200901977

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；惟已有申請案號者請填寫）

※ 申請案號：97109567

※ 申請日期：97.3.19

※IPC 分類：A61K 31/416 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

六氫-環辛吡唑大麻類調節劑

HEXAHYDRO-CYCLOOCTYL PYRAZOLE 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.

□ 指定　　為應受送達人

代表人：（中文/英文）

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

比利時 B-2340 比爾斯市寶河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國　籍：（中文/英文）

比利時/ BELGIUM

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 李歐塔/LIOTTA, FINA
2. 夏明德/XIA, MINGDE
3. 盧華軍/LU, HUAJUN
4. 潘萌/PAN, MENG
5. 瓦屈特/WACHTER, MICHAEL P.
6. 麥希雷/MACIELAG, MARK J.

國　籍：（中文/英文）

1.為義大利/ITALY

2.及 4.-6.均為美國/U.S.A.

3.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 2007 年 03 月 20 日；11/688,589

☐ 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。

國　籍：（中文/英文）

1.為義大利/ITALY

2.及 4.-6.均為美國/U.S.A.

3.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 2007 年 03 月 20 日；11/688,589

☐ 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：

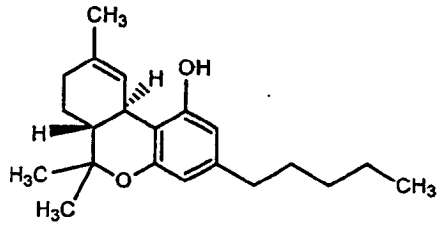
【發明所屬之技術領域】

本申請案為申請2005年9月23日申請的美國臨時專利申請案第60/719,884號及2006年9月22日申請的美國專利申請案第11/525,573號利益之部分接續申請案，其全文及全面係以引用的方式併入本文中。

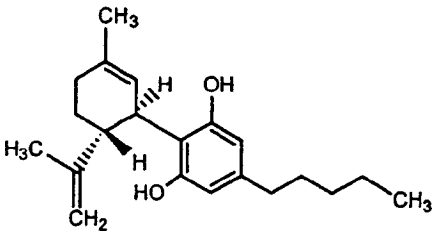
本發明係關於六氫-環辛吡唑大麻類(CB)調節劑化合物及用於治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法。

【先前技術】

在發現大麻類CB1及CB2受體之前，術語大麻類係用來描述大麻(*cannabis sativa*)之生物活性成份，其中含量最豐富的為δ-9-四氫大麻酚(THC)及大麻二酚。



THC

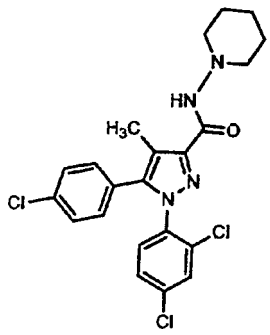


大麻二酚

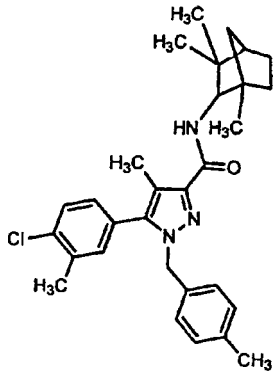
THC為CB1及CB2受體之中效性部分促進劑並被視為「經典的大麻類」(目前用來指稱結構上與三環二苯并哌喃THC核心相關之其他類似物及衍生物之術語)。術語「非經

典大麻類」係指結構上與大麻二酚相關之大麻類促進劑。

藥理學研究已集中在吡唑結構型之選擇性CB受體調節劑，其包括SR 141716A (SR 141716之單鹽酸鹽)及SR 144528。



SR 141716



SR 144528

吡唑大麻類調節劑為幫助CB藥理發展之許多結構型其中之一，已幫助了決定由大類受體媒介的生物效用，將導致目前成份之進一步改良並將成為未來新的化學品類之來源。

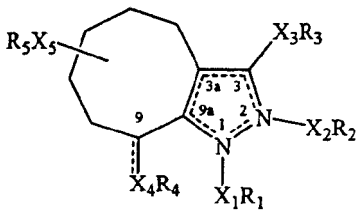
原本分類為選擇性拮抗劑之特定的化合物(包括SR 141716、SR 144528及其類似物)目前被視為「反向促進劑」而非純的拮抗劑。反向促進劑在缺乏促進劑時具有降低受體活化之構成量，取代僅阻斷由在受體結合的促進劑所引起的活化作用。CB受體之組成活性具有重要的相關性，因為即使在缺乏促進劑下CB1及CB2二者會持續發送一定程度的訊號。例如，SR 141716A增加了CB1蛋白量及敏化細胞趨向促進劑作用之細胞，因此顯示反向促進劑可為用於調節內生性大麻類系統及藉由CB受體活化的下游訊號傳遞路徑之另類配體。

PCT申請案WO2006/030124描述了吡唑衍生物作為CB1或CB2受體促進劑。

CB及擬大麻配體合成上之進步已促成受體藥理學之發展並提供另外的大麻類受體亞型存在之證據。然而，對於辨識及開發用於治療各種CB受體調節的徵候、病症及疾病之CB1或CB2受體大麻類調節劑仍有持續需要。

【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物：



(I)

或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中

式(I)中介於位置2-3及位置3a-9a間之虛線代表當X_1R_1存在時所存在的各二個雙鍵之位置；

式(I)中介於位置 3-3a 及位置 9a-1 間之虛線代表當 X_2R_2 存在時所存在的各二個雙鍵之位置；

式(I)中介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線代表雙鍵之位置；

X_1 為不存在或低碳伸烷基；

X_2 為不存在或低碳伸烷基；

其中僅X_1R_1及X_2R_2其中之一存在；

X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；

當介於位置9及X_4R_4間之虛線不存在時，X_4不存在或為低碳伸烷基；

當介於位置9及X_4R_4間之虛線存在時，X_4不存在；

X_5 為不存在或低碳伸烷基；

R_1 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、低碳烷基-磺醯基、芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代；

R_2 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、低碳烷基-磺醯基、芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代；

R_3 為$-C(O)-Z_1(R_6)$、$-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$或$-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$；

當介於位置9及X_4R_4間之虛線不存在時，X_4為不存在或低碳伸烷基且R_4為氫、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經羥基、酮基、低碳烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、

低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)或鹵素取代；

當介於位置9及X_4R_4間之虛線存在時，X_4為不存在且R_4為CH-芳基或CH-雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經羥基、酮基、低碳烷基、低碳烷氧基或鹵素取代；

R_5 為不存在、羥基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基；

R_6 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

R_7 為氫或低碳烷基；

R_8 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲

醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

R_9 為氫或低碳烷基；

R_{10} 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

Z_1及Z_2各為不存在或烷基；及

Z_3 為不存在、-NH-、-SO_2-或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存或低碳伸烷基；且 R_1 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在；且 R_1 係選自芳基或

C_3-C_{12} 環烷基，其中芳基視需要於一或多個位置經鹵素取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在；且 R_1 為氫。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)、-SO_2-NH-Z_2(R_8)或-C(O)-NH-Z_3(R_{10})。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)；X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；Z_1 為不存在或烷基；且 R_6 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)；X_3 為不存在；Z_1 為不存在；且 R_8 為雜環基。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)；X_3 為不存在或低碳亞烷基；R_7 為氫或低碳烷基；Z_2 為不存在或烷基；且 R_8 為芳基視需要於一或多個位置經烷氧基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、

代謝物或多晶型，其中 R_3 為-SO_2-NH-Z_2(R_8)；X_3 為不存在或低碳亞烷基；Z_2 為不存在或烷基；且 R_8 為芳基視需要於一或多個位置經烷氧基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；R_9 為氫或低碳烷基；Z_3 為不存在、-NH-、-SO_2-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、

代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在或烷基；且 R_{10} 為 C_3-C_{12} 環烷基係視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在或烷基；且 R_{10} 為 C_3-C_{12} 環烷基視需要經一或多個烷基或羰基烷氧基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基視需要經一或多個鹵素取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存

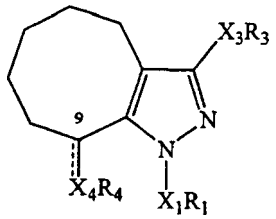
在；Z_3 為不存在或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為雜環基視需要經一或多個烷基取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中該介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線為不存在，X_4 為不存在或低碳伸烷基；且 R_4 為氫或視需要於一或多個位置經鹵素取代之芳基。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中該介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線為存在，X_4 為不存在且 R_4 為 CH-芳基視需要在芳基上於一或多個位置經鹵素取代。

本發明一實例為式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_5 為不存在且 R_5 為不存在。

本發明一實例為式(Ia)化合物：



(Ia)

或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在；X_3 為不存在或低碳亞烷基；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線不存在時，X_4 為不存在或低碳伸烷基且 R_4 為氫或視需要於一或多個位置經鹵素取代之芳基；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線存在時，X_4 為不存在且 R_4 為 CH-芳基，其

中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_1 係選自氫、芳基或 C_3-C_{12} 環烷基，其中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_3 為 -C(O)-Z_1(R_6)、-SO_2-NH-Z_2(R_8)或-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；R_6 為雜環基；R_8 為芳基視需要於一或多個位置經烷氧基取代；R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或 C_3-C_{12} 環烷基各視需要經一或多個鹵素、烷基或羰基烷氧基取代；Z_1 為不存在；Z_2 為烷基；且 Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)。

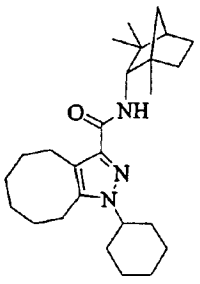
本發明一實例為式(Ia)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 不存在；X_3 為不存在或低碳亞烷基；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線不存在時，X_4 為不存在或低碳伸烷基且 R_4 為氫或視需要於一或多個位置經鹵素取代之芳基；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線存在時，X_4 為不存在且 R_4 為 CH-芳基，其中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_1 係選自氫或芳基，其中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_3 為 -SO_2-NH-Z_2(R_8) 或 -C(O)-NH-Z_3(R_{10})；R_8 為芳基視需要於一或多個位置經烷氧基取代；R_{10} 為芳基視需要經一或多個鹵素、烷基或羰基烷氧基取代；Z_2 為烷基；且 Z_3 為不存在或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)。

本發明一實例為式(Ia)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1R_1、X_3R_3 及 X_4R_4 係獨立地由下列選出：

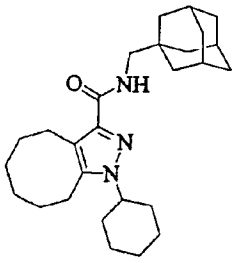
化合物	X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
1	環己基	C(O)NH-1,3,3-$(CH_3)_3$-雙環[2.2.1]庚-2-基	H
2	環己基	C(O)NH-CH_2-金剛烷-l-基	H
3	環戊基	C(O)NH-CH_Z-金剛烷-l-基	H
4	環己基	C(O)NH-2-$CO_2CH_2CH_3$-雙環[2.2.1]庚-2-基	H
5	環戊基	C(O)NH-CH(CH_3)-金剛烷-l-基	H
6	環己基	C(O)NH-CH(CH_3)-金剛烷-l-基	H
7	環戊基	C(O)NH-1,3,3-$(CH_3)_3$-雙環[2.2.1]庚-2-基	H
8	環丁基	C(O)NH-1,3,3-(CH3)3-雙環[2.2.1]庚-2-基	H
9	環丁基	C(O)NH-CH_2-金剛烷-l-基	H
10	環丁基	C(O)NH-CH(CH_3)-金剛烷-l-基	H
11	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NHNH-(2,4-Cl_2)-苯基	(E)-4-F-亞苄基
12	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-(R-CH)(苯基)-CH_3	(E)-4-F-亞苄基
13	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-(R-CH)(吡啶-2-基)-CH_3	(E)-4-F-亞苄基
14	2,4-Cl_2-苯基	C(O)-哌啶-l-基	(E)-4-F-亞苄基
15	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-(S-CH)(苯基)-CH_3	(E)-4-F-亞苄基
16	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-(S-CH)(環己基)-CH_3	(E)-4-F-亞苄基
17	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-(R-CH)(環己基)-CH_3	(E)-4-F-亞苄基
18	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-六氫-環戊[c]吡咯-2-基	(E)-4-F-亞苄基
19	2,4-Cl_2-苯基	C(O)NH-哌啶-l-基	(E)-4-F-亞苄基
20	H	(E)-$(CH)_2SO_2$NH-CH(4-OCH_3-苯基)-(S)-CH_3	3-C1-苄基
21	H	(E)-$(CH)_2SO_2$NH-CH(苯基)-(S)-CH_3	3-C1-苄基

22	H	C(O)NH-CH-[(R)-苯基]-CH_2OH	(S*)-3-Cl-苄基
23	H	C(O)NH-CH-[(R)-苯基]-CH_2OH	(R*)-3-Cl-苄基
24	H	C(O)NH-CH-[(S)-苯基]-CH_2OH	(R*)-3-Cl-苄基
25	H	C(O)NH-CH-[(S)-苯基]-CH_2OH	(S*)-3-Cl-苄基
26	H	C(O)NH-CH-[(R)-苯基]-CH_2OCH_3	(S*)-3-Cl-苄基
27	H	C(O)NH-CH-[(R)-苯基]-CH_2OCH_3	(R*)-3-Cl-苄基
28	H	C(O)NH-CH(苯基)-(R)-CH_3	(E)-3-Cl-亞苄基
29	H	C(O)NH-CH(苯基)-(S)-CH_3	(E)-3-Cl-亞苄基
30	H	C(O)NH-CH(苯基)-(S)-CH_2OH	(E)-3-Cl-亞苄基
31	H	C(O)NH-CH(苯基)-(R)-CH_2OH	(E)-3-Cl-亞苄基

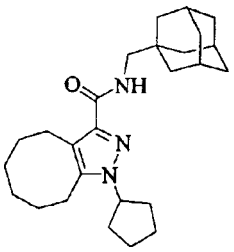
式(I)化合物及其醫藥上可接受形式包括該等由下列選出之化合物：



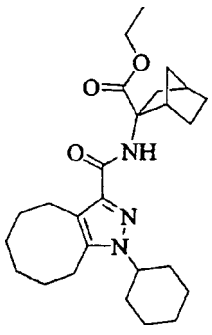
化合物 1



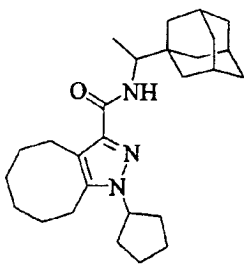
化合物 2



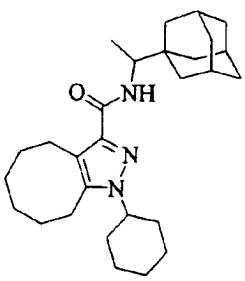
化合物 3



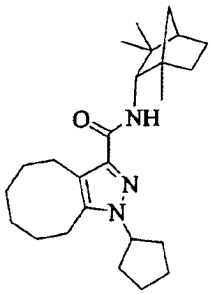
化合物 4



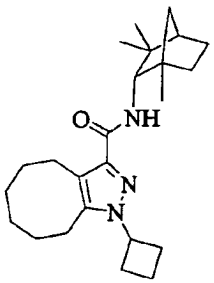
化合物 5



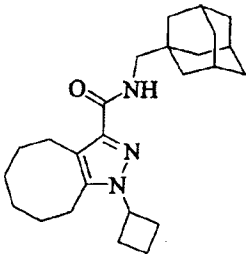
化合物 6



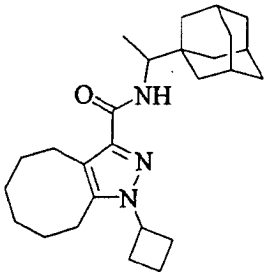
化合物 7



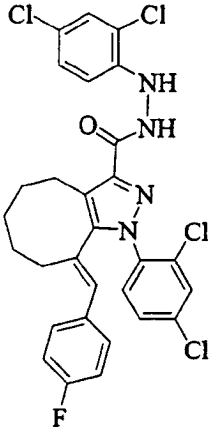
化合物 8



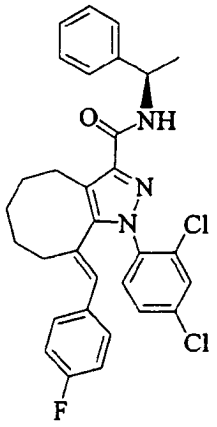
化合物 9



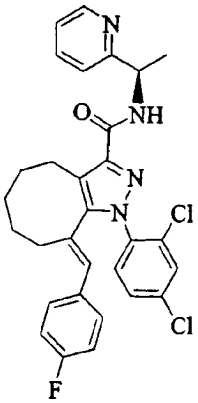
化合物 10



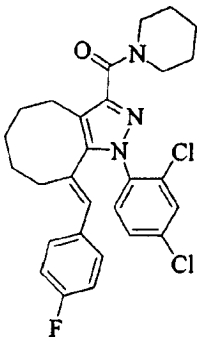
化合物 11



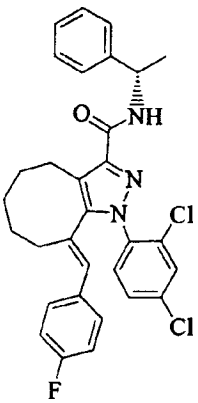
化合物 12



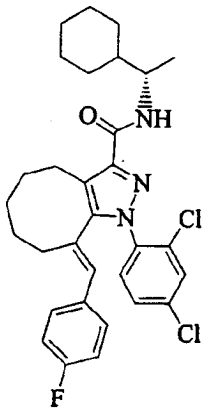
化合物 13



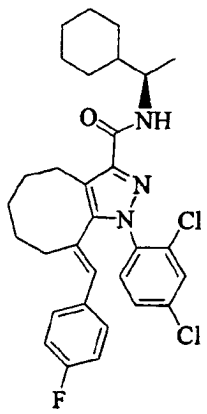
化合物 14



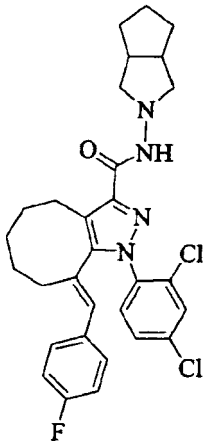
化合物 15



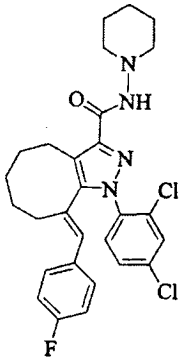
化合物 16



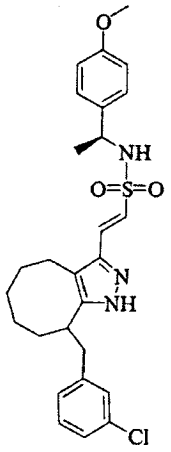
化合物 17



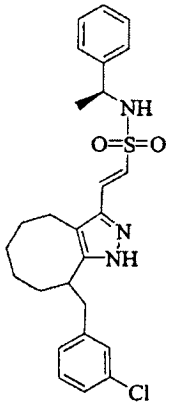
化合物 18



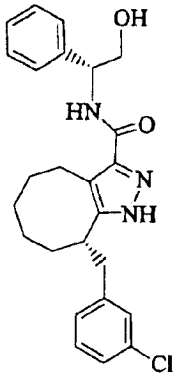
化合物 19



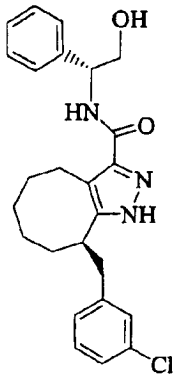
化合物 20



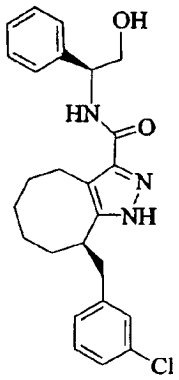
化合物 21



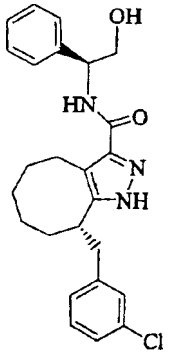
化合物 22



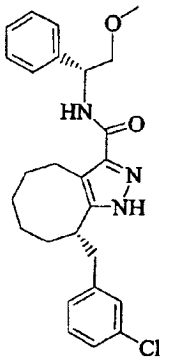
化合物 23



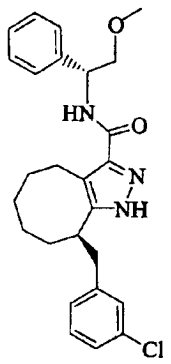
化合物 24



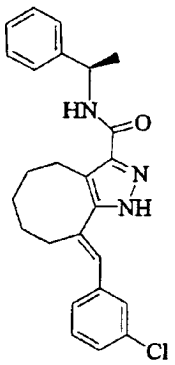
化合物 25



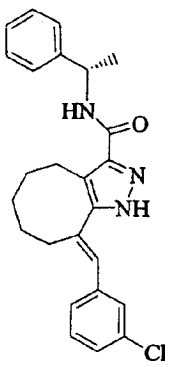
化合物 26



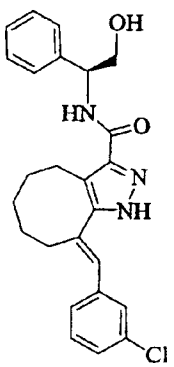
化合物 27



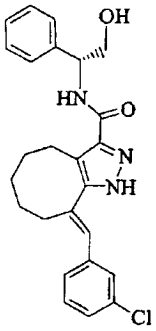
化合物 28



化合物 29



化合物 30



化合物 31

定義

如文中所用，下列術語具有下列意義：

術語「烷基」係指至高 10 個碳原子之飽和支鏈或直鏈單價烴基。烷基典型地包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、

異丙基、正丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基及其類似基。

術語「低碳烷基」係指至高 4 個碳原子之烷基。連接點可在任何烷基或低碳烷基的碳原子上，且當進一步經取代時，取代基變數可位於任何碳原子上。

術語「伸烷基」係指至高 10 個碳原子之飽和支鏈或直鏈單價烴基連接基團，其中該連接基團係藉由將從二個碳原子上各移除一個氫所衍生。伸烷基典型的包括(但不限於)伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第三丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基及其類似基。術語「低碳伸烷基」係指至高 4 個碳原子之伸烷基連接基團。連接點可在任何伸烷基或低碳伸烷基的碳原子上，且當進一步經取代時，取代基變數可位於任何碳原子上。

術語「亞烷基」係指具有在二個相鄰的碳原子間形成至少一個雙鍵之 1 至 10 個碳原子的伸烷基連接基團，其中該雙鍵係藉由從二個碳原子各移除一個氫原子所衍生。原子可順應雙鍵為順式(E)或反式(Z)構形。亞烷基典型地包括(但不限於)亞甲基、亞乙烯基、亞丙基、亞異丙基、伸甲基烯丙基、亞烯丙基(2-亞丙烯基)、伸巴豆基(2-伸丁烯基)、伸戊烯基(3-甲基-2-伸丁烯基)及其類似基。術語「低碳亞烷基」係指 1 至 4 個碳原子之基或連接基團。連接點可在任何亞烷基或低碳亞烷基的碳原子上，且當進一步經取代時，取代基變數可位於任何碳原子上。

術語「烷氧基」係指經由一個氧原子連接之至高 10 個

碳原子的烷基、伸烷基或亞烷基，其中該連接點係藉由從母基團上的氫氧化物取代基中移除氫原子所形成。術語「低碳烷氧基」係指至高 4 個碳原子之烷基、伸烷基或亞烷基。低碳烷氧基典型地包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及其類似基。當進一步經取代時，取代基變數可位於任何烷氧基的碳原子上。

術語「環烷基」係指飽和或部分不飽和單環、多環或橋聯烴環系基或連接基團。3 至 20 個碳原子之環可以 C_{3-20} 環烷基表示；3 至 12 個碳原子之環可以 C_{3-12} 環烷基表示，3 至 8 個碳原子之環可以 C_{3-8} 環烷基表示及其類似基團。

環烷基典型地包括(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、氫茚基、茚基、1,2,3,4-四氫-萘基、5,6,7,8-四氫-萘基、6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氫-苯并環辛烯基、茀基、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、金剛烷基、八氫-4,7-甲橋-1H-茚基、八氫-2,5-甲橋-茂苓基(亦稱為六氫-2,5-甲橋-茂苓基)及其類似基。當進一步經取代時，取代基變數可位於任何環碳原子上。

術語「雜環基」係指飽和、部分不飽和或不飽和單環、多環或橋聯烴環系基或連接基團，其中至少一個環碳原子經一或多個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子取代。雜環基環系進一步包括具有至高 4 個氮原子環成員之環系或具有 0 至 3 個氮原子環成員及 1 個氧或硫原子環成員之環系。當

可用的價數允許時，至高二個相鄰的環成員可為雜原子其中一個雜原子為氮而另一個係選自 N、O 或 S。雜環基係藉由從單一的碳或氮環原子中移除一個氫原子所衍生。雜環基連接基團係藉由從碳或氮環原子中各移除二個氫原子所衍生。

雜環基典型地包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啶基、吡咯基、1,3-二氧戊環基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基(亦稱為 4,5-二氫-lH-咪唑基)、咪唑啶基、2-吡唑啉基、吡唑啶基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、2H-哌喃、4H-哌喃、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、噻嗎啉基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、哌吡基、氮卓基、吲吡基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、呔啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、喋啶基、呢啶基、六氫-1,4-二氮呯基、1,3-苯并間二氧雜戊烯基(亦稱為 1,3-伸甲基二氧苯基)、2,3-二氫-1,4-苯并二氧己環基(亦稱為 1,4-伸乙基二氧苯基)、苯并-二氫-呋喃基、苯并-四氫-哌喃基、苯并-二氫-噻吩基、5,6,7,8-四氫-4H-環庚(b)噻吩基、5,6,7-三氫-4H-環己(b)噻吩基、5,6-二氫-4H-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]庚基及其類似基。

術語「芳基」係指 6、9、10 或 14 個碳原子之不飽和、共軛 π 電子單環或多環烴環系基或連接基團。芳基係藉由從單一碳環原子上移除一個氫原子所衍生。伸芳基連接基團係藉由從二個碳環原子上各移除二個氫原子所衍生。芳基典型地包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基、蔥基及其類似基。

術語「胺基」係指式-NH_2之基。

術語「胺基烷基」係指式-NH-烷基或 N(烷基)$_2$之基。

術語「胺基磺醯基」係指式-SO_2NH_2之基。

術語「芳基烷氧基」係指式-O-烷基-芳基之基。

術語「芳基氧基」係指式-O-芳基之基。

術語「胺甲醯基」係指式-$C(O)NH_2$之基。

術語「胺甲醯基烷基」係指式-C(O)NH-烷基或-C(O)N(烷基)$_2$之基。

術語「羰基烷氧基」係指式-C(O)O-烷基之基。

術語「羧基」係指式-COOH 或-CO_2H之基。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

術語「低碳烷基-胺基」係指式-NH-烷基或-N(烷基)$_2$之基。

術語「低碳烷基-胺基磺醯基」係指式-SO_2NH-烷基或-SO_2N(烷基)$_2$之基。

術語「低碳烷基-磺醯基」係指式-SO_2-烷基或-C(O)N(烷基)$_2$之基。

術語「經取代」係指核心分子上之一或多個氫原子經

一或多個基或連接基團取代，其中該連接基團由定義亦可進一步經取代。特定基或連接基團取代氫原子之能力最適合係由熟習技術者認定以產生化學上穩定之核心分子。

術語「獨立地選自」係指以特定組合存在之一或多個取代基(例如通常出現在列表中之取代基基團)。

本發明揭示文中所用之取代基命名法係使用熟習本項技術者所熟知之命名規則所得來(例如 IUPAC)。

醫藥形式

本發明化合物可以醫藥上可接受鹽類之形式存在。就醫療上使用，本發明化合物之「醫藥上可接受鹽類」係指無毒酸性/陰離子或鹼性/陽離子鹽形式。

本發明化合物之適合的醫藥上可接受鹽類包括酸加成鹽，其可例如藉由將本發明化合物之溶液與醫藥上可接受酸例如鹽酸、硫酸、延胡索酸、馬來酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸之溶液混合來形成。

再者，當本發明化合物帶有酸性基團時，其適合的醫藥上可接受鹽類可包括鹼金屬鹽類，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合的有機配體所形成的鹽類，例如四級胺鹽類。因此，代表性的醫藥上可接受鹽類包括下列：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、依地

酸鹽(edentate)、延胡索酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)、棕櫚酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽。

本發明將本發明化合物之前藥及代謝物包括在其範圍內。一般而言，此等前藥及代謝物係為化合物之功能性衍生物其在活體中可快速轉變為活性化合物。

因此，在本發明之治療方法中，術語「投予」應包括以特定揭示之化合物或化合物或其前藥或代謝物治療、改善或預防本文所述之徵候、病症或疾病之定義，其雖然並未特別揭示特定的本發明化合物，但顯然地應包括在本發明範圍內。

術語「前藥」係指本發明化合物(或其鹽)之醫藥上可接受功能性衍生物形式，其中該前藥可為：1)在活體中轉變成活性前藥成份之相對活化前驅物；2)在活體中轉變成活性前藥成份之相對非活化前驅物；3)相對較低活性化合物成份，其在活體中變成具利用性後可提供治療上生物活性(亦即，作為代謝物)。選擇及製備適合的前藥衍生物之習用製程係描述於，例如"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

術語「代謝物」係指本發明化合物(或其鹽)之醫藥上可接受代謝衍生物形式，其中該衍生物為相對較低活性的化

合物成份，其在活體中變成具利用性後可提供治療上生物活性。

本發明涵蓋各種異構物之化合物及其混合物。術語「異構物」係指具有相同的組成及分子量，但物性及/或化性不同之化合物。此等物質具有相同數目和種類之原子但結構不同。此結構上的不同可在建構上(區域異構物)或在旋轉偏極光平面之能力上(立體異構物)。

術語「立體異構物」係指其原子空間排列不同之相同組成的異構物。鏡像異構物及非對映異構物為立體異構物，其中不對稱經取代的碳原子係作為對掌中心。術語「對掌性」係指不可與其鏡像重疊之分子，意指缺乏對稱之軸及平面或中心。術語「鏡像異構物」係指一對分子種類相互為鏡像且不可重疊。術語「非對映異構物」係指不為鏡像關係之立體異構物。符號「R」及「S」代表對掌碳原子周圍取代基之構形。符號「R*」及「S*」係指對掌碳原子周圍取代基之相對構形。

術語「外消旋物」或「外消旋混合物」係指二種鏡像異構物之等莫耳量化合物，其中該化合物缺乏光學活性。術語「光學活性」係指對掌分子或對掌分子之非外消旋混合物旋轉偏極光平面之角度。

術語「區域異構物」係指與碳-碳雙鍵、環烷基環或橋聯雙環系相關的取代基原子方位不同之異構物。在碳-碳雙鍵各側之取代基原子(H 以外)可為 E 或 Z 構形。在「E」(相反側)或「椅形」構型中，取代基係在相關的碳-碳雙鍵之相

反側。在「Z」(相同側)或「船形」構型中，取代基係朝向相關的碳-碳雙鍵之相同側。與碳環相連接之取代基原子(H以外)可為順式或反式構形。在「順式」構型中，取代基係在相關的環平面之相同側；在「反式」構型中，取代基係在相關的環平面之在相反側。具有「順式」及「反式」類別混合物之化合物係稱為「順式/反式」。與橋聯雙環系相連接之取代基原子(H以外)可為「內向」或「外向」構形。在「內向」構型中，取代基係與朝向二個留存的橋中較大之橋的橋(非橋頭)點相連接；在「外向」構型中，取代基係與朝向二個留存的橋中較小之橋的橋點相連接。

應了解，用來製備本發明化合物之各種取代基立體異構物、區域異構物及其混合物可從市面上購得、可從市售的起始物質來合成製備，或可製備成異構混合物然後使用本項技術中一般技術者所熟知之技術來解析異構物而製得。

異構物描述符號「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」及「Z」、「順式」、「反式」、「外向」、「內向」係用於文中描述供指出相對於核心分子之原子構形並希望如文獻(IUPAC 基礎立體化學建議(E部分), *Pure Appl. Chem.*, **1976,** 45:13-30)中之定義來使用。

本發明化合物可藉由異構物-特異性合成或從異構物混合物中解析製備成個別的異構物。習用的解析技術包括使用光學活性鹽形成成對的異構物之各異構物游離鹼(接著部分結晶及產生游離鹼)、形成成對的異構物之各異構物

酯或醯胺(接著層析分離及移除對掌性輔助劑)或將起始物質或最終產物之異構混合物使用製備式 TLC(薄層層析)或對掌性 HPLC 管柱解析。

再者，本發明化合物可具有一或多種多晶型或非晶晶體形式，且該等形式係希望包括在本發明範圍內。此外，某些化合物可與水(亦即水合物)或常見的有機溶劑形成溶劑化物，且該等溶劑化物亦希望包含在本發明範圍內。

在製備本發明化合物之任何過程中，可能必須及/或希望保護任何有關分子上之敏感或反應性基團。此可藉由習用的保護基團來達成，例如該等描述於 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991 中者。保護基團可在方便的後續階段，使用本項技術中已知之方法來移除。

治療用途

CB1 及 CB2 大麻類受體係屬於 G-蛋白-偶合受體(GCPR)家族，一種具獨特模式的七個跨膜區之受體超家族，其抑制 N-型鈣通道及/或腺苷酸環化酶而抑制 Q-型鈣通道。CB1 受體係存在於 CNS，主要表現於與記憶和行動有關的腦區域中例如海馬迴(記憶儲存)、小腦(運動功能協調、姿勢及平衡)、基底核(行動控制)、下視丘(熱調節、神經內分泌釋出、食慾)、脊椎(疼痛感受)、大腦皮質(嘔吐)

及周圍區域例如淋巴器官(細胞媒介及先天性免疫)、血管平滑肌細胞(血壓)、胃腸道(胃腸道中先天抗發炎性及食道、十二指腸、空腸、迴腸及結腸中控制食道及胃腸道蠕動)、肺平滑肌細胞(支氣管舒張)、眼睛捷狀體(眼壓)。

CB2 受體似乎主要係表現在周圍性淋巴組織(細胞媒介及先天免疫)、周圍神經末梢(周圍神經系統)、脾臟免疫細胞(免疫系統調節)及視網膜(眼壓)中。CB2 mRNA 係在 CNS 小腦顆粒細胞(協調運動功能)中發現。藥理學及生理學上的證據亦顯示有其他大麻類受體亞型尚未選殖及定性出。

當 CB 受體活化或抑制時，似乎媒介各種徵候、病症或疾病，臨床可能的應用範圍包括(但不限於)控制食慾、調節代謝、糖尿病、降低與青光眼有關的眼壓、治療社會及情緒病症、治療癲癇有關病症、治療物質濫用病症、增進學習、認知及記憶、控制器官收縮及肌肉痙攣、治療腸病症、治療呼吸病症、治療運動活動或行動病症、治療免疫及發炎病症、調節細胞生長、用於疼痛管理、用作神經保護劑及其類似病症。

因此，大麻類受體調節劑(包括本發明式(I)或(Ia)之化合物)可用於治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病，其包括(但不限於)控制食慾、調節代謝、糖尿病、降低與青光眼有關的眼壓、疼痛、社會及情緒病症、癲癇有關病症、物質濫用病症、學習、認知及記憶病症、腸病症、呼吸病症、運動活動力病症、活動病症、免疫病症或

發炎病症、控制器官收縮及肌肉痙攣、增進學習、認知及記憶、調節細胞生長、提供神經保護及其類似病症。

本發明係關於在有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，係包括投予該對象一有效量之式(I)化合物之步驟。

本發明係關於在此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，係包括投予該對象一有效量之式(Ia)化合物或其前藥、代謝物或組合物之步驟。

本發明係關於在有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象包含一有效量之式(I)化合物與治療劑之組合產品及/或治療之步驟。

本發明係關於在有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象包含一有效量之式(Ia)化合物與治療劑之組合產品及/或治療之步驟。

用於本發明組合產品及/或治療中所涵蓋的治療劑包括抗痙攣劑或避孕劑。抗痙攣劑包括(且不限於)托吡酯(topiramate)、托吡酯類似物、卡馬西平(carbamazepine)、丙戊酸(valproic acid)、拉莫三嗪(lamotrigine)、加巴噴丁(gabapentin)、苯妥英(phenytoin)及其類似物和混合物或其醫藥上可接受鹽類。避孕劑包括(且不限於)例如單一黃體素之避孕劑及包含黃體素組份及雌激素組份二者之避孕劑。

本發明進一步包括醫藥組合物，其中該避孕劑為口服避孕劑，且其中該避孕劑係視需要包括葉酸組份。

本發明亦包括於一對象中避孕之方法，其包括投予該對象一組合物之步驟，其中該組合物包括避孕劑及式(I)或(Ia)之 CB1 受體反向促進劑或拮抗劑化合物，其中該組合物於該對象中降低了抽煙衝動及/或協助該對象減重。

本發明包括可用於治療、改善或預防 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之大麻類受體調節劑。本發明化合物或其組合物作為 CB 調節劑之有效性可根據文中所揭示之方法來測定。此用途之範圍包括治療、改善或預防多種 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病。

本發明亦關於在有此需要之對象中治療、改善或預防 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，其中該徵候、病症或疾病係與食慾、代謝、糖尿病、與青光眼有關的眼壓、社會及情緒病症、癲癇、物質濫用、學習、認知及記憶、器官收縮或肌肉痙攣、腸病症、呼吸病症、運動活動或行動病症、免疫及發炎病症、細胞生長失調、疼痛管理、神經保護及其類似病症有關。

用作 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB 受體結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01 nM；介於約 20 nM

至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之平均抑制常數(IC_{50})之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB1 促進劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01 nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB1 促進劑 IC_{50} 值之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB1 拮抗劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01 nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB1 拮抗劑 IC_{50} 值之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB1 反向促進劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01

nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB1 反向促進劑 IC_{50} 值之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB2 促進劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01 nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB2 促進劑 IC_{50} 值之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB2 拮抗劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01 nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB2 拮抗劑 IC_{50} 值之化合物。

用作本發明 CB 受體調節劑之式(I)或(Ia)化合物包括對 CB2 反向促進劑結合活性具有介於約 50 μM 至約 0.01 nM；介於約 25 μM 至約 0.01 nM；介於約 15 μM 至約 0.01 nM；介於約 10 μM 至約 0.01 nM；介於約 1 μM 至約 0.01 nM；介於約 800 nM 至約 0.01 nM；介於約 200 nM 至約 0.01 nM；介於約 100 nM 至約 0.01 nM；介於約 80 nM 至約 0.01

nM；介於約 20 nM 至約 0.01 nM；介於約 10 nM 至約 0.1 nM；或約 0.1 nM 之 CB2 反向促進劑 IC_{50} 值之化合物。

術語「大麻類受體」係指可與本發明大麻類調節劑結合之任一已知或迄今未知的大麻類受體亞型種類；特而言之，大麻類受體係由 CB1 受體及 CB2 受體組成之群中選出。術語「調節劑」進一步係指使用本發明化合物作為 CB 受體之促進劑、拮抗劑或反向促進劑。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明化合物或其組合物之步驟，其中該大麻類受體為 CB1 或 CB2 受體；且該化合物為該受體之促進劑、拮抗劑或反向促進劑。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明化合物與治療劑(例如抗癌攣劑或避孕劑)的組合產品及/或治療或其組合物之步驟，其中該大麻類受體為 CB1 或 CB2 受體；且該化合物為該受體之促進劑、拮抗劑或反向促進劑。

應了解，適合用於組合產品及/或治療之避孕劑並不限於口服避孕劑，亦可包括其他常見的避孕劑，例如該等經皮或藉由注射或經由植入給藥之避孕劑。

除非另有說明，否則「組合產品及/或治療」係指包括式(I)或(Ia)化合物與一或多種治療劑組合之醫藥組合物。式(I)或(Ia)化合物及一或多種治療劑之劑量係於組合時調整

以達到有效量。

如本文所用之術語「對象」係指病患，可為動物，較佳地為哺乳動物，最佳地為人類，其已作為治療、觀察或實驗之對象且具有發展 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之風險(易罹患)。

術語「投予」係根據本發明方法來解釋。此等方法包括在一治療時程期間於不同的時間或同時以組合形式產品，治療性或預防性投予一有效量之本發明組合物或醫藥品。

預防性給藥可在的 CB 受體媒介的徵候、病症或疾病之症狀特性顯示之前進行，藉此治療、改善、預防徵候、病症或疾病或另延遲其惡化。應了解本發明之方法進一步包括所有熟習本項技術者所用之治療性或預防性療法。

術語「有效量」係指研究人員、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求之活性化合物或醫藥劑之量，在組織系統、動物或人類中可引起生物或醫療反應，其包括減輕所欲治療之徵候、病症或疾病之症狀。本發明化合物之有效量係從約 0.001 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天。

在本發明關於投予式(I)化合物及抗痙攣劑或避孕劑之組合中，術語「有效量」係指共同所用的藥劑組合之量至使組合效用引起所欲的生物或醫療反應。

熟習本項技術者應了解，組合產品包含之組份的有效量可獨立地最適化及組合以達到協同效果，藉此將病理降至比單獨使用組成產物之組份時更低。

例如，包括投予式(I)化合物及托吡酯之組合產品及/或治療之有效量應為當共同或連續使用式(I)化合物之量及托吡酯之量時，具有有效的組合效用。再者，熟習本項技術者應了解，在有效量之組合產品及/或治療(如上述實例)情況下，個別的式(I)化合物及/或抗痙攣劑(例如托吡酯)之量可能為有效的或可能為無效的。

在本發明關於投予組合產品及/或治療中，本發明化合物及抗痙攣劑或避孕劑可藉由任何適合的方法同時、連續或以單一的醫藥組合物共同給藥。當本發明化合物及抗痙攣劑或避孕劑組份分開給藥時，每天所給予之各化合物之劑量數目不一定須相同，例如當一種化合物具較大的活性持續期時，應投予較少次數。

式(I)化合物及抗痙攣劑或避孕劑可經由相同或不同的給藥路徑來投予。式(I)化合物及抗痙攣劑或避孕劑可經由相同或不同的給藥路徑來投予。

投藥方法之適合的實例有口服、靜脈內(iv)、肌肉內(im)及皮下(sc)。化合物亦可經由顱內或脊椎內針及/或導管在有或無幫浦裝置下遞送，直接投至神經系統中，其包括(但不限於)小腦內、腦室內、大腦腦室內、膜鞘內、腦池內、脊髓內及/或脊髓周圍之給藥路徑。

式(I)化合物及抗痙攣劑或避孕劑可根據同時或間隔療法，在一治療時程期間於相同或不同的時間，同時以分開或單一形式來給藥。

給藥之最適劑量可容易地由熟習本項技術者決定，並

將依所用之特定化合物、給藥模式、製備物之效力及疾病症狀之進程而不同。此外，依所欲治療之特定病患有關的因素包括病患的性別、年齡、體重、飲食、給藥時間及伴隨的疾病將需調整劑量。

術語「CB 受體媒介的徵候、病症或疾病」係指與由CB 受體媒介與生物反應有關之徵候、病症或疾病，而造成生物體之不適及降低預期壽命。

CB 受體媒介的徵候、病症或疾病可發生在動物及人類中，且包括食慾、代謝、糖尿病、肥胖、與青光眼有關的眼壓、社會、情緒、癲癇、物質濫用、學習、認知、記憶、器官收縮、肌肉痙攣、腸、呼吸、運動活動、行動、免疫、發炎、細胞生長、疼痛或神經退化有關之徵候、病症或疾病。

食慾有關之徵候、病症或疾病包括肥胖、過重症狀、厭食症、暴食症、惡質病、食慾失調及其類似病症。

肥胖有關之徵候、病症或疾病包括遺傳、飲食、食物攝取量、代謝症候群、病症或疾病、下視丘病症或疾病、年齡、活動力降低、不正常脂質量分布、不正常脂質區隔分布及其類似狀況所造成之肥胖。

代謝有關之徵候、病症或疾病包括代謝症候群、血脂異常、血壓升高、糖尿病、胰島素敏感或阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、動脈硬化、肝腫大、脂肪肝、丙胺酸胺基移轉酶量異常、發炎、動脈硬化及其類似病症。

糖尿病有關之徵候、病症或疾病包括葡萄糖失調、胰島素阻抗、葡萄糖耐受不良、高胰島素血症、血脂異常、高血壓、肥胖及其類似病症。

第二型糖尿病(非胰島素依賴糖尿病)為一種代謝性病症(亦即與代謝有關之徵候、病症或疾病)，其中葡萄糖失調及胰島素阻抗對青少年及成人造成慢性、長期醫學上併發症侵襲眼睛、腎臟、神經及血管並可能導致失明、末期腎疾病、心肌梗塞或截肢及其類似病症。葡萄糖失調包括無法製造足夠的胰島素(胰島素分泌異常)及無法有效的利用胰島素(在目標器官及組織抵抗胰島素作用)。患有第二型糖尿病之個體大量的缺乏胰島素。亦即，在此等個體中，雖然血漿胰島素量低於預計用於現存的血漿葡萄糖量，但按絕對數值計，其為正常至高。

第二型糖尿病其特徵為下列臨床現象或癥狀：血漿葡萄糖濃度持續升高或高血糖；多尿；多飲及/或多食；慢性微血管併發症例如視網膜病變、腎病變及神經病變；及大血管併發症例如高脂血症及高血壓。這些微血管及大血管併發症可能造成失明、末期腎疾病、截肢及心肌梗塞。

胰島素阻抗症候群(IRS)(亦稱為 X 症候群、代謝症候群或 X 代謝症候群)為一種存有發展第二型糖尿病風險因子及心血管疾病之病症，係包括葡萄糖耐受不良、高胰島素血症、胰島素阻抗、血脂異常(例如高三酸甘油酯、低HDL-膽固醇及其類似病症)、高血壓及肥胖。

社會或情緒有關之徵候、病症或疾病包括憂鬱症、焦

慮症、精神病、社會性情感病症或認知病症及其類似病症。

物質濫用有關之徵候、病症或疾病包括藥物濫用、藥物戒斷、酒精濫用、酒精戒斷、尼古丁戒斷、古柯鹼濫用、古柯鹼戒斷、海洛因濫用、海洛因戒斷及其類似病症。

學習、認知或記憶有關之徵候、病症或疾病包括因老化、疾病、藥物副作用(有害的現象)及其類似病症所造成的記憶喪失或缺損。

肌肉痙攣之徵候、病症或疾病包括多發性硬化症、腦性麻痺及其類似病症。

運動活動力及行動之徵候、病症或疾病包括中風、帕金森氏症、多發性硬化症、癲癇及其類似病症。

腸有關之徵候、病症或疾病包括腸蠕動異常有關的病症(有或無伴隨疼痛、腹瀉或便秘)、腸激躁症(及其他形式之腸蠕動異常及其類似病症)、發炎性腸疾病(例如潰瘍性結腸炎、克隆氏症及其類似病症)及腹部疾病。

本發明一實例包括與發炎有關之腸相關徵候、病症或疾病(有或無疼痛),例如發炎性腸疾病、由手術引起與發炎有關的腸蠕動失調、外傷或任何由外傷所造成之後遺症、腹腔發炎、基底肺炎、心肌梗塞、代謝異常或其任何組合。

本發明一實例與發炎有關之腸相關徵候、病症或疾病(有或無疼痛)包括發炎性腸疾病例如潰瘍性結腸炎、克隆氏症或腹部疾病。由手術引起與發炎有關的腸蠕動失調包括腹部手術、移植手術、腸切除、整形手術、心血管手術或婦科手術。外傷包括跌倒、車禍或人身攻擊。由外傷造成

的後遺症包括四肢骨折、肋骨骨折、脊椎骨折、胸椎損傷、缺血或腹膜後血腫。腹腔發炎包括腹內感染、急性闌尾炎、膽囊炎、胰臟炎或輸尿管絞痛。

呼吸有關之徵候、病症或疾病包括慢性阻塞性肺病症、肺氣種、氣喘、支氣管炎及其類似病症。

免疫或發炎有關之徵候、病症或疾病包括過敏、類風濕性關節炎、皮膚炎、自體免疫疾病、免疫缺乏、慢性神經性疼痛及其類似病症。

細胞生長有關之徵候、病症或疾病包括哺乳動物細胞增生失調、乳癌細胞增生、前列腺癌細胞增生及其類似病症。

疼痛有關之徵候、病症或疾病包括中樞及周圍路徑媒介的疼痛、骨骼及關節疼痛、偏頭痛相關的疼痛、癌症疼痛、經痛、分娩陣痛及其類似疼痛。

神經退化有關之徵候、病症或疾病包括帕金森氏症、多發性硬化症、癲癇、頭部創傷或腦損傷隨附之缺血性或續發性生化損傷、眼部損傷或中風及其類似病症。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類促進劑化合物與抗

瘤攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類反向促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類反向促進劑化合物與抗瘤攣劑之組合產品及/或治療之步驟或其組合物。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類反向促進劑化合物與一或多種避孕劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類拮抗劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明大麻類拮抗劑化合物與抗瘤攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包

括投予該對象一治療上或預防上有效量之本發明大麻類拮抗劑化合物與一或多種避孕劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 促進劑化合物與抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物與抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物與一或多種避孕劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB1 受體反向促進劑媒介的與食慾有關肥胖有關或代謝有關的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB1 受體反向促進劑媒介的與食慾有關肥胖有關或代謝有關的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物與抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB1 受體反向促進劑媒介的與食慾有關肥胖有關或代謝有關的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 反向促進劑化合物與一或多種避孕劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

與食慾有關之徵候、病症或疾病包括肥胖、過重症狀、厭食症、暴食症、惡質病、食慾失調及其類似病症。

與肥胖有關之徵候、病症或疾病包括遺傳、飲食、食物攝取量、代謝症候群、病症或疾病、下視丘病症或疾病、年齡、活動力降低、不正常脂質量分布、不正常脂質區隔分布及其類似狀況所造成之肥胖。

代謝有關之徵候、病症或疾病包括代謝症候群、血脂異常、血壓升高、糖尿病、胰島素敏感或阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、動脈硬化、肝腫大、脂肪肝、丙胺酸胺基移轉酶量異常、發

炎、動脈硬化及其類似病症。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 拮抗劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 拮抗劑化合物與抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB1 受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB1 拮抗劑化合物與一或多種避孕劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 促進劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 促進劑化合物與抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 反向促進劑化合

物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB2 受體反向促進劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 反向促進劑化合物與抗癌攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB2 受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 拮抗劑化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防CB2 受體拮抗劑媒介的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明 CB2 拮抗劑化合物與抗癌攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防代謝有關的徵候、病症或疾病，食慾有關的徵候、病症或疾病，糖尿病有關的徵候、病症或疾病，肥胖有關的徵候、病症或疾病或學習、認知或記憶有關的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明化合物或其組合物之步驟。

本發明包括於有此需要之對象中治療、改善或預防代謝有關的徵候、病症或疾病，食慾有關的徵候、病症或疾病，糖尿病有關的徵候、病症或疾病，肥胖有關的徵候、病症或疾病或學習、認知或記憶有關的徵候、病症或疾病之方法，其係包括投予該對象一有效量之本發明化合物與

抗痙攣劑之組合產品及/或治療或其組合物之步驟。

本發明包括含有一本發明化合物及一視需要醫藥上可接受載劑混合物之醫藥組合物或醫藥品。

本發明包括含有二或多種本發明化合物及一視需要醫藥上可接受載劑混合物之醫藥組合物或醫藥品。

本發明亦包括含有式(I)化合物、抗痙攣劑及視需要醫藥上可接受載劑混合物之醫藥組合物或醫藥品。

此等醫藥組合物特別可用於治療患有代謝有關的徵候、病症或疾病，食慾有關的徵候、病症或疾病，糖尿病有關的徵候、病症或疾病，肥胖有關的徵候、病症或疾病或學習、認知或記憶有關的徵候、病症或疾病之對象中。

用於本發明方法及組合物中與式(I)或(Ia)化合物組合之抗痙攣劑包括(但不限於)托吡酯、托吡酯類似物、卡馬西平、丙戊酸、拉莫三嗪、加巴噴丁、苯妥英及其類似物和混合物或其醫藥上可接受鹽類。

托吡酯，2,3：4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-哌喃果糖胺磺酸酯係目前在美國、歐洲及大部分其他世界各地市面上用來治療患有簡單或複雜部分癲癇之癲癇病患及患有原發性或續發性之全發性癲癇之癲癇病患。托吡酯目前市面為口服含有 25 毫克、100 毫克或 200 毫克活性藥劑之圓形錠劑，及 15 毫克及 25 毫克分散型膠囊為口服給藥之全膠囊或開放型及分散至軟性食物中。美國專利第 4,513,006 號(以引用的方式併入本文中)揭示托吡酯及托吡酯類似物、其製造及於治療癲癇之用途。此外，托吡酯亦可由美國專利

第 5,242,942 號及第 5,384,327 號(其係以引用的方式併入本文中)中所揭示之製程來製造。文中所用之術語「托吡酯類似物」係指揭示於美國專利第 4,513,006 號之式(I)胺磺酸酯化合物(參見例如美國專利 4,513,006 第 1 段，第 36-65 行)。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，托吡酯(或托吡酯類似物)可以每天約 10 至約 1000 毫克之範圍，較佳地每天約 10 至約 650 毫克之範圍，更佳地約 15 至約 325 毫克之範圍每天一至二次來給藥。

卡馬西平，5H-二苯并[bf]氮呯-5-甲醯胺為一種抗痙攣劑及用於三叉神經痛之特定的鎮痛劑，目前市面上為口服給藥 100 毫克之口嚼錠、200 毫克錠劑、100、200 及 400 毫克之 XR(延遲釋放)錠劑，以及 100 毫克/5 毫升(茶匙)之懸浮液；美國專利第 2,948,718 號(其全文係以引用的方式併入本文中)揭示了卡馬西平及其使用方法。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，卡馬西平可以約 200 至約 1200 毫克/天之範圍給藥；較佳地約 400 毫克/天。

丙戊酸，2-丙基戊酸或二丙基乙酸為抗癲癇藥劑，市售為含有 250 毫克丙戊酸之軟式彈性膠囊，及每 5 毫升含有相當 250 毫克丙戊酸(鈉鹽)之糖漿。丙戊酸及各種醫藥上可接受鹽類係揭示於美國專利第 4,699,927 號(其全文係以引用的方式併入本文中)。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，拉莫三嗪可以約 250 至約 2500 毫克/天之範圍給藥；較佳地約 1000

毫克/天。

拉莫三嗪，3,5-二胺基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三吡為一種抗癲癇藥物，市售為口服給藥含 25 毫克、100 毫克、150 毫克及 200 毫克拉莫三嗪之錠劑，及含 2 毫克、5 毫克或 25 毫克拉莫三嗪之可嚼式分散錠劑。拉莫三嗪及其用途係揭示於美國專利第 4,486,354 號(其全文係以引用的方式併入本文中)。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，拉莫三嗪可以約 50 至約 600 毫克/天之範圍以一或二次劑量來給藥；較佳地約 200 至約 400 毫克/天；最佳地約 200 毫克/天。

加巴噴丁，1-(胺基甲基)環己乙酸，市售為供癲癇輔助治療及供成人疱疹後神經痛含 100 毫克、300 毫克及 400 毫克加巴噴丁之膠囊、含 600 毫克及 800 毫克加巴噴丁之膜衣錠及含 250 毫克/5 毫升加巴噴丁之口服溶液。加巴噴丁及其使用方法係揭示於美國專利第 4,024,175 號及第 4,087,544 號(其全文係以引用的方式併入本文中)。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，加巴噴丁可以約 300 至約 3600 毫克/天之範圍以二至三次分開劑量來給藥；較佳地約 300 至約 1800 毫克/天；最佳地約 900 毫克/天。

苯妥英鈉，5,5-聯苯乙內醯脲鈉鹽，為一抗痙攣劑，市售為口服給藥含 100 毫克、200 毫克或 300 毫克苯妥英鈉之膠囊。

用於本發明方法中與式(I)或(Ia)化合物組合，苯妥英鈉可以約 100 至約 500 毫克/天之範圍來給藥；較佳地約 300 至約 400 毫克/天；最佳地約 300 毫克/天。

本發明亦包括含有式(I)化合物、一或多種避孕劑及視需要醫藥上可接受載劑混合物之醫藥組合物或醫藥品。

適合用於組合產品及/或治療之避孕劑包括，例如 ORTHO CYCLEN®、ORTHO TRI-CYCLEN®、ORTHO TRI-CYCLEN LO®及 ORTHO EVRA®係來自紐澤西州力登 Ortho-McNeil 醫藥公司。應了解，適合用於本發明之避孕劑包括該等含有葉酸組份之避孕劑。

抽煙及/或肥胖已確認為女性服用口服避孕藥之危險因子。CB 1 受體拮抗劑及反向促進劑已發現可有效用作降低抽煙衝動及幫助患有飲食病症之病患減重之治療劑。

因此，本發明進一步係包括藉由將避孕藥與至少一種式(I)或(Ia)之 CB1 受體拮抗劑及/或 CB1 受體反向促進劑化合物共投予，降低服用避孕藥之女性與抽煙及/或肥胖有關的危險因子之方法。

此等化合物或其醫藥組合物或醫藥品之用途係用於服用避孕藥之病患降低抽煙慾望及/或幫助減重。

醫藥組合物

術語「組合物」係指包含特定量之特定成份之產品，以及任何直接或間接由此等特定量之特定成份組合所產生之產品。本發明進一步包括混合一或多種本發明化合物及

醫藥上可接受載劑；及包括該等由此製程產生之組合物。所涵蓋的製程包括習用及現代醫藥技術。

本發明之醫藥組合物另外或除了式(I)或式(Ia)化合物外，可包含式(I)或(Ia)化合物之醫藥上可接受鹽或此化合物或鹽之前藥或具醫藥活性的代謝物與醫藥上可接受載劑混合。

術語「醫藥品」係指用於治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之產品。

「醫藥上可接受載劑」係指具足夠純度及品質用於調配本發明組合物且當適當地投予動物或人類時不會產生有害、過敏或其他不適反應之分子實體及組合物。

因為臨床及獸醫用途同樣包括在本發明範圍中，所以醫藥上可接受調配物應包括用於臨床或獸醫用途之組合物或醫藥品調配物。

本發明包括包含將任何本發明化合物及醫藥上可接受載劑混合之製造組合物或醫藥品製程，及包括由此等製程所產生之組合物或醫藥品。所涵蓋的製程包括習用及及非習用的醫藥技術。其他的實例包括含有至少二種本發明化合物與醫藥上可接受載劑組合的混合物之組合物或醫藥品。

依照給藥的方法，組合物或醫藥品可以廣泛多種單位劑型來給藥；其中此等方法包括(不限於)口服、舌下、鼻內(吸入或吹入)、經皮、直腸、陰道、局部(有或無閉鎖)、靜脈內(團注或輸液)或注射(腹腔內、皮下、肌肉內、腫瘤內

或非經腸)使用醫藥投予領域中一般技術者所熟知之適合的劑型。因此，術語「單位劑量」或「劑型」另外可用來指(不限於)錠劑、藥丸、膠囊、溶液、糖漿、酏劑、乳液、懸浮液、栓劑、散劑、顆粒或無菌溶液、乳液或懸浮液(由安瓶或使用例如自動注射器裝置注射，或用作氣霧、噴霧或滴劑)。再者，組合物可以適合一星期或一個月給藥之形式來提供(例如適合供肌肉內注射的儲存製備物之活性化合物非溶解性鹽(例如癸酸鹽))。

就製備劑型，主要的活性成份(例如本發明化合物或其醫藥上可接受鹽、外消旋物、鏡像異構物或非對映異構物)視需要與一或多種醫藥載劑(例如澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、滑動劑、結著劑、崩解劑及其類似物)、一或多種惰性醫藥賦形劑(例如水、甘油、油脂、醇、調味劑、防腐劑、調色劑、糖漿及其類似物)、一或多種習用製錠成份(例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸氫鈣、任一種不同的膠及其類似物)及稀釋劑(例如水及其類似物)混合，形成均質的組合物(其中活性成份係平均地分散或懸浮於整個混合物)，該混合物可容易地細分成含有等量本發明化合物之單位劑量。

結著劑包括(不限於)澱粉、明膠、天然糖類(例如葡萄糖、β-乳糖及其類似物)、玉米甜味劑和天然及合成膠(例如阿拉伯膠、角叉菜膠、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物)。崩解劑包括(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、澎潤土、三仙膠及其類似物。

因為給藥容易，錠劑及膠囊為有利的口服單位劑型，其中係使用固體醫藥載劑。若需要，錠劑可藉由標準技術塗覆糖衣或膜衣或腸衣。錠劑亦可塗膜或另外化合提供延長的治療效果。例如，劑型可包含內部劑量及外部劑量組份，其中外部組份係為包覆內部組份之形式。二種組份可進一步分層，其在胃中可抵抗崩解(例如腸道層)並讓內部組份完整通過進入十二指腸，或為延遲或持續釋放之層。可使用各種腸道或非腸道層或塗膜物質(例如聚合酸、蟲膠、乙醯醇、乙酸纖維素及其類似物)或其組合物。

其中可併入本發明化合物用於口服投藥之液體形式包括(不限於)水性溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液(使用適合的合成或天然膠分散劑或懸浮劑，例如角叉菜膠、阿拉伯膠、海藻酸、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮、明膠及其類似物)、調味乳液(使用適合可食用的油例如棉子油、芝麻油、椰子油、花生油及其類似物)、酏劑及其他帶有各種醫藥上可接受媒劑之類似的液體形式。

同樣如本項技術中所知，化合物可另外經由注射以非經腸給藥。就非經腸給藥，無菌溶液或可注射懸浮液可為非經腸媒劑，其中可使用適合的液體載劑、懸浮劑及其類似物。無菌溶液為較佳的非經腸媒劑。當希望以靜脈給藥時，使用一般含有適合的防腐劑之等張製備物。非經腸調配物可由溶於或與適合惰性液體載劑混合之活性成份組成。可接受的液體載劑包括液體溶劑和其類似物及其他視

需要用於幫助溶解或保存之成份。此等水性溶劑包括無菌水、林格氏液或等張食鹽水溶液。另外，可使用無菌非揮發性油作為溶劑。其他視需要成份包括蔬菜油(例如花生油、棉子油、芝麻油及其類似物)、有機溶劑(例如甘油縮丙酮、甘油、甲醯及其類似物)、防腐劑、等張劑、助溶劑、安定劑、疼痛舒緩劑及其類似物。非經腸調配物係藉由將活性成份溶於或懸浮於液體載劑中所製備，其中最終的單位劑量含有從 0.005 至 10%重量比之活性成份。

本發明化合物可使用適合的鼻內媒劑由鼻內給藥。本發明化合物可使用適合的局部透皮媒劑或透皮貼布以局部給藥。經由皮膚滲透傳遞系統之給藥需要持續的劑量療法而非間歇的劑量療法。

本發明化合物亦可經由快速溶解或緩慢釋放組合物來給藥，其中該組合物包括可生物降解之快速溶解或緩慢釋放載劑(例如聚合物載劑及其類似物)及本發明化合物。快速溶解或緩慢釋放載劑已為本項技術所熟知並可用來捕捉其中的活性成份形成複合物，並在適合的環境中(例如水性、酸性或簡姓等等)快速或緩慢降解/溶解。此等顆粒因為其降解/溶解於體液中並於其中釋放活性化合物所以為有效的。用於此組合物中之本發明化合物、載劑或任何賦形劑之顆粒大小可使用本項技術中一般技術者所知之技術作最適當的調整。

本發明包括以解除有此需要對象之徵候所需的預防上或治療上有效量存在之本發明化合物或其前藥之組合物。

本發明化合物或其前藥之預防上或治療上有效量可在約0.001毫克至約1克的範圍內且可建構成任何適合給藥方法及適合該對象所選的療法之形式。

依照所欲治療的對象及疾病，對於平均體重約70公斤的人而言每日預防上或治療上有效量可在從約0.001毫微克/公斤至約300毫克/公斤；從約0.01毫微克/公斤至約200毫克/公斤；從約0.05毫微克/公斤至約100毫克/公斤；或從約0.1毫微克/公斤至約50毫克/公斤之範圍內。

最適的預防上或治療上有效量及給藥方法和療法可容易地由熟習本項技術者決定，且將依所欲治療的特定病患相關因素(年齡、體重、飲食及給藥時間)、所欲治療的症狀嚴重度、所用的化合物及單位劑量、給藥模式及製配物效力而不同。

單位劑量可以每天約一次至每天約5次的療法來給予以達到預防上或治療上有效量。較佳的口服給藥之單位劑量為含有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毫克活性成份之錠劑。

文中所述之代表性化合物包括由下列選出之化合物：

化合物	名稱
1	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺,
2	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛

烷-1-基甲基)-醯胺，

3 1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

4 2-[(1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羰基)-胺基]-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯，

5 1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

6 1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

7 1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

8 1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

9 1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

10 1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

11 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸N'-(2,4-二氯-苯基)-肼，

12 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺，

13 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-吡啶-2-基-乙基]-醯胺，

14 (9E)-[1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-哌啶-1-基-甲酮,

15 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

16 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-環己基-乙基]-醯胺,

17 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-環己基-乙基]-醯胺,

18 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(六氫-環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺,

19 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸哌啶-1-基醯胺,

20 (2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺,

21 (2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

22 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

23 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺,

24 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-

羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，

25 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，

26 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-l-苯基-乙基]-醯胺，

27 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-l-苯基-乙基]-醯胺，

28 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺，

29 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)1-苯基-乙基]-醯胺，

30 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，或

31 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺。

文中所述之代表性化合物進一步包括由下列選出之化合物：

化合物	名稱
1	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，
2	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

3 1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺,

4 2-[(1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羰基)-胺基]-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯,

5 5 1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺,

6 1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺,

11 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-

10 六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸N'-(2,4-二氯-苯基)-肼,

12 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺,

13 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-吡啶-2-基-乙基]-

15 醯胺,

14 (9E)-[[1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-H-環辛吡唑-3-基]-哌啶-1-基-甲酮,

15 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

20 16 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-環己基-乙基]-醯胺,

17 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-環己基-乙基]-醯

胺，

18 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(六氫-環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺,或

19 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸哌啶-1-基醯胺

20 (2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺,

21 (2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

22 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

23 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

24 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

25 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺,

26 (9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺,

27 (9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺,

28 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺,

29 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

30 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺,或

31 (9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺。

合成方法

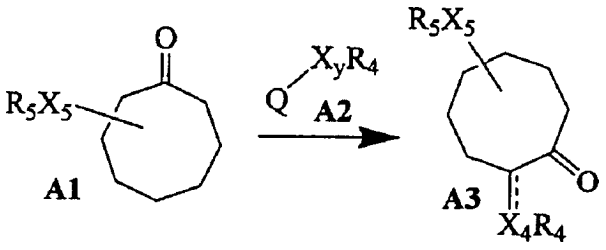
本發明代表性化合物可根據下述之通用合成流程來合成，且更特別以下列特定合成實例來說明。通用流程及特定實例係以說明之方式提供；本發明不應受限於所示之化學反應及條件來說明。用於流程及實例中之各種起始物質之製備方法係為熟習本項技術者所熟知。在任何實例反應中並未企圖將所得到的產量最佳化。熟習本項技術者應了解如何經由例行的改變反應時間、溫度、溶劑及/或試劑來增加產量。

用於描述本發明之術語為熟習本項技術者所常用及熟知的。當用於本文時，下列縮寫及化學式具有所指之定義：

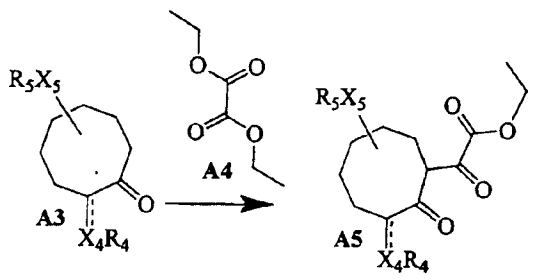
縮寫	定義
Cpd	化合物
EDCI	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳亞醯胺
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
EtOAc	乙酸乙基

Et_2O	無水乙醚
K_2CO_3	碳酸鉀
LDA	二異丙胺鋰
LiHMDS或LHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
min(s)/hr(s)	分鐘/小時
N_2	氮
RT/rt/r.t.	室溫
$SOC1_2$	亞硫醯氯
TEA或Et_3N	三乙胺
THF	四氫呋喃

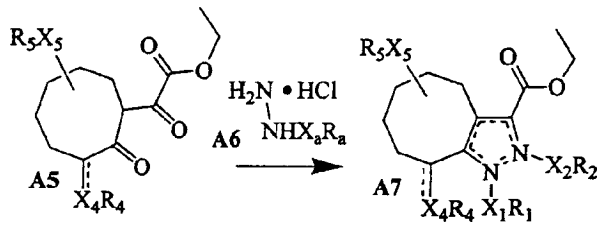
流程A



將環辛酮化合物 **A1** 溶液(溶於溶劑例如 THF 及其類似物)於鹼性條件下與化合物 **A2**(溶於溶劑例如無水 THF 及其類似物，其中 $Q\text{-}X_y$ 代表適合的反應基團且其中 $Q\text{-}X_y$ 的特定部分係併入 X_4R_4 成為反應產物)反應，得到化合物 **A3**。



將化合物 **A3** 溶液(溶於溶劑例如 Et_2O、THF 及其類似物或其混合物)於-78°C 在惰性氣壓下逐滴加到試劑溶液(例如 LHMDS 及其類似物溶於溶劑如 Et_2O 或 THF 及其類似物或其混合物)中並於約-78°C 攪拌約 40 分鐘。逐滴加入化合物 **A4** 溶液(溶於溶劑例如 Et_2O 及其類似物)並將混合物於約-78°C 攪拌約 1 小時，然後於約 2 小時期間使其升溫至室溫，產生化合物 **A5** 粗產物，無需進一步純化用於下個步驟。



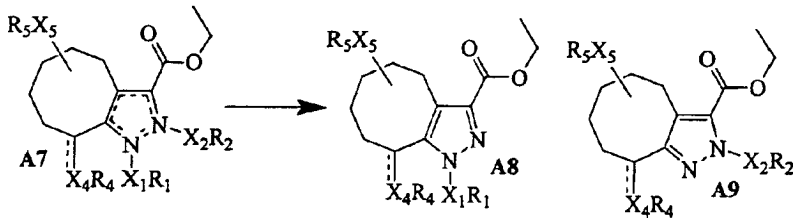
將試劑(例如 K_2CO_3 及其類似物)及經取代肼單或二鹽酸鹽化合物 **A6** 於約 0°C 之溫度在惰性氣壓下加到化合物 **A5** 溶液中(溶於溶劑例如一或多種 MeOH、EtOH、CH_2C1_2 及其類似物)。將混合物攪拌至隔夜，同時升溫至室溫，處理後得到化合物 **A7**。

化合物 **A6** 上之 X_aR_a 取代基基團係代表異構物分離後經取代的胺基團可在 N^1 位置如 X_1R_1 或 N^2 位置如 X_2R_2 上發現之可能性。化合物 **A7** 代表異構物之混合物，其中係有 X_1R_1 及 X_2R_2 異構物之混合物存在。

肼鹽酸鹽或二鹽酸鹽化合物 **A6** 可藉由熟習本項技術者已知之方法轉變為游離鹼。在本發明實例中，游離鹼係就地(如此流程中所示以說明為目的)或分開(之後加到反應混合物中)藉由與 K_2CO_3 反應來製備。

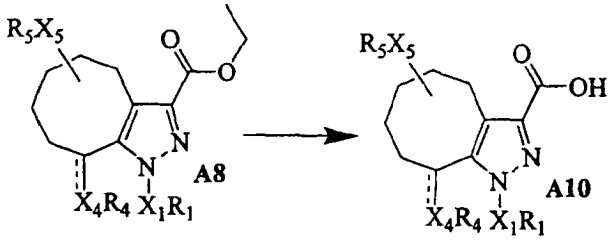
如本項流程所示，化合物 **A6** 亦可進一步經多種 X_aR_a 取代基取代(如前文所定義)。在許多實例中，經取代肼化合物 **A6** 可從市面上購得。當無法從市面上取得時，特定的經取代化合物 **A6** 可藉由熟習本項技術者已知之方法來製備。

更特而言之，鹵素化 X_aR_a 取代基基團係與肼水合物溶液於回流下反應且使用時無需進一步純化代替化合物 **A6**。

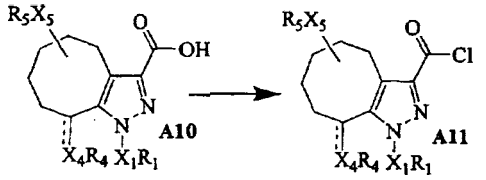


化合物 **A7** 異構混合物係經由快速層析來分離(以適合的溶劑混合物例如約 20%至約 30%EtOAc 及其類似物溶於己烷及其類似物中來溶離)，得到純的主要異構物化合物 **A8** 及次要異構物化合物 **A9**。

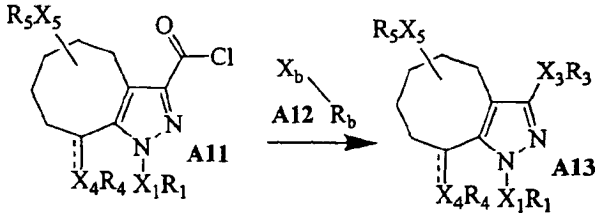
主要異構物化合物 **A8** 係於 N^1 位置經 X_1R_1 取代(X_2R_2 須不存在)。次要異構物化合物 **A9** 係於 N^2 位置經 X_2R_2 取代(其中 X_1R_1 不存在)。



主要異構物化合物 **A8** 係以試劑溶液(例如 NaOH 或 LiOH 溶於溶劑例如水、MeOH、THE 及其類似物或其混合物之混合物)處理並攪拌至隔夜，處理後得到化合物 **A10**。



將試劑溶液(例如 $SOCl_2$ 及其類似物溶於溶劑如 CH_2Cl_2 及其類似物)於周圍溫度在惰性氣體下加到化合物 **A10** 中。將反應混合物於回流溫度下攪拌約 15 分鐘，處理後得到化合物 **A11**。



將化合物 **A11** 溶液(視需要與 TEA 及其類似物混合)於周圍溫度在惰性氣壓下加到經取代胺化合物 **A12** 之溶液(溶於溶劑麗如 CH_2Cl_2 及其類似物)中。將混合物於室溫下攪拌一段時間，處理後得到化合物 **A13**。

就本流程之目的，化合物 **A12** 之 X_b 部分為一視需要經取代之胺基基團，其中化合物 **A13** X_3R_3 取代基基團併入化合物 **A11** 之 C^3 取代基的 C(O)部分及化合物 **A12** 之 X_bR_b 的 X_b 部分。

一般而言，化合物 **A12** 為市售的經取代胺。當無法從市面上取得時，特定的經取代化合物 **A12** 可藉由熟習本項技術者已知能與適當製備的化合物 **A11** 反應之方法來製備。

例如，熟習本項技術者已知之功能基轉化可用來製備化合物 **A10** 用於與特定的經取代化合物 **A12**(其中 X_bR_b 為

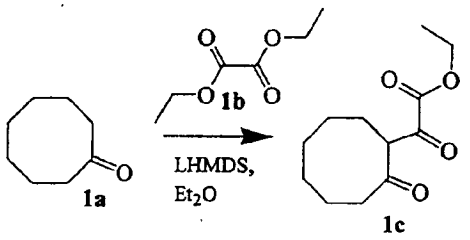
烷基磺醯基胺基或烷基胺甲醯基基團各自於胺基部分進一步經取代)反應。

文中下列之合成實例更完整地描述包括於本發明範圍中之特定化合物之製備。

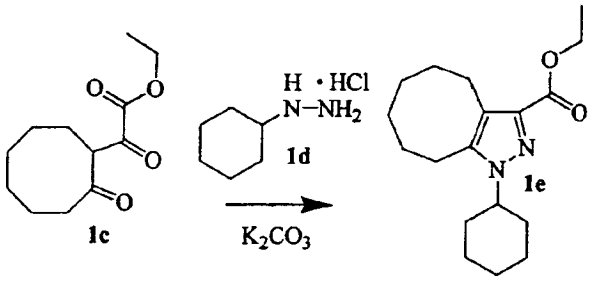
【實施方式】

實例 1

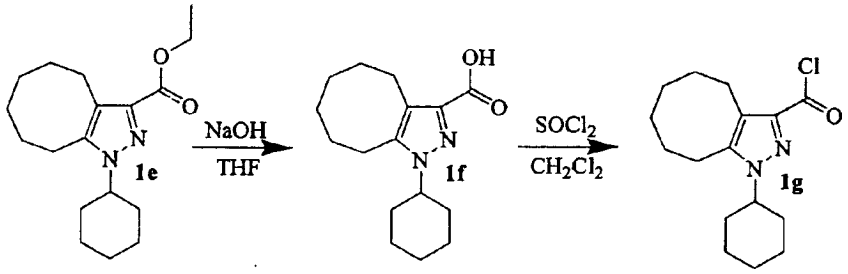
1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺(化合物 **1**)



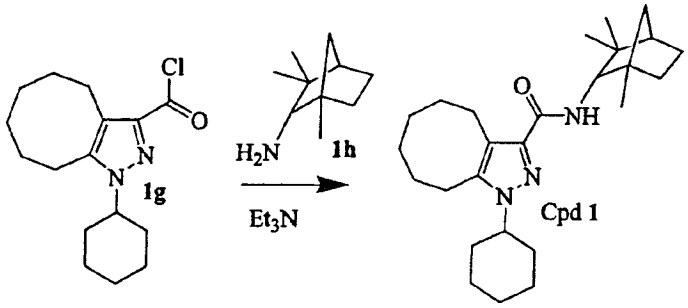
步驟 1. 將環辛酮化合物 **1a** (25.0 克, 0.20 莫耳)之 Et_2O(100 毫升)溶液於-78°C 在 N_2 氣壓下逐滴加到 LHMDS(0.33 L, 0.20 莫耳)之無水 Et_2O(200 毫升)溶液中。將混合物維持在-78°C 並攪拌 60 分鐘。逐滴加入化合物 **1b** (29.2 克，0.20 莫耳)之無水 Et_2O(100 毫升)溶液並將混合物於-78°C 攪拌 1 小時，然後於 3 小時內使其升溫至室溫並攪拌 1 小時。以水(100 毫升)中止反應混合物之反應並以 EtOAc (300 毫升)稀釋，然後將分離的有機層以鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮。將生成的粗產物以快速層析純化(以 20% EtOAc 之己烷溶液溶離)得到化合物 **1c**(36 克, 80%)。



步驟 2. 將環己基-肼鹽酸鹽化合物 **1d** (2.5 克, 16.7 毫莫耳)及 K_2CO_3(2.31 克, 16.7 毫莫耳)溶液於周圍溫度在 N_2 氣壓下加到化合物 **1c** (3.7 克, 16.7 毫莫耳)之 EtOH (50 毫升)溶液中。將反應混合物攪拌至隔夜，然後以水(25 毫升)中止反應並以 EtOAc(500 毫升)稀釋。將有機層分離，以鹽水清洗及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，得到化合物 **1e** (5 克)，將其用於下個步驟無需進一步純化。



步驟 3. 將 1N NaOH (50 毫升)加至化合物 **1e** (5 克, 16.4 毫莫耳)之 THE (25 毫升)溶液中。將混合物攪拌 30 小時，以 1N HC1 酸化至 pH 2 並以 EtOAc(100 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，產生化合物 **1f** 之白色固體。將亞硫醯氯(5.87 克, 49.3 毫莫耳)於周圍溫度在 N_2 氣壓下加到化合物 **1f** 之 CH_2C1_2(50 毫升)溶液中。將反應攪拌 3 小時並真空濃縮，得到化合物 **1g** (4.5 克, 91%)之淡棕色固體。



步驟 4. 將化合物 **lg** (0.130 克, 0.46 毫莫耳)之 DCM (5 毫升)溶液於周圍溫度在 N_2 氣壓下逐滴加到 1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基胺化合物 **lh** (0.87 克, 0.46 毫莫耳)及 Et_3N(0.10 克, 0.98 毫莫耳)之 CH_2C1_2(10 毫升)溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後以水(10 毫升)及 CH_2C1_2(50 毫升)稀釋。將有機層分離及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮。將生成的油狀物以快速層析使用 20% EtOAc 之己烷溶液純化，得到化合物 **1** (0.115 克, 63%)之白色固體。MS m/z 412 ($M+H^+$).

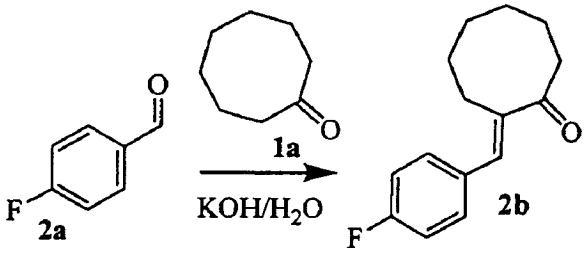
依照實例 1 之製程，以適當的起始物質、試劑及溶劑取代，製備下列化合物：

化合物	名稱	MS
2	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-l-基甲基)-醯胺	424
3	1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-l-基甲基)-醯胺	410
4	2-[(1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羰基)-胺基]-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯	442
5	1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧	424

	酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺	
6	1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺	438
7	1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺	398
8	1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺	384
9	1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺	396
10	1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺	410

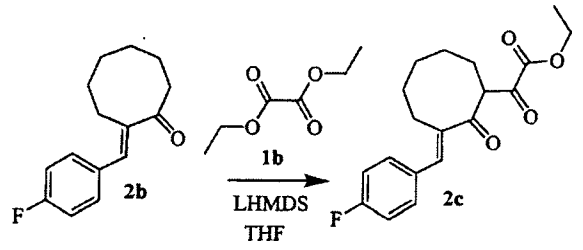
實例 2

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺(化合物 **15**)

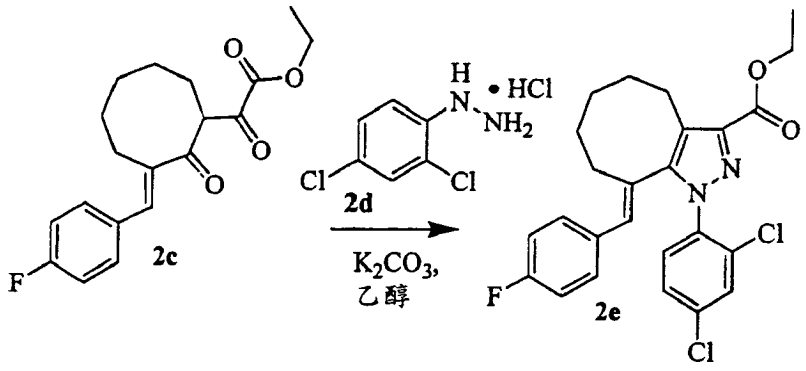


步驟1. 將KOH (0.25克, 4.46毫莫耳)之水(4.4毫升)溶液加到4-氟-苯甲醛化合物**2a**(1.07毫升, 10毫莫耳)中並將混合物加熱至65°C。於15分鐘期間內逐滴加入環辛酮化合物**1a** (1.26克, 10毫莫耳)。將混合物回流5小時，然後於室溫下攪拌至隔夜。將反應混合物以1N HC1(26毫升)酸化並以

EtOAc(100毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，然後過濾並濃縮。將生成的黃色殘餘物於矽膠管柱上以3% EtOAc/己烷純化，得到(2E)-2-(4-氟-亞苄基)-環辛酮化合物**2b** (1.04克, 44.8%)。

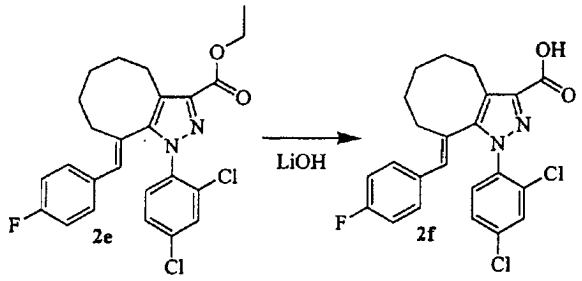


步驟2. 將化合物**2b** (1.04克, 4.48毫莫耳)之THF (5毫升)溶液於-78°C逐滴加到LHMDS溶液中(5.4毫升, 1M之THF溶液)。將生成混合物於-78°C攪拌1小時，然後逐滴加入草酸二乙酯化合物**1b** (0.61毫升, 4.48毫莫耳)。將混合物於-78°C攪拌1小時，然後使其逐漸升溫至室溫並於室溫下攪拌至隔夜。將反應混合物以1N HCl酸化並以EtOAc(150毫升)萃取。將有機層以1N HCl(1x)及水(2x)清洗及以Na_2SO_4乾燥，然後過濾並濃縮，得到(3E)-[3-(4-氟亞苄基)-2-酮基-環辛基]-酮基-乙酸乙酯化合物**2c**之黃色油狀物，將其用於下個步驟無需進一步純化。

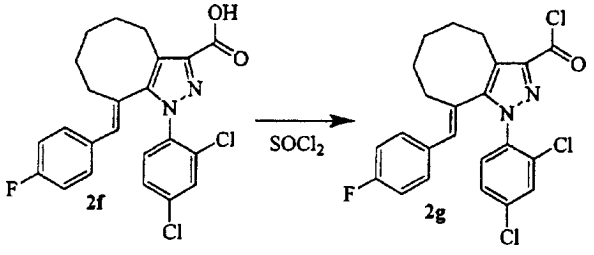


步驟 3. 將 K_2CO_3 (0.62g, 4.48 毫莫耳)及(2,4-二氯-苯

基)-肼鹽酸鹽化合物 **2d**(0.96g, 4.50 毫莫耳)加到化合物 **2c** (4.48 毫莫耳)之乙醇(30 毫升)溶液中並將混合物於室溫下攪拌至隔夜。將反應混合物過濾並以乙醇(20 毫升)清洗。將濾液濃縮並於矽膠管柱上以 15% EtOAc/己烷純化，得到 (9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸乙酯化合物 **2e**(0.37 克, 17.5% 最後 2 個步驟)。

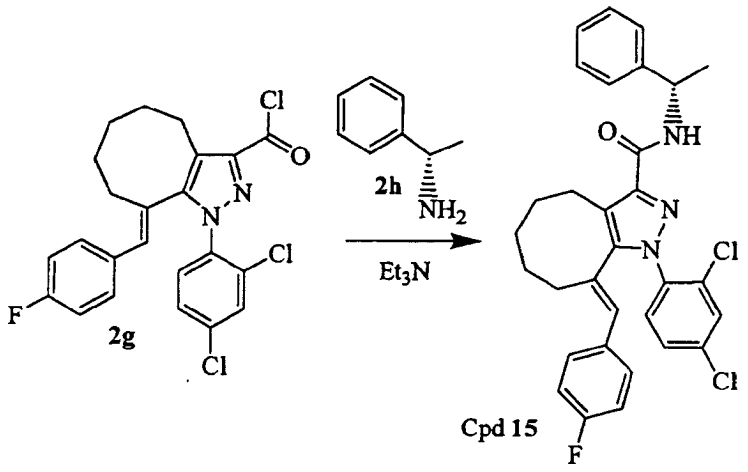


步驟 4. 將 LiOH (43 毫克, 1.8 毫莫耳)之水(2 毫升)溶液加到化合物 **2e** (0.17g, 0.36 毫莫耳)溶於 THE (6 毫升)及乙醇(1 毫升)混合物之溶液中。將混合物於室溫下攪拌至隔夜，然後濃縮及以 1N HC1(10 毫升)酸化。以 EtOAc(100 毫升)萃取水溶液。將有機層以鹽水清洗及以 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾並濃縮，得到(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸化合物 **2f**(0.15 克, 93.6%)之黃色固體。



步驟 5. 將 $SOC1_2$ (0.3 毫升, 4.1 毫莫耳)加到化合物

2f(0.15 克, 0.34 毫莫耳)之 DCM(2 毫升)溶液中。將混合物回流 3 小時，然後於高真空下濃縮，得到(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧基氯化合物 **2g** (0.15 克, 95.3%)之黃色固體。



步驟 6. 將(1S)-1-苯基-乙基胺(0.013 克, 0.11 毫莫耳)及 TEA (0.03 毫升, 0.22 毫莫耳)溶液加到化合物 **2g** (30 毫克, 0.065 毫莫耳)之 DCM (2 毫升)溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，以 DCM 稀釋並以 1N HCl 清洗。將有機層以水清洗及以 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾並濃縮。將生成的黃色殘餘物於製備式矽膠板上以 20% EtOAc/己烷純化，得到化合物 **15** (30 毫克, 84.2%)之淡黃色粉末。MS m/z 548 ($M+H^+$).

依照實例 2 之製程，以適當的起始物質、試劑及溶劑取代，製備下列化合物：

化合物	名稱	MS
11	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸	603

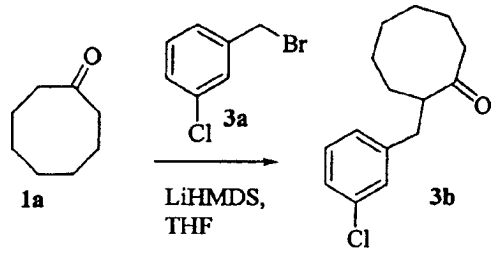
	N'-(2,4-二氯-苯基)-肼	
12	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺	548
13	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-吡啶-2-基-乙基]-醯胺	549
14	(9E)-[1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-哌啶-1-基-甲酮	512
16	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-環己基-乙基]-醯胺	554
17	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-環己基-乙基]-醯胺	554
18	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸(六氫環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺	553
19	(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸哌啶-l-基醯胺	527
28	(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺	420

	^{1}H NMR ($CDC1_3$, 400 MHz) δ 10.05 (br, 1H), 7.19-7.39 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 5H).	
29	(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺 ^{1}H NMR ($CDC1_3$, 400 MHz) δ 10.05 (br, 1H), 7.18-7.39 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 5H).	420
30	(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺 ^{1}H NMR ($CDC1_3$, 400 MHz) δ 10.55 (br, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.16-7.38 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.30 (br, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).	436
31	(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺 ^{1}H NMR ($CDC1_3$, 400 MHz) δ 11.0 (br, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.15-7.39 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (br,	436

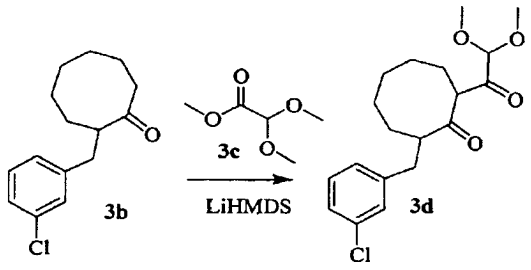
1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).

實例 3

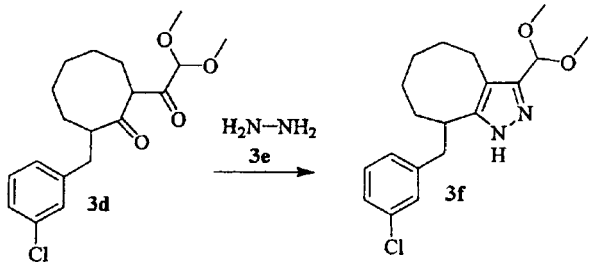
(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1 H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺(化合物 21)



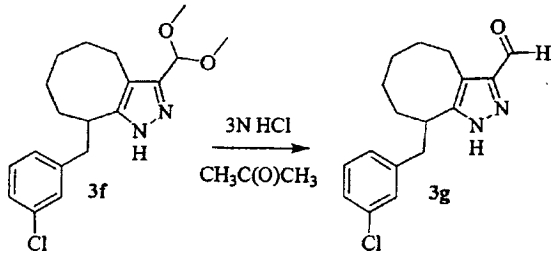
步驟 1. 將環辛酮化合物 **1a** (2.5 克, 19.8 毫莫耳)之 THF (5 毫升)溶液於-78°C 在 N_2 氣壓下逐滴加到 LiHMDS(23.8 毫升, 23.8 毫莫耳)之無水 THF (50 毫升)溶液中。將混合物於-78°C 攪拌 60 分鐘，然後逐滴加入 1-溴甲基-3-氯-苯化合物 **3a** (4.1 克, 19.9 毫莫耳)之無水 THF (10 毫升)溶液。將混合物攪拌 5 小時，同時升溫至室溫。以水(5 毫升)中止反應並以 EtOAc (100 毫升)稀釋有機層，然後以水及鹽水清洗。將有機層分離及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，產生粗油狀物，將其以快速層析使用 3% EtOAc 之己烷溶液純化，得到 2-(3-氯-苄基)-環辛酮化合物 **3b** (4.12 克, 82.6%)。



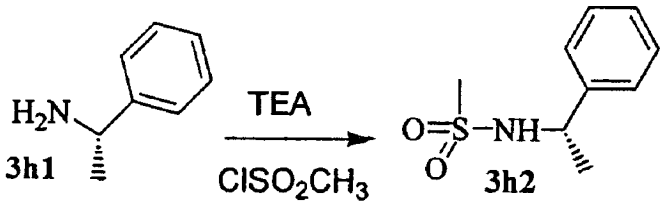
步驟 2. 將化合物 **3b** (4.12 克, 16.5 毫莫耳)之 THF (5 毫升)溶液於-78°C 在 N_2 氣壓下逐滴加到 1M 的 LiHMDS (39.5 毫升, 39.5 毫莫耳)之無水 THF (25 毫升)溶液中。將混合物於-78°C 攪拌 60 分鐘，然後逐滴加入二甲氧基-乙酸甲酯化合物 **3c** (2.2 克, 16.4 毫莫耳)之無水 THF (5 毫升)溶液。將混合物攪拌 15 小時，同時升溫至室溫。以水(5 毫升)中止反應並以 EtOAc (100 毫升)稀釋。將有機層分離，以水及鹽水清洗並以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾及真空濃縮，產生粗油狀物將其以快速層析使用 10% EtOAc 之己烷溶液純化，得到 2-(2,2-二甲氧基-乙醯基)-8-(3-氯-苄基)-環辛酮化合物 **3d** (3.48 克, 60%)。



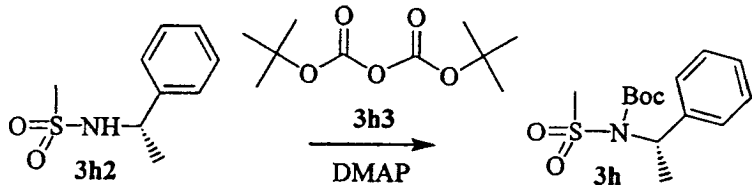
步驟 3. 將肼化合物 **3e** (0.32 克, 10 毫莫耳)於 0°C 加到化合物 **3d**(3.48 克, 9.9 毫莫耳)之 MeOH(50 毫升)溶液中。將混合物攪拌至隔夜，同時升溫至室溫。以水(20 毫升)中止反應並以 EtOAc (200 毫升)稀釋有機層，然後以水及鹽水清洗。將有機層分離及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，產生粗油狀物將其以快速層析使用 40% EtOAc 之己烷溶液純化，得到 9-(3-氯-苄基)-3-二甲氧基甲基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑化合物 **3f**(2.24 克, 65%)之無色油狀物。



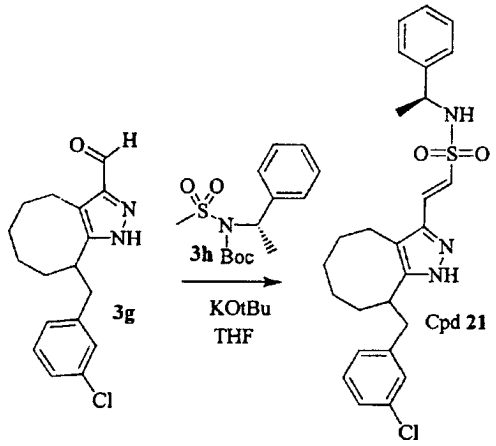
步驟 4. 將 3N HCl (8 毫升)於 0°C 加到化合物 **3f** (2.24 克, 6.4 毫莫耳)之丙酮(50 毫升)溶液中。將混合物攪拌 4 小時，同時升溫至室溫。以水(20 毫升)中止反應，以 K_2CO_3 中和至 pH 7 並以 DCM (100 毫升)稀釋。將有機層以水及鹽水清洗，分離及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，產生 9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-甲醛化合物 **3g** (1.84 克, 95%)之白色固體。



步驟 5. 將 TEA (2.90 毫升, 20.9 毫莫耳)及甲磺醯氯 (2.0 克, 17.46 毫莫耳)於 0°C 在 N_2 氣壓下加到(S)-1-苯基-乙基胺化合物 **3h1** (2.13 克, 17.46 毫莫耳)溶液中。將混合物攪拌 3 小時，同時升溫至室溫。以水(20 毫升)中止反應並以 CH_2C1_2(100 毫升)稀釋有機層，以水及鹽水清洗，分離及以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾並真空濃縮，產生 N-(1-苯基-乙基)-甲磺醯胺化合物 **3h2** 之油狀物。



步驟 6. 將碳酸二丁酯化合物 **3h3** (4.57 克, 20.95 毫莫耳)及 DMAP (8 毫克)於 0°C 在 N_2 氣壓下加到化合物 **3h2** 之 CH_2Cl_2 (10 毫升)之溶液中。將混合物攪拌至隔夜，同時升溫至室溫。以飽和的 $NaHCO_3$ 溶液(10 毫升)中止反應。將有機層分離及以無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，產生粗產物將其以快速層析使用 10% EtOAc 之己烷溶液純化，得到 N-Boc-N-(1-苯基-乙基)-甲磺醯胺化合物 **3h** (4.31 克, 82%)之無色油狀物。



步驟 7. 將 1M 第三丁醇鉀之 THF 溶液(0.75 毫升, 0.75 毫莫耳)於-78°C 在 N_2 氣壓下逐滴加到化合物 **3h** (0.075 克, 0.250 毫莫耳)之無水 THF (5 毫升)溶液中。45 分鐘後，逐滴加入化合物 **3g** (0.076 克, 0.250 毫莫耳)之 THF (3 毫升)溶液。將混合物反應 15 小時，同時升溫至室溫。以水(5 毫升)中止反應並以 EtOAc (100 毫升)稀釋。將有機層分離，以水及鹽水清洗並以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾及真空濃

縮，產生粗油狀物將其以快速層析使用 40% EtOAc 之己烷溶液溶純化，得到化合物 **21** (0.082 克, 70 %)之白色固體。^{1}H NMR (CD_2C1_2, 300 MHz) δ 7.42-7.02 (m, 11H), 6.40 (dd, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 1H). 2.68-2.30 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.52-1.08 (m, 8H). MS m/z 484 ($M+H^+$).

依照實例 3 之製程，以適當的起始物質、試劑及溶劑取代，製備下列化合物：

化合物	名稱	MS
20	(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3 -基]-乙磺酸[(1 S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	514

實例 4

依照實例 2 步驟 2 至 6 之製程，及使用適當的起始物質、試劑及溶劑，以化合物 **3b** 製備下列化合物：

化合物	名稱	MS
22	(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺 ^{1}H NMR (CD_2C1_2, 400 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.19 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.91 (m, 1H). 2.53 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.51-1.15 (m, 7H).	438

23	(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺	438
24	(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-lH-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺	438
25	(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺	438
26	(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-IH-環辛吡唑-3-羧酸[(IR)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺 ^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 8H), 7.08 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11-3.24 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.21-1.48 (m, 6H).	452
27	(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1 H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺	452

熟習本項技術者可根據本發明之合成方法製造其他化合物，其差別僅在於本發明方法中所用之可能的起始物質、試劑及條件不同。

生物實例

下列實例係說明本發明化合物為 CB 受體調節劑可有效用於有此需要之對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病。

實例 1

CB1 或 CB2 促進劑或反向促進劑之結合分析

將人類 CB1 及 CB2 受體穩定地表現在經 pcDNA3 CB-1(人類)或 pcDNA3 CB-2(人類)轉染之 SK-N-MC 細胞。將細胞置於 T-180 細胞培養瓶中以 37°C 在 5% CO_2 氣壓之標準細胞培養條件下培養。藉由胰蛋白酶化收集細胞及於均質緩衝液中(10 mM Tris、0.2 mM $MgCl_2$、5 mM KC1，帶有蛋白酶抑制劑抑肽酶(aprotinin)、亮抑酶肽(peptin)、胃酶抑素 A (pepstatin A)及桿菌肽(bacitracin))均質化並離心(2000 克)。然後將上清液於 2M 蔗糖中離心(31,300 克)產生半純化膜團。將此團塊懸浮於均質液中並儲存於-80°C。

在分析當天，將此團塊置於冰上溶解並於分析緩衝液中(50 mM Tris-HC1、5 mM $MgC1_2$、2.5 mM EDTA、0.5 毫克/mL 無脂肪酸牛血清白蛋白，pH 7.5)稀釋。將稀釋的膜團與緩衝液(試驗化合物或標準媒劑)及放射性配體 $[H]^{3+}$-CP-55,940 (0.2 nM)加至 96-孔聚丙烯盤的孔槽中。於含 WIN 55,212 (10 uM)孔槽中測量非專一性結合。將測定盤加蓋並於 30°C 培養 90 分鐘。然後將內容物吸至以 0.5% 聚乙烯亞胺預濕化之 Packard Unifilter GF/C 過濾器底盤。將聚丙烯盤之孔槽以 0.9%食鹽水-0.5% Tween 20 溶液清洗及吸出七次。將 Unifilter 盤乾燥，將閃爍計數液加到各孔槽中並以 TopCount 閃爍計數器定量代表結合之數。

CB1 及 CB2 受體結合結果

對於所試驗的化合物，係由其中使用各種試驗濃度之抑制百分比研究得到 IC_{50} 結合值。以線性回歸計算結合值。

對於無 IC_{50} 結合值之化合物，抑制百分比(%)係於下列試驗濃度所得來：(1) 10 μM、(2) 1 μM、(3) 0.2 μM、(4) 0.003 μM、(5)代表平均值。

表 1

大麻類 CB1 受體結合 IC_{50}(μM)

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
1	0.04	**6**	0.3,(2)86%	**15**	(5)50%
2	0.04,0.5,0.3, 0.2 2.1	**11**	(3)56%	**16**	(5)59%
3	(1)45%	**12**	0.08,(2)89%	**17**	0.01,(3)86%
4	0.06	**13**	0.08,(3)90%	**18**	0.05,(5)73%
5	(1)47%	**14**	(3)50%	**19**	(5)65%

表 2

大麻類 CB2 受體結合 IC_{50} (μM)

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
1	0.0001, 0.00009	**6**	0.0006,0.0007 (2)91%	**15**	(2)25%
2	0.001,0.0060. 01,(4)86%	**11**	(3)30%	**16**	(5)20%
3	0.02	**12**	(3)18%	**17**	(3)25%
4	(4)74%	**13**	(3)11%	**18**	(5)44%
5	0.1	**14**	(3)28%	**19**	(5)33%

實例 2

CB1 及 CB2 促進劑及反向促進劑對胞內腺苷酸環化酶活性影響之功能性細胞基礎分析

CB1 及 CB2 受體為 G-蛋白偶合受體(GPCR)，其係經由 Gi-蛋白影響細胞功能。這些受體調節胞內腺苷酸環化酶活性，轉而產生胞內訊息物質環-AMP(cAMP)。

在基礎或於非配位結合條件中，這些受體具建構性活性並有助於抑制腺苷酸環化酶活性。促進劑之結合造成了進一步受體活化及產生額外的腺苷酸環化酶活性之抑制作用。反向促進劑之結合抑制了受體之建構性活性並造成腺苷酸環化酶活性增加。

藉由監控胞內腺苷酸環化酶活性，可測定化合物作為促進劑或反向促進劑之能力。

分析

將試驗化合物置於使用標準轉染製程以 pcDNA3-CRE 13-gal 及 pcDNA3 CB1 受體(人類)或 pcDNA3 CB2 受體(人類)之人類 cDNA 穩定轉染之 SK-N-MC 細胞中評估。藉由表現 CRE 3β-gal，細胞產生 β-半乳糖苷酶回應 cAMP 之 CRE 啟動子活化。表現 CREβ-gal 及人類 CB1 或 CB2 受體之細胞，當以 CB1/CB2 促進劑處理時，將會產生較少的 β-半乳糖苷酶，而當以 CB1/CB2 反向促進劑處理時，將產生較多的 β-半乳糖苷酶。

細胞生長

於標準細胞培養條件下於 37°C 在 5% CO_2 氣壓及在培養基中讓細胞生長於 96-盤中。3 天後，移除培養基並將試驗化合物之培養基(其中培養基係添加 2 mM L-麩胺醯胺, 1M 丙酮酸鈉, 0.1%低鏈脂肪酸 FBS (胎牛血清)及抗生素)加到細胞中。將測定盤於 37°C 培養 30 分鐘並將盤中細胞以法司可林(forskolin)處理 4-6 小時期間，然後清洗及解離。使用市售套組試劑(維斯康辛州麥迪遜市 Promega 公司)及 Vmax 盤判讀機(Molecular Devices 公司)定量 β-半乳糖苷酶活性。

CB1 受體媒介的 CRE β-gal 表現之變化

對於表現 CRE β-gal 及 CB1 受體之細胞，CB1 促進劑以劑量依賴的方式降低了 β-半乳糖苷酶活性，而 CB1 反向促進劑以劑量依賴的方式增加了 β-半乳糖苷酶活性。

β-半乳糖苷酶活性變化之測定係藉由將經媒劑處理的細胞活性值設為 100%而以對應的化合物處理之細胞中所測量的表現 β-半乳糖苷酶活性為媒劑處理細胞活性的百分比。

CB1 受體結果

試驗化合物功能活性之 EC_{50} 值係以線性回歸來計算且係由其中使用各種化合物濃度之研究中所得來。所提供的特定化合物之數據係以單一試驗濃度(1) 10 μM 及(2) 1 μM 時

的功能活性變化百分比(%)來表示。

表 3

CB1 受體功能活性 EC_{50} (μM)

化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}
1	(1)-78%	**4**	(2)-71 %	**13**	0.002
2	(2)-71%	**5**	(1)10%	**17**	0.04
23	(1)-6%	**12**	0.01	**18**	0.02

表 4

CB1 受體功能促進劑活性 EC_{50} (μM)

化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}
20	>5	**23**	0.088	**26**	0.070
21	>5	**24**	>5	**27**	0.043
22	0.114	**25**	>5		

CB2 受體媒介的 CRE β-gal 表現之變化

對於表現 CRE β-gal 及 CB2 受體之細胞，CB2 促進劑以劑量依賴的方式降低了 β-半乳糖苷酶活性，而 CB2 反向促進劑以劑量依賴的方式增加了 β-半乳糖苷酶活性。

β-半乳糖苷酶活性變化之測定係藉由將經媒劑處理的細胞活性值設為 100%而以對應的化合物處理之細胞中所測量的表現 β-半乳糖苷酶活性為媒劑處理細胞活性的百分比。

CB2 受體結果

試驗化合物功能活性之 EC_{50} 值係以線性回歸來計算且係由其中使用各種化合物濃度之研究中所得來。

化合物 **5** 之 29%值代表功能活性改變且係由其中使用一種化合物濃度之研究而得來。

表 5

CB2 受體功能活性 EC_{50} (μM)

化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}
1	0.0016	**3**	0.2	**6**	0.029

表 6

CB2 受體功能促進劑 EC_{50} (μM)

化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}	化合物	EC_{50}
2	0.0066	**22**	0.003	**25**	0.014
20	5	**23**	0.011	**26**	0.005
21	0.347	**24**	0.124	**27**	0.026

CB1 或 CB2 促進劑對胞內腺苷酸環化酶活性影響之修改功能性細胞基礎分析

另外的功能活性研究係經小幅修改來進行。β 半乳糖苷活性係使用冷光 β-Glo 分析系統(維斯康辛州麥迪遜市 Promega 公司)及 Orion 微盤冷光儀(田納西州橡橋市 Berthold Detection Systems 公司)來定量。EC_{50} 值係使用

GraphPad Prism 及四參數邏輯斯蒂方程來計算。

CB1/CB2 受體結果

18 nM 的化合物 31 功能活性之 EC_{50} 值係由其中使用各種化合物濃度之研究而得來。

實例 4

芥末油引發結腸炎之模型

於結腸末端，芥末油結腸炎模型其特徵為不連續模式之黏膜上皮損傷、黏膜下水腫、發炎細胞(包括巨噬細胞、中性細胞及淋巴細胞)浸潤至黏膜及黏膜下、結腸濕性重量增加、結腸長度縮短、腹瀉及表面發炎(參見 Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J.及 Wade P.R., 由芥末油引發之急性結腸炎造成小鼠隨後發生類 IBS 加速上 GI 轉運, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, ***2005,*** 288: G1266-1273)。

結腸炎引發

使用雄性 CD-1 小鼠(北卡州金士頓市查爾斯河實驗室)(9-11 星期大)及新鮮的芥末油(OM)(異硫氰酸烯丙酯, 98%純度, 密蘇里州聖路易士市 Sigma-Aldrich 公司)。

將小鼠(每一治療組 9 隻)簡單地以 K 他命/甲苯噻嗪(ketamine/xylasine)(密蘇里州聖路易士市 Sigma 公司)麻醉並經由注射器(裝有球形前端 22 G 安全)於結腸內(至 4 公分

深度)給予 0.5% OM 之 30%乙醇溶液(50 μL)。

在引發起結腸炎的前一天口服給予試驗化合物作為預防性療法之評估，或於發炎後一天口服給予試驗化合物作為治療性療法之評估。之後每天給予口服試驗化合物。OM 給藥二天後，給予最後的試驗化合物劑量。

OM 給藥三天後，將動物殺死。切除結腸，檢查發炎現象，移除排泄物後稱重並測量盲腸反口端至肛門的長度。檢查排泄物之腹瀉現象。將結腸末端的第 1 至第 4 公分移除並置於 10%中性經緩衝的福馬林中供組織學分析。

肉眼觀察及標準

肉眼觀察結腸發炎(測量結腸損傷)，結腸重量及長度與糞便黏度及外表作為評分並用來評估結腸炎的嚴重度。

將各結腸之四項觀察得分合併，其中合併的分數 0 代表正常結腸，而合併的分數 15 代表最大受侵襲結腸。以 Graphpad Prism 4.0 使用 ANOVA 進行統計分析。

重量評分

	0	**1**	**2**	**3**	4
重量增加	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%

長度評分

	0	**1**	**2**	**3**	**4**
縮短	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%

糞便評分

	0	1	2	3
排泄物團形成	正常(完全形成)	形狀鬆散，潮濕	無定形，腹瀉潮濕,黏稠	

損傷評分

	0	1	2	3	4
發炎	未觀察到	輕微,局部紅腫	中度,更廣泛紅腫分布	嚴重,密集的紅腫分布	穿透性潰瘍,出血病變

顯微(組織學)檢驗

組織之組織學分析係由以蘇木素-伊紅(ematoxylin-eosin)染劑染色之石蠟包埋的組織部份組成。組織係使用光顯微鏡由不知道樣本組之研究者來檢驗。

組織學觀察及標準

以上皮損傷、細胞浸潤及平滑肌構築傷害或改變(測量肌肉傷害)之顯微觀察作評分並用來評估結腸炎嚴重度。

將各結腸之得分合併，其中合併的分數 0 代表正常結腸，而合併的分數 9 代表最大受侵襲結腸。以 Graphpad Prism 4.0 使用 ANOVA 進行統計分析。

上皮損傷評分

0	1	2	3

上皮損失	完整	損失≤l/3	損失>1/3至2/3	損失>2/3

細胞浸潤評分

	0	**1**	**2**	**3**
浸潤集中區域	無	1-2集中區域	>2集中區域	N/A
浸潤細胞存在	無	≤1/3整個結腸長度	>1/3至2/3整個結腸長度	≥2/3整個結腸長度

構築評分

	0	**1**	**2**	**3**
肌肉損傷(任何水腫跡象,構築增生或損失)	無觀察到損傷	≤1/3整個結腸長度	≤2/3整個結腸長度	≥2/3整個結腸長度

預防性及治療性結腸治療法之結果

將在預防性及治療性療法中各治療組之肉眼及顯微觀察得分合併成一平均分數並以結腸炎抑制百分比%來表示(%抑制)。試驗(#)代表各劑量之實驗次數。

表 7

預防性療法

化合物	劑量 (毫克/公斤)	試驗 (#)	%抑制(肉眼)	%抑制(顯微)
2	5	1	42.3±12.6	74.4±3.8

治療性療法

化合物	劑量 (毫克/公斤)	試驗 (#)	%抑制 (肉眼)	試驗(#)	%抑制(顯微)
2	5	3	38.7±9.1	1	66.0±9.8

實例 5

葡聚糖硫酸鈉(DSS)引發結腸炎模型

於結腸末端，DSS 結腸炎模型其特徵為不連續模式之黏膜上皮損傷、黏膜下水腫、發炎細胞(包括巨噬細胞、中性細胞及淋巴細胞)浸潤至黏膜及黏膜下、結腸濕性重量減少、結腸長度縮短及腹瀉(參見 Blumberg R.S., Saubermann L.J.及 Strober W.,黏膜發炎動物模型及其與人類發炎性腸疾病之關係, *Current Opinion in Immunology, **1999,*** Vol. 11：648-656；Egger B., Bajaj-Elliott M., MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E.及 Buchler M.W., 急性鼠科葡聚糖硫酸鈉結腸炎之特性：細胞激素增生及劑量依賴, *Digestion, **2000,*** Vol. 62: 240-248；Stevceva L., Pavli P., Husband A.J.及 Doe, W.F., 葡聚糖硫酸鈉引發結腸炎的急性階段之發炎性浸潤：依照用於引發結腸炎 DSS 百分比，B 細胞之不同的回應, *BMC Clinical Pathology, **2001,*** Vol 1： 3-13；以及 Diaz-Granados,

Howe K., Lu J. and McKay D.M., 藉由抑制磷酸二酯酶活性降低葡聚糖硫酸鈉引發的結腸組織病理，但不改變上皮離子運送, *Amer. J Pathology, **2000,*** Vol. 156： 2169-2177)。

結腸炎引發

於7天期間，任意供給雌性Balb/c小鼠(紐約州德國城塔科尼農場)(10-13星期大)5% DSS (45 kD分子量，加州新港ICN化學公司)之自來水溶液。每天補充DSS溶液並測量消耗量。

於 7 天期間，任意供給雌性 Balb/c 小鼠 5% DSS (45 kD 分子量)之自來水溶液。每天補充 DSS 溶液並測量消耗量。

於引發結腸炎當天口服給予小鼠(每治療組 10 隻)試驗化合物，之後每天給予。

開始給予 DSS 的六天後，給予最後的試驗化合物劑量。

開始給予 DSS 的七天後，將動物殺死。切除結腸，檢查發炎現象，移除排泄物後稱重並測量盲腸反口端至肛門的長度。檢查排泄物之腹瀉現象。將結腸末端的第 1 至第 4 公分移除並置於 10%中性經緩衝的福馬林中供組織學分析。

肉眼觀察及標準

肉眼觀察結腸發炎(測量結腸損傷)，結腸重量及長度與糞便黏度及外表作為評分並來用評估結腸炎的嚴重度。

將各結腸之三項觀察得分合併，其中合併的分數0代表正常結腸，而合併的分數11代表最大受侵襲結腸。以Graphpad Prism 4.0使用ANOVA進行統計分析。

重量評分

	0	1	2	3	4
重量增加	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%

長度評分

	0	1	2	3	4
縮短	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%

糞便評分

	0	1	2	3
排泄物團形成	正常(完全形成)	形狀鬆散，潮濕	無定形，潮濕,黏稠	嚴重腹瀉

損傷評分

	0	1	2	3	4
發炎	未觀察到	輕微,觀察到紅化	中度,更廣泛紅化分布	嚴重,密集的紅化分布	穿透性潰瘍,出血病變

顯微(組織學)檢驗

組織之組織學分析係由以蘇木素-伊紅(ematoxylin-eosin)染劑染色之石蠟包埋的組織部份組成。組織係使用光顯微鏡由不知道樣本組之研究者來檢驗。

組織學觀察及標準

以上皮損傷、細胞浸潤及平滑肌構築傷害或改變(測量肌肉傷害)之顯微觀察作評分並用來評估結腸炎嚴重度。

將各結腸之得分合併，其中合併的分數0代表正常結腸，而合併的分數9代表最大受侵襲結腸。以Graphpad Prism 4.0使用ANOVA進行統計分析。

標準及觀察

上皮損傷評分

	0	1	2	3
上皮損失	完整	損失≤1/3	損失>1/3至2/3	損失>2/3

細胞浸潤評分

	0	1	2	3
浸潤集中區域	無	1-2集中區域	>2集中區域	N/A
浸潤細胞存在	無	≤1/3整個結腸長度	>1/3至2/3整個結腸長度	≥2/3 整個結腸長度

構築評分

	0	1	2	3
肌肉損傷(任何水腫跡象，構築增生或損失)	無觀察到損傷	≤1/3整個結腸長度	≤2/3整個結腸長度	≥2/3 整個結腸長度

結腸治療法之結果

將各治療組之肉眼及顯微觀察得分結果合併成一平均分數並以結腸炎抑制百分比%來表示(%抑制)。試驗(#)代表各劑量之實驗次數。ND代表未測定。

表9

化合物	劑量 (毫克/公斤)	試驗 (#)	%抑制(肉眼)	%抑制(顯微)
2	1	1	-4.3 + 12.9	ND
2	5	1	21.9 + 15.2	75.7+8.9
2	10	1	50.5 + 9.0	ND
2	20	1	31.6 + 8.5	ND

實例6

術後發炎性腸阻塞

急性胃腸道發炎可因手術期間直接的腸紊亂或嚴重的身體創傷而引起。發炎典型地導致腸鬱積或腸阻塞發生(定義為暫時性協同的胃腸道蠕動障礙)。腸阻塞可發生在胃腸道的任何部分，例如胃、小腸及/或結腸。腸阻塞可由任何造成腸阻塞之因素來產生，例如手術：腹部手術如移植手術或移植手術以外之腹部手術、整形手術；外傷例如跌倒、車禍或人身攻擊，或由外傷造成的後遺症例如四肢骨折、肋骨骨折、脊椎骨折、胸椎損傷、缺血、腹膜後血腫。腹腔發炎例如腹內感染、急性闌尾炎、膽囊炎、胰臟炎或輸尿管絞痛、基底肺炎；心肌梗塞；代謝異常或其任何組合病症。

最常見的急性胃腸發炎(並因而造成腸阻塞)的原因之一為腹部手術期間之腸紊亂。接觸及處理腸道引發腸壁內之發炎狀況，而抑制神經肌肉器及喪失協同性胃腸蠕動。所產生的「術後腸阻塞」其特徵為胃排空延遲、小腸及結腸擴張、腹部膨脹、喪失正常的推進收縮模式及無法排泄氣體或糞便。Holte, K.及H. Kehlet (2000). "術後腸阻塞：一種可預防之情況" *Br JSurg* 87(11)：1480-93。在臨床背景術之後腸阻塞導致病患不適(腹部膨脹、噁心、嘔吐)增加且為造成延長住院的主要因素。

造成腸阻塞發生的主要機制複雜，包括交感神經反射活化、中樞抑制的體液物質由腦下垂體軸釋放、正腎上腺素由腸壁中釋放以及麻醉劑和鎮痛劑(Livingston, E. H.及E. P. Passaro (1990) "術後腸阻塞." *Digestive Diseases and Sciences* **35**(1)： 121-132；以及Bauer, A. J., N. T. Schwarz,等人(2002) "重症中之腸阻塞：機制與管理" *Curr Opin Crit Care* **8**(2)：152-7)。

在此過程中之主要情況為於GI道之壁內引發急性發炎反應。應用嚙齒類術後腸阻塞模型之研究證明外肌層為高度免疫上的活性隔室。一般駐留在外肌層間的為大量的駐留巨噬細胞其由食道至結腸形成密集的細胞網路(Mikkelsen, H. B. (1995) "哺乳動物腸道外肌層中之巨噬細胞" *Histology and Histopathology* **10**： 719-736；及Kalff, J. C., W. H. Schraut,等人(1998) "腸道之手術處理引起腸肌層發炎反應導致麻痺性腸阻塞" *Annals of Surgery* **228**： 652-663)並保持防

禦胃腸道免於傷害。腹部手術期間之腸紊亂活化了此巨噬細胞網路，引起局部的分子發炎反應。活化的巨噬細胞釋放前發炎細胞激素及趨化激素，而抑制神經肌肉器及引起血管內皮上的黏附分子表現(Kalff, Schraut等人(1998)；Kalff, J. C., N. T. Schwarz等人(1998)"腸肌層之白血球：其表型及分離" J *Leukoc Biol* **63**(6)： 683-91；Josephs, M. D., G. Cheng等人(1999) "環氧化酶-2催化作用之產物調節術後腸蠕動" *J Surg Res* **86**(1)：50-4；Kalff, J. C., T. M. Carlos等人(1999) "手術引起的大鼠腸肌層內白血球浸潤媒介了術後腸阻塞" *Gastroenterology* **117**：378-387；Kalff, J. C., W. H. Schraut等人(2000) "可誘發的一氧化氮合成酶於對囓齒類的術後腸平滑肌功能失調之角色R" *Gastroenterology* **118**(2)：316-27；及Wehner, S., N. T. Schwarz等人(2005) "腸手術壓力後囓齒類腸肌層內IL-6之誘發" *Surgery* **137**(4)：436-46)。

由此轉而導致了特徵為從全身循環中招集白血球(單核細胞、中性細胞、t-細胞、肥大細胞)之細胞發炎反應(Kalff, J. C., N. T. Schwarz等人(1997) "手術處理後具小腸蠕動障礙之巨噬細胞活化及腸肌層浸潤" *Langenbecks Archiv fur Chirurgie* **Suppl.**：425-428；及Kalff, J. C., B. M. Buchholz等人(1999) "大鼠中對腸處理之雙相反應及時間相關的細胞浸潤與肌肉功能障礙" *Surgery* 126(3)： 498-509)。浸潤的白血球釋放額外的細胞激素以及前列腺素、一氧化氮、蛋白酶及活性氧而進一步造成神經肌層功能障礙(von Ritter, C., R. Be等人(1989) "中性細胞蛋白酶：甲醯基-甲硫胺醯-白胺醯-苯

丙胺酸-引發大鼠迴腸炎之介質" *Gastroenterology* **97**(3)：605-9；及Bielefeldt, K.和J. L. Conklin (1997) "於活體外缺氧及復氧期間之腸蠕動" *Dig Dis Sci* **42**(5)： 878-84)。

本發明化合物預期藉由抑制免疫活化循環的白細胞流進入胃腸道之肌壁，或藉由抑制其活性來預防或治療腸阻塞。本發明化合物亦藉由防止造成胃腸道收縮功能障礙之發炎後遺症來預防或治療腸阻塞。

引發術後腸阻塞

藉由吸入異氟烷(isoflurane)將雄性CD-1小鼠麻醉並準備手術。剃除腹部的毛並以防腐溶液處理。然後將動物覆蓋上手術布，讓腹部露出。取正中線剖開腹部並將整個小腸呈現在無菌布上。使用二支濕化、無菌棉花棒，然後緩緩的沿著其長度從特力芝膜至迴盲連接處擠壓小腸。然後將小腸放回腹腔中並以二層縫合線關閉切口。

投予化合物

將年齡相當之小鼠隨機分組(每組6隻動物)並在開腹前1小時以腹腔內(i.p.)注射含有各種劑量試驗化合物之「媒劑」(5%乙醇/5% Tween80/90%的5%重量/體積葡聚糖水溶液之混合物)。第二組由腹腔內注射媒劑。第三組在手術前每天一次給予二天及在開腹後5小時以胃內給予(1毫克/公斤)德薩美松(dexamethasone)之20%羥基丙基甲基葡聚糖水溶液的混合物(1毫克/毫升)。第四組未接受干預並作為空白對照。

測量胃腸蠕動之方法-上胃腸轉運–異硫氰酸螢光素(FITC)-葡聚糖技術：

上胃腸轉運係於開腹後24小時測量。將小鼠由18餵食管以胃內給予包含150 μL的FITC-葡聚糖溶液(5毫克/毫升之70,000分子量葡聚糖結合異硫氰酸螢光素之0.5%羥基丙基甲基纖維素/去離子水溶液)之試驗餐。口服給予FITC-葡聚糖試驗餐後，讓動物回到其原來籠中。45分鐘的試驗時間後，給予超劑量的異氟烷及放血讓小鼠死亡。由下食道擴約肌至結腸末端將整個胃腸道移除。沿著腸繫膜邊緣切開腸片段。將胃的組織及管腔內容物、10個相等片段的小腸、盲腸及3個相等片段的結腸置於含1毫升PBS之個別的塑膠附蓋試管(Eppendorf tube)。將組織於桌上型旋渦機上劇烈混合並以離心使固體物質形成小團塊。將澄清的上清液等份以二重複置於96-孔螢光盤判讀機中判讀以定量各腸片段的螢光訊號之量。

這些值係用來計算幾何中心(REF)，其係定義為衡量沿著胃腸道之平均螢光訊號分布：

$$GC = \Sigma (\%\text{之各片段總螢光訊號} \times \text{片數})/100,$$

於1至15量級中，較高的GC值代表轉運速率較快。正常的小鼠在45分鐘的試驗時間後具有GC = 8。

顯微髓過氧化酶組織學檢驗

顯微組織學檢驗係於開腹後 24 小時所收集的組織上進行。活化的免疫細胞例如中性細胞及單核細胞具有髓氧化酶

活性。在過氧化氫及過氧化酶酵素活性的存在下漢克-亞斯試劑(Hanker-Yates reagent)(Polysciences 公司)形成不溶性、藍黑聚合物。以前面部分所述的離心試管收集中段小腸的片段。沿著腸繫膜邊緣切開腸管及於 Sylgard™ 直列培養皿中以黏膜表面向下抽取組織層，製備整個肌肉層之量。延展組織至其 1.5 倍長及其 2.5 倍寬，並藉由細切移除黏膜。然後將剩餘的總肌層量以 100%乙醇固定 45 分鐘，以 PBS 清洗 3 次並於含 0.1%過氧化氫及 1 毫克/毫升漢克-亞斯試劑(Polysciences 公司)之 PBS 中培養 20 分鐘。此試劑在過氧化氫及過氧化酶活性的存在下聚合化，形成藍黑色沉澱。 在第二次以 PBS 清洗後，將整個量放置在載玻片上，蓋上蓋玻片並於光學顯微鏡中觀察。於 6 至 8 鄰近 200X 光學領域計算含髓過氧化酶之白血球，並計算及記錄平均細胞數。

術後腸阻塞結果

在正常動物的腸肌層中出現髓氧化酶(MPO)陽性的免疫細胞很少。浸潤的白血球數目在小腸手術處理後明顯地增加。以德薩美松或以本發明試驗化合物治療後，此大量的浸潤顯著地降低。

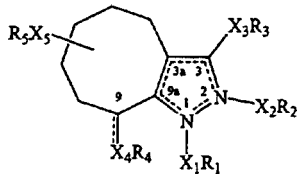
與術後發炎性腸阻塞有關的胃腸蠕動

從正常小鼠 8.4 之幾何中心至媒劑治療小鼠的 3.3，手術處理小腸導致胃腸轉運明顯的延遲。以德薩美松治療造成部分復原。本發明試驗化合物預期顯現了胃腸轉運增加。

應了解，前述本發明之說明及其各種實例已強調特定方面。然而，許多其他未特定詳盡說明或討論之同等方面可落在本發明之精神及範圍或下列申請專利範圍中並希望將其包括在內。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之六氫-環辛吡唑大麻類調節劑化合物：

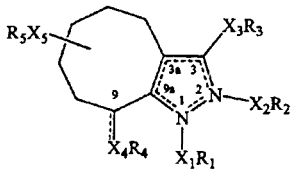


(I)

及用於治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之方法。

六、英文發明摘要：

This invention is directed to a hexahydro-cyclooctyl pyrazole cannabinoid modulator compound of formula (I):

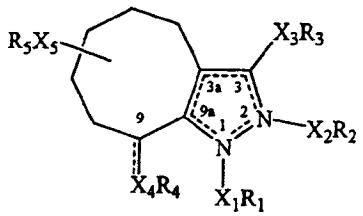


(I)

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. 一種具有式(I)結構之化合物：



（I）

或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中

式(I)中介於位置 2-3 及位置 3a-9a 間之虛線代表當 X_1R_1 存在時所存在的各二個雙鍵之位置；

式(I)中介於位置 3-3a 及位置 9a-1 間之虛線代表當 X_2R_2 存在時所存在的各二個雙鍵之位置；

式(I)中介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線代表雙鍵之位置；

X_1 為不存在或低碳伸烷基；

X_2 為不存在或低碳伸烷基；

其中僅X_1R_1及X_2R_2其中之一存在；

X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；

當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線不存在時，X_4 不存在或為低碳伸烷基；

當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線存在時，X_4 不存在；

X_5 為不存在或低碳伸烷基；

R_1 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、低碳烷基-磺醯基、芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯

基、低碳烷基-胺基磺醯基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代；

R_2 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、低碳烷基-磺醯基、芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代；

R_3 為 $-C(O)-Z_1(R_6)$ 、 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$；

當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線不存在時，X_4 為不存在或低碳伸烷基且 R_4 為氫、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經羥基、酮基、低碳烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)或鹵素取代；

當介於位置9及X_4R_4間之虛線存在時，X_4為不存在且R_4為CH-芳基或CH-雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經羥基、酮基、低碳烷基、低碳烷氧基或

鹵素取代；

R_5 為不存在、羥基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基；

R_6 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

R_7 為氫或低碳烷基；

R_8 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

R_9 為氫或低碳烷基；

R_{10} 為芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12}環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、

鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代；

Z_1及Z_2各為不存在或烷基；及

Z_3 為不存在、-NH-、-SO_2-或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存或低碳伸烷基；且 R_1 係選自氫、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、羥基或烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)取代。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在；且 R_1 係選自芳基或 C_3-C_{12} 環烷基，其中芳基視需要於一或多個位置經鹵素取代。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)、-SO_2-NH-Z_2(R_8)

或-C(O)-NH-Z_3(R_{10})。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)；X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；Z_1 為不存在或烷基；且 R_6 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基、胺甲醯基烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)；X_3 為不存在；Z_1 為不存在；且 R_8 為雜環基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在、低碳伸烷基、低碳亞烷基或-NH-；R_9 為氫或低碳烷基；Z_3 為不存在、-NH-、-SO_2-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯

基、胺甲醯基烷基、胺基磺醯基、低碳烷基-胺基磺醯基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基或雜環基取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在或烷基；且 R_{10} 為 C_3-C_{12} 環烷基係視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在或烷基；且 R_{10} 為 C_3-C_{12} 環烷基視需要經一或多個烷基或羰基烷氧基取代。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基(其中烷基係視需要於

一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、胺基烷基、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或低碳烷氧基取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、芳基或雜環基取代。

12.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在、-NH-或烷基；且 R_{10} 為芳基視需要經一或多個鹵素取代。

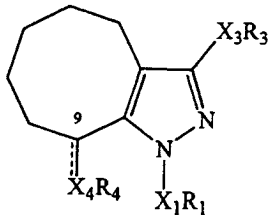
13.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；X_3 為不存在；Z_3 為不存在或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為雜環基視需要經一或多個烷基取代。

14.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中該介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線為不存在，X_4 為不存在；且 R_4 為氫。

15.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中該介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線為存在，X_4 為不存在且 R_4 為 CH-芳基視需要在芳基上於一或多個位置經鹵素取代。

16.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_5 為不存在且 R_5 為不存在。

17.一種式(Ia)化合物：



(Ia)

或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在；X_3 為不存在；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線不存在時，X_4 為不存在且 R_4 為氫；當介於位置 9 及 X_4R_4 間之虛線存在時，X_4 為不存在且 R_4 為 CH-芳基，其中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_1 係選芳基或 C_3-C_{12} 環烷基，其中芳基係視需要於一或多個位置經鹵素取代；R_3 為-C(O)-Z_1(R_6)或-C(O)-NH-Z_3(R_{10})；R_6 為雜環基；R_{10} 為芳基、C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或 C_3-C_{12} 環烷基各視需要經一或多個鹵素、烷基或羰基烷氧基取代；Z_1 為不存在；且 Z_3 為不存在、-NH-或烷基。

18.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，係由下列選出：

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷

-1-基甲基)-醯胺，

2-[(1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羰基)-胺基]-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯，

1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

1-環丁基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸N'-(2,4-二氯-苯基)-肼，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-吡啶-2-基-乙基]-醯胺，

(9E)-[1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-哌啶-1-基-甲酮，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六

氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-環己基-乙基]-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-環己基-乙基]-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(六氫-環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸哌啶-1-基醯胺，

(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺，

(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-l-苯基-乙基]-醯胺，

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-l-苯基-乙基]-醯胺，

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧

酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，或

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺。

19.如申請專利範圍第18項之化合物，係由下列選出：

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1,3,3-三甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基)-醯胺，

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(金剛烷-1-基甲基)-醯胺，

2-[(1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羰基)-胺基]-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸乙酯，

1-環戊基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

1-環己基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(1-金剛烷-1-基-乙基)-醯胺，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸N'-(2,4-二氯-苯基)-肼，

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺,

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-吡啶-2-基-乙基]-醯胺,

(9E)-[[1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-H-環辛吡唑-3-基]-哌啶-1-基-甲酮,

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-環己基-乙基]-醯胺,

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-環己基-乙基]-醯胺,

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸(六氫-環戊[c]吡咯-2-基)-醯胺,

或

(9E)-1-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-氟-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸哌啶-1-基醯胺

(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺,

(2E)-[9-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧

酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9S*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9R*)-(3-氯-苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺，

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺，或

(9E)-(3-氯-亞苄基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-環辛吡唑-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺。

20. 一種用於有此需要對象中治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病之醫藥組合物，其係包含一有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

21. 如申請專利範圍第20項之醫藥組合物，其中該大麻類受體為CB1或CB2受體；且該如申請專利範圍第1項之化合物為該受體之促進劑、拮抗劑或反向促進劑。

22. 如申請專利範圍第20項之醫藥組合物，其中該化合物為

CB1 受體反向促進劑。

23.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其中該化合物為 CB2 受體促進劑。

24.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其中該徵候、病症或疾病係與食慾、代謝、糖尿病、與青光眼有關的眼壓、社會及情緒病症、癲癇、物質濫用、學習、認知及記憶、器官收縮或肌肉痙攣、腸病症、呼吸病症、運動活動或行動病症、免疫及發炎病症、細胞生長失調、疼痛管理或神經保護有關。

25.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組合物，其中與發炎有關之腸相關徵候、病症或疾病(有或無疼痛)係選自發炎性腸疾病、由手術所引起與發炎有關的腸蠕動失調、外傷或任何由外傷所造成之後遺症、腹腔發炎、基底肺炎、心肌梗塞、代謝異常或其任何組合。

26.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中該發炎性腸疾病係選自潰瘍性結腸炎、克隆氏症或腹部疾病。

27.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中手術係選自腹部手術、移植手術、腸切除、整形手術、心血管手術或婦科手術。

28.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中外傷係選自跌倒、車禍或人身攻擊。

29.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中由外傷造成的後遺症係選自四肢骨折、肋骨骨折、脊椎骨折、胸椎損傷、缺血或腹膜後血腫。

30.如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中腹腔發炎係選自腹內感染、急性闌尾炎、膽囊炎、胰臟炎或輸尿管絞痛。

31.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其中如申請專利範圍第 1 項之化合物之有效量係從約 0.001 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天。

32.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其中該徵候、病症或疾病為 CB1 受體反向促進劑媒介與食慾有關、肥胖有關或代謝有關的徵候、病症或疾病。

33.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其中該徵候、病症或疾病為 CB2 受體促進劑媒介與發炎有關之腸相關徵候、病症或疾病(有或無疼痛)，係選自發炎性腸疾病、由手術引起與發炎有關的腸蠕動失調、外傷或任何由外傷所造成之後遺症、腹腔發炎、基底肺炎、心肌梗塞、代謝異常或其任何組合。

34.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組合物，其係與一治療劑組合投予該對象。

35.如申請專利範圍第 34 項之醫藥組合物，其中該治療劑為抗痙攣劑或避孕劑。

36.如申請專利範圍第 35 項之醫藥組合物，其中該抗痙攣劑為托吡酯(topiramate)、托吡酯類似物、卡馬西平(carbamazepine)、丙戊酸(valproic acid)、拉莫三嗪(lamotrigine)、加巴噴丁(gabapentin)、苯妥英(phenytoin)及其類似物和混合物或其醫藥上可接受鹽類。

37.如申請專利範圍第35項之醫藥組合物，其中該避孕劑為單一黃體素之避孕劑及具有黃體素組份及雌激素組份之避孕劑或視需要具有葉酸組份之口服避孕劑。

38.一種用於對象中避孕，包含一避孕劑及如申請專利範圍第1項之反向促進劑或拮抗劑化合物之醫藥組合物，其中該組合物於該對象中降低了抽煙衝動及/或協助該對象減重。

39.如申請專利範圍第1項之化合物之用途，係用於製造醫藥品供治療、改善或預防大麻類受體媒介的徵候、病症或疾病。

40.如申請專利範圍第39項之用途，其中該徵候、病症或疾病為CB1受體反向促進劑媒介與食慾有關、肥胖有關或代謝有關的徵候、病症或疾病。

41.如申請專利範圍第39項之用途，其中該徵候、病症或疾病為CB2受體促進劑媒介與發炎有關之腸相關徵候、病症或疾病(有或無疼痛)，係選自發炎性腸疾病、由手術引起與發炎有關的腸蠕動失調、外傷或任何由外傷所造成之後遺症、腹腔發炎、基底肺炎、心肌梗塞、代謝異常或其任何組合。

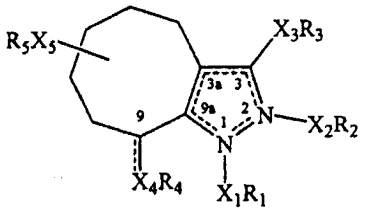
七、指定代表圖：

(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：



式(I)