發明專利說明書 200533657

（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：P41043TP

※ 申請日期：94-3-15　　※IPC 分類：C07D 231/20

一、發明名稱：（中文/英文）

經取代之吡唑啉化合物，其製備及作為藥劑之用途

Substituted pyrazoline compounds, their preparation and use as medicaments

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

伊史帝夫博士實驗室股份有限公司

Laboratorios del Dr. ESTEVE S.A

代表人：（中文/英文）（簽章）

約瑟 瑪利亞 拉弗斯 菲勒 ／ RAFOLS FERRER, JOSÉ MARIA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

西班牙 E-08041 巴塞隆納市 蒙塞拉德麻禾大道 221 號

Av. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona, SPAIN.

國　籍：（中文/英文）

西班牙 ／ Spain

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1.羅莎 庫伯芮斯 亞爾帝森 ／ CUBERES ALTISEN, ROSA

2.約爾迪 弗利果勒 康斯坦沙 ／ FRIGOLA CONSTANSA, JORDI

3.波尼法西歐 古帝瑞茲 席爾法 ／ GUTIERREZ SILVA, BONIFACIO

國　籍：（中文/英文）

1.～3.西班牙 ／ Spain

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.西班牙；2004.02.17；2004 00378

2.美　國；2004.03.19；10/804,534

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代的吡唑啉化合物、其製備方法、包含這些化合物的醫藥品以及其用於製備治療人類與動物之醫藥品的用途。

【先前技術】

大麻鹼(cannabinoids)是得自普遍以大麻煙(marijuana)見知的蓎科植物大麻(cannabis savita)作物之化合物。天然大麻鹼之最具活性的化合物是四氫大麻醇(THC)，尤其是Δ^9-THC。

天然大麻鹼及其合成類似物會經由與特定的 G-偶合之受體(就是所謂的大麻鹼受體)結合來促進其生理作用。

目前，已有兩種與天然和合成之大麻鹼兩者均能結合之截然不同的受體型式被鑑認和選殖。這些受體係以CB_1和CB_2稱之，涉及許多人類和動物體內的生理或病理生理學過程，例如與中央樞經系統、免疫系統、心血管系統、內分泌系統、呼吸系統、腸胃道或與生殖作用，例如說明於 Hollister，《藥學評論》，第 38 期，1986 年，第 1-20 頁；Reny 和 Singha，《進展中的藥物研究》，第 36 期，第 71-114 頁，1991 年；Consroe 和 Sandyk，在〈大麻煙/大麻鹼〉一文，《神經生物學與神經生理學》，第 459 頁，由 Murphy L.和 Barthe A. 編著，CRC 出版公司出版，1992 年。

因此，對這些大麻鹼受體具有高結合親和力且適用於調節這些受體的化合物對於預防和/或治療與大麻鹼受體相

關的病症有用。

尤其，CB_1 受體涉及許多不同的與食物攝入相關的病症，如食慾過盛或肥胖，包括與第二型糖尿病(非胰島素依賴型的糖尿病)有關的肥胖，且因而適用於調節這些受體的化合物可用於預防和/或治療這些病症。

【發明內容】

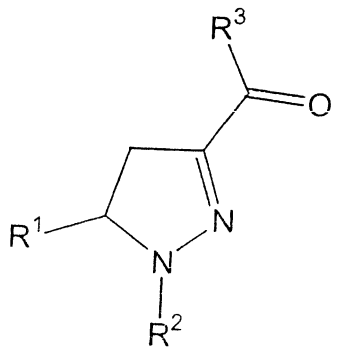
因此，本發明的一項目標是要提供用做為醫藥品中之活性物質的新穎化合物，該醫藥品適用於調節大麻鹼受體，尤其是大麻鹼 1(CB_1)受體。

該目標是藉由提供具有如下通式 I 之經取代的吡唑啉化合物、其立體異構物、及其對等的鹽與對等的溶劑合物。

業已發現這些化合物對於大麻鹼受體具有高度親和力，尤其是對 CB_1 受體，並作用為調節劑，例如：擷抗劑、逆向激動劑或激動劑。因此它們適用於預防和/或治療各種在人體和或動物體內與中樞神經系統、免疫系統、心血管系統、內分泌系統、呼吸系統、腸胃道或與生殖作用相關的疾病，尤其是人類，包括嬰兒、兒童和成人。

【實施方式】

因此，在一方面本發明係關於通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，



I

其中，

R^1代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^2代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^3代表一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員的環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者R^3代表一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少一個經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者R^3代表$-NR^4R^5-$分子部分，

R^4和R^5，二者相同或相異，代表氫原子，一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，一個$-SO_2-R^6-$分子部分，或一個$-NR^7R^8-$分子部分，

R^6代表一個直鏈的或分支的、經取代或未經取代的、視需要至少單一取代的脂肪族基，一個飽合的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個單環或多環的

環狀系統縮合，或是一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，

R^7和R^8，二者相同或相異，代表氫原子，一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基與產生鍵結，

該化合物視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的N-氧化物，或其對等的鹽類，或其對等的溶劑合物。

尤其較佳者為以下的附帶條件(未主張者)應用於以上所給的式I之吡唑啉化合物：

R^4和R^5二者並不同時代表氫原子，並且

如果殘基R^4和R^5之一代表氫原子或烷基，其視需要可至少經烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵素原子或苯基單一取代，殘基R^4和R^5之另一者不代表吡啶-2-基，其視需要在

第 5 位置被單一取代，吡啶-5-基，其視需要在第 2 位置被單一取代，嘧啶-5-基，其視需要在第 2 位置被單一取代，嗒呯-3-基，其視需要在第 6 位置被單一取代，吡呯-5-基，其視需要在第 2 位置被單一取代，噻吩-2-基，其視需要在第 5 位置被單一取代，噻吩-2-基，其視需要至少在第 4 位置被單一取代，苄基，其視需要在環上第 4 位置被單一取代，苯乙基，其視需要在環上第 4 位置被單一取代，視需要單-、二-或三-取代的苯基，經過二-取代的苯基，其中兩個取代基一起形成 $-OCH_2O-$、$-OCH_2CH_2O-$ 或 $-CH_2CH_2O-$ 鏈，其視需要經一個或多於一個鹵原子或一個或兩個甲基取代，-NH-苯基分子部分，其中該苯基可以在第 4 位置上被單一取代，並且

如果殘基 R^4 和 R^5 之一者代表炔基，則殘基 R^4 和 R^5 之另一者不代表苯基，其視需要在第 4 位置上經過取代，並且

如果殘基 R^4 和 R^5 之一者代表氫原子或一個直鏈或分支的、飽和或不飽和、未經取代或經取代的脂肪族基，則殘基 R^4 和 R^5 之另一者不代表未經取代或經取代的噻唑基或未經取代或經取代的[1,3,4]噻二唑基。

根據本發明的一個單環或多環的環狀系統意指單環或多環烴的環狀系統，其可為飽和的、不飽和的或芳族的。若環狀系統是多環的，其相異環的每一者可以顯示不同程度的飽和，亦即其可為飽和的、不飽和的或芳族的。視需要單環或多環系統的每一者可包含一個或多於一個，例如

1,2 或 3 個雜原子做為環內成員，其可相同或者相異並且較佳可以選自由 N、O、S 和 P 所組成的群組，更佳是選自由 N、O、和 S 所組成的群組。較佳是多環的環狀系統包含兩個縮合在一起的環。該單環或多環系統的環較佳是 5-或 6-員環。

根據本發明「經縮合的」一詞意指一環或環狀系統與另一個環或環狀系統連接，而其中「經環化的」或「經混成的」也被熟習本技藝者用於指明此種連接。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個飽和或未飽和的、視需要有至少一個鹵原子做為環成員之環脂肪族基，其經由一個或多於一個，例如 1,2,3,或 4 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可以獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-6}-烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-6}-烷基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、-SO_2NH_2-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、-SO_2- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2-C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的、以及苯基，更佳是選自由以下者所組成群組，羥基、F、Cl、Br、甲基、乙基甲氧基、乙氧基、酮基、CF_3 和苯基。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含環脂肪族基，其含有一個或多於一個雜原子為其環內成員，除非另有定義，否則這些雜原子的每一者較佳是選自由 N、O 和

S 所組成的群組。較佳是環脂肪族基團包含 1,2 或 3 個獨立選自由 N、O 和 S 所組成群組的雜原子做為環內成員。

適當之飽和的或不飽和的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員、視需要至少一個經取代的環脂肪族基者較佳是選自由以下者所組成的群組，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位-哌啡基和嗎啉基。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者包含一個單環或多環系統，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4,或 5 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-6}-烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-6}-烷基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、$-SO_2NH_2$-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、$-SO_2$- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2- C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的、以及苯基，更佳是選自由以下者所組成的群組，羥基、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、酮基、CF_3 和苯基。

若殘基 R^1-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個芳基，包括苯基，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，鹵素原子(例如 F、Cl、Br、I)、直

鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、甲醯基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、-CO-C_{1-6}-烷基、氰基、硝基、羧基、-CO-O-C_{1-6}-烷氧基、-CO-NR^AR^B-分子部分、-CO-NH-NR^CR^D-分子部分、-SH、-S-C_{1-6}-烷基、-SO-C_{1-6}-烷基、-SO_2-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基、-NH_2-分子部分、NHR'-分子部分或 NR'R"-分子部分，其中 R'和 R" 獨立代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，一個經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基和一個-C_{1-6}-伸烷基-NR^ER^F 基，

其中，R^A 和 R^B 二者完全相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^A 和 R^B 一起與一個橋接的氮原子形成一個飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個完全相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，以及/或者可以再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，

R^C 和 R^D 二者完全相同或相異，代表氫原子或 C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-環烷基、或經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6} 烷基，或 R^C 和 R^D 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的代基進行至少單一的取代，C_{1-6} 烷基、-CO-C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、-CO-NH-C_{1-6}-烷基、-CS-NH-C_{1-6}-烷基、酮基、

經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-烷基和-CO-NH_2 基和/或包含至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，而

其中，R^E 和 R^F 二者完全相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^E 和 R^F 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個完全相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，以及/或者可以至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員。

較佳的芳基，可視需要至少經單一取代者，為苯基和萘基。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個雜芳基，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成群組，鹵素原子(例如 F、Cl、Br、I)、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、甲醯基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、-CO-C_{1-6}-烷氧基、氰基、羧基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、-CO-NR^AR^B-分子部分、-CO-NH-NR^CR^D-分子部分、-S-C_{1-6}-烷基、-SO-C_{1-6}-烷基、-SO_2-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO_2-C_{1-6}-烷基、經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基和一個-C_{1-6}-伸烷基-NR^ER^F 基團

其中，R^A 和 R^B 二者完全相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^A 和 R^B 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、

單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個完全相同或相異的 C_{1-6}-烷基進行至少單一的取代，以及/或者至少可以再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，

R^C 和 R^D 二者完全相同或相異，代表氫原子或 C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-烷基或經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基，或 R^C 和 R^D 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其至少可被一個或多於一個獨立選自由 C_{1-6} 烷基、-CO-C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、-CO-NH-C_{1-6}-烷基、-CS-NH-C_{1-6}-烷基、酮基、經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-烷基和-CO-NH_2 基所組成的群組之取代基取代，和/或包含至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，並且

其中，R^E 和 R^F 二者完全相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^E 和 R^F 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個完全相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，和/或可至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，

出現在雜芳基基中之環內成員的雜原子除非另有定義，否則可獨立選自由氮、氧和硫所組成的群組。較佳雜芳基基包含獨立選自由 N,O,和 S 所組成群組之做為環內成

員的 1 個、2 個或 3 個雜原子。

適當的雜芳基，其可視需要為至少單一取代，較佳是選自由以下者所組成的群組，噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、嗒吡基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并[1,2,5]-噻二唑基、苯并[b]硫代苯基、苯并[b]呋喃基、咪唑[2,1-b]噻唑基、三唑基、和吡唑基所組成的群組，更佳是選自由以下者所組成的群組，噻吩基、苯并[1,2,5]-噻二唑基、苯并[b]硫代苯基、咪唑[2,1-b]噻唑基、三唑基和吡唑基。

若殘基 R^4-R^8 之一者或多於一者代表或包含直鏈或分支的、飽和或不飽和的脂肪族基，如經由一個或多於一個例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代的烷基，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-4}-烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、$-SO_2NH_2$-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、$-SO_2$- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2- C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的，以及苯基，更佳是選自由以下者所組成的群組，羥基、F、Cl、Br、甲氧基、乙氧基、酮基、CF_3和苯基。

較佳之直鏈或分支的、飽和的或不飽和的脂肪族基，其可經由一個或多於一個取代基取代，較佳是選自由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、

正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基、丙炔基、丁烯基和丁炔基所組成的群組。

若殘基 R^4-R^8 之任一者代表或包含直鏈或分支的伸烷基，則該伸烷基較佳是選自由-亞甲基-(CH_2)-、伸乙基-(CH_2-CH_2)-、正-丙二基-$(CH_2-CH_2-CH_2)$-或異丙二基-$(C(CH_3)_2)$-所組成的群組。

較佳是以上所示之通式 I 之經取代的吡唑化合物，其中

R^1 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^2 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^3 代表飽和的或未飽和的、視需要有至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員的環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合；或者 R^3 代表視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與視需要至少一個經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合；或者 R^3 代表-N R^4 R^5-分子部分，

R^4 和 R^5 二者完全相同或相異，代表氫原子；一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的脂肪族基；一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合；或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基與產生鍵

結；一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-N R^7 R^8-分子部分，

R^6 代表一個直鏈的或分支的、經取代或未經取代的、視需要至少單一取代的脂肪族基；一個飽合的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子為其環內成員之環脂肪族基，其可與單環或多環的環狀系統縮合者；或是一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，

R^7 和 R^8 二者完全相同或相異，代表氫原子；一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的脂肪族基；一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合；或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基與產生鍵結，

該化合物視需要以其立體異構物形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，一種消旋異構物之一的形式，或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，

尤其較佳者為以下的附帶條件(未被提出申請專利者)

適用：

R^4 和 R^5 二者並不同時代表氫原子，並且如果殘基 R^4 和 R^5 之一代表一個氫原子或一個直鏈或分支的、飽和的或未飽和的、取代的或未經取代的脂肪族基，則殘基 R^4 和 R^5 之另一者不代表經取代或未經取代的吡啶基、取代或未經取代的嘧啶基、取代或未經取代的嗒咔基、取代或未經取代的吡咔基、取代或未經取代的噻吩基、取代或未經取代的苄基、取代或未經取代的苯乙基、取代或未經取代的苯基、其縮合(連接)到至少一個視需要經取代的環或環系統、-NH-苯基分子部分，其中該苯基至少是經過單一取代的、未經取代或經取代之噻唑基、或未基經取代或經取代的[1,3,4]噻二唑基。

還有以上所示之通式 I 的經取代之吡唑啉基化合物亦為較佳者，其中 R^1 代表苯基，其視需要經由一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、 -(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'和 -(C=O)-NR'R"，其中 R'和 R"對每一取代基而言獨立代表直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，較佳是 R^1 代表苯基，其視需要被一或多個選自由甲基、乙基、F、Cl、Br和 CF_3 所組成的群組所取代，更佳是 R^1 代表苯基，其被一個氯原子在第 4 的位置上取代，和 R^2-R^8 具有以上所給的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡

像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

亦佳的是以上所示通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，其中 R^2 代表苯基，視需要經由一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、 -(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR' 和 -(C=O)-NR'R"，其中 R'和 R"對每一取代基而言獨立代表直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，較佳是 R^2 代表苯基，其視需要被一個或多於一個選自由甲基、乙基、F、Br、Cl 和 CF_3 所組成的群組的取代基所取代，更佳是 R^2 代表苯基，其被兩個氯原子在第 2 和 4 的位置上雙取代，且 R^1 和 R^3-R^8 具有以上所給的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

同時較佳的是如以上所示通式 I 的經取代之吡唑啉化合物，其中 R^3 代表飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的、視需要至少有一雜原子為其含有 C_{3-8} 環脂肪族基

團之環內成員者，其可與視需要與至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合；或者 R^3 代表視需要至少經單一取代的 5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與視需要與至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合；或者 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，較佳 R^3 代表一飽和的，視需要至少單取代的，視需要有一或多氮原子為其環內成員的含有 C_{3-8} 環脂肪族基團，其可與視需要至少經單取代的單或多環環系統縮合；或 R^3 代表 $-NR^4R^5-$ 分子部分，更佳是 R^3 代表吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，而這些基團之每一者可被一個或多於一個 C_{1-6}-烷基取代；或是 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，且 R^1 和 R^2 以及 R^4-R^8 具有以上所給的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

還有，以上所示通式 I 之經取代的吡唑啉化合物為較佳，其中 R^4 和 R^5 完全相同或相異，代表氫原子，分支的或未分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6}-脂肪族基，飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8}-環脂肪族基，其可與視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或者視需要至少經單一取代的 5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與視需要與至少經單一取代的單環或多環環

狀系統縮合和/或藉由亞甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2-CH_2-)產生鍵結、一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-N R^7 R^8-分子部分，較佳是 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表一個氫原子而 R^4 和 R^5 這些殘基之另一者代表飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一雜原子為其含有 C_{3-8}-環脂肪族基之環內成員者，其環脂肪族基可與視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合；或視需要至少經單一取代的 5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合；一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-N R^7 R^8-分子部分，或者 R^4 和 R^5 完全相同或相異，各自代表一個 C_{1-6} 烷基，更佳的 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表氫原子和這些殘基另一者代表一視需要至少經單取代的吡咯啶基、一視需要至少經單取代的哌啶基、一個視需要至少經單取代的哌啡基、一個視需要至少經單取代的三唑基、-SO_2-R^6-分子部分、或-NR^7R^8-分子部分，或 R^4 和 R^5 兩者相同或不同，代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基或第三丁基、且 R^1-R^3 和 R^6-R^8 具有以上所的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

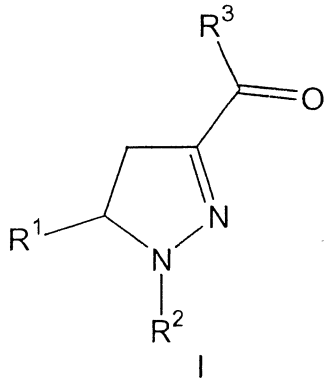
亦佳者為以上所示通式 I 的化合物之經取代的吡唑啉

化合物，其中 R^6 代表直鏈的或分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基；飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其含有 C_{3-8} 環脂肪族基之環內成員者，其可與視需要與單環或多環環狀系統縮合；或者視需要至少經單一取代的 5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與視需要與單環或多環環狀系統縮合和/或藉由亞甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2-CH_2-)產生鍵結；較佳 R^6 代表 C_{1-6}-烷基；一個飽和的視需要經至少單一取代的環脂肪族基，其可與單環或多環的環狀系統縮合；或是苯基，其視需要可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代；並且 R^1-R^5、R^7 和 R^8 具有以上所示的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

此外經取代的具有以上所示之通式 I 的吡唑啉化合物為較佳，其中 R^7 和 R^8 完全相同或相異，代表氫原子；一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基；一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之 C_3-C_8 環脂肪族基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合；或者一個視需要至少經過單取代的 5-或 6-員芳基或雜芳基，其可與視需要經過

單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由亞甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2-CH_2-)產生鍵結；較佳是代表一個氫原子或 C_{1-6} 烷基，並且 R^1-R^6 具有以上所示的意義，視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

特別較佳者為以下所示之通式 I 的化合物：



I

其中，

R^1 代表苯環，其經鹵素原子，較佳是氯原子，在其第 4 個位置上單一取代，

R^2 代表苯環，其經兩個鹵素原子，較佳是氯原子，在其第 2 和第 4 個位置上做雙取代，

R^3 代表吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位哌啡基、嗎啉基、或-NR^4R^5 分子部分，

R^4 代表氫原子或直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，

R^5 代表直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位-哌啡基、嗎啉基、三唑基，其中每一雜環可

經一個或多個完全相同的或相異的 C_{1-6}-烷基或一個-SO_2-R_6-分子部分取代，並且

R^6 代表苯基，其視需要經一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代，而該烷基可是完全相同或相異的，

視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

尤其最佳者為選自由以下者所組成的群組之經取代的吡唑啉化合物：

N-哌啶基-5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-甲醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-[1,2,4]-三唑-4-基-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-(4-甲基-哌啡-1-基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸二乙醯胺，

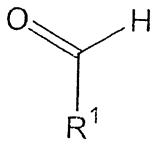
[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-]哌啶-1-基甲酮，

N-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羰基]-4-甲基苯基磺醯胺，

視需要呈對等的 N-氧化物形式，或對等的鹽，或是對

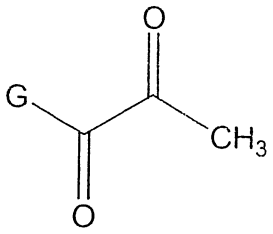
等的溶劑合物。

在本發明的另一方面也提供具以上所示通式 I 之經取代的吡唑啉化合物之製備方法，根據該方法至少一種通式 II 的苯甲醛化合物



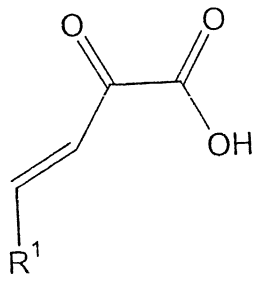
(II)

其中 R^1 具有以上所示之意義者，與通式(III)的丙酮酸酯化合物反應，



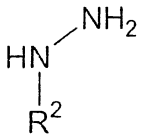
(III),

其中 G 代表一個 OR 基團，其所具 R 為分支的或未分支的 C_{1-6} 烷基，較佳是乙基，或 G 代表一個 O^-K 基團，其所具 K 為一個陽離子，較佳是單價的陽離子，更佳是鹼金屬陽離子，甚至更佳是鈉的陽離子，以產生通式(IV)的化合物



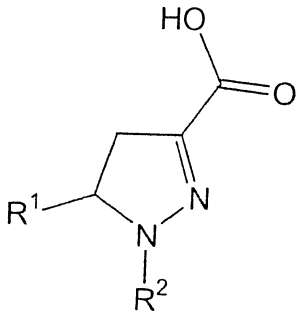
(IV)

其中 R^1 具有以上所給的意義，其視需要被分離出來和/或是需要經過純化，並且其與通式(V)之視需要經取代的苯肼反應



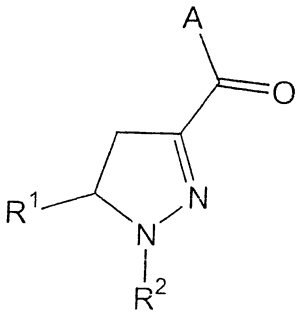
(V)

或其對等的鹽，其中 R^2 具有以上所給的意義，在惰性氣體下產生通式(VI)的化合物



(VI)

其中 R^1 和 R^2 具有以上所示的意義，其視需要被分離出來和/或視需要予以純化，並且視需要惰性氣體下轉成通式(VII)的化合物中，



(VII)

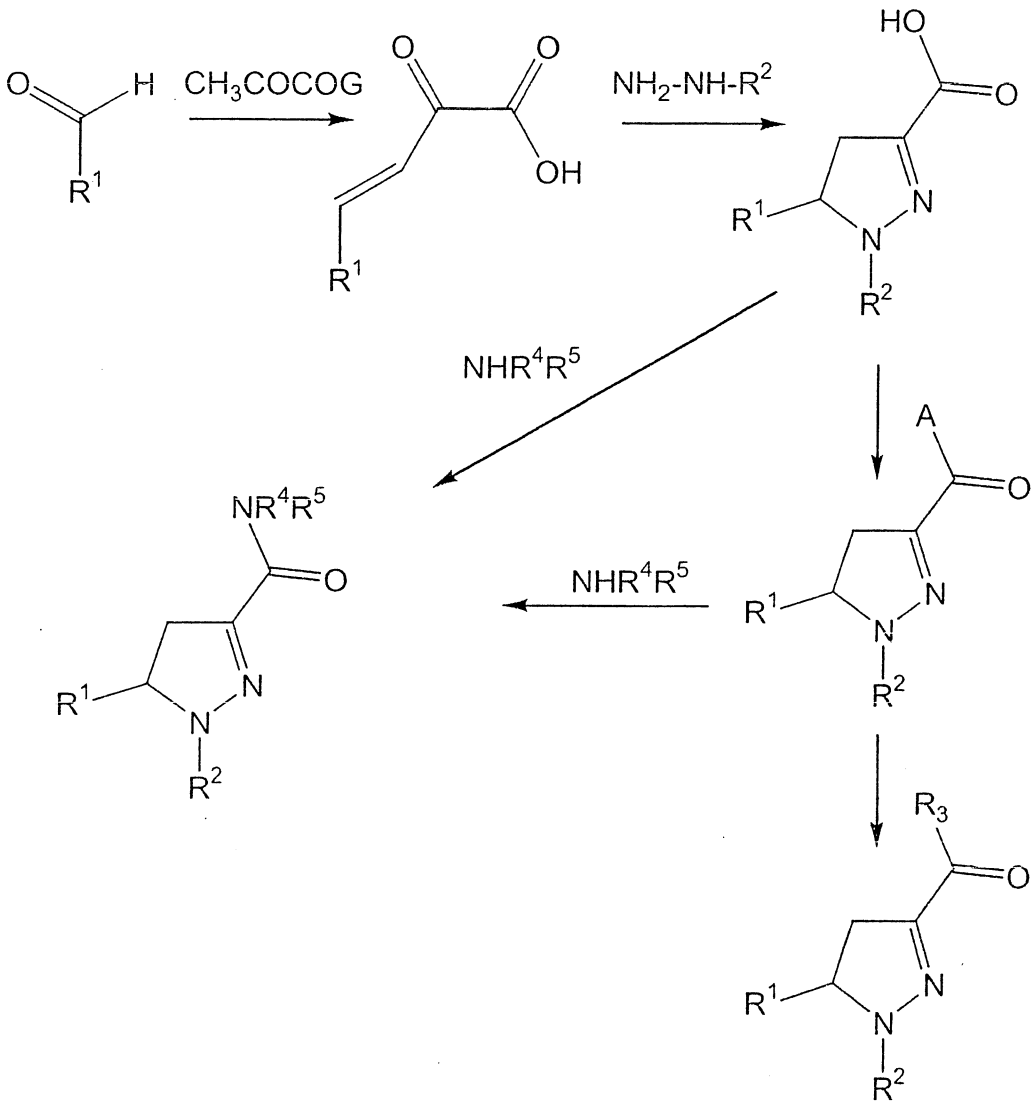
其中取代基 R^1 和 R^2 具有以上所示的意義，並且 A 代表脫離基，經由與活化劑反應，該化合物是視需要被分離出來和/或視需要經過純化，並且至少一種通式(VI)的化合

物與通式 R^3H 的化合物反應，其中 R^3 代表一個-NR^4R^5-分子部分，其中 R^4 和 R^5 具有以上所示的意義，從而產生一種具有通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，其中 R^3 代表一個-NR^4R^5-分子部分，

和/或至少一種通式(VII)的化合物與通式 R^3H 的化合物反應，其中 R^3 具有以上所示的意義，從而產生以上所示具有通式 I 之化合物，視需要予以分離和/或是需要予以純化。

本發明的方法亦說明在以下所示的流程圖 I 之中：

流程圖 I：



通式 II 的苯甲醛化合物與通式 III 的丙酮酸酯化合物之反應較佳是在至少一種鹼的存在下進行，更佳是在鹼金屬的氫氧化物如氫氧化鈉或氫氧化鉀或一種鹼金屬的甲醇鹽如甲醇鈉下進行，例如說明於《合成通信》，第 26 期(11)，第 2229-33 頁(1996 年)，相對的說明在此以參考文獻併入並且形成本專利揭示內容的一部份。較佳該反應是在質子性的反應基質如 C_{1-4} 烷基醇或這些物質的混合物中進行。

反應溫度以及反應時間可在很廣的範圍內變化。較佳的反應溫度之範圍在 -10°C 到該反應基質的沸點之間。適當的反應時間可於例如從數分鐘到數小時之間變化。

亦佳者為該通式 II 的苯甲醛化合物與通式 III 的丙酮酸酯化合物之反應是在酸催化的條件下進行，更佳是使混合物於三氟甲磺酸銅(II)存在下在二氯甲烷中迴流的條件下進行，例如說明於《合成通信》，(1)，第 147-149 頁，2001 年。相關的說明係以參考文獻併於本說明書中並且形成本專利揭示內容的一部份。

通式(IV)的化合物與通式(V)之視需要經取代的苯肼之反應一般適當的反應基質如 C_{1-4} 醇或醚如二噁烷或四氫呋喃或至少兩種先前提到的這些物質的混合物中進行。亦佳者為該反應可在一種酸存在的情形下進行，而該酸可為有機的如乙酸和/或無機的如鹽酸。而且，該反應亦可在鹼存在下進行，如哌啶、吡咯、氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲氧鈉或乙氧鈉，或至少兩種這些鹼的混合物亦可被使用。

反應溫度以及反應時間可在很廣的範圍內變化。適當

的反應溫度是從室溫，即大約 25°C 到反應培養基的沸點。適當的反應時間可例如從數分鐘到數小時。

通式(VI) 化合物的羧基可藉由根據熟習本技藝者已知的傳統方法添加適當的脫離基而被活化做進一步反應。較佳是通式(VI)的化合物被轉變成一種酸的氯化物、一轉酸酐、一種混合的酸酐、C_{1-4} 烷酯、一種經活化的酯如對-硝基苯酯。其他使酸活化的詳知方法包括以 N,N-二環己基碳二醯亞胺或苯并三唑-N-酮基-三-(二甲基胺基)鏻的六氟磷酸鹽(BOP)進行活化。

若該經活化的通式(VII)之化合物是一種酸的氯化物，其較佳是藉由通式(VI)之對應酸與硫醯氯或草醯氯反應，而該氯化劑亦用作為溶劑。亦佳者為使用一種添加的溶劑。適當的溶劑包括碳氫化合物如苯、甲苯或二甲苯，鹵化碳氫化合物如二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳，、醚如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃或二甲氧基乙烷。得自一類之二種或多於一種溶劑或得自不同類之兩種或多於兩種溶劑的混合物可被使用。較佳的反應溫度範圍是從 0°C 到該溶劑的沸點，反應時間則從數分種到數小時。

若該通式(VII)之經活化的化合物是一種混合的酸酐，該酸酐較佳是例如將通式(VI)之對等的酸與氯甲酸乙酯在鹼如三乙胺或吡啶存在下於適當溶劑中反應來製備。

通式(VII)與通式 HR^3 之化合物(其中 R^3 代表 $-NR^4R^5$ 分子部分)產生通式 I 化合物的反應(其中 R^3 代表 $-NR^4R^5$ 分子部分)，較佳是在鹼如三乙胺於反應基質如二氯甲烷中進

行。溫度較佳是從 0°C 到該反應基質的沸點。反應時間則可在廣範圍內變化，例如從數小時到數天。

通式(VII)與通式 HR^3 之化合物產生通式 I 化合物的反應(其中 R^3 代表飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子為含環烴基環內成員者，其可與一種視需要至少經過單一取代的單環或多環系統縮合，或者視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與視需要至少一個經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合)，可根據熟習本技藝者所詳知的傳統方法來進行，例如從 Pascual, A.，《實用化學期刊》，1999 年，第 341(7)期，第 695-700 頁；Lin S.等人，《雜環》，2001 年，第 55(2)期，第 265-277 頁；Rao, P.等人，《有機化學期刊》，2000 年，第 65(22)期，第 7323-7344 頁；Pearson D.E 和 Buehler C.A.，《合成》，1972 年，第 533-542 頁以及其中所引用的參考文獻。相關的說明於本說明書係以參考資料併入並且形成本專利揭示內容的一部份。

較佳地該反應是在有路易士酸存在中進行，而該路易士酸較佳選自由 $FeCl_3$、$ZnCl_2$、和 $AlCl_3$ 所組成的群組，其在適當的反應基質如甲苯、苯、四氫呋喃或類似物中進行。該溫度較佳是從 0°C 到該反應基質的沸點，更佳是從 15 到 25°C。反應時間則可在很廣的範圍內變化，例如從數分鐘到數小時。

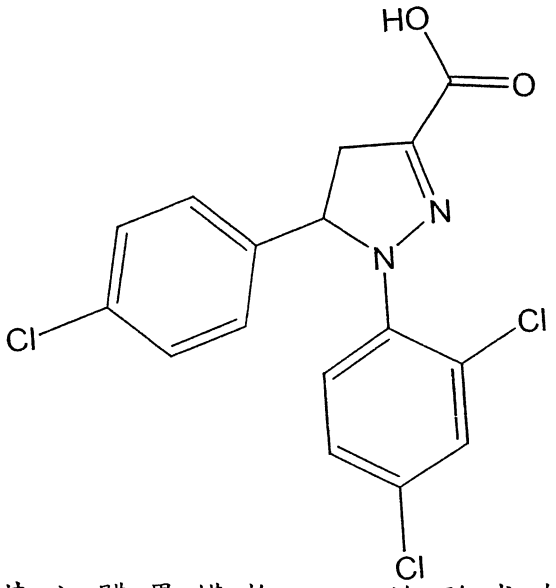
先前提到的反應涉及 4,5-二氫-吡唑環的合成或包含該環的化合物之反應乃在惰性氣體，較佳是在氮氣或氬氣下

進行以避免該環系統的氧化。

在說明於上的過程期間，對於敏感基團或對試劑的保護可能必需和/或所欲。導入傳統的保護基及其移除可以藉由熟習本技藝者所詳知的方法進行。

若是通式(I)之經取代的吡唑啉化合物本身是以立體異構物的混合物形式(尤其是鏡像異構物或非鏡像異構物)的形式取得，則該混合物可以藉由熟習本技藝者已知的標準方法，例如色析法或使用不對稱試劑之部分結晶法予以分離。吾人亦可能經由立體選擇性的合成法取得純的立體異構物。

另一方面，本發明係關於以下化合物



視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，尤其是做為製備通式(I)之經取代吡唑琳化合物的方法中之中間體。

在還有一方面，本發明亦提供製備通式(I)之經取代的吡唑啉化合物及其立體異構物之鹽類的方法，其中至少一種具有至少一個鹼性基團的通式(I)化合物與至少一種無機和或有機酸反應，較佳是在適當的反應基質存在下反應。適當的反應基質包括，例如，任何以上所提出的基質。適當的無機酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸，適當的有機酸是，例如檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸或其衍生物，對-甲基苯磺酸、甲磺酸或樟腦磺酸。

在還有一方面，本發明亦提供製備通式(I)之經取代的吡唑啉化合物或其立體異構物的鹽類之方法，其中至少一種具有至少一個酸性基團的通式(I)化合物與一種或多於一種適當的鹼反應，較佳是在適當的反應基質存在下反應。適當的鹼是例如氫氧化物、碳酸鹽或烷氧化物，其包括適當的陽離子，例如鹼金屬、鹼土金屬，或有機陽離子，例如$[NH_nR_{4-n}]^+$，其中 n 是 0,1,2,3 或 4 且 R 代表分支的或未非分支的 C_{1-4} 烷基。適當的反應基質是例如任何以上所提的基質。

通式(I)之經取代的吡唑啉化合物、對等的立體異構物、對等的 N-氧化物或其對等的鹽之溶劑合物，較佳是水合物，亦可得自熟習本技藝者已知的標準方法。

通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，其含有包括氮原子之飽和的、不飽和的或芳香族的環者，亦可藉由熟習本技藝者詳知的方法以其 N-氧化物的形式取得。

熟習本技藝者能瞭解如本說明書中所使用的經取代的

「吡唑啉化合物」一詞應被瞭解為亦涵蓋衍生物，如這些化合物的醚類、酯類、以及錯化物。如本專利申請案所使用的「衍生物」一詞在本說明書中定義為從一種活性化合物開始到改變任何其物理化學性質(緩和化以供醫藥用途)之已經進行化學衍生作用的化合物，尤其是所謂的其藥物，例如其酯類或醚類。產生某種活性化合物之前藥物的方法為熟習該項技術者所知並可見於例如 Krogsgaard-Larsen 等人，《藥物設計與發現的教科書》，Taylor & Francis 出版公司(2002 年 4 月)。相關的說明在本說明書中係以參考資料併入並且形成本專利揭示內容的一部份。

本發明之通式(I)之經取代的吡唑啉化合物、其對等的立體異構物、或鹽類、或 N-氧化物，或溶劑合物或任何中間物的純化和分離，若需要，可藉由熟習本技藝者已詳知的傳統方法例如色析法或再結晶法來實行。

以下所給的通式(I)之經取代的吡唑啉化合物、其立體異構物、對應的 N-氧化物、對應的鹽類和對應的溶劑合物是毒理學上可接受的並且因此適用於做為製備醫藥品的醫藥活性物質。

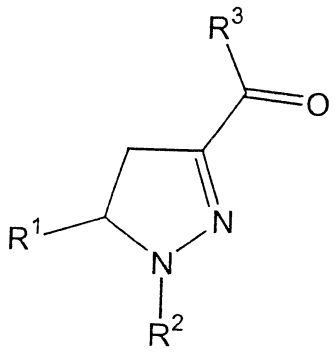
吾人已發現以下所給的通式(I)之經取代的吡唑啉化合物、其立體異構物、對應的 N-氧化物、對應的鹽類和對應的溶劑合物對於大麻鹼受體，尤其是大麻鹼 1(CB1)受體具有高度親和力，即它們對於(CB1)受體而言是選擇性的配體並且以調節劑，例如擷抗劑、逆向激動劑或激動劑作用在這些受體上。尤其，在治療期間這些吡唑啉化合物顯示

微少或無耐受性產生，尤其是關於食物攝取，也就是說當該治療中斷某一時段而後繼續，本發明所使用的吡唑啉化合物會再度顯示所欲的效果。在停止使用吡唑啉化合物治療之後，吾人發現對於體重的正面影響會持續。

而且，這些吡唑啉化合物顯示較弱的 Herg 通道親和力，因此吾人預期這些化合物之 QT-間隔之延長之風險很低。

簡言之，本發明所使用的吡唑啉化合物因廣泛的有利作用而優異，同時顯示較低之吾人不希望的效應，亦即那些無法對於病患的身體健康有正面貢獻或甚至有所干擾的效應。

因此，本發明的另一方面係關於包含至少一種通式 I 之經取代吡唑啉化合物的醫藥品，



其中，　　I

R^1 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^2 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^3 代表飽和的或未飽和的、視需要有至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員的環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之

環狀系統縮合；或者 R^3 代表視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與視需要至少一個經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合；或者 R^3 代表-N R^4 R^5-分子部分。

R^4 和 R^5，二者相同或相異，代表氫原子；一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的脂肪族基；一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與視需要與經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合；或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與視需要與經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結；一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-N R^7 R^8-分子部分，但是 R^4 和 R^5 並不一致代表氫。

R^6 代表一個直鏈的或分支的、經取代或未經取代的、視需要至少單一取代的脂肪族基；一個飽合的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子為其環內成員之環脂肪族基，其可與單環或多環的環狀系統縮合；或是一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與視需要與經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結。

R^7 和 R^8，二者相同或相異，代表氫原子；一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的脂肪族基；一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之

環脂肪族基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合；或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基與產生鍵結；

該化合物視需要以其立體異構物之一的形式存在，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是呈現其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，以及視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑。

根據發明的單環或多環系統意指飽和的、不飽和的或芳香烴的單環或多環的烴環系統。若該環係多環的，其不同環的每一者會顯示不同的飽和程度，即其可能為飽和的、不飽和的或芳香烴的。視需要每一個單環或多環系統中的環可包含一個或多於一個，例如 1,2,或 3 雜原子做為環內成員，其可為相同或相異，並且較佳是選自由 N,O,S 和 P 所組成的群組，更佳是選自由 N,O 和 S 所組成的群組。

較佳是該多環系統包含兩個經縮合的環。該單環或多環系統的環較佳是 5 員或 6 員的。根據本發明「經縮合的」一詞意指環或環系統連接到另一個環或環系統，而「經環化的」或「經混成的」之用語也被熟習本技藝者用於指明此種連接。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個飽合或未飽和的，視需要有至少一個雜原子做為環成員之環脂

肪族基，其經由一個或多於一個，例如 1,2,3,或 4 個取代基取代者，除非另有定義，否則每一取代基可以獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-6} 烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-6} 烷基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、$-SO_2NH_2$-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、$-SO_2$- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2-C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的，以及苯基，更佳是選自由以下者所組成的群組，羥基、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、酮基、CF_3 和苯基。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個環脂肪族基，其含有一個或多於一個雜原子為其環內成員，除非另有定義，否則這些雜原子的每一者較佳是選自由 N、O 和 S 所組成的群組。較佳是環脂肪族基團包含 1,2 或 3 個獨立選自由 N、O 和 S 所組成的群組的雜原子做為環內成員。

適當之飽和的或不飽和的，視需要至少有一個雜原子做為環內成員，視需要包含至少一個經單取代的環脂肪族基較佳是選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、吡咯啶基、哌啶基、哌啩基、同位-哌啩基和嗎啉基所組成的群組。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者包含一個單環或多環

系統，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4,或 5 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-6} 烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-6} 烷基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、$-SO_2NH_2$-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、$-SO_2$- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2- C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的，以及苯基，更佳是選自由以下者所組成的群組，羥基、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、酮基、CF_3 和苯基。

若殘基 R^1-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個芳基，包括苯基，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，鹵素原子(例如 F、Cl、Br、I)、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、甲醯基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、-CO- C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、羧基、-CO-O- C_{1-6} 烷基、$-CO-NR^AR^B$ 分子部分、$-CO-NH-NR^CR^D$ 分子部分、-SH、$-S-C_{1-6}$ 烷基、$-SO-C_{1-6}$ 烷基、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 伸烷基$-S-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 伸烷基$-SO-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 伸烷基$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-NH_2$ 分子部分、NHR'-分子部分或 NR'R"-分子部分，其中 R'和 R"獨立代表直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基和一個 $-C_{1-6}$ 伸烷基$-NR^ER^F$ 基團。

其中，R^A 和 R^B，二者相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^A 和 R^B 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，及/或者其可以再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員。

R^C 和 R^D，相同或相異，代表氫原子，C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、C_{3-8} 環烷基、C_{1-6}-伸烷基-C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-環烷基或經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基，或 R^C 和 R^D 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個獨立選自由 C_{1-6} 烷基、-CO-C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、-CO-NH-C_{1-6}-烷基、-CS-NH-C_{1-6}-烷基、酮基、經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基、C_{1-6} 伸烷基-O-C_{1-6}-烷基和-$CO-NH_2$ 基所組成的群組之取代基所取代和/或其包含至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，而

其中，R^E 和 R^F，相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^E 和 R^F 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，以及/或者可以再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員。

較佳的芳基，其可視需要至少經單一取代，為苯基和

萘基。

若殘基 R^3-R^8 之一者或多於一者代表或包含一個雜芳基，其經一個或多於一個例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代者，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，鹵素原子(例如 F、Cl、Br、I)、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、甲醯基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、-CO-C_{1-6}-烷氧基、氰基、羧基、-CO-O-C_{1-6} 烷基、-CO-NR^AR^B-分子部分、-CO-NH-NR^CR^D-分子部分、-S-C_{1-6}-烷基、-SO-C_{1-6} 烷基、-SO_2-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-SO_2-C_{1-6} 烷基、經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基和一個-C_{1-6}-伸烷基-NR^ER^F 基團

其中，R^A 和 R^B，相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^A 和 R^B 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個相同或相異的 C_{1-6} 烷基進行至少單一的取代，以及/或者可以再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員。

R^C 和 R^D，相同或相異，代表氫原子或 C_{1-6}-烷基、-CO-O-C_{1-6}-烷基、C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-C_{3-8}-環烷基、C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-烷基或經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基，或 R^C 和 R^D 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個獨立選自由 C_{1-6} 烷基、-CO-C_{1-6}-烷基、-CO-O-

C_{1-6}-烷基、-CO-NH-C_{1-6}-烷基、-CS-NH-C_{1-6}-烷基、酮基、經一個或多於一個羥基取代的 C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-伸烷基-O-C_{1-6}-烷基和-CO-NH_2 基所組成的群組之取代基取代和/或包含至少再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，並且

其中，R^E 和 R^F，相同或相異，代表氫或 C_{1-6}-烷基，或 R^E 和 R^F 一起與一個橋接的氮原子形成飽和的、單環或二環的、三員到十員的雜環系統，其可被一個或多於一個相同或相異的 C_{1-6}-烷基進行至少單一的取代，和/或可再包含一個選自由氮、氧和硫所組成之群組的雜原子作為其環內成員，

出現在雜芳基基中之環內成員的雜原子除非另有定義，否則獨立選自由氮、氧和硫所組成的群組。較佳是雜芳基基包含獨立選自由 N,O,和 S 所組成的群組之做為環內成員的 1 個、2 個或 3 個雜原子。

適當的雜芳基，其可視需要為至少單一取代，較佳是選自由噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡咔基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并[1,2,5]-噻二唑基、苯并[b]硫代苯基、苯并[b]呋喃基、咪唑[2,1-b]噻唑基、三唑基、和吡唑基所組成的群組，更佳是選自由噻吩基-、苯并[1,2,5]-噻二唑基、苯并[b]硫代苯基、咪唑[2,1-b]噻唑基、三唑基和吡唑基所組成的群組。

若殘基 R^4-R^8 之一者或多於一者代表或包含直鏈或分支的、飽和或不飽和的脂肪族基，如經由一個或多於一個

例如 1,2,3,4 或 5 個取代基取代的烷基，除非另有定義，否則每一取代基可獨立選自由以下者所組成的群組，羥基、氟、氯、溴、分支的或未分支的 C_{1-4}-烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷氧基、分支的或未分支的 C_{1-4}-過氟烷基、胺基、羧基、醯胺基、氰基、硝基、$-SO_2NH_2$-、-CO- C_{1-4}-烷基、-SO- C_{1-4}-烷基、$-SO_2$- C_{1-4}-烷基、-NH-SO_2- C_{1-4}-烷基，其中 C_{1-4}-烷基在每一情形中可以是分支或未分支的，以及苯基，更佳是選自由以下者所組成的群組，羥基、F、Cl、Br、甲氧基、乙氧基、CF_3和苯基。

較佳之直鏈或分支的、飽和的或不飽和的脂肪族基，其可經由一個或多於一個取代基取代，較佳是選自由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基、丙炔基、丁烯基和丁炔基所組成的群組。

若殘基 R^4-R^8 之任一者代表或包含直鏈或分支的伸烷基，則該伸烷基較佳是選自由-亞甲基-(CH_2)-、伸乙基-(CH_2-CH_2)-、正-伸丙基-$(CH_2-CH_2-CH_2)$-或異伸丙基-$(C(CH_3)_2)$-所組成的群組。

本發明的醫藥品較佳可亦包含本發明的吡唑啉化合物或兩種以上所給之這些吡唑啉化合物的組合。

該醫藥品可亦包含一種或多於一種以上所示通式(I)之經取代吡唑啉化合物、其立體異購物、其對應的N-氧化物、其生理上可接受的鹽類或其生理上可接受的溶劑合物的任

何組合。

該醫藥品較佳是用於調節(調控)大麻鹼受體，其較佳是大麻鹼 1(CB_1)受體，以預防和/或治療中樞神經系統疾病、免疫系統疾病、心血管系統疾病、內分泌系統疾病、呼吸系統疾病、腸胃道疾病或生殖的疾病。

尤其較佳的是該醫藥品是用於預防和/或治療精神病。

同時尤佳的是該醫藥品是用於預防和/或治療食物攝取疾病，該疾病較佳的是食慾過剩、厭食症、惡病質、肥胖以及/或第二型糖尿病(非胰島素依賴型的糖尿病)，更佳的是肥胖。

同時尤佳的是該醫藥品是用於預防和/或治療癌症，較佳是預防和/或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成的群組之癌症類型，腦癌、骨癌、唇癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、大腸癌、和前列腺癌，更佳是預防和/或治療一種或多於一種選自由結腸癌、大腸癌、和前列腺癌所組成的群組的癌症類型。

尤佳者為該醫藥品是用於預防和/或治療酒精濫用和/或酒精上癮、尼古丁濫用和/或尼古丁上癮、藥物濫用和/或藥物上癮和/或醫藥品濫用和/或醫藥品上癮，較佳是用於藥物濫用和/或藥物上癮以及尼古丁濫用和/或尼古丁上癮。

醫藥品和/或藥物，其經常是被錯誤使用對象，包括類鴉片、巴比妥酸鹽、大麻煙、古柯鹼、安非他命、天使塵

(phencyclidine)、迷幻藥和苯并二氮呯。

醫藥品亦適用於預防和/或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成的群組的疾病，精神分裂症、躁症、鬱症、癲癇、神經退化性疾病、小腦疾病、小腦脊髓疾病、認知性疾病、腦創傷、頭部創傷、中風、驚恐發作、周圍神經病變、發炎、青光眼、偏頭痛、帕金森氏症、杭亭頓氏舞蹈症、阿茲海默氏症、雷諾氏症、震顫性疾病、強迫症、老年癡呆症、胸腺疾病、遲發性運動障礙、雙極性障礙、醫藥品誘發的運動疾病、組織張力障礙、內毒素血性中風、出血性中風、低血壓、失眠症、免疫學疾病、硬化性斑塊、嘔吐、腹瀉、哮喘、記憶性疾病、搔癢、疼痛，或使尼古丁或非尼古丁鎮痛劑的鎮痛效果之潛效發揮出來、或用於影響腸道運送。

本發明的另一方面是利用至少一種以上所示通式 I 之經取代的吡唑啉化合物做為適當的活性物質，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑，以製備用於調節大麻鹼受體，其較佳是大麻鹼1(CB_1)受體，的醫藥品以預防和/或治療中樞神經系統疾病、免疫系統結病、心血管系統疾病、內分泌系統疾病、呼吸系統疾病、腸胃道疾病或生殖的疾病。

尤佳的是使用至少一種個別的吡唑啉化合物，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑，以製備用於預防和/或治療精神病的醫藥品。

同時尤佳的是使用至少一種個別的吡唑啉化合物，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑，以製備用於預防和/或治療食物攝取疾病的醫藥品，該疾病較佳是食慾過盛、厭食症、惡病質、肥胖症和/或第二型糖尿病(非胰島素依賴型的糖尿病)，更佳是肥胖症。

同時尤佳的是使用至少一種個別的吡唑啉化合物，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥

上可接受的賦形劑，以製備用於預防和/或治療癌症，較佳是預防和/或治療一種或多於一種選自由以下者所組成的群組的癌症類型，腦癌、骨癌、唇癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、大腸癌、和前列腺癌，更佳是預防和/或治療一種或多於一種選自由以下者所組成的群組之癌症類型，由結腸癌、大腸癌、和前列腺癌。

同時尤佳的是使用至少一種個別的吡唑啉化合物，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑，以製備用於預防和/或治療酒精濫用和/或酒精上癮、尼古丁濫用和/或尼古丁上癮、藥物濫用和/或藥物上癮以及/或是醫藥品濫用和/或醫藥品上癮，較佳是用於預防和/或治療藥物濫用和/或藥物上癮以及尼古丁濫用和/或尼古丁上癮。

醫藥品和/或藥物經常是被錯誤使用對象者包括類鴉片、巴比妥酸鹽、大麻煙、古柯鹼、安非他命、天使塵(phencyclidine)、迷幻藥和苯并二氮呯。

亦佳的是使用至少一種個別的吡唑啉化合物，視需要呈其一種立體異構物的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或呈其至少兩種立體異構物的混合

物之形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，且視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑，以製備用於預防和/或治療一種或多於一種選自由以下者所組成的群組的疾病，由精神分裂症、躁症、鬱症、癲癇、神經退化性疾病、小腦疾病、小腦脊髓疾病、認知性疾病、腦創傷、頭部創傷、中風、驚恐發作、周圍神經炎、炎症、青光眼、偏頭痛、帕金森氏症、杭亭頓氏舞蹈症、阿茲海默氏症、雷諾氏症、震顫性疾病、強迫症、老年癡呆症、胸腺疾病、遲發性運動障礙、雙極性障礙、醫藥品誘發的運動疾病、組織張力障礙、內毒素血性中風、出血性中風、低血壓、失眠症、免疫學疾病、硬化性斑塊、嘔吐、腹瀉、哮喘、記憶性疾病、搔癢、疼痛，或用於使尼古丁或非尼古丁鎮痛劑的鎮痛效果之潛效發揮出來、或用於影響腸道運送。

根據本發明的醫藥品可呈任何適用於施用在人和或動物身上的形式，較佳是人類，包括嬰兒、兒童和成人且可藉由熟習本技藝者已知的標準方法製備。該醫藥品的組成可視施用的途徑而改變。

本發明的醫藥品可以例如與傳統可注射液體載劑，如水或適當的醇類，合併以非經腸的方式施用。傳統的注射用醫藥賦形劑，如穩定劑、溶離劑、和緩衝劑，可以包含在此種可注射的組成物中。這些醫藥品可以例如以肌內的、腹膜內的或血管內注射。

根據本發明的醫藥品亦可調配成包含一種或多於一種生理學上相容的載劑或賦形劑之可以口服施用的組成物，其呈固體或液體的形式。這些組成物可以包含傳統的成分如結合劑、填充劑、潤滑劑和可接受的濕潤劑。該組成物可採用任何便利的形式，如藥片、小丸、膠囊、錠劑或水溶液或油液、懸浮物、乳化物，或適合以水或其他適當的液體基質再組成的乾粉，以便立即或遲滯性的釋出。

施用之液體口服形式亦可包含某些添加物如增甜劑、風味劑、保存劑和乳化劑。用於口服的非水溶液組成物亦可被調配出來，其含有可食性油脂。此種液體組成物可以採一個單位劑量方便的包覆在例如明膠的膠囊中。

本發明的組成物亦可局部施用或是藉由栓劑。

人類和動物的每日劑量可視以下因子而異，這些因子的基礎係與物種或其他因子相關，如年齡、性別、重量或疾病的程度等等。人類的每日劑量可較佳在 1 到 2000，較佳是 1 到 1500，更佳是 1 到 1000 毫克活性物質，在每日一次或數次攝取期間施用。

藥理學的方法

I. 活體外測定對於 CB_1/CB_2 受體的親和力

活體外測定本發明之經取代的吡唑啉化合物對於 CB_1/CB_2 受體的親和力係如 Ruth A. Ross，Heather C. Brockie 等人在其發表物〈對 CB_1/CB_2 受體進行 L-759633、L-759656 和 AM630 的激動劑/逆向激動劑鑑認〉，《大英藥理學期刊》，第 126 期，第 665-672 頁，(1999 年)中之

說明進行的，其中使用受體生物公司出品的經過轉染之 CB_1 和 CB_2 受體。用於兩種受體的放射性配體是 [^{3}H]-CP55940。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

II. 用於測定大麻鹼活性的活體內生物檢驗系統

家鼠的四元群模式

對於大麻鹼受體具有親和力的物質已知能產生廣泛的生理學效應。吾人也已經知道在老鼠的血管內施用對於大麻鹼受體具有親和力的物質會產生痛覺喪失、暴寒、鎮靜和僵直的現象。個別而言，這些效應無一可被認為是受試物質對於大麻鹼受體具有親和力的證明，因為所有這些效應對於各類中央活性劑而言是普遍常見的。然而，能顯示所有這些效應的物質，亦即在這所謂的四元群模式中有活性的物質被認為對於大麻鹼受體具有親和力。亦已進一步顯示在該老鼠的四元群模式中大麻醇受體的擷抗劑對於阻斷大麻鹼受體激動劑的作用高度有效。

該四元群模式說明在例如 A. C. Howlett 等人在《第二十七屆國際藥理學聯合會議》的出版品中、〈大麻鹼受體的鑑認〉，《藥理學評論》，第 54 期，第 161-202 頁，2002 年和 David R. Compton 等人，〈特定大麻鹼受體擷抗劑 (SR141716A)的活體內鑑認：對於四氫大麻鹼誘發反應的抑制作用和明顯的激動劑活性〉，《藥理學實驗療法期刊》，第 227 期，2，第 586-594 頁，1996 年。敘述的個別部分以參考資料併入本明書中。

材料與方法

在以下所有的實驗中使用重量 20-30 公克的 NMRI 雄性小鼠(Harlen，巴塞隆納市，西班牙)。

在試驗以下所列的行為過程之前，先使老鼠適應實驗的安排。對於痛覺喪失性熱板延遲(以秒數計)、直腸溫度、鎮靜程度和僵直程度進行處理前對照組數值的測定。

為了測定待試驗物質的激動劑活性，將待測試的物質或僅只是運輸劑以血管內方式注射到老鼠體內。注射 15 分鐘以後，測量熱板痛覺喪失之延遲。注射 20 分鐘以後，測量直腸溫度、鎮靜程度和僵直程度。

為了測定擷抗劑的活性，吾人使用與測定激動劑效應完全相同的方法，但是差異在血管內注射 1.25 毫克/公斤 Win-55212(一種已知的大麻鹼受體激動劑)之前 5 分鐘即先注射待評估其擷抗劑活性的物質。

加熱器痛覺喪失

熱板痛覺喪失係根據 Woolfe D.等人，〈鹽酸哌替啶(台茂洛)之痛覺喪失作用的評估〉，《藥理學實驗治療》，第 80 期，第 300-307 頁，1944 年所敘述之方法測定。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

將老鼠放在 55±0.5°C 的加熱器上(哈佛痛學喪失測量器)直到它們藉由舔爪或跳躍來顯示痛覺，並且記錄這些知覺發生的時間。該讀數被認為是基底值(B)。老鼠容許留在加熱器上而沒有任何疼痛反應的最大時限是 40 秒以防止皮膚損傷。這個期間被稱為是劃分時間(PC)。

在施用待測試的物質 15 分鐘以後，再次把老鼠放在加熱器上並且重複先前說明的程序。這段期間被稱為處理後的讀數(PT)。

疼痛喪失的程度是用以下公式計算的：

疼痛喪失的%MPE = (PT-B)/(PC-B) x100

MPE = 最大可能效應

鎮定作用與運動失調的測定：

鎮定作用與運動失調係根據 Desmet L. K.C.等人，〈在大鼠和小鼠體內 Cinarizine 和 Flunarizine 之抗驚厥性質〉，《藥物研究期刊》，第 25 期，第 9 頁，1975 年所敘述的方法測定。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

所選的評分系統是在處理之前以及之後

0：沒有運動失調；

1：存疑；

2：明顯的平靜和安靜；

3：顯著的運動失調；

鎮靜程度的百分率是根據以下公式計算的：

%鎮靜作用 = 算數平均數/3 x100

暴寒症：

暴寒症係根據 David R. Compton.等人，〈一種特定大麻鹼受體擷抗劑(SR141716A)對四氫大麻鹼誘導反應之抑

制作用與顯著之激動劑活性的活體內鑑認〉，《藥理學實驗療法期刊》，第 277 期，2，第 586-594 頁，1996 年所述之方法測定。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

直腸溫度的底線是藉由溫度計(Yello Springs 儀器公司出品，Panlabs)測定的並且在施用待測試的物質之前先將一個熱敏電阻器探針插入到 25 毫米。在施用待測試的物質 20 分鐘之後再次測量直腸的溫度。對每一動物計算溫度差，其中差異=-2°C 被視為代表活性。

僵直作用：

僵直作用係根據 Alpermann H. G.等人，〈Hoe 249 的藥理學效應：一種新的具潛力之抗憂鬱劑〉，《藥物研發與研究期刊》，第 25 期，第 267-282 頁，1992 年所述的方法測定。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

根據僵直的經過時間來評估待測試物質的僵直效應，其中將動物頭朝下放置而將其後腿放在木塊上。

所選的評分系統是

僵直作用經過

多於 60 秒 = 6；50-60 秒 = 5；40-50 秒 = 4；30-40 秒 = 3；20-30 秒 = 2；5-10 秒 = 1；少於 5 秒 = 0。

僵直程度的百分率是根據以下公式計算的：

%僵直作用 = 算數平均數/6 x100

III. 活體內試驗抗肥胖活性

本發明吡唑啉化合物之抗肥胖活性的活體內試驗係如G. Colombo 等人在〈施用大麻鹼擷抗劑 SR141716 之後的食慾受抑和體重減輕〉,《生命科學》,第 63(8)期,第 113-117 頁,1998 年之出版物中說明的方法進行。敘述的個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

IV. 活體內試驗抗憂鬱活性

以水的絕望試驗(water despair test)進行的本發明吡唑啉化合物之抗憂鬱活性的活體內試驗係如 E. T. Tzavara 等人在〈CB1 受體擷抗劑 SR141716A 選擇性的增加內側額頁皮質內的單胺類神經傳導：對治療作用的暗示〉，《大英藥理學雜誌》，第 138(4)期，第 544-53 頁，2003 年之出版物中說明的方法進行。敘述個別部分在本說明書中係以參考資料併入並且構成本發明揭示內容的一部份。

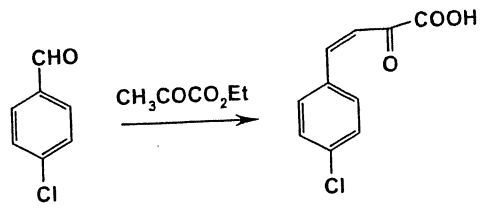
本發明以下借助實施例做說明。給予這些說明僅只是要做為範例而並非對於本發明普遍性之精神有所限制。

實施例

實施例 1：

N-哌啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧醯胺

a)4-(4-氯苯基)-2-酮基-3-丁烯酸



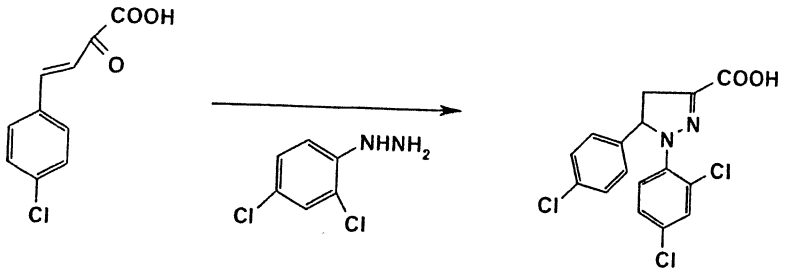
在一個三頸瓶中將對-氯苯甲醛(13.3 公克，95 毫莫耳)和丙酮酸乙酯(10 公克，86 毫莫耳)溶解在 150 毫升的無水酒精中。使溶液冰冷至 0°C 並且滴加 NaOH 水溶液(3.8 公克溶於 45 毫升水)，使溫度保持在低於或等於 10°C，藉此形成黃橘色的沉澱物。使反應在 0°C 攪拌 1 小時並且在室溫下(大約 25 °C)另外攪拌 1.5 小時。而後將反應混合物冷卻至大約 5 °C，並且藉由過濾法將 4-(4-氯苯基)-2-酮基-3-丁烯酸之不溶解的鈉鹽分離出來。

把濾液留在冰箱中至隔夜，從而形成更多沉澱物，將之濾掉，和第一部份的鹽合併，而用二乙醚洗滌之。然後用 2N HCl 處理 4-(4-氯苯基)-2-酮基-3-丁烯酸之鈉鹽，攪拌幾分鐘並藉由過濾法將 4-(4-氯苯基)-2-酮基-3-丁烯酸固體分離出來並且乾燥，產生 12.7 公克所需產物(產率理論值的 70%)。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3500-2500, 1719.3, 1686.5, 1603.4, 1587.8, 1081.9.

^1H NMR ($CDCl_3$, δ) : 7.4 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.5 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.6(d, J=8.4Hz, 2H), 8.1(d, J=16.1Hz, 1H).

b) 5-(4 氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-吡唑-3-羧酸

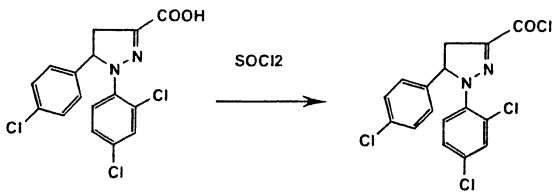


把根據步驟(a)所得到的 4-(4-氯苯基)-2-酮基-3-丁烯酸(12.6 公克，60 毫莫耳)、2,4-二氯苯肼鹽酸鹽(12.8 公克，60 毫莫耳)及冰醋酸(200 毫升)在氮氣下混合並且加熱至迴流 4 小時，冷卻至室溫(大約 25°C)並且倒入冰水中，由此獲得黏稠的物質，將之用二氯甲烷萃取。把合併的二氯甲烷萃取液用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾產生淺黃色的固體(12.7 公克，是理論產率的 57%)。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3200-2200, 1668.4, 1458, 1251.4, 1104.8.

^1H NMR (CDCl3, δ) : 3.3 (dd, 1H), 3.7 (dd, 1H), 5.9 (dd, 1H), 7.09-7.25 (m, 7H).

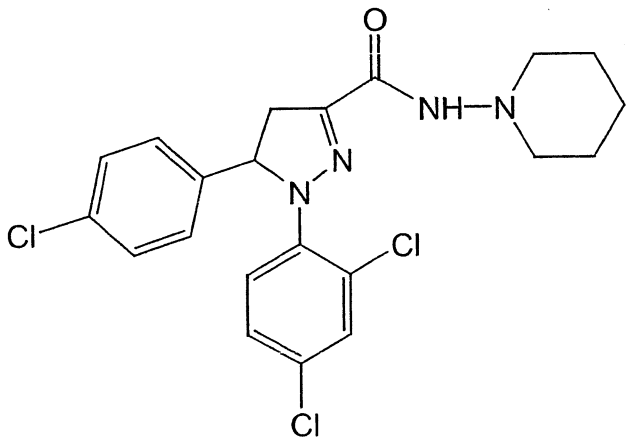
(c) 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-吡唑-3-羧酸氯化物



在氮氣下將根據步驟(b)所得到的 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-吡唑-3-羧酸(2.5 公克，6.8 毫莫耳)溶解在 4 毫升硫醯氯中並且加熱至迴流 2.5 小時。把過量的硫醯氯從反應混合物中減壓移除掉，不經過任何進一步的純化直接使用所得到的粗製殘留物(2.6 公克)。

IR (KBr, cm^{-1}) : 1723.3, 1770, 1533.3, 1478.1, 1212.9, 826.6.

(d) N-哌啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-羧醯胺[此化合物亦可稱為 5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸哌啶 1-基醯胺，或稱為 1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)- 4,5-二氫-N-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-羧醯胺)



在氮氣下將 N-胺基哌啶(0.6 毫升，5.6 毫莫耳)和三乙胺(4 毫升)溶解在二氯甲烷(25 毫升)中。將所得到的混合物冰冷至 0°C，並將步驟(c)所得到的 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-吡唑-3-羧酸氯化物溶解在二氯甲烷(15 毫升)的溶液滴加進去。在室溫(大約 25°C)下攪拌所得到的

反應混合物至隔夜。而後將反應混合物用水洗滌，接著用飽和的碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再次用水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並且在旋轉式蒸發器中蒸發至乾。把所得到的粗製固體從乙醇中結晶出來。用過濾法移出結晶的固體並且將母液濃縮產生第二部分結晶產物。把兩個部分合併產生總量 1.7 公克(理論產率的 57%)的 N-哌啶基-5-(4 氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-羧醯胺，其熔點為 183-186°C。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3222.9, 2934.9, 1647.4, 1474.7, 1268.3, 815.6.

^1H NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.3 (dd, J=6.1 y 18.3Hz, 1H), 3.7 (dd, J=12.5 和 18.3 Hz, 1H), 5,7 (dd, J=6.1 和 12.5 Hz, 1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.4 (s, 1H)

根據以下實施例 2-6 的化合物係以與類似實施例 1 所說明的方式製備。

實施例 2：

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-[1,2,4]三唑-4-基-醯胺

熔點:134-138℃.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3448, 1686, 1477, 1243, 1091, 821.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, δ) : 3.1 (dd, J=6.2 和 17.9Hz, 1H), 3,7(dd, J=12.3 和 17.9Hz, 1H), 5.9 (dd, J=6.2 和 12.3Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 7H), 8.7 (s, 2H), 12.0 (bs, 1H).

實施例 3：

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-(4-甲基-哌啡-1-基)-醯胺氫氯化物

熔點：150-155°C.

IR (KBr, cm^{-1})：3433, 1685, 1477, 1296, 1246, 1088, 1014, 825.

^1H NMR ($CDCl_3$, δ)：2.7 (d, J=4.2Hz, 3H), 3.0-3.4 (m, 9H), 3.6 (dd, J=11.9和17.9Hz, 1H), 5.8 (dd, J=5.5和11.9Hz, 1H), 7.1 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (2d, J=8.4和8.7Hz, 3H), 7.4 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.8 (s, 1H), 11.2(bs).

實施例 4：

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸二乙醯胺

此種化合物係以油狀的形式獲得。

IR (薄膜, cm^{-1})：2974, 1621, 1471, 1274, 1092, 820

^1H NMR($CDCl_3$, δ)：1.2 (m, 6H), 3.3-3.9 (m, 6H), 5.6 (dd, J=5,8和11.7Hz, 1H), 7-7.25 (m, 7H).

實施例 5：

[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基甲酮

熔點：105-110°C.

IR (KBr, cm^{-1})：2934, 1622, 1470, 1446, 1266, 1010, 817

^1H NMR ($CDCl_3$, δ)：1.7 (m, 6H), 3.4 (dd, J=5.7和

17.9Hz, 1H), 3.7 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 5.6 (dd, J=6, 1 y 11.9Hz, 1H), 7-7.25(m, 7H)

實施例 6：

N-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羰基]-4-甲基-苯基磺醯胺

此種化合物係以無定形的固體形式獲得。

IR (KBr, cm^{-1}) : 1697, 1481, 1436, 1340, 1169, 1074, 853.

^1H NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.4 (s, 3H), 3.2(dd, J=6.6 和 18.3Hz, 1H), 3.6 (dd, J=12.8 和 18.3Hz, 1H), 5.8 (dd, J=6.6 和 12.8Hz, 1H), 7 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 6H), 8 (d, J=8.1Hz, 2H), 9(s, 1H)

實施例 7：

N-哌啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-羧醯胺的 N-氧化物

在將氮氣做為惰性氣體的條件下將 N-哌啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-羧醯胺(0.15 公克，332 毫莫耳)溶解在 7 毫升的二氯甲烷中。把所得到的溶液冰冷至 0°C，並以數分添加間-氯過苯甲酸(0.204 公克，0.83 毫莫耳)。攪拌 15 分鐘以後經由薄層色析法所得到的對照組顯示並無起始物質留存下來。然後緩緩添加飽和的碳酸氫鈉溶液，有機相會分離出，用水洗滌，用硫酸鈉使其乾燥並予過濾。將濾出的溶液蒸發至乾並用管柱層析術純化粗製的產物產生 78 毫克(理論產率的 50%)白色固體形

式之 N-哌啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-羧醯胺的 N-氧化物，其熔點為 115-120 °C。

IR (KBr, cm^{-1})：3202, 1678, 1654, 1474, 1309, 1107

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ)：1.6 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 3.3 (dd, J=6.3Hz 和 18.2Hz, 1H), 3.7 (m, 3H), 5.8 (dd, J=6.3Hz 和 12.5Hz, 1H), 7.0-7.3 (m, 7H), 8.5 (s, 1H)

藥理學數據：

I.對於 CB_1/CB_2 受體的親和力之活體外測定

本發明之經取代的吡唑啉化合物對 CB_1/CB_2 受體的親和力係如以上說明的方法測定。某些得到的數值顯示於以下表 I 之中：

表I

根據實施例的化合物	CB_1受體 放射性配體：[^{3}H]-CP55940		CB_2受體 放射性配體：[^{3}H]-CP55940	
	%抑制作用 10^{-6}M	K_i(nM)	%抑制作用 10^{-6}M	K_i(nM)
1	93%	<25	33%	>100
5	79%	111	54%	≈1000

從表 I 中的數值可見，本發明的吡唑啉化合物尤其適合調節 CB_1 受體。

II.用於測定大麻鹼活性之活體內生物檢驗系統

大麻鹼活性的活體內測定是如上述的方式測定的。某些得到的數值顯示於以下的表 II 之中：

表II

根據實施例的化合物	施用的劑量：5毫克/公斤 靜脈注射 激動劑效應				施用的劑量：5毫克/公斤 靜脈注射 在施用1.25毫克/公斤劑量的 Win 55212-25之前 擷抗劑效應			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	0	0	0	0	74	100	100	100
5	0	50	0	0	50	40	20	20

i.v. 靜脈注射

A:加熱器試驗

B:暴寒

C:僵直

D:鎮靜

從表 II 中的數值可見，本發明的吡唑啉化合物顯示擷抗劑的效應。

III.抗肥胖活性之活體內試驗

肥胖活性的活體內試驗如以上說明的方式實行，其中每組含 10 隻大鼠的四個不同組別，用以下方式處理：

第一組：

該組使用運輸劑處理，亦即溶於水的阿拉伯膠(5 重量百分比)。

第二組：

第二組大鼠是用根據實施例 1 之本發明的化合物 N-哌

啶基-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫吡唑-3-甲醯胺進行處理。該化合物是以腹膜內注射的方式施用到大鼠14天的期間，每天的劑量為10毫克/公斤體重。

第三組：

第三組大鼠是用安非他命處理，安非他命是一種已知會降低食慾的活性成分。該化合物是以腹膜內注射的方式施用到大鼠14天的期間，每天的劑量為5毫克/公斤體重。

吾人可從圖1見到因為施用根據實施例1之本發明的化合物而使體重降低，並且這種效果也在處理結束之後觀察到。

圖2顯示因為施用根據實施例1之本發明的化合物而降低食物攝取。

抗憂鬱活性之活體內試驗

在水的絕望試驗(water despair test)中如以上說明對本發明的吡唑啉化合物之抗憂鬱活性進行體內試驗。尤其，根據實施例1的化合物在靜止時間和掙扎時間方面展現出正效應。

【圖式簡單說明】

圖1顯示因為施用根據實施例1之本發明的化合物使體重降低。

圖2顯示因為施用根據實施例1之本發明的化合物而降低食物攝取。

五、中文發明摘要：

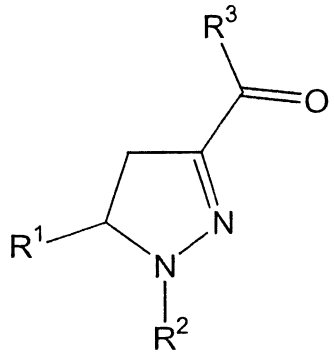
本發明係關於經取代的吡唑啉化合物、其製備方法、包含這些化合物的醫藥品以及其用於製備治療人類與動物之醫藥品的用途。

六、英文發明摘要：

The present inventoin relates to substituted pyrazoline compounds, methods for their preparation, medicaments comprising these compounds as well as their use for the preparation of a medicament for the treatment of humans and animals.

十、申請專利範圍：

1.一種具有通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，



I

其中，

R^1 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^2 代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^3 代表一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員的環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者 R^3 代表一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者 R^3 代表一個 -N R^4 R^5- 分子部分，

R^4 和 R^5，相同或相異，代表氫原子，一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環

或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-NR^7R^8-分子部分，

其附帶條件為

R^4和R^5二者並不同時代表氫原子，並且

如果殘基R^4和R^5之一代表氫原子或烷基，其視需要至少經烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵素原子或苯基單一取代，殘基R^4和R^5之另一者不代表吡啶-2-基，其視需要在第5位置被單一取代，吡啶-5-基，其視需要在第2位置被單一取代，嘧啶-5-基，其視需要在第2位置被單一取代，嗒哄-3-基，其視需要在第6位置被單一取代，吡哄-5-基，其視需要在第2位置被單一取代，噻吩-2-基，其視需要在第5位置被單一取代，噻吩-2-基，其視需要至少在第4位置被單一取代，苄基，其視需要在環上第4位置被單一取代，苯乙基，其視需要在環上第4位置被單一取代，視需要經單-、二-或三-取代的苯基，經過二-取代的苯基，其中兩個取代基一起形成-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-CH_2CH_2O-鏈，其視需要經一個或多於一個鹵素原子或一個或兩個甲基取代，-NH-苯基-分子部分，其中該苯基可以在第4位置上被單一取代，並且

如果殘基R^4和R^5之一者代表炔基，則殘基R^4和R^5之另一者不代表苯基，其視需要在第4位置上經過取代，並且

如果殘基R^4和R^5之一者代表氫原子或一個直鏈或分

支的、飽和或不飽和、未經取代或經取代的脂肪族基，則殘基 R^4 和 R^5 之另一者不代表未經取代或經取代的噻唑基或未經取代或經取代的[1,3,4]噻二唑基，

R^6 代表一個直鏈的或分支的、飽和或未飽和的、視需要至少單一取代的脂肪族基，一個飽合的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個單環或多環的環狀系統縮合，或是一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，

R^7 和 R^8，相同或相異，代表氫原子，一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基與產生鍵結，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是至少其兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或是其對等的 N-氧化物，或是其對等的鹽類，或是其對等的溶劑合物。

2.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其特徵在於 R^1 代表苯基，其視需要經由一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、 -(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'、 和 -(C=O)-NR'R"其中 R'和 R"對每一取代基而言是獨立代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，較佳是 R^1 代表苯基，其視需要被一個或多個選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Cl、Br 和 CF_3，更佳是 R^1 代表苯基，其被一個氯原子在第 4 的位置上取代。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其特徵在於 R^2 代表苯基，其視需要經由一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、 -(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'、-(C=O)-NR'R"，其中 R'和視需要 R"對每一取代基而言獨立代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，較佳是 R^2 代表苯基，其視需要被一個或多於一個選自由以下者所組成的取代基所取代，甲基、乙基、F、Cl、Br 和 CF_3，更佳是 R^2 代表苯基，其被兩個氯原子在第 2 和 4 的位置上雙取代。

4. 根據申請專利範圍第 1-3 項中之一項或多於一項的化合物，其特徵在於 R^3 代表一個飽和的或未飽和的、視需

要至少經單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或者 R^3 代表一個視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或者 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，較佳是 R^3 代表一個飽和的、視需要至少經單取代的、視需要有一或多個氮原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，更佳是 R^3 代表吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，而這些基團之每一者可被一個或多於一個 C_{1-6}-烷基取代，或是 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分。

5.根據申請專利範圍第 1-4 項中之一項或多於一項的化合物，其特徵在於 R^4 和 R^5，相同或相異，代表氫原子，一個分支的或未分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6}-脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或者一個視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合和/或藉由亞甲基 $(-CH_2-)$ 或伸乙基 $(-CH_2-CH_2-)$ 產生鍵結，一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分，或一個 $-NR^7R^8-$ 分子部分，較佳是 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表氫原子而 R^4 和 R^5 這些殘基之另一者代表一個飽

和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或一個視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合， $-SO_2-R^6-$分子部分，或$-NR^7R^8-$分子部分，或 R^4 和 R^5，相同或相異，各自代表 C_{1-6} 烷基，更佳是 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表氫原子而 R^4 和 R^5 這些殘基之另一者代表一個視需要至少經過單一取代的吡咯啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啡基、一個視需要至少經過單一取代的三啡基、$-SO_2-R^6-$分子部分、或$-NR^7R^8-$分子部分，或者 R^4 和 R^5，相同或相異，代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基。

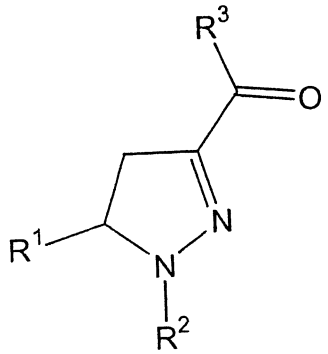
6.根據申請專利範圍第 1-5 項中之一項或多於一項的化合物，其特徵在於 R^6 代表一個直鏈的或分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個單環或多環環狀系統縮合，或者一個視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個單環或多環環狀系統縮合和/或藉由亞甲基$(-CH_2-)$或伸乙基$(-CH_2-CH_2-)$產生鍵結，較佳 R^6 代表 $C_{1-6}-$烷基，一個飽和的、視需要經至少單一取代的環脂肪族基，其可與一個單環或多

環的環狀系統縮合，或是苯基，其視需要可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代。

7. 根據申請專利範圍第 1-6 項中之一項或多於一項的化合物，其特徵在於 R^7 和 R^8，相同或相異，代表氫原子，一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的、5-或 6-員芳基或雜芳基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由亞甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2-CH_2-)產生鍵結，較佳是 R^7 和 R^8，相同或相異，代表氫原子或 C_{1-6} 烷基。

8. 根據申請專利範圍第 1-7 項中之一項或多於一項的化合物，

I



其中

R^1 代表苯環，其經鹵素原子，較佳是氯原子，在其第 4 個位置上單一取代，

R^2 代表苯環，其經兩個鹵素原子，較佳是氯原子，在其第 2 和第 4 個位置上做雙取代，

R^3 代表吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位哌啡基、嗎啉基、或 $-NR^4R^5$ 分子部分，

R^4 代表氫原子或一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，

R^5 代表直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、$-SO_2-R_6-$ 分子部分、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位-哌啡基、嗎啉基、三唑基，其中每一雜環可經一個或多一個相同的或相異的 C_{1-6}-烷基取代，並且

R^6 代表苯基，其視需要經一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代，而該烷基可是相同或相異的，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物，或其對等的鹽類，或其對等的溶劑合物。

9. 根據申請專利範圍第 1-8 項中之一項或多於一項的化合物，其選自由以下者所構成的群組，

N-哌啶基-5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-[1,2,4]-三唑-4-基-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-(4-甲基-哌啡-1-基)-醯胺，

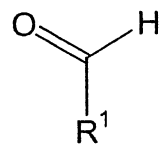
5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-二乙醯胺，

[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基甲酮(methanone)，

N-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羰基]-4-甲基苯基磺醯胺，

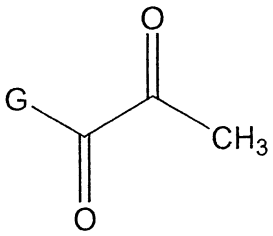
視需要是對等的 N-氧化物形式，對等的鹽，或是對等的溶劑合物。

10.一種製備根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項具有通式 I 之經取代的吡唑啉化合物的方法，其特徵在於至少一種通式 II 的苯甲醛化合物



(II)

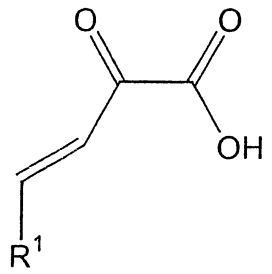
其中 R^1 具有根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項之意義，與通式(III)的丙酮酸酯化合物反應，



(III),

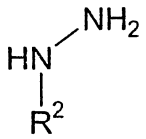
其中 G 代表一個 OR 基團，其所具 R 為分支的或未分

支的 C_{1-6} 烷基或 G 代表一個 O^-K 基團，其所具 K 為一個陽離子，以產生通式(IV)的化合物



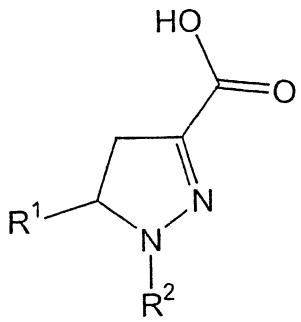
(IV)

其中 R^1 具有以上所給的意義，其視需要被分離出來和/或視需要經過純化，並且其與通式(V)之視需要經取代的苯基聯胺或其對等的鹽反應



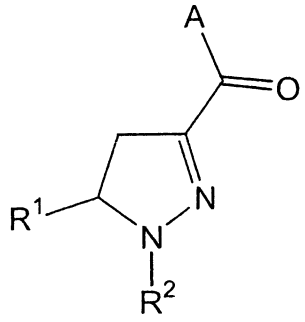
(V)

其中 R^2 具有根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項之意義，在惰性氣體下，產生通式(VI)的化合物



(VI)

其中 R^1 和 R^2 具有以上所示的意義，其視需要被分離出來和/或視需要予以純化，並且視需要惰性氣體下經由和一種活化劑反應轉變成通式(VII)的化合物

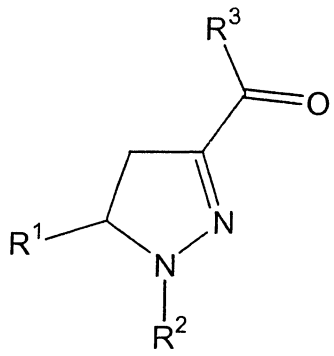


(VII)

其中取代基 R^1 和 R^2 具有以上所示的意義，並且 A 代表脫離基，經由該反應與活化劑，該化合物視需要被分離出來和/或視需要經過純化，並且至少一種通式(VI)的化合物與通式 R^3H 的化合物在惰性氣體下反應，其中 R^3 代表-NR^4R^5-分子部分，其中 R^4 和 R^5 具有根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項的意義，從而產生一種具有通式 I 之經取代的吡唑啉化合物，其中 R^3 代表一個-NR^4R^5-分子部分，

和/或至少一種通式(VII)的化合物與通式 R^3H 的化合物在惰性氣體下反應，其中 R^3 具有具有根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項的意義，從而產生具有根據申請專利範圍第 1-9 項之一項或多於一項之通式(I)之化合物，其視需要予以分離和/或視需要予以純化。

11.一種包含至少一種通式 I 之經取代的吡唑啉化合物的醫藥品，



I

其中，

R^1代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^2代表一個視需要至少經過單一取代的苯基，

R^3代表一個飽和的或未飽和的、視需要有至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子做為環內成員的環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者R^3代表一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少一個經過單一取代的單環或多環之環狀系統縮合，或者R^3代表一個-NR^4R^5-分子部分，

R^4和R^5，相同或相異，代表一個氫原子、一個未分支的或分支的、飽和的或不飽和的、視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，一個-SO_2-R^6-分子部分，或一個-NR^7R^8-分子

部分，附帶條件是 R^4 和 R^5 二者不相同的代表氫原子，

R^6 代表一個直鏈的或分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少單一取代的脂肪族基，一個飽合的或未飽和的、視需要至少經過單一取代的、視需要至少有一個雜原子為其環內成員之環脂肪族基，其可與一個單環或多環的環狀系統縮合，或是一個視需要至少經過單一取代的芳基或雜芳基，其可與一個單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，

R^7 和 R^8，相同或相異，代表一個氫原子，一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的脂肪族基，一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之環脂肪族基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的芳基或雜芳基，其可與視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由直鏈的或分支的伸烷基產生鍵結，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物，以及視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑。

12.根據申請專利範圍第 11 項的醫藥品，其特徵在於 R^1 代表一個苯基，其視需要經由一個或多於一個獨立選自

由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、-(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'和-(C=O)-NR'R"，其中R'和R"對每一取代基而言獨立代表直鏈的或分支的C_{1-6}烷基，較佳是R^1代表一個苯基，其視需要被一個或多於一個選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Cl、Br和CF_3，更佳是R^1代表一個苯基，其被一個氯原子在第4的位置上單一取代。

13. 根據申請專利範圍第11或12項的醫藥品，其特徵在於R^2代表一個苯基，其視需要經由一個或多於一個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的C_{1-6}-烷氧基、鹵素原子、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、-(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'、-(C=O)-NR'R"、其中R'和視需要R"對每一取代基而言獨立代表直鏈的或分支的C_{1-6}烷基，較佳是R^2代表一個苯基，其視需要被一個或多於一個獨立的選自由以下者所組成的群組之取代基所取代，甲基、乙基、F、Br、Cl和CF_3，更佳是R^2代表一個苯基，其被兩個氯原子在第2和4的位置上雙取代。

14. 根據申請專利範圍第11-13項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於R^3代表飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成

員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與視需要與至少經單一取代的、單環或多環環狀系統縮合，或者 R^3 代表視需要至少經單一取代的 5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合、或者 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，較佳是 R^3 代表一個飽和的、視需要至少經單一取代的、視需要含一個或多於一個氮原子作為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與視需要至少經單取代的單-或多-環環系統縮合，或 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，更佳是 R^3 代表吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，而這些基團之每一者可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代、，或是 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分。

15. 根據申請專利範圍第 11-14 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於 R^4 和 R^5，相同或相異，代表一個氫原子，一個分支的或未分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6}-脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8}-環脂肪族基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或者視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合和/或藉由一個亞甲基 $(-CH_2-)$ 或伸乙基 $(-CH_2-CH_2-)$ 產生鍵結、一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分，或一個 $-NR^7R^8-$ 分子部分，較佳是 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表一個氫原子而 R^4 和 R^5 這些殘基之另一者代表一個飽和的或未飽和的、視需要至少經過單一取

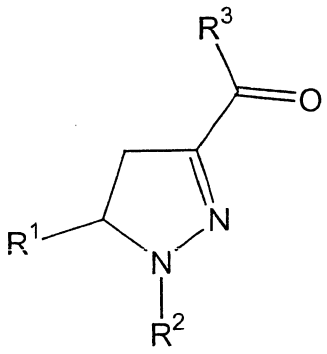
代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基團，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，或一個視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個視需要至少經單一取代的單環或多環環狀系統縮合，一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分，或一個 $-NR^7R^8-$ 分子部分，或者 R^4 和 R^5，相同或相異，每一者代表一個 C_{1-6} 烷基，更佳是 R^4 和 R^5 這些殘基之一代表一個氫原子而 R^4 和 R^5 這些殘基之另一者代表視一個需要至少經過單一取代的吡咯啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啡基、一個視需要至少經過單一取代的三啡基、一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分，或一個 $-NR^7R^8-$ 分子部分，或者 R^4 和 R^5，相同或相異，代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基。

16. 根據申請專利範圍第 11-15 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於 R^6 代表一個直鏈的或分支的、飽和的或未飽和的、視需要至少經單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基，一個飽和的或未飽和的、視需要經至少單一取代的、視需要至少有一雜原子為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個單環或多環環狀系統縮合，或者視需要至少經單一取代的、5 或 6 員芳基或雜芳基，其可與一個單環或多環環狀系統縮合和/或藉由一個亞甲基 $(-CH_2-)$ 或伸乙基 $(-CH_2-CH_2-)$ 產生鍵結，較佳 R^6 代表一個 C_{1-6} 烷基，一個飽和的視需要經至少單一取代的環脂肪族基，其可與單環或多環

的環狀系統縮合，或是苯基，其視需要可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代。

17. 根據申請專利範圍第 11-16 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於 R^7 和 R^8，相同或相異，代表一個氫原子，一個未分支的或分支的，飽和的或不飽和的，視需要至少經過單一取代的 C_{1-6} 脂肪族基，一個飽和的或未飽和的，視需要至少經過單一取代的，視需要至少有一個雜原子作為其環內成員之 C_{3-8} 環脂肪族基，其可與一個視需要至少經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合，或者一個視需要至少經過單取代的、5-或 6-員芳基或雜芳基，其可與一個視需要經過單一取代的單環或多環的環狀系統縮合和/或經由一個亞甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2-CH_2-)產生鍵結，較佳是 R^7 和 R^8，相同或相異，代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基。

18. 根據申請專利範圍第 11-17 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於包含至少一種通式 I 的化合物



I

其中

R^1 代表一個苯基，其視需要經一個或多於一個選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Br、

Cl 和 CF_3，

R^2 代表一個苯基，其視需要經一個或多於一個選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Br、Cl 和 CF_3，

R^3 代表吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，其中這些基團的每一者可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代，或 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，

殘基 R^4 和 R^5 之一代表一個氫原子而這些殘基 R^4 和 R^5 之另一者代表一個視需要至少經過單取代的吡咯啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啶基、一個視需要至少經過單一取代的哌啡基、一個視需要至少經過單一取代的三啡基、一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分，或一個 $-NR^7R^8-$ 分子部分，或者 R^4 和 R^5，相同或相異，代表甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基，

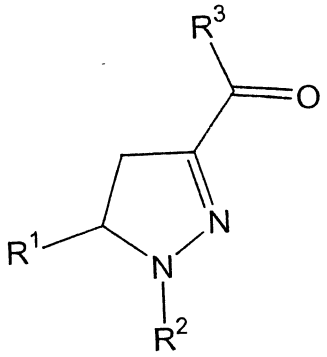
R^6 代表一個 C_{1-6} 烷基，一個飽和的、視需要經至少單一取代的環脂肪族基，其可與單環或多環的環狀系統縮合，或是一個苯基，其視需要可被一個或多於一個 C_{1-6} 烷基取代，以及

R^7 和 R^8，相同或相異，代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物，或者是其至少兩種立體異構物的混合物，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等

的鹽類、或其對等的溶劑合物。

19. 根據申請專利範圍第 11-17 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於包含至少一項通式 I 的化合物



其中， I

R^1 代表一個苯基，其視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、F、Cl、Br、I、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、-(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'和-(C=O)-NR'R"、其中 R'和 R"每出現獨立地代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，

R^2 代表一個苯基，其視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、F、Cl、Br、I、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、-(C=O)-NH_2、-(C=O)-NHR'和-(C=O)-NR'R"，其中 R'和 R"每次出現獨立地代表直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，

R^3 代表一個飽和的或未飽和的 C_{3-8} 環脂肪族基，其中

該 C_{3-8} 環脂肪族基視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、OH、F、Cl、Br、I、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3 和酮基(=O)且該 C_{3-8} 環脂肪族基可包含 1,2,或 3 個獨立選自由 N,O 和 S 所組成的群組的雜原子做為其環內原子，或 R^3 代表一個 $-NR^4R^5-$ 分子部分，

R^4 代表一個氫原子或一個直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，

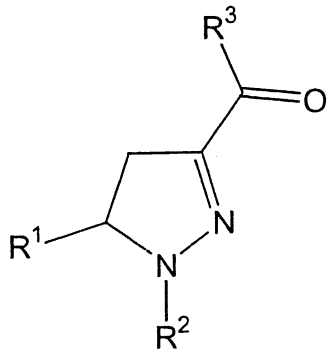
R^5 代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、一個 $-SO_2-R^6-$ 分子部分、一個飽和的或未飽和的 C_{3-8} 環脂肪族基，其中該 C_{3-8} 環脂肪族基視需要經 1,2,3 或 4 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基取代，直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷氧基、OH、F、Cl、Br、I、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3 和酮基(=O)且該 C_{3-8} 環脂肪族基可包含 1,2,或 3 個獨立選自由 N,O 和 S 所組成的群組的雜原子做為其環內原子，並且

R^6 代表一個苯基，其視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基、直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷氧基、F、Cl、Br、I、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、OH、NO_2、-(C=O)-R'、SH、SR'、SOR'、SO_2R'、NH_2、NHR'、NR'R"、$-(C=O)-NH_2$、-(C=O)-NHR' 和 -(C=O)-NR'R"，其中 R'和 R"每次出現獨立地代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體

異構物的混合物，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

20. 根據申請專利範圍第 11-17 和 19 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於包含至少一種通式 I 的化合物



I

其中

R^1 代表一個苯基，其視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Cl、Br、和 CF_3，

R^2 代表一個苯基，其視需要經 1,2,3,4 或 5 個獨立選自由以下者所組成的群組的取代基所取代，甲基、乙基、F、Cl、Br、和 CF_3，

R^3 代表吡咯啶基、哌啶基或哌啡基，其中這些基團的每一者可被一個或多於一個 C_{1-6}-烷基取代，或 R^3 代表一個 -NR^4R^5- 分子部分，

R^4 代表一個氫原子或一個直鏈的或分支的 C_{1-6}-烷基，

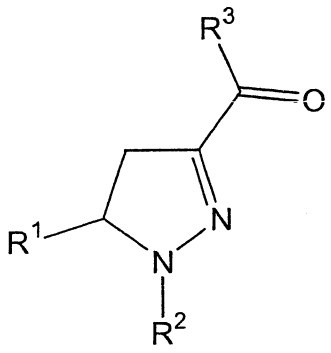
R^5 代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基、一個 -SO_2-R^6- 分子部分、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位-哌啡基、嗎

啉基、三唑基，其中每一雜環可經一個或多一個、相同的或相異的、C_{1-6}烷基取代，並且

R^6代表一個苯基，其視需要經一個或多於一個可為相同或相異的C_{1-6}烷氧基取代，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

21. 根據申請專利範圍第11-20項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於包含至少一種通式I的化合物



I

其中

R^1代表苯環，其經鹵素原子，較佳是氯原子，在其第4個位置上單一取代，

R^2代表苯環，其經兩個鹵素原子，較佳是氯原子，在其第2和第4個位置上做雙取代，

R^3代表吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位哌啡基、嗎啉基、或-NR^4R^5-分子部分，

R^4代表氫原子或一個直鏈的或分支的C_{1-6}烷基，

R^5 代表一個直鏈的或分支的 C_{1-6} 烷基，$-SO_2-R^6-$分子部分、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、同位-哌啡基、嗎啉基、三唑基，其中每一雜環可經一個或多一個相同的或相異的 C_{1-6} 烷基取代，並且

R^6 代表苯基，其視需要經一個或多於一個相同或相異的 C_{1-6} 烷基取代，

視需要是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的 N-氧化物、或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

22. 根據申請專利範圍第 11-21 項中之一項或多於一項的醫藥品，其特徵在於包含至少一種選自由以下者所組成的群組的化合物，

N-哌啶基-5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-[1,2,4]-三唑-4-基-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸-(4-甲基-哌啡-1-基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸二乙醯胺，

[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基甲酮，

N-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羰基]-4-甲基苯基磺醯胺，

視需要是對等的 N-氧化物形式，或對等的鹽或是對等的溶劑合物。

23.根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於調節大麻鹼受體，較佳是大麻鹼 1(CB_1)受體，以預防和/或治療中樞神經系統疾病、免疫系統疾病、心血管系統疾病、內分泌系統疾病、呼吸系統疾病、腸胃道疾病或生殖的疾病。

24.根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於預防和/或治療食物攝取疾病，較佳是食慾過盛、厭食症、惡病質、肥胖症、第二型糖尿病(非胰島素依賴型的糖尿病)，更佳是肥胖症。

25. 根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於預防和/或治療精神病。

26. 根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於預防和/或治療酒精濫用和/或酒精上癮、尼古丁濫用和/或尼古丁上癮、藥物濫用和/或藥物上癮、醫藥品濫用和/或醫藥品上癮，較佳是藥物濫用和/或藥物上癮以及尼古丁濫用和/或尼古丁上癮。

27. 根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於預防和/或治療癌症，較佳是預防和/或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成之群組的癌症類型，腦癌、骨癌、唇癌、口腔癌、食道癌、胃癌、

肝癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸癌、大腸癌、和前列腺癌，更佳是預防和/或治療一種或多於一種選自由以下者所組成的群組的癌症種類，結腸癌、大腸癌和前列腺癌。

28. 根據申請專利範圍第 11-22 項中之一項或多於一項的醫藥品，其係用於預防和或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成的群組的疾病，精神分裂症、躁症、鬱症、癲癇、神經退化性疾病、小腦疾病、小腦脊髓疾病、認知性疾病、腦創傷、頭部創傷、中風、驚恐發作、周圍神經病變、發炎、青光眼、偏頭痛、帕金森氏症、杭亭頓氏舞蹈症、阿茲海默氏症、雷諾氏症、震顫性疾病、強迫症、老年癡呆症、胸腺疾病、遲發性運動障礙、雙極性障礙、醫藥品誘發的運動疾病、組織張力障礙、內毒素血性中風、出血性中風、低血壓、失眠症、免疫學疾病、硬化性斑塊、嘔吐、腹瀉、哮喘、記憶性疾病、搔癢、疼痛，或使尼古丁或非尼古丁鎮痛劑的鎮痛效果之潛效發揮出來、或用於影響腸道運送。

29. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑之用途，其係用於製備調節大麻鹼受體，較佳是大麻鹼 1(CB_1)受體，以用於預防和/或治療中樞神經系統疾病、免疫系統疾病、心血管系統疾病、內分泌系統疾病、呼吸系統疾病、腸胃道疾病或生殖的疾病之醫藥品。

30. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑之用途，其係用於製備預防和或治療食物攝取疾病，較佳是食慾過盛、厭食症、惡病質、肥胖症、第二型糖尿病(非胰島素依賴型的糖尿病)，更佳是肥胖症之醫藥品。

31. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑之用途，其係用於製備預防和或治療精神病之醫藥品。

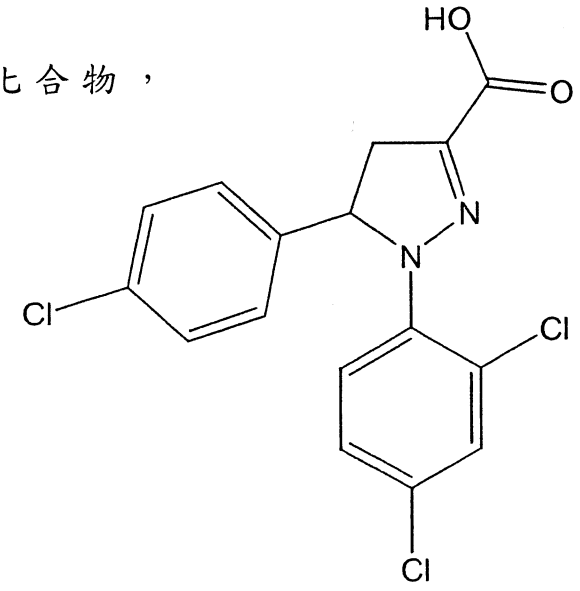
32. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑之用途，其係用於製備預防和或治療酒精濫用和/或酒精上癮、尼古丁濫用和/或尼古丁上癮、藥物濫用和/或藥物上癮、醫藥品濫用和/或醫藥品上癮，較佳是藥物濫用和/或藥物上癮以及尼古丁濫用和/或尼古丁上癮之醫藥品。

33. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑的用途，其係用於製備預防和或治療癌症，較佳是預防和/或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成的群組之的癌症類型，腦癌、骨癌、唇癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚

癌、結腸癌、大腸癌和前列腺癌，更佳是預防和/或治療一種或多於一種選自由以下者所組成的群組之癌症類型，包括結腸癌、大腸癌和前列腺癌之醫藥品。

34. 一種至少一種根據申請專利範圍第 1-9 項中之一項或多項之包括未主張的化合物之經取代的吡唑啉化合物和視需要一種或多於一種醫藥上可接受的賦形劑的用途，其係用於製備預防和或治療一種和/或多於一種選自由以下者所組成的群組的疾病，精神分裂症、躁症、鬱症、癲癇、神經退化性疾病、小腦疾病、小腦脊髓疾病、認知性疾病、腦創傷、頭部創傷、中風、驚恐發作、周圍神經病變、發炎、青光眼、偏頭痛、帕金森氏症、杭亭頓氏舞蹈症、阿茲海默氏症、雷諾氏症、震顫性疾病、強迫症、老年癡呆症、胸腺疾病、遲發性運動障礙、雙極性障礙、醫藥品誘發的運動疾病、組織張力障礙、內毒素血性中風、出血性中風、低血壓、失眠症、免疫學疾病、硬化性斑塊、嘔吐、腹瀉、哮喘、記憶性疾病、搔癢、疼痛，或使尼古丁或非尼古丁鎮痛劑的鎮痛效果之潛效發揮出來、或用於影響腸道運送之醫藥品。

35.一種下式化合物，



視需是其立體異構物之一的形式，較佳是鏡像異構物或是非鏡像異構物，消旋異構物或者是其至少兩種立體異構物的混合物的形式，較佳是鏡像異構物和/或是非鏡像異構物，以任何的混合比率，或其對等的鹽類、或其對等的溶劑合物。

十一、圖式：

如次頁。

圖 1

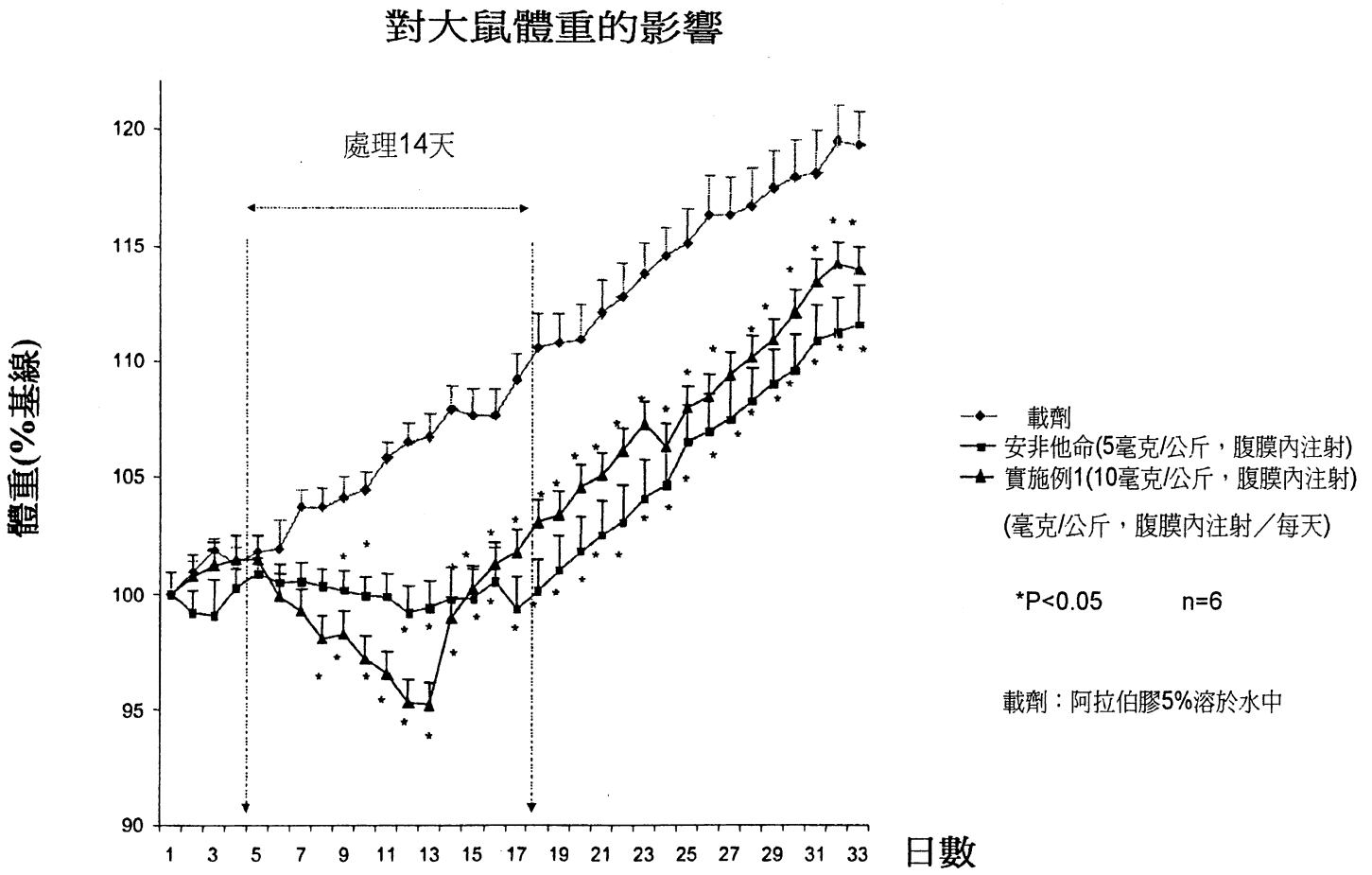
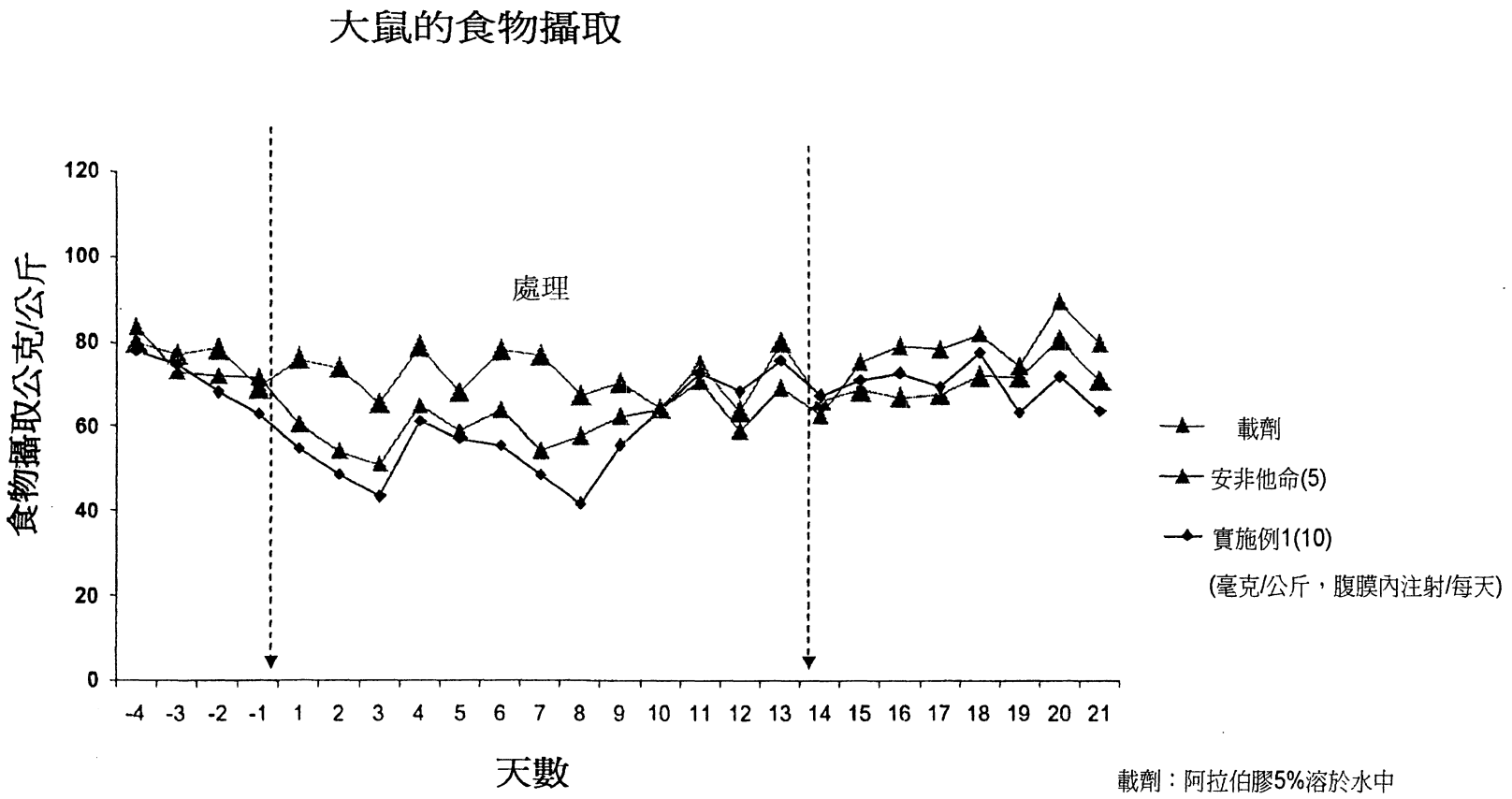

對大鼠體重的影響
處理14天
體重(%基線)
120
115
110
105
100
95
90
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33
日數
載劑
安非他命(5毫克/公斤，腹膜內注射)
實施例1(10毫克/公斤，腹膜內注射)
(毫克/公斤，腹膜內注射／每天)
*P<0.05 n=6
載劑：阿拉伯膠5%溶於水中

圖 2


大鼠的食物攝取
食物攝取公克/公斤
120
100
80
60
40
20
0
處理
-4 -3 -2 -1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
天數
載劑
安非他命(5)
實施例1(10)
(毫克/公斤，腹膜內注射/每天)
載劑：阿拉伯膠5%溶於水中

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）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：

