结构包括 2 个稠合环，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。杂双环结构通常为不饱和的。杂双环结构可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。杂双环结构的例子包括异苯并呋喃以及吲哚。

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，及其衍生物。杂环结构可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。

除非特别说明，杂三环结构包括 3 个稠合环，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。杂三环通常是未饱和的。杂三环结构可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。杂三环结构的例子包括咔唑、邻二氮杂菲、以及吩嗪。

除非特别说明，杂多环结构包括 3 个以上的稠合环，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。杂多环结构通常为不饱和的。杂多环结构可为未取代的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。杂多环的例子包括氮杂金刚烷，萸萸烷、升托品。

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 3 个以上的稠合环，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的、单取代的，或者在可能的情况下为多取代的，并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。多环结构的例子包括金刚烷，双环辛烷，降莰烷，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 个稠合环, 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的、单取代的, 或者在可能的情况下为多取代的, 并且取代基可在任意可能的位置。各个环可以为相同或不同的类型。三环的例子包括茛和葱。

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, N_3 , NCS, CN, NO_2 , NX_1X_2 , OX_3 , OAc, O-酰基, O-芳酰基, NH-酰基, NH-芳酰基, NHCO 烷基, CHO, CF_3 , $COOX_3$, SO_3H , PO_3H_2 , $SO_2NX_1X_2$, $CONX_1X_2$, 烷基, 醇基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 二-烷氨基, 磺胺基, 硫代烷氧基或当取代结构具有两个相连接的碳原子时为亚甲基二氧基, 其中 X_1 和 X_2 各自独立地包括 H 或烷基, 或者 X_1 和 X_2 共同形成具有约 4-约 7 个环原子和任选一个选自 O, N 或 S 的另一个杂原子的杂环的一部分, 或者 X_1 和 X_2 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 X_3 包括 H, 烷基, 羟基低级烷基, 或者烷基- NX_1X_2 。除非特殊限定, 取代基团可在任意可能位置。

本发明的一些化合物对于至少一种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。

一些新型的吡唑衍生物显示出对 CB1 大麻受体具有选择性。这些新的 CB1 选择性类似物能够与 CB1 受体相互作用而不会在同一程度上影响外周(CB2)受体。因此, 本发明的另一方面在于使用至少一种本发明的化合物来与 CB1 受体优先相互作用。

另外, 已知的拟大麻吡唑配体通常具有很长的体内半衰期, 并且比使体活性最优化的需要具有更强的亲脂性。本文所述的一些新的吡唑类似物, 其亲脂性弱于已知的拟大麻吡唑配体, 并且比已知吡唑类似物的体内半衰期短, 从而使得本发明的化合物具有更有利的治疗作用。因此, 本发明的又一方面在于提供亲脂性弱于已知拟大麻吡唑类似物的拟大麻吡唑类似物。

本文所述的一些新的吡唑类似物为 CB1 大麻受体拮抗剂，其能阻止内源性激动剂与大麻受体的结合从而阻断该类内源性激动剂的生物活性。因此，本发明的再一方面是使用至少一种本发明的化合物来阻断大麻激动剂与 CB1 大麻受体的结合。

当以治疗有效量施用本文所述的吡唑类似物及其生理学可接受盐时，其能产生药理学特性，并能提供以下生理反应：用于治疗大麻滥用，肥胖，精神分裂症，癫痫症，紧张，记忆障碍，偏头痛，呕吐，胸腺障碍，运动障碍，动力障碍，焦虑症，精神障碍，认知障碍，食欲障碍，情绪障碍，神志昏迷，神经病，帕金森病，阿尔兹海默病，抑郁，精神诱导的疾病，以及乙醇、鸦片、尼古丁、可卡因成瘾性等。此外，这些类似物还可用于癌症的化疗。因此，本发明的另一方面在于向个体或者动物施用治疗有效量的本发明化合物或其生理可接受盐以产生生理效应。

通过以下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、以及要素间的相互关系和步骤具有更好的了解。

附图简要说明

图 1 为本发明化合物 1-5 的剂量-反应曲线图。

优选实施方案的描述

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的化合物的量。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，其能产生药理学特性，并能提供以下生理反应：用于治疗大麻滥用，肥胖，精神分裂症，癫痫症，紧张，记忆障碍，偏头痛，呕吐，胸腺障碍，运动障碍，动力障碍，焦虑症，精神障碍，认知障碍，食欲障碍，情绪障碍，神志昏迷，神经病，帕金森病，阿尔兹海默病，抑郁，精神诱导的疾病，以及乙醇、鸦片、尼古丁、可卡因成瘾性等。此外，这些类似物还可用于癌症的化疗。本发明化合物的“治疗有效量”通常为约 10 mg/天至约 1,000 mg/天。

本文所用术语“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、肌肉或者静脉给药)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。

以下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

制备了多个本发明的拟大麻吡唑衍生物。表 1 列出了一些合成的 CB1 选择性吡唑类似物(化合物 1-1 至 1-29)。

表 1

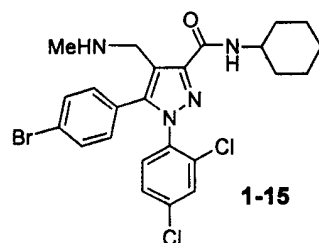
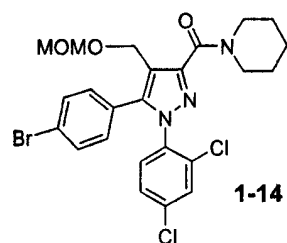
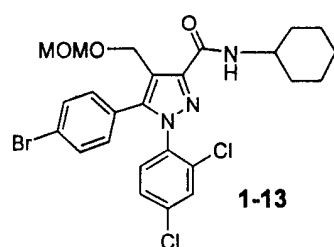
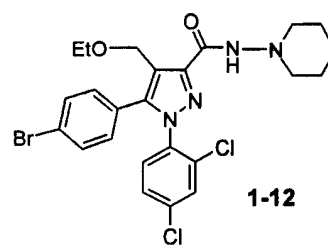
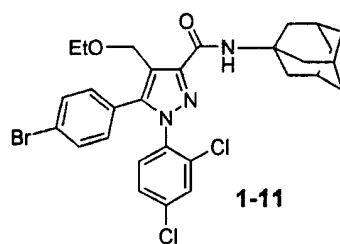
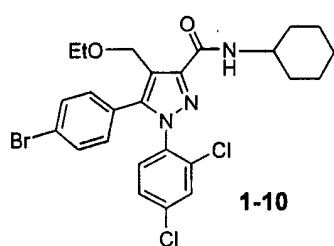
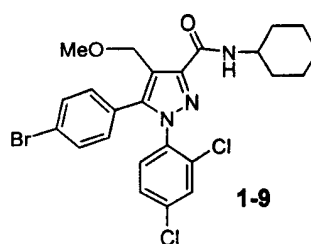
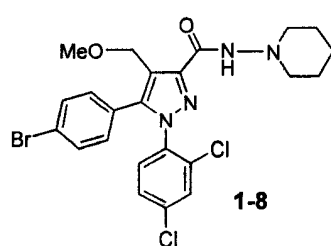
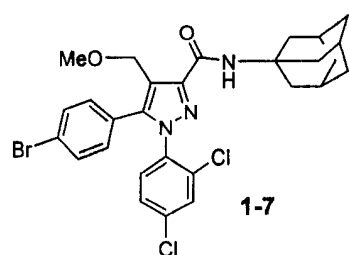
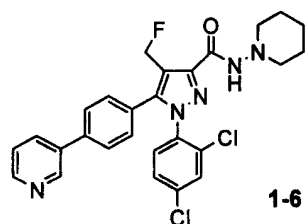
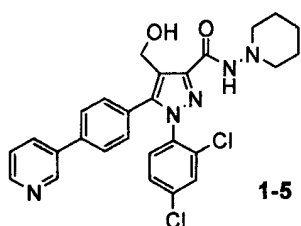
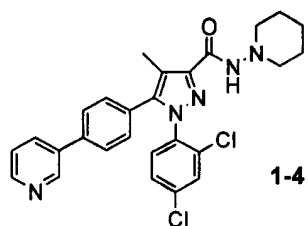
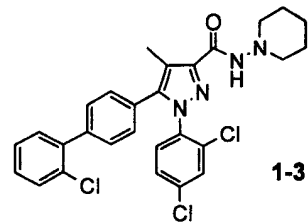
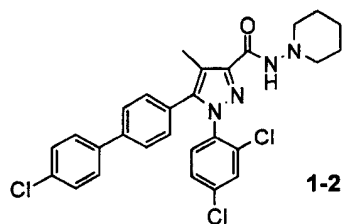
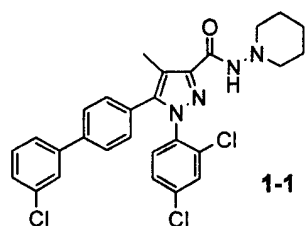


表 1 (续)

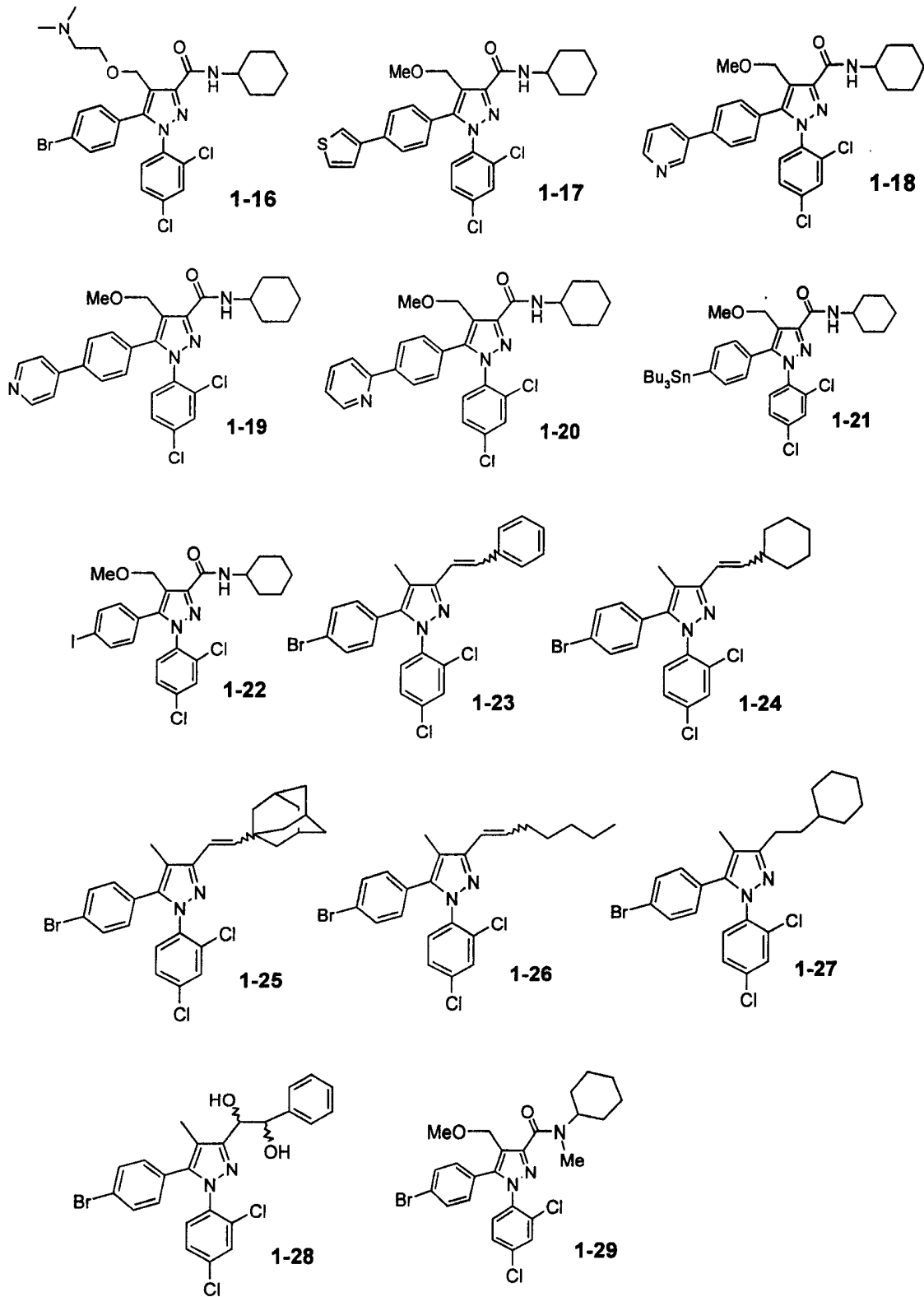


表 2 列出了一些合成的 CB1 选择性吡唑类似物(化合物 2-1 至 2-22)。

表 2

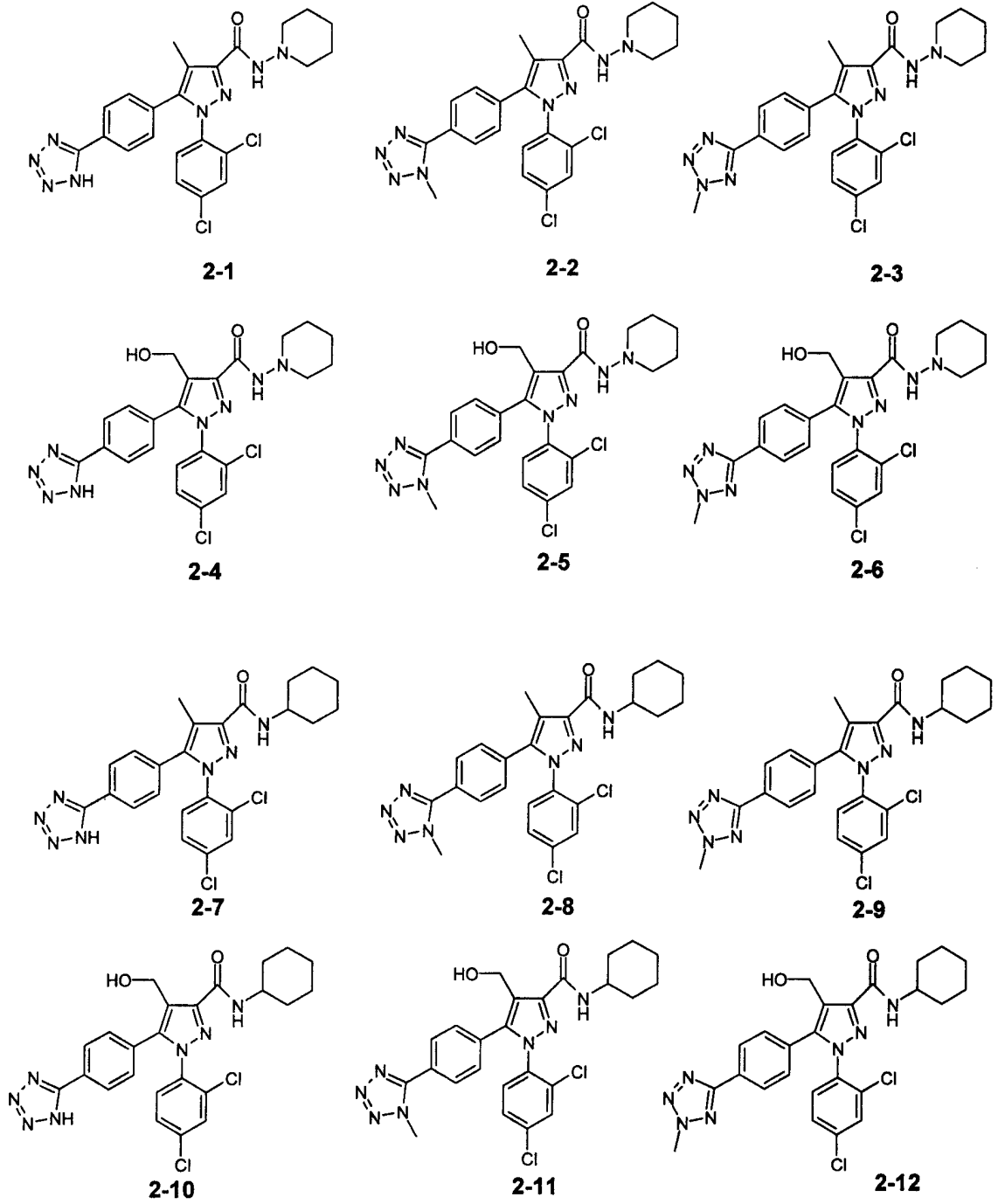


表 2 (续)

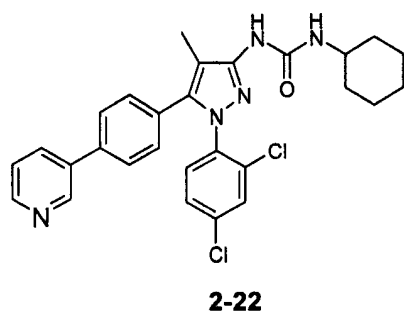
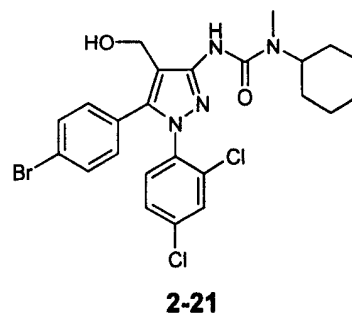
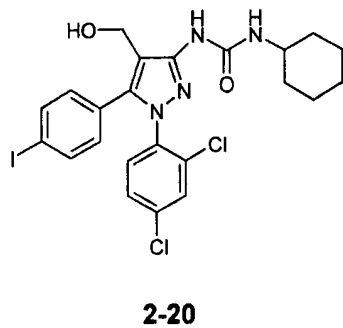
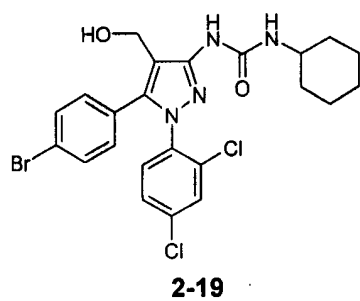
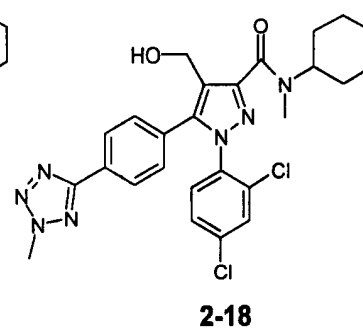
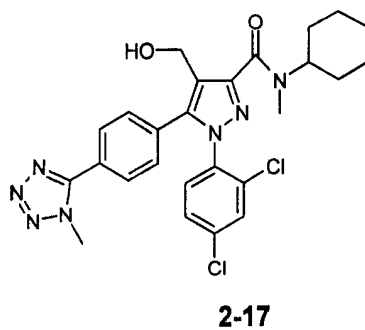
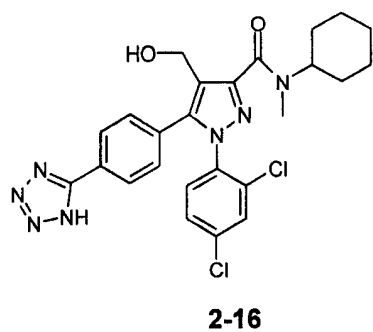
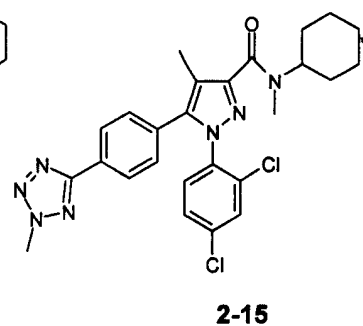
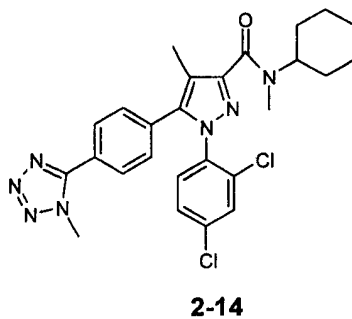
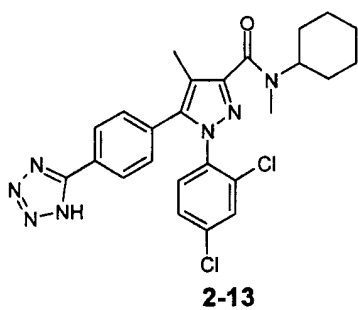


表 3 列出了一些合成的吡唑类似物(化合物 3-1 至 3-25)。

表 3

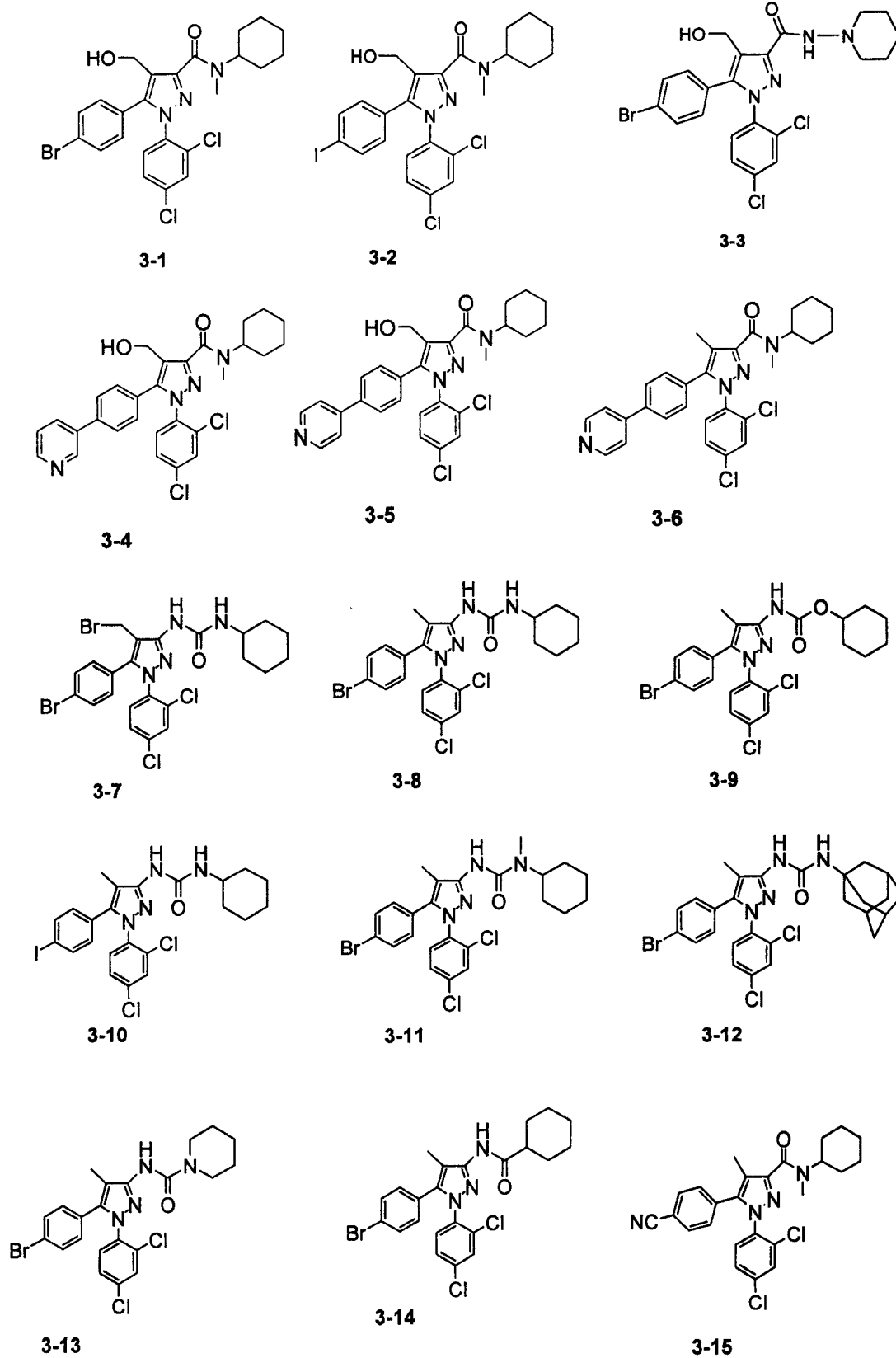
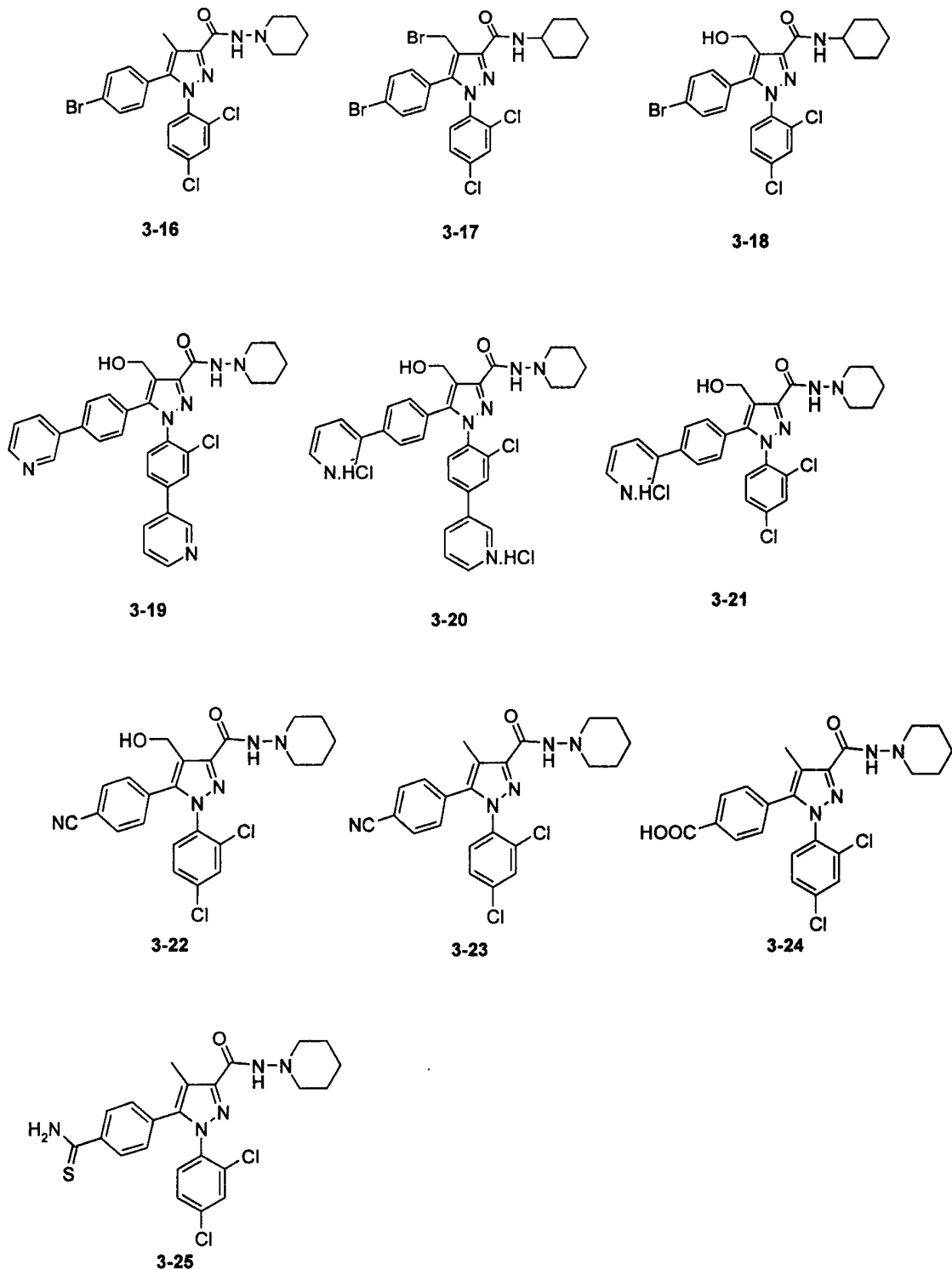


表 3 (续.)



检测了本发明一些化合物对 CB2 受体的结合亲和力以及对 CB1 受体的亲和力(以确定选择性)。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(Bmax)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，如果与另一种受体相比，类似物对一种受体具有更高的结合亲和力，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，利用大鼠前脑膜来制备膜，其是按照 P.R. Dodd 等, 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 等, Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in a Rat Brain, *Mol. Pharmacol.*, 34, 605 - 613 (1988) 以及 A. Charalambous 等, 5'-azido Δ^8 -THC: A Novel Photoaffinity Label for the Cannabinoid Receptor, *J. Med. Chem.*, 35, 3076 - 3079 (1992)的方法测定的，但是有以下改动。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。向搅拌的悬浮液中加入三倍体积 pH 7.4 的 TME (25 mM Tris-HCl 缓冲液, 5 mM MgCl₂ 和 1 mM EDTA)。将悬浮液在 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以下的结合分析实验中。取大约 30 μ g 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%的不含脂肪酸的胎牛血清白蛋白(BSA)，0.8 nM [³H] CP-55,940，以及不同浓度的受试物质，终体积为 200 μ L。在 30 °C 孵育 1 小时，然后立即用 Packard Filtermate 196 收集器和 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归一化，使用缓冲液和 100 nM CP-55,940 来测试。利用 4-参数非线性对数方程进行分析，得到 IC₅₀ 值。使用至少二次独立试验的双份平行数据来计算 IC₅₀ 值，并利用 Cheng 等, 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。

在对 CB2 受体结合研究中, 按照 P.R. Dodd 等, 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。

对于表 1 所示化合物, 合成类似物对 CB1 大麻受体的结合亲和力(K_i) 在 1.51 至 85.1 的范围内。合成类似物对 CB2 大麻受体的结合亲和力(K_i) 在 5.81 至 2312 的范围内。合成类似物对 CB1 大麻受体的选择性在约 2 至约 452 的范围内。合成类似物对 CB2 大麻受体的选择性在约 1 至约 4 的范围内。结果概括于表 4。

化合物序号	亲和力		选择性	
	CB1	CB2	CB1	CB2
1-1	1.5	741	491	
1-2	5.8	1595	274	
1-3	85.1	1370	16	
1-4	11.2	1326	118	
1-5	5.8	2312	398	
1-6	15.1	1927	128	
1-7	53	1676	32	
1-8	19	561	31	
1-9	4	495	124	
1-10	54	842	16	
1-11	105	47460	452	

化合物序号	亲和力		选择性	
	CB1	CB2	CB1	CB2
1-12	46	490	11	
1-13	15	54	3.6	
1-14	395	3102	7.8	
1-15	172	397	2.3	
1-16	24	140	5.8	
1-17	241	968	4.0	
1-18	62	646	10.4	
1-19	160	2980	18.6	
1-20	51	277	5.4	
1-21	2970	2744		1.1
1-22	15	675	45	
1-23	331	16420	49.6	
1-24	141	10570	75.0	
1-25	17680	4006		4.4
1-26	7677	52890	6.9	
1-27	1043	26390	25.3	
1-28	1067	3926	3.7	
1-29	273	2038	7.5	

对于表 2 所示化合物,合成类似物对 CB1 大麻受体的结合亲和力(K_i) 在 6 至 1844 的范围内。合成类似物对 CB2 大麻受体的结合亲和力(K_i) 在 36.5 至 13585 的范围内。合成类似物对 CB1 大麻受体的选择性在约 1 至约 546 的范围内。化合物 2-14 对 CB2 大麻受体的选择性为 1.4。结果概括于表 5。

化合物序号	亲合力		选择性	
	CB1	CB2	CB1	CB2
2-1	455	702	1.5	
2-2	90	242	2.7	
2-3	6	517	86.2	
2-4	1844	13585	7.4	
2-5	203	2128	10.5	
2-6	18	2170	120.5	
2-8	120	1069	8.9	
2-9	20	381	19	
2-10	192	463	2.4	
2-11	118	122	1	
2-12	37	36.5	1	
2-13	543	6361	117.8	
2-14	1271	941		1.4
2-15	105	551	5.2	
2-16	293	1119	3.8	
2-17	1082	1414	1.3	
2-18	210	641	3.0	
2-19	9	4920	546.7	
2-21	296	4473	15.1	
2-22	29	10863	374.6	

对于表 3 所示化合物,合成类似物对 CB1 大麻受体的结合亲合力(K_i) 在 6 至 4232 的范围内。合成类似物对 CB2 大麻受体的结合亲合力(K_i) 在 127 至 27054 的范围内。合成类似物对 CB1 大麻受体的选择性在约 1.3 至约 838 的范围内。结果概括于表 6。

表 6			
化合物序号	亲合力		选择性
	CB1	CB2	CB1
3-1	29	1802	62.1
3-2	18	528	29.3
3-3	46	490	10.6
3-4	227	759	3.3
3-5	90	294	3.3
3-6	189	3289	17.4
3-7	38	136	3.6
3-8	6.8	4319	635.2
3-9	69	449	6.5
3-10	26	21791	838.1
3-11	29	917	31.6
3-12	259	756	2.9
3-13	47	284	6.0
3-14	4232	27054	6.4
3-15	50	10825	216.5
3-16	17	897	52.8
3-17	46	3475	75.5
3-18	6	2120	353.3
3-19	146	1921	13.2
3-2	154	1678	10.9
3-21	76	207	2.7
3-22	64	2737	42.8
3-23	22	4693	213.3
3-24	738	934	1.3
3-25	86	127	1.5

化合物的制备

概要 通过使用由 Selecto Scientific(Suwanee, Georgia)购得的活性硅胶(230–400 目)进行柱层析。在使用前需蒸馏洗提液。溶剂或反应液根据需要进行干燥或纯化。如无特别说明,反应在氩气氛围下进行。反应中所用的所有试剂都购自 Sigma-Aldrich Fine Chemicals(Milwaukee, Wisconsin)和/或 Lancaster Synthesis Inc.(Windham, New Hampshire)。

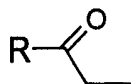
对吡唑 1 位的直接芳香取代修饰可通过改变相应的起始胥(即, 2,4-二氯苯胥盐酸盐)来获得。起始胥通常具有以下通式所示结构:



对吡唑 3 位的修饰可通过改变相应的起始原料(即, 1-氨基哌啶)来获得。起始原料通常具有以下通式所示结构:



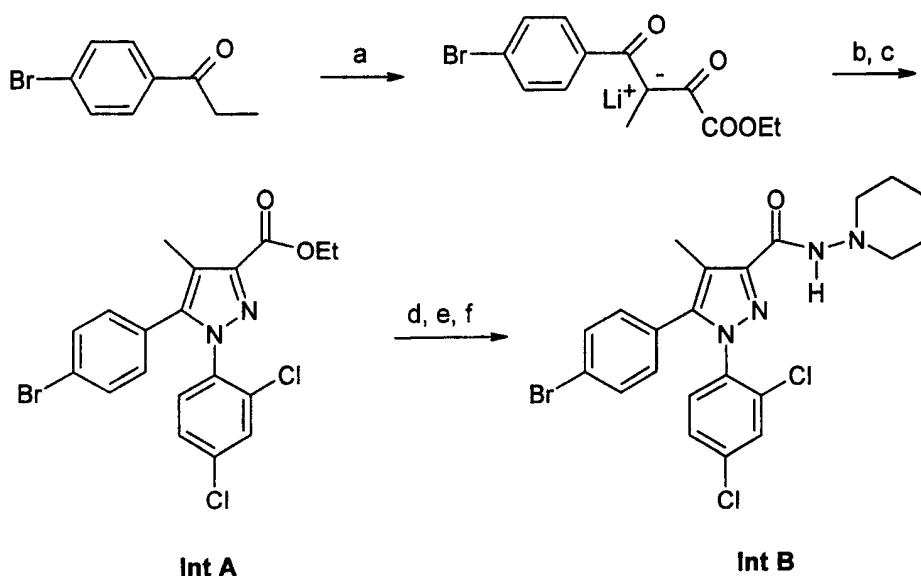
在吡唑 5 位具有取代基的多数化合物可通过以下方法 A, 改变起始原料(所示 4'-溴苯丙酮)来获得。起始原料通常具有以下通式所示结构:



上述多数起始原料的合成在例如 *Synthesis*, 4, 1999, 588-592 等文献中都有公开。现有文献中未公开的起始原料的合成可由本领域技术人员采用类似的化学方法仅用常规的实验就能获得。

制备中间体(Int.)A和Int B的一般步骤

方法A：对吡唑的1, 3, 和5位进行修饰



(a) LiHMDS, 醚, 然后 $\text{EtO}_2\text{CCO}_2\text{Et}$; (b) 2, 4-二氯苯肼盐酸盐, EtOH ; (c) AcOH ; (d) KOH/MeOH , $\text{HCl/H}_2\text{O}$; (e) SOCl_2 , 甲苯; (f) 1-氨基哌啶, Et_3N , CH_2Cl_2 。

2,4-二氧-3-甲基-4-(4-溴苯基)丁酸乙基酯的锂盐

在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 用磁力搅拌双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(40 mL, 溶于己烷的1.0 M溶液, 40 mmol)的二乙醚(120 mL)溶液, 并加入4'-溴苯丙酮(8.52 g, 40 mmol)的二乙醚(50 mL)溶液。在同一温度再继续搅拌混合物45 min后, 向混合物中加入草酸二乙酯(6.4 mL, 47 mmol)。将反应混合物升温至室温(RT)并搅拌16小时。过滤沉淀, 用二乙醚洗涤, 真空干燥, 得到锂盐。

1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(Int. A)

在室温下对上述溶于10 mL乙醇的锂盐(0.64 g, 2.0 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入2,4-二氯苯肼盐酸盐(0.47 g, 2.2 mmol)。所得混合物于室温搅拌20小时。过滤沉淀, 用乙醇和二乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到

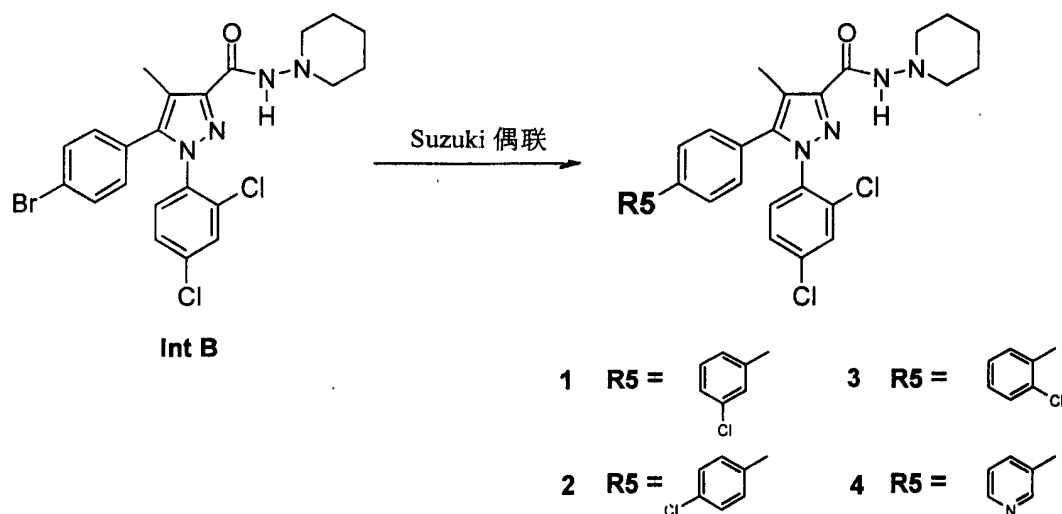
亮黄色固体。将该固体溶解于乙酸(7 mL)并回流加热 24 小时。将反应混合物倒入冷水中，以乙酸乙酯多次萃取。合并萃取液以水、饱和重碳酸钠、以及盐水进行洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发。通过快速柱层析以硅胶进行纯化，得到目的酯 Int. A。

***N*-(哌啶-1-基)-5-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-酰胺(Int. B)**

对上述溶于甲醇(7 mL)的酯 Int. A (0.625 g, 1.38 mmol)溶液进行磁力搅拌，并加入溶于甲醇(5 mL) 的氢氧化钾(0.155 g, 2.76 mmol)溶液。所得混合物回流加热 3 小时。然后将反应混合物冷却，倒入水(10 mL)中，然后用 10%盐酸进行酸化。过滤沉淀，以水洗涤，然后真空干燥，得到相应的固体酸。

对溶于甲苯(10 mL)的酸粗品(0.585 g)和亚硫酰氯(0.492 g, 4.14 mmol)的溶液回流 3 小时。减压下蒸发溶剂，残渣重新溶解于甲苯(20 mL)并蒸发，得到固态的羧酸氯化物的粗品。在 0 °C 向上述羧酸氯化物的(1.24 mmol)的二氯甲烷溶液中逐滴加入溶于二氯甲烷(5 mL)的 1-氨基哌啶(0.21 mL, 1.92 mmol)溶液。室温搅拌 3 小时后，向反应混合物中加入盐水，以二氯甲烷多次萃取。合并萃取液以盐水洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发。通过快速柱层析以硅胶进行纯化，得到目的氨 Int. B。

方法 B: 合成 5-取代类似物的替代途径



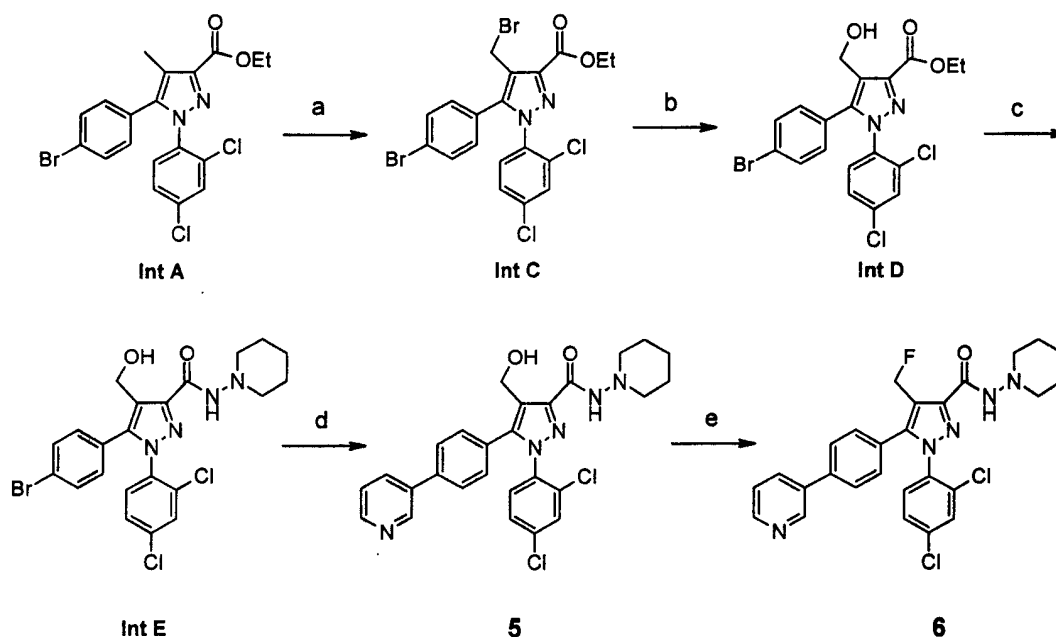
一些 5-取代类似物可从 Int. B 通过 Suzuki 偶联反应进行制备。Suzuki 偶联反应能够合成 5-苯环被芳香环或者杂芳环取代的新化合物。

可通过 Pd-催化的氨化反应(*J. org. Chem.* 2000, 65, 1144-1157)来对 5-苯环上的饱和杂环(例如, 吗啉)进行偶联。

Suzuki 偶联反应的一般步骤:

向溶于 2 mL DME 的 Int. B (100 mg, 0.197 mmol)和 Pd (PPh₃)₄ (0.0085 mmol, 5 mol%)的脱气溶液中加入 0.218 mmol 的二乙基(3-吡啶基)硼烷或者其它芳香硼酸, 然后加入溶于 1mL 水的 0.22 mmol of Na₂CO₃。所得混合物回流过夜。回流后将混合物溶解于 CH₂Cl₂ 和水。分离有机相, 水层以 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。通过快速柱层析以硅胶进行纯化, 得到目的产物。

方法 C: 吡唑 4 位的修饰



(a) NBS, AIBN, CCl_4 ; (b) AgNO_3 , aq. 丙酮; (c) AlCl_3 , 1-氨基哌啶, 1, 2-二氯乙烷; (d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 二乙基(3-吡啶基) 硼烷, DME, NaCO_3 水溶液; (e) DAST, CH_2Cl_2

通过对母体化合物(Int. A)的 4-甲基基团进行功能化而获得这些物质。可以得到多种在吡唑 4 位具有不同取代基的新化合物。类似地, 采用下述方法 C 可以对吡唑的 3 和 5 位进行修饰。

Int. C.对溶于四氯化碳(30 mL)的 Int. A (2.02g, 4.44 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(0.87 g, 4.89 mmol) 和 2,2'-氮杂二异丁腈(AIBN, 10 mg)。所得混合物回流 3 小时。冷却至室温后, 过滤沉淀。减压下从滤液中除去溶剂, 得到标题化合物。

Int. D. 在室温下对溶于 100 mL 50%丙酮水溶液的硝酸银(2.65g, 15.6 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入溶于 70%丙酮水溶液的 Int. C (2.36g, 4.43 mmol)悬浮液。混合物在 60 °C 过夜搅拌。冷却至室温后, 滤去不溶性物质, 真空浓缩滤液除去丙酮。残留物用 CH_2Cl_2 萃取。用水洗涤有机层 2 次, 以无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。通过快速柱层析以

硅胶进行纯化，得到标题产物。

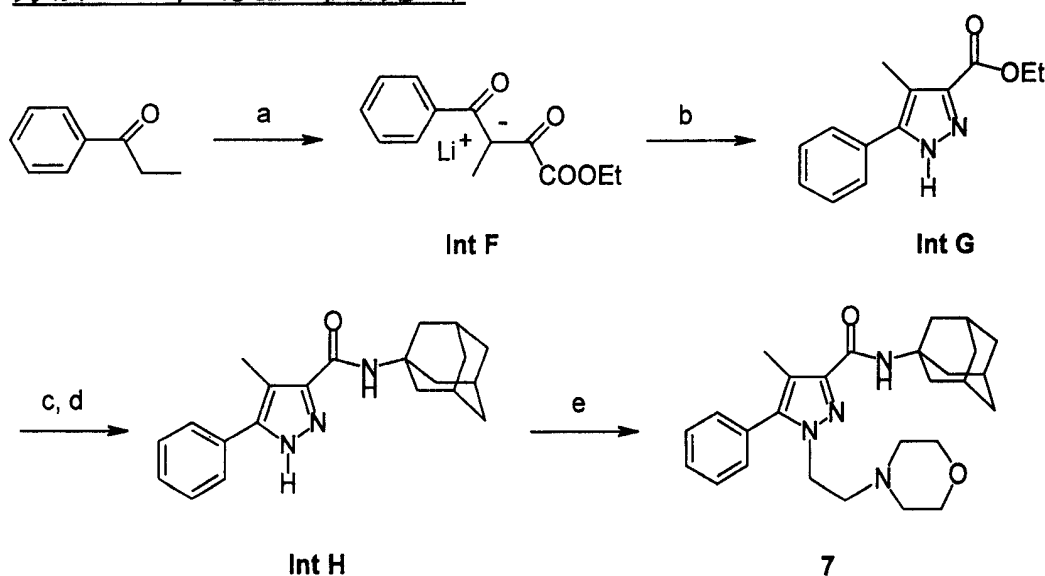
Int. E. 在冰浴中对溶于 1,2-二氯乙烷(20 mL)的 AlCl_3 (1.16g, 8.62 mmol)悬浮液进行磁力搅拌，并加入溶于 1,2-二氯乙烷(5mL)的 1-氨基吡啶(2.0 mL, 18.0 mmol)。将悬浮液升温至室温。向上述悬浮液中加入溶于 1,2-二氯乙烷(5 mL)的 Int. D (2.03g, 4.43 mmol)溶液，在室温下搅拌混合物 2 小时，然后以冰水混合物猝灭反应。继续搅拌混合物 0.5 小时，所得悬浮液用 Celite 过滤，分离有机相。以 CH_2Cl_2 多次萃取水相，合并有机相，以水、盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。通过快速柱层析以硅胶进行纯化，得到标题产物。

化合物 1-5. 按照上述 Suzuki 偶联反应从 Int. E 得到化合物 1-5。

化合物 1-6. 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下对溶于 1.5 mL CH_2Cl_2 的化合物 1-5 (30 mg, 0.057 mmol)进行磁力搅拌，并加入 DAST。1 小时后，将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 (2 mL)中，并以 CH_2Cl_2 萃取。合并有机相，以水、盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。通过快速柱层析以硅胶进行纯化，得到标题产物。

另一种获得具有 1-烷基取代基的类似物的方法如下述方法 D 所述。

方法 D: 在吡啶 1 位的修饰



(a) LiHMDS, 乙醚, 然后 $\text{EtO}_2\text{CCO}_2\text{Et}$; (b) 盐酸胍, EtOH; (c) KOH/MeOH; HCl/H₂O (d) CO(亚胺)₂/DMF, 1-金刚烷胺; (e) NaH/DMF, 4-(2-氯化乙基)吗啉。

Int. F. 在-78 °C 用磁力搅拌二(三甲基甲硅烷基)氨基锂(40 mL, 溶于己烷的 1.0 M 溶液, 40 mmol)的二乙醚(120 mL)溶液, 并加入苯丙酮(5.30 g, 40 mmol)的二乙醚(50 mL)溶液。在同一温度再继续搅拌混合物 45 min 后, 向混合物中加入草酸二乙酯(6.4 mL, 47 mmol)。将反应混合物升温至室温(RT)并搅拌 16 小时。过滤沉淀, 用二乙醚洗涤, 真空干燥, 得到锂盐(Int. F)。

Int. G 在室温下对上述溶于 250mL 乙醇的锂盐(7.58 g, 32 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入盐酸胍(2.4 g, 35 mmol)。所得混合物于室温搅拌 20 小时。搅拌后减压除去溶剂, 混合物加入盐水, 以二氯甲烷多次萃取。合并萃取液, 以盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。通过快速柱层析以硅胶进行纯化, 得到目的酯(Int. G)。

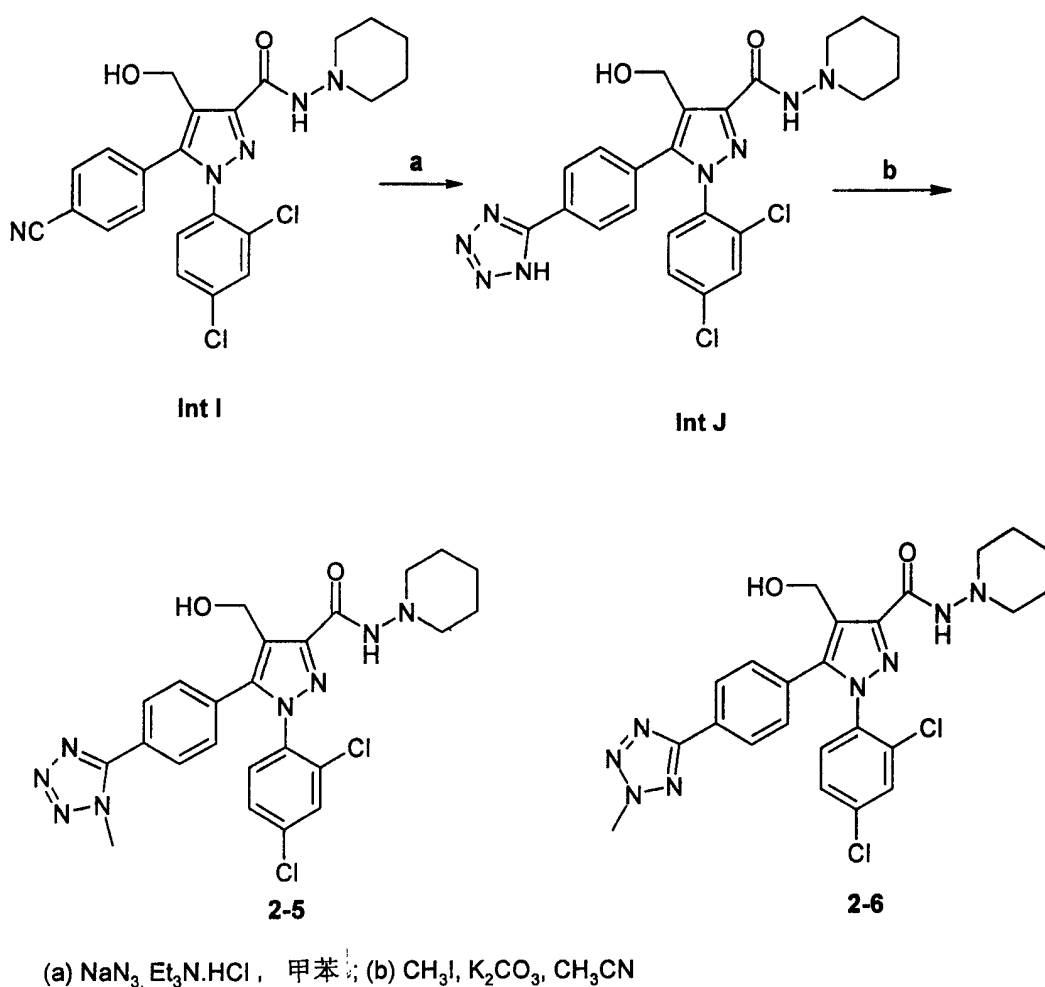
Int. H 对溶于甲醇(150 mL)的酯 Int. G (5.88 g, 26 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入 10%的氢氧化钾水溶液(36 mL, 64 mmol)。所得混合物回流加热 3 小时。然后将反应混合物冷却, 倒入水中, 然后用 10%盐酸进行酸化。过滤沉淀, 以水洗涤, 然后真空干燥, 得到相应的粗品固体酸。

在室温下对溶于 45 mL DMF 的上述酸(4.02 g, 16 mmol)进行磁力搅拌, 并加入 1,1'-碳酰基二咪唑(2.8 g, 17 mmol), 所得混合物在 60 °C 搅拌 3 小时。向上述混合物中加入溶于 45mL DMF 的 1-金刚烷胺(2.6 g, 17 mmol)溶液。所得混合物于 60 °C 加热过夜。减压除去 DMF。向残留物中加入乙酸乙酯, 过滤混合物, 收集固体。

化合物 1-7. 在 0 °C 对溶于 4 mL DMF 的 Int. H (188 mg, 0.56 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入 NaH (矿物油中的 60% 分散剂, 35 mg, 0.87

mmol), 混合物在室温搅拌 3 小时。搅拌后, 将反应混合物冷却至 0 °C, 加入溶于 1mL DMF 的 4-(2-氯乙基)吗啉(185 mg, 1.25 mmol)。所得混合物于 60 °C 加热 3 小时。加热后, 向混合物中加入盐水, 然后用二氯甲烷多次萃取。合并的萃取液以盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。通过快速柱层析以硅胶进行纯化, 得到目的产物。

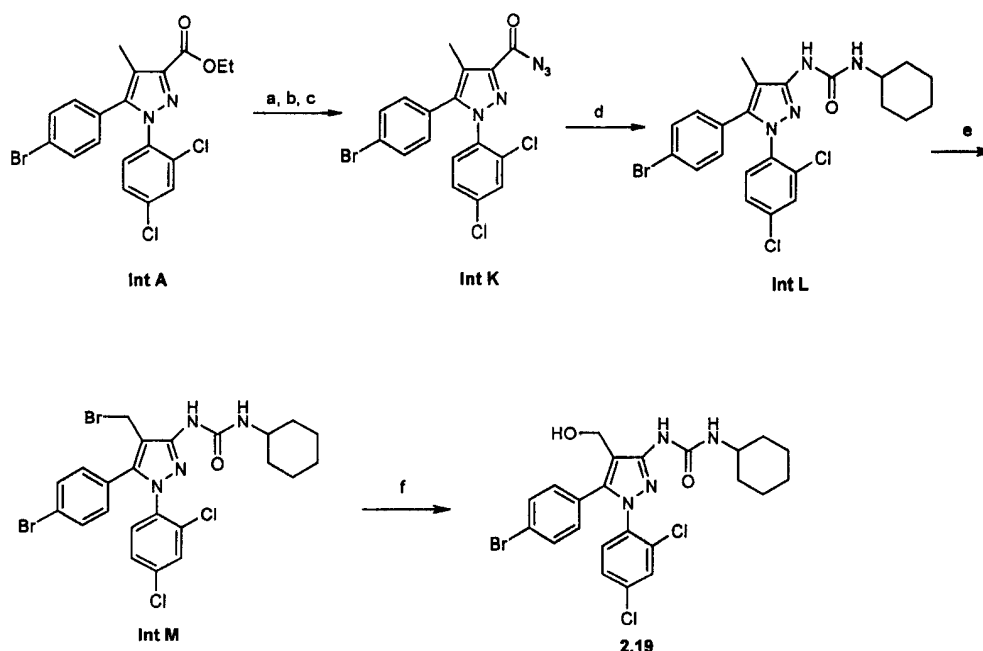
方法 E: 对吡唑 5 位进行修饰



Int. J. 将溶于甲苯(25 mL)的 Int I (1.50g, 3.19 mmol), NaN_3 (0.65g, 10 mmol)以及 $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (1.37g, 10 mmol)的混合物加热至 70 °C 保持 12 小时, 并同时搅拌。冷却后, 所得产物用水萃取。水层逐滴加入 36% HCl 以盐析出标题产物。过滤后, 减压干燥固体。(参见 Synthesis, 6, 1998, 910)。

化合物 2-5 和 2-6. 向溶于 CH_3CN (10 mL) 的 Int J (0.51g, 1 mmol) 中加入 K_2CO_3 (0.13g, 1 mmol)。再向其中加入 CH_3I (0.12 ml, 2 mmol)。于室温搅拌 4-5 小时。用水猝灭反应，并用乙酸乙酯进行萃取。分离有机层，以无水 MgSO_4 进行干燥。减压除去溶剂。通过硅胶快速柱层析对两种异构体 2-5 和 2-6 分离纯化。

方法 F: 对吡唑 3 位进行修饰



(a) KOH/MeOH , $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$; (b) SOCl_2 , 甲苯; (c) aq. NaN_3 , THF ; (d) 环己胺, 甲苯; (e) NBS , AIBN , CCl_4 ; (f) $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$

Int. K. 对溶于甲醇(7 mL)的酯 Int. A (0.625 g, 1.38 mmol)溶液进行磁力搅拌，并加入溶于甲醇(5 mL)的氢氧化钾(0.155 g, 2.76 mmol)溶液。回流加热混合物 3 小时。然后将冷却的反应混合物倒入水(10 mL)中，用 10% 盐酸进行酸化。过滤沉淀，以水洗涤，然后真空干燥，得到相应的固体酸。

对溶于甲苯(10 mL)的粗品酸(0.585 g)和亚硫酸氯(0.492 g, 4.14 mmol)溶液回流 3 小时。减压蒸发溶剂，然后将残留物重新溶解于甲苯(20 mL)

中, 并进行蒸发, 得到固态的粗品羧基氯化物。在 0°C 向溶于 THF (5 mL) 的上述羧基氯化物(1.24 mmol)溶液中加入溶于 0.5mL 水的 NaN₃ (0.081g, 1.24 mmol)。在室温下搅拌反应 1 小时。以水(5 mL)猝灭反应, 分离水层以及有机层。利用乙酸乙酯(10 mL)萃取有机层, 并用无水 MgSO₄干燥。减压蒸发溶剂, 得到标题产物。

Int. L. 对溶于甲苯(10 mL)的 Int. K (0.448 g, 1 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入环己胺(0.34 mL, 3 mmol)。所得成分在 100°C 搅拌 8 小时。冷却至室温后, 以水(5 mL)猝灭反应。分离水层以及有机层, 有机层用无水 MgSO₄干燥。减压蒸发溶剂。通过快速柱层析以硅胶进行纯化, 得到标题产物。

Int. M. 对溶于四氯化碳(20 mL)的 Int. L (0.522g, 1 mmol)溶液进行磁力搅拌, 并加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(0.21g, 1.2 mmol)和 2,2'-氮杂二异丁腈 (AIBN, 5 mg)。所得混合物回流 3 小时。冷却至室温后, 过滤沉淀。通过减压从滤液中除去溶剂, 得到标题产物。

化合物 2-19. 向 Int. M (0.601g, 1 mmol)中加入 DMSO/H₂O (5:1)。在 60 °C 搅拌混合物 5 小时。冷却至室温后, 加入水(30 mL)。利用乙酸乙酯萃取有机层并用无水 MgSO₄干燥。减压除去溶剂。通过快速柱层析以硅胶进行纯化, 得到标题产物。

对 11 只大鼠进行训练, 当按压杠杆 5 次时, 则给予 45 mg 的食物颗粒。训练持续了几周。训练周期结束后, 所有大鼠每周一次进行药物处理。大鼠进行药物处理以及剂量随机分配。处理包括给予载体对照溶液或者不同剂量的本发明化合物 1-5 与载体对照溶液的混合物。通过皮下方式进行所有的注射。注射 10 分钟后使大鼠接近杠杆。

图 1 显示了处理动物在 30 分钟内按压杠杆的平均次数(±SEM)。对食物诱导的按压杠杆的全部抑制作用具有统计学显著性(p<0.05)。图 1 显示了典型的剂量反应性曲线, 其中当药物(本发明化合物 1-5)剂量增加时, 则按压杠

杆相应下降。在并未与任何理论相联系的情况下，申请人相信本发明化合物 1-5 拮抗（阻断）了 CB1 受体，从而抑制了食欲，因而减少了对杠杆的按压。

在最多进行常规试验的情况下，本领域技术人员将发现，或者能够确定本文所公开的本发明特定实施方案的许多等价变换。这些等价变换也将包含于本发明的范围之内。

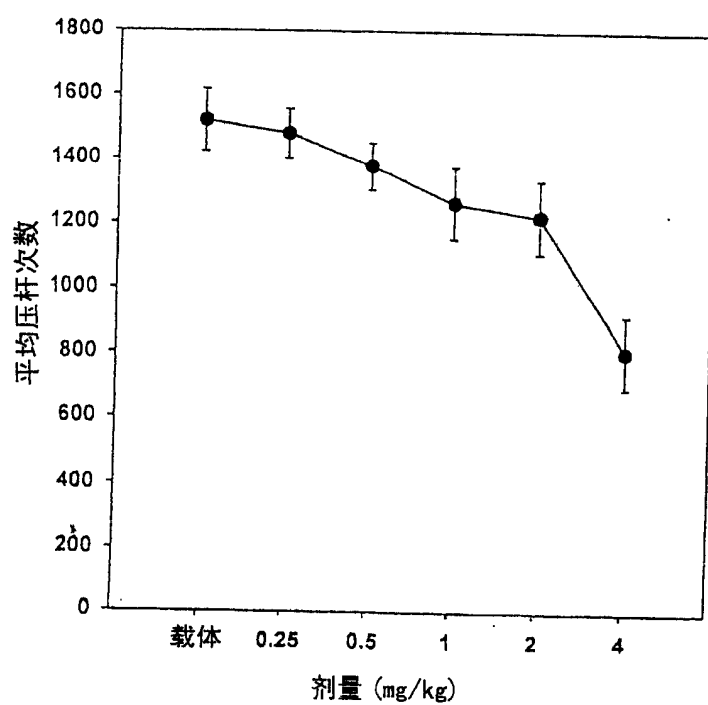


图 1