

# 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：95135035

※申請日期：95.9.22

※IPC 分類：

A61K31/416 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之 3-醯胺基-四氫-吲唑基大麻鹼調節劑

SUBSTITUTED 3-AMIDO-TETRAHYDRO-INDAZOLYL

CANNABINOID MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/ DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/ BELGIUM

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 利歐塔/ LIOTTA, FINA

2. 瓦奇特/ WACHTER, MICHAEL P.

3. 夏明德/ XIA, MINGDE

4. 潘萌/ PAN, MENG

國 籍：(中文/英文)

1. 為義大利/ ITALY

2. 為美國/ U.S.A.

3.-4. 皆為中國大陸/ CHINA

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2005 年 9 月 23 日；60/719,772

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：

### 相互參照的相關申請案

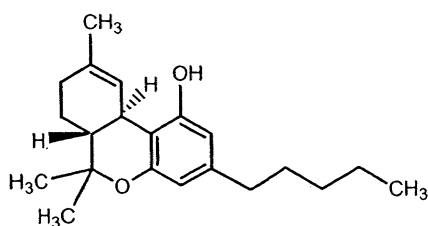
本申請案主張於 2005 年 9 月 23 日申請之美國臨時專利申請案 No.60/719,772 之權益，為所有目的併入其內容  
5 整體。

### 【發明所屬之技術領域】

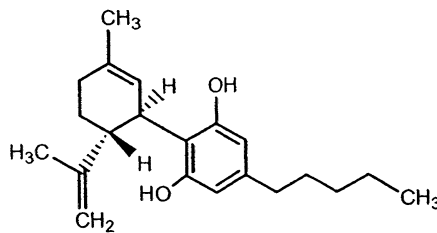
● 本發明係針對經取代的 3-醯胺基-四氫-吡啶基大麻鹼  
(CB)調節劑化合物類以及一種方法供使用於治療、緩解或  
10 預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病。

### 【先前技術】

在發現大麻鹼 CB1 以及 CB2 受體之前，大麻鹼一詞  
被用於描述大麻(*cannabis sativa*)的生物地活性組分，分佈  
15 最廣者為 delta-9-四氫大麻酚(tetracannabinol, THC)與大  
● 麻二酚(cannabidiol)。



THC

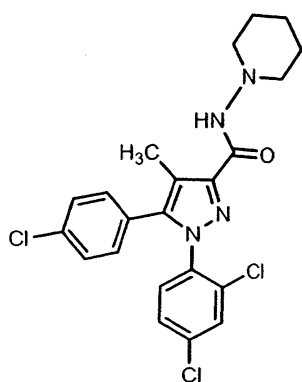


大麻二酚

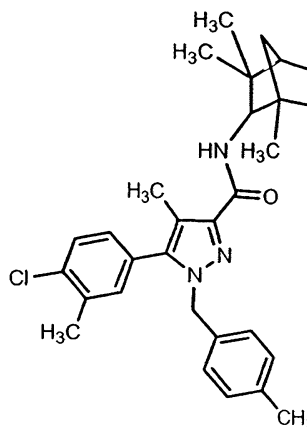
THC 係 CB1 以及 CB2 受體之中等度之部分的興奮劑  
且被認為是"典型的大麻鹼"，目前以此詞語代表那些其結

構與三環的二苯並吡喃 THC 核心相關之其他的類似物，"非典型的大麻鹼"係指結構地相關於大麻鹼興奮劑之大麻二酚。

藥理學的研究已專注於具吡唑結構類型之選擇性 CB 受體調節劑類，包括 SR 141716A (SR 141716 之單鹽酸鹽) 以及 SR 144528。



SR 141716



SR 144528

吡唑大麻鹼調節劑類係有助於 CB 藥理學的發展之許多不同結構類型中之一種，幫助確定受大麻鹼受體介導的生物之作用，將導致目前化合物之再精煉及在未來成為新化學品的來源。

某些的化合物(包括 SR 141716、SR 144528 等等)，其等原被歸類為選擇性拮抗劑類，目前則被認為是屬於作為"反向興奮劑(inverse agonists)"要勝過作為純粹的拮抗劑類者，反向的興奮劑類在興奮劑不存在下，具有能力去減低受體活化作用的構成分之量，而不僅是阻斷受興奮劑結合在受體位置所誘發之活化作用，CB 受體類之構成分子

的活性具有重要的意涵，是由於甚至在沒有興奮劑存在下，仍有持續的 CB1 及 CB2 兩者之信號值，例如，SR 141716A 增加 CB1 蛋白質值並敏感化細胞往興奮劑方向作用，於是顯示反向興奮劑可能是另類的配體，用於調節內部大麻鹼系統及受 CB 受體活化之下游信號路徑。

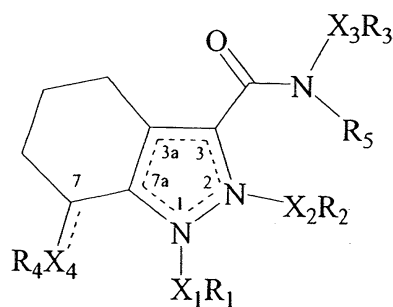
PCT 申請案 WO2006/030124 揭露作為 CB1 或 CB2 受體興奮劑類之吡唑衍生物類，經取代的 1-苯基-7-苯甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑類，被揭露作為黃體素受體興奮劑類，見：*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, Vol 7, No. 19, pp. 2551-2556。

進一步的 CB 的合成及大麻擬似物配體類更促進受體藥理學的發展並提供另種大麻鹼受體亞-型存在之證據，然而，其中仍有不斷的需求供鑑定及發展 CB1 或 CB2 受體大麻鹼調節劑類以供治療各式各樣的 CB 受體調節的症狀、不舒服及疾患。

### 【發明內容】

本發明的詳細說明

本發明係針對於式(I)的化合物：



或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中，

在式(I)中之介於位置 2-3 及位置 3a-7a 間之虛線代表，當  $X_1R_1$  存在時，兩雙鍵存在的位置；

5 在式(I)中之介於位置 3-3a 及位置 7a-1 間之虛線代表，當  $X_2R_2$  存在時，兩雙鍵存在的位置；

在式(I)中之介於位置 7 與  $X_4R_4$  之虛線代表一個雙鍵存在的位置；

$X_1$  不存在或為低級伸烷基；

$X_2$  不存在或為低級伸烷基；

10 其中  $X_1R_1$  及  $X_2R_2$  僅有一者存在；

$X_3$  不存在或為低級伸烷基；

當介於位置 7 與  $X_4R_4$  的虛線不存在時， $X_4$  不存在或為低級伸烷基；

當介於位置 7 與  $X_4R_4$  的虛線存在時， $X_4$  不存在；

15  $R_1$  係挑選自：氫，烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，芳基， $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基，選擇地在芳基、 $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地

20 經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

$R_2$  係挑選自：氫，烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，芳基， $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基，選擇地在芳基、 $C_3-C_{12}$  環烷基或雜

環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

- 5       $R_3$  係芳基， $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；

15      當介於位置 7 與  $X_4R_4$  間的虛線不存在時， $X_4$  不存在或為低級伸烷基且  $R_4$  為羥基，低級烷氧基，鹵素，芳基， $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基，選擇地在芳基， $C_3-C_{12}$  環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

20      當介於位置 7 與  $X_4R_4$  間的虛線存在時， $X_4$  不存在，且  $X_4$

為 CH-芳基或 CH-雜環基，選擇地在芳基或雜芳基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；且

R<sub>5</sub> 為氫或低級烷基。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中 X<sub>1</sub> 不存在或為低級的伸烷基且 R<sub>1</sub> 為挑選自氫、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級的烷氧基取代)、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 環烷基或雜環基，選擇地在芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代。

本發明的一具體實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中 X<sub>1</sub> 不存在且 R<sub>1</sub> 為挑選自氫、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)或芳基，選擇地在芳基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或

烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代。

5 本發明的一具體實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在且  $R_1$  為挑選自氫、烷基或芳基，選擇地於芳基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基、羥基或烷氧基取代。

10 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在且  $R_1$  為芳基，選擇地在其一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基、羥基或烷氧基取代。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在且  $R_1$  為芳基，選擇地在其一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。

15 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_3$  不存在或為低級的伸烷基；且， $R_3$  為芳基、 $C_3$ - $C_{12}$  環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基或芳基取代，其中烷基可在雜環基環氮原子上選擇地經取代以形成四級銨鹽。

20

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_3$  不存在；且， $R_3$  為雜環基，

選擇地經一或多個羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、  
烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或  
低級烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或  
多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯  
5 基或胺基甲醯基烷基或芳基取代，其中烷基可選擇地在雜  
環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前  
劑、代謝物或多形體，其中  $X_3$  不存在；且， $R_3$  為雜環基，  
選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、  
10 烷基、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯基或胺基甲  
醯基烷基或芳基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原  
子上經取代以形成四級銨鹽。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前  
劑、代謝物或多形體，其中  $X_3$  不存在；且， $R_3$  為雜環基，  
選擇地經一或多個羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧  
15 基或羰基烷氧基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原  
子上經取代以形成四級銨鹽。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前  
劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線  
20 不存在， $X_4$  不存在或為低級的伸烷基且  $R_4$  為芳基或雜環  
基，選擇地在芳基或雜環基上之一或多個位置上經一或多  
個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或  
多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、  
芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地

經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基，芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

5 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線不存在， $X_4$  不存在或為低級的伸烷基且  $R_4$  為芳基或雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基或烷氧基取代。

10 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-芳基或 CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、  
15 烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基或羧基烷氧基取代。

20 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-芳基或 CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代。

本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-芳基，選擇地在芳基的一

或多個位置上經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代。

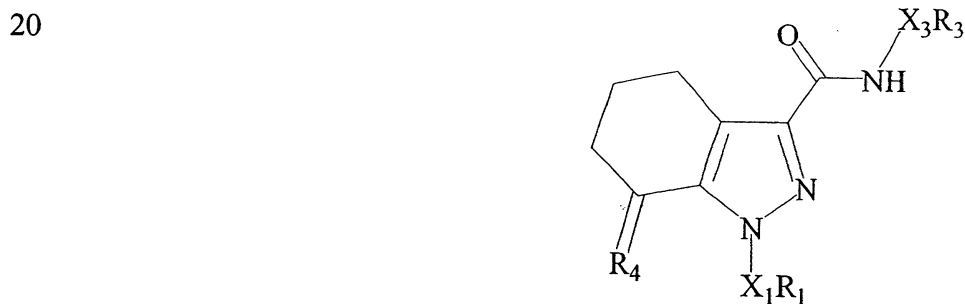
5 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-芳基，選擇地在芳基的一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。

10 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-苯基，選擇地在苯基的一或多個位置上經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代。

15 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中介於位置 7 與  $X_4R_4$  間之虛線存在， $X_4$  不存在，且  $R_4$  為 CH-苯基，選擇地在苯基的一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。

● 本發明的一實例為式(I)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $R_5$  為氫。

本發明的一實例為式(Ia)的化合物



或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中

$X_1$  不存在或為低級的伸烷基； $X_3$  不存在或為低級的伸烷基；

5  $R_1$  係挑選自氫，烷基(選擇地在一或多個位置上經一或多個的鹵素、羥基或低級的烷氧基取代)、芳基、 $C_3$ - $C_{12}$  環烷基或雜環基，選擇地於芳基、 $C_3$ - $C_{12}$  環烷基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地  
10 經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

$R_3$  係芳基， $C_3$ - $C_{12}$  環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多  
15 個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基，芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；且

20  $R_4$  為 CH-芳基或 CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的

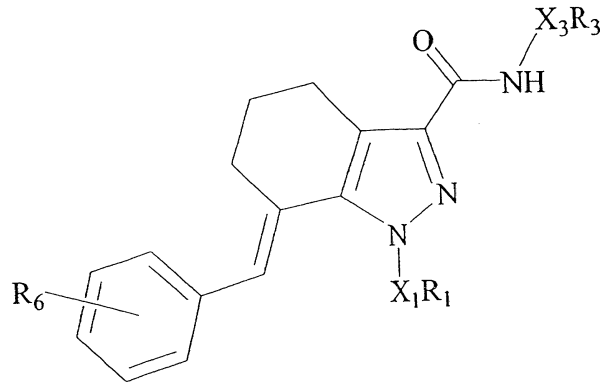
鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯基、  
胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環  
基取代。

5 本發明的一實例為式(Ia)的化合物或其鹽、異構物、  
前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在； $X_3$  不存在； $R_1$   
為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代；  
 $R_3$  為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷  
基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代，其中烷基可在雜環  
基環氮原子上選擇地經取代以形成四級銨鹽；且  $R_4$  為 CH-  
10 芳基，在芳基上之一或多個位置選擇地經一或多個的羥  
基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代。

本發明的一實例為式(Ia)的化合物或其鹽、異構物、  
前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在； $X_3$  不存在； $R_1$   
為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代；  
15  $R_3$  為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷  
基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代，其中烷基在雜環基  
環氮原子上可選擇地經取代以形成四級銨鹽；且， $R_4$  為  
CH-苯基，在苯基上的一或多個位置選擇地經一或多個的  
羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代。

20 本發明的一實例為式(Ib)的化合物

5



10

或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在； $X_3$  不存在； $R_1$  為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代； $R_3$  為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代，其中烷基可選擇地在雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；且， $R_6$  為一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基。

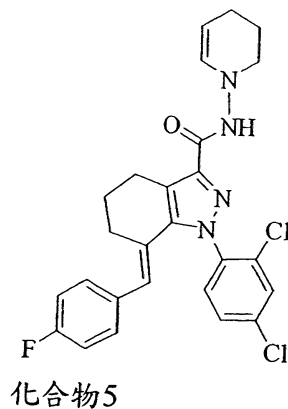
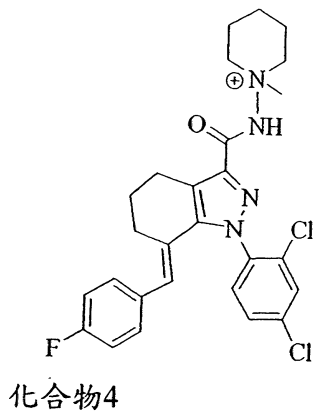
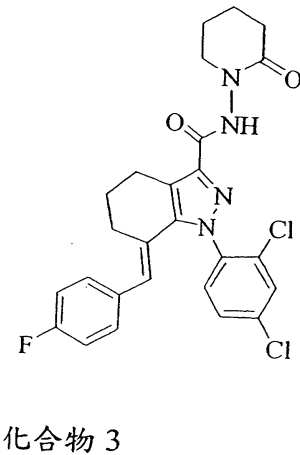
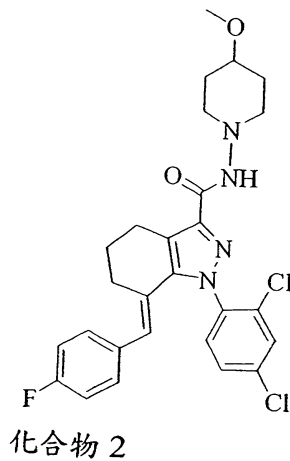
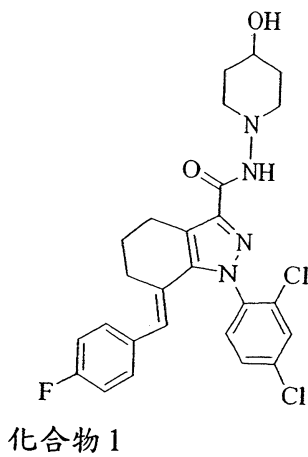
15

本發明的實例為式(Ib)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1R_1$ ， $X_3R_3$  以及  $R_6$  獨立地挑選自：

化合物	$X_1R_1$	$X_3R_3$	$R_6$
1	2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基	C(O)NH-4-OH-六氫吡啶-1-基	4-F
2	2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基	C(O)NH-4-OCH <sub>3</sub> -六氫吡啶-1-基	4-F
3	2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基	C(O)NH-2-氧代-六氫吡啶-1-基	4-F
4	2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基	C(O)NH-1-CH <sub>3</sub> -六氫吡啶-1-基	4-F
5	2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基	C(O)NH-3,4-二氫-2H-吡啶-1-基	4-F

本發明的一實例為式(Ib)的化合物或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  $X_1$  不存在， $R_1$  為挑選自 2,4- $Cl_2$ -苯基， $X_3$  不存在， $R_3$  係挑選自 -C(O)NH-4-OH-六氫吡啶-1-基， -C(O)NH-4-OCH<sub>3</sub>-六氫吡啶-1-基，  
5 -C(O)NH-2-氧代-六氫吡啶-1-基， -C(O)NH-1-CH<sub>3</sub>-六氫吡啶-1-基，以及 -C(O)NH-3,4-二氫-2H-吡啶-1-基，且， $R_6$  係挑選自 4-F。

式(I)的化合物及其藥學上可接受的型式包括那些挑選自下述之化合物：



### 定義

本說明書中，下述各專有名詞之含義如下：

"烷基" 意指具有至高達 10 個碳原子之飽和的、分枝或直鏈的單價烴基，典型地，烷基包括，但不限於甲基，乙基，丙基，異丙基，正-丁基，第三-丁基，戊基，己基，庚基等等。

5 "低級烷基" 意指具有至高達 4 個碳原子烷基，附接點可在烷基或低級烷基之任一碳原子上且，當再經取代時，取代基可位於任一碳原子上。

● "伸烷基" 意指具有至高達 10 個碳原子之飽和的、分枝或直鏈的單價烴基，其中的連結基係衍生自：由兩個碳原子各取走一個氫原子而得，典型地，伸烷基包括，但不限於，伸甲基，伸乙基，伸丙基，異伸丙基，正-伸丁基，第三-伸丁基，伸戊基，伸己基，伸庚基等等；"低級的伸烷基" 意指具有至高達 4 個碳原子之伸烷基連結基，附接點可在伸烷基或低級的伸烷基之任一碳原子上且，當再經  
10  
15 取代時，取代基可位於任一碳原子上。

● "亞烷基(alkylidene)" 意指具有 1 至 10 個碳原子與具有至少一個雙鍵被形成於介於兩相鄰的碳原子間之伸烷基連結基，其中雙鍵係自兩個碳原子各自除去一個氫原子  
20 衍生而得，原子可以是沿雙鍵取向為順式(E)或反式(Z)組態；典型地，亞烷基包括，但不限於，亞甲基，亞乙基，亞丙基，亞異丙基，亞異丁基，亞烯丙基(2-亞丙烯基)，巴豆二基(2-亞丁烯基)，prenylene (3-甲基-2-亞丁烯基)等等；"低級的亞烷基" 意指具有 1 至 4 個碳原子之亞烷基連結基，附接點可在亞烷基或低級的亞烷基之任一碳原子

上，且，當再經取代時，取代基可位於任一碳原子上。

"烷氧基" 意指具有 1 至 10 個碳原子之烷基、亞烷基或烷二基，經由氧原子附接之基，其中的附接點係由移除位於母基上的氫氧化物取代基的氫原子形成，"低級的烷氧基" 意指具有至高達 4 個碳原子之烷基、亞烷基或烷二基之基；典型地，低級的烷氧基包括，但不限於，甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基等等，當再經取代時，取代基可位於任一烷氧基之碳原子上。

"環烷基" 意指飽和的或部分地不飽和的單環、多環或橋接的烴環系統基或連結基，具 3 至 20 個碳原子之環可被標示成  $C_{3-20}$  環烷基；具 3 至 12 個碳原子之環可被標示成  $C_{3-12}$  環烷基；具 3 至 8 個碳原子之環可被標示成  $C_{3-8}$  環烷基等等。

典型地，環烷基包括，但不限於，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環己烯基，環庚基，環辛基，節滿基，節基，1,2,3,4-四氫-萘基，5,6,7,8-四氫-萘基，6,7,8,9-四氫-5H-苯並環庚烯基，5,6,7,8,9,10-六氫-苯並環辛烯基，萘基，雙環[2.2.1]庚基，雙環[2.2.1]庚烯基，雙環[2.2.2]辛基，雙環[3.1.1]庚基，雙環[3.2.1]辛基，雙環[2.2.2]辛烯基，雙環[3.2.1]辛烯基，金鋼烷基，八氫-4,7-甲醇-1H-節基，八氫-2,5-甲醇-五烯基(也稱之為六氫-2,5-甲醇-五烯基)等等，當再帶有取代基時，取代基可位於任一環碳原子上。

"雜環基" 意指一種飽和的，部分地不飽和的單環、多環或橋接的烴環系統基或連結基，其中至少一個環碳原

子獨立地被挑選自 N、O 或 S 之一或多個雜原子取代，雜環基環系尚包括具有至高達 4 個氮原子成員之環系，或具有自 0 至 3 個的氮原子環成員及 1 個氧或硫原子之環成員的環系；當價數允許下，至多達兩個的相鄰之環成員可以是雜原子，其中一個雜原子為氮而另一者係挑選自 N、O 或 S；雜環基係由單個的碳原子或氮原子移去一個氫原子而得，雜環基連結基係各自碳或氮環原子移去兩個氫原子而得。

典型地，雜環基包括，但不限於，呋喃基，噻吩基，2*H*-吡咯，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，吡咯啉基，吡咯基，1,3-二氧戊烷基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，2-咪唑啉基(也稱之為 4,5-二氫-1*H*-咪唑基)，咪唑啉基，2-吡啶啉基，吡啶啉基，吡啶基，異噁唑基，異噻唑基，噁二唑基，三唑基，噻二唑基，四唑基，2*H*-吡喃，4*H*-吡喃，吡啶基，3,4-二氫-2*H*-吡啶基，六氫吡啶基，1,4-二噁烷基，嗎啉基，1,4-二噻烷基，硫嗎啉基，噻吡基，嘧啶基，吡吡基，六氫吡吡基，氮呋基，吡啶基，吡啶基，異吡啶基，3*H*-吡啶基，吡啶基，苯並[b]呋喃基，苯並[b]噻吩基，1*H*-吡啶基，苯並咪唑基，苯並噻唑基，嘌呤基，4*H*-喹啉基，喹啉基，異喹啉基，噌啉基，酞吡基，喹啉基，喹噁基，1,8-萘啶基，蝶啶基，喹克啶基，六氫-1,4-二氮呋基，1,3-苯並二吡啶基(也稱之為 1,3-甲二氧基苯基)，2,3-二氫-1,4-苯並二噁基(也稱之為 1,4-乙二氧基苯基)，苯並-二氫-呋喃基，苯並-四氫-吡喃基，苯並-二氫-噻吩基，

5,6,7,8-四氫-4*H*-環庚(b)噻吩基，5,6,7-三氫-4*H*-環己(b)噻吩基，5,6-二氫-4*H*-環戊(b)噻吩基，2-氮雜-雙環[2.2.1]庚基，1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基，8-氮雜-雙環[3.2.1]辛基，7-氧雜-雙環[2.2.1]庚基等等。

5 "芳基" 意指一種具有 6、9、10 或 14 個碳原子之不飽和的、共軛的  $\pi$  電子單環性或多環性烴環系統基或連結基，芳基係衍生自：從單獨的環碳原子移除一個氫原子而來，亞連結基係衍生自：從兩個環碳原子各移除一個氫原子而來，典型的芳基包括，但不限於，苯基，萘基，甘菊藍基，蔥基等等。

"胺基" 意指具式  $\text{-NH}_2$  之基。

"胺基烷基" 係指具式  $\text{-NH-烷基}$  或  $\text{-N(烷基)}_2$  之基。

"芳基烷氧基" 係指具式  $\text{-O-烷基-芳基}$  之基。

"芳氧基" 係指具式  $\text{-O-芳基}$  之基。

15 "胺基甲醯基" 係指具  $\text{-C(O)NH}_2$  之基。

"胺基甲醯基烷基" 係指具式  $\text{-C(O)NH-烷基}$  或  $\text{-C(O)N(烷基)}_2$  之基。

"羧基烷氧基" 係指具式  $\text{-C(O)O-烷基}$  之基。

"羧基" 係指具式  $\text{-COOH}$  或  $\text{-CO}_2\text{H}$  之基。

20 "鹵基" 或 "鹵素" 係指氟，氯，溴或碘。

"經取代的" 係指位於核心分子上的一或多個氫原子被取代成一或多個基或連結基，其中的連結基也可再經取代，這類取代限於那些可提供化學穩定的分子者。

"獨立地挑選自" 意指一或多個取代基以特定的組合

存在(例如，在表列中共同出現之一群取代基)。

本發明說明書中所用之取代基的命名係使用本技藝中為行家熟知之命名原則(例如，IUPAC)。

## 5 藥學的形式

本發明的化合物可呈藥學上可接受的鹽類型式存在，在醫藥品之用途上，本發明化合物之"藥學上可接受的鹽類"係指其無毒的酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽型式。

10 本發明的化合物之適當的藥學上可接受的鹽類包括酸加成鹽類，其可由根據本發明的化合物之溶液與藥學上可接受的酸(例如，氫氯酸，硫酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，琥珀酸，乙酸，苯甲酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸或磷酸)之溶液，經混合而形成。

15 此外，當本發明的化合物攜帶一種酸性部分時，其適當的藥學上可接受的鹽類可包括鹼金屬鹽類，例如，鈉或鉀鹽類；鹼土金屬鹽類，例如，鈣或鎂鹽類；以及與適當的有機配體形成之鹽類，例如，四級銨鹽類；於是，代表性藥學上可接受的鹽類包括：乙酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，碳酸氫鹽，硫酸氫鹽，酒石酸氫鹽，硼酸鹽，溴化物，鈣鹽，樟腦磺酸鹽(camsylate 或 camphosulphonate)，碳酸鹽，氯化物，克拉維酸鹽(clavulanate)，檸檬酸鹽，二鹽酸鹽，伊地酸鹽(edetate)，反丁烯二酸鹽，葡萄糖酸鹽，戊二酸鹽，海巴明(hydrabamine)鹽，氫溴酸化物，氫氯酸

20

化物，碘化物，羥基乙硫酸鹽，乳酸鹽，蘋果酸鹽，順丁烯二酸鹽，扁桃酸鹽，甲磺酸鹽，硝酸鹽，油酸鹽，巴沫酸鹽(pamoate)，棕櫚酸鹽，磷酸鹽/磷酸氫鹽，水楊酸鹽，硬脂酸鹽，硫酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，甲苯磺酸鹽。

5

本發明的範圍包括本發明化合物之前劑類及代謝物類，通常，這類前劑類及代謝物類係在生體內易於轉變成活性化合物之化合物之官能的衍生物類。

於是，在本發明的治療方法中，"投與"一詞將包含，以明確地揭露之化合物，或其顯然被包括於本發明但未明確地被描述為本發明的化合物之前劑或代謝物，用於治療、緩解或預防症狀、不舒服或疾病之方法。

10

"前劑" 意指本發明的化合物(或其鹽)之一種配藥學地可接受的型式之官能基的衍生物，其中的前劑可以是: 1) 在生體內可轉變成一種活性前劑組分之相對地活性前驅物；2) 在生體內可轉變成一種活性前劑組分之相對地不活化的前驅物；或 3) 化合物的相對地較少活性之組分，其在生體內變成可用的成分(即，成為一種代謝物)後，用於提供具治療效果的生物活性；用於選擇及製備適當的前劑衍生物的傳統方法被披露於，例如，"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

15

20

"代謝物" 意指本發明的化合物(或其鹽)之一種配藥學地可接受的型式之代謝性衍生物，其中衍生物係化合物的相對地較少活性之組分，其在生體內變成可利用後用於

提供治療性生物活性。

本發明化合物包含各式各樣的異構物及其混合物，所謂的"異構物"意指具有相同組成分及分子量但具不同物理的及/或化學的性質之化合物，這樣的物質具有相同數目及種類的原子，但構造不同，構造之不同可能是構成方式不同(幾何異構物)或是旋轉平面的能力或偏光之不同(立體異構物)。

"立體異構物"係指具相同結構之異構物，其原子在空間的排列不同，鏡像物及非鏡像物係其中的不對稱之經取代的碳原子成為對掌中心之立體異構物；"對掌的"係指沒法與其鏡像物重疊之分子，表示其缺乏對稱的軸及平面或對稱中心；"鏡像物"係指其彼此為對方之鏡像物但無法重疊的一對分子，"非鏡像物"係指非相互為鏡像物之立體異構物；"R"及"S"的代號代表在對掌碳原子(們)旁的取代基之組態，"R\*"及"S\*"之代號代表在對掌碳原子(們)旁的取代基之相對的組態。

"外消旋物"或"外消旋混合物"係指一種由等量的兩鏡像物組成並失去光學活性之化合物，"光學的活性"係指一種對掌的分子或對掌分子的非外消旋性混合物旋轉偏光的平面之程度。

"幾何的異構物"係指相對於碳-碳雙鍵、環烷基環或架橋的雙環系統，取代基原子的方位不同之異構物，位於碳-碳雙鍵各邊的取代基原子(不是氫)可能為E或Z組態，在"E" (相反邊)或"椅型"組態中，取代基係位於相對於碳-碳

雙鍵為相反邊；在"Z" (相同邊)或"船型"組態，取代基係位於相對於碳-碳雙鍵為相同邊；附接在碳環之取代基原子(不是氫)可能為順式或反式，在"順式"組態中，取代基係位於相對於環平面為相同邊，在"反式"組態中，取代基係位於相對於環平面為相反邊，若為"順式"及"反式"的混合物時，則以"順式/反式"表示；附接至架橋的雙環系統之取代基原子(不是 H)可以呈"內向"或"外向"組態，在"內向"組態中，附接至架橋(非橋頭)之取代基指向兩被隔開的架橋之較大段者；在"外向"組態中，附接至架橋(非橋頭)之取代基指向兩被隔開的架橋之較小段者。

可理解的，用於製備本發明化合物之各式各樣的取代基立體異構物、幾何異構物及其混合物，為可購得或可由可購得的起始材料合成或可被製備成異構物混合物且再使用行家已知的技術解析製備得者。

"R"、"S"、"S\*"、"R\*"、"E"、"Z"、"順式"、"反式"、"外向"、及"內向"等被描述於此之異構物標示符號，係用於顯示相對於核心分子之原子組態且係根據文獻中的定義被使用 (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45:13-30)。

本發明的化合物，或是使用異構物-專性的合成法，或是解析自異構物混合物，可被製備成個別的異構物，傳統的解析技術包括，與光學活性鹽形成各異構物的游離鹼之異構物配對，再進行分割結晶及再還原成游離鹼；形成異

構物配對的各異構物之酯或醯胺(接著進行層析分離及除去對掌輔助物)或使用製備性 TLC(薄層層析法)或對掌的 HPLC 管柱以解析起始材料或最後產物之異構性混合物。

此外，本發明的化合物可具有一或多種形體或不定形的晶體型式，且這類型式被包含於本發明的範圍中，此外，本發明的一些化合物可能形成溶劑化物，例如與水形成水合物，與一般的溶劑形成溶劑化物，這些都被包含於本發明中。

製備本發明的化合物而使用任何方法期間，可能有需要及/或有必要去保護涉及的任何分子上之敏感的或具反應性的基，此可藉由傳統的保護基進行保護，例如，描述於 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 中者，保護基可在接著的合宜階段，利用本技藝中所知的方法被移除。

### 治療的用途

CB1 及 CB2 大麻鹼受體類屬於 G-蛋白質-偶合的受體 (GPCR) 家族，一種具有明顯的七重跨膜區域樣式之受體超-族，其抑制 N-類型的鈣通道及/或腺苷酸環化酶以抑制 Q-類型之鈣通道。

CB1 受體類存在於 CNS，主要地被表現於與記憶及運動相關的區域，例如，海馬區(記憶儲存)，小腦(運動功能、

姿勢及平衡的協調)，基底核(運動控制)，下視丘(熱調節、神經內分泌釋放、食慾)，脊髓(傷害性感覺(nociception))，大腦皮質(嘔吐)及周圍地區，例如，淋巴器官(細胞介導的及天生的免疫力)，平滑肌細胞(血壓)，胃腸道(在腸道及在食道、十二指腸、空腸、迴腸及大腸之先天性抗發炎，控制食道及胃腸的自動性)，肺平滑肌細胞(支氣管擴張)，眼睫狀體(眼內壓)。

● CB2 受體類似乎主要地被表現於周圍的淋巴組織(細胞介導的及天生的免疫力)，周圍的神經末梢(周圍神經系統)，脾臟免疫細胞(免疫系統調節作用)及視網膜(眼內壓)；CB2 mRNA 被發現於小腦的顆粒細胞中之 CNS 內(運動功能之協調)。

藥學的及生理的證據也暗示，可能尚有未被純系化及被鑑定之其他的大麻鹼受體亞型存在。

● 當 CB 受體的活化作用或抑制作用出現介導各種的症狀、不舒服或疾病時，臨床應用的潛在地帶包括，但不限於，控制食慾，調節新陳代謝，糖尿病，降低青光眼-相隨的眼內壓，治療社交的及情緒之疾患，治療抽搐-相關的疾患，治療物質濫用，提升學習、認知及記憶力，控制器官收縮及肌肉痙攣，治療腸疾，治療呼吸的疾病，治療活動性或運動疾病，治療免疫及炎性疾病，調節細胞生長，用於疼痛管理，作為神經保護劑等等。

於是，大麻鹼受體調節劑類，包括本發明的式(I)或(Ia)的化合物，為有用於供治療、緩解或預防 CB 受體介導的

症狀、不舒服或疾病者，包括，但不限於，控制食慾，調節新陳代謝，糖尿病，青光眼-相隨的眼內壓，社交的及情緒之疾患，抽搐-相關的疾患，物質濫用疾患，學習、認知及記憶力方面之疾患，腸疾，呼吸的疾病，活動力，運動性疾病，免疫疾病或炎性疾病，控制器官收縮及肌肉痙攣，提升學習、認知及記憶力，調節細胞生長，作為神經保護劑等等。

● 本發明係關於一種方法，用於對於有需要的對象，提供治療、緩解或預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病，包括向對象投與有效量的式(I)化合物之步驟。

本發明係關於一種方法，用於對於有需要的對象，供治療、緩解或預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病，包括向對象投與有效量的式(Ia)化合物或其前劑、代謝物、或組成物之步驟。

● 本發明係關於一種方法，用於對於有需要的對象，供治療、緩解或預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病，包括向對象投與有效量的式(I)化合物及一種治療劑組合產物及/或療法之步驟。

● 本發明係關於一種方法，用於對於有需要的對象，供治療、緩解或預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病，包括向對象投與有效量的式(Ia)化合物及一種治療劑組合產物及/或療法之步驟。

治療劑係想被使用於本發明的複方產物及/或療法中之藥物，包括抗痙攣藥或避孕藥；抗痙攣藥包括，但不限

於，妥泰 (topiramate)，妥泰的類似物，卡巴氮吡 (carbamazepine)，丙戊酸 (valproic acid)，樂命達錠 (lamotrigine)，加巴朋丁 (gabapentin)，二苯妥因 (phenytoin) 等等以及其混合物或其藥學上可接受的鹽類；避孕藥包括，但不限於，例如，單獨的黃體素 (progestin-only) 之避孕藥類以及包含了黃體素組分及雌激素組分兩者之避孕藥；本發明也包括一種醫藥組成物，其中的避孕藥係一種口服避孕藥，且其中避孕藥選擇地包含葉酸組分。

本發明也包括一種使對象避孕的方法，係包括向對象投與一種組成物之步驟，其中組成物包含避孕藥及一種式 (I) 或 (Ia) 之 CB1 受體反向-興奮劑或拮抗劑化合物，其中組成物係用於降低對象吸煙的慾望及/或幫助對象減重。

本發明包括大麻鹼受體調節劑類，有用於供治療、緩解或預防 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病，本發明的化合物或其組成物作為 CB 調節劑的有用性可根據揭露於此的方法測定，這種用途之範圍包括治療、緩解或預防多種 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病。

本發明也針對一種方法，用在有需要的對象，供治療、緩解或預防 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病，其中的症狀、不舒服或疾病係相關於食慾、代謝、糖尿病、青光眼相關的眼內壓、社交及情緒方面疾患、抽筋、物質濫用、學習、認知或記憶、器官收縮或肌肉痙攣、腸疾、呼吸疾患、活動力或運動的疾病，免疫及發炎疾病，不受控制之細胞生長，疼痛管理、神經保護等等。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB 受體結合活性具有平均抑制常數(IC<sub>50</sub>)為介於下述值之化合物：約 50 μM 至約 0.01 nM 間；約 25 μM 至約 0.01 nM 間；約 15 μM 至約 0.01 nM 間；約 10 μM 至約 0.01 nM 間；約 1 μM 至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB1 興奮劑結合活性具有 CB1 興奮劑 IC<sub>50</sub>為介於下述值之化合物：約 50 μM 至約 0.01 nM 間；約 25 μM 至約 0.01 nM 間；約 15 μM 至約 0.01 nM 間；約 10 μM 至約 0.01 nM 間；約 1 μM 至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB1 拮抗劑結合活性具有 CB1 拮抗劑 IC<sub>50</sub>為介於下述值之化合物：約 50 μM 至約 0.01 nM 間；約 25 μM 至約 0.01 nM 間；約 15 μM 至約 0.01 nM 間；約 10 μM 至約 0.01 nM 間；約 1 μM 至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB1 反向-興奮劑結合活性具有 CB1 反向-興奮劑  $IC_{50}$  為介於下述值之化合物：約 50  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 25  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 15  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 10  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 1  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB2 興奮劑結合活性具有 CB2 興奮劑  $IC_{50}$  為介於下述值之化合物：約 50  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 25  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 15  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 10  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 1  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB2 拮抗劑結合活性具有 CB2 拮抗劑  $IC_{50}$  為介於下述值之化合物：約 50  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 25  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 15  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 10  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 1  $\mu\text{M}$  至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約

0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

作為本發明的 CB 受體調節劑使用之式(I)或(Ia)的化合物包括對於 CB2 反向-興奮劑結合活性具有 CB2 反向-興奮劑  $IC_{50}$  為介於下述值之化合物：約 50  $\mu$ M 至約 0.01 nM 間；約 25  $\mu$ M 至約 0.01 nM 間；約 15  $\mu$ M 至約 0.01 nM 間；約 10  $\mu$ M 至約 0.01 nM 間；約 1  $\mu$ M 至約 0.01 nM 間；約 800 nM 至約 0.01 nM 間；約 200 nM 至約 0.01 nM 間；約 100 nM 至約 0.01 nM 間；約 80 nM 至約 0.01 nM 間；約 20 nM 至約 0.01 nM 間；約 10 nM 至約 0.1 nM 間；或約 0.1 nM。

"大麻鹼受體" 係指任一種已知的或目前尚未知的屬於本發明的之大麻鹼受體調節劑化合物之大麻鹼受體類之亞型；特別的，大麻鹼受體係挑選自包括 CB1 受體及 CB2 受體；"調節劑" 一詞也關於使用本發明的化合物作為 CB 受體興奮劑、拮抗劑或反向-興奮劑之用途。

本發明包括一種方法，用在有需要的對象，供治療、緩解或預防 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明的化合物或其組成物之步驟，其中的大麻鹼受體係一種 CB1 或 CB2 受體；且，此化合物係此受體之一種興奮劑、拮抗劑或反向興奮劑。

本發明包括一種方法，用在有需要的對象，供治療、緩解或預防 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與在複方產品內及/或併用治療劑(例如抗癲癇藥或避孕藥)下之有效量的本發明的化合物或其組成物之步

驟，其中的大麻鹼受體係一種 CB1 或 CB2 受體；且，此化合物係此受體之一種興奮劑、拮抗劑或反向興奮劑。

應可理解的，適於供使用於複方產物及/或療法的避孕藥不限於口服避孕藥，也包括其他常用的避孕藥，例如經皮膚、藉由注射或經由植入法使用者。

除非另有特別說明，"組合產物及/或療法"係指一種配藥學的組成物，其係包含式(I)或(Ia)的化合物，併用一或多種的治療劑，當併用式(I)或(Ia)的化合物及一或多種治療劑時，其劑量將被調整以達到有效的量。

"對象"一詞，在此係指患者，其可以是動物，較佳為哺乳動物，最好是人類，為受治療、被觀察或實驗的目標且為有危險(或敏感於)發展成 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病者。

"投與"在根據本發明的方法中之解釋，係指在療程下或同時使用複方型式的產物下，包括治療性地或預防性地投與有效量的本發明的組成物或藥劑。

預防性地投與係在 CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病明顯出現前即進行藥物之投與，使症狀、不舒服或疾病得到治療、緩解、預防或是延後惡化，本發明的方法尚可理解的係包含為行家所採用之所有的治療性或預防性治療法。

"有效的量"係指活性化合物或藥學的藥劑之量，可在被研究者、獸醫師、醫生、或其他臨床師研究的組織系統、動物、或人類的對象內，引出生物的或醫學的反應者，這

包括受治療的疾患症狀、不舒服或疾患之緩和；本發明的化合物之有效量為約 0.001 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天。

5 當本發明係施用式(I)的化合物及一種抗痙攣藥或避孕藥的複方時，"有效的量"係指組合的化合物一起能合併引出所想要的生物的或醫學的反應之效果的量。

就如那些行家所能理解者，組分的有效量包含被獨立地最適化的組合物產品且組合可達到加乘的效果並減低單獨使用組合產品之組分下可能造成之病狀的量。

10 例如，施用包含式(I)的化合物及妥泰(topiramate)之組合產物及/或療法之有效量，是一起或相繼的將被施用的式(I)的化合物之量及妥泰(topiramate)的量之組合量為有效的量，此外，本技藝中的行家將可辨認具有有效量之組合產物及/或療法，如上述實例中者，式(I)化合物的量及/或  
15 抗痙攣劑(例如，妥泰)之量，在個別的情況下可能為有效或非有效的。

當本發明的化合物係針對投與組合產物及/或療法時，本化合物及抗痙攣藥或避孕藥可藉由任何適當的方式，同時地、相繼地或於單獨的醫藥組成物內被共同-投  
20 與，當本發明的化合物與抗痙攣藥或避孕藥組分係分開地被投與時，各組分每天給予的劑量次數不需要相同，例如，當某一組分具有較長的活性持續期間時，則其施用頻率可以少一些。

式(I)的化合物與抗痙攣藥(類)或避孕藥(類)可經由相

同或相異的施用途徑被投與。

投與方式的適當實例為，口服，靜脈內的(iv)，肌肉內的(im)，及皮下的(sc)，化合物也可直接地被施用於神經系統，包括，但不限於，大腦內的，心室內的(5 intraventricular)，腦室內的(intracerebroventricular)，蜘蛛膜下腔(intrathecal)，瀰泡內的(intracisternal)，脊髓內的(intraspinal)及/或經脊髓(peri-spinal)之施用路徑，藉由腦內的(intracranial)或脊髓間的(intravertebral)針及/或導管，附帶或不使用泵送方式輸送。

10 式(I)的化合物及抗痙攣藥(類)或避孕藥(類)可在療程中，在相同的或不同的時間點下，同時或採用不同時的服藥法、分成多劑或單劑使用。

15 被投與之最適當的劑量可由行家輕易地決定，且將視所使用的特別的化合物、投藥模式、製劑強度及病況的進展而定，此外，也要看受治療患者之因素而定，包括患者之性別、年紀、體重、飲食、服藥時間及同時罹患的疾病，將導致需要調整劑量。

20 "CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病" 係指與受到 CB 受體介導的生物反應有關之症狀、不舒服或疾病而造成有機體之不安或降低生活品質者。

CB 受體介導的症狀、不舒服或疾病可出現於動物及人類兩者上，包括與食慾、代謝、糖尿病、肥胖、青光眼相關的眼內壓、社交、情緒、抽筋、物質濫用、學習、認知、記憶、器官收縮、肌肉痙攣、腸疾、呼吸、活動力、

運動性、免疫、炎症、細胞生長、疼痛或神經退化性相關的症狀、不舒服或疾病。

與食慾相關的症狀、不舒服或疾病，包括，肥胖，過重狀態，厭食，暴食，惡體質，食慾不振等等。

5 與肥胖相關的症狀、不舒服或疾病，包括，基因導致之肥胖，飲食，食物攝取量，代謝徵候簇，不舒服或疾病，下視丘(hypothalamic)的不舒服或疾病，年紀，減少的活動，不正常的脂肪分佈，不正常的脂肪分隔分佈等等。

10 與新陳代謝相關的症狀、不舒服或疾病，包括，代謝徵候簇，血脂異常，升高的血壓，糖尿病，胰島素敏感性或抗性，高胰島素血症(hyperinsulinemia)，高膽固醇症(hypercholesterolemia)，高血脂症(hyperlipidemias)，高甘油三酸酯症(hypertriglyceridemias)，動脈粥樣硬化，肝臟腫大(hepatomegaly)，脂肪變性(steatosis)，不正常的丙胺酸胺基轉移酶值，炎症，動脈粥樣硬化等等。

15 與糖尿病相關的症狀、不舒服或疾病，包括，葡萄糖調節障礙，胰島素抗性，葡萄糖不耐症，血脂異常，高血壓，肥胖等等。

20 第 II 型糖尿病(非-胰島素-依賴的糖尿病)係一種代謝性疾病(即，與代謝相關之症狀、不舒服或疾病)，其中因葡萄糖的調節發生障礙及胰島素抗性導致慢性的、長期的醫學併發症於青少年及成人，影響其眼睛、腎、神經及血管且可導致失明、末期腎病、心肌梗塞或截肢等等；葡萄糖的調節障礙包括不能製造出足夠的胰島素(不正常的胰

島素分泌)及不能有效地使用胰島素(在器官及組織中對抗胰島素之作用); 遭受第 II 型糖尿病所苦之個體具有相對的胰島素不足, 即是說, 在這樣的個體中, 血漿胰島素值在絕對值上為正常至較高值, 雖然它們係低於被預測的用於維持所存在的血糖值之水平。

第 II 型糖尿病的特徵為具有臨床的徵候或症狀: 持續地升高的葡萄糖濃度或高血糖; 多尿; 多飲及/或多吃 (polyphagia); 慢性微血管併發症, 例如, 視網膜炎, 腎病變及神經病變; 及巨血管併發症, 例如, 高血脂症及高血壓, 這些微-及巨-血管併發症可導致, 例如, 失明、末期腎病、截肢及心肌梗塞。

胰島素抗性徵候簇 (IRS)(也稱之為 X 徵候簇、代謝性徵候簇或代謝性徵候簇 X), 係一種可能會發展成第 II 型糖尿病及心血管疾病之高度危險因子, 包括, 葡萄糖不耐症, 高胰島素血症, 胰島素抗性, 血脂異常(例如, 高甘油二酸酯, 低-HDL-膽固醇等等), 高血壓及肥胖。

與社會的或情緒相關的症狀、不舒服或疾病, 包括, 憂鬱症, 焦躁, 精神病, 社交的情感障礙病或認知的疾患等等。

與物質濫用相關的症狀、不舒服或疾病, 包括, 藥物濫用, 戒毒, 酗酒, 戒酒, 戒尼古丁, 咖啡因濫用, 戒咖啡因, 海洛因濫用, 戒海洛因等等。

與學習、認知或記憶相關的症狀、不舒服或疾病, 包括, 年紀、疾患、藥的副作用(反效果)造成的失去記憶或

記性不好等等。

肌肉痙攣相關的症狀、不舒服或疾病，包括，多發性硬化症，大腦的癲癇等等。

5 活動力及運動方面之症狀、不舒服或疾病，包括，中風，帕金森氏病(Parkinson's disease)，多發性硬化症，癲癇等等。

● 與腸疾相關的症狀、不舒服或疾病，包括，腸能動性有關之疾病(併發疼痛、瀉痢或便秘或沒有者)，激躁性腸徵候簇(及其他型式之腸動性障礙等等)，炎性腸疾(例如，潰瘍性結腸炎，克隆氏症(Crohn's disease)等等)以及乳糜瀉(celiac disease)。

10 與呼吸相關的症狀、不舒服或疾病，包括，慢性肺阻塞，肺氣腫，哮喘，支氣管炎等等。

● 15 與免疫或發炎相關的症狀、不舒服或疾病，包括，過敏，風濕性關節炎，皮膚炎，自體免疫性疾病，免疫缺損，慢性神經病變性疼痛等等。

與細胞生長相關的症狀、不舒服或疾病，包括，控制不良的哺乳動物細胞增生作用，乳癌細胞增生，前列腺癌細胞增生，等等。

20 與疼痛相關的症狀、不舒服或疾病，包括，中央的及周圍的路徑介導之疼痛，骨及關節的疼痛，偏頭痛相關的疼痛，癌痛，月經期痙攣(menstrual cramps)，過勞痛，等等。

與神經退化相關的症狀、不舒服或疾病，包括，柏金

森氏症(Parkinson's Disease)，多發性硬化症，癲癇，並行於創傷性頭部或腦部傷害之缺血性或續發性生物化學傷害，腦部發炎，眼的傷害或中風等等。

5 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼興奮劑化合物或其組成物之步驟。

● 10 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼興奮劑化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

15 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼反向-興奮劑化合物或其組成物之步驟。

● 20 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼反向-興奮劑化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼

反向-興奮劑化合物與一或多種避孕藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

5 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼拮抗劑化合物或其組成物之步驟。

● 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之大麻鹼拮抗劑  
10 化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

● 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防大麻鹼受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與具治療地或預防地有效量的本發明之大麻鹼拮抗劑化合物與一或多種避孕藥之組合產物  
15 及/或療法或其組成物之步驟。

● 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防一種 CB1 受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 興奮劑化合物或其組成物之步驟。  
20

● 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防一種 CB1 受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 興奮劑化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組

成物之步驟。

5 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物或其組成物之步驟。

● 10 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物與一或多種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

15 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物與一或多種避孕藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

● 20 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之胃口相關的肥胖相關的或代謝相關的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之胃口相關的肥胖相關的或代謝相關的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物與一

種抗癮藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

5 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體反向-興奮劑介導之胃口相關的肥胖相關的或代謝相關的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 反向-興奮劑化合物與一或多種避孕藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

● 與食慾相關的症狀、不舒服或疾病，包括，肥胖，過重狀態，厭食，暴食，惡體質，食慾不振等等。

10 與肥胖相關的症狀、不舒服或疾病，包括，遺傳性肥胖，飲食，食物攝取體積，代謝的徵候、不舒服或疾病，下視丘(hypothalamic)的不舒服或疾病，年紀，減少的活動力，不正常的脂肪分佈，不正常的脂肪分隔分佈等等。

15 與新陳代謝相關的症狀、不舒服或疾病，包括，代謝徵候簇，血脂異常，升高的血壓，糖尿病，胰島素敏感性或抗性，高胰島素血症，高膽固醇症，高血脂症，高甘油三酸酯症，動脈粥樣硬化，肝臟腫大，脂肪變性，不正常的丙胺酸胺基轉移酶值，炎症，動脈粥樣硬化等等。

20 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 拮抗劑化合物或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 拮抗劑

化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

5 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB1 受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB1 拮抗劑化合物與一或多種避孕藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

● 10 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 興奮劑化合物或其組成物之步驟。

15 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 興奮劑化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

● 20 本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 反向-興奮劑化合物或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體反向-興奮劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 反向-興奮劑化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或

其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 拮抗劑  
5 化合物或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防 CB2 受體拮抗劑介導之症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的本發明之 CB2 拮抗劑  
10 化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防新陳代謝相關的症狀、不舒服或疾病，胃口相關的症狀、不舒服或疾病，糖尿病相關的症狀、不舒服或疾病，肥胖相關的症狀、不舒服或與學習、認知或記憶相關的症狀、不舒服疾病，係包括向對象投與有效量的  
15 本發明之化合物或其組成物之步驟。

本發明包括一種方法用於向有需要的對象提供治療、緩解或預防新陳代謝相關的症狀、不舒服或疾病，胃口相關的症狀、不舒服或疾病，糖尿病相關的症狀、不舒服或疾病，肥胖相關的症狀、不舒服或與學習、認知或記憶相關的症狀、不舒服疾病，係包括向對象投與有效量的  
20 本發明之化合物與一種抗痙攣藥之組合產物及/或療法或其組成物之步驟。

本發明包括一種醫藥組成物或醫藥品，其係包含本發

明的化合物及選擇地可接受的載劑之混合物。

本發明包括一種醫藥組成物或醫藥品，其係包含兩種或多種本發明的化合物及選擇地可接受的載劑之混合物。

5 本發明也包括一種醫藥組成物或醫藥品，其係包含式(I)的化合物、一種抗痙攣藥及一種選擇的配藥學地可接受的載劑之混合物。

● 這樣的醫藥的組成物，特別有用於供治療遭受下述病徵所苦之對象：與新陳代謝相關的症狀、不舒服或疾病，  
10 與胃口相關的症狀、不舒服或疾病，與糖尿病相關的症狀、不舒服或疾病，與肥胖相關的症狀、不舒服或與學習、認知或記憶相關的症狀、不舒服疾病。

有用於本發明的方法及組成物中，與式(I)或(Ia)的化合物併用之抗痙攣藥類包括，但不限於，妥泰  
15 (topiramate)，妥泰的類似物，卡巴氮吡(carbamazepine)，丙戊酸(valproic acid)，樂命達錠(lamotrigine)，加巴朋丁(gabapentin)，二苯妥因(phenytoin)等等及其混合物或其配藥學地可接受的鹽類。

● 妥泰(Topiramate)，2,3:4,5-雙-O-(1-甲基乙二基)-β-D-  
20 果糖吡喃糖磺胺酸鹽，係目前在美國、歐洲及全世界大部分市場被銷售，用於提供給帶有單純性及複雜性局部發作的癲癇病症以及帶有原發的或續發的泛發性癲癇病症的患者之治療的藥物，妥泰目前係以含 25 毫克、100 毫克或 200 毫克活性成分之可供口服投與的圓形錠劑，以及作成

含 15 毫克及 25 毫克的分散型膠囊(sprinkle capsules)，以整個膠囊劑或被打開灑於軟的食物上被口服提供，U.S.專利序號 4,513,006，被併入於此作為參考，其中揭露妥泰及其類似物、其製造方法及用於治療癲癇之用途；此外，妥泰也可採用披露於美國專利序號 5,242,942 及 5,384,327 中的方法製造，其等也被併入於此作為參考，所謂的"妥泰之類似物"，係指式(I)之磺胺酸鹽化合物類，其被揭露於美國專利序號 No. 4,513,006 中者(見，例如，U.S. 4,513,006 之第 36-65 行之第 1 欄)。

就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，妥泰(或妥泰的類似物)可被投與的劑量範圍為在約 10 至約 1000 毫克/天的範圍，宜為在約 10 至約 650 毫克/天的範圍，更佳為在約 15 至約 325 毫克，一天一或兩次的範圍。

卡巴氮呋(carbamazepine)，5H-二苯共[b,f]氮呋-5-羧醯胺，係一種抗痙攣藥且為治療三叉神經痛之特定的止痛藥，供口服投藥之可咀嚼的 100 毫克片劑，200 毫克片劑，100、200、及 400 毫克之 XR (延長釋放的)片劑，100 毫克/5 毫升(茶匙)之懸浮劑；U.S.專利序號 2,948,718，揭露了卡巴氮呋(carbamazepine)及其使用的方法，在此以其整體被併入作為參考。

就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，卡巴氮呋(carbamazepine)可被投與的劑量範圍為在約 200 至約 1200 毫克/天的範圍，宜為，約 400 毫克/天。

丙戊酸(valproic acid)，2-丙基戊酸或二丙基乙酸，係

一種市面有販售之抗癲癇藥，作成含 250 毫克丙戊酸之軟彈性膠囊，以及含相當於 250 毫克丙戊酸/5 毫升之鹽的濃漿液，丙戊酸及各種的配藥學地可接受的鹽被揭露於美國專利序號 4,699,927，其以整體被併入於此作為參考。

5 就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，丙戊酸可被投與的劑量範圍為在約 250 至約 2500 毫克/天間；宜為，約 1000 毫克/天。

● 樂命達錠(lamotrigine)，3,5-二胺基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三吡啶，係一種抗癲癇藥，可購得者為供口服投與之含 25 毫克、100 毫克、150 毫克、及 200 毫克之樂命達錠(lamotrigine)片劑，以及含 2 毫克、5 毫克、或 25 毫克樂命達錠(lamotrigine)之可咀嚼的分散的片劑；樂命達錠(lamotrigine)及其用途被揭露於美國專利 No. 4,486,354，其以整體被併入於此作為參考。

15 就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，樂命達錠(lamotrigine)可被投藥的範圍為在約 50 至約 600 毫克/天，一劑或兩劑；較佳地為，約 200 至約 400 毫克/天；最佳為，約 200 毫克/天。

● 加巴朋丁(gabapentin)，1-(胺基甲基)環己烷乙酸，係以癲癇的輔助治療劑且供成人作為帶狀疱疹後神經痛(postherpetic neuralgia)治療劑被販售，作成含 100 毫克、300 毫克、及 400 毫克的加巴朋丁之膠囊，含 600 毫克及 800 毫克的加巴朋丁之膜衣錠，以及含 250 毫克/5 毫升的加巴朋丁之口服溶液；加巴朋丁(gabapentin)及其使用方法

被揭露於美國專利 No. 4,024,175 及 4,087,544，以其整體被併入於此作為參考。

就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，加巴朋丁可被投與的劑量在約 300 至約 3600 毫克/天間，一天二至三次分量的範圍；較佳地，為約 300 至約 1800 毫克/天；最佳地，為約 900 毫克/天。

二苯妥因鈉，5,5-二苯基乙內醯(hydantoin)鈉鹽，係一種抗痙攣藥，呈供口服施用、含 100 毫克、200 毫克或 300 毫克的二苯妥因鈉之膠囊劑被販售。

就本發明中與式(I)或(Ia)的化合物併用的用途中，二苯妥因鈉可被投與之範圍為自約 100 至約 500 毫克/天間；較佳地，為約 300 至約 400 毫克/天；最佳地為，約 300 毫克/天。

本發明也包括一種醫藥組成物或醫藥品，係包含式(I)或(Ia)的化合物、一或多種的避孕藥以及選擇的藥學上可接受的載劑之混合物。

適於供使用在組合的產物及/或療法中的避孕藥類包括，例如，ORTHO CYCLEN®，ORTHO TRI-CYCLEN®，ORTHO TRI-CYCLEN LO®，以及 ORTHO EVRA®，全部為得自 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ 者，可理解的，適於用在本發明的避孕藥類包含那些含有葉酸組分之避孕藥。

吸烟及肥胖已被證明為服用口服避孕藥之婦女的危險因素，CB1 受體拮抗劑類及反向興奮劑類已被發現有用

於做為治療劑用於減低吸烟的慾求及用於幫助患者的吃食毛病以減重。

因此，本發明也包括一種用於減少服用避孕藥之婦女的吸烟及/或肥胖之危險因素的方法，係藉由共同投與避孕藥及至少一種式(I)或(Ia)的 CB1 受體拮抗劑及/或 CB1 受體反向-興奮劑之一的化合物。

使用這樣的化合物或其醫藥組成物或醫藥品因此能減少服用避孕藥的婦女之吸烟慾求及/或幫助其減重。

#### 醫藥組成物

"組成物" 係指一種產物，其係包含特定量的特定的組成分，以及任一種產物，其係直接地或間接地，組合自特定量的特定組成分者；本發明也包含，混合一或多種的本發明之化合物及藥學上可接受的載劑；以及，包括那些經由這類方法產生之組成物，所包含的方法包括傳統的及現代的藥學技術法。

本發明的醫藥組成物，也可，或除了式(I)或(Ia)的化合物之外，包含式(I)或(Ia)的化合物之藥學上可接受的鹽或一種前劑或這類化合物或鹽之藥學上活性代謝物，與藥學上可接受的載劑所成的混合物。

"醫藥品" 係指一種用於治療、緩解或預防大麻鹼受體介導之症狀、不舒服或疾病之一種產品。

"藥學上可接受的載劑" 係指一種分子實體及組成

物，其具有足夠的純度及品質供使用於本發明的組成物之配製劑內，且可適當地投與給動物或人類，不會產生不良的、過敏的、或其他的不想要的反應者。

由於臨床的與獸醫學的用途也被包含在本發明內，藥學上可接受的配製劑將包含供臨床或獸醫學用途之組成物或醫藥品。

本發明包含用於製造組成物或醫藥品之方法，係包括混合任何的本發明之化合物及配藥學地可接受的載劑以及包括那些由這類方法產生之組成物或醫藥品，所欲包含的製法為傳統的及非傳統的藥學技術法，其他的實例包括組成物或醫藥品，其係包含至少兩種本發明的化合物及藥學上可接受的載劑者。

組成物或醫藥品可視投藥的方法以各式各樣的劑量單位型式被投與；其中這類方法包括(不限於)，口服，舌下，鼻內吸入或吹入)，經皮膚的，直腸內，陰道內，局部的(具有或不具有閉合物)，靜脈內的(大丸劑或灌入法)或經由注射(腹膜內的，皮下的，肌肉內的，腫瘤內的或非經消化道地)，藉由本技藝中為行家熟知的適當劑至進行，因此，"劑量單位"或"劑量型式"常用於代表(不限於)錠劑，丸劑，膠囊劑，溶液，濃漿液，醃劑，乳液，懸浮液，栓劑，粉劑，粒劑或無菌溶液、乳液或懸浮液(供注射的，取自安瓿瓶或使用設計取用者，例如自動-注射器或供氣溶液、噴灑或滴劑使用者)，此外，組成物可被製成適於供每星期或每月施用之型式(例如，做成活性化合

物之鹽(例如，癸酸鹽)，適於提供儲存的製劑供肌肉內之注射劑)。

於製備劑量型式時，主要的活性成分(例如，本發明的化合物或其配藥學地可接受的鹽、外消旋物、鏡像物，或非鏡像物)被選擇地混合以一或多種的配藥學的載劑類(例如，澱粉，糖，稀釋劑，團粒劑，潤滑劑，滑動劑，粘結劑，崩散劑等等)，一或多種的惰性配藥學的賦形劑類(例如，水，甘醇類，油質，醇類，風味劑類，防腐劑，著色劑，糖漿等等)，一或多種的傳統錠劑組分(例如，玉米澱粉，乳糖，蔗糖，山梨糖醇，滑石，硬脂酸，硬脂酸鎂，磷酸二鈣，任何種類之膠質類)以及稀釋劑(例如，水，等等)，用於形成一種均質的組成物(其間，活性成分被均勻地分散或懸浮於混合物內)，其可輕易地再被分成含有等量的本發明之化合物的劑量單位。

粘結劑類包括，不限於，澱粉，動物膠，天然的糖類(例如葡萄糖，beta-乳糖等等)，玉米糖漿，及天然與合成的膠質物(例如，阿拉伯膠，特拉加斯康膠，油酸鈉，硬脂酸鈉，硬脂酸鎂，苯甲酸鈉，乙酸鈉，氯化鈉，等等)，崩散劑類包括，但不限於，澱粉，甲基纖維素，洋菜，皂土，黃原膠等等。

由於方便投與，錠劑及膠囊劑代表一種有利的口服劑量單位劑型，其中係使用固體的配藥學的載劑類，有必要的話，可採用標準的技術將錠劑包覆上糖衣或薄膜或腸溶膜，錠劑也可被包覆上或混合上其他的化合物以提供延長

的治療效果，例如，劑量型式可包含內層的劑量與外層的劑量組分，其間，較外層的組分好似內層組分之封套，兩組分可再用一層次予以分隔，用於抵抗在胃中之崩散(例如使用腸溶膜層)並使內層組分得以完整地進入十二指腸，或使用可延遲或持續釋放之層次，有各種的腸溶膜及非腸溶膜層或塗覆材料可被使用(例如，聚合性酸類，蟲膠類，乙醯基醇，醋酸纖維等等)或其組合物。

● 本發明的化合物可被加入形成供口服投與的液體型式包括(不限於)，水性溶液類，經適當地調味之濃漿液類，水性或油性的懸浮液類(使用適當的合成的或天然的膠質分散的或懸浮劑，例如，特拉加斯康膠(tragacanth)，阿拉伯膠，藻酸鹽，葡聚糖，羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，聚乙烯-吡咯酮，動物膠，等等)，調味的乳劑類(使用適當的食用油，例如，棉籽油，芝麻油，椰子油，花生油等等)，醑劑及其他類似的帶有各種配藥學地可接受的載劑之液態型式物。

● 如本技藝中所知者，化合物也可經由注射方式之非經消化道的使用方式投藥，就非經消化道的投藥下，係使用無菌的溶液或可注射的懸浮液作為非經消化道使用之載劑，其中係應用適當的液體載劑、懸浮劑等，較佳者係無菌的溶液類；當經由靜脈內的投藥下，通常應用含有適當的防腐劑之等滲的製劑；非經消化道的配製劑可含有活性成分溶解於或混合於適當的惰性液體載劑內，可接受的液體載劑包含水性溶劑等等及其他用於助溶或防腐之選擇

的成分，這類水性溶劑類包括無菌水，林氏液(Ringer's solution)或等滲性的鹽水溶液，或者，可應用無菌的非揮發性油作為溶劑；其他選擇的成分包括植物油類(例如，花生油，棉籽油，芝麻油等等)，有機溶劑類(例如，丙酮縮甘油(solketal)，甘醇，甲醯基等等)，防腐劑類，等張力劑類，助溶劑類，安定劑類，疼痛鎮靜劑類等等，非經消化道的配製劑的製備係將活性成分溶解或懸浮於液體載劑內，使最後的劑量型式含有自 0.005 至 10%重量計的活性成分。

本發明的化合物可使用適當的鼻內載劑經由鼻內地投與；本發明的化合物可使用適當的局部的經皮膚的載劑或經皮膚的貼片進行局部的施用，經由皮膚的遞送系統以持續的方式較間斷的施用方式為佳。

本發明的化合物也可藉由快速溶解的或慢速釋放的組成物被投與，其中的組成物包括生物可快速溶解的或慢速釋放的載劑(例如聚合物載劑等等)及本發明的化合物；快速溶解的或慢速釋放的載劑類為本技藝中被熟知者且用於捕捉其中的活性化合物以形成複合物並快速地或慢速地降解/溶解於適當的環境(例如，水溶液、酸性液、或鹼性液)中，這類粒子為有用的係由於它們降解/溶解於體液且釋放出其中的活性化合物，用於這樣的組成物內之本發明的化合物之粒子大小、載劑或任何賦形劑，可使用本技藝中的行家所知的技術做最適當的調整。

本發明包含對於有需要的對象用於解放病徵具預防

有效量的或治療有效量之本化合物或其前劑之組成物。

具預防有效量的或治療有效量之本化合物或其前劑，範圍可自約 0.001 毫克至約 1 克，且可被配製成適於投與給患者之方法及服用法之任何劑型。

5 視對象及受治療之疾病，對於平均體重約為 70 公斤的成人，每天所需之預防地或治療地有效量可為自約 0.001 毫克/公斤至約 300 毫克/公斤；自約 0.01 毫克/公斤至約 200 毫克/公斤；自約 0.05 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤；或自約 0.1 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤。

10 最適當的預防地或治療地有效量及投與方法及服藥法可輕易地由本技藝中的行家決定，且將視受治療的特殊病患之因素(年紀，體重，飲食及用藥時間)，受治療之病況嚴重度，所應用的化合物及劑量單位，用藥模式及製劑的強度而定。

15 在某種服藥法下用於達到預防地或治療地有效量的劑量單位可為，自約每日一次至約每日五次；供口服用藥之較佳的劑量單位為含有 0.01，0.05，0.1，0.5，1.0，2.5，5.0，10.0，15.0，25.0，50.0，100，150，200，250 或 500 毫克的活性成分之錠劑。

20 供使用於此治療方法及配藥學的組成物中之代表性化合物包括挑選自下述之化合物：

- 1 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-醯胺，
- 2 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四

- 3 氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-醯胺，  
 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四  
 4 氫-1H-吡啶-3-羧酸(2-氧代-六氫吡啶-1-基)-醯胺，  
 (7E)-1-[[1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二  
 5 基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧基]-胺基]-1-甲基-六氫  
 吡啶鎘，或  
 5 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四  
 氫-1H-吡啶-3-羧酸(3,4-二氫-2H-吡啶-1-基)-醯胺。

#### 10 合成的方法

本發明的代表性化合物可根據下述的一般方法被合  
 成並以隨後的明確實例加以說明，這些一般圖表及明確的  
 實例係用於說明，不代表本發明僅限於所示之化學反應及  
 條件，被使用於圖表及實例中之各種起始材料，為本技藝  
 15 中的行家所知者，於任一實例反應中未特別要求達到一定  
 的產量，行家知道如何透過反應時間、溫度、溶劑及/或  
 試劑以增加產率。

用於描述本發明之專有名詞係本技藝中為人所知  
 者，當使用時，下述之縮寫字及化學式具有如下述之意義：

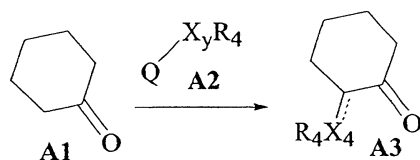
20

縮寫字	意義
Cpd	化合物
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺

	Et <sub>2</sub> O	無水的乙醚
	EtOAc	乙酸乙酯
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鉀
	KOtBu	第三-丁氧化鉀
5	LiOH	氫氧化鋰
	LHMDS	雙(三甲矽烷基)醯胺鋰
	PTSA	對-甲苯磺酸
●	min(s)/hr(s)	分鐘/小時
	RT/rt/r.t.	室溫
10	SOCl <sub>2</sub>	硫醯氯
	TEA 或 Et <sub>3</sub> N	三乙基胺
	THF	四氫呋喃

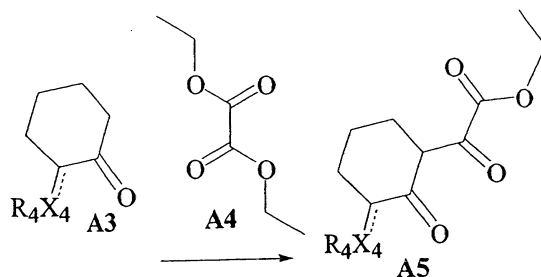
## 圖表 A

15



20

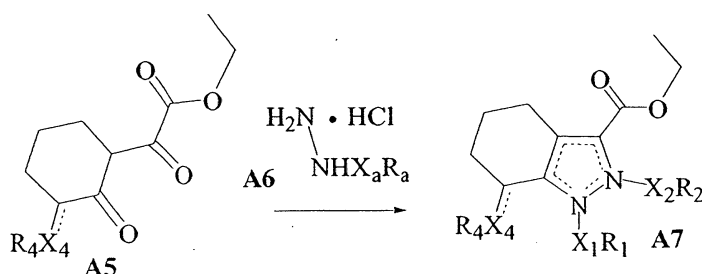
令化合物 A1 (在像是於 THF 等的溶劑內)與化合物 A2 的溶液反應(在像是於 THF 等的溶劑內，其中 Q-X<sub>y</sub>R<sub>4</sub> 代表適當的反應基且其中某些 Q-X<sub>y</sub>R<sub>4</sub> 之部分被加至 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 作為反應的產物)，係在鹼性條件下進行，處理後製得化合物 A3。



5

-78°C、惰性氛圍下，將化合物 A3 之溶液(在像是 Et<sub>2</sub>O、THF 等或其混合液中)滴入至試劑溶液(例如 LHMDs 等，在像是 Et<sub>2</sub>O、THF 等或其混合液中之溶劑內)，並在約-78°C下攪拌約 40 分鐘，滴入化合物 A4 (置於像是 Et<sub>2</sub>O 之溶劑內)之溶液，在約-78°C下攪拌約 1 小時，經過約 2 小時期間使回溫至室溫，製得化合物 A5，為粗製品，未再精製下被使用於下一步驟。

10



15

將一種試劑(例如，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 等等)及一種經取代的聯胺單或二鹽酸鹽化合物 A6，加至化合物 A5 之水溶液內(在溶劑內，例如一或多種的 MeOH、EtOH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 等等)，在約為 0°C 的溫度及惰性氛圍下反應，將混合物攪拌過夜，回溫至室溫，操作後，製得化合物 A7。

20

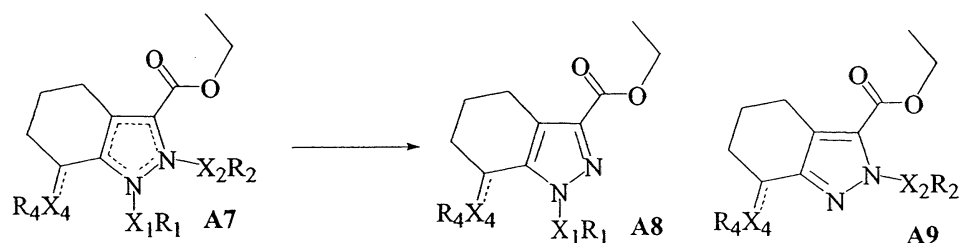
化合物 A7 上之 X<sub>a</sub>R<sub>a</sub> 取代基部分代表可能性為，在異構物分離後，經取代的胺基可出現於：或是呈 X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> 位於

$N^1$  位置或是呈  $X_2R_2$  位於  $N^2$  位置，化合物 A8 代表異構物之混合物，其中出現  $X_1R_1$  及  $X_2R_2$  異構物之混合物。

聯胺鹽酸鹽或二鹽酸鹽化合物 A7 可利用行家所知的方法被轉變成游離鹼，在本發明的實例中，游離鹼之製備，或是當場(如說明圖表中所示者)或分開地(再被加至反應混合物)，經與  $K_2CO_3$  反應而得。

如圖表中之說明，化合物 A7 也可再經取代以各種的  $X_aR_a$  取代基(如前面所定義的)，於許多的例子中，經取代的聯胺化合物係可購得者，當無法購得時，明確地經取代的化合物 A7 可藉由行家所知的方法製備得到。

更明確地說，一種經鹵化的  $X_aR_a$  取代基部分被與聯胺水合物溶液在迴流下反應並未再精製下取代化合物 A7 被使用。

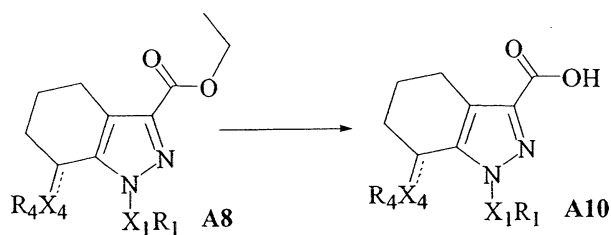


化合物 A7 異構性混合物經由快速層析法被分離(以適當的溶劑混合物溶離，例如，自約 20%至約 30% EtOAc 等，在己烷等內)，製得純的佔多數的異構物化合物 A8 及較少量的異構物化合物 A9。

佔多數的異構物化合物 A8 係以  $X_1R_1$  經取代於  $N^1$  位置( $X_2R_2$  不存在)，較少量之異構物化合物 A9 係以  $X_2R_2$

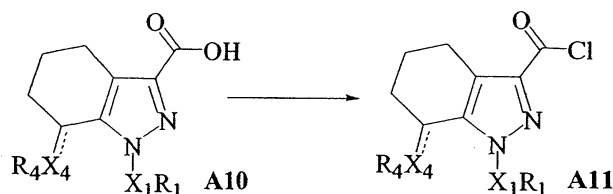
經取代於  $N^2$  位置(其中  $X_1R_1$  不存在)。

5



經分離的較多量的異構物化合物 **A8**，以試劑溶液[例如，NaOH 或 LiOH 混合於溶劑(例如，水，MeOH，THF 等等或其混合液)]處理，攪拌過夜，處理後，製得化合物 **A10**。

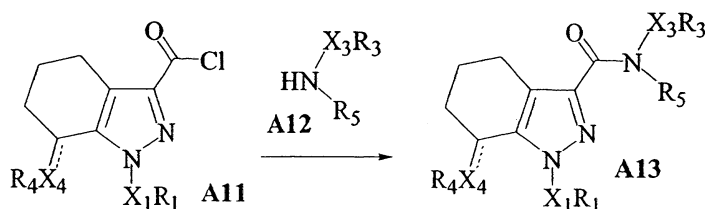
10



15

在常溫、惰性氮氣層內，將試劑溶液(例如  $SOCl_2$  等，於像是  $CH_2Cl_2$  之溶劑內)加至化合物 **A10** 中，在迴流溫度下將反應混合物攪拌約 15 分鐘，處理後製得化合物 **A11**。

20



化合物 **A11** 的溶液(選擇地混合以 TEA 等等)，在常溫、惰性氮氛圍下，被加至經取代的胺化合物 **A12** 之溶液(在像是  $CH_2Cl_2$  等等的溶液內)，在室溫下攪拌一段時間，

處理後，製得化合物 A13。

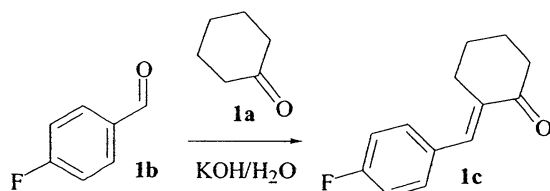
通常，化合物 A12 係可購得的經取代的胺，當無法購得時，特別的經取代的化合物 A12 可由行家所知的方法，利用文獻方法與化合物 A11 反應而製得。

5

### 實例 1

(6E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-醯胺(化合物 1)

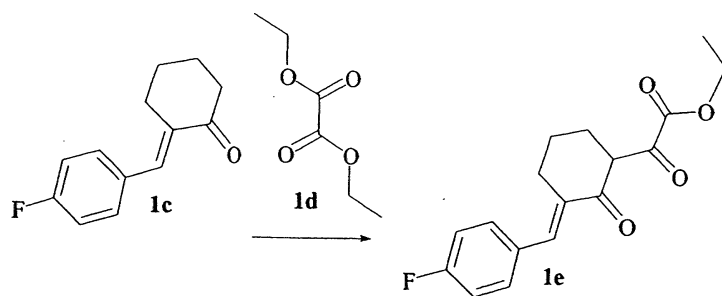
10



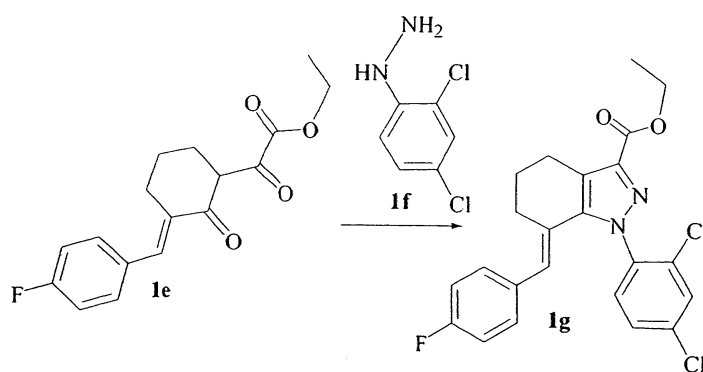
15

將 KOH 的水溶液加至 4-氟-苯甲醛化合物 1b 及環己酮化合物 1a 內，將混合物加熱至 65°C，並在此溫度下攪拌 24 小時，冷卻至常溫後，使用 1N HCl 將其酸化至 pH 3，並以 EtOAc 萃取，有機層經鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，濃縮，所得殘留物於矽膠管柱上進行純化(使用 EtOAc/己烷溶離)，製得 2-(4-氟-苯甲二基)-環己酮化合物 1c。

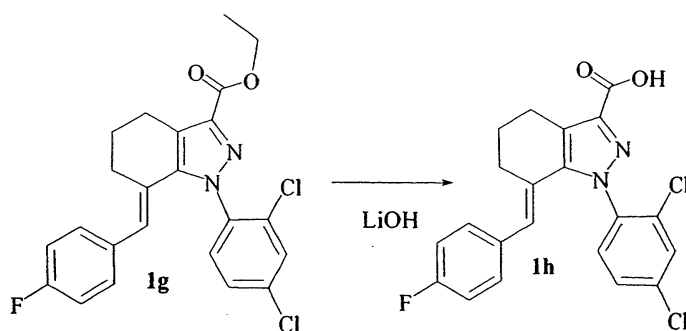
20



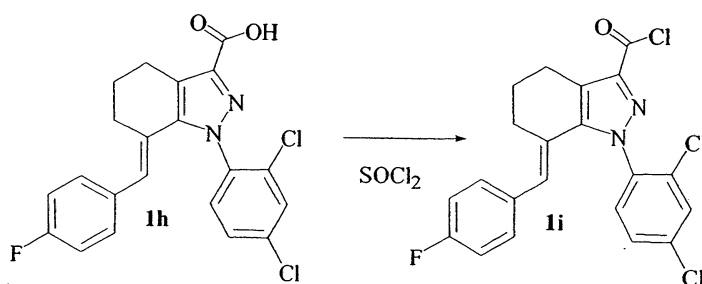
維持在 10°C 下，經 5 分鐘的期間，將 KOtBu 加至溶解於 THF 中之化合物 1c 及草酸二乙酯化合物 1d 之溶液，令混合物慢慢地回溫至室溫並在室溫下攪拌 1.5 小時，以 1N HCl 將反應混合物酸化至 pH 3，並以 EtOAc 萃取，有機層經鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得 [3-(4-氟-苯甲二基)-2-氧代-環己基]-氧代-乙酸乙基酯化合物 1e，未再精製下被使用於下一步驟。



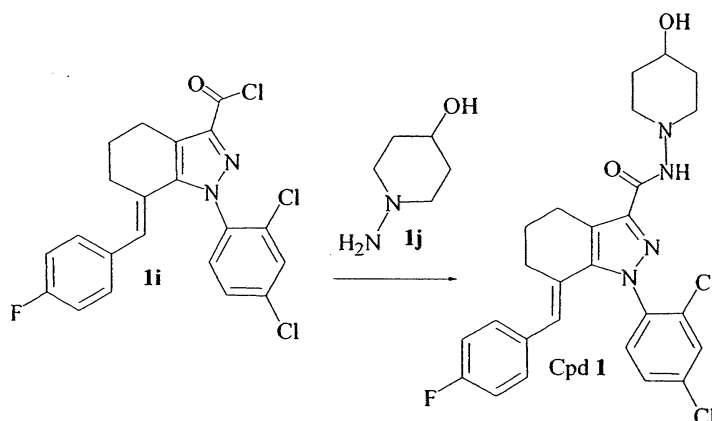
將 PTSA 加至溶解於甲苯中之 (2,4-二氯-苯基)-聯胺化合物 1f 及化合物 1e 之溶液內，混合物經迴流過夜後，以 EtOAc 稀釋並經水洗滌，分出有機層，乾燥，過濾，濃縮，殘留物經矽膠管柱純化 (使用 EtOAc/己烷流洗)，製得 1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-羧酸乙基酯化合物 1g，為固體。



將 LiOH 之水溶液加至溶解於 THF 及乙醇的混合液之化合物 **1g** 之溶液，在室溫下攪拌過夜，以 1N HCl 將其酸化至 pH 3，水溶液以 EtOAc 萃取，有機層經鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸化合物 **1h**，未再精製下被使用於下一步驟。



將 SOCl<sub>2</sub> 加至溶解於 DCM 內之化合物 **1h** 的溶液，將混合物加溫至 40°C 並在 40°C 下被攪拌 3 小時，再冷卻至常溫，濃縮後製得 1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧基氯化合物 **1i**。



將化合物 **1i** (100 毫克, 0.23 毫莫耳) 溶解於 DCM (3 毫升) 後，在 0°C 下，加至溶解於 DMF (1 毫升)、DCM (10 毫

升)及 TEA(0.2 毫升)中之 1-胺基-六氫吡啶-4-醇化合物 1j(90 毫克, 0.78 毫莫耳; 根據文獻的方法製備)溶液, 攪拌 10 分鐘後, 再予以濃縮並於矽膠管柱上純化(使用 80% EtOAc/己烷), 製得化合物 1; MS m/z 515 (M+H)。

5 根據實例 1 的方法, 取代適當的起始材料、試劑及溶劑, 可製備得下述的化合物:

化合物名稱	MS
2 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-醯胺	529
3 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(2-氧代-六氫吡啶-1-基)-醯胺	513
4 (7E)-1-{[1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧基]-胺基}-1-甲基-六氫吡啶鎩	513
5 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(3,4-二氫-2H-吡啶-1-基)-醯胺	497

10 本技藝中, 行家可根據本發明的合成法, 改變此方法中之起始材料、試劑及條件而製備出其他的化合物。

### 【實施方式】

#### 生物的實例

下述的實例說明本發明的化合物係 CB 受體調節劑

類，有用於在有需要的對象，供治療、緩解或預防大麻鹼受體介導之症狀、不舒服或疾患。

### 實例 1

#### 5 對於 CB1 或 CB2 興奮劑類或反向興奮劑類之結合分析

● 人類 CB1 及 CB2 受體被穩定地表現於經 pcDNA3 CB-1(人類)或 pcDNA3 CB-2(人類)轉殖之 SK-N-MC 細胞，將細胞置於 T-180 細胞培養瓶內，在 37°C、5%CO<sub>2</sub> 氛圍下之標準的細胞培養條件下使其生長，經胰蛋白酶化  
10 收取並被均質於均質緩衝液內 [10 mM Tris, 0.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM KCl, 加有蛋白酶抑制劑抑肽(aprotinin), 亮抑蛋白(leupeptin), 胃酶抑素 A(pepstatin A)以及枯草菌素(bacitracin)]並予以離心(2000 g)，上澄液再置於 2M 蔗糖液中離心(31,300 g)，製得半純化的膜丸粒，將丸粒再懸  
15 浮於成均質液，儲存於-80°C 下。

● 進行分析當天，丸粒放在冰上熔化，並被稀釋於分析緩衝液內(50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mM EDTA, 0.5 毫克/毫升脂肪酸游離牛血清白蛋白, pH 7.5)，加入帶有緩衝液之經稀釋的膜丸粒，含試驗化合物或標準載劑及  
20 放射配體[H]<sup>3+</sup>-CP-55,940 (0.2 nM)至 96-槽聚丙烯板上之各槽內，非專性的結合以含有 WIN 55,212(10 uM)之槽被測定，將板子蓋上，在 30°C 下培育 90 分鐘，再將內容物吸取至預先以 0.5%的聚乙二胺潤濕之 Packard Unifilter GF/C 過濾器底板上，以 0.9%鹽水-0.5%Tween 20 溶液淋

洗聚丙烯板的各槽並抽乾七遍，將 Unifilter 板乾燥，對各槽加入閃爍體(scintillation cocktail)，於 TopCount 閃爍計數器(scintillation counter)中計數，代表結合的程度。

## 5 CB1 及 CB2 受體結合結果

就被試驗的化合物，使用各種試驗濃度，由百分比抑制作用研究取得 IC<sub>50</sub> 結合值，利用線型回歸計算出其結合值，就化合物 3，在試驗濃度為 0.2 μM 下，CB1 的結合為 19% 而 CB2 的結合為 28%。

10

## 實例 2

官能細胞-為主的分析方面，就 CB1 或 CB2 興奮劑及反向興奮劑對細胞內的腺苷酸環化酶活性之影響

15

CB1 及 CB2 受體類係經由 Gi-蛋白質影響細胞功能之 G-蛋白質偶合的受體類(GPCR)，這些受體類調節細胞內的腺苷酸環化酶之活性，其回過頭來產生細胞內的信使環形-AMP(cAMP)。

20

在基線時，或在無-配體結合狀況下，這些受體類基本地為具有活性且有張力地(tonically)壓制腺苷酸環化酶活性，與興奮劑的結合造成更進一步的受體活化作用並產生更大的腺苷酸環化酶活性之壓制；與反向興奮劑的結合，抑制了受體類之本質的活性並導致腺苷酸環化酶活性之增加。

藉由監測細胞內的腺苷酸環化酶活性，化合物作用為

興奮劑類或反向興奮劑類的能力得以被測定。

### 分析

5 試驗化合物在 SK-N-MC 細胞內被進行評估，此細胞  
係使用標準的轉殖方法，被穩定地轉殖以人類 cDNA 之  
pcDNA3-CRE  $\beta$ -gal 及 pcDNA3 CB1 受體(人類)或 pcDNA3  
CB2 受體(人類)，藉由表現的 CRE  $\beta$ -gal，此細胞產生  $\beta$ -  
● 半乳糖苷酶以響應受 cAMP 之 CRE 啟動子活化作用；當  
以 CB1/CB2 興奮劑處理時，細胞表現 CRE  $\beta$ -gal 以及，或  
10 是人類 CB1 或是 CB2 受體，將產生較少的  $\beta$ -半乳糖苷酶，  
且當以 CB1/CB2 反向興奮劑處理時，將產生較多的  $\beta$ -半  
乳糖苷酶。

### 細胞生長

15 將細胞置於 96-槽板中，在 37°C、5%CO<sub>2</sub> 氛圍下之標  
準的細胞培養條件下使其生長，3 天後，除去培養基，加  
● 入在培養基內之試驗化合物(其中培養基內補充有 2 mM  
L-谷胺酸，1M 丙酮酸鈉，0.1%低脂肪酸 FBS (胎牛血清)  
及抗生素) 至細胞內，再將板子培養在 37°C 下經 30 分鐘，  
20 將板子中的細胞以 forskolin(一種腺苷酸環化酶之活化劑)  
處理 4-6 小時，再經洗滌及溶解，此  $\beta$ -半乳糖苷酶活性使  
用市面販賣的套組試劑(Promega Corp. Madison, WI)及  
Vmax Plate Reader (Molecular Devices, Inc)定量。

在 CRE  $\beta$ -gal 表現中 CB1 受體介導的改變

就細胞表現 CRE  $\beta$ -gal 及 CB1 受體，CB1 興奮劑類以劑量-依賴的方式減少  $\beta$ -半乳糖苷酶活性而 CB1 反向興奮劑類以劑量-依賴的方式增加  $\beta$ -半乳糖苷酶活性。

5  $\beta$ -半乳糖苷酶活性的改變之測定係藉由設定載體 (vehicle) 處理的細胞的活性值為 100% 而在相關的化合物處理的細胞測定得到之  $\beta$ -半乳糖苷酶活性表示成其百分比。

10 CB1 受體結果

就試驗化合物，功能活性之 EC<sub>50</sub> 值係藉由線性回歸 1 被計算且係由改變化合物濃度進行。

0.04Mm 的化合物 1，0.004 $\mu$ M 的化合物 2，0.0014 $\mu$ M 的化合物 5 及 0.0072 $\mu$ M 的化合物 4 之 EC<sub>50</sub> 值代表作為  
15 CB1 受體官能的反向興奮劑的功能的活性且係使用改變化合物濃度而取得。

在 CRE  $\beta$ -gal 表現中 CB2 受體介導的改變

20 就細胞表現 CRE  $\beta$ -gal 及 CB2 受體，CB2 興奮劑以劑量-依賴的方式減少  $\beta$ -半乳糖苷酶活性而 CB2 反向興奮劑類以劑量-依賴的方式增加  $\beta$ -半乳糖苷酶活性。

$\beta$ -半乳糖苷酶活性的改變之測定係藉由設定載體 (vehicle) 處理的細胞的活性值為 100% 而在相關的化合物處理的細胞測定得到的  $\beta$ -半乳糖苷酶活性表示成其百分

比。

### 實例 3

#### 急性處理(*Ob/Ob* 小鼠)

5           以食慾旺盛的肥胖的 *ob/ob* 小鼠試驗急性、單-劑量施用本發明的化合物的影響，動物經口服(灌食)給予試驗化合物或載劑，再監測其體重、血漿甘油三酸酯類及血漿葡萄糖值。

10           被施用試驗化合物之動物，被預期較僅接受載劑的動物，具有相對地劑量-依賴的減少之體重、血漿甘油三酸酯及血漿葡萄糖。

### 實例 4

#### 芥子油誘發的結腸炎模式

15           在末端的結腸中，芥子油模式的特徵為粘膜上皮損傷之不連續的樣式、粘膜下水腫、炎性細胞(包括巨噬細胞、嗜中性球及淋巴細胞)浸潤至粘膜和粘膜下、增加的結腸濕重，結腸長度縮短、瀉痢及明顯的炎症(見，Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Homby P.J. and Wade P.R.,  
20           Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **2005**, 288: G1266-1273)。

### 結腸炎誘發

使用雄性 CD-1 小鼠及新鮮的芥子油(OM) (烯丙基異硫氰酸酯)。

5 使用 ketamine/xylazine 將小鼠麻醉後，經由注射筒(附有球形端之 22 G 針)經結腸內(深度至 4 公分)注入溶解在 30%乙醇之 0.5%OM 溶液(50 微升)。

● 一試驗化合物在誘發結腸炎之前一天經口服給予試驗化合物以評估預防效果，或在誘發後一天給予試驗化合物以評估治療效果，之後每天口服投與試驗化合物，投與 OM 經 2 天後，給予最後的試驗化合物劑量。

10 施用 OM 三天後，將動物犧牲，切下大腸，除去內含的糞便後，檢查發炎跡象、秤重，測量自盲腸的反口端至肛門之長度，檢查糞便內容是否有瀉痢的症狀，除去介於第 1 至第 4 公分的遠端大腸，置於 10%中性緩衝的甲醛液內供組織學的分析。

### ● 宏觀的觀察及標準

20 將大腸發炎的宏觀觀察(大腸傷害的測量)，大腸重量及長度及糞便堅硬度及外觀，分配成一分數，並據以評估結腸炎的嚴重度。

就大腸之四種觀察分數予以合併，合併分數為 0 代表正常的大腸，合併分數為 15 代表受到最大影響之大腸，統計分析係在 Graphpad Prism 4.0 中使用 ANOVA 進行。

	重量分數				
	0	1	2	3	4
增重	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	長度分數				
	0	1	2	3	4
縮短	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	糞便分數				
	0	1	2	3	
糞丸形成	正常(形成得很好)	鬆散的形狀, 潮濕	不定型, 潮濕, 粘稠	瀉痢	
	傷害分數				
	0	1	2	3	4
發炎	未看到	輕微, 局部的紅斑	中度, 分佈更廣的紅斑	嚴重, 廣佈的紅斑	穿透的潰瘍, 帶血損傷

### 顯微鏡的(組織學的)檢查

組織之組織學的分析包括以蘇木精(hematoxylin)-曙紅染料(eosin dye)染色以蠟包埋的組織切片, 使用光學顯微鏡由不知樣品分組的調查人員檢查組織。

### 組織學的觀察及標準

顯微鏡觀察的項目為表皮的傷害、細胞的浸潤與傷害或是平滑肌結構的變樣(肌肉傷害之測量), 各分配成一分數, 並據以評估結腸炎的嚴重度。

就大腸之各種計估分數予以合併, 合併分數為 0 代表正常的大腸, 合併分數為 9 代表受到最大影響之大腸, 統計分析係在 Graphpad Prism 4.0 中使用 ANOVA 進行。

## 標準及觀察

		重表皮的傷害分數			
		0	1	2	3
上皮組織損失	完整	≤1/3 損失	>1/3 至 2/3 損失	>3/2 損失	
		細胞的浸潤分數			
		0	1	2	3
浸潤的病灶區	無	1-2 個病灶	>2 個病灶	N/A	
浸潤的細胞存在處	無	≤1/3 整個大腸長度	>1/3 至 2/3 整個大腸長度	≥整個大腸長度	
		結構分數			
		0	1	2	3
肌肉傷害(任何水腫、增生或結構損失)	無傷害呈現	≤1/3 整個大腸長度	>1/3 至 2/3 整個大腸長度	≥整個大腸長度	

## 預防性及治療性結腸炎處理結果

對各處理組就預防及治療用藥法之宏觀的及微觀分數結果，各自合併成平均分數並被表示成結腸炎之抑制 %(%Inh)。

## 實例 5

## 葡聚糖(Dextran) 硫酸鈉(DSS) 誘發的結腸炎模式

在遠端的大腸內，DSS 結腸炎模式的特徵為不連續圖樣的粘膜上皮傷害、炎性細胞(包括巨噬細胞、嗜中性球及淋巴細胞)浸潤至粘膜和粘膜下、減少的結腸濕重，結腸長度縮短及瀉痢(見，Blumberg R.S., Saubermann L.J. and Strober W., Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease.

*Current Opinion in Immunology*, 1999, Vol. 11: 648-656; Egger B., Bajaj-Elliott M., MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E. and Buchler M.W., Characterization of acute murine dextran sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency. *Digestion*, 2000, Vol. 62: 240-248; Steveeva L., Pavli P., Husband A.J. and Doe, W.F., The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, *BMC Clinical Pathology*, 2001, Vol 1: 3-13; and Diaz-Granados, Howe K., Lu J. and McKay D.M., Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity, *Amer. J. Pathology*, 2000, Vol. 156: 2169-2177)。

### 結腸炎誘發

在自來水中置入 5% DSS (45 kD 分子量)，提供給雌 Balb/c 小鼠自由取食，歷經 7-天，DSS 溶液每天被補充並記錄被消耗的量。

在誘發結腸炎那一天及之後每天，對小鼠給予試驗化合物，在開始施用 DSS 之 6 天後，施用最後一劑量的試驗化合物。

開始施用 DSS 後的 7 天後，將動物犧牲，切下大腸，

除去內含的糞便後，檢查發炎跡象、秤重，測量自盲腸的反口端至肛門之長度，檢查糞便內容是否有瀉痢的症狀，除去介於第 1 至第 4 公分的遠端大腸，置於 10% 中性緩衝的甲醛液內供組織學的分析。

5

### 宏觀的觀察及標準

將大腸發炎的宏觀觀察(大腸傷害的測量)，大腸長度及糞便堅硬度及外觀，分配成一分數，並據以評估結腸炎的嚴重度。

10

就大腸之三種觀察分數予以合併，合併分數為 0 代表正常的大腸，合併分數為 11 代表受到最大影響之大腸，統計分析係在 Graphpad Prism 4.0 中使用 ANOVA 進行。

	重量分數				
	0	1	2	3	4
增重	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	長度分數				
	0	1	2	3	4
縮短	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	糞便分數				
	0	1	2	3	
糞丸形成	正常(形成得很好)	鬆散的形狀，潮濕	不定型，潮濕，粘稠	嚴重瀉痢	
	傷害分數				
	0	1	2	3	4
發炎	未看到	輕微，局部的發紅	中度，分佈更廣的發紅	嚴重，廣佈的紅斑	穿透的潰瘍，帶血損傷

### 顯微鏡的(組織學的)檢查

組織之組織學的分析包括以蘇木精(hematoxylin)-曙紅染料(eosin dye)染色以蠟包埋之組織切片，使用光學顯微鏡由不知樣品分組的調查人員檢查組織。

5

### 組織學的觀察及標準

顯微鏡觀察的項目為表皮的傷害、細胞的浸潤與傷害或是平滑肌結構的變樣(肌肉傷害之測量)，各分配成一分數，並據以評估結腸炎的嚴重度。

10

就大腸之各種計估分數予以合併，合併分數為 0 代表正常的大腸，合併分數為 9 代表受到最大影響之大腸，統計分析係在 Graphpad Prism 4.0 中使用 ANOVA 進行。

### 標準及觀察

	重表皮的傷害分數			
	0	1	2	3
上皮組織損失	完整	≤1/3 損失	>1/3 至 2/3 損失	>3/2 損失
	細胞的浸潤分數			
	0	1	2	3
浸潤的病灶區	無	1-2 個病灶	>2 個病灶	N/A
浸潤的細胞存在處	無	≤1/3 整個大腸長度	>1/3 至 2/3 整個大腸長度	≥ 整個大腸長度
	結構分數			
	0	1	2	3
肌肉傷害(任何水腫、增生或結構損失)	無傷害呈現	≤1/3 整個大腸長度	>1/3 至 2/3 整個大腸長度	≥ 整個大腸長度

15

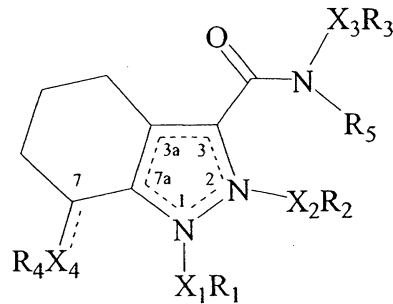
結腸炎處理結果

對各處理組就宏觀的及微觀分數結果，各自合併成平均分數並被表示成結腸炎之抑制% (%Inh)。

5 可理解的，上述之本發明說明及各種的實例係用於更強調某些目標，仍有許多未明確地說明或予以討論的相當物仍屬於本發明的範圍或包含在下述申請專利範圍的主張中。

### 五、中文發明摘要：

本發明係針對式(I)之經取代的 3-醯胺基-四氫-吡唑基大麻鹼調節劑化合物：



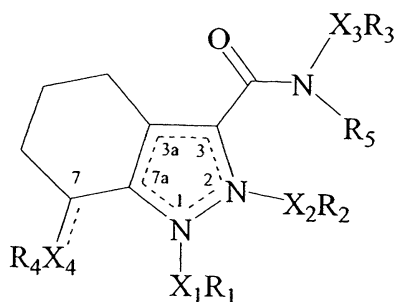
以及一種方法供使用於治療、緩解或預防大麻鹼受體介導的症狀、不舒服或疾病。

10

### 六、英文發明摘要：

This invention is directed to a substituted 3-amido-tetrahydro-indazolyl cannabinoid modulator compound of formula (I):

15

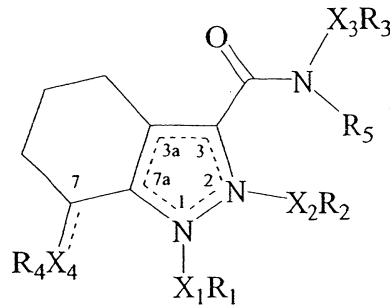


and a method for use in treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor mediated syndrome, disorder or disease.

## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種具式(I)的化合物：

5



10

或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中  
在式(I)中之介於位置2-3及位置3a-7a間之虛線代表，當  
X<sub>1</sub>R<sub>1</sub>存在時，兩雙鍵存在的位置；

在式(I)中之介於位置3-3a及位置7a-1間之虛線代表，當  
X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>存在時，兩雙鍵存在的位置；

在式(I)中之介於位置7與X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>之虛線代表一個雙鍵存在的  
位置；

15

X<sub>1</sub> 不存在或為低級伸烷基；

X<sub>2</sub> 不存在或為低級伸烷基；

其中X<sub>1</sub>R<sub>1</sub>及X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>僅有一者存在；

X<sub>3</sub> 不存在或為低級伸烷基；

20

當介於位置7與X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>的虛線不存在時，X<sub>4</sub>不存在或為低級  
伸烷基；

當介於位置7與X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>的虛線存在時，X<sub>4</sub>不存在；

R<sub>1</sub> 係挑選自：氫，烷基(在一或多個位置選擇地經一或  
多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>  
環烷基或雜環基，選擇地在芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜

環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

5 R<sub>2</sub> 係挑選自：氫，烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)，芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基，選擇地在芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

10 R<sub>3</sub> 係芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；

20 當介於位置7與X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>間的虛線不存在時，X<sub>4</sub>不存在或為低級伸烷基且R<sub>4</sub>為羥基，低級烷氧基，鹵素，芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基，選擇地在芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵

素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

當介於位置7與 $X_4R_4$ 間的虛線存在時， $X_4$ 不存在，且 $X_4$ 為CH-芳基或CH-雜環基，選擇地在芳基或雜芳基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；且

$R_5$  為氫或低級烷基。

- 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_1$ 不存在或為低級的伸烷基且 $R_1$ 為挑選自氫、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級的烷氧基取代)、芳基、 $C_3-C_{12}$ 環烷基或雜環基，選擇地在芳基、 $C_3-C_{12}$ 環烷基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代。

3. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_1$ 不存在且 $R_1$ 為挑選自氫、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)或芳基，選擇地在芳基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代。
- 5
4. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_1$ 不存在且 $R_1$ 為挑選自氫、烷基或芳基，選擇地於芳基上的一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基、羥基或烷氧基取代。
- 10
5. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_1$ 不存在且 $R_1$ 為芳基，選擇地在其一或多個位置經一或多個的鹵素、烷基、羥基或烷氧基取代。
- 15
6. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_1$ 不存在且 $R_1$ 為芳基，選擇地在其一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。
- 20
7. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_3$ 不存在或為低級的伸烷基；且， $R_3$ 為芳基、 $C_3$ - $C_{12}$ 環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基或芳基取代，其中烷基可在雜環基環氮原子上選擇地經取代以形成四級銨鹽。

8. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_3$ 不存在；且， $R_3$ 為雜環基，選擇地經一或多個羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基或胺基甲醯基烷基或芳基取代，其中烷基可選擇地在雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽。

9. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_3$ 不存在；且， $R_3$ 為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基、烷氧基、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基或胺基甲醯基烷基或芳基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽。

10. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $X_3$ 不存在；且， $R_3$ 為雜環基，選擇地經一或多個羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽。

11. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線不存在， $X_4$ 不存在或為低級的伸烷基且 $R_4$ 為芳基或雜環基，選擇地在芳基或雜環基上之一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基，

芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

- 5
12. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線不存在， $X_4$ 不存在或為低級的伸烷基且 $R_4$ 為芳基或雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基或烷氧基取代。
- 10
13. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-芳基或CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基或羧基烷氧基取代。
- 15
14. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-芳基或CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代。
- 20
15. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-芳基，選擇地在芳基的一或多個位置上經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代。
16. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-芳基，選擇地在芳基的一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。

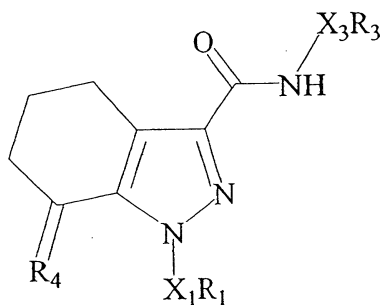
17. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-苯基，選擇地在苯基的一或多個位置上經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代。

5 18. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中介於位置7與 $X_4R_4$ 間之虛線存在， $X_4$ 不存在，且 $R_4$ 為CH-苯基，選擇地在苯基的一或多個位置上經一或多個的鹵素取代。

● 19. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中 $R_5$ 為氫。

20. 一種具式(Ia)的化合物：

10



15 或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中

●  $X_1$  不存在或為低級的伸烷基； $X_3$  不存在或為低級的伸烷基；

20  $R_1$  係挑選自氫，烷基(選擇地在一或多個位置上經一或多個的鹵素、羥基或低級的烷氧基取代)、芳基、 $C_3$ - $C_{12}$ 環烷基或雜環基，選擇地於芳基、 $C_3$ - $C_{12}$ 環烷基或雜環基的一或多個位置上經一或多個的鹵素、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基或低級烷氧基取代)、羥基或烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)取代；

R<sub>3</sub> 係芳基，C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基或雜環基，各可選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基，芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代，其中烷基可選擇地於雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；且

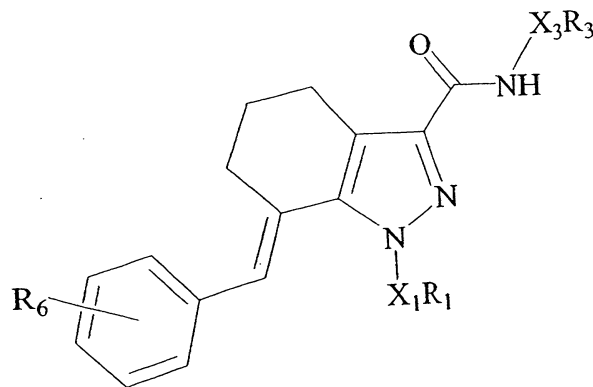
R<sub>4</sub> 為CH-芳基或CH-雜環基，選擇地在芳基或雜環基上的一或多個位置經一或多個的羥基、氧代、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素、羥基、低級烷氧基、芳基或芳基烷氧基取代)、烷氧基(在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、胺基甲醯基、胺基甲醯基烷基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

21. 根據申請專利範圍第20項的化合物，其中X<sub>1</sub>不存在；X<sub>3</sub>不存在；R<sub>1</sub>為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代；R<sub>3</sub>為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基取代，其中烷基可在雜環基環氮原子上選擇地經取代以形成四級銨鹽；且R<sub>4</sub>為CH-芳基，在芳基上之一或多個位置選擇地經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧

基烷氧基取代。

22. 根據申請專利範圍第20項的化合物，其中 $X_1$ 不存在； $X_3$ 不存在； $R_1$ 為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代； $R_3$ 為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代，其中烷基在雜環基環氮原子上可選擇地經取代以形成四級銨鹽；且， $R_4$ 為CH-苯基，在苯基上的一或多個位置選擇地經一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代。

23. 一種具式(Ib)的化合物：



或其鹽、異構物、前劑、代謝物或多形體，其中

$X_1$  不存在； $X_3$ 不存在；

$R_1$  為芳基，在一或多個位置選擇地經一或多個的鹵素取代；

$R_3$  為雜環基，選擇地經一或多個的羥基、氧代、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代；其中烷基可選擇地在雜環基環氮原子上經取代以形成四級銨鹽；且，

R<sub>6</sub> 為一或多個的羥基、鹵素、烷基、烷氧基、羧基或羧基烷氧基。

24. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中X<sub>1</sub>不存在，R<sub>1</sub>為挑選自2,4-Cl<sub>2</sub>-苯基，X<sub>3</sub>不存在，R<sub>3</sub>係挑選自  
 5 -C(O)NH-4-OH-六氫吡啶-1-基、-C(O)NH-4-OCH<sub>3</sub>-六氫吡啶-1-基、  
 -C(O)NH-2-氧代-六氫吡啶-1-基、  
 -C(O)NH-1-CH<sub>3</sub>-六氫吡啶-1-基，以及-C(O)NH-3,4-二氫-2H-吡啶-1-基，且，R<sub>6</sub>係挑選自4-F。

25. 一種挑選自下述之化合物：

10 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-醯胺，

(7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-醯胺，

15 (7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(2-氧代-六氫吡啶-1-基)-醯胺，

(7E)-1-{[1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧基]-胺基}-1-甲基-六氫吡啶鎊，或

(7E)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-苯甲二基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-羧酸(3,4-二氫-2H-吡啶-1-基)-醯胺。

20 26. 一種對於有需要的對象用於治療、緩解或預防大麻鹼受體介導之症狀、不舒服或疾病之醫藥組成物，其係包含有效量的根據申請專利範圍第1項的化合物。

27. 根據申請專利範圍第26項的醫藥組成物，其中大麻鹼受體係CB1或CB2受體；且，根據申請專利範圍第1項的化

合物係受體之一種興奮劑、拮抗劑或反向-興奮劑。

28. 根據申請專利範圍第26項的醫藥組成物，其中症狀、不舒服或疾病，係相關於食慾、代謝、糖尿病、青光眼相關的眼內壓、社交及情緒方面疾患、抽筋、物質濫用、學習、  
5 認知或記憶、器官收縮或肌肉痙攣、腸疾、呼吸疾患、活動力或運動的疾病，免疫及發炎疾病，不受控制之細胞生長，疼痛管理或神經保護。

● 29. 根據申請專利範圍第26項的醫藥組成物，其中根據申請專利範圍第1項的化合物之有效量為自約0.001毫克/公斤/天  
10 至約300毫克/公斤/天。

30. 根據申請專利範圍第26項的醫藥組成物，另包含對於有需要的對象，供治療、緩解或預防一種CB1受體反向-興奮劑介導之與食慾相關的、與肥胖相關的或與代謝相關的症狀、不舒服或疾病，係包括向對象投與有效量的根據申請  
15 專利範圍第1項的CB1受體反向-興奮劑化合物。

● 31. 根據申請專利範圍第30項的醫藥組成物，其中根據申請專利範圍第1項的化合物之有效量為自約0.001毫克/公斤/天  
至約300毫克/公斤/天。

32. 根據申請專利範圍第26項的醫藥組成物，另包含或被併用  
20 一種治療劑。

33. 根據申請專利範圍第32項的醫藥組成物，其中該治療劑係一種抗痙攣藥或一種避孕藥。

34. 根據申請專利範圍第33項的醫藥組成物，其中抗痙攣藥係妥泰 (topiramate)、妥泰的類似物、卡巴氮呼

(carbamazepine)、丙戊酸(valproic acid)、樂命達錠(lamotrigine)、加巴朋丁(gabapentin)、二苯妥因(phenytoin)等等以及其混合物或藥學上可接受的鹽類。

5 35. 根據申請專利範圍第33項的醫藥組成物，其中避孕藥係單獨的黃體素(progestin-only)、包含了黃體素組分及雌激素組分兩者之避孕藥、或選擇地含有葉酸組分之口服避孕藥。

10 ● 36. 一種讓對象避孕的方法，係包括向對象投與一種組成物的步驟，此組成物中包含一種避孕藥及根據申請專利範圍第1項的CB1受體反向-興奮劑或拮抗劑，其中組成物用於降低對象想吸煙的慾望及/或幫助對象減重。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

