



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105517989 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201480048263. 8 *C07D 311/80*(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 06. 30 *C07C 69/94*(2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 31/353*(2006. 01)

13182788. 3 2013. 09. 03 EP *A61K 31/25*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61P 37/04*(2006. 01)

2016. 03. 01 *A61P 29/00*(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据 *A61P 25/24*(2006. 01)

PCT/EP2014/063872 2014. 06. 30 *A61P 27/06*(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据 *A61P 25/06*(2006. 01)

W02015/032519 DE 2015. 03. 12 *A61P 1/14*(2006. 01)

(71) 申请人 西姆莱斯有限公司 *A61P 1/08*(2006. 01)

地址 德国霍尔茨明登

(72) 发明人 不公告发明人

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl. *C07C 67/03*(2006. 01)

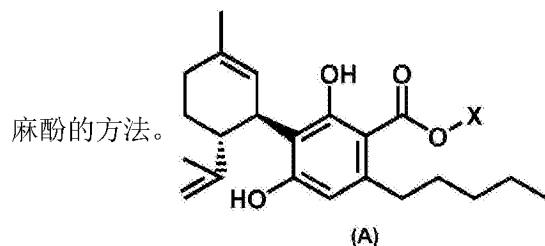
权利要求书7页 说明书28页 附图1页

(54) 发明名称

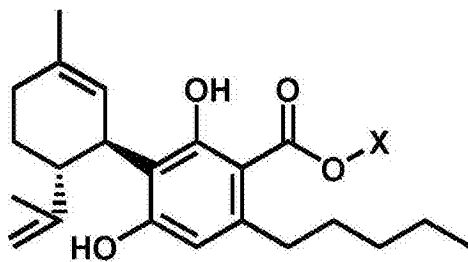
大麻素类化合物的混合物及其制备和用途

(57) 摘要

描述了包含一种或更多种式 (A) 的 (大麻素类) 化合物和 / 或其一种或更多种盐的特定混合物及其制备方法。还描述了式 (A) 化合物、式 (A) 的盐和相应混合物, 其用作药物或用于治疗性处理人体或动物体的方法。此外, 描述了相应的药物制剂、化妆品制剂和适于消费并且用于愉悦和 / 或营养目的的制剂, 以及用于制备 Δ -9- 四氢大



1. 包含一种或更多种式(A)化合物和/或其一种或更多种盐的组合物,



(A)

其中X为不带羟基或者带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团,其中所述脂肪族基团X中C原子的总数不大于15,并且,

其中所述脂肪族基团

——为饱和的或不饱和的,

并且,

——为支链的或非支链的,

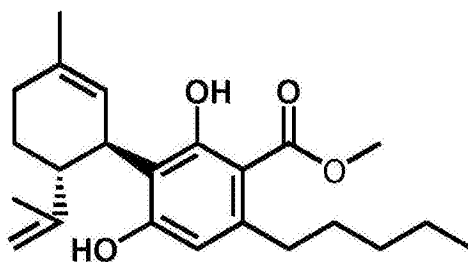
并且,

——为无环的或环状的,

其中在所述组合物中,

式(A)化合物及其盐的总量与大麻二酚的量的摩尔比大于1:1,并且同时,

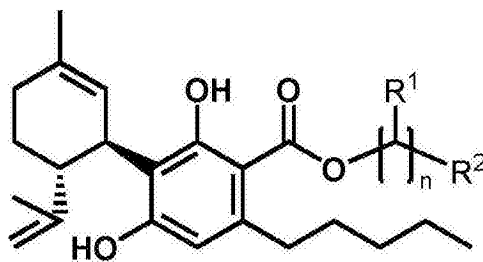
式(A)化合物及其盐的总量与式(I)化合物的量的摩尔比大于1:1



(I)

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述式(A)化合物的所述脂肪族基团为饱和的和/或非支链的,优选地为饱和且非支链的。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述式(A)化合物为式(A-I)化合物



(A-I)

其中下述适用:

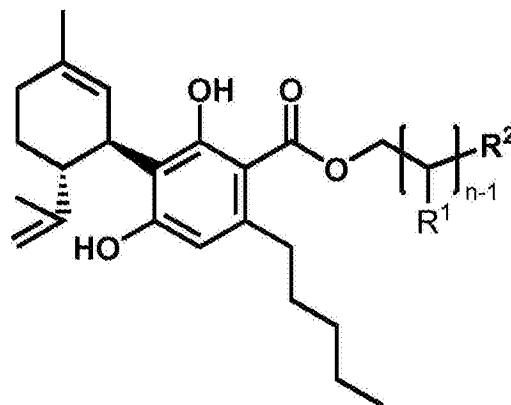
每个 R^1 独立于全部 n 个 R^1 基团中任何其他 R^1 基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH,

R^2 代表H或OH,

n 代表2至10的整数,

其中基团 R^1 或基团 R^2 中的至少一个代表OH,

其中所述式(A)化合物优选地为式(A-II)化合物,



(A-II)

其中下述适用:

每个 R^1 独立于全部 $n-1$ 个 R^1 基团中任何其他 R^1 基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH,

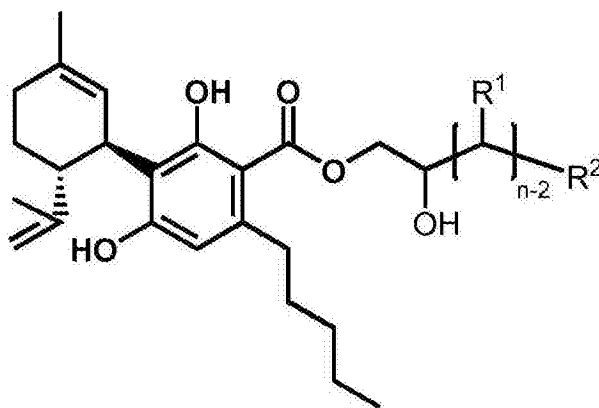
R^2 代表H或OH,

n 代表2至10的整数,

其中基团 R^1 或基团 R^2 中的至少一个代表OH。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述式(A)化合物

(i)为式(A-III)化合物,



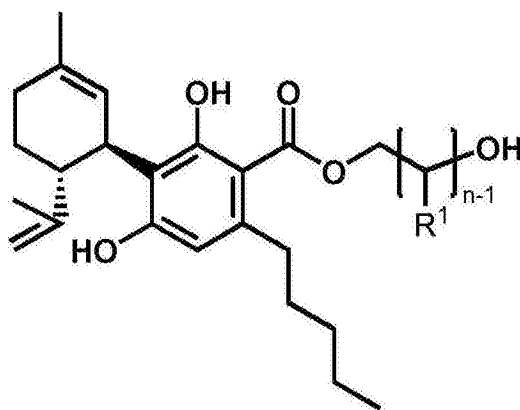
(A-III)

其中下述适用:

每个 R^1 独立于全部 $n-2$ 个 R^1 基团中任何其他 R^1 基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH,

R^2 代表H或OH,

n代表2至10优选地3至10的整数，
 其中基团 R^1 或基团 R^2 中的至少一个代表OH，
 和/或
 (ii)为式(A-IV)化合物，



(A-IV)

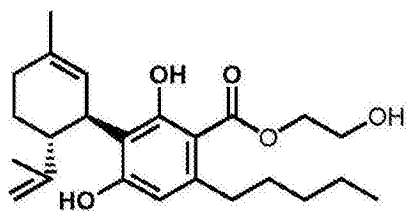
其中下述适用：

每个 R^1 独立于全部 $n-1$ 个 R^1 基团中任何其他 R^1 基团的含义，代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH；

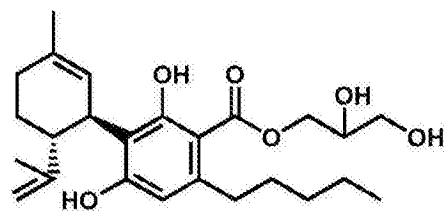
n代表2至10的整数。

5. 根据权利要求3至4中任一项所述的组合物，其中分别在所述式(A-I)、(A-II)、(A-III)和(A-IV)中，每个 R^1 独立于任何其他 R^1 基团的含义地代表H或OH。

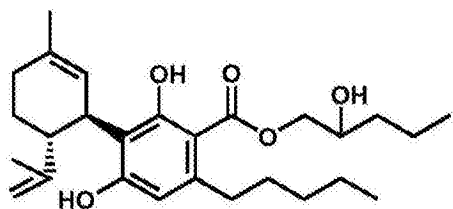
6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述式(A)化合物选自：



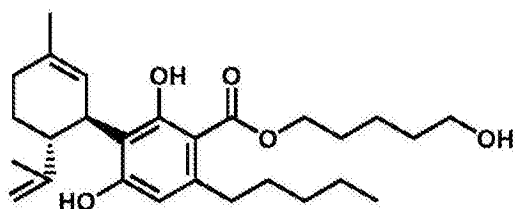
III



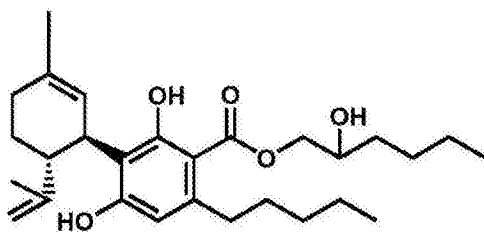
IV



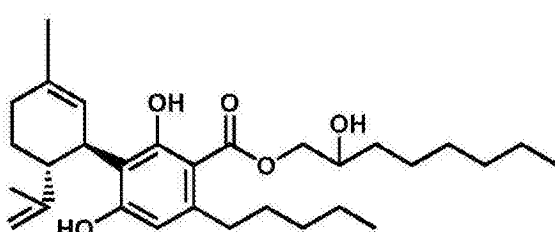
V



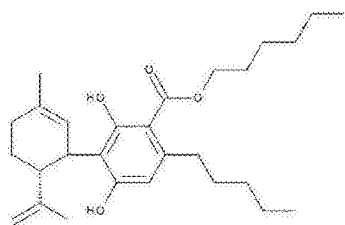
VI



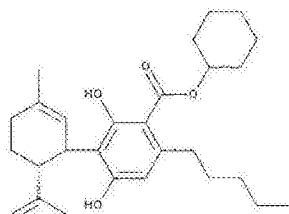
VII



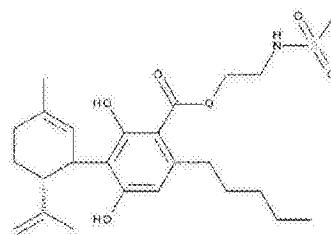
VIII



XI



XII



XIII

7. 如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物或者如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物的盐或者根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其:

(i) 用作药物;

或者

(ii) 用于治疗性处理人体或动物体的方法。

8. 如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物或者如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物的盐或者根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其特别地用于治疗性处理人体或动物体以实现选自以下的作用的方法:

- 食欲刺激作用、
- 用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、
- 降低肌肉痛性痉挛和痉挛状态、

——缓解疼痛症状、
 ——缓解偏头痛症状、
 ——降低与青光眼相关的眼内压、
 ——情绪增强、
 ——免疫刺激

和/或

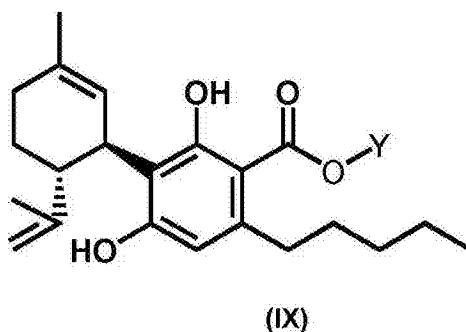
——抗癫痫作用，

和/或

用作CB1和/或CB2受体调节剂。

9. 用于制备根据权利要求1至6中任一项所述组合物的方法，其包括以下步骤：

用式HO-X的醇转化式(IX)的大麻二酚酸酯



其中Y为有机基团，

其中，

X为不带羟基或带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团，其中所述脂肪族基团X中C原子的总数不大于15，并且

其中所述脂肪族基团为：

——饱和的或不饱和的，

并且

——支链的或非支链的，

并且

——无环的或环状的，

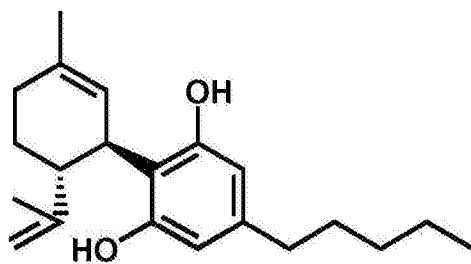
其中Y不同于X并且以这样的方式选择：在所述转化期间产生的式HO-Y的醇在1013hPa下在比所用的式HO-X的醇更低的温度下沸腾。

10. 根据权利要求9所述的方法，其包括用于制备式(IX)的大麻二酚酸酯的以下步骤：

将薄荷二烯醇用油橄榄醇酸酯转化成相应的式(IX)的大麻二酚酸酯，其优选地在连续工艺中进行。

11. 用于制备 Δ -9-四氢大麻酚的方法，其包括制备根据权利要求1至6中任一项所述的组合物，优选地通过根据权利要求9至10中任一项所述的方法进行，优选地其中根据权利要求9至10所述的方法来生产根据权利要求1至6中任一项所述的组合物。

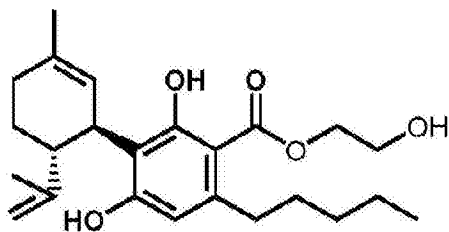
12. 根据权利要求11所述的方法，其中以这样的方式处理所制备的根据权利要求1至6中任一项所述的组合物：使所述组合物中包含的式(A)化合物皂化并脱羧，产生化合物(X)：



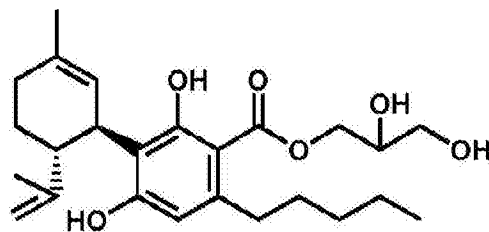
(X)

优选地其中使在脱羧皂化之后存在的化合物(X)环化成 Δ -9-四氢大麻酚,优选地在卤化溶剂不存在下进行。

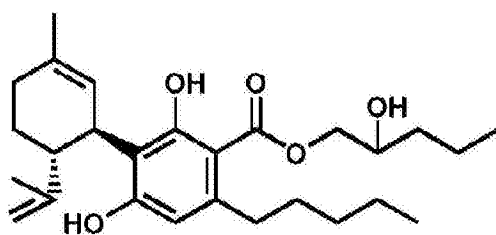
13. 如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物或者如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物的盐,分别地,其中所述化合物为下列化合物之一并且其中所述盐为下列化合物之一的盐:



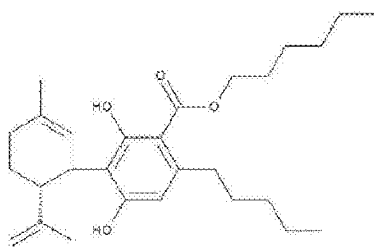
III



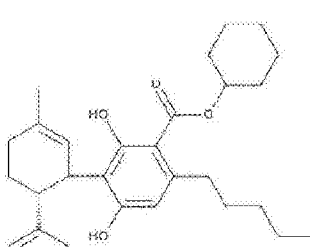
IV



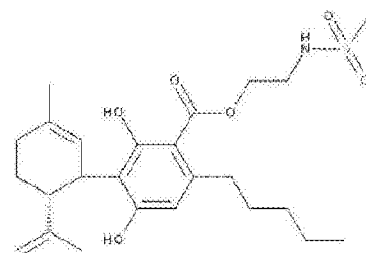
V



XI



XII



XIII

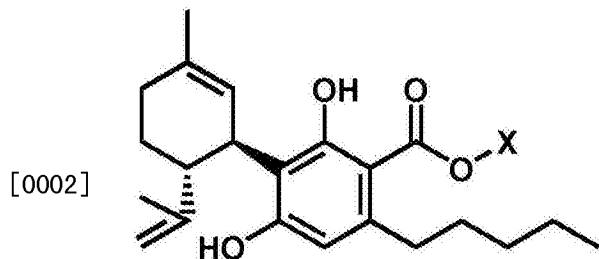
14. 药物制剂或化妆品制剂,其包含一种或更多种如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物,或者包含一种或更多种如权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物的盐,或者包含根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,或者包含一种或更多种根据权

利要求13所述的化合物和/或其一种或更多种盐。

15. 适于消费的食品和/或美食或快餐制品,其包含一种或更多种如在权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物,或者包含一种或更多种如在权利要求1至6中任一项中所限定的式(A)化合物的盐,或者包含根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,或者包含一种或更多种根据权利要求13所述的化合物和/或其一种或更多种盐。

大麻素类化合物的混合物及其制备和用途

[0001] 本发明涉及包含式(A)的一种或更多种(大麻素类)化合物和/或其一种或更多种盐的特定组合物及其制备方法。关于取代基X的意义请参见下文。



(A)

[0003] 本发明还涉及如上式(A)化合物、式(A)的盐以及包含式(A)的一种或更多种(大麻素类)化合物和/或其一种或更多种盐的组合物,其分别用作药物和用于治疗性处理人体或动物体的方法。

[0004] 此外,本发明涉及式(A)化合物和式(A)的盐,以及分别包含一种或更多种式(A)的大麻素类化合物和/或其一种或更多种盐的组合物,其特别用于治疗性处理人体或动物体以获得选自以下作用的方法:食欲刺激作用、用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、降低肌肉痛性痉挛(**Krämpfe**)和痉挛状态(Spastiken)、缓解疼痛症状、缓解偏头痛症状、降低与青光眼相关的眼内压、情绪增强、免疫刺激和/或抗癫痫作用。

[0005] 此外,本发明涉及药物制剂,其包含一种或更多种式(A)化合物,或者包含其一种或更多种盐,或者包含含有式(A)的一种或更多种(大麻素类)化合物和/或其一种或更多种盐的组合物,选自以下剂型:固体盖伦剂型(feste galenische Formen)、糖衣丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、栓剂、锭剂、咀嚼胶、半固体剂型、吸入剂、注射剂、植入剂和包含活性成分的贴剂。

[0006] 此外,本发明涉及化妆品制剂和适于消费的食品和/或美食或快餐制品,其包含一种或更多种式(A)化合物和/或其盐(如本文中所述)。

[0007] 本发明还涉及用于制备 Δ -9-四氢大麻酚(Δ -9-THC)的方法。

[0008] 此外,本发明涉及相对于现有技术新的特定式(A)化合物及其盐。

[0009] 本发明的另一些方面源自以下描述及所附专利权利要求书。

[0010] 自从发现在管理和调节免疫系统和神经系统方面具有功能意义的内源性大麻素体系之后,因其选择性药物控制,一直需要天然和人造大麻素。特别地,因其不同的医疗功能,需要大麻素受体CB1(其主要见于神经元中,在基底神经节中、在海马和小脑中密度最高)和大麻素受体CB2(其主要见于免疫系统的细胞上和涉及骨形成与骨损失的细胞上)的靶向的单独刺激。

[0011] 假定大麻素受体CB1和CB2为具有大麻素结构的分子之作用的接受位点。尽管另一些受体被讨论作为潜在的CB3受体,但推测其主要作用通过CB1和CB2介导。内源性大麻素 Δ -9-THC和众多合成大麻素与所述受体连接并通过它们对细胞发挥作用(Pertwee, R.G.

等, *Pharmacol. Rev.* 2010, 62, 588-631)。

[0012] CB1和CB2为G蛋白偶联受体(G Protein Coupled Receptor, GPCR)超家族的成员。更确切地, 该受体通过异聚G蛋白抑制腺苷酸环化酶, 并且活化促有丝分裂活化的蛋白激酶(Howlett, A.C. 等, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Howlett, A.C. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 168, 53-79)。就CB1受体而言, 据进一步描述其可通过A-型离子通道调节钾流并且通过N和P/Q-型通道调节钙流。此外, CB1受体能够通过G_s蛋白将信号传递至表达细胞(Glass, M., Felder, C.C. *J. Neurosci.* 1997; 17, 5327-5333; Maneuf, Y.P., Brodchie, J.M. *J. Pharmacol.* 1997; 120, 1397-1398; Calandra, B. 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 374, 445-455; Jarrahian, A. 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 308, 880-886)。

[0013] 将CB1和CB2通过G_{i/o}传递信号和通过抑制腺苷酸环化酶进一步向下游的能力用于所谓的 [³⁵S]GTP γ S结合测定和cAMP测定(Howlett, A.C. 等, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Pertwee, R.G. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005a, 168, 1-51)以分析大麻素的结合和信号转导。

[0014] CB1受体在其排布中具有正构结合部位和一个或更多个别构结合部位, 其被认为是配体的潜在作用部位(Price, M.R. 等, *Mol. Pharmacol.* 2005a, 68, 1484-1495; Adam, L. 等, 17th Annual Symposium of the Cannabinoids, 2007, S.86; Horswill, J.G. 等, *J. Pharmacol.* 2007, 152, 805-814; Navarro, H.A. 等, *J. Pharmacol.* 2009, 156, 1178-1184)。CB1受体主要见于中枢神经元和外周神经元的末端, 其在此通常赋予兴奋性神经递质和抑制性神经递质的抑制(Howlett, A.C. 等, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Pertwee, R.G., Ross, R.A. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, 66, 101-121; Szabo, B., Schlicker, E. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 168, 327-365)。这些受体在中枢神经系统中以这样的方式分布, 其活化可影响不同的认知过程(例如, 警觉和记忆, 不同的运动功能和疼痛知觉)。

[0015] 如上所述, CB2受体主要位于免疫细胞中。一旦其被活化, 其调节细胞迁移和脑内部与外部细胞因子的释放(Howlett, A.C. 等, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Cabral, G.A., Staab, A. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 168, 385-423; Pertwee, R.G. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005a, 168, 1-51)。

[0016] 还有一些证据表明, 首先CB1受体通过非神经元细胞(包括免疫细胞)表达(Howlett, A.C. 等, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202), 并且其次CB2受体通过脑内部和外部的某些细胞表达(Skaper, S.D. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 3984-3989; Ross, R.A. 等, *Neuropharmacology* 2001a, 40, 221-232; Van Sickle, M.D. 等, *Science* 2005, 310, 329-332; Wotherspoon, G. 等, *Neuroscience* 2005, 135, 235-245; Beltramo, M. 等, *Eur. J. Neurosci.* 2006, 23, 1530-1538; Gong, J.P. 等, *Brain Res.* 2006, 1071, 10-23; Baek, J.H. 等, *Acta Otolaryngol* 2008, 128, 961-967)。

[0017] 已经证实对前述受体CB1和CB2具有亲和力的已知化合物为源自雌性大麻(*Cannabis sativa*)和印度大麻(*Cannabis indica*)的大麻二酚(cannabidiol, CBD), 以及诸如Δ-8-四氢大麻酚和Δ-9-四氢大麻酚(Δ-9-THC)或其氧化产物大麻酚(cannabinol, CBN)的某些化学衍生物等。

[0018] 大麻属(*Cannabis*)属于大麻科(*Familie der Cannabidaceae*)。大麻属的植物分类学和化学分类学分类根据两种不同的程序方法进行。Schultes等将其分为三种类型:大麻(*Cannabis sativa* Linnaeus)、印度大麻(*Cannabis indica* LAM.)和蒺藜大麻(*Cannabis ruderalis*)(Schultes,R.E.等,Harvard University Botanical Museum Leaflets 1974,23,337-367)。其他仅命名来自大麻亚种ssp.*Sativa*和ssp.*Indica*的一个综合种大麻(*Cannabis sativa* L.)。

[0019] 根据专家法律观点,药物型和纤维型之间是有区别的,其中区别以主要大麻素CBD和 Δ -9-THC的定量关系为基础而存在。

[0020] 不同的大麻素化合物和用于其制备的方法是现有技术中已知的。W02006/136273描述了用于通过大麻二酚(CBD)(2-[1R-3-甲基-6-(1-甲基乙烯基)-2-环己烯-1-基]-5-戊基-1,3-苯二酚)的环化由大麻二酚(CBD)生产 Δ -9-THC来制备屈大麻酚((W0文献中表示为(6aR-反式)-6a,7,8,10a-四氢-6,6,9-三甲基-3-戊基-6H-二苯并[b,d]吡喃-1-醇、 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)),如今根据IUPAC也表示为(6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]色烯-1-醇或 Δ -9-四氢大麻酚、delta-9-THC或 Δ -9-THC)的方法。所述方法的特征在于,大麻二酚(CBD)提供于有机溶剂中并且在分子筛的存在下被加热且环化成 Δ -9-THC。据W02006/136273中所述,所使用的分子筛除迄今已被描述过的干燥性能外还表现出强催化性能,这是所述转化的焦点。仅在路易斯酸催化剂的存在下进行的环化通常显著地比在分子筛的存在下进行的环化慢,且提供更差的 Δ -9-THC产率。

[0021] 例如Crombie等的文献Chem.Research 1977,114,1301-1345中描述了另一些类型的合成。EP 2314580中特别公开了更新的合成方法。推断其中描述的用于制备大麻素的方法适用于大麻素的所有立体异构体和同系物,并且分别由两个和三个化学合成步骤组成。因此在第一步中,烷基雷琐酸酯(6-烷基-2,4-二羟基苯甲酸酯)与不饱和烃、醇、酮(及其衍生物分别例如烯醇酯、烯醇醚和缩酮)缩合成为相应地在3位取代的6-烷基-2,4-二羟基苯甲酸酯。在第二步中,使在第一步中产生的含酯官能团的中间体经脱羧皂化生成相应的无酯大麻素。如有必要,在第三步中进行酸催化的重排。该异构化不仅可以是如CBD的吡喃环的环合以生成屈大麻酚,还可以是双键的重排如 Δ -9-THC重组为 Δ -8-THC,或者酸催化的差向异构化如顺式-9-酮基大麻素重排成相应的反式化合物。

[0022] US 5,342,971描述了用于制备屈大麻酚及相关二苯并[b,d]吡喃的方法。根据摘要,这些通过在路易斯酸和惰性非极性溶剂的存在下加热二羟基苯甲酸衍生物而产生,其中二羟基苯甲酸当然是可溶的,但路易斯酸催化剂是不溶的或仅极微溶的。

[0023] 典型的实施方案包括产生可用于屈大麻酚及相关二苯并[b,d]吡喃之合成的中间体。

[0024] 例如, Δ -9-THC自1985年起在美国被批准为药物**Marinol[®]**中对抗在进行AIDS治疗的患者中出现的厌食症、以及对抗在癌症(肿瘤恶病质)患者中出现的与化疗相关的恶心和呕吐的有效物质。

[0025] 在德国, Δ -9-THC被列于禁毒法(**Betäubungsmittelgesetzes, BtMG**)的附件III中,并且可以不受麻醉剂处方上的指示的限制开药。然而,因为在市场上无法购得最终药品,所以**Marinol[®]**形式的屈大麻酚可以例外开药因此其可以从国外进口,或者可以根

据公认的药物法则在药店中进行处方制备。

[0026] 此外,自2011年5月起,大麻提取物被批准为商品名为 **Sativex®** 的最终药品。该审批适于用于改善因多发性硬化症患有中重度至重度痉挛状态、无法适当响应于其他抗痉挛药物治疗的患者中症状的附加治疗。该药物包含 Δ -9-THC 和大麻二酚的活性剂组合并且在麻醉剂处方上开出。其被用作口腔喷雾剂。

[0027] 欧洲委员会的条款No.1164/89将(Δ -9-THC)含量相对于干物质高达0.3%的大麻称作用于工业目的大麻,而所谓的药物大麻含量可具有5%至15%的含量。

[0028] 除从大麻中提取分离外,可由大麻二酚进行部分合成。可从用于纤维而种植的大麻中分离这种前体,然后使其酸催化环化为如W02006/136273中描述的 Δ -9-四氢大麻酚。

[0029] 本发明的一个目的是说明分别表现出强CB1和CB2亲和力的大麻素活性物质或物质的组合物(及其制备方法),其中优选地两种受体中的一种的亲和力超过另一种。推测待提供的方法具有优选地与生态学优点(优选使用非-氯化溶剂)相关的良好时空产率的特征。

[0030] 推测待提供的物质或物质的组合物被优选地用作药物,或者用于治疗性处理人体或动物体以实现选自以下的作用的方法:食欲刺激作用、用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、降低肌肉痛性痉挛和痉挛状态、缓解疼痛症状、缓解偏头痛症状、降低与青光眼相关的眼内压、情绪增强、免疫刺激和/或抗癫痫作用。

[0031] 本发明特别地基于式(A)化合物及其盐的意外实现,其中式(A)中的取代基X为不带羟基或带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团,其中脂肪族基团X中C原子的总数不大于15,优选地不大于12,并且

[0032] 其中脂肪族基团

[0033] ——为饱和的或不饱和的,

[0034] 并且,

[0035] ——为支链的或非支链的,

[0036] 并且,

[0037] ——为无环的或环状的,

[0038] 其对大麻素受体CB1和CB2表现出有利且独特的结合亲和力,从而使其自身适用于用作药物或用于治疗性处理人体或动物体的方法。

[0039] 分别使用一种或更多种式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者其一种或更多种盐或者相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)作为药物,以及用于治疗性处理人体或动物体的方法,具体旨在实现选自以下的作用:

[0040] ——食欲刺激作用、

[0041] ——用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、

[0042] ——降低肌肉痛性痉挛和痉挛状态、

[0043] ——缓解疼痛症状、

[0044] ——缓解偏头痛症状、

[0045] ——降低与青光眼相关的眼内压、

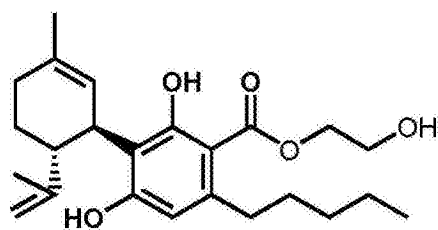
[0046] ——情绪增强、

[0047] ——免疫刺激

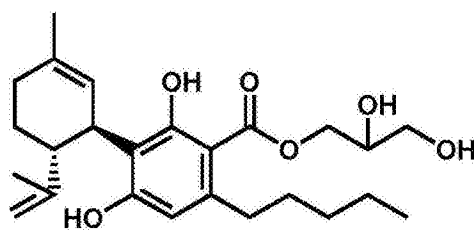
[0048] 和/或

[0049] ——抗癫痫作用。

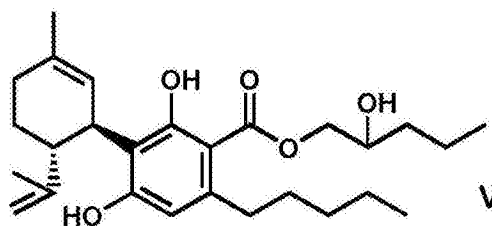
[0050] 在各自的测试中就其对大麻素受体的作用特别分析了具有通式(A)的下列物质III至V和XI至XIII。



III

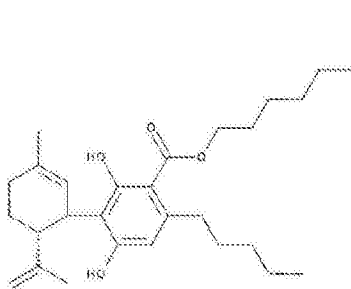


IV

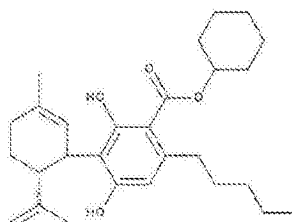


V

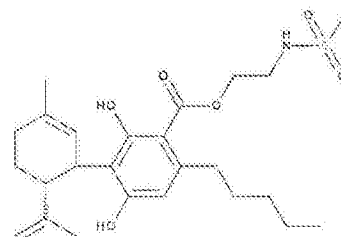
[0051]



XI



XII



XIII

[0052] 在竞争研究中,对物质III至V和XI至XIII(本文中所述式(A)化合物的代表)就其对CB1受体和CB2受体的结合亲和力及所产生的结合谱进行了分析。对于细节,特别参见下面实施例。研究已经特别表明大麻素物质III至V和XI至XIII以纳摩尔浓度并因而以生理剂量与大麻素受体结合。其对CB1受体为弱配体且优先与CB2受体结合。其对CB2受体的选择性注定其用作CB2受体调节剂。

[0053] 因此,一种或更多种式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者其一种或更多种盐或者相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)的使用是特别优选的,特别是使用选自III至V和XI至XIII的化合物、其一种或更多种盐或相应组合物作为CB1和/或CB2受体调节剂。

[0054] 本文中所述的调节剂可以具有激动作用或拮抗作用(请参见用于比较的实施例)。

[0055] 如本文中所述的化合物III、IV、V、XI和XIII及其盐或相应组合物为例如特别优选的CB2激动剂。

[0056] 化合物IV和XI及其盐或相应组合物为例如优选的CB1激动剂。化合物III、V、XII和XIII及其盐或相应组合物为例如优选的CB1拮抗剂。

[0057] 因此,式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)分别因其特异性CB1受体亲和力和CB2受体亲和力而解决了上述问题,请与下文中实施例再进一步比较。

[0058] 因此,本发明涉及式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或式(A)化合物的盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的),其:

[0059] (i)用作药物

[0060] 或者

[0061] (ii)用于治疗性处理人体或动物体的方法。

[0062] 优选的是这样的式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者这样的式(A)化合物的盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者这样的组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的),其特别用于治疗性处理人体或动物体以实现选自以下的作用的方法:

[0063] ——食欲刺激作用、

[0064] ——用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、

[0065] ——降低肌肉痛性痉挛和痉挛状态、

[0066] ——缓解疼痛症状、

[0067] ——缓解偏头痛症状、

[0068] ——降低与青光眼相关的眼内压、

[0069] ——情绪增强、

[0070] ——免疫刺激

[0071] 和/或

[0072] ——抗癫痫作用。

[0073] 此外,本发明涉及包含一种或更多种式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者包含其一种或更多种盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)或者包含相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)的药物制剂。根据本发明的药物制剂优选地选自:

[0074] ——固体盖伦剂型、

[0075] ——糖衣丸剂、

[0076] ——胶囊剂、

[0077] ——颗粒剂、

[0078] ——散剂、

[0079] ——栓剂、

[0080] ——锭剂、

[0081] ——咀嚼胶剂、

[0082] ——半固体剂型、

[0083] ——吸入剂、

[0084] ——注射剂、

[0085] ——植入剂

[0086] 和

[0087] ——包含活性成分的贴剂。

[0088] 或者,该药物制剂可以液体形式获得。

[0089] 优选的药物制剂为:

[0090] 固体盖伦剂型(例如片剂(有包衣或无包衣,具有或不具有修饰释放)、糖衣丸剂(有包衣或无包衣,具有或不具有修饰释放)、胶囊剂(具有或不具有修饰释放的软明胶胶囊或硬明胶胶囊)、颗粒剂(具有或不具有修饰释放)、散剂(具有或不具有修饰释放,例如鼻用散剂、耳用散剂)、栓剂(有包衣或无包衣,具有或不具有修饰释放)、锭剂、咀嚼胶剂、半固体剂型(例如疏水性软膏剂等,例如烃类凝胶、脂质凝胶、硅凝胶、油凝胶;及吸水软膏剂等,例如吸收基质、亲水性软膏剂、亲水性凝胶(水凝胶)和糊剂,还有鼻用软膏剂)、吸入剂(例如压力气体计量吸入剂、粉末吸入剂、具有雾化器的吸入剂、用于吸入的吸入浓缩物)、注射剂和植入剂(例如基于适用于制备或用作可注射溶液或者能够修饰释放的固体基质的液体形式或固体形式)、耳用棉塞剂、包含活性成分的贴剂。

[0091] 液体形式例如溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂(俗称咳嗽糖浆)、漱口水、漱口液、咽喉喷雾剂或鼻喷雾剂、滴鼻剂、洗鼻液、滴耳剂、耳用喷雾剂和洗耳液。

[0092] 用作药物或用于治疗性处理人体或动物体的方法的包含一种或更多种式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或其一种或更多种盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)的药物制剂优选地包含一种或更多种选自以下的组分:填充材料(例如纤维素、碳酸钙)、流动剂和防结块剂(例如滑石、硬脂酸镁)、包衣剂(例如聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯)、崩解剂(例如淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮)、增塑剂(例如柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯)、制粒用物质(乳糖、明胶)、阻滞剂(例如分散剂中的聚(甲基)丙烯酸甲酯/乙酯/2-三甲基-氨基乙酯共聚物、醋酸乙烯酯/巴豆酸共聚物)、密实剂(例如微晶纤维素、乳糖)、溶剂、混悬剂或分散剂(例如水、乙醇)、乳化剂(例如鲸蜡醇、卵磷脂)、用于修饰流变学性质的物质(二氧化硅、藻酸钠)、用于微生物稳定的物质(例如苯扎氯铵、山梨酸钾)、防腐剂和抗氧化剂(例如DL- α -生育酚、抗坏血酸)、用于调节pH值的物质(乳酸、柠檬酸)、抛射剂或惰性气体(例如氟氯烃、二氧化碳)、着色剂(铁氧化物、钛氧化物)、软膏基质材料(例如石蜡、蜂蜡),除此外如其可见于技术文献(例如Schmidt,P.C.,Christin,I.,,Wirk-und Hilfsstoffe für Rezeptur,Defektur und Großherstellung“,1999,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart,或Bauer,K.H.,**Frömming**,K-H.,Führer,C.,,Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie“,8.Auflage,2006,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart)中。

[0093] 一种或更多种式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或其一种或更多种盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)以及药物制剂中的上述组分的优选用量可以由本领域内技术人员根据各制剂的种类和用途,通过简单试验和误差法容易地确定。

[0094] 本文中所述式(A)化合物及其盐有利地也适用于化妆品制剂。此外,其适用于适于消费的美食或快餐制品和/或食品。这些制剂中一种或更多种的式(A)化合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或其一种或更多种盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)和/或相应组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)的优选用

量可以由本领域内技术人员根据各制剂的种类和用途,通过简单试验和误差法容易地确定。关于制剂的剩余组分,其为用于此类制剂的其他常用组分。

[0095] 根据本发明,当使用时及在使用或消费期间,制剂和制品中分别包含的式(A)化合物和/或其盐的量分别优选地足以获得选自以下的一种或更多种作用:

[0096] ——食欲刺激作用、

[0097] ——用以抑制恶心和呕吐的镇吐作用、

[0098] ——降低肌肉痛性痉挛和痉挛状态、

[0099] ——缓解疼痛症状、

[0100] ——缓解偏头痛症状、

[0101] ——降低与青光眼相关的眼内压、

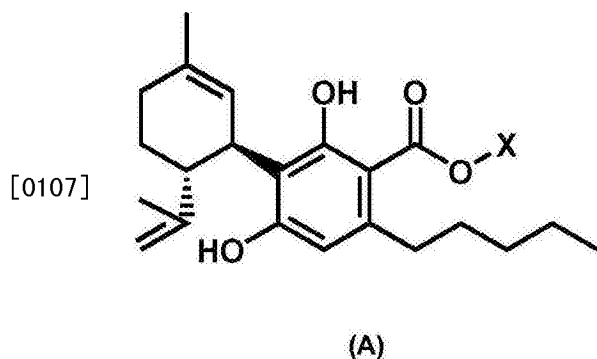
[0102] ——情绪增强、

[0103] ——免疫刺激

[0104] 和

[0105] ——抗癫痫作用。

[0106] 本发明还涉及包含一种或更多种式(A)化合物和/或其一种或更多种盐(优选式(A)化合物的一种或更多种可药用盐)的组合物。



[0108] 其中X为不带羟基或带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团,其中脂肪族基团X中C原子的总数不大于15,优选地不大于12,

[0109] 并且,

[0110] 其中脂肪族基团

[0111] ——为饱和的或不饱和的,

[0112] 并且,

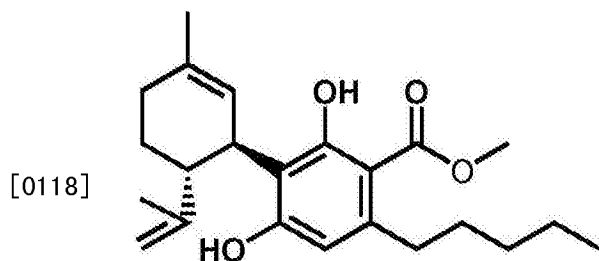
[0113] ——为支链的或非支链的,

[0114] 并且,

[0115] ——为无环的或环状的,

[0116] 其中组合物中式(A)化合物及其盐(优选可药用盐)的总量与大麻二酚(如果存在)的量的摩尔比大于1:1,优选地大于5:1,最优选地大于10:1,并且同时,

[0117] 式(A)化合物及其盐(优选可药用盐)的总量与式(I)化合物(如果存在)的量的摩尔比大于1:1,优选地大于5:1,最优选地大于10:1。



(II)

[0119] 在式(A)化合物的脂肪族基团X具有一个或更多个手性中心的情况下,手性中心或者这些手性中心中每一个处的每种可能的构型分别相同(R或S)。在未另外明确表明是特定情况的情况下,本文中在脂肪族基团处具有一个或更多个手性中心的图示的单独的式(A)化合物表示所有构型异构体,并且同样地,在其可通过调节位于脂肪族基团的手性中心的构型表示时表示所述化合物的构型异构体的所有组合物。

[0120] 根据期望的设计和用途,根据本发明的组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)可以包含如上所述与根据本发明的药物制剂相关的一种或更多种组分。根据本发明的组合物也可以是用于制备大麻素族的其他化合物的半成品,其自身继而用于制备药物制剂。

[0121] 大麻二酚可以类似于EP 2 314 580 A1由式(A)化合物经脱羧和皂化而制备。在根据本发明的组合物中,式(A)化合物及其盐的总量超过大麻二酚(如果存在)的量。

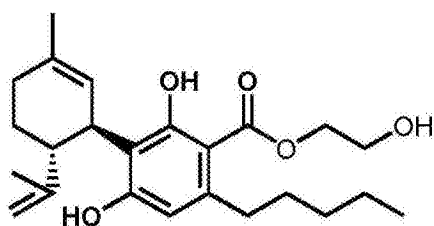
[0122] 式(A)化合物可以通过式(I)的大麻二酚酸甲酯的酯交换产生;然而,在根据本发明的组合物中,式(A)化合物及其盐的总量超过式(I)的甲酯(如果存在)的量。

[0123] 因此,大麻二酚和/或大麻二酚酸甲酯可以存在于根据本发明的组合物中;然而,其存在并非必须。

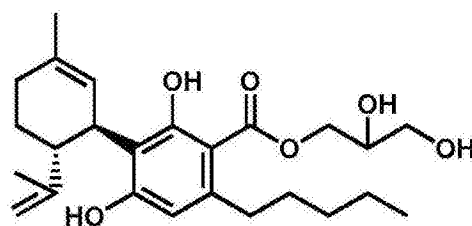
[0124] 如果根据本发明的组合物只分别包含式(A)的一种单一化合物以及式(A)的该单一化合物的单一盐,那么其包含至少一种其他组分。参见上述相关优选组分。

[0125] 因此,根据本发明的组合物包含例如:(i)单一化合物;或(ii)单一盐;或(iii)多种化合物;或(iv)多种盐;或(v)一种化合物和一种盐;或(vi)多种化合物和一种或更多种盐;或(vii)具有相同去质子化模式(但具有不同阳离子)的相同化合物的不同盐;或(viii)去质子化程度不同的具有相同阳离子的相同化合物的盐;或(ix)其去质子化程度不同的具有相同或不同阳离子的相同化合物的盐;或(x)具有相同去质子化模式和相同阳离子的不同化合物的盐;或(xi)具有不同去质子化模式和相同或不同阳离子的不同化合物的盐;或(xii)具有不同去质子化模式和不同阳离子的不同化合物的盐。

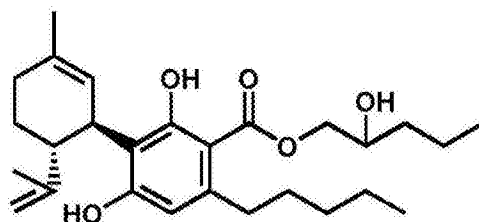
[0126] 在EP 2314580中描述的过程期间,中间可形成式(A)(如上述定义的)的某些化合物,然而,相较于化合物(I)的量和大麻二酚的量,式(A)的化合物将分别仅以痕量或仅以少量存在。然而,本文中所述亦为选定的尚且不能从现有技术中得知的式(A)化合物,例如化合物III、IV和V以及XI、XII和XIII:



III

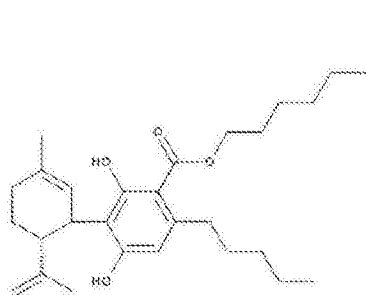


IV

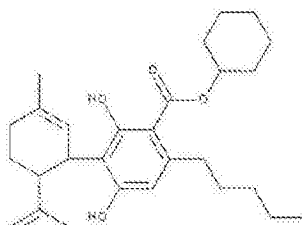


V

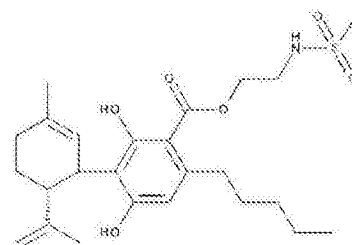
[0127]



XI



XII



XIII

[0128] 这同样适用于其盐。

[0129] 优选地,根据本发明的组合物以这样的方式制成:组合物中式(A)化合物及其盐相对于组合物总重的比例为0.0001重量%至100重量%,更优选地0.001重量%至100重量%,最优选地0.1重量%至100重量%,更优选地1重量%至100重量%。即,根据本发明的组合物(其不仅分别包含式(A)的一种单一化合物和式(A)的此单一化合物的单一盐)还可以这样的方式包含:其仅由(100重量%)式(A)化合物和/或其盐组成。

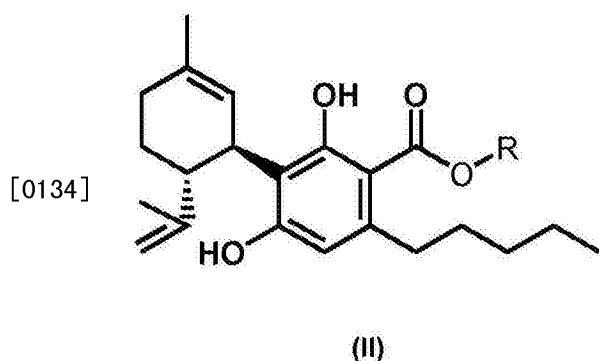
[0130] 下述对根据本发明的式(A)化合物的盐适用:其中式(A)化合物的适当的一个或多个羟基以去质子化形式存在。除(去质子化的)式(A)化合物外存在相应量的反阳离子,其中这些(阳离子)优选地选自:第一主族和过渡元素的带单正电荷的阳离子、铵离子、三烷基铵离子、第二主族和过渡元素的带双正电荷的阳离子以及第三主族和过渡元素的带三正电荷的阳离子,及其组合物。

[0131] 式(A)化合物的酚羟基通常比脂肪族侧链(如果存在)中的羟基的酸性更强。

[0132] 反阳离子(取决于其电荷)的相应的量源自去离子化的羟基的数量。其由例如在这样的盐下面带有两个酚羟基的式(A)化合物生成:在这些酚羟基完全去质子化的情况下,存在带双负电荷的阴离子,从而可以导出反阳离子必须提供的正电荷(在这种情况下:2个)的数目。最优选地,这些反阳离子为选自 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 和 Zn^{2+} 的阳离子。

[0133] 优选的是这样的根据本发明的组合物,其中式(A)化合物及其盐的总量与式(II)

化合物总量的摩尔比(即,式(I)化合物和式(II)的其他化合物)大于1:1,优选地大于5:1,最优选地大于10:1,其中R选自H和保护基。



[0135] 因此术语保护基包括应根据EP 2314580 A1视为的保护基的所有基团。根据EP 2314580 A1的第[0040]段,具有1至16个碳原子的羧基保护官能团(定义类似于Herlt美国专利5,342,971,第4页)(通常为烷基官能团或取代的烷基官能团,例如苄基(苯甲基)、二苯甲基-或者在2位取代的具有1至16个C原子的烷基基团,例如(i)低级烷氧基-,如2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基;(ii)低级烷硫基,如2-甲硫基乙基和2-乙硫基乙基;(iii)卤素,如2,2,2-三氯乙基、2-溴乙基和2-氯乙基;(iv)一个或两个苯基(取代的或位取代的)、取代的烷基和芳酰基(如苯甲酰基))适用于R。带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团(其中式(A)化合物中所含脂肪族基团X中的C原子的总数不大于15)不被视为保护基。

[0136] 因此,大麻二酚(R=H)和/或大麻二酚酸甲酯(I)(R=Me),和/或如上述定义的式(II)的其他化合物也可以存在于根据本发明的组合物中,然而,其存在既非必须,其总量也不大于式(A)化合物及其盐的总量。由于如上述的式(II)化合物与式(A)化合物分别在CB1受体位点和CB2受体位点的这种方式的竞争反应被抑制,以及在根据本发明的方法中,根据本发明的组合物的后续转化中的显著产率损失经常得以避免,根据本发明的组合物(其中式(A)化合物及其盐的总量与式(II)化合物总量的摩尔比大于5:1,最优选地大于10:1)已被证明对其性能(如上述和下文中定义的)和/或其在根据本发明的方法中的使用特别有利。

[0137] 根据本发明的组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)优选根据本发明的一个方面,其中脂肪族基团X上的羟基的数目为一个、两个或三个,优选一个或两个。根据本发明的组合物(其中式(A)化合物及其盐分别在脂肪族基团X上携带一个、两个或三个(优选地一个或两个)羟基)已经在各自的研究中被证明特别有利。如上所述或在下文中因所述一个、两个或三个(优选地一个或两个)羟基在脂肪族基团上的存在,这些化合物实际上具有溶解度(其分别为应用和反应所需),然而其不具备使得不利副反应(例如消除反应)发生至令人烦恼之程度的大量脂肪族羟基。

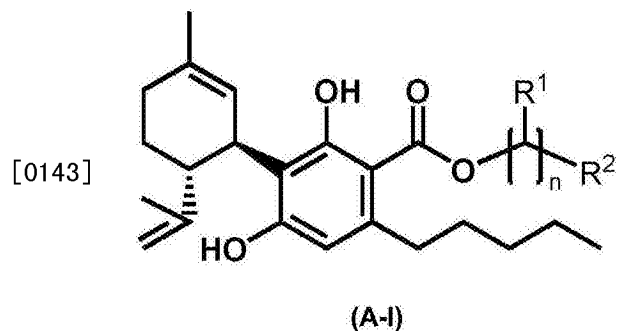
[0138] 特别在式(A)化合物的脂肪族基团X不具有任何羟基(如本文所述)的情况下,下述优选地适用于基团X:其为脂肪族基团,其中该脂肪族基团中的C原子的总数为至少2个且至多8个,优选地至少3个且至多6个。最优选地,这样的化合物选自如本文中所述的化合物XI、XII和XIII。这因此同样适用于式(A)化合物的盐。

[0139] 根据本发明的组合物是优选的,其中式(A)化合物的脂肪族基团为饱和的且/或非支链的,优选地饱和且非支链的。

[0140] 因为不饱和脂肪族基团提高了不利副反应的风险,并且支链脂肪族基团通常不能满足根据本发明的组合物的空间需要至相同程度(特别对于用作药物或在用于人体和动物的治疗性处理的方法中使用),根据本发明的组合物(其中式(A)化合物的脂肪族基团为饱和的且/或非支链的,优选地饱和且非支链的)已被证明为特别有利的。

[0141] 以下,描述了基团X具有一个或多个羟基的优选的式(A)化合物和分别包含此类化合物的组合物。

[0142] 根据本发明的组合物是优选的,其中式(A)化合物为式(A-I)化合物,



[0144] 其中下述适用:

[0145] 每个R¹独立于全部n个R¹基团中任何其他R¹基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH;

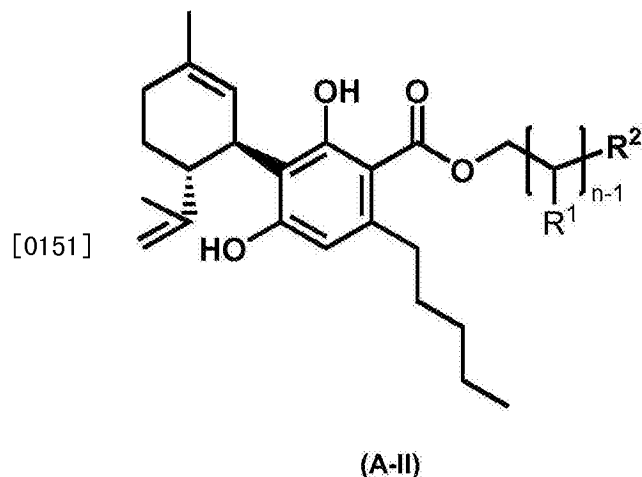
[0146] R^2 代表H或OH:

[0147] n代表2至10的整数;

[0148] 其中基团R¹或基团R²中的至少一个代表OH。

[0149] 可能因其包含式(A-I)化合物(其最长烷基侧链由不多于12个碳原子组成),各自的研究表明这种优选的根据本发明的组合物的性能是特别有利的。

[0150] 根据本发明的组合物是优选的,其中式(A)化合物为式(A-II)化合物,



[0152] 其中下述适用:

[0153] 每个R¹独立于全部n-1个R¹基团中任何其他R¹基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH;

[0154] R^2 代表H或OH;

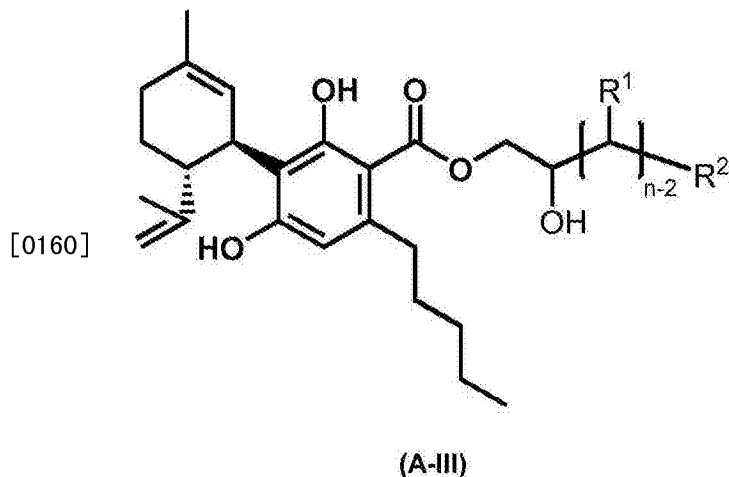
[0155] n代表2至10的整数；

[0156] 其中基团R¹或基团R²中的至少一个代表OH。

[0157] 此外,各自的研究表明包含式(A-II)化合物的根据本发明的组合物表现出特别特异的CB1和CB2受体亲和性。因此,位于紧邻羧基的二价亚甲基(-CH₂-)或(在R¹=H的情况下)二价亚烷基是优选的。

[0158] 特别优选的是这样的根据本发明的组合物,其中式(A)化合物为:

[0159] (i)式(A-III)化合物,



[0161] 其中下述适用:

[0162] 每个R¹独立于全部n-2个R¹基团中任何其他R¹基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH;

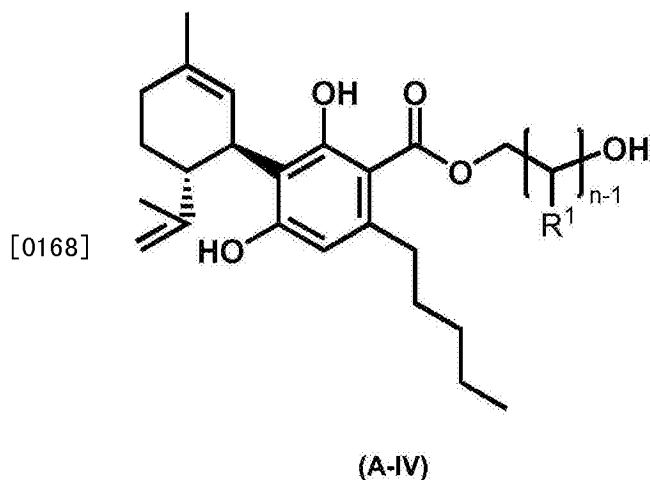
[0163] R²代表H或OH;

[0164] n代表2至10(优选地3至10)的整数;

[0165] 其中基团R¹或基团R²中的至少一个代表OH;

[0166] 和/或

[0167] (ii)式(A-IV)化合物,



[0169] 其中下述适用:

[0170] 每个R¹独立于全部n-1个R¹基团中任何其他R¹基团的含义,代表H、具有一个或两个C原子的烷基或者OH;

[0171] n代表2至10的整数。

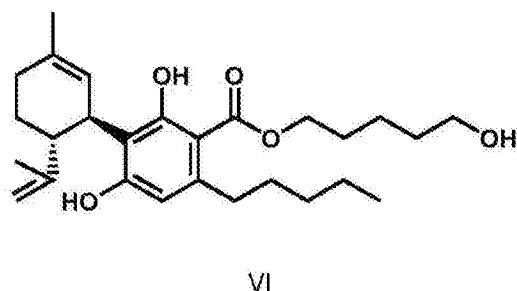
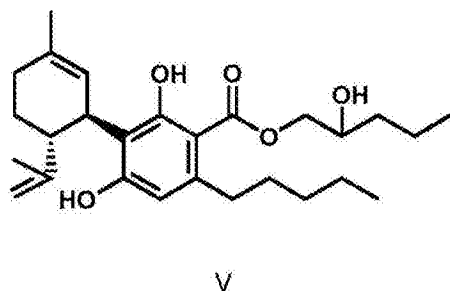
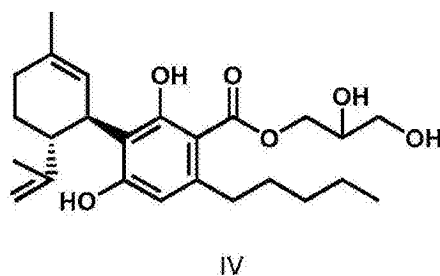
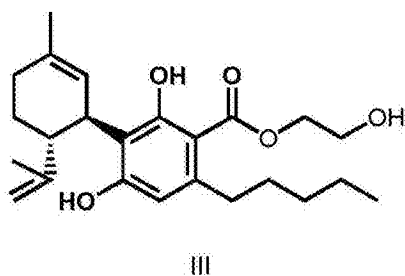
[0172] 式(A-III)和式(A-IV)的这些化合物在脂肪族侧链中分别具有紧邻羧基的至少一

个羟基以及二价亚甲基($-\text{CH}_2-$)和亚烷基(在式(A-IV)的 R^1 为H的情况下)。各自的结构活性测量(cp. 特别是实施例“A. 根据本发明的化合物对大麻素受体的作用的研究”的表1和表2)显示在末端位置(在式(A-IV)中)的羟基和位于紧挨二价亚甲基(式(A-III))的碳原子的羟基对根据本发明的组合物的期望性能具有特别有利的影响。

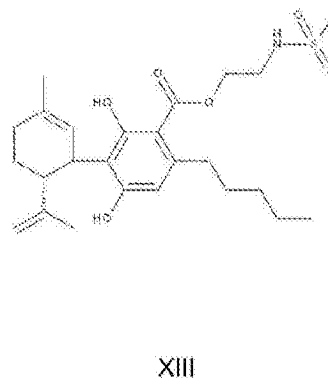
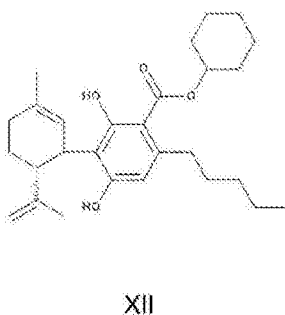
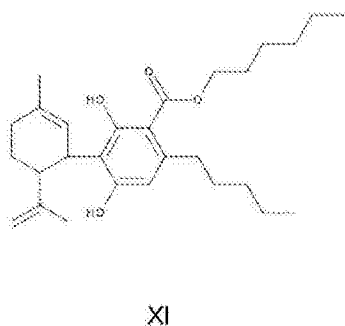
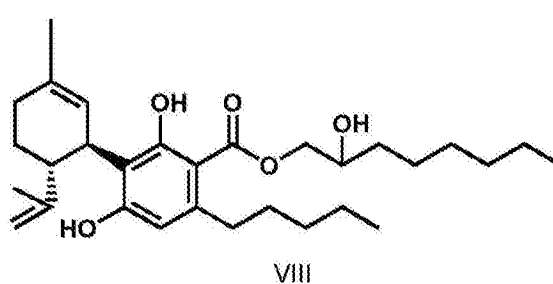
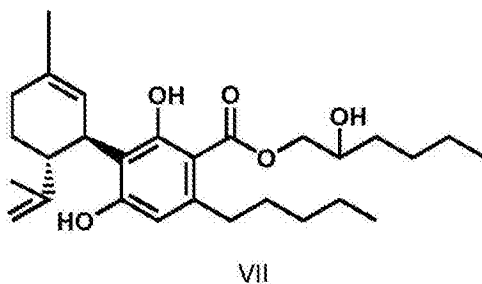
[0173] 更优选的是这样的根据本发明的组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的),其中在所述式(A-I)、(A-II)、(A-III)和(A-IV)中,分别地,每个 R^1 独立于任何其他 R^1 基团的含义地代表H或OH。

[0174] 根据本发明的组合物也是优选的,其分别包含式(A-I)、(A-II)、(A-III)和(A-IV)的化合物的一种或更多种盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)。

[0175] 特别优选的是这样的根据本发明的组合物(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的),其中式(A)化合物选自:



[0176]



[0177] 关于化合物III至V和XI至XIII参见上述和实施例中的规定性质和优点;对于化合物VI至VIII也存在非常相似的性质和优点,关于化合物III至V的注释比照适用。当然,化合物III至VIII和XI至XIII的盐(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的)也被优选地使用。

[0178] 按照式A-I、A-II、A-III和A-IV对化合物III至VIII定义如下:

[0179]

式		化合物III	化合物IV	化合物V
(A)	X	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
(A-I)	1. R^1	H	H	H
	2. R^1	H	OH	OH
	3. R^1	/	H	H
	4. R^1	/	/	H
	5. R^1	/	/	/
	6. R^1	/	/	/
	7. R^1	/	/	/
(A-II)	R^2	OH	OH	CH_3
	n	2	3	4
	1. R^1	H	OH	OH
	2. R^1	/	H	H
	3. R^1	/	/	H
	4. R^1	/	/	/
	5. R^1	/	/	/
(A-III)	6. R^1	/	/	/
	R^2	OH	OH	CH_3
	n	2	3	4
	1. R^1	/	H	H
	2. R^1	/	/	H
	3. R^1	/	/	/
	4. R^1	/	/	/
(A-IV)	5. R^1	/	/	/
	R^2	/	OH	CH_3
	n	/	3	4
	1. R^1	H	OH	/
	2. R^1	/	H	/
	3. R^1	/	/	/
	4. R^1	/	/	/
	n	2	3	/

[0180]

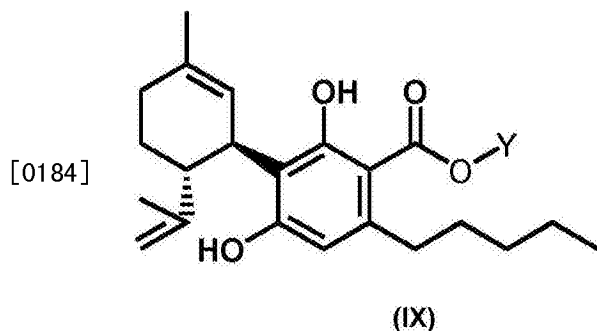
式		化合物VI	化合物VI	化合物VIII
(A)	X	$O(CH_2)_5OH$	$OCH_2CH(OH)CH_2(CH_2)_2CH_3$	$OCH_2CH(OH)CH_2(CH_2)_4CH_3$
(A-I)	1. R^1	H	H	H
	2. R^1	H	OH	OH
	3. R^1	H	H	H
	4. R^1	H	H	H
	5. R^1	H	H	H
	6. R^1	/	/	H

[0181]

	7. R^1	/	/	H
	R^2	OH	CH_3	OH
	n	5	5	7
(A-II)	1. R^1	H	OH	OH
	2. R^1	H	H	H
	3. R^1	H	H	H
	4. R^1	H	H	H
	5. R^1	/	/	H
	6. R^1	/	/	H
	R^2	OH	CH_3	CH_3
	n	5	5	7
(A-III)	1. R^1	/	H	H
	2. R^1	/	H	H
	3. R^1	/	H	H
	4. R^1	/	/	H
	5. R^1	/	/	H
	R^2	/	CH_3	CH_3
	n	/	5	7
(A-IV)	1. R^1	H	/	/
	2. R^1	H	/	/
	3. R^1	H	/	/
	4. R^1	H	/	/
	n	5	/	/

[0182] 本发明还涉及用于制备根据本发明的组合物的方法(如上述和下文中尤其在权利要求书中定义的),其包括以下步骤:

[0183] 用式H0-X的醇转化式(IX)的大麻二酚酸酯



[0185] 其中Y为有机基团,

[0186] 其中，

[0187] X为不带羟基或带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团，其中脂肪族基团X中C原子的总数不大于15，优选地不大于

[0188] 12，并且

[0189] 其中脂肪族基团为

[0190] ——饱和的或不饱和的，

[0191] 并且，

[0192] ——支链的或非支链的，

[0193] 并且，

[0194] ——无环的或环状的，

[0195] 其中Y不同于X并且以这样的方式选择：在转化期间产生的式H0-Y的醇在1013hPa下在比所用的式H0-X的醇更低的温度下沸腾。

[0196] 根据本发明的方法的产物为根据本发明的组合物。

[0197] 在式(IX)的大麻二酚酸酯和碱在不存在水的式H0-X的高沸点溶剂中的转化期间，出人意料地发现此转化不直接生成大麻二酚酸，但生成相应的酯交换产物，即式(A)化合物。该化合物可以以高产率从反应组合物中分离。除其作为CB1/CB2受体的能力外，式(A)的这些化合物也分别可以用于大麻二酚和 Δ -9-THC的合成。

[0198] 相反，EP 2314580 A1描述了化合物(I)通过在甲醇/水的组合物中用碱处理来皂化生成大麻二酚，其中反应在压力下于140°C至150°C下进行。或者，该反应可以“在零压力下”使用“在标准压力下沸点高于100°C的可与水混溶的溶剂”进行。式(A)化合物(如上定义的)根据EP 2314580 A1未鉴定且未分离。

[0199] 用于制备大麻二酚或大麻素化合物的现有方法，其包括以下步骤：

[0200] a)使合适的萜与雷琐酚衍生物偶联(步骤I)；

[0201] b)雷琐酚衍生物的酯基的皂化和脱羧(步骤II)；

[0202] 以及

[0203] c)中间体的环化以生成大麻二酚(步骤III)；

[0204] 使用特定的程序方法(特别地关于技术生产)包括下述缺点：

[0205] • 通过低温(步骤I)和长反应时间的反应冷却，其一方面在能耗并且另一方面在相对长工作时间方面负面影响工艺的经济效益；

[0206] • 挥发性二氯甲烷(步骤I和III)的使用，其被归类为有害且潜在致癌物质，并且其通过接触期间所需的高度安全措施也负面影响工艺的经济效益和生态相容性；

[0207] • 高稀释度并且因此低时空产率(步骤I和III)。

[0208] 特别优选的是这样的制备根据本发明的组合物的根据本发明的方法，其中Y为烷基，其优选地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。

[0209] 烷基甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基在式(IX)的大麻二酚酸酯和式(H0-X)的醇的转化期间是有利的基团Y；其相应的醇可以根据下述反应条件从反应组合物中有效地除去，其通常导致特别良好的产率并且也简化了对反应设计的要求。

[0210] 特别优选的是这样的制备根据本发明的组合物的根据本发明的方法，其中式(IX)

的大麻二酚酸酯和式(HO-X)的醇的转化在低于1013hPa的压力下进行,优选地在5hPa至500hPa的压力下进行。

[0211] 因为这能从反应组合物中有效除去产生的式HO-Y的醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇)并因此促进反应的进行,所以不在标准压力下而在真空中进行反应是特别有利的。

[0212] 通过酯交换生成的式HO-Y的醇优选地使用蒸馏从反应组合物中除去。

[0213] 特别优选的是这样的制备根据本发明的组合物的根据本发明的方法,其包括用于制备式(IX)的大麻二酚酸酯的以下步骤:

[0214] - 用以在连续工艺中生成相应的式(IX)的大麻二酚酸酯(**Cannabidiolcarbonsäureester**)的薄荷二烯醇(menthadienol)用油橄榄醇酸酯(**Olivetolcarbonsäureester**)的转化。

[0215] 意外发现,特别地,用以生成相应的式(IX)的大麻二酚酸酯的薄荷二烯醇用油橄榄醇酸酯的转化以非常高的反应速度进行,因而该工艺可以以高时空产率在连续的程序方法中进行。在相应研究的过程中,将两种前体的溶液与路易斯酸催化剂的溶液一起连续泵入搅拌反应室,接着引入饱和碳酸氢钠水溶液,以水解催化剂及防止进一步反应生成副产物。

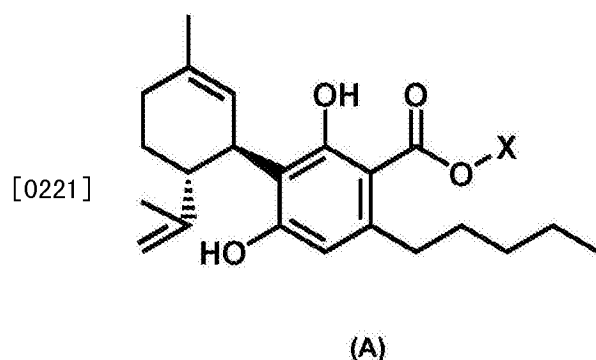
[0216] 薄荷二烯醇用油橄榄醇酸酯的转化可以在不同溶剂中进行,例如二氯甲烷、氯苯、甲苯、二甲苯和环己烷,其中二氯甲烷和氯苯显示出高得多的产率,然而,由于贸易和卫生原因氯苯备受青睐。

[0217] 作为催化剂(路易斯)酸,例如三氟化硼*醚化物、三氟化硼*乙酸、四氯化钛、对甲苯磺酸或甲磺酸是适合的,其中三氟化硼*醚化物获得了特别好的结果。

[0218] 本发明还涉及用于制备 Δ -9-四氢大麻酚的方法,其包括制备根据本发明的组合物,其中根据本发明的组合物优选地通过根据本发明的方法制备(如上所述)。

[0219] 由于中间产生的根据本发明的组合物和通常接着中间生成的化合物大麻二酚(X)自身显示出独有的生物活性并因而在某种程度上可以从过程中分离以用作大麻素活性剂本身,基于根据本发明的组合物(其中该组合物优选地通过本发明的方法制备(如上所述))合成 Δ -9-四氢大麻酚是特别有利的。此外,过程的中止、中间产生的根据本发明的组合物的储存以及合成在后期的于相同或不同位置的继续是有利地可能的。

[0220] 特别优选的是用于制备根据本发明的 Δ -9-四氢大麻酚的方法,其包括制备根据本发明的组合物(包含一种或更多种式(A)化合物和/或其一种或更多种盐,优选地式(A)的一种或更多种可药用盐),



[0222] 其中X为不带羟基或带有一个、两个、三个或多于三个羟基的脂肪族基团,其中脂肪族基团X中C原子的总数不大于15,优选地不大于12,并且,

[0223] 其中脂肪族基团为

[0224] ——饱和的或不饱和的,

[0225] 并且,

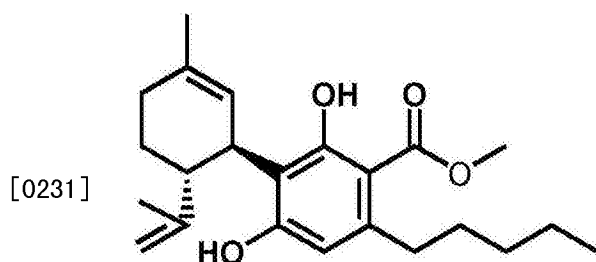
[0226] ——支链的或非支链的,

[0227] 并且,

[0228] ——无环的或环状的,

[0229] 其中式(A)化合物及其盐(优选可药用盐)的总量与组合物中大麻二酚(如果存在)量的摩尔比大于1:1,优选地大于5:1,特别优选地大于10:1,并且同时,

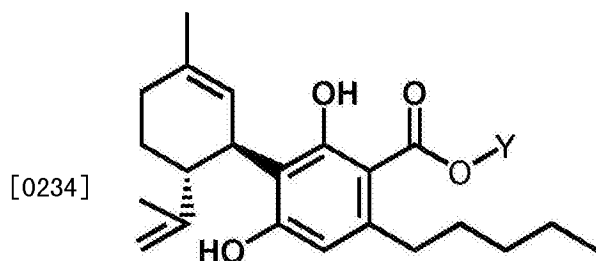
[0230] 式(A)化合物及其盐(优选可药用盐)的总量与式(I)化合物(如果存在)量的摩尔比大于1:1,优选地大于5:1,特别优选地大于10:1,



(I)

[0232] 其中根据本发明的方法制备根据本发明的组合物,其包括以下步骤:

[0233] 用式HO-X的醇转化式(IX)的大麻二酚酸酯,



(IX)

[0235] 其中Y为有机基团,

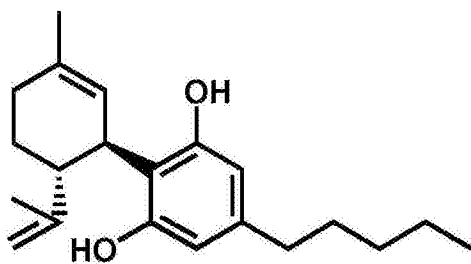
[0236] 其中,

[0237] X具有如上所述的意义,并且

[0238] 其中Y不同于X并且以这样的方式选择:在转化期间生成的式HO-Y的醇在1013hPa下在低于所用的式HO-X的醇的温度下沸腾。

[0239] 特别优选的是用于制备根据本发明的 Δ -9-四氢大麻酚的方法,其中以这样的方式对制备的根据本发明的组合物进行处理:使组合物中包含的式(A)化合物皂化并脱羧以生成化合物(X)(大麻二酚)。

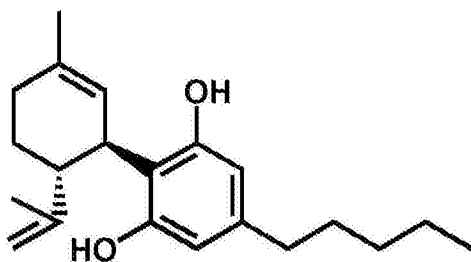
[0240]



(X)

[0241] 特别优选的是用于制备根据本发明的 Δ -9-四氢大麻酚的方法,其中使出现于脱羧皂化之后的化合物(X)环化以生成 Δ -9-四氢大麻酚,优选地在无卤化溶剂(halogenhaltiger **Lösungsmittel**)存在下进行。

[0242]



(X)

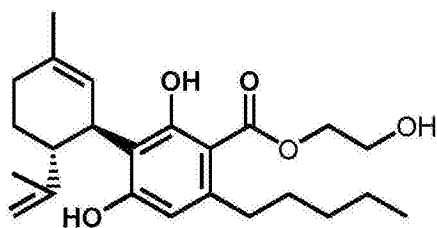
[0243] 意外地,氯化的二氯甲烷(其在现有技术中用于环化)在我们的研究中可由无毒害的甲基叔丁酯代替而不引起任何不利情况。这在初始组合物中使用浓度高达20重量%的大麻二酚时也奏效。

[0244] 本发明将基于下述实施例进行更详细的说明。

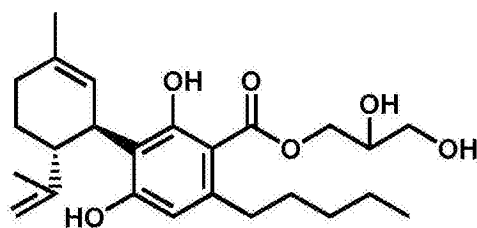
[0245] A. 根据本发明的化合物对大麻素受体的作用的研究:

[0246] 结合亲和力

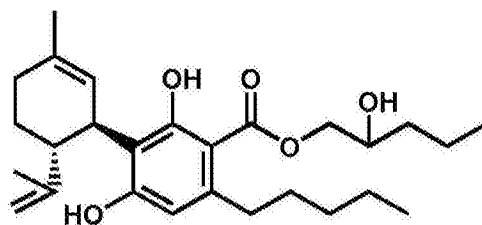
[0247] 特别地,在各自的研究中检查了通式(A)的下列物质III至V和XI至XIII对大麻素受体的作用。



III

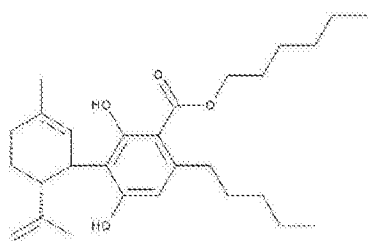


IV

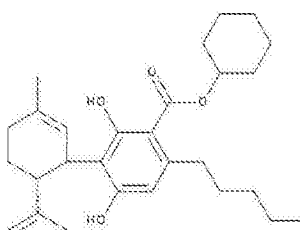


V

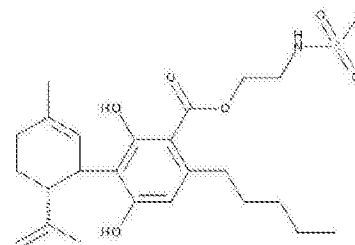
[0248]



XI



XII



XIII

[0249] 在竞争研究中对物质III至V和XI至XIII就其对CB1受体和CB2受体的结合亲和力以及产生的结合谱进行了测试。这些研究能对每种III至V和XI至XIII的物质对大麻素受体的亲和力(K_i 值)与另一种配体进行比较。该竞争研究在转染有CB1受体和CB2受体的细胞膜中进行。

[0250] 为此,使用了人细胞膜,其中转染有CB1受体和CB2受体(RBHCb1M400UA和RBXCb2M400UA),其对CB1或CB2的CP55940的 B_{max} 和 K_d 值为例如对CB1为1.9pmol/mg膜蛋白和0.18nM,并且对CB2为5.2pmol/mg膜蛋白和0.18nM。

[0251] 在一个示例性的实施例中,带有CB1受体的膜的蛋白质浓度为8.0mg/mL,带有CB2受体的膜的蛋白质浓度为4.0mg/mL。从膜的制造商的说明书得到的这些和其他值恰好与进行这些研究所用的技术可容易地被本领域内懂行的技术人员遵循。用缓冲液(CB1结合缓冲液为50nM TrisCl、5nM $MgCl_2 \cdot xH_2O$ 、2.5nM EDTA、0.5mg/mL BSA,pH 7.4;CB2结合缓冲液为50nM TrisCl、5nM $MgCl_2 \cdot xH_2O$ 、2.5nM EGTA、1mg/mL BSA,pH 7.5)以1:20的稀释度稀释膜悬浮液。将 $[^3H]$ -CP55940(144Ci/mmol)用作放射性配体。在该上下文中,示例性的浓度为:对CB1结合研究,0.10nM具有的体积为200 μ L;对CB2结合研究,0.15nM具有的终体积为600 μ L。将膜重悬于缓冲液中,与放射性配体孵育,并且每种物质在30 $^{\circ}$ C持续90分钟。借助经典配体WIN55,212-2确定了非特异性结合,并且通过无任何其他物质的条件下孵育所述膜确定

放射性配体的100%结合。在各制剂的过滤之后,用相应结合缓冲液将其洗涤九次,其后干燥。用合适的闪烁计数器对放射性进行测定。从文献(Granja, A.G.等, J. Neuroimmune Pharmacol. 2012, 7, 1002-1016; Cumella, J.等, ChemMedChem. 2012, 7, 452-463; Di Marzo, V.等, 2000, J. Neurochem., 2000, 74, 1627-1635)已知相应的型号。

[0252] 组分的评估在两个阶段中进行。第一阶段由对单高剂量的每种物质就其结合能力的筛选组成。下表示出对于结合CB1和CB2的百分比值:

[0253] 表1:选定的大麻素与大麻素受体的百分比结合

[0254]

物质	CB1(%结合)	CB2(%结合)
III	77.3±6.5	90.3±2.4
IV	90.2±3.8	101.6±0.5
V	82.0±8.0	83.9±5.6
XI	92.2±1.7	97.2±3.4
XII	81.5±6.8	99.2±2.3
XIII	98.9±7.8	104.9±4.8

[0255] 注:测量值101.6±0.5和104.9±4.8基于平常的、科学上公认的所用型号的测量误差。

[0256] 示出50%以上结合并因此示出代替 $[^3\text{H}]$ -CP55940的物质,在第二阶段中通过在受体模型中孵育不同浓度的物质和 $[^3\text{H}]$ -CP55940,对其对CB1和CB2的竞争进行了测试。借助合适的统计软件(例如**GraphPrism**® 5.01版)评估所得数据。下表以平均值+/-标准误差(SEM)示出这些物质的解离常数(K_i):

[0257] 表2:大麻素化合物III至V和XI至XIII的解离常数

[0258]

物质	对CB1的 K_i (nM)	对CB2的 K_i (nM)	K_i (CB1) : K_i (CB2) 与CB1相比, 对CB2的选择性 (四舍五入)
III	3923 ± 1547	374.5 ± 47.7	10.4
IV	2174 ± 1149	277.1 ± 78.7	7.8
V	538.2 ± 53.9	66.7 ± 13.1	8.1
XI	538.2 ± 53.9	510 ± 29	1
XII	538.2 ± 53.9	67 ± 4	37
XIII	538.2 ± 53.9	0.012 ± 0.001	22.5

[0259] 相比之下,物质WIN55,212-2(其被用作经典非特异性配体作为用于该实验的阳性对照)示出的离解常数对CB1为28.8+/-41nM和对CB2为3.7+/-1nM,并因此对应于文献值(例如Pertwee, R.G.等, Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631)。

[0260] 结论/对比评估:

[0261] 大麻素物质III至V和XI至XIII以nM的浓度并因此以生理剂量与大麻素受体结合。

其对于CB1受体为弱配体并且优先结合CB2受体。其对CB2受体的选择性特别地注定其用作CB2受体调节剂(如上所述)。

[0262] 根据其对CB1受体和CB2受体的亲合力,将文献中已知的大麻素和不包括在经典大麻素中的物质分成组(Pertwee, R.G.等, Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631)。因此组分配和药效学机制决定物质的作用模式。

[0263] 当CBD以低亲和力(CB1: 4,350nM至>10,000nM; CB2: 2,399nM至>10,000nM)发挥非常微弱的作用时, Δ -9-THC以CB1: 5.05nM至80.3nM和CB2: 3.13nM至75.3nM对这两种受体均为强配体,其也解释了其对中枢神经系统的强烈作用(还有副作用)和同步外周作用(和副作用)。 Δ -9-THC的治疗精神病的作用归因于其与CB1受体的复杂相互作用。CB1受体的活化在精神(和循环)上引起不良作用,反之CB2受体的活化似乎不是这样,其也是由于CB2受体在外周中的定位(Atwood, B.K. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012, 38, 16-20)。

[0264] 本文中所述的大麻素示出其有利且独特的结合亲和力分布(参见表2)。其对衰减的但未完全消除活化的CB1受体的结合亲和力注定这些物质作为药物。CB2调节剂在至今还不能进行药物治疗的病理情况下的有利作用的证据在过去的几年内已经明显增多。CB2调节剂的两个最重要的适应症为神经炎症和疼痛(Cheng, Y., Hitchcock, S.A. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 951-965; Guindon, J., Hohmann, A.G.J. Pharmacol. 2008, 153, 319-334)。此外,根据本发明的物质也可以通过CB2调节影响下述病理状况:系统性炎症、骨质疏松症、移植引起的病理状况和包括药物成瘾和焦虑状态的中枢神经系统的不同病理状况以及肝脏病症(Bab, I.等, Ann. Med. 2009, 41, 560-567; Karsak, M.等, Science 2007, 316, 1494-1497; Mallat, A., Lotersztajn, S. Dig. Dis. 2010, 28, 261-266; Nagarkatti, M.等, Trends Pharmacol. Sci. 2010, 31, 345-350; Patel, K.D.等, Curr. Med. Chem. 2010, 17, 1393-1410; Xi, Z.X.等, Nat. Neurosci. 2011, 14, 1160-1166)。

[0265] 经CB1和CB2转染的CHO细胞的信号转导:

[0266] Dermuth等(2006)描述了通过大麻素受体的信号转导。信号转导的方式已经被充分说明。

[0267] 在建立了上述指定的根据本发明的物质的结合亲和力之后,基于大麻素受体转染的细胞的功能分析检测了其固有活性。为此,通过cDNA的转移用CB1受体和CB2受体转染CHO细胞(永生化“中国仓鼠卵巢”细胞)。由此获得的经转染细胞(CHO-CB1和CHO-CB2)用质粒CRE-luc瞬时转染,其包含数个(例如6个)共有序列cAMP应答元件(consensus cAMP responsive element, CRE)和萤火虫萤光素酶(luc)。该目的所需技术为本领域内懂行的技术人员通过相关技术文献可获得的。

[0268] 为了研究激动活性,用提高浓度的根据本发明的分子或用WIN55,212-2(WIN, 其为CB1的经典非特异性激动剂,作为阳性对照)处理经转染细胞(CHO-CB1-CREluc和CHO-CB2-CREluc),孵育,随后通过添加萤光素(萤火虫萤光素酶的化学发光底物)测试其活性。由于其cAMP途径的活化独立于大麻素受体发生,我们使用毛喉素(forskolin)和腺苷酸环化酶活化剂作为阳性对照。为了研究CB1受体上可能的拮抗作用,将CHO-CB1-CREluc细胞与受试物质预孵育,然后用WIN刺激。为了研究CB2受体上的拮抗作用,用提高浓度的根据本发明的物质或用WIN处理CHO-CB2-CREluc细胞一小段时间(15分钟),此外CB2的经典非特异性激动

剂作为阳性对照。然后添加毛喉素并且孵育制剂。为了证实在CB2受体上的激动作用,将CHO-CB2-CRE1uc与特异性拮抗剂AM630另外孵育(Ross等,1999)。在适当的孵育时间和随后的裂解之后,测量了萤光素酶活性。分别从结果中减去本底活性(缓冲液)。图1(在CB1和CB2转染的CHO细胞上的信号转导的分析方案)描述了用于说明根据本发明的物质的活性的可能的分析方案。

[0269] 根据本发明的物质具有特别有利的CB1受体与CB2受体的活化比例。优选地,CB2受体被根据本发明的物质活化,而CB1受体仅被活化至微不足道的程度或根本未被活化或甚至被抑制。

[0270] 大麻二酚酸甘油酯示出了CB1受体的弱活化和CB2受体的强活化。大麻二酚酸2-羟基乙酯和大麻二酚酸2-羟基戊酯示出CB2受体的强活化并抑制CB1受体。大麻二酚酸己酯在两种受体上均示出拮抗作用,而大麻二酚酸环己酯对CB1受体具有拮抗作用。除对CB1和CB2的高结合亲和力外,N-甲基-磺酰基大麻二酚酸酯示出对CB1的拮抗作用和对CB2的激动作用。

[0271] 表3:根据本发明的大麻素在大麻素受体上的激动作用和拮抗作用

[0272]

物质	CB1	CB2
大麻二酚酸2-羟基乙酯(化合物III)	-	+
大麻二酚酸甘油酯(化合物V)	+	+
大麻二酚酸2-羟基戊酯(化合物IV)	-	+
大麻二酚酸己酯(化合物XI)	+	+
大麻二酚酸环己酯(化合物XII)	-	0
N-甲基-磺酰基大麻二酚酸酯(化合物XIII)	-	+

[0273] 说明:

[0274] -:拮抗作用

[0275] +:激动作用

[0276] 0:无活性

[0277] Jurkat细胞中的内源信号转导:

[0278] CB2受体激动剂特别适用于触发免疫调节作用。存在通过CB2激动剂抑制T细胞活化的证据。根据Börner等(2009),特别在Jurkat T细胞中CB2激动剂抑制其活化。转移到生理情况下,该功能可有益于预防和治疗免疫疾病,例如自身免疫疾病(例如多发性硬化症)。

[0279] 在公认的Jurkat T细胞模型中研究了根据本发明的物质。下面的机制基于淋巴因子的转录活性(例如IL-2的转录活性)的事实基于不同转录因子(例如NFAT和NF-κB)的协同活化。根据本发明的物质对所述因子的作用借助于萤光素酶偶联构建体(KBF-1uc)在体外进行评价。因此,通过PMA(在NFAT活化的情况下加离子霉素)的瞬时转染细胞(Jurkat T细胞)的活化,由NF-κB或NFAT依赖性促进剂驱使,导致萤光素酶基因表达的强诱导。测量萤光素酶活性的抑制作为根据本发明的物质剂量率的函数。本技术领域内懂行的技术人员可以轻易遵循来自文献(如在Yuan等(2002),Sancho等(2003),Do等(2004)和Cencioni等(2010)中)的该过程。

[0280] 根据本发明的物质的特点可以是抑制T细胞的NF- κ B或NFAT依赖性活化。因此,对于根据本发明的物质N-甲基-磺酰基大麻二酚酸酯,可以检测到通过NF- κ B和NFAT的T细胞的活化的强抑制。根据本发明的物质大麻二酚酸2-羟基乙酯、大麻二酚酸甘油酯和大麻二酚酸2-羟基戊酯示出对T细胞的NFAT依赖性活化的抑制。

[0281] B.通过大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)的 Δ -9-THC合成

[0282] 步骤1:偶联步骤(在连续工艺中);大麻二酚酸甲酯(I)的合成

[0283] 将300g(2.0摩尔)薄荷二烯醇和476g(2.0摩尔)油橄榄醇酸酯在约22°C溶解于1,370g氯苯(2,000mL溶液A)中,同样将94g(0.66摩尔)三氟化硼*醚化物在约22°C溶解于640g氯苯中(666mL溶液B)。通过两个分离计量泵将流量为72mL/分钟的溶液A和流量为24mL/分钟的溶液B泵入搅拌反应室,反应组合物通过PTFE软管从反应室流进1,000g碳酸氢钠搅拌溶液。总反应时间为约20分钟。测量结束后将水解的反应溶液继续搅拌30分钟。

[0284] 将经水解的反应溶液转移进5L夹套反应器中,分离水相并在真空下除去溶剂氯苯。将约2,000g甲苯添加至剩余的730g原料中,并通过添加1,200g 1%氢氧化钠水溶液萃取油橄榄醇酸酯(四次)。在用半浓硫酸酸化和再萃取该水相后,回收约30%(140g)未转化的油橄榄醇酸酯。

[0285] 甲苯相中存在约520g大麻二酚酸甲酯(I),其对应的理论产率为约70%。该第一中间体充当随后的酯交换的原料。

[0286] 步骤2:酯交换、大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)的合成:

[0287] 在真空下除去甲苯,并将600g乙二醇、接着300g乙二醇中的85g氢氧化钾溶液添加至剩余的第一中间体。施加约0.5巴的真空,加热至120°C(持续2小时),其中馏去约40g甲醇。所得到的产物组合物主要包含

[0288] 大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)。

[0289] 步骤3:皂化/脱羧、大麻二酚的合成(X):

[0290] 接着,将温度提高至150°C并在该温度下搅拌2小时。将从酯交换得到的主要包含大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)的产物组合物冷却至约40°C,并添加500g水和500g正庚烷,且添加约150g半浓硫酸中和。相分离后,使用旋转蒸发仪除去溶剂,并使用约0.5毫巴的真空及230°C的夹套温度用薄膜蒸发仪蒸馏剩余物。获得的310g大麻二酚(X)为纯度为85%的黏稠的浅黄色油状物,其对应于60%的相对于所用大麻二酚酸酯的理论产率。

[0291] 然后使该黏稠的浅黄色油状物在约200g正庚烷中于约-5°C下重结晶,其后获得210g纯度为99%的大麻二酚(X)白色结晶物。

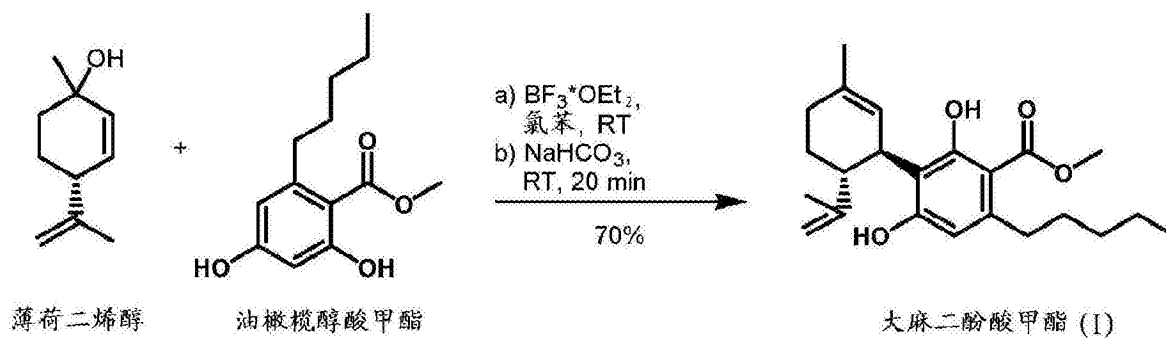
[0292] 步骤4:环化、 Δ -9-THC的合成:

[0293] 将50g纯大麻二酚溶解于250g甲基-叔丁基醚中,并在搅拌下于10分钟内在约22°C添加40g三氟化硼*乙酸络合物。在所述温度下搅拌3小时,然后添加200g冰水,用碳酸氢钠溶液洗涤有机相,并使用旋转蒸发仪除去溶剂。剩余的约50g原料包含74% Δ -9-四氢大麻酚(Δ -9-THC)、25%副产物以及<1%的大麻二酚。通过柱色谱纯化后,获得30g纯 Δ -9-THC,其对应于60%的理论产率。

[0294] 对通过大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)合成 Δ -9-THC的步骤示意性地描述如下:

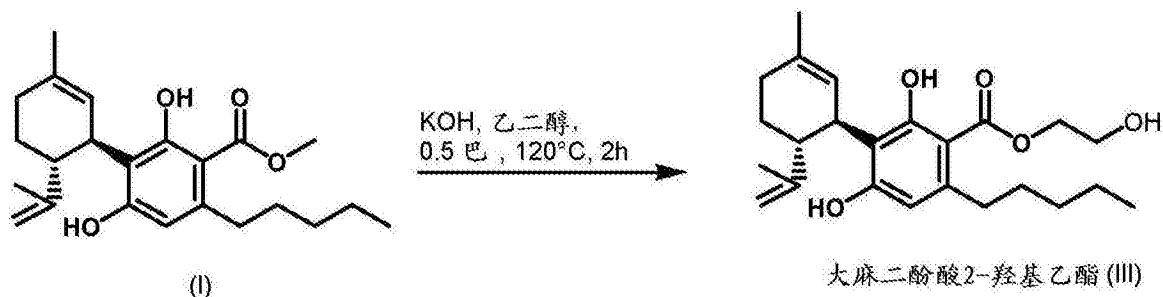
[0295] 步骤1:偶联步骤(在连续工艺中);大麻二酚酸甲酯(I)的合成

[0296]



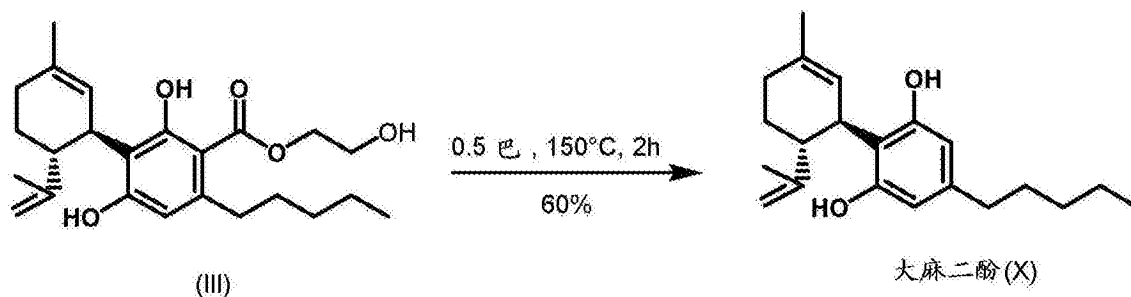
[0297] 步骤2: 酯交换、大麻二酚酸2-羟基乙酯(III)的合成:

[0298]



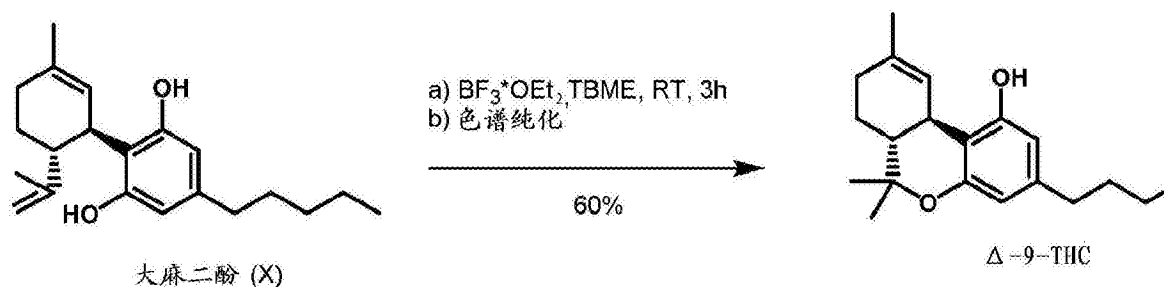
[0299] 步骤3: 皂化/脱羧、大麻二酚(X)的合成:

[0300]



[0301] 步骤4: 环化、 Δ -9-THC的合成:

[0302]



[0303] C. 应用实施例:

[0304] 通过根据本发明的优选药物制剂的下述实施例, 对根据本发明的式(A)化合物的用途进行更加详细地说明。

[0305] 应用实施例1——根据“Neuen Rezeptur Formularium”, 18th addition, 2001的胶囊

[0306] 对1个胶囊的制备

[0307] 2.5mg 5mg 10mg

- [0308] 式(A)化合物 0.0025g 0.005g 0.010g
- [0309] 氢化脂肪(滑动熔点:
- [0310] 37°C至40°C;OH数目:
- [0311] 7至17;汁液样品数目:
- [0312] 245至260) 至0.430g 至0.430g 至0.430g
- [0313] 两片硬明胶胶囊
- [0314] 壳,尺寸1 1片 1片 1片
- [0315] 对包含过量10%的熔体的30个胶囊的制备
- [0316] 2.5mg 5mg 10mg
- [0317] 式(A)化合物 0.083g 0.165g 0.33g
- [0318] 氢化脂肪(滑动熔点:
- [0319] 37°C至40°C;OH数目:
- [0320] 7至17;汁液样品数目:
- [0321] 245至260) 至14.2g 至14.2g 至14.2g
- [0322] 两片硬明胶胶囊
- [0323] 壳,尺寸1 30片 30片 30片
- [0324] 对包含过量5%的熔体的60个胶囊的制备
- [0325] 2.5mg 5mg 10mg
- [0326] 式(A)化合物 0.158g 0.315g 0.63g
- [0327] 氢化脂肪(滑动熔点:
- [0328] 37°C至40°C;
- [0329] OH数目:7至17;
- [0330] 汁液样品数目:
- [0331] 245至260) 至27.1g 至27.1g 至27.1g
- [0332] 两片硬明胶胶囊
- [0333] 壳,尺寸1 60片 60片 60片
- [0334] 1.在水平调节的胶囊填充机中,将插入的两片硬明胶胶囊壳打开,露出固定的下部并留作填充。
- [0335] 2.使稍微多于制备所需的氢化脂肪在烧杯中熔化。过程中测试(Inprozessprüfung):熔融的氢化脂肪目测必须是透明的。其可以是微黄色。
- [0336] 3.在第二个烧杯中,根据上述制备量将氢化脂肪添到式(A)化合物中。使物质在用玻璃棒搅拌下溶解。过程中测试:该熔融的脂肪目测必须是透明的。其可以是微黄色。
- [0337] 4.将该熔融的脂肪留在仍然温暖但不再沸腾的水浴中直至最后一个胶囊被填满,或者将其移出水浴并且必要时重新加热。过程中测试(有时重复):熔融的温度必须为35°C至45°C。
- [0338] 5.将约1mL熔融的脂肪优选地通过宽腔空心针(参见“Pharmazeutische **Erläuterungen**-Herstellungstechnik und Abfüllung”)吸入1mL一次性注射器内。立即填充两个胶囊下部。过程中测试:胶囊的下部的上缘必须完全被熔融的脂肪从内部包被。液体的表面必须是平坦的或稍微凹入。

[0339] 6.将注射器重新装满并继续填充其他胶囊直至所有胶囊都被填满。通过熔融的冷却在胶囊中形成的空隙可能无法被再填满。过程中测试：假设仅约1mL的少量熔融的脂肪残余物残留在烧杯中。

[0340] 7.在胶囊的下部中的熔融的脂肪凝固后，将胶囊紧密封闭。

[0341] 过程中测试：在所有胶囊下部中，熔融的脂肪的表面必须具有相同的不透明外观。

[0342] 制成品测试：封闭胶囊必须具有统一的外观。仅在必要时：所有胶囊的单一质量必须各自为460至540mg。

[0343] 应用实施例2——根据“Neuen Rezeptur Formularium”, 19. *Ergänzung*, 2002的油性溶液

[0344] 成分

[0345] 20g 100重量份

[0346] 式(A)化合物

[0347] (参见“Bezugsquellennachweis

[0348] für Rezepturbestandteile”,

[0349] 第III.2.章).....0.5g.....2.5份

[0350] 中链甘油三酯.....至20.0g.....至100.0份

[0351] 1.通过平缓加热使式(A)化合物在储存容器中液化。

[0352] 2.将式(A)化合物称重并加入烧杯中，并且在加热和搅拌下溶解于中链甘油三酯中。

[0353] 制成品测试：该溶液目测必须是透明的。其可以是微黄色。

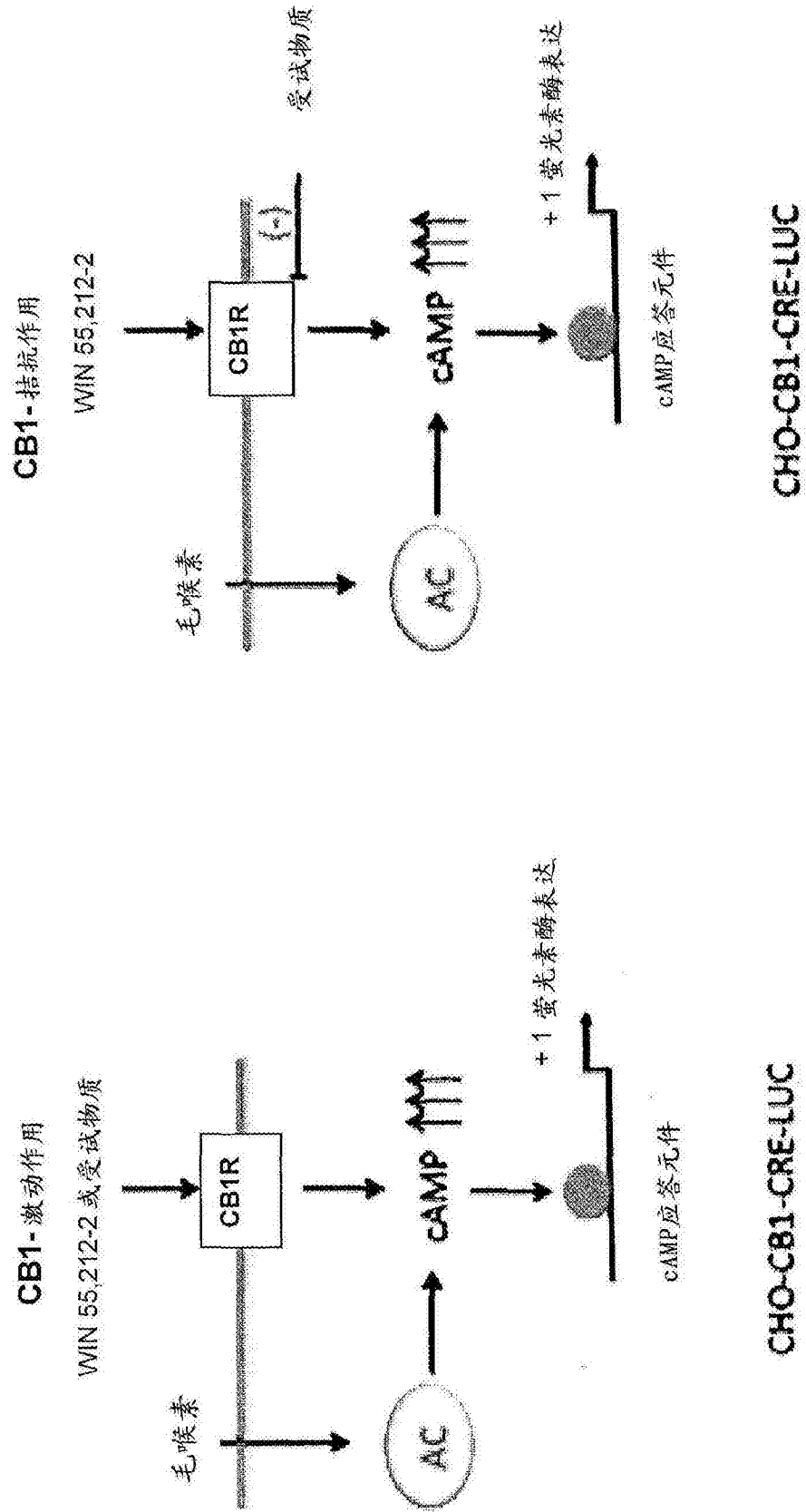


图1