

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：93140162

A61K31/495 (2006.01)

※申請日期：93.12.22

※IPC 分類：A61K31/495 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07C235/06 (2006.01)

1-六氫吡啶及1-高六氫吡啶羧酸鹽衍生物，其製備與醫療應用

1-PIPERAZINE- AND 1-HOMOPIPERAZINE-CARBOXYLATE
DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION
THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔

THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 亞梅 亞布德拉

ABOUABDELLAH, AHMED

2. 安東尼奧 歐馬利歐 佳希亞

ALMARIO GARCIA, ANTONIO

3. 克里斯坦 豪奈特

HOORNAERT, CHRISTIAN

4. 亞德倫 泰克 李

LI, ADRIEN TAK

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE

2. 西班牙 SPAIN

3. 比利時 BELGIUM

4. 法國 FRANCE

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：

1. 法國；2003年12月23日；0315248

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於1-六氫吡啶及1-高六氫吡啶羧酸鹽衍生物，及係關於其製備與醫療應用。

【先前技術】

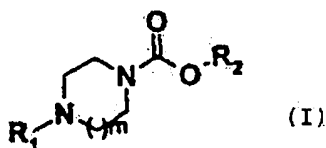
文件 WO 03/097573 揭示作為哺乳動物內源性大麻酯 (anandamide) 輸送體之胺。

始終存在一種對尋找能夠抑制醯胺之內因性衍生物及各種脂肪酸之酯(諸如內源性大麻酯)降解之化合物的需要。此等衍生物尤其藉由與大麻鹼及香草精類受體相互作用來發揮各種藥理學活性。

【發明內容】

本發明提供藉由抑制 FAAH 酶作用來阻斷此降解路徑及增大彼等內因性物質之組織含量的1-六氫吡啶及1-高六氫吡啶羧酸鹽衍生物。

本發明之化合物與通式(I)相對應：



其中

m 表示等於 1 或 2 之整數；

R₁ 表示尤其選自下列基團之基團：苯基、吡啶基、嗒吡基、噻啶基、吡啶基、三吡基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、萘基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、酞吡基、喹啉基、喹啉基、

啉基、噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噻吩基、二氫苯并噻吩基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、二氫咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、二氫噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡啶并吡啶基、噁唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或異噻唑并吡啶基，此基團可視情況經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代，或經基團 R_4 取代；

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團，

R_3 表示鹵原子或羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -硫代烷基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{1-6} -氟烷氧基、 $-O-(C_{2-3}$ -伸烷基)-、 $-O-(C_{1-3}$ -伸烷基)- $O-$ 、 C_{1-6} -氟硫代烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基、六氫吡啶基、苄氧基、六氫吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、苄氧基、 NR_7R_8 、 $NHCOR_7$ 、 $NHSO_2R_7$ 、 COR_7 、 CO_2R_7 、 $CONR_7R_8$ 、 SO_2R_7 或 $SO_2NR_7R_8$ 基團，

R_4 表示尤其選自下列基團之基團：苯基、苯并咪唑基、萘基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、三吡基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、酞吡基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、咪唑嘧啶基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、二氫咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、二氫噻

吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或異噻唑并吡啶基；一或多個基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代，

R_5 表示氫原子或 C_{1-3} -烷基；

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基；

R_7 與 R_8 彼此獨立地表示氫原子、 C_{1-3} -烷基或苯基。

在通式(I)之化合物中，化合物之第一子群由如下之化合物組成，其中：

m 表示等於1或2之整數；及/或

R_1 表示尤其選自下列基團之基團：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、茶基、喹啉基、異喹啉基、苯并噁唑基、噻吩并吡啶基，此基團可視情況經一或多個基團 R_3 取代，更特定言之經一個或兩個可相同或不同之基團 R_3 取代；及/或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；及/或

R_3 表示鹵原子，更特定言之氯、溴或氟、或氟基、 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基、乙基、正丙基或異丁基、 C_{1-6} -烷氧基，更特定言之甲氧基、 C_{1-6} -氟烷基，更特定言之 CF_3 、 C_{1-6} -氟烷氧基，更特定言之 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O(C_{2-3}$ -伸烷基)-，更特定言之 $-O-(CH_2)_3-$ 、苯氧基；及/或

R_5 表示氫原子；及/或

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基。

在通式(I)之化合物中，化合物之第二子群由如下之化合

物組成，其中：

m等於1；及/或

R_1 表示尤其選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基及異喹啉基之基團，此基團可視情況經基團 R_3 取代；及/或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；及/或

R_3 表示鹵原子，更特定言之氯或 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基、乙基、正丙基或異丁基， C_{1-6} -烷氧基，更特定言之甲氧基、 C_{1-6} -氟烷基，更特定言之 CF_3 ；及/或

R_5 表示氫原子；及/或

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基。

在通式(I)之化合物中，化合物之第三子群由如下之化合物組成，其中：

m表示等於1或2之整數；及/或

R_1 表示尤其選自苯基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基及噻二唑基之基團，此基團可視情況經基團 R_4 取代；及/或

R_4 表示尤其選自苯基、苯并呋喃基及萘基之基團；基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代，更特定言之經一個或兩個可相同或不同之基團 R_3 取代；及/或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；及/或

R_3 表示鹵原子，更特定言之氯、溴或氟、或氰基、 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基、異丙基、 C_{1-6} -烷氧基，更特定言之甲氧基、乙氧基、 C_{1-6} -氟烷基，更特定言之 CF_3 、 C_{1-6} -氟烷氧基，更特定言之 OCF_3 、 $-O-(C_{1-3}\text{-伸烷基})-O-$ ，更特定言之 $-O-CH_2-O-$ 、苄氧基；及/或

R_5 表示氫原子；及/或

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基或乙基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基，更特定言之環丙基- CH_2 -。

在通式 (I) 之化合物中，化合物之第四子群由如下之化合物組成，其中：

m 等於 1；及/或

R_1 表示尤其選自苯基、吡啶基、嗒吡基及嘧啶基之基團，此基團可視情況經基團 R_4 取代；及/或

R_4 表示尤其選自苯基、苯并呋喃基及萘基之基團；基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代，更特定言之經一個或兩個可相同或不同之基團 R_3 取代；及/或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；及/或

R_3 表示鹵原子，更特定言之氯、溴或氟、或硝基、 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基、異丙基、 C_{1-6} -烷氧基，更特定言之甲氧基、乙氧基、 C_{1-6} -氟烷基，更特定言之 CF_3 、 C_{1-6} -氟烷氧基，更特定言之 OCF_3 、 $-O-(C_{1-3}\text{-伸烷基})-O-$ ，更特定言之 $-O-CH_2-O-$ 、苄氧基；及/或

R_5 表示氫原子；及/或

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基，更特定言之甲基或乙基。

通式 (I) 之化合物可包含一或多個不對稱碳。其可以對映異構體及/或非對映異構體形式存在。此等對映異構體及非對映異構體亦及其之混合物(包括其之外消旋混合物)形成本發明之部分。

式 (I) 之化合物可以鹼形式或酸加成鹽形式存在。該等加

成鹽形成本發明之部分。

此等鹽類最好由醫藥上可接受之酸來製備，但例如適用於式(I)化合物之純化或分離的其它酸之鹽亦形成本發明之部分。

通式(I)之化合物可為水合物或溶劑合物形式，意即與一或多個水分子或與溶劑締合或組合之形式。該等水合物及溶劑合物亦形成本發明之部分。

在本發明之本文中，應用下列定義：

- 其中t與z可採用1至7之值的 C_{t-z} ，可含有t至z個碳原子之碳基鏈，例如 C_{1-3} 為可含有1至3個碳原子之碳基鏈，
- 烷基，飽和、線性或分枝的脂族基團，例如 C_{1-3} 烷基表示1至3個碳原子之線性或分枝的碳基鏈，更特定言之甲基、乙基、丙基或1-甲基乙基，
- 伸烷基，飽和、線性或分枝的二價烷基，例如 C_{1-3} 伸烷基表示1至3個碳原子之線性或分枝的二價碳基鏈，更特定言之亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基或伸丙基，
- 環烷基，環狀烷基，例如 C_{3-5} 環烷基表示3至5個碳原子之環狀碳基基團，更特定言之環丙基、環丁基或環戊基，
- 烷氧基，含有飽和、線性或分枝之脂族鏈的-O-烷基，
- 硫代烷基，含有飽和、線性或分枝之脂族鏈的-S-烷基，
- 氟烷基，其中一或多個氫原子已經氟原子置換之烷基，
- 氟烷氧基，其中一或多個氫原子已經氟原子置換之烷氧基，
- 氟硫代烷基，其中一或多個氫原子已經氟原子置換之硫

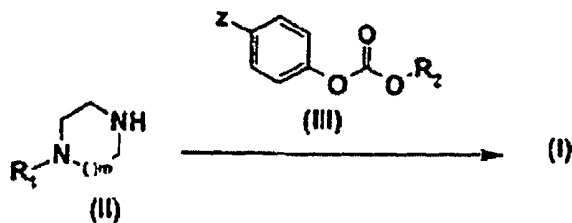
代烷基，

- 鹵原子，氟、氯、溴或碘。

本發明之化合物可根據由以下流程所說明之各種方法來製備。

因此，第一製備方法(流程1)包含在0與80°C之間之溫度下，於諸如甲苯或二氯乙烷之溶劑中，使通式(II)(其中R₁與m如通式(I)中所定義)之胺與通式(III)(其中Z表示氫原子或硝基且R₂如通式(I)中所定義)之碳酸鹽進行反應。

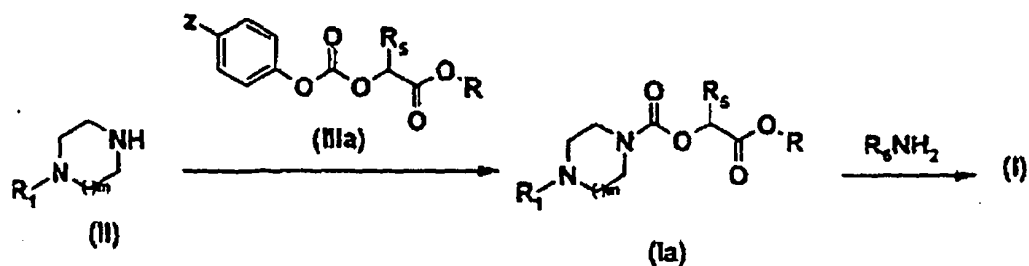
流程1



通式(III)之碳酸鹽可根據文獻中所述之任何方法來製備，例如，藉由在0°C與溶劑之回流溫度之間之溫度下，於諸如三乙胺或二異丙基乙胺之鹼存在下，使通式HOR₂之醇類與氯甲酸苯酯或氯甲酸4-硝基苯酯進行反應。

根據第二方法(流程2)，通式(I)之化合物可藉由使如上文所定義之通式(II)之胺與通式(IIIa)(其中Z表示氫原子或硝基，R₅如通式(I)中所定義且R表示甲基或乙基)之碳酸鹽進行反應來製備。接著經由使用通式R₆NH₂(其中R₆如通式(I)中所定義)之胺的胺基分解將因此獲得之通式(Ia)之胺基甲酸酯轉換為通式(I)之化合物。該胺基分解反應可在諸如甲醇之溶劑中或在諸如甲醇與四氫呋喃或甲醇與二噁烷之溶劑混合物中執行。

流程 2



通式 (IIIa) 之碳酸鹽可根據文獻中所述之任何方法來製備，例如，藉由在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之鹼存在下，使通式 $\text{HOCHR}_5\text{COOR}$ 之醇類（其中 R 表示甲基或乙基）與氯甲酸苯酯或氯甲酸 4-硝基苯酯進行反應。

通式 (I) 之化合物，其中 R_1 表示經 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基型之基團 R_3 取代或經如通式 (I) 中所定義之基團 R_4 取代的基團，亦可經由在通式 (I) 之相應化合物上執行的 Suzuki 反應來製備，其中 R_1 經氯、溴或碘原子取代，或在引入基團 R_3 或 R_4 之位置處經三氟甲基磺酸鹽基團取代，例如使用烷基、環烷基、芳基或雜芳基酉朋酸。

對於通式 (I) 之化合物而言，其中 R_1 表示經 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基型之基團 R_3 或經如通式 (I) 中所定義之基團 R_4 取代的基團，且 R_2 更特定言之表示通式 $\text{CHR}_5\text{CONHR}_6$ 之基團，上述之 Suzuki 反應可在如上文所定義之通式 (Ia) 的胺基甲酸酯上執行。如上文所定義之通式 R_6NH_2 之胺在因此獲得之胺基甲酸酯上的作用使得獲得通式 (I) 之化合物成為可能。

當未描述其製備模式時，通式 (II) 之化合物為市售或為文

獻中所述者，或甚至可根據其中所述或熟悉此項技術者所已知之方法來製備。

通式 R_6NH_2 之胺係市售。

根據其之另一態樣，本發明之一主題亦係式 (Ia) 之化合物。此等化合物可用作合成式 (I) 之化合物的中間物。

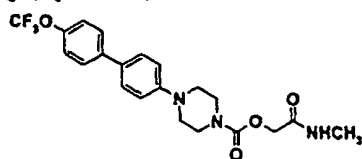
【實施方式】

下列實例說明許多本發明之化合物的製備。此等實例並不限於及僅用於說明本發明。微量分析及 IR 及 NMR 及 / 或 LC-MS (與質譜連用之液相層析) 光譜可確認所獲得之化合物的結構及純度。

m.p. (°C) 表示以攝氏度為單位的熔點。實例標題之圓括號中所指示之數字與以下表格之第一行中之彼等數字相對應：

實例 1 (化合物 44)

4-{4'-[(三氟甲基)-氧]-4-聯苯基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



1.1. [(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯

在室溫下，將 32 ml (256 mmol) 氯甲酸苯酯緩慢地添加至 25 g (240 mmol) 乙醇酸乙酯與 55 ml (315 mmol) 二異丙基乙胺於 500 ml 甲苯中之溶液中。在室溫下繼續攪拌 2 小時。

將所生成之鹽分離並將濾液減壓濃縮。

獲得 53.7 g 油狀產物，且其無須進一步純化即可用於下列

步驟中。

1.2. 4-(4-溴苯基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯
將5.81 g(24.08 mmol)1-(4-溴苯基)六氫吡啶與步驟1.1.中所獲得之6 g(26.76 mmol)[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯於50 ml甲苯中之溶液在80°C下加熱12小時。允許該混合物冷卻至室溫，將其減壓濃縮並接著藉由以乙酸乙酯與環己烷之20/80及接著30/70混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。

因此獲得7.75 g為室溫下結晶之油狀物形式的純產物。

m.p.(°C) : 80-82°C

1.3. 4-{4'-[(三氟甲基)氧]-4-聯苯基}-1-六氫吡啶羧酸
2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

在惰性氣氛下引入懸浮於18 ml 1,2-二甲氧基乙烷中之步驟1.2.中所獲得之2 g(5.39 mmol)4-(4-溴苯基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯、3.33 g(16.16 mmol)4-(三氟甲氧基)-苯基酉朋酸及4.57 g(21.55 mmol)水合磷酸鉀。接著添加0.62 g(0.54 mmol)肆(三苯基膦)鈹。接著將反應混合物維持在約80°C下歷時12小時。

將其減壓濃縮。以二氯甲烷及水吸收該殘餘物，分離水相並以二氯甲烷萃取兩次，使組合有機相經硫酸鈉乾燥並將濾液減壓濃縮。藉由以乙酸乙酯與環己烷之30/70混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。獲得1.65 g為白色固體形式的產物。

m.p.(°C) : 112-116°C

1.4. 4-{4'-[(三氟甲基)氧]-4-聯苯基}-1-六氫吡啶羧酸
2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將甲胺(2 M)於四氫呋喃中之7.10 ml(14.15 mmol)溶液添加至步驟1.3.所製備之1.60 g(3.54 mmol)4-{4'-[(三氟甲基)氧]-4-聯苯基}-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯於14 ml甲醇中之溶液。在室溫下繼續攪拌12小時。

在減壓濃縮後，藉由以二氯甲烷與甲醇之97/3混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。獲得一種固體，並使其自乙酸乙酯與二異丙醚之混合物再結晶。因此獲得0.86 g為白色固體形式的純產物。

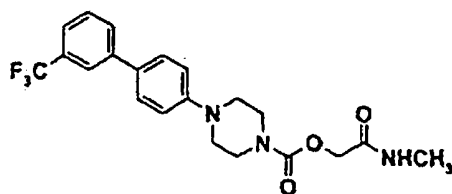
LC-MS:M+H=438

m.p.(°C) : 187-189°C

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 2.90 (d, 3H) ; 3.25 (m, 4H) ; 3.70 (m, 4H); 4.60 (s, 2H); 6.10 (寬峰s, 1H); 7.0 (d, 2H) ; 7.30 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.60 (d, 2H)。

實例2(化合物37)

4-[3'-(三氟甲基)-4-聯苯基]-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



2.1. 碳酸4-硝基苯基酯2-(甲胺基)-2-氧代乙基酯

在室溫下及以逐份方式將5.93 g(29.4 mmol)氯甲酸4-硝基苯基酯添加至2.62 g(29.4 mmol)2-羥基-N-甲基乙醯胺與

16.5 g (58.7 mmol) 載體二異丙基乙胺 (來自 Argonaut 之 Ps-DIEA, 負載 = 3.56 mmol/g) 於 250 ml 二氯甲烷中之懸浮液。在室溫下繼續沿軌道攪拌 16 小時。

將樹脂濾出及以 150 ml 二氯甲烷沖洗, 並將該濾液減壓濃縮。

獲得 6 g 為淺黃色形式之產物 (純度估計為 70%), 且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

2.2. 4-(4-溴苯基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將 1.17 g (4.85 mmol) 1-(4-溴苯基)六氫吡啶添加至步驟 2.1. 中所獲得之 1.47 g (4 mmol) 碳酸 4-硝基苯基酯 2-(甲胺基)-2-氧代乙基酯於 18 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液。將反應混合物在 65°C 下加熱 2.25 小時。允許該混合物冷卻至室溫並將其減壓濃縮。使油狀的黃色殘餘物吸收於二氯甲烷中並使其相繼經氫氧化鈉 (1 N)、水、5% 的檸檬酸水溶液、水及接著鹽水洗滌。使此有機相經硫酸鈉乾燥並將其減壓濃縮。在經二異丙醚洗滌後, 獲得 1.3 g 為白色固體形式之產物。

2.3. 合成接枝於 Merrifield 樹脂上之鈀催化劑

將在惰性氣氛下於 TFT 中為 0.5 M 售賣之 54.6 ml (27.3 mmol) 二苯基膦化鋰溶液引入 5 g (3.5 mmol) Merrifield 樹脂 (Fluka, 200-400 網目, 與 2% 的二乙烯苯 (DVB) 交聯, 負載 = 0.7 mmol/g) 於 50 ml 無水四氫呋喃 (THF) 中之懸浮液中。在室溫下繼續沿軌道攪拌 24 小時, 並接著添加 60 ml 丙酮及 20 ml 水。將樹脂濾出並使其相繼經水、丙酮、THF、

THF/H₂O(2/1)混合物、THF、甲苯、二氯甲烷及乙醚洗滌及接著在真空下乾燥2小時。

使因此獲得之樹脂懸浮液在47 ml乙醇及23 ml甲苯中維持於70°C下歷時24小時。在過濾後，使該樹脂相繼經丙酮、THF及乙醚洗滌。共重複此處理四次以移除聚合物之可溶性部分。將因此獲得之樹脂在真空下乾燥2小時。將0.18 g (0.16 mmol)肆(三苯基磷)-鈹添加至此樹脂於60 ml甲苯中之懸浮液，且使此反應混合物維持在95°C下歷時24小時。

允許該混合物冷卻至室溫，並將該樹脂濾出及相繼經丙酮、THF及乙醚洗滌。獲得5.135 g樹脂，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

2.4. 4-[3'-(三氟甲基)-4-聯苯基]-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

引入懸浮於3 ml甲苯及0.3 ml乙醇中之步驟2.2.所獲得之0.18 g(0.5 mmol)4-(4-溴苯基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯、0.21 g(1.1 mmol)苯基酉朋酸3-(三氟甲基)及0.16 g(1.5 mmol)碳酸鈉。接著添加0.14 g(約10 mol%)步驟2.3.所獲得之載體鈹催化劑，並在80°C下繼續沿軌道攪拌48小時。允許該混合物冷卻至室溫，將該樹脂濾出及經二氯甲烷沖洗，並將濾液減壓濃縮。

使殘餘物吸收於5 ml二氯甲烷中並使其經水及接著經飽和的碳酸氫鈉水溶液洗滌。使有機相穿過疏水性濾筒過濾，並接著將濾液減壓濃縮。獲得自二異丙基醚結晶之油狀殘餘物。

獲得0.15 g白色晶體。

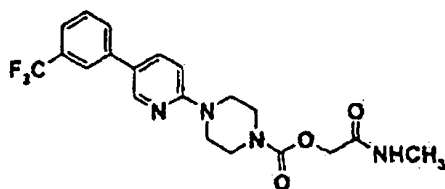
LC-MS:M+H=422

m.p.(°C) : 129-130°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.95 (d, 3H) ; 3.20-3.35 (m, 4H) ; 3.65-3.80 (m, 4H) ; 4.65 (s, 2H) ; 6.05 (寬峰s, 1H) ; 7.05 (d, 2H) ; 7.50-7.60 (m, 4H) ; 7.65-7.80 (m, 2H)

實例3(化合物76)

4-{5-[3-(三氟甲基)-苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



3.1. 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯

將懸浮於27 ml二甲基亞砜(DMSO)中之29.2 g(157 mmol)1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯、37 g(157 mmol)2,5-二溴吡啶及21.7 g(157 mmol)碳酸鉀引入高壓釜中。接著將該混合物在150°C下加熱21小時。

允許該反應混合物冷卻至室溫，使其吸收於乙酸乙酯及水中及接著藉由過濾將不溶性物質分離出。分離出水相並使其經乙酸乙酯萃取兩次，使組合有機相經飽和的氯化鈉水溶液洗滌及經硫酸鈉乾燥，並將濾液減壓濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之99/1混合物溶離之矽膠層析來純化所獲得之殘餘物。

因此獲得44 g為白色固體形式之產物。

m.p.(°C) : 83-85°C

3.2. 1-(5-溴基-2-吡啶基)六氫吡啶

在室溫下將 49 ml (272 mmol) 鹽酸 (6 N) 於異丙醇中之溶液添加至 18.60 g (54.40 mmol) 步驟 3.1. 獲得之 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯於 100 ml 1,4-二噁烷中之溶液中。接著將反應混合物維持在 60°C 下歷時 3 小時。

將混合物減壓濃縮至乾燥。使所獲得之二鹽酸鹽吸收於 200 ml 二氯甲烷及 200 ml 水中，然後逐份添加同時攪拌 10 g 碳酸氫鈉。藉由沉澱來分離相，以二氯甲烷萃取水相兩次，並使組合有機相經飽和的氯化鈉水溶液洗滌、經硫酸鈉乾燥及減壓濃縮。

獲得 12 g 為白色固體形式之產物。

m.p.(°C) : 72°C

3.3. 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

如實例 1 (步驟 1.2.) 中所述來執行該製程。以 6 g (24.80 mmol) 步驟 3.2. 中所獲得之 1-(5-溴基-2-吡啶基)六氫吡啶及 10.88 g (48.52 mmol) 實例 1 之步驟 1.1. 所製備之 [(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯起始，及在以乙酸乙酯與環己烷之 15/85 及接著 30/70 混合物溶離之矽膠層析後，獲得 6.70 g 為結晶為白色固體之油狀物形式的產物。

3.4. 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

根據實例 1 (步驟 1.3.) 中所述之程序來執行該製程。以 3

g(8.06 mmol)步驟3.3.中所獲得之4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六
氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯、4.59 g(24.17 mmol)3-
(三氟甲基)-苯基西朋酸、6.84 g(32.23 mmol)水合磷酸鉀及
0.93 g(0.806 mmol)肆(三苯基磷)鈦起始，及在以乙酸乙酯
與環己烷之30/70混合物溶離之矽膠層析後，獲得2.22 g為
白色固體形式的產物。

3.5. 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧
酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

根據實例1(步驟1.4.)中所述之程序來執行該製程。以1.50
g(3.43 mmol)步驟3.4.中所獲得之4-{5-[3-(三氟甲基)苯
基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯及
8.6 ml(17.15 mmol)甲胺(2M)於四氫呋喃中之溶液起始，及
在以二氯甲烷與甲醇之97/3混合物溶離之矽膠層析後，經
二異丙醚洗滌，獲得1.18 g為白色固體形式的產物。

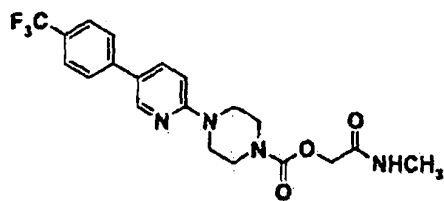
LC-MS:M+H=423

m.p.(°C):158-160°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.90 (d, 3H); 3.75 (寬峰s, 8H);
4.65 (s, 2H); 6.05 (寬峰s, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.50-7.80 (多重
譜線, 5H); 8.50 (d, 1H)。

實例4(化合物79)

4-{5-[4-(三氟甲基)-苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(甲
胺基)-2-氧代乙酯



4.1. 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

根據實例1(步驟1.3.)中所述之程序來執行該製程。以4 g(10.75 mmol)實例3中步驟3.3.所獲得之4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯、5.50 g(28.96 mmol)4-(三氟甲基)苯基酉朋酸、9.12 g(42.99 mmol)水合磷酸鉀及1.24 g(1.07 mmol)肆(三苯基膦)鈰起始，及在以乙酸乙酯與環己烷之30/70混合物溶離之矽膠層析後，獲得2.78 g為白色固體形式的產物。

4.2. 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶-羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

根據實例1(步驟1.4.)中所述之程序來執行該製程。以2.77 g(6.33 mmol)步驟4.1.中所獲得之4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯及15.80 ml(31.67 mmol)甲胺(2 M)於四氫呋喃中之溶液起始，及在以二氯甲烷與甲醇之97/3混合物溶離之矽膠層析後，自乙酸乙酯再結晶，獲得1.69 g為白色固體形式的產物。

LC-MS:M+H=423

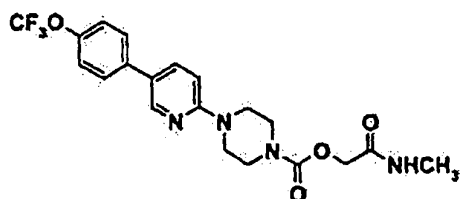
m.p.(°C) : 206-209°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.90 (d, 3H) ; 3.70 (寬度 s, 8H);

4.65 (s, 2H); 6.05 (寬度 s, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.60-7.75 (m, 4H); 7.80 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H)。

實例 5(化合物 83)

4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸
2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



5.1. 1,4-六氫吡啶二羧酸 1,1-二甲基乙基酯 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

在約 0°C 下將 0.53 g (2.85 mmol) 1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯於 5 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液逐滴添加至冷卻至 0°C 之 1.1 g (3 mmol) 實例 2 之步驟 2.2. 中所製備之碳酸 4-硝基苯基酯 2-(甲胺基)-2-氧代乙基酯於 10 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液。在 0°C 下繼續攪拌 1 小時，及接著在室溫下攪拌 3 小時。

將反應混合物減壓濃縮並藉由以乙酸乙酯與環己烷之 20/80 混合物溶離之矽膠層析來純化所獲得之殘餘物。逐漸增大梯度以完成乙酸乙酯溶離。

獲得油狀殘餘物，其自二異丙醚中結晶。

獲得 0.61 g 為白色固體形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

5.2. 1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯鹽酸鹽

將 25 ml 6 N 之氯化氫於異丙醇中之溶液添加至 2.68 g (8.9 mmol) 根據步驟 5.1. 所獲得之 1,4-六氫吡啶二羧酸 1,1-二甲

基乙基酯 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯於 25 ml 二氯甲烷中之溶液。在室溫下繼續攪拌 1 小時。藉由通過疏水性濾筒之過濾而移除有機相並將酸性水相減壓濃縮。

在自異丙醇結晶後，獲得 2.05 g 為白色固體形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

m.p.(°C): 167-169°C

5.3. 4-(5-硝基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將 1.84 g (11.6 mmol) 2-氯-5-硝基吡啶添加至 2.05 g (8.62 mmol) 步驟 5.2. 中所獲得之 1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯鹽酸鹽與 3.85 ml (22.4 mmol) N,N-二異丙基乙胺於 55 ml 1,2-二氯乙烷中之溶液。將此反應混合物維持在 70°C 下歷時 5 小時。

使該混合物冷卻至室溫及將其減壓濃縮，並藉由以二氯甲烷與甲醇之 98/2 混合物溶離之矽膠層析純化因此獲得之殘餘物。

獲得 2.48 g 為淺黃色固體形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

5.4. 4-(5-胺基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將 0.24 g 10% 的鈀/碳添加至 0.64 g (1.98 mmol) 步驟 5.3. 中所製備之 4-(5-硝基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯於 90 ml 乙酸乙酯中之懸浮液。在室溫下，於 60 psi 氫氣氛下繼續攪拌 14 小時。在濾出催化劑後，將濾

液減壓濃縮並藉由以二氯甲烷與甲醇之98/2混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。

獲得0.47 g為紫羅蘭色油狀形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

5.5. 4-(5-碘基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將溶解於3.5 ml水中之0.16 g(2.2 mmol)亞硝酸鈉的溶液緩慢添加至冷卻至0°C之0.47 g(1.5 mmol)步驟5.4.中所製備之4-(5-胺基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯於15 ml硫酸水溶液(0.33N)中之溶液。在約0°C下繼續攪拌半小時，並緩慢添加0.83 g(5 mmol)碘化鉀。在此溫度下繼續攪拌半小時並接著將反應混合物維持在85°C下歷時2小時。

在冷卻至室溫後，藉由添加飽和的碳酸氫鈉水溶液將反應介質鹼化至pH=14。以二氯甲烷萃取水相三次，使組合有機相經35%之硫代亞硫酸水溶液、水、鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。將濾液減壓濃縮並藉由以二氯甲烷與甲醇之98/2混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。在經二異丙醚洗滌後，獲得0.35 g為帶米色固體形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

5.6. 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧]苯基}-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

根據實例2(步驟2.4.)中所述之程序來執行該製程。以懸浮於12 ml甲苯及3 ml乙醇中之0.250 g(0.61 mmol)步驟5.5.

中所獲得之4-(5-碘基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯、0.51 g(2.44莫耳)4-(三氟甲氧基)-苯基酉朋酸、0.61 g(約8 mol%)實例2之步驟2.1.中製備之固體載體上之鈀催化劑及2.9 ml(7.32 mmol)碳酸鈉水溶液(2.5 M)起始，及在以二氯甲烷與甲醇之98/2混合物溶離之矽膠層析後，經二異丙醚洗滌，獲得0.092 g為白色固體形式的產物。

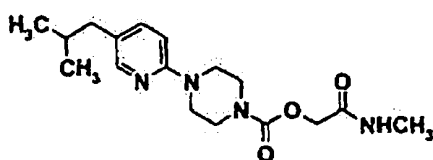
LC-MS:M+H=439

m.p.(°C) : 188-190°C

¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 2.90 (d, 3H) ; 4.70 (寬度s, 8H) , 4.65 (s, 2H); 6.05 (寬度s, 1H); 6.75 (dd, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.75 (dd, 1H); 8.45 (dd, 1H)。

實例6(化合物63)

4-[5-(2-甲基丙基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



6.1. 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

如實例1(步驟1.4.)中所述來執行該製程。以2.20 g(5.91 mmol)實例3之步驟3.3.中所獲得之4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯與14.80 ml(29.55 mmol)甲胺(2 M)於四氫呋喃中之溶液起始，及在自二異丙醚結晶後，獲得1.974 g為白色固體形式的純產物。

6.2. 4-[5-(2-甲基丙基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

在惰性氣氛下，將懸浮於11 ml 甲苯中之0.88 g(2.47 mmol) 步驟6.1.中所獲得的4-(5-溴基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯、0.33 g(3.22 mmol) 酉朋酸異丁酯、1.16 g(5.44 mmol) 水合磷酸鉀及0.07 g(0.25 mmol) 三環己基磷混合。接著添加0.028 g(0.12 mmol) 二乙酸鈣。接著將反應混合物回流3小時。

允許該混合物冷卻至室溫並接著添加15 ml 水及15 ml 乙酸乙酯。藉由穿過燒結物之過濾分離出鹽，藉由沉澱分離相，以乙酸乙酯萃取水相兩次，並使組合有機相經飽和的氯化鈉水溶液洗滌及經硫酸鈉乾燥。在蒸發出溶劑後，藉由以二氯甲烷與甲醇之97/3混合物溶離之矽膠層析來純化所獲得之殘餘物。

在自二異丙醚結晶後，獲得0.17 g 為白色固體形式的產物。

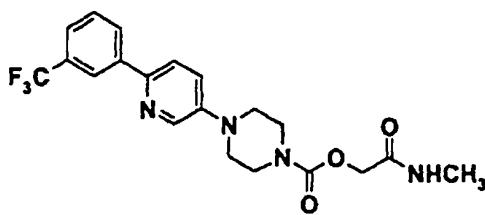
LC-MS: M+H=335

m.p.(°C): 127-129°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (d, 6H); 1.80 (m, 1H); 2.35 (d, 2H); 2.90 (d, 3H); 3.60 (m, 8H); 4.65 (s, 2H); 6.10 (寬度 s, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 8.0 (d, 1H)。

實例7(化合物85)

4-{6-[3-(三氟甲基)-苯基]-3-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



7.1. 4-(3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯

在惰性氣氛下，引入懸浮於100 ml甲苯中之7.07 g(44.74 mmol)3-溴吡啶、10 g(53.69 mmol) 1-六氫吡啶-羧酸1,1-二甲基乙酯、6.02 g(62.64 mmol)第三丁醇鈉及0.836 g(1.34 mmol)(2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘基)(BINAP)。接著添加0.41 g(0.45 mmol)[參(二亞苄基丙酮)二鈀](Pd₂(dba)₃)。接著將反應混合物回流22小時。

允許該混合物冷卻至室溫，藉由穿過玻璃纖維之過濾分離出鹽，並接著將濾液減壓濃縮。使殘餘物吸收於100 ml乙酸乙酯及100 ml水中，分離出水相並以乙酸乙酯將其萃取若干次，使組合有機相經飽和的氯化鈉水溶液洗滌及經硫酸鈉乾燥，並將濾液減壓濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之98/2及其後95/5混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。

獲得9.80 g為室溫下結晶之油狀形式的產物。

7.2. 4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯

將2.70 g(15.19 mmol)N-溴代丁二醯亞胺(NBS)逐份添加至冷卻至約0°C之4 g(15.19 mmol)步驟7.1.中所獲得之4-(3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯於50 ml乙腈中之溶液。在0°C下繼續攪拌15分鐘並接著在室溫下攪拌2小時。

將100 ml氫氧化鈉水溶液(1 M)及100 ml乙酸乙酯添加至

反應介質。分離出水相並以乙酸乙酯將其萃取兩次，使組合有機相經飽和的氯化鈉水溶液洗滌及經硫酸鈉乾燥，並將濾液減壓濃縮。因此獲得5.16 g為橙黃色固體形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

7.3. 1-(6-溴基-3-吡啶基)六氫吡啶

將11.20 ml(150.77 mmol)三氟乙酸緩慢地添加至5.16 g(15.08 mmol)步驟7.2.所獲得之4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯於70 ml二氯甲烷中之懸浮液。在室溫下繼續攪拌16小時。

將反應混合物減壓濃縮，使殘餘物吸收於40 ml氯仿中並接著緩慢地添加4 ml氫氧化鈉水溶液(10 M)。分離出水相並接著以氯仿萃取兩次。將有機相組合併使其經飽和的氯化鈉水溶液洗滌。使有機相經硫酸鈉乾燥並濾液減壓濃縮。因此獲得5.16 g為室溫下結晶之橙色油狀形式的產物。此產物無須進一步純化即可用於下列步驟中。

7.4. 4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

如實例1(步驟1.2.)中所述來執行該製程。以3.57 g(14.76 mmol)步驟7.3.中所獲得之1-(6-溴基-3-吡啶基)六氫吡啶及3.97 g(17.71 mmol)實例1之步驟1.1.中所製備之[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯起始，及在以二氯甲烷與甲醇之99/1及接著98/2混合物溶離之矽膠層析後，獲得3.75 g為室溫下結晶之黃色油狀形式的產物。

7.5. 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-六氫吡啶羧

酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

根據實例 1(步驟 1.3.)中所述之程序來執行該製程。以 1.28 g(3.43 mmol)步驟 7.4.中所獲得之 4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯、1.96 g(10.29 mmol)3-(三氟甲基)苯基酉朋酸、2.91 g(13.72 mmol)水合磷酸鉀及 0.40 g(0.34 mmol)肆(三苯基磷)鈰起始，及在以乙酸乙酯與環己烷之 35/65 混合物溶離之矽膠層析後，獲得 0.98 g 為室溫下結晶之油狀形式的純產物。

7.6. 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

使用實例 1(步驟 1.4)中所述之程序。以 0.60 g(1.37 mmol)步驟 7.5.中所獲得之 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯及 3.40 ml(6.86 mmol)甲胺(2 M)於四氫呋喃中之溶液起始，及在以二氯甲烷與甲醇之 98/2 及接著 97/3 混合物溶離之矽膠層析後，經二異丙醚洗滌，獲得 0.36 g 為白色固體形式的純產物。

LC-MS: M+H=423

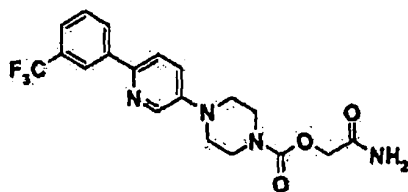
m.p.(°C): 146-150°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.90 (d, 3H); 3.35 (m, 4H); 3.8(m, 4H); 4.65 (s, 2H); 6.05 (寬度 s, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.45 (d, 1H)。

實例 8(化合物 86)

4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-六氫吡啶羧酸 2-胺

基-2-氧代乙酯



將 5.90 ml (41.40 mmol) 氫 (7 N) 於 甲醇 中之 溶液 添加 至 0.30 g (0.69 mmol) 實例 7 之 步驟 7.5. 中 所 獲得 之 4-{6-[3-(三 氟 甲 基) 苯 基]-3-吡 啶 基}-1-六 氫 吡 嘧 啶 羧 酸 2-(乙 氧 基)-2-氧 代 乙 酯 於 6 ml 甲 醇 與 四 氫 呋 喃 之 1/1 混 合 物 中 之 溶 液。在 室 溫 下 繼 續 攪 拌 22 小 時。在 減 壓 濃 縮 後，藉 由 以 二 氯 甲 烷 與 甲 醇 之 96/4 混 合 物 溶 離 之 矽 膠 層 析 來 純 化 所 獲 得 之 殘 餘 物，然 後 經 二 異 丙 醚 洗 滌。獲 得 0.19 g 為 黃 色 固 體 形 式 的 純 產 物。

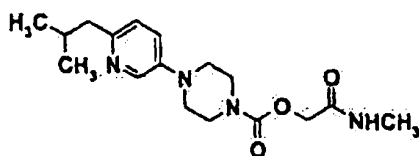
LC-MS: M+H=409

m.p.($^{\circ}$ C) : 155-157 $^{\circ}$ C

1 H NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 3.35 (m, 4H) ; 3.75 (m, 4H) ; 4.70 (s, 2H) ; 5.50 (寬度 s, 1H) ; 6.0 (寬度 s, 1H) ; 7.30 (m, 1H) ; 7.55 (m, 2H) ; 7.70 (d, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.40 (d, 1H)。

實例 9 (化 合 物 66)

4-[6-(2-甲 基 丙 基)-3-吡 啶 基]-1-六 氫 吡 嘧 啶 羧 酸 2-(甲 胺 基)-2-氧 代 乙 酯



9.1. 4-(6-溴 基-3-吡 啶 基)-1-六 氫 吡 嘧 啶 羧 酸 2-(甲 胺 基)-2-

氧代乙酯

使用實例1(步驟1.4.)中所述之程序。以2.35 g(6.32 mmol)實例7之步驟7.4.中所獲得之4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯及15.80 ml(31.61 mmol)甲胺(2 M)於四氫呋喃中之溶液起始，及在以二氯甲烷與甲醇之98/2及接著97/3混合物溶離之矽膠層析後，獲得1.779 g為白色固體形式的產物。

m.p.(°C) : 164°C

9.2. 4-[6-(2-甲基丙基)-3-吡啶基]-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

在惰性氣氛下，引入懸浮於7 ml四氫呋喃中之1.25 g(3.50 mmol)步驟9.1.中所製備之4-(6-溴基-3-吡啶基)-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯及0.12 g(0.17 mmol)二氯雙-(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)。接著添加17.50 ml(8.74 mmol)溴異丁基鋅(0.5M)於四氫呋喃中之溶液。在室溫下繼續攪拌19小時。

將反應混合物傾倒於25 ml水及25 ml乙酸乙酯中。藉由玻璃纖維濾出不溶性物質。藉由沉澱分離相，以乙酸乙酯萃取水相兩次，使組合有機相經硫酸鈉乾燥並將濾液減壓濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之95/5混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物，然後自二異丙醚結晶。

獲得0.36 g為褐色固體形式的產物。

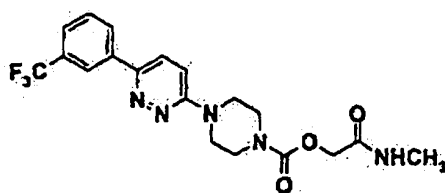
LC-MS:M+H=335

m.p.(°C) : 87-89°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (d, 6H) ; 2.05 (m, 1H) ; 2.60(d, 2H) ; 2.90 (d, 3H); 3.20 (m, 4H); 3.70 (m, 4H) ; 4.65(s, 2H); 6.05 (寬度 s, 1H); 7.0-7.20 (m, 2H); 8.25 (d,1H)。

實例 10(化合物 87)

4-{6-[3-(三氟甲基)-苯基]-3-嗒吡基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



10.1. 4-(6-氯基-3-嗒吡基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

如實例 1(步驟 1.2.)中所述來執行該製程。以 1.60 g(8.05 mmol)3-氯基-6-(1-六氫吡啶基)嗒吡(J. Med. Chem., 18, 2002, 4011-4017)及 1.99 g(8.86 mmol)實例 1之步驟 1.1.中所製備之[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯起始，及在以二氯甲烷與甲醇之 98/2 混合物溶離之矽膠層析後，獲得 1.70 g 為白色固體形式的產物。

m.p.($^{\circ}\text{C}$) : 149-151 $^{\circ}\text{C}$

10.2. 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-嗒吡基}-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

根據實例 1(步驟 1.3.)中所述之程序來執行該製程。以 1.15 g(3.50 mmol)步驟 10.1.中所獲得之 4-(6-氯基-3-嗒吡基)-1-六氫吡啶羧酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯、1.99 g(10.49

mmol)3-(三氟甲基)苯基酉朋酸、2.97 g(13.99 mmol)水合磷酸鉀及0.40 g(0.35 mmol)肆(三苯基膦)鉀起始，及在以乙酸乙酯與環己烷之35/65及接著45/55混合物溶離之矽膠層析後，獲得0.67 g為固體形式的純產物。

m.p.(°C)：126-128°C

10.3. 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-嗒吡基}-1-六氫吡啶羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

使用實例1(步驟1.4)中所述之程序。以0.66 g(1.51 mmol)步驟10.2.中所獲得之4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-嗒吡基}-1-六氫吡啶羧酸2-(乙氧基)-2-氧代乙酯及3 ml(6.02 mmol)甲胺(2 M)於四氫呋喃中之溶液起始，及在以二氯甲烷與甲醇之96/4混合物溶離之矽膠層析後，經二異丙醚洗滌，獲得0.50 g為白色固體形式的產物。

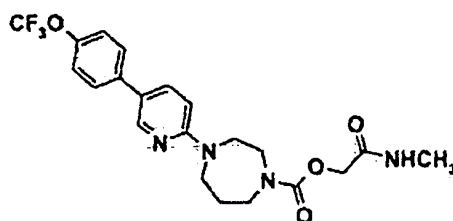
LC-MS:M+H=424

m.p.(°C)：151-153°C

¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 2.60 (d, 3H); 3.55 (m, 4H); 3.75(m, 4H); 4.45 (s, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.80 (m, 3H); 8.10(d, 1H); 8.35 (m, 2H)。

實例11(化合物103)

4-(5-{4-[(三氟甲基)氧]苯基}-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯



11.1. 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸1,1-二甲基乙酯

將懸浮於 0.90 ml 二甲基亞砜 (DMSO) 中之 1.03 g (5 mmol) 1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯、1.19 g (5 mmol) 2,5-二溴吡啶及 0.7 g (5 mmol) 碳酸鉀引入高壓釜中。將混合物在 150°C 下加熱 22 小時。

允許該反應混合物冷卻至室溫，使其吸收於乙酸乙酯中，使有機溶液經水及接著經鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。將濾液減壓濃縮並藉由以二氯甲烷與甲醇之混 99.5/0.5 混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。

獲得 1.63 g 為油狀形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

11.2. 1-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷

將 6 ml 氯化氫 (6 N) 於異丙醇中之溶液添加至 1.63 g (4.4 mmol) 步驟 11.1. 所獲得之 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯於 12 ml 二噁烷及 4 ml 乙醇中之溶液。將此反應混合物維持在 70°C 下歷時 3 小時。

允許該混合物冷卻至室溫並接著將其減壓濃縮。在自丙酮結晶後，獲得 1.32 g 白色固體。

使此等晶體吸收於 10 ml 二氯甲烷中並藉由添加 28% 氨溶液將反應介質鹼化至 pH=14。藉由穿過疏水性濾筒之過濾回收有機相並將濾液減壓濃縮。

獲得 0.96 g 為油狀形式的產物，且其無須進一步純化即可用於下列步驟中。

11.3. 4-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸 2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

如實例1(步驟1.2.)中所述來執行該製程。以0.95 g(3.70 mmol)步驟11.2.中所獲得之1-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷及0.94 g(3.70 mmol)實例2之步驟2.2.中所製備之碳酸4-硝基苯基酯2-(甲胺基)-2-氧代乙基酯起始,及在以乙酸乙酯與環己烷之30/70混合物及接著以二氯甲烷與甲醇之95/5混合物溶離之矽膠層析後,自二異丙醚結晶,獲得0.97 g為白色固體形式的產物。

11.4. 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧]苯基}-2-吡啶基)-1,4-二氮 雜環庚烷-1-羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯

將懸浮於3.5 ml甲苯及0.8 ml乙醇之0.12 g(0.3 mmol)步驟11.3.中所製備之4-(5-溴基-2-吡啶基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸2-(甲胺基)-2-氧代乙酯、0.25 g(1.2 mmol)4-(三氟甲氧基)苯基西朋酸及0.9 ml(1.8 mmol)碳酸鈉水溶液(2 M)引入Pyrex反應器中。接著添加0.07 g(0.06 mmol)肆(三苯基膦)鈹,在密封該反應器後,在微波輻射下將其維持在150°C下歷時15分鐘。

在藉由沉澱分離相後回收有機相,並將濾液減壓濃縮。藉由以乙酸乙酯、環己烷與甲醇之30/70/5混合物溶離之矽膠層析來純化因此獲得之殘餘物。

在自二異丙醚中結晶後,獲得0.078 g為白色固體形式的產物。

LC-MS:M+H=452

m.p.(°C) : 191-193°C

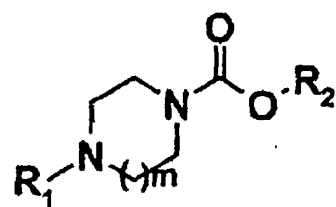
¹H NMR(DMSO)(ppm): 1.70-2.00 (m, 2H); 2.55 (d, 3H); 3.25-3.40 (m, 2H); 3.40-3.90 (m, 6H); 4.35 (d, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.70 (寬度 d, 2H+NH); 7.80(dd, 1H); 8.45 (d, 1H)。

下表1說明根據本發明之許多化合物的化學結構及物理性質。

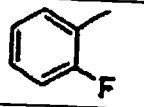
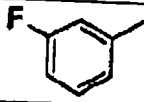
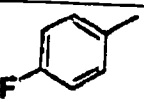
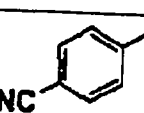
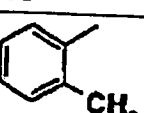
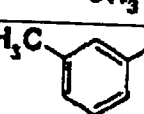
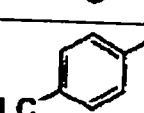
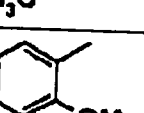
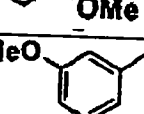
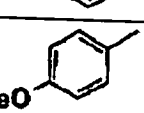
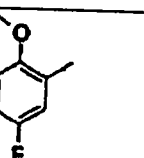
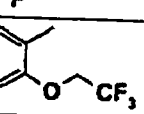
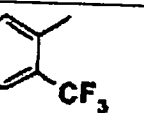
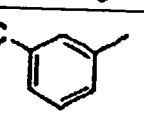
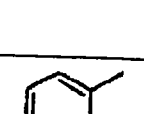
在"鹼或酸"行中，"鹼"表示為游離鹼形式之化合物，而"HCl"表示為鹽酸鹽形式之化合物。在該表中，OMe表示甲氧基。

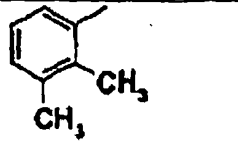
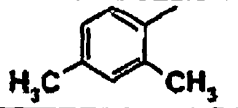
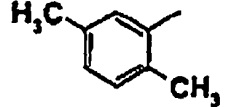
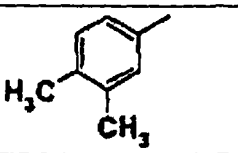
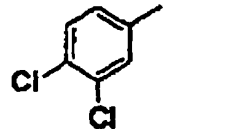
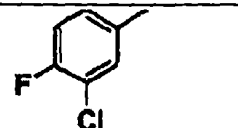
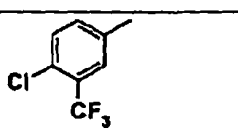
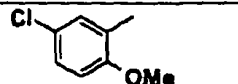
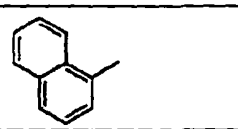
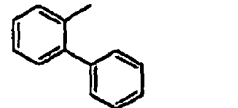
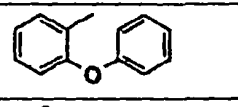
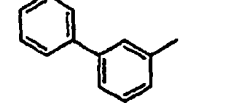
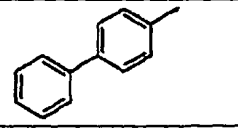
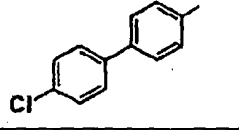
在"m.p.(°C)或M+H"行中，m.p.(°C)係以攝氏度為單位之化合物的熔點及M+H係經氫原子質子化之化合物的質量值(化合物之質量+1)，其藉由LC-MS(液相層析-質譜)來測定。

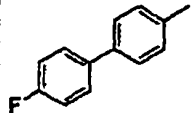
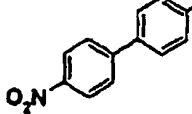
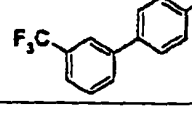
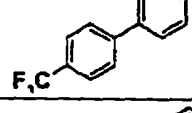
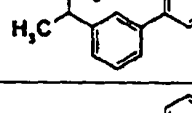
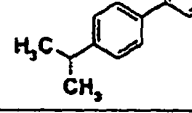
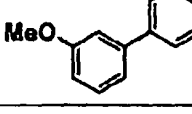
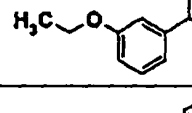
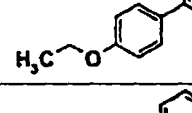
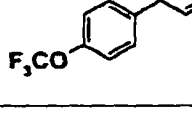
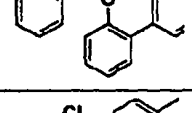
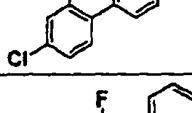
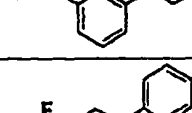
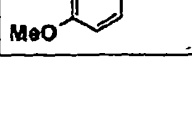
表1

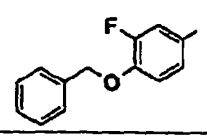
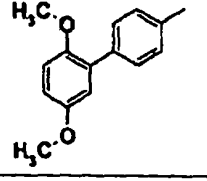
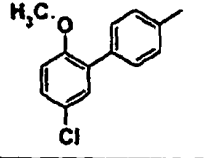
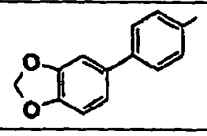
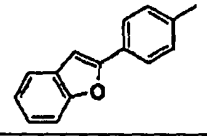
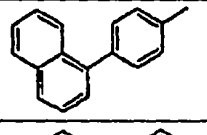
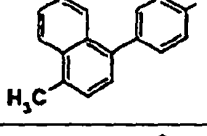
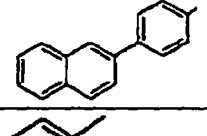
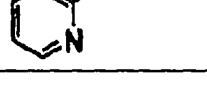
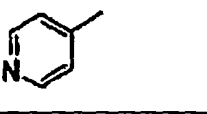
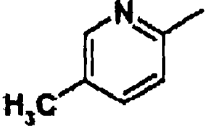
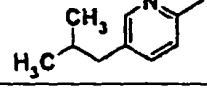
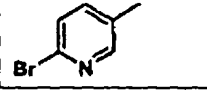


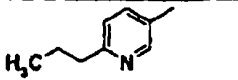
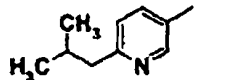

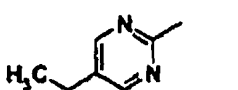
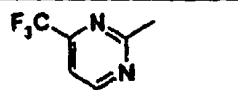
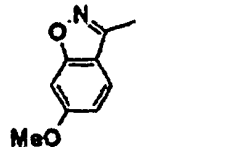

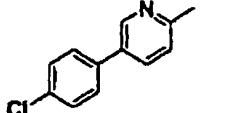
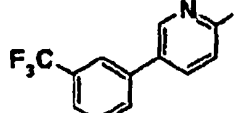
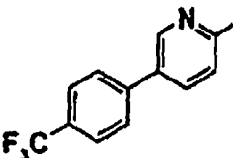
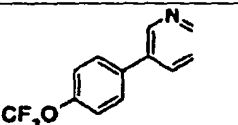
編號	R ₁	m	R ₂	鹼或酸	m.p.(°C)或M+H
1.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	111-112
2.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	121-122
3.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	115-116
4.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	154-155

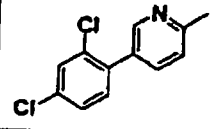
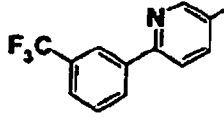
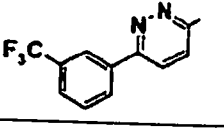
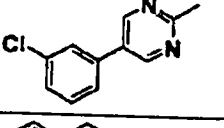
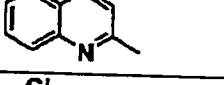
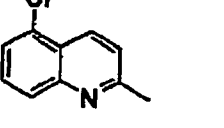
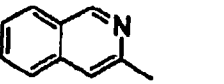
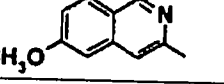
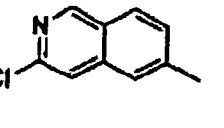
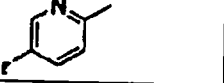
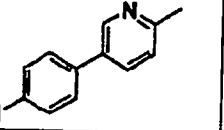
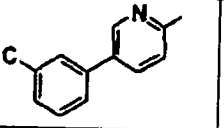
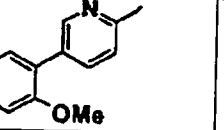
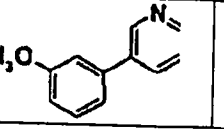
5.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	132-133
6.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	132-133
7.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	127-128
8.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	151-152
9.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	102-103
10.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	102-103
11.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	119-120
12.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	119-120
13.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	86-87
14.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	121-122
15.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	189-190
16.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	113-114
17.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	91-93
18.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	124-125
19.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	M+H=332
20.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	171-172

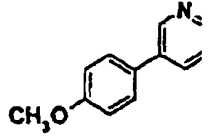
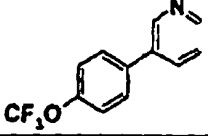
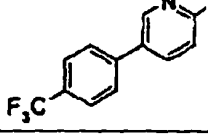
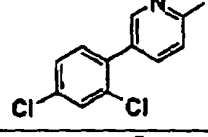
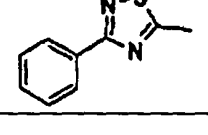
21.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	110-111
22.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	125-126
23.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	121-122
24.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	121-122
25.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	108-109
26.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	123-124
27.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	148-149
28.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	165-166
29.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	117-118
30.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	172-174
31.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	103-104
32.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
33.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	193-194
34.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	180-181

35.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	175-176
36.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	197-198
37.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	129-130
38.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	207-208
39.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	123-124
40.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	202-203
41.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	157-158
42.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	139-140
43.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	215-216
44.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	187-189
45.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	193-195
46.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
47.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	181-182
48.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	164-165
49.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	183-184

50.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	180-181
51.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	M+H=414
52.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	132-133
53.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	196
54.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	227-228
55.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	188-189
56.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	187-189
57.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	194-195
58.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	117-118
59.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	164-165
60.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	138-140
61.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	鹼	159-161
62.			CH ₂ CONHCH ₂ -環丙基	鹼	141-143
63.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	127-129
64.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	163-165

65.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	131-132
66.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	87-89
67.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	152-154
68.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	鹼	131-133
69.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	200-204
70.			CH ₂ CONHCH ₂ -環丙基	鹼	187-189
71.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	170-172
72.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	鹼	146-148
73.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	191-192
74.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	128-129
75.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	203-206
76.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	158-160
77.			CH ₂ CONH ₂	鹼	186-188
78.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	228-230
79.			CH ₂ CONHCH ₃	鹼	206-209
80.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	鹼	210-212
81.			CH ₂ CONHCH ₂ -環丙基	鹼	198-200
82.			CH(CH ₃)CONHCH ₃	鹼	198-200
83.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	188-190

84.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	185-187
85.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	146-150
86.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	155-157
87.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	151-153
88.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	198-202
89.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	154-158
90.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	208-210
91.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	190-191
92.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	188-190
93.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	166-168
94.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	181-183
95.		1	CH ₂ CONH ₂	鹼	218-220
96.		1	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	188-190
97.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	156-158
98.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	204-206
99.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	174-176
100.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	109-111
101.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	124-126

102.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	155-157
103.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	191-193
104.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	M+H=437
105.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	167-170
106.		2	CH ₂ CONHCH ₃	鹼	124-126

本發明之化合物經受藥理學測試以測定其對酶FAAH(脂肪酸醯胺基水解酶)之抑制作用。

該抑制活性係輻射酶測試中證明，該測試基於以FAAH水解 (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 及 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 283, 729-734) 內源性大麻酯 [乙醇胺 1-³H] 所得產物 (乙醇胺 [1-³H]) 之量測。因此，將鼠腦(減去小腦)移除並將其儲存於 -80°C 下。藉由在含有 150 mM NaCl 及 1 mM EDTA 之 10 mM Tris-HCl 緩衝液中以 Polytron 機器使組織均勻化來臨時製備膜勻漿。接著在 70 μl 含有無脂肪酸之小牛血清蛋白 (1 mg/ml) 的緩衝液中執行酶反應。相繼添加不同濃度的各種測試化合物、經冷內源性大麻酯稀釋至 10 μM 之內源性大麻酯 [乙醇胺 1-³H] (15-20 Ci/mmol 之特異活性) 及膜製備物 (400 μg 解凍組織/測試)。在 25°C 下 15 分鐘後，藉由添加 140 μL 氣仿/甲醇 (2:1) 來中止該酶反應。將混合物攪拌 10 分鐘

並接著在3500xg下離心15分鐘。含有乙醇胺[1-³H]之水相等分試樣(30 μL)藉由液體閃爍法來計數。

在此等條件下，本發明之最具活性之化合物具有0.001與1 μM之間之IC₅₀值(抑制FAAH之控制酶活性之50%的濃度)。

下表2表示根據本發明之許多化合物的IC₅₀值。

表 2

化合物編號	IC ₅₀
34	0.020 μM
37	0.190 μM
43	0.044 μM
44	0.007 μM
76	0.290 μM
83	0.012 μM

因此可以看出根據本發明之化合物對酶FAAH具有抑制活性。

本發明化合物之活體內活性可在痛覺喪失測試中評估。因此，對體重25至30 g之雄性OF1小鼠經腹膜內(i.p.)投與PBQ(苯基苯醌，在含有5%乙醇之0.9%氯化鈉溶液中為2 mg/kg)引起腹部拉伸，在注射後5至15分鐘時間段中平均有30次扭曲或收縮。在投與PBQ之前60或120分鐘，將測試化合物作為Tween 80中之0.5%懸浮液來經口投與。在此等條件下，在1與30 mg/kg之間之劑量範圍中，本發明之最有力化合物使由PBQ誘導之拉伸數減小了35至70%。

下表3顯示根據本發明之許多化合物的痛覺喪失測試結果。

表 3

化合物編號	拉伸數減小(%)
37	-57(a)
44	-53(a)
76	-47(a)

(a)在2小時處為1 mg/kg p.o.

酶FAAH(Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121)催化醯胺之內因性衍生物及各種脂肪酸之酯的水解，諸如N-花生四烯醯基-乙醇胺(內源性大麻酯)、N-棕櫚醯基乙醇胺、N-油醯基乙醇胺、油醯胺或2-花生四烯醯基甘油。此等衍生物尤其藉由與大麻鹼及香草精類受體相互作用來發揮各種藥理學活性。

本發明之化合物阻斷降解途徑並增大此等內因性物質的組織含量。由此方面，其可用於預防及治療其中涉及經酶FAAH代謝之內因性大麻鹼及/或其它基質的病變。例如，下列疾病及病痛可被提及：疼痛，尤其是神經性型之急性或慢性疼痛；偏頭痛、包括與疱疹病毒及糖尿病相關聯之形式的神經性疼痛；與下列炎性疾病相關聯之急性或慢性疼痛：關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、脊椎炎、痛風、血管炎、克羅恩氏症(Crohn's disease)、大腸急躁症；急性或慢性的周邊疼痛；眩暈；嘔吐；噁心，詳言之化學治療後所連續之噁心；飲食病症，詳言之不同本質之厭食及惡病質；神經病變及精神病變：發抖、運動障礙、肌張力異常、痙攣、強迫性行為、妥瑞氏症候群、任何本質或起源之抑鬱及焦慮的所有形式、情緒病症、精神病；急性及慢

性的神經退化性疾病：帕金森氏症(Parkinson's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、老年性癡呆、亨廷頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、與大腦局部缺血及頭蓋骨與髓質損傷相關聯之病變；癲癇症；睡眠病症，包括睡眠呼吸暫停；心血管疾病，詳言之高血壓、心律失常、動脈硬化、心臟病發作、心臟局部缺血；腎局部缺血；癌症：良性皮膚腫瘤、乳頭狀瘤及腦瘤、前列腺腫瘤、腦腫瘤(膠質母細胞瘤、髓上皮瘤、成神經管細胞瘤、神經母細胞瘤、胚胎起源腫瘤、星形細胞瘤、星形母細胞瘤、室管膜瘤、少突神經膠質瘤、叢腫瘤、神經上皮瘤、松果腺之腫瘤、室管膜母細胞瘤、惡性腦膜瘤、肉瘤、惡性黑色素瘤、schwannomas)；免疫系統失調，尤其是自身免疫性疾病：牛皮癬、紅斑性狼瘡症、結締組織疾病、Sjögren氏症候群、強直性脊椎關節炎、未分化之脊椎關節炎、貝西氏症(Behcet's disease)、溶血性自身免疫貧血症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、澱粉樣變性、移植排異、影響漿細胞株之疾病；過敏性疾病：即刻或遲發超敏反應、過敏性鼻炎或結膜炎、接觸性皮炎；寄生性、病毒性或細菌性感染疾病：AIDS、腦膜炎；炎性疾病：尤其是關節疾病：關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、脊椎炎、痛風、血管炎、克羅恩氏症(Crohn's disease)、大腸急躁症；骨質疏鬆症；眼部疾病：眼部血壓過高、青光眼；肺部疾病：呼吸途徑疾病、支氣管痙攣、咳嗽、哮喘、慢性支氣管炎、慢性呼吸途徑阻塞、氣腫；腸胃疾病：大腸急躁症、腸內發炎病

症、潰瘍、腹瀉；尿失禁及膀胱發炎。

呈鹼、醫藥上可接受之酸加成鹽、水合物或溶劑合物形式之根據本發明的化合物用於製備供治療以上提及之病變之醫藥品的用途形成本發明之主要部分。

本發明之主題亦係包含式(I)化合物或式(I)化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽或水合物或溶劑合物的醫藥品。此等醫藥品發現其在療法中之用途，尤其是在治療以上提及之病變中的用途。

根據其之另一態樣，本發明係關於含有至少一種作為活性組份之根據本發明之化合物的醫藥組合物。此等醫藥組合物含有有效劑量之根據本發明的化合物或該化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽或水合物或溶劑合物，及視情況含有一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑係根據醫藥形式及所要的投藥模式選自熟習此項技術者所已知之常見賦形劑。

在用於經口、經舌下、經皮下、經肌肉內、經靜脈內、經局部(topical)、經局部(local)、經鞘內、經鼻內、經皮、經肺部、經眼部或直腸投藥之本發明醫藥組合物中，以上式(I)活性組份或其醫藥上可能的酸加成鹽或可能的溶劑合物或水合物可作為與標準醫藥賦形劑之混合物以單位投藥形式投與動物及人類以預防或治療以上病症或疾病。

適當之單位投藥形式包含諸如錠劑、軟或硬膠囊、散劑、顆粒、口香糖及經口溶液或懸浮液之經口形式、經舌下、經頰、經氣管、經眼內或經鼻內投藥形式、藉由吸入之投

藥形式、經皮下、經肌肉內、經靜脈內投藥形式及經直腸內或陰道投藥形式。對於局部應用而言，根據本發明之化合物可用於乳膏、軟膏或洗劑。

舉例而言，為錠劑形式之單位投藥形式的根據本發明化合物可包含下列組份：

本發明之化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

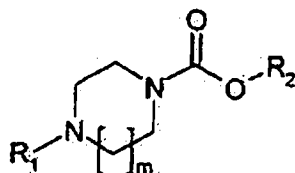
根據植物製劑形式，定量給料該等單位形式以允許日投與為0.01至20 mg活性組份/kg體重。

存在其中較高或較低劑量適當之特定情況，且該等劑量亦包括於本發明中。根據通常實踐，各病人所適當之劑量藉由醫生根據投藥模式及該病人之體重及反應來確定。

根據其之另一態樣，本發明亦係關於一種治療上文所指示之病變的方法，其包含投與有效劑量之本發明之化合物、其與醫藥上可接受之酸的加成鹽、該化合物之溶劑合物或水合物。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種呈鹼、酸加成鹽、水合物或溶劑合物形式之相當於通式(I)之化合物：



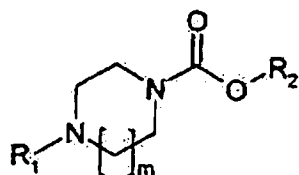
(I)

其中m表示等於1或2之整數；R₁表示視情況經一或多個基團R₃或R₄取代之芳基或雜芳基基團；R₂表示通式CHR₅CONHR₆之基團，R₃表示鹵原子或羥基、氰基、硝基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-硫代烷基、C₁₋₆-氟烷基、C₁₋₆-氟烷氧基、-O-(C₂₋₃-伸烷基)-、-O-(C₁₋₃-伸烷基)-O-、C₁₋₆-氟硫代烷基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-伸烷基、六氫吡啶基、苄氧基、六氫吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、苯氧基、NR₇R₈、NHCOR₇、NH₂SO₂R₇、COR₇、CO₂R₇、CONR₇R₈、SO₂R₇或SO₂NR₇R₈基團，R₄表示芳基或雜芳基基團；該(等)基團R₄可經一或多個可相同或不同之基團R₃取代；R₅表示氫原子或C₁₋₃-烷基；R₆表示氫原子或C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基或C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-伸烷基；R₇與R₈彼此獨立地表示氫原子、C₁₋₃-烷基或苯基。本發明亦係關於其之醫療應用。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

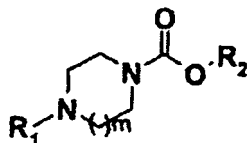
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種呈鹼、酸加成鹽形式之式(I)之化合物：



(I)

其中

m表示等於1或2之整數；

R₁表示尤其選自下列基團之基團：苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、三吡嗪基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、萘基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、喹啉基、二氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、喹啉基、二氫喹啉基、噻吩并吡啶基、二氫噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡啶并吡啶基、噁唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或異噻唑并吡啶基，此基團可視情況經一或多個可相同或不同之基團R₃取代，或經基團R₄取代；

R₂表示通式CHR₅CONHR₆之基團，

R₃表示鹵原子或羥基、氰基、硝基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-硫代烷基、C₁₋₆-氟烷基、C₁₋₆-氟烷氧基、-O-(C₂₋₃-伸烷基)-、-O-(C₁₋₃-伸烷基)-O-、C₁₋₆-氟硫代烷

基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基、六氫吡啶基、
 苜氧基、六氫吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、苜氧基、 NR_7R_8 、
 $NHCOR_7$ 、 $NHSO_2R_7$ 、 COR_7 、 CO_2R_7 、 $CONR_7R_8$ 、 SO_2R_7
 或 $SO_2NR_7R_8$ 基團，

R_4 表示尤其選自下列基團之基團：苜基、苜并呋喃基、
 萘基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、三吡基、噁
 唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、
 喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、酞吡
 基、喹唑啉基、喹啉基、哌啶基、吡啶基、咪唑并
 嘧啶基、苜并噻吩基、吡啶基、苜并噁唑基、苜并異噁
 唑基、苜并噻唑基、苜并異噻唑基、苜并咪唑基、吡啶
 基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫呋喃并吡啶基、
 噻吩并吡啶基、二氫噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪
 唑并嘧啶基、吡啶并吡啶基、噁唑并吡啶基、異噁唑并
 吡啶基、噻唑并吡啶基及異噻唑并吡啶基；

該(等)基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代；

R_5 表示氫原子或 C_{1-3} -烷基；

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基-
 C_{1-3} -伸烷基；

R_7 與 R_8 彼此獨立地表示氫原子、 C_{1-3} -烷基或苜基。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於：

m 表示等於1或2之整數；

R_1 表示尤其選自下列基團之基團：苜基、吡啶基、嘧
 啶基、吡吡基、萘基、喹啉基、異喹啉基、苜并異噁

基及噻吩并吡啶基，此基團可視情況經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代；

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；

R_3 表示鹵原子或氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{1-6} -氟烷氧基、 $-O-(C_{2-3}$ -伸烷基)-或苯氧基；

R_5 表示氫原子；

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基。

3. 如請求項1或2之式(I)化合物，其特徵在於：

m 等於1；

R_1 表示尤其選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基及異喹啉基之基團，此基團可視情況經基團 R_3 取代；

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；

R_3 表示鹵原子或 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基或 C_{1-6} -氟烷基；

R_5 表示氫原子；

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基。

4. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於：

m 表示等於1或2之整數；

R_1 表示尤其選自苯基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基及噻二唑基之基團，此基團可視情況經基團 R_4 取代；

R_4 表示尤其選自苯基、苯并呋喃基及萘基之基團；此基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代；

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；

R_3 表示鹵原子或硝基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{1-6} -氟烷氧基、 $-O-(C_{1-3}$ -伸烷基)- $O-$ 或苄氧基；

R_5 表示氫原子；

R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -伸烷基。

5. 如請求項 1 或 4 之式 (I) 化合物，其特徵在於：

m 等於 1；

R_1 表示尤其選自苯基、吡啶基、嗒咩基及嘓咩基之基團，此基團可視情況經基團 R_4 取代；

R_4 表示尤其選自苯基、苯并呋喃基及萘基之基團；此基團 R_4 可經一或多個可相同或不同之基團 R_3 取代；

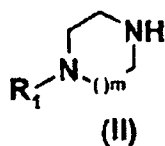
R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 之基團；

R_3 表示鹵原子或硝基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{1-6} -氟烷氧基、 $-O-(C_{1-3}$ -伸烷基)- $O-$ 或苄氧基；

R_5 表示氫原子；

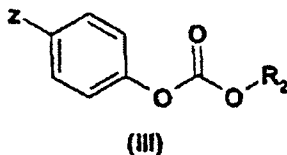
R_6 表示氫原子或 C_{1-6} -烷基。

6. 一種製備如請求項 1 之式 (I) 化合物的方法，其包含使通式 (II) 之胺：



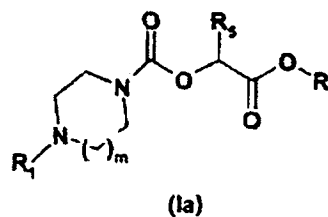
其中 R_1 及 m 如請求項 1 之通式 (I) 中定義，

與通式 (III) 之碳酸酯反應的步驟，



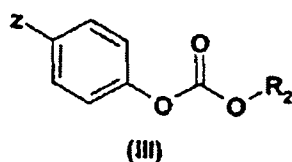
其中 Z 表示氫原子或硝基且 R_2 如請求項 1 之通式 (I) 中定義。

7. 一種製備如請求項1之式(I)化合物的方法，其包含使用通式 R_6NH_2 之胺(其中 R_6 如請求項1之通式(I)中定義)的胺基分解來轉換通式(Ia)之胺基甲酸酯的步驟，



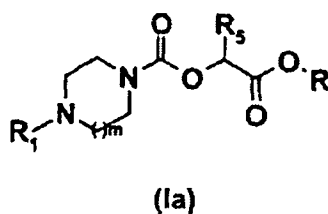
其中， m 、 R_1 及 R_5 如請求項1之通式(I)中定義且R表示甲基或乙基。

8. 一種如通式(III)之化合物，



其為碳酸4-硝基苯基酯2-(甲胺基)-2-氧代乙基酯。

9. 一種如通式(Ia)之化合物，



其中 m 、 R_1 及 R_5 如請求項1之通式(I)中定義且R表示甲基或乙基。

10. 如請求項1之呈鹼、醫藥上可接受之酸加成鹽形式的式(I)化合物，其用作醫藥品。
11. 一種醫藥組合物，係含有至少一種如請求項1之呈鹼、醫藥上可接受之酸加成鹽形式之式(I)化合物及視情況之一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

12. 一種如請求項1之呈鹼、醫藥上可接受之酸加成鹽形式之式(I)化合物之用途，係用於製備供預防或治療其中涉及經酶FAAH代謝之內因性大麻鹼及/或其它任何基質之病變之醫藥品。
13. 如請求項12之用途，其中該病變係：急性或慢性疼痛、眩暈、嘔吐、噁心、飲食病症、神經病變及精神病變、急性或慢性神經退化性疾病、癲癇症、睡眠病症、心血管疾病、腎局部缺血、癌症、免疫系統失調、過敏性疾病、寄生性、病毒性或細菌性感染疾病、發炎疾病、骨質疏鬆症、眼部疾病、肺部疾病、腸胃疾病或尿失禁。