



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I434842 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 21 日

(21) 申請案號：098123505

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 10 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

(30) 優先權：2008/07/14 日本

2008-182251

(71) 申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72) 發明人：青木敏 AOKI, SATOSHI (JP)；宗像亮介 MUNAKATA, RYOSUKE (JP)；河野則
 征 KAWANO, NORIYUKI (JP)；三水清寬 SAMIZU, KIYOHITO (JP)；岡宏昌
 OKA, HIROMASA (JP)；石井孝拓 ISHII, TAKAHIRO (JP)；菅根隆史 SUGANE,
 TAKASHI (JP)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

TW 200640864A

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

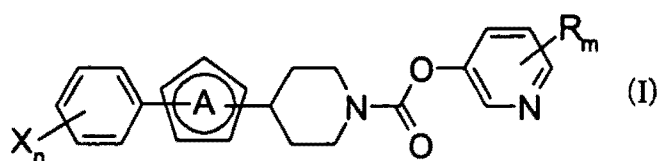
(54) 名稱

唑化合物

(57) 摘要

在於提供有效作為神經因性疼痛治療用醫藥組成物之有效成分的化合物。發明者們努力研究具有 FAAH 阻礙活性之化合物，發現以 N-(吡啶-3-基)氧基羰基-哌啶-4-基及苯基所取代之唑化合物或其製藥學所容許之鹽有優異 FAAH 阻礙活性，而完成本發明。本發明化合物因具有優異 FAAH 阻礙活性，在大鼠神經因性疼痛模型中可確認到抗觸感痛效果，可有效作為神經因性疼痛之預防劑及/或治療劑。

式 I



發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98123505

※申請日：98年07月10日

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

唑化合物

C07D	401/12	2006.01
C07D	401/04	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	417/04	2006.01
C07D	413/04	2006.01
C07D	413/14	2006.01
A61K	31/4427	2006.01
A61K	31/444	2006.01
A61K	31/4545	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	25/02	2006.01

二、中文發明摘要：

[課題] 在於提供有效作為神經因性疼痛治療用醫藥組成物之有效成分的化合物。

[解決手段] 發明者們努力研究具有 FAAH 阻礙活性之化合物，發現以 N-(吡啶-3-基) 氧基羰基-哌啶-4-基及苯基所取代之唑化合物或其製藥學所容許之鹽有優異 FAAH 阻礙活性，而完成本發明。

本發明化合物因具有優異 FAAH 阻礙活性，在大鼠神經因性疼痛模型中可確認到抗觸感痛效果，可有效作為神經因性疼痛之預防劑及/或治療劑。

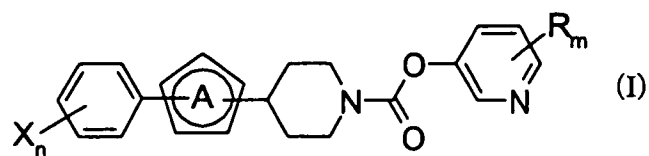
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、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



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組成物、尤其係可作為神經因性疼痛治療用醫藥組成物之有效成分的唑化合物。

【先前技術】

已知脂肪酸醯胺水解酵素 (Fatty acid amide hydrolase; FAAH) 藉由水解內生性大麻鹼，使其活性消失 (非專利文獻 1)。內生性大麻鹼 (endocannabinoid) 係作用於大麻鹼受器而發揮生理作用之生體內物質之總稱。代表的內生性大麻鹼，如花生四烯乙醇胺、棕櫚醯乙醇醯胺、油醯胺、2-花生烯四酸甘油。又，大麻 (Marijuana) 之活性成分的 Δ^9 -四氫大麻醇為活化大麻鹼受器者 (非專利文獻 2)。

在哺乳動物，至今知道有 2 種類之大麻鹼受器 CB1、CB2。CB1 在中樞及末梢神經系中表現，因其活性化而產生精神作用及鎮痛作用等。CB2 在免疫系組織中表現，因其活性化而產生抗炎症作用及鎮痛 (炎症性) 作用等。

一般鎮痛劑之非固醇類抗炎症藥及嗎啡等麻藥性鎮痛藥已知對神經因性疼痛之效果弱。在醫療現場，普瑞巴林等抗癲癇藥或千憂解等抗憂鬱藥用於疼痛緩和，但其鎮痛效果不足，且亦有嗜睡、眩暈等中樞性副作用之問題。

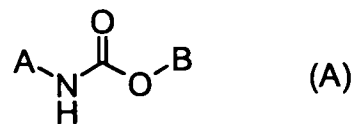
大麻鹼受器致效劑雖對神經因性疼痛患者有效，但因其精神作用而使用大受限制 (非專利文獻 3)。

另外，因為將 FAAH 阻礙劑投予動物時，對神經因性疼痛及炎症性疼痛有鎮痛作用，但無將大麻鹼受器致效劑投予動物時觀察到之鎮靜、體溫降低、肌肉僵直等副作用（非專利文獻 4、5），期待 FAAH 阻礙劑為優異疼痛治療藥、尤其係神經因性疼痛治療藥。

作為具 FAAH 阻礙活性之化合物，已知有可作為鎮痛劑、抗不安藥、抗癲癇藥、抗憂鬱劑、制吐劑、心血管疾病治療劑或青光眼治療劑之化合物。

例如，專利文獻 1 中，具有 FAAH 阻礙活性之化合物，揭示有以下述式（A）所表示之化合物。

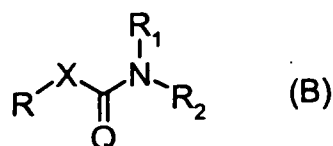
【化1】



（式中，B 為可經取代之種種的環基等，A 為可經取代之苯基、可經取代之苯基烷基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基、萘醯基、吡啶基、芴基、咪唑基。詳細參考該公報）

又，專利文獻 2 中，具有 FAAH 阻礙活性之化合物，揭示有以下述式（B）所表示之化合物。

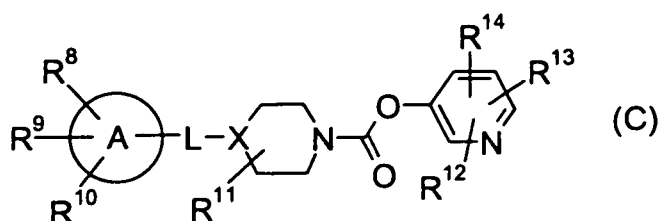
【化2】



(式中，R 為可經取代之種種的環基等，X 及 Q 各自相同或互為相異為 O 或 S。又，R₁ 及 R₂ 可任意與此等鍵結之 N 原子形成取代或非取代環。詳細參考該公報)。

更且，專利文獻 3 中，具有 FAAH 阻礙活性之化合物，揭示有以下述式 (C) 所表示之化合物。

【化3】

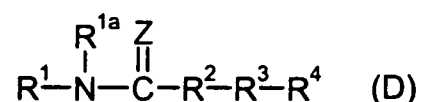


(詳細參考該公報)

該文獻所揭示之化合物皆與本發明式 (I) 之化合物構造相異。

更且，專利文獻 4 及 5，作為 FAAH 阻礙劑，揭示有以下述式 (D) 所示之尿素化合物。

【化4】



(式中，Z 為 O 或 S，R² 各自為可經取代之哌啶-1,4-二基或哌嗪基-1,4-二基。詳細參考該公報)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 國際公開文獻 WO2003/065989 號

[專利文獻 2] 國際公開文獻 WO2004/033422 號

[專利文獻 3] 國際公開文獻 WO2006/088075 號

[專利文獻 4] 國際公開文獻 WO2006/054652 號

[專利文獻 5] 國際公開文獻 WO2007/020888 號

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] 「 Annual review of biochemistry 」

、 (美國) 、 2005 年 、 第 74 卷 、 p.411-432

[非專利文獻 2] 「 Current Medicinal Chemistry 」 、

(美國) 、 1999 年 、 第 6 卷 、 p.635-664

[非專利文獻 3] 「 Expert opinion on pharmacotherapy

」 、 (英國) 、 2006 年 、 第 7 卷 、 p.607-615

[非專利文獻 4] 「 British Journal of Pharmacology

」 、 (英國) 、 2007 年 、 第 152 卷 、 p.624-32

[非專利文獻 5] 「 Nature Medicine 」 、 (英國) 、

2003 年 、 第 9 卷 、 p.76-81

【 發明內容 】

[發明所欲解決之課題]

提供作為醫藥組成物、尤其係減輕或無大麻般副作用或成癮性之疼痛治療用醫藥組成物之有效成分的化合物。

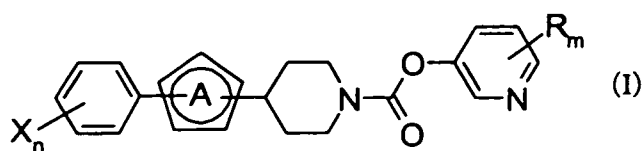
[解決課題之手段]

本發明者們努力研究具有 FAAH 阻礙活性之化合物之

結果，發現式 (I) 之化合物具優異 FAAH 阻礙活性，而完成本發明。

亦即，本發明係關於式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽，以及，含有式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽、及製藥學所容許之賦形劑之醫藥組成物。

【化5】



(式中，

環 A 為唑環，

R 為相同或互為相異，為 H 或低級烷基，

X 相同或互為相異，為 H、鹵素或鹵化低級烷基，

n 及 m 相同或互為相異，為 1 或 2)。

又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽之神經因性疼痛治療用醫藥組成物，亦即，含式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽之神經因性疼痛治療劑。

進一步，本發明為關於神經因性疼痛治療用醫藥組成物之製造用之式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽之使用，以及將式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽之有效量投予患者所成之神經因性疼痛之治療方法。

[發明效果]

式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽具有 FAAH 阻礙活性，可用作為 FAAH 相關疾病、尤其係神經因性疼痛之預防及 / 或治療劑。

[實施發明之最佳形態]

以下，詳細說明本發明。

「低級烷基」係指，直鏈或分枝狀之碳數 1~6 (之後略稱 C₁₋₆) 之烷基，如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、n-己基等。其他型態方面，為 C₁₋₄ 烷基，再而其他型態方面，為甲基或乙基，更而其他型態方面，為甲基。

「唑環」係指，單環式共軛不飽和 5 員環中，作為構成環之原子，具有 2~4 個的由 O、S 及 N 所選出之雜原子，此等之雜原子中至少 1 個為 N 之環。藉由環內雜原子之配置，有 1,2-唑、1,3-唑、1,2,4-唑、1,2,3,4-唑等，例如，1,2-唑方面，為吡唑、異噁唑或異噻唑，1,3-唑方面，為咪唑、噁唑或噻唑，1,2,4-唑方面，為 1,2,4-三唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑或 1,2,4-噁噻唑，1,2,3,4-唑方面，為四唑等。「唑環」為二價環基時，為除去任意位置之氫原子而成之二價基。

「鹵素」為 F、Cl、Br、I。

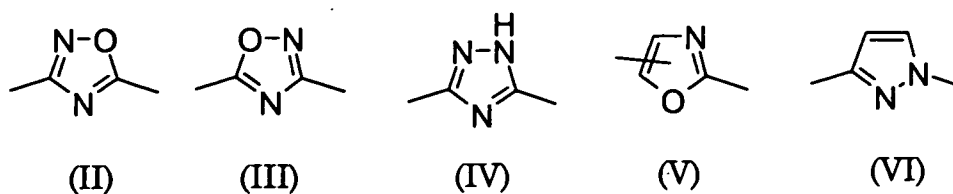
「鹵化低級烷基」係指，以 1~5 個的鹵素取代之直鏈狀或分枝狀之碳數 1~6 之烷基 (C₁₋₆ 烷基) 。

「神經因性疼痛」係指，因末梢或中樞神經機能異常而引起之疼痛，如糖尿病性神經障礙之疼痛、帶狀疱疹後疼痛、HIV 誘發神經障礙、抗癌劑誘發神經障礙、脊髓損傷後痛、或多發性硬化症所伴隨之痛等。神經因性疼痛之臨床主要症狀為束縛痛、燒烙痛、痛覺過敏及異痛症（觸感痛）等。

式（I）之化合物之型態如以下。

（1）環 A 為 1,2-唑、1,3-唑、1,2,4-唑或 1,3,4-唑，其他型態方面，環 A 為 1,2,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1,3-噁唑或吡唑，更而其他型態方面，環 A 為下述式（II）～（VI）所示之任一環，

【化6】



又再其他型態方面，環 A 為式（IV）～（VI）所示之任一環之化合物。其他型態方面，環 A 為式（IV）所示之環之化合物。其他型態方面，環 A 為式（V）所示之環之化合物。其他型態方面，環 A 為式（VI）所示之環之化合物。

（2） R_m 為 H、2-甲基、6-甲基或 2,6-二甲基，其他型態方面， R_m 為 H、2-甲基或 6-甲基之化合物。

（3） X_n 為 H、2-氟、3-氟、4-氟或 3,4-二氟之化合物。

(4) 上述 (1) ~ (3) 之基中，二個以上組合之化合物。

本發明所包含之具體的化合物，如以下 (5) 或 (6) 所示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

(5) 吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、

2,6-二甲基吡啶-3-基 4-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[3-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、及

6-甲基吡啶-3-基 4-[4-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯。

(6) 吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、

2,6-二甲基吡啶-3-基 4-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[3-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、及

6-甲基吡啶-3-基 4-[4-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯。

式(I)之化合物中，因取代基之種類而可存在互變異構物或幾何異構物。本說明書中，式(I)之化合物僅以異構物之一形態記載，但本發明亦包含其以外之異構物、異構物之分離者、或彼等之混合物。

又，式(I)之化合物有具不對稱碳原子或軸不對稱之情況，基於此可存在光學異構物。本發明亦包含式(I)之化合物之光學異構物之經分離者、或混合物。

更且，本發明亦包含式(I)所表示之化合物之製藥

學所容許之前驅藥。製藥學所容許之前驅藥為具有加溶劑分解或生理學條件下可轉變為胺基、羥基、羧基等之基的化合物。形成前驅藥之基方面，為例如，Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) 或「醫藥品之開發」(廣川書店、1990年)第7卷 分子設計 163-198 之基。

又，式(I)之化合物因取代基之種類，而有形成酸加成鹽或與鹼之鹽之情形，該鹽若為製藥學所容許之鹽則包含於本發明。具體上，如與鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸、或與甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、天門冬胺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽、與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺、賴胺酸、鳥胺酸等有機鹼之鹽、與乙醯基白胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物之鹽或銨鹽等。

更且，本發明亦包含式(I)之化合物及其製藥學所容許之鹽的各種水和物或溶劑和物、及結晶多形之物質。又，本發明亦包含以種種的放射性或非放射性同位素所標記之化合物。

(製造法)

式(I)之化合物及其製藥學所容許之鹽利用基於該基本骨架或取代基之種類的特徵，可使用種種公知合成法

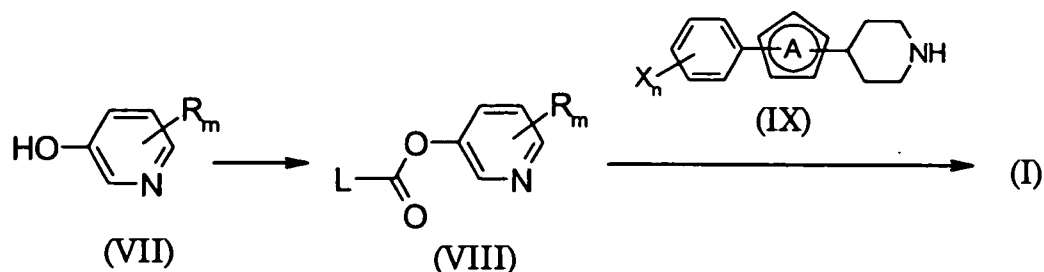
而製造。此時，依官能基之種類，有將該官能基在原料乃至中間體之階段取代為適當保護基（可容易轉化為該官能基之基）而在製造技術上有效之情形。如此之保護基方面，如 Greene 及 Wuts 著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第 4 版、2007 年）」之保護基等，可將此等依反應條件而適宜選擇使用。在如此之方法中，導入該保護基、進行反應後，因應需要藉由除去保護基，可得到所期望之化合物。

又，式（I）之化合物的前驅藥，如同上述保護基，可在原料乃至中間體階段導入特定基，或使用所得之式（I）之化合物再進行反應而製造。反應可藉由一般酯化、醯胺化、脫水等、當業者公知之方法來進行。

以下，說明式（I）之化合物的代表製造法。各製法亦可參考該說明所附之參考文獻而進行。又，本發明之製造法不限於以下之例。

（第 1 製法）

【化 7】



（式中，L 為離去基）。

式 (I) 之化合物可藉由將化合物 (VII) 轉換為碳酸酯衍生物 (VIII) 後，與胺化合物 (IX) 反應而得到。

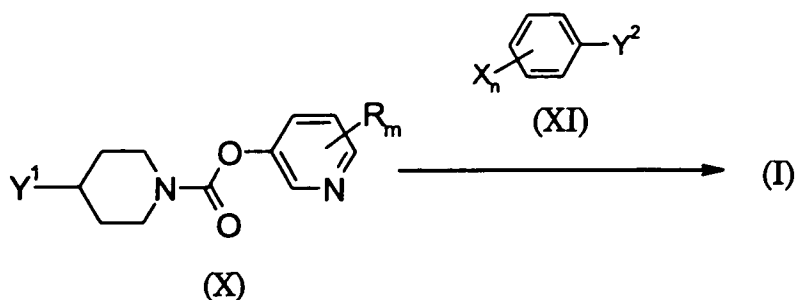
在此，離去基之例，如 Cl、咪唑基、苯氧基、4-硝基苯氧基。

最初之步驟，係反應在惰性溶劑中，鹼的存在下、由冷卻下到加熱下、較佳為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、使化合物 (VII) 與等量或過量之羰基化試藥，一般 0.1 小時 ~ 1 日左右使其反應來進行。在接著之步驟，不處理第一步驟之反應，而於反應混合物中加入等量或過量之胺化合物 (IX)，使此混合物在冷卻下到加熱下、較佳為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、0.1 小時 ~ 1 日左右進行反應。在此使用之溶劑之例方面，雖未特別限定，可舉例如二氯甲烷 (DCM)、1,2-二氯乙烷 (DCE)、氯仿等鹵素化烴類、苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、二乙基醚、四氫呋喃 (THF)、二噁烷、二甲氧基乙烷 (DME) 等醚類、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、乙酸乙酯、乙腈或此等之混合物。羰基化試藥例方面，如二光氣、三光氣、1,1'-羰基二咪唑 (CDI)、氯甲酸 4-硝基苯基、氯甲酸苯基等。若中間體之碳酸酯衍生物 (VIII) 為安定時，亦可將其一旦純化後進行接下來之反應。又，關於本製法所用之反應可參考下述文獻。

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 2 卷、Academic Press Inc.、1991 年

(第 2 製 法)

【化8】



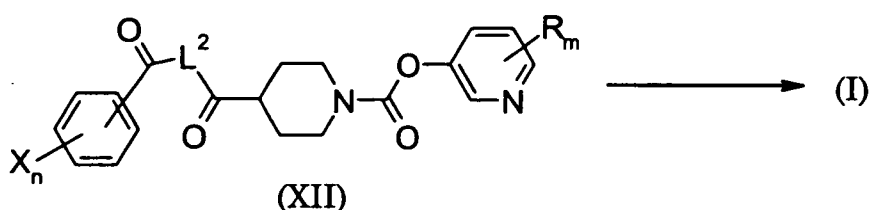
(式 中 ， Y^1 及 Y^2 ， 例 如 ， 一 者 為 由 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH-NH}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OH}$ 等 所 選 出 之 基 ， 而 對 應 此 ， 另 一 者 為 由 $-\text{C}(=\text{N-OH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$ 、 乙 炔 基 等 所 選 出 之 基 。 以 下 相 同) 。

本 製 法 係 使 化 合 物 (X) 及 化 合 物 (XI) 反 應 ， 合 成 環 A 後 製 造 式 (I) 之 化 合 物 之 方 法 。 式 (I) 之 化 合 物 可 因 應 目 的 之 環 A 而 選 擇 適 當 Y^1 及 Y^2 之 種 類 ， 以 公 知 的 唑 環 合 成 方 法 來 製 造 。 例 如 ， 製 造 環 A 係 1,2,4-噁 二 唑 -3,5-二 基 之 式 (I) 之 化 合 物 時 ， 可 使 用 Y^1 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ， Y^2 為 $-\text{C}(=\text{N-OH})-\text{NH}_2$ 之 化 合 物 (X) 及 化 合 物 (XI) 。 又 ， 環 A 為 1,3,4-噁 二 唑 -2,5-二 基 時 ， 可 使 用 Y^1 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 Y^2 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-NH}_2$ 。 又 ， 環 A 為 1,2,3-三 唑 -1,4-二 基 時 ， 可 使 用 Y^1 為 $-\text{N}_3$ 、 Y^2 為 乙 炔 基 。 又 ， 環 A 為 1,3-噁 唑 -2,4-二 基 時 ， 可 使 用 Y^1 為 $-\text{CONH}_2$ 、 Y^2 為 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$ 。 又 ， 環 A 為 四 唑 -2,5-二 基 時 ， 可 使 用 Y^1 為 四 唑 -3-基 、 Y^2 為 $-\text{OH}$ 。 又 ， 關 於 唑 環 之 種 種 合 成 法 ， 可 參 考 下 述 文 獻 。

山中宏、日野亨、中川昌子、坂本尙夫 著、新編
雜環化合物 應用編、講談公司科學誌、2004 年

(第 3 製法)

【化9】



(式中， L^2 為與鏈長有關之原子的數係 1~2 的二價基之連結鏈，如 $-HN-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或亞甲基。以下相同)。

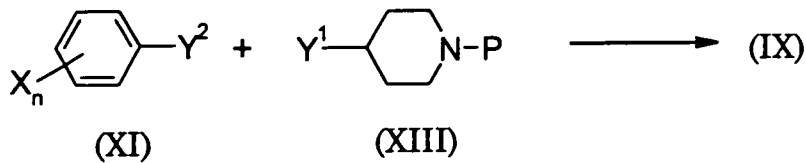
本製法係經化合物 (XII) 之分子內閉環反應而合成環 A，製造式 (I) 之化合物之方法。例如，環 A 為吡啶-3,5-二基之式 (I) 之化合物可藉由使 L^2 為亞甲基的化合物 (XII) 在胼一水和物存在下反應而製造。又，環 A 為 1,3,4-噁二啶-2,5-二基的式 (I) 之化合物可藉由使 L^2 為 $-HN-NH-$ 之化合物 (XII) 在鹼性條件下及使用對甲苯磺醯氯進行反應而製造。更且，環 A 為 1,3-噁啶-2,5-二基的式 (I) 之化合物可藉由使 L^2 為 $-CH_2-NH-$ 之化合物 (XII) 在氧氯化磷存在下進行反應而製造。又，關於啞環之種種合成法，可參考下述文獻。

山中宏、日野亨、中川昌子、坂本尙夫 著、新編
雜環化合物 應用編、講談公司科學誌、2004 年

(原料合成)

原料製法 1

【化10】

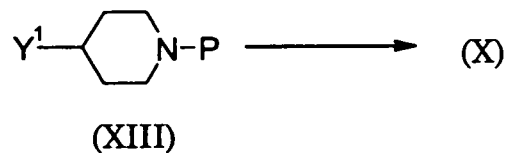


(式中，P 為胺基之保護基，如 *tert*-丁氧基羰基。以下相同)。

胺化合物 (IX) 可藉由使化合物 (XI) 與化合物 (XIII) 反應，形成環 A 後除去胺基之保護基而製造。Y¹ 及 Y² 方面，因應目的之環 A 種類，可使用與前述第 2 製法相同之基。

原料製法 2

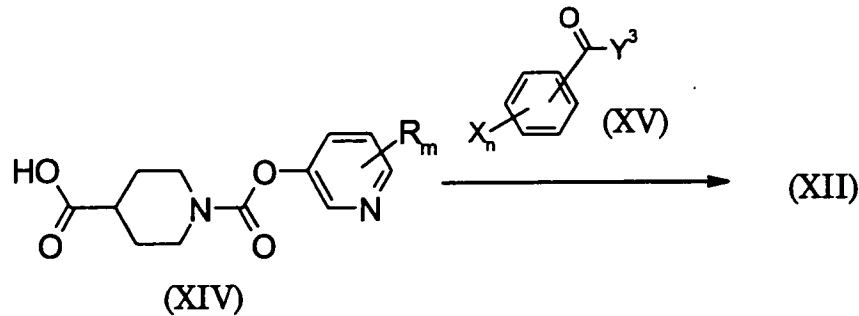
【化11】



化合物 (X) 可藉由除去化合物 (XIII) 之胺基保護基，與前述化合物 (VIII) 反應而製造。反應可與前述第 1 製法同樣地進行。

原料製法 3

【化12】



化合物 (XII) 可藉由使化合物 (XIV) 與化合物 (XV) 反應而製造。Y³ 方面，因應化合物 (XII) 之 L² 種類而選擇適當取代基。例如，化合物 (XII) 之 L² 為亞甲基時，Y³ 可使用甲基；L² 為 -HN-NH- 時，Y³ 可使用 -NH-NH₂；又，L² 為 -CH₂-NH- 時，Y³ 可使用 -CH₂-NH₂。

式 (I) 之化合物可以遊離化合物、其製藥學所容許之鹽、水和物、溶劑和物、或結晶多形之物質而被純化、精製。式 (I) 之化合物的製藥學所容許之鹽亦可經由常法之造鹽反應而製造。

純化、精製可經由萃取、結晶分化、各種分畫層析法等一般之化學操作而進行。

各種異構物可經由選擇適當原料化合物，或利用異構物間物理化學性質的差而分離。例如，光學異構物經由一般光學分割法（例如，與光學活性鹼或酸形成非對映異構體鹽，使用結晶分化或手性色譜柱等之層析法等）而得到立體化學純粹之異構物。又，亦可經適當光學活性之原料

化合物而製造。

本發明化合物的藥理活性藉由以下試驗確認。

試驗例 1：使用來自人類膀胱上皮癌之細胞之阻礙 FAAH 活性之物質之篩檢

(1) 阻礙 FAAH 活性之物質之篩檢

將來自人類膀胱上皮癌細胞株 5637 細胞 (HTB-9; ATCC) 於 48well 之細胞培養皿中，每 1well、 1×10^5 個，使用含 10% 牛胎兒血清 (HyClone 公司) 之 RPMI1640 培養基 (Invitrogen 公司) 進行播種。在 37°C、12 小時以上培養後，將細胞以每 1well、400 μ l 之緩衝液 (Hank's Balanced Salt Solution、20 mM HEPES-NaOH (pH 7.4)) 洗淨。於基質液 (含有 3 μ Ci/ml 放射標識花生四烯乙醇胺 (Anandamide [ethanolamine 1- 3 H])、10 μ M 花生四烯乙醇胺之前述緩衝液) 添加溶於 DMSO 之試驗物質使成 0.003 nM ~ 30 nM。作為對照組，僅添加 DMSO。於上述細胞每 1well，添加 100 μ l 之基質液，於 CO₂ 培養室內，以 37°C 進行 30 分鐘培養。之後，將細胞培養皿移至冰上，吸引除去基質液，每 1well，加入 75 μ l 之冰冷細胞溶解用溶液 (含有 0.5% TritonX-100、10 μ M 之具有 FAAH 阻礙活性之化合物 cyclohexylcarbamic acid 3'-carbamoylbiphenyl-3-yl ester (URB597; Cayman chemical 公司; Kathuria 們、Nature Med.、第 9 卷、第 76-81 頁、2003 年) 之前述緩衝液) 進行攪拌。將所得之細胞溶解液各 well 移至

1.5 ml 容量之樣本管，添加 150 μ l 之氯仿與甲醇 1:1（容量比）溶液進行攪拌。進行離心分離（15000 回轉/分、2 分鐘），則上層（水/甲醇層）為分解產物的乙醇胺（ethanolamine 1- 3 H），下層（氯仿層）為未反應之放射標識花生四烯乙醇胺。將上層的 25 μ l 移至 96well 之耐有機溶劑的白色微皿（PicoPlate-96；PerkinElmer 公司），加入 150 μ l 之微閃爍 20（PerkinElmer 公司）以微皿閃爍計數器（TopCountTM；Beckman 公司）測定。與對照組比較，將令測定值減少之物質篩選為阻礙 FAAH 活性之物質。

（2）FAAH 活性阻礙物質的 IC₅₀ 值之測定

將溶於 DMSO 成爲 10 mM 之化合物以成爲 0.003 nM ~ 30 nM 之方式添加於基質液，以上述之方法測試對 FAAH 活性之影響。作爲陰性對照組，將 DMSO；作爲陽性對照組，將 URB597；以成爲 10 μ M 之方式添加於基質液，令陽性對照組之測定值爲 0%、陰性對照組之測定值爲 100%，求出 IC₅₀ 值。

試驗例 2：使用投予試驗物質之大鼠組織破碎液之阻礙 FAAH 活性之物質之篩檢

（1）對大鼠之投予、及組織破碎液之調製

對 2 隻 6 週齡的 SD 系雄性大鼠（日本 SLC 公司）以旋濁於 0.5% 甲基纖維素（MC）溶液的試驗物質 1 mg/kg 經口投予。作爲對照組，於 2 隻大鼠以 0.5% MC 溶液經口

投予。60 分鐘後，在醚麻醉下斷頭，摘取右腦。

於摘取的大鼠腦，添加 2 mL 之冰冷緩衝液（50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、1 mM EDTA），藉由在冰中均質化，磨碎至成均一溶液為止。進一步，以超音波產生機（UR-20P (Power dial 4)；TOMY SEIKO CO.,LTD.)，進行 5 秒鐘、超音波粉碎。使所得之破碎液的蛋白質濃度以色素結合法（Protein Assay CBB 溶液；NACALAI TESQUE, INC.）進行測定。使用緩衝液（50 mM Hepes (pH 7.4)、1 mM EDTA），以令蛋白質的濃度成爲 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之方式稀釋大鼠腦破碎液作爲酵素液。

(2) FAAH 活性之測定

於 200 μl 之酵素液中加入 50 μl 之基質液（20 μM 螢光標識花生四烯乙醇胺 (Arachidonoyl-AMC) (BIOMOL 公司)、50 mM Hepes (pH 7.4)、1 mM EDTA 及 0.5 mg/mL BSA)，在室溫進行 90 分鐘反應。以微皿閃爍計數器 (TopCountTM；Beckman 公司) 進行測定。

令未投予試驗物質之對照組大鼠之 FAAH 活性爲 100%，不含組織破碎液之緩衝液（50 mM Hepes (pH 7.4)、1 mM EDTA）之 FAAH 活性爲 0%，求出投予試驗物質之大鼠組織破碎液的 FAAH 活性之相對值 (%)。

確認有無神經因性疼痛治療效果，可藉由使用當業者公知之方法、或改良其之方法而實施。例如，部分改變 Kim and Chung 之方法 (Pain、第 50 卷、第 355-363 頁、

1992 年) 所作成之 L5/L6 脊髓神經結紮大鼠，具有對觸碰刺激而顯著反應閾值降低 (觸感痛) 之化合物之改善作用，可確認神經因性疼痛治療效果。

試驗例 3：L5/L6 脊髓神經結紮大鼠 (神經因性疼痛模型) 之化合物的抗觸感痛效果

在戊巴比妥麻醉下，將雄性 5-6 週齡 SD 大鼠之左側的 L5 及 L6 脊髓神經以絲線進行結紮手術。鎮痛作用之評估法係使用 von Frey hair test。亦即，使動物的後足裏側以毛髮 (hair) 輕觸，令產生足抬起反應之最小毛髮強度作為對機械刺激之反應閾值 (log gram)。動物的手術側足之反應閾值經由預先檢討而可確認於手術後第 7 日至第 14 日間顯著降低 (成為觸感痛之狀態)，故試驗化合物的抗觸感痛效果在手術後第 7 日 ~ 第 14 日間之任一日進行評估。在試驗化合物評估前日，測定試驗化合物投予前反應閾值。以令試驗化合物投予前反應閾值之群間平均值差及群內差異變小之方式進行動物分群。在試驗化合物評估試驗中，測定試驗化合物投予後反應閾值。試驗化合物在反應閾值測定之 60 分鐘前以 3 mg/kg 經口投予。試驗化合物的抗觸感痛作用之效力 (回復率) 係以溶劑投予群之手術側足及非手術側足的反應閾值分別定義為 0% 及 100% 而算出。

關於本發明之幾個代表化合物，上述試驗例 1 之試驗結果 (IC₅₀ 值) 及試驗例 3 之試驗結果 (回復率) 如以下

所示。且表中，「—」為未測定。

{ 表 1 }

Ex	IC ₅₀ (nM)	回復率 (%)
1	0.30	—
2	0.11	71
3	0.077	81
14	0.85	—
15	0.35	97
9	2.2	—
97	0.20	—
31	1.8	98
108	0.70	—
102	0.43	74
42	0.56	97
43	0.98	86
60	2.6	117
50	0.38	119
72	0.11	90
73	0.15	—
69	1.40	—
76	0.067	—
136	0.16	—
79	0.047	—
144	—	94
140	—	83
對照化合物 A	0.58	47

對照化合物 A：專利文獻 3 的實施例 126 之化合物

上述試驗之結果，顯示式 (I) 之化合物具有 FAAH 阻礙活性，且在神經因性疼痛模型中有效。因此，式 (I) 之化合物可用作 FAAH 相關之種種的疾病之預防及 / 或

治療劑。且此等中尤其係可用作神經因性疼痛治療劑。

含有式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽之 1 種或 2 種以上作為有效成分之醫藥組成物，可使用該領域通常使用之藥劑用載體、藥劑用賦形劑等以通常使用之方法進行調製。

投予可為以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予，或關節內、靜脈內、肌肉內等注射劑，坐劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼付劑、經黏膜液劑、經黏膜貼付劑、吸入劑等非經口投予之任一形態。

經口投予用固體組成物方面，可用錠劑、散劑、顆粒劑等。如此之固體組成物中，可將 1 種或 2 種以上之有效成分與至少 1 種惰性賦形劑，如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、及 / 或甲基矽酸鋁酸鎂等混合。組成物依常法，可含有惰性添加劑，如硬脂酸鎂類潤滑劑或羧基甲基澱粉鈉等類崩散劑、安定化劑、溶解補助劑。錠劑或丸劑可因應必要而以糖衣或胃溶性或腸溶性物質薄膜被覆。

經口投予用之液體組成物包含藥劑所容許之乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑或醃劑等，一般可用之惰性稀釋劑，包含如精製水或乙醇。該液體組成物除惰性稀釋劑以外可含有可溶化劑、濕潤劑、懸濁劑類補助劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

非經口投予用之注射劑含有無菌之水性或非水性的溶

液劑、懸濁劑或乳濁劑。水性溶劑方面，包含如注射用蒸餾水或生理食鹽水。非水溶性之溶劑方面，如丙二醇、聚乙二醇或橄欖油般植物油、乙醇般醇類、或聚山梨醇酯 80（局方名）等。如此之組成物，進一步可包含等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、或溶解補助劑。此等經如細菌過濾器之過濾、搭配殺菌劑或照射而無菌化。又，此等亦可製造無菌之固體組成物，於使用前溶解或懸濁於無菌水或無菌之注射用溶劑後使用。

外用劑方面，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼附劑、噴霧劑、洗劑劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般使用之軟膏基劑、洗劑基劑、水性或非水性之液劑、懸濁劑、乳劑等。例如，軟膏或洗劑基劑方面，如聚乙二醇、丙二醇、白色凡士林、蜂蠟、聚氧基乙烯基硬化蓖麻油、單硬脂酸甘油、硬酯基醇、十六烷基醇、聚桂醇、失水山梨醇倍半油酸酯等。

吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑可用固體、液體或半固體狀者，可依據公知的方法進行製造。如，亦可適當添加公知的賦形劑或進而 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑或增黏劑等。投予可使用適當的吸入或吹送用裝置。例如，使用計量投予吸入裝置等公知的裝置或噴霧器，使化合物單獨或作為經處方的混合物粉末、或與醫藥可容許之載體組合作為溶液或懸濁液投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或多次投予用者，可利用乾燥粉末或含粉末膠囊。或亦可使用適當驅動劑，例如使用氯氟烴、氫氟

烴或二氧化碳等適當氣體的加壓噴霧劑等形態。

一般經口投予時，1日投予量，每單位體重約 0.001 ~ 100 mg/kg、較佳為 0.1 ~ 30 mg/kg、更佳為 0.1 ~ 10 mg/kg，將此分為 1 次或 2 乃至 4 次進行投予。靜脈內投予時，1日投予量以每單位體重約 0.0001 ~ 10 mg/kg 為適當，1日可分為 1 次乃至多次投予。又，經黏膜劑方面，為每單位體重約 0.001 ~ 100 mg/kg，1日可分為 1 次乃至多次投予。投予量考慮個別之症狀、年齡、性別等因應情況而適宜地決定。

式 (I) 之化合物可與前述式 (I) 之化合物為有效之疾病的種種治療劑或預防劑併用。該併用可為同時投予、或個別連續或以所期望之時間間隔進行投予。同時投予，製劑可為配合劑或各別經製劑化者。

【實施方式】

〔實施例〕

以下，以實施例將式 (I) 之化合物的製法更詳細說明。又，本發明不限於下述實施例之化合物。且原料化合物的製法如製造例。又，式 (I) 之化合物的製造法不限於以下所示之具體的實施例之製造法，式 (I) 之化合物可以此等之製造法之組合、或該領域者周知之方法而製造。

製造例 1

冰冷下，於 *tert*-丁基 4-（4-苯基-1,3-噻唑-2-基）哌啶-1-羧酸酯（5.79 g）及 DCM（30 mL）之混合物中加入 4M 氯化氫/二噁烷（30 mL），進行 3 小時攪拌。濾取生成之固體，以二異丙基醚洗淨後，減壓下乾燥，得到 4-（4-苯基-1,3-噻唑-2-基）哌啶鹽酸鹽（4.51 g）。

製造例 2

於 *tert*-丁基 4-（胺基碳亞硫酸基）哌啶-1-羧酸酯（500 mg）及 DMF（5 mL）之混合物中加入 2-溴-1-（4-氯苯基）乙酮（573 mg），室溫、進行 2 小時攪拌，使溶劑減壓下餾去。於殘渣中加入水及乙酸乙酯使有機相分離。將有機相以水及飽和食鹽水洗淨後以硫酸鎂乾燥。使溶劑減壓下餾去，使殘渣減壓下乾燥。於殘渣中添加 DCM（6 mL）及冰冷下 4M 氯化氫/二噁烷（6 mL），升溫至室溫後進行 4 小時攪拌。使溶劑減壓下餾去，於殘渣加入二異丙基醚及少量甲醇，濾取生成固體。使固體以二異丙基醚洗淨後，減壓下乾燥，得到 4-[4-（4-氯苯基）-1,3-噻唑-2-基]哌啶鹽酸鹽（437 mg）。

製造例 3

將二異丙基胺（3.23 g）及 THF（20 mL）之混合物冷卻至 0°C，將 1.57 M *n*-丁基鋰/己酮（20.4 mL）緩慢加入，同溫下、1 小時攪拌。接著，冷卻至 -70°C，滴下乙醯苯（3.84 g），同溫下、1 小時攪拌（反應液 1）。另外，於

1-[(吡啶-3-基氧基) 羰基]哌啶-4-羧酸 (2.0 g) 之 THF 懸濁液 (30 mL) 中加入 CDI (1.56 g) ，室溫、1 小時攪拌 (反應液 2) 。使反應液 2 冷卻至 -70°C ，滴下反應液 1 ，同溫下、1 小時攪拌。接著，升溫至 0°C 為止後再升溫至室溫。於反應液加入 0.1M 鹽酸 (50 mL) ，接著加入水及乙酸乙酯令有機相分離。使有機相以水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。使溶劑減壓下餾去，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 100/0 ~ 90/10) 進行精製，得到吡啶-3-基 4- (3-側氧-3-苯基丙醯) 哌啶-1-羧酸酯 (0.93 g) 。

製造例 4

於 1-[(吡啶-3 基氧基) 羰基]哌啶-4-羧酸 (1.5 g) 及 DCM (15 mL) 之混合物中加入 1-羥基苯並三唑 (HOBt) (0.85 g) 、苯並胼 (0.86 g) 及 1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳二亞胺 (WSC) 鹽酸鹽 (1.21 g) ，室溫、約 15 小時攪拌。於反應液中加入氯仿及水，使有機相分離。使有機相以水及飽和食鹽水洗淨再以硫酸鎂乾燥。使溶劑減壓下餾去，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 100/0 ~ 90/10) 進行精製。於精製物中加入二異丙基醚及甲醇，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到吡啶-3-基 4-[(2-苯甲醯基胼基) 羰基]哌啶-1-羧酸 (1.22 g) 。

製造例 5

冰冷下，於乙基 苯 羧基亞胺酯鹽酸鹽（4.58 g）及乙醇（50 mL）之混合物中加入乙醇鈉（1.68 g），同溫下、約 20 分鐘攪拌。接著在同溫添加 tert-丁基 4-（胼羧基）哌啶-1-羧酸酯（5.0 g），至室溫為止昇溫後、1 小時攪拌、1 日加熱迴流。放冷後，使溶劑減壓下餾去，使殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿/甲醇=100/0~90/10）進行精製。於精製物中加入甲醇及二異丙基醚，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到 tert-丁基 4-（3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基）哌啶-1-羧酸酯（2.53 g）。

製造例 6

於吡啶-3-基 4-羥基哌啶-1-羧酸酯（330 mg）、三乙基胺（0.25 mL）及 DCM（7 mL）之混合物中，使氯化甲烷磺酸（0.13 mL）在室溫、緩慢滴下。一夜攪拌後，使反應液以直接矽膠管柱層析法（己酮/乙酸乙酯=50/50~0/100）精製，得到無色固體之吡啶-3-基 4-[(甲基磺醯基)氧基]哌啶-1-羧酸酯（390 mg）。

製造例 7

於 tert-丁基 4-[胺基（羥基亞胺）甲基]哌啶-1-羧酸酯（3.0 g）之 THF（30 mL）溶液中，冰冷下，加入 3,5-二氟苯甲醯基氯化物（2.4 g）及三乙基胺（3.44 mL），在室溫、2 小時攪拌。於反應液加入乙酸乙酯及水，使有機相分離。使有機相以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸

鎂乾燥，使溶劑減壓下餾去。於殘渣，加入 THF (25 mL) 及 1M 四丁基銨氟化物/THF 溶液 (12.4 mL)，在 50°C、30 分鐘攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿) 進行精製。於精製物中加入二異丙基醚，濾取生成之固體，乾燥，得到 tert-丁基 4-[5-(3,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌啶-1-羧酸酯 (4.22 g) 之橙色固體。

製造例 8

將 tert-丁基 4-(肼基羰基)哌啶-1-羧酸酯 (1.0 g)、4-氯苯並腓 (1.7 g)、碳酸鉀 (0.28 g) 及丁醇 (8.0 mL) 之混合物以微波裝置，在 150°C、2 小時加熱。放冷後，使溶劑減壓下餾去，使殘渣以甲苯共沸。使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=100/0~90/10) 進行精製。於精製物中加入二異丙基醚，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到 tert-丁基 4-[3-(4-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯 (0.62 g)。

製造例 9

於 3-苯基-1H-吡唑 (300 mg) 之甲苯 (15 mL) 溶液，加入 tert-丁基 4-羥基哌啶-1-羧酸酯 (838 mg) 及 (三丁基磷烯)乙腈 (1.0 g)，在 100°C、4 小時攪拌。使反應液減壓下濃縮後，使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯=100/0~50/50) 精製，再度以矽膠管柱層析法 (己

酮/乙酸乙酯=100/0~70/30) 精製，得到 tert-丁基 4-(3-苯基-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-羧酸酯 (475 mg) 之無色油狀物。

製造例 10

於 3-(二甲基胺基)-2-(4-氟苯基) 丙烯醛 (3.0 g) 之乙醇 (30 mL) 溶液中加入胼一水和物 (0.90 mL)，3 小時加熱迴流。放冷後，令反應液量約成一半而使溶劑減壓下餾去，加入水 (20 mL)，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到 4-(4-氟苯基)-1H-吡啶 (2.44 g) 之黃色固體。

製造例 11

於 6-甲基吡啶-3-醇 (1.8 g)、CDI (2.64 g)、DMSO (18 mL) 之混合物，使異哌啶酸 (4.2 g) 及 DMSO (18 mL) 及三氟乙酸 (2.5 mL) 之混合物滴下，在室溫、1 日攪拌。於反應液中加入飽和食鹽水及氯仿，使有機相分離。將有機相以飽和食鹽水進行 2 次洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，使溶劑在減壓下濃縮。於殘渣，加入二異丙基醚/甲醇，濾取生成之固體，乾燥，得到 1-[(6-甲基吡啶-3-基) 氧基]羰基}哌啶-4-羧酸 (3.51 g) 之無色固體。

製造例 12

於 1-[(吡啶-3-基氧基) 羰基]哌啶-4-羧酸 (500 mg

) 及 DCM (10 mL) 之混合物中加入 HOBt (297 mg) 及WSC 鹽酸鹽 (498 mg) , 在室溫進行 30 分鐘攪拌。接著, 加入 2-胺基-1-(2-氟苯基)乙酮鹽酸鹽 (417 mg) 及三乙基胺 (0.31 mL) , 在室溫進行一夜攪拌。使反應液以直接矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 99/1 ~ 95/5) 精製, 得到吡啶-3-基 4-{{[2-(2-氟苯基)-2-側氧乙基]胺甲醯基]哌啶-1-羧酸酯 (423 mg) 之無色固體。

製造例 13

使 1-tert-丁基 4-乙基 哌啶-1,4-二羧酸酯 (21 g) 、肼一水和物 (40 mL) 及乙醇 (200 mL) 之混合物進行 22 小時加熱迴流。放冷後, 使溶劑減壓下餾去, 於殘渣, 加入飽和食鹽水及乙酸乙酯, 使有機相分離。使有機相以硫酸鎂乾燥後, 使溶劑減壓下餾去。於殘渣, 加入二異丙基醚, 1 小時攪拌, 濾取生成之固體, 減壓下乾燥, 得到 tert-丁基 4-(肼基羰基) 哌啶-1-羧酸酯 (17.8 g) 。

製造例 14

於 6-甲基吡啶-3-醇 (5.00 g) 及乙腈 (44 mL) 之混合物中加入 CDI (7.43 g) , 在室溫、1 小時攪拌。接著, 加入哌啶-4-醇 (4.41 g) 及 4M 氯化氫 / 二噁烷 (23 mL) , 在 50°C、進行一夜攪拌。放冷後, 於反應液中加入水及氯仿, 使有機相分離。將有機相以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥, 使溶劑減壓下餾去。使殘渣以矽膠管

柱層析法（氯仿/甲醇 = 99/1 ~ 90/10）進行精製，得到 6-甲基吡啶-3-基 4-羥基哌啶-1-羧酸酯（8.65 g）之無色固體。

製造例 15

於苄基 4- {[2- (4-氟苯基) -2-側氧乙基]胺甲醯基} 哌啶-1-羧酸酯（5.5 g）中加入氧氯化磷（20 mL），在 80°C、進行 3 小時攪拌。放冷後，將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以甲苯進行 3 次共沸。於殘渣，加入乙酸乙酯及水，使有機相分離。將有機相依序以飽和小蘇打水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，使溶劑減壓下餾去。使殘渣以矽膠管柱層析法（己酮/乙酸乙酯 = 70/30 ~ 30/70）精製，得到苄基 4-[5- (4-氟苯基) -1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯（1.84 g）之無色油狀物。

製造例 16

於苄基 4-[5- (4-氟苯基) -1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯（1.84 g）之乙醇（40 mL）溶液中加入 10% 鈀/碳（54% wet、200 mg），氬環境下、6 小時攪拌。將觸媒以陶土濾去，使濾液減壓下濃縮。於殘渣，加入乙醇及 4M 氯化氫/二噁烷（1.45 mL）、減壓下濃縮。於殘渣，加入乙醇及乙酸乙酯進行攪拌，濾取生成之固體，乾燥，得到 4-[5- (4-氟苯基) -1,3-噁唑-2-基]哌啶鹽酸鹽（1.32 g）之無色固體。

製造例 17

將 *tert*-丁基 4-胺基哌啶-1-羧酸酯 (3.88 g)、側氧乙酸水和物 (1.48 g)、及碳酸鉀 (4.46 g) 之 DMF 懸濁液 (60 mL) 在室溫、進行 3 小時攪拌。接著，加入 1-{[異氰基(苯基)甲基]磺醯基}-4-甲基苯 (3.5 g)，在室溫、14 小時攪拌。使溶劑減壓下餾去，於殘渣，加入乙酸乙酯及水，使有機相分離。使水相以乙酸乙酯萃取，將合併之有機相以水及飽和食鹽水進行洗淨，以硫酸鎂乾燥，使溶劑減壓下餾去。使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 100/0 ~ 90/10) 進行精製，得到 *tert*-丁基 4-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (3.1 g)。

製造例 18

於 *tert*-丁基 4-側氧哌啶-1-羧酸酯 (10.0 g)、苄基脒羧酸酯 (16.7 g)、DCM (150 mL) 及乙酸 (5.75 mL) 之混合物中加入氫化三乙醯氧基硼鈉 (31.9 g)，在室溫、2.5 日攪拌。於反應液中加入水，使有機相分離。將水相以氯仿萃取，令合併之有機相依序以水、飽和小蘇打水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，使溶劑減壓下餾去。使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 100/0 ~ 90/10) 進行精製，得到 *tert*-丁基 4-{2-[(苄基氧基)羰基]脒基}哌啶-1-羧酸酯 (10.0 g)。

製造例 19

於 *tert*-丁基 4-側氧哌啶-1-羧酸酯 (10.0 g) 及乙醇 (100 mL) 之混合物中加入 5% 鈀/碳 (2.0 g)，氬環境下、約 2 小時攪拌。濾去觸媒，使溶劑減壓下餾去。使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 100/0 ~ 90/10) 進行精製，得到 *tert*-丁基 4-肼基哌啶-1-羧酸酯 (4.1 g)。

製造例 20

於 2-甲基吡啶-3-基 4-[[2-(*tert*-丁氧基羰基)肼基]羧基]哌啶-1-羧酸酯 (11.98 g) 及 DCM (100 mL) 之混合物中加入 4M 氯化氫/二噁烷 (100 mL)，在室溫、約 15 小時攪拌。使溶劑減壓下餾去，將殘渣溶於甲醇/水 (10/1)。於其中添加碳酸鉀 (8.75 g)，約進行 3 小時攪拌。使溶劑減壓下餾去，於殘渣，加入氯仿、以硫酸鎂乾燥。使溶劑減壓下餾去，使殘渣在減壓下乾燥，而得到 2-甲基吡啶-3-基 4-(肼基羰基)哌啶-1-羧酸酯 (7.49 g)。

製造例 21

於 2,3-二氟苯並脲 (5.00 g) 及乙醇 (55 mL) 之混合物，冰冷下、滴下氯化乙醯酯 (35 mL)，室溫、7 日攪拌。將反應液在減壓下濃縮，於殘渣加入二異丙基醚，1 小時攪拌。濾取生成之固體，乾燥，得到乙基 2,3-二氟苯羧基亞胺酯鹽酸鹽 (4.68 g) 之白色固體。

製造例 22

於 *tert*-丁基 4-[(2-苯甲醯基胼基)羰基]哌啶-1-羧酸酯 (3.00 g) 及 THF (60 mL) 之混合物中加入三乙基胺 (7.2 mL) 及氯化甲苯磺醯基 (4.94 g), 50°C、進行一夜攪拌。將反應液在減壓下濃縮, 使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯 = 95/5 ~ 80/20) 精製, 得到 *tert*-丁基 4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸酯 (2.84 g) 之無色油狀物。

製造例 23

於 1-(*tert*-丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸 (5.0 g) 及甲苯 (50 mL) 之混合物中加入 CDI (3.9 g), 在室溫、進行 3 小時攪拌。接著, 加入 *N'*-羥基苯羧基亞胺酯 (3.3 g), 進行 1.5 小時攪拌後, 進行 2 小時加熱迴流。放冷後, 於反應液中加入乙酸乙酯及水, 使有機相分離。使有機相以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥, 使溶劑減壓下餾去。於殘渣, 加入己酮及乙酸乙酯, 濾取生成固體而得到 *tert*-丁基 4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯 (5.46 g)。

製造例 24

將 *tert*-丁基 4-(3-側氧-3-苯基丙醯)哌啶-1-羧酸酯 (3.1 g)、胼一水和物 (0.5 mL)、乙醇 (30 mL) 及 THF (30 mL) 之混合物在室溫、約 15 小時、60°C、1 小

時攪拌。再追加胍一水和物 (0.5 mL) ，在 60°C 、進行 3 小時攪拌。再度追加胍一水和物 (4.0 mL) 在 60°C 、8 小時攪拌。放冷後，使溶劑減壓下餾去，於殘渣，加入二異丙基醚及甲醇進行攪拌，濾取生成之固體，減壓乾燥，得到 tert-丁基 4- (3-苯基 -1H-吡唑 -5-基) 哌啶 -1-羧酸酯 (2.46 g) 。

製造例 25

於 tert-丁基 4-胍基哌啶 -1-羧酸酯 (646 mg) 及乙醇 (15 mL) 溶液中加入苯基丙二醛 (444 mg) ，在 75°C 、約 1.5 日攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮 / 氯仿 = 50/50 ~ 0/100) 精製，得到 tert-丁基 4- (4-苯基 -1H-吡唑 -1-基) 哌啶 -1-羧酸酯 (226 mg) 。

製造例 26

將 tert-丁基 4- [(2-側氧 -2-苯基乙基) 胺甲醯基] 哌啶 -1-羧酸酯 (5.0 g) 及鉍 三氟乙酸酯 (18.9 g) 之混合物在外溫 170°C 、30 分鐘攪拌。放冷後，加入水及氯仿，使水相分離。使水相以 24% 氫氧化鈉水調整為 pH 約 10 ，以氯仿進行萃取。使合併之有機相以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，使溶劑減壓下餾去。使殘渣在減壓下乾燥，溶於 DCM (20 mL) 及甲醇 (10 mL) ，加入 4M 氯化氫 / 二噁烷 (5.3 mL) 。令溶劑於減壓下濃縮，於殘渣，加

入二異丙基醚/甲醇，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到 4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶二鹽酸鹽 (3.29 g)。

製造例 27

於 2,5-二氟安息香酸 (1.95 g) 之 THF (40 mL) 溶液中加入草酸醯氯 (1.5 mL) 及觸媒量之 DMF，在室溫、1 小時攪拌。使反應液減壓下濃縮，於殘渣，加入 THF (40 mL)，冰冷下、添加 tert-丁基 4-[胺基(羥基亞胺)甲基]哌啶-1-羧酸酯 (2.5 g) 及三乙基胺 (3.0 mL)，在室溫、2 小時攪拌。於反應液中加入乙酸乙酯及水，使有機相分離。使有機相以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥、使溶劑減壓下餾去。於殘渣之 THF (20 mL) 溶液中加入 1M 四丁基銨氟化物/THF 溶液 (10.3 mL)，在 50°C、30 分鐘攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿) 進行精製。於精製物中加入 4M 氯化氫/二噁烷 (40 mL)，在室溫、2 小時攪拌。使反應液減壓下濃縮後，於殘渣，加入 THF，濾取生成固體。使固體依序以 THF 及乙酸乙酯洗淨，減壓下乾燥，得到 4-[5-(2,5-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌啶鹽酸鹽 (2.58 g)。

製造例 28

於 3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑 (700 mg) 之甲苯

(15 mL) 懸濁液中加入 tert-丁基 4-羥基哌啶-1-羧酸酯 (1.3 g) 及 (三丁基磷烯) 乙腈 (2.0 g)，在 110°C、15 小時攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=100/0~97/3) 進行精製。於精製物中加入 4M 氯化氫/二噁烷 (15 mL)，在室溫、16 小時攪拌。於反應液添加乙酸乙酯，濾取生成之固體，減壓下乾燥，得到 4-[3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]哌啶鹽酸鹽 (422 mg)。

製造例 29

於 1-(tert-丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸 (5.0 g) 及 DCM (50 mL) 之混合物中加入 HOBt (3.09 g)、4-氟苯並胼 (3.53 g) 及 WSC 鹽酸鹽 (5.02 g)，在室溫、一夜攪拌。於反應液加入乙酸乙酯，依序以水/飽和食鹽水 (1:1)、飽和小蘇打水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，使溶劑減壓下餾去。於殘渣，加入 THF (160 mL)、氯化 p-甲苯磺醯基 (8.32 g) 及三乙基胺 (12 mL)，在 60°C、進行一夜攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯=90/10~50/50) 精製，得到 tert-丁基 4-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯 (5.83 g) 之淡褐色固體。

與前述製造例 1~29 之化合物相同製法，而將後述表所示製造例化合物分別使用對應原料而製造。製造例化合物的構造、製法及物理化學的數據如後述表 2~11 所示。

實施例 1

與前述製造例 14 相同之操作，由 4-（4-苯基-1,3-噁唑-2-基）哌啶鹽酸鹽，得到吡啶-3-基 4-（4-苯基-1,3-噁唑-2-基）哌啶-1-羧酸酯鹽酸鹽。

實施例 2

與前述製造例 24 相同之操作，由吡啶-3-基 4-（3-側氧-3-苯基丙醯）哌啶-1-羧酸酯，得到吡啶-3-基 4-（3-苯基-1H-吡唑-5-基）哌啶-1-羧酸酯。

實施例 3

與前述製造例 22 相同之操作，由 1-[(吡啶-3-基氧基)羰基]哌啶-4-羧酸，得到吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯。

實施例 4

於 1-[(吡啶-3-基氧基)羰基]哌啶-4-羧酸 (300 mg)、4-氟苯並噁肼 (222 mg)、HOBt (170 mg) 及 DCM (6 mL) 之混合物中，加入 WSC 鹽酸鹽 (299 mg)，在室溫進行一夜攪拌。使反應液以直接矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=99/1~90/10) 進行精製。將殘渣溶於 THF (6 mL)，加入氯化甲苯磺醯基 (686 mg) 及三乙基胺 (1.0 mL)，以 50°C 進行 8 小時攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯=70/30~0/100)

進行精製。於精製物中添加異丙醇/水，濾取生成之固體，進行乾燥，得到吡啶-3-基-4-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯 (224 mg) 之無色固體。

實施例 5

與前述製造例 22 相同之操作，由吡啶-3-基-4-[(2-苯甲醯基胍基)羰基]哌啶-1-羧酸酯得到吡啶-3-基-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸酯。

實施例 6

於吡啶-3-基-4-[(甲基磺醯基)氧基]哌啶-1-羧酸酯 (221 mg) 及 DMSO (4 mL) 之混合物，加入疊氮化鈉 (96 mg)，60°C、進行 8 小時攪拌。使反應液以乙酸乙酯進行稀釋，依序以水及飽和食鹽水進行洗淨。將有機相以無水硫酸鈉乾燥，使溶劑減壓下餾去，使殘渣以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯 = 70/30-0/100) 進行精製。於精製物 (149 mg) 及苯乙炔 (0.066 mL) 之 tert-丁醇溶液 (10 mL) 中，加入水 (2 mL)、抗壞血酸鈉 (12 mg) 及硫酸銅 (II) (1.5 mg)，進行一夜攪拌。使反應液以乙酸乙酯進行稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨。使有機相以無水硫酸鈉乾燥，令溶劑於減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 99/1 ~ 90/10) 進行精製。於精製物中加入二異丙基醚/乙酸乙酯後攪拌，濾取生成之固體，進行乾燥，得到吡啶-3-基-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)

哌啶-1-羧酸酯 (165 mg) 之無色固體。

實施例 7

將 6-甲基吡啶-3-基 4-胺甲醯基哌啶-1-羧酸酯 (500 mg)、2-溴-1-苯基乙酮 (453 mg) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (5 mL) 之混合物在 130°C 下進行 3 日攪拌。放冷後，加入乙酸乙酯及水/飽和小蘇打水 (1:1)，進行 1 小時攪拌，過濾反應液。分離濾液之有機相，依序以水/飽和食鹽水 (1:1) 及飽和食鹽水進行洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。使溶劑減壓下餾去，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 99/1 ~ 95/5) 進行精製。使精製物溶於乙醇，加入過量之 4M 氯化氫/二噁烷，將反應液在減壓下濃縮、乾燥，得到 6-甲基吡啶-3-基 4-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸酯 鹽酸鹽 (134 mg) 之淡褐色非晶質。

實施例 8

與前述製造例 15 相同之操作，由吡啶-3-基 4-{{2-(2-氟苯基)-2-側氧乙基}胺甲醯基}哌啶-1-羧酸酯，得到吡啶-3-基 4-[5-(2-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯 二鹽酸鹽。

實施例 9

於吡啶-3-基 4-羥基哌啶-1-羧酸酯 (300 mg)、5-苯基-1H-四唑 (217 mg)、三苯基膦 (460 mg) 及 THF (3

mL) 之混合物中滴下 2.2 M 偶氮二羧酸二乙酯之甲苯溶液 (0.8 mL)，在室溫進行一夜攪拌。將反應液在減壓下濃縮，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 99/1 ~ 90/10) 進行精製，再度以矽膠管柱層析法 (己酮/乙酸乙酯 = 70/30 ~ 0/100) 進行精製。於精製物中加入己酮/乙酸乙酯進行攪拌後，濾取生成之固體，進行乾燥，得到吡啶-3-基 4-(5-苯基-2H-四唑-2-基) 哌啶-1-羧酸酯 (250 mg) 之無色固體。

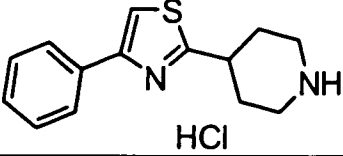
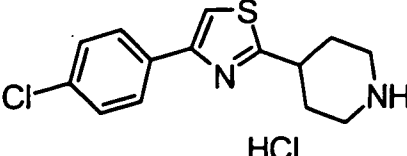
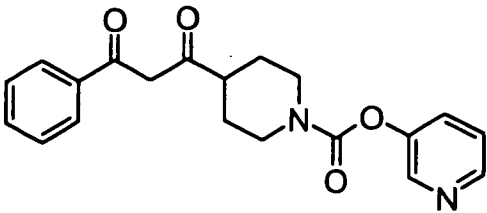
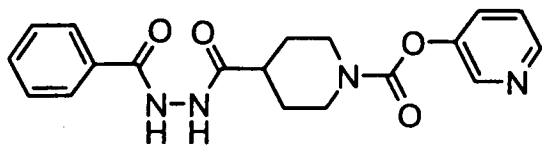
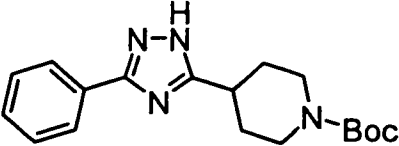
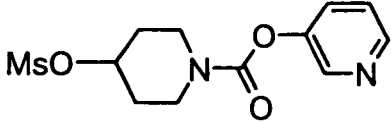
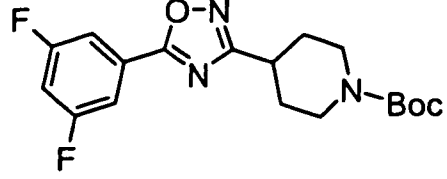
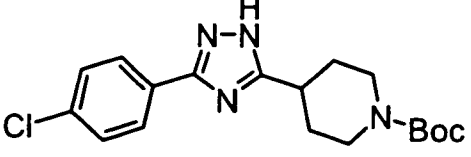
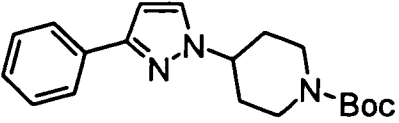
實施例 10

於乙基 2-氯苯羧基亞胺酯鹽酸鹽 (435 mg) 之乙醇溶液 (10 mL) 中，加入甲醇鈉 (107 mg)，在室溫進行 30 分鐘攪拌。接著，加入 2-甲基吡啶-3-基 4-(肼基羰基) 哌啶-1-羧酸酯 (500 mg)，在 90°C 進行 2 日攪拌。使反應液減壓下濃縮後，使殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 99/1 ~ 90/10) 進行精製。使精製物溶於乙醇，加入過量之 4M 氯化氫/二噁烷進行攪拌，將反應液在減壓下濃縮、乾燥，得到 2-甲基吡啶-3-基 4-[3-(2-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯二鹽酸鹽 (289 mg) 之淡黃色固體。

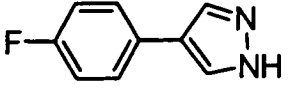
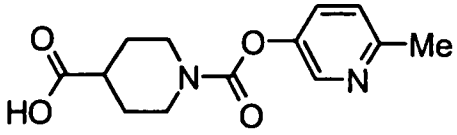
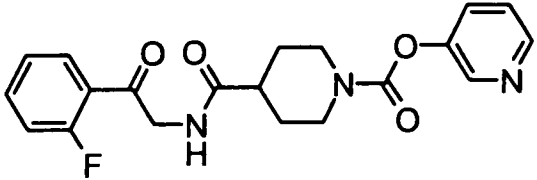
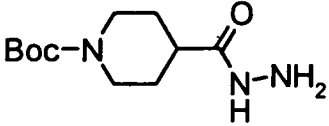
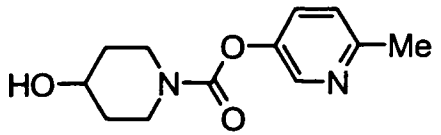
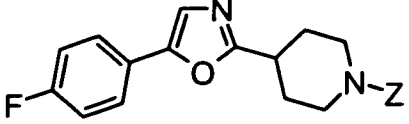
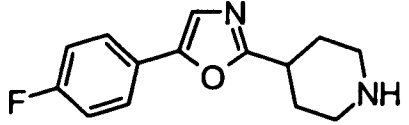
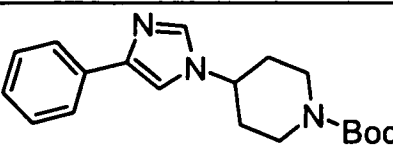
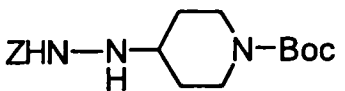
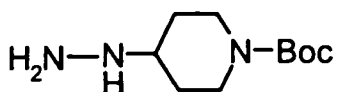
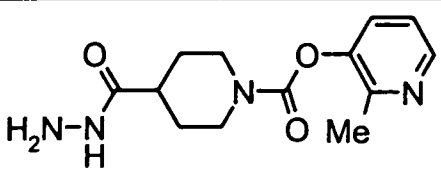
與前述實施例 1 ~ 10 之化合物相同製法，而後述表所示實施例化合物分別使用對應原料而製造。實施例 1 ~ 159 之化合物的構造如表 12 ~ 31，製法及物理化學的數據如表 32 ~ 38 所示。

又，後述表中使用以下略稱。Pre：製造例編號、Ex：實施例編號、Str：構造式、Syn：製法（前述之實施例/製造例中，同樣被製造之製造例編號或實施例編號。在此，P為製造例，E為實施例。例如，製造例30之化合物表示與製造例1之化合物同樣製造，實施例11之化合物與實施例1之化合物同樣製造）、Dat：物理化學的數據（NMR：DMSO-d₆中的¹H NMR之 δ （ppm）、FAB+：FAB-MS（陽離子）、FAB-：FAB-MS（陰離子）、ESI+：ESI-MS（陽離子）、ESI-：ESI-MS（陰離子）、EI：EI-MS（陽離子）、CI+：CI-MS（陽離子）、APCI+：APCI-MS（陽離子）、）、Me：甲基、Et：乙基、Bn：苄基、Boc：tert-丁氧基羰基、Ms：甲烷磺醯基、TsOH：p-甲苯磺酸、Z：苄基氧基羰基。

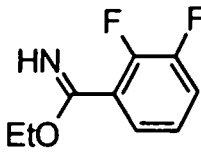
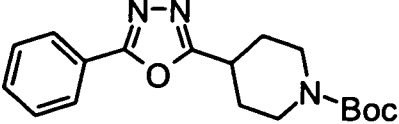
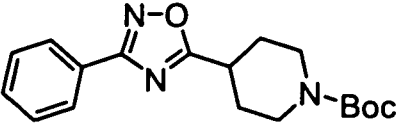
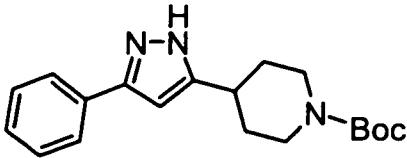
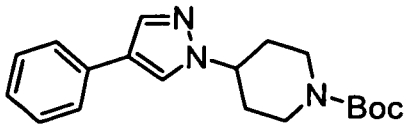
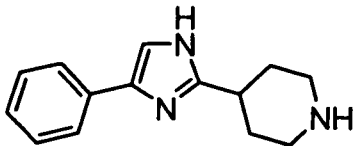
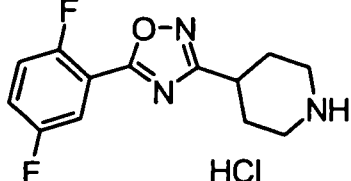
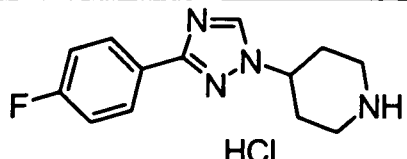
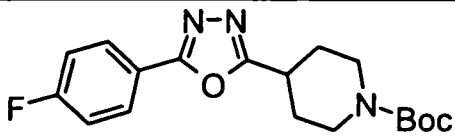
【表 2】

Pre	Syn	Str	Dat
1	P1	 HCl	ESI+: 488.99 [2M+H] ⁺
2	P2	 HCl	APCI+: 278.82 [M+H] ⁺
3	P3		ESI+: 352.85 [M+H] ⁺
4	P4		ESI-: 367.00 [M-H] ⁻
5	P5		ESI+: 329.21 [M+H] ⁺
6	P6		FAB+: 301 [M+H] ⁺
7	P7		FAB+: 366 [M+H] ⁺
8	P8		ESI+: 363.06 [M+H] ⁺
9	P9		FAB+: 328 [M+H] ⁺

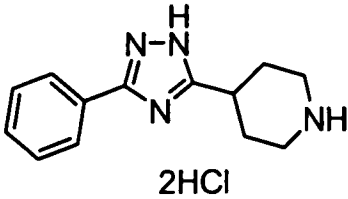
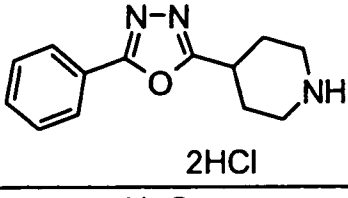
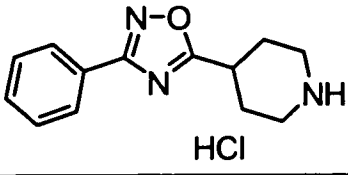
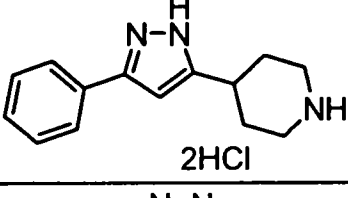
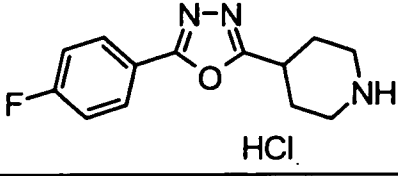
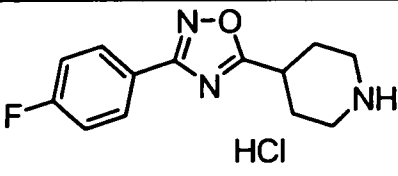
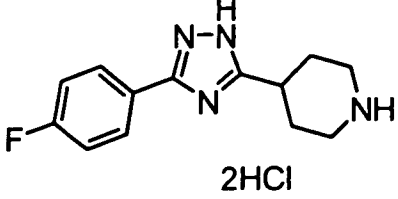
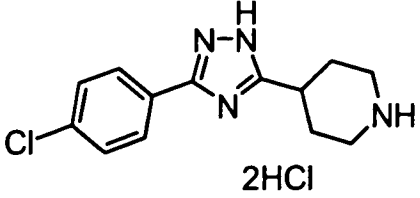
【表3】

10	P10		CI+: 163 [M+H] ⁺
11	P11		ESI+: 265 [M+H] ⁺
12	P12		ESI+: 386 [M+H] ⁺
13	P13		ESI-: 242.02 [M-H] ⁻
14	P14		FAB+: 237 [M+H] ⁺
15	P15		ESI+: 381 [M+H] ⁺
16	P16	 HCl	ESI+: 247 [M+H] ⁺
17	P17		ESI+: 328.09 [M+H] ⁺
18	P18		ESI+: 350.19 [M+H] ⁺
19	P19		ESI+: 116.07 [M+H-C ₄ H ₈ -CO ₂] ⁺
20	P20		ESI+: 279.06 [M+H] ⁺

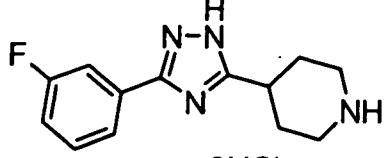
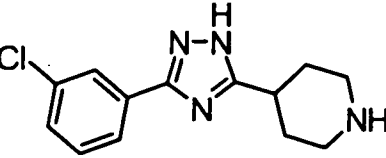
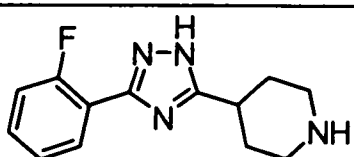
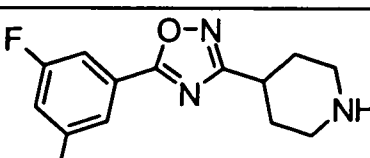
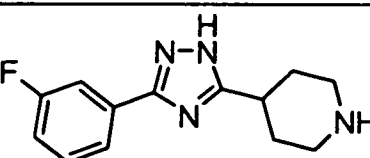
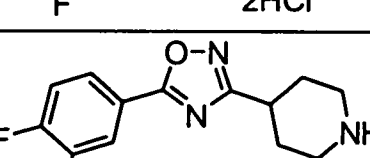
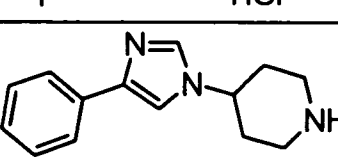
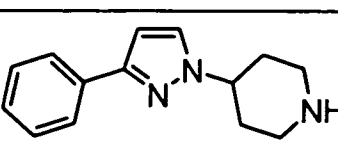
【表 4】

21	P21	 HCl	ESI+: 186 [M+H] ⁺
22	P22		FAB+: 330 [M+H] ⁺
23	P23		ESI+: 330.17 [M+H] ⁺
24	P24		ESI+: 328.19 [M+H] ⁺
25	P25		ESI+: 272.13 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺
26	P26	 2HCl	ESI-: 226.22 [M-H] ⁻
27	P27	 HCl	ESI+: 266 [M+H] ⁺
28	P28	 HCl	ESI+: 247 [M+H] ⁺
29	P29		FAB+: 348 [M+H] ⁺

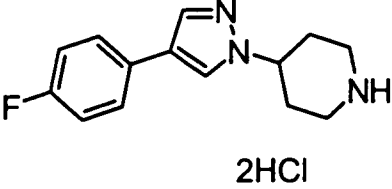
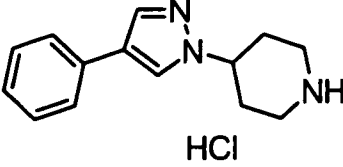
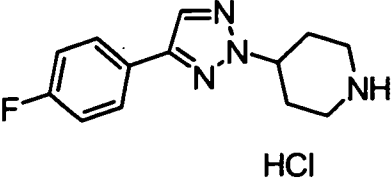
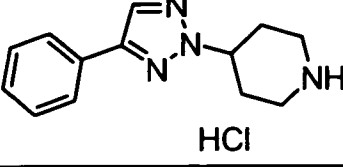
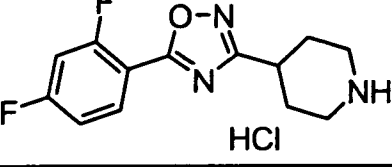
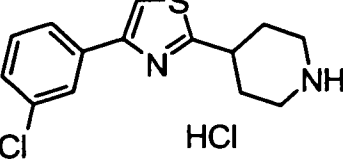
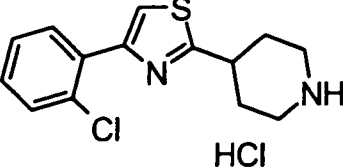
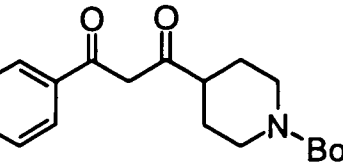
【表5】

30	P1	 2HCl	ESI+: 229.28 [M+H] ⁺
31	P1	 2HCl	FAB+: 230 [M+H] ⁺
32	P1	 HCl	FAB+: 230 [M+H] ⁺
33	P1	 2HCl	ESI+: 228.01 [M+H] ⁺
34	P1	 HCl	ESI+: 248 [M+H] ⁺
35	P1	 HCl	ESI+: 248 [M+H] ⁺
36	P1	 2HCl	FAB+: 247 [M+H] ⁺
37	P1	 2HCl	ESI+: 263.03 [M+H] ⁺

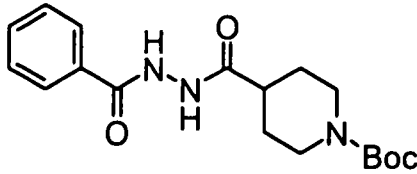
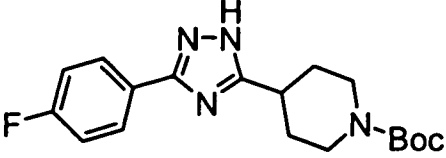
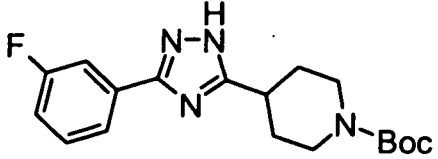
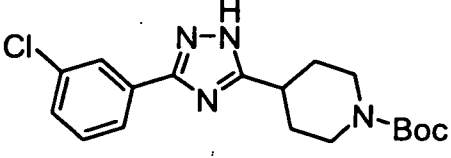
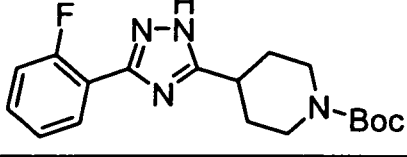
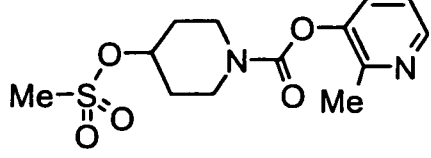
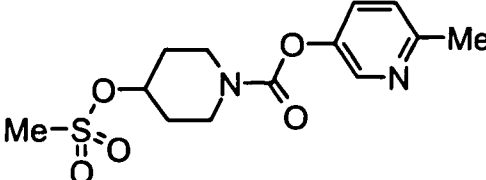
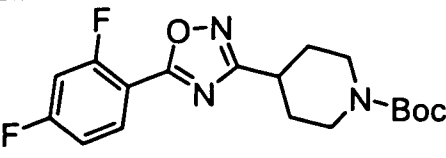
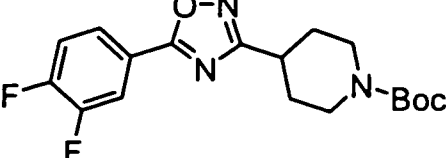
【表6】

38	P1	 2HCl	ESI+: 246.93 [M+H] ⁺
39	P1	 2HCl	ESI+: 262.97 [M+H] ⁺
40	P1	 2HCl	ESI+: 247.06 [M+H] ⁺
41	P1	 HCl	ESI+: 266 [M+H] ⁺
42	P1	 2HCl	ESI+: 265.20 [M+H] ⁺
43	P1	 HCl	ESI+: 266 [M+H] ⁺
44	P1	 2HCl	ESI+: 228.15 [M+H] ⁺
45	P1	 2HCl	ESI+: 228 [M+H] ⁺

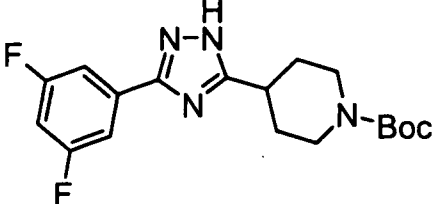
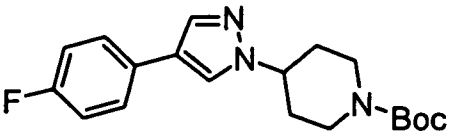
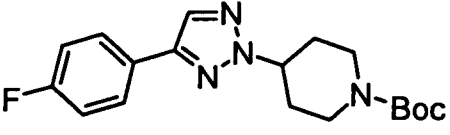
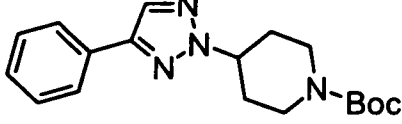
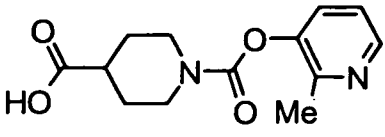
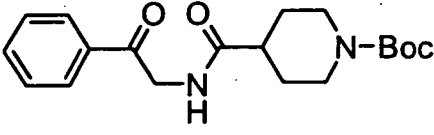
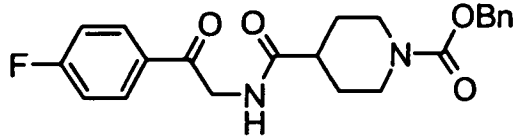
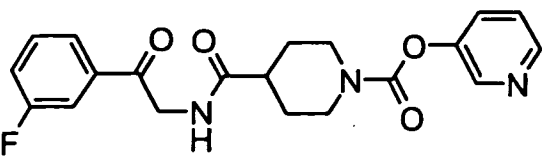
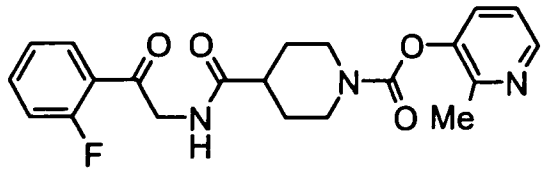
【表7】

46	P1	 <p>2HCl</p>	ESI+: 246 [M+H] ⁺
47	P1	 <p>HCl</p>	ESI+: 228.14 [M+H] ⁺
48	P1	 <p>HCl</p>	ESI+: 247.12 [M+H] ⁺
49	P1	 <p>HCl</p>	ESI+: 229.32 [M+H] ⁺
50	P1	 <p>HCl</p>	FAB+: 266 [M+H] ⁺
51	P2	 <p>HCl</p>	APCI+: 278.92 [M+H] ⁺
52	P2	 <p>HCl</p>	APCI+: 278.82 [M+H] ⁺
53	P3	 <p>Boc</p>	ESI+: 332.21 [M+H] ⁺

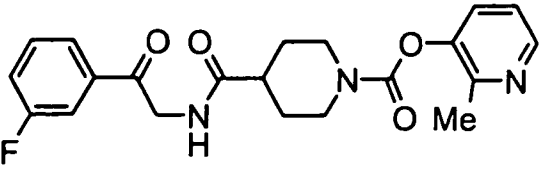
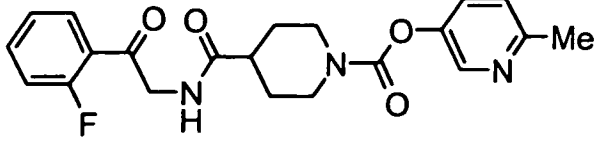
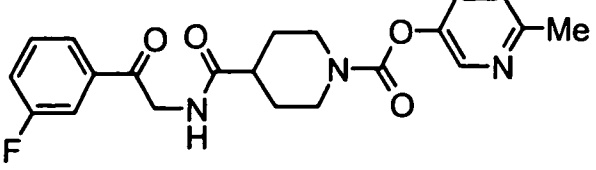
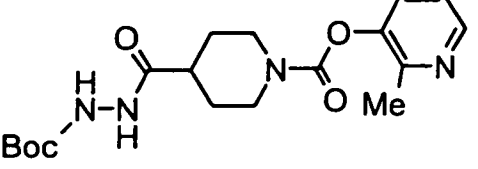
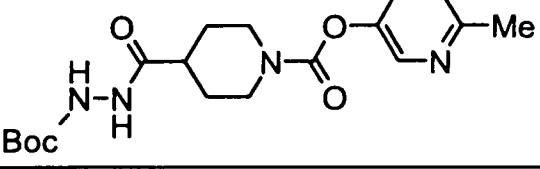
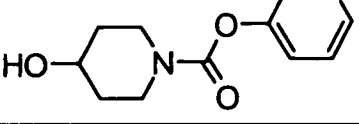
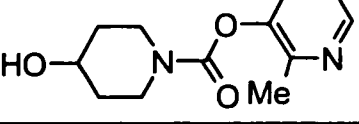
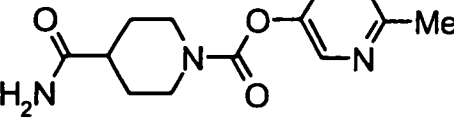
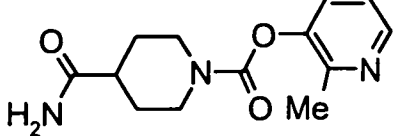
【表 8】

54	P4		ESI+: 348.03 [M+H] ⁺
55	P5		FAB+: 347 [M+H] ⁺
56	P5		ESI+: 347.16 [M+H] ⁺
57	P5		ESI+: 363.13 [M+H] ⁺
58	P5		ESI+: 347.06 [M+H] ⁺
59	P6		ESI+: 315 [M+H] ⁺
60	P6		FAB+: 315 [M+H] ⁺
61	P7		FAB+: 366 [M+H] ⁺
62	P7		FAB+: 366 [M+H] ⁺

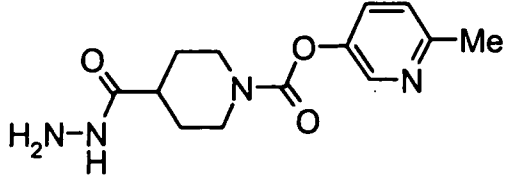
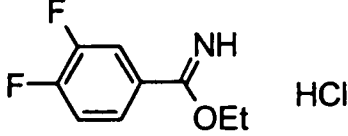
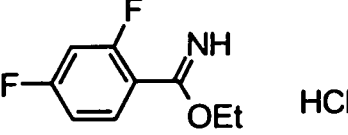
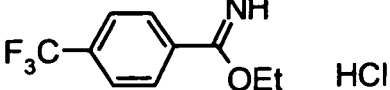
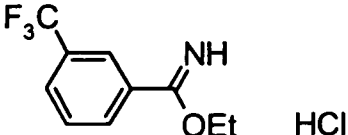
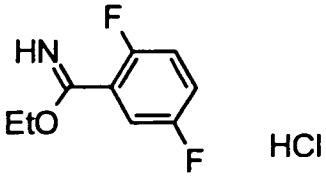
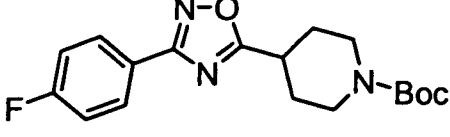
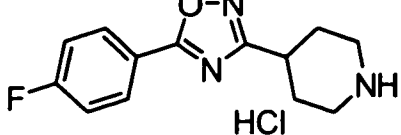
【表9】

63	P8		ESI+: 365.04 [M+H] ⁺
64	P9		ESI+: 346 [M+H] ⁺
65	P9		ESI+: 291.18 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺
66	P9		ESI+: 273.06 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺
67	P11		ESI+: 265 [M+H] ⁺
68	P12		ESI+: 347.17 [M+H] ⁺
69	P12		FAB+: 399 [M+H] ⁺
70	P12		ESI+: 386 [M+H] ⁺
71	P12		ESI+: 400 [M+H] ⁺

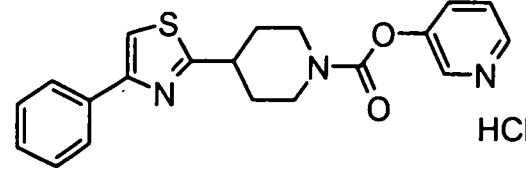
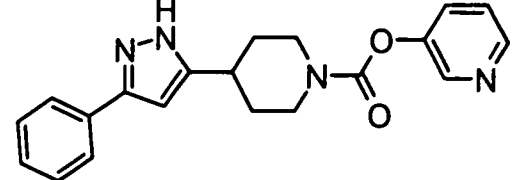
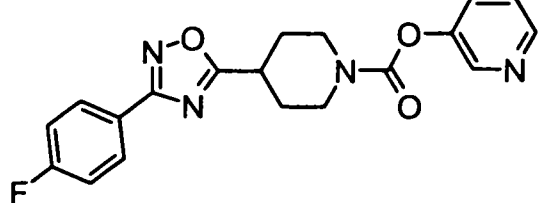
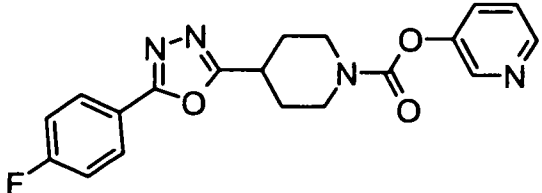
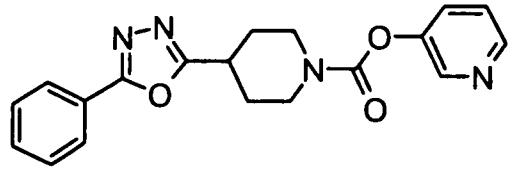
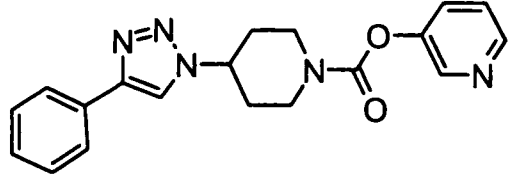
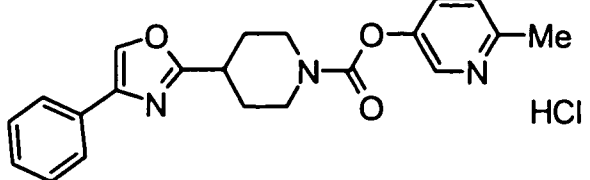
【表10】

72	P12		ESI+: 400 [M+H] ⁺
73	P12		ESI+: 400 [M+H] ⁺
74	P12		ESI+: 400 [M+H] ⁺
75	P12		ESI+: 379.08 (M+H) ⁺
76	P12		ESI-: 377.17 [M-H] ⁻
77	P14		FAB+: 223 [M+H] ⁺
78	P14		ESI+: 237 [M+H] ⁺
79	P14		ESI+: 264 [M+H] ⁺
80	P14		ESI+: 264 [M+H] ⁺

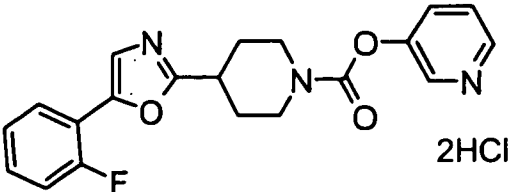
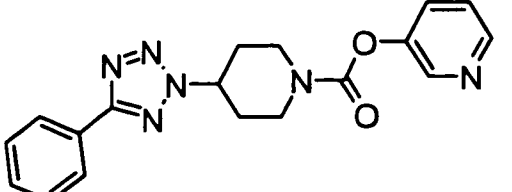
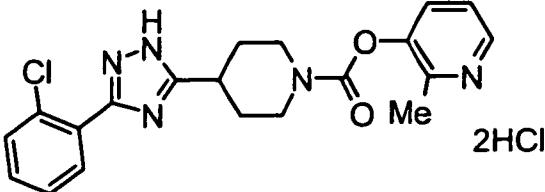
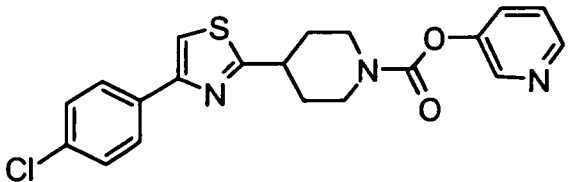
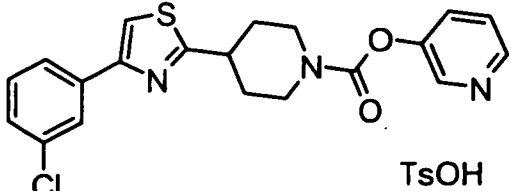
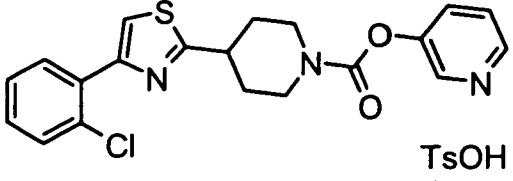
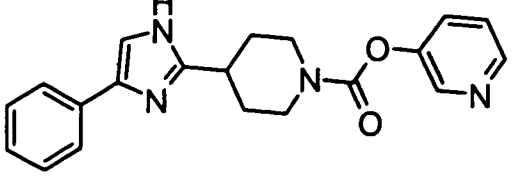
【表 1 1】

81	P20		ESI+: 279.06 [M+H] ⁺
82	P21	 HCl	ESI+: 186 [M+H] ⁺
83	P21	 HCl	ESI+: 186 [M+H] ⁺
84	P21	 HCl	ESI+: 218 [M+H] ⁺
85	P21	 HCl	ESI+: 218 [M+H] ⁺
86	P21	 HCl	ESI+: 186 [M+H] ⁺
87	P23		FAB+: 348 [M+H] ⁺
88	P27	 HCl	ESI+: 248 [M+H] ⁺

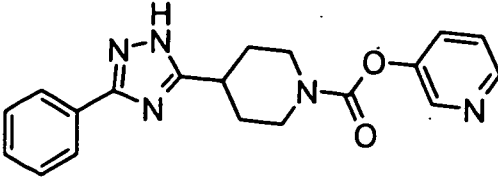
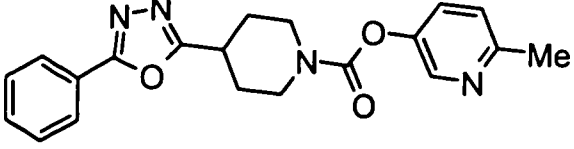
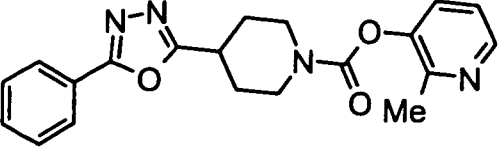
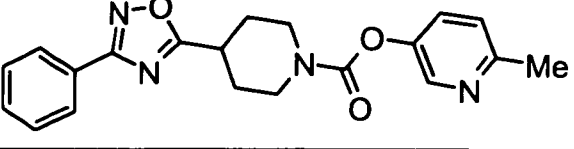
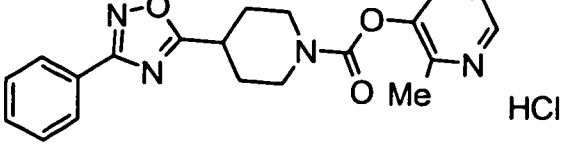
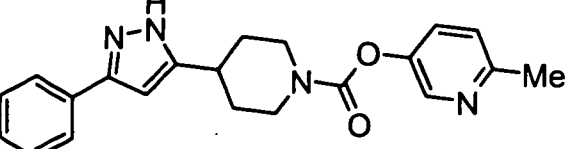
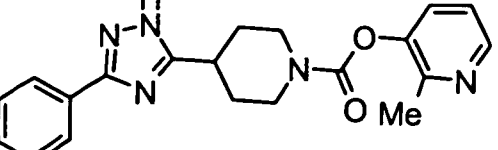
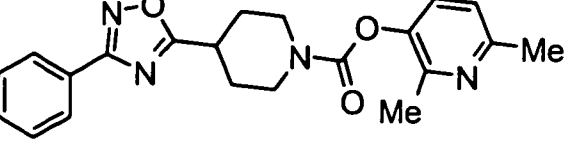
【表12】

Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

【表 1 3】

8	 2HCl
9	
10	 2HCl
11	
12	 TsOH
13	 TsOH
14	

【表 1 4】

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

【表15】

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

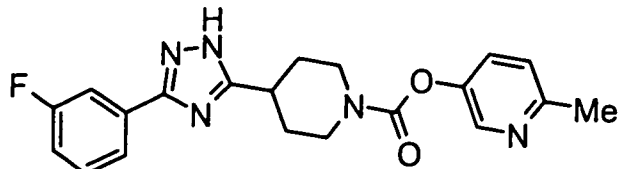
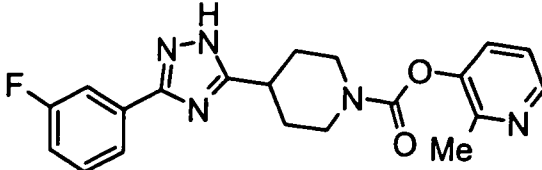
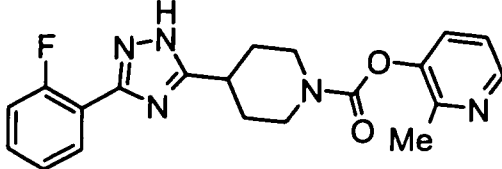
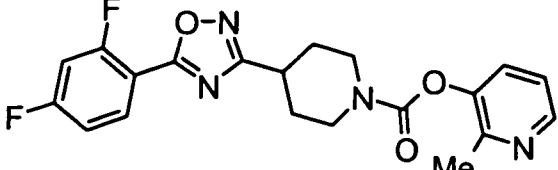
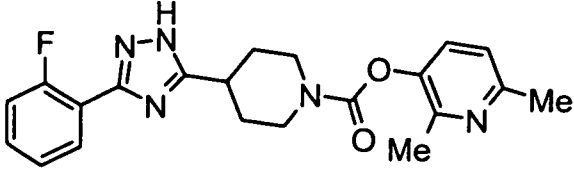
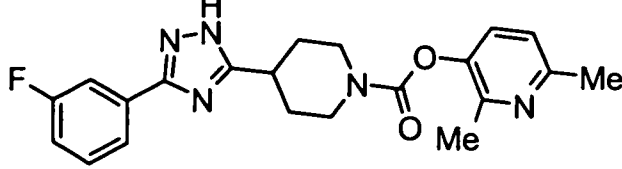
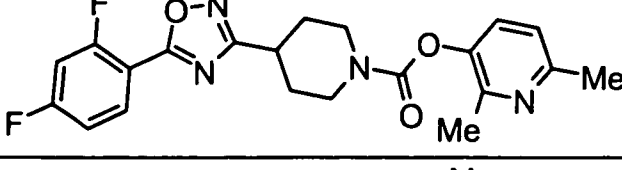
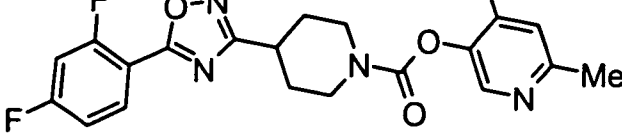
【表16】

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

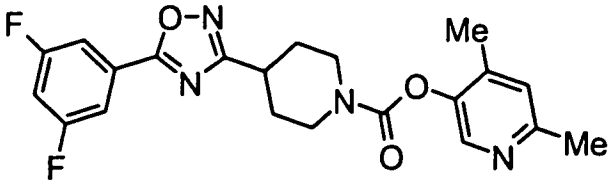
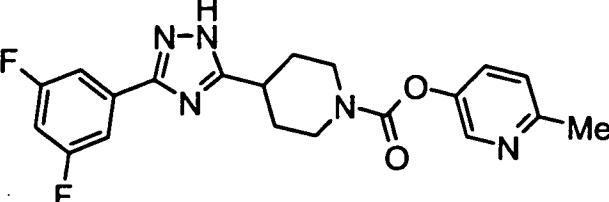
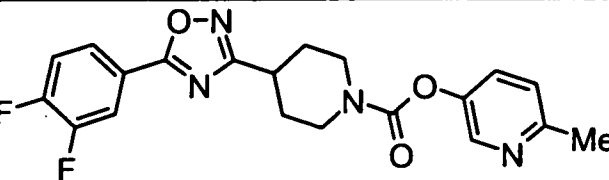
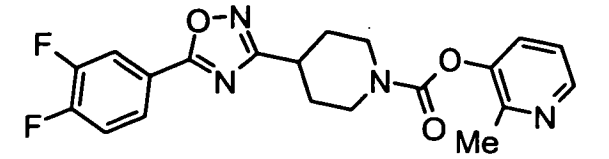
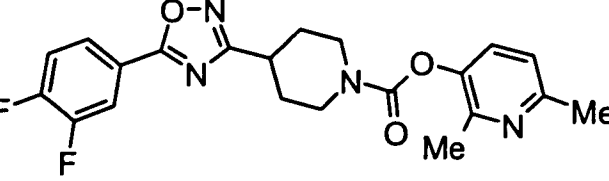
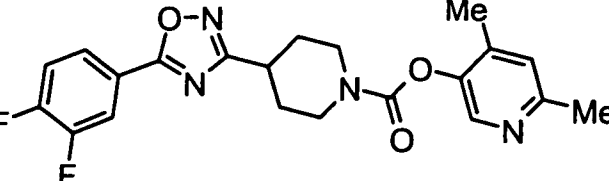
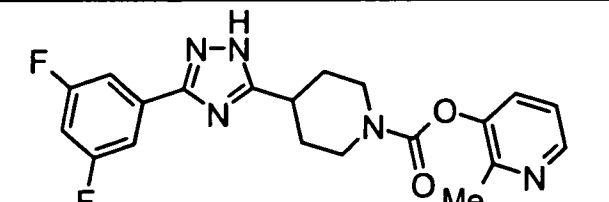
【表17】

40	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CO3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)F</chem>
41	 <chem>C1=CC=C(C=C1)O2=NN=CO2N3CCCCC3C4=CC=CN4C5=CC=C(C=C5)F</chem> HCl
42	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CO3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)F</chem>
43	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CO3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)F</chem> 2HCl
44	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CO3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)F</chem>
45	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CN3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
46	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CN3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
47	 <chem>Cc1cc(OC(=O)N2CCCCC2C3=NN=CN3)c4ccn4C5=CC=C(C=C5)Cl</chem> 2HCl

【表18】

48	
49	
50	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>
51	
52	
53	
54	
55	

【表19】

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

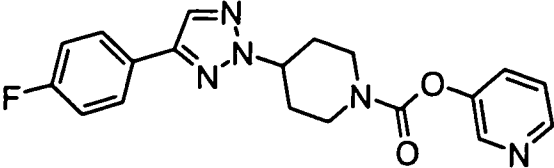
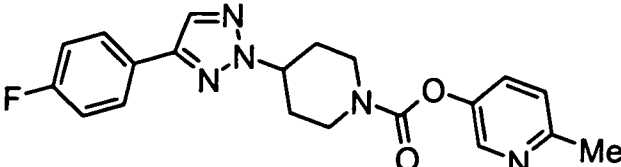
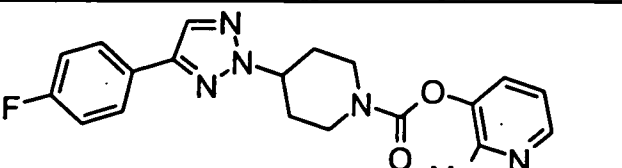
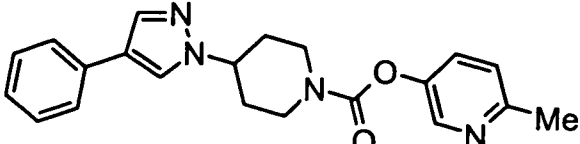
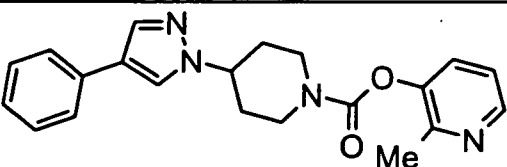
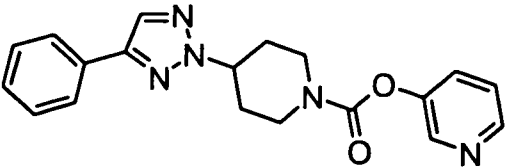
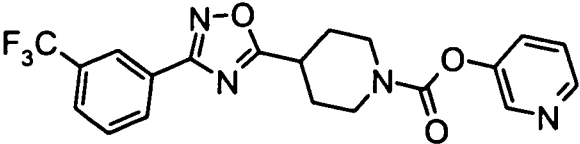
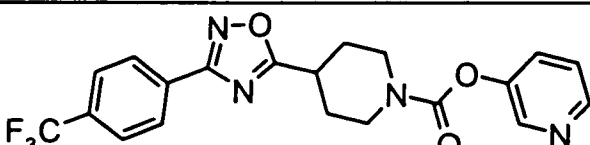
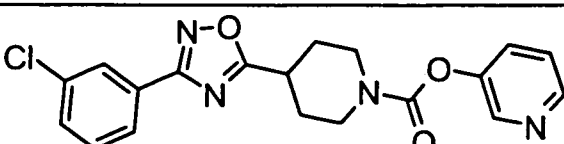
【表 20】

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

【表 2 1】

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

【表 2 2】

79	
80	
81	 HCl
82	
83	
84	
85	 HCl
86	
87	

【表 2 3】

88	 <chem>Clc1ccc(cc1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem>
89	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4C(F)(F)F</chem> TsOH
90	 <chem>Fc1ccccc1C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH
91	 <chem>Fc1cccc(c1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH
92	 <chem>Fc1cccc(c1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem>
93	 <chem>Clc1cccc(c1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH
94	 <chem>Clc1ccccc1C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH
95	 <chem>Clc1ccc(cc1)C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH
96	 <chem>Fc1ccccc1C2=NN=C2C3CCN(C3)C(=O)Oc4ccncc4</chem> TsOH

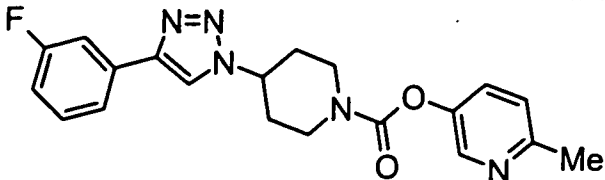
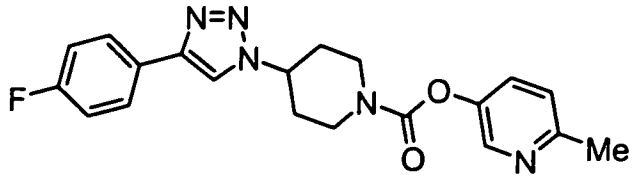
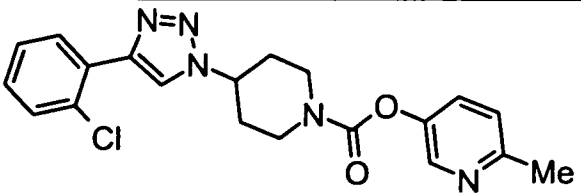
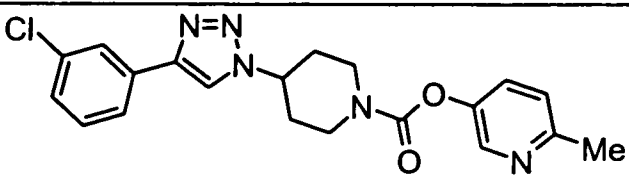
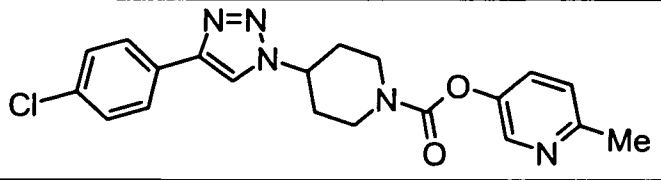
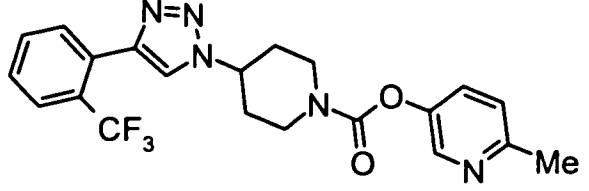
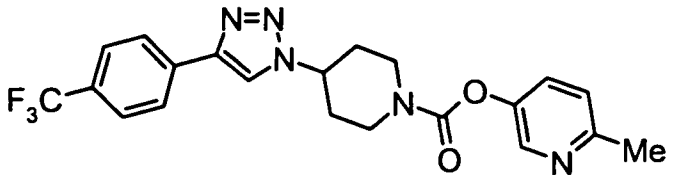
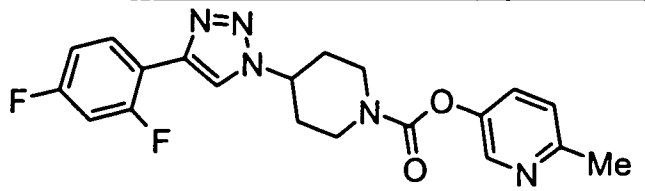
【表 2 4】

97		TsOH
98		TsOH
99		TsOH
100		TsOH
101		TsOH
102		TsOH
103		
104		

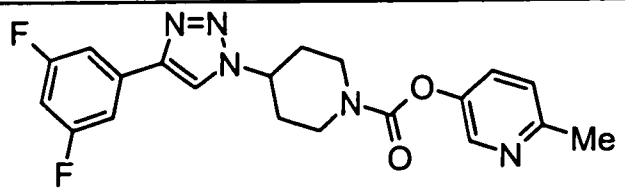
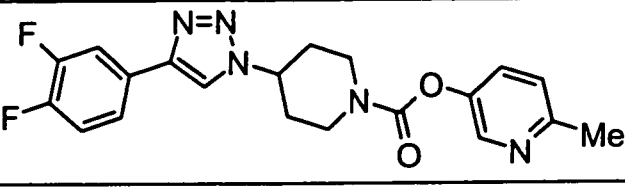
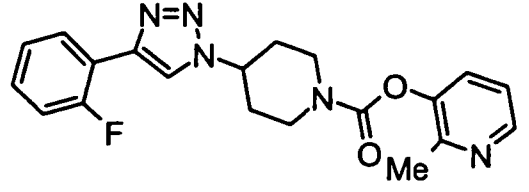
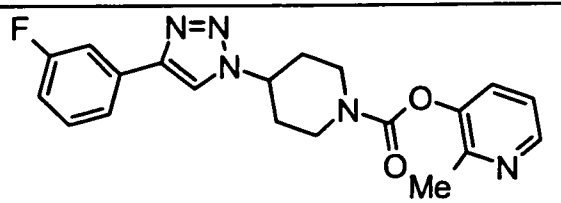
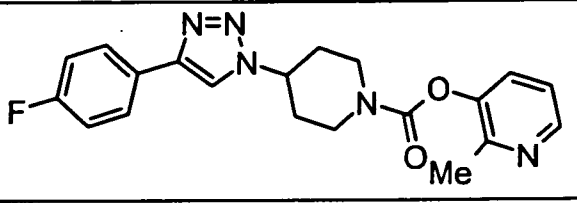
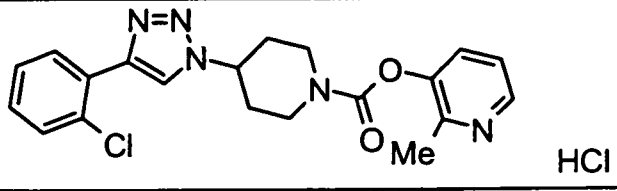
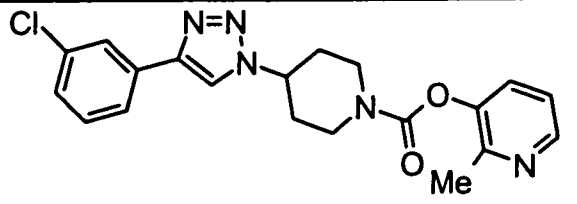
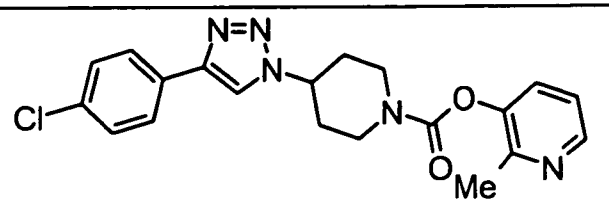
【表 2 5】

105	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4ccc(F)cc4</chem>
106	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4ccc(F)cc4</chem>
107	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4ccccc4Cl</chem>
108	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4cccc(Cl)c4</chem>
109	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4ccc(Cl)cc4</chem>
110	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4cc(F)c(F)cc4</chem>
111	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2ccncc2C3=CN=N3c4cc(F)c(F)cc4</chem>
112	<chem>C1CCN(CC1)C(=O)Oc2cc(C)cn2C3=CN=N3c4ccccc4F</chem>

【表 2 6】

113	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccc(F)cc4</chem>
114	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccc(F)cc4</chem>
115	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccccc4Cl</chem>
116	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4cccc(Cl)c4</chem>
117	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccc(Cl)cc4</chem>
118	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccccc4C(F)(F)F</chem>
119	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
120	 <chem>Cc1ccncc1OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CN=N(C3)c4cc(F)c(F)cc4</chem>

【表 27】

121	
122	
123	
124	
125	
126	 HCl
127	
128	

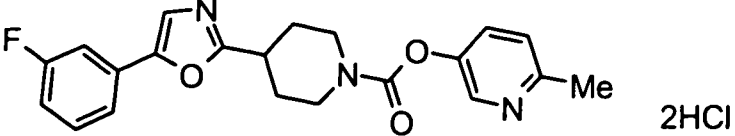
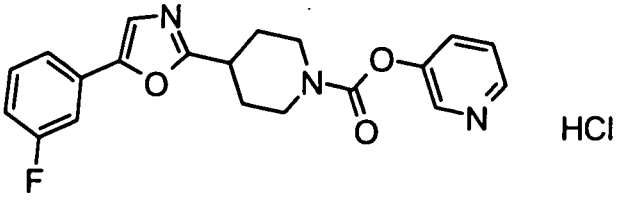
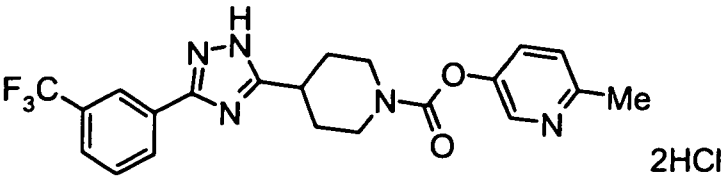
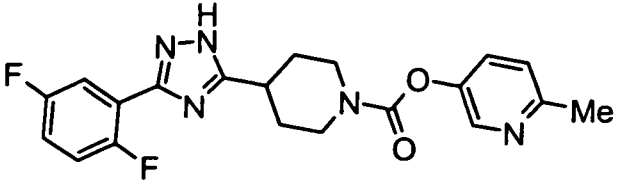
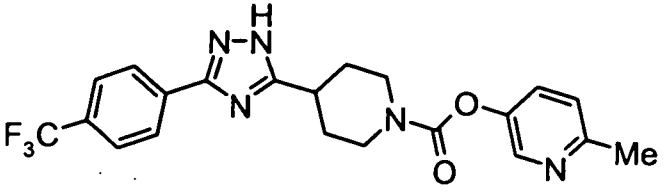
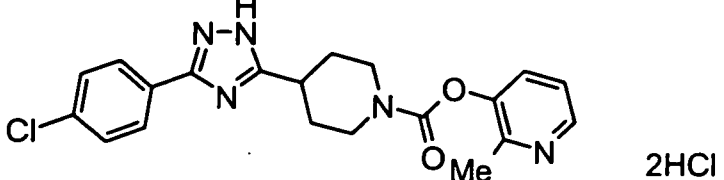
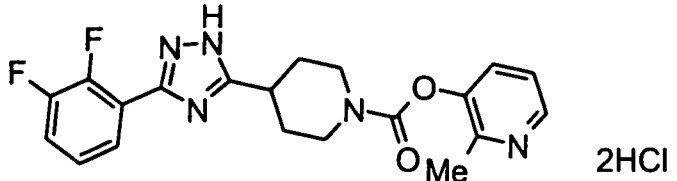
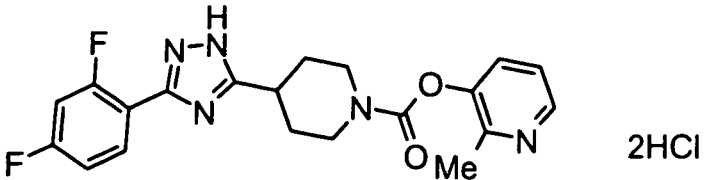
【表 28】

129		HCl
130		HCl
131		
132		
133		
134		
135		HCl
136		

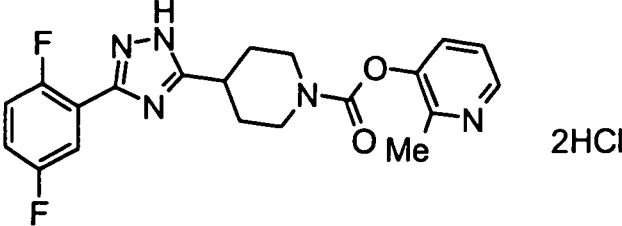
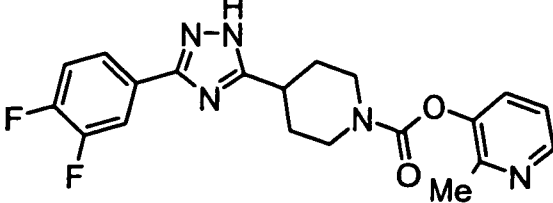
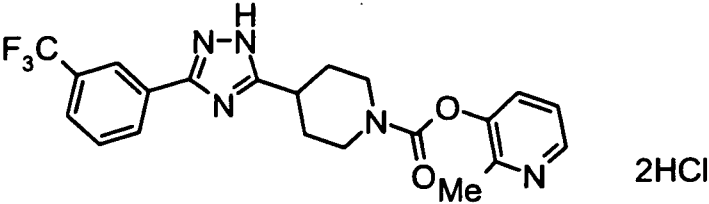
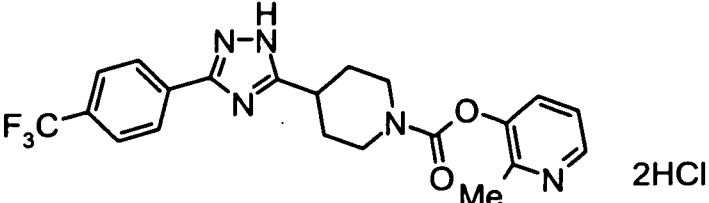
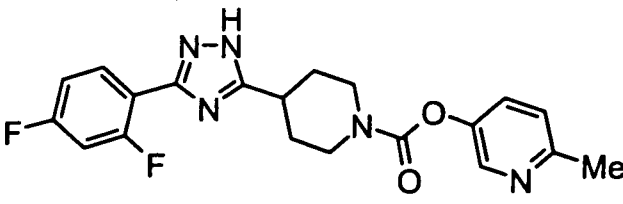
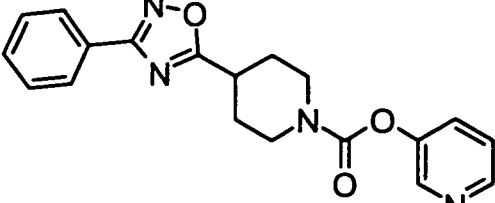
【表 2 9】

137	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccc(F)cc3)C(=O)N4C=CN=C4</chem>	2HCl
138	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccccc3)C(=O)N4C=CN=C4</chem>	HCl
139	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3cccc(F)c3)C(=O)N4C=CN=C4</chem>	HCl
140	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccc(F)cc3)C(=O)N4C=CN(C)C4</chem>	
141	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3cc(F)c(F)cc3)C(=O)N4C=CN(C)C4</chem>	
142	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccccc3)C(=O)N4C=CC=N4</chem>	
143	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccccc3F)C(=O)N4C=CN=C4</chem>	2HCl
144	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3cccc(F)c3)C(=O)N4C=CN=C4</chem>	HCl
145	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1C2=CN(C=C2)c3ccccc3F)C(=O)N4C=CN(C)C4</chem>	HCl

【表 30】

146	 2HCl
147	 HCl
148	 2HCl
149	
150	
151	 2HCl
152	 2HCl
153	 2HCl

【表 3 1】

154	 <chem>COC(=O)Oc1ccncc1C2CCN(CC2)c3nn[nH]c3c4cc(F)cc(F)c4</chem> 2HCl
155	 <chem>COC(=O)Oc1ccncc1C2CCN(CC2)c3nn[nH]c3c4cc(F)cc(F)c4</chem>
156	 <chem>COC(=O)Oc1ccncc1C2CCN(CC2)c3nn[nH]c3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem> 2HCl
157	 <chem>COC(=O)Oc1ccncc1C2CCN(CC2)c3nn[nH]c3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem> 2HCl
158	 <chem>COC(=O)Oc1cc(C)nc1C2CCN(CC2)c3nn[nH]c3c4cc(F)c(F)cc4</chem>
159	 <chem>COC(=O)Oc1ccncc1C2CCN(CC2)c3nnc(O)c3c4ccccc4</chem>

【表 3 2】

Ex	Syn	Data
1	E1	NMR: 1.86 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.17 (1H, t, J = 12.4 Hz), 3.34 (1H, t, J = 12.4 Hz), 3.42 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.29 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.87 (1H, s); FAB+: 366.1 [M+H] ⁺
2	E2	NMR: 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.23 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.41 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 7.73 (3H, m), 8.50 (2H, m); ESI+: 349.1 [M+H] ⁺
3	E3	NMR: 1.89 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, m), 7.42 (3H, m), 7.66 (1H, m), 8.07 (2H, m), 8.44 (2H, m); ESI+: 369.2 [M+H] ⁺
4	E4	ESI+: 369 [M+H] ⁺
5	E5	ESI+: 351.2 [M+H] ⁺
6	E6	ESI+: 350 [M+H] ⁺
7	E7	ESI+: 364 [M+H] ⁺
8	E8	ESI+: 368 [M+H] ⁺
9	E9	NMR: 2.19 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.18 (2H, m), 5.24 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.8, 9.3 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.07-8.10 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J = 1.3, 4.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 3.7 Hz); ESI+: 351 [M+H] ⁺
10	E10	ESI+: 398 [M+H] ⁺
11	E1	FAB+: 400.1 [M+H] ⁺
12	E1	ESI+: 400.1 [M+H] ⁺
13	E1	ESI+: 400.0 [M+H] ⁺
14	E1	NMR: 1.80 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.25 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.22 (1H, m), 7.15 (0.8H, m), 7.22 (0.2H, m), 7.32 (1.8H, m), 7.39 (0.2H, m), 7.46 (1H, m), 7.52 (0.8H, m), 7.65 (1.4H, m), 7.75 (1.8H, m), 8.44 (2H, m), 11.87 (0.8H, s), 12.05 (0.2H, s); ESI+: 348.40 [M+H] ⁺
15	E1	NMR: 1.82 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.31 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.22 (1H, m), 7.45 (4H, m), 7.65 (1H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.44 (2H, m), 13.83 (1H, brs); ESI+: 349.39 [M+H] ⁺
16	E1	FAB+: 365 [M+H] ⁺
17	E1	FAB+: 365 [M+H] ⁺
18	E1	FAB+: 365 [M+H] ⁺
19	E1	ESI+: 365 [M+H] ⁺
20	E1	ESI+: 363 [M+H] ⁺

【表 3 3】

21	E1	ESI+: 364 [M+H] ⁺
22	E1	ESI+: 379 [M+H] ⁺
23	E1	ESI+: 379 [M+H] ⁺
24	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
25	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
26	E1	ESI+: 397 [M+H] ⁺
27	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
28	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
29	E1	ESI+: 397 [M+H] ⁺
30	E1	ESI+: 368 [M+H] ⁺
31	E1	NMR: 1.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.06-3.34 (3H, m), 4.14 (2H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 8.03 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 2.7 Hz), 13.82 (1H, br s); ESI+: 382 [M+H] ⁺
32	E1	ESI+: 396 [M+H] ⁺
33	E1	ESI+: 369 [M+H] ⁺
34	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
35	E1	ESI+: 383 [M+H] ⁺
36	E1	ESI+: 397 [M+H] ⁺
37	E1	ESI+: 397 [M+H] ⁺
38	E1	FAB+: 382 [M+H] ⁺
39	E1	ESI+: 401 [M+H] ⁺
40	E1	ESI+: 415 [M+H] ⁺
41	E1	ESI+: 368 [M+H] ⁺
42	E1	NMR: 1.80 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.10-3.44 (3H, m), 4.08 (2H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.73-7.78 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz); ESI+: 382 [M+H] ⁺
43	E1	NMR: 1.85 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.20-3.43 (3H, m), 4.10 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 5.7, 8.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 1.0, 8.3 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 1.0, 5.7 Hz); ESI+: 382 [M+H] ⁺
44	E1	FAB+: 401 [M+H] ⁺
45	E1	ESI+: 398.2 [M+H] ⁺
46	E1	ESI+: 398.2 [M+H] ⁺
47	E1	ESI+: 398.2 [M+H] ⁺
48	E1	ESI+: 382.2 [M+H] ⁺

【表 3 4】

49	E1	ESI+: 382.2 [M+H] ⁺
50	E1	NMR: 1.85 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.35 (1H, t, J = 11.4 Hz), 4.06 (1H, t, J = 13.0 Hz), 4.26 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.00 (1H, dt, J = 1.9, 7.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 1.4, 5.6 Hz); FAB+: 382.1 [M+H] ⁺
51	E1	ESI+: 401 [M+H] ⁺
52	E1	FAB+: 396.1 [M+H] ⁺
53	E1	ESI+: 396.2 [M+H] ⁺
54	E1	ESI+: 415 [M+H] ⁺
55	E1	ESI+: 415 [M+H] ⁺
56	E1	FAB+: 415 [M+H] ⁺
57	E1	FAB+: 400.1 [M+H] ⁺
58	E1	FAB+: 401 [M+H] ⁺
59	E1	FAB+: 401 [M+H] ⁺
60	E1	NMR: 1.80 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.08-3.42 (3H, m), 3.04-4.34 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 7.96-8.04 (1H, m), 8.12-8.21 (1H, m); FAB+: 415 [M+H] ⁺
61	E1	FAB+: 415 [M+H] ⁺
62	E1	FAB+: 400.1 [M+H] ⁺
63	E1	FAB+: 414.1 [M+H] ⁺
64	E1	ESI+: 401 [M+H] ⁺
65	E1	ESI+: 401 [M+H] ⁺
66	E1	ESI+: 415 [M+H] ⁺
67	E1	ESI+: 415 [M+H] ⁺
68	E1	ESI+: 348.3 [M+H] ⁺
69	E1	NMR: 2.00 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.37 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.9, 8.4 Hz), 7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.96 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz); ESI+: 363.3 [M+H] ⁺
70	E1	ESI+: 363.3 [M+H] ⁺
71	E1	ESI+: 377.3 [M+H] ⁺

【表 3 5】

72	E1	NMR: 1.89-2.20 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.02-3.35 (2H, m), 4.03-4.38 (2H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz); ESI+: 363 [M+H] ⁺
73	E1	NMR: 1.87-2.22 (4H, m), 3.05-3.35 (2H, m), 4.03-4.36 (2H, m), 4.40-4.54 (1H, m), 7.13-7.25 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.3, 8.3 Hz), 7.56-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, m), 8.29 (1H, brs), 8.43-8.47 (2H, m); FAB+: 367 [M+H] ⁺
74	E1	ESI+: 381 [M+H] ⁺
75	E1	ESI+: 381 [M+H] ⁺
76	E1	NMR: 1.88-2.27 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.05-3.35 (2H, m), 4.06-4.40 (2H, m), 4.56-4.70 (1H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 8.00-8.07 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.68 (1H, s); ESI+: 382 [M+H] ⁺
77	E1	ESI+: 368 [M+H] ⁺
78	E1	ESI+: 349.2 [M+H] ⁺
79	E1	NMR: 2.10 (2H, m), 2.25 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.36 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.88 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 4.9, 8.2 Hz), 7.67 (1H, m), 7.90 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.45 (2H, m); ESI+: 367.38 [M+H] ⁺
80	E1	ESI+: 382.2 [M+H] ⁺
81	E1	ESI+: 382.2 [M+H] ⁺
82	E1	ESI+: 363.2 [M+H] ⁺
83	E1	ESI+: 363.2 [M+H] ⁺
84	E1	ESI+: 350.2 [M+H] ⁺
85	E3	ESI+: 419 [M+H] ⁺
86	E3	ESI+: 419 [M+H] ⁺
87	E3	ESI+: 385 [M+H] ⁺
88	E3	ESI+: 385 [M+H] ⁺
89	E3	ESI+: 419 [M+H] ⁺
90	E3	ESI+: 369 [M+H] ⁺
91	E3	ESI+: 369 [M+H] ⁺
92	E4	ESI+: 369.2 [M+H] ⁺
93	E4	ESI+: 385.2 [M+H] ⁺
94	E4	ESI+: 385.2 [M+H] ⁺
95	E4	ESI+: 385.2 [M+H] ⁺

【表 3 6】

96	E4	ESI+: 369.2 [M+H] ⁺
97	E4	NMR: 1.78-2.03 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.13-3.50 (3H, m), 3.95-4.30 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 5.0 Hz), 7.94-8.00 (3H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 5.2, 1.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.6 Hz); ESI+: 419.2 [M+H] ⁺
98	E4	ESI+: 418 [M+H] ⁺
99	E4	ESI+: 387.2 [M+H] ⁺
100	E4	ESI+: 387.2 [M+H] ⁺
101	E4	ESI+: 387.2 [M+H] ⁺
102	E4	NMR: 1.75-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.15-3.50 (3H, m), 3.95-4.17 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.76 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.02-8.10 (2H, m), 8.60-8.61 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz); ESI+: 387.2 [M+H] ⁺
103	E4	ESI+: 401 [M+H] ⁺
104	E6	ESI+: 368 [M+H] ⁺
105	E6	ESI+: 368 [M+H] ⁺
106	E6	ESI+: 368 [M+H] ⁺
107	E6	ESI+: 384, 386 [M+H] ⁺
108	E6	NMR: 2.07 (2H, m), 2.25 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.45-8.47 (2H, m), 8.85 (1H, s); ESI+: 384, 386 [M+H] ⁺
109	E6	ESI+: 384, 386 [M+H] ⁺
110	E6	ESI+: 386 [M+H] ⁺
111	E6	ESI+: 386 [M+H] ⁺
112	E6	ESI+: 382 [M+H] ⁺
113	E6	ESI+: 382 [M+H] ⁺
114	E6	ESI+: 382 [M+H] ⁺
115	E6	ESI+: 398 [M+H] ⁺
116	E6	ESI+: 398 [M+H] ⁺
117	E6	ESI+: 398 [M+H] ⁺
118	E6	FAB+: 432 [M+H] ⁺
119	E6	ESI+: 432 [M+H] ⁺
120	E6	ESI+: 400 [M+H] ⁺
121	E6	ESI+: 400 [M+H] ⁺
122	E6	ESI+: 400 [M+H] ⁺

【表 3 7】

123	E6	FAB+: 382 [M+H] ⁺
124	E6	FAB+: 382 [M+H] ⁺
125	E6	FAB+: 382 [M+H] ⁺
126	E6	ESI+: 398 [M+H] ⁺
127	E6	FAB+: 398 [M+H] ⁺
128	E6	FAB+: 398 [M+H] ⁺
129	E6	ESI+: 432 [M+H] ⁺
130	E6	FAB+: 432 [M+H] ⁺
131	E6	ESI+: 432 [M+H] ⁺
132	E6	FAB+: 400 [M+H] ⁺
133	E6	FAB+: 400 [M+H] ⁺
134	E6	ESI+: 400 [M+H] ⁺
135	E7	ESI+: 382 [M+H] ⁺
136	E7	NMR: 1.77 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.10-3.35 (3H, m), 4.09 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.79 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.60 (1H, s); ESI+: 398 [M+H] ⁺
137	E7	ESI+: 382 [M+H] ⁺
138	E7	ESI+: 364 [M+H] ⁺
139	E7	ESI+: 382 [M+H] ⁺
140	E7	NMR: 1.79 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.10-3.30 (3H, m), 4.00-4.19 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2.7, 8.5 Hz), 7.81 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.53 (1H, s); ESI+: 382 [M+H] ⁺
141	E7	ESI+: 400 [M+H] ⁺
142	E8	ESI+: 350 [M+H] ⁺
143	E8	ESI+: 382 [M+H] ⁺
144	E8	NMR: 1.84 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.18-3.30 (2H, m), 3.38 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.21 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.58 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 5.4, 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 1.4, 5.4 Hz); ESI+: 382 [M+H] ⁺
145	E8	ESI+: 382 [M+H] ⁺
146	E8	ESI+: 382 [M+H] ⁺
147	E8	ESI+: 368 [M+H] ⁺
148	E10	ESI+: 431.9 [M+H] ⁺
149	E10	ESI+: 399.9 [M+H] ⁺
150	E10	ESI+: 431.9 [M+H] ⁺

【表 3 8】

151	E10	ESI+: 398 [M+H] ⁺
152	E10	ESI+: 400 [M+H] ⁺
153	E10	ESI+: 400 [M+H] ⁺
154	E10	ESI+: 400 [M+H] ⁺
155	E10	ESI+: 400 [M+H] ⁺
156	E10	ESI+: 432 [M+H] ⁺
157	E10	ESI+: 432 [M+H] ⁺
158	E10	ESI+: 399.9 [M+H] ⁺
159	E3	ESI+: 351.2 [M+H] ⁺

〔 產業上利用性 〕

式 (I) 之化合物或其製藥學所容許之鹽具有 FAAH 阻礙活性，可用作 FAAH 相關疾病、尤其係神經因性疼痛之預防及 / 或治療劑。

空白頁

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種由下述群中選出之化合物或其製藥學所容許之鹽，其係選自

吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、

2,6-二甲基吡啶-3-基 4-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[3-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯、

6-甲基吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯、

2-甲基吡啶-3-基 4-[5-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯、及

6-甲基吡啶-3-基 4-[4-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸酯所成群。

2. 如請求項 1 之化合物或其製藥學所容許之鹽，其係 6-甲基吡啶-3-基 4-[3-(4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]哌啶-1-羧酸酯或其製藥學所容許之鹽。

3. 如請求項 1 之化合物或其製藥學所容許之鹽，其係 2-甲基吡啶-3-基 4-[3-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]

哌啶-1-羧酸酯或其製藥學所容許之鹽。

4.如請求項 1 之化合物或其製藥學所容許之鹽，其係 6-甲基吡啶-3-基 4-(3-苯基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯或其製藥學所容許之鹽。

5.一種醫藥組成物，其特徵係含有請求項 1~4 項中任一項之化合物或其製藥學所容許之鹽、及製藥學所容許之賦形劑。

6.一種請求項 1~4 項中任一項之化合物或其製藥學所容許之鹽之使用，其特徵係用於神經因性疼痛治療用醫藥組成物之製造用。