



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113874344 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 27

(21) 申请号 202080030186.9

A61K 31/05 (2006.01)

(22) 申请日 2020.03.09

A61K 31/09 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113874344 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(30) 优先权数据

62/815,735 2019.03.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/021670 2020.03.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/185661 EN 2020.09.17

(73) 专利权人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·马斯卡尔 N·舍甫琴科

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

专利代理师 王春伟 刘继富

(56) 对比文件

CN 108785298 A, 2018.11.13

CN 109106699 A, 2019.01.01

US 4018777 A, 1977.04.19

Mark Mascal等. "synthetic, non-intoxicating 8,9-dihydrocannabidiol for the mitigation of seizures".《Scientific Reports》.2019,第9卷(第1期),第1-6页.

Orrin Devinsky等. "Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome".《The New England Journal of Medicine》.2017,第376卷(第21期),第2011-2020页.

Noriyuki Usami等. "Synthesis and Pharmacological Evaluation in Mice of Halogenated Cannabidiol Derivatives".《Chem. Pharm.Bull.》.1999,第47卷(第11期),第1641-1645页.

审查员 夏家栋

(51) Int.Cl.

C07C 39/23 (2006.01)

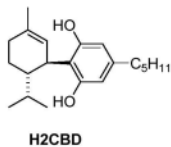
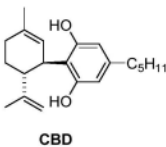
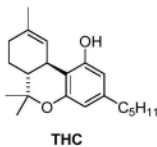
权利要求书1页 说明书30页 附图2页

(54) 发明名称

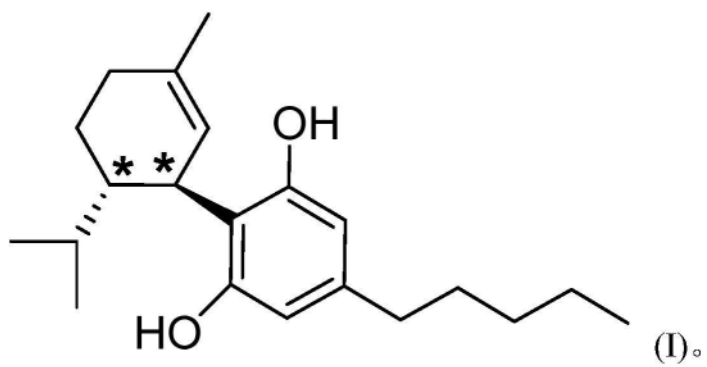
8,9-二氢大麻二酚化合物的用途

(57) 摘要

本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法,该方法包含本文所述的化合物。



1. 式I化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗或减轻癫痫发作而不会在对象中引起催眠作用的药物中的用途：



8,9-二氢大麻二酚化化合物的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年3月8日提交的美国临时申请第62/815,735号的优先权,其出于所有目的通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 治疗干预和药物滥用之间可能存在细微的差别,可能没有比草本大麻及其产品更好的例子了。涉及大麻的疗法一直是治疗某些难治性癫痫病例的最后手段,这也是大麻合法化的最有力的医学理由之一。为了规避 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)的催眠作用,一些研究集中在其不太令人沉醉的大麻二酚(CBD)异构体上。但是,与所有天然大麻素一样,CBD是大多数国家/地区的受控物质,并且可以使用普通化学品轻松将其转化为THC。CBD的替代品包括8,9-二氢大麻二酚(H2CBD)及其类似物。H2CBD是一种完全合成的CBD类似物,由廉价的非大麻衍生化合物制备而成。研究发现,H2CBD在减少戊四唑诱发的大鼠癫痫发作次数和严重程度方面的效果与CBD相当。最后,H2CBD不能通过任何合理的合成途径转化为THC,因此可以自由销售而不存在滥用可能性。

[0004] 目前围绕植物大麻素(即天然存在于大麻植物(*Cannabis* spp.)中的化合物)治疗各种医学病症的可能性开展了大量研究活动,这些病症包括焦虑、青光眼、癫痫、痉挛、炎症、神经退行性疾病、情感障碍,甚至癌症。然而,围绕大麻素治疗潜力的机会与一系列缺点进行权衡,包括对健康的不利影响、滥用的可能性、认知和运动障碍、精神障碍、法律问题以及大麻种植对环境的影响。除此之外,草本大麻已被证明含有超过500种化学实体,包括大约100种大麻素以及各种其他萜烯、酚类、黄酮类、脂质和类固醇,其毒性和致突变性在很大程度上尚未得到探索。在大麻中存在的两种主要大麻素,即 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)中,有害作用(中毒、共济失调、心动过速、嗜睡、口干和吞咽过多)主要归因于前者,出于该原因,CBD经常被挑选出来进行药理学研究。

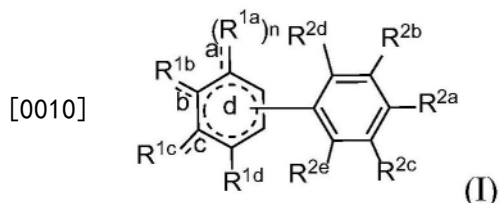
[0005] CBD是从大麻植物中提取而来的。可能存在一系列杂质,并且人们越来越担心农药污染,尤其是在当前非常不规律的气候下。即使销售纯CBD,专门将CBD化学转化为THC在技术上也是微不足道的。如果CBD变得可自由获得,这可能会导致类似于伪麻黄碱到甲基苯丙胺的“甲基实验室”现象的文化,除了“哈希实验室(hash labs)”会涉及逻辑上简单得多的化学转化。纯THC,不含CBD以对抗其精神作用,是一种潜在的危险药物。从大麻中提取CBD的一个附带责任是大麻的种植,在大量用水和杀虫剂/除草剂污水负担方面具有潜在的环境影响。

[0006] 在大麻的潜在治疗适应症中,可以认为其最引人注目的用途是作为抗癫痫药。癫痫是对一系列以反复的、不可预测的癫痫发作为特征的疾病的统称,其后果往往对生活质量产生深远的影响。历史和传闻证据,以及大量记录了大麻在治疗难治性癫痫病例的实际独特功效的案例研究,导致强烈支持大麻合法化。支持CBD作为抗癫痫药的治疗潜力的临床数据虽然令人鼓舞,但在研究数量和所涉及的对象方面是有限的。另一方面,CBD和THC在癫痫发作的急性动物模型中具有广泛的抗惊厥活性的临床前证据。

[0007] H2CBD的一个优点是,尽管它与CBD相似,但它不存在于大麻提取物中,因此不是一种受控物质。也许更重要的是,与CBD本身形成鲜明对比的是,没有合理的合成路线将H2CBD转化为THC,因为H2CBD缺乏使CBD转化为THC的双键。虽然H2CBD已由天然CBD制备,但H2CBD也可以通过高效、全合成的方法制备,以避免成为任何列入清单物质的中间体,从而也避免了必须种植大麻以供应H2CBD。需要的是H2CBD的类似物以及使用这些化合物治疗癫痫和其他病症的方法。令人惊讶的是,本发明满足了这一需求和其他需求。

[0008] 发明概述

[0009] 在一个实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐:

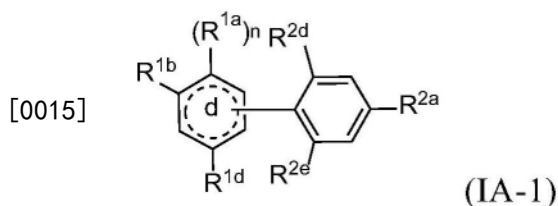


[0011] 不会对受试者产生催眠作用,从而治疗癫痫发作,其中: n 为1或2; R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 $-CO_2R^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基,其中 R^{1a} 或 R^{1d} 的至少一个为甲基或异丙基; R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为氢或氧;或者,当 R^{1b} 为氧时, R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环;或者, R^{1b} 与 R^{1d} 及它们相连的原子结合形成 C_{4-8} 环烷基,其中所述环烷基被1-3个 R^{1e} 基团取代; R^{1e} 为H、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2a} 为 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、 $-OR^{2f}$ 或 $-NR^{2f}R^{2g}$; R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;或者, R^{2d} 和 R^{1a} 与它们相连的原子结合形成 C_{6-12} 杂环烷基;或者, R^{2d} 和 R^{1b} 与它们相连的原子结合形成 C_{5-12} 杂环烷基; R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;虚线a、b和c各自独立地为无或化学键,其中当 n 为2时,虚线a为无,其中当 R^{1b} 为氧且不与 R^{1a} 结合形成环氧化物环时,虚线b为化学键,其中当 R^{1c} 为氧时,虚线c为化学键;以及虚线圈d为无或为1、2或3个化学键。

[0012] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种降低癫痫发作频率的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物,或其药学上可接受的盐,而不会对对象产生催眠作用,从而减少癫痫发作的频率。

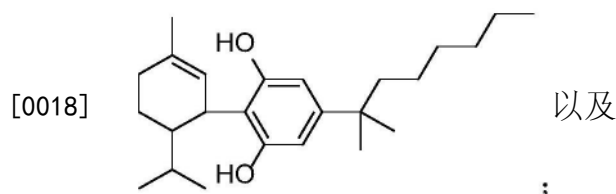
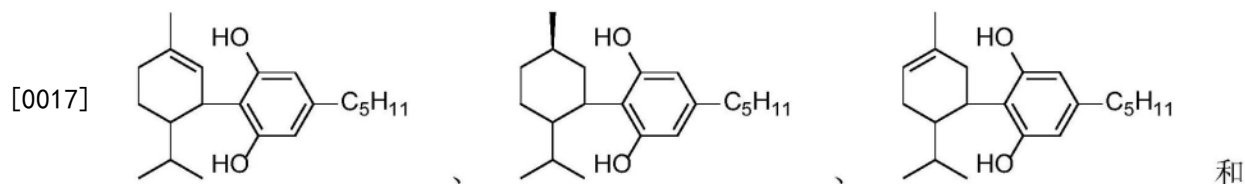
[0013] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种减轻大麻二酚治疗癫痫发作的催眠作用的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物,或其药学上可接受的盐,从而减轻大麻二酚治疗癫痫发作的催眠作用。

[0014] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种式IA-1化合物:

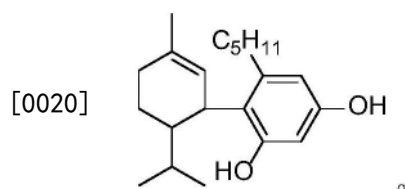


[0016] 其中 n 为1或2; R^{1a} 为 $-CO_2R^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{1b} 为氢或氧;或者,当 R^{1b} 为氧时, R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环; R^{1d} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2a} 为 $-OR^{2d}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-O-$

C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基； R^{2f} 为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基；以及虚线圈d为无或为1、2或3个化学键；其中当 R^{1a} 为甲基， R^{1d} 为异丙基， R^{2d} 和 R^{2e} 都是-OH，且 R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基，则化合物不是



[0019] 其中当 R^{1a} 为甲基， R^{1d} 为丙基， R^{2b} 为戊基，且 R^{2a} 和 R^{2e} 均为-OH，则化合物不是



[0021] 附图的简要说明

[0022] 图1显示了THC、CBD和H2CBD的化学结构。

[0023] 图2中的A-D显示了H2CBD对大鼠的急性、PTZ诱导的原发性全身性癫痫发作的影响。载体、H2CBD (50 、 100 和 200mg kg^{-1}) 和CBD (200mg kg^{-1}) 治疗随后施用PTZ对(图2中的A) 表现强直阵挛发作(灰色阴影区域) 动物的比例和(图2中的B) 最大癫痫发作严重程度的中位数(中间柱)、四分位距(上下柱) 和个体(●) 的影响。 $*=P<0.05$ ； $***=P<0.001$ 。(图2中的B) 中的误差线显示SEM。在每种情况下，每组 $n=12$ 只动物。H2CBD (50 、 100 和 200mg/kg) 和CBD (200mg/kg) 的(图2中的C) 脑和(图2中的D) 血液浓度通过在施用大麻素后90分钟获得的尸检样本进行评估。每组 $n\geq 5$ 只动物。图显示了中位数(中间柱)、四分位距(上下柱) 和个体动物(●) 的结果。 $*=P<0.05$ ； $**=P<0.01$ 。

[0024] 图3中的A-C显示了在药物或载体注射后45分钟开始测量30分钟内的开阔场地中的自发活动。显示了药物组和载体组的水平平面运动(图3中的A)、垂直平面运动(图3中的B) 和在开阔场地中心的时间(图3中的C)。

[0025] 图4显示了阳性对照CBD(左) 与H2CBD(右) 在预防小鼠PTZ诱导的癫痫发作方面的比较。两种药物的剂量均为 200mg kg^{-1} ，而PTZ的剂量为 85mg kg^{-1} 。强直性痉挛观察到狂奔现象，随后没有后肢伸展。强直性伸展被观察为狂奔现象然后有后肢伸展。阵挛是指无意识的、有节奏的肌肉收缩和放松。抽搐是指突然的、不自主的肌肉收缩。与载体组相比， $*P=0.025$ ， $**P=0.004$ ， $***P=0.0002$ 。

具体实施方式

[0026] I. 通用

[0027] 本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法，以及一种降低癫痫发作频率和减

轻使用H2CBD及其类似物进行大麻二酚治疗癫痫发作产生的催眠作用的方法。本发明还提供了新的大麻二酚衍生物。

[0028] II. 定义

[0029] 除非另有特别说明,本发明所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的相同意义。此外,任何与本发明所述方法或材料类似或等同的方法或材料均可用于本发明实施中。为本发明的目的,定义以下术语。

[0030] “一(a)”、“一个(an)”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,还包括具有不止一个成员的方面。例如,单数形式的“一(a)”、“一个(an)”或“该”,除本文另有清楚说明,包括复数形式。因此,例如,对“一个细胞”的引用包括多个这样的细胞,对“药剂”的引用包括本领域技术人员已知一种或多种药剂,等等。

[0031] “烷基”是指具有所示碳原子数的直链或支链的饱和的脂肪族基团。烷基可以包括任何数量的碳,例如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 。例如, C_{1-6} 烷基包括但不限于,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、己基等。烷基也可以指具有至多20个碳原子的烷基,例如但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等。烷基可以是取代的或未取代的。

[0032] “烯基”是指具有至少2个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃。烯基可包括任何数量的碳,例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 和 C_6 。烯基基团可具有任何合适数量的双键,包括但不限于1、2、3、4、5或更多个。烯基的实例包括但不限于乙烯基(乙烯基)、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基或1,3,5-己三烯基。烯基可以是取代或未取代的。

[0033] “炔基”是指具有至少2个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃。炔基可包括任何数量的碳,例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 和 C_6 。丙炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己三炔基。炔基可以是取代或未取代的。

[0034] “环烷基”是指饱和或部分不饱和的单环、双环、稠合双环或桥连多环的环组件,其含有3至12个环原子或指定的原子数。环烷基可以包括任意数量的碳,例如 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 和 C_{3-12} 。饱和单环环烷基环包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和双环和多环环烷基环包括,例如降冰片烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢萘和金刚烷。环烷基也可以是部分不饱和的,在环中具有一个或多个双键或三键。部分不饱和的代表性环烷基包括但不限于,环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-、1,4-和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基为饱和单环 C_{3-8} 环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基为饱和单环 C_{3-6} 环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可以是取代或未取代的。

[0035] “杂环烷基”是指具有3至12个环成员和1至4个N、O和S的杂原子的饱和环系统。所

述杂原子也可以被氧化,例如但不限于-S(0)-和-S(0)₂。杂环烷基可包括任何数目的环原子,例如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12个环成员。任何合适数量的杂原子可包括在杂环烷基中,例如1、2、3或4,或1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4。杂环烷基可包括基团例如氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、奎宁环、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪(1,2-、1,3-和1,4-异构体)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、恶烷(四氢吡喃)、氧杂环庚烷、硫杂环丙烷、硫杂环丁烷、硫杂环戊烷(四氢噻吩)、硫杂环己烷(四氢噻喃)、恶唑烷、异恶唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊烷、二硫戊烷、吗啉、硫代吗啉、二恶烷或二噻烷。杂环烷基也可与芳香的或非芳香环体系稠合以形成包括但不限于二氢吡啶的成员。杂环烷基可以是未取代的或取代的。例如,杂环烷基可以被C₁₋₆烷基或氧代(=O)等取代。

[0036] “环氧化物”是指具有以下结构的三原子环醚:

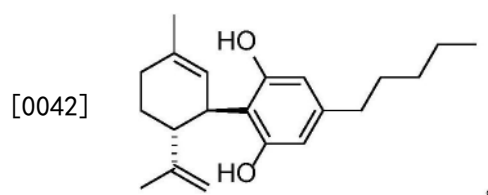


[0038] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。

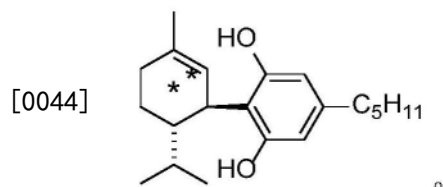
[0039] “异构体”是指化学式相同但分子中原子之间的连接方式不同,导致化学结构不同的化合物。异构体包括结构异构体和立体异构体。结构异构体的实例包括但不限于互变异构体和区域异构体。立体异构体的实例包括但不限于非对映异构体和对映异构体。

[0040] “药学上可接受的盐”是指盐形式的化合物,其中化合物适合施用于对象。代表性的药学上可接受的盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙磺酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、马尿酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、苦杏仁酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、萘-1,5-二磺酸盐、萘-2,6-二磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、帕莫酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐和昔萘酸(xinafoic acid)盐等。

[0041] “大麻二酚”也称为CBD,是指具有以下结构的化合物:



[0043] “H2CBD”或“二氢大麻二酚”是指具有以下结构的化合物:



[0045] “催眠作用”或“麻醉作用”是指诱导睡眠。可引起催眠作用的药物包括可诱导睡眠的精神药物。催眠药物的类型包括但不限于大麻素、苯二氮卓类、喹唑啉酮类、咪唑并吡啶类和巴比妥类。

[0046] “对象”是指动物,例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山

羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在某些实施方式中,所述对象是人。

[0047] “减轻”是指病症或症状的严重程度降低或减弱。

[0048] “治疗”、“治疗的”、“治疗方法”是指在治疗或减轻损伤、反常、病症或症状(例如,疼痛)方面的任何成功的迹象,包括任何客观或主观参数,例如消除;缓解;症状减轻或使患者更能忍受症状、损伤、反常或病症;减少症状或病症的发生频率或持续时间;或者,在某些情况下,预防症状的发作。症状的治疗或缓解可以基于任何客观或主观参数;包括例如体检结果。

[0049] “施用”是指口服施用、作为栓剂施用、局部接触、肠胃外、静脉内、腹膜内、肌肉内、病灶内、鼻内或皮下施用、鞘内施用或植入缓释装置例如微型渗透泵,到对象。

[0050] “治疗有效量或剂量”或“治疗上足够的量或剂量”或“有效量或足够的量或剂量”是指对其施用产生治疗效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见,例如Lieberman,药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)(第1-3卷,1992年);Lloyd,药物合成的艺术、科学和技术(The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)(1999年);Pickar,剂量计算(Dosage Calculations)(1999年);和雷明顿:药学的科学与实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy),2003年第20版,真纳罗,利平科特,威廉姆斯和威尔金斯出版社)。在致敏细胞中,治疗有效剂量通常低于非致敏细胞的常规治疗有效剂量。

[0051] “对象”是指动物,例如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在某些实施方式中,所述对象是人。

[0052] III. 治疗方法

[0053] 本发明的化合物可用于治疗或减轻癫痫发作。本发明的化合物还可用于降低癫痫发作的频率。本发明的化合物还可用于减轻大麻二酚治疗癫痫发作的催眠作用。

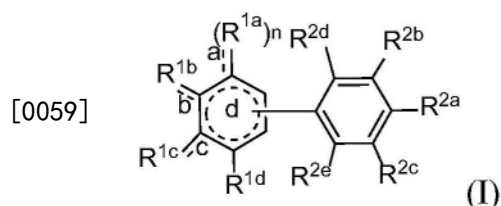
[0054] 在一些实施方式中,本发明的化合物用于治疗或减轻惊厥作用。在一些实施方式中,本发明的化合物用于治疗或减轻癫痫发作。在一些实施方式中,本发明的化合物用于治疗或减轻癫痫。在一些实施方式中,本发明的化合物具有抗惊厥特性。

[0055] A. 治疗或减轻癫痫发作的方法

[0056] 在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫或癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的低滥用潜力大麻素。

[0057] 在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫或癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物。在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物。

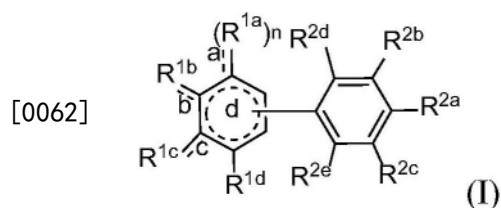
[0058] 在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0060] 不会对对象产生催眠作用,从而治疗癫痫发作,其中:n为1或2;R^{1a}和R^{1d}各自独立

地为 $-\text{CO}_2\text{R}^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基,其中 R^{1a} 或 R^{1d} 的至少一个为甲基或异丙基; R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为氢或氧;或者,当 R^{1b} 为氧时, R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环;或者, R^{1b} 与 R^{1d} 及它们相连的原子结合形成 C_{4-8} 环烷基,其中所述环烷基被1-3个 R^{1e} 基团取代; R^{1e} 为 H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2a} 为 $-\text{OR}^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^{2f}$ 或 $-\text{NR}^{2f}\text{R}^{2g}$; R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2f}$ 、 $-\text{OR}^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;或者, R^{2d} 和 R^{1a} 与它们相连的原子结合形成 C_{6-12} 杂环烷基;或者, R^{2d} 和 R^{1b} 与它们相连的原子结合形成 C_{5-12} 杂环烷基; R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;虚线a、b和c各自独立地为无或化学键,其中当n为2时,虚线a为无,其中当 R^{1b} 为氧且不与 R^{1a} 结合形成环氧化物环时,虚线b为化学键,其中当 R^{1c} 为氧时,虚线c为化学键;以及虚线圈d为无或为1、2或3个化学键。

[0061] 在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗或减轻癫痫发作的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0063] 不会对对象产生催眠作用,从而治疗癫痫发作,其中:n为1或2; R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 $-\text{CO}_2\text{R}^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基,其中 R^{1a} 或 R^{1d} 的至少一个为甲基或异丙基; R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为氢或氧;或者,当 R^{1b} 为氧时, R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环;或者, R^{1b} 与 R^{1d} 及它们相连的原子结合形成 C_{4-8} 环烷基,其中所述环烷基被1-3个 R^{1e} 基团取代; R^{1e} 为 H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2a} 为 $-\text{OR}^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、 $-\text{OR}^{2f}$ 或 $-\text{NR}^{2f}\text{R}^{2g}$; R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2f}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;虚线a、b和c各自独立地为无或化学键,其中当n为2时,a为无,其中当 R^{1b} 为氧且不与 R^{1a} 结合形成环氧化物环时,虚线b为化学键,其中当 R^{1c} 为氧时,虚线c为化学键;以及虚线圈d为无或为1或2个化学键。

[0064] 在一些实施方式中,n为1或2。在一些实施方式中,n为1。在一些实施方式中,n为2。

[0065] 在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 $-\text{CO}_2\text{R}^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基,其中 R^{1a} 或 R^{1d} 的至少一个为甲基或异丙基; R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为氢或氧;或者,当 R^{1b} 为氧时, R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环;或者, R^{1b} 与 R^{1d} 及它们相连的原子结合形成 C_{4-8} 环烷基,其中所述环烷基被1-3个 R^{1e} 基团取代; R^{1e} 为 H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。

[0066] 在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 $-\text{CO}_2\text{R}^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基。在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或戊基。在一些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1d} 各自独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基。在一些实施方式中, R^{1a} 为甲基。在一些实施方式中, R^{1d} 为异丙基。在一些实施方式中, R^{1a} 为甲基且 R^{1d} 为异丙基。

[0067] 在一些实施方式中, R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地为氢或氧。在一些实施方式中, R^{1b} 为氧, 或 R^{1b} 与 R^{1a} 及它们相连的原子结合形成环氧化物环。在一些实施方式中, R^{1b} 与 R^{1d} 及它们相连的原子结合形成 C_{4-8} 环烷基。在一些实施方式中, R^{1b} 为氧。在一些实施方式中, R^{1b} 为氢。在一些实施方式中, R^{1c} 为氧。在一些实施方式中, R^{1c} 为氢。

[0068] 在一些实施方式中, R^{2a} 为 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、 $-OR^{2f}$ 或 $-NR^{2f}R^{2g}$; R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基; 且 R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。

[0069] 在一些实施方式中, R^{2a} 为 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{4-15} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{4-10} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为丁基、戊基、异戊基、己基、2-甲基己-2-基、庚基、3-甲基庚-2-基或辛基。在一些实施方式中, R^{2a} 为戊基、异戊基、己基、2-甲基己-2-基、庚基或3-甲基庚-2-基。

[0070] 在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素、 $-OR^{2f}$ 或 $-NR^{2f}R^{2g}$ 。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^{2f}$ 。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢、F、Cl、 $-OH$ 或 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为氢或 F。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 均为氢。在一些实施方式中, R^{2b} 和 R^{2c} 均为 F。

[0071] 在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 或 $-OR^{2f}$ 。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)Me$ 、 $-OC(O)Et$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 或 $-OBu$ 。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)Me$ 或 $-OMe$ 。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 均为 $-OH$ 。

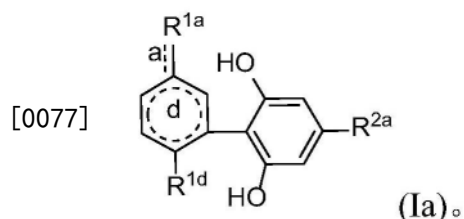
[0072] 在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢或 C_{1-20} 烷基。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地为氢或甲基。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 均为氢。在一些实施方式中, R^{2f} 和 R^{2g} 均为甲基。

[0073] 在一些实施方式中, 虚线 a、b 和 c 各自独立地为无或化学键, 其中当 n 为 2 时, 虚线 a 为无, 其中当 R^{1b} 为氧且不与 R^{1a} 结合形成环氧化物环时, 虚线 b 为化学键, 其中当 R^{1c} 为氧时, 虚线 c 为化学键。

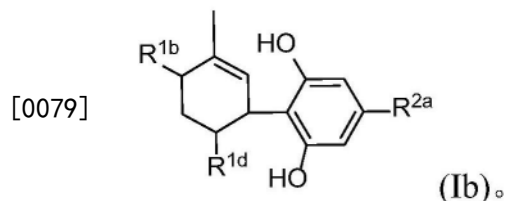
[0074] 在一些实施方式中, 虚线 a 为无或化学键。在一些实施方式中, a 为无。在一些实施方式中, 当 n 为 2 时, a 为无。在一些实施方式中, 在一些实施方式中, 虚线 b 为无或化学键。在一些实施方式中, b 为无。在一些实施方式中, b 为化学键。在一些实施方式中, 当 R^{1b} 为氧且不与 R^{1a} 结合形成环氧化物环时, 虚线 b 为化学键。在一些实施方式中, 虚线 c 为无或化学键。在一些实施方式中, c 为无。在一些实施方式中, c 为化学键。在一些实施方式中, 当 R^{1c} 为氧时, 虚线 c 为化学键。

[0075] 在一些实施方式中, 虚线圈 d 为无或 1、2 或 3 个化学键。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为无或 1 或 2 个化学键。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为无或为 1 个化学键。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为无。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为 1 个化学键。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为 2 个化学键。在一些实施方式中, 虚线圈 d 为 3 个化学键。

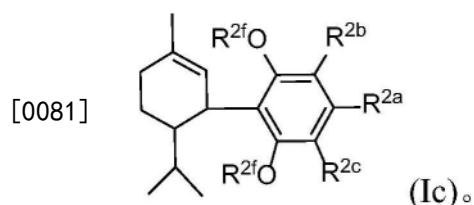
[0076] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ia或其药学上可接受的盐:



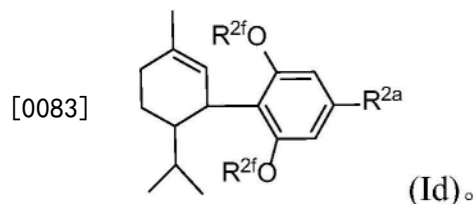
[0078] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ib或其药学上可接受的盐:



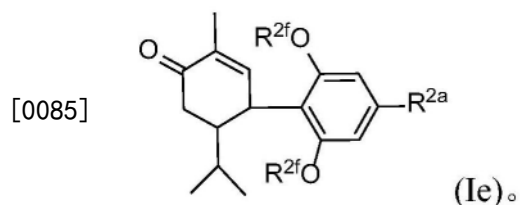
[0080] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ic或其药学上可接受的盐:



[0082] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Id或其药学上可接受的盐:

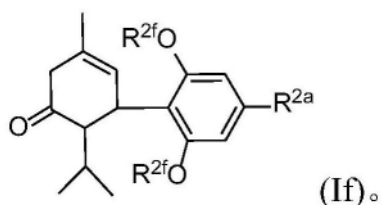


[0084] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ie或其药学上可接受的盐:



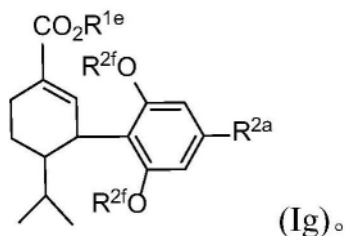
[0086] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式If或其药学上可接受的盐:

[0087]



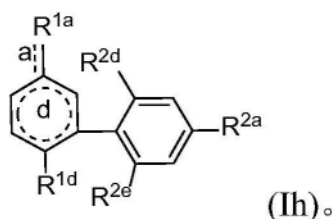
[0088] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ig或其药学上可接受的盐:

[0089]



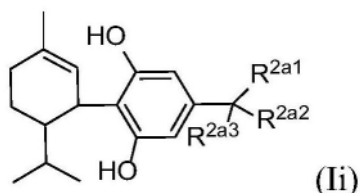
[0090] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ih或其药学上可接受的盐:

[0091]



[0092] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ii或其药学上可接受的盐:

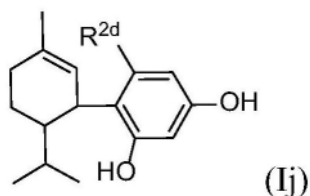
[0093]



[0094] 其中 R^{2a1} 、 R^{2a2} 和 R^{2a3} 各自独立地为 C_{1-19} 烷基、 C_{2-19} 烯基或 C_{2-19} 炔基。在一些实施方式中, R^{2a1} 、 R^{2a2} 和 R^{2a3} 各自独立地为 C_{1-19} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a1} 、 R^{2a2} 和 R^{2a3} 各自独立地为 C_{1-10} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a1} 、 R^{2a2} 和 R^{2a3} 各自独立地为 C_{1-5} 烷基。

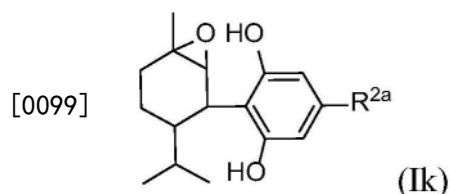
[0095] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ij或其药学上可接受的盐:

[0096]



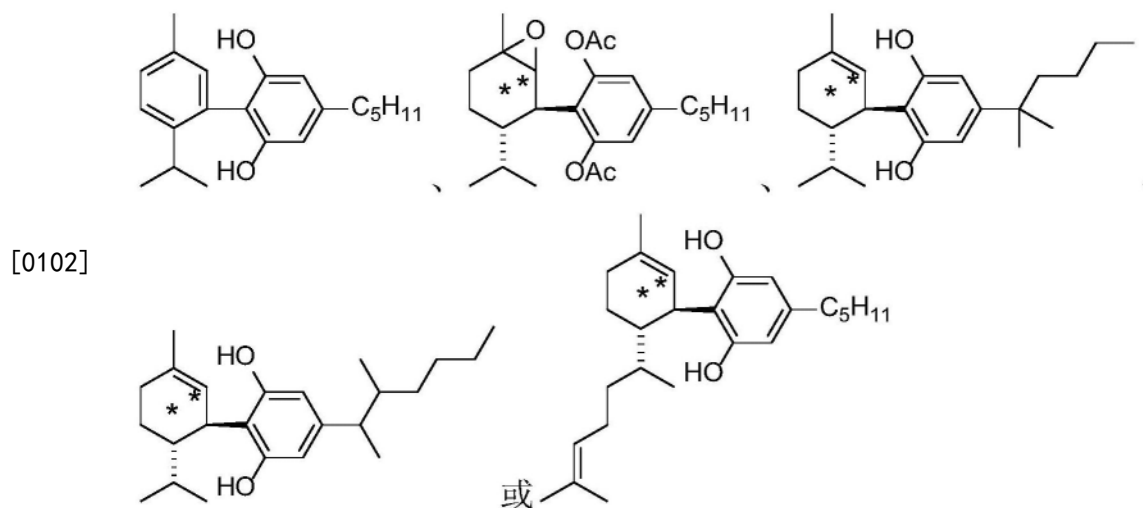
[0097] 其中 R^{2d} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。

[0098] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为式Ik或其药学上可接受的盐:



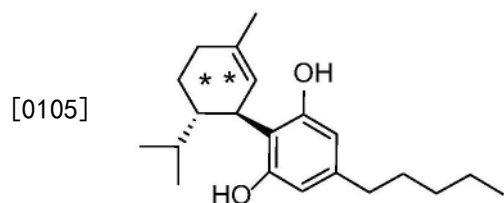
[0100] 其中R^{2a}为C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基。

[0101] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述化合物为:



[0103] 或其药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施方式中,本发明提供了一种方法,其中所述式I化合物为8,9-二氢大麻二酚:



[0106] 或其药学上可接受的盐。

[0107] 在一些实施方式中,脑电图 (EEG)、高密度脑电图、计算机断层扫描 (CT) 扫描、磁共振成像 (MRI)、功能磁共振成像 (fMRI)、正电子发射断层扫描 (PET)、单光发射计算机断层扫描 (SPECT)、联合登记MRI的减影发作SPECT (SISCOM)、统计参数映射 (SPMJ)、柯里 (curry) 分析和脑磁图 (MEG) 可用于确定治疗或减轻癫痫发作。

[0108] 在一些实施方式中,动物癫痫模型可用于确定治疗或减轻癫痫发作。在一些实施方式中,动物癫痫模型可以是但不限于全身性癫痫模型、边缘癫痫模型、通过点燃导致癫痫的动物的独特癫痫模型、持续性癫痫模型,以及一种动物受到电击而包括强直性惊厥的模型。在一些实施方式中,动物癫痫模型可以是但不限于最大PTZ癫痫模型、6Hz模型、角膜点燃小鼠模型、毛果芸香碱诱发癫痫持续状态模型和最大电休克模型。

[0109] B. 减少癫痫发作频率的方法

[0110] 在一些实施方式中,本发明提供了一种减少癫痫的方法。在一些实施方式中,本发明提供了一种降低癫痫发作频率的方法。

[0111] 在一些实施方式中,动物研究可用于确定降低癫痫发作的频率。在一些实施方式

中,动物研究包括但不限于啮齿动物、大鼠、小鼠、斑马鱼。在一些实施方式中,动物研究包括在施用惊厥药物前约1小时、约2小时、约3小时、约4小时或约5小时施用本发明的化合物。在一些实施方式中,动物研究包括在施用惊厥药物前约1小时施用本发明的化合物。

[0112] 在一些实施方式中,动物癫痫模型可用于确定降低癫痫发作的频率。在一些实施方式中,动物癫痫模型可以是但不限于全身性癫痫模型、边缘癫痫模型、通过点燃导致癫痫的动物的独特癫痫模型、持续性癫痫模型,以及一种动物受到电击而包括强直性惊厥的模型。在一些实施方式中,动物癫痫模型可以是但不限于最大PTZ癫痫模型、6Hz模型、角膜点燃小鼠模型、毛果芸香碱诱发癫痫持续状态模型和最大电休克模型。

[0113] 在一些实施方式中,本发明提供了一种降低癫痫发作频率的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐,不会对对象产生催眠作用,从而减少癫痫发作的频率。

[0114] C.减轻催眠效果的方法

[0115] 已知许多大麻素引起催眠作用。在一些实施方式中,本发明提供了一种减轻大麻二酚治疗癫痫或癫痫发作的催眠作用的方法。在一些实施方式中,本发明提供了一种减轻大麻二酚治疗癫痫的催眠作用的方法。

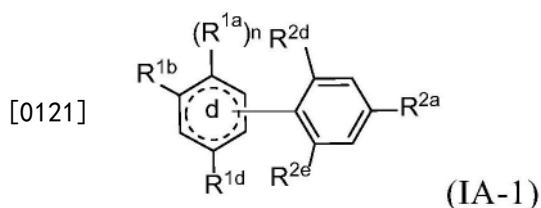
[0116] 在一些实施方式中,运动活动可用于确定减轻大麻二酚治疗癫痫或癫痫发作的催眠作用。在一些实施方式中,运动活动可以通过,但不限于水平平面运动、垂直平面运动和/或在开阔场地中心的时间来测量。

[0117] 在一些实施方式中,施用本发明的化合物引起的行为变化最少甚至没有。行为变化的例子包括但不限于催眠作用和镇静作用。在一些实施方式中,用高剂量的本发明化合物治疗引起的行为变化最少甚至没有。

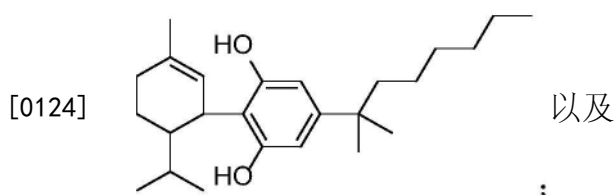
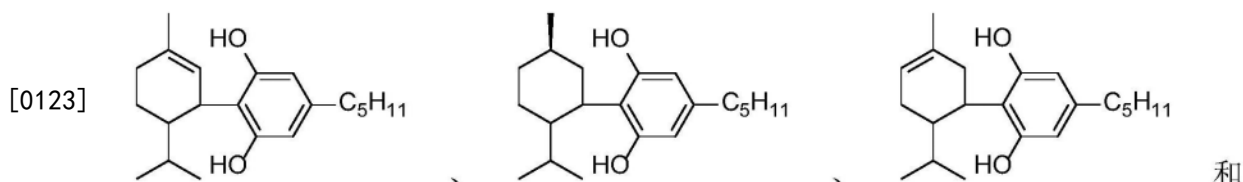
[0118] 在一些实施方式中,本发明提供了一种减轻大麻二酚治疗癫痫的催眠作用的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的要求保护的发明的化合物或其药学上可接受的盐,从而减轻大麻二酚治疗癫痫的催眠作用。

[0119] IV. 化合物

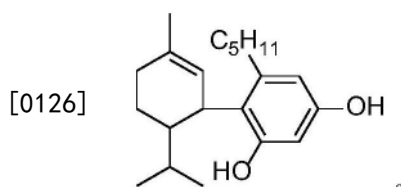
[0120] 在一些实施方式中,本发明提供了一种式IA-1化合物:



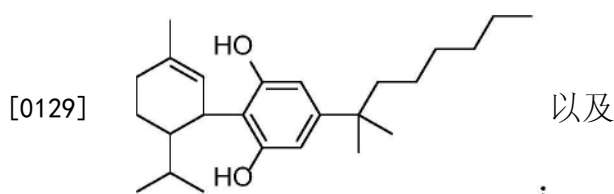
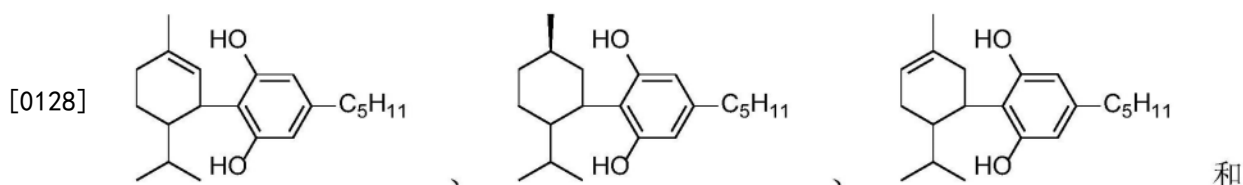
[0122] 其中n为1或2;R^{1a}为-CO₂R^{1e}、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基;R^{1b}为氢或氧;或者,当R^{1b}为氧时,R^{1b}与R^{1a}及它们相连的原子结合形成环氧化物环;R^{1d}为C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基;R^{2a}为-OR^{2d}、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基;R^{2d}和R^{2e}各自独立地为-OH、-OC(O)R^{2f}、-OR^{2f}、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基;R^{2f}为氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基或C₂₋₂₀炔基;以及虚线圈d为无或为1、2或3个化学键;其中当R^{1a}为甲基,R^{1d}为异丙基,R^{2d}和R^{2e}均为-OH,且R^{2a}为C₁₋₂₀烷基时,则化合物不是



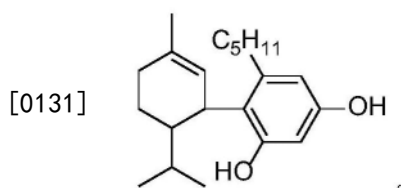
[0125] 其中当 R^{1a} 为甲基, R^{1d} 为丙基, R^{2b} 为戊基,且 R^{2a} 和 R^{2e} 均为-OH时,则化合物不是



[0127] 在一些实施方式中,当 R^{1a} 为甲基, R^{1d} 为异丙基, R^{2d} 和 R^{2e} 均为-OH,且 R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基时,则化合物不是



[0130] 其中当 R^{1a} 为甲基, R^{1d} 为丙基, R^{2b} 为戊基,且 R^{2a} 和 R^{2e} 均为-OH时,则化合物不是



[0132] 在一些实施方式中, n 为1或2。在一些实施方式中, n 为1。在一些实施方式中, n 为2。

[0133] 在一些实施方式中, R^{1a} 为 $-CO_2R^{1e}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{1a} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{1a} 为 C_{1-20} 烷基。在一些实施方式中, R^{1a} 为 C_{1-8} 烷基。在一些实施方式中, R^{1a} 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或戊基。在一些实施方式中, R^{1a} 为甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方式中, R^{1a} 为甲基。

[0134] 在一些实施方式中, R^{1b} 为氢或氧。在一些实施方式中, R^{1b} 为氢。在一些实施方式中, R^{1b} 为氧。

[0135] 在一些实施方式中, R^{1d} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{1d}

为 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基。在一些实施方式中, R^{1d} 为 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基。在一些实施方式中, R^{1d} 为 C_{5-8} 烯基。在一些实施方式中, R^{1d} 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或戊基。在一些实施方式中, R^{1d} 为甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方式中, R^{1d} 为异丙基。在一些实施方式中, R^{1d} 为6-甲基己-5-烯-2-基。

[0136] 在一些实施方式中, R^{2a} 为 $-OR^{2d}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{1-20} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{4-15} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为 C_{4-10} 烷基。在一些实施方式中, R^{2a} 为丁基、戊基、异戊基、己基、2-甲基己-2-基、庚基、3-甲基庚-2-基或辛基。在一些实施方式中, R^{2a} 为戊基、异戊基、己基、2-甲基己-2-基、庚基或3-甲基庚-2-基。

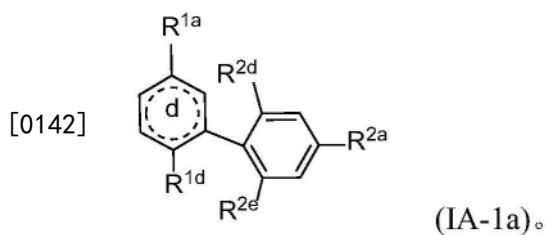
[0137] 在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基;且 R^{2f} 为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。

[0138] 在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 、 $-OR^{2f}$ 、 C_{1-20} 烷基;且 R^{2f} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{2f}$ 或 $-OR^{2f}$;且 R^{2f} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)Me$ 、 $-OC(O)Et$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 或 $-OBu$ 。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地为 $-OH$ 、 $-OC(O)Me$ 或 $-OMe$ 。在一些实施方式中, R^{2d} 和 R^{2e} 均为 $-OH$ 。

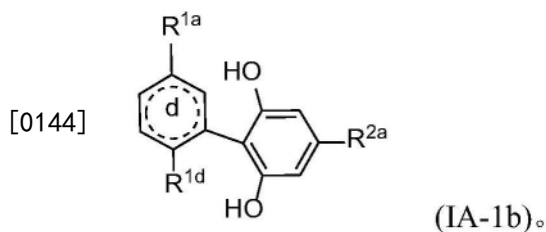
[0139] 在一些实施方式中, R^{2f} 为氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基或 C_{2-20} 炔基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢、 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢或 C_{1-20} 烷基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢或 C_{1-10} 烷基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢或甲基。在一些实施方式中, R^{2f} 为氢。在一些实施方式中, R^{2f} 为甲基。

[0140] 在一些实施方式中,虚线圈d为无或1、2或3个化学键。在一些实施方式中,虚线圈d为无或为1或2个化学键。在一些实施方式中,虚线圈d为无或为1个化学键。在一些实施方式中,虚线圈d为无。在一些实施方式中,虚线圈d为1个化学键。在一些实施方式中,虚线圈d为2个化学键。在一些实施方式中,虚线圈d为3个化学键。

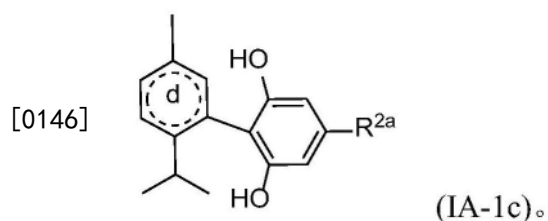
[0141] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物,其中所述化合物为式(IA-1a)或其药学上可接受的盐:



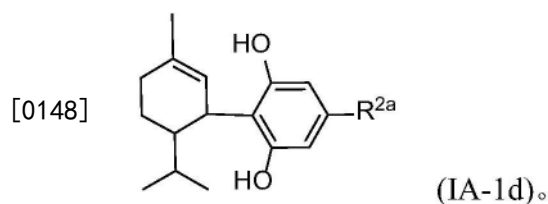
[0143] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物,其中所述化合物为式(IA-1b)或其药学上可接受的盐:



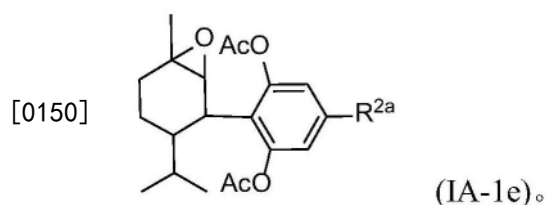
[0145] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物,其中所述化合物为式 (IA-1c) 或其药学上可接受的盐:



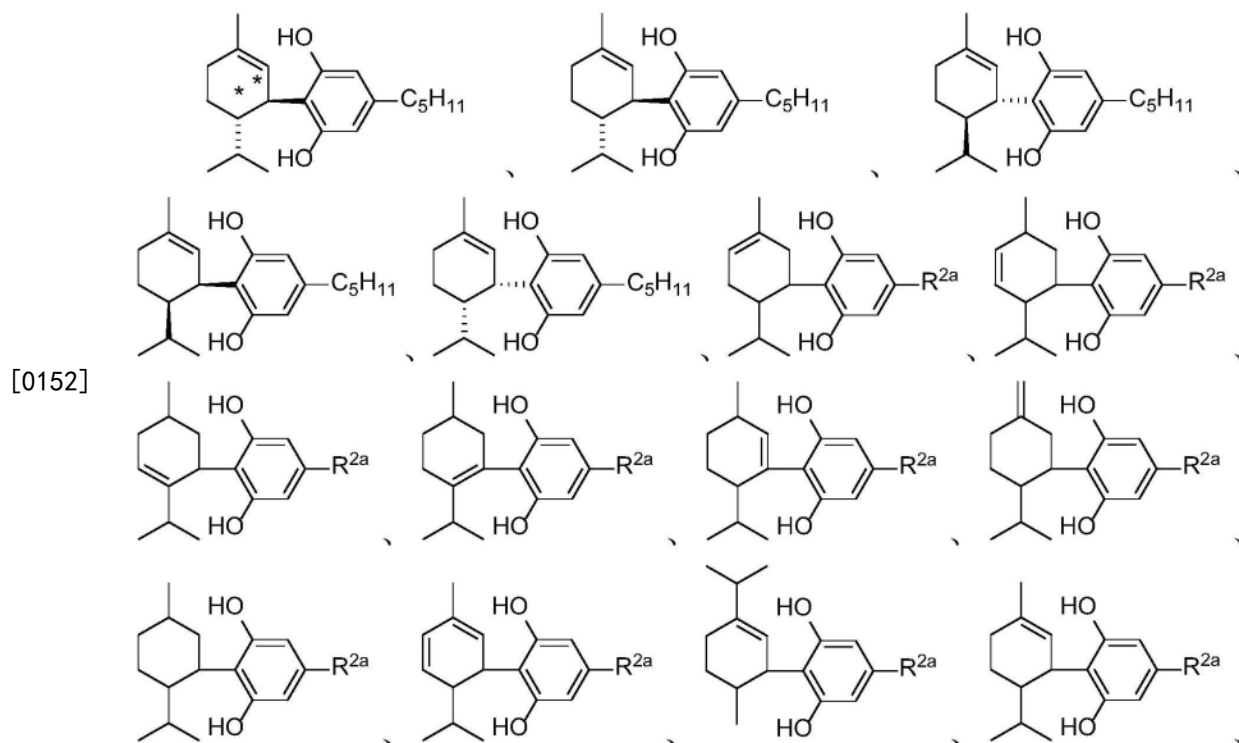
[0147] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物,其中所述化合物为式 (IA-1d) 或其药学上可接受的盐:



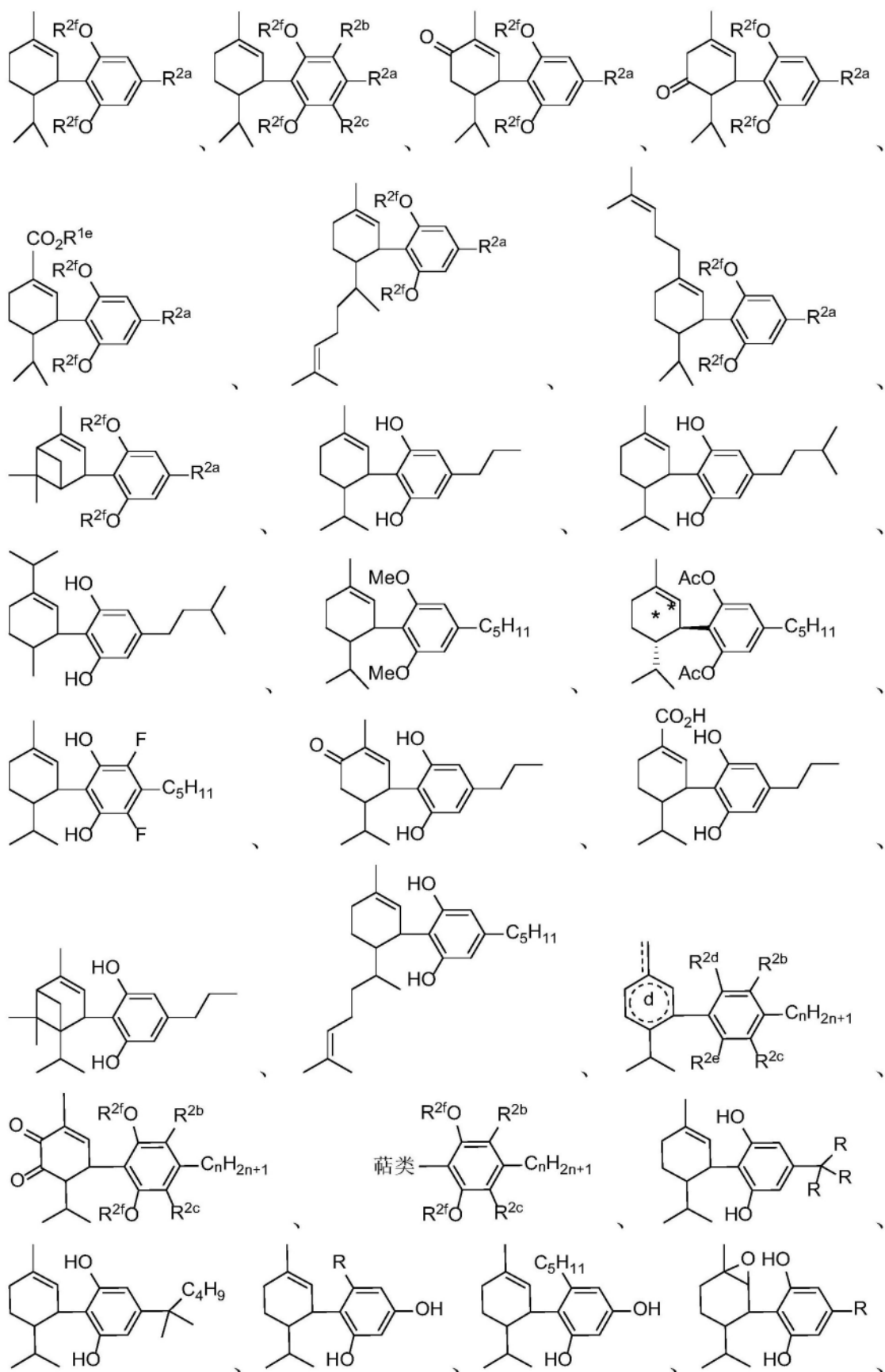
[0149] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物,其中所述化合物为式 (IA-1e) 或其药学上可接受的盐:

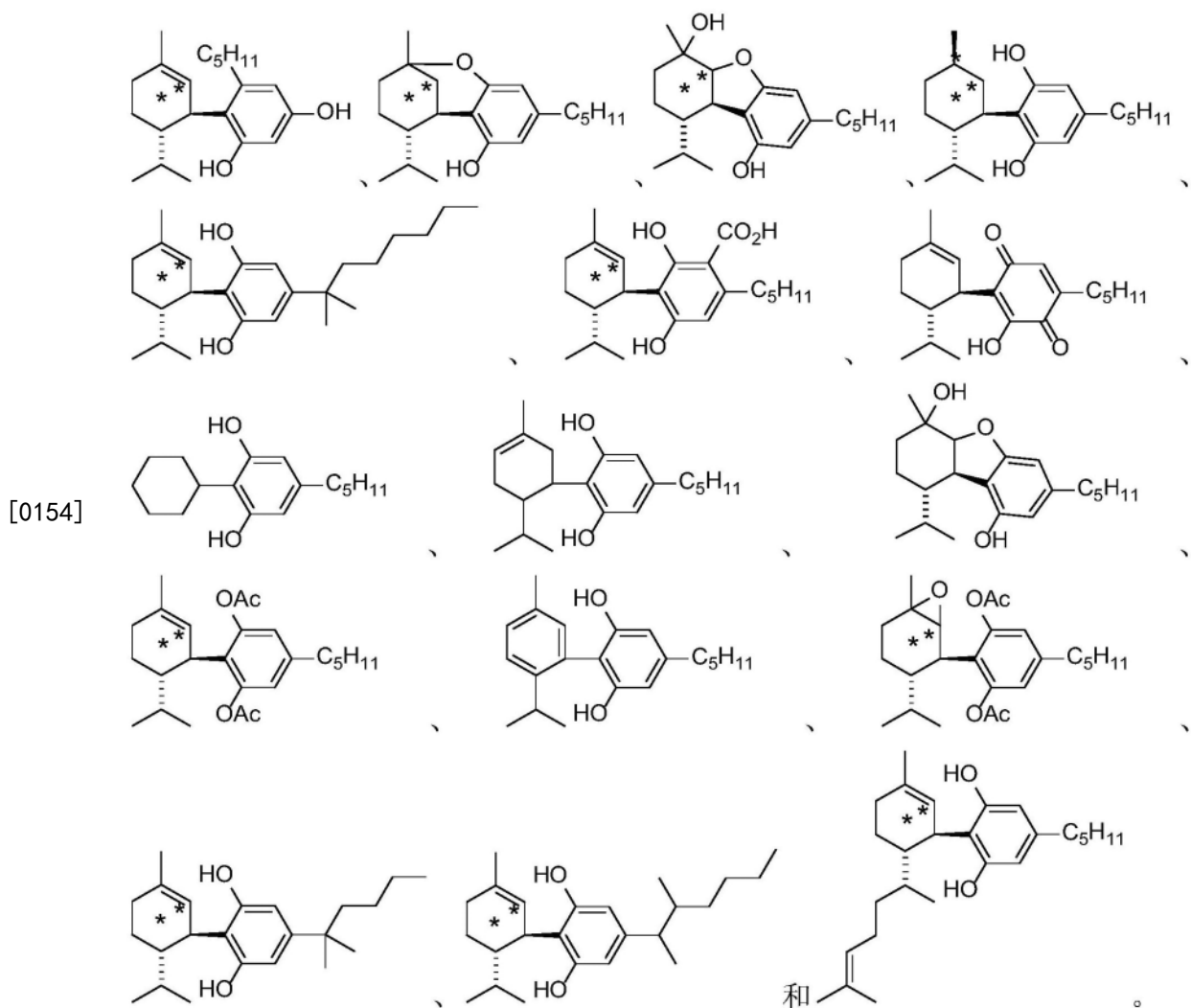


[0151] 在一些实施方式中,本发明的化合物包括但不限于:

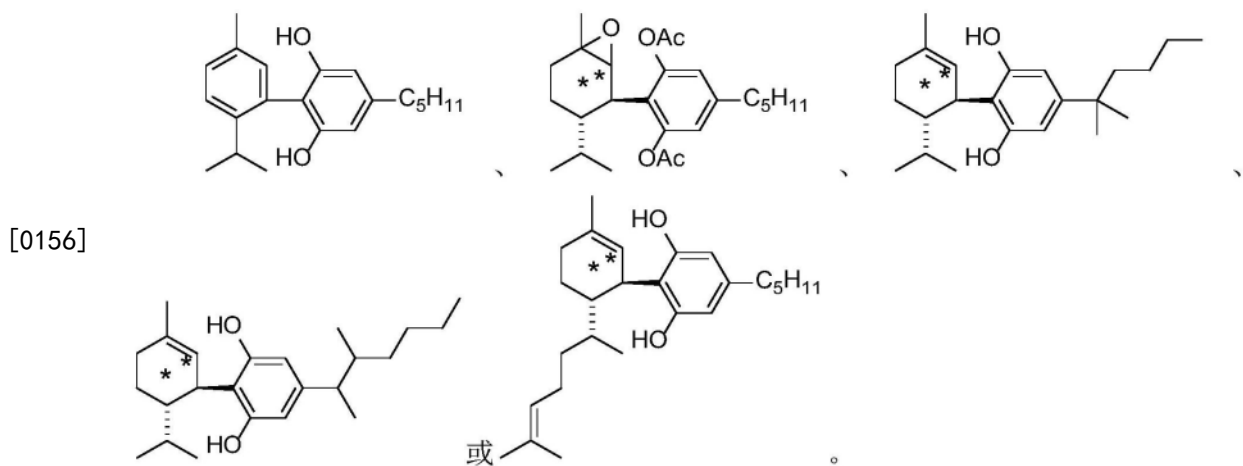


[0153]





[0155] 在一些实施方式中,本发明提供了一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为:



[0157] V. 制剂和施用

[0158] 本发明的药物组合物可以制成各种口服、肠胃外和局部剂型。口服制剂包括适合患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、胶囊剂、液体剂、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆剂、浆剂、混悬剂等。本发明的组合物还可以通过注射给药,即静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹

膜内注射。此外,本文所述的组合物可通过吸入给药,例如鼻内给药。此外,本发明的组合物可以经皮给药。本发明的组合物也可以通过眼内、阴道内和直肠内途径给药,包括栓剂、吹入剂、粉剂和气雾剂制剂(例如类固醇吸入剂,参见Rohatagi, J Clin. Pharmacol., 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol., 75: 107-111, 1995)。因此,本发明的组合物也可以通过薄膜药物递送方法给药。

[0159] 为了从本发明的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,其也可用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。在科学和专利文献中详细描述了配制和给药技术,参见例如雷明顿的药学科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)的最新版本,麦克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿(“Remington's”)。

[0160] 本发明的化合物也可以是盐的形式,例如本发明化合物的酸或碱盐。药学上可接受的盐的说明性实例是无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(富马酸、乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(甲基碘化物、乙基碘化物等)盐。应当理解,药学上可接受的盐是无毒的。可以在《雷明顿的药学科学》,第17版,麦克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿,1985年中找到关于合适的药学上可接受的盐的其他信息,其通过引用并入本文。

[0161] 本发明的酸性化合物的药学上可接受的盐是与碱形成的盐,即阳离子盐例如碱金属和碱土金属盐,例如钠、锂、钾、钙、镁,以及铵盐,例如铵、三甲基铵、二乙基铵和三-(羟甲基)-甲基铵盐。

[0162] 类似的酸加成盐,例如无机酸、有机羧酸和有机磺酸,例如盐酸、甲磺酸、马来酸的酸加成盐也是可能的,条件是碱性基团(例如吡啶基)构成结构的一部分。

[0163] 可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度,但在其他方面,为了本发明的目的,这些盐等同于化合物的母体形式。

[0164] 在粉剂中,载体是细碎的固体,它与细碎的活性成分混合。在片剂中,活性成分与具有必要粘合特性的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和大小。粉剂和片剂优选含有5%至70%或10%至70%的本发明化合物。

[0165] 合适的固体赋形剂包括但不限于碳酸镁;硬脂酸镁;滑石;果胶;糊精;淀粉;黄耆胶;低熔点蜡;可可脂;碳水化合物;糖类包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、来自玉米、小麦、大米、马铃薯或其他植物的淀粉;纤维素,如甲基纤维素、羟甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;和树胶,包括阿拉伯树胶和黄耆胶;以及蛋白质,包括但不限于明胶和胶原蛋白。如果需要,可以加入崩解剂或增溶剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐,例如海藻酸钠。

[0166] 糖衣丸芯具有合适的包衣(例如浓缩糖溶液),这种糖衣丸还可包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆树液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以添加到片剂或糖衣丸包衣中,用于产品识别或表征活性化合物的量(即剂量)。本发明的药物制剂也可以口服使用,例如由明胶制成的推入式胶囊,以及由明胶和涂层(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入式胶囊可包含与填充剂或粘合剂如乳糖或淀粉、润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的本发明化合物。在软

胶囊中,本发明的化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇,可加或不加稳定剂。

[0167] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点的蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,然后通过搅拌将本发明的化合物均匀分散在其中。然后将熔融的均相混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却,从而固化。

[0168] 液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射液,液体制剂可在聚乙二醇水溶液中的溶液中配制。

[0169] 适合口服使用的水溶液可以通过将本发明的化合物溶解在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。口服使用的水悬浮液可以通过将细碎分散的活性成分与粘性物质,例如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶,以及分散剂或润湿剂,例如天然磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚乙基氧十六醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)一起分散在水中制备。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、阿斯巴甜或糖精。可以针对渗透压调整制剂。

[0170] 还包括固体形式的制剂,其旨在在使用前不久转化为用于口服给药的液体形式的制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除了活性成分之外,这些制剂还可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0171] 油性悬浮液可以通过将本发明的化合物悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油如液体石蜡;或这些的混合物中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂以提供可口的口服制剂,例如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂可以通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。作为可注射油载体的示例,参见Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。本发明的药物制剂也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是上述的植物油或矿物油或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然胶(例如阿拉伯树胶和黄蓍胶),天然磷脂(例如大豆卵磷脂),衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇酐单油酸酯),以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯)。乳剂也可以含有甜味剂和调味剂,如在糖浆和酏剂的制剂中。这种制剂还可包含缓和剂、防腐剂或着色剂。

[0172] 本发明的组合物还可以作为微球递送用于在体内缓慢释放。例如,微球可配制成为通过皮内注射含药微球给药,其在皮下缓慢释放(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995);作为可生物降解和可注射的凝胶制剂(参见例如, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或者,作为用于口服给药的微球(参见例如, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997)。透皮和皮内途径可提供数周或数月的持续递送。

[0173] 在一些实施方式中,本发明的药物组合物可以配制成肠胃外给药,例如静脉内(IV)给药或给药到体腔或器官腔内。用于给药的制剂通常包含溶解在药学上可接受的载体中的本发明组合物的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水和林格氏溶液,等渗氯

化钠。此外,无菌的不挥发油通常可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸也可用于制备注射剂。这些溶液是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些制剂可以通过常规的、众所周知的灭菌技术进行灭菌。该制剂可含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质,例如pH调节剂和缓冲剂、毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。本发明的组合物在这些制剂中的浓度可以广泛变化,并且将主要基于流体体积、粘度、体重等,根据所选择的特定给药方式和患者的需要进行选择。对于IV给药,制剂可以是无菌可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。这种悬浮液可以根据已知技术使用那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇溶液)中的无菌注射溶液或悬浮液。

[0174] 在一些实施方式中,本发明的组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即通过使用连接到脂质体或直接连接到寡核苷酸的配体,其与细胞表面膜蛋白受体结合引起内吞作用。通过使用脂质体,特别是当脂质体表面携带对靶细胞特异的配体或以其他方式优先针对特定器官的情况下,可以将本发明的组合物在体内集中递送到靶细胞中。(参见,例如,Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。

[0175] 药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中,制剂被细分为含有适量本发明化合物的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,该包装包含离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊剂和小瓶或安瓿中的粉末。此外,单位剂型可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者可以是适当数量的包装形式中的任一个。

[0176] 本发明的化合物可以以任何合适的量存在,并且可以取决于多种因素,包括但不限于受试者的体重和年龄、疾病状态等。本发明的化合物的合适剂量范围包括约0.1mg至约10,000mg、或约1mg至约1000mg、或约10mg至约750mg,或约25mg至约500mg、或约50mg至约250mg。本发明化合物的合适剂量包括约1mg、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000mg。

[0177] 本发明的化合物可以以任何合适的频率、间隔和持续时间施用。例如,本发明的化合物可以每小时一次,或每小时两次、三次或更多次,每天一次,或每天两次、三次或更多次,或每2、3、4、5、6或7天一次施用,以提供优选的剂量水平。当每天施用本发明的化合物一次以上时,代表性的间隔包括5、10、15、20、30、45和60分钟,以及1、2、4、6、8、10、12、16、20和24小时。本发明的化合物可以给药一次、两次或三次或更多次,给药持续1小时、1-6小时、1-12小时、1-24小时、6-12小时、12-24小时、1天、1-7天、一周、1到4周、一个月、1-12个月、一年或更长时间,甚至无限期。

[0178] 组合物还可以包含其他相容的治疗剂。本文所述的化合物可彼此组合使用,与已知可用于调节糖皮质激素受体的其他活性剂组合使用,或与可能单独无效但可有助于活性剂功效的辅助剂组合使用。

[0179] 本发明的化合物可以与另一种活性剂共同施用。共同施用包括在0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内分别给药本发明的化合物和活性剂。共同施用还包括同时、大致同时(例如,彼此在约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次给药本发明化合物和活性剂。此外,本发明的化合物和活性剂可以各自每天给药一次,或每天给药两次、三次或更多

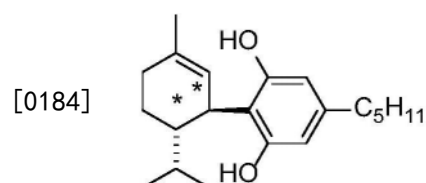
次以每天提供优选的剂量水平。

[0180] 在一些实施方式中,共同施用可以通过共同配制完成,即制备包含本发明化合物和活性剂的单一药物组合物。在其他实施方式中,本发明的化合物和活性剂可以分开配制。

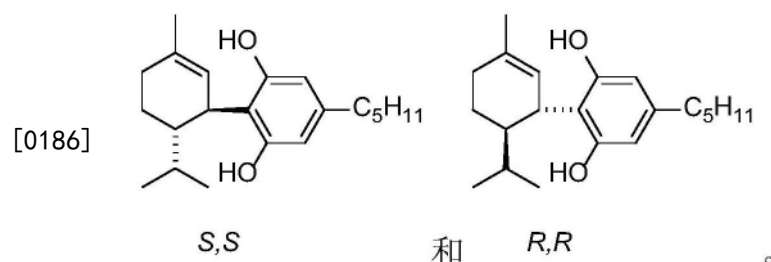
[0181] 本发明的化合物和活性剂可以任何合适的重量比存在于本发明的组合物中,例如约1:100至约100:1(w/w)、或约1:50至约50:1、或约1:25至约25:1、或约1:10至约10:1、或约1:5至约5:1(w/w)。本发明的化合物和其他活性剂可以任何合适的重量比存在,例如约1:100(w/w)、1:50、1:25、1:10、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、25:1、50:1或100:1(w/w)。本发明的化合物和活性剂的其他剂量和剂量比适用于本发明的组合物和方法。

[0182] VI. 实施例

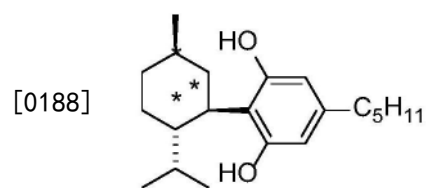
[0183] 对于在立体中心旁边显示星号(*)的本发明化合物,所表示的立体化学显示该原子处的相对立体化学,而不是绝对立体化学。例如,对于下式所示的H2CBD化合物:



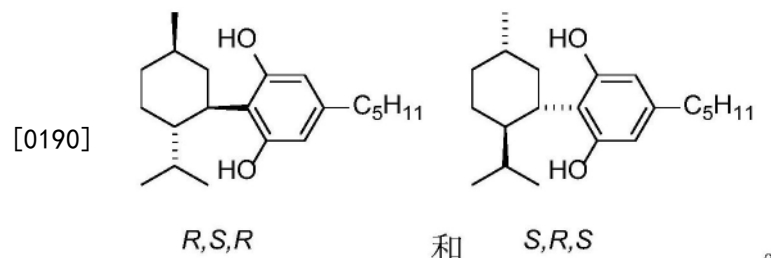
[0185] 星号(*)表示化合物在该原子上是反式的,并且可以是(S,S)或(R,R)对映异构体,或它们的混合物:



[0187] 在另一例子中,对于如下所示的H4CBD化合物:



[0189] 星号(*)表示化合物可以是任一立体异构形式,保留相对立体化学,如下所示:



[0191] 显示星号(*)的本发明的其他化合物表示指定原子的相对立体化学,而不是如上所述的绝对立体化学。

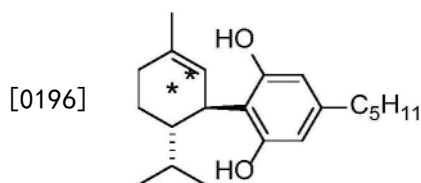
[0192] 在一些实施方式中,包含星号(*)的化合物可以具有0%至100%的对映体过量

(ee)。在一些实施方式中,ee为0%至约90%。在一些实施方式中,ee为0%至约70%。在一些实施方式中,ee为0%至约50%。在一些实施方式中,ee为0%至约30%。在一些实施方式中,ee为0%。

[0193] 实施例1.H2CBD制备

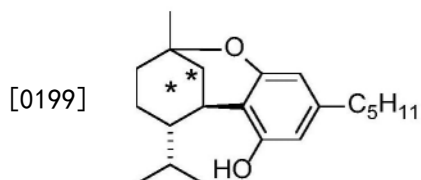
[0194] 橄榄醇 (1.72g, 9.54mmol) 和食品级 α -水芹烯 (1.41g, 10.4mmol, 1.09eq) 在苯 (5mL) 中的溶液用对甲苯磺酸一水合物 (0.545g, 2.87mmol) 处理, 将混合物在室温搅拌1小时。真空除去溶剂并通过硅胶色谱法使用梯度洗脱 (100%己烷至10%乙醚的己烷溶液) 纯化残余物, 得到深黄色油状的H2CBD (2.14g, 71%)。光谱数据 ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) 与文献完全一致。

[0195] 实施例2.2-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)-5-戊基苯-1,3-二酚 (8,9-二氢大麻二酚, H2CBD)



[0197] 150mL圆底施兰克 (Schlenk) 烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔膜。用氮气吹扫烧瓶并加入橄榄醇 (3.00g, 16.6mmol)、甲苯 (50mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (190mg, 6mol%)。将烧瓶置于预热 (70°C) 油浴中并搅拌15分钟, 然后在1分钟内通过隔膜注入 α -水芹烯 (2.80mL, 2.38g, 17.4mmol)。25分钟后, 将反应倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 和冰 (10g) 的混合物中淬灭。分离有机相并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 50mL) 萃取水相。用水和盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到粗产物 (5.25g)。色谱柱装有100g硅胶并用二氯甲烷 (15%) 和己烷 (85%) 的混合物平衡。将粗产物装载到柱上并用4倍柱体积的溶剂混合物洗脱。然后将方法改为梯度洗脱, 在接下来的6倍柱体积内, DCM含量逐渐增加到50%。合并含有产物的级分, 蒸发溶剂, 得到H₂CBD (3.24g, 62%), 为粘稠的浅黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.21 (br s, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.82 (br d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 2.44 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H, incl. 1.77s, 3H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.45-1.27 (m, 6H), 0.91-0.85 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ 156.3 (br), 154.4 (br), 143.1, 140.2, 125.0, 114.1, 109.9 (br), 107.5 (br), 43.8, 35.6 (2C), 31.7, 30.85, 30.8, 28.0, 23.8, 22.7, 22.2, 21.8, 16.5, 14.2. MS (ESI): 316 [M, 18%], 273 (8%), 246 (23%), 231 (100%)。

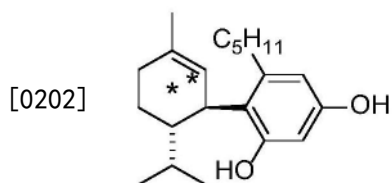
[0198] 实施例3.5-异丙基-2-甲基-9-戊基-3,4,5,6-四氢-2H-2,6-甲桥-1-苯并氧杂环辛三烯-7-醇 (8,9-二氢-异-THC)



[0200] 向50mL圆底烧瓶中装入橄榄醇 (600mg, 3.33mmol)、苯 (10mL)、对甲苯磺酸一水合物 (40mg, 6mol%) 和 α -水芹烯 (0.55mL, 470mg, 3.5mmol)。将混合物加热回流1小时, 同时使用迪安-斯达克 (Dean-Stark) 装置共沸除去水。冷却至室温后, 将反应淬灭到饱和 NaHCO_3 水

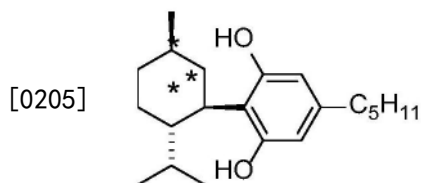
溶液中,分离有机相,水相用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥,蒸发溶剂。通过真空蒸馏纯化粗产物以得到呈无色玻璃状的8,9-二氢-异-THC(780mg,74%),bp192-198°C/200mTorr。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ6.28(d,J=4.5Hz,1H),6.12(d,J=4.5Hz,1H),4.54(d,J=4.4Hz,1H),3.33(br q,J=2.9Hz,1H),2.45(dd,J=7.0,3.1Hz,2H),1.95-1.70(m,3H),1.63-1.48(m,7H),1.36-1.25(m,9H,incl.1.33s,3H),1.09(t,J=6.0Hz,3H),0.95(d,J=6.0Hz,3H),0.89(d,J=5.7Hz,3H)。¹³C NMR(151MHz,CDCl₃) δ157.46,152.08,142.44,111.71,107.80,106.05,74.47,44.34,35.70,34.98,31.59,30.79,30.52,29.35,27.79,26.24,22.57,22.07,21.13,20.52,14.05。MS(ESI):316[M,26%],273(7%),260(24%),231(100%)。

[0201] 实施例4.4- (6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)-5-戊基苯-1,3-二酚(8,9-二氢-o-大麻二酚,异-H₂CBD)



[0203] 100mL圆底施兰克(Schlenk)烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔膜。用氮气吹扫烧瓶并加入橄榄醇(1.80g,10.0mmol)、甲苯(30mL)、对甲苯磺酸一水合物(60mg,3mol%)和 α -水芹烯(1.76mL,1.50g,11.0mmol)。将反应在室温下搅拌6小时并用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)淬灭。分离有机相,水相用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥,蒸发溶剂得到粗产物(3.10g)。色谱柱装有100g硅胶并用二氯甲烷(30%)和己烷(70%)的混合物平衡。将粗产物装载到柱子上并用6CV的溶剂混合物洗脱。蒸发含有H₂CBD的级分(1.10g,34%)。然后用纯DCM进一步洗脱柱子,合并含有产物的级分,蒸发溶剂得到异-H₂CBD(1.40g,44%),为粘稠的淡黄色油状物。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ6.24(s,1H),6.22(s,1H),6.08(s,1H),5.47(s,1H),4.80(s,1H),3.44(d,J=10.8Hz,1H),2.66(ddd,J=15.0,9.5,6.0Hz,1H),2.44-2.31(m,1H),2.27-2.05(m,2H),1.81-1.70(m,5H,incl.1.77s,3H),1.56-1.48(m,3H),1.37-1.30(m,5H),0.91-0.87(m,3H),0.84(d,J=9.9,3H),0.82(d,J=9.9,3H)。¹³CNMR(151MHz,CDCl₃) δ156.56,154.55,144.09,139.95,125.13,120.24,108.60,102.47,42.93,38.30,34.24,31.90,31.29,30.60,27.27,23.65,22.57,22.16,21.92,16.79,14.07。MS(ESI):316[M,42%],246(67%),231(100%),189(44%)。

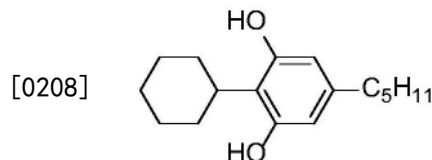
[0204] 实施例5.2- (2-异丙基-5-甲基环己基)-5-戊基苯-1,3-二酚(四氢大麻酚,H₄CBD)



[0206] 250mL高压釜配备有磁力搅拌棒并装入H₂CBD(6.00g,19.0mmol)、冰醋酸(100mL)和氧化铂(150mg)。用H₂吹扫容器并将反应混合物在400psi H₂下搅拌12小时。加入甲醇(100mL)并将混合物通过硅藻土过滤。蒸发溶剂并通过真空蒸馏纯化残余物以得到呈无色玻璃状的H₄CBD(5.68g,94%),在200mTorr下bp为194-196°C。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ6.18(s,1H),6.12(s,1H),4.62(d,J=3.3Hz,2H),2.99(td,J=11.4,3.7Hz,1H),2.42(t,J=

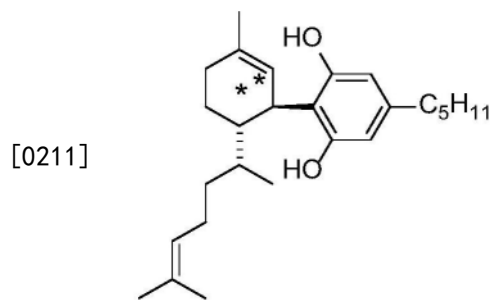
7.9Hz, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.86-1.46 (m, 8H), 1.36-1.25 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 4H), 0.91-0.86 (m, 6H), 0.84 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.71 (d, J=7.0Hz, 3H). ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 155.81, 154.42, 142.30, 115.46, 109.45, 108.50, 45.00, 40.56, 38.50, 35.80, 35.63, 33.89, 31.96, 30.97, 28.98, 25.75, 22.91, 22.86, 22.06, 16.13, 14.40. MS (ESI): 318 [M, 27%], 262 (12%), 233 (58%), 193 (100%).

[0207] 实施例6.2-环己基-5-戊基苯-1,3-二酚



[0209] 100mL圆底烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔垫。向烧瓶中加入橄榄醇 (1.00g, 5.55mmol)、环己醇 (1.70g, 16.6mmol) 和85%正磷酸 (3mL)。将烧瓶密封并将混合物在搅拌下在90℃加热12小时。将反应冷却,释放压力,并在氮气流下将反应在130℃下再次加热1小时。冷却后,将反应用水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机相用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,蒸发溶剂,得到粗产物 (1.2g)。用40:60二氯甲烷:己烷柱层析得到2-环己基-5-戊基苯-1,3-二酚 (470mg, 33%), 为白色结晶固体, mp 57-58℃。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.16 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.19-2.86 (m, 1H), 2.43 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.01 (dd, J=12.5, 3.4Hz, 2H), 1.82 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.73-1.70 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.43-1.14 (m, 7H), 0.89 (t, J=6.7Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 154.71, 142.20, 116.95, 108.93, 77.36, 35.57, 35.39, 31.70, 30.80, 30.64, 27.53, 26.36, 22.69, 14.17. MS (ESI): 262 [M, 62%], 219 (70%), 206 (64%), 137 (100%).

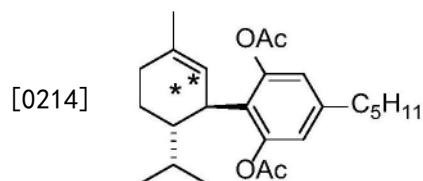
[0210] 实施例7.2-[6-(1,5-二甲基己-4-烯-1-基)-3-甲基环己-2-烯-1-基]-5-戊基苯-1,3-二酚



[0212] 150ml圆底施兰克 (Schlenk) 烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔膜。用氮气吹扫烧瓶并加入橄榄醇 (2.00g, 11.1mmol)、甲苯 (35mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (125mg, 6mol%)。然后将烧瓶置于预热 (70℃) 油浴中并搅拌15分钟,然后在1分钟内通过隔膜注射姜烯含量48-50%的商品姜油 (5.40mL)。25分钟后,将反应倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 和冰 (10g) 的混合物中淬灭。分离有机相并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取水相。用水和盐水洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥,蒸发溶剂,得到粗产物 (6.00g)。色谱柱装有100g硅胶并用二氯甲烷 (10%) 和己烷 (90%) 的混合物平衡。将粗产物装载到柱上并用7倍柱体积的溶剂混合物洗脱。然后将方法改为梯度洗脱,在接下来的8倍柱体积内,DCM含量逐渐增加到40%。合并含有产物的级分,蒸发溶剂得到2-[6-(1,5-二甲基己-4-烯-1-基)-3-甲基环己-2-烯-1-基]-5-戊基苯-1,3-二酚 (1.80g, 42%), 为粘稠的淡黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.26-

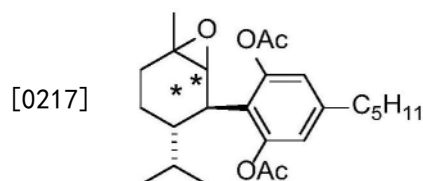
6.15 (br m, 2H), 6.01 (br s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.82 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 7H, incl. 1.77s, 6H), 1.61-1.55 (m, 5H, incl. 1.57s, 3H), 1.42-1.18 (m, 8H), 0.90-0.83 (m, 7H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 154.18 (br), 142.90, 139.94, 130.99, 124.97, 124.67, 113.78, 109.94 (br), 107.34 (br), 41.39, 35.77, 35.51, 35.36, 32.50, 31.60, 31.57, 30.84, 30.71, 25.99, 25.60, 23.66, 22.56, 22.47, 17.56, 14.55, 14.03. MS (ESI): 384 [M, 15%], 277 (10%), 246 (21%), 231 (100%).

[0213] 实施例8.2- (6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)-5-戊基-1,3-苯二乙酸酯 (H_2CBD 二乙酸酯)



[0215] 在室温下将乙酸酐 (1.24mL, 1.34g, 13.1mmol) 添加到 H_2CBD (1.60g, 5.06mmol) 和吡啶 (1.65mL, 1.61g, 20.0mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的搅拌溶液中。12小时后, 将反应混合物倒入水 (20mL) 中。分离有机相, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后通过硅胶塞 (30g), 随后用另外的 DCM (50mL) 洗涤。蒸发溶剂得到 H_2CBD 二乙酸酯 (1.82g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.73 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 4H, incl. 1.65s, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 5H), 0.89 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.83 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.76 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.30, 150.06, 142.21, 133.33, 126.49, 125.11, 121.06 (br), 42.87, 37.57, 35.36, 31.69, 30.92, 30.52, 28.04, 23.55, 22.62, 22.49, 21.70, 21.11, 16.20, 14.15. MS (ESI): 400 [M, 56%], 357 (40%), 315 (38%), 273 (55%), 231 (100%).

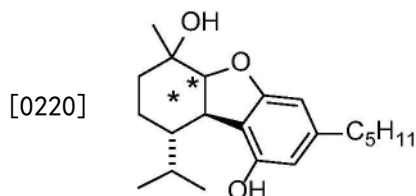
[0216] 实施例9.2- (3-异丙基-6-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-2-基)-5-戊基-1,3-苯二乙酸酯 (环氧- H_2CBD 二乙酸酯)



[0218] 在冰浴中, 将间氯过苯甲酸 (75% w/w, 1.00g, 4.35mmol) 加入到 H_2CBD 二乙酸酯 (1.35g, 3.37mmol) 在二氯甲烷 (500mL) 中的搅拌溶液中。12小时后, 将反应倒入水 (20mL) 中, 分离有机相并用亚硫酸氢钠水溶液 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到 GC 纯度 94% 的 2- (3-异丙基-6-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-2-基)-5-戊基-1,3-苯二乙酸酯 (1.14g, 84%), 为淡黄色油状物。用柱色谱法 (硅胶, 纯 DCM 作为洗脱剂) 纯化后, 得到更纯的产物 (GC 分析为 97+), 为淡黄色油状物 (470mg, 35%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.09 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.56 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.11 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.38-1.15 (m, 11H, incl. 1.134s, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H), 0.72 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ

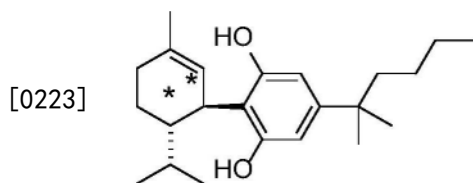
168.99, 168.90, 149.78, 149.54, 142.86, 124.89, 121.09, 119.83, 64.07, 58.41, 43.12, 36.65, 35.37, 31.58, 31.08, 30.43, 27.86, 23.08, 22.52, 21.53, 21.42, 21.11, 17.98, 15.95, 14.06. MS (ESI): 426 [M, 4%], 374 (9%), 313 (48%), 271 (100%).

[0219] 实施例10.9-异丙基-6-甲基-3-戊基-5a,6,7,8,9,9a-六氢二苯并[b,d]呋喃-1,6-二酚



[0221] 将1M KOH溶液(1.81mL, 1.81mmol)加入到2-(3-异丙基-6-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-2-基)-5-戊基-1,3-苯二乙酸酯(470mg, 1.13mmol)的甲醇(15mL)溶液中。30分钟后,将反应用水(70mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。萃取液用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂得9-异丙基-6-甲基-3-戊基-5a,6,7,8,9,9a-六氢二苯并[b,d]呋喃-1,6-二酚,为淡黄色油状物(368mg, 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.31 (s, 1H), 6.17 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.05 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 3.12 (dd, J=11.2, 5.3Hz, 1H), 2.57-2.39 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.60-1.54 (s, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9Hz, 3H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 160.96, 151.91, 144.54, 117.65, 108.91, 103.47, 90.82, 69.93, 46.30, 40.58, 36.13, 35.10, 31.68, 31.09, 28.25, 27.38, 22.68, 21.92, 17.50, 15.76, 14.16。

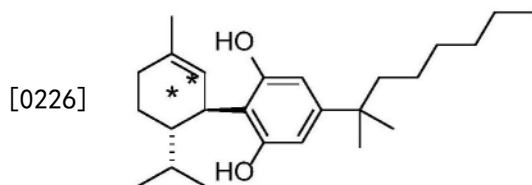
[0222] 实施例11.5-(1,1-二甲基戊基)-2-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)苯-1,3-二酚



[0224] 100mL圆底施兰克(Schlenk)烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔膜。用氮气吹扫烧瓶并加入5-(1,1-二甲基戊基)苯-1,3-二酚(1.58g, 7.59mmol)、甲苯(23mL)和对甲苯磺酸一水合物(86mg, 6mol%)。将烧瓶置于预热(70℃)油浴中并搅拌15分钟,然后在1分钟内通过隔膜注入α-水芹烯(1.28mL, 1.09g, 7.96mmol)。25分钟后,将反应倒入饱和NaHCO₃(15mL)水溶液和冰(5g)的混合物中淬灭。分离有机相,水相用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥,蒸发溶剂,得到粗产物(2.61g)。将粗产物溶解在己烷(25mL)中并加载到硅胶塞(30g)上。塞子用己烷(100mL)洗脱后用250mL的25:75的二氯甲烷:己烷混合物洗脱。蒸发溶剂得5-(1,1-二甲基戊基)-2-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)苯-1,3-二酚(2.21g, 85%),为粘稠的淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.40 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.33 (d, J=3.1Hz, 1H), 1.89 (dd, J=13.2, 2.6Hz, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.75 (dd, J=13.6, 3.5Hz, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 8H, incl. 1.21s, 6H), 1.10 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.07-

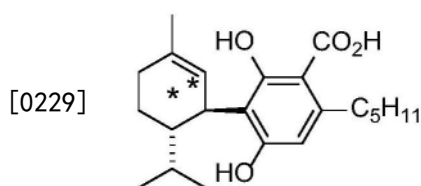
1.03 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 157.27, 151.92, 149.87, 111.51, 105.81, 104.01, 74.63, 44.45, 44.42, 37.53, 35.14, 30.64, 29.52, 28.97, 28.95, 27.90, 27.09, 26.37, 23.54, 22.20, 21.26, 20.69, 14.25.

[0225] 实施例12.5- (1,1-二甲基庚基)-2-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)苯-1,3-二酚



[0227] 100mL圆底施兰克 (Schlenk) 烧瓶配备有磁力搅拌棒和橡胶隔膜。用氮气吹扫烧瓶并加入5-(1,1-二甲基庚基)苯-1,3-二酚 (1.50g, 6.44mmol)、甲苯 (20mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (74mg, 6mol%)。将烧瓶置于预热 (70°C) 的油浴中并搅拌15分钟,然后在1分钟内通过隔膜注入 α -水芹烯 (1.08mL, 921mg, 6.75mmol)。25分钟后,将反应倒入饱和 NaHCO_3 (10mL) 水溶液和冰 (5g) 的混合物中淬灭。分离有机相,水相用乙酸乙酯 (2 $\times$ 20mL) 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥,蒸发溶剂,得到粗产物 (2.38g)。将粗产物溶解在己烷 (20mL) 中并加载到硅胶塞 (30g) 上。塞子用己烷 (100mL) 洗脱后用250mL的25:75的二氯甲烷:己烷混合物洗脱。蒸发溶剂得5-(1,1-二甲基庚基)-2-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)苯-1,3-二酚 (1.86g, 78%), 为粘稠的淡黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.40 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.32 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 1.89 (dd, $J=13.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 12H, incl. 1.21s, 6H), 1.11 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.95 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.85 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 157.30, 151.90, 149.91, 111.47, 105.86, 104.00, 44.70, 44.46, 35.15, 31.94, 30.64, 30.18, 30.17, 29.53, 28.99, 28.95, 27.92, 26.38, 24.79, 22.84, 22.21, 21.28, 20.70, 14.25, 14.25. MS (ESI): 372 [M, 22%], 3163 (9%), 288 (100%).

[0228] 实施例13.2, 4-二羟基-3-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)-6-戊基苯甲酸 (H2CBDA)



[0230] 将金属镁 (0.765g, 31.6mmol) 在无水甲醇 (15mL) 中回流加热1小时,此时金属已完全消耗。蒸发溶剂并将甲醇镁产物重新溶解在无水DMF (10mL) 中。将混合物置于冰浴中并搅拌,并一次性引入固体二氧化碳 (1.4g, 32mmol)。30分钟后,加入 H_2CBD (1.00g, 3.16mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液,并将混合物在油浴中于120°C加热3小时。通过倒入冰 (20g)、水 (50mL) 和浓盐酸 (3.8mL) 溶液的混合物中淬灭反应。搅拌10分钟后,将混合物用1N盐酸调节至pH 3并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20mL) 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到粗产物 (1.10g), 将其通过使用85:15己烷:乙酸乙酯的快速色谱法纯化得到2,4-二羟基-

3-(6-异丙基-3-甲基环己-2-烯-1-基)-6-戊基苯甲酸(175mg,39%),为粘稠的黄色油状物,与未反应的H₂CBD(610mg,61%)静置固化。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ11.91(s,1H),6.74(s,1H),6.28(s,1H),5.51(s,1H),4.00(d,J=9.8Hz,1H),3.04-2.90(m,1H),2.88-2.78(m,1H),2.19-2.08(m,2H),1.85-1.76(m,4H,incl.1.78,s,3H),1.67-1.51(m,4H),1.47-1.40(m,1H),1.40-1.24(m,6H),0.93-0.84(m,10H)。¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ176.10,164.26,161.30,147.68,140.67,124.51,114.89,112.25,102.59,43.78,36.57,35.07,32.04,31.28,30.54,27.84,23.69,22.53,22.02,21.71,16.56,14.07。

[0231] 实施例14.抗癫痫研究

[0232] 动物:雄性韩伟达(Wistar Han)大鼠(70-110g;英国比斯特,哈兰(Harlan, Bicester,UK))在12小时明暗循环中饲养,食物和水可随意使用。所有实验均按照1986年英国动物(科学程序)法案和ARRIVE报告涉及动物实验的指南进行;总共使用了60只大鼠。

[0233] 给药:将动物随机分成5组,每组12只动物,并在施用惊厥剂以达到脑大麻素T_{max} 1小时前通过腹腔注射接受载体(乙醇、聚氧乙烯蓖麻油Cremophor EL和盐水(0.9%w/v NaCl),2:1:17)、阳性对照(大麻二酚;CBD;200mg kg⁻¹;西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)英国)或8,9-二氢大麻二酚(H₂CBD;50、100或200mg kg⁻¹)。在药物或载体处理1小时后腹腔注射惊厥剂戊基烯四唑(PTZ;85mg kg⁻¹在0.9%w/v NaCl中)。癫痫发作活动被视频记录30分钟,使用改进的Racine量表在离线审查和编码之前将视频记录盲化(0,正常行为;0.5,异常行为;1,孤立性肌阵挛;2,非典型阵挛发作;3,双侧前肢阵挛;3.5,双侧前肢阵挛伴身体扭曲;4,强直-阵挛发作,强直期被抑制;5,完全发展的强直-阵挛发作)。

[0234] 生物分析物的评估:化学品和试剂。4,4-二氯二苯基三氯乙烷(DDT,CAS:50-29-3)用作内部分析标准(IS)。HPLC级正己烷、乙腈、水和抗坏血酸购自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)(英国)和世尔科技(Fisher Scientific)。

[0235] 血浆和脑样品的分析:CBD、H₂CBD和DDT的储备标准溶液在乙腈(5mg/ml和1mg/mL)中制备并储存在-20°C直至使用。它们在乙腈:水(62:38)中进一步稀释,以达到0.1、0.2、0.5、1、5、10μg/mL的校准浓度。使用先前验证过的方法制备用于HPLC的血浆样品。简而言之,将DDT(50μg/mL)添加到150μL大鼠血浆样品中作为内标,通过加入600μL冰冷的乙腈,然后加水(600μL)来沉淀血浆蛋白,加入之间涡旋1分钟。将正己烷(3mL)添加到每个管中,涡旋5分钟后,将管在10°C下以1160xg离心15分钟,并用玻璃移液管小心倾析上层有机层并保留。在室温下在氮气流下将有机层蒸发至干,并在HPLC分析之前在150μL乙腈和水(62:38)的混合物中重新溶解。

[0236] 对于大脑分析,称重大脑并加入1.5×冰冷溶剂(90%乙腈;10%水;0.1%抗坏血酸)(w/v),然后均质1分钟。将DDT(50μg/ml)添加到每个均质的脑组织中作为内标,混合样品并在-20°C下平衡过夜。然后将样品以3500rpm的速度离心15分钟,并保留顶层。样品在室温下通过SpeedVac浓缩器(Savant SPD131DDA,赛默飞世尔科技(ThermoFisher Scientific),英国)干燥,并在150μL乙腈和水(62:38)的混合物中复溶于HPLC分析。

[0237] HPLC分析:使用配备光电二极管阵列检测器的Agilent 1200系列HPLC(惠普(Hewlett-Packard),美国加利福尼亚州帕洛阿尔托(PaloAlto))进行分析。进样30μl的所有样品,并使用ACE C18-PFP 150mm×4.6mm、3μm粒径色谱柱(Hichrom有限公司,英国雷丁(Reading))实现分离,由ACE C18-PFP 3μm保护柱保护。流动相是乙腈和水的混合物,比例

为62:38(v/v)。流速设置为1mL/min,柱温保持在55℃。在220nm处监测所有目标化合物(CBD和DH-CBD)的吸光度。

[0238] 统计:使用GraphPad Prism7(GraphPad软件公司,美国加利福尼亚州圣达戈)进行统计程序。D'Agostino和Pearson正态性检验显示描述最大癫痫严重程度和生物分析物浓度的数据不是正态分布的。因此,通过克鲁斯卡尔-沃利斯(Kruskal-Wallis)检验和事后Dunn检验来评估这些数据类型组内的差异。通过卡方(chi-squared)检验和事后费舍尔精确检验评估药物对表现出强直阵挛发作的动物百分比的影响。

[0239] H2CBD以前一直是涉及大麻素药理学的限制数量研究的主题。与CBD一样,H2CBD显示出1)对细胞色素P450的抑制作用,其可以通过H2CBD肝微粒体代谢过程中C0复合物的形成来测量,以及2)抗氧化活性,其通过抑制活性氧中间体、一氧化氮和鼠巨噬细胞中的肿瘤坏死因子的产生进行量化。与CBD相比,H2CBD几乎没有表现出镇静活性的证据。

[0240] 在本研究中,将60只雄性韩伟达(Wistar Han)大鼠随机分成5组,每组12只动物,并在施用惊厥剂戊基烯四唑(PTZ;85mg kg⁻¹在0.9%w/v盐水中)1小时前通过腹腔注射接受载体(乙醇、Cremophor EL、0.9%w/v盐水;2:1:17)、载体加阳性对照(CBD;200mg kg⁻¹),或载体加H2CBD(50、100或200mg kg⁻¹)。

[0241] 发现了治疗对表现出强直-阵挛发作的动物百分比的总体影响($\chi^2(4) = 10.48$; $P = 0.033$),其中成对比较显示,相比载体治疗组接受CBD(200mg kg⁻¹)和H2CBD(200mg kg⁻¹)的动物表现强直-阵挛发作显著减少(两种情况下均 $P < 0.05$) (图2)。此外,最大癫痫发作严重程度也受到治疗的影响($H = 18.96$; $P < 0.001$),其中成对比较显示接受CBD(200mg kg⁻¹)和H2CBD(200mg kg⁻¹)的动物比载体治疗组根据Racine量表编码表现出显著减轻的癫痫发作(载体中位数:5(4.25-5IQR),H2CBD 20mg kg⁻¹:2(0.25-4.25IQR),CBD200 mg kg⁻¹:2(0.25-3.75)IQR),在两种情况下均 $P < 0.001$)。

[0242] 从每个治疗组中的大鼠死后获得的血液和脑组织的分析显示,与载体治疗组相比,由检测到显著浓度的H2CBD(100mg/kg: $P < 0.05$ (血液);200mg/kg: $P < 0.01$ (血液); $P < 0.01$ (脑))和CBD(200mg/kg: $P < 0.01$ (脑))引起的给药对血液($H = 17.00$; $P = 0.0019$)和脑组织($H = 15.76$; $P = 0.0034$)产生的总体影响(图2)。

[0243] 结果明确表明,H2CBD在大鼠急性、PTZ诱导的全身性癫痫发作中表现出剂量依赖性的抗惊厥作用,其最大保护作用与已建立的抗惊厥药CBD的匹配剂量相当。虽然这些初步数据为使用H2CBD作为抗惊厥药提供了明确的指示,但进一步的工作将确定H2CBD的固有药代动力学特征,为了本初步研究的目的,尽管生物分析结果表明二者抗惊厥作用相当,但在匹配剂量(200mg kg⁻¹)下血浆和脑浓度存在差异,但是假设H2CBD与CBD相同。这可能表明H2CBD的抗惊厥作用的程度可能会因次优给药间隔而减弱,从而阻止在最大药物浓度下评估该作用。

[0244] 然后评估H2CBD对啮齿动物行为的影响。多项研究已经证明了CBD的抗焦虑/镇静特性,最近的工作提出了这种作用的可能机制。先前发现,当CBD暴露于模拟胃液时,CBD在1小时内表现出几乎完全降解(主要是 Δ^8 -和 Δ^9 -THC),表明口服CBD可能使患者暴露于超过诱发麻醉阈值的THC水平。在目前工作中在使用的剂量范围内缺少对H2CBD的行为研究的情况下,在EPM和开放场地试验中H2CBD的活性相对载体进行了评估。

[0245] 将12只成年雄性斯普拉格道利(Sprague Dawley)大鼠随机分成两组,每组6只动

物,并腹腔内注射给药载体(Kolliphor RH-40,dmsO,0.9%w/v盐水,1:2:7)或载体加H2CBD(200mg kg^{-1})。在这种情况下,载体与抗癫痫研究不同,以避免酒精的潜在混杂效应。动物的数量也限制在最大药物剂量下建立效果所需的最低数量。在注射载体和药物后45分钟,将大鼠放置在EPM的中心,记录在迷宫的开放臂和封闭臂上花费的时间。两周间隔后,同样的12只大鼠再次随机分成两组,每组6只动物,并如上给药。注射后45分钟,通过将动物置于 $16''\times 16''$ 场地的中心测量自发运动活动。允许自由活动30分钟,并使用自动活动监测系统记录。

[0246] EPM数据通过方差分析。在开放臂上花费的时间百分比方面,在药物治疗组和载体治疗组之间没有发现统计学显著差异($F_{1,10}=0.50, p=0.49$)。在开放场地试验中,药物治疗组和载体治疗组之间的水平行进距离($F_{1,10}=0.005, P=0.95$)、垂直活动($F_{1,10}=1.52, p=0.25$)或在场地中心的时间($F_{1,10}=2.55, p=0.14$)没有统计学显著差异(图3)。由于H2CBD不能通过任何机制上合理的途径转化为THC,上述数据与CBD本身没有固有抗焦虑或镇静活性的假设一致,但体内转化为THC可能是造成这种影响的原因。在任何情况下,数据表明H2CBD在高剂量(200mg kg^{-1})下不会产生可测量的行为影响。

[0247] 总之,已经证明,与载体治疗相比,向大鼠预防性施用H2CBD(200mg kg^{-1})可显著降低强直-阵挛癫痫发作的发生率以及最大癫痫发作严重程度,而不会产生行为变化。H2CBD作为一种潜在的抗癫痫药物,相对于CBD的优势总结如下:1)H2CBD是完全合成的,不是一种受控物质,从而规避了围绕基于大麻的疗法的法律问题。2)H2CBD的制备方法高效、廉价且可扩展。与CBD必须从其他提取物的混合物中分离并且可能被杀虫剂污染不同,合成的H2CBD很容易以纯形式获得。3)H2CBD可以用作高剂量的药物而没有麻醉副作用。4)与CBD相比,从H2CBD到THC没有实际的合成途径。5)从现成的非大麻基前体制备H2CBD消除了种植大麻的必要性及其伴随的问题。因此,假设采用基于大麻的疗法的主要医学理由是它们具有非凡的抗惊厥活性,并且所有其他适应症(焦虑、慢性疼痛、恶心、厌食等)都可以用无争议的药物有效地控制,经常被引用的基于这种治疗优势使大麻合法化的案例可能会受到质疑。

[0248] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实施例的方式对前述发明进行了一些详细描述,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求书的范围内实施某些改变和修改。此外,本文提供的每篇参考文献均以引用的方式整体并入,其程度就如同每篇参考文献单独通过引用并入一样。当本申请与本文提供的参考文件存在冲突时,以本申请为准。

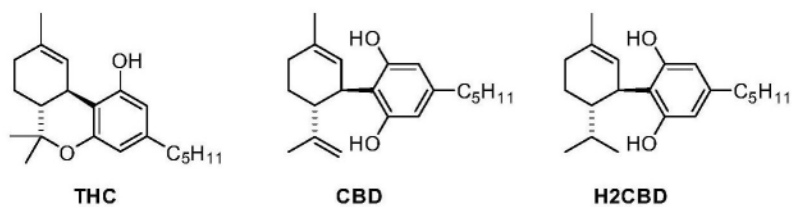


图1

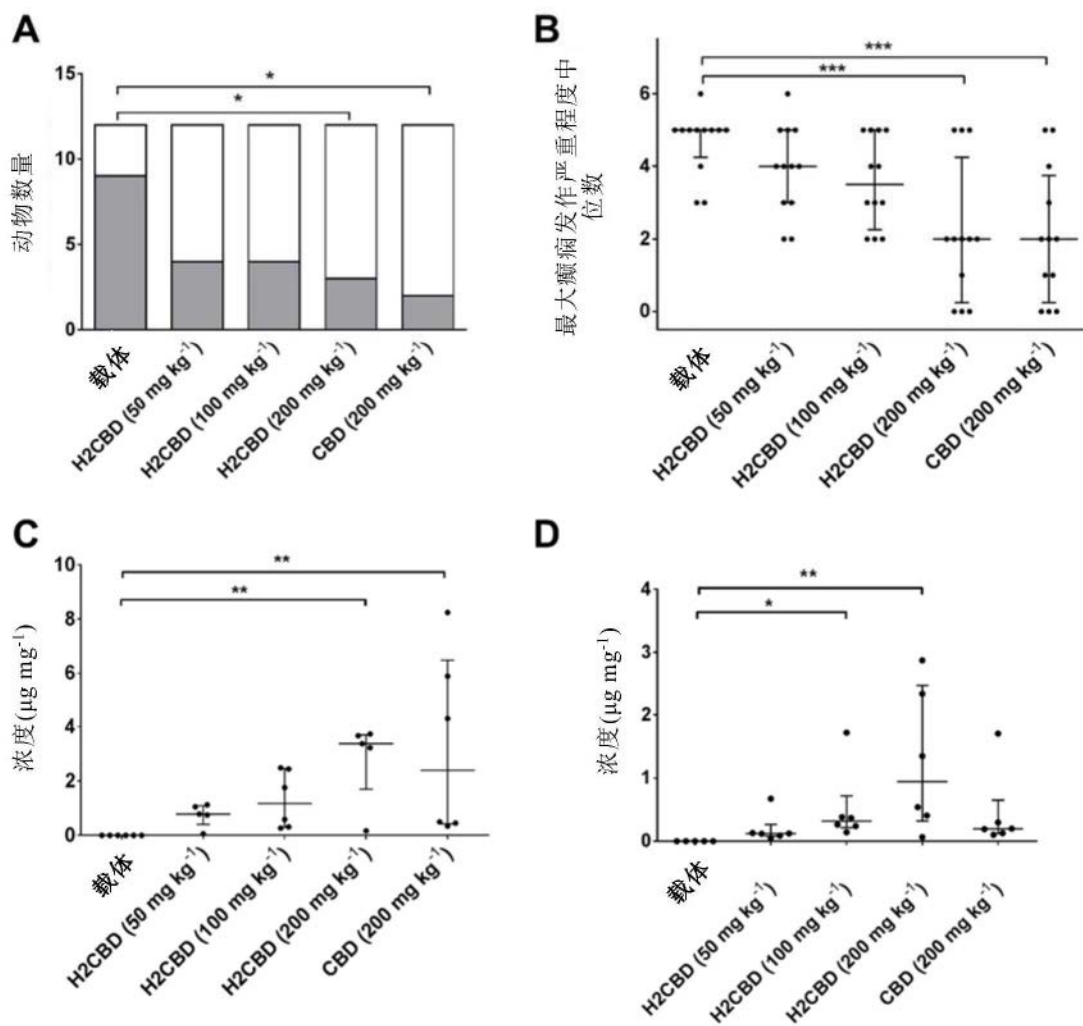


图2

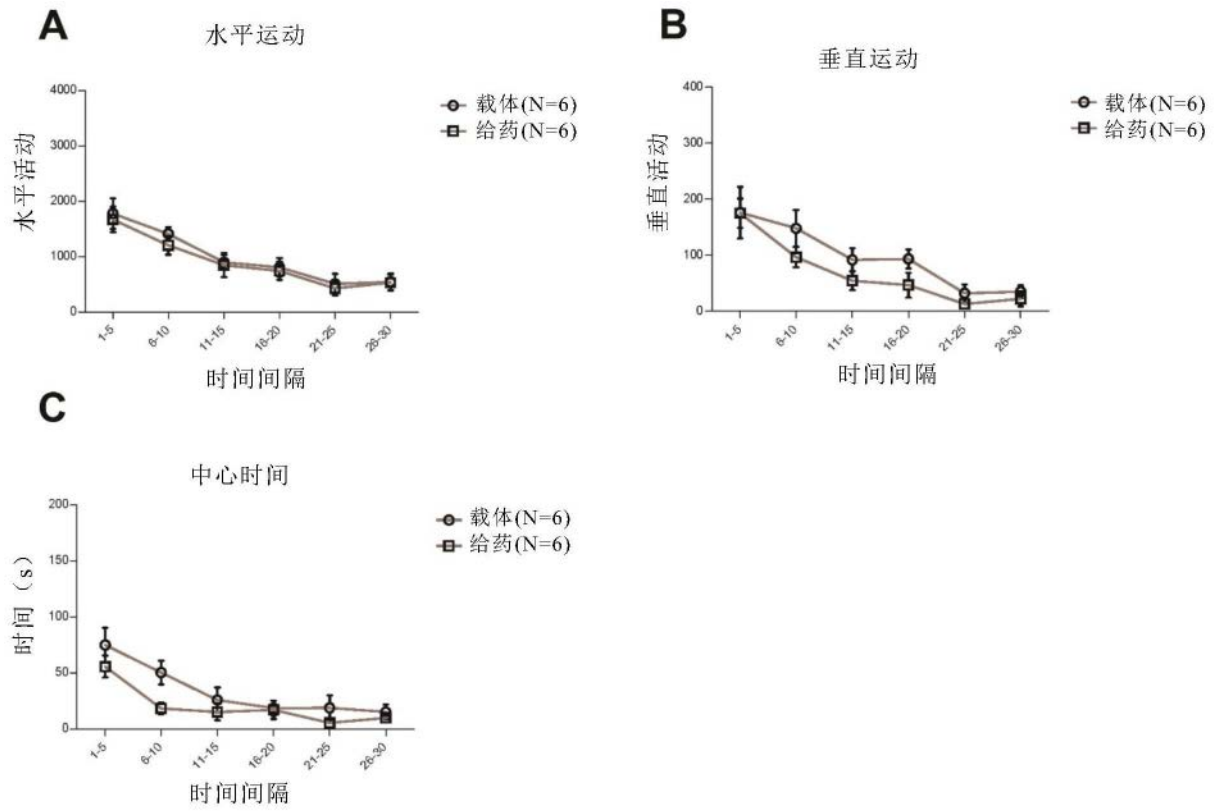


图3

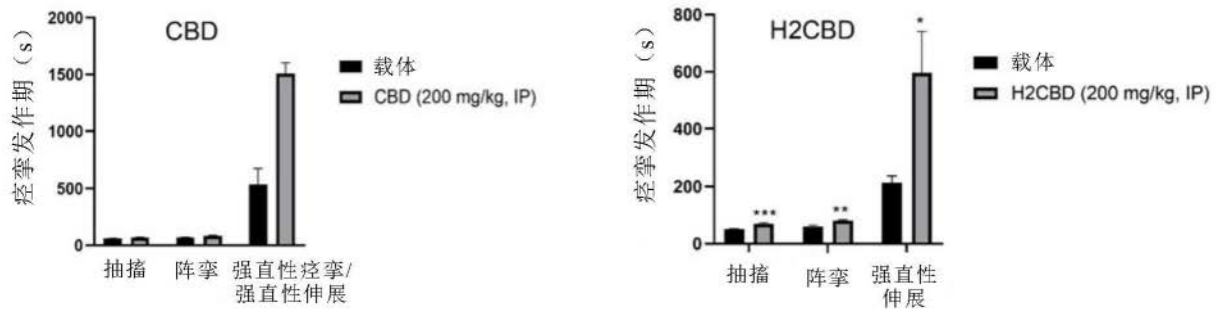


图4