



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101848907 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 200780047166.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007.12.19

*C07D 401/12* (2006.01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/473* (2006.01)

06126584.9 2006.12.20 EP

*A61P 25/28* (2006.01)

*A61P 25/30* (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

*A61P 25/24* (2006.01)

2009.06.19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/064169 2007.12.19

(87) PCT申请的公布数据

W02008/074816 EN 2008.06.26

(71) 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 荷兰韦斯普

(72) 发明人 J·H·M·兰格 CG·克鲁泽

B·沙迪德

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

权利要求书 6 页 说明书 26 页

(54) 发明名称

具有大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物

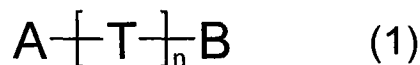
(57) 摘要

本发明涉及具有大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物,包含这些化合物的药物组合物,制备该化合物的方法,制备用于它们的合成的新中间体的方法和制备组合物的方法。本发明也涉及这些化合物和组合物,特别是用于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、记忆障碍、痴呆、注意力缺陷、外伤性脑损伤、药物依赖、成瘾和物质滥用中的应用。特别地,本发明涉及通式(1)的

化合物,  $A-T_n-B$  (1) 其中这些符号具有说明书所给出的含义。

CN 101848907 A

1. 具有大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和胆碱酯酶抑制活性的组合的化合物。
2. 权利要求 1 所述的化合物, 具有大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制活性的组合。
3. 权利要求 1 所述的化合物, 具有式 (1) :



或其互变体、立体异构体、N-氧化物、同位素 - 标记的类似物, 或以上物质任意的药理学可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 :

-A 代表任何已知的大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本结构单元, 包含独立地任选被 1 或 2 个选自卤素、甲氧基和三氟甲基的取代基取代的至少两个苯环, 所述基本结构单元与所述大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗剂的氢键受体连接, 其中氢键受体部分是羰基、磺酰基或结合在杂芳环结构中的氮或氧原子,

-T 代表由饱和或不饱和的 2-8 个原子的线性碳链组成的连接子, 其中碳链可以被 1-5 个选自甲基、乙基、羟基、氟或氨基的取代基取代, 该碳链可以包含另外的氮原子, 任选被 C<sub>1-3</sub> 烷基取代, 或该碳链可以包含另外的氧或硫原子, 或羰基、磺酰基、酰胺、磺酰胺、脲基或芳基, 该芳基任选被 1-4 个选自卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub> 或硝基的取代基取代,

-B 代表任何已知的乙酰胆碱酯酶抑制剂的基本结构单元,

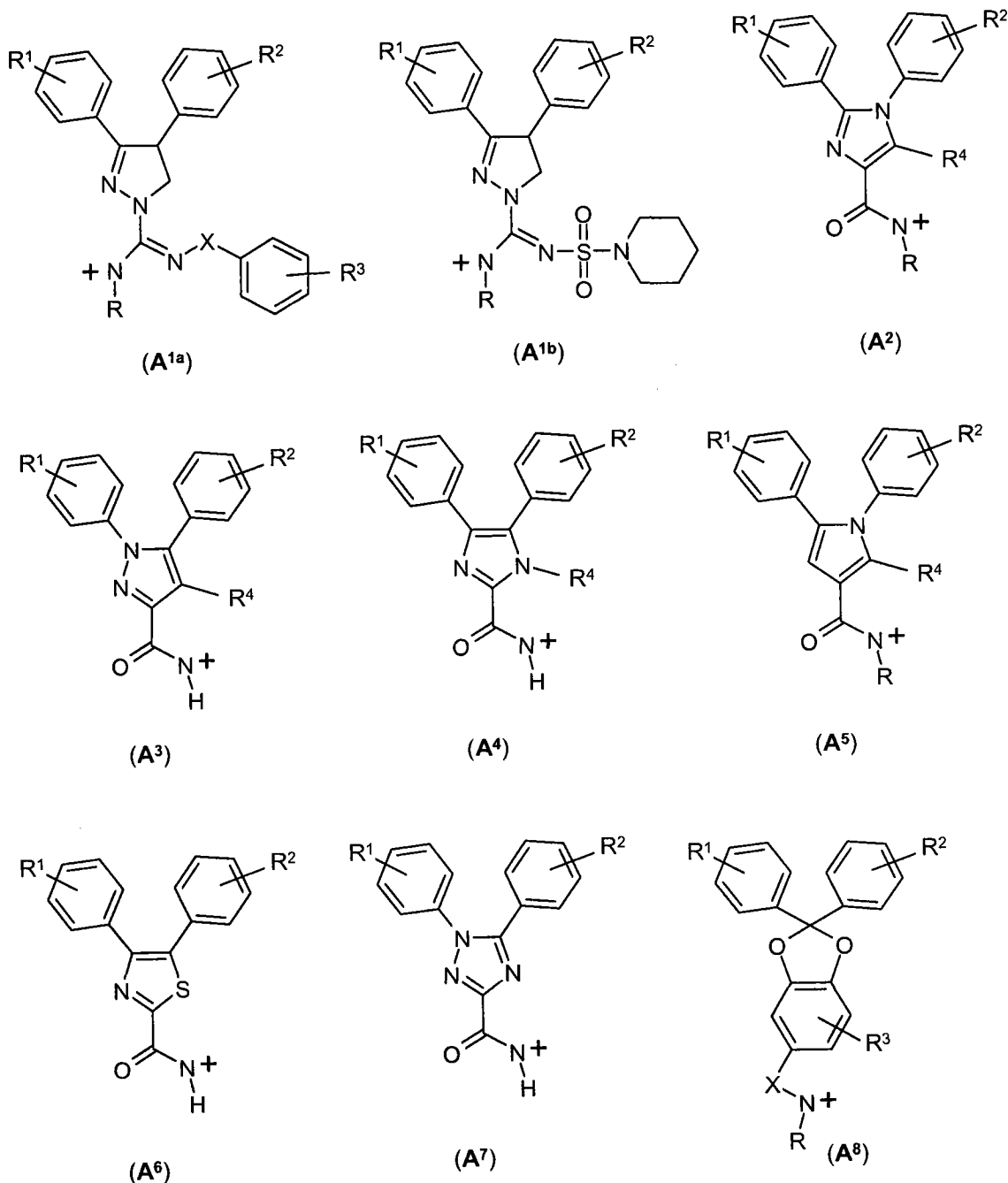
-n = 0 或 1。

4. 权利要求 3 所述的式 (1) 化合物, 其中 A 代表 CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本结构单元, 其中 CB<sub>1</sub> 拮抗剂选自 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、0-2093、利莫那班、SLV 319、SLV326、SR-140098、SR-144385、SR-147778、surinabant、V-24343、WIN-54461 和 WIN-56098, 其中 B 代表 AchE 抑制剂的基本结构单元, 其中 AchE 抑制剂选自醋克利定、安贝氯铵、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、苯磺顺阿曲库铵、CM-2433、CM-2501、去氧鸭嘴花碱、二嗪农、多奈哌齐、E-2030、依酚氯铵、EN-101、依斯的明、ER-127528、(-)-毒扁豆酚碱、F-3796、杀螟松、FK-960、FP-7832、FR-152558、加兰他敏、更斯的明、芦竹碱、Hoe-065、HP-290、石杉碱甲、艾考哌齐、INM-176、伊匹达克林、靛红、异氟磷、伊托必利、JES-9501、KA-672、KW-5092、ladostigil、马拉硫磷、MCI-225、甲苯达唑、美金刚、memoquin、甲磺酰氟、N-甲基毒扁豆碱、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、对硝苯磷酯、对硫磷、PD-151832、(-)-苯羟基丙氨酸、毒扁豆碱、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、维吡啶、Z-338、zanapezil、齐罗硅酮和 ZT-1,

及式 (1) 化合物的互变体、立体异构体、前药和 N-氧化物, 和式 (1) 化合物的同位素 - 标记的类似物, 及所述式 (1) 化合物药理学可接受的盐、水合物、溶剂化物、络合物和轭

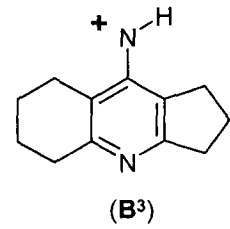
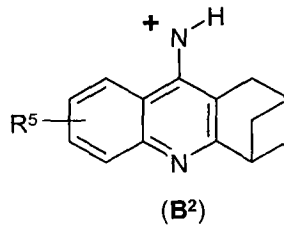
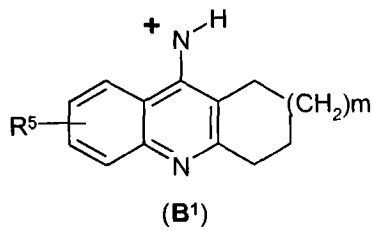
合物和其互变体、立体异构体、前药、N-氧化物或同位素-标记的类似物。

5. 权利要求 3 所述的式 (1) 化合物, 其中:A 代表片段 (A<sup>1a</sup>)、(A<sup>1b</sup>)、(A<sup>2</sup>)、(A<sup>3</sup>)、(A<sup>4</sup>)、(A<sup>5</sup>)、(A<sup>6</sup>)、(A<sup>7</sup>) 或 (A<sup>8</sup>) 中的一种,



其中,X 代表磺酰基或羰基,“+”符号代表这样的点,其中该片段在此点上与式 (1) 的连接器 T 连接,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地代表一个或多个氢原子、三氟甲基或卤素原子,R<sup>4</sup> 代表氢或卤素原子,或甲基、乙基、三氟甲基、羟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亚磺酰基、甲磺酰基、乙硫烷基、乙亚磺酰基、乙磺酰基、C<sub>1-3</sub>-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基,以及 T、B 和 n 具有权利要求 3 所给出的含义,且其中 R 代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基。

6. 权利要求 5 所述的式 (1) 化合物,其中片段 B 选自片段 (B<sup>1</sup>)、(B<sup>2</sup>) 或 (B<sup>3</sup>) 中的一种:

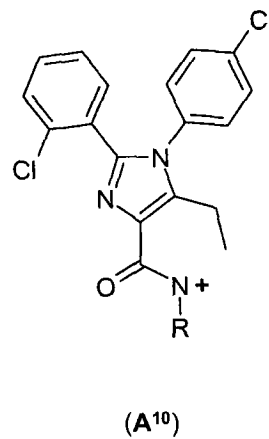
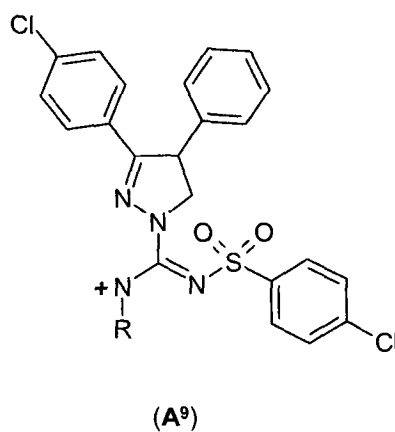


其中，“+”符号代表这样的点，其中该片段在此点上与式(1)的连接子T连接，R<sup>5</sup>代表氢或卤素原子，或甲氧基或三氟甲氧基，和m是值为0,1或2的整数，T具有权利要求5给出的含义，且n = 1。

7. 权利要求5所述的式(1)化合物，其中片段B的乙酰胆碱酯酶抑制剂是他克林、阿米利定、7-甲氧基他克林或SM-10888，T具有权利要求5给出的含义，且n = 1。

8. 权利要求5所述的式(1)化合物，其中A代表片段(A<sup>1a</sup>)、(A<sup>1b</sup>)或(A<sup>2</sup>)中的一种，片段B的乙酰胆碱酯酶抑制剂是他克林，且n = 1。

9. 权利要求3所述的式(1)化合物，其中:A代表片段(A<sup>9</sup>)或(A<sup>10</sup>)中的一种:



且T、B和n具有权利要求3所给出的含义，且其中R代表氢原子或C<sub>1-3</sub>烷基。

10. 权利要求3所述的式(1)化合物，选自:

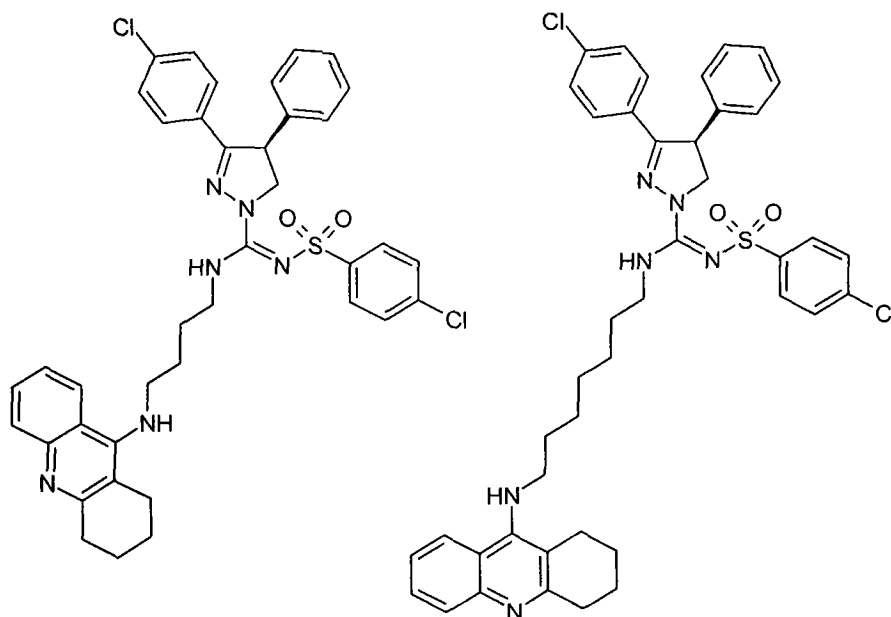
4-氯-N-[[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)庚基氨基]亚甲基}苯磺酰胺

4-氯-N-[[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基-氨基)丁基氨基]亚甲基}苯磺酰胺

N-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)庚基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-甲酰胺

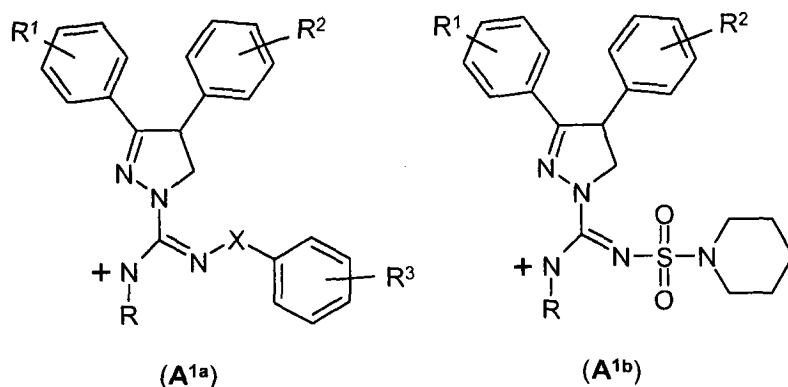
N-[4-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)丁基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-甲酰胺。

11. 权利要求3所述的式(1)化合物，选自:

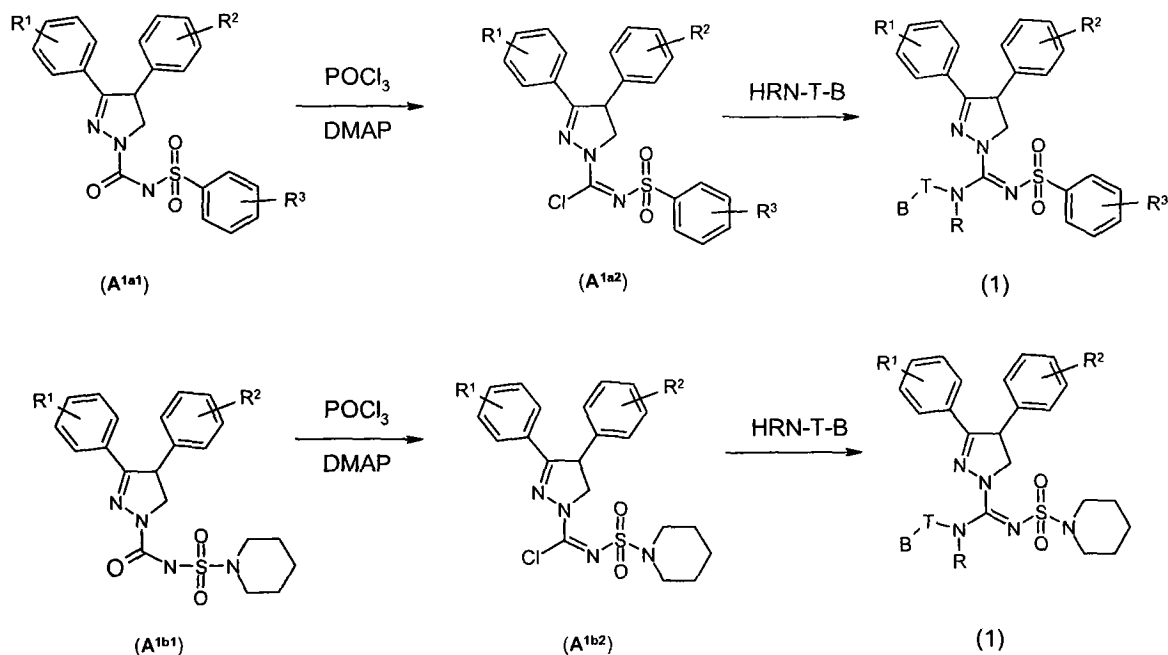


12. 权利要求 3-11 任一项所述的式 (1) 化合物,或以上物质任意的互变体、立体异构体、N-氧化物、同位素-标记的类似物,或药理学可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物是旋光活性对映体。

13. 制备权利要求 3 所述的式 (1) 化合物的方法,其中 A 代表结构单元 (A<sup>1a</sup>) 或 (A<sup>1b</sup>),其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地代表一个或多个氢原子、三氟甲基或卤素原子,



其特征在于:将通式 (A<sup>1a1</sup>) 或 (A<sup>1b1</sup>) 的化合物与氯化剂在碱存在下在惰性有机溶剂中反应,得到通式 (A<sup>1a2</sup>) 或 (A<sup>1b2</sup>) 对应的衍生物,后者可以与通式 HRN-T-B 的化合物反应,其中 B 代表他克林或他克林类似物,T 具有权利要求 3 给出的含义,和 R 代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基,示意如下:



14. 根据权利要求 13 制备的化合物。

15. 一种药物, 包含权利要求 1-12 任一项的化合物, 或其药理学可接受的盐、水合物、溶剂化物、络合物和轭合物。

16. 一种药物组合物, 包含至少一种药学可接受的载体, 至少一种药学可接受的辅助性物质, 或它们的两种或多种的组合; 和药理学活性量的至少一种权利要求 1-12 任一项的化合物, 或其药理学可接受的盐、水合物、溶剂化物。

17. 根据权利要求 16 的药物组合物, 进一步包含: 至少一种其他的治疗剂。

18. 权利要求 1-12 任一项要求保护的化合物在制备治疗成瘾、倾向性、酒精中毒、阿尔茨海默病、健忘症、焦虑、食欲障碍、关节炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病、大脑卒中、大脑缺血、认知障碍、便秘、痴呆、脱髓鞘相关疾病、抑郁、糖尿病、腹泻、药物依赖、消化不良、张力障碍、呕吐、癫痫、胃能动性障碍、胃溃疡、胃肠道疾病、胃肌轻瘫、青光眼、亨廷顿病、冲动控制障碍、肠应激综合征、记忆障碍、偏头痛、多发性硬化症、肌病、肌肉萎缩、肌痉挛、重症肌无力、恶心、神经变性疾病、神经炎性疾病、神经性疼痛、尼古丁依赖、肥胖、疼痛病、帕金森病、头虱感染、斑硬化、中毒、病毒感染后疲劳综合征、精神病学障碍、精神病、老年性痴呆、感染性休克、性功能障碍、血吸虫病、脊髓损伤、中风、图雷特综合征、外伤性脑损伤、震颤、泌尿功能障碍、病毒性脑炎和口干干燥病的药物组合物中的应用。

19. 权利要求 18 所述的在制备用于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、记忆障碍、痴呆、注意力缺陷、外伤性脑损伤、药物依赖、成瘾和物质滥用的药物组合物中的应用。

20. 权利要求 1-12 任一项的化合物, 用于治疗成瘾、倾向性、酒精中毒、阿尔茨海默病、健忘症、焦虑、食欲障碍、关节炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病、大脑卒中、大脑缺血、认知障碍、便秘、痴呆、脱髓鞘相关疾病、抑郁、糖尿病、腹泻、药物依赖、消化不良、张力障碍、呕吐、癫痫、胃能动性障碍、胃溃疡、胃肠道疾病、胃肌轻瘫、青光眼、亨廷顿病、冲动控制障碍、肠应激综合征、记忆障碍、偏头痛、多发性硬化症、肌病、肌肉萎缩、肌痉挛、重症肌无力、恶心、神经变性疾病、神经炎性疾病、神经性疼痛、尼古丁依赖、肥胖、疼痛病、帕金森病、头虱感染、斑硬化、中毒、病毒感染后疲劳综合征、精神病学障碍、精神病、

老年性痴呆、感染性休克、性功能障碍、血吸虫病、脊髓损伤、中风、图雷特综合征、外伤性脑损伤、震颤、泌尿功能障碍、病毒性脑炎和口干燥病。

21. 权利要求 1-12 任一项的化合物,用于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、记忆障碍、痴呆、注意力缺陷、外伤性脑损伤、药物依赖、成瘾和物质滥用。

## 具有大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药学和有机化学领域,提供具有大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物、中间体、制剂和方法。

### 背景技术

[0002] “一靶点 - 一种疾病”的理论已经主导制药工业几十年。采用这种策略,已经发现了很多成功的药物。尽管如此,仍然有很多疾病还是无法适当地治疗。这些发现使我们必须用另一种途径来进行理论说明,其中在开发化学个体时,同时要调节多个靶点。这些药物可以显示有益的性质,例如增强临床效力,或没有不希望的药代动力学的药物 - 药物相互作用或不利的药代动力学和药效学性质。后者可以导致个体之间无法预测的差异性。为了将不同的治疗机制结合起来,在临床实践中仍然使用两种或更多种药物的组合。可替代地,可以使用多组分药物,其中将两种或多种药学活性化合物一起配制成单个片剂或胶囊以改善患者的顺应性。另一个途径是用能同时调节一个以上的生物学靶点的化学个体的药物治疗。可以清楚地看出,这种“单一个体 - 多个靶点的途径”与药物混合物或多组分药物相比,具有不希望的药物 - 药物相互作用的危险较低的优点。已经知道了几种多靶点的配体。多数是在追溯或偶然发现的;仅有一些是经合理设计的。

[0003] 大麻素受体是内 - 大麻素系统的一部分,与很多疾病有关。大麻素受体, CB<sub>1</sub> 受体调节剂和它们的药理活性的详细信息是近年来综述的主题 (Landsman, 1997 ;Lichtman, 2002 ;De Petrocellis, 2004 ;Di Marzo, 2004 ;Hertzog, 2004 ;Lange, 2004, 2005 ;Smith, 2005 ;Thakur, 2005 ;Padgett, 2005 ;Muccioli, 2005 ;Lambert, 2005 ;Vandevorde, 2005)。在所引用综述中披露的 CB<sub>1</sub> 受体调节剂的潜在治疗应用包括作为治疗精神病、焦虑、抑郁、注意力缺陷、记忆障碍、认知障碍、食欲障碍、肥胖、成瘾、倾向性、药物依赖、神经变性疾病、痴呆、张力障碍、肌痉挛状态、震颤、癫痫、多发性硬化症、外伤性脑损伤、中风、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、亨廷顿病、图雷特 (Tourette) 综合征、大脑缺血、大脑卒中、颅脑创伤、脊髓损伤、神经炎性疾病、斑硬化、病毒性脑炎、脱髓鞘相关疾病的药物,及用于治疗疼痛性疾病包括神经性疼痛、感染性休克、青光眼、糖尿病、癌症、呕吐、恶心、胃肠道疾病、胃溃疡、腹泻、性功能障碍、冲动控制障碍和心血管疾病。

[0004] 胆碱酯酶,包括乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶,是丝氨酸水解酶。阿尔茨海默病 (AD) 是一种神经变性疾病,在全世界其患病率随着预期寿命的增加而提高。胆碱能增强药是当前主要的治疗剂 (Terry, 2003)。他克林 (商品名 :Cognex<sup>®</sup>) 是 FDA 批准的第一种治疗 AD 的药物。该物质是乙酰胆碱酯酶及丁酰胆碱酯酶的抑制剂,该药物对 AD 患者的认知方面显示了临床上显著的改善作用。当前,还可以使用 3 种其他的 AchE 抑制剂治疗 AD : 多奈哌齐 (Aricept<sup>®</sup>)、利伐斯的明 (Exelon<sup>®</sup>) 和加兰他敏 (Reminyl<sup>®</sup>)。与多奈哌齐和利伐斯的明类似,他克林是一种可逆的抑制剂,据推测它通过提高大脑皮层的乙酰胆碱

水平和通过减慢乙酰胆碱从完整的胆碱能神经元中降解来发挥中枢作用 (Brufani, 1997; Weinstock, 1999)。已经表明, AchE 抑制剂具有调节淀粉样前蛋白加工的能力 (Racchi, 2004)。他克林、阿米利定、7-甲氧他克林和 SM-10888 的结构是密切相关的, 相反, 例如多奈哌齐具有稍微更伸长的结构。近来综述了与他克林结构上相关的化合物的结构和胆碱酯酶抑制活性 (Marco, 2003), 但在 (专利) 文献中已经描述了更多 AchE 抑制剂。

[0005] 药物依赖具有严重的社会、医学和经济方面的问题。有效的治疗仍然很有限。近来发现, 作用于脑的 AchE 抑制剂抑制了可卡因 - 和吗啡 - 诱导的条件性位置偏爱, 并阻断了可卡因 - 诱发的过动症的诱导和持续时间。因此, 中枢活性的 AchE 抑制剂是新的药物成瘾的潜在治疗剂 (Hikida, 2003)。同时, 建议将大麻素 CB<sub>1</sub> 拮抗剂用于治疗药物成瘾 (Cohen, 2002; Hungund, 2002; Solinas, 2003)。AchE 抑制剂不仅在阿尔茨海默病 (Spencer, 1998) 中, 而且也在其他认知障碍例如具有 Lewy 体的痴呆 (McKeith, 2000), 帕金森病 (Werber, 2001), 血管性痴呆 (Kumar, 2000) 和外伤性脑损伤 (Masanic 2001) 中显示了效力。丁酰胆碱酯酶被认为是阿尔茨海默病的潜在靶点, 因为它也调节乙酰胆碱的水平 (Darvesh, 2003)。

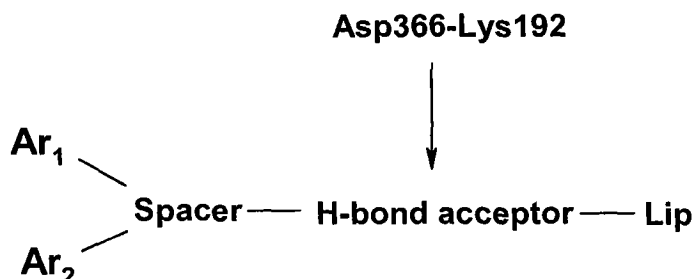
[0006] 认知障碍也是大麻素 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂潜在的治疗范围 (Castellano, 2003; Wolff, 2003)。CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂显示了在某些脑区域包括皮质区和海马能够增加乙酰胆碱 (Ach) 的释放 (De Groot, 2006)。选择性 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂利莫那班在动物中风试验中显示了神经保护活性 (Berger, 2004)。总之, 科学文献、专利和专利申请指明了乙酰胆碱酯酶抑制剂的下列治疗应用: 酒精中毒、阿尔茨海默病、健忘症、关节炎、癌症、中枢神经系统疾病、认知障碍、便秘、痴呆、消化不良、胃能动性障碍、胃肠道疾病、胃肌轻瘫、青光眼、肠应激综合征、严重的抑郁性障碍、偏头痛、多发性硬化症、肌病、肌肉萎缩、重症肌无力、神经变性疾病、神经性疼痛、尼古丁依赖、Pediculus capitis 感染、中毒、病毒感染后疲劳综合征、精神病学障碍、老年性痴呆、血吸虫病、泌尿功能障碍和口干燥症。

[0007] 由于在不同的疾病中频繁观测到症状同时发生, 具有大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和胆碱酯酶抑制作用的化合物可以用于治疗其中大麻素 CB<sub>1</sub> 拮抗剂或胆碱酯酶抑制剂都可能有效的疾病。因此, 本发明的化合物可以用于治疗成瘾、倾向性、酒精中毒、阿尔茨海默病、健忘症、焦虑、食欲障碍、关节炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病、大脑卒中、大脑缺血、认知障碍、便秘、痴呆、脱髓鞘相关疾病、抑郁、糖尿病、腹泻、药物依赖、消化不良、张力障碍、呕吐、癫痫、胃能动性障碍、胃溃疡、胃肠道疾病、胃肌轻瘫、青光眼、亨廷顿病、冲动控制障碍、肠应激综合征、记忆障碍、偏头痛、多发性硬化症、肌病、肌肉萎缩、肌痉挛、重症肌无力、恶心、神经变性疾病、神经炎性疾病、神经性疼痛、尼古丁依赖、肥胖、疼痛病、帕金森病、头虱 (Pediculus capitis) 感染、斑硬化 (plaque sclerosis)、中毒、病毒感染后疲劳综合征、精神病学障碍、精神病、老年性痴呆、感染性休克 (septic shock)、性功能障碍、血吸虫病、脊髓损伤、中风、图雷特综合征、外伤性脑损伤、震颤、泌尿功能障碍、病毒性脑炎和口干燥病。

[0008] 特别重要的是本发明的化合物在治疗用大麻素 CB<sub>1</sub> 拮抗剂及用胆碱酯酶抑制剂能治疗的疾病中的应用。通过两种不同的作用机制同时攻击这些疾病可以具有协同作用。本发明的化合物对于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、记忆障碍、痴呆、注意力缺陷、外伤性脑损伤、药物依赖、成瘾和物质滥用是特别有用的。

[0009] 大麻素 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂的主要药效基团是数篇综述的课题 (Lange, 2005 ;Reggio, 2003)。方案 1 将其具体化。

[0010]

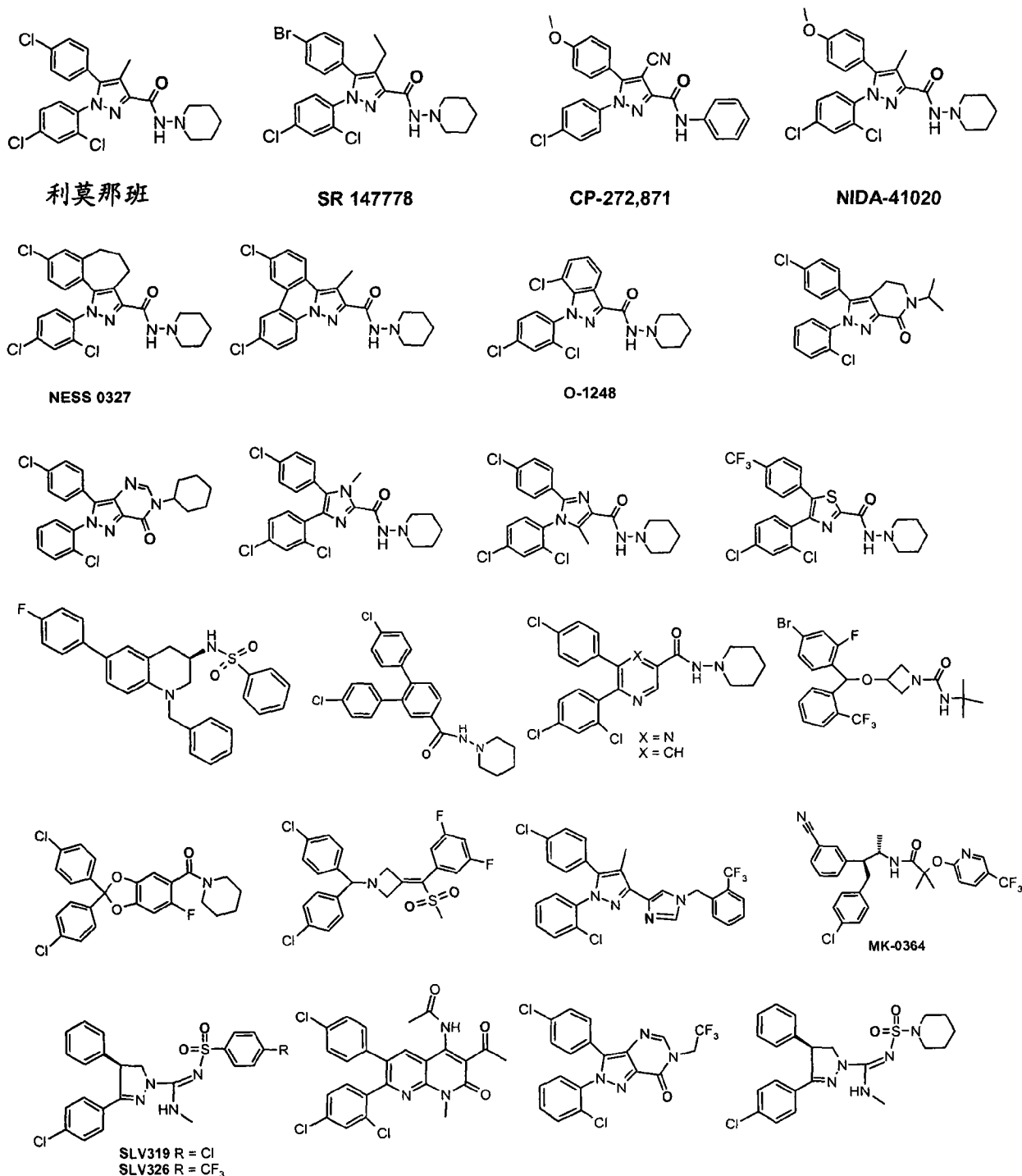


[0011] 方案 1 :CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂药效团和与 CB<sub>1</sub> 受体的一种假定关键作用

[0012] 在方案 1 中, Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 代表苯基, 任选被一个或两个卤素原子、三氟甲基、或甲氧基取代。“间隔子 (spacer)”包含一个五元杂环基例如 4,5-二氢吡唑、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩或吡咯或者, 该间隔子包含苯基或六元杂环基例如吡啶、嘧啶或吡嗪。例如在 MK-0364 (见下文) 中, 该间隔子也可以包含吡丁啶部分、1,3-苯并二氧杂环戊烯部分或烷基部分。此外, 芳基中的一个可以与该间隔子稠合, 或者可以通过其他的环连接到间隔子上: 所谓构象限制。在该药效团模型中已经成功地应用了几种构象限制。氢键受体 (H-bond acceptor) 代表可以嵌入到杂环结构例如咪唑环中的羰基、磺酰基或氮原子。在方案 1 中, “Lip”代表亲脂部分, 例如哌啶-1-基氨基、吡咯烷基-1-氨基、环烷氨基、苯基氨基、芳氨基、苄基-氨基或烷氨基。

[0013] 分子模型研究表明, 氢键受体的存在是关键性的: 认为其与 CB<sub>1</sub> 受体中的 Lys-192 氨基酸残基侧链相互作用, 从而稳定了它的不活动状态。为了解释 CB<sub>1</sub> 受体拮抗药效团 (pharmacophore) 模型, 在下文中列出了很多 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂具体例子。粗体表示的是 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂中假定的氢键受体原子 (羰基中的氧原子, 磺酰基中的氧原子, 或杂芳环中的 N 原子):

[0014]



[0015] 十多年来人们已经知道选择性 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂 SR141716A(利莫那班)。随后发明了很多其他的选择性 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂。很多年来也已经知道几种乙酰胆碱酯酶抑制剂。例如他克林 1993 年在美国获得批准。但迄今为止没有披露任何显示 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂活性的组合的化合物。

[0016] 本发明的目的是开发出具有 CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物。

[0017] 内容

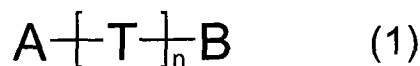
[0018] 我们发现,包含已知的大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本部分和已知的乙酰胆碱酯酶抑制剂他克林的基本部分的分子共有两种分子产生的活性:大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰胆碱酯

酶抑制作用。

[0019] 本发明关注的是具有 CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰和 / 或丁酰胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物。特别地,本发明关注的是具有 CB<sub>1</sub> 拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合的化合物。

[0020] 在一些实施方案中,本发明也涉及式 (1) 的化合物:

[0021]



[0022] 和其互变体、立体异构体、N-氧化物、同位素 - 标记的类似物,或以上物质任意的药理学可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0023] -A 代表任何已知的大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本结构单元,包含独立地任选被 1 或 2 个选自卤素、甲氧基和三氟甲基的取代基取代的至少两个苯环,所述基本结构单元与所述大麻素 -CB<sub>1</sub> 拮抗剂的氢键受体连接,其中氢键受体部分是羰基、磺酰基或结合在杂芳环结构中的氮或氧原子,

[0024] -T 代表由饱和或不饱和的 2-8 个原子的线性碳链组成的连接子,其中碳链可以被 1-5 个选自甲基、乙基、羟基、氟或氨基的取代基取代,该碳链可以包含另外的氮原子,任选被 C<sub>1-3</sub> 烷基取代,或该碳链可以包含另外的氧或硫原子,或羰基、磺酰基、酰胺、磺酰胺、脲基或芳基,芳基任选被 1-4 个选自卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub> 或硝基的取代基取代,

[0025] -B 代表任何已知的乙酰胆碱酯酶抑制剂的基本结构单元,

[0026] -n = 0 或 1。

[0027] 其他实施方案提供了一种或多种式 (1) 的化合物,其中 A 代表下列任一专利申请公开的 CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本结构单元:EP 1602658, EP576357, EP 656354, FR 2789078, FR 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, US20040157839, US 20040176418, US 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 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 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 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,

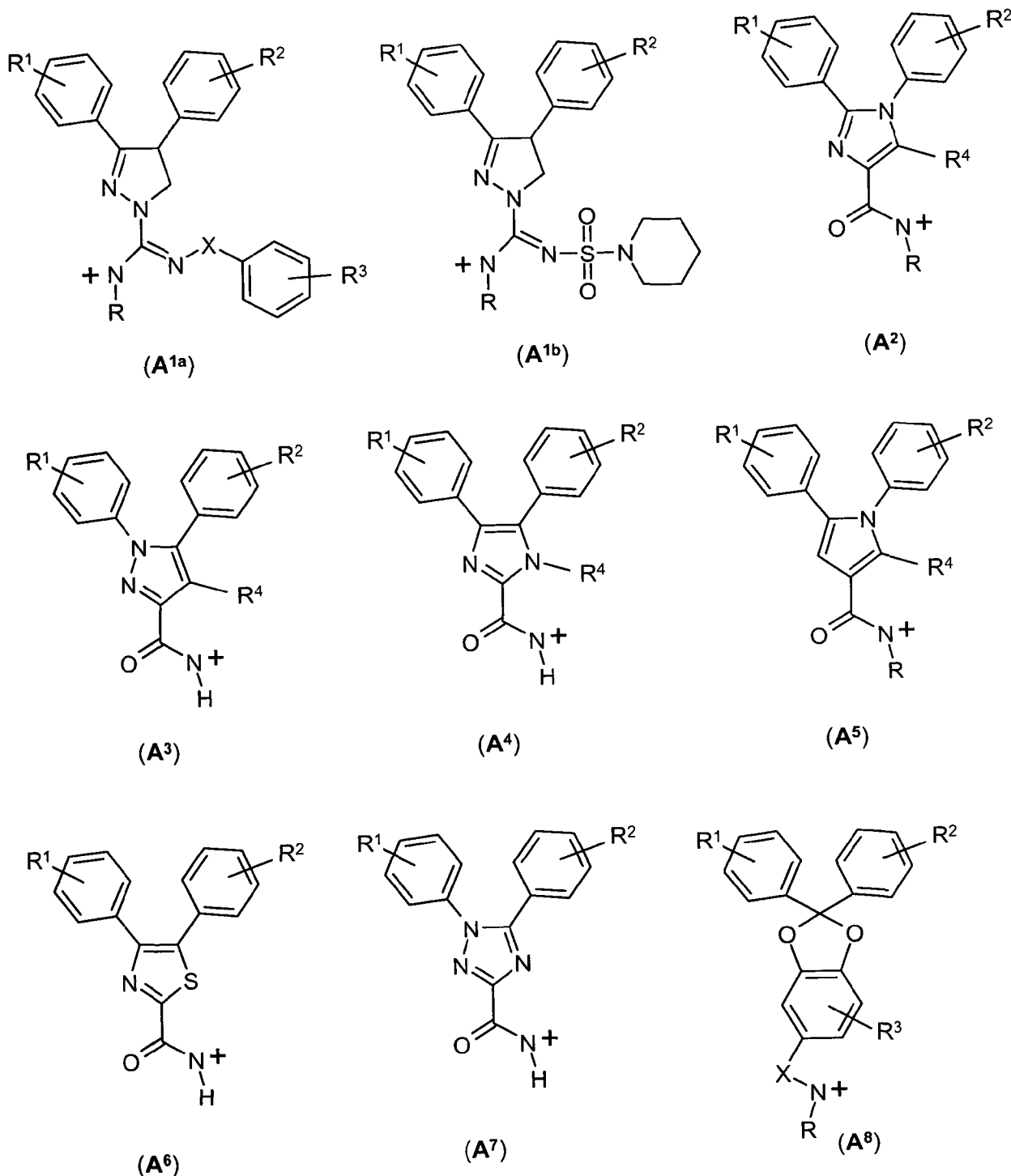
WO 2004096763, WO 2004099157, WO 2004111033, WO 2004111034, WO 2004111038, WO 2004111039, WO 2005000809, WO 2005009974, WO 2005016286, WO 2005021547, WO 2005027837, WO 2005044785, WO 2005047285, WO 2005049615, WO 2005051953, WO 2005061504, WO 2005061505, WO 2005061506, WO 2005061507, WO 2005063762, WO 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 代表下列任一专利申请公开的 AchE 抑制剂的基本结构单元: DE 3805744, EP 1020469, EP1020470, EP 141393, EP 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, 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 4843079, US 4868177, US4914102, US 4929731, US 5171750, US 5185350, US 5206371, US5229401, US 5246947, US 5264442, US 5290942, US 5391553, US5428043, US 5547960, US 6075144, US 6229014, WO 2000033788, WO 2000051985, WO 2001016105, WO 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。

[0028] 进一步的实施方案提供了一种或多种式 (1) 的化合物: 其中 A 代表 CB<sub>1</sub> 拮抗剂的基本结构单元, 其中 CB<sub>1</sub> 拮抗剂: 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、0-2093、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 抑制剂的基本结构单元, 其中 AchE 抑制剂选自醋克利定、安贝氯铵、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、苯磺顺阿曲库铵、CM-2433、CM-2501、去氧鸭嘴花碱 (desoxypeganine)、二嗪农、多奈哌齐、E-2030、依酚氯铵、EN-101、依斯的明、ER-127528、(-)-毒扁豆酚碱、F-3796、杀螟松、FK-960、FP-7832、FR-152558、加兰他敏、更斯的明、芦竹碱、Hoe-065、HP-290、石杉碱 A、艾考哌齐、INM-176、伊匹达克林、靛红、异氟磷 (isofluorophate)、伊托比利、JES-9501、KA-672、KW-5092、ladostigil、马拉硫磷、MCI-225、甲苯达唑、美金刚、memoquin、甲磺酰氟、N-甲基毒扁豆碱、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、对硝苯磷脂、对硫磷、PD-151832、(-)-苯羟基丙氨酸、毒扁豆碱、普那卡生、普拉西坦、吡啶斯的明、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、维吡啶、Z-338、zanapezil、齐罗硅酮和 ZT-1。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物,其中 A 代表片段(A<sup>1a</sup>)、(A<sup>1b</sup>)、(A<sup>2</sup>)、(A<sup>3</sup>)、(A<sup>4</sup>)、(A<sup>5</sup>)、(A<sup>6</sup>)、(A<sup>7</sup>)或(A<sup>8</sup>)中的一种:

[0030]

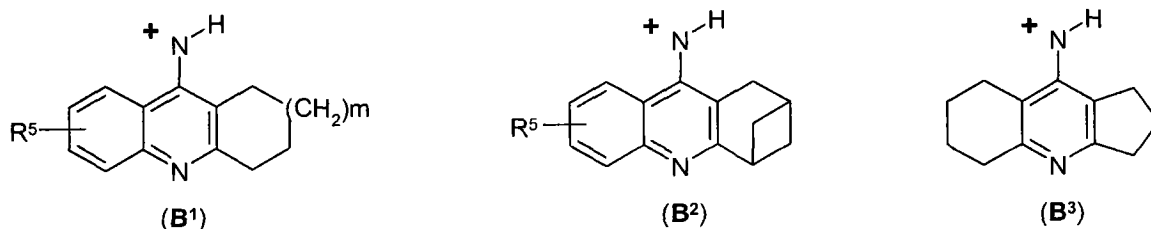


[0031] 其中, X 代表磺酰基或羰基, “+” 符号代表这样的点, 其中该片段在此点上与式(1)的连接子 T 连接, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地代表一个或多个氢原子、三氟甲基或卤素, R<sup>4</sup> 代表氢或卤素原子, 或甲基、乙基、三氟甲基、羟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亚

磺酰基、甲磺酰基、乙硫烷基、乙亚磺酰基、乙磺酰基、 $C_{1-3}$ -二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基,其他符号具有上文给出的含义。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物,其中A代表片段( $A^{1a}$ )、( $A^{1b}$ )、( $A^2$ )、( $A^3$ )、( $A^4$ )、( $A^5$ )、( $A^6$ )、( $A^7$ )或( $A^8$ )中的一种,并且B代表片段( $B^1$ )、( $B^2$ )或( $B^3$ )中的一种:

[0033]



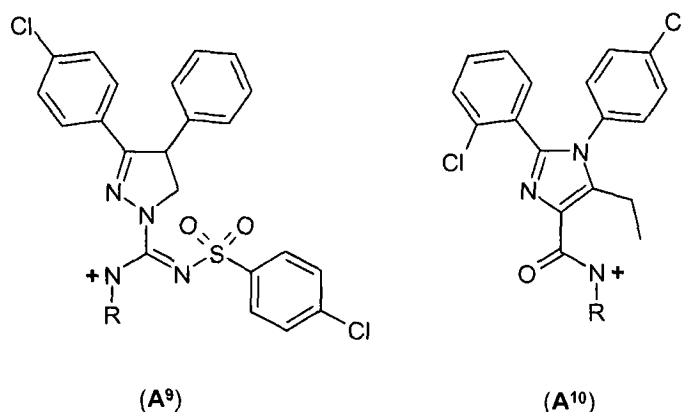
[0034] 其中,“+”符号代表这样的点,其中该片段在此点上与式(1)的连接子T连接, $R^5$ 代表氢或卤素原子,或甲氧基或三氟甲氧基,和m是值为0,1或2的整数,其他符号具有上文给出的含义。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物,其中A代表片段( $A^{1a}$ )、( $A^{1b}$ )、( $A^2$ )、( $A^3$ )、( $A^4$ )、( $A^5$ )、( $A^6$ )、( $A^7$ )或( $A^8$ )中的一种,所述片段B的乙酰胆碱酯酶抑制剂是他克林、阿米利定、7-甲氧基他克林或SM-10888,R代表氢原子或 $C_{1-3}$ 烷基,其他符号具有上文给出的含义。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物,其中A代表片段( $A^{1a}$ )、( $A^{1b}$ )或( $A^2$ )中的一种,所述片段B的乙酰胆碱酯酶抑制剂是他克林,其他符号具有上文给出的含义。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物其中A代表片段( $A^9$ )或( $A^{10}$ )中的一种:

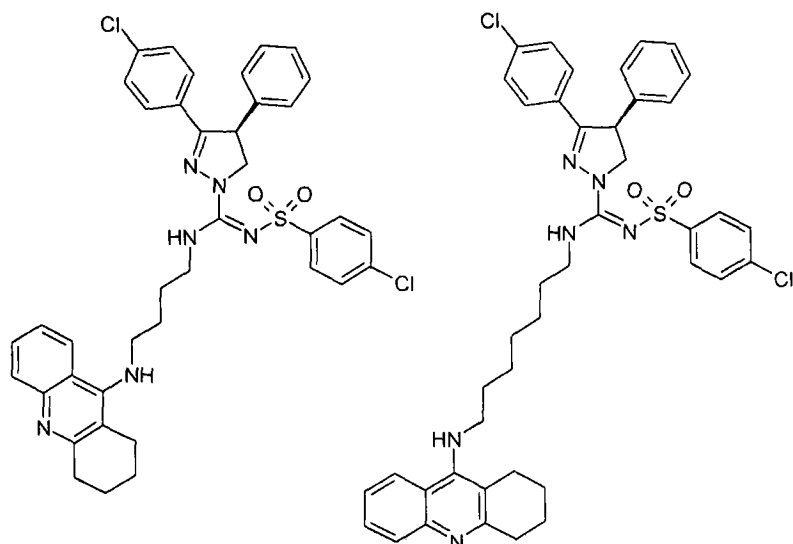
[0038]



[0039] 且其他符号具有上文给出的含义。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物:

[0041]



[0042] 式(1)的化合物及其互变体、立体异构体、N-氧化物、同位素-标记的类似物,以上物质任意的或药理学可接受的盐、水合物或溶剂化物具有大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和胆碱酯酶抑制作用,特别是乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合,它们可以用于治疗其中涉及大麻素-CB<sub>1</sub>受体和乙酰胆碱酯酶位点的疾病,或可以通过调节这些受体治疗的疾病,例如成瘾、倾向性、酒精中毒、阿尔茨海默病、健忘症、焦虑、食欲障碍、关节炎、注意力缺陷、癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病、大脑卒中、大脑缺血、认知障碍、便秘、痴呆、脱髓鞘相关疾病、抑郁、糖尿病、腹泻、药物依赖、消化不良、张力障碍、呕吐、癫痫、胃能动性障碍、胃溃疡、胃肠道疾病、胃肌轻瘫、青光眼、亨廷顿病、冲动控制障碍、肠应激综合征、记忆障碍、偏头痛、多发性硬化症、肌病、肌肉萎缩、肌痉挛、重症肌无力、恶心、神经变性疾病、神经炎性疾病、神经性疼痛、尼古丁依赖、肥胖、疼痛病、帕金森病、头虱感染、斑硬化、中毒、病毒感染后疲劳综合征、精神病学障碍、精神病、老年性痴呆、感染性休克、性功能障碍、血吸虫病、脊髓损伤、中风、图雷特综合征、外伤性脑损伤、震颤、泌尿功能障碍、病毒性脑炎和口干燥病。

[0043] 本发明的其他实施方案包括但不限于:

[0044] 治疗例如通过大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合可治疗的疾病或病症的药物组合物,该组合物包含式(1)的化合物和药学可接受的载体;

[0045] 治疗通过大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合可治疗的疾病或病症的方法,该方法包括给需要这样治疗的哺乳动物施用式(1)的化合物;

[0046] 治疗例如选自本文所列疾病的疾病或病症的药物组合物;

[0047] 治疗选自本文所列疾病的疾病或病症的方法,该方法包括给需要这样治疗的患者施用式(1)的化合物;

[0048] 治疗选自本文所列疾病的疾病或病症的药物组合物,该组合物包含式(1)的化合物和药学可接受的载体;

[0049] 治疗选自本文所列疾病的疾病或病症的方法,该方法包括给需要这样治疗的患者施用式(1)的化合物。

[0050] 一种对抗大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用受体和抑制乙酰胆碱酯酶的方法,该方法包括给需要治疗的受试者施用有效量的式(1)的化合物;

[0051] 本发明也提供根据式(1)的化合物在制备药物中的应用。

[0052] 本发明进一步涉及联合疗法,其中将本发明的化合物,或包含本发明的化合物的

药物组合物或制剂与另一种或多种治疗剂同时或连续或作为组合制剂施用,用于治疗一种或多种所列的疾病。这些其他的治疗剂可以在施用本发明的化合物之前、同时或之后施用。

[0053] 本发明也提供化合物,药物组合物,试剂盒和治疗选自本文所列疾病的疾病或病症的方法,该方法包括给需要这样治疗的患者施用式(1)的化合物。

[0054] 本发明的化合物具有大麻素- $CB_1$ 拮抗作用和胆碱酯酶抑制作用,特别是乙酰胆碱酯酶抑制作用的组合。本发明的化合物的激动或拮抗/抑制活性是例如用本文所述或本领域已知的一种或多种分析方法容易证明的。

[0055] 本发明也提供制备本发明的化合物和在那些方法中使用的中间体的方法。

[0056] 如果需要,可以通过任何适当的分离或纯化方法进行本文所述的化合物和中间体的分离和纯化,这些方法例如是过滤、萃取、结晶、柱色谱、薄层色谱、厚层色谱、制备性低或高压液体色谱或这些方法的组合。可以从制剂和实施例中得到适当的分离和隔离方法的具体例证。但是,当然也可以使用其他等效的分离或离析方法。

[0057] 本发明的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此产生了外消旋体和外消旋混合物、单个对映体、非对映体混合物和个体非对映体。根据分子上各种取代基的性质,可以具有另外的不对称中心。每个这样的不对称中心将独立地产生两种旋光异构体,所有这些可能的旋光异构体和非对映体,作为混合物或作为纯净或部分纯净的化合物,都属于本发明。本发明包括这些化合物所有的异构体形式。式(1)显示的是这类化合物的结构,而未标出优选的立体化学。根据本领域已知的方法,通过适当的改变本文所述的方法可以实现这些非对映体的独立合成或它们色谱分离。通过晶体产物或其所衍生的晶体中间体的X-射线衍射晶体分析法确定它们的绝对立体化学,如果必要,可以使用包含已知绝对构型的不对称中心的试剂。如果需要,可以分离该化合物的外消旋混合物,以分离出对映体个体。该分离可以通过本领域公知的方法来进行,例如将化合物的外消旋混合物与对映体纯的化合物结合起来形成非对映体混合物,然后通过标准方法例如分步结晶或色谱法分离非对映体个体。该结合反应通常包括用对映体纯的酸或碱例如(-)-二-对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰-L-酒石酸形成盐。然后通过附加的手性残基的裂解将非对映体衍生物转化为纯对映体。也可以通过色谱法用手性固定相(本领域公知的方法)直接分离该化合物的外消旋混合物。可替代地,可以通过立体选择合成,用旋光纯的起始物质或已知构型的试剂通过本领域公知方法获得化合物的任意对映体。

[0058] 式(1)化合物或其药理学可接受的盐的顺式和反式异构体也在本发明的范围内,这同样适用于式(1)化合物的互变异构体或其药理学可接受的盐的互变体。

[0059] 这些化合物的一些晶体形式可以作为多形体存在:它们也意欲包括在本发明中。此外,一些化合物可以与水形成溶剂化物(即,水合物),或与常见的有机溶剂形成溶剂化物,这些溶剂化物也包括在本发明的范围内。

[0060] 同位素标记的式(1)的化合物或其药理学可接受的盐,包括通过PET或SPECT可检测的同位素标记的式(1)的化合物,也包括在本发明的范围内。这同样适用于用 $[^{13}C]$ -, $[^{14}C]$ -, $[^{18}F]$ -, $[^3H]$ -, $[^{125}I]$ -或其他高同位素的原子标记的式(1)的化合物,它们适合用于受体结合或代谢研究。

[0061] 本发明的化合物可以在神经系统功能、紊乱和疾病的生化研究中用作试剂或标准品。

**[0062] 定义**

**[0063]** 在本说明书的上下文中,术语“具有大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用的化合物”和“大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗剂”是指具有该活性的化合物-通过明确和公认的药理分析法,包括本文所述的那些测定-对另一种受体不显示实质的交叉反应性。在一个实施方案中,本发明的化合物作为大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗剂比对任意其他受体的激动剂或拮抗剂有效性强至少10倍。优选具有100倍选择性的化合物,最优选选择因子1000或更高的化合物。术语“具有胆碱酯酶抑制活性的化合物”或“胆碱酯酶抑制剂”是指具有该活性的化合物-通过明确和公认的药理分析法,包括本文所述的那些测定-对另一种受体不显示实质的交叉反应性。在一个实施方案中,本发明的化合物作为胆碱酯酶抑制剂比任意其他酶的抑制剂的有效性强至少10倍。优选具有100倍选择性的化合物,最优选选择因子1000或更高的化合物。“具有大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗作用和胆碱酯酶抑制活性”的化合物是具有这两种活性的化合物-通过明确和公认的药理分析法,包括本文所述的那些测定-对另一种受体或酶不显示实质的交叉反应性。在一个实施方案中,本发明的化合物作为大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗剂和作为胆碱酯酶抑制剂比作为任意其他受体的激动剂或拮抗剂及作为对任意其他酶的抑制剂有效性强至少10倍。优选具有100倍选择性的化合物,最优选选择因子1000或更高的化合物。

**[0064]** 在本文所述化合物的描述中使用的一般性术语具有它们通常的含义。本文使用的术语烷基是指一价的饱和支链或直链的烃链。除非另有说明,这些链可以包含1到18个碳原子。这些烷基的代表是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔-戊基、己基、异己基、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。当限制为“低级”时,烷基将会包含1到6个碳原子。相同的碳含量也适用于原术语“烷”,及衍生术语例如“烷氧基”。包含各种烃部分的碳量可以用表示该部分中碳原子的最小和最大数字的首标来表示,即,首标C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>定义了所存在的包括整数“x”到整数“y”个碳原子的数目。例如“烷基(C<sub>1-3</sub>)”是指甲基、乙基、正丙基或异丙基,“烷基(C<sub>1-4</sub>)”是指“甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、异丁基或2-甲基-正丙基”。

**[0065]** 术语“酰基”是指烷基(C<sub>1-3</sub>)羰基、芳基羰基或芳基-烷基(C<sub>1-3</sub>)羰基。“芳基”包括单环或稠合双环芳香或杂芳香基,包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、苯基、吲唑基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、苯并[b]呋喃基、1,2,3,4-四氢-萘基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、茛满基、茛基、苯并[b]噻吩基、2,3-二氢-1,4-苯二噁英-5-基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪(phthalaziny)基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、萘基、喋啶基或奠基。“卤”或“卤素”是指氯、氟、溴或碘;如在“杂烷基、杂芳基”等中“杂”是指包含一个或多个N、O或S原子。“杂烷基”包括在任何位置上具有杂原子的烷基,因此,包括N-结合、O-结合或S-结合的烷基。

**[0066]** 术语“取代”是指特定的基团或部分具有一个或多个取代基。当任意基团可以具有多个取代基,并且可以具有各种可能的取代基时,取代基是独立选择的,而无须是相同的。术语“未取代”是指特定的基团不具有取代基。关于取代基,术语“独立”是指当可能是一个以上的取代基时,它们可以是相同的或相互不同的。

[0067] 本文使用的作为另一个基团一部分的术语“氧”、“硫”和“羰基 (carbo)”分别是指氧原子、硫原子和羰基 ( $C=O$ ), 它们在两个基团之间作为连接子, 例如羟基、氧烷基、硫烷基、羧烷基等等。本文单独或作为另一个基团一部分使用的术语“氨基”是指在末端或两个另外的基团之间作为连接子的氮原子, 其中该基团可以是伯、仲或叔胺 (分别是 2 个氢原子与氮原子结合, 1 个氢原子与氮原子结合及没有氢原子与氮原子结合)。本文使用的作为另一个基团一部分的术语“亚磺酰基”和磺酰基分别是  $-SO-$  或  $-SO_2-$ 。

[0068] 为了提供更简明的描述, 当没有明确地提及时, 术语“化合物”包括互变体、立体异构体、N-氧化物、同位素标记的类似物, 或药理学可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0069] 本文使用的术语“离去基团”(L) 是指在取代或置换反应中脱去的带电或不带电的原子或基团。该术语是指通过亲核试剂例如胺、硫醇或醇类亲核试剂容易移除的基团。这些离去基团是本领域公知的。例子包括但不限于, N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤素 (Br、Cl、I)、三氟甲磺酸基 (triflates)、甲磺酸基、甲苯磺酸基等等。

[0070] 上述化合物的 N-氧化物属于本发明。叔胺可以或不可以产生 N-氧化物代谢产物。N-氧化发生的程度可以从微量到接近定量转变之间而各异。N-氧化物可以比它们相应的叔胺更为有效, 或有效性较差。同时可以通过化学方法在人体内将 N-氧化物容易地不同程度地还原成它们相应的叔胺。一些 N-氧化物可以接近定量地还原转化为相应的叔胺, 在其他情况中, 转化仅仅是微量的反应, 甚至完全不会发生 (Bickel, 1969)。

[0071] 在体内代谢成生物活性剂的任意化合物 (即, 式 (1) 的化合物) 是在本申请的范围和精神内的前药。前药是治疗剂, 本身是没有活性的, 但是可以转化为一种或多种活性代谢物。因此, 在本发明的治疗方法中, 术语“施用”和“在治疗 . . . . . 中的应用”将包括用具体描述的化合物或没有具体描述但在患者施用后在体内转化为具体化合物治疗各种所述的病症。前药是药物分子的生物可逆的衍生物, 用于克服母体药物分子使用的一些障碍。这些障碍包括但不限于, 溶解性、渗透性、稳定性、内吸收前代谢和靶向局限性 (Bundgaard, 1985 ; King, 1994 ; Stella, 2004 ; Ettmayer, 2004 ; *Järvinen*, 2005)。前药, 即当以任意已知途径施用于人体或哺乳动物时代谢为式 (1) 化合物的化合物属于本发明。特别地, 它涉及具有伯和仲氨基或羟基的化合物。这些化合物可以与有机酸反应, 得到式 (1) 的化合物, 其中存在施用后易除去的附加基团, 例如但不限于, 脒、烯胺、曼尼西碱、羟基-亚甲基衍生物、O-(酰氧基亚甲基氨基甲酸酯) 衍生物、氨基甲酸酯、酯、酰胺或 enaminone。

[0072] “晶形”是指相同化合物的不同固体形态, 例如多形体、溶剂化物和不定形形式。“多形体”是晶体结构, 其中化合物可以以不同的晶体堆积排列结晶, 它们都具有相同的元素组成。多形现象是一种经常发生的现象, 会受到一些结晶条件例如温度、过饱和水平、杂质的存在、溶剂的极性、冷却速率的影响。不同的多形体通常具有不同的 X-射线衍射图、固态 NMR 谱、红外或拉曼光谱、熔点、密度、硬度、晶体形态、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可以导致一种晶形占据优势。“溶剂化物”一般是一种包含化学计量或非化学计量的溶剂的晶形。通常, 在结晶的过程中, 一些化合物有在晶体固态中引入固定摩尔比的溶剂的趋势, 因此形成了溶剂化物。当溶剂化物是水时, 就形成了“水合物”。式 (1) 的化合物及其药理学可接受的盐可以以水合物或溶剂化物的形式存在, 这些水合物和溶剂化物也包括在本发明中。其例子包括 1/4 水合物、二盐酸二水合物等等。“不定形”形式是没有排列顺序的非晶体物质, 一般没有特征性的粉末 X-射线

衍射图。Byrn(1995) 和 Martin(1995) 已经对晶体形式进行了一般性的描述。

[0073] 为了进行更简要的描述,本文给出的一些定量表达并未用术语“约”进行限定。应当理解的是,不论是否明确地使用术语“约”,本文给出的每个数字都是指实际给出的数值,同时也是指该给定数值的近似值,它是可以根据本领域普通技术可以合理推断的,包括根据该给定值的试验和 / 或测定条件的近似值。

[0074] 在本申请的说明书和权利要求中,词语“包含 (comprise)”和该词的变形,例如“包含 (comprising)”和“包含 (comprises)”开不意欲排除其他的添加剂、组分、整体或步骤。

[0075] 尽管式 (1) 的化合物可以作为原料化学品施用,但优选它们作为“药物组合物”存在。根据一个进一步的方面,本发明提供一种药物组合物,包含至少一种式 (1) 的化合物,或至少一种其药理学可接受的盐或溶剂化物,或上述任意的混合物,和一种或多种其药理学可接受的载体,和任选的一种或多种其他的治疗剂。从与该制剂的其他成分相容的意义上讲,该载体必须是“可接受的”,并且对于受者无害。本文使用的术语“组合物”包括包含预定量或比例的特定成分的产品,以及与特定量的特定成分混合而直接或间接产生的任意产品。相对于药物组合物,该术语包括包含一种或多种活性成分和包含惰性成分的任选载体的产品,以及任意两种或多种成分组合、络合或聚集,或一种或多种成分离解,或一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用而直接或间接产生的任意产品。一般地,制备药物组合物,通过均匀并直接将活性成分与液体载体或精细分开的固体载体或两者结合,然后如果必要,将该产品成形为所需的制剂。该药物组合物包含足够的活性目标化合物以对疾病的发展或条件产生所需的作用。因此,本发明的药物组合物包括将本发明的化合物和药理学可接受的载体混合制成的任何组合物。“药理学可接受的”是指,载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分是相容的,并且对于受者无害。

[0076] 如下所述确定本发明的化合物与  $CB_1$  受体的亲和力和对乙酰胆碱酯酶的抑制作用。根据测定给定的式 (1) 的化合物的亲和力,我们可以评价理论上的最低有效剂量。当化合物的浓度等于测定的  $K_i$  值的两倍时,该化合物将占据几乎 100% 的  $CB_1$  受体。当化合物的浓度等于测定的抑制常数的两倍时,该化合物将占据几乎 100% 的乙酰胆碱酯酶。通过将该浓度转换为化合物的 mg/kg 患者体重,我们可以得到理论上的最低有效剂量,推断理想的生物利用度。通过药代动力学、药效学和其他考虑,可以将施用的实际剂量改变为更高或更低的值。该活性成分典型的每日剂量可以在较宽的范围内变化,其取决于很多因素例如相关的适应症、施用途径、患者的年龄、体重和性别,是医生可以确定的。一般地,以单个或个体剂量施用于患者的总每日剂量可以是,例如每日 0.001 到 10mg/kg 体重,更常用地每日 0.01 到 1,000mg 的总活性成分。可以将该剂量以每日 1 到 3 次,或每一次按照所需的效力施用于需要治疗的患者,时间为至少 2 个月,更典型地至少 6 个月,或长期。

[0077] 本文使用的术语“治疗有效量”是指治疗通过施用本发明的组合物可治疗的疾病的治疗剂的量。该量是足以在组织系统、动物或人中显示可检测的治疗性或改善性应答的量。该作用可以包括例如治疗本文所列的疾病。受验者精确的有效量将取决于受验者的大小和健康,要治疗的疾病的性质和程度,治疗医生(研究者、兽医、医师或其他临床医生)的推荐量,和所选择施用的治疗剂或治疗剂的组合。因此,预先指定确切的有效量是没有用的。术语“药理学可接受的盐”是指在合理的医学判断的范围内,适合用于与人和低级动

物的组织接触而没有异常毒性、刺激、变应性应答等等的那些盐,与合理的益处/风险比相称。药理学可接受的盐是本领域公知的。当最终分离和纯化本发明的化合物时可以原位制备它们,或者分别通过将本发明的化合物与药学可接受的无毒性碱或酸,包括无机或有机碱或无机或有机酸反应来制备 (Berge, 1977)。再生“游离碱”形式,包括将盐与碱或酸接触,并以常规方式分离母体化合物。化合物的母体形式与不同盐形式在某些物理性质方面例如在极性溶剂中的溶解度是不同的,但是对于本发明的目的,盐和母体形式的化合物是等效的。“络合物”是指本发明的化合物的络合物,例如式 (1) 与金属离子络合,其中至少一种金属离子是整合或分离的。可以通过本领域公知的方法制备络合物 (Dwyer, 1964)。

[0078] 本文使用的术语“治疗”是指对哺乳动物例如人的疾病或病症的任意治疗,并包括:(1) 抑制疾病或病症,即,阻止其发展,(2) 缓解疾病或病症,即,导致疾病退行,或(3) 停止疾病的症状。术语“抑制”包括它一般接受的含义,包括阻止、防止、遏制、缓解、改善或减慢、停止或反转发展、严重度或所产生的症状。这样,当适当时,该方法包括医学治疗性和/或预防性施用。本文使用的术语“医学治疗”意欲包括在人或其他哺乳动物的体内或体外进行的预防性、诊断性和治疗性方案。“哺乳动物”包括经济上重要的动物,例如牛、羊和猪类动物,特别是产肉的那些,以及家畜、运动动物、动物园的动物、和人,优选是后者。本文使用的术语“受验者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人,其是治疗、观测或试验的对象。

[0079] 缩写

[0080]	AchE	乙酰胆碱酯酶
[0081]	AD	阿尔茨海默病
[0082]	APT	结合质子试验
[0083]	BOP	苯并三唑-1-基-氧三磷鎓六氟磷酸盐
[0084]	CB <sub>1</sub>	大麻素受体亚型-1
[0085]	CB <sub>2</sub>	大麻素受体亚型-2
[0086]	CHO	中国仓鼠卵巢(细胞)
[0087]	CIP	2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐
[0088]	DCC	环己基碳二亚胺
[0089]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0090]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0091]	DMSO	二甲亚砜
[0092]	HEK	人胚胎肾(细胞)
[0093]	HBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0094]	HOAt	N-羟基-7-氮杂苯并三唑 (azabenzotriazole)
[0095]	m. p.	熔点 c. q. 熔化范围
[0096]	MS	质谱法
[0097]	PET	正电子发射体层摄影术
[0098]	p-TsOH	对甲苯磺酸
[0099]	PyAOP	7-氮杂苯并三唑-1-基-氧三-(吡咯烷)-磷鎓六氟磷酸盐
[0100]	PyBOP	苯并三唑-1-基-氧三-(吡咯烷)-磷鎓六氟磷酸盐
[0101]	SPECT	单光子发射计算机体层摄影术

[0102] TBTU O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐

[0103] THF 四氢呋喃

[0104] 实施例 1:分析方法

[0105] 除非另有说明,用 Bruker ARX 400(<sup>1</sup>H:400MHz,<sup>13</sup>C:100MHz)在 300K 下,在所指定的溶剂中确定核磁共振谱(<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR,APT)。在得自 Cambridge Isotope Laboratories Ltd 的氘代氯仿或二氯甲烷中确定该谱。在四甲基硅烷(<sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C)或 CCl<sub>3</sub>F(<sup>19</sup>F)的 ppm 低磁场中给出化学位移( $\delta$ )。偶合常数 J 的单位是 Hz。用标记 'q' (四重峰), 'dq' (双四重峰), 't' (三重峰), 'dt' (双三重峰), 'd' (双峰), 'dd' (双重双峰), 's' (单峰), 'bs' (宽单峰)和 'm' (多重峰)来标明 NMR 谱中的峰形。

[0106] 急骤层析法是指使用指定的洗脱液和硅胶(Acros:0.030-0.075mm 或 Merck 硅胶 60:0.040-0.063mm)纯化。柱色谱法:Merck 硅胶 60(0.063-0.200mm)。熔点是在 Büchi B-545 熔点装置上记录的。在无水氮大气下进行涉及潮湿敏感性化合物或条件的所有反应。通过在硅石涂层的塑料板(Merck 预涂层硅胶 60 F254)上使用薄层色谱法(TLC)并使用指定的洗脱液来检测反应。通过 UV 光(254nm)或 I<sub>2</sub> 来使斑显影。在使用前将二氯甲烷(五氧化磷和氯化钙),四氢呋喃(钠/二苯甲酮 ketyl)和石油醚(60-80)新鲜蒸馏。所有的其他商业可购的化学品都可以不进一步纯化即可使用。

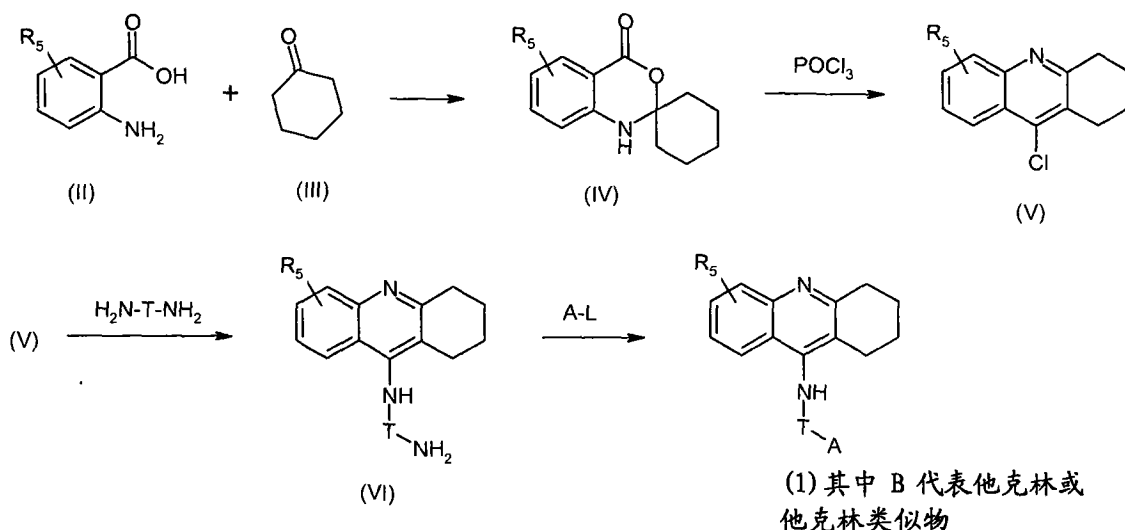
[0107] 实施例 2:合成的一般方面

[0108] 在专利申请和/或科学文献中描述了已知的大麻素-CB<sub>1</sub>拮抗剂的基本结构单元的合成。例如公开了基本大麻素结构单元(A<sup>1a</sup>)(W001070700, Lange, 2004<sup>b</sup>), (A<sup>1b</sup>)(W0 03026648), (A<sup>2</sup>)(W0 03027076, W0 03040107, W0 03063781, Lange, 2005<sup>b</sup>; Dyck(2004), (A<sup>3</sup>)(EP0576357, EP 1150961, Lan, 1999; Seltzman, 1995; Dutta, 1994 和 Katoch-RoUse, 2003), (A<sup>4</sup>)(W0 03007887, Plummer, 2005), (A<sup>5</sup>)(W00307069), (A<sup>6</sup>)(W0 03078413, Lange, 2005<sup>b</sup>), (A<sup>7</sup>)(W0 2004026301, Lange, 2005<sup>b</sup>; Dyck, 2004) 和 (A<sup>8</sup>)(W0 2004013120)。

[0109] 一般地,完成其中 n = 0 的式 (1) 的化合物的合成,通过将式 A-L 的化合物,其中 L 代表离去基团,与通式 B 的化合物,其中 B 是亲核试剂反应。完成其中 n = 1 的式 (1) 的化合物的合成,通过将式 A-T-L 的化合物(L 是离去基团),与通式 B 的化合物,其中 B 是亲核试剂反应。也可以完成其中 n = 1 的式 (1) 的化合物的合成,是将式 A-L 的化合物(L 是离去基团),与式 T-B 的化合物,其中 T 是亲核试剂反应。另一个可替代的方案是将式 A-T 的化合物,其中 T 是亲核试剂,与通式 L-B 的化合物,其中 L 是离去基团反应。

[0110] 其中 B 代表他克林或他克林类似物的式 (I) 化合物的具体合成如方案 2 所示:

[0111]

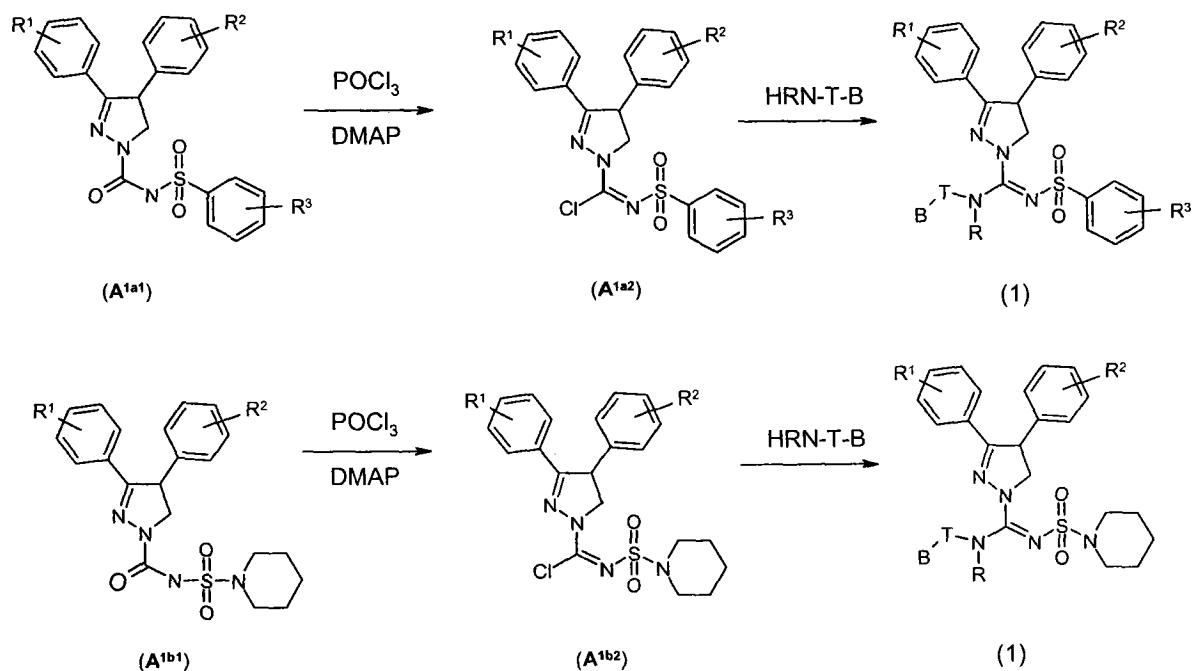


## [0112] 方案 2

[0113] 邻氨基苯甲酸类似物 (II), 其中  $R_5$  代表氢或卤素原子或甲氧基、甲基或三氟甲基可以在惰性有机溶剂例如甲苯中如环己酮 (III) 反应, 得到式 (IV) 的螺环化合物。式 (IV) 的化合物可以与氯化剂例如氯化磷 ( $\text{POCl}_3$ ) 反应, 得到 9-氯-1,2,3,4-四氢吡啶衍生物 (V) (Carrier, 1999<sup>a</sup>), 后者可以与式  $\text{H}_2\text{N-T-NH}_2$  的化合物反应, 其中连接子 T 由饱和或不饱和的 2-8 原子的线性碳链构成, 其中该碳链可以被选自甲基、乙基、羟基、氟或氨基的 1-5 个取代基取代, 该碳链可以掺入另外的氮原子, 任选被  $\text{C}_{1-3}$  烷基取代, 或该碳链可以掺入另外的氧原子或硫原子或羰基或磺酰基或酰胺 ( $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ) 基或磺酰胺 ( $\text{S}(\text{O}_2)-\text{NH}$ ) 基或脲基或苯基或芳基, 其中苯基或芳基任选被选自卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$  或硝基的 1-4 个取代基取代, 得到通式 (VI) 的化合物。该反应优选在惰性有机溶剂例如 1-戊醇中在较高温度下进行 (Carrier, 1999<sup>b</sup>)。式 (VI) 的化合物可以与式 A-L 的化合物反应, 其中 A 代表任意已知的大麻素  $-\text{CB}_1$  拮抗剂的基本结构单元, 其中苯环任选独立地被选自卤素、甲氧基和三氟甲基的 1 或 2 个取代基取代, 所述基本结构单元与所述大麻素  $-\text{CB}_1$  拮抗剂的氢键受体结合, 其中氢键受体部分代表羰基、磺酰基或掺入到杂芳环结构中的氮或氧原子, L 代表离去基团。当 L 代表作为羧基一部分的羟基时, 可以加入活化或偶合剂, 以提高反应速率。 (Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997)。该反应可以得到式 (1) 的化合物, 其中 A 具有上文给出的含义, T 代表上述的连接子, B 代表他克林或他克林类似物。

[0114] 式 (1) 的化合物, 其中 A 代表结构单元 ( $\text{A}^{1a}$ ) 或 ( $\text{A}^{1b}$ ), 其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  独立地代表一个或多个氢原子、三氟甲基或卤素原子的合成如方案 3 所示:

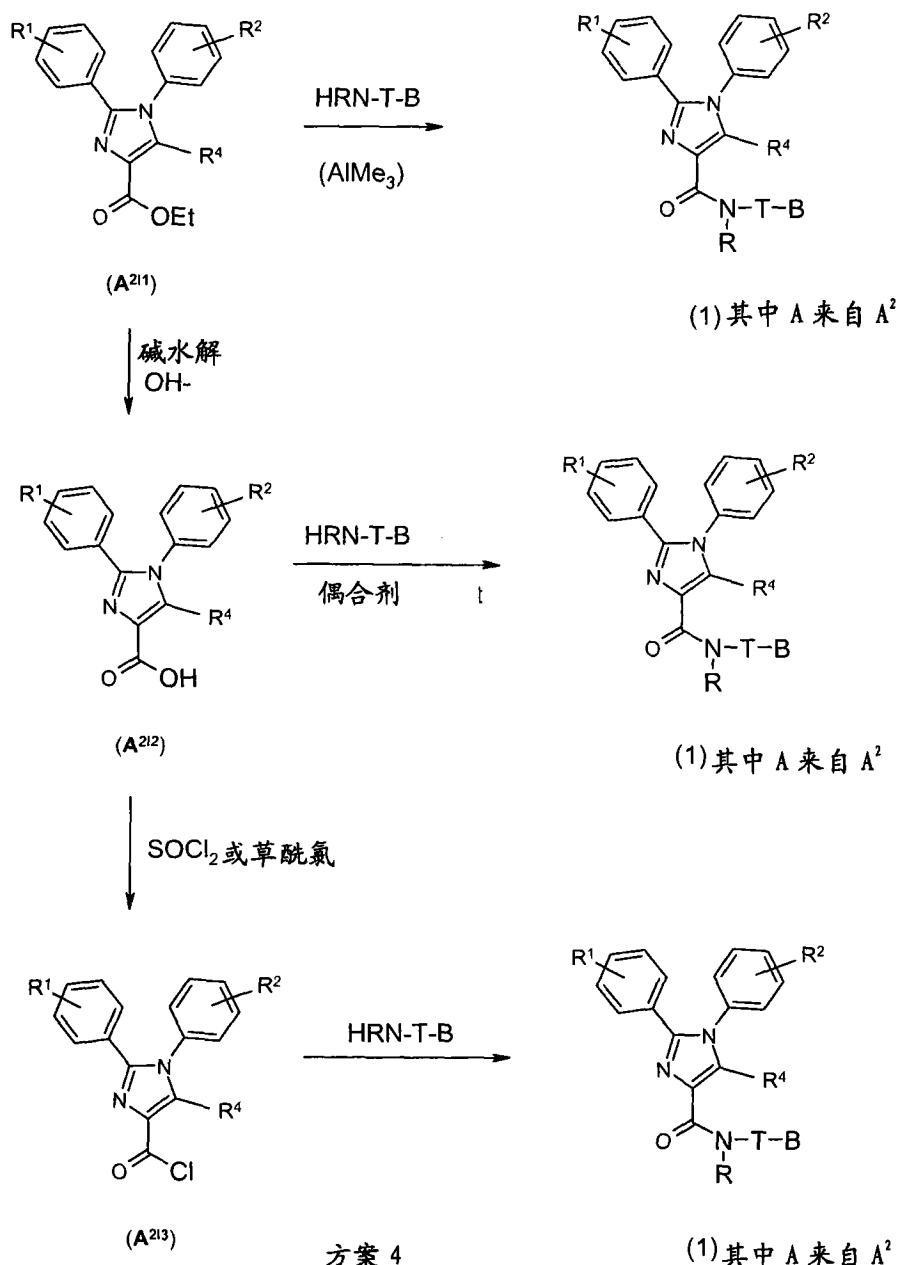
## [0115]



## [0116] 方案 3

[0117] 式 (A<sup>1a1</sup>) 的化合物可以在 DMAP 存在下, 在惰性有机溶剂例如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中与 POCl<sub>3</sub> 反应, 得到式 (A<sup>1a2</sup>) 的化合物, 后者可以与式 HRN-T-B 的化合物反应, 其中 T 代表连接子和 B 代表他克林或其类似物, 该反应可以得到式 (1) 的化合物, 其中 A 具有上文 (A<sup>1a</sup>) 给出的含义, T 代表连接子, B 代表他克林或其类似物, R 代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基。类似地, 式 (A<sup>1b1</sup>) 的化合物可以在 DMAP 存在下, 在惰性有机溶剂例如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中与 POCl<sub>3</sub> 反应, 得到式 (A<sup>1b2</sup>) 的氯化物衍生物, 后者可以与式 HRN-T-B 的化合物反应, 其中 T 代表连接子和 B 代表他克林或其类似物。该反应可以得到式 (1) 的化合物, 其中 A 具有上文 (A<sup>1b</sup>) 给出的含义, T 代表连接子, B 代表他克林或其类似物, R 代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基。

[0118]



方案 4

[0119] 式 (1) 的化合物, 其中 A 代表结构单元 (A<sup>2</sup>) 的合成如方案 4 所示, 其中 R 代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地代表一个或多个氢原子、三氟甲基或卤素原子, R<sub>4</sub> 代表氢或卤素原子或甲基、乙基、三氟甲基、羟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲硫烷基、甲亚磺酰基、甲磺酰基、乙硫烷基、乙亚磺酰基、乙磺酰基、C<sub>1-3</sub>-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基, 其他符号具有上文给出的含义。式 (A<sup>211</sup>) 的酯可以与通式 HRN-T-B 的化合物反应, 得到式 (1) 的化合物 A-T-B, 其中 A 部分来自亚结构 A<sup>2</sup>。可以通过三甲基铝 AlMe<sub>3</sub> 催化该反应 (Levin, 1982)。

[0120] 可替代地, 可以将式 (A<sup>211</sup>) 化合物的水解成式 (A<sup>212</sup>) 的相应羧酸。式 (A<sup>212</sup>) 的化合物可以与式 HRN-T-B 的化合物反应, 得到式 (1) 的化合物, 其中 A 部分来自亚结构 A<sup>2</sup>。优选通过活化和偶合方法例如形成活性酯, 或在所谓的偶合剂例如 DCC、HBTU、TBTU、HOAt、PyBOP、BOP、CIP, 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓氯或 PyAOP 存在下进行该反应 (Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997; Montalbetti, 2005)。可替代地, 式 (A<sup>212</sup>) 的化合物可以在氯化剂例如亚硫酸二氯或草酰氯存在下转化为式 (A<sup>213</sup>) 的相应酰基氯。式 (A<sup>213</sup>) 的化

合物可以与式 HRN-T-B 的化合物反应,得到式 (1) 的化合物,其中 A 部分来自亚结构 A<sup>2</sup>。可以将碱例如 DIPEA 加入到反应混合物中,清除所产生的盐酸,或者为此目的可以使用过量的 HRN-T-B。

[0121] 类似地,如上所示,通式 (A<sup>3</sup>)、(A<sup>4</sup>)、(A<sup>5</sup>)、(A<sup>6</sup>)、(A<sup>7</sup>) 或 (A<sup>8</sup>) 的亚结构可以转化为式 (1) 的化合物 A-T-B,其中 A 部分分别来自亚结构 (A<sup>3</sup>)、(A<sup>4</sup>)、(A<sup>5</sup>)、(A<sup>6</sup>)、(A<sup>7</sup>) 或 (A<sup>8</sup>)。

[0122] 具体合成方法的选择取决于本领域技术人员已知的各种因素,例如官能团与所使用试剂的相容性、使用保护基的可能性、催化剂、活化和偶合剂以及在要制备的最终化合物中存在的最终结构特征。

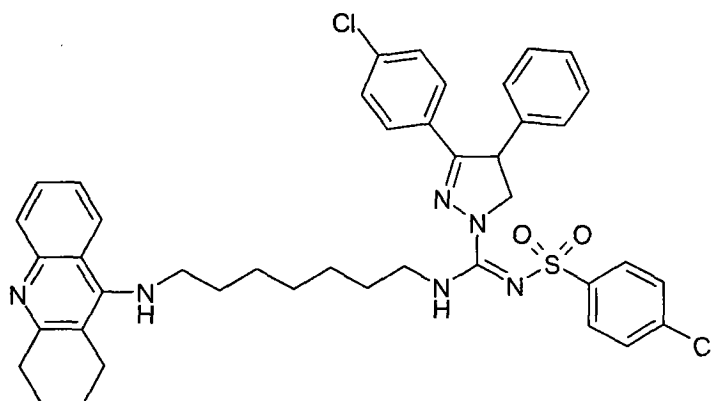
[0123] 可以用本领域公知的标准方法得到药理学可接受的盐,例如将本发明的化合物与适当的酸例如无机酸或有机酸混合。

[0124] 实施例 3:具体化合物的合成

[0125] 下文描述了具体化合物的合成,是意欲进一步更详细地说明本发明,因此并不是打算以任何方式限制本发明的范围。根据对说明书的思考和本文所述的本发明的实施,本发明的其他实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,应当认为说明书和实施例仅仅是示例性的。

[0126] 化合物 1

[0127]



化合物 1

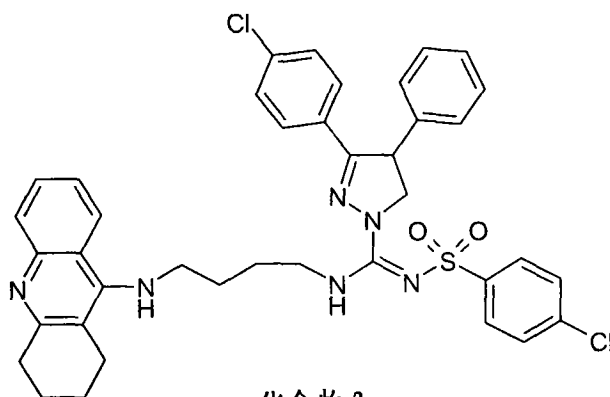
[0128] A 部分:如所述 (Carrier, 1999<sup>a</sup>), 由邻氨基苯甲酸和环己酮在甲苯中合成螺环 [2H-3, 1- 苯并噁嗪 -2, 1'- 环己 -4(1H)- 酮, 收率为 73%。将该化合物转化为 9- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 (Carrier, 1999<sup>a</sup>), 收率为 99%, 将后者与 1, 2- 二氨基庚烷在 1- 丙醇中反应, 得到 N-[9' -(1', 2', 3', 4' - 四氢 - 吡啶基)]-1, 7- 二氨基庚烷 (Carrier, 1999<sup>b</sup>)。

[0129] 类似地, 由 1, 2- 二氨基丁烷和 9- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢吡啶制备 N-[9' -(1', 2', 3', 4' - 四氢吡啶基)]-1, 7- 二氨基丁烷, 收率为 78%。N-[9' -(1', 2', 3', 4' - 四氢吡啶基)]-1, 7- 二氨基丁烷:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53-1.61 (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 (brs, 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<sup>b</sup>), 得到 3-(4- 氯苯基)-N-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 苯基-4, 5- 二氢-1H- 吡啶-1- 羧酰胺。将该化合物 (1.5 克, 3.16mmol) 溶解于二氯甲烷 (30ml) 中, 连续加入 DMAP (1.707 克, 13.9mmol) 和 POCl<sub>3</sub> (0.59g, 3.85mmol), 将得到的混合物回流 5 小时。将该混合物冷却至室温, 真空浓缩, 得到粗 3-(4- 氯苯基)-N-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 苯基-4, 5- 二氢-1H- 吡啶-1- 羧

基吡咯氯化物 (carboximidoyl chloride)。将所得到的 3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羧基吡咯氯化物 (carboximidoyl chloride) 溶解于二氯甲烷 (30ml), 并在 0°C 下与 N-[9'-(1',2',3',4'-四氢-吡啶基)]-1,7-二氨基庚烷 (1.48 克, 4.75mmol) 反应, 并在回流温度下与 DIPEA (1.02 克, 7.9mmol) 反应 72 小时。将混合物冷却至室温, 并连续用水和盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并浓缩。通过急骤层析法 (梯度: 二氯甲烷=>二氯甲烷/甲醇=95/5(v/v)) 纯化所得到的粗产品, 得到纯 4-氯-N-[[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)-庚基氨基]亚甲基]苯磺酰胺 (化合物 1) (0.85 克, 35% 收率)。熔点: 87-89°C。

[0130] 类似地, 由 3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯-苯基)磺酰基]-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-氨基和 N-[9'-(1',2',3',4'-四氢-吡啶基)]-1,7-二氨基-丁烷制备 4-氯-N-[[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑基]-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基-氨基)丁基氨基]亚甲基]苯磺酰胺 (化合物 2, m. p. :87-89°C)。

[0131]



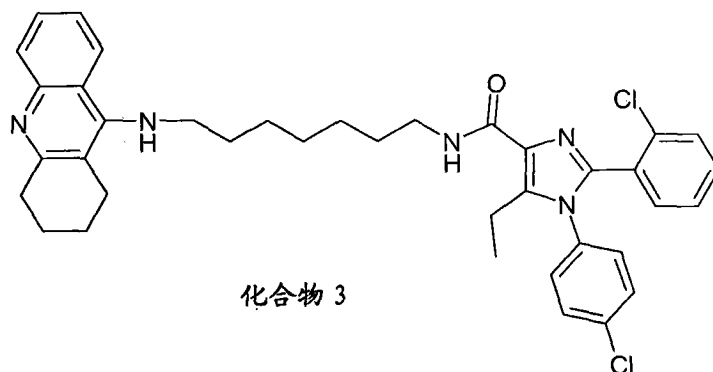
[0132] 化合物 3

[0133] A 部分: 根据 WO 03040107 得到乙基 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸酯。将磁力搅拌的乙基 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸酯 (5.80g, 0.0149mol) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液中加入 LiOH (0.715g) 的水 (40ml) 溶液。将所得到的混合物在 70°C 下加热 16 小时。将所得到的混合物冷却至室温, 接着用浓盐酸 (3.5ml) 处理。真空蒸发四氢呋喃, 将所得到的混合物搅拌过夜。过滤收集所形成的沉淀, 并用石油醚洗涤 (40-60), 得到 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸 (4.52 克, 84% 收率)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.09 (t, J = 7, 3H), 2.90 (q, J = 7, 2H), 3.70 (br s, 1H), 7.12 (d t, J = 8 和 2, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H)。

[0134] B 部分: 向磁力搅拌的 N-[9'-(1',2',3',4'-四氢-吡啶基)]-1,7-二氨基庚烷 (3.25g, 10.4mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中连续加入 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸 (2.8 克, 7.8mmol)、HOAt (1.3 克, 9.4mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物 (1.8 克, 9.4mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌 60 小时, 用水 (2x100ml) 和盐水 (100ml) 连续洗涤。接着在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层, 过滤并浓缩。通过急骤层析法 (梯度: 二氯甲烷/乙醇=99/1=>二氯甲烷/甲醇=90/10(v/v)) 纯化所得到的粗产品, 得到纯 N-[7-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)庚基]-2-(2-氯

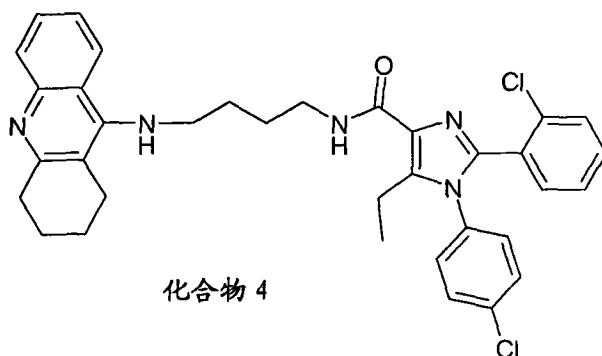
苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-甲酰胺(化合物3)(2.25g,53%收率)。熔点:143-145°C。

[0135]



[0136] 类似地,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'-四氢吡啶基)]-1,7-二氨基丁烷制备N-[4-(1,2,3,4-四氢吡啶-9-基氨基)丁基]-2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-甲酰胺(化合物4, m. p. :103-105°C)。

[0137]



[0138] 实施例4:在动物实验中使用的制剂

[0139] 用于口服(p. o.):向玻璃管中所需量(0.5-5mg)的化合物1中加入一些玻璃珠,将该固体通过涡旋研磨2分钟。在加入1ml1%甲基纤维素的水溶液和2%(v/v)的泊洛沙姆188(Lutrol F68)后,将该化合物通过涡旋悬浮10分钟。用几滴NaOH(0.1N)水溶液将pH调节至7。用超声波浴进一步悬浮混悬液中的剩余颗粒。

[0140] 用于腹膜内(i. p.)施用:向玻璃管中所需量(0.5-15mg)的固体化合物1中加入一些玻璃珠,将该固体通过涡旋研磨2分钟。在加入1ml1%甲基纤维素和5%甘露醇的水溶液后,将该化合物通过涡旋悬浮10分钟。最后将pH调节至7。

[0141] 实施例5:药理学方法

[0142] 人大麻素-CB<sub>1</sub>受体的体外亲和力是用其中稳定转染了人大麻素CB<sub>1</sub>受体的CHO细胞的膜制品确定的,用[<sup>3</sup>H]CP-55,940作为放射性配体。在加入或不加入本发明的化合物的条件下,在用[<sup>3</sup>H]-配体培养新制备的细胞膜制品后,通过玻璃纤维过滤器的过滤进行结合和游离配体的分离。通过液体闪烁计数测定过滤器上的放射性。

[0143] 在人HEK-293细胞中乙酰胆碱酯酶的抑制作用。将化合物溶解于DMSO(10mM)中,并在分析缓冲液中稀释到受试浓度。在对于每个分析,以在预定IC<sub>50</sub>周围的3log浓度范围进行试验:例如0.3μM的IC<sub>50</sub>为10,1,0.1和0.01μM,10nM的IC<sub>50</sub>为300,30,3,和0.3nM。

所有测定进行两次。试验最佳的最高浓度是  $10 \mu\text{M}$ 。在用乙酰胆碱酯酶酶制品（在 HEK-293 细胞中表达的人重组体）和底物硫代乙酰胆碱（ $50 \mu\text{M}$ ）在  $37^\circ\text{C}$  下培养受试化合物 30 分钟后，通过光度法确定硫 - 结合产品。

[0144] 每个受试浓度（两次）下的结果用所形成的所有产品的 % 表示；通过非线性回归分析用希尔方程曲线拟合，由浓度 - 产生抑制曲线确定  $\text{IC}_{50}$  值。结果用  $\text{pIC}_{50}$  表达。认为在  $10 \mu\text{M}$  和更高浓度下没有显著亲和力的化合物是无活性的  $\text{pIC}_{50} < 5.0$  (Ellman, 1961)。

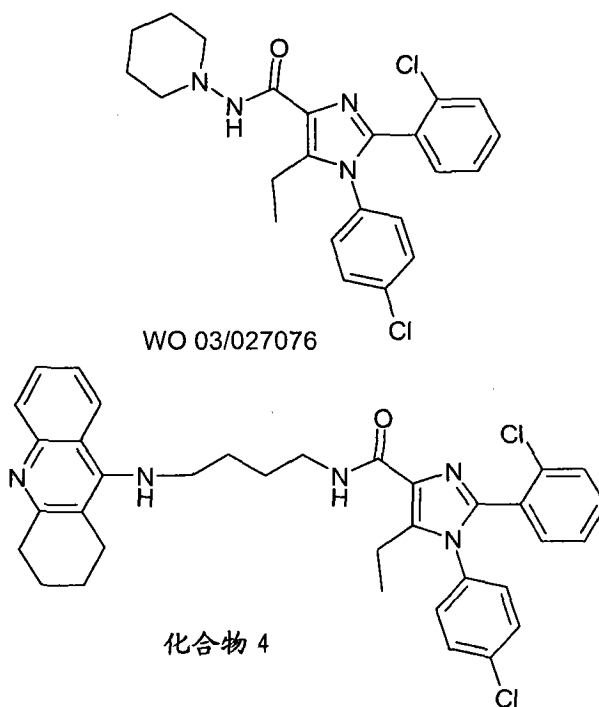
[0145] 实施例 6 : 药理学实验结果

[0146] 下表中所示的是根据上文给出的方案获得的  $\text{CB}_1$  受体亲和力数据和乙酰胆碱酯酶抑制数据。

	体外药理学	
	大麻素- $\text{CB}_1$ 受体结合	乙酰胆碱酯酶抑制
	$\text{pK}_i$	$\text{pIC}_{50}$
本发明		
化合物 1	7.3	$6.0 \pm 0.3$
化合物 2	7.4	$5.6 \pm 0.4$
化合物 3	7.2	$5.9 \pm 0.3$
化合物 4	7.5	$6.5 \pm 0.3$
$\text{CB}_1$ 拮抗剂		
利莫那班	7.2	$4.6 \pm 0.2$
SLV319	8.1	$5.2 \pm 0.1$
WO 03/027076 *	7.9	$< 4.5$
胆碱酯酶抑制剂		
他克林	$< 6.0$	6.6

[0147] 该结果清楚地表明，本发明的化合物对于大麻素 - $\text{CB}_1$  受体具有亲和力，对胆碱酯酶具有抑制活性。它们的亲和力与利莫那班等效，同时，例如化合物 4 作为胆碱酯酶抑制剂与他克林等效。这与例如 W003/027076（结构如下所示）描述的结构密切相关的有效的  $\text{CB}_1$  拮抗剂完全相反，后者作为胆碱酯酶抑制剂完全没有活性。

[0149]



[0150] 实施例 7 : 药物制剂

[0151] 对于临床用途, 可以将式 (1) 的化合物配制成药物组合物, 其是本发明重要的和新的实施方案, 因为它们包含该化合物, 更特别地包含本文所述的具体化合物。可以使用的药物组合物的类型包括但不限于, 片剂、咀嚼片、胶囊 (包括微囊)、溶液、非肠道溶液、软膏 (乳膏和凝胶)、栓剂、混悬液和本文所述或本领域技术人员根据说明书和本领域的一般知识显而易见的其他类型。该活性成分例如可以是在环糊精、它们的醚或它们的酯中的包含络合物的形式。该组合物可以用于口服、静脉内、皮下、气管、支气管、鼻内、肺、皮肤、含服、直肠、非肠道或其他途径施用。该药物制剂包含至少一种式 (1) 的化合物与至少一种药学可接受的佐剂、稀释剂和 / 或载体混合。活性成分总量的适当范围是该制剂的约 0.1% (w/w) 到约 95% (w/w), 适当地是 0.5% 到 50% (w/w), 优选 1% 到 25% (w/w)。在一些实施方案中, 活性成分的量大于约 95% (w/w) 或小于约 0.1% (w/w)。

[0152] 可以通过通常的方法将本发明的化合物制成适合施用的形式, 包括施用辅助性物质例如液体或固体、粉末状成分, 例如药学常用的液体或固体填充剂和膨胀剂、溶剂、乳化剂、润滑剂、调味剂、色素和 / 或缓冲物质。常用的辅助性物质包括碳酸镁、二氧化钛、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇和其他糖类或糖醇、滑石、乳蛋白质、明胶、淀粉、支链淀粉、纤维素及其衍生物、动物和植物油例如鱼肝油、向日葵油、落花生油或芝麻油、聚乙二醇和溶剂, 例如灭菌水和单或多元醇例如甘油, 以及崩解剂和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠和聚乙二醇蜡。然后将该混合物制成颗粒或压制成片。用下列成分制备片剂:

成分	量 (mg/片剂)
化合物 1	10
微晶纤维素	200
发烟二氧化硅	10
硬脂酸	10
<b>总共</b>	<b>230</b>

[0154] 将各组分混合,并压制成片剂,每片重 230mg。

[0155] 在混合制成制剂前,可以将活性成分与其他的非活性成分分别预混合。也可以在与非活性成分混合形成制剂前,将活性成分相互混合。

[0156] 可以用胶囊制备软明胶胶囊,其中胶囊包含本发明的活性成分、植物油、脂肪或其他适合软明胶胶囊的载体的混合物。硬明胶胶囊可以包含活性成分的颗粒。硬明胶胶囊也可以包含活性成分和固体粉末状的成分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶。

[0157] 直肠施用的剂量单元可以制备成 (i) 栓剂的形式,包含活性物质和中性脂肪基质的混合;(ii) 明胶直肠胶囊的形式,包含活性物质和植物油、液状石蜡或其他适合明胶直肠胶囊的载体的混合物;(iii) 预先制成的微灌肠剂的形式;或 (iv) 仅在施用前在适当的溶剂中重新构建的干燥微灌肠剂。

[0158] 液体制剂可以制备成糖浆、酏剂、浓滴剂或混悬液,例如溶液或混悬液,包含活性成分和剩余组成物质,例如糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物。如果需要,该液体制剂可以包含着色剂、调味剂、防腐剂、糖精和羧甲基纤维素或其他增稠剂。液体制剂也可以制备成干燥粉末的形式,在使用前用适当的溶剂重新构建。胃肠外施用的溶液可以制备成本发明的制剂在药学可接受的溶剂中的溶液。这些溶液也可以包含稳定性成分、防腐剂和/或缓冲性成分。胃肠外施用的溶液可以制备成干制剂,在使用前用适当的溶剂重新构建。

[0159] 根据本发明提供的制剂和“各部分的试剂盒”包含填充本发明的药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器,用于在医学治疗中使用。可以书写与这些容器相关的材料例如使用说明或调控药品的制备、使用或出售的政府机构规定的注意事项,其反映了该机构批准用于人或兽医学的制备、使用或出售。本发明的制剂在制备用于治疗需要或要求拮抗 CB<sub>1</sub> 受体和/或抑制乙酰胆碱酯酶的疾病的药物中的应用,和医学治疗法,包括给患有或对需要或要求拮抗 CB<sub>1</sub> 受体和/或抑制乙酰胆碱酯酶的疾病敏感的患者施用治疗有效总量的至少一种式 (1) 的化合物或其前药。

[0160] 通过实施例和非限制性地,给出了几种药物组合物,包含全身性使用或局部应用的优选活性化合物。可以用本发明的其他化合物或其组合替代(或替换)所述化合物。活性成分的浓度可以在本文讨论的广泛范围内各不相同。可以包括的各成分的量 and 类型是本领域公知的。

[0161] 参考书目

[0162] Akaji, K. 等人, Tetrahedron Lett. (1994), 35, 3315-3318

- [0163] Albericio, F. 等人, *Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 4853-4856
- [0164] Berge, S. M. : "Pharmaceutical salts", *J. Pharmaceutical Science*, 66, 1-19 (1977).
- [0165] Berger, C. 等人, *J. Neurochem.* 2004, 88, 1159-1167
- [0166] Bickel, M. H. , : "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", *Pharmacological Reviews*, 21(4), 325-355, 1969.
- [0167] Bodanszky, M. 和 A. Bodanszky : *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1994 ; ISBN : 0-387-57505-7
- [0168] Brufani M. 等人, *Drugs of the Future* 1997, 22, 397-410
- [0169] Bundgaard, H. ( 主编 ), " Design of Prodrugs " , Elsevier, 1985.
- [0170] Byrn 等人, *Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954, 1995.
- [0171] Carlier, P. R. 等人, *Bioorg. Med. Chem.* 1999<sup>a</sup>, 7, 351-357
- [0172] Carlier, P. R. 等人, *J. Med. Chem.* 1999<sup>b</sup>, 42, 4225-4231
- [0173] Castellano, C. 等 人, *Curr. Drug Targets, CNS Neurol. Disorders*, 2003, 2, 389-402
- [0174] Cohen, C. 等人, *Behav. Pharmacol.* 2002, 13, 451-463
- [0175] Darvesh, S. 等人, *Nature Rev. Neurosci.* 2003, 4, 131-138
- [0176] De Groot, A. 等人, *Mol. Pharmacol.* 2006, 70, 1236-1245
- [0177] De Petrocellis, L. 等人, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 765-774.
- [0178] Di Marzo, V. 等人, *Nature Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 771-784.
- [0179] Dutta, A. K. 等人, *Med. Chem. Res.* 1994, 5, 54-62
- [0180] Dwyer & Meilor, : "Chelating agents and Metal Chelates", Academic Press, chapter 7, 1964.
- [0181] Dyck, B. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1151-1154
- [0182] Ellman, G. L. , Courtney, K. D. , Andres, V. 和 Featherstone, R. M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* , 7 : 88-95.
- [0183] Ettmayer, P. 等 人, "Lessons learned From marketed and investigational prodrugs", *J. Med. Chem.* , 47, 2393-2404, 2004.
- [0184] Hertzog, D. L. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 1435-1452 ;
- [0185] Hikida, T. 等人, *PNAS*, 2003, 100, 6169-6173
- [0186] Hungund, B. L. 等人, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2002, 26, 565-574
- [0187] **Järvinen**, T. 等 人, "Design and Pharmaceutical application of prodrugs", pages 733-796 in : S. C. Gad ( 主编 ) : "Drug Discovery Handbook", John Wiley & Sons Inc. , New Jersey, U. S. A. , 2005.
- [0188] Katoch-Rouse, R. 等人, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 642-645
- [0189] King, F. D. , ( 主 编 ), page 215, "Medicinal Chemistry : Principles and Practice", 1994, ISBN 0-85186-494-5.
- [0190] Kumar, V. 等人, *Eur J Neurol* 7(2000), pp. 159-169

- [0191] Lambert, D. M. 和 Fowler, C. J. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5059-5087 ;
- [0192] Lan, R. 等人, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 769-776
- [0193] Landsman, R. S. 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, R1-R2
- [0194] Lange, J. H. M. 和 Kruse, C. G. , *C. Curr. Opin. Drug DiscoveryDev.* 2004, 7, 498-506
- [0195] Lange, J. H. M. 等人, *J. Med. Chem.* 2004<sup>b</sup>, 47, 627-643
- [0196] Lange, J. H. M. 和 Kruse, C. G. *Drug Discov. Today* 2005, 10, 693-702 ;
- [0197] Lange, J. H. M. 等人, *J. Med. Chem.* 2005<sup>b</sup>, 48, 1823-1838
- [0198] Levin, J. I. , E. Turos 和 S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* , 12, 989-993, 1982.
- [0199] Lichtman, A. H. 等人, *Prostaglandins Leukotrienes 和 Essential Fatty Acids* 2002, 66, 269-285
- [0200] Marco, J. L. 和 Carreras, M. C. , *Mini-Rev. Med. Chem.* 2003, 3, 518-514
- [0201] Martin, E. W. ( 主编 ), “Remington :The Science 和 Practice of Pharmacy”, Mack Publishing Company, 19<sup>th</sup> Edition, Easton, Pa, Vol 2. , Chapter 83, 1447-1462, 1995.
- [0202] Masanic, C. A. 等人, *Arch Phys Med Rehabil* 82 (2001) , 896-901
- [0203] McKeith, I. 等人, *Lancet* 356 (2000) , 2031-2036
- [0204] Montalbetti, C. 和 V. Falque, *Tetrahedron*, 61, 10827-10852, 2005
- [0205] Muccioli, G. G. 等人, *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 1361-1394 ;
- [0206] Padgett, L. W. *Life Sciences* 2005, 77, 1767-1798 ;
- [0207] Plummer, C. W. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1441-1446
- [0208] Racchi, M. 等人, *Pharmacol. Res.* 2004, 50, 441-451).
- [0209] Reggio, P. H. , *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9, 1607-1633
- [0210] Seltzman, H. H. 等人, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1549-1550
- [0211] Smith, R. A. 和 Fathi, Z. *IDrugs* 2005, 8, 53-66 ;
- [0212] Solinas, M. 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 93-102
- [0213] Spencer, C. M. 和 Noble, S. *Drugs Aging* 13 (1998) , 391-411
- [0214] Stella, J. , “Prodrugs as therapeutics”, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14 (3) , 277-280, 2004.
- [0215] Terry, A. V. 和 Buccafusco, J. J. , *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 821-827
- [0216] Thakur, G. A. 等人, *Mini-Rev. Med. Chem.* 2005, 5, 631-640 ;
- [0217] Vandevoorde, S. & Lambert, D. M. *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, 2647-68
- [0218] Weinstock, M. *CNS Drugs* 1999, 12, 307
- [0219] Werber, E. A. 和 Rabey, J. M. , *J Neural Transm* 108 (2001) , 1319-1325)
- [0220] Wolff, M. C. 和 Leander, J. D. , *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 477, 213-217