



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345904 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102112638

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/10

日本

2012-089057

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司(日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：白井伸也 USUI, SHINYA (JP)；山口洋輝 YAMAGUCHI, HIROKI (JP)；中井陽子 NAKAI, YOKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 119 頁

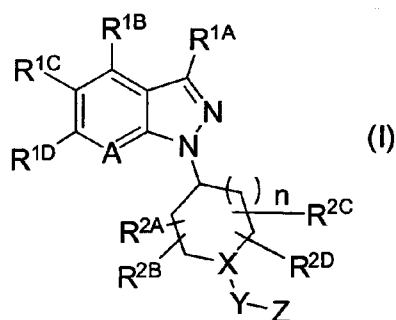
(54)名稱

新穎之 1 位經取代吡唑衍生物

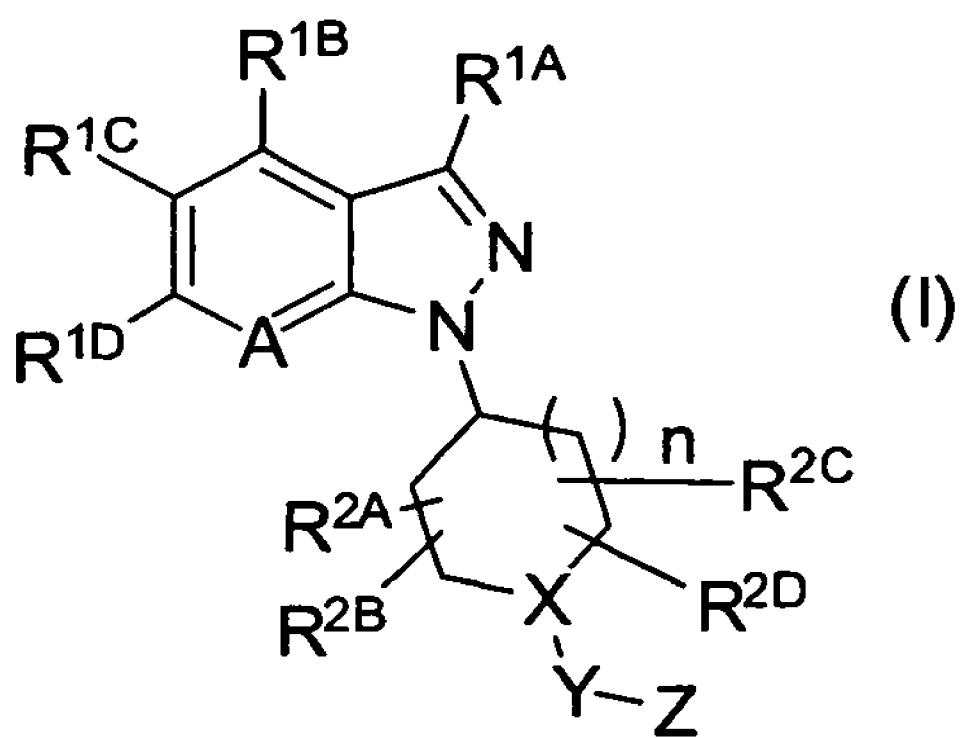
NOVEL 1-SUBSTITUTED INDAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係提供一種中樞神經系(CNS)及/或末梢神經系(PNS)之膽鹼能性相關疾病、平滑肌收縮相關疾病、內分泌疾病、神經變性相關之疾病等的治療藥，該治療藥係包含下述式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，且具有強的 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha 7$ nAChR)之調節作用者，



[式中，A 表示 CR^{1E} 或氮原子；X-Y-Z 表示 $\text{N-CO-NR}^{3A}\text{R}^{3B}$ 等； R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{2A} 至 R^{2D} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{3A} 及 R^{3B} 可相同或不同，表示可經取代之 C_{3-10} 環烷基等；n 表示 1 或 2]。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345904 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102112638

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/10

日本

2012-089057

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司(日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：白井伸也 USUI, SHINYA (JP)；山口洋輝 YAMAGUCHI, HIROKI (JP)；中井陽子 NAKAI, YOKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 119 頁

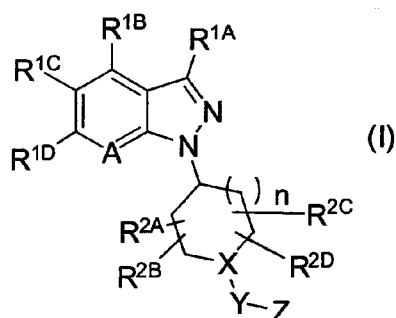
(54)名稱

新穎之 1 位經取代吡唑衍生物

NOVEL 1-SUBSTITUTED INDAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係提供一種中樞神經系(CNS)及/或末梢神經系(PNS)之膽鹼能性相關疾病、平滑肌收縮相關疾病、內分泌疾病、神經變性相關之疾病等的治療藥，該治療藥係包含下述式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，且具有強的 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha 7$ nAChR)之調節作用者，



[式中，A 表示 CR^{1E} 或氮原子；X-Y-Z 表示 $\text{N-CO-NR}^{3A}\text{R}^{3B}$ 等； R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{2A} 至 R^{2D} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{3A} 及 R^{3B} 可相同或不同，表示可經取代之 C_{3-10} 環烷基等；n 表示 1 或 2]。

發明摘要

※申請案號：102112638

※申請日：102 4 10

Co/D4-1/04 (2006.01)
 ※IPC 分類：C07D514 (2006.01)
 A61P25/28 (2006.01)
 A61P25/26 (2006.01)
 A61P25/28 (2006.01)

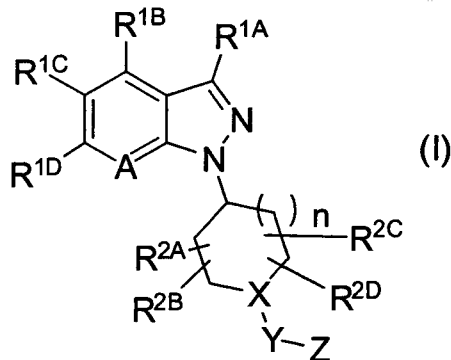
【發明名稱】(中文/英文)

新穎之 1 位經取代吲唑衍生物

NOVEL 1-SUBSTITUTED INDAZOLE DERIVATIVES

【中文】

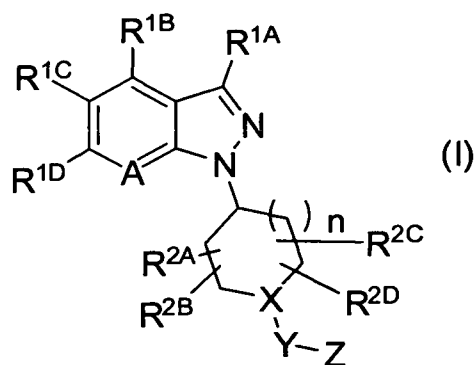
本發明係提供一種中樞神經系(CNS)及／或末梢神經系(PNS)之膽鹼能性相關疾病、平滑肌收縮相關疾病、內分泌疾病、神經變性相關之疾病等的治療藥，該治療藥係包含下述式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，且具有強的 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha 7$ nAChR)之調節作用者，



[式中，A 表示 CR^{1B} 或氮原子；X-Y-Z 表示 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 等； R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{2A} 至 R^{2D} 可相同或不同，表示氫原子等； R^{3A} 及 R^{3B} 可相同或不同，表示可經取代之 C_{3-10} 環烷基等；n 表示 1 或 2]。

【英文】

The present invention provides a medicament for treating a disease related with CNS and/or PNS cholinergic action, smooth muscle contraction, incretion, neurodegeneration, etc. which has a potent activity for modulating $\alpha 7$ nAChR, comprising a compound of the following formula (I) wherein A is CR^{1E} or nitrogen atom; X-Y-Z is N-CO-NR^{3A}R^{3B}, etc.; R^{1A} to R^{1E} are the same or different and hydrogen atom, etc.; R^{2A} to R^{2D} are the same or different and hydrogen atom, etc.; R^{3A} and R^{3B} are the same or different and optionally-substituted C₃₋₁₀ cycloalkyl, etc.; and n is 1 or 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

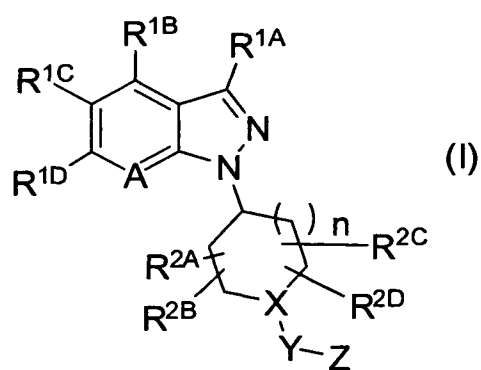


【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎之 1 位經取代吡唑衍生物

NOVEL 1-SUBSTITUTED INDAZOLE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種作為 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha 7$ nAChR)的調節物質之新穎吡唑衍生物。從該等之藥理學特性，本發明之化合物可用於治療中樞神經系(CNS)及／或末梢神經系(PNS)之膽鹼能性(cholinergic)相關疾病、平滑肌收縮相關疾病、內分泌疾病、神經變性相關疾病、發炎或疼痛等相關疾病及因常習性亂用藥物引起之戒斷症狀之疾病等。

【先前技術】

【0002】 近年來，提倡顯示尼古丁潛在性之神經保護效果，伴隨興奮毒性傷害、營養缺乏、缺血、外傷、 β -澱粉樣蛋白(A β)介導神經細胞壞死及蛋白質凝集介導神經變性之動物及培養細胞之種種神經變性模型。於尼古丁呈現神經保護效果之多數例中明瞭含有 $\alpha 7$ 亞型尼古丁之乙醯膽鹼受體被活化。該等係暗示尼古丁可用於介導神經保護效果，而想起含有 $\alpha 7$ 亞型之受體之直接參予。從該等數值暗示 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體係作為神經保護之妥當分子標的之代表。亦即，經由開發該受體之活性激動劑／正調節器(正變構調節劑：PAM)，可達成神經保護。實

際上 $\alpha 7$ 尼古丁性受體激動劑業已鑑定，被評估作為用於有可能開發神經保護藥之線索。又，近年來亦有 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體參予發炎之報告。從以上所述，該受體之新穎調節器的開發被假想為神經系疾病、精神疾病及發炎性疾病之新穎治療。

【0003】 至今雖揭示有關 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體 ($\alpha 7$ nAChR)之調節物質，惟，與本案發明之化合物之構造不同(專利文獻 1 及專利文獻 2)。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻 1] 國際公開第 2003/093250 號小冊

[專利文獻 2] 國際公開第 2006/138510 號小冊

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

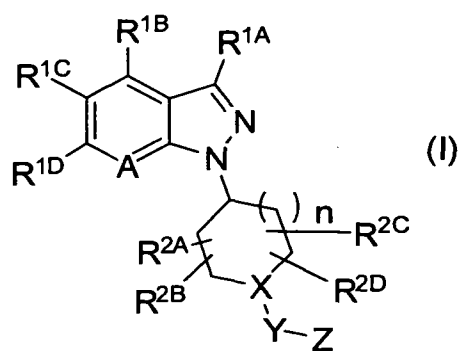
【0005】 本發明之課題為提供一種新穎化合物，係具有強力 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體 ($\alpha 7$ nAChR)之調節作用，可使用作為神經系疾病、精神疾病及發炎性疾病之新穎治療劑及／或預防劑。

又，作為與本案相關之國際公開第 2012/133509 號及國際公開第 2012/176763 號已公開與本專利發明之化合物不同構造之類似化合物，惟，該等係在以成為本專利主張之優先權為基礎的先前專利申請案之申請後才公開，而不是先前技術文獻。

[用以解決課題之方法]

【0006】 本發明人等進行深入研究之結果，發現下述式(I)表示之新穎化合物具有強力之 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體 ($\alpha 7$ nAChR) 之調節作用，因而完成本發明。根據本發明，提供下述式(I)表示之 1 位經取代吡啶衍生物或其製藥學上容許之鹽(以下，亦稱為「本發明之化合物」)。亦即，本發明為如下所述者。

【0007】 [第 1 項] 式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽：



[式中，

A 表示 CR^{1E} 或氮原子、

X-Y-Z 表示 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $N-CO-R^4$ 、 $CR^{2E}-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ 或 $CR^{2E}-NR^5-CONR^{3A}R^{3B}$ 、

R^{1A} 表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 及 $-NR^6COR^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基； C_{3-10} 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代)；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、

$-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 及 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；鹵素原子； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；氰基； $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ ；或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，此處， R^6 及 R^7 不同時為氫原子、

$\text{R}^{1\text{B}}$ 至 $\text{R}^{1\text{E}}$ 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基； C_{3-10} 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ 所成群組之取代基取代)； C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧基(該烷氧基及該環烷氧基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ 所成群組之取代基取代)；氫原子；羥基；鹵素原子；芳基或雜芳基(該芳基及該雜芳基可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ 所成群組之取代基取代)； $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{7'}$ ；氰基； $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ ； $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ ；或 $-\text{SO}_2\text{R}^{6'}$ ，此處， $\text{R}^{6'}$ 及 $\text{R}^{7'}$ 不同時為氫原子、

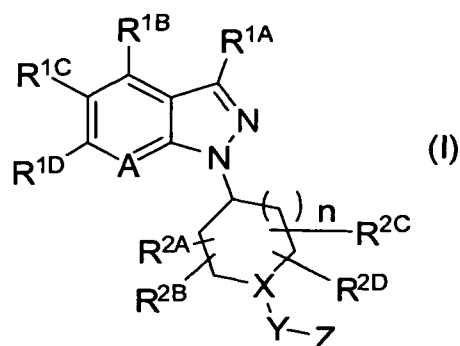
$\text{R}^{2\text{A}}$ 至 $\text{R}^{2\text{E}}$ 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；氫原子；鹵素原子；羥基；或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，此處， $\text{R}^{2\text{A}}$ 至 $\text{R}^{2\text{E}}$ 中，2 個為 C_{1-6} 烷基時，可一同另形成 4 至 10 員飽和碳環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 所成群組之取代基取代)、

R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由苯基、單環雜芳基、4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；苯基；單環雜芳基；或氫原子(該環烷基、該飽和雜環、該苯基及該單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由芳基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、 C_{1-6} 烷氧基(該基可經 1 至 5 個選自由 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及氟原子所成群組之取代基取代)、 C_{1-6} 烷基羰基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員飽和雜環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子且(3) R^4 不為氫原子、

R^5 至 R^{11} 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 可相同或不同，又，存在複數個時，係各個獨立，表示氫原子或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基，此處， R^6 及 R^7 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 、 R^8 及 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之各組(1)一方為氫原子時，另一方不為氫原子且(2)各個可一同形成 4 至 10 員飽和雜環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代)、

n 表示 1 或 2]。

【0008】 [第 2 項]一種式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽：



[式中，

A 表示 CR^{1E} 或氮原子、

X-Y-Z 表示 N-CO-NR^{3A}R^{3B}、N-CO-R⁴、CR^{2E}-CO-NR^{3A}R^{3B}、CR^{2E}-NR⁵-COR⁴ 或 CR^{2E}-NR⁵-CO-NR^{3A}R^{3B}、

R^{1A} 表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷ 及 -NR⁶COR⁷ 所成群組之取代基取代之 C₁₋₆ 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基及 -NR⁶R⁷ 所成群組之取代基取代之 C₃₋₁₀ 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷ 及 -NR⁶COR⁷ 所成群組之取代基取代之 C₁₋₆ 烷氧基；氫原子；鹵素原子；-NR⁶R⁷；氰基；-CONR⁶R⁷；-NR⁶COR⁷；或 -SO₂R⁶，此處，R⁶、R⁷ 不同時為氫原子、

R^{1B} 至 R^{1E} 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、-NR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷ 及 -NR⁶COR⁷ 所成群組之取代基取代之 C₁₋₆ 烷基；可經 1 至

5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 及 $-NR^6COR^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{3-10} 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CONR^6R^7$ 及 $-NR^6COR^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；羥基；鹵素原子；可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 及 $-NR^6COR^7$ 所成群組之取代基取代之芳基或雜芳基； $-NR^6R^7$ ；氰基； $-CONR^6R^7$ ； $-NR^6COR^7$ ；或 $-SO_2R^6$ ，此處， R^6 、 R^7 不同時為氫原子、

R^{2A} 至 R^{2E} 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^8R^9$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；氫原子；鹵素原子；羥基；或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，此處， R^{2A} 至 R^{2E} 中，2 個為 C_{1-6} 烷基時，可一同另形成 4 至 10 員飽和碳環(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代)、

R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由苯基、單環雜芳基、4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；苯基；單環雜芳基；或氫原子(該環烷基、該飽和雜環、該苯基及該單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由

氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、可經 1 至 5 個氟原子及 C_{3-6} 環烷基或 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代), 此處, (1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員飽和雜環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代)、(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子且(3) R^4 不為氫原子、

R^5 至 R^{11} 可相同或不同, 又, 存在複數個時係各自獨立, 表示氫原子或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基, 此處, R^6 及 R^7 、 R^8 及 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之各組係(1)一方為氫原子時, 另一方不為氫原子且(2)各個可一同形成 4 至 10 員飽和雜環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代)、

n 表示 1 或 2]。

【0009】 [第 3 項]如第 1 項或第 2 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽, 其中, $X-Y-Z$ 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $N-CO-R^4$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ 。

【0010】 [第 4 項]如第 1 項至第 3 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽, 其中, n 為 1。

【0011】 [第 5 項]如第 1 項至第 4 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽, 其中, R^{3A} 或 R^{3B} 中之任一方為氫原子。

【0012】 [第 6 項]如第 1 項至第 5 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽, 其中, R^{2A} 至 R^{2E} 係相同

或不同，為可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；氫原子；或氟原子。

【0013】 [第 7 項]如第 1 項至第 6 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由 4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；含氮單環雜芳基；或氫原子(該環烷基、該飽和雜環及該含氮單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、可經 C_{3-6} 環烷基或 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員含氮飽和雜環(該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子且(3) R^4 不為氫原子。

【0014】 [第 8 項]如第 1 項至第 7 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{3-6} 環烷基、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧

基；氫原子；鹵素原子；或可經 C_{1-6} 烷基取代之 4 至 10 員飽和雜環。

【0015】 [第 9 項]如第 1 項至第 8 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，X-Y-Z 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ 。

【0016】 [第 10 項]如第 1 項至第 9 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，A 為 CR^{1E} 。

【0017】 [第 11 項]如第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；或氫原子(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子且(2) R^4 不為氫原子。

【0018】 [第 12 項]如第 1 項至第 11 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；或鹵素原子。

【0019】 [第 13 項]如第 1 項至第 12 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，X-Y-Z 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 。

【0020】 [第 14 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其為選自以下之化合物：

N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 1)、

4-(3-乙氧基-5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 2)、

(4,4-二氟環己基)(4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲酮(實施例 3)、

N-(順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺(實施例 4)、

1-(4,4-二氟環己基)-3-(順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基)脲(實施例 5)、

順式-N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己烷甲醯胺(實施例 6)、

N-環己基-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 8)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 13)、

4-(5-丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 15)、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-

甲醯胺(實施例 16)、

N-環己基-4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 18)、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 22)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 27)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 28)、

4-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-環戊基哌啶-1-甲醯胺(實施例 33)、

4-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-(4,4-二氟環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 34)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 36)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 41)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3-乙基-5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 42)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 45)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 46)、

N-環己基-4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實

施例 48)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-
吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 52)、

4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-
基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 63)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯
胺(實施例 64)、

4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-
甲醯胺(實施例 66)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-(4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-
甲醯胺(實施例 70)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶
-1-甲醯胺(實施例 74)、

(R)-N-(2,2-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲
醯胺(實施例 78)、

(S)-N-(2,2-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲
醯胺(實施例 79)、

(S)-N-(2,2-二氟環戊基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲
醯胺(實施例 80)、

(R)-N-(2,2-二氟環戊基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲
醯胺(實施例 81)、

N-(反式-4-乙氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-
甲醯胺(實施例 90)及

(4-(5-異丁基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(四氫-2H-吡喃-4-基)

甲酮(實施例 103)。

【0021】 [第 15 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其為選自以下之化合物：

N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 1)、

(4,4-二氟環己基)(4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲酮(實施例 3)、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 13)、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 16)、

4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 63)、

4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 66)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 74)及

N-(反式-4-乙氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 90)。

【0022】 [第 16 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其為選自以下之化合物：

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(²H₃)甲基-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 144)、

4-(4-乙氧基-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己

基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 145)、

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]

哌啶-1-甲醯胺(實施例 163)、

N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}-4-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶

-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 178)、

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]

哌啶-1-甲醯胺(實施例 219)、

N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡

啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 226)、

N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]

哌啶-1-甲醯胺(實施例 227)、

4-[5-(環丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-N-(反式-4-甲氧基環己基)

哌啶-1-甲醯胺(實施例 230)、

4-[5-(環丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-N-(4,4-二氟環己基)哌啶-1-

甲醯胺(實施例 249)、

4-(5-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己

基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 255)、

4-(5-環丙基-4-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)

哌啶-1-甲醯胺(實施例 283)、

4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}

哌啶-1-甲醯胺(實施例 295)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己

基}哌啶-1-甲醯胺(實施例 296)、

N-(四氫-2H-吡喃-3-基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]

哌啶-1-甲醯胺(實施例 300)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]哌

啶-1-甲醯胺(實施例 211)、

4-(5-環丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 263)、

4-(4-乙氧基-5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 272)、

4-(5-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 275)、

4-(5-環丙基-4-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 277)、

4-[5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 291)及

N-環丁基-4-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 298)。

【0023】 [第 17 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其為選自以下之化合物：

N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 1)、

4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 63)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 74)、

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(²H₃)甲基-1H-吡啶-1-基]哌

啖-1-甲醯胺(實施例 144)、

4-(4-乙氧基-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 145)、

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 163)、

N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}-4-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 178)、

N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 226)、

N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 227)、

4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}哌啶-1-甲醯胺(實施例 295)、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-{反式-4-[(²H₃)甲氧基]環己基}哌啶-1-甲醯胺(實施例 296)及

N-(四氫-2H-吡喃-3-基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 300)。

【0024】 [第 18 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為
N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 1)。

【0025】 [第 19 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為
4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-

基)哌啶-1-甲醯胺(實施例 63)。

【0026】 [第 20 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為
N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-($^2\text{H}_3$)甲基-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 144)。

【0027】 [第 21 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為
N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-4-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺(實施例 227)。

【0028】 [第 22 項]如第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為
4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-{反式-4-[($^2\text{H}_3$)甲氧基]環己基}哌啶-1-甲醯胺(實施例 295)。

【0029】 [第 23 項]一種醫藥組成物，為含有第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0030】 [第 24 項]一種乙醯膽鹼參予之疾病之治療劑，為將第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

【0031】 [第 25 項]如第 24 項所述之治療劑，其中，乙醯膽鹼參予之疾病為神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病。

【0032】 [第 26 項]如第 25 項所述之治療劑，其中，神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病為認知症、統合失調症、CIAS(統合失調症伴隨之認知機能障礙)、阿滋海默症、

唐氏綜合症(Down syndrome)、注意缺陷障礙或腦血管病(angiopathy)。

【0033】 [第 27 項]一種用以治療或預防神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病之方法，係包含將有效量之第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽對病患進行投予者。

【0034】 [第 28 項]一種醫藥，係將第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或該等製藥學上容許之鹽與選自分類為非定型抗精神病藥之藥劑中之至少一種以上的藥劑組合而成者。

【0035】 [第 29 項]一種因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病之治療方法，其特徵為：對需要治療的病患中投予治療上有效量之第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽者。

【0036】 [第 30 項]如第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係用以治療因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病者。

【0037】 [第 31 項]一種醫藥組成物，其包含用以治療因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常引起之疾病之第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0038】 [第 32 項]一種第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽的用途，其係用以製造因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病之治

療劑。

[發明之效果]

【0039】 本發明化合物係使用作為神經系疾病、精神疾病及發炎性疾病(例如認知症、統合失調症、CIAS(統合失調症伴隨之認知機能障礙)、阿滋海默症、唐氏綜合症、注意缺陷障礙、腦血管病等)的新穎之治療劑及／或預防劑。又，本發明化合物作為與分類為非定型抗精神病藥之藥劑之併用劑，可使用於治療及／或預防統合失調症等神經系疾病、精神疾病等。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0040】 本發明之化合物亦有以水合物及／或溶劑化物之形式存在，該等水合物及／或溶劑化物亦包含於本發明之化合物中。

【0041】 式(I)之化合物有具有1個或根據情況具有1個以上之不對稱碳原子之情況，由於產生幾何異構或對掌性軸現象，故有數種立體異構體存在。於本發明，該等立體異構體、該等之混合物及消旋體亦包含於本發明式(I)表示之化合物中。

又，通式(I)表示之化合物中的任何1個或2個以上之 ^1H 轉換為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之重氫轉換體亦包含於通式(I)表示之化合物中。

作為結晶獲得之通式(I)表示之化合物及其製藥學上

容許之鹽有以結晶多形存在之情況，該結晶多形亦包含於本發明中。

【0042】 接著，以下對於本說明書中之用語加以說明。

「烷基」為直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，例如「C₁₋₄ 烷基」、「C₁₋₆ 烷基」或「C₁₋₁₀ 烷基」為碳原子數 1 至 4、1 至 6 或 1 至 10 之烷基。其具體例為「C₁₋₄ 烷基」時可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等，為「C₁₋₆ 烷基」時，除上述者之外可列舉戊基、異戊基、新戊基、己基等，為「C₁₋₁₀ 烷基」時，除上述者之外更列舉庚基、辛基等。

「環烷基」為單環或多環飽和烴，例如「C₃₋₁₀ 環烷基」為碳原子數 3 至 10 之環烷基，亦包含一部分經交聯之構造者或與芳基或雜芳基形成稠環者。其具體例為「C₃₋₁₀ 環烷基」時可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基等。

「烷氧基」為氧原子介於直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基中之基，例如「C₁₋₆ 烷氧基」為碳原子數 1 至 6 之烷氧基。其具體例為「C₁₋₆ 烷氧基」時可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁基氧基、戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、己基氧基等。

「環烷氧基」為氧原子介於上述「環烷基」之基。

「C₁₋₆ 烷基羰基」之具體例可列舉乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、丁基羰基、異丁基羰基、第三丁

基羰基等。較好列舉「 C_{1-3} 烷基羰基」，更好列舉乙醯基。

【0043】 「鹵素原子」為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。其中，較好為氟原子或氯原子。

「芳基」具體而言可列舉苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基等。其中，較好列舉苯基。

「雜芳基」可列舉含有 1 至 4 個選自由氮原子、氧原子及硫原子所成群組之原子之單環之 5 至 7 員環之芳族雜環基、2 環之 8 至 11 員芳族雜環基或 3 環之 12 至 16 員芳族雜環基。具體而言，可列舉吡啶基、噻吩基、異噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、咪唑啉基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡啶基、色烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、噻噸基、6,11-二氫二苯并[B,E]噻呋基等。較佳之雜芳基可列舉吡啶基、嘧啶基、喹啉基及異喹啉基。

「單環雜芳基」可列舉含有 1 至 4 個選自由氮原子、氧原子及硫原子所成群組之原子之單環之 5 至 7 員環之芳族雜環基。具體而言，可列舉吡啶基、噻吩基、異噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、咪唑啉基、噁二唑基、三唑基、四唑基等。較佳之單環雜芳基可列舉含氮單環雜芳基，具體而言可列舉吡

啖基或嘧啖基。

【0044】 「4 至 10 員之飽和雜環」為以含有 1 至 2 個選自由氮原子、氧原子及硫原子所成群組之原子之 4 至 10 個原子構成之單環或 2 環之飽和雜環，包含一部分經交聯之構造者、一部分經螺旋化者、一部分為不飽和者或與芳基或雜芳基形成稠環者。可列舉例如氮雜環丁烷、吡咯啖、哌啖、六氫吡嗪、嗎福林、高哌啖、四氫呋喃、四氫吡喃、3,6-二氫-2H-吡喃等。

【0045】 式(I)表示之本發明化合物中，A、X-Y-Z、 R^{1A} 至 R^{1E} 、 R^{2A} 至 R^{2E} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 至 R^{11} 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 n 較好為如下所述者，惟，本發明之技術範圍不只限於下述列舉之化合物之範圍。又， R^4 至 R^{11} 為 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} ，其他之標示亦相同。

【0046】 A 較好可列舉 CR^{1E} 或氮原子，更好可列舉 CR^{1E} 。

X-Y-Z 較好可列舉 X-Y-Z 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $N-CO-R^4$ 、 $CR^{2E}-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ ，更好可列舉 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ ，最好可列舉 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 。

【0047】 R^{1A} 至 R^{1E} 較好可列舉可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取

代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；鹵素原子或可經 C_{1-6} 烷基取代之 4 至 10 員飽和雜環，更好可列舉可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子或鹵素原子。另，較好可列舉可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子或鹵素原子，更好可列舉可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基或氫原子。

【0048】 R^{2A} 至 R^{2E} 較好可列舉可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；氫原子或氟原子。更好可列舉 C_{1-6} 烷基、氫原子或氟原子。最好可列舉 C_{1-6} 烷基或氫原子，又以氫原子最佳。

【0049】 R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 較好可列舉可經 1 至 5 個選自由 4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；含氮單環雜芳基或氫原子(該環烷基、該飽和雜環及該含氮單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員含氮飽和雜環(該環可經與上述飽和

雜環相同之取代基取代)、(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時爲氫原子且
(3) R^4 不爲氫原子。

更好可列舉可經 1 至 5 個選自由氟原子及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環或氫原子(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)。另，較好可列舉 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環或氫原子(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 3 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)。最好可列舉 C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環或氫原子(該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 3 個選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)。另，作爲另外之較佳態樣可列舉 R^{3A} 或 R^{3B} 之任何一方爲氫原子者。

【0050】 R^5 至 R^{11} 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 較好者，且在存在複數個時係各自獨立，可列舉氫原子或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基，更好可列舉氫原子或 C_{1-6} 烷基，最好可列舉 C_{1-6} 烷基。此處， R^6 及 R^7 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 、 R^8 及 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之各組(1)一方爲氫原子時，另一方不爲氫原子、(2)各個可一同形成可經取代之 4 至 10 員飽和雜環。

n 可列舉 1 或 2，較好可列舉 1。

【0051】 式(I)表示之化合物之製藥學上容許之鹽爲具有於構造中可形成酸加成鹽或鹼加成鹽之基之式(I)化

合物製藥學上容許之酸加成鹽。本發明化合物具有胺基等鹼性官能基時，可形成各種酸鹽。式(I)表示之化合物之酸加成鹽之具體例可列舉鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、高氯酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、甲磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽等有機酸鹽或麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

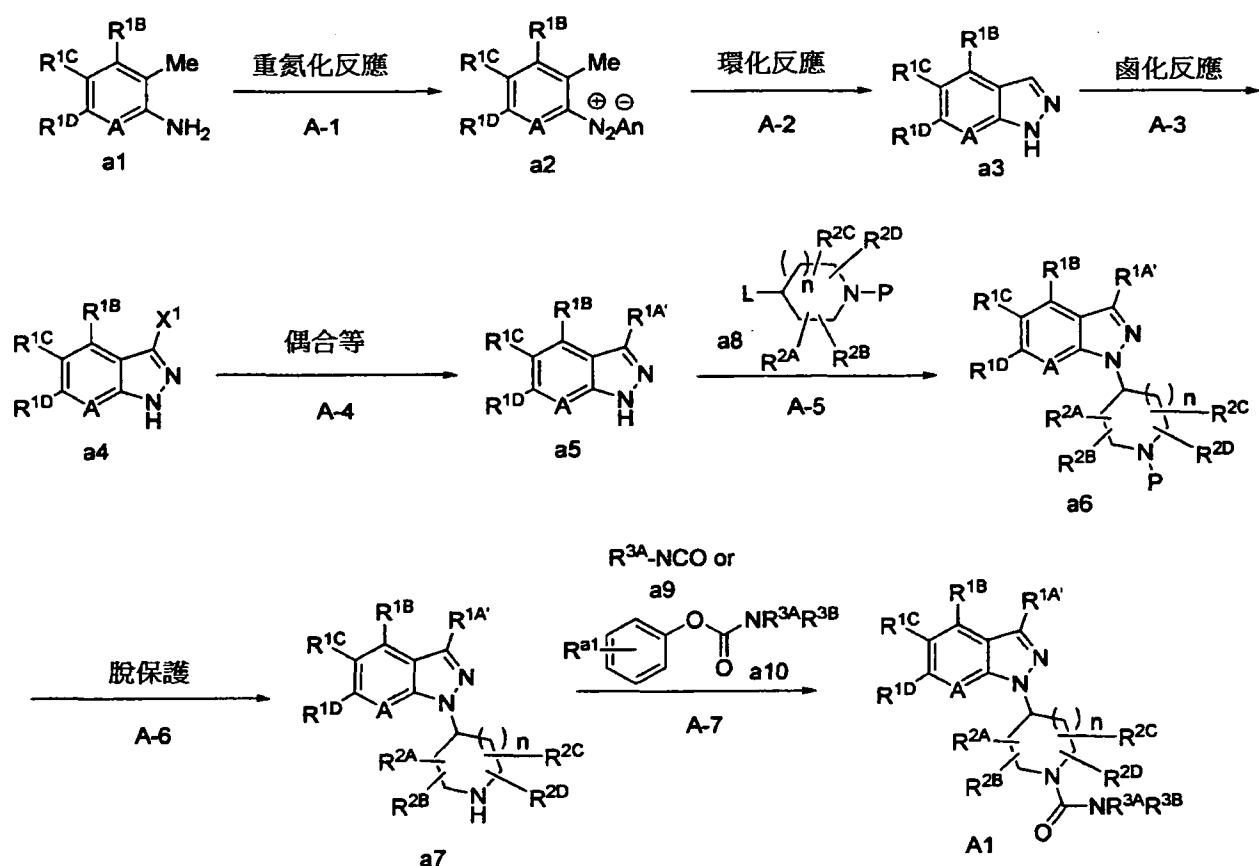
式(I)表示之本發明化合物具有羧基等酸性官能基時，可與各種鹼形成鹽。於該情況之藥學上容許之鹽可列舉鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽或銨鹽等。該等鹽可經由將式(I)表示之本發明化合物與上述之酸或鹼混合後根據再結晶等之常法而獲得。

【0052】 又，於本說明書中，爲了簡略說明，使用以下列舉之縮寫。o-：鄰-、m-：間-、p-：對-、t-：第三-、s-：第二-、CHCl₃：氯仿、CH₂Cl₂：二氯甲烷、THF：四氫呋喃、DMF：N,N-二甲基甲醯胺、DMSO：二甲亞砜、PAM：正變構調節劑、HEPES：N-2-羥基乙基六氫吡嗪-N'-2-乙磺酸、BSA：牛血清白蛋白、FDSS：功能性藥物篩選系統(Functional Drug Screening System)、BOC：第三丁氧基羰基、c-Hex：環己基、c-Pen：環戊基、ipr：異丙基、c-pr：環丙基、n-pr：正丙基、EDCI·HCl：N-(3-二乙基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、HOBT：1-羥基苯并三唑、DIEA：二異丙基乙胺、TEA：三乙胺、Ms：甲磺醯基

【0053】 以下，敘述本發明化合物之製造方法。式(I)表示之本發明化合物可經由例如下述之製造法 A¹、A²、B、C¹、C² 或 D 製造。

【0054】 製造法 A¹

式(I)表示之化合物中，X-Y-Z 為 N-CO-NR^{3A}R^{3B}、R^{1A}不為烷氧基或氫原子之式[A1]表示之化合物 A1 可經由例如下述之製造法製造。



(式中，A、R^{1B}至 R^{1D}、R^{2A}至 R^{2D}、R^{3A}、R^{3B} 及 n 為如第 1 項所定義者，R^{1A'} 為烷氧基及氫原子除外之第 1 項定義之 R^{1A}、An 為相對陰離子(counter anion)、X¹ 為鹵素原子、L 為脫離基、P 為胺基之保護基、R^{a1} 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基)

【0055】 A 為 CR^B之 2-甲基苯胺(化合物 a1)可根據例如 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(生物有機與藥

物化學快報) 2002, 12(20), 2925-2930、European Journal of Organic Chemistry(歐洲有機化學雜誌) 2010, 24, 4662-4670、國際公開第 2009/001132 號小冊等中記載之方法製造，亦可購入市售品。

A 為氮原子之化合物 a1 之 2-甲基-3-胺基吡啶可根據例如國際公開第 2008/157404 號小冊、國際公開第 2009/088103 號小冊等中記載之方法製造，亦可購入市售品。

【0056】 [A-1 步驟]

本步驟為於化合物 a1，在種種酸存在下，在適當溶劑中使例如亞硝酸鈉、四氟硼酸鈉進行反應，藉此獲得化合物 a2 之步驟。於本步驟中使用之酸可從鹽酸、硝酸、硫酸等無機酸中選擇，較好可列舉鹽酸。於本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉水。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -50℃ 至 150℃，較好為 -30℃ 至 100℃，更好為 -10℃ 至 60℃。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0057】 [A-2 步驟]

本步驟為將上述 A-1 步驟獲得之化合物 a2 進行環化之步驟，例如為在有機鹽或無機鹽及環狀醚存在下或不存在進行環化，獲得化合物 a3 之步驟。本步驟中使用之有機鹽或無機鹽可從乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、第三丁氧基鉀等中選擇，較好可列舉乙酸鉀。本步驟中使用之溶劑可從

後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉氯仿或二氯甲烷。使用作為類似反應之例如 Tetrahedron Lett. (四面體通訊) 2002, 43, 2695-2697、Tetrahedron (四面體通訊) 2006, 62, 7772-7775 等中記載之方法，可同樣的製造。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -50°C 至 100°C ，較好為 -30°C 至 50°C ，更好為 -10°C 至 30°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0058】 [A-3 步驟]

本步驟為將上述 A-2 步驟獲得之化合物 a3 進行鹵化之步驟，例如為碘化時，經由在種種鹼存在下，在適當之溶劑中使碘進行反應，藉此獲得化合物 a4。本步驟中使用之鹼可從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉氫氧化鈉或氫氧化鉀。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉二甲基甲醯胺或氯仿。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 -10°C 至 100°C ，更好為 0°C 至 80°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0059】 [A-4 步驟]

本步驟為於上述 A-3 步驟獲得之化合物 a4，在觸媒及鹼存在下與硼酸等進行偶合，獲得化合物 a5 之步驟。觸媒可列舉附載於鈮等過渡金屬或其鹽、其錯合物、聚合物等之載體者。本步驟中使用之鹼可從後述例示之鹼等中選

擇，較好可列舉碳酸鈉或碳酸鉀等。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉二噁烷-水之混合溶劑。可列舉作為類似反應之例如國際公開第2005/073219號小冊等中記載之方法，使用本方法可同樣的製造。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為0℃至200℃，較好為30℃至150℃，更好為50℃至120℃。反應時間通常為約1小時至48小時，較好為1至24小時，更好為1至16小時。

【0060】 [A-5 步驟]

本步驟為將上述A-4步驟獲得之化合物a5在鹼存在下與化合物a8進行反應，藉此獲得化合物a6之步驟。本步驟中使用之鹼可從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉氫化鈉或第三丁氧基鉀等。還原劑可使用氫、甲酸銨等甲酸之鹽、肼。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉DMF或THF。又，化合物a8可根據例如國際公開第2012/068106號小冊、國際公開第2007/030366號小冊、Tetrahedron Lett. (四面體通訊)2012, 53, 948-951等中記載之方法製造，亦有市售品。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為0℃至200℃，較好為30℃至150℃，更好為50℃至120℃。反應時間通常為約1小時至48小時，較好為1至24小時，更好為1至16小時。

【0061】 [A-6 步驟]

本步驟為將上述A-5步驟獲得之化合物a6之胺基保護

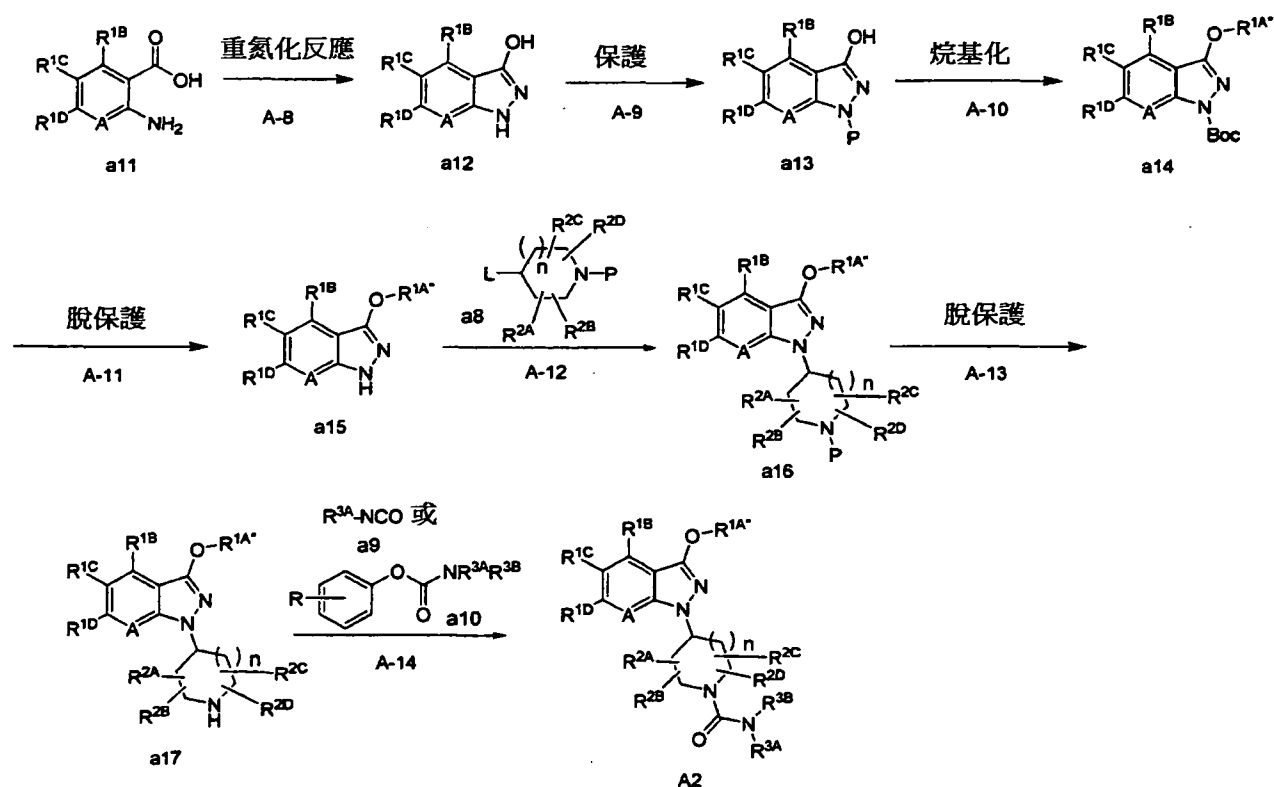
基 P 經由脫保護，獲得化合物 a7 之步驟。本步驟可以 Protective Groups in Organic Synthesis (有機合成中的保護基團)(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc.出版、1999 年)中記載之方法等為基準進行。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30℃ 至 200℃，較好為 0℃ 至 150℃，更好為 0℃ 至 80℃。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0062】 [A-7 步驟]

本步驟為於上述 A-6 步驟獲得之化合物 a7 中，在種種鹼存在下，於適當溶劑中將化合物 a9 或 a10 進行反應，獲得化合物 A1 之步驟。本步驟中使用之鹼從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉二異丙基乙胺或三乙胺。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉四氫呋喃或二甲基甲醯胺。又，化合物 a9 或 a10 雖有市售品，亦可根據常法製造。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -50℃ 至 200℃，較好為 -20℃ 至 150℃，更好為 0℃ 至 100℃。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0063】 製造法 A²

式(I)表示之化合物中，X-Y-Z 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ ， R^{1A} 為可經取代之烷氧基之式[A2]表示之化合物 A2 可經由例如下述之製造法製造。



(式中，A、R^{1B}至 R^{1D}、R^{2A}至 R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}及 n 為如第 1 項所定義者，R^{1A'}為可經取代之 C₁₋₆ 烷基，P 為胺基之保護基)

【0064】 2-胺基苯甲酸衍生物(化合物 a11)可根據例如 Chemistry Letters(化學快報), 2009, 38(3), 200-201、Organic Process Research & Development(有機加工研究與開發), 2009, 13(4), 698-705 等中記載之方法製造或購入市售品。

【0065】 [A-8 步驟]

本步驟為於化合物 a11 中，在種種酸存在下，於適當溶劑中將亞硝酸鈉進行反應後使硫代硫酸鈉作用，獲得化合物 a12 之步驟。本步驟中使用之酸可從鹽酸、硝酸、硫酸等無機酸中選擇，較好可列舉鹽酸。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉水。反應溫

度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為-50℃至150℃，較好為-30℃至100℃，更好為-10℃至60℃。反應時間通常為約1小時至48小時，較好為1至24小時，更好為1至16小時。

【0066】 [A-9 步驟]

本步驟為於上述 A-8 步驟獲得之化合物 a12 之吡啶 1 位導入胺基之保護基 P，獲得化合物 a13 之步驟。本步驟可以 Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc.出版、1999 年)中記載之方法等為基準進行。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為-30℃至200℃，較好為0℃至150℃，更好為0℃至60℃。反應時間通常為約1小時至48小時，較好為1至24小時，更好為1至16小時。

【0067】 [A-10 步驟]

本步驟為於上述 A-9 步驟獲得之化合物 a13 中，在種種鹼存在下，於適當之溶劑中使與種種烷基化劑進行反應，藉此獲得化合物 a14 之步驟。親電子劑可使用 1-甲基-1-亞硝基脲、碘乙烷、2-碘丙烷。本步驟中使用之鹼可從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉碳酸鉀等、碳酸鈉或碳酸銀。本步驟中使用之溶劑較好可列舉乙腈或二乙醚。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為-30℃至200℃，較好為0℃至150℃，更好為0℃至100℃。反應時間通常為約1小時至48小時，較好為1至24

小時，更好為 1 至 16 小時。

【0068】 [A-11 步驟]

本步驟為將上述 A-10 步驟獲得之化合物 a14 之胺基保護基 P 進行脫保護，藉此獲得化合物 a15 之步驟。本步驟可以 Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 出版、1999 年) 中記載之方法等為基準進行。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30℃ 至 200℃，較好為 0℃ 至 150℃，更好為 0℃ 至 60℃。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0069】 [A-12 步驟]

本步驟為將上述 A-11 步驟獲得之化合物 a15 以上述 A-5 步驟為基準之條件，轉換為化合物 a16 之步驟。

【0070】 [A-13 步驟]

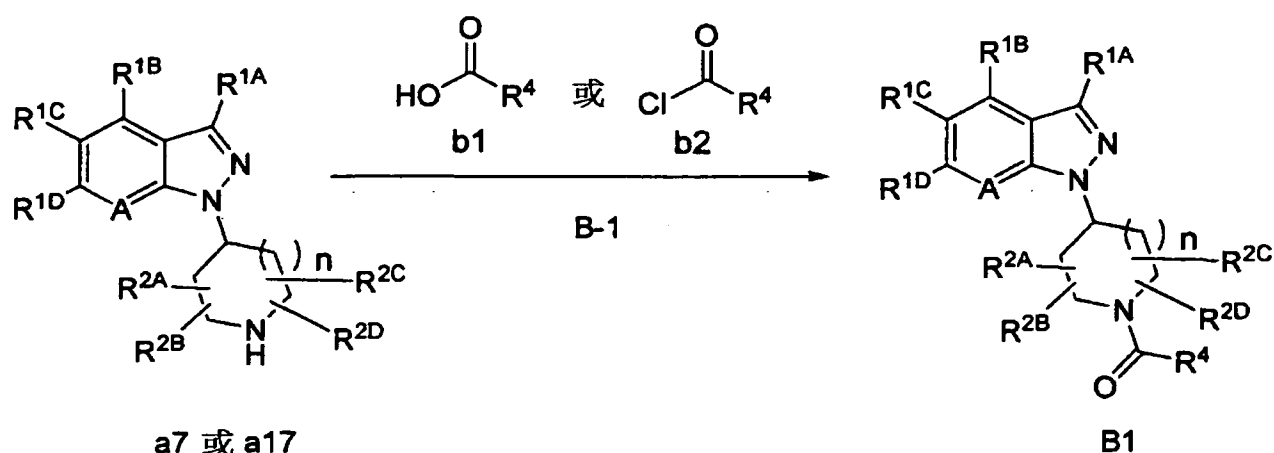
本步驟為將上述 A-12 步驟獲得之化合物 a16 以上述 A-6 步驟為基準之條件，轉換為化合物 a17 之步驟。

[A-14 步驟]

本步驟為將上述 A-13 步驟獲得之化合物 a17 以上述 A-7 步驟為基準之條件，轉換為化合物 A2 之步驟。

【0071】 製造法 B

式(I)表示之化合物中，X-Y-Z 為 N-CO-R⁴ 之式[B1]表示之化合物 B1 可經由例如下述之製造法製造。



(式中，A、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 至 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 至 $\text{R}^{2\text{D}}$ 、 R^4 及 n 為如第1項所定義者)

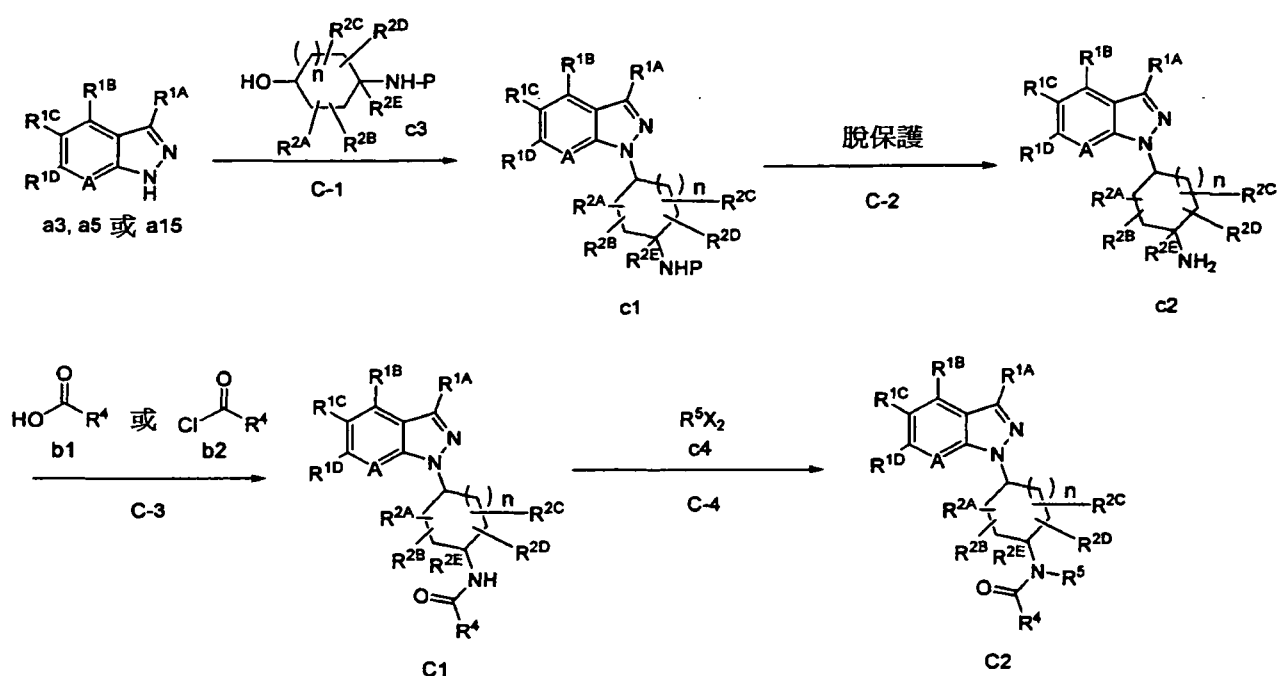
【0072】 [B-1 步驟]

本步驟為於上述 A-6 步驟、A-13 步驟獲得之化合物 a7 或 a17 中，在種種縮合劑或鹼存在下，於適當溶劑中將化合物 b1 或 b2 進行反應，獲得化合物 B1 之步驟。本步驟中使用之縮合劑可使用常法中使用之種種縮合劑，較好可列舉 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(包含鹽酸鹽)。又，使用之鹼可從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉二異丙基乙胺或三乙胺。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉二甲基甲醯胺或四氫呋喃。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 0°C 至 150°C ，更好為 0°C 至 80°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0073】 製造法 C¹

式(I)表示之化合物中，X-Y-Z 為 $\text{CR}^{2\text{E}}-\text{NR}^5-\text{COR}^4$ 之式 [C1]、[C2]表示之化合物 C1 及 C2 可經由例如下述之製造

法製造。



(式中，A、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 至 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 至 $\text{R}^{2\text{E}}$ 、 R^4 、 R^5 及 n 為如第1項所定義者， X_2 為鹵素原子等之脫離基，P為胺基之保護基)

【0074】 [C-1 步驟]

本步驟為將化合物 **a3**、**a5** 或 **a15** 在偶氮化合物類似物及有機磷化合物存在下與環己醇 **c3** 進行光延反應，獲得化合物 **c1** 之步驟。本步驟中使用之偶氮化合物類似物可列舉二乙基偶氮二羧酸酯、二異丙基偶氮二羧酸酯等。本步驟中使用之有機磷化合物較好可列舉三苯基磷等。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉四氫呋喃。作為類似反應可列舉 Synlett, 2009, 16, 2673-2675、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(7), 2036-2042 中記載之方法。又，化合物 **c3** 可經由例如國際公開第 2011/035159 號小冊、國際公開第 2010/032009 號小冊等中記載之方法製造，亦有市售品。反

應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 0°C 至 150°C ，更好為 0°C 至 100°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0075】 [C-2 步驟]

本步驟為將上述 C-1 步驟獲得之化合物 c1 之胺基保護基 P 進行脫保護，獲得化合物 c2 之步驟。本步驟可以 Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc.出版、1999 年) 中記載之方法等為基準進行。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 0°C 至 150°C ，更好為 0°C 至 60°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0076】 [C-3 步驟]

本步驟為將上述 C-2 步驟獲得之化合物 c2 以上述 B-1 步驟為基準之條件，轉換為化合物 C1 之步驟。

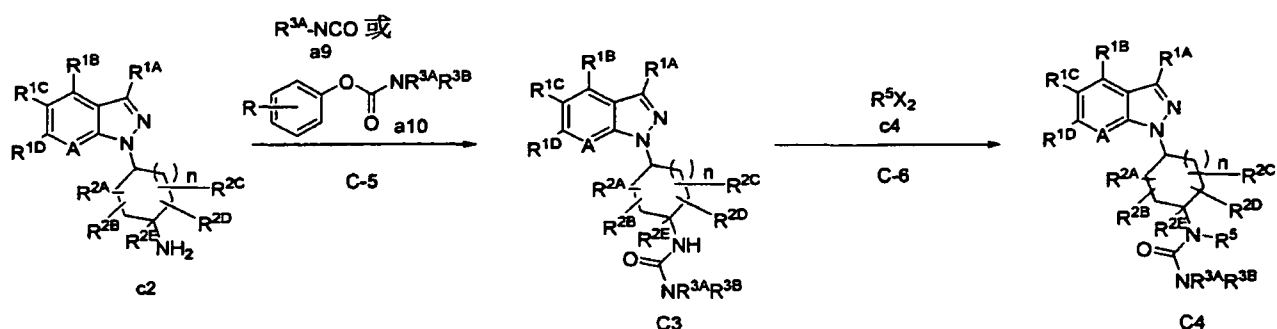
[C-4 步驟]

本步驟為於上述 C-3 步驟獲得之化合物 C1 中，在種種鹼存在下，於適當之溶劑中將化合物 c4 進行反應，藉此獲得化合物 C2 之步驟。本步驟中使用之鹼可從後述例示之鹼等中選擇，較好可列舉氫化鈉或二異丙胺。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇，較好可列舉二甲基甲醯胺或四氫呋喃。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 0°C 至

150°C，更好為 0°C 至 80°C。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0077】 製造法 C²：

式(I)表示之化合物中 X-Y-Z 為 CR^{2E}-NR⁵-CONR^{3A}R^{3B} 之式[C3]、[C4]表示之化合物 C3 及 C4 可經由例如下述之製造法製造。



(式中，A、R^{1A}至 R^{1D}、R^{2A}至 R^{2E}、R^{3A}、R^{3B}、R⁵及 n 為如第 1 項所定義者，X₂ 為鹵素原子等之脫離基，P 為胺基之保護基)

【0078】 [C-5 步驟]

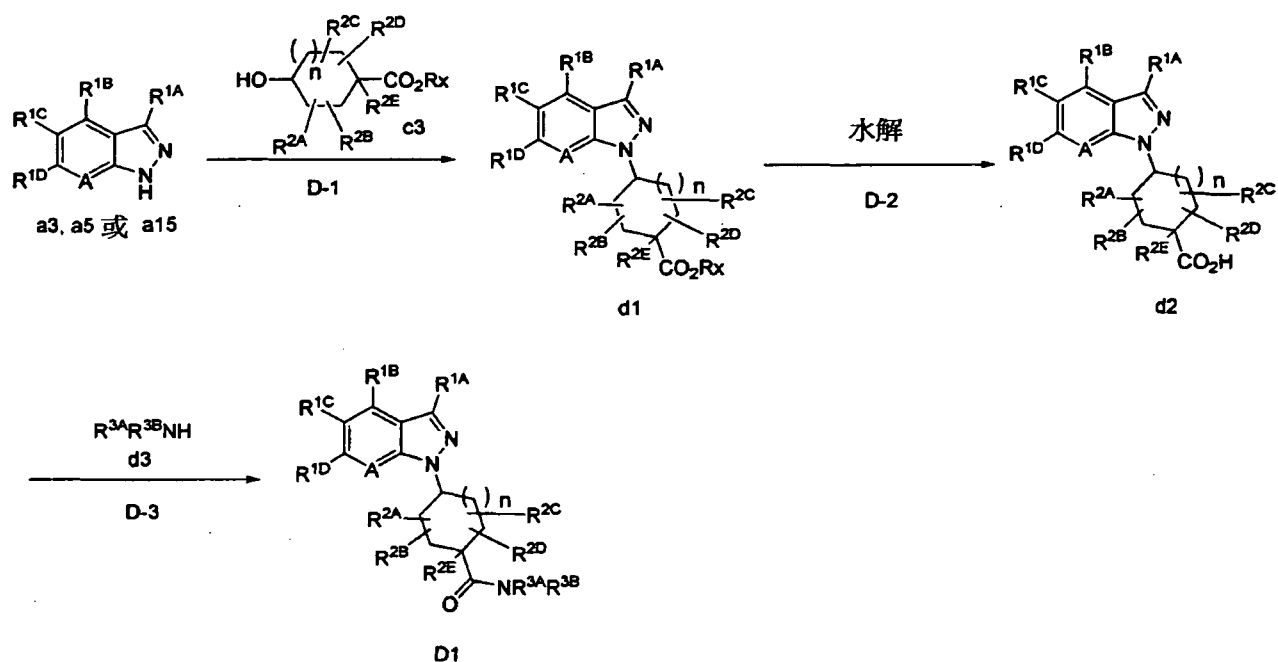
本步驟為將上述 C-2 步驟獲得之化合物 c2 以上述 A-14 步驟為基準之條件，轉換為化合物 C3 之步驟。

【0079】 [C-6 步驟]

本步驟為將上述 C-5 步驟獲得之化合物 C3 以上述 C-4 步驟為基準之條件，轉換為化合物 C4 之步驟。

【0080】 製造法 D：

式(I)表示之化合物中，X-Y-Z 為 CR^{2E}-CO- NR^{3A}R^{3B} 之式[D1]表示之化合物 D1 可經由例如下述之製造法製造。



(式中， A 、 R^{1A} 至 R^{1D} 、 R^{2A} 至 R^{2E} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 及 n 為如第 1 項所定義者， R_x 為羧基之保護基)

【0081】 [D-1 步驟]

本步驟為將上述 **a3**、**a5** 或 **a15** 以上述 C-1 步驟為基準之條件，轉換為化合物 **d1** 之步驟。

【0082】 [D-2 步驟]

本步驟為將上述 D-1 步驟獲得之酯化合物 **d1** 轉換為對應之羧酸化合物 **d2** 之步驟。本步驟可以 Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 出版、1999 年) 中記載之方法等為基準進行。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30°C 至 200°C ，較好為 0°C 至 150°C ，更好為 0°C 至 60°C 。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0083】 [D-3 步驟]

本步驟為於上述 D-2 步驟獲得之化合物 d2 中，在種種縮合劑存在下，於適當溶劑中將化合物 d3 進行反應，藉此獲得化合物 d1 之步驟。本步驟中使用之縮合劑可使用常法中使用之種種縮合劑，較好可列舉 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(包含鹽酸鹽)。本步驟中使用之溶劑可從後述例示之溶劑等中選擇。反應溫度依使用之原料化合物之種類、試藥等而異，通常為 -30℃ 至 200℃，較好為 0℃ 至 150℃，更好為 0℃ 至 80℃。反應時間通常為約 1 小時至 48 小時，較好為 1 至 24 小時，更好為 1 至 16 小時。

【0084】 於上述各製造法之各步驟中使用之鹼可根據反應或原料化合物之種類等適當選擇，可列舉例如：如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀之碳酸氫鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之碳酸鹼類；如氫化鈉、氫化鉀之氫化金屬類；如氫氧化鈉、氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物；如甲醇鈉、第三丁醇鈉之鹼金屬醇鹽類；如丁基鋰、二異丙基胺基鋰之有機金屬鹼類；如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶(DMAP)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)之有機鹼類。

【0085】 上述各製造法之各步驟中使用之溶劑可根據反應或原料化合物之種類等適當選擇，可列舉例如：如甲醇、乙醇、異丙醇之醇類；如丙酮、甲基酮之酮類；如二氯甲烷、氯仿之鹵化烴類；如四氫呋喃(THF)、二噁烷之醚類、如甲苯、苯之芳族烴類、如己烷、庚烷之脂肪族烴類；如乙酸乙酯、乙酸丙酯之酯類；如 N,N-二甲基甲醯胺

(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮之醯胺類；如二甲亞砜(DMSO)之亞砜類；如乙腈之腈類，該等溶劑可單獨使用或將 2 種以上混合使用。又，根據反應之種類亦可將有機鹼類作為溶劑使用。

【0086】 式(I)表示之本發明化合物或其中間體可以業者公知之方法進行分離、精製。可列舉例如萃取、分配、再沈殿、管柱層析法(例如矽膠管柱層析法、離子交換管柱層析法或製備液相層析法)或再結晶等。再結晶溶劑可使用例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑、乙酸乙酯等酯系溶劑；苯、甲苯等芳族烴系溶劑；丙酮等酮系溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素原子系溶劑；己烷等烴系溶劑；二甲基甲醯胺、乙腈等非質子系溶劑；水或 2 種以上選自上述溶劑之混合溶劑等。其他之精製方法可使用實驗化學講座(日本化學會編、丸善)1 卷等中記載之方法等。

【0087】 式(I)表示之本發明化合物或該等藥學上容許之鹽有產生不對稱之情況或具有含不對稱碳之取代基之情況，該等化合物存在有光學異構體。本發明化合物中亦包含該等各異構體之混合物或經分離者，可根據通常之方法製造。製造方法可列舉例如使用具有不對稱點之原料之方法或於途中階段導入不對稱之方法。例如，於光學異構體之情況使用光學活性之原料或於製造步驟之適當階段進行光學分割等，可獲得光學異構體。光學分割法可列舉例如式(I)表示之化合物或其中間體具有鹼性官能基時，於惰

性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑或2種以上選自上述溶劑之混合溶劑)1使用光學活性之酸(例如苦杏仁酸、N-苯甲基氧基丙胺酸、乳酸等單羧酸、酒石酸、o-二異亞丙基酒石酸、蘋果酸等二羧酸、樟腦磺酸、溴樟腦磺酸等磺酸)使形成鹽之非鏡像異構體法。式(I)表示之本發明化合物之中間體具有羧基等酸性官能基時，經由使用光學活性之胺(例如1-苯基乙胺、奎寧、奎尼定、辛可尼丁、辛可寧、馬錢子鹼等有機胺)形成鹽，可進行光學分割。

【0088】 本發明之化合物可成為因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常引起之疾病，具體而言為神經系疾病、精神疾病及發炎性疾病(例如認知症、統合失調症、CIAS(統合失調症伴隨之認知機能障礙)、阿滋海默症、唐氏綜合症、注意缺陷障礙、腦血管病等)之新穎治療劑及／或預防劑。本發明化合物之投予路徑可為經口投予、非經口投予或直腸內投予中之任何一種，其一日投予量依化合物之種類、投予方法、病患之症狀／年齡等而異。例如為經口投予時，通常人類或哺乳動物每1公斤體重為約0.01至1000mg，較好可將約0.1至500mg以1次或分為數次投予。為靜脈注射等非經口投予時，通常例如人類或哺乳動物每1公斤體重可投予約0.01mg至300mg，較好約1mg至100mg。

【0089】 劑型可列舉錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、

糖漿劑、懸浮劑、注射劑、栓劑、點眼劑、軟膏劑、塗布劑、貼付劑、吸入劑等。該等製劑可根據常法調製。又，為液體製劑時可為於使用時溶解或懸浮於水、適當之水溶液或其他適當溶劑之形態。又，錠劑及顆粒劑可以周知之方法包覆。另，該等製劑亦可含有具有治療價值之其他成分。

【0090】 本發明之化合物可與分類為非定型抗精神病藥之藥劑併用。非定型抗精神病藥可列舉例如歐樂平(Olanzapine)、理思皮酮(Risperidone)、帕里皮酮(Paliperidone)、喹硫平(Quetiapine)、齊拉西酮(Ziprasidone)、阿立哌唑(Aripiprazole)、阿塞那平(Asenapine)、伊羅皮酮(Iloperidone)、氯氮平(Clozapine)、舍吲哚(Sertindole)、布南色林(Blonanserin)及魯拉西酮(Lurasidone)。

【0091】 使形成鹽之溫度可從室溫至溶劑之沸點之範圍中選擇。為了提昇光學純度，以一次昇溫至溶劑之沸點附近較佳。濾取析出之鹽時，必要時進行冷卻，可提昇收率。光學活性之酸或胺之使用量對於基質在約 0.5 至約 2.0 當量之範圍，1 當量左右之範圍較適當。必要時將結晶在惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑或 2 種以上選自上述溶劑之混合溶劑)再結晶，可獲得高純度之光學活性之鹽。又，必要時可將經光學分割之鹽以通常之方法，以酸或鹼處理，可獲得自

由體。

[實施例]

【0092】 以下，列舉參考例、實施例及試驗例對本發明作更具體的說明，惟，本發明不只限於該等例。化合物之鑑定經由元素分析值、質量／光譜、高速液體色譜質量分析計；LCMS、IR 光譜、NMR 光譜、高速液體層析法(HPLC)等進行。

【0093】 爲了簡化說明書之記載，於參考例、實施例及實施例中之表中亦使用如以下所示之簡稱。作爲取代基使用之簡稱：Me 爲甲基、Ph 爲苯基。TFA 爲三氟乙酸。NMR 中使用之記號：s 爲單峰、d 爲雙重線、dd 爲雙重之雙重峰、t 爲三重峰、td 爲三重之雙重峰、q 爲四重峰、m 爲多重峰、br 爲寬幅、brs 爲寬幅單峰、brs 爲寬幅多重峰及 J 爲偶合常數。

【0094】 高效液相層析質譜儀；LCMS 之測定條件係如以下所述，以 MH⁺表示觀察到之質量分析之值[MS(m/z)]，以 Rt(分鐘)表示保持時間。又，於各實測值，將測定中使用之測定條件以 A 至 C 附註。

【0095】 測定條件 A：

檢測機器：API系列用 Agilent 1100系列 (applied Biosystems 公司製造)

HPLC：API 150EX LC/MS system (applied Biosystems 公司製造)

管柱：YMC CombiScreen Hydrosphere C18 (S-5 μ M, 12 nm, 5

4.6×50 mm)

溶劑：A 液：0.05% TFA／H₂O、B 液：0.05% TFA/MeOH

梯度條件：

0.0 至 6.0 分鐘；A／B = 75：25 至 1：99(線性梯度)

流速：3.5 mL／分鐘

UV：254 nm

【0096】 測定條件 B：

檢測機器：HPLC：LCMS-2010EV (島津公司製造)

管柱：Xtimate (3 μ M, 2.1×30 mm) (Welch Materials 公司製造)

溶劑：A 液：0.019% TFA／H₂O、B 液：0.038% TFA/MeOH

梯度條件：

0.0 至 1.35 分鐘；A／B = 90：10 至 20：80(線性梯度)

1.35-2.25 分鐘；A／B = 20：80

流速：0.8 mL／分鐘

UV：220 nm

管柱溫度：50℃

【0097】 測定條件 C：

檢測機器：Perkin-Elmer Sciex API 150EX Massspectrometer
(40 eV)

HPLC：Shimadzu LC 10ATVP

管柱：Shiseido CAPCELL PAK C18 ACR(S-5 μ m，4.6mm×
50mm)

溶劑：A 液：0.035% TFA／CH₃CN、B 液：0.05% TFA／H₂O

梯度條件：

0.0 至 0.5 分鐘；A／B = 1：99

0.5 至 4.8 分鐘；A／B = 10：90 至 99：1(線性梯度)

4.8 至 5.0 分鐘；A／B = 99：1

流速：3.5 mL／分鐘

UV：220 nm

管柱溫度：40℃

【0098】 測定條件 D：

檢測機器：Waters ACQUITY UltraPerfomanc LC-PDA-ELSD-SQD

管柱：Waters UPLC BEH C18 1.7 m, 2.1×30mm(Part. No. 186002349)

溶劑：A 液：0.05% 甲酸／H₂O、B 液：CH₃CN

梯度條件：

0.0 分鐘；A／B = 90：10

0.0 至 1.3 分鐘；A／B = 90：10 至 5：95(線性梯度)

流速：0.80 mL／分鐘

UV：220、254 nm

管柱溫度：40℃

【0099】 測定條件 E：

檢測機器：島津 LCMS-2020

管柱：Phenomenex Kinetex(1.7 μm C18, 50 mm×2.10 mm)

溶劑：A 液：MeOH、B 液：0.05 % TFA／H₂O

梯度條件：

0.0 分鐘；A / B = 30 : 70

0.0 至 1.9 分鐘；A / B = 99 : 1

1.9 至 3.0 分鐘；A / B = 30 : 70

流速：0.5 mL / 分鐘

UV：220 nm

管柱溫度：40℃

【0100】 測定條件 F：

檢測機器：Waters ACQUITY UPLC

管柱：Waters ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1.7 μ m 2.1×50 mm

溶劑：A 液：0.05% 甲酸 / H₂O、B 液：CH₃CN

梯度條件：

0.0 至 1.3 分鐘；A / B = 90 : 10 至 1 : 99(線性梯度)

1.3 至 1.5 分鐘；A / B = 1 : 99

1.5 至 2.0 分鐘；A / B = 90 : 10

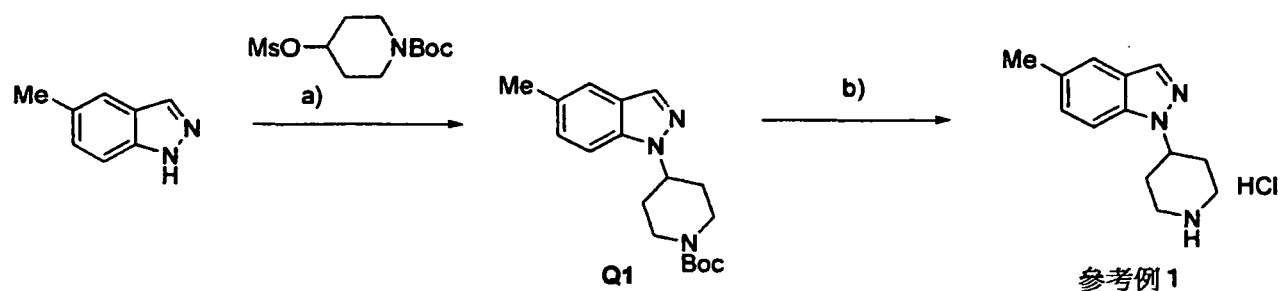
流速：0.75 mL / 分鐘

UV：220、254 nm

管柱溫度：50℃

【0101】 參考例 1

5-甲基-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶 · 鹽酸鹽



a) 第三丁基 4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物

物 Q1)之製造

於 0℃，在 5-甲基吡啶(901mg)之 DMF 溶液(10mL)中添加氫化鈉(327mg)，於 40℃ 加熱攪拌 30 分鐘。然後於反應溶液中加入第三丁基 4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-羧酸酯(2.28g)，於 90℃ 加熱攪拌 19 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 2：5)精製，獲得化合物 Q1(1.04g)。

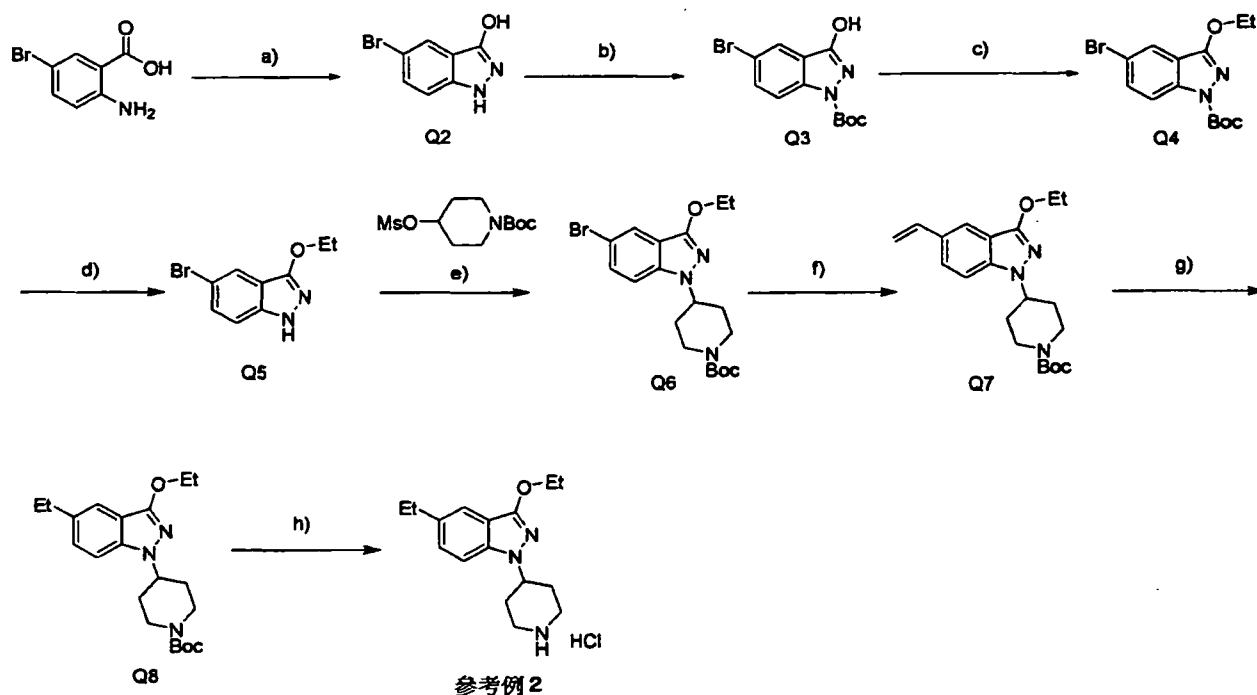
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.47 (9H, s), 2.00 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.93 (2H, br), 4.28 (2H, br), 4.50 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.89 (1H, s).

【0102】 b) 5-甲基-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶·鹽酸鹽(參考例 1)之製造

於化合物 Q1(1.04 g)之氯仿溶液(20mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸－二噁烷(3.3mL)，於常溫攪拌 7 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得參考例 1(720mg)。

【0103】 參考例 2

3-乙氧基-5-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶鹽酸鹽



a) 5-溴-1H-吡啶-3-醇(化合物 Q2)之製造

於 2-氨基-5-溴苯甲酸(50g)之水溶液(200mL)中加入鹽酸(46mL)，於 0℃ 加入亞硝酸鈉水溶液(17.7g / 37mL)，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。然後於反應溶液中，於 0℃ 滴下亞硫酸鈉水溶液(79.3g / 200mL)後，於常溫攪拌 2 小時。添加鹽酸(70mL)後，於常溫攪拌 18 小時後再於 80℃ 攪拌 4 小時。經由將反應溶液作成鹼性，將析出之固體溶解後再度經由作成酸性，析出固體。濾取固體，減壓乾燥，獲得化合物 Q2(36g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, s), 10.67 (1H, s), 11.75 (1H, s).

【0104】 b)第三丁基 5-溴-3-羥基-1H-吡啶-1-羧酸酯(化合物 Q3)之製造

於氮氣環境下，於化合物 Q2(5.00g)之乙腈溶液(50mL)中添加三乙胺(3.60g)、4-N,N-二甲氨基吡啶(144mg)後於常

溫攪拌 10 分鐘後添加二-第三丁基 二碳酸酯(5.14g)，於常溫攪拌 10 小時。餾除溶劑後，以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑，獲得 Q3(4.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): 1.61 (9H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.94 (2H, m).

【0105】 c) 第三丁基 5-溴-3-乙氧基-1H-吡啶-1-羧酸酯(化合物 Q4)之製造

將化合物 Q3(15.0g)、碘乙烷(7.5g)、碳酸鉍(31.3g)之乙腈反應溶液(250mL)於 80°C 加熱攪拌 16 小時。餾除溶劑後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑：石油醚：乙酸乙酯 = 30：1)精製，獲得 Q4(9.00g)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.50 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.72 (9H, s), 4.56 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.85 (2H, m).

【0106】 d) 5-溴-3-乙氧基-1H-吡啶(化合物 Q5)之製造

於化合物 Q4(7.60g)之乙酸乙酯溶液(50mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸－乙酸乙酯(50mL)，於常溫攪拌 8 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取、減壓乾燥，獲得化合物 Q5(6.20g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 1.48 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 9.2$ s

Hz), 7.80 (1H, s).

【0107】 e) 第三丁基 4-(5-溴-3-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯(Q6)之製造

於氮氣環境下，於上述實驗獲得之化合物 Q5(2.03g)之脫水 DMF 溶液(120mL)中加入氫化鈉(1.17g)，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。反應溶液中加入第三丁基 4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-羧酸酯(4.08g)，於 90℃ 加熱攪拌 16 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：30)精製，獲得化合物 Q6(3.10g)。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (3H, s), 1.90 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.93 (2H, m), 4.28 (3H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0108】 f) 第三丁基 4-(3-乙氧基-5-乙烯基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯(Q7)之製造

於氮氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q6 (2.40g)、2,4,6-三乙烯基環三硼氧烷(1.09g)、碳酸銨(5.51g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂合鐵 二氯化鈹(0.83g)之二噁烷(50mL)－水(5mL)反應溶液，於 90℃ 攪拌 16 小時。反應完成後餾除溶劑後以二氯甲烷－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：40)精製，獲得化合物 Q7(2.00g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.49 (12H, m), 1.90 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.93 (2H, m), 4.28 (3H, m), 4.43 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 11.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, 1.6 Hz).

【0109】 g) 第三丁基 4-(3-乙氧基-5-乙基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯(Q8)之製造

於氫氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q7(1.62g)、氫氧化鈣(II)/碳(162mg)之乙醇反應溶液(180mL)，於常溫攪拌 16 小時。反應完成後以矽藻土過濾，餾除溶劑，獲得化合物 Q8(1.60g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.51 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.74 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.97 (2H, m), 4.28 (3H, m), 4.43 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.63 (1H, s).

【0110】 h) 3-乙氧基-5-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(參考例 2)之製造

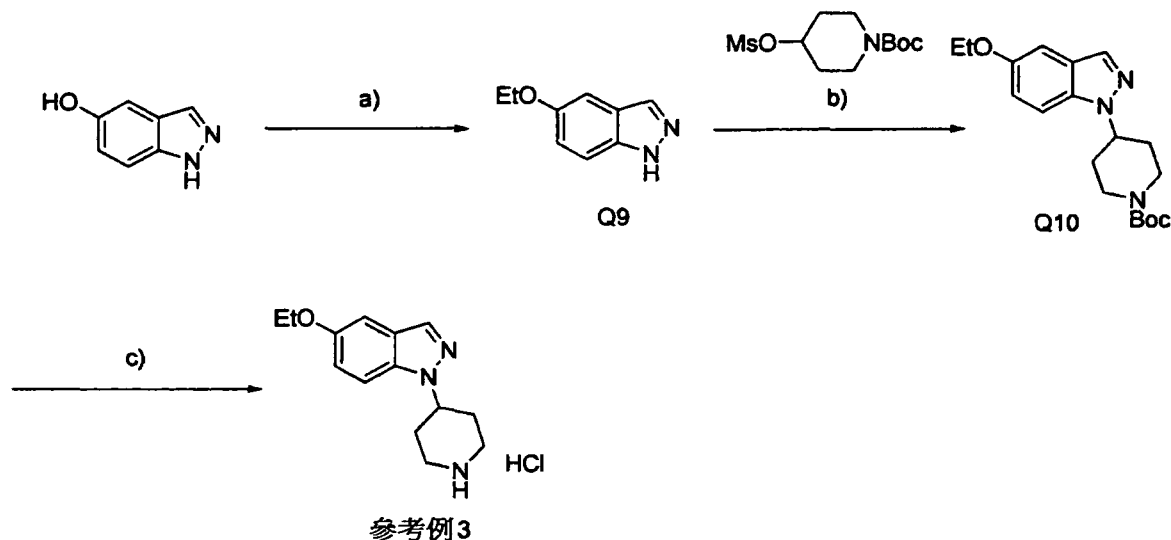
於上述實驗獲得之化合物 Q8(1.45g)之乙酸乙酯溶液(15mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸-乙酸乙酯(15mL)，於常溫攪拌 8 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，減壓乾燥，獲得參考例 2(1.20g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (2H, br), 2.50 (2H, br), 2.74 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.28 (2H, br), 3.75 (2H, br), 4.44 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5

4.58 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.49 (1H, s).

【0111】 參考例 3

5-乙氧基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑鹽酸鹽



a) 5-乙氧基-1H-吡唑(化合物 Q9)之製造

於 5-羥基吡唑(2.68g)之 DMF 溶液(50mL)中加入碘乙烷(3.28g)、碳酸鉀(4.16g)，於室溫攪拌 1 日。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後將有機層以硫酸鈉乾燥後減壓餾除，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯)精製，獲得 Q9(1.95g)。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.07 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.98 (1H, s).

【0112】 b) 第三丁基 4-(5-乙氧基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物 Q10)之製造

於上述實驗獲得之化合物 Q9(810mg)之無水 DMF 溶液(10mL)中，於 0℃ 添加氫化鈉(220mg)，於 40℃ 加熱攪拌 30 分鐘後於反應溶液中加入第三丁基 4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-羧酸酯(1.54g)，於 90℃ 加熱攪拌 16 小時。反應完成後

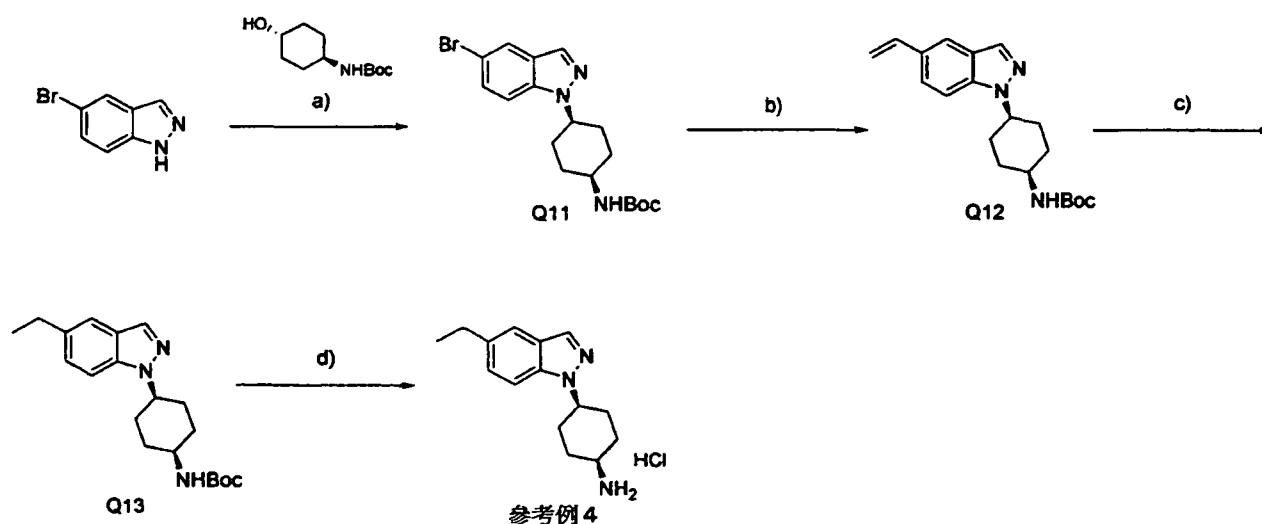
以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 1：3)精製，獲得化合物 Q10(521mg)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.99 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.91 (2H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2H, br), 4.50 (1H, m), 7.04 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.87 (1H, s).

【0113】 c) 5-乙氧基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶鹽酸鹽 (參考例 3)之製造

於上述實驗獲得之化合物 Q10(637mg)之氯仿溶液(10mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸－乙酸乙酯(1.38mL)，於常溫攪拌 16 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，減壓乾燥，獲得化合物 參考例 3(484mg)。

【0114】 參考例 4

順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己胺鹽酸鹽



a) 第三丁基 順式-4-(5-溴-1H-吡啶-1-基)環己基胺基甲酸

酯(化合物 Q11)之製造

將 5-溴吡啶(15g)、第三丁基 反式-4-羥基環己基胺基甲酸酯(50g)、三苯基膦(50g)之 THF 反應溶液於 0℃ 攪拌 15 分鐘。於氮氣環境下，於 0℃，在反應溶液中滴下二異丙基偶氮二羧酸酯(38.5g)後於 50℃ 攪拌 1 日。反應完成後餾除溶劑後添加乙酸乙酯(300mL)、石油醚(90mL)，於常溫攪拌 2 小時。將反應溶液過濾後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：80 至 1：15)精製，獲得化合物 Q11 (8.00g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s), 1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (4H, m), 2.18 (2H, m), 3.93 (1H, br), 4.45 (1H, m), 4.90 (1H, br), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 0.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.96 (1H, s).

【0115】 b) 第三丁基 順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基胺基甲酸酯(化合物 Q12)之製造

於氮氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q11(5.00g)、2,4,6-三乙基環三硼氧烷(4.57g)、碳酸銨(12.40g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂合鐵 二氯化鈹(0.75g)之二噁烷(150mL)-水(25mL)反應溶液，於 90℃ 攪拌 15 小時。反應完成後餾除溶劑後以乙酸乙酯-水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：30 至 1：10)精製，獲得化合物 Q12(4.00g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.49 (9H, s), 1.82 (2H, m),

1.96-2.12 (4H, m), 2.20 (2H, m), 3.94 (1H, br), 4.47 (1H, m), 4.92 (1H, br), 5.24 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 17.6$ Hz, 10.8 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.00 (1H, s).

【0116】 c) 第三丁基 順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基胺基甲酸酯(化合物 Q13)之製造

於氫氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q12(4.00g)、氫氧化鈣(II)/碳(20%、400mg)之乙醇反應溶液(100mL)，於常溫攪拌 16 小時。反應完成後以矽藻土過濾，餾除溶劑，獲得化合物 Q13(3.50g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.79 (2H, m), 1.95-2.10 (4H, m), 2.26 (2H, m), 2.77 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.93 (1H, br), 4.46 (1H, m), 4.98 (1H, br), 7.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.95 (1H, s).

【0117】 d) 順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基胺鹽酸鹽(參考例 4)之製造

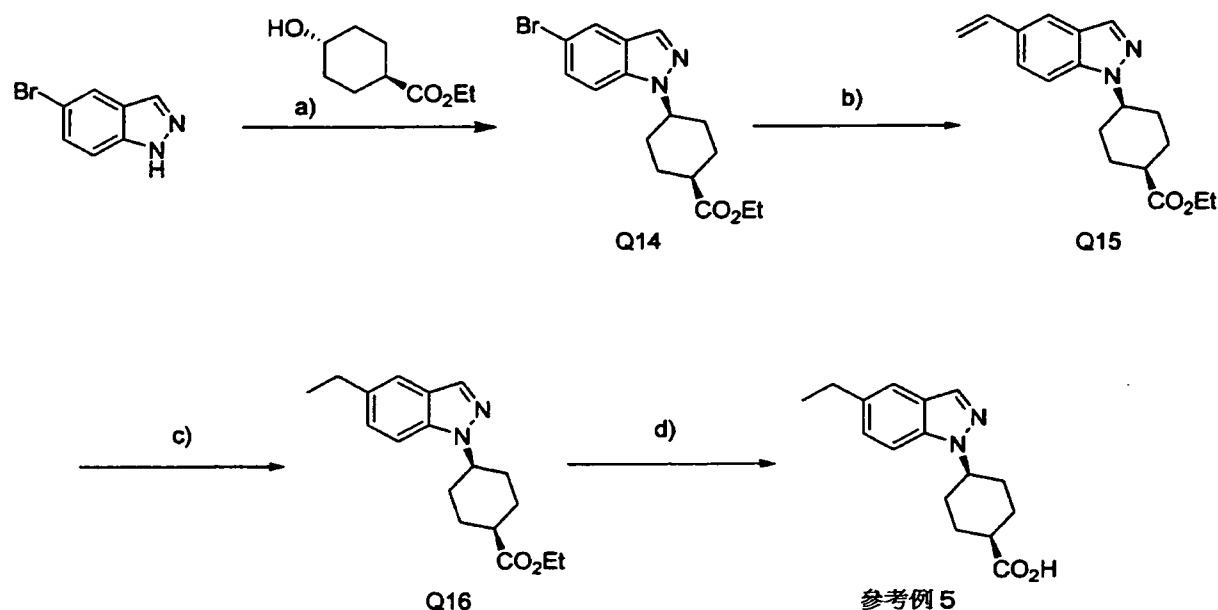
於上述實驗獲得之化合物 Q13(2.50g)之乙酸乙酯溶液(15mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸-乙酸乙酯(15mL)，於常溫攪拌 8 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，減壓乾燥，獲得參考例 4(2.0g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dDMSO): 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.87-2.02 (6H, m), 2.21 (2H, m), 2.71 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.35 (1H, m), 4.73 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, s),

7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, s).

【0118】 參考例 5

順式-4-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)環己烷羧酸(參考例 5)



a) 乙基 順式-4-(5-溴-1H-吡唑-1-基)環己烷羧酸酯(化合物 Q14)之製造

將 5-溴吡唑(5.00g)、乙基 反式-4-羥基環己烷羧酸酯(8.73g)、三苯基膦(13.3g)之 THF 反應溶液(150mL)於 0℃ 攪拌 15 分鐘。於氮氣環境下，於 0℃ 在反應溶液中滴下二乙基偶氮二羧酸酯(9.03g)後於 50℃ 攪拌 13 小時。反應完成後，餾除溶劑後添加乙酸乙酯(100mL)、石油醚(30mL)，於常溫攪拌 2 小時。將反應溶液過濾後減壓餾除溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：80 至 1：15)精製，獲得化合物 Q14 (3.50g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.76 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.70 (1H, m), 4.20 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.45 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5

7.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, s).

【0119】 b) 乙基 順式-4-(5-乙 烯基-1H-吡啶-1-基)環己烷羧酸酯(化合物 Q15)之製造

於氮氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q14(3.80g)、2,4,6-三乙 烯基環三硼氧烷(3.90g)、碳酸鉍(10.5g)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂合鐵 二氯化鈮(0.38g)之二噁烷(80mL)－水(8mL)反應溶液，於 90℃ 攪拌 18 小時。反應完成後餾除溶劑後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：石油醚 = 1：30 至 1：10)精製，獲得化合物 Q15(2.10g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.70 (1H, m), 4.22 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.47 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 17.6$ Hz, 10.8 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.95 (1H, s).

【0120】 c) 乙基 順式-4-(5-乙 基-1H-吡啶-1-基)環己烷羧酸酯(Q16)之製造

於氮氣環境下將上述實驗獲得之化合物 Q15(3.00g)、氫氧化鈮(II)／碳(20%，300mg)之乙醇反應溶液(80mL)，於常溫攪拌 16 小時。反應完成後以矽藻土過濾，餾除溶劑，獲得化合物 Q16(2.80g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.29 (7H, m), 1.76 (2H, m), 2.00

(2H, m), 2.27 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 4.25 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.48 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.92 (1H, s).

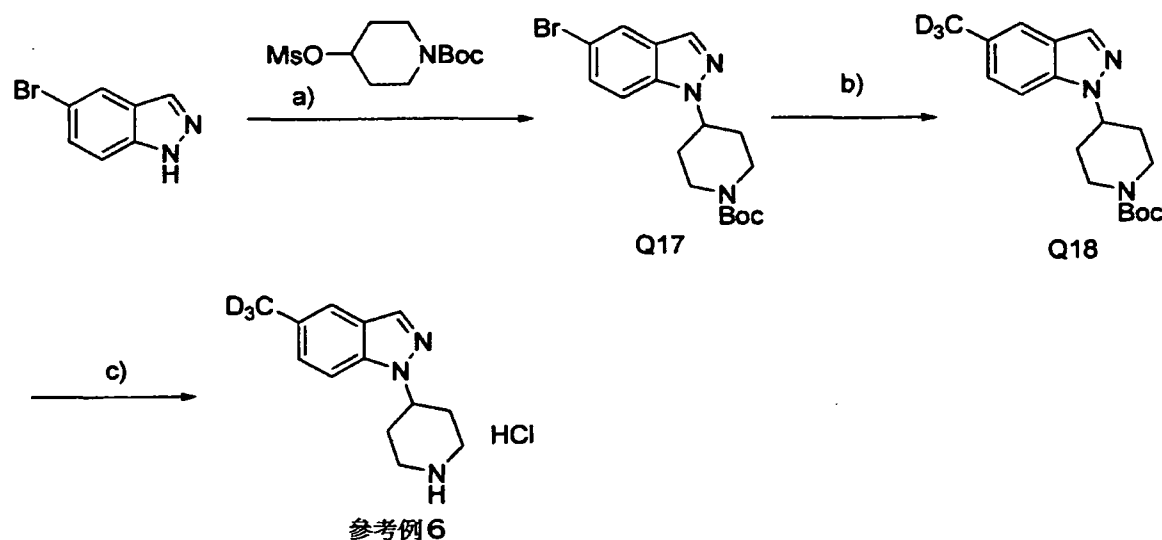
【0121】 d) 順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己烷羧酸(參考例 5)之製造

於上述實驗獲得之化合物 Q16(2.00g)、氫氧化鋰(32mg)之甲醇反應溶液(5mL)中加入水(5mL)、THF (5mL)，於常溫攪拌 7 小時。反應完成後餾除溶劑後加入水(30mL)，於 10 % 鹽酸水作成 pH 值為 5 至 6，以乙酸乙酯萃取。餾除溶劑，獲得參考例 5。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.76 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.25-2.50 (4H, m), 2.70-2.83 (3H, m), 4.45 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.95 (1H, s).

【0122】 參考例 6

5-($^2\text{H}_3$)甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶 · 鹽酸鹽



a) 第三丁基 4-(5-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物

Q17)之製造

於第三丁醇鉀(37.25g)之四氫呋喃懸浮液(1000mL)中添加 5-溴吡啶(54.52g)，於室溫攪拌 15 分鐘。於反應溶液中添加第三丁基 4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-羧酸酯(98.74g)後將反應溶液加熱回流 1 日。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 1：3)精製，獲得化合物 Q17(45.68g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.49 (9H, s), 2.00 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.96 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.52 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.94 (1H, s).

【0123】 b) 第三丁基 4-[5-($^2\text{H}_3$)甲基-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸酯(化合物 Q18)之製造

於 -78°C ，於化合物 Q17(5.70g)之無水四氫呋喃溶液(60mL)中滴下正丁基鋰(2.6 莫耳 / L，正己烷溶液，7.61mL)。反應溶液於 -78°C 攪拌 3 小時後於 -78°C 添加氘代碘甲烷(4.35g)。於常溫攪拌 16 小時後於冰冷下添加飽和氯化銨水溶液。以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 5：2)精製，獲得化合物 Q18(3.64g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.49 (9H, s), 2.02 (2H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.22 (2H, m), 2.96 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.54 (1H, m),

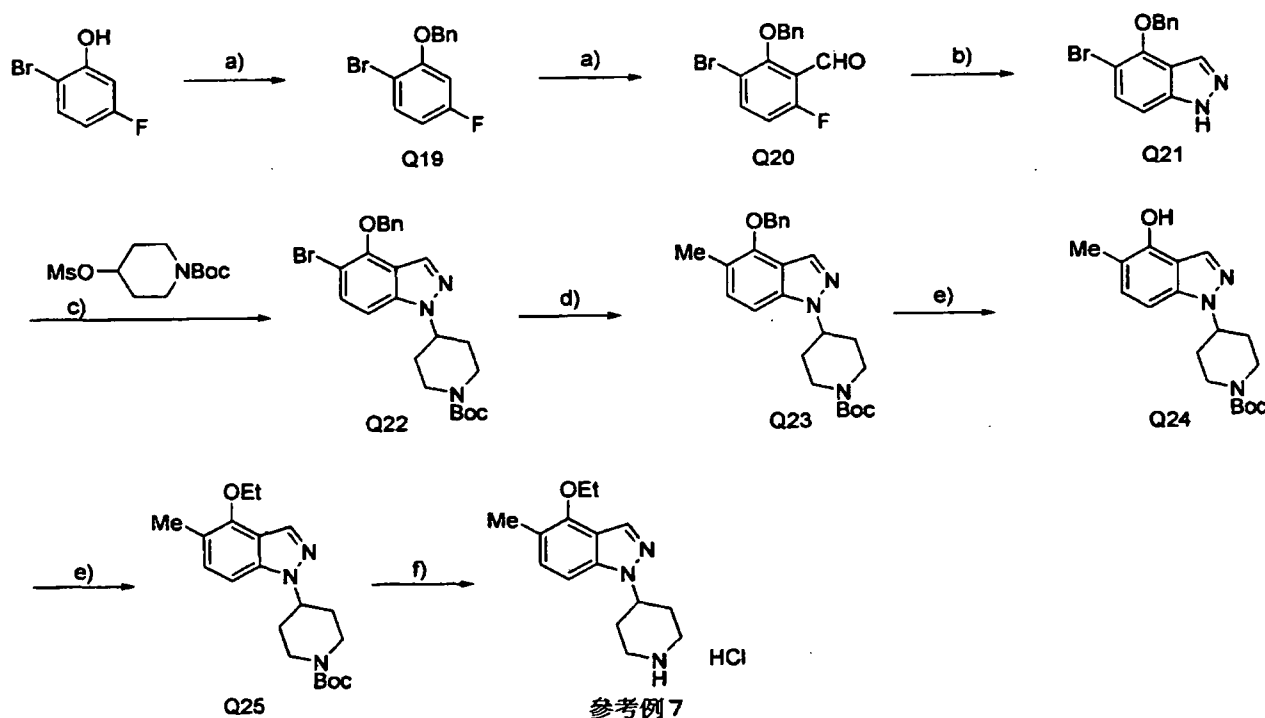
7.21 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (1H, m), 7.90 (1H, s).

【0124】 c) 5-($^2\text{H}_3$)甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑·鹽酸鹽(參考例 6)之製造

於室溫，於化合物 Q18(225mg)之二噁烷溶液(3mL)中加入 4 莫耳/L 鹽酸-二噁烷(3.3mL)，於 55℃ 攪拌 2 小時。反應完成後減壓餾除溶劑，獲得參考例 6(225mg)。

【0125】 參考例 7

4-(4-乙氧基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶鹽酸鹽之製造



a) 2-(苯甲基氧基)-3-溴-6-氟苯甲醛(化合物 Q20)之製造

於 2-溴-5-氟苯酚(10g)之丙酮(100mL)溶液中加入碳酸鉀(8.68g)及苯甲基溴(7.51mL)，加熱回流 18 小時。將反應液回到室溫後濾除不溶物，獲得粗生成物化合物 Q19。

將二異丙胺(2.88mL)之無水四氫呋喃(40mL)溶液冷卻至 -78℃，滴下 N-丁基鋰(2.6 莫耳/L、n-己烷溶液、

6.19mL)。於-78℃攪拌 10 分鐘後以 15 分鐘滴下化合物 Q19 (4.10g)之無水四氫呋喃(10mL)溶液。反應液於-78℃攪拌 1 小時後加入二甲基甲醯胺(1.25mL)，於同溫度攪拌 5 分鐘。將反應液回到室溫，加入飽和氯化銨水溶液(100mL)，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥後減壓餾除溶劑。殘渣經由乙酸乙酯／己烷之混合液再結晶，獲得化合物 Q20(3.08g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.03 (2H, s), 6.78-6.90 (1H, m), 7.22-7.51 (5H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 10.14 (1H, s).

【0126】 b) 4-(苯甲基氧基)-5-溴-1H-吡啶(化合物 Q21)之製造

於化合物 Q20(3.0g)之 1,2-二甲氧基乙烷(15mL)溶液中加入碳酸鉀(1.47g)及 O-甲基羥基胺鹽酸鹽(810mg)，於室溫攪拌 5 小時。濾除不溶物，減壓餾除溶劑後於殘渣中加入 1,2-二甲氧基乙烷(15mL)及肼水合物(15mL)，加熱回流 21 小時。將反應液回到室溫，1,2-二甲氧基乙烷層以飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；己烷：乙酸乙酯 = 100：0 至 40：60)精製，獲得化合物 Q21 (1.37g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.40 (2H, s), 7.06-7.16 (1H, m), 7.30-7.62 (6H, m), 8.06 (1H, s), 10.58 (1H, br s).

【0127】 c) 第三丁基 4-[4-(苯甲基氧基)-5-溴-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸酯(化合物 Q22)之製造

於氫化鈉(271mg)之無水二甲基甲醯胺(20mL)懸浮液

中加入化合物 Q21(1.37g)，於室溫攪拌 5 分鐘。反應液中加入第三丁基 4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-羧酸酯(1.89g)，於 80℃ 攪拌 2 小時。將反應液回到室溫，加入水(100mL)，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥後減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；己烷：乙酸乙酯 = 100：0 至 50：50)精製，獲得化合物 Q22 (1.26g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 2.09-2.29 (2H, m), 2.84-3.06 (2H, m), 4.19-4.39 (2H, m), 4.41-4.58 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.00-7.08 (1H, m), 7.28-7.60 (6H, m), 7.99 (1H, s).

【0128】 d) 第三丁基 4-[4-(苯甲基氧基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸酯(化合物 Q23)之製造

於氮氣環境下，於化合物 Q22(1.2g)及雙(三-第三丁基磷)鈹(63mg)之無水四氫呋喃(12mL)溶液中滴下氯甲鋅(0.5 莫耳/L，四氫呋喃溶液，1.24mL)，於室溫攪拌 24 小時。反應液中加入水(50mL)，濾除不溶物。濾液以乙酸乙酯萃取，有機層以無水硫酸鎂乾燥後減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；己烷：乙酸乙酯 = 100：0 至 50：50)精製，獲得化合物 Q23 (981mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.92-2.09 (2H, m), 2.11-2.41 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.83-3.10 (2H, m), 4.19-4.61 (3H, m), 5.33 (2H, s), 7.01-7.09 (1H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.32-7.55 (5H, m), 8.02 (1H, s).

【0129】 e) 第三丁基 4-(4-乙氧基-5-甲基-1H-吡啶

-1-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物 Q25)之製造

於氫氣環境下，於化合物 Q23(981mg)之乙醇／乙酸乙酯(3／1，20mL)溶液中加入氫氧化鈣(100mg)，攪拌 16 小時。反應液以矽藻土過濾，減壓餾除濾液。將獲得之粗生成物 Q24 加入丙酮(10mL)中，加入碳酸鉀(817mg)及碘乙烷(0.284mL)，加熱回流 24 小時。將反應液回到室溫，濾除不溶物，減壓餾除濾液。殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；己烷：乙酸乙酯 = 100：0 至 20：80)精製，獲得化合物 Q25(611mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.94-2.07 (2H, m), 2.13-2.27 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85-3.04 (2H, m), 4.21-4.43 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.43-4.55 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 8.02 (1H, s).

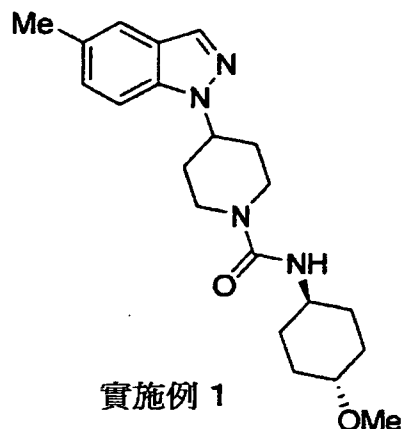
【0130】 f) 4-乙氧基-5-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶鹽酸鹽(參考例 7)之製造

於化合物 Q25(611mg)之乙酸乙酯(15mL)溶液中加入 4 莫耳／L 鹽酸－二噁烷(1.8mL)，於室溫攪拌 3 小時。減壓餾除溶劑，殘渣以乙酸乙酯洗淨，濾取析出之結晶，獲得參考例 7(420mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98-2.14 (2H, m), 2.17-2.41 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.99-3.22 (2H, m), 3.32-3.50 (2H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.81-4.98 (1H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.79-9.03 (1H, m), 9.06-9.29 (1H, m).

【0131】 實施例 1

N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺

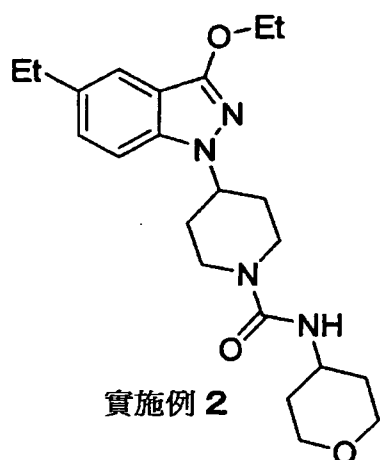


於參考例 1(600mg)之 DMF 溶液(5mL)中加入反式-苯基-4-甲氧基環己烷胺基甲酸酯(564mg)、二異丙基乙胺(1.24mL)，於 70℃ 加熱攪拌 16 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，有機層以硫酸鈉乾燥後減壓餾除，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑：乙酸乙酯)精製，獲得實施例 1(564mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.16 (2H, m), 1.36 (2H, m), 2.06 (6H, m), 2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.93-3.21 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.68 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.55 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.90 (1H, s).

【0132】 實施例 2

4-(3-乙氧基-5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺

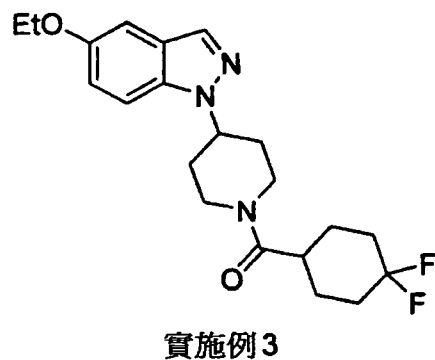


於上述實驗獲得之參考例 2(136mg)之 DMF 溶液(3mL)中加入苯基-4-吡喃胺基甲酸酯(97mg)、二異丙基乙胺(307 μ L)，於 70°C 加熱攪拌 16 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後有機層以硫酸鈉乾燥後減壓餾除，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯)精製，獲得實施例 2(71mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (7H, m), 1.99 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.74 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.03 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (3H, m), 4.12 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 4.58 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.48 (1H, s).

【0133】 實施例 3

(4,4-二氟環己基)(4-(5-乙氧基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮

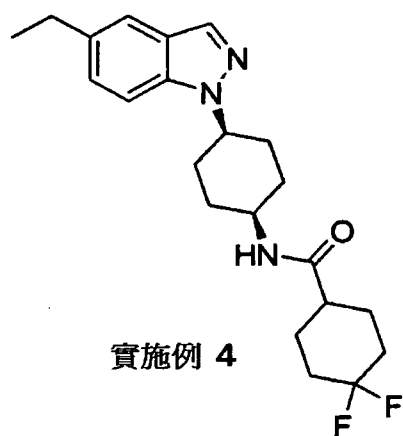


於上述實驗獲得之參考例 3(25mg)、EDCI 鹽酸鹽 (25mg)、HOBt(17mg)、二異丙基乙胺(62 μ L)之 DMF 溶液 (1.0mL)中添加 4,4-二氟環己烷羧酸(14mg)，於常溫攪拌 1 日。反應完成後以二氯甲烷－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以矽膠管柱層析法(溶出溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 2：1)精製，獲得實施例 3(18mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.87-1.66 (6H, m), 2.16-2.02 (6.6H, m), 2.56 (1H, s), 2.77 (1H, s), 3.23 (1H, s), 3.99 (3H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (1H, m), 4.70 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.82 (1H, s).

【0134】 實施例 4

N-(順式-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺



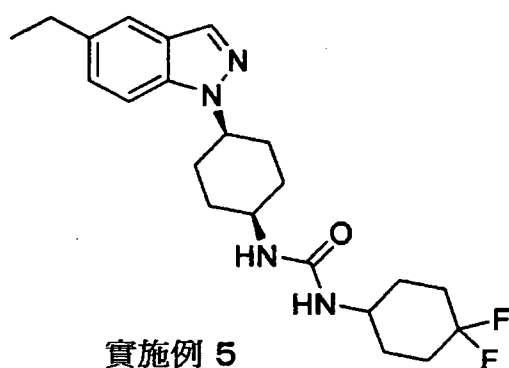
於上述實驗獲得之化合物參考例 4(94mg)、EDCI 鹽酸鹽 (95mg)、HOBt(66mg)、二異丙基乙胺(236 μ L)之 DMF 溶液 (2.0mL)中添加 4,4-二氟環己烷羧酸(55mg)，於常溫攪拌 1 日。反應完成後以二氯甲烷－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以矽膠管柱層析法(溶出溶劑：乙酸

乙酯：己烷 = 2 : 1) 精製，獲得實施例 4 (72mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.30 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.65-2.08 (12H, m), 2.10-2.30 (5H, m), 2.78 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.25 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.81 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.96 (1H, s).

【0135】 實施例 5

1-(4,4-二氟環己基)-3-(順式-4-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)環己基)脲

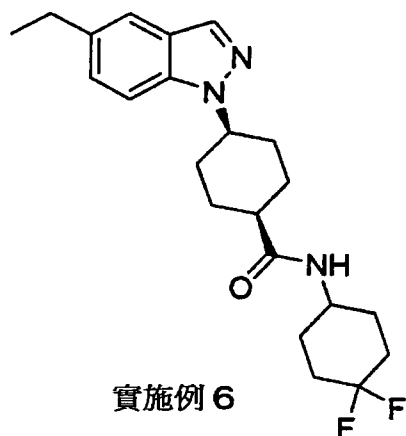


於上述實驗獲得之參考例 4 (131mg) 之 DMF 溶液 (3mL) 中加入苯基 4,4-二氟環己烷胺基甲酸酯 (119mg)、二異丙基乙胺 (328 μL)，於 70°C 加熱攪拌 16 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後有機層以硫酸鈉乾燥後減壓餾除，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法 (溶出溶劑：乙酸乙酯) 精製，獲得實施例 5 (24mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.50 (2H, m), 1.70-2.25 (13H, m), 2.75 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.65 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.55 (1H, m), 5.00 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.93 (1H, s).

【0136】 實施例 6

順式-N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)環己烷
甲醯胺



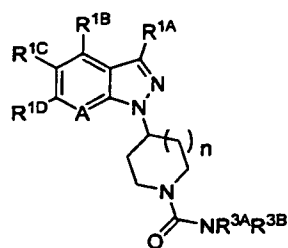
於上述實驗獲得之化合物參考例 5 (155mg)、EDCI 鹽酸鹽 (107mg)、HOBt(74mg)、二異丙基乙胺(399 μ L)之 DMF 溶液(3.0mL)中添加 4,4-二氟環己胺(77mg)，於常溫攪拌 1 日。反應完成後以二氯甲烷－水分液萃取，獲得之有機層以飽和食鹽水洗淨後以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 2：1)精製，獲得實施例 6(127mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50 (2H, m), 1.70-2.22 (12H, m), 2.30-2.48 (3H, m), 2.72 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.92 (1H, m), 4.52 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.87 (1H, s).

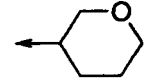
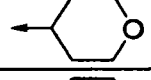
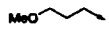
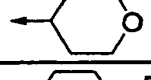
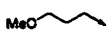
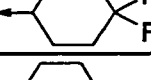
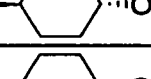
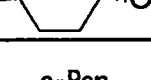
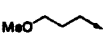
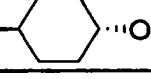
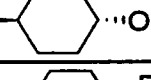
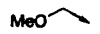
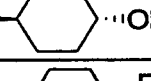
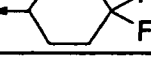
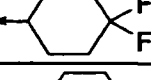
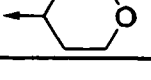
【0137】 實施例 7 至 101

使用對應之原料化合物，進行與實施例 1 至 2 相同之反應／處理，獲得表 1 表示之化合物。

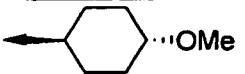
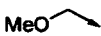
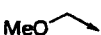
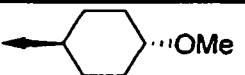
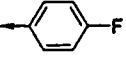
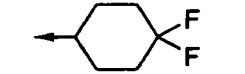
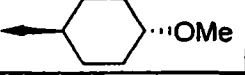
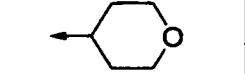
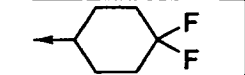
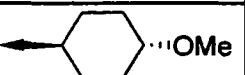
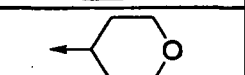
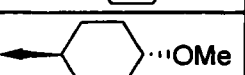
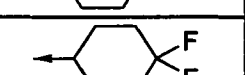
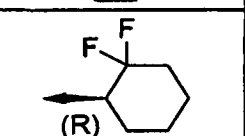
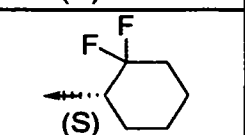
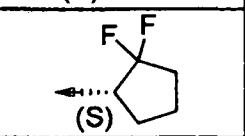
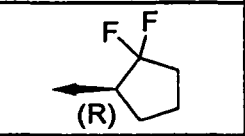
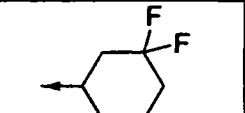
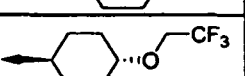
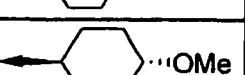
[表 1]

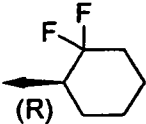
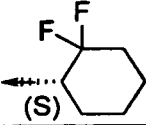
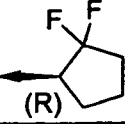
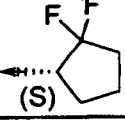
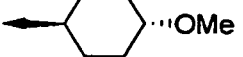
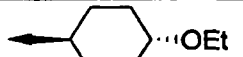
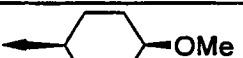
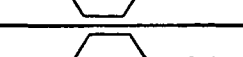
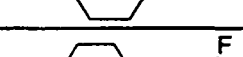
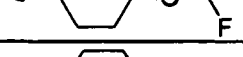
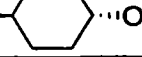


實施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	R ^{3A}	R ^{3B}	A	n	(LC-MS : [M+H] ⁺ / Rt (min))	LC-MS Method
7	H	H	Me	H	H	c-Pen	CH	1	327. 5/3. 71	C
8	H	H	Me	H	H	c-Hex	CH	1	341. 4/3. 87	C
9	H	H	Me	H	H		CH	1	343. 4/3. 27	C
10	H	H	Me	H	H		CH	1	363. 5/3. 91	C
11	H	H	Me	H	H		CH	1	357. 4/3. 56	C
12	H	H	Me	H	H		CH	1	371. 5/3. 40	C
13	H	H	Me	H	H		CH	1	377. 6/3. 79	C
14	H	H	iPr	H	H		CH	1	371. 5/4. 63	A
15	H	H	nPr	H	H		CH	1	371. 4/4. 63	A
16	H	H	Et	H	H		CH	1	385. 6/4. 66	A
17	H	H	OEt	H	H	c-Pen	CH	1	357. 3/0. 901	D
18	H	H	OEt	H	H	c-Hex	CH	1	371. 4/0. 955	D
19	H	H	OEt	H	H		CH	1	373. 3/0. 738	D
20	H	H	Et	H	H	c-Pen	CH	1	341. 3/0. 987	D
21	H	H	Et	H	H		CH	1	385. 4/0. 899	D

22	H	H	Et	H	H		CH	1	357.3/0.857	D
23	H	H	Et	H	H		CH	1	391.3/1.004	D
24	H	H	Et	H	H		CH	1	357.3/0.828	D
25	H	H		H	H		CH	1	386.2/4.24	A
26	H	H		H	H		CH	1	435.6/4.63	A
27	H	H	EtO	H	H		N	1	407.5/4.54	A
28	H	H	F	H	H		CH	1	381.3/3.64	C
29	H	H	F	H	H		CH	1	375.3/3.26	C
30	H	H	EtO	H	H		CH	1	401.4/3.38	C
31	H	H		H	H	c-Pen	CH	1	385.4/3.63	C
32	H	H		H	H		CH	1	429.4/3.38	C
33	H	H	Cl	H	H	c-Pen	CH	1	347.3/3.79	C
34	H	H	Cl	H	H		CH	1	397.2/3.87	C
35	H	H	Cl	H	H		CH	1	391.1/3.52	C
36		H	Me	H	H		CH	1	421.5/4.60	A
37	H	c-Pr	H	H	H		CH	1	397.0/4.63	A
38	H	H	H	H	H		CH	1	363.2/3.67	A
39	H	H	H	H	H	c-Hex	CH	1	327.0/4.19	A
40	H	H	OMe	H	H	c-Hex	CH	1	356.8/4.21	A
41	H	H	OMe	H	H		CH	1	393.0/3.68	A
42	Et	H	Me	H	H		CH	1	405.4/4.86	A
43	Et	H	Me	H	H		CH	1	371.0/4.57	A

44	H	c-Pr	H	H	H		CH	1	411.1/4.71	A
45	Me	H	Me	H	H		CH	1	371.0/4.51	A
46	H	H	O ⁱ Pr	H	H		CH	1	421.0/4.63	A
47	H	H	O ⁱ Pr	H	H		CH	1	415.5/4.45	A
48	H	H	O ⁱ Pr	H	H	c-Hex	CH	1	385.0/4.68	A
49	H	H	O ⁱ Pr	H	H	c-Pen	CH	1	371.0/4.54	A
50	H	H	H	H	H		C-Et	1	391.0/4.47	A
51	H	H	H	H	Et		CH	1	385.4/4.50	A
52		H	Me	H	H		CH	1	461.4/3.90	C
53	Et	H	H	H	H		CH	1	391.2/3.91	C
54	H	H		H	H		CH	1	407.2/3.45	C
55		H	Me	H	H		CH	1	455.5/3.58	C
56	OE ^t	H	Et	H	H	c-Pen	CH	1	385.2/2.47	B
57	OE ^t	H	Et	H	H		CH	1	429.2/2.29	B
58	O ⁱ Pr	H	Et	H	H	c-Pen	CH	1	399.2/1.95	B
59	O ⁱ Pr	H	Et	H	H		CH	1	443.2/1.81	B
60	OE ^t	H	Et	H	H	c-Hex	CH	1	399.2/2.06	B
61	OE ^t	H	Et	H	H		CH	1	435.2/1.99	B
62	O ⁱ Pr	H	Et	H	H		CH	1	449.2/2.29	B
63	O ⁱ Pr	H	Et	H	H		CH	1	415.2/2.07	B
64	H	Et	H	H	H		CH	1	391.0/4.65	A
65	H	H	Br	H	H		CH	1	408.1/4.26	A

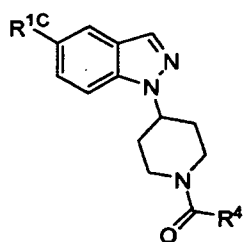
66	H	Et	H	H	H		CH	1	385.5/4.30	A
67		H	Me	H	H	c-Pen	CH	1	371.2/4.57	A
68		H	Me	H	H	c-Hex	CH	1	385.5/4.74	A
69		H	Me	H	H		CH	1	415.5/4.40	A
70	H	H		H	H		CH	1	457.8/4.96	A
71	H	H	Br	H	H		CH	1	436.4/4.45	A
72	H	H	Et	H	H		CH	1	343.5/4.25	A
73	H	H	Et	H	H		CH	2	405.4/4.89	A
74	H	H	c-Pr	H	H		CH	1	397.0/4.63	A
75	H	H	c-Pr	H	H		CH	1	368.9/4.46	A
76	H	H	n-Pr	H	H		CH	1	399.4/4.85	A
77	H	H	c-Pr	H	H		CH	1	403.2/4.78	A
78	H	H	Me	H	H		CH	1	377.5/4.53	A
79	H	H	Me	H	H		CH	1	377.2/4.51	A
80	H	H	Me	H	H		CH	1	363.6/4.44	A
81	H	H	Me	H	H		CH	1	363.3/4.44	A
82	H	H	Me	H	H		CH	1	377.4/4.57	A
83	H	H	Me	H	H		CH	1	439.1/4.68	A
84	H	H	Et	H	H		CH	2	399.0/4.71	A

85	H	H	MeO	H	H		CH	1	392. 8/4. 28	A
86	H	H	MeO	H	H		CH	1	392. 8/4. 30	A
87	H	H	MeO	H	H		CH	1	379. 0/4. 16	A
88	H	H	MeO	H	H		CH	1	379. 0/4. 15	A
89	Me	H	Me	H	H		CH	1	385. 4/4. 59	A
90	H	H	Me	H	H		CH	1	385. 0/4. 57	A
91	H	H	Me	H	H		CH	1	371. 0/4. 46	A
92	H	H	Et	H	H		CH	1	385. 4/4. 67	A
93	H	Me	H	H	H		CH	1	377. 3/4. 54	A
94	H	Me	H	H	H		CH	1	371. 0/4. 38	A
95	H	Me	H	H	H		CH	1	371. 0/4. 41	A
96	H	Me	H	H	H		CH	1	385. 4/4. 51	A
97	H	Me	H	H	H		CH	1	407. 2/4. 54	A
98	H	Br	H	H	H		CH	1	435. 1/4. 63	A
99	H	H	Et	H	H		N	1	392. 0/4. 49	A
100	H	H	Et	H	H		N	1	386. 2/4. 31	A
101	H	H	Et	H	H		N	1	358. 0/4. 09	A

【0138】 實施例 102 至 118

使用對應之原料化合物，進行與實施例 3 相同之反應／處理，獲得表 2 表示之化合物。

[表 2]

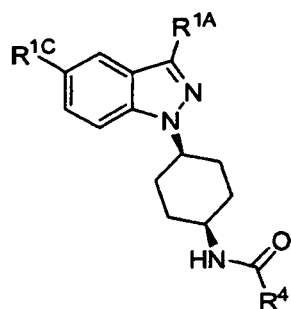


實施例	R^1C	R^4	(LC-MS : $[M+H]^+$ / Rt (min))	LC-MS Method
102	Br		394. 0/4. 01	A
103			370. 3/4. 70	A
104	F		332. 4/3. 89	A
105	Me	c-Hex	326. 5/4. 08	C
106	Me	c-Pen	312. 3/3. 93	C
107	iPr		356. 2/4. 66	A
108	n-Pr		356. 3/4. 65	A
109	OEt	c-Hex	356. 3/1. 01	C
110	OEt	c-Pen	342. 3/0. 959	C
111	Et		342. 3/0. 868	C
112	OEt		368. 1/3. 79	C
113	Et		376. 4/4. 57	A
114	OEt		369. 2/4. 28	A
115	OiPr		383. 0/4. 39	A
116	OiPr		406. 3/4. 55	A
117	Et		370. 2/3. 86	C
118	Et		353. 3/3. 74	C

【0139】 實施例 119 至 126

使用對應之原料化合物，進行與實施例 4、5 相同之反應／處理，獲得表 3 表示之化合物。

[表 3]

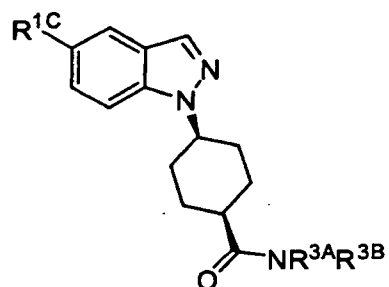


實施例	R ^{1A}	R ^{1C}	R ⁴	(LC-MS: [M+H] ⁺ / Rt (min))	LC-MS Method
119	H	Et	c-Hex	354. 1/2. 18	B
120	H	Et		356. 1/1. 88	B
121	H	Et		328. 1/2. 11	B
122	H	Et		384. 1/2. 00	B
123	H	Et		340. 1/2. 11	B
124	H	Et		384. 1/2. 04	B
125		Me		414. 4/4. 86	A
126		Me		420. 1/4. 92	A

【0140】 實施例 127 至 131

使用對應之原料化合物，進行與實施例 6 相同之反應／處理，獲得表 4 表示之化合物。

[表 4]

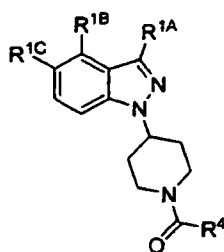


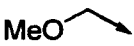
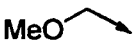
實施例	R ^{1C}	R ^{3A}	R ^{3B}	(LC-MS: [M+H] ⁺ / Rt (min))	LC-MS Method
127	Et	H	c-Hex	354. 2/2. 32	B
128	Et	H	c-Pen	340. 1/2. 10	B
129	Et	H		356. 2/2. 04	B
130	Et	H		384. 2/1. 85	B
131	Et	H		327. 2/2. 31	B

【0141】 實施例 132 至 141

使用對應之原料化合物，進行與實施例 3 相同之反應／處理，獲得表 5 表示之化合物。

[表 5]

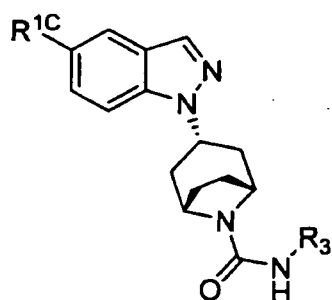


實施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ⁴	(LC-MS : [M+H] ⁺ / Rt (min))	LC-MS Method
132	H	H	OEt		418. 8/4. 63	A
133	H	H	Me		362. 1/4. 48	A
134	H	H	F		366. 0/4. 32	A
135		H	Me		406. 7/4. 48	A
136		H	Et		420. 0/4. 69	A
137	H	H	H		348. 1/4. 27	A
138	H	H	Me		362. 0/4. 56	A
139	H	Et	H		376. 1/4. 66	A
140	H	H	cPr		354. 4/4. 42	A
141	H	H	cPr		382. 5/4. 63	A

【0142】 實施例 142 及 143

使用對應之原料化合物，進行與實施例 1、2 相同之反應／處理，獲得表 6 表示之化合物。

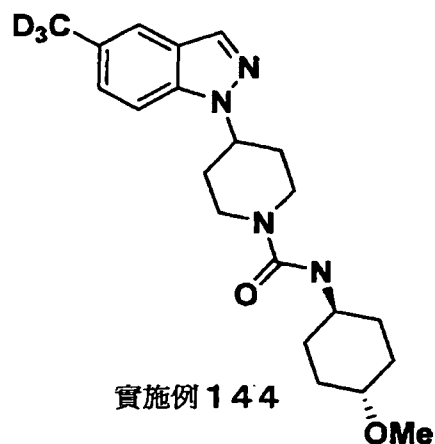
[表 6]



實施例	R ^{1C}	R ⁴	(LC-MS : [M+H] ⁺ / Rt (min))	LC-MS Method
142	Et		383. 1/1. 93	B
143	Et		417. 2/1. 83	B

【0143】 實施例 144

N-(反式-4-甲氧基環己基)-4-[5-(²H₃)甲基-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲醯胺



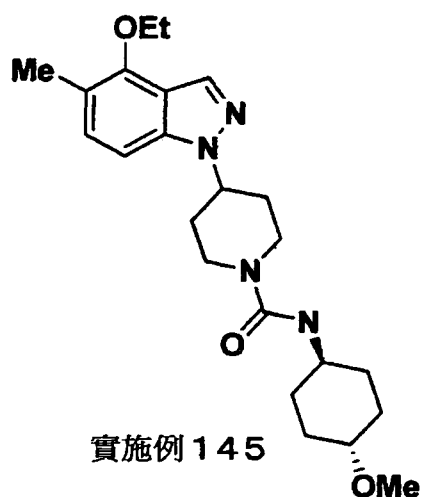
於參考例 6(225mg)之乙腈溶液(5mL)中加入反式-苯基-4-甲氧基環己烷胺基甲酸酯(176mg)、二異丙基乙胺(0.62mL)，於 80℃ 加熱攪拌 16 小時。反應完成後以乙酸乙酯－水分液萃取，有機層以硫酸鈉乾燥後減壓餾除，獲得之殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；乙酸乙酯)精製，獲得實施例 144(127mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.16 (2H, m), 1.36 (2H, m), 2.07 (6H, m), 2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.97-3.07 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.68 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.55 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J = 1.7 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, m), 7.90 (1H, s).

LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt (min)} = 374.4/4.63$ (方法 A)

【0144】 實施例 145

4-(4-乙氧基-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺



於參考例 7(89mg)及二異丙基乙胺(0.156mL)之乙腈(4mL)溶液中加入反式-苯基-4-甲氧基環己烷胺基甲酸酯(75mg)，於 80°C 攪拌 17 小時。減壓餾除溶劑，殘渣以矽膠管柱層析法(溶出溶劑；己烷：乙酸乙酯 = 40：60 至 1：100)精製後進行再結晶(乙酸乙酯：己烷)，獲得實施例 145 (61mg)。

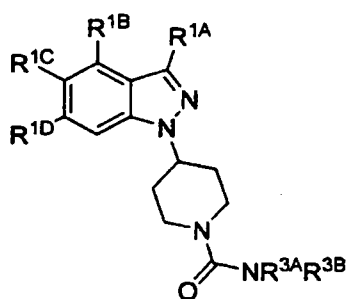
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.04-1.56 (4H, m), 1.46 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.94-2.41 (8H, m), 2.32 (3H, s), 2.92-3.21 (3H, m), 5

3.35 (3H, s), 3.59-3.77 (1H, m), 4.02-4.18 (2H, m), 4.29 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.43-4.60 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 8.01 (1H, s).

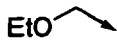
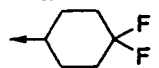
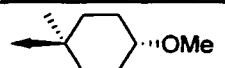
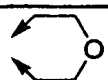
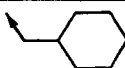
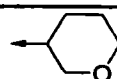
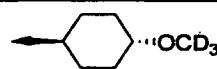
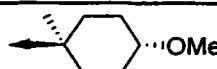
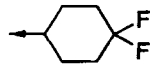
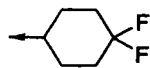
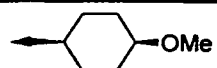
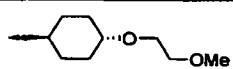
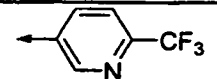
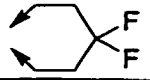
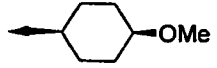
【0145】 實施例 146 至 303

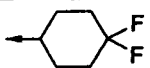
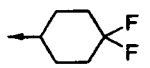
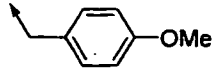
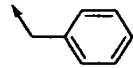
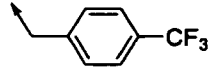
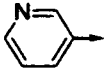
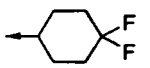
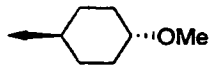
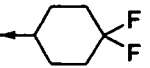
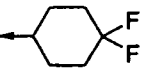
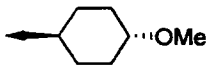
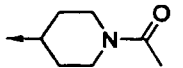
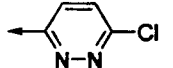
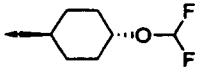
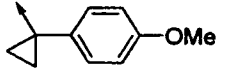
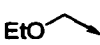
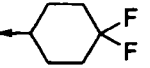
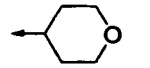
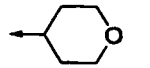
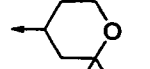
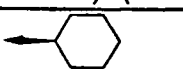
使用對應之原料化合物，進行與實施例 1、2、144 及 145 相同之反應／處理，獲得表 7 表示之化合物。

[表 7]



實施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	R ^{3A}	R ^{3B}	(LC-MS: [M+H] ⁺ /Rt (min))	LC-MS Method
146	OMe	H	Me	H	H		357.2/1.61	B
147	OMe	H	Me	H	H		401.2/1.47	B
148	OMe	H	Me	H	H		373.2/1.15	B
149	OMe	H	Et	H	H		421.0/2.41	B
150	OMe	H	Et	H	H		387.1/2.14	B
151	OMe	H	Et	H	H	c-Hex	385.1/1.83	B
152	OMe	H	Et	OMe	H	c-Pen	371.1/1.70	B
153	OiPr	H	Et	H	H	c-Hex	413.1/2.37	B
154	H	H	Me	H	H		407/1.030	F
155	H	H		H	H		451/1.084	F
156	H	H		H	H		469/1.170	F
157		H	Et	H	H		435/1.116	F
158	H	Et	H	H	H		385.4/4.65	A
159	H	Et	H	H	H		421.1/4.70	A
160	H	cPr	H	H	H		397.0/4.68	A
161	H	cPr	H	H	H		403.4/4.84	A
162	H	H	Me	H	H		411/1.057	F
163	H	H	CF ₃	H	H		424.5/4.59	A
164	H	H	CF ₃	H	H		431.4/4.71	A
165	H		H	H	H	c-Hex	371.1/1.99	B
166	H		H	H	H		407.1/1.93	B
167	H		H	H	H	c-Hex	385.2/2.10	B

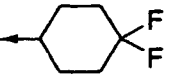
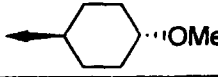
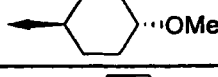
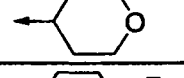
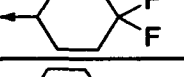
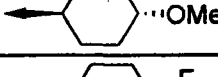
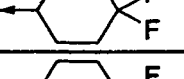
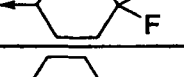
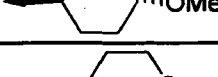
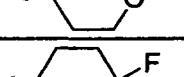
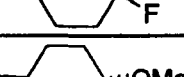
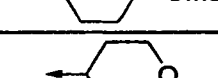
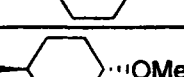
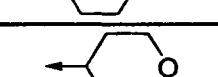
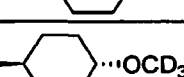
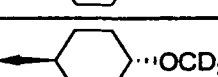
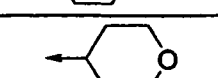
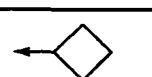
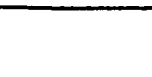
168	H		Et	H	H		421. 1/2. 04	B
169	H	CF ₃	H	H	H		431. 1/1. 84	B
170	H	H	Me	H	H		385/1. 045	F
171	H	H	c-Pr	H	H	c-Pen	353/1. 101	F
172	H	H	c-Pr	H	H	t-Bu	341/1. 123	F
173	H	H	c-Pr	H			353/1. 215	D
174	H	H	c-Pr	H			355/0. 962	F
175	H	H	c-Pr	H	H		381/1. 183	F
176	H	H	c-Pr	H	H	c-Pr	325/0. 929	F
177	H	H	c-Pr	H	H		369/0. 940	F
178	H	H	CF ₃	H	H		428/1. 93	E
179	H	H	c-Pr	H	H		411/1. 131	F
180	H	O ⁱ Pr	H	H	H	c-Hex	385. 2/2. 46	B
181	H	OMe	H	H	H	c-Hex	357. 1/2. 21	B
182	H	OMe	H	H	H		393. 1/2. 15	B
183	H	O ⁱ Pr	H	H	H		421. 1/2. 39	B
184	H	OEt	H	H	H		401. 2/1. 95	B
185	H	H	c-Pr	H	H	c-Bu	339/1. 107	F
186	H	H	c-Pr	H	H		411/1. 014	F
187	H	H	c-Pr	H	H		430/1. 127	F
188	H	H	c-Pr	H			389/1. 175	D
189	H	H	c-Pr	H	H		397. 4/4. 61	A

190	H	F	H	H	H		381. 1/1. 58	B
191	H	OEt	H	H	H	c-Hex	371. 1/2. 35	B
192	H	OEt	H	H	H		407. 2/2. 28	B
193	H	H	c-Pr	H	H		405/1. 091	F
194	H	H	c-Pr	H	H		375/1. 105	F
195	H	H	c-Pr	H	H		443/1. 221	F
196	H	H		H	H		440/0. 714	F
197	H	H	H	c-Pr	H		397. 3/4. 55	A
198	H	H	CN	H	H		388. 3/4. 16	A
199	H	H	c-Pr	H	H	c-Hex	367/1. 219	F
200	H	H	c-Pr	H	H		339/0. 981	F
201	H	OCHF ₂	H	H	H		429. 2/2. 06	B
202	H	OCHF ₂	H	H	H		423. 2/1. 93	B
203	H	H	c-Pr	H	H		410/0. 857	F
204	H	H	c-Pr	H	H		397/1. 022	F
205	H	H	c-Pr	H	H		433/1. 127	F
206	H	H	c-Pr	H	H		431/1. 102	F
207	H	H		H	H		421. 3/4. 34	A
208	O ⁱ Pr	H	Me	H	H		401/1. 742	E
209	OCHF ₂	H	Et	H	H		423/1. 694	E
210	H	H	c-Pr	H	H		397/0. 970	F
211	H	H	c-Pr	H	H		397/1. 019	F

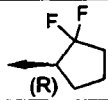
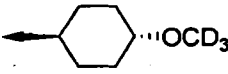
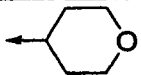
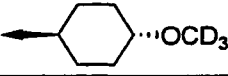
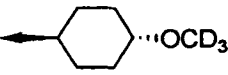
212	H	H	Me	H	H		371/0.950	F
213	H		Me	H	H		421/0.962	F
214	H		Me	H	H		415/0.871	F
215	H		c-Pr	H	H		447/1.046	F
216	H		c-Pr	H	H		441/0.957	F
217	H	H	c-Pr	H	H		375/1.015	F
218	H	H	Me	H	H		349/0.949	F
219	H	H	OCF ₃	H	H		441/1.62	E
220	H	H	Me	H	H		385.5/4.59	A
221	H	H	c-Pr	H	H		411.5/4.75	A
222	H	F	Me	H	H		395/1.051	F
223	H	F	Me	H	H		389/0.961	F
224	H	H		H	H		432/1.52	E
225	H	Me	Me	H	H		385/0.963	F
226	H	H	OCF ₃	H	H		444/1.96	E
227	H	H	OCF ₃	H	H		413/1.51	E
228	H	H	OCF ₃	H	H		455/1.71	E
229	H	H	OCF ₃	H	H	c-Pen	397/1.75	E
230	H	H		H	H		413/0.941	F
231	H		H	H	H		421/0.980	F
232	H		Me	H	H		435/1.035	F
233	H		Me	H	H		429/0.944	F

234	H	H	OEt	H	H		415/1.90	E
235	H	H	O ⁱ Pr	H	H		429/1.95	E
236	H	H	F	H	H		389/1.80	E
237	H	H	Cl	H	H		405/2.00	E
238	H	H	Br	H	H		450/2.00	E
239	H	H		H	H		421/1.80	E
240	Et	H	OMe	H	H		415/1.872	E
241	Et	H	OMe	H	H		421/1.960	E
242	Me	H	OMe	H	H		401/1.761	E
243	Me	H	OMe	H	H		407/1.863	E
244	Et	H	OMe	H	H		387.0/0.879	F
245	H	H		H	H		415.3/4.52	A
246	H	H		H	H		427/1.75	E
247	H	H		H	H		429/1.73	E
248	H	H		H	H		433/1.78	E
249	H	H		H	H		419/1.094	F
250	H		H	H	H		419/1.075	F
251	H	H		H	H		435/1.83	E
252	H	H		H	H		435/1.86	E
253	H	OMe	Me	H	H		401/1.802	E
254	H	OMe	Me	H	H		405/1.871	E
255	H	OMe	Et	H	H		415/1.913	E

256	H	OMe	Et	H	H		421/1. 986	E
257	c-Pr	H	OMe	H	H		427/0. 901	F
258	OMe	H	Me	H	H	c-Hex	371. 1/1. 75	B
259		H	OMe	H	H		475/0. 920	F
260		H	OMe	H	H		469/0. 849	F
261		H	OMe	H	H		477/1. 001	F
262		H	OMe	H	H		471/0. 946	F
263	H	OMe	c-Pr	H	H		427/0. 907	F
264	OMe	H	OCF ₃	H	H		443/2. 05	E
265	OEt	H	OCF ₃	H	H		457/2. 13	E
266	OMe	H	CF ₃	H	H		427/2. 00	E
267	OEt	H	CF ₃	H	H		441/2. 11	E
268	H	OMe	Me	H	H		373/0. 880	F
269	H	OEt	Me	H	H		421/1. 090	F
270	OMe	H	Me	H	H		407. 2/1. 67	B
271	H	OEt	Et	H	H		435/1. 259	F
272	H	OEt	Et	H	H		429/1. 101	F
273	H	OEt	Me	H	H		387/0. 970	F
274	H	OEt	Et	H	H		401/1. 017	F
275	H	OMe	Et	H	H		387/0. 917	F
276	H	Me	c-Pr	H	H		417/1. 148	F
277	H	Me	c-Pr	H	H		411/1. 094	F

278	H	Me	OMe	H	H		407/1.066	F
279	H	Me	OMe	H	H		401/0.935	F
280	H	c-Pr	OMe	H	H		433/1.106	F
281	H	Me	OEt	H	H		421/1.082	F
282	H	Me	OEt	H	H		415/1.010	F
283	H	Me	c-Pr	H	H		383/0.975	F
284	H	OMe	Br	H	H		472/1.056	F
285	H	OMe	Br	H	H		466/0.976	F
286	H	Me	Br	H	H		456/1.131	F
287	H	Et	OMe	H	H		421/1.117	F
288	H	Et	OMe	H	H		415/0.965	F
289	H	Et	OMe	H	H		387/0.912	F
290	H	H	OCHF ₂	H	H		429/1.000	F
291	H	H	OCHF ₂	H	H		423/0.936	F
292	H	H	OCHF ₂	H	H		395/0.848	F
293	H	Me	OCHF ₂	H	H		437/0.967	F
294	H	Me	OCHF ₂	H	H		409/0.894	F
295	H	H	Me	H	H		374/1.84	E
296	H	H	c-Pr	H	H		400/1.98	E
297	H	H	CF ₃	H	H		397.2/4.62	A
298	H	H	CF ₃	H	H		367.2/4.82	A
299	H	H	OCF ₃	H	H		383.0/4.91	A

300	H	H	OCF ₃	H	H		413.7/4.79	A
301	H	H	OCF ₃	H	H		399.7/4.67	A
302	H	H	H	H	H		399.7/4.69	A
303	H	OMe	c-Pr	H	H		399/0.951	F
304	H	OCF ₃	H	H	H		413.0/0.971	F
305	H	OMe	OMe	H	H		423/0.971	F
306	H	OMe	OMe	H	H		417/0.781	F
307	H	Et	H	H	H		388/1.925	E
308	H	H	CD ₃	H	H		377/1.808	E
309	OCD ₃	H	CF ₃	H	H		430/1.992	E
310	OCD ₃	H	CF ₃	H	H		464/2.150	E
311	H	H	CD ₃	H	H		380/1.850	E
312	H	H	CD ₃	H	H		380/1.815	E
313	H	H	CD ₃	H	H		380/1.850	E
314	H	H	CD ₃	H	H		388/1.867	E
315	H	H	CD ₃	H	H	c-Pen	330/1.858	E
316		H	Me	H	H		458/1.942	E
317	H	OMe	CF ₃	H	H		455/0.867	F
318	H	OMe	Et	H	H		418/1.942	E
319	H	H	OCD ₃	H	H		396/0.988	F
320	H	H	OCD ₃	H	H		396/0.960	F

321	H	H	OCD_3	H	H		396/0.948	F
322	H	H	O^iPr	H	H		416/0.948	F
323	H	OCD_3	c-Pr	H	H		402/0.943	F
324	H	H	OCD_3	H	H	c-Hex	360/0.976	F
325	H	H	Et	H	H		388/1.942	E
326	H	H	OCHF_2	H	H		426/1.692	E

【0146】 試驗例

以下，表示本發明代表性化合物之藥理試驗結果，對於該化合物之藥理作用加以說明，惟，本發明不只限於該等試驗例。

【0147】 試驗例 1. 使用人類 $\alpha 7$ nACh 受體安定表現細胞之 PAM 活性評估

(1)人類 $\alpha 7$ nAChR 安定表現細胞

製作人類 $\alpha 7$ nAChR 安定表現細胞，供給培養。具體而言，使用源自老鼠腦下垂體 GH4C1 細胞(cat# CCL-82.2, ATCC, USA)作為宿主細胞。經由導入經插入將 GenBank BAC81731 之蛋白編碼之鹼配列之 pcDNA3.1Zeo 載體及導入經插入人類 $\alpha 7$ nAChR 基因之 pcDNA3.1 載體(cat#V790-20, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA)，獲得發光蛋白質(aequorin)及人類 $\alpha 7$ nAChR 安定表現細胞。各個使用博萊黴素(Zeocin)(cat#R25001, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA)及遺傳黴素(Geneticin)(cat#10131-027, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA)篩

選。

培養基使用含有 2.5% 牛胎兒血清 (cat#2917354, ICN Biomedicals, Inc, USA)、15% 非働化馬血清 (cat#26050-088, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA)、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 遺傳黴素 (Geneticin)、 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤黴素 (Puromycin) (cat#14861-84, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA) 之 F-10 營養混合物 (Nutrient Mixture)(Ham)) 培養基 (cat#11550-043, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA)，於膠原 Type1 塗覆皿 (cat#4030-010, iwaki, Tokyo, Japan) 中進行培養。培養中於每 2 至 3 日進行培養基交換，每 7 日以 TrypLE Express (cat# 45604-021, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA) 處理，將細胞回收，進行繼代培養。

從繼代 7 日後於約 80% 滙合狀態，以 TrypLE Express 處理，將細胞回收，懸浮於由 Hanks (cat#14065-056, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA) / $20\text{mmol}/\text{L}$ Hepes (cat#15630-080, invitrogen 公司製造, Carlsbad, CA, USA) Buffer (pH7.4)、F-10 營養混合物 (Nutrient Mixture) (Ham)、 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ 遺傳黴素 (Geneticin) 組成之反應培養基中，使成為 $20000 \text{ cells}/25 \mu\text{L}/\text{洞}$ ，播種於 384 洞盤 (cat#781090, Greiner, Germany)。

播種隔日添加 Viviren (cat#E649X, Promega, Madison, WI, USA)，使最終濃度成為 $4 \mu\text{mol}/\text{L}$ ($15 \mu\text{L}/\text{洞}$)，離心後於室溫、遮光下靜置 4 小時。

【0148】 (2) 試驗化合物之調製

試驗化合物以製作最終濃度 1000 倍濃度之 DMSO 溶液，將該溶液以 Hanks / 20 mM HEPES / 0.2 % BSA (cat#A3803, Sigma, St.Louis, MO, USA)調製成最終濃度之 6 倍濃度。

【0149】 (3)PAM 活性評估

於經由 $\alpha 7$ nAChR 刺激之發光信號檢測，使用 FDSS7000(浜松光子學公司製造)。於添加細胞及發光基質之盤中添加試驗化合物，150 秒後以單獨處置添加表示 EC_{20} 濃度之 ACh。測定添加 ACh 後 138 秒鐘之發光信號(中心波長：465 nm)，算出 $RLU(Max-Min)$ ，將對照洞與試驗化合物添加洞之 $RLU(Max-Min)$ 比作為 PAM 活性。表 8 表示代表性化合物之 $\alpha 7$ PAM 活性值。

【0150】 [表 8-1]

[表 8]

實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L
1	1209	34	445	67	436	100	198
2	625	35	411	68	430	101	338
3	512	36	897	69	242	102	228
4	2344	37	481	70	719	103	281
5	1368	38	1101	71	763	104	190
6	285	39	1892	72	158	105	338
7	1044	40	3205	73	453	106	164
8	3053	41	3749	74	1226	107	159
9	332	42	241	75	621	108	207
10	355	43	528	76	420	109	267
11	221	44	322	77	1780	110	291
12	231	45	1576	78	987	111	410
13	3399	46	544	79	1064	112	265
14	728	47	375	80	1033	113	654
15	1025	48	1202	81	819	114	189
16	1764	49	429	82	888	115	182
17	2469	50	219	83	420	116	279
18	6779	51	295	84	179	117	209
19	306	52	366	85	1081	118	188
20	2215	53	309	86	1481	119	2154
21	523	54	657	87	514	120	654
22	1425	55	603	88	1063	121	1601
23	6196	56	676	89	1506	122	410
24	745	57	382	90	1467	123	1445
25	253	58	577	91	217	124	1230
26	521	59	433	92	356	125	119
27	1673	60	846	93	934	126	118
28	340	61	1092	94	154	127	806
29	206	62	653	95	133	128	429
30	908	63	358	96	143	129	325
31	1191	64	1133	97	117	130	252
32	430	65	385	98	89	131	107
33	430	66	466	99	755		

[表 8-2]

實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mOI/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mOI/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mOI/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mOI/L
132	361	168	737	204	193	240	833
133	568	169	359	205	1187	241	358
134	237	170	1413	206	196	242	901
135	310	171	1382	207	335	243	842
136	327	172	541	208	328	244	324
137	328	173	263	209	266	245	182
138	642	174	186	210	209	246	364
139	1018	175	223	211	1034	247	353
140	265	176	187	212	1184	248	851
141	448	177	712	213	800	249	1463
142	238	178	524	214	207	250	1215
143	574	179	788	215	851	251	868
144	637	180	274	216	271	252	364
145	804	181	538	217	517	253	563
146	513	182	742	218	648	254	1238
147	181	183	342	219	238	255	1096
148	412	184	200	220	2160	256	1668
149	1053	185	494	221	1942	257	801
150	643	186	389	222	638	258	941
151	746	187	220	223	257	259	309
152	707	188	231	224	286	260	428
153	386	189	257	225	480	261	924
154	811	190	256	226	594	262	348
155	210	191	493	227	768	263	749
156	358	192	699	228	276	264	263
157	366	193	889	229	689	265	181
158	292	194	278	230	621	266	448
159	187	195	232	231	647	267	292
160	207	196	229	232	860	268	361
161	567	197	184	233	307	269	835
162	1874	198	268	234	824	270	364
163	318	199	1497	235	611	271	931
164	979	200	471	236	331	272	442
165	442	201	370	237	832	273	341
166	711	202	195	238	1031	274	618
167	434	203	271	239	485	275	1093

[表 8-3]

實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L	實施例	α 7PAM(%) @ 10 μ mol/L
276	1351	290	1173	304	380	318	1084
277	729	291	1433	305	729	319	1337
278	861	292	413	306	147	320	1315
279	185	293	525	307	464	321	994
280	299	294	523	308	1021	322	639
281	197	295	1143	309	406	323	886
282	215	296	1268	310	134	324	1352
283	845	297	340	311	1393	325	997
284	1109	298	315	312	1220	326	1251
285	293	299	302	313	1433		
286	825	300	376	314	949		
287	645	301	246	315	825		
288	218	302	389	316	807		
289	255	303	1058	317	360		

【0151】 如表 8 所示，本發明之化合物於 PAM 活性評估試驗中具有 α 7 nAChR 之 PAM 活性。尤其是實施例 4、8、13、17、18、20、23、40、41、119 及 220 顯示更強之 PAM 活性。

【0152】 試驗例 2. hERG 抑制試驗

使用自動細胞膜片箝制技術(patch-clamp technique)裝置 QPatch HT(Sophion Bioscience A/S)，經由全細胞細胞膜片箝制技術法記錄於 hERG(human ether-a-go-go)基因安定表現之 CHO 細胞中之 hERG 鉀電流。hERG 電流以電位箝制模式(voltage-clamp mode)將膜電位保持在 -80mV，評估於 20 微秒鐘作成 -50mV 後以 5 秒鐘 + 20mV 使脫極化，接著，以 5 秒鐘 -50mV 使再極化時之尾電流之振幅。刺激以

每 15 秒鐘反覆進行，實驗於室溫 ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) 進行。化合物以每 1 細胞 4 濃度將各濃度累積投予 5 分鐘，與各濃度中化合物適應前之電流大小作比較，算出經抑制之電流之抑制率，經由 Hill 式計算 50% 抑制濃度 ($\text{IC}_{50}[\mu\text{mol/L}]$)。試驗溶液使用以下之溶液。細胞外溶液 (mmol/L)：2 CaCl_2 、1 MgCl_2 、10 HEPES 、4 KCl 、145 NaCl 、10 葡萄糖、細胞內溶液 (mmol/L)：5.4 CaCl_2 、1.8 MgCl_2 、10 HEPES 、31 KOH 、10 EGTA 、120 KCl 、4 ATP

【0153】 使用實施例化合物，將根據試驗例 2 進行之 hERG 抑制試驗結果表示於下。

[表 9]

實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)	實施例	IC_{50} (μM)
1	84.3	63	>10	74	13.2	258	47.3

【0154】 試驗例 3. 反應性代謝物試驗

檢測定量與從化合物經由肝微粒體代謝生成之代謝物中之丹磺醯化麩胱甘肽 (dGSH) 進行反應者。代謝物－丹磺醯化麩胱甘肽結合物濃度之測定係使用螢光檢測 UPLC 系統 (Waters 公司製造 UPLC) 進行。

【0155】 使用實施例化合物，根據試驗例 3 進行之反應性代謝物試驗之結果表示於下。

[表 10]

實施例	IC ₅₀ (μ M)	實施例	IC ₅₀ (μ M)	實施例	IC ₅₀ (μ M)	實施例	IC ₅₀ (μ M)
1	n.d.	63	n.d.	74	n.d.	163	n.d.
227	n.d.	258	n.d.				

n.d. = 未檢測出反應性代謝物。

【0156】 試驗例 4. 老鼠 PK 試驗

對於 7 週齡之老鼠將本發明化合物以生理食鹽水溶液靜脈投予或以甲基纖維素水溶液經口投予，各個於以下之時間採取血液。

靜脈投予：5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時及 24 小時

經口投予：15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時及 24 小時

將採取之血液使用設定於 4℃ 之冷卻離心機，將以 3000rpm×10 分鐘離心而獲得之血漿以 HPLC 進行測定，以獲得之時間曲線為基礎，算出藥物動態參數。

【0157】 經由該試驗可證明本發明化合物之藥物動態優越，例如實施例 1 之化合物之生物學利用率為 41%，實施例 163 之化合物之生物學利用率為 41%，實施例 227 之化合物之生物學利用率為 69%。

【0158】 試驗例 5. 蛋白結合率之測定

使用 96 洞平衡透析器(Equilibrium Dialyzer) MW10K

(HARVARD APPARATUS)，經由平衡透析法測定血清中之蛋白質結合率。人類血清使用凍結混合人類血清(Cosmobio 公司製造，No.12181201)，緩衝液使用 PBS pH 7.4(GIBCO，No.10010-0231)。

【0159】 經由該試驗可證明本發明化合物之蛋白結合率低，例如實施例 1 之化合物於血漿中之蛋白結合率為 84.7%，於腦內之蛋白結合率為 91.9%。

【0160】 試驗例 6. 腦內移行性之測定

將血漿及腦均漿以甲醇除去蛋白後離心，將該上清液以過濾器過濾後之試料使用 LC-MS/MS 進行定量，尋求血漿及腦內濃度。

【0161】 經由該試驗可證明本發明化合物之腦內移行性優越，例如實施例 1 之化合物之腦內濃度／血漿中濃度比為 1.27，實施例 163 之化合物之腦內濃度／血漿中濃度比為 2.01，實施例 227 之化合物之腦內濃度／血漿中濃度比為 1.92，實施例 258 之化合物之腦內濃度／血漿中濃度比為 1.55。

【0162】 試驗例 7. 使用老鼠新奇物體認識試驗之認知機能評估(以下作為 mORT)

於使用體重 25-30g 之 Slc: ddy 老鼠(雄性、日本 SLC 公司製造)之新奇物體認識試驗，於第一試行(訓練)及第二試行(測試)之間隔時間依存性，看到對於已知物體之記憶降低，24 小時後進行第二試行時看到顯著忘記。此處，於第一試行前投予本發明化合物，評估於第 2 試行中之記憶

增強作用。

【0163】 經由該試驗可證明本發明化合物從最低用量起，具有持續性認知機能改善效果，例如實施例 1 之化合物之最小有效用量為 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ，即使於 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\text{mg}/\text{kg}$ 藥效亦未減弱。又，實施例 74 之化合物之最小有效用量為 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ，即使於 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\text{mg}/\text{kg}$ 藥效亦未減弱。又，實施例 63 之化合物於 $3\text{mg}/\text{kg}$ 、實施例 66 之化合物於 $1\text{mg}/\text{kg}$ ，看到有藥效。

【0164】 試驗例 8. 使用老鼠 Y 字型迷路試驗評估認知障礙之改善(以下 作為 Y-maze 試驗)

於使用 280-300g 之 Slc: Wistar 老鼠(雄性、日本 SLC 公司製造)之 Y 字型迷路試驗，經由皮下投予 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ 之氫溴酸東莨菪鹼(Scopolamine HBr(cat#S0929, Sigma Aldrich, Japan)看到引發記憶障礙，自發交替行動率降低。此處，將本發明化合物進行前處置，評估記憶障礙改善作用。

【0165】 經由該試驗可證明本發明化合物從極低用量具有持續性認知機能改善效果，例如實施例 1 之化合物從 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 明顯地改善認知機能。又，實施例 74 之化合物從 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 明顯地改善認知機能。實施例 63 之化合物從 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 看到認知機能有改善傾向。

[產業上之可利用性]

【0166】 如以上之說明，式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽具有強的 $\alpha 7$ 尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha 7$

nAChR)調節作用，於治療中樞神經系(CNS)及／或末梢神經系(PNS)之膽鹼能性相關疾病、平滑肌收縮相關疾病、內分泌疾病、神經變性相關疾病、發炎或疼痛等相關疾病及因常習性亂用藥物引起之戒斷症狀之疾病等有用。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 大日本住友製藥股份有限公司(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

<120> 新穎之1位經取代吡唑衍生物
(NOVEL 1-SUBSTITUTED INDAZOLE DERIVATIVES)

<130> 566296

<150> JP 2012-089057

<151> 2012-04-10

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1514

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> Human alpha7 nAChR gene

<400> 1

```

ccaccatgcg ctgctcgccg ggaggcgtct ggctggcgct ggccgcgtcg ctctgcacg      60
tgtccctgca aggcgagttc cagaggaagc ttacaagga gctggtaag aactacaatc      120
ccttggagag gcccgtaggc aatgactcgc aaccactcac cgtctacttc tccctgagcc      180
tcctgcagat catggacgtg gatgagaaga accaagttt aaccaccaac atttgctgc      240
aaatgtcttg gacagatcac tatttacagt ggaatgtgtc agaatatcca ggggtgaaga      300
ctgttcgttt ccagatggc cagatttga aaccagacat tcttctctat aacagtgcgt      360
atgagcgctt tgacgccaca ttccacacta acgtgttggt gaattcttct gggcattgcc      420
agtacctgcc tccaggcata ttcaagagtt cctgctacat cgatgtacgc tggtttccct      480
ttgatgtgca gcactgcaaa ctgaagtttg ggtcctggtc ttacggaggc tggtccttgg      540
atctgcagat gcaggaggca gatatacgtg gctatatccc caatggagaa tgggacctag      600
tgggaatccc cggcaagagg agtgaaaggt tctatgagtg ctgcaaagag ccctaccccg      660
atgtcacctt cacagtgcac atgcgccgca ggacgctcta ctatggcctc aacctgctga      720
tccccgtgtg gtcacatctc gccctcgccc tgcctgggtt cctgcttctt gcagattccg      780
gggagaagat ttccctgggg ataacagtct tactctctct taccgtcttc atgctgctcg      840
tggctgagat catgcccgca acatccgatt cgggtaccatt gatagcccag tacttcgcca      900
gcaccatgat catcgtgggc ctctcggttg tggtagacgt gatcgtgctg cagtaccacc      960
accacgaccc cgacgggggc aagatgccc aatggaccag agtcacctt ctgaactggt      1020
gcgcgtggtt cctgcgaatg aagaggcccg gggaggacaa ggtgcgcccc gcctgccagc      1080
acaagcagcg gcgctgcagc ctggccagtg tggagatgag cgccgtggcg ccgccgcccc      1140
ccagcaacgg gaacctgctg tacatcggtt tccgcggcct ggacggcgtg cactgtgtcc      1200
cgacccccga ctctggggta gtgtgtggcc gcatggcctg ctccccacg cacgatgagc      1260
acctcctgca cggcgggcaa cccccgagg gggacccgga cttggccaag atcctggagg      1320
aggtccgcta cattgccaac cgcttcgcgt gccaggacga aagcgaggcg gtctgcagcg      1380

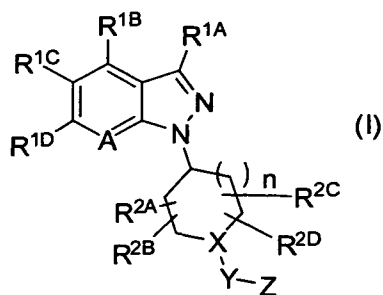
```

201345904

•	agtggaagtt cgccgcctgt gtggtggacc gcctgtgcct catggccttc tcggtcttca	1440
•	ccatcatctg caccatcggc atcctgatgt cggctcccaa cttcgtggag gccgtgtcca	1500
	aagactttgc gtaa	1514

申請專利範圍

1. 一種式(I)表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，



[式中，

A 表示 CR^{1E} 或氮原子；

X-Y-Z 表示 $\text{N-CO-NR}^{3A}\text{R}^{3B}$ 、 N-CO-R^4 、 $\text{CR}^{2E}\text{-CO-NR}^{3A}\text{R}^{3B}$ 、 $\text{CR}^{2E}\text{-NR}^5\text{-COR}^4$ 或 $\text{CR}^{2E}\text{-NR}^5\text{-CONR}^{3A}\text{R}^{3B}$ ；

R^{1A} 表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 及 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基； C_{3-10} 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環，其中，該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 所成群組之取代基取代；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 及 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；鹵素原子； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；氰基； $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ ；或 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，此處， R^6 及 R^7 不同時為氫原子；

R^{1B} 至 R^{1E} 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{CONR}^{6'}\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{NR}^{6'}\text{COR}^{7'}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基； C_{3-10} 環烷基或 4 至 10 員飽和雜環，其中，該環

烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{6'}R^{7'}$ 、 $-CONR^{6'}R^{7'}$ 及 $-NR^{6'}COR^{7'}$ 所成群組之取代基取代； C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧基，其中，該烷氧基及該環烷氧基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CONR^{6'}R^{7'}$ 及 $-NR^{6'}COR^{7'}$ 所成群組之取代基取代；氫原子；羥基；鹵素原子；芳基或雜芳基，其中，該芳基及該雜芳基可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{6'}R^{7'}$ 、 $-CONR^{6'}R^{7'}$ 及 $-NR^{6'}COR^{7'}$ 所成群組之取代基取代； $-NR^{6'}R^{7'}$ ；氰基； $-CONR^{6'}R^{7'}$ ； $-NR^{6'}COR^{7'}$ ；或 $-SO_2R^{6'}$ ，此處， $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 不同時為氫原子；

R^{2A} 至 R^{2E} 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^8R^9$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；氫原子；鹵素原子；羥基；或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，此處， R^{2A} 至 R^{2E} 中，2 個為 C_{1-6} 烷基時，可一同進一步形成 4 至 10 員飽和碳環，該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^8R^9$ 所成群組之取代基取代；

R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，表示可經 1 至 5 個選自由苯基、單環雜芳基、4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；苯基；單環雜芳基；

或氫原子，其中，該環烷基、該飽和雜環、該苯基及該單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由芳基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、 C_{1-6} 烷氧基(該基可經 1 至 5 個選自由 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及氟原子所成群組之取代基取代)、 C_{1-6} 烷基羰基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員飽和雜環，其中，該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代，(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子，且(3) R^4 不為氫原子；

R^5 至 R^{11} 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 可相同或不同，又，存在複數個時，係各個獨立地表示氫原子或可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基，此處， R^6 及 R^7 、 $R^{6'}$ 及 $R^{7'}$ 、 R^8 及 R^9 、以及 R^{10} 及 R^{11} 之各組中(1)一方為氫原子時，另一方不為氫原子，且(2)各個可一同形成 4 至 10 員飽和雜環，其中，該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^6R^7$ 所成群組之取代基取代；

n 表示 1 或 2]。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， $X-Y-Z$ 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $N-CO-R^4$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ 。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， n 為 1。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{3A} 或 R^{3B} 中任何一方為氫原子。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{2A} 至 R^{2E} 可相同或不同，為可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；氫原子；或氟原子。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由 4 至 10 員飽和雜環、 C_{3-10} 環烷基、氟原子、羥基、可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；含氮單環雜芳基；或氫原子，其中，該環烷基、該飽和雜環及該含氮單環雜芳基可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代)、可經 C_{3-6} 環烷基或 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代，此處，(1) R^{3A} 及 R^{3B} 可一同形成 4 至 10 員含氮飽和雜環，該環可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-NR^{10}R^{11}$ 所成群組之取代基取代，(2) R^{3A} 及 R^{3B} 不同時為氫原子，且(3) R^4 不為氫

原子。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{3-6} 環烷基、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；鹵素原子；或可經 C_{1-6} 烷基取代之 4 至 10 員飽和雜環。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， $X-Y-Z$ 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 或 $CR^{2E}-NR^5-COR^4$ 。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， A 為 CR^{1E} 。
10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{3A} 、 R^{3B} 及 R^4 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{3-10} 環烷基；4 至 10 員飽和雜環；或氫原子，其中，該環烷基及該飽和雜環可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基(該基可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代)及可經 1 至 5 個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代，此處，(1) R^{3A}

及 R^{3B} 不同時為氫原子，且 $(2)R^4$ 不為氫原子。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， R^{1A} 至 R^{1E} 可相同或不同，為可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{3-8} 環烷基；可經 1 至 5 個選自由氟原子及 C_{1-6} 烷氧基所成群組之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；氫原子；或鹵素原子。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中， $X-Y-Z$ 為 $N-CO-NR^{3A}R^{3B}$ 。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為選自下列之化合物：

$N-((\text{反式}-4\text{-甲氧基環己基})-4-(5\text{-甲基}-1H\text{-吡啶}-1\text{-基})\text{吡啶}-1\text{-甲醯胺}$ 、

$4-(3\text{-乙氧基}-5\text{-乙基}-1H\text{-吡啶}-1\text{-基})-N-(\text{四氫}-2H\text{-吡喃}-4\text{-基})\text{吡啶}-1\text{-甲醯胺}$ 、

$(4,4\text{-二氟環己基})(4-(5\text{-乙氧基}-1H\text{-吡啶}-1\text{-基})\text{吡啶}-1\text{-基})\text{甲酮}$ 、

$N-(\text{順式}-4-(5\text{-乙基}-1H\text{-吡啶}-1\text{-基})\text{環己基})-4,4\text{-二氟環己烷甲醯胺}$ 、

$1-(4,4\text{-二氟環己基})-3-(\text{順式}-4-(5\text{-乙基}-1H\text{-吡啶}-1\text{-基})\text{環己基})\text{脲}$ 、

順式-N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)環己烷甲醯胺、

N-環己基-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺、

N-環己基-4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-3-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-環戊基哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-氯-1H-吡啶-1-基)-N-(4,4-二氟環己基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3-乙基-5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌

啖-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-環己基-4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-(4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺、

(R)-N-(2,2-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

(S)-N-(2,2-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

(S)-N-(2,2-二氟環戊基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

(R)-N-(2,2-二氟環戊基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

N-(反式-4-乙氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺及

(4-(5-異丁基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(四氫-2H-吡喃-4-基)甲酮。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中，該化合物為選自下列化合物：

N-((反式-4-甲氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

(4,4-二氟環己基)(4-(5-乙氧基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲酮、

N-(4,4-二氟環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-乙基-3-異丙氧基-1H-吡啶-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(4-乙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺、

4-(5-環丙基-1H-吡啶-1-基)-N-(反式-4-甲氧基環己基)哌啶-1-甲醯胺及

N-(反式-4-乙氧基環己基)-4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲醯胺。

15. 一種醫藥組成物，為含有如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽。
16. 一種乙醯膽鹼參予之疾病之治療劑，為將如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之治療劑，其中，乙醯膽鹼參予之疾病為神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之治療劑，其中，神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病為認知症、統合失調症、CIAS(統合失調症伴隨之認知機能障礙)、阿滋海默症、唐氏綜合症(Down syndrome)、注意缺陷障礙或腦血管病(angiopathy)。
19. 一種用以治療或預防神經系疾病、精神疾病或發炎性疾病之方法，係包含將有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽對病患進行投予者。
20. 一種醫藥，係將如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或該等製藥學上容許之鹽與選自分類為非定型抗精神病藥之藥劑中之至少一種以上的藥劑組合而成者。
21. 一種因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病的治療方法，其特徵為：對需要治療的病患投予治療上有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽。

22. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係用以治療因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病者。
23. 一種醫藥組成物，其包含用以治療因乙醯膽鹼參予之細胞內信號傳遞異常所引起之疾病之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項所述之化合物或其製藥學上容許之鹽。