

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94147097

※申請日期：94.12.29

※IPC 分類：

C07D 295/20, 295/12, 239/42, 241/42,

C07C 217/58, 401/2, 405/2, 417/12 (2006.01) (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/04, 25/52, 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為脂肪酸醯胺水解酶調節劑之六氫吡啶基及六氫吡啶基脲

PIPERAZINYL AND PIPERIDINYL UREAS AS MODULATORS OF
FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市竇河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 亞波達/APODACA, RICHARD

2. 貝坦裘/BREITENBUCHER, J. GUY

3. 佩達曼/PATTABIRAMAN, KANAKA

4. 雪斯德/SEIERSTAD, MARK

5. 肖 薇/XIAO, WEI

國籍：(中文/英文)

1.2.4.為美國/U.S.A.

3.為印度/INDIA

5.為中國大陸/CHINA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2004 年 12 月 30 日；60/640,869

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於可作為FAAH抑制劑之某些六氫吡啶基及六氫吡啶基脲化合物。此化合物可在醫藥組成物中使用及用於治療經由脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)活性仲介的疾病狀態、障礙及情形之方法。據此，用藥該化合物可以治療例如焦慮症、疼痛、發炎、睡眠障礙、飲食障礙及運動障礙(例如多發性硬化症)。

六、英文發明摘要：

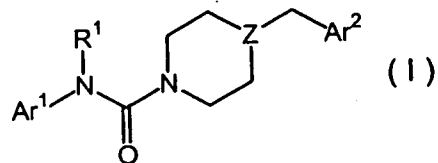
Certain piperazinyl and piperidinyl urea compounds are useful as FAAH inhibitors. Such compounds may be used in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by fatty acid amide hydrolase (FAAH) activity. Thus, the compounds may be administered to treat, e.g., anxiety, pain, inflammation, sleep disorders, eating disorders, or movement disorders (such as multiple sclerosis).

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

相關申請案之交互參考

本申請案係主張在 2004 年 12 月 30 日提出的美國臨時專利申請案 60/640,869 號之優先權。

【發明所屬之技術領域】

發明範圍

本發明係關於某些六氫吡咩基及六氫吡啶基脲化合物、含其之醫藥組成物、及使用其治療經由脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)活性仲介的疾病狀態、障礙及情形之方法。

【先前技術】

發明背景

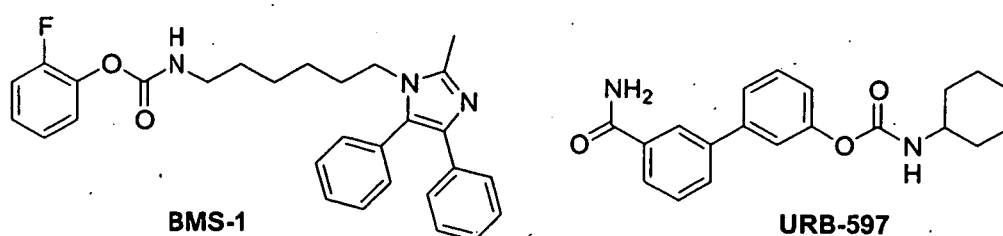
數百年來都認為大麻植物具有醫療益處。大麻之主要生物活性成份是 Δ^9 -四氫-大麻酚(THC)。THC之發現最後導致鑑定與其藥理作用相關的兩種內生性大麻化學成份受體，稱為CB₁及CB₂ (*Goya, Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529*)。這些發現不只是建立THC之作用部位，也喚起這些受體之內生性刺激劑之調查，或“內生性大麻化學成份”。經鑑定的第一種內生性大麻化學成份是脂肪酸醯胺安娜醯胺“anandamide”(AEA)。AEA本身引出外生性大麻化學成份之許多藥理效應 (*Piomelli, Nat. Rev. Neurosci. 2003, 4(11), 873*)。

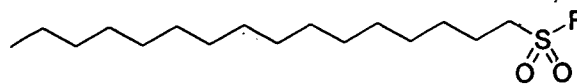
AEA之分解代謝主要可歸因於整合膜連結的蛋白質脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)，其將AEA水解成花生四烯酸。FAAH在1996經Cravatt及同事鑑定 (*Cravatt, Nature 1996,*

384, 83)。隨後測出FAAH另外與許多重要的脂質傳訊脂肪酸醯胺類之分解代謝相關，包括：另一種主要的內生性大麻化學成份2-花生四烯醯基甘油(2-AG)(*Science* 1992, 258, 1946-1949)；引發睡眠的物質油醯胺(OEA) (*Science* 1995, 268, 1506)；食慾抑制劑N-油醯基乙醇胺(Rodriguez de Fonesca, *Nature* 2001, 414, 209)；及抗發炎劑棕櫚醯基乙醇醯胺(PEA)(Lambert, *Curr. Med. Chem.* 2002, 9(6), 663)。

FAAH之小分子抑制劑可增加這些內生性醇訊脂質之濃度且因而產生其相關的有利藥理效應。不同的FAAH抑制劑在臨床前模式之效應有部份報導。

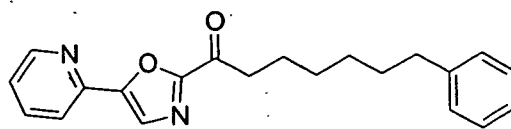
具體地說，FAAH之兩種胺基甲酸鹽基質的抑制劑在動物模式中具有止痛性質。在大鼠中，BMS-1 (見WO 02/087569)，其結構列在下文，經報導在神經病性疼痛之Chung脊髓神經結紮模式及急性熱感受傷害之Hargraves測試中具有止痛效應。URB-597經報導在大鼠焦慮症之零及迷宮(zero plus maze)模式具有功效，以及在大鼠加熱板及福馬林測試中具有止痛效應(Kathuria, *Nat. Med.* 2003, 9(1), 76)。在多發性硬化症之動物模式中，磺醯氟AM374在慢性復發實驗性自動免疫腦脊髓炎(CREAE)顯示明顯的降低抽搐(Baker, *FASEB J.* 2001, 15(2), 300)。





AM-374

此外，嗎啉並吡啶酮OL-135經報導是FAAH之有效的抑制劑，且經報導在大鼠熱感受傷害之加熱板及尾部出現測試中都具有止痛活性。



OL-135

在部份外生性大麻化學成份的效應之研究結果說明FAAH抑制劑可用於治療多種病情、疾病、障礙或症狀。這些包括疼痛、噁心/嘔吐、食慾缺乏、抽搐、運動障礙、癲癇及青光眼。迄今，大麻化學成份核准的醫療藥劑包括在癌症病人中消除化學治療引發的噁心及嘔吐及因為損耗徵候群之結果而體驗食慾缺乏之HIV/AIDs病人中增強食慾。兩種藥劑在部份國家有商業化供應用於這些適應症，稱為多納比諾(dronabinol)(Marinol®)及納比隆(nabilone)。

除了核准的適應症之外，對於大麻化學成份用途接受許多注意的醫療領域是止痛劑，也就是疼痛之治療。五個小規模隨意控制的試驗顯示THC優於安慰劑，產生劑量相關的止痛(Robson, *Br. J. Psychiatry* 2001, 178, 107-115)。Atlantic Pharmaceuticals報導研發一種合成的大麻化學成份CT-3，四氫大麻酚的羧酸代謝物之1,1-二甲基庚基衍生物，作為口服活性止痛劑及抗發炎劑。用CT-3在慢性神經

病性疼痛之試驗性第II期測試經報導在2002年5月在德國開始進行。

患有多發性硬化症之許多個體宣稱對於疾病相關的疼痛及抽搐可從大麻得到益處，從小規模控制的試驗中得到證明(Svendsen, *Br. Med. J.* 2004, 329, 253)。同樣地，脊髓受傷之不同受難者，例如係身癱瘓，經報導其疼痛的痙攣經由抽大麻煙而減輕。一份報導指出大麻化學成份在多發性硬化症之CREAE模式中顯示可控制抽搐及發抖，證明這些效應是經由CB₁及CB₂受體仲介(Baker, *Nature* 2000, 404, 84-87)。使用四氫大麻酚/大麻二酚(THC/CBD)的狹小比例混合物之第III期臨床測試已經在多發性硬化症及脊髓受傷病人中進行。

進行小規模控制的試驗以研究大麻二酚的其他潛在商業化用途之報導已經建立。在自願者之試驗經報導證實口服、注射及抽煙大麻酚產生劑量-相關的降低眼球內壓力(IOP)且因此可以解除青光眼徵候群。在其他藥劑無法適當控制眼球內壓力時，眼科醫生開處方大麻給患有青光眼的病人(Robson, 2001)。

與直接作用的CB₁刺激劑治療比較，使用小分子抑制劑抑制FAAH可能有利。用藥外生性CB₁刺激劑可產生一個範圍之回應，包括降低感受傷害、強直性昏厥、低體溫及增加餵食行為。這四個特別稱為“大麻化學成份四項組合(tetrad)”。用FAAH-/-小鼠之實驗證明在感受傷害之測試中降低回應，但是沒有顯示強直性昏厥、低體溫或增加餵食

行為(Cravatt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(16), 9371)

。禁食造成AEA的量在大鼠大腦邊緣葉前腦增加，但在其他大腦區域，提供證明刺激AEA生物合成可以解剖學上地侷限在標的CNS通道(Kirkham, *Br. J. Pharmacol.* 2002, 136, 550)。發現AEA增加是侷限在大腦而不是全身，建議用小分子抑制FAAH可能增強AEA及其他脂肪酸醯胺類在組織區域之作用其中這些傳訊分子之合成及釋放是發生在特定的病理生理情形(Piomelli, 2003)。

除了FAAH抑制劑在AEA及其他內生性大麻化學成份之效應以外，其他脂質傳遞體的FAAH分解代謝之抑制劑可用於治療其他醫療適應症。例如，PEA在發炎、免疫抑制、止痛及神經保護之動物模式中證明生物效應(Ueda, *J. Biol. Chem.* 2001, 276(38), 35552)。FAAH的另一種作用物之油醯胺引發睡眠(Boger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97(10), 5044; Mendelson, *Neuropsychopharmacology* 2001, 25, S36)。

某些六氫吡啶基或六氫吡啶基衍生物經揭示在文獻中供不同的用途。例如，JP 11139969揭示某些酚衍生物作為抗氧化劑及ACAT抑制劑；WO 96/21648揭示不同的六氫吡啶衍生物作為抗腫瘤劑；JP 48010160揭示某些六氫吡啶衍生物作為抗發炎劑；WO 04/072025揭示某些經取代之N-芳基雜環作為肥胖、糖尿病及藥物濫用劑；DE 2123784及美國專利3,813,395號揭示不同的六氫吡啶基噻恩並-苯並噻吡庚因作為精神藥物及止痛劑；及WO 98/37077與

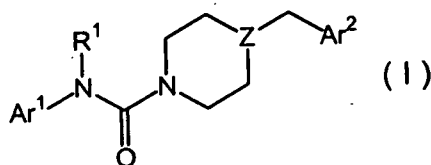
WO 99/42107揭示某些六氫吡啶基質的化合物作為降血鈣素模擬劑用於治療骨質缺乏。此外，WO 97/42230揭示某些六氫吡啶脲之固相合成。WO 97/23458揭示某些六氫吡啶衍生物作為NMDA受體配體之中間物。此外，不同的小分子FAAH調節劑經報導在例如WO 04/033652、美國專利6,462,054號、美國專利6,096,784號、WO 99/26584、WO 97/49667及WO 96/09817。但是對於具有所要的藥學性質之其他有效FAAH調節劑仍然有需求。

【發明內容】

發明概述

現經發現某些六氫吡啶基或六氫吡啶基衍生物具有FAAH-調節活性。

具體地說，本發明之一個概括方面是關於下式(I)之化合物：



其中：

- Z是-N-或>CH;
- R¹是-H或-C₁₋₄烷基;
- Ar¹是2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘓啶基、4-嘓啶基、5-嘓啶基或苯基，各未經取代或在碳環經一或兩個R^a基取代;

其中各R^a基是獨立地選自包括-C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH

、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 各獨立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基；且

• Ar^2 是：

(a) 未經取代之1-萘基：或菲基、芘基、芴基、2-萘基或 $\text{N}-\text{R}^d$ -9H-吡啶基基團，其中 R^d 是選自包括 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基及苯基，各該基團是未經取代或經一、二或三個 R^e 取代基取代；

其中各 R^e 取代基是獨立地選自包括 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義(各獨立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基)；

(b) 苯基在兩個相鄰的環碳原子稠合至選自包括含0或1個雙鍵之 $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{OCF}_2\text{O}-$ 而形成一個稠合環結構；或苯基在相鄰的環碳原子上經 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 取代(形成4-苯並[1,3]二呋茂基)；各苯基基團還未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(c) Ar^6 ，其中 Ar^6 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子($-\text{N}=\text{}$)，未經取代或經一、二或多個先前定義之 R^e 取代基取代；

(d) Ar^5 ，其中 Ar^5 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含

一個選自包括O、S、>NH及>NR^f之雜原子，其中R^f是C₁₋₈烷基或C₀₋₃苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子(-N=)，未經取代或經一、二或三個先前定義之R^e取代基取代；

(e) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子，且未經取代或經一、二或三個先前定義之R^e取代基取代；

(f) 在3-或4-位置經R^g取代之苯基，且視需要另經一、二或三個R^h取代基取代；

其中各R^g是獨立地選自包括-C₂₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-OC₃₋₈環烷基、-OC₃₋₈雜環烷基、及-O-C₂₋₁₀烷基視需要經-NRⁱR^j取代，其中Rⁱ及R^j各獨立地是-H或-C₁₋₈烷基，或Rⁱ及R^j連接之氮環原子一起形成5-、6-或7-員雜環烷基環，視需要有一個其他碳環原子經O、S、>NH或>NC₁₋₄烷基取代；

及

各R^h取代基是獨立地選自包括-C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c是相同於先前之定義；

(g) 在3-或4-位置經-L-Ar³取代之苯基，其中：

○ L是選自包括-(CH₂)₁₋₃-、-CH=CH-、-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-NH-、>NC₁₋₄烷基、>S(=O)₀₋₂、-OSO₂-、-C≡C-、-C(=O)-

及共價鍵之連接基：且

○ Ar^3 是選自包括下列之基團：

(1) 苯基、萘基及菲基，

(2) Ar^6 ，其中 Ar^6 是 6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子(-N=)，

(3) Ar^5 ，其中 Ar^5 是 5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括 O、S、>NH 及 >NR^f 之雜原子，其中 R^f 是 -C₁₋₈ 烷基或 -C₀₋₃ 苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子(-N=)，及

(4) 9-或 10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括 N、O 及 S 之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子；

其中各基團(1)至(4)是視需要在相鄰的碳上經 -OC₁₋₄ 伸烷基 O-、-(CH₂)₂₋₃NH-、-(CH₂)₁₋₂、NH(CH₂)-、-(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄ 烷基)- 或 -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄ 烷基)(CH₂)- 二取代而形成稠合的環結構，且還視需要經一、二或三個 R^k 取代基取代，其中各 R^k 取代基是獨立地選自包括 -C₁₋₄ 烷基、-C₂₋₄ 烯基、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄ 烷基、-OSO₂C₁₋₄ 烷基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄ 烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂ 及 -CN，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(h) 2-羥基苯基或 2-甲氧基苯基，未經取代或經一、二或三

個 R^1 取代基取代；

其中各 R^1 取代基是獨立地選自包括 $-\text{CH}_3$ 、6- C_{2-4} 烷基、6- C_{2-4} 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、6- OC_{2-6} 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(i) 4-鹵基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^m 取代基取代；

其中各 R^m 取代基是獨立地選自包括 $-\text{CH}_3$ 、2- C_{2-4} 烷基、2- C_{2-4} 烯基、3-羥基、4-羥基、 $-\text{OCH}_3$ 、2- OC_{2-6} 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；或

(j) 2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或3,4-二甲氧基苯基；

其中當 Ar^2 是4-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基或3-甲氧基苯基時， Ar^1 不是未經取代之苯基或經4-Cl、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或4- CO_2Et 取代之苯基；且

其中當 Ar^2 是3,4-二氯苯基時， Ar^1 不是經4-Cl、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或4- CO_2Et 取代之苯基；

或該化合物之藥學上可接受的鹽、藥學上可接受的前藥或藥學活性代謝物。

在一個較佳的具體實施例中，式(I)化合物是下列詳細說明之專一性說明或舉例之化合物。

在一個更概括方面，本發明是關於醫藥組成物，各含：
 (a)有效量選自式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽、藥學上可接受的前藥及藥學活性代謝物之藥劑；及(b)藥學上可接受的賦形劑。

在另一個概括方面，本發明是關於治療遭受或診斷有經由FAAH活性仲介的疾病、障礙或醫療情形的病人之方法，其包括將有效量的式(I)化合物用藥至需要此治療之病人，其中

- Z是根據上述之定義；
- R^1 是根據上述之定義；
- Ar^1 是根據上述之定義；且
- Ar^2 是：

(a)菲基、芘基、芴基、萘基或 $N-R^d$ -9H-吡啶基基團，其中 R^d 是選自包括-H、 $-C_{1-4}$ 烷基及苯基，各該基團是未經取代或經一、二或三個 R^e 取代基取代；

其中各 R^e 取代基是獨立地選自包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義(各獨立地是-H或 $-C_{1-4}$ 烷基)；

(b)苯基在兩個相鄰的環碳原子稠合至選自包括含0或1個

雙鍵之 $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{OCF}_2\text{O}-$ 而形成一個稠合環結構，未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(c) Ar^6 ，其中 Ar^6 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子($-\text{N}=\text{}$)，未經取代或經一、二或多個先前定義之 R^e 取代基取代；

(d) Ar^5 ，其中 Ar^5 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括O、S、 $>\text{NH}$ 及 $>\text{NR}^f$ 之雜原子，其中 R^f 是 C_{1-8} 烷基或 C_{0-3} 苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子($-\text{N}=\text{}$)，未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(e) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子，且未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(f) 在3-或4-位置經 R^g 取代之苯基，且視需要另經一、二或三個 R^h 取代基取代；

其中各 R^g 是獨立地選自包括 $-\text{C}_{2-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{OC}_{3-8}$ 環烷基、 $-\text{OC}_{3-8}$ 雜環烷基、及 $-\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 烷基視需要經 $-\text{NR}^i\text{R}^j$ 取代，其中 R^i 及 R^j 各獨立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基，或 R^i 及 R^j 連接之氮環原子一起形成5-、6-或7-員雜環烷基環，視需要有一個其他碳環原子經O、S、 $>\text{NH}$ 或 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基取代；

及

各 R^h 取代基是獨立地選自包括 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-\text{OH}$

、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(g)在3-或4-位置經 $-\text{L}-\text{Ar}^3$ 取代之苯基，其中：

○ L是選自包括 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基、 $>\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ 、 $-\text{OSO}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 及共價鍵之連接基：且

○ Ar^3 是選自包括下列之基團：

(1) 苯基、萘基及菲基，

(2) $\text{Ar}^{6'}$ ，其中 $\text{Ar}^{6'}$ 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子 $(-\text{N}=\text{})$ ，

(3) $\text{Ar}^{5'}$ ，其中 $\text{Ar}^{5'}$ 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括O、S、 $>\text{NH}$ 及 $>\text{NR}^f$ 之雜原子，其中 R^f 是 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{C}_{0-3}$ 苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子 $(-\text{N}=\text{})$ ，及

(4) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子；

其中各基團(1)至(4)是視需要在相鄰的碳上經 $-\text{OC}_{1-4}$ 伸烷基O-、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)-$ 、

$-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{CH}_2)-$ 二取代而形成稠合的環結構，且還視需要經一、二或三個 R^k

取代基取代，其中各 R^k 取代基是獨立地選自包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(h) 2-羥基苯基或2-甲氧基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^1 取代基取代；

其中各 R^1 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、 $6-C_{2-4}$ 烷基、 $6-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $6-OC_{2-6}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(i) 4-鹵基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^m 取代基取代；

其中各 R^m 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、 $2-C_{2-4}$ 烷基、 $2-C_{2-4}$ 烯基、3-羥基、4-羥基、 $-OCH_3$ 、 $2-OC_{2-6}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；或

(j) 2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或3,4-二甲氧基苯基；

或該化合物之藥學上可接受的鹽、藥學上可接受的前藥或藥學活性代謝物。

在本發明方法之部份較佳具體實施例中，該疾病、障礙或醫療情形是選自：焦慮症、疼痛、睡眠障礙、飲食障礙、發炎、多發性硬化症及其他運動障礙、HIV損耗徵候群、封閉的頭部傷害、中風、阿爾茲海默氏症、癲癇、Tourette氏徵候群、Niemann-Pick症、巴金森氏症、Huntington氏舞蹈病、視神經炎、自發免疫葡萄膜炎、藥物戒除之症狀、噁心、嘔吐、性功能障礙、創傷後壓力障礙、腦血管痙攣、青光眼、應激性腸徵候群、發炎性腸疾、免疫抑制、胃食管返流病、痙攣性腸梗阻、分泌性腹瀉、胃潰瘍、類風溼性關節炎、不要的懷孕、高血壓、癌症、肝炎、過敏性氣道症、自發免疫性糖尿病、難治的搔癢及神經發炎。

本發明之其他具體實施例、特性及優點，從下列詳細的發明說明以及後續的申請專利範圍將可更明顯。

本發明之詳細說明及其具體實施例

經由參照下列說明，包括下列術語及下結論的實例，將可更充分了解本發明。為了簡要起見，在本說明書中提到的出版品之揭示是併於本文供參考。

在本文使用時，名詞“包括(including)”、“含(containing)”及“包含(comprising)”是在其開放、非限制性的感覺下在文中使用。

名詞“烷基”係指在其鏈中含從1至12個碳原子之直鏈或支鏈烷基，烷基實例包括甲基(Me，其也可經由/結構性

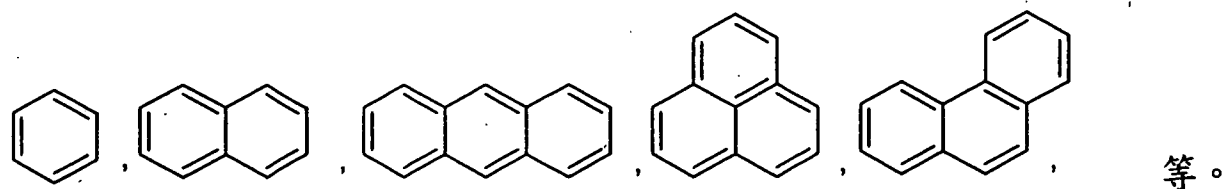
地描述)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基(tBu)、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基等。

名詞“伸烷基”係指在其鏈中含從1至12個碳原子之二價直鏈或支鏈烷基，伸烷基實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基等。

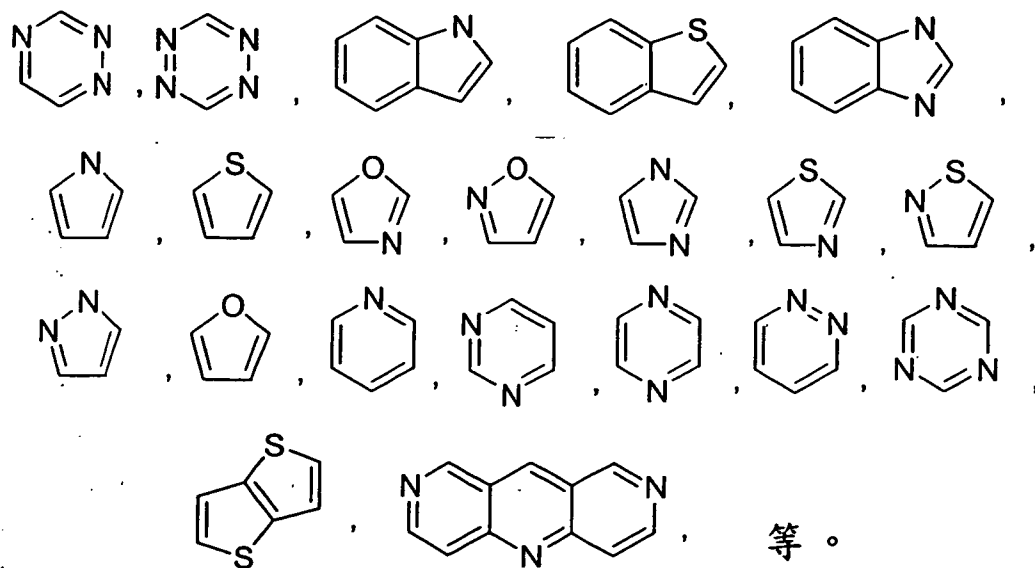
名詞“烯基”係指在其鏈中含從2至12個碳原子之直鏈或支鏈烯基(烯基之雙鍵是經由兩個 sp^2 混成軌域碳原子形成)，烯基實例包括丙-2-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙-2-烯基、己-2-烯基等。

名詞“炔基”係指在其鏈中含從2至12個碳原子之直鏈或支鏈炔基(炔基之雙鍵是經由兩個 sp 混成軌域碳原子形成)，炔基實例包括丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、2-甲基丙-2-炔基、己-2-炔基等。

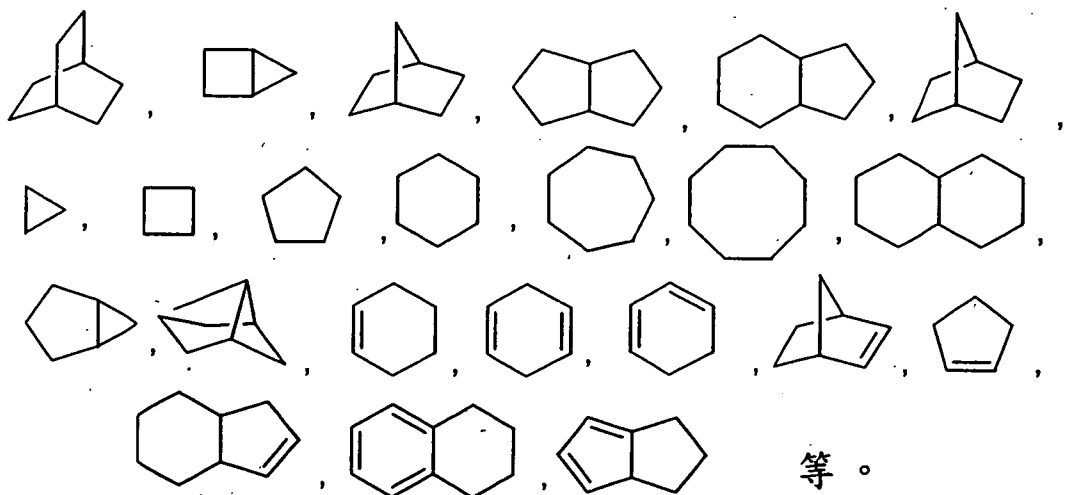
名詞“芳基”係指每環含從3至12個環原子之單環或稠合或螺多環之芳族碳環(環結構含都是碳之環原子)，(芳基之碳原子是 sp^2 混成軌域)，芳基之說明性實例包括下列基團



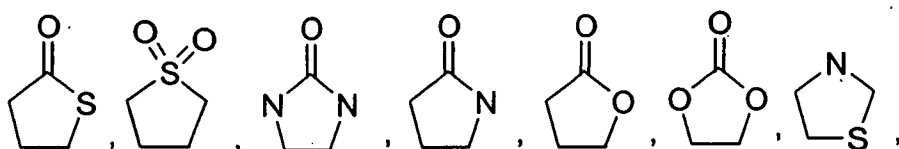
名詞“雜芳基”係指每環含從3至12個環原子之單環或稠合或螺多環之芳族碳環(環結構含選自碳原子以及氮、氧及硫雜原子之環原子)，雜芳基之說明性實例包括下列基團

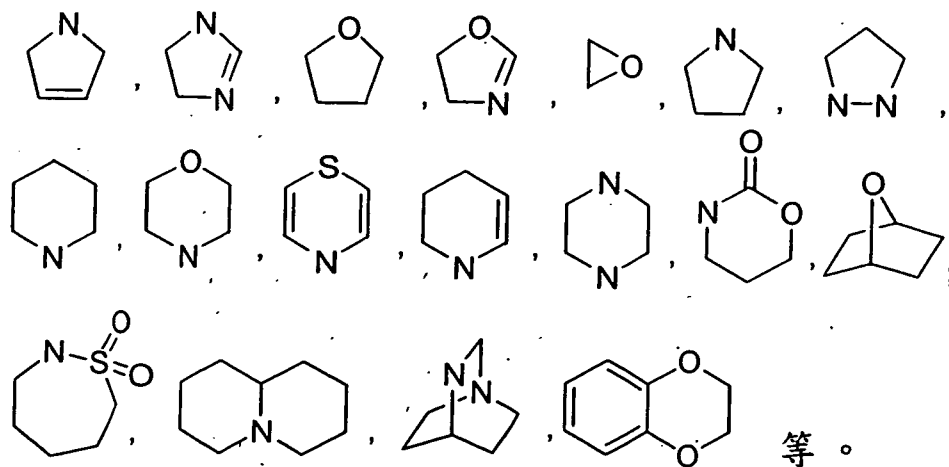


名詞“環烷基”係指每環含從3至12個環原子之飽和或部份飽和的單環或稠合或螺多環之碳環，環烷基之說明性實例包括下列基團：



名詞“雜環烷基”係指每環含從3至12個選自C原子及N、O及S雜原子之單環或稠合或螺多環之飽和或部份飽和的環結構，雜環烷基之說明性實例包括下列基團：





名詞“鹵素”代表氯、氟、溴或碘。名詞“鹵基”代表氯基、氟基、溴基或碘基。

名詞“經取代”係指特定的基或基團帶有一或多個取代基。名詞“未經取代”係指特定的基不帶有取代基。名詞“視需要經取代”係指特定的基是未經取代或經一或多個取代基取代。當名詞“經取代”是用於描述一個結構系統時，取代作用係指發生在系統上的任何容許共價的位置。

式(I)是用於代表經由結構式以及部份變數或形式描述之結構。具體地說，式(I)化合物可有不對稱中心且因此存在不同的對掌異構物形式。通式化合物之全部光學異構物及立體異構物以及其混合物都視為在此式之範圍內。據此，式(I)是用於代表外消旋物、一或多種對掌異構物形式、一或多種非對掌異構物形式及其混合物。

而且，式(I)描述之部份結構可存在為幾何異構物(也就是順式及反式異構物)或互變異構物。另外，式(I)也用於代表此化合物之水合物、溶劑化物及其混合物。

式(I)也用於代表化合物之未標示的形式以及同位素標示的形式。同位素標示的化合物具有式(I)描述的結構但是一或多個原子經原子量或質量數與一般在自然中發現的原

子量或質量數不同之原子取代。可以摻混至本發明化合物中的同位素之實例是包括氫、碳、氮、氧、硫、磷、氟及氯之同位素，例如分別是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本發明不同的同位素標示之化合物，例如其中摻混放射性同位素例如 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{14}C 者，可以在藥劑或作用物組織分布測試中使用。氚(也就是 ^3H)及碳-14(也就是 ^{14}C)同位素因為製備及偵測之容易性而特別較佳。而且，用較重的同位素例如氘(也就是 ^2H)取代，因為較大的代謝安定性而可得到某些醫療優點，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求。同位素標示的本發明化合物及其前藥通常可經由進行在圖示或實例中描述及下述製備之方法製備，經由用容易取得的同位素標示的試劑取代非同位素標示的試劑。

當提到式(I)時，從用於特定變數的可能物種名單之特定基團的選擇不是要定義在他處出現的變數之基團。換句話說，當變數出現一次以上時，從特定名單之物種選擇與式中其他相同變數之物種選擇彼此獨立。

在式(I)化合物之較佳具體實施例中，變數Z是-N-。

在其他較佳具體實施例中，變數 R^1 是-H、甲基、乙基、異丙基、丙基或第三丁基。更宜 R^1 是-H。或者是， R^1 是甲基。

較宜 Ar^1 是2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘓啶基或4-嘓啶基，各在碳環原子是未經取代或經一或兩個先前定義之 R^a 基取代。或者是， Ar^1 是2-噻唑基。在替代的具體

實施例中， Ar^1 是在碳環原子未經取代或經一或兩個先前定義之 R^a 基取代之苯基。當 Ar^1 是經一或多個 R^a 取代基取代之2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基或苯基時，較宜各 R^a 是獨立地選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、乙烯基、烯丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、氟、溴、氯、碘、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、異丙基磺醯基、甲磺醯氧基、甲酯基、 $-CO_2H$ 、乙醯基、丙醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙基甲基胺基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ 。更宜 R^a 是獨立地選自氟、溴、氯、碘、甲氧基、甲基、甲酯基及羧基。在部份較佳具體實施例中， Ar^1 是2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲酯基苯基、3-甲酯基苯基、4-甲酯基苯基、2-羧基苯基、3-羧基苯基或未經取代之苯基。

較宜，在變數 Ar^2 上稱為 R^e 之取代基是甲基、乙基、異丙基、第三丁基、乙烯基、烯丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、氟、溴、氯、碘、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、異丙基磺醯基、甲磺醯氧基、甲酯基、 $-CO_2H$ 、乙醯基、丙醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙基甲基胺基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$

或-CN。

較宜， Ar^2 是菲-9-基、芘-1-基、9H-芴-2-基、1-萘基、2-萘基、1-羥基萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、9-乙基-9H-吡啶-3-基、呋喃基、嘓唑基、異嘓唑基、1,2,3-嘓二唑基、1,2,4-嘓二唑基、1,2,5-嘓二唑基、1,3,4-嘓二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並嘓唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、吡啶基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、吡啶並[1,5-a]吡啶基、1H-吡咯並[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯並[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯並[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯並[2,3-c]吡啶基、異喹啉基、喹啉基、喹嘓啉基、喹唑啉基、氫節基、節基、四氫萘基、2,3-二氫-苯並呋喃基、吡啶基、2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑基及2,2-二氟-苯並[1,3]二嘓茂基、嘓啶基、吡啶基或吡啶基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代。

更宜， Ar^2 是1-萘基-1H-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或6-溴-吡啶-2-基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代。在其他更佳的具體實施例中， Ar^2 是未經取代之2,2-二氟-苯並[1,3]二嘓茂基或未經取代之4-苯並[1,3]二嘓茂基。更宜， Ar^2 是2-吡啶基、3-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基或2-喹嘓啉基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代。再更宜， Ar^2 是2-喹啉基或3-喹啉基。

在替代的具體實施例中， Ar^2 是在3-或4-位置經選自包

括乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、己基、辛基、乙烯基、烯丙基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、2-二甲胺基乙氧基、2-二甲胺基丙氧基、4-六氫吡啶氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基、2-六氫吡啶-1-基乙氧基及3-六氫吡啶-1-基丙氧基之基取代之苯基。

較宜， R^i 及 R^j 各獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

或者是， R^i 及 R^j 與連接的氮環原子一起形成選自包括吡咯啶基、吡唑啉基、六氫吡啶基、高六氫吡啶基、吡庚因基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎福啉基及硫嗎福啉基。

較宜， Ar^2 是4-乙基苯基、4-異丙基苯基、3-乙烯基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-丙氧基苯基、4-丙氧基苯基、3-異丁氧基苯基、4-異丙氧基苯基、3-異丁氧基苯基、4-異丁氧基苯基、4-環己氧基苯基、3-(2-二甲胺基乙氧基)、3-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)苯基、3-(3-二甲胺基丙氧基)苯基或3-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯基。

較宜，L是亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸烯基、-O-、亞甲氧基、-NH-、 $>NC_{1-4}$ 烷基、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-OSO₂-、伸炔基或共價鍵。更宜，L是-CH=CH-、-O-、-OCH₂-、-SO₂-、-OSO₂-或共價鍵。

較宜， Ar^3 是苯基、萘基、菲基、吡啶基、嘧啶基、吡

吡基、呋喃基、呋唑基、異呋唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,5-呋二唑基、1,3,4-呋二唑基、噁吩基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並噁吩基、苯並呋唑基、苯並噁唑基、苯並咪唑基、吡啶基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、吡唑並[1,5-a]吡啶基、1H-吡咯並[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯並[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯並[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯並[2,3-c]吡啶基、異喹啉基、喹啉基、喹呋啉基或喹唑啉基。

更宜， Ar^3 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-甲基苯基、4-第三丁基苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、3,5-二氯苯基、1-萘基、2-萘基、3-氯苯基、9-菲基、4-甲酯基苯基、4-甲磺醯基苯基、3-甲氧基苯基或苯並[1,3]二呋茂-5-基。

較宜， Ar^2 是未經取代或經選自包括甲基、6-乙基、6-異丙基、6-第三丁基、6-乙烯基、6-烯丙基、羥基、甲氧基、6-乙氧基、6-異丙氧基、氟、溴、氯、碘、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、異丙基磺醯基、甲酯基、 $-CO_2H$ 、乙醯基、丙醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙基甲基胺基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ 之基取代之2-羥基苯基。或者是， Ar^2 是視需要根據上述經取代之2-甲氧基苯基。

更宜， Ar^2 是2-羥基苯基、5-溴-2-羥基-3-甲氧基苯基或

5-溴-2-羥基苯基。

較宜， Ar^2 是未經取代或經選自包括甲基、2-乙基、2-異丙基、2-第三丁基、2-乙烯基、2-烯丙基、3-羥基、4-羥基、甲氧基、2-乙氧基、2-異丙氧基、氟、溴、氯、碘、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、甲基硫烷基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、異丙基磺醯基、甲酯基、 $-CO_2H$ 、乙醯基、丙醯基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙基甲基胺基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ 之基取代之2-羥基苯基；且 Ar^1 是苯基。

更宜， Ar^2 是3,4-二溴苯基、3-溴-4-氟苯基或4-氯-3-三氟甲基。或者是， Ar^2 是3,4-二氯苯基。

再更宜， Ar^2 是3,4-二溴苯基。

本發明之較佳化合物包括下列：

- 4-萘-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-苯並[b]噻吩-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(1-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-碘-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(3-苄氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；

- 4-(3-苯氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(3-溴-4-氟-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-氫茛-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-苯並[b]噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(4-異丙基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(4-乙基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(5-溴-2-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺；
4-(4-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(3-乙烯基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯
胺；
4-(3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-萘-1-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(2-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(3-甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(1H-吡啶-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(3,4-二甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-吡啶-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-吡啶-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-吡啶-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-(4-異丙基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
4-聯苯-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；

- 4-喹啉-4-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-苯並[1,3]二呔茂-4-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二呔茂-5-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸
苯基醯胺；
- 4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(6-氯-喹啉-2-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(8-氯-喹啉-2-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-萘-2-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺；
- 4-喹啉-2-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺；
- 4-(1-羥基-萘-2-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[3-(4-氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(3-對甲苯氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[3-(4-第三丁基-苯氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯
胺；
- 4-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯
胺；
- 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺
；
- 4-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-菲-9-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-芘-1-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(6-氯-喹啉-3-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；

- 4-聯苯-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[3-(4-氯-苯磺醯基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(1H-吡啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-苯氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(2-氯-8-甲基-喹啉-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-苄氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[3-(3,5-二氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(9H-芴-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(9-乙基-9H-吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-苯乙烯基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-基甲基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(2-溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(3-氟-苯基)-醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(3-甲氧基-苯基)-醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸間-甲苯基醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(2-氟-苯基)-醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-甲氧基-苯基)-醯胺

;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸(2-甲氧基-苯基)-醯胺

;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸(3-氯-苯基)-醯胺;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸(2-氯-苯基)-醯胺;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸對-甲苯基醯胺;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺;

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸鄰-甲苯基醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(3-氯-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(2-氯-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(3-氯-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(2-甲氧基-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸鄰-甲苯基醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸對-甲苯基醯胺;

2-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧基)-胺基]-苯甲酸甲酯

;

3-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧基)-胺基]-苯甲酸甲酯

;

4-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧基)-胺基]-苯甲酸甲酯

;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-甲氧基-苯基)-醯胺;

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸間-甲苯基醯胺;

- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(3-甲氧基-苯基)-醯胺;
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺;
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸(2-氟-苯基)-醯胺;
- 4-苄基-六氫吡咩-1-羧酸對-甲苯基醯胺;
- 4-苄基-六氫吡咩-1-羧酸間-甲苯基醯胺;
- 4-苄基-六氫吡咩-1-羧酸(2-氟-苯基)-醯胺;
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-4-基醯胺;
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-2-基醯胺;
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-3-基醯胺;
- 4-(4-環己氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(3-丙氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(3-異丁氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(3-乙氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(4-丙氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(4-異丁氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(3-二甲胺基-丙氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-(4-乙氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺;

- 4-[3-(3-氯-丙氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(萘-2-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(菲-9-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-苯甲酸甲酯;
- 4-[3-(4-甲磺醯基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 4-[3-(苯並[1,3]二噁茂-5-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺;
- 甲磺酸3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯酯;
- 苯磺酸3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯酯;
- 4-氯-苯磺酸3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯酯;
- 2-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧基)-胺基]-苯甲酸(鉀鹽);
- 3-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧基)-胺基]-苯甲酸(鉀鹽);
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺;
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺;
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺;
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺;
- 4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯

胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基)-六氫吡咩-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

4-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧基)-胺基]-苯甲酸；

4-喹𨮗啉-2-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；

4-(3,4-二氟-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸噻唑-2-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸噻唑-2-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸甲基-苯基-醯胺；

4-(2-甲氧基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；

4-苯並呋喃-2-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺；

- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-硝基-苯基)-醯胺；
 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-三氟甲基-苯基)-醯胺；
 4-(5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺鹽酸鹽；
 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺鹽酸鹽；
 4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺二鹽酸鹽；
 4-苯並[1,3]二𨔵茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺；
 4-苯並[1,3]二𨔵茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸噻唑-2-基醯胺鹽酸鹽；及
 4-苯並[1,3]二𨔵茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺。

本發明也包括式(I)代表的化合物例如上述之藥學上可接受的鹽類，本文舉例的特定化合物之藥學上可接受的鹽類尤其較佳。

“藥學上可接受的鹽”係指式(I)代表的化合物之自由態酸或鹼之鹽，其係不是有毒、生物上不可耐受、或者是生物上不受歡迎。見例如 S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 及 *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*; Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002。較佳的藥學上可接受的鹽是藥理上有效且合適與病人的組織接觸不會有不可逆的毒性、刺激或過敏回應。式(I)化合物可含有足夠酸的基、足夠鹼的基或兩種官能基，

且據此與多種無機或有機鹼、及無機或有機酸反應，形成藥學上可接受的鹽。藥學上可接受的鹽之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫-磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽及扁桃酸鹽。

如果式(I)化合物含鹼性氮，所要的藥學上可接受的鹽可經由此項技藝中存在的任何合適方法製備，例如將自由態鹼用無機酸處理，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等，或用有機酸處理，例如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、羥乙基磺酸、琥珀酸、戊酸、富馬酸、蘋果酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、吡喃貳酸例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羥基酸例如扁桃酸、檸檬酸或酒石酸、胺基酸例如天冬胺酸或穀胺酸、芳族酸例如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘酸、或肉桂

酸、磺酸例如月桂基磺酸、對-甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸等。

如果式(I)化合物是酸，例如羧酸或磺酸，所要的藥學上可接受的鹽可經由任何合適方法製備，例如將自由態酸用無機或有機鹼處理，例如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物、或鹼土金屬氫氧化物等。合適的鹽類之說明性實例包括衍生自胺基酸例如甘胺酸及精胺酸、氨、碳酸鹽、碳酸氫鹽、一級、二級及三級胺類及環狀胺類例如苄基胺類、吡咯啉類、六氫吡啶、嗎福啉及六氫吡啶的有機鹽類，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽類。

本發明也關於使用式(I)化合物之藥學上可接受的前藥之治療方法。名詞“前藥”係指稱的化合物之前驅體，其用藥至受治療者後，經由化學或生理歷程例如溶劑解離或生理條件(例如前藥被帶至生理pH後轉化成式(I)化合物)而在活體內產生該化合物。

“藥學上可接受的前藥”用藥至受治療者後不是有毒、生物上不可耐受或生物上不合適的前藥。用於選擇及製備合適的前藥衍生物之說明性方法是揭示在例如“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

前藥實例包括含胺基酸基、或二或多個(例如二、三或四個)胺基酸基之聚肽鏈，經由醯胺或酯鍵共價鍵性結合至式(I)化合物的自由態胺基、羥基或羧酸基之化合物。胺基酸基之實例包括一般經由三個字符號命名的二十種天然發

生的胺基酸基以及4-羥基脯胺酸、羥基賴胺酸、地莫新(demosine)、異地莫新(isodemosine)、3-甲基組織胺酸、諾瓦林(norvalin)、 β -亮胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸、蛋胺酸礬。

可以製造其他種類之前藥，例如經由式(I)結構之自由態羧基成為醃胺或烷基酯類。醃胺之實例包括衍生自氫、一級 C_{1-6} 烷基胺及二級二(C_{1-6} 烷基)胺之化合物。二級胺包括含從1至3個雜原子之5-或6-員雜環烷基或雜芳基環，其中至少一個雜原子是氮。較佳的醃胺是衍生自氫、 C_{1-6} 烷基一級胺及二(C_{1-6} 烷基)胺。本發明酯類之實例包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 碳環基、苯基及苯基(C_{1-6} 烷基)酯。較佳的酯類包括甲酯。製備前藥也可根據*Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115揭示之方法，經由使用包括半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲胺基乙酸酯及磷醃氧基甲氧羰基將自由態羥基衍生化。羥基及胺基之胺基甲酸酯衍生物也可產生前藥。羥基之碳酸酯衍生物、磺酸酯及硫酸酯也可提供前藥。羥基衍生化為(醃氧基)甲基及(醃氧基)乙基醚，其中醃基可以是烷基酯，視需要經一或多個醚、胺或羧酸官能基取代，或其中醃基是上述的胺基酸酯，也可用於產生前藥。此種前藥可根據*J. Med. Chem.* 1996, 39, 10製備。自由態胺類也可以衍生化為醃胺、磺醃胺或磷醃胺。全部這些前藥基團可摻混醚胺及羧酸官能基。

藥學活性代謝物也可在本發明方法中使用。“藥學活性代謝物”係指式(I)化合物或其鹽類在體內代謝之藥理活性

產物。化合物之前藥及活性代謝物可以使用已知或存在於此向技藝之例行技術測定。見例如 Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); 及 Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)。

本發明式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類、藥學上可接受的前藥、及藥學活性代謝物(統稱"藥劑")可以在本發明方法中作為FAAH抑制劑使用。該藥劑可在本發明方法中使用,供治療或預防經由FAAH之抑制或調節而仲介的醫學情形、疾病或障礙,例如本文所述者。根據本發明之藥劑因此可作為止痛劑、神經保護劑、鎮定劑、食慾刺激劑或避孕劑使用。

醫學情形、疾病及障礙之實例包括焦慮症、疼痛、睡眠障礙、飲食障礙、發炎、多發性硬化症及其他運動障礙、HIV損耗徵候群、封閉的頭部傷害、中風、阿爾茲海默氏症、癲癇、Tourette氏徵候群、Niemann-Pick症、巴金森氏症、Huntington氏舞蹈病、視神經炎、自發免疫葡萄膜炎、藥物戒除之症狀、噁心、嘔吐、性功能障礙、創傷後壓力障礙或腦血管痙攣。

據此,該藥劑可用於治療經診斷或遭受經由FAAH活性

仲介的障礙或情形之受治療者。名詞“治療(treat)”或“治療(treating)”在本文使用時，係指將本發明之藥劑或組成物用藥至受治療者，為了經由調節FAAH活性而得到醫療或預防利益之目的。治療包括經由調節FAAH活性而反轉、改善、消除、抑制進展、減輕嚴重度、或預防疾病、障礙或情形、或此疾病、障礙或情形之一或多種徵候群。名詞“受治療者”係指需要此治療之哺乳類病患，例如人類。“調節劑”包括抑制劑及活化劑，其中“抑制劑”係指降低、防止、減活化、去敏化或向下調節(down-regulate) FAAH表達或活性之化合物，且“活化劑”是增加、活化、促進、敏化或向上調節(up-regulate) FAAH表達或活性之化合物。

據此，本發明係關於使用本文說明的藥劑治療經診斷或遭受經由FAAH活性仲介的障礙或情形的受治療者之方法，例如：焦慮症、疼痛、睡眠障礙、飲食障礙、發炎、或運動障礙(例如多發性硬化症)。

症狀或疾病狀態是包括在“醫學情形、障礙或疾病”之範圍內。例如，疼痛可能與多種疾病及障礙相關，且可包括不同的原因。根據本發明可以用FAAH-調節劑治療的疼痛之說明種類包括癌症痛、手術後痛、腸胃道痛、脊柱傷害痛、內臟痛覺過敏症、丘腦痛、頭痛(包括壓力頭痛及偏頭痛)、下背痛、頸痛、骨骼肌肉痛、末梢神經病性痛、中樞神經病性痛、神經變性障礙相關的痛及經痛。HIV損耗徵候群包括相關的症狀例如食慾喪失及噁心。巴金森氏症包括例如左旋多巴引發的運動困難症。多發性硬化症之治

療可以包括例如抽搐、神經元痛、中樞神經痛或膀胱功能障礙的症狀之治療。藥物戒除之症狀可經由例如對鴉片或尼古丁上癮所造成。噁心或嘔吐可能是因為化學治療、手術後或鴉片相關的原因。性功能障礙之治療可包括改進性慾或延長射精。癌症之治療可包括神經膠質瘤之治療。睡眠障礙包括例如睡眠窒息、失眠、及需要用具有鎮靜或安眠型效應的藥劑治療之障礙。飲食障礙包括例如與例如癌症或HIV感染/AIDS之疾病相關的食慾缺乏或食慾喪失。

在根據本發明之治療方法中，有效量根據本發明之藥劑是用藥至遭受或診斷為患有此疾病、障礙或情形的受治療者。“有效量”係指一般在需要此治療的病人中足以引起所要的醫療或預防效益的量或劑量。

本發明藥劑之有效量或劑量可經由例行方法確定，例如模型、劑量階段式增加研究或臨床試驗，且經由考量例行因子，例如用藥或藥劑輸送之模式或路徑、藥劑之藥物動力學、障礙或情形之嚴重性及原因、受治療者先前或持續的醫療、受治療者之健康狀況及對藥劑之回應、及治療醫生之評斷。劑量範圍之實例是每公斤病人體重每天從約0.001至約200毫克藥劑，較宜約0.05至100毫克/公斤/天，或約1至35毫克/公斤/天，在單次或分開的給藥單元(例如BID、TID、QID)。對於70公斤的人，合適的劑量範圍實例是從約0.05至約7克/天，或約0.2至約2.5克/天。

當出現病人的情形改善時，可以調整用於預防或維護治療之劑量。例如，根據症狀之函數，用藥之劑量或頻率

或兩者可以降低維持所要的醫療或預防效應之程度。當然，如果症狀減輕至適當的程度，可以停止治療。但是病人在長期基準下出現任何症狀時可能需要間斷治療。

此外，在治療上述情形時，本發明藥劑可以結合其他活性化合物。其他化合物可以與式(I)之藥劑在分開的形式下同時用藥，或與作為其他活性成份之此藥劑結合在根據本發明之醫藥組成物內。在舉例的具體實施例中，其他活性化合物是在經由FAAH活性仲介的情形、障礙或疾病之治療中已知或發現有效的化合物，例如其他FAAH調節劑或活性對抗與特定的情形、障礙或疾病相關的其他標的之化合物。此組合可作為增加功效(例如經由在組合內包括一種化合物以強化根據本發明的藥劑之功效或效應)、減少一或多種副作用、或降低根據本發明的藥劑之劑量。在一個舉例的具體實施例中，根據本發明之組成物可含一或多種選自類鴉片藥劑、NSAIDs(例如布洛勞、環氧酶-2(COX-2)抑制劑及萘普生)、加貝本丁(gabapentin)、普加貝林(pregabalin)、特馬多(tramadol)、撲熱息痛及阿斯匹靈之其他活性成份。

本發明之藥劑可以單獨或結合一或多種活性成份而調製成本發明之醫藥組成物後使用。本發明之醫藥組成物含：有效量根據本發明之藥劑；及藥學上可接受的賦形劑。

“藥學上可接受的賦形劑”係指用藥至受治療者後不是有毒、生物上不可耐受、或者是生物上不受歡迎的物質，例如惰性物質，添加至醫藥組成物或者是作為媒劑、載劑

或稀釋劑，促進藥劑之用藥且與其相容。賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、不同的糖類及多種澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。

含一或多種藥劑的給藥單元之醫藥組成物之輸送形式，可以使用合適的醫藥賦形劑及從事此藝者現在或稍後已知或可用的混合技術製備。在本發明方法中，組成物可以經由口服、不經腸道、直腸、局部或眼睛途徑或經由吸入用藥。

該製劑可以是片劑、膠囊劑、小藥囊、糖衣丸、粉劑、粒劑、錠劑、供再組成之粉劑、液體製劑或栓劑之形式。較宜將組成物調製成供靜脈內輸注、局部用藥或口服用藥。

對於口服用藥，本發明之化合物可提供為片劑或膠囊劑之形式，或作為溶液、乳液或懸浮液。製備口服組成物時，可以調製藥劑而得到例如每天從約0.05至約50毫克/公斤、或每天從約0.05至約20毫克/公斤或每天從約0.1至約10毫克/公斤之劑量。

口服片劑可含活性成份並混合藥學上可接受的賦形劑例如惰性稀釋劑、分解劑、黏著劑、潤滑劑、甜化劑、調味劑、染劑及防腐劑。合適的惰性添加劑包括碳酸鈉及鈣、磷酸鈉及鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨糖醇等。液體口服賦形劑之實例包括乙醇、甘油、水等。合適的分解劑是澱粉、聚乙烯吡咯酮(PVP)、澱粉羥基乙酸鈉、微晶纖維素及藻酸。黏著劑

可包括澱粉及明膠。如果存在時，潤滑劑是硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。如果需要時，也可用例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之物質將片劑包覆以延遲在胃腸道中的吸收，或用腸溶性塗料包覆。

口服用藥之膠囊劑包括硬質及軟質明膠膠囊劑。製備硬質明膠膠囊劑是將活性成份與固體、半固體或液體稀釋劑混合。製備軟質明膠膠囊劑是將性成份與水、油例如花生油或橄欖油、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單與二甘油酯之混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合。

口服用藥之液體可以是懸浮液、溶液、乳液或酏劑之形式或存在為乾燥產品並再使用前用水或其他合適的媒劑再組成。此液體組成物可視需要含：藥學上可接受的賦形劑例如懸浮劑(例如山梨糖醇、甲基纖維素、藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁膠等)；非水性媒劑例如油(例如杏仁油或分餾的椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)；濕化劑例如卵磷脂；及如果需要之調味劑或染劑。

本發明之藥劑也可以經由非口服途徑用藥。例如，組成物可以調製成栓劑供直腸用藥。對於不經腸道使用，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內或皮下途徑，本發明之藥劑可提供為無菌水溶液或懸浮液，緩衝至適當的pH及滲透性或在藥學上可接受的油中。合適的水性媒劑包括Ringer氏溶液及等滲壓性氯化鈉。此形式可存在為單元劑量形式例如安瓿或可丟棄式注射裝置，多重劑量形式例如適當劑量可

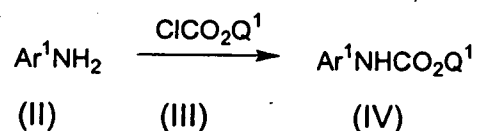
從其中抽取之小玻璃瓶，或固體形式或預濃縮物其可用於製備注射調製物。舉例的輸注劑量範圍是從約1至1000微克/公斤/分鐘之藥劑，與醫藥載劑混合經從數分鐘至數天。

對於局部用藥，藥劑可在約0.1%至約10%的藥劑對媒劑之濃度下與醫藥載劑混合。在另一種用藥模式中，本發明之藥劑可利用貼布調製物進行經皮輸送。

或者是，本發明之方法可經由鼻或嘴途徑經由吸入用藥，例如在噴霧調製物中並含合適的載劑。

現將參照下列合成圖示之一般製備及下列之特定實例，說明可在本發明方法中使用的藥劑實例。星號係指為了得到本文之不同化合物，可以適當選擇起始物質，使得最後所要的取代基可在有或無保護下通過反應圖示而得所要的產物。或者是，在最終所要的取代基之位置，可能必要或需要使用合適的基，其可以通過反應圖示並用所要的取代基取代。除非另外說明，變數是根據上述式(I)之定義。

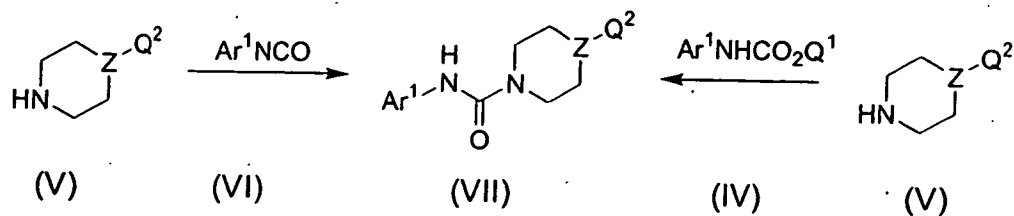
圖示A：



參照圖示A，式(IV)化合物可得自使式(II)化合物與式(III)化合物在氯甲酸酯縮合條件下反應，其中 Q^1 代表芳基。在較佳的具體實施例中， Q^1 是經取代或未經取代之苯基，且反應是在鹼存在下，在從 0°C 至 50°C 之溫度下在溶劑中進行。在特別較佳的具體實施例中， Q^1 是苯基，且反應是在吡啶存在下，在二氯甲烷中，在 0°C 且隨後溫熱至室溫進

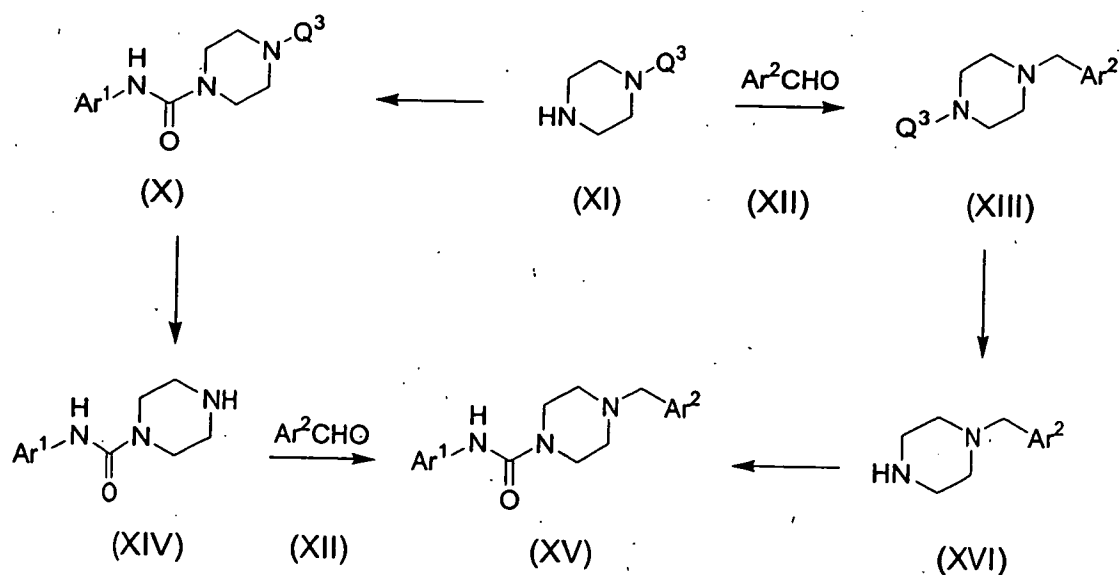
行。

圖示B：



參照圖示B，式(VII)化合物是從式(V)化合物製備。Q²是CH₂Ar²或氮保護基Q³當Z是N。式(VII)化合物可得自使式(V)化合物與式(VI)化合物在異氰酸酯加成條件下反應。在較佳的具體實施例中，反應是在溶劑中在從0°C至100°C之溫度下進行。較佳的條件是在室溫使用二氯甲烷。或者是，式(VII)化合物可得自使式(V)化合物與式(IV)化合物在胺基甲酸芳基酯縮合條件下進行。在較佳的具體實施例中，反應是在從室溫至120°C之溫度下在溶劑中進行。在特別較佳的具體實施例中，Q¹是苯基，且反應是在DMSO中，在100°C之微波反應器中進行。

圖示C：

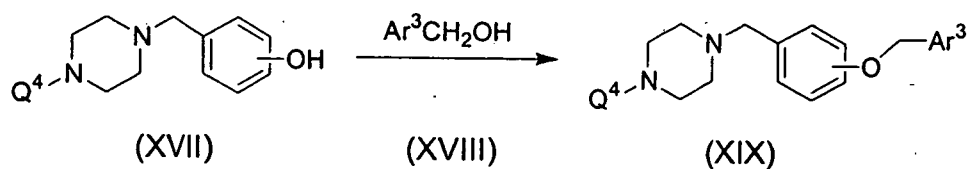


參照圖示C，式(XV)化合物是從式(XI)化合物製備。選

擇與圖示C中的轉化相容之合適保護基 Q^3 。較宜 Q^3 是第三丁基胺基甲醯基。式(X)化合物是根據圖示B之說明，得自使式(XI)化合物與式(VI)化合物或與式(IV)化合物反應。式(XIV)之胺是在合適的 Q^3 去除保護條件下，用試劑將式(X)化合物去除保護而獲得。在特別較佳的具體實施例中，其中 Q^3 是第三丁基胺基甲醯基，在室溫下在有或無甲醇存在下，與乙醚系氫氯酸反應。式(XV)化合物是得自使式(XIV)化合物與式(XII)化合物在還原性胺化條件下，在還原劑例如三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或苯基矽烷存在下，在溶劑例如THF、DCE、DCM、甲醇、乙醇、或乙醚中，在從 0°C 至 80°C 之溫度下反應。使用具有酸性特質的促進劑或觸媒例如有機金屬複合物或羧酸，可以增加反應速率及/或減少副產物之形成。在特別較佳的具體實施例中，在室溫下使用在DCE中的三乙醯氧基硼氫化鈉。

或者是，式(XIII)化合物是得自使式(XI)化合物與式(XII)化合物在上述還原性胺化條件下反應。式(XVI)化合物是得自在上述去除保護條件下，從式(XIII)化合物去除 Q^3 。式(XV)化合物是得自根據圖示B之說明使式(XVI)化合物與式(IV)化合物或與式(VI)化合物反應。

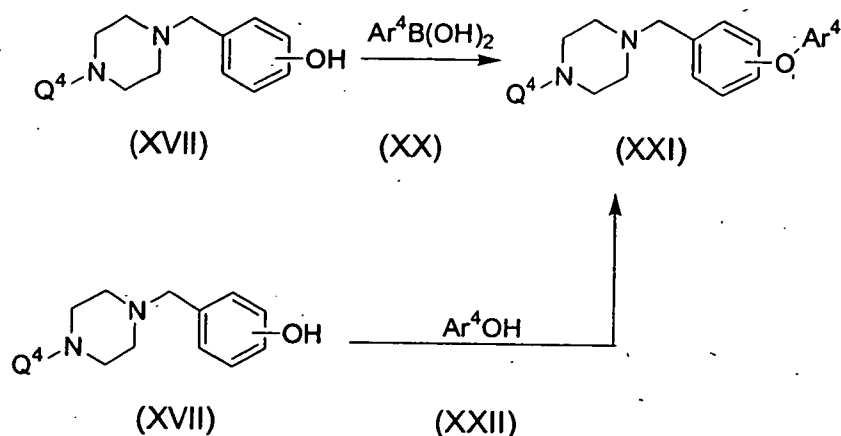
圖示D：



參照圖示D，式(XIX)化合物是從式(XVII)化合物製備

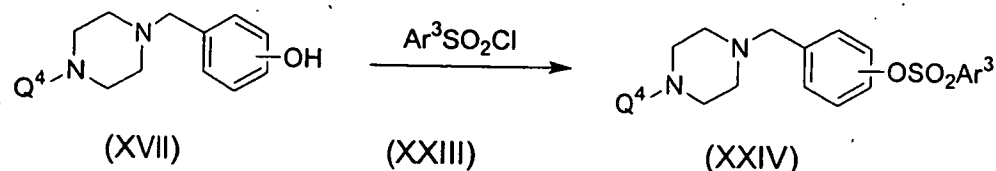
，其中 Q^4 是 $CONR^1Ar^1$ 或氮保護基 Q^3 。式(XVII)化合物是類似於圖示C製備。式(XIX)化合物是得自在Mitsunobu條件下，在膈例如三苯基膈或聚合物支撐的三苯基膈及偶氮二羧酸酯例如DBAD或DEAD存在下，在有機溶劑例如DCM、THF等中，使式(XVII)化合物或與式(XVIII)化合物反應。

圖示E：



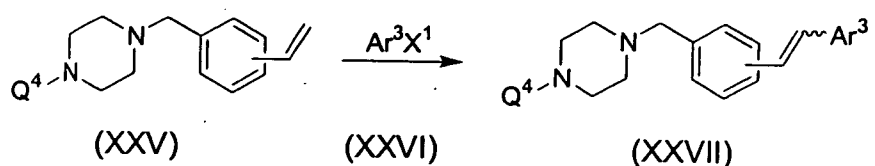
參照圖示E，將類似於圖示C製備之式(XVII)化合物，其中 Q^4 是 $CONR^1Ar^1$ 或氮保護基 Q^3 ，轉化成式(XXI)化合物。式(XXI)化合物，其中 Ar^4 是根據式(I)定義之 Ar^3 基且直接鍵結至連結氧原子，是得自使式(XVII)化合物與硼酸(XX)在乾燥劑例如粉狀4 Å分子篩、促進劑例如乙酸銅(II)、及鹼例如吡啶或三乙胺存在下，在溶劑例如DCM或DCE中反應。或者是，式(XXI)化合物，其中 Ar^4 含 sp^3 混成軌域碳原子直接鍵結至連結氧原子，是經由使酚(XVII)與式(XXII)化合物在圖示D說明之Mitsunobu條件下反應而製備。

圖示F：



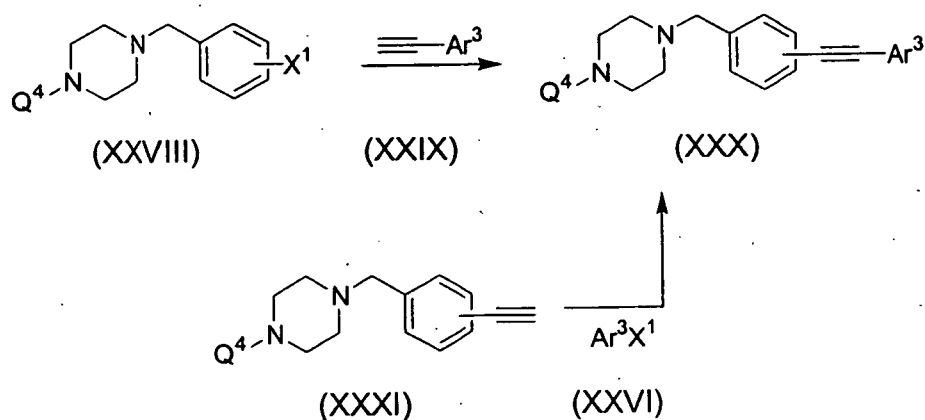
參照圖示F，式(XXIV)化合物，其中 Q^4 是根據上述之定義，是得自使式(XVII)化合物，其中 Ar^3 是根據式(I)定義之基，與式(XXIII)化合物，在鹼例如吡啶或三乙胺存在下，在溶劑例如DCM中，在從 $0^\circ C$ 至室溫之溫度下反應。

圖示G：



參照圖示G，根據圖示C之說明得到式(XXV)化合物，其中 Q^4 是根據上述之定義且其中 Ar^3 是根據式(I)之定義。在Heck條件下，在鈀源例如乙酸鈀(II)、膦配體例如三苯基膦、視需要選用的促進劑例如四丁基氯化銨及鹼例如碳酸鉀水溶液存在下，在溶劑例如DMF中，經由與式(XXVI)化合物反應，將化合物(XXV)轉化成式(XXVII)化合物。

圖示H：

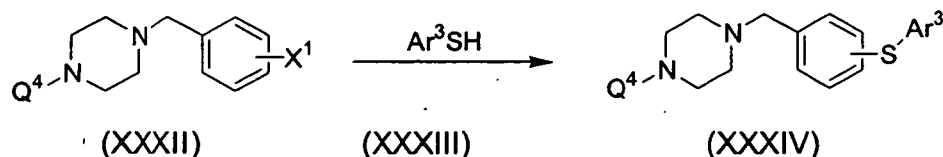


參照圖示H，從各可類似於圖示C之說明製備之式(XXVIII)或(XXXI)化合物製備式(XXX)化合物，其中 Q^4 是根據上述之定義。 Ar^3 及 X^1 是根據上述之定義。在

Sonogashira條件下，在含鈀的物質例如Pd/C、Pd₂(dba)₃、Pd₂(dba)₃·CHCl₃、Pd(P^tBu₃)₂、Pd₂(dba)₃·CHCl₃/Pd(P^tBu₃)₂、Pd(OAc)₂、Pd(PhCN)Cl₂或PdCl₂及鹼例如三乙胺、DIEA、二異丙胺、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈉存在下，在溶劑例如THF、DME、二噁烷、DCE、DCM、甲苯及乙腈中，在從0°C至100°C之溫度下，使式(XXVIII)化合物與式(XXIX)化合物反應而製備式(XXX)化合物。另外，使用水作為輔助溶劑可以加速反應且防止形成副產物。

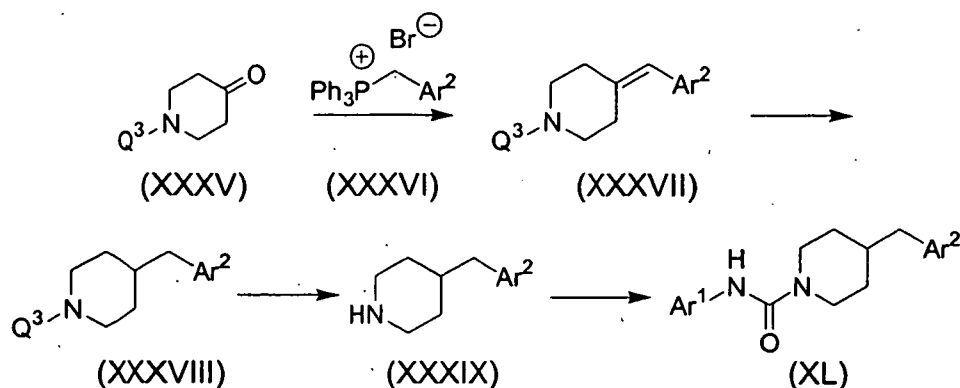
或者是，使用Sonogashira條件，使式(XXXI)化合物與式(XXVI)化合物反應而製備式(XXX)化合物。

圖示I：



根據上述，將類似於圖示C製備之式(XXXII)化合物，其中Q⁴是根據上述之定義，在鹼例如氫化鈉及鈀源例如肆(三苯基磷)鈀(0)存在下，在溶劑例如正丁醇中，在從室溫至116°C之溫度下，與式(XXXIII)化合物反應。

圖示J：



參照圖示J，從式(XXXV)化合物製備式(XL)化合物，其中 Q^3 是氮保護基。與圖示J說明之方法相容之保護基 Q^3 是選自例如苄基。式(XXXVI)化合物可得自商業化來源或根據此項技藝中已知的方法從合適的溴化物、醇、醛或其他前驅物製備。經由在溶劑例如DMSO中，用鹼例如氫化鈉處理式(XXXVI)化合物，隨後用式(XXXV)化合物處理，製備式(XXXVII)化合物。在溶劑例如甲醇中，在10-100 psi 氫氣存在下，用觸媒例如氧化鉑(II)處理式(XXXVII)化合物，製備式(XXXVIII)化合物。經由使式(XXXVIII)化合物與可去除保護基 Q^3 之試劑反應，製備式(XXXIX)化合物。在較佳的具體實施例中，其中 Q^3 是苄基，合適的條件包括觸媒例如Pd/C，在溶劑例如乙醇中，在20-100 psi 氫氣存在下。根據圖示B之說明，經由使式(XXXIX)化合物與式(IV)化合物或式(VI)化合物反應，製備式(XL)化合物。

提供下列特定實例以進一步說明本發明及不同的較佳具體實施例。

【實施方式】

實例

化學：

在得到下列實例中說明的鑑定數據時，是根據下列所示的分析提案進行。

製備級逆相HPLC是在下列條件進行：儀器：Waters[®]；管柱：Waters Xterra C-18，5微米，19x50毫米；流速：30毫升/分鐘；偵測： $\lambda=254$ 奈米；梯度：5%至100%乙腈/

水(0.1%甲酸)經8分鐘。

分析級逆相HPLC是在下列條件進行：儀器：Shimadzu；管柱：Princeton SPHER HTS，5微米，3x50毫米；流速：2.2毫升/分鐘；偵測：Sedex 75 ELS偶合至Finnigan AQA電子霧化質譜儀；梯度：0.1至100%乙腈/水(0.1%三氟乙酸)經8分鐘。

除非另外說明，管柱層析法是在矽膠上進行，用在MeOH/DCM中的2M NH₃洗提。

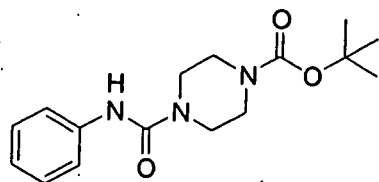
質譜是在指示的正或負模式下，使用電子霧化游離(ESI)在Finnigan AQA上獲得。

NMR光譜是在Varian型號VXR-300S (300 MHz)光譜儀獲得。下列¹H NMR數據之格式是：四甲基矽烷參考物在ppm下移之化學位移(多裂性，在Hz之偶合常數，積分)。

當溶液是“濃縮”時，其係在減壓下在旋轉蒸發器中濃縮。

實例1至17說明用於製備本發明某些化合物的中間物之合成。

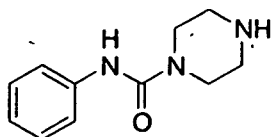
實例1：4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(中間物)



將六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(114克)在DCM (500毫升)之溶液在冰浴中冷卻並用異氰酸苯酯(65毫升)處理。經1小

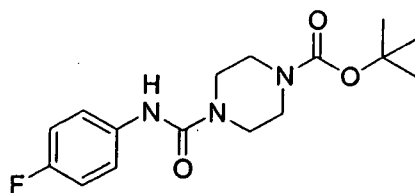
時後，將冰浴移開。經15小時後，將所得的混合物過濾固體用二氯甲烷(DCM, 2x100毫升)清洗，得到標題化合物之白色無定形固體(95克)。

實例2：六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(中間物)



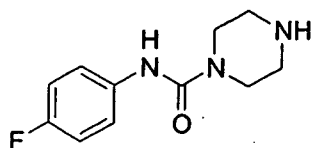
將4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(50克)在MeOH (1升)之溶液用在Et₂O中的2M HCl (164毫升)處理。經48小時後，將所得的懸浮液用Et₂O (1升)稀釋並過濾。將固體用Et₂O (3x100毫升)清洗並在真空乾燥，得到白色粉末(32克)。將此粉末分配在DCM (400毫升)及10% KOH水溶液(400毫升)。將水層用DCM (2x400毫升)萃取。將有機層合併，乾燥(MgSO₄)並濃縮，得到標題化合物之白色無定形固體(26克)。

實例3：4-(4-氟-苯基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(中間物)



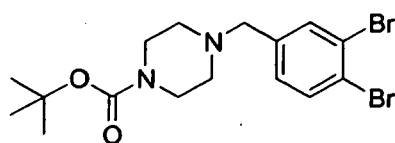
類似於實例1，使用異氰酸4-氟苯酯製備標題化合物。

實例4：六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺(中間物)



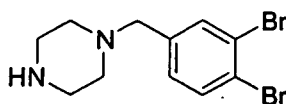
類似於實例2，使用4-(4-氟-苄基氨基甲醯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

實例5：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(中間物)



將六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(3.5克)及3,4-二溴苯甲醛(5.0克)在DCM (80毫升)之溶液用 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (5.6克)處理。經16小時後，將所得的混合物用10% KOH水溶液(80毫升)處理。將水層用DCM (1x80毫升)萃取。將有機萃取液合併並乾燥(MgSO_4)。經由濃縮將大部分溶劑去除。放置過夜後，所得的混合物產生結晶，將其過濾並用DCM (1x5毫升)清洗，得到標題化合物之白色結晶固體(6.0克)。

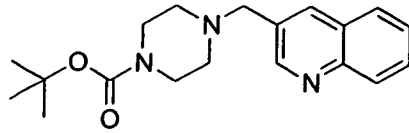
實例6：1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶(中間物)



將4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(6.0克)在MeOH (100毫升)之懸浮液用在 Et_2O 中的2M HCl (28毫升)處理。經16小時後，將所得的懸浮液用 Et_2O (100毫升)稀釋並過濾。將固體用 Et_2O (2x20毫升)清洗並在真空乾燥，得到白色固體(5.0克)。將此固體分配在10% KOH水溶液(50毫升)及DCM (3x50毫升)。將合併的有機萃取液乾燥(MgSO_4)並濃縮，得到標題化合物之無色玻璃狀油。

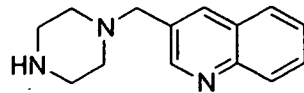
實例7：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(中間物)

2)



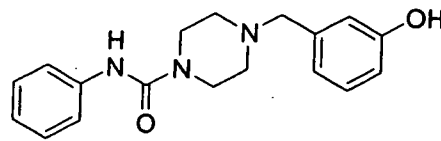
類似於實例5，使用喹啉-3-甲醛製備標題化合物。

實例8：3-六氫吡啶-1-基甲基-喹啉(中間物)



類似於實例6，使用4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

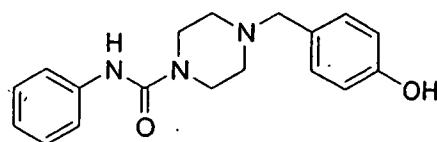
實例9：4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(中間物)



在六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(2.0克)及3-羥基苯甲醛(3.0克)於DCM(200毫升)之溶液中加入乙酸(1.1毫升)，隨後逐份加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (6.0克)。將反應混合物攪拌過夜。加入10% NaOH水溶液(30毫升)直到水層之pH是11。然後加入1N HCl直到水層之pH是6-7。將水層用DCM(200毫升)萃取。將合併的有機層乾燥(MgSO_4)並濃縮。殘留液層析後得到標題化合物之白色固體(2.5克)。

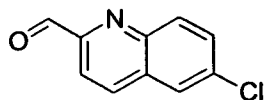
實例10：4-(4-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(中間物)

2)



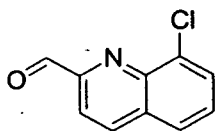
類似於實例9，使用4-羥基苯甲醛製備標題化合物。

實例11：6-氯-喹啉-2-甲醛(中間物)



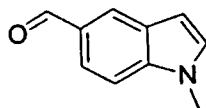
將6-氯-2-甲基-喹啉(355毫克)及 SeO_2 (233毫克)於1,4-二噁烷(3毫升)之懸浮液在 80°C 加熱16小時。將所得的黑色混合物經由矽藻土過濾。將過濾液濃縮後得到標題化合物之黃色粉末(324毫克)。

實例12：8-氯-喹啉-2-甲醛(中間物)



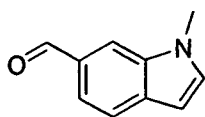
類似於實例11，使用8-氯-2-甲基-喹啉製備標題化合物。

實例13：1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛(中間物)



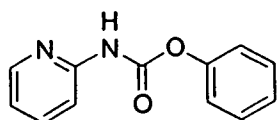
將吡啶-5-甲醛(0.5克)於碳酸二甲酯(5毫升)之溶液用1,4-二氮雜-二環[2.2.2]辛烷(38毫克)處理。將所得的混合物在 90°C 加熱5小時並冷卻至室溫。加入EtOAc (10毫升)及水(10毫升)，並將水層用EtOAc (3x10毫升)萃取。將合併的有機萃取液用鹽水(1x20毫升)清洗，乾燥(MgSO_4)並濃縮。將殘留物層析(0-50% EtOAc-己烷)，得到標題化合物之白色固體(46%)。

實例14：1-甲基-1H-吡啶-6-甲醛(中間物)



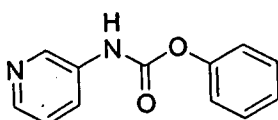
類似於實例13，使用吲哚-6-甲醛製備標題化合物。

實例15：吡啶-2-基-胺基甲酸苯酯(中間物)



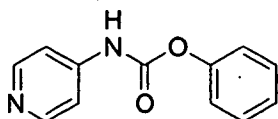
在2-胺基吡啶(3.0克)於無水THF(30毫升)之溶液中在0°C逐滴加入氯甲酸苯酯(1.0克, 0.8毫升), 隨後加入另一批次之氯甲酸苯酯(1.0克, 0.8毫升)。使反應混合物溫熱至室溫。經18小時後, 將混合物用EtOAc(100毫升)稀釋並用飽和的NaHCO₃水溶液(20毫升)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮。將殘留物層析後得到標題化合物之白色固體(1.7克)。

實例16：吡啶-3-基-胺基甲酸苯酯(中間物)



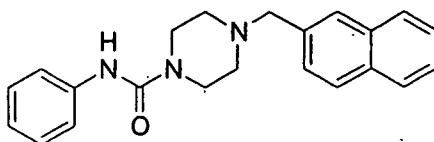
類似於實例15, 使用3-胺基吡啶製備標題化合物。

實例17：吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯(中間物)



類似於實例15, 使用4-胺基吡啶製備標題化合物。

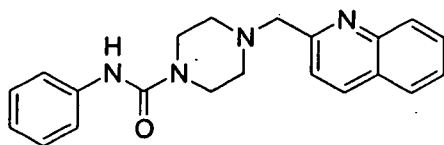
實例18：4-萘-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



將六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(103毫克)及2-萘醛(94毫克)在DCM (2毫升)之溶液用NaB(OAc)₃H (148毫克)處理。經16小時後，將所得的混合物用10% KOH水溶液(2毫升)處理。將水層用DCM (2x3毫升)萃取。將合併的萃取液乾燥(MgSO₄)並濃縮。將殘留物層析後得到標題化合物之白色泡沫(111毫克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85-7.80 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H)。

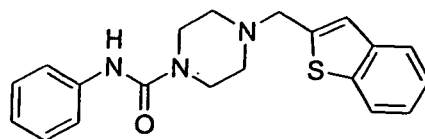
實例19-84是類似於實例18從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及特定的羰基化合物製備。產物是經由過濾反應混合物或經由管柱層析法分離。

實例19：4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



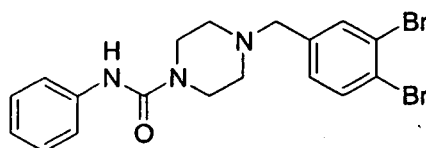
標題化合物是從2-喹啉甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.63-2.58 (m, 4H)。

實例20：4-苯並[b]噻吩-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



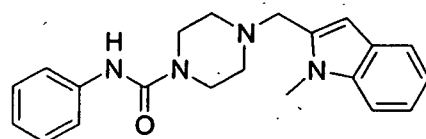
標題化合物是從苯並[b]噻吩-2-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81-7.79 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.83-3.83 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H)。

實例21：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從3,4-二溴苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.14 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48-2.44 (m, 4H)。

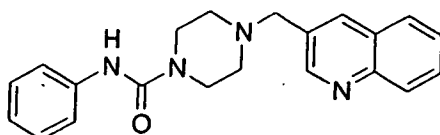
實例22：4-(1-甲基-1H-吡啶-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m,

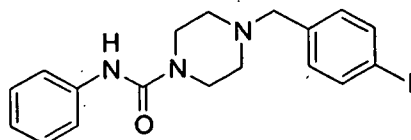
6H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 4H)。

實例23：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



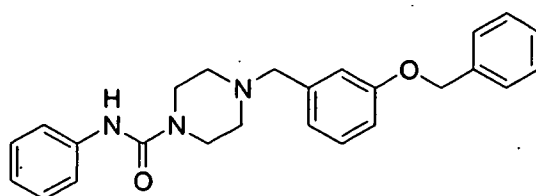
標題化合物是從3-喹啉甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.53-3.28 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H)。

實例24：4-(4-碘-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從4-碘苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.67-7.64 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.51-3.48 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H)。

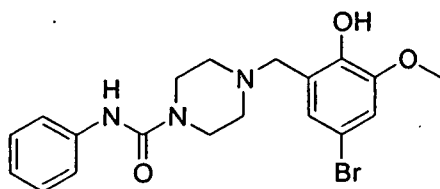
實例25：4-(3-苄氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從3-苄氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400

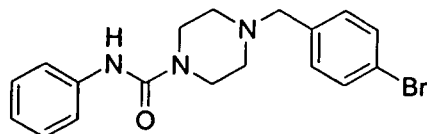
MHz, CDCl₃): 7.45-7.22 (m, 10H), 7.05-6.88 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H)。

實例26：4-(5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



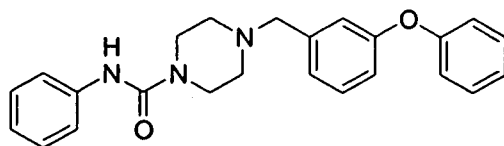
標題化合物是從5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.7 (br s, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 4H)。

實例27：4-(4-溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從4-溴苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.48-2.44 (m, 4H)。

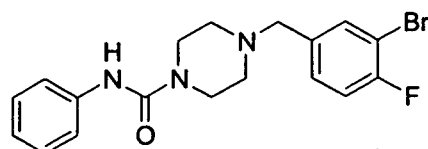
實例28：4-(3-苯氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從3-苯氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400

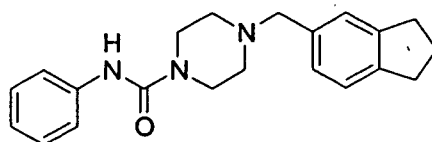
MHz, CDCl₃): 7.36-7.26 (m, 7H), 7.13-6.99 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 6H), 2.49-2.47 (m, 4H)。

實例29：4-(3-溴-4-氟-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



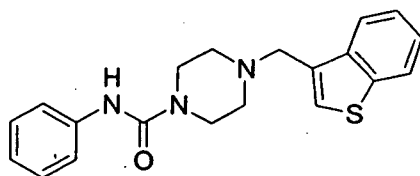
標題化合物是從3-溴-4-氟-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.55 (dd, J=6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.07 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 4H)。

實例30：4-氫茛-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從氫茛-5-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.00 (m, 8H), 6.30 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H)。

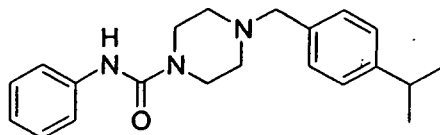
實例31：4-苯並[b]噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從苯並[b]噻吩-3-甲醛製備。¹H NMR

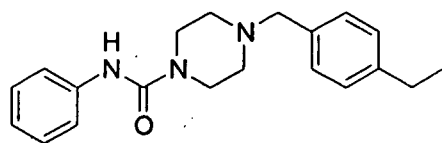
(400 MHz, CDCl_3): 8.00-7.98 (m, 1H); 7.88-7.85 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 7H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.78 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 3.51-3.49 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H)。

實例32：4-(4-異丙基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



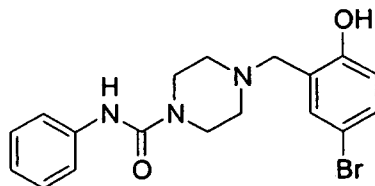
標題化合物是從4-異丙基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.18 (m, 8H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.50-3.49 (m, 6H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 4H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

實例33：4-(4-乙基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從4-乙基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.00 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 6H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 3H)。

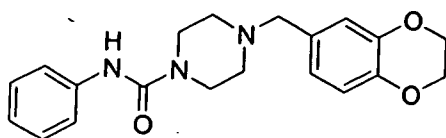
實例34：4-(5-溴-2-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從5-溴-2-羥基-苯甲醛製備。 ^1H NMR

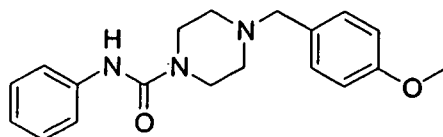
(400 MHz, CDCl_3): 10.54 (br s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 2.58 (br s, 4H)。

實例35：4-(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



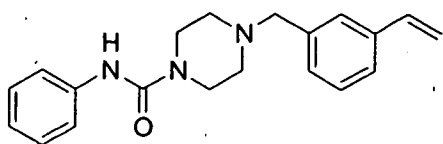
標題化合物是從2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑-6-甲醛製備。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 3H), 6.33 (br s, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H)。

實例36：4-(4-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



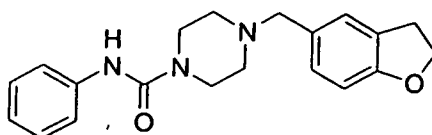
標題化合物是從4-甲氧基苯甲醛製備。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.21 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 4H)。

實例37：4-(3-乙烯基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



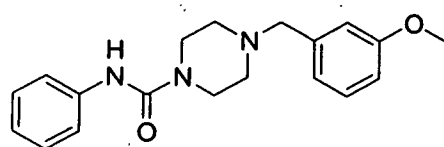
標題化合物是從3-乙烯基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.23 (m, 7H), 7.21-6.99 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.47-2.45 (m, 4H)。

實例38：4-(2,3-二氫-苯並呋喃-5基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



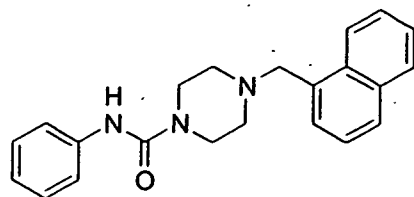
標題化合物是從2,3-二氫-苯並呋喃-5基甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.28 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 6H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H)。

實例39：4-(3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



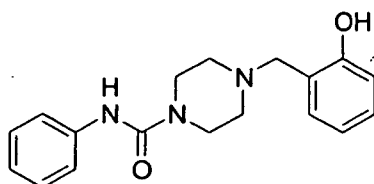
標題化合物是從3-甲氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.49 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.47-2.43 (m, 4H)。

實例40：4-萘-1基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



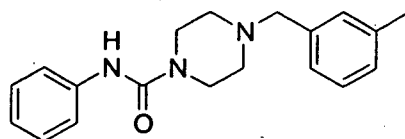
標題化合物是從1-萘甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.31-8.27 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H)。

實例41：4-(2-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



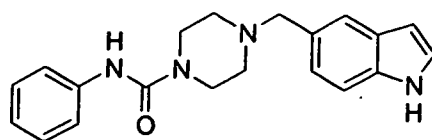
標題化合物是從2-羥基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.42 (br s, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H)。

實例42：4-(3-甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



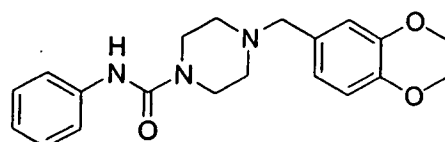
標題化合物是從3-甲基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.00 (m, 9H), 6.34 (s, 1H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

實例43：4-(1H-吡啶-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



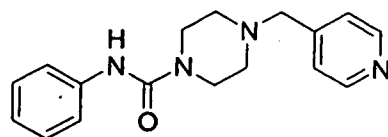
標題化合物是從5-吲哚甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.55 (br s, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.15 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.50 (dd, $J=3.0$, 0.9 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H)。

實例44：4-(3,4-二甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



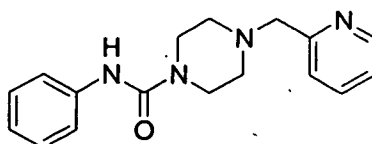
標題化合物是從3,4-二甲氧基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.53 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 4H)。

實例45：4-吡啶-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



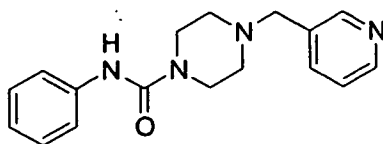
標題化合物是從4-吡啶甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.57-8.56 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55-3.51 (m, 6H), 2.51-2.49 (m, 4H)。

實例46：4-吡啶-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



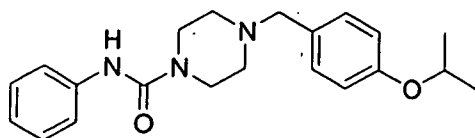
標題化合物是從2-吡啶甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.60-8.58 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 1H), 7.42-7.18 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H)。

實例47：4-吡啶-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



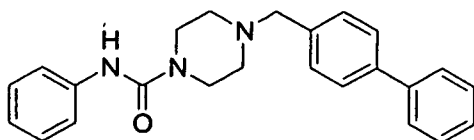
標題化合物是從3-吡啶甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.56-8.53 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H)。

實例48：4-(4-異丙氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



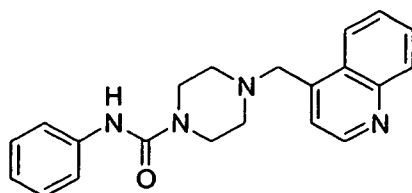
標題化合物是從4-異丙氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.20 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.32 (br m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 1.34 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

實例49：4-聯苯-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



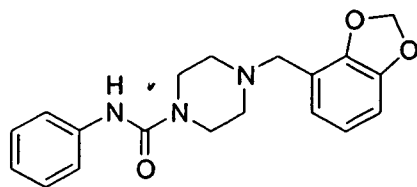
標題化合物是從4-苯基苯甲醛製備。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.61-7.55 (m, 4H), 7.46-7.25 (m, 9H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.44 (br s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H)。

實例50：4-喹啉-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



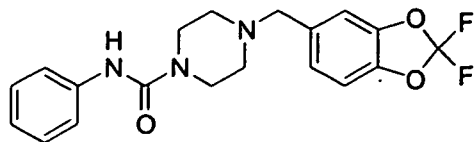
標題化合物是從4-喹啉甲醛製備。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.87 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.44 (br s, 1H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 4H)。

實例51：4-苯並[1,3]二噁茂-4-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



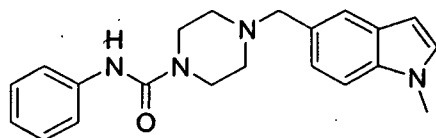
標題化合物是從苯並[1,3]二噁茂-4-甲醛製備。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.25 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H)。

實例52：4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



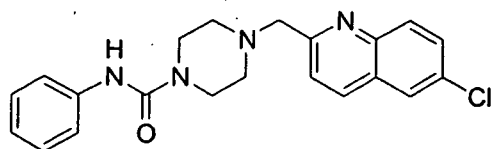
標題化合物是從2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-甲醛製備。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.25 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.54-3.46 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H)。

實例53：4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.55 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.21 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.46 (dd, $J=3.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)。

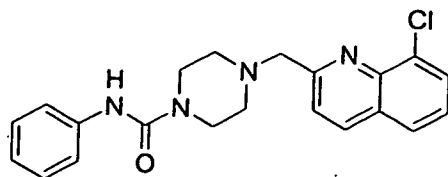
實例54：4-(6-氯-喹啉-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從6-氯-喹啉-2-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H),

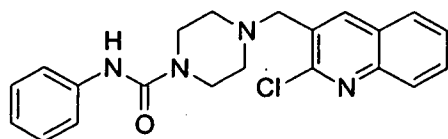
7.05-7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.60 (t, H=5.1 Hz, 4H)。

實例55：4-(8-氯-喹啉-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



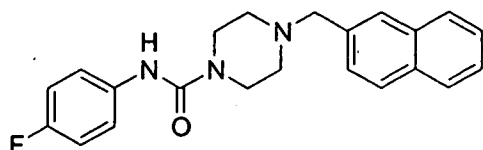
標題化合物是從8-氯-喹啉-2-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.75, 7.71 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.55 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.64 (t, H=5.1 Hz, 4H)。

實例56：4-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



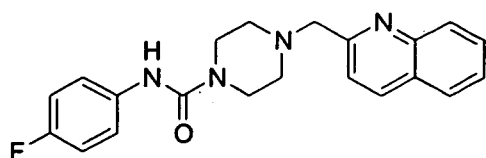
標題化合物是從2-氯-喹啉-3-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.63 (t, H=5.1 Hz, 4H)。

實例57：4-萘-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



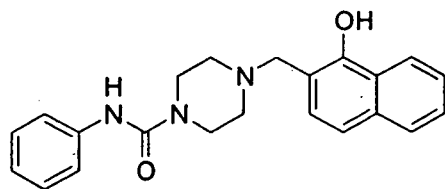
標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺及2-萘甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85-7.80 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.51 (t, H=5.1 Hz, 4H)。

實例58：4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺



標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺及2-喹啉甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.74-6.69 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.60 (t, H=5.1 Hz, 4H)。

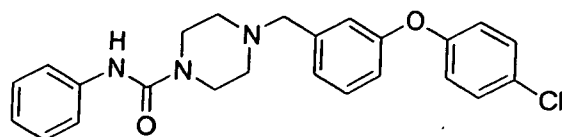
實例59：4-(1-羥基-萘-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從1-羥基-2-萘甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.26-8.22 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70-3.40 (br s, 4H), 2.80-2.50 (br

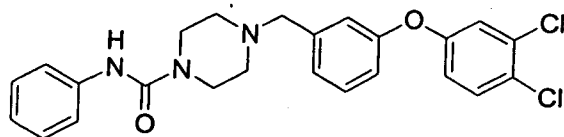
s, 4H)。

實例 60：4-[3-(4-氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



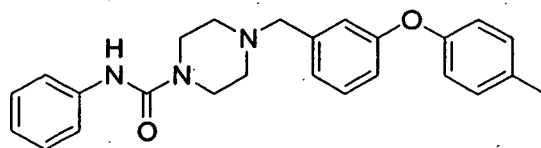
標題化合物是從3-(4-氯-苯氧基)-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.25 (m, 7H), 7.11-6.87 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.47 (m, 6H), 2.51-2.46 (m, 4H)。

實例 61：4-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



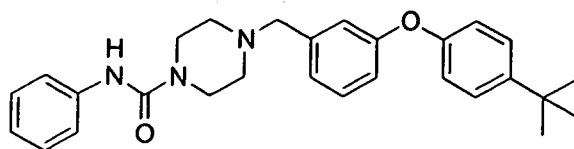
標題化合物是從3-(3,4-二氯-苯氧基)-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.25 (m, 6H), 7.15-7.00 (m, 4H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 6H), 2.52-2.47 (m, 10H)。

實例 62：4-(3-對-甲苯氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從3-對-甲苯氧基-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.24 (m, 5H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.53-3.46 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 4H)。

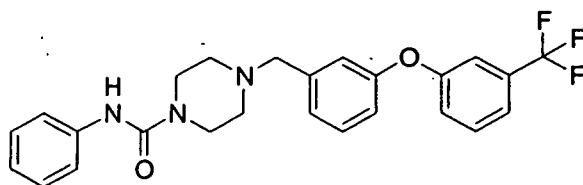
實例 63：4-[3-(4-第三丁基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺



標題化合物是從3-(4-第三丁基-苯氧基)-苯甲醛製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.24 (m, 7H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)。

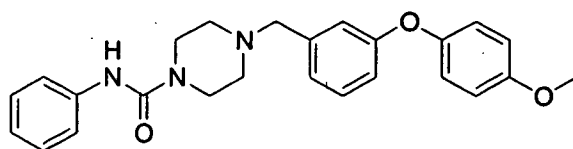
實例 64：4-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺



標題化合物是從3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲醛製備。

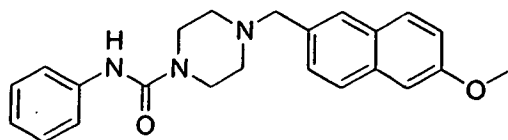
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.50-6.90 (m, 13H), 6.31 (s, 1H), 3.56-3.46 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H)。

實例 65：4-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺

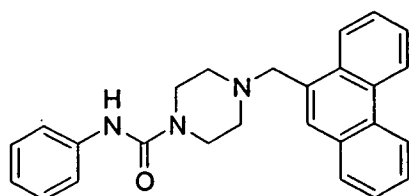


標題化合物是從3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 6H), 7.06-6.80 (m, 7H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 4H)。

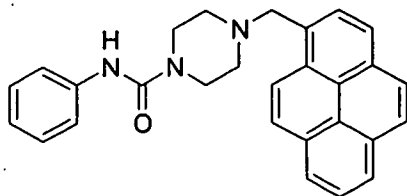
實例 66：4-(6-甲氧基-萘-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺

胺

標題化合物是從6-甲氧基-萘-2-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.50 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)。

實例67：4-菲基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

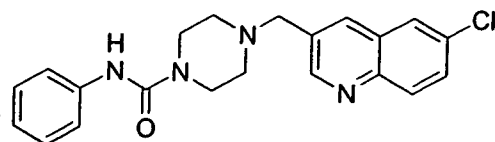
標題化合物是從菲-9-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75-8.66 (m, 2H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 5H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.50 (h. $J=5.1$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)。

實例68：4-芘-1-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

標題化合物是從芘-1-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.53 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.22-8.12 (m, 4H), 8.06 (s, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m,

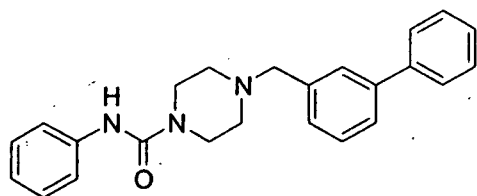
1H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 (h. J=5.1 Hz, 4H), 2.62 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例69：4-(6-氯-喹啉-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



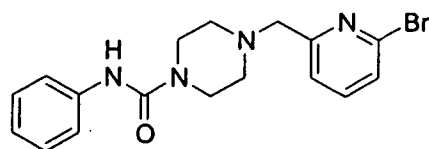
標題化合物是從6-氯-喹啉-3-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (d, J=5.1 Hz, 4H), 2.61 (d, H=5.1 Hz, 4H)。

實例70：4-聯苯-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從聯苯-3-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.25 (m, 13H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H)。

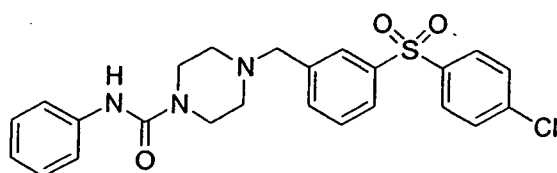
實例71：4-(6-溴-吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從6-溴-吡啶-2-甲醛製備。¹H NMR (400

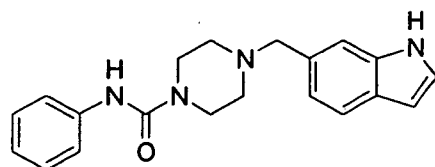
MHz, CDCl_3): 7.57-7.26 (m, 7H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.57 (t, $H=5.1$ Hz, 4H)。

實例 72 : 4-[3-(4-氯-苯磺醯基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



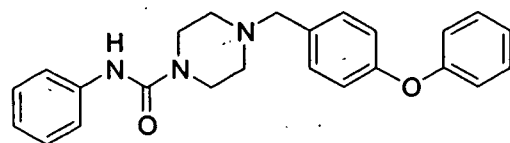
標題化合物是從 3-(4-氯-苯磺醯基)-苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.94-7.85 (m, 6H), 7.54-7.45 (m, 6H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H)。

實例 73 : 4-(1H-吡啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



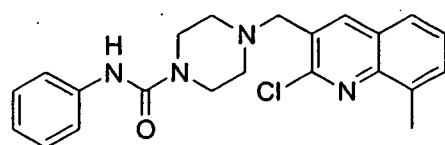
標題化合物是從吡啶-6-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.15 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.40-7.19 (m, 6H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H)。

實例 74 : 4-(4-苯氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



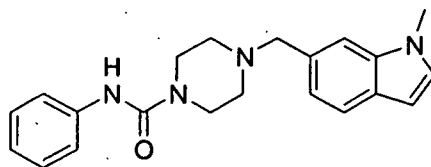
標題化合物是從4-苯氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.25 (m, 8H), 7.15-6.95 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.48 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H)。

實例 75 : 4-(2-氯-8-甲基-喹啉-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺

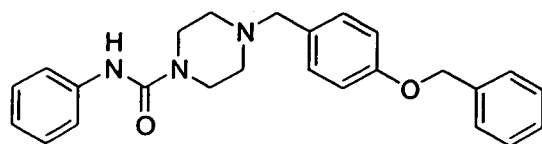


標題化合物是從2-氯-8-甲基-喹啉-3-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (t, J=5.0 Hz, 4H)。

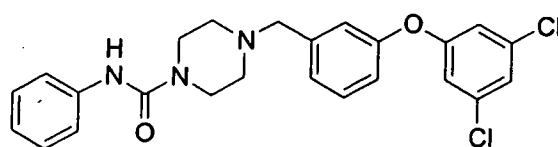
實例 76 : 4-(1-甲基-1H-吡啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
苯基醯胺



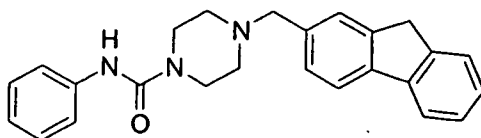
標題化合物是從1-甲基-1H-吡啶-6-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.49-6.47 (dd, J=3.1, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H)。

實例 77：4-(4-苄氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

標題化合物是從4-苄氧基苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47-7.20 (m, 11H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 6H), 2.47-2.40 (m, 4H)。

實例 78：4-[3-(3,5-二氯-苄氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

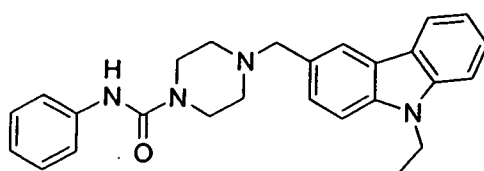
標題化合物是從3-(3,5-二氯-苄氧基)-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.25 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.86 (d, J=1.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.57-3.47 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H)。

實例 79：4-(9H-芴-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

標題化合物是從9H-芴-2-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.79-7.72 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H),

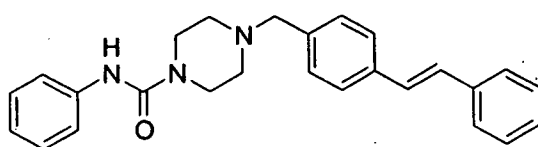
7.40-7.23 (m, 7H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.50 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例80：4-(9-乙基-9H-吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



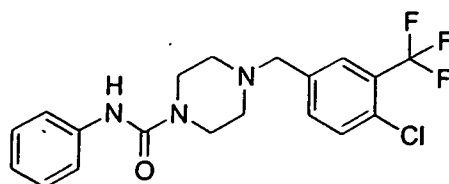
標題化合物是從9-乙基-9H-吡啶-3-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.10 (d, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.21 (m, 9H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.37 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.54 (t, J=5.1 Hz, 4H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

實例81：4-(4-苯乙烯基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



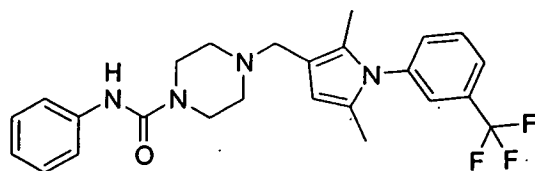
標題化合物是從4-苯乙烯基-苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54-7.47 (m, 4H), 7.39-7.25 (m, 9H), 7.11 (s, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.49 (t, J=5.0 Hz, 4H)。

實例82：4-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



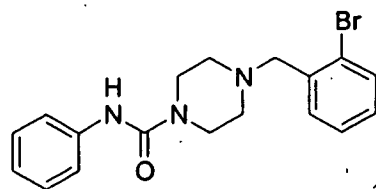
標題化合物是從4-氯-3-三氟甲基-苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)。

實例83：4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-基甲基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.69-7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.52 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.52 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

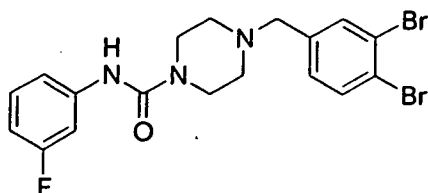
實例84：4-(2-溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從2-溴苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.13 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H),

7.04-6.99 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 4H)。

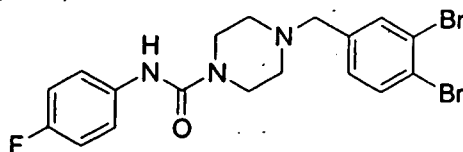
實例 85：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(3-氟-苯基)-醯胺



將1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶(167毫克)於DCM (2毫升)之溶液用異氰酸3-氟苯酯(0.07毫升)處理。經16小時後，將所得的混合物層析，得到標題化合物之白色泡沫(188毫克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31-7.12 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.75-6.99 (m, 1H), 6.47 (br m, 1H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H)。

實例86-96是類似於實例85從1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶及特定的異氰酸酯製備。產物是經由過濾反應混合物或經由管柱層析法分離。

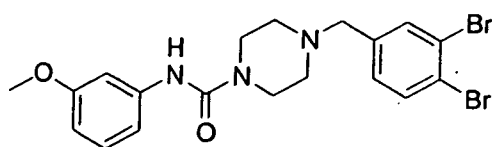
實例 86：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺



標題化合物是從異氰酸4-氟苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01-6.95

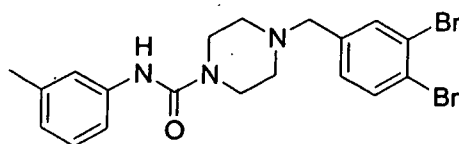
(m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.46 (s, 2H),
2.50-2.45 (m, 4H)。

實例 87: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(3-甲氧基-苯基)-醯胺



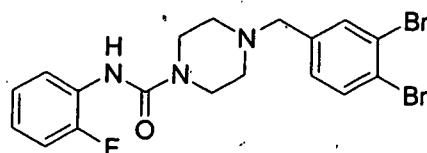
標題化合物是從異氰酸3-甲氧基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.55 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.51-2.44 (m, 4H)。

實例 88: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸間-甲苯基-醯胺



標題化合物是從異氰酸3-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.55 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.86 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.55-3.44 (m, 6H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)。

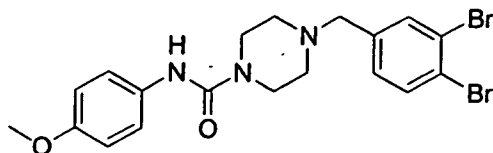
實例 89: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(2-氟-苯基)-醯胺



標題化合物是從異氰酸2-氟苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.08 (td, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.8 Hz,

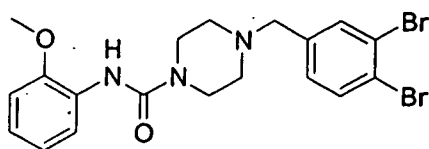
1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17-6.93 (m, 4H), 6.58 (br s, 1H), 3.55-3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H)。

實例90: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-甲氧基-苯基)-醯胺



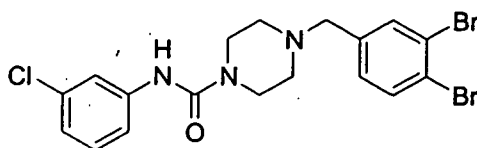
標題化合物是從異氰酸4-甲氧基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63-7.62 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H)。

實例91: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(2-甲氧基-苯基)-醯胺



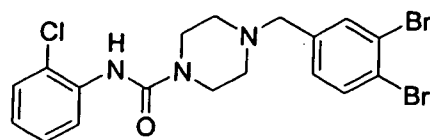
標題化合物是從異氰酸2-甲氧基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.15-8.13 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H)。

實例92: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(3-氯-苯基)-醯胺



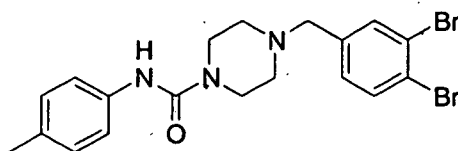
標題化合物是從異氰酸3-氯苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H)。

實例93：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(2-氯-苯基)-醯胺



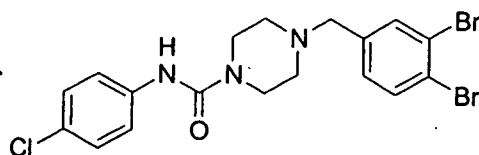
標題化合物是從異氰酸2-氯苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20-8.18 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.34-7.14 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H)。

實例94：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸對-甲苯基醯胺



標題化合物是從異氰酸4-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62-7.55 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 3.50-3.46 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

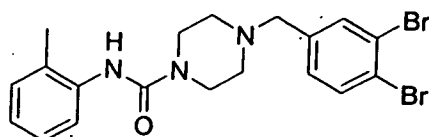
實例95：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺



標題化合物是從異氰酸4-氯苯酯製備。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): 7.63-7.56 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H)。

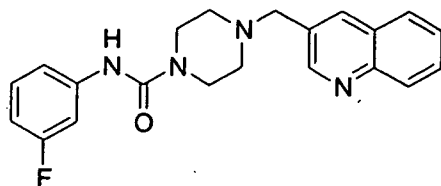
實例96：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸鄰-甲基醯胺



標題化合物是從異氰酸2-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63-7.56 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 6H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

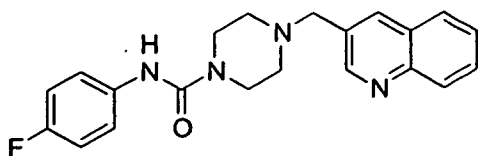
實例97-115是類似於實例85從3-六氫吡啶-1-基甲基喹啉(除非另外說明)及特定的異氰酸酯製備。產物是經由過濾反應混合物或經由管柱層析法分離。

實例97：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(3-氟-苯基)-醯胺



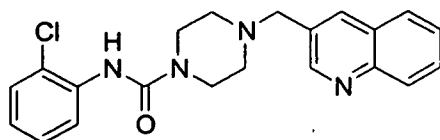
標題化合物是從異氰酸3-氟苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.25 (m, 9H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.54 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例98：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺

胺

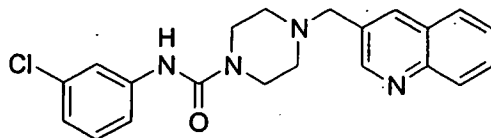
標題化合物是從異氰酸4-氟苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.50-3.52 (m, 4H), 2.55-2.54 (m, 4H)。

實例99：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(2-氯-苯基)-醯

胺

標題化合物是從異氰酸2-氯苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H)。

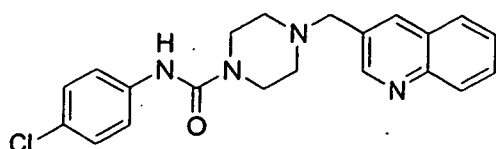
實例100：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(3-氯-苯基)-醯

胺

標題化合物是從異氰酸3-氯苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H),

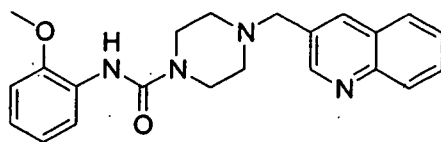
7.82 (d, $J=8.1$ Hz), 7.72 (ddd, $J=8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J=8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H)。

實例101：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-氯-苯基)-醯胺

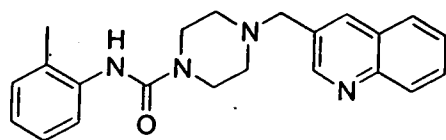


標題化合物是從異氰酸4-氯苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.82 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H)。

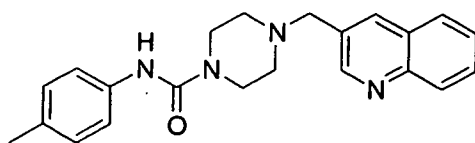
實例102：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(2-甲氧基-苯基)-醯胺



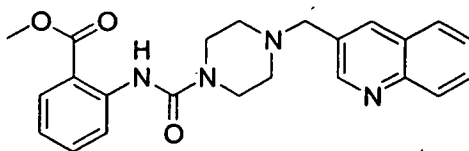
標題化合物是從異氰酸2-甲氧基苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 3H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.58 (s, 4H)。

實例 103：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸鄰-甲苯基醯胺

標題化合物是從異氰酸 2-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.23 (s, 3H)。

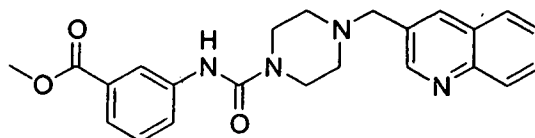
實例 104：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸對-甲苯基醯胺

標題化合物是從異氰酸 4-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=8.0, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53-3.51 (m, 4H), 2.58-2.54 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

實例 105：2-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯

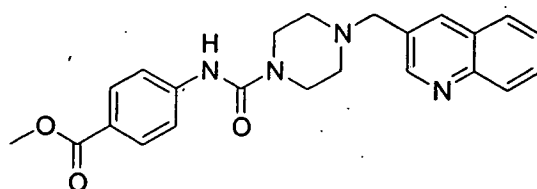
標題化合物是從異氰酸2-甲酯基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.77 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.00 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 4H)。

實例106：3-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯



標題化合物是從異氰酸3-甲酯基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.89 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.58 (t, J=4.6 Hz, 4H)。

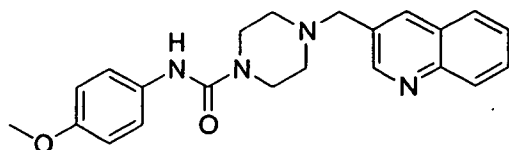
實例107：4-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯



標題化合物是從異氰酸4-甲酯基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m,

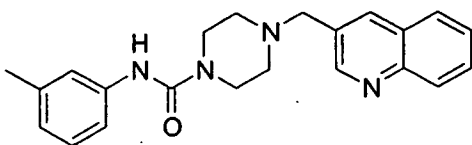
2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.4$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.1$, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.54 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)。

實例108: 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-甲氧基-苯基)-醯胺



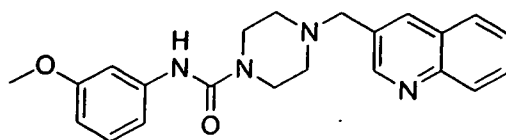
標題化合物是從異氰酸4-甲氧基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.4$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.1$, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.51 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J=4.8$ Hz, 4H)。

實例109: 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸間-甲苯基醯胺



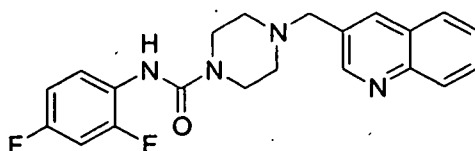
標題化合物是從異氰酸3-甲基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.4$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。

實例110: 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(3-甲氧基-苯基)-醯胺



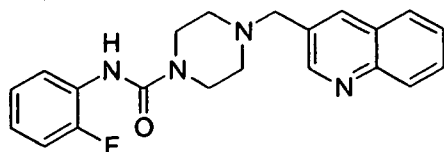
標題化合物是從異氰酸3-甲氧基苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.52 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J=4.8 Hz, 4H)。

實例111: 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(2,4-二氟-苯基)-醯胺



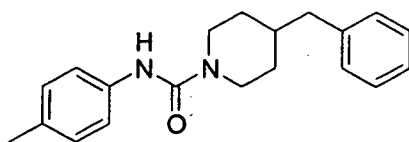
標題化合物是從異氰酸2,4-二氟苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.87-7.79 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.55 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例112: 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(2-氟-苯基)-醯胺



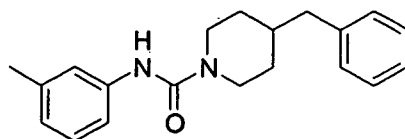
標題化合物是從異氰酸2-氟苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.82 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.61 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J=5.1$ Hz, 4H)。

實例113：4-苄基-六氫吡啶-1-羧酸對-甲苯基醯胺



標題化合物是從4-苄基-六氫吡啶及異氰酸4-苯基苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.31-7.12 (m, 7H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 2.79 (td, $J=13, 2.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 2H)。

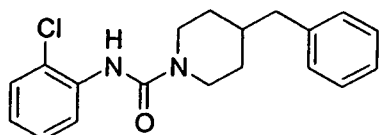
實例114：4-苄基-六氫吡啶-1-羧酸間-甲苯基醯胺



標題化合物是從4-苄基-六氫吡啶及異氰酸3-苯基苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.07 (m, 8H),

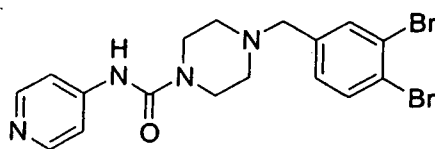
6.84-6.80 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 2.78 (td, $J=13$, 2.4 Hz, 2H), 2.55 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H)。

實例115：4-苄基-六氫吡啶-1-羧酸(2-氯-苯基)-醯胺



標題化合物是從4-苄基六氫吡啶及異氰酸2-氯苯酯製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.19 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.33-7.12 (m, 7H), 7.03 (br s, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.85 (td, $J=13$, 2.3 Hz, 2H), 2.57 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H)。

實例116：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺

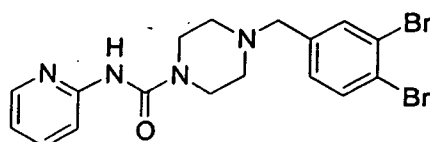


將1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶(316毫克)及吡啶-4-基胺基甲酸苯酯(204毫克)於DMSO (4毫升)之混合物在室溫攪拌16小時。將所得的混合物用EtOAc (20毫升)稀釋並用飽和的 NaHCO_3 水溶液(2毫升)清洗。將有機層乾燥(MgSO_4)並濃縮。殘留物層析後得到白色固體(370毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.45-8.40 (m, 2H), 7.62 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.12 (m,

1H), 6.59 (s, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.51-2.45 (m, 4H)。

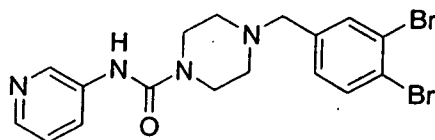
實例117-118是類似於實例116從1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶及特定的胺基甲酸芳酯製備。

實例117：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺



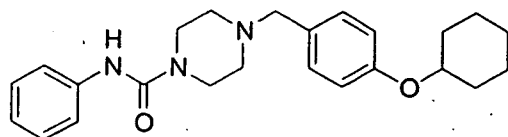
標題化合物是從吡啶-2-基胺基甲酸苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.22-8.18 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 4H)。

實例118：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺



標題化合物是從吡啶-3-基胺基甲酸苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.44-8.41 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 4H)。

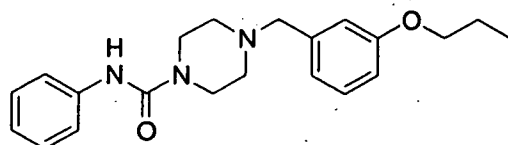
實例119：4-(4-環己氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



在4-(4-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(311毫克)及環己醇(150毫克)於DCM (4毫升)之混合物中加入聚合物支撐的 Ph_3P (500毫克), 隨後加入偶氮二羧酸二第三丁酯(345毫克)。將反應混合物搖動過夜, 並過濾。將殘留物層析後得到白色固體(110毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.19 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.60-1.29 (m, 6H)。

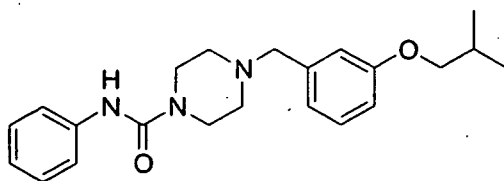
實例120-129是類似於實例119從4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺或4-(4-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及特定的醇類製備。

實例120: 4-(3-丙氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



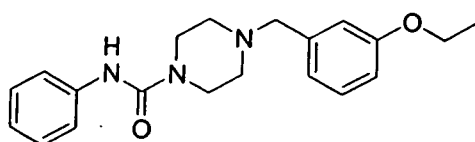
標題化合物是從1-丙醇製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 3H)。

實例121: 4-(3-異丁氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



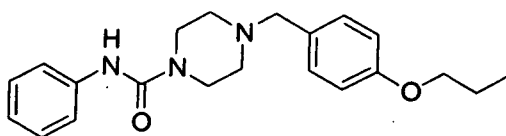
標題化合物是從異丁醇製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.72 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.21-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實例 122: 4-(3-乙氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



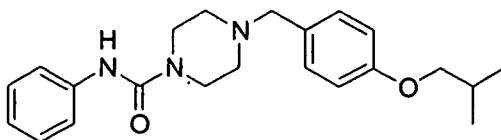
標題化合物是從乙醇製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 3H)。

實例 123: 4-(4-丙氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



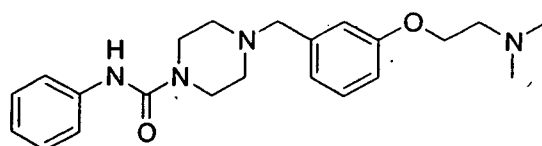
標題化合物是從 1-丙醇製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.20 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 3H)。

實例 124: 4-(4-異丁氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



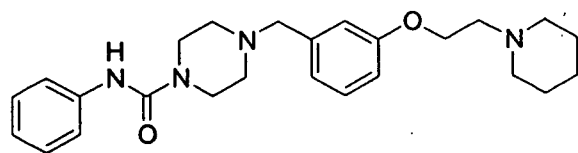
標題化合物是從異丁醇製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.20 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.71 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.50-3.47 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

實例125：4-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從2-二甲胺基-乙醇製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.20 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 6H), 2.75 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H), 2.36 (s, 6H)。

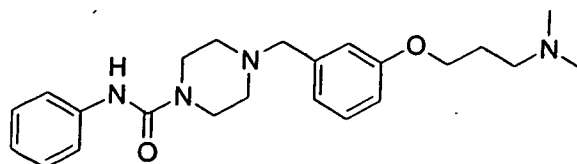
實例126：4-[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從2-六氫吡啶-1-基-乙醇製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.20 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.94-6.79 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.11 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.78 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.57-2.40 (m, 8H),

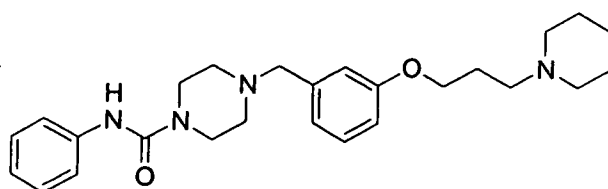
1.68-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

實例127：4-[3-(3-二甲胺基-丙氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



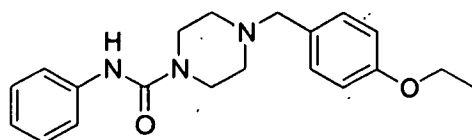
標題化合物是從3-二甲胺基-丙-1-醇製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.19 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.92-6.79 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.02 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 6H), 2.57 (s, 6H), 2.02-1.92 (m, 2H)。

實例128：4-[3-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



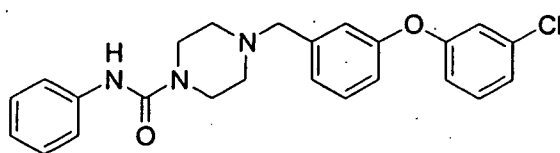
標題化合物是從3-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.19 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 10H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.39 (m, 6H)。

實例129：4-(4-乙氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從乙醇製備。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 3H)。

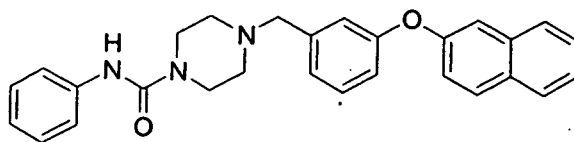
實例130：4-[3-(3-氯-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



在4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(311毫克)、3-氯苯基硼酸(313毫克)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (182毫克)及粉狀4 Å分子篩(300毫克)於DCM (10毫升)之混合物中加入吡啶(0.403毫升)。將所得的混合物在環境壓力及室溫下攪拌16小時，過濾，並用DCM清洗。將過濾液濃縮並將殘留物層析後得到棕色固體(350毫克)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.22 (m, 6H), 7.15-6.85 (m, 7H), 6.37 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H)。

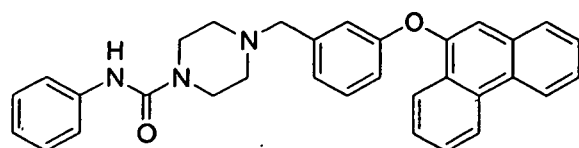
實例131-136是類似於實例130從4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及特定的芳烴硼酸製備。

實例131：4-[3-(萘-2-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



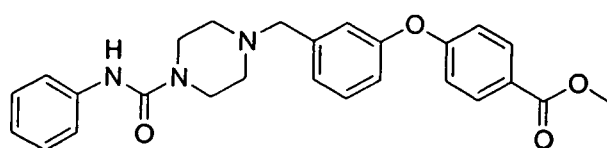
標題化合物是從2-萘硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.86-7.81 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 7H), 7.14-6.95 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H)。

實例132：4-[3-(菲-9-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



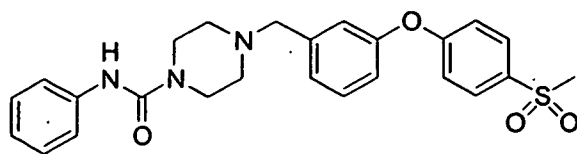
標題化合物是從9-菲硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.71-8.60 (m, 2H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 7H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 4H)。

實例133：4-[3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-苯甲酸甲酯

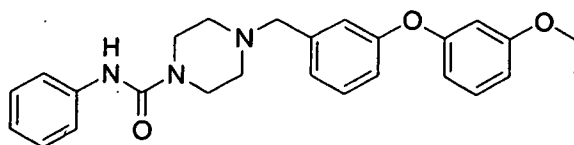


標題化合物是從4-甲酯基苯基硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.65-8.60 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 6H), 2.54-2.47 (m, 4H)。

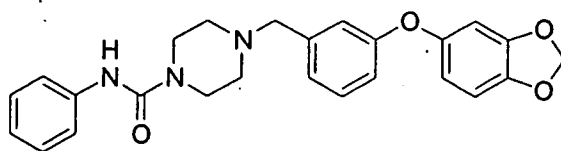
實例134：4-[3-(4-甲磺醯基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧

酸苯基醯胺

標題化合物是從4-甲磺醯基-硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.92-7.86 (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 4H)。

實例135：4-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

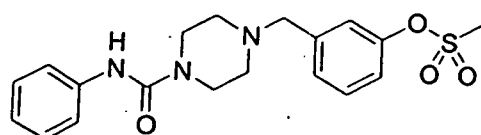
標題化合物是從3-甲氧基苯基硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.20 (m, 6H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.68-6.55 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.46 (m, 4H)。

實例136：4-[3-(苯並[1,3]二噁茂-5-氧基)-苄基]-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

標題化合物是從苯並[1,3]二噁茂-5-硼酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.22 (m, 5H), 7.06-6.95 (m, 3H),

6.88-6.82 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.46 (m, 4H)。

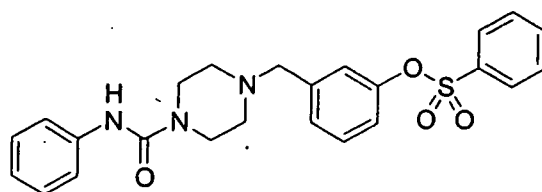
實例137：甲磺酸3-(4-苄基胺基甲磺基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯酯



在4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苄基醯胺(50毫克)於DCM (1毫升)之0°C溶液中加入甲磺醯氯(0.015毫升)及Et₃N (0.029毫升)。將所得的混合物在室溫攪拌2小時，層析後得到無色的油(80毫克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42-7.22 (m, 7H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 6H), 3.22-3.15 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 4H)。

實例138-139是類似於實例137從4-(3-羥基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苄基醯胺及特定的磺醯氯製備。

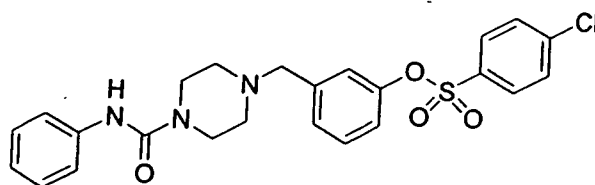
實例138：苯磺酸3-(4-苄基胺基甲磺基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯酯



標題化合物是從苯磺醯氯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87-7.82 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 6H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.95-6.89 (m,

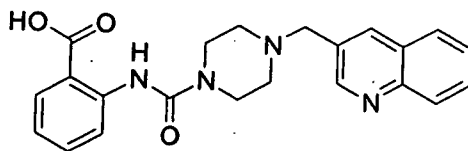
1H), 6.30 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 4H)。

實例 139：4-氯-苯磺酸3-(4-苯基胺基甲醯基-六氫吡啶-1-基
甲基)-苯酯



標題化合物是從4-氯-苯磺醯氯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81-7.79 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.09-6.89 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.52-2.45 (m, 6H), 2.45-2.37 (m, 4H)。

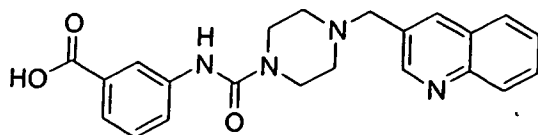
實例 140：2-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯
甲酸(鉀鹽)



在2-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯(26毫克)於THF (0.5毫升)在N₂-之溶液中一次整份加入矽烷酸三甲酯鉀(9毫克)並將混合物在室溫攪拌14小時。將混合物濃縮後得到標題化合物之白色無定形固體(22毫克)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.91 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.68 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 3.71 (s, 2H),

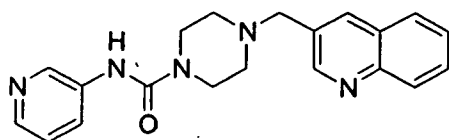
3.51-3.54 (m, 4H), 2.49-2.51 (m, 4H)。

實例 141：3-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸(鉀鹽)



標題化合物是類似於實例 140 從 3-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H)。

實例 142：4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺

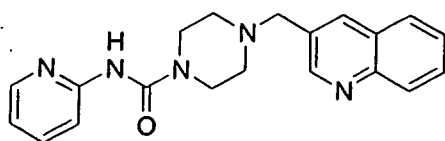


將吡啶-3-基-胺基甲酸苯酯(0.3克)及3-六氫吡啶-1-基甲基-喹啉(0.32克)於DMSO (0.5毫升)之溶液在100°C之微波反應器內加熱0.5小時。將反應混合物分配在DCM及水中。將合併的有機層用鹽水清洗(x3)，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。將殘留物經由管柱層析法純化，得到標題化合物之米黃色固體(80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H),

8.23-8.21 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H),
7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H),
3.77 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 4H)。

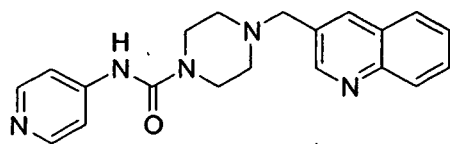
實例143-145是類似於實例142從3-六氫吡啶-1-基甲基
-喹啉及特定的胺基甲酸苯酯製備。

實例143： 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯
胺



標題化合物是從吡啶-2-基-胺基甲酸苯酯製備。¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.18-8.16
(m, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.80-7.80 (m, 1H), 7.73-7.62 (m,
2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 3.73 (s, 2H),
3.57-3.55 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 4H)。

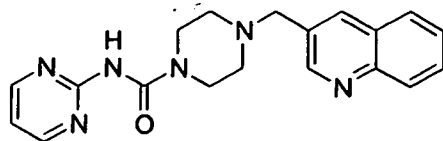
實例144： 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯
胺



標題化合物是從吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯製備。¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.36-8.34
(m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.73-7.68 (m,
1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 3.71 (s, 2H),
3.57-3.54 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 4H)。

實例145： 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘓啶-2-基醯

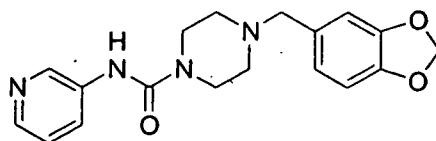
胺



步驟1：嘧啶-2-基胺基甲酸苯酯。類似於實例15使用2-胺基嘧啶製備標題化合物。

步驟2：類似於實例142從嘧啶-2-基-胺基甲酸苯酯及3-六氫吡啶-1-基甲基-喹啉製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.72 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 6.82-7.70 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.41-2.36 (m, 4H)。

實例146：4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺



步驟1：4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。類似於實例5從苯並[1,3]二噁茂-5-甲醛製備標題化合物。

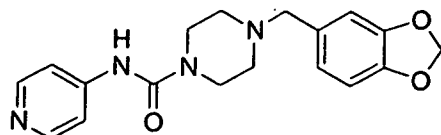
步驟2：1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶。類似於實例6從4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟3：類似於實例142從1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶及吡啶-3-基-胺基甲酸苯酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.44-8.43 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.83-6.80 (m,

2H), 6.70 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H)。

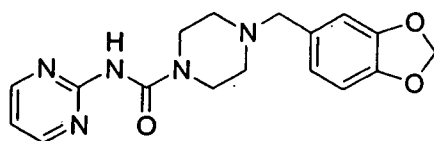
實例147-149是類似於實例142製備。

實例147: 4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺



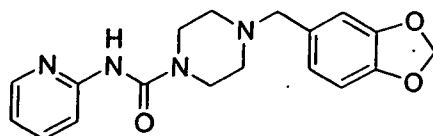
從吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯及1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.33 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.68-6.67 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.43-2.40 (m, 4H)。

實例148: 4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺



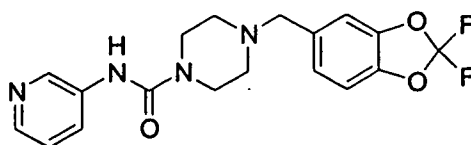
從嘧啶-2-基-胺基甲酸苯酯及1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.46 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.31 (br s, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.56 (br s, 4H), 3.45 (bs, 2H), 2.48 (br s, 4H)。

實例149: 4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺



從吡啶-2-基-胺基甲酸苯酯及1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.18 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.36 (t, J=4.8 Hz, 4H)。

實例150：4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺



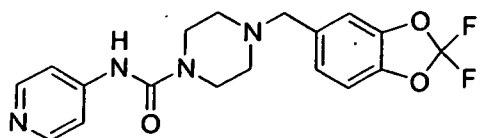
步驟1：4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。類似於實例5從2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-甲醛製備標題化合物。

步驟2：1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶。類似於實例6從4-苯(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。

步驟3：類似於實例142從吡啶-3-基-胺基甲酸苯酯及1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.46 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99-6.98 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 3.49 (s,

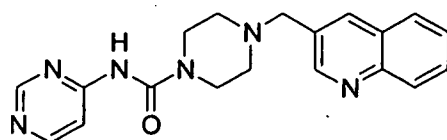
2H), 2.46-2.44 (m, 4H)。

實例 151： 4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺



類似於實例 142 從吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯及 1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶製備標題化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.36-8.34 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.41-7.39 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H)。

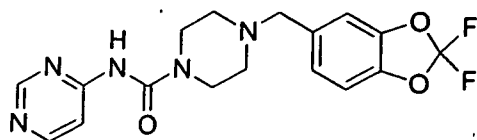
實例 152： 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺



步驟 1：嘧啶-4-基-胺基甲酸苯酯。類似於實例 15 從嘧啶-4-基胺製備標題化合物。

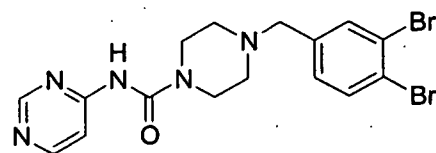
步驟 2：類似於實例 142 從嘧啶-4-基-胺基甲酸苯酯及 3-六氫吡啶-1-基甲基-喹啉製備標題化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (br s, 4H), 2.66 (bs, 4H)。

實例 153：4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺



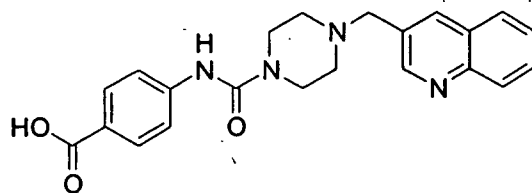
類似於實例 142 從嘧啶-4-基-胺基甲酸苯酯及 1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基)-六氫吡啶製備標題化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.65-7.39 (m, 2H), 7.19-7.01 (m, 2H), 4.03-3.55 (m, 6H), 2.91-2.49 (m, 4H)。

實例 154：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺



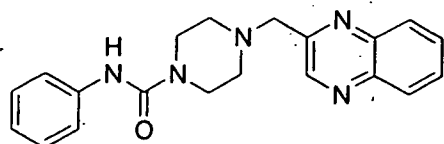
類似於實例 142 從嘧啶-4-基-胺基甲酸苯酯及 1-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶製備標題化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.40 (s, 1H), 8.10-7.80 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (t; $J=4.8$ Hz, 4H), 2.38 (t, $J=4.8$ Hz, 4H)。

實例 155：4-[(4-喹啉-3-基甲基)-六氫吡啶-1-羧基]-胺基]-苯甲酸



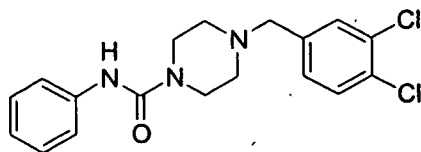
類似於實例140從4-[(4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧基)-胺基]-苯甲酸甲酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H)。

實例156：4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



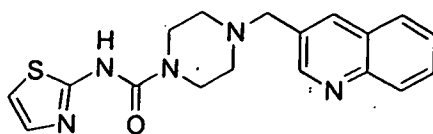
類似於實例18從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及2-喹啉-甲醛製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.96 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.96-7.92 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 4H)。

實例157：4-(3,4-二氯-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



類似於實例18從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及3,4-二氯苯甲醛製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.82-8.81 (m, 2H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H)。

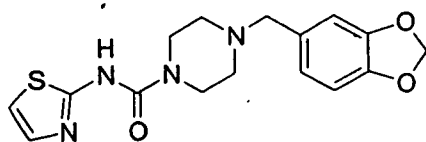
實例 158：4-噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸噻唑-2-基醯胺



步驟 1：噻唑-2-基-胺基甲酸苯酯。類似於實例 15 使用 2-胺基噻唑製備標題化合物。

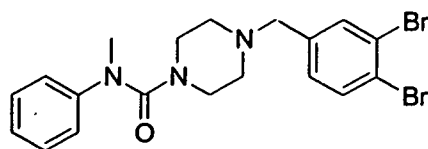
步驟 2：類似於實例 142 從噻唑-2-基-胺基甲酸苯酯及 3-六氫吡啶-1-基甲基-噻吩製備標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.03 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.43 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 2.68 (b, 4H)。

實例 159：4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸噻唑-2-基醯胺



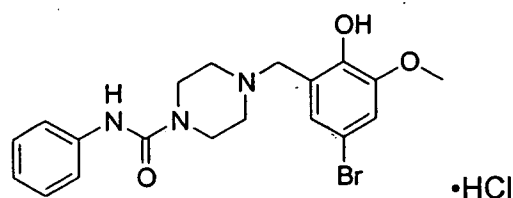
類似於實例 142 從 1-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶及噻唑-2-基-胺基甲酸苯酯製備標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.62 (bs, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.54 (bs, 4H)。

實例 160：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸甲基-苯基醯胺



在4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(0.02克)於DMF (0.6毫升)之溶液中一次整份加入NaH (在油中的60%分散液; 3毫克)。使所得的混合物攪拌30分鐘, 然後用MeI (0.005毫升)處理並在室溫攪拌12小時。將混合物濃縮並將殘留物經由管柱層析法(5% MeOH/DCM)純化, 得到產物之白色固體(0.015克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54-7.50 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.22-3.20 (m, 6H), 2.23-2.21 (m, 4H), 1.63 (s, 3H)。

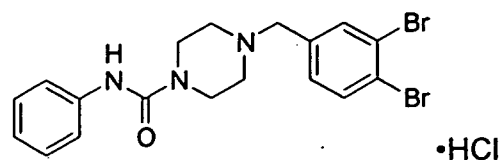
實例161: 4-(5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺鹽酸鹽



在4-(5-溴-2-羥基-3-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺(1.2克)於Et₂O (16毫升)之溶液中加入HCl (2M於Et₂O中。經1小時後, 將混合物濃縮後得到標題化合物之白色固體。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.40-7.20 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

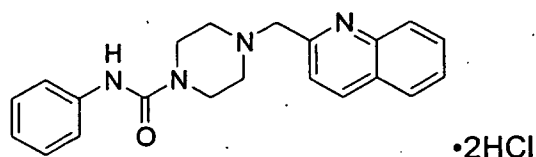
在實例162-163之化合物是類似於實例161製備。

實例162: 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺鹽酸

鹽

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.73-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.55-3.10 (br m, 8H)。

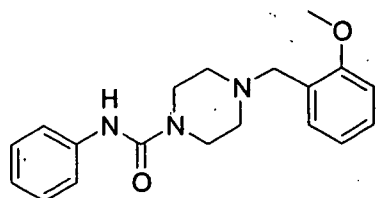
實例 163：4-喹啉-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺二鹽酸鹽



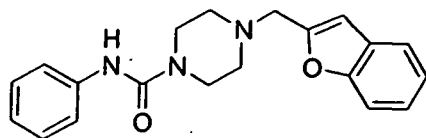
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1.2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (br s, 4H)。

下列在實例 164-167 之化合物可以使用類似於上述實例說明之方法製備。

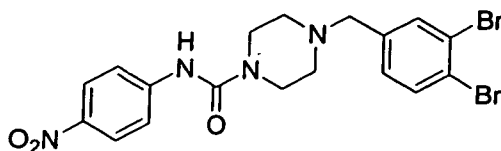
實例 164：4-(2-甲氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



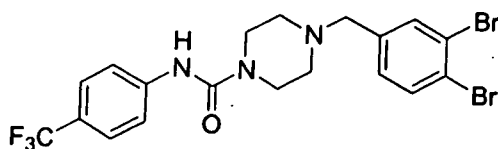
實例 165：4-苯並呋喃-2-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



實例166：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-硝基-苯基)-醯胺

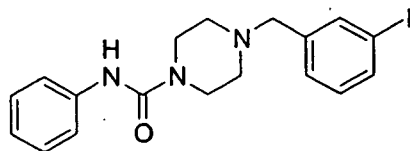


實例167：4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸(4-三氟甲基-苯基)-醯胺



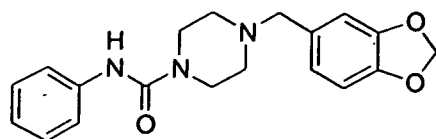
實例A至J之標題化合物本身是已知且可得自商業化來源。在實例K及L揭示之化合物是提供用於比較之目的。在實例A至L之全部化合物是根據上述通用方法製備。

實例A：4-(3-碘-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及3-碘苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.71 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H)。

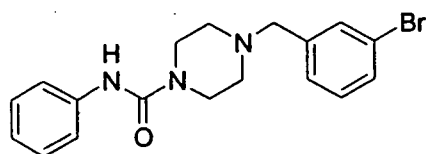
實例B：4-苯並[1,3]二𧄂茂-5-基甲基-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺及苯並[1,3]二𧄂茂-5-甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.24 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.50-3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H)。

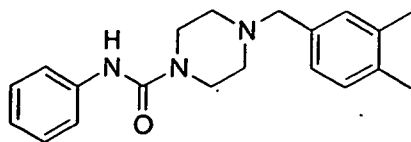
實例B1. 標題化合物之鹽酸鹽是類似於實例161製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.37-7.27 (m, 4H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.40-4.26 (br m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.50-3.38 (br m, 4H), 3.10-3.00 (br m, 2H)。

實例C：4-(3-溴-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺



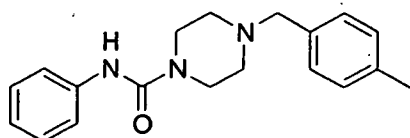
標題化合物是從六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺及3-溴苯甲醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.50 (br s, 1H), 7.43-7.17 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.48-2.42 (m, 4H)。

實例D：4-(3,4-二甲基-苄基)-六氫吡咩-1-羧酸苯基醯胺



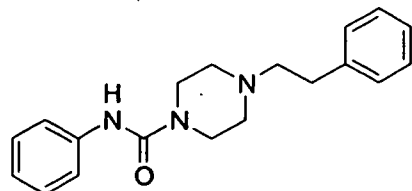
標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及3,4-二甲基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.71 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 3.51-3.48 (m, 6H), 2.49-2.26 (m, 4H), 2.26 (d, $J=3.8$ Hz, 6H)。

實例E：4-(4-甲基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



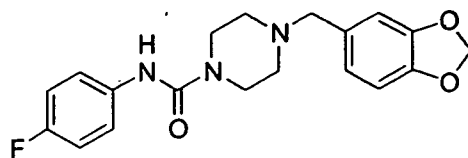
標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及4-甲基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.00 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 3.50-3.48 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

實例F：4-苄乙基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

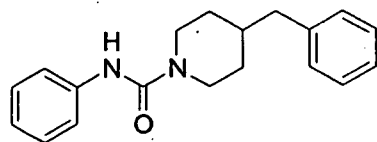


標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及苯基乙醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.19 (m, 9H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 6H)。

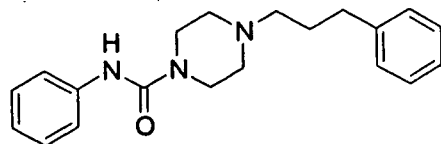
實例G：4-苯並[1,3]二噁茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸(4-

氟-苯基)-醯胺

標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸(4-氟-苯基)-醯胺及胡椒醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.24 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.45 (t, J=5.1 Hz, 4H)。

實例H：4-苄基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

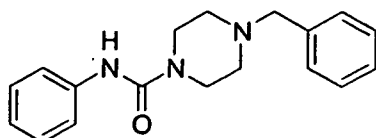
標題化合物是從4-苄基六氫吡啶及異氰酸苯酯製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.10 (m, 9H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 2.77 (td, J=13.2, 2.4 Hz, 2H), 2.54 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 2H)。

實例I：4-(3-苯基-丙基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺

標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及3-苯基丙醛製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.16 (m, 9H),

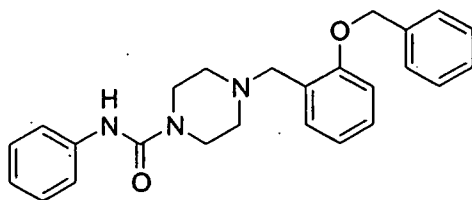
7.05-7.00 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.47-2.38 (m, 4H), 2.39 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H)。

實例J：4-苄基-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



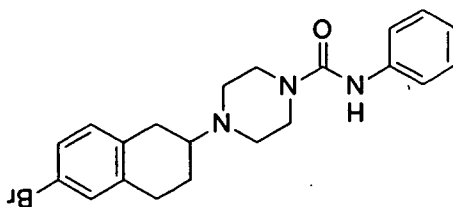
標題化合物是從1-苄基六氫吡啶及異氰酸苯酯製備。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.22 (m, 9H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H)。

實例K：4-(2-苄氧基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及2-苄氧基苯甲醛製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.49-7.20 (m, 11H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H)。

實例L：4-(6-溴-1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺



標題化合物是從六氫吡啶-1-羧酸苯基醯胺及6-溴-3,4-二氫-1H-萘-2-酮製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.21 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.94-2.64 (m, 9H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H)。

生物方法

測試方法1

將T84冷凍丸粒(1-4 x 15公分培養皿之內容物)在300毫升FAAH測試緩衝液(125毫莫耳濃度Tris、1毫莫耳濃度EDTA、0.2%甘油、0.02% Triton X-100、0.4毫莫耳濃度Hepes, pH 9)均勻化。從50微升細胞均勻物、10微升測試化合物製備測試混合物且最後加入40微升安娜醯胺[$1\text{-}^3\text{H}$ -乙醇胺](^3H -AEA; Perkin-Elmer, 10.3 Ci/毫莫耳), 最終追蹤劑濃度是200毫微莫耳濃度。將反應混合物在室溫培養1小時。在培養期間, 在96-槽Multiscreen過濾盤(目錄編號MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachusetts, USA)填入25微升活性碳(Multiscreen管柱填充劑, 目錄編號MACL09625; Millipore)並用100微升MeOH清洗一次。同時在培養期間, 在96-槽DYNEX MicroLite盤(目錄編號NL510410)填入100微升MicroScint40 (目錄編號6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, USA)。經培養1小時後, 將60微升反應混合物轉移至碳盤, 然後使用Centrifuge Alignment Frames (目錄編號MACF09604, Millipore)將其組合在DYNEX盤上面。未結合、標示的乙醇

胺經離心至盤底部(5分鐘在2000 rpm), 其如上所述先填入閃爍劑。將盤密封並在室溫放置1小時後在Hewlett Packard TopCount上計數。在此測試法中測試的化合物之結果列在表1。

表1

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
18	17	63	69	111	250
19	19	64	220	112	61
20	19	65	9	113	8000
21	31	66	1600	114	2300
22	26	67	8000	115	4000
23	73	68	95	116	240
24	52	69	23	117	360
25	57	70	410	118	27
26	79	71	6000	119	1000
27	69	72	110	120	170
28	80	73	29	121	210
29	120	74	2000	122	220
30	180	75	24	123	1500
31	200	76	350	124	1800
32	220	77	32	125	10000
33	280	78	5000	126	2000
34	290	79	8000	127	2000
35	460	80	330	128	2000

36	470		81	6000		129	2000
37	590		82	80		130	160
38	620		83	480		131	33
39	1100		84	2500		132	3000
40	1100		85	19		133	50
41	1300		86	21		134	65
42	2000		87	48		135	83
43	4000		88	100		136	67
44	4000		89	22		137	1000
45	>10000		90	75		138	59
46	>10000		91	130		139	380
47	>10000		92	240		161	210
48	3500		93	460		162	38
49	4500		94	470		163	23
50	3000		95	500		A	120
51	6000		96	>10000		B	350
52	87		97	120		B1	1200
53	230		98	130		C	280
54	170		99	1600		D	630
55	28		100	200		E	1300
56	9000		101	360		F	>10000
57	54		102	540		G	1600
58	100		103	6000		H	270
59	21		104	690		I	1700

60	9		108	270		J	2000
61	20		109	200		K	>10000
62	18		110	200		L	370

測試方法2

A. 細胞轉染人類FAAH

轉染前將含SK-N-MC細胞的融合單層之10公分組織培養皿分裂2天。使用無菌技術，移除介質並經由加入胰蛋白酶使細胞從培養皿剝離。然後將五分之一的細胞放在新的10公分培養皿內。在37°C培養器中，使細胞在含10%牛犢血清的Minimal Essential Media Eagle的5% CO₂中生長。兩天後，細胞約80%融合。用胰蛋白酶將細胞從培養皿取出並在臨床離心機中丸粒化。將丸粒再度懸浮在400微升全介質並轉移至電極間有0.4公分間隙之電壓差(electroporation)試管內。將超螺旋化的人類FAAH cDNA (1微克)加入細胞並混合。將電壓差之電壓設在0.25 kV，並將電容設在960 μF。經電壓差化後，放入四種不同濃度之細胞。使用的比例是1:20、1:10及1:5，剩下的細胞加入第四個培養皿。使細胞恢復24小時後加入選擇的介質(含600微克/毫升G418之全介質)。經10天後，分析培養皿之細胞存活聚居點。使用分離良好的聚居點之培養皿。將各聚居點之細胞分離並測試。經由安娜醯胺水解測量，顯示最高FAAH活性之聚居點用於第四個研究。

B. FAAH測試

將T84冷凍細胞丸粒或轉染的SK-N-MC細胞(1 x 15公

分培養皿之內容物)在50毫升FAAH測試緩衝液(125毫莫耳濃度Tris、1毫莫耳濃度EDTA、0.2%甘油、0.02% Triton X-100、0.4毫莫耳濃度Hepes, pH 9)均勻化。測試混合物含50微升細胞均勻物、10微升測試化合物及最後加入的40微升安娜醯胺[1-³H-乙醇胺](³H-AEA; Perkin- Elmer, 10.3 Ci/毫莫耳), 最終追蹤劑濃度是80毫微莫耳濃度。將反應混合物在室溫培養1小時。在培養期間, 在96-槽Multiscreen過濾盤(目錄編號MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachusetts, USA)填入25微升活性碳(Multiscreen管柱填充劑, 錄編號MACL09625; Millipore)並用100微升MeOH清洗一次。同時在培養期間, 在96-槽DYNEX MicroLite盤(目錄編號NL510410)填入100微升MicroScint40 (目錄編號6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, USA)。經培養1小時後, 將60微升反應混合物轉移至碳盤, 然後使用Centrifuge Alignment Frames (目錄編號MACF09604, Millipore)將其組合在DYNEX盤上面。未結合、標示的乙醇胺經離心至盤底部(5分鐘在2000.rpm), 其如上所述先填入閃爍劑。將盤密封並在室溫放置1小時後在Hewlett Packard TopCount上計數。在此測試法中測試的化合物之結果列在表2。

表2

實例	IC ₅₀ (nM)		實例	IC ₅₀ (nM)
18	23		145	8000
21	19		146	380

32	380		147	3000
34	330		148	>10000
41	3000		149	4000
52	100		150	130
59	16		151	1700
98	220		152	4000
105	>10000		153	1000
106	230		154	282
107	650		155	8000
140	>10000		156	840
141	5000		157	65
142	4100		158	>10000
143	1800		159	>10000
144	2000		160	>10000

測試法3

A. 細胞轉染大鼠FAAH

轉染前將含SK-N-MC細胞的融合單層之10公分組織培養皿分裂2天。使用無菌技術，移除介質並經由加入胰蛋白酶使細胞從培養皿剝離。然後將五分之一的細胞放在新的10公分培養皿內。在37°C培養器中，使細胞在含10%牛犢血清的Minimal Essential Media Eagle的5% CO₂中生長。兩天後，細胞約80%融合。用胰蛋白酶將細胞從培養皿取出並在臨床離心機中丸粒化。將丸粒再度懸浮在400微升全介質並轉移至電極間有0.4公分間隙之電壓差(electroporation)。

試管內。將超螺旋化的大鼠FAAH cDNA (1微克)加入細胞並混合。將電壓差之電壓設在0.25 kV,並將電容設在960 μ F。經電壓差化後,將細胞稀釋在全介質(10毫升)並放在四個10公分培養皿上。因為電壓差化之效應變化,放入四種不同濃度之細胞。使用的比例是1:20、1:10及1:5,剩下的細胞加入第四個培養皿。使細胞恢復24小時後加入選擇的介質(含600微克/毫升G418之全介質)。經10天後,分析培養皿之細胞存活聚居點。使用分離良好的聚居點之培養皿。將各聚居點之細胞分離並測試。經由安娜醯胺水解測量,顯示最高FAAH活性之聚居點用於第四個研究。

B. FAAH測試

將T84冷凍細胞丸粒或轉染的SK-N-MC細胞(1 x 15公分培養皿之內容物)在50毫升FAAH測試緩衝液(125毫莫耳濃度Tris、1毫莫耳濃度EDTA、0.2%甘油、0.02% Triton X-100、0.4毫莫耳濃度Hepes, pH 9)均勻化。測試混合物含50微升細胞均勻物、10微升測試化合物及最後加入的40微升安娜醯胺[1-³H-乙醇胺](³H-AEA; Perkin-Elmer, 10.3 Ci/毫莫耳),最終追蹤劑濃度是80毫微莫耳濃度。將反應混合物在室溫培養1小時。在培養期間,在96-槽Multiscreen過濾盤(目錄編號MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachusetts, USA)填入25微升活性碳(Multiscreen管柱填充劑, 錄編號MACL09625; Millipore)並用100微升MeOH清洗一次。同時在培養期間,在96-槽DYNEX MicroLite盤(目錄編號NL510410)填入100微升MicroScint40 (目錄編號

6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, USA)。經培養1小時後，將60微升反應混合物轉移至碳盤，然後使用Centrifuge Alignment Frames (目錄編號MACF09604, Millipore)將其組合在DYNEX盤上面。未結合、標示的乙醇胺經離心至盤底部(5分鐘在2000 rpm)，其如上所述先填入閃爍劑。將盤密封並在室溫放置1小時後在Hewlett Packard TopCount上計數。在此測試法中測試的化合物之結果列在表3。

表3

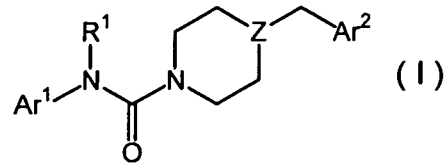
實例	IC ₅₀ (nM)		實例	IC ₅₀ (nM)
18	265		143	8000
19	350		144	10000
21	180		145	10000
22	1400		146	6500
26	130		147	10000
32	10000		148	10000
34	410		149	290
41	10000		150	2000
52	290		151	10000
57	430		152	60000
59	50		153	2000
68	610		154	10000
98	6500		155	8000
105	10000		156	350

106	2000		157	10000
107	8000		158	10000
111	2000		159	10000
112	370		160	270
140	10000		162	8000
141	8000		B	10000
142	4000		G	

雖然本發明經由參照實例及較佳具體實施例說明，當然本發明不是要限制在上述詳細說明內，而是在專利的原則下適當解釋經由附隨的申請專利範圍定義。

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



其中：

- Z是 -N- 或 >CH;
- R¹是 -H 或 -C₁₋₄烷基;
- Ar¹是 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基，各未經取代或在碳環經一或兩個 R^a基取代；

其中各 R^a基是獨立地選自包括 -C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及 -CN，其中 R^b及 R^c各獨立地是 -H 或 -C₁₋₄烷基；且

• Ar²是：

(a) 未經取代之 1-萘基；或菲基、芘基、芴基、2-萘基或 N-R^d-9H-吡啶基基團，其中 R^d是選自包括 -H、-C₁₋₄烷基及苯基，各該基團是未經取代或經一、二或三個 R^e取代基取代；

其中各 R^e取代基是獨立地選自包括 -C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(b) 苯基在兩個相鄰的環碳原子稠合至選自包括含0或1個雙鍵之 $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{OCF}_2\text{O}-$ 而形成一個稠合環結構；或苯基在相鄰的環碳原子上經 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 取代而形成4-苯並[1,3]二噁茂基；各苯基基團還未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(c) Ar^6 ，其中 Ar^6 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，未經取代或經一、二或多個先前定義之 R^e 取代基取代；

(d) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子，且未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(e) 在3-或4-位置經 R^g 取代之苯基，且視需要另經一、二或三個 R^h 取代基取代；

其中各 R^g 是獨立地選自包括 $-\text{C}_{2-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{OC}_{3-8}$ 環烷基、 $-\text{OC}_{3-8}$ 雜環烷基、及 $-\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 烷基視需要經 $-\text{NR}^i\text{R}^j$ 取代，其中 R^i 及 R^j 各獨立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基，或 R^i 及 R^j 連接之氮環原子一起形成5-、6-或7-員雜環烷基環，視需要有一個其他碳環原子經O、S、 $>\text{NH}$ 或 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基取代；

及

各 R^h 取代基是獨立地選自包括 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-\text{OH}$

、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(f)在3-或4-位置經 $-\text{L}-\text{Ar}^3$ 取代之苯基，其中：

○L是選自包括 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基、 $>\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ 、 $-\text{OSO}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 及共價鍵之連接基；且

○ Ar^3 是選自包括下列之基團：

(1) 苯基、萘基及菲基，

(2) $\text{Ar}^{6'}$ ，其中 $\text{Ar}^{6'}$ 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，

(3) $\text{Ar}^{5'}$ ，其中 $\text{Ar}^{5'}$ 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括O、S、 $>\text{NH}$ 及 $>\text{NR}^f$ 之雜原子，其中 R^f 是 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{C}_{0-3}$ 苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子，及

(4) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子；

其中各基團(1)至(4)是視需要在相鄰的碳上經 $-\text{OC}_{1-4}$ 伸烷基O-、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{CH}_2)-$ 二取代而形成稠合的環結構，且還視需要經一、二或三個 R^k

取代基取代，其中各 R^k 取代基是獨立地選自包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(g) 2-羥基苯基或2-甲氧基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^1 取代基取代；

其中各 R^1 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、 $6-C_{2-4}$ 烷基、 $6-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $6-OC_{2-6}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(h) 4-鹵基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^m 取代基取代；

其中各 R^m 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、 $2-C_{2-4}$ 烷基、 $2-C_{2-4}$ 烯基、3-羥基、4-羥基、 $-OCH_3$ 、 $2-OC_{2-6}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；或

(i) 2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或3,4-二甲氧基苯基；

或該化合物之藥學上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項定義之化合物，其中 R^1 是甲基。

3. 根據申請專利範圍第1項定義之化合物，其中 Ar^1 是2-噻唑基。

4. 根據申請專利範圍第1項定義之化合物，其中 Ar^2 是未經取代或經一、二或三個 R^1 取代基取代之2-甲氧基苯基。

5. 根據申請專利範圍第1項定義之化合物，其中 Ar^2 是3,4-二氯苯基。

6. 根據申請專利範圍第1項定義之化合物，其中：

- Z是-N-或>CH;
- R^1 是-H或- C_{1-4} 烷基;
- Ar^1 是2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘓啶基、4-嘓啶基或5-嘓啶基，各未經取代或在碳環經一或兩個 R^a 基取代；

其中各 R^a 基是獨立地選自包括- C_{1-4} 烷基、- C_{2-4} 烯基、-OH、- OC_{1-4} 烷基、鹵基、- CF_3 、- OCF_3 、- SCF_3 、-SH、- $S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、- OSO_2C_{1-4} 烷基、- CO_2C_{1-4} 烷基、- CO_2H 、- COC_{1-4} 烷基、- $N(R^b)R^c$ 、- $SO_2NR^bR^c$ 、- $NR^bSO_2R^c$ 、- $C(=O)NR^bR^c$ 、- NO_2 及-CN，其中 R^b 及 R^c 各獨立地是-H或- C_{1-4} 烷基；且

• Ar²是：

(a) 未經取代之1-萘基；或菲基、芘基、芴基、2-萘基或N-R^d-9H-吡啶基基團，其中R^d是選自包括-H、-C₁₋₄烷基及苯基，各該基團是未經取代或經一、二或三個R^e取代基取代；

其中各R^e取代基是獨立地選自包括-C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c是相同於先前之定義；

(b) 苯基在兩個相鄰的環碳原子稠合至選自包括含0或1個雙鍵之-(CH₂)₃₋₅-、-OCH₂CH₂O-及-OCF₂O-而形成一個稠合環結構；或苯基在相鄰的環碳原子上經-OCH₂O-取代而形成4-苯並[1,3]二噁茂基；各苯基基團還未經取代或經一、二或三個先前定義之R^e取代基取代；

(c) Ar⁶，其中Ar⁶是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，未經取代或經一、二或多個先前定義之R^e取代基取代；

(d) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子，且未經取代或經一、二或三個先前定義之R^e取代基取代；

(e) 在3-或4-位置經 R^g 取代之苯基，且視需要另經一、二或三個 R^h 取代基取代；

其中各 R^g 是獨立地選自包括 $-C_{2-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-OC_{3-8}$ 環烷基、 $-OC_{3-8}$ 雜環烷基、及 $-O-C_{2-10}$ 烷基視需要經 $-NR^iR^j$ 取代，其中 R^i 及 R^j 各獨立地是 $-H$ 或 $-C_{1-8}$ 烷基，或 R^i 及 R^j 連接之氮環原子一起形成5-、6-或7-員雜環烷基環，視需要有一個其他碳環原子經 O 、 S 、 $>NH$ 或 $>NC_{1-4}$ 烷基取代；

及

各 R^h 取代基是獨立地選自包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(f) 在3-或4-位置經 $-L-Ar^3$ 取代之苯基，其中：

○ L 是選自包括 $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-$ 、 $>NC_{1-4}$ 烷基、 $>S(=O)_{0-2}$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 及共價鍵之連接基；且

○ Ar^3 是選自包括下列之基團：

(1) 苯基、萘基及菲基，

(2) $Ar^{6'}$ ，其中 $Ar^{6'}$ 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，

(3) $Ar^{5'}$ ，其中 $Ar^{5'}$ 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括 O 、 S 、 $>NH$ 及 $>NR^f$ 之雜原子，其中 R^f 是 $-C_{1-8}$ 烷基或 $-C_{0-3}$ 苯烷基，含零、一、二或三個其他

氮雜原子，及

(4) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子；

其中各基團(1)至(4)是視需要在相鄰的碳上經-OC₁₋₄伸烷基O-、-(CH₂)₂₋₃NH-、-(CH₂)₁₋₂、NH(CH₂)-、-(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄烷基)-或-(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄烷基)(CH₂)-二取代而形成稠合的環結構，且還視需要經一、二或三個R^k取代基取代，其中各R^k取代基是獨立地選自包括-C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c是相同於先前之定義；

(g) 未經取代或經一、二或三個R^l取代基取代之2-羥基苯基；

其中各R^l取代基是獨立地選自包括-CH₃、6-C₂₋₄烷基、6-C₂₋₄烯基、-OH、-OCH₃、6-OC₂₋₆烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-SC₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c是相同於先前之定義；

(h) 未經取代或經一、二或三個R^m取代基取代之4-鹵基苯

基；

其中各 R^m 取代基是獨立地選自包括 $-\text{CH}_3$ 、2- C_{2-4} 烷基、2- C_{2-4} 烯基、3-羥基、4-羥基、 $-\text{OCH}_3$ 、2- OC_{2-6} 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；或

(i) 2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或3,4-二甲氧基苯基；

或該化合物之藥學上可接受的鹽。

7.根據申請專利範圍第6項定義之化合物，其中Z是-N-。

8.根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 R^1 是-H。

9.根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 Ar^2 是菲-9-基、芘-1-基、9H-芴-2-基、1-萘基、2-萘基、1-羥基萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基或9-乙基-9H-吡啶-3-基，各未經取代或經一、二或三個 R^e 取代基取代。

10.根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 Ar^2 是氫茛基、茛基、四氫萘基、2,3-二氫-苯並呋喃基、吡基、2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑基或2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代。

11. 根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 Ar^2 是苯基-1H-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或6-溴-吡啶-2-基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代。

12. 根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 Ar^2 是在3-或4-位置經-L- Ar^3 取代之苯基，其中L是-CH=CH-、-O-、-OCH₂-、-SO₂-、-OSO₂-或共價鍵。

13. 根據申請專利範圍第7項定義之化合物，其中 Ar^2 是2-羥基苯基、5-溴-2-羥基-3-甲氧基苯基或5-溴-2-羥基苯基。

14. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中 Ar^1 是2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘓啶基或4-嘓啶基，各未經取代或經一或二個先前定義之 R^a 取代基取代。

15. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中 Ar^2 是未經取代之2,2-二氟-苯並[1,3]二噁茂基。

16. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中 Ar^2 是未經取代之4-苯並[1,3]二噁茂基。

17. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中 Ar^2 是2-吡

啉基、3-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基或2-喹啉基，各未經取代或經一、二或三個先前定義之R^e取代基取代。

18. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中Ar²是2-喹啉基或3-喹啉基。

19. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中Ar²是4-乙基苯基、4-異丙基苯基、3-乙烯基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-丙氧基苯基、4-丙氧基苯基、3-異丁氧基苯基、4-異丙氧基苯基、3-異丁氧基苯基、4-異丁氧基苯基、4-環己氧基苯基、3-(2-二甲胺基乙氧基)、3-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)苯基、3-(3-二甲胺基丙氧基)苯基或3-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯基。

20. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中Ar³是4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-甲基苯基、4-第三丁基苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、3,5-二氯苯基、1-萘基、2-萘基、3-氯苯基、9-菲基、4-甲酯基苯基、4-甲磺醯基苯基、3-甲氧基苯基、苯並[1,3]二噁茂-5-基或未經取代之苯基。

21. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中Ar²是3,4-二溴苯基、3-溴-4-氟苯基或4-氯-3-三氟甲基苯基。

22. 根據申請專利範圍第8項定義之化合物，其中Ar²是3,4-

二溴苯基。

23. 一種化合物，其係選自包括：

- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；
- 4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺；
- 4-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；
- 4-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；
- 4-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺；
- 4-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；
- 4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；
- 4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；
- 4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；
- 4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𫟇茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸

嘧啶-4-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡嘐-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

及其藥學上可接受的鹽類。

24. 一種化合物，其係選自包括：

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸噻唑-2-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸噻唑-2-基醯胺；

及其藥學上可接受的鹽類。

25. 一種如申請專利範圍第1項之式(I)化合物於製造用於治療經由FAAH活性仲介的疾病、障礙或醫學症狀之藥劑的用途。

26. 根據申請專利範圍第25項之用途，其中該化合物是選自包括：

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨮗茂-5-基甲基-六氫吡嘐-1-羧酸吡啶-3-基醯

胺；

4-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯

胺；

4-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯

胺；

4-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯

胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸

吡啶-3-基醯胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸

吡啶-4-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸

嘧啶-4-基醯胺；

4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸噻唑-2-基醯胺；

4-苯並[1,3]二𨫖茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸噻唑-2-基醯

胺；

及其藥學上可接受的鹽類。

27.根據申請專利範圍第25項之用途，其中該疾病、障礙或醫學症狀是選自包括：焦慮症、疼痛、睡眠障礙、飲食障礙、發炎、多發性硬化症及其他運動障礙、HIV損耗徵候群、封閉的頭部傷害、中風、阿爾茲海默氏症、癲癇、Tourette

氏徵候群、Niemann-Pick症、巴金森氏症、Huntington氏舞蹈病、視神經炎、自發免疫葡萄膜炎、藥物戒除之症狀、噁心、嘔吐、性功能障礙、創傷後壓力障礙、腦血管痙攣、青光眼、應激性腸徵候群、發炎性腸疾、免疫抑制、胃食管返流病、痙攣性腸梗阻、分泌性腹瀉、胃潰瘍、類風溼性關節炎、不要的懷孕、高血壓、癌症、肝炎、過敏性氣道症、自發免疫性糖尿病、難治的搔癢及神經發炎。

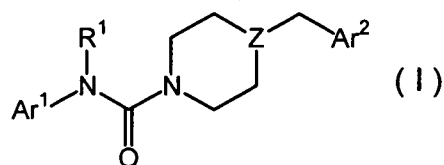
28.根據申請專利範圍第25項之用途，其中該疾病、障礙或醫學症狀是選自包括：焦慮症、疼痛、發炎、睡眠障礙、飲食障礙及運動障礙。

29.根據申請專利範圍第25項之用途，其中該疾病、障礙或醫學症狀是多發性硬化症。

30.根據申請專利範圍第25項之用途，其中該疾病、障礙或醫學症狀是發炎中的疼痛。

31.一種用於治療經由FAAH活性仲介的疾病、障礙或醫學症狀之醫藥組成物，其含：

(a)有效量選自包括式(I)化合物之藥劑：



其中：

- Z是 -N- 或 >CH;
- R¹是 -H 或 -C₁₋₄烷基;
- Ar¹是 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基，各未經取代或在碳環經一或兩個R^a基取代;

其中各R^a基是獨立地選自包括 -C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c各獨立地是 -H 或 -C₁₋₄烷基；且

- Ar²是：

(a) 未經取代之1-萘基；或菲基、芘基、芴基、2-萘基或N-R^d-9H-吡啶基基團，其中R^d是選自包括 -H、-C₁₋₄烷基及苯基，各該基團是未經取代或經一、二或三個R^e取代基取代；

其中各R^e取代基是獨立地選自包括 -C₁₋₄烷基、-C₂₋₄烯基、-OH、-OC₁₋₄烷基、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-S(O)₀₋₂C₁₋₄烷基、-OSO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-COC₁₋₄烷基、-N(R^b)R^c、-SO₂NR^bR^c、-NR^bSO₂R^c、-C(=O)NR^bR^c、-NO₂及-CN，其中R^b及R^c是相同於先前之定義；

(b) 苯基在兩個相鄰的環碳原子稠合至選自包括含0或1個雙鍵之-(CH₂)₃₋₅-、-OCH₂CH₂O-及-OCF₂O-而形成一個稠合環結構；或苯基在相鄰的環碳原子上經-OCH₂O-取代而形

成4-苯並[1,3]二噁茂基；各苯基基團還未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(c) Ar^6 ，其中 Ar^6 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，未經取代或經一、二或多個先前定義之 R^e 取代基取代；

(d) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子，且未經取代或經一、二或三個先前定義之 R^e 取代基取代；

(e) 在3-或4-位置經 R^g 取代之苯基，且視需要另經一、二或三個 R^h 取代基取代；

其中各 R^g 是獨立地選自包括 $-C_{2-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-OC_{3-8}$ 環烷基、 $-OC_{3-8}$ 雜環烷基、及 $-O-C_{2-10}$ 烷基視需要經 $-NR^iR^j$ 取代，其中 R^i 及 R^j 各獨立地是 $-H$ 或 $-C_{1-8}$ 烷基，或 R^i 及 R^j 連接之氮環原子一起形成5-、6-或7-員雜環烷基環，視需要有一個其他碳環原子經O、S、 $>NH$ 或 $>NC_{1-4}$ 烷基取代；

及

各 R^h 取代基是獨立地選自包括 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 烷基、 $-OSO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(f) 在3-或4-位置經 $-L-Ar^3$ 取代之苯基，其中：

○ L是選自包括 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $>\text{NC}_{1-4}$ 烷基、 $>\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ 、 $-\text{OSO}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 及共價鍵之連接基；且

○ Ar^3 是選自包括下列之基團：

(1) 苯基、萘基及菲基，

(2) $\text{Ar}^{6'}$ ，其中 $\text{Ar}^{6'}$ 是6-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一或兩個氮雜原子，

(3) $\text{Ar}^{5'}$ ，其中 $\text{Ar}^{5'}$ 是5-員單環雜芳基，含碳作為連接點，含一個選自包括O、S、 $>\text{NH}$ 及 $>\text{NR}^f$ 之雜原子，其中 R^f 是 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $-\text{C}_{0-3}$ 苯烷基，含零、一、二或三個其他氮雜原子，及

(4) 9-或10-員稠合的二環雜芳基，含一個選自包括N、O及S之雜原子，含碳原子作為連接點，且視需要含至多四個其他碳環原子經氮取代，該稠合的二環雜芳基含不超過五個雜原子；

其中各基團(1)至(4)是視需要在相鄰的碳上經 $-\text{OC}_{1-4}$ 伸烷基O-、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{CH}_2)-$ 二取代而形成稠合的環結構，且還視需要經一、二或三個 R^k 取代基取代，其中各 R^k 取代基是獨立地選自包括 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{CN}$ ，其中 R^b 及 R^c

是相同於先前之定義；

(g) 2-羥基苯基或2-甲氧基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^1 取代基取代；

其中各 R^1 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、6- C_{2-4} 烷基、6- C_{2-4} 烯基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、6- OC_{2-6} 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；

(h) 4-鹵基苯基，未經取代或經一、二或三個 R^m 取代基取代；

其中各 R^m 取代基是獨立地選自包括 $-CH_3$ 、2- C_{2-4} 烷基、2- C_{2-4} 烯基、3-羥基、4-羥基、 $-OCH_3$ 、2- OC_{2-6} 烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bSO_2R^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NO_2$ 及 $-CN$ ，其中 R^b 及 R^c 是相同於先前之定義；或

(i) 2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或3,4-二甲氧基苯基；

或該化合物之藥學上可接受的鹽；及

(b) 藥學上可接受之賦形劑。

32. 根據申請專利範圍第31項之醫藥組成物，其中該藥劑是選自包括：

4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯胺；
4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯胺；
4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯胺；
4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯胺；
4-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-3-基醯
胺；
4-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-4-基醯
胺；
4-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-2-基醯
胺；
4-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸吡啶-2-基醯
胺；
4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
吡啶-3-基醯胺；
4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
吡啶-4-基醯胺；
4-喹啉-3-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；
4-(2,2-二氟-苯並[1,3]二𠵼茂-5-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸
嘧啶-4-基醯胺；
4-(3,4-二溴-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸嘧啶-4-基醯胺；
及其藥學上可接受的鹽類。

33.根據申請專利範圍第31項之醫藥組成物，其還含：選自
包括類鴉片藥劑及非類固醇類抗發炎劑之止痛劑。

34.根據申請專利範圍第31項之醫藥組成物，其還含：選自包括阿斯匹靈、撲熱息痛、類鴉片藥劑、布洛勞、萘普生、COX-2抑制劑、加貝本丁(gabapentin)、普加貝林(pregabalin)及特馬多(tramadol)之其他活性成份。