

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610138848.6

[51] Int. Cl.

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 16 日

[11] 公开号 CN 101104602A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.7.12

[21] 申请号 200610138848.6

[71] 申请人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 F·巴尔特 C·孔日

S·马丁内斯 P·普安托

M·里纳尔迪 - 卡莫娜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 林 森

权利要求书 7 页 说明书 44 页

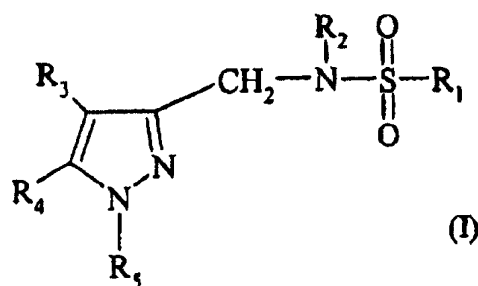
[54] 发明名称

N - [(1,5 - 二苯基 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) 甲基] 磺酰胺衍生物其制备、用途

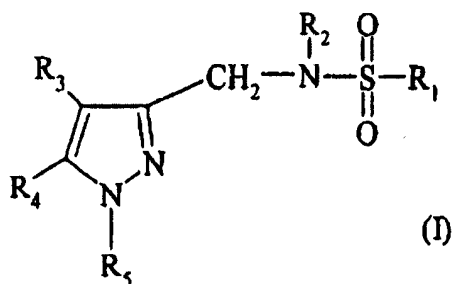
[57] 摘要

本发明的目的是符合下式(I)的化合物。式中: -R₁代表未被取代或被取代的(C₁ - C₁₂)烷基;未被取代或被取代的(C₃ - C₁₂)非芳族碳环基;由未被取代或被取代的(C₃ - C₁₂)非芳族碳环基取代的甲基;未被取代或被取代的苯基、苄基、二苯甲基、二苯甲基甲基;噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、吡啶基;未被取代或被取代的四氢萘基或萘基;未被取代或被取代的2,3 - 二氢苯并呋喃基;吲哚 - 2 - 基或N - 甲基吲哚 - 2 - 基; -R₂代表氢原子、(C₁ - C₄)烷基或(C₁ - C₄)烷基磺酰基; -R₃代表氰基、羟基、(C₁ - C₄)烷氧基、氰基甲基、羟甲基、(C₁ - C₄)烷氧基甲基、氟甲基、四唑基甲基、N - 甲基)四唑基甲基、四唑基、N - (甲基)四唑基、CONR₆R₇基团、CH₂S(O)_n

(C₁ - C₄)烷基、COOR₈基团或CH₂NR₆R₇基团; -R₄和R₅每个各自代表未被取代或被取代的苯基;其制备方法与治疗用途。



1. 符合下式(I)的化合物:



式中:

-R₁代表

- 未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₁-C₁₂)烷基, 其取代基独自地选自氟原子、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫代基、苯氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、二氟甲硫代基、三氟甲硫代基;

- 未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₃-C₁₂)非芳族碳环基, 其取代基独自地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫代基、氟原子、羟基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫代基、二氟甲硫代基;

- 由未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₃-C₁₂)非芳族碳环基取代的甲基, 其取代基独自地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫代基、氟原子、羟基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫代基、二氟甲硫代基;

- 苯基、苄基、二苯甲基、二苯甲基甲基, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、亚甲基二氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷基羰基或 Alk、OAlk、S(O)_nAlk 或 OS(O)_nAlk 基团;

- 苯基, 它被选自吡咯基、咪唑基、吡啶基或吡唑基的杂环基取代, 所述的杂环基未被取代或一次或多次被一个或多个取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子或(C₁-C₄)烷基;

- 苯基, 它被苯基或苯氧基取代, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、亚甲基二氧基、氰基、

硝基、 (C_1-C_4) 烷基羰基或 Alk、OAlk、 $S(O)_n$ Alk 或 $OS(O)_n$ Alk 基团;

- 噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、吡啶基, 所述的基团未被取代或被一个或多个取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基;

- 未被取代或被一个或多个取代基取代的四氢萘基或萘基, 其取代基独自地选自卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基或三氟甲基;

- 未被取代或一次或多次被 (C_1-C_4) 烷基取代的2,3-二氢苯并呋喃基;

- 吲哚-2-基或N-甲基吲哚-2-基;

- R_2 代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷基磺酰基;

- R_3 代表氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、氰基甲基、羟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基甲基、氟甲基、四唑基甲基、N-(甲基)四唑基甲基、四唑基、N-(甲基)四唑基、 $CONR_6R_7$ 基团、 $CH_2S(O)_n(C_1-C_4)$ 烷基、 $COOR_8$ 基团或 $CH_2NR_6R_7$ 基团;

- R_4 和 R_5 每个独自代表未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 其取代基独自地选自卤素原子、未被取代或一次或多次被氟原子、OAlk、 $S(O)_n$ Alk 或 $OS(O)_n$ Alk 取代的 (C_1-C_7) 烷基;

- R_6 和 R_7 每个独自代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基, 或 R_6 和 R_7 与它们连接的氮原子一起构成选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基的杂环基, 这些基团未被取代或一次或多次被 (C_1-C_4) 烷基取代;

- R_8 代表 (C_1-C_4) 烷基;

-n 代表 0、1 或 2;

-Alk 代表未被取代或一次或多次被氟原子取代的 (C_1-C_4) 烷基,

该式 (I) 化合物呈碱或与酸的加成盐形式以及呈水合物或溶剂化物形式。

2. 根据权利要求 1 的式(I)化合物, 式中:

- R_1 代表

- (C_1-C_7) 烷基;

- 未被取代或一次或多次被 (C_1-C_4) 烷基取代的 (C_3-C_7) 环烷基;

- 未被取代或在碳环上一次或多次被 (C_1-C_4) 烷基取代的 (C_3-C_7) 环烷基甲基;

- 未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 其取代基独自地选自卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $S(O)_n$ Alk

基团、(C₁-C₄)烷基羰基、苯基；

- 未被取代或被一个或多个取代基取代的苄基，其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基；

- 噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基，所述的基团未被取代或被一个或多个独自选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基的取代基取代；

- 未被取代或被一个或多个独自选自(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代的萘基；

- 未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代的2,3-二氢苯并呋喃基；

- R₂ 代表氢原子或(C₁-C₄)烷基；

- R₃ 代表氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、氰基甲基、羟甲基、(C₁-C₄)烷氧基甲基、氟甲基、四唑基甲基、N-(甲基)四唑基甲基、四唑基、N-(甲基)四唑基、CONR₆R₇基团、CH₂S(O)_nAlk基团、COOR₈基团；

- R₄ 和 R₅ 每个独自代表未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基，其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₇)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk基团；

- R₆ 和 R₇ 每个独自代表氢原子或(C₁-C₄)烷基，或 R₆ 和 R₇ 与它们连接的氮原子一起构成选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基的杂环基，这些基团未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代；

- R₈ 代表(C₁-C₄)烷基；

- n 代表 0、1 或 2；

- Alk 代表(C₁-C₄)烷基，

该式 (I) 化合物呈碱或与酸的加成盐形式以及呈水合物或溶剂化物形式。

3. 根据权利要求 1 所述的式 I_A 化合物，式中 R₃ 是氰基，取代基 R₁、R₂、R₄、R₅ 是如权利要求 1 中式(I)化合物所限定的。

4. 根据权利要求 1 所述的式 I_B 化合物，式中 R₃ 是羟基，取代基 R₁、R₂、R₄、R₅ 是如权利要求 1 中式(I)化合物所限定的。

5. 根据权利要求 1 所述的式 I_C 化合物，式中 R₃ 是(C₁-C₄)烷氧基，取代基 R₁、R₂、R₄、R₅ 是如权利要求 1 中式(I)化合物所限定的。

6. 根据权利要求 1 所述的式 I_F 化合物，式中 R₃ 是(C₁-C₄)烷氧基甲基，取代基 R₁、R₂、R₄、R₅ 是如权利要求 1 中式(I)化合物所限定的。

7. 根据权利要求1所述的式I₁化合物, 式中R₃是CONR₆R₇基团, 取代基R₁、R₂、R₄、R₅、R₆和R₇是如权利要求1中式(I)化合物所限定的。

8. 根据权利要求1所述的式I₁化合物, 式中R₃是COOR₈基团, 取代基R₁、R₂、R₄、R₅和R₈是如权利要求1中式(I)化合物所限定的。

9. 根据权利要求1所述的式I₀化合物, 式中R₃是四唑-1-基甲基或四唑-2-基甲基, 取代基R₁、R₂、R₄、R₅是如权利要求1中式(I)化合物所限定的。

10. 根据权利要求1所述的式I化合物, 式中:

-R₁代表

- 苯基、苄基、二苯甲基、二苯甲基甲基, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、亚甲基二氧基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫代基、二氟甲硫代基、S(O)_nAlk 基团、OS(O)_nAlk 基团、(C₁-C₄)烷基羰基;

- 未被取代或被一个或多个独自选自卤素原子、(C₁-C₁)烷基、三氟甲基的取代基的呋喃基;

-R₂代表氢原子或(C₁-C₄)烷基磺酰基;

-R₃代表氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、羟甲基、(C₁-C₄)烷氧基甲基、CONR₆R₇基团、COOR₈基团、四唑-1-基甲基或四唑-2-基甲基, R₆、R₇、R₈如式(I)中所定义;

-R₄代表4-氯苯基、4-甲氧基苯基或4-OSO₂-Alk; Alk 代表未被取代或一次或多次被氟原子取代的(C₁-C₄)烷基;

-R₅代表2-氯苯基、2-溴苯基或2,4-二氯苯基;

该化合物呈碱或与酸的加成盐的形式以及水合物或溶剂化物的形式。

11. 根据权利要求1所述的式I化合物, 式中:

-R₁代表3-氯苯基、3-氟苯基、3,6-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、苄基、4-三氟甲基苄基或2-三氟甲基-4-甲基呋喃基;

-R₂代表氢原子;

-R₃代表氰基、甲氧基或二甲基氨基羰基;

-R₄代表4-氯苯基、4-甲氧基或4-丙烷磺酰氧基;

-R₅代表2,4-二氯苯基或2-氯苯基;

该化合物呈碱或与酸的加成盐的形式以及水合物或溶剂化物的形式。

12. 根据权利要求1所述的化合物, 它们选自:

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-氰基苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-三氟苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-2-三氟甲氧基苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-甲氧基苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-氯苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-氟苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-2-氟苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-2-三氟甲氧基苯磺酰胺,

N-{{5-(4-甲氧基苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3,5-二氟苯磺酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-甲氧基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-3-氯苯磺酰胺,

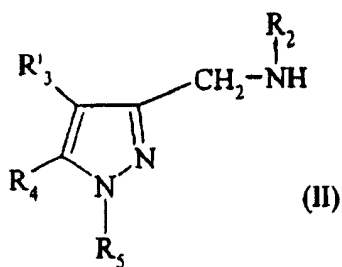
5-(4-氯苯基)-3-(((3-氯苯基)磺酰基)氨基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-*N*-甲基-1*H*-吡唑-4-酰胺,

N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-1-苯基甲烷磺酰胺,

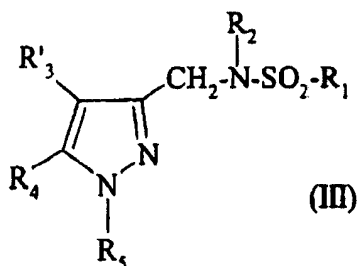
N-{{5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基}甲基}-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰胺,

该化合物呈碱或与酸的加成盐的形式以及水合物或溶剂化物的形式。

13. 根据权利要求1所述的式I化合物的制备方法, 其特征在于在碱存在下与在溶剂中, 让下式化合物:



式中：R₂、R₄、R₅ 如式(I)化合物中所限定，而 R'₃ 代表 R₃ 或 R₃ 前体，与式 HalSO₂R₁ 磺酰卤进行反应，式中 R₁ 如权利要求 1 式(I)化合物中所限定，而 Hal 代表卤素原子；如果必要，将得到的下式化合物转化成式(I)化合物：



式中 R'₃ 是 R₃ 或 R₃ 前体。

14. 药物，其特征在于它含有根据权利要求 1-12 中任一权利要求所述的式(I)化合物或式(I)化合物的水合物或溶剂化物。

15. 药物组合物，其特征在于它含有根据权利要求 1-12 中任一权利要求所述的式(I)化合物或这种化合物的水合物或溶剂化物，以及至少一种在药学上可接受的赋型剂。

16. 如根据权利要求 1-12 中所限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防涉及受体 CB₁ 的疾病的药物中的用途。

17. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是精神病、对物质的依赖性和脱瘾、认知障碍、注意力与警觉障碍、急性和慢性神经变性疾病。

18. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是代谢障碍、嗜欲障碍、食欲障碍、肥胖症、II 型糖尿病、代谢综合症、脂肪代谢障碍。

19. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是疼痛、神经病疼痛、抗癌治疗所诱发的疼痛。

20. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是胃-肠障碍、呕吐、腹泻、溃疡、肝病。

21. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是免疫系统疾病、

类风湿关节炎、脱髓鞘作用、多发性硬化、发炎疾病。

22. 根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于这些疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症、认知障碍、糖尿病、肥胖症、代谢综合症和烟草脱瘾。

N-[(1,5-二苯基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]磺酰胺衍生物 其制备、用途

技术领域

本发明的目的是 N-[(1,5-二苯基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]磺酰胺衍生物，它们的制备方法与在治疗中的用途。

背景技术

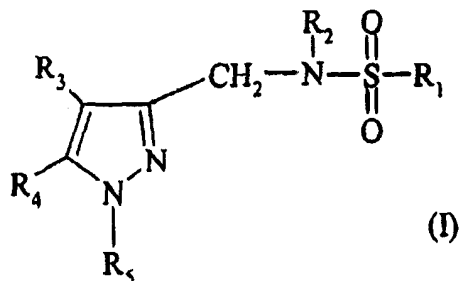
具体地，在专利 EP 0 576 357、EP 0 656 354 和 US 5 624 941 中描述了对大麻素受体 CB₁ 有亲合性的二苯基吡唑衍生物。

国际专利申请 WO 2005/073 197 描述了 N-[(1,5-二苯基-4-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]磺酰胺衍生物，大麻素 CB₁ 受体拮抗剂。

现在发现新的 N-[(1,5-二苯基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]磺酰胺衍生物，它们具有定位于中心和/或周围处的大麻素 CB₁ 受体拮抗性质。

发明内容

本发明的目的是符合下式(I)的化合物：



式中：

-R₁ 代表

- 未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₁-C₁₂)烷基，其取代基独自地选自氟原子、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、苯氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基；

- 未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₃-C₁₂)非芳族碳环基，其取代基独自地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氟原子、羟基、

三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、二氟甲硫基;

- 由未被取代或一次或多次被取代基取代的(C₃-C₁₂)非芳族碳环基取代的甲基, 其取代基独自地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、氟原子、羟基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲硫基、二氟甲硫基;

- 苯基、苄基、二苯甲基、二苯甲基甲基, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、亚甲基二氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷基羰基或 Alk、OAlk、S(O)_nAlk 或 OS(O)_nAlk 基团;

- 苯基, 它被选自吡咯基、咪唑基、吡啶基或吡唑基的杂环基取代, 所述的杂环基未被取代或一次或多次被一个或多个取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子或(C₁-C₄)烷基;

- 苯基, 它被苯基或苯氧基取代, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、亚甲基二氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷基羰基或 Alk、OAlk、S(O)_nAlk 或 OS(O)_nAlk 基团;

- 噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、吡啶基, 所述的基未被取代或被一个或多个取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基;

- 未被取代或被一个或多个取代基取代的四氢萘基或萘基, 其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基氨基或三氟甲基;

- 未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代的 2,3-二氢苯并呋喃基;

- 吲哚-2-基或 N-甲基吲哚-2-基;

-R₂ 代表氢原子、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷基磺酰基;

-R₃ 代表氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、氰基甲基、羟甲基、(C₁-C₄)烷氧基甲基、氟甲基、四唑基甲基、N-(甲基)四唑基甲基、四唑基、N-(甲基)四唑基、CONR₆R₇ 基团、CH₂S(O)_n(C₁-C₄)烷基、COOR₈ 基团或 CH₂NR₆R₇ 基团;

-R₄ 和 R₅ 每个独自代表未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 其取代基独自地选自卤素原子、未被取代或一次或多次被氟原子、OAlk、S(O)_nAlk 或 OS(O)_nAlk 取代的(C₁-C₇)烷基;

-R₆ 和 R₇ 每个独自代表氢原子或(C₁-C₄)烷基, 或 R₆ 和 R₇ 与它们连接的氮原子一起构成选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基的杂环基, 这些基未被

取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代;

-R₈代表(C₁-C₄)烷基;

-n 代表 0、1 或 2;

-Alk 代表未被取代或一次或多次被氟原子取代的(C₁-C₄)烷基。

这些式(I)化合物可以含有一个或多个非对称的碳原子。因此,它们能以对映异构体或非对映异构体形态存在。这些对映异构体、非对映异构体以及它们的混合物,其中包括这些外消旋混合物是本发明的一部分。

这些式(I)化合物能以碱或与酸的加成盐的形态存在。这样一些加成盐是本发明的一部分。

有利地,使用在药学上可接受的酸制备这些盐,但在纯化或分离式(I)化合物时使用的其它酸盐也是本发明的一部分。

这些通式(I)化合物还可以水合物或溶剂化物形态存在,即以与一个或多个水分子或与溶剂缔合或化合形态存在。这样一些水合物或溶剂化物也是本发明的一部分。

卤素原子应该理解是溴、氯、氟或碘。

(C₁-C₄)烷基或 (C₁-C₇)烷基或(C₁-C₁₂)烷基分别应该理解是分别有 1-4 个碳原子、1-7 个碳原子或 1-12 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基等。

未被取代或一次或多次被氟原子取代的(C₁-C₄)烷基特别应该理解是二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基。

(C₁-C₄)烷氧基应该理解是有 1-4 个碳原子或分别 1-5 个碳原子的直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

(C₃-C₇)环烷基应该理解是有 3-7 个碳原子的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

四唑基应该理解是四唑-1-基、四唑-2-基或四唑-5-基。

更特别地,本发明的目的是符合式(I)的化合物:

式中:

-R₁代表

- (C₁-C₇)烷基;
 - 未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)环烷基;
 - 未被取代或在碳环上一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)环烷基甲基;
 - 未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、S(O)_nAlk基团、(C₁-C₄)烷基羰基、苯基;
 - 未被取代或被一个或多个取代基取代的苄基, 其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基;
 - 噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、咪唑基, 所述的基未被取代或被一个或多个独自选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基的取代基取代;
 - 未被取代或被一个或多个独自选自(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基氨基的取代基取代的萘基;
 - 未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代的2,3-二氢苯并呋喃基;
 - R₂代表氢原子或(C₁-C₄)烷基;
 - R₃代表氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、氰基甲基、羟甲基、(C₁-C₄)烷氧基甲基、氟甲基、四唑基甲基、N-(甲基)四唑基甲基、四唑基、N-(甲基)四唑基、CONR₆R₇基团、CH₂S(O)_nAlk基团、COOR₈基团;
 - R₄和R₅每个独自代表未被取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 其取代基独自地选自卤素原子、(C₁-C₇)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或S(O)_nAlk基团;
 - R₆和R₇每个独自代表氢原子或(C₁-C₄)烷基, 或R₆和R₇与它们连接的氮原子一起构成选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基的杂环基, 这些基未被取代或一次或多次被(C₁-C₄)烷基取代;
 - R₈代表(C₁-C₄)烷基;
 - n代表0、1或2;
 - Alk代表(C₁-C₄)烷基。
- 在本发明的式(I)化合物中, 可区别:
- R₃是氰基的式I_A化合物;
 - R₃是羟基的式I_B化合物;

- R₃ 是(C₁-C₄)烷氧基的式 I_C 化合物;
- R₃ 是氰基甲基的式 I_D 化合物;
- R₃ 是羟基甲基的式 I_E 化合物;
- R₃ 是(C₁-C₄)烷氧基甲基的式 I_F 化合物;
- R₃ 是氟甲基的式 I_G 化合物;
- R₃ 是 CH₂S(O)_nAlk 基团的式 I_H 化合物;
- R₃ 是 CONR₆R₇ 基团的式 I_I 化合物;
- R₃ 是 COOR₈ 基团的式 I_J 化合物;
- R₃ 是四唑-5-基的式 I_K 化合物;
- R₃ 是 N-(甲基)四唑-5-基的式 I_L 化合物;
- R₃ 是四唑-5-基甲基的式 I_M 化合物;
- R₃ 是 N-(甲基)四唑-5-基甲基的式 I_N 化合物;
- R₃ 是四唑-1-基甲基或四唑-2-基甲基的式 I_O 化合物;
- R₃ 是 CH₂NR₆R₇ 基团的式 I_P 化合物;

Alk、R₆、R₇ 和 R₈ 基团如前面式(I)中所定义。

在本发明目的式(I)化合物中, 优选这些化合物, 其中:

-R₁ 代表

- 苯基、苄基、二苯甲基、二苯甲基甲基, 其中每个苯基未被取代或一次或多次被取代基取代, 其取代基独自地选自卤素原子、羟基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、亚甲基二氧基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、二氟甲硫基、S(O)_nAlk 基团、OS(O)_nAlk 基团、(C₁-C₄)烷基羰基;

- 未被取代或被一个或多个独自选自卤素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基的取代基的呋喃基;

-R₂ 代表氢原子或(C₁-C₄)烷基磺酰基;

-R₃ 代表氰基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、羟甲基、(C₁-C₄)烷氧基甲基、CONR₆R₇ 基团、COOR₈ 基团、四唑-1-基甲基或四唑-2-基甲基, R₆、R₇、R₈ 如式(I)中所定义;

-R₄ 代表 4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 4-OSO₂-Alk; Alk 代表未被取代或一次或多次被氟原子取代的(C₁-C₄)烷基;

-R₅代表2-氯苯基、2-溴苯基或2,4-二氯苯基;

它们以碱或与酸的加成盐的形态存在以及以水合物或溶剂化物的形态存在。

更特别地, 优选式(I)化合物, 其中:

-R₁代表3-氯苯基、3-氟苯基、3,6-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、苄基、4-三氟甲基苄基或2-三氟甲基-4-甲基呋喃基;

-R₂代表氢原子;

-R₃代表氰基、甲氧基或二甲基氨基羰基;

-R₄代表4-氯苯基、4-甲氧基或4-丙烷磺酰氧基;

-R₅代表2,4-氯苯基或2-氯苯基;

它们以碱或与酸的加成盐的形态存在以及以水合物或溶剂化物的形态存在。

非常特别地, 下述化合物是优选的:

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-氰基苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-三氟苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-2-三氟甲氧基苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-甲氧基苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-氯苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-氟苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-2-氟苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-2-三氟甲氧基苯磺酰胺,

N-{[5-(4-甲氧基苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3,5-二氟苯磺酰胺,

N-{[5-(4-丙烷磺酰氧基苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3,5-二氟苯磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-甲氧基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-3-氯苯磺酰胺,

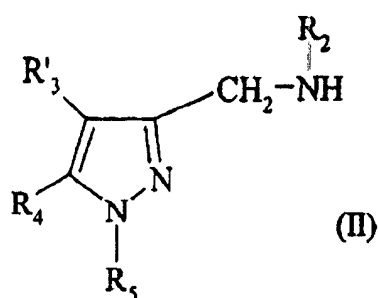
5-(4-氯苯基)-3-({[(3-氯苯基)磺酰基]氨基}甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-*N*-甲基-1*H*-吡唑-4-酰胺 (carboxamide),

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-1-苯基甲烷磺酰胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基]甲基}-5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺酰胺,

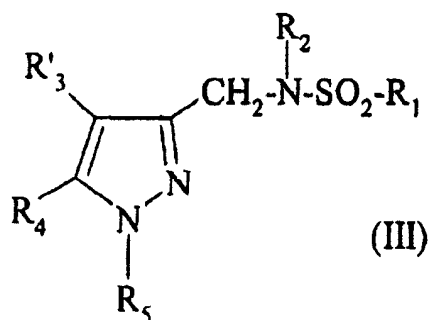
它们以碱或与酸的加成盐的形态存在以及以水合物或溶剂化物的形态存在。

根据本发明, 根据一种方法可以制备式(II)化合物, 该方法的特征在于在碱存在下与在溶剂中, 让下式化合物:



式中: R_2 、 R_4 、 R_5 如式(I)化合物中所定义, 而 R'_3 代表 R_3 或 R_3 前体, 与式 HalSO_2R_1 磺酰卤进行反应, 式中 R_1 如式(I)化合物中所定义, 而 Hal 代表卤素原子。

如果必要, 将得到的下式化合物:



式中 R'_3 是 R_3 或 R_3 前体, 转化成式(I)化合物。

任选地, 式(I)化合物转化成与酸的加成盐之一。

采用选自本技术领域的技术人员已知方法中的一种方法, 使用 R_2 代表氢原子的相应式(I)化合物也可以制备 R_2 代表 (C_1-C_3) 烷基的式(I)化合物。在这些方法中, 可以列举使用烷基卤的烷基化法、在还原介质中使用醛的还原胺化法或使用酰基氯的酰基化, 接着还原的方法。

采用本技术领域的技术人员已知的方法, 通过代替 R_2 是氢原子的式(I)化合物可以制备 R_2 代表 (C_1-C_4) 烷基磺酰基的式(I)化合物。

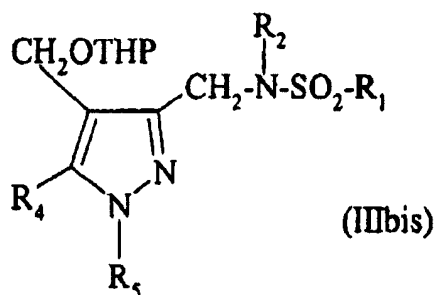
R_3 的前体应该理解是可以很容易转化成本发明的取代基 R_3 的基团。

根据本发明的方法, 在例如三乙胺或二异丙基乙胺的碱存在下, 在例如二氯甲烷或四氢呋喃的溶剂中与在室温至溶剂回流温度的温度下, 让式(II)化合物与磺酰卤进行偶合反应。

最后可以将如此得到的式(I)化合物与反应介质分离, 并根据通常的方法, 例如采用结晶或色谱法进行纯化。

在式(I_E)化合物的情况下, R_3 的前体 R'_3 代表(四氢吡喃氧基甲基)-CH₂OTHP基团。

然后, 在酸性介质中将根据本发明采用这种方法得到的下式化合物:



水解得到式(I_E)化合物, 其中 R_3 是羟甲基。

通过二烷基化, 例如通过 BBr_3 或 HBr 的作用, 式(I_C; $R_3 = (C_1-C_4)$ 烷氧基)化合物能够得到式(I_B; $R_3 = OH$)化合物。

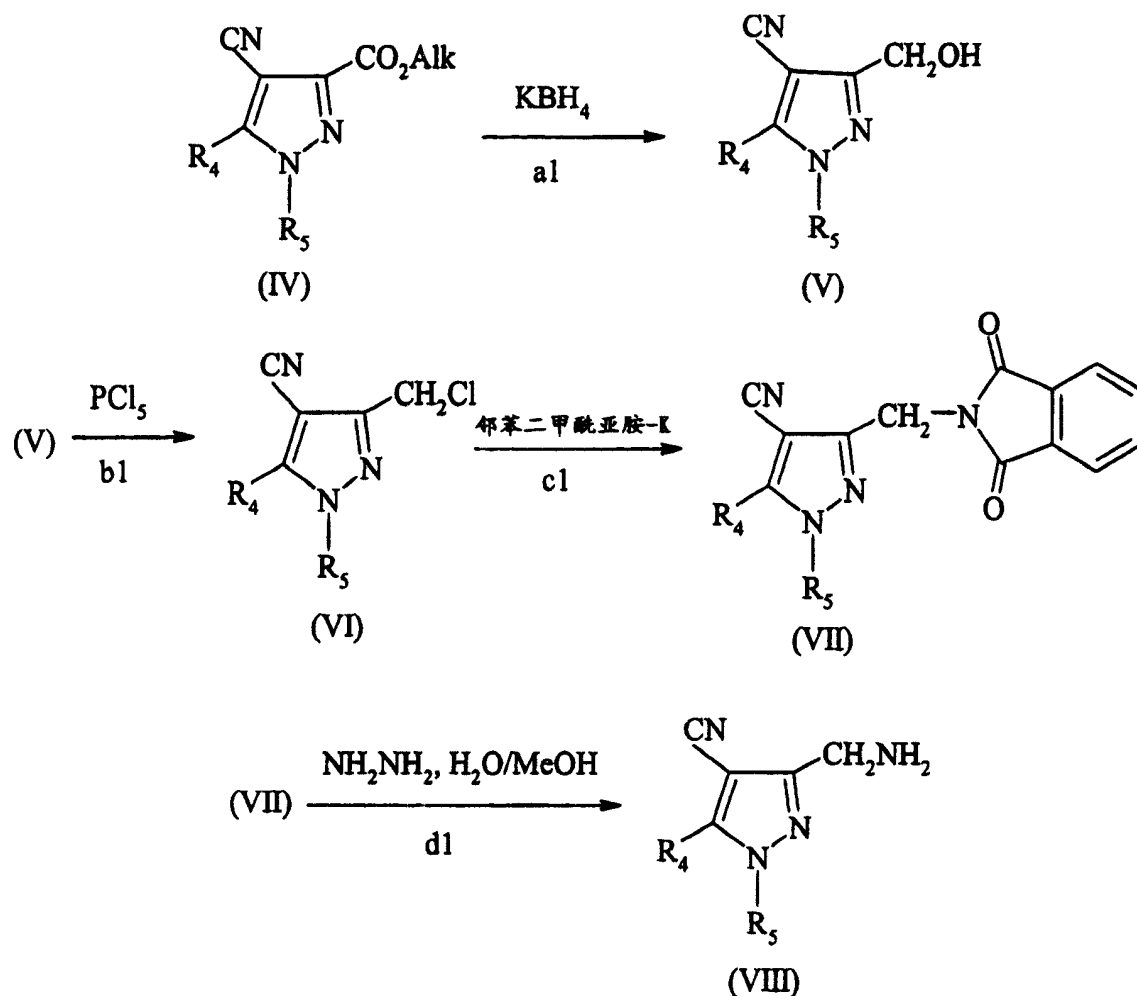
通过本技术领域的技术人员已知的适当处理, 使羟甲基基团转化得到式(I_J)至(I_M)化合物, 其中 R_3 有不同的值。

使用式(I_A; $R_3 = C_N$)和式(I_D; $R_3 = CH_2CN$)化合物也可以制备式(I_K; $R_3 =$ 四唑基)和式(I_M; $R_3 =$ 四唑基甲基)化合物。

根据取代基 R_3 的值, 以不同的方式可以制备式(II)中间产物。

R_3 代表氰基时, 按照下述反应流程进行:

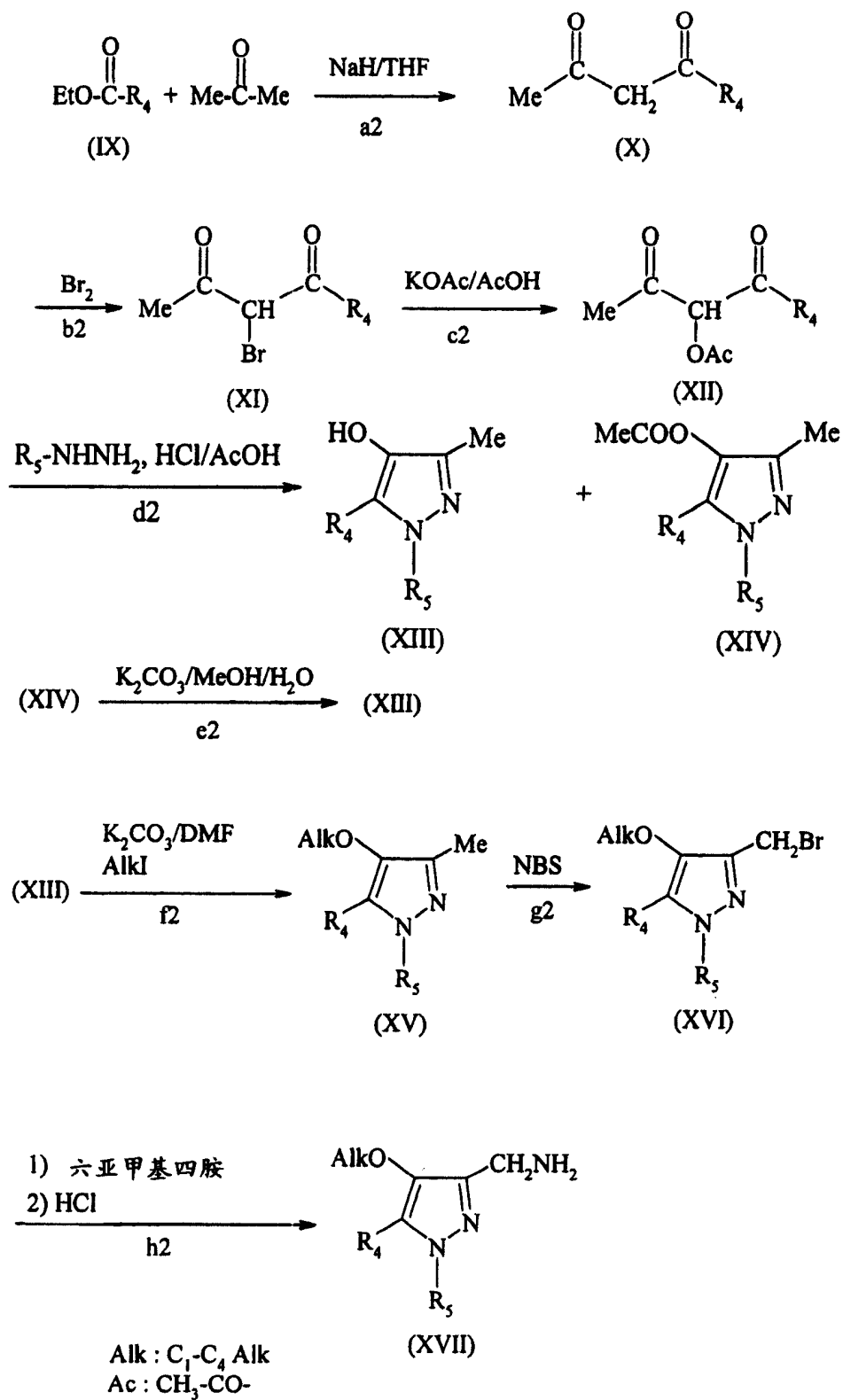
流程 1



根据在专利申请 WO 2005/000820 中描述的方法制备式(IV)化合物。在步骤 a1, 用 KBH_4 或 LiAlH_4 选择性还原该酯官能。在步骤 b1, 例如使用 PCl_5 对式(V)化合物进行卤化。然后, 如此得到的式(VI)化合物用邻苯二甲酰亚胺钾进行处理, 再在步骤 d1, 在醇中对肼水合物进行作用, 得到式(VIII)化合物, 它相应于取代基 R_3 是氰基的式(II)中间产物。

R_3 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基时, 按照下述反应流程进行制备相应的式(II)中间产物:

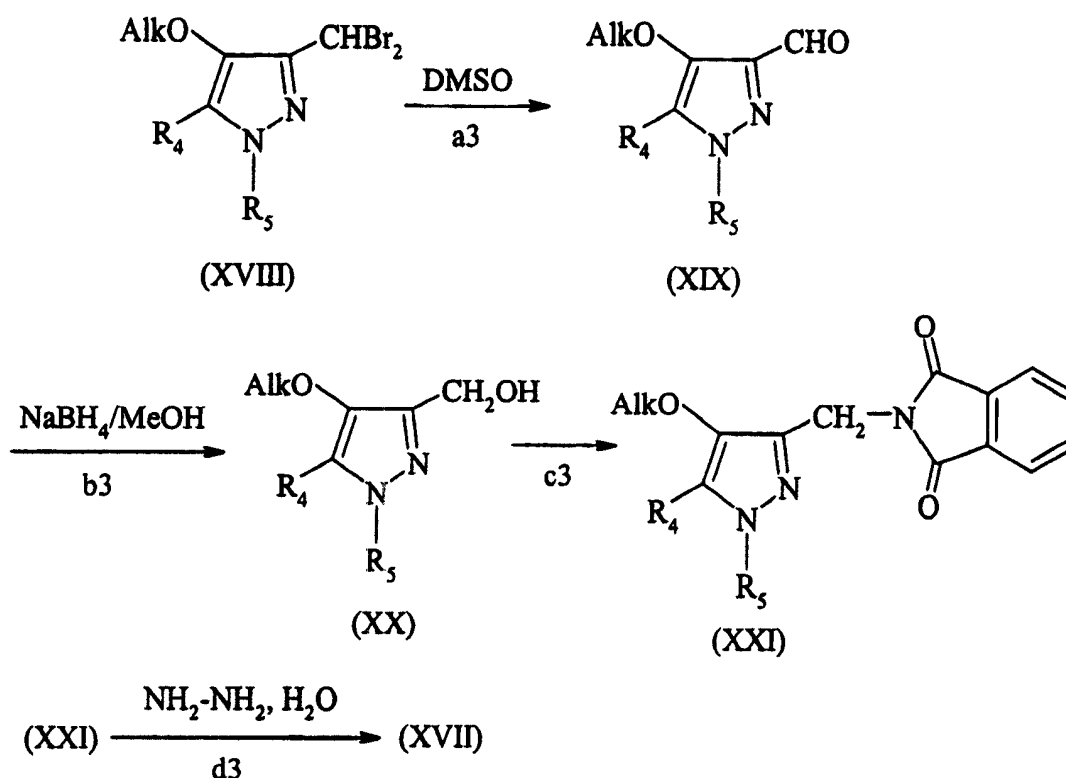
流程 2



在步骤 a2, 在 THF 中通过丙酮和氢化物(例如氢化钠)与 R_4CO_2Et 酯的作用, 制备芳基丁烷-1,3-二酮衍生物(X)。通过溴化作用得到式(XI)化合物, 然后在步骤 c2 进行酰基化, 生成式(XII)化合物。在步骤 d2, 芳基胍盐酸盐的作用得到式(XIII)和(XIV)化合物混合物。将式(XIV)化合物水解转化成式(XIII)化合物。然后, 用(C_1-C_4)烷基卤处理式(XIII)化合物, 生成式(XV)化合物。在步骤 g2, 使 N-溴琥珀酰亚胺(NBS)起作用制备式(XVI)化合物, 然后在步骤 h2, 使六亚甲基四胺起作用, 生成式(XVII)化合物, 它相应于取代基 R_3 是(C_1-C_4)烷氧基的式(II)中间产物。

在步骤 g2, 这种溴化作用还可以得到式(XVIII)二溴化化合物。使用这种化合物, 按照下述反应流程进行时可以制备式(XVII)化合物:

流程 3

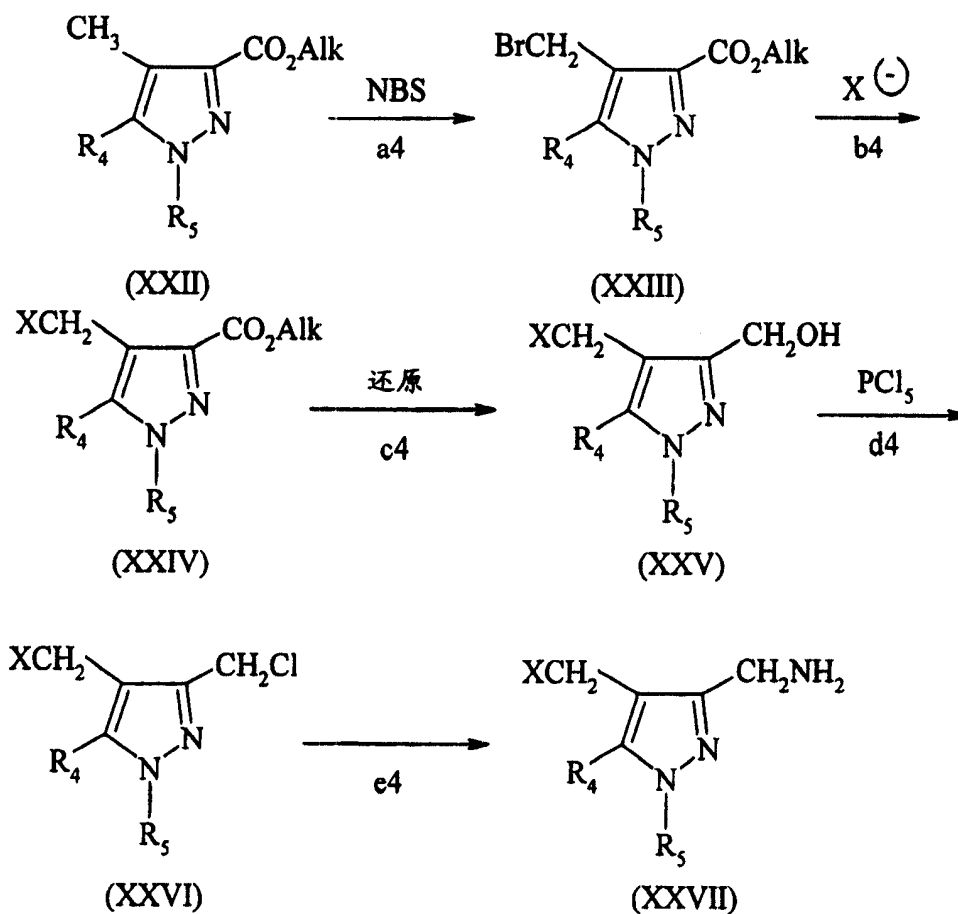


在步骤 a3, 用 DMSO 处理式(XVIII)二溴化衍生物, 得到式(XIX)醛, 然后在步骤 b3, 用金属氢化物(例如硼氢化钠或钾)还原生成式(XX)化合物。在步骤 c3, 在偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)存在下进行苯邻二甲酰亚胺加成反应。如

此得到的式(XXI)化合物再用胍水合物处理,生成式(XVII)化合物。

R_3 代表氰基甲基、 (C_1-C_4) 烷基甲基、氟甲基或 (C_1-C_4) 烷硫基甲基时,按照下述反应流程可以制备式(II)中间产物:

流程 4



在专利 EP 576 357 中描述了式(XXII)化合物。

在步骤 a4, 通过 NBS 的作用使式(XXII)化合物甲基基团溴化。

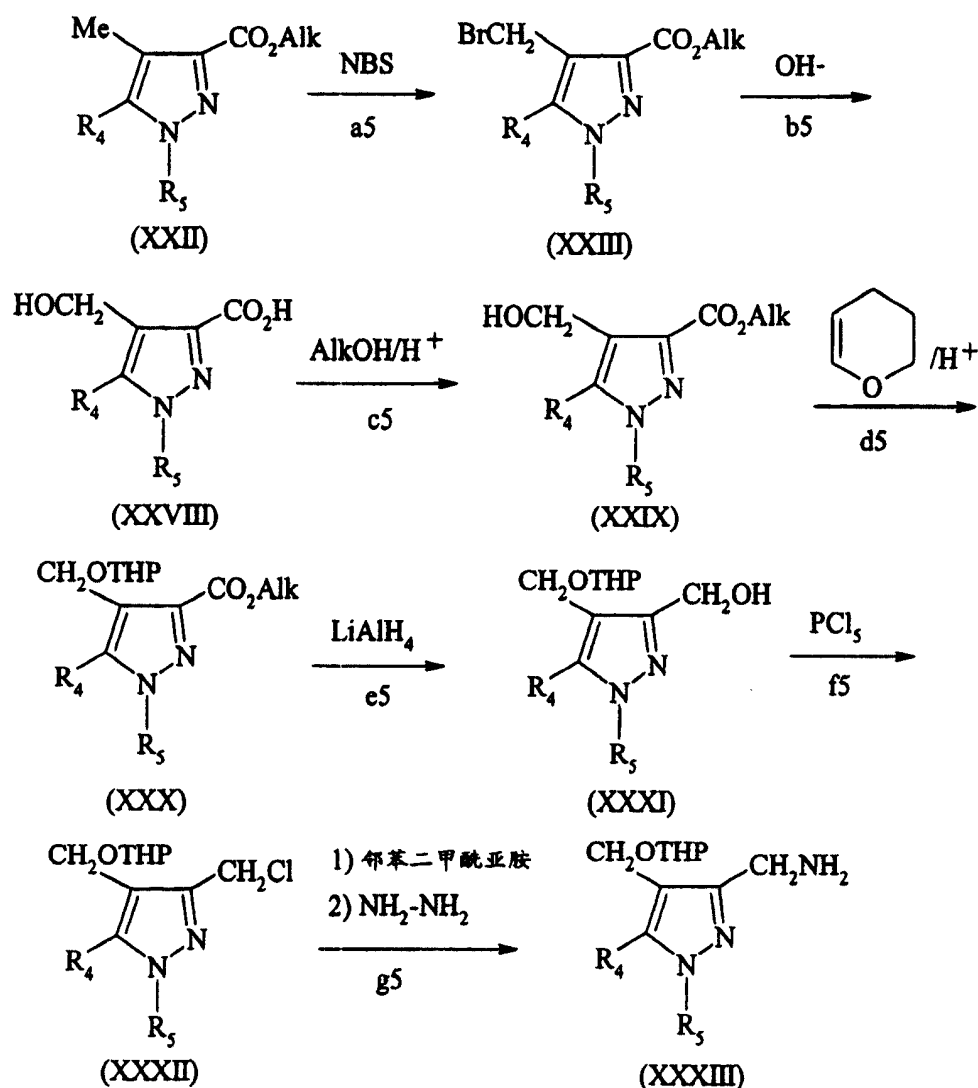
在步骤 b4, 使用选自氟原子、氰基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基的亲核基团 X 取代溴。然后用 $LiAlH_4$ 或 KBH_4 的还原剂还原该酯官能, 生成式(XXV)化合物。在步骤 d4, 这种化合物用例如 PCl_5 的剂进行处理, 得到式(XXVI)化合物。在步骤 e4, 相继地使苯邻二甲酰亚胺钾和胍或六亚甲基四胺和盐酸起作用, 生成式(XXVIII)化合物, 它相应于 R_2 为 CH_2X 的式(II)化合物。

R_3 代表 CH_2SOAlk 或 CH_2SO_2Alk 时, 使用 $X=Salk$ 的式(XXIV)中间产物,

通过得到式(XXIV)中间产物的氧化反应制备相应的式(II)中间产物, 其中 $X=\text{SOAlk}$ 或 SO_2Alk 。这种氧化剂可以是间氯过苯甲酸或过氧化氢。式(XXIV)中间产物然后按照流程4 进行处理。

为了制备 R'_3 是羟甲基的前体, 即四氢吡喃氧基甲基(CH_2OTHP)的式(II)中间产物, 按照下述反应流程进行:

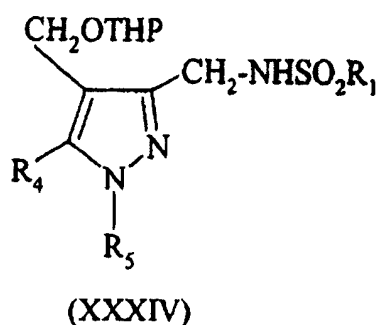
流程5



如前面步骤 a4 所描述的那样实施步骤 a5, 用 OH 基团取代溴和在碱性介质中水解该酯, 得到式(XXV)化合物。这种化合物在酸性介质中进行酯化, 生成式(XXIX)化合物, 然后在步骤 d5, 使用例如四氢吡喃基或叔丁氧基甲基

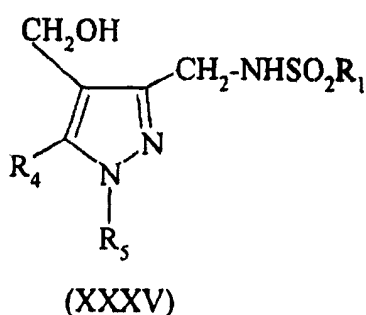
的基团保护该羟基基团。这时，如前面流程1所描述的步骤e5、f5和g5进行，从而制备出式(XXXIII)化合物，它相应于 R'_3 是四氢吡喃氧基甲基的式(II)中间产物。

将本发明的方法应用于式(XXXIII)化合物时，制备下式化合物：

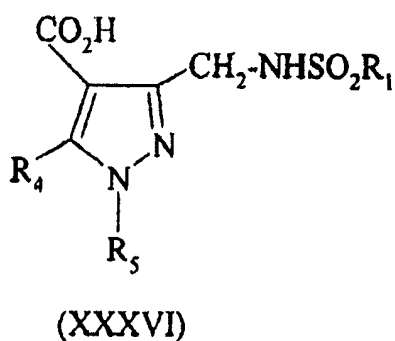


为了得到 R_3 是羟甲基的本发明的式(I)化合物，在例如甲醇的醇溶剂中，在酸性介质中处理式(XXXIII)化合物。

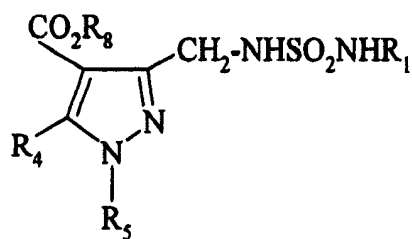
使用如此得到的下式化合物：



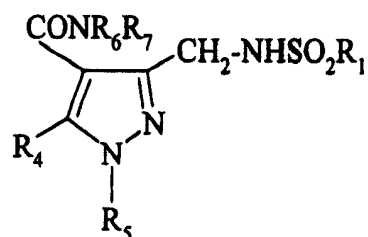
通过氧化作用制备下式吡唑甲酸衍生物：



采用本技术领域的技术人员已知的方法，然后可以制备本发明的下式化合物：



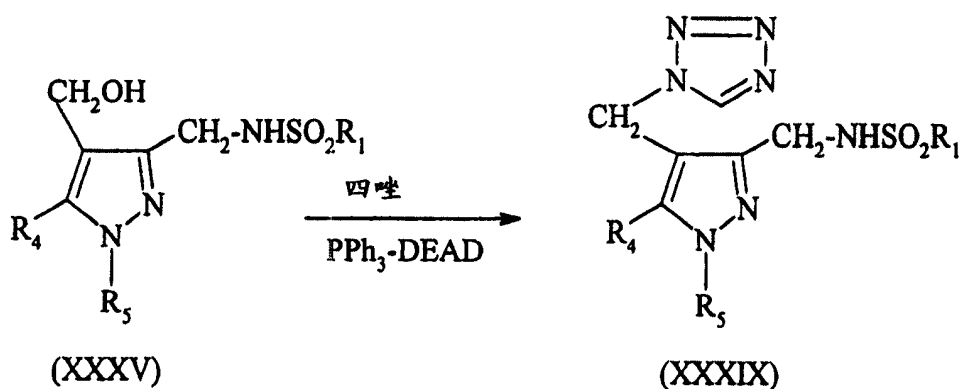
(XXXVII)



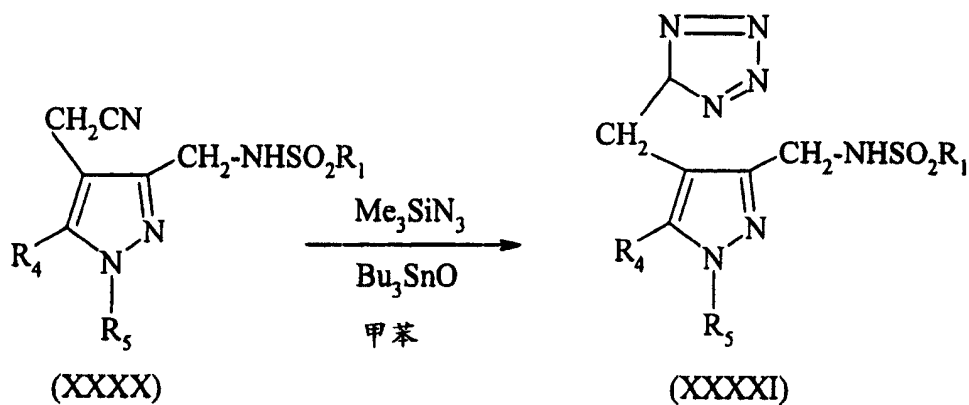
(XXXVIII)

根据下面的反应流程之一, 使用本发明的式(XXXV)或(XXXX)化合物, 其中 R_3 是羟甲基或氰基甲基, 可以制备本发明的式(I)化合物, 其中 R_3 是四唑基甲基:

流程 6



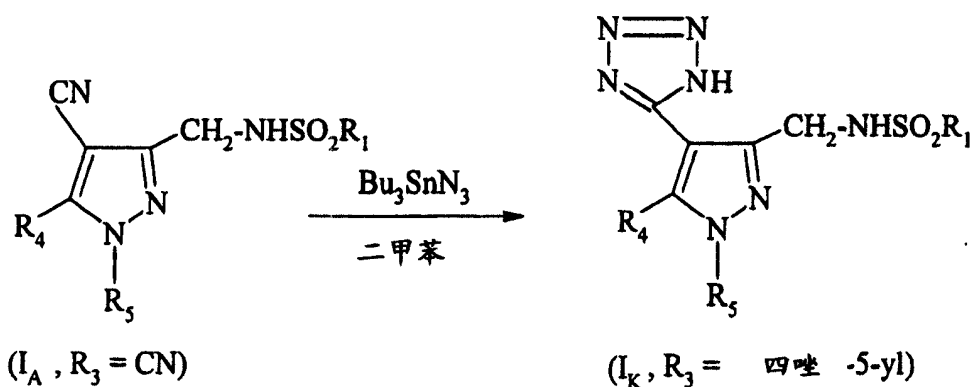
流程 7



根据下面的反应流程, 使用 R_3 代表氰基的本发明的式(I)化合物, 在例如二甲苯的溶剂中, 通过叠氮化三丁基锡的作用, 可以制备 R_3 代表四唑基的式(I)化

合物:

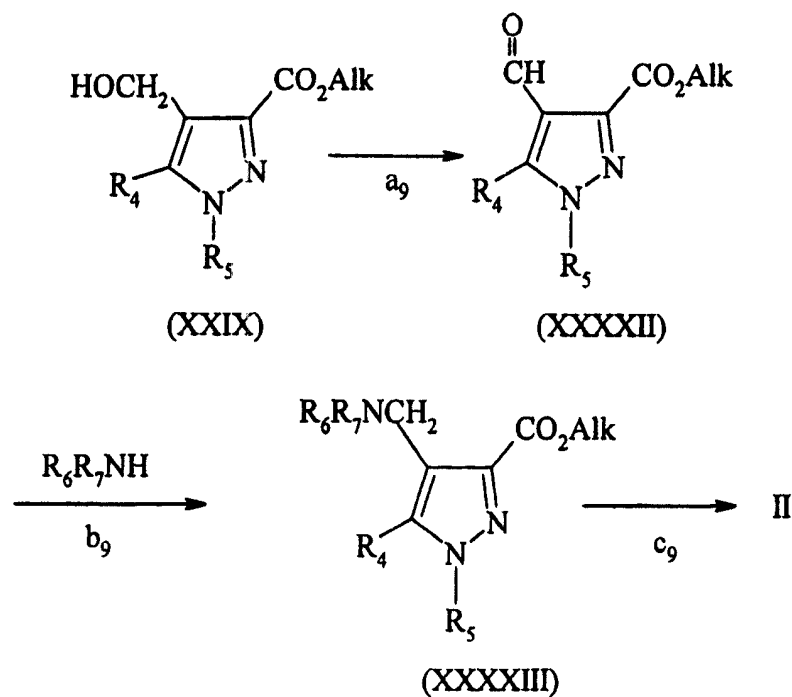
流程 8



如果必要,使用烷基化剂使四唑烷基化可以制备本发明的式(I)化合物,其中 R_3 是 N-(甲基)四唑基或 N-(甲基)四唑基甲基。

R_3 代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 基团时,根据下面的反应流程制备式(II)化合物:

流程 9



根据《杂环化学杂志》(J. Heterocycl. Chem.), 1997, 34, 963, 通过氯代铬酸

吡啶鎓的作用进行步骤 a9 的氧化作用。

在步骤 b9 进行还原性胺化作用。

在步骤 c9, 按照流程 5 所描述的步骤 e5、f5 和 g5 处理所得到的式(XXXXIV) 化合物, 得到式(II)化合物。

具体实施方式

下面的实施例将描述本发明一些化合物的制备方法。这些实施例不是限制性的, 只是说明本发明。这些例证性化合物的编号列于下表 1 和 2 中, 该表说明了本发明一些化合物的化学结构和物理性能。

在这些制备中和在这些实施例中, 采用了下述缩写:

醚: 乙醚

异醚: 异丙醚

DMSO: 二甲基亚砷

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

THF: 四氢呋喃

DCM: 二氯甲烷

AcOEt: 乙酸乙酯

MeOH: 甲醇

EtOH: 乙醇

AcOH: 乙酸

DIPEA: 二异丙基乙胺

TFA: 三氟乙酸

2N 盐酸醚: 2N 盐酸乙醚溶液

NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

AIBN: 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)

PPh₃: 三苯基膦

DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯

PTSOH: 对甲苯磺酸

BOP: 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧代三(二甲基氨基)磷鎓

F: 熔点

TA: 室温

Eb: 沸点

CLHP: 高效液相色谱

Silice H: Merck(DARMSTAD)销售的 60H 硅胶

pH=2 缓冲液: 1 升水中有 16.66g KHSO₄ 和 32.32g K₂SO₄ 的溶液。

在 DMSO-d₆ 中在 200MHz 记录了质子核磁共振谱。化学位移 δ 以 ppm 表示。为了解释该谱, 采用了下述缩语: s: 单线, d: 双重线, t: 三重线, q: 四重线, m: 块状的, mt: 多重的, se: 展宽的单线, dd: 分裂的双重线。

采用 LC/UV/MS (液相色谱/UV 检测/质谱)联用分析本发明的化合物。测量分子峰(MH⁺)和以分钟表示的保留时间(tr)。

条件 A:

在 30°C 与流量 0.4ml/min 条件下使用 2.1×50mm, 3.5 μ m Symmetry C18 柱。

洗脱剂组成如下:

-溶剂 A: 0.005%三氟乙酸(TFA)水溶液, pH 3.15;

-溶剂 B: 0.005%TFA 乙腈溶液。

梯度

时间(分钟)	%A	%B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

在 $\lambda = 210\text{nm}$ 进行 UV 检测, 以正 ESI(电喷射电离作用)化学离子化方式检测质量。

MS2 条件

在流量 0.8ml/min 条件下使用 2.1×30mm, 3.5 μ m XTERRA MS C18 柱。

洗脱剂组成如下:

-溶剂 A: 0.025%TFA 水溶液;

-溶剂B: 0.025%TFA 乙腈溶液。

梯度

时间(分钟)	%A	%B
0	100	0
2	0	100
2.7	0	100
2.75	100	0

使用 210-400nm 的碘棒式检测器进行 UV 检测和以正 ESI 方式检测质量。

MS5 条件

这些 LC/MS 分析条件类似于 MS2 条件, 其流量是 1ml/min。

制备 1

3-(氨基甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-腈盐酸盐。

A) 1-(2,4-二氯苯基)-3-羟基甲基-5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-腈

制备 11.5g 4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸乙酯 (根据专利申请 WO 2005/000820 制备的)在 150ml THF 中的溶液, 再添加 1.8g KBH_4 和 1.5g LiCl , 然后在 TA 下搅拌一夜, 再加热回流 2.5 小时。将该反应介质冷却到 TA, 再过滤, 用 THF 洗涤。滤液蒸发至干, 该残留物再用 AcOEt 稀释, 用水洗涤。该有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤与蒸发至干。该残留物在戊烷中研磨, 然后过滤。得到 10g 期望的化合物。

B) 3-(氯甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-4-腈

往 10g 前面步骤得到的化合物在 200ml DCM 中的溶液, 在 0°C 分小份添加 7.2g PCl_5 , 在 0°C 搅拌 20 分钟, 然后在 TA 下搅拌 24 小时。把该反应介质倒在水/冰混合物上, 然后分离有机相, 用 DCM 再提取含水相。这些有机相合并, 用 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤与蒸发至干。该残留物在戊烷中研磨, 得到 9.3g 期望的化合物。

C) 1-(2,4-二氯苯基)-3-((1,3-二氧代-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基)甲基)-5-(4-甲氧基)-1*H*-吡唑-4-腈

往 9.3g 在前面步骤得到的化合物在 100ml DMF 中的溶液, 添加 5.3g 苯邻二甲酰亚胺钾和 3.5g NaI, 在 65°C 加热 2.5 小时。在返回到 TA 后, 蒸去 DMF, 然后该残留物用 AcOEt 溶解, 用 1N NaOH 水溶液洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤与蒸发至干。该残留物用 DCM 溶解, 用 1N NaOH 水溶液洗涤, 然后用饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤与蒸发至干, 得到期望的化合物(p=10.53)。

D) 3-(氨基甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-腈盐酸盐

10.5g 在前面步骤得到的苯邻二甲酰亚胺衍生物在 250ml 乙醇中制成悬浮液, 再添加 2.1ml 胍一水合物, 加热回流 1 小时。过滤该反应介质, 然后有机相蒸发至干。该残留物用醚溶解, 再添加 HCl 在盐酸醚中的溶液。生成的沉淀经过滤后用戊烷漂洗。得到 5 g 期望的化合物, F=128°C。

制备 2

1-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基)甲烷胺。

根据条件 A 进行 LC/MS 分析。

A) 1-(4-氯苯基)-丁烷-1,3-二酮

在氮气下, 加入含有 45g 4-氯苯甲酸乙酯在 235ml 无水 THF 中和 19.50g NaH(60%矿物油中)在 235ml 无水 THF 中的混合物。在 0°C 滴加 36ml 丙酮和 750ml 额外的无水 THF, 再加热回流 3 小时。添加 2NHCl 将该介质酸化到 pH=5, 然后用醚提取, 再先用水洗涤, 然后用饱和 NaHCO₃ 溶液; 用 Na₂SO₄ 干燥与浓缩。将其粗制产物溶于最少量的甲苯中, 过滤不溶物, 然后采用硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/ AcOEt 混合物(95/5; v/v)洗脱。得到 47.9g 期望的化合物。

LC/MS: MH⁺=197.0; tr=9.67mn。

B) 2-溴-1-(4-氯苯基)-丁烷-1,3-二酮

在氮气下, 把在前面步骤得到的化合物加到 20ml DCM 中, 然后在 0°C 滴加 4.04ml 溴。加完后, 蒸发至干, 然后添加 300ml DCM; 用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 再过滤, 蒸发至干。得到 21.15g 期望的化合物。

C) 乙酸 1-(4-氯苯甲酰基)-2-氧代丙酯

在氮气下, 将 16.74g 乙酸钾热溶于 76.76ml 乙酸中。在 100°C, 分份添加 21.5g 在前面步骤得到的溴化衍生物, 在 120°C 加热 3 小时。把该反应介质倒入 1 升水中, 用 500ml 醚提取。含醚相用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤两次, 每次 250ml,

然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发至干。得到 16.28g 期望的化合物。

LC/MS: $\text{MH}^+=255.0$; $\text{tr}=8.42\text{mn}$ 。

D) 乙酸 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基酯

将含有 16.23g 在前面步骤得到的化合物和 13.92g(2,4-二氯苯基)胍盐酸盐的混合物加热回流 3 小时。在返回到 TA 后, 添加 400ml 水, 然后有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 再用水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。过滤, 蒸发至干。得到的产物采用硅胶柱色谱纯化, 用 DCM/ MeOH 混合物(98/2; v/v)洗脱。得到 5.80g 期望的化合物(LC/MS: $\text{MH}^+=395.0$; $\text{tr}=10.80\text{mn}$)和 4.63g 与下述步骤制备的化合物相同的脱乙酰基化合物。

E) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑-4-醇

将在 82ml 甲醇中的 16.2g 在前面步骤得到的化合物与 7.1g 碳酸钾水溶液(v/v)混合起来, 再在 TA 下搅拌 4 小时。该反应介质浓缩后, 添加 500ml 水稀释, 用 500ml DCM 提取。有机相用蒸馏水 pH=2 缓冲溶液洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发至干。得到 11.56g 期望的化合物。

LC/MS: $\text{MH}^+=355.0$; $\text{tr}=9.69\text{mn}$ 。

F) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-3-甲基-1*H*-吡唑

在氮气下, 加入 16.25g 在前面步骤得到的化合物在 200ml DMF 中的溶液, 添加 7.05g K_2CO_3 和 7.21g CH_3I , 然后在氮气与搅拌下在 60°C 加热 3 小时。在返回到 TA 后, 过滤该反应介质。往滤液添加 100ml 水, 再用 100ml DCM 提取(两次)。有机相用 100ml 水洗涤(五次), 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发至干。该残留物采用硅胶柱色谱纯化。得到 9.07g 期望的化合物。

LC/MS: $\text{MH}^+=367.0$; $\text{tr}=11.10\text{mn}$ 。

G) 3-溴甲基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑

在氮气下, 加入在 125ml CCl_4 中的 9.07g 在前面步骤得到的化合物, 添加 4.87g NBS、0.79g 过氧化苯甲酰和 0.1g AIBN, 再加热回流 60 小时。在返回到 TA 后, 用 Célite®过滤, 蒸发至干, 然后, 采用硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/AcOEt 混合物(95/5; v/v)洗脱。除期望的单溴化化合物(2.67g)外, 还得到 3,3-二溴-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑(5g)。

LC/MS: $\text{MH}^+=446.8$; $\text{tr}=11.67\text{mn}$ 。

LC/MS: $\text{MH}^+=524.8$; $\text{tr}=12.06\text{mn}$ 。

H) 1-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑-3-基甲烷胺

在氮气下,把含有 2.65g 在前面步骤得到的单溴化化合物、2.52g 六亚甲基四胺和 0.90gNaI 的混合物加到 50ml EtOH 中。在 TA 下搅拌 18 小时,然后添加 10ml 浓 HCl 和 12ml 乙醇,加热回流 12 小时。在返回到 TA 后,该介质经过滤后,滤液蒸发至干,然后溶于 DCM 中。有机相用 100ml 10%HCl 提取。含水相用 DCM 洗涤,然后碱化,再用 DCM 提取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发至干。残留物采用硅胶柱色谱纯化,用 DCM/MeOH 混合物(93/7; v/v)洗脱。得到 1.47g 期望的化合物。

LC/MS: MH⁺=382.0; tr=6.83mn。

I) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑-3-甲醛

在氮气下,把 5g 在步骤 G 得到的 3,3-二溴-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑加到 30ml DMSO 中,在 120℃加热 6 小时。把该反应介质倒入 100ml 水中,用 AcOEt 提取两次,每次 100ml。有机相用 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤,再用 Na₂SO₄ 干燥。在蒸发至干后,得到 4g 未纯化的期望化合物。

LC/MS: MH⁺=381.0; tr=11.06mn。

J) (5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑-3-基)甲醇

把 4g 在前面步骤得到的化合物加到 104ml 甲醇中,在 0℃添加 0.99g NaBH₄,再在 0℃搅拌 45 分钟。添加 3ml AcOH,分解过量的 NaBH₄。蒸发至干,残留物用 100ml DCM 溶解,用 100ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤(两次),然后干燥有机相,并浓缩至干。得到 3.6g 未纯化的期望化合物。

LC/MS: MH⁺=383.0; tr=9.68mn。

K) 2-((5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-1*H*-异吡啶-1,3-(2*H*)-二酮

将 3.6g 在前面步骤得到的化合物、2.46g PPh₃ 和 1.38g 苯邻二甲酰亚胺在 156ml THF 中的溶液混合起来。在-10℃滴加 1.63g DEAD,让其在 TA 下一夜。该反应介质用 100ml pH=2 缓冲液进行处理;有机相用 200ml 醚进行稀释,然后用 100ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤,再用 100ml 饱和 NaCl 溶液洗涤;用 Na₂SO₄ 干燥;过滤,蒸发至干。得到的产物采用硅胶柱色谱纯化,用 DCM/MeOH 混合物(98/2; v/v)洗脱。得到 3.4g 期望的化合物。

LC/MS: MH⁺=512.0; tr=11.43mn。

L) 1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1*H*-吡唑-3-基)甲烷胺

在氮气下,加入 3.4g 在前面步骤得到的化合物和 0.67g 胍一水合物在 95ml 甲醇中的溶液,加热回流 3 小时。该反应介质蒸发至干,残留物用 150ml 醚溶解;有机相用 10% NaOH 溶液洗涤,然后用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤,再用饱和 NaCl 溶液洗涤。用 DCM 提取,然后蒸发至干。得到 2.45g 期望的化合物,它与步骤 H 得到的化合物相同。

制备 3**1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲烷胺****A) 4-(溴甲基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯**

把 19g 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯加到 200ml CCl₄ 中,并添加 8.54g NBS,然后添加 1g 过氧化苯甲酰,加热回流一夜。在返回到 TA 后,过滤生成的沉淀,用 CCl₄ 洗涤。蒸发全部的滤液,然后用 AcOEt 溶解,再用饱和 NaCl 溶液洗涤(两次)。用 Na₂SO₄ 干燥,蒸发。期望的化合物在异醚中结晶,过滤,干燥得到 19.4g 期望的化合物。

B) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸

把 17g 在前面步骤得到的化合物和 1.5g LiOH·H₂O 加到 100ml THF 和 50ml 水中,加热 3 小时,然后在 TA 下搅拌一夜。生成的沉淀过滤后,再蒸发滤液。残留物用 AcOEt 溶解,再用饱和 NaCl 溶液洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩滤液,得到 11g 期望的化合物。

C) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯

将 10g 在前面步骤生成的酸溶于 100ml MeOH 中,添加 1ml 浓 H₂SO₄,加热回流 2 小时。冷却后,蒸去溶剂,然后用 AcOEt 溶解。先用 NaHCO₃ 溶液洗涤,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤,用 MgSO₄ 干燥。采用硅胶柱色谱纯化,用 AcOEt/己烷混合物(先 10/90,后 20/80; v/v)洗脱。得到 2.8g 期望的化合物,它用异醚结晶。

D) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯

将 2.8g 在前面步骤得到的化合物溶于 48ml DCM 中,添加 0.68g 3,4-二氢-2*H*-吡喃和 0.07g PTOSH,然后在 TA 下搅拌 1 小时。该反应介质用 NaHCO₃ 溶

液洗涤,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥与蒸发。得到的产物采用硅胶柱色谱纯化,用 AcOEt/环己烷混合物(5/95, 然后 90/10; v/v)洗脱。期望的化合物在环己烷/AcOEt 中结晶。得到 2.2g。

E) 2-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-1,3-双(亚甲基)异二氢吲哚

将 2.6g 在前面步骤得到的化合物、0.97g 苯邻二甲酰亚胺,然后 1.74g PPh_3 溶于 50.5ml THF 中,再在 -10°C 滴加 1.16g DEAD。返回到 TA,然后在 TA 下搅拌 96 小时。用醚提取,用饱和 NaCl 溶液洗涤,然后用 MgSO_4 干燥与蒸发。得到的产物采用硅胶柱色谱纯化,用 AcOEt/环己烷混合物(5/95; v/v)洗脱。得到 2.2g 期望的化合物。

F) 1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲烷胺

把 2.2g 在前面步骤得到的化合物加到 40ml MeOH 中,添加 0.40ml 胂水合物,加热回流 1.5 小时。让其冷却,然后蒸去溶剂,再用 DCM 溶解。用 10% NaOH 溶液洗涤,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥与蒸发。得到 1.57g 粗制的期望化合物。

制备 4

1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲烷胺

A) (5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

把 20g 1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基)-1H-吡唑-3-甲酸加到 200ml MeOH 中,添加 0.5g 甲苯磺酰氯,加热回流一夜。蒸去一半,然后过滤生成的沉淀。用醚洗涤,然后干燥得到 20.6g 期望的化合物。

B) 4-(溴苯基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(溴甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

把 16.5g 在前面步骤得到的化合物加到 200ml CCl_4 中,添加 7.42g NBS 和 0.1g 过氧化苯甲酰,然后加热回流一夜。过滤生成的沉淀,然后用 CCl_4 洗涤。蒸去溶剂,用 DCM 溶解,有机相先用水洗涤,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥与蒸发。用 DCM 和异醚使期望的化合物结晶。得到 1.3g 期望的化合物。

C) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

2.5g 钠用 100ml 甲苯洗涤, 然后用 100ml 醚洗涤, 再将其切成小块。把它加到 500ml MeOH 中。往如此制备的甲醇钠溶液添加 13g 在前面步骤得到的溴化衍生物, 搅拌 30 分钟, 让该反应介质置于 TA 下 72 小时。生成的沉淀经过滤后, 再蒸发滤液。用 25%HCl 处理, 用 AcOEt 回收。倾析后, 有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤(两次)。用 Na₂SO₄ 干燥与浓缩。期望的产物在异醚中结晶。得到 1g 期望的化合物。

D) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基苯基-1H-吡唑-3-基甲醇

将 5.8g 在前面步骤得到的化合物溶于 100ml THF 中, 在 0°C 分小份添加 0.82g LiAlH₄。在 TA 下搅拌 30 分钟, 然后添加 15ml 1N NaOH 溶液。生成的沉淀经过滤后, 再用 THF 洗涤, 然后蒸发滤液。用 AcOEt 回收, 用饱和 NaCl 溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥与蒸发。在 AcOEt/异醚中进行结晶。得到 4.6g 期望的化合物。

E) 3-(氯甲基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基甲基-1H-吡唑

将 4.5g 在前面步骤得到的化合物溶于 50ml DCM 中, 然后在 0°C 下分小份添加 2.6g PCl₅, 在 TA 下搅拌 1 小时。添加 25ml 水, 让其在 TA 下一夜。倾析后, 有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤(两次), 然后用 Na₂SO₄ 干燥与蒸发。采用硅胶柱色谱纯化, 用 AcOEt/环己烷混合物(10/90; v/v)洗脱。得到 2.17g 期望的化合物, 和 2g 在 3 位有二氯甲基取代基的等价化合物。

F) 1-(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲烷胺

将 2g 在前面步骤得到的化合物溶于 50ml 氯仿中, 添加 0.80g 六亚甲基四胺, 然后在 TA 下搅拌几天。蒸去一半, 添加 50ml 醚。生成的沉淀经过滤后, 再用 100ml EtOH 和 15ml 浓 KCl 溶解。加热回流 2 小时, 然后让其在 TA 下一夜。过滤掉生成的 NH₄Cl₄ 沉淀。蒸发滤液, 用 DCM 溶解, 再用 NaHCO₃ 溶液洗涤, 然后用饱和 NaCl 溶液洗涤(两次)。用 MgSO₄ 干燥与蒸发。用异醚溶解。再蒸发得到 1.7g 期望的化合物。

NMR: 7.1: d:2H; 7.45: d:2H; 7.55: dd:1H; 7.6: d:1H; 7.75: d:1H。

实施例 1: 第 52 号化合物

3-氯-N-((5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基)甲基)苯磺酰胺

将0.32g在制备2得到的化合物与0.09g三乙胺和0.19g 3-氯苯磺酰基在20ml 二氯甲烷中进行混合,在TA下搅拌一小时。用100ml DCM稀释,然后用10%HCl溶液洗涤,再用25% NaOH溶液洗涤,然后用饱和NaCl溶液洗涤,再用DCM提取。干燥、过滤与蒸发至干。残留物采用硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH混合物(96/4; v/v)洗脱。得到0.21g期望的化合物。

实施例2:第53号化合物

3-氯-N-((5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)苯磺酰胺

A) 3-氯-N-((5-(4-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)苯磺酰胺

按照上述实施例所描述的操作方式,使用0.7g在制备3得到的化合物、0.35g 3-氯苯磺酰基和0.33g三乙胺,得到0.847g期望的化合物。

B) 3-氯-N-((5-(4-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)苯磺酰胺

把0.847g在上述步骤中得到的化合物溶于40ml MeOH中。添加1ml浓HCl,加热回流10分钟。让其冷却,再蒸去溶剂,残留物用AcOEt溶解。用饱和NaCl溶液洗涤(两次),然后用Na₂SO₄干燥,蒸发。得到的产物采用硅胶柱色谱纯化,用AcOEt/环己烷混合物(10/90,然后20/80,然后25/75; v/v)洗脱。得到176mg期望的化合物和289mg相应的式(I)化合物,其中R₃是甲氧基甲基。

实施例3:第48号化合物

3-氯-N-((5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)苯磺酰胺

把0.45g在制备4得到的胺加到20ml DCM中。添加0.26g 3-氯苯磺酰基和0.25g三乙胺,然后在TA下搅拌3小时。添加15ml水,再搅拌10分钟。在倾析后,有机相用NaHCO₃/KHSO₄溶液洗涤,然后用饱和NaCl溶液洗涤(两次)。用MgSO₄干燥与蒸发。用异醚溶解,再采用硅胶柱色谱纯化,用AcOEt/环己烷混合物(5/95; v/v)洗脱。得到0.230g期望的化合物, F=154°C。

实施例4:第55号化合物

5-(4-氯苯基)-3-((((3-氯苯基)磺酰基)氨基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-酰胺(carboxamide)

A) 5-(4-氯苯基)-3-((((3-氯苯基)磺酰基)氨基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-甲酸

把 13.36g Cr_2O_3 加到 11.5ml 稀释在 50ml 冷水中的浓 H_2SO_4 溶液,制备 Jones 试剂。把 0.5g 实施例 2 的化合物溶于 15ml 丙酮中,再在温度 $0-5^\circ\text{C}$ 下缓慢添加 5ml Jones 试剂。搅拌 2 天。添加 10ml 异丙醇,以破坏过量这种试剂,过滤生成的沉淀。滤液用 30ml 醚提取。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤(两次),用 MgSO_4 干燥。蒸发与用热异醚回收。期望的化合物进行结晶。得到 440mg, $F=211^\circ\text{C}$ 。

B) 5-(4-氯苯基)-3-((((3-氯苯基)磺酰基)氨基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-酰胺(carboxamide)

将 0.4g 在前面步骤得到的酸溶于 20ml DCM 中,添加 0.37g BOP 和 0.05g 甲胺,在 TA 下搅拌一夜。添加剂 10ml 水,然后倾析有机相。蒸发,再用 AcOEt 溶解。相继地用 K_2SO_4 、 NaHCO_3 和 NaCl (饱和溶液) 溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥与蒸发至干。残留物在热时用 Et_2O 溶解,然后进行结晶。得到 0.35g 期望的化合物, $F=178^\circ\text{C}$ 。

实施例5:第57号化合物

把 0.69g 实施例 1 的化合物加到 15ml DCM 中。在 -20°C 添加 12.36mg BBr_3 ,然后在 -20°C 下搅拌 1 小时,再在 TA 下搅拌 3 小时。往该反应介质添加 100ml 水和 100ml DCM,倾析,有机相再用 100ml 稀 HCl 洗涤;用 MgSO_4 干燥与蒸发至干。残留物用 100ml DCM 溶解。期望的化合物进行沉淀,得到 373mg 期望的产物。

LC/MS: $\text{MH}^+=541.8$; $\text{tr}=10.69\text{mn}$ 。

实施例6

或者根据上述方法,或者根据下面描述方法的组合化学制备表 1 所列的式 (I_A) 化合物。

将式(II)吡唑基甲胺衍生物溶于有 3 当量 DIPEA 的浓度 0.1M DMF 中。在

每个 2ml 孔中放入 300 μ l 这种溶液, 再添加 120 μ l 0.25M 磺酰基氯(R_1SO_2Cl)在 THF 中的溶液。这些板在 TA 下搅拌 16 小时, 然后蒸发。在每个孔中用 500 μ l AcOEt 溶解生成的产物, 添加 400 μ l 0.1M Na_2CO_3 溶液, 再搅拌这些板。倾析后, 分离 350 μ l 含水相, 然后添加 40 μ l DMF, 再添加 300 μ l CH_3CN 。

实施例 7: 第 45 号化合物

N-((4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺

往含有 1.2g 制备 1 化合物的溶液, 添加 0.98ml 三乙胺和 0.75g 2,6-二氟苯磺酰氯在 DCM 中的溶液。在 TA 下搅拌一夜后, 浓缩 DCM, 残留物用 AcOEt 溶解, 有机相用 pH=2 缓冲溶液洗涤, 再用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 然后用饱和 NaCl 溶液洗涤; 用 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩至干。采用硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/AcOEt 混合物(90/10; v/v)洗脱。得到 1.5g 期望的化合物。F=170°C。

实施例 8: 第 72 号化合物

N-((4-氰基-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-2,6-二氟苯磺酰胺

把 1g 上述实施例得到的化合物加到 15ml DCM 中。在 -20°C 与氮气下, 滴加 4.56g 1M BBr_3 在 DCM 中的溶液, 在 -20°C 下搅拌 1 小时, 然后让其温度升高。在 TA 下 72 小时后, 把该反应介质倒入水/冰/DCM 混合物中; 有机相用 30ml 饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 然后用 2 \times 30 ml 饱和 NaCl 溶液洗涤。倾析与真空干燥得到 0.782g 期望的化合物。F=196°C。

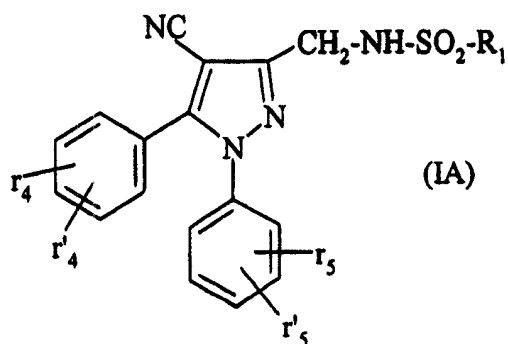
实施例 9: 第 73 号化合物

N-((4-氰基)-1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-((丙基磺酰基)氧)苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-2,6-二氟苯磺酰胺

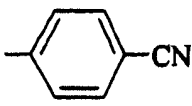
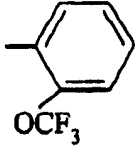
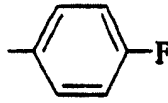
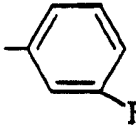
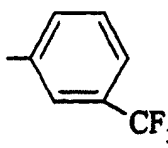
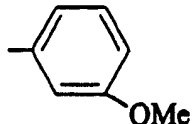
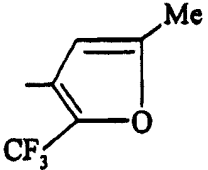
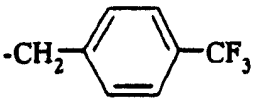
制备在 20ml DCM 中含有 0.35g 上述实施例化合物的溶液, 添加 1.44ml NEt_3 , 然后添加 0.103g n-丙烷磺酰氯。在 TA 下搅拌 1 小时后, 添加 10ml 水, 再倾析, 有机相用 15ml 饱和 NaCl 溶液洗涤。除去溶剂后, 采用硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/AcOEt 混合物(90/10, 然后 70/30; v/v)洗脱。得到 0.144g 期望的化合物。F=77°C。

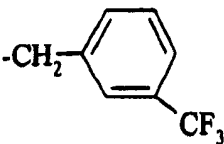
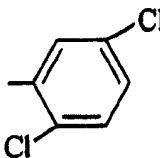
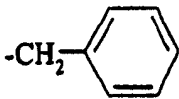
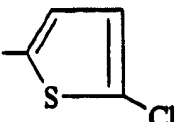
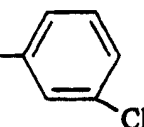
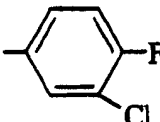
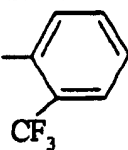
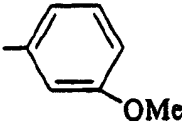
下面的表说明了本发明一些化合物的化学结构和物理性能。
在这些表中, Me、tBu 分别代表甲基和叔丁基。

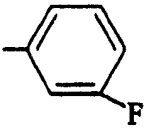
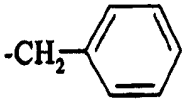
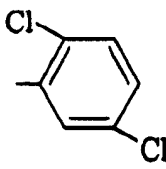
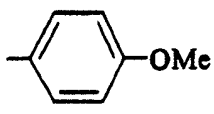
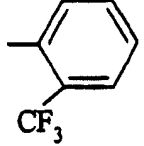
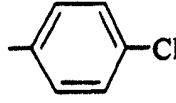
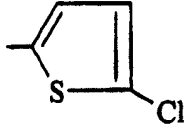
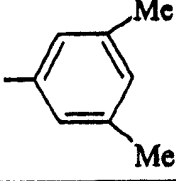
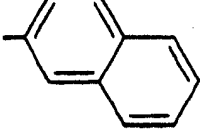
表 1

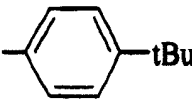
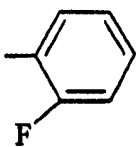
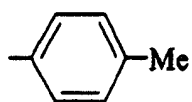
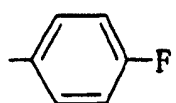
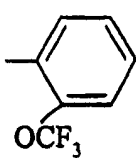
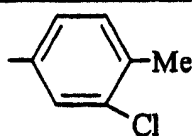
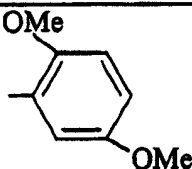
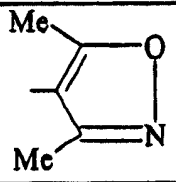
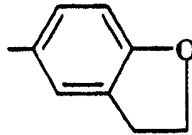


化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件 m.p. °C
1	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 534.8$ tr = 2.00 MS5
2	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 552.7$ tr = 2.04 MS5
3	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 522.7$ tr = 2.01 MS5 m.p. = 184
4	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 544.8$ tr = 2.13 MS5
5	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 552.7$ tr = 2.08 MS5
6	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 541.8$ tr = 2.03

化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件 m.p. °C
				MS5 m.p. = 167
7	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 541.8$ tr = 1.99 MS5 m.p. = 187
8	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 600.7$ tr = 2.12 MS5 m.p. = 126
9	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 534.8$ tr = 2.03 MS5
10	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 534.8$ tr = 2.07 MS5
11	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 584.7$ tr = 2.09 MS5 m.p. = 104
12	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 546.8$ tr = 2.07 MS5 m.p. = 141
13	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 588.7$ tr = 2.14 MS5 m.p. = 184
14	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 598.8$ tr = 2.11 MS5 m.p. = 152

化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件 m.p. °C
15	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 598.8$ tr = 2.13 MS5 m.p. = 89
16	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 584.7$ tr = 2.13 MS5 m.p. = 165
17	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 530.8$ tr = 2.08 MS5 m.p. = 93
18	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 556.7$ tr = 2.13 MS5
19	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 550.7$ tr = 2.11 MS5 m.p. = 98
20	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 568.7$ tr = 2.10 MS5
21	4-Cl	2,4-二 Cl		$MH^+ = 584.7$ tr = 2.10 MS5
22	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 513.5$ tr = 1.82 MS5

化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件
				m.p. °C
23	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 501.5$ tr = 1.83 MS2 m.p. = 85
24	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 497.5$ tr = 1.83 MS2
25	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 551.4$ tr = 1.90 MS2 m.p. = 110
26	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 513.5$ tr = 1.80 MS2
27	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 551.5$ tr = 1.86 MS2
28	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 517.4$ tr = 1.87 MS2
29	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 523.4$ tr = 1.87 MS2 m.p. = 118
30	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 511.5$ tr = 1.89 MS2 m.p. = 154
31	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 533.5$ tr = 1.88 MS2

化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件 m.p. °C
32	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 539.5$ tr = 1.96 MS2
33	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 501.5$ tr = 1.81 MS2 m.p. = 75
34	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 497.5$ tr = 1.84 MS2
35	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 501.5$ tr = 1.82 MS2
36	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 567.5$ tr = 1.88 MS2 m.p. = 87
37	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 531.5$ tr = 1.90 MS2
38	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 543.5$ tr = 1.81 MS2
39	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 502.5$ tr = 1.80 MS2
40	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 525.5$ tr = 1.81 MS2

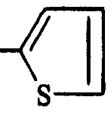
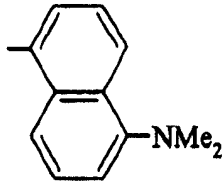
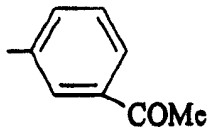
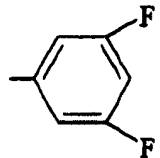
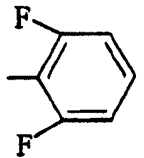
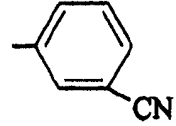
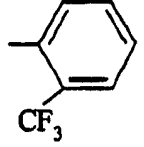
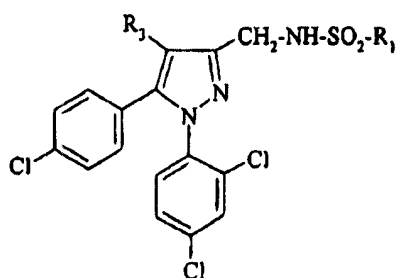
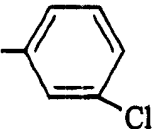
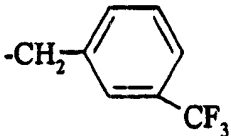
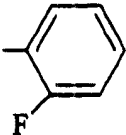
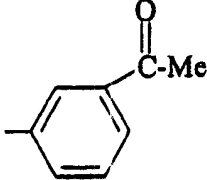
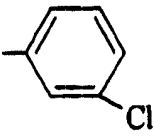
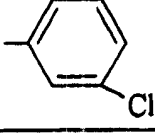
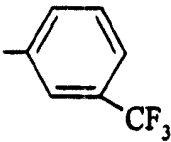
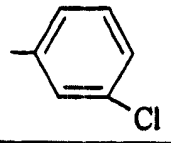

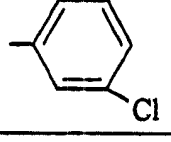
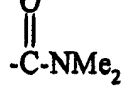
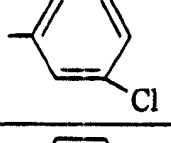
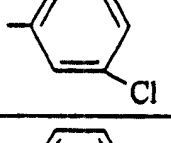
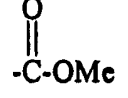
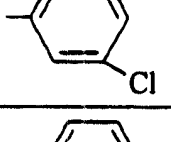
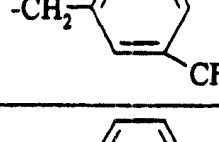

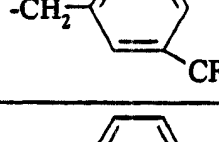
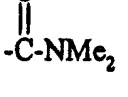
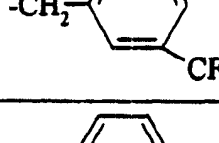

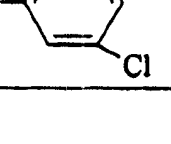
化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	表征条件 m.p. °C
41	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 489.4$ tr = 1.80 MS2
42	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 576.5$ tr = 1.84 MS2
43	4-Cl	2-Cl		$MH^+ = 525.5$ tr = 1.78 MS5 m.p. = 117
44	4-OMe	2,4-二 Cl		$MH^+ = 548.8$ tr = 6.67 MS5 m.p. = 153
45	4-OMe	2,4-二 Cl		$MH^+ = 548.8$ tr = 6.39 MS5 m.p. = 170
46	4-OMe	2,4-二 Cl		$MH^+ = 537.8$ tr = 6.35 MS5
47	4-OMe	2,4-二 Cl		$MH^+ = 580.8$ tr = 6.80 MS5

表 2



化合物	R ₁	R ₃	表征条件 m.p. °C
48		-CH ₂ OMe	m.p. = 154°C
49		-CH ₂ OMe	m.p. = 74°C
50		-CH ₂ OMe	m.p. = 143°C
51		-CH ₂ OMe	m.p. = 85°C
52		-OMe	MH ⁺ = 556.0 tr = 11.48
53		-CH ₂ OH	m.p. = 83°C

化合物	R ₁	R ₃	表征条件 m.p. °C
54		-CH ₂ OH	m.p. = 82°C
55			m.p. = 178°C
56			m.p. = 164°C
57		-OH	MH ⁺ = 541.8 tr = 10.69
58			m.p. = 132°C
59		-CH ₂ OEt	m.p. = 143°C
60			m.p. = 98°C
61			m.p. = 83°C
62			m.p. = 125°C
63		-CH ₂ CN	

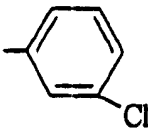
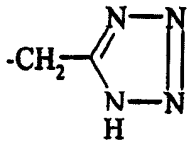
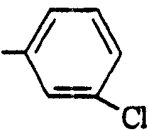
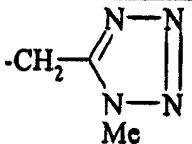
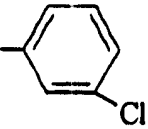
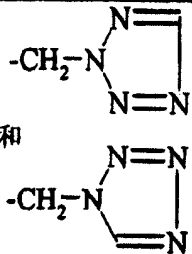
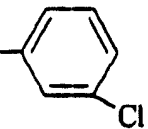
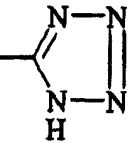
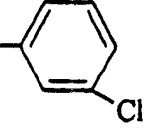
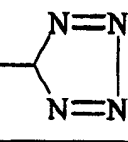
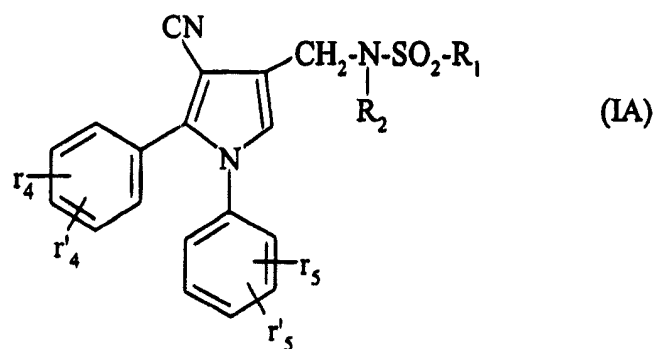
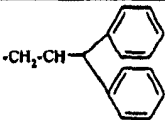
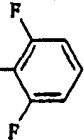
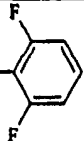
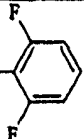
化合物	R ₁	R ₃	表征条件 m.p. °C
64			
65			
66		和 	异构体混合物 $MH^+ = 607$ $tr_1 = 10.52$ $tr_2 = 10.99$
67			
68			

表3



化合物	r_4, r'_4	r_5, r'_5	R_1	R_2	表征条件 m.p. °C
69	4-Cl	2,4-二 Cl		H	m.p. = 116
70	4-OH	2,4-二 Cl		H	m.p. = 196
71	4-OSO ₂ -nPr	2,4-二 Cl		H	m.p. = 77
72	4-OSO ₂ -nPr	2,4-二 Cl		SO ₂ -nPr	m.p. = 153

式(I)化合物在 M. Rinaldi-Carmona 等人(《FEBS Letters》, 1994, 350, 240-244)描述的实验条件下, 对大麻素受体 CB₁ 具有非常好的离体亲和性(IC₅₀ ≤ 5 × 10⁻⁷ M)。

例如根据 M. Bouaboula 等人, 《J. Biol. Chem.》, 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona 等人, 《J. Pharmacol. Exp. Ther.》, 1996, 278, 871-878 和 M. Bouaboula 等人, 《J. Biol. Chem.》, 1997, 272, 22330-22339 描述的腺苷酸-环化酶抑制模型所得到的这些结果证明了式(I)化合物的拮抗性质。

如 M. Rinaldi-Carmona 等人《FEBS Letters》, 1994, 350, 240-244 和 M. Rinaldi-Carmona 等人《生命科学(Life Sciences)》, 1995, 56, 1941-1947 所描述的, 鼠在静脉注射后的[3H]-CP55940 活体内结合试验, 确定了本发明化合物与脑中存在的受体 CB₁ 的相互作用。

如 M. Rinaldi-Carmona 等人, 《J. Pharmacol. Exp. Ther.》, 2004, 310, 905-914 所描述的, 鼠在经口给药后胃肠通过的 CP55940 抑制作用反向试验, 确定了本发明化合物与外周中存在的受体 CB₁ 的相互作用。

式(I)化合物的毒性与它们作为药品的用途是相容的。

根据其另一方面, 本发明的目的是人或兽医用药品, 它们含有式(I)化合物, 或该化合物与在药学上可接受的酸的加成盐或式(I)化合物的水合物或溶剂化

物。

因此，本发明的化合物可以用于治疗或预防人或动物涉及大麻素受体 CB₁ 的疾病，特别是哺乳动物，其中非限制性地包括狗、猫、马、牛、羊。

例如非限制性地，式(I)化合物用作神经药物，特别地治疗精神病学障碍，其中包括焦虑、抑郁、心情烦恼、失眠、妄想障碍、强迫症、一般精神病、精神分裂症、运动过度儿童的注意力缺陷和机能亢进（ADHD），以及治疗与使用治疗精神病物质相关的疾病，特别是在滥用一种物质和/或依赖于一种物质，其中包括依赖于醇和依赖于烟碱的情况下。

本发明的式(I)化合物可以用作治疗偏头痛、应激、心身性源疾病、惊慌发作、癫痫、运动的障碍，特别是运动障碍或帕金森病、震颤和进行性脊柱前凸性步行困难的药物。

本发明的式(I)化合物还可以用作治疗记忆障碍、认知障碍的药物，特别是用于治疗老年性痴呆症、阿尔茨海默病以及用于治疗注意力缺陷或不眠症的药物。

此外，本发明的式(I)化合物在治疗局部缺血、颅外伤和治疗急性和慢性神经变性疾病，其中包括舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、图雷特综合症中，可以用作神经保护剂。

本发明的式(I)化合物可以用作治疗疼痛的药物：神经性疼痛、外周急性疼痛、发炎源的慢性疼痛、抗癌治疗所引起的疼痛。

本发明的式(I)化合物可以用作在预防和治疗食欲、欲望(对于糖、碳水化合物、麻醉剂、醇或任何促进食欲的物质)和/或食道障碍的疾病中的人或兽药药物，特别用于治疗肥胖症或贪食症以及用于治疗脂肪代谢障碍（*dyslipidémie*）、代谢综合症。因此，本发明的式(I)化合物用于治疗肥胖症和与肥胖症相关的危险性，特别是心血管危险性。

此外，本发明的式(I)化合物可以用作治疗和预防下述疾病的药物：胃-肠疾病、腹泻、溃疡、呕吐疾病、膀胱和尿道障碍、肝病，例如慢性肝硬化、纤维化、肝脂肪变、脂肪肝；以及内分泌源疾病、心血管病、低血压、动脉粥样硬化、出血性休克、中毒性休克、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、雷诺综合症、青光眼、生育障碍、早产、妊娠中断、发炎、免疫系统疾病，特别是自身免疫性疾病和神经发炎性疾病，例如类风湿性关节炎、反应性关节炎、

引起髓鞘脱落的疾病、多发性硬化、感染和病毒病，例如脑炎、脑血管意外，以及作为抗癌化疗、格·巴综合症和治疗骨和骨质疏松症的药物。

根据本发明，式(I)化合物非常特别地用于制备药品，它们用于预防和治疗精神病，特别是精神分裂症、运动过度儿童的注意力缺陷和机能亢进(TDAH)；用于预防和治疗记忆和认知缺陷；依赖醇、依赖烟碱、禁醇和禁烟；急性或慢性神经变性病。

更特别地，本发明的式(I)化合物用于治疗 and 预防食欲、代谢障碍、胃-肠病、发炎现象、免疫系统疾病、精神病、依赖醇、依赖烟碱。

根据本发明的一个方面，本发明涉及式(I)化合物及其在药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在治疗上述障碍和疾病中的用途。

根据本发明的另一个方面，本发明涉及药物组合物，它们含有本发明的化合物作为活性组分。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明的化合物，或所述化合物在药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物，以及至少一种在药学上可接受的赋形剂。

根据药物剂型和期望的给药方式选择所述的赋形剂，它们选自本技术领域的技术人员已知的通常赋形剂。

本发明的药物组合物可以含有除式(I)化合物之外的一种或多种在治疗上述障碍和疾病中有用的活性组分。

因此，本发明还有一个目的是药物组合物，它们含有本发明的式(I)化合物，与其结合的一种或多种选自下述治疗类型之一的活性组分：

- 大麻素受体 CB₁ 的其它拮抗剂；
- 大麻素受体 CB₂ 的调节剂；
- 血管紧张素 II 受体 AT₁ 的拮抗剂；
- 转化酶抑制剂；
- 钙拮抗剂；
- 利尿剂；
- β-阻滞剂；
- 抗高脂血症剂或抗高胆固醇血症剂；
- 抗糖尿病药；
- 其它抗肥胖症剂或对代谢障碍起作用的剂；

- 烟碱促效药，部分烟碱促效药；
- 抗抑郁剂、抗神经病剂、抗焦虑药；
- 抗癌药或抗增生剂；
- 阿片类拮抗剂；
- 以及
- 改善记忆剂；
- 治疗酒精中毒或禁食症状有效剂；
- 治疗骨质疏松症有效剂；
- 非类固醇或类固醇消炎剂；
- 抗感染剂；
- 止痛剂；
- 平喘药。

血管紧张素 II 受体 AT_1 的拮抗剂应该理解是一种化合物，例如坎得沙坦茨 cilexetil、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦钾、olmesartan medoxomil、替米沙坦、缬沙坦，这些化合物中的每种化合物本身可以与利尿剂，例如氢氯噻嗪结合使用。

转化酶抑制剂应该理解是一种化合物，例如阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西拉普利、依那普利、依那普利那、福辛普利、咪哒普利、赖诺普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺拉普利、替莫普利、川多普利、佐诺普利，这些化合物中的每种化合物本身可以与利尿剂，例如氢氯噻嗪或呋达帕胺结合使用，或与钙拮抗剂，例如氨氯地平苯磺酸盐、地尔硫革、非洛地平或维拉必利结合使用。

钙拮抗剂应该理解是一种化合物，例如氨氯地平苯磺酸盐、aranidipine、贝尼地平、苜普地尔、西尼地平、地尔硫革、依福地平盐酸乙醇、法舒地尔、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平盐酸盐、马丽地平、米非地尔盐酸盐、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索的平、尼群地平、维拉必利。

β -阻滞剂应该理解是一种化合物，例如醋丁洛尔、阿普洛尔、阿膜索罗、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波明洛尔、香斗心安、布菲洛尔、布尼洛尔、丁菲洛尔、唑啉心安、喹酮心安、卡维地洛、

二氯苯心氨、益派洛尔、艾司洛尔、茛苳醇、拉贝洛尔、landiolol、左布诺洛尔、左莫普洛尔、甲吲哚心安、美替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、硝苯洛尔、尼普地洛、氧烯洛尔、环戊丁心安、吲哚洛尔、普萘洛尔、沙美特罗、索他洛尔、他林洛尔、特他洛尔、替尼索洛尔、噻马洛尔、扎莫特罗、克西白洛尔。

抗高脂血症剂或抗高胆固醇血症剂应该理解是一种选自如下的化合物：贝特，例如氯贝酸铝、苜氯贝特、苯扎贝特、西普洛贝特、克利贝特、桂利嗪、祛脂羟乙烟酯、非诺贝特；斯特汀(HMG-CoA 还原酶抑制剂)，例如托伐他汀、氟伐他汀钠、洛伐他汀、普伐他汀、rosuvastatine、辛伐他汀，或应该理解是一种化合物，例如阿西莫司、铝羟丙茶碱、阿扎胆醇、消胆胺、右旋甲状腺素、美格鲁托、戊四烟酯、尼可氯酯、烟酸、 β -谷甾醇、羟硫癸烷。

抗糖尿病药应该理解是属于下述类之一的化合物：磺脲类、双胍汀类、 α 葡萄糖苷酶抑制剂类、噻唑烷二酮类、metiglinide，例如阿卡波糖、醋磺己脲、氯磺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列喹酮、格列派特、格列丁唑、格列嘧啶、美它己脲、二甲双胍、米格列醇、纳格列奈、吡格列酮、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、曲格列酮、伏格列波糖，以及胰岛素及其胰岛素类似物。

其它抗肥胖症剂或对代谢障碍起作用的剂应该理解是一种化合物，例如安非拉酮、苯氟雷司、苜非他明、茛苳胺、吗吲哚、美芬雷司、甲苯丙胺、D-去甲伪麻黄碱、西布茶明、托吡酯、脂肪酶抑制剂(cetilistat 奥利司他)、PPAR 增效剂(英语为过氧化物酶体增生激活受体增效剂)、多巴胺增效剂、瘦素受体增效剂、血清素再摄取抑制剂、 β -3 增效剂、CCK-A 增效剂、NPY 抑制剂、MC4 受体增效剂、MCH 受体拮抗剂(浓缩黑色素的荷尔蒙)、苯基二氢喹唑啉拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、11 β HSD(11- β -羟基类固醇脱氢酶)抑制剂、DPP-IV(二肽酰基肽酶 IV)抑制剂、拮抗剂(或组胺 H3 的反增效剂)，CNTF 衍生物(睫状向神经因子)、GHS(生长荷尔蒙促分泌剂)受体增效剂、ghreline 调节剂、甘油二酯酰基转移酶(DGAT)抑制剂、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂、甲状腺荷尔蒙增效剂、糖皮质激素受体拮抗剂、硬脂酰基-CoA-去饱和酶(SCD)抑制剂、磷酸酯、葡萄糖、脂肪酸、二羧酸酯运载体调节剂、5HT₂ 拮抗剂、5HT₆ 拮抗剂、韩蛙皮素增效剂。

阿片类拮抗剂应该理解是一种化合物，例如纳曲酮、纳洛酮或纳美芬。

治疗酒精中毒以及禁食症状的有效剂应该理解是 acamprosate、苯并二氮革类、 β -阻滞剂类、可乐定、卡马西平。

治疗骨质疏松症有效剂应该理解是例如双膦酸酯，像依替膦酸钠、氯屈膦酸二钠、替鲁膦酸钠、利塞膦酸钠。

根据本发明，还可以结合使用具有抗高脂血症、抗高胆固醇血症、抗糖尿病或抗肥胖症性质的其它化合物。更具体地，可以结合使用属于下述类的化合物：

PTP 1 B(蛋白酪氨酸磷酸酶-1B)抑制剂、VPAC 2 受体增效剂、GLK 调节剂、类维生素 A 调节剂、糖原磷酸化酶(HGLPa)抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、葡萄糖-6 磷酸酯抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)活剂、RXR、FXR、LXR 调节剂、SGLT(依赖钠的葡萄糖运载体)抑制剂、CETP(胆固醇酯转移蛋白)抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯过氧化酶抑制剂、三甘油酯合成抑制剂、LDL(低密度脂蛋白)受体还原剂、IBAT 抑制剂、FBP 酶(果糖-1,6-双磷酸酶)抑制剂、CART(可卡因-安非他明-调节的转录物)调节剂、MC4(黑皮质激素 4)调节剂、苯基二唑啉受体拮抗剂。

根据本发明的另一方面，式(I)化合物、在药学上可接受的盐或它们的溶剂化物之一和其它的配合活性组分可以同时、分开或从时间上分开给药。

“同时使用”应该理解是本发明的组合物一次以同一药物剂型给药。

“分开使用”应该理解是本发明组合物的两种化合物各自以不同的药物剂型同时给药。

“从时间上分开使用”应该理解是本发明组合物的第一种化合物以一种药物剂型给药，相继地本发明组合物的第二种化合物以一种不同的药物剂型给药。在这种情况下，在本发明组合物的第一种化合物给药与本发明组合物的第二种化合物给药之间的拉开时间间隔一般不超过 24 小时。

在口、舌下、皮下、肌内、静脉内、外部、局部、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的本发明药物组合物中，上述式(I)的活性组分，或任选的盐、溶剂化物或水合物，以与通常药物赋形剂混合的给药单位剂型，可以为动物和人给药，用于预防或治疗上述的障碍或疾病。

合适的给药单位剂型包括口服剂型，例如片剂、软或硬胶囊、粉剂、颗粒剂、口服液或悬混剂，舌下、含服、气管内、眼内、鼻内、吸入给药剂型，外

部、经皮、皮下、肌内或静脉内给药剂型，直肠或阴道给药剂型。对于外部涂敷，可以使用膏、凝胶、软膏或洗剂状的本发明化合物。

作为实例，本发明化合物的片剂给药单位剂型可以含有下述组分：

本发明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交联甲羧纤维素钠	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基-甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

对于口服，每天给药的活性组分剂量分一次或多次给药可以达到 0.1-100mg/kg，优选地 0.02-50mg/kg。

有剂量适当高些或低些的特定情况，这样一些剂量也没有超出本发明的范围。按照一般实践，医生根据给药方式、每个病人的体重和反应确定所述病人的合适剂量。

根据其它方面，本发明还涉及上面指出疾病的治疗方法，该方法包括给病人服用有效剂量的本发明化合物，或它们在药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物之一。