

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97109756

※ 申請日期： 97.3.20

※IPC 分類： A61K 31/415 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 29/00 (2006.01)

用於治療 CB2 受體媒介的疼痛之方法(一)

METHOD FOR TREATING CB2 RECEPTOR MEDIATED PAIN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市竇河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 弗羅斯/FLORES, CHRISTOPHER M.

2. 馬雷格/MACIELAG, MARK J.

3. 沛黎克/PAVLICK, KEVIN PAUL

4. 夏明德/XIA, MINGDE

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為美國/U.S.A.

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 21 日；60/896,014

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】

本發明係關於用於有此需要之對象中治療、改善或預防CB2受體媒介的疼痛之醫藥組合物。更特而言之，該醫藥組合物包含一有效量之本發明六氫-環庚吡啶 CB2 促進劑化合物。

【先前技術】

PCT 申請案 W02006/030124 描述了吡啶衍生物作為 CB1 或 CB2 受體促進劑。

CB2-選擇性促進劑在發炎性疼痛之角叉菜膠腳掌模型中已顯示具有效用，而因此可有效用於治療急性和慢性發炎性疼痛(Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A及Hohmann AG, 周圍大麻類CB1及CB2受體之活化抑制了發炎疼痛感受之持續：一比較性分析, *British Journal of Pharmacology*, (2007), 150(2), 153-163; Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A及Malan TP, Jr., 藉由活化周圍CB2大麻類受體抑制發炎性痛覺過敏, *Anesthesiology*, (2003), 99(4), 955-960;以及Nackley AG, Makriyannis A和Hohmann AG, 在大鼠發炎模型中選擇性活化大麻類CB2受體抑制脊髓Fos蛋白表現及疼痛行為, *Neuroscience* (英國牛津)(2003), 119(3), 747-757)。

CB2-選擇性促進劑在基因轉殖小鼠中亦顯示為有效的熱疼痛感受之抑制劑，而潛在地可有效用於治療急性疼痛

(Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW, Porreca F, Buckley NE, Makriyannis A及Malan TP, Jr., CB2大麻類受體媒介之鎮痛作用, *Pain*, (2006), 122(1-2), 36-42)。

CB2受體之活化在手術切口後產生了鎮痛作用，係暗示選擇性大麻類CB2受體促進劑可有效用於術後疼痛之管理 (LaBuda CJ, Koblisch M及Little PJ, 後腳切口中大麻CB2受體促進劑之活性, *European Journal of Pharmacology*, (2005), 527(1-3), 172-174)。

周圍大麻類CB2受體之活化足以將疼痛感受閥值正常化並於持續疼痛狀態中產生鎮痛作用 (Hohmann AG, Farthing JN, Zvonok AM及Makriyannis A, 選擇性活化之大麻類CB2受體抑制了真皮內辣椒素(capsaicin)所引起的疼痛過敏, *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*, (2004), 308(2), 446-453)。

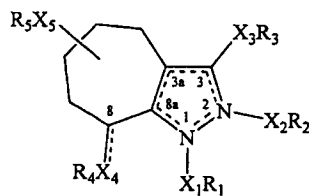
在動物模型中選擇性CB2受體促進劑抑制了急性、慢性、發炎性及神經性疼痛反應，而因此預示可用於治療急性和慢性疼痛之希望 (Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A及Porreca F, CB2大麻類受體促進劑:無精神活性作用下解除疼痛?, *Current Opinion in Pharmacology*, (2003), 3(1), 62-67; Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Makriyannis A及Malan TP, Jr., 以AM1241活化CB2大麻類受體抑制了實驗神經性疼痛:藉由非

存在於 CNS 中之受體抑制疼痛, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (2003), 100(18), 10529-10533; 以及, Burns TL 和 Ineck JR, 大麻類鎮痛作為治療慢性疼痛之潛在的新治療選擇, *Annals of Pharmacotherapy*, (2006), 40(2), 251-260)。

CB2 受體-選擇性促進劑 AM1241 對熱刺激產生了鎮痛作用 (Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Deng H, Liu Q, Mata HP, Vanderah T, Porreca F 及 Makriyannis A, CB2 大麻類受體-媒介的周圍鎮痛作用, *Pain*, (2001), 93(3), 239-245)。

【發明內容】

本發明係關於用於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之醫藥組合物，其係包括一有效量之式 (I) 化合物：



(I)

或其形式，其中式 (I) 中介於位置 2-3 及位置 3a-8a 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 8a-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 8 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 8 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 8 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_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 8 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 為羥基、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8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(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；

R_5 為氫、羥基、酮基、鹵素、胺基、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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 為氫、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、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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} 為氫、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、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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、羧基或羧基烷氧基取代)。

本發明一實例包括式(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 係選自氫、烷基、低碳烷基-磺醯基、芳基、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基或烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)取代。

本發明一實例包括式(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；及 R_8 為芳基、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基。

本發明一實例包括式(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、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基。

本發明一實例包括式(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 為不存在或低碳亞烷基； R_9 為氫或低碳烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基係視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

本發明一實例包括式(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 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

本發明一實例包括式(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 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基或胺基磺醯基取代。

本發明一實例包括式(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 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫或 C_3-C_{12} 環烷基，其中 C_3-C_{12} 環烷基視需要經一或多個羥基、烷基、烷氧基、羧基、羰基烷氧基或胺甲醯基烷基取代。

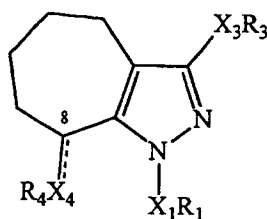
本發明一實例包括式(I)化合物或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 R_3 為 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫或雜環基，其中雜環基視需要經一或多個羰基烷氧基取代。

本發明一實例包括式(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8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 為芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代。

本發明一實例包括式(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8及 X_4R_4 間之虛線為存在， 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低碳烷氧基或鹵素取代。

本發明一實例包括式(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 為氫。

本發明一實例包括式(Ia)化合物



(Ia)

或其鹽、異構物、前藥、代謝物或多晶型，其中 X_1 為不存在或低碳伸烷基； X_3 為不存在或低碳亞烷基；當介於位置8及 X_4R_4 間之虛線不存在時， X_4 為不存在或低碳伸烷基；當介於位置8及 X_4R_4 間之虛線存在時， X_4 為不存在； R_1 係選自氫、烷基、低碳烷基-磺醯基、芳基、 C_3 - C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基或烷基（視需要於一或多個位置經鹵素取代）取代； R_3 為 $-C(O)-(R_6)$ 、 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；當介於位置8及 X_4R_4 間之虛線不存在時， R_4 為芳基，其中芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代；當介於位置8及 X_4R_4 間之虛線存在時， 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低碳烷氧基或鹵素取代； R_6 為雜環基視需要經一或多個芳基或雜環基取代； Z_2 為不存在或烷基； R_8 為芳基、 C_3 - C_{12} 環烷基或雜環基； Z_3 為不存在、 $-SO_2$ -或烷基（其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代）；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基（視需要於一或多個位置經鹵素取代）、烷氧基、羰基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

本發明一實例包括式(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 8 及 X_4R_4 間之虛線不存在時， X_4 為低碳伸烷基；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線存在時， X_4 為不存在； R_1 係選自氫或烷基； R_3 為 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線不存在時， R_4 為芳基，其中芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線存在時， 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低碳烷氧基或鹵素取代； Z_2 為不存在或烷基； R_8 為芳基或雜環基； Z_3 為烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為芳基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要經一或多個羥基、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羰基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

本發明一實例包括式(I)化合物及其醫藥上可接受形式，係由下列選出：

化合物	名稱
1	8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸 [(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
2	(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸 [(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
3	(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸 [(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,

- 4 (8S*)-8-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 5 (2E)-2-[(8R*)-8-(3-氟-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 6 (8E)-8-(4-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 7 (2E,8E)-2-[8-(4-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫環庚吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 8 (8E)-(2S)-2-{{[8-(4-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- 9 (8E)-8-(3-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 10 (8E)-(2S)-2-{{[8-(3-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- 11 (8E)-(2S)-2-{{[8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
- 12 (8E)-8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
- 13 (8E)-(2S)-8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[1-羥基甲基-2-(4-羥基苯基)-乙基]-醯胺,
- 14 (8E)-(2R)-2-{{[8-(3-氯-亞苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,

- 15 (8E)-(2R)-2-{[8-(4-氯-亞苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苳基)-丙酸甲酯,
- 16 (8E)-8-(3-氟-亞苳基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-3-羥基-1-苳基-丙基]-醯胺,
- 17 (8E)-8-(3-氯-亞苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-3-羥基-1-苳基-丙基]-醯胺,
- 18 (8R*)-(3-氯-苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苳基-乙基]-醯胺
- 19 (8S*)-(3-氯-苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苳基-乙基]-醯胺,
- 20 (8S*)-(3-氯-苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苳基-乙基]-醯胺, 及
- 21 (8R*)-(3-氯-苳基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苳基-乙基]-醯胺。

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、氫蒾基、蒾基、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、蒾基、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-亞甲基-1H-蒾基、八氫-2,5-亞甲基-茂蒾基(亦稱為六氫-2,5-亞甲基-茂蒾基)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)咪喃基、噻吩基、2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯基、1,3-

二氧戊環基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基(亦稱為4,5-二氫-1H-咪唑基)、咪唑啉基、2-吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、2H-哌喃、4H-哌喃、吡啉基、哌啉基、1,4-二呋烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、噻嗎啉基、嗒吡基、噻啉基、吡吡基、哌吡基、氮吡基、吡吡基、吡啉基、異吡啉基、3H-吡啉基、吡啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹吡基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基、吡吡基、喹啉基、喹啉基、1,8-噻啉基、噻啉基、噻啉基、六氫-1,4-二氮吡基、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、六氫-環戊[c]吡咯基、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、萘基、萘基及其類似基。

術語「烷基磺醯基胺基」係指式-烷基-SO₂NH-之連接基

團。

術語「烷基胺甲醯基」係指式 -C(O)NH- 之連接基團。

術語「胺基」係指式 -NH_2 之基或式 -NH- 之連接基團。

術語「胺基磺醯基」係指式 $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ 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「羧基烷氧基」係指式 -C(O)O-烷基 之基。

術語「羧基」係指式 -COOH 或 $\text{-CO}_2\text{H}$ 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 $\text{-SO}_2\text{NH-烷基}$ 或 $\text{-SO}_2\text{N(烷基)}_2$ 之基。

術語「低碳烷基-磺醯基」係指式 $\text{-SO}_2\text{-烷基}$ 或 -C(O)N(烷基)_2 之基。

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、甲磺酸鹽。

本發明化合物之前藥及代謝物係包括在本發明之範圍內。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。

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如，例如 "*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中所述。

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或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。

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涵蓋在本發明範圍內。

治療用途

CB2受體係屬於G-蛋白-偶合受體(GPCR)家族且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。

在動物模型中由促進劑化合物活化的CB2受體媒介疼痛反應。

本發明係關於用於有此需要之對象中治療、改善或預防CB2受體媒介的疼痛之醫藥組合物，其係包括一有效量之式(I)或式(Ia)化合物或其形式。

如本文所用之術語「CB2受體媒介的疼痛」係指術後、發炎性或神經性或受傷或老化所產生的慢性或急性的疼痛症狀，並包括(不限於)中樞及周圍路徑所媒介的疼痛症狀其難以另外描述特性且能藉由以CB2受體促進劑治療而得利。

本發明方法之範圍係希望包括由下列組成之群中選出之發炎性相關的疼痛症狀：骨關節炎、類風濕性關節炎、頭痛、偏頭痛、牙痛、分娩痛、經痛、間質性膀胱炎、周圍神

經炎、黏膜炎、手術疼痛、運動傷害疼痛、創傷、癌症疼痛、纖維肌痛、胰臟炎、腸炎、蜂窩性組織炎、骨折、術後腸阻塞、腸激躁症、發炎性腸道疾病之疼痛、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、膽囊炎、燒傷、曬傷、有毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛及無毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛。

本發明方法之範圍進一步係希望包括由下列組成之群中選出之神經性相關的疼痛症狀：化療神經病變、AIDS-有關的神經病變、糖尿病神經病變及帶狀疱疹後神經痛。

本發明一實例包括式(I)或式(Ia)化合物或其形式於製造醫藥品供有此需要之對象治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之用途。

本發明一實例包括於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之方法，其係包括投予該對象包含一有效量之式(I)或式(Ia)化合物或其形式與治療劑之組合產品及/或治療。

式(I)或式(Ia)化合物為可用於本發明方法之 CB2 促進劑，其具有介於約 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 促進劑結合活性 IC_{50} 值。

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 受體媒介的癥狀、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式(I)或式(Ia)化合物。因此，在本發明之治療方法中，該術語應包括以特定揭示的化合物或其前藥或代謝物治療、改善或預防本文所述的 CB2 受體媒介的疼痛之定義，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。

預防性給藥可在的 CB2 受體媒介的疼痛癥狀性質顯示之前進行，藉此治療、改善、預防疼痛或另延遲其惡化。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本發明化合物之量，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癥狀、病症或疾病。此用於本發明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。

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

術語「組合產品及/或治療」係指包含式(I)或式(Ia)化合物與一或多種治療劑組合之醫藥組合物。式(I)或式(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。

其中本發明關於投予組合產品，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，包含組合產品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。

其中就本發明關於投予組合產品及/或治療，本發明化合物及藥劑可藉由任何適合的方法同時、連續、間隔或以單一或分開形式於治療時程期間在相同或不同的時間共同給藥。

當本發明化合物及藥劑組份分開給藥時，每天所給予之本發明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。

投藥方法之適合的實例有口服、靜脈內(iv)、肌肉內(im)、皮下(sc)、經皮及局部。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。

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，與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。

本發明包括投予包含本發明化合物及視需要醫藥上可接受的載劑之混合物之醫藥組合物或醫藥品。

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)或式(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。

「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。

依照給藥的方法，組合物或醫藥品可以廣泛不同的單位劑型來給藥；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、醃劑、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))。

本發明包括以解除有此需要對象之癥狀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毫克/公斤至約300毫克/公斤；從約0.01毫克/公斤至約200毫克/公斤；從約0.05毫克/公斤至約100毫克/公斤；或從約0.1毫克/公斤至約50毫克/公斤之範圍內。

最適的預防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。

【實施方式】

生物實例

下列實例係說明本發明化合物可有效用於供有此需要之對象治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之方法中。

實例 1

發炎性疼痛之角叉菜膠模型

於齧齒類之腳掌注射角叉菜膠(Cg)產生對熱及機械刺激二者之顯著過敏作用。角叉菜膠之效力在投予後2-4小時為最大。

過程

於雄性Sprague-Dawley大鼠(250-350克,各9隻之治療組)腳掌注射角叉菜膠- λ (200 μ L)之前,在輻射熱(RH)腳掌刺激器上之得到基線反應潛伏期,來評估試驗化合物消除熱痛覺過敏之能力。僅記錄快速後腳移動之退縮反應(有或無舔後腳)。與運動或重量變換有關的腳掌移動並不視為退縮反應。

於實驗當天記錄每隻動物之重量。將每隻動物置於溫暖的(大約體溫, 30°C)玻璃表面並使其適應試驗房間約10-15分鐘。然後將輻射熱刺激(光束)輪流集中在每個後腳的腳掌,並記錄每隻動物對熱刺激之起初(基線)反應時間。使用產生10-15秒基線退縮潛伏期之刺激強度(輻射熱設定在5安培)及加入20秒之最大截斷時間。當腳移動或當達到截斷時間限制時,光刺激會藉由光電繼電器自動停止。

將一治療組(各8隻動物)以腹腔內(*i. p.*)注射媒劑(5% DMSO及5% Tween-80之無菌食鹽水溶液)。其他治療組(各8

隻動物)以腹腔內注射 3、10 或 30 毫克/公斤的化合物 7。

一小時後，記錄投予媒劑大鼠的退縮潛伏期。評估後，將所有的動物以皮下投予 1%角叉菜膠(200 μ L 無菌食鹽溶液)至左後腳之腳掌下組織中，以激發急性的發炎反應。三小時後，估算動物的熱刺激之反應時間。結果係如下表 1 以秒 \pm SEM 表示。

表 1

	基線	投予媒劑 1 小時後	投予 Cg 3 小時後
媒劑	13.14 \pm 0.85	12.43 \pm 1.50	7.21 \pm 1.87
3 毫克/公斤			8.44 \pm 1.88
10 毫克/公斤			7.87 \pm 1.01
30 毫克/公斤			6.05 \pm 0.83

投予角叉菜膠(Cg)三小時後，以媒劑治療的動物之平均潛伏期顯著地降低了，顯示產生了熱痛覺敏感。

實例 2

重複實例 1 之實驗，但是先將動物以皮下投予 1%角叉菜膠(200 μ L 之無菌食鹽水溶液)至左後腳之下腳掌組織中以激發急性發炎反應。

二個半小時後，評估退縮潛伏期('Cg 後')。然後將一治療組(各 7 隻動物)以腹腔內注射媒劑(5% DMSO 及 5% Tween-80 之無菌食鹽水溶液)。將其他治療組(各 8 隻動物)以腹腔內注射 3、10 或 30 毫克/公斤的化合物 7。給予試驗化合物三十分鐘後，記錄退縮潛伏期。結果係如下表 2 以秒 \pm SEM 表示。

表 2

	基線	Cg 後	Cg 後 0.5 小時
媒劑	12.72± 0.59	7.12± 0.46	4.32± 0.53
3 毫克/公斤	12.51± 0.74	7.45± 0.43	5.30± 0.48
10 毫克/公斤	12.14± 0.52	7.43± 0.55	5.33± 0.48
30 毫克/公斤	12.79± 0.55	7.00± 0.39	4.53± 0.39

投予角叉菜膠(Cg)後，以媒劑治療動物之平均潛伏期顯著地降低了，顯示產生了熱痛覺敏感。

實例 3

熱板疼痛感受試驗

使用原先由 Eddy 及 Leimbach (*J Pharmacol. Exp. Ther.* 107:385-393, 1953)所描述之熱板試驗經小修正(例如 O' Callaghan 及 Holtzman, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 192:497-505, 1975)來確定所評估的化合物之止痛潛力。用於這些研究之熱板測痛儀係由哥倫布儀器國際公司所生產(俄亥俄州哥倫布)。

過程

將雄性 CD-1 小鼠(30-35g)秤重，置於鋪有木屑的塑膠箱中並於試驗前使其適應。將一隻個別的小鼠置於 48°C 經加熱的表面並以玻璃圓筒迫使其在板上移動。記錄置入及搖晃、舔或捲起任一隻後腳(疼痛感受)之時間間隔作為測量基線。反應後或最長 40 秒後，立即將動物從熱板上移開，以避免組織傷害。每一隻小鼠僅試驗一次。

然後將一治療組(各 9 隻動物)以腹腔內注射媒劑(5% DMSO 及 5% Tween-80 之無菌食鹽水溶液)。其他治療組(各 8

隻動物)以腹腔內注射 10 或 30 毫克/公斤的化合物 1。投予試驗化合物三十分鐘後，以 90 秒之最大截斷時間評估反應。

將以媒劑或試驗化合物治療的動物之反應時間與各動物對應的個別的基線反應時間相比較。將治療後反應時間扣除基線反應時間並將該結果除以截斷時間(90秒)扣除基線時間之差，得到最大效力百分比(%MPE)。結果係如下表3以%MPE ± SEM表示。

表 3

	%MPE 媒劑	%MPE
10 毫克/公斤	15.51 ± 15.06	20.58 ± 9.27
30 毫克/公斤	6.32 ± 13.06	4.25 ± 10.65

實例 4

內臟痛覺過敏模型

此方法係於大鼠中使用恆壓器控制、等壓結直腸擴張(CRD)來評估試驗化合物治療內臟痛覺過敏之效力及效用。
過程

將大鼠(雄性Sprague Dawley (275 — 350 g; CD(SD); 查爾斯河實驗室)以每籠2至4隻動物豢養於12小時/12小時亮/暗周期的溫度及溼度控制室中，隨意給食物及水。

由隔離中釋放出一天後，於樹脂玻璃裝置(G-3, 大鼠 ECU; Braintree Scientific公司; 麻州布蘭曲市)讓動物適應逐漸加長(30分鐘及4小時後, 45分鐘)的單一監禁期。讓動物回到其原來的籠中至隔夜。隔天於早上讓其於監禁裝置中適應60分鐘。4小時後，以70% CO₂:30% O₂將動物稍微的麻醉。然後將高順度、以K-Y凍膠潤滑的4公分長的聚乙烯氣

球，經由肛門插入直腸及大腸末端。氣球係以反口端距離肛門1公分來放置且藉由將氣球導管貼在尾巴的基部確實置於定位。將導管與控制氣球膨脹及導致結直腸擴張之電腦化恆壓器相連接。持續記錄氣球壓力(代表直腸內壓力)。

CRD在意識清醒動物中引起了包含前腹壁收縮之反射性內臟運動反應(Ness TJ及Gebhart GF, 結直腸擴張作為有害的內臟刺激:大鼠偽情緒反射之生理學及藥理學特性, *Brain Res.*, (1988), 450: 153-169)。這些肌肉收縮增加腹內壓力及隨後增加結腸內壓力。結腸內壓力變化係經由傳遞CRD之相同的氣球來轉換。此測壓端點最近已被提至從大鼠前腹壁肌肉所記錄的模擬肌電圖反應(Tampere A, Brusberg M, Axenborg J, Hirsch I, Larsson H及Lindstrom E, 藉由測壓記錄評估大鼠對有害的結直腸擴張之偽情緒反應, *Pain*, (2005), 116: 220-226)。

於四分鐘的間隔中藉由遞送二個連續20秒差(15、30、45、60、75毫米汞柱)的擴張得到刺激反應數據並記錄壓力反應如下:結腸內壓力訊號係通過一數位1 Hz高通濾波器, 經修正並將前15秒CRD之積分作為基線減值(氣球擴張前15秒);將各擴張壓力反應平均,得到各動物之對照刺激/反應曲線。然後將結直腸氣球移除並讓動物回到其原來的籠子。

翌日早上,將一治療組(4隻動物)以腹腔內注射10毫克/公斤的化合物7(溶於5% DMSO及5% Tween-80之無菌食鹽水中)。

一小時後,於結腸內滴入1.5毫升量的2.5% (重量/體

積)酵母多糖A(zymosan A)(得自釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*); Sigma化學公司, 聖路易斯市)之30%乙醇溶液讓所有的治療組引起急性結腸炎(於輕微70% CO₂:30% O₂麻醉下)。四小時後, 將動物輕微麻醉並將結直腸氣球如前一天插入用來控制膨脹。使用相同的CRD刺激並記錄壓力反應及如實驗對照階段所述進行分析。

然後將一治療組之動物(4隻動物)以皮下給予1毫克/公斤嗎啡之劑量。於結腸炎開始後4小時及CRD前30分鐘, 將另一治療組動物(9隻動物)以皮下(s.c.)給予3毫克/公斤嗎啡之劑量, 作為鎮痛反應之比較值。將其中給予酵母多糖後不具有痛覺過敏反應之媒劑治療組的動物(6隻動物)之數據從實驗中排除。數據係如表4以起初(對照)壓力反應百分比(% ± SEM)表示, 並以各動物作自己的對照。

表 4

毫米 汞柱	媒劑 治療組(n=6)	3 mpk 嗎啡治療組 (n=9)	化合物 7 治療組(n=4)	化合物 7/1 mpk 嗎啡治療 組(n=4)
15	135.5 ± 39.72	96.34 ± 12.53	245.7 ± 87.76	124.1 ± 24.83
30	277.0 ± 76.31	69.96 ± 11.21	527.2 ± 196.8	164.5 ± 89.14
45	383.8 ± 104.9	61.69 ± 8.72	301.3 ± 104.2	141.7 ± 32.83
60	236.6 ± 53.28	56.33 ± 8.23	243.7 ± 66.53	133.6 ± 24.98
75	166.0 ± 32.01	63.18 ± 9.19	230.9 ± 51.95	171.5 ± 29.46

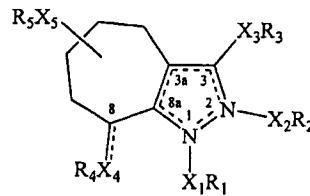
應了解, 前述本發明之說明及其各種實例已強調特定方面。然而, 許多其他未特定詳盡說明或討論之同等方面可落在本發明之精神及範圍或下列申請專利範圍中並希望將其

200901972

包括在內。

五、中文發明摘要：

本發明係關於用於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之醫藥組合物，其係包括一有效量之式(I)化合物：

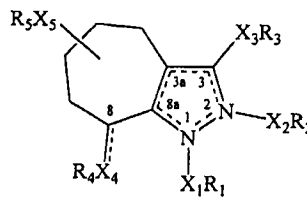


(I)

或其形式，其中 X_1R_1 、 X_2R_2 、 X_3R_3 、 X_4R_4 及 X_5R_5 係如文中之定義。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to a pharmaceutical composition for treating, ameliorating 或 preventing CB2 receptor mediated pain in a subject in need thereof comprising an effective amount of a compound of formula (I):

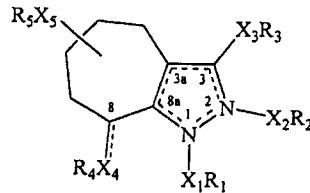


(I)

or a form thereof, wherein X_1R_1 , X_2R_2 , X_3R_3 , X_4R_4 and X_5R_5 are as defined herein.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於有此需要之對象中治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛之醫藥組合物，其係包括一有效量之式(I)化合物：



(I)

或其形式，其中

式(I)中介於位置2-3及位置3a-8a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8a-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8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8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8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_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8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 為羥基、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8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(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；
- R_5 為氫、羥基、酮基、鹵素、胺基、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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} 環烷基或雜環基各視需要經一或多個羥基、酮基、鹵素、胺基、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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 為氫、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、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(視需要於一或多個位置經鹵素或羥基取代)、羧基、羧基烷氧基、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} 為氫、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、低碳烷基-胺基、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)、低碳烷氧基(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)。

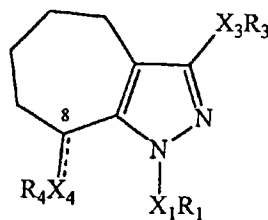
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 X_1 為不存在且 R_1 係選自氫、烷基、低碳烷基-磺醯基、芳基、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基或烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)取代。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； R_7 為氫或低碳烷基； Z_2 為不存在或烷基；及 R_8 為芳基、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ； 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、 C_3-C_{12} 環烷基或雜環基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； R_9 為氫或低碳烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基係視需要

於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。
7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基或胺基磺醯基取代。
8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫或 C_3-C_{12} 環烷基，其中 C_3-C_{12} 環烷基視需要經一或多個羥基、烷基、烷氧基、

羧基、羧基烷氧基或胺甲醯基烷基取代。

9. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R_3 為 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ； X_3 為不存在或低碳亞烷基； Z_3 為不存在、 $-SO_2-$ 或烷基（其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羧基烷氧基取代）；且 R_{10} 為氫或雜環基，其中雜環基視需要經一或多個羧基烷氧基取代。
10. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該介於位置 8 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 為芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代。
11. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線為存在， 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低碳烷氧基或鹵素取代。
12. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 X_5 為不存在且 R_5 為氫。
13. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物係選自式(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

存在或低碳伸烷基； X_3 為不存在或低碳亞烷基；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線不存在時， X_4 為不存在或低碳伸烷基；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線存在時， X_4 為不存在； R_1 係選自氫、烷基、低碳烷基-磺醯基、芳基、 C_3 - C_{12} 環烷基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要於一或多個位置經鹵素、胺基磺醯基或烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)取代； R_3 為 $-C(O)-(R_6)$ 、 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 或 $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ ；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線不存在時， R_4 為芳基，其中芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線存在時， 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低碳烷氧基或鹵素取代； R_6 為雜環基視需要經一或多個芳基或雜環基取代； Z_2 為不存在或烷基； R_8 為芳基、 C_3 - C_{12} 環烷基或雜環基； Z_3 為不存在、 $-SO_2$ -或烷基(其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代)；且 R_{10} 為氫、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、鹵素、烷基(視需要於一或多個位置經鹵素取代)、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

14. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 X_1 不存在； X_3 為不存在或低碳亞烷基；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線不存在時， X_4 為低碳伸烷基；當介於位置 8 及 X_4R_4 間之虛線存在時， X_4 為不存在； R_1 係選自氫或烷基； R_3 為

-SO₂-NH-Z₂(R₈)或-C(O)-NH-Z₃(R₁₀)；當介於位置 8 及 X₄R₄ 間之虛線不存在時，R₄ 為芳基，其中芳基視需要於一或多個位置經低碳烷基或鹵素取代；當介於位置 8 及 X₄R₄ 間之虛線存在時，R₄ 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低碳烷氧基或鹵素取代；Z₂ 為不存在或烷基；R₈ 為芳基或雜環基；Z₃ 為烷基（其中烷基視需要於一或多個位置經鹵素、羥基或羰基烷氧基取代）；且 R₁₀ 為芳基或雜環基，其中芳基或雜環基各視需要經一或多個羥基、鹵素、烷基（視需要於一或多個位置經鹵素取代）、烷氧基、羧基、羰基烷氧基、胺甲醯基烷基或胺基磺醯基取代。

15. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物係選自：

8-(3-氯-苄基)-氯-苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苄基-乙基]-醯胺,

(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苄基-乙基]-醯胺,

(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苄基-乙基]-醯胺,

(8S*)-8-(3-氯-苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-羥基-1-苄基-乙基]-醯胺,

(2E)-2-[(8R*)-8-(3-氯-苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苄基-乙基]-醯胺,

(8E)-8-(4-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶

-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
 (2E, 8E)-2-[8-(4-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-基]-乙磺酸[(1S)-1-苯基-乙基]-醯胺,
 (8E)-(2S)-2-{{[8-(4-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
 (8E)-8-(3-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
 (8E)-(2S)-2-{{[8-(3-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
 (8E)-(2S)-2-{{[8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
 (8E)-8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-羥基-1-苯基-乙基]-醯胺,
 (8E)-(2S)-8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[1-羥基甲基-2-(4-羥基-苯基)-乙基]-醯胺,
 (8E)-(2R)-2-{{[8-(3-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
 (8E)-(2R)-2-{{[8-(4-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羰基]-胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸甲酯,
 (8E)-8-(3-氟-亞苄基)-1-甲基-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-3-羥基-1-苯基-丙基]-醯胺
 (8E)-8-(3-氯-亞苄基)-1, 4, 5, 6, 7, 8-六氫-環庚吡啶

-3-羧酸[(1R)-3-羥基-1-苄基-丙基]-醯胺，
 (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苄基-乙基]-醯胺，
 (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1S)-2-甲氧基-1-苄基-乙基]-醯胺，
 (8S*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苄基-乙基]-醯胺，及
 (8R*)-(3-氯-苄基)-1,4,5,6,7,8-六氫-環庚吡啶-3-羧酸[(1R)-2-甲氧基-1-苄基-乙基]-醯胺。

16. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該 CB2 受體媒介的疼痛為慢性或急性。
17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該 CB2 受體媒介的疼痛為術後、發炎性或神經性或受傷或老化所產生的。
18. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該 CB2 受體媒介的疼痛為中樞及周圍路徑所媒介的疼痛症狀，其難以另外描述特性且能藉由以 CB2 受體促進劑治療而得利。
19. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，其中該 CB2 受體媒介的疼痛係由下列組成之群中選出之發炎性疼痛：骨關節炎、類風濕性關節炎、頭痛、偏頭痛、牙痛、分娩痛、經痛、間質性膀胱炎、周圍神經炎、黏膜炎、手術疼痛、運動傷害疼痛、創傷、癌症疼痛、纖維肌痛、胰臟炎、腸炎、蜂窩性組織炎、骨折、術後腸阻塞、腸激躁症、發炎性腸道疾病之疼痛、克隆氏症、潰瘍性大腸

- 炎、膽囊炎、燒傷、曬傷、有毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛及無毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛。
20. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，其中該 CB2 受體媒介的疼痛係由下列組成之群中選出之神經性疼痛：治療神經病變、AIDS-有關的神經病變、糖尿病神經病變及帶狀疱疹後神經痛。
 21. 如申請專利範圍第 1 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。
 22. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中如申請專利範圍第 13 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。
 23. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中如申請專利範圍第 14 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。
 24. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，係進一步包括含有一有效量之如申請專利範圍第 1 項化合物及一治療劑之組合產品及/或治療。
 25. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之對象治療、改善或預防 CB2 受體媒介的疼痛。
 26. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該 CB2 受體媒介的疼痛為慢性或急性。
 27. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該 CB2 受體媒介的

- 疼痛為術後、發炎性或神經性或受傷或老化所產生的。
28. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該 CB2 受體媒介的疼痛為中樞及周圍路徑所媒介的疼痛症狀其難以另外描述特性且能藉由以 CB2 受體促進劑治療而得利。
29. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該 CB2 受體媒介的疼痛係由下列組成之群中選出之發炎性疼痛：骨關節炎、類風濕性關節炎、頭痛、偏頭痛、牙痛、分娩痛、經痛、間質性膀胱炎、周圍神經炎、黏膜炎、手術疼痛、運動傷害疼痛、創傷、癌症疼痛、纖維肌痛、胰臟炎、腸炎、蜂窩性組織炎、骨折、術後腸阻塞、腸激躁症、發炎性腸道疾病之疼痛、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、膽囊炎、燒傷、曬傷、有毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛及無毒的蛇、蜘蛛咬傷或昆蟲叮咬之疼痛。
30. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該 CB2 受體媒介的疼痛係由下列組成之群中選出之神經性疼痛：化療神經病變、AIDS-有關的神經病變、糖尿病神經病變及帶狀疱疹後神經痛。

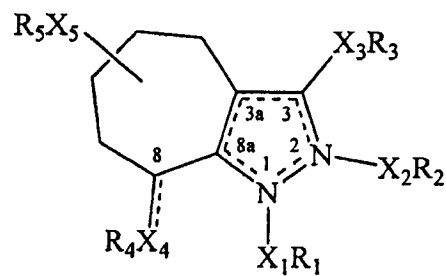
七、指定代表圖：

(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)