

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480030087.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 28 日

[11] 公开号 CN 1921849 A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/04 (2006.01)

[22] 申请日 2004.10.22

[21] 申请号 200480030087.1

[30] 优先权

[32] 2003.10.24 [33] EP [31] 03103961.3

[86] 国际申请 PCT/EP2004/052618 2004.10.22

[87] 国际公布 WO2005/039566 英 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.13

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 J·安特尔 H·G·克劳瑟

P·C·格雷戈里 M·乌尔

H·沃尔德克 J·H·M·兰格

C·G·克鲁泽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 吴亦华

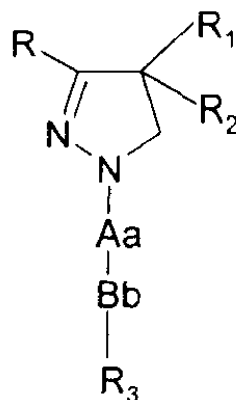
权利要求书 6 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

包含具有 CB₁—拮抗活性的 4,5—二氢—1H—
吡唑衍生物的肥胖症的联合治疗

[57] 摘要

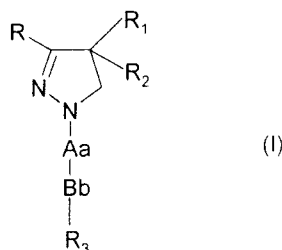
本发明涉及 4,5—二氢—1H—吡唑化合物(它是有效的大麻 CB₁—受体拮抗剂)与脂肪酶抑制剂联合的新医学应用。所述化合物特别适合于与脂肪酶抑制剂联合用于制备治疗和/或预防青少年或少年患者肥胖症,和/或治疗和/或预防少年和青少年患者药物造成的肥胖症的药物。该化合物具有通式(I)其中,基团 Bb 代表磺酰基或羰基,取代基 R、R₁、R₂和 R₃和基团 Aa 如说明书中所示进行定义。优选的脂肪酶抑制剂是奥利司他、panclicins、ATL-962 和/或脂抑素。



(I)

1. CB_1 拮抗化合物, 尤其是有效和选择性的大麻 CB_1 -受体拮抗剂 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合在制备治疗和/或预防肥胖症, 尤其包括治疗和/或预防少年患者肥胖症, 和/或少年和青少年患者药物造成的肥胖症的药物中的应用。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) CB_1 受体拮抗化合物, 或其前药、其互变异构体或其盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合在制备治疗和/或预防青少年或少年患者肥胖症, 和/或治疗和/或预防少年和青少年患者药物造成的肥胖症的药物中的应用:

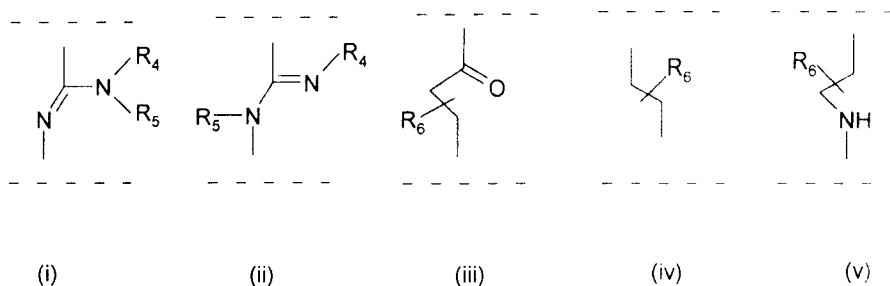


其中

— R 和 R_1 相同或不同, 代表苯基、噻吩基或吡啶基, 这些基团可被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代, Y 选自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-酰氨基、(C_{1-3})-烷基磺酰基、二甲基磺氨基、 C_{1-3} -烷氧羰基、羧基、三氟甲基磺酰基、氰基、氨基甲酰基、氨基磺酰基和乙酰基, 和 R 和/或 R_1 代表萘基,

— R_2 代表氢、羟基、 C_{1-3} -烷氧基、乙酰氧基或丙酰氧基,

— Aa 代表 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 或 (v) 基团中的一个



其中

- R_4 和 R_5 彼此独立,代表氢或 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基,或 R_4 代表乙酰氨基或二甲氨基或 2,2,2-三氟乙基或苯基或吡啶基,条件是 R_5 代表氢,

- R_6 代表氢或 C_{1-3} 无支链烷基,

- Bb 代表磺酰基或羰基,

- R_3 代表苄基、苯基、噻吩基或吡啶基,它们可被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代,或 R_3 代表 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基,或 R_3 代表萘基。

3. 根据权利要求 2 的式 (I) 化合物的应用,其中, R 是 4-氯苯基, R_1 是苯基, R_2 是氢, Aa 是基团 (i), 其中, R_4 是氢, R_5 是甲基, Bb 是磺酰基, R_3 代表 4-氯苯基, 及其盐。

4. 根据权利要求 2 的式 (I) 化合物的应用, 其中, 化合物左旋对映异构体。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的式 (I) 化合物的应用, 其中, CB_1 拮抗化合物与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合使用。

6. 药物组合物, 其包含至少一种 CB_1 拮抗化合物, 尤其是有效和选择性的 大麻 CB_1 -受体拮抗剂 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物, 或其前药、

互变异构体或盐，与至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合。

7. 根据权利要求6的药物组合物，其包含至少一种如权利要求2中定义的式(I)的CB₁拮抗化合物，或其前药、互变异构体或盐，与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合。

8. 根据权利要求6或7的药物组合物，其包含作为活性组分的至少一种CB₁拮抗化合物，优选如权利要求2中定义的式(I)的CB₁拮抗剂，或其前药、互变异构体或盐，和至少一种脂肪酶抑制性化合物，用于治疗 and/或预防青少年或少年患者肥胖症，和/或用于治疗 and/或预防青少年和青少年患者药物造成的肥胖症。

9. 根据权利要求6-8任一项的药物组合物，其中，至少一种CB₁拮抗化合物，优选如权利要求2中定义的式(I)的CB₁拮抗剂，或其前药、互变异构体或盐，和至少一种脂肪酶抑制性化合物，各自以适合于治疗和/或预防需要此种治疗的少年患者肥胖症的有效量存在。

10. 根据权利要求6-8任一项的药物组合物，其中，至少一种CB₁拮抗化合物，优选如权利要求2中定义的式(I)CB₁拮抗剂，或其前药、互变异构体或盐，和至少一种脂肪酶抑制性化合物，各自以适合于治疗和/或预防需要此种治疗的少年和青少年患者药物造成的肥胖症的有效量存在。

11. 根据权利要求6-10任一项的药物组合物，其中，CB₁拮抗化合物，优选如权利要求2中定义的式(I)CB₁拮抗剂，或其前药、互变异构体或盐，与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合使用。

12. 治疗和/或预防肥胖症的方法，其特征在于，CB₁拮抗化合物，

尤其是有效和选择性的大麻 CB₁-受体拮抗剂 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合, 对需要此种治疗的患者进行给药。

13. 根据权利要求 12 治疗和/或预防肥胖症的方法, 其特征在于, 如权利要求 2 中定义的 CB₁拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合给药。

14. 根据任何权利要求 12 或 13 治疗和/或预防肥胖症的方法, 其特征在于, 治疗和/或预防是针对青少年或少年患者肥胖症, 和/或针对少年和青少年患者药物造成的肥胖症。

15. 根据权利要求 12-14 任一项的治疗和/或预防方法, 其特征在于, 治疗是针对少年患者肥胖症。

16. 根据权利要求 12-14 任一项的治疗和/或预防方法, 其特征在于, 治疗是针对少年或青少年患者药物造成的肥胖症。

17. 根据权利要求 12-16 任一项的治疗和/或预防方法, 其特征在于, CB₁拮抗化合物, 优选如权利要求 2 中定义的式(I) CB₁拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合给药。

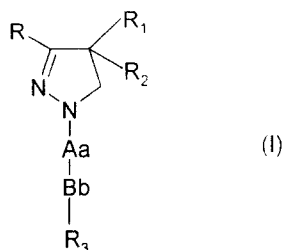
18. 根据权利要求 12-17 任一项的治疗和/或预防方法, 其特征在于, CB₁拮抗化合物, 优选如权利要求 2 中定义的式(I) CB₁拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 与脂肪酶抑制性化合物的联合, 通过同时、分别或分步给药途径进行给药。

19. 药物产品, 其包含作为药物的 CB_1 拮抗化合物, 优选如权利要求 2 中定义的式 (I) CB_1 拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 与脂肪酶抑制性化合物作为联合制剂, 同时、分别或分步给药用于治疗 and / 或预防肥胖症。

20. 药物产品, 其包含作为药物的 CB_1 拮抗化合物, 优选如权利要求 2 中定义的式 (I) CB_1 拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 和说明书, 该说明书指示所述的 CB_1 拮抗化合物可与脂肪酶抑制性化合物联合, 同时、分别或分步给药用于治疗 and / 或预防肥胖症。

21. CB_1 拮抗化合物, 尤其是有效和选择性的大麻 CB_1 -受体拮抗剂 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合。

22. 根据权利要求 21 的式 (I) CB_1 受体拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 与至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合,

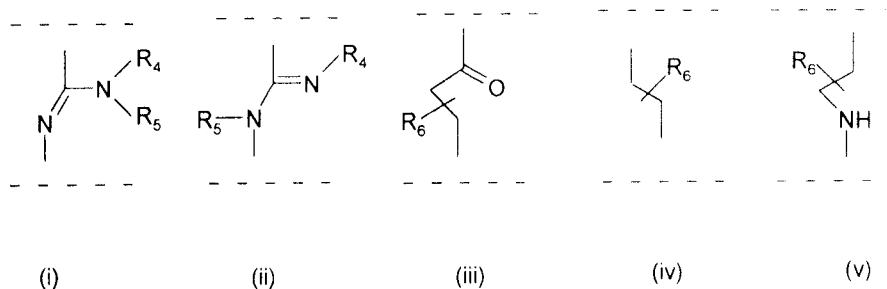


其中

— R 和 R_1 相同或不同, 代表苯基、噻吩基或吡啶基, 这些基团可被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代, Y 选自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-酰氨基、(C_{1-3})-烷基磺酰基、二甲基磺氨基、 C_{1-3} -烷氧羰基、羧基、三氟甲基磺酰基、氰基、氨基甲酰基、氨基磺酰基和乙酰基, 和 R 和 / 或 R_1 代表萘基,

— R_2 代表氢、羟基、 C_{1-3} -烷氧基、乙酰氧基或丙酰氧基,

— Aa 代表 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 或 (v) 基团中的一个



其中

- R_4 和 R_5 彼此独立, 代表氢或 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基, 或 R_4 代表乙酰氨基或二甲氨基或 2, 2, 2-三氟乙基或苯基或吡啶基, 条件是 R_5 代表氢,

- R_6 代表氢或 C_{1-3} 无支链烷基,

- Bb 代表磺酰基或羰基,

- R_3 代表苄基、苯基、噻吩基或吡啶基, 它们可被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代, 或 R_3 代表 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基, 或 R_3 代表萘基。

23. 根据权利要求 21 的联合, 其中, 在式(I)化合物中, R 是 4-氯苯基, R_1 是苯基, R_2 是氢, Aa 是基团 (i), 其中, R_4 是氢, R_5 是甲基, Bb 是磺酰基, R_3 代表 4-氯苯基, 及其盐。

24. 根据权利要求 21 的联合, 其中, 式(I)化合物是左旋对映异构体。

25. 根据权利要求 21-24 任一项的联合, 其中, CB_1 拮抗化合物与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合使用。

包含具有 CB₁-拮抗活性的 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物的 肥胖症的联合治疗

本发明涉及通过施用具有 CB₁-拮抗活性的 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物和另一种活性成分的联合而进行的肥胖症的新的治疗和/或预防性治疗, 还涉及包含至少一种这些 CB₁-拮抗化合物与用于肥胖症的治疗和/或预防的所述另一种活性成分的联合的药物组合物。本发明提供的显示了有效的大麻-1 (CB₁) 受体拮抗活性的 4, 5-二氢-1H-吡唑与所述另一种活性成分的联合特别用于肥胖症的治疗。

大麻素存在于印度大麻 *Cannabis Sativa L.* 中, 已经用作药剂好几个世纪了 (Mechoulam, R.; Feigenbaum, J. J. *Prog. Med. Chem.* 1987, 24, 159)。然而, 只是在过去的十年里, 大麻素领域的研究才揭示了有关大麻素受体及其(内源性)激动剂和拮抗剂的关键信息。大麻素受体的两个不同亚型 (CB₁ 和 CB₂) 的发现和随后的克隆刺激了新的 大麻素受体拮抗剂的研究 (Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature* 1993, 365, 61. Matsuda, L. A.; Bonner, T. I. *Cannabinoid Receptors*, Pertwee, R. G. Ed. 1995, 117, Academic Press, London)。另外, 医药公司对于用于治疗与大麻素系统紊乱有关疾病的大麻素药物的开发产生兴趣。CB₁ 受体在大脑中的广泛分布加上 CB₂ 受体非常严格的外周定位, 使得 CB₁ 受体成为数个医学适应症领域中 CNS-定向药物发明的非常令人感兴趣的分子靶, 例如现有技术领域中描述了令人感兴趣的精神病学和神经病学疾病 (Consroe, P. *Neurobiology of Disease* 1998, 5, 534. Pop, E. *Curr. Opin. In CPNS Investigational Drugs* 1999, 1, 587. Greenberg, D. A. *Drug News Perspect.* 1999, 12, 458)。

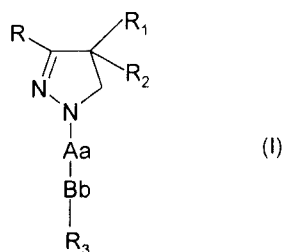
从国际专利申请 WO 01/70700 中已知 4, 5-二氢-1H-吡唑化合物, 它具有有效和选择性的 大麻 CB₁-受体拮抗活性。这些化合物具有以下

定义的式(I)，已经建议用于治疗精神病学疾病，例如精神病、焦虑、抑郁、注意力缺陷、记忆障碍和食欲障碍、肥胖症、神经障碍例如痴呆、distonia、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、癫痫、亨廷顿氏舞蹈病、图雷特多综合征、脑缺血，还用于治疗疼痛病症和包括大麻素神经传递的其它 CNS-疾病，和用于治疗胃肠道病症和心血管病症。

现在已经令人惊奇地发现，CB₁拮抗化合物(CB₁拮抗剂)，尤其是有效和选择性的的大麻 CB₁-受体拮抗剂 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物，及其前药、互变异构体和盐，由于它们独特的药理学特性，特别适合于与至少一种脂肪酶抑制性化合物(脂肪酶抑制剂)联合用于制备治疗和/或预防肥胖症的药物，尤其包括治疗和/或预防少年患者肥胖症，和/或少年和青少年患者药物造成的肥胖症的药物。在这方面，至少一种 CB₁拮抗化合物和至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合在提供治疗和/或预防普通肥胖症(例如任何年龄青少年患者的肥胖症，特别是小儿或少年肥胖症)和青少年和少年患者药物造成的肥胖症的药物方面是极其有价值的。

因此，本发明涉及 CB₁拮抗化合物，尤其是有效和选择性的的大麻 CB₁-受体拮抗剂 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物，或其前药、互变异构体或盐，和至少一种脂肪酶抑制性化合物的联合。

特别是，本发明基于令人惊奇的发现，即有效和选择性的的大麻 CB₁-受体拮抗剂式(I)的 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物，其前药、其互变异构体及其盐

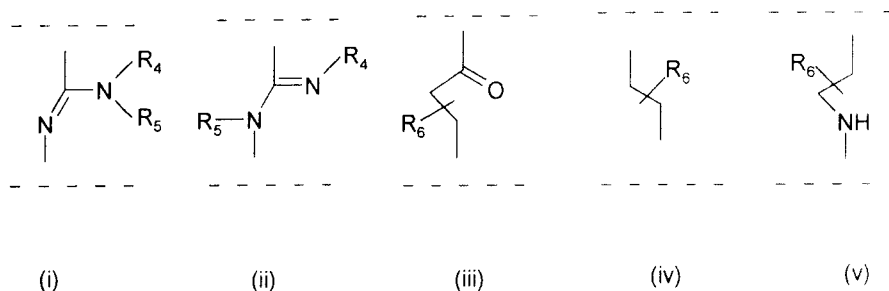


其中

— R 和 R₁相同或不同，代表苯基、噻吩基或吡啶基，这些基团可

被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代, Y 选自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-氨基、单或二烷基 (C_{1-2})-酰氨基、(C_{1-3})-烷基磺酰基、二甲基磺氨基、 C_{1-3} -烷氧羰基、羧基、三氟甲基磺酰基、氰基、氨基甲酰基、氨基磺酰基和乙酰基, 和 R 和/或 R_1 代表萘基,

- R_2 代表氢、羟基、 C_{1-3} -烷氧基、乙酰氧基或丙酰氧基,
- Aa 代表 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 或 (v) 基团中的一个



其中

- R_4 和 R_5 彼此独立, 代表氢或 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基, 或 R_4 代表乙酰氨基或二甲氨基或 2,2,2-三氟乙基或苯基或吡啶基, 条件是 R_5 代表氢

- R_6 代表氢或 C_{1-3} 无支链烷基

- Bb 代表磺酰基或羰基,

- R_3 代表苄基、苯基、噻吩基或吡啶基, 它们可被 1、2 或 3 个相同或不同的取代基 Y 取代, 或 R_3 代表 C_{1-8} 支链或无支链烷基或 C_{3-8} 环烷基, 或 R_3 代表萘基。

由于它们独特的药理学特性特别适合于与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合, 用于制备治疗和/或预防普通肥胖症(例如任何年龄青少年患者的肥胖症, 尤其用于治疗 and/或预防青少年患者肥胖症)和/或少年和青少年患者药物造成的肥胖症的药物。在这方面, 式(I)化合物和脂肪酶抑制性化合物的联合在提供治疗和/或预防普通肥胖症(例如任何年龄青少年患者的肥胖症, 特别是小儿或少年肥胖症)和药物造成

的肥胖症的药物方面是极其有价值的。

根据本发明, CB_1 拮抗化合物(CB_1 拮抗剂), 尤其是有效和选择性的
大麻 CB_1 -受体拮抗剂式(I)中定义的 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物, 以
及其前药、互变异构体和盐的杰出而独特的药理学特性, 尤其包括高
安全性和耐受性, 与其它药物, 尤其是与脂肪酶抑制性化合物联合。
因此, CB_1 拮抗化合物与脂肪酶抑制性化合物的联合也特别适合于对安
全性和耐受性有更高需求的患者, 特别是例如少年患者和/或进行长期
治疗的患者, 例如药物造成的肥胖症。

CB_1 拮抗化合物与脂肪酶抑制性化合物联合的这种安全性和耐受
性在这些患者群的肥胖症的治疗和/或预防中是有利的, 其中, 单一治
疗不够有效, 包含不同医学或代谢机理的联合治疗和/或预防对于实现
和稳定规定程度的体重减轻是所希望或需要的。

因此, 希望本发明 CB_1 拮抗化合物与脂肪酶抑制性化合物的联合
对于治疗和/或预防普通肥胖症(例如任何年龄青少年患者肥胖症, 特
别是小儿或少年肥胖症)和药物造成的肥胖症是非常有利的。

本发明化合物的 CB_1 受体调节活性使得它们当与脂肪酶抑制剂联
合使用时, 在肥胖症、少年肥胖症和药物造成的肥胖症的治疗中特别
有用。可以用于该联合制剂的脂肪酶抑制性化合物的具体实例是(但不
限于)合成的脂肪酶抑制剂奥利司他, panclicins, 从微生物中分离的
脂肪酶抑制剂例如脂抑素(来自毒三素链霉菌(*Streptomyces*
toxytricini)), ebelactone B(来自 *Streptomyces aburaviensis*),
这些化合物的合成衍生物, 2-氧-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物如
ATL-962 和结构相关的化合物, 2-氨基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生
物, 以及已知具有脂肪酶抑制活性的植物提取物, 例如高良姜提取物,
或从这些提取物中分离的化合物如 3-甲基乙醚高良姜黄素(来自 *A.*
officinarum)。脂肪酶抑制性化合物也可以是脂肪酶抑制性聚合物。
这些脂肪酶抑制性化合物及其制备是现有技术熟知的。

式(I)化合物对大麻素 CB_1 受体的亲和力描述在 WO 01/70700 中,
例如, 用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞膜标本测定亲和力, 其中, 人大麻

CB₁受体与作为放射配体的[3H]CP-55,940结合,被稳定地转染。带有[3H]-配体的新鲜配制的细胞膜标本培育以后,添加或不添加本发明化合物,通过玻璃纤维过滤器过滤进行结合配体和游离配体的分离。用液体闪烁计数测量过滤器上的放射性。

式(I)化合物的大麻素CB₁拮抗活性也描述在WO 01/70700中,其通过使用人大麻素CB₁受体被稳定表达的CHO细胞的函数研究来测定。用福斯高林刺激腺苷酸环化酶,通过定量蓄积的环腺苷酸的量来测量。伴随的CB₁受体激动剂(例如CP-55,940或(R)-WIN-55,212-2)对CB₁受体的激活可以以浓度依赖性的方式减弱福斯高林诱导的cAMP的蓄积。这种CB₁受体-介导的响应可以被CB₁受体拮抗剂例如本发明使用的化合物拮抗。

国际专利申请WO 01/70700的全部内容被引入本申请有关本发明使用的CB₁拮抗化合物与脂肪酶抑制剂联合的公开部分以作参考。

式(I)化合物存在至少一个手性中心(在4,5-二氢-1H-吡唑部分的C₄位置)。本发明涉及式(I)化合物的外消旋体、非对映异构体和各立体异构体的混合物的新用途。本发明还涉及式(I)化合物的E型异构体、Z型异构体和E/Z型混合物的新用途,其中,Aa具有本文以上描述的(i)或(ii)的含义。

根据本发明的一个实施方案,使用式(I)化合物,其中,R是4-氯苯基,R₁是苯基,R₂是氢,Aa是基团(i),其中,R₄是氢,R₅是甲基,Bb是磺酰基,R₃代表4-氯苯基,及其盐。本发明的式(I)化合物可以是左旋对映异构体。

本发明使用的式(I)化合物可以根据已知方法获得。本发明使用的化合物的适当合成描述在国际专利申请WO 01/70700有关式(I)化合物的合成中。例如,式(III)化合物(参见下文),其中,R₂代表氢,也可以根据已知方法获得,例如:a) EP 0021506; b) DE 2529689。

已经根据WO 01/70700制备并且正在研究的式(I)化合物的实例包括例如下列化合物:

- 1) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-羟基-4-苯基-1H-吡唑

2) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒(carboxamidine)

3) 4,5-二氢-N-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-1-甲脒

4) 4,5-二氢-3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-N-((4-甲氧基-苯基)磺酰基)-1H-吡唑-1-甲脒

5) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-N-((2,4,6-三甲基苯基)磺酰基)-1H-吡唑-1-甲脒

6) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-羟基-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

7) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-N-(1-萘甲酰基)-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

8) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-N-(2-吡啶酰基)-1H-吡唑-1-甲脒

9) N^1, N^1 -二甲基- N^2 -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

10) N-甲基- N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-(3-吡啶基)-1H-吡唑-1-甲脒

11) N-甲基- N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-(4-吡啶基)-1H-吡唑-1-甲脒

12) N^1, N^1 -二甲基- N^2 -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-羟基-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

13) N-乙基- N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-羟基-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

14) N-甲基- N' -(3-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

15) N-甲基- N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

16) N-甲基- N' -((3-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢

-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

17) N-甲基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(5-氯-2-噻吩基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

18) N-丙基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

19) N-(2-丙基)-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

20) N-甲基-N' -((2-丙基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

21) N-(2-丙基)-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-吡啶基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

22) N¹-乙基-N¹-甲基-N²-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

23) N¹-乙基-N¹-甲基-N²-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

24) N¹,N¹-二甲基-N²-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

25) N¹,N¹-二甲基-N²-((3-甲基苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

26) N¹,N¹-二甲基-N²-((3-甲氧基苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

27) N-乙基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

28) N-二甲氨基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

29) N-甲基-N' -((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

30) N¹,N¹-二甲基-N²-((2-甲基苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

31) N-甲基-N' -((2,4-二氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

32) N-乙酰氨基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

33) N-(2,2,2-三氟乙基)-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

34) N-(2-吡啶基)-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

35) N-(4-吡啶基)-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

36) N-苯基-N' -((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-甲脒

37) 3-(4-氯苯基)-1-[3-((4-氯苯基)磺酰基)丁酰基]-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑

38) 3-(4-氯苯基)-1-[3-(苯基磺酰基)丙酰基]-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑

39) 3-(4-氯苯基)-1-[3-((4-氯苯基)磺酰基)丙酰基]-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑

40) 3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1-[2-((3-(三氟甲基)苯基)-磺酰基)乙基]-1H-吡唑

41) 3-(4-氯苯基)-1-[2-(苄基磺酰基)乙基]-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑

42) 3-(4-氯苯基)-1-[2-((4-氯苯基)磺酰基)乙基]-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑

43) 3-(4-氯苯基)-1-[2-((4-氯苯基)磺酰基)乙基]-4,5-二氢-4-羟基-4-苯基-1H-吡唑

44) N-[2-(3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-4-苯基-1H-吡唑-1-基)乙基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

用于本发明联合中的脂肪酶抑制性化合物可以是适于制药用途的

任何脂肪酶抑制性化合物，例如，特别是胰脂肪酶抑制剂。脂肪酶是消化系统中的关键酶，它将分子太大而无法被小肠吸收的甘油三酯和甘油二酯裂解成可以被吸收的脂肪酸。由于脂肪酶负责脂肪水解，抑制它们的结果就是减少了脂肪水解和吸收。因此，抑制脂肪酶导致脂肪吸收减少。优选脂肪酶抑制性化合物是合成的脂肪酶抑制剂奥利司他和结构相关的化合物，2-氧-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物如 ATL-962 和结构相关的化合物，2-氨基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物，从微生物中分离的脂肪酶抑制剂例如脂抑素，ebelactone B，或这些化合物的合成衍生物，然而，也可以是脂肪酶抑制性聚合物。最优选的是奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素。

奥利司他(四氢脂抑素)和脂抑素描述在美国专利 US 4,598,089 中，在它的欧洲同族专利 EP 0 129 748 B1 中描述得更详细。该化合物是 2-己基-3-羟基-十六烷酸内酯衍生物，化学名为 (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-((S)-2-甲酰氨基-4-甲基戊酰氧基)-2-己基-3-羟基-7,10-十六烷二烯酸内酯(脂抑素)和 (2S,3S,5S)-5-((S)-2-4-甲基戊酰氧基)-2-己基-3-羟基-十六烷酸内酯(四氢脂抑素)。已知该化合物是胰脂肪酶抑制剂，它可以用于预防或治疗肥胖症和高脂血症，为了该目的，它们可以制成药物或掺入工业制备的食品中。抑制胰脂肪酶防止了食物脂肪水解成可吸收的游离脂肪酸和单酸甘油酯，使得脂肪无变化地排泄。脂抑素和四氢脂抑素抑制三油酸甘油酯被猪胰脂肪酶水解的 IC₅₀ 分别是 0.07 和 0.18 mcg/ml。

此外，存在与奥利司他和/或脂抑素结构相关的适宜的脂肪酶抑制剂，其已知为 panclicins。这些 panclicins 衍生自奥利司他且包含 4-环内酯(Mutoh M; Nakada N; Matsukima S; Ohshima S; Yoshinari K; Watanabe J Location: Kanagawa, Japan Issue Date: 19-JAN-1995 Journal: J.Antibiot., 47, No. 12, 1369-75, 1994)。这些 panclicins 的生物学数据可总结如下：Panclicins A、B、C、D 和 E 是四氢脂抑素 (THL) 的结构类似物，剂量依赖性地抑制脂肪酸的三油

酸甘油酯被猪胰脂肪酶水解, IC₅₀ 值分别是 2.9、2.6、0.62、0.66 和 0.89 μM 。panclitics A 和 B(丙氨酸部分代替了 THL 中的亮氨酸)的抑制活性比 THL 弱 2-3 倍;相反, panclitics C、D 和 E(甘氨酸部分代替了 THL 中的亮氨酸)的抑制活性比 THL 强 2 倍。Panclitics A、B、C、D 和 E 以 IC₅₀ 值分别是 1.0、1.2、0.29、0.25 和 0.15 μM 也有效地抑制血浆脂肪酶。Panclitics A 和 B 抑制血浆脂肪酶与 THL 具有相同的效力,而 panclitics C、D 和 E 比 THL 的抑制活性大 3-6 倍。Panclitics A、B、C、D 和 E 抑制细菌和真菌脂肪酶的性能与抑制猪胰脂肪酶的性能相似。Panclitics 不可逆地抑制胰脂肪酶,但比 THL 的不可逆性小。Panclitics A、B、C、D 和 E 不可逆地抑制胰脂肪酶。

Ebelactone B 描述在美国专利 US 4,358,602 和它的德国同族专利 DE 3 109 335 C1 中。Ebelactone A 和 ebelactone B 属于具有增强活体动物中细胞介导的免疫应答的活性的一组化合物,它们也抑制活体动物的炎症。因此,它们可用于肿瘤的免疫治疗,和用于增强抗肿瘤剂例如博莱霉素。该化合物具有抗酯酶活性和抗甲酰甲硫氨酸氨基肽酶活性。这些化合物以 0.781-50 mg/kg (腹腔注射)的剂量或 0.5 mg/kg (口服)的剂量对小鼠进行给药增强了 DTH 应答的发展,该化合物对细胞介导的免疫显示出了增效作用。Ebelactone B 减弱了小鼠角叉菜胶诱导的肿胀。

在本发明上下文中,与 CB₁ 拮抗化合物联合对患者进行给药以治疗肥胖症的脂肪酶抑制剂也可以是聚合物,它已经被一个或多个可以抑制脂肪酶的基团取代或包含一个或多个这样的基团。这样的脂肪酶抑制性聚合物描述在美国专利 US 6572850、US 6558657、US 6352692、US 6267952 中和国际专利申请 WO 99/34786 中。在一个实施方案中,脂肪酶抑制基团可以是"自杀底物",它通过与酶的活性部位或其它部位形成共价键来抑制脂肪酶活性。在另一个实施方案中,脂肪酶抑制基团是酶的同配(isosteric)抑制剂。

在本发明的第一个方面中,当使用除了 CB₁ 拮抗化合物之外的脂肪酶抑制性聚合物时,脂肪酶抑制基团使脂肪酶例如胃、胰和舌脂肪

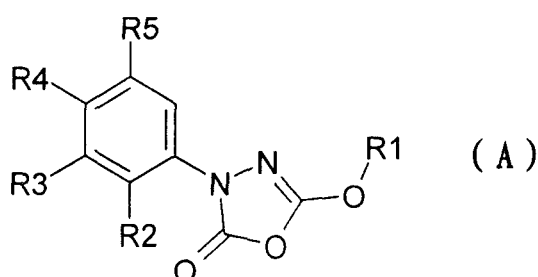
酶灭活。通过形成共价键，灭活可以导致酶无活性。可以在酶的活性部位上或附近，或只要共价键的形成导致了对酶活性的抑制，也可以在远离活性部位的残基处与氨基酸残基形成共价键。脂肪酶包含催化三联征，它负责将脂质水解成脂肪酸。催化三联征由丝氨酸、天冬氨酸和组氨酸氨基酸残基组成。该三联征也负责丝氨酸蛋白酶中酰胺键的水解，值得期待的是丝氨酸蛋白酶抑制剂化合物也能抑制脂肪酶。因此，可以与聚合物共价连接的丝氨酸蛋白酶抑制剂优选是脂肪酶抑制基团。例如，共价键可以在脂肪酶抑制基团和酶催化部位的羟基之间形成。例如，可以与丝氨酸形成共价键。脂肪酶抑制基团与离活性部位有一定距离的氨基酸例如半胱氨酸形成共价键也可以导致灭活。在本发明的第二方面中，当使用除了 CB_1 拮抗化合物之外的脂肪酶抑制性聚合物时，脂肪酶抑制基团和酶之间的非共价相互作用也可以导致酶灭活。例如，脂肪酶抑制基团可以是脂肪酸的同型空间配位体，它可以与脂肪酶的催化部位非共价地相互作用。另外，脂肪酶抑制基团可以与天然甘油三酯竞争脂肪酶水解作用。

多种聚合物可以用在本文描述的发明中。聚合物可以是脂族的、脂环族的、或芳香族的、或合成的、或天然产生的。然而，优选脂族和脂环族的合成聚合物。此外，聚合物可以是疏水的、亲水的或疏水和/或亲水单体的共聚物。聚合物全部或部分可以是非离子的(例如中性的)、阴离子的或阳离子的。此外，可以从烯属或乙烯属单体(例如乙烯基醇)，或缩聚物制备聚合物。例如，聚合物可以是聚乙烯醇、聚乙烯胺、聚-N-烷基乙烯胺、聚丙烯胺、聚-N-烷基丙烯胺、聚亚烷基亚胺、聚乙烯、聚丙烯、聚醚、聚环氧乙烷、聚酰胺、聚丙烯酸、聚丙烯酸烷基酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸烷基酯、聚甲基丙烯酰胺、聚-N-烷基丙烯酰胺、聚-N-烷基甲基丙烯酰胺、聚苯乙烯、乙烯基萘、乙基乙烯基苯、氨基苯乙烯、乙烯基二苯基、乙烯基苯甲醚、乙烯基咪唑基、乙烯基吡啶基、二甲基氨基甲基苯乙烯、三甲铵甲基丙烯酸乙酯、三甲铵丙烯酸乙酯、碳水化合物、蛋白质和以上物质的取代衍生物(例如它们的氟化单体)及其共聚物。优选的聚

合物包括聚醚，例如聚亚烷基二醇。

本文描述的方法中采用的聚合物以及中间体和制备聚合物的方法详细描述在美国专利 US 6572850、US 6558657、US 6352692、US 6267952 和国际专利申请 WO 99/34786 中，其被全部引入本发明作为参考。

近来，在国际专利申请 WO 03/072555 中描述了新的式(A) 5-烷基氧基-3-苯基-1,3,4-噁二唑-2-酮作为胰脂肪酶抑制剂用于治疗代谢疾病、心血管疾病或者尤其是肥胖症。



式(A)噁二唑酮及其盐和酸加成盐也适合于与本发明使用的 CB₁拮抗化合物联合。在式(A)中，取代基可如下：

R1 可为 7-22C 烷基；被 4-20C 烷氧基、6-10C 芳基、6-10C 芳氧基或 (4-12C) 烷氧基-(2-4C) 烷氧基 (其中的芳基可以被一个或多个卤素、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、NO₂ 或 CF₃ 取代) 取代的 2-4C 烷基；7-20C 链烯基；或被 6-12C 烷基或苯氧基取代的苯基；和

R2 到 R5 各自可为 H、卤素、NO₂、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、CF₃ 或 OCF₃；或 (6-10C) 芳基-(1-4C) 烷氧基、6-10C 芳氧基、6-10C 芳基、3-8C 环烷基或 3-8C 环烷氧基 (任选被卤素、CF₃、1-4C 烷氧基或 1-4C 烷基取代)。

这些 5-烷基氧基-3-苯基-1,3,4-噁二唑-2-酮被描述具有例如厌食、抗糖尿病、降低血压或心脏兴奋的药理学性质，作用机制是作为胰脂肪酶抑制剂。例如 5-十二烷基氧基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-(1,3,4)-噁二唑-2-酮抑制猪胰脂肪酶的 IC₅₀ 为 0.03 μM。因此，这些 5-烷基氧基-3-苯基-1,3,4-噁二唑-2-酮可用作药物，尤

其是用于治疗肥胖症。作为胰脂肪酶抑制剂, 5-烷基氧基-3-苯基-1, 3, 4-噁二唑-2-酮抑制了食物脂肪的再吸收, 从而减少了脂肪吸收和降低了体重(或者阻止体重增加)。而且, 据报道 5-烷基氧基-3-苯基-1, 3, 4-噁二唑-2-酮也在治疗代谢疾病(例如糖尿病)或心血管疾病(例如高血压和心肌梗塞)中具有有益效果。式(A)脂肪酶抑制性化合物更详细地描述在 WO 03/072555 中, 可以根据已知方法获得。式(A)脂肪酶抑制性化合物的适当合成也描述在国际专利申请 WO 03/072555 中。国际专利申请 WO 03/072555 的全部内容被引入本申请关于式(A)脂肪酶抑制剂的公开部分以作参考。

另外, 在国际专利申请 WO 03/072098 中进一步描述了式(A) 5-烷基氧基-3-苯基-1, 3, 4-噁二唑-2-酮作为胰脂肪酶抑制剂用于治疗肥胖症或 I 型和 II 型糖尿病。在 WO 03/072098 中描述的式(A)噁二唑酮和它们的盐和酸加成盐也适合于与本发明使用的 CB₁ 拮抗化合物联合。在式(A)中, 取代基可如下:

R1 可为 1-6C 烷基; 3-9C-环烷基, 这两个基团可任选被苯基、1-4C 烷氧基、S-1-4C 烷基、N(1-4C-烷基)₂ 取代; 和任选可被卤素、1-4C 烷基、1-4C-烷氧基、硝基或 CF₃ 取代的苯基; 和

R2 到 R5 可各自独立地是 H, 卤素, NO₂, 1-4C 烷基, 被 F、6-10C-芳基、氨基或 1-4C 烷氨基取代的 1-9C 烷氧基; 6-10C-芳基-1-4C-烷氧基、6-10C-芳氧基、6-10C-芳基、6-10C-芳氧基-1-4C-烷基、3-8C 环烷基或 O(3-8 环烷基), 其可任选地被卤素、CF₃、1-4 烷氧基或 1-4C 烷基取代; 任选被 N(1-6C 烷基)₂ 取代的 SO₂-NH-(1-6C 烷基), SO₂-NH-(2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基), 任选被 1-4C 烷基取代的 SO₂-NH-(3-8C 环烷基), SO₂-N(1-6C 烷基)₂ 或 COX; 2-氧-吡咯烷-1-基、2, 5-二甲基吡咯-1-基或 NR₆-A-R₇;

条件是当出现以下情况时, R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 不同时为 H:

X 是 O(1-6C 烷基)、NH(1-6C 烷基)、NH(3-8C 环烷基)或 N(1-6C 烷基)₂, N(1-6C 烷基)₂ 也可是吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或哌嗪, 其被 1-4C 烷基、苄基、6-10C 芳基、CO-(1-4 烷基)、CO-(6-10 芳基)、

CO-0-(1-4C 烷基)、SO₂-(1-4C 烷基)或 SO₂-(6-10C 芳基)任选取代;

R₆ 是 H、1-4C 烷基或 6-10C-芳基-1-4C-烷基,其中的芳基可被卤素、CF₃、1-8C 烷氧基或 1-4C 烷基取代;

A 是单键, CO_n、SO_n 或 CONH;

n 是 1 或 2;

R₇ 是 H; 1-18C 烷基或 2-18C 链烯基,其可被 1-4C 烷基、卤素、CF₃、1-4C 烷氧基、N(1-4C 烷基)₂、-COOH、1-4C 烷氧羰基、6-12C 芳基、6-12C 芳氧基、6-12C 芳基羰基、6-10-芳基-1-4C-烷氧基或氧至多取代三次,其中的芳基本身可被卤素、1-4C 烷基、氨基磺酰基或甲硫基任选取代;

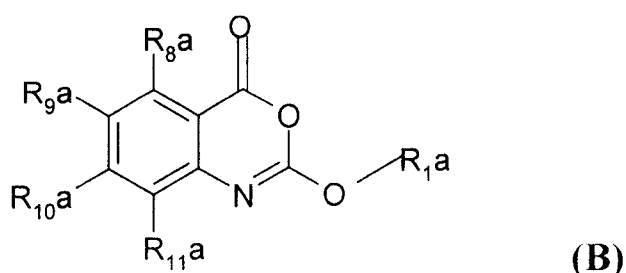
6-10C-芳基-1-4C-烷基、5-8C-环烷基-1-4C-烷基、5-8C 环烷基、6-10-芳基-2-6C-链烯基、6-10C 芳基、二苯基、二苯基-(1-4 烷基)、茚满基,其可被 1-18C 烷基、1-18C 烷氧基、3-8C 环烷基、COOH、羟基、1-4C 烷基羰基、6-10C-芳基-1-4C 烷基、6-10C-芳基-1-4C-烷氧基、6-10C 芳氧基、硝基、氰基、6-10C 芳基、氟磺酰基、1-6C 烷氧羰基、6-10 芳基磺酰氧基、吡啶基、NHSO₂-(6-10 芳基)、卤素、CF₃ 或 OCF₃ 任选取代,其中的烷基还可被 1-4C 烷氧羰基、CF₃ 或羧基取代且芳基还可被卤素、CF₃ 或 1-4C 烷氧基取代;

或者是基团 Het-(CH₂)_r-, 其中 r = 0、1、2 或 3 且 Het = 饱和或不饱和的 5-7-元杂环,其可为苯并,任选被 1-4C 烷基、6-10C 芳基、卤素、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧羰基、6-10C-芳基-1-4C 烷基、6-10C-芳基-1-4C-烷基硫基或硝基增环或取代,其中被芳基增环的苯并可被卤素、1-4C 烷氧基或 CF₃ 取代,芳烷基中的烷基可被甲氧基和 CF₃ 取代。

式(A)脂肪酶抑制性化合物更详细地描述在 WO 03/072098 中,可以根据已知方法获得。式(A)脂肪酶抑制性化合物的适当合成也描述在国际专利申请 WO 03/072098 中。国际专利申请 WO 03/072098 的全部内容引入本发明关于式(A) 脂肪酶抑制剂的公开部分以作参考。

另外,在美国专利 US 6,624,161 和其相应的国际专利申请 WO

00/040569 和 WO 00/40247 中进一步描述了脂肪酶抑制性化合物，其也适合于在本发明上下文中与本文描述的 CB1 拮抗化合物联合。这些专利文件 US 6,624,161 和 WO 00/040569 描述了一系列化合物，它们是 2-氧基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物，包括 ATL-962，以及它们在肥胖症和肥胖症相关疾病包括 II 型糖尿病中的应用。2-氧基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物具有式 (B) 结构，或者是其药学可接受的盐、酯、酰胺或前药：



其中：

R1a 是

(i) C10-30 支链或无支链的烷基，任选被一个或多个 C3-6 环烷基、C3-6 环烯基、芳基、杂芳基、还原的杂芳基(reduced heteroaryl)、-C(O)R13、-CO2R13、-SOR13、-SO2R13、-NR13R14、-OR13 独立地取代，

-SR13、-C(O)NR13R14、-NR14C(O)R13、卤素、氰基和硝基，和/或任选被一个或多个氧原子插入，条件是 R1a 中的任何杂原子必须被至少两个碳原子与环外氧原子(或与任何其它杂原子)隔离；

(ii) C2-25 链烯基、C2-25 炔基、C3-6 环烯基、芳基-C2-25 链烯基、杂芳基-C2-25 链烯基、还原的杂芳基、还原的杂芳基-C1-25 烷基或任何前述基团的取代衍生物，其中的取代基独立地是一个或多个 C1-6 烷基、卤素取代的 C1-6 烷基、芳基、芳基-C1-6 烷基、杂芳基、还原的杂芳基、还原的杂芳基-C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、芳基-C1-6 烷氧基、-C(O)R13、-CO2R13、-SOR13、-SO2R13、-NR13R14、-OR13、

-SR13, -C(O)NR13R14、-NR14C(O)R13、卤素、氰基和硝基, 条件是 R1a 中的任何杂原子必须被至少两个碳原子与环外氧原子(或与任何其它杂原子)隔离;

(iii) 被一个或多个氧原子插入的 C2-9 烷基, 任选独立地被一个或多个 C3-6 环烷基、C3-6 环烯基、芳基、杂芳基、还原的杂芳基、-C(O)R13、-CO2R13、-SOR13、-SO2R13、NR13R14、OR13、SR13、-C(O)NR13R14、-NR14C(O)R13、卤素、氰基和硝基取代, 条件是 R1a 中的任何杂原子必须被至少两个碳原子与环外氧原子(或与任何其它杂原子)隔离; 或者

(iv) 被选自下述基团取代的 C1-9 烷基: -C(O)R13、-CO2R13、SOR13、SO2R13、NR13R14、OR13、SR13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13; 四氢萘基、吡啶基、吡咯基、哌啶基、卤素、氰基、硝基、二环芳基、二环杂芳基、单环或二环还原的杂芳基、咪唑基除外的单环杂芳基;

(v) 被选自下述基团取代的苯基: OR17、-COR13、-CO2R13、SOR13、SO2R13、CONR13R14、NR14C(O)R13; 卤素取代的 C1-6 烷基、芳基、芳基 C1-6 烷基、杂芳基和杂芳基 C1-6 烷基; 或者

(vi) 二环芳基、二环杂芳基、单环或二环还原的杂芳基、或咪唑基除外的单环杂芳基, 它们被 OR17、-COR13、-CO2R13、SOR13、SO2R13、CONR13R14、NR14 C(O)R13 任选取代; 卤素取代的 C1-6 烷基、芳基、芳基 C1-6 烷基、杂芳基和杂芳基 C1-6 烷基;

其中 R13 和 R14 各自独立地代表氢、C1-10 烷基、C2-10 链烯基、C2-10 炔基、C3-6 环烷基、C3-6 环烯基、芳基、芳基 C1-10 烷基、杂芳基、杂芳基 C1-10 烷基、还原的杂芳基或还原的杂芳基, C1-10 烷基, R17 代表氢或 C2-10 链烯基、C2-10 炔基、C3-6 环烷基、C3-6 环烯基、芳基、芳基 C1-10 烷基、杂芳基、杂芳基 C1-10 烷基、还原的杂芳基或还原的杂芳基 C1-10 烷基,

和 R8a、R9a、R10a 和 R11a,

各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、C1-10 烷基、C1-10 烷氧基、C1-10 环烷基、C1-10 环烷氧基、C(O)R15、

C(0)NR15R16、S(0)R15 或卤代 C1-10 烷基;

其中 R15 和 R16 各自独立地代表氢或 C1-10 烷基,条件是当 R8a、R9a、R10a 和 R11a 是 H 时, R1a 不是 CH₂CH₂Cl 或 C3 链烯基。

此外,在国际专利申请 WO 00/40247 中涉及 2-氨基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮衍生物作为脂肪酶抑制性化合物用于治疗肥胖。在式(B)中,-OR1a 取代基被-NR1R2 基团替换, R1 和 R2 的定义在 WO 00/40247 中给出。

以上结构相关的化合物包括 ATL-962, 一种口服不吸收的合成脂肪酶抑制剂,得自于 Alizyme's 胰脂肪酶抑制剂研究计划,正在进行有效治疗肥胖症和有效治疗 II 型糖尿病的开发。ATL-962 化学名为 2-十六烷氧基-6-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮。临床前研究显示, ATL-962 具有与奥利斯特的类似的效力, 并且没有观察到毒性。这些化合物的临床数据也可以在公共领域获得, 例如从 ATL-962 在肥胖症的临床研究中获得。

因此,用 ATL-962 进行的 Ib 期计划所获得的结果在巴西的圣保罗肥胖症国际会议中发表。三次 Ib 期试验总共包括了 99 名健康男性志愿者,分为 7 组或 9 组,给予 ATL-962 的数种剂量中的一种(66 名受试者)或安慰剂(24 名受试者),一日三次,随食物服用,共 5 天。在一组中,9 名患者被给予奥利司他(qv) 120 mg,一日三次。总的说来, ATL-962 是安全的和耐受良好的,食物中脂肪的排泄增加表明有效。随食物每日两次给予 50 mg 到 300 mg 剂量 ATL-962 的患者排泄的脂肪平均数为 4.9 (+/-4.3)到 11.2 (+/-6.9) g/天,相对于安慰剂是 1.4 (+/-1.0) g/天,奥利司他是 5.6 (+/-3.8) g/天。与安慰剂相比, 55% 接受 ATL-962 (50 mg 到 300 mg) 的患者显示了 3 倍或者更多的在脂肪排泄上的增加,27%患者显示了 7 倍或者更多的增加。存在剂量依赖性的证据。副作用及其频率相似,介于 ATL-962 和安慰剂之间,主要是胃肠道副作用,更主要的副作用是油性粪便。

一个包括了 370 名临床肥胖患者的多中心、随机、双盲、平行组

试验(IIb 期研究)的结果在 5 个欧洲国家专科诊所里进行,在 2003 年 9 月报道了初步结果。对于所有治疗组来说, ATL-962 的所有剂量水平(60、120 和 240 mg)相对于安慰剂都显示了体重显著减轻。治疗组之间体重减轻的程度没有区别。LDL-胆固醇在治疗组中降低了,而在安慰剂组中没有降低。HDL-胆固醇水平在治疗组之间没有区别,然而其在安慰剂治疗组中有所增加。治疗组的总胆固醇降低了,而安慰剂组却显示出增加。ATL-962 是安全的且普遍耐受良好的。

式(B)脂肪酶抑制性化合物如 ATL-962 以及结构相关的化合物更加详细地描述在美国专利 US 6,624,161 及其相应的国际专利申请 WO 00/040569 中,可以根据已知方法获得。式(B)脂肪酶抑制性化合物的适当合成也描述在 US 6,624,161 和国际专利申请 WO 00/040569 中。US 6,624,161 和国际专利申请 WO 00/040569 的全部内容被引入本申请有关式(B)脂肪酶抑制剂的公开部分以作参考。国际专利申请 WO 00/040247 的全部内容也被引入本申请有关其中描述的具有相关 2-氨基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮化合物结构的脂肪酶抑制剂的公开部分以作参考。

上述所有脂肪酶抑制性化合物的药学可接受的盐、水合物、溶剂化物和前药也可用于本发明的上下文中。

通过使用药物辅剂、辅助物质和/或液体或固体载体物质,应用常规方法, CB₁ 拮抗化合物,尤其是 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物,其是有效和选择性的 CB₁-受体拮抗剂,优选具有式(I)结构,或其前药、互变异构体或盐以及本发明使用的脂肪酶抑制性化合物可以制成适合于治疗和/或预防肥胖症的剂型,例如用于青少年或小儿给药,以及用于治疗药物造成的肥胖症的给药。作为治疗剂, CB₁ 拮抗化合物和/或脂肪酶抑制性化合物可和(常规的)药学辅剂、佐剂和/或辅料一起包含于药物制剂例如片剂、胶囊、栓剂或溶液剂中。这些药物制剂可根据已知方法使用常规的固体或液体赋形剂例如乳糖、淀粉或滑石粉,或液体石蜡来制备,和/或使用(常规的)药学辅剂、佐剂和/或辅料例如片剂崩解剂、增溶剂和防腐剂来制备。

因此, 本发明另一方面也涉及包含至少一种 CB_1 拮抗化合物, 尤其是 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物, 其是有效和选择性的 CB_1 -受体拮抗剂, 或其前药、互变异构体或盐, 和至少一种脂肪酶抑制性化合物联合的药物组合物。优选的药物组合物包含至少一种如上定义的式 (I) 化合物, 联合至少一种作为联用活性组分的脂肪酶抑制性化合物。本发明另一个优选的药物组合物包含作为活性组分的至少一种 CB_1 拮抗化合物, 优选具有如上定义的式 (I) 的 CB_1 拮抗剂, 或其前药、互变异构体或盐, 和至少一种脂肪酶抑制性化合物用于治疗 and/或预防青少年或少年患者肥胖症, 和/或用于治疗 and/或预防少年和青少年患者药物造成的肥胖症。本发明的特定药物组合物的特征在于, 至少一种 CB_1 拮抗化合物, 优选具有如上定义的式 (I) 的 CB_1 拮抗剂, 或其前药、互变异构体或盐, 和至少一种脂肪酶抑制性化合物, 分别以适合于治疗和/或预防需要这种治疗的少年患者肥胖症的有效量存在。在本发明的另一个实施方案中, CB_1 拮抗化合物, 尤其是的式 (I) 的 CB_1 拮抗化合物, 和脂肪酶抑制性化合物, 分别以适合于治疗和/或预防需要这种治疗的少年和青少年患者药物造成的肥胖症的有效量存在于药物组合物中。在本发明的药物组合物中, CB_1 拮抗化合物, 优选式 (I) 的 CB_1 拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 优选与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合使用。

本发明也涉及药学产品, 该产品包含作为药物的 CB_1 拮抗化合物, 优选权利要求 2 中定义的式 (I) 的 CB_1 拮抗化合物, 或其前药、互变异构体或盐, 和说明书, 该说明书指示所述的 CB_1 拮抗化合物可与脂肪酶抑制性化合物联合, 同时、分别或分步给药用于治疗 and/或预防肥胖症。

最后, 本发明也包括治疗和/或预防例如青少年或少年患者肥胖症的方法, 和/或用于治疗 and/或预防少年和青少年患者药物造成的肥胖症, 其特征在于 CB_1 拮抗化合物, 尤其是 4, 5-二氢-1H-吡唑衍生物, 其是有效和选择性的 CB_1 -受体拮抗剂, 或其前药、互变异构体或

盐，与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合对有此种治疗需求的患者进行给药。在本发明治疗和/或预防肥胖症的优选方法中，CB₁拮抗化合物，它是如上定义的式(I) 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物，或其前药、互变异构体或盐，与至少一种脂肪酶抑制性化合物联合进行给药。本发明治疗和/或预防肥胖症的方法可用于青少年或少年患者肥胖症，和/或用于少年和青少年患者药物造成的肥胖症。在本发明的一个变体实施方案中，治疗和/或预防方法的特征在于该治疗是针对少年患者肥胖症。在本发明的另一个变体实施方案中，治疗和/或预防方法的特征在于该治疗是针对少年或青少年患者药物造成的肥胖症。在本发明的治疗和/或预防方法中，CB₁拮抗化合物，优选如上定义的式(I) CB₁拮抗化合物，或其前药、互变异构体或盐，优选与至少一种选自脂肪酶抑制性聚合物、奥利司他、panclicins、ATL-962 和脂抑素的脂肪酶抑制性化合物联合进行给药。

根据本发明，CB₁拮抗化合物，优选如上定义的式(I) CB₁拮抗化合物，或其前药、互变异构体或盐，与脂肪酶抑制性化合物联合，以同时、分别或分步给药途径进行给药。

用于本发明联合给药或组合物中的化合物各自优选以足以预防和/或治疗病症、紊乱或疾病症状例如肥胖症的量给予有治疗需求的患者。对于本发明的所有方面尤其是医疗用途来说，化合物或组合物的给药有一个剂量方案，该剂量方案将由主治医师最终确定，将考虑这些因素，例如所使用的化合物、动物类型、年龄、体重、症状的严重性、给药的方法、副作用和/或其它禁忌症。特别确定的剂量范围可以通过标准设计临床试验，全程监视患者疾病进程和恢复情况来确定。该试验可使用逐渐加大的剂量设计，使用动物最大耐受剂量的低百分数作为人的起始剂量。

用于本发明联合给药或组合物的生理学可接受的化合物通常各自将以日剂量方案施用(对于成人患者来说)，例如口服剂量 1 mg 到 2000 mg，优选 30 mg 到 1000 mg，例如 10 到 250 mg，或者静脉注射、皮下或肌肉剂量 0.1 mg 到 100 mg，优选 0.1 mg 到 50 mg，例如 1 到

25 mg 的式 (I) 化合物或其生理学可接受的盐, 按游离碱计算, 该化合物每天给药 1 到 4 次。合适的化合物将给药进行一段时期的连续治疗, 例如一周或更长的时间。对于少年患者来说, 通常给予成人患者口服剂量的一部分, 例如前述成人患者口服剂量的五分之一或一半。

优选地, 在本发明的一个实施方案中, 该治疗和/或预防方法用于治疗少年患者肥胖症。在本发明的另一优选实施方案中, 该治疗和/或预防方法用于治疗少年或青少年患者药物造成的肥胖症。该药物造成的肥胖症尤其可由药物如非典型抗精神病药引起。

在本发明的一个实施方案中, 该治疗和/或预防方法用于治疗少年患者肥胖症。因此, 有益的是大麻素拮抗剂与脂肪酶抑制剂联合特别适于治疗儿童肥胖症和相关的并存病, 例如 II 型糖尿病。对改善治疗存在明显的医学需求, 因为不仅在成年群体中, 而且儿童和(较年轻的和年龄较大的)青少年中, 肥胖症已经成为日益重要的医学问题。从十九世纪 60 年代到 90 年代, 在美国的全国性调查中, 儿童超重的患病率从 5% 增加到 11% (Sorof and Daniels 2002)。另一个实例是, 在过去的 20 年中, 加拿大儿童肥胖症已经增加到了原来的 3 倍 (Spurgeon 2002)。儿童肥胖症引起了大范围的严重并发症, 增加了早熟疾病和日后死亡的风险, 增加了公共卫生关注 (Ebbeling, Pawlak 等人 2002)。在最近十年中观察到了 II 型糖尿病病例的大量增加, 尤其在儿童中。这种流行趋势明显反映出肥胖症的增加速率。II 型糖尿病在过去被认为是成人和老年患者的疾病, 而不是儿科病症 (Arslanian 2002)。小儿 II 型糖尿病的一个主要危险因素是肥胖症。

儿童 II 型糖尿病(和成人一样)是胰岛素抵抗综合症的一部分 (Rosenbloom 2002), 它包括高血压、血脂障碍和其它动脉粥样硬化危险因素, 和雄激素过多症如早熟的肾上腺功能初现和多囊性卵巢综合征。与儿童肥胖症有关的其它结果包括左心室肥大、非酒精性脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停、整形外科问题和严重的心理学问题。

另外, 原发性高血压在儿童中变得日益普遍, 相关的肥胖症再次成为主要独立的危险因素。肥胖儿童比不肥胖儿童患高血压的风险高

大约 3 倍(Sorof and Daniels 2002)。儿童体重减轻对血压降低的益处已经在观察性和介入性研究中得到证明。

由于遗传固定人群中儿童肥胖症流行的迅速发展,公共关注度提高了。假定驱动因素主要是不利的环境因素,对此,存在对生活方式改变的直接建议。肥胖症及其相关并存病是非常严重的医学病症,现有技术中对于肥胖症尤其是儿童肥胖症的措施和治疗,目前仍然很大程度上无效(Ebbeling, Pawlak 等人 2002)。II 型糖尿病的治疗在儿童和青少年年龄组中也是尤其困难的 (Silink 2002)。对可口食物的渴望和过度食用是人类生活方式相关肥胖症的一个重要因素,尤其在儿童和青少年当中。根据代谢紊乱和症状的程度治疗 II 型糖尿病和其它并存病: II 型糖尿病儿童使用口服降血糖药仅有的数据是使用二甲双胍(Rosenbloom 2002)。

因此,本发明使用的 CB₁ 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合为通过影响这些“驱动力”来治疗肥胖症提供了一种独特的可能性。它们优于目前的医学治疗方法,尤其适合于青少年和小儿治疗,因为它们显著的安全性能和/或耐受性和令人惊奇的有益联合效果。除了有效性之外,治疗肥胖症,尤其是治疗治疗儿童肥胖症要求有安全性。

儿童肥胖症是一种医学病症,它可能需要长期治疗。本发明的 CB₁ 拮抗剂与脂肪酶抑制剂联合的安全性能优于当前的标准药物治疗,这些 CB₁ 拮抗剂和脂肪酶抑制剂的联合将尤其适合于治疗和预防青少年肥胖症和儿童肥胖症以及相关的并存病。

文献:

Arslanian, S. (2002). "Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors." Horm Res 57 Suppl 1: 19-28.

Ebbeling, C. B., D. B. Pawlak, 等人 (2002). "Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure." Lancet 360(9331): 473-82.

Rosenbloom, A. L. (2002). "Increasing incidence of type 2

diabetes in children and adolescents: treatment considerations." Paediatr Drugs 4(4): 209-21.

Silink, M. (2002). "Childhood diabetes: a global perspective." Horm Res 57 Suppl 1: 1-5.

Sorof, J. and S. Daniels (2002). "Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions." Hypertension 40(4): 441-7.

Spurgeon, D. (2002). "Childhood obesity in Canada has tripled in past 20 years." Bmj 324(7351): 1416.

在本发明的另一实施方案中, 治疗和/或预防方法用于治疗少年或青少年患者药物造成的肥胖症。药物造成的体重增加也是主要的关注点, 对改善治疗有较高医疗需求。此外, 在本文中本发明的 CB₁ 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合被建议优于当前的标准药物治疗, 这些 CB₁ 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合尤其适合于治疗和预防少年和青少年患者药物造成的肥胖症。

关于药物造成的体重增加, 据 Zimmermann, U., T. Kraus 等人 (2003, "Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients." J Psychiatr Res 37(3): 193-220) 报道, 身体体重增加经常发生在精神病药物治疗期间, 且经常伴随着胃口增加或对食物的渴望增加。然而这种副作用的发生和时间过程很难预测, 其在大部分患者中最终导致肥胖症和与其相关的发病率, 经常导致他们中止治疗, 即使这种治疗是有效的。在使用一些第二代抗精神病药物和一些情绪稳定剂治疗的患者中, 体重增加显示的最突出。显著的体重增加也经常发生在大多数三环类抗抑郁药的治疗过程中。

巨大的体重增加与药物有关, 象例如非典型性抗精神病药氯氮平和奥氮平。然而, 一些非典型性抗精神病药易于引起显著的体重增加, 其可导致弱的顺应性和其它不利的健康影响 (Nasrallah, H. (2003).

"A review of the effect of atypical antipsychotics on weight." Psychoneuroendocrinology 28 Suppl 1: 83-96.)。虽然血清素源性的、组织胺的和肾上腺素能的亲和力已经牵涉到其它代谢机制，抗精神病药物相关的体重增加的机制还不确定。非典型性抗精神病药类在长期治疗中引起体重变化的倾向不同。随访研究显示，最大的体重增加与氯氮平和奥氮平有关，喹硫平和齐拉西酮最小。利培酮伴随着适度的体重改变，这不是剂量相关的。当构建一种用于治疗由于严重的药物造成的肥胖症的方法时，假定非典型性抗精神病药的效力相等，体重增加性能是应当考虑的因素。在这种考虑下，本发明的 CB_1 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合是有效的。

研究 CB_1 拮抗化合物加脂肪酶抑制剂对肥胖症的效果的实验方案

通过测量 CB_1 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合给药对与肥胖症相关的驱动和特性参数的影响，用标准实验动物模型可以显示出本发明 CB_1 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合的有益药理学效果。

为了研究 CB_1 拮抗剂与脂肪酶抑制剂的联合对肥胖症的影响，可测量大鼠的体重增加作为药理学指标。由此，可采用以下针对大鼠的实验方案：

在颠倒的 12h/12h 光周期例如 21:15 h 开灯、09:15 h 关灯的黑暗期间，大鼠可不受限制地接近食物，每天 2 个 2.5 小时。将给大鼠提供高脂肪、高糖饮食(西方饮食)。在刚开始喂食大鼠时给予脂肪酶抑制剂。在给予脂肪酶抑制剂 1 小时前给予 CB_1 拮抗剂。

举例来说，在给定时期例如日、周或月内可应用以下日给药方案：

CB_1 拮抗剂，尤其是如上定义的式 (I) CB_1 拮抗化合物，或赋形剂，在早晨大约 07:45 到 08:00 h 口服给予。脂肪酶抑制剂，例如尤其是奥利司他，或赋形剂，在大约 08:45 到 09:00 h 口服给予。给药后，大鼠从 09:15 到 11:45 h 可以随意进食，之后大约 11:45 到 14:45 h 拿走食物。另一脂肪酶抑制剂剂量，例如尤其是奥利司他，或赋形

剂 (Labrasol) 在下午大约 14:15 到 14:30 h 口服给予, 之后从 14:45 到 17:15 h 随意进食。随后, 从 17:15 - 09:15 h 拿走食物。

该实验方案的结果将与每日食物摄取和体重增加进行比较, 作为实验阶段期间对肥胖症联合治疗效果的指标。除了前面给出的参数外, 也可收集粪便, 用于评价脂肪消化率。最后也可进行动物尸体分析。

此外, 在完成实验喂食和给药阶段后, 可在宰杀大鼠时测量生化参数。

为了研究效果, 进行实验方案的大鼠的总数被分为以下各组, 每组中大鼠的数目大致相同:

- 1) 对照组: 根据设计方案, 大鼠仅接受赋形剂进行模拟给药 (安慰剂组)。
- 2) CB_1 组: 大鼠接受赋形剂中的 CB_1 拮抗剂。
- 3) LI 组: 大鼠接受赋形剂中的脂肪酶抑制剂 (“LI”), 例如化合物奥利司他。
- 4) CB_1 +LI 组 (联合组): 大鼠接受赋形剂中的 CB_1 拮抗剂和赋形剂中的脂肪酶抑制剂 (“LI”), 例如化合物奥利司他。

该设计方案的结果和各自的研究显示了 CB_1 拮抗剂和脂肪酶抑制剂的联合在治疗和/或预防肥胖症中的有益的适合性。