

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96140210

※ 申請日期： 96.12.17

※IPC 分類：A61K³¹/~~473~~ (2006.01,

C07D 401/12 (2006.01,
A61P 25/28 (2006.01,
A61P 25/30 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

具有大麻素-CB₁拮抗作用及乙醯膽鹼酯酶抑制作用之組合的化合物

COMPOUNDS WITH A COMBINATION OF CANNABINOID-CB₁ ANTAGONISM AND
ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

索維伊製藥股份有限公司 / SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V.

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

C. J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / The Netherlands

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘭吉 喬瑟夫 H. M. / LANGE, JOSEPHUS H. M.

2. 寇斯 康寧斯 G. / KRUSE, CORNELIS G.

3. 夏迪德 貝拉爾 / SHADID, BELAL

國 籍：(中文/英文)

1. 荷蘭 / The Netherlands

2. 荷蘭 / The Netherlands

3. 荷蘭 / The Netherlands

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2006/12/20、 06 126584.9

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/12/20、 60/875,808

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明涉及藥學和有機化學領域，提供具有大麻素
5 -CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶抑制作用的組合的化合物、中間
體、製劑和方法。

【先前技術】

背景技術

“一靶點-一種疾病”的理論已經主導制藥工業幾十
10 年。採用這種策略，已經發現了很多成功的藥物。儘管如
此，仍然有很多疾病還是無法適當地治療。這些發現使我
們必須用另一種途徑來進行理論說明，其中在開發化學個
體時，同時要調節多個靶點。這些藥物可以顯示有益的性
質，例如增強臨床效力，或沒有不希望的藥物-藥物的藥代
15 動力學相互作用或不利的藥代動力學和藥效學性質。後者
可以導致個體之間無法預測的差異性。爲了將不同的治療
機制結合起來，在臨床實踐中仍然使用兩種或更多種藥物
的組合。可替代地，可以使用多組分藥物，其中將兩種或
多種藥學活性化合物一起配製成單個片劑或膠囊以改善患
20 者的順應性。另一個途徑是用能同時調節一個以上的生物
學靶點的化學個體的藥物治療。可以清楚地看出，這種“單
一個體-多個靶點的途徑”與藥物混合物或多組分藥物相
比，具有不希望的藥物-藥物相互作用的危險較低的優點。
已經知道了幾種多靶點的配體。多數是在追溯或偶然發現

的：僅有一些是經理性設計的。

大麻素受體是內-大麻素系統的一部分，與很多疾病有關。大麻素受體，CB₁受體調節劑和它們的藥理活性的詳細資訊是近年來綜述的主題(Landsman, 1997; Lichtman, 2002; 5 De Petrocellis, 2004; Di Marzo, 2004; Hertzog, 2004; Lange, 2004, 2005; Smith, 2005; Thakur, 2005; Padgett, 2005; Muccioli, 2005; Lambert, 2005; Vandevoorde, 2005)。在所引用綜述中披露的CB₁受體調節劑的潛在治療應用包括作為治療精神病、焦慮、抑鬱、注意力缺陷、記憶障礙、認知 10 障礙、食欲障礙、肥胖、成癮、傾向性、藥物依賴、神經變性疾病、癡呆、張力障礙、肌痙攣狀態、震顫、癲癇、多發性硬化症、外傷性腦損傷、中風、帕金森病、阿爾茨海默病、癲癇、亨廷頓病、圖雷特(Tourette)綜合症、大腦缺血、大腦卒中、顱腦創傷、脊髓損傷、神經炎性疾病、 15 斑硬化、病毒性腦炎、脫髓鞘相關疾病的藥物，及用於治療疼痛性疾病包括神經性疼痛、感染性休克、青光眼、糖尿病、癌症、嘔吐、噁心、胃腸道疾病、胃潰瘍、腹瀉、性功能障礙、衝動控制障礙和心血管疾病。

膽鹼酯酶，包括乙醯膽鹼酯酶和丁醯膽鹼酯酶，是絲 20 氨酸水解酶。阿爾茨海默病(AD)是一種神經變形疾病，在全世界其患病率隨著預期壽命的增加而提高。膽鹼能增強藥是當前主要的治療劑(Terry, 2003)。他克林(商品名：Cognex[®])是FDA批准的第一種治療AD的藥物。該物質是乙醯膽鹼酯酶及丁醯膽鹼酯酶的抑制劑，該藥物對AD患者的

認知方面顯示了臨床上顯著的改善作用。當前，還可以使用3種其他的AChE抑制劑治療AD：多奈哌齊(Aricept[®])、利伐斯的明(Exelon[®])和加蘭他敏(Reminy[®])。與多奈哌齊和利伐斯的明類似，他克林是一種可逆的抑制劑，據推測它通過提高大腦皮層的乙醯膽鹼水平和通過減慢乙醯膽鹼從完整的膽鹼能神經元中降解來發揮中樞作用(Brufani, 1997; Weinstock, 1999)。已經表明，AChE抑制劑具有調節澱粉樣前蛋白加工的能力(Racchi, 2004)。他克林、阿米利定、7-甲氧他克林和SM-10888的結構是密切相關的，相反，例如多奈哌齊具有稍微更伸長的結構。近來綜述了與他克林結構上相關的化合物的結構和膽鹼酯酶抑制活性(Marco, 2003)，但在(專利)文獻中已經描述了更多AChE抑制劑。

藥物依賴具有嚴重的社會、醫學和經濟方面的問題。有效的治療仍然很有限。近來發現，作用於腦的AChE抑制劑抑制了可卡因-和嗎啡-誘導的條件性位置偏愛，並阻斷了可卡因-誘發的過動症的誘導和持續時間。因此，中樞活性的AChE抑制劑是新的藥物成癮的潛在治療劑(Hikida, 2003)。同時，建議將大麻素CB₁拮抗劑用於治療藥物成癮(Cohen, 2002; Hungund, 2002; Solinas, 2003)。AChE抑制劑不僅在阿爾茨海默病(Spencer, 1998)中，而且也在其他認知障礙例如具有Lewy體的癡呆(McKeith, 2000)，帕金森病(Werber, 2001)，血管性癡呆(Kumar, 2000)和外傷性腦損傷(Masanic 2001)中顯示了效力。丁醯膽鹼酯酶被認為是阿爾茨海默病的潛在靶點，因為它也調節乙醯膽鹼的水平

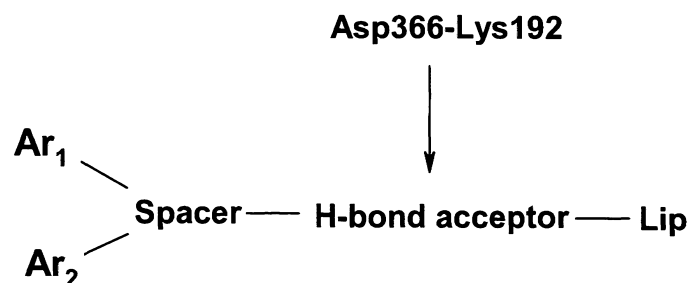
(Darvesh, 2003)。

認知障礙也是大麻素CB₁受體拮抗劑潛在的治療範圍 (Castellano, 2003; Wolff, 2003)。CB₁受體拮抗劑顯示了在某些腦區域包括皮質區和海馬能夠增加乙醯膽鹼(Ach)的釋放 (De Groot, 2006)。選擇性CB₁受體拮抗劑利莫那班在動物中風試驗中顯示了神經保護活性(Berger, 2004)。總之，科學文獻、專利和專利申請指明了乙醯膽鹼酯酶抑制劑的下列治療應用：酒精中毒、阿爾茨海默病、健忘症、關節炎、癌症、中樞神經系統疾病、認知障礙、便秘、癡呆、消化不良、胃能動性障礙、胃腸道疾病、胃輕癱、青光眼、腸應激綜合症、嚴重的抑鬱性障礙、偏頭痛、多發性硬化症、肌病、肌肉萎縮、重症肌無力、神經變性疾病、神經性疼痛、尼古丁依賴、Pediculus capitis感染、中毒、病毒感染後疲勞綜合症、精神病學障礙、老年性癡呆、血吸蟲病、泌尿功能障礙和口乾燥症。

由於在不同的疾病中頻繁觀測到症狀同時發生，具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶抑制作用的化合物可以用於治療其中大麻素CB₁拮抗劑或膽鹼酯酶抑制劑都可能有效的疾病。因此，本發明的化合物可以用於治療成癮、傾向性、酒精中毒、阿爾茨海默病、健忘症、焦慮、食欲障礙、關節炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大腦卒中、大腦缺血、認知障礙、便秘、癡呆、脫髓鞘相關疾病、抑鬱、糖尿病、腹瀉、藥物依賴、消化不良、張力障礙、嘔吐、癲癇、胃能動性障礙、胃潰瘍、

- 胃腸道疾病、胃輕癱、青光眼、亨廷頓病、衝動控制障礙、腸應激綜合症、記憶障礙、偏頭痛、多發性硬化症、肌病、肌肉萎縮、肌痙攣、重症肌無力、噁心、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、尼古丁依賴、肥胖、疼痛病、
- 5 帕金森病、頭蝨(*Pediculus capitis*)感染、斑硬化(plaque sclerosis)、中毒、病毒感染後疲勞綜合症、精神病學障礙、精神病、老年性癡呆、感染性休克(septic shock)、性功能障礙、血吸蟲病、脊髓損傷、中風、圖雷特綜合症、外傷性腦損傷、震顫、泌尿功能障礙、病毒性腦炎和口乾燥病。
- 10 特別重要的是本發明的化合物在治療用大麻素CB₁拮抗劑及用膽鹼酯酶抑制劑能治療的疾病中的應用。通過兩種不同的作用機制同時攻擊這些疾病可以具有協同作用。本發明的化合物對於治療阿爾茨海默病、認知障礙、記憶障礙、癡呆、注意力缺陷、外傷性腦損傷、藥物依賴、成
- 15 癮和物質濫用是特別有用的。

大麻素CB₁受體拮抗劑的主要藥效基團是數篇綜述的課題(Lange, 2005; Reggio, 2003)。方案1將其具體化。

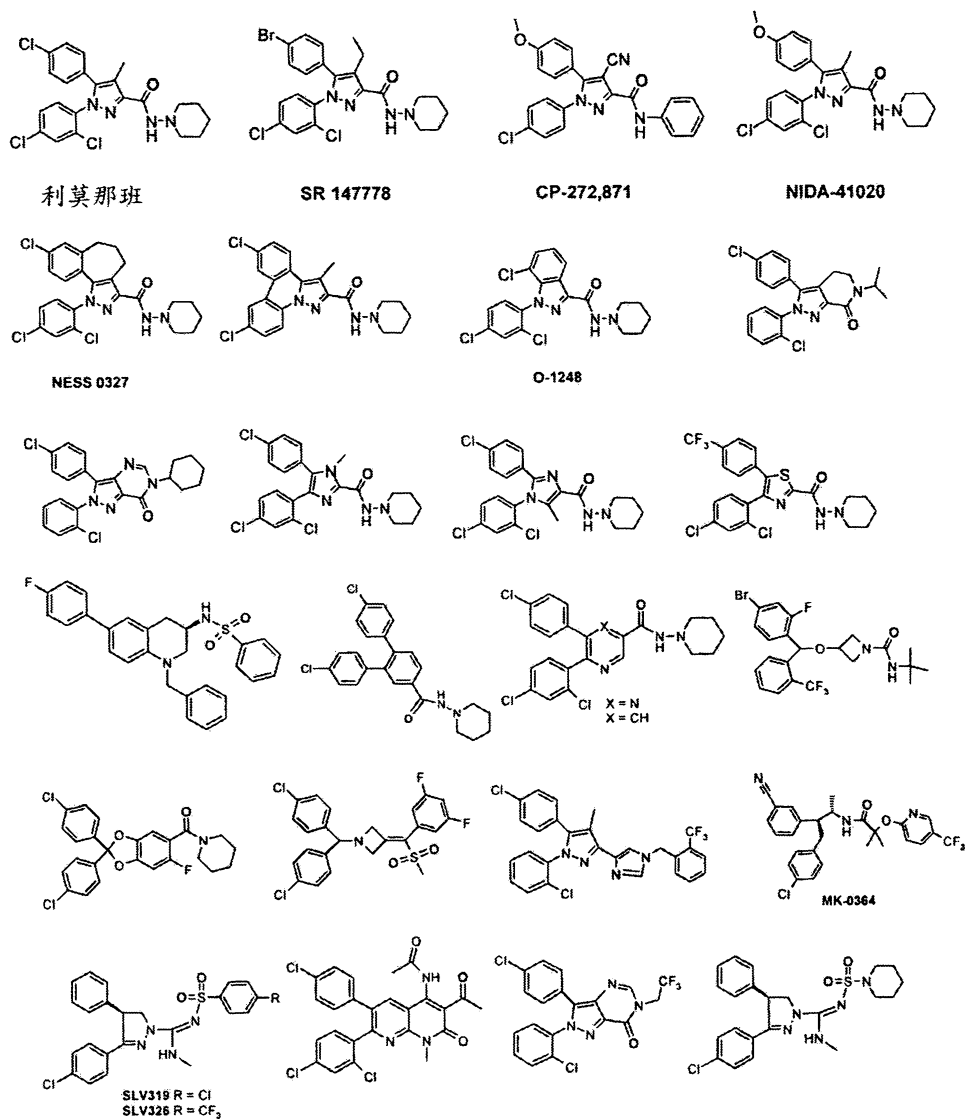


- 方案1：CB₁受體拮抗劑藥效團和與CB₁受體的一種假定關
- 20 鍵作用

在方案1中，Ar₁和Ar₂代表苯基，任選被一個或兩個鹵

素原子、三氟甲基、或甲氧基取代。“間隔子(spacer)”包含一個五元雜環基例如4, 5-二氫吡唑、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩或吡咯或者，該間隔子包含苯基或六元雜環基例如吡啶、嘧啶或吡嗪。例如在MK-0364(見下文)中，該間隔子也可以包含吡啶部分、1,3-苯並二氧雜環戊二烯部分或烷基部分。此外，芳基中的一個可以與該間隔子稠合，或者可以通過其他的環連接到間隔子上：所謂構象限制。在該藥效團模型中已經成功地應用了幾種構象限制。氫鍵受體(H-bond acceptor)代表可以嵌入到雜環結構例如咪唑環中的羰基、磺醯基或氮原子。在方案1中，“Lip”代表親脂部分，例如哌啶-1-基氨基、吡咯烷基-1-氨基、環烷氨基、苯基氨基、芳氨基、苄基-氨基或烷氨基。

分子模型研究表明，氫鍵受體的存在是關鍵性的：認為其與CB₁受體中的Lys-192氨基酸殘基側鏈相互作用，從而穩定了它的不活動狀態。為了解釋CB₁受體拮抗藥效團(pharmacophore)模型，在下文中列出了很多CB₁受體拮抗劑具體例子。粗體表示的是CB₁受體拮抗劑中假定的氫鍵受體原子(羰基中的氧原子，磺醯基中的氧原子，或雜芳環中的N原子)：



十多年來人們已經知道選擇性 CB₁ 受體拮抗劑 SR141716A(利莫那班)。隨後發明了很多其他的選擇性 CB₁ 受體拮抗劑。很多年來也已經知道幾種乙醯膽鹼酯酶抑制劑。例如他克林1993年在美國獲得批准。但迄今為止沒有披露任何顯示 CB₁ 受體拮抗劑和乙醯膽鹼酯酶抑制劑活性的組合的化合物。

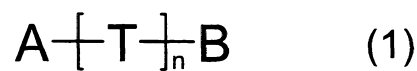
本發明的目的是開發出具有 CB₁ 拮抗作用和乙醯膽鹼酯酶抑制作用的組合的化合物。

發明概要

我們發現，包含已知的大麻素-CB₁拮抗劑的基本部分
和已知的乙醯膽鹼酯酶抑制劑他克林的基本部分的分子共
有兩種分子產生的活性：大麻素-CB₁拮抗作用和乙醯膽鹼
5 酯酶抑制作用。

本發明關注的是具有CB₁拮抗作用和乙醯和/或丁醯膽
鹼酯酶抑制作用的組合的化合物。特別地，本發明關注的
是具有CB₁拮抗作用和乙醯膽鹼酯酶抑制作用的組合的化
合物。

10 在一些實施方案中，本發明也涉及式(1)的化合物：



和以上物質任意的互變體、立體異構體、N-氧化物、
同位素-標記的類似物，或藥理學可接受的鹽、水合物或溶
劑化物。

15 - A代表任何已知的大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構單
元，包含獨立地任選被1或2個選自鹵素、甲氧基和三氟甲
基的取代基取代的至少兩個苯環，所述基本結構單元與所
述大麻素-CB₁拮抗劑的氫鍵受體連接，其中氫鍵受體部分
是羰基、磺醯基或結合在雜芳環結構中的氮或氧原子，

20 - T代表由飽和或不飽和的2-8個原子的線性碳鏈組成
的连接子，其中碳鏈可以被1-5個選自甲基、乙基、羥基、
氟或氨基的取代基取代，該碳鏈可以包含另外的氮原子，
任選被C₁₋₃烷基取代，或該碳鏈可以包含另外的氧或硫原

子，或羰基、磺醯基、醯胺、磺醯胺、脲基或芳基，芳基任選被1-4個選自鹵素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、 OCHF_2 、 OCF_3 、 SCF_3 或硝基的取代基取代，

- B代表任何已知的乙醯膽鹼酯酶抑制劑的基本結構

5 單元，

- $n = 0$ 或 1 。

其他實施方案提供了一種或多種式(1)的化合物，其中A代表下列任一專利申請公開的 CB_1 拮抗劑的基本結構單元：EP 1602658，EP 576357，EP 656354，FR 2789078，FR
10 2789079，FR 2799124，FR 2804604，FR 2849032，FR 2856683，FR 2856684，FR 2860792，FR 2864958，FR 2869905，FR 2873372，FR 2874012，FR 2876691，FR 2880023，FR 2880890，FR 2881744，US 20040122089，US 20040157838，US 20040157839，US 20040176418，US
15 20040214837，US 20040214855，US 20040214856，US 20040242593，US 20040248881，US 20040259887，US 20040266845，US 20050009870，US 20050065189，US 20050096379，US 20050101592，US 20050165012，US 20050171179，US 20050187208，US 20050187259，US
20 20050250769，US 20050267155，US 20060079556，US 20060100206，US 20060154955，US 20060154956，US 20060154958，US 20060155126，US 20060160850，US 20060223798，US 5596106，US 6509367，WO 9602248，WO 9729079，WO 9902499，WO 2001029007，WO

2001032629 , WO 2001032663 , WO 2001064632 , WO
2001064633 , WO 2001064634 , WO 2001070700 , WO
2001096330 , WO 2002076949 , WO 2003007887 , WO
2003020217 , WO 2003026647 , WO 2003026648 , WO
5 2003027069 , WO 2003027076 , WO 2003027114 , WO
2003040105 , WO 2003040107 , WO 2003051850 , WO
2003051851 , WO 2003063781 , WO 2003077847 , WO
2003078413 , WO 2003082190 , WO 2003082191 , WO
2003082833 , WO 2003084930 , WO 2003084943 , WO
10 2003086288 , WO 2003087037 , WO 2003089428 , WO
2004012671 , WO 2004013120 , WO 2004026301 , WO
2004029204 , WO 2004037823 , WO 2004048317 , WO
2004052864 , WO 2004058145 , WO 2004060870 , WO
2004060888 , WO 2004096763 , WO 2004099157 , WO
15 2004111033 , WO 2004111034 , WO 2004111038 , WO
2004111039 , WO 2005000809 , WO 2005009974 , WO
2005016286 , WO 2005021547 , WO 2005027837 , WO
2005044785 , WO 2005047285 , WO 2005049615 , WO
2005051953 , WO 2005061504 , WO 2005061505 , WO
20 2005061506 , WO 2005061507 , WO 2005063762 , WO
2005066126 , WO 2005074920 , WO 2005077909 , WO
2005080328 , WO 2005080343 , WO 2005080357 , WO
2005103052 , WO 2005115977 , WO 2005118553 , WO
2006025069 , WO 2006030285 , WO 2006041797 , WO

2006047516 , WO 2006060461 , WO 2006074445 , WO
2006080040 , WO 2006106054和WO 2006087732 , 其中B代
表下列任一專利申請公開的AchE抑制劑的基本結構單元：
DE 3805744 , EP 1020469 , EP 1020470 , EP 141393 , EP
5 154864 , EP 1600447 , EP 298202 , EP 306825 , EP 306826 ,
EP 326106 , EP 354594 , EP 401715 , EP 409676 , EP 413667 ,
EP 415634 , EP 441517 , EP 457318 , EP 468401 , EP 471296 ,
EP 471298 , EP 477903 , EP 481429 , EP 487071 , EP 495709 ,
EP 516520 , EP 535496 , EP 567090 , EP 579263 , EP 611769 ,
10 EP 614888 , EP 627400 , EP 637586 , EP 648771 , EP 987262 ,
JP 02270875 , JP 03112989 , JP 04159225 , JP 05306286 , JP
07048370 , JP 09095483 , JP 09268176 , RU2041878 ,
RU2102398 , US 20040229914 , US 20050096387 , US
20060063769 , US 20060122226 , US 20060142335 , US
15 4843079 , US 4868177 , US 4914102 , US 4929731 , US
5171750 , US 5185350 , US 5206371 , US 5229401 , US
5246947 , US 5264442 , US 5290942 , US 5391553 , US
5428043 , US 5547960 , US 6075144 , US 6229014 , WO
2000033788 , WO 2000051985 , WO 2001016105 , WO
20 2001066096 , WO 2001098271 , WO 2003033489 , WO
2003082794 , WO 2004032929 , WO 2004106275 , WO
2005005413 , WO 2006039767 , WO 2006052496 , WO
2006080043 , WO 2006103120 , WO 9214710 , WO 9217475 ,
WO 9303034 , WO 9304063 , WO 9305779 , WO 9307140 ,

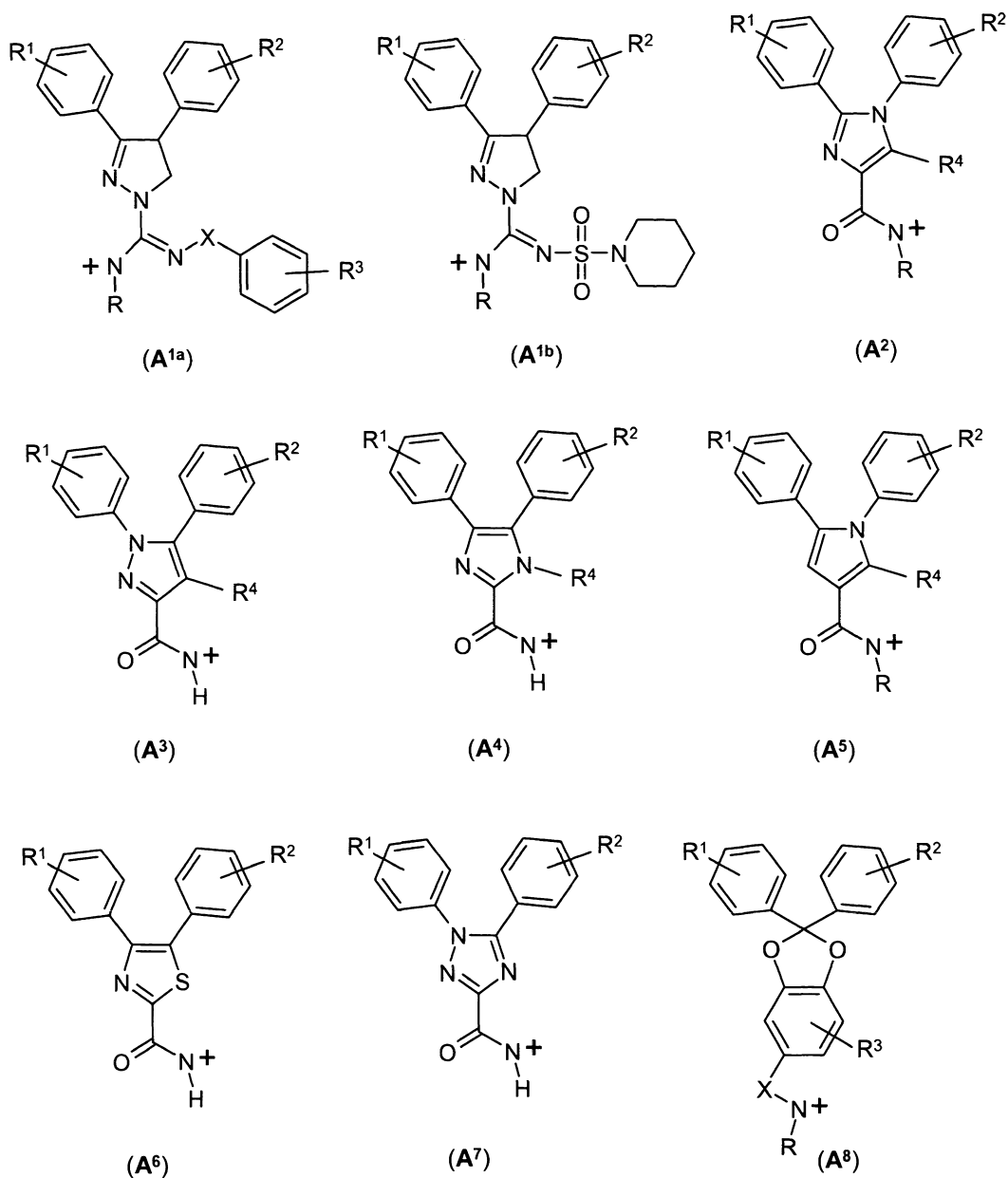
WO 9313083, WO 9429272, WO 9620176, WO 9703987, WO 9708146, WO 9713754, WO 9721681, WO 9738993, WO 9800412, WO 9919329和WO 9964421。

進一步的實施方案提供了一種或多種式(1)的化合物：

- 5 其中A代表CB₁拮抗劑的基本結構單元，其中CB₁拮抗劑：
11C-JHU-75528、A-796260、AM 251、AM 630、AVE-1625、
MK-0364、CP-272871、CP-945598、GRC-10389、
LY-2077855、LY-320135、NIDA-41020、O-2093、利莫那
班、SLV319、SLV326、SR-140098、SR-144385、SR-147778、
10 surinabant、V-24343、WIN-54461和WIN-56098，其中B代
表AchE抑制劑的基本結構單元，其中AchE抑制劑選自醋克
利定、安貝氯銨、阿米利定、AS-1397、BGC-20-1259、
bisnorcymserine、bromodechloroambenonium、溴酚磷、
BW-284-C-51、卡醋胺、卡巴呋喃、CHF-2060、CHF-2822、
15 CHF-2957、CI-1002、苯磺順阿曲庫銨、CM-2433、
CM-2501、去氧鴨嘴花鹼(desoxypeganine)、二嗪農、多奈
哌齊、E-2030、依酚氯銨、EN-101、依斯的明、ER-127528、
(-)-毒扁豆酚鹼、F-3796、殺螟松、FK-960、FP-7832、FR
-152558、加蘭他敏、更斯的明、蘆竹鹼、Hoe-065、HP-290、
20 石杉鹼A、艾考哌齊、INM-176、伊匹達克林、靛紅、異氟
磷(isofluorophate)、伊托比利、JES-9501、KA-672、
KW-5092、ladostigil、馬拉硫磷、MCI-225、甲苯達唑、美
金剛、memoquin、甲磺鹽氟、N-甲基毒扁豆鹼、美曲膦酯、
MF-268、MF-8615、MFS-3、MHP-133、米非司酮、米拉

美林、新斯的明、硝基氟比洛芬、NP-0362、NP-7557、
NXX-066、ONO-1603、P-10358、P-11012、P-11149、
P-11467、P-26、paliroden、對硝苯磷脂、對硫磷、PD-151832、
(-)-苯羥基丙氨酸、毒扁豆鹼、普那卡生、普拉西坦、吡啶
5 斯的明、rivanicline、利伐斯的明、Ro-46-5934、RS-1439、
S-9977、SDZ-ENX-792、SGS-742、SM-10888、SP-004、
T-82、他克林、7-甲氧基他克林、二-(7)-他克林、TAK-802、
tolserine、UR-1827、維吡啶、Z-338、zanapezil、齊羅矽酮
和 ZT-1。

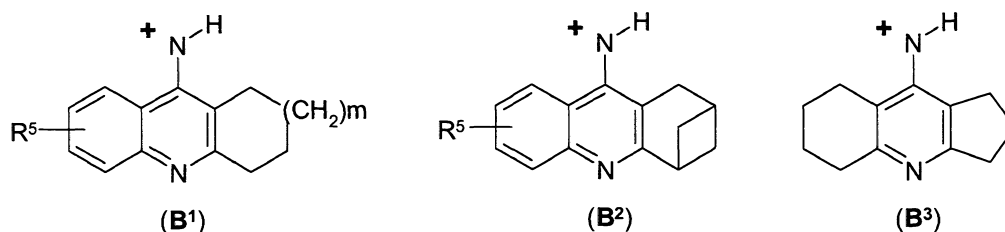
10 在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物，其
中A代表片段(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、
(A⁷)或(A⁸)中的一種：



- 其中，X代表磺醯基或羰基，“+”符號代表這樣的點，
 其中該片段在此點上與式(1)的连接子T連接，R¹、R²和R³
 5 獨立地代表一個或多個氫原子、三氟甲基或鹵素，R⁴代表
 氫或鹵素原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲
 基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亞磺醯基、甲磺
 醯基、乙硫烷基、乙亞磺醯基、乙磺醯基、C₁₋₃-二烷基-氮
 基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲

基，其他符號具有上文給出的含義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物，其中A代表片段(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或(A⁸)中的一種，並且B代表片段(B¹)、(B²)或(B³)中的一種：

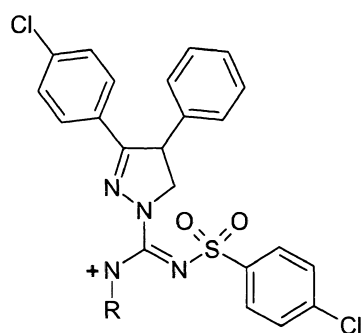
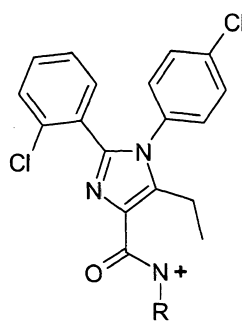


其中，“+”符號代表這樣的點，其中該片段在此點上與式(1)的连接子T連接，R⁵代表氫或鹵素原子，或甲氧基或三氟甲氧基，和m是值為0，1或2的整數，其他符號具有上文給出的含義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物，其中A代表片段(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或(A⁸)中的一種，所述片段B的乙醯膽鹼酯酶抑制劑是他克林、阿米利定、7-甲氧基他克林或SM-10888，R代表氫原子或C₁₋₃烷基，其他符號具有上文給出的含義。

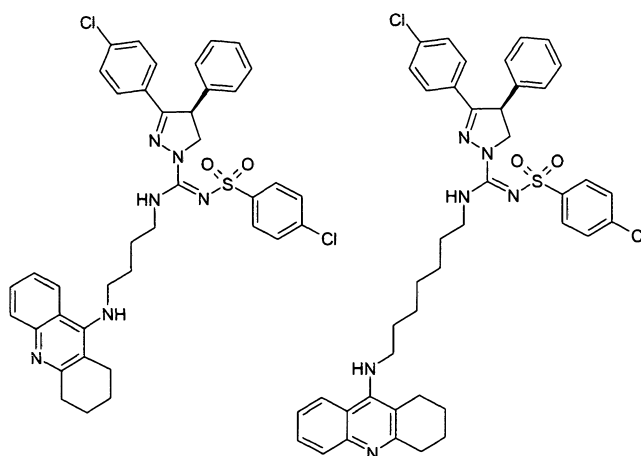
在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物其中A代表片段(A^{1a})、(A^{1b})或(A²)中的一種，所述片段B的乙醯膽鹼酯酶抑制劑是他克林，其他符號具有上文給出的含義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物其中A代表片段(A⁹)或(A¹⁰)中的一種：

(A⁹)(A¹⁰)

且其他符號具有上文給出的含義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式(1)的化合物：



5

式(1)的化合物及其任意的互變體、立體異構體、N-氧化物、同位素-標記的類似物，或藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑化物具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶抑制作用，特別是乙醯膽鹼酯酶抑制作用的組合，它們可以用於治療其中涉及大麻素-CB₁受體和乙醯膽鹼酯酶位點的疾病，或可以通過調節這些受體治療的疾病，例如成癮、傾向性、酒精中毒、阿爾茨海默病、健忘症、焦慮、食欲障礙、關節炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大腦卒中、大腦缺血、認知障礙、便秘、癡呆、脫髓鞘相關疾病、抑鬱、糖尿病、腹瀉、藥物依賴、消化不良、張力障礙、嘔吐、癲癇、胃能動性障礙、胃潰瘍、

10

15

胃腸道疾病、胃輕癱、青光眼、亨廷頓病、衝動控制障礙、
 腸應激綜合症、記憶障礙、偏頭痛、多發性硬化症、肌病、
 肌肉萎縮、肌痙攣、重症肌無力、噁心、神經變性疾病、
 神經炎性疾病、神經性疼痛、尼古丁依賴、肥胖、疼痛病、
 5 帕金森病、頭蝨感染、斑硬化、中毒、病毒感染後疲勞綜
 合症、精神病學障礙、精神病、老年性癡呆、感染性休克、
 性功能障礙、血吸蟲病、脊髓損傷、中風、圖雷特綜合症、
 外傷性腦損傷、震顫、泌尿功能障礙、病毒性腦炎和口乾
 燥病。

10 本發明的其他實施方案包括但不限於：

治療例如通過大麻素-CB₁拮抗作用和乙醯膽鹼酯酶抑
 制作用的組合可治療的疾病或病症的藥物組合物，該組合
 物包含式(1)的化合物和藥學可接受的載體；

15 治療通過大麻素-CB₁拮抗作用和乙醯膽鹼酯酶抑制作
 用的組合可治療的疾病或病症的方法，該方法包括給需要
 這樣治療的哺乳動物施用式(1)的化合物；

治療例如選自本文所列疾病的疾病或病症的藥物組合
 物；

20 治療選自本文所列疾病的疾病或病症的方法，該方法
 包括給需要這樣治療的患者施用式(1)的化合物；

治療選自本文所列疾病的疾病或病症的藥物組合物，
 該組合物包含式(1)的化合物和藥學可接受的載體；

治療選自本文所列疾病的疾病或病症的方法，該方法
 包括給需要這樣治療的患者施用式(1)的化合物。

一種對抗大麻素-CB₁拮抗作用受體和抑制乙醯膽鹼酯酶的方法，該方法包括給需要治療的受驗者施用有效量的式(1)的化合物；

5 本發明也提供根據式(1)的化合物在製備藥物中的應用。

本發明進一步涉及聯合療法，其中將本發明的化合物，或包含本發明的化合物的藥物組合物或製劑與另一種或多種治療劑同時或連續或作為組合製劑施用，用於治療一種或多種所列的疾病。這些其他的治療劑可以在施用本
10 發明的化合物之前、同時或之後施用。

本發明也提供化合物，藥物組合物，試劑盒和治療選自本文所列疾病的疾病或病症的方法，該方法包括給需要這樣治療的患者施用式(1)的化合物。

本發明的化合物具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶
15 抑制作用，特別是乙醯膽鹼酯酶抑制作用的組合。本發明的化合物的激動或拮抗/抑制活性是例如用本文所述或本領域已知的一種或多種分析方法容易證明的。

本發明也提供製備本發明的化合物和在那些方法中使用的中間體的方法。

20 如果需要，可以通過任何適當的分離或純化方法進行本文所述的化合物和中間體的分離和純化，這些方法例如是過濾、萃取、結晶、柱色譜、薄層色譜、厚層色譜、製備性低或高-壓液體色譜或這些方法的組合。可以從製劑和實施例中得到適當的分離和隔離方法的具體例證。但是，

當然也可以使用其他等效的分離或離析方法。

本發明的化合物可以包含一個或多個不對稱中心，因此產生了外消旋體和外消旋混合物、單個對映體、非對映體混合物和個體非對映體。根據分子上各種取代基的性質，可以具有另外的不對稱中心。每個這樣的不對稱中心將獨立地產生兩種旋光異構體，所有這些可能的旋光異構體和非對映體，作為混合物或作為純淨或部分純淨的化合物，都屬於本發明。本發明包括這些化合物所有的異構體形式。式(1)顯示的是這類化合物的結構，而未標出優選的立體化學。根據本領域已知的方法，通過適當的改變本文所述的方法可以實現這些非對映體或它們色譜分離的獨立合成。通過晶體產物或其所衍生的晶體中間體的X-射線衍射晶體分析法確定它們的絕對立體化學，如果必要，可以使用包含已知絕對構型的不對稱中心的試劑。如果需要，可以分離該化合物的外消旋混合物，以分離出對映體個體。該分離可以通過本領域公知的方法來進行，例如將化合物的外消旋混合物與對映體純的化合物結合起來形成非對映體混合物，然後通過標準方法例如分步結晶或色譜法分離非對映體個體。該結合反應通常包括用對映體純的酸或鹼例如(-)-二-對甲苯醯-D-酒石酸和/或(+)-二-對甲苯醯-L-酒石酸形成鹽。然後通過附加的手性殘基的分裂將非對映體衍生物轉化為純對映體。也可以通過色譜法用手性固定相(本領域公知的方法)直接分離該化合物的外消旋混合物。可替代地，可以通過立體選擇合成，用旋光純的起始

物質或已知構型的試劑通過本領域公知方法獲得化合物的任意對映體。

- 式(1)化合物或其藥理學可接受的鹽的順式和反式異構體也在本發明的範圍內，這同樣適用於式(1)化合物或其藥理學可接受的鹽的互變體。

這些化合物的一些晶體形式可以作為多形體存在：它們也意欲包括在本發明中。此外，一些化合物可以與水形成溶劑化物(即，水合物)，或與常見的有機溶劑形成溶劑化物，這些溶劑化物也包括在本發明的範圍內。

- 同位素標記的式(1)的化合物或其藥理學可接受的鹽，包括通過PET或SPECT可檢測的同位素標記的式(1)的化合物，也包括在本發明的範圍內。這同樣適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -， $[^{14}\text{C}]$ -， $[^{18}\text{F}]$ -， $[^3\text{H}]$ -， $[^{125}\text{I}]$ -或其他高同位素的原子標記的式(1)的化合物，它們適合用於受體結合或代謝研究。

- 本發明的化合物可以在神經系統功能、紊亂和疾病的生化研究中用作試劑或標準品。

【實施方式】

詳細說明

定義

- 在本說明書的上下文中，術語“具有大麻素- CB_1 拮抗作用的化合物”和“大麻素- CB_1 拮抗劑”是指具有該活性的化合物—通過明確和公認的藥理分析法，包括本文所述的那些測定—對另一種受體不顯示實質的交叉反應性。在一個實施方案中，本發明的化合物作為大麻素- CB_1 拮抗劑比對

任意其他受體的激動劑或拮抗劑有效性強至少10倍。優選具有100倍選擇性的化合物，最優選選擇因數1000或更高的化合物。術語“具有膽鹼酯酶抑制活性的化合物”或“膽鹼酯酶抑制劑”是指具有該活性的化合物—通過明確和公認的

5 藥理分析法，包括本文所述的那些測定—對另一種受體不顯示實質的交叉反應性。在一個實施方案中，本發明的化合物作為膽鹼酯酶抑制劑比任意其他酶的抑制劑的有效性強至少10倍。優選具有100倍選擇性的化合物，最優選選擇因數1000或更高的化合物。“具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽

10 鹼酯酶抑制活性”的化合物是具有這兩種活性的化合物—通過明確和公認的藥理分析法，包括本文所述的那些測定—對另一種受體或酶不顯示實質的交叉反應性。在一個實施方案中，本發明的化合物作為大麻素-CB₁拮抗劑和作為膽鹼酯酶抑制劑比作為任意其他受體的激動劑或拮抗劑

15 及作為對任意其他酶的抑制劑有效性強至少10倍。優選具有100倍選擇性的化合物，最優選選擇因數1000或更高的化合物。

在本文所述化合物的描述中使用的一般性術語具有它們通常的含義。本文使用的術語烷基是指一價的飽和支鏈

20 或直鏈的烴鏈。除非另有說明，這些鏈可以包含1到18個碳原子。這些烷基的代表是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、異戊基、新戊基、叔-戊基、己基、異己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六

烷基、十七烷基、十八烷基等等。當限制為“低級”時，烷基將會包含1到6個碳原子。相同的碳含量也適用於原術語“烷”，及衍生術語例如“烷氧基”。包含各種烴部分的碳量可以用表示該部分中碳原子的最小和最大數位的首標來表示，即，首標 C_x-C_y 定義了所存在的包括整數“x”到整數“y”個碳原子的數目。例如“烷基(C_{1-3})”是指甲基、乙基、正丙基或異丙基，“烷基(C_{1-4})”是指“甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基或2-甲基-正丙基”。

術語“醯基”是指烷基(C_{1-3})羰基、芳基羰基或芳基-烷基(C_{1-3})羰基。“芳基”包括單環或稠合雙環芳香或雜芳香基，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑並[2,1-b][1,3]噻唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯基、吲唑基、吲哚基、吲嗪基、異吲哚基、苯[b]呋喃基、1,2,3,4-四氫-萘基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、茛滿基、茛基、苯[b]噻吩基、2,3-二氫-1,4-苯二呋英-5-基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並[1,2,5]噻二唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪(phthalaziny)基、喹唑啉基、喹呋啉基、1,8-萘啶基、萘基、喋啶基或脲基。“鹵”或“鹵素”是指氯、氟、溴或碘；如在“雜烷基、雜芳基”等中“雜”是指包含一個或多個N、O或S原子。“雜烷基”包括在任何位置上具有雜原子的烷基，因此，包括N-結合、O-結合或S-結合的烷基。

術語“取代”是指特定的基團或部分具有一個或多個取代基。當任意基團可以具有多個取代基，並且可以具有各

種可能的取代基時，取代基是獨立選擇的，而無須是相同的。術語“未取代”是指特定的基團不具有取代基。關於取代基，術語“獨立”是指當可能是一個以上的取代基時，它們可以是相同的或相互不同的。

5 本文使用的作為另一個基團一部分的術語“氧”、“硫”和“羰基(carbo)”分別是指氧原子、硫原子和羰基($C=O$)，它們在兩個基團之間作為連接子，例如羥基、氧烷基、硫烷基、羧烷基等等。本文單獨或作為另一個基團一部分使用的術語“氨基”是指在末端或兩個另外的基團之間作為連接子
10 的氮原子，其中該基團可以是伯、仲或叔胺(分別是2個氮原子與氮原子結合，1個氮原子與氮原子結合及沒有氮原子與氮原子結合)。本文使用的作為另一個基團一部分的術語“亞磺醯基”和磺醯基分別是 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 。

 為了提供更簡明的描述，當沒有明確地提及時，術語
15 “化合物”包括互變體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物，或藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑化物。

 本文使用的術語“離去基團”(L)是指在取代或置換反應中脫去的帶電或不帶電的原子或基團。該術語是指通過親核試劑例如胺、硫醇或醇類親核試劑容易移除的基團。這
20 些離去基團是本領域公知的。例子包括但不限於，N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯並三唑、鹵素(Br、Cl、I)、三氟甲磺酸基(triflates)、甲磺酸基、甲苯磺酸基等等。

 上述化合物的N-氧化物屬於本發明。叔胺可以或不可以產生N-氧化物代謝產物。N-氧化發生的程度可以從微量

到接近定量轉變之間而各異。N-氧化物可以比它們相應的叔胺更為有效，或有效性較差。同時可以通過化學方法在人體內將N-氧化物容易地不同程度地還原成它們相應的叔胺。一些N-氧化物可以接近定量地還原轉化為相應的叔胺，在其他情況中，轉化僅僅是微量的反應，甚至完全不會發生(Bickel, 1969)。

在體內代謝成生物活性劑的任意化合物(即，式(1)的化合物)是在本申請的範圍和精神內的前藥。前藥是治療劑，本身是沒有活性的，但是可以轉化為一種或多種活性代謝物。因此，在本發明的治療方法中，術語“施用”和“在治療……中的應用”將包括用具體描述的化合物或沒有具體描述但在患者施用後在體內轉化為具體化合物治療各種所述的病症。前藥是藥物分子的生物可逆的衍生物，用於克服母體藥物分子使用的一些障礙。這些障礙包括但不限於，溶解性、滲透性、穩定性、內吸收前代謝和靶向局限性(Bundgaard, 1985; King, 1994; Stella, 2004; Ettmayer, 2004; Järvinen, 2005)。前藥，即當施用於人體或哺乳動物時以任意已知途徑代謝為式(1)化合物的化合物屬於本發明。特別地，它涉及具有伯和仲氨基或羥基的化合物。這些化合物可以與有機酸反應，得到式(1)的化合物，其中存在施用後易除去的附加基團，例如但不限於，脞、烯胺、曼尼西鹹、羥基-亞甲基衍生物、O-(醯氧基亞甲氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、醯胺或enaminone。

“晶形”是指相同化合物的不同固體形態，例如多形

體、溶劑化物和無定形形式。“多形體”是晶體結構，其中化合物可以以不同的晶體堆積排列結晶，它們都具有相同的元素組成。多形現象是一種經常發生的現象，會受到一些結晶條件例如溫度、過飽和水平、雜質的存在、溶劑的極性、冷卻速率的影響。不同的多形體通常具有不同的X-射線衍射圖、固態NMR譜、紅外或拉曼光譜、熔點、密度、硬度、晶體形態、光學和電學性質、穩定性和溶解度。重結晶溶劑、結晶速率、貯存溫度和其他因素可以導致一種晶形佔據優勢。“溶劑化物”一般是一種包含化學計量或非化學計量量的溶劑的晶形。通常，在結晶的過程中，一些化合物有在晶體固態中引入固定摩爾比的溶劑的趨勢，因此形成了溶劑化物。當溶劑化物是水時，就形成了“水合物”。式(1)的化合物及其藥理學可接受的鹽可以以水合物或溶劑化物的形式存在，這些水合物和溶劑化物也包括在本發明中。其例子包括1/4水合物、二鹽酸二水合物等等。“無定形”形式是沒有排列順序的非晶體物質，一般沒有特徵性的粉末X-射線衍射圖。Byrn(1995)和Martin(1995)已經對晶體形式進行了一般性的描述。

爲了進行更簡要的描述，本文給出的一些定量表達並未用術語“約”進行限定。應當理解的是，不論是否明確地使用術語“約”，本文給出的每個數位都是指實際給出的數值，同時也是指該給定數值的近似值，它是可以根據本領域普通技術可以合理推斷的，包括根據該給定值的試驗和/或測定條件的近似值。

在本申請的說明書和申請專利範圍中，詞語“包含 (comprise)”和該詞的變形，例如“包含 (comprising)”和“包含 (comprises)”並不意欲排除其他的添加劑、組分、整體或步驟。

5 儘管式(1)的化合物可以作為原料化學品施用，但優選它們作為“藥物組合物”存在。根據一個進一步的方面，本發明提供一種藥物組合物，包含至少一種式(1)的化合物，或至少一種其藥理學可接受的鹽或溶劑化物，或上述任意的混合物，和一種或多種其藥學可接受的載體，和任選的一
10 種或多種其他的治療劑。從與該製劑的其他成分相容的意義上講，該載體必須是“可接受的”，並且對於受者無害。本文使用的術語“組合物”包括包含預定量或比例的特定成分的產品，以及與特定量的特定成分混合而直接或間接產生的任意產品。相對於藥物組合物，該術語包括包含一種
15 或多種活性成分和包含惰性成分的任選載體的產品，以及任意兩種或多種成分組合、絡合或聚集，或一種或多種成分離解，或一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用而直接或間接產生的任意產品。一般地，製備藥物組合物，
20 通過均勻並直接將活性成分與液體載體或精細分開的固體載體或兩者結合，然後如果必要，將該產品成形為所需的製劑。該藥物組合物包含足夠的活性目標化合物以對疾病的發展或條件產生所需的作用。因此，本發明的藥物組合物包括將本發明的化合物和藥學可接受的載體混合製成的任何組合物。“藥學可接受的”是指，載體、稀釋劑或賦形

劑必須與製劑的其他成分是相容的，並且對於受者無害。

如下所述確定本發明的化合物與CB₁受體的親和力和對乙醯膽鹼酯酶的抑制作用。根據測定給定的式(1)的化合物的親和力，我們可以評價理論上的最低有效劑量。當化合物的濃度等於測定的K_i值的兩倍時，該化合物將佔據幾乎100%的CB₁受體。當化合物的濃度等於測定的抑制常數的兩倍時，該化合物將佔據幾乎100%的乙醯膽鹼酯酶。通過將該濃度轉換為化合物的mg/kg患者體重，我們可以得到理論上的最低有效劑量，推斷理想的生物利用度。通過藥代動力學、藥物動力學和其他考慮，可以將施用的實際劑量改變為更高或更低的值。該活性成分典型的每日劑量可以在較寬的範圍內變化，其取決於很多因素例如相關的適應症、施用途徑、患者的年齡、體重和性別，是醫生可以確定的。一般地，以單個或個體劑量施用於患者的總每日劑量可以是，例如每日0.001到10 mg/kg體重，更常用地每日0.01到1,000 mg的總活性成分。可以將該劑量以每日1到3次，或每一次按照所需的效力施用於需要治療的患者，時間為至少2個月，更典型地至少6個月，或長期。

本文使用的術語“治療有效量”是指治療通過施用本發明的組合物可治療的疾病的治療劑的量。該量是足以在組織系統、動物或人中顯示可檢測的治療性或改善性應答的量。該作用可以包括例如治療本文所列的疾病。受驗者精確的有效量將取決於受驗者的大小和健康，要治療的疾病的性質和程度，治療醫生(研究者、獸醫、醫師或其他臨床

醫生)的推薦量，和所選擇施用的治療劑或治療劑的組合。因此，預先指定確切的有效量是沒有用的。術語“藥理學可接受的鹽”是指在合理的醫學判斷的範圍內，適合用於與人和低級動物的組織接觸而沒有異常毒性、刺激、變應性應答等的那些鹽，與合理的益處/風險比相稱。藥理學可接受的鹽是本領域公知的。當最終分離和純化本發明的化合物時可以原位製備它們，或者分別通過將本發明的化合物與藥學可接受的無毒性鹼或酸，包括無機或有機鹼或無機或有機酸反應來製備(Berge, 1977)。再生“游離鹼”形式，包括將鹽與鹼或酸接觸，並以常規方式分離母體化合物。化合物的母體形式與不同鹽形式在某些物理性質方面例如在極性溶劑中的溶解度是不同的，但是對於本發明的目的，鹽和母體形式的化合物是等效的。“絡合物”是指本發明的化合物的絡合物，例如式(1)與金屬離子絡合，其中至少一種金屬離子是螯合或分離的。可以通過本領域公知的方法製備絡合物(Dwyer, 1964)。

本文使用的術語“治療”是指對哺乳動物例如人的疾病或病症的任意治療，並包括：(1)抑制疾病或病症，即，阻止其發展，(2)緩解疾病或病症，即，導致疾病退行，或(3)停止疾病的症狀。術語“抑制”包括它一般接受的含義，包括阻止、防止、遏制、緩解、改善或減慢、停止或反轉發展、嚴重度或所產生的症狀。這樣，當適當時，該方法包括醫學治療性和/或預防性施用。本文使用的術語“醫學治療”意欲包括在人或其他哺乳動物的體內或體外進行的預

防性、診斷性和治療性方案。“哺乳動物”包括經濟上重要的動物，例如牛、羊和豬類動物，特別是產肉的那些，以及家畜、運動動物、動物園的動物、和人，優選是後者。

本文使用的術語“受驗者”是指動物，優選哺乳動物，最優

5 選人，其是治療、觀測或試驗的對象。

縮寫

AchE…乙醯膽鹼酯酶

AD…阿爾茨海默病

10 APT…結合質子試驗

BOP…苯並三唑-1-基-氧三磷腈六氟磷酸鹽

CB₁…大麻素受體亞型-1

CB₂…大麻素受體亞型-2

CHO…中國倉鼠卵巢(細胞)

15 CIP…2-氯-1,3-二甲基咪唑啉腈六氟磷酸鹽

DCC…二環己基碳二亞胺

DIPEA…N,N-二異丙基乙胺

DMAP…4-二甲基氨基吡啶

DMSO…二甲亞砜

20 HEK…人胚胎腎(細胞)

HBTU…O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽

HOAt…N-羥基-7-氮雜苯並三唑(azabenzotriazole)

m.p.…熔點 c.q. 熔化範圍

MS… 質譜法

PET… 正電子發射體層攝影術

p-TsOH… 對甲苯磺酸

PyAOP… 7-氮雜苯並三唑-1-基-氧三-(吡咯烷)-磷腈六氟磷

5 酸鹽

PyBOP… 苯並三唑-1-基-氧三-(吡咯烷)-磷腈六氟磷酸鹽

SPECT… 單光子發射電腦體層攝影術

TBTU… O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸
鹽

10 THF… 四氫呋喃

實施例1：分析方法

除非另有說明，用Bruker ARX 400(^1H : 400 MHz, ^{13}C :
100 MHz)在300 K下，在所指定的溶劑中確定核磁共振譜
15 (^1H NMR和 ^{13}C NMR, APT)。在得自Cambridge Isotope
Laboratories Ltd的氘代氯仿或二氯甲烷中確定該譜。在四
甲基矽烷(^1H , ^{13}C)或 CCl_3F (^{19}F)的ppm低磁場中給出化學位
移(δ)。偶合常數J的單位是Hz。用標記‘q’(四重峰)，‘dq’(雙
四重峰)，‘t’(三重峰)，‘dt’(雙三重峰)，‘d’(雙峰)，‘dd’(雙
20 重雙峰)，‘s’(單峰)，‘bs’(寬單峰)和‘m’(多重峰)來標明NMR
譜中的峰形。

急驟層析法是指使用指定的洗脫液和矽膠(Across：
0.030-0.075 mm或Merck矽膠60：0.040-0.063 mm)純化。柱
色譜法：Merck矽膠60(0.063-0.200 mm)。熔點是在Büchi

B-545 熔點裝置上記錄的。在無水氮大氣下進行涉及潮濕
 5 敏感性化合物或條件的所有反應。通過在矽石塗層的塑膠
 板(Merck預塗層矽膠60 F254)上使用薄層色譜法(TLC)並使
 用指定的洗脫液來檢測反應。通過UV光(254 nm)或I₂來使
 斑顯影。在使用前將二氯甲烷(五氧化磷和氫化鈣),四氫呋
 喃(鈉/二苯甲酮ketyl)和石油醚(60-80)新鮮蒸餾。所有的其
 他商業可購的化學品都可以不進一步純化即可使用。

實施例2：合成的一般方面

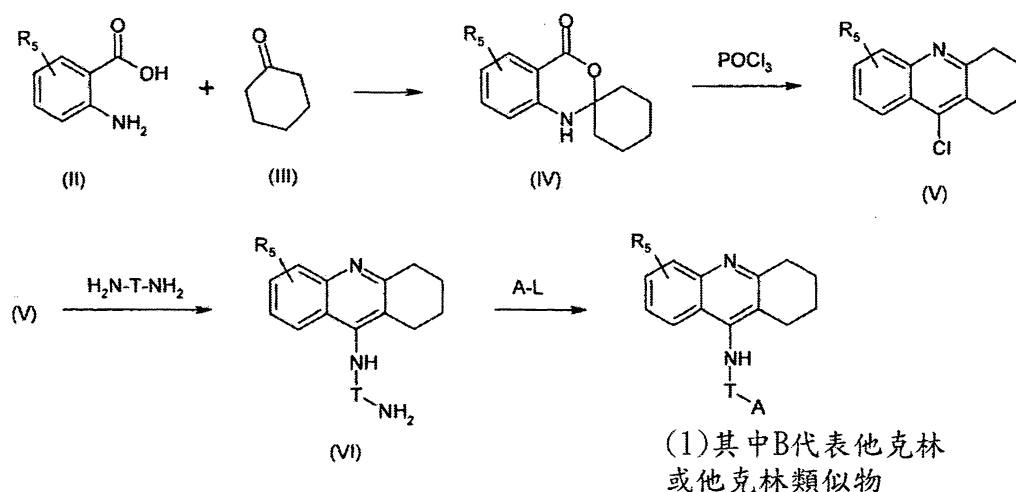
在專利申請和/或科學文獻中描述了已知的大麻素
 10 -CB₁拮抗劑的基本結構單元的合成。例如公開了基本大麻
 素結構單元(A^{1a})(WO 01070700, Lange, 2004^b), (A^{1b})(WO
 03026648), (A²)(WO 03027076, WO 03040107, WO
 03063781, Lange, 2005^b; Dyck(2004), (A³)(EP 0576357,
 EP 1150961, Lan, 1999; Seltzman, 1995; Dutta, 1994和
 15 Katoch-RoUse, 2003), (A⁴)(WO 03007887, Plummer,
 2005), (A⁵)(WO 0307069), (A⁶)(WO 03078413, Lange,
 2005^b), (A⁷)(WO 2004026301, Lange, 2005^b; Dyck, 2004)
 和(A⁸)(WO 2004013120)。

一般地,完成其中n = 0的式(1)的化合物的合成,通過
 20 將式A-L的化合物,其中L代表離去基團,與通式B的化合
 物,其中B是親核試劑反應。完成其中n = 1的式(1)的化合
 物的合成,通過將式A-T-L的化合物(L是離去基團),與通
 式B的化合物,其中B是親核試劑反應。也可以完成其中n =
 1的式(1)的化合物的合成,是將式A-L的化合物(L是離去基

團)，與式T-B的化合物，其中T是親核試劑反應。另一個可替代的方案是將式A-T的化合物，其中T是親核試劑，與通式L-B的化合物，其中L是離去基團反應。

其中B代表他克林或他克林類似物的式(I)化合物的具

5 體合成如方案2所示：

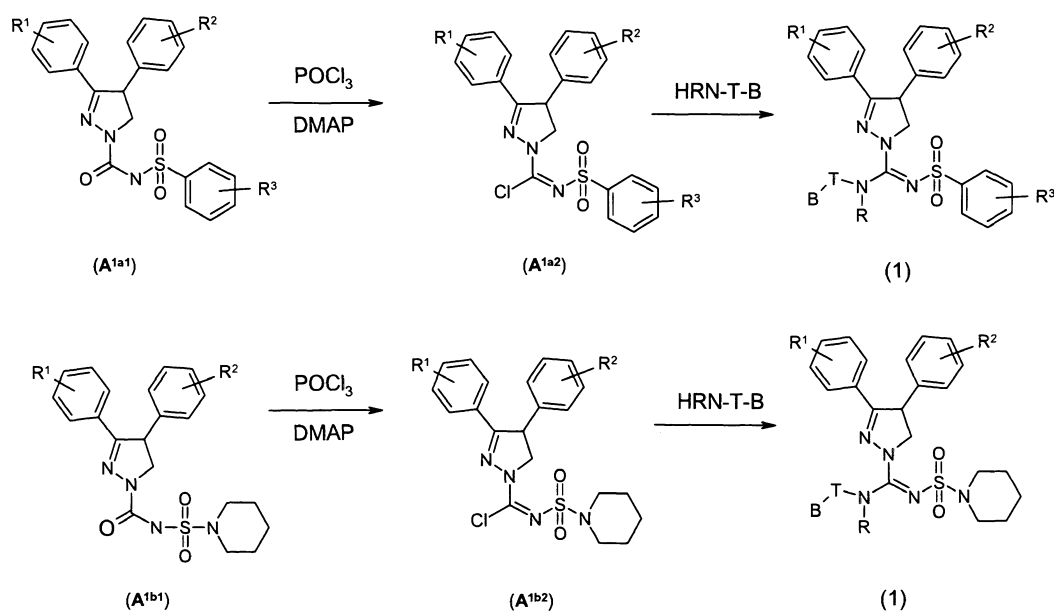


方案2

鄰氨基苯甲酸類似物(II)，其中R₅代表氫或鹵素原子或甲氧基、甲基或三氟甲基可以在惰性有機溶劑例如甲苯中如環己酮(III)反應，得到式(IV)的螺環化合物。式(IV)的化合物可以與氯化劑例如氯氧化磷(POCl₃)反應，得到9-氯-1,2,3,4-四氫吡啶衍生物(V)(Carrier, 1999^a)，後者可以與式H₂N-T-NH₂的化合物反應，其中連接子T由飽和或不飽和的2-8原子的線性碳鏈構成，其中該碳鏈可以被選自甲基、乙基、羥基、氟或氨基的1-5個取代基取代，該碳鏈可以摻入另外的氮原子，任選被C₁₋₃烷基取代，或該碳鏈可以摻入另外的氧原子或硫原子或羰基或磺基或磺胺(C(=O)-NH)基或磺胺(S(O₂)-NH)基或脲基或苯基或芳基，其中苯基或芳基任選被選自鹵素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、OCHF₂、OCF₃、SCF₃或硝基的1-4個取代基取代，得到通式(VI)的化合物。該反應優選在惰性有機溶劑例如1-戊醇中在較高溫度下進行(Carlier, 1999^b)。式(VI)的化合物可以與式A-L的化合物反應，其中A代表任意已知的包含至少兩個苯

環的大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構單元，其中苯環任選獨立地被選自鹵素、甲氧基和三氟甲基的1或2個取代基取代，所述基本結構單元與所述大麻素-CB₁拮抗劑的氫鍵受體結合，其中氫鍵受體部分代表羰基、磺醯基或摻入到雜芳環結構中的氮或氧原子，L代表離去基團。當L代表作為羧酸基一部分的羥基時，可以加入活化或偶合劑，以提高反應速率。(Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997)。該反應可以得到式(1)的化合物，其中A具有上文給出的含義，T代表上述的连接子，B代表他克林或他克林類似物。

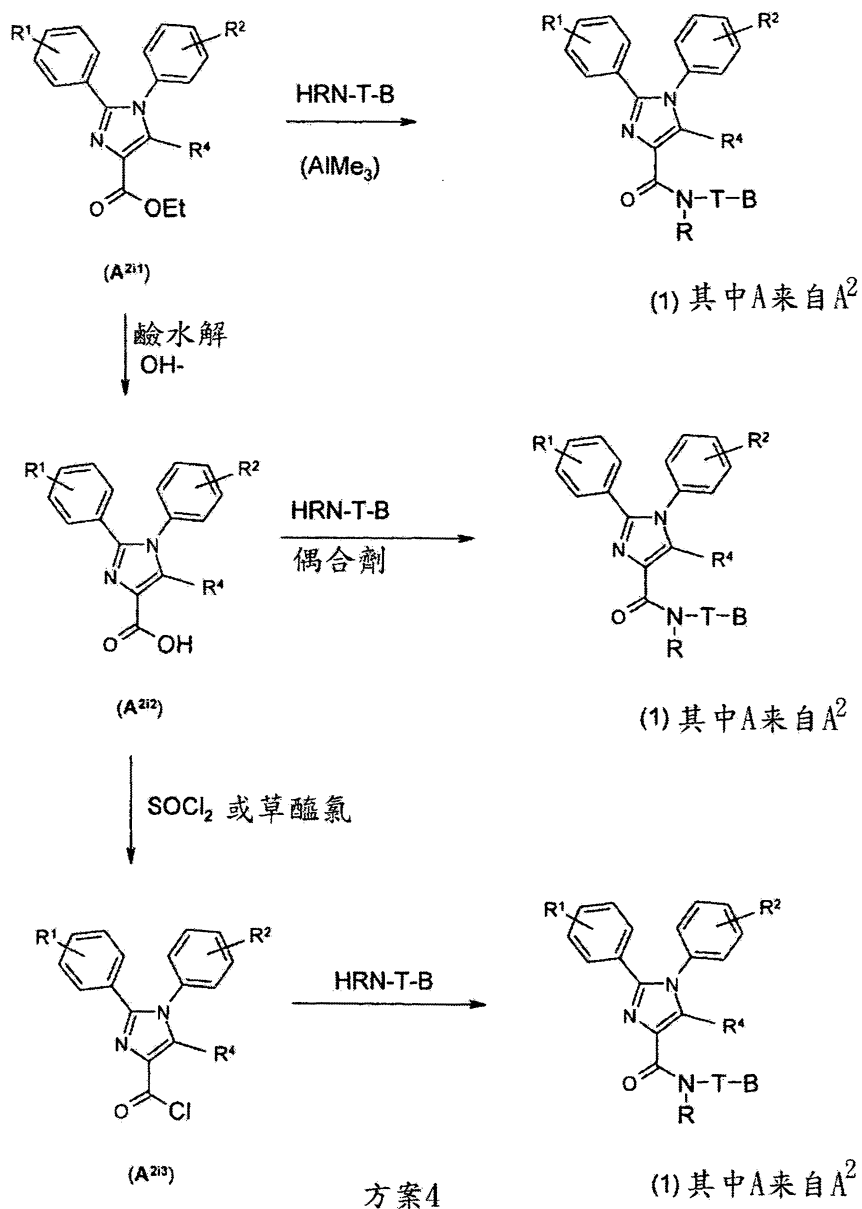
式(1)的化合物，其中A代表結構單元(A^{1a})或(A^{1b})，其中R¹、R²和R³獨立地代表一個或多個氫原子、三氟甲基或鹵素原子的合成如方案3所示：



方案3

式(A^{1a1})的化合物可以在DMAP存在下，在惰性有機溶劑例如CH₂Cl₂中與POCl₃反應，得到式(A^{1a2})的化合物，後

者可以與式HRN-T-B的化合物反應，其中T代表連接子和B代表他克林或其類似物，該反應可以得到式(1)的化合物，其中A具有上文(A^{1a})給出的含義，T代表連接子，B代表他克林或其類似物，R代表氫原子或C₁₋₃烷基。類似地，式(A^{1b1})的化合物可以在DMAP存在下，在惰性有機溶劑例如CH₂Cl₂中與POCl₃反應，得到式(A^{1b2})的化合物，後者可以與式HRN-T-B的化合物反應，其中T代表連接子和B代表他克林或其類似物。該反應可以得到式(1)的化合物，其中A具有上文(A^{1b})給出的含義，T代表連接子，B代表他克林或其類似物，R代表氫原子或C₁₋₃烷基。



式(1)的化合物，其中A代表結構單元(A²)的合成如方案4所示，其中R代表氫原子或C₁₋₃烷基，R¹和R²獨立地代表一個或多個氫原子、三氟甲基或鹵素原子，R₄代表氫或鹵素原子或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亞磺基、甲磺基、乙硫烷基、乙亞磺基、乙磺基、C₁₋₃-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，其他符號具有上文給出的含義。式(A²ⁱ¹)的酯可以與通式HRN-T-B的

化合物反應，得到式(1)的化合物A-T-B，其中A部分來自亞結構 A^2 。可以通過三甲基鋁 $AlMe_3$ 催化該反應(Levin, 1982)。

可替代地，可以將式(A^{2i1})化合物的水解成式(A^{2i2})的相應羧酸。式(A^{2i2})的化合物可以與式HRN-T-B的化合物反應，得到式(1)的化合物，其中A部分來自亞結構 A^2 。優選通過活化和偶合方法例如形成活性酯，或在所謂的偶合劑例如DCC、HBTU、TBTU、HOAt、PyBOP、BOP、CIP，2-氯-1,3-二甲基咪唑啉脒或PyAOP存在下進行該反應(Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997; Montalbetti, 2005)。可替代地，式(A^{2i2})的化合物可以在氯化劑例如亞硫醯二氯或草醯氯存在下轉化為式(A^{2i3})的相應醯基氯。式(A^{2i3})的化合物可以與式HRN-T-B的化合物反應，得到式(1)的化合物，其中A部分來自亞結構 A^2 。可以將鹼例如DIPEA加入到反應混合物中，清除所產生的鹽酸，或者為此目的可以使用過量的HRN-T-B。

類似地，如上所示，通式(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)或(A^8)的亞結構可以轉化為式(1)的化合物A-T-B，其中A部分分別來自亞結構(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)或(A^8)。

具體合成方法的選擇取決於本領域技術人員已知的各種因素，例如官能團與所使用試劑的相容性、使用保護基的可能性、催化劑、活化和偶合劑以及在要製備的最終化合物中存在的最終結構特徵。

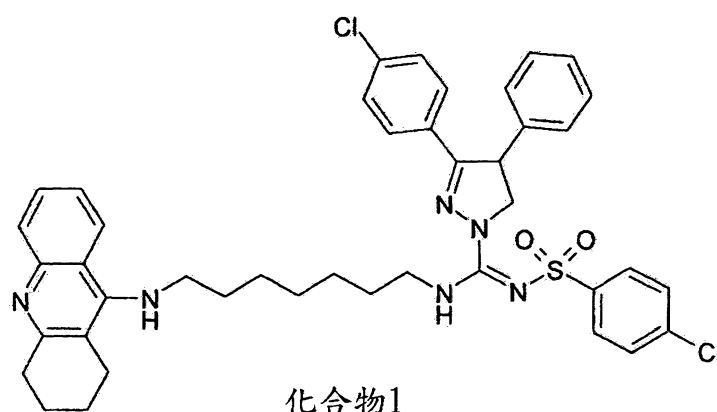
可以用本領域公知的標準方法得到藥理學可接受的鹽，例如將本發明的化合物與適當的酸例如無機酸或有機

酸混合。

實施例3：具體化合物的合成

下文描述了具體化合物的合成，是意欲進一步更詳細地說明本發明，因此並不是打算以任何方式限制本發明的範圍。根據對說明書的思考和本文所述的本發明的實施，
5 本發明的其他實施方案對於本領域技術人員將是顯而易見的。因此，應當認為說明書和實施例僅僅是示例性的。

化合物1



10 A部分：如所述(Carlier, 1999^a)，由鄰氨基苯甲酸和環己酮在甲苯中合成螺環[2H-3,1-苯並吡嗪-2,1'-環己-4(1H)-酮，收率為73%。將該化合物轉化為9-氯-1,2,3,4-四氫吡啶(Carlier, 1999^a)，收率為99%，將後者與1,2-二氨基庚烷在1-丙醇中反應，得到N-[9'-(1',2',3',4'-四氫-吡啶基)]-1,7-二
15 氨基庚烷(Carlier, 1999^b)。

類似地，由1,2-二氨基丁烷和9-氯-1,2,3,4-四氫吡啶製備N-[9'-(1',2',3',4'-四氫吡啶基)]-1,7-二氨基丁烷，收率為78%。N-[9'-(1',2',3',4'-四氫吡啶基)]-1,7-二氨基丁烷：
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ1.53-1.61(m, 2H)，

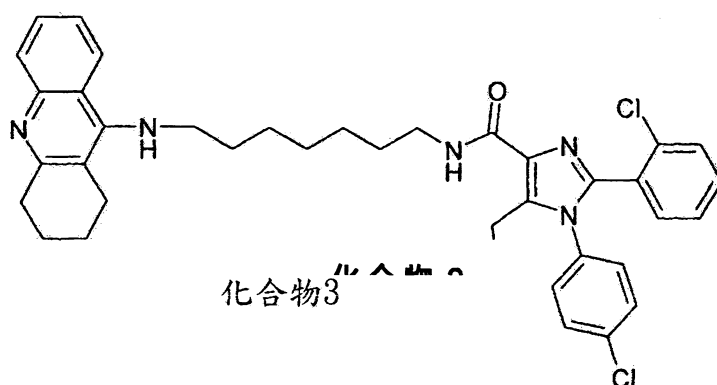
1.69-1.77(m, 2H), 1.91-2.20(m, 6H), 2.70-2.78(m, 4H),
3.08(br s, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 4.31(br s, 1H),
7.27-7.37(m, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.93-7.99(m, 2H)。

B部分：如所述(Lange, 2004^b)，得到3-(4-氯苯基)-N-[(4-
5 氯苯基)磺醯基]-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-氮甲鹽。將該
化合物(1.5克, 3.16 mmol)溶解於二氯甲烷(30 ml)中，連續加
入 DMAP(1.707 克, 13.9 mmol) 和 POCl₃(0.59 g, 3.85
mmol)，將得到的混合物回流5小時。將該混合物冷卻至室
溫，真空濃縮，得到粗3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-
10 苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-羧基吡咯氯化物(carboximidoyl
chloride)。將所得到的3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯苯基)磺醯
基]-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-羧基吡咯氯化物
(carboximidoyl chloride)溶解於二氯甲烷(30 ml)，並在0°C
下與N-[9'-(1',2',3',4'-四氫-吡啶基)]-1,7-二氨基庚烷(1.48
15 克, 4.75 mmol)反應，並在回流溫度下與DIPEA(1.02克, 7.9
mmol)反應72小時。將混合物冷卻至室溫，並連續用水和鹽
水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮。通過急驟層析法(梯
度：二氯甲烷=> 二氯甲烷/甲醇= 95/5(v/v))純化所得到的
粗產品，得到純4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-
20 吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)-庚基氨基]亞甲基}
苯磺醯胺(化合物1)(0.85克, 35%收率)。熔點：87-89 °C。

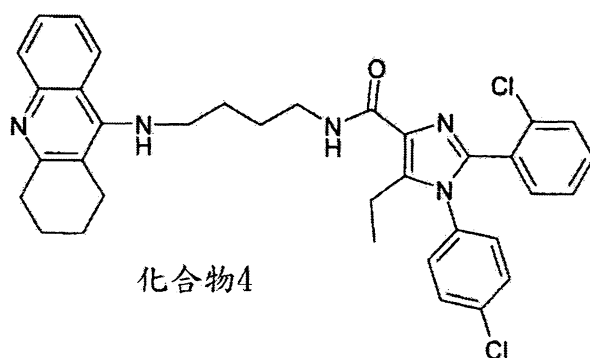
類似地，由3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯-苯基)磺醯基]-4-苯基
-4,5-二氫-1H-吡唑-1-氮甲鹽和N-[9'-(1',2',3',4'-四氫-吡
基)]-1,7-二氨基-丁烷製備4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基

44

氮丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸化物(1.8克, 9.4 mmol)。將所得到的混合物在室溫下攪拌60小時, 用水(2x 100 ml)和鹽水(100 ml)連續洗滌。接著在 Na_2SO_4 上乾燥有機層, 過濾並濃縮。通過急驟層析法(梯度: 二氯甲烷/乙醇=99/1=>二氯
 5 甲烷/甲醇=90/10(v/v))純化所得到的粗產品, 得到純N-[7-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)庚基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-氮甲鹽(化合物3)(2.25 g, 53%收率)。熔點: 143-145 °C。



- 10 類似地, 由2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸和N-[9'-(1',2',3',4'-四氫吡啶基)]-1,7-二氨基丁烷製備N-[4-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)丁基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-氮甲鹽(化合物4, m.p.: 103-105 °C)。



實施例4：在動物實驗中使用的製劑

用於口服(p.o.)：向玻璃管中所需量(0.5-5 mg)的化合物1中加入一些玻璃珠，將該固體通過渦旋研磨2分鐘。在加入1ml 1%甲基纖維素的水溶液和2%(v/v)的泊洛沙姆188(Lutrol F68)後，將該化合物通過渦旋懸浮10分鐘。用幾滴NaOH(0.1N)水溶液將pH調節至7。用超聲波浴進一步懸浮混懸液中的剩餘顆粒。

用於腹膜內(i.p.)施用：向玻璃管中所需量(0.5-15 mg)的固體化合物1中加入一些玻璃珠，將該固體通過渦旋研磨2分鐘。在加入1ml 1%甲基纖維素和5%甘露醇的水溶液後，將該化合物通過渦旋懸浮10分鐘。最後將pH調節至7。

實施例5：藥理學方法

人大麻素-CB₁受體的體外親和力是用其中穩定轉染了人大麻素CB₁受體的CHO細胞的膜製品確定的，用[³H]CP-55,940作為放射性配體。在加入或不加入本發明的化合物的條件下，在用[³H]-配體培養新製備的細胞膜製品後，通過玻璃纖維過濾器的過濾進行結合和游離配體的分離。通過液體閃爍計數測定過濾器上的放射性。

在人HEK-293細胞中乙醯膽鹼酯酶的抑制作用。將化合物溶解於DMSO(10 mM)中，並在分析緩衝液中稀釋到受試濃度。在對於每個分析，以在預定IC₅₀周圍的3 log濃度範圍進行試驗：例如0.3 μM的IC₅₀為10，1，0.1和0.01 μM，10 nM的IC₅₀為300，30，3,和0.3 nM。所有測定進行兩次。試驗最佳的最高濃度是10 μM。在用乙醯膽鹼酯酶製品(在

HEK-293細胞中表達的人重組體)和底物硫代乙醯膽鹼(50 μM)在37°C下培養受試化合物30分鐘後，通過光度法確定硫-結合產品。

每個受試濃度(兩次)下的結果用所形成的所有產品的
5 %表示；通過非線性回歸分析用希爾方程曲線擬合，由濃度-產生抑制曲線確定 IC_{50} 值。結果用 pIC_{50} 表達。認為在10 μM 和更高濃度下沒有顯著親和力的化合物是無活性的 $\text{pIC}_{50} < 5.0$ (Ellman, 1961)。

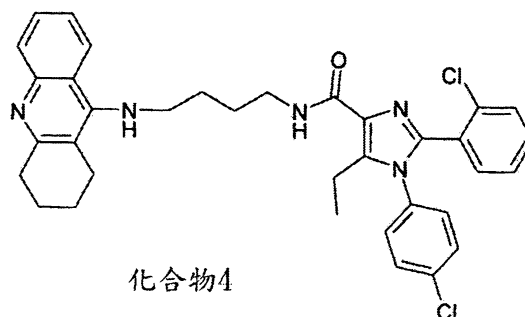
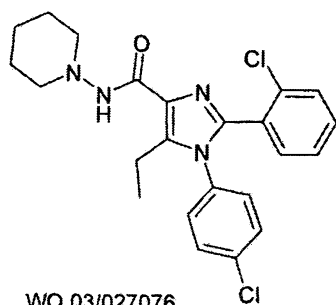
實施例6：藥理學實驗結果

10 下表中所示的是根據上文給出的方案獲得的 CB_1 受體親和力資料和乙醯膽鹼酯酶抑制資料。

		體外藥理學	
	大麻素-CB ₁ 受體結合	乙醯膽鹼酯酶抑制	
本發明	pK _i	pIC ₅₀	
化合物1	7.3	6.0 ± 0.3	
化合物2	7.4	5.6 ± 0.4	
化合物3	7.2	5.9 ± 0.3	
化合物4	7.5	6.5 ± 0.3	
CB ₁ 拮抗劑			
利莫那班	7.2	4.6 ± 0.2	
SLV319	8.1	5.2 ± 0.1	
WO 03/027076 *	7.9	< 4.5	
膽鹼酯酶抑制劑			
他克林	< 6.0	6.6	

該結果清楚地表明，本發明的化合物對於大麻素- CB_1 受體具有親和力，對膽鹼酯酶具有抑制活性。它們的親和

力與利莫那班等效，同時，例如化合物4作為膽鹼酯酶抑制劑與他克林等效。這與例如WO 03/027076(結構如下所示)描述的結構密切相關的有效的CB₁拮抗劑完全相反，後者作為膽鹼酯酶抑制劑完全沒有活性。



5

實施例7：藥物製劑

對於臨床用途，可以將式(1)的化合物配製成藥物組合物，其是本發明重要的和新的實施方案，因為它們包含該化合物，更特別地包含本文所述的具體化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括但不限於，片劑、咀嚼片、膠囊(包括微囊)、溶液、非腸道溶液、軟膏(乳膏和凝膠)、栓劑、混懸液和本文所述或本領域技術人員根據說明書和本領域的一般知識顯而易見的其他類型。該活性成分例如可以是在環糊精、它們的醚或它們的酯中的包合絡合物的形式。

10 該組合物可以用於口服、靜脈內、皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺、皮膚、含服、直腸、胃腸或其他途徑施用。該藥物製劑包含至少一種式(1)的化合物與至少一種藥學可接受的佐劑、稀釋劑和/或載體混合。活性成分總量的適當範圍是該製劑的約0.1%(w/w)到約95%(w/w)，適當地是0.5%

15 到50%(w/w)，優選1%到25%(w/w)。在一些實施方案中，活

20

性成分的量大於約95%(w/w)或小於約0.1%(w/w)。

可以通過通常的方法將本發明的化合物製成適合施用的形式，包括施用輔助性物質例如液體或固體、粉末狀成分，例如藥學常用的液體或固體填充劑和膨脹劑、溶劑、
5 乳化劑、潤滑劑、調味劑、色素和/或緩衝物質。常用的輔助性物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇和其他糖類或糖醇、滑石、乳蛋白質、明膠、澱粉、支鏈澱粉、纖維素及其衍生物、動物和植物油例如魚肝油、向日葵油、落花生油或芝麻油、聚乙二醇和溶劑，
10 例如滅菌水和單或多元醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然後將該混合物製成顆粒或壓制成片。用下列成分製備片劑：

	成分	量(mg/片劑)
15	化合物1	10
	微晶纖維素	200
	發煙二氧化矽	10
	<u>硬脂酸</u>	<u>10</u>
	總共	230

20 將各組分混合，並壓制成片劑，每片重230 mg。

在混合製成製劑前，可以將活性成分與其他的非活性成分分別預混合。也可以在與非活性成分混合形成製劑前，將活性成分相互混合。

可以用膠囊製備軟明膠膠囊，其中膠囊包含本發明的

活性成分、植物油、脂肪或其他適合軟明膠膠囊的載體的混合物。硬明膠膠囊可以包含活性成分的顆粒。硬明膠膠囊也可以包含活性成分和固體粉末狀的成分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、
 5 纖維素衍生物或明膠。

直腸施用的劑量單元可以製備成(i)栓劑的形式，包含活性物質和中性脂肪基質的混合；(ii)明膠直腸膠囊的形式，包含活性物質和植物油、液狀石臘或其他適合明膠直腸膠囊的載體的混合物；(iii)預先製成的微灌腸劑的形式；
 10 或(iv)僅在施用前在適當的溶劑中重新構建的乾燥微灌腸劑。

液體製劑可以製備成糖漿、酏劑、濃滴劑或混懸液，例如溶液或混懸液，包含活性成分和剩餘組成物質，例如糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物。
 15 如果需要，該液體製劑可以包含著色劑、調味劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他增稠劑。液體製劑也可以製備成乾燥粉末的形式，在使用前用適當的溶劑重新構建。胃腸外施用的溶液可以製備成本發明的製劑在藥學可接受的溶劑中的溶液。這些溶液也可以包含穩定性成分、防腐劑
 20 和/或緩衝性成分。胃腸外施用的溶液可以製備成幹製劑，在使用前用適當的溶劑重新構建。

根據本發明提供的製劑和“各部分的試劑盒”包含填充本發明的藥物組合物的一種或多種成分的一個或多個容器，用於在醫學治療中使用。可以書寫與這些容器相關的

材料例如使用說明或調控藥品的製備、使用或出售的政府機構規定的注意事項，其反映了用於人或獸醫學的施用的機構的批准。本發明的製劑在製備用於治療需要或要求拮抗CB₁受體和/或抑制乙醯膽鹼酯酶的疾病的藥物中的應用，和醫學治療法，包括給患有或對需要或要求拮抗CB₁受體和/或抑制乙醯膽鹼酯酶的疾病敏感的患者施用治療有效總量的至少一種式(1)的化合物或其前藥。

通過實施例和非限制性地，給出了幾種藥物組合物，包含全身性使用或局部應用的優選活性化合物。可以用本發明的其他化合物或其組合替代(或替換)所述化合物。活性成分的濃度可以在本文討論的廣泛範圍內各不相同。可以包括的各成分的量 and 類型是本領域公知的。

參考書目

- Akaji, K. 等人, Tetrahedron Lett.(1994), 35, 3315-3318
- Albericio, F. 等人, Tetrahedron Lett.(1997), 38, 4853-4856
- 5 Berge, S.M.: “Pharmaceutical salts” , J. pharmaceutical Science, 66, 1-19(1977).
- Berger, C. 等人, J. Neurochem. 2004, 88, 1159-1167
- Bickel, M.H., : “The pharmacology and Biochemistry of N-oxides” , Pharmacological Reviews, 21(4), 325 - 355,
- 10 1969.
- Bodanszky, M. 和 A. Bodanszky: The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7
- Brufani M. 等人, Drugs of the Future 1997, 22, 397-410
- 15 Bundgaard, H.(主編), "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985.
- Byrn 等人, Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954, 1995.
- Carlier, P.R. 等人, Bioorg. Med. Chem. 1999^a, 7,
- 20 351-357
- Carlier, P.R. 等人, J. Med. Chem. 1999^b, 42, 4225-4231
- Castellano, C. 等人, Curr. Drug Targets, CNS Neurol. Disorders, 2003, 2, 389-402
- Cohen, C. 等人, Behav. Pharmacol. 2002, 13, 451-463

- Darvesh, S. 等人 , Nature Rev. Neurosci. 2003, 4, 131-138
- De Groot, A. 等人 , Mol. Pharmacol. 2006, 70, 1236-1245
- De Petrocellis, L. 等人 , Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 5 765-774.
- Di Marzo, V. 等人 , Nature Rev. Drug Discov. 2004, 3, 771-784.
- Dutta, A.K. 等人 , Med. Chem. Res. 1994, 5, 54-62
- Dwyer & Meilor,: “ Chelating agents and Metal 10 Chelates” , Academic Press, chapter 7, 1964.
- Dyck, B. 等人 , Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1151-1154
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V.和 Featherstone, R.M.(1961)A new and rapid colorimetric determination of 15 acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol., 7 : 88-95.
- Ettmayer, P. 等人 , “Lessons learned From marketed and investigational prodrugs” , J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004.
- 20 Hertzog, D.L. Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452;
- Hikida, T. 等人 , PNAS, 2003, 100, 6169-6173
- Hungund, B.L. 等人 , Alcohol Clin. Exp. Res. 2002, 26, 565-574

- Järvinen, T. 等人, “Design and Pharmaceutical applications of prodrugs”, pages 733-796 in: S.C. Gad(主編): “Drug Discovery Handbook”, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A., 2005.
- 5 Katoch-Rouse, R. 等人, J. Med. Chem. 2003, 46, 642-645
- King, F.D.,(主編), page 215, “Medicinal Chemistry: Principles and Practice”, 1994, ISBN 0-85186-494-5.
- Kumar, V. 等人, Eur J Neurol 7(2000), pp. 159-169
- 10 Lambert, D.M. 和 Fowler, C.J. J. Med. Chem. 2005, 48, 5059-5087;
- Lan, R. 等人, J. Med. Chem. 1999, 42, 769-776
- Landsman, R.S. 等人, Eur. J. Pharmacol. 1997, 334, R1-R2
- 15 Lange, J.H.M. 和 Kruse, C.G., C. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2004, 7, 498-506
- Lange, J.H.M. 等人, J. Med. Chem. 2004^b, 47, 627-643
- Lange, J.H.M. 和 Kruse, C.G. Drug Discov. Today 2005, 10, 693-702;
- 20 Lange, J.H.M. 等人, J. Med. Chem. 2005^b, 48, 1823-1838
- Levin, J.I., E. Turos 和 S. M. Weinreb, Synth. Commun., 12, 989-993, 1982.
- Lichtman, A.H. 等人, Prostaglandins Leukotrienes 和

Essential Fatty Acids 2002, 66, 269-285

Marco, J.L.和 Carreras, M.C., Mini-Rev. Med. Chem.
2003, 3, 518-514

Martin, E.W.(主編), “Remington: The Science 和
5 Practice of Pharmacy”, Mack Publishing Company, 19th
Edition, Easton, Pa, Vol 2., Chapter 83, 1447-1462, 1995.

Masanic, C.A.等人, Arch Phys Med Rehabil 82(2001),
896-901

McKeith, I.等人, Lancet 356(2000), 2031-2036

10 Montalbetti, C. 和 V. Falque, Tetrahedron , 61,
10827-10852, 2005

Muccioli, G.G.等人, Curr. Med. Chem. 2005, 12,
1361-1394;

Padgett, L.W. Life Sciences 2005, 77, 1767-1798;

15 Plummer, C.W.等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005,
15, 1441-1446

Racchi, M.等人, Pharmacol. Res. 2004, 50, 441-451).

Reggio, P.H., Curr. Pharm. Des. 2003, 9, 1607-1633

Seltzman, H.H.等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun.
20 1995, 1549-1550

Smith, R.A.和 Fathi, Z. IDrugs 2005, 8, 53-66;

Solinas, M.等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 306,
93-102

Spencer, C.M. 和 Noble, S. Drugs Aging 13(1998),

391-411

Stella,J., “Prodrugs as therapeutics” , Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004.

Terry, A.V.和Buccafusco, J.J., J. Pharmacol. Exp. Ther.
5 2003, 306, 821-827

Thakur, G.A. 等人 , Mini-Rev. Med. Chem. 2005, 5,
631-640;

Vandevoorde, S. & Lambert, D.M. Curr. Pharm. Des.
2005,11, 2647-68

10 Weinstock, M. CNS Drugs 1999, 12, 307

Werber, E.A.和Rabey, J.M., J Neural Transm 108(2001),
1319-1325)

Wolff, M.C.和Leander, J.D., Eur. J. Pharmacol. 2003,
477, 213-217

15 **【圖式簡單說明】**

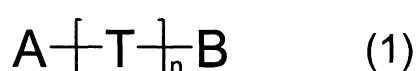
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明涉及具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶抑制作用的組合的化合物，包含這些化合物的藥物組合物，製備該化合物的方法，製備用於它們的合成的新中間體的方法和製備組合物的方法。本發明也涉及這些化合物和組合物，特別是用於治療阿爾茨海默病、認知障礙、記憶障礙、癡呆、注意力缺陷、外傷性腦損傷、藥物依賴、成癮和物質濫用中的應用。特別地，本發明涉及通式(1)的化合物，

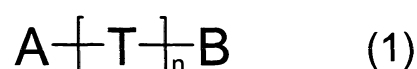


其中這些符號具有說明書所給出的含義。

六、英文發明摘要：

This invention concerns compounds with a combination of cannabinoid-CB₁ antagonism and cholinesterase inhibition, to pharmaceutical compositions containing these compounds, to methods for preparing the compounds, methods for preparing novel intermediates useful for their synthesis, and methods for preparing compositions. The invention also relates to the uses of such compounds and compositions, particularly for treating Alzheimer's disease, cognitive disorders, memory disorders, dementia, attention deficits, traumatic brain injury, drug dependence, addiction and substance abuse.

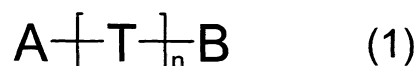
In particular the invention relates to compounds of the general formula (1)



wherein the symbols have the meanings given in the specification.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有大麻素-CB₁拮抗作用和膽鹼酯酶抑制活性的組合的化合物。
2. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，具有大麻素-CB₁拮抗作用和乙醯膽鹼酯酶抑制活性的組合。
3. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，具有式(1)：



或以上物質任意的互變體、立體異構體、N-氧化物、同位素-標記的類似物，或藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其中：

- A代表任何已知的大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構單元，包含獨立地任選被1或2個選自鹵素、甲氧基和三氟甲基的取代基取代的至少兩個苯環，所述基本結構單元與所述大麻素-CB₁拮抗劑的氫鍵受體連接，其中氫鍵受體部分是羰基、磺醯基或結合在雜芳環結構中的氮或氧原子，

- T代表由飽和或不飽和的2-8個原子的線性碳鏈組成的連接子，其中碳鏈可以被1-5個選自甲基、乙基、羥基、氟或氨基的取代基取代，該碳鏈可以包含另外的氮原子，任選被C₁₋₃烷基取代，或該碳鏈可以包含另外的氧或硫原子，或羰基、磺醯基、醯胺、磺醯胺、脲基或芳基，芳基任選被1-4個選自鹵素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、OCHF₂、OCF₃、SCF₃或硝基的取代基

取代，

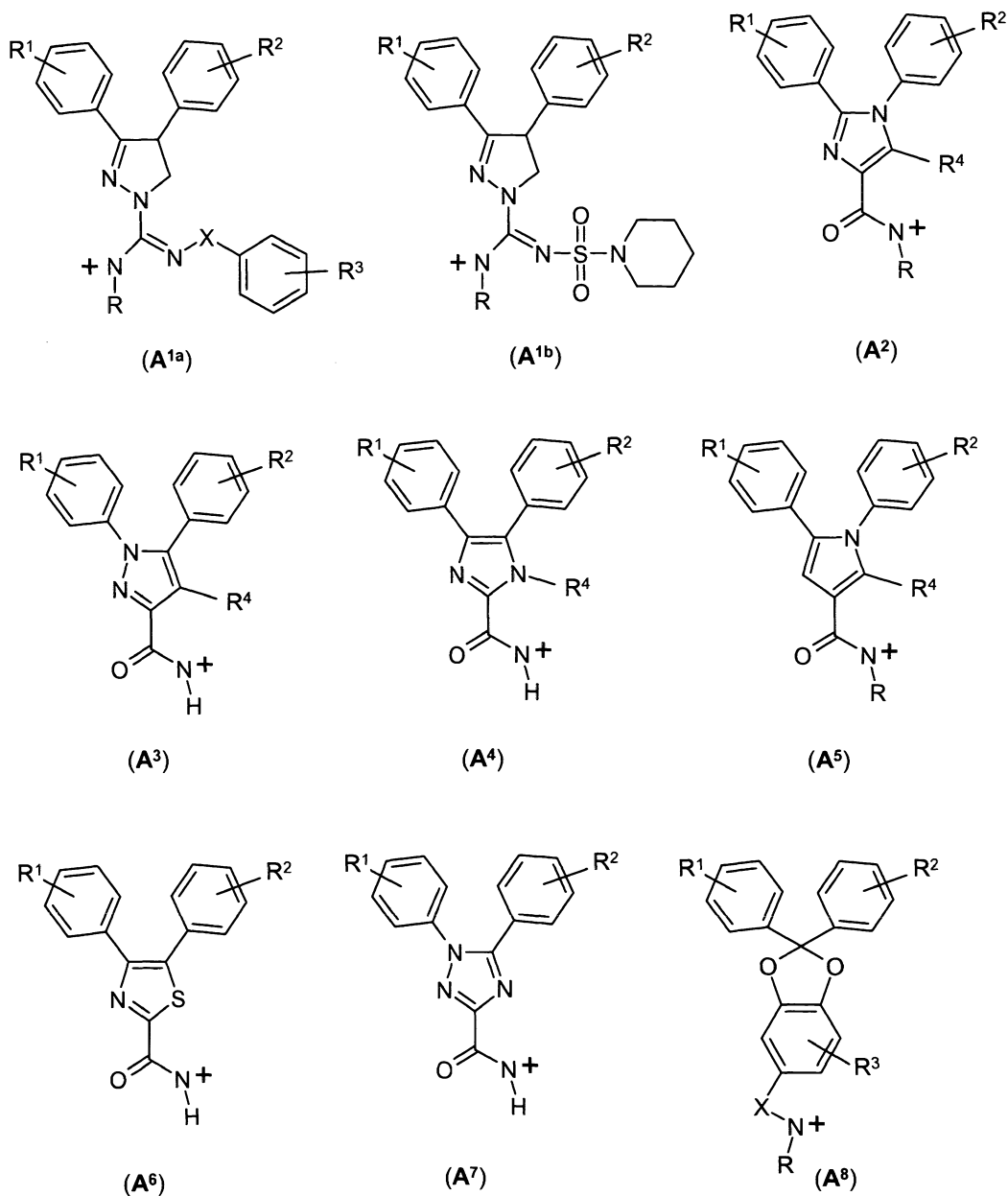
- B代表任何已知的乙醯膽鹼酯酶抑制劑的基本結構單元，

- $n = 0$ 或 1 。

4. 如申請專利範圍第3項所述的式(1)化合物，其中A代表CB₁拮抗劑的基本結構單元，其中CB₁拮抗劑選自11C-JHU-75528、A-796260、AM 251、AM 630、AVE-1625、MK-0364、CP-272871、CP-945598、GRC-10389、LY-2077855、LY-320135、NIDA-41020、O-2093、利莫那班、SLV319、SLV326、SR-140098、SR-144385、SR-147778、surinabant、V-24343、WIN-54461和WIN-56098，其中B代表AChE抑制劑的基本結構單元，其中AChE抑制劑選自醋克利定、安貝氯銨、阿米利定、AS-1397、BGC-20-1259、bisnorcymserine、bromodechloroambenonium、溴酚磷、BW-284-C-51、卡醋胺、卡巴呋喃、CHF-2060、CHF-2822、CHF-2957、CI-1002、苯磺順阿曲庫銨、CM-2433、CM-2501、去氧鴨嘴花鹼、二嗪農、多奈哌齊、E-2030、依酚氯銨、EN-101、依斯的明、ER-127528、(-)-毒扁豆鹼、F-3796、殺螟松、FK-960、FP-7832、FR -152558、加蘭他敏、更斯的明、蘆竹鹼、Hoe-065、HP-290、石杉鹼甲、艾考哌齊、INM-176、伊匹達克林、靛紅、異氟磷、伊托必利、JES-9501、KA-672、KW-5092、ladostigil、馬拉硫磷、MCI-225、甲苯達唑、美金剛、memoquin、

甲磺醯氟、N-甲基毒扁豆鹼、美曲膦酯、MF-268、MF-8615、MFS-3、MHP-133、米非司酮、米拉美林、新斯的明、硝基氟吡洛芬、NP-0362、NP-7557、NXX-066、ONO-1603、P-10358、P-11012、P-11149、P-11467、P-26、paliroden、對硝苯磷酯、對硫磷、PD-151832、(-)-苯羥基丙氨酸、毒扁豆鹼、普那卡生、普拉西坦、吡斯的明、rivanicline、利凡斯的明、Ro-46-5934、RS-1439、S-9977、SDZ-ENX-792、SGS-742、SM-10888、SP-004、T-82、他克林、7-甲氧基他克林、二-(7)-他克林、TAK-802、tolserine、UR-1827、維吡啶、Z-338、zanapezil、齊羅矽酮和ZT-1，及式(1)化合物的互變體、立體異構體、前藥和N-氧化物，和式(1)化合物的同位素-標記的類似物，及所述式(1)化合物藥理學可接受的鹽、水合物、溶劑化物、絡合物和軛合物和其互變體、立體異構體、前藥、N-氧化物或同位素-標記的類似物。

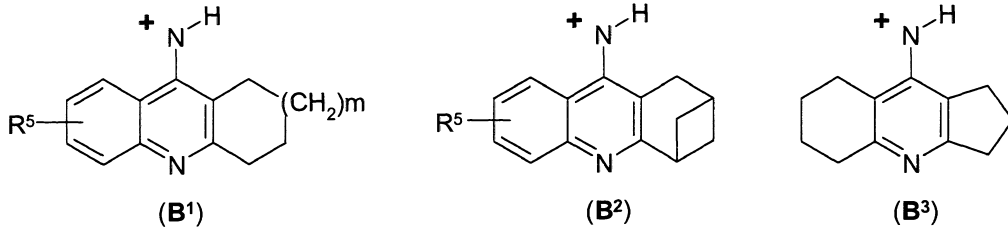
5. 如申請專利範圍第3項所述的式(1)化合物，其中：A代表片段(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或(A⁸)中的一種，



其中，X代表磺醯基或羰基，“+”符號代表這樣的點，其中該片段在此點上與式(1)的連接子T連接，R¹、R²和R³獨立地代表一個或多個氫原子、三氟甲基或鹵素原子，R⁴代表氫或鹵素原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亞磺醯基、甲磺醯基、乙硫烷基、乙亞磺醯基，乙磺醯基、C₁₋₃-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，以及T、B和n具有申請專利

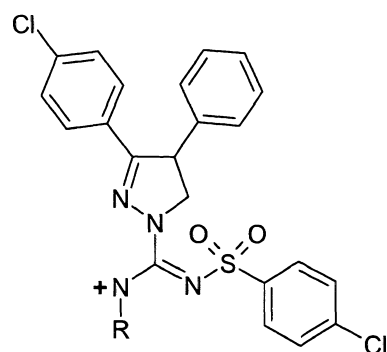
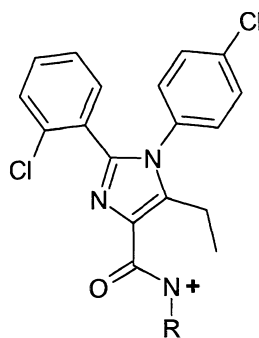
範圍第3項所給出的含義，且其中R代表氫原子或C₁₋₃烷基。

6. 如申請專利範圍第5項所述的式(1)化合物，其中片段B選自片段(B¹)，(B²)或(B³)中的一種：



其中，“+”符號代表這樣的點，其中該片段在此點上與式(1)的连接子T連接，R⁵代表氫或鹵素原子，或甲氧基或三氟甲氧基，和m是值為0，1或2的整數，T具有申請專利範圍第5項給出的含義，且n=1。

7. 如申請專利範圍第5項所述的式(1)化合物，其中片段B的乙醯膽鹼酯酶抑制劑是他克林、阿米利定、7-甲氧基他克林或SM-10888，T具有申請專利範圍第5項給出的含義，且n=1。
8. 如申請專利範圍第5項所述的式(1)化合物，其中A代表片段(A^{1a})，(A^{1b})或(A²)中的一種，片段B的乙醯膽鹼酯酶抑制劑是他克林，且n=1。
9. 如申請專利範圍第3項所述的式(1)化合物，其中：A代表片段(A⁹)或(A¹⁰)中的一種：

(A⁹)(A¹⁰)

且T、B和n具有申請專利範圍第3項所給出的含義，
且其中R代表氫原子或C₁₋₃烷基。

10. 如申請專利範圍第3項所述的式(1)化合物，選自：

4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)庚基氨基]亞甲基}苯磺醯胺

4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基-氨基)丁基氨基]亞甲基}苯磺醯胺

N-[7-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)庚基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-氮甲醯

N-[4-(1,2,3,4-四氫吡啶-9-基氨基)丁基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-氮甲醯。

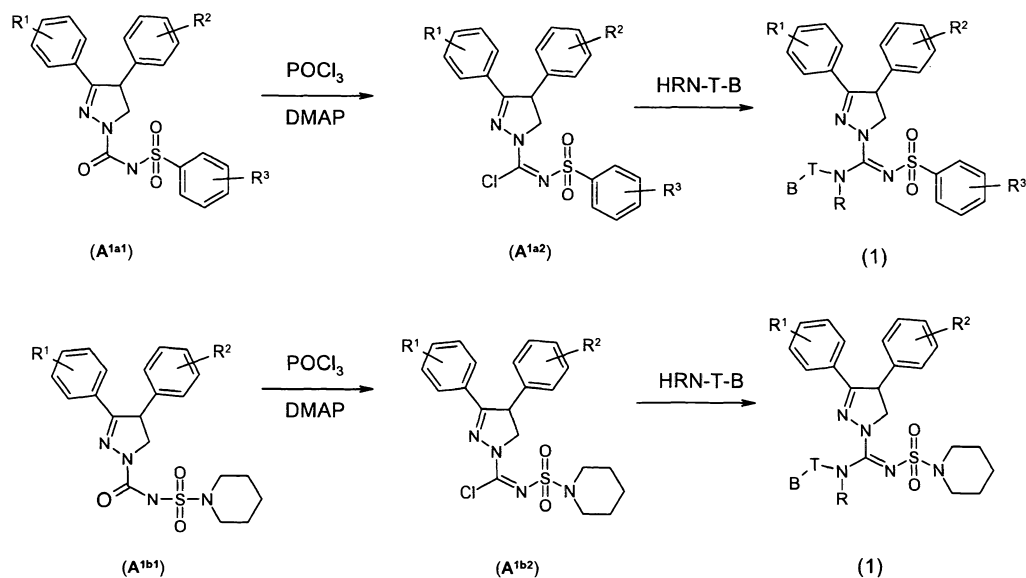
11. 如申請專利範圍第3項所述的式(1)化合物，選自：



-



具有申請專利範圍第3項給出的含義，和R代表氫原子或C₁₋₃烷基，示意如下：



- 14.一種如申請專利範圍第13項製備的化合物。
- 15.一種藥物，包含申請專利範圍第1-12項任一項的化合物，或其藥理學可接受的鹽、水合物、溶劑化物、絡合物和軛合物。
- 16.一種藥物組合物，包含至少一種藥學可接受的載體，至少一種藥學可接受的輔助性物質，或它們的兩種或多種的組合；和藥理學活性量的至少一種申請專利範圍第1-12項任一項的化合物，或其藥理學可接受的鹽、水合物、溶劑化物。
- 17.如申請專利範圍第16項的藥物組合物，進一步包含：至少一種其他的治療劑。
- 18.如申請專利範圍第1-12項任一要求保護的化合物在製備治療成癮、傾向性、酒精中毒、阿爾茨海默病、健忘症、焦慮、食欲障礙、關節炎、注意力缺陷、癌症、心血管

疾病、中樞神經系統疾病、大腦卒中、大腦缺血、認知障礙、便秘、癡呆、脫髓鞘相關疾病、抑鬱、糖尿病、腹瀉、藥物依賴、消化不良、張力障礙、嘔吐、癲癇、胃能動性障礙、胃潰瘍、胃腸道疾病、胃輕癱、青光眼、亨廷頓病、衝動控制障礙、腸應激綜合症、記憶障礙、偏頭痛、多發性硬化症、肌病、肌肉萎縮、肌痙攣、重症肌無力、噁心、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、尼古丁依賴、肥胖、疼痛病、帕金森病、頭蝨感染、斑硬化、中毒、病毒感染後疲勞綜合症、精神病學障礙、精神病、老年性癡呆、感染性休克、性功能障礙、血吸蟲病、脊髓損傷、中風、圖雷特綜合症、外傷性腦損傷、震顫、泌尿功能障礙、病毒性腦炎和口乾燥病的藥物組合物中的應用。

19.如申請專利範圍第18項所述的在製備治療阿爾茨海默病、認知障礙、記憶障礙、癡呆、注意力缺陷、外傷性腦損傷、藥物依賴、成癮和物質濫用的藥物組合物中的應用。

20.如申請專利範圍第1-12項任一項的化合物，用於治療成癮、傾向性、酒精中毒、阿爾茨海默病、健忘症、焦慮、食欲障礙、關節炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大腦卒中、大腦缺血、認知障礙、便秘、癡呆、脫髓鞘相關疾病、抑鬱、糖尿病、腹瀉、藥物依賴、消化不良、張力障礙、嘔吐、癲癇、胃能動性障礙、胃潰瘍、胃腸道疾病、胃輕癱、青光眼、亨廷

頓病、衝動控制障礙、腸應激綜合症、記憶障礙、偏頭痛、多發性硬化症、肌病、肌肉萎縮、肌痙攣、重症肌無力、噁心、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、尼古丁依賴、肥胖、疼痛病、帕金森病、頭蝨感染、斑硬化、中毒、病毒感染後疲勞綜合症、精神病學障礙、精神病、老年性癡呆、感染性休克、性功能障礙、血吸蟲病、脊髓損傷、中風、圖雷特綜合症、外傷性腦損傷、震顫、泌尿功能障礙、病毒性腦炎和口乾燥病。

21.如申請專利範圍第1-12項任一項的化合物，用於治療阿爾茨海默病、認知障礙、記憶障礙、癡呆、注意力缺陷、外傷性腦損傷、藥物依賴、成癮和物質濫用。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

