



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102639506 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 201080039932. 7

(22) 申请日 2010. 09. 08

(30) 优先权数据

09170097. 1 2009. 09. 11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/063136 2010. 09. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/029827 EN 2011. 03. 17

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 斯蒂芬·勒韦尔 马修·赖特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭 贺卫国

(51) Int. Cl.

C07D 213/82 (2006. 01)

A61P 3/06 (2006. 01)

A61K 31/465 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006106054 A1, 2006. 10. 12, 说明书第
31-37 页, 实施例 67.

审查员 施捷

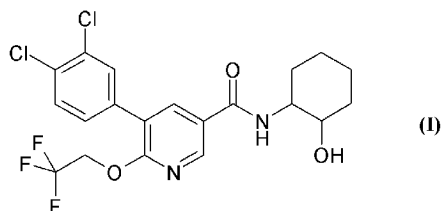
权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

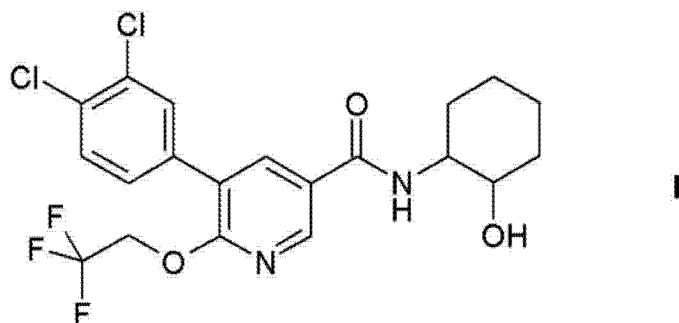
作为 HDL 胆固醇升高剂的 5-(3,4- 二氯 - 苯基) -N-(2- 羟基 - 环己基) -6-(2,2,2- 三氟 - 乙氧基) - 烟酰胺及其盐

(57) 摘要

本发明涉及所有其异构形式的式 (I) 化合物及其药用盐, 它们的制备, 含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途, 所述药物用于治疗 and / 或预防可以用 HDL- 胆固醇升高剂治疗的疾病, 如优选异常脂肪血症, 动脉粥样硬化和心血管疾病。



1. 一种式 I 化合物



及其对映体和非对映异构体和药用盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物,其中所述化合物是

5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺。

3. 根据权利要求 1 的式 I 化合物,其中所述化合物是

5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺。

4. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 3 中任一项的式 I 化合物和药用载体和 / 或辅剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,用于治疗和 / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的式 I 化合物,其用作药物。

7. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用作药物,所述药物用于治疗和 / 或预防动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,心血管疾病。

8. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用作药物,所述药物用于治疗和 / 或预防家族性高胆固醇血症,绞痛,缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。

9. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用作药物,所述药物用于治疗和 / 或预防心脏缺血。

10. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用于治疗和 / 或预防异常脂肪血症的药物。

11. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用于治疗和 / 或预防动脉粥样硬化的药物。

12. 根据权利要求 6 所述的式 I 化合物,其用于治疗和 / 或预防心血管疾病的药物。

13. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗和 / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病。

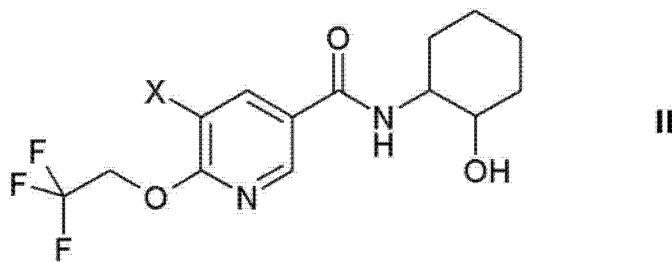
14. 根据权利要求 13 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗和 / 或预防动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,心血管疾病。

15. 根据权利要求 13 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防家族性高胆固醇血症,绞痛,缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。

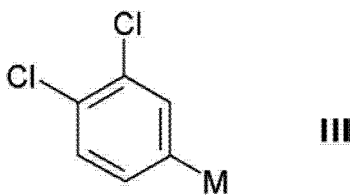
16. 根据权利要求 13 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防心脏缺血。

17. 根据权利要求 13 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防异常脂肪血症,动脉粥样硬化和心血管疾病。

18. 一种用于制备如权利要求 1 至 3 中任一项所定义的式 I 化合物的方法,所述方法包括:在 Pd 催化剂存在下,在碱性条件下,使式 II 化合物与式 III 的芳基金属物种偶联,



式 II 中, X 是卤素,



式 III 中, M 表示硼酸或硼酸酯,

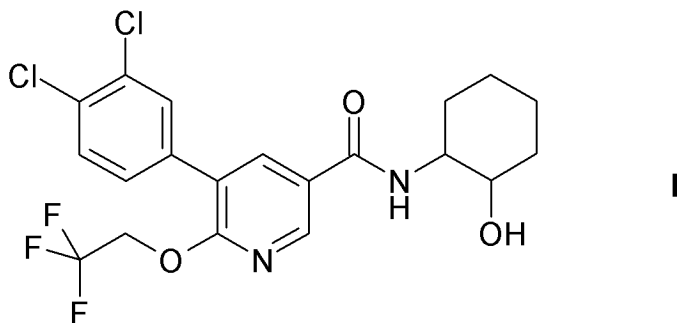
并且任选在手性 HPLC 柱上分离异构体,

并且如果需要,将得到的式 I 化合物转化成其药用盐。

作为 HDL 胆固醇升高剂的 5-(3,4-二氯-苯基)-N-(2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺及其盐

[0001] 本发明涉及式 I 化合物

[0002]



[0003] 及其异构形式和其药用盐,它们的制备,含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途。式 I 化合物、其异构形式和药用盐特别可以用作 HDL-胆固醇升高剂。

[0004] 动脉粥样硬化及其有关的冠心病是工业化世界中的最主要死因。已经显示冠心病的发病风险与某些血浆脂质水平强烈相关。脂质是通过脂蛋白在血液中运输的。脂蛋白的总体结构是中性脂质(甘油三酯和胆固醇酯)的核心和极性脂质(磷脂类和非酯化的胆固醇)的外壳。有 3 种不同种类的血浆脂蛋白,它们的核心脂质含量不同:富含胆固醇酯(CE)的低密度脂蛋白(LDL);同样富含胆固醇酯(CE)的高密度脂蛋白(HDL);和富含甘油三酯(TG)的极低密度脂蛋白(VLDL)。不同的脂蛋白可以基于它们不同的漂浮密度或大小而分离。

[0005] 高 LDL-胆固醇(LDL-C)和甘油三酯水平与心血管病的发病风险正相关,而高水平的 HDL-胆固醇(HDL-C)与心血管病的发病风险负相关。

[0006] 还没有整个令人满意的 HDL-升高疗法。烟酸可以显著提高 HDL,但是有降低顺从性的严重耐受性问题。贝特类和 HMG CoA 还原酶抑制剂仅不大地(-10-12%)升高 HDL-胆固醇。结果,对于能够显著升高血浆 HDL 水平的耐受性良好的药剂存在明显未满足的医学需要。

[0007] 因此,HDL-胆固醇升高剂可用作药物,用于治疗和/或预防动脉粥样硬化、外周血管疾病、异常脂肪血症、高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管疾病、绞痛、缺血、心脏缺血、卒中、心肌梗死、再灌注损伤、血管成形再狭窄、高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。

[0008] 另外, HDL-胆固醇升高剂可以与另一种化合物组合使用,所述化合物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)/ApoB 分泌抑制剂、PPAR 活化剂、胆汁酸再摄取抑制剂、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、贝特、烟酸、含烟酸或其它 HM74a 激动剂的制剂、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT 抑制剂或胆汁酸螯合剂。

[0009] 因此,本发明的目的是提供作为强力 HDL-胆固醇升高剂的化合物。已经发现,本发明的式 I 化合物对于可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病的治疗和/或预防非常有用,

即,式 I 化合物对于异常脂肪血症,动脉粥样硬化和心血管疾病的治疗和 / 或预防特别有用。本发明的目的还在于提供一种化合物,该化合物在提高 HDL 浓度的治疗活性浓度不与 CB1 受体相互作用。这是因为 CB1 受体配体可能危害 HDL 胆固醇升高剂的治疗效用,因为 CB1 受体的激动剂和拮抗剂都具有导致副作用的潜在可能。

[0010] 具有共同结构要素的化合物已经作为 CB1 受体拮抗剂 (WO 2006/106054) 和混合 CB1 受体拮抗剂 /HDL 胆固醇升高剂 (WO 2008/040651) 被公开了。

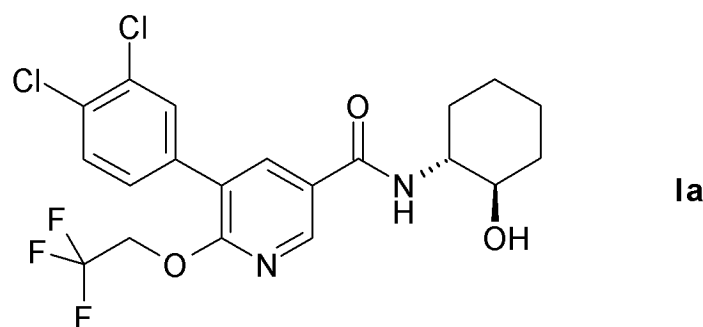
[0011] 除非另外指出,阐明下列定义以举例说明和定义此处用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0012] “异构形式”是特征在于具有相同分子式但是它们原子的键合的性质或顺序不同或它们原子的空间排列不同的化合物的所有形式。优选地,异构形式在其原子空间排列上不同并且还可以被称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而作为不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映体”,或者有时称为光学异构体。结合 4 个不全同取代基的碳原子称为“手性中心”。

[0013] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物学功效和性质的那些盐,其在生物学或其它方面不是不适宜的。所述盐使用无机酸和有机酸形成,所述无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,优选盐酸,所述有机酸如甲酸,乙酸,丙酸,乙醇酸,丙酮酸,草酸,马来酸,丙二酸,水杨酸,琥珀酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,水杨酸,N-乙酰半胱氨酸等。因此,优选的“药用盐”包括式 I 化合物的乙酸盐,溴化物盐,氯化物盐,甲酸盐,富马酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,硝酸盐,草酸盐,磷酸盐,硫酸盐,酒石酸盐和甲苯磺酸盐。另外,药用盐可以由将无机碱或有机碱加入游离酸来制备。衍生于无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生于有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺,包括天然存在的取代胺,环状胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺,三甲胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,乙醇胺,二乙胺,赖氨酸,精氨酸,N-乙基哌啶,哌啶,哌嗪等。式 I 化合物也可以以两性离子的形式或水合物形式存在。特别优选的式 I 化合物的药用盐是盐酸盐。

[0014] 在一个优选方面,本发明涉及 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺,即,异构形式 Ia 的式 I 化合物。

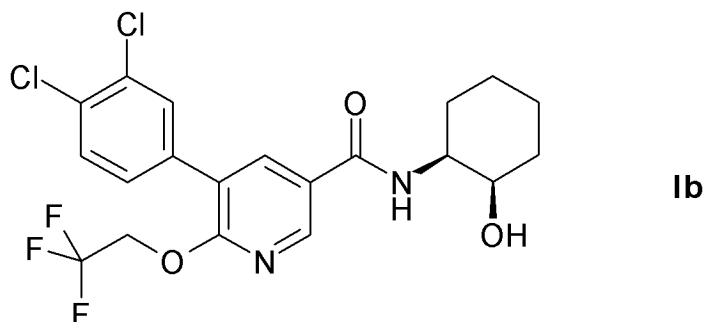
[0015]



[0016] 本发明还涉及 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺及其药用盐。

[0017] 在另一优选方面,本发明涉及 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺,即,异构形式 Ib 的式 I 化合物。

[0018]

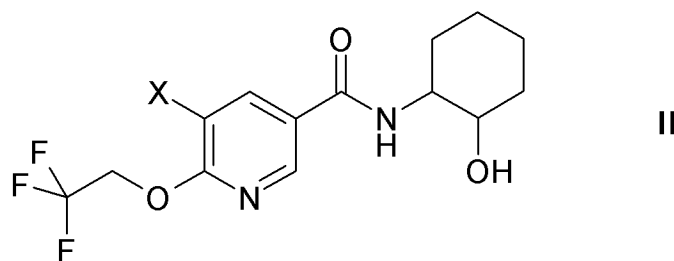


[0019] 本发明还涉及 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺及其药用盐。

[0020] 式 I 化合物可以通过以下方法制备,所述方法包括:

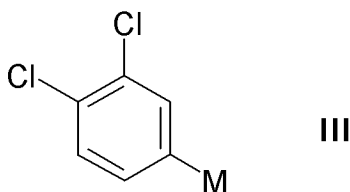
[0021] 将式 II 化合物

[0022]



[0023] 其中 X 是卤素,与式 III 的芳基金属物种

[0024]



[0025] 其中 M 表示硼酸或硼酸酯,在 Pd 催化剂存在下,在碱性条件下偶联,

[0026] 并且任选在手性 HPLC 柱上分离异构体,

[0027] 并且如果需要,将得到的式 I 化合物转化成其药用盐。

[0028] 所述芳基金属物种优选为芳基硼酸或芳基硼酸酯。所述钯催化剂优选为乙酸钯(II)/三苯膦混合物或氯化钯(II)-dppf 配合物,其在碱,优选三乙胺或碳酸钠的存在下使用。X 为卤素,更优选 X 为溴或碘。

[0029] 具有通用结构 I 的化合物的合成可以按照以下方案 1 至 2 完成。

[0030] 按照根据方案 1 的程序,可以使用化合物 AA(5-溴-6-氯-3-吡啶甲酸, CAS RN 29241-62-1) 作为原料。AA 是可以商购的,或者备选地可以由 6-羟基-3-吡啶甲酸,按照文献程序,通过多步序列制备。

[0031] 化合物 AC 可以由 AA 通过与适当取代的式 AB 的伯或仲醇反应而制备,所述反应在碱,例如氢氧化钾存在下,在惰性溶剂,例如二甲亚砜中,在从室温至溶剂回流温度的温度,优选在室温进行。

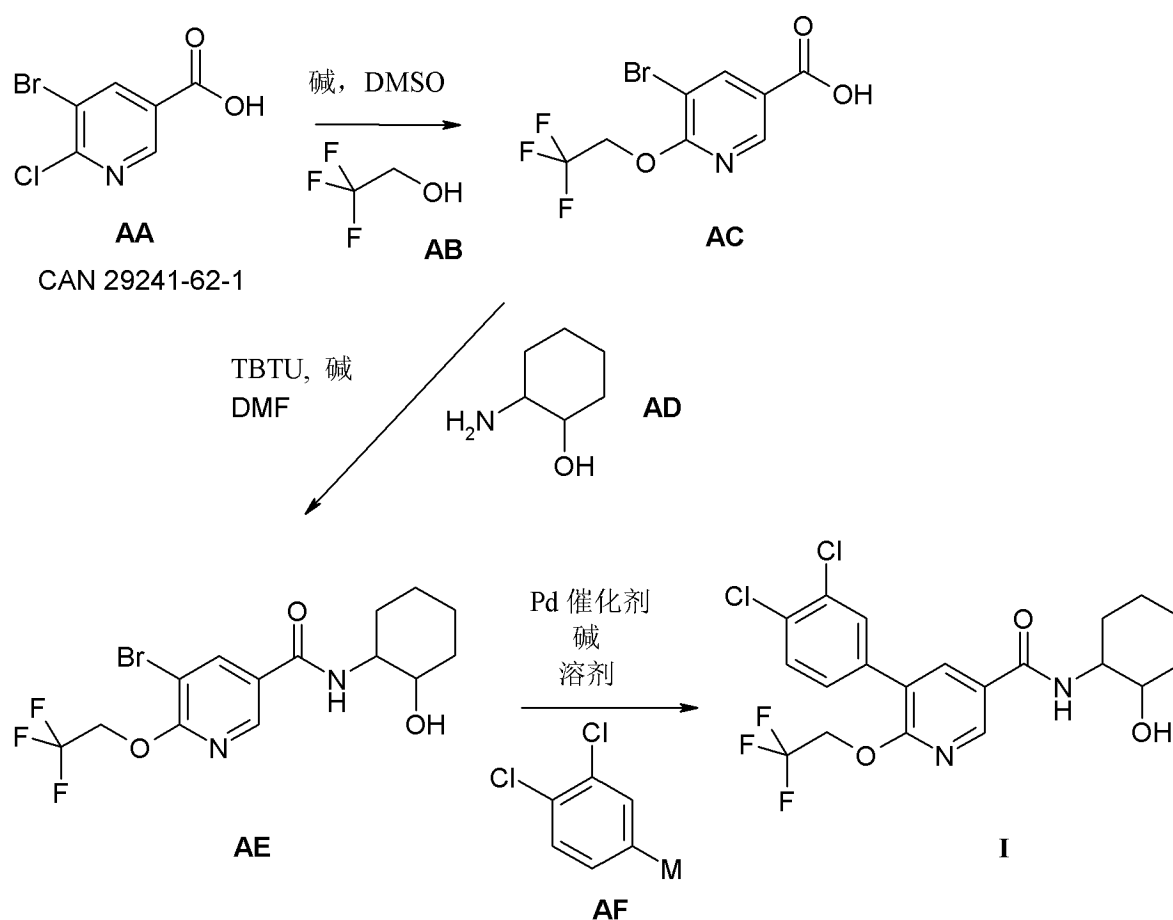
[0032] 化合物 AE 可以通过使 AC 和相应的式 AD 的胺偶联,经由合适的酰胺键形成反应而

制备。这些反应是本领域已知的。例如,可以采用偶联剂如 N,N'-羰基-二咪唑 (CDI), N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI), 1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU), 1-羟基-1,2,3-苯并三唑 (HOBT) 和 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU) 来进行这样的转化。一个便利的方法是在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中,在室温使用例如 TBTU 和碱,例如许尼希碱 (N-乙基二异丙胺)。

[0033] 在以下步骤中,通过以下方法获得式 I 化合物:使适当取代的式 AF 的芳基金属物种,优选芳基硼酸或芳基硼酸酯,与 AE 在合适的催化剂,优选钯催化剂并且更优选乙酸钯 (II)/三苯膦混合物或氯化钯 (II)-dppf (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)配合物和碱,优选三乙胺或碳酸钠存在下,在惰性溶剂如二甲基甲酰胺或甲苯中偶联。

[0034] 方案 1

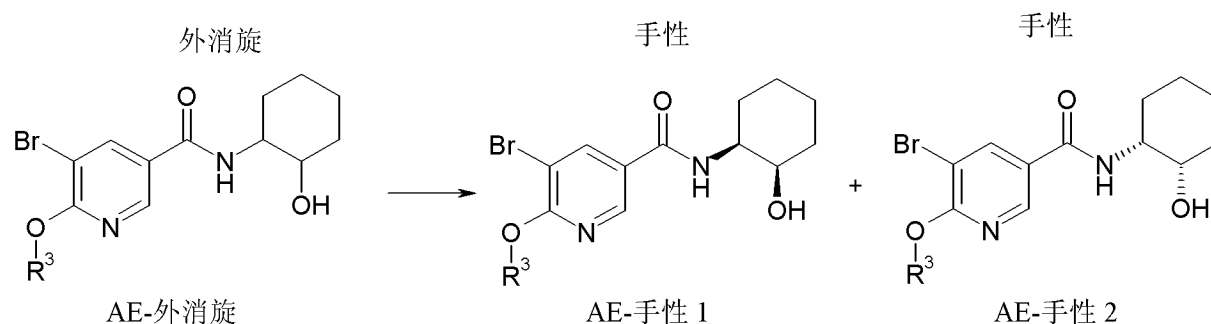
[0035]



[0036] 按照方案 1 制备的式 AE 化合物或化合物 I 可以含有一个或多个手性中心,这取决于胺 AD 的精确特性。手性化合物 AE-手性或 I-手性可以通过本领域已知的各种方法获得,如从手性前体合成或者手性分离方法。对于在流动相中具有较高溶解度的化合物,有利地进行在手性 HPLC 柱上的手性分离。式 AE 化合物通常比式 I 化合物更易溶于庚烷/醇混合物中。AE-手性 1 和 AE-手性 2 从 AE-外消旋的分离可以按照方案 2 如下进行:使用合适的手性 HPLC 柱如 ChiralPak AD®或类似的固定相,或者分批地或者以移动床法的形式,并且采用合适的流动相如庚烷/异丙醇混合物。

[0037] 方案 2

[0038]



[0039] 如上所述,本发明的式 I 化合物可以用作药物,所述药物用于治疗 and / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病。这样的疾病的实例为动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,心血管疾病如绞痛,缺血,心脏缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。用作治疗和 / 或预防异常脂肪血症、动脉粥样硬化和心血管疾病的药物的用途是优选的。

[0040] 因此本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含如上定义的化合物和药用载体和 / 或辅剂,其可用于治疗和 / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病。

[0041] 因此,本发明涉及如上定义的药物组合物,该药物组合物用于治疗 and / 或预防动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,心血管疾病如绞痛,缺血,心脏缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。

[0042] 在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗 and / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的式 I 化合物。这样的疾病的实例为动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,心血管疾病如绞痛,缺血,心脏缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。用于治疗 and / 或预防异常脂肪血症、动脉粥样硬化和心血管疾病的方法是优选的。

[0043] 另外,本发明涉及如上定义的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防可以用 HDL 升高剂治疗的疾病。这样的疾病的实例为动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,心血管疾病如绞痛,缺血,心脏缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。如上定义的式 I 化合物的制备用于治疗 and / 或预防异常脂肪血症、动脉粥样硬化和心血管疾病的药物的用途是优选的。

[0044] 另外,式 I 的 HDL 升高剂可用于与另一种化合物组合或联合,所述化合物选自: HMG-CoA 还原酶抑制剂,微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP) / ApoB 分泌抑制剂,PPAR 活化剂,胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂,胆汁酸再摄取抑制剂,胆固醇吸收抑制剂,胆固醇合成抑制剂,贝特,烟酸,含烟酸或其他 HM74a 激动剂的制剂,离子交换树脂,抗氧化剂,ACAT 抑制

剂或胆汁酸螯合剂。

[0045] 因此本发明还涉及一种药物组合物,其包含与化合物组合或联合的如上定义的式 I 化合物,以及药用载体和 / 或辅剂,所述化合物选自:HMG-CoA 还原酶抑制剂,微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP)/ApoB 分泌抑制剂,PPAR 活化剂,胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂,胆汁酸再摄取抑制剂,胆固醇吸收抑制剂,胆固醇合成抑制剂,贝特,烟酸,含烟酸或其他 HM74a 激动剂的制剂,离子交换树脂,抗氧化剂,ACAT 抑制剂或胆汁酸螯合剂。

[0046] 本发明还涉及与化合物组合或联合的如上定义的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述化合物选自 HMG-CoA 还原酶抑制剂,微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP)/ApoB 分泌抑制剂,PPAR 活化剂,胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂,胆汁酸再摄取抑制剂,胆固醇吸收抑制剂,胆固醇合成抑制剂,贝特,烟酸,含烟酸或其他 HM74a 激动剂的制剂,离子交换树脂,抗氧化剂,ACAT 抑制剂或胆汁酸螯合剂,所述药物用于治疗 and / 或预防疾病如动脉粥样硬化,外周血管疾病,异常脂肪血症,高 β 脂蛋白血症,低 α 脂蛋白血症,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,心血管疾病,绞痛,缺血,心脏缺血,卒中,心肌梗死,再灌注损伤,血管成形再狭窄,高血压,和糖尿病、肥胖症或内毒素血症的血管并发症。

[0047] 本发明还涉及一种用于治疗和 / 或预防可以用 HDL-胆固醇升高剂治疗的疾病的方法,所述方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的选自以下化合物的化合物组合或联合给药:HMG-CoA 还原酶抑制剂,微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP)/ApoB 分泌抑制剂,PPAR 活化剂,胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂,胆汁酸再摄取抑制剂,胆固醇吸收抑制剂,胆固醇合成抑制剂,贝特,烟酸,含烟酸或其他 HM74a 激动剂的制剂,离子交换树脂,抗氧化剂,ACAT 抑制剂或胆汁酸螯合剂。

[0048] 式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐可以以药物组合物的形式用于肠内、肠胃外或局部给药。它们可以例如经口给药,例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式;口用给药,例如以口腔形式;直肠给药,例如以栓剂形式;肠胃外给药,例如以注射液或输注液的形式用于肌肉注射、静脉注射或皮下注射;或局部给药,例如以软膏剂、乳膏剂或油剂的形式。优选口服给药。

[0049] 药物组合物的生产可以以任何本领域技术人员熟悉的方式进行,将所述式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐,任选地组合其它治疗上有价值的物质,与适当的、非毒性、惰性的治疗上相容的固体或液体载体物质和常规药用辅剂(如果需要)一起形成盖仑给药形式。

[0050] 适当的载体物质不仅有无机载体物质,而且有有机载体物质。因此,例如乳糖,玉米淀粉或其衍生物,滑石,硬脂酸或其盐可以用作片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体物质。对于软明胶胶囊的适当的载体物质,有例如植物油,蜡,脂肪和半固体和液体多元醇(取决于活性成分的性质,然而,在软明胶胶囊的情形中不需要载体)。用于生产溶液剂和糖浆的适当的载体物质有例如水,多元醇,蔗糖,转化糖等。注射液的适当载体物质有例如水,醇,多元醇,甘油和植物油。栓剂的适当载体物质有例如天然或硬化油,蜡,脂肪和半液体或液体多元醇。对于局部制剂的适当的载体物质有甘油酯,半合成的和合成的甘油酯,氢化油,液体蜡,液体石蜡,液体脂肪醇,甾醇类,聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0051] 常规的稳定剂,防腐剂,润湿剂和乳化剂,稠度改善剂,风味改善剂,改变渗透压的盐,缓冲剂物质,增溶剂,着色剂和掩蔽剂和抗氧化剂被考虑作为药物辅剂。

[0052] 式 I 化合物的治疗有效量或剂量可以在广泛范围内变化,这取决于要控制的疾病,患者的年龄和个体条件,和给药方式,当然在每个具体的情形中将适合个体需要。对于成人患者,考虑约 1-100mg,特别是约 1-50mg 的日剂量。取决于疾病的严重程度和精确的药代动力学曲线,化合物可以以 1 个或几个日剂量单位、例如 1-3 个剂量单位给药。

[0053] 药物组合物便利地含有约 1-100mg,优选 5-50mg 的式 I 化合物。

[0054] 在以下实施例,描述为测定式 I 化合物的活性、尤其是它们的有价值的药理学性质而进行的测试。

实施例

[0055] MS = 质谱;EI = 电子撞击;ISP = 离子喷雾,相当于 ESI(电喷雾);NMR 数据以相对于内标四甲基硅烷的百万分之几(δ)表示并且参照来自样品溶剂(d_6 -DMSO,除非另外指出)的氘锁定信号;偶合常数(J)用赫兹为单位,mp = 熔点;bp = 沸点;HPLC = LC = 高效液相色谱,Rt = 保留时间,TLC = 薄层色谱,RT = 室温,TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基-脲鎓-四氟硼酸盐;DMF = 二甲基甲酰胺,DMSO = 二甲亚砜,THF = 四氢呋喃,CAN = CAS 登记号。

[0056] 实施例 1

[0057] 对仓鼠血浆脂质水平的影响

[0058] 在每天给药化合物,给药 5 天后的仓鼠中测定化合物在调节血浆脂质水平中的效力。研究中使用 6-8 周大的雄性仓鼠。在适应一周后,从禁食 4 小时的动物收集血液样品用于血浆脂质测定。然后将动物基于 HDL-胆固醇水平分给处理组。将化合物通过管饲给药,一天一次,给药 5 天。对照动物仅接受载体。在第 5 天,在最后一次处理后 2 小时,从禁食 4 小时的仓鼠收集血液,用于血浆脂质分析。使用比色酶分析(Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany)测定总胆固醇、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇和甘油三酯。HDL-胆固醇还在通过标准程序从血浆选择性沉淀 HDL 后测定。

[0059] 表 1:对仓鼠 HDL 胆固醇水平的影响

	化合物	HDL 胆固醇水平 [以与对照比较的%计] 在 30 mg/kg 口服化合物
[0060]	5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	+77.9 ± 11.1 %
	5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	+121.9 ± 21.0%
	5-(4-氯-苯基)-N-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	+103.8 ± 14.7 %

[0061] 实施例 2

[0062] CB1 和 CB2 受体亲和性

[0063] 本发明化合物对大麻素受体的亲和性是使用其中使用 Semliki ForestVirus 体系瞬时转染人大麻 CB1 受体的人胚肾 (HEK) 细胞的膜制剂结合作为放射性配体的 [3H]-CP-55,940 测定的。在新鲜制备的细胞膜制剂与 [3H]-配体温育后,在加入或不加入本发明化合物的情况下,通过在玻璃纤维过滤器上过滤进行结合的和游离的配体的分离。通过闪烁计数测量过滤器上的放射性。

[0064] 本发明化合物对大麻素 CB2 受体的亲和性是使用其中使用 Semliki Forest Virus 体系瞬时转染人大麻 CB2 受体的人胚肾 (HEK) 细胞的膜制剂结合作为放射性配体的 [3H]-CP-55,940 测定的。在新鲜制备的细胞膜制剂与 [3H]-配体温育后,在加入或不加入本发明化合物的情况下,通过在玻璃纤维过滤器上过滤进行结合的和游离的配体的分离。通过闪烁计数测量过滤器上的放射性。

[0065] 使用 Cheng-Prusoff 方程式由 IC₅₀ 计算 K_i 值。

[0066] 表 2:CB1 和 CB2-受体亲和性

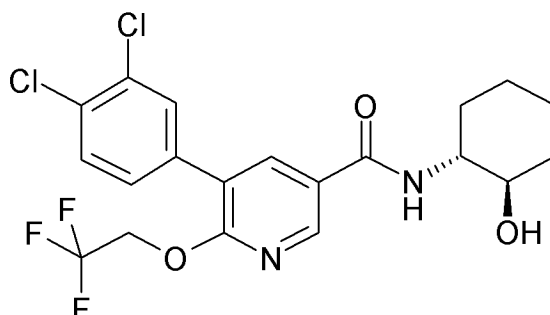
[0067]

化合物	CB1 受体亲和性 [K _i , 单位 μM]	CB2 受体亲和性 [K _i , 单位 μM]
5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	1.3	>10
5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	>10	>10
5-(4-氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺	0.028	>10

[0068] 实施例 3

[0069] 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺的制备

[0070]



[0071] a) 5-溴-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酸

[0072] 将 5-溴-6-氯-3-吡啶甲酸 (68.0g, 0.288mol, CAN 29241-62-1) 溶解在 DMSO (1000mL) 中。向该溶液在搅拌下加入氢氧化钾 (48.25g, 0.86mol), 并且在室温搅拌 10 分钟后加入 2,2,2-三氟乙醇 (26.9mL, 0.374mol)。将混合物在室温搅拌 24h。加入水 (1000mL) 和浓盐酸 (107mL, 1280mmol, 37%) 并且将悬浮液剧烈搅拌 4 小时。将沉淀物过滤, 用水 (4x100mL) 洗涤并且真空干燥过夜, 得到标题化合物 (80.4g), 为灰白色固体; MS(EI) 299, 301 (M)⁺。

[0073] b) 5-溴-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺

[0074] 将 5-溴-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酸 (50.0g, 0.166mol) 溶解在 DMF (600mL) 中。向溶液中加入 TBTU (58.9g, 0.183mol), N,N-二异丙基乙胺 (142.6mL, 0.83mol) 和 (1R,2R)-2-氨基-环己醇 (21.1g, 0.183mol)。将反应混合物在室温搅拌 3h。在真空中蒸发溶剂, 残余物溶解在乙酸乙酯 (1200mL) 和 THF (300mL) 的混合物中。将溶液用水 (700mL) 洗涤两次并且用乙酸乙酯 (600mL) 萃取水相。将有机相集中, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩至约

900mL。在搅拌并且冷却到 0℃后产物沉淀。过滤,用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1 : 1) 洗涤并且真空干燥,得到标题化合物 (53.1g),为白色固体;MS (ISP) 397,399 (M)⁺。

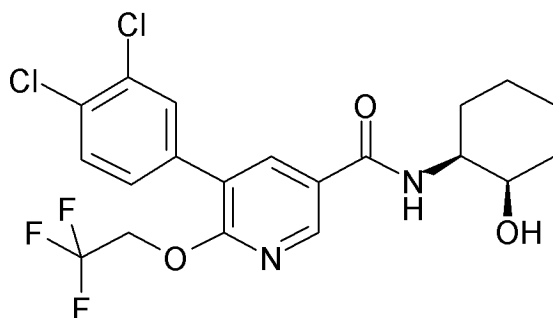
[0075] c) 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺

[0076] 将 5-溴-N-((1R,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺 (59.8g, 151mmol) 溶解在甲苯 (2500mL) 和 DMF (200mL) 中。向该溶液在搅拌下加入 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯 (II) CH₂Cl₂ (6.15g, 7.5mmol), 3,4-二氯苯基硼酸 (30.2g, 158mmol) 和碳酸钠溶液 (2M, 150mL)。将该混合物加热到 90℃ 2h, 冷却到室温并且通过硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯 (3000mL) 充分洗涤。将滤液合并,用水 (2x2000mL) 洗涤两次,并且将水相用乙酸乙酯 (2x1500mL) 萃取。将有机相集中,用 MgSO₄ 干燥并且在真空中除去挥发物。残余物通过经二氧化硅 (500g) 过滤用乙酸乙酯纯化。除去溶剂并且用二乙醚研磨残余物,在真空干燥后得到标题化合物 (45.6g),为带灰色的固体;MS 463.079, 465.077 (M+H)⁺。

[0077] 实施例 4

[0078] 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺的制备

[0079]



[0080] a) 5-溴-N-((1SR,2RS)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺

[0081] 将 5-溴-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酸 (75.0g, 0.25mol) 溶解在 DMF (850mL) 中。向溶液中加入 TBTU (91.0g, 0.275mol), N,N-二异丙基乙胺 (214mL, 1.25mol) 和 (1SR, 2RS)-2-氨基-环己醇盐酸盐 (41.7g, 0.275mol)。将反应混合物在室温搅拌 1.5h。在真空中蒸发溶剂,将残余物在乙酸乙酯 (2500mL) 和 1N 氢氧化钠溶液 (2000mL) 之间分配,分离水相,再用乙酸乙酯 (1000mL) 萃取一次,并且用水 (2x1500mL) 洗涤有机相两次。将有机相集中,用 MgSO₄ 干燥并浓缩至约 900mL。在搅拌和冷却到 0℃后产物沉淀。过滤,用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1 : 1) 洗涤并且真空干燥,得到标题化合物 (81.1g),为白色固体;MS (ISP) 397, 399 (M)⁺。

[0082] b) 5-溴-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺

[0083] 将 5-溴-N-((1SR,2RS)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺 (91.3g, 0.23mol) 在 ChiralPak AD® (250x110mm 柱) 上进行制备型 HPLC,使用正庚烷 / 异丙醇 85/15 作为流动相。实现基线分离,并且从第一峰中以无色固体的形式分离出标题化合物 (43.6g);MS (ISP) 395.2, 397.2 (M-H);ORD (589nm, 20℃, CHCl₃) -21.6°。

[0084] c) 5-(3,4-二氯-苯基)-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺

基)-烟酰胺

[0085] 将 5-溴-N-((1S,2R)-2-羟基-环己基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-烟酰胺 (42.0g, 106mmol) 溶解在甲苯 (1900mL) 和 DMF (100mL) 中。向该溶液在搅拌下加入 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯 (II)CH₂Cl₂ (0.9g, 1.06mmol), 3,4-二氯苯基硼酸 (20.2g, 106mmol) 和碳酸钠溶液 (2M, 106mL)。将该混合物加热到 90℃ 2h, 冷却到室温并且在乙酸乙酯 (1000mL) 和水 (2000mL) 之间分配, 将水相分离, 再用乙酸乙酯 (2x1000mL) 萃取两次, 并且将有机相用水洗涤一次并用盐水洗涤一次 (每次 1000mL)。将有机相集中, 用 MgSO₄ 干燥并且在真空中除去挥发物。将残余物溶解在二乙醚 (500mL) 中并且通过硅藻土过滤。当向该二乙醚溶液中滴加正庚烷 (500mL) 时沉淀出标题化合物, 将其滤出并且真空干燥, 得到 33.3g 标题化合物, 为灰白色固体; MS 463.079 (M+H)⁺。

[0086] 实施例 5

[0087] 可以以常规的方式制备含有下列成分的薄膜包衣片剂:

[0088]

成分	每片	
核:		
式 (I) 化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 (Povidone)K30	12.5mg	15.0mg
羟基乙酸淀粉钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核重量)	120.0mg	350.0mg
薄膜包衣:		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇 6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁 (黄色)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

[0089] 筛分活性成分, 并且与微晶纤维素混合, 混合物用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。然后将颗粒与羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合, 并且压制, 得到分别为 120 或 350mg 的核。

将该核用上面所述的薄膜包衣的水溶液 / 混悬液喷涂。

[0090] 实施例 6

[0091] 可以以常规的方式制备含有下列成分的胶囊：

[0092]

成分	每个胶囊
式 (I) 化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

[0093] 将组分筛分并且混合,填充入 2 号胶囊中。

[0094] 实施例 7

[0095] 注射液可以具有下面的组成：

[0096]

式 (I) 化合物	3.0mg
聚乙二醇 400	150.0mg
乙酸	适量添加至 pH 5.0
注射液用水	加至 1.0ml

[0097] 将活性成分溶解于聚乙二醇 400 和注射用水 (部分) 的混合物中。通过加入乙酸调节 pH 至 5.0。通过加入剩余量的水,将体积调节至 1.0ml。过滤溶液,使用适宜过量填充入小瓶中,且灭菌。