

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93/27874

※申請日期：93.9.15

※IPC 分類：C07D 277/56, 417/12, (2006.01)

A61K 31/426, (2006.01)

A61P 25/00

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為大麻素受體調節劑的噻唑衍生物

THIAZOLE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

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

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯/VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

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

國 籍：(中文/英文)

荷蘭/The Netherlands

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘭吉 喬瑟法斯 H. M. /LANGE, JOSEPHUS H. M.

2. 克魯斯 可奈里斯 G. /KRUSE, CORNELIS G.

3. 凡 史杜文柏格 賀曼 H. /VAN STUIVENBERT, HERMAN H.

4. 史利德瑞特 雷納德斯 A. J. M. /SLIEDREGT, LEONARDUS A. J. M.

國 籍：(中文/英文)

荷蘭/DUTCH

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPC; 2003, 09, 19; 03 078309.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一組噻唑衍生物、這些化合物的製備方法、含有至少一種這些化合物作為活性成分的藥物組合物、以及這些組合物治療精神病學與神經病學障礙和其他牽涉大麻素CB神經傳遞的疾病的使用。本發明的噻唑衍生物是大麻素(CB)受體拮抗劑、CB受體激動劑、CB受體反激動劑或CB受體部分激動劑。本發明的噻唑衍生物結合在CB₁受體上或CB₂受體上或者CB₁和CB₂受體兩者之上。

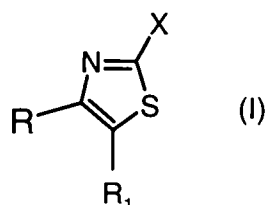
10 【先前技術】

本發明涉及本文所公開的化合物製備產生有益效果的藥物的用途。有益效果是如本文所公開的或者鑒於本說明書和本領域常識而為本領域技術人員所顯而易見。本發明還涉及本發明化合物製備用於治療或預防疾病或病症的藥物的用途。更確切地，本發明涉及治療如本文所公開的或者鑒於本說明書和本領域常識而為本領域技術人員所顯而易見的疾病或病症的新用途。在本發明的實施方式中，使用本文所公開的具體化合物製備藥物。

噻唑類在WO 0127094中被要求保護為甘油三酯抑制劑。WO 0426863將噻唑衍生物描述為轉化生長因子(TgF)抑制劑。4,5-二芳基噻唑衍生物已經在EP 388909和EP 377457中被描述為治療血栓形成、高血壓、變態反應和炎症的5-脂氧合酶抑制劑。其中所例證的結構都含有兩個被甲氧基、氟、甲硫基或甲基亞磺基對位取代的苯基環。WO 9603392描述用於炎症與疼痛、關節炎或發熱以及炎症相關性障礙的磺基芳基-芳基噻唑。JP 05345772涉及

作為乙醯膽鹼酯酶抑制劑的4,5-二芳基噻唑，JP 04154773描述具有止痛、消炎和解熱作用的4,5-二芳基噻唑。

現已驚人地發現，式(I)噻唑衍生物、其前體藥物及其鹽是大麻素CB受體的調製劑



5

其中

-R和R₁是相同或不同的，代表苯基或吡啶基，可選地被1-3個取代基Y取代，其中Y代表選自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羥基、羥甲基、羥乙基、氯、碘、溴、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺醯基、甲硫基、三氟甲基磺醯基、苯基或氰基的取代基，其條件是X不代表小組(ii)，

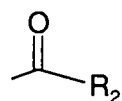
10

或者R和R₁部分之一代表苯基或吡啶基，可選地被1-3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，另一個部分代表氫原子或者C₁₋₈支鏈或直鏈烷基、含有一個選自組(N, O, S)的雜原子的C₃₋₈支鏈或直鏈雜烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇雜環烷基-C₁₋₃-烷基，這些基團可以被羥基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺醯基或三氟甲基或氟原子取代，而且所述C₃₋₇雜環烷基-C₁₋₃-烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者所述另一個部分代表苄基，可選地在其苯基環上被1-3個取代基Y取代，其中Y

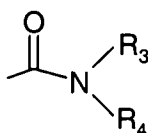
15

20 具有上述含義，

X代表小組(i)或(ii)之一，



(i)



(ii)

其中

- R₂代表C₁₋₈支鏈或直鏈烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₂-
 烷基、C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₂-烷基，這些基團可以被羥基、甲基或三
 5 氟甲基或氟原子取代，而且所述C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₂-烷基含有一個
 或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者R₂代表苯基、苄基、苯乙
 基或苯丙基，它們可以在它們的苯基環上被1-3個取代基Y取代
 ，其中Y具有上述含義，或者R₂代表吡啶基、噻吩基或萘基，該
 萘基可以被鹵原子、甲基或甲氧基或三氟甲基取代，

10 - R₃代表氫原子或者支鏈或直鏈C₁₋₃烷基，

-R₄代表氫、支鏈或直鏈C₁₋₁₀烷基或C₃₋₈-環烷基-C₁₋₂-烷基、支
 鏈或直鏈C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₅₋₁₀二環烷基、C₅₋₁₀-二環烷基
 -C₁₋₂-烷基、C₆₋₁₀三環烷基、C₆₋₁₀三環烷基-甲基、支鏈或直鏈C₃₋₁₀
 烯基、C₅₋₈環烯基，這些基團可以含有一個或多個選自組(O, N, S)
 15 的雜原子，而且這些基團可以被羥基、1-3個甲基、乙基或1-3
 個氟原子取代，或者R₄代表苯基、苯氨基、苯氧基、苄基、苯乙
 基或苯丙基，可選地在它們的苯基環上被1-3個取代基Y取代，
 其中Y具有上述含義，或者R₄代表吡啶基或噻吩基，或者R₄代表
 NR₅R₆基團，其中

20 R₅和R₆與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環原子
 的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個
 或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或

直鏈C₁₋₃烷基、苯基、羥基或三氟甲基或氟原子取代，或者

R₃和R₄與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環原子的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或
5 直鏈C₁₋₃烷基、苯基、氨基、羥基、甲氧基、氟基或三氟甲基或者氟或氟原子取代。

屬於本發明的有全部式(I)化合物、外消旋物、非對映體混合物和個別的立體異構體。因而，其中潛在不對稱碳原子上的取代基是R-構型或S-構型的化合物也屬於本發明。

10 而且，前體藥物也屬於本發明，也就是在借助任意已知途徑對人類給藥時被代謝為式(I)化合物的化合物。前體藥物是藥物分子的生物可逆性衍生物，用於克服一些妨礙母體藥物分子應用的障礙。這些障礙包括但不限於溶解度、滲透性、穩定性、循環前代謝和靶向限制(J. Stella, "Prodrugs as therapeutics", Expert
15 Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004)。確切而言，這涉及具有伯或仲氨基或羥基的化合物。這類化合物能夠與有機酸反應生成式(I)化合物，其中含有容易在給藥後除去的附加基團，例如但不限於脞、烯胺、曼尼期域、羥基-亞甲基衍生物、O-(醯氧基亞甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、醯胺或烯胺酮。前體藥物是無活性的化合物，在被吸收時轉化為活性形式(Medicinal
20 Chemistry: Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed. : F. D. King, p. 216)。

由於CB受體的活性，本發明的化合物適合用於治療精神病学障礙，例如精神病、焦慮、抑鬱、注意缺陷、記憶障礙、認知

障礙、食欲障礙、肥胖、癖嗜、欲望、藥物依賴，和神經病學障礙，例如神經變性障礙、癡呆、張力障礙、肌強直、震顫、癲癇、多發性硬化、創傷性腦損傷、中風、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、癲癇、亨廷頓氏病、圖雷特氏綜合征、腦缺血、腦卒中、

5 顱腦創傷、中風、脊髓損傷、神經炎症、斑塊硬化、病毒性腦炎、與脫髓鞘有關的障礙，以及用於治療疼痛症，包括神經病性疼痛症，和其他牽涉大麻素神經傳遞的疾病，包括膿毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、嘔吐、噁心、氣喘、呼吸疾病、胃腸障礙、性功能障礙、胃潰瘍、腹瀉和心血管障礙的治療。

10 藥理學方法

對人大麻素CB₁受體的體外親和性

使用中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的膜製備物可以測定本發明化合物對大麻素CB₁受體的親和性，在該細胞中穩定地轉染有人大麻素CB₁受體連同^{[3]H}CP-55,940作為放射性配體。將新鮮製備

15 的細胞膜製備物與^{[3]H}-配體培育之後，其中加入或者沒有加入本發明化合物，通過玻璃纖維濾器過濾而分離已結合的和游離的配體。借助液體閃爍計數法測量濾器上的放射性。

對人大麻素CB₂受體的體外親和性

使用中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的膜製備物可以測定本發明

20 化合物對大麻素CB₂受體的親和性，在該細胞中穩定地轉染有人大麻素CB₂受體連同^{[3]H}CP-55,940作為放射性配體。將新鮮製備的細胞膜製備物與^{[3]H}-配體培育之後，其中加入或者沒有加入本發明化合物，通過玻璃纖維濾器過濾而分離已結合的和游離的配體。借助液體閃爍計數法測量濾器上的放射性。

對人大麻素CB₁受體的體外拮抗性

利用在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中克隆的人CB₁受體可以評估體外CB₁受體拮抗性。使CHO細胞生長在Dulbecco氏改性Eagle培養基(DMEM)中，其中補充有10%熱滅活的胎牛血清。抽出培養基，用沒有胎牛血清但是含有[³H]-花生四烯酸的DMEM代替，在細胞培養爐中培養過夜(5% CO₂/95%空氣；37°C；水飽和氣氛)。在此期間，[³H]-花生四烯酸結合在膜磷脂中。在試驗當天，抽出培養基，將細胞用含有0.2%牛血清白蛋白(BSA)的0.5mL DMEM洗滌三次。用WIN 55,212-2刺激CB₁受體，引起PLA₂的活化，繼之以[³H]-花生四烯酸向培養基中的釋放。這種WIN 55,212-2誘發的釋放受到CB₁受體拮抗劑的濃度依賴性拮抗。供試化合物的CB₁拮抗效力以pA₂值表示。

對人大麻素CB₁受體的體內拮抗性

利用CP-55,940誘發的大鼠低血壓試驗可以評估體內CB₁拮抗性。將雄性正常血壓大鼠(225-300 g；Harlan, Horst, The Netherlands)用戊巴比妥麻醉(80 mg/kg ip)。借助光譜化DTX-plus壓力傳感器(Spectramed B.V., Bilthoven, The Netherlands)，經由插入左頸動脈的套管測量血壓。利用Nihon Kohden Carrier Amplifier (Type AP-621G；Nihon Kohden B.V., Amsterdam, The Netherlands)放大後，借助Po-Ne-Mah數據獲取程序(Po-Ne-Mah Inc., Storrs, USA)在個人電腦(Compaq Deskpro 386s)上記錄血壓信號。從搏動壓力信號推導心率。在誘發麻醉之前30分鐘，也就是CB₁受體激動劑CP-55,940給藥之前60分鐘，將全部化合物以在1%甲基纖維素中的微懸液形式口服給藥。注射體積為10mL kg⁻¹。血液動力學

穩定後，給以CB₁受體激動劑CP-55,940 (0.1mg kg⁻¹ i.v.)，建立低血壓效應(Wagner, J.A. et al., Hemodynamic effects of cannabinoids : coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB₁ receptors. Eur. J. Pharmacol. 2001, 423, 203-210)。

- 5 這種低血壓試驗也能用於評估化合物的CB₁受體激動效果。這類對血壓的CB₁激動效果可以被選擇性CB₁受體拮抗劑(例如利莫那班)所抵抗。

按照已公佈的方法可以測定本發明化合物的大麻素受體激動或部分激動活性，例如體內擬大麻域效果(cannabimimetic effects)的評估(Wiley, J. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296, 1013)。

借助常用方法，使用輔助物質和/或液體或固體載體材料，可以將本發明化合物製成適合於給藥的形式。

【發明內容】

- 15 本發明化合物一般是作為藥物組合物給藥的，由於化合物、更確切為本文所公開的具體化合物的存在，藥物組合物也是重要的和新穎的本發明實施方式。可以使用的藥物組合物的類型包括但不限於片劑、咀嚼片、膠囊劑、溶液、胃腸外溶液、栓劑、混懸液和其他如本文所公開的或者鑒於本說明書和本領域常識而
- 20 為本領域技術人員所顯而易見的類型。

在本發明的實施方式中，提供了藥包或試劑盒，其中包含一個或多個容器，填充有本發明藥物組合物的一種或多種成分。與這類容器有關的可以有各種書面材料，例如使用指導，或者由管理藥物產品製造、使用或銷售的政府機構規定形式的通告，該通

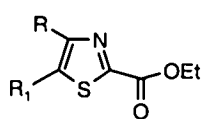
告反映了該製造、使用或銷售管理機構對人類或獸醫給藥的批准。

一般合成方面

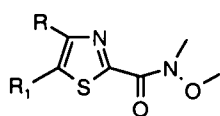
按照已知方法可以得到噻唑衍生物，例如：

- a) Organic Reactions, Vol. VI, (1951), p. 367-409, Ed. R. Adams, John Wiley and Sons Inc., New York
- b) J. S. Carter et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 1167-1170
- c) T. T. Sakai et al., Bioorg. Med. Chem. (1999), 7, 1559-1566
- d) A. Tanaka et al., J. Med. Chem. (1994), 37, 1189-1199
- 10 e) J. J. Talley et al., WO 9603392 : Chem. Abstr. 125, 33628
- f) V. Cecchetti et al., Bioorg. Med. Chem. (1994), 2, 799-806
- g) T. Eicher et al., The Chemistry of Heterocycles, (1995) p. 149-155, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, ISBN 313-100511-4, 以及其中引用的參考資料
- 15 h) Gilchrist, T.L., Heterocyclic Chemistry, 3th Ed. 1997, p. 319-327, Longman,UK, ISBN 0-582-27843-0。

借助對應酮的鹵化作用可以得到 α -鹵代酮。 α -鹵代羰基化合物和硫代醯胺的反應可以生成多種噻唑衍生物。更確切地， α -溴代酮與硫代草氨酸乙酯的縮合作用得到通式(II)的(2-乙氧基-
20 羰基)噻唑。



(II)



(III)

式(II)化合物可以被轉化為對應的N-甲氧基-N-甲基醯胺(III)，隨後與烷基鋰或芳基鋰試劑反應，得到通式(I)化合物，其中X代表小組(i)。

通式(II)化合物可以被通式 R_3R_4NH 的胺醯胺化為通式(I)化合物，其中X代表小組(ii)。這類醯胺化作用可以用 $(CH_3)_3Al$ 來催化(關於更多關於鋁介導的酯向醯胺轉化的信息，參見J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* (1982), 12, 989-993.)。

作為替代選擇，將式(II)化合物轉化為對應的羧酸，隨後與所謂的鹵化劑反應，例如亞硫酰氯($SOCl_2$)。該反應得到對應的羧基，隨後與式 R_3R_4NH 化合物反應，其中 R_3 和 R_4 具有上述含義。

作為替代選擇，(II)中的酯基可以被轉化為對應的羧酸。該羧酸可以與式 R_3R_4NH 化合物反應，其中 R_3 和 R_4 具有上述含義，反應經由活化與偶聯方法，例如活性酯的生成，或者在所謂的偶聯劑的存在下，例如DCC、HBTU、HOAT(N-羥基-7-氮雜苯並三唑)、BOP、CIP(2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎘六氟磷酸鹽)、PyAOP(7-氮雜苯並三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)-磷六氟磷酸鹽)等(關於更多關於活化與偶聯方法的信息，參見a) M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7; b) K. Akaji et al., *Tetrahedron Lett.* (1994), 35, 3315-3318; c) F. Albericio et al., *Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 4853-4856)。

按照這些工藝可以製備下列化合物。它們旨在更詳細地進一步闡述本發明，因此決不被視為以任何方式限制本發明的範圍。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

¹H NMR光譜是在Varian UN400儀器(400MHz)上記錄的，以四甲基矽烷作為內標。化學位移是以從四甲基矽烷向低磁場移動的ppm給出的(δ 尺度)。偶合常數(J)以Hz表示。薄層色譜是在Merck
 5 預塗60 F₂₅₄平板上進行的，用UV光使斑點可視化。快速色譜是用矽膠60 (0.040-0.063 mm, Merck)進行的。柱色譜是用矽膠60 (0.063-0.200 mm, Merck)進行的。熔點是在Büchi B-545熔點儀上記錄的，未經校正。

實施例1

10 步驟A：向1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮(54.35g, 0.205mol)的苯(220mL)溶液緩慢加入溴(10.6mL, 0.205mol)，將所得溶液在室溫下攪拌1小時。緩慢加入NaHCO₃水溶液(5%)。分離有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，在真空中蒸發，得到粗的2-溴-1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮(69.4g, 98%收率)，為油。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)： δ 6.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8和2 Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 7H)。

20 步驟B：將2-溴-1-(2,4-二氯苯基)-2-苯基乙酮(25.83g, 0.075mol)和硫代草氨酸乙酯(15.0g, 0.112mol)溶於絕對乙醇(200mL)。將所得混合物在回流溫度下加熱16小時。在真空中蒸發後，將粗產物溶於水與二氯甲烷的混合物。分離二氯甲烷層，水層用二氯甲烷萃取三次。收集有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮。所得產物經過柱色譜純化(矽膠/二氯甲烷)，得到4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯(10.5g, 37%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)： δ 1.46 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.53 (q, J = 7 Hz, 2H),

7.24-7.38 (m, 7H), 7.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H)。

步驟C：向4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯(10.5g, 0.028mol)的甲醇(170mL)溶液緩慢加入KOH (8.9g, 0.0896mol)的水(170mL)溶液。將所得溶液在90°C下加熱2小時，冷卻至室溫。

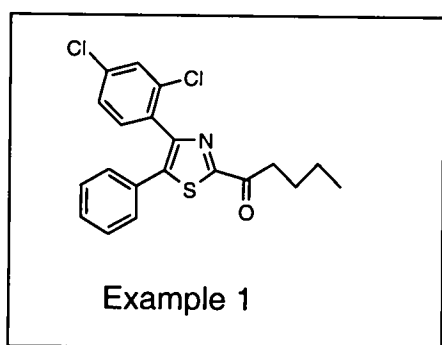
- 5 加入濃HCl與冰的混合物。收集所生成的沉澱，用水和二乙醚洗滌，乾燥，得到4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸(8.99g, 92%收率)。熔點：105°C。

- 步驟D：向磁攪拌著的4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-羧酸(4.2g, 0.012mol)的無水二氯甲烷(170mL)懸液依次加入7-氮雜-1-
10 羥基苯並三唑(HOAT) (4.083g, 0.030mol)、7-氮雜苯並三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸鹽(PyAOP) (15.64g, 0.03mol)、二異丙基乙胺(6.26mL, 0.036mol)和N-甲氧基-N-甲基胺·HCl (2.925g, 0.030mol)，將所得溶液在室溫下攪拌16小時。緩慢加入5% NaHCO₃水溶液，所得混合物用二氯甲烷萃取(3x)。收集有機層，
15 乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮，得到粗的油(18.9g)。經過快速色譜純化(矽膠/乙酸乙酯/石油醚 = 1/1)，得到N-甲基-N-甲氧基-4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-醯胺(4.0g, 85%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.45 (d, $J = 2$ Hz, 1H)。

- 20 類似地製備了：N-甲基-N-甲氧基-4-(2-氯苯基)-5-苯基噻唑-2-醯胺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.22-7.45 (m, 9H)。

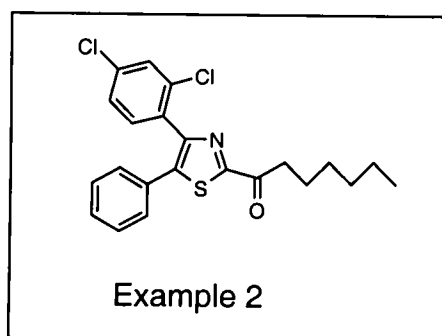
步驟E：在N₂下，向冷卻(-70°C)和攪拌著的N-甲基-N-甲氧基-4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-醯胺(2.0g, 0.005mol)的THF

(20mL)溶液加入n-BuLi (3.13mL, 1.6 M己烷溶液, 0.005mol)。攪拌30分鐘後,使溶液達到室溫,攪拌16小時。加入含水HCl (20mL, 1N), 所得混合物用二乙醚萃取。將二乙醚層用水洗滌(2x), 乾燥(MgSO₄), 過濾, 濃縮, 得到粗的油(2.03g)。經過快速色譜純化(5 矽膠/二氯甲烷), 得到1-[4-(2,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-基]戊烷-1-酮(0.6g, 31%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 3.16 (t, J ~ 7 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, J = 2 Hz, 1H)。



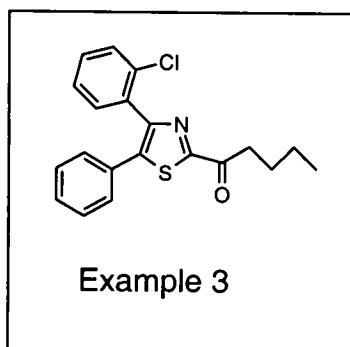
10

類似地製備了：



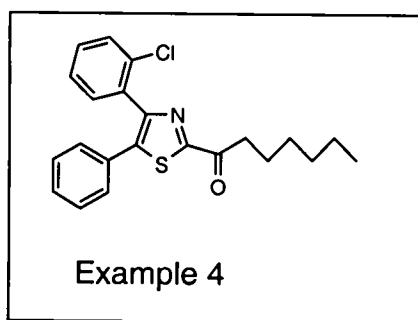
15 實施例2: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.93 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.26-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.15 (t, J ~ 7 Hz, 2H),

7.21-7.34 (m, 7H), 7.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H)。



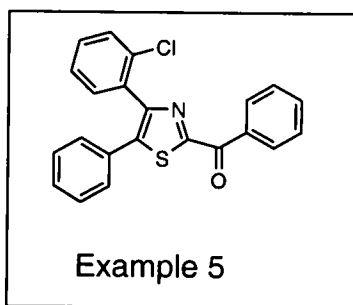
實施例3：熔點：78-80°C。

5



實施例4： ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.25-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.17 (t, $J \sim 7$ Hz, 2H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.47 (dd, $J = 8$ 和2 Hz, 1H)。

10



實施例5：熔點：131-132°C。

實施例6

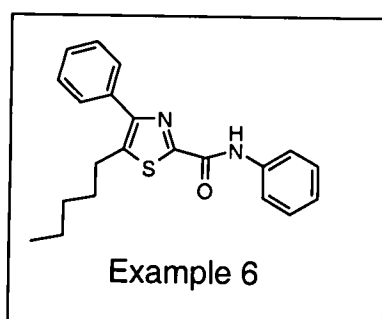
步驟A：向磁攪拌著的1-苯基庚烷-1-酮(23.7g, 0.125mol)的苯(160mL)溶液緩慢加入溴(7.0mL, 0.125mol)，使所得溶液在室溫下反應1小時。緩慢加入NaHCO₃水溶液(5%)，繼之以二氯甲烷。分離有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，在真空中蒸發，得到粗的2-溴-1-苯基庚烷-1-酮(41.8g, 定量收率)，為油。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.78 (m, 6H), 2.04-2.25 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 3H), 8.00-8.04 (m, 2H)。

步驟B：將2-溴-1-苯基庚烷-1-酮 (20.17g, 0.075mol)和硫代草氨酸乙酯(15.0g, 0.112mol)溶於絕對乙醇(200mL)。將所得混合物在回流溫度下加熱16小時。在真空中蒸發後，將粗產物溶於水與二氯甲烷的混合物。分離二氯甲烷層，水層用二氯甲烷萃取三次。收集有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮。所得產物經過柱色譜純化(矽膠/二氯甲烷/石油醚 = 1/1)，得到5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯(12.09g, 53%收率)，為油，緩慢固化。熔點：51-52 °C。

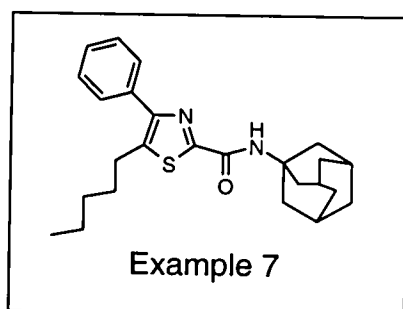
步驟C：向磁攪拌著的5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯(12.09g, 0.039mol)的甲醇(240mL)溶液緩慢加入KOH (8.9g)的水(240mL)溶液。將所得溶液在回流溫度下加熱2小時，隨後冷卻至室溫。加入濃HCl與冰的混合物。收集所生成的沉澱，依次用水和冷二乙醚洗滌，乾燥，得到5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸(3.54g, 32%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.00 (br s,

1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H)。

步驟D：向磁攪拌著的5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸(1.18g, 0.0043mol)的無水二氯甲烷(35mL)懸液依次加入7-氮雜-1-羥基苯並三唑(HOAT) (1.46g, 0.0107mol)、7-氮雜苯並三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)鎘六氟磷酸鹽(PyAOP) (5.59g, 0.0107mol)、二異丙基乙胺(2.24mL, 0.0129mol)和苯胺(0.98mL, 0.0107mol)，將所得溶液在室溫下攪拌16小時。濃縮所得混合物，經過快速色譜純化(矽膠/二氯甲烷)，得到N-苯基-5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-醯胺(0.89g, 59%收率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ0.98 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 9.10 (br s 1H)。

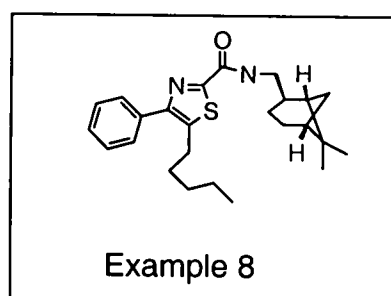


類似地製備了：



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸和1-氮基金剛烷開始。

實施例7：熔點：90-92°C。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸和順式-桃金娘烷基胺(CAS
5 38235-68-6)開始。

實施例8：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H),
1.08 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 1H),
1.66-1.74 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.94 (t, J =
10 7 Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 7.29 (br t, J ~ 7 Hz, 1H), 7.37-7.60
(m, 5H)。

實施例9

步驟A：將1-溴-1-苯基庚烷-2-酮 (19.98g, 0.074mol)和硫代草
氨酸乙酯(15.0g, 0.112mol)溶於絕對乙醇(200mL)。將所得混合物
15 在回流溫度下加熱2小時。在真空中蒸發後，將粗產物溶於水與
二氯甲烷的混合物。分離二氯甲烷層，水層用二氯甲烷萃取三次
。收集有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮。所得產物經過柱色
譜純化(矽膠/二氯甲烷/石油醚 = 1/1)，得到4-(正戊基)-5-苯基噻
唑-2-羧酸乙酯(5.24g, 23%收率)，為油。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)
20 : δ 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.24-1.32 (m, 4H), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H),
1.70-1.78 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.48 (q, J = 7 Hz, 2H),

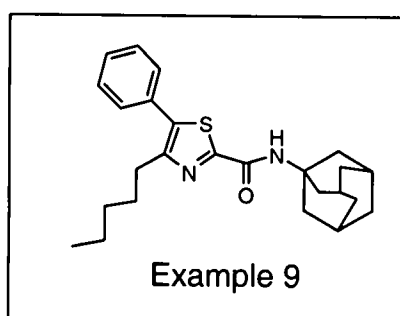
7.40-7.48 (m, 5H)。

類似地製備了：

4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯，為油。

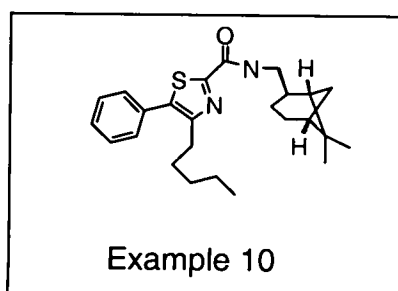
5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯。熔點：92-93
5 °C。

步驟B：向磁攪拌著的1-氨基金剛烷(1.607g, 0.0086mol)的無
水二氯甲烷(10mL)溶液加入 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (4.3mL, 2M 己烷溶液,
0.0086mol)，將所得溶液在室溫下反應10分鐘。緩慢加入 NaHCO_3
水溶液(5%)。用二氯甲烷萃取，經 MgSO_4 乾燥，過濾，在真空中
10 濃縮，繼之以柱色譜純化(矽膠/二氯甲烷)，得到N-(金剛烷-1-基
)-4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-醯胺(1.17g, 72%收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400
MHz, CDCl_3)： δ 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26-1.34 (m, 4H), 1.68-1.78
(m, 8H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.71-2.76 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H),
7.36-7.45 (m, 5H)。



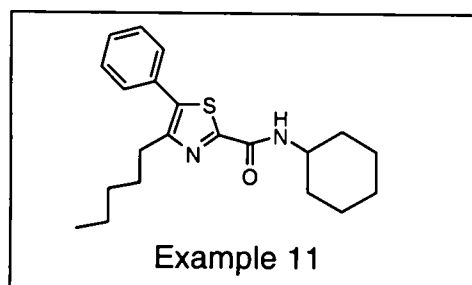
15

類似地製備了：



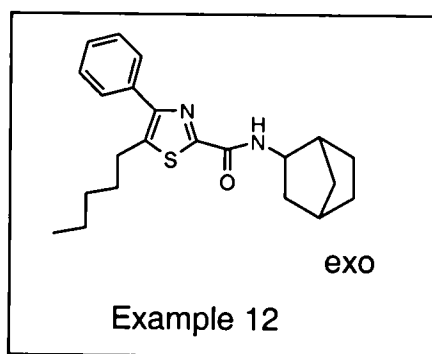
從4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和順式-桃金娘烷基胺
(CAS 38235-68-6)開始。

實施例10：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.89 (t, J = 7 Hz,
5 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25-1.34 (m, 4H), 1.54-1.78 (m, 3H),
1.84-2.06 (m, 5H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 3.44-3.50
(m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H)。



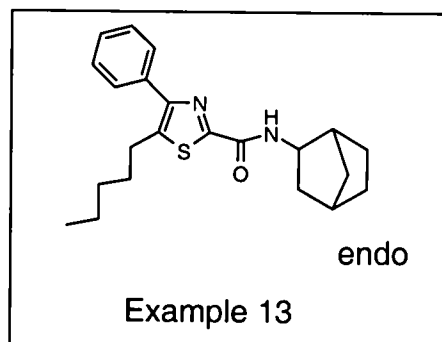
10 從4-(正戊基)-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和環己胺開始。

實施例11：熔點：84-85°C。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和外-2-氨基-二環[2.2.1]
15 庚烷開始。

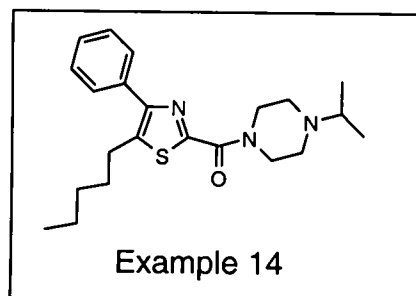
實施例12：熔點：64-65°C。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和內-2-氨基-二環[2.2.1]庚烷開始。

5

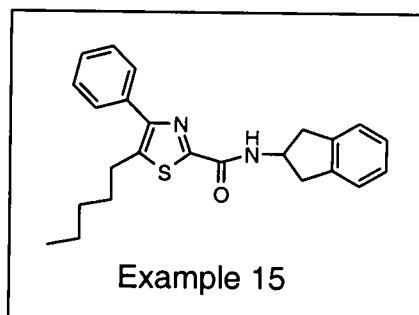
實施例13：熔點：80-82°C。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和4-異丙基哌嗪開始。

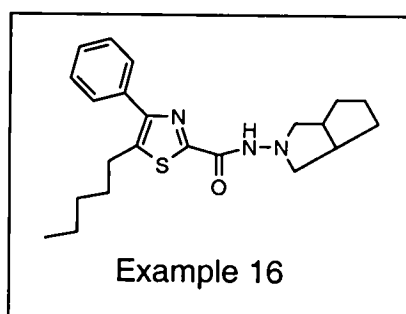
10

實施例14：熔點：84-85°C。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和二氫茚-2-基胺開始。

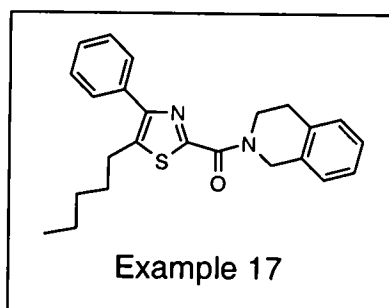
實施例15：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 2H), 4.86-4.96 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H)。



5

從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和3-氮雜-二環[3.3.0]辛烷開始。

實施例16：熔點：86-87°C。

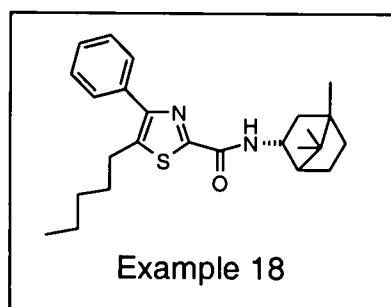


10

從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和1,2,3,4-四氫異喹啉開始。

15

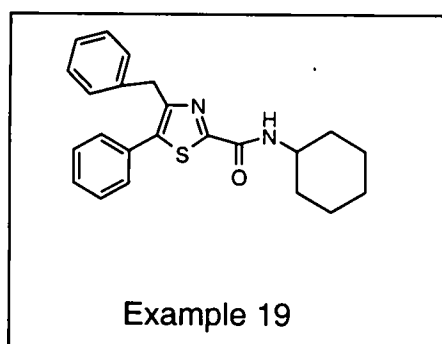
實施例17：熔點：50-51℃。



從5-(正戊基)-4-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和R-(+)-冰片基胺(CAS 32511-34-5)開始。

5

實施例18：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.02 (m, 13H), 1.22-1.47 (m, 6H), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.32 (br d, J ~ 7 Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H)。

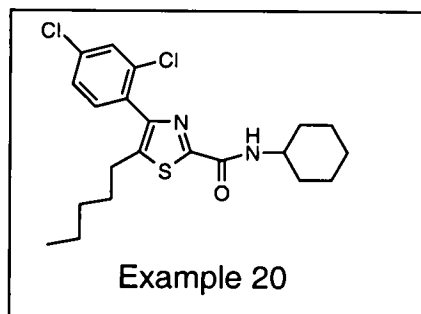


10

從4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和環己胺開始。

15

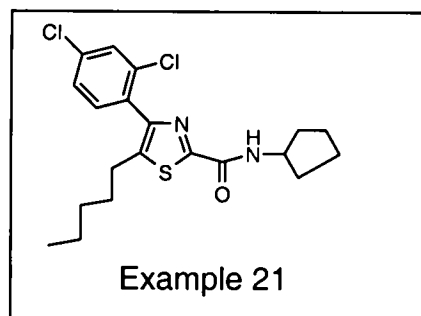
實施例19：熔點：104-106°C。



從5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和環己胺開始。

5

實施例20：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.13-1.46 (m, 8H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.05 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2 Hz, 1H)。

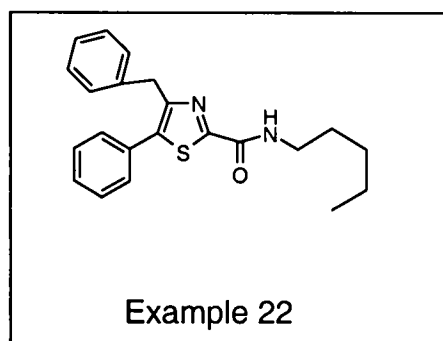


10

從5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和環戊胺開始。

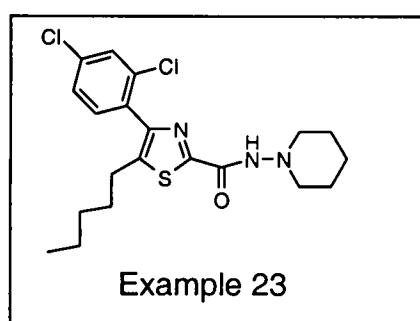
實施例21：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.48-1.77 (m, 8H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 7.09 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7.25-7.37

(m, 2H), 7.53 (d, J = 2 Hz, 1H)。



從4-苄基-5-苯基噻唑-2-羧酸乙酯和正戊胺開始。

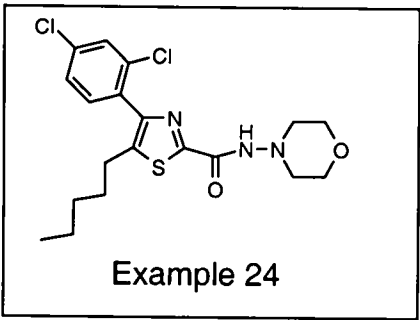
- 5 實施例22：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.33-1.40 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.39-7.42 (m, 5H)。



從5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和1-氨基吡

- 10 啉開始。

- 實施例23：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.82-2.88 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8和2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H)。
- 15



從5-(正戊基)-4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-羧酸乙酯和4-氨基嗎
啉開始。

5 實施例24：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.21-1.29 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.93-2.98 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8和2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H)。

10

藥理學試驗結果

化合物	受體親和性	
	人CB ₁	人CB ₂
	pK _i -值	pK _i -值
實施例1	6.6	
實施例4	6.8	
實施例7	7.3	
實施例8	6.8	
實施例9	7.8	8.1
實施例10	6.9	8.1
實施例11	6.6	7.7

【圖式簡單說明】

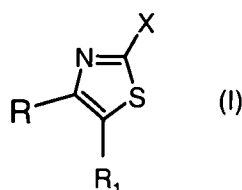
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

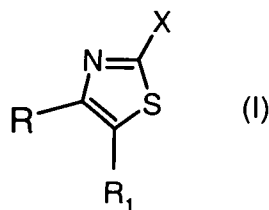
本發明涉及一組噻唑衍生物、這些化合物的製備方法、含有至少一種這些化合物作為活性成分的藥物組合物、以及這些組合物治療精神病學與神經病學障礙和其他牽涉大麻素CB神經傳遞的疾病的用途。本發明的噻唑衍生物是大麻素(CB)受體拮抗劑、CB受體激動劑、CB受體反激動劑或CB受體部分激動劑。這些化合物具有通式(I)，其中R、R₁和X具有如說明書所給出的含義。



六、英文發明摘要：

The present invention relates to a group of thiazole derivatives, to methods for the preparation of these compounds, to pharmaceutical compositions containing at least one these compounds as active ingredient, as well to the use of these compositions for the treatment of psychiatric and neurological disorders and other diseases involving cannabinoid CB neurotransmission. The thiazole derivatives of the invention are either cannabinoid (CB) receptor antagonists, CB receptor agonists, CB receptor inverse agonists or CB receptor partial agonists.

The compounds have the general formula (I)



wherein R, R₁ and X have the meanings given in the specification.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

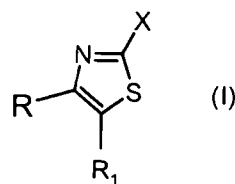
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

公告本、申請專利範圍：

99 年 4 月 30 日修(更)正本

1. 一種式(I)化合物在製備藥學組成物中的用途，



其中

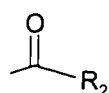
- 5 -R和R₁是相同或不同的，代表可選擇性地為1-3個取代基Y所取代之苯基或吡啶基，其中Y代表選自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羥基、羥甲基、羥乙基、氯、碘、溴、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺醯基、甲硫基、三氟甲基磺醯基、苯基或氰基的取代基，其條件是X不代表小組(ii)

10

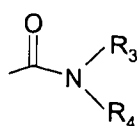
或者，R和R₁部分之一者代表可選擇性地為1-3個取代基Y所取代之苯基或吡啶基，其中Y具有上述含義，而另一部分代表氫原子或者C₁₋₈支鏈型或直鏈型烷基、含有一個選自組(N, O, S)的雜原子的C₃₋₈支鏈型或直鏈型雜烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇雜環烷基-C₁₋₃-烷基，這些基團可以被羥基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺醯基或三氟甲基或氟原子取代，而且所述C₃₋₇雜環烷基-C₁₋₃-烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者所述另一個部分代表可選擇性地在其苯基環上為1-3個取代基Y所取代之苯基，其中Y具有上述含義，

20

X代表小組(i)或(ii)之一，



(i)



(ii)

其中

- R_2 代表 C_{1-8} 支鏈或直鏈烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-2} -烷基，這些基團可以被羥基、甲基或三氟甲基或氟原子取代，而且所述 C_{3-7} 雜環烷基- C_{1-2} -烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者 R_2 代表苯基、苄基、苯乙基或苯丙基，它們可以在它們的苯基環上被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，或者 R_2 代表吡啶基、噻吩基或萘基，該萘基可以被鹵原子、甲基或甲氧基或三氟甲基取代，

- R_3 代表氫原子或者支鏈或直鏈 C_{1-3} -烷基，

- R_4 代表氫、支鏈或直鏈 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{1-2} -烷基、支鏈或直鏈 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} 二環烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{6-10} -三環烷基、 C_{6-10} -三環烷基-甲基、支鏈或直鏈 C_{3-10} -烯基、 C_{5-8} -環烯基，這些基團可以含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且這些基團可以被羥基、1—3個甲基、乙基或1—3個氟原子取代，或者 R_4 代表苯基、苯氨基、苯氧基、苄基、苯乙基或苯丙基，可選地在它們的苯基環上被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，或者 R_4 代表吡啶基或噻吩基，或者 R_4 代表 NR_5R_6 基團，其中

R_5 和 R_6 與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環

原子的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或直鏈C₁₋₃烷基、苯基、羥基或三氟甲基或氟原子取代，或者

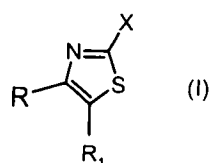
- 5 R₃和R₄與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環原子的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或直鏈C₁₋₃烷基、苯基、氨基、羥基、甲氧基、氰基或三氟甲基或者氟或氯原子取代，

- 10 以及其藥理學上可接受的鹽；

所述藥學組成物用於治療精神病、焦慮、抑鬱、注意缺陷、癖嗜、欲望、藥物依賴、張力障礙、肌強直、震顫、帕金森氏病、癲癇、亨廷頓氏病、圖雷特氏綜合征、脊髓損傷、病毒性腦炎、疼痛症，膿毒性休克、青光眼、癌症、嘔吐、噁心、性功能障礙、及腹瀉。

- 15 、噁心、性功能障礙、及腹瀉。

2. 一種式(I)化合物



其中

- R和R₁是相同或不同的，代表苯基、3-吡啶基或4-吡啶基，可選地被1—3個取代基Y取代，其中Y代表選自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、羥基、羥甲基、羥乙基、氯、碘、溴、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺醯基、甲硫基
- 20

、三氟甲基磺醯基、苯基或氰基的取代基，其條件是X不代表
 小組(ii)，

5 或者R和R₁部分之一代表苯基、3-吡啶基或4-吡啶基，可
 選地被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，另一個部
 分代表C₂₋₈-支鏈或直鏈烷基、含有一個選自組(N, O, S)的雜原
 子的C₃₋₈支鏈或直鏈雜烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷
 基、C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₃-烷基，這些基團可以被羥基、甲氧基
 、甲基、三氟甲基磺醯基或三氟甲基或氟原子取代，而且所
 述C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₃-烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的
 10 雜原子，或者所述另一個部分代表苄基，可選地在其苯基環
 上被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，

X代表小組(i)或(ii)之一，



其中

15 - R₂代表C₃₋₈支鏈或直鏈烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇-環烷基
 -C₁₋₂-烷基、C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₂-烷基，這些基團可以被羥基、
 甲基或三氟甲基或氟原子取代，而且所述C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₂-
 烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者R₂代表苯
 基、苄基、苯乙基或苯丙基，它們可以在它們的苯基環上被1
 20 —3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，或者R₂代表吡啶基
 、噻吩基或萘基，該萘基可以被鹵原子、甲基或甲氧基或三氟
 甲基取代，其條件是，當R₂代表苯基時，R不是4-氯苯基，且不

包括2-苯甲醯-4,5-二苯噻唑、2-苯甲醯-4-對-甲苯基-5-苯噻唑、2-苯甲醯-4-對-氯苯-5-苯噻唑與2-苯甲醯-4-對-甲氧基苯基-5-苯噻唑，

- R_3 代表氫原子或者支鏈或直鏈 C_{1-3} 烷基，

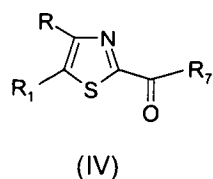
- 5 - R_4 代表支鏈或直鏈 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} -環烷基- C_{1-2} -烷基、支鏈或直鏈 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} 二環烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{6-10} 三環烷基、 C_{6-10} 三環烷基-甲基、支鏈或直鏈 C_{3-10} 烯基、 C_{5-8} 環烯基，這些基團可以含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且這些基團可以被羥基、1—3個甲基、乙基或1—3個氟原子取代，或者 R_4 代表苯基、苯氨基、苯氧基、苄基、苄乙基或苄丙基，可選地在它們的苯基環上被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，或者 R_4 代表吡啶基或噻吩基，或者 R_4 代表 NR_5R_6 基團，其中
- 10

- R_5 和 R_6 與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環
- 15 原子的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或直鏈 C_{1-3} 烷基、苯基、羥基或三氟甲基或氟原子取代，或者

- R_3 和 R_4 與它們所連接的氮原子一起構成具有4至10個環
- 20 原子的飽和或不飽和、單環或二環的雜環基團，該雜環基團含有一個或多個選自組(O, N, S)的雜原子，而且該雜環基團可以被支鏈或直鏈 C_{1-3} 烷基、苯基、氨基、羥基、甲氧基、氰基或三氟甲基或者氟或氯原子取代，

及其藥理學上可接受的鹽。

3. 如申請專利範圍第2項的化合物，或該化合物之鹽，其係供用作為一藥物。
4. 一種藥學組成物，它含有至少一如申請專利範圍第2項的化合物作為活性成分。
5. 一種如申請專利範圍第2項的化合物在製備藥學組成物中的用途，該藥學組成物用於治療精神病、焦慮、抑鬱、注意缺陷、記憶障礙、認知障礙、食欲障礙、肥胖、癖嗜、欲望、藥物依賴、神經變性障礙、癡呆、張力障礙、肌強直、震顫、癲癇、多發性硬化、創傷性腦損傷、中風、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、癲癇、亨廷頓氏病、圖雷特氏綜合征、腦缺血、腦中風、顱腦創傷、中風、脊髓損傷、斑塊硬化、病毒性腦炎、與脫髓鞘有關的障礙、膿毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、嘔吐、噁心、氣喘、呼吸疾病、胃腸障礙、胃潰瘍、腹瀉和心血管障礙的治療。
6. 一種通式(IV)化合物



其中R和R₁之一代表苯基或3-吡啶基或4-吡啶基，可選地被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，另一個部分代表C₂₋₈支鏈或直鏈烷基、含有一個選自組(N, O, S)的雜原子或SO₂基團的C₃₋₈支鏈或直鏈雜烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₃-烷基，這些基團可以被羥基、甲氧基、甲基、三氟甲基磺醯基或三氟甲基或氟原子取代，

而且所述C₃₋₇-雜環烷基-C₁₋₃-烷基含有一個或兩個選自組(O, N, S)的雜原子，或者所述另一個部分代表苺基，可選地在其苺基環上被1—3個取代基Y取代，其中Y具有上述含義，而且R₇代表羥基、C₁₋₄支鏈或直鏈烷氧基或苺氧基或氯原子或N-甲氧基-N-甲基氨基，這類化合物可用於通式(I)化合物的合成。