



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940507 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098121399

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl. :

C07D213/65 (2006.01)

C07D213/80 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2005/02/17 日本 2005-040197

2005/10/18 日本 2005-303065

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

日本

(72)發明人：石井孝拓 ISHII, TAKAHIRO (JP)；菅根隆史 SUGANE, TAKASHI (JP)；前田純 MAEDA, JUN (JP)；榑崎史惠 NARAZAKI, FUMIE (JP)；掛札昭夫 KAKEFUDA, AKIO (JP)；佐藤健太郎 SATO, KENTARO (JP)；高橋龍久 TAKAHASHI, TATSUHISA (JP)；金山隆俊 KANAYAMA, TAKATOSHI (JP)；齋藤親 SAITOH, CHIKASHI (JP)；鈴木丈太郎 SUZUKI, JOTAROU (JP)；金井千里 KANAI, CHISATO (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

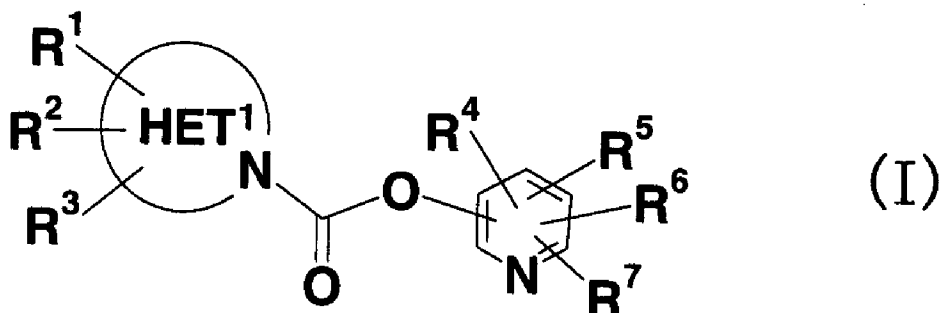
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 242 頁

(54)名稱

吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物 (一)

(57)摘要

本發明提供一種化合物，其可用在與脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)相關之疾病，特別是頻尿、尿失禁、膀胱過動症(overactive bladder)及/或疼痛之治療上。本案發明人發現新穎的吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽具有強烈的 FAAH 阻礙活性。再者，由於本發明之吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物顯示出優異的有效膀胱容量增加作用、頻尿狀態改善作用及抗觸摸痛(Allodynia)作用，而可用於頻尿、尿失禁、膀胱過動症及/或疼痛之治療上。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940507 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098121399

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl. :

C07D213/65 (2006.01)

C07D213/80 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2005/02/17 日本 2005-040197

2005/10/18 日本 2005-303065

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

日本

(72)發明人：石井孝拓 ISHII, TAKAHIRO (JP)；菅根隆史 SUGANE, TAKASHI (JP)；前田純 MAEDA, JUN (JP)；榑崎史惠 NARAZAKI, FUMIE (JP)；掛札昭夫 KAKEFUDA, AKIO (JP)；佐藤健太郎 SATO, KENTARO (JP)；高橋龍久 TAKAHASHI, TATSUHISA (JP)；金山隆俊 KANAYAMA, TAKATOSHI (JP)；齋藤親 SAITOH, CHIKASHI (JP)；鈴木丈太郎 SUZUKI, JOTAROU (JP)；金井千里 KANAI, CHISATO (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

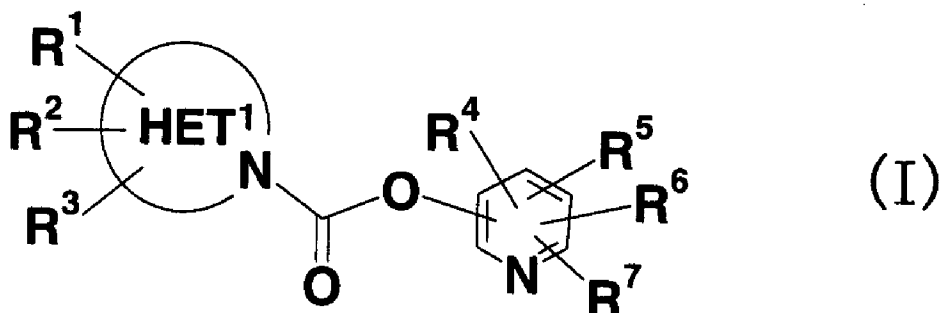
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 242 頁

(54)名稱

吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物 (一)

(57)摘要

本發明提供一種化合物，其可用在與脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)相關之疾病，特別是頻尿、尿失禁、膀胱過動症(overactive bladder)及/或疼痛之治療上。本案發明人發現新穎的吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽具有強烈的 FAAH 阻礙活性。再者，由於本發明之吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物顯示出優異的有效膀胱容量增加作用、頻尿狀態改善作用及抗觸摸痛(Allodynia)作用，而可用於頻尿、尿失禁、膀胱過動症及/或疼痛之治療上。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 技術領域

本發明係關於一種藥品，特別是關於一種頻尿、尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑，其係吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物或其製藥學上可接受之鹽，且具有脂肪酸醯胺水解酶(以下為FAAH)阻礙活性者。此外，本發明亦有關於一種阻礙FAAH活性之物質的頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑的篩選方法，以及利用本發明之篩選方法獲得的物質，或是含有可阻礙脂肪酸醯胺水解酶活性之物質的頻尿與尿失禁治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物。

### 【先前技術】

#### 背景技術

15 已知脂肪酸醯胺水解酶(Fatty acid amide hydrolase; FAAH)係透過水解內生性大麻素使其活性消失(參照非專利文獻1-4)。所謂內生性大麻素(endocannabinoid)係指作用在大麻受體而發揮生理作用之活體內物質的總稱。已知代表性之內生性大麻素有極樂醯胺(anandamide)、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及2-花生四烯酸甘油，因FAAH受到水解而  
20 活性消失。此外，被認為是大麻(Marihuana)活性成分之 $\Delta$ 9-四氫大麻酚(Tetrahydrocannabinol)已知可使大麻受體活性化(參照非專利文獻5)。

迄今，已知哺乳動物具有2種大麻受體CB1及CB2。CB1

係表現在中樞及末梢神經系統，透過其活性化，將引起精神作用及鎮痛作用等。CB2則表現在免疫系統組織中，透過其活性化，將引起抗炎症作用及鎮痛(炎症性)作用等。

另一方面，由於在大鼠膀胱炎樣本中，大麻受體作動藥將使膀胱容量及排尿閾值增大(非專利文獻6及非專利文獻7)，以及，將大麻受體作動藥投藥予動物時可觀察到的幻覺、妄想、頻脈、站立性低血壓等副作用並未在投藥FAAH阻礙劑時觀察到(非專利文獻8)，故而FAAH阻礙劑被期待用作頻尿與尿失禁治療藥、膀胱過動症治療藥及/或疼痛治療藥。

具有FAAH阻礙活性之化合物已知有可成為鎮痛劑、抗不安藥、抗癲癇藥、抗鬱劑、制吐劑、循環器官疾病治療劑或青光眼治療劑的化合物，即，[芳香環或苯基取代脂肪族烴胺甲酸C1-4烷基或多環芳香環酯衍生物(專利文獻1)及環己基胺甲酸苯基酯(專利文獻2)]。此外，已有記載：具有FAAH阻礙活性之化合物的二噁烷-2-烷基胺甲酸酯衍生物可作為所羅列多數疾病中之一態樣之尿失禁的治療藥(專利文獻3)。然而，專利文獻3並無證實頻尿與尿失禁治療藥及/或膀胱過動症治療效果的實驗成績，也未有相關暗示。

另外，關於吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯，則已記載4-氨基吡啶基哌啶-1-羧酸酯可作為乙酰膽鹼酯酶(Acetylcholinesterase)阻礙劑(非專利文獻9)，但並未記載到該化合物係FAAH阻礙劑及頻尿與尿失禁治療藥及/或膀胱過動症治療藥。

【專利文獻1】國際公開手冊WO2003/065989號

【專利文獻2】國際公開手冊WO2004/033422號

【專利文獻3】特開2003-192659號

5 【非專利文獻1】「前列腺素、白三烯與必須脂肪酸(Prostaglandins  
Leukotrienes and Essential Fatty Acids)」，(英國)，2002年，第66卷、  
p.143-160。

【非專利文獻2】「英國藥理學雜誌(British Journal of Pharmacology)」，(英  
國)，2004年，第141卷、p.253-262。

【非專利文獻3】「自然(Nature)」，(英國)，1996年，第384卷，p.83-87。

10 【非專利文獻4】「生化藥理學(Biochemical Pharmacology)」，(美  
國)，2001年，第62卷，p.517-526。

【非專利文獻5】「當代藥物化學(Current Medicinal Chemistry)」，(美  
國)，1999年，第6卷，p.635-664。

15 【非專利文獻6】「神經學期刊 (The Journal of Neuroscience)」，2002  
年，第22卷，p.7147-7153。

【非專利文獻7】「疼痛醫學雜誌(Pain)」，1998年，第76卷，p.189-199。

【非專利文獻8】「自然醫學(Nature Medicine)」，(英國)，2003年，  
第9卷，p.76-81。

20 【非專利文獻9】「醫藥科學期刊 (Journal of Pharmaceutical  
Science)」，1992年，第81卷，p380-385。

### 【發明內容】

發明之揭示

發明欲解決之課題

本發明之課題在於提供一種頻尿與尿失禁治療劑、膀

膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑，其不具(或是減輕)類大麻副作用及慣用性之疑慮。及，提供一種頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症及/或疼痛治療劑的篩選方法，該等治療劑係一阻礙FAAH活性之物質；以及提供一種頻尿與尿失禁

5 治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物，其係含有以本發明之篩選方法取得之物質或可阻礙脂肪酸醯胺水解酶活性之物質者。

### 解決課題之手段

本案發明人針對如何創製出具FAAH阻礙活性之化合物進行精心研討，結果發現一種新穎吡啶基含氮雜環-1-羧酸酯衍生物。

10

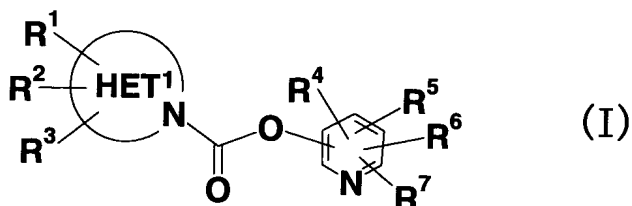
再者，本案發明人首次發現，對於環磷醯胺(Cyclophosphamide)所誘發之頻尿大鼠，若投藥予具FAAH阻礙活性之化合物，有效膀胱容量將增加；更由於具FAAH阻礙活性之化合物在疼痛樣本大鼠上顯示出優異的改善作用，而可提供一種透過選擇FAAH阻礙劑來提供頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑之篩選方法，終至於完成本發明。

15

意即，本發明係關於下述者：

20 [1]一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽，係以通式(I)表示者；

【化 1】



式(I)中之代號係表示下述意義：

HET<sup>1</sup>：5至7員非芳香族含氮雜環；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>：係相同或相異，為：

5 (1)H、

(2)OH、

(3)可經酯化之羧基、

(4)氟基、

(5)低級烷基-CO-、

10 (6)側氧基(=O)、

(7)式[R<sup>101</sup>-(O)m<sub>1</sub>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-[可經HO取代之ALK<sup>1</sup>]<sub>n<sub>1</sub></sub>，m<sub>1</sub>

及n<sub>1</sub>：相同或相異，為0或1，m<sub>2</sub>：為1至5，ALK<sup>1</sup>：

低級伸烷基、低級伸烯基或低級伸炔基，

R<sup>101</sup>：(i) H、

15 (ii) (a)H<sub>2</sub>N-、(b) 鹵基、(c) 氟基、(d) 可經酯

化之羧基、(e) 基R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-、(f) HET<sup>2</sup>、(g) 可

經鹵基、氟基、OH、低級烷基-O-或低級烷基取代之

Ar<sup>1a</sup>，Ar<sup>1a</sup>：芳基、(h) 低級烷基、(j) OH、(k) 可經

Ar<sup>1a</sup>或鹵基-Ar<sup>1a</sup>取代之低級烷基-O-、(l) 可經鹵基、

20 Ar<sup>1a</sup>或HETAr<sup>1a</sup>取代之HET<sup>2</sup>-CO-，HET<sup>2</sup>：含氮雜環，

HETAr<sup>1a</sup>：含氮雜芳基、可經(s) HET<sup>2</sup>-CONR<sup>1011a</sup>-、

(t)H<sub>2</sub>NCONH-及(u)可被酯化之羧基-ALK<sup>2a</sup>所構成群

組中之至少1個以上取代基取代的Ar<sup>1a</sup>，ALK<sup>2a</sup>：低級

烷基或低級烯基，

(iii) 可經基  $R^{1011a}R^{1012a}N$  或  $Ar^{1a}$  取代之  $ALK^{2a}$ ，  
 $R^{1011a}$  及  $R^{1012a}$ ：相同或相異之 (a)H、(b) cALK，cALK：  
 環烷基、(c) 可經鹵基、cALK、OH、低級烷基-O- 或  
 5  $Ar^{1a}$  取代之  $ALK^{2a}$  或 (d) 可經鹵基取代之  $Ar^{1a}-SO_2-$ ，

(iv) 可被選自於由 (a) 可經  $Ar^{1a}$  或鹵基- $Ar^{1a}$  取代之  $ALK^{2a}$ 、(b)  $Ar^{1a}$ 、(c) 可經低級烷基取代之  $HETAr^{1a}$ 、  
 (d)  $Ar^{1a}-CO-$  或鹵基- $Ar^{1a}-CO-$  所構成群組中之 1 個以上  
 取代基取代的  $HET^2$ ，

10 (v) 可經  $ALK^{2a}$  取代之 cALK，或

(vi) 可經酯化之羧基，(於此， $m_2$  為 2 至 5 時，  
 $[R^{101}-(O)m_1]$  可相同或不同)，

(8) 基  $R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-$ 、

$R^{102}$ ：(i)H，

15 (ii)cALK，

(iii) $HETAr^{1a}$ ，或

(iv) 可經選自於由 (a)HO、(b) $ALK^{2a}-O-$ 、  
 (c) $cALK-ALK^1-O-$ 、(d) $cALK-Ar^{1a}-ALK^1-O-$  及  
 (e) $Ar^{1a}-ALK^1-O-$  所構成群組中之 1 個以上取代基取代  
 20 的  $Ar^{1a}$ ，

$R^{103}$ ：(i) H，

(ii) cALK，

(iii) 可被選自於由 (a)  $HET^2$ 、(b) $Ar^{1a}$  及 (c) 鹵基  
 $-Ar^{1a}$  所構成群組中之 1 個以上取代基取代的  $ALK^{2a}$ ，

(iv) HETAr<sup>1a</sup>，或

(v) 可被選自於由(a) cALK、(b)H<sub>2</sub>N、(c)基 R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-及(d)ALK<sup>2a</sup>所構成群組中之至少1個取代基取代的Ar<sup>1a</sup>-[CO]m1)，

5 (9)基R<sup>104a</sup>R<sup>105a</sup>N-[CO]m1-ALK<sup>1</sup>-，(R<sup>104a</sup>及R<sup>105a</sup>：相同或相異，為基R<sup>103</sup>)

(10)基R<sup>106</sup>-ALK<sup>3</sup>-L<sup>1</sup>-，

R<sup>106</sup>：(i)基R<sup>101</sup>-(O)m1-，

(ii)基R<sup>104a</sup>R<sup>105a</sup>N-，

10 (iii)基ALK<sup>2a</sup>-CONH-，或

(iv)基Ar<sup>1a</sup>-CONH-，

ALK<sup>3</sup>：低級烯基、低級伸烯基或環烯基，

L<sup>1</sup>：-C(=O)-或-SO<sub>2</sub>-，

(11)可被Ar<sup>1a</sup>取代之ALK<sup>2a</sup>-CONH-，

15 (12)可被鹵基取代之Ar<sup>1a</sup>，

(13)基[R<sup>107</sup>-(O)m1]m2-Ar<sup>2</sup>-(O)n1-，

Ar<sup>2</sup>：伸芳基，

R<sup>107</sup>：(i)H，

(ii)鹵基，

20 (iii)可被選自於由：(a)HO、(b)cALK、(c)HET<sup>2</sup>、(d)可被鹵基、低級烷基、低級烷基-O-、基 R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-[CO]p-、氰基或可經酯化之羧基取代的 Ar<sup>1a</sup>、(e)可經酯化之羧基、(f)可經基 R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-[CO]p-取代之HET<sup>2</sup>-[CO]p-以及(g)基

$R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$ 所構成群組中之1個以上取代基取代的 $ALK^{2a}$ ， $p$ ：0或1，

(iv) 基 $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$ ，或

(v) 基 $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-Ar^{1a}$ ，

5 再者，於此， $m_2$ 為2至5時， $[R^{107}-(O)m_1]$ 可相同或相異，基 $[R^{107}-(O)m_1]m_2$ 更可表示亞甲基二氧基而形成環)，

(14) 基 $[R^{107}-(O)m_1]m_2-Ar^2-N(R^{103})-CO-$ ，(於此， $m_2$ 為2至5時， $[R^{107}-(O)m_1]$ 可相同或相異)

10 (15) 基 $[R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]m_1]m_2-Ar^2-(O)n_1-$ ，(於此， $m_2$ 為2至5時， $[R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]m_1]$ 可相同或相異)

(16) 基 $[R^{108}]m_2-Ar^2-L^2-$ ，

$R^{108}$ ：(i)H，

(ii) 鹵基，

15 (iii)HO，

(iv)cALK-O-

(v) 基 $R^{109}-ALK^1-(O)m_1-$ ，

$R^{109}$ ：(a)H、(b) cALK、(c)可被選自於由(1')鹵基、(2')氰基、(3') $NO_2$ 、(4')可經鹵基取代之 $ALK^{2a}$ 、(5')HO、(6')可經鹵基取代之 $ALK^{2a}-O-$ 、(7')可經酯化之羧基或(8')基 $R^{104a}R^{105a}N$ 所構成群組中之1個以上取代基取代的 $Ar^{1a}$ 、(d)HETAr<sup>1a</sup>或(e)基 $R^{104a}R^{105a}N-[CO]m_1-$ ，

(vi) 基 $R^{1013}R^{1014}N-$ ，或 $R^{1013}$ 、 $R^{1014}$ ：相同或

相異，為(i)H、(ii)ALK<sup>2a</sup>、(iii)cALK-ALK<sup>1</sup>-或(iv)可  
 被選自於由(1')鹵基、(2')氰基、(3')可經鹵基取代之  
 ALK<sup>2a</sup>、(4')可經鹵基取代之ALK<sup>2a</sup>-O-所構成群組中  
 之1個以上取代基取代的Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-、

5 (vii)可經低級烷基取代之HET<sup>2</sup>-(O)m<sub>1</sub>-，

L<sup>2</sup>：-CO-或-S(O)<sub>q</sub>-，

q：0、1或2，

此外，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>108</sup>]可相同或相異；

(17)基[R<sup>101</sup>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-Ar<sup>2</sup>-CONH-，(於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>101</sup>])

10 可相同或相異)

(18)基[R<sup>111</sup>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-HETAr<sup>2</sup>-(O)m<sub>1</sub>-，

R<sup>111</sup>：(i)H、

(ii)鹵基、

(iii)側氧基(=O)、或

15 (iv)基R<sup>103a</sup>-(O)<sub>n<sub>1</sub></sub>-，

R<sup>103a</sup>：(i)H，

(ii)cALK，

(iii)可被(a) HET<sup>2</sup>或選自於由(b)Ar<sup>1a</sup>、(c)  
 cALK及(d)鹵基-Ar<sup>1a</sup>所構成群組中之1個以上取代  
 20 基取代之ALK<sup>2a</sup>，

(iv) HETAr<sup>1a</sup>，或

(v)可被選自於由(a) cALK、(b)H<sub>2</sub>N及(c)基  
 R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-所構成群組中之1個以上取代基取  
 代的Ar<sup>1a</sup>，

HETAr<sup>2</sup>：含氮雜仲芳基，

再者，於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>111</sup>]可相同或相異)；

(19)式[R<sup>112</sup>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-HETAr<sup>2</sup>-N(R<sup>103</sup>)-CO-，

R<sup>112</sup>：(i)H，

5 (ii)cALK，

(iii)ALK<sup>2a</sup>，或

(iv)可被選自於由(a)鹵基、(b)HO、(c)ALK<sup>2a</sup>-O-及(d)Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-O-所構成群組中之1個以上取代基取代的Ar<sup>1a</sup>，

10 再者，於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>112</sup>]可相同或相異)，

(20)式[R<sup>108</sup>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-HETAr<sup>2</sup>-L<sup>2</sup>-，(於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>108</sup>]

可相同或相異]，

但，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>中之任一基為基[R<sup>111</sup>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-HETAr<sup>2</sup>-(O)<sub>m<sub>1</sub></sub>-且m<sub>1</sub>為0時，殘餘之R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之基為H，

15 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>：相同或相異，為

(1)H，

(2)鹵基，

(3)可被酯化之羧基，

(4)HO，

20 (5)基R<sup>113</sup>-ALK<sup>4</sup>-(O)<sub>m<sub>3</sub></sub>-、

ALK<sup>4</sup>：低級炔基、低級伸烯基或低級伸炔基，m<sub>3</sub>：0或1，

R<sup>113</sup>：(i)H，

(ii)HO，

(iii)可被可經酯化之羧基取代的低級烷基-O-，

(iv)可經酯化之羧基，

(v)低級烷基-CO-O-，或

(vi)基 $R^{104b}R^{105b}N-[CO]m3-(R^{104b}$ 及 $R^{105b}$ ：相同

5 或相異，為基 $R^{103}$ ，

(6) $R^{114}R^{115}N(R^{114}$ 及 $R^{115}$ ：相同或相異，為(i)H或(ii)可經

基 $R^{104b}R^{105b}N$ 取代之 $ALK^{2b}$ ， $ALK^{2b}$ ：低級烷基或低級烯基，

(7)基 $R^{116}-(ALK^4)^{n2}-N(R^{117})-CO-$ ， $n2$ ：0或1，

10  $R^{116}$ ：(i)H，

(ii)HO，

(iii)低級烷基-O-，

(iv)可經酯化之羧基，

(v)基 $R^{104b}R^{105b}N-[CO]m3-$ 、

15 (vi)(a)HO或(b)可經 $ALK^{2b}-O-$ 取代之 $Ar^{1b}$ ，

$Ar^{1b}$ ：芳基，

(vii)可被基 $R^{104b}R^{105b}N-[CO]m3-$ 或可經酯化之羧基取代的 $HET^3$ ， $HET^3$ ：含氮雜環，

(viii)可被基 $R^{104b}R^{105b}N-[CO]m3-$ 取代之 $Ar^{1b}$ ，

20 或

(ix) $SO_3H$ ，

$R^{117}$ ：(i)H，或

(ii)可被 $Ar^{1b}$ 取代之 $ALK^{2b}$ ，

(8)可被選自於由可經酯化之羧基及基

$R^{1011b}R^{1012b}N-[(CO)]m3-$ 所構成群組中之1個以上取代基取代之 $Ar^{1b}$ ，

$R^{1011b}$ 及 $R^{1012b}$ ：相同或相異，為

(i)H，

5 (ii)cALK，

(iii)可經鹵基、cALK、OH、低級烷基-O-或 $Ar^{1b}$ 取代之 $ALK^{2b}$ ，或

(iv)可經鹵素取代之 $Ar^{1b}-SO_2-$ ，

(9)可被一可經酯化之羧基取代的 $HET^3$ ，

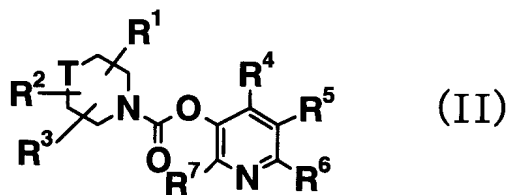
10 (10)可被選自於由 $ALK^{2b}$ 及基 $R^{104b}R^{105b}N-[CO]m3-$ 所構成群組中之1個以上取代基取代的 $HET^3-CO-$ ，或

(11)氰基；

但該化合物為4-氨基吡啶-3-基哌啶-1-羧酸酯時除外，下述者亦同；

15 [2]如[1]之化合物，其係以通式(II)表示者；

【化2】



式(II)中， $R^1 \sim R^7$ 與申請專利範圍第1項記述者意義相同，T表示 $CH_2$ 、NH、 $NHCH_2$ 或O；於此，亦包含以 $R^1 \sim R^3$

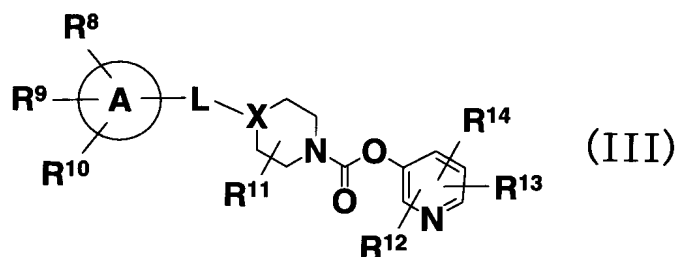
20 取代T之氫的情況，下述者亦同。

[3]如[2]之化合物，其中 $R^1 \sim R^3$ 係相同或相異，為：可經基 $[R^{101}-(O)m1]m2-[HO$  取 代 之  $ALK^1]-(O)n1-$ 、基

$R^{102}$ -ALK<sup>1</sup>-N(R<sup>103</sup>)-CO-、基  $R^{106}$ -ALK<sup>3</sup>-L<sup>1</sup>-、基  
 $[R^{107}-(O)m_1]m_2$ -Ar<sup>2</sup>-(O)n<sub>1</sub>-、基  $[R^{107}-(O)m_1]m_2$ -Ar<sup>2</sup>-N(R<sup>103</sup>)-CO-或基  
 $[R^{108}]m_2$ -Ar<sup>2</sup>-L<sup>2</sup>-；

- [4]一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製  
 5 藥學上可接受之鹽，係以通式(III)表示者；

## 【化3】



式(III)中之代號表示下述意義：

- A環：苯環、環戊烷環、環己烷環、環庚烷環或5~7員  
 10 含氮雜環；
- L：單鍵、低級伸烷基、低級伸烯基、-N(R<sup>15</sup>)-C(=O)-、  
 -C(=O)-N(R<sup>15</sup>)-、-(低級伸烯基)-C(=O)-、-O-或-C(=O)-；
- R<sup>15</sup>：H或低級烷基，
- X：CH或N，
- 15 R<sup>8</sup>~R<sup>10</sup>：相同或相異，為選自下述G群之基、可經選自  
 下述G群之相同或相異之基取代的芳基、可經選自下述  
 G群之相同或相異之基取代的含氮雜芳基、R<sup>16</sup>-(低級伸  
 烷基)-O-、R<sup>16</sup>-(低級伸烷基)-N(R<sup>15</sup>)-或R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(=O)-；
- R<sup>16</sup>：可經選自下述G群之相同或相異之基取代的芳基、  
 20 可經選自下述G群之相同或相異之基取代的含氮雜芳  
 基、或3~8員環烷基；

$R^{17}$ 及 $R^{18}$ : 相同或相異, 為H、低級烷基或3~8員環烷基, (  $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 更可與所結合之N原子共同形成3~8員含氮雜環);

G群: H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、低級烷基或-O-低級烷基;

5  $R^{11}$ : H、低級烷基或側氧基(=O);

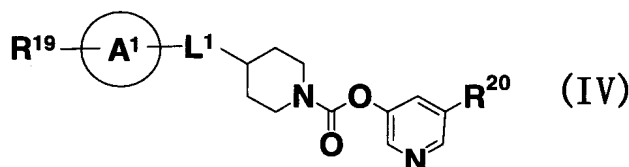
$R^{12}$ ~ $R^{14}$ : 相同或相異, 為H、低級烷基、-C(=O)-O-(低級烷基)、-CO<sub>2</sub>H或-CONH<sub>2</sub>;

[5]如[4]項之化合物, 其中A環為苯環、環己烷環、哌啶環或哌啶環;

10 [6]如[5]項之化合物, 其中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 為H;

[7]一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽, 係以通式(IV)表示者;

【化 4】



15 式(IV)中之代號表示下述意義:

$A^1$ 環: 苯環、哌啶環或哌啶環;

$L^1$ : 低級伸烷基、低級伸烯基、-N( $R^{15}$ )-C(=O)-或-O-;

$R^{15}$ : H或低級烷基;

20  $R^{19}$ : 選自下述G群之基、可經選自下述G群之相同或相異之基取代的含氮雜芳基、 $R^{16}$ -(低級伸烷基)-O-或 $R^{17}R^{18}N-C(=O)-$ ;

$R^{16}$ : 可被選自下述G群之相同或相異之基取代的芳

基、可被選自下述 G 群之相同或相異之基取代的含氮雜芳基，或 3~8 員環烷基；

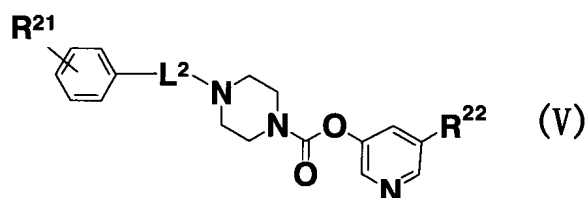
$R^{17}$  及  $R^{18}$ ：相同或相異，為 H 或低級烷基；( $R^{17}$ 、 $R^{18}$  更可與所結合之 N 原子共同形成 5 或 6 員含氮雜環)；

5 G 群：H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、低級烷基或 -O-低級烷基；

$R^{20}$ ：H、-C(=O)-O-(低級烷基)、-CO<sub>2</sub>H 或 -CONH<sub>2</sub>；

[8] 一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽，係以通式 (V) 表示者；

【化 5】



10

式 (V) 中之代號係表示下述意義：

$L^2$ ：低級伸烷基、低級伸烯基或 -(低級伸烯基)-C(=O)-；

$R^{21}$ ：H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、低級烷基或 -O-低級烷基；

$R^{22}$ ：H、-C(=O)-O-(低級烷基)、-CO<sub>2</sub>H 或 -CONH<sub>2</sub>；

15 [9] 如 [1] 之化合物，其係選自於由下述所構成之群組者：

吡啶-3-基-4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苄氧基}哌啶-1-羧酸酯、

5-[[4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苄氧基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸、

5-[[4-(2-苄基乙基)哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸、

5-[[4-{4-(2-環己基乙氧基)苄氧基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸、

20 5-[[4-[(E)-2-苄基乙烯基]哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸、

5-[[4-{3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]丙基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸、

- 5-(胺基羰基)吡啶-3-基 4-{2-[3-(胺基羰基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸酯、
- 5-(胺基羰基)吡啶-3-基 4-(2-{3-[(二甲基胺基)羰基]苯基}乙基)哌啶-1-羧酸酯、
- 5 5-(胺基羰基)吡啶-3-基 4-{2-[3-(哌啶-1-基羰基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸酯、
- 5-(胺基羰基)吡啶-3-基 4-{2-[3-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸酯、
- 吡啶-3-基 4-[(2*E*)-3-苯基丙-2-烯基]哌啶-1-羧酸酯、
- 10 吡啶-3-基 4-(苯胺基羰基)哌啶-1-羧酸酯、
- 5-(胺基羰基)吡啶-3-基4-(2-苯基乙基)哌啶-1-羧酸酯、
- 吡啶-3-基 4-(2-苯基乙基)哌啶-1-羧酸酯、
- 5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基 4-(2-苯基乙基)哌啶-1-羧酸酯、
- 5-(胺基羰基)吡啶-3-基4-[2-(3-氟苯基)乙基]哌啶-1-羧酸酯、
- 15 5-(胺基羰基)吡啶-3-基4-[2-(3-氯苯基)乙基]哌啶-1-羧酸酯；
- [10]一種藥學組成物，係以[1]之化合物作有效成分者；
- [11]如[10]項之藥學組成物，其係一種FAAH阻礙劑；
- [12]如[10]項之藥學組成物，其係一種頻尿、尿失禁及/或膀胱過動症之治療藥；
- 20 [13]如[10]之藥學組成物，其係一種疼痛之治療藥；
- [14]一種用途，係將[1]之化合物用於製造FAAH阻礙劑、頻尿、尿失禁及/或膀胱過動症之治療藥者。
- [15]一種用途，係將[1]之化合物用於製造FAAH阻礙劑以及疼痛之治療藥者；

- [16]一種頻尿、尿失禁及/或膀胱過動症之治療方法，係包含將治療有效量之[1]之化合物投藥予患者的過程者；
- [17]一種疼痛之治療方法，係包含將治療有效量之[1]之化合物投藥予患者的過程者；
- 5 [18]一種篩選頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑之方法，包含以下程序：(1)使包含下述胺基酸序列且可水解基質之多肽與試驗物質接觸，且該等胺基酸序列為(a) 序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示之胺基酸序列、(b)於序列編號2、序列編號4、序列
- 10 編號6或序列編號8所示之胺基酸序列中缺損、取代及/或插入有1~10個胺基酸的胺基酸序列、(c)與序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示之胺基酸序列具有70%以上相同性之胺基酸序列、或是(d)與序列編號1、序列編號3、序列編號5或序列編號7所示多核苷酸或其互補序列於嚴苛
- 15 條件下雜交之多核苷酸所編碼之胺基酸序列中，包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列；(2)分析該多肽之活性變化；以及，(3)選擇可阻礙該多肽活性之物質；(於此，所謂與FAAH或機能性FAAH接觸之「基質」係指，僅需為可透過FAAH或機能性FAAH而被水
- 20 解之內生性大麻素即可，可使用其中任一者。具體來說，可使用極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、2-花生四烯酸甘油及油醯胺等作為基質。此外，可使用業經<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C等標識之該等基質，或使用經標識與未標識者之混合物。以下相同)；
- [19]一種篩選頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/

或疼痛治療劑之方法，包含以下程序：(1)使包含下述胺基酸序列且可水解基質之多肽與試驗物質在該多肽之基質存在下接觸，且該等胺基酸序列為(a)序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示之胺基酸序列、(b)於序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示之胺基酸序列中缺損、取代及/或插入有1~10個胺基酸之胺基酸序列、(c)與序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示之胺基酸序列具有70%以上相同性之胺基酸序列、或(d)與序列編號1、序列編號3、序列編號5或序列編號7所示多核苷酸或其互補序列在嚴苛條件下雜交之多核苷酸所編碼之胺基酸序列中，包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列；(2)測定該基質轉為水解產物之轉換量；以及，(3)選擇出阻礙該基質水解之物質；

[20]一種篩選頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑之方法，包含以下程序：(1)使表現有包含下述胺基酸序列且可水解基質之多肽的細胞或組織，或該細胞或者該組織的溶解液或破碎液與試驗物質在該多肽之基質存在下接觸，該等胺基酸序列為(a)序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示胺基酸序列、(b)於序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示胺基酸序列中缺損、取代、及/或插入有1~10個胺基酸之胺基酸序列、(c)與序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示胺基酸序列具有70%以上相同性之胺基酸序列、或(d)與序列編號1、序列編號3、序列編號5或序列編號7所示多核苷酸

或其互補序列在嚴苛條件下雜交之多核苷酸所編碼之胺基酸序列中，包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列；(2)測定該基質轉為水解產物之轉換量；以及，(3)選擇出阻礙該基質水解之物質；

- 5 [21]一種篩選頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑之方法，包含以下程序：(1)使試驗物質與脂肪酸醯胺水解酶接觸；(2)分析該酶活性之變化；及(3)選出阻礙該酶活性之物質。

### 發明之效果

- 10 舉例來說，在實施例438至實施例442之藥理試驗中，表64所示之代表性化合物具有優異的FAAH阻礙作用，實施例441所示之代表性化合物作為頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療藥甚為有用，以及實施例442所示之代表性化合物作為疼痛治療藥甚為有用，故而確認本發明化合物的效果。此外，本發明化合物在水溶液中之安定性甚高，具有
- 15 作為藥品之優異性質。

- 專利文獻2之發明在鎮痛劑、抗不安藥、抗癲癇藥、抗憂鬱劑、制吐劑、循環器官疾病治療劑或青光眼治療劑上
- 20 有用，與其相較下，本發明則是在與專利文獻2不同之頻尿與尿失禁治療劑及/或膀胱過動症治療劑上甚為有用。再者，本發明化合物因具有優異FAAH阻礙作用，作為(1)精神神經疾病(不安、憂鬱、癲癇等)、(2)腦傷害，神經變性疾病(頭部外傷、腦缺血、認知障礙(痴呆)等)、(3)免疫，炎症性疾病、(4)嘔吐、(5)攝食障礙、(6)過敏性腸症候群、潰

瘍性大腸炎、(7)高血壓、(8)青光眼或(9)睡眠障礙之治療藥甚為有用。此外，也是一種不具(或減輕)類大麻副作用及慣用性之疑慮的化合物。

再者，透過本發明之篩選方法，可基於FAAH之活性控制，篩選出不具(或減輕)類大麻副作用及慣用性之疑慮的頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。上述篩選方法所取得之物質及可阻礙FAAH活性之物質可製為有用之頻尿與尿失禁治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物。

## 10 【實施方式】

### 本發明之較佳實施形態

茲將本發明詳細說明如下。

以下就本發明化合物進行詳細說明。

### 定義

15 本發明說明書之結構式定義中，只要沒有特別限制，「低級」此一用語係表示碳數為1~6個之直鏈或分枝狀之碳鏈。

所謂「低級烷基」，可例示如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、20 新戊基、第三戊基、己基及異己基等，較佳為甲基、乙基、丙基、丁基及第三丁基。

「低級烯基」係指至少具有1個雙鍵之脂肪族烴基，例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、異丙烯基、1,3-丁二烯基、己烯基等。

「環烷基」係指碳數為3~14個之1~3環系脂肪族飽和烴環基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、二環庚基、二環辛基、三環十二基、二環[2·2·1]庚基、二環[2·2·2]辛基等，且較佳為環丙基、環丁基、

5 環戊基、環己基、環庚基、環辛基。

「芳基」係指碳數為6~14個之1~3環系芳香族烴環基，且環烷基更可縮合於苯基上。舉例來說，可列舉如苯基、茛基、萘基、蒽基、菲基、氫茛基、四氫萘基等，且較佳為苯基及萘基。

10 「雜環」係指含有1~4個選自N、S及O之雜原子的4~16員單環、2環或3環飽和或不飽和環。該雜環基亦可具有交聯或螺形。不飽和環包含芳香族環(雜芳基)及非芳香族環。單環可列舉如氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、1, 3-二氧戊環基、吡唑啉基、哌啶基、哌啉基、嗎

15 福啉基、硫代嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻啶基、噁啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三唑基、噻二唑基、嗒嗪基、噁二唑基及四唑基，雙環可列舉如吡啶基、異吡啶基、3, 4-亞甲基二氧基苯基、3, 4-伸乙基二氧基苯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二

20 唑基、苯并噻啶基、苯并咪唑基、吡啶基、異吡啶基、喹啉基、異喹啉基、1, 2, 3, 4-四氫喹啉基、1, 2, 3, 4-四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、喹啉基等，3環可列舉如吡啶基、吡啶基、啡噻啶基等。交聯雜環基可列舉如奎寧環基、2, 5-二氮雙環[2·2·1]庚基、8-氮雙環[3·2·1]辛基及7-氮

雙環[2·2·1]庚基等。螺形雜環基可列舉如1,4-二噁-8-氮螺[4·5]葵基等。

「含氮雜芳基」係指前述雜環基中具有1~4個氮原子之4員~10員芳香族1~2環系含氮雜芳基；可例舉如吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡咭基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、喹啉基、異喹啉基及喹啉基等，較佳為咪唑基、噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基及喹啉基。

「含氮飽和雜環基」係指前述雜環基中具有1~3個氮原子之3員~10員1或2環系含氮雜環烷基，可列舉如吡丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌咭基、嗎福啉基、六氮氮呷基、1,4-二氮呷基、1,4-噁氮呷基、奎寧環基、2,5-二氮雙環[2·2·1]庚基、氮雙環辛基(如氮雙環[3·2·1]辛基)、二氮雙環辛基、氮雙環壬基、氮雙環葵基、1,4-二噁-8-氮螺[4·5]葵基等，較佳為吡咯啶基、哌啶基、哌咭基、嗎福啉基、六氮氮呷基、1,4-二氮呷基、1,4-噁氮呷基、奎寧環基、2,5-二氮雙環[2·2·1]庚基及氮雙環[3·2·1]辛基。

「含氮雜環」係指前述含氮雜芳基、前述含氮飽和雜環基或含氮雜芳基與含氮雜環烷基縮合而成的基，較佳為吡咯啶基、哌啶基、哌咭基、嗎福啉基、六氮氮呷基、氮雙環[3·2·1]辛基、1,4-二噁-8-氮螺[4·5]葵基、咪唑基、吡啶基、喹啉基。

「非芳香族含氮雜環」係指前述含氮雜環基中扣除含

氮雜芳基之含氮飽和雜環基及不飽和含氮雜環基。較佳為5至7員之非芳香族含氮雜環基。

「低級伸烷基」、「低級伸烯基」、「環伸烷基」、「伸芳基」及「含氮雜伸芳基」係指前述低級烷基、低級烯基、  
5 環烷基、芳基及含氮雜芳基之任意氮原子除去1個後的2價基。

「經酯化之羧基」係指低級烷基-O-CO-、芳基-低級烷基-O-CO-或H<sub>2</sub>N-CO-芳基-低級烷基-O-CO-。

「鹵基」係指鹵素基，具體來說可列舉如、氟、氯、  
10 溴及碘，較佳者為氟及氯。

此外，「可經取代」係指「未經取代」或「經相同或相異之1~5個取代基取代」。

本發明化合物(I)係依取代基種類而存有光學異構體(光學活性體、非鏡像異構物(Diastereomer)等)或幾何異構  
15 體。因此，本發明化合物(I)包含該等之光學異構體或幾何異構體之混合物及經離析者。

再者，本發明化合物(I)可形成酸附加鹽或鹼鹽等製藥學上可接受之。舉例來說，可列舉如鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸及磷酸等無機酸，及蟻酸、乙酸、丙  
20 酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、麩胺酸等有機酸的酸附加鹽；鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼，以及甲基胺、乙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己基胺、離胺酸及鳥胺酸等有機鹼鹽。本發明化合

物(I)或其製藥學上可接受之鹽更可形成水合物、乙醇等之溶劑合物及多結晶。

本發明化合物(I)更包含活體內被代謝而轉換成本發明化合物(I)或其製藥學上可接受之鹽的化合物，即所謂的前驅藥。用以形成本發明化合物(I)之前驅藥的基團可列舉如記載在Prog. Med. 5:2157-2161(1985)中之基，及記載在廣川書店1990年刊「藥品之開發」第7卷分子設計163~198頁中的基。具體來說，則是透過水解或溶劑分解、或在生理學條件下可轉換成本發明中之1級胺或2級胺、HO-、HO-CO-等的基，HO-之前驅藥可列舉如可經取代之低級烷基-CO-O-、可經取代之芳基-CO-O-、可經取代之雜芳基-CO-O-、RO-CO-可經取代之低級伸烷基-CO-O-(R為H-或低級烷基。以下相同)、RO-CO-可經取代之低級伸烯基-CO-O-、RO-CO-低級伸烷基-O-低級伸烷基-CO-O-、RO-CO-CO-O-、ROS(=O)<sub>2</sub>-可經取代之低級伸烯基-CO-O-、酞基-O-、5-甲基-1,3-間二氧雜環伸戊烯基(dioxolene)-2-酮-4-基-甲基氧基等。

本發明說明書中，所謂「頻尿」係指排尿次數超過正常範圍之增加狀態。此外，前述「尿失禁」則是指成為社會及衛生問題之不隨意漏尿狀態。

本發明說明書中之「膀胱過動症」係指因頻尿及尿意迫切感等自覺症狀而被診斷出之症候群(「神經泌尿學與尿動力學(Neourology and Urodynamics)」，(美國)，2002年，第21卷，p.167-178)。其發病原因有神經障礙(如神經因性

膀胱、及因腦梗塞而起者)、下部尿道栓塞(如前列腺肥大)及年老等，該等共通知發病機制被認為是辣椒素感受性求心性神經的活動亢進。

- 可透過改善頻尿與尿失禁、尿意迫切感等症狀來治療
- 5 膀胱過動症。例如，已確切得知，將抗膽鹼藥之Oxybutynin Hydrochloride(日本標準商品分類編號 87259；Aventispharma株式會社)以1日3次、一次2~3 mg投藥予膀胱過動症患者，透過改善頻尿、尿失禁及尿意迫切感等症狀可治療膀胱過動症。
- 10 對當業者而言，確認是否具有頻尿與尿失禁治療效果及/或膀胱過動症治療效果，可透過實施習知方法或將其改良之方法。例如，對大鼠、土撥鼠或狗等投藥環磷醯胺(CPA)50~200 mg，如此誘發而成之病態樣本在相關領域上經常被使用(Ozawa氏等，The Journal of Urology，第162卷，
- 15 第2211-2216頁，1999年；Boucher氏等，The Journal of Urology，第164卷，第203-208頁，2000年)。該樣本係一種伴有出血性膀胱炎之病態樣本，但此頻尿發病機制係有關辣椒素感受性求心性神經，因此該樣本被認為即是包含神經因性膀胱之各種膀胱過動症的病態樣本(Carlo Alberto
- 20 Maggi氏等，Journal of the Autonomic Nervous System，第38卷，第201-208頁，1992年)。頻尿狀態可透過有效膀胱容量之減少加以確認。可將投藥有效用量之藥學組成物對此種病態樣本動物作經口、腹腔內或靜脈內投藥，並進行單次或反覆投藥，藉此，以有效膀胱容量之增加來確認頻尿

與尿失禁治療效果及/或膀胱過動症治療效果。

此外，本發明說明書中之「疼痛」係神經因性疼痛、感覺接受性疼痛及炎症性疼痛等之總稱，其中，「神經因性疼痛」係指因末梢或中樞神經機能異常引起之疼痛，可列  
5 舉如糖尿病性神經障礙疼痛、癌性疼痛、三叉神經痛、幻肢痛、帶狀疱疹後疼痛或視丘痛等。神經因性疼痛在臨床上的主要症狀有綁勒般的疼痛、燒灼般的疼痛、痛覺過敏及異痛症(觸摸痛)等。

已知一般的鎮痛劑如非類固醇抗炎症藥及嗎啡等麻藥  
10 性鎮痛藥對神經因性疼痛效果甚弱。於醫療現場，Gabapentin等抗癲癇藥及Mexiletine等抗心律不整藥被利用在緩和疼痛上，但其鎮痛效果尚有不足。

對當業者而言，確認是否具神經因性疼痛治療效果，可透過實施習知方法或將其改良之方法。例如，部分改變  
15 Kim and Chung之方法(疼痛醫學雜誌，第50卷，第355-363頁，1992年)而製出之L5/L6脊髓神經結紮大鼠中，透過評估相對於觸碰刺激之顯著反應閾值降低(觸摸痛)之化合物改善作用，可確認神經因性疼痛治療效果。

此外，本發明化合物包含對頻尿與尿失禁、膀胱過動  
20 症係有效之化合物、對疼痛(特別是神經因性疼痛)係有效之化合物以及對前述二者均有效之化合物。

### 製造法

本發明之化合物及其製藥學上可接受之鹽可利用其基本骨架或取代基種類之特徵，而應用各種習知合成法加以

製造。

此時，依官能基種類，預先原料至中間體階段以適當之保護基(可容易地轉換成該官能基之基)取代該官能基，在製造技術上來說將有效果。此種官能基可例示如胺基、氫  
5 氧基或羧基等，該等保護基則可列舉如格林氏(Greene)及渥茲氏(Wuts)所著「Protective Groups in Organic Synthesis(第2版)」中所記載之保護基，而該等僅需依反應條件加以適當選擇使用即可。

在此種方法中，可在導入該保護基進行反應後，依需  
10 要而去除保護基，藉此製得所需化合物。

茲將本發明化合物或其中間體之代表性製造法說明如下。

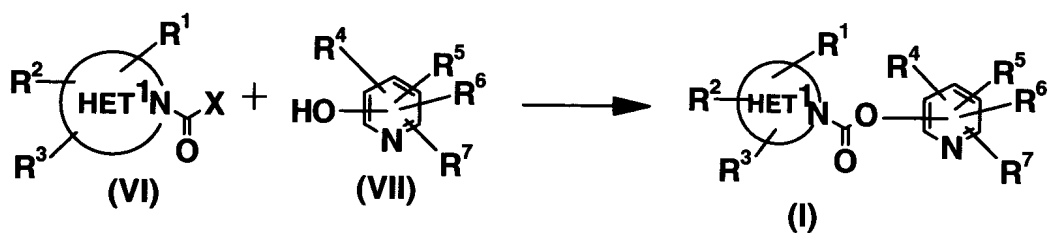
(下述文章中之代號係如下所示：DMF: N, N-二甲基甲醯胺；DMSO: 二甲基亞砷；THF: 四氫呋喃；TFA:三氟乙酸；  
15 Tol: 甲苯；EtOAc: 乙酸乙酯；DCE:二環乙烷；TEA:三乙基胺。)

以下針對本發明化合物之代表性製造法進行說明，但不表示受限於該等製造方法。

此外，在本發明化合物中，相同之取代基存在於該製造法之反應式中以外的位置時，可透過取代基修飾反應而  
20 製得包含在本發明範圍中的化合物。

第一製造法(胺基甲酸酯化反應)

【化6】

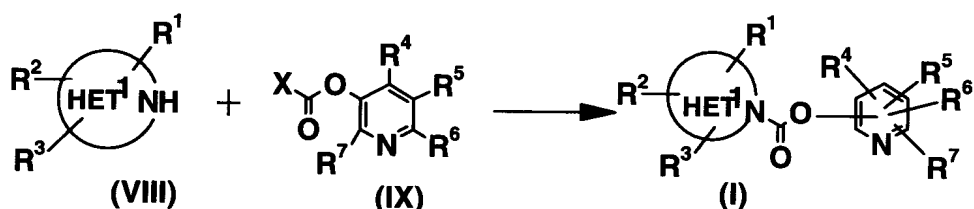


(式中，X表示本反應中有利之脫離基。以下相同。)

本反應係使通式(VI)所示之酮衍生物與其反應相對量之通式(VII)所示羥基吡啶衍生物在對反應為不活性之溶劑中，於冷卻下或室溫至加溫下攪拌酯化而進行。舉例來說，脫離基X包含鹵素原子、低級烷氧基、苯氧基及咪唑基等。不活性溶劑可列舉如DMF、二甲基乙醯胺、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、苯、Tol、二甲苯等以及該等之混合溶劑。為促進本反應，宜添加鹼(如鈉、氫化鈉、甲氧基鈉及乙氧基鈉等)。

第二製造法(胺基甲酸酯化反應)

【化7】



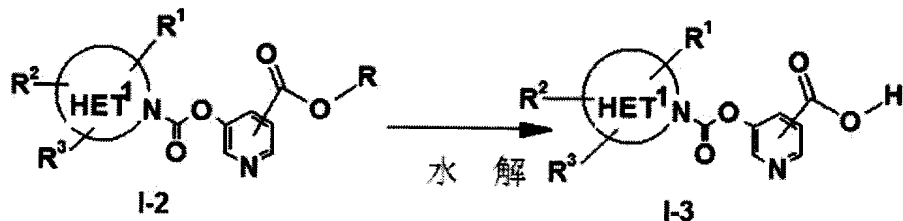
本反應係使通式(VIII)所示含氮雜環化合物與反應相對量之通式(IX)所示吡啶衍生物在前述對反應為不活性之溶劑中，於冷卻下或室溫至加溫下攪拌而進行。為促進本反應，宜添加鹼(如鈉、氫化鈉、甲氧基鈉、乙氧基鈉、TEA及吡啶等)。

第三製造法(水解反應)

可使經酯化之具羧基化合物透過水解反應而依如格林氏(Greene)與渥茲氏(Wuts)著「Protective Groups in Organic

Synthesis(第2版)」中之脫保護反應，而製得具有羧基之本發明化合物(I-3)。

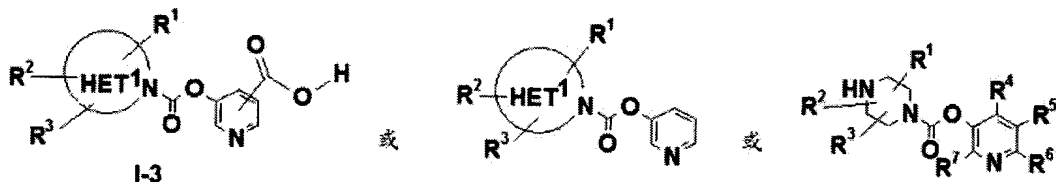
## 【化8】



- 5 (式中，基ROCO-表示經酯化之羧基。以下相同。)

## 第四製造法(醯胺化反應)

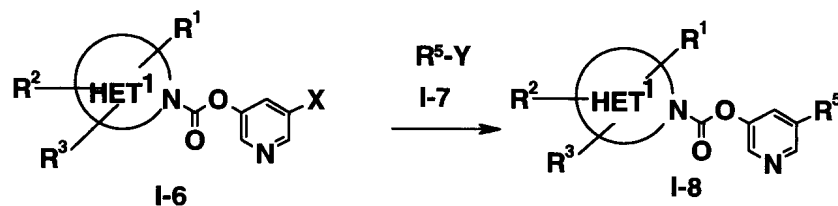
## 【化9】



- 化合物I-3或R<sup>1</sup>為羧酸時係與胺，R<sup>1</sup>為胺時係與羧酸來
- 10 製造各種醯胺化合物。含氮雜環為吡啶時，透過使用羧酸或磺酸化合物或是該等之反應性衍生物，可製造各種醯胺化合物。反應可於縮合劑(如二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIPC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(WSC)、1,1'-羰基雙-1H-咪唑(CDI)等)存在下，依情況
- 15 更可於添加劑(如N-羥基丁二酸亞醯胺(HONSu)、1-羥基苯并三唑(HOBT)、二甲基胺基吡啶(DMAP)等)存在下進行。羧酸或磺酸化合物之反應性衍生物可使用酸鹵化物、酸酐及活性酯等。舉例來說，反應亦可依日本化學會編「實驗化學講座(第4版)」22卷(1992年)(丸善)等所載之方法進行。

- 20 第五製造法(耦合反應)

## 【化10】



式 中 代 號 表 示 下 述 意 義 。 X 為 鹵 素 或  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ， Y 為  $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、二烷基硼、二烷氧基硼或三烷基錫。此外，X 可為  $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、二烷基硼、二烷氧基硼或三烷基錫，Y 可為鹵素或  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 。

較佳之反應係使化合物(I-6)與化合物(I-7)組合而成的2個芳香環在過渡金屬催化劑及適當添加劑存在下反應，以合成出二芳基化合物(I-8)者。代表性方法可列舉如丸善1991年刊「實驗科學講座」第25卷有機合成VII 353~366項、396~427項所載方法。過渡金屬催化劑可適當應用肆(三苯基膦)鈀等各種鈀錯合物及二溴雙(三苯基膦)鎳等各種鎳錯合物等。添加劑可適宜使用三苯基膦、碳酸鈉及鋅等，但較宜因應所用方法而加以適當選擇。

通常，前述反應係於溶劑中且在室溫~加熱下進行。再者，除此所記載之反應外，亦可應用形成二芳基結構之反應，如，於適當過渡金屬催化劑存在下，使鹵化芳基化合物與芳基格林納試劑反應等。

(原料化合物之製造法)

為製造本發明化合物之原料化合物，可依需要使既知化合物實施前述製造法記載之反應，或是實施當業者自明之反應(J.March著，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS(1992))(如醯基化、烷基化、脲化、

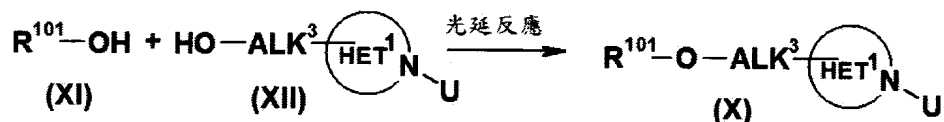
氧化、還原(宜如 COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS 8 REDUCTION(Pergamon Press)(1991))以及鹵化反應等)來製得。

### 製法(i)

光延反應(Mitsunobu reaction)

- 5 將通式(XI)及(XII)所示醇實施光延反應，可合成出原料化合物(X)。本反應係使化合物(XI)與(XII)在等量至過剩量之三苯基膦及偶氮二羧酸二乙酯存在下，於第一製造法所記載之不活性溶劑中，於冷卻下或加熱下一邊攪拌一邊進行。

### 10 【化11】



(式中代號係如下所示。U：胺基之保護基、 $\text{ALK}^3$ ：可經HO取代之 $\text{ALK}^1$ ，以下相同。)

### 製法(ii)

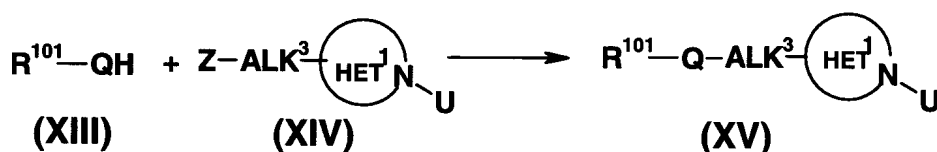
### 15 取代反應

- 本反應係一烷基化反應。使1級胺、2級胺、醇、硫醇、1級醯胺及級醯胺等與其反應相對量之具有脫離基的化合物，在對反應為不活性之溶劑中，使用等量或一方過剩量，於冷卻下或加熱下一邊攪拌一邊進行反應。在鹼(如碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸鈹等無機鹼或TEA及二異丙基乙基胺等等有機鹼、第三丁氧基鉀及第三丁氧基鈉等金屬烷氧化物或氫化鈉及氫化鋰等)及添加劑(碘化四正丁基銨、碘化鉀或碘化鈉等)存在下反應，將使反應順利進行而較為有利。

對上述反應為不活性之溶劑可列舉如二氯甲烷、DCE、氯仿、苯、Tol、二甲苯、醚、THF、二噁烷、EtOAc、乙醇、甲醇、2-丙醇、乙腈、DMF、N, N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基咪唑啉酮、DMSO、丙酮、甲基乙基酮或水等、以及該等之均勻系及不均勻系混合溶劑，

5 但需依各種反應條件適當加以選擇。

## 【化 12】



[上述式中之代號係如下所示。

10 Q: O、S或NH

Z: 脫離基(如Cl、Br、I或OMs等)]

## 製法(iii)

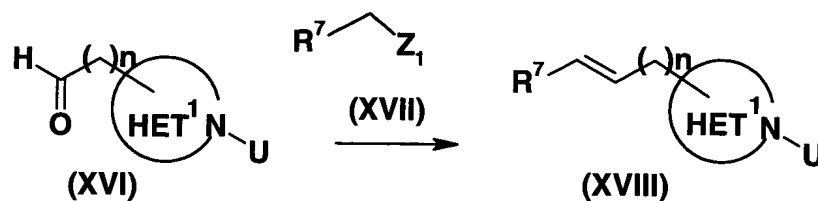
本製造法係使通式(XVI)所示醛或酮與通式(XVII)所示 Wittig試劑或Horner-Emmons試劑反應以製造化合物(XVIII)

15 者。

本反應係於等量至過剩量之鹼(如TEA及二異丙基乙基胺等有機鹼或碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸鈹等無機鹼)存在下，使化合物(XVI)及化合物(XVII)在前述不活性溶劑中，使用等量或任一過剩量，在冷卻下或加熱下一邊攪拌一邊

20 進行。在添加劑(碘化四正丁基銨或碘化鉀等)存在下進行反應，將使反應順利進行，較為有利。

## 【化 13】



$Z_1$ : 用於 Wittig 試劑或 Horner-Emmons 試劑之基(磷鹽或亞磷酸二酯等,  $n$ : 0 或 1)。

[1] 本發明之篩選方法

5            脂肪酸醯胺水解酶(fatty acid amide hydrolase; 以下稱為 FAAH) 包含具有可將極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或 2-花生四烯酸甘油水解之活性的酶, 在鑑定為係相同分子種者之前提下, 可係來自任一種者, 舉例來說, 包含人類(基因庫編號(GenBank Accession  
10 Number)NM-001441)、小鼠(基因庫編號NM-010173)、大鼠(基因庫編號NM-024132)、豬(基因庫編號AB027132)、兔、雉雞、雞、狗、貓、倉鼠、松鼠、熊、鹿、猿猴等來自哺乳動物者。此外, 不限定在天然多肽, 人工製造之變異體亦包含在內。

15            有關下述(a)~(d), 以下總稱為「機能性 FAAH」。

(a) 序列編號 2、序列編號 4、序列編號 6 或序列編號 8 所示胺基酸序列中, 包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列, 且可水解極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或 2-花生四烯酸甘油的多肽;

20            (b) 缺損、取代及/或插入有 1~10 個(較佳為 1~7 個, 更佳為 1~5 個) 胺基酸的序列編號 2、序列編號 4、序列編號 6 或序列編號 8 所示胺基酸序列中, 包含全部或至少去除包含膜貫

通領域之胺基末端領域的胺基酸序列，且可水解極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或2-花生四烯酸甘油的多肽；

5 (c)與序列編號2、序列編號4、序列編號6或序列編號8所示胺基酸序列具有70%以上(較佳為80%以上、更佳為90%以上而最佳為95%以上)相同性的胺基酸序列中，包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列，且可水解極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或2-花生四烯酸甘油的多肽；

10 (d)與序列編號1、序列編號3、序列編號5或序列編號7所示多核苷酸或其互補序列於嚴苛條件下雜交之多核苷酸所編碼之胺基酸序列中，包含全部或至少去除包含膜貫通領域之胺基末端領域的胺基酸序列，且可水解極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或2-花生四烯酸甘油的多肽。

15 此外，本發明說明書中之前述「包含膜貫通領域之胺基末端領域」係指：含有膜貫通領域之胺基末端領域，該膜貫通領域係被埋入位在胺基末端之細胞外領域及挾在細胞外領域與細胞內領域之細胞膜中。可使用膜蛋白結構預測程式TMpred、PSORT、SOSUI等，從胺基酸序列來預測  
20 膜貫通領域係存在何處。具體舉例來說，「包含膜貫通領域之胺基末端領域」係序列編號2之第1號至第30號、序列編號6之第1號至第第29號所示之領域。扣除序列編號6之第1號至第29號所示領域，且以序列編號6之第30號至第579號胺基酸表示的多肽已知亦具有未去除前述領域之多肽相同

的活性(Matthew氏等, Biochemistry, 第37卷, 第15177-15187頁, 1998年)。

本發明說明書中, 前述「相同性」係指透過Clustal V program (Higgins氏與Sharp氏, Gene, 第73卷, 第237-244  
5 頁, 1998年; Thompson氏等, Nucleic Acid Res., 第22卷, 第4673-7680頁, 1994年)檢索, 並使用初期化所準備之參數而取得之值(Identities)。該參數係如下所示。

作為Pairwise Alignment Parameters :

K tuple 1  
10 Gap Penalty 3  
Window 5  
Diagonals Saved 5

本發明說明書中, 前述「嚴苛條件」下之雜交係指不引起非專一性結合之條件, 具體來說, 可列舉如: 使雜交  
15 在50%甲醯胺、5×SSC(0.75 M NaCl, 0.075 M 檸檬酸鈉, pH 7)、5×丹哈德溶液(Denhardt's Solution, 0.1% 聚蔗糖(Ficoll)400, 0.1% 聚乙烯吡咯烷酮, 0.1% BSA)、變形鮭魚精子DNA(50 g/ml)、0.1% SDS及10% 硫酸糊精所構成之溶液中, 於37~42°C溫度條件下, 進行約12~18小時, 再以  
20 洗淨溶液(0.2×SSC、0.1% SDS)依需要進行預備洗淨後, 於50~60°C溫度條件下洗淨所進行的雜交。

本發明說明書中, 前述「水解極樂醯胺、棕櫚醯基乙醇醯胺、油醯胺及/或2-花生四烯酸甘油」具體來說係指以實施例1~4之方法, 於pH 7~9緩衝液中以4°C~37°C進行

30~90分鐘之水解反應，即，使極樂醯胺(N-arachidonoyl ethanolamine)分解成花生四烯酸(arachidonic acid)與乙醇胺(ethanolamine)、棕櫚醯基乙醇醯胺(N-palmitoyl ethanolamine)分解成棕櫚酸(palmitic acid)與乙醇胺、油醯胺(Cis-9,10-octadecenoamide)分解成油酸(oleic acid)與氨、2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoyl glycerol)分解成花生四烯酸與甘油(glycerol)的反應。

本發明之篩選方法包括一種篩選頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑之方法，其包含下述程序：(1)使試驗物質與FAAH或機能性FAAH接觸；(2)分析FAAH或機能性FAAH之活性變化；(3)選擇可阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質。

(1)使試驗物質與FAAH或機能性FAAH接觸之程序

使試驗物質與FAAH或機能性FAAH接觸時，須將試驗物質添加至下述任一者，亦可培養一定時間：

a)表現FAAH或機能性FAAH之細胞或組織；

b)透過含有可編碼FAAH或機能性FAAH之多核苷酸的表現載體而被轉形的轉形體；

c)a)或b)之溶解液或破碎液；及

d)從c)純化而來的FAAH或機能性FAAH純化物；

亦可使用：

e)投藥有試驗物質之實驗動物的組織破碎液或血液。

a)表現FAAH或機能性FAAH之細胞或組織

表現出FAAH或機能性FAAH之細胞可具體列舉如：神

經細胞、神經膠細胞、上皮細胞、內皮細胞、淋巴球、巨噬細胞、血小板、肥胖細胞、單核細胞、樹狀細胞、肝細胞、腎細胞、腸細胞、胰細胞、子宮細胞、胎盤細胞、膀胱細胞、前列腺細胞、角化細胞及肌肉細胞等。該等細胞

5 只需可表現出FAAH或機能性FAAH即可，可使用取自任一物種之細胞，如人類、小鼠、大鼠、豬、兔、雉雞、雞、狗、貓、倉鼠、松鼠、熊、鹿、猿猴等來自哺乳動物之細胞。

細胞亦可使用被建立之細胞株，也可使用從動物組織

10 剝離或離析出之細胞。被建立之細胞株可使用：來自人類膀胱上皮癌之細胞株5637細胞、來自人類前列腺癌之細胞株PC-3細胞、大鼠嗜鹼細胞性白血病細胞株RBL-2H3細胞、大鼠神經芽細胞瘤株N18TG2細胞、大鼠神經膠腫細胞株C6細胞、大鼠巨噬細胞株J774細胞、來自大鼠副腎髓質

15 之親鉻性細胞瘤株PC-12細胞、人類單核細胞樣細胞株U937細胞、人類乳癌細胞株MCF-7細胞、人類乳癌細胞株EFM-19細胞、來自人類大腸癌之細胞株CaCo-2細胞(以上細胞株均可自American Type Culture Collection(ATCC)取得)、人類表皮角化細胞株HaCaT細胞以及人類神經芽細胞瘤株CHP100

20 細胞。較佳者則可使用來自人類膀胱上皮癌之細胞株5637細胞以及大鼠嗜鹼細胞性白血病細胞株RBL-2H3細胞。

表現FAAH或機能性FAAH之組織可具體列舉如腦、膀胱、前列腺、腎臟、肝臟、睪丸、肌肉、血管、胰臟、消化道、肺、子宮、胎盤、皮膚、淋巴球、血小板、巨噬細

胞、單核細胞、肥胖細胞及前列腺。較佳者宜使用腦、肝臟及單核細胞。該等僅可表現出FAAH或機能性FAAH即可，可使用取自任一物種之細胞，如人類、小鼠、大鼠、豬、兔、雉雞、雞、狗、貓、倉鼠、松鼠、熊、鹿、猿猴  
5 等來自哺乳動物之組織。

欲調查細胞及組織中是否表現出FAAH或機能性FAAH，可以下述方法等進行確認：西方墨點法，係使用細胞或組織之萃取液，並使用可測出受檢對象多肽的抗體者；或，PCR(Polymerase Chain Reaction)法，係使用一引  
10 子，其可專一性地檢測出編碼受檢對象之多肽的多核苷酸。或者，可使細胞或組織之溶解液或破碎液與極樂醯胺、棕櫚基乙醇醯胺、油醯胺及/或2-花生四烯酸甘油等基質在pH 7~9之緩衝液中以4°C~37°C進行30~90分鐘反應，再調查該等基質是否已受到水解，藉此進行確認。

15 b)透過含編碼FAAH或機能性FAAH之多核苷酸的表現載體而轉形之轉形體

可使用以已知之胺基酸序列或鹼基序列資訊等為基礎而設計合成出的引子及探針，透過以PCR法及雜交所作之篩選，而從cDNA基因庫離析出可編碼FAAH或機能性FAAH  
20 之多核苷酸。使被離析出之含多核苷酸的片段載入適當之表現載體，可藉此轉染至真核生物及原核生物之宿主細胞中，進而使宿主細胞中已轉染的多核苷酸所編碼之多肽表現出。表現載體除可依宿主細胞而適當選擇使用習知表現載體外，可按照宿主細胞而使用係導入有適當啟動子及與

形質表現相關之序列且經適宜挑選之載體質粒。此外，亦可使用導入有特定序列之表現載體，其在透過所載入之多核苷酸而被編碼之多肽表現時，將以麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)及Flag、His等之標籤序列(Tag)被融合之狀態下表現。同時以數種多核苷酸使一細胞轉形時，亦可構成為1個表現載體包含數種多核苷酸，或是構成為各自包含在個別表現載體中。或者，亦可先取得在染色體DNA中載入有此種結構的細胞，再進行使用。

導入有所需多核苷酸之表現載體可透過DEAE-糊精法(Luthman氏等，Nucleic Acids Res.，第11卷，第1295-1308頁，1983年)、磷酸鈣-DNA共沉澱法(Graham氏等，Virology，第52卷，第456-457頁，1973年)、使用市售轉染試劑之Lipofectamine 2000(Invitrogen社)及FuGENE 6(Roche Molecular Biochemicals社)之方法以及電脈衝穿孔法(Neumann氏，EMBO J.，第1卷，第841-845頁，1982年)等而載入宿主細胞並轉形。宿主細胞使用大腸菌時，可依Hanahan氏之方法(Hanahan氏等，Mol. Biol.，第166卷，第557-580頁，1983年)，使大腸菌與CaCl<sub>2</sub>、MgCl<sub>2</sub>或RbCl共存而調製成勝任細胞(Competent cell)，再加入已導入所需多核苷酸之表現載體，即可使其轉形。

c) 前述a)、b)之溶解液或破碎液

將細胞以緩衝液洗淨數次後，於緩衝液中以磨碎型均質儀破碎至均勻為止，即可製作出細胞之破碎液。至於組織破碎液，則是加入組織重量之5~10倍容積的冰冷緩衝液

後，於冰中以磨碎型均質儀磨碎至成為均勻溶液為止，再進行數秒超音波破碎即可製得。該緩衝液可使用Tris緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0)，1 mM EDTA)或Hepes緩衝液(1 mM EDTA，100 mM NaCl，12.5 mM Hepes，pH 8.0)等。舉

5 例來說，可列舉如實施例438及實施例439之試驗法。透過含有編碼FAAH或機能性FAAH之多核苷酸的表現載體而轉形之大腸菌的溶解液，則是將大腸菌作離心分離以進行回收，再用溶菌緩衝液(如20 mM Tris-HCl(pH 8.0)，500 mM NaCl，10% Glycerol，0.2 mM EDTA，0.5 mM DTT，10 mM

10 Imidazole，1% n-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside)溶解而製得者。

d)從前述c)純化而得之FAAH或機能性FAAH純化物

FAAH或機能性FAAH之純化物可使用親和性管柱層析法、電性管柱層析法、凝膠過濾管柱層析法、離子交換管

15 柱層析法及分配管柱層析法等一般方法，從a)表現FAAH或機能性FAAH之細胞或組織、或b)透過含有編碼FAAH或機能性FAAH之多核苷酸的表現載體而轉形之轉型體的溶解液或破碎液而純化出。

具體而言，將表現FAAH或機能性FAAH之細胞或組織

20 置於含蔗糖之溶劑中均質化後，進行離心分離或超高速離心分離，取得微粒體分液，再以含Triton-X之溶劑溶解後，更進一步離心分離，使去除沉澱物之蛋白質溶解液以高速蛋白液體管柱層析法(FPLC)系統(Pharmacia社)進行處理而純化(Ueda氏等，J. Biol. Chem，第270卷，第23823-23827

頁，1995年)。

或是以溶菌緩衝液，使已轉形成可使融合有His標籤序列之FAAH或機能性FAAH表現出的大腸菌溶解，進行超音波處理後，進行離心分離(如，以10000×g進行20分鐘)，將  
5 所得上清與預先以溶菌緩衝液平衡化且對His標籤序列具有高度結合力之樹脂於低溫下混合12小時以上，洗淨樹脂後，使樹脂溶出已融合有His標籤序列之FAAH或機能性FAAH，如此即可純化。

欲使試驗物質與前述細胞或組織、如前述般製作之細胞或組織之溶解液或是破碎液、或是FAAH或機能性FAAH  
10 純化物接觸時，已有將試驗物質添加或非添加於該等中，再培養預定時間的方法。具體來說，則是按照該試驗物質之溶解性，使用經適當挑選出之蒸餾水及二甲基亞砷(DMSO)等溶解液，使試驗物質溶解後，再將其添加到前述  
15 細胞或組織、該等之溶解液或破碎液或是FAAH或機能性FAAH純化物中，呈0.003 nM~10 μM；於係細胞或組織的情況下，則是於CO<sub>2</sub>保溫器內以37°C培養30~60分鐘，其他情況則係以4°C~37°C培養30~90分鐘，即可完成與試驗物質之接觸。

20 e) 已投予試驗物質之實驗動物之組織破碎液或血液

透過將試驗物質投予實驗動物，亦可使該實驗動物之組織或血液中的FAAH或機能性FAAH與試驗物質接觸。舉例來說，實驗動物可使用小鼠、大鼠、狗等哺乳動物。對該等實驗動物投予試驗物質時，可按照試驗物質之性質，

- 以一般常用載體之生理食鹽水或二甲基甲醯胺溶液、10% 甲基纖維素溶液等使試驗物質懸濁或溶解，再進行經口投藥、皮下投藥、腹腔內投藥、靜脈內投藥。投藥後摘出組織，使該等組織透過前述c)之方法破碎，而製得組織破碎液。具體而言，舉例來說，可將試驗物質以1~3 mg/kg的量經口投藥予 9週齡之大鼠，再從30分鐘後摘出之腦、肝臟及單核細胞等組織製作組織破碎液。或者，以0.3~3 mg/kg 的量將試驗物質作靜脈內投藥予13~18月齡之狗，可從30分後摘出之腦、肝臟、單核細胞等組織製作組織破碎液。
- 5
- 10 更具體來說，舉例而言，可以藉實施例440之方法製作組織破碎液。此外，可從投藥有上述試驗物質之實驗動物的心臟及下腔大動脈等採取血液。

#### (2)分析FAAH或機能性FAAH之活性變化的程序

- 分析FAAH或機能性FAAH之活性變化時，已知有透過試驗物質之接觸有無來測定FAAH或機能性FAAH之酶活性變化的方法。可使FAAH或機能性FAAH與基質接觸預定時間，再透過測量該基質之分解產物量，以測定FAAH或機能性FAAH之酶活性。或者，也可透過測量實驗動物之組織及血液中所含FAAH活體內基質之內生性大麻素的量，以進行
- 15
- 20 測定。

欲測定試驗物質依賴性之酶活性變化時，可於試驗物質存在下或非存在下，使FAAH或機能性FAAH與基質接觸預定時間，再求出試驗物質非存在下之基質分解產物量與試驗物質存在下之基質分解產物量的相對比，藉此進行分

析。

或者，使基質與預先已接觸試驗物質之FAAH或機能性FAAH、以及未與試驗物質接觸之FAAH或機能性FAAH接觸一定時間，再以未接觸試驗物質之FAAH或機能性FAAH之基質分解產物量，及預先與試驗物質接觸之FAAH或機能性FAAH之基質分解產物量來求出相對比，如此也可測定出試驗物質依賴性之酶活性變化。

再者，更可測定實驗動物在投予試驗物質前後之組織或血液中之內生性大麻素量，求出投予試驗物質前之內生性大麻素量與投予試驗物質後之內生性大麻素量的相對比，或是測定投予/未投予試驗物質之實驗動物之組織或血液中的內生性大麻素量，再求出未投予試驗物質之實驗動物組織或血液中之內生性大麻素量與經投予試驗物質之實驗動物組織或血液中之內生性大麻素量間的相對比，亦可測定出試驗物質依賴性之酶活性變化。

可按照FAAH或機能性FAAH之狀態，使FAAH或機能性FAAH與基質在下述條件下接觸。

前述(1)使基質與a)、b)之表現於細胞、組織中之FAAH或機能性FAAH接觸時，將前述基質添加至pH 7~9之緩衝液中的培養細胞或組織，於CO<sub>2</sub>保溫器內以37°C或室溫下，較佳為反應30~60分鐘。欲停止反應時，可將該細胞或該組織移至冰上急冷，或與充分濃度之FAAH阻礙劑接觸，或加入氯仿與甲醇之1:1(容量比)溶液。再將該等細胞、組織以前述(1)c)之方法溶解、破碎，而可製作溶解液或破碎液。

欲使前述(1)c、e)之細胞、組織溶解液或破碎液中的FAAH或機能性FAAH與基質接觸時，可於pH 7~9之緩衝液(較佳者為將蛋白質濃度稀釋為10~100  $\mu\text{g/ml}$ 之溶解液、破碎液)中添加前述基質，於4°C~37°C溫度條件進行反應。反應時間可依所添加之酶量、基質量及反應溫度等條件而適當設定之。例如，於室溫下進行反應時，可使反應時間為30~90分鐘下進行。

欲使(1)d)之FAAH或機能性FAAH之純化物與基質接觸時，可將前述基質添加到使用pH 7~9之緩衝液的溶解液或破碎液，並於4°C~37°C之溫度條件下進行反應。反應時間可依所添加之酶量、基質量及反應溫度等條件而適當設定之。例如，於室溫下進行反應時，可使反應時間為30~90分鐘下進行。

測定基質之分解產物量時，僅需使前述酶反應液中之未反應基質與分解產物分離，再測定分解產物之量即可。未反應基質與分解產物分離時，舉例來說，可利用分解產物之乙醇胺等係呈水溶性的特性，於酶反應液中添加2倍量之氯仿與甲醇的1:1(容量比)溶液並攪拌後，利用離心分離而分離成：包含在上層之水/乙醇層中的分解產物，以及包含在下層之氯仿層的未反應基質。此外，亦可與不具吸水性之液態閃爍雞尾酒(scintillation cocktail)劑混合，藉此使脂溶性之未反應放射性基質吸入cocktail劑中，使分解產物與未反應基質分離。或是透過薄層管柱層析法及高速液體管柱層析法等，使未反應基質與分解產物分離。

基質使用經 $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ 等標識者或使用經標識與未標識者之混合物時，可使用液態閃爍計數器(Liquid Scintillation Counter)測定分解產物之量或未反應基質之量，或作為X射線潛影(latent image)而紀錄在影像板(Imaging Plate)上，再

5 透過影像版讀取裝置作測定。

基質使用未標識者時，可以高速液體管柱層析法監測205 nm之吸光度，而測定出分解產物量或未反應基質量(Lang氏等，Anal. Biochem，第238卷，第40-45頁，1996年)。

測定未反應基質量時，可從反應前已添加之基質量扣除未反應基質量，而求得分解產物之量。此外，亦可以僅

10 添加不含FAAH或機能性FAAH之緩衝液而測得之基質分解產物量作為對照組，從FAAH或機能性FAAH之基質分解產物量中扣除，而求得FAAH或機能性FAAH所實際引發之基質分解產物量。

15 關於組織破碎液中之內生性大麻素量，舉例而言，可將所採取之組織置於氯仿、甲醇與50 mM Tris(pH 8.0)之2:1:1(容量比)溶液中破碎，再以液體管柱層析法-同位素稀釋質量分析法(isotope dilution mass spectrometry)來測定有機層(氯仿層)中所含之內生性大麻素(Cravatt氏等，Proc.

20 Natl. Acad. Sci. USA，第98卷，第9371-9376頁，2001年)。

血液中之內生性大麻素量可如下述般測得。從採取到之血液分離出血漿，加入等量丙酮( $-20^{\circ}\text{C}$ )後離心以去除血漿所含蛋白質。吹噴氮氣使丙酮蒸發後，加入甲醇與氯仿之1:2(容量比)溶液，再以液體管柱層析法-同位素稀釋質量

分析法測定有機層(氣仿層)所含內生性大麻素(Giuffrida氏等, Eur. J. Pharmacol., 第408卷, 第161-168頁, 2000年)。

(3)選擇出阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質的程序

選擇阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質時, 可使試驗物質與FAAH或機能性FAAH接觸, 再與未接觸試驗物質時比較, 選出可使基質之分解產物量減少之物質即可。

具體來說, 比較使FAAH或機能性FAAH與試驗物質接觸及未與試驗物質的情況, 即可篩選出可使基質分解產物量減少(宜減少至1/2倍以下)之物質, 即, 頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。

此外, 使FAAH或機能性FAAH與各種濃度之試驗物質接觸, 令未接觸試驗物質時之基質分解產物量為100%, 求出與各濃度試驗物質接觸時之基質分解產物量的相對值(%); 此外, 令未接觸試驗物質時之基質分解產物量為100%, 且令既存之FAAH阻礙物質以充分之濃度及時間與FAAH或機能性FAAH接觸時之基質分解產物量為0%, 求出與各濃度試驗物質接觸時之基質分解產物量之相對值(%), 並以基質之分解產物量之相對值(% )為縱軸且試驗物質濃度為橫軸而繪出之阻礙曲線, 算出分解產物量之相對值為50%時之試驗物質濃度(IC<sub>50</sub>值), 即可篩選出較佳之IC<sub>50</sub>值為1 μM以下(更佳為100 nM以下)之物質, 即, 頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。舉例來說, 可列舉如實施例438至實施例440之試驗。

或者, 透過投予實驗動物, 將組織或血液中之內生性

大麻素量與投予前作比較，或是與未投予之實驗動物作比較，再選出宜增加為1.5倍之試驗物質，如此亦可篩選出阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質，即，頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。

#### 5 [2]試驗物質

本發明之篩選法所使用之試驗物質並未特別限制，但可列舉如：市售化合物(含胜肽)、登錄在Chemical File之各種習知化合物(含胜肽)、以組合式化學(Combinatorial Chemistry)技術(Terrett氏等，J. Steele. Tetrahedron，第51卷，第8135-8173頁，1995年)獲得之化合物群、微生物培養上清、來自植物及海洋生物之天然成分、動物組織萃取物或將本發明篩選方法所選出之化合物(含胜肽)作化學性或生物學性修飾而成之化合物(含胜肽)。

#### 15 [3] 頻尿與尿失禁治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物

本發明之藥學組成物中之有效成分可使用阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質，而舉例來說，該阻礙物質可透過本發明之篩選方法而挑選出。

本發明之藥學組成物並不限定於以本發明篩選方法獲得之物質作為有效成分的藥學組成物，而是包含以阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質作為有效成分的所有頻尿與尿失禁治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物，而較宜為頻尿與尿失禁治療用、膀胱過動症治療用及/或疼痛治療用藥學組成物。

此外，確認是否具有頻尿與尿失禁治療效果、膀胱過動症治療效果及/或神經因性疼痛治療效果，則已記載如前述。

以阻礙FAAH或機能性FAAH活性之物質，如DNA、蛋白質(包含抗體或抗體片段)、胜肽或除此之外的化合物作為有效成分之製劑，可依該有效成分的類型，而使用其等在製劑化時一般採用之藥理學上可接受的載體、賦形劑、及/或其他添加劑，進而調製出藥學組成物。

在投藥時，舉例來說，可藉錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、細粒劑、粉劑或經口用液劑等作經口投藥，或是以靜脈注射、肌肉注射或關節注射等之注射劑、栓劑、經皮投藥劑或經黏膜投藥劑等作非經口投藥。特別是，於胃部將被消化之胜肽宜採靜脈注射等之非經口投藥。

用以經口投藥用之固體組成物中，可將1種或以上之活性物質與至少一種不活性稀釋劑混合，如乳糖、甘露糖、葡萄糖、微結晶纖維素、羥丙基纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或甲基矽酸鋁酸鎂等。該組成物亦可依定法而含有不活性稀釋劑以外之添加劑，如滑澤劑、崩解劑、安定化劑、溶解劑或溶解輔劑等。錠劑或丸劑可依需要而以糖衣或胃溶性或腸溶性物質等膜衣加以被覆。

經口投藥用之液體組成物可列舉如乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑或醃劑，可含有常用的不活性稀釋劑，如純水或乙醇。該組成物可含有不活性稀釋劑以外之添加物，如濕潤劑、懸濁劑、甘味劑、芳香劑或防腐劑。

非經口用之注射劑可含有無菌之水性或非水性之溶液劑、懸濁劑或乳濁劑。水性之溶液劑或懸濁劑可含有如注射用蒸餾水或生理用食鹽水等作為稀釋劑。非水性之溶液劑或懸濁劑之稀釋劑則可含有如丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄欖油)、醇類(如乙醇)或聚山梨酸酯80等。該組成物更可含有濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、溶解劑或溶解補助劑或是防腐劑。舉例而言，該組成物可藉穿過細菌濾網之過濾、配合殺菌劑或照射而無菌化。此外，製造、使用無菌之固體組成物時，亦可溶解於無菌水或其他無菌用注射用媒介後再使用。

可慮及有效成分(即以本發明之篩選方法取得之物質)活性強度、症狀、投藥對象之年齡或性別等而適當決定投藥量。

例如，採經口投藥時，其投藥量就一般來說，成人(體重60kg)1日約0.1~100 mg，且較佳為0.1~50 mg。採非經口投藥時，就注射劑之型態來說，1日約0.01~50 mg，且較佳為0.01~10 mg。

#### 【實施例】

以下，基於實施例而更詳盡地說明本發明。本發明化合物並不限定在下述實施例所記載之化合物。此外，將原料化合物之製法顯示於參考例。本發明之部分化合物亦可能為原料化合物，為方便起見亦作為參考例顯示其製法。此外，茲將參考例所得之化合物之化學結構式及物理化學性質示於表1~15。將實施例所得化合物之化學結構式示於

表16~表34，而其物理化學性質則示於表35~63。再者，更將本發明之其他化合物的結構顯示於表65~73。該等可利用上述製造法、下述參考例及實施例所記載或當業者可自明之方法、或是該等之變形法而容易地製得。

5 此外，使用市售套組時，亦可按照市售品之指示書實施。

另，發明說明書中之代號係如下所示。

Rex：參考例；Ex：實施例；Str：結構式；DAT：物理化學性質；<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm), solvent：核磁性共鳴圖  
 10 譜；實施例化合物之物理化學數據中的DMSO：DMSO-d6；MS m/z：質量分析值；Com：化合物；NC：氰基；Ph：苯基；Me：甲基；diMe：二甲基；Et：乙基；Pr：丙基；iPr：異丙基；Bu：丁基；tBu：第三丁基；iBu：異丁基；Pen：戊基；Hex：己基；Hep：庚基；Oct：辛基；  
 15 cPr：環丙基；cPen：環戊基；cHex：環己基；cHep：環庚基；cOct：環辛基；Ac：乙醯基；Cl：氯；diCl：二氯；CN：氰基；F：氟；diF：二氟；FPh：氟苯基；NCPPh：氰基苯基；diFPh：二氟苯基；O<sub>2</sub>N：硝基；MeO：甲氧基；diMeO：二甲氧基；Br：溴；diBr：二溴；BrPh：溴苯基；  
 20 F<sub>3</sub>C：三氟甲基；AcO：乙醯氧基；MeOCO或COOMe：甲氧基羰基；tBuOCO或COOtBu：第三丁氧羰基；HO：羥基；HOPh：羥苯基；H<sub>2</sub>N：胺基；PhCONH：苯甲醯基胺基；EtCONH：乙基羰胺基；Me<sub>2</sub>N：二甲基胺基；Et<sub>2</sub>N：二乙基胺基；BIP2：2-聯苯基；BIP3：3-聯苯基；BIP4：4-

聯苯基； BIP5：5-聯苯基； BIP6：6-聯苯基； Thiop2：噻吩-2-基； Thiop3：噻吩-3-基； Thiop4：噻吩-4-基； Thiop5：噻吩-5-基； PYRR1：吡咯啉-1-基； PYRR2：吡咯啉-2-基； PYRR3：吡咯啉-3-基； PYRR4：吡咯啉-4-基；  
 5 PYRR5：吡咯啉-5-基； Py2：吡啶-2-基； Py3：吡啶-3-基； Py4：吡啶-4-基； Py5：吡啶-5-基； IM1：咪唑-1-基； IM2：咪唑-2-基； IM3：咪唑-3-基； IM4：咪唑-4-基； BenzIM1：苯并咪唑-1-基； BenzIM2：苯并咪唑-2-基； BenzIM3：苯并咪唑-3-基； BenzIM4：苯并咪唑-4-基；  
 10 BenzIM5：苯并咪唑-5-基； BenzIM6：苯并咪唑-6-基； Pyrazi1：吡嗪-1-基； Pyrazi2：吡嗪-2-基； Pyrazi3：吡嗪-3-基； Pyrazi4：吡嗪-4-基； Pyrazi5：吡嗪-5-基； Pyrazi6：吡嗪-6-基； PIPE1：哌啶-1-基； PIPE2：哌啶-2-基； PIPE3：哌啶-3-基； PIPE4：哌啶-4-基； PIPE5：哌啶-5-基； PIPE6：哌啶-6-基；  
 15 PIPERA：哌嗪； PIPERA1：哌嗪-1-基； PIPERA2：哌嗪-2-基； PIPERA3：哌嗪-3-基； PIPERA4：哌嗪-4-基； PIPERA5：哌嗪-5-基； Pyrazo1：吡唑-1-基； Pyrazo2：吡唑-2-基； Pyrazo3：吡唑-3-基； Pyrazo4：吡唑-4-基； Pyrazo5：吡唑-5-基； Mo：嗎福啉； Mo2：嗎福啉-2-基； Mo3：嗎福啉-3-基； Mo4：嗎福啉-4-基； Mo5：嗎福啉-5-基； Azep：六氫氮吡； Azep1：六氫氮吡-1-基； Azep2：六氫氮吡-2-基； Azep3：六氫氮吡-3-基； Azep4：六氫氮吡-4-基； Thiaz2：噻唑-2-基； Thiaz3：噻唑-3-基； Thiaz4：噻唑-4-基； Thiaz5：噻唑-5-基； QUI1：喹啉-1-

基； QUI2：喹啉-2-基； QUI3：喹啉-3-基； QUI4：喹啉-4-基； QUI5：喹啉-5-基； QUI6：喹啉-6-基； QUI7：喹啉-7-基； QUI8：喹啉-8-基； ISOQUI2：異喹啉-2-基； ISOQUI3：異喹啉-3-基； ISOQUI4：異喹啉-4-基； ISOQUI5：異喹啉-5-基； ISOQUI6：異喹啉-6-基； ISOQUI7：異喹啉-7-基； ISOQUI8：異喹啉-8-基； NAPH1：萘-1-基； NAPH2：萘-2-基； NAPH3：萘-3-基； NAPH4：萘-4-基； NAPH5：萘-5-基； TEA：三乙胺； Sal：附加鹽； HCl：鹽酸鹽； oxal：草酸鹽； fum：富馬酸鹽； p-tol：p-甲苯磺酸鹽。

#### 10 參考例1

於含有第三丁基-4-(羥甲基)哌啶-1-羧酸酯(1.57g)與三苯基膦(1.70g)之THF(15ml)溶液中，以0℃滴定含苯酚(471mg)與二乙基偶氮二羧酸酯(2.83g、40%Tol溶液)之THF(10ml)溶液，並於室溫下攪拌24小時。於反應溶液中加入水(40 ml)，並以EtOAc萃取，依序以1M氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=4：1(V/V))純化殘留物，獲得無色油狀物(1.14g)。使所得化合物溶解於EtOAc中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(9.6ml)，以室溫攪拌5小時，而獲得無色粉末之4-(苯氧基甲基)哌啶鹽酸鹽(680mg)。

與參考例1相同地製得參考例2~27之化合物。

#### 參考例 28

於含有3-溴苯并醯胺(3.0g)與(3-羥基苯基)硼酸(2.27g)

之二甲氧基乙烷(50ml)溶液中，依序添加水(10ml)、碳酸鈉(4.76g)、肆三苯基磷鈣(866mg)後，以60°C加熱24小時。反應溶液冷卻後，以EtOAc稀釋，再水洗有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；EtOAc)純化殘留物，取得淡黃色粉末(2.74g)。

5 使用所得化合物，與參考例1相同地製得參考例 28之化合物。

#### 參考例 29

於含有第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(12g)與三苯基磷(16g)之THF(80ml)溶液中，以0°C滴定含有4-(苄氧基)酚(8.0g)與二乙基偶氮二羧酸酯(26ml、40%Tol溶液)之THF(80ml)溶液，並以室溫攪拌24小時。於反應溶液中加入水(40 ml)，再以EtOAc萃取，將有機層以1M氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=8：1(V/V))純化殘留物，獲得無色油狀物(12.4g)。

10  
15

將於含有所得化合物(5.18g)之乙醇(100ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌16小時。濾除催化劑，將所得濾液減壓濃縮，而製得淡褐色固體(4.0g)。

20

於含所得化合物(4.0g)之乙腈(100ml)溶液中，添加1-(溴甲基)-3-氟苯(2.5ml)與碳酸鉀(2.8g)，並以80°C加熱22小時。濾除固態物後，將所得濾液減壓濃縮，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=8：1(V/V))純化

殘留物，獲得無色固體(5.15g)。

使所得化合物(5.15g)溶解於EtOAc(20ml)中，加入4M  
氯化氫-EtOAc溶液(20ml)，以室溫攪拌5小時後，減壓餾除  
溶劑。使殘留物溶解於水，並以1M氫氧化鈉水溶液中  
5 將取得之固體乾燥，而製得4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}  
哌啶(3.70g)。

與參考例 29相同地，製得參考例 30~36之化合物。

#### 參考例 37

於含有第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(4.6g)、三苯基  
10 膦(6.1g)及6-氯-2-吡啶醇(2.0g)之THF(30ml)溶液中，以0°C  
滴定二乙基偶氮二羧酸酯(11ml、40%Tol溶液)，於室溫下  
攪拌24小時。於反應溶液中加入水，以EtOAc萃取，再以1M  
氫氧化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減  
壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己  
15 烷：EtOAc=10：1(V/V))純化殘留物，可製得第三丁基4-[(6-  
氯-2-吡啶基)氧基]-1-哌啶羧酸酯(3.8g)。

於含有第三丁基4-[(6-氯-2-吡啶基)氧基]-1-哌啶羧酸  
酯(500mg)之DMF(5ml)溶液中，添加(3-氟苄基)甲醇(220mg)  
與第三丁氧基鉀(200mg)，並以100°C加熱30分鐘後，更加  
20 入(3-氟苄基)甲醇(220mg)與第三丁氧基鉀(200mg)，以110  
°C加熱30分鐘。於反應溶液中加入水，並以EtOAc萃取，以  
飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥  
之。減壓餾除溶劑後，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出  
液；己烷：EtOAc=10：1(V/V))純化殘留物，取得白色固體

(420mg)。

將所得化合物(400mg)溶解於EtOAc(5ml)，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(3ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，並以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得2-[(3-氟苄基)氧基]-6-(4-哌啶氧基)吡啶鹽酸鹽(310mg)。

與參考例 37同樣地，製得參考例 38之化合物。

#### 參考例 39

於含有4-[(6-氯-2-吡啶基)氧基]-1-哌啶羧酸第三丁酯(500mg)與[3-(胺基羧基)苯基]硼酸(320mg)之Tol(10ml)溶液中，依序加入水(4ml)、碳酸鈉(610mg)、肆三苯基膦鉍(110mg)後，以100°C加熱一夜。冷卻反應溶液後，以EtOAc稀釋，再以無水碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：2(V/V))純化殘留物，取得淡黃色粉末(590mg)。

將所得化合物(590mg)溶解於EtOAc(5ml)中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(5ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，並以EtOAc洗淨後，置於減壓下乾燥，而獲得3-[6-(4-哌啶基氧基)-2-吡啶基]苯并噁胺鹽酸鹽(440mg)。

#### 20 參考例 40

於含有第三丁基-4-(2-羥基乙基)哌啶-1-羧酸酯(5.0g)之二氯甲烷(80ml)溶液中，以0°C滴定TEA(4.6ml)與甲磺醯基氯(2.0ml)，並以室溫攪拌3小時。於反應溶液中加入碳酸氫鈉水溶液與甲醇，以室溫攪拌30分鐘。再以氯仿萃取，

以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。再減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化殘留物，取得無色固體(6.1g)。

- 於含所得化合物(2.0g)與苯基丙醇(1.3g)之DMF(80ml)溶液中，以0°C添加氫化鈉(541mg、60% in oil)，再以100°C加熱20小時。冷卻反應溶液後，加入水，以EtOAc萃取。再以1M鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑後，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=20：1(V/V))純化殘留物，而取得黃色油狀物(1.96g)。

將所得化合物(1.96g)溶解於EtOAc(5ml)，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(10ml)，於室溫下攪拌2時間。濾取獲得之固體並乾燥，而取得4-[2-(3-苯基丙氧基)乙基]哌啶鹽酸鹽(1.55g)。

#### 15 參考例 41

- 於含有第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(3.02g)之THF(40ml)溶液中，以0°C滴定TEA(2.30ml)與甲磺醯基氯(1.22ml)，並於室溫下攪拌1小時。於反應溶液中加入EtOAc(50ml)與水(50ml)，依序以5%檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓餾除溶劑後，取得淡橘色油狀物。將所得油狀物溶解於DMA(25ml)，添加碳酸鈹(5.38g)與4-硫烷基酚(1.89g)，以50°C加熱2小時。冷卻反應溶液後，加入水，再以EtOAc萃取。依序以1M鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨有

機層後，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=4：1(V/V))純化殘留物，取得無色粉末之第三丁基-4-[(4-羥基苯基)硫烷基]哌啶-1-羧酸酯(3.40g)。

- 5 於含有第三丁基-4-[(4-羥基苯基)硫烷基]哌啶-1-羧酸酯(1.00g)之乙腈(15ml)溶液中，添加1-(溴甲基)-3-氟苯(0.436ml)與碳酸鉀(670mg)，再以80°C加熱2小時。使反應溶液冷卻後，加入飽和食鹽水，再以氯仿萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，再減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱
- 10 層析法(溶出液；己烷：EtOAc=8：1(V/V))純化所得殘留物，而取得無色粉末之第三丁基-4-({4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}硫烷基)哌啶-1-羧酸酯(1.50g)。

- 使第三丁基-4-({4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}硫烷基)哌啶-1-羧酸酯(501mg)溶解於EtOAc(5ml)，再加入4M氯化氫
- 15 -EtOAc溶液(3ml)，以室溫攪拌3小時後，減壓餾除溶劑。使殘留物溶解於水，並以1M氫氧化鈉水溶液中中和後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，再以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶劑，取得4-({4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}硫烷基)哌啶(328mg)。

- 20 與參考例 41相同地製得參考例 42。

#### 參考例 43

於含有以參考例 41之方法獲得之第三丁基-4-({4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}硫烷基)哌啶-1-羧酸酯(1.50g)的氯仿(20ml)溶液中，以0°C添加mCPBA(1.64g)，再以室溫攪拌17

小時。過濾固態物後，將10%硫酸鈉水溶液加入濾液，再以氯仿萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=2：1(V/V))純化殘留物，獲得無色粉末(1.58g)。再使所得粉末(1.56g)溶解於EtOAc(10ml)中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(8ml)，以室溫攪拌2小時後，濾取固態物，以EtOAc洗淨，而製得無色粉末之4-({4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}硫醯基)哌啶鹽酸鹽(1.13g)。

10 與參考例 43同樣地製得參考例 44~46。

#### 參考例 47

於含有環己基甲醇與三苯基膦(629mg)之THF(5ml)溶液中，以0°C滴定參考例 41之方法所得之第三丁基-4-[(4-羥基苯基)硫烷基]哌啶-1-羧酸酯(495mg)與二乙基偶氮二羧酸酯(1.04g、40%Tol溶液)的THF(5ml)溶液，再以室溫攪拌24小時。於反應溶液中加入水(40 ml)，再以EtOAc萃取，並依序以1M氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑後，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=9：1(V/V))純化殘留物，製得淡黃色油狀物之第三丁基-4-[[4-(環己基甲氧基)苯基]硫醯基]哌啶-1-羧酸酯(744mg)。

使所得第三丁基-4-[[4-(環己基甲氧基)苯基]硫醯基]哌啶-1-羧酸酯(635mg)溶解於EtOAc(7ml)中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(3.6ml)，以室溫攪拌6小時後，濾取固態物，

並以EtOAc洗淨，而獲得無色粉末之4-[[4-(環己基甲氧基)苄基]硫醯基]哌啶鹽酸鹽(485mg)。

與參考例 47同樣地製得參考例 48。

#### 參考例 49

5 於含有第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(1.5g)之THF(40ml)溶液中，添加氫化鈉(355mg、60% in oil)與苄基溴(1.0ml)，以60°C加熱13小時。使反應溶液冷卻後，加入水，並以EtOAc萃取。依序以1M鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減  
10 壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=10：1(V/V))純化殘留物，而取得無色油狀物(1.91g)。

使所得化合物(1.8g)溶解於EtOAc(5ml)，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(15ml)，以室溫攪拌3小時。以異丙基醚稀  
15 釋反應溶液，並濾取獲得之固體，乾燥後取得4-(苄基氧基)哌啶鹽酸鹽(1.32g)。

與參考例 49同樣地製得參考例 50~53之化合物。

#### 參考例 54

於含有(3-氟苄基)甲醇(730mg)、三苯基膦(1.5g)、6-氯-3-  
20 吡啶醇(500mg)之THF(10ml)溶液中，以0°C滴定二乙基偶氮二羧酸酯(2.6ml、40% Tol溶液)，並以室溫攪拌24小時。以EtOAc稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=8：1(V/V))純化殘

留物，而取得白色固體(810mg)。

於含有所得白色固體(800mg)之DMF(10ml)溶液中，加入第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(1.0g)與第三丁氧基鉀(570mg)，以130°C加熱1小時後，加入第三丁氧基鉀  
5 (400mg)，更以130°C加熱1小時。使反應溶液冷卻至室溫後，以EtOAc稀釋，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=7：1(V/V))純化殘留物，而製得白色固體(350mg)。

10 使所得化合物(345mg)溶解於EtOAc(3ml)中，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(2ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，再以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而取得6-[(3-氟苄基)氧基]-2-(4-哌啶氧基)吡啶鹽酸鹽(260mg)。

#### 參考例 55

15 使[1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基]乙酸(0.60g)溶解於二甲基甲醯胺(12ml)中，再加入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.89g)、1-羥基苯并三唑(0.50g)及苄基胺(0.40g)，以室溫攪拌混合15小時。於反應溶液中加入水，更攪拌1小時後，立刻加入EtOAc與碳酸氫鈉溶液  
20 並分液，以0.5M鹽酸、飽和食鹽水依序洗淨有機層。再以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：2(V/V))純化殘留物，而製得無色粉末(0.69g)。

使所得化合物(0.69g)溶解於EtOAc(10ml)中，再加入

4M氯化氫-EtOAc溶液(2.2ml)，以室溫攪拌20小時。使反應溶液濃縮乾涸，而製得N-苄基-2-哌啶-4-基乙醯胺鹽酸鹽(0.62g)。

#### 參考例 56

5 以150°C加熱磷酸(7ml)與五氧化二磷(14g)30分鐘，加入N-甲基苯-1, 2-二胺(1.3g)與4-哌啶-4-基丁酸鹽酸鹽(1.5g)，以120°C加熱3小時。再將反應溶液注入水中，以氫氧化鈉水溶液中中和後，再以氯仿萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法  
10 (溶出液；氯仿：甲醇：氫水=10：1：0.1(V/V))純化殘留物，而取得1-甲基-2-(3-哌啶-4-基丙基)-1H-苯并咪唑(1.61g)。

#### 參考例 57及參考例 58

於含有[4-(甲氧基羰基)苄基](三苯基)磷溴(7.51g)之THF(30ml)溶液中，以0°C添加第三丁氧基鉀(1.72g)，並攪  
15 拌1小時。於反應溶液中，以0°C滴定含4-甲醯基哌啶-1-羧酸第三丁基酯(Beilstein Registry No.7704210、2.96g)之THF(20ml)溶液，再攪拌14小時。於反應溶液中加入水，再以EtOAc萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法  
20 (溶出液；己烷：EtOAc=9：1(V/V))純化殘留物，而取得黃色油狀物(3.77g)。

使所得化合物(3.75g)溶解於甲醇(20ml)與THF(10ml)，再添加1M氫氧化鈉水溶液(16.3ml)，以50°C加熱4小時。使反應溶液冷卻後，減壓餾除溶劑。加入1M鹽

酸鹽成為酸性，再濾取固形物，以水洗淨，而獲得淡褐色粉末(2.82g)。

於含有所得化合物(2.80g)之DMF(30ml)溶液中，添加氯化銨(2.26g)、1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(3.24g)、1-羥基苯并三唑(1.14g)及TEA(5.88ml)，以室溫攪拌32小時。於反應溶液中加入水，濾取析出之固形物，再以水洗淨，而取得淡褐色粉末(2.61g)。

使所得化合物(2.58g)溶解於EtOAc(15ml)中，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(15ml)，以室溫攪拌8小時。再濾取所得固體，以EtOAc洗淨後乾燥，製得4-[(E)-2-哌啶-4-基乙烯基]苯并醯胺鹽酸鹽(1.92g)(參考例 57)

於含有4-[(E)-2-哌啶-4-基乙烯基]苯并醯胺鹽酸鹽(800mg)之甲醇(15ml)-水(5ml)溶液中，添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下以常溫常壓攪拌4小時。濾除催化劑，並減壓濃縮所得濾液。使所得固體物從乙醇-乙腈再結晶，而製得4-(2-哌啶-4-基乙基)苯并醯胺鹽酸鹽(451mg)(參考例 58)。

#### 參考例 59

於含有第三丁基4-(4-氨基苯氧基)-1-哌啶羧酸酯(2.0g: Beilstein Registry No. 9262581)、環己烷碳醛(770mg)及乙酸1.25g之二氯甲烷(30ml)溶液中，以0°C加入氫化三乙醯氧基硼鈉(2.2g)，再以室溫攪拌2小時。於反應溶液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，再以氯仿萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除

溶劑，使所得固態物於EtOAc己烷中再結晶，而取得淡褐色結晶(2.0g)。

於含有所得結晶(970mg)、37%甲醛水溶液(0.94ml)及乙酸0.75之二氯甲烷(20ml)溶液中，以0°C加入氫化三乙醯  
5 氧基硼鈉(1.1g)，並以室溫攪拌2小時。於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，再以氯仿萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，使所得油狀物溶解於EtOAc(15ml)中，再加入4M氫化氫-EtOAc溶液(5ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，再  
10 以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得N-(環己基甲基)-N-甲基-4-(4-哌啶氧基)苯胺2鹽酸鹽(820mg)。

#### 參考例 60

於含有苄基3-碘苯基醚(1.1g)、第三丁基1-哌啶羧酸酯(640mg)、第三丁氧基鈉(500mg)及2-聯苯基(二環己基)膦  
15 (70mg)之Tol(10ml)溶液中，於氫氣流下加入參(二亞苄基丙酮)二鈹(95mg)，以80°C加熱1小時。使反應溶液冷卻後，以EtOAc稀釋，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=5：1(V/V))純化殘留物，取得褐色固  
20 體(950mg)。

使所得固體(940mg)溶解於EtOAc(5ml)中，再加入4M氫化氫-EtOAc溶液(5ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，並以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，製得1-[3-(苄基氧基)苯基]哌啶2鹽酸鹽(840mg)。

## 參考例 61

於含有4-(苄基氧基)-2-氯酚(1.7g: Beilstein Registry No. 6582932)、三苯基膦(2.8g)、第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(2.1g)之THF(60ml)溶液中，以0°C 滴定二乙基偶氮二羧酸酯(4.8ml、40% Tol 溶液)，再以室溫攪拌24小時。以EtOAc稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑後，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=5：1(V/V))純化殘留物，取得白色固體(2.3g)。

10 使所得化合物(1.0g)溶解於EtOAc(10ml)，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(10ml)，並以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，再以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得4-[4-(苄基氧基)-2-氯苄氧基]哌啶鹽酸鹽(690mg)。

## 參考例 62

15 於4-羥基苯磺酸鈉鹽(1.00g)之DMF(5ml)溶液中滴定亞硫醯氯(10ml)後，以65°C 加熱3小時。使反應溶液冷卻後，加入Tol(10ml)，減壓餾除溶劑後，加入水並以氯仿萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。再減壓餾除溶劑，而取得無色固體(587mg)。

20 於含有1-第三丁氧基羰基哌啶(672mg)與吡啶(0.58ml)之乙腈(10ml)溶液中，以0°C 添加先前獲得之化合物(579mg)的乙腈(10ml)溶液，再以室溫攪拌2小時。減壓餾除溶劑後，加入Tol(10ml)共沸後，加入水並以EtOAc萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶

劑，而製得無色固體(0.41g)。

於含有所得化合物(0.41g)及1-(溴甲基)-3-氟苯(340mg)之乙腈(20ml)溶液中，添加碳酸鉀(248mg)，並以80°C加熱3小時。濾除固態物後，減壓濃縮所得濾液，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=5：1(V/V))純化殘留物，而取得無色固體(469mg)。

使所得化合物(460mg)溶解於EtOAc(5ml)與THF(5ml)之混合溶液中，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(20ml)，以70°C攪拌3小時後，減壓餾除溶劑。使殘留物溶解於水中，並以1M氫氧化鈉水溶液中中和，乾燥所得之固體，而取得4-[4-[(3-氟苄基)氧基]苯磺醯基]哌啶(304mg)。

#### 參考例 63

於含有4-(苄基氧基)-3-氯酚(1.2g: Beilstein Registry No. 5527577)、三苯基膦(1.9g)、第三丁基-4-羥基哌啶-1-羧酸酯(1.5g)之THF(30ml)溶液中，以0°C滴定二乙基偶氮二羧酸酯(3.3ml、40%Tol溶液)，以室溫攪拌24小時。以EtOAc稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。再減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=5：1(V/V))純化殘留物，取得白色固體(1.7g)。

使所得化合物(1.6g)溶解於EtOAc(20ml)，再加入4M氯化氫-EtOAc溶液(15ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固體，再以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得4-[4-(苄基氧基)-3-氯苯氧基]哌啶鹽酸鹽(1.3g)。

## 參考例 64

於含第三丁基4-(4-胺基苯氧基)-1-哌啶羧酸酯(4.0g :  
Beilstein Registry No. 9262581)之吡啶(30ml)溶液中，以0°C  
加入3-氯苯磺醯基氯(3.2g)，並以室溫攪拌一夜。減壓餾除  
5 溶劑後，以氯仿稀釋，再以10%檸檬酸水溶液、水、飽和  
食鹽水依序洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除  
溶劑，並以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇  
=60：1(V/V))純化殘留物，而取得白色固態物(5.3g)。

於含有所得化合物(700mg)之乙腈(10ml)溶液中，加入  
10 碳酸鉀(280mg)及甲基碘(0.28ml)，以50°C攪拌3小時。以  
EtOAc稀釋反應溶液，再以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，  
以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑後，以二氧化矽凝膠  
管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=3：1(V/V))純化殘留物，  
取得無色油狀物(700mg)。

15 使所得油狀物(700mg)溶解於EtOAc(10ml)，再加入4M  
氯化氫-EtOAc溶液(5ml)，並以室溫攪拌一夜。濾取析出之  
固體，以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得3-氯-N-甲  
基-N-[4-(4-哌啶氧基)苯基]苯磺醯胺鹽酸鹽(480mg)。

## 參考例 65

20 於含有1-[(苄基氧基)羰基]-4-(第三丁氧基羰基)-2-哌  
啶羧酸(1.0g)之DMF(10ml)溶液中加入1-乙基-3-(二甲基胺  
基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(630mg)、1-羥基苯并三唑  
(440mg)，並以室溫攪拌1小時後，加入濃氨水(2ml)以室溫  
攪拌3小時。於反應溶液中加水，濾取析出之固體，並以水

洗淨後，於減壓下乾燥之，而製得無色固態物(870mg)。

使所得固態物(860mg)溶解於EtOAc(10ml)中，加入4M  
氯化氫-EtOAc溶液(5ml)，以室溫攪拌一夜。濾取析出之固  
體，再以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得苜基2-(胺  
5 基羰基)-1-哌吡羧酸酯鹽酸鹽(700mg)。

#### 參考例 66

於含有甲基 4-(羥基甲基)苯甲酸酯之乙腈(20ml)溶液  
中，以0℃添加吡啶(1.62ml)與4-硝基苯基氯碳酸酯  
(2.22g)，以室溫攪拌2小時。於反應溶液中加入5%檸檬酸  
10 水溶液，並以EtOAc萃取，再依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、  
飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓餾  
除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：  
EtOAc=4：1(V/V))純化殘留物，取得淡褐色粉末(2.39g)。

於含有所得化合物(2.37g)之乙腈(30ml)溶液中，添加第  
15 三丁基-哌吡-1-羧酸酯(1.47g)，以室溫攪拌8小時。以EtOAc  
稀釋反應溶液，再以0.5M氫氧化鈉水溶液洗淨。以飽和食  
鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥之，再減壓餾除溶  
劑。以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=2：  
1(V/V))純化所得殘留物，製得無色固體(3.32g)。

20 於含有所得化合物(3.30g)之THF(30ml)溶液中，加入甲  
醇(0.34ml)與1M氫氧化鈉水溶液(8.52ml)，以室溫攪拌26小  
時。減壓餾除溶劑後，於殘留物中添加1M鹽酸水溶液，並  
以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉  
乾燥，再減壓餾除溶劑。使所得殘留物以己烷-EtOAc再結

晶，取得無色粉末(2.37g)。

於含有所得化合物(729mg)之DMF(10ml)溶液中，添加氯化銨(321mg)、1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(767mg)、1-羥基苯并三唑(270mg)及TEA(0.83ml)，並以  
5 室溫攪拌3小時。於反應溶液中加入水，濾取析出之固態物，以水洗淨，而製得淡褐色粉末(722mg)。

使所得化合物(700mg)溶解於EtOAc(6ml)中，加入4M  
氯化氫-EtOAc溶液(4.8ml)，再以室溫攪拌3小時。濾取所得  
固體，以EtOAc洗淨後乾燥，製得4-(胺基羧基)苄基哌啶-1-  
10 羧酸酯鹽酸鹽(541mg)。

#### 參考例 67

於含有環己基甲醇(510mg)與三苯基膦(1.18g)之  
THF(5ml)溶液中，以0°C 滴定4-羥基苯甲酸甲酯(460mg)與  
二乙基偶氮二羧酸酯(0.71ml)之THF(5ml)溶液，並以室溫攪  
15 拌24小時。於反應溶液中加入1M氫氧化鈉水溶液(40 ml)並  
以EtOAc萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸  
鈉乾燥之。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶  
出液；己烷：EtOAc=4：1(V/V))純化殘留物，取得無色固  
態物(930mg)。

20 於含有所得化合物(920mg)之甲醇(5ml)-THF(3ml)溶液  
中加入1M氫氧化鈉水溶液(4.4ml)，以50°C 攪拌6小時。冷  
卻至室溫，加入EtOAc(40ml)及水(30ml)並攪拌後，以1M氫  
氧化鈉水溶液萃取有機層。配合水層使用濃鹽酸使pH為1  
後，使用氯仿萃取水層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除

溶劑，並以己烷-EtOAc使殘留物再結晶，製得4-(環己基甲氧基)苯甲酸(600mg)。

於含有所得化合物(370mg)、第三丁基1-哌啶羧酸酯(350mg)之DMF(10ml)溶液中添加1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(359mg)、1-羥基苯并三唑(254mg)，以室溫攪拌12小時。於反應溶液加入水，濾取析出之固體，並以水洗淨後，於減壓下乾燥，而製得無色固態物(610mg)。

使所得化合物(600mg)溶解於EtOAc(6ml)，再加入4M 氯化氫-EtOAc溶液(4ml)，以室溫攪拌整夜。濾取析出之固體，以EtOAc洗淨後，於減壓下乾燥，而製得1-[4-(環己基甲氧基)苯甲醯基]哌啶鹽酸鹽(580mg)。

與參考例 67同樣地製得參考例 68~72之化合物。

#### 參考例 73

於2M 二甲基胺-THF溶液(11.6ml)中，以-70°C添加1.59M 正丁基鋰-THF溶液(14.6ml)，並攪拌10分鐘。昇溫至0°C，再添加3-氯-5-羥基吡啶(1.00g)，以室溫攪拌一晚。加入乙醇(15ml)後，減壓餾除溶劑。於殘留物中加入水，並以氯仿萃取，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化殘留物，而製得3-二甲基氨基-5-羥基吡啶(176mg)。

#### 參考例 74

於含有3-苄氧基-5-溴吡啶(400mg)與嗎福啉(158mg)之Tol(10ml)溶液中，依序添加參二亞苄基丙酮二鈹(21mg)、

2, 2'-雙(二苯基膦基)-1, 1'-二萘基(124mg)及第三丁氧基鈉(160mg)後, 以85°C加熱4小時。減壓餾除溶劑, 再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液; 氯仿: 甲醇=20: 1(V/V))純化殘留物, 取得無色油狀物(372mg)。

- 5 於含有所得化合物(370mg)之乙醇(20ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量), 於氫氣氛圍下, 以常溫常壓攪拌1.5小時。濾除催化劑, 減壓濃縮所得濾液, 而製得5-羥基-3-嗎福啉基吡啶(248mg)。

與參考例74同樣地製得參考例75~76之化合物。

10 參考例 77

- 於含有5-(苯磺醯基氧基)-2-(溴甲基)吡啶(Beilstein Registry No.7430370、800mg)之甲醇(20ml)溶液中, 添加甲氧基鈉(393mg), 並以室溫攪拌4小時。於反應溶液中加入水, 以EtOAc萃取, 再以飽和食鹽水洗淨有機層後, 以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑, 再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液; EtOAc)純化殘留物, 而製得6-(甲氧基甲基)吡啶-3-醇(200mg)。

參考例 78

- 於3-苄氧基-5-胺基吡啶(250mg)之THF(10ml)溶液中, 依序添加TEA(0.21ml)、二第三丁基二碳酸酯(463mg)後, 以60°C加熱3小時。減壓餾除溶劑後, 加入水, 以EtOAc萃取, 再依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後, 以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑, 再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液; 己烷: EtOAc=1: 1(V/V))純化殘

留物，製得無色固體(153mg)。

於含有所得化合物(240mg)之乙醇(20ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌15小時。濾除催化劑，減壓濃縮所得濾液，而製得第三丁基  
5 (5-羥基吡啶-3-基)胺基甲酸酯(167mg)。

#### 參考例 79

於二乙基膦基乙酸甲酯(732mg)之THF(10ml)懸濁液中，以0°C加入氫化鈉(60%油混合物，139mg)之THF(10ml)溶液攪拌15分鐘後，添加5-(苄氧基)菸鹼醛(495mg)，並以  
10 常溫攪拌4小時。於反應溶液中加入水，以EtOAc萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，而製得無色固體(680mg)。

於含有所得化合物(330mg)之乙醇(20ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌2小  
15 時。濾除催化劑，並將所得濾液減壓濃縮，而取得3-(5-羥基吡啶-3-基)丙酸甲酯(150mg)。

#### 參考例 80

於氫化鋰鋁(1.49g)之THF(100ml)懸濁液中，以-78度加入5-(苄氧基)菸酸甲酯(3.52g)之THF(30ml)溶液，攪拌15  
20 分鐘後，以常溫攪拌2小時。再使反應溶液冷卻至0度後，依序添加水(1.49ml)、15% 氫氧化鈉水溶液(1.49ml)、水(4.47ml)。濾除固態物後，使所得濾液減壓濃縮，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化殘留物，製得無色固體(1.41g)。

於含有所得化合物(450mg)之苯(20ml)溶液中，依序添加第三丁基溴乙酸酯(609mg)、四丁基銨 氫硫酸酯(35mg)、50%氫氧化鈉水溶液(2ml)，以室溫攪拌一晚。再以1M 鹽酸水溶液中中和，以EtOAc萃取，並以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=6：4(V/V))純化殘留物，而製得無色油狀物(576mg)。

於含所得化合物(570mg)之乙醇(20ml)溶液中添加10% 鈹-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌1小時。濾除催化劑，使所得濾液減壓濃縮，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=15：1(V/V))純化殘留物，製得第三丁基[(5-羥基吡啶-3-基)甲氧基]乙酸酯(400mg)。

#### 參考例 81

於含有甲基(2E)-3-[5-(苄氧基)吡啶-3-基]丙烯酸酯(300mg)之TFA(10ml)溶液中，添加五甲基苯(826mg)，以60℃攪拌一晚。減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化殘留物，而製得第三丁基(5-羥基吡啶-3-基)乙酸酯(180mg)。

#### 參考例 82

於甲基3-羥基菸酸酯(1.50g)之THF(60ml)溶液中，依序添加二異丙基乙基胺(2.05ml)、甲氧基甲基氯(0.89ml)後，以室溫攪拌一晚。減壓餾除溶劑後，加入水並以氯仿萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，而製得無色油狀物(2.01g)。

於氫化鋰鋁(838mg)之THF(50ml)懸濁液中，以-78度加入所得化合物(1.98g)之THF(20ml)溶液，再攪拌30分鐘後，以常溫攪拌2小時。使反應溶液冷卻至0度後，依序添加水(0.84ml)、15%氫氧化鈉水溶液(0.84ml)及水(2.52ml)。濾除固態物後，減壓濃縮所得濾液，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；EtOAc)純化殘留物，而製得無色油狀物(838mg)。

於含有所得化合物(828mg)之吡啶(10ml)溶液中，添加無水乙酸(1.39ml)，以室溫攪拌15小時。減壓餾除溶劑後，加入Tol(10ml)共沸，取得無色油狀物(1.01g)。

於含所得化合物(1.01g)之二噁烷(10ml)溶液中，加入4M氯化氫-二噁烷溶液(3.58ml)，以室溫攪拌1小時。減壓餾除溶劑，而製得(5-羥基吡啶-3-基)甲基乙酸酯之鹽酸鹽(973mg)。

#### 15 參考例95

於3-氰基苄基溴(2.0g)之Tol(50ml)溶液中加入三苯基膦(2.8g)，以80°C攪拌5小時。冷卻至室溫後，過濾析出之結晶，並以Tol洗淨。於減壓下乾燥，而製得(3-氰基苄基)(三苯基)膦溴(3.4g)。

20 於(3-氰基苄基)(三苯基)膦溴(1.6g)、第三丁基4-甲醯基-1-吡啶羧酸酯(0.75g)之DMF(20ml)溶液中，冰冷下加入氫化鈉(60%油狀物、141mg)，以室溫攪拌一夜。以EtOAc稀釋反應液，以水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：

EtOAc=6:1(V/V)純化，取得油狀物。於所得油狀物之EtOAc(30ml)溶液中加入10%鈀-碳(100mg)，於氫氣流下攪拌2小時。使用矽藻土除去催化劑，濃縮溶劑而取得油狀物。使所得油狀物溶解於EtOAc(10ml)中，加入4M鹽酸  
5 -EtOAc溶液(5ml)，以室溫攪拌6小時後濃縮。以醚洗淨所得固體後，減壓下乾燥，製得3-[2-(4-哌啶)乙基]苯腈鹽酸鹽(506mg)。

與參考例95同樣地製得參考例96~101之化合物。

#### 參考例102

10 於3-溴甲基苯甲酸甲酯(50.0g)之Tol(400ml)溶液中加入三苯基磷(85.8g)，以80°C攪拌10小時。冷卻至室溫後，過濾析出之結晶，並以Tol洗淨。減壓下乾燥，獲得(3-甲氧基羰基苄基)(三苯基)磷溴(107.6g)。

於(3-甲氧基羰基苄基)(三苯基)磷溴(84.6g)之  
15 DMF(250ml)溶液中，冰冷下加入第三丁氧基鉀(22.5g)，以室溫攪拌30分鐘後，於冰冷下加入第三丁基 4-甲醯基-1-哌啶羧酸酯(30.6g)之DMF(50ml)溶液，以室溫攪拌整夜。於反應液中加入乙酸(11.5ml)，再以室溫攪拌1小時後，以EtOAc稀釋，並以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾  
20 燥。餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=7:1(V/V)純化。使殘渣溶於EtOAc，加入活性碳，以室溫攪拌2小時。再使用矽藻土除去活性碳，並減壓餾除溶劑，取得無色油狀物。

於所得油狀物之EtOAc(400ml)溶液中加入10%鈀-碳

(4.58g)，於氫氣流下攪拌2小時。使用矽藻土除去催化劑，並濃縮溶劑，而製得第三丁基4-{2-[3-(甲氧基羰基)苯基]乙基}-1-哌啶羧酸酯(45.4g)。

與參考例102同樣地製得參考例103之化合物。

#### 5 參考例104

於第三丁基4-{2-[3-(甲氧基羰基)苯基]乙基}-1-哌啶羧酸酯(45.4g)之THF(200ml)、甲醇(50ml)混合溶液中，添加1M氫氧化鈉水溶液(196ml)，並以60°C攪拌2小時。減壓餾除有機溶劑，再於冰冷下對殘渣加入0.5M鹽酸(400ml)。以EtOAc稀釋反應液，再以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶劑後，取得3-{2-[1-(第三丁氧基羰基)-4-哌啶]乙基}苯甲酸(43.5g)。

與參考例104同樣地製得參考例105之化合物。

#### 參考例106

15 使3-{2-[1-(第三丁氧基羰基)-4-哌啶基]乙基}苯甲酸(17.8g)溶解於DMF(200ml)，加入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(15.4g)及1-羥基苯并三唑(10.8g)，並以室溫攪拌2小時。於反應液中加入氯化銨(8.57g)、TEA(22.3ml)，以室溫攪拌整夜。於反應液中加入  
20 飽和碳酸氫鈉水溶液，再過濾析出之結晶使其乾燥，而製得第三丁基4-{2-[3-(胺基羰基)苯基]乙基}-1-哌啶羧酸酯(10.8g)。

與參考例106同樣地製得參考例107~118之化合物。

#### 參考例119

使4-[2-(4-[(2-羥基乙基)胺基]羰基}苯基)乙基]哌啶  
 -1-羧酸第三丁基酯(280mg)、四溴化碳(247mg)、2,6-盧剔啶  
 (103 $\mu$ l)溶解於二氯甲烷(5.6ml)中，冰冷下加入苯基膦  
 (195mg)，並以室溫攪拌3小時。減壓餾除溶劑，再以二氧  
 5 化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=3：7(V/V)で  
 純化殘渣，而製得無色油狀物之4-{2-[4-(1-吡啶基羰基)  
 苯基]乙基}-1-哌啶羧酸第三丁基酯(136mg)。

#### 參考例120

使第三丁基4-{2-[3-(胺基羰基)苯基]乙基}-1-哌啶羧酸  
 10 酯(13.8g)溶解於EtOAc(200ml)，加入4M鹽酸-EtOAc溶液  
 (130ml)，以室溫攪拌4小時後濃縮之。於所得殘渣中加入乙  
 腈加熱，濾取析出之結晶，並以EtOAc洗淨後，使其於減壓  
 下乾燥，製得3-[2-(4-哌啶基)乙基]苯并醯胺鹽酸鹽(11.2g)。

與參考例120同樣地製得參考例121~139之化合物。

#### 15 參考例140

於氫氣流下，於第三丁基4-[2-(3-溴苯基)乙基]-1-哌啶  
 羧酸酯(0.50g)與苯基硼酸(0.20g)之Tol(6ml)-水(2ml)溶液  
 中，加入碳酸鈉(0.43g)及肆(三苯基膦)鈾(80mg)，以100°C  
 加熱攪拌7小時。回復室溫後以EtOAc稀釋，再以飽和碳酸  
 20 氫鈉水溶液洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，餾除溶劑，使所  
 得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：  
 EtOAc=10：1(V/V)純化，而製得第三丁基4-[2-(3-聯苯基)  
 乙基]-1-哌啶羧酸酯(0.41g)。

於第三丁基4-[2-(3-聯苯基)乙基]-1-哌啶羧酸酯

(0.41g)之EtOAc(4ml)溶液中加入4M鹽酸/EtOAc(1.5ml)並以室溫攪拌整夜。濾取析出之結晶，並以EtOAc己烷洗淨後於減壓下乾燥，而製得4-[2-(3-聯苯基)乙基]哌啶鹽酸鹽(0.31g)。

5 與參考例140同樣地製得參考例141~142之化合物。

#### 參考例143

於4,4'-(1,3-丙烷二基)二哌啶(5.0g)之二氯甲烷(50ml)溶液中，冰冷下加入二第三丁基二碳酸酯(2.6g)，以室溫攪拌整夜。以氯仿稀釋反應液，並以飽和食鹽水洗淨後，以  
10 無水硫酸鎂乾燥之。餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇：濃氨水=4:1:0.1(V/V))純化，製得第三丁基4-[3-(4-哌啶基)丙基]-1-哌啶羧酸酯(2.2g)。

於氬氛圍下，於2-氯-6-甲基吡啶(0.56g)與第三丁基  
15 4-[3-(4-哌啶基)丙基]-1-哌啶羧酸酯(1.1g)之Tol(22ml)溶液中加入第三丁氧基鈉(0.52g)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(100mg)、2-(二環己基磷基)聯苯基(76mg)，以100°C加熱攪拌1小時。回復室溫後，以EtOAc稀釋，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，餾除溶劑，使所得殘  
20 渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=10：1(V/V))純化，製得第三丁基4-{3-[1-(6-甲基-2-吡啶基)-4-哌啶基]丙基}-1-哌啶羧酸酯(1.3g)。

於第三丁基4-{3-[1-(6-甲基-2-吡啶基)-4-哌啶基]丙基}-1-哌啶羧酸酯(1.3g)之EtOAc(25ml)溶液中加入4M鹽酸

-EtOAc(10ml)，以室溫攪拌整夜。濃縮反應液，加入2-丙醇-二乙基醚並攪拌。濾取析出之固體後，於減壓下乾燥，而製得2-甲基-6-{4-[3-(4-哌啶基)丙基]-1-哌啶基}吡啶2鹽酸鹽(1.1g)。

5 與參考例143同樣地製得參考例144~145之化合物。

參考例146

於第三丁基-4-(3-羥基丙基)哌啶-1-羧酸酯(8.00 g)及TEA(4.8 mL)之二氯甲烷(200 mL)溶液中，以0°C滴定甲磺醯基氯(2.7 mL)，並以室溫攪拌整夜。以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗淨反應液，再以無水硫酸鎂乾燥後，餾除溶劑。使殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；EtOAc：己烷=1：3(V/V))純化，而製得第三丁基4-{3-[(甲基磺醯基)氧基]丙基}哌啶-1-羧酸酯(10.1 g)。

將第三丁基4-{3-[(甲基磺醯基)氧基]丙基}哌啶-1-羧酸酯(1.00g)、1-哌啶-1-基異喹啉2鹽酸鹽(980 mg)、碳酸鈉(1.02 g)及碘化鈉(467 mg)之DMI(20 mL)懸濁液以140°C攪拌1小時。於反應液中加入EtOAc，並以水、飽和碳酸氫鈉水溶液依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥並餾除溶劑。使殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1:1(V/V))純化，製得淡黃色油狀物質之第三丁基4-[3-(4-異喹啉-1-基哌啶-1-基)丙基]哌啶-1-羧酸酯(1.07 g)。

於第三丁基4-[3-(4-異喹啉-1-基哌啶-1-基)丙基]哌啶-1-羧酸酯(1.44 g)之EtOAc(15 mL)溶液中滴定4M鹽酸

-EtOAc溶液(5.0 mL)，並攪拌整夜。餾除溶劑後，以EtOAc洗淨固體，濾取後取得白色固體之1-[4-(3-哌啶-4-基丙基)哌啶-1-基]異喹啉2鹽酸鹽 (1.32 g)。

與參考例146同樣地製得參考例154之化合物。

#### 5 參考例147

於5-羥基菸酸甲基(5.3g)、二異丙基乙基胺(6.1ml)之二氯甲烷(100ml)溶液中添加蟻酸4-硝基苯基氯(7.0g)，以室溫攪拌1小時。以水洗淨反應液後，以無水硫酸鎂乾燥。餾除溶劑，使所得固體以EtOAc己烷洗淨後，於減壓下乾燥，而

10 製得甲基5-[[4-硝基苯氧基]羰基]氧基]菸酸酯(8.4g)。

與參考例147同樣地製得參考例148之化合物。

#### 參考例151

使3-{2-[1-(第三丁氧基羰基)-4-哌啶基]乙基}苯甲酸(1.25 g)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(863 mg)、1-羥基苯并三唑(608 mg)之DMF(15 mL)溶液於室溫下攪拌1小時後，加入2-溴乙基胺溴化氫酸鹽(2.30 g)之TEA(1.6 mL)溶液，更攪拌整夜。於反應液中加入EtOAc及飽和碳酸氫鈉水進行萃取，並以飽和食鹽水洗淨、無水硫酸鎂乾燥後，餾除溶劑而製得第三丁基4-[2-(3-[[2-溴乙基]胺基]羰基}苯基)乙基]哌啶-1-羧酸酯之粗製物。

20

於第三丁基4-[2-(3-[[2-溴乙基]胺基]羰基}苯基)乙基]哌啶-1-羧酸酯粗製物之EtOAc(15mL)溶液中，以室溫加入4M鹽酸-EtOAc溶液(5mL)，攪拌整夜。減壓餾除溶劑，以獲得白色固體之N-(2-溴乙基)-3-(2-哌啶-4-基乙基)苯甲醯

胺鹽酸鹽(1.27 g)。

於N-(2-溴乙基)-3-(2-哌啶-4-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽  
(1.20 g)、甲基 5-[[[4-硝基苯氧基]羰基]氧基]菸酸酯(1.02 g)  
之乙腈(30 mL)懸濁液中滴加TEA(0.90 mL)，於室溫下攪拌  
5 整夜。減壓餾除反應溶劑後，加入飽和碳酸氫鈉水，以EtOAc  
萃取後，再以無水硫酸鎂乾燥。將其過濾並濾除溶劑，以  
2次二氧化矽凝膠管柱層析法(鹼性二氧化矽；溶出液；己  
烷：EtOAc=1：2(V/V)，其次為中性二氧化矽；溶出液；氯  
仿：甲醇=19：1(V/V))純化殘渣，製得白色粉末之甲基  
10 5-[[[4-[2-(3-[(2-溴乙基)胺基]羰基]苯基)乙基]哌啶-1-基]  
羰基]氧基]菸酸酯(762 mg)。

使甲基5-[[[4-[2-(3-[(2-溴乙基)胺基]羰基]苯基)乙基]  
哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸酯(750 mg)、碳酸鉀(300 mg)、  
碘化鉀(361 mg)之DMF(10 mL)懸濁液以80°C攪拌1小時。放  
15 冷反應液後，加入EtOAc，並以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽  
水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥並減壓餾除溶劑。使殘  
渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=20：  
1(V/V))純化，而製得無色油狀物質之甲基5-[[[4-[2-[3-(吡  
丙啶-1-基羰基)苯基]乙基]哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸酯  
20 (630 mg)。

參考例152

於3-[2-[1-(第三丁氧基羰基)-4-哌啶基]乙基]苯甲酸  
(600mg)、TEA(0.3ml)之Tol溶液(10ml)中，冰冷下加入二苯  
基磷醯基疊氮化物(540mg)，以室溫攪拌2小時。於反應溶

液中加入EtOAc，並以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑後，獲得無色油狀物(630mg)。使該油狀物(400mg)之Tol溶液(10ml)以110°C攪拌1小時。回復室溫後，加入30%氨水溶液(0.2ml)，以室溫

5 攪拌15小時。於反應溶液加入EtOAc，依序以1規定量鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=95：5(V/V))純化，而取得第三丁基4-(2-{3-[(胺基羰基)胺基]苯基}乙基)-1-哌啶羧酸酯(227mg)。

10 於第三丁基 4-(2-{3-[(胺基羰基)胺基]苯基}乙基)-1-哌啶羧酸酯 (227mg)之EtOAc(9ml)溶液中加入4M鹽酸-EtOAc(4ml)，以室溫攪拌3小時。減壓餾除溶劑後，獲得1-{3-[2-(4-哌啶基)乙基]苯基}脲鹽酸鹽(185mg)。

於1-{3-[2-(4-哌啶基)乙基]苯基}脲鹽酸鹽(185mg)及

15 TEA(0.2ml)之乙腈(5ml)溶液中，加入甲基5-[[4-(4-硝基苯氧基)羰基]氧基]菸酸酯(228mg)，以室溫攪拌整夜。再以EtOAc稀釋反應液，並以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇

20 =10:1(V/V))純化，而製得甲基 5-([4-(2-{3-[(胺基羰基)胺基]苯基}乙基)-1-哌啶基]羰基)氧基)菸酸酯(183mg)。

與參考例152同樣地製得參考例153之化合物。

#### 參考例155

使4-乙炔基哌啶-1-羧酸第三丁基酯(12.5g)、碘化苯

(12.8g)溶解於THF:TEA=1:1(V/V)之混合溶劑(125ml)中，依序以室溫加入碘化銅(455mg)、肆三苯基膦鉀錯合物(1.38g)，以室溫攪拌整夜。餾除溶劑，再加入EtOAc，依序以1M鹽酸水溶液、水、飽和食鹽水洗淨。以硫酸鎂乾燥後，  
5 餾除溶劑，而獲得茶褐色油狀物。使其以二氧化矽凝膠管柱層析法(萃取液；己烷:EtOAc=19:1(V/V))純化，而製得淡褐色油狀物之4-(苯基乙炔基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(15.5g)。

於4-(苯基乙炔基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(7.0g)加入  
10 4M氯化氫-EtOAc溶液(70ml)，並以室溫攪拌30分鐘。餾除溶劑後，製得白色粉末之4-(苯基乙炔基)哌啶鹽酸鹽(5.4g)。

#### 實施例1

於含哌啶-1-羧基氯(745mg)之THF(10ml)溶液中，依序添加3-羥基吡啶(400mg)、TEA(1.17ml)、DMAP(催化劑量)  
15 後，以60°C加熱5小時。使反應溶液冷卻後，加入水(3ml)，並以EtOAc萃取。水洗萃取液後，以無水硫酸鎂乾燥。再減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷:EtOAc=1:1(V/V))純化，獲得無色油狀物。令所得油狀物質溶解於乙醇，加入草酸(378mg)之乙醇溶液處  
20 理，取得無色粉末。使其從己烷-乙醇再結晶，而製得(吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯草酸鹽(761mg)。

#### 實施例2

於含有三光氣(Triphosgene)(590mg)之二氯甲烷(25ml)溶液中，滴定含有3-羥基吡啶(568mg)、吡啶(724 $\mu$ l)之二氯

甲烷(20ml)溶液，並以室溫攪拌1小時。減壓餾除溶劑，使殘留物溶解於吡啶(30ml)中，再加入參考例22所得化合物(1.2g)，以70°C加熱4小時。於減壓下濃縮反應溶液，加入氯仿及碳酸氫鈉水溶液，再以無水硫酸鎂乾燥有機層。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：2(V/V))純化，獲得無色粉末。使其從己烷-EtOAc再結晶，製得(吡啶-3-基)-4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯(861mg)。

與實施例2同樣地製得實施例3~118、389~391、416、417與參考例83~93之化合物。

#### 實施例119

於含有三光氣(1.48g)之二氯甲烷(30ml)溶液中滴定含3-羥基吡啶(1.43g)、吡啶(1.46ml)之二氯甲烷(20ml)溶液，以室溫攪拌1小時。於反應溶液中滴定含第三丁基1-哌啶羧酸酯(2.0g)、吡啶(0.97ml)之二氯甲烷(5ml)溶液後，加入吡啶(20ml)，以70°C加熱4小時。減壓下濃縮反應溶液後，以EtOAc稀釋，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以鹼性二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=4：1(V/V))純化，獲得無色固體(3.0g)。

將所得化合物(3.0g)溶解於EtOAc(20ml)-2-丙醇(10ml)中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(10ml)，以室溫攪拌整夜。減壓下濃縮反應溶液，使所得固體以EtOAc洗淨後，減壓下乾燥，獲得3-吡啶基1-哌啶羧酸酯2鹽酸鹽(2.66g)。

將含有所得化合物(190mg)以及參考前述參考例70而從環辛基甲醇合成出之4-(環辛基甲氧基)苯甲酸(176mg)的DMF(5ml)溶液中，加入1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(150mg)、1-羥基苯并三唑(110mg)、二異丙基乙基

5 胺(0.23ml)並以室溫攪拌整夜。以EtOAc稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥之。再減壓餾除溶劑，使殘留物於EtOAc己烷中再結晶，製得3-吡啶基4-[4-(環辛基甲氧基)苯甲醯基]-1-哌啶羧酸酯(240mg)。

10 與實施例119同樣地製得實施例120~136之化合物。

#### 實施例137

於含有6-氯菸鹼基脒(1.0g)、3-氯苄基醇(1.0g)之DMF(10ml)溶液中加入第三丁氧基鉀(810mg)，以室溫攪拌整夜。於反應溶液中加入水並濾取析出之固體，再以水、

15 己烷依序洗淨後，於減壓下乾燥，獲得褐色固體(1.3g)。

於含所得化合物(1.3g)之乙醇(10ml)溶液中加入5M氫氧化鈉水溶液(10ml)，以100°C攪拌4小時。冷卻至室溫後，再添加1規定量鹽酸(56ml)，濾取析出之固體，以水洗淨後，於減壓下乾燥獲得無色固體(0.82g)。

20 於含所得化合物(176mg)、3-吡啶基1-哌啶羧酸酯2鹽酸鹽(166mg)之DMF(5ml)溶液中加入1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(150mg)、1-羥基苯并三唑(110mg)、二異丙基乙基胺(0.23ml)，以室溫攪拌整夜。以EtOAc稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水

硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑後，使殘留物以鹼性二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：2(V/V))純化，製得無色油狀物(140mg)。

於含所得化合物(140mg)之2-丙醇溶液中加入草酸  
5 (35mg)攪拌30分鐘。濾取析出之固體，以2-丙醇-己烷洗淨後，於減壓下乾燥，獲得3-吡啶基4-({6-[(3-氯苄基)氧基]-3-吡啶基}羰基)-1-哌啶羧酸酯0.5草酸鹽(120mg)。

與實施例137同樣地製得實施例138之化合物。

#### 實施例139

10 於含4-羥基苯并醯胺(686mg)之乙腈(15ml)溶液中加入碳酸鉀(1.04g)、溴乙酸乙酯(0.610ml)，並以80°C加熱2小時。使反應溶液冷卻後，加入水(45ml)，濾取析出之固態物，以水洗淨後乾燥，而獲得淡褐色粉末之乙基 [4-(胺基羰基)苯氧基]乙酸酯(893mg)。

15 使所得化合物(870mg)溶解於THF(10ml)，再添加乙醇(0.274ml)與1M氫氧化鈉水溶液(4.68ml)，以室溫攪拌4小時。減壓濃縮反應溶液，以1M鹽酸水溶液使呈酸性，再濾取析出之固態物並乾燥之，獲得淡褐色粉末之[4-(胺基羰基)苯氧基]乙酸(714mg)。

20 於含有以實施例121方法獲得之3-吡啶基1-哌啶羧酸酯2鹽酸鹽(252mg)的DMF(5ml)溶液中，加入TEA(0.251ml)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(259mg)、1-羥基苯并三唑(122mg)及上述合成化合物[4-(胺基羰基)苯氧基]乙酸(184mg)，以室溫攪拌5小時。於

反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取，使有機層以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=95：5(V/V))純化，並使所得固體藉EtOAc乙腈再結晶，而取得吡啶-3-  
5 基-4-{[4-(胺基羰基)苯氧基]乙醯基}哌啶-1-羧酸酯(274mg)。

與實施例139同樣地獲得實施例140~141之化合物。

#### 實施例142

於含有3-吡啶基1-哌啶羧酸酯2鹽酸鹽(150mg)之二氯甲烷  
10 (5ml)溶液中加入TEA(0.23ml)、苯磺醯基氯(0.075ml)，以室溫攪拌整夜。以氯仿稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，再使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿)純化，使所得固體於2-丙醇中再結晶，而獲得3-吡啶基4-(苯  
15 基磺醯基)-1-哌啶羧酸酯(130mg)。

與實施例142相同地獲得實施例143之化合物。

#### 實施例144

於含3-吡啶基1-哌啶羧酸酯2鹽酸鹽(150mg)之吡啶  
(3ml)溶液中，加入氯蟻酸苄酯(91mg)，以室溫攪拌12小時。  
20 使反應溶液於減壓下濃縮，並以EtOAc稀釋，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，以2-丙醇(3ml)稀釋後，加入甲苯磺酸水合物(100mg)並攪拌。過濾析出之結晶，並以2-丙醇再結晶，而製得苄基3-吡啶基1,4-哌啶二羧酸酯甲苯磺醯基酸鹽(98mg)。

與實施例144同樣地製得實施例145~146之化合物。

#### 實施例147

於含有3-吡啶基4-[(4-苄基氧基)苯甲醯基]-1-哌啶羧酸酯(1.3g)之THF(20ml)-2-丙醇(20ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌12小時。濾除催化劑，再減壓濃縮濾液後，使所得固態物於EtOAc己烷中再結晶，製得3-吡啶基4-(4-羥基苯甲醯基)-1-哌啶羧酸酯(950mg)。

於含有3-氯苄基醇(200mg)與三苯基膦(360mg)之THF(5ml)溶液中，以0°C滴定含3-吡啶基4-(4-羥基苯甲醯基)-1-哌啶羧酸酯(300mg)與二乙基偶氮二羧酸酯(0.62ml、40% Tol溶液)之THF(5ml)溶液，再以室溫攪拌3天。以氯仿稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=95：5(V/V))純化，並使用2-丙醇使獲得之固態物再結晶，而製得3-吡啶基4-{4-[(3-氯苯甲醯基)氧基]苄基}-1-哌啶羧酸酯(260mg)。

與實施例147同樣地製得實施例148~166之化合物。

#### 實施例167

於含有3-吡啶基4-(4-羥基苯甲醯基)-1-哌啶羧酸酯(530mg)、甲基3-(溴甲基)苯甲酸酯(450mg)之乙腈(10ml)溶液中，加入碳酸鉀(270mg)，並以80°C攪拌1小時。於反應溶液中加入水，以EtOAc萃取，再以水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，再使殘留物以二氧化矽

凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1:4(V/V))純化，取得無色固態物(470mg)。

使所得固態物(100mg)於EtOAc己烷中再結晶，製得3-吡啶基4-(4- { [3-(甲氧基羰基)苄基]氧基 } 苯甲醯基)-1-哌啶羧酸酯(88mg)。

#### 實施例168

使4-乙基 1-吡啶-3-基哌啶-1,4-二羧酸酯(0.732g)溶解於THF(15ml)、乙醇(8.0ml)，於冰冷下滴定1M氫氧化鈉水溶液(3.9ml)。以室溫攪拌混合2小時後，立刻以1M鹽酸(0.5ml)中和。減壓濃縮反應液，並於殘留物中添加甲醇，藉吸引過濾來去除析出之鹽。濃縮濾液，取得無色固體1-[(吡啶-3-基氧基)羰基]哌啶-4-羧酸(0.727g)。

使所得化合物(0.60g)溶解於二甲基甲醯胺(10ml)中，加入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.93g)、1-羥基苯并三唑(0.51g)及環己烷甲基胺(0.43g)，以室溫攪拌15小時。於反應溶液中加入，更攪拌1小時後，立即加入EtOAc與碳酸氫鈉溶液作分液，並以0.5M鹽酸、飽和食鹽水依序洗淨有機層。以無水硫酸鎂乾燥有機層，並減壓餾除溶劑，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1:4(V/V))純化殘留物，獲得無色粉末(0.69g)。使其從乙醇、己烷再結晶，而獲得(吡啶-3-基)-4-[[環己基甲基]胺基]羰基}哌啶-1-羧酸酯(261mg)。

與實施例168同樣地製得實施例169~192、383~388與參考例94之化合物。

## 實施例193

於含有1-苄基2-甲基1,2-哌啶二羧酸酯(660mg :  
Beilstein Registry No. 4236331)之吡啶(10ml)溶液中添加3-  
吡啶基氯碳酸酯(330mg)，以80°C攪拌7小時。減壓下濃縮  
5 反應溶液後，稀釋氯仿，並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有  
機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以  
鹼性二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：  
1(V/V))純化，獲得無色油狀物(700mg)。

於含有所得化合物(430mg)之THF(5ml)溶液中加入1M  
10 氫氧化鈉水溶液(1.2ml)，以50°C攪拌3小時。加入1M氫氧  
化鈉水溶液(0.8ml)，以50°C更加熱1小時後，冷卻至室溫，  
加入1規定量鹽酸(2ml)。再以EtOAc萃取反應溶液，並以飽  
和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶  
劑，再以EtOAc己烷洗淨析出之固體後，於減壓下乾燥，獲  
15 得1-[(苄基氧基)羰基]-4-[(3-吡啶基氧基)羰基]-2-哌啶羧酸  
(140mg)。

與實施例193同樣地製得實施例194~195之化合物。

## 實施例196

使吡啶-3-基 4-([2-(甲基胺基)苯基]胺基)羰基)哌啶  
20 -1-羧酸酯(0.41g)溶解於乙酸(10ml)，並加熱回流2小時。餾  
除溶劑後，立刻從甲醇與二乙醚再結晶，而製得(吡啶-3-  
基)-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸酯  
(307mg)。

## 實施例197

使吡啶-3-基 4-[(第三丁氧基羰基)胺基]哌啶-1-羧酸酯  
(0.249g) 溶解於 THF(5.0ml)，於冰冷下加入 4M 氯化氫  
-EtOAc 溶液(2.10ml)，以室溫攪拌 24 小時。使反應溶液濃縮  
乾涸，而製得吡啶-3-基 4-胺基哌啶-1-羧酸酯 2 鹽酸鹽  
5 (0.280g)。

使所得化合物(0.28g)溶解於二甲基甲醯胺(10ml)，再  
加入 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽  
(0.28g)、1-羥基苯并三唑(0.16g)、TEA(0.54ml)及 6-苯基己  
烷酸(0.18g)，以室溫攪拌 15 小時。於反應溶液中加水，更  
10 攪拌混合 1 小時後，加入 EtOAc 與碳酸氫鈉溶液並分液，再  
以飽和食鹽水洗淨有機層。以無水硫酸鎂乾燥有機層，並  
減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出  
液；EtOAc)純化，獲得無色粉末。使其從甲醇、二乙醚再  
結晶，而製得(吡啶-3-基)-4-[(6-苯基己基)胺基]哌啶-1-羧酸  
15 酯(108mg)。

#### 實施例 198

於含有 3-吡啶基 4-[3-(苄基氧基)苯氧基]-1-哌啶羧酸酯  
(4.0g) 之 THF(75ml)-2-丙醇(75ml) 溶液中添加 10% 鈀-碳(催  
化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌 24 小時。濾除催  
20 化劑後，減壓濃縮濾液，使所得固態物以 EtOAc 己烷洗淨  
後，於減壓下乾燥，獲得 3-吡啶基 4-(3-羥基苯氧基)-1-哌啶  
羧酸酯(2.2g)。

#### 實施例 199

於含有 3-吡啶基 4-[4-(苄基氧基)苯氧基]-1-哌啶羧酸酯

(3.7g)之THF(75ml)-2-丙醇(75ml)溶液中加入10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌24小時。濾除催化劑後，減壓濃縮濾液，並以EtOAc己烷洗淨所得固態物後，於減壓下乾燥，獲得3-吡啶基4-(4-羥基苯氧基)-1-哌啶羧酸酯(2.4g)。

#### 實施例200

於含有3-吡啶基4-(3-羥基苯氧基)-1-哌啶羧酸酯(160mg)、環己基甲醇(87mg)、三苯基膦(200mg)之THF(5ml)溶液中，以0°C滴入二乙基偶氮二羧酸酯(0.35ml、40%Tol溶液)，以室溫攪拌24小時。以氯仿稀釋反應溶液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，再使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：1(V/V))純化。使所得油狀物溶解於EtOAc(5ml)，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(1ml)，以室溫攪拌。減壓下餾除溶劑，使析出之固體以EtOAc-2-丙醇洗淨後，於減壓下乾燥，獲得3-吡啶基4-[3-(環己基甲氧基)苯氧基]-1-哌啶羧酸酯鹽酸鹽(94mg)。

與實施例200同樣地製得實施例201~205之化合物。

#### 實施例206

於含有3-吡啶基4-(4-羥基苯氧基)-1-哌啶羧酸酯(160mg)、3-氯苄基醇(110mg)、三苯基膦(200mg)之THF(5ml)溶液中，以0°C滴入二乙基偶氮二羧酸酯(0.35ml、40%Tol溶液)，並以室溫攪拌24小時。以氯仿稀釋反應溶液，並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾

除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷:EtOAc=1:3(V/V))純化。使所得油狀物溶解於EtOAc(5ml)中，加入4M氯化氫-EtOAc溶液(1ml)，以室溫攪拌。減壓下餾除溶劑，以EtOAc-丙醇使析出之固體再結晶，而製得3-吡啶基4- { 4-[(3-氯苄基)氧基]苯氧基 } -1-吡啶羧酸酯鹽酸鹽(45mg)。

與實施例206同樣地製得實施例207~212之化合物。

#### 實施例213

於含有甲基 5-[(4-[4-(苄氧基)苯氧基]吡啶-1-基]羰基)氧基]菸酸酯之乙醇(100ml)溶液中，添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌一夜。濾除催化劑，使所得濾液減壓濃縮，再使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=15：1(V/V))純化，製得無色油狀物(1.08g)。

於含有所得化合物(450mg)及3-環己基-1-丙醇(315mg)之THF(20ml)溶液中，添加2.2M 二乙基偶氮二羧酸酯(1.01ml)及三苯基膦(581mg)，以50°C加熱22小時。於反應溶液中加水，再以氯仿萃取，並以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓餾除溶劑，再使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷:EtOAc=2:1(V/V))純化，獲得甲基 5-[(4-[4-(3-環己基丙氧基)苯氧基]吡啶-1-基]羰基)氧基]菸酸酯(242mg)。

與實施例213同樣地製得實施例214~216之化合物。

#### 實施例217

於含有5-[(4-[4-(苄氧基)苯氧基]哌啶-1-基)羰基]氧基]菸酸(200mg)之THF(10ml)溶液中添加10%鈀-碳(催化劑量)，於氫氣氛圍下，以常溫常壓攪拌3小時。濾除催化劑，使所得濾液減壓濃縮，而製得5-[(4-[4-(羥基)苯氧基]哌啶-1-基)羰基]氧基]菸酸(55mg)。

#### 實施例218

使以與實施例2同樣方法獲得之實施例29化合物(4.0g)溶解於THF(30ml)、甲醇(15ml)中，於冰冷下滴定1M氫氧化鈉水溶液(12ml)。以室溫攪拌30分後，立刻於冰冷中以1M鹽酸(12ml)中和。濾取析出之無色固體，而獲得5-[(4-[4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基]哌啶-1-基)羰基]氧基]菸酸(3.52g)。

與實施例218同樣地製得實施例219~224及實施例226~243之化合物。

#### 15 實施例225

於含有三光氣(1.56g)之二氯甲烷(50ml)溶液中，滴定含5-羥基菸酸甲基(2.20g)與吡啶(4ml)之二氯甲烷(30ml)溶液，以室溫攪拌1小時。減壓餾除溶劑，使殘留物溶解於吡啶(50ml)，加入4-(2-苯基乙基)哌啶鹽酸鹽(2.70g)，以80°C加熱整夜。使反應溶液於減壓下濃縮，加入EtOAc及碳酸氫鈉水溶液，再以無水硫酸鎂乾燥有機層。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：1(V/V))純化，製得無色粉末。使其從己烷-EtOAc再結晶，而製得甲基5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]羰基]氧

基)菸酸酯(3.95g)。

使甲基5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]羰基)氧基)菸酸  
 5 酯(3.95g)溶解於THF(32ml)、甲醇(16ml)，於冰冷下滴定1M  
 氫氧化鈉水溶液(16ml)。於室溫下攪拌30分後，於冰冷中以  
 1M鹽酸(16ml)中和。濾取析出之無色固體，使其從甲醇-  
 水再結晶，而製得5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]羰基)氧基)  
 菸酸(3.70g)。

#### 實施例244

使實施例219之化合物5-[[4-[4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧  
 10 基]哌啶-1-基]羰基]氧基)菸酸(0.50g)溶解於DMF(8.0ml)，  
 加入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽  
 (0.38g)、1-羥基苯并三唑(0.22g)及甘胺酸第三丁基酯  
 (0.21g)，以室溫攪拌15小時。於反應溶液裝加入水，更攪  
 拌1小時後，立即加入EtOAc與碳酸氫鈉溶液並分液，再以  
 15 飽和食鹽水洗淨有機層。以無水硫酸鎂使有機層乾燥，減  
 壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液;  
 己烷:EtOAc=1:1(V/V))純化，而製得無色油狀物(0.444g)。

使所得化合物(0.444g)溶解於二氯甲烷(5.0ml)，於冰冷  
 下加入TFA(1.15ml)。並以同溫度攪拌24小時後，立即濃縮  
 20 反應液，製得黃色固體。使其從乙醇與二乙基醚再結晶，  
 製得[[5-[[4-[4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基]哌啶-1-基]羰基]  
 氧基]吡啶-3-基]羰基]胺基}乙酸(348mg)。

利用與實施例244同樣之醯胺化反應，製得實施例  
 245~257之化合物。

## 實施例258

於含有實施例54之化合物(400mg)與[3-(胺基羰基)苯基]硼酸(176mg)之二甲氧基乙烷(12ml)溶液中，依序添加水(4ml)、碳酸鈉(337mg)、肆三苯基膦鈣(115mg)後，以80°C  
 5 加熱5小時。使反應溶液冷卻後，再以EtOAc稀釋，並水洗有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：5(V/V))純化，製得5-[3-(胺基羰基)苯基]吡啶-3-基-4-苄基哌啶-1-羧酸酯(205mg)。

10 與實施例258同樣地製得實施例259、265、266、399之化合物。

## 實施例260

於含有5-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基 4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯(174mg)之THF(10ml)  
 15 溶液中，加入4M氯化氫-二噁烷溶液(1.8ml)，以60°C攪拌4小時。減壓餾除溶劑，而獲得5-胺基哌啶-3-基 4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}吡啶-1-羧酸酯鹽酸鹽(74mg)。

## 實施例261

於含有5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-3-基  
 20 4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯草酸鹽(240mg)之THF(10ml)溶液中，添加1M 氫氧化鈉水溶液(3.24ml)，再以60°C攪拌5小時。於反應溶液中添加1M 鹽酸水(3.24ml)後，減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化。將所得油

狀物溶解於乙醇水，再加入草酸(24mg)使其結晶化，而製得1-(5-[[4-(4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基)哌啶-1-基]羰基]氧基]吡啶-3-基)哌啶-4-羧酸草酸鹽(93mg)。

#### 實施例262

- 5 於含有5-[(2-第三丁氧基-2-噁乙氧基)甲基]吡啶-3-基4-{4-[(3-(3-氟苄基)氧基)苯氧基]哌啶-1-羧酸酯(333mg)之二氯甲烷(10ml)溶液中，添加TFA(1.0ml)，並以室溫攪拌一夜。減壓餾除溶劑，製得[(5-[[4-(4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基)哌啶-1-基]羰基]氧基]吡啶-3-基)甲氧基]乙酸(232mg)。

#### 10 實施例263

- 於含有5-[(乙醯氧基)甲基]吡啶-3-基4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯草酸鹽(1.10g)之THF(20ml)溶液中，添加1M 氫氧化鈉水溶液(7.65ml)，並以65°C攪拌3小時。使反應液以1M 鹽酸水中和，再以氯仿萃取後，以  
15 無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=12：1(V/V))純化，製得5-(羥基甲基)吡啶-3-基4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯(770mg)。

#### 實施例264

- 20 於含有5-[(1E)-3-甲氧基-3-噁丙-1-烯-1-基]吡啶-3-基4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯(158mg)之THF(5ml)溶液中，添加1M 氫氧化鈉水溶液(1.11ml)，以60°C攪拌3小時。減壓餾除溶劑，使殘留物以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=10：1(V/V))純化，而獲得

(2E)-3-(5-[[4-(4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基)哌啶-1-基]羰基]氧基]吡啶-3-基)丙烯酸(88mg)。

#### 實施例267

(a)於3-[2-(4-哌啶基)乙基]苯腈鹽酸鹽(475mg)、  
5 TEA(0.58ml)之乙腈(10ml)溶液中，加入甲基 5-[[4-(4-硝基苯氧基)羰基]氧基]菸酸酯(723mg)，以室溫攪拌整夜。以EtOAc稀釋反應液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。餾除溶劑，將所得殘渣賦予鹼性二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1:1(V/V))，並去除  
10 副生成之硝基酚後，以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=3:2(V/V))純化，獲得甲基 5-[[4-[2-(3-氟基苯基)乙基]-1-哌啶基]羰基]氧基]菸酸酯(284mg)。

(b)於甲基 5-[[4-[2-(3-氟基苯基)乙基]-1-哌啶基]羰基]氧基]菸酸酯(272mg)之THF(5ml)-水(4ml)溶液中加入1M  
15 氫氧化鈉水溶液(0.69ml)，以室溫攪拌整夜。再於反應液中加入1M鹽酸(0.69ml)，濾取析出之結晶。以熱甲醇水溶液洗淨結晶後，使其乾燥，而製得5-[[4-[2-(3-氟基苯基)乙基]-1-哌啶基]羰基]氧基]菸酸(240mg)。

與實施例267之程序(a)相同地製得參考例149~150及實  
20 施例268~272、392、396、400、402、413、419、421、422之化合物。

於實施例267之程序(a)後，進行與程序(b)同樣的方法，製得實施例273~317、393~395、401、403、405、406、414、418之化合物。

## 實施例318

於5-[(4-[2-(3-氯基苯基)乙基]-1-哌啶基]羰基)氧基]菸酸(102mg)之DMF(3.0ml)溶液中加入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(62mg)、1-羥基苯并三唑(43mg)、氯化銨(43mg)、TEA(0.038ml)，以室溫攪拌整夜。於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，過濾析出之結晶並使其乾燥。使所得結晶以EtOAc己烷再結晶，而獲得5-(胺基羰基)-3-吡啶基4-[2-(3-氯基苯基)乙基]-1-哌啶羧酸酯(81mg)。

10 利用同樣方法，製得實施例319~382、397、398、404、408~412、415、420、423之化合物。

## 實施例407

於氯化三苯基(吡啶-4-基甲基)鎂鹽酸鹽(4.75g)與第三丁基4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯(1.91g)之DMF(50ml)溶液中，15 冰冷下加入第三丁氧基鉀(2.73g)，以室溫攪拌整夜。以EtOAc稀釋反應液，再以水、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。餾除溶劑，再以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：EtOAc=1：2(V/V))純化，製得白色固體(2.05g)。

20 使所得固體(2.04g)溶解於EtOAc(30ml)，加入10%鈀碳(200mg)，於氫存在下以室溫攪拌3小時。濾除催化劑後，濃縮溶劑，使殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；己烷：乙酸乙基=1：1(V/V))純化，而製得白色固體之第三丁基4-[(E)-2-吡啶-4-基乙烯基]哌啶-1-羧酸酯(1.70g)。

於第三丁基4-[(*E*)-2-吡啶-4-基乙烯基]哌啶-1-羧酸酯 (1.02g) 之乙醇 (25ml) 溶液中加入 4M 氯化氫-EtOAc 溶液 (0.88ml)、氧化鉑 (100mg)，於氫存在下 (3.5atm) 攪拌 24 小時。氫取代後，以甲醇稀釋，使用矽藻土過濾後減壓濃縮。

- 5 以 EtOAc-己烷洗淨析出之固體後，減壓下使其乾燥，而製得白色固體之第三丁基4-(2-哌啶-4-基乙基)哌啶-1-羧酸酯鹽酸鹽 (850mg)。

- 於第三丁基4-(2-哌啶-4-基乙基)哌啶-1-羧酸酯鹽酸鹽 (1.13g)、2-氯-6-甲基吡啶 (431mg) 及鈉-第三丁氧基 (487mg) 10 之甲苯 (10ml) 懸濁液中，加入 2-(二環己基膦)聯苯基 (71mg) 及 (1*E*,4*E*)-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮-鈹 (93mg)，以 120°C 攪拌 1 小時。放冷反應液後，加入飽和碳酸鈉水溶液，並以 EtOAc 萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，並餾除溶劑。使殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法 (溶出 15 液；己烷：EtOAc=10：1(V/V)) 純化，而獲得紅色油狀物質之第三丁基4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸酯 (660mg)。

- 於第三丁基4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸酯 (650mg) 之 EtOAc (10ml) 溶液中加入 4M 氯化 20 氫-EtOAc 溶液 (2ml)，以室溫攪拌 2 天。濃縮反應液，而製得黃色非晶形狀物之 2-甲基-6-[4-(2-哌啶-4-基乙基)哌啶-1-基]吡啶 2 鹽酸鹽 (644mg)。

於 2-甲基-6-[4-(2-哌啶-4-基乙基)哌啶-1-基]吡啶 2 鹽酸鹽 (520mg)、TEA (0.50ml) 之乙腈 (10ml) 溶液中加入 甲基

5-[[[4-硝基苯氧基]羰基]氧基]菸酸酯(505mg)，以室溫攪拌3小時。以EtOAc稀釋反應液，並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。餾除溶劑，使所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(溶出液；氯仿：甲醇=98：2(V/V))  
5 純化，而獲得甲基5-[[[4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸酯(424mg)。

於甲基5-[[[4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸酯(208mg)之THF(5ml)溶液中加入1M氫氧化鈉水溶液(0.45ml)，於室溫下攪拌整夜。濃縮  
10 反應液，而獲得5-[[[4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸鈉鹽(158mg)。

於5-[[[4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-1-基]羰基]氧基]菸酸鈉鹽(210mg)之DMF(10ml)溶液中添加1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽  
15 (103mg)、1-羥基苯并三唑(90mg)、氯化銨(119mg)，以室溫攪拌整夜。以EtOAc稀釋反應液，再以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使所得殘渣透過EtOAc-己烷再結晶，而製得5-(胺基羰基)吡啶-3-基 4-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙  
20 基}哌啶-1-羧酸酯(150mg)。

#### 實施例438

使用大鼠腦破碎液篩選阻礙FAAH活性之物質

##### (1)大鼠腦破碎液之調製

使10週齡之SD系雄性大鼠(日本SLC社)在醚麻醉下斷

頭，摘出大腦測定重量。加入重量5倍容積之冰冷緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH7.4)，0.32 M Sucrose)，於冰中以均質儀磨碎至成為均勻懸濁液。離心分離(1500×g，4°C，15分)後，將其上清液更進一步離心分離(15000×g，4°C，20分)，取得  
5 沉澱，更以超音波發生機(UR-20P；特米精工社)進行5秒超音波破碎(Power dial 4)。以色素結合法(蛋白分析CBB溶液；納卡萊德斯克社)測定所得破碎液之蛋白質濃度。再使用緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、1 mM EDTA、0.1 mg/ml BSA、100 mM NaCl)，稀釋大鼠腦破碎液使蛋白質濃度為  
10 60 µg/ml，調製酶液。

#### (2)篩選阻礙FAAH活性之物質

調製由2 µCi/ml 放射標識極樂醯胺 (Anandamide [ethanolamine 1-<sup>3</sup>H](American Radiolabeled Chemical社))、8 µM 極樂醯胺(船越社)、50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、1 mM  
15 EDTA、0.1 mg/ml BSA及100 mM NaCl所構成之基質液。並調製試驗物質溶液，係溶解於DMSO中且呈1 nM~100 µM者。於50 µl之酶液中加入50 µl之前述基質液，再加入1 µl之試驗物質溶液，放置1小時。此外，對照組則是以DMSO取代試驗物質溶液添加其中。加入200 µl之氯仿與甲醇之  
20 1:1(容量比)溶液並攪拌。透過離心分離(15000轉/分，2分)，而在上層(水/甲醇層)分離出分解產物之乙醇胺(ethanolamine 1-<sup>3</sup>H)，下層(氯仿層)則分離出未反應之放射標識極樂醯胺(Anandamide [ethanolamine 1-<sup>3</sup>H])。將上層30 µl移入96井之有機溶劑耐性白色微滴定盤(PicoPlate-96；

PerkinElmer社)，加入150  $\mu$ l之微閃爍20(PerkinElmer社)，再以微滴定盤閃爍計數器(TopCount<sup>TM</sup>；Beckman社)測定。與對照組相較下可使測定值減少之物質即可選作阻礙FAAH活性之物質選擇。

### 5 (3) FAAH活性阻礙物質之IC<sub>50</sub>值測定

使化合物溶解於DMSO而成為1 nM~100  $\mu$ M，調製出試驗物質溶液，並以上述記載之方法調查對FAAH活性造成之影響。對照組則使用DMSO。從各測定值扣除使用緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、1 mM EDTA、0.1 mg/ml BSA、100 mM NaCl)取代酶液而反應時之測定值。以對照測定值為100%，求出IC<sub>50</sub>值。例如，實施例2、151、225、228、273、324、325及359之化合物的IC<sub>50</sub>值各為0.14nM、27 nM、0.37nM、0.19nM、0.65nM、0.54nM、2.5nM及1.3nM。

上述結果顯示出，使表現有FAAH或機能性FAAH之組織破碎液與試驗物質接觸，再測定試驗物質依賴性之FAAH活性變化，可篩選出阻礙FAAH活性之物質，即頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。

#### 實施例439

使用來自人類膀胱上皮癌之細胞篩選阻礙FAAH活性的物質

#### (1) 篩選阻礙FAAH活性之物質

使用來自人類膀胱上皮癌之細胞株5637細胞(HTB-9；ATCC)及含有10%牛胎兒血清(HyClone社)之RPMI1640培地(Invitrogen社)，播種於48井之細胞培養皿，使每1井平均

有 $1 \times 10^5$ 個。以 $37^\circ\text{C}$ 培養12小時以上後，以每1井平均以 $400 \mu\text{l}$ 之緩衝液(Hank's Balanced Salt Solution、 $20 \text{ mM}$  Hepes-NaOH(pH 7.4))洗淨細胞。於基質液(含有 $3 \mu\text{Ci/ml}$  放射標識極樂醯胺(Anandamide [ethanolamine  $1\text{-}^3\text{H}$ ])與 $10 \mu\text{M}$  極樂醯胺之前述緩衝液)中添加溶解於DMSO之試驗物質，使其成為 $0.003 \text{ nM} \sim 30 \text{ nM}$ 。對照組則僅添加DMSO。對上述細胞加入平均每1井為 $100 \mu\text{l}$ 之基質液，於 $\text{CO}_2$ 保溫內以 $37^\circ\text{C}$ 進行30分鐘培養。之後，將細胞培養皿移至冰上，吸引除去基質液，每1井加入 $75 \mu\text{l}$ 之冰冷細胞溶解用溶液(含有 $0.5\%$  TritonX-100及 $10 \mu\text{M}$ 具有FAAH阻礙活性之化合物 cyclohexylcarbamic acid 3'-carbamoylbiphenyl-3-yl ester(URB597；Cayman chemical社；Kathuria氏等，Nature Med.，第9卷，第76-81頁，2003年)之前述緩衝液)並攪拌。使所得細胞溶解液各井逐一地移至 $1.5 \text{ ml}$ 容積之樣本管中，加入 $150 \mu\text{l}$ 之氯仿與甲醇之1:1(容量比)溶液並攪拌。一旦進行離心分離( $15000 \text{ 轉/分}$ ， $2 \text{ 分}$ )，則上層(水/甲醇層)之分解產物乙醇胺(ethanolamine  $1\text{-}^3\text{H}$ )及下層(氯仿層)之未反應放射標識極樂醯胺即被分離出。將上層 $25 \mu\text{l}$ 移至96井之有機溶劑耐性白色微滴定盤(PicoPlate-96；PerkinElmer社)，加入 $150 \mu\text{l}$ 之微閃爍20(PerkinElmer社)，再以微滴定盤閃爍計數計(TopCount<sup>TM</sup>；Beckman社)進行測定。與對照組相較下，可使測定值減少之物質即可選為具有阻礙FAAH活性之物質。

(2)測定FAAH活性阻礙物質之 $\text{IC}_{50}$ 值

使溶解於DMSO呈10 mM之化合物加入基質液，成為0.003 nM~30 nM，再以前述方法調查對FAAH活性造成之影響。負對照組為添加DMSO者，正對照組則是添加基質液使URB597成為10  $\mu$ M者，令正對照組之測定值為0%，而負對照組之測定值為100%。試驗結果係如表64所示。

從以上結果可確認，代表性之本發明化合物具有優異的FAAH阻礙活性。此外，使表現出FAAH或機能性FAAH之細胞與試驗物質接觸再測定試驗物質依賴性之FAAH活性變化，則可選出阻礙FAAH活性之物質，即，頻尿與尿失禁治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛劑。

#### 實施例440

使用投藥有試驗物質之大鼠組織破碎液篩選阻礙FAAH活性之物質

##### (1)對大鼠投藥及調製組織破碎液

對2隻9週齡之Wistar系雄性大鼠(日本SLC社)經口投藥已懸濁於0.5% 甲基纖維素(MC)溶液之試驗物質1~3 mg/kg。對照組則是對2隻大鼠經口投藥0.5% MC溶液。30分鐘後，於醚麻醉下從下腔大動脈採取血液。之後，斷頭並採取大腦。

使採得之血液 3 ml以等量生理食鹽水稀釋，於離心管內之3 ml血球分離劑(Nycoprep; AXIS-SHIELD社)上疊層。離心分離(400 $\times$ g, 20分)後採取單核細胞層。再將所得單核細胞以生理食鹽水洗淨2次，至測定前以-20 $^{\circ}$ C冷凍保存。

對採得之大鼠腦加入重量5倍容積之冰冷緩衝液(50

mM Tris-HCl(pH 8.0), 1 mM EDTA), 於冰中以均質儀磨碎成均勻溶液。更以超音波發生機(UR-20P(Power dial 4); 特米精工社)進行5秒超音波破碎。對前述之冷凍保存單核細胞加入100  $\mu$ l冰冷緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0), 1 mM EDTA), 並以超音波發生機(UR-20P(Power dial 4); 特米精工社)進行5秒超音波處理。至於腦及單核細胞之破碎液, 則使用色素結合法(蛋白分析CBB溶液; 納卡萊德斯克社)測定蛋白質濃度。使用緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0), 1 mM EDTA, 0.1 mg/ml BSA, 100 mM NaCl), 使、腦、單核細胞之破碎液稀釋成蛋白質濃度各為80  $\mu$ g/ml、400  $\mu$ g/ml, 製為酶液。

## (2) FAAH活性測定

於50  $\mu$ l酶液中加入50  $\mu$ l基質液(2  $\mu$ Ci/ml 放射標識極樂醯胺 (Anandamide [ethanolamine 1-<sup>3</sup>H])(American Radiolabeled Chemical社))、8  $\mu$ M 極樂醯胺(船越社)、50 mM Tris-HCl(pH8.0)、1 mM EDTA), 以室溫反應1小時。加入200  $\mu$ l之氯仿與甲醇之1:1(容量比)溶液並攪拌。透過離心分離(12000 $\times$ g, 2分), 於上層(水/甲醇層)分離出分解產物之乙醇胺(ethanolamine 1-<sup>3</sup>H), 下層(氯仿層)則分離出未反應之放射標識極樂醯胺 (Anandamide [ethanolamine 1-<sup>3</sup>H])。將上層25  $\mu$ l移至96井之有機溶劑耐性白色微滴定盤(PicoPlate-96; PerkinElmer社), 加入150  $\mu$ l之微閃爍20(PerkinElmer社), 再以微滴定盤閃爍計數計(TopCount<sup>TM</sup>; Beckman社)進行測定。

以未投藥試驗物質之對照大鼠之腦及單核細胞破碎液的FAAH活性為100%，以不含組織破碎液之緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、1 mM EDTA、0.1 mg/ml BSA、100 mM NaCl)之FAAH活性為0%，求出已投藥試驗物質之大鼠組織  
5 破碎液之FAAH活性相對值(%)。可使FAAH活性相對值降低之物質即選為阻礙FAAH活性之物質。

從上述結果可知，將試驗物質投藥予實驗動物後，透過測定摘出之組織破碎液中的試驗物質依賴性FAAH活性變化，可篩選出阻礙FAAH活性之物質，即，頻尿與尿失禁  
10 治療劑、膀胱過動症治療劑及/或疼痛治療劑。

#### 實施例441

#### 化合物對環磷醯胺(CPA)誘發頻尿大鼠之作用

使用病態樣本以研討化合物之膀胱刺激症狀改善作用。已知環磷醯胺(CPA)透過全身投藥將轉換為代謝物之丙  
15 烯醛(Acrolein)，而從尿中傷害膀胱黏膜。大鼠將因投予CPA而伴隨出血性膀胱炎誘發膀胱痛或頻尿狀態，故可對等症狀作藥效評估。實驗係使用9週齡之Wistar系雌性大鼠(查爾斯河社)。將CPA(100 mg/kg)投藥到腹腔內，2天後進行實驗。將化合物作經口投藥(p.o.)，並於15分鐘後強制性地經  
20 口投予蒸餾水(30 ml/kg)。將大鼠放入代謝籠中，連續1小時測定排尿重量。總排尿量除以總排尿次數即可算出有效膀胱容量。結果，溶劑之0.5% 甲基纖維素(MC)投予群係有效膀胱容量減少而可見頻尿狀態。有效經口投藥量，以實施例2、218及261之化合物而言為3mg/kg，以實施例225、

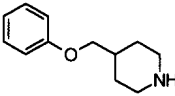
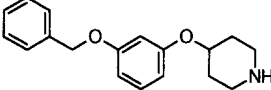
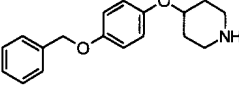
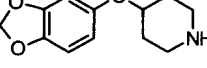
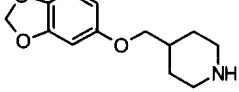
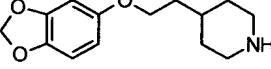
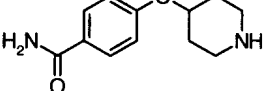
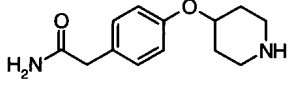
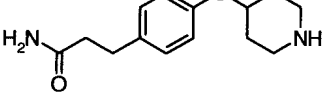
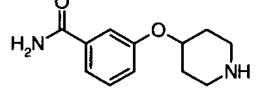
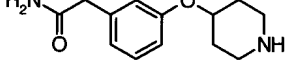
228、273、313、324、325、及359之化合物而言則是1mg/kg。該等化合物可使已減少之有效膀胱容量增加，進而改善頻尿狀態。

#### 實施例442

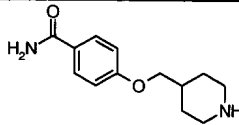
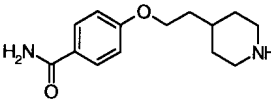
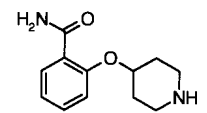
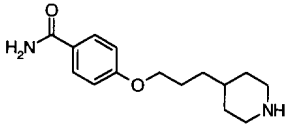
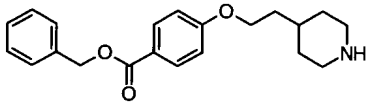
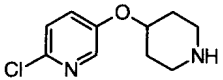
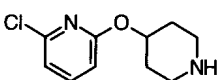
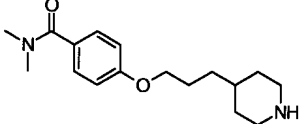
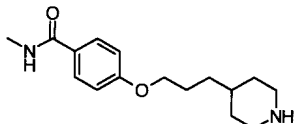
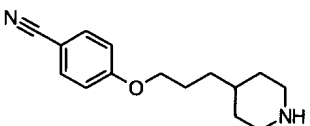
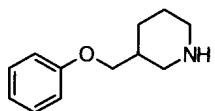
#### 5 L5/L6脊髓神經結紮大鼠(神經因性疼痛樣本)之化合物抗觸摸痛效果

於戊巴比妥鹽(Pentobarbital)麻醉下，對雄性5-6週齡SD大鼠實施以蠶絲將左側L5及L6脊髓神經結紮的手術。鎮痛作用之評估法係採用 von Frey hair test。亦即，以毛髮(hair)刺動物之後腳底，並以引起抬腳反應之最小毛髮強度作為對機械刺激之反應閾值(log gram)。從預備研討已確認動物之手術側足的反應閾值從手術後第7至14天顯著降低(處於觸摸痛狀態)，故而試驗化合物之抗觸摸痛效果係於手術後第7至14天間之任一天進行評估。試驗化合物評估前日，測定試驗化合物投藥前之反應閾值。將動物分群，使試驗化合物投藥前反應閾值之群間平均值的差及群內偏差較小。試驗化合物評估試驗中，則是測定試驗化合物投藥後之反應閾值。試驗化合物係在測定反應閾值測定之60分前經口投藥。令溶劑投予群之手術側足及非手術側足之反應閾值各定義為0%及100%，以算出試驗化合物之抗觸摸痛作用效力。結果，實施例126之化合物於10 mg/kg經口投藥時顯示出74%之效力。

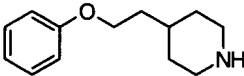
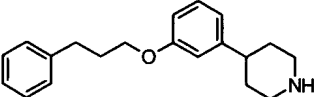
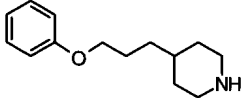
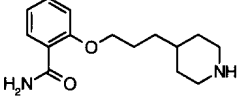
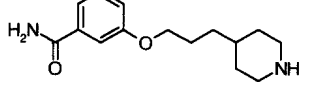
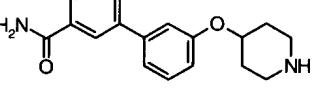
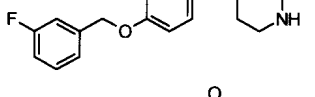
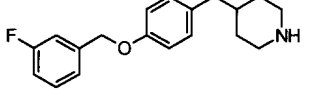
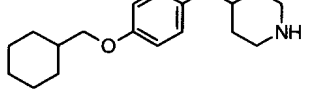
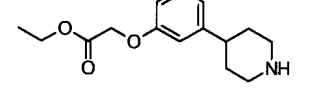
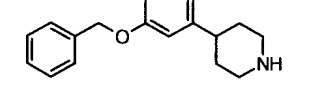
【表1】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
1		192 : FAB
2		284 : FAB
3		284 : FAB
4		222 : ESI
5		236 : ESI
6		250 : ESI
7		221 : FAB
8		235 : FAB
9		249 : FAB
10		221 : FAB
11		235 : FAB

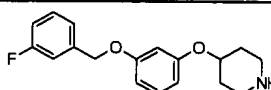
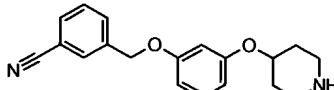
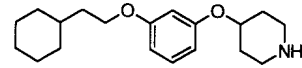
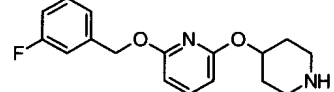
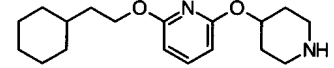
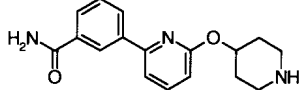
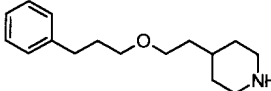
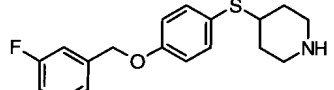
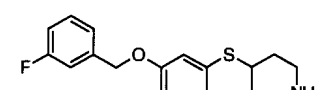
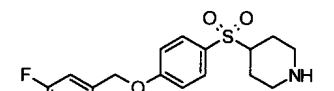
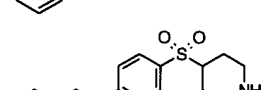
【表2】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
12		235 : FAB
13		249 : FAB
14		221 : FAB
15		263 : FAB
16		340 : ESI
17		213 : FAB
18		213 : FAB
19		291 : FAB
20		277 : FAB
21		245 : FAB
22		192 : FAB

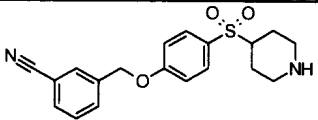
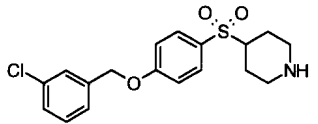
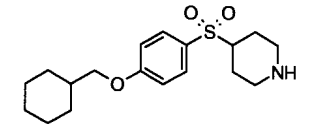
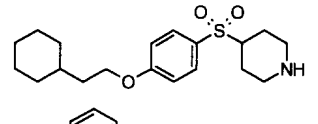
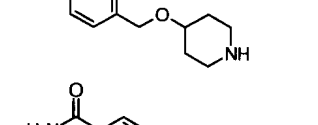
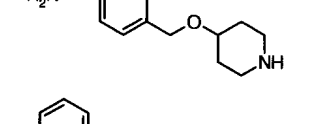
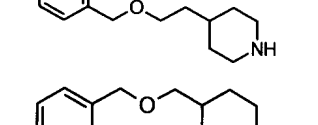
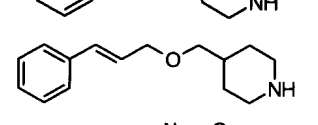
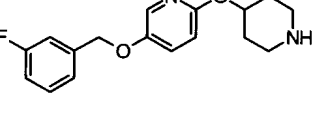

【表3】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
23		206 : FAB
24		296 : ESI
25		220 : FAB
26		263 : FAB
27		263 : FAB
28		297 : FAB
29		302 : FAB
30		314 : FAB
31		290 : FAB
32		264 : ESI
33		268 : ESI

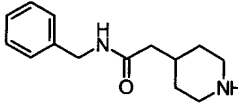
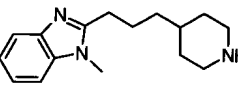
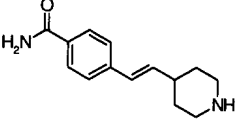
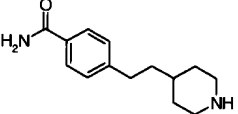
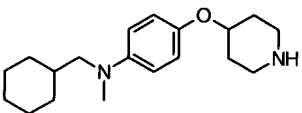
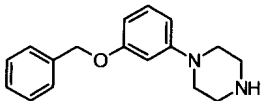
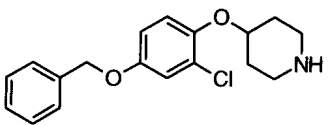
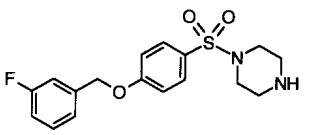
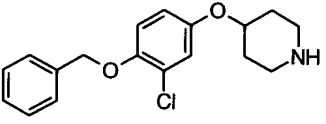
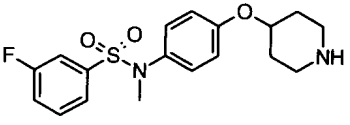
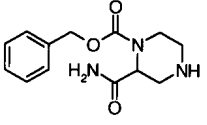
【表4】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
34		302 : FAB
35		309 : FAB
36		304 : FAB
37		303 : FAB
38		305 : FAB
39		298 : FAB
40		248 : ESI
41		318 : FAB
42		318 : FAB
43		350 : FAB
44		332 : FAB

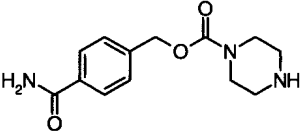
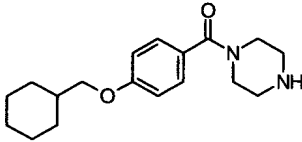
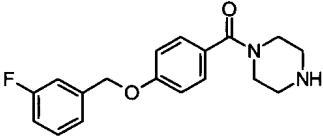
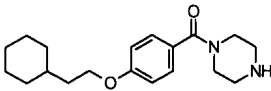
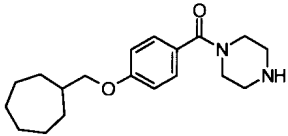
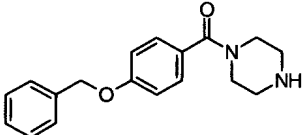
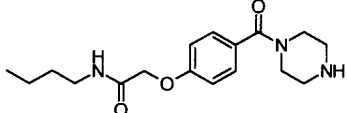
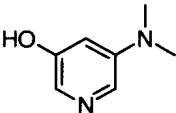
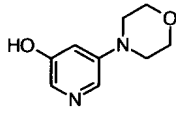
【表5】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
45		357 : FAB
46		366 : FAB
47		338 : FAB
48		352 : FAB
49		192 : ESI
50		235 : FAB
51		220 : ESI
52		206 : ESI
53		232 : ESI
54		303 : FAB

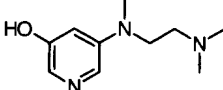
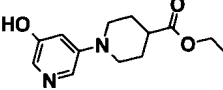
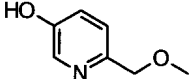
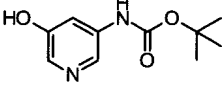
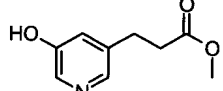
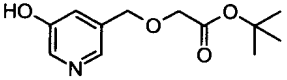
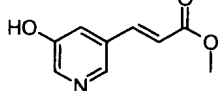
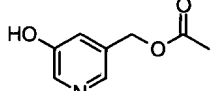
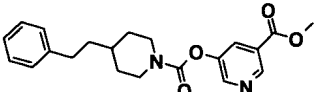
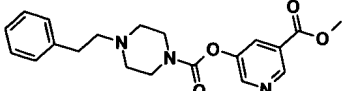
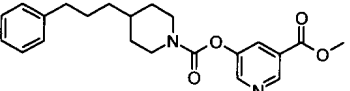
【表6】

Rex No.	Str	MS $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
55		233 : ESI
56		258 : ESI
57		231 : FAB
58		233 : FAB
59		303 : FAB
60		269 : FAB
61		318 : FAB
62		351 : ESI
63		318 : FAB
64		365 : FAB
65		264 : FAB

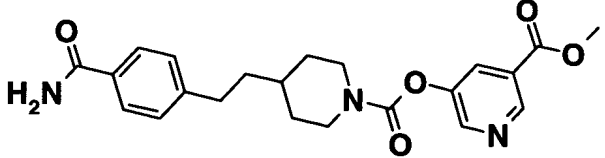
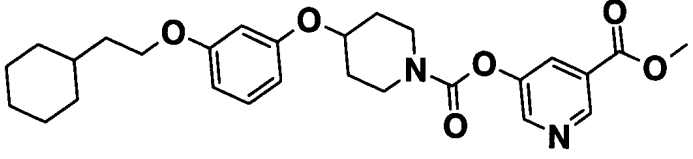
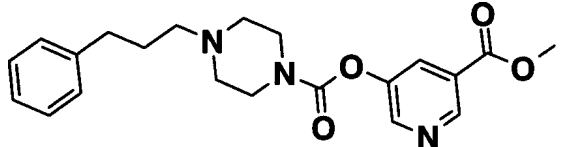
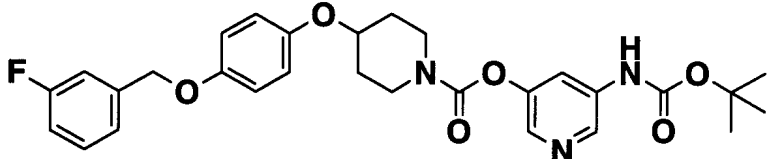
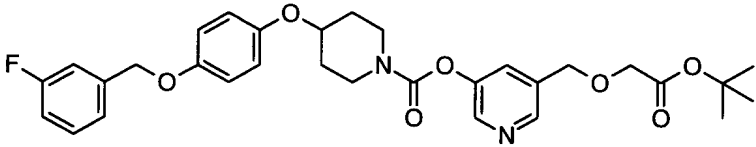
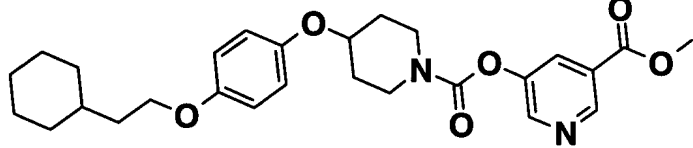
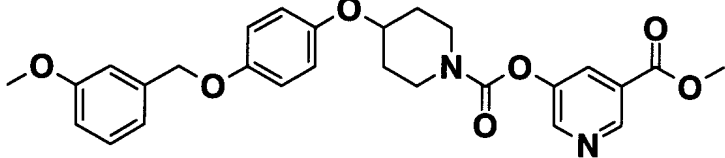
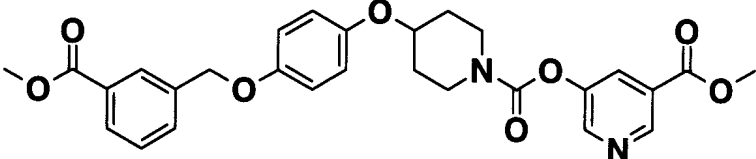
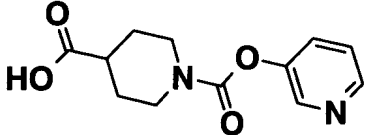
【表7】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
66		264 : FAB
67		303 : FAB
68		315 : FAB
69		317 : FAB
70		317 : FAB
71		297 : FAB
72		320 : FAB
73		139 : ESI
74		181 : ESI

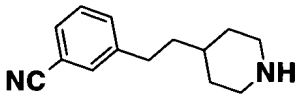
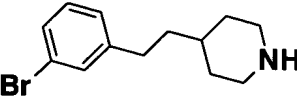
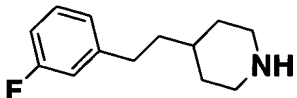
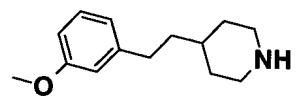
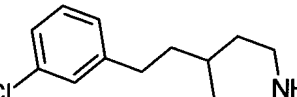
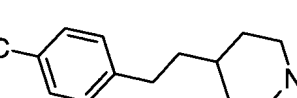
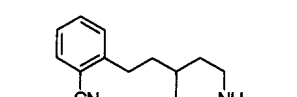
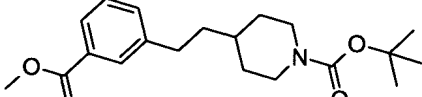
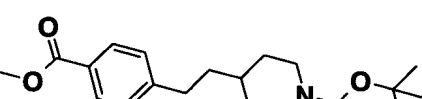
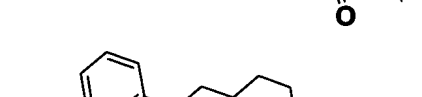

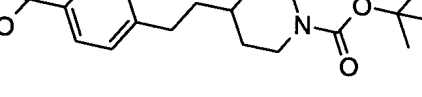
【表8】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
75		196 : ESI
76		251 : ESI
77		140 : ESI
78		209 : ESI
79		182 : ESI
80		240 : ESI
81		180 : ESI
82		168 : ESI
83		369 : ESI
84		370 : FAB
85		383 : ESI

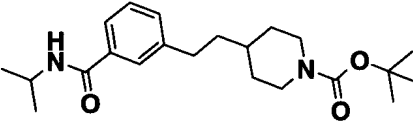
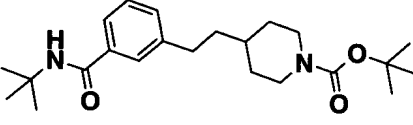
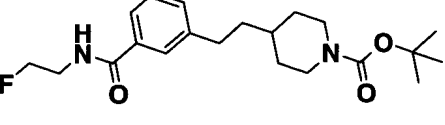
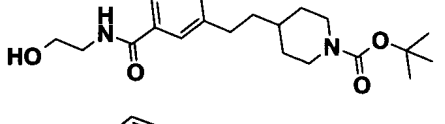
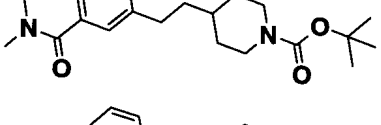
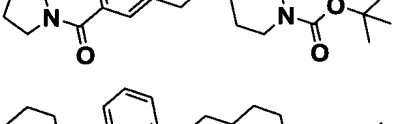
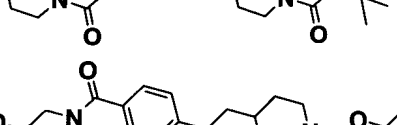
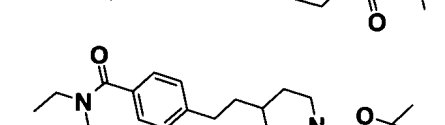
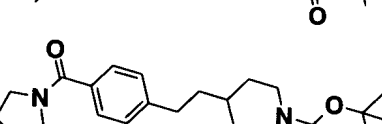
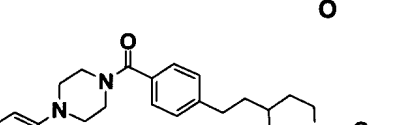
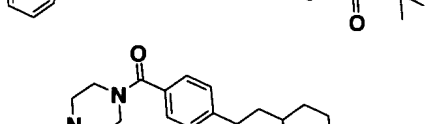

【表9】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
86		412 : FAB
87		483 : FAB
88		384 : FAB
89		538 : ESI
90		567 : ESI
91		483 : ESI
92		493 : ESI
93		522 : ESI
94		251 : ESI

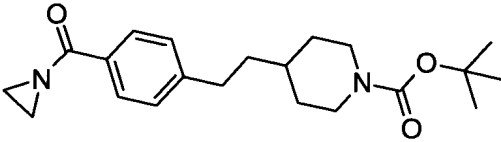
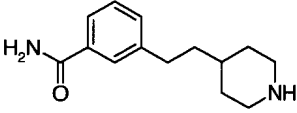
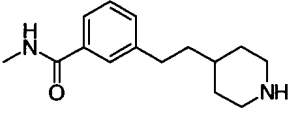
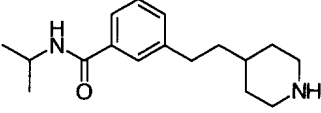
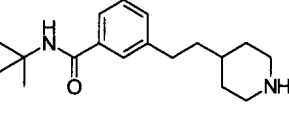
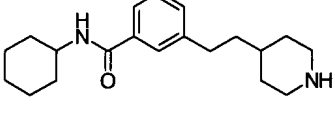
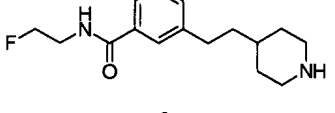
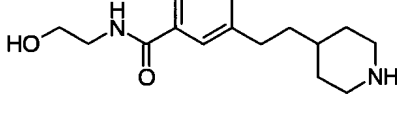
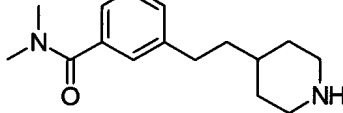
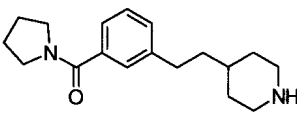
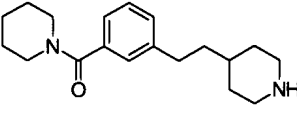
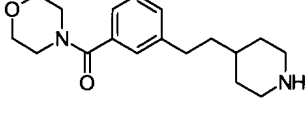
【表 10】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup> or (M-H) <sup>-</sup> or (M) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
95		215(M+H) <sup>+</sup> FAB
96		268, 270(M+H) <sup>+</sup> FAB
97		208(M+H) <sup>+</sup> FAB
98		220(M+H) <sup>+</sup> FAB
99		224(M+H) <sup>+</sup> FAB
100		215(M+H) <sup>+</sup> FAB
101		215(M+H) <sup>+</sup> FAB
102		348(M+H) <sup>+</sup> FAB
103		348(M+H) <sup>+</sup> ESI
104		332(M-H) <sup>-</sup> ESI
105		332(M-H) <sup>-</sup> ESI
106		333(M+H) <sup>+</sup> ESI

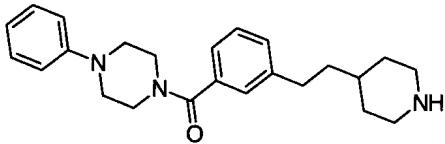
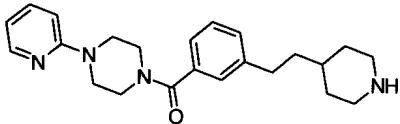
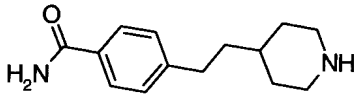
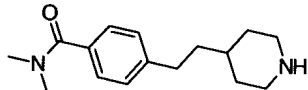
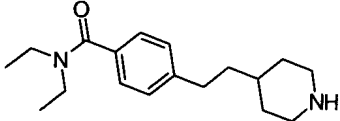
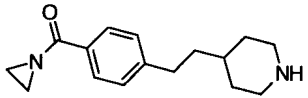
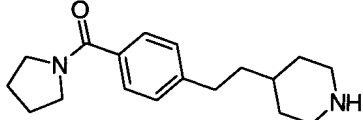
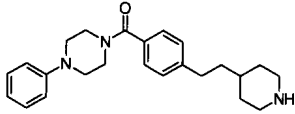
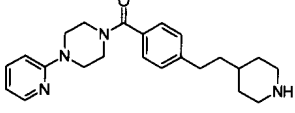
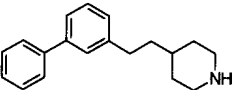
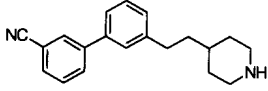
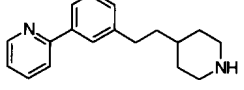
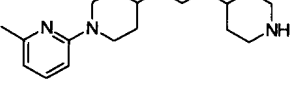
【表11】

Rex No.	Str	MS $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> or ( $M-H$ ) <sup>-</sup> or ( $M$ ) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
107		375( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
108		389( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
109		377( $M-H$ ) <sup>-</sup> API
110		375( $M-H$ ) <sup>-</sup> API
111		361( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
112		387( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
113		401( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
114		377( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
115		389( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
116		387( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
117		478( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
118		479( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB

【表 12】

Rex No.	Str	MS $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> or ( $M-H$ ) <sup>-</sup> or ( $M$ ) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
119		359( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
120		233( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
121		247( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
122		275( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
123		289( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
124		315( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
125		279( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
126		277( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
127		261( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
128		287( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
129		301( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
130		303( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI

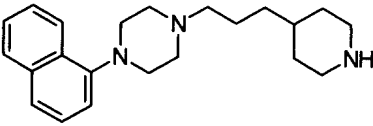
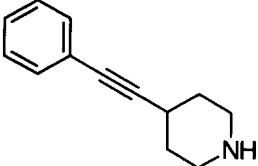
【表 13】

Rex No.	Str	MS $m/z$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> or ( $M-H$ ) <sup>-</sup> or ( $M$ ) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
131		378( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
132		379( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
133		233( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
134		260( $M$ ) <sup>+</sup> ESI
135		288( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
136		259( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
137		286( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
138		378( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
139		379( $M+H$ ) <sup>+</sup> ESI
140		266( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
141		291( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
142		267( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB
143		302( $M+H$ ) <sup>+</sup> FAB

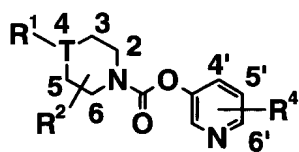
【表 14】

Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup> or (M-H) <sup>-</sup> or (M) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
144		338(M+H) <sup>+</sup> ESI
145		338(M+H) <sup>+</sup> FAB
146		339(M+H) <sup>+</sup> ESI
147		341 (M+Na) <sup>+</sup> ESI
148		261(M+H) <sup>+</sup> ESI
149		466(M+H) <sup>+</sup> FAB
150		480(M+H) <sup>+</sup> ESI
151		438(M+H) <sup>+</sup> ESI
152		427(M+H) <sup>+</sup> ESI
153		481(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表 15】

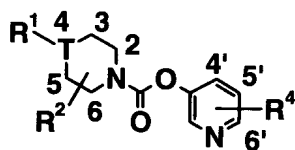
Rex No.	Str	MS $m/z$ (M+H) <sup>+</sup> or (M-H) <sup>-</sup> or (M) <sup>+</sup> FAB or ESI or EI
154		338(M+H) <sup>+</sup> ESI
155		186(M+H) <sup>+</sup> ESI

【表16】



Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
001	CH	H	H	H	oxal
002	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	free
003	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
004	N	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	oxal
005	N	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
006	N	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
007	N	4-cHepCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
008	N	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
009	CH	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	free
010	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	H	oxal
011	CH	3-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	free
012	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	free
013	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	6'-Me	HCl
014	CH	PhCO	H	H	free
015	CH	4-FPh	H	H	free
016	CH	PhCONH	H	H	free
017	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	free
018	CH		H	H	HCl
019	CH		H	H	free
020	CH		H	H	HCl
021	CH	PhO	H	H	HCl
023	N	Ph	H	H	free
024	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhO	H	H	free

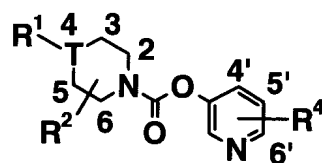
【表17】



Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
025	CH	4-H <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> PhO	H	H	free
026	CH	4-H <sub>2</sub> NCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PhO	H	H	free
027	CH	3-H <sub>2</sub> NCOPhO	H	H	oxal
028	CH	3-H <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> PhO	H	H	oxal
029	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOMe	free
030	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-NMe <sub>2</sub>	HCl
031	CH	4-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhO	H	H	2HCl
033	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	H	2HCl
034	N	4-PhCH <sub>2</sub> OPh	H	H	free
035	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	HCl
036	CH	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	HCl
037	C	Ph	4-HO	H	HCl
039	C	Ph	4-Ac	H	free
040	CH	Ph	H	H	HCl
041	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhOCH <sub>2</sub>	H	H	free
042	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-Cl	free
043	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	free
044	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-Br	free
045	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-Mo4	HCl
046	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhCH <sub>2</sub> O	H	H	free
047	CH	PhCH <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
048	N	3-PhCH <sub>2</sub> OPh	H	H	2HCl
049	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	free
050	N	tBuOCO	H	H	free
051	CH	2-Cl-4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	HCl
052	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	6'-Me	HCl
053	CH	PhCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	HCl
054	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-Br	free
055	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	6'-CH <sub>2</sub> OMe	free
056	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2HCl
057	CH	2-H <sub>2</sub> NCOPhO	H	H	oxal
058	N	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhSO <sub>2</sub>	H	H	free

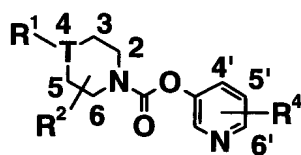
059	CH	Ph <sub>2</sub> (HO)C	H	H	HCl
060	CH	3-HOPh	H	H	free
061	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	free
062	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO	H	H	free
063	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	free
064	CH	PhCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub>	H	H	HCl

【表18】



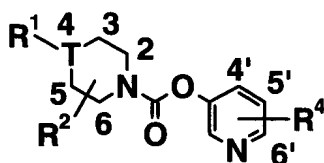
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
066	CH	1-MeBenzIM2(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
067	C	Ph	4-NC	H	HCl
068	CH	2-oxoBenzIM1	H	H	free
069	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
070	CH	3-Cl-4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	oxal
071	CH	4-[3-FPhSO <sub>2</sub> N(Me)]PhO	H	H	HCl
072	N	PhCH <sub>2</sub> OCO	3-H <sub>2</sub> NCO	H	HCl
073	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(4-EtOCOPIPE1)	oxal
074	C	PhCH <sub>2</sub>	4-HO	H	HCl
075	N	4-BuNHCOCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	p-tol
076	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhS	H	H	p-tol
077	CH	3-EtOCOCH <sub>2</sub> OPh	H	H	oxal
078	CH	3-PhCH <sub>2</sub> OPh	H	H	oxal
079	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	free
080	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhSO <sub>2</sub>	H	H	free
081	CH	PhCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	oxal
082	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOMe	free
083	CH	3-(3-H <sub>2</sub> NCOPh)PhO	H	H	HCl
084	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-oxo	H	free
085	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-Cl	free
086	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-COOMe	free
087	CH	6-ClPy3O	H	H	free
088	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhSO <sub>2</sub>	H	H	free
089	CH	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhSO <sub>2</sub>	H	H	free
090	CH	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhSO <sub>2</sub>	H	H	free
091	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhSO <sub>2</sub>	H	H	free
092	CH	6-ClPy2O	H	H	HCl
093	CH	6-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)Py2O	H	H	oxal
094	CH	6-(3-H <sub>2</sub> NCOPh)Py2O	H	H	free
095	CH	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhSO <sub>2</sub>	H	H	free
096	N	4-H <sub>2</sub> NCOPhCH <sub>2</sub> OCO	H	H	free
097	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-Me	free
098	CH	4-Me <sub>2</sub> NCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	p-tol
099	CH	4-MeNHCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
100	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CH <sub>2</sub> OAc	oxal
101	CH	3-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhS	H	H	p-tol

【表 19】



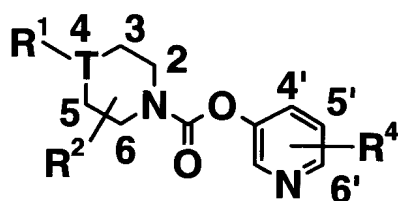
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
102	CH	6-[cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O]Py <sub>2</sub> O	H	H	oxal
103	CH	5-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)Py <sub>2</sub> O	H	H	oxal
105	CH	3-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhSO <sub>2</sub>	H	H	free
106	CH	4-NCPHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	5'-COOMe	free
107	CH	H	3-PhOCH <sub>2</sub>	H	p-tol
108	CH	4-NCPHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
109	CH	HO	H	H	free
110	CH	PhOCH <sub>2</sub>	H	H	free
111	CH	PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	p-tol
112	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	oxal
113	CH	3-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPh	H	H	oxal
114	CH	PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
115	CH	2-H <sub>2</sub> NCOPHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
116	CH	3-H <sub>2</sub> NCOPHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	p-tol
118	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-F	HCl
119	N	4-cOctCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
120	N	4-[3-FPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	H	H	free
121	N	4-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhCO	H	H	free
122	N	3-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	HCl
123	N	3-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhCO	H	H	HBr
124	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	H	H	p-tol
125	N	PhCO	H	H	free
127	N	PhOCH <sub>2</sub> CO	H	H	p-tol
128	N	PhCH <sub>2</sub> CO	H	H	p-tol
129	N	PhNHCH <sub>2</sub> CO	H	H	free
130	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO	H	H	p-tol
132	N	PhCONHCH <sub>2</sub> CO	H	H	oxal
133	N	PhN(Me)CH <sub>2</sub> CO	H	H	2oxal
134	N	4-HepOPhCO	H	H	p-tol
135	N	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	2-Me	H	HCl
136	N	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	3-Me	H	free
137	N	6-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)Py <sub>3</sub> CO	H	H	oxal
138	N	3-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	HCl
139	N	4-H <sub>2</sub> NCOPHOCH <sub>2</sub> CO	H	H	free
140	N	2-H <sub>2</sub> NCOPHOCH <sub>2</sub> CO	H	H	free
141	N	3-H <sub>2</sub> NCOPHOCH <sub>2</sub> CO	H	H	free
142	N	PhSO <sub>2</sub>	H	H	free

【表 20】



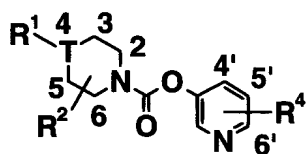
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
143	N	PhCH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	H	H	free
144	N	PhCH <sub>2</sub> O-CO	H	H	p-tol
145	N	Py3O-CO	H	H	free
146	N	PhCH <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
147	N	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
148	N	4-(3-MePhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	oxal
149	N	4-(3-F <sub>3</sub> CPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
150	N	4-(3-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	oxal
151	N	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
152	N	4-(3,5-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
153	N	4-(3-F <sub>3</sub> COPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
154	N	4-(3-O <sub>2</sub> NPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
155	N	4-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
156	N	4-(2-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
157	N	4-Py2CH <sub>2</sub> OPhCO	H	H	free
158	N	4-(1-MeAzep3O)PhCO	H	H	free
159	N	4-(3-BrPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
160	N	4-[3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O]PhCO	H	H	free
161	N	4-(4-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
162	N	4-(3-IPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
163	N	4-(3-Me <sub>2</sub> NPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
164	N	2-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
165	N	3-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
166	N	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)-3-MeO-PhCO	H	H	HCl
167	N	4-(3-MeOCOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	H	H	free
168	CH	cHexCH <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
169	CH	MeOCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	oxal
170	CH	H <sub>2</sub> NCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	oxal
171	CH	PhCH <sub>2</sub> N(Me)CO	H	H	free
172	CH	Py3CH <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
173	CH	PhNHCO	H	H	free
174	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
175	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO	H	H	free
176	CH	4-OctPhNHCO	H	H	free
177	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
178	CH	3-H <sub>2</sub> NCOPhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	free
179	CH	3-H <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> OPh	H	H	HCl

【表 21】



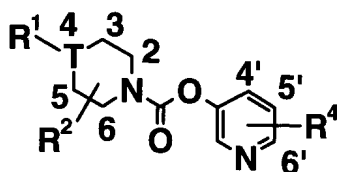
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
180	CH	3-(4-H <sub>2</sub> NCOPIPE1COCH <sub>2</sub> O)Ph	H	H	HCl
181	CH	2-H <sub>2</sub> NCOPhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	fum
182	CH	4-BuPhNHCO	H	H	free
183	CH	4-BuOPhNHCO	H	H	free
184	CH	4-HexOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
185	CH	4-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
186	CH	4-cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H	H	free
187	CH	4-HexPhNHCO	H	H	free
188	CH	4-[4-MeOCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]PhNHCO	H	H	free
189	CH	4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PhNHCO	H	H	free
190	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhNHCO	H	H	free
191	CH	2-H <sub>2</sub> NCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PhNHCO	H	H	free
192	CH	4-Ph-1,3-Thiaz2NHCO	H	H	free
193	N	PhCH <sub>2</sub> OCO	3-COOH	H	free
194	CH	4-HOOCPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	free
195	CH	3-HOOCCH <sub>2</sub> OPh	H	H	free
196	CH	1-MeBenzIM2	H	H	free
197	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH	H	H	free
198	CH	3-HOPhO	H	H	free
199	CH	4-HOPhO	H	H	free
200	CH	3-cHexCH <sub>2</sub> OPhO	H	H	HCl
201	CH	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	H	HCl
202	CH	3-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
203	CH	3-(2-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
204	CH	3-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
205	CH	3-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	oxal
206	CH	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
207	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	H	HCl
208	CH	4-(2-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
209	CH	4-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	HCl
210	CH	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	oxal
211	CH	4-(3-MeOCOPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	free
212	CH	4-(3-H <sub>2</sub> NCOPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	H	free
213	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPhO	H	5'-COOMe	free

【表 22】



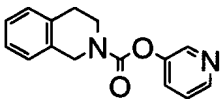
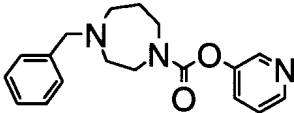
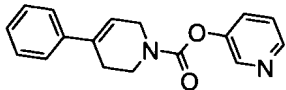
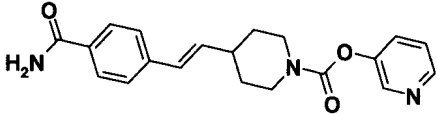
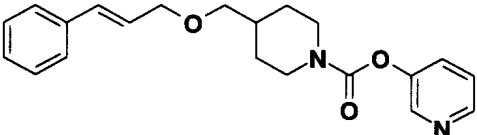
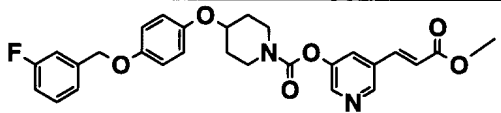
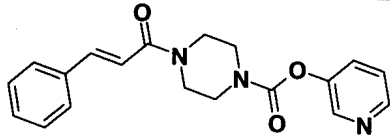
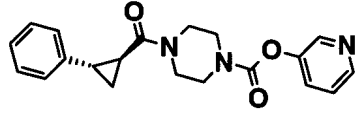
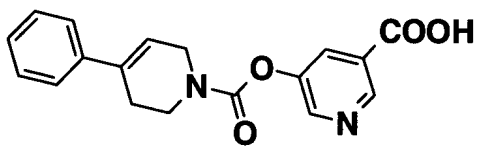
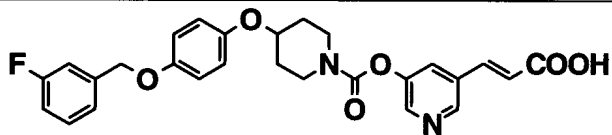
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
214	CH	4-PIPE1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOMe	HCl
215	CH	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOMe	oxal
216	CH	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOMe	free
217	CH	4-HOPhO	H	5'-COOH	free
218	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
219	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-COOH	free
220	CH	Ph	H	5'-COOH	free
221	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
223	CH	PhCO	H	5'-COOH	free
224	CH	PhCH <sub>2</sub> O	H	5'-COOH	free
225	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-COOH	free
226	CH	4-PIPERI1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
227	CH	4-NCPHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	5'-COOH	free
228	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
229	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
230	CH	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
231	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-COOH	2HCl
232	CH	PhCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	5'-COOH	free
233	CH	4-(3-MeOPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
234	CH	3-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
235	CH	3-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
236	CH	4-(3-MeOCOPHCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-COOH	free
237	CH	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
238	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	5'-COOH	free
239	CH	PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	5'-COOH	free
240	CH	PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-COOH	free
241	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	5'-COOH	free
242	CH	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	H	5'-COOH	free
243	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	5'-COONa	free
244	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONHCH <sub>2</sub> COOH	free
245	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONH <sub>2</sub>	free
246	CH	4-PhCH <sub>2</sub> OPhO	H	5'-CONH <sub>2</sub>	free
247	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-CONHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	HCl
248	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-(4-H <sub>2</sub> NCOPIPERI1CO)	HCl

【表 23】

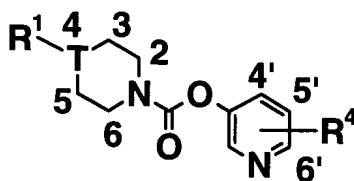


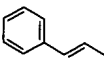

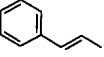
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
249	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	HCl
250	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-Mo <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO-	oxal
251	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	oxal
252	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(4-H <sub>2</sub> NCOPIPE1CO)-	free
253	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	HC 1
254	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-PIPE1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO-	2HCl
255	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	HCl
256	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(4-HOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO) -	free
257	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(4-MePIPERA1CO)-	oxal
258	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-(3-H <sub>2</sub> NCOPh)-	free
259	CH	PhCH <sub>2</sub>	H	5'-Py3	free
260	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-NH <sub>2</sub>	HCl
261	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-(4-HOOCPIPE1)-	oxal
262	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> COOH	free
263	CH	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	H	5'-CH <sub>2</sub> OH	free

【表 24】

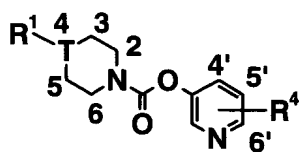
Ex No.	Str	Sal
022		free
032		2HCl
038		free
065		free
104		fum
117		free
126		p-tol
131		p-tol
222		free
264		free

【表 25】



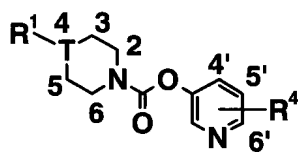
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
265	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-(4-MeOCOPh)-	free
266	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-(3-H <sub>2</sub> NCOPh)-	free
267	CH	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
268	CH		H	free
269	CH		H	free
270	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-Br	free
271	CH	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	free
272	CH	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOMe	free
273	CH		5'-COOH	free
274	CH	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
275	CH	4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
276	CH	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
277	CH	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
278	CH	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
279	CH	3-H <sub>2</sub> NCOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
280	CH	3-Me <sub>2</sub> NCOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
281	CH	BIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
282	CH	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
283	CH	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
284	CH	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
285	CH	4-BrPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free

【表26】



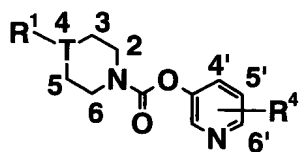
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
286	CH	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
287	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5'-COOH	free
288	CH	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
289	CH	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
290	CH	4-Py2Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
291	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-  COOH	free
292	CH	3-BrPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
293	CH	BIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
294	CH	3'-NCBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
295	CH	Py4Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
296	CH	Py3Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
297	CH	Py2(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
298	CH	3-Py2Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
299	CH	4'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
300	CH	4'-MeOBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
301	CH	4'-NCBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
302	CH	3'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
303	CH	3'-MeOBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
304	CH	2'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
305	CH	3-cHexNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
306	CH	3-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
307	CH	3-Mo4COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
308	CH	4-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
309	CH	4-Mo4COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
310	CH	3-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	Na
311	CH	3-(4-Py2PIPERA1CO)Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free

【表27】



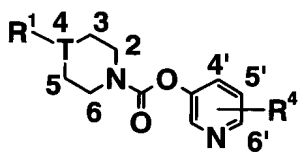
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
312	CH	4-Et <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-COOH	free
313	CH	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-COOH	Na
314	CH	1-ISOQUI1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-COOH	Na
315	CH	1-QUI2PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-COOH	Na
316	CH	4-ISOQUI1PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-COOH	Na
317	CH	1-NAPH1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-COOH	Na
318	CH	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
319	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
320	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
321	CH	3-MeOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
322	CH	3-FPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
323	CH	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
324	CH	3-H <sub>2</sub> NCOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
325	CH	3-Me <sub>2</sub> NCOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
326	CH	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
327	CH	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
328	CH	3-MeOPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
329	CH	3-FPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
330	CH	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
331	CH	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	oxal
332	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	HCl
333	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	free
334	CH	2-FPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
335	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-  CONH <sub>2</sub>	free
336	CH	Py4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free

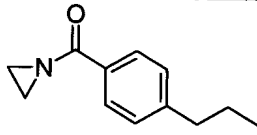
【表28】



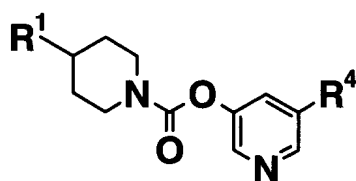
Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
337	CH	Py3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
338	CH	4'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
339	CH	4'-MeOBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
340	CH	BIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
341	CH	3'-NCBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
342	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	oxal
343	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	oxal
344	CH	4'-NCBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
345	CH	3'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
346	CH	2'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
347	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Py4	oxal
348	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Py3	oxal
349	CH	3-Py2Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
350	CH	2-Me <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
351	CH	3-cHexNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
352	CH	3-MeNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
353	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
354	CH	4-Me <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
355	CH	3-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
356	CH	3-Mo4COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
357	CH	4-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
358	CH	4-Mo4COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
359	CH	3-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
360	CH	3-Et <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
361	CH		5'-CONH <sub>2</sub>	free

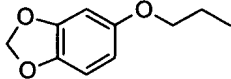
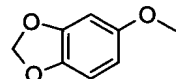
【表 29】



Ex No.	T	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
362	CH	4-Et <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
363	CH	4-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
364	CH		5'-CONH <sub>2</sub>	free
365	CH	3-(4-Py2PIPERA1CO) Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
366	CH	3-(4-PhPIPERA1CO) Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
367	CH	4-(4-Py2PIPERA1CO) Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
368	CH	4-(4-PhPIPERA1CO) Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
369	CH	3-FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	HCl
370	CH	3-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
371	CH	3-tBuNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
372	CH	3-iPrNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
373	CH	4-(2,2-DIFPYRR1CO)Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
374	CH	3-H <sub>2</sub> NCONHPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
375	CH	3-PYRR1CONHPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
376	CH	3-(2,2-DIFPYRR1CO)Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
377	CH	3-(4-NAPH1PIPERA1CO)Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
378	CH	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
379	CH	1-ISOQUI1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
380	CH	1-QUI2PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
381	CH	4-ISOQUI1PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free
382	CH	1-NAPH1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5'-CONH <sub>2</sub>	free

【表 30】

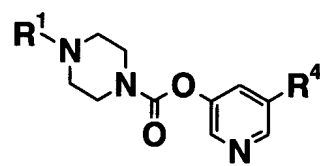


Ex No.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
383	3-HepOPhNHCO	H	free
384	4-HepOPhNHCO	H	free
385	Py2NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	2HCl
386	4-OctPhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	oxal
387	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	oxal
388	4-HexPhNHCO	CONH <sub>2</sub>	free
389	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	OAc	oxal
390	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	OH	free
391	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	CN	free
392	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OPhO	H	free
393		CO <sub>2</sub> H	free
394		CO <sub>2</sub> H	free
395	4-cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	CO <sub>2</sub> H	free
396	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhOCH <sub>2</sub>	H	free

【表31】

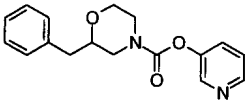
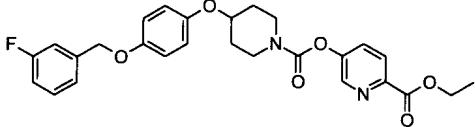
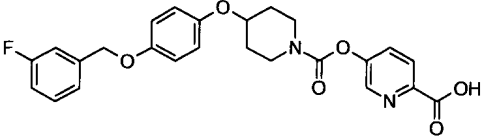
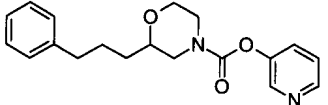
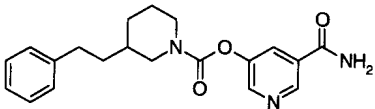
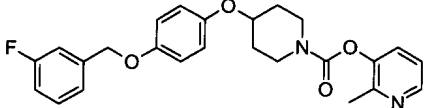
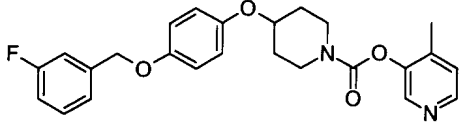
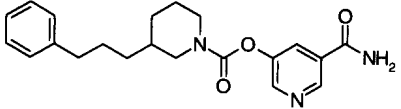
Ex No.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
397		CONH <sub>2</sub>	free
398		CONH <sub>2</sub>	free
399	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		free
400	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCH <sub>2</sub>	H	HCl
401	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	free
402	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OH	free
403		CO <sub>2</sub> H	free
404		CONH <sub>2</sub>	free
405	4-NAPH1PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	Na
406	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	Na
407	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	free
408	4-NAPH1PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	free

【表32】

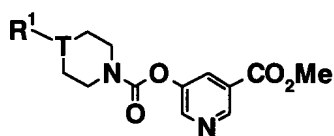


Ex No.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal
409	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	free
410	Ph	CONH <sub>2</sub>	free
411	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	2HCl
412	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CONH <sub>2</sub>	free
413	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCH <sub>2</sub>	H	2HCl
414	BIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	Na
415	BIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	free

【表 33】

Ex No.	Str	Sal
416		p-tol
417		free
418		free
419		p-tol
420		oxal
421		free
422		HCl
423		free

【表 34】



Ex No.	T	R <sup>1</sup>	Sal
424	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
425	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
426	CH	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	free
427	CH	4-H <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
428	CH	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	free
429	N	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	free
430	CH	4-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhO	free
431	CH	4-(3-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhO	free
432	CH	4-(3-MeOCOPhO)PhO	free
433	CH	3-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
434	CH	3-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
435	CH		free
436	CH	3-H <sub>2</sub> NCONHPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free
437	CH	3-PIPE1CONHPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	free

【表35】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
001	207(M+H) <sup>+</sup> FAB
002	1.59 - 1.74 (2H, br), 1.90 - 2.05 (2H, br), 3.33 - 3.45 (1H, br), 3.45 - 3.55 (1H, br), 3.65 - 3.79 (1H, br), 3.84 - 3.94 (1H, br), 4.45 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.97 (4H, s), 7.15 (1H, dt, <i>J</i> = 2.4, 8.1Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m), 7.64 - 7.66 (1H, m), 8.41 - 8.45 (2H, m), DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
003	1.40 - 1.70 (2H, m), 1.85 (2H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 3.10 (1H, t, <i>J</i> = 12.7Hz) 3.25 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.65 - 3.75 (1H, m), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 4.23 (1H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 5.26 (2H, s), 7.14 - 7.22 (3H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.42 - 7.50 (2H, m), 7.64 - 7.67 (1H, m), 8.03 (2H, d, <i>J</i> = 9.3Hz), 8.44 - 8.45 (2H, m), DMSO : 435(M+H) <sup>+</sup> FAB
004	436(M+H) <sup>+</sup> FAB
005	424(M+H) <sup>+</sup> FAB
006	438(M+H) <sup>+</sup> FAB
007	438(M+H) <sup>+</sup> FAB
008	418(M+H) <sup>+</sup> FAB
009	411(M+H) <sup>+</sup> FAB
010	1.10 - 1.30 (2H, br), 1.64 (2H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 1.71 - 1.82 (1H, m), 2.56 (2H, d, <i>J</i> = 7.4Hz), 2.83 (1H, t, <i>J</i> = 11.8Hz), 2.99 (1H, t, <i>J</i> = 11.8Hz), 4.00 (1H, d, <i>J</i> = 11.8Hz), 4.15 (1H, d, <i>J</i> = 11.8Hz), 7.16 - 7.23 (3H, m), 7.26 - 7.32 (2H, m), 7.44 (1H, dd, <i>J</i> = 4.4, 8.3Hz), 7.59 - 7.64 (1H, m), 8.40 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.43 (1H, d, <i>J</i> = 4.4Hz), DMSO : 297(M+H) <sup>+</sup> FAB
011	1.59 - 1.75 (2H, br), 1.90 - 2.06 (2H, br), 3.33 - 3.43 (1H, br), 3.45 - 3.55 (1H, br), 3.65 - 3.79 (1H, br), 3.83 - 3.94 (1H, br), 4.60 - 4.69 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.57 - 6.66 (3H, m), 7.19 (1H, t, <i>J</i> = 8.3Hz), 7.30 - 7.47 (6H, m), 7.62 - 7.66 (1H, m), 8.41 - 8.45 (2H, m), DMSO : 405(M+H) <sup>+</sup> FAB
012	1.59 - 1.74 (2H, br), 1.90 - 2.05 (2H, br), 3.33 - 3.43 (1H, br), 3.45 - 3.55 (1H, br), 3.65 - 3.79 (1H, br), 3.84 - 3.94 (1H, br), 4.47 - 4.55 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.30 - 7.46 (6H, m), 7.61 - 7.66 (1H, m), 8.41 - 8.45 (2H, m), DMSO : 405(M+H) <sup>+</sup> FAB
013	1.59 - 1.76 (2H, br), 1.90 - 2.05 (2H, br), 2.69 (3H, s), 3.33 - 3.45 (1H, br), 3.45 - 3.60 (1H, br), 3.65 - 3.79 (1H, br), 3.84 - 3.94 (1H, br), 4.48 - 4.57 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.97 (4H, s), 7.15 (1H, dt, <i>J</i> = 2.4, 8.3Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 8.7Hz), 8.19 (1H, dd, <i>J</i> = 2.5, 8.3Hz), 8.74 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), DMSO : 437(M+H) <sup>+</sup> FAB
014	1.50 - 1.70 (2H, br), 1.89 (2H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 3.11 (1H, t, <i>J</i> = 11.7Hz), 3.27 (1H, t, <i>J</i> = 11.7Hz), 3.75 (1H, tt, <i>J</i> = 3.2, 11.3Hz), 4.07 (1H, d, <i>J</i> = 11.7Hz), 4.23 (1H, d, <i>J</i> = 11.7Hz), 7.45 (1H, dd, <i>J</i> = 5.4, 8.3Hz), 7.57 (2H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.63 - 7.69 (2H, m),

200940507

	8.03 (2H, dd, $J = 1.4, 8.3\text{Hz}$ ), 8.44 (2H, dd, $J = 1.4, 4.9\text{Hz}$ ) , DMSO : 311(M+H) <sup>+</sup> FAB
--	--

【表36】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
015	1.55 - 1.75 (2H, br), 1.83 (2H, d, $J = 12.2\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, tt, $J = 3.4, 12.2\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$ ), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.31 - 7.37 (2H, m), 7.44 - 7.48 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 8.43 - 8.46 (2H, m), DMSO : 301(M+H) <sup>+</sup> FAB
016	326(M+H) <sup>+</sup> FAB
017	2.46 - 2.62 (6H, m), 2.72 - 2.80 (2H, m), 3.40 - 3.50 (2H, br), 3.57 - 3.65 (2H, br), 7.16 - 7.32 (5H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 4.6, 8.3$ ), 7.61 - 7.65 (1H, m), 8.42 - 8.45 (2H, m), DMSO : 312(M+H) <sup>+</sup> FAB
018	1.60 - 1.75 (2H, br), 1.95 - 2.10 (2H, br), 3.33 - 3.41 (1H, br), 3.47 - 3.56 (1H, br), 3.69 - 3.78 (1H, br), 3.84 - 4.03 (1H, br), 5.96 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.74 - 7.78 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), DMSO : 343(M+H) <sup>+</sup> FAB
019	1.20 - 1.40 (2H, br), 1.79 - 1.89 (2H, br), 1.94 - 2.04 (1H, m), 2.94 (1H, t, $J = 11.8\text{Hz}$ ), 3.07 (1H, t, $J = 11.8\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.05 (1H, d, $J = 11.8\text{Hz}$ ), 4.22 (1H, d, $J = 11.8\text{Hz}$ ), 5.95 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd, $J = 4.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.630 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.40 - 8.45 (2H, m), DMSO : 357(M+H) <sup>+</sup> FAB
020	1.16 - 1.32 (2H, br), 1.64 - 1.82 (3H, m), 2.92 (1H, t, $J = 11.7\text{Hz}$ ), 3.06 (1H, t, $J = 11.7\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$ ), 4.17 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$ ), 5.95 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.74 - 7.80 (1H, m), 8.02 - 8.07 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, brs), DMSO : 371(M+H) <sup>+</sup> FAB
021	1.63 - 1.80 (2H, br), 1.97 - 1.99 (2H, br), 3.35 - 3.45 (1H, br), 3.50 - 3.60 (1H, br), 3.71 - 3.79 (1H, br), 3.86 - 3.95 (1H, br), 4.63 - 4.70 (1H, m), 6.94 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd, $J = 4.8, 8.3\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, s), DMSO : 299(M+H) <sup>+</sup> FAB
022	2.85 - 2.98 (2H, m), 3.68 (1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$ ), 4.62 (1H, s), 4.82 (1H, s), 7.20 - 7.28 (4H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3\text{Hz}$ ), 7.65 - 7.69 (1H, m), 8.44 - 8.47 (2H, m), DMSO : 255(M+H) <sup>+</sup> FAB
023	3.20 - 3.24 (4H, br), 3.55 - 3.65 (2H, br), 3.72 - 3.80 (2H, br), 6.83 (1H, t, $J = 7.1$ ), 7.00 (2H, d, $J = 8.3$ ), 7.25 (2H, t, $J = 7.3$ ), 7.46 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3$ ), 7.63 - 7.69 (1H, m), 8.43 - 8.46 (2H, m), DMSO : 284(M+H) <sup>+</sup> FAB
024	1.61 - 1.80 (2H, m), 1.97 - 2.12 (2H, m), 3.28 - 3.62 (2H, m), 3.68 - 3.99 (2H, m), 4.71 - 4.80 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 - 7.22 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 4.9\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$ ), 7.61 - 7.68 (1H, m), 7.78 - 7.88 (3H, m), 8.41 - 8.46 (2H,

200940507

	m) , DMSO : 342(M+H) <sup>+</sup> FAB
025	356(M+H) <sup>+</sup> FAB
026	370(M+H) <sup>+</sup> FAB
027	342(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表37】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
028	356(M+H) <sup>+</sup> FAB
029	481(M+H) <sup>+</sup> FAB
030	1.60 - 1.78 (2H, m), 1.93 - 2.06 (2H, m), 3.04 (6H, s), 3.30 - 3.93 (4H, m), 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.52 (2H, m), 8.05 - 8.08 (2H, m) , DMSO : 466(M+H) <sup>+</sup> FAB
031	424(M+H) <sup>+</sup> FAB
032	2.04 - 2.20 (1H, m), 2.40 - 2.60 (1H, m), 3.10 - 4.10 (8H, m), 4.32 - 4.44 (2H, m), 7.41 - 7.50 (3H, m), 7.66 - 7.82 (2H, m), 8.05 - 8.16 (1H, m), 8.62 (1H, br), 8.80 (1H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 11.58 (1H, br) , DMSO : 312(M+H) <sup>+</sup> FAB
033	1.25 - 1.35 (2H, m), 1.55 - 1.66 (2H, m), 1.70 - 1.83 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 3.00 - 3.22 (4H, m), 3.40 - 3.70 (4H, m), 4.00 - 4.35 (2H, m), 7.15 - 7.33 (5H, m), 7.62 (1H, br), 7.85 (1H, br), 8.50 - 8.65 (2H, m), 10.90 - 11.40 (1H, br) , DMSO : 354(M+H) <sup>+</sup> FAB
034	3.09 (4H, br), 3.50 - 3.80 (4H, m), 5.04 (2H, s), 6.94 (4H, d, <i>J</i> = 1.7Hz), 7.30 - 7.49 (6H, m), 7.63 - 7.68 (1H, m), 8.43 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 390(M+H) <sup>+</sup> FAB
035	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.46 - 1.60 (3H, m), 1.80 (2H, d, <i>J</i> = 11.7Hz), 2.62 (2H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 4.17 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 7.16 - 7.23 (3H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.89 (1H, dd, <i>J</i> = 5.3, 8.8Hz), 8.18 - 8.22 (1H, m), 8.69 (1H, dd, <i>J</i> = 1.0, 5.3Hz), 8.82 (1H, d, <i>J</i> = 2.5Hz) , DMSO : 311(M+H) <sup>+</sup> FAB
036	1.52 - 1.68 (2H, br), 1.88 - 2.01 (2H, br), 3.22 - 3.33 (1H, br), 3.37 - 3.48 (1H, br), 3.65 - 3.75 (2H, m), 3.82 - 3.91 (1H, br), 4.56 (2H, s), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.36 (4H, d, <i>J</i> = 4.4Hz), 7.70 (1H, dd, <i>J</i> = 4.9, 8.3Hz), 7.95 (1H, dd, <i>J</i> = 1.0, 8.3Hz), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 4.9Hz), 8.66 (1H, s) , DMSO : 313(M+H) <sup>+</sup> FAB
037	1.69 (2H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 1.91 - 2.11 (2H, m), 3.33 (1H, t, <i>J</i> = 12.7Hz), 3.47 (1H, t, <i>J</i> = 12.7Hz), 3.93 - 4.07 (2H, m), 4.13 (1H, d, <i>J</i> = 12.7Hz), 7.23 (1H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 7.35 (2H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 7.52 - 7.55 (2H, m), 7.81 (1H, dd, <i>J</i> = 5.4, 8.3Hz), 8.10 - 8.14 (1H, m), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 4.9Hz), 8.77 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz) , DMSO : 299(M+H) <sup>+</sup> FAB
038	2.58 (1H, br), 2.64 (1H, br), 3.67 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.13 (1H, s), 4.32 (1H, s), 6.21 (1H, s), 7.29 (1H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 7.37 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 7.44 - 7.50 (3H, m), 7.67 (1H, d, <i>J</i> = 8.3Hz), 8.44 - 8.47 (2H, m) , DMSO : 281(M+H) <sup>+</sup> FAB
039	1.95 (3H, s), 2.00 - 2.16 (2H, br), 2.39 - 2.47 (2H, br), 3.20 - 3.30 (1H, br), 3.35 - 3.45 (1H, br), 3.63 - 3.73 (1H, br), 3.79 - 3.89 (1H, br), 7.29 - 7.34 (1H, m), 7.37 - 7.46 (5H, m), 7.60 - 7.64 (1H, m), 8.40 - 8.43 (2H, m) , DMSO : 325(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表38】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
040	1.61 - 1.81 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.2Hz), 2.77 - 2.87 (1H, m), 3.05 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.19 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.16 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.33 (1H, d, J = 12.2Hz), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.27 - 7.36 (5H, m), 7.91 (1H, dd, J = 5.3, 8.3Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.70 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.85 (1H, s) , DMSO : 283(M+H) <sup>+</sup> FAB
041	35(M+H) <sup>+</sup> FAB
042	1.60 - 1.76 (2H, m), 1.92 - 2.05 (2H, m), 3.30 - 3.92 (4H, m), 4.48 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.39 - 7.48 (1H, m), 7.93 - 7.96 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 457(M+H) <sup>+</sup> FAB
043	1.14 - 1.35 (2H, m), 1.68 - 1.84 (5H, m), 2.89 (1H, t, J = 11.7Hz), 3.05 (1H, t, J = 11.7Hz), 3.96 - 4.21 (4H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.44 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.60 - 7.65 (1H, m), 7.76 - 7.87 (3H, m), 8.40 - 8.44 (2H, m) , DMSO : 370(M+H) <sup>+</sup> FAB
044	1.60 - 1.75 (2H, m), 1.92 - 2.05 (2H, m), 3.30 - 3.92 (4H, m), 4.46 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.29 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 8.06 - 8.086 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 501(M <sup>+</sup> )FAB
045	1.60 - 1.78 (2H, m), 1.93 - 2.06 (2H, m), 3.31 - 3.57 (6H, m), 3.70 - 3.93 (6H, m), 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.17 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.41 - 7.47 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.19 - 8.22 (1H, m), 8.30 - 8.33 (1H, m) , DMSO : 508(M+H) <sup>+</sup> FAB
046	1.51-1.70 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 4.61 (2H, s), 7.33 (1H, br s), 7.42 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.4Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.5Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 7.94 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J=6.3, 1.5Hz) , DMSO : 356(M+H) <sup>+</sup> FAB
047	340 (M+H) <sup>+</sup> FAB
048	390(M+H) <sup>+</sup> FAB
049	1.40 - 1.52 (2H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 2.30 - 2.45 (4H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.38 - 3.64 (4H, m), 7.12 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 4.8, 7.5Hz), 7.60 - 7.65 (1H, m), 8.40 - 8.45 (2H, m) , DMSO : 340(M+H) <sup>+</sup> FAB
050	308(M+H) <sup>+</sup> FAB
051	1.60 - 1.84 (2H, br), 1.92 - 2.06 (2H, br), 3.40 - 3.52 (1H, br), 3.55 - 3.75 (2H, br), 3.79 - 3.91 (1H, br), 4.59 - 4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J = 2.9, 9.3Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.9Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.31 - 7.47 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J = 5.4, 8.8Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.83 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 439(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表39】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
052	311(M+H) <sup>+</sup> FAB
053	1.07 - 1.27 (2H, m), 1.53 (2H, q, J = 6.4Hz), 1.62 - 1.76 (3H, m), 2.90 (1H, t, J = 13.2Hz), 3.04 (1H, t, J = 13.2Hz), 3.50 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.99 (1H, d, J = 13.2Hz), 4.15 (1H, d, J = 13.2Hz), 4.46 (2H, s), 7.26 - 7.39 (5H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.4Hz), 8.70 (1H, s) , DMSO : 341(M+H) <sup>+</sup> FAB
054	374, 376(M+H) <sup>+</sup> FAB
055	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.64 (2H, d, J = 13.2Hz), 1.71 - 1.83 (1H, m), 2.56 (2H, d, J = 7.4Hz), 2.83 (1H, t, J = 12.2Hz), 2.98 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.36 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.65 (2H, s), 7.17 - 7.22 (3H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.60 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.5Hz) , DMSO : 341(M+H) <sup>+</sup> FAB
056	523(M+H) <sup>+</sup> FAB
057	342(M+H) <sup>+</sup> FAB
058	471(M+H) <sup>+</sup> FAB
059	389(M+H) <sup>+</sup> FAB
060	299(M+H) <sup>+</sup> FAB
061	1.58 - 1.75 (2H, m), 1.90 - 2.04 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.30 - 3.91 (7H, m), 4.47 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m), 7.51 - 7.55 (1H, m), 8.24 - 8.27 (1H, m), 8.30 - 8.34 (1H, m) , DMSO : 509(M+H) <sup>+</sup> FAB
062	356(M+H) <sup>+</sup> FAB
063	1.07-1.31 (2H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 2.94-3.07 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.09-4.23 (1H, m), 7.26 (1H, br s), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.6, 4.8Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.6, 2.7, 1.5Hz), 7.80 (2H, d, J=8.0Hz), 7.89 (1H, br s), 8.41 (1H, d, J=2.7Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.8, 1.1Hz) , DMSO : 354(M+H) <sup>+</sup> FAB
064	354(M+H) <sup>+</sup> FAB
065	1.34-1.57 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.92-3.08 (1H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.98-4.13 (1H, m), 4.14-4.28 (1H, m), 6.44 (1H, dd, J=16.1, 5.9Hz), 6.50 (1H, d, J=16.1Hz), 7.30 (1H, br s), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 4.4Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.3, 2.5, 1.5Hz), 7.83 (2H, d, J=8.3Hz), 7.92 (1H, br s), 8.43 (1H, d, J=1.9Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.4, 1.9Hz) , DMSO : 352(M+H) <sup>+</sup> FAB
066	1.03 - 1.23 (2H, m), 1.35 - 1.43 (2H, m), 1.46 - 1.62 (1H, m), 1.72 - 1.87 (4H, m), 2.82 - 2.92 (3H, m), 3.03 (1H, t, J = 11.8Hz), 3.74 (3H, s), 4.01 (1H, d, J = 11.8Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.8Hz), 7.11 - 7.21 (2H, m), 7.42 - 7.49 (2H, m), 7.52 - 7.56 (1H, m), 7.59 - 7.63 (1H, m), 8.40 - 8.44 (2H, m) , DMSO : 379(M+H) <sup>+</sup> ESI

【表40】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
067	308(M+H) <sup>+</sup> FAB
068	339(M+H) <sup>+</sup> FAB
069	1.04-1.26 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 1.70-1.83 (4H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.4Hz), 4.12-4.22 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.15 (1H, br s), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.3, 2.9, 1.5Hz), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.9, 1.4Hz) , DMSO : 384(M+H) <sup>+</sup> FAB
070	1.57 - 1.75 (2H, br), 1.90 - 2.06 (2H, br), 3.30 - 3.42 (1H, br), 3.45 - 3.56 (1H, br), 3.65 - 3.78 (1H, br), 3.80 - 3.95 (1H, br), 4.55 - 4.61 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.9, 9.3Hz), 7.14 - 7.18 (2H, m), 7.31 - 7.48 (6H, m), 7.62 - 7.67 (1H, m), 8.42 - 8.45 (2H, m) , DMSO : 439(M+H) <sup>+</sup> FAB
071	486(M+H) <sup>+</sup> FAB
072	385(M+H) <sup>+</sup> FAB
073	578(M+H) <sup>+</sup> FAB
074	313(M+H) <sup>+</sup> FAB
075	441(M+H) <sup>+</sup> FAB
076	439(M+H) <sup>+</sup> FAB
077	1.21 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.58 - 1.78 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.7Hz), 2.77 (1H, tt, J = 3.8, 12.2Hz), 2.98 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.14 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.10 - 4.21 (3H, m), 4.31 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.76 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.0, 7.4Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.0Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.64 - 7.67 (1H, m), 8.42 - 8.47 (2H, br) , DMSO : 385(M+H) <sup>+</sup> FAB
078	1.58 - 1.78 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.2Hz), 2.77 (1H, tt, J = 3.4, 12.2Hz), 2.98 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.14 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.31 (1H, d, J = 12.2Hz), 5.10 (2H, s), 6.84 - 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 2.0Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.31 - 7.48 (6H, m), 7.64 - 7.67 (1H, m), 8.42 - 8.47 (2H, m) , DMSO : 389(M+H) <sup>+</sup> FAB
079	461(M+H) <sup>+</sup> FAB
080	1.40-1.66 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.82-2.97 (1H, m), 2.97-3.14 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 4.01-4.17 (1H, m), 4.18-4.33 (1H, m), 5.26 (2H, s), 7.16-7.23 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.62 (1H, ddd, J=8.3, 2.7, 1.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz) , DMSO : 471(M+H) <sup>+</sup> FAB
081	1.10-1.34 (2H, m) 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 2.70-3.95 (1H, br s), 3.34 (2H, d, J=6.4Hz), 3.95-4.07 (1H, m), 4.11-4.23 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.25-7.38 (7H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.6Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.3, 2.6 1.2Hz) , DMSO : 327(M+H) <sup>+</sup> FAB
082	462(M <sup>+</sup> )FAB
083	418(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表41】

Ex No.	DAT $^1\text{H-NMR } \delta(\text{ppm}), \text{ solvent : MS } m/z$
084	326(M+H) <sup>+</sup> FAB
085	2.49 - 2.62 (6H, m), 2.73 - 2.81 (2H, m), 3.40 - 3.66 (4H, m), 7.15 - 7.32 (5H, m), 7.93 (1H, t, J = 1.9Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 346(M+H) <sup>+</sup> FAB
086	2.49 - 2.62 (6H, m), 2.73 - 2.81 (2H, m), 3.46 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.90 (3H, s), 7.15 - 7.32 (5H, m), 8.11 (1H, dd, J = 2.0, 2.7Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.8Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.7Hz) , DMSO : 370(M+H) <sup>+</sup> FAB
087	1.63 - 1.80 (2H, br), 1.97 - 2.11 (2H, br), 3.33 - 3.41 (1H, br), 3.43 - 3.58 (1H, br), 3.68 - 3.82 (1H, br), 3.83 - 3.96 (1H, br), 4.72 - 4.80 (1H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 3.2, 8.8Hz), 7.62 - 7.67 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.43 - 8.45 (2H, m) , DMSO : 334(M+H) <sup>+</sup> FAB
088	1.39-1.65 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 4.03-4.33 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33-7.51 (6H, m), 7.62 (1H, ddd, J=1.5, 2.9, 8.3Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz), 8.42 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz) , DMSO : 453(M+H) <sup>+</sup> FAB
089	1.40-1.65 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 4.03-4.34 (2H, m), 5.30 (2H, s), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=4.9, 8.3Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 7.79-7.87 (4H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz), 8.42 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz) , DMSO : 478(M+H) <sup>+</sup> FAB
090	469(M+H) <sup>+</sup> FAB
091	473(M+H) <sup>+</sup> FAB
092	334(M+H) <sup>+</sup> FAB
093	424(M+H) <sup>+</sup> FAB
094	419(M+H) <sup>+</sup> FAB
095	487(M+H) <sup>+</sup> FAB
096	385(M+H) <sup>+</sup> FAB
097	437(M+H) <sup>+</sup> FAB
098	1.06-1.26 (2H, m), 1.37-1.44 (2H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.73-1.82 (4H, m), 2.86 (1H, t, J=12.2Hz), 2.94 (6H, s), 3.05 (1H, t, J=12.2Hz), 3.97-4.04 (3H, m), 4.18 (1H, d, J=11.7Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, dd, J=4.8, 8.3Hz), 7.96-8.01 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.67 (1H, d, J=2.4Hz) , DMSO : 412(M+H) <sup>+</sup> FAB
099	1.02-1.22 (2H, m), 1.36-1.44 (2H, m), 1.49-1.61 (1H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.75 (3H, d, J=4.4Hz), 2.87 (1H, t, J=12.2Hz), 3.02 (1H, t, J=12.2Hz), 3.98-4.05 (3H, m), 4.17 (1H, d, J=12.2Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.4, 8.3Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.3Hz), 8.22-8.27 (1H, m), 8.38-8.43 (2H, m) , DMSO : 398(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表42】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
100	1.58 - 1.74 (2H, m), 1.90 - 2.06 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.30 - 3.95 (4H, m), 4.48 - 4.58 (3H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.54 - 7.57 (1H, m), 8.27 - 8.34 (1H, m), 8.34 - 8.42 (1H, m) , DMSO : 495(M+H) <sup>+</sup> FAB
101	1.40-1.64 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.88-4.01 (1H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.90-6.95 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 7.99 (1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.0Hz), 8.56-8.61 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=2.4Hz) , DMSO : 439(M+H) <sup>+</sup> FAB
102	426(M+H) <sup>+</sup> FAB
103	1.58 - 1.78 (2H, br), 1.97 - 2.11 (2H, br), 3.30 - 3.60 (2H, br), 3.70 - 3.79 (1H, br), 3.85 - 3.96 (1H, br), 5.11 - 5.16 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.12 - 7.20 (1H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.61 - 7.67 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 3.5Hz), 8.40 - 8.46 (2H, br) , DMSO : 424(M+H) <sup>+</sup> FAB
104	1.16-1.32 (2H, m) 1.70-1.82 (2H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 2.82-2.99 (1H, m), 2.95-3.12 (1H, m), 3.34 (2H, d, J=6.3Hz), 3.98-4.07 (1H, m), 4.11 (2H, dd, J=5.8, 1.4Hz), 4.14-4.23 (1H, m), 6.36 (1H, ddd, J=16.1, 5.8, 5.8Hz), 6.61 (1H, d, J=16.1Hz), 6.63 (1H, s), 7.21-7.29 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.61 (1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.4Hz), 8.37-8.64 (2H, m), 13.12 (1H, br s) , DMSO : 353(M+H) <sup>+</sup> FAB
105	471(M+H) <sup>+</sup> FAB
106	424(M+H) <sup>+</sup> FAB
107	313(M+H) <sup>+</sup> FAB
108	1.04-1.24 (2H, br), 1.36-1.43 (2H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.87 (1H, t, J=11.7Hz), 3.03 (1H, t, J=11.7Hz), 4.01 (1H, d, J=11.7Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 4.17 (1H, d, J=11.7Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=5.4, 8.3Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz), 8.40-8.44 (2H, m) , DMSO : 366(M+H) <sup>+</sup> FAB
109	223(M+H) <sup>+</sup> FAB
110	1.23-1.43 (2H, m), 1.86 (2H, d, J=12.7Hz), 1.97-2.09 (1H, m), 2.93 (1H, t, J=12.2Hz), 3.09 (1H, t, J=12.2Hz), 3.88 (2H, d, J=12.7Hz), 4.07 (1H, d, J=12.2Hz), 4.23 (1H, d, J=12.2Hz), 6.90-6.96 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=4.4, 8.3Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 8.41-8.44 (2H, m) , DMSO : 313(M+H) <sup>+</sup> FAB
111	1.16-1.36 (2H, m), 1.67-1.85 (5H, m), 2.93 (1H, t, J=12.2Hz), 3.08 (1H, t, J=12.2Hz), 4.00 (1H, d, J=12.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.3Hz), 4.17 (1H, d, J=12.2Hz), 6.90-6.96 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=4.9, 8.3Hz), 8.03-8.08 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz), 8.72 (1H, d, J=2.5Hz) , DMSO : 327(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表43】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
112	1.05 - 1.25 (2H, m), 1.47 - 1.52 (2H, m), 1.58 - 1.68 (1H, m), 1.70 - 1.84 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.03 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.00 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.2Hz), 7.15 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.59 - 7.64 (1H, m), 8.38 - 8.44 (2H, m) , DMSO : 369(M+H) <sup>+</sup> FAB
113	1.65 - 1.75 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 12.2Hz), 1.98 - 2.05 (2H, m), 2.72 - 2.80 (3H, m), 2.98 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.14 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.3Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.7Hz), 4.31 (1H, d, J = 11.7Hz), 6.75 - 6.79 (1H, m), 6.83 - 6.87 (2H, m), 7.16 - 7.32 (6H, m), 7.46 (1H, dd, J = 4.9, 8.8Hz), 7.64 - 7.68 (1H, m), 8.42 - 8.47 (2H, br) , DMSO : 417(M+H) <sup>+</sup> FAB
114	1.10-1.26 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 1.70-1.82 (4H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.96-3.11 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.97-4.07 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 6.89-6.95 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 3.9Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.3, 2.9, 1.5Hz), 8.40 (1H, d, J=2.9Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz) , DMSO : 341(M+H) <sup>+</sup> FAB
115	1.06-1.26 (2H, br), 1.37-1.45 (2H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 1.72-1.88 (4H, m), 2.88 (1H, t, J=13.2Hz), 3.03 (1H, t, J=13.2Hz), 4.01 (1H, d, J=11.7Hz), 4.13 (2H, t, J=6.3Hz), 4.18 (1H, d, J=11.7Hz), 7.02 (1H, t, J=7.8Hz), 7.14 (1H, d, J=7.8Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=1.9, 7.8Hz), 8.40-8.44 (2H, m) , DMSO : 384(M+H) <sup>+</sup> FAB
116	1.05-1.25 (2H, br), 1.36-1.45 (2H, m), 1.52-1.64 (1H, m), 1.73-1.83 (4H, m), 2.88 (1H, t, J=12.7Hz), 3.05 (1H, t, J=12.7Hz), 3.99-4.05 (3H, m), 4.18 (1H, d, J=12.7Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.34 (2H, t, J=8.3Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J=4.9, 8.3Hz), 7.92-8.02 (2H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=2.4Hz) , DMSO : 384(M+H) <sup>+</sup> FAB
117	1.59 - 1.74 (2H, m), 1.96 - 2.03 (2H, m), 3.27 - 3.56 (2H, m), 3.70 - 3.95 (5H, m), 4.48 - 4.58 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 16.1Hz), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 16.1Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.5Hz, 2.4Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.5Hz) , DMSO : 507(M+H) <sup>+</sup> FAB
118	1.60 - 1.76 (2H, m), 1.92 - 2.05 (2H, m), 3.30 - 3.55 (2H, m), 3.66 - 3.93 (2H, m), 4.48 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m), 7.75 - 7.82 (1H, m), 8.35 - 8.40 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 2.5Hz) , DMSO : 441(M+H) <sup>+</sup> FAB
119	452(M+H) <sup>+</sup> FAB
120	449(M+H) <sup>+</sup> FAB
121	437(M+H) <sup>+</sup> FAB
122	0.96 - 1.27 (5H, m), 1.60 - 1.86 (6H, m), 3.26 - 3.82 (8H, m), 3.82 (2H, d, J = 6.3Hz), 6.92 - 7.04 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.62 - 7.69 (1H, m), 7.90 (1H, br), 8.50 - 8.66 (2H, m) , DMSO : 424(M+H) <sup>+</sup> FAB
123	437(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表44】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
124	2.29 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.37 - 3.62 (8H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.9Hz), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.24 - 7.32 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.80 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 8.05 - 8.10 (1H, m), 8.63 (1H, dd, J = 1.0, 4.9Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4Hz) , DMSO : 340(M+H) <sup>+</sup> FAB
125	312(M+H) <sup>+</sup> FAB
126	3.46-3.59 (2H, m), 3.61-3.77 (4H, m), 3.78-3.92 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=15.5Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, d, J=15.5Hz), 7.71-7.76 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=8.6, 4.8Hz), 8.07-8.12 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J=5.3, 1.1Hz), 8.75 (1H, d, J=2.2Hz) , DMSO : 338(M+H)ES
127	342(M+H) <sup>+</sup> ESI
128	326(M+H) <sup>+</sup> FAB
129	341(M+H) <sup>+</sup> ESI
130	354(M+H) <sup>+</sup> FAB
131	352(M+H) <sup>+</sup> FAB
132	369(M+H) <sup>+</sup> FAB
133	355(M+H) <sup>+</sup> FAB
134	426(M+H) <sup>+</sup> FAB
135	457(M+H) <sup>+</sup> FAB
136	457(M+H) <sup>+</sup> FAB
137	453(M+H) <sup>+</sup> FAB
138	3.30 - 3.82 (8H, br), 5.08 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.8), 7.06 - 7.08 (1H, m), 7.11 - 7.14 (1H, m), 7.38 - 7.47 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.70 - 7.80 (1H, br), 7.95 - 8.08 (1H, br), 8.58 (2H, m) , DMSO : 452(M+H) <sup>+</sup> FAB
139	385(M+H) <sup>+</sup> ESI
140	385(M+H) <sup>+</sup> ESI
141	385(M+H) <sup>+</sup> ESI
142	348(M+H) <sup>+</sup> FAB
143	362(M+H) <sup>+</sup> FAB
144	2.29 (3H, s), 3.40 - 3.71 (8H, m), 5.12 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.30 - 7.41 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.80 (1H, dd, J = 5.4, 8.3Hz), 8.02 - 8.11 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 342(M+H) <sup>+</sup> FAB
145	329(M+H) <sup>+</sup> FAB
146	341(M+H) <sup>+</sup> FAB
147	3.44 - 3.71 (8H, m), 5.18 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.38 - 7.50 (6H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 - 7.67 (1H, m), 8.40 - 8.44 (2H, m) , DMSO : 452(M+H) <sup>+</sup> FAB
148	432(M+H) <sup>+</sup> FAB
149	3.40 - 3.71 (8H, m), 5.28 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.40 - 7.48 (3H, m), 7.62 - 7.68 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.84 (1H, s), 8.42 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 486(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表45】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
150	448(M+H) <sup>+</sup> FAB
151	3.43 - 3.74 (8H, m), 5.23 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.40 - 7.48 (3H, m), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.79 - 7.85 (2H, m), 7.95 (1H, br), 8.42 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 443(M+H) <sup>+</sup> FAB
152	3.43 - 3.74 (8H, m), 5.20 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.14 - 7.26 (3H, m), 7.40 - 7.49 (3H, m), 7.60 - 7.68 (1H, m), 8.42 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 454(M+H) <sup>+</sup> FAB
153	502(M+H) <sup>+</sup> FAB
154	3.42 - 3.74 (8H, m), 5.33 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.42 - 7.49 (3H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.19 - 8.23 (1H, m), 8.34 (1H, br), 8.42 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 463(M+H) <sup>+</sup> ESI
155	3.43 - 3.74 (8H, m), 5.14 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.40 - 7.56 (5H, m), 7.60 - 7.67 (1H, m), 8.40 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 436(M+H) <sup>+</sup> FAB
156	436(M+H) <sup>+</sup> FAB
157	419(M+H) <sup>+</sup> FAB
158	439(M+H) <sup>+</sup> ESI
159	3.43 - 3.74 (8H, m), 5.17 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.40 - 7.50 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63 - 7.70 (2H, m), 8.42 - 8.47 (2H, m) , DMSO : 496, (M+H) <sup>+</sup> FAB
160	3.07 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.43 - 3.74 (8H, m), 4.26 (2H, t, J = 6.6Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.24 - 7.48 (7H, m), 7.62 - 7.67 (1H, m), 8.42 - 8.46 (2H, m) , DMSO : 466(M+H) <sup>+</sup> FAB
161	443(M+H) <sup>+</sup> FAB
162	544(M+H) <sup>+</sup> FAB
163	461(M+H) <sup>+</sup> FAB
164	477(M+H) <sup>+</sup> FAB
165	477(M+H) <sup>+</sup> FAB
166	473(M+H) <sup>+</sup> FAB
167	476(M+H) <sup>+</sup> FAB
168	346(M+H) <sup>+</sup> FAB
169	307(M+H) <sup>+</sup> FAB
170	1.00-1.20 (2H, m), 1.18-1.25 (2H, m), 1.35-1.50 (1H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.14 (2H, t, J=7.4Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 2.92-3.09 (1H, m), 3.90-4.07 (1H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 6.68 (1H, br s), 7.22 (1H, br s), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.56-7.66 (1H, m), 8.25-8.50 (2H, m) , DMSO : 292(M+H) <sup>+</sup> FAB
171	354(M+H) <sup>+</sup> FAB
172	341(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表46】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
173	1.54-1.79 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.62 (1H, dddd, J=11.2, 11.2, 3.4, 3.4Hz), 2.88-3.07 (1H, m), 3.04-3.23 (1H, m), 4.00-4.16 (1H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.4Hz), 8.41-8.46 (2H, m), 9.94 (1H, s) , DMSO : 326(M+H) <sup>+</sup> FAB
174	1.42-1.65 (2H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 2.35 (1H, dddd, J=11.3, 11.3, 3.4, 3.4Hz), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 2.83-2.99 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=7.3Hz), 3.91-4.06 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 7.16-7.23 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.3, 2.5, 1.0Hz), 7.90 (1H, br t, J=5.4Hz), 8.41 (1H, d, J=2.5Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz) , DMSO : 354(M+H) <sup>+</sup> FAB
175	1.40 (2H, tt, J=7,3, 7.3Hz), 1.56 (2H, tt, J=7,3, 7.3Hz), 1.47-1.66 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.8Hz), 2.86-2.94 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.07 (2H, dt, J=6.9, 6.9Hz), 3.93-4.07 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 7.12-7.21 (3H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.3, 3.0, 1.5Hz), 7.81 (1H, br t, J=5.4Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.4, 3.0Hz) , DMSO : 382(M+H) <sup>+</sup> FAB
176	0.85 (3H, t, J=6.4Hz), 1.17-1.32 (10H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 1.54-1.76 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.4Hz), 2.55-2.64 (1H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 2.99-3.20 (1H, m), 4.00-4.14 (1H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 4.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.3, 2.5, 1.5Hz), 8.40-8.46 (2H, m), 9.85 (1H, s) , DMSO : 438(M+H) <sup>+</sup> FAB
177	411(M+H) <sup>+</sup> FAB
178	411(M+H) <sup>+</sup> FAB
179	1.58 - 1.78 (2H, m), 1.85 (2H, d, J = 12.2Hz), 2.75 - 2.83 (1H, m), 3.03 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.18 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.7Hz), 4.32 (1H, d, J = 12.7Hz), 4.42 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.3Hz), 6.88 - 6.92 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.38 (1H, br), 7.52 (1H, br), 7.77 (1H, dd, J = 5.3, 8.3Hz), 8.02 - 8.09 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 5.3Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 356(M+H) <sup>+</sup> FAB
180	467(M+H) <sup>+</sup> ESI
181	411(M+H) <sup>+</sup> FAB
182	382(M+H) <sup>+</sup> FAB
183	398(M+H) <sup>+</sup> FAB
184	454(M+H) <sup>+</sup> FAB
185	502(M+H) <sup>+</sup> FAB
186	480(M+H) <sup>+</sup> FAB
187	410(M+H) <sup>+</sup> FAB
188	488(M+H) <sup>+</sup> FAB
189	370(M+H) <sup>+</sup> FAB
190	432(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表47】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
191	397(M+H) <sup>+</sup> FAB
192	409(M+H) <sup>+</sup> ESI
193	386(M+H) <sup>+</sup> FAB
194	371(M+H) <sup>+</sup> FAB
195	357(M+H) <sup>+</sup> ESI
196	337(M+H) <sup>+</sup> FAB
197	1.20-1.32 (2H, m), 1.28-1.48 (2H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 2.06 (2H, t, J=7.3Hz), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.98-3.10 (1H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 3.83-3.97 (1H, m), 3.98-4.13 (1H, m), 7.12-7.21 (3H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 4.4Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.3, 2.5, 1.5Hz), 7.78 (1H, br d, J=7.3Hz), 8.41 (1H, d J=2.5Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz) , DMSO : 396(M+H) <sup>+</sup> FAB
198	315(M+H) <sup>+</sup> FAB
199	1.57 - 1.75 (2H, br), 1.90 - 2.03 (2H, br), 3.28 - 3.40 (1H, br), 3.43 - 3.57 (1H, br), 3.64 - 3.79 (1H, br), 3.82 - 3.93 (1H, br), 4.38 - 4.46 (1H, m), 6.69 (2H, brd, J = 8.8Hz), 6.83 (2H, brd, J = 8.8Hz), 7.44 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.61 - 7.66 (1H, m), 8.43 (2H, d, J = 3.0Hz), 8.96 (1H, s) , DMSO : 315(M+H) <sup>+</sup> FAB
200	0.96 - 1.30 (5H, m), 1.60 - 1.83 (8H, m), 1.94 - 2.09 (2H, m), 3.33 - 3.44 (1H, br), 3.48 - 3.60 (1H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.75 (2H, d, J = 6.3Hz), 3.85 - 3.95 (1H, br), 4.64 - 4.70 (1H, m), 6.50 - 6.60 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 13.7Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.4, 8.3Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.82 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 411(M+H) <sup>+</sup> FAB
201	425(M+H) <sup>+</sup> FAB
202	1.60 - 1.76 (2H, br), 1.95 - 2.07 (2H, br), 3.33 - 3.45 (1H, br), 3.47 - 3.58 (1H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.85 - 3.96 (1H, br), 4.63 - 4.70 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.59 - 6.64 (3H, m), 7.13 - 7.23 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.41 - 7.48 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 5.4, 8.8Hz), 8.06 (1H, brd, J = 7.3Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4Hz) , DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
203	1.60 - 1.80 (2H, br), 1.90 - 2.07 (2H, br), 3.33 - 3.45 (1H, br), 3.47 - 3.60 (1H, br), 3.70 - 3.81 (1H, br), 3.85 - 3.96 (1H, br), 4.63 - 4.71 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.60 - 6.69 (3H, m), 7.18 - 7.28 (3H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, dt, J = 1.4, 7.8Hz), 7.83 - 7.89 (1H, m), 8.15 - 8.20 (1H, m), 8.68 (1H, brd, J = 5.4Hz), 8.81 (1H, br) , DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
204	423(M+H) <sup>+</sup> FAB
205	1.60 - 1.84 (2H, br), 1.94 - 2.06 (2H, br), 3.30 - 3.42 (1H, br), 3.45 - 3.56 (1H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.84 - 3.96 (1H, br), 4.61 - 4.69 (1H, m), 5.16 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.66 (1H, t, J = 1.9Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.78 - 7.83 (2H, m), 7.92 (1H, br), 8.45 (2H, m) , DMSO : 430(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表48】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
206	1.59 - 1.76 (2H, br), 1.91 - 2.07 (2H, br), 3.33 - 3.42 (1H, br), 3.45 - 3.56 (1H, br), 3.69 - 3.80 (1H, br), 3.82 - 3.94 (1H, br), 4.45 - 4.55 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.36 - 7.46 (3H, m), 7.50 (1H, br), 7.75 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.5Hz) , DMSO : 439(M+H) <sup>+</sup> FAB
207	0.88 - 1.01 (2H, m), 1.09 - 1.30 (3H, m), 1.40 - 1.51 (1H, m), 1.55 - 1.76 (9H, m), 1.93 - 2.05 (2H, m), 3.30 - 3.42 (1H, br), 3.46 - 3.60 (1H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.85 - 3.95 (3H, m), 4.45 - 4.55 (1H, m), 6.84 - 6.94 (4H, m), 7.66 (1H, dd, J = 4.9, 8.3Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 425(M+H) <sup>+</sup> FAB
208	1.60 - 1.80 (2H, br), 1.94 - 2.07 (2H, br), 3.31 - 3.44 (1H, br), 3.46 - 3.60 (1H, br), 3.69 - 3.82 (1H, br), 3.84 - 3.96 (1H, br), 4.50 - 4.58 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.97 (4H, s), 7.20 - 7.28 (2H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, dt, J = 1.5, 7.3Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.4, 8.3Hz), 8.10 (1H, brd, J = 8.3Hz), 8.64 (1H, d, J = 5.3Hz), 8.77 (1H, s) , DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
209	1.60 - 1.80 (2H, br), 1.94 - 2.07 (2H, br), 3.31 - 3.44 (1H, br), 3.46 - 3.60 (1H, br), 3.69 - 3.80 (1H, br), 3.82 - 3.96 (1H, br), 4.48 - 4.58 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.18 - 7.26 (2H, m), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.78 - 7.89 (1H, m), 8.07 - 8.19 (1H, m), 8.67 (1H, brd, J = 4.9Hz), 8.80 (1H, br) , DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
210	1.60 - 1.75 (2H, br), 1.91 - 2.06 (2H, br), 3.30 - 3.42 (1H, br), 3.45 - 3.56 (1H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.84 - 3.96 (1H, br), 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.11 (2H, m), 6.96 (4H, s), 7.46 (1H, dd, J = 4.8, 8.6Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.64 - 7.68 (1H, m), 7.76 - 7.83 (2H, m), 7.90 (1H, br), 8.43 - 8.47 (2H, m) , DMSO : 430(M+H) <sup>+</sup> FAB
211	463(M+H) <sup>+</sup> FAB
212	1.58 - 1.74 (2H, br), 1.91 - 2.05 (2H, br), 3.30 - 3.42 (1H, br), 3.45 - 3.55 (1H, br), 3.65 - 3.79 (1H, br), 3.83 - 3.94 (1H, br), 4.48 - 4.55 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.36 - 7.50 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.62 - 7.66 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, br), 8.41 - 8.45 (2H, m) , DMSO : 448(M+H) <sup>+</sup> FAB
213	497(M+H) <sup>+</sup> FAB
214	484(M+H) <sup>+</sup> FAB
215	488(M+H) <sup>+</sup> FAB
216	0.96 - 1.08 (2H, m), 1.10 - 1.31 (3H, m), 1.60 - 1.83 (8H, m), 1.91 - 2.05 (2H, m), 3.25 - 3.57 (2H, m), 3.65 - 3.95 (7H, m), 4.46 - 4.54 (1H, m), 6.81 - 6.87 (2H, m), 6.89 - 6.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J = 2.0Hz, 2.4Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 469(M+H) <sup>+</sup> FAB
217	1.58 - 1.76 (2H, m), 1.90 - 2.04 (2H, m), 2.80 - 4.00 (4H, m), 4.38 - 4.47 (1H, m), 6.70 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.8Hz), 8.05 - 8.10 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.90 - 8.94 (1H, m) , DMSO : 359(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表 49】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS m/z
218	1.60 - 1.78 (2H, m), 1.93 - 2.05 (2H, m), 3.35 - 3.95 (4H, m), 4.48 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 8.07 - 8.10 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.91 - 8.94 (1H, m), 13.30 - 13.75 (1H, br) , DMSO : 467(M+H) <sup>+</sup> FAB
219	341(M+H) <sup>+</sup> FAB
220	327(M+H) <sup>+</sup> ESI
221	449(M+H) <sup>+</sup> FAB
222	325(M+H) <sup>+</sup> ESI
223	353(M-H) <sup>-</sup> FAB
224	355(M-H) <sup>-</sup> FAB
225	1.12 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.79 (2H, d, J = 11.7Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.87 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.02 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.01 (1H, d, J = 12.7Hz), 4.18 (1H, t, J = 12.7Hz), 7.15 - 7.31 (5H, m), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 2.4Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.92 (1H, t, J = 2.0Hz), 13.59 (1H, br s) , DMSO : 355(M+H) <sup>+</sup> FAB
226	470(M+H) <sup>+</sup> FAB
227	410(M+H) <sup>+</sup> FAB
228	0.88 - 1.00 (2H, m), 1.08 - 1.28 (4H, m), 1.39 - 1.51 (1H, m), 1.54 - 1.77 (10H, m), 1.91 - 2.05 (2H, m), 3.20 - 3.96 (6H, m), 4.46 - 4.54 (1H, m), 6.83 - 6.88 (2H, m), 6.90 - 6.95 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J = 2.0Hz, 2.4Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, J = 1.5Hz) , DMSO : 469(M+H) <sup>+</sup> FAB
229	483(M+H) <sup>+</sup> FAB
230	474(M+H) <sup>+</sup> FAB
231	356(M+H) <sup>+</sup> FAB
232	371(M+H) <sup>+</sup> FAB
233	1.58 - 1.78 (2H, m), 1.91 - 2.06 (2H, m), 3.25 - 3.95 (7H, m), 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.86 - 7.03 (7H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.8Hz, 8.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.92 (1H, s) , DMSO : 479(M+H) <sup>+</sup> FAB
234	1.60 - 1.80 (2H, br), 1.92 - 2.10 (2H, br), 3.30 - 3.60 (2H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.85 - 3.96 (1H, br), 4.60 - 4.70 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.58 - 6.68 (3H, m), 7.24 - 7.32 (4H, m), 7.42 - 7.50 (1H, m), 8.09 (1H, t, J = 2.4Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, J = 1.9Hz), 13.50 (1H, br) , DMSO : 467(M+H) <sup>+</sup> FAB
235	1.60 - 1.80 (2H, br), 1.92 - 2.10 (2H, br), 3.30 - 3.60 (2H, br), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.85 - 3.96 (1H, br), 4.60 - 4.72 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.60 - 6.68 (3H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.78 - 7.84 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J = 1.4, 2.4Hz), 8.67 (1H, d, J = 3.0Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.4Hz), 13.50 (1H, br) , DMSO : 474(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表50】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
236	1.60 - 1.74 (2H, m), 1.91 - 2.06 (2H, m), 3.30 - 3.95 (7H, m), 4.47 - 4.57 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.55 (1H, dd, J = 7.4Hz, 7.8Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 2.0Hz, 2.4Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 507(M+H) <sup>+</sup> FAB
237	455(M+H) <sup>+</sup> FAB
238	369(M+H) <sup>+</sup> ESI
239	385(M+H) <sup>+</sup> ESI
240	371(M+H) <sup>+</sup> ESI
241	398(M+H) <sup>+</sup> FAB
242	0.73 - 2.10 (17H, m), 3.20 - 4.02 (6H, br), 4.60 - 4.70 (1H, m), 6.49 - 6.60 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.3Hz), 8.09 (1H, br), 8.67 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.92 (1H, br), 13.40-13.80 (1H, br) , DMSO : 469(M+H) <sup>+</sup> FAB
243	370(M+H) <sup>+</sup> FAB
244	524(M+H) <sup>+</sup> FAB
245	1.60 - 1.77 (2H, m), 1.92 - 2.06 (2H, m), 3.35 - 3.96 (4H, m), 4.48 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.63 - 7.71 (1H, m), 8.07 - 8.10 (1H, m), 8.14 - 8.23 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 466(M+H) <sup>+</sup> FAB
246	1.59 - 1.78 (2H, m), 1.91 - 2.05 (2H, m), 3.25 - 3.57 (2H, m), 3.68 - 3.96 (2H, m), 4.47 - 4.56 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.29 - 7.46 (5H, m), 7.64 - 7.70 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 1.9Hz, 2.4Hz), 8.15 - 8.21 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.9Hz) , DMSO : 448(M+H) <sup>+</sup> FAB
247	397(M+H) <sup>+</sup> FAB
248	451(M+H) <sup>+</sup> FAB
249	523(M+H) <sup>+</sup> FAB
250	579(M+H) <sup>+</sup> ESI
251	524(M+H) <sup>+</sup> FAB
252	577(M+H) <sup>+</sup> FAB
253	537(M+H) <sup>+</sup> FAB
254	577(M+H) <sup>+</sup> FAB
255	1.58 - 1.78 (2H, br), 1.93 - 2.06 (2H, br), 3.32 - 3.42 (3H, m), 3.48 - 3.58 (3H, m), 3.70 - 3.80 (1H, br), 3.85 - 3.95 (1H, br), 4.48 - 4.58 (1H, m), 4.92 (1H, br), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.15 (1H, dt, J = 2.4, 8.8Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.41 - 7.47 (1H, m), 8.14 (1H, t, J = 2.0Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.75 (1H, t, J = 5.3Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.4Hz) , DMSO : 510(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表51】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
256	586(M+H) <sup>+</sup> FAB
257	549(M+H) <sup>+</sup> FAB
258	1.13 - 1.33 (2H, br), 1.66 (2H, d, J = 12.7Hz), 1.73 - 1.85 (1H, m), 2.57 (2H, d, J = 6.8Hz), 2.86 (1H, t, J = 12.2Hz), 3.02 (1H, t, J = 12.2Hz), 4.03 (1H, d, J = 12.2Hz), 4.20 (1H, d, J = 12.2Hz), 7.18 - 7.23 (3H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.93 (2H, d, J = 7.3Hz), 8.01 (1H, t, J = 2.4Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.84 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 416(M+H) <sup>+</sup> FAB
259	374(M+H) <sup>+</sup> FAB
260	1.60 - 1.75 (2H, m), 1.92 - 2.04 (2H, m), 3.30 - 3.91 (4H, m), 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.39 - 7.47 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.0Hz) , DMSO : 438(M+H) <sup>+</sup> FAB
261	550(M+H) <sup>+</sup> FAB
262	1.58 - 1.75 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 3.30 - 3.57 (2H, m), 3.67 - 3.95 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.48 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.61 - 7.64 (1H, m), 8.35 - 8.39 (1H, m), 8.40 - 8.44 (1H, m) , DMSO : 510(M <sup>+</sup> )FAB
263	1.58 - 1.74 (2H, m), 1.91 - 2.04 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.30 - 3.95 (4H, m), 4.48 - 4.58 (3H, m), 5.07 (2H, s), 5.40 (1H, t, J = 5.9Hz), 6.95 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.53 - 7.56 (1H, m), 8.28 - 8.31 (1H, m), 8.36 - 8.39 (1H, m) , DMSO : 453(M+H) <sup>+</sup> FAB
264	1.59 - 1.74 (2H, m), 1.96 - 2.03 (2H, m), 3.27 - 3.57 (2H, m), 3.70 - 3.65 (2H, m), 4.48 - 4.58 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 16.1Hz), 6.96 (4H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 16.1Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.0Hz, 2.0Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.4Hz), 12.40 - 12.74 (1H, br) , DMSO : 493(M+H) <sup>+</sup> FAB
265	445(M+H) <sup>+</sup> FAB
266	1.10 - 1.33 (2H, m), 1.45 - 1.61 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, br), 2.64 (2H, t, J=7.6Hz), 2.81 - 3.10 (2H, br), 3.92 - 4.27 (2H, br), 7.14 - 7.32 (5H, m), 7.43 - 7.52 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 7.90 - 7.98 (2H, m), 8.05 - 8.17 (2H, m), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4Hz) , DMSO
267	380(M+H) <sup>+</sup> FAB
268	1.33 - 1.56 (2H, m), 1.77 - 1.88 (2H, m), 2.37 - 2.48 (1H, m), 2.93 - 3.04 (1H, m), 3.09 - 3.21 (1H, m), 3.98 - 4.12 (1H, m), 4.14 - 4.28 (1H, m), 6.31 (1H, dd, J = 16.1, 6.8Hz), 6.45 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.18 - 7.24 (1H, m), 7.28 - 7.35 (2H, m), 7.38 - 7.48 (3H, m), 7.63 (1H, ddd, J = 8.3, 2.5, 1.5Hz), 8.41 - 8.45 (2H, m) , DMSO-d6 : 309(M+H) <sup>+</sup> FAB

269	1.33 - 1.56 (2H, m), 1.67 - 1.79 (2H, m), 2.73 - 2.88 (1H, m), 2.88 - 3.02 (1H, m), 2.88 - 3.02 (1H, m), 3.04 - 3.18 (1H, m), 3.95 - 4.07 (1H, m), 4.10 - 4.23 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J = 11.8, 9.7\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, d, $J = 11.8\text{Hz}$ ), 7.23 - 7.34 (3H, m), 7.35 - 7.42 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 4.8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.5\text{Hz}$ ), 8.40 - 8.45 (2H, m), DMSO : 309(M+H) <sup>+</sup> FAB
270	1.08 - 1.30 (2H, m), 1.43 - 1.60 (3H, m), 1.73 - 1.82 (2H, br), 2.63 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.77 - 3.08 (2H, br), 3.92 - 4.20 (2H, br), 7.13 - 7.32 (5H, m), 8.04 (1H, dd, $J=2.0, 2.4\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$ ), DMSO : 389(M <sup>+</sup> )FAB

【表52】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
271	0.78 - 0.94 (2H, m), 1.00 - 1.24 (10H, m), 1.37 - 1.50 (1H, m), 1.57 - 1.76 (7H, m), 2.80 - 2.92 (1H, br), 2.96 - 3.08 (1H, br), 3.93 - 4.05 (1H, br), 4.08 - 4.21 (1H, br), 7.68 (1H, dd, <i>J</i> =4.8, 7.6Hz), 7.93 - 8.00 (1H, m), 8.58 (1H, d, <i>J</i> =7.6Hz), 8.62 - 8.69 (1H, m), DMSO : 317(M+H) <sup>+</sup> FAB
272	0.79 - 0.92 (2H, m), 1.04 - 1.29 (10H, m), 1.36 - 1.49 (1H, m), 1.57 - 1.76 (7H, m), 2.80 - 2.92 (1H, br), 2.95 - 3.08 (1H, br), 3.90 (3H, s), 3.92 - 4.05 (1H, br), 4.08 - 4.21 (1H, br), 8.09 (1H, dd, <i>J</i> =2.0, 2.4Hz), 8.68 (1H, d, <i>J</i> =2.4Hz), 8.93 (1H, d, <i>J</i> =2.0Hz), DMSO : 375(M+H) <sup>+</sup> FAB
273	1.44 - 1.59 (2H, m), 1.77 - 1.88 (2H, m), 2.37 - 2.48 (1H, m), 2.93 - 3.07 (1H, m), 3.07 - 3.23 (1H, m), 3.98 - 4.14 (1H, m), 4.14 - 4.29 (1H, m), 6.31 (1H, dd, <i>J</i> = 16.1, 6.9Hz), 6.45 (1H, d, <i>J</i> = 16.1Hz), 7.17 - 7.25 (1H, m), 7.27 - 7.36 (2H, m), 7.38 - 7.44 (2H, m), 8.05 - 8.09 (1H, m), 8.67 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.5Hz), 13.60 (1H, br s), DMSO : 353(M+H) <sup>+</sup> FAB
274	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 8.3Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.16 - 7.34 (4H, m), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 1.5, 2.0Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.9Hz), 13.60 (1H, s), DMSO : 389(M+H) <sup>+</sup> FAB
275	380(M+H) <sup>+</sup> FAB
276	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.44 - 1.60 (3H, m), 1.73 - 1.82 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 - 4.24 (2H, m), 6.72 - 6.81 (3H, m), 7.19 (1H, t, <i>J</i> = 8.3Hz), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 1.9Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.5Hz), 13.60 (1H, s) DMSO : 385(M+H) <sup>+</sup> FAB
277	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.44 - 1.60 (3H, m), 1.73 - 1.82 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 6.95 - 7.10 (3H, m), 7.29 - 7.36 (1H, m), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.9Hz), 13.60 (1H, s), DMSO : 373(M+H) <sup>+</sup> FAB
278	380(M+H) <sup>+</sup> FAB
279	396(M-H) <sup>-</sup> FAB
280	426(M+H) <sup>+</sup> FAB
281	1.10 - 1.33 (2H, m), 1.46 - 1.59 (1H, m), 1.54 - 1.66 (2H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.68 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.79 - 2.94 (1H, m), 2.95 - 3.10 (1H, m), 3.95 - 4.09 (1H, m), 4.11 - 4.25 (1H, m), 7.29 - 7.38 (3H, m), 7.41 - 7.49 (2H, m), 7.58 (2H, d, <i>J</i> = 8.3Hz), 7.62 - 7.68 (2H, m), 7.78 - 7.81 (1H, m), 8.28 (1H, d, <i>J</i> = 2.5Hz), 8.78 (1H, d, <i>J</i> = 1.4Hz), DMSO : 431(M+H) <sup>+</sup> FAB
282	1.07 - 1.33 (2H, m), 1.42 - 1.54 (1H, m), 1.47 - 1.59 (2H, m), 1.72 - 1.83 (2H, m), 2.62 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.78 - 2.93 (1H, m), 2.93 - 3.10 (1H, m), 3.92 - 4.08 (1H, m), 4.08 - 4.24 (1H, m), 7.05 - 7.13 (2H, m), 7.20 - 7.28 (2H, m), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 2.5, 2.1Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.5Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.1Hz), 13.62 (1H, br s), DMSO : 373(M+H) <sup>+</sup> FAB
283	1.10 - 1.35 (2H, m), 1.46 - 1.62 (3H, m), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.74 (2H, dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8Hz), 2.80 - 2.96 (1H, m), 2.96 - 3.12 (1H, m), 3.94 - 4.08 (1H, m), 4.11 - 4.26 (1H, m), 7.18 - 7.32 (2H, m), 7.32 - 7.43 (2H, m), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.1, 1.6Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz),

	13.62 (1H, br s), DMSO : 387(M-H) <sup>+</sup> FAB
284	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.41 - 1.55 (1H, m), 1.48 - 1.60 (2H, m), 1.71 - 1.83 (2H, m), 2.62 (2H, dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 2.78 - 2.93 (1H, m), 2.93 - 3.09 (1H, m), 3.94 - 4.08 (1H, m), 4.10 - 4.23 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd, $J = 2.2, 1.6\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ), 13.61 (1H, br s), DMSO : 389(M+H) <sup>+</sup> FAB
285	1.06 - 1.32 (2H, m), 1.40 - 1.54 (1H, m), 1.47 - 1.60 (2H, m), 1.70 - 1.84 (2H, m), 2.61 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 2.79 - 2.94 (1H, m), 2.94 - 3.09 (1H, m), 3.92 - 4.08 (1H, m), 4.08 - 4.25 (1H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd, $J = 2.4, 1.2\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$ ), 13.60 (1H, br s), DMSO : 431(M-H) <sup>+</sup> FAB
286	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.42 - 1.58 (3H, m), 1.70 - 1.84 (2H, m), 2.56 (2H, dd, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.78 - 2.93 (1H, m), 2.93 - 3.07 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.94 - 4.08 (1H, m), 4.08 - 4.23 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd, $J = 2.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ), 13.60 (1H, br s), DMSO : 385(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表53】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
287	1.01 - 1.74 (11H, m), 2.58 (2H, t, <i>J</i> = 7.2Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.14 - 7.31 (5H, m), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.60 (1H, s), DMSO : 383(M+H) <sup>+</sup> FAB
288	1.08 - 1.34 (2H, m), 1.44 - 1.60 (3H, m), 1.73 - 1.86 (2H, m), 2.66 (2H, dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4Hz), 2.78 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.12 (1H, m), 3.93 - 4.09 (1H, m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.08 - 7.18 (2H, m), 7.20 - 7.27 (1H, m), 7.27 - 7.36 (1H, m), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.60 (1H, br s), DMSO : 373(M+H) <sup>+</sup> FAB
289	0.79 - 0.93 (2H, m), 1.00 - 1.28 (10H, m), 1.35 - 1.48 (1H, m), 1.57 - 1.76 (7H, m), 2.80 - 3.08 (2H, br), 3.96 - 4.22 (2H, br), 8.02 - 8.05 (1H, m), 8.62 - 8.66 (1H, m), 8.89 - 8.93 (1H, m), 13.53 - 13.64 (1H, br), DMSO : 361(M+H) <sup>+</sup> FAB
290	1.13 - 1.32 (2H, m), 1.46 - 1.59 (1H, m), 1.54 - 1.62 (2H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.69 (2H, dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8Hz), 2.81 - 2.94 (1H, m), 2.94 - 3.10 (1H, m), 3.94 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.27 (1H, m), 7.29 - 7.38 (3H, m), 7.86 (1H, ddd, <i>J</i> = 7.4, 7.4, 1.6Hz), 7.93 (1H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 8.01 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 1.6Hz), 8.62 - 8.68 (2H, m), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.60 (1H, br s), DMSO : 432(M+H) <sup>+</sup> ESI
291	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.44 - 1.61 (3H, m), 1.77 - 1.83 (2H, br), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.79 - 3.08 (2H, br), 3.95 - 4.23 (2H, br), 6.73 (1H, d, <i>J</i> = 16.0Hz), 7.14 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 16.0Hz), 8.02 - 8.06 (1H, m), 8.40 - 8.44 (1H, m), 8.68 - 8.73 (1H, m), 12.55 - 12.63 (1H, br), DMSO : 381(M+H) <sup>+</sup> FAB
292	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 8.4Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.20 - 7.28 (2H, m), 7.36 - 7.40 (1H, m), 7.44 (1H, br), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.60 (1H, s), DMSO : 435,433(M+H) <sup>+</sup> ESI
293	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.71 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.22 (1H, d, <i>J</i> = 7.2Hz), 7.33 - 7.52 (6H, m), 7.64 - 7.68 (1H, m), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 1.2, 2.4Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 13.60 (1H, s), DMSO : 431(M+H) <sup>+</sup> ESI
294	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.71 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.41 (1H, t, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.55 (1H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, t, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 8.00 - 8.08 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.65 (1H, br), 8.91 (1H, br), 13.60 (1H, s), DMSO : 456(M+H) <sup>+</sup> FAB
295	1.07 - 1.34 (2H, m), 1.41 - 1.58 (1H, m), 1.50 - 1.63 (2H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.65 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.78 - 2.94 (1H, m), 2.93 - 3.21 (1H, m), 3.92 - 4.09 (1H, m), 4.06 - 4.26 (1H, m), 7.26 (2H, d, <i>J</i> = 6.0Hz), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 2.0Hz), 8.45 (2H, br d, <i>J</i> = 4.4Hz), 8.64 (1H, d, <i>J</i> = 2.8Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), DMSO : 356(M+H) <sup>+</sup> FAB
296	1.08 - 1.35 (2H, m), 1.43 - 1.58 (1H, m), 1.50 - 1.63 (2H, m), 1.71 - 1.86 (2H, m), 2.65 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz), 2.77 - 2.96 (1H, m), 2.90 - 3.11 (1H, m), 3.90 - 4.08 (1H,

	m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, br d, $J = 3.2\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, br s), 8.65 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ) , DMSO : 354(M-H) <sup>-</sup> FAB
297	1.08 - 1.35 (2H, m), 1.43 - 1.60 (1H, m), 1.60 - 1.72 (2H, m), 1.74 - 1.85 (2H, m), 2.78 (2H, dd, $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$ ), 2.81 - 2.93 (1H, m), 2.94 - 3.08 (1H, m), 3.95 - 4.07 (1H, m), 4.11 - 4.24 (1H, m), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 2.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ) , DMSO : 354(M-H) <sup>-</sup> FAB
298	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.27 - 7.46 (3H, m), 7.80 - 7.99 (5H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ) , DMSO : 432(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表54】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
299	1.10 - 1.36 (2H, m), 1.45 - 1.60 (1H, m), 1.54 - 1.66 (2H, m), 1.74 - 1.87 (2H, m), 2.67 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz), 2.80 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.10 (1H, m), 3.92 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.25 (1H, m), 7.26 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.68 (2H, dd, <i>J</i> = 8.8, 5.2Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 3.2, 1.6Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 3.2Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.60 (1H, br s) , DMSO : 449(M+H) <sup>+</sup> FAB
300	1.11 - 1.36 (2H, m), 1.46 - 1.59 (1H, m), 1.54 - 1.64 (2H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 2.66 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.81 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.10 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.95 - 4.07 (1H, m), 4.12 - 4.25 (1H, m), 7.01 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.27 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.53 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.58 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 2.0Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.8Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 13.60 (1H, br s) , DMSO : 461(M+H) <sup>+</sup> FAB
301	1.10 - 1.36 (2H, m), 1.45 - 1.59 (1H, m), 1.55 - 1.66 (2H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.69 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz), 2.80 - 2.94 (1H, m), 2.96 - 3.12 (1H, m), 3.93 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.27 (1H, m), 7.36 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.68 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.87 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.91 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.61 (1H, br s) , DMSO : 456(M+H) <sup>+</sup> FAB
302	1.10 - 1.36 (2H, m), 1.45 - 1.58 (1H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.71 - 1.88 (2H, m), 2.68 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.78 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.12 (1H, m), 3.92 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.10 - 7.22 (1H, m), 7.32 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.42 - 7.54 (3H, m), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 2.0Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 13.61 (1H, br s) , DMSO : 449(M+H) <sup>+</sup> FAB
303	1.11 - 1.35 (2H, m), 1.46 - 1.58 (1H, m), 1.54 - 1.64 (2H, m), 1.75 - 1.86 (2H, m), 2.67 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.80 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.12 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.94 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.25 (1H, m), 6.91 (1H, ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.4, 0.8Hz), 7.14 - 7.18 (1H, m), 7.18 - 7.23 (1H, m), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.36 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0Hz), 7.59 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 2.0Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 13.60 (1H, br s) , DMSO : 459(M-H) <sup>-</sup> ESI
304	1.10 - 1.36 (2H, m), 1.47 - 1.58 (1H, m), 1.55 - 1.66 (2H, m), 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.87 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.82 - 2.96 (1H, m), 2.96 - 3.13 (1H, m), 3.95 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.24 - 7.32 (2H, m), 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.36 - 7.44 (1H, m), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.48 - 7.55 (1H, m), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.65 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz), 13.61 (1H, br s) , DMSO : 449(M+H) <sup>+</sup> FAB
305	480(M+H) <sup>+</sup> FAB
306	488(M+Na) <sup>+</sup> ESI
307	490(M+Na) <sup>+</sup> ESI
308	1.12 - 1.29 (2H, m), 1.50 - 1.63 (9H, m), 1.78 - 1.81 (2H, br), 2.64-2.69 (2H, m), 2.86 (1H, br), 3.02 (1H, br), 3.23 - 3.38 (2H, m), 3.51 - 3.64 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.25-7.31 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.80 (1H, m) , DMSO : 464(M-H) <sup>-</sup> FAB

309	1.15 - 1.28 (2H, m), 1.47 - 1.60 (3H, m), 1.78 - 1.81 (2H, br), 2.65 - 2.69 (2H, br), 2.86 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.40 - 3.63 (8H, br), 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.80 (1H, m) , DMSO : 468(M+H) <sup>+</sup> FAB
310	452(M+H) <sup>+</sup> FAB
311	544(M+H) <sup>+</sup> ESI
312	454(M+H) <sup>+</sup> ESI
313	1.10 - 1.80 (16H, m), 2.27 (3H, s), 2.65 - 2.74 (2H, m), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.32 (4H, m), 6.42 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, br), 8.27 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, br) , DMSO : 467(M+H) <sup>+</sup> FAB
314	1.07 - 1.21 (2H, m), 1.27 - 1.51 (10H, m), 1.73 - 1.77 (2H, br), 1.81-1.84 (2H, br) 2.83 - 2.89 (3H, br), 3.04 (1H, br), 3.72 - 3.76 (2H, br), 4.02 (1H, br), 4.18 (1H, br), 7.33 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.79 (1H, m) , DMSO : 503(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表55】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
315	1.00 - 1.82 (16H, m), 2.77 - 3.08 (4H, m), 3.95 - 4.23 (2H, m), 4.53 (2H, d, <i>J</i> = 12.0Hz), 7.10 - 7.23 (2H, m), 7.42 - 7.58 (2H, m), 7.66 (1H, d, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, d, <i>J</i> = 8.5Hz), 8.29 (1H, d, <i>J</i> = 2.2Hz), 8.80 (1H, s) , DMSO : 503(M+H) <sup>+</sup> FAB
316	1.08 - 1.23 (2H, m), 1.26 - 1.32 (2H, m), 1.47 - 1.57 (3H, m), 1.73 - 1.77 (2H, m), 2.37-2.41 (2H, m) 2.61 - 2.67 (4H, br), 2.87 (1H, m), 2.03 (1H, m), 3.27 - 3.33 (4H, br), 4.02 (1H, br), 4.18 (1H, br), 7.37 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.06 - 8.11 (2H, m), 8.29 (1H, m), 8.80 (1H, m) , DMSO : 526(M+Na) <sup>+</sup> ESI
317	1.07 - 1.21 (2H, m), 1.27 - 1.51 (10H, m), 1.73 - 1.77 (2H, br), 1.82-1.85 (2H, br) 2.67 - 2.73 (2H, br), 2.87 (1H, m), 3.02 (1H, br), 3.28 - 3.39 (2H, br), 4.02 (1H, br), 4.18 (1H, br), 7.09 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 - 7.52 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.80 (1H, m) , DMSO : 524(M+Na) <sup>+</sup> FAB
318	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.44 - 1.62 (3H, m), 1.75 - 1.83 (2H, m), 2.70 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.47 - 7.74 (5H, m), 8.02 (1H, t, <i>J</i> = 2.5Hz), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 379(M+H) <sup>+</sup> FAB
319	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.59 (3H, m), 1.80 (2H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.31 - 3.38 (2H, m), 3.50 - 3.55 (2H, m), 4.02 (1H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 7.15 - 7.31 (5H, m), 8.01 (1H, t, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.55 (1H, s), 8.69 (1H, t, <i>J</i> = 5.6Hz), 8.88 (1H, s) , DMSO : 398(M+H) <sup>+</sup> FAB
320	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.15 - 7.31 (5H, m), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, t, <i>J</i> = 1.9Hz), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 354(M+H) <sup>+</sup> FAB
321	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 - 4.24 (2H, m), 6.70 - 6.84 (3H, m), 7.13 - 7.24 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, br), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, br) , DMSO : 384(M+H) <sup>+</sup> FAB
322	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.44 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.83 (2H, m), 2.65 (2H, t, <i>J</i> = 7.3Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 6.96 - 7.10 (3H, m), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, t, <i>J</i> = 2.5Hz), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.9Hz) , DMSO : 372(M+H) <sup>+</sup> FAB
323	1.10 - 1.34 (2H, m), 1.50 - 1.64 (3H, m), 1.75 - 1.88 (2H, m), 2.80 - 3.10 (4H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.41 (1H, dt, <i>J</i> = 1.0, 7.4Hz), 7.51 (1H, d, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.62 - 7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd, <i>J</i> = 1.5, 7.8Hz), 8.02 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.17 (1H, s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 379(M+H) <sup>+</sup> FAB
324	1.10 - 1.34 (2H, m), 1.45 - 1.64 (3H, m), 1.75 - 1.88 (2H, m), 2.66 (2H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.26 - 7.40 (3H, m), 7.64 - 7.75 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.01(1H, br), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz) , DMSO : 397(M+H) <sup>+</sup> FAB
325	1.10 - 1.34 (2H, m), 1.45 - 1.64 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H,

	m), 2.66 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.80 - 3.10 (8H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.16 - 7.37 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, br), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$ ) , DMSO : 425(M+H) <sup>+</sup> FAB
326	0.79 - 0.93 (2H, m), 1.02 - 1.30 (10H, m), 1.37 - 1.49 (1H, m) 1.57 - 1.77 (7H, m), 2.81 - 2.92 (1H, br), 2.96 - 3.08 (1H, br), 3.94 - 4.05 (1H, br), 4.10 - 4.21 (1H, br), 7.63 - 7.70 (1H, br), 8.00 (1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.13 - 8.21 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$ ), , 8.88 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$ ) , DMSO : 360(M+H) <sup>+</sup> FAB
327	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.30 - 3.38 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.16 - 7.34 (4H, m), 8.02 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, br), 8.69 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, s) , DMSO : 432(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表56】

E.x No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
328	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.60 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.30 - 3.38 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 - 4.24 (2H, m), 6.71 - 6.82 (3H, m), 7.19 (1H, t, <i>J</i> = 7.2Hz), 8.01 (1H, br), 8.55 (1H, br), 8.68 (1H, t, <i>J</i> = 6.0Hz), 8.87 (1H, br) · DMSO : 428(M+H) <sup>+</sup> FAB
329	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.65 (2H, t, <i>J</i> = 8.4Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.30 - 3.38 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.05 - 7.10 (3H, m), 7.30 - 7.35 (1H, m), 8.00 (1H, t, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.55 (1H, br), 8.68 (1H, t, <i>J</i> = 5.6Hz), 8.87 (1H, br) · DMSO : 416(M+H) <sup>+</sup> FAB
330	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.62 (3H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.70 (2H, t, <i>J</i> = 7.2Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.30 - 3.38 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.50 (1H, t, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.56 - 7.74 (3H, m), 8.02 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.69 (1H, t, <i>J</i> = 6.0Hz), 8.87 (1H, br) · DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
331	1.10 - 1.34 (2H, m), 1.50 - 1.64 (3H, m), 1.75 - 1.89 (2H, m), 2.84 (2H, t, <i>J</i> = 8.0Hz), 2.84 - 3.11 (2H, m), 3.31 - 3.38 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.95 - 4.25 (2H, m), 7.40 (1H, dt, <i>J</i> = 0.8, 7.6Hz), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 7.2Hz), 7.65 (1H, dt, <i>J</i> = 1.6, 7.6Hz), 7.79 (1H, dd, <i>J</i> = 1.2, 8.0Hz), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.69 (1H, t, <i>J</i> = 5.6Hz), 8.87 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) · DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> FAB
332	462(M+H) <sup>+</sup> FAB
333	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.80 (2H, d, <i>J</i> = 12.0Hz), 2.37 (2H, t, <i>J</i> = 7.2Hz), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 7.2Hz), 2.87 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 12.2Hz), 3.41 - 3.49 (2H, m), 4.01 (1H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.15 - 7.31 (5H, m), 7.36 (1H, s), 7.99 (1H, t, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 3.2Hz), 8.76 (1H, t, <i>J</i> = 5.6Hz), 8.85 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz) · DMSO : 425(M+H) <sup>+</sup> FAB
334	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.60 (3H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 2.66 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz), 2.80 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.11 (1H, m), 3.95 - 4.08 (1H, m), 4.11 - 4.25 (1H, m), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.67 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 2.0Hz), 8.18 (1H, br s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) · DMSO : 372(M+H) <sup>+</sup> FAB
335	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.44 - 1.61 (3H, m), 1.77 - 1.83 (2H, br), 2.63 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.79 - 3.08 (2H, br), 3.95 - 4.23 (2H, br), 6.73 (1H, d, <i>J</i> = 16.0Hz), 7.14 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.64 (1H, d, <i>J</i> = 16.0Hz), 8.02 - 8.06 (1H, m), 8.40 - 8.44 (1H, m), 8.68 - 8.73 (1H, m), 12.55 - 12.63 (1H, br) · DMSO : 380(M+H) <sup>+</sup> FAB
336	1.09 - 1.31 (2H, m), 1.43 - 1.56 (1H, m), 1.53 - 1.64 (2H, m), 1.71 - 1.86 (2H, m), 2.67 (2H, dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0Hz), 2.79 - 2.96 (1H, m), 2.92 - 3.11 (1H, m), 3.93 - 4.10 (1H, m), 4.08 - 4.24 (1H, m), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 5.2Hz), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.19 (1H, s), 8.49 (2H, br s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) · DMSO : 355(M+H) <sup>+</sup> ESI
337	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.43 - 1.57 (1H, m), 1.52 - 1.63 (2H, m), 1.72 - 1.86 (2H, m), 2.66 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz),

	2.80 - 2.95 (1H, m), 2.95 - 3.11 (1H, m), 3.93 - 4.08 (1H, m), 4.10 - 4.25 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8\text{Hz}$ ), 7.62 - 7.72 (2H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 2.4, 1.6\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.47 (1H, br s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ) , DMSO : 355(M+H) <sup>+</sup> ESI
338	1.10 - 1.33 (2H, m), 1.45 - 1.59 (1H, m), 1.54 - 1.65 (2H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.67 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 2.81 - 2.95 (1H, m), 2.96 - 3.10 (1H, m), 3.92 - 4.08 (1H, m), 4.11 - 4.25 (1H, m), 7.27 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.63 - 7.72 (3H, m), 8.02 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, br s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ) , DMSO : 448(M+H) <sup>+</sup> FAB
339	1.10 - 1.33 (2H, m), 1.47 - 1.63 (1H, m), 1.53 - 1.65 (2H, m), 1.76 - 1.88 (2H, m), 2.66 (2H, dd, $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$ ), 2.80 - 2.96 (1H, m), 2.96 - 3.11 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.96 - 4.07 (1H, m), 4.12 - 4.25 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, br s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ) , DMSO : 458(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表57】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
340	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.71 (2H, t, <i>J</i> = 8.0Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.23 (1H, d, <i>J</i> = 7.2Hz), 7.33 - 7.52 (6H, m), 7.64 - 7.71 (2H, m), 8.02 (1H, t, <i>J</i> = 2.0Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) , DMSO : 430(M+H) <sup>+</sup> FAB
341	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.71 (2H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.41 (1H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.55 (1H, d, <i>J</i> = 7.2Hz), 7.60 - 7.73 (3H, m), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 7.2Hz), 8.00 - 8.08 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.65 (1H, br), 8.91 (1H, br) , DMSO : 455(M+H) <sup>+</sup> FAB
342	1.06 - 1.30 (2H, m), 1.43 - 1.56 (1H, m), 1.51 - 1.61 (2H, m), 1.69 (2H, q, <i>J</i> = 6.4Hz), 1.74 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.80 - 2.94 (1H, m), 2.94 - 3.10 (2H, m), 3.33 (2H, td, <i>J</i> = 6.4, 6.4Hz), 3.47 (2H, t, <i>J</i> = 6.4Hz), 3.93 - 4.09 (1H, m), 4.09 - 4.24 (1H, m), 7.13 - 7.24 (3H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.99 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.54 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.67 (1H, br t, <i>J</i> = 5.2Hz), 8.85 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) , DMSO : 412(M+H) <sup>+</sup> FAB
343	1.08 - 1.31 (2H, m), 1.44 - 1.56 (1H, m), 1.52 - 1.61 (2H, m), 1.74 - 1.86 (2H, m), 1.82 - 1.93 (2H, m), 2.63 (2H, dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2Hz), 2.72 (6H, s), 2.80 - 2.93 (1H, m), 2.98 - 3.09 (3H, m), 3.34 (2H, td, <i>J</i> = 6.4, 6.4Hz), 3.94 - 4.07 (1H, m), 4.10 - 4.24 (1H, m), 7.13 - 7.24 (3H, m), 7.24 - 7.32 (2H, m), 8.00 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.57 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.85 (1H, br t, <i>J</i> = 5.6Hz), 8.88 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) , DMSO : 439(M+H) <sup>+</sup> FAB
344	1.09 - 1.34 (2H, m), 1.45 - 1.60 (1H, m), 1.55 - 1.66 (2H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.70 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.80 - 2.96 (1H, m), 2.96 - 3.11 (1H, m), 3.94 - 4.09 (1H, m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.68 (1H, br s), 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.87 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.91 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 8.02 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 2.0Hz), 8.19 (1H, br s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 455(M+H) <sup>+</sup> FAB
345	1.10 - 1.34 (2H, m), 1.46 - 1.60 (1H, m), 1.54 - 1.66 (2H, m), 1.75 - 1.89 (2H, m), 2.68 (2H, dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6Hz), 2.80 - 2.96 (1H, m), 2.96 - 3.12 (1H, m), 3.95 - 4.09 (1H, m), 4.11 - 4.26 (1H, m), 7.13 - 7.21 (1H, m), 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.45 - 7.52 (3H, m), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.67 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 2.0Hz), 8.19 (1H, br s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 448(M+H) <sup>+</sup> FAB
346	1.10 - 1.35 (2H, m), 1.48 - 1.61 (1H, m), 1.56 - 1.66 (2H, m), 1.76 - 1.90 (2H, m), 2.69 (2H, dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0Hz), 2.81 - 2.97 (1H, m), 2.97 - 3.13 (1H, m), 3.95 - 4.10 (1H, m), 4.10 - 4.26 (1H, m), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.36 - 7.44 (1H, m), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.48 - 7.56 (1H, m), 7.67 (1H, br s), 8.02 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 2.0Hz), 8.19 (1H, br s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.8Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz) , DMSO : 448(M+H) <sup>+</sup> FAB
347	1.08 - 1.31 (2H, m), 1.43 - 1.55 (1H, m), 1.50 - 1.61 (2H, m), 1.72 - 1.85 (2H, m), 2.63 (2H, dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8Hz), 2.80 - 2.93 (1H, m), 2.90 (2H, t, <i>J</i> = 6.8Hz), 2.96 - 3.09 (1H, m), 3.56 (2H, td, <i>J</i> = 6.8, 6.8Hz), 3.93 - 4.08 (1H, m),

	4.08 - 4.23 (1H, m), 7.14 - 7.24 (3H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, dd, $J = 2.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.50 (2H, br s), 8.55 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$ ), DMSO : 459(M+H) <sup>+</sup> FAB
348	1.08 - 1.31 (2H, m), 1.43 - 1.57 (1H, m), 1.50 - 1.62 (2H, m), 1.73 - 1.86 (2H, m), 2.63 (2H, dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 2.80 - 2.93 (1H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.96 - 3.09 (1H, m), 3.54 (2H, td, $J = 6.8, 6.8\text{Hz}$ ), 3.94 - 4.09 (1H, m), 4.09 - 4.25 (1H, m), 7.13 - 7.25 (3H, m), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.92 - 7.97 (1H, m), 8.44 (1H, br s), 8.49 (1H, br s), 8.52 - 8.59 (1H, m), 8.77 - 8.85 (2H, m), DMSO : 459(M+H) <sup>+</sup> FAB
349	1.10 - 1.32 (2H, m), 1.45 - 1.67 (3H, m), 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.69 - 2.78 (2H, m), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.27 - 7.46 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.83 - 8.03 (5H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, br), 8.89 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$ ), DMSO : 431(M+H) <sup>+</sup> FAB
350	425(M+H) <sup>+</sup> FAB
351	1.05 - 1.85 (17H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.70 - 3.80 (1H, m), 3.95 - 4.24 (2H, m), 7.33 - 7.37 (2H, m), 7.62 - 7.70 (3H, m), 8.01 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$ ), 8.89 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ), DMSO : 479(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表58】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
352	411(M+H) <sup>+</sup> FAB
353	1.08 - 1.32 (2H, m), 1.43 - 1.58 (1H, m), 1.52 - 1.64 (2H, m), 1.72 - 1.87 (2H, m), 2.68 (2H, dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8Hz), 2.78 - 2.95 (1H, m), 2.97 - 3.12 (1H, m), 3.93 - 4.09 (1H, m), 4.10 - 4.25 (1H, m), 7.26 (1H, br s), 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.67 (1H, br s), 7.79 (2H, d, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.89 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.2Hz), 8.18 (1H, br s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.2Hz) , DMSO : 397(M+H) <sup>+</sup> FAB
354	1.08 - 1.33 (2H, m), 1.44 - 1.58 (1H, m), 1.52 - 1.64 (2H, m), 1.73 - 1.88 (2H, m), 2.67 (2H, dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8Hz), 2.80 - 2.96 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96 - 3.12 (1H, m), 3.92 - 4.08 (1H, m), 4.09 - 4.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.32 (2H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.67 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 1.6Hz), 8.18 (1H, br s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.6Hz) , DMSO : 425(M+H) <sup>+</sup> FAB
355	1.11 - 1.31 (2H, m), 1.40 - 1.66 (9H, m), 1.74 - 1.86 (2H, br), 2.64-2.69 (2H, m), 2.86 (1H, br), 3.02 (1H, br), 3.23 - 3.38 (2H, m), 3.51 - 3.64 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30 - 7.37 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 465(M+H) <sup>+</sup> ESI
356	1.21 - 1.36 (2H, m), 1.54 - 1.59 (3H, m), 1.78 - 1.82 (2H, br), 2.64 - 2.69 (2H, br), 2.87 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.37 - 3.69 (8H, br), 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30 - 7.37 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 467(M+H) <sup>+</sup> ESI
357	1.15 - 1.28 (2H, m), 1.44 - 1.62 (9H, m), 1.79 - 1.83 (2H, br), 2.65-2.68 (2H, m), 2.88 (1H, br), 3.03 (1H, br), 3.24 - 3.37 (2H, br), 3.47 - 3.62 (2H, m), 4.01(1H, m), 4.18 (1H, m), 7.26-7.30 (4H, m), 7.67 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 465(M+H) <sup>+</sup> FAB
358	1.13 - 1.28 (2H, m), 1.48 - 1.61 (3H, m), 1.79 - 1.82 (2H, br), 2.65 - 2.69 (2H, br), 2.88 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.34 - 3.65 (8H, br), 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 467(M+H) <sup>+</sup> FAB
359	1.16 - 1.25 (2H, m), 1.51 - 1.61 (3H, m), 1.79 - 1.88 (6H, br), 2.65-2.69 (2H, m), 2.87 (1H, br), 3.03 (1H, br), 3.31 - 3.38 (2H, br), 3.44 - 3.47 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.01 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 451(M+H) <sup>+</sup> ESI
360	1.03 - 1.31 (8H, m), 1.46 - 1.66 (3H, m), 1.78 - 1.83 (2H, br), 2.64-2.69 (2H, m), 2.87 (1H, br), 3.03 (1H, br), 3.14 - 3.24 (2H, br), 3.35 - 3.49 (2H, m), 4.03(1H, m), 4.18 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.27 - 7.37 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 453(M+H) <sup>+</sup> ESI
361	1.13 - 1.30 (2H, m), 1.48 - 1.61 (3H, m), 1.78 - 1.83 (2H, br), 2.65-2.71 (2H, m), 2.87 (1H, br), 3.03 (1H, br), 3.92 - 3.98 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.37 - 4.43 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.66 - 7.70 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.01 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, m), 8.89 (1H, m) , DMSO : 423(M+H) <sup>+</sup> API
362	1.04-1.37 (8H, m), 1.45-1.68 (3H, m), 1.83 (2H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.69 (2H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 2.86 (1H, t, <i>J</i> = 12.1 Hz), 2.99 (1H, t, <i>J</i>

	= 12.1 Hz), 3.28 (2H, br), 3.53 (2H, br), 4.15-4.34 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.89 (1H, s)CDCl <sub>3</sub> : 453(M+H) <sup>+</sup> ESI
363	1.18-1.36 (2H, m), 1.44-1.68 (3H, m), 1.76-2.12 (6H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 11.9 Hz), 2.98 (2H, t, J = 11.9 Hz), 4.25 (4H, br), 6.02 (1H, br), 6.73 (1H, br), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.85 (1H, s)CDCl <sub>3</sub> : 451(M+H) <sup>+</sup> ESI

【表59】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
364	1.18-1.36 (2H, m), 1.44-1.70 (3H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.72 (2H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.85 (2H, t, <i>J</i> = 11.4 Hz), 2.99 (2H, t, <i>J</i> = 11.4 Hz), 4.08 (2H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz), 4.26 (2H, br), 4.47 (2H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.25 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.91 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.83 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz) CDCl <sub>3</sub> : 423(M+H) <sup>+</sup> ESI
365	1.03 (2H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.12 - 1.30 (2H, m), 1.48 - 1.62 (3H, m), 1.80 (2H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.68 (2H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 2.87 (1H, t, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.38 - 3.80 (6H, m), 4.01 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 4.17 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 6.65 - 6.68 (1H, m), 6.84 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.23 - 7.39 (4H, m), 7.53 - 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 - 8.02 (1H, m), 8.11 - 8.13 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.88 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz) , DMSO : 543(M+H) <sup>+</sup> FAB
366	1.03 (2H, d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 1.12 - 1.30 (2H, m), 1.48 - 1.62 (3H, m), 1.80 (2H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.68 (2H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 2.87 (1H, t, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.10 - 3.28 (3H, m), 3.40 - 3.83 (3H, m), 4.02 (1H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 6.80 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 - 7.40 (6H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, t, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.88 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz) , DMSO : 542(M+H) <sup>+</sup> FAB
367	1.12 - 1.32 (2H, m), 1.48 - 1.63 (3H, m), 1.82 (2H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.68 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.04 (1H, t, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.40 - 3.75 (8H, m), 4.02 (1H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 6.65 - 6.68 (1H, m), 6.84 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.53 - 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.11 - 8.13 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz) , DMSO : 543(M+H) <sup>+</sup> FAB
368	1.11 - 1.31 (2H, m), 1.48 - 1.63 (3H, m), 1.81 (2H, d, <i>J</i> = 12.2 Hz), 2.68 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.04 (1H, t, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.10 - 3.25 (4H, m), 3.42 - 3.81 (4H, m), 4.02 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 6.81 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.95 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21 - 7.37 (6H, m), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.88 (1H, s) , DMSO : 542(M+H) <sup>+</sup> FAB
369	1.19-1.23 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.70 (2H, d, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 11.9Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 10.7Hz), 3.52 (2H, dd, <i>J</i> = 5.4, 5.2Hz), 3.59 (1H, dd, <i>J</i> = 5.3, 5.3Hz), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.48 (1H, t, <i>J</i> = 5.2Hz), 4.60 (1H, t, <i>J</i> = 5.2Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.68-7.69 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.63-8.68 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m) , DMSO : 443(M+H) <sup>+</sup> FAB
370	1.13-1.33 (2H, m), 1.52-1.63 (3H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.68 (2H, d, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 10.0Hz), 3.03 (1H, t, <i>J</i> = 10.0Hz), 3.30-3.35 (2H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 4.15 (1H, d, <i>J</i> = 17.2Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 16.0Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.62-7.72 (3H, m), 8.00-8.01 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.35-8.29 (1H, m), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 3.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.2Hz) , DMSO : 441(M+H) <sup>+</sup> ESI
371	1.21-1.35 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.48-1.60 (1H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.71 (2H, dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz), 2.86 (1H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz), 3.00 (1H, t, <i>J</i> = 9.6 Hz), 4.18-4.33 (2H, m),

	5.76 (1H, br), 5.93 (1H, s), 6.28 (1H, br), 7.27-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, s)CDCl <sub>3</sub> : 454(M+H) <sup>+</sup> ESI
372	1.27 (6H, d, J = 4.8 Hz), 1.61-1.69 (2H, m), 1.72-1.88 (5H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.0,6.0 Hz), 2.86 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.17-4.36 (3H, m), 5.81 (1H, br), 5.95 (1H, br), 6.54 (1H, br), 7.21-7.39 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.89 (1H, s)CDCl <sub>3</sub> : 439(M+H) <sup>+</sup> ESI
373	1.10 - 1.31 (2H, m), 1.47 - 1.62 (3H, m), 1.78 - 1.83 (2H, m), 2.39 - 2.51 (2H, m), 2.66 - 2.69 (2H, m), 2.82 - 2.92 (1H, br), 2.98 - 3.10 (1H, br), 3.65 - 3.73 (2H, br), 3.89 (2H, t, J = 13.1Hz), 3.98 - 4.22 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.63 - 7.69 (1H, br), 8.00 - 8.02 (1H, m), 8.15 - 8.21 (1H, br), 8.55 - 8.56 (1H, m), 8.88 - 8.89 (1H, m) , DMSO : 487(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表60】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
374	1.10 - 1.31 (2H, m), 1.47 - 1.59 (3H, m), 1.77 - 1.83 (2H, m), 2.56 (2H, t, <i>J</i> = 7.5Hz), 2.82 - 3.08 (2H, m), 3.99 - 4.21 (2H, m), 5.77 - 5.82 (2H, br), 6.75 (1H, d, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.11 (1H, t, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.25 - 7.27 (1H, br), 7.65 - 7.70 (1H, br), 8.00 - 8.03 (1H, m), 8.15 - 8.21 (1H, br), 8.40 - 8.45 (1H, br), 8.54 - 8.56 (1H, m), 8.88 - 8.90 (1H, m), DMSO : 412(M+H) <sup>+</sup> FAB
375	1.10 - 1.30 (2H, m), 1.46 - 1.60 (3H, m), 1.76 - 1.90 (6H, m), 2.57 (2H, t, <i>J</i> = 7.4Hz), 2.82 - 3.10 (2H, m), 3.32 - 3.39 (4H, m), 3.97 - 4.23 (2H, m), 6.77 (1H, d, <i>J</i> = 7.8), 7.12 (1H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.30 - 7.38 (2H, m), 7.64 - 7.68 (1H, br), 7.99 - 8.02 (2H, m), 8.16 - 8.21 (1H, br), 8.54 - 8.56 (1H, m), 8.88 - 8.90 (1H, m), DMSO : 466(M+H) <sup>+</sup> FAB
376	1.12 - 1.30 (2H, m), 1.47 - 1.63 (3H, m), 1.77 - 1.85 (2H, m), 2.39 - 2.52 (2H, m), 2.69 (2H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.83 - 3.08 (2H, m), 3.63 - 3.75 (2H, m), 3.83 - 3.94 (2H, m), 3.97 - 4.24 (2H, m), 7.33 - 7.41 (4H, m), 7.66 - 7.70 (1H, br), 8.03 - 8.05 (1H, m), 8.18 - 8.22 (1H, br), 8.57 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 1.7Hz), DMSO : 487(M+H) <sup>+</sup> FAB
377	1.18-1.38 (2H, m), 1.48-1.71 (3H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.71 (2H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.80-3.24 (6H, m), 3.57-3.83 (2H, m), 4.26 (2H, dd, <i>J</i> = 7.0 Hz), 5.80 (1H, br), 6.51 (1H, br), 7.09 (1H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.22-7.53 (7H, m), 7.60 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.80-7.87 (1H, m), 8.05 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0, 2.0 Hz), 8.16-8.25 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.96 (1H, s), DMSO : 593(M+H) <sup>+</sup> ESI
378	1.00 - 1.80 (16H, m), 2.27 (3H, s), 2.65 - 2.74 (2H, m), 2.80 - 3.10 (2H, m), 3.95 - 4.32 (4H, m), 6.42 (1H, d, <i>J</i> = 7.6Hz), 6.56 (1H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.36 (1H, t, <i>J</i> = 7.6Hz), 7.67 (1H, s), 8.00 (1H, t, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.0Hz), DMSO : 466(M+H) <sup>+</sup> FAB
379	1.11 - 1.21 (2H, m), 1.27 - 1.49 (10H, m), 1.74 - 1.84 (4H, br), 2.83 - 2.92 (3H, br), 3.05 (1H, br), 3.71 - 3.75 (2H, br), 4.02 (1H, br), 4.18 (1H, br), 7.34 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.00-8.03 (2H, m), 8.07 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.89 (1H, m), DMSO : 502(M+H) <sup>+</sup> FAB
380	1.00 - 1.82 (16H, m), 2.77 - 3.10 (4H, m), 3.95 - 4.23 (2H, m), 4.53 (2H, d, <i>J</i> = 12.0Hz), 7.15 - 7.26 (2H, m), 7.45 - 7.55 (2H, m), 7.62 - 7.70 (2H, m), 7.95 - 8.05 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.46 (1H, d, <i>J</i> = 2.8Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.7Hz), DMSO : 502(M+H) <sup>+</sup> FAB
381	1.11-1.20 (2H, m), 1.27-1.32 (2H, m), 1.47-1.61 (3H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 2.34-2.44 (2H, m), 2.56-2.74 (4H, m), 2.88 (1H, t, <i>J</i> = 12.1Hz), 3.04 (1H, t, <i>J</i> = 12.5Hz), 3.23-3.41 (4H, m), 4.01 (1H, d, <i>J</i> = 13.0Hz), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.4Hz), 7.37 (1H, d, <i>J</i> = 5.6Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.87 (1H, d, <i>J</i> = 8.1Hz), 8.01 (1H, t, <i>J</i> = 2.2Hz), 8.06-8.10 (2H, m), 8.18 (1H, br), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), 8.88 (1H, d, <i>J</i> = 1.8Hz), DMSO : 503(M+H) <sup>+</sup> FAB
382	1.15-1.19 (2H, m), 1.27-1.49 (10H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.89 (1H, t, <i>J</i> = 12.4Hz), 3.04 (1H, t, <i>J</i> = 12.1Hz), 3.26-3.31 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 12.4Hz), 7.09 (1H, d, <i>J</i> = 14.8Hz), 7.40 (1H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.55 (1H, d, <i>J</i> = 8.3Hz), 7.64-7.70 (1H, br), 7.85-7.87 (1H, m), 8.17 (1H, t, <i>J</i> = 2.2Hz), 8.07-8.09 (1H, m), 8.15-8.21 (1H, br), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.8Hz), 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 1.7Hz), DMSO : 501(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表61】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
383	0.87 (3H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.20 - 1.46 (8H, m), 1.54 - 1.72 (2H, m), 1.70 (2H, q, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.54 - 2.64 (1H, m), 2.85 - 3.05 (1H, m), 3.05 - 3.25 (1H, m), 3.91 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.00 - 4.16 (1H, m), 4.15 - 4.31 (1H, m), 6.56 - 6.63 (1H, m), 7.07 - 7.13 (1H, m), 7.17 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, dd, <i>J</i> = 7.8, 5.2 Hz), 7.59 - 7.67 (1H, m), 8.40 - 8.46 (2H, m), 9.90 (1H, s), DMSO:440(M+H) <sup>+</sup> FAB
384	0.87 (3H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.20 - 1.45 (8H, m), 1.55 - 1.77 (4H, m), 1.80 - 1.93 (2H, m), 2.52 - 2.62 (1H, m), 2.88 - 3.04 (1H, m), 3.04 - 3.19 (1H, m), 3.90 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.00 - 4.14 (1H, m), 4.16 - 4.30 (1H, m), 6.85 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, <i>J</i> = 8.3, 4.9 Hz), 7.49 (2H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.61 - 7.66 (1H, m), 8.40 - 8.45 (2H, m), 9.78 (1H, s), DMSO:440(M+H) <sup>+</sup> FAB
385	369(M+H) <sup>+</sup> FAB
386	480(M+H) <sup>+</sup> FAB
387	424(M+H) <sup>+</sup> FAB
388	0.85 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.20 - 1.32 (6H, m), 1.45 - 1.58 (2H, m), 1.56 - 1.78 (2H, m), 1.81 - 1.94 (2H, m), 2.48 - 2.54 (2H, m), 2.55 - 2.66 (1H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.07 - 3.21 (1H, m), 4.00 - 4.15 (1H, m), 4.17 - 4.32 (1H, m), 7.10 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.68 (1H, br s), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 2.0 Hz), 8.19 (1H, br), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 9.86 (1H, br), DMSO:453(M+H) <sup>+</sup> FAB
389	1.56 - 1.74 (2H, br), 1.88 - 2.04 (2H, br), 2.48 - 2.53 (3H, m), 3.25 - 3.55 (2H, br), 3.65 - 3.92 (2H, br), 4.46 - 4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, dt, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.70 - 8.30 (2H, br), DMSO
390	1.55 - 1.74 (2H, br), 1.88 - 2.04 (2H, br), 3.25 - 3.55 (2H, br), 3.65 - 3.92 (2H, br), 4.46 - 4.54 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, dt, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (2H, m), 7.86 - 7.94 (1H, br), 7.97 - 8.05 (1H, br), 10.19 (1H, s), DMSO:439(M+H) <sup>+</sup> FAB
391	1.58 - 1.77 (2H, br), 1.91 - 2.06 (2H, br), 3.28 - 3.41 (1H, br), 3.45 - 3.57 (1H, br), 3.65 - 3.78 (1H, br), 3.82 - 3.94 (1H, br), 4.48 - 4.57 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.95 (4H, s), 7.11 - 7.18 (1H, m), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 8.29 - 8.32 (1H, m), 8.78 (1H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz), 8.91 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), DMSO:448(M+H) <sup>+</sup> FAB
392	0.78 - 0.93 (2H, m), 1.04 - 1.26 (6H, m), 1.35 - 1.45 (2H, m), 1.54 - 1.74 (9H, m), 1.90 - 2.04 (2H, br), 3.28 - 3.55 (2H, m), 3.66 - 3.95 (4H, m), 4.46 - 4.54 (1H, m), 6.84 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 8.4 Hz), 7.60 - 7.66 (1H, m), 8.41 - 8.45 (2H, m), DMSO:453(M+H) <sup>+</sup> FAB
393	415(M+H) <sup>+</sup> FAB
394	387(M+H) <sup>+</sup> FAB
395	1.06 - 1.20 (2H, m), 1.43 - 1.82 (10H, m), 1.86 - 2.05 (3H, m), 3.24 - 3.57 (2H, br), 3.68 - 3.94 (4H, m), 4.51 - 4.55 (1H, m), 6.85 (2H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 6.93 (2H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 8.08 (1H, dd, <i>J</i> = 1.6, 2.4 Hz), 8.66 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.92 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 13.38 - 13.84 (1H, br), DMSO:455(M+H) <sup>+</sup> FAB
396	1.21 - 1.42 (2H, m), 1.78 - 1.90 (2H, br), 1.93 - 2.06 (1H, m),

	2.85 – 2.99 (1H, br), 3.01 – 3.15 (1H, br), 3.81 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.99 – 4.12 (1H, br), 4.15 – 4.27 (1H, br), 5.07 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.11 – 7.18 (1H, m), 7.23 – 7.29 (2H, m), 7.39 – 7.47 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.4, 8.0$ Hz), 8.40 – 8.45 (1H, m), DMSO: 437(M+H) <sup>+</sup> FAB
397	414(M+H) <sup>+</sup> FAB
398	386(M+H) <sup>+</sup> FAB
399	1.10 – 1.33 (2H, m), 1.45 – 1.61 (3H, m), 1.75 – 1.87 (2H, br), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80 – 3.10 (2H, br), 3.95 – 4.24 (2H, br), 7.12 – 7.32 (5H, m), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 – 8.08 (3H, m), 8.43 – 8.49 (1H, m), 8.80 – 8.86 (1H, m), 12.80 – 13.30 (1H, m), DMSO: 431(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表62】

Ex No.	DAT <sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm), solvent : MS <i>m/z</i>
400	1.06 – 1.30 (2H, m), 1.56 – 1.80 (3H, m), 2.47 – 2.52 (2H, m), 2.76 – 2.91 (1H, br), 2.93 – 3.07 (1H, br), 3.92 – 4.05 (1H, br), 4.08 – 4.21 (1H, br), 5.10 (2H, s), 6.94 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 – 7.18 (3H, m), 7.24 – 7.31 (2H, m), 7.40 – 7.48 (1H, m), 7.71 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 8.4Hz), 7.93 – 7.99 (1H, m), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 4.4 Hz), 8.62 – 8.78 (1H, m), DMSO:421(M+H) <sup>+</sup> FAB
401	1.08 – 1.31 (2H, m), 1.58 – 1.79 (3H, m), 2.47 – 2.52 (2H, m), 2.76 – 3.05 (2H, br), 3.92 – 4.22 (2H, br), 5.10 (2H, s), 6.94 (2H, d, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.08 – 7.19 (3H, m), 7.24 – 7.31 (2H, m), 7.40 – 7.48 (1H, m), 7.98 – 8.03 (1H, m), 8.56 – 8.62 (1H, m), 8.87 – 8.93 (1H, br), DMSO:465(M+H) <sup>+</sup> FAB
402	1.07 – 1.28 (2H, br), 1.43 – 1.60 (3H, m), 1.73 – 1.82 (2H, br), 2.62 (2H, t, <i>J</i> = 7.8Hz), 2.77 – 3.05 (2H, br), 3.92 – 4.20 (2H, br), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0, 2.4Hz), 7.14 – 7.31 (5H, m), 8.04 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0, 2.4Hz), 7.86 – 7.94 (1H, br), 7.97 – 8.03 (1H, br), 10.06 – 10.26 (1H, br), DMSO:327(M+H) <sup>+</sup> FAB
403	351(M+H) <sup>+</sup> FAB
404	395(M+H) <sup>+</sup> FAB
405	503(M+H) <sup>+</sup> FAB
406	453(M+H) <sup>+</sup> FAB
407	1.02 – 1.51 (6H, m), 1.68 – 1.80 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.66 – 2.74 (2H, m), 2.82 – 3.09 (2H, m), 3.95 – 4.31 (4H, m), 6.43 (1H, d, <i>J</i> = 7.1 Hz), 6.56 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.34 – 7.39 (1H, m), 7.65 – 7.69 (1H, br), 7.99 – 8.01 (1H, m), 8.16 – 8.19 (1H, br), 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz), 8.88 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), DMSO:452(M+H) <sup>+</sup> FAB
408	502(M+H) <sup>+</sup> FAB
409	369(M+H) <sup>+</sup> FAB
410	327(M+H) <sup>+</sup> FAB
411	441(M+H) <sup>+</sup> ESI
412	1.25 – 1.65 (6H, m), 2.25 – 2.48 (6H, m), 2.57 (2H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz), 3.36 – 3.64 (4H, m), 7.12 – 7.30 (5H, m), 7.68 (1H, s), 8.03 (1H, t, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), DMSO:397(M+H) <sup>+</sup> FAB
413	3.00 – 3.75 (6H, m), 4.01 – 4.38 (4H, m), 5.17 (2H, s), 7.10 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.13 – 7.21 (1H, m), 7.27 – 7.33 (2H, m), 7.42 – 7.49 (1H, m), 7.59 (2H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 7.75 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 7.6Hz), 7.97 – 8.02 (1H, m), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 4.4Hz), 8.70 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), DMSO:422(M+H) <sup>+</sup> FAB
414	432(M+H) <sup>+</sup> FAB
415	431(M+H) <sup>+</sup> FAB
416	299(M+H) <sup>+</sup> FAB
417	1.33 (3H, t, <i>J</i> = 6.8Hz), 1.60 – 1.76 (2H, br), 1.91 – 2.07 (2H, br), 3.30 – 3.43 (1H, br), 3.46 – 3.60 (1H, br), 3.67 – 3.75 (1H, br), 3.83 – 3.96 (1H, br), 4.35 (2H, q, <i>J</i> = 6.8Hz), 4.47 – 4.57 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H, s), 7.11 – 7.19 (1H, m), 7.23 – 7.30 (2H, m), 7.40 – 7.47 (1H, m), 7.84 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8Hz), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 8.8Hz), 8.58 (1H, d, <i>J</i> = 2.4Hz), DMSO:495(M+H) <sup>+</sup> FAB
418	1.58 – 1.77 (2H, br), 1.90 – 2.08 (2H, br), 3.28 – 3.60 (2H, br), 3.66 – 3.98 (2H, br), 4.47 – 4.54 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (4H,

	s), 7.10 – 7.19 (1H, m), 7.21 – 7.32 (2H, m), 7.38 – 7.49 (1H, m), 7.69 – 7.77 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 8.60 – 8.70 (1H, m),,DMSO:467(M+H) <sup>+</sup> FAB
419	327(M+H) <sup>+</sup> FAB
420	354(M+H) <sup>+</sup> FAB
421	437(M+H) <sup>+</sup> FAB
422	437(M+H) <sup>+</sup> FAB
423	368(M+H) <sup>+</sup> FAB

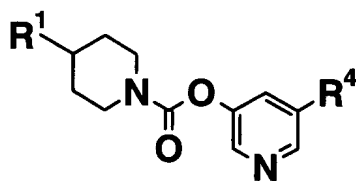
【表63】

Ex No.	DAT $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm), solvent : MS $m/z$
424	369(M+H) <sup>+</sup> ESI
425	370(M+H) <sup>+</sup> FAB
426	383(M+H) <sup>+</sup> ESI
427	412(M+H) <sup>+</sup> FAB
428	483(M+H) <sup>+</sup> FAB
429	384(M+H) <sup>+</sup> FAB
430	483(M+H) <sup>+</sup> ESI
431	493(M+H) <sup>+</sup> ESI
432	522(M+H) <sup>+</sup> ESI
433	466(M+H) <sup>+</sup> FAB
434	480(M+H) <sup>+</sup> ESI
435	438(M+H) <sup>+</sup> ESI
436	427(M+H) <sup>+</sup> ESI
437	481(M+H) <sup>+</sup> FAB

【表64】

Ex No.	cell	Ex No.	cell	Ex No.	cell
	FAAH IC <sub>50</sub> (nM)		FAAH IC <sub>50</sub> (nM)		FAAH IC <sub>50</sub> (nM)
002	0.11	108	0.052	293	0.24
003	0.073	113	0.056	294	0.60
009	0.67	115	0.052	300	0.43
010	0.10	116	0.078	301	0.40
013	0.27	122	0.15	302	0.17
014	0.20	124	0.35	303	0.12
015	0.033	126	0.58	304	0.24
017	0.18	138	0.078	313	0.89
018	0.35	144	0.093	315	0.51
019	0.072	147	0.28	318	0.062
021	0.23	149	0.45	319	0.24
023	0.040	151	0.17	320	0.081
030	0.19	152	0.18	321	0.040
033	0.077	154	0.17	322	0.058
034	0.046	155	0.061	323	0.085
036	0.044	159	0.23	324	0.50
037	0.69	160	0.51	325	0.54
038	0.028	173	0.69	326	0.13
039	0.30	174	0.60	327	0.12
042	0.43	175	0.37	328	0.42
043	0.21	176	0.84	329	0.39
044	0.095	179	0.060	330	0.53
046	0.41	197	0.11	333	0.43
047	0.13	199	0.58	334	0.048
049	0.10	200	0.30	335	0.075
051	0.26	206	0.17	338	0.034
053	0.063	207	0.31	339	0.12
055	0.44	208	0.13	340	0.052
061	0.35	218	0.44	341	0.078
063	0.12	225	0.89	342	0.33
065	0.41	228	0.22	344	0.13
066	0.057	261	0.54	345	0.18
069	0.095	263	0.036	346	0.27
070	0.099	266	0.31	349	0.054
077	0.071	268	0.15	351	0.13
078	0.081	269	0.081	359	0.52
080	0.044	270	0.17	362	0.42
081	0.012	272	0.48	364	0.14
088	0.37	274	0.37	371	0.21
085	0.44	281	0.082	372	0.49
098	0.26	283	0.43	373	0.49
099	0.099	284	0.36	376	0.21
100	0.035	285	0.47	378	0.20
101	0.078	287	0.031	380	0.35
103	0.092	289	0.16		
104	0.066	292	0.65		

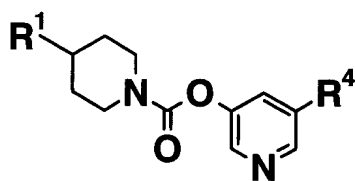
【表65】



Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
1	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
2	Mo4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
3	4-HexOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	CO <sub>2</sub> H
4	4-OctPhNHCO	CO <sub>2</sub> H
5	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH	CO <sub>2</sub> Me
6	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH	H
7	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH	CO <sub>2</sub> H
8	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO	CO <sub>2</sub> H
9	4-BuPhNHCO	CO <sub>2</sub> H
10	4-HexPhNHCO	CO <sub>2</sub> H
11	Py2(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H
12	Py3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO	H
13	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO	CONH <sub>2</sub>
14	4-BuPhNHCO	CONH <sub>2</sub>
15	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
16	2-H <sub>2</sub> NCOPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
17	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> O)PhO	
18	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
19	1-MeBenzIM2(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
20	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
21	3-PIPE1Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
22		CO <sub>2</sub> H
23	Mo4CH <sub>2</sub>	H
24	Mo4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
25	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> )PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
26	Mo4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
27	4-(3-FPhCH <sub>2</sub> PIPERA1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
28	Mo(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
29	cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
30	cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
31	cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H

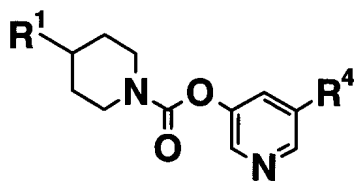
Com. No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
32	cPen(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
33	cHexCH <sub>2</sub>	H
34	cHexCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
35	cHexCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
36	cHexCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
37	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
38	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
39	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
40	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
41	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
42	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
43	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
44	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
45	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
46	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
47	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
48	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
49	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
50	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
51	3-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
52	3-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
53	3-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
54	3-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
55	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
56	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
57	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
58	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
59	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
60	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
61	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
62	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>

【表66】



Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Com. No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
63	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	95	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
64	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	96	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
65	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	97	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
66	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	98	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
67	4-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	99	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
68	4-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	100	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
69	4-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	101	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
70	4-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	102	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
71	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	103	3-NC-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
72	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	104	3-NC-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me
73	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	105	3-NC-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
74	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	106	3-NC-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
75	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	107	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
76	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	108	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
77	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	109	3-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
78	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	110	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
79	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	111	3-H <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
80	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	112	3-Me <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
81	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	113	3-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
82	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	114	3-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
83	2-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	115	3-EtNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
84	2-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	116	3-Et <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
85	2-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	117	3-cHexNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
86	2-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	118	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
87	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	119	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
88	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	120	4-NCPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
89	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	121	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
90	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	122	4-Me <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
91	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	123	4-PIPE1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
92	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	124	4-PYRR1COPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
93	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	125	4-EtNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
94	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	126	4-Et <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H

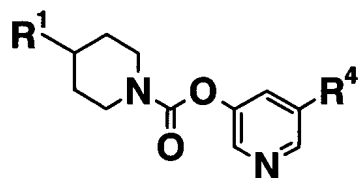
【表67】

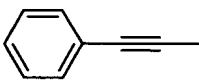
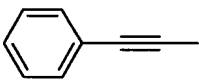


Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
127	4-cHexNHCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
128	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
129	2-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
130	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
131	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
132	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
133	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
134	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
135	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
136	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
137	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
138	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
139	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
140	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
141	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
142	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
143	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
144	3-Cl-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
145	3-Cl-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
146	3-Cl-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
147	3-Cl-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
148	3-Cl-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
149	3-Cl-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
150	3-Cl-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
151	3-Cl-5-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
152	2-F-5-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
153	2-F-5-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
154	2-F-5-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
155	2-F-5-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
156	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
157	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
158	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
159	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>

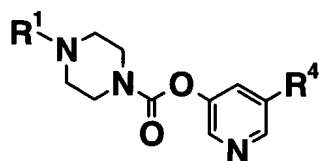
Com. No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
160	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
161	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
162	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
163	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
164	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
165	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
166	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
167	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
168	2,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
169	2,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
170	2,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
171	2,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
172	2-F-4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
173	2-F-4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
174	2-F-4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
175	2-F-4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
176	2-F-4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
177	2-F-4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
178	2-F-4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
179	2-F-4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
180	2-F-4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
181	2-F-4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
182	2-F-4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
183	2-F-4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
184	BIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
185	3'-FBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
186	3'-NCBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
187	3'-MeOBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
188	3',4'-diFBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
189	3'-MeO-4'-FBIP3(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
190	BIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
191	3'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
192	3'-NCBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H

【表68】



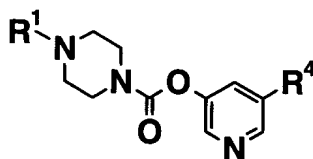
Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
193	3'-MeOBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
194	3',4'-diFBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
195	3'-MeO-4'-FBIP4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
196	3-Py2Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
197	3-MeOPhNHCO	H
198	4-MeOPhNHCO	H
199	3-MeO-4-FPhNHCO	H
200	3-F-5-MeOPhNHCO	H
201	2-F-5-MeOPhNHCO	H
202	3-F-4-MeOPhNHCO	H
203	2-F-4-MeOPhNHCO	H
204	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
205	1-(6-MePy2)PIPE4CH <sub>2</sub>	H
206	1-PhCOPIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
207	1-(6-MePy2)PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
208	1-(6-MePy2)PIPERA4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
209	1-QUI2PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
210	1-ISOQUI1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
211	1-ISOQUI1PIPERA4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
212	1-NAPH1PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
213		H
214		CONH <sub>2</sub>

【表69】



Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Com. No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
215	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> H	249	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
216	Ph	CO <sub>2</sub> H	250	3-cHepCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
217	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	251	3-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
218	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> H	252	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
219	cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	253	3-cOctCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
220	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	254	4-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhCO	CONH <sub>2</sub>
221	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	255	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
222	3-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	256	4-(3-F <sub>3</sub> CPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
223	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	257	4-(3-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
224	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	258	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
225	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	259	4-(3,5-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
226	4-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	260	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>
227	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	261	PhCH <sub>2</sub> OCO	CONH <sub>2</sub>
228	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	262	4-tBuOPhCO	CONH <sub>2</sub>
229	4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	263	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
230	2-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	264	4-H <sub>2</sub> NCOPhOCH <sub>2</sub> CO	CONH <sub>2</sub>
231	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	265	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO	CONH <sub>2</sub>
232	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	266	3-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
233	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	267	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
234	3-Me-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	268	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
235	3-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	269	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
236	2-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	270	4-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
237	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	271	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
238	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	272	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
239	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	273	4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
240	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	274	2-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
241	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	275	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
242	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	276	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
243	3-iPrOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	277	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
244	3-NC-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	278	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
245	4-tBucHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	279	2-F-3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
246	3-H <sub>2</sub> NCOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	280	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
247	1-(6-MePy <sub>2</sub> )PIPE4(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	281	3-Me-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
248	3-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CONH <sub>2</sub>	282	3-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>

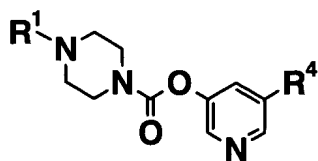
【表 70】



Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
283	2-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
284	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
285	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
286	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
287	4-tBucHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
288	3-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
289	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
290	3-cHepCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
291	3-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
292	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
293	3-cOctCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
294	4-[3-FPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CO <sub>2</sub> Me
295	4-[3,4-diFPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CO <sub>2</sub> Me
296	4-[3,5-diFPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CO <sub>2</sub> Me
297	4-[2,5-diFPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CO <sub>2</sub> Me
298	4-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
299	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
300	4-(3-F <sub>3</sub> CPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
301	4-(3-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
302	4-(3-MeO-4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
303	4-(3-F-5-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
304	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
305	4-(3,5-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
306	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> Me
307	PhCH <sub>2</sub> OCO	CO <sub>2</sub> Me
308	4-tBuOPhCO	CO <sub>2</sub> Me
309	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
310	4-H <sub>2</sub> NCOPhOCH <sub>2</sub> CO	CO <sub>2</sub> Me
311	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO	CO <sub>2</sub> Me
312	3-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
313	2-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
314	4-[3-FPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CO <sub>2</sub> H
315	4-cHexCH <sub>2</sub> N(Me)PhCO	CO <sub>2</sub> H
316	4-(3-ClPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H

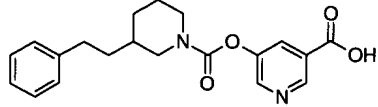
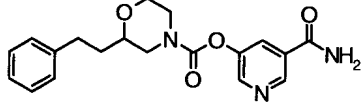
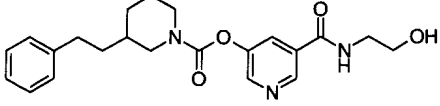
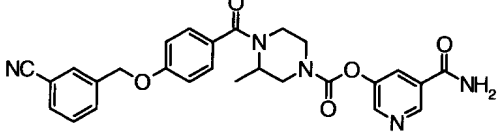
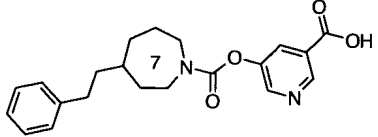
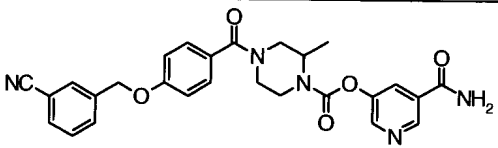
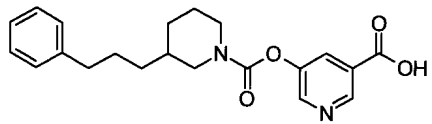
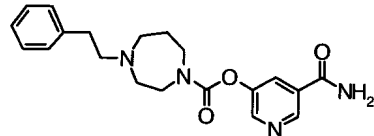
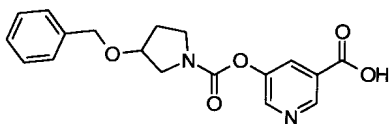
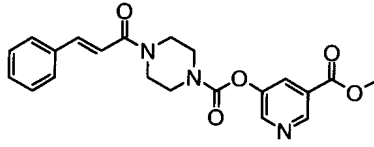
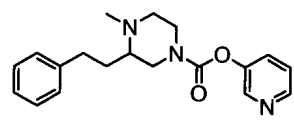
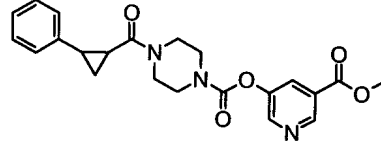
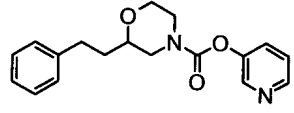
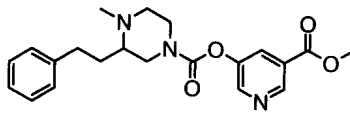
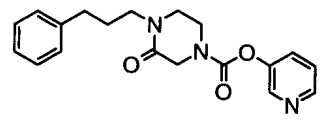
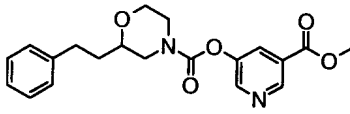
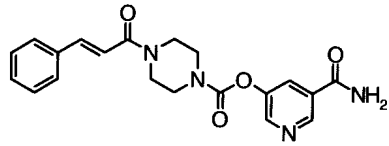
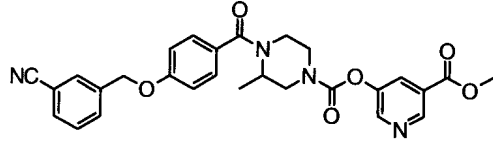
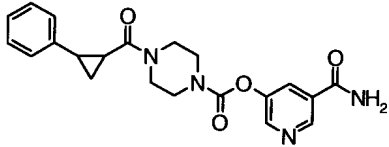
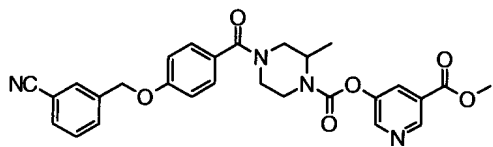
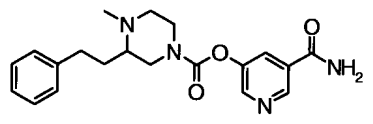
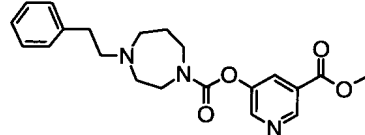
Com. No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
317	3-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
318	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
319	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
320	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
321	4-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
322	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
323	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
324	4-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
325	2-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
326	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
327	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
328	2-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
329	3-Me-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
330	2-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
331	3-F-5-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
332	3-MeO-4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
333	2-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
334	3-F-5-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
335	3,4-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
336	2,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
337	3,5-diFPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
338	4-tBucHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me
339	3-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
340	3-cHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
341	3-cHepCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
342	3-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
343	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
344	3-cOctCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
345	4-(3-F <sub>3</sub> CPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
346	4-(3-MeOPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
347	4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
348	4-(3,5-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
349	4-cHexCH <sub>2</sub> OPhCO	CO <sub>2</sub> H
350	PhCH <sub>2</sub> OCO	CO <sub>2</sub> H

【表 71】



Com No	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
351	4-tBuOPhCO	CO <sub>2</sub> H
352	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
353	4-H <sub>2</sub> NCOPhOCH <sub>2</sub> CO	CO <sub>2</sub> H
354	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO	CO <sub>2</sub> H
355	3-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
356	2-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
357	3-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
358	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
359	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
360	3-NCPH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
361	4-tBucHex(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H
362	4-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
363	4-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
364	4-(4-FPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> H
365	4-(3,4-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
366	4-(3,4-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
367	4-(2,4-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
368	4-(2,4-diFPhCH <sub>2</sub> O)PhCO	CO <sub>2</sub> Me
369	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
370	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CONH <sub>2</sub>
371	4-[3-FPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CONH <sub>2</sub>
372	4-[3,4-diFPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CONH <sub>2</sub>
373	4-[3,5-diFPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CONH <sub>2</sub>
374	4-[3-MeO-4-FPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CONH <sub>2</sub>
375	4-[3-F-5-MeOPhCH <sub>2</sub> N(Me)]PhCO	CONH <sub>2</sub>
376	3-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>
377	2-Cl-4-(3-NCPHCH <sub>2</sub> O)PhCO	CONH <sub>2</sub>

【表 72】

Com No	Str	Com No	Str
378		389	
379		390	
380		391	
381		392	
382		393	
383		394	
384		395	
385		396	
386		397	
387		398	
388		399	

【表 73】

Com No	Str
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

### 產業上之可利用性

由於本發明之化合物具有優異之FAAH阻礙活性，在與  
5 FAAH相關之疾病，特別是頻尿與尿失禁、膀胱過動症及/  
或疼痛(特別是神經因性疼痛)之治療上甚為有用。

### 【圖式簡單說明】

(無)

### 【主要元件符號說明】

10 (無)

## SEQUENCE LISTING

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Pyridyl non aromatic hetero ring including nitrogen-1-carboxylic acid ester derivative

<130> A05067

<150> JP2005-40197

<151> 2005-02-17

<150> JP2005-303065

<151> 2005-10-18

<160> 8

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2063

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (36)..(1772)

<223> Inventor;Ishii, Takahiro; Sugane, Takashi; Maeda, Jun; Narazaki, Fumie; Kakefuda, Akio; Sato Kentaro; Takahashi, Tatsuhisa; Kanayama, Takatoshi; Saitoh, Chikashi; Suzuki, Jotaro; Kanai Chisato

<400> 1

tgccgggagg taggcagcag caggctgaag ggatc atg gtg cag tac gag ctg 53

Met Val Gln Tyr Glu Leu

1 5

tgg gcc gcg ctg cct ggc gcc tcc ggg gtc gcc ctg gcc tgc tgc ttc 101

Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Phe

10 15 20

gtg gcg gcg gcc gtg gcc ctg cgc tgg tcc ggg cgc cgg acg gcg cgg 149

Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser Gly Arg Arg Thr Ala Arg

25 30 35

ggc gcg gtg gtc cgg gcg cga cag aag cag cga gcg ggc ctg gag aac 197  
 Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Asn  
 40 45 50

atg gac agg gcg gcg cag cgc ttc cgg ctc cag aac cca gac ctg gac 245  
 Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp  
 55 60 65 70

tca gag gcg ctg cta gcc ctg ccc ctg cct cag ctg gtg cag aag tta 293  
 Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Leu  
 75 80 85

cac agt aga gag ctg gcc cct gag gcc gtg ctc ttc acc tat gtg gga 341  
 His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val Leu Phe Thr Tyr Val Gly  
 90 95 100

aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg 389  
 Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu  
 105 110 115

gct gac tgt gag act cag ctg tct cag gcc cca agg cag ggc ctg ctc 437  
 Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu  
 120 125 130

tat ggc gtc cct gtg agc ctc aag gag tgc ttc acc tac aag ggc cag 485  
 Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Thr Tyr Lys Gly Gln  
 135 140 145 150

gac tcc acg ctg ggc ttg agc ctg aat gaa ggg gtg ccg gcg gag tgc 533  
 Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Val Pro Ala Glu Cys  
 155 160 165

gac agc gta gtg gtg cat gtg ctg aag ctg cag ggt gcc gtg ccc ttc 581  
 Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe  
 170 175 180

gtg cac acc aat gtt cca cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac 629  
 Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn  
 185 190 195

ccc ctc ttt ggc cag acc gtg aac cca tgg aag tcc tcc aaa agc cca 677  
 Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp Lys Ser Ser Lys Ser Pro

200	205	210	
ggg ggc tcc tca ggg ggt gaa ggg gcc ctc atc ggg tct gga ggc tcc			725
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser			
215	220	225	230
ccc ctg ggc tta ggc act gat atc gga ggc agc atc cgc ttc ccc tcc			773
Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser			
	235	240	245
tcc ttc tgc ggc atc tgc ggc ctc aag ccc aca ggg aac cgc ctc agc			821
Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser			
	250	255	260
aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag gag gca gtg cgt ctc			869
Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Glu Ala Val Arg Leu			
	265	270	275
tcc gtg ggc ccc atg gcc cgg gac gtg gag agc ctg gca ctg tgc ctg			917
Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu			
	280	285	290
cga gcc ctg ctg tgc gag gac atg ttc cgc ttg gac ccc act gtg cct			965
Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro			
295	300	305	310
ccc ttg ccc ttc aga gaa gag gtc tac acc agc tct cag ccc ctg cgt			1013
Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr Ser Ser Gln Pro Leu Arg			
	315	320	325
gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc tcc ccg gcc atg			1061
Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser Pro Ala Met			
	330	335	340
agg cgg gcc gtg ctg gag acc aaa cag agc ctt gag gct gcg ggg cac			1109
Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His			
	345	350	355
acg ctg gtt ccc ttc ttg cca agc aac ata ccc cat gct ctg gag acc			1157
Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Thr			
	360	365	370
ctg tca aca ggt ggg ctc ttc agt gat ggt ggc cac acc ttc cta cag			1205

Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly His Thr Phe Leu Gln  
 375 380 385 390  
  
 aac ttc aaa ggt gat ttc gtg gac ccc tgc ctg ggg gac ctg gtc tca 1253  
 Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Ser  
 395 400 405  
  
 att ctg aag ctt ccc caa tgg ctt aaa gga ctg ctg gcc ttc ctg gtc 1301  
 Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Leu Val  
 410 415 420  
  
 aag cct ctg ctg cca agg ctg tca gct ttc ctc agc aac atg aag tct 1349  
 Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe Leu Ser Asn Met Lys Ser  
 425 430 435  
  
 cgt tgc gct gga aaa ctc tgg gaa ctg cag cac gag atc gag gtc tac 1397  
 Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Val Tyr  
 440 445 450  
  
 cgc aaa acc gtc att gcc cag tgg agg gcg ctg gac ctg gat gtc gtc 1445  
 Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val  
 455 460 465 470  
  
 ctg acc ccc atg ctg gcc cct gct ctg gac ttg aat gcc cca ggc agg 1493  
 Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg  
 475 480 485  
  
 gcc aca ggg gcc gtc agc tac act atg ctg tac aac tgc ctg gac ttc 1541  
 Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe  
 490 495 500  
  
 cct gca ggg gtc gtc cct gtc acc acg gtc act gct gag gac gag gcc 1589  
 Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala  
 505 510 515  
  
 cag atg gaa cat tac agg ggc tac ttt ggg gat atc tgg gac aag atg 1637  
 Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Met  
 520 525 530  
  
 ctg cag aag ggc atg aag aag agt gtc ggg ctg ccg gtc gcc gtc cag 1685  
 Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln  
 535 540 545 550





Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro  
 245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly  
 260 265 270

Gln Glu Ala Val Arg Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu  
 275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg  
 290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr  
 305 310 315 320

Ser Ser Gln Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr  
 325 330 335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser  
 340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile  
 355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Thr Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly  
 370 375 380

Gly His Thr Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys  
 385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Ser Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly  
 405 410 415

Leu Leu Ala Phe Leu Val Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe  
 420 425 430

Leu Ser Asn Met Lys Ser Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln  
 435 440 445

His Glu Ile Glu Val Tyr Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala  
 450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp  
 465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu  
 485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val  
 500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly  
 515 520 525

Asp Ile Trp Asp Lys Met Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly  
 530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu  
 545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys  
 565 570 575

Gln Ser Ser

<210> 3  
 <211> 3805  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (247)..(1983)  
 <223>

<400> 3  
 ggttccgect gcctaaaac gctggcacgc caggaaccgg gccagaaggg gtctaggctt 60  
 gacctgacc gttggagctg ctagcttggc tctcgtgcc gggcaacggc gcctccccg 120  
 cgggcccgcg gctgcgcctg cccctccctc aagcggaatc gcgggcgatc caggccgggt 180  
 ttgcagcgg agctgttggg gtgcgcgtgc cgagtcctct cgggtggcgg tcggctgcag 240  
 gagatc atg gtg ctg agc gaa gtg tgg acc gcg ctg tct gga ctc tcc 288  
 Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser  
 1 5 10  
 ggg gtt tgc cta gcc tgc agc ttg ctg tcg gcg gcg gtg gtc ctg cga 336  
 Gly Val Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg  
 15 20 25 30  
 tgg acc agg agc cag acc gcc cgg ggc gcg gtg acc agg gcg cgg cag 384  
 Trp Thr Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln  
 35 40 45  
 aag cag cga gcc ggc ctg gag acc atg gac aag gcg gtg cag cgc ttc 432  
 Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe  
 50 55 60  
 cgg ctg cag aat cct gac ctg gat tca gag gcc ttg ctg gct ctg ccc 480  
 Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro  
 65 70 75  
 ctg ctc caa ctg gta cag aag tta cag agt ggg gaa ctg tcc cca gaa 528  
 Leu Leu Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu

80	85	90	
gct gtg ctc ttt acc tac ctg gga aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg 576			
Ala Val Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly			
95	100	105	110
acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg act gac tgt gag act cag ctg tcc 624			
Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser			
	115	120	125
cag gcc cca cgg cag ggc ctg ctc tat ggc gtc ccc gtg agc ctc aag 672			
Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys			
	130	135	140
gaa tgc ttc agc tac aag ggc cat gct tcc aca ctg ggc tta agt ttg 720			
Glu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu			
	145	150	155
aac gag ggt gtg aca tcg gag agt gac tgt gtg gtg cag gta ctg 768			
Asn Glu Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu			
	160	165	170
aag ctg cag gga gct gtg ccc ttt gtg cac acc aac gtc ccc cag tcc 816			
Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser			
175	180	185	190
atg cta agc tat gac tgc agt aac ccc ctc ttt ggc cag acc atg aac 864			
Met Leu Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn			
	195	200	205
ccg tgg aag ccc tcc aag agt cca gga ggt tcc tca ggg ggt gag ggg 912			
Pro Trp Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly			
	210	215	220
gct ctc att gga tct gga ggc tcc cct ctg ggt tta ggc act gac atc 960			
Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile			
	225	230	235
ggc ggc agc atc cgg ttc cct tct gcc ttc tgt ggc atc tgt ggc ctc 1008			
Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu			
	240	245	250
aag cct act ggg aac cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag agc tgt gtt 1056			

Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val  
 255 260 265 270

tat gga cag aca gca gtg cag ctt tct gtt ggc ccc atg gca cgg gat 1104  
 Tyr Gly Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp  
 275 280 285

gtg gat agc ctg gca ttg tgc atg aaa gcc cta ctt tgt gag gat ttg 1152  
 Val Asp Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu  
 290 295 300

ttc cgc ttg gac tcc acc atc ccc ccc ttg ccc ttc agg gag gag atc 1200  
 Phe Arg Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile  
 305 310 315

tac aga agt tct cga ccc ctt cgt gtg gga tac tat gaa act gac aac 1248  
 Tyr Arg Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn  
 320 325 330

tac acc atg ccc act cca gcc atg agg agg gct gtg atg gag acc aag 1296  
 Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys  
 335 340 345 350

cag agt ctc gag gct gct ggc cac acg ctg gtc ccc ttc tta cca aac 1344  
 Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn  
 355 360 365

aac ata cct tat gcc ctg gag gtc ctg tcg gca ggt ggg ctg ttc agt 1392  
 Asn Ile Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser  
 370 375 380

gat ggt ggc tgc tct ttt ctc caa aac ttc aaa ggc gac ttt gtg gat 1440  
 Asp Gly Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp  
 385 390 395

ccc tgc ttg ggg gac ctg gtc tta gtg ctg aag ctg ccc agg tgg ttt 1488  
 Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe  
 400 405 410

aaa aaa ctg ctg agc ttc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca 1536  
 Lys Lys Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala  
 415 420 425 430

gcc ttt ctc aac agt atg tgt cct cgg tca gcc gaa aag ctg tgg gaa 1584  
 Ala Phe Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu  
 435 440 445

ctg cag cat gag att gag atg tat cgc cag tcc gtc att gcc cag tgg 1632  
 Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp  
 450 455 460

aag gca atg aac ttg gac gtg gtg cta acc ccc atg ctg ggt cct gct 1680  
 Lys Ala Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala  
 465 470 475

ctg gat ttg aac gca ccg ggc aga gcc aca ggg gct atc agc tac act 1728  
 Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr  
 480 485 490

ggt ctc tat aac tgc ctg gac ttc cct gcg ggg gtg gtg cct gtc acc 1776  
 Val Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr  
 495 500 505 510

act gtg acc gct gag gac gat gcc cag atg gaa cac tac aaa ggc tac 1824  
 Thr Val Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr  
 515 520 525

ttt ggg gat atg tgg gac aac att ctg aag aag ggc atg aaa aag ggt 1872  
 Phe Gly Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly  
 530 535 540

ata ggc ctg cct gtg gct gtg cag tgc gtg gct ctg ccc tgg cag gaa 1920  
 Ile Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu  
 545 550 555

gag ctg tgt ctg cgg ttc atg cgg gag gtg gaa cgg ctg atg acc cct 1968  
 Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro  
 560 565 570

gaa aag cgg cca tct tgagggtcat tcactctgcc agctctggag gacctaaggc 2023  
 Glu Lys Arg Pro Ser  
 575

ccatgcgctc tgactgcag ccccatctat tcaggatcct gccacccatg aggagatgcc 2083

cagcaccgga agaggcaacc acctgccctc ccctggactc ctacagaaac ccaggacatg 2143

ccctccataa ccaagtctgg accttgctcc cctttctggt ctactttcca tcttgacccc 2203

ctactctatg tgacagccca gcaggaacga cacgggcca ggaccaccaa cagtcaaaaa 2263

aagcaatggt tttctgtatt tttctggta ttttctatt aggacctgg aaccagagcc 2323

tgctgagagg gctgtgctgt ccctccagag ctggctgtaa tcatgtcact ctctgctcc 2383

aaagcctccc taggcatca cccacaaggt agacacaggg acatgtcctt ggcacttggc 2443

tctgcccctt ccttcctgt tcaatggc cccagcttg atggacaccg cccgggtctt 2503

cctccctcat tccacctc tctcttga ctggcctt ttacttct agctgttga 2563

gagaacaagg tttctctg tagccctgg tgtccaggat ctactctgt agatcaggct 2623

ggcttcagc tcacaaggct gcctgcctgg gtgctgggat taaaggcgtg tgttaccaga 2683

gtctggctgg ctgggatac ttttaggct atctctgtaa cccatttct acttacat 2743

ccacaagta gaacactgga ctgaggaagg actatgtcac cctggatacc tgcaggaa 2803

cacttacaga gataccagt tcatcaatt gagctcca gccaaataag tctctccag 2863

tctgtgttg gtagctgc cagtatgac ctggctctg acggctctc catgtaggt 2923

gtactggcga cctaggatac cccttggtt gtagtga gaccactgt ggtctggct 2983

ctgtaaggt tatcatcaca tgcctagcac ccagcatgt acctggcact tagtagatag 3043

ccagtcaggc ttgtggagg gatggcagat ttattctag cgaatccatt ttggcacctc 3103

ccgatactt cctatccat ccataatagg gaatttcag ttgctctg acctgctacc 3163

ttatctaat ctacttaatt cacttgatt catgaccaca gggacaaata tctcttgc 3223

tgtgatcaac gtagagctc ctctgtgca agaaggctgc atgcatcaac ttctaccaac 3283

cctcagctcc tccatactt tccaccag cccacaagca cattgaattc ctcccactat 3343

gctcaggata agcaaacaga aacagcccct gctgaatgg tttctattc taccagcaac 3403

tgtgtattta cactgtaggt cacacaaatg ctataaagca gaagtcctg ggtatgatga 3463  
 catcaagcag gctacctggc ccgcaggta tgtgtgcaag agtaggagta tcaggagtg 3523  
 ctctctgtgt gaagtgacat gtaagctgga aagctcacag ttaatgggag ccaaggaaca 3583  
 agtatttcaa gaagagtgga gtcgacttaa acgctgctga tgtaactgga taaggacaag 3643  
 tgaagggagg gatggagaac tccacctgcc atcattgaat cgagtccta ctgttgcca 3703  
 gacactttac caaaggctgc caaggtcctt gctcttaggg aactcgtttt ctagagagag 3763  
 ggcatgcaaa taagatcata aataaaataa ttatgctga tg 3805

<210> 4  
 <211> 579  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 4

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser Gly Val  
 1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr  
 20 25 30

Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln  
 35 40 45

Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu  
 50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Leu  
 65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val

85

90

95

Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn  
 100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala  
 115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys  
 130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu  
 145 150 155 160

Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu  
 165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu  
 180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp  
 195 200 205

Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu  
 210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly  
 225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro  
 245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val Tyr Gly  
 260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Asp  
 275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu Phe Arg  
 290 295 300

Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile Tyr Arg  
 305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr  
 325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys Gln Ser  
 340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile  
 355 360 365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly  
 370 375 380

Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys  
 385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe Lys Lys  
 405 410 415

Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe  
 420 425 430

Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu Leu Gln  
 435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala  
 450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp  
 465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu  
 485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val  
 500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly  
 515 520 525

Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly Ile Gly  
 530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu  
 545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys  
 565 570 575

Arg Pro Ser

<210> 5

<211> 2472

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Rattus norvegicus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (50)..(1786)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 5

ggtttgctgcg agccgagttc tctcgggtgg cggtcggctg caggagatc atg gtg ctg 58  
Met Val Leu  
1

agc gaa gtg tgg acc acg ctg tct ggg gtc tcc ggg gtt tgc cta gcc 106  
Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val Cys Leu Ala  
5 10 15

tgc agc ttg ttg tcg gcg gcg gtg gtc ctg cga tgg acc ggg cgc cag 154  
Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr Gly Arg Gln  
20 25 30 35

aag gcc cgg gcc gcg gcg acc agg gcg cgg cag aag cag cga gcc agc 202  
Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Ser  
40 45 50

ctg gag acc atg gac aag gcg gtg cag cgc ttc cgg ctg cag aat cct 250  
Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro  
55 60 65

gac ctg gac tcg gag gcc ttg ctg acc ctg ccc cta ctc caa ctg gta 298  
Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu Gln Leu Val  
70 75 80

cag aag tta cag agt gga gag ctg tcc cca gag gct gtg ttc ttt act 346  
Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val Phe Phe Thr  
85 90 95

tac ctg gga aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgc gtg acc 394  
Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr  
100 105 110 115

tcc tat ctg acc gac tgt gag act cag ctg tcc cag gcc cca cgg cag 442  
Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln

	120	125	130	
ggc ctg ctc tat ggt gtc cct gtg agc ctc aag gaa tgc ttc agc tac				490
Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Tyr				
	135	140		145
aag ggc cac gac tcc aca ctg ggc ttg agc ctg aat gag ggc atg cca				538
Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Met Pro				
	150	155		160
tgc gaa tct gac tgt gtg gtg gtc caa gtg ttg aag ctg cag gga gct				586
Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala				
	165	170		175
gtg ccc ttt gtg cat acc aat gtc ccc cag tcc atg tta agc ttt gac				634
Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu Ser Phe Asp				
	180	185	190	195
tgc agt aac cct ctc ttt ggc cag acc atg aac cca tgg aag tcc tcc				682
Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp Lys Ser Ser				
	200	205		210
aag agc cca gga ggt tcc tca ggg ggt gag ggg gct ctc att gga tct				730
Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser				
	215	220		225
gga ggt tcc cct ctg ggt tta ggc act gac att ggc ggc agc atc cgg				778
Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg				
	230	235		240
ttc cct tct gcc ttc tgc ggc atc tgt ggc ctc aag cct act ggc aac				826
Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn				
	245	250		255
cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag acg gca				874
Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Thr Ala				
	260	265	270	275
gtg cag ctt tct ctt ggc ccc atg gcc cgg gat gtg gag agc ctg gcg				922
Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala				
	280	285		290
cta tgc ctg aaa gct cta ctg tgt gag cac ttg ttc acc ttg gac cct				970

Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr Leu Asp Pro  
 295 300 305

acc gtg cct ccc ttg ccc ttc aga gag gag gtc tat aga agt tct aga 1018  
 Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg Ser Ser Arg  
 310 315 320

ccc ctg cgt gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc agc 1066  
 Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser  
 325 330 335

cca gct atg agg agg gct ctg ata gag acc aag cag aga ctt gag gct 1114  
 Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg Leu Glu Ala  
 340 345 350 355

gct ggc cac acg ctg att ccc ttc tta ccc aac aac ata ccc tac gcc 1162  
 Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile Pro Tyr Ala  
 360 365 370

ctg gag gtc ctg tct gcg ggc ggc ctg ttc agt gac ggt ggc cgc agt 1210  
 Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly Arg Ser  
 375 380 385

ttt ctc caa aac ttc aaa ggt gac ttt gtg gat ccc tgc ttg gga gac 1258  
 Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp  
 390 395 400

ctg atc tta att ctg agg ctg ccc agc tgg ttt aaa aga ctg ctg agc 1306  
 Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg Leu Leu Ser  
 405 410 415

ctc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca gcc ttt ctc aac agt 1354  
 Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe Leu Asn Ser  
 420 425 430 435

atg cgt cct cgg tca gct gaa aag ctg tgg aaa ctg cag cat gag att 1402  
 Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln His Glu Ile  
 440 445 450

gag atg tat cgc cag tct gtg att gcc cag tgg aaa gcg atg aac ttg 1450  
 Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala Met Asn Leu  
 455 460 465

gat gtg ctg ctg acc ccc atg ttg ggc cct gct ctg gat ttg aac aca 1498  
Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp Leu Asn Thr  
470 475 480

ccg ggc aga gcc aca ggg gct atc agc tac acc gtt ctc tac aac tgc 1546  
Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu Tyr Asn Cys  
485 490 495

ctg gac ttc cct gcg ggg gtg gtg cct gtc acc act gtg acc gcc gag 1594  
Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu  
500 505 510 515

gac gat gcc cag atg gaa ctc tac aaa ggc tac ttt ggg gat atc tgg 1642  
Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp  
520 525 530

gac atc atc ctg aag aag gcc atg aaa aat agt gtc ggt ctg cct gtg 1690  
Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly Leu Pro Val  
535 540 545

gct gtg cag tgc gtg gct ctg ccc tgg cag gaa gag ctg tgt ctg agg 1738  
Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg  
550 555 560

ttc atg cgg gag gtg gaa cag ctg atg acc cct caa aag cag cca tcg 1786  
Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys Gln Pro Ser  
565 570 575

tgagggtcgt tcaccgcca gctctggagg acctaggcc catgcgctgt gcaactgtagc 1846

cccatgtatt caggagccac caccacagag ggaacgcca gcacaggaa gagtgtcta 1906

cctgcctcc cctggactcc tgcagccaca accaagtctg gacctctcc cccgttatgg 1966

tctacttcc atcctgattc cctgctttt atggcagcca gcaggaatga cgtgggccaa 2026

ggatcaccaa cattcaaaaa caatgcgttt atctatttc tgggtatctc cattagggcc 2086

ctgggaacca gagtgtggg aaggctgtcc agacctcca gagctggctg taaccacatc 2146

actctctgc tcaaagcct ccctagtct gtcaccaca agatagacac agggacatgt 2206

cctggcact tgactcctgt ccttcttc ttattcagat tgacccagc ctgatggac 2266

cctgccctg cacttcttc ctcatccac ctctctgccg acacgccctt tttatggctc 2326  
 ctctattgt tgtggagaca aggtttctct cagtagccct ggctgtccag gacctcactc 2386  
 tgtagatgag gctggcttcc aactcacaag gctgcctgcc tgggtgctgg gattaaaggc 2446  
 gtatgccacc acaaagaaaa aaaaaa 2472

<210> 6  
 <211> 579  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 6

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val  
 1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr  
 20 25 30

Gly Arg Gln Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln  
 35 40 45

Arg Ala Ser Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu  
 50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu  
 65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val  
 85 90 95

Phe Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn  
 100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala  
 115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys  
 130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu  
 145 150 155 160

Gly Met Pro Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu  
 165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu  
 180 185 190

Ser Phe Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp  
 195 200 205

Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu  
 210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly  
 225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro  
 245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly  
 260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu

275

280

285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr

290

295

300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg

305

310

315

320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr

325

330

335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg

340

345

350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile

355

360

365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly

370

375

380

Gly Arg Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys

385

390

395

400

Leu Gly Asp Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg

405

410

415

Leu Leu Ser Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe

420

425

430

Leu Asn Ser Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln

435

440

445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala  
 450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp  
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu  
 485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val  
 500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly  
 515 520 525

Asp Ile Trp Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly  
 530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu  
 545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys  
 565 570 575

Gln Pro Ser

- <210> 7
- <211> 2300
- <212> DNA
- <213> Sus scrofa

- <220>
- <221> CDS

&lt;222&gt; (20)..(1756)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 7

cggtcctcgg tgggagatc atg gtg cag gaa gaa ctg tgg gct gcg ttc tcc 52  
 Met Val Gln Glu Glu Leu Trp Ala Ala Phe Ser  
 1 5 10

ggc ccc tcc ggg gtt gcc ctg gcc tgc tgc ttg gtg gca gcg gcc ttg 100  
 Gly Pro Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Leu Val Ala Ala Ala Leu  
 15 20 25

gcc ctg cgt tgg tcc agt cgc cgg atg gcg cgg ggc gcg gcc cgg 148  
 Ala Leu Arg Trp Ser Ser Arg Arg Met Ala Arg Gly Ala Ala Ala Arg  
 30 35 40

gcg cga cag agg cag caa gcg gcc ctg gag acc atg gac aag gcg gcg 196  
 Ala Arg Gln Arg Gln Gln Ala Ala Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Ala  
 45 50 55

cag cgc ttc cgg ctc cag aac ccc gat ctg gac tcg gag atg ctg ctg 244  
 Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Met Leu Leu  
 60 65 70 75

gcc ctg cca ctg cct cag ctg gta cag aag gta cga agt ggg gag ctg 292  
 Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Val Arg Ser Gly Glu Leu  
 80 85 90

tct cca gag gct gtg ctc ttt tcc tac ctg caa aag gcc tgg gaa gtg 340  
 Ser Pro Glu Ala Val Leu Phe Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Trp Glu Val  
 95 100 105

aac aga ggg acc aac tgc gtg acc acc tac ctg gca gac tgt gag gct 388  
 Asn Arg Gly Thr Asn Cys Val Thr Thr Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Ala  
 110 115 120

cag ctg tgc cag gcg ccc ggg cag ggc ctg ctc tac ggt gtc ccc gtc 436  
 Gln Leu Cys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val  
 125 130 135

agc ctc aag gag tgc ttc agc tgc aag ggc cat gac tcc acg ctg ggc 484  
 Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Cys Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly  
 140 145 150 155



	320	325	330	
acc gac aac tac acc atg ccc acg ccg gcc atg agg cgg gcc ctg ctg				1060
Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu				
	335	340	345	
gag acc aag cgg agc ctt gag gct gcg ggc cac acg ctg att ccc ttc				1108
Glu Thr Lys Arg Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe				
	350	355	360	
ctg ccg gcc aac ata ccc cac gct ctg gag gcc ctg tca acg ggc ggg				1156
Leu Pro Ala Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly				
	365	370	375	
ctc ttc agt gat ggt ggg aag agg ttg cta cag aac ttc gaa ggc gat				1204
Leu Phe Ser Asp Gly Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp				
	380	385	390	395
tac gtg gac tcc tgc tta ggg gac ctg atc tca att ctg agg ctg ccc				1252
Tyr Val Asp Ser Cys Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro				
	400	405	410	
aaa tgg ctt aaa gga ctg ctg gct ttc atg ctg agg cct ctg ctc cca				1300
Lys Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro				
	415	420	425	
agg ttg gca ggc ttt ctc agc agc ctg agg cct cgg tcg gct gga aag				1348
Arg Leu Ala Gly Phe Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys				
	430	435	440	
ctc tgg gaa ctg cag cac gag att gag atg tac cgt cac tcc gtg att				1396
Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile				
	445	450	455	
gcc cag tgg cga gcg ctg gac ctg gat gtg gtg cta acc ccc atg ctg				1444
Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu				
	460	465	470	475
agc cct gcc cta gac ttg aat gcc cca ggc aag gcc aca ggg gcc gtc				1492
Ser Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val				
	480	485	490	
agc tac acg ctg ctc tac aac tgc ctg gac ttc ccc gcg ggg gtg gtg				1540

Ser Tyr Thr Leu Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val  
 495 500 505  
 cct gtc acc acg gtg act gcc gag gac gag gcc cag atg gag cat tac 1588  
 Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr  
 510 515 520  
 aag ggc tac ttt ggg gac att tgg gac aag gtg gtg cag aag gcc atg 1636  
 Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met  
 525 530 535  
 aag agg agc gtg ggg ctg cct gtg gcc gtg cag tgt gtg gct ctg ccc 1684  
 Lys Arg Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro  
 540 545 550 555  
 tgg cag gag gag ctg tgt ttg cgg ttc atg cgg gag gtg gag cga ctg 1732  
 Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu  
 560 565 570  
 atg gct cct ggg cgg cag ccc tcc tgaccgctgc ccgcccggcc ccccaggacc 1786  
 Met Ala Pro Gly Arg Gln Pro Ser  
 575  
 tgagaccac tggatccgcg cccagcggag tcaggacaca actgccaccg tgcaagaaaa 1846  
 tgtcaacct caggcagagg ctcccggtc tctcccctc gccctgcca gaagcccaga 1906  
 accactgagt ctggacctg ctctcccgt ggtccctgct ctgccctgac cccgccaatg 1966  
 tggcagctag tgggtatgac atggcaaagg cccccaacc gtcaaaaacc ggttctggt 2026  
 ctccatacti tctggcagtc gtgttaggg cagtgggggt tggagacctg accttctgga 2086  
 accgactcc agccatgtcc gtctcgtgct gcagaagctt ctctggtcct cgtcactcac 2146  
 gggcagacac cggcttctcc gagtgggcct tgcagcccag gacttcccc cggcggcccc 2206  
 agcctaagcc ctactttgcg aggcattgtc ttctctctg ccctctgctg aggggtgcct 2266  
 ttctgctcct ctaccaltaa atcctttgag gccc 2300





Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr  
 325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu Glu Thr Lys Arg Ser  
 340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Ala Asn Ile  
 355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly  
 370 375 380

Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp Tyr Val Asp Ser Cys  
 385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro Lys Trp Leu Lys Gly  
 405 410 415

Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ala Gly Phe  
 420 425 430

Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln  
 435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala  
 450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ser Pro Ala Leu Asp  
 465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Leu Leu  
 485 490 495

200940507

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val  
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly  
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met Lys Arg Ser Val Gly  
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu  
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Ala Pro Gly Arg  
565 570 575

Gln Pro Ser

## 發明專利說明書

双面影印

(本說明書格式、順序，請勿任意更動 ※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：

98101399

※申請日：

95.2.16

※IPC 分類：

原申請案號：由第 95105236 號申請案分割。

C07D	213/65	2006.01
C07D	213/80	2006.01
C07D	401/12	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	413/12	2006.01
C07D	413/14	2006.01
A61K	31/4545	2006.01
A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/55	2006.01
A61P	13/00	2006.01
A61P	29/00	2006.01

## 一、發明名稱：(中文/英文)

吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物(一)

## 二、中文發明摘要：

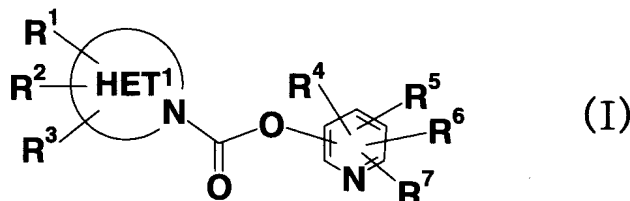
本發明提供一種化合物，其可用在與脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)相關之疾病，特別是頻尿、尿失禁、膀胱過動症(overactive bladder)及/或疼痛之治療上。本案發明人發現新穎的吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物及其製藥學上可接受之鹽具有強烈的FAAH阻礙活性。再者，由於本發明之吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物顯示出優異的有效膀胱容量增加作用、頻尿狀態改善作用及抗觸摸痛(Allodynia)作用，而可用於頻尿、尿失禁、膀胱過動症及/或疼痛之治療上。

## 三、英文發明摘要：

## 七、申請專利範圍：

1. 一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物或其製藥學上可接受之鹽，係以通式(I)表示者；

【化 14】



5

式(I)中之代號係表示下述意義：

HET<sup>1</sup>：5至7員非芳香族含氮雜環；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>：係相同或相異，為：

(1)H、

10

(2)OH、

(3)可任擇經酯化之羧基、

(4)氰基、

(5)低級烷基-CO-、

(6)側氧基(=O)、

15

(7) 式 [R<sup>101</sup>-(O)m<sub>1</sub>]<sub>m<sub>2</sub></sub>-[可經 HO 任擇取代之

ALK<sup>1</sup>]-<sub>n<sub>1</sub></sub>，m<sub>1</sub>及n<sub>1</sub>：相同或相異，為0或1，m<sub>2</sub>：

為1至5，ALK<sup>1</sup>：低級伸烷基、低級伸烯基或低級伸炔基，

R<sup>101</sup>：(i) H、

20

(ii) (a)H<sub>2</sub>N-、(b) 鹵基、(c) 氰基、(d) 可任擇

經酯化之羧基、(e) 基R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-、(f) HET<sup>2</sup>、

(g) 可經鹵基、氰基、OH、低級烷基-O-或低級烷基

任擇取代之 $Ar^{1a}$ ， $Ar^{1a}$ ：芳基、(h) 低級烷基、(j) OH、  
 (k) 可經 $Ar^{1a}$ 或鹵基- $Ar^{1a}$ 任擇取代之低級烷基-O-、(l)  
 可經鹵基、 $Ar^{1a}$ 或 $HETAr^{1a}$ 任擇取代之 $HET^2-CO-$ ，  
 $HET^2$ ：含氮雜環， $HETAr^{1a}$ ：含氮雜芳基、可經(s)  
 $HET^2-CONR^{1011a}$ -、(t) $H_2NCONH-$ 及(u)可任擇被酯化  
 之羧基- $ALK^{2a}$ 所構成群組中之至少1個以上取代基任  
 擇取代的 $Ar^{1a}$ ， $ALK^{2a}$ ：低級烷基或低級烯基，

(iii) 可經基 $R^{1011a}R^{1012a}N$ 或 $Ar^{1a}$ 任擇取代之  
 $ALK^{2a}$ ， $R^{1011a}$ 及 $R^{1012a}$ ：相同或相異之(a)H、(b) cALK，  
 cALK：環烷基、(c)可經鹵基、cALK、OH、低級烷  
 基-O-或 $Ar^{1a}$ 任擇取代之 $ALK^{2a}$ 或(d)可經鹵基任擇取  
 代之 $Ar^{1a}-SO_2-$ ，

(iv) 可被選自於由(a)可經 $Ar^{1a}$ 或鹵基- $Ar^{1a}$ 任擇  
 取代之 $ALK^{2a}$ 、(b)  $Ar^{1a}$ 、(c)可經低級烷基任擇取代之  
 $HETAr^{1a}$ 、(d)  $Ar^{1a}-CO-$ 或鹵基- $Ar^{1a}-CO-$ 所構成群組中  
 之1個以上取代基任擇取代的 $HET^2$ ，

(v) 可經 $ALK^{2a}$ 任擇取代之cALK，或

(vi) 可任擇地經酯化之羧基，(於此， $m_2$ 為2至5  
 時， $[R^{101}-(O)m_1]$ 可相同或不同)，

(8) 基 $R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-$ 、

$R^{102}$ ：(i)H，

(ii)cALK，

(iii) $HETAr^{1a}$ ，或

(iv) 可經選自於由(a)HO、(b) $ALK^{2a}-O-$ 、

(c)cALK-ALK<sup>1</sup>-O-、(d)cALK-Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-O- 及  
(e)Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-O-所構成群組中之1個以上取代基任擇  
取代的Ar<sup>1a</sup>，

R<sup>103</sup>：(i) H，

5 (ii) cALK，

(iii) 可被選自於由(a) HET<sup>2</sup>、(b)Ar<sup>1a</sup>及(c)鹵基  
-Ar<sup>1a</sup>所構成群組中之1個以上取代基任擇取代的  
ALK<sup>2a</sup>，

(iv) HETAr<sup>1a</sup>，或

10 (v) 可被選自於由(a) cALK、(b)H<sub>2</sub>N、(c)基  
R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-及(d)ALK<sup>2a</sup>所構成群組中之至少1  
個取代基任擇取代的Ar<sup>1a</sup>-[CO]m1)，

(9)基R<sup>104a</sup>R<sup>105a</sup>N-[CO]m1-ALK<sup>1</sup>-，(R<sup>104a</sup>及R<sup>105a</sup>：相同或  
相異，為基R<sup>103</sup>)

15 (10)基R<sup>106</sup>-ALK<sup>3</sup>-L<sup>1</sup>-，

R<sup>106</sup>：(i)基R<sup>101</sup>-(O)m1-，

(ii)基R<sup>104a</sup>R<sup>105a</sup>N-，

(iii)基ALK<sup>2a</sup>-CONH-，或

(iv)基Ar<sup>1a</sup>-CONH-，

20 ALK<sup>3</sup>：低級烯基、低級伸烯基或環烯基，

L<sup>1</sup>：-C(=O)-或-SO<sub>2</sub>-，

(11)可被Ar<sup>1a</sup>任擇取代之ALK<sup>2a</sup>-CONH-，

(12)可被鹵基任擇取代之Ar<sup>1a</sup>，

(13)基[R<sup>107</sup>-(O)m1]m2-Ar<sup>2</sup>-(O)n1-，

$Ar^2$  : 伸芳基 ,

$R^{107}$  : (i)H ,

(ii) 鹵基 ,

(iii) 可被選自於由 : (a)HO、(b)cALK、(c)HET<sup>2</sup>、

5 (d) 可被鹵基、低級烷基、低級烷基-O-、基  
 $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$ 、氰基或可經酯化之羧基任擇取  
 代的  $Ar^{1a}$ 、(e) 可任擇地經酯化之羧基、(f) 可經基  
 $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$  任擇取代之 HET<sup>2</sup>-[CO]p- 以及 (g)  
 基  $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$  所構成群組中之 1 個以上取代  
 10 基作任擇取代的 ALK<sup>2a</sup> , p : 0 或 1 ,

(iv) 基  $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-$  , 或

(v) 基  $R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]p-Ar^{1a}$  ,

再者 , 於此 ,  $m_2$  為 2 至 5 時 ,  $[R^{107}-(O)m_1]$  可相同或相  
 異 , 基  $[R^{107}-(O)m_1]m_2$  更可表示亞甲基二氧基而形成  
 15 環) ,

(14) 基  $[R^{107}-(O)m_1]m_2-Ar^2-N(R^{103})-CO-$  , (於此 ,  $m_2$  為 2  
 至 5 時 ,  $[R^{107}-(O)m_1]$  可相同或相異)

(15) 基  $[R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]m_1]m_2-Ar^2-(O)n_1-$  , (於此 ,  $m_2$   
 為 2 至 5 時 ,  $[R^{1011a}R^{1012a}N-[CO]m_1]$  可相同或相異)

20 (16) 基  $[R^{108}]m_2-Ar^2-L^2-$  ,

$R^{108}$  : (i)H ,

(ii) 鹵基 ,

(iii)HO ,

(iv)cALK-O- ,

(v) 基  $R^{109}$ -ALK<sup>1</sup>-(O)m1- ,

$R^{109}$  : (a)H、(b) cALK、(c)可被選自於由(1')鹵基、  
 (2')氟基、(3')NO<sub>2</sub>、(4')可經鹵基任擇取代之ALK<sup>2a</sup>、  
 (5')HO、(6')可經鹵基任擇取代之ALK<sup>2a</sup>-O-、(7')可  
 5 任擇地經酯化之羧基或(8')基  $R^{104a}R^{105a}N$ 所構成群  
 組中之1個以上取代基任擇取代的Ar<sup>1a</sup>、(d)HETAr<sup>1a</sup>  
 或(e)基  $R^{104a}R^{105a}N$ -[CO]m1-),

(vi) 基  $R^{1013}R^{1014}N$ - , 或  $R^{1013}$ 、 $R^{1014}$  : 相同或相  
 異, 為(i)H、(ii)ALK<sup>2a</sup>、(iii)cALK-ALK<sup>1</sup>-或(iv)可被  
 10 選自於由(1')鹵基、(2')氟基、(3')可經鹵基任擇取代之  
 之ALK<sup>2a</sup>、(4')可經鹵基任擇取代之ALK<sup>2a</sup>-O-所構成  
 群組中之1個以上取代基任擇取代的Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-、

(vii)可經低級烷基取代之HET<sup>2</sup>-(O)m1- ,

$L^2$  : -CO-或-S(O)q- ,

15 q : 0、1或2 ,

此外, m2為2至5時, [R<sup>108</sup>]可相同或相異 ;

(17)基 [R<sup>101</sup>]m2-Ar<sup>2</sup>-CONH- , (於此, m2為2至5時, [R<sup>101</sup>]  
 可相同或相異)

(18)基 [R<sup>111</sup>]m2-HETAr<sup>2</sup>-(O)m1- ,

20  $R^{111}$  : (i)H、

(ii)鹵基、

(iii)側氧基(=O)、或

(iv)基  $R^{103a}$ -(O)n1- ,

$R^{103a}$  : (i)H、

(ii)cALK，

(iii)可被(a) HET<sup>2</sup>或選自於由(b)Ar<sup>1a</sup>、(c) cALK及(d)鹵基-Ar<sup>1a</sup>所構成群組中之1個以上取代基任擇取代之ALK<sup>2a</sup>，

5 (iv) HETAr<sup>1a</sup>，或

(v)可被選自於由(a) cALK、(b)H<sub>2</sub>N及(c)基R<sup>1011a</sup>R<sup>1012a</sup>N-CO-所構成群組中之1個以上取代基任擇取代的Ar<sup>1a</sup>，

HETAr<sup>2</sup>：含氮雜伸芳基，

10 再者，於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>111</sup>]可相同或相異；

(19)式[R<sup>112</sup>]<sub>m2</sub>-HETAr<sup>2</sup>-N(R<sup>103</sup>)-CO-，

R<sup>112</sup>：(i)H，

(ii)cALK，

(iii)ALK<sup>2a</sup>，或

15 (iv)可被選自於由(a)鹵基、(b)HO、(c)ALK<sup>2a</sup>-O-及(d)Ar<sup>1a</sup>-ALK<sup>1</sup>-O-所構成群組中之1個以上取代基任擇取代的Ar<sup>1a</sup>，

再者，於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>112</sup>]可相同或相異)，

(20)式[R<sup>108</sup>]<sub>m2</sub>-HETAr<sup>2</sup>-L<sup>2</sup>-，(於此，m<sub>2</sub>為2至5時，[R<sup>108</sup>]

20 可相同或相異)，

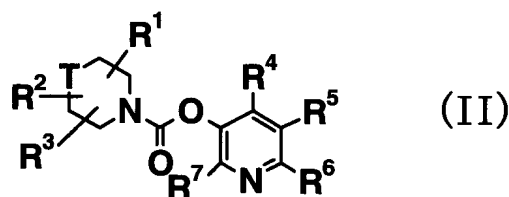
但，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>中之任一基為基[R<sup>111</sup>]<sub>m2</sub>-HETAr<sup>2</sup>-(O)<sub>m1</sub>-且m<sub>1</sub>為0時，殘餘之R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之基為H，

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>：H。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可接受之

鹽，其係以通式(II)表示者；

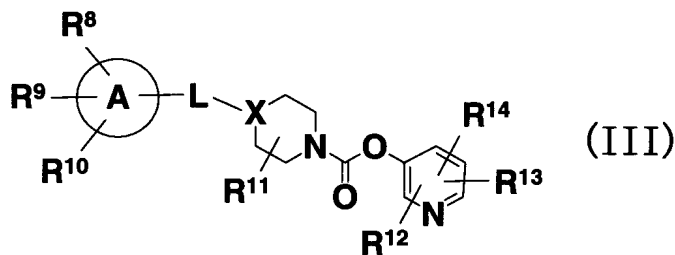
【化15】



式(II)中， $R^1 \sim R^7$ 與申請專利範圍第1項記述者意義相同，T表示 $CH_2$ 、NH、 $NHCH_2$ 或O；於此，亦包含以 $R^1 \sim R^3$ 取代T之氫的情況。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物或其製藥學上可接受之鹽，其中 $R^1 \sim R^3$ 係相同或相異，為：H、可經基 $[R^{101}-(O)m_1]m_2-[HO$ 任擇取代之 $ALK^1]-(O)n_1-$ 、基 $R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-$ 、基 $R^{106}-ALK^3-L^1-$ 、基 $[R^{107}-(O)m_1]m_2-Ar^2-(O)n_1-$ 、基 $[R^{107}-(O)m_1]m_2-Ar^2-N(R^{103})-CO-$ 或基 $[R^{108}]m_2-Ar^2-L^2-$ 。
4. 一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物或其製藥學上可接受之鹽，係以通式(III)表示者；

【化16】



式(III)中之代號表示下述意義：

A環：苯環、環戊烷環、環己烷環、環庚烷環或5~7員含氮雜環；

L: 單鍵、低級伸烷基、低級伸烯基、 $-N(R^{15})-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^{15})-$ 、 $-(低級伸烯基)-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-C(=O)-$ ;

$R^{15}$ : H或低級烷基,

X: CH或N,

5  $R^8 \sim R^{10}$ : 相同或相異, 為選自下述G群之基、可經選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的芳基、可經選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的含氮雜芳基、 $R^{16}$ -(低級伸烷基)-O-、 $R^{16}$ -(低級伸烷基)- $N(R^{15})-$ 或 $R^{17}R^{18}N-C(=O)-$ ;

10  $R^{16}$ : 可經選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的芳基、可經選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的含氮雜芳基、或3~8員環烷基;

$R^{17}$ 及 $R^{18}$ : 相同或相異, 為H、低級烷基或3~8員環烷基, ( $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 更可與所結合之N原子共同形成3~8員含氮雜環);

15 G群: H、鹵基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、低級烷基或 $-O-$ 低級烷基;

$R^{11}$ : H、低級烷基或側氧基(=O);

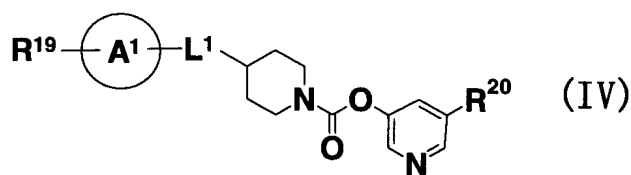
$R^{12} \sim R^{14}$ : H。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物或其製藥學上可接受之鹽, 其中A環為苯環、環己烷環、哌啶環或哌啶環。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物或其製藥學上可接受之鹽, 其中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 為H。

7. 一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物或其製藥學上可接受之鹽, 係以通式(IV)表示者;

## 【化17】



式(IV)中之代號表示下述意義：

$A^1$ 環：苯環、哌啶環或哌啉環；

5  $L^1$ ：低級伸烷基、低級伸烯基、 $-N(R^{15})-C(=O)-$ 或 $-O-$ ；

$R^{15}$ ：H或低級烷基；

$R^{19}$ ：選自下述G群之基、可經選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的含氮雜芳基、 $R^{16}$ -(低級伸烷基)-O-或 $R^{17}R^{18}N-C(=O)-$ ；

10  $R^{16}$ ：可被選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的芳基、可被選自下述G群之相同或相異之基任擇取代的含氮雜芳基，或3~8員環烷基；

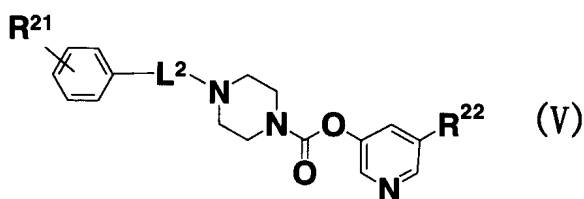
$R^{17}$ 及 $R^{18}$ ：相同或相異，為H或低級烷基；( $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 更可與所結合之N原子共同形成5或6員含氮雜環)；

15 G群：H、鹵基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、低級烷基或 $-O-$ 低級烷基；

$R^{20}$ ：H。

8. 一種吡啶基非芳香族含氮雜環-1-羧酸酯衍生物或其製藥學上可接受之鹽，係以通式(V)表示者；

## 【化18】



20

式(V)中之代號係表示下述意義：

$L^2$ ：低級伸烷基、低級伸烯基或-(低級伸烯基)-C(=O)-；

$R^{21}$ ：H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、低級烷基或-O-低級烷基；

$R^{22}$ ：H。

- 5 9. 如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可接受之鹽，其係選自於由下述所構成之群組者：

吡啶-3-基-4-{4-[(3-氟苄基)氧基]苯氧基}哌啶-1-羧酸酯、

吡啶-3-基-4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯基]哌啶-1-羧酸酯、

吡啶-3-基-4-(苯胺基羰基)哌啶-1-羧酸酯、

- 10 吡啶-3-基-4-(2-苯基乙基)哌啶-1-羧酸酯。

10. 一種藥學組成物，係以如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其製藥學上可接受之鹽作為有效成分者。

11. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，其係一種FAAH阻礙劑。

- 15 12. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，其係一種頻尿、尿失禁及/或膀胱過動症之治療藥。

13. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，其係一種疼痛之治療藥。

- 20 14. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其製藥學上可接受之鹽的用途，係將如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其製藥學上可接受之鹽用於製造FAAH阻礙劑、頻尿、尿失禁及/或膀胱過動症之治療藥者。

15. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其

製藥學上可接受之鹽的用途，係將如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其製藥學上可接受之鹽用於製造FAAH阻礙劑以及疼痛之治療藥者。

四、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)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

