

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：97100554

A61K 31/4155 (2006.01)

※ 申請日期：97.1.7

※IPC 分類：

A61K 31/4164 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 231/06 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有大麻素-CB₁拮抗作用和 5-羥色胺再攝取抑制作用組合的化合物

COMPOUNDS WITH A COMBINATION OF CANNABINOID-CB₁ ANTAGONISM AND SEROTONIN REUPTAKE INHIBITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

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

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

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

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / THE NETHERLANDS

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘭居 喬斯弗斯 H. M. / LANGE, JOSEPHUS H. M.

2. 庫斯 克林里斯 G. / KRUSE, CORNELIS G.

國 籍：(中文/英文)

1. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

2. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2007/01/10、 07100323.0

☐ 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】

發明領域

本發明涉及藥物和有機化學領域，並提供了具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用組合的化合物、中間體、製劑和方法。

【先前技術】

發明背景

還原論者的‘一個靶向-一種疾病’的方法統領了醫藥工業近幾十年。使用這個策略發現了許多成功的藥物。然而儘管如此，許多疾病還是沒有被適當的治療。這些發現闡釋了另外一種方法，其中開發了能同時調節多個靶向的化學實體。這種藥物可能具有有利的性質例如提高臨床功效，或沒有不希望出現的藥動學上的藥物-藥物相互作用，或沒有不利的藥動學和藥效學性質。後者可能在患者個體間產生不可預知的差異性。爲了使不同的治療機理聯合起來，在臨床實踐中仍然使用了兩種或多種藥物的組合。或者是，使用了多組份藥物，其中兩個或多個藥學活性成分被製成一個片劑或膠囊以便改善患者的順應性。另一種方法運用了用能同時調節一種以上的生物學靶向的化學實體進行藥物治療。我們很清楚，這種“單一實體-多靶向方法”提供了這樣一種好處，即與藥物的組合或多組份藥物相比，其降低了出現不希望的藥物-藥物相互作用的危險性。已知有幾個多靶向配體。大多數是溯及以往或偶然被發現

的。只有很少幾個是通過合理設計得到的。

大麻素受體是內-大麻素系統的一部分，與許多疾病有關。有關大麻素受體、CB₁受體調節劑及其藥理學的詳細資訊很多，並且是近期綜述的主題(*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; Vandevoorde, 2005*)。公開在引用綜述中的CB₁受體調節劑的潛在治療應用包括作為治療以下疾病的藥物：精神病、焦慮、抑鬱、注意力缺陷、記憶障礙、認知障礙、食欲障礙、肥胖、成癮、欲望(appetence)、藥物依賴、神經變性疾病、癡呆、肌張力障礙、肌肉強直、震顫、癲癇、多發性硬化、外傷性腦損傷、中風、帕金森病、阿爾茨海默病、癲癇、亨廷頓氏病、Tourette綜合症、大腦局部缺血、大腦卒中、顱腦創傷、脊髓損傷、神經炎性疾病、斑硬化、病毒性腦炎、與脫髓鞘作用有關的疾病，以及疼痛疾病，這包括神經性疼痛疾病、敗血症性休克、青光眼、糖尿病、癌症、嘔吐、噁心、胃腸道疾病、胃潰瘍、腹瀉、性功能障礙、衝動控制障礙和心血管疾病。

心境障礙和焦慮症產生了巨大的痛苦。二十幾年前引入的選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑已經在發展更安全抗抑鬱藥方面邁出了主要的一步。選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑的代表性實例是氟伏沙明、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、西酞普蘭、齊美定、氯米帕明、引達品和茚達曲林。儘管選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑間存在顯著的結構差異，但

是大多數抑制劑都基於單胺結構：它們包含鹼性氮原子 (Pacher, 2004)。科學文章、專利和專利申請給出了5-羥色胺再攝取抑制劑的以下治療應用：酒精中毒、阿爾茨海默病、神經性厭食症、焦慮障礙、注意缺陷多動障礙、雙相性精神障礙、神經性貪食症、中樞神經系統疾病、化療引起的嘔吐、可卡因成癮、認知障礙、糖尿病性神經病、藥物依賴、進食障礙、女性性功能障礙、功能性腸紊亂、一般焦慮症、頭疼、炎症、過敏性腸綜合症、男性性功能障礙、嚴重的抑鬱疾病、更年期、偏頭痛、肌痛、神經痛、神經性疼痛、肥胖、強制性障礙、骨關節炎、疼痛、驚恐性障礙、帕金森病、早泄、月經前期綜合症、性心理障礙、精神病、類風濕性關節炎、精神分裂症、睡眠障礙和尿失禁。

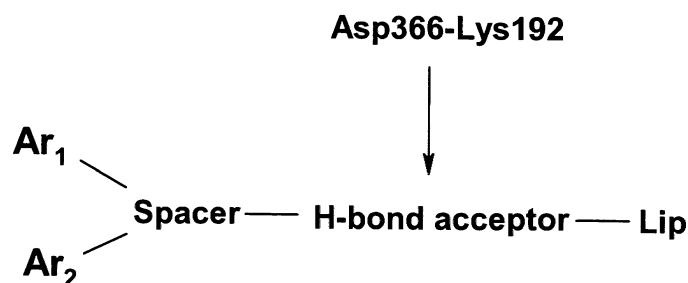
由於不同疾病常常出現症狀的聯合發病，因此具有5-羥色胺再攝取抑制作用和大麻素-CB₁拮抗作用組合的化合物能用於治療以下疾病，其中大麻素CB₁拮抗劑或5-羥色胺再攝取抑制劑的治療是潛在有效的。這樣，本發明的化合物就能用於治療以下疾病：成癮、酒精中毒、阿爾茨海默病、神經性厭食症、焦慮障礙、食欲障礙、注意缺陷多動障礙、雙相性精神障礙、神經性貪食症、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大腦缺血、大腦卒中、化療引起的嘔吐、可卡因成癮、認知障礙、癡呆、與脫髓鞘作用有關的疾病、糖尿病、糖尿病性神經病、腹瀉、藥物依賴、肌張力障礙、進食障礙疾患、嘔吐、癲癇、女性性功能障礙、功能性腸紊亂、胃腸道疾病、胃潰瘍、一般焦慮症、

青光眼、頭疼、亨廷頓氏病、衝動控制障礙、炎症、過敏性腸綜合症、男性性功能障礙、嚴重的抑鬱疾病、記憶障礙、更年期、偏頭痛、肌肉痙攣、多發性硬化、肌痛、噁心、神經痛、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、

5 肥胖、強制性障礙、骨關節炎、疼痛、驚恐性障礙、帕金森病、斑硬化、早泄、月經前期綜合症、性心理障礙、精神病、類風濕性關節炎、敗血症性休克、精神分裂症、性功能障礙、睡眠障礙、脊髓損傷、中風、Tourette綜合症、外傷性腦損傷、震顫、尿失禁和病毒性腦炎。

- 10 特別的價值是使用本發明的化合物治療通過大麻素CB₁拮抗劑和5-羥色胺再攝取抑制劑能夠治療的疾病。通過兩種不同的作用機制對這種疾病同時進行攻擊能夠產生協同作用。這樣，本發明的化合物就能特別用於治療以下疾病：精神病、焦慮、抑鬱、注意力缺陷、認知障礙、肥胖、
- 15 藥物依賴、帕金森病、阿爾次海默病、疼痛疾病、神經性疼痛疾病和性功能障礙。

有幾篇綜述的主題是關於大多數大麻素CB₁受體拮抗劑的藥效團(Lange, 2005; Reggio, 2003)。見方案1。

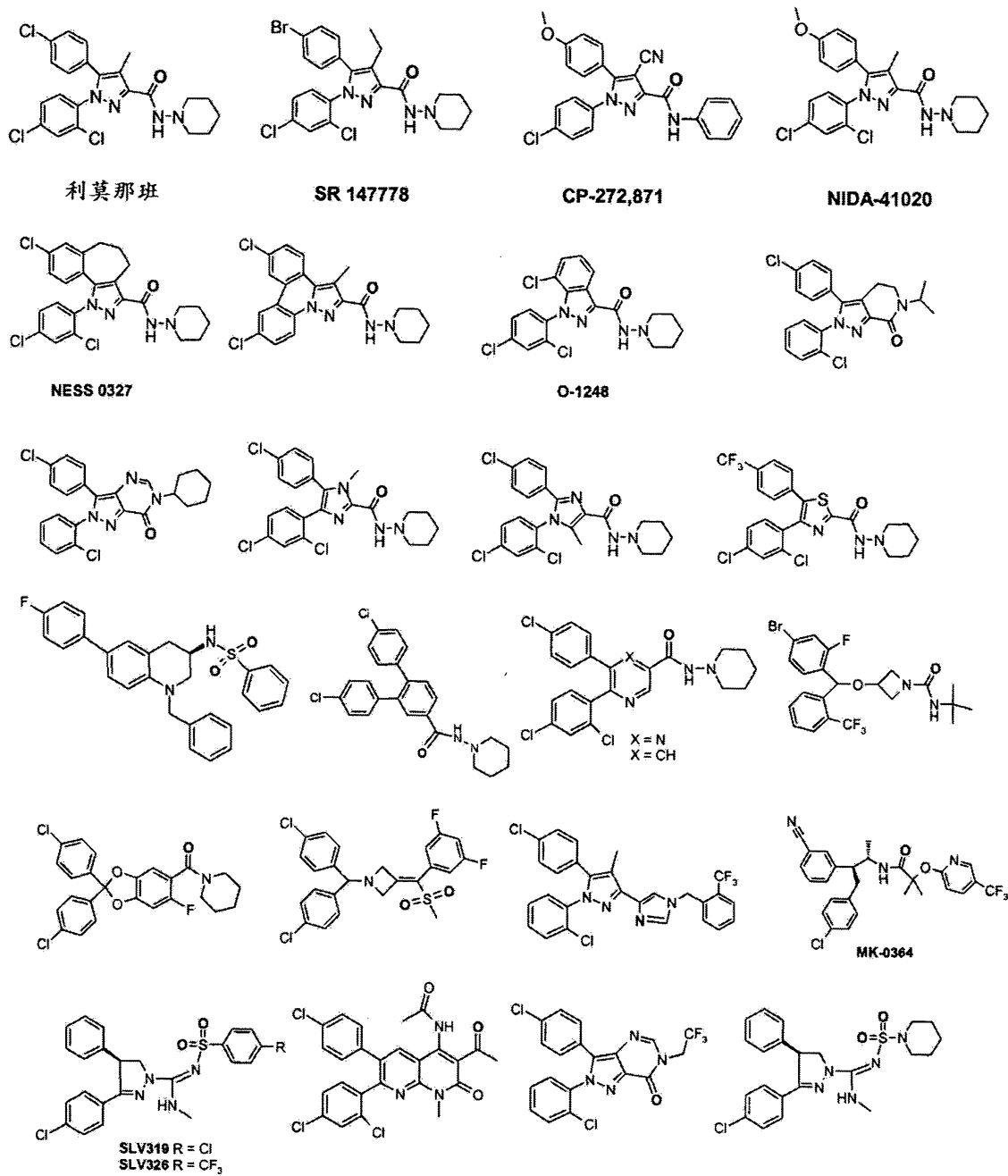


- 20 方案1：CB₁受體拮抗劑的藥效團，以及與CB₁受體的一個假定的主要相互作用

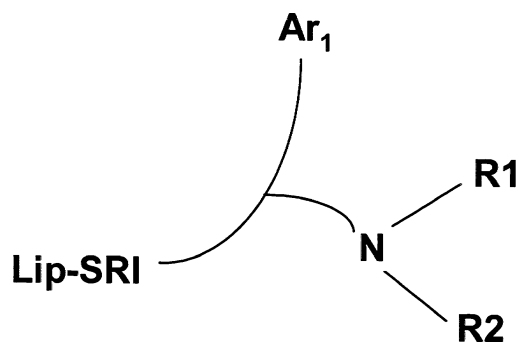
在方案1中，Ar₁和Ar₂表示任選被一個或兩個鹵原子、三氟甲基或甲氧基取代的苯基。在方案1中，‘間隔物(spacer)’包含五元雜環基團例如4,5-二氫吡唑、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩或吡咯，或者是間隔物包含苯基或六元雜環基團例如吡啶、嘧啶或吡嗪。間隔物還能包含吡丁啶部分、1,3-苯並間二氧雜環戊烯部分或烷基部分，像MK-0364中的一樣(見下)。此外，一個芳基能與間隔物稠合，或能與間隔物通過其他環相連：所謂的構象約束。在這個藥效團模式中，已經成功得到了幾類構象約束。H-鍵受體(H-bond acceptor)表示羰基、磺醯基或氮原子，其中氮原子可能嵌入到雜環結構例如咪唑環中。在方案1中，‘脂(Lip)’表示親脂部分，例如哌啶-1-基氨基、吡咯烷基-1-氨基、環烷基氨基、苯基氨基、芳氨基、苄基氨基或烷基氨基。

構建分子模型的研究表明，氫鍵受體的存在是至關重要的：據認為它與CB₁受體的Lys-192氨基酸殘基側鏈相互作用，由此穩定了其無活性的狀態。

為了說明CB₁受體拮抗劑的藥效團模型，以下描述了一些CB₁受體的具體實例。假定氫鍵受體原子(來自羰基的氧原子，來自磺醯基的氧原子或雜芳環中的N原子)是所示的粗體部分。



5-羥色胺再攝取抑制劑的藥效團模型已經被報導了
 (Bureau, 2002)。見方案2。



方案2：SRI藥效團的圖示概況

其特徵在於有鹼性氮原子(N)、延伸的親脂芳香區域(Ar_1)和親脂部分(Lip-SRI)。鹼性氨基官能團可以是未被取代的(R_1 和 R_2 表示氫)，像氟伏沙明中的一樣，或者是被單取代的，像氟西汀、茚達曲林和舍曲林中的一樣，或者是被二取代，像西酞普蘭、齊美定和氯米帕明中的一樣。鹼性氮原子可以是六元環的一部分，例如像引達品和帕羅西汀中的一樣：即 R_1 表示氫原子， R_2 是藥效團碳環構架的一部分。許多4-(3-吲哚基-烷基)哌啶衍生物，包括引達品和4-(3-吲哚基-烷基)哌嗪衍生物，已經顯示出具有潛在的5-羥色胺再攝取抑制劑活性(Le Fur, 1977; Malleron, 1993)。

我們知道選擇性 CB_1 受體拮抗劑SR141716A (莫那班) 經不止十年了。隨後發明了許多其他的選擇性 CB_1 受體拮抗劑。我們知道5-羥色胺再攝取抑制劑已經不止二十年了。迄今為止，還沒有公開組合了 CB_1 受體拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用活性的化合物。

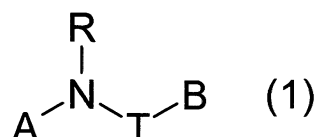
本發明的目的是開發具有 CB_1 拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用組合的化合物。

【發明內容】

發明內容

已經發現，包含已知大麻素-CB₁拮抗劑的基本部分和已知5-羥色胺再攝取抑制劑吲達品或氟伏沙明基本部分的分子，具有來自大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用這兩種分子的活性。本發明涉及具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用組合的化合物，特別是在與CB₁受體的結合以及與5-羥色胺再攝取的結合中，pK_i值> 6.00的化合物。

更特別的是，本發明涉及式(1)化合物：



其互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物，或前述任何一個物質的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其中：

9. A表示任何已知大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構部分，其包含至少兩個苯環，其各自獨立地、任選地被一個或兩個選自鹵素、甲氧基和三氟甲基的取代基取代，所述的基本結構部分與所述大麻素-CB₁拮抗劑中的氫鍵受體相連，其中氫鍵受體部分是羰基、磺醯基、或結合在雜芳環結構中的氮或氧原子，

- N表示非鹼性氮原子，

10. T表示具有0-8個原子的飽和或不飽和碳鏈，其中一個碳原子可以被氮原子取代(該氮原子任選被(C₁-C₃)-烷

基或 CH_2CF_3 基團取代)，或者被氧原子或硫原子取代，其中鏈任選被一個或多個選自氟、氨基、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基或三氟甲基的基團取代，

- R表示氫原子，或者 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -烷基，或者R和與R相連的氮原子，以及和T的一部分一起形成 $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ -雜環烷基或雜芳基，

- B表示任何已知5-羥色胺再攝取抑制劑的基本結構部分。

其他的實施方案提供了一個或多個式(1)化合物，其中
10 所述的大麻素- CB_1 拮抗劑選自：

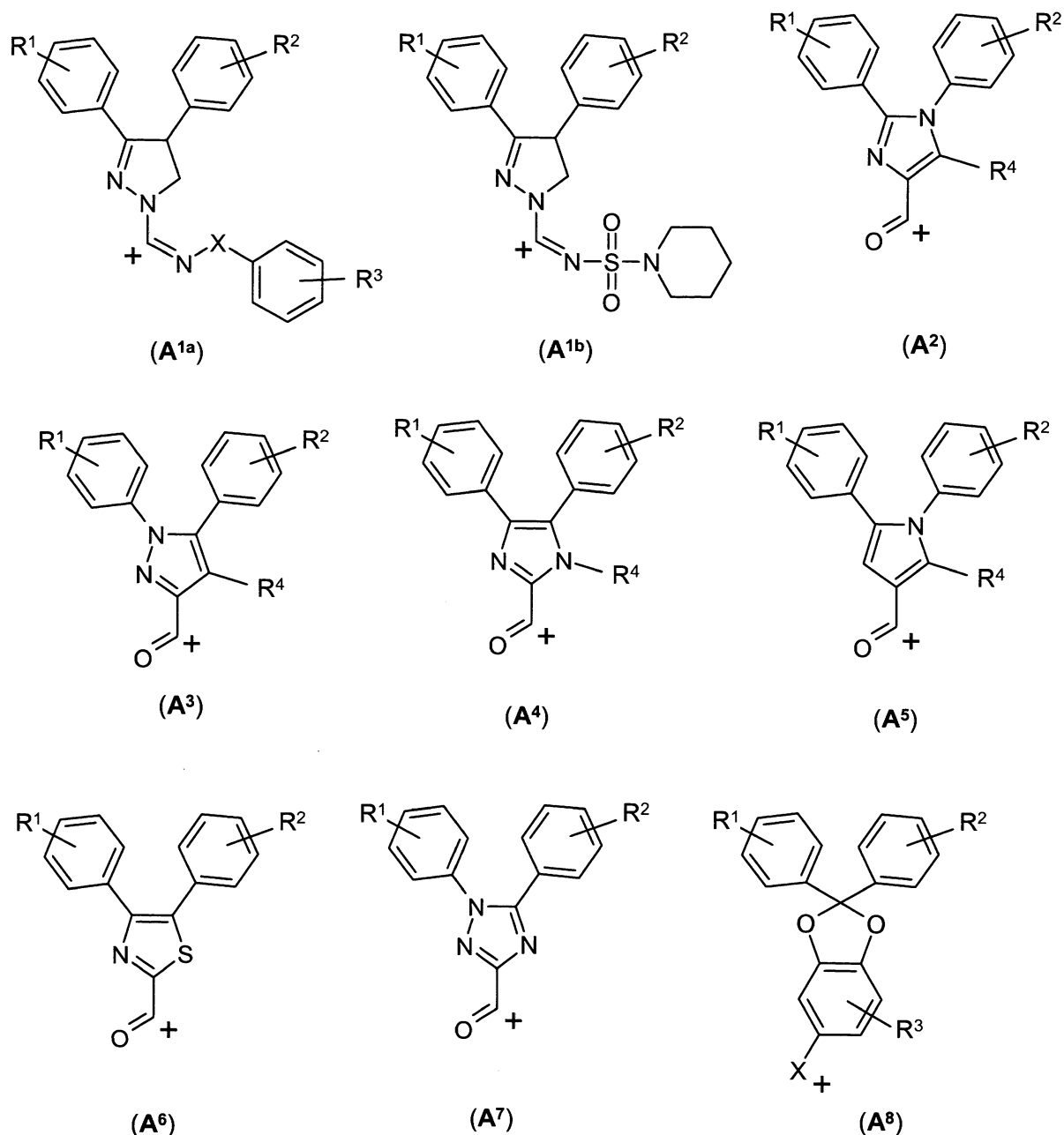
11C-JHU-75528、A-796260、ajulemic acid、AM 251、AM 630、AVE-1625、CP-272871、CP-945598、EMD-68843、GRC-10389、LY-2077855、LY-320135、NIDA-41020、O-2093、SLV319、SLV326、SR-140098、SR-144385、
15 SR-41716A (利莫那班)、舒立納班、V-24343、WIN-54461和WIN-56098，

所述的5-HT再攝取抑制劑選自：

403U76、A-80426、AD-337、阿地唑侖、阿戈美拉汀、阿拉丙酯、阿米庚酸、阿米替林、ARAK-0029、ARAK-0051、
20 貝非匹坦、貝氟沙通、BGC-20-1259、比西發定、BMS-505130、溴法羅明、丁氨苯丙酮、布替林、西文氯胺、西酞普蘭、CL:-275838、氯米帕明、氯伏胺、CX-157、達泊西汀、地文拉法辛、右芬氟拉明、二苯西平、二氯芬辛、度硫平、DOV-21947、DOV-102677、DOV-216303、度洛西

汀、DU 125530、DuP-631、EN-3215、EpiCept NP-1、依他
 普倫、非莫西汀、氟西汀、(S)-氟西汀、氟伏沙明、吉哌隆、
 IDN-5491、丙米嗪、咧達品、伊普咧哌、L-792239、LI-301、
 利托西汀、洛非帕明、LU-10134-C、LU-AA21004、蘆巴佐
 5 哌、LY-214281、LY-367265、LY-393558、馬普替林、
 MCI-225、MCL-0042、McN-5652、美利曲辛、米安色林、
 米那普倫、米氮平、嗎氯貝胺、莫達非尼、奈法唑酮、6-
 硝基喹哌嗪、去甲替林、NR-200s、NS-2381、NS-2389、
 NS-2463、NS-4194、NS-23459、奧米西汀、OPC-14523、
 10 奧匹哌醇、Org-6582、帕羅西汀、普拉克索、PRC-025、丙
 吡西平、喹硫平、奎紐帕明、雷美替胺、R-氟西汀、利紫
 曲普坦、羅巴佐坦、羅克咧哌、RS-1439、SB-649915、
 S-9977、SD-726、司來吉蘭、SEP-225289、SEP-227162、
 舍曲林、西布曲明、(S)-西布曲明、(R)-二去甲西布曲明、
 15 SLV310、SLV314、SPD-473、曲馬多、曲唑酮、烏地那非、
 UK-416244、UP-23761、VANH-36、文拉法辛、維拉佐酮、
 VML-670、VN-2222、volinanserin、WF-23、Wf-516、
 WL-1011、WL-1017、YM-922和齊美定。

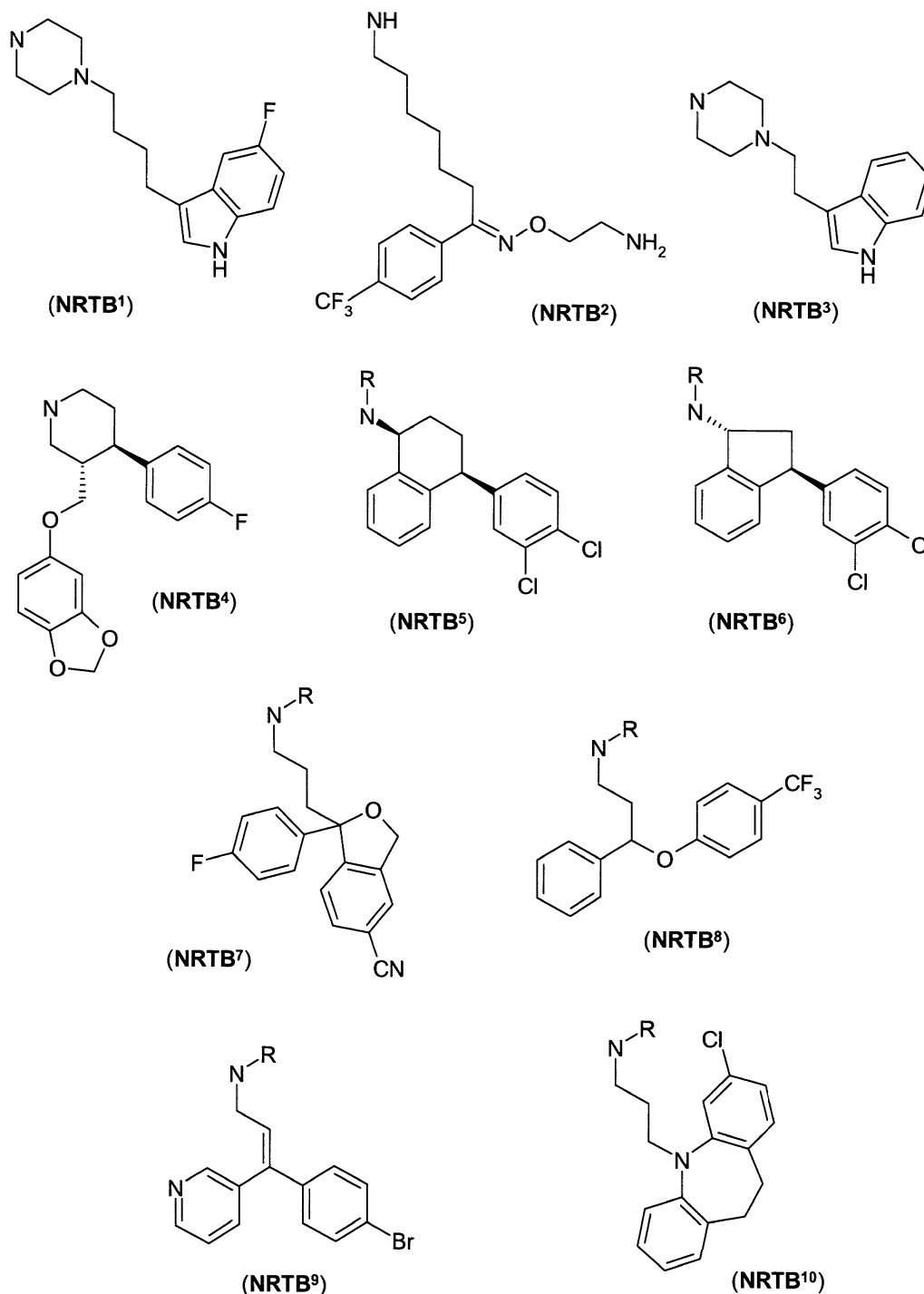
其他的實施方案提供了一個或多個式(1)化合物：其中
 20 A表示(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或
 (A⁸)片段中的一個：



其中，X表示磺醯基或羰基，符號“+”表示該片段與式
 (1)中N部分(其中N表示非鹼性氮)相連的點， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此獨立地表示或多個氫原子、三氟甲基或鹵原子， R^4 表示
 5 氫或鹵原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、
 2,2,2-三氟乙基、丙基、甲基硫烷基(methylsulfanyl)、甲基
 亞磺醯基、甲磺醯基、乙基硫烷基(ethylsulfanyl)、乙基亞磺
 醯基、乙磺醯基、 C_{1-3} -二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、

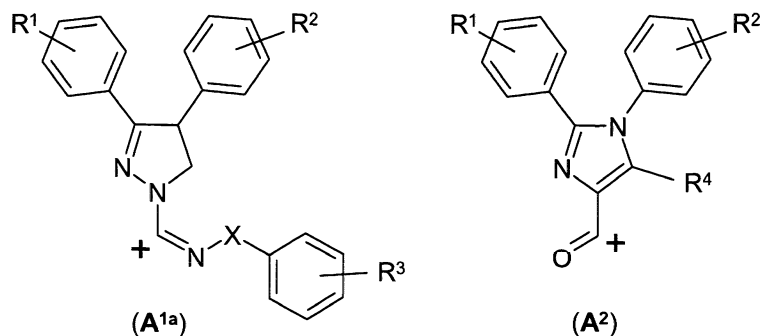
哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，其他符號的含義如上所述。

在另一個實施方案中，本發明涉及這樣的式(1)化合物，其中A表示(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或(A⁸)片段中的一個，式(1)的NRTB序列是(NRTB¹)、
5 (NRTB²)、(NRTB³)、(NRTB⁴)、(NRTB⁵)、(NRTB⁶)、(NRTB⁷)、
(NRTB⁸)、(NRTB⁹)或(NRTB¹⁰)片段中的一個：



其中R表示氫原子或(C₁-C₃)-烷基。

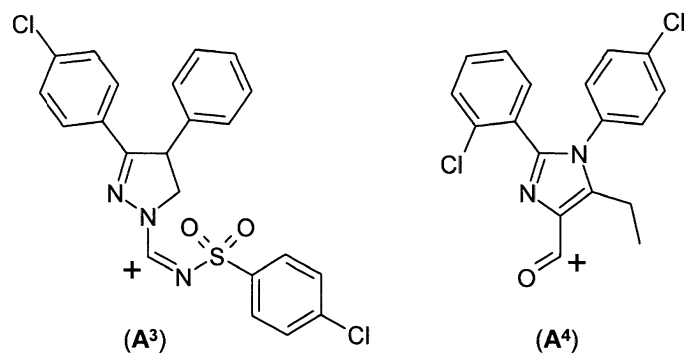
在另一個實施方案中，本發明涉及這樣的式(1)化合物，其中A表示(A^{1a})或(A²)片段中的一個：)



- 5 其中，X表示磺醯基或羰基，+是該片段與式(1)中非鹼性氮原子N相連的點，R¹、R²和R³彼此獨立地表示氫、三氟甲基或鹵原子，R⁴表示氫或鹵原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基硫烷基、乙基亞磺醯基、乙磺醯基、C₁₋₃-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、
 10 哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，其他符號的含義如上所述。

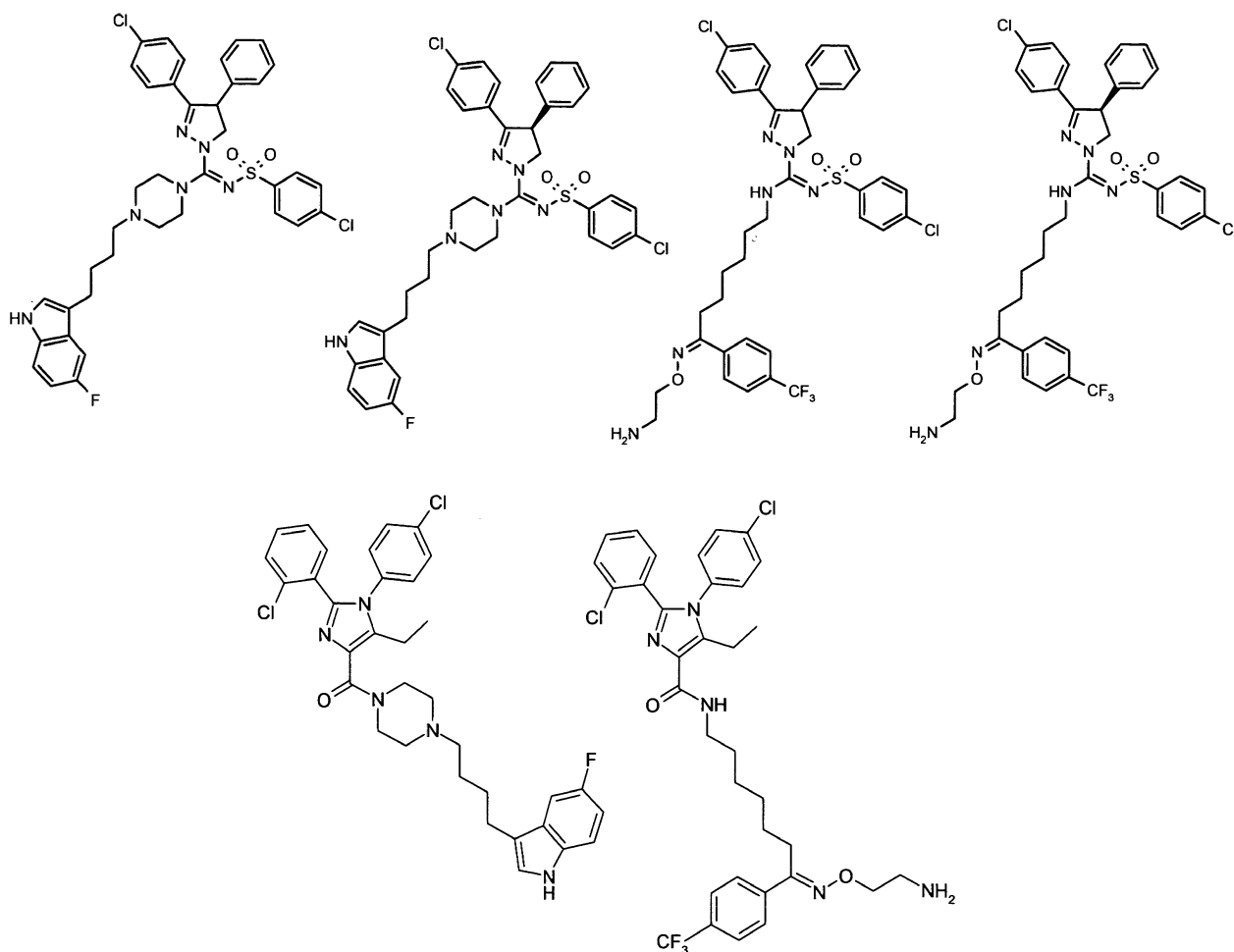
- 在另一個實施方案中，本發明涉及這樣的式(1)化合物，其中A表示(A^{1a})或(A²)片段中的一個，式(1)的NRTB序列是(NTRB¹)、(NRTB²)、(NTRB³)、(NRTB⁴)、(NTRB⁵)、
 15 (NRTB⁶)、(NTRB⁷)、(NRTB⁸)、(NTRB⁹)或(NRTB¹⁰)片段中的一個。

在另一個實施方案中，本發明涉及這樣的式(1)化合物，其中A表示(A³)或(A⁴)片段中的一個：



式(1)的NRTB序列是(NTRB¹)、(NRTB²)、(NTRB³)、
(NRTB⁴)、(NTRB⁵)、(NRTB⁶)、(NTRB⁷)、(NRTB⁸)、(NTRB⁹)
或(NRTB¹⁰)片段中的一個。

5 在另一個實施方案中，本發明涉及以下式(1)化合物：



本發明通式(1)的化合物，以及其藥學上可接受的鹽，
具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用的組
10 合。它們用於治療關於大麻素-CB₁受體5-羥色胺再攝取位

點的疾病，或者通過控制這些受體能治療的疾病。例如：
 成癮、酒精中毒、阿爾茨海默病、神經性厭食症、焦慮障礙、食欲障礙、注意缺陷多動障礙、雙相性精神障礙、神經性貪食症、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大
 5 腦缺血、大腦卒中、化療引起的嘔吐、可卡因成癮、認知障礙、癡呆、與脫髓鞘作用有關的疾病、糖尿病、糖尿病性神經病、腹瀉、藥物依賴、肌張力障礙、進食障礙疾患、嘔吐、癲癇、女性性功能障礙、功能性腸紊亂、胃腸道疾病、胃潰瘍、一般焦慮症、青光眼、頭疼、亨廷頓氏病、
 10 衝動控制障礙、炎症、過敏性腸綜合症、男性性功能障礙、嚴重的抑鬱疾病、記憶障礙、更年期、偏頭痛、肌肉痙攣、多發性硬化、肌痛、噁心、神經痛、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、肥胖、強制性障礙、骨關節炎、疼痛、驚恐性障礙、帕金森病、斑硬化、早泄、月經前期
 15 綜合症、性心理障礙、精神病、類風濕性關節炎、敗血症性休克、精神分裂症、性功能障礙、睡眠障礙、脊髓損傷、中風、Tourette綜合症、外傷性腦損傷、震顫、尿失禁和病毒性腦炎。

本發明的其他實施方案包括但不限於：

- 20 藥物組合物，其用於治療例如可以通過大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用的組合來治療的病症或疾病，組合物含有式(1)化合物，和藥學上可接受的載體；

治療病症或疾病的方法，其中病症或疾病可以通過大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用的組合來治

療，該方法包含給予需要這種治療的哺乳動物式(1)化合物；

用於治療例如選自在此所列病症或疾病的藥物組合物；

治療病症或疾病的方法，其中病症或疾病選自在此所列的疾病，該方法包含給予需要這種治療的患者式(1)化合物；

用於治療選自在此所列病症或疾病的藥物組合物，該組合物含有式(1)化合物和藥學上可接受的載體；

治療病症或疾病的方法，其中病症或疾病選自在此所列的疾病，該方法包含給予需要這種治療的患者式(1)化合物。

拮抗大麻素-CB₁拮抗作用受體並抑制5-羥色胺再攝取的方法，其包含給予需要其的受治者有效量的式(1)化合物。

本發明還提供了根據式(1)的化合物用於製備藥物的用途。

本發明進一步涉及聯合治療，其中給予本發明的化合物或者含有本發明化合物的藥物組合物或製劑，其被同時或連續給予，或作為與其他一種或多種治療劑組合的製劑來給予，用於治療一個或多個所列疾病。這種其他的一種或多種治療劑可以在給予本發明的化合物之前、同時或之後給予。

本發明還提供了化合物、藥物組合物、試劑盒和方法，用於治療選自在此所列的病症或疾病，該方法包含給予需要這種治療的患者式(1)化合物。

本發明的化合物具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺

再攝取抑制作用的組合。本發明化合物的(拮抗)激動／抑制活性能被很容易地證明，例如使用在此記載的或本領域已知的一個或多個測定法。

5 本發明還提供了製備本發明化合物的方法以及用於這些方法中的中間體。

如果需要的話，可以通過任何適宜的分離或純化步驟對在此記載的化合物和中間體進行分離和純化，例如過濾、提取、結晶、柱色譜、薄層色譜、厚層色譜、製備型低或高壓液相色譜，或這些步驟的組合。製備例和實施例
10 中對適宜的分開和分離步驟進行了具體說明。然而，當然也能夠使用其他等價的分開或分離步驟。

本發明的化合物還可以包含一個或多個不對稱中心，由此能夠存在外消旋物和外消旋混合物、單一的對映體、非對映體混合物和單獨的非對映體。其他的不對稱中心也是
15 是可以存在的，這取決於分子上不同取代基的性質。每個這種不對稱中心都將獨立地產生兩個旋光異構體，所有可能的旋光異構體和非對映體，以混合物的形式或作為純化或部分純化的化合物，意旨包括在本發明的範圍內。本發明意在包含這些化合物的所有這種異構體形式。式(1)顯示
20 了沒有優選立體化學的化合物類別的結構。如本領域公知的那樣，通過對在此公開的方法學進行適當的改變，可以實現這些非對映體或其色譜分離物的獨立合成。其絕對立體化學可以通過結晶產物或結晶中間體的X-線衍射晶體分析法來確定，如果需要的話，可以用包含已知絕對構型的

不對稱中心對其進行衍生。如果需要的話，可以對化合物的消旋混合物進行分離以便分離出單獨的對映體。分離可以通過本領域已知的方法進行，例如將化合物的消旋混合物與對映體純的化合物偶聯以形成非對映體混合物，然後

5 通過標準方法，例如分步結晶或色譜法分離出單獨的非對映體。偶聯反應常常是使用對映體純的酸或鹼，例如實施例(-)-二-p-甲苯鹽基-D-酒石酸和／或(+)-二-p-苯甲鹽基-L-酒石酸，形成鹽。然後非對映體的衍生物可以通過裂解掉加入的手性殘基而轉化為純對映體。化合物的消旋混合物

10 也可以通過使用手性固定相的色譜法而直接分離，該方法是本領域公知的。或者，化合物的任意對映體可以通過立體選擇性合成法獲得，其中使用了光學純的起始物或已知構型的反應物經本領域非常公知的方法獲得。

式(1)化合物的順式和反式異構體或其藥學上可接受的

15 鹽也包含在本發明的範圍內，而且這也適用於式(1)化合物或其藥學上可接受鹽的互變異構體。

化合物的一些晶型可以以多晶形物的形式存在，這種形式也包含在本發明內。此外，一些化合物可以與水(即水合物)或常規的有機溶劑形成溶劑化物，這種溶劑化物也包

20 含在本發明的範圍內。

同位素標記的式(1)化合物或其藥學上可接受的鹽，包括同位素標記的式(1)化合物以用於通過PET或SPECT檢測，也包括在本發明的範圍內，這同樣適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -標記的，或適於受體結合或代

謝研究的其他同位素富集原子標記的式(1)化合物。

本發明的化合物還可以用作神經系統功能、障礙和疾病的生化研究中的試劑或標準物。

【實施方式】

5 定義

在本說明書的上下文中，術語‘具有大麻素-CB₁拮抗作用的化合物’和‘大麻素-CB₁拮抗劑’指的是具有這種活性的化合物—通過明確且一般被接受的藥理測定法測定，包括在此記載的方法—而對其他受體沒有顯示實質交叉反應。

- 10 在一個實施方案中，本發明的化合物作為大麻素-CB₁拮抗劑的效力至少是作為任意其他受體激動劑或拮抗劑效力的10倍。優選的是具有100倍選擇性的化合物，更優選的是1,000或更高因數選擇性的化合物。術語‘具有5-羥色胺再攝取抑制劑活性的化合物’或‘5-羥色胺再攝取抑制劑’指的是
- 15 具有這個活性的化合物—通過明確且一般被接受的藥理測定法測定，包括在此記載的方法—而對其他再攝取位元點沒有顯示實質交叉反應。在一個實施方案中，本發明的化合物作為5-羥色胺再攝取抑制劑的效力至少是作為其他任何神經遞質再攝取抑制劑效力的10倍。優選的是具有100倍
- 20 選擇性的化合物，更優選的是1,000或更高因數選擇性的化合物。‘具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用活性’的化合物指的是具有兩種活性的化合物—通過明確且一般被接受的藥理測定法測定，包括在此記載的方法—而對其他受體或再攝取位元點沒有顯示實質交叉反應。

在一個實施方案中，本發明的化合物作為大麻素-CB₁拮抗劑和5-羥色胺再攝取抑制劑的效力至少是作為其他任何受體的激動劑或拮抗劑，或作為其他任何再攝取位點抑制劑效力的10倍。優選的是具有100倍選擇性的化合物，更優選的是1,000或更高因數選擇性的化合物。

在對本文公開化合物的說明中使用的一般術語具有其通常的含義。在此使用的術語烷基指的是一價飽和、支鏈或直鏈的烴鏈。除非另有說明，這種鏈能夠包含1到18個碳原子。這種烷基的代表基團是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、異戊基、新戊基、叔-戊基、己基、異己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等。當限定為‘低級’時，烷基將包含1到6個碳原子。同樣的碳含量也適用於親代術語‘烷烴’，並適用於派生術語例如‘烷氧基’。包含各種烴的部分的碳含量通過表示部分中最小和最大碳原子數的字首表示，即字首C_x-C_y定義了碳原子數為整數“x”到整數“y”。例如‘烷基(C₁₋₃)’表示甲基、乙基、n-丙基或異丙基，‘烷基(C₁₋₄)’表示‘甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、2-丁基、異丁基或2-甲基-n-丙基’。

術語“醯基”表示烷基(C₁₋₃)羰基、芳基羰基或芳基-烷基(C₁₋₃)羰基。“醯基”包含單環或稠合雙環的芳香或雜-芳香基，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑並[2,1-b][1,3]噻唑基、吡唑基、異呋

唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-
 三嗪基、苯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、異吡啶基、苯
 並[b]呋喃基、1,2,3,4-四氫萘基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、茛
 滿基、茛基、苯並[b]噻吩基、2,3-二氫-1,4-苯並二呋烯
 5 (benzodioxin)-5-基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並[1,2,5]
 噻-二唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、2,3-二氫雜萘
 (phthalaziny)l、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、萘基、
 蝶啶基或脲基。‘鹵’或‘鹵素’表示氯、氟、溴或碘；‘雜烷基、
 雜芳族’等中的‘雜’表示包含一個或多個N、O或S原子。‘雜
 10 烷基’包括在任何位置具有雜原子的烷基，這包括N-連接O-
 連接或S-連接的烷基。

術語“取代的”表示具體的基團或部分具有一個或多個
 取代基。當任何基團都可以具有多個取代基，以及提供了
 各種可能的取代基時，取代基可以獨立地被選擇，不需要
 15 是相同的。術語“未取代的”表示具體的基團沒有取代基。
 參照於取代基，術語“獨立地”表示當可能有不止一個這種
 取代基時，它們彼此間可以相同或不同。

在此使用的作為另一個基團的術語“氧”、“硫”和“羰
 (carbo)”分別表示氧原子、硫原子和羰基(C=O)，作為兩個
 20 基團間的連接物，例如羥基、氧烷基、硫烷基、羧基烷基
 等。在此使用的術語“氨基”，其單獨或作為另一個基團的
 一部分，指的是可以作為終端或作為兩個其他基團連接物
 的氮原子，其中基團可以是伯、仲或叔(兩個氮原子連接到
 氮原子上，一個氮原子鏈結到氮原子上和沒有氮原子鏈結

到氮原子上)胺。在此使用的作為另一個基團的術語“亞磺醯基”和“磺醯基”分別表示-SO-或-SO₂-基團。

為了提供更多的簡要說明，術語‘化合物’或‘化合物們’包括互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記類似物或藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，同樣當沒有明確提及的時候。

在此使用的術語“離去基團”(L)將表示在進行取代或替代反應時能離開的帶電荷或不帶電荷的原子或基團。該術語指的是通過親核試劑能夠容易地取代的基團，例如胺、
 10 巰基或醇親核基團。這種離去基團是本領域非常公知的。實例包括，但不限於，N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯並三唑、鹵化物(Br、Cl、I)、triflates、甲磺醯鹽、甲苯磺酸鹽等。

上述提及的化合物的N-氧化物也屬於本發明。叔胺可能或不可能產生N-氧化物的代謝物。N-氧化作用發生的範圍程度在痕迹量到接近定量轉化間變化。N-氧化物可以比
 15 其相應的叔胺更有效，或更沒有效。同時，N-氧化物能通過化學方法被容易地還原成相應的叔胺，在人體中這發生了不同程度的變化。一些N-氧化物被幾乎定量還原轉化為相應的叔胺，在其他的轉化情況下僅是痕迹量的反應，或
 20 甚至完全沒有反應(Bickel, 1969)。

在體內進行代謝以提供生物活性劑的任何化合物(即式(1)化合物)都是本申請範圍和精神內的前藥。前藥是治療劑，其本身是無活性的但能轉化為一個或多個活性代謝物。這樣，在本發明的治療方法中，術語“給予”和“治療應

- 用”將包含治療與以下化合物一起記載的各種疾病：具體公開的化合物，或是沒有具體公開但在給予患者後於體內轉化為具體化合物的化合物。前藥是藥物分子的生物可逆衍生物，用於克服一些使用母體藥物分子時遭遇的屏障。這些屏障包括但不限於，溶解性、滲透性、穩定性、系統前代謝和靶向限制(*Bundgaard, 1985; King, 1994; Stella, 2004; Ettmayer, 2004; Järvinen, 2005*)。前藥，即通過任何已知途徑給予人或哺乳動物時的化合物代謝為式(1)化合物的化合物，是屬於本發明的。這特別涉及具有一級或二級氨基或羥基的化合物。這種化合物能與有機酸反應以生成具有式(1)的化合物，其中存在給藥後能容易地除去的其他基團，例如但不限於，脞、烯胺、曼尼希鹼、羥基-亞甲基衍生物、O-(醯氧亞甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、醯胺或烯胺酮(enaminone)。
- 15 ‘晶型’指的是相同化合物的不同固體形式，例如實施例的多晶型物、溶劑化物和無定形形式。‘多晶型物’是這樣一種晶體結構，其中化合物能被結晶成不同的結晶填充排列(packing arrangements)，所有的物質都具有相同的元素組成。多晶型是經常出現的現象，其受一些結晶條件的影響，
- 20 例如溫度、過飽和水平、雜質的存在、溶劑的極性、冷卻速度。不同的多晶型物通常具有不同的X-射線衍射參數、固態NMR譜、紅外或拉曼光譜、熔點、密度、硬度、晶形、旋光和電性、穩定性和溶解性。重結晶溶劑、結晶速率、貯存溫度和其他的因素都可以產生一種占主要地位的晶

型。‘溶劑化物’是一種常規的晶型，其包含化學計量或非-
化學計量的溶劑。通常，在製備結晶時，一些化合物有一
種趨勢以在晶狀固態中捕獲固定的溶劑分子摩爾比，這樣
就形成了溶劑化物。當溶劑化物是水時，可以形成‘水合
5 物’。式(1)化合物及其藥學上可接受的鹽可以以水合物或溶
劑化物的形式存在。這種水合物和溶劑化物也包含在本發
明中。其實例包括1/4水合物、二鹽酸化物二水合物等。‘無
定形’形式是不再有排列順序的無晶體物，並通常沒有特徵
性粉末X-射線衍射參數。晶型已經大體上記載於Byrn (1995)
10 和Martin (1995)中。

爲了提供更簡明的描述，在此給出的定量表述沒用術
語“約”限制。我們應該明白，不管明確使用了術語“約”與
否，在此給出的每個數量都意旨實際給出的值，同時也意
旨所給值的近似值，這將是本領域普通技術人員能夠合理
15 推導出的，這包括由於測定所給值的實驗和／或測定條件
所產生的近似值。

在本說明書的整個說明書和申請專利範圍中，詞語“包
含”及該詞的各種變化，例如“包含著”和“包含”意在不排除
其他添加劑、成分、整體或步驟。

20 儘管式(1)化合物可以以各種原料化學藥品形式給予，
但是其優選以‘藥物組合物’的形式存在。根據另一個方面，
本發明提供了一種藥物組合物，其含有至少一種式(1)化合
物，至少一種其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或前述任
意物質的混合物，以及一種或多種其藥學上可接受的載

體，任選一種或多種其他的治療劑。載體在與製劑其他成分的相容性上必須是‘可接受的’並且對其接受者無毒。在此使用的術語“組合物”包含含有預定量或比例的具體成分的產品，以及將具體成分以具體量組合而直接或間接產生的任何產品。在述及藥物組合物時，這個術語包含含有一種或多種活性成分和含有惰性成分的任選載體的產品，以及任何產品，該任何產品是將任意兩種或多種成分組合、絡合或集合，或將一種或多種成分分離，或由一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用，而直接或間接產生的任何產品。通常，藥物組合物經以下方法製備：將活性成分均勻且直接地引入液態載體，或精細分離的固態載體或它們兩者中，然後，如果需要的話，將產品製成所需製劑的形狀。藥物組合物包括足量的活性目標化合物以便在疾病進程或狀態方面產生預期效果。因此，本發明的藥物組合物包含通過將本發明的化合物與藥學上可接受的載體混合而製備的任意組合物。對於“藥學上可接受的”來說，它意味著載體、稀釋劑或賦形劑必須與製劑中的其他成分相容並且對其接受者是無害的。

本發明化合物對CB₁受體和5-HT再攝取位點的親合力通過如下記載的方法測定。從用於測定所給式(1)化合物的親合力中，能夠評估理論上的最低有效劑量。在化合物的濃度等於所測K_i值兩倍的情況下，幾乎100%的CB₁受體都將可能被化合物所佔據。通過將該濃度轉化為患者每kg所需化合物的mg，可以獲得理論上的最低有效劑量，假定的

理想生物利用度。在藥代動力學、藥效學和其他的考察中可以將實際給予的劑量升高或降低。所給化合物的劑量將取決於有關的適應症、患者的年齡、體重和性別，並可以由醫師確定。劑量將優選為0.01 mg/kg到10 mg/kg。活性成分

5 分的典型日劑量將在很寬的範圍內變化，並將取決於各種因素例如有關的適應症、給藥途徑、患者的年齡、體重和性別，並可以由醫師確定。通常，以單一或個體劑量給予患者的日總劑量可以是，例如0.001到10 mg/kg體重每日，更常用的是0.01到1,000mg每天，以全部活性成分計。這種

10 劑量將被以每日一到三次或每一次以達到所需效果給予需要這種治療的患者，並且可以持續至少兩個月，更典型的是至少六個月，或長期。

在此使用的術語“治療有效量”指的是通過給予本發明化合物而能夠治療疾病的治療劑的量。該量是足以在組織

15 系統、動物或人中顯示可察覺治療或改善回應的量。效果可以包括，例如治療在此所列的疾病。對受治者的精確有效量將取決於受治者的大小和健康狀況，受治疾病的特性和程度，治病醫師(研究員、獸醫、醫學博士或其他臨床醫生)的建議，以及所選給予的療法或聯合療法。這樣，就無

20 需事先指定精確的有效量。術語“藥學上可接受的鹽”指的是這樣的鹽，在可靠的醫學判斷範圍內，適於與人體或低等動物組織接觸使用而沒有過分毒性、刺激性、過敏反應等，並且有適當的合理好處／危險比率。藥學上可接受的鹽是本領域公知的。當在對本發明化合物進行最後的分離

和純化時，它們能在原位被製備，或通過將它們單獨與藥學上可接受的無毒鹼或酸包括無機或有機鹼以及無機或有機酸反應來製備(Berge, 1977)。“游離鹼”形式可以通過將鹽與鹼或酸接觸，並以常規方法分離母體化合物而重新產生。化合物的母體形式與各種鹽形式在特定的物理性質方面有所不同，例如在極性溶劑中的溶解度，但是就本發明的目的來說，鹽與化合物的母體形式是等效的。‘複合物’指的是本發明化合物，例如式(1)，與金屬離子複合的複合物，其中至少一個金屬離子是螯合或多價螯合的。複合物通過本領域已知的方法製備(Dwyer, 1964)。

在此使用的術語“治療”指的是對哺乳動物進行的任何治療，例如人類病症或疾病，包括：(1)抑制疾病或病症，即防止其發展，(2)減輕疾病或病症，即令疾病復原，或(3)中止疾病的症狀。術語‘抑制’包括其通常可接受的含義，其包括阻止、預防、遏制、減輕、改善和延緩、中止或反轉進程、嚴重性或產生的症狀。因此，本發明的方法就包括醫學治療和／或預防性給藥，在適當的時候。在此使用的術語“醫學治療”預期包括在人或其他哺乳動物的體內或體外進行的預防、診斷和治療方案。‘哺乳動物’包括有經濟價值的動物，例如牛、羊和豬動物，特別是用於生產肉類的動物，以及家畜、與體育運動有關的動物、動物園的動物和人類，後者是優選的。在此使用的術語“受治者”指的是動物，優選哺乳動物，最優選人，其已經成為了治療、觀察或實驗的物件。

縮寫

	BOC	叔-丁氧羰基
	BOP	苯並三唑-1-基-氧三-磷腈六氟磷酸鹽
	CB ₁	大麻素受體亞型-1
5	CB ₂	大麻素受體亞型-2
	CHO	中國倉鼠卵巢(細胞)
	CIP	2-氯-1,3-二甲基咪唑啉腈六氟磷酸鹽
	DCC	二環己基碳二亞胺
	DIPEA	二異丙基乙胺
10	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
	DMSO	二甲亞砜
	EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
	鹽酸化物	
	HBTU	O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六
15	氟磷酸鹽	
	HOAt	N-羥基-7-氯雜苯並三唑
	mg	毫克
	min	分鐘
	PET	正電子發射體層攝影術
20	PyAOP	7-氯雜苯並三唑-1-基氧三(吡咯烷)-磷腈六
	氟磷酸鹽	
	PyBOP	苯並三唑-1-基氧三(吡咯烷)-磷腈六氟磷
	酸鹽	
	R _f	停滯因數(薄層色譜)

SPECT	單光子發射計算體層攝影術
(S)SRI	(選擇性)5-羥色胺再攝取抑制劑
TBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四 氟硼酸鹽
5 THF	四氫呋喃

實施例

實施例1：分析法

核磁共振譜(^1H NMR和 ^{13}C NMR, APT)在指示溶劑中
 10 使用Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz)在300K
 下，或Bruker (300 MHz)進行，除非另有說明。該光譜在氘
 化的氯仿或獲自Cambridge Isotope Laboratories Ltd的
 DMSO- d_6 中進行測定。化學位移(δ)以ppm給出，從四甲基
 矽烷(^1H , ^{13}C)或 CCl_3F (^{19}F)的低磁場開始。耦合常數 J 以Hz
 15 給出。NMR譜的峰形用以下符號表示：‘q’(四重峰)、『dq’(兩
 個四重峰)、『t’(三重峰)、『dt’(兩個三重峰)、『d’(雙峰)、『dd’(兩
 個雙峰)、『s’(單峰)、『br s’(寬的單峰)和‘m’(多重峰)。

快速色譜(Flash chromatography)／柱色譜指的是使用
 指示的洗脫劑和矽膠提純(Acros: 0.030-0.075 mm或Merck
 20 矽膠60: 0.040-0.063 mm)，或者如果具體地說是氧化鋁：
 ‘Aluminumoxide Fluka for Chromatography’； pH=9.5；
 0.05-0.15 mm。

薄層色譜(TLC)：Merck Kieselgel 60 F₂₅₄板20×20 cm。

熔點在Büchi B545熔點測定器上記錄。

所有包括濕度敏感化合物或條件的反應都在無水氮氣中進行。

反應通過使用薄層色譜在塗敷矽膠的塑膠布(Merck 預塗矽膠60 F254)上用指示洗脫劑進行監測。斑點通過UV
5 燈(254 nm)或I₂顯現。

將二氯甲烷(五氧化磷和氫化鈣)、四氫呋喃(鈉／苯甲
酮羧遊基)和石油醚(60-80)在臨用前新蒸餾。所有其他的可
商購化學試劑都可以使用而無需進一步純化。

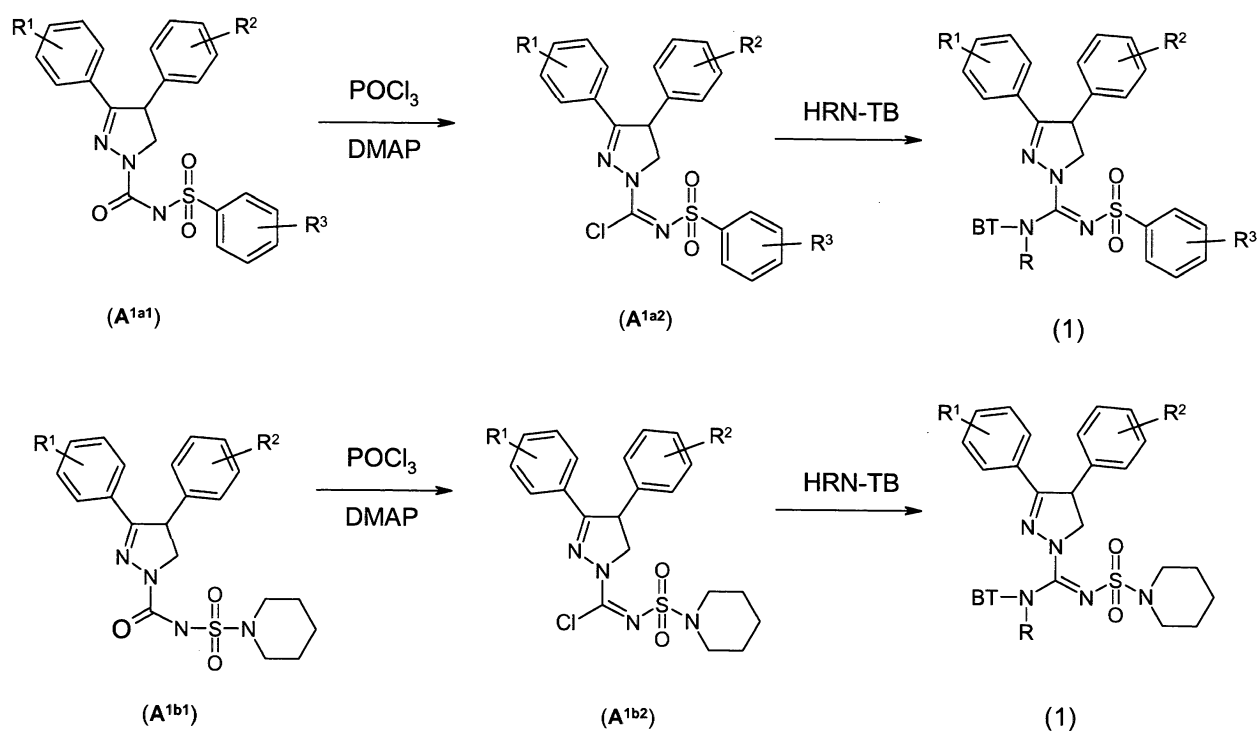
實施例2：合成的一般方面

10 已知大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構部分的合成在專
利申請和／或科學文獻中有所記載。例如，被文件很好
證明的是基本的大麻素結構部分(A^{1a}) (WO01070700,
Lange, 2004^b)、(A^{1b}) (WO03026648)、(A²) (WO03027076,
WO03040107, WO03063781, Lange, 2005^b; Dyck (2004)、(A³)
15 (EP0576357, EP1150961, Lan, 1999; Seltzman, 1995; Dutta,
1994 and Katoch-Rouse, 2003)、(A⁴) (WO03007887, Plummer,
2005)、(A⁵) (WO0307069)、(A⁶) (WO03078413, Lange,
2005^b)、(A⁷) (WO2004026301, Lange, 2005^b; Dyck, 2004)和
(A⁸) (WO2004013120)。

20 從一般觀點來看，式(1)化合物的合成，其中R表示氫
原子，能通過將通式化合物A-L與通式化合物HRN-TB反應
來完成，其中L表示離去基。對本領域技術人員來說顯而易
見的是，HRN-TB中出現的氨基必須是充分親核的以便在這
個反應中從A-L上轉移出離去基。在L表示羥基的情況下，

其中羥基是羧酸基團的一部分，可以加入活化或偶聯試劑以便增加反應速率(Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997; Montalbetti, 2005)。

通式(1)化合物的合成示於方案3中，其中A表示大麻素5 結構部分(A^{1a})或(A^{1b})結構，其中R¹、R²和R³獨立地表示或多個氫原子、三氟甲基或鹵原子。

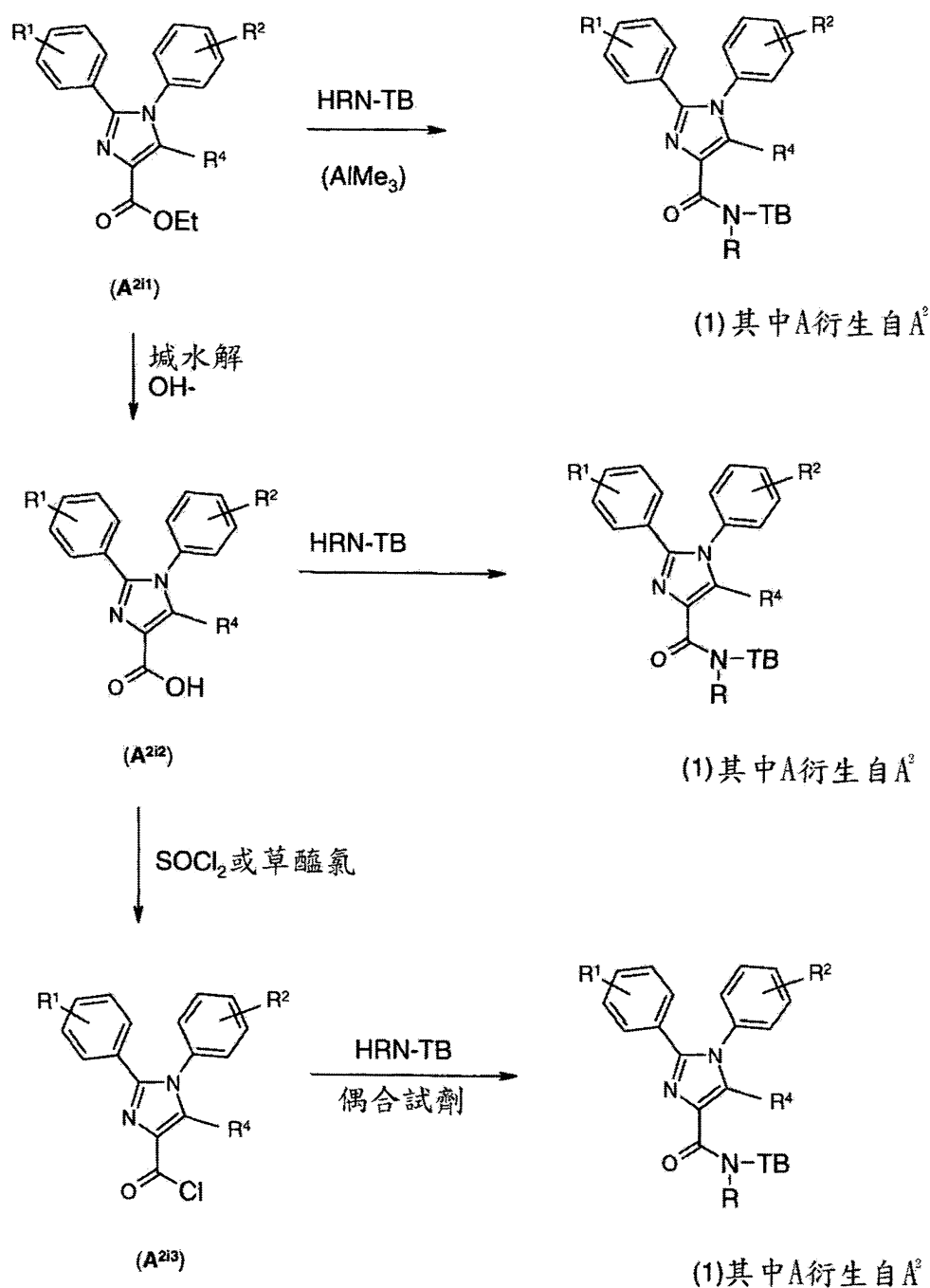


方案3

通式(A^{1a1})化合物可以與POCl₃在存在DMAP的情況下
 10 於惰性有機溶劑例如二氯甲烷中反應以得到相應的通式
 (A^{1a2})衍生物。這個通式(A^{1a2})化合物能與通式HRN-TB化合
 物反應。這個反應能得到通式(1)化合物，其中A的含義和
 在此所給的上述(A^{1a})的含義相同，其中R、N、T和B與上述
 含義相同。類似地，通式(A^{1b1})化合物能與POCl₃在存在
 15 DMAP的情況下於惰性有機溶劑例如二氯甲烷中反應以得

到相應的通式(A^{1b2})氯化衍生物。這個通式(A^{1b2})能與通式HRN-TB化合物反應。這個反應能得到通式(1)化合物，其中A的含義和在此所給的上述(A^{1b})的含義相同，其中R、N、T和B與上述含義相同。

- 5 通式(1)化合物的合成示於方案4中，其中A表示大麻素結構部分(A^2)結構。



方案4

在方案4中， R^1 和 R^2 獨立地表示一個或多個氫原子、三
 氟甲基或鹵原子， R_4 表示氫或鹵原子或甲基、乙基、三氟
 甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲基硫烷
 基、甲基亞磺基、甲磺基、乙基硫烷基、乙基亞磺基、
 5 基、乙磺基、 C_{1-3} -二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、
 哌啶-1-基甲基、嗎啉-4-基甲基，其他的符號含義如上。

通式(A^{2i1})的酯能與通式HRN-TB化合物反應以得到通
 式(1)化合物，其中部分A衍生自結構 A^2 。這種反應能通過
 三甲基鋁($AlMe_3$)催化(Levin, 1982)。或者是，通式(A^{2i1})化
 10 合物能被水解成相應的通式(A^{2i2})羧酸。通式(A^{2i2})化合物能
 與通式HRN-TB化合物反應以得到通式(1)化合物，其中部
 分A衍生自結構 A^2 。該反應優選通過活化和偶聯方法進行，
 例如形成活性酯，或在存在所謂的偶聯劑，例如DCC、
 HBTU、TBTU、HOAt、PyBOP、BOP、CIP、2-氯-1,3-二
 15 甲基-咪唑啉鎧氯化物、PyAOP等的情況下進行。

或者是，通式(A^{2i2})化合物能在存在氯化劑的情況下，
 例如亞硫基氯或草酰氯，轉化為相應的通式(A^{2i3})酰基氯。
 通式(A^{2i3})化合物能與通式HRN-TB化合物反應以得到通式
 (1)化合物，其中部分A衍生自結構 A^2 。鹼，像DIPEA，能
 20 被加入到反應混合物中以清除被釋放的鹽酸，或者過量的
 HRN-TB能用於該目的。

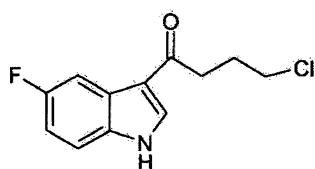
類似地，通式(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)或(A^8)的子
 結構，如上所給，能被轉化為通式(1)化合物，其中部分A
 分別衍生自(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)或(A^8)。

對特定合成步驟的選擇取決於本領域技術人員已知的因素，例如官能團與所用試劑的相容性，使用保護基、催化劑、活化和偶聯劑的可能性，以及存在於最終製備化合物中的最終結構特徵。

- 5 藥學上可接受的鹽可以使用本領域公知的標準步驟獲得，例如將本發明化合物與適宜的酸如無機酸或有機酸混合。

實施例3：中間體的合成

中間體A：4-氯-1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-丁-1-酮



中間體A

10

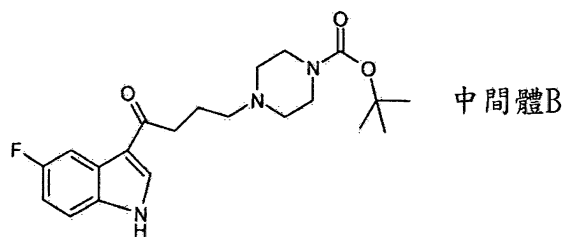
於0°C下向在磁力攪拌下的於二氯甲烷中的AlCl₃(25 g, 0.19 mol)混合物內緩慢加入4-氯-丁醯氯(21 ml, 0.19 mol)。將所得混合物攪拌30分鐘並緩慢加入5-氟-1H-吡啶(25 g, 0.19 mol)。再攪拌30分鐘後，將形成的橙色混合物倒入濃鹽酸(140 ml)和冰(200 ml)中以得到粉色沈澱物。過濾收集該沈澱物得到粉色的4-氯-1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-丁-1-酮(29克，產率65%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (五重峰, J = 7, 2H), 3.02 (t, J = 7, 2H), 3.70 (t, J = 7, 2H), 7.07 (dt, J ~ 9和2, 1H), 7.49 (dd, J ~ 9和4, 1H), 7.85 (dd, J ~ 9和2, 1H), 8.41 (d, J ~ 3, 1H), 12.21 (br s, 1H)。

20

中間體B：4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-4-氧代丁基]-哌嗪-1-

羧酸叔丁酯



向在磁力攪拌下的於乙腈(100 ml)中的4-氯-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-丁-1-酮(10.93 g, 45.6 mmol)溶液中加入

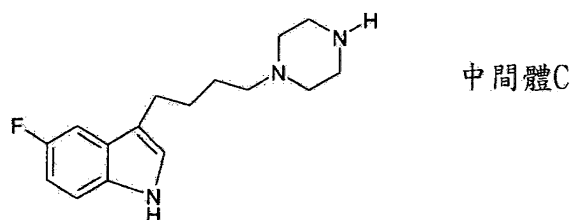
5 哌嗪(20.33 g ml, 236 mmol)和少量的碘化鉀(0.1 gram)並在80°C下加熱所得混合物48小時。形成的固體物經過濾除去並將剩餘物在真空下濃縮得到37克粗產量。該粗產物進一步經柱色譜純化(梯度：乙酸乙酯/甲醇/25%氨水= 90/5/5到

10 甲醇)得到17.1克粗1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-丁-1-酮。將10.71克(0.389 mol)該粗的1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-丁-1-酮溶解在二氯甲烷(500 ml)中並加入Boc₂O(25.53 g, 0.117 mol)。所得混合物在室溫下攪拌4小時。將該混合物用5 %含水NaHCO₃和水連續洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮。隨後經柱色譜(梯

15 度：二氯-甲烷/甲醇=99/1到二氯-甲烷/甲醇= 90/10(v/v))得到純4-[4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-4-氧代丁基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.85克，產率37%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H), 1.80 (五重峰, J = 7, 2H), 2.25-2.35 (m, 6H), 2.84 (t, J = 7, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 7.06 (dt, J ~ 9和3, 1H), 7.47 (dd, J ~ 9和5, 1H), 7.85 (dd, J ~ 9和3, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.01 (br s, 1H)。

20

中間體C：5-氟-3-[4-(哌嗪-1-基)丁基]-1H-吡啶

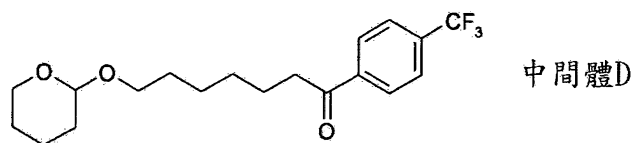


向在磁力攪拌下的於二氯甲烷中的4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-4-氧代丁基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.85克，9.88 mmol)
 5 溶液內加入鹽酸(溶解在二氯甲烷中：4.94 ml, 4M溶液，19.8 mmol HCl)並在室溫下攪拌所得混合物4小時。將反應混合物在真空下充分濃縮得到1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)丁-1-酮二鹽酸化物(3.20克)。1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)丁-1-酮二鹽酸化物的一些特徵¹H-NMR信號：(400
 10 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07 (五重峰, J = 7, 2H), 3.03 (t, J = 7, 2H), 7.08 (dt, J ~ 9和3, 1H), 7.50(dd, J ~ 9和4, 1H), 7.85 (dd, J ~ 9和3, 1H), 8.43 (d, J ~ 3, 1H), 12.21 (br s, 1H)。

將所得的1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)丁-1-酮二鹽酸化物(3.20克)溶解在四氫呋喃(50 ml)中並冷卻到0
 15 °C。緩慢加入位於四氫呋喃中的LiAlH₄溶液(60 ml; 1M, ~ 53 mmol LiAlH₄)。隨後在80°C下加熱混合物20小時。過量的LiAlH₄被小心地水解，提取完成後得到5-氟-3-[4-(哌嗪-1-基)丁基]-1H-吡啶(2.39克，產率98 %)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.61 (五重峰, J = 7, 2H), 2.12-2.35 (m, 7H), 2.60-2.70 (m, 6H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.17 (d, J ~ 2, 1H), 7.23 (dd, J ~ 9和2, 1H), 7.30

(dd, $J \sim 9$ 和 4 , 1H), 10.85 (br s, 1H)。

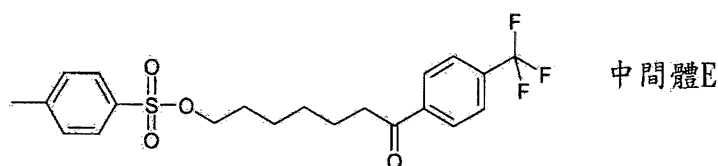
中間體D：7-(四氫吡喃-2-基氧)-1-[4-(三氟甲基)苯基]庚-1-酮



將鎂(1.20 g, 0.0494 mol)加入到無水THF(5 ml)中並在
 5 回流溫度下連續加入1,2-二溴乙烷(1 ml)，少量碘晶體和
 2-(6-氯己基氧)四氫-2-吡喃(10.0克, 0.0453 mol; 溶解在9 ml
 THF中)並在回流溫度下加熱得到的混合物30分鐘。緩慢加
 入4-三氟甲基苄腈(7.0, 0.0412 mol; 溶解在8 ml甲苯中)並
 將混合物再加熱30分鐘。使混合物達到室溫並用乙酸(30 ml)
 10 結束反應。分離有機層並連續加入水、5%含水 NaHCO_3 、
 水(兩次)和鹽水。有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下
 濃縮。隨後經柱色譜(乙酸乙酯/庚烷= 10/90(v/v))得到呈油
 狀的純7-(四氫吡喃-2-基氧)-1-[4-(三氟甲基)苯基]庚-1-酮
 (10.92克, 74%)。 $R_f = 0.25$ (乙酸乙酯/庚烷=1/6 (v/v))。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.88 (m, 14H), 3.00
 (t, $J = 7$, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H),
 3.71-3.77 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 1H),
 7.73 (d, $J \sim 8$, 2H), 8.06 (d, $J \sim 8$, 2H)。

中間體E：甲苯-4-磺酸7-氧代-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯



向在磁力攪拌下的於甲醇(50 ml)中的7-(四氫吡喃-2-基氧)-1-[4-(三氟甲基)苯基]庚-1-酮(7.70克, 0.0215 mol)溶液內加入對-甲苯磺酸水合物(4.18克, 0.022 mol)。將所得酸性混合物(pH $\sim$ 2, pH試紙)在室溫下反應20小時。加入

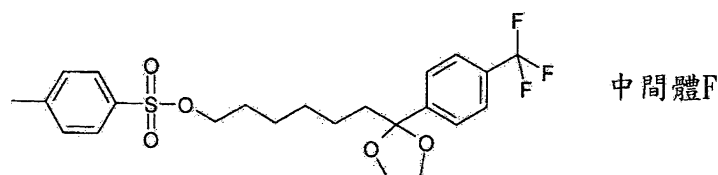
5 NaOH (1N)直至溶液呈中性(pH $\sim$ 7, pH試紙)並將所得混合物在真空下濃縮。加入NaOH(1N, 50 ml)並用二氯甲烷(3x)對混合物進行提取。連續用水和鹽水對合併的有機層進行洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮得到呈

10 白色固體的粗7-羥基-1-[4-(三氟甲基)苯基]庚-1-酮(5.85 g, 產率99%)。得到的該固體用吡啶(29.6 ml)進行處理並在0°C下加入於吡啶(89 ml)中的甲苯磺醯氯溶液(17.72克, 0.093 mol)。使混合物達到室溫並反應1個小時。在-10°C下冷卻混合物並用過量水結束反應。用二乙醚進行提取後(3x), 經

15 Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮得到粗產物, 其經柱色譜純化(二氯甲烷/庚烷= 2/1(v/v))得到純甲苯-4-磺酸7-氧代-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯(7.91克, 產率87%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.38 (m, 4H), 1.57- 1.73 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7, 2H), 4.03 (t, J = 7, 2H), 7.35 (d, J $\sim$ 8, 2H), 7.73 (d, J $\sim$ 8, 2H), 7.79 (d, J $\sim$ 8, 2H), 8.04

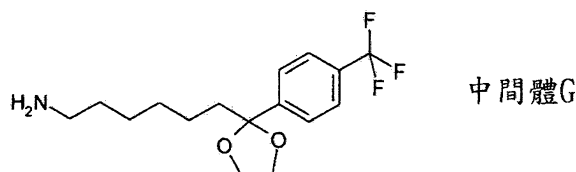
20 (d, J $\sim$ 8, 2H)。

中間體F：甲苯-4-磺酸7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯



- 向在磁力攪拌下的於甲醇(75 ml)中的甲苯-4-磺酸7-氧代-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯(2.77克, 6.464 mmol)內連續加入催化量的對-甲苯磺酸(0.097克, 0.508 mmol)和過量的
- 5 三甲基鄰甲酸酯(16 ml, 142 mmol)。所得混合物在回流溫度下加熱20小時。使反應混合物達到室溫後，連續加入飽和的含水 NaHCO_3 和二氯甲烷。分離的有機層用飽和的含水 NaHCO_3 洗滌。隨後將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下濃縮得到粗甲苯-4-磺酸7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯，其經柱色譜純化(氧化鋁、乙酸乙酯/庚烷=
- 10 1/10(v/v))得到純甲苯-4-磺酸7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚酯(1.82克，產率59%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.93 (m, 2H), 1.06-1.26 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.94 (t, $J = 7$,
- 15 2H), 7.32 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.55 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.60 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.75 (d, $J \sim 8$, 2H)。

中間體G：7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚胺



- 將甲苯-4-磺酸7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚
- 20 酯(1.82克, 3.835 mmol)溶解於在磁力攪拌下的於甲醇(30

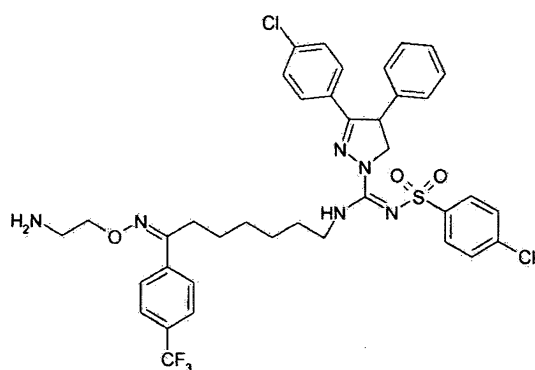
ml)中的7 M NH_3 溶液內並在室溫下攪拌72小時。真空下除去溶劑後，將剩餘物再次溶解在二氯甲烷中並用飽和的含水 NaHCO_3 洗滌。隨後將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下濃縮得到粗7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚胺

- 5 (1.43克)，其沒有被進一步純化。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 0.88-0.95 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 4H), 1.33-1.38 (m, 2H),
 1.83-1.88 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 8H, 包括-OMe單峰，位於3.14處), 7.56 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.60(d, $J \sim 8$, 2H)。

10 實施例4：具體化合物的合成

以下記載的具體化合物的合成意在以更詳細的方式對本申請作進一步說明，因此其不被認為是以任何方式對本發明範圍進行的限制。本領域技術人員將從本發明在此公開的說明和實踐的討論中顯而易見地得到本發明的其他實施方案。這樣，說明和實施例將僅被認為是例證而已。

N-{1-[7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基氨基]-1-[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-次甲基(methyldiene)}-4-氯-苯磺醯胺(化合物1)



化合物1

部分A：如(Lange, 2004^b)所記載的那樣獲得3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-甲醯胺。將3-(4-氯-苯基)-N-[(4-氯-苯基)磺醯基]-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-甲醯胺(0.708克, 1.493 mmol)溶解在無水二氯甲烷(15 ml)中並連續加入DMAP(0.820克, 6.716 mmol)和POCl₃(0.209 g, 2.238 mmol)並將得到的混合物回流5小時。將混合物在0°C下冷卻。連續加入7,7-二甲氧基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-庚胺(1.43克, 4.477 mmol)和DIPEA (0.740 ml, 4.48 mmol)。隨後在回流溫度下加熱該反應物30小時。使混合物達到室溫並用5%含水NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮。所得的粗產物經柱色譜純化(氧化鋁；梯度：庚烷/乙酸乙酯 = 6/1到乙酸乙酯到乙酸乙酯/甲醇= 95/5(v/v))得到純4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-[7-(4-氟苯基)-7,7-二甲氧基庚基氨基]亞甲基}苯磺醯胺(0.200克, 產率17%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.01 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 4H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.47-4.65 (m, 2H), 7.10 (d, J ~ 8, 2H), 7.22-7.32(m, 5H) 7.35(d, J ~ 8, 2H), 7.48(d, J ~ 8, 2H), 7.58 (d, J ~ 8, 2H), 7.61 (d, J ~ 8, 2H), 7.82 (d, J ~ 8, 2H), 看不到NH質子。

部分B：將4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-[7-(4-氟-苯基)-7,7-二甲氧基庚基氨基]亞甲基}-苯磺醯胺(0.200克, 0.258 mmol)溶解在THF/甲醇為1:1的混

合物中(30 ml)並加入5 ml 1 N鹽酸並將得到的混合物在室溫下攪拌20小時。混合物經5 %含水NaHCO₃淬火。真空蒸發除去大多數THF和甲醇。剩餘的水層用乙酸乙酯提取兩次。合併的有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮。

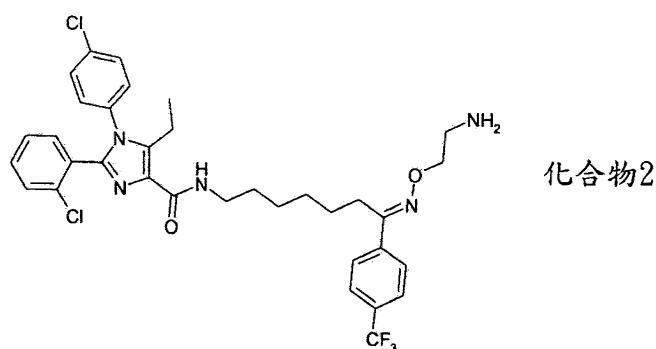
- 5 得到的粗4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-[7-(4-氯苯基)-7-氧-庚基氨基]亞甲基}苯磺醯胺(203 mg)沒有被進一步純化。一些特徵性的芳香¹H-NMR信號：
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J ~ 8, 2H), 7.22-7.33 (m, 5H) 7.39 (d, J ~ 8, 2H), 7.50 (d, J ~ 8, 2H), 7.72 (d, J ~
10 8, 2H), 7.84 (d, J ~ 8, 2H), 8.05 (d, J ~ 8, 2H)。

- 部分C：將4-氯-N-{[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-[7-(4-氯-苯基)-7-氧-庚基氨基]亞甲基}苯磺醯胺(0.203克, 0.278 mmol)溶解在無水乙醇(10 ml)中並連續加入O-(2-氨基乙基)脛胺二鹽酸化物(61 mg, 1.5 mol當量)
15 和吡啶(0.04 ml)。得到的混合物在回流溫度下攪拌20小時。使混合物達到室溫。真空除去溶劑後，將剩餘物溶解在二氯甲烷中並用含水KHSO₄溶液和鹽水連續洗滌。隨後有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮得到
20 N-{1-[7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基氨基]-1-[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-次甲基}-4-氯-苯磺醯胺(化合物1)(0.231克)，其是E/Z立體異構體的混合物熔點：53-58 °C。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.67 (m, 8H), 2.80 (t, J = 7, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 11和5, 1H), 4.43-4.55 (m,

3H), 4.60-4.70 (m, 2H), 7.10 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.20-7.37 (m, 7H) 7.48(d, $J \sim 8$, 2H), 7.58 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.71 (d, $J \sim 8$, 2H), 7.82 (d, $J \sim 8$, 2H), 8.60 (br s, 2H)。

2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸

- 5 [7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基]醯胺
(化合物2)



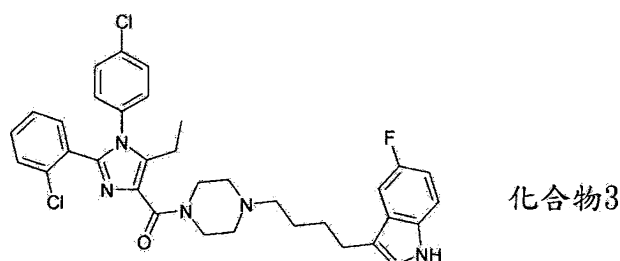
- 部分A：根據WO03040107得到乙基2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧化物。向在磁力攪拌下的於四氫呋喃(40 ml)中的乙基2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧化物(5.80 g, 0.0149 mol)溶液內加入位於水(40 ml)中的LiOH(0.715 g)溶液。得到的混合物在70°C下加熱16小時。使所得混合物達到室溫，隨後用濃鹽酸(3.5 ml)處理。在真空下蒸發四氫呋喃並將所得混合物攪拌過夜。
- 15 過濾收集形成的沈澱物並用石油醚(40-60)洗滌得到2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸(4.52克，產率84%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (t, $J = 7$, 3H), 2.90 (q, $J = 7$, 2H), 3.70(br s, 1H), 7.12(dt, $J = 8$ 和2, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H)。

- 20 部分B：從中間體E(甲苯-4-磺酸7-氧代-7-[4-(三氟甲基)

- 苯基]庚酯)，使用於甲醇中的7M NH_3 獲得2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸(1.48 g, 4.123 mmol)、7-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)庚-1-酮(1.127 g, 4.123 mmol)(7-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)庚-1-酮，產率62%；在
- 5 室溫下72小時，類似於中間體G的合成(還可參見*Teubner, 1993*)，將EDCI、HOAt(0.67克, 4.95 mmol)和DIPEA(1.44 ml, 8.246 mmol)相繼溶解在二氯甲烷(30 ml)中並在室溫下進行磁力攪拌70小時。反應混合物用水、5%含水 NaHCO_3 溶液和水連續洗滌，隨後經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下濃縮
- 10 得到粗2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸{7-[4-(三氟甲基)苯基]-7-氧代-庚基}醯胺，其經柱色譜純化(氧化鋁；庚烷/乙酸乙酯= 4/1(v/v))，然後經另一個柱色譜純化(矽膠；庚烷/乙酸乙酯= 4/1(v/v))得到純2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸{7-[4-(三氟甲基)-
- 15 苯基]-7-氧代-庚基}醯胺(1.28克，產率50%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)： δ 0.92 (t, $J = 7$, 3H), 1.28-1.68 (m, 8H), 2.84 (q, $J = 7$, 2H), 3.08 (t, $J = 7$, 2H), 3.23 (q, $J = 7$, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 7.49 (br d, $J = 8$, 2H), 7.56 (d, $J = 8$, 2H), 7.89 (d, $J = 8$, 2H), 8.04 (t, $J = 6$, 1H), 8.15 (d, $J = 8$, 2H)。
- 20 部分C：將2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸{7-[4-(三氟甲基)苯基]-7-氧代-庚基}醯胺(1.15克, 1.86 mmol)溶解在無水乙醇(10 ml)中並連續加入O-(2-氨基乙基)脒二鹽酸化物(0.276 mg, 1.865 mol)和吡啶(0.18 ml)。所得化合物在回流溫度下攪拌20小時。使混合物達到

室溫。真空除去溶劑後，將剩餘物溶解在二氯甲烷中並用含水KHSO₄溶液和鹽水連續洗滌。隨後將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮得到2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸[7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基]-醯胺(化合物2)(1.34克)，其是E/Z立體異構體的混合物。熔點：90-95℃。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, J = 7, 3H), 1.34-1.62 (m, 8H), 2.81 (br t, J = 7, 2H), 2.93 (q, J = 7, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 4.44-4.50 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.37 (d, J = 8, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8, 2H), 7.71 (d, J = 8, 2H), 8.65 (br s, 2H)。

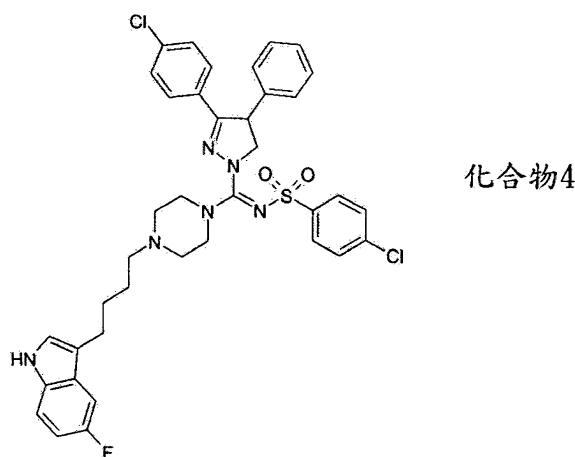
[2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-基]{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪-1-基}甲酮(化合物3)



在室溫下將2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸(0.880 g, 2.44 mmol)與中間體C(5-氟-3-[4-(哌嗪-1-基)丁基]-1H-吡啶)、EDCI、HOAt和於二氯甲烷(30 ml)中的K₂CO₃ (1.55 mol當量)反應70小時，類似於製備化合物2的步驟，部分B，得到[2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-基]{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]-哌嗪-1-基}甲酮(化合物3) (704 mg, 76 %產率) (1.28克，產率50 %)。熔點：

91-92°C。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03(t, $J = 7$, 3H), 1.57-1.76 (m, 4H), 2.42 (t, $J = 7$, 2H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 7$, 2H), 2.77(q, $J = 7$, 2H), 3.81 (br s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 6.91 (dt, $J \sim 8$ 和2, 1H), 7.01 (d, $J = 2$, 1H), 7.10 (d, $J = 8$, 2H), 7.15-7.35 (m, 8H), 8.08 (br s, 1H)。

4-氯-N-{[1-[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-1-{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪-1-基}次甲基]-苯磺醯胺(化合物4)



10 將3-(4-氯苯基)-N-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-甲醯胺(0.950克, 2.00 mmol)溶解在無水二氯甲烷中並與DMAP和 POCl_3 反應, 然後與中間體C(5-氟-3-[4-(哌嗪-1-基)丁基]-1H-吡啶)和DIPEA反應, 類似於製備化合物的步驟, 部分A, 得到4-氯-N-{[1-[3-(4-氯苯基)-4-
15 苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-1-{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪-1-基}次甲基]-苯磺醯胺(化合物4)(660 mg, 產率45%)。熔點: 98-102°C。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.66 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 7$, 2H), 2.57-2.70 (m, 4H), 2.75 (t, $J = 7$, 2H), 3.69-3.86 (m, 5H),

4.42 (t, $J = 11$, 1H), 4.54 (dd, $J = 11$ 和5, 1H), 6.93 (dt, $J \sim 8$ 和2, 1H), 7.03 (d, $J \sim 2$, 1H), 7.10 (d, $J = 8$, 2H), 7.21-7.38 (m, 8H), 7.48 (d, $J = 8$, 2H), 7.83 (d, $J = 8$, 2H), 7.98 (br s, 1H)。

5 實施例5：動物實驗中使用的製劑

對於口服 (*p.o.*) 給藥：向位於玻璃管中的所需量 (0.5-5 mg) 的固態化合物 1 中加入一些玻璃珠並通過渦流將固體粉碎 2 分鐘。加入 1 ml 溶液融合後，將化合物經渦流混懸 10 分鐘，其中溶液是於水中的 1% 甲基纖維素和 2% (v/v) 泊洛沙姆 188 (Lutrol F68)。用幾滴含水 NaOH (0.1N) 調節 pH 到 7。混懸液中剩餘的顆粒用超聲浴進一步混懸。

對於腹膜內 (*i.p.*) 給藥：向位於玻璃管中的所需量 (0.5-15 mg) 的固態化合物 1 中加入一些玻璃珠並通過渦流將固體粉碎 2 分鐘。加入 1 ml 溶液後，將化合物經渦流混懸 10 分鐘，其中溶液是於水中的 1% 甲基纖維素和 5% 甘露醇。最後將 pH 調到 7。

實施例6：藥理學方法

在體外對人大麻素-CB₁受體的親合力

本發明化合物對大麻素 CB₁ 受體的親合力能使用 CHO 細胞的膜製劑測定，其中人大麻素 CB₁ 受體與作為放射性配體的 [³H]CP-55,940 一起被穩定轉染。在具有 [³H]-配體的新鮮配製的細胞膜製劑中孵育後，該製劑中加入或不加入本發明的化合物，經玻璃纖維篩檢程式過濾分離結合和游離的配體。篩檢程式上的放射性通過液體閃爍計數測定。

在體外對5-羥色胺再攝取位點的親合力

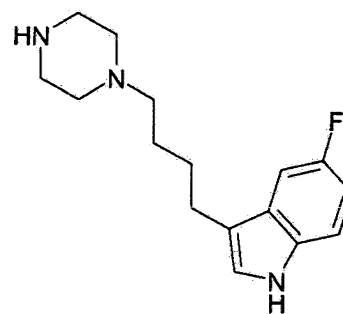
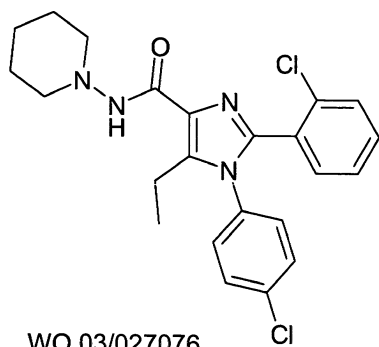
化合物對5-羥色胺再攝取位點的親合力使用(Habert, 1985)所述的受體結合試驗測定。

實施例7：藥理學試驗結果

- 5 下表中顯示了根據以上所給實驗設計獲得的大麻素-CB₁受體的親合力資料以及5-羥色胺再攝取抑制劑的資料。

	體外藥理學	
	CB ₁ 受體結合	5-HT再攝取結合
	[³ H]-CP-55,940	[³ H]-帕羅西汀
本發明	pK _i	pK _i
化合物1	6.6	7.8
化合物2	7.4	6.7
化合物3	7.5	7.7
化合物4	6.6	7.6
CB ₁ 拮抗劑		
利莫那班	7.2	5.3
SLV319	8.1	< 5.0
WO 03/027076	7.9	< 4.5

5-HT再攝取抑制劑		
阿米替林	<5.0	7.2
西酞普蘭	<5.0	8.1
氟西汀	<6.0	7.9
氟伏沙明	<5.0	8.4
化合物A(見下)	<6.0	8.9
丙米嗪	<6.0	8.7
引達品	<6.0	8.6
去甲替林(nortriptyline)	<5.0	7.9
帕羅西汀	<6.0	9.7
舍曲林	<5.0	8.8
曲唑酮	<5.0	6.7
齊美定	<5.0	7.8



以上所給的資料說明，本發明的化合物對CB₁受體和5-HT再攝取位點都有很高的親合力。其對CB₁受體的親合力和利莫那班一樣高，同時，例如化合物1同時作為5-羥色胺再攝取抑制劑和氟西汀一樣有效。因此這與例如以下的化合物形成了強烈的對比：有關在結構上相近的有效CB₁受體拮抗劑，其公開在WO 03/027076中(見上述結構)，其

作為5-羥色胺再攝取抑制劑是完全無活性的。其他的被測CB₁拮抗劑對5-HT再攝取位點缺乏親合力，被測的5-HT再攝取抑制劑對CB₁受體沒有親合力。

實施例8：藥物製劑

5 對臨床應用來說，將式(1)化合物製成藥物組合物，這是本發明中重要且新穎的實施方案，因為它們包含在此公開的化合物，更特別的是具體化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括，但不限於，片劑、咀嚼片、膠囊(包括微囊)、溶液、注射用溶液、軟膏(乳膏和凝膠)、栓劑、混懸
10 液和在此公開的其他類型，或是本領域技術人員從說明書和本領域的一般知識能顯而易見得到的。活性成分例如也可以是位於環糊精、其醚或其酯中的包合物的形式。組合物用於經口服、靜脈內、皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺部、經皮、口腔、直腸、胃腸外或其他途徑給予。藥物組
15 合物包含至少一個式(1)化合物，其與至少一個藥學上可接受的助劑、稀釋劑和／或載體混合。活性成分的總量適宜為製劑的約0.1%(w/w)到約95%(w/w)，適宜為0.5%到50%(w/w)，優選1%到25%(w/w)。在一些實施方案中，活性成分的量比約95%(w/w)高或比約0.1%(w/w)低。

20 本發明的化合物能被形成適於通過常規步驟給予的形式，其中使用了輔助物質例如液態或固態物質、粉末成分，例如藥學上慣用的液態或固態填充劑和增量劑、溶劑、乳化劑、潤滑劑、矯味劑、著色劑和／或緩衝物質。經常使用的輔助物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨

醇、甘露醇和其他的糖或糖醇、滑石粉、乳蛋白質、明膠、澱粉、支鏈澱粉、纖維素及其衍生物、動物和植物油例如魚肝油、向日葵、落花生或芝麻油、聚乙二醇和溶劑，例如無菌水和單-或多羥基醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑

5 例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯醇富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然後該混合物被加工成顆粒或壓成片。使用以下成分製備了一種片劑。

	成分	量(mg/片)
	化合物1	10
10	纖維素，微晶	200
	二氧化矽，發煙	10
	硬脂酸	10
	總計	230

將各成分混合並壓成片，每片重230 mg。

15

在混合形成製劑前，活性成分可以分別預先和其他的無活性成分混合。活性成分也可以彼此間混合，在與無活性成分混合形成製劑前。

軟膠囊可以用膠囊製備，其中包含了本發明活性成分、植物油、脂肪或其他軟膠囊適用載體的混合物。硬膠囊可以包含活性成分的顆粒。硬膠囊也可以包含活性成分和固體粉末成分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。

20

用於直腸給藥的劑量單位可以被製成(i)栓劑的形式，

其中包含與中性脂肪基質混合的活性成分；(ii)明膠直腸膠囊的形式，其包含與植物油、石蠟油或其他明膠直腸用膠囊適用的載體混合的活性物質；(iii)現成的微灌腸劑的形式；或(iv)幹微灌腸劑的形式，其在給藥前在適宜的溶劑中被重構。

液態製劑可以被製成糖漿、酏劑、濃縮滴劑或混懸液的形式，例如溶液或混懸液，其中包含活性成分，剩餘部分包含例如糖或糖醇，乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物。如果希望的話，這種液態製劑可以包含著色劑、矯味劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他的增稠劑。液態製劑也可以被製成乾粉的形式，其在臨用前與適宜的溶劑進行重構。胃腸外給藥的溶液可以被製成位於藥學上可接受溶劑中的本發明製劑溶液。這些溶液也可以包含穩定成分、防腐劑和／或緩衝成分。胃腸外給藥的溶液也可以被製成乾燥的製劑，其在使用前與適宜的溶劑重構。

根據本發明還提供了製劑和‘部件試劑盒’，其包含一個或多個容器，其中填滿了一個或多個本發明藥物組合物的成分，用於醫學治療。與這種容器一起的是書面材料例如使用說明，或是以政府機構命令形式出現的用於調節藥物產品的生產、使用或銷售的通知，該通知反映了用在人類或獸醫給藥方面的生產、使用或銷售機構的許可。本發明製劑在製備治療疾病的藥物中的用途，其中疾病需要或期望有CB₁受體拮抗劑和／或5-羥色胺再攝取抑制，以及醫學治療的方法或包含以原型或前藥的形式，在給予後，給予

患或易於患疾病的患者治療有效總量的至少一種式(1)化合物，其中疾病需要或期望有CB₁受體拮抗劑和／或5-羥色胺再攝取抑制。

- 通過實施例，而不是限制的方式，給出了幾個藥物組合物，其含有優選的活性化合物用於全身使用或局部應用。本發明的其他化合物或其組合，可以代替(或補充)所述的化合物。活性成分的濃度可以在很寬的範圍內變化，如在此所述的那樣。可以包含的成分的量和類型是本領域公知的。

參考書目

- Akaji, K. 等, *Tetrahedron Lett.*(1994), 35, 3315-3318
- Albericio, F. 等, *Tetrahedron Lett.*(1997), 38, 4853-4856
- 5 Berge, S.M.: “*Pharmaceutical salts*”, J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977).
- Bickel, M.H.,: “*N-氧化物的藥理學和生物化學*”, Pharmacological Reviews, 21(4), 325 -355, 1969.
- Bodanszky, M. and A. Bodanszky: The Practice of
10 Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7
- Bundgaard, H. (editor), “*Design of Prodrugs*”, Elsevier, 1985.
- Bureau, R.等, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002, 42,
15 429-436
- Byrn等, *Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954, 1995.
- De Petrocellis, L. 等, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 765-774.
- Di Marzo, V. 等, *Nature Rev. Drug Discov.* 2004, 3,
20 771-784.
- Dutta, A.K.等, *Med. Chem. Res.* 1994, 5, 54-62
- Dwyer & Meilor,: “*螯合劑和金屬螯合物*”, Academic Press, chapter 7, 1964.
- Dyck, B. 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14,

1151-1154

Ettmayer, P. 等, “從上市和調查研究前藥中獲得的教訓”, *J. Med. Chem.*, 47, 2393-2404, 2004.

Habert, E. 等, “結合到鼠皮層膜的 $[^3H]$ -帕羅西汀的特性”, *Eur. J. Pharmacol.*, 118, 107-114, 1985.

Hertzog, D.L. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 1435-1452;

Järvinen, T. 等, “前藥的設計和藥學應用”, 第733-796頁 in: S.C. Gad: “*Drug Discovery Handbook*”, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A., 2005.

Katoch-Rouse, R. 等, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 642-645

King, F.D., (editor), page 215 in: “*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*”, 1994.

Lambert, D.M. and Fowler, C.J. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5059-5087

Lan, R. 等, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 769-776

Landsman, R.S. 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, R1-R2

Lange, J.H.M. and Kruse, C.G., C. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2004^a, 7, 498-506

Lange, J.H.M. 等, *J. Med. Chem.* 2004^b, 47, 627-643

Lange, J.H.M. and Kruse, C.G. *Drug Discov. Today* 2005^b, 10, 693-702;

Lange, J.H.M. 等, *J. Med. Chem.* 2005^b, 48, 1823-1838

Le Fur, G. and Uzan, A., *Biochem Pharmacol.* 1977, 26, 497-503;

Levin, J.I., E. Turos and S. M. Weinreb, *Synth. Commun.*, 12, 989-993, 1982.

5 Lichtman, A.H. 等, *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2002, 66, 269-285

Malleron, J.-L. 等, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1194-1202

Martin, E.W.(Editor), “雷明頓:藥學科學及實踐”, Mack
出版社, 第19版, Easton, Pa, Vol 2., Chapter 83, 1447-1462,
10 1995.

Montalbetti, C. and V. Falque, *Tetrahedron* , 61, 10827-10852, 2005

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

15 Pacher, P. and Kecskemeti, V., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 925-943

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

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

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

Seltzman, H.H. 等, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1549-1550

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

Stella,J., “作為治療方法的前藥”, Expert Opin. Ther.

Patents, 14(3), 277-280, 2004.

Teubner, A. and Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem*, 1993,
161-165

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

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

【圖式簡單說明】

(無)

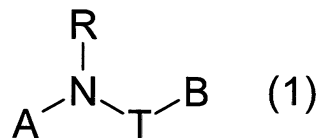
10 **【主要元件符號說明】**

(無)

五、中文發明摘要：

本發明涉及具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用的組合的化合物，含有這些化合物的組合物，製備化合物的方法，製備用於合成這些化合物的新中間體的方法和製備組合物的方法。本發明還涉及這些化合物和組合物，特別是將其給予患者以在精神病、焦慮、抑鬱、注意力缺陷、認知障礙、肥胖、藥物依賴、帕金森病、阿爾次海默病、疼痛疾病、神經性疼痛疾病和性功能障礙中產生治療效果的應用。

本發明特別涉及通式(1)化合物：

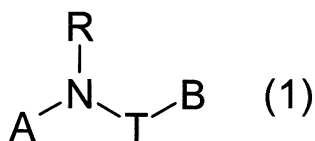


其中各符號的含義和說明書中所給的含義相同。

六、英文發明摘要：

This invention relates to compounds with a combination of cannabinoid-CB₁ antagonism and serotonin reuptake inhibition to pharmaceutical compositions containing these compounds, to methods for preparing the compounds, methods for preparing novel intermediates useful for their synthesis, and methods for preparing compositions. The invention also relates to the uses of such compounds and compositions, particularly their use in administering them to patients to achieve a therapeutic effect in psychosis, anxiety, depression, attention deficits, cognitive disorders, obesity, drug dependence, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, pain disorders, neuropathic pain disorders and sexual disorders.

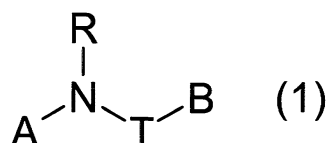
In particular the invention relates to compounds of the general formula (1):



wherein the symbols have the meanings given in the specification.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有大麻素-CB₁拮抗作用和5-羥色胺再攝取抑制作用組合的化合物。
2. 根據申請專利範圍第1項的化合物，在CB₁受體結合以及5-羥色胺再攝取結合方面，其pK_i值均> 6.00。
3. 根據申請專利範圍第1項的化合物，是式(1)：



或其互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物，或前述任意物質的藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其中：

- A表示任何已知大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構部分，其包含至少兩個苯環，其各自獨立地、任選地被一個或兩個選自鹵素、甲氧基和三氟甲基的取代基取代，所述的基本結構部分與所述大麻素-CB₁拮抗劑中的氫鍵受體相連，其中氫鍵受體部分是羰基、磺醯基、或結合在雜芳環結構中的氮或氧原子，

- N表示非鹼性氮原子，

- T表示具有0-8個原子的飽和或不飽和碳鏈，其中一個碳原子可以被氮原子取代，其任選被(C₁-C₃)-烷基或CH₂CF₃基團取代，或者被氧原子或硫原子取代，其中鏈任選被一個或多個選自氟、氨基、氰基、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基或三氟甲基的取代基取代，

- R表示氫原子，或者(C₁-C₃)-烷基，或者R和與R

相連的氮原子、以及和T的一部分一起形成(C₄-C₇)-雜環烷基或雜芳基，

- B表示任何已知5-羥色胺再攝取抑制劑的基本結構部分。

- 5 4. 根據申請專利範圍第3項的式(1)的化合物，其互變異構體、立體異構體、前藥和N-氧化物，式(1)化合物的同位素標記化合物，以及所述式(1)化合物及其互變異構體、立體異構體、前藥、N-氧化物或同位素標記的類似物的藥理學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、複合物和軌合物，

其中A表示選自以下的大麻素-CB₁拮抗劑的基本結構部分：

11C-JHU-75528、A-796260、ajulemic acid、AM 251、AM 630、AVE-1625、CP-272871、CP-945598、
15 EMD-68843、GRC-10389、LY-2077855、LY-320135、NIDA-41020、O-2093、SLV319、SLV326、SR-140098、SR-144385、SR-41716A (利莫那班)、舒立納班、V-24343、WIN-54461和WIN-56098，

20 其中B表示選自以下的5-HT再攝取抑制劑的基本結構部分：

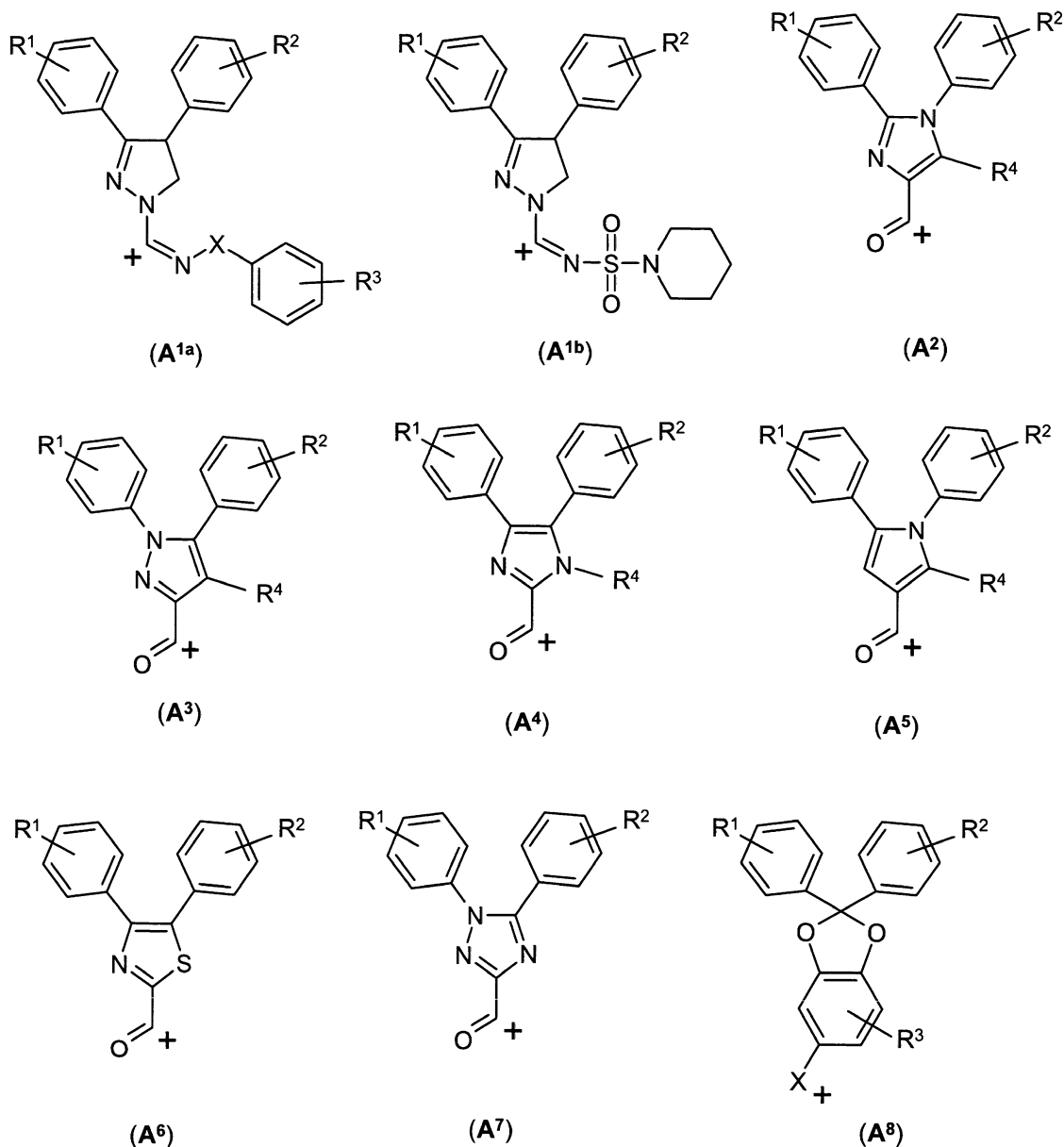
403U76、A-80426、AD-337、阿地唑侖、阿戈美拉汀、阿拉丙酯、阿米庚酸、阿米替林、ARAK-0029、ARAK-0051、貝非匹坦、貝氟沙通、BGC-20-1259、比西發定、BMS-505130、溴法羅明、丁氨苯丙酮、布替

林、西文氯胺、西酞普蘭、CL:-275838、氯米帕明、氯
 伏胺、CX-157、達泊西汀、地文拉法辛、右芬氟拉明、
 二苯西平、二氯芬辛、度硫平、DOV-21947、
 DOV-102677、DOV-216303、度洛西汀、DU 125530、
 5 DuP-631、EN-3215、EpiCept NP-1、依他普侖、非莫西
 汀、氟西汀、(S)-氟西汀、氟伏沙明、吉哌隆、IDN-5491、
 丙米嗪、咧達品、伊普咧哌、L-792239、LI-301、利托
 西汀、洛非帕明、LU-10134-C、LU-AA21004、蘆巴佐
 哌、LY-214281、LY-367265、LY-393558、馬普替林、
 10 MCI-225、MCL-0042、McN-5652、美利曲辛、米安色
 林、米那普侖、米氮平、嗎氯貝胺、莫達非尼、奈法唑
 酮、6-硝基喹哌嗪、去甲替林、NR-200s、NS-2381、
 NS-2389、NS-2463、NS-4194、NS-23459、奧米西汀、
 OPC-14523、奧匹哌醇、Org-6582、帕羅西汀、普拉克
 15 索、PRC-025、丙吡西平、喹硫平、奎紐帕明、雷美替
 胺、R-氟西汀、利紮曲普坦、羅巴佐坦、羅克咧哌、
 RS-1439、SB-649915、S-9977、SD-726、司來吉蘭、
 SEP-225289、SEP-227162、舍曲林、西布曲明、(S)-西
 布曲明、(R)-二去甲西布曲明、SLV310、SLV314、
 20 SPD-473、曲馬多、曲唑酮、烏地那非、UK-416244、
 UP-23761、VANH-36、文拉法辛、維拉佐酮、VML-670、
 VN-2222、volinanserine、WF-23、Wf-516、WL-1011、
 WL-1017、YM-922和齊美定。

5. 根據申請專利範圍第3項的式(1)的化合物，其中A表示

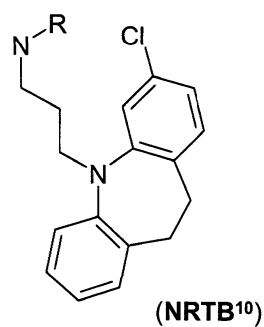
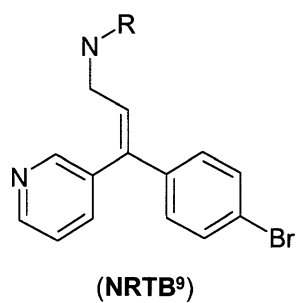
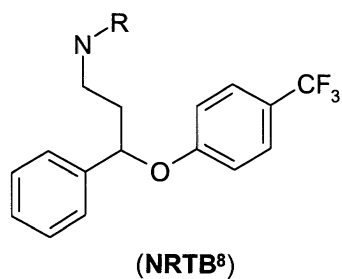
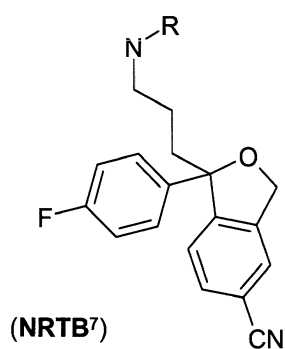
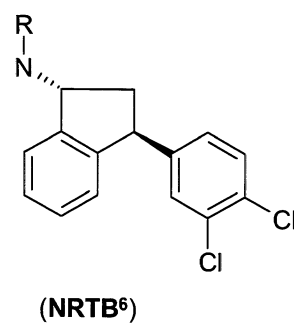
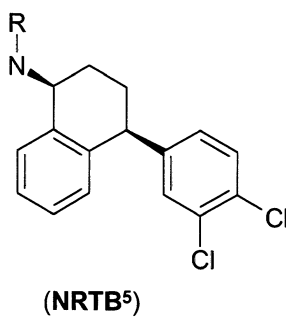
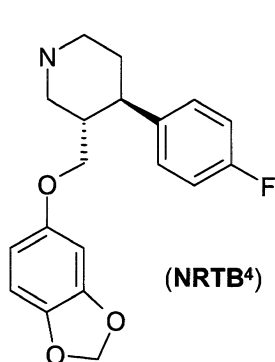
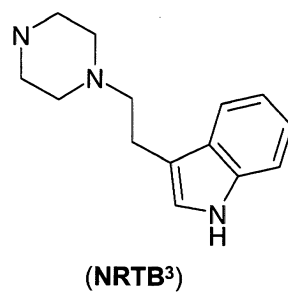
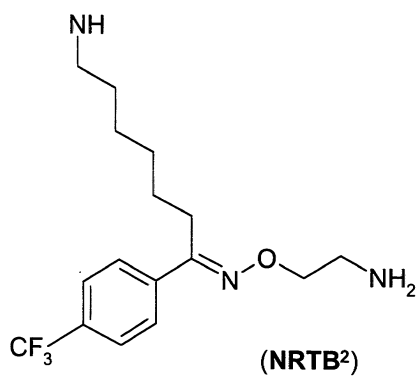
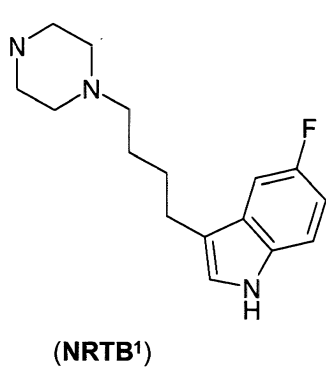
(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)或(A⁸)

片段中的一個：



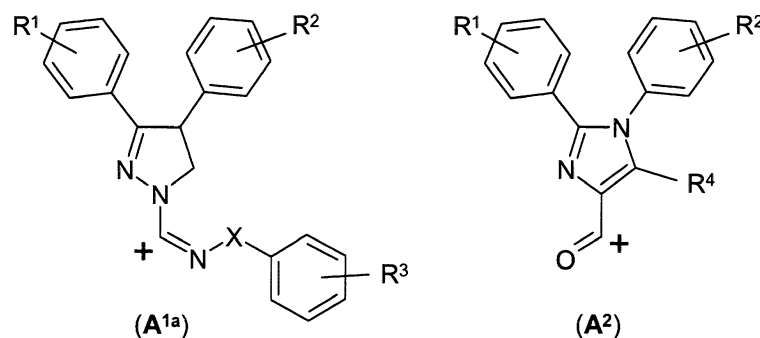
5 其中，X表示磺醯基或羰基，符號“+”表示這樣的點，在該點該片段與式(1)中N部分(其中N表示非鹼性氮原子)相連，R¹、R²和R³彼此獨立地表示一或多個氫原子、三氟甲基或鹵原子，R⁴表示氫或鹵原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基硫

烷基、乙基亞磺醯基、乙磺醯基、C₁₋₃-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，且式(1)的NRTB序列是(NTRB¹)、(NRTB²)、(NTRB³)、(NRTB⁴)、(NTRB⁵)、(NRTB⁶)、(NTRB⁷)、(NRTB⁸)、(NTRB⁹)或(NRTB¹⁰)片段中的一個：



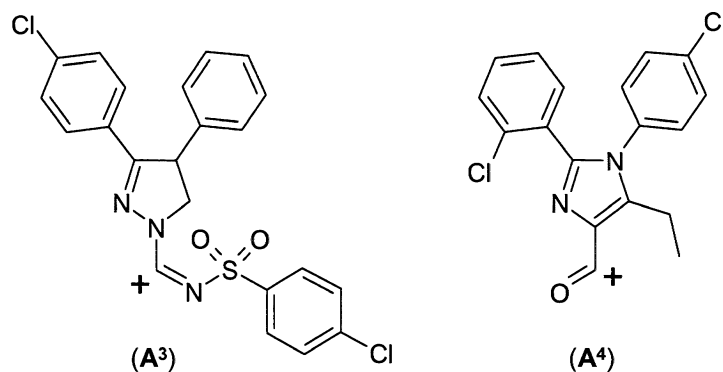
其中R表示氫原子或(C₁-C₃)-烷基。

6. 根據申請專利範圍第3項的式(1)的化合物，其中A表示(A^{1a})或(A²)片段中的一個：



- 5 其中，X表示磺醯基或羰基，“+”是這樣的點，在該點，該片段與式(1)中非鹼性氮原子N相連，R¹、R²和R³彼此獨立地表示氫、三氟甲基或鹵原子，R⁴表示氫或鹵原子，或甲基、乙基、三氟甲基、羥甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、丙基、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基硫烷基、乙基亞磺醯基、乙磺醯基、C₁₋₃-二烷基-氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-1-基甲基或嗎啉-4-基甲基，其他符號的含義同申請專利範圍第5項。

- 10 7. 根據申請專利範圍第3項的式(1)的化合物，其中A表示(A³)或(A⁴)片段中的一個：



15 其他符號的含義同申請專利範圍第5項。

8. 根據申請專利範圍第3項的式(1)的化合物，其選自：

- N-{1-[7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基氨基]-1-[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-次甲基}-4-氯-苯磺醯胺

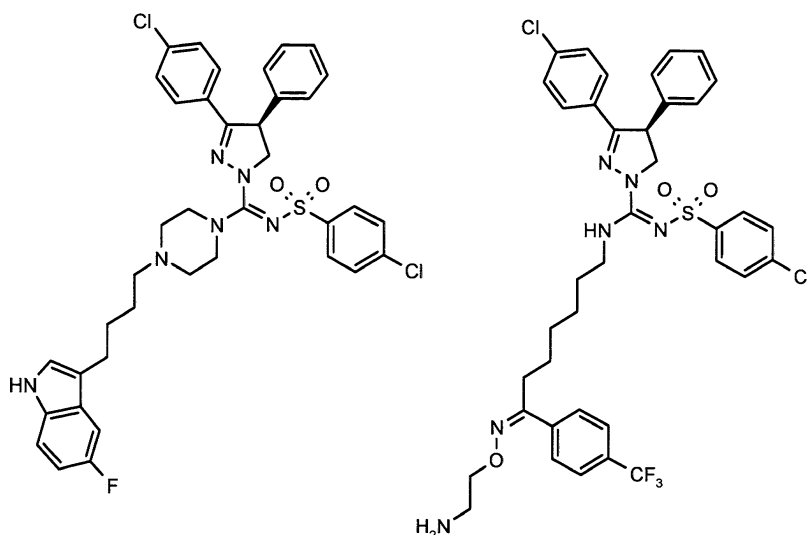
5 - 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-羧酸[7-(2-氨基-乙氧基亞氨基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]庚基]醯胺

- [2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-乙基-1H-咪唑-4-基] {4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪-1-基} 甲酮

10 - 4-氯-N-{[1-[3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-1-{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪-1-基}次甲基]-苯磺醯胺}。

9. 根據申請專利範圍第3—7項中任一項的式(1)化合物，或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物，或前述任意物質的藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，所述化合物是光學活性對映體。

10. 根據申請專利範圍第3項的式(1)化合物，其選自：



- 11.一種藥物，含有根據申請專利範圍第1—10項中任一項的化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、複合物或軛合物。
- 5 12.一種藥物組合物，其含有：藥學上可接受的載體和／或至少一個藥學上可接受的輔助物質，除此之外，作為活性成分的藥理學活性量的至少一種根據申請專利範圍第1—10項中任一項的化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、複合物或軛合物。
- 10 13.根據申請專利範圍第12項的藥物組合物，其進一步含有至少一種其他的治療劑。
- 14.根據申請專利範圍第1—10項中任一項的化合物用於製備治療以下疾病的藥物組合物的用途，所述疾病是：成癮、酒精中毒、阿爾茨海默病、神經性厭食症、焦慮障礙、食欲障礙、注意缺陷多動障礙、雙相性精神障礙、
15 神經性貪食症、癌症、心血管疾病、中樞神經系統疾病、大腦缺血、大腦卒中、化療引起的嘔吐、可卡因成癮、認知障礙、癡呆、與脫髓鞘作用有關的疾病、糖尿病、糖尿病性神經病、腹瀉、藥物依賴、肌張力障礙、進食障礙、嘔吐、癲癇、女性性功能障礙、功能性腸紊亂、
20 胃腸道疾病、胃潰瘍、一般焦慮症、青光眼、頭疼、亨廷頓氏病、衝動控制障礙、炎症、過敏性腸綜合症、男性性功能障礙、嚴重的抑鬱疾病、記憶障礙、更年期、偏頭痛、肌肉痙攣、多發性硬化、肌痛、噁心、神經痛、神經變性疾病、神經炎性疾病、神經性疼痛、肥胖、強

制性障礙、骨關節炎、疼痛、驚恐性障礙、帕金森病、斑硬化、早泄、月經前期綜合症、性心理障礙、精神病、類風濕性關節炎、敗血症性休克、精神分裂症、性功能障礙、睡眠障礙、脊髓損傷、中風、Tourette綜合症、外傷性腦損傷、震顫、尿失禁和病毒性腦炎。

15.根據申請專利範圍第14項的用途，用於製備治療以下疾病的藥物組合物：

精神病、焦慮、抑鬱、注意力缺陷、認知障礙、肥胖、藥物依賴、帕金森病、阿爾次海默病、疼痛疾病、神經性疼痛疾病和性功能障礙。

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)