200906407

發明專利說明書

A61K	31/454	2006.01
A61K	31/416	2006.01
A61K	31/404	2006.01
A61K	31/41	2006.01
C07D	401/12	2006.01
A61P	25/00	2006.01
A61P	25/22	2006.01
A61P	25/24	2006.01
A61P	25/32	2006.01

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號： 97126559

※ 申請日期： 97.7.11 ※IPC 分類：C

一、發明名稱：（中文/英文）

經取代之雜環醚類及其於 CNS 病症之用途

SUBSTITUTED HETEROCYCLIC ETHERS AND THEIR USE IN CNS DISORDERS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：（中文/英文）

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州普林斯頓市第 206 號州線路第 4000 號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 安德魯 P 迪南
   DEGNAN, ANDREW P.
2. 喬治 O 托拉
   TORA, GEORGE O.
3. 德瑞克 約翰 丹哈特
   DENHART, DEREK JOHN
4. 菲佛卡南達 M 福魯赫拉
   VRUDHULA, VIVEKANANDA M.
5. 約翰 E 馬寇爾
   MACOR, JOHN E.
6. 瓊安 J 布朗森
   BRONSON, JOANNE J.

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 肯亞　KENYA
3. 加拿大　CANADA
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 07 月 11 日；60/949,013
2. 美國；2008 年 07 月 01 日；12/165,967

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之前後參照

本申請案係主張2007年7月11日提出申請之美國臨時申請案號60/949,013之權益。

【先前技術】

速激肽為天然生成肽之組群，被發現廣泛地分佈於整個哺乳動物中，在中樞神經系統內及在末梢神經與循環系統中。三種已知之哺乳動物速激肽為神經激肽-1 (NK-1，物質P)、神經激肽A及神經激肽B。此等化合物係充作神經遞質與免疫調制劑，且可幫助極多種人類疾病之病理生理學。

關於速激肽之受體已被確認，且包括神經激肽-1 (NK-1或物質P-較優先)、NK-2（神經激肽A-較優先)及NK-3（神經激肽B-較優先)。NK-1受體拮抗劑正被發展，針對與速激肽特別是物質P之過量或平衡缺失有關聯生理學症狀之治療。此種症狀包括情感病症，譬如焦慮、抑鬱、迷亂性強迫病症、貪食及恐懼病症。參閱Gentsch等人 *Behav. Brain Res.* **2002**, *133*, 363；Varty等人 *Neuropsychopharmacology* **2002**, *27*, 371；Papp等人 *Behav. Brain Res.* **2000**, *115*, 19；Kramer等人 *Science* **1998**, *281*, 1640；及Rosen等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 281。強效抗抑鬱活性已針對兩種NK-1拮抗劑作報告，MK-869 (M.S. Kramer等人, Science 1998, 281 1640)與CP-122,721 (T.J. Rosen等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1998, 8, 28，與CNS藥物新聞, 2000年12月24日)。

選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)已証實係有效用於治

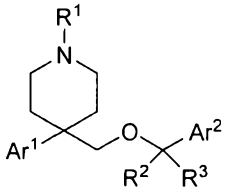
療抑鬱，但具有抗抑鬱活性之遲緩展開、有限功效及顯著副作用之缺點。參閱，關於抑鬱藥療法之新穎策略，K.A. Maubach, N.M.J. Rupniak, M.S. Kramer及R.G. Hill, 化學生物學上之現行見解 1999, 3, 491-499。選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)與其他藥劑合併可用於治療抑鬱及其他病症，且組合SERT/NK1化合物亦應可用於此等症狀。例如，SSRI與多巴胺再攝取抑制劑(譬如丁胺苯丙酮與莫達法尼爾(modafanil)之組合，相對於單獨之SSRI，已顯示臨床利益，主要是由於優越副作用形態所致(Bodkin等人, 1997, J Clin Psychiatry, 58：137-145；Kennedy等人, 2002, J Clin Psychiatry, 63：181-186)。此外，SSRI與5-HT1A拮抗劑(譬如品多羅(pindolol))之組合，相對於單獨之SSRI，已顯示經改良之臨床回應(Artigas F等人, 1994, Arch Gen Psychiatry 51： 248-251； Blier P與Bergeron R, 1995, J Clin Psychopharmacol 15：217-222)。最後，合併SSRI與抗精神病藥，譬如氟西汀(fluoxetine)加上歐蘭雜平(olanzapine)，已在某些抑鬱個體群中提供優越作用形態，包括精神抑鬱與兩極抑鬱(Corya等人, 2003, J Clin Psychiatry, 64： 1349-1356； Rothschild等人, 2004, J Clin Psychopharmacol, 24： 365-373)。

咸認NK-1拮抗劑係經由去甲腎上腺素能途徑調制5-HT功能，且已被証實會減弱突觸前5-HT_{1A}受體功能。NK-1拮抗劑係提供一種在對SSRI及其他可取得藥物回應不良之病患中治療抑鬱之替代途徑，且血清素再吸收抑制與NK-1拮抗作用之組合可導致具有經改良特徵之新穎藥物種類。

【發明內容】

本發明係涵蓋式I化合物，及相關化合物與組合物，包括藥學上可接受之鹽，及其在治療與速激肽或血清素或兩者之含量有關聯CNS病症上之用途。

本發明之一方面為式I化合物



I

其中：

R^1為氫或烷基；

R^2為氫、烷基、氰基烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、N-烷胺基羰基或N,N-二烷胺基羰基；

R^3為氫或烷基；

Ar^1為苯基或吡啶基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基及氰基；

Ar^2為吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并三唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、氰基烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3；且

Ar^3為苯基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及氰基；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式I化合物，其中

R^1為氫或烷基；

R^2為氫或烷基；

R^3為氫或烷基；

Ar^1為苯基或吡啶基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基及氰基；

Ar^2為吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并三唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3；且

Ar^3為苯基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及氰基；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面為式I化合物，其中R^1為氫。

本發明之另一方面為式I化合物，其中R^1為甲基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中R^2與R^3為氫。

本發明之另一方面為式I化合物，其中R^2為甲基，且R^3為氫。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^1為苯基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^1為單鹵苯基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^1為對-氟苯基。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為吲唑基、苯并咪唑基或苯并三唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為吲唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、氰基烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為吲唑基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為吲哚基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為苯并咪唑基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

本發明之另一方面為式I化合物，其中Ar^2為苯并三唑基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

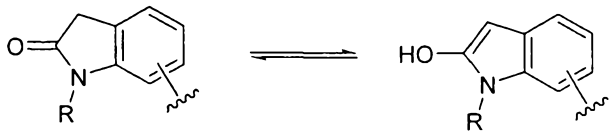
取代基之任何範圍，包括R^1, R^2, R^3, Ar^1, Ar^2及Ar^3，可獨立地與取代基之任何其他情況之範圍一起使用。

除非另有指定，否則此等術語具有下述意義。"烷基"係意謂直鏈或分枝狀烷基，由1至6個碳所組成。"烯基"係意謂直鏈或分枝狀烷基，由2至6個碳所組成，具有至少一個雙鍵。"環烷基"係意謂單環狀環系統，由3至7個碳所組成。"羥烷基"、"烷氧基"及具有經取代之烷基部份基團之其他術語，包括對於烷基部份基團之直鏈與分枝狀異構物，由1至6個碳原子所組成。"鹵烷基"與"鹵烷氧基"包括所有經鹵化之異構物，從單鹵基取代之烷基至全鹵基取代之烷基。"芳基"包括碳環狀與雜環狀芳族取代基。括弧與多括弧術語係意欲對熟諳此藝者闡明鍵結關係。例如，術

語譬如((R)烷基)係意謂烷基取代基，進一步被取代基R取代。

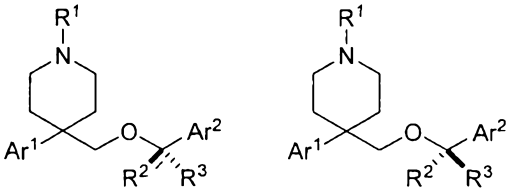
本發明包括此等化合物之所有藥學上可接受之鹽形式。藥學上可接受之鹽係為其中抗衡離子不會顯著地幫助化合物之生理學活性或毒性，且其本身充作藥理學相當物者。此等鹽可根據常用有機技術，採用市購可得之試劑製成。一些陰離子鹽形式包括醋酸鹽、阿西斯酸鹽(acistrate)、苯磺酸鹽、溴化物、氯化物、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖苷酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、碘化物、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及愛克辛諾弗酸鹽。一些陽離子鹽形式包括銨、鋁、苄星(benzathine)、鉍、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、鋰、鎂、葡甲胺、4-苯基環己胺、六氫吡啡、鉀、鈉、丁三醇胺及鋅。

一些式I化合物具有互變異構形式，例如下文所示之互變異構部份基團。本發明包括此等化合物之所有互變異構形式。



一些式I化合物含有至少一個不對稱碳原子，其中一項實例係示於下文。本發明包括此等化合物之所有立體異構形

式，混合物與經分離之異構物兩者。立體異構物之混合物可藉此項技藝中已知之方法分離成個別異構物。



合成方法

式I化合物可根據此項技藝中已知之方法，及下文圖式與特殊具體實施例段落中所示者製成。此等化合物可藉由此項技藝中已知之合理變異方式製成。在合成圖式中描述一般結構式與特徵之變數，係不同於請求項或本專利說明書之其餘部份中之變數，且不應與其混淆。此等變數僅意謂說明如何製造本發明之一些化合物。關於此段落，具有H在中央之苯環可表示苯基或雜芳基部份基團，例如吡啶基或嘧啶基。

圖式1.

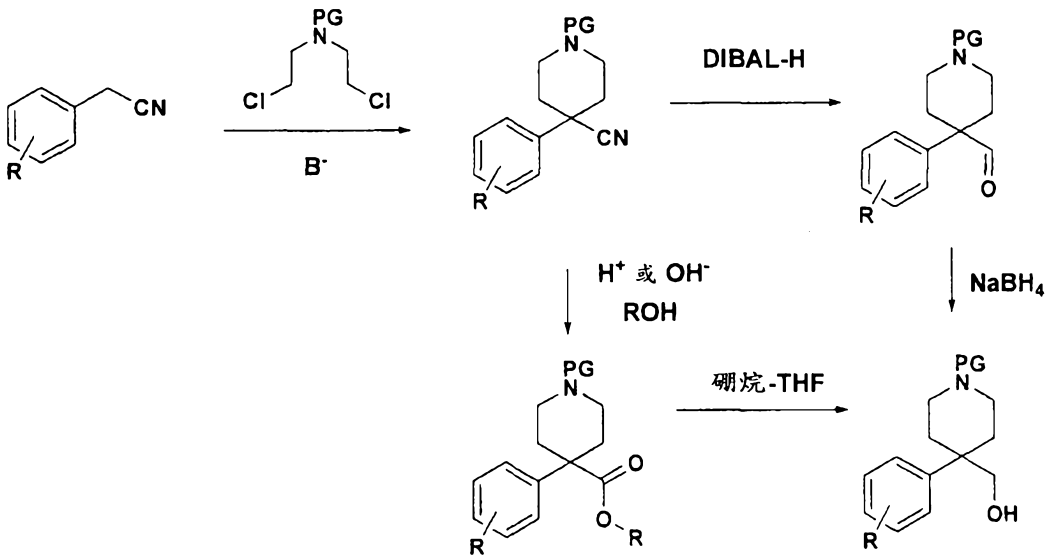


圖 式 2.

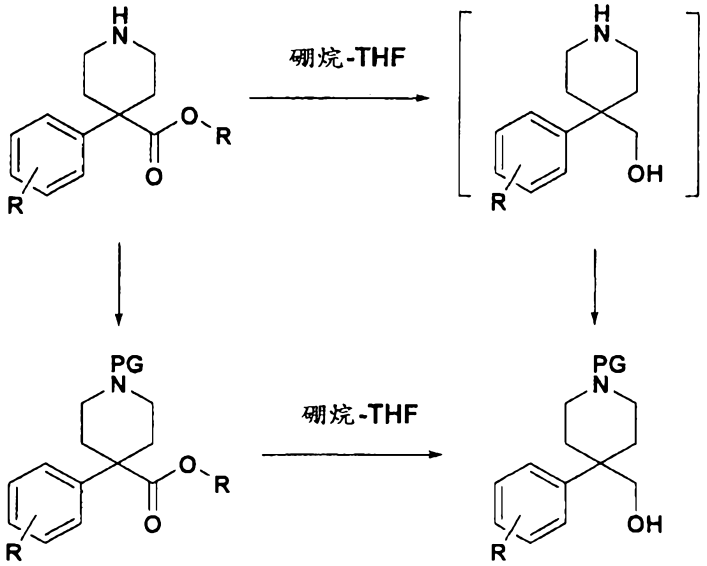


圖 式 3.

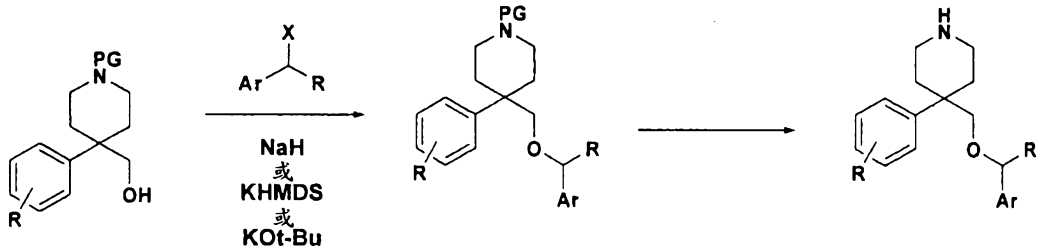


圖 式 4.

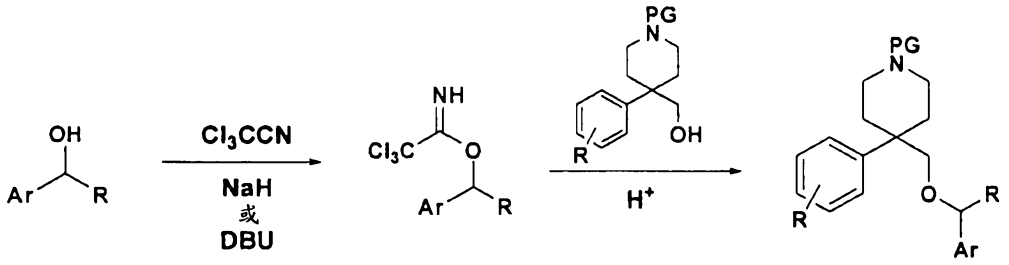


圖 式 5.

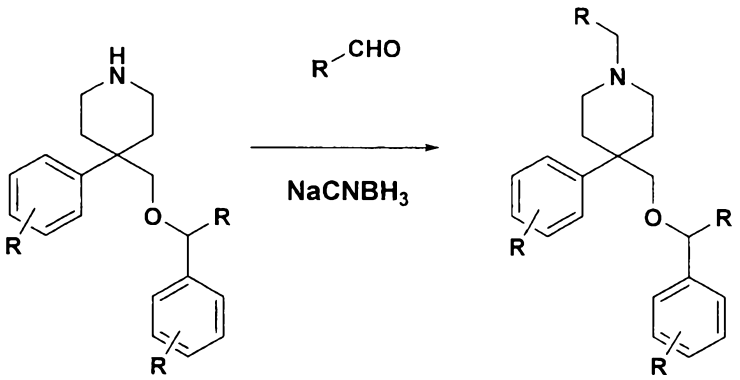


圖 式 6.

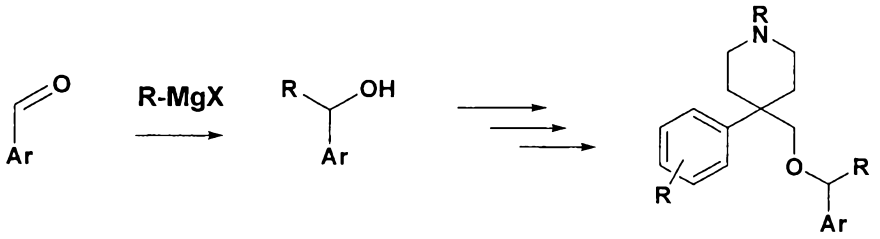


圖 式 7.

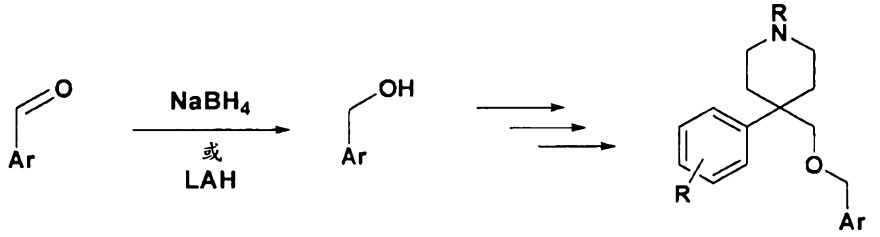


圖 式 8.

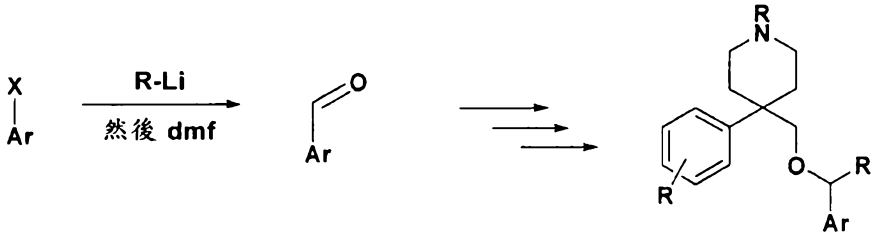


圖 式 9.

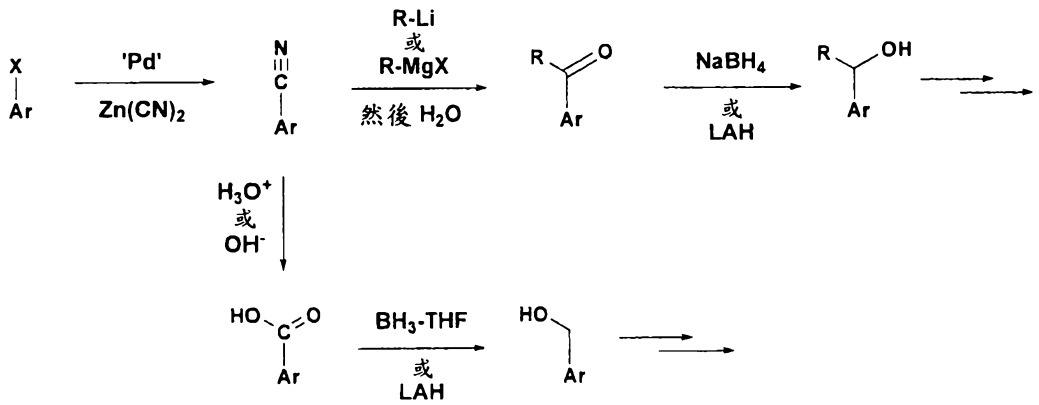


圖 式 10.

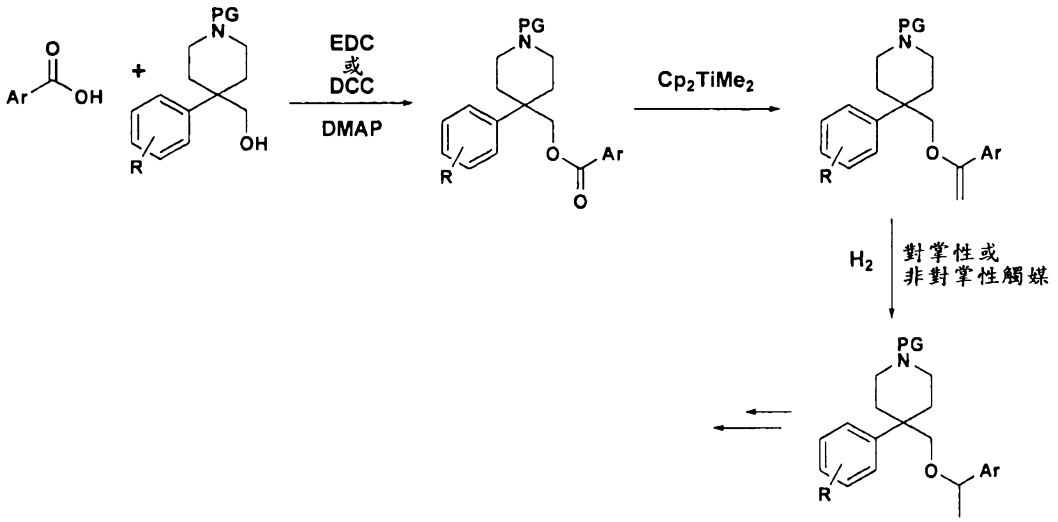


圖 式 11.

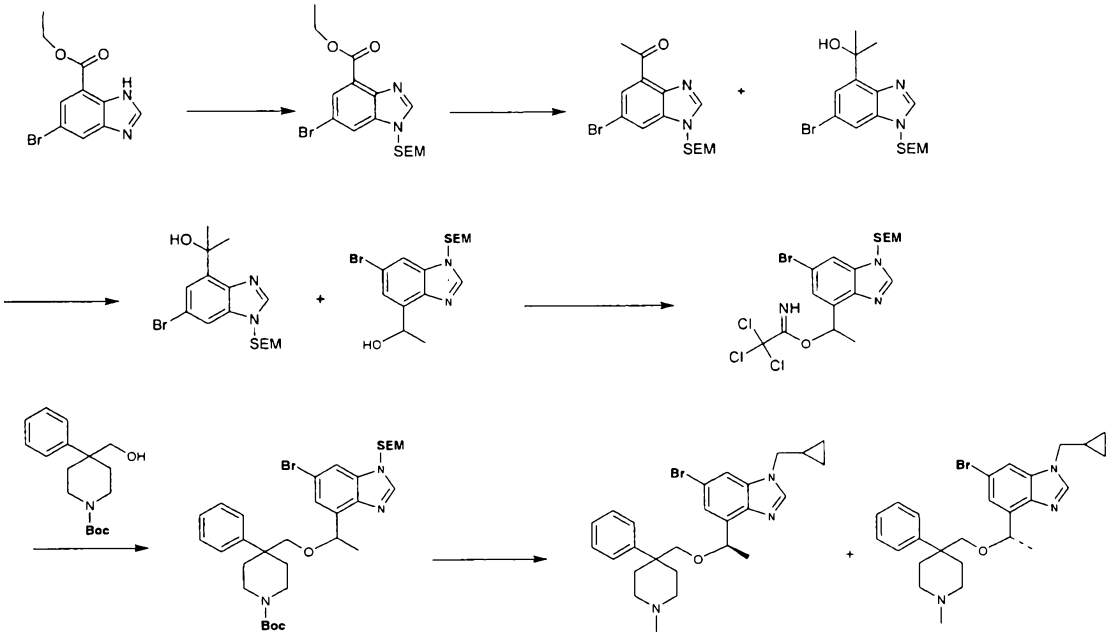
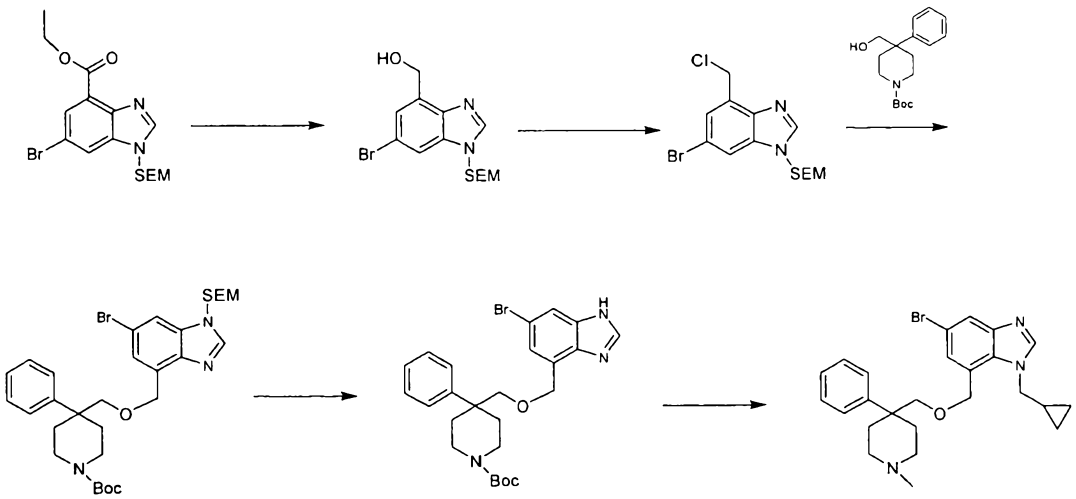
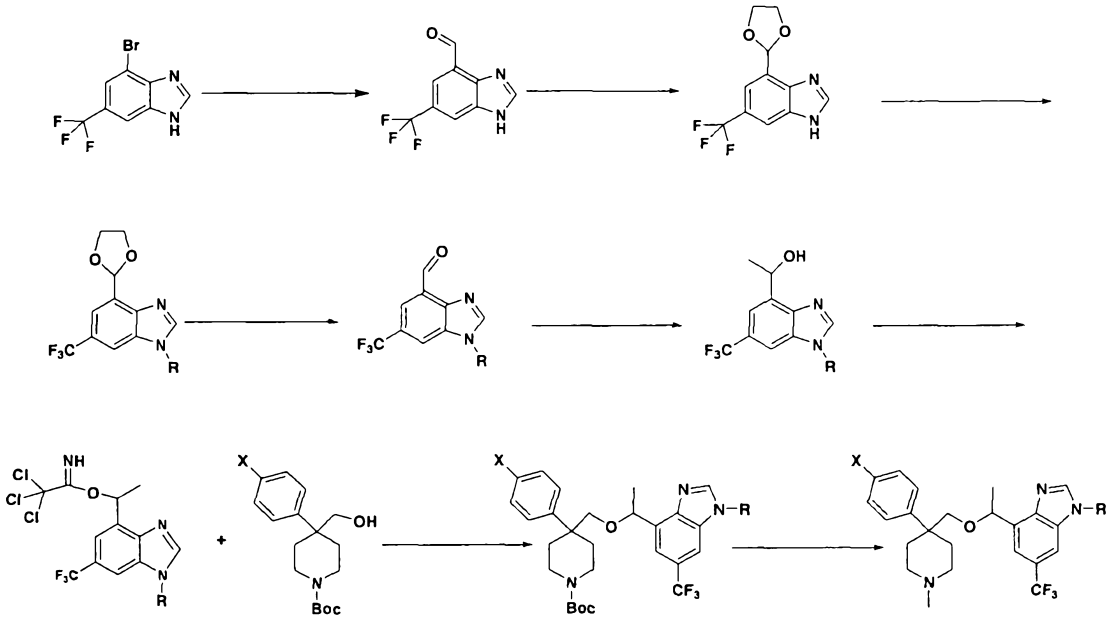


圖 式 12.



圖式 13.



生物學方法

NK-1 結合檢測. 粗製細胞膜懸浮液係針對NK1與SERT放射配位體結合檢測，個別製自表現hSERT之U373細胞或重組HEK-293細胞。細胞係按下述採集自T-175燒瓶。自燒瓶移除培養基，並將細胞以未具有Ca且未具有Mg之HBSS沖洗。然後，將細胞在10 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA中培養5-10分鐘，接著將細胞使用吸量管吸取與刮削之組合而除去，按需要而定。為製備細胞膜，將細胞懸浮液收集至離心機瓶中，並以Polytron均化器均化30秒。使此懸浮液在32,000 x克，4℃下離心30分鐘，接著，傾析上層清液，並使丸粒於50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA中再懸浮及均化10秒。然後，使此懸浮液於32,000 x克，4℃下再一次離心30分鐘。傾析上層清液，並使丸粒再懸浮於50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA中，及短暫地均化。進行Bradford檢測(Bio-Rad)，並將細胞膜製劑以50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA稀釋至2毫克/毫升。

製備液份，接著冷凍，並儲存於-80℃下。

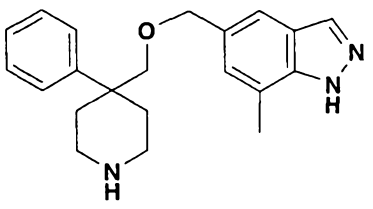
NK1放射配位體結合檢測. 使化合物在100x所要最高檢測濃度之濃度下溶於100% DMSO中，連續性地以1:3稀釋於100% DMSO中，並將0.6微升/井之各溶液分配至Nunc聚丙烯圓底384井板。100%抑制係以已溶於DMSO中之0.6微升/井1 mM L-733,060 (Sigma L-137)界定。將30微升/井2x U373細胞膜製劑(267微克/毫升在100 mM Tris-Cl, pH 7.5, 6 mM $MgCl_2$, 0.2% (v/v) Sigma哺乳動物蛋白酶抑制劑混合藥液(Sigma P-8340)及4微克/毫升抑糜蛋白酶素, Sigma C-7268中)與30微升/井2x放射配位體溶液(400 pM [^{125}I]物質P (Perkin Elmer NEX-190)在1% (w/v) BSA (Sigma A-2153), 0.1毫克/毫升桿菌肽, Sigma B-0125中)添加至井中，並將反應物在室溫下培養1小時。然後，將檢測板之內含物轉移至已使用0.5% PEI預處理至少一小時之Millipore Multiscreen$_{HTS}$ GF/B濾板。將板真空過濾與洗滌，使用經急冷至4℃之100微升/井20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 0.5% (w/v) BSA之7次洗液。過濾與洗滌係在低於90秒內完成。使板風乾過夜，添加12微升/井之MicroScint閃爍流體，並將板在Trilux中計數。

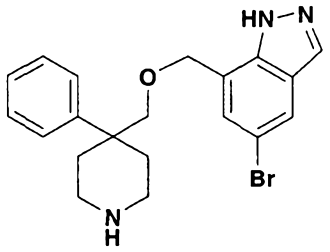
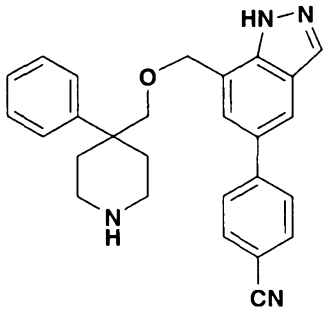
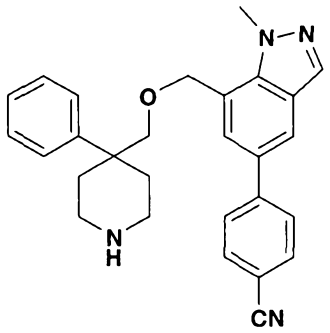
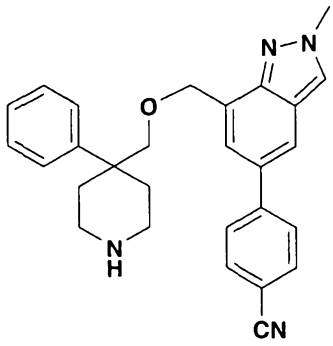
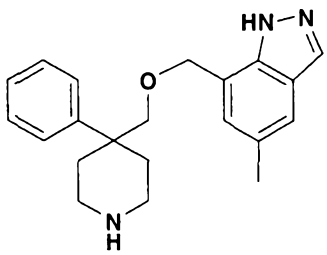
SERT放射配位體結合檢測. 使化合物在100x所要最高檢測濃度之濃度下溶於100% DMSO中，連續性地以1:3稀釋於100% DMSO中，並將0.4微升/井之各溶液分配至Nunc聚丙烯圓底384井板。100%抑制係以已溶於DMSO中之0.4微升/井之1 mM氟西汀(fluoxetine)(Sigma F-132)界定。將20微升/井之2x HEK-hSERT細胞膜製劑(15微克/毫升在50 mM Tris-Cl, pH 7.5,

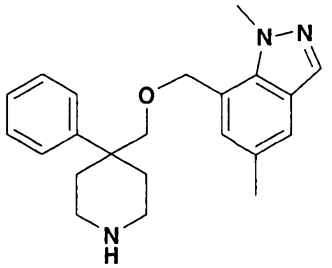
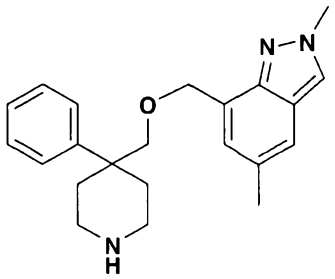
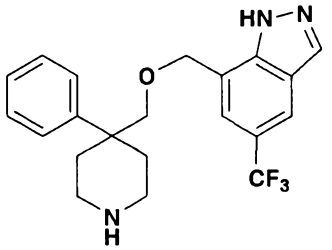
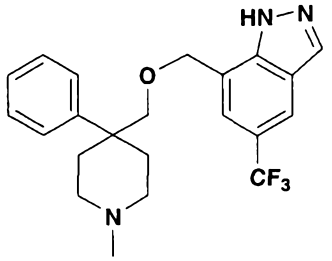
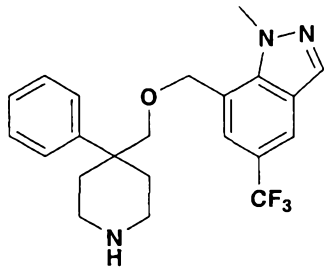
120 mM NaCl, 5 mM KCl 中)與 20 微升/井之 2x 放射配位體溶液 (520 pM [^{125}I]RTI-55 (Perkin-Elmer NEX-272) 在 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl 中)添加至各井中，並將反應物在室溫下培養 1 小時。然後，將檢測板之內含物轉移至已使用 0.5% PEI 預處理至少一小時之 Millipore Multiscreen$_{HTS}$ GF/B 濾板。將板真空過濾與洗滌，使用經急冷至 4℃ 之 100 微升/井 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl 之 7 次洗液。過濾與洗滌係在低於 90 秒內完成。使板風乾過夜，添加 12 微升/井之 MicroScint 閃爍流體，並將板在 Trilux 中計數。

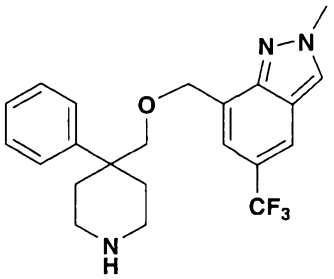
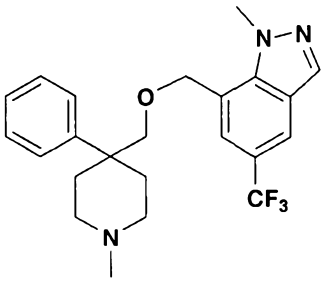
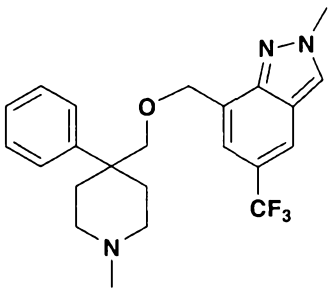
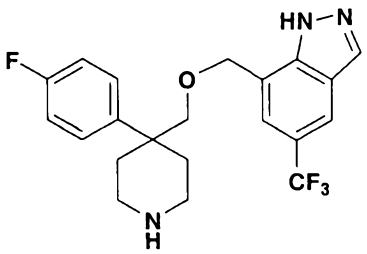
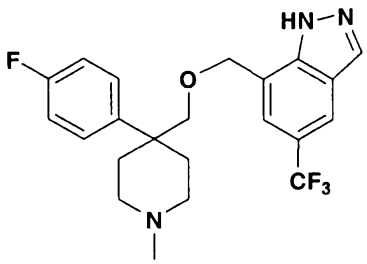
數據分析. 使原始數據正規化成抑制百分比，使用界定 0% (只有 DMSO) 與 100% (選擇性抑制劑)抑制之對照井，其係在各板上操作。各板係以三份複製操作，並使如此產生之濃度回應曲線吻合，使用四-參數劑量回應方程式，Y = 底部 + (頂部-底部)/(1 + 10^((LogIC$_{50}$-X)*Hill 斜率))，以測定關於各化合物之 IC$_{50}$ 值。關於各檢測所選擇之放射配位體濃度係相應於經過各檢測之飽和結合分析所測得之 K$_d$ 濃度。NK-1 與血清素轉運子結合結果係示於表 1 中。

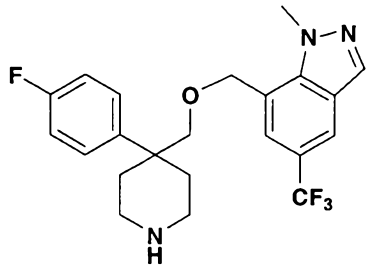
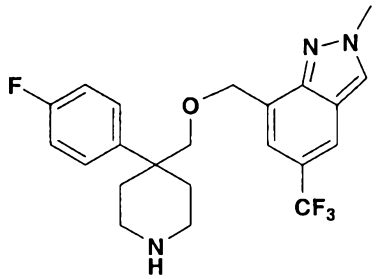
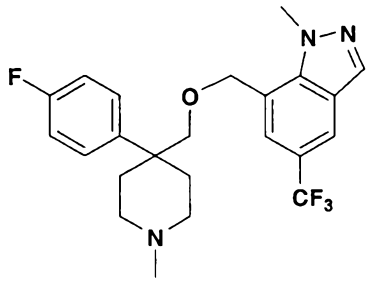
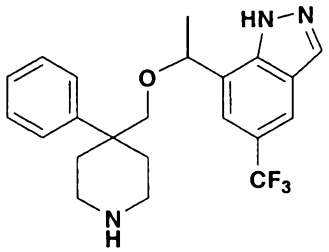
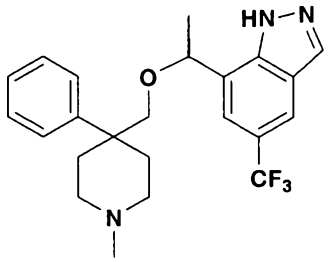
表 1.

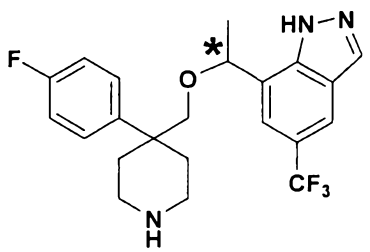
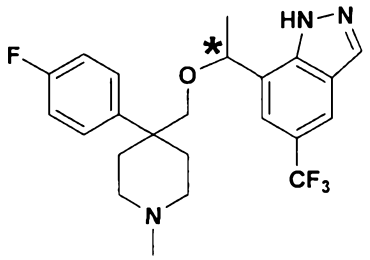
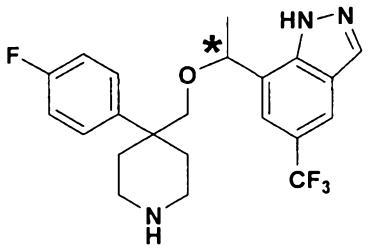
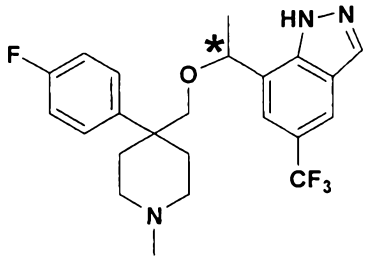
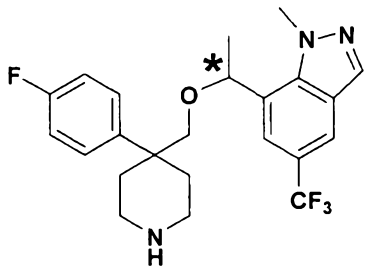
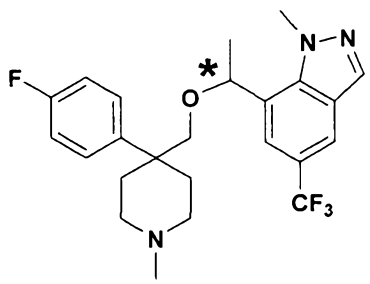
實例	結構	NK-1 IC$_{50}$ (nM)	SERT IC$_{50}$ (nM)
1		C	A

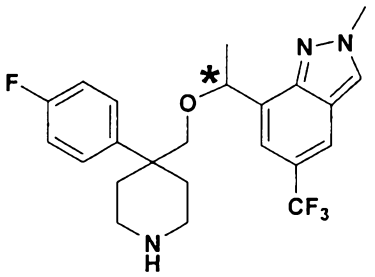
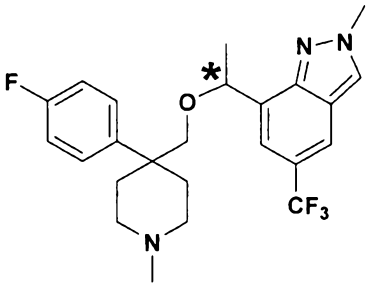
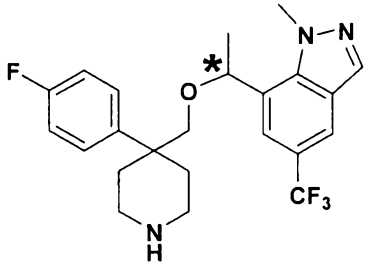
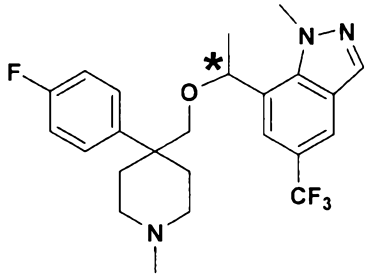
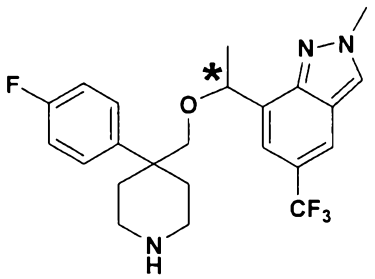
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
2		A	A
3		A	A
4		B	A
5		C	A
6		A	A

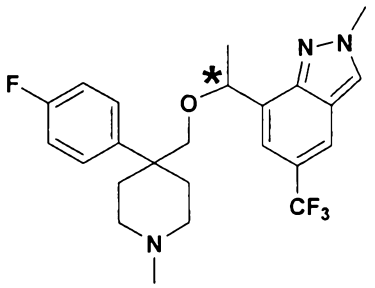
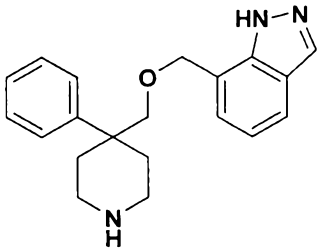
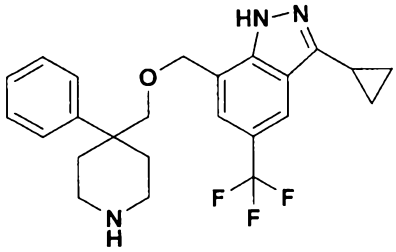
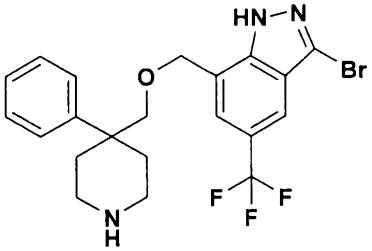
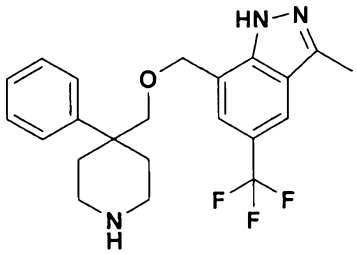
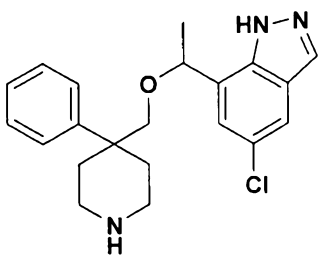
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
7		A	A
8		A	A
9		A	A
10		A	A
11		A	A

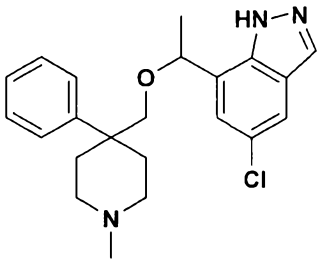
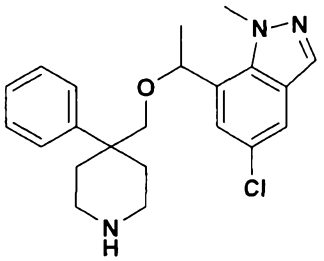
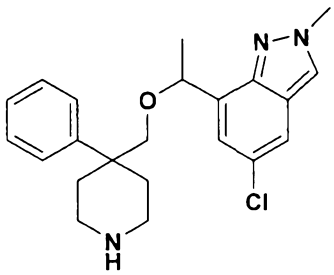
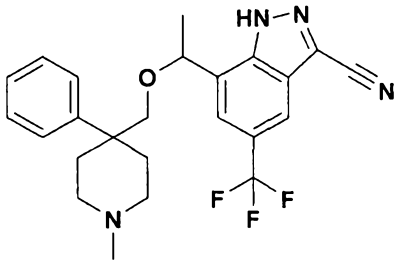
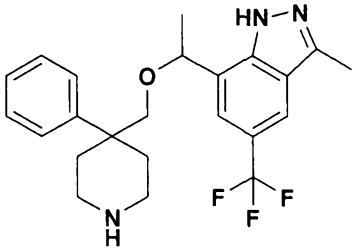
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
12		A	A
13		A	A
14		A	A
15		A	A
16		A	A

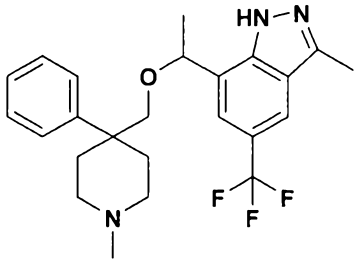
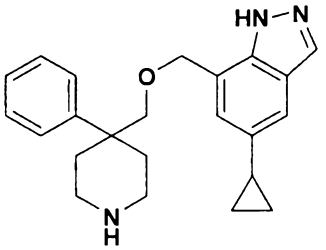
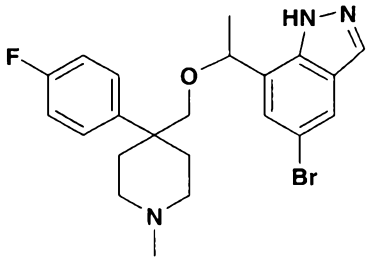
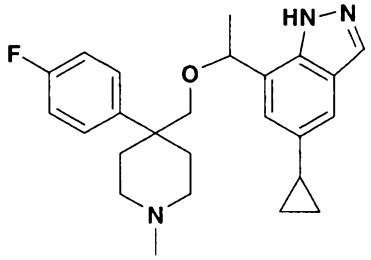
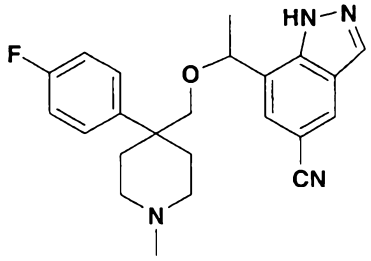
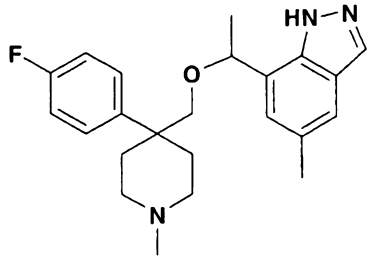
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
17		A	A
18		A	A
19		A	A
20		A	A
21		A	A

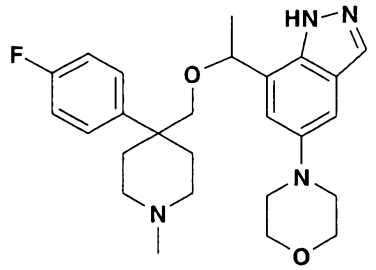
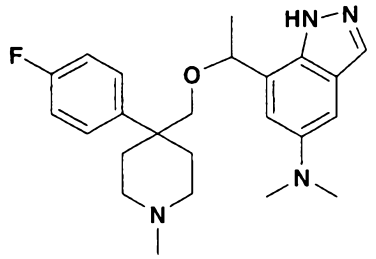
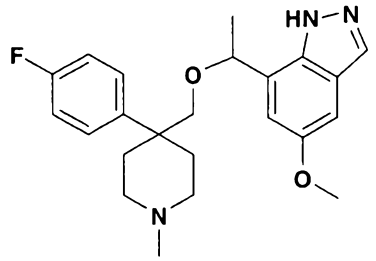
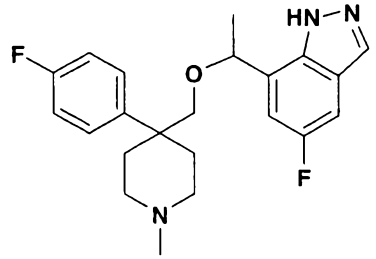
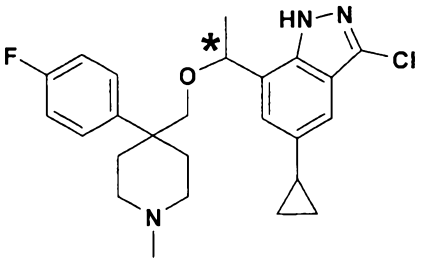
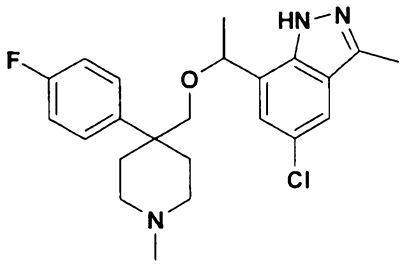
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
22		B	A
23		B	A
24		A	A
25		A	A
26		B	A
27		B	A

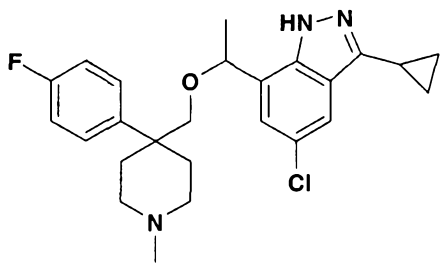
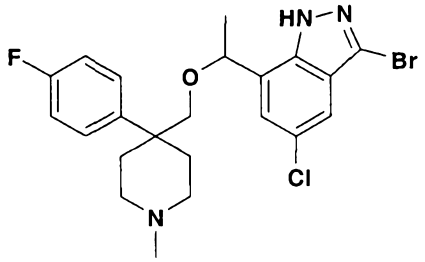
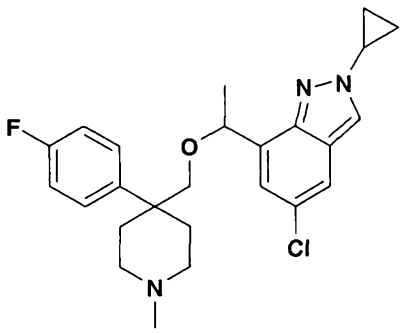
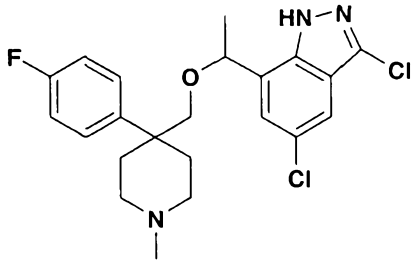
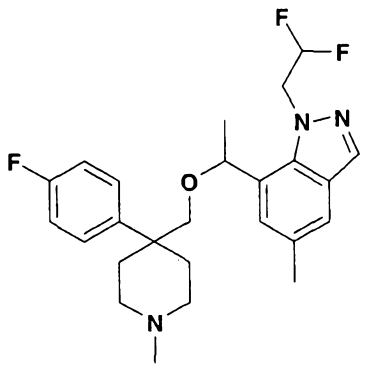
實 例	結 構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
28		C	B
29		C	A
30		A	A
31		A	A
32		A	A

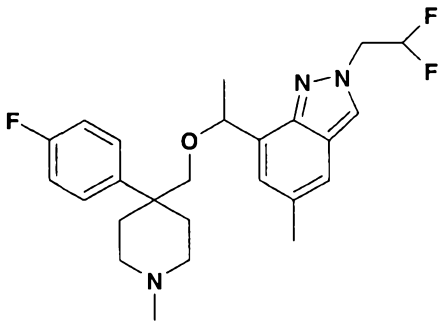
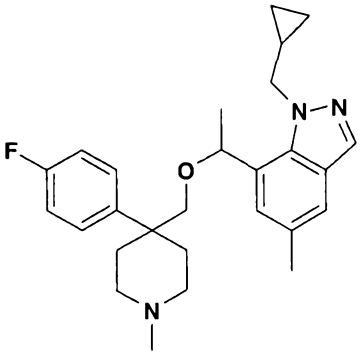
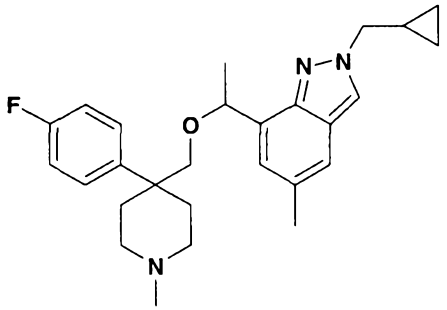
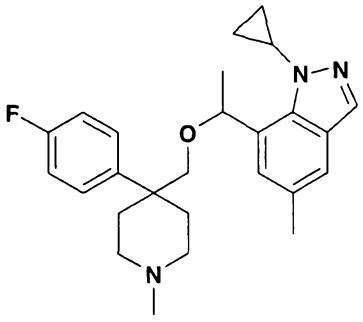
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
33		A	A
34		B	A
35		A	A
36		A	A
37		A	A
38		A	A

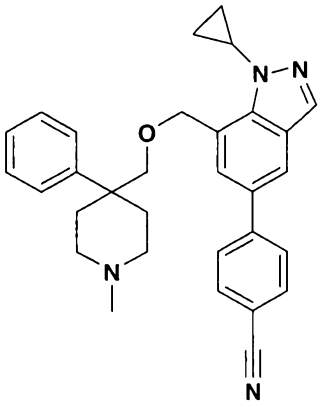
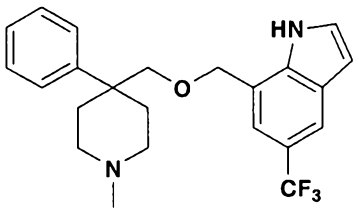
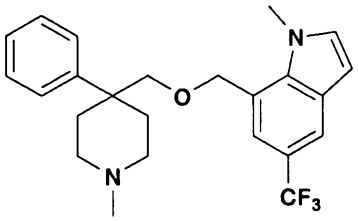
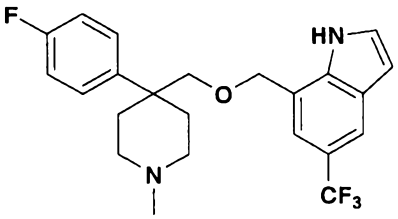
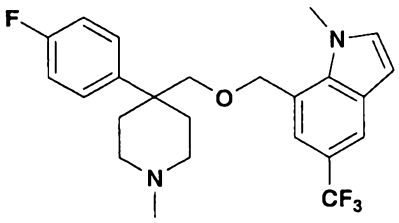
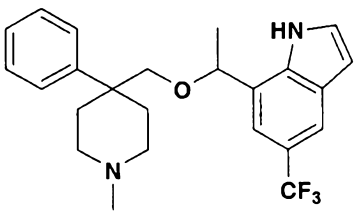
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
39		A	A
40		A	A
41		A	A
42		A	B
43		A	A

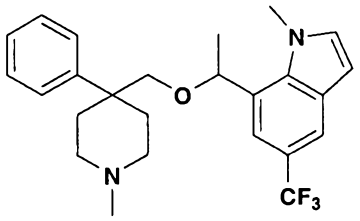
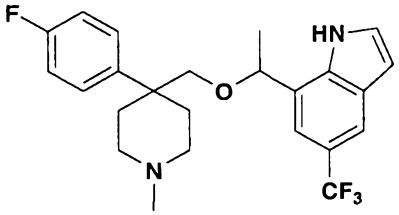
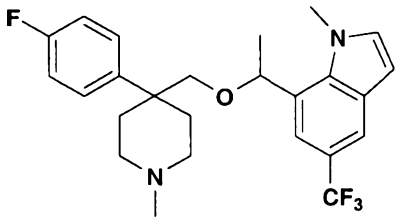
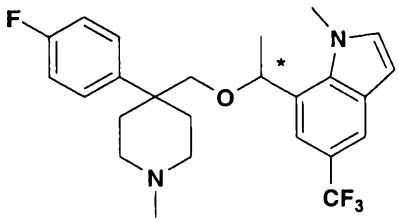
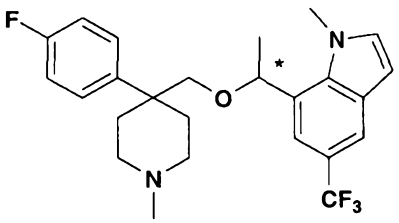
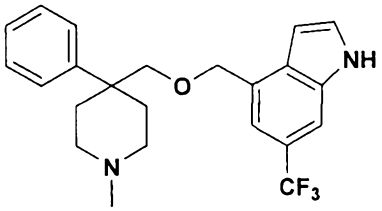
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
44		A	A
45		A	A
46		A	A
47		A	A
48		A	A
49		A	A

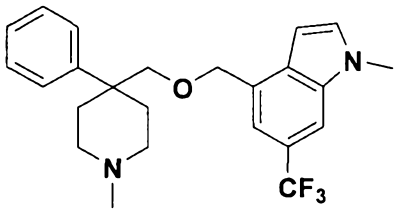
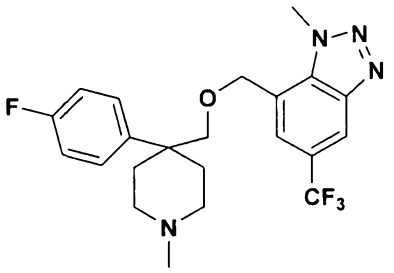
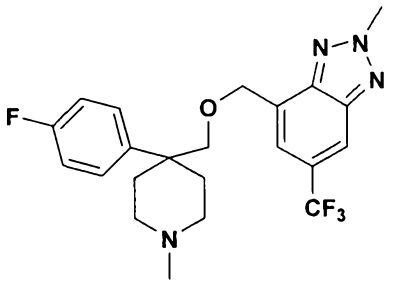
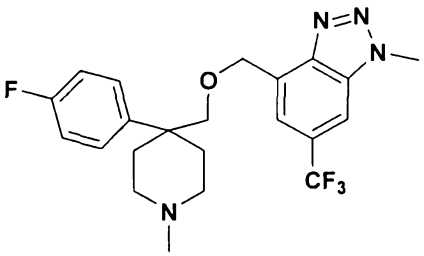
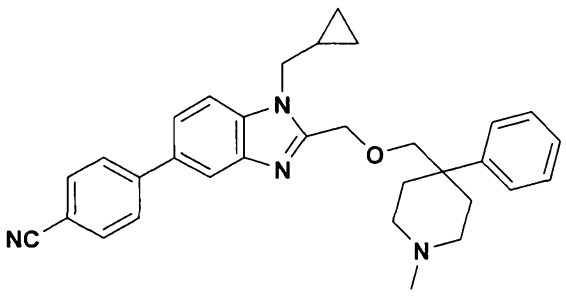
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
50		B	A
51		A	A
52		A	A
53		A	A
54		A	A
55		A	A

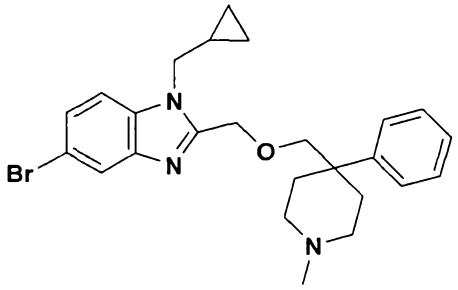
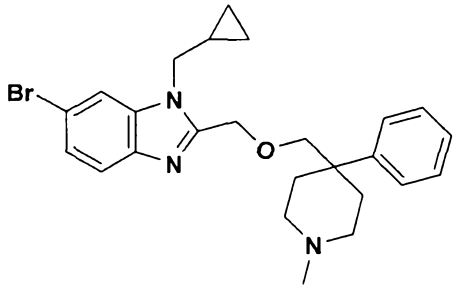
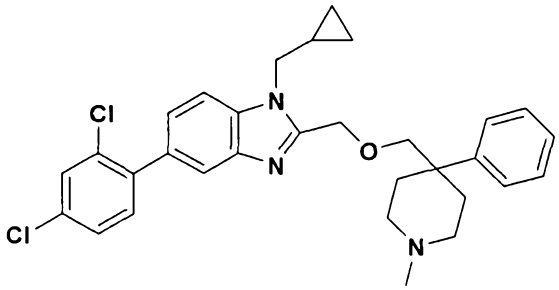
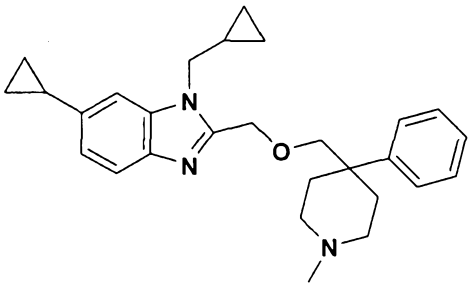
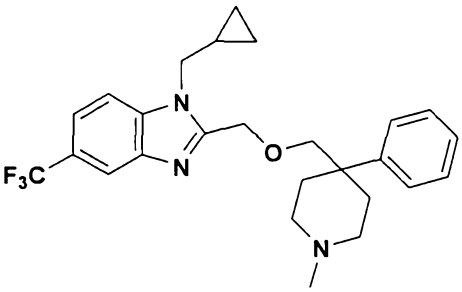
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
56		A	A
57		A	A
58		A	A
59		A	A
60		A	A

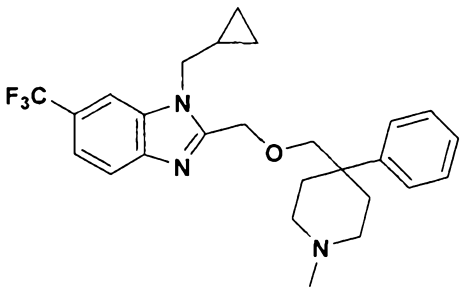
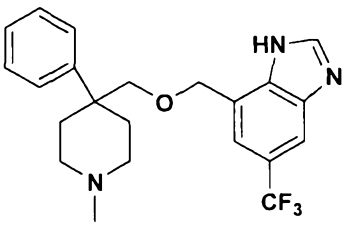
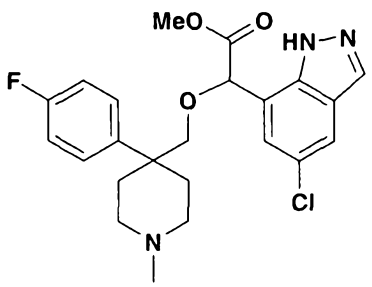
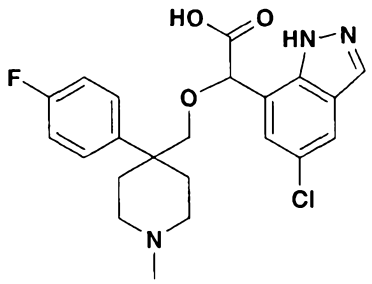
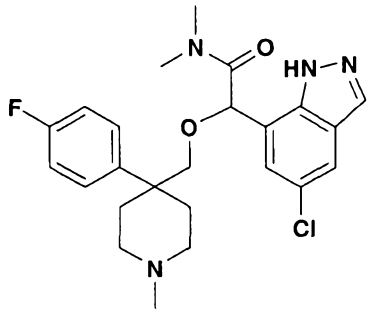
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
61		A	A
62		A	A
63		A	A
64		A	A

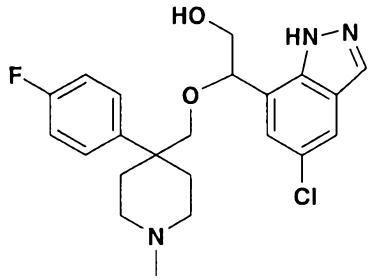
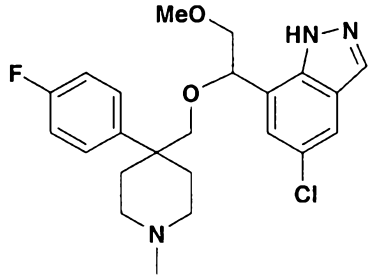
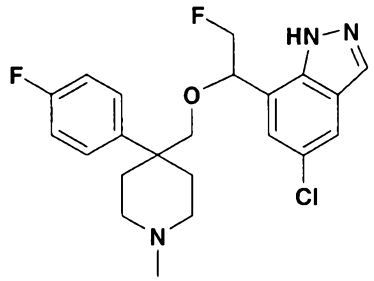
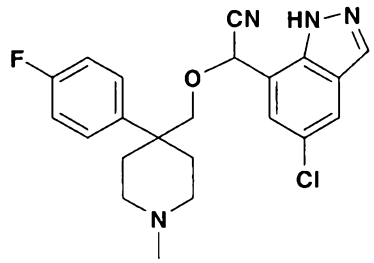
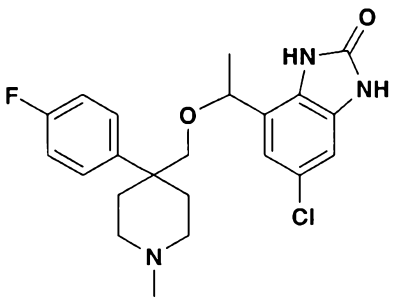
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
65		B	A
66		A	A
67		A	A
68		A	A
69		A	A
70		A	B

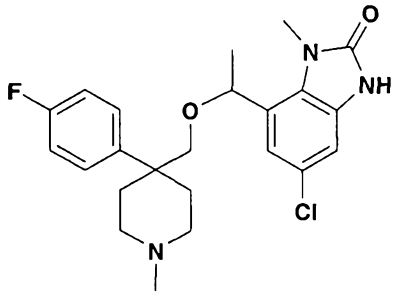
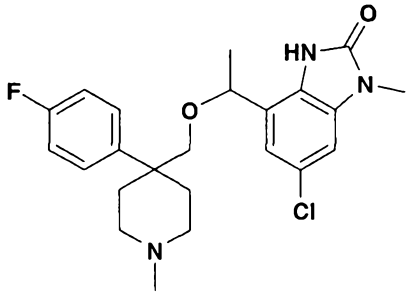
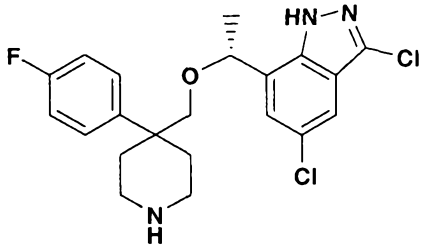
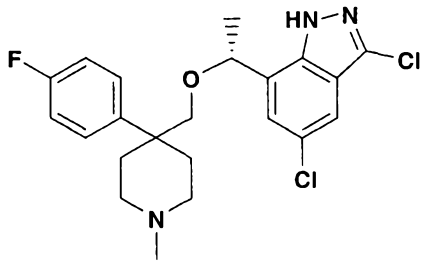
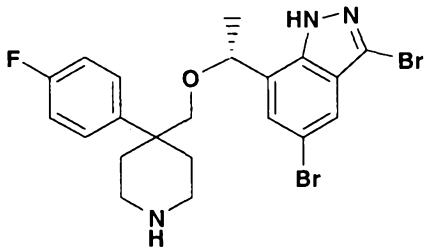
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
71		A	A
72		A	A
73		A	A
74		C	B
75		A	A
76		A	A

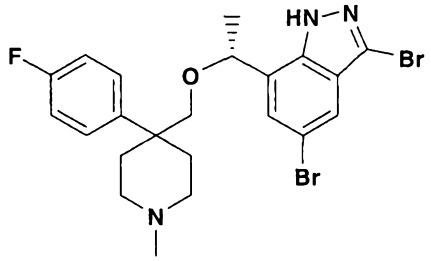
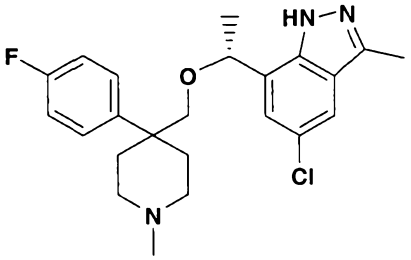
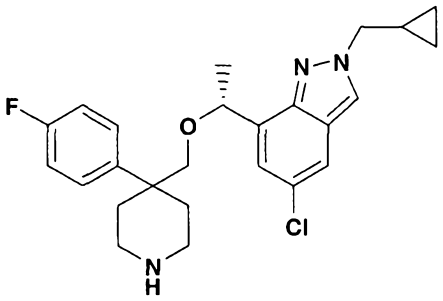
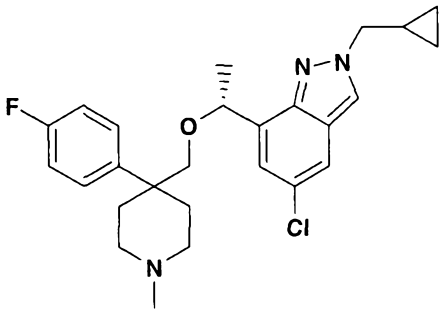
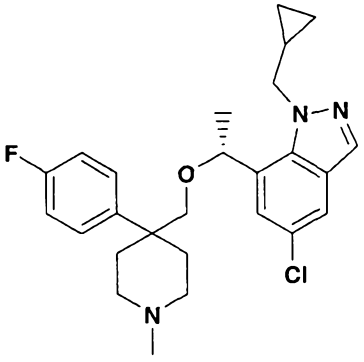
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
77		A	A
78		B	A
79		A	A
80		B	A
81		C	A

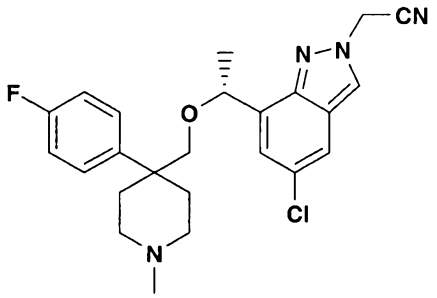
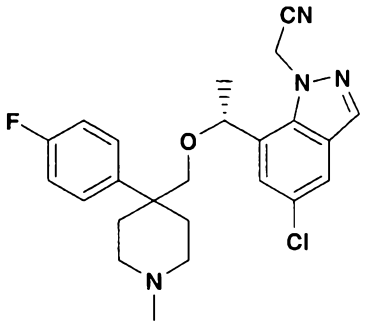
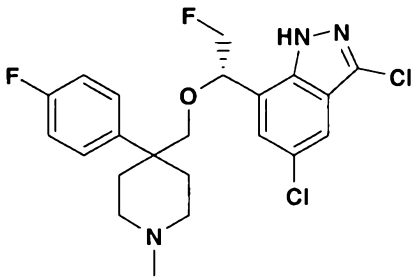
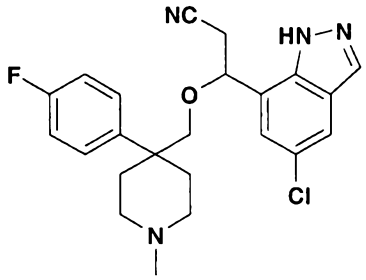
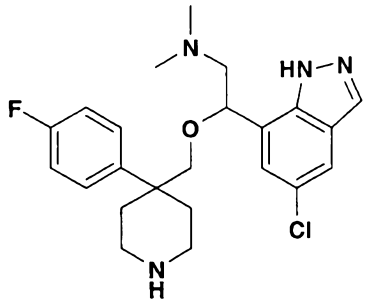
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
82		C	A
83		C	A
84		C	A
85		C	A
86		C	A

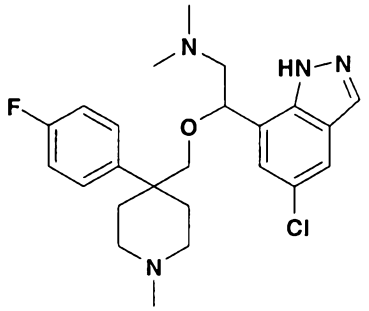
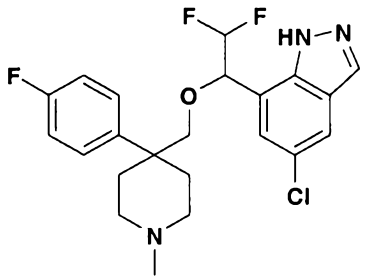
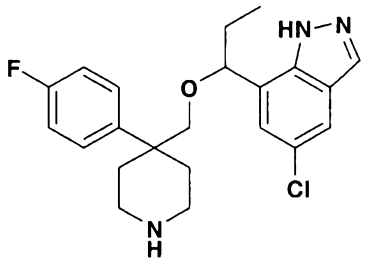
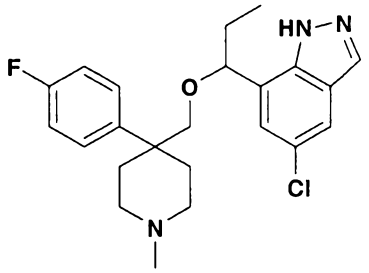
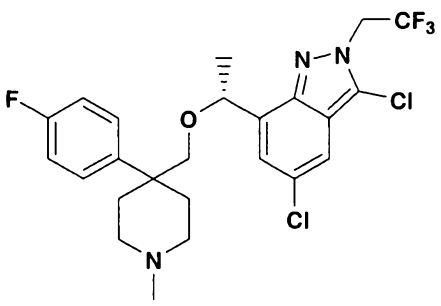
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
87		C	A
88		B	A
89		C	A
90		C	A
91		C	A

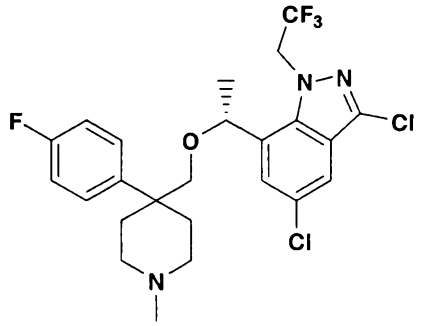
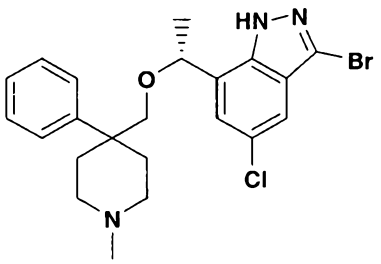
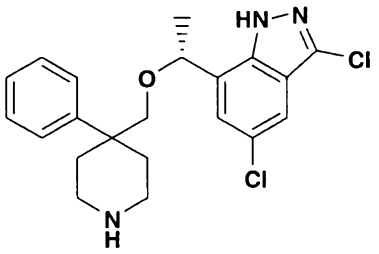
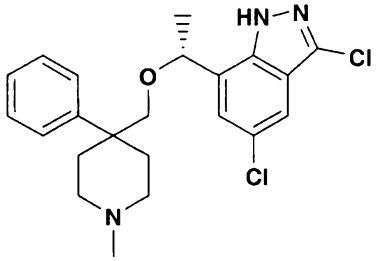
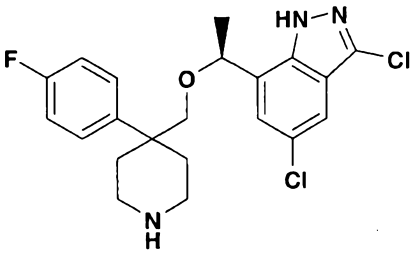
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
92		A	A
93		A	A
94		A	A
95		A	A
96		B	A

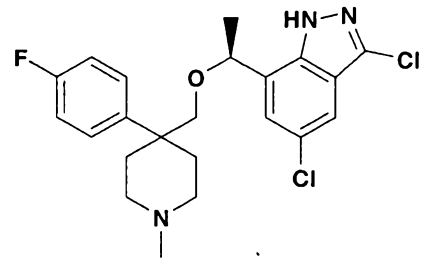
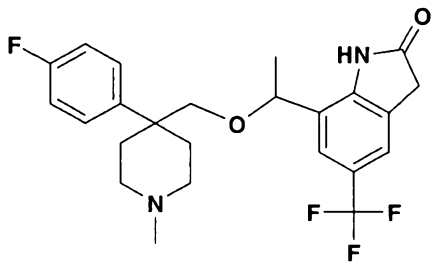
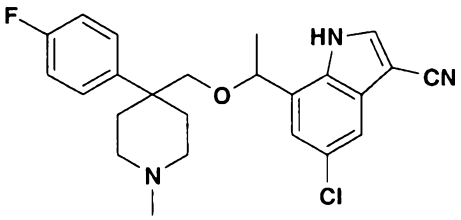
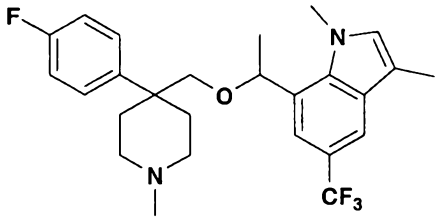
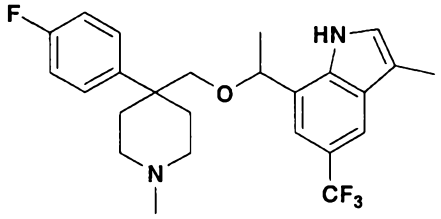
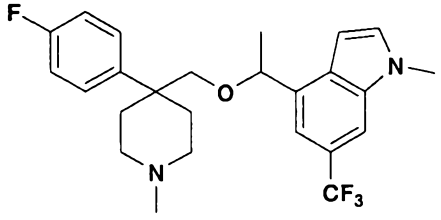
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
97		B	A
98		A	A
99		A	A
100		A	A
101		A	A

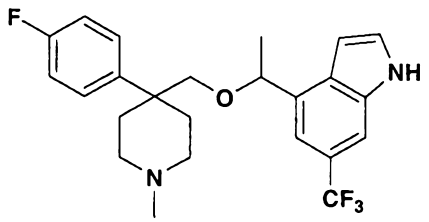
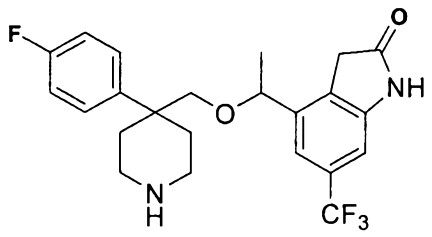
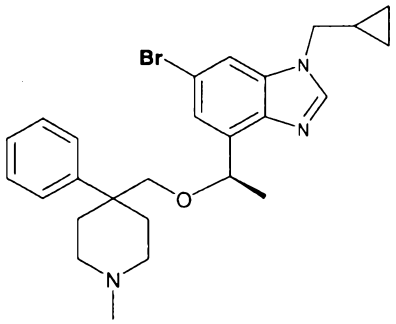
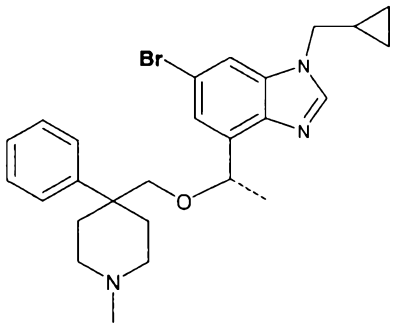
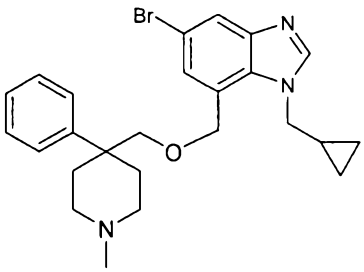
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
102		A	A
103		A	A
104		A	A
105		A	A
106		A	A

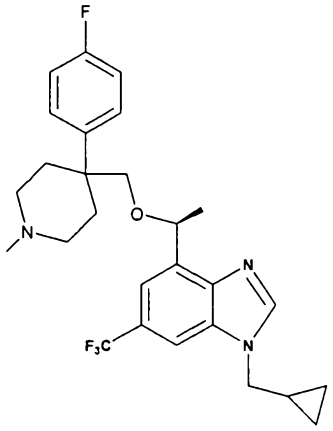
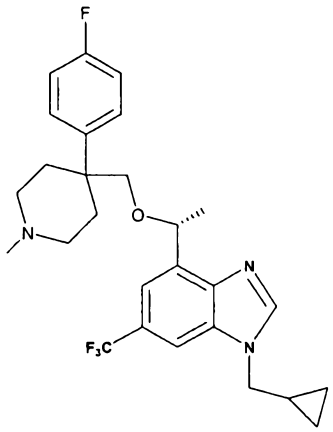
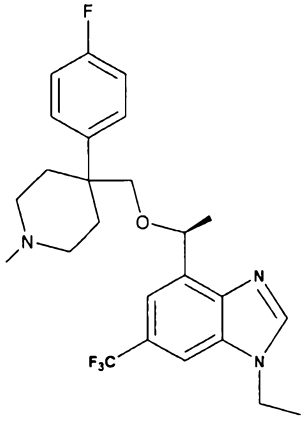
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
107		A	A
108		A	A
109		A	A
110		A	A
111		C	A

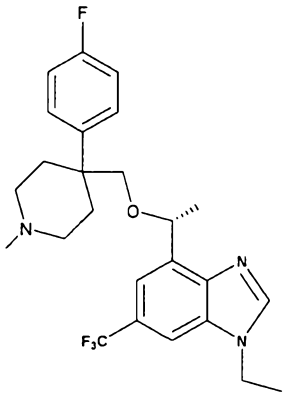
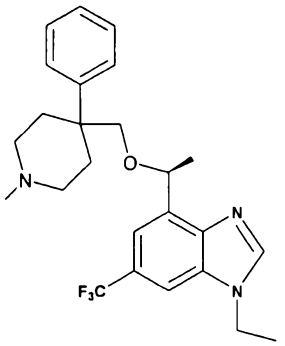
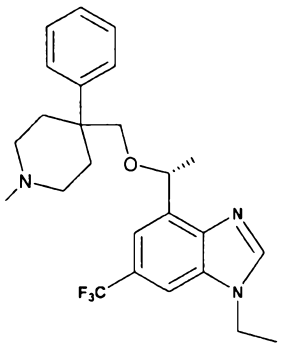
實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
112		C	B
113		A	A
114		A	A
115		A	A
116		A	A

實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
117		A	A
118		A	A
119		A	A
120		A	A
121		C	A

實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
122		C	A
123		A	A
124		A	A
125		A	A
126		A	A
127		A	A

實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
128		A	A
129		B	A
130		C	A
131		A	A
132		A	A

實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
133		C	A
134		A	A
135		C	A

實例	結構	NK-1 IC_{50} (nM)	SERT IC_{50} (nM)
136		A	A
137		B	A
138		A	A

數值：A = 0.01-100 nM；B = 100-300 nM；C > 300 nM

醫藥組合物與使用方法

式I化合物係証實神經激肽-1或血清素再吸收或兩者之抑制。此等受體之抑制係與對於情感病症之功效有關聯，譬如焦慮、抑鬱、迷亂性強迫病症、貪食及恐懼病症。因此，式I化合物可用於治療此等病症，而本發明之其他方面，係為使用該化合物以治療此等症狀及其他與速激肽或血清

素或兩者之迷行含量有關聯症狀之組合物與方法。

本發明化合物一般係以醫藥組合物給予，其包含治療上有效量之式I化合物或藥學上可接受之鹽，與藥學上可接受之載劑，且可含有習用賦形劑。治療上有效量係為提供有意義病患利益所需要之量，其係由該技藝中之執業醫師決定。藥學上可接受之載劑係為具有可接受安全作用形態之習用上已知載劑。組合物係涵蓋所有常用之固體與液體形式，包括膠囊、片劑、錠劑及粉末，以及液體懸浮液、糖漿、酏劑及溶液。組合物係使用常用調配技術與習用賦形劑(譬如黏結與潤濕劑)及媒劑(譬如水與醇類)製成。

固體組合物通常係被調配成劑量單位，每劑量提供約1至約1000毫克活性成份。固體劑量單位之一些實例為1毫克，10毫克，100毫克，250毫克，500毫克，及1000毫克。液體組合物通常在1-100毫克/毫升之單位劑量範圍中。液體劑量單位之一些實例為1毫克/毫升，10毫克/毫升，25毫克/毫升，50毫克/毫升，及100毫克/毫升。一般而言，劑量單位係在類似臨床上所使用該種類藥劑之單位範圍中，例如氟西汀(fluoxetine)。

本發明係涵蓋所有習用投藥模式；口服與非經腸方法為較佳。一般而言，服藥使用法係類似臨床上所使用該種類之藥劑，例如氟西汀(fluoxetine)。典型上，日服劑量係為每日0.01-100毫克/公斤體重。一般而言，經口方式需要較多化合物，以非經腸方式則較少。但是，特定服藥使用法應由醫師使用安全可靠醫療判斷作決定。

速激肽與血清素調制劑係與抑鬱有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療抑鬱病症之方法，該病症包括主要抑鬱病症(MDD)、兩極抑鬱、單極抑鬱、單次或復發主要抑鬱偶發事件、復發短暫抑鬱、緊張症特徵，憂鬱症特徵，包括進食病症，譬如厭食，體重減輕，非典型特徵、焦慮抑鬱，或分娩後展開。被涵蓋在MDD術語內之其他中樞神經系統病症，包括神經官能抑鬱、外傷後壓力病症(PTSD)與社會恐怖症、具有阿耳滋海默氏類型之早期或晚期展開癡呆症、具有抑鬱心情、具有抑鬱心情之血管癡呆症、心情病症，及因藥物所引致之耐藥性，譬如酒精、安非他命、古柯鹼、吸藥、類阿片、鎮靜藥、解焦慮劑及其他物質，抑鬱類型之情感分裂病症，及具有抑鬱心情之適應病症。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防精神分裂性病症有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療精神分裂性病症之方法，包括妄想狂樣精神分裂症、混亂精神分裂症、緊張症精神分裂症、未鑒別之精神分裂症、殘留精神分裂症。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防焦慮有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療焦慮病症之方法，包括恐懼病症、廣場恐怖、恐怖症、強迫觀念與強迫行為病症，壓力病症，包括外傷後壓力病症、一般化焦慮病症、急性壓力病症，及混合之焦慮-抑鬱病症。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防認知病症有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療認知病症之方法，

包括癡呆症與健忘病症。速激肽與血清素調制劑亦與在健康人類中治療或預防記憶與認知力有關聯。

速激肽與血清素調制劑亦與作為止痛劑使用有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療疼痛之方法，包括治療外傷性疼痛，譬如手術後疼痛，慢性疼痛，譬如關節炎疼痛，譬如發生在骨、風濕性或牛皮癬關節炎中，神經病原性疼痛，譬如疱疹後神經痛、三叉神經痛、節段或肋間神經痛、纖維肌痛、末梢神經病、糖尿病患者之神經病、化學療法所引致之神經病、AIDS相關之神經病，各種形式之頭痛，譬如偏頭痛、急性或慢性緊張頭痛、群集頭痛，上頷竇疼痛、癌症疼痛、身體起源之疼痛、胃腸疼痛、運動損傷疼痛、月經困難、月經疼痛、腦膜炎、肌骨疼痛，下背疼痛，例如脊柱狹窄、脫盤、坐骨神經痛，絞痛、黏連脊椎炎、痛風、灼傷、傷痕疼痛、癢症，及丘腦疼痛，譬如中風後丘腦疼痛。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防睡眠病症有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療睡眠病症之方法，包括失眠症、睡眠窒息、發作性睡病及廿四小時節奏病症。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防發炎有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療發炎之方法，包括治療在氣喘、流行性感冒及慢性枝氣管炎中之發炎，治療胃腸道之炎性疾病，譬如克隆氏病、潰瘍性結腸炎、炎性腸疾病及非類固醇消炎藥物引致之傷害，皮膚之炎性疾病，譬如疱疹與濕疹，膀胱之炎性疾病，譬如膀胱炎與急促失禁，

及眼睛與牙齒發炎。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防過敏性病症有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療過敏性病症，特別是皮膚之過敏性病症，譬如蕁麻疹，與氣道之過敏性病症，譬如鼻炎之方法。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防反胃、惡心、乾嘔及嘔吐有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療此等病症之方法。

速激肽與血清素調制劑亦與治療或預防月經前不安病症(PMDD)、慢性疲勞徵候簇及多發性硬化有關聯。因此，本發明之另一方面為用於治療此等病症之方法。

【實施方式】

特殊具體實施例之說明

下述實驗程序係描述一些式I化合物之合成。於本文中係使用標準化學習用方式，除非另有指明。實驗係涵蓋此項技藝中已知之合理變異方式。下述HPLC條件可在所指示之情況下使用。

HPLC方法1：Phenomenex C18 4.6 x 50毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑0.1% TFA，0.00分鐘=0% B，4.0分鐘=100% B，5.0分鐘=100% B，流率=4毫升/分鐘。

HPLC方法2：Phenomenex C18 4.6 x 50毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑0.1% TFA，0.00分鐘=0% B，3.0分鐘=100% B，4.0分鐘=100% B，流率=4毫升/分鐘。

HPLC方法3：Phenomenex C18 4.6 x 30毫米，A=90% H_2O/10%

MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 0% B，4.0 分鐘 = 100% B，5.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 4：Phenomenex Luna 3.0 x 50 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 0% B，4.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 5：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 60% B，4.0 分鐘 = 100% B，5.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 6：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 50% B，4.0 分鐘 = 100% B，5.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 7：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 40% B，4.0 分鐘 = 100% B，5.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 8：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 70% B，4.0 分鐘 = 100% B，5.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 9：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=95% H_2O/5% ACN，B=95% ACN/5% H_2O，改質劑 10 mM NH_4OAc，0.00 分鐘 = 0% B，4 分鐘 = 100% B，5 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘。

HPLC 方法 10：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=95% H_2O/5% ACN，B=95% ACN/5% H_2O，改質劑 10 mM NH_4OAc，0.00 分鐘 = 40% B，4 分鐘 = 100% B，5 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 /

分鐘。

HPLC 方法 11：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 40% B，12 分鐘 = 100% B，15.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 12：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 20% B，12 分鐘 = 100% B，15.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 13：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 50% B，12 分鐘 = 100% B，15.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 14：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 0% B，20 分鐘 = 100% B，22.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 15：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 10% B，15 分鐘 = 100% B，18.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 16：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 40% B，15 分鐘 = 100% B，18.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分

鐘。

HPLC 方法 17：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 60% B，12 分鐘 = 100% B，18.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

HPLC 方法 18：Waters Atlantis 30 x 100 毫米，A=90% H_2O/10% MeOH，B=90% MeOH/10% H_2O，改質劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 10% B，12 分鐘 = 100% B，17.0 分鐘 = 100% B，流率 = 40 毫升/分鐘。

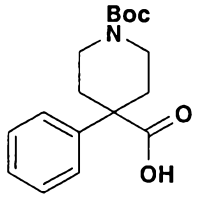
HPLC 方法 19：Phenomenex C18 4.6 x 50 毫米，A=95% H_2O/5% ACN，B=95% ACN/5% H_2O，改質劑 10 mM NH_4OAc，0.00 分鐘 = 60% B，4 分鐘 = 100% B，5 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升/分鐘。

SFC 方法 1：Chiralcel OD-H 分析管柱，4.6 x 250 毫米，5 微米，流動相：在 CO_2 中之 15% MeOH (0.1% DEA)，歷經 18 分鐘，在 40% 下 5 分鐘沖洗，在 15% 下 5 分鐘達成平衡。溫度：35℃，流率：2.0 毫升/分鐘，歷經 20 分鐘，UV 監控在 220 毫微米下。

SFC 方法 2：Chiralcel OD-H 分析管柱，4.6 x 250 毫米，5 微米，流動相：在 CO_2 中之 10% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0 毫升/分鐘，歷經 16 分鐘；UV 監控在 220 毫微米下。

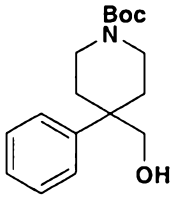
SFC 方法 3：Chiralcel OD-H 分析管柱，4.6 x 250 毫米，5 微米，流動相：在 CO_2 中之 7% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0 毫升/分鐘，歷經 22 分鐘；UV 監控在 220 毫微米下。

中間物1



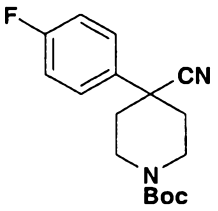
1-(第三-丁氧羰基)-4-苯基六氫吡啶-4-羧酸. 於4-苯基-4-六氫吡啶羧酸對-苯磺酸甲酯(100克，265毫莫耳)與三乙胺(111毫升，795毫莫耳)在四氫呋喃(1200毫升)中之懸浮液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(63.6克，291毫莫耳)。將反應物慢慢地加熱至溫和回流，並保持在此情況下，歷經1小時。一小時後，氣體釋出已停止，且反應物已變成透明溶液。使反應物冷卻至室溫，及濃縮，以移除大部份四氫呋喃。使殘留物溶於水/乙醚中，並藉由添加10M氫氧化鈉(50毫升)使水溶液呈極鹼性。將水溶液以乙醚洗滌(2X)，將其拋棄。將水溶液轉移至錐形瓶，並藉由添加醋酸使其呈酸性(約pH 5)，獲得白色沉澱物。藉過濾收集沉澱物，並風乾過夜，獲得白色粉末。在高真空下移除最後微量之水，而得78.9克(98%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 10.5 (bs, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.08 (bs, 2H), 2.48 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 179.6, 155.0, 141.6, 128.8, 127.6, 126.1, 79.9, 49.3, 41.7, 33.4, 28.5. 質譜：328.12 $(MNa)^+$.

中間物2



4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在室溫下，於1-(第三-丁氧羰基)-4-苯基六氫吡啶-4-羧酸(40克，131毫莫耳)在四氫呋喃(131毫升)中之懸浮液內，添加硼烷四氫呋喃複合物(1M，在四氫呋喃中，131毫升，131毫莫耳)。有起泡，且受質迅速地溶解。將反應物於室溫下攪拌3天。使反應物冷卻至0℃，並藉由小心添加1M氫氧化鈉使反應淬滅。將反應物以乙醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。以10% EtOAc/己烷(300毫升)研製，獲得白色粉末，將其藉過濾收集，而得36.9克(97%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.35-7.43 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). 質譜：292.17 $(MH)^+$.

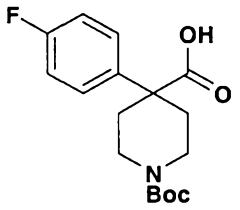
中間物3



4-氰基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2-(4-氟苯基)乙腈(1.35克，10.0毫莫耳)與雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三-丁酯(2.42克，10.0毫莫耳)在二甲基甲醯胺(30毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物使用氫化鈉(760毫克，30.0毫

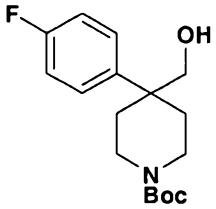
莫耳)以數份處理。移除冰浴，並將反應物在60℃下加熱24小時。於冷卻至室溫後，將混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取(2X)。將有機層匯集一起，以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.65克(54%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.39-7.44 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). 質譜：327.11 $(MNa)^+$.

中間物4



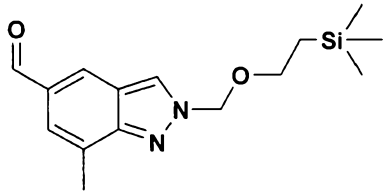
1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-羧酸. 使4-氰基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.35克，1.15毫莫耳)溶於乙醇(3.0毫升)與氫氧化鈉(50%，在水中，3.0毫升)中。然後，將反應混合物於回流下加熱6小時。於冷卻至室溫後，使混合物在真空中濃縮，以移除大部份乙醇。將殘留物倒入水/醋酸乙酯中。以水萃取產物(2X)，並拋棄有機物質。將水層匯集在一起，並以1N鹽酸酸化至pH 2.0。過濾所形成之沉澱物，並在真空中乾燥數小時，而得0.24克(64%)，為白色粉末。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.46-7.48 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). 質譜：346.20 $(MNa)^+$.

中間物5



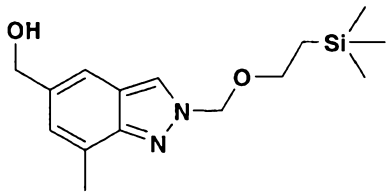
4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-羧酸(9.5克，29.3毫莫耳)懸浮於四氫呋喃(60毫升)中，並冷卻至0℃。於此溶液中，小心地添加硼烷四氫呋喃複合物(1M，在四氫呋喃中，59毫升，59毫莫耳)，歷經15分鐘。使反應混合物溫熱至室溫過夜，接著於回流下加熱24小時。使混合物冷卻至0℃，以過量甲醇處理，以醋酸乙酯稀釋，以1N氫氧化鈉(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(40%醋酸乙酯/己烷)，獲得6.6克(72%)，為白色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 7.24-7.29 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). 質譜：310.21 $(MH)^+$.

中間物6



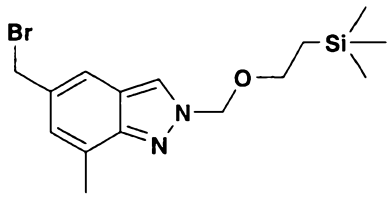
7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-羧甲醛. 標題化合物係根據文獻程序(Luo, J. Org. Chem. 2006, 5392)製成。

中間物7



(7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)甲醇. 在室溫下，於7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-羧甲醛(150毫克，0.516毫莫耳)在乙醇(4毫升)中之溶液內，添加硼氫化鈉(19.5毫克，0.516毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌20分鐘，冷卻至0℃，並藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將反應物倒入乙醚中，並以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得139毫克(92%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (bs, 1H), 0.89 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 148.9, 135.1, 128.2, 125.5, 122.9, 121.7, 115.4, 81.5, 67.2, 65.6, 17.7, 17.1, -1.5.

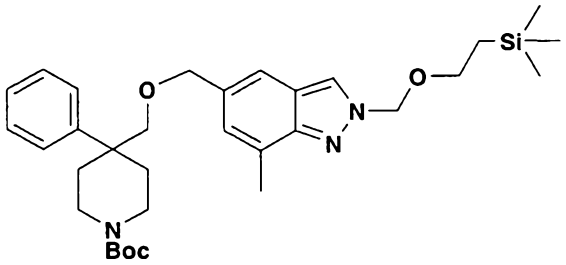
中間物8



5-(溴基甲基)-7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑. 在0℃下，於(7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)甲醇(138毫克，0.472毫莫耳)與四溴化碳(235毫克，0.708毫莫耳)在四氫呋喃(1毫升)中之溶液內，添加三苯膦(186毫克，0.708毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫

下攪拌30分鐘。將反應物以數份體積之戊烷稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體。使有機物質濃縮，並藉管柱層析純化(5→ 12% EtOAc/己烷)，而得114毫克(68%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 148.8, 131.6, 129.0, 126.6, 123.3, 121.6, 118.1, 81.7, 67.3, 35.4, 17.7, 17.1, -1.5.

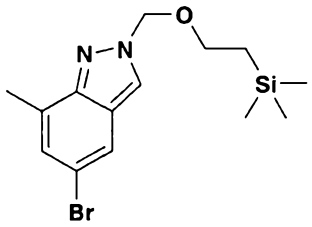
中間物9



4-(((7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(102毫克，0.350毫莫耳)與5-(溴基甲基)-7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑(113毫克，0.318毫莫耳)在二甲基甲醯胺(0.75毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(16.8毫克，0.70毫莫耳)。將所形成之溶液於0℃下攪拌30分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→ 25% EtOAc/己烷)，獲得170毫克(94%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (bs, 2H),

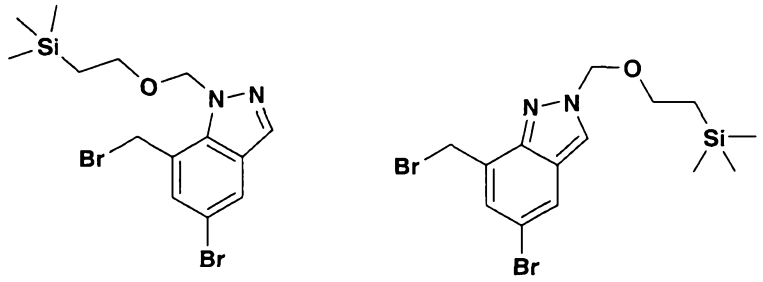
3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 155.1, 149.2, 143.3, 132.5, 128.5, 128.1, 127.4, 126.3, 125.7, 122.9, 121.9, 116.1, 81.8, 79.3, 78.9, 73.8, 67.4, 41.8, 40.1 (br), 32.0, 28.6, 18.0, 17.2, -1.3.

中間物 10



5-溴基-7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑. 在0℃下，於5-溴基-7-甲基-1H-吲唑(2.0克，9.48毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(2.74毫升，12.8毫莫耳)在四氫呋喃(25毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(2.10毫升，11.9毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌4小時。將反應物倒入乙醚中，以水(3X)，然後以1M酸性硫酸鉀，接著以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(8%→ 12% EtOAc/己烷)，獲得3.03克(94%)，為輕微黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.62 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.93 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.8, 130.4, 128.9, 123.1, 122.3, 120.1, 115.8, 81.9, 67.6, 17.9, 17.0, -1.3.

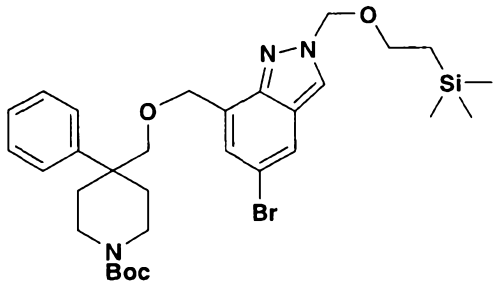
中間物 11 與 12



5-溴基-7-(溴基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑與 5-溴基-7-(溴基甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑. 於燒瓶中，裝填 5-溴基-7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑 (2.0 克，5.86 毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺 (1.04 克，5.86 毫莫耳)、苯甲酸過氧酐 (0.043 克，0.18 毫莫耳) 及四氯化碳 (12 毫升)。將反應物於回流下加熱過夜。使反應物濃縮。使所形成之殘留物懸浮於乙醚 (10 毫升) 中。於其中添加戊烷 (20 毫升)。於攪拌 5 分鐘後，藉過濾移除固體，並使母液濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (3%→ 8% EtOAc/ 己烷)，獲得 3 個溶離份。使最快速溶離之溶離份濃縮，而得 5-溴基-7-(溴基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑 (0.95 克，39%)。使最慢溶離之溶離份濃縮，而得 5-溴基-7-(溴基甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑 (420 毫克，17%)。5-溴基-7-(溴基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.50 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 136.2, 133.5, 132.0, 128.4, 124.6, 123.1, 114.1, 80.4, 66.4, 29.8, 17.9, -1.4. 5-溴基-7-(溴基甲基)-2-((2-(三甲基

矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.64 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.6, 130.2, 129.3, 123.8, 123.4, 122.8, 115.2, 82.1, 67.9, 28.2, 18.0, -1.3.

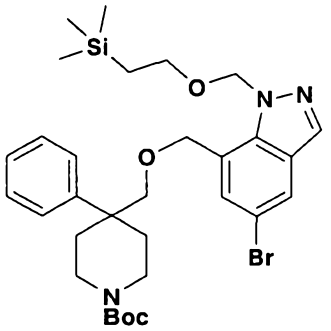
中間物13



4-(((5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於燒瓶中，裝填5-溴基-7-(溴基甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑(0.61克，1.45毫莫耳)、4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.444克，1.52毫莫耳)及二甲基甲醯胺(5毫升)。使反應物冷卻至0℃，並使用氫化鈉(0.073克，3.05毫莫耳)以數份處理。於攪拌15分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌15分鐘。使反應物冷卻至0℃，並藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將反應物倒入乙醚中，以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12% → 25% EtOAc/己烷)，獲得720毫克(79%)，為膠質。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.58 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.95

(m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 145.5, 142.9, 130.5, 128.6, 127.4, 126.6, 126.5, 123.3, 122.2, 121.3, 116.0, 81.9, 80.0, 79.4, 68.5, 67.6, 41.9, 40.3 (br), 32.0, 28.6, 17.9, -1.3. 質譜：630.14 $(MH)^+$.

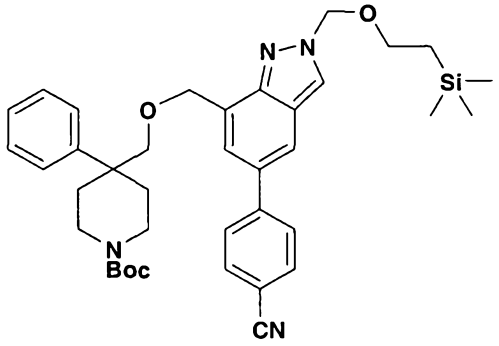
中間物 14



4-(((5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於燒瓶中，裝填 5-溴基-7-(溴基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑 (220 毫克，0.52 毫莫耳)、4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (160 毫克，0.55 毫莫耳) 及二甲基甲醯胺 (2.5 毫升)。使反應物冷卻至 0℃，並使用氫化鈉 (26.4 毫克，1.1 毫莫耳) 以數份處理。於攪拌 15 分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌 15 分鐘。使反應物冷卻至 0℃，並藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將反應物倒入乙醚中，以水 (3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析 (12%→ 25% EtOAc/ 己烷)，獲得 233 毫克 (71%)，為膠質。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.36 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.76 (m, 2H),

1.41 (s, 9H), 0.75 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 142.7, 137.1, 133.1, 131.4, 128.4, 127.8, 127.1, 126.4, 123.5, 122.8, 113.7, 79.4, 79.1, 78.8, 70.4, 66.0, 41.5, 40.2 (br), 32.1, 28.6, 17.8, -1.40.

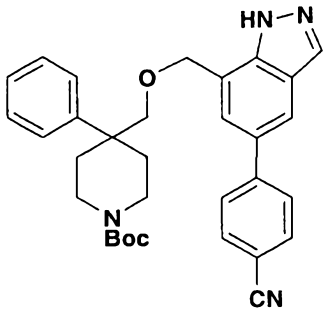
中間物 15



4-(((5-(4-氰基苯基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填4-(((5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(400毫克，0.63毫莫耳)、4-氰基苯基二羥基硼烷(280毫克，1.90毫莫耳)及肆(三苯膦)-鈀(0)(36.6毫克，0.032毫莫耳)。將管件以氮沖洗，並以四氫呋喃(12毫升)與氫氧化鉀(1M，在水中)(1.90毫升，1.90毫莫耳)處理。將管件密封，並在110℃下，經由微波加熱1小時。使反應物冷卻，倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 32% EtOAc/己烷)，獲得391毫克(94%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.63 (t, J =

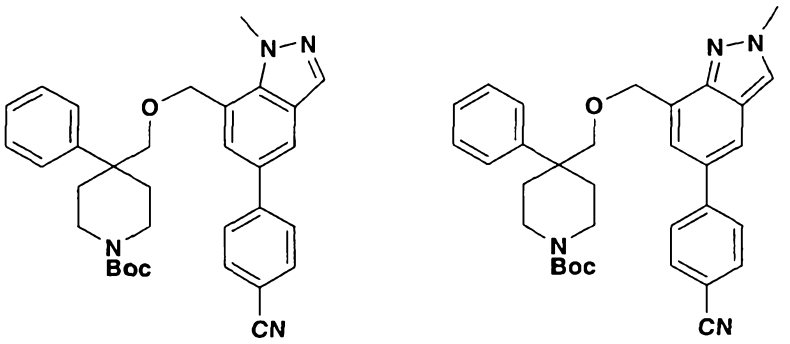
8.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 146.8, 146.3, 143.2, 133.4, 132.6, 129.5, 128.5, 127.8, 127.4, 126.3, 123.8, 122.7, 122.6, 119.1, 118.1, 110.5, 82.0, 79.9, 79.4, 68.9, 67.7, 41.8, 40.3 (br), 32.2, 28.6, 17.9, -1.3.

中間物16



4-(((5-(4-氰基苯基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈(280毫克，0.66毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)中之溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(152毫克，0.70毫莫耳)。移除冰浴，並將反應物攪拌1小時。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅。於攪拌5分鐘後，使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(EtOAc/己烷)，而得241毫克(70%)，為非晶質泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 145.9, 142.8, 128.5, 135.0, 132.7, 132.2, 129.1, 127.9, 127.13, 127.06, 124.4, 123.5, 121.7, 119.0, 110.6, 80.5, 79.6, 72.2, 41.6, 40.3 (br), 32.5, 28.6.

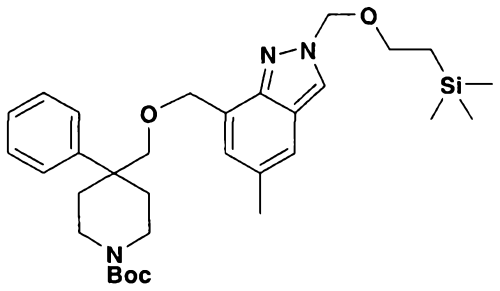
中間物17與18



4-(((5-(4-氰基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((5-(4-氰基苯基)-2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(((5-(4-氰基苯基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.191毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，9.6毫克，0.24毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(0.015毫升，0.24毫莫耳)處理。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將有機物質以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 100% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得4-(((5-(4-氰基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(63毫克，61%)。使第二個溶離份濃縮，而得4-(((5-(4-氰基苯基)-2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(29毫克，28%)。4-(((5-(4-氰基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (m, 4H),

7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (bs, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 145.6, 142.7, 138.5, 133.5, 132.7, 131.4, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 126.5, 126.3, 121.1, 120.3, 119.1, 110.5, 79.5, 79.2, 71.1, 41.5, 40.2 (br), 38.1, 32.2, 28.5. 質譜：559.18 $(MNa)^+$. 4-(((5-(4-氯基苯基)-2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.72 (bs, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 147.0, 146.4, 143.2, 132.9, 132.6, 128.7, 128.5, 127.8, 127.4, 126.3, 124.9, 122.5, 122.4, 119.2, 117.7, 110.3, 79.8, 79.4, 69.0, 41.8, 40.7, 40.2 (br), 32.1, 28.6. 質譜：559.23 $(MNa)^+$.

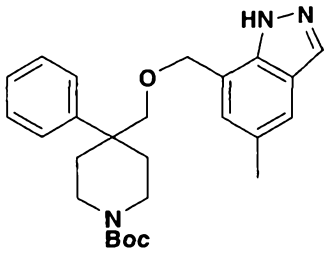
中間物19



4-(((5-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填4-(((5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，0.317毫莫耳)、三甲基環硼氧烷(0.089毫升，0.634毫莫耳)、四氫呋喃(1.5毫升)、碳酸鈉(4M，在水中，0.24

毫升，0.95毫莫耳)及肆(三苯膦)-鈀(0) (18.3毫克，0.016毫莫耳)。將管件以氮沖洗，密封，並在110℃下，經由微波加熱2小時。使反應物冷卻，倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25% EtOAc/己烷)，獲得86毫克(50%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.74 (bs, 2H), 3.58 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 146.1, 143.2, 131.6, 128.5, 127.9, 127.4, 126.4, 126.0, 122.6, 121.9, 117.3, 81.7, 79.6, 79.3, 69.0, 67.3, 41.9, 40.3 (br), 32.0, 28.6, 22.0, 17.9, -1.3. 質譜：566.35 $(MH)^+$.

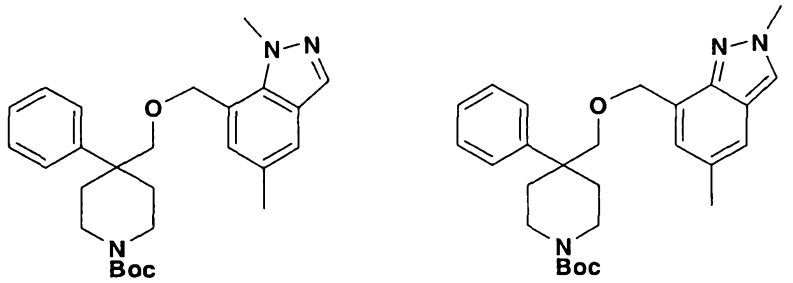
中間物20



4-(((5-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-(((5-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(85毫克，0.15毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，3毫升)中，並於室溫下攪拌2小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將管柱以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶

離，及濃縮，而得50毫克(99%)。使粗製胺溶於二氯甲烷(3毫升)中，冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(41毫克，0.186毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，並移除冰浴。於攪拌5分鐘後，使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(25%→ 50% EtOAc/己烷)，而得52.5毫克(81%)，為無色薄膜、^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.41 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 142.8, 137.3, 133.8, 129.9, 129.1, 127.1, 126.1, 124.1, 120.3, 119.2, 80.2, 79.5, 72.4, 41.6, 40.1 (br), 32.4, 28.6, 21.3.

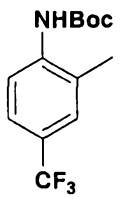
中間物21與22



4-(((1,5-二甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((2,5-二甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(((5-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(38毫克，0.087毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，7.0毫克，0.174毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(11微升，0.174毫莫耳)處理。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚

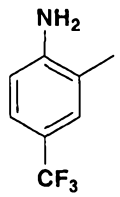
中。將有機物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 75% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得4-(((1,5-二甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(24毫克，61%)。濃縮第二個溶離份，獲得4-(((2,5-二甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8毫克，20%)。4-(((1,5-二甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (bs, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 142.9, 137.3, 132.1, 130.8, 129.3, 128.5, 127.2, 126.4, 126.0, 120.6, 119.8, 79.4, 78.7, 71.3, 41.5, 40.1 (br), 38.0, 32.1, 28.6, 21.0. 4-(((2,5-二甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.72 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 (bs, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 146.3, 143.3, 131.0, 128.5, 127.4, 127.1, 126.3, 125.7, 122.9, 122.5, 117.0, 79.4, 79.3, 69.1, 41.9, 40.3, 40.2 (br), 32.0, 28.6, 21.9.

中間物23



2-甲基-4-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三-丁酯. 在-78℃下，於4-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三-丁酯(13.2克，50.5毫莫耳)之溶液中，添加第三-丁基鋰(1.7，在戊烷中，62.4毫升，106毫莫耳)。使反應物於冰浴中逐漸溫熱至-20℃(約1小時)。使反應物再冷卻至-78℃，並以碘甲烷(3.79毫升，61毫莫耳)處理。使反應物逐漸溫熱至0℃，並保持在此情況下，歷經15分鐘。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅。將混合物傾倒在乙醚上，以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將固體以戊烷研製，並過濾，以收集第一份收取產物(10.4克，75%)。母液獲得第二份收取產物之固體(2.15克，15%)，將其再一次藉過濾收集。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.40 (bs, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 152.5, 139.8, 127.2 (q, J = 3.8 Hz), 126.2, 125.0 (q, J = 33 Hz), 124.4 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 3.8 Hz), 119.5, 81.3, 28.4, 17.7. 質譜：298.00 $(MNa)^+$.

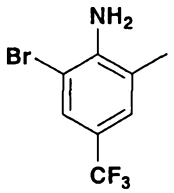
中間物24



2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺. 使2-甲基-4-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三-丁酯(11.6克，42毫莫耳)溶於三氟醋酸(17%，在二氯甲烷中，90毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並溶於水/戊烷中。以飽和碳酸氫鈉使水溶液中和，

並分離液層。使有機物質以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得7.8克(定量)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.25-7.40 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.7, 127.5 (q, J = 3.8 Hz), 125.0 (q, J = 271 Hz), 124.4 (q, J = 3.8 Hz), 120.3 (q, J = 33 Hz), 114.1, 17.2. 質譜：176.03 $(MH)^+$.

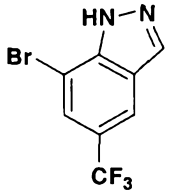
中間物25



2-溴基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺. 在室溫下(在室溫水浴中)，於2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(7.78克，44.4毫莫耳)、溴化鉀(1.59克，13.3毫莫耳)及七鉬酸銨四水合物(140毫克，0.111毫莫耳)在醋酸(40毫升)中之懸浮液內，添加過硼酸鈉四水合物(1.88克，12.2毫莫耳)。10分鐘後，將反應物以另一份之溴化鉀(1.59克，13.3毫莫耳)、七鉬酸銨四水合物(140毫克，0.111毫莫耳)及過硼酸鈉四水合物(1.88克，12.2毫莫耳)處理。10分鐘後，將反應物以另一份之溴化鉀(1.59克，13.3毫莫耳)、七鉬酸銨四水合物(140毫克，0.111毫莫耳)及過硼酸鈉四水合物(1.88克，12.2毫莫耳)處理。10分鐘後，將反應物以另一份之溴化鉀(1.59克，13.33毫莫耳)、七鉬酸銨四水合物(140毫克，0.111毫莫耳)及過硼酸鈉四水合物(1.88克，12.2毫莫耳)處理。1小時後，將反應物使用最後一份之所有物質，以前述添加量之一半處理。1小時後，將混合物倒入水中，以固態碳酸氫鈉中和，萃取於乙醚中，以水，然

後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得11.3克(100%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.36 (bs, 2H), 2.23 (s, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.3, 127.7 (q, J = 3.8 Hz), 126.4 (q, J = 3.8 Hz), 124.0 (q, J = 272 Hz), 120.6 (q, J = 34 Hz), 108.2, 18.3. 質譜：253.95 $(MH)^+$.

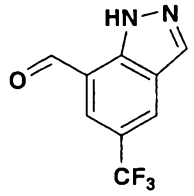
中間物26



7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 在-10℃下，於2-溴基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(11.3克，44.5毫莫耳)在鹽酸(8M，40毫升，320毫莫耳)中之懸浮液內，逐滴添加亞硝酸鈉(3.22克，46.7毫莫耳)在水(約10毫升)中之溶液。10分鐘後，藉由添加固體醋酸鈉使所形成之溶液中和。將所形成之溶液在0℃下，添加至2-甲基-2-丙烷硫醇(5.01毫升，44.5毫莫耳)在乙醇(100毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於0℃下攪拌30分鐘。將所形成之混合物傾倒在冰上，並於乙醚中萃取所形成之混合物(2X)。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於二甲亞碸(25毫升)中，並在冷卻水浴(約10℃)中，經由套管轉移至第三-丁醇鉀(39.9克，356毫莫耳)在二甲亞碸(250毫升)中之溶液。移除浴液，並持續攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒在冰/濃鹽酸上，獲得沉澱物。30分鐘後，藉過濾收集所形成之固體，並在濾器上風乾過夜，而得10.1克(86%)，為黃褐

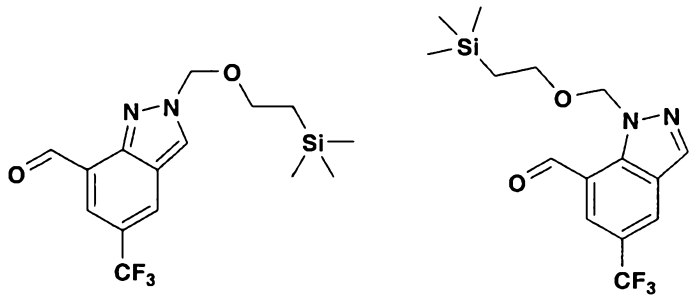
色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 2.83 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 140.7, 136.3, 125.8 (q, J = 2.9 Hz), 124.9 (q, J = 33 Hz), 123.8 (q, J = 273 Hz), 123.2, 118.4 (q, J = 3.8 Hz), 104.1.

中間物27



5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(9.05克，34.1毫莫耳)在四氫呋喃(120毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(0.901克，37.6毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌20分鐘。使溶液冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，41.2毫升，70毫莫耳)逐滴處理。將反應物於-78℃下攪拌10分鐘，使其在dewar中逐漸溫熱至-50℃，再冷卻至-78℃，然後以二甲基甲醯胺(10.6毫升，137毫莫耳)處理。15分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物傾倒在冰/1M鹽酸(120毫升)上。以醋酸乙酯萃取混合物(2X)。將有機物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得暗色固體。將固體以最少乙醚研製，並過濾，而得5.25克(72%)，為黃褐色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.90 (s, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 191.4, 137.2, 135.8, 129.7, 125.8, 124.2, 124.0 (q, J = 272 Hz), 123.7 (q, J = 34 Hz), 120.6. 質譜：214.93 $(MH)^+$.

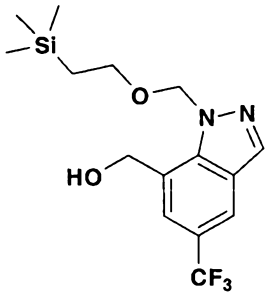
中間物28與29



5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛與5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(3.87克，18.1毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(6.19毫升，28.9毫莫耳)在四氫呋喃(55毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(4.49毫升，25.3毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌過夜。將反應物倒入乙醚中，以水(2X)，然後以1M酸性硫酸鉀，接著以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→30% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(1.7克，27%)。使第二個溶離份濃縮，而得5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(3.85克，62%)。5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 189.6, 146.1, 127.4, 126.3, 125.9, 125.4, 124.4 (q, J = 34 Hz), 124.1 (q, J = 273 Hz), 122.8, 82.6, 68.4, 18.1, -1.4. 5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-

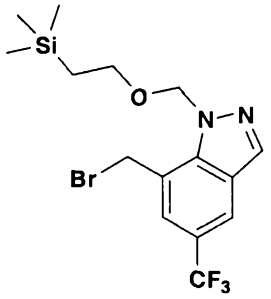
吲哚-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 88.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 189.1, 137.3, 135.8, 129.1, 127.4, 125.1, 124.2 (q, J = 34 Hz), 124.0 (q, J = 272 Hz), 122.4, 81.3, 66.5, 17.8, -1.5.

中間物30



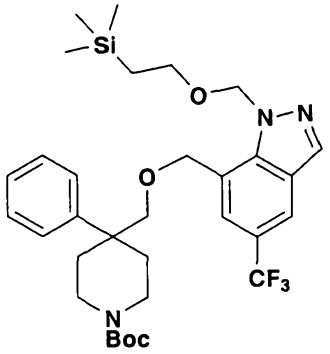
(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲醇. 在0℃下，於5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧甲醛(1克，2.9毫莫耳)在乙醇(15毫升)中之溶液內，添加硼氫化鈉(0.055克，1.45毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌15分鐘。使反應物冷卻至0℃，並藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅。使反應物濃縮，以移除大部份乙醇，並倒入乙醚中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得0.985克(98%)，為油狀物，其係於靜置時固化。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.34 (bs, 1H), 0.85 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 139.0, 135.1, 125.9, 125.3, 124.52 (q, J = 272 Hz), 124.51, 124.2 (q, J = 33 Hz), 119.3, 80.1, 66.7, 62.6, 17.8, -1.5.

中間物31



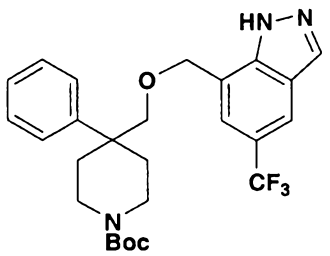
7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑. 在0℃下，於(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲醇(980毫克，2.83毫莫耳)與四溴化碳(1.41克，4.24毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加三苯膦(1.11克，4.24毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌30分鐘。將反應物以數份體積之戊烷稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體。使有機物質濃縮，並藉管柱層析純化(4%→ 8% EtOAc/己烷)，而得1.155克(100%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 138.4, 135.1, 126.4, 125.7, 124.4 (q, J = 33 Hz), 124.3 (q, J = 273 Hz), 122.5, 120.1, 80.5, 66.6, 29.7, 17.9, -1.4.

中間物32



4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.669克，2.3毫莫耳)與7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(0.94克，2.3毫莫耳)在二甲基甲醯胺(7毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，0.119克，3.0毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌30分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12% EtOAc/己烷)，獲得1.13克(79%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.77 (m, 2H), -0.11 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 142.7, 139.3, 134.7, 128.4, 127.1, 126.4, 125.6, 124.8, 124.6 (q, J = 273 Hz), 123.5 (q, J = 32Hz), 122.1, 119.2, 79.4, 79.2, 79.0, 70.6, 66.1, 41.5, 40.3 (br), 32.2, 28.5, 17.8, -1.4. 質譜：620.15 $(MH)^+$.

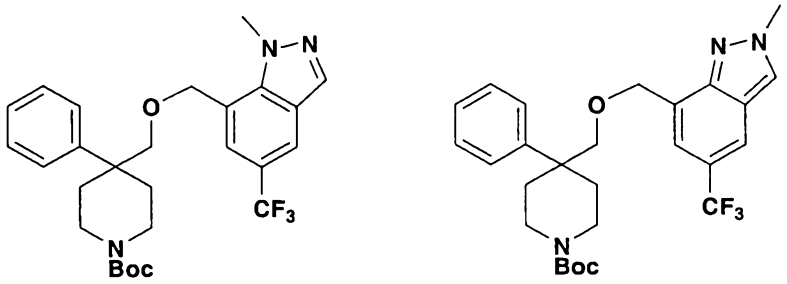
中間物33



4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基

矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.05克，1.7毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，10毫升)中。將反應物於室溫下攪拌3小時，及濃縮。將粗製三氟醋酸鹽裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，並以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得0.65克。使粗製胺溶於二氯甲烷(20毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(723毫克，3.31毫莫耳)處理。將反應物於室溫下攪拌1小時。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(25%→ 40% EtOAc/己烷)，而得0.79克(97%)，為黏稠油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.87 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 156.5, 155.0, 142.7, 139.5, 135.3, 129.1, 127.2, 127.0, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.2 (q, J = 33 Hz), 122.9, 121.8, 120.3, 118.4, 80.5, 79.6, 71.8, 41.6, 40.2 (br), 32.4, 28.5, 28.3. 質譜：490.06 $(MH)^+$.

中間物34與35

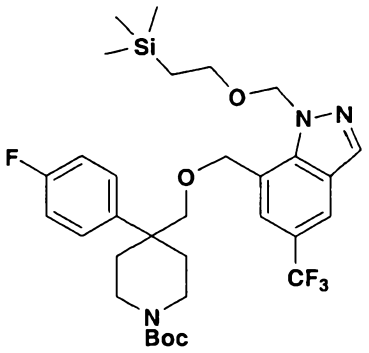


4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲

唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(350毫克，0.715毫莫耳)在二甲基甲醯胺(4毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，57.2毫克，1.43毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(0.089毫升，1.43毫莫耳)處理。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將有機物質以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25% → 75% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(187毫克，52%)。使第二個溶離份濃縮，而得4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(76.5毫克，21%)。4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 142.6, 139.4, 133.9, 128.5, 127.1, 126.5, 124.8, 124.7 (q, J = 272 Hz), 124.5, 122.5 (q, J = 33 Hz), 121.1, 119.7 (q, J = 3.8 Hz), 79.4, 79.2, 70.7, 41.5, 40.0 (br), 38.2, 32.2, 28.5. 4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.76

(m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.1, 147.6, 142.9, 129.2, 128.5, 127.3, 126.4, 125.6, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.1 (q, J = 33 Hz), 120.7, 118.7, 117.6 (q, J = 4.8 Hz), 79.9, 79.3, 68.7, 41.9, 40.7, 40.0 (br), 32.0, 28.6.

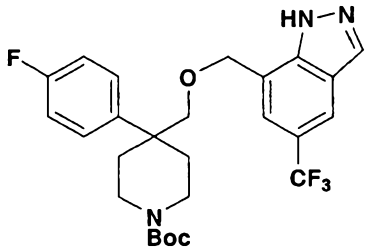
中間物36



4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.16克，0.517毫莫耳)與7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(0.212克，0.517毫莫耳)在二甲基甲醯胺(6毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，0.027克，0.672毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌30分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12% EtOAc/己烷)，獲得280毫克(85%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.19 (m, 2H),

1.87 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 155.0, 139.2, 138.4, 134.8, 128.63, 128.57, 125.7, 124.8, 124.6 (q, J = 272 Hz), 123.5 (q, J = 32 Hz), 121.9, 119.3 (q, J = 3.8 Hz), 115.2, 115.0, 79.5, 79.2, 78.7, 70.5, 66.2, 41.1, 40.0 (br), 32.3, 28.5, 17.8, -1.4. 質譜：638.12 $(MH)^+$.

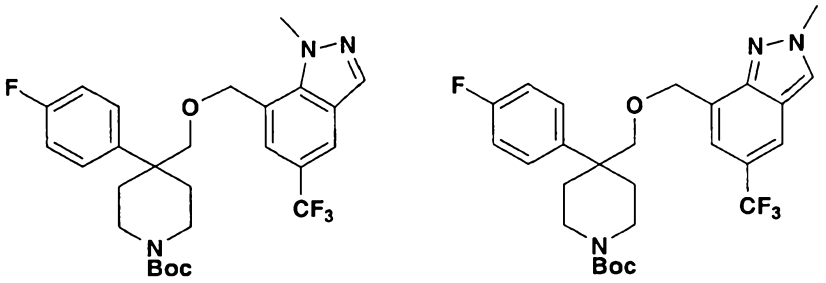
中間物37



4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(280毫克，0.439毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，4毫升)中。將反應物於室溫下攪拌3小時，及濃縮。將粗製三氟醋酸鹽裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，並以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得170毫克。使粗製胺溶於二氯甲烷(5毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(182毫克，0.835毫莫耳)處理。將反應物於室溫下攪拌1小時。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(25%→ 40% EtOAc/己烷)，而得193毫克(86%)，為黏稠油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.11 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 4.73 (s, 2H),

3.69 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.6, 160.7, 155.0, 139.6, 138.4, 135.4, 128.7, 128.6, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.3 (q, J = 32 Hz), 122.9, 121.7, 118.5 (q, J = 3.8 Hz), 115.9, 115.8, 80.1, 79.7, 71.6, 41.2, 39.8 (br), 32.5, 28.5, 28.3. 質譜：508.03 $(MH)^+$.

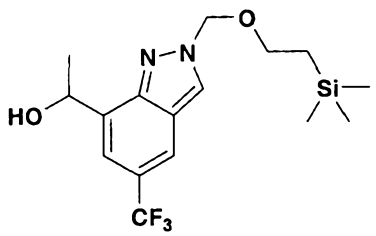
中間物 38 與 39



4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (115 毫克，0.227 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液內，添加氫化鈉 (60%，在礦油中，18.1 毫克，0.45 毫莫耳)。5 分鐘後，將反應物以碘甲烷 (0.028 毫升，0.45 毫莫耳) 處理。30 分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將有機物質以水 (3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析 (25%→ 75% EtOAc/ 己烷)，獲得兩個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得 4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (66 毫克，56%)。使第二個溶離份濃縮，而得 4-(4-氟

苯基)-4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(26毫克，22%)。4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 139.6, 135.4, 128.7, 128.6, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.3 (q, J = 32 Hz), 122.9, 121.8, 120.3 (q, J = 2.9 Hz), 118.4 (q, J = 4.8 Hz), 115.8, 115.6, 80.4, 71.9, 51.8, 46.3, 40.3, 32.9. 4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.4, 160.5, 155.1, 147.6, 138.7, 129.0, 128.9, 128.8, 125.6, 124.8 (q, J = 273 Hz), 124.1 (q, J = 32 Hz), 120.8, 118.8, 117.7 (q, J = 4.8 Hz), 115.3, 115.1, 79.6, 79.4, 68.7, 41.4, 40.7, 40.2 (br), 32.2, 28.5.

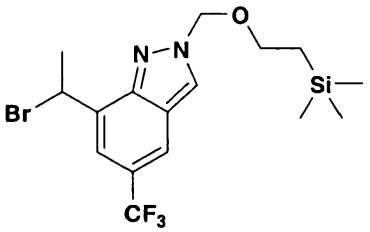
中間物40



(±)-1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇. 在-78℃下，於5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(0.5克，1.45毫莫耳)在

四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加溴化甲基鎂(3M，在乙醚中，0.97毫升，2.90毫莫耳)。使反應物於冰浴中(約1小時)逐漸溫熱至0℃。已為懸浮液之反應物變成溶液。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得444毫克(85%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.52 (bs, 1H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.3, 136.6, 128.0, 124.8, 124.7 (q, J = 273 Hz), 124.7 (q, J = 32 Hz), 121.3, 118.4 (q, J = 4.8 Hz), 117.4 (q, J = 2.9 Hz), 82.1, 68.2, 68.0, 23.4, 17.9, -1.4.

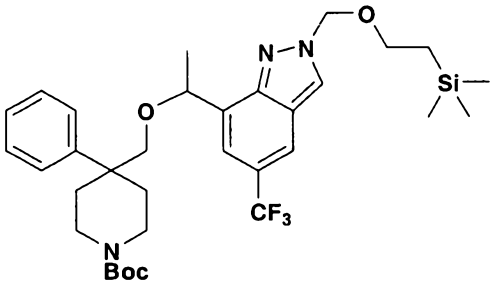
中間物41



(±)-7-(1-溴基乙基)-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑. 在0℃下，於(±)-1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(444毫克，1.23毫莫耳)與四溴化碳(613毫克，1.85毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，添加三苯膦(485毫克，1.85毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌30分鐘。將反應物以數份體積之戊烷稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體。使有機物質濃縮，並藉管柱層析純化(4%→ 6% EtOAc/ 己烷)，而得284毫克(55%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 8.00

(s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.90 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (q_{AB}, J_{AB} = 10.4 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 146.4, 134.2, 124.9, 124.7 (q, J = 32 Hz), 124.6 (q, J = 273 Hz), 121.6, 119.7 (q, J = 4.8 Hz), 119.3 (q, J = 2.9 Hz), 82.2, 68.1, 43.7, 25.5, 18.0, -1.4.

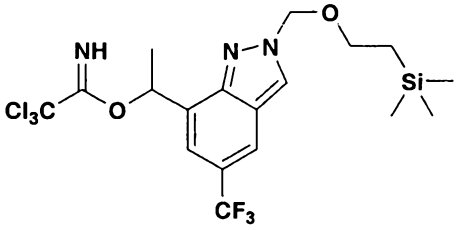
中間物 42



(±)-4-苯基-4-((1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 (±)-4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (193 毫克，0.66 毫莫耳) 與 7-(1-溴基乙基)-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑 (280 毫克，0.66 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (2.5 毫升) 中之溶液內，添加氫化鈉 (60%，在礦油中，34.4 毫克，0.86 毫莫耳)。將所形成之溶液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水 (2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析 (12%→ 20% EtOAc/ 己烷)，獲得 62 毫克 (15%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 2H), 5.75 (m, 2H), 5.04 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.44 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz,

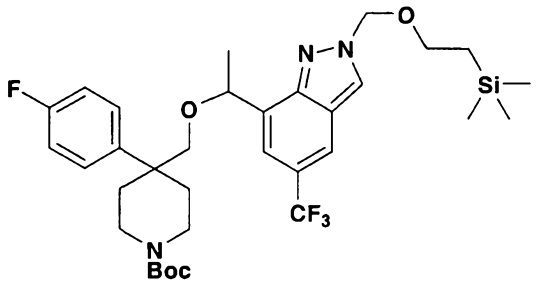
3H), 1.48 (s, 9H), 0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.2, 147.4, 142.9, 135.5, 128.5, 127.3, 126.4, 124.8 (q, J = 272 Hz), 124.7 (q, J = 32 Hz), 124.6, 121.1, 117.9 (q, J = 4.8 Hz), 117.3 (q, J = 2.9 Hz), 82.0, 79.3, 78.2, 74.1, 67.8, 41.8, 40.3 (br), 31.8, 28.6, 22.8, 17.9, -1.4. 質譜：634.17 $(MH)^+$.

中間物43



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯. 在室溫下，於(±)-1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(2.5克，6.94毫莫耳)與三氯乙腈(6.95毫升，69.4毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(0.1毫升，0.66毫莫耳)。於攪拌4小時後，使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(12% EtOAc/己烷 + 0.1% Et3N)，而得3.1克(89%)，為白色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.67 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.65 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (m, 2H), -0.05 (s, 9H). 質譜：526.90 $(MH)^+$.

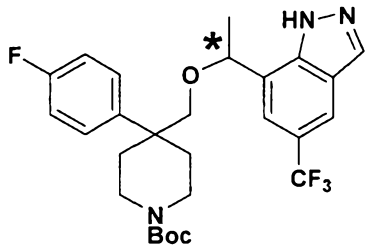
中間物44



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯(1.63克，3.23毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1克，3.23毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加環己烷(10毫升)與四氟硼酸乙醚複合物(0.044毫升，0.323毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌1小時。將反應物以另一份之四氟硼酸乙醚複合物(25微升，0.184毫莫耳)處理，並於0℃下攪拌30分鐘。藉由添加三乙胺使反應淬滅，以乙醚稀釋，並倒入水中。將含醚物質以1M酸性硫酸鉀，然後以10%氫氧化鈉，接著以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→ 18% EtOAc/己烷)，獲得720毫克(34%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.71 (q_{AB}, J_{AB}= 10.4 Hz, 2H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.38 (q_{AB}, J_{AB}= 9.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 163.7, 162.4, 160.5, 155.1, 147.4, 138.8, 135.4, 128.9, 128.8, 124.8 (q, J = 272 Hz), 124.6, 121.1, 118.0 (q, J = 5.8 Hz), 117.3, 115.2,

115.0, 82.0, 79.5, 77.9, 74.2, 67.8, 41.3, 40.0 (br), 32.2, 32.1, 28.6, 22.7, 17.9, -1.4. 質譜：652.23 $(MH)^+$.

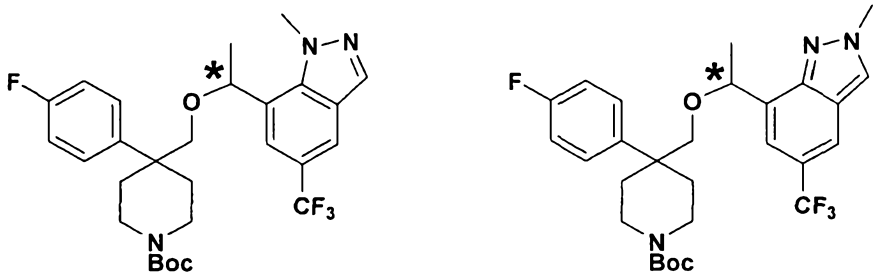
中間物45與46



4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A與B. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(600毫克，0.921毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，10毫升)，並在室溫下攪拌3小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗製六氫吡啶溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(0.427毫升，1.84毫莫耳)處理。於0℃下攪拌1小時後，藉由添加甲醇中之2M氨(2毫升)使反應淬滅，及濃縮。使殘留物溶於乙醚中，以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 37% EtOAc/己烷)，獲得外消旋物(400毫克，83%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.11 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.59 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 12H)；^{13}C-NMR

($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.7, 160.7, 156.5, 155.0, 138.1, 135.3, 128.72, 128.66, 127.1, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.6, 123.3, 119.9 (q, J = 2.9 Hz), 118.3 (q, J = 4.8 Hz), 115.8, 115.6, 79.7, 79.6, 78.7, 78.4, 41.2, 40.0, 32.5, 32.2, 28.5, 28.3, 22.2. 質譜：522.10 $(MH)^+$.對掌性HPLC (Chiralpak AD-H管柱，4.6 x 250毫米，5微米；流動相 = 15% EtOH (w/0.1% DEA)在CO2中；溫度：35C；流率 = 2.0毫升/分鐘，歷經11分鐘)，獲得該兩種個別對掌異構物。使較快速溶離之吸收峰濃縮，而得4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A (184毫克)。使較緩慢溶離之吸收峰濃縮，而得4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (188毫克)。

中間物47與48

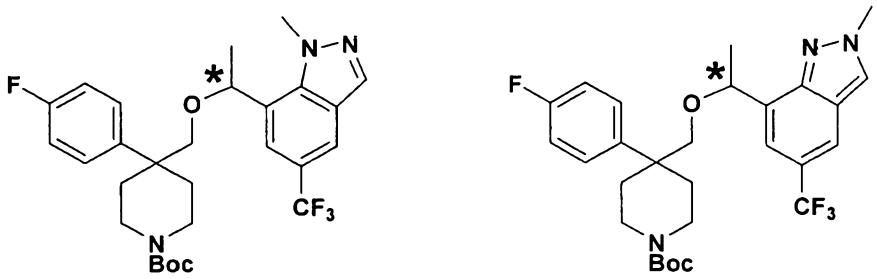


4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A與4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A. 在0℃下，於4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A (113毫克，0.217毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，

於油中，17毫克，0.43毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(0.027毫升，0.43毫莫耳)處理。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將有機物質以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 75% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。濃縮第一個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A (49.5毫克，43%)。濃縮第二個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A (61毫克，53%)。4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 4.88 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.28 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.5, 155.0, 138.6, 138.4, 134.3, 128.8, 128.7, 127.5, 125.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 4.8 Hz), 115.3, 115.1, 79.5, 77.7, 75.0, 41.2, 40.1 (br), 40.0, 32.3, 32.2, 28.5, 23.3. 質譜：536.2 $(MH)^+$. 4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.36 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz,

3H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.4, 160.5, 155.1, 147.7, 138.9, 134.6, 128.9, 128.8, 125.5, 124.8 (q, J = 272 Hz), 124.3 (q, J = 32 Hz), 121.1, 117.4 (q, J = 4.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 115.1, 115.0, 79.4, 77.8, 74.2, 65.9, 41.3, 40.7, 40.2 (br), 32.3, 32.1, 28.5, 22.7, 15.3. 質譜：536.20 $(MH)^+$.

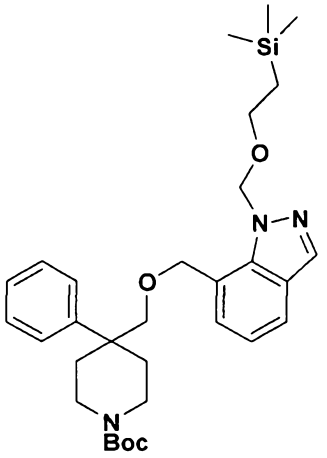
中間物 49 與 50



4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B與4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 在0℃下，於4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (116毫克，0.222毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，於油中，18毫克，0.45毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(0.028毫升，0.45毫莫耳)處理。30分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將有機物質以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 75% EtOAc/己烷)，獲得兩個溶離份。濃縮第一個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯對掌異構物B

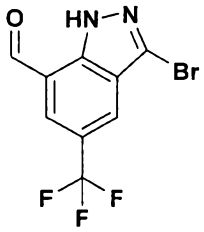
(52 毫克，44%)。使第二個溶離份濃縮，而得4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (64 毫克，54%)。4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 4.88 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.28 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.5, 155.0, 138.6, 138.4, 134.3, 128.8, 128.7, 127.5, 125.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 4.8 Hz), 115.3, 115.1, 79.5, 77.7, 75.0, 41.2, 40.1 (br), 40.0, 32.3, 32.2, 28.5, 23.3. 質譜：536.2 $(MH)^+$. 4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.36 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.4, 160.5, 155.1, 147.7, 138.9, 134.6, 128.9, 128.8, 125.5, 124.8 (q, J = 272 Hz), 124.3 (q, J = 32 Hz), 121.1, 117.4 (q, J = 4.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 115.1, 115.0, 79.4, 77.8, 74.2, 65.9, 41.3, 40.7, 40.2 (br), 32.3, 32.1, 28.5, 22.7, 15.3. 質譜：536.20 $(MH)^+$.

中間物51



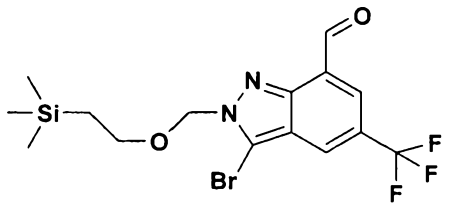
4-苯基-4-(((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-(((5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(55毫克，0.09毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(1.5毫升)中，並在室溫下攪拌15分鐘。使此經攪拌混合物冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰之溶液(1.7M，在戊烷中，103微升，0.17毫莫耳)處理，歷經數分鐘。將混合物於-78℃下攪拌20分鐘，藉由添加數滴之甲醇使反應淬滅，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(20%醋酸乙酯/己烷)，獲得34毫克(91%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.04-7.23 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.14 (s, 9H). 質譜：552.15 $(MH)^+$.

中間物52



3-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 於5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(270毫克，1.26毫莫耳)在醋酸(5毫升)中之混合物內，慢慢地添加溴(97微升，1.89毫莫耳)，歷經5分鐘。1小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水(2X)、飽和硫代硫酸鈉(2X)、飽和碳酸氫鈉(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得340毫克(92%)，為黃色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H). 質譜：294.81 $(MH)^+$.

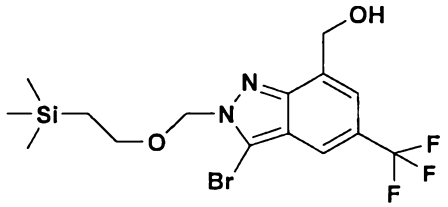
中間物53



3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛. 使3-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(340毫克，1.16毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(335微升，1.57毫莫耳)懸浮於四氫呋喃(6毫升)中，冷卻至0℃，並以(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(257微升，1.45毫莫耳)處理。移除冷卻，並持續攪拌4小時。將反應物倒入醋酸乙酯中，以水(3X)、1M酸性硫酸鉀(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(10%醋酸乙酯/己烷)，獲

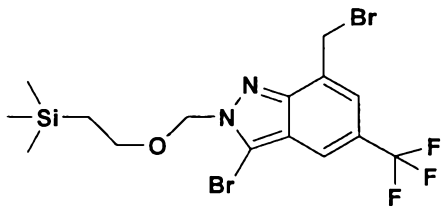
得400毫克(81%)，為輕微黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.41-3.43 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H), 0.20 (s, 9H). 質譜：446.87 $(MNa)^+$.

中間物54



(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲醇. 使3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(400毫克，0.95毫莫耳)懸浮於乙醇(5毫升)中，冷卻至0℃，並使用硼氫化鈉(18毫克，0.47毫莫耳)以一份處理。移除冷卻，並將反應物於室溫下攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，並以飽和氯化銨水溶液處理。使反應物濃縮，以移除大部份乙醇，並以醋酸乙酯稀釋。分離液層，並以鹽水(2X)洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析，獲得220毫克(55%)，為淡黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 0.79-0.85 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：448.82 $(MNa)^+$.

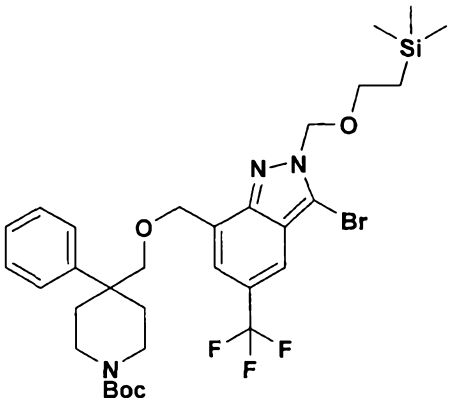
中間物55



3-溴基-7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙

氧基)甲基)-2H-吲唑. 將(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲醇(198毫克，0.48毫莫耳)與三苯膦(253毫克，0.96毫莫耳)在四氫呋喃(3毫升)中合併，並冷卻至0℃。引進分次N-溴基琥珀醯亞胺(180毫克，1.01毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。16小時後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(5%醋酸乙酯/己烷)，獲得140毫克(61%)，為淡褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

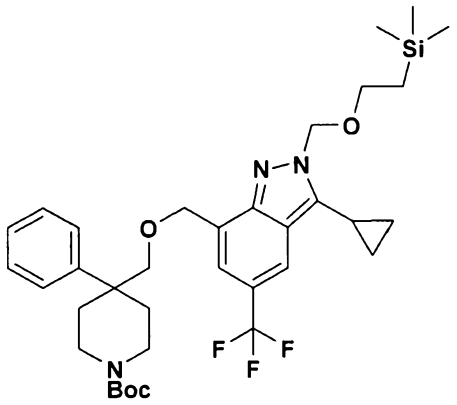
中間物56



4-(((3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將3-溴基-7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑(140毫克，0.29毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.26毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以氫化鈉(14毫克，0.57毫莫耳)處理，在0℃下攪拌1小時，並於室溫下30分鐘。將反應混合物以水稀釋，並以醋酸乙

酯萃取(2X)。將有機層匯集一起，以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(10%→ 20%醋酸乙酯/己烷)，獲得101毫克(50%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.74-0.77 (m, 2H), 0.10 (s, 9H). 質譜：700.11 $(MH)^+$.

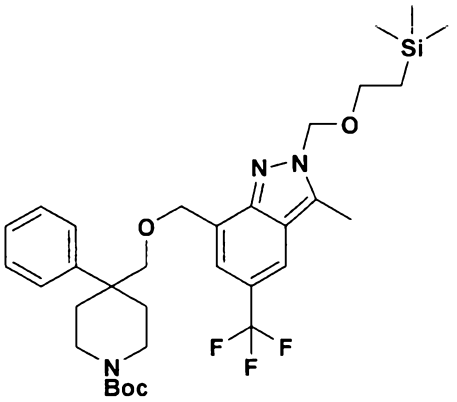
中間物57



4-(((3-環丙基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-(((3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(36毫克，0.05毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(13毫克，0.16毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(6毫克，0.005毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中，於微波管件中合併，並密封。將混合物以氮沖洗，然後引進180微升1N氫氧化鉀水溶液。將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上急驟式層析

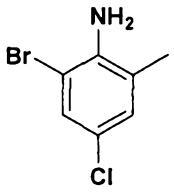
(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得18毫克(53%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 3H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.03-1.06 (m, 4H), 0.73-0.76 (m, 2H), 0.11 (s, 9H). 質譜：660.31 $(MH)^+$.

中間物58



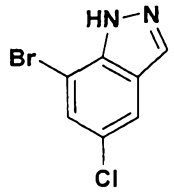
4-(((3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(97毫克，0.16毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(3毫升)中，並於室溫下攪拌15分鐘。使此經攪拌混合物冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，190微升，0.33毫莫耳)之溶液處理。使反應物逐漸溫熱至-20℃，歷經1小時，冷卻至-78℃，並以碘甲烷(10微升，0.19毫莫耳)處理。使反應物溫熱至0℃，歷經數小時，然後以飽和氯化銨處理。將反應物以醋酸乙酯稀釋。分離液層，並以鹽水洗滌有機層(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得100毫克(定量)，為透明油。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 3.70分鐘, 634.26 $(MH)^+$.

中間物59



2-溴基-4-氯基-6-甲基苯胺. 使4-氯基-2-甲基苯胺(1.0克，7.06毫莫耳)、溴化鉀(1.01克，8.47毫莫耳)及七鉬酸銨四水合物(87毫克，0.07毫莫耳)懸浮於醋酸(7毫升，122毫莫耳)中，並冷卻至0℃。將反應物以過硼酸鈉四水合物(1.2克，7.77毫莫耳)處理，在0℃下攪拌30分鐘，並於室溫下2小時。將混合物倒入水中，以飽和碳酸氫鈉中和，並以醋酸乙酯萃取(2X)。將有機層匯集一起，以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得1.2克(78%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.03 (bs, 2H), 2.17 (s, 3). 質譜：221.90 $(MH)^+$.

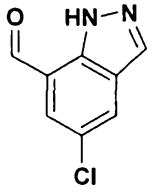
中間物60



7-溴基-5-氯基-1H-吲唑. 使2-溴基-4-氯基-6-甲基苯胺(13.2克，59.90毫莫耳)懸浮於24%鹽酸(40毫升)中。使此經攪拌混合物冷卻至0℃，並以水(10毫升)中之亞硝酸鈉(4.54克，65.90毫莫耳)逐滴處理，歷經30分鐘。然後，以醋酸鈉使混合物緩衝至約pH 5。將此混合物保持在0℃下，並於0℃下，分次添加至2-甲基-2-丙烷硫醇(6.8毫升，59.9毫莫耳)在乙醇(40毫升)中之經攪拌溶液內，歷經30分鐘。於添加後，將

混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著轉移至碎冰，並以醋酸乙酯萃取(2X)。將有機物質匯集在一起，以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物溶於二甲亞碸(50毫升)中，並在0℃下，經由套管轉移至第三-丁醇鉀(53.7克，479毫莫耳)在二甲亞碸(200毫升)中之溶液。移除冰浴，並持續攪拌30分鐘。然後，將反應物倒入碎冰(400毫升)與10%鹽酸(200毫升)之混合物中，獲得沉澱物，將其藉過濾收集。將所形成之固體以己烷研製，而得7.5克(54%)，為褐色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H). 質譜：232.90 $(MH)^+$.

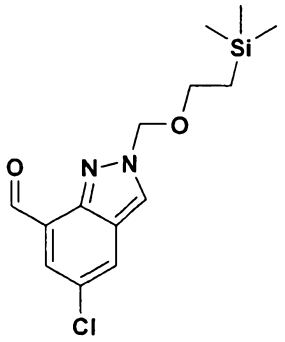
中間物61



5-氯基-1H-吲唑-7-羧甲醛. 將7-溴基-5-氯基-1H-吲唑(0.44克，1.90毫莫耳)與氫化鈉在0℃下，於四氫呋喃(5毫升)中合併。15分鐘後，移除冷卻，並將混合物於室溫下攪拌20分鐘。使此經攪拌混合物冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰在戊烷中之溶液(1.7M，2.4毫升，3.99毫莫耳)處理，歷經數分鐘。使混合物逐漸溫熱至-20℃，歷經1小時，再冷卻至-78℃，並以二甲基甲醯胺(220微升，2.85毫莫耳)處理。使反應物溫熱至0℃，歷經數小時，然後以飽和氯化銨處理。將反應物以醋酸乙酯稀釋。分離液層。將有機層以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得0.3克(87%)，

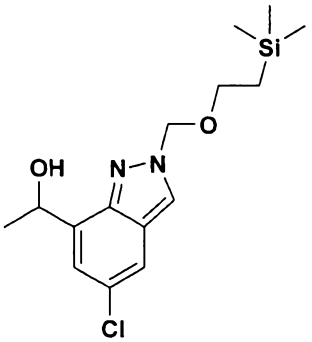
為白色粉末。LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 1.88 分鐘，181.02 $(MH)^+$.

中間物 62



5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛. 使 5-氯基-1H-吲唑-7-羧甲醛 (5.6 克，31.0 毫莫耳) 與 N-甲基二環己基胺 (9 毫升，41.9 毫莫耳) 懸浮於四氫呋喃 (100 毫升) 中，冷卻至 0℃，並以 (2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (8.3 毫升，46.5 毫莫耳) 處理。移除冷卻，並持續攪拌 4 小時。將反應物倒入醋酸乙酯中，以水 (3X)、1M 酸性硫酸鉀 (2X)、鹽水 (2X) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析 (25% 醋酸乙酯 / 己烷)，獲得 5.6 克 (58%)，為輕微黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). 質譜：332.98 $(MNa)^+$.

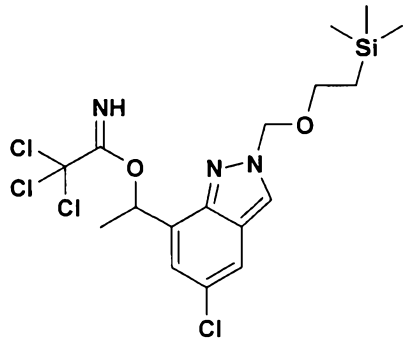
中間物 63



(±)-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-

基)乙醇. 使5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(0.88克，2.83毫莫耳)溶於四氫呋喃(10毫升)中，冷卻至-78℃，並以溴化甲基鎂(3.0M，在乙醚中，0.9毫升，2.83毫莫耳)處理，歷經數分鐘。1小時後，移除冷卻，並在室溫下持續攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，以飽和氯化銨處理，並以醋酸乙酯稀釋。分離液層。將有機層以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(30%醋酸乙酯/己烷)，獲得540毫克(58%)，為淡褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.28 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.07 (s, 9H). 質譜：327.04 $(MH)^+$.

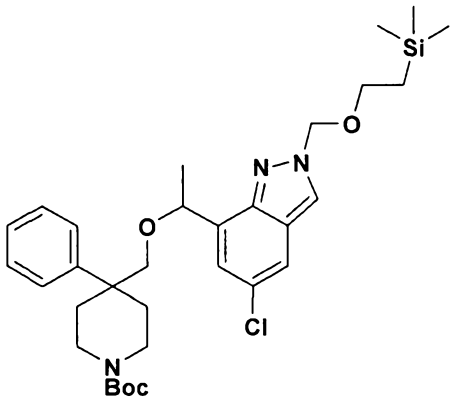
中間物64



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯. 使(±)-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(0.54克，1.65毫莫耳)溶於乙醚(5毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(50微升，0.33毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，並以三氯乙腈(250微升，2.48毫莫耳)逐滴處理，歷經10分

鐘。使反應物溫熱至室溫過夜，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(5%醋酸乙酯/己烷)，獲得600毫克(77%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.62 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

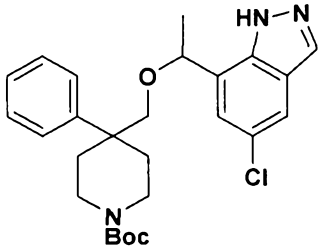
中間物65



(±)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯(600毫克，1.27毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.41克，1.40毫莫耳)在二氯甲烷/環己烷混合物(1:1，8毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以四氟硼酸-乙醚複合物(40微升，0.26毫莫耳)處理，在0℃下攪拌1小時，藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以乙醚稀釋。分離液層。將含醚物質以水(2X)、1M酸性硫酸鉀(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(18%醋酸乙酯/己烷)，獲得380毫克(50%)，為黃色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.86

(m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.93 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). 質譜：600.22 $(MH)^+$.

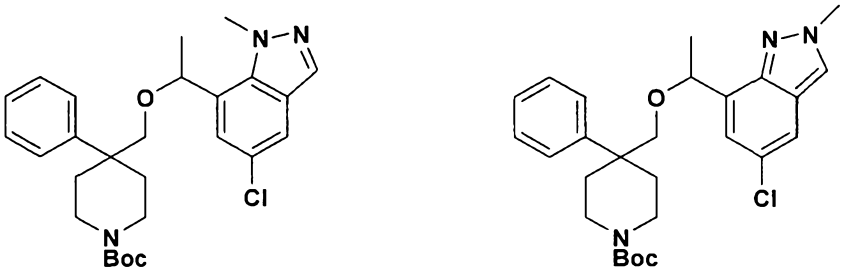
中間物66



(±)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.28克，0.06毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，4毫升)處理3小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。以數份體積之甲醇洗滌管柱後，產物係經由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。使溶劑濃縮，而得粗產物，使其溶於二氯甲烷(2毫升)中，冷卻至0℃，並以碳酸二-第三-丁酯(204毫克，0.93毫莫耳)處理。1小時後，將反應物以數滴之在甲醇中之2M氨處理，及濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(30%醋酸乙酯/己烷)，獲得170毫克(78%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72

(m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (m, 3H). 質譜：470.16 $(MH)^+$.

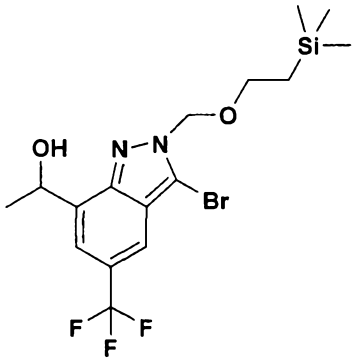
中間物 67 與 68



(±)-4-((1-(5-氯基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(±)-4-((1-(5-氯基-2-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(80 毫克，0.17 毫莫耳)、碘甲烷(21.0 微升，0.15 毫莫耳)及氫化鈉(60%，在礦油中，27 毫克，0.68 毫莫耳)在 0℃ 下，於二甲基甲醯胺(2 毫升)中合併。30 分鐘後，藉由添加濃氯化銨使反應淬滅，倒入醋酸乙酯中，並分離液層。將有機層以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(30% 醋酸乙酯/己烷)，獲得(±)-4-((1-(5-氯基-2-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(27 毫克，33%)與(±)-4-((1-(5-氯基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(22 毫克，27%)。(±)-4-((1-(5-氯基-2-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m,

4H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H). 質譜：484.13 $(MH)^+$. (±)-4-((1-(5-氯基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 3.39 分鐘, 484.21 $(MH)^+$.

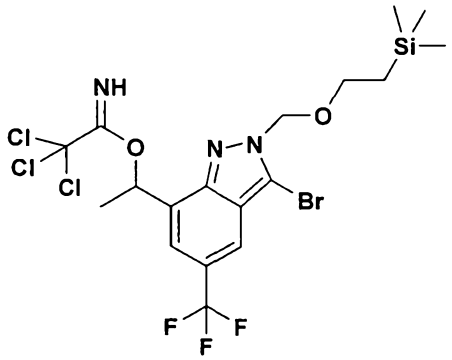
中間物 69



(±)-1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇. 使 3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛 (1.10 克，2.60 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (10 毫升) 中，冷卻至 -78℃，並以溴化甲基鎂之溶液 (3.0M，在乙醚中，0.87 毫升，2.60 毫莫耳) 處理，歷經數分鐘。1 小時後，移除冷卻，並在室溫下持續攪拌 1 小時。使反應物冷卻至 0℃，以飽和氯化銨處理，並以醋酸乙酯稀釋。分離液層，並將有機層以水 (2X)、鹽水 (2X) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析 (30% 醋酸乙酯 / 己烷)，獲得 1.07 克 (94%)，為淡褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.61 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.51-3.57 (m,

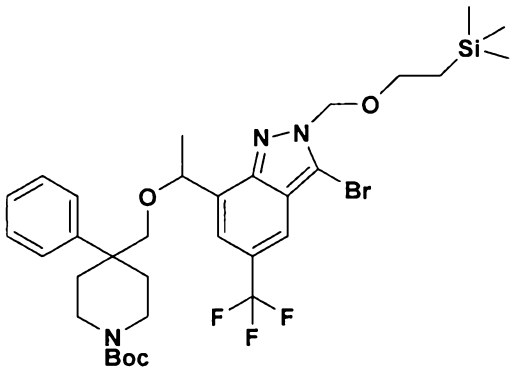
2H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.80-0.86 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：462.87 $(MNa)^+$.

中間物 70



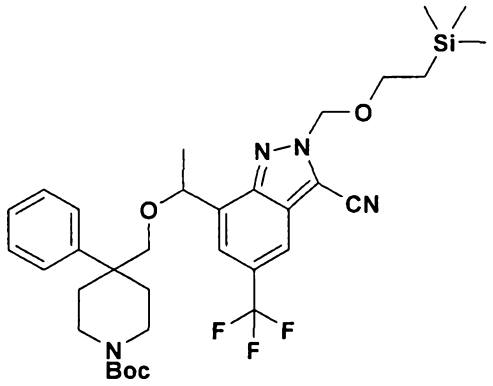
2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯. 使(±)-1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(1.07克，2.44毫莫耳)溶於乙醚(10毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(70微升，0.49毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，並以三氯乙腈(370微升，3.65毫莫耳)逐滴處理，歷經10分鐘。使反應物溫熱至室溫過夜，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(5%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.29克(91%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

中間物 71



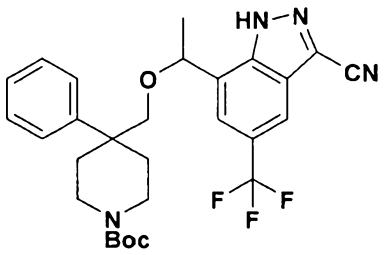
(±)-4-((1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯(1.29克，2.21毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.71克，2.43毫莫耳)在二氯甲烷/環己烷混合物(1:1，8毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以四氟硼酸-乙醚複合物(60微升，0.44毫莫耳)處理，於0℃下攪拌1小時，藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以乙醚稀釋，且分離液層。將含醚物質以水(2X)、1M酸性硫酸鉀(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(10%醋酸乙酯/己烷)，獲得840毫克(53%)，為黃色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 5.07 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.70-0.83 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). 質譜：736.03 $(MNa)^+$.

中間物 72



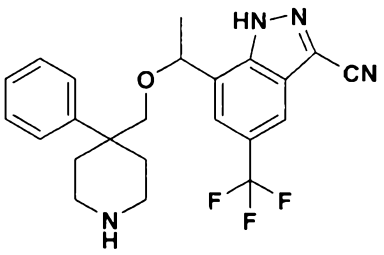
(±)-4-((1-(3-氰基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填(±)-4-((1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(290毫克，0.41毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (47毫克，0.04毫莫耳)及氰化鋅(96毫克，0.81毫莫耳)。將管件以氮沖洗，並以二甲基甲醯胺(3毫升)處理。將管件密封，並在120℃下，經由微波加熱1小時。使反應物冷卻，倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得95毫克(35%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 5.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.71-0.84 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). 質譜：681.16 $(MNa)^+$.

中間物73



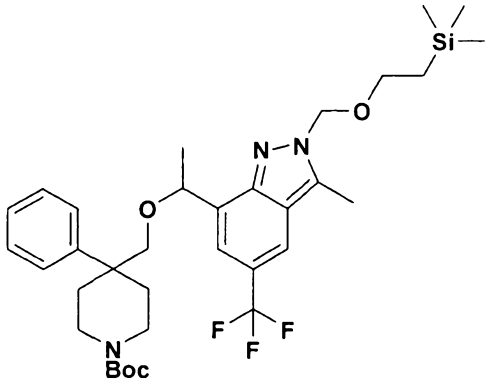
(±)-4-((1-(3-氰基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(3-氰基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(95毫克，0.14毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理3小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。以數份體積之甲醇洗滌管柱後，產物係經由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。使溶劑濃縮，而得粗產物，使其溶於二氯甲烷(3毫升)中，冷卻至0℃，並以碳酸二-第三-丁酯(63毫克，0.29毫莫耳)與三乙胺(30微升，0.22毫莫耳)處理。1小時後，將反應物以數滴之在甲醇中之2M氨處理，及濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得40毫克(53%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 3H), 4.70 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.08-2.40 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). 質譜：529.19 $(MH)^+$.

中間物74



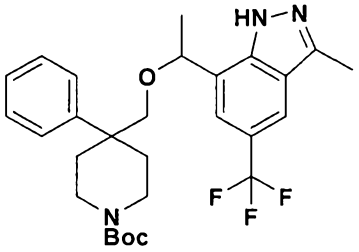
(±)-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將(±)-4-((1-(3-氰基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(40毫克，0.08毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。以數份體積之甲醇洗滌管柱後，產物係經由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得25毫克(77%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.07-2.26 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.41 (m, 3H)；^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 143.2, 138.4, 129.4, 129.1, 127.2, 127.0, 126.0 (q, J = 32.6 Hz), 124.7, 124.1 (q, J = 273 Hz), 121.0, 120.3, 116.6, 77.3, 50.6, 42.4, 41.7, 33.1, 22.3. 質譜：429.13 $(MH)^+$.

中間物75



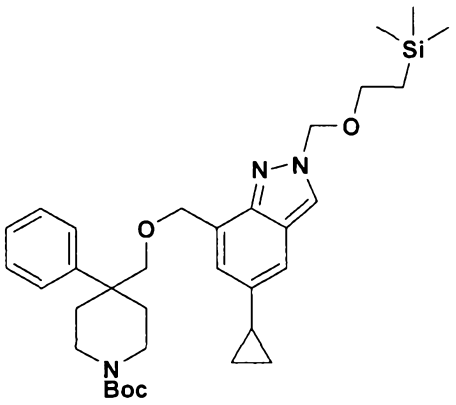
(±)-4-((1-(3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填(±)-4-((1-(3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(170毫克，0.24毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(28毫克，0.02毫莫耳)及三甲基環硼氧烷(100微升，0.72毫莫耳)。將管件以氮沖洗，以四氫呋喃(3毫升)與氫氧化鉀(2M，在水中，240微升，0.48毫莫耳)處理。將管件密封，並在100℃下，經由微波加熱1小時。使反應物冷卻，倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得98毫克(63%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.07 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12-2.14 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.72-0.82 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：648.23 $(MH)^+$.

中間物76



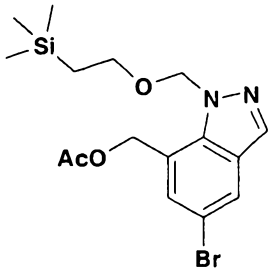
(±)-4-((1-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(94毫克，0.15毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。以數份體積之甲醇洗滌管柱後，產物係經由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。使溶劑濃縮，而得粗產物，使其溶於二氯甲烷(3毫升)中，冷卻至0℃，並以碳酸二-第三-丁酯(63毫克，0.29毫莫耳)與三乙胺(30微升，0.22毫莫耳)處理。1小時後，將反應物以數滴之在甲醇中之2M氨處理，及濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得62毫克(83%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 4.56 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.31 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (m, 3H). 質譜：518.28 $(MH)^+$.

中間物77



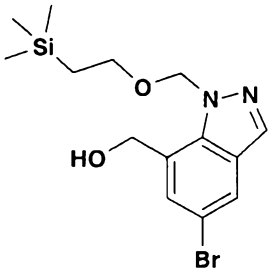
4-(((5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-(((5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(42毫克，0.07毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(17.2毫克，0.2毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(7.7毫克，0.007毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中，於微波管件中合併，並密封。以氮沖洗混合物後，引進0.24毫升1N氫氧化鉀水溶液。將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化，而得34毫克(86%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 6.94 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.61-3.85 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.92-0.97 (m, 2H), 0.64-0.78 (m, 4H), 0.13 (s, 9H). 質譜：592.24 $(MH)^+$.

中間物78



(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)醋酸甲酯. 在室溫下，於5-溴基-7-(溴基甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(940毫克，2.237毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，添加醋酸鉀(659毫克，6.71毫莫耳)。10分鐘後，將反應物放置在40℃浴中，並攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，以乙醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1.04克(定量)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.8, 1H), 7.55 (d, J = 1.2, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.84 (m, 2H), -0.09 (s, 9H；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.2, 137.1, 133.4, 132.2, 128.1, 124.1, 120.9, 114.1, 79.6, 66.3, 63.0, 21.1, 17.8, -1.4.

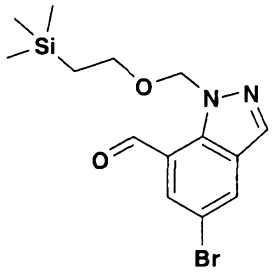
中間物79



(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲醇. 在室溫下，於(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)醋酸甲酯(1.04克，2.60毫莫耳)在甲醇(15毫升，371毫莫耳)中之溶液內，添加碳酸鉀(200毫克，1.45毫

莫耳)。20分鐘後，使反應物濃縮，並使所形成之殘留物於水與乙醚之間作分液處理。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→25% EtOAc/己烷)，獲得0.73克(78%)，為無色油，其係於靜置時固化成非晶質白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.5, 1H), 7.43 (d, J = 1.8, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.97 (d, J = 6.4, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.4, 1H), 0.83 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 136.7, 133.5, 131.1, 128.1, 125.9, 123.6, 114.4, 80.0, 66.6, 62.5, 17.8, -1.4.

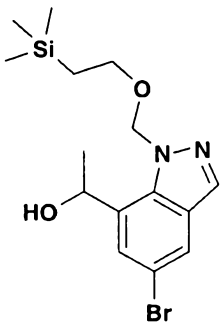
中間物80



5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在室溫下，於(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲醇(675毫克，1.889毫莫耳)、4-甲基嗎福啉4-氧化物(443毫克，3.78毫莫耳)及分子篩(337毫克，1.889毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之懸浮液內，添加過釕酸四丙基銨(19.9毫克，0.057毫莫耳)。1.5小時後，將粗製反應混合物直接裝載至預調理之矽膠管柱(矽膠/二氯甲烷)上。然後，將溶劑直接轉換成12% EtOAc/己烷，且此管柱係在該溶劑系統中操作，而得565毫克(84%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.8, 1H), 8.05 (s, 1H),

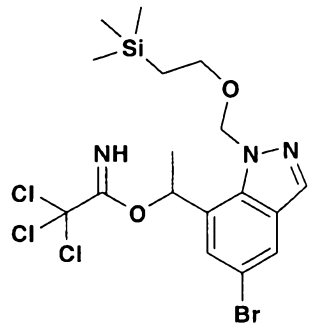
8.03 (d, J = 1.8, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 188.9, 135.4, 135.0, 134.2, 130.0, 129.3, 123.0, 114.0, 81.2, 66.4, 17.8, -1.4.

中間物81



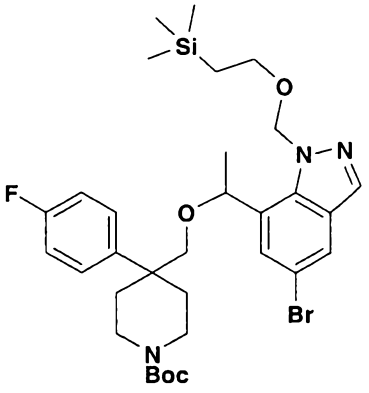
(±)-1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙醇. 在-78℃下，於5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(600毫克，1.689毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加溴化甲基鎂(3M，在乙醚中，1.13毫升，3.38毫莫耳)。5分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌30分鐘。使反應物冷卻至0℃，並藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將混合物倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→25% EtOAc/己烷)，獲得575毫克(92%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.92 (d, J = 11.6, 1H), 5.80 (d, J = 11.6, 1H), 5.56 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.4, 3H), 0.80 (m, 2H), -0.11 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 136.2, 133.5, 130.8, 128.1, 126.9, 122.9, 114.8, 80.3, 66.5, 64.6, 23.0, 17.8, -1.4.

中間物82



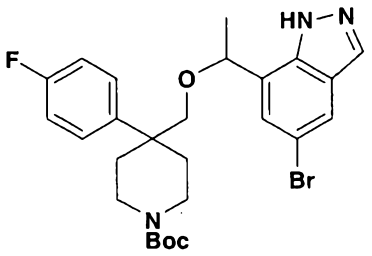
2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙酯. 在室溫下，於(±)-1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙醇(575毫克，1.55毫莫耳)與三氯乙腈(1.55毫升，15.5毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之溶液內，添加二氮雙環十一烯(50微升，0.33毫莫耳)。於攪拌30分鐘後，使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(10% EtOAc/己烷 + 0.5% Et_3N)，而得780毫克(98%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4, 1H), 7.79 (d, J = 1.5, 1H), 7.69 (d, J = 1.8, 1H), 6.67 (q, J = 6.4, 1H), 6.25 (d, J = 11.6, 1H), 5.70 (d, J = 11.6, 1H), 3.42-3.60 (m, 3H), 1.76 (d, J = 6.4, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.75-1.02 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.2, 135.6, 133.1, 128.0, 127.9, 127.6, 123.2, 114.8, 91.4, 80.2, 72.7, 66.1, 22.5, 17.8, -1.4.

中間物83



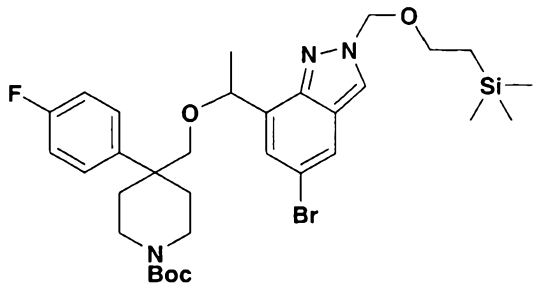
(±)-4-((1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙酯(780毫克，1.512毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(468毫克，1.512毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)中之溶液內，添加環己烷(3毫升)與四氟硼酸乙醚化物(0.041毫升，0.302毫莫耳)。15分鐘後，藉由添加三乙胺(約0.05毫升)使反應淬滅。將反應物以乙醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→ 18% EtOAc/ 己烷)，獲得543毫克(54%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.58 (qAB, JAB, 11.6, 2H), 5.06 (q, J = 6.1, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.24 (qAB, JAB = 8.9, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 12H), 0.80 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), -0.11 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 162.4, 160.4, 155.0, 138.6, 136.1, 133.4, 129.3, 128.7 (d, J = 7.7), 128.1, 127.4, 122.5, 115.3, 115.1, 114.8, 79.8, 79.4, 76.7, 72.8, 66.1, 41.1, 40.0 (br), 32.3, 32.1, 28.6, 22.8, 17.9, -1.4. 質譜：662.02 $(MH)^+$.

中間物84



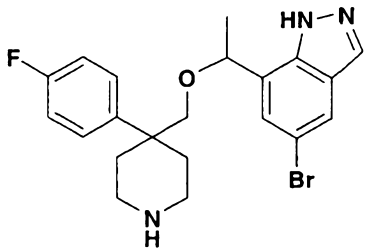
(±)-4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(543毫克，0.819毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，10毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。以數份體積之甲醇洗滌後，將產物以甲醇中之2M氨溶離。濃縮，獲得粗製六氫吡啶。使六氫吡啶溶於二氯甲烷(5毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(224毫克，1.02毫莫耳)處理。1小時後，藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物懸浮於水中，並以乙醚萃取。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(EtOAc/己烷)，獲得420毫克(96%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.05 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.5, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.7, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.34 (d, J = 9.2, 1H), 3.23 (d, J = 8.9, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.7, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 162.6, 160.6, 155.0, 138.1, 135.9, 133.7, 128.7 (d, J = 7.7), 127.9, 126.5, 125.5, 122.3, 115.7, 115.6, 113.6, 79.6, 78.6, 78.0, 41.2, 40.1, 32.5, 32.1, 28.5, 22.2, 14.3.

中間物85



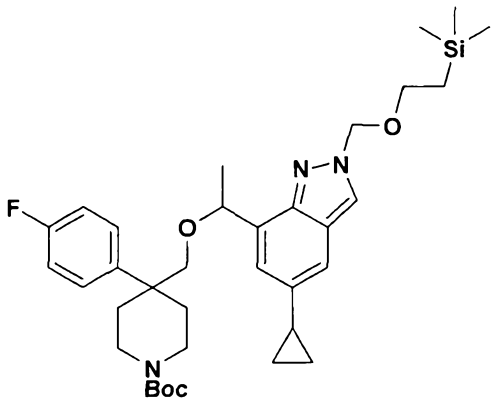
(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於(±)-4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(340毫克，0.639毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(0.205毫升，0.958毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.159毫升，0.894毫莫耳)。移除冰浴，並將反應物於室溫下攪拌過夜。將反應物倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→25% EtOAc/己烷)，獲得383毫克(91%)，為泡沫物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.64 (qAB, JAB = 10.7, 2H), 4.92 (q, J = 6.4, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.35 (qAB, JAB = 9.2, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.42 (m, 12H), 0.90 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 162.4, 160.5, 155.1, 145.6, 138.8, 135.9, 128.9 (d, J = 7.7), 124.9, 123.6, 122.2, 121.1, 116.2, 115.3, 115.2, 81.9, 79.4, 77.9, 73.9, 67.6, 41.3, 40.3 (br), 32.3, 31.9, 28.6, 22.9, 17.9, -1.3.

中間物86



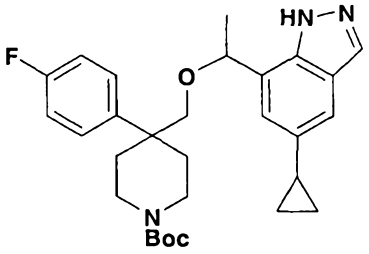
(±)-5-溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(40毫克，0.075毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1.25毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.05 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.5, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.4, 1H), 3.39 (d, J = 8.9, 1H), 3.25 (d, J = 8.9, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.60-2.30 (bs, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.7, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 162.5, 160.6, 139.5, 135.9, 133.7, 128.7 (d, J = 7.7), 128.0, 126.5, 125.5, 122.3, 115.6, 115.4, 113.5, 79.0, 78.2, 50.7, 42.6, 42.5, 41.4, 33.9, 33.6, 22.2.

中間物87



(±)-4-((1-(5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.113毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(20毫克，0.34毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(13.1毫克，0.011毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中合併，接著於微波管件中添加0.58毫升1N氫氧化鉀水溶液，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於醋酸乙酯中，並以水及鹽水洗滌，濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化(20% EtOAc/己烷)，而得70.5毫克(100%)，為油狀物。LC/MS (HPLC方法2)：t_R = 3.738分鐘, 624.24 $(MH)^+$.

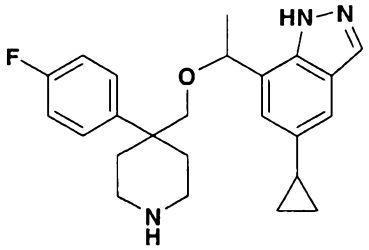
中間物88



(±)-4-((1-(5-環丙基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(70.5毫克，0.113毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並在室溫下攪拌過夜。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得40.5毫克(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑(91%)。使二氯甲烷(2毫升)中之粗製胺(40.5毫克，0.103毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(44.9毫克，0.206毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(1%→ 30% EtOAc/己烷)，而得30毫克(59%)，為油狀物。LC/MS (HPLC方法3)： t_R = 3.15分鐘, 494.12 $(MH)^+$.

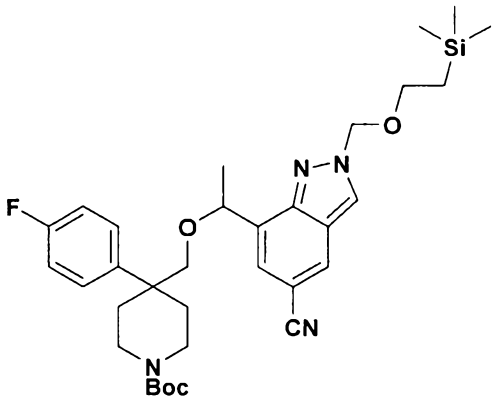
中間物89



(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(5-環丙基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(30毫克，0.061毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將

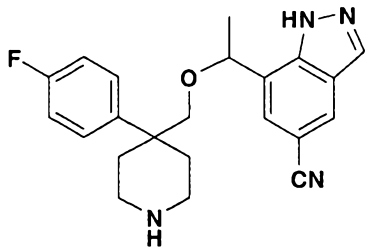
其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得21.8毫克(91%)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.235分鐘, 394.10 $(MH)^+$.

中間物90



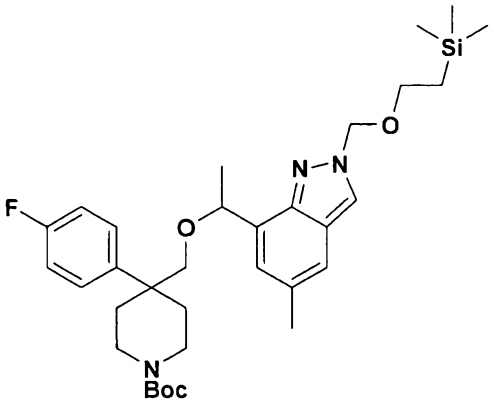
(±)-4-((1-(5-氰基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.113毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(13.1毫克，0.011毫莫耳)及氰基鋅(20.7毫克，0.226毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，於微波管件中合併，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在120℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於醋酸乙酯中，並以水及鹽水洗滌，濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(20% EtOAc/己烷)，而得21毫克(30.5%)，為油狀物。LC/MS (HPLC方法2)：t_R = 3.265分鐘, 609.18 $(MH)^+$.

中間物91



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-甲腈. 使(±)-4-((1-(5-氰基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(21毫克，0.034毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得13.5毫克(定量)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 1.717分鐘, 379.09 $(MH)^+$.

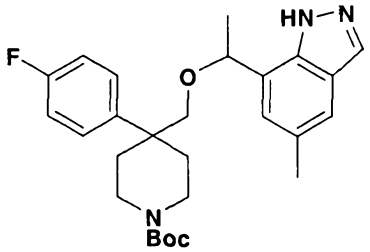
中間物92



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150毫克，0.226毫莫耳)、三甲基環硼氧烷(0.063毫升，0.453

毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(13.1毫克，0.011毫莫耳)在無水四氫呋喃(1.1毫升)與4M碳酸鈉(0.17毫升)中，於微波管件中合併，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在110℃下，經由微波加熱2小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於乙醚中，並以水及鹽水洗滌，濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(20-25% EtOAc/己烷)，而得49毫克(36.2%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.33-3.75 (m, 6H), 3.0-3.15 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-2.2 (m, 4H), 1.43 (m, 12H), 0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.4 (d, J = 974 Hz), 155.1, 146.2, 139.2, 133.3, 131.7, 129.1, 129.0, 124.0, 122.8, 121.8, 117.1, 115.1, 114.9, 81.7, 79.4, 77.6, 74.1, 67.3, 65.9, 41.3, 28.6, 23.1, 21.9, 17.9, 15.4, -1.4；質譜：598.45 $(MH)^+$.

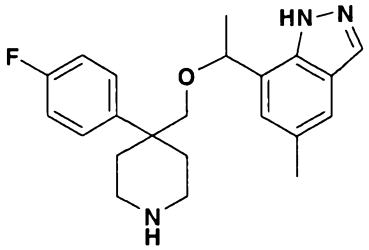
中間物93



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(49毫克，0.082毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌6小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產

物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得28毫克(±)-7-(1-((4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)5-5甲基-2H-吲唑(93%)。使二氯甲烷(1毫升)中之粗製胺(28毫克，0.076毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(33.3毫克，0.152毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(1%→30% EtOAc/己烷)，而得35毫克(98%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.62 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.46 (q, J = 8 Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.2-2.27 (m, 1H), 2.03-2.1 (m, 1H), 1.7-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (d, J = 8 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 162.8 (d, J = 980 Hz), 154.9, 143.7, 135.6, 133.7, 130.0, 128.7, 128.6, 125.7, 125.6, 124.4, 118.9, 115.6, 115.4, 79.5, 78.9, 78.4, 41.2, 28.5, 22.3, 21.2；質譜：468.39 $(MH)^+$.

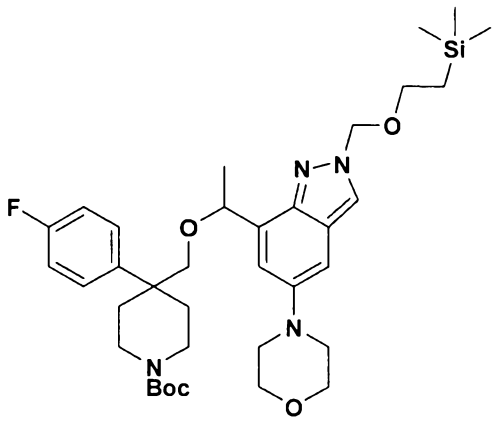
中間物94



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(35毫克，0.075毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋

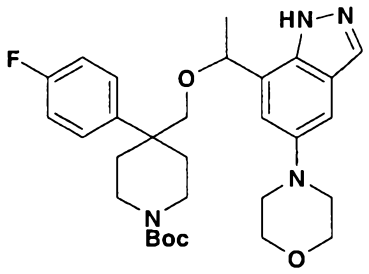
棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得24毫克(87%)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.658分鐘, 368.38 $(MH)^+$.

中間物95



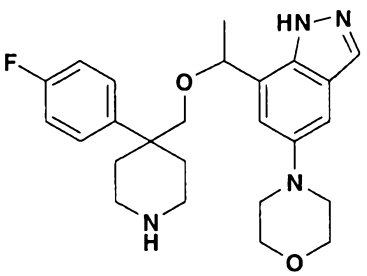
(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-嗎福啉基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.113毫莫耳)、第三-丁醇鈉(16.3毫克，0.17毫莫耳)及醋酸鈀(II)(1.02毫克，4.53微莫耳)在甲苯(2毫升)中合併，並以2,8,9-三異丁基-2,5,8,9-四氮-1-磷雙環并[3.3.3]十一烷(3.1毫克，9.05微莫耳)與嗎福啉(0.012毫升，0.136毫莫耳)於微波管件中處理，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於醋酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化(30% EtOAc/己烷)，而得44毫克(58%)，為油狀物。LC/MS (HPLC方法2)：t_R = 3.185分鐘, 669.25 $(MH)^+$.

中間物96



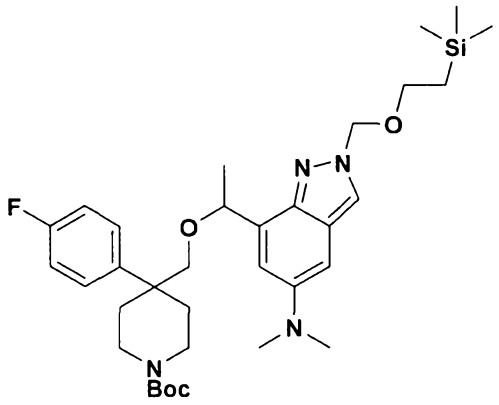
(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-嗎福啉基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-嗎福啉基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(44毫克，0.066毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得30.5毫克(±)-4-(7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑-5-基)嗎福啉基(定量)。使二氯甲烷(2毫升)中之粗製胺(30.5毫克，0.07毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(30.4毫克，0.139毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(30% EtOAc/己烷)，而得32毫克(85%)，為油狀物。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 1.592分鐘, 539.44 $(MH)^+$.

中間物97



(±)-4-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚-5-基)嗎福啉基. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-嗎福啉基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(32毫克，0.059毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得24.2毫克(93%)。LC/MS (HPLC方法3): t_R = 1.752分鐘, 439.10 $(MH)^+$.

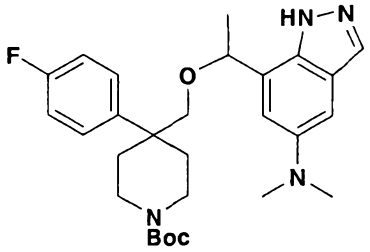
中間物98



(±)-4-((1-(5-二甲胺基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150毫克，0.226毫莫耳)、反式-二氯雙(三-鄰-甲苯基膦)鈀(II)(17.79毫克，0.023毫莫耳)及二甲胺基三-正-丁基錫(0.28毫升，0.905毫莫耳)在甲苯(1.5毫升)中，於微波管件中合併，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在120℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於

醋酸乙酯中，以水及鹽水洗滌，濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化(15-30% EtOAc/己烷)，而得115毫克(80.8%)，為黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.59 (m, 2H), 4.94 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.6-3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.85-0.90 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.1, 161.3 (d, J = 975Hz), 155.0, 147.0, 143.4, 139.2, 134.1, 128.9, 123.5, 120.9, 115.4, 115.1, 114.9, 97.2, 81.5, 79.3, 74.4, 67.0, 60.4, 41.9, 41.2, 32.3, 28.5, 27.9, 26.9, 23.1, 21.1, 17.8, 17.6, 14.3, 13.7, -1.36；質譜：627.60 $(MH)^+$.

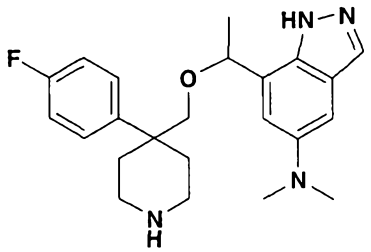
中間物99



(±)-4-((1-(5-(二甲胺基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-二甲胺基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(206毫克，0.329毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，3.5毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得124毫克(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-N,N-二

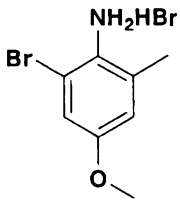
甲基-2H-吲唑-5-胺(95%)。使二氯甲烷(2.7毫升)中之粗製胺(124毫克，0.313毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(137毫克，0.625毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(18%→45% EtOAc/己烷)，而得138毫克(89%)，為透明油。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.816分鐘, 497.50 $(MH)^+$.

中間物100



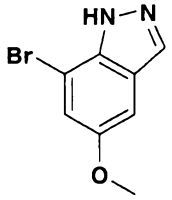
(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-N,N-二甲基-1H-吲唑-5-胺. 使(±)-4-((1-(5-(二甲胺基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(138毫克，0.278毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，7.5毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得101毫克(92%)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 1.133分鐘, 397.42 $(MH)^+$.

中間物101



2-溴基-4-甲氧基-6-甲基苯胺氫溴酸鹽. 在0℃下，於氯仿(250毫升)中之4-甲氧基-2-甲基苯胺(9.30毫升，72.9毫莫耳)內，逐滴添加溴(3.76毫升，72.9毫莫耳)在氯仿(60毫升)中之溶液，歷經約3小時。使反應混合物濃縮，以二氯甲烷稀釋，及濃縮，以乙醚再一次稀釋，及濃縮，並在高真空下乾燥，而得18.5克2-溴基-4-甲氧基-6-甲基苯胺氫溴酸鹽(85%)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 1.395分鐘, 216.03 $(MH)^+$.

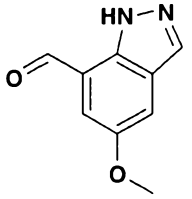
中間物102



7-溴基-5-甲氧基-1H-吲唑. 在0℃下，於2-溴基-4-甲氧基-6-甲基苯胺氫溴酸鹽(18.5克，62.3毫莫耳)在鹽酸(8M，56毫升，448毫莫耳)中之懸浮液內，逐滴添加亞硝酸鈉(4.51克，65.4毫莫耳)在水(約14毫升)中之溶液。10分鐘後，藉由添加固體醋酸鈉使所形成之溶液中和(pH 4-5)。將所形成之溶液於0℃下，添加至2-甲基-2-丙烷硫醇(7.02毫升，62.3毫莫耳)在乙醇(140毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在0℃下攪拌30分鐘。將所形成之混合物傾倒在冰上，並於乙醚中萃取所形成之混合物(2X)。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於二甲亞碸(35毫升)中，並在冷卻水浴(約10℃)中，經由套管轉移至第三-丁醇鉀(55.9克，498毫莫耳)在二甲亞碸(350毫升)中之溶液。移除浴液，並持續攪拌30分鐘。將反應混合

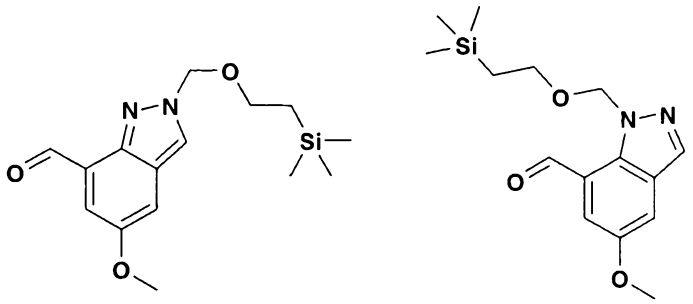
物傾倒在冰/濃鹽酸上。以二氯甲烷萃取所形成之混合物(2X)，以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。預備HPLC獲得10.1克(86%)，為黃褐色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)；質譜：226.95 $(MH)^+$.

中間物103



5-甲氧基-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於7-溴基-5-甲氧基-1H-吲唑(1.32克，5.81毫莫耳)在四氫呋喃(27毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(0.465克，11.62毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌20分鐘。使溶液冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，6.84毫升，11.63毫莫耳)逐滴處理。將反應物於-78℃下攪拌10分鐘，使其在dewar中逐漸溫熱至-50℃，再冷卻至-78℃，然後以二甲基甲醯胺(1.8毫升，23.25毫莫耳)處理。15分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物傾倒在冰/1M鹽酸(20毫升)上。以醋酸乙酯萃取混合物(2X)。將有機物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1.1克5-甲氧基-1H-吲唑-7-羧甲醛(100%)，為黃褐色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)；質譜：177.09 $(MH)^+$.

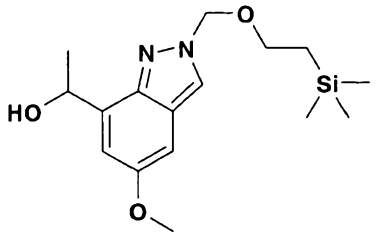
中間物104與105



5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛與5-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於5-甲氧基-1H-吲唑-7-羧甲醛(1.1克，6.24毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(2.14毫升，9.99毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.55毫升，8.74毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌4小時。將反應物倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(5%→25% EtOAc/己烷)，獲得2個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得5-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(0.12克，6.3%)。使第二個溶離份濃縮，而得5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(1.32克，69%)。5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 190.2, 154.9, 142.9, 126.8, 125.2, 124.1, 122.1, 104.9, 82.2, 67.8, 55.9, 18.0, -1.4；質譜：307.28 $(MH)^+$. 5-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.3 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62

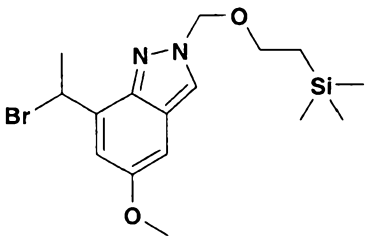
(s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)；質譜：307.28 $(MH)^+$.

中間物 106



(±)-1-(5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇. 在 -78℃ 下，於 5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛 (1.32 克，4.31 毫莫耳) 在四氫呋喃 (27 毫升) 中之溶液內，添加溴化甲基鎂 (3M，在乙醚中，2.87 毫升，8.62 毫莫耳)。使反應物於冰浴中 (約 1 小時) 逐漸溫熱至 0℃。已為懸浮液之反應物變成溶液。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將含醚物質以水 (2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得 1.44 克 (定量)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.26 (q, J = 6 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.9 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)；質譜：323.42 $(MH)^+$.

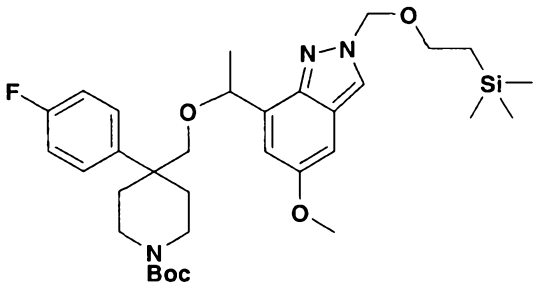
中間物 107



(±)-7-(1-溴基乙基)-5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑. 在 0℃ 下，於 (±)-1-(5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)

乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(712毫克，2.21毫莫耳)與四溴化碳(1.10克，3.31毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加三苯膦(869毫克，3.31毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌30分鐘。將反應物以數份體積之戊烷稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體。使有機物質濃縮，並藉管柱層析純化(5%→ 30% EtOAc/ 己烷)，而得240毫克(28.2%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.84 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.9 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

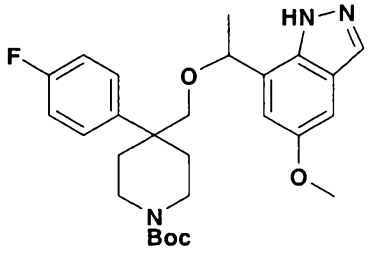
中間物108



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於(±)-4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(193毫克，0.66毫莫耳)與7-(1-溴基乙基)-5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑(240毫克，0.623毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2.5毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，在礦油中，32.4毫克，0.81毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌30分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%→ 25% EtOAc/

己烷)，獲得29毫克(7.6%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.88 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 1.40 (m, 12H), 0.85-0.9 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 76 MHz) δ 161.2 (d, J = 972Hz), 155.5, 154.9, 143.9, 138.8, 135.3, 128.8, 122.3, 121.5, 116.1, 115.0, 114.7, 94.9, 81.4, 79.2, 73.9, 67.0, 60.3, 55.1, 41.2, 31.8, 28.4, 22.6, 20.9, 17.7, 14.1, -1.6；質譜：614.63 $(MH)^+$.

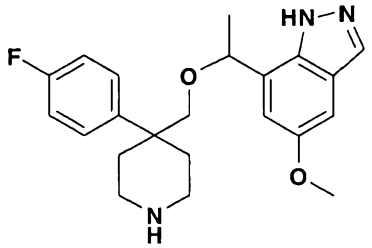
中間物109



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲氧基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(29毫克，0.047毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得17毫克(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲氧基-1H-吲唑(94%)。使二氯甲烷(1毫升)中之粗製胺(17毫克，0.044毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(19.4毫克，0.089毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉

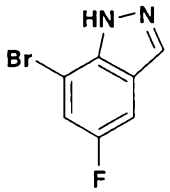
由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(1%→ 30% EtOAc/ 己烷)，而得20毫克(93%)，為油狀物。LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 3.818 分鐘, 484.49 $(MH)^+$.

中間物 110



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-甲氧基-1H-吲唑. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲氧基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(20毫克，0.041毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得15毫克(95%)。LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.387 分鐘, 384.41 $(MH)^+$.

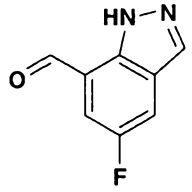
中間物 111



7-溴基-5-氟基-1H-吲唑. 在0℃下，於2-溴基-4-氟基-6-甲基苯胺(5克，24.51毫莫耳)在鹽酸(8M，22毫升，176毫莫耳)中之懸浮液內，逐滴添加亞硝酸鈉(1.78克，25.7毫莫耳)在水(約5.5毫升)中之溶液。10分鐘後，藉由添加固體醋酸鈉使所形成之溶液中和(pH 4-5)。將所形成之溶液於0℃下，添

加至2-甲基-2-丙烷硫醇(2.76毫升，24.5毫莫耳)在乙醇(57毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在0℃下攪拌30分鐘。將所形成之混合物傾倒在冰上，並於乙醚中萃取所形成之混合物(2X)。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於二甲亞碸(14毫升)中，並在冷卻水浴(約10℃)中，經由套管轉移至第三-丁醇鉀(22克，196毫莫耳)在二甲亞碸(140毫升)中之溶液。移除浴液，並持續攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒在冰/濃鹽酸上。以二氯甲烷萃取所形成之混合物(2X)，以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。預備HPLC獲得1.66克(31.5%)，為淺色固體。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.337分鐘, 215.01 $(MH)^+$.

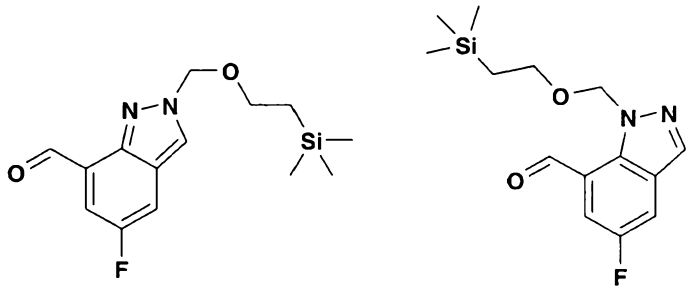
中間物112



5-氟基-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於7-溴基-5-氟基-1H-吲唑(1.66克，7.72毫莫耳)在四氫呋喃(35毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(0.618克，15.4毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌20分鐘。使溶液冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，9.08毫升，15.4毫莫耳)逐滴處理。將反應物於-78℃下攪拌10分鐘，使其在dewar中逐漸溫熱至-50℃，再冷卻至-78℃，然後以二甲基甲醯胺(2.39毫升，30.9毫莫耳)處理。15分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物傾倒在

冰/1M鹽酸(26.5毫升)上。以醋酸乙酯萃取混合物(2X)。將有機物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1.42克5-氟基-1H-吲唑-7-羧甲醛(定量)，為淡黃色固體。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 1.39分鐘, 165.17 $(MH)^+$.

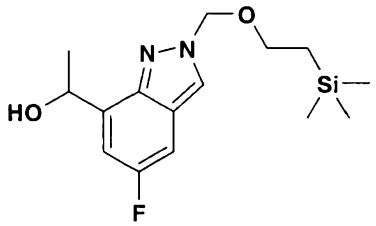
中間物113與114



5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛與5-氟基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於5-氟基-1H-吲唑-7-羧甲醛(1.27克，7.74毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(2.56毫升，12.38毫莫耳)在四氫呋喃(26毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.92毫升，10.8毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌4小時。於其中添加另一份之N-甲基二環己基胺(1.60毫升，7.74毫莫耳)與(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.69毫升，3.87毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。將反應物倒入乙醚中，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(1%→ 22% EtOAc/己烷)，獲得2個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得5-氟基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(0.104克，4.54%)。使第二個溶離份濃縮，而得5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(1.53克，67.2%)。5-甲氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧

基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 189.3, 158.0 (d, J = 960 Hz), 143.9, 126.9, 123.3, 120.7, 120.5, 110.6, 110.4, 82.4, 68.1, 18.0, -1.4；5-甲氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.46 (m, 3H), 0.80 (m, 2H), -0.13 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 76 MHz) δ 188.7, 157.3 (d, J = 963 Hz), 134.5, 133.6, 122.4, 120.0, 119.7, 112.4, 112.1, 80.9, 66.2, 17.6, -1.6.

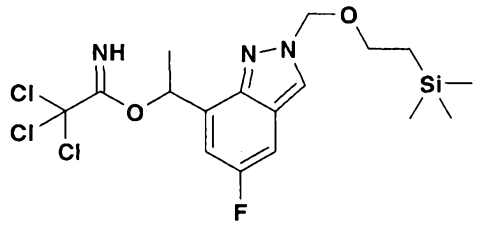
中間物115



(±)-1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇. 在-78℃下，於5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(1.53克，5.2毫莫耳)在四氫呋喃(32毫升)中之溶液內，添加溴化甲基鎂(3M，在乙醚中，3.46毫升，10.4毫莫耳)。使反應物在冰浴中(約2小時)逐漸溫熱至0℃。已為懸浮液之反應物變成溶液。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得1.59克(99%)，為黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.33 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 1.68 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 0.93 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$,

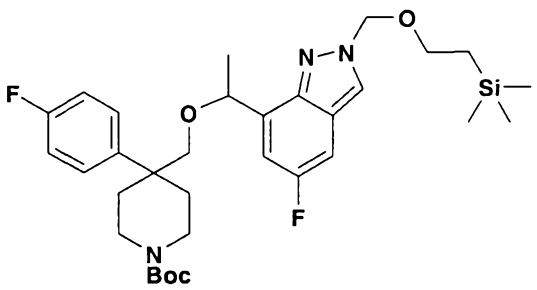
126 MHz) δ 158.7 (d, J = 960 Hz), 144.4, 137.7, 122.9, 121.9, 113.5, 113.3, 101.6, 101.4, 81.9, 68.0, 67.6, 25.7, 23.3, 17.9, -1.38；質譜：311.33 $(MH)^+$.

中間物116



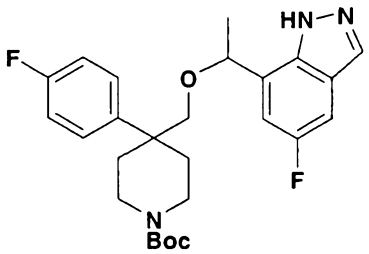
2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯. 使(±)-1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙醇(1.58克，5.09毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(153微升，1.018毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，並以三氯乙腈(5.1毫升，50.9毫莫耳)逐滴處理，歷經10分鐘。將反應物在室溫下攪拌2小時，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙醚中。傾析所形成之溶液，以將其自所形成之暗色焦油分離。使含醚物質濃縮，而得2.247克(97%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.63 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89-0.94 (m, 2H), -.05 (s, 9H).

中間物117



(±)-4-((1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯(1.121克，2.465毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.839克，2.71毫莫耳)在二氯甲烷(6毫升)中之溶液內，添加環己烷(5.61毫升)與四氟硼酸乙醚複合物(0.017毫升，0.123毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌10分鐘。將反應物以另一份之四氟硼酸乙醚複合物(9微升，0.065毫莫耳)處理，並於0℃下攪拌30分鐘。藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，以乙醚稀釋，並倒入水中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%→22% EtOAc/己烷)，獲得922毫克(62.2%)，為非晶質泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 3H), 6.64-6.68 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.92 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.39-1.42 (m, 12H), 0.88 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)；質譜：602.54 $(MH)^+$.

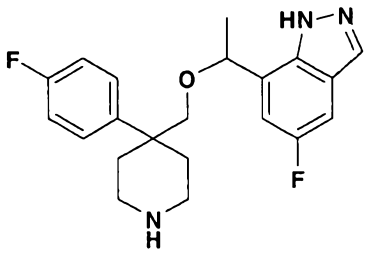
中間物118



(±)-4-((1-(5-氟基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-氟基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，0.332毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，6毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得92.5毫克(±)-5-氟基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑(74.9%)。使二氯甲烷(2.5毫升)中之粗製胺(92.5毫克，0.249毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(109毫克，0.498毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(15%→ 30% EtOAc/己烷)，而得108毫克(92%)，為白色泡沫物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.68 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.48 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.36 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.01-2.25 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 2H), 1.39-1.41 (m, 12H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 76 MHz) δ 161.5 (d, J = 981 Hz), 157.4 (d, J = 948 Hz), 154.8, 137.9, 134.2, 133.8, 128.6, 127.4, 123.7, 115.7, 115.4, 113.2, 112.9, 103.7, 103.4, 79.4, 78.5, 78.2, 60.27, 41.0, 32.3, 32.0, 28.33, 22.0；質譜：472.51 $(MH)^+$.

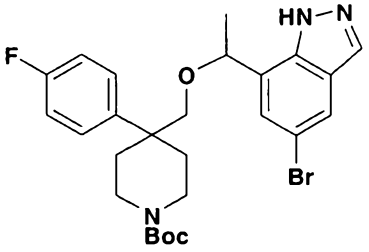
中間物119



(±)-5-氟基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲

基)-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(5-氟基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(94毫克，0.199毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，5.5毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得64毫克(86%)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.478分鐘, 372.37 $(MH)^+$.

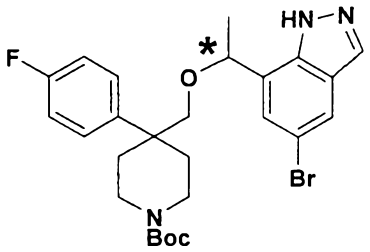
中間物120



(±)-4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(380毫克，0.573毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，6毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得200毫克(±)-5-溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑(81%)。使二氯甲烷(4毫升)中之粗製胺(200毫克，0.463毫莫耳)冷卻至0℃，並以二碳酸二-第三-丁酯(202毫克，0.925毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇

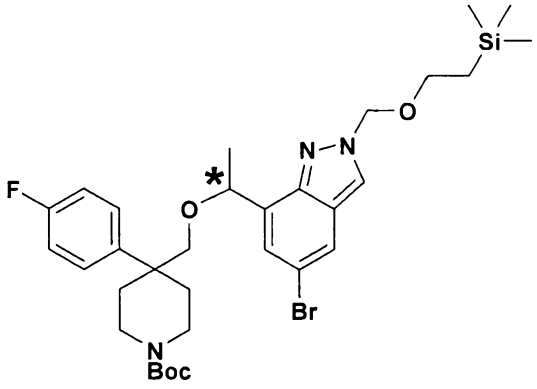
中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(1%→ 30% EtOAc/己烷)，而得200毫克(81%)，為透明油。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.046分鐘，532.27 $(MH)^+$.

中間物121



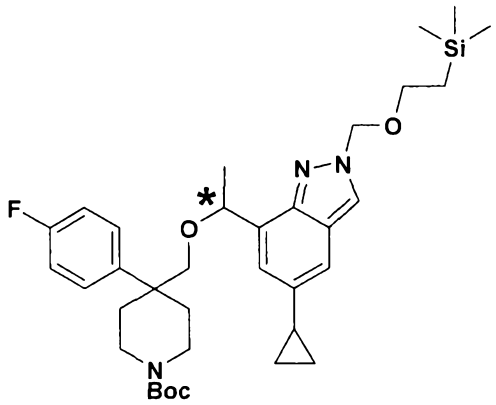
4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 使(±)-4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(270毫克)藉對掌性HPLC (OD-H管柱，30 x 250毫米，5微米，220毫微米，以15% MeOH/0.1% DEA溶離)解析，獲得2個溶離份。使較快速溶離之溶離份濃縮，而得4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A(106毫克，39.3%)。使第二個溶離份濃縮，而得4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (108毫克，40%)。

中間物122



4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 在0℃下，於4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (108毫克，0.203毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(0.070毫升，0.325毫莫耳)在四氫呋喃(4-((1-(5-溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.050毫升，0.28毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌5小時。添加另一份之N-甲基二環己基胺(0.044毫升，0.20毫莫耳)與(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.018毫升，0.10毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，及濃縮。管柱層析(20% EtOAc/己烷)，獲得107毫克(80%)，為白色泡沫物。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.481分鐘, 662.46 $(MH)^+$.

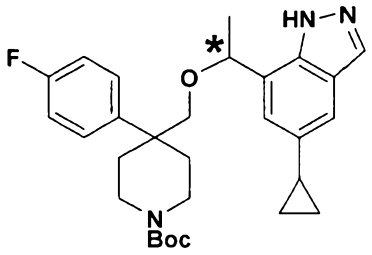
中間物123



4-((1-(5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 將4-((1-(5-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸

第三-丁酯之對掌異構物B(105毫克，0.158毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(40.8毫克，0.475毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0) (18.3毫克，0.016毫莫耳)在無水四氫呋喃(3毫升)中合併，接著於微波管件中添加0.56毫升1N氫氧化鉀水溶液，並密封。以氮沖洗混合物後，將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，溶於醋酸乙酯中，並以水及鹽水洗滌，濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(20% EtOAc/己烷)，而得46毫克(46.5%)。LC/MS (HPLC方法2)：t_R = 4.431分鐘, 624.63 $(MH)^+$.

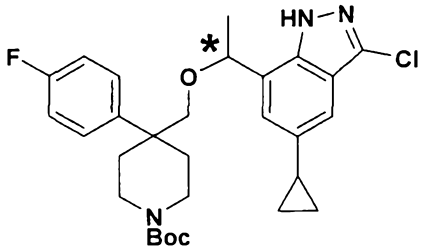
中間物124



4-((1-(5-環丙基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 使4-((1-(5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (46毫克，0.074毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1.6毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得30毫克5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑之對掌異構物B (定量)。使二氯甲烷(2毫升)中之粗製胺(30毫克，0.076毫莫耳)冷卻至0℃，並以

二碳酸二-第三-丁酯(33.3毫克，0.152毫莫耳)處理。將反應物在0℃下攪拌1小時，並藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(25% EtOAc/己烷)，而得28毫克(74.4%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.46 (q, J = 6 Hz, 1H), 3.57-3.75 (m, 2H), 3.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 2H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.37-1.41 (m, 12H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)；質譜：494.48 $(MH)^+$.

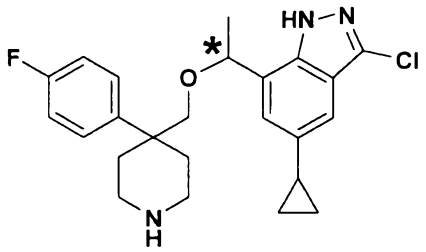
中間物125



4-((1-(3-氯基-5-環丙基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B. 在0℃下，於4-((1-(5-環丙基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (28.0毫克，0.057毫莫耳)與氫氧化鈉(4M，在水中，0.018毫升，0.071毫莫耳)在乙醇(0.5毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(15.2毫克，0.113毫莫耳)。30分鐘後，反應顯示完全，但部份轉化成較低極性光點。將其以另外0.009毫升4M氫氧化鈉與N-氯基琥珀醯亞胺(7.6毫克，0.057毫莫耳)處理。30分鐘後，將反應物以0.018毫升4M氫氧化鈉與N-氯基琥珀醯亞胺(15.2毫克，0.113毫莫耳)再一次處理。將反應物再攪拌30分鐘，並儲存於冷藏室中過夜。將反應物以0.018毫升4M氫氧化鈉與N-氯

基琥珀醯亞胺(15.2毫克，0.113毫莫耳)再一次處理，並攪拌30分鐘。藉由添加氨水使反應淬滅，並以醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25% EtOAc/己烷)，獲得23.5毫克(78%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.46 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.33 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.92-3.1 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)；質譜：528.56 $(MH)^+$.

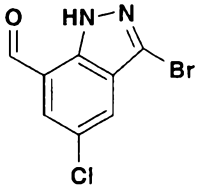
中間物126



3-氯基-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚之對掌異構物B. 使4-((1-(3-氯基-5-環丙基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (23.5毫克，0.045毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中，並在室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得17.2毫克(90%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.22-7.26 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.0-7.06 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.44 (q, J = 9 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.6-2.9 (m, 4H), 1.7-2.2 (m, 4H), 1.37 (d, J = 4 Hz, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.65

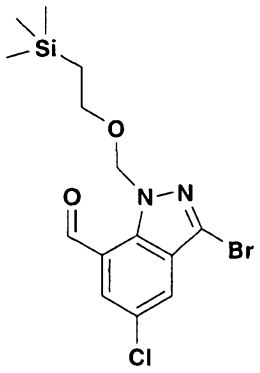
(m, 2H)；質譜：528.56 $(MH)^+$.

中間物 127



3-溴基-5-氯基-1H-吲唑-7-羧甲醛. 於 5-氯基-1H-吲唑-7-羧甲醛 (1.0 克，5.54 毫莫耳) 在醋酸 (5 毫升) 中之混合物內，慢慢地添加溴 (0.43 毫升，8.31 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。1 小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水 (2X)、飽和硫代硫酸鈉 (2X)、飽和碳酸氫鈉 (2X)，然後以鹽水 (2X) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 1.4 克 (97%)，為黃色粉末。LC/MS (HPLC 方法 1)：$\mathbf{t_R}$ = 2.49 分鐘，261.00 $(MH)^+$.

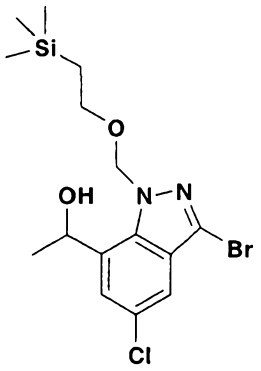
中間物 128



3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛. 使 3-溴基-5-氯基-1H-吲唑-7-羧甲醛 (1.4 克，5.4 毫莫耳) 與 N-甲基二環己基胺 (1.6 毫升，7.28 毫莫耳) 懸浮於四氫呋喃 (6 毫升) 中，冷卻至 0℃，並以 (2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (2.0 毫升，6.74 毫莫耳) 處理。移除冰浴，並持續攪拌 4 小時。將反應物倒入醋酸乙酯中，以水 (3X)、1M 酸性硫

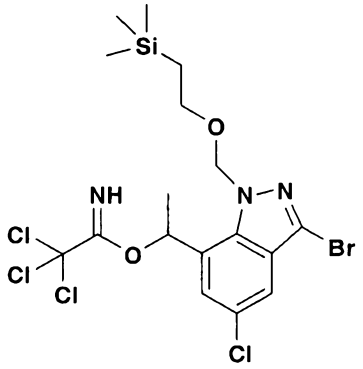
酸鉀(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(10%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.45克(69%)，為輕微黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 6.0 (s, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

中間物129



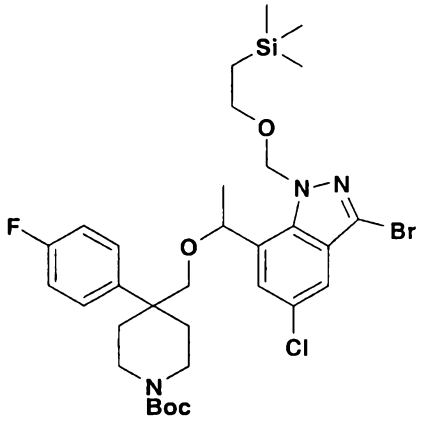
(±)-1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙醇. 使3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-羧甲醛(1.35克，3.46毫莫耳)溶於四氫呋喃(10毫升)中，冷卻至-78℃，並以溴化甲基鎂(3.0M，在乙醚中，1.7毫升，5.20毫莫耳)處理，歷經數分鐘。1小時後，移除冰浴，並在室溫下持續攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，以飽和氯化銨處理，並以醋酸乙酯稀釋。分離液層。將有機層以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(30%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.29克(92%)，為褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.51-7.53 (m, 2H), 5.91 (q_{AB}, J_{AB} = 11.7 Hz, 2H), 5.52-5.54 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78-0.83 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：429.18 $(MNa)^+$.

中間物 130



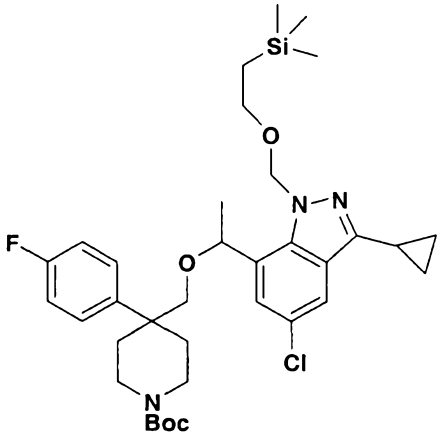
2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙酯. 使(±)-1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙醇(1.29克，3.18毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(96微升，0.64毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，並以三氯乙腈(3.19毫升，31.8毫莫耳)逐滴處理，歷經10分鐘。移除冰浴，並將反應物於室溫下攪拌1小時，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(5%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.69克(77%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.58 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.19 (q_{AB}, J_{AB} = 11.4 Hz, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 0.80-0.84 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

中間物 131



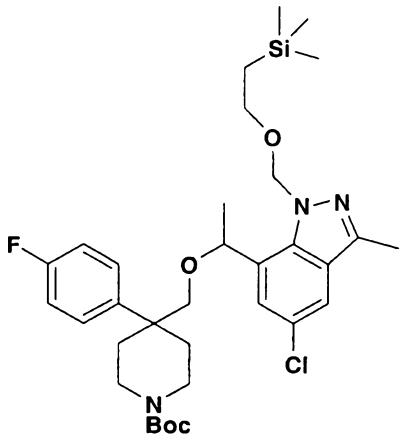
(±)-4-((1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙酯(1.69克，3.07毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.05克，3.38毫莫耳)在二氯甲烷/環己烷混合物(1:1，8毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以四氟硼酸-乙醚複合物(86微升，0.61毫莫耳)處理，在0℃下攪拌1小時，藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以乙醚稀釋。分離液層。將含醚物質以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(18%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.2克(56%)，為白色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 5.49-5.56 (m, 2H), 5.01 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (m, 3H), 0.72-0.82 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). 質譜：720.42 $(MNa)^+$.

中間物 132



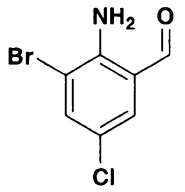
(±)-4-((1-(5-氯基-3-環丙基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.14毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(18.5毫克，0.22毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(16.6毫克，0.01毫莫耳)在無水四氫呋喃(3毫升)中，於微波管件中合併，並密封。將混合物以氮沖洗，然後引進0.5毫升1N氫氧化鉀水溶液。將混合物在100℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得65毫克(69%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 3H), 5.50 (q_{AB}, J_{AB} = 11.9 Hz, 2H), 5.00 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (m, 3H), 0.96-1.01 (m, 4H), 0.67-0.83 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：658.67 $(MH)^+$.

中間物133



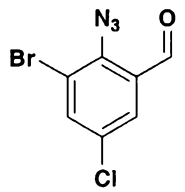
(±)-4-((1-(5-氯基-3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填(±)-4-((1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.14毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(16.6毫克，0.01毫莫耳)及三甲基環硼氧烷(60微升，0.43毫莫耳)。將管件以氮沖洗，以四氫呋喃(3毫升)與氫氧化鉀(2M，在水中，140微升，0.28毫莫耳)處理。將管件密封，並在100℃下，經由微波加熱2小時。使反應物冷卻，倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(20%醋酸乙酯/己烷)，獲得70毫克(77%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 5.53 (q_{AB}, J_{AB} = 11.6 Hz, 2H), 5.02 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.24 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03-2.04 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.43 (m, 3H), 0.68-0.84 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). 質譜：632.62 $(MH)^+$.

中間物134



2-胺基-3-溴基-5-氯苯甲醛. 使2-胺基-5-氯苯甲醛(2.1克，13.5毫莫耳)溶於氯仿(20毫升)中，並以N-溴基琥珀醯亞胺(2.6克，14.9毫莫耳)處理。將反應物於環境溫度下攪拌30分鐘。將反應物以二氯甲烷稀釋，並以硫代硫酸鈉(2X)、5%碳酸氫鈉(2X)、水(2X)、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得3.0克(95%)，為淡黃色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H). 質譜：236.01 $(MH)^+$.

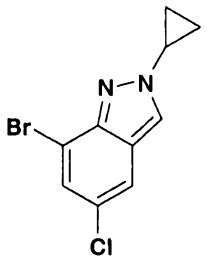
中間物135



2-疊氮基-3-溴基-5-氯苯甲醛. 在0℃下，於2-胺基-3-溴基-5-氯苯甲醛(3.0克，12.8毫莫耳)在水(4毫升)與鹽酸(4毫升)混合物中之懸浮液內，逐滴添加亞硝酸鈉(1.1克，16.0毫莫耳)在水(約2毫升)中之溶液。30分鐘後，移除冰浴，並將反應物於室溫下攪拌30分鐘，形成白色懸浮液。藉過濾移除固體。使母液冷卻至0℃，並以水(2.0毫升)中之疊氮化鈉(0.8克，12.8毫莫耳)處理。移除冰浴，並持續攪拌30分鐘。藉過濾收集所形成之固體，並在真空中乾燥數小時，而得2.6克(76%)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.30 (s, 1H),

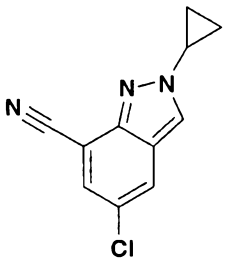
7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

中間物136



7-溴基-5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑. 將二氯甲烷(20毫升)中之2-疊氮基-3-溴基-5-氯苯甲醛(1.38克，5.30毫莫耳)與環丙基胺(0.37毫升，5.30毫莫耳)以分子篩(1.5克)處理。將反應物在室溫下攪拌2小時，於矽藻土上過濾，並在真空中蒸發所形成之溶液。使所形成之油懸浮於甲苯(15毫升)中，並於回流下加熱2小時。於冷卻至室溫後，將混合物倒入冰水中，並以乙醚萃取(2X)。將有機層匯集在一起，以鹽水洗滌(2X)，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(15%醋酸乙酯/己烷)，獲得1.1克(76%)，為淡黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.7 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 0.95-0.99 (m, 4H). 質譜：273.03 $(MH)^+$.

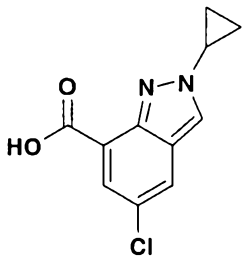
中間物137



5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-甲腈. 於微波管件中，裝填7-溴基-5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑(0.97克，3.57毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(0.41克，0.36毫莫耳)及氰化鋅(0.42克，3.57毫莫耳)。

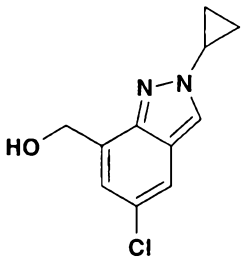
將管件以氮沖洗，並以二甲基甲醯胺(15毫升)處理。將管件密封，並在120℃下，經由微波加熱1小時。使反應物冷卻，倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(50%醋酸乙酯/己烷)，獲得0.54克(70%)，為白色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H). 質譜：220.05 $(MH)^+$.

中間物138



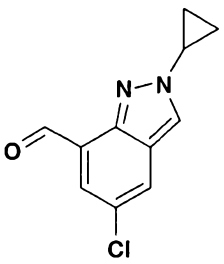
5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-羧酸. 於微波管件中，裝填5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-甲腈(0.54克，2.5毫莫耳)、甲醇(8.0毫升)及4N氫氧化鈉溶液(5毫升，20毫莫耳)。將管件密封，並在110℃下，經由微波加熱3小時。於冷卻至室溫後，使混合物在真空中濃縮，以移除大部份甲醇。將殘留物倒入水/醋酸乙酯中。以水萃取產物(2X)，並拋棄有機物質。將水層匯集在一起，並以1N鹽酸酸化至pH 2.0。將所形成之沉澱物過濾，並在真空中乾燥數小時，而得0.47克(80%)，為白色粉末。^{1}H-NMR(CD_3OD, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.94-7.95 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.21-1.23 (m, 2H). 質譜：237.16 $(MH)^+$.

中間物139



(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)甲醇. 在室溫下，於5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-羧酸(0.47克，2.0毫莫耳)在四氫呋喃(4毫升)中之懸浮液內，添加硼烷四氫呋喃複合物(1M，在四氫呋喃中，4毫升，4.0毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應物冷卻至0℃，並藉由小心添加甲醇使反應淬滅。將反應物以乙醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上急驟式層析(40%醋酸乙酯/己烷)，獲得0.39 (88%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 2H). 質譜：223.19 $(MH)^+$.

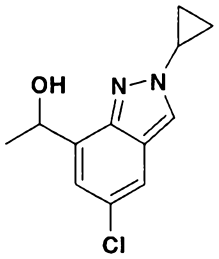
中間物140



5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-羧甲醛. 將(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)甲醇(0.39克，1.75毫莫耳)與三乙胺(0.73毫升，5.25毫莫耳)在二甲亞碸(4毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以二甲亞碸(2毫升)中之三氧化硫吡啶複合物(0.87克，5.25毫莫耳)處理，在0℃下攪拌5分鐘，並於室溫下20

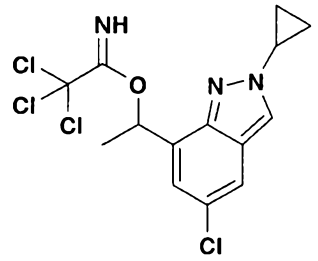
分鐘。將反應物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取(2X)。將有機層匯集在一起，以10%醋酸(2X)、水(2X)、飽和碳酸氫鈉(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(30%醋酸乙酯/己烷)，獲得298毫克(77%)，為黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.16-1.23 (m, 2H). 質譜：221.30 $(MH)^+$.

中間物141



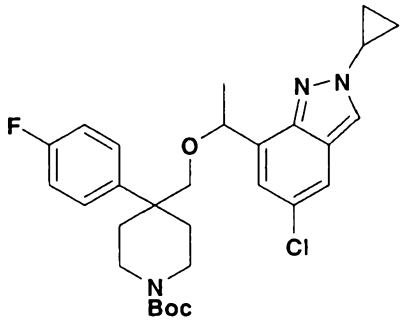
(±)-1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙醇. 在-78℃下，於5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-羧甲醛(0.30克，1.35毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，添加溴化甲基鎂(3M，在乙醚中，0.68毫升，2.03毫莫耳)。使反應物於冰浴中(約1小時)逐漸溫熱至0℃。已為懸浮液之反應物變成溶液。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入乙醚中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得240毫克(77%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H). 質譜：237.28 $(MH)^+$.

中間物142



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙酯. 使(±)-1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙醇(240毫克，1.01毫莫耳)溶於二氯甲烷(5毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(31微升，0.2毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，並以三氯乙腈(1毫升，10.1毫莫耳)逐滴處理，歷經10分鐘。移除冰浴，並將反應物於室溫下攪拌1小時，及濃縮，而得深褐色固體。將粗產物以乙醚處理，並激烈攪拌10分鐘。使所形成之混合物經過棉花墊片過濾，並使含醚物質濃縮，而得365毫克(94%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.59 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 2H).

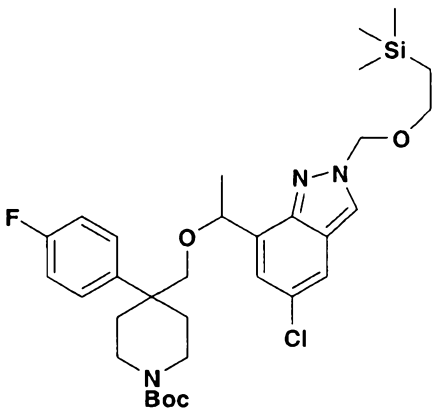
中間物143



(±)-4-((1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺

酸(±)-1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙酯(365毫克，0.96毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(366毫克，1.05毫莫耳)在二氯甲烷/環己烷混合物(1:1，10毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以四氟硼酸-乙醚複合物(26微升，0.19毫莫耳)處理，在0℃下攪拌1小時，藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以乙醚稀釋。分離液層。將含醚物質以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(18%醋酸乙酯/己烷)，獲得0.32克(62%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 4.90 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 163.7, 161.4 (d, J = 244.7 Hz), 152.2, 145.3, 138.9, 135.1, 128.9, 127.7, 122.3, 117.2, 115.2, 115.1, 79.5, 77.8, 73.9, 60.5, 41.3, 34.7, 28.6, 22.7, 14.3, 7.4. 質譜：528.62 $(MH)^+$.

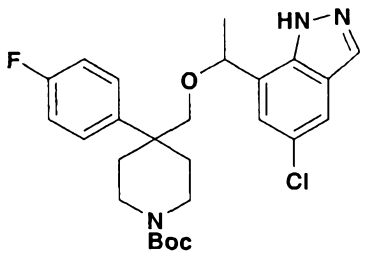
中間物144



(±)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑

-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙酯(1.1克，2.33毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.79克，2.57毫莫耳)在二氯甲烷/環己烷混合物(1:1，10毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應物以四氟硼酸-乙醚複合物(64微升，0.47毫莫耳)處理，在0℃下攪拌1小時，藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以乙醚稀釋。分離液層。將含醚物質以水(2X)、鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(20%醋酸乙酯/己烷)，獲得0.81克(56%)，為透明薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.62-5.68 (s, 2H), 4.93 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.92 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). 質譜：618.86 $(MH)^+$.

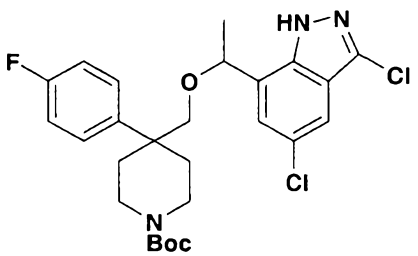
中間物145



(±)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(810毫克，1.31毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，4毫升)中。將反應物在室溫下攪拌3小時，及濃縮。將粗製三氟醋酸鹽裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，並以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗製胺溶於二氯甲烷(5毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(572毫克，2.62毫莫耳)與三乙胺(0.27毫升，2.0毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌1小時。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而得400毫克(63%)，為黏稠油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 1H), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.23-3.36 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.1, 161.7 (d, J = 246.6 Hz), 155.0 135.7, 133.8, 128.7, 127.5, 126.2, 124.8, 124.2, 119.0, 115.7, 79.6, 78.6, 78.2, 60.4, 41.2, 28.5, 22.2, 14.3. 質譜：488.39 $(MH)^+$.

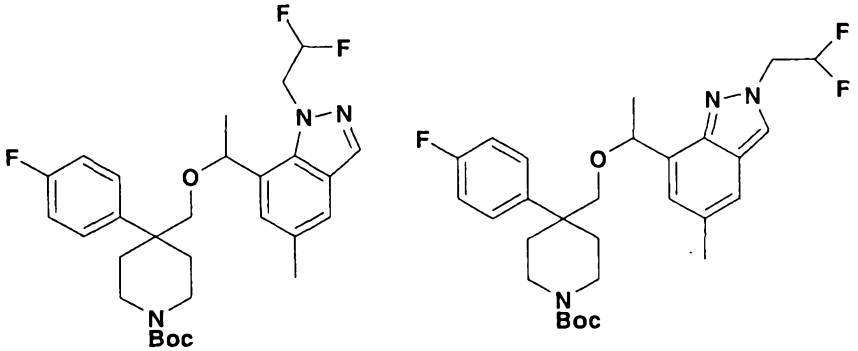
中間物146



(±)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於(±)-4-((1-(5-氯基-1H-吲

唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.15克，0.31毫莫耳)與氫氧化鈉(4N，在水中，64微升，0.384毫莫耳)在乙醇(3毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(82毫克，0.615毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌30分鐘。藉由小心添加氫氧化銨溶液使反應淬滅，並以乙醚稀釋。分離液層。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上管柱層析(25%醋酸乙酯/己烷)，獲得120毫克(75%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.1, 161.7 (d, J = 246.6 Hz), 155.0, 137.1, 134.3, 128.6, 128.2, 127.0, 125.3, 122.1, 117.8, 115.8, 79.6, 78.8, 78.0, 60.4, 41.2, 28.5, 22.1, 14.3. 質譜：522.35 $(MH)^+$.

中間物147與148

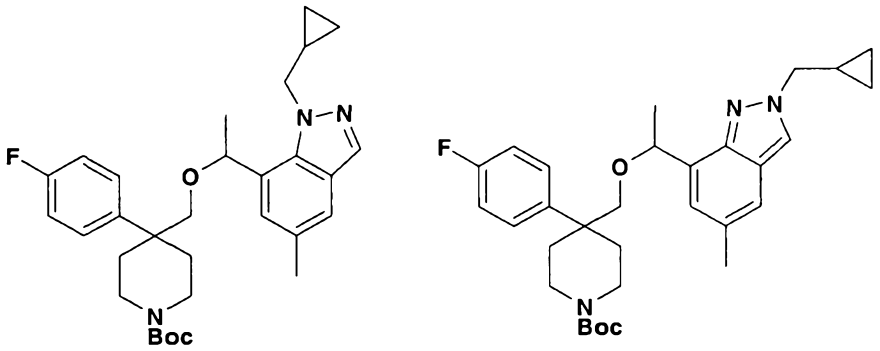


(±)-4-((1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(±)-4-((1-(2-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六

氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50毫克，0.11毫莫耳)與2-溴基-1,1-二氟乙烷(31毫克，0.21毫莫耳)。將管件以氮沖洗，以二甲基甲醯胺(2毫升)與碳酸銫(105毫克，0.32毫莫耳)處理。將管件密封，並在110℃下，經由微波加熱3小時。使反應物冷卻，倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(10%醋酸乙酯/己烷)，獲得(±)-4-((1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10毫克，18%)與(±)-4-((1-(2-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10毫克，18%)。(±)-4-((1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.98-6.22 (m, 1H), 4.82 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.29 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H). 質譜：432.46 $(MH)^+$. (±)-4-((1-(2-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.06-6.28 (m, 1H), 4.87 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65-4.71 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H),

1.44 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). 質譜：432.47 $(MH)^+$.

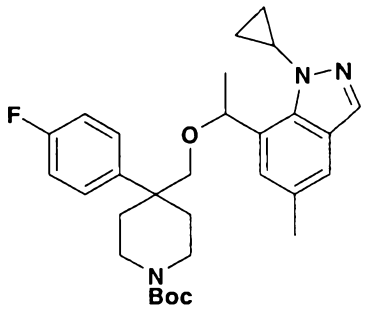
中間物 149 與 150



(±)-4-((1-(1-(環丙基甲基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(±)-4-((1-(2-(環丙基甲基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50 毫克，0.11 毫莫耳)、(溴基甲基)環丙烷(16.0 微升，0.16 毫莫耳)及碳酸銫(105 毫克，0.32 毫莫耳)於室溫下，在二甲基甲醯胺(2 毫升)中合併。24 小時後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，並以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(10%→ 25% EtOAc/ 己烷)，獲得兩個溶離份。濃縮第一個溶離份，獲得(±)-4-((1-(1-(環丙基甲基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(7 毫克，13%)。濃縮第二個溶離份，獲得(±)-4-((1-(2-(環丙基甲基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(15 毫克，27%)。(±)-4-((1-(1-(環丙基甲基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H),

7.34 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.90 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.33 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.01-3.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.09-1.10 (m, 1H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H). 質譜：522.52 $(MH)^+$. (±)-4-((1-(2-(環丙基甲基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.95 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.38 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.96-2.17 (m, 4H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.65-0.68 (m, 2H), 0.40-0.43 (m, 2H). 質譜：522.40 $(MH)^+$.

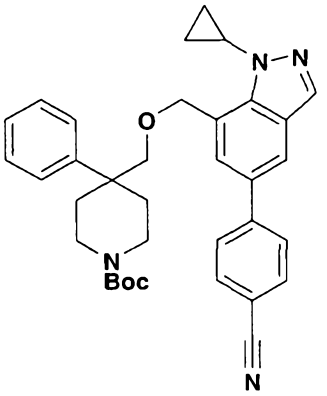
中間物151



(±)-4-((1-(1-環丙基-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(45毫克，0.1毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(24.8毫克，0.29毫莫耳)及醋酸銅(II)(35毫克，0.19毫莫耳)。將管件以氮沖洗，並以四氫呋喃(2毫升)處理。將管件密封，並在130℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室

溫後，將反應物倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(40%醋酸乙酯/己烷)，獲得10毫克(20%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.29 (q_{AB}, J_{AB}= 8.9 Hz, 2H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.43 (m, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 2H). 質譜：508.50 $(MH)^+$.

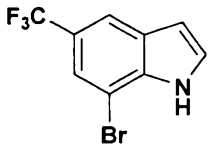
中間物152



4-(((5-(4-氰基苯基)-1-環丙基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於微波管件中，裝填4-(((5-(4-氰基苯基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.14毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(37毫克，0.43毫莫耳)、醋酸銅(II)(52毫克，0.29毫莫耳)、三乙胺(0.1毫升，0.72毫莫耳)及吡啶(93微升，1.15毫莫耳)。將管件以氮沖洗，並以四氫呋喃(3毫升)處理。將管件密封，並在130℃下，經由微波加熱1小時。於冷卻至室溫後，將反應物倒入醋酸乙酯中，以水(2X)，然後以鹽水(2X)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(40%醋酸乙酯/己烷)，獲得24毫克(30%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

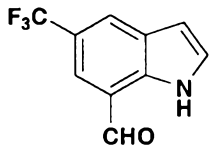
δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.22-1.26 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H). 質譜：563.43 $(MH)^+$.

中間物 153



7-溴基-5-三氟甲基-1H-吲哚. 標題化合物係根據專利 WO 2006/013048 中之程序製成。

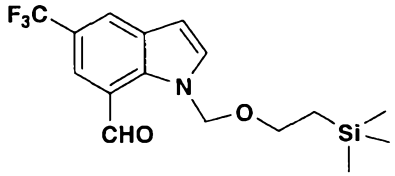
中間物 154



5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-羧甲醛. 於 7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚 (8.77 克，33.2 毫莫耳) 在四氫呋喃 (200 毫升) 中之 -78℃ 溶液內，慢慢添加正-BuLi (1.6M，在己烷中，72.7 毫升，116 毫莫耳)。使反應物溫熱至 0℃，並攪拌 15 分鐘。使反應物再冷卻至 -78℃，以二甲基甲醯胺 (12.9 毫升，166 毫莫耳) 處理，溫熱至環境溫度，並攪拌 30 分鐘。藉由緩慢添加 1N 鹽酸 (50 毫升) 使反應淬滅，然後以醋酸乙酯 (2x40 毫升) 萃取。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂)，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用 15% 醋酸乙酯 / 己烷。獲得產物 5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-羧甲醛 (5.95 克，27.9 毫莫耳，84% 產率)，為橘色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.28 (bs, 1H), 10.16 (s,

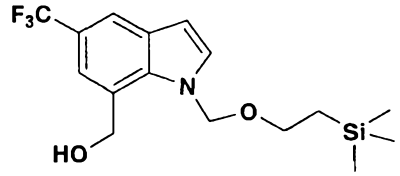
1H), 8.20 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.6 Hz), 7.45 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H).

中間物 155



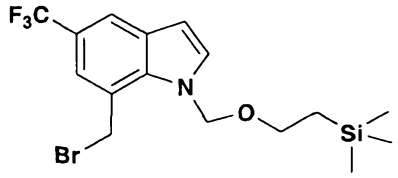
5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-羧甲醛. 將氫化鈉(60%，於油中，0.225克，5.63毫莫耳)慢慢分次添加至5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-羧甲醛(1.0克，4.69毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)中之溶液內。將反應物於環境溫度下攪拌20分鐘，以2-(三甲基矽烷基)乙氧基氯化甲烷(1.08毫升，6.10毫莫耳)處理，並將反應物再攪拌1小時。添加水(20毫升)，並將反應物以醋酸乙酯(30毫升)稀釋。分離液層，並以醋酸乙酯(2x10毫升)萃取水層。使合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用15%醋酸乙酯/己烷。獲得產物5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-羧甲醛(1.12克，3.26毫莫耳，69.5%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz), 5.82 (s, 2H), 3.41 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H)；質譜(M+Na)：366.12.

中間物 156



(5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-基)甲醇. 將硼氫化鈉(0.112克，2.97毫莫耳)添加至5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-羧甲醛(1.02克，2.97毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液內，並於環境溫度下攪拌30分鐘。蒸發溶劑，使殘留物溶於1N鹽酸(10毫升)中，並以醋酸乙酯(2x20毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠管柱上藉層析純化，使用醋酸乙酯/己烷15%。獲得產物(5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-基)甲醇(925毫克，2.68毫莫耳，90%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.87 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)；質譜 $(MNa)^+$：368.13.

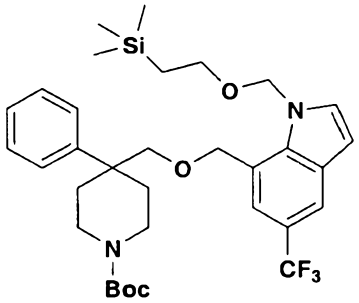
中間物157



7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚. 將(5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚-7-基)甲醇(915毫克，2.65毫莫耳)與三苯膦(1.39克，5.30毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之溶液，以N-溴基琥珀醯亞胺(990毫克，5.56毫莫耳)處理，並於環境溫度下攪拌30分鐘。反應物變成混濁，且於顏色上變成橘色。將反應物過濾，並蒸發溶劑。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用2%至15%醋酸乙酯/己烷之梯度液。獲得產物7-(溴基甲

基)-5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚(815毫克，2.00毫莫耳，75%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H).

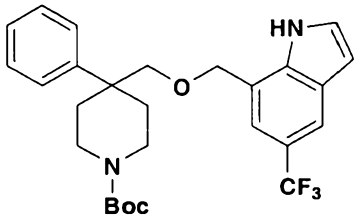
中間物158



4-苯基-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將第三-丁醇鉀(116毫克，1.03毫莫耳)添加至7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚(252毫克，0.618毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150毫克，0.515毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之0℃溶液內。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，並溫熱至環境溫度。將反應物以鹽水(20毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(2x20毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用5%至50%醋酸乙酯/己烷之梯度液。獲得產物4-苯基-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(266毫克，0.430毫莫耳，84%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 6H),

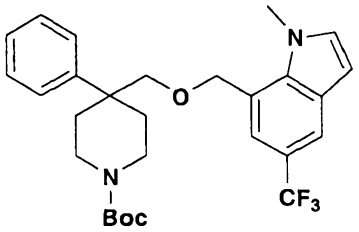
7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.29 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.76 (t, J = 8.7 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H)；質譜 $(MH)^+$：619.35.

中間物 159



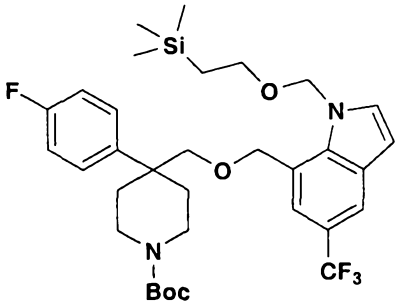
4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-苯基-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(36毫克，0.058毫莫耳)與氟化四丁基銨(1M，在四氫呋喃中，0.349毫升，0.349毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液於回流下加熱5小時。蒸發溶劑，使殘留物溶於鹽水(10毫升)中，並以醋酸乙酯(3x5毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上純化，使用20%醋酸乙酯/己烷。獲得產物4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(23毫克，0.047毫莫耳，81%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；質譜 $(MH)^+$：489.2.

中間物160



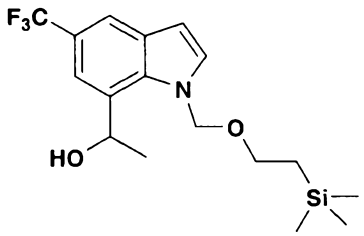
4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將硫酸二甲酯(0.020毫升，0.209毫莫耳)添加至4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(93毫克，0.190毫莫耳)與第三-丁醇鉀(23.5毫克，0.209毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內。將反應物於環境溫度下攪拌1小時。以水(10毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(3x10毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用8%至66%醋酸乙酯/己烷之梯度液。獲得產物4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(63毫克，0.125毫莫耳，65.9%產率)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)；質譜 $(MH)^+$：503.19.

中間物161



4-(4-氟苯基)-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將第三-丁醇鉀(264毫克，2.35毫莫耳)添加至7-(溴基甲基)-5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基-1H-吲哚(480毫克，1.18毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(364毫克，1.18毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之0℃溶液內。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，並溫熱至環境溫度。將反應物以鹽水(20毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(2x20毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用5%至50%醋酸乙酯/己烷之梯度液，而得484毫克(65%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.76 (t, J = 8.6 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

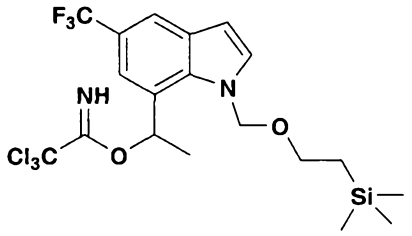
中間物162



(±)-1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙醇. 將溴化甲基鎂(0.582毫升，1.747毫莫耳)逐滴添加至5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-羧甲醛(500毫克，1.456毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之0℃溶液內。將反應物在0℃下攪拌30分鐘。添加另一

份之溴化甲基鎂(0.58毫升，1.75毫莫耳)。將反應物再攪拌30分鐘，藉由添加水(10毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(3x10毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用5%至40%醋酸乙酯/己烷之梯度液，而得427毫克(82%)，為黃色液體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)；LC/MS (HPLC方法4)：$\mathbf{t_R}$ = 3.743分鐘, 382.12 $(MH)^+$.

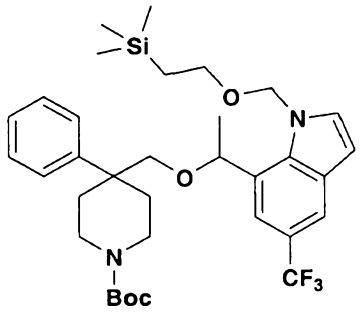
中間物163



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯. 將二氮雙環十一烯(33.0毫克，0.217毫莫耳)添加至(±)-1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙醇(390毫克，1.09毫莫耳)在乙醚(10毫升)中之溶液內，並攪拌10分鐘。然後添加三氯乙腈(235毫克，1.627毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌16小時。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用5%至40%醋酸乙酯/己烷之梯度液，而得290毫克(53%)，為褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.5 Hz, 1H),

6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)； LC/MS (HPLC 方法 4)： t_R = 4.31 分鐘, 342.16 (M-OC_2NHCl_3)$^+$.

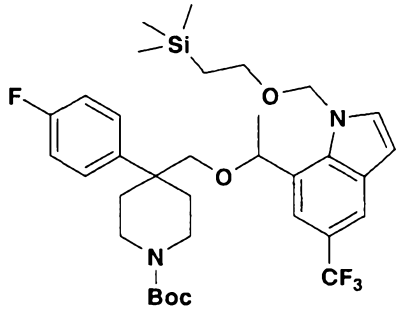
中間物 164



(±)-4-苯基-4-((1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸 (±)-1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯 (290 毫克，0.576 毫莫耳) 與 4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (184 毫克，0.633 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中之溶液內，添加環己烷 (2 毫升) 與氟硼酸乙醚複合物 (0.016 毫升，0.115 毫莫耳)。將反應物在 0℃ 下攪拌 45 分鐘，並藉 TLC 判斷為完成。以碳酸氫鈉水溶液 (5 毫升) 使反應淬滅，並以醋酸乙酯 (3x5 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用 12% 至 100% 醋酸乙酯/己烷之梯度液。產物 (173 毫克，0.273 毫莫耳，47.5% 產率) 係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.77 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 7.07 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45

(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.75 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 4.36 分鐘，655.20 $(MNa)^+$.

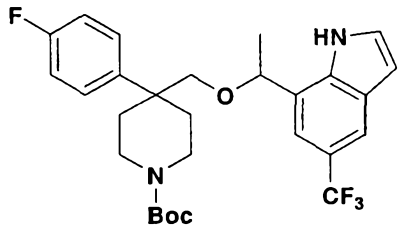
中間物 165



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸 (±)-1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯 (361 毫克，0.716 毫莫耳) 與 4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (244 毫克，0.788 毫莫耳) 之溶液中，添加環己烷 (2 毫升，18.49 毫莫耳) 與氟硼酸乙醚複合物 (0.019 毫升，0.143 毫莫耳)。將反應物在 0℃ 下攪拌 45 分鐘，並藉 TLC 判斷為完成。以碳酸氫鈉水溶液 (5 毫升) 使反應淬滅，並以醋酸乙酯 (3x5 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用 12% 至 100% 醋酸乙酯 / 己烷之梯度液。產物 (245 毫克，0.376 毫莫耳，52.5% 產率) 係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.77 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.419 (s, 9H), 0.74 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)；LC/MS (HPLC

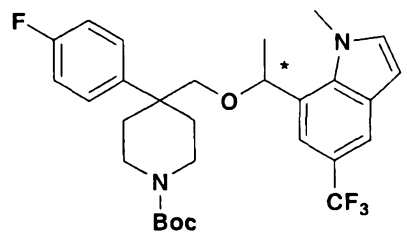
方法4)：t_R = 4.871分鐘，651.28 $(MH)^+$.

中間物166



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(240毫克，0.369毫莫耳)與氟化四丁基銨(1M，在THF中，1.844毫升，1.844毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液於回流下保持3小時。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用8%至66%醋酸乙酯/己烷之梯度液。產物(51毫克，0.098毫莫耳，26.6%產率)係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92 (bs, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.60-1.97 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)；LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 4.415分鐘，521.20 $(MH)^+$.

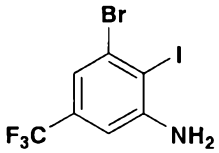
中間物167與168



4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧

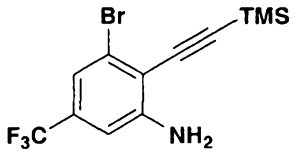
*基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A與B.*使(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(藉由甲基化作用，衍生自4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯)於chiralcel OD-H管柱上接受對掌性HPLC，使用95% CO2 / 5%乙醇 / 0.1%二乙胺之流動相。早溶離之對掌異構物為4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A，而晚溶離之對掌異構物為4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B。

中間物169



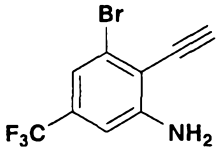
3-溴基-2-碘基-5-(三氟甲基)苯胺. 將醋酸(150毫升)中之3-溴基-5-(三氟甲基)苯胺(20克，83毫莫耳)以N-碘基琥珀醯亞胺(20.62克，92毫莫耳)分次處理。將反應物於環境溫度下攪拌24小時。將反應物以醋酸乙酯(600毫升)稀釋，並以酸性亞硫酸鈉水溶液(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用7%至15%醋酸乙酯/己烷之梯度液，而得23.5克(77%)稍微不純產物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.57 (bs, 2H)；LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 3.578分鐘, 365.80 $(MH)^+$.

中間物 170



3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯胺. 使 3-溴基-2-碘基-5-(三氟甲基)苯胺 (18.7 克，51.1 毫莫耳) 溶於三乙胺 (400 毫升) 中。於其中添加二氯雙(三苯膦)鈀 (II) (3.59 克，5.11 毫莫耳)、碘化銅 (I) (0.973 克，5.11 毫莫耳) 及三甲基矽烷基乙炔 (5.52 克，56.2 毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌 2 小時，在 80℃ 下 2 小時，然後蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用 5% 醋酸乙酯 / 己烷，而得 10.67 克 (62.1%)，為褐色液體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.13 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 0.29 (s, 9H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：$\mathbf{t_R}$ = 4.208 分鐘, 336.05 $(MH)^+$.

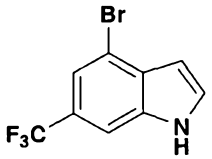
中間物 171



3-溴基-2-乙炔基-5-(三氟甲基)苯胺. 將氫氧化鈉 (3.17 毫升，31.7 毫莫耳) 添加至 3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯胺 (10.67 克，31.7 毫莫耳) 在甲醇 (200 毫升) 中之溶液內，並攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑。使殘留物溶於鹽水 (30 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (3x100 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上純化，使用 10% 醋酸乙酯 / 己烷，而得 7.54 克 (90%)，為黃褐色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.58 (bs, 2H),

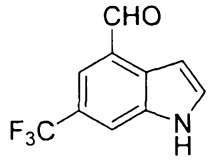
3.77 (s, 1H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.186 分鐘，263.89 $(MH)^+$.

中間物 172



4-溴基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將 3-溴基-2-乙炔基-5-(三氟甲基)苯胺 (7.54 克，28.6 毫莫耳) 在 N-甲基四氫吡咯酮 (50 毫升) 中之溶液逐滴添加至第三-丁醇鉀 (6.41 克，57.1 毫莫耳) 在 N-甲基四氫吡咯酮 (200 毫升) 中之 0℃ 溶液內。將反應物於環境溫度下攪拌 4 小時。將反應物倒入鹽水 (500 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (4x50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用 10% 至 25% 醋酸乙酯 / 己烷之梯度液，而得 7.16 克 (95%)，為褐色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.54 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.8 Hz, 1H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.280 分鐘，264.12 $(MH)^+$.

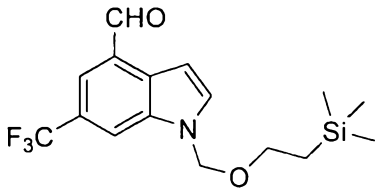
中間物 173



6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛. 使 4-溴基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚 (5.23 克，19.81 毫莫耳) 在四氫呋喃 (20 毫升) 中之溶液冷卻至 -78℃，並以正-丁基鋰 (1.6M 溶液，在己烷中，39.6 毫升，63.4 毫莫耳) 慢慢地處理。將溶液於 -78℃ 下攪拌 15 分鐘，然後以二甲基甲醯胺 (7.67 毫升，99 毫莫耳) 處理，並攪拌 30 分鐘以上，使反應物溫熱至環境溫度。將所形成之溶

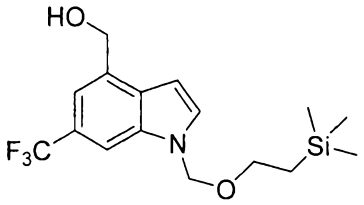
液倒入鹽水中，並以醋酸乙酯萃取。使匯集之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得琥珀色油。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，獲得1.17克(32%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H). 質譜：214.14 $(MH)^+$.

中間物174



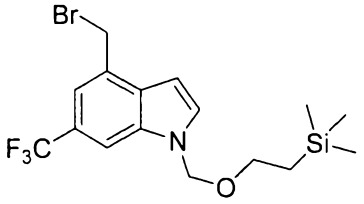
6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛. 將6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛(0.70克，3.28毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液於25℃下，以氫化鈉(60%礦油分散液，0.158克，3.94毫莫耳)處理，並攪拌30分鐘。添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.756毫升，4.27毫莫耳)，並將反應物於25℃下再攪拌一小時。將混合物倒入鹽水中，並以醋酸乙酯萃取數次。使匯集之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得1.01克(89%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.08 (s, 9H). 質譜：344.16 $(MH)^+$.

中間物175



(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲醇. 將6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛(0.95克，2.77毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液於25℃下，以硼氫化鈉(0.209克，5.53毫莫耳)處理，並攪拌1小時。使所形成之溶液在真空中濃縮，溶於醋酸乙酯中，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並再濃縮成淡黃色油。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，獲得0.91克(95%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -.0.07 (s, 9H). 質譜：346.17 $(MH)^+$.

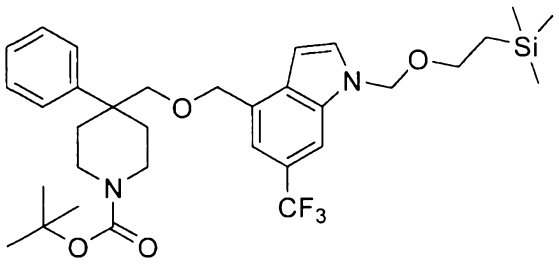
中間物176



4-(溴基甲基)-6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚. 將(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲醇與三苯膦在四氫呋喃(30毫升)中之溶液於25℃下，以N-溴基琥珀醯亞胺處理，並攪拌30分鐘。使混合物經過矽與矽藻土過濾，及濃縮。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得0.73克(69%)，為無色油。^{1}H-NMR

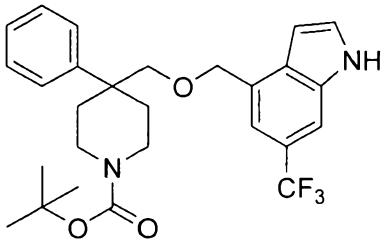
($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). 質譜：408.34 $(MH)^+$.

中間物 177



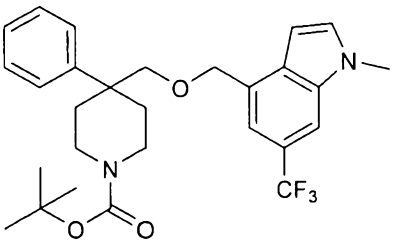
4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-(溴基甲基)-6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚(300毫克，0.735毫莫耳)、4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(214毫克，0.735毫莫耳)及四氫呋喃(10毫升)之溶液在0℃下，以第三-丁醇鉀(165毫克，1.469毫莫耳)處理，並攪拌3小時。將所形成之混合物倒入鹽水中，並以醋酸乙酯萃取數次。使匯集之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得151毫克(33%)，為油狀物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.18-7.41 (m, 7H), 6.54 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). 質譜：641.63 $(MNa)^+$.

中間物178



4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150毫克，0.242毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液以氟化四丁基銨(1.0M溶液，在四氫呋喃中，1.45毫升，1.45毫莫耳)處理，並於90℃下加熱6小時。蒸發溶劑，並使其餘殘留物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。分離液層，並以另外之醋酸乙酯萃取水層。使匯集之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮成暗色油。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度液)，獲得69毫克(58%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21-7.37 (m, 7H), 6.45 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). 質譜：489.32 $(MH)^+$.

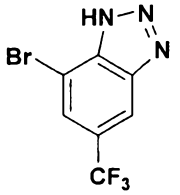
中間物179



4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1H-

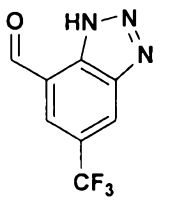
吲哚-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(59毫克，0.121毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液於25℃下，以第三-丁醇鉀(13.6毫克，0.121毫莫耳)處理，並攪拌5分鐘。添加硫酸二甲酯(0.012毫升，0.121毫莫耳)，將溶液於25℃下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。管柱層析(醋酸乙酯/己烷梯度溶離)，獲得45毫克(90%)，為無色油。質譜：503.17 $(MH)^+$.

中間物180



7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑. 於3-溴基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(1.82克，7.14毫莫耳)在醋酸(20毫升)中之經冷卻(15℃)溶液內，添加亞硝酸鈉(0.517克，7.49毫莫耳)在水(10毫升)中之溶液。15分鐘後，藉過濾收集產物，並以水中之65% HOAc洗滌，且風乾，而得1.5克(79%)，為微粉紅色粉末。^{1}H-NMR (4:1 $CDCl_3/CD_3OD$, 500 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.23 (bs, 1H)；^{13}C-NMR (4:1 $CDCl_3/CD_3OD$, 126 MHz) δ 139.9, 129.0 (q, J = 33 Hz), 125.3, 123.3 (q, J = 273 Hz), 113.4, 108.2. 質譜：265.82 $(MH)^+$.

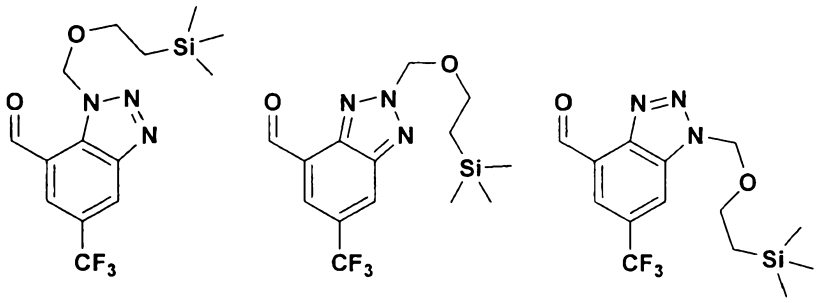
中間物181



5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧甲醛. 在0℃下，於

7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(0.95克，3.57毫莫耳)在四氫呋喃(9毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(0.090克，3.75毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌20分鐘。使溶液冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，4.20毫升，7.14毫莫耳)逐滴處理。將反應物於-78℃下攪拌10分鐘，使其在dewar中逐漸溫熱至-50℃，再冷卻至-78℃，然後以二甲基甲醯胺(0.69毫升，8.9毫莫耳)處理。15分鐘後，移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物傾倒在冰/1M鹽酸(40毫升)上。藉過濾收集產物，而得0.655克(85%)，為淡黃褐色固體。^{1}H-NMR (4:1 $CDCl_3$/CD_3OD, 500 MHz) δ 10.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.19 (bs, 1H)；^{13}C-NMR (4:1 $CDCl_3$/CD_3OD, 126 MHz) δ 189.9, 131.6, 129.4, 126.9 (q, J = 34 Hz), 124.6, 123.6, 122.44, 122.35.

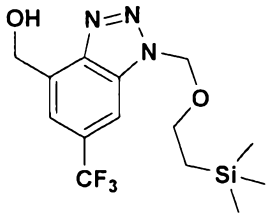
中間物182、183及184



5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧甲醛與6-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛及6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛. 在0℃下，於5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧甲醛(700毫克，2.027毫莫耳)與N-甲基二環己基胺(0.59毫升，2.74毫莫耳)在四氫呋喃(6毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧

基)乙基)三甲基矽烷(0.45毫升，2.53毫莫耳)。30分鐘後，移除冰浴，並持續再攪拌30分鐘。將反應物倒入醚中，以水(2X)，然後以1M酸性硫酸鉀，接著以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(5%→25%醋酸乙酯/己烷)，獲得兩個溶離份。濃縮第一個溶離份，獲得5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧甲醛與6-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛之混合物(600毫克)，為油狀物。濃縮第二個溶離份，獲得6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛(165毫克)，為黃褐色固體。6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 187.9, 146.2, 133.3, 130.4 (q, J = 34 Hz), 127.4, 123.4 (q, J = 274 Hz), 121.5 (q, J = 2.9 Hz), 113.8 (q, J = 4.8 Hz), 68.0, 17.7, -1.4.

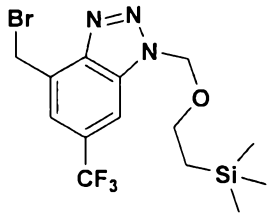
中間物185



(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇. 在0℃下，於6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧甲醛(165毫克，0.478毫莫耳)在乙醇(5毫升)中之溶液內，添加硼氫化

鈉(18.1 毫克，0.48 毫莫耳)。移除冰浴。15 分鐘後，使反應物再冷卻至 0℃，藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅，並倒入醚中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得 165 毫克(99%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.56 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.6, 135.1, 132.3, 130.4 (q, J = 33 Hz), 124.0 (q, J = 273 Hz), 118.5 (q, J = 2.9 Hz), 107.4 (q, J = 4.8 Hz), 77.3, 67.6, 61.0, 17.7, -1.5.

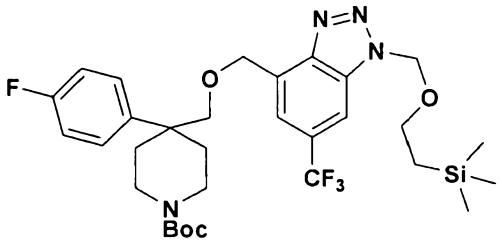
中間物 186



4-(溴基甲基)-6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑. 在 0℃下，於(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇(165 毫克，0.475 毫莫耳)與四溴化碳(236 毫克，0.712 毫莫耳)在四氫呋喃(2 毫升)中之溶液內，添加三苯膦(187 毫克，0.712 毫莫耳)。移除冰浴，並在室溫下持續攪拌 30 分鐘。將反應物以數份體積之戊烷稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體，將其拋棄。使有機物質濃縮，並藉管柱層析純化(4→ 8%醋酸乙酯/己烷)，而得 159 毫克(82%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.9,

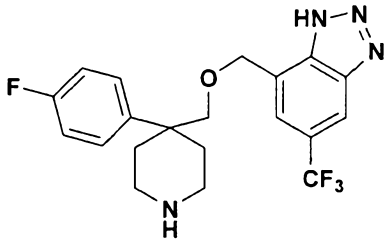
132.6, 131.6, 130.4 (q, J = 33 Hz), 123.7 (q, J = 273 Hz), 121.6 (q, J = 2.9 Hz), 108.6 (q, J = 4.8 Hz), 67.7, 25.9, 17.7, -1.5.

中間物 187



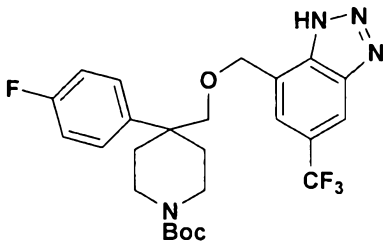
4-(4-氟苯基)-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.132克，0.426毫莫耳)與4-(溴基甲基)-6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(0.159克，0.388毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(95%，0.014克，0.58毫莫耳)。將所形成之溶液在0℃下攪拌5分鐘。藉由小心添加飽和氯化銨立即使反應淬滅，並以醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12→25%醋酸乙酯/己烷)，獲得122毫克(49%)，為泡沫物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.88 (m, 2H), -0.09 (s, 9H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.5, 155.0, 145.5, 138.5, 132.8, 132.1, 130.2 (q, J = 33 Hz), 128.9, 128.8, 124.0 (q, J = 273 Hz), 118.6 (q, J = 2.9 Hz), 115.3, 115.1, 107.1 (q, J = 4.8 Hz), 80.1, 79.4, 77.2, 68.0, 67.6, 41.5, 40.1 (br), 32.2, 28.5, 17.7, -1.5.

中間物188



7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑. 使4-(4-氟苯基)-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(120毫克，0.188毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物使用甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得75毫克(98%)，為非晶質固體。LC/MS (HPLC方法4)：t_R= 2.28分鐘，409.15 $(MH)^+$.

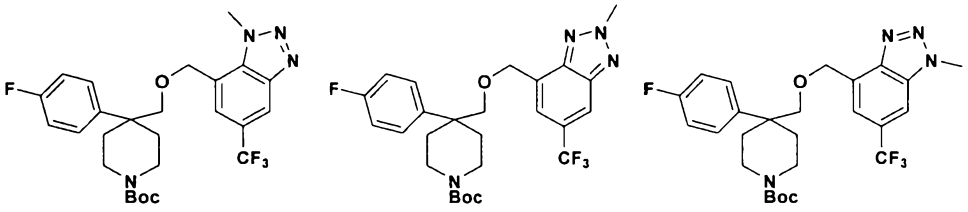
中間物189



4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(69毫克，0.169毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之懸浮液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(74毫克，0.338毫莫耳)。在攪

拌10分鐘後，使反應物以加熱槍溫和地溫熱(至約50℃)。使反應物冷卻至室溫，並攪拌。藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，以加熱槍再一次溫熱至約50℃，並使其冷卻至室溫，且攪拌。將反應物以醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%醋酸乙酯/己烷→100%醋酸乙酯)，獲得79毫克(92%)，為白色泡沫物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 12.2 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.11 (bs, 2H), 4.83 (bs, 2H), 3.74 (bs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). 質譜：509.13 $(MH)^+$.

中間物190、191及192

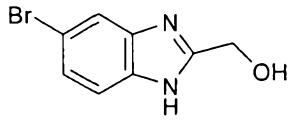


4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯及4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.147毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(95%，8.9毫克，0.22毫莫耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(0.018毫升，0.30毫莫耳)處理。於

0℃下攪拌30分鐘後，藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將反應物以醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，並藉管柱層析純化(18%醋酸乙酯/己烷→37%醋酸乙酯/己烷)。濃縮第一個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(22毫克，29%)。濃縮第二個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之混合物。濃縮第三個溶離份，獲得4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(17毫克，22%)。將第二個溶離份裝載至矽膠板(25公分X25公分X1毫米)上，並以25%醋酸乙酯/己烷溶離數次。將較快速溶離之溶離份自板切割，以醋酸乙酯溶離，及濃縮，而得4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(14毫克，18%)。4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). 質譜：523.06 $(MH)^+$. 4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$,

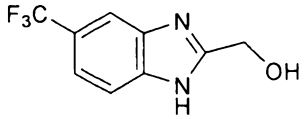
500 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). 質譜：523.06 $(MH)^+$. 4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). 質譜：523.06 $(MH)^+$.

中間物 193



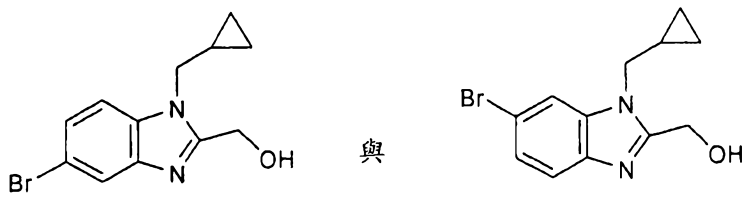
5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇. 標題化合物係按照關於2-羥甲基苯并咪唑之合成所述之文獻程序(Philips, J. Chem. Soc. 1928, 2393)，製自其相應之苯二胺。

中間物 194



5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇. 標題化合物係按照關於2-羥甲基苯并咪唑之合成所述之文獻程序(Philips, J. Chem. Soc. 1928, 2393)，製自其相應之苯二胺。

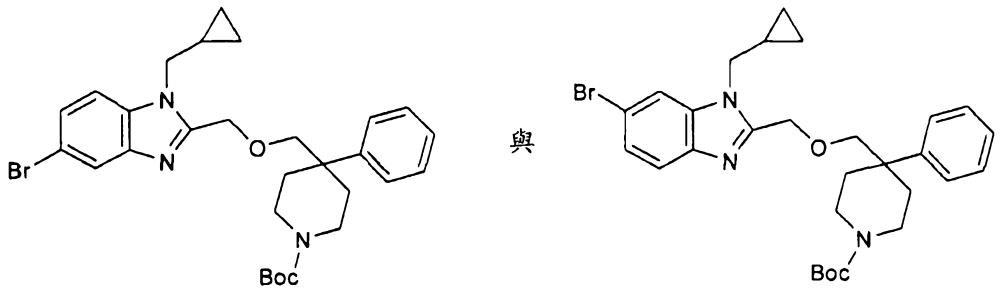
中間物 195 與 196



5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇與6-溴基

-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇. 將5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(630毫克，2.8毫莫耳)在二甲基甲醯胺中之0.1M溶液與2.4當量之碳酸銫及(0.3毫升，1.2當量)環丙基溴化甲烷在50℃下一起攪拌19小時。於結束時，使二甲基甲醯胺在真空中蒸發。使殘留物於醋酸乙酯(70毫升)與水(30毫升)之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(硫酸鈉)，及在真空中蒸發，而得800毫克粗產物，藉LC-MS得知其為75%純。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 2.1分鐘, 281 $(MH)^+$.矽膠TLC(醋酸乙酯：己烷= 4:1)顯示兩種主要產物，使用R_f= 0.29與0.20，將其使用於下一步驟，而無需分離。

中間物197與198

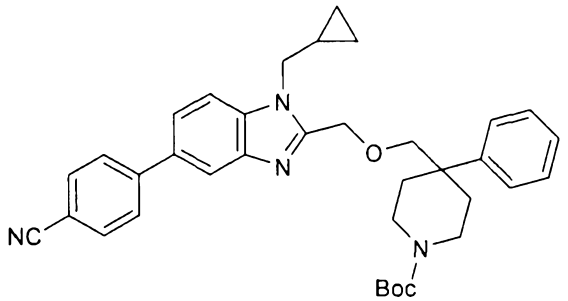


4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將粗製5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇與6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(800毫克，2.8毫莫耳，75%純度)在二氯甲烷中之琥珀色溶液以二氯化亞硫醯(1.0毫升，4.8當量)處理，並將所形成之溶液保持於環境溫度下，歷經19小時。使反應物濃縮。殘留物之LC-MS分析顯示完全轉化成所需要之氯基甲基衍

生物(LC/MS (HPLC 方法 5)：t_R = 2.8 分鐘，299 $(MH)^+$)。將殘留物與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(832 毫克，1.0 當量)、氫化鈉(3 當量)及四氫呋喃(50 毫升)合併，並於氮氣下攪拌。27 小時後，使此懸浮液溫熱至 50℃。另外 24 小時後，LC-MS 分析顯示大部份為該兩種起始物質。於此懸浮液中，添加 4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(832 毫克，1.0 當量)與 3 當量之氫化鈉，並持續攪拌。另外 18 小時後之 LC-MS 分析顯示完全轉化成所需要之區域異構性產物。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液(150 毫升)中，並以醋酸乙酯(2x75 毫升)萃取。使有機層脫水乾燥(硫酸鈉)，及在真空中蒸發。使殘留物藉預備之 HPLC 純化(HPLC 方法 11)。就在收集之後，將溶離份之 pH 值使用氫氧化銨調整至 10，以防止 Boc 基團之任何損失。使甲醇在真空中自匯集之溶離份蒸發，並將殘留物以醋酸乙酯(200 毫升)萃取。使醋酸乙酯層脫水乾燥(硫酸鈉)，及在真空中蒸發，並使殘留物藉矽膠層析純化，使用 8-100% 醋酸乙酯在己烷中之線性梯度。個別地合併含有該兩種區域異構物之溶離份，及在真空中蒸發，而得較快速溶離之 4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.34 克，21.5% 產率)及其區域-異構物 4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.19 克，12.0% 產率)。4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.75

(s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.73, (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.95 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H)；^{13}C NMR (CD_3OD, 126 MHz) δ 155.6, 151.9, 143.1, 142.9, 134.8, 128.6, 127.3, 126.5, 126.3, 121.8, 115.3, 112.4, 79.9, 65.6, 41.6, 32.0, 27.8, 11.0, 3.8. LC/MS (HPLC 方法 6)：t_R = 2.8 分鐘，554 $(MH)^+$. 4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.95 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H)；^{13}C NMR (CD_3OD, 126 MHz) δ 155.6, 151.6, 143.1, 140.6, 136.9, 128.6, 127.3, 126.5, 125.8, 120.5, 116.5, 114.0, 79.9, 65.6, 41.6, 32.1, 27.8, 11.0, 3.8. LC/MS (HPLC 方法 6)：t_R = 2.8 分鐘，554 $(MH)^+$.

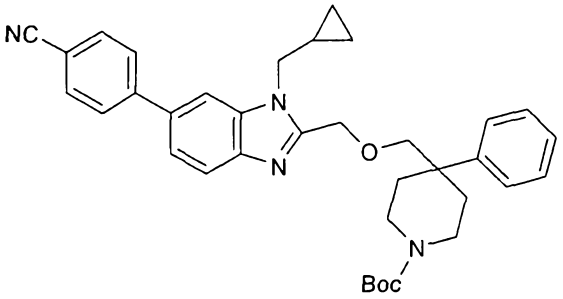
中間物 199



4-(((5-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 按照文獻中所述之程序 (Lee, S.H. 等人, J. Org. Chem. 2004, 69, 8829-8835)。使 4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲

基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(48毫克，0.087毫莫耳)接受Suzuki偶合反應，在甲苯(1.0毫升)中，於110℃下，以對-氰基苯基二羥基硼烷(3當量)與碳酸銫(3當量)，使用Pd(dppf) (0.08當量)作為觸媒。使粗產物藉矽膠層析純化，使用12%-100%醋酸乙酯在己烷中之50分鐘線性梯度，合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發，而得23毫克(46%)，為膠質。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J_{AB} = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J_{AB} = 8.5 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.04 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H)；^{13}C NMR (CD_3OD, 126 MHz) δ 155.7, 151.9, 146.5, 143.1, 142.2, 136.2, 134.3, 132.8, 128.5, 128.0, 127.3, 126.4, 122.9, 118.9, 117.6, 111.6, 110.4, 80.0, 79.9, 65.6, 41.6, 32.1, 27.7, 11.0, 3.6. 質譜：577 $(MH)^+$.

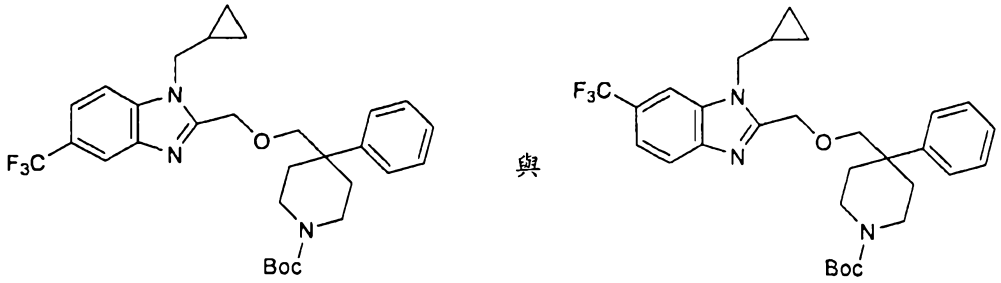
中間物200



4-(((6-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 此化合物係按照關於4-(((5-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成所述之相同程序，以72%產率製自4-(((6-溴基-1-(環丙基甲

基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(52毫克)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.85 (d, J_{AB} = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.87 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.06 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.34-0.29 (m, 2H)；^{13}C NMR (CD_3OD, 126 MHz) δ 155.6, 152.0, 146.5, 143.1, 142.0, 136.4, 135.0, 132.8, 128.5, 128.2, 127.3, 126.4, 122.2, 119.6, 118.9, 110.6, 109.7, 80.0, 79.9, 65.6, 41.6, 32.1, 27.7, 11.1, 3.7.LC/MS (HPLC 方法 7)：t_R = 2.8 分鐘，577 $(MH)^+$.

中間物 201 與 202



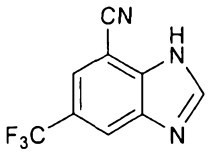
4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(665毫克，1.77毫莫耳，為TFA鹽)按照關於5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇與6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇之合成所述之程序，以環丙基溴化甲烷進行烷基化。於處理後，使所獲得之粗產物按4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲

基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成中所述，接受與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之烷基化作用反應。使所獲得之粗產物藉矽膠層析純化，使用10%至100%醋酸乙酯在己烷中之逐步梯度液。在匯集與蒸發溶離份後，獲得三種主要溶離份。溶離份1 (204毫克，4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，含有苯基六氫吡啶基醇為污染物)，溶離份2 (513毫克，4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之混合物)，及溶離份分數3 (4-(((1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，含有較具極性不純物)。使溶離份1藉預備之HPLC進一步純化(HPLC方法11)，且按5之合成中所述使用醋酸乙酯與氫氧化銨水溶液萃取處理後，4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(190毫克)係被單離為自由態鹼。4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.59 (s, 2H),

3.05 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -68.9, -84.5.

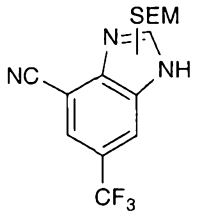
亦使溶離份2以相同方式純化，而得4-(((1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(160毫克)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.18 (3 x m, 5H), 4.73 (s, 2H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.34-0.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -69.0, -84.5.

中間物203



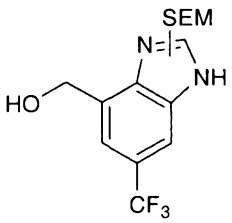
5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲腈. 將7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(270毫克，1.02毫莫耳)、氰化鋅(1.12毫莫耳)及$PdCl_2$(dppf) (0.06毫莫耳)在水(3毫升)與二甲基甲醯胺(10毫升)中之紅色懸浮液加熱，並於氬氣下攪拌2小時。於結束時，LC-MS分析顯示反應完成。使反應混合物冷卻至環境溫度，並使其接受預備HPLC (8次注射，使用HPLC方法14)。合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發，而得97毫克(45%產率)。^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)；IR (KBr) 2229 (CN伸縮)；LC/MS (HPLC方法9)：$\mathbf{t_R}$ = 1.8分鐘, 212 $(MH)^+$.

中間物204



6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈. 用於合成此化合物之程序係如關於合成SEM醚類之文獻所述(Lipshutz, B.H. 等人 Tetrahedron Lett. 1980, 21, 3343)。合成係在0.28毫莫耳下進行，95%產率。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)；^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -61.6, -76.4；LC/MS (HPLC 方法 7)：$\mathbf{t_R}$ = 3.1 分鐘, 364 $(MNa)^+$.

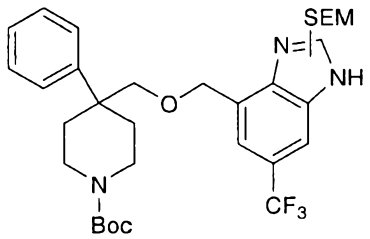
中間物205



(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇. 將6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈(124毫克，0.363毫莫耳)在二氯甲烷(7毫升)中之0.05M溶液於-78℃下，以氫化二異丁基鋁(1M，在四氫呋喃中，0.8毫升，2.2當量)處理。2小時後，添加丙酮(3毫升)，接著添加20%酒石酸鈉鉀水溶液(5毫升)。使混合物溫熱至環境溫度，然後以二氯甲烷(3x20毫升)萃取。將合併之有機層以水、鹽水洗滌，並脫水乾燥(硫酸

鈉)。使有機層在真空中蒸發，並使所得之殘留物溶於四氫呋喃(3毫升)中，且以硼氫化鋰(27毫克，3.4當量)處理。18小時後，添加丙酮(3毫升)。1小時後，使反應物濃縮。以醋酸乙酯(3x20毫升)與水(15毫升)萃取處理，接著蒸發已脫水乾燥(硫酸鈉)之有機層，獲得粗產物，使其藉預備之HPLC純化(HPLC方法13)。使匯集之含有所需要產物之溶離份在真空中蒸發，而得25毫克(20%產率)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.67 (t, J = 7.94 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.94 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -63.1, -77.8；LC/MS (HPLC方法7)：t_R = 2.4分鐘，347 $(MH)^+$.

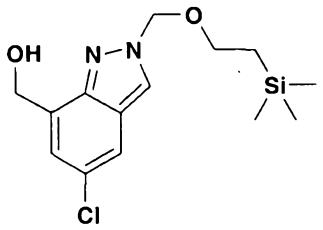
中間物206



4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 醇之轉化成氯基甲基衍生物及後續烷基化作用係使用如4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(5)與4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成中所述之類似程序完成。使(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇(25毫克，0.072毫莫耳)按4-(((5-溴基-1-(環丙基甲

基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成中所述，使用二氯化亞硫醯(0.030毫升，5.7當量)轉化成氯基甲基衍生物，並使粗製氯基甲基衍生物以4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(25.2毫克，1.2當量)進行烷基化，使用氫化鈉(9當量)，在四氫呋喃(3毫升)中，於環境溫度下，歷經3天。使粗產物藉矽膠層析純化，使用10%-80%醋酸乙酯在二氯甲烷中之梯度液。合併含有所需要化合物之溶離份，及在真空中蒸發，以2:3之比例獲得含有所需要產物之4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(25毫克)與六氫吡啶基醇試劑，藉由質子NMR。使用此物質，無需另外純化。LC/MS (HPLC方法8)：t_R= 3.8分鐘, 642 $(MNa)^+$.

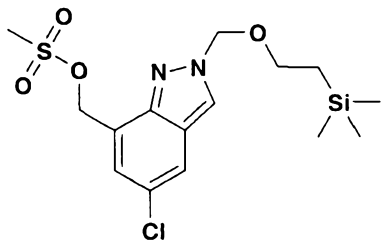
中間物207



(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲醇. 在0℃下，於5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧甲醛(3克，9.65毫莫耳)在乙醇(20毫升)中之懸浮液內，添加硼氫化鈉(0.183克，4.83毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物再冷卻至0℃，並藉由小心添

加飽和氯化銨使反應淬滅。使反應物濃縮，以移除大部份乙醇。使所形成之殘留物溶於水中，並以乙醚萃取(2X)。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得3.3克(定量)，為黏稠油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.04 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 0.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 145.9, 132.4, 128.0, 124.7, 122.7, 122.6, 118.3, 81.9, 67.8, 62.3, 17.9, -1.4. 質譜：313.12 $(MH)^+$.

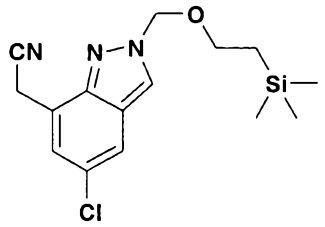
中間物208



甲烷磺酸(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲酯. 在0℃下，於(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲醇(2.5克，8毫莫耳)與三乙胺(3.34毫升，24毫莫耳)在二氯甲烷(120毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(1.25毫升，16毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌1小時。藉由添加水使反應淬滅，攪拌5分鐘，並倒入水中。分離液層，並將有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得3.25克(定量)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.60 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 0.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 145.4, 127.5, 127.4,

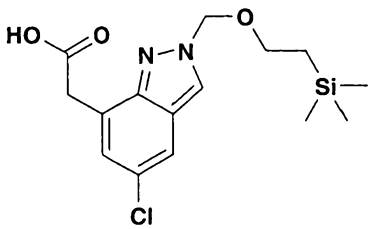
125.0, 123.0, 122.8, 120.5, 82.1, 67.8, 67.4, 38.0, 17.9, -1.4. 質譜：391.14 $(MH)^+$.

中間物209



2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙腈. 在室溫下，於甲烷磺酸(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲酯(3.25克，8.3毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，添加氰化鈉(0.815克，16.6毫莫耳)。將反應物放置在60℃油浴中，並將其攪拌30分鐘。使反應物冷卻，以乙醚稀釋，以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得2.33克(87%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.62 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 145.7, 127.7, 126.4, 123.2, 122.4, 121.8, 119.5, 117.0, 82.1, 67.9, 19.4, 17.9, -1.4.

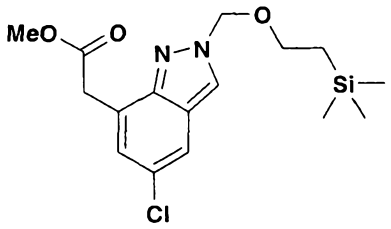
中間物210



2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸. 於2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙腈(2.47克，7.25毫莫耳)在甲醇(36毫升)中之溶液

內，添加氫氧化鈉(25%，在水中，12毫升)。使反應物溫熱至回流，並保持在此情況下過夜。使反應物冷卻至室溫，濃縮，以移除甲醇。將所形成之殘留物以乙醚(20毫升)稀釋，冷卻至0℃，並藉由小心添加濃鹽酸使其呈酸性，且攪拌。以1:1乙醚/醋酸乙酯萃取所形成之懸浮液(2X)。將有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得2.47克(100%)，為灰白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.98 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 174.5, 146.7, 128.4, 128.0, 125.1, 123.2, 122.5, 118.6, 81.9, 67.9, 36.9, 17.9, -1.4. 質譜：341.11 $(MH)^+$.

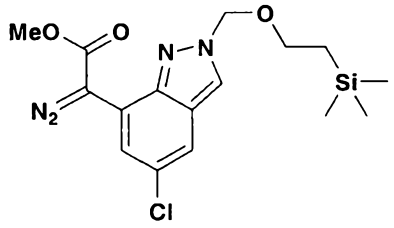
中間物211



2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸甲酯. 在0℃下，於氫氧化鈉(4M，在水中，25毫升)與乙醚(75毫升)之不均勻混合物中，添加N-甲基-N'-硝基-N-亞硝基胍(2.24克，15.3毫莫耳)，並漩渦打轉(無攪拌棒)。於添加完成後，使混合物在0℃下靜置15分鐘，並偶爾漩渦打轉。將含醚物質分次轉移至2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸(2.6克，7.63毫莫耳)在乙醚(50毫升)中之懸浮液，直到黃色持續，且所有起始物質均

已溶解為止。將反應物安置在室溫下，歷經5分鐘，然後使氮起泡經過溶液，以移除大部份未反應之重氮甲烷。管柱層析(25%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得2.28克(84%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 171.3, 146.9, 127.7, 127.5, 126.0, 122.61, 122.57, 118.3, 82.0, 67.7, 52.1, 36.1, 17.9, -1.4.

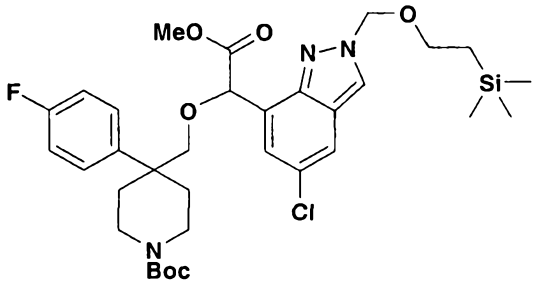
中間物212



2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-重氮基醋酸甲酯. 在0℃下，於2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸甲酯(1.95克，5.49毫莫耳)與疊氮化4-乙醯胺基苯磺醯(1.52克，6.32毫莫耳)在乙腈(11毫升)中之溶液內，逐滴添加1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(1.04毫升，6.87毫莫耳)，歷經20分鐘。移除冰浴，並在室溫下持續攪拌1小時。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機物質以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物藉管柱層析純化(8%→25%醋酸乙酯/正-己烷)，而得1.39克(66%)，為黃色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J =

8.4 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 165.9, 143.2, 128.7, 125.3, 123.1, 122.7, 122.5, 116.5, 116.4, 81.8, 67.9, 52.1, 17.8, -1.4.

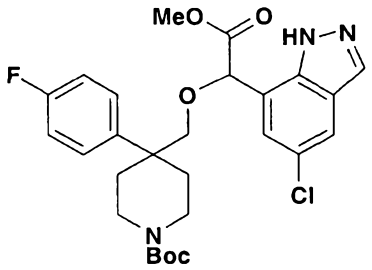
中間物213



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在回流下，於4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.26克，7.30毫莫耳)與醋酸銠(II)二聚體(4.84毫克，11微莫耳)在苯(4毫升)中之懸浮液內，經由注射泵添加2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-重氮基醋酸甲酯(1.39克，3.65毫莫耳)在苯(3毫升)中之溶液，歷經60小時。於添加完成後，使反應物冷卻。其變成極黏稠溶液。將反應混合物以20%醋酸乙酯/正-己烷稀釋，並裝載至管柱上。管柱層析(20%醋酸乙酯/正-己烷→25%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得1.88克(78%)，為黃色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.71 (bs, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.91

(t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.5, 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.0, 145.6, 138.3, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 127.9, 125.5, 122.8, 122.5, 119.5, 115.2 (d, J = 21 Hz), 82.1, 79.4, 78.6, 76.4, 67.7, 52.3, 41.4, 40.0 (br), 32.1, 31.9, 28.6, 17.9, -1.4. 質譜：662.53 $(MH)^+$.

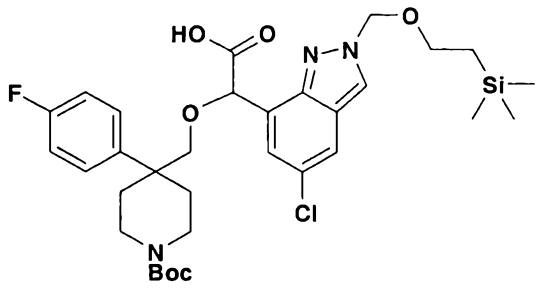
中間物214



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(25毫克)在三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中攪拌4小時，及濃縮。將殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上，並以數份體積之甲醇洗滌。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗製六氫吡啶溶於二氯甲烷(1毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(17毫克)處理。15分鐘後，藉由添加甲醇中之2M氨使反應淬滅，及濃縮。管柱層析(醋酸乙酯/正-己烷)，獲得標題化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.14 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.8, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 5.2, 2H), 7.07 (dd, J = 8.9, 8.5, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.50-3.80 (m, 6H), 3.36 (d, J = 8.5, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 169.8, 161.7 (d, J = 247 Hz), 155.0, 137.82, 137.79, 136.0, 133.7, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 126.2, 126.1, 125.0, 120.8, 119.5, 115.7 (d, J = 21 Hz), 80.7, 79.6, 79.0, 52.7, 41.3, 39.9 (br), 32.3, 32.2, 28.5.

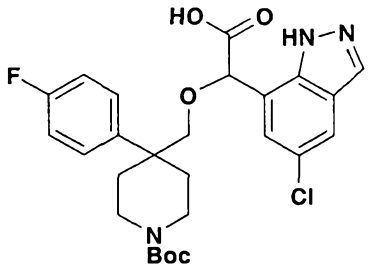
中間物215



2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸. 在0℃下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150毫克，0.226毫莫耳)在四氫呋喃(1毫升)與甲醇(1毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰單水合物(28.5毫克，0.679毫莫耳)在水(0.5毫升)中之溶液。1小時後，使反應物濃縮，以移除大部份溶劑。使所形成之殘留物溶於最少水中，並以1N鹽酸酸化，而得白色固體，將其藉過濾收集。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.83 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.62-3.82 (m, 3H), 3.58 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.7, 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.1, 145.3, 138.1, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 128.2, 126.5, 126.4,

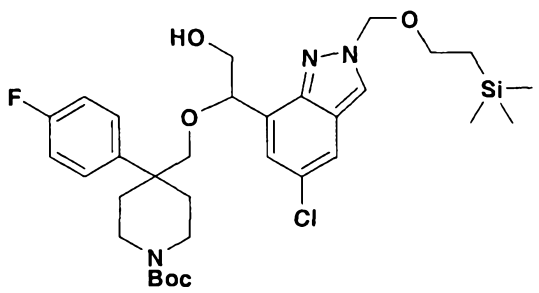
123.3, 122.7, 119.9, 115.3 (d, J = 20.2 Hz), 82.0, 79.7, 78.7, 77.7, 68.0, 41.3, 39.8, 32.1, 31.9, 28.5, 17.9, -1.4.

中間物216



2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)醋酸. 根據用以製備4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之程序，使用2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸作為起始物質而製成，並於其純化上使用二氯甲烷/甲醇。t_R= 3.03分鐘(Phenomenex C18 3.0 x 50毫米，A = 90% H_2O/10%甲醇，B = 90%甲醇/10% H_2O，改變劑0.1% TFA，0.00分鐘 = 0% B，3.0分鐘 = 100% B，5.0分鐘 = 100% B，流率 = 4毫升/分鐘)。質譜：518.22 $(MH)^+$.

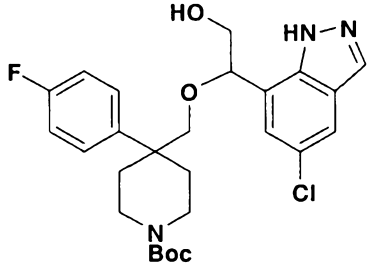
中間物217



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁

酯. 在0℃下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(850毫克，1.28毫莫耳)在四氫呋喃(7.4毫升)與甲醇(0.37毫升)中之溶液內添加硼氫化鋰(55.9毫克，2.57毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌30分鐘。將反應物以乙醚稀釋，並藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→ 50%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得794毫克(98%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.55-3.85 (m, 6H), 3.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.0, 145.7, 138.6, 130.2, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 128.1, 124.2, 122.8, 122.5, 118.5, 115.4 (d, J = 21 Hz), 81.9, 79.5, 79.1, 78.6, 67.7, 66.2, 41.5, 40.0, 32.3, 32.2, 28.6, 17.9, -1.4. 質譜：634.38 $(MH)^+$.

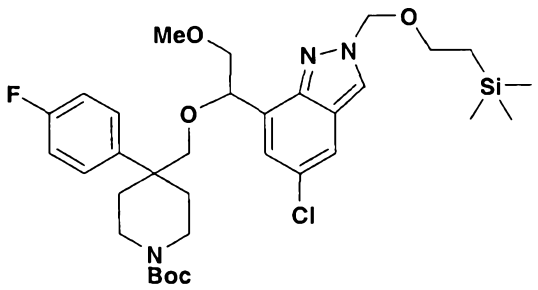
中間物218



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 根據用以製備4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之程序，使用4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.20 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5 Hz, 5.2, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 171.2, 161.7 (d, J = 247 Hz), 155.0, 137.8, 136.4, 133.9, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 126.3, 125.6, 124.9, 122.6, 119.9, 115.8 (d, J = 21 Hz), 83.0, 79.7, 79.4, 65.7, 41.4, 39.9 (br), 32.5, 32.2, 28.5.

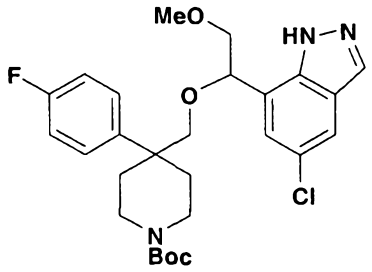
中間物219



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(25毫克，0.039毫莫耳)在二甲基甲醯胺(0.5毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(60%，3.15毫克，0.079毫莫

耳)。5分鐘後，將反應物以碘甲烷(4.93微升，0.079毫莫耳)處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，並藉由小心添加飽和氯化銨使反應淬滅。將反應物以乙醚稀釋，並分離液層。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得22毫克(86%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 3.50-3.80 (m, 6H), 3.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 245 Hz), 155.1, 145.7, 138.84, 138.82, 130.8, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 128.1, 124.3, 122.8, 122.2, 118.3, 115.2 (d, J = 21), 81.9, 79.4, 78.7, 77.9, 76.1, 67.7, 59.4, 41.4, 40.2 (br), 32.4, 32.0, 28.6, 17.9, -1.4. 質譜：648.38 $(MH)^+$.

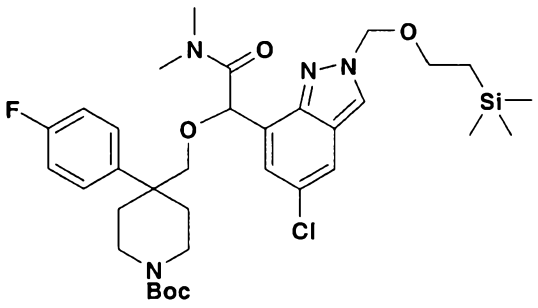
中間物220



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 根據用以製備4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫

吡啶-1-羧酸第三-丁酯之程序，使用4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-甲氧基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.01 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.60-3.85 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.6 (d, J = 247 Hz), 155.0, 138.12, 138.09, 136.6, 133.7, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 126.1, 125.3, 124.7, 123.6, 119.6, 115.6 (d, J = 20), 81.6, 79.6, 79.4, 76.0, 59.5, 41.4, 40.0 (br), 32.4, 32.1, 28.5.

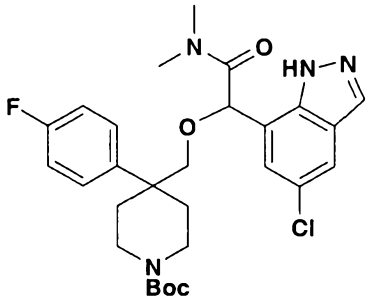
中間物221



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-(二甲胺基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸(25毫克，0.039毫莫耳)與二甲胺(40%，在水中，0.024毫升)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液內，添加PyBOP®(24.08毫克，0.046毫莫耳)。移除冰浴，

並持續攪拌1小時。藉由添加水使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(50%→ 85%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得21毫克(81%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.91 (t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 169.0, 161.5 (d, J = 245 Hz), 155.0, 145.8, 138.7, 129.0 (d, J = 7.7 Hz), 128.3, 125.9, 122.7, 122.5, 119.2, 115.2 (d, J = 21 Hz), 82.1, 79.4, 78.4, 75.7, 67.7, 41.4, 40.1 (br), 36.8, 36.1, 32.1, 28.6, 17.9, -1.3. 質譜：675.38 $(MH)^+$.

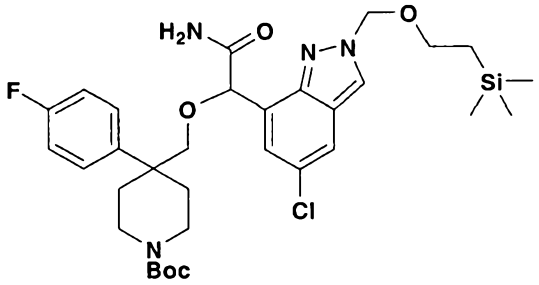
中間物222



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-(二甲胺基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 根據用以製備4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之程序，使用4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-(二甲胺基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

作為起始物質而製成。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.84 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 168.9, 161.6 (d, J = 247 Hz), 155.0, 138.1, 136.3, 133.7, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 125.9, 124.9, 124.5, 120.3, 119.8, 115.6 (d, J = 21 Hz), 80.6, 79.6, 79.1, 41.3, 40.0 (br), 36.6, 36.5, 32.4, 32.2, 28.5.

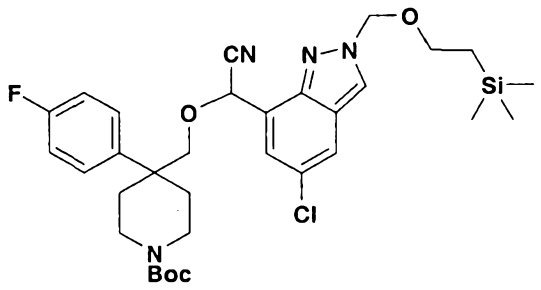
中間物223



4-((2-胺基-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)醋酸(100毫克，0.154毫莫耳)與氨(7M，在甲醇中，0.110毫升，0.771毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之溶液內，添加PyBOP®(96毫克，0.19毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌1小時。藉由添加水使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(50%→ 85%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得89毫克(89%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02

(s, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.60 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 172.5, 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.0, 146.1, 138.42, 138.39, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 128.5, 127.8, 125.5, 122.9, 122.6, 119.7, 115.4 (d, J = 21 Hz), 82.1, 79.5, 78.3, 67.8, 41.2, 40.0 (br), 32.2, 32.1, 28.5, 17.9, -1.3. 質譜：647.35 $(MH)^+$.

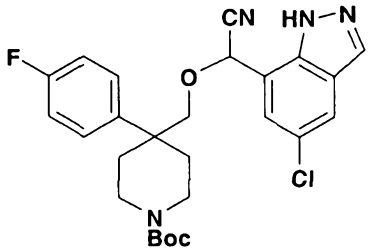
中間物224



4-(((5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)(氰基)甲氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-((2-胺基-1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(64毫克，0.099毫莫耳)在二甲基甲醯胺(0.7毫升)中之溶液內，添加三聚氯化氰(18.2毫克，0.10毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌5小時。將反應物以乙醚稀釋，並藉由添加水使反應淬滅。在攪拌10分鐘後，將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(18%→ 25%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得31毫克

(50%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.69 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (m, 3H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.0, 144.3, 137.6, 128.9 (d, J = 8.6 Hz), 127.6, 125.9, 124.4, 122.92, 122.87, 121.0, 116.6, 115.4 (d, J = 21 Hz), 82.1, 79.6, 78.6, 68.0, 66.5, 41.2, 40.0 (br), 32.0, 28.5, 17.9, -1.3. 質譜：629.35 $(MH)^+$

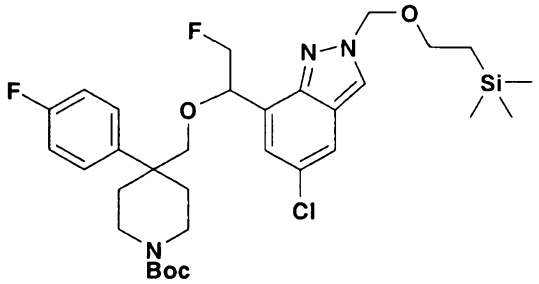
中間物225



4-(((5-氯基-1H-吲唑-7-基)(氰基)甲氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 根據用以製備4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之程序，使用4-(((5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)(氰基)甲氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.66 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.60-3.90 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 171.2, 161.9 (d, J = 248 Hz), 154.9, 137.4, 135.6, 134.4, 128.6 (d, J = 7.7 Hz), 126.3, 125.5, 125.4, 122.0, 116.2 (d, J =

21 Hz), 79.9, 78.9, 69.5, 41.1, 39.9 (br), 32.5, 32.3, 28.5.

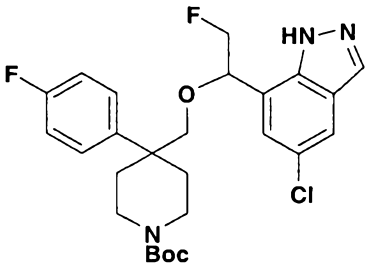
中間物226



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在室溫下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50毫克，0.079毫莫耳)在乙腈(0.1毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(0.062毫升，0.355毫莫耳)、二異丙基乙胺三氟化氫(22.4毫克，0.118毫莫耳)及氟化全氟-1-丁烷磺醯(0.028毫升，0.16毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜。將反應物倒入飽和碳酸氫鈉中，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%→ 20%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得40毫克(80%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 6.73 (bs, 1H), 5.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.62 (ddd, J = 46.7, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 48.2, 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.75 (bs, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.10 (bs, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.05

(s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.1, 145.4, 138.5, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 128.2, 128.11, 128.07, 124.9, 122.7, 122.6, 118.9, 115.3 (d, J = 21 Hz), 85.9, 84.4, 81.9, 79.5, 78.8, 77.3, 77.1, 67.8, 41.5, 40.5, 39.7, 32.2, 31.8, 28.6, 17.9, -1.4. 質譜：636.43 $(MH)^+$.

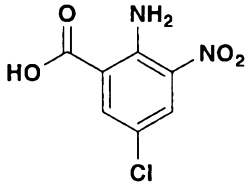
中間物 227



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使 4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(40 毫克，0.063 毫莫耳)溶於氟化四丁基銨(1M，在四氫呋喃中，0.8 毫升，0.8 毫莫耳)中。將燒瓶密封，並放置在 55℃ 浴液中。1.5 小時後，使反應物冷卻至室溫，以乙醚稀釋，以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(50%→ 60% 醋酸乙酯/正-己烷)，獲得 29 毫克(91%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.82 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 89., 5.5 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J = 18.0, 5.2, 4.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 1H),

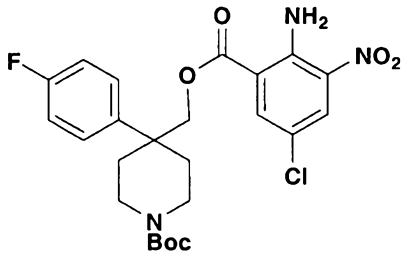
1.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.7 (d, J = 247 Hz), 155.0, 137.7, 136.4, 133.8, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 126.2, 125.6, 124.9, 121.0, 120.9, 120.2, 115.8 (d, J = 21 Hz), 85.8, 84.4, 81.3, 81.1, 79.8, 79.7, 41.4, 40.3, 39.6, 32.4, 32.1, 28.5. 質譜：506.23 $(MH)^+$.

中間物228



2-胺基-5-氯基-3-硝基苯甲酸. 在室溫下，於2-胺基-3-硝基苯甲酸(1克，5.5毫莫耳)在醋酸(5毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(0.953克，7.14毫莫耳)。將反應物密封，並經由微波，在80℃下加熱2小時。將所形成之混合物倒入水(約20毫升)中，冷卻至0℃，並藉過濾收集產物。^{1}H-NMR (2:1 $CDCl_3$/CD_3OD, 500 MHz) δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H)；^{13}C NMR (126 MHz, 2:1 $CDCl_3$/CD_3OD) δ ppm 167.8, 145.7, 139.6, 132.8, 130.9, 118.5, 116.1. 質譜：215.18 $(M-H)^-$.

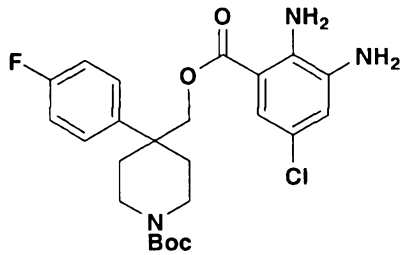
中間物229



4-((2-胺基-5-氯基-3-硝基苯甲醯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於2-胺基-5-氯基-3-硝基苯甲酸(500毫克，2.3毫莫耳)、4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(714毫克，2.3毫莫耳)及甲胺基吡啶(282毫

克，2.3 毫莫耳)在二氯甲烷(6.6 毫升)中之懸浮液內，以一份添加 1-乙基-3-[3-二甲胺基丙基]碳化二亞胺鹽酸鹽(664 毫克，3.46 毫莫耳)。將此懸浮液攪拌過夜。將反應物倒入水中，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水，然後以飽和碳酸氫鈉，接著以水洗滌。將含醚物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(15%→ 30%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得 0.88 克(75%)，為黃色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (bs, 2H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 165.5, 161.8 (d, J = 248 Hz), 154.9, 145.8, 138.6, 136.8, 133.5, 131.6, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 118.9, 115.8 (d, J = 21 Hz), 115.4, 79.8, 73.2, 40.8, 39.9, 32.2, 28.5.

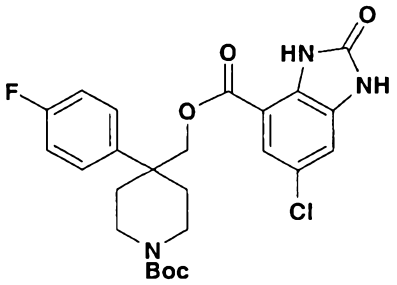
中間物 230



4-((2,3-二胺基-5-氯基苯甲醯氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在氮氣下，於 4-((2-胺基-5-氯基-3-硝基苯甲醯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(700 毫克，1.4 毫莫耳)在醋酸乙酯(20 毫升)中之溶液內，添加鈀(10%，在碳上，140 毫克)。將燒瓶以氫沖洗，並於 60 psi 之氫下振盪過夜。使反應物經過矽藻土過濾，及濃縮，而

得715毫克(定量)，為泡沫物半固體，使用之而無需純化。t_R = 3.19 (Sunfire C18 4.6 x 50毫米，A = 90% H_2O/10% ACN，B = 90% ACN/10% H_2O，改變劑0.1% TFA，0.00分鐘 = 0% B，4.0分鐘 = 100% B，5.0分鐘 = 100% B，流率 = 4毫升/分鐘。質譜：377.88 $(MH\text{-}Boc)^+$.

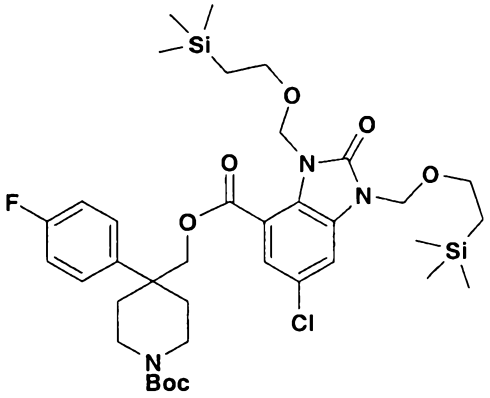
中間物231



6-氯基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯. 在0℃下，於4-((2,3-二胺基-5-氯基苯甲醯氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(714毫克，1.5毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加羰基二咪唑(242毫克，1.5毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以第二份之羰基二咪唑(242毫克，1.5毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌1小時。將溶液轉移至微波小玻瓶，並在70℃下，經由微波加熱1小時。將反應物倒入乙醚中，以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→100醋酸乙酯/正-己烷)，獲得0.52克(69%)，為褐色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.69 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR

(126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 164.6, 162.6, 160.6, 157.4, 155.1, 136.5, 131.1, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 126.0, 121.1, 115.7 (d, J = 21 Hz), 114.7, 111.8, 79.8, 73.1, 40.6, 39.9, 31.8, 28.6. 質譜：525.87 $(MNa)^+$.

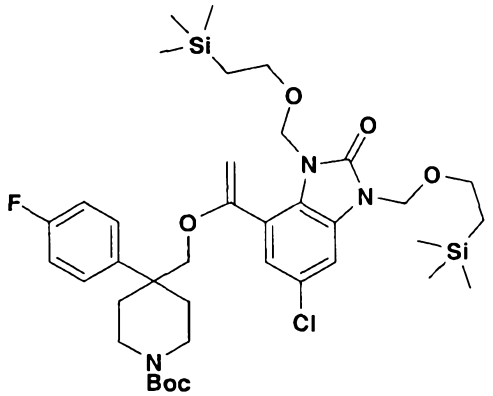
中間物 232



6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯.在 0℃ 下，於 6-氯基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯(0.5 克，0.99 毫莫耳)與 N-環己基-N-甲基環己胺(0.70 毫升，3.3 毫莫耳)在四氫呋喃(6.5 毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.56 毫升，3.2 毫莫耳)。5 分鐘後，移除冰浴，並在室溫下持續攪拌 24 小時。將反應物攪拌過夜。將反應物以乙醚稀釋，以水，然後以 1M 酸性硫酸鉀，接著以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(12%→ 25% 醋酸乙酯 / 正-己烷)，獲得 580 毫克(76%)，為非晶質白色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.37 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 2H),

1.42 (s, 9H), 0.89 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.71 (t, J = 8.1 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H), -0.12 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 164.6, 161.7 (d, J = 247 Hz), 154.9, 154.7, 137.1 (d, J = 3.8 Hz), 131.3, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 127.1, 125.4, 122.8, 116.9, 115.7 (d, J = 20 Hz), 112.3, 79.7, 73.3, 71.9, 70.9, 66.5, 65.6, 40.6, 39.9, 32.2, 28.5, 17.8, 17.7, -1.3, -1.4. 質譜：786.00 $(MNa)^+$.

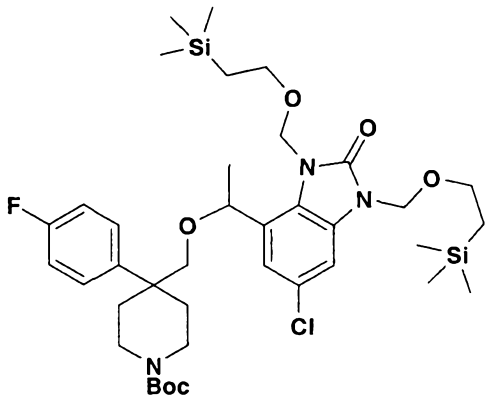
中間物233



4-((1-(6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙烯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 一般註解：進行此反應，其方式係致使對光線之曝露降至最低。反應係在一層箔下進行，以阻斷光線，且當操控反應混合物時，關閉實驗室燈光。在0℃下，於二氯化二環戊二烯鈦(0.560克，2.198毫莫耳)在甲苯(18毫升)中之懸浮液內，逐滴添加甲基鋰(1.6M，在乙醚中，3.4毫升，5.5毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌1小時。藉由添加9毫升6%氯化銨溶液使反應淬滅。使不均勻混合物經過粗玻料過濾，並添加至分液漏斗中。分離液層，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥。過濾溶液，並以6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-

苯并[d]咪唑-4-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯(0.560克，0.733毫莫耳)與N-環己基-N-甲基環己胺(0.078毫升，0.366毫莫耳)處理，且將混合物濃縮至其體積之約1/3。將浴溫保持在30℃下，同時濃縮反應混合物。將反應燒瓶以氮氣流沖洗，並裝上回流冷凝管，且將所形成之溶液放置在已預熱至80℃之油浴中。將浴溫設定為80℃，並於該溫度下攪拌2小時。將反應物以~20毫升己烷稀釋，以沉澱一部份二環戊二烯鈦，並攪拌。為分解其餘二環戊二烯鈦，在0℃下，將矽膠(過量)以固體添加至此懸浮液中，並激烈攪拌。移除冰浴，並持續攪拌15分鐘。過濾所形成之懸浮液，並將所形成之墊狀物以25%醋酸乙酯/正-己烷洗滌。使母液濃縮，並裝載至矽膠管柱上(10%醋酸乙酯/正-己烷)。在10%下，於數份體積後，使梯度液爬升至25%醋酸乙酯/正-己烷，而得470毫克(84%)，為極輕微黃色固體。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.36 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.94 (bs, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H), -0.16 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ ppm 163.0 (d, J = 245 Hz), 158.7, 156.5 (d, J = 14 Hz), 139.4 (d, J = 3.8 Hz), 131.8, 130.6 (d, J = 7.7 Hz), 128.3, 125.6, 125.1, 124.1, 116.3 (d, J = 21 Hz), 110.7, 89.2, 81.1, 77.8, 71.6, 67.4, 66.9, 41.8, 33.2, 28.7, 18.63, 18.58, -1.29, -1.32. 質譜：784.01 $(MNa)^+$.

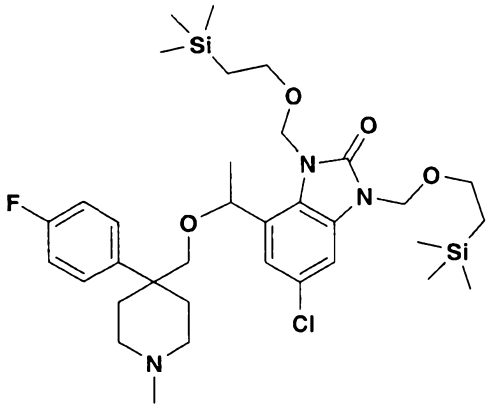
中間物234



4-((1-(6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-((1-(6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙烯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(470毫克，0.616毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(20毫升)中之溶液經由使氮氣流通過該溶液，歷經1小時而脫氣。將反應物以(-)-1,2-雙((2R,5R)-2,5-二乙基磷烷基)苯(環辛二烯)四氟硼酸銠(I)(50毫克，0.076毫莫耳)迅速地處理，並以氮沖洗10分鐘以上。將容器加壓至60 psi之氫，並振盪24小時。使混合物濃縮，並使粗製混合物藉管柱層析純化(8%→25%醋酸乙酯/正-己烷)，而得420毫克(89%)，為泡沫物半固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.21 (dd, 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.23 (m, 2H), 5.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.70-0.97 (m, 4H), -0.05 (s, 9H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 161.4 (d, J = 246 Hz), 155.0, 154.8, 138.6, 130.3, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 128.5, 128.3, 124.5, 120.0, 115.1 (d, J = 21 Hz), 108.3, 79.4, 76.8, 71.5, 71.4, 70.9, 66.5, 66.0, 41.1, 40.2, 40.1, 32.2, 32.0, 28.6, 23.3, 18.0, 17.9, -1.4. 質譜：786.01 $(MNa)^+$.

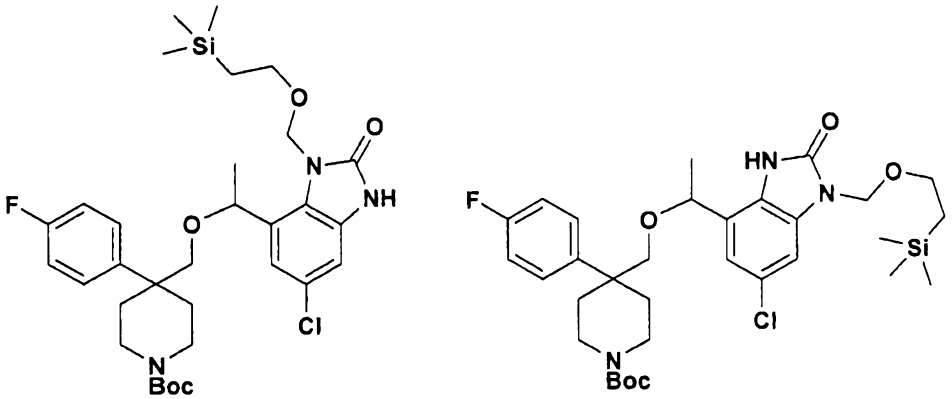
中間物235



6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮. 在0℃下，於甲醇(4毫升，99毫莫耳)之經攪拌燒瓶中，添加氯化乙醯(80微升，1.1毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌5分鐘。將所形成之溶液添加至已被裝填4-((1-(6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(110毫克，0.144毫莫耳)之燒瓶中。8小時後，使反應物濃縮，其方式是將其在氮氣流下向下吹送。將粗製殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上，以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將粗產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於數滴四氫呋喃中，以乙腈(2毫升)稀釋，並以福馬林(100微升)處理，接著迅速地添加氰基硼氫

化鈉(18.1毫克，0.29毫莫耳)。將反應物以兩小滴醋酸處理，歷經10分鐘，及濃縮。使反應物濃縮，萃取於醋酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉洗滌，以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙醇(10毫升)中，並於回流下加熱過夜。使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(甲醇/醋酸乙酯)，而得58毫克(59%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.10-7.40 (m, 4H), 6.87-7.10 (m, 5H), 6.65-6.85 (m, 2H), 5.10-5.40 (m, 4H), 4.75-5.10 (m, 3H), 3.40-3.65 (m, 6H), 3.10-3.37 (m, 6H), 2.88 (m, 3H), 2.45-2.80 (m, 4H), 1.70-2.20 (m, 7H), 1.33 (m, 5H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.70-1.00 (m, 4H), -0.05 (s, 9H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.2 (d, J = 245 Hz), 154.8, 139.8, 130.3, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 128.3, 124.5, 120.2, 115.0 (d, J = 21 Hz), 108.3, 73.3, 72.9, 71.4, 70.9, 66.5, 65.9, 56.6, 55.9, 48.3, 42.5, 41.3, 33.5, 33.4, 23.2, 23.0, 18.0, 17.9, 15.3, -1.4. 質譜：678.10 $(MH)^+$.

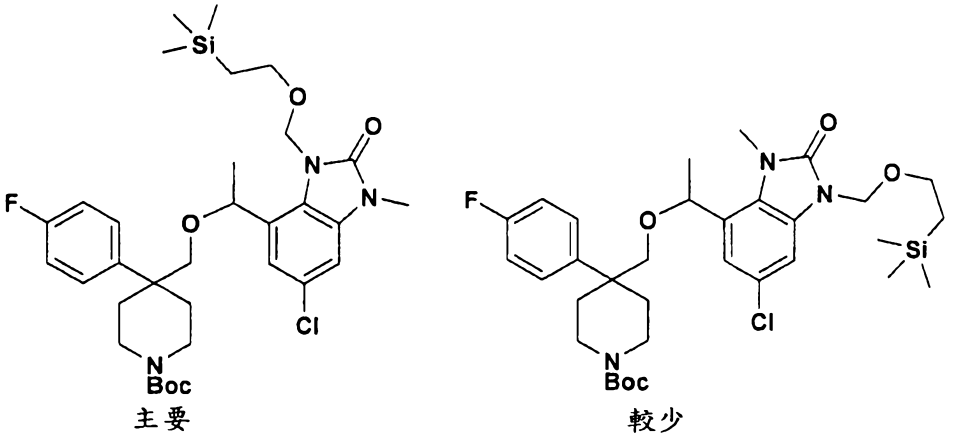
中間物236與237



4-((1-(6-氯基-2-酮基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-((1-(6-氯基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷

基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2:1). 使4-((1-(6-氯基-2-酮基-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(110毫克，0.144毫莫耳)溶於氟化四丁基銨(1M，在四氫呋喃中)(1毫升，1毫莫耳)中，並浸沒於油浴中，將其預熱至60℃。6.5小時後，將粗製反應混合物以乙醚稀釋，並倒入水中。以乙醚萃取混合物(2X)，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物藉管柱層析純化(25%→ 50%醋酸乙酯/正-己烷)，而得84.5毫克(93%)，為異構物之2:1混合物(藉由^{1}H-NMR)，為無色薄膜。t_R = 4.21分鐘(Sunfire C18 4.6 x 50毫米，A = 90% H_2O/10% ACN，B = 90% ACN/10% H_2O，改變劑0.1% TFA，0.00分鐘 = 0% B，4.0分鐘 = 100% B，5.0分鐘 = 100% B，流率 = 4毫升/分鐘)。質譜：656.09 $(MNa)^+$.

中間物238與239

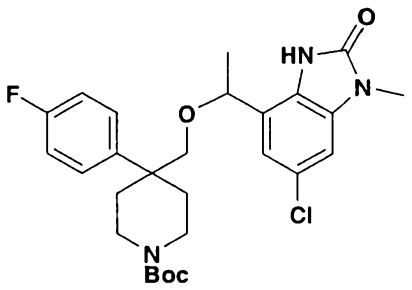


4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-((1-(6-氯基-3-甲基-2-酮基

-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2:1). 在0℃下，於4-((1-(6-氯基-2-酮基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與4-((1-(6-氯基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2:1) (84毫克，0.066毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(9.5毫克，0.40毫莫耳)。於其中迅速地添加碘甲烷(0.033毫升，0.53毫莫耳)。在0℃下攪拌15分鐘後，藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅。將混合物以乙醚與水稀釋，並分離液層。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→37%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得該兩種異構物之分離。第一個溶離者為4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(主要) (53毫克，0.082毫莫耳，62%)。第二個溶離者為4-((1-(6-氯基-3-甲基-2-酮基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(較少) (26毫克，0.040毫莫耳，30%)。4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.21 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.9, 8.5

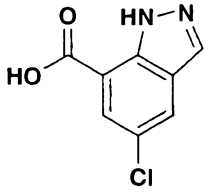
Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.51 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72-0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.4 (d, J = 245 Hz), 155.0, 154.9, 138.7, 138.6, 131.7, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 128.3, 128.0, 124.4, 119.4, 115.1 (d, J = 21 Hz), 106.9, 104.2, 79.4, 76.7, 71.5, 71.4, 65.9, 41.1, 40.1, 32.2, 32.1, 28.5, 27.4, 23.2, 18.1, -1.4. 4-((1-(6-氯基-3-甲基-2-酮基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.24 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.75 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (bs, 2H), 3.58 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 155.0, 154.7, 138.43, 138.41, 130.3, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 127.4, 127.2, 125.7, 120.0, 115.2 (d, J = 21 Hz), 108.4, 104.3, 79.5, 77.6, 73.1, 71.0, 66.5, 41.2, 40.1 (br), 32.3, 32.1, 30.6, 28.6, 23.8, 17.9, -1.4.

中間物240



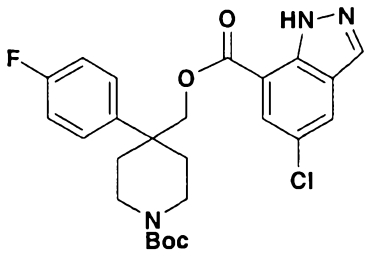
4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(53毫克，0.082毫莫耳)溶於氟化四丁基銨(1M，在四氫呋喃中，1毫升，1毫莫耳)中，並浸沒於油浴中，將其預熱至60℃。1.5小時後，將溫度增加至65℃，並於該溫度下攪拌5小時。將反應物密封，並在70℃下加熱過夜。將粗製反應混合物以乙醚稀釋，並倒入水中。將含醚物質以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%→75%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得26毫克(61%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.66 (bs, 1H), 7.25 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87-3.12 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 質譜：540.10 $(MNa)^+$.

中間物241



5-氯基-1H-吲唑-7-羧酸. 在0℃下，於7-溴基-5-氯基-1H-吲唑(23.7克，102毫莫耳)在四氫呋喃(400毫升)中之懸浮液內，分次添加氫化鈉(2.70克，113毫莫耳)，以控制氫之釋出。移除冰浴，並將反應物在室溫下攪拌20分鐘。然後，使反應物冷卻至-78℃，並以第三-丁基鋰(1.7M，126毫升，215毫莫耳)逐滴處理，歷經20分鐘。使反應物在冰浴中逐漸溫熱至-40℃，歷經1小時。使反應物再冷卻至-78℃，並以過量之剛壓碎乾冰顆粒處理。移除冰浴，並使反應物逐漸溫熱至室溫。將反應物以乙醚稀釋，並以水洗滌，直到大部份不溶性固體溶解為止。以1M氫氧化鈉再一次洗滌含醚物質，將其與其他水層合併。拋棄含醚物質。使合併之含水洗液冷卻至0℃，並藉由小心添加濃鹽酸使其呈酸性，獲得沉澱物。藉過濾收集所形成之固體，獲得產物，為淡黃褐色固體。使產物風乾過夜，接著在高真空下泵送，以移除任何微量水，而得15.9克(79%)，使用之而無需純化。^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 500 MHz) δ 13.29 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H)；^{13}C NMR (126 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 165.6, 136.5, 133.6, 128.0, 125.5, 124.8, 123.9, 115.5. 質譜：196.97 $(MH)^+$.

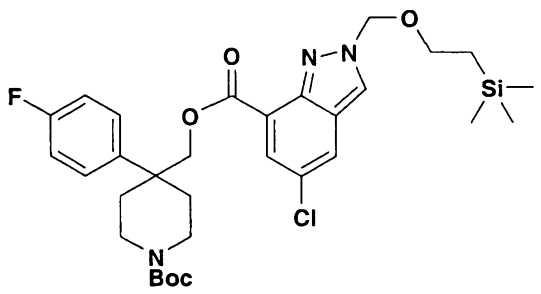
中間物242



5-氯基-1H-吲唑-7-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫

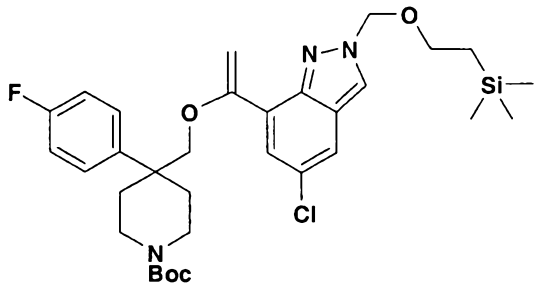
吡啶-4-基)甲酯. 於5-氯基-1H-吲唑-7-羧酸(13.8克，70毫莫耳)、4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(21.64克，69.9毫莫耳)及二甲胺基吡啶(8.54克，69.9毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之懸浮液內，以一份添加1-乙基-3-[3-二甲胺基丙基]碳化二亞胺鹽酸鹽(20.1克，105毫莫耳)。在室溫下持續攪拌過夜。將反應物倒入水中，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水，然後以飽和碳酸氫鈉，接著以水洗滌。將含醚物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(20%→ 30%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得產物(37克)，為黃褐色泡沫物固體。將所形成之產物以乙醚(約200毫升)研製，並過濾，獲得21.3克。濃縮母液，並在最少乙醚中研製，獲得第二份收取產物，將其過濾，獲得5.4克。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 11.32 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 164.9, 161.8 (d, J = 247 Hz), 155.0, 137.3, 134.4, 129.1, 128.8 (d, J = 7.7 Hz), 126.04, 125.97, 125.5, 115.9 (d, J = 21 Hz), 113.3, 79.8, 73.0, 39.8, 32.3, 28.5. 質譜：488.21 $(MH)^+$.

中間物243



5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯. 在0℃下，於5-氯基-1H-吲唑-7-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯(15克，30.7毫莫耳)與N-環己基-N-甲基環己胺(10.86毫升，50.7毫莫耳)在四氫呋喃(100毫升)中之溶液內，添加(2-(氯基甲氧基)乙基)三甲基矽烷(8.7毫升，49毫莫耳)。5分鐘後，移除冰浴，並在室溫下持續攪拌24小時。將反應物以25毫升在甲醇中之2M氨處理，並將其在室溫下攪拌20分鐘。將反應物以乙醚稀釋，以水，然後以1M酸性硫酸鉀，接著以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。TLC顯示稍微較不具極性不純物。使產物藉管柱層析純化。管柱係以25%醋酸乙酯/正-己烷開始，並以該溶劑系統持續，直到較不具極性不純物被移除為止。然後，使極性爬升至30%醋酸乙酯/正-己烷，而得幾乎完全分離。合併所有無水純溶離份(藉TLC)，而得17.6克(93%)，為非晶質白色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.80 (br, 2H), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 164.5, 161.7 (d, J = 247 Hz), 155.0, 144.4, 137.5, 131.8, 129.1 (d, J = 7.7 Hz), 126.8, 125.0, 124.4, 122.7, 121.1, 115.5 (d, J = 21 Hz), 82.6, 79.6, 72.7, 68.0, 40.8, 40.1 (br), 32.1, 28.5, 18.1, -1.3. 質譜：618.28 $(MH)^+$.

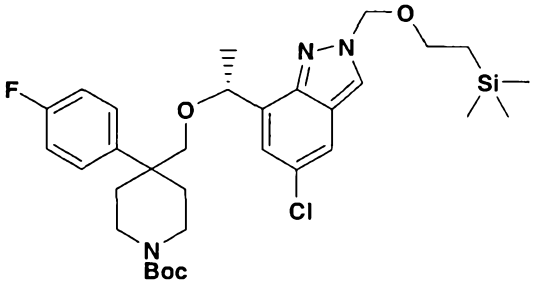
中間物244



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙烯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 一般註解：進行此反應，其方式係致使對光線之曝露降至最低。反應係在一層箔下進行，以阻斷光線，且當操控反應混合物時，關閉實驗室燈光。在0℃下，於二氯化二環戊二烯鈦(4.33克，17毫莫耳)在甲苯(141毫升)中之懸浮液內，逐滴添加甲基鋰(1.6M，在乙醚中，26.5毫升，42.5毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌1小時。藉由添加70毫升6%氯化銨溶液使反應淬滅。將所形成之不均勻混合物在0℃下激烈攪拌15分鐘，然後分離液層。使不均勻混合物經過粗玻料過濾，並添加至分液漏斗中。分離液層，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥。過濾溶液，並以5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-羧酸(1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲酯(3.5克，5.7毫莫耳)與N-環己基-N-甲基環己胺(0.61毫升，2.8毫莫耳)處理，且將混合物濃縮至其體積之~1/3。將浴溫保持在30℃下，同時濃縮反應混合物。將反應燒瓶以氮氣流沖洗，並裝上回流冷凝管(其亦以氮氣流被沖洗一段時間)，且將所形成之溶液放置在已預熱至80℃之油浴中。將浴溫設定為80℃，並於該溫度下攪拌(開始＝11

AM)。9小時後，停止加熱，並將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應物濃縮，以移除~1/2甲苯。將反應物以100毫升己烷稀釋，以沉澱一部份二環戊二烯鈦，並攪拌。為分解其餘二環戊二烯鈦，在0℃下，將矽膠(10克)以固體添加至此懸浮液中，並激烈攪拌。移除冰浴，並持續攪拌15分鐘。過濾所形成之懸浮液，並將所形成之墊狀物以25%醋酸乙酯/正-己烷洗滌。使母液濃縮，並裝載至矽膠管柱上(10%醋酸乙酯/正-己烷)。在10%下，於數份體積後，使梯度液爬升至25%醋酸乙酯/正-己烷，獲得產物，具有顯著含量之二環戊二烯鈦副產物，藉TLC。使含有產物之所有溶離份濃縮，並藉管柱層析再純化(10%醋酸乙酯/正-己烷→25%醋酸乙酯/正-己烷)，而得3.06克(88%)，為極輕微黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (bs, 2H), 3.64 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.6 (d, J = 246 Hz), 155.0, 144.3, 138.21, 138.19, 128.9 (d, J = 8.6 Hz), 127.8, 126.9, 124.7, 123.6, 122.4, 119.2, 115.5 (d, J = 20 Hz), 90.0, 82.0, 79.6, 75.8, 67.8, 41.1, 40.2 (br), 32.5, 28.6, 17.9, -1.4. 質譜：616.36 $(MH)^+$.

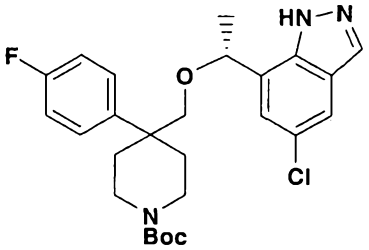
中間物245



(R)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙烯基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1克，1.62毫莫耳)轉移至帕爾瓶(以氮預先滌氣)，並溶於二氯乙烷(40毫升)中。將所形成之溶液滌氣，其方式是使氮起泡經過該所形成之溶液，歷經45分鐘。於瓶子中，迅速地添加二醋酸基[(S)-(-)-2,2'-雙(二-對-甲苯基膦基)-1,1'-二萘基]釕(II)(233毫克，0.259毫莫耳)。將瓶子再滌氣10分鐘，並迅速地固定至帕爾振盪器。於3次真空/加壓循環後，將振盪器加壓至65 psi，並振盪過夜。將粗製反應混合物裝載至預調理之12%醋酸乙酯/正-己烷管柱上。於數份體積後，將極性增加至25%醋酸乙酯/正-己烷，而得850毫克(85%)，為黏稠琥珀色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H),

0.91 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 245 Hz), 155.1, 145.6, 138.9, 135.8, 128.9 (d, J = 7.7 Hz), 128.3, 122.82, 122.76, 122.2, 117.6, 115.2 (d, J = 21 Hz), 81.9, 79.4, 77.9, 73.9, 67.6, 41.3, 40.3, 32.3, 32.0, 28.6, 22.8, 17.9, -1.4. 質譜：618.39 $(MH)^+$.

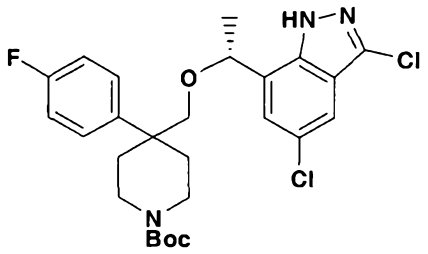
中間物246



(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使(R)-4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(850毫克，1.375毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，30毫升)中，並在室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒(4X2克藥筒)上，於甲醇中，並以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。將產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗製六氫吡啶溶於二氯甲烷(10毫升)中，並以二碳酸二-第三-丁酯(0.48毫升，2.062毫莫耳)處理。藉由添加二氯甲烷(2毫升)中之乙二胺(200毫克)使反應淬滅。使反應物濃縮，並藉管柱層析純化(25%→ 37%醋酸乙酯/正-己烷)，而得650毫克(97%)，為白色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.66 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.9, 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74

(m, 2H), 3.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.22 (bs, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.43 (m, 12H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 171.0, 161.5 (d, J = 247 Hz), 154.8, 137.9, 137.8, 135.4, 133.7, 128.5 (d, J = 7.5 Hz), 127.3, 125.9, 124.6, 124.0, 118.9, 115.5 (d, J = 21 Hz), 79.4, 78.5, 78.1, 60.3, 41.0, 39.8 (br), 32.3, 32.0, 28.3, 22.0, 20.9, 14.1. 質譜：488.17 $(MH)^+$.

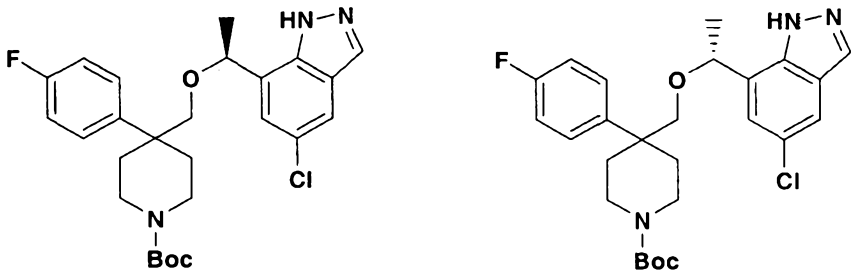
中間物247



(R)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.65克，5.43毫莫耳)與氫氧化鈉(4M，在水中，2.7毫升，10.9毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(0.725克，5.43毫莫耳)。10分鐘後，添加另一份之N-氯基琥珀醯亞胺(0.725克，5.43毫莫耳)。於反應物中，添加另一份之氫氧化鈉(4M，在水中，1.36毫升)與N-氯基琥珀醯亞胺(150毫克)。藉由添加氨水使反應淬滅，並以乙醚稀釋。將含醚物質以水(3X)，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(25%醋酸乙酯/正-己烷)，獲得2.44克(86%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.49 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.6, 8.5 Hz, 2H), 7.01

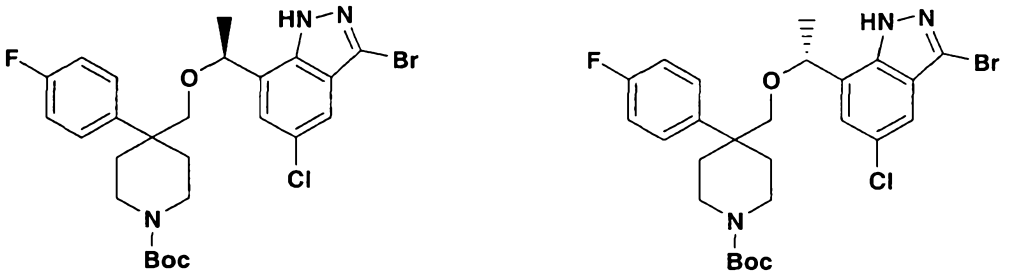
(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 171.1, 161.7 (d, J = 247 Hz), 155.0, 138.0, 137.0, 134.4, 128.6 (d, J = 7.7 Hz), 128.2, 127.0, 125.4, 122.1, 117.9, 115.8 (d, J = 20 Hz), 79.7, 78.9, 78.2, 41.2, 40.1 (br), 32.6, 32.2, 28.5, 22.1. 質譜：522.11 $(MH)^+$.

中間物248與249



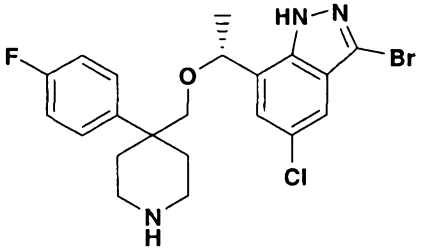
4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8.1克)之對掌性分離，獲得3.57克(S)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#1，8.53分鐘)與3.54克(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#2，12.14分鐘)。對掌性SFC方法：對掌性OD-H分析管柱，4.6 x 250毫米，5微米；流動相：在CO2中之12% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0毫升/分鐘，歷經16分鐘；UV監控，@220毫微米下；注射：5微升在MeOH中之2毫克/毫升溶液。

中間物250與251



4-((1-(3-溴基-5-氯基-1H-吲唑-7基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-羧酸第三-丁酯(222毫克)之對掌性分離，獲得97毫克(S)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#1，15.09分鐘)與97毫克(R)-4-((1-(3-溴基-5-氯基-1H-吲唑-7基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-羧酸第三-丁酯(吸收峰#2，17.89分鐘)。對掌性SFC方法：對掌性OD-H分析管柱，4.6 x 250毫米，5微米；流動相：在CO2中之12% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0毫升/分鐘，歷經30分鐘；UV監控，@220毫微米下；注射：5微升在MeOH中之1毫克/毫升溶液。

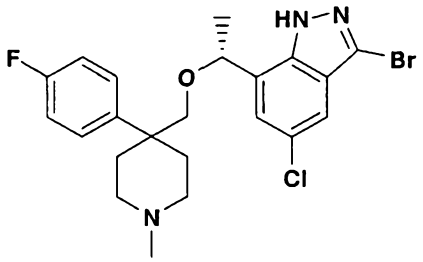
中間物252



(R)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.43 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.07-7.0 (m, 3H), 4.47 (q, J = 6.59 Hz, 1H), 3.4 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 2.91-2.62 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.69 Hz, 3H).

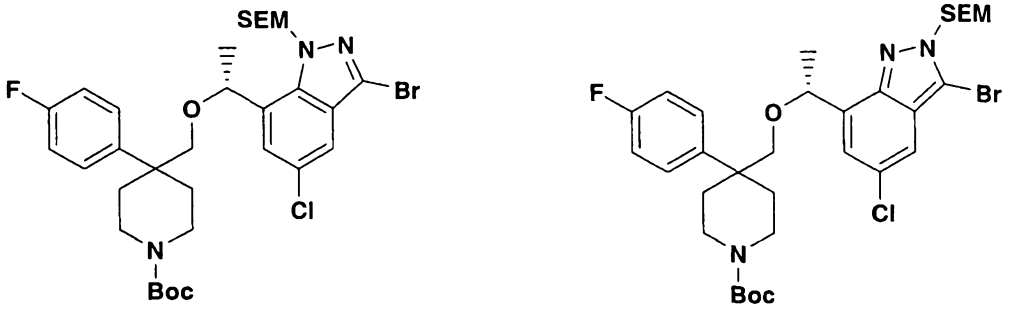
LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 3.09 分鐘，468.06 $(MH)^+$.

中間物 253



(R)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.44 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.71 Hz, 3H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.55 (d, J = 246.6 Hz), 136.9, 128.73, 128.66, 128.3, 127.0, 125.3, 124.6, 121.8, 118.4, 115.7, 115.5, 78.0, 65.9, 51.8, 51.7. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 3.05 分鐘，482.05 $(MH)^+$.

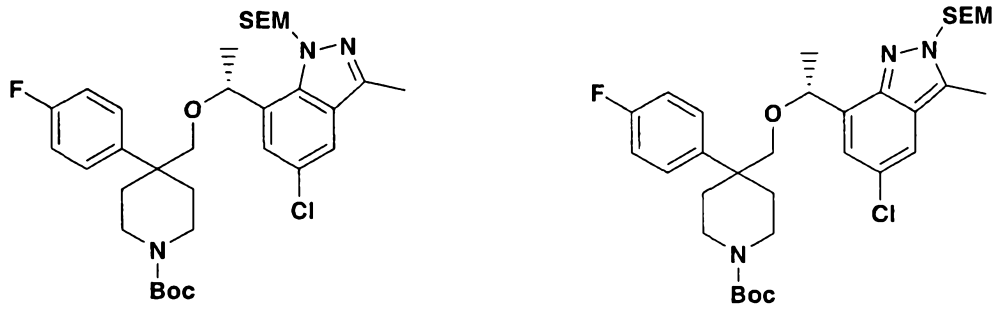
中間物 254 與 255



(R)-4-((1-(5-氯基-3-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與 (R)-4-((1-(5-氯基-3-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. HPLC 方法 (Phenomenex C18 10u 3.0 x 50 毫米，A

= 90% H_2O/10% MeOH，B = 90% MeOH/10% H_2O，改變劑 0.1% TFA，0.00 分鐘 = 0% B，4.0 分鐘 = 100% B，流率 = 4 毫升 / 分鐘)：t_R = 4.83 分鐘，698.2 $(MH)^+$.

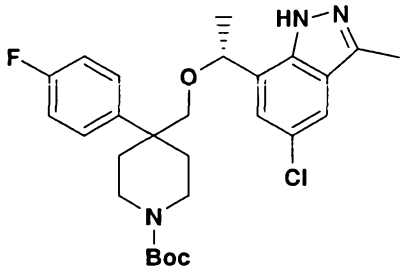
中間物 256 與 257



(R)-4-((1-(5-氯基-3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(R)-4-((1-(5-氯基-3-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將耐壓管以氮沖洗。於其中添加 (R)-4-((1-(5-氯基-3-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與 (R)-4-((1-(5-氯基-3-溴基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.28 克，1.836 毫莫耳) 在 THF (30 毫升，366 毫莫耳) 中之混合物。將溶液脫氣其方式是使氮起泡經過該溶液，歷經 20 分鐘。於其中添加 Tetrakis (0.085 克，0.073 毫莫耳)、KOH (4M) (1.377 毫升，5.51 毫莫耳) 及三甲基環硼氧烷 (0.770 毫升，5.51 毫莫耳)。於起泡氮，歷經 10 分鐘以上後，將管件密封，並放置在已預熱至 100C 之油浴中。將反應物攪拌 2 小時，冷卻至室溫，以醚稀釋，以水 (2X)，然後以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$

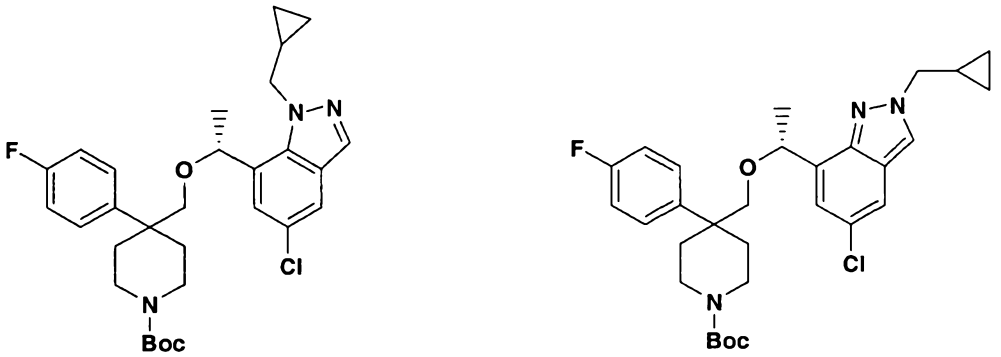
脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析(12%-20% EtOAc/己烷)，獲得標題化合物(1.05克，1.661毫莫耳，90%產率)，為區域異構物之混合物。HPLC方法(Phenomenex C18 10u 3.0 x 50毫米，A = 90% H_2O/10% MeOH，B = 90% MeOH/10% H_2O，改變劑0.1% TFA，0.00分鐘 = 0% B，4.0分鐘 = 100% B，流率 = 4毫升/分鐘)：t_R = 4.49分鐘，632.4 $(MH)^+$.

中間物258



(R)-4-((1-5-氯基-3-甲基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.04-7.0 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 3.8-3.58 (m, 2H), 3.32 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (d, J = 6.41 Hz, 3H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.6 (d, J = 245.7 Hz), 154.99, 142.4, 138.1, 136.7, 128.7, 162.59, 160.64, 128.6, 127.4, 125.4, 124.1, 118.6, 115.7, 115.5, 79.6, 78.2, 41.2, 32.1, 28.5, 22.1, 11.9. HPLC方法(Phenomenex C18 10u 3.0 x 50毫米，A = 90% H_2O/10% MeOH，B = 90% MeOH/10% H_2O，改變劑0.1% TFA，0.00分鐘 = 0% B，3.0分鐘 = 100% B，流率 = 4毫升/分鐘)：t_R = 3.17分鐘，502.29 $(MH)^+$.

中間物259與260



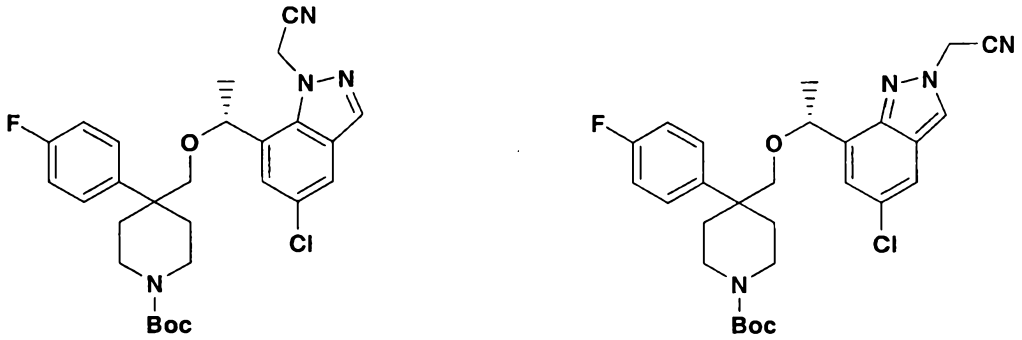
(R)-4-((1-(5-氯基-1-(環丙基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(R)-4-((1-(5-氯基-2-(環丙基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將DMF (2.0毫升)中之(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.154毫莫耳)與(溴基甲基)環丙烷(0.022毫升，0.231毫莫耳)以碳酸銫(150毫克，0.461毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌四小時，然後倒入冰水中，並以醚萃取(2X)。將有機物質匯集在一起，並以鹽水洗滌(2X)，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉Biotage LC純化(1-25% EtOAc/己烷)，而得(R)-4-((1-(5-氯基-1-(環丙基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(17.5毫克，0.032毫莫耳，21.01%產率)與(R)-4-((1-(5-氯基-2-(環丙基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50毫克，0.092毫莫耳，60.0%產率)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.14分鐘, 542.3 $(MH)^+$.

(R)-4-((1-(5-氯基-1-(環丙基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$,

500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.04-7.0 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.34 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.43 (m, 12), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H).

(R)-4-((1-(5-氯基-2-(環丙基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.04-7.0 (m, 2H), 6.77 (bs, 1H), 4.9 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 3.78-3.6 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.42 (m, 12), 1.25 (m, 1H), 0.7-0.67 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H).

中間物261與262



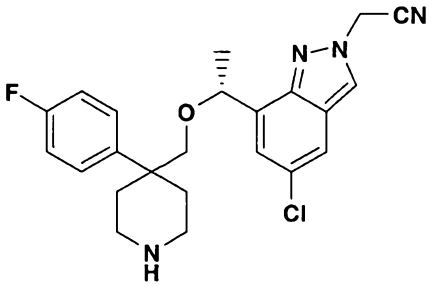
(R)-4-((1-(5-氯基-1-(氘基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與(R)-4-((1-(5-氯基-2-(氘基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將DMF (2.0毫升)中之(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第

三-丁酯(20.00毫克，0.041毫莫耳)與2-溴基乙腈(5.46微升，0.082毫莫耳)以碳酸銫(26.7毫克，0.082毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌過夜。LC/MS顯示反應完成。將其倒入冰水中，並以EtOAc萃取(2X)。將有機物質匯集在一起，並以鹽水洗滌(2X)，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。將其藉Biotage LC純化(1-37% EtOAc/己烷)，而得(R)-4-((1-(5-氯基-1-(氰基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(6.1毫克，0.012毫莫耳，28.2%產率)與(R)-4-((1-(5-氯基-2-(氰基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(7.5毫克，0.014毫莫耳，34.7%產率)。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 3.9分鐘, 527.3 $(MH)^+$.

(R)-4-((1-(5-氯基-1-(氰基甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.16-7.1 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 5.33 (d, J = 17.57 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.93 Hz, 1H), 4.7-4.63 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.32-3.2 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.95 Hz, 3H), 1.4 (s, 9H).

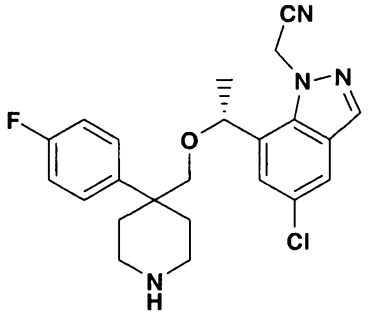
(R)-4-((1-(5-氯基-1-(氰基甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.3-7.26 (m, 2H), 7.03-7.26 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.79 (q, J = 6.59 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.1-2.95 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.4 (m, 12H).

中間物263



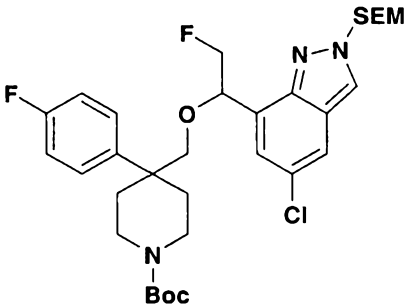
(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑-2-基)乙腈. LC/MS (HPLC方法3)：t_R= 2.57分鐘，427.3 $(MH)^+$.

中間物264



(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-2-基)乙腈. LC/MS (HPLC方法3)：t_R= 2.55分鐘，427.25 $(MH)^+$.

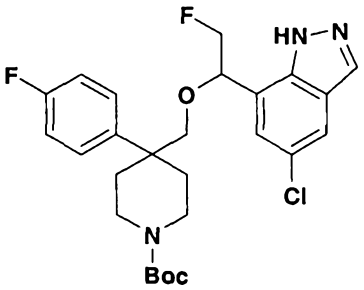
中間物265



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在室溫下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)

甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(440毫克，0.694毫莫耳)在乙腈(0.1毫升，1.915毫莫耳)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(0.545毫升，3.12毫莫耳)、二異丙基乙胺三氟化氫(197毫克，1.041毫莫耳)及氟化全氟-1-丁烷磺醯(0.249毫升，1.387毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜。然後，將其倒入飽和$NaHCO_3$中，並以醚稀釋。將醚層以水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠管柱層析純化(15%-20% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(420毫克，0.660毫莫耳，95%產率)，為無色薄膜。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.33分鐘, 636.3 $(MH)^+$.

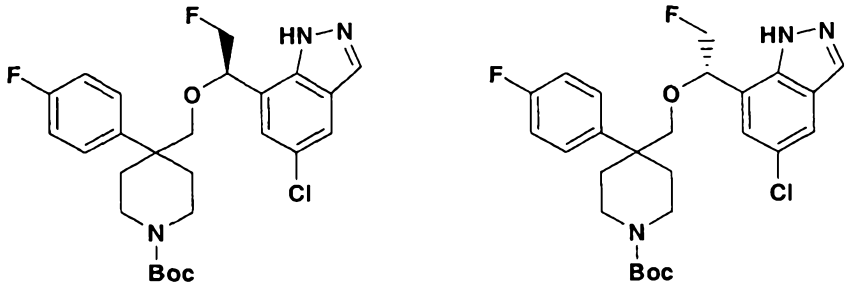
中間物266



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 使4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(420毫克，0.660毫莫耳)溶於TBAF (1M，在THF中) (8.5毫升，8.50毫莫耳)中。將燒瓶密封，並在55℃下加熱1.5小時。使反應物冷卻至室溫，並以醚稀釋，以水，然後以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠管柱層析純化(30%-40%

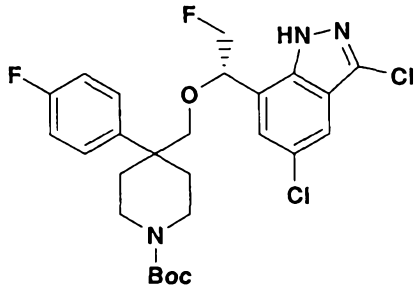
EtOAc/己烷)，而得標題化合物(286毫克，0.565毫莫耳，86%產率)，為無色油。LC/MS (HPLC方法3)：t_R= 3.78分鐘，506.3 $(MH)^+$.

中間物267與268



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克)之對掌性分離，獲得81毫克(S)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#1，11.21分鐘)與90毫克(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#2，13.51分鐘)。對掌性SFC方法：對掌性OD-H分析管柱，4.6 x 250毫米，5微米；流動相：在CO2中之10% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0毫升/分鐘，歷經18分鐘；UV監控，@220毫微米下；注射：5微升在MeOH中之1毫克/毫升溶液。

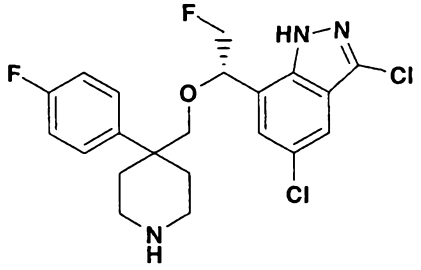
中間物269



(S)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟

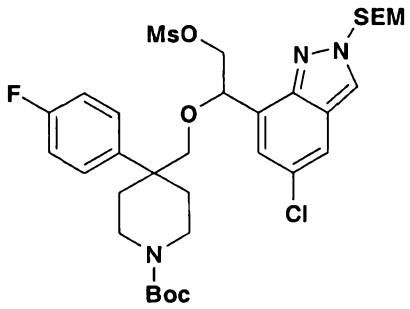
苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在℃下，於4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(90毫克，0.178毫莫耳)與氫氧化鈉(4N，在水中)(0.056毫升，0.222毫莫耳)在乙醇(1.7毫升，29.1毫莫耳)中之溶液內，添加NCS (47.5毫克，0.356毫莫耳)，當大部份S.M.轉化成產物時，將其在0℃下攪拌2小時。將反應物以0.03毫升4N NaOH、1當量之NCS處理，並於0℃下再攪拌2小時，藉TLC，仍然有一些未反應之SM。藉由添加氨水使反應淬滅，並以Et_2O稀釋。將有機層以水(2X)，然後以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠管柱層析純化(25% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(72毫克，74.9%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.57 (d, J = 1.83, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H), 4.6-4.4 (m, 3H), 3.77-3.6 (m, 2H), 3.51 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.8 (d, J = 247.6 Hz), 154.9, 137.8, 137.6, 134.4, 128.73, 127.67, 126.7, 122.2, 121.8, 119.0, 115.9, 115.8, 85.7, 84.3, 81.1, 80.9, 79.7, 42.5, 41.4, 32.4, 32.1, 31.7, 28.5, 22.7, 14.2. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 4.12 分鐘, 540.1 $(MH)^+$.

中間物270



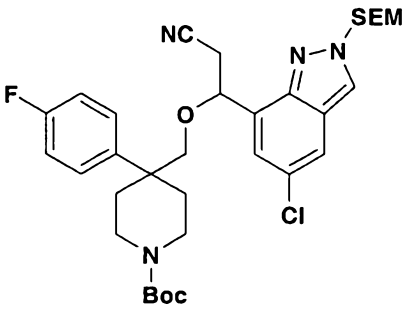
(S)-3,5-二氯-7-(2-氟基-1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R= 2.96 分鐘，440.1 $(MH)^+$.

中間物 271



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-(甲磺醯基氧基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (150 毫克，0.236 毫莫耳) 與 Et3N (0.099 毫升，0.709 毫莫耳) 在 DCM (3 毫升，46.6 毫莫耳) 中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯 (0.037 毫升，0.473 毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌 1 小時。使反應物冷卻至 0℃，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 使反應淬滅，並以醚稀釋，分離液層，且將醚層以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉 Biotage LC 純化 (30% EtOAc/ 己烷)，而得 155 毫克標題產物，為白色泡沫物 (92% 產率)。LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R= 4.15 分鐘，712.3 $(MH)^+$.

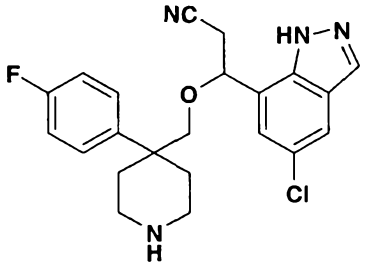
中間物 272



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-氰基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於 DMF 中之 4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-(甲磺醯基氧基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(155 毫克，0.218 毫莫耳)內，添加 NaCN (21.37 毫克，0.436 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 1 小時。LC/MS 未顯示反應。將反應物於 50C 下再加熱一小時，LC/MS 亦未顯示反應。將反應物再一次於 80C 下再加熱一小時，沒有發現反應。將其在 80C 下攪拌度過週末。LC/MS 顯示產物伴隨著起始物質。將其在 80C下攪拌 6 小時，LC/MS 顯示反應已完成。然後，使反應物於 Et2O 與 H2O 之間作分液處理，分離液相，並以 Et2O 萃取水相，將合併之有機相以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使其藉 Biotage LC (30% EtOAc/ 己烷)純化成標題化合物(52.2 毫克，0.081 毫莫耳，37.3% 產率)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.57 (t, J = 8.05 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.9 (t, J = 8.42 Hz, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.63 (d, J = 245.7 Hz), 155.0, 144.8,

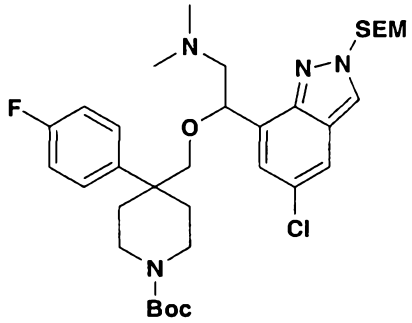
129.9, 128.9, 128.0, 124.0, 122.8, 119.3, 117.2, 115.5, 115.4, 81.9, 79.5, 79.0, 73.4, 67.8, 42.5, 41.4, 32.4, 28.6, 25.3, 17.9, 1.35. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 4.16 分鐘, 643.1 $(MH)^+$.

中間物 273



3-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-3-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙腈. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.36 分鐘, 413.1 $(MH)^+$.

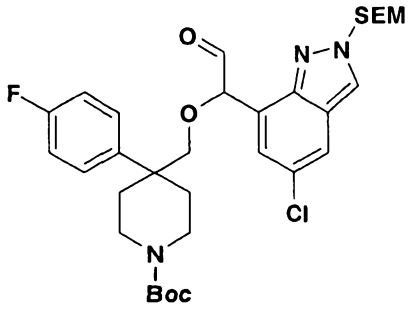
中間物 274



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-(二甲胺基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在 0℃ 下，於 4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (40.0 毫克，0.063 毫莫耳) 與二甲胺 (0.040 毫升，0.316 毫莫耳) 在乙腈 (1.5 毫升) 中之溶液內，添加氰基硼氫化鈉 (3.98 毫克，0.063 毫莫耳)。於其中添加 1 滴 HOAc，並於 5 分鐘後第二滴 HOAc。然後，將反應物於室溫下再攪拌一小時。LC/MS 顯示反應完成。使其濃縮，以醚稀

釋，並以0.5M NaOH洗滌，接著裝載至SCX藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄，並以MeOH中之2M NH3溶離，使溶劑濃縮，而得標題產物(27毫克，0.041毫莫耳，64.5%產率)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.61 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 5.64 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.60 (t, c), 3.4 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.25 (d, J = 2.44 Hz, 6H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.9 (t, J = 8.55 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H). LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 3.53分鐘, 661.5 $(MH)^+$.

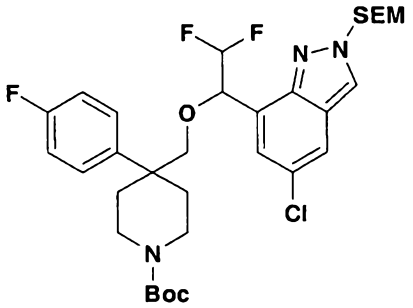
中間物275



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在-78℃下，於甲基亞碸(0.197毫升，2.77毫莫耳)在DCM (12毫升)中之溶液內，逐滴添加氯化草醯(0.694毫升，1.387毫莫耳)。將溶液於-78℃下攪拌0.5小時。然後，逐滴添加4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(400毫克，0.631毫莫耳)在DCM (12毫升)中之溶液。將漿液於-78℃下攪拌2小時，接著逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(0.549

毫升，3.15毫莫耳)。使溶液慢慢地溫熱，並於室溫下攪拌3小時。然後，將其以冰1M HCl與鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留淡黃色油藉Biotage LC純化(35% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(286.3毫克，0.453毫莫耳，71.8%產率)，為黃色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.61 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.02 (埋藏, 1H), 5.67 (m, 2H), 3.60 (表觀t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.45-3.85 (m, 3H), 3.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.91 (表觀t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H). LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.11分鐘, 632.3 $(MH)^+$.

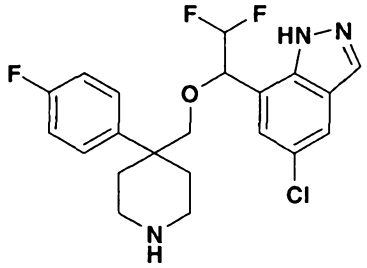
中間物276



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2,2-二氟乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(85毫克，0.134毫莫耳)在無水DCM(4毫升)中之經充分攪拌溶液內，慢慢添加DAST(0.019毫升，0.1428毫莫耳)。將其在室溫下攪拌24小時。以10%碳酸氫鈉溶液使反應混合物淬滅，以二氯甲烷萃取水層(x2)，使合併之有機物質以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使其藉Biotage LC純

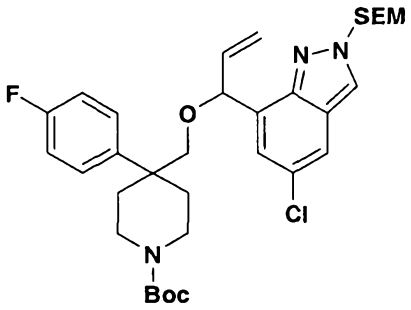
化(15-32% EtOAc/己烷)，而得36.6毫克(42%)標題化合物，為透明油。LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 4.28分鐘，654.28 $(MH)^+$.

中間物277



5-氯基-7-(2,2-二氟-1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. LC/MS (HPLC方法3)：t_R = 2.52分鐘，424.17 $(MH)^+$.

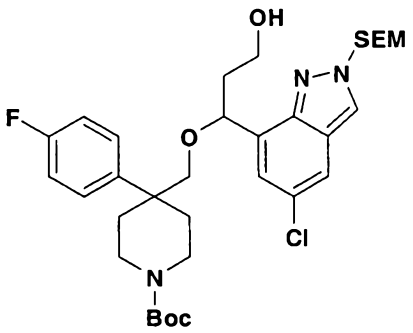
中間物278



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)烯丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於甲基三苯基溴化鏻(470毫克，1.314毫莫耳)在THF (17毫升)中之懸浮液內，添加正-丁基鋰(0.526毫升，1.314毫莫耳)。移除冰浴，並將此懸浮液攪拌10分鐘。於其中添加2.5毫升THF中之4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(277毫克，0.438毫莫耳)。將反應物攪拌1小時，然後以醚(100毫升)稀釋，並濾出固體，將醚層以水、鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。接著，使其藉

Biotage LC 純化(20-25% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(84毫克，0.133毫莫耳，30.4%產率)，為淡黃色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.88 (ddd, J = 17.2, 10.6, 5.9 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.58 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.42 (AB, $\triangle\nu$ = 28.5 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 0.88 (t, J = 9.2 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H). LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 4.43 分鐘, 630.3 $(MH)^+$.

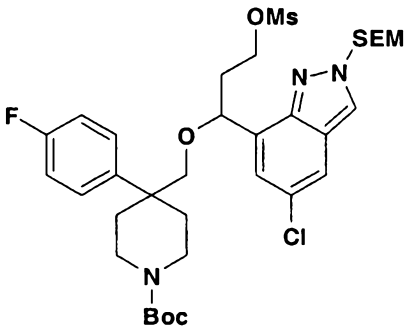
中間物279



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-3-羥基丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)烯丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(84毫克，0.133毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升，0.133毫莫耳)中之溶液內，添加硼烷-THF (0.267毫升，0.267毫莫耳)。使反應物慢慢地溫熱至室溫，歷經1.5小時。使反應物再冷卻至0℃，並以過氧化氫(30%) (1.3毫升，0.133毫莫耳)，接著以氫氧化鈉(0.6毫升，2.400毫莫耳)處理。於攪拌30分鐘後，將反應物以醚稀釋，並藉由添加飽和氯化銨使反應

淬滅。以醚萃取混合物，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將其藉管柱層析純化(30%至47% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(61毫克，0.094毫莫耳，70.6%產率)，為白色泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (bs, 1H), 5.64 (AB, $\triangle\nu$ = 17.1 Hz, J = 10.7 Hz, 2H), 5.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.95-3.25 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (t, J = 8.5 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H). LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 4.29 分鐘，648.2 $(MH)^+$.

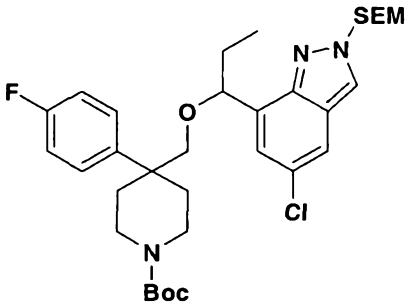
中間物280



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-3-(甲磺醯基氧基)丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-3-羥基丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(56毫克，0.086毫莫耳)與三乙胺(0.036毫升，0.259毫莫耳)在DCM (1.5毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(0.013毫升，0.173毫莫耳)。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，並藉由添加飽和碳酸氫鈉使反應淬滅。將反應物以醚稀釋，並分離液層。將含醚物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃

縮，而得69毫克標題化合物(定量產率)。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 4.42分鐘，726.2 $(MH)^+$.

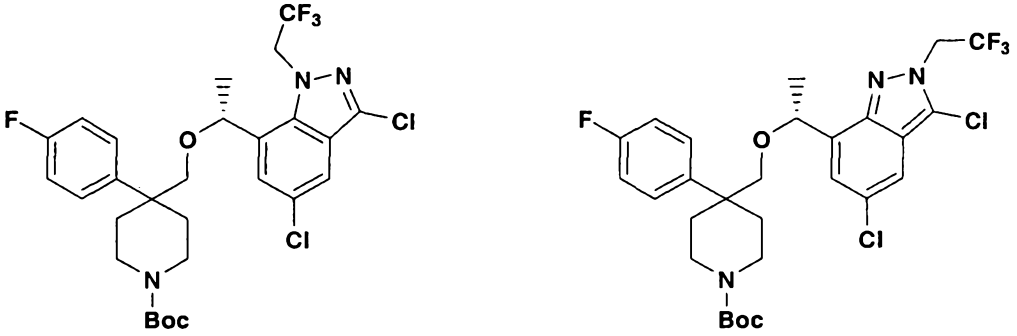
中間物281



4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於THF (1毫升)中之4-((1-(5-氯基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)-3-(甲磺醯基氧基)丙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(28.5毫克，0.039毫莫耳)內，添加超氫化物(0.059毫升，0.059毫莫耳)。將其在室溫下攪拌，歷經三小時，LC/MS未顯示反應。添加另外1.5當量之超氫化物，並將其在室溫下攪拌過夜。LC/MS顯示部份轉化成產物，添加另外1.5當量之超氫化物，並將其在室溫下攪拌度過週末。LC/MS顯示反應已完成。使反應物冷卻至0℃，並以醚稀釋，添加水，且分離液層，將有機物質以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使其藉Biotage LC純化，以25% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(15毫克，0.024毫莫耳，60.5%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.66 (AB, $\triangle\nu$ = 17.4 Hz, J = 10.7 Hz, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.59 (t, J =

8.2 Hz, 2H), 3.34 (AB, $\triangle\nu$ = 23.5 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H), -0.06 (s, 9H). LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 4.99 分鐘，632.2 $(MH)^+$.

中間物 282 與 283



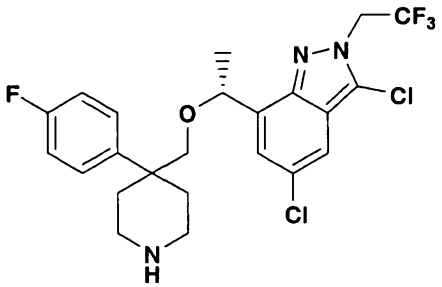
(R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與 (R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於 THF (2 毫升) 中之 (R)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (50.0 毫克，0.096 毫莫耳) 內，添加碳酸鉀 (132 毫克，0.957 毫莫耳)，並於室溫下攪拌 20 分鐘。然後，添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (0.028 毫升，0.191 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌五小時，LC/MS 未顯示反應。將反應物再一次於室溫下攪拌度過週末。LC/MS 顯示主要產物伴隨著 S.M.。將冰水添加至反應混合物中，並以 EtOAc 萃取。將有機物質以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉預備板純化 (矽膠 60 F_{254}，20x20公分，0.5 毫米)，以 7% EtOAc/DCM 溶離，而得 (R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶

-1-羧酸第三-丁酯(21毫克，0.035毫莫耳，36.3%產率)，為透明油，與(R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(21毫克，0.035毫莫耳，36.3%產率)，為透明油。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 4.58分鐘, 604.4 $(MH)^+$.

(R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

(R)-4-((1-(3,5-二氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.98 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.82 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (bs, 2H), 3.35 (AB, $\triangle\nu$ = 14.0 Hz, J = 9.1 Hz, 2H), 2.95-3.12 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz).

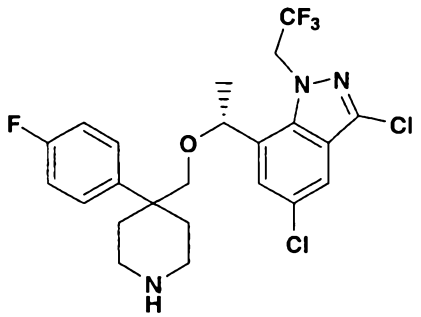
中間物284



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙

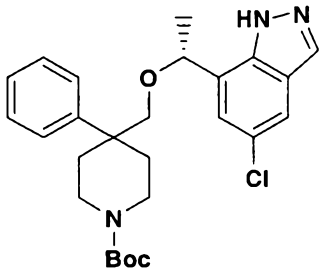
基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑. LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R= 2.34 分鐘，503.93 (MNa).

中間物 285



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑. LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R= 2.4 分鐘，503.92 (MNa).

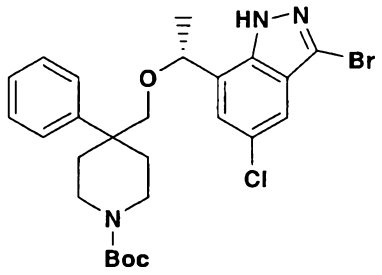
中間物 286



4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (430 毫克) 之對掌性分離，獲得 210 毫克 (S)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (吸收峰#1，10.67 分鐘) 與 220 毫克 (R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (吸收峰#2，14.7 分鐘)。對掌性分離方法：對掌性 OD-H 分析管柱，4.6 x 250 毫米，5 微米；流動相：在 CO2 中之 10% MeOH (0.1% DEA)；溫度：35℃；流率：2.0 毫升/分鐘，歷經 20 分鐘；UV 監控，@220 毫微米下；堆積注射：

5微升在MeOH中之~2毫克/毫升溶液。

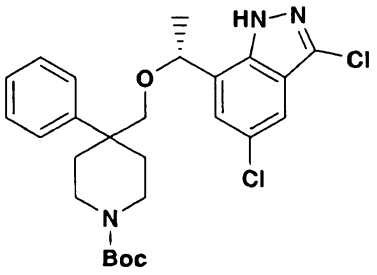
中間物287



(R)-4-((3-溴基-5-氯基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 在0℃下，於(R)-4-((1-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(101毫克，0.215毫莫耳)與NBS (40.2毫克，0.226毫莫耳)在氯仿(2.5毫升，31.0毫莫耳)中之溶液內，添加矽膠(65毫克)。移除冰浴，並持續攪拌2小時。LC/MS顯示反應完成。將反應物過濾，以移除矽膠，並以飽和硫代硫酸鈉處理。將反應物攪拌15分鐘，並倒入醚中。將含醚物質以飽和$NaHCO_3$，然後以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠管柱層析純化(18%-30% EtOAc/己烷)，而得標題化合物(104毫克，0.189毫莫耳，88%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.43 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.0 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.5 (q, J = 6.71 Hz, 1H), 3.85-3.66 (m, 2H), 3.43 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (d, J = 6.41 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.0, 142.2, 136.9, 129.0, 128.3, 127.3, 127.0, 125.3, 124.7, 121.8, 118.4, 79.5, 79.0, 78.0, 60.44, 41.5, 32.38, 32.18, 28.55, 22.1, 21.1, 12.3.

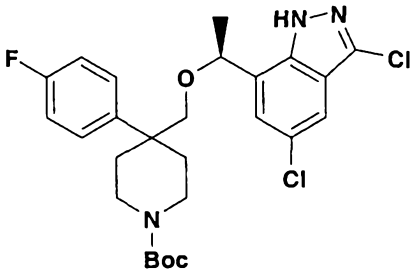
LC/MS (HPLC 方法 1)： t_R = 3.73 分鐘，571.8 (MNa).

中間物 288



(R)-4-((3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.0 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 6.71 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.43 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.41 Hz, 3H)； ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 155.04, 142.2, 137.0, 134.2, 129.0, 128.4, 127.2, 127.0, 125.2, 122.1, 117.7, 79.5, 79.0, 60.4, 41.5, 32.4, 32.2, 28.6, 22.1, 21.1, 14.3. LC/MS (HPLC 方法 1)： t_R = 3.73 分鐘，525.8 $(MH)^+$.

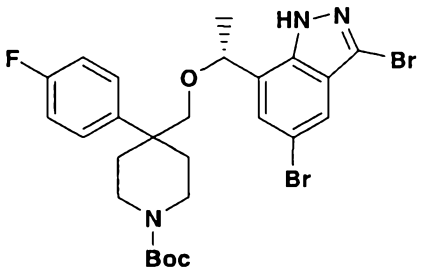
中間物 289



(S)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.40 (bs, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.31 (AB, $\triangle\nu$ = 40.3 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H),

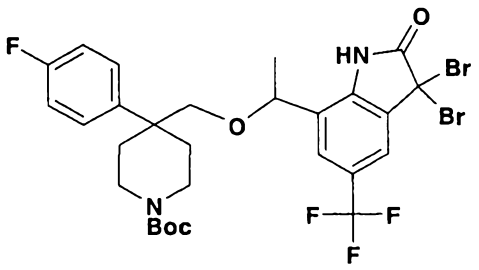
1.70-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (埋藏, 1H). LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 4.25 分鐘, 522.1 $(MH)^+$.

中間物 290



4-((1-(3,5-二溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(231 毫克)之對掌性分離，獲得 92 毫克 (S)-4-((1-(3,5-二溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#1，17.73 分鐘)與 99 毫克 (R)-4-((1-(3,5-二溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(吸收峰#2，21.3 分鐘)。對掌性分離方法：對掌性 OD-H 分析管柱，4.6 x 250 毫米，5 微米；流動相：在 CO2 中之 10% MeOH；溫度：35℃；流率：2.0 毫升/分鐘，歷經 26 分鐘；UV 監控，@220 毫微米下；堆積注射：5 微升在 MeOH 中之~1 毫克/毫升溶液。

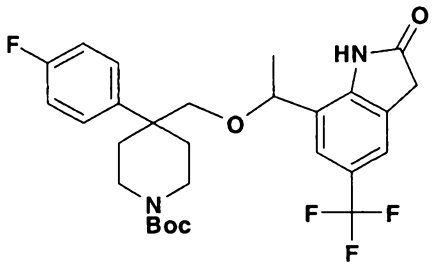
中間物 291



(±)-4-((1-(3,3-二溴基-2-酮基-5-(三氟甲基)二氫吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於 4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫

吡啶-1-羧酸第三-丁酯(中間物166) (71.3毫克，0.137毫莫耳)在第三-丁醇(2毫升)與水(0.800毫升)中之溶液內，添加NBS (60.9毫克，0.342毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌。17小時後，LC/MS顯示所要者為主要產物。使混合物濃縮成橘色玻璃物質，使其在SiO_2(4克)上純化，以20%醋酸乙酯/己烷溶離。獲得產物，為稍微帶紅色透明油(36.5毫克，0.053毫莫耳，38%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.68 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.56 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 6.55 Hz, 1H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.40 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 8.81 Hz, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 14.04, 10.89, 4.03 Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.55 Hz, 3H)；質譜$(M-H)^-$：693.5.

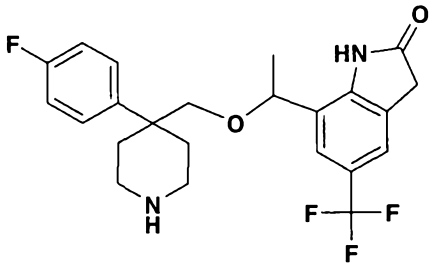
中間物292



(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-酮基-5-(三氟甲基)二氫吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於冷水浴中已短暫地冷卻之4-((1-(3,3-二溴基-2-酮基-5-(三氟甲基)二氫吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(27.9毫克，0.040毫莫耳)在醋酸(500微升)中之溶液內，添加鋅粉<10微米(18毫克，0.275毫莫耳)。15分鐘後，TLC (30%醋酸乙酯/己烷)顯示起始物質完全轉化。45分鐘後，以醋酸乙酯使

混合物經過矽藻土過濾，及濃縮。使粗製物質於SiO_2上純化，以30%醋酸乙酯/己烷溶離，而得產物(13.3毫克，0.025毫莫耳，62%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.55-7.62 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.69 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 6.55 Hz, 1H), 3.64-3.81 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.23-3.36 (m, 2H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.55 Hz, 3H)；質譜$(M-H)^-$：535.6.

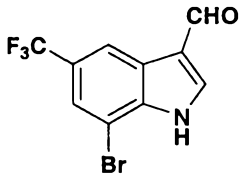
中間物293



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮. 在冰浴溫度下，於4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-酮基-5-(三氟甲基)二氫吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13毫克，0.024毫莫耳)在二氯甲烷(1.5毫升)中之溶液內，添加TFA (200微升，2.60毫莫耳)。將混合物在此溫度下攪拌1小時。TLC (30%醋酸乙酯/己烷)顯示起始物質完全轉化。使混合物濃縮，並將粗製殘留物裝載至具有甲醇之SCX藥筒(Phenomenex Strata X-C 200毫克)上，然後將樹脂以甲醇洗滌，並將化合物以甲醇中之2N NH_3溶離，而得產物(10.2毫克，0.023毫莫耳，96%)，為透明淡黃色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.57-7.88 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21-7.29

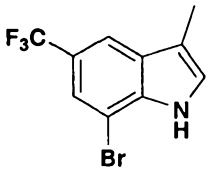
(m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.69 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 6.55 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 13.72, 2.27 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.60, 2.27 Hz, 1H), 1.74-1.91 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.55 Hz, 3H). 質譜 $(M-H)^-$ ： 435.5, $(MH)^+$ ： 437.3.

中間物294



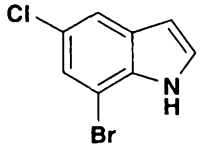
7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-羧甲醛. 將氯化磷醯(1.029毫升，11.04毫莫耳)在0℃下，逐滴添加至DMF (8毫升)中。將混合物於0℃下攪拌30分鐘，並逐滴添加DMF (2毫升)中之7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(2.65克，10.04毫莫耳)。移除冷卻浴，並將反應物於環境溫度下攪拌3小時。以冰(5克)與氫氧化鈉水溶液(1N，20毫升)使反應淬滅。以醋酸乙酯(2x30毫升)萃取反應物，並使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於SiO_2上藉層析純化，使用醋酸乙酯/己烷之5%-60%梯度液。獲得產物7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-羧甲醛(2.17克，7.43毫莫耳，74.0%產率)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H). LC/MS (HPLC方法4)： t_R = 3.29分鐘, 292.06 $(MH)^+$.

中間物295



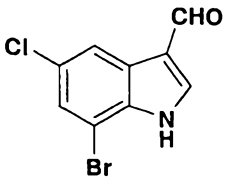
7-溴基-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將氫化鋰鋁(16.98毫升，16.98毫莫耳)添加至7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-羧甲醛(1.24克，4.25毫莫耳)在THF(10毫升)中之-40℃溶液內。將反應物在-30℃與-10℃之間攪拌40分鐘，並以飽和氯化銨水溶液(1毫升)使反應淬滅，且經過矽藻土過濾，及以醋酸乙酯(20毫升)洗滌。蒸發濾液，並使殘留物於SiO_2上藉層析純化，使用4%至30%醋酸乙酯/己烷之梯度液。獲得產物7-溴基-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(677毫克，2.435毫莫耳，57.3%產率)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.2 Hz, 3H). LC (HPLC方法4)：$\mathbf{t_R}$ = 3.45分鐘.

中間物296



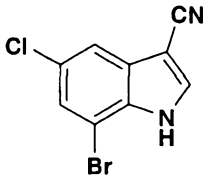
7-溴基-5-氯基-1H-吲哚. 使用關於7-溴基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚之方法，製自2-溴基-4-氯苯胺。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.32 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1H). LC/MS (HPLC方法4)：$\mathbf{t_R}$ = 3.07分鐘, 229.95 $(MH)^+$.

中間物297



7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-羧甲醛. 將氯化磷醯(3.11毫升，33.4毫莫耳)逐滴添加至DMF(30毫升)之0℃試樣中。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，然後添加DMF(5毫升)中之7-溴基-5-氯基-1H-吲哚(7.0克，30.4毫莫耳)，並使反應物溫熱至環境溫度，及攪拌20小時。添加冰水(300毫升)，且將所形成之濃厚固體過濾。藉TLC在濾液與濾餅兩者中偵測產物。合併濾餅與濾液，並添加氫氧化鈉(10N)，直到大部份固體消失為止，接著，以醋酸乙酯(4x100毫升)萃取混合物。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，並蒸發成固體，其重量為10.5克，使殘留物溶於400毫升沸騰之醋酸乙酯中，濾出不溶性物質，及蒸發濾液。獲得7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-羧甲醛(6.45克，24.95毫莫耳，82%產率)，為灰白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.99 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 2.87分鐘, 257.91 $(MH)^+$.

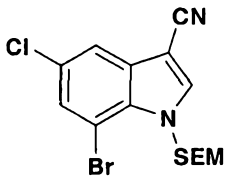
中間物298



7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-甲腈. 將7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-羧甲醛(0.80克，3.09毫莫耳)、二鹽基性磷酸銨(1.269毫升，15.47毫莫耳)及1-硝基丙烷(0.276毫升，3.09毫莫耳)在醋酸(20毫升)中之混合物於回流下加熱。蒸發溶劑，使殘留物

溶於碳酸氫鈉水溶液(300毫升)中，並以醋酸乙酯(3x20毫升)萃取。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。使殘留物在SiO_2上藉層析純化，使用20%-25%醋酸乙酯/己烷，獲得7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-甲腈(0.43克，1.683毫莫耳，54.4%產率)，為黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.27 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 3.12分鐘, 255.01 (MH)+.

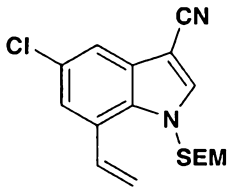
中間物299



7-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將氫化鈉(0.081克，2.020毫莫耳) (60%，於油中)慢慢添加至7-溴基-5-氯基-1H-吲哚-3-甲腈(0.43克，1.683毫莫耳)在THF (10毫升)中之0℃溶液內。發生起泡，並將反應物於0℃下攪拌30分鐘，然後添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基氯化甲烷(0.418毫升，2.356毫莫耳)。在環境溫度下攪拌30分鐘後，以碳酸氫鈉水溶液(10毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(2x20毫升)萃取。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發，且使殘留物於SiO_2上藉層析純化，使用5%醋酸乙酯/己烷，而得7-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(620毫克，1.607毫莫耳，95%產率)，為黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.52 (表觀t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.90 (表觀t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 4.07分

鐘，385.4 (MH)+.

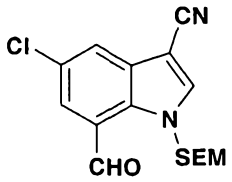
中間物300



5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吲哚-3-甲腈. 使7-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(620毫克，1.607毫莫耳)、乙烯基三氟硼酸鉀(237毫克，1.768毫莫耳)及三乙胺(0.672毫升，4.82毫莫耳)在2-丙醇(50毫升)與水(25毫升)中之溶液以氮脫氣10分鐘，然後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(66.1毫克，0.080毫莫耳)，並將反應物密封，及在90℃下加熱2.5小時。TLC顯示起始物質被消耗，且產生一種主要產物加上副產物。蒸發反應物，以移除大部份溶劑，接著，使反應物溶於鹽水(10毫升)中，並以醋酸乙酯(3x10毫升)萃取。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。將殘留物在SiO_2上藉層析純化，使用10%醋酸乙酯/己烷，而得產物5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吲哚-3-甲腈(389毫克，1.169毫莫耳，72.7%產率)，為黃色油，其係結晶成黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 7.33 (d, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.47 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.51 (表觀t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.90 (表觀t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R= 4.30分鐘，333.13

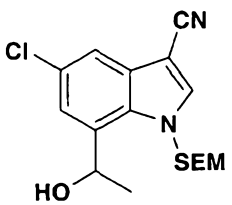
(MH)+.

中間物301



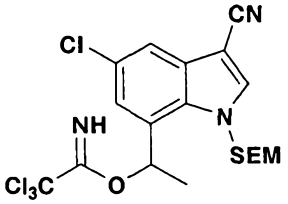
5-氯基-7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將四氧化鐵(0.1毫升，0.013毫莫耳)(4%，在水中)添加至5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吲哚-3-甲腈(385毫克，1.157毫莫耳)與NMO (271毫克，2.313毫莫耳)在丙酮(20毫升)與水(5毫升)中之溶液內。將反應物於環境溫度下攪拌2小時，然後添加THF (10毫升)與過碘酸鈉(742毫克，3.47毫莫耳)。將反應物攪拌1小時，且沉澱物形成。蒸發溶劑，並使殘留物溶於水(100毫升)中，且以醋酸乙酯(3x20毫升)萃取。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。將殘留物在SiO_2上藉層析純化，使用10%至15%醋酸乙酯/己烷，而得5-氯基-7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(310毫克，0.926毫莫耳，80%產率)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 8.0 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.43 (表觀t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.84 (表觀t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H). LC (HPLC方法4)：t_R = 3.68分鐘。

中間物302



(±)-5-氯基-7-(1-羥乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將溴化甲基鎂(0.334毫升，1.002毫莫耳)添加至5-氯基-7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(305毫克，0.911毫莫耳)在THF (10毫升)中之-20℃溶液內。將反應物在-20℃下攪拌1小時，且TLC顯示反應約50%完成及已不再發展。添加更多溴化甲基鎂(0.304毫升，0.911毫莫耳)，並將反應物於-20℃下再攪拌1小時。藉由添加HCl (1N，10毫升)使反應淬滅，然後添加水(30毫升)，且以醋酸乙酯(3x20毫升)萃取反應物。將有機層以鹽水(20毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。使殘留物在SiO_2上藉層析純化，使用20%醋酸乙酯/己烷，以提供(±)-5-氯基-7-(1-羥乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(224毫克，0.638毫莫耳，70.1%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.56 (五重峰, J = 6.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.46 (表觀t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (表觀t, J = 8.3 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 3.57分鐘, 373.16 (MNa)+.

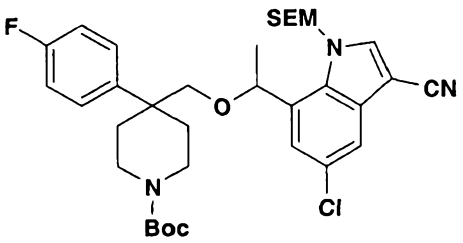
中間物303



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯. 將DBU (0.020毫升，

0.130 毫莫耳)添加至(±)-5-氯基-7-(1-羥乙基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(456 毫克，1.299 毫莫耳)與三氯乙腈(0.391 毫升，3.90 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之溶液內，並將反應物攪拌一小時。蒸發溶劑，且使反應物於 SiO_2 上藉層析純化，使用 10:89:1 醋酸乙酯/己烷/三乙胺，獲得 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯(472 毫克，0.953 毫莫耳，73.3% 產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.80-1.05 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

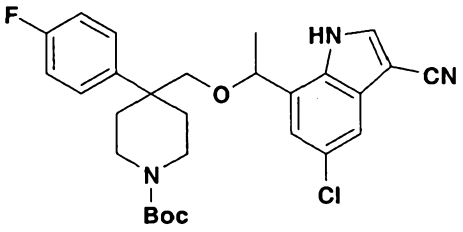
中間物 304



(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將氟硼酸乙醚複合物(0.015 克，0.095 毫莫耳)添加至 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙酯(0.945 克，1.907 毫莫耳)與 4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.59 克，1.907 毫莫耳)在二氯甲烷(10 毫升)中之 0℃ 溶液內，並於 0℃ 下攪拌 20 分鐘。TLC 顯示反應已完成，且以碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)使反應淬滅。以醋酸乙酯(3x10 毫升)萃取反應

物，並使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。將殘留物在SiO_2上藉層析純化，使用15%-20%醋酸乙酯/己烷，而得(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(466毫克，0.726毫莫耳，38.0%產率)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (表觀 t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.22 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.33 (表觀 t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65-0.90 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

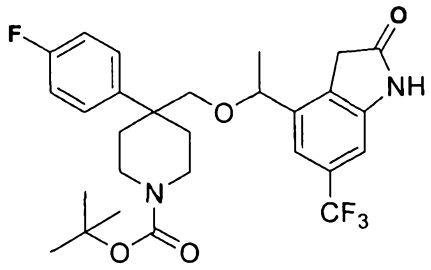
中間物305



(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(406毫克，0.632毫莫耳)與TBAF (4毫升，4.00毫莫耳)(1M，在THF中)在THF (10毫升)中之溶液於回流下加熱8小時，然後冷卻至環境溫度，並蒸發溶劑。在SiO_2管柱上以50%醋酸乙酯/己烷純化，獲得(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(231毫克，0.451毫莫耳，71.4%產率)，為透明泡沫物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11

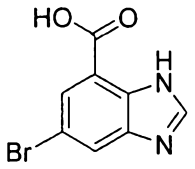
(bs, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.54 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.40 (s, 3H). LC/MS (HPLC 方法 4)： t_R = 4.02 分鐘 , 534.13 (MNa)+.

中間物 306



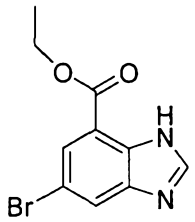
(±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-酮基-6-(三氟甲基)二氫吲哚-4-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 於 7 毫升小玻瓶中，添加第三-丁醇 (0.5 毫升) 與水 (0.2 毫升) 中之 4-(4-氟苯基)-4-((1-(6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (29 毫克，0.056 毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌，然後添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (9.92 毫克，0.056 毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌 72 小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，且以水洗滌。分離有機層，以鹽水洗滌，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑，並使所形成之粗製油藉矽膠層析 4:1 己烷：醋酸乙酯純化，獲得 11 毫克 (37% 產率) 所要之氧化吲哚。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 3H), 4.20 (q, J = 4 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.33-2.92 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (d, J = 4 Hz, 3H). 質譜：537.28 $(MH)^+$.

中間物307



5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸. 此化合物係根據由Lopez-Rodreguez, M.L. 等人(J. Med. Chem. 1999, 42, 5020-5028及其中所引用之參考資料)所報告之程序製成，且具有下列光譜特徵，為HCl鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.61 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H). 241 $(MH)^+$.

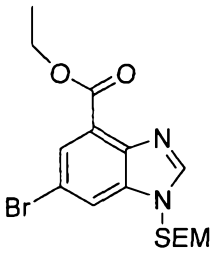
中間物308



5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸乙酯. 於粗製5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(247毫克，0.81毫莫耳，77%純)在二氯乙烷中之懸浮液內，在N_2下，添加氯化草醯(0.5毫升，5.6當量)，並攪拌。添加一滴DMF作為觸媒。10分鐘後，將此懸浮液以另外0.5毫升氯化草醯處理。2.5小時後，當起泡停止時，添加另一份0.5毫升氯化草醯與2滴DMF，且再持續反應1.5小時。將反應混合物小心添加至50毫升乙醇中。使乙醇溶液於環境溫度下保持30分鐘。然後，使其在真空中蒸發。使殘留物於EtOAc (75毫升)與飽和重碳酸鹽水溶液(100毫升)之間作分液處理。將有機層以水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中蒸發。使粗產物與己烷(50毫升)共蒸發。將殘留固體在己烷中之懸浮液(50毫升)過濾，並再

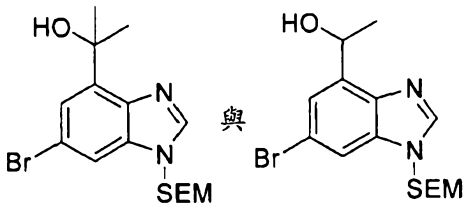
以另外20毫升己烷洗滌，而得200毫克。將粗產物本身使用於後續反應。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H). 269 $(MH)^+$.

中間物309



6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯. 於5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸乙酯(I) (0.62克，1.67毫莫耳，73%純粗產物)在二氯乙烷(10毫升)中之懸浮液內，相繼添加二異丙基乙胺(0.9毫升，3.1當量)與SEM-Cl (0.6毫升，2.0當量)。3小時後，蒸發揮發性物質，並使殘留物在DMF:MeOH (1:1，24毫升)中之溶液藉預備之HPLC純化(HPLC方法16)。合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發，而得306毫克(63%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.09 (s, 1H).399 $(MH)^+$.

中間物310與311

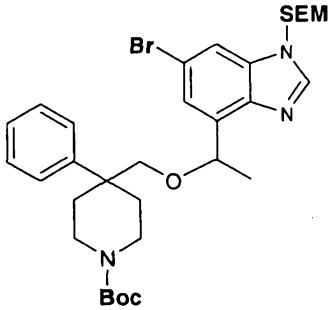


2-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪

唑-4-基)丙-2-醇與1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇. 於1M溴化甲基鎂在丁基醚中之經攪拌冰冷溶液(4.9毫升)內，在氬氣下，添加三乙胺(2.1毫升，6當量)，接著為6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(974毫克，2.44毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液。於攪拌1小時後，添加飽和氯化銨水溶液(50毫升)，並使用EtOAc (50毫升)，使反應混合物接受萃取處理。將有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，在真空中蒸發。將殘留物藉SiO_2層析，使用EtOAc：己烷(7:93)至EtOAc (1:1)之線性梯度液，於Biotage儀器上，在40M藥筒上純化。將共溶離之所需酮與副產物三級醇及含有兩種化合物之溶離份合併，及在真空中蒸發，而得0.72克混合物。在兩種化合物中，自SEM殘留物之亞甲基單峰積分，於質子NMR中之δ 5.71與δ 5.64 ppm下，顯示酮對三級醇之比例為10:7。使此混合物按下述接受酮之還原作用。使粗產物(0.72克)溶於THF (10毫升)中，並以LiBH4 (130毫克，6毫莫耳)處理。5小時後，使反應混合物在冰水浴中冷卻，且小心添加丙酮(15毫升)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並於真空中移除揮發性物質。將殘留物於EtOAc (40毫升)與水(30毫升)之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中蒸發。將殘留物藉SiO_2層析，使用EtOAc：CH_2Cl_2 (3:22)至EtOAc之線性梯度液，於Biotage儀器上，在25M藥筒上純化。將含有較低極性三級醇之溶離份合併，且在真空中蒸發，而得2-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-

醇 (308 毫克，33% 產率)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.05 (s, 10H). 385 $(MH)^+$。將含有較具極性二級醇之溶離份合併，及在真空中蒸發，而得 1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇 (344 毫克，38% 產率)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.54 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H). 371 $(MH)^+$.

中間物 312

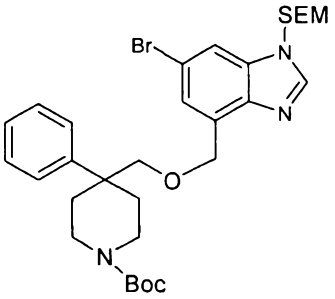


4-((1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 按照經報告之程序 (Kuethe, J.T. 等人, J. Org. Chem. 2006, 71, 7378-7390)，使用 CH_2Cl_2：環己烷 (1:3，2 毫升) 中之三氯乙腈 (0.15 毫升)、DBU (0.02 毫升)，使 1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇 (336 毫克，0.91 毫莫耳) 轉化成其相應之三氯乙醯亞胺酸酯。TLC 分析 (SiO_2，EtOAc：己烷，7:3) 顯示大約 10% 起始物質及較低極性產物之形成。將反應混合物按引用參考資料中所述處理。使粗產

物藉SiO_2層析，使用EtOAc：己烷(3:22)至EtOAc之線性梯度液，於Biotage儀器上，在25M藥筒上純化。將含有較低極性醯亞胺酸酯之溶離份合併，及在真空中蒸發。將所得之殘留物稱重(363毫克，78%)。將其按下述使用於下一步驟中：使經共沸方式乾燥(庚烷)之醯亞胺酸酯之試樣(354毫克，0.69毫莫耳)溶於二氯乙烷(2毫升)中，並於其中，添加4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，1.0當量)與庚烷(0.5毫升)。使透明溶液在N_2下冷卻至-15℃(乾冰-乙二醇浴)，並於所形成之懸浮液中，添加HBF_4(3滴，~10-15微升)。在攪拌5分鐘後，將冷卻浴更換成冰水浴，且再持續攪拌1小時。使反應混合物溫熱至室溫，歷經1小時。於結束時，添加0.71毫升1N NaOH水溶液，並攪拌10分鐘。以EtOAc (40毫升)與更多水(30毫升)稀釋，及萃取。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，並蒸發。將粗產物藉SiO_2層析，使用EtOAc：己烷(3:22)至EtOAc之線性梯度液，於Biotage儀器上，在25M藥筒上純化。使含有所需要產物之溶離份與作為污染物之4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯藉預備之HPLC純化(方法17)。合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發。使用氫氧化銨，使殘留物轉化成自由態鹼，獲得4-((1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(34毫克)，為外消旋物。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.66-3.78 (m,

2H), 3.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.31 (d, 1H, 與溶劑信號部份重疊), 2.96-3.15 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H). 644 $(MH)^+$.

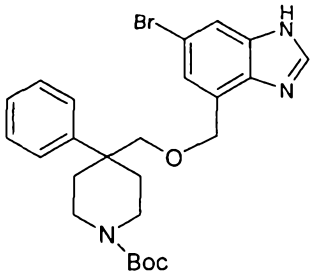
中間物313



4-(((6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將LiBH4 (153毫克)添加至6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯(517毫克，1.3毫莫耳)在THF (15毫升)中之冰冷溶液內。18小時後，使反應混合物冷卻，並以10毫升丙酮處理。蒸發揮發性物質，且按中間物之合成中所述，使殘留物接受萃取處理。粗製羥甲基衍生物，藉LC-MS [HPLC方法7，t_R= 2.3分鐘，357 $(MH)^+$]，其為90%純，將其以本身使用於氯基甲基衍生物之製備。氯基甲基衍生物之製備及其偶合至苯基六氫吡啶基醇係以如關於其他實例所述之類似方式，在1.3毫莫耳規模下進行，而造成71%產率之所需要產物，具有下列特徵。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.73 (td, J = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.21 (d, J = 14.0

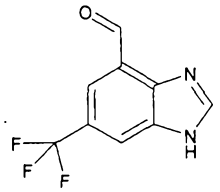
Hz, 2H), 1.92 (ddd, J = 14.2, 10.5, 4.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), -0.05 (s, 9H). 630 $(MH)^+$.

中間物314



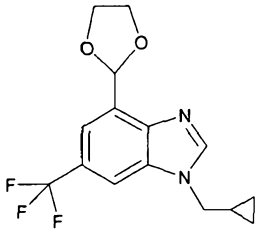
4-(((6-溴基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將DMF (1.9毫升)中之經保護中間物(121毫克，0.192毫莫耳)與CsF (11當量)合併，並在80℃下加熱76小時。於結束時，在真空中蒸發DMF。使殘留物於EtOAc (20毫升)與水(10毫升)之間作分液處理，使EtOAc層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及蒸發。將殘留物藉SiO_2層析純化，使用醋酸乙酯二氯甲烷梯度液，獲得43毫克純產物。LC-MS (方法7) t_R = 2.5分鐘, 400 $(MH)^+$.

中間物315



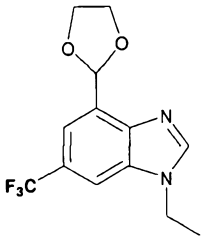
6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧甲醛. 此化合物係按照用於其他中間物合成之類似程序，在3毫莫規模下，製自其相應之市購可得6-溴基衍生物(89%產率)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 13.39 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)； 215.12 $(MH)^+$.

中間物316



1-(環丙基甲基)-4-(1,3-二氧伍圜-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 縮酮衍生物係藉由類似經報告方法[R. A. Daignault與E. L. Eliel, *Org. Synth. Collect. 第V卷*, 303 (1973)]之程序，在5毫莫規模下製成。代替苯，使用甲苯作為溶劑。無需進一步純化，將此粗產物用於烷基化作用。LC/MS分析(HPLC方法9)：t_R = 1.8分鐘, 259.15 $(MH)^+$。按其他中間物之合成中所述，在5毫莫規模下，粗產物藉由(溴基甲基)環丙烷之烷基化作用，提供所需要之1-(環丙基甲基)-4-(1,3-二氧伍圜-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(25%總產率)。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.28-1.37 (m, 1H), 0.68-0.78 (m, 2H), 0.43 (q, J = 5.2 Hz, 2H). 313.13 $(MH)^+$.

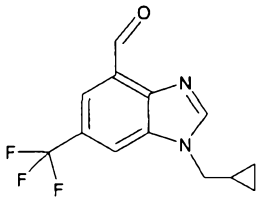
中間物317



4-(1,3-二氧伍圜-2-基)-1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 將縮酮衍生物(3.873克，15毫莫耳)與碳酸銫(7.82克，24毫莫耳)混合，並於N_2下添加無水DMF (150毫升)。在攪拌15分鐘後，將溴乙烷(1.696毫升，22.5毫莫耳)添加至此懸浮液中。

將混合物於環境溫度下攪拌72小時。於結束時，在高真空下蒸發DMF，且以醋酸乙酯(300毫升)萃取殘留物。合併有機層，以水(2x100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。在真空中蒸發溶劑，並使殘留物藉急驟式層析純化(DCM：EtOAc = 1:1)，獲得所要之產物1.995克(產率46.5%)，為黃色油，與其區域異構物，為副產物1.10克(產率25.6%)。光譜特徵：^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04-4.35 (m, 6H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 287.16 $(MH)^+$. 關於區域異構物之光譜特徵：^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.08-4.19 (m, 4H), 1.52 (t, 3H). 287.16 $(MH)^+$.

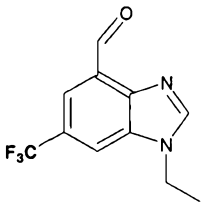
中間物318



1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧甲醛. 使4-(1,3-二氧伍圜-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(372毫克，1.19毫莫耳)溶於TFA：H_2O (9:1，4毫升)中，並將混合物在環境溫度下攪拌1小時。於真空中移除揮發性物質，且以飽和$NaHCO_3$使殘留物鹼化。以醋酸乙酯(3x30毫升)萃取產物。將有機層以H_2O (30毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。使醋酸乙酯溶液在真空中蒸發，獲得320毫克粗製醛(定量產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H),

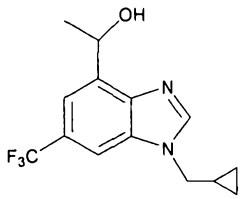
1.30-1.41 (m, 1H), 0.75-0.83 (m, 2H), 0.48 (q, J = 5.2 Hz, 2H). 269.14 $(MH)^+$.

中間物 319



1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧甲醛. 其製備係類似於類似化合物，且在7毫莫耳規模下，以定量產率進行。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.63 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 243.2 $(MH)^+$.

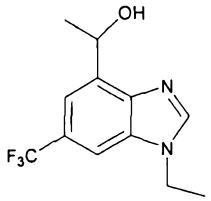
中間物 320



(±)-1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇. 使1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧甲醛(0.323克，1.2毫莫耳)溶於四氫呋喃(6毫升)中，冷卻至0℃，並於其中逐滴添加溴化甲基鎂(1.0M，在二丁基醚中，2.2毫升，2.2毫莫耳)。1.5小時後，添加飽和氯化銨水溶液，且以醋酸乙酯(3x30毫升)萃取混合物。將有機層以水(20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。將蒸發溶劑後所獲得之粗產物在矽膠上藉急驟式層析純化(2% MeOH/CH_2Cl_2)，獲得286毫克(84%)產物，為淡黃色油。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.38-5.49

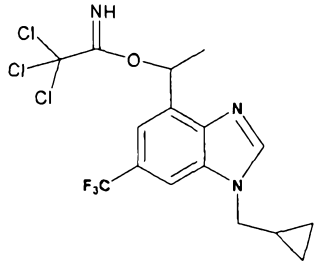
(m, 1H), 4.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.45 (q, J = 5.2 Hz, 2H). 308.17 $(MNa)^+$.

中間物 321



1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇. 此化合物之製備係類似其他類似物，按照相同程序，在7毫莫規模下，獲得產物1.41克，為白色固體，78%產率。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.36-5.49 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 259.18 $(MH)^+$.

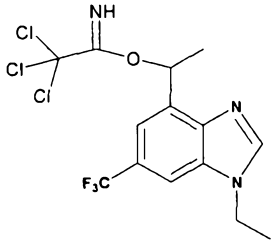
中間物 322



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酯. 使(±)-1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙醇(0.283克，0.996毫莫耳)溶於乙醚(13毫升)中，冷卻至0℃，並以1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(341微升，2.27毫莫耳)處理。將反應物攪拌10分鐘，且以三氯乙腈(300微升，2.93毫莫耳)逐滴處理10分鐘。使反應物溫熱至室溫過夜，及濃縮。於矽膠上急驟式層析

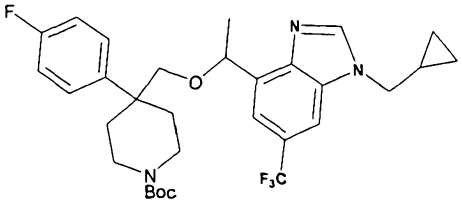
(50%醋酸乙酯/己烷)，獲得195毫克(45.6%)，為淡黃色油。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.81 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 2H), 0.40-0.50 (m, 2H)；^{19}F-NMR (470 MHz, 氯仿-d) δ ppm -61.19.

中間物323



2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酯. 5.42毫莫規模，獲得1.34克，為褐色油(61.4%產率)。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.52-1.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F-NMR (470 MHz, 氯仿-d) δ ppm -61.19.

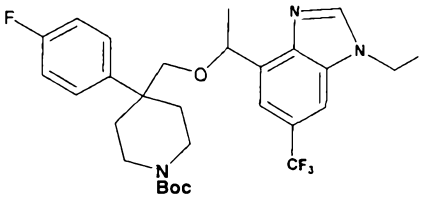
中間物324



4-((1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酯(600毫克，1.40毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(650毫克，2.10毫莫耳)在二

氯乙烷/環己烷混合物(3:2，5毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應混合物以四氟硼酸-乙醚複合物(76微升，0.56毫莫耳)處理，且使其在14小時期間慢慢達到環境溫度。於結束時，添加1N NaOH (0.56毫升)，以醋酸乙酯(120毫升)萃取混合物。將有機層以水(30毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中蒸發。急驟式矽膠層析(50%醋酸乙酯/己烷)，獲得214毫克(26.6%)，為白色泡沫狀固體。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.28-1.36 (m, 1H), 0.70-0.77 (m, 2H), 0.43 (q, J = 5.2 Hz, 2H). 576.38 $(MH)^+$.

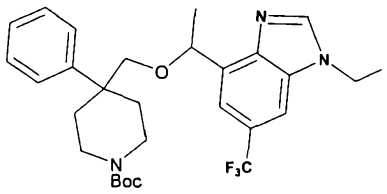
中間物325



4-((1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-(1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酯(670毫克，1.7毫莫耳)與4-(4-氟苯基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(772毫克，2.5毫莫耳)在二氯乙烷/環己烷混合物(4:2，6毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應混合物以四氟硼酸-乙醚複合物(91微升，0.67毫莫耳)處理，及後續處

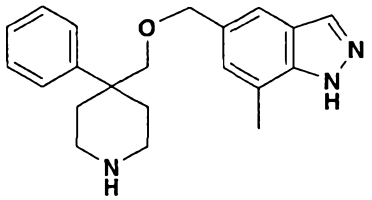
理，包括萃取處理，並按實例8中所述進行純化，獲得281毫克(30.7%)，為白色泡沫狀固體。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 2H), 2.93-3.12 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 2H), 1.80-1.99 (m, 2H), 1.56 (t, 3H), 1.37-1.47 (m, 12H). 550.40 $(MH)^+$.

中間物326



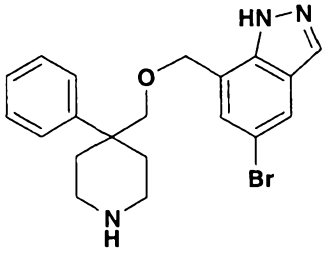
4-((1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯. 將2,2,2-三氯乙醯亞胺酸(±)-(1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酯(670毫克，1.664毫莫耳)與4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(727毫克，2.496毫莫耳)在二氯乙烷/環己烷混合物(4:2，6毫升)中合併，並冷卻至0℃。將反應混合物以四氟硼酸-乙醚複合物(91微升，0.67毫莫耳)處理，及後續處理，包括萃取處理，並按實例8中所述進行純化，獲得274毫克(30.7%)，為白色泡沫狀固體。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.16-7.24 (m, 1H), 5.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 3.64-3.80 (m, J = 13.1 Hz, 2H), 3.29-3.37 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 2H), 1.56 (t, 3H), 1.39-1.48 (m, 12H). 532.40 $(MH)^+$.

實例 1



7-甲基-5-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲哚. 使 4-(((7-甲基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲哚-5-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(170 毫克，0.300 毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，5 毫升)中，並於室溫下攪拌 2 小時。使反應物濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 95 毫克(94%)，為非晶質固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 144.3, 140.3, 134.8, 131.5, 128.4, 127.4, 126.8, 126.1, 122.8, 120.0, 117.0, 79.2, 73.6, 50.4, 42.6, 41.9, 33.3, 17.1. 質譜：336.31 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 336.2090 $[MH]^+$, $\triangle$ = 4.2 ppm.

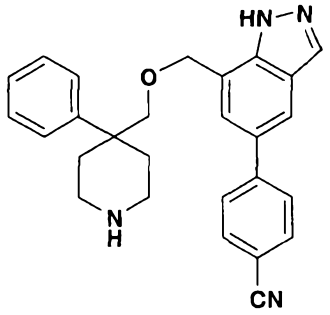
實例 2



5-溴基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲哚. 使 4-(((5-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)

甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(40毫克，0.064毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，3毫升)中，並於室溫下攪拌4小時。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。管柱層析(90:8:4二氯甲烷/甲醇/甲醇中之2M氨)，獲得19毫克(75%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.8, 137.4, 133.6, 129.0, 127.0, 126.8, 125.2, 122.6, 122.5, 113.3, 80.7, 71.7, 42.5, 41.7, 33.5. 質譜：400.01 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 400.1035 $[MH]^+$, △ = 2.6 ppm.

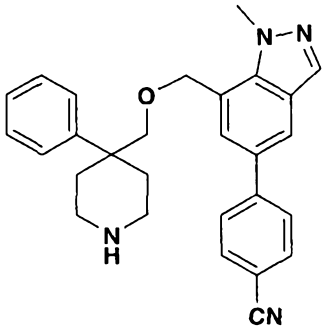
實例3



4-(7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲哚-5-基)苯甲腈. 使4-(((5-(4-氰基苯基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(391毫克，0.60毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，10毫升)中，並於室溫下攪拌2小時。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份

體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得241毫克(95%)，為非晶質固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.22-7.50 (m, 7H), 4.73 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.9, 144.1, 138.6, 134.9, 132.7, 132.0, 129.0, 127.9, 127.1, 126.8, 124.4, 123.7, 121.8, 119.1, 119.0, 110.4, 80.6, 72.0, 42.6, 41.7, 33.6. 質譜：423.18 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 423.2206 $[MH]^+$, $\triangle$ = 5.0 ppm.

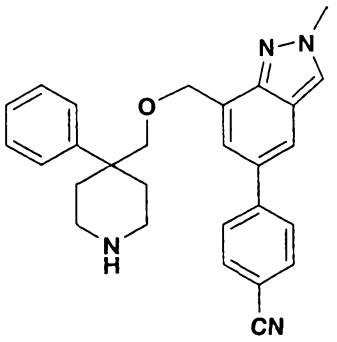
實例4



4-(1-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈. 使4-(((5-(4-氰基苯基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(63毫克，0.117毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，4毫升)，並於室溫下攪拌45分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，獲得47.3毫克(92%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.69 (m, 2H),

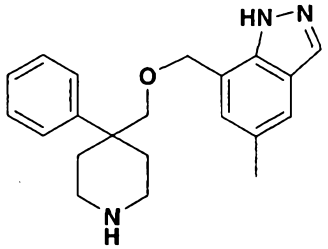
2.11 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 145.7, 144.2, 138.5, 133.5, 132.7, 131.4, 128.4, 127.9, 127.8, 127.2, 126.24, 126.20, 121.2, 120.2, 119.1, 110.5, 79.5, 71.1, 42.7, 41.7, 38.2, 33.7. 質譜：437.19 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 437.2354 $[MH]^+$, △ = 2.9 ppm.

實例 5



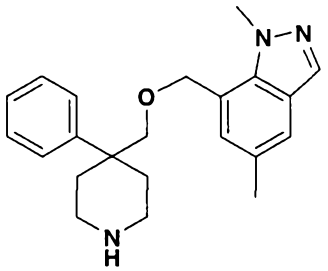
4-(2-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)苯甲腈. 使 4-(((5-(4-氰基苯基)-2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(29 毫克，0.054 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，4 毫升)中，並於室溫下攪拌 45 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，獲得 20 毫克(85%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.92 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.0, 146.4, 144.6, 132.9, 132.6, 128.8, 128.3, 127.8, 127.4, 126.0, 124.8, 122.5, 122.3, 119.3, 117.5, 110.3, 80.2, 68.9, 42.8, 42.0, 40.7, 33.7. 質譜：437.17 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 437.2339 $[MH]^+$, △ = 0.5 ppm.

實例 6



5-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑. 使 4-(((5-甲基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(12 毫克，0.028 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，4 毫升)中，並於室溫下攪拌 45 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，獲得 9.4 毫克(定量)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.43 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.99 (bs, 1H), 1.86 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.2, 137.3, 133.8, 129.9, 128.9, 127.1, 126.8, 126.0, 124.1, 120.5, 119.1, 80.6, 72.4, 42.7, 41.7, 33.9, 21.3. 質譜：336.13 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 336.2066 $[MH]^+$, $\triangle$ = 2.9 ppm.

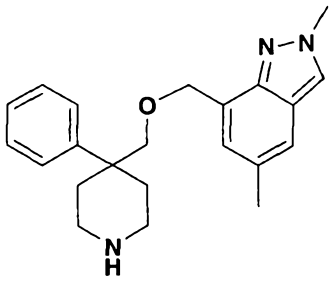
實例 7



1,5-二甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑. 使 4-(((1,5-二甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫

吡啶-1-羧酸第三-丁酯(24毫克，0.053毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中，並於室溫下攪拌45分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，獲得18.8毫克(定量)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.50-2.00 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.3, 137.4, 132.0, 130.8, 129.3, 128.3, 127.2, 126.1, 126.0, 120.5, 119.9, 79.0, 71.2, 42.7, 41.7, 38.0, 33.7, 21.1. 質譜：350.05 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 350.2222 $[MH]^+$, △= 3.0 ppm.

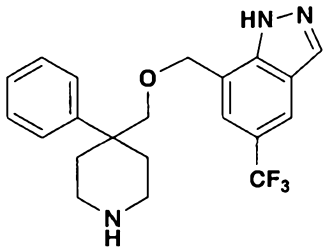
實例8



2,5-二甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2H-吲唑. 使4-(((2,5-二甲基-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8毫克，0.018毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中，並於室溫下攪拌45分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，獲得6.8毫克(定量)，為無色薄膜。^{1}H-NMR

($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.50-2.30 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 146.3, 144.6, 131.1, 128.3, 127.4, 127.3, 126.0, 125.7, 122.8, 122.5, 116.9, 79.8, 69.1, 42.8, 42.0, 40.3, 33.5, 21.9. 質譜：350.04 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 350.2230 $[MH]^+$, △= 0.7 ppm.

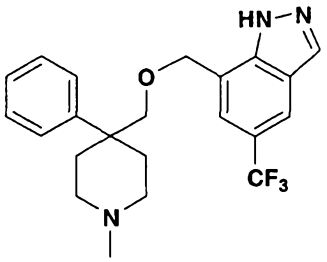
實例 9



7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使 4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(120 毫克，0.245 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%在二氯甲烷，1 毫升)中，並於室溫下攪拌 15 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 71 毫克(74%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.1, 139.6, 135.2, 129.0, 127.0, 126.9, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 122.9, 121.9, 120.3, 118.4, 80.7, 71.8, 50.4, 42.6, 41.7, 33.8. 質譜：

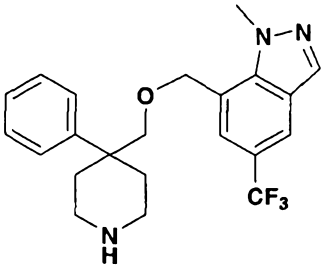
390.08 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 390.1801 $[MH]^+$, △ = 2.0 ppm.

實例 10



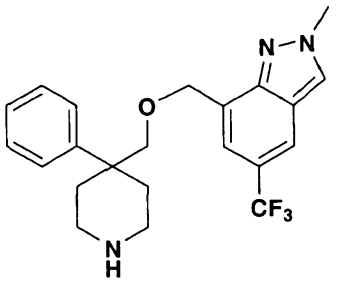
7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 於 7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(62 毫克，0.159 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(10 毫克，0.159 毫莫耳)在乙腈(1 毫升)中之溶液內，在室溫下添加福馬林水溶液(25 微升)。於其中添加 1 滴醋酸。5 分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘。濃縮反應物，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。以數份體積之甲醇洗滌藥筒，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮。使產物藉預備之 HPLC 純化。將三氟醋酸鹽裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。以數份體積之甲醇洗滌藥筒，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 37 毫克(58%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.60 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.9, 139.5, 135.2, 129.0, 127.1, 126.9, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.2 (q, J = 32 Hz), 121.9, 120.1, 118.3, 80.8, 72.0, 52.0, 46.3, 40.7, 32.9. 質譜：404.01 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z $[MH]^+$, △ = 4.4 ppm.

實例 11



1-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使 4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(187 毫克，0.371 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，2 毫升)中，並於室溫下攪拌 15 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮成 151 毫克(定量)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 144.2, 139.5, 133.8, 128.3, 127.1, 126.2, 124.8, 124.7 (q, J = 272 Hz), 124.5, 122.5 (q, J = 33 Hz), 121.3, 119.6 (q, J = 4.8 Hz), 79.4, 70.6, 42.7, 41.7, 38.2, 33.8. 質譜：404.14 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 404.1947 $[MH]^+$, $\triangle$ = 0.7 ppm.

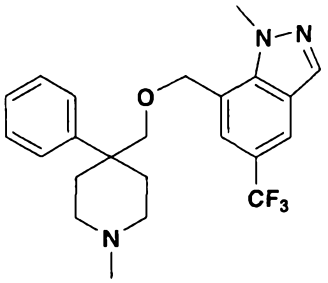
實例 12



2-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲

基)-2H-吲唑. 使 4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(76 毫克，0.151 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，2 毫升)中，並於室溫下攪拌 15 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 64 毫克(定量)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (bs, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.6, 144.4, 129.4, 128.3, 127.3, 126.1, 125.5, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 32 Hz), 120.7, 118.7, 117.5 (q, J = 4.8 Hz), 80.2, 68.7, 42.9, 42.0, 40.7, 33.7. 質譜：404.10 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 404.1936 $[MH]^+$, △= 3.4 ppm.

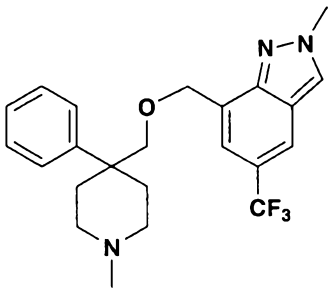
實例 13



1-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 於 1-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(65 毫克，0.161 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(20 毫克，0.322 毫莫耳)在乙腈(1 毫升)中之溶液內，在室溫下添加福馬林水溶液(50 微升)。於其中添加 1 滴醋

酸。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌15分鐘。濃縮反應物，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得19毫克(28%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 4H), 1.91 (m, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.7, 139.5, 135.1, 133.8, 128.3, 127.2, 126.2, 124.74, 124.67 (q, J = 272 Hz), 124.6, 122.6 (q, J = 33 Hz), 121.3, 119.6 (q, J = 3.8 Hz), 79.2, 70.6, 51.9, 46.2, 40.6, 38.2, 32.5. 質譜：418.15 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 418.2119 $[MH]^+$, △=3.1 ppm.

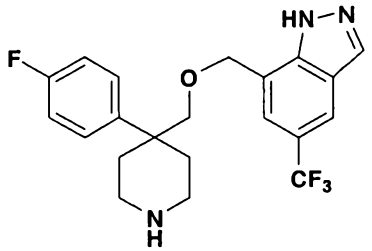
實例14



2-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-2H-吲唑. 於2-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-2H-吲唑(58毫克，0.144毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(18毫克，0.288毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之溶液內，在室溫下添加福馬林水溶液(50微升)。於其中添加1滴醋酸。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌15分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使

產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得15毫克(25%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (m, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 147.6, 135.1, 129.3, 128.3, 127.4, 126.1, 125.5, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 32 Hz), 120.7, 118.7, 117.5 (q, J = 4.8 Hz), 79.9, 68.7, 52.1, 46.2, 40.9, 40.7, 32.4. 質譜：418.15 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 418.2019 $[MH]^+$, △ = 0.7 ppm.

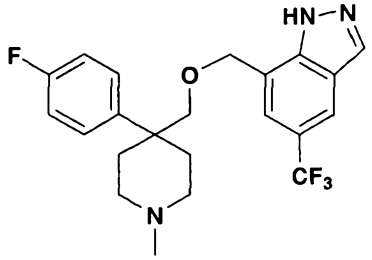
實例15



7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 使4-(4-氟苯基)-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(75毫克，0.148毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌15分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得59毫克(98%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.5, 139.6, 139.5, 135.3, 128.64, 128.58, 124.7 (q, J =

272 Hz), 123.2 (q, J = 32 Hz), 122.9, 121.8, 120.6, 118.5 (q, J = 3.8 Hz), 115.8, 115.6, 80.3, 71.6, 50.5, 42.4, 41.4, 33.7. 質譜：408.09 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 408.1680 $[MH]^+$, △ = 4.7 ppm.

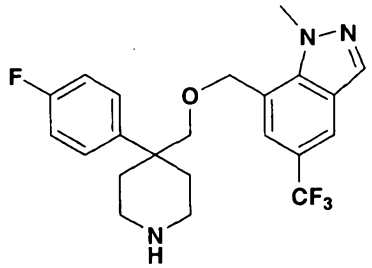
實例 16



7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 於 7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(50 毫克，0.123 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(7.7 毫克，0.123 毫莫耳)在乙腈(1 毫升)中之溶液內，在室溫下添加福馬林水溶液(25 微升)。於其中添加 1 滴醋酸。5 分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘。濃縮反應物，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。以數份體積之甲醇洗滌藥筒，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮。使產物藉預備之 HPLC 純化。將三氟醋酸鹽裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。以數份體積之甲醇洗滌藥筒，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 28 毫克(54%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.81 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (m, 7H), 1.96 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.6, 160.6, 139.6, 135.4, 128.7, 128.6, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.3 (q, J = 32 Hz), 122.9, 121.8,

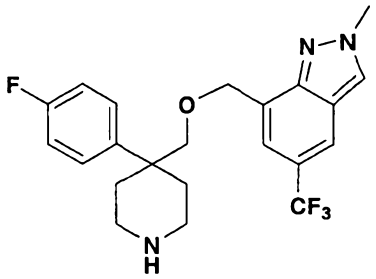
120.3 (q, J = 2.9 Hz), 118.4 (q, J = 4.8 Hz), 115.8, 115.6, 80.4, 71.9, 51.8, 46.3, 40.3, 32.9. 質譜：422.13 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 422.1836 $[MH]^+$, △ = 4.6 ppm.

實例 17



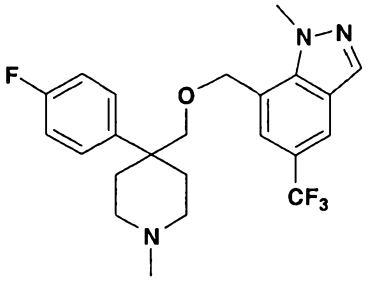
7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 使 4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(66 毫克，0.127 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，2 毫升)中，並於室溫下攪拌 15 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 53.5 毫克(100%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.60-1.95 (m, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.2, 139.8, 139.4, 133.9, 128.6, 128.5, 124.8, 124.6 (q, J = 272 Hz), 124.5 (q, J = 2.9 Hz), 122.6 (q, J = 33 Hz), 121.2, 119.7 (q, J = 4.8 Hz), 115.0, 114.8, 79.0, 70.5, 42.6, 41.3, 38.3, 33.9. 質譜：422.08 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 422.1837 $[MH]^+$, △ = 4.4 ppm.

實例 18



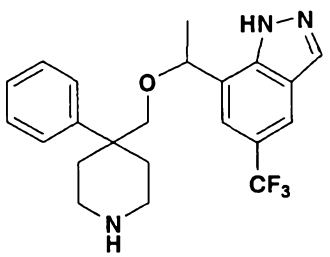
7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑. 使 4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(26 毫克，0.050 毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，2 毫升)中，並於室溫下攪拌 15 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 20.6 毫克(98%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.60-2.05 (m, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 147.6, 140.2, 129.2, 128.9, 128.8, 125.6, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 32 Hz), 120.8, 118.8 (q, J = 2.9 Hz), 117.6 (q, J = 5.8Hz), 115.0, 114.9, 79.9, 68.7, 42.7, 41.6, 40.7, 33.9. 質譜：422.12 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 422.1836 $[MH]^+$, $\triangle$ = 4.6 ppm.

實例 19



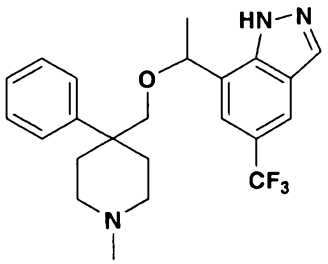
7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 於7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(35毫克，0.083毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(10.4毫克，0.166毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之溶液內，在室溫下添加福馬林水溶液(50微升)。於其中添加1滴醋酸。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌15分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得15毫克(42%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00-2.25 (m, 7H), 1.91 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.2, 139.4, 133.9, 128.62, 128.56, 124.8, 124.6 (q, J = 272 Hz), 124.5 (q, J = 2.9 Hz), 122.6 (q, J = 33 Hz), 121.1, 119.7 (q, J = 4.8 Hz), 115.0, 114.9, 78.7, 70.5, 51.8, 46.2, 40.2, 38.3, 32.6. 質譜：436.15 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 436.2008 $[MH]^+$, $\triangle$ = 0.9 ppm.

實例20



(±)-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使(±)-4-苯基-4-((1-(5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(62毫克，0.098毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1.5毫升)中，並於室溫下攪拌3小時。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得41毫克(定量)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.03 (bs, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.72-3.06 (m, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.49 (m, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.8, 138.1, 135.2, 128.8, 127.5, 127.1, 126.8, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.3, 119.7 (q, J = 3.8 Hz), 118.1 (q, J = 3.8 Hz), 79.2, 78.3, 42.8, 42.6, 41.7, 33.8, 33.7, 22.2. 質譜：404.19 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 404.1960 $[MH]^+$, △ = 2.5 ppm.

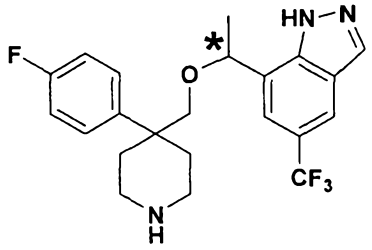
實例21



(±)-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 於(±)-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(35毫克，0.087毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(5.5毫克，0.087毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之溶液內，在

室溫下添加福馬林水溶液(25微升)。於其中添加1滴醋酸。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並將反應物在室溫下攪拌15分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得21毫克(58%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.78 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.62 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 3H), 3.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.12-2.31 (m, 7H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 138.1, 135.2, 128.9, 127.5, 127.1, 126.9, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.3, 119.8 (q, J = 2.9 Hz), 118.1 (q, J = 3.8 Hz), 79.0 (br), 78.4, 52.0, 51.8, 50.8, 46.1, 40.7, 32.5, 32.3, 22.2. 質譜：418.18 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 418.2101 $[MH]^+$, △ = 1.2 ppm.

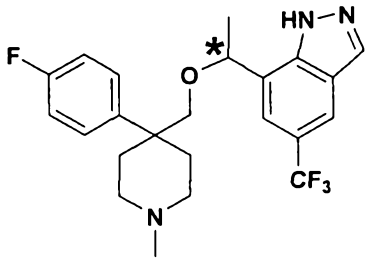
實例22



7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A. 使4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A(75毫克，0.144毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之

2M氨溶離，及濃縮，而得59毫克(97%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.21 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 4.59 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.36 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.6, 139.5, 138.2, 135.3, 128.70, 128.65, 127.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.5, 123.3, 119.8 (q, J = 2.9 Hz), 118.2 (q, J = 3.8 Hz), 115.6, 115.4, 79.0, 78.4, 42.6, 42.5, 41.4, 33.9, 33.7, 22.2. 質譜：422.17 $(MH)^+$.

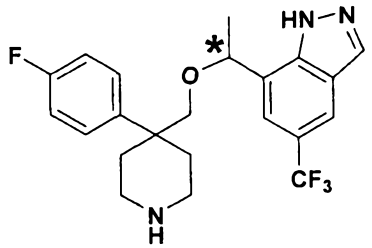
實例23



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A. 於7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A (53毫克，0.126毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(16毫克，0.252毫莫耳)在乙腈(2毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.15毫升)。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。濃縮含醚物質，並裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得35.5毫克(65%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.95

(bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 4.60 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85-2.25 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.6, 160.6, 139.2, 138.1, 135.3, 128.8, 128.7, 127.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.5, 123.3, 119.8 (q, J = 2.9 Hz), 118.1 (q, J = 4.8 Hz), 115.6, 115.5, 78.8, 78.5, 51.9, 51.7, 46.2, 40.3, 32.8, 32.5, 22.2. 質譜：436.07 $(MH)^+$.

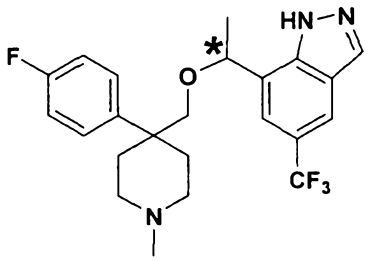
實例24



7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物B. 使4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (75毫克，0.144毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，在甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得53毫克(87%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.21 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 4.59 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.36 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.5, 160.6, 139.5, 138.2, 135.3, 128.70, 128.65,

127.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.5, 123.3, 119.8 (q, J = 2.9 Hz), 118.2 (q, J = 3.8 Hz), 115.6, 115.4, 79.0, 78.4, 42.6, 42.5, 41.4, 33.9, 33.7, 22.2. 質譜：422.17 $(MH)^+$.

實例 25

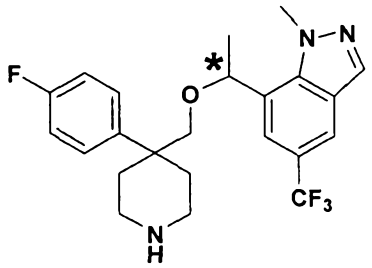


7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物B. 於 7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物 B (46 毫克，0.109 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(14 毫克，0.218 毫莫耳)在乙腈(2 毫升)中之懸浮液內，在 0℃下添加福馬林水溶液(0.15 毫升)。移除冰浴，並持續攪拌 1 小時。將反應物以乙醚稀釋，且以 1M 氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以 2M 氨溶離，及濃縮，而得 36 毫克(76%)，為無色薄膜。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.95 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 4.60 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85-2.25 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.6, 160.6, 139.2, 138.1, 135.3, 128.8, 128.7, 127.3, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.5, 123.3, 119.8

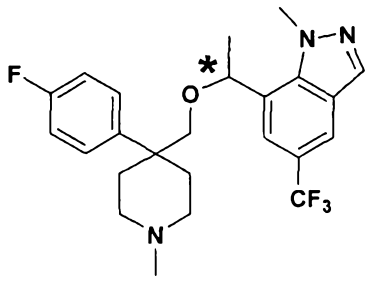
(q, J = 2.9 Hz), 118.1 (q, J = 4.8 Hz), 115.6, 115.5, 78.8, 78.5, 51.9, 51.7, 46.2, 40.3, 32.8, 32.5, 22.2. 質譜：436.07 $(MH)^+$.

實例 26



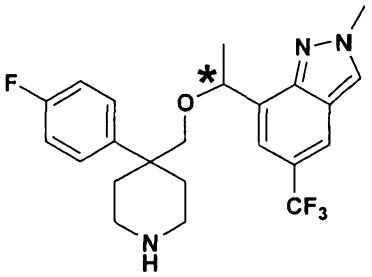
7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A. 使 4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物 A (50 毫克，0.093 毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1 毫升)中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮，而得 38 毫克(94%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.86 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.28 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 139.7, 138.6, 134.3, 128.8, 128.7, 127.7, 125.2, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 3.8 Hz), 115.1, 115.0, 78.0, 74.9, 50.7, 42.6, 41.3, 40.0, 33.7, 33.6, 23.4. 質譜：436.10 $(MH)^+$.

實例27



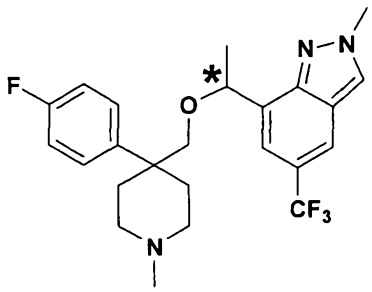
7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A. 於7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物A (30毫克，0.069毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(8.7毫克，0.14毫莫耳)在乙腈(1.5毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.1毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得23毫克(75%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.31 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 139.5, 138.6, 134.3, 128.83, 128.77, 127.7, 125.2, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 3.8 Hz), 115.1, 114.9, 77.7, 75.0, 51.8, 46.3, 40.3, 40.0, 32.7, 32.5, 23.4. 質譜：449.99 $(MH)^+$.

實例28



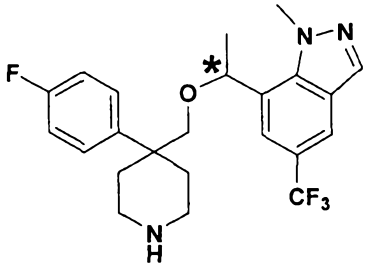
7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物A. 使4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物A(61毫克，0.11毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得43毫克(87%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.39 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.3, 147.7, 140.1, 134.7, 128.9, 128.8, 125.6, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 32 Hz), 121.0, 117.3 (q, J = 4.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 115.0, 114.8, 78.2, 74.1, 50.6, 42.7, 42.6, 41.5, 40.8, 33.7, 33.6, 22.8. 質譜：436.01 $(MH)^+$.

實例29



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物A. 於7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物A (32毫克，0.073毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(9.2毫克，0.15毫莫耳)在乙腈(1.5毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.1毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得25毫克(77%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.40 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.3, 147.7, 140.0, 134.7, 128.92, 128.86, 125.5, 124.9 (q, J = 273 Hz), 124.3 (q, J = 32 Hz), 121.0, 117.3 (q, J = 5.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 114.9, 114.8, 77.7, 74.0, 52.03, 51.97, 46.3, 40.8, 40.4, 32.7, 32.5, 22.9. 質譜：449.99 $(MH)^+$.

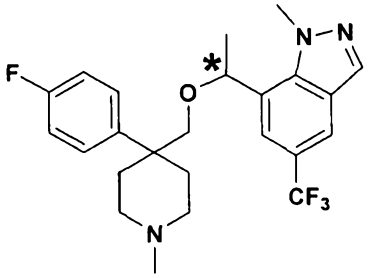
實例30



7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三

氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物B. 使4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B (52毫克，0.097毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得41毫克(97%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.86 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.28 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 139.7, 138.6, 134.3, 128.8, 128.7, 127.7, 125.2, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 3.8 Hz), 115.1, 115.0, 78.0, 74.9, 50.7, 42.6, 41.3, 40.0, 33.7, 33.6, 23.4. 質譜：436.10 $(MH)^+$.

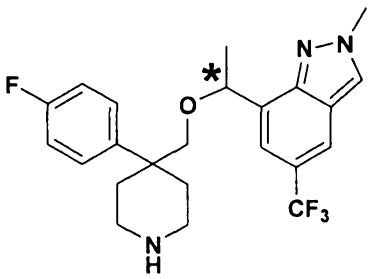
實例31



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物B. 於7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑之對掌異構物B (33毫克，0.076毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(9.5毫克，0.15毫莫耳)在乙腈(1.5毫升)中之懸浮液內，在0℃下

添加福馬林水溶液(0.1毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得18.5毫克(54%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.31 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.3, 160.3, 139.5, 138.6, 134.3, 128.83, 128.77, 127.7, 125.2, 124.7 (q, J = 272 Hz), 123.1 (q, J = 33 Hz), 120.9, 118.6 (q, J = 3.8 Hz), 115.1, 114.9, 77.7, 75.0, 51.8, 46.3, 40.3, 40.0, 32.7, 32.5, 23.4. 質譜：449.99 $(MH)^+$.

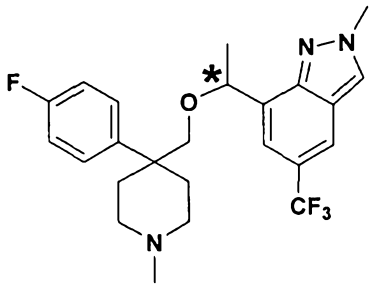
實例32



7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物B. 使4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物B(64毫克，0.12毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。

將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得51毫克(98%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.39 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.3, 147.7, 140.1, 134.7, 128.9, 128.8, 125.6, 124.9 (q, J = 272 Hz), 124.2 (q, J = 32 Hz), 121.0, 117.3 (q, J = 4.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 115.0, 114.8, 78.2, 74.1, 50.6, 42.7, 42.6, 41.5, 40.8, 33.7, 33.6, 22.8. 質譜：436.01 $(MH)^+$.

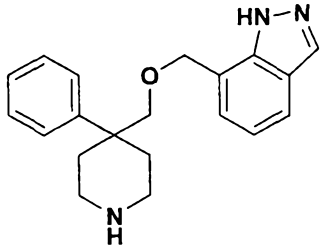
實例33



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物B. 於7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑之對掌異構物B (42毫克，0.096毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(12毫克，0.19毫莫耳)在乙腈(1.5毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.1毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得22.8毫克(53%)，

為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.40 (q_{AB}, J_{AB} = 8.9 Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 162.2, 160.3, 147.7, 140.0, 134.7, 128.92, 128.86, 125.5, 124.9 (q, J = 273 Hz), 124.3 (q, J = 32 Hz), 121.0, 117.3 (q, J = 5.8 Hz), 117.0 (q, J = 2.9 Hz), 114.9, 114.8, 77.7, 74.0, 52.03, 51.97, 46.3, 40.8, 40.4, 32.7, 32.5, 22.9. 質譜：449.99 $(MH)^+$.

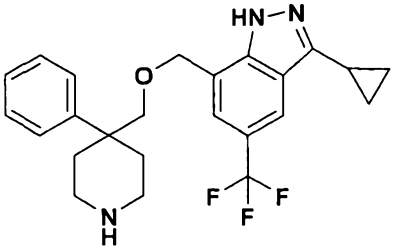
實例 34



7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑. 將 4-苯基-4-(((1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (34 毫克，0.06 毫莫耳) 以三氟醋酸/二氯甲烷混合物 (1:1，2 毫升) 處理 4 小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之 2M 氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使化合物藉逆相 HPLC 純化，而得 11 毫克 (56%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.22-7.25 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 2.96-2.97 (m, 2H), 2.39-2.41 (m, 4H). 質譜：322.08

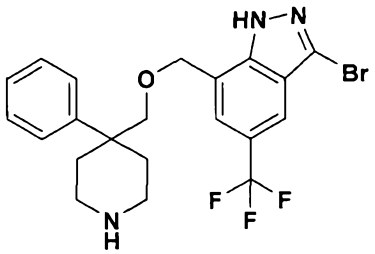
$(MNa)^+$. 精確質譜：m/z 322.1909 $[MH]^+$, △ = 3.2 ppm.

實例 35



3-環丙基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將 4-(((3-環丙基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(18 毫克，0.03 毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2 毫升)處理 4 小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之 2M 氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得 9 毫克(77%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.22-7.33 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 4H). 質譜：430.16 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 430.2097 $[MH]^+$, △ = 2.1 ppm.

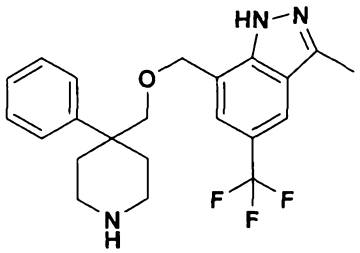
實例 36



3-溴基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將 4-(((3-溴基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)

乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(34毫克，0.06毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理4小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使化合物藉逆相HPLC純化，而得5毫克(27%)，為透明油。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.29-7.30 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H). 質譜：468.08 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 468.1322 $[MH]^+$, △ = 0.5 ppm.

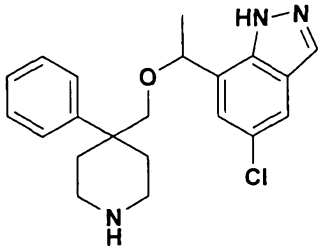
實例37



3-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 將4-(((3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.16毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，3毫升)處理4小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使化合物藉逆相HPLC純化，而得

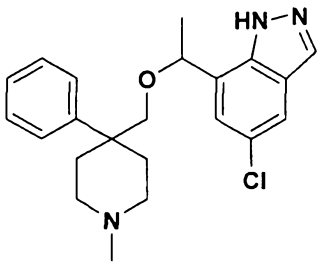
24 毫克 (38%)，為透明油。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 5H), 7.29-7.45 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H). 質譜：404.14 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 404.1930 $[MH]^+$, △ = 4.9 ppm.

實例 38



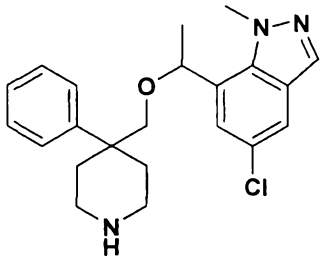
(±)-5-氯基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. 將 (±)-4-((1-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (80 毫克，0.17 毫莫耳) 以三氟醋酸/二氯甲烷混合物 (1:1，2 毫升) 處理 1 小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之 2M 氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得 50 毫克 (79%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.07-2.26 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.41 (m, 3H)；^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 143.7, 135.7, 133.6, 128.8, 127.9, 127.1, 126.7, 126.0, 124.8, 124.1, 118.9, 78.0, 50.4, 42.6, 41.9, 33.5, 22.1. 質譜：370.17 $(MH)^+$.

實例39



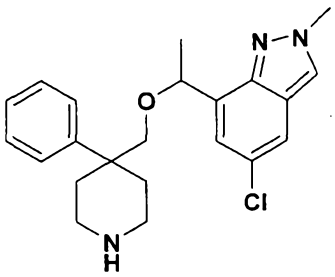
(±)-5-氯基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 將(±)-5-氯基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑(40毫克，0.11毫莫耳)與甲醛(在水中之37重量%溶液，156微升)在乙腈(2毫升)中合併，且冷卻至0℃。將反應物以氰基硼氫化鈉(34毫克，0.54毫莫耳)與數滴醋酸處理。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，及在室溫下1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得30毫克(72%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.11-3.26 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 135.5, 133.6, 129.3, 127.5, 127.4, 126.9, 126.0, 124.9, 124.4, 119.1, 78.2, 51.5, 51.4, 44.4, 40.5, 30.2, 22.0. 質譜：384.16 $(MH)^+$.

實例40



(±)-5-氯基-1-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 將(±)-4-((1-(5-氯基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(22毫克，0.06毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得17毫克(97%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.91 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.89-2.95 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 145.7, 144.3, 135.4, 128.3, 127.8, 127.3, 126.1, 123.2, 122.7, 122.4, 117.1, 78.4, 74.0, 42.8, 42.0, 40.5, 33.4, 22.6. 質譜：384.17 $(MH)^+$.

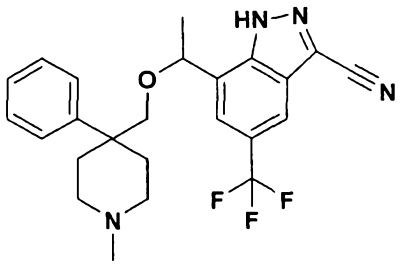
實例41



(±)-5-氯基-2-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑. 將(±)-4-((1-(5-氯基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)

甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(27毫克，0.06毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得18毫克(79%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87-2.89 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 144.1, 136.3, 132.5, 128.4, 128.3, 127.2, 126.8, 126.2, 126.1, 125.2, 119.4, 78.2, 42.7, 41.8, 39.9, 33.6, 33.4, 23.4. 質譜：384.17 $(MH)^+$.

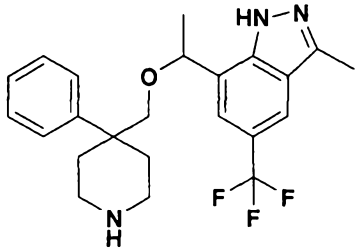
實例42



(±)-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將(±)-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲腈(24毫克，0.06毫莫耳)與甲醛(在水中之37重量%溶液，77微升)在乙腈(2毫升)中合併，且冷卻至0℃。將反應物以氰基硼氫化鈉(18克，0.28毫莫耳)與數滴醋酸處理。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，

及在室溫下1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使化合物於矽膠上藉急驟式層析純化(1%甲醇性氨水溶液/8%甲醇/二氯甲烷)，而得15毫克(59%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 2H), 4.66 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.34 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.59 (m, 3H). 質譜：442.48 $(MH)^+$.

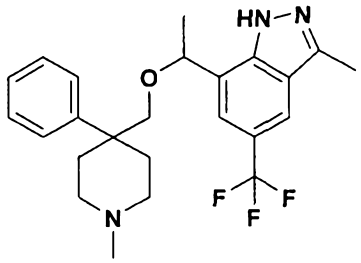
實例43



(±)-3-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 將(±)-4-((1-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(62毫克，0.12毫莫耳)以三氟醋酸/二氯甲烷混合物(1:1，2毫升)處理1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，而得42毫克(77%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 4.55 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.87-2.93 (m,

2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.42 (m, 3H)；^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 143.8, 143.6, 139.2, 128.7, 127.3, 127.1, 126.7, 124.9 (q, J = 272 Hz), 122.9, 122.4 (q, J = 32.6 Hz), 119.8, 117.4, 78.3, 50.5, 42.6, 41.5, 33.5, 22.0, 11.9. 質譜：418.19 $(MH)^+$.

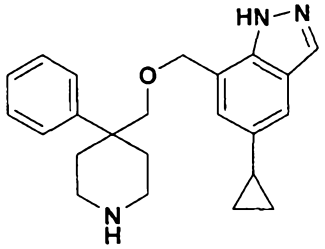
實例44



(±)-3-甲基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑. 將(±)-3-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑(32毫克，0.08毫莫耳)與甲醛(在水中之37重量%溶液，120微升)在乙腈(2毫升)中合併，且冷卻至0℃。將反應物以氰基硼氫化鈉(24毫克，0.38毫莫耳)與數滴醋酸處理。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，及在室溫下1小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之2M氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使化合物於矽膠上藉急驟式層析純化(1%氨/8%甲醇/二氯甲烷)，而得20毫克(61%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.21-7.44 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.46 (m, 3H)；

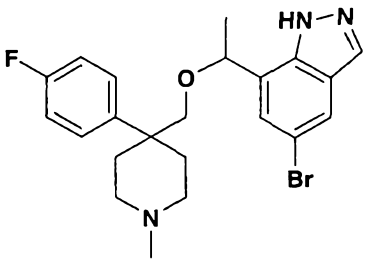
^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 143.7, 139.0, 128.7, 127.3, 127.2, 126.7, 124.9 (q, J = 272 Hz), 122.9, 122.6 (q, J = 32.6 Hz), 119.7, 117.4, 78.4, 52.0, 51.9, 46.6, 40.7, 32.6, 22.0, 11.9. 質譜：418.19 $(MH)^+$. 質譜：432.09 $(MH)^+$.

實例 45



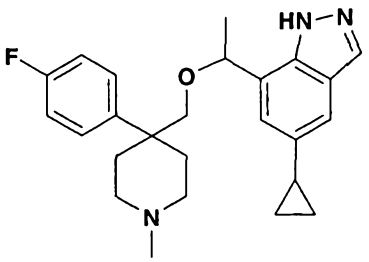
5-環丙基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲哚. 將 4-(((5-環丙基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (34 毫克，0.06 毫莫耳) 以三氟醋酸/二氯甲烷混合物 (1:1，2 毫升) 處理 4 小時。於真空中移除溶劑，並使所形成之粗製混合物通過強陽離子交換管柱。將管柱以數份體積之甲醇洗滌後，產物係藉由以甲醇中之 2M 氨洗滌管柱而溶離。蒸發溶劑，及使產物藉逆相 HPLC 純化，而得 10 毫克 (48%)，為透明油。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 5H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H)；^{13}C-NMR (126 MHz, CD_3OD) δ ppm 141.1, 138.1, 136.8, 133.5, 129.1, 127.2, 127.0, 125.6, 124.1, 120.1, 116.5, 78.9, 70.4, 41.1, 41.0, 28.9, 15.1, 8.1. 質譜：362.22 $(MH)^+$. 精確質譜：m/z 362.2217 $[MH]^+$, $\triangle$ = 4.2 ppm.

實例46



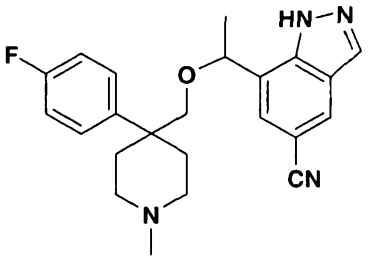
(±)-5-溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 於(±)-5-溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑(33毫克，0.076毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(9.6毫克，0.15毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之懸浮液內，添加福馬林水溶液(50微升)與一滴醋酸。將反應物在室溫下攪拌1小時，倒入水/乙醚中，以1M氫氧化鈉，接著以水洗滌，及濃縮。將粗製殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.78 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.2, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.49 (q, J = 6.7, 1H), 3.39 (d, J = 9.2, 1H), 3.25 (d, J = 9.2, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.95-2.32 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 162.5, 160.6, 135.9, 133.7, 128.7 (d, J = 7.7), 128.0, 126.5, 125.5, 122.2, 115.6, 115.4, 113.5, 78.2, 51.9, 51.7, 46.2, 40.3, 32.8, 32.5, 22.2. 質譜：445.93 $(MH)^+$.

實例47



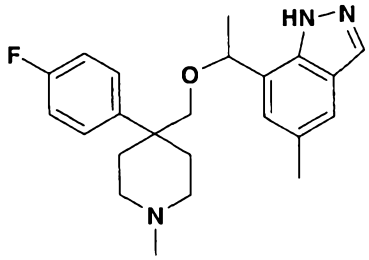
(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 於(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑(13.5毫克，0.036毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(11.2毫克，0.178毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.027毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並移除冰浴，再持續攪拌一小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。接著，使其藉管柱層析純化(10%，2M氨，在MeOH/CH_2Cl_2中)，獲得10.5毫克(46.5%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.63 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.47 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 1.91-2.30 (m, 9H), 1.40 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 0.9-0.94 (m, 2H), 0.62-0.68 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.5 (d, J = 978 Hz), 136.2, 135.9, 133.9, 128.8, 125.9, 124.3, 123.3, 115.8, 115.6, 115.4, 78.9, 51.9, 51.7, 46.1, 40.3, 32.4, 32.3, 22.4, 15.4, 8.7；質譜：408.09 $(MH)^+$.

實例48



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-甲腈. 於(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑(21.8毫克，0.055毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(17.4毫克，0.277毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.041毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。5分鐘後，添加第二滴醋酸。移除冰浴，並再持續攪拌一小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。接著，使其藉預備之HPLC純化，獲得7.8毫克(55.7%)。LC/MS (HPLC方法3): t_R = 1.742分鐘, 393.07 $(MH)^+$.

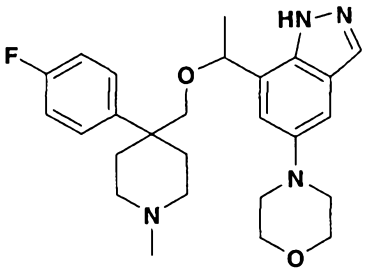
實例49



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑. 於(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑(24毫克，0.065毫莫耳)與氰基硼氫化鈉

(20.5 毫克，0.327 毫莫耳)在乙腈(1.5 毫升)中之懸浮液內，在 0℃下添加福馬林水溶液(0.053 毫升)。將反應物以 1 滴醋酸處理。5 分鐘後，添加第二滴醋酸。移除冰浴，並再持續攪拌 2 小時。將反應物以乙醚稀釋，且以 1M 氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，及藉管柱層析純化(10%，2M 氨，在 MeOH/CH_2Cl_2 中)，獲得 12.5 毫克(50.2%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.67 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (q, J = 10 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 5H), 1.40 (d, J = 5.0 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.49 (d, J = 980 Hz), 135.7, 133.9, 130.0, 128.8, 125.8, 125.7, 124.4, 118.9, 115.5, 115.3, 78.9, 51.9, 51.8, 50.9, 46.2, 32.7, 32.4, 22.4, 21.3；質譜：382.4 $(MH)^+$.

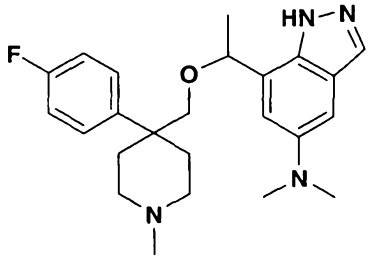
實例 50



(±)-4-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎福啉基. 於(±)-4-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎福啉基(24.2 毫克，0.055 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(17.34 毫克，0.276 毫莫耳)在乙腈(1 毫升)中之懸浮液內，在 0℃下添加福馬林水溶液(0.041 毫升)。將反應物以 1 滴醋酸處理。5 分鐘後，添加第二滴醋

酸，並移除冰浴，再持續攪拌一小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。接著，使其藉預備之HPLC純化，獲得18.5毫克(74%)。^{1}H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (q, J = 10 Hz, 1H), 4.0-4.04 (m, 4H), 3.49-3.51 (m, 4H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.35 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 10 Hz, 1H), ；2.75-2.85 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.0 Hz, 3H)；^{13}C-NMR (MeOD, 126 MHz) δ 161.8 (d, J = 975 Hz), 134.1, 129.1, 129.0, 116.4, 115.5, 115.3, 110.0, 78.6, 76.3, 64.9, 54.2, 51.0, 42.3, 40.1, 29.3, 29.2, 20.7；質譜：453.08 $(MH)^{+}$.

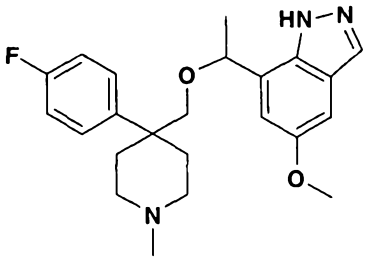
實例51



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-N,N-二甲基-1H-吲唑-5-胺. 於(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-N,N-二甲基-1H-吲唑-5-胺(101毫克，0.255毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(80毫克，1.27毫莫耳)在乙腈(6毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.053毫升)。將反應物以5滴醋酸處理，並移除冰浴，持續攪拌2小時。使反應物濃縮，及藉預備之HPLC純化，獲得78.5毫克(75%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.66 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.39 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50-2.73 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.0 Hz, 3H)；質譜：411.45 $(MH)^+$.

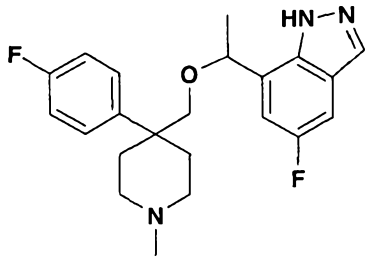
實例 52



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲氧基-1H-吲唑. 於(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-甲氧基-1H-吲唑(15毫克，0.039毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(4.92毫克，0.078毫莫耳)在乙腈(1毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.029毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。5分鐘後，添加第二滴醋酸，並移除冰浴，再持續攪拌一小時。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。接著，使其藉管柱層析純化(10%，2M氨，在MeOH/CH_2Cl_2中)，獲得12毫克(77%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.64 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.46 (q, J = 10 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95-2.30 (m, 6H), 1.41 (d,

J = 5.0 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.5 (d, J = 975 Hz), 154.5, 133.9, 133.1, 128.8, 127.4, 124.3, 115.9, 115.4, 98.9, 78.6, 55.7, 51.9, 51.7, 46.1, 40.3, 32.6, 32.3, 22.2；質譜：398.45 $(MH)^+$.

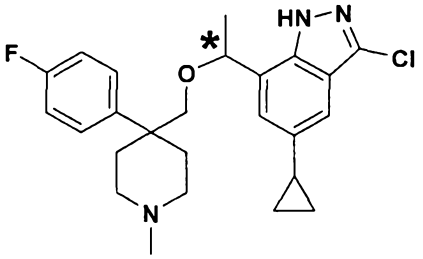
實例 53



(±)-5-氟基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 於(±)-5-氟基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑(64 毫克，0.172 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(21.7 毫克，0.345 毫莫耳)在乙腈(4.5 毫升)中之懸浮液內，在 0℃下添加福馬林水溶液(0.128 毫升)。將反應物以 1 滴醋酸處理。5 分鐘後，添加第二滴醋酸。移除冰浴，並再持續攪拌一小時。使反應混合物濃縮，及藉預備之 HPLC 純化。使粗產物溶於乙醚中，以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(10%，2M 氨，在 $MeOH/CH_2Cl_2$ 中)，獲得 26.5 毫克(40%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.72 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.0-7.07 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.48 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H), 1.86-2.30 (m, 9H), 1.39 (d, J = 9 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 76 MHz) δ 161.4 (d, J = 978 Hz), 157.4 (d, J = 945 Hz), 134.0, 133.8, 128.6, 128.5, 127.6, 123.7, 115.5, 115.2, 113.2, 112.8, 103.5, 103.2, 78.1, 51.7, 51.5, 46.0, 40.1, 32.6, 32.3, 22.0；質譜：386.22

$(MH)^+$.

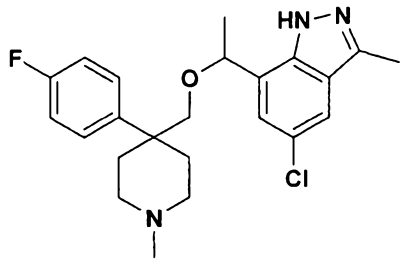
實例 54



5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑之對掌異構物B. 於3-氯基-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑之對掌異構物B (17.2毫克，0.04毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(5.1毫克，0.08毫莫耳)在乙腈(2毫升)中之懸浮液內，在0℃下添加福馬林水溶液(0.03毫升)。將反應物以1滴醋酸處理。5分鐘後，添加第二滴醋酸。移除冰浴，並再持續攪拌一小時。將反應物以乙醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。接著，使其藉管柱層析純化(10%，2M氨，在MeOH/CH_2Cl_2中)，獲得17.4毫克(98%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.0-7.07 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.45 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.45-2.61 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 9H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 76 MHz) δ 161.3 (d, J = 975 Hz), 137.1, 134.1, 128.5, 126.4, 124.2, 121.3, 115.4, 115.17, 114.1, 78.5, 51.6, 46.0, 40.2, 32.5, 32.3, 22.15, 15.2, 8.7, 8.63；質

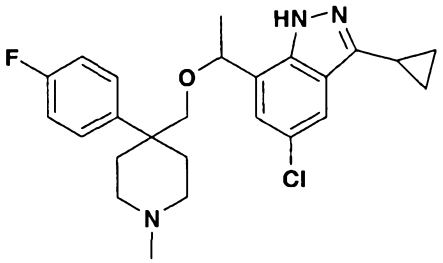
譜 ： 442.57 $(MH)^+$.

實例 55



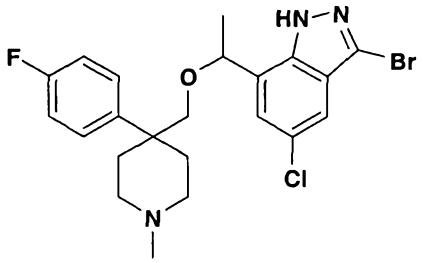
(±)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲哚. 使(±)-4-((1-(5-氯基-3-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(70毫克，0.11毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並於室溫下攪拌3小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(34.8毫克，0.55毫莫耳)與福馬林水溶液(0.4毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，及藉逆相HPLC純化，獲得38毫克(65%)，為TFA鹽。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 4.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.07-2.21 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H). 質譜 ： 416.44 $(MH)^+$.

實例 56



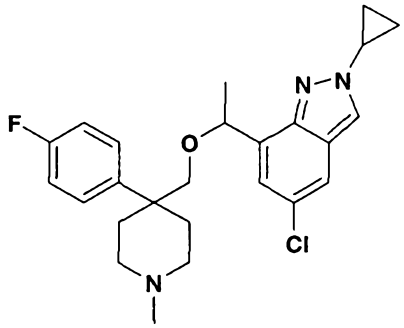
(±)-5-氯基-3-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(5-氯基-3-環丙基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(65毫克，0.1毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並於室溫下攪拌3小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(31.0毫克，0.55毫莫耳)與福馬林水溶液(0.36毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，及藉逆相HPLC純化，獲得38毫克(67%)，為TFA鹽。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.64-6.65 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 4.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.22-3.36 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 3H), 1.46 (m, 3H), 0.97-1.06 (m, 4H). 質譜：442.44 $(MH)^+$.

實例57



(±)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(3-溴基-5-氯基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(70毫克，0.1毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並於室溫下攪拌3小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(31.5毫克，0.5毫莫耳)與福馬林水溶液(0.36毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，及藉逆相HPLC純化，獲得38毫克(67%)，為TFA鹽。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 3H), 4.66 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.37 (q_{AB}, J_{AB} = 9.5 Hz, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 質譜：482.27 $(MH)^+$.

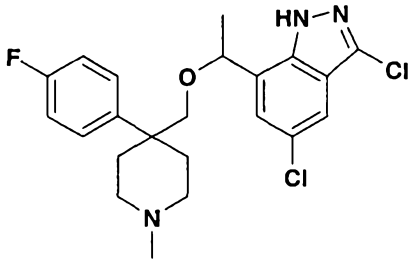
實例58



(±)-5-氯基-2-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑. 使(±)-4-((1-(5-氯基-2-環丙基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(65毫克，0.12毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(38.7毫克，0.62毫莫耳)與福馬林水溶液(0.45毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得16毫克(29%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.92 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.52-2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97-2.24 (m, 6H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25-1.28 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.3 (d, J = 243.8 Hz), 145.4 135.2, 129.0, 128.9, 127.9, 122.3, 122.1,

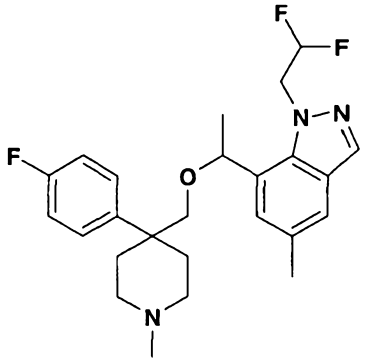
117.0, 115.0, 114.9, 73.8, 52.1, 50.8, 46.4, 40.5, 34.7, 32.8, 22.8. 質譜：442.44 $(MH)^+$.

實例 59



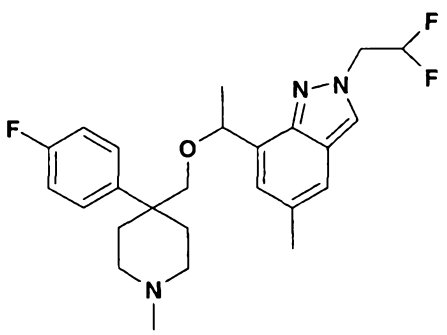
(±)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. 使(±)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(120 毫克，0.23 毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2 毫升)中，並於室溫下攪拌 1 小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之 2M 氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2 毫升)中，冷卻至 0℃，並以氰基硼氫化鈉(72 毫克，1.15 毫莫耳)與福馬林水溶液(0.84 毫升)處理。5 分鐘後，將反應物以一滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌 1 小時。使反應物濃縮，及藉預備之 HPLC 純化，而得 30 毫克(30%)，為透明油。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H), 6.99-7.14 (m, 3H), 4.66 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.38 (q_{AB}, J_{AB} = 9.2 Hz, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.48 (m, 3H). 質譜：442.44 $(MH)^+$.

實例 60



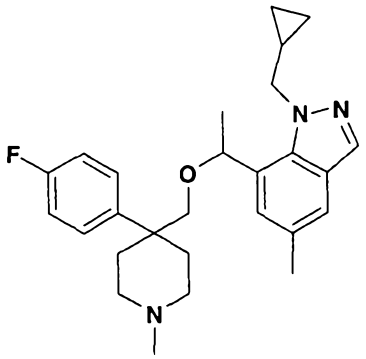
(±)-1-(2,2-二氟乙基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10毫克，0.02毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(5.9毫克，0.01毫莫耳)與福馬林水溶液(0.52毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，及藉管柱層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得4毫克(47%)，為透明油。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 2.35分鐘, 446.56 $(MH)^+$.

實例61



(±)-2-(2,2-二氟乙基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-2H-吲唑. 使(±)-4-((1-(2-(2,2-二氟乙基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10毫克，0.02毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(5.9毫克，0.01毫莫耳)與福馬林水溶液(0.52毫升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，及藉管柱層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得4.5毫克(54%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.05-6.29 (m, 1H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 質譜：446.63 $(MH)^+$.

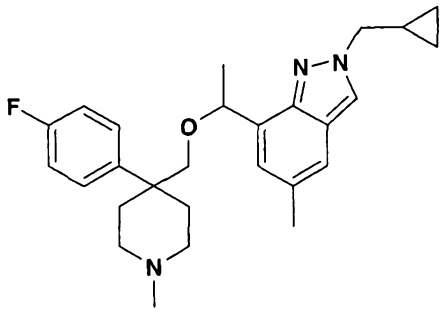
實例62



(±)-1-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)

甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑. 使(±)-4-((1-(1-(環丙基甲基)-5-甲基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(7毫克，0.01毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(4.2毫克，0.07毫莫耳)與福馬林水溶液(37微升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得4毫克(68%)。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 2.49分鐘, 436.59 $(MH)^+$.

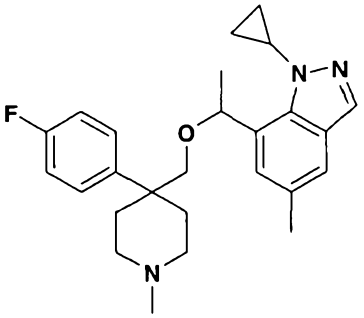
實例63



(±)-2-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-2H-吲唑. 使(±)-4-((1-(2-(環丙基甲基)-5-甲基-2H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(15毫克，0.03毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M

氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(9毫克，0.14毫莫耳)與福馬林水溶液(79微升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得5毫克(40%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.94 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09-2.25 (m, 6H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.64 (m, 2H), 0.40-0.43 (m, 2H). 質譜：436.53 $(MH)^+$.

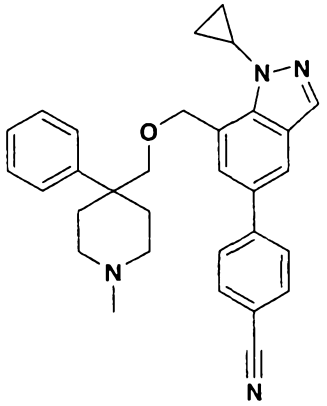
實例64



(±)-1-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲哚. 使(±)-4-((1-(1-環丙基-5-甲基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10毫克，0.02毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(6.2毫克，0.1毫莫耳)與福馬林水溶液(54

微升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得3毫克(36%)，為透明油。LC/MS (HPLC方法1)：t_R = 2.46分鐘, 422.37 $(MH)^+$.

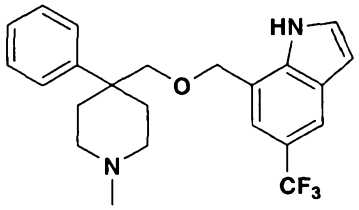
實例65



4-(1-環丙基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈. 使4-(((5-(4-氰基苯基)-1-環丙基-1H-吲唑-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(23毫克，0.04毫莫耳)溶於三氟醋酸(50%，在二氯甲烷中，2毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(2毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(12.8毫克，0.2毫莫耳)與福馬林水溶液(152微升)處理。5分鐘後，將反應物以數滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。使反應物濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(10%甲醇性氨/二氯甲烷)，而得23毫克(95%)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.81

(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.16-7.19 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.51-253 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 4H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H), ；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 171.1, 161.7 (d, J = 246.6 Hz), 145.8 139.1, 133.0, 132.7, 131.9, 128.3, 127.8, 127.3, 127.1, 126.5, 126.1, 122.3, 119.6, 119.1, 110.6, 70.9, 52.0, 50.8, 46.3, 40.8, 32.7, 32.1, 8.2. 質譜：477.41 $(MH)^+$.

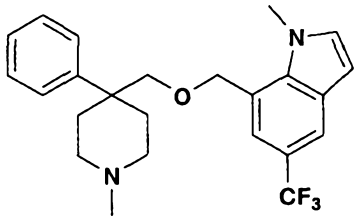
實例 66



7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將氫化鋰鋁(1M，在四氫呋喃中，1.71 毫升，1.71 毫莫耳)添加至 4-苯基-4-(((5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(93 毫克，0.19 毫莫耳)在四氫呋喃(5 毫升)中之溶液內。將反應物於回流下加熱 3 小時。藉由相繼逐滴添加水(0.2 毫升)、1N 氫氧化鈉(0.6 毫升)及更多水(0.2 毫升)使反應淬滅。將混合物過濾，並蒸發濾液。使殘留物於矽膠上，以二氯甲烷中之 15% 甲醇層析。產物 7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(52 毫克，0.129 毫莫耳，67.9% 產率)係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.92 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.12 (m, 2H)；

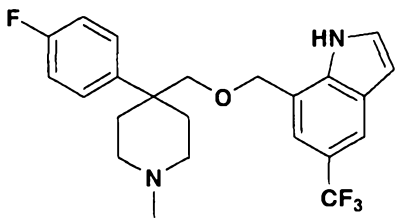
質譜 $(MH)^+$：403.11.

實例 67



1-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 將氫化鋰鋁(1M，在四氫呋喃中，1.07毫升，1.07毫莫耳)添加至4-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(60毫克，0.119毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內。將反應物於回流下加熱3小時。藉由相繼逐滴添加水(0.2毫升)、1N氫氧化鈉(0.6毫升)及更多水(0.2毫升)使反應淬滅。將混合物過濾，並蒸發濾液。使殘留物於矽膠上藉層析純化，使用5%至10% 2M氨在甲醇/二氯甲烷中之梯度液。產物1-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(45毫克，0.108毫莫耳，91%產率)係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.25 (m, 4H), 1.94 (m, 2H)；質譜 $(MH)^+$：417.13.

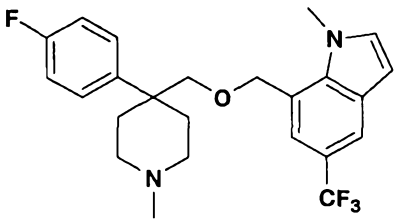
實例 68



7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三

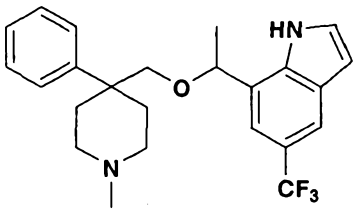
氟甲基)-1H-吲哚. 產物係利用關於先前吲哚實例所使用之途徑，得自4-(4-氟苯基)-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。產物7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.01 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.93 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.40 (m, 6H)；.LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 2.993 分鐘, 421.10 $(MH)^+$.

實例 69



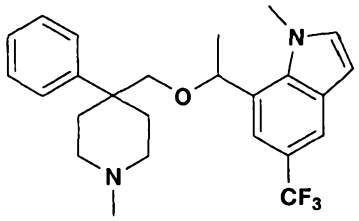
1-甲基-7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 產物係利用關於先前吲哚實例所使用之途徑，得自4-(4-氟苯基)-4-((((5-(三氟甲基)-1-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。產物1-甲基-7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.30 (m, 4H), 1.94 (m, 2H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 2.731 分鐘, 435.16 $(MH)^+$.

實例 70



(±)-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 產物係利用關於先前吲哚實例所使用之途徑，得自(±)-4-苯基-4-((1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。產物係被單離為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.05 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90-2.50 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (HPLC 方法 4): t_R = 3.150 分鐘, 417.17 $(MH)^+$.

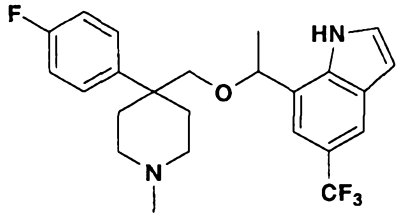
實例 71



(±)-1-甲基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 產物係利用關於先前吲哚實例所使用之途徑，得自(±)-4-苯基-4-((1-(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75 (s, 1H), 7.16-7.45 (m, 6H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.40 (s,

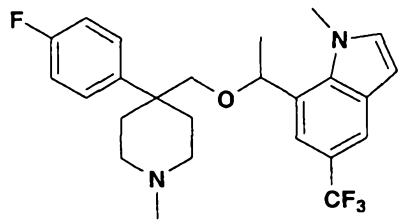
3H), 1.98-2.52 (m, 6H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.223 分鐘，431.22 $(MH)^+$.

實例 72



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 產物係使用關於先前吲哚實例之方法，得自 (±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.13 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97-2.42 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.235 分鐘，435.16 $(MH)^+$.

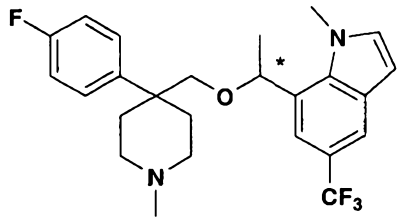
實例 73



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 產物係利用關於先前吲哚實例所使用之途徑，得自 (±)-4-(4-氟苯基)-4-((1-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75 S, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.96 (m, 3H), 6.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.14 (d,

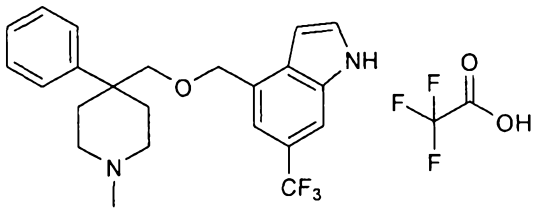
J = 9.0 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.93-2.30 (m, 6H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.245 分鐘，449.18 $(MH)^+$.

實例 74 與 75



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚之對掌異構物 A 與 B. 對掌異構物 A 係藉由如關於先前吲哚實例之還原作用，衍生自 4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物 A。對掌異構物 B 係藉由相同方法，衍生自 4-(4-氟苯基)-4-((1-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之對掌異構物 B。

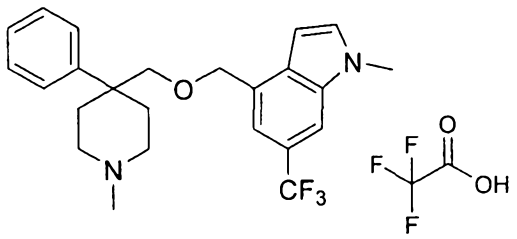
實例 76



4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚 2,2,2-三氟醋酸鹽. 於環境溫度下，將氫化鋰鋁(在四氫呋喃中之 1.0M 溶液，1.1 毫升，1.1 毫莫耳)添加至 4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(69 毫克，0.141 毫莫耳)在四氫呋喃(5 毫升)中之溶液內。將溶液在 90℃ 下加熱 3 小時，然後冷卻，並藉

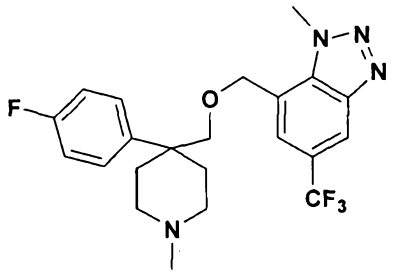
由相繼添加水(0.1毫升)、1N氫氧化鈉(0.3毫升)及另外之水(0.1毫升)使反應淬滅。使混合物經過矽藻土與砂過濾，且將固體以溫熱乙醇沖洗。蒸發濾液，及使殘留物藉預備之HPLC純化，使用Phenomenex-Luna C18管柱，及甲醇/水/三氟醋酸梯度溶離，而得26毫克(36%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21-7.42 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 4H). 質譜：403.50 $(MH)^+$.

實例77



1-甲基-4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚2,2,2-三氟醋酸鹽. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 7.49 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.63-2.70 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.33 (m, 2H). 質譜：417.53 $(MH)^+$.

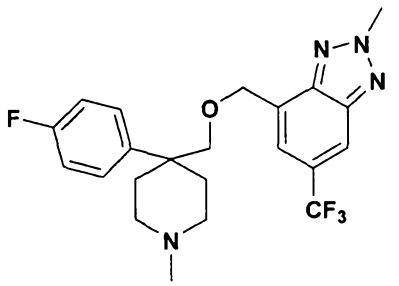
實例78



7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑. 使4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲

基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(17毫克，0.033毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，以氰基硼氫化鈉(4.1毫克，0.065毫莫耳)與福馬林水溶液(75微升)處理。5分鐘後，將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得10.4毫克(73%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (m, 4H), 1.89 (m, 2H). 質譜：437.14 $(MH)^+$.

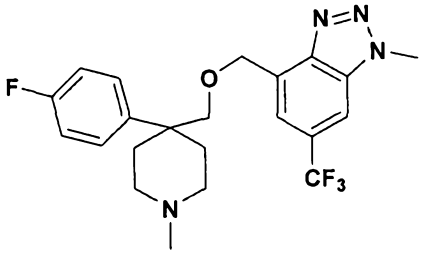
實例79



4-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑. 使4-(4-氟苯基)-4-(((2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫

吡啶-1-羧酸第三-丁酯(22毫克，0.042毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(5.3毫克，0.084毫莫耳)與福馬林水溶液(75微升)處理。5分鐘後，將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮至13毫克(71%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.51 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (m, 7H), 2.00 (m, 2H). 質譜：437.08 $(MH)^+$.

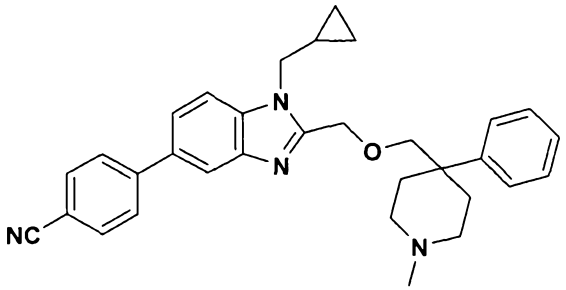
實例80



4-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑. 使4-(4-氟苯基)-4-(((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(14毫克，0.027毫莫耳)溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。

使反應物濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製二級胺以2M氨溶離，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙腈(1毫升)中，冷卻至0℃，並以氰基硼氫化鈉(3.4毫克，0.054毫莫耳)與福馬林水溶液(75微升)處理。5分鐘後，將反應物以1滴醋酸處理。移除冰浴，並持續攪拌1小時。將反應物以醚稀釋，且以1M氫氧化鈉洗滌。使含醚物質濃縮，並裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以2M氨溶離，及濃縮，而得8毫克(68%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.22 (m, 7H), 2.02 (m, 2H). 質譜：437.16 $(MH)^+$.

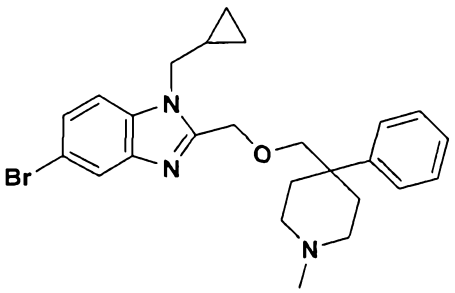
實例81



4-(1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯甲腈. 將4-(((5-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(23毫克，0.04毫莫耳)與甲醛水溶液(37%，0.5毫升，168當量)及甲酸(0.5毫升，329當量)合併，且在70℃下加熱64小時。於結束時，在調整反應混合物之pH值至6.0後，以醋酸乙酯萃取處理，接著在真空中蒸發有

機層，獲得粗產物。使粗產物藉預備之HPLC純化(HPLC方法12)。合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發。使所得之殘留物藉矽膠層析純化，使用1.2%-20%甲醇在二氯甲烷中之線性梯度，獲得12毫克(50%產率)，為TFA鹽。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J_{AB} = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J_{AB} = 8.5 Hz, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.51-0.48 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 151.8, 146.5, 142.2, 136.1, 134.4, 132.8, 128.8, 128.0, 127.2, 126.8, 123.0, 118.9, 117.6, 111.6, 110.4, 65.5, 51.5, 43.7, 40.4, 30.6, 11.0, 3.6. 質譜：491 $(MH)^+$.

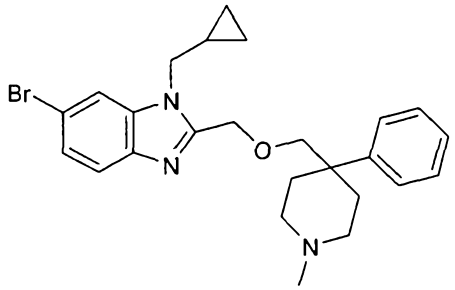
實例82



5-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑．以如4-(1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯甲腈(204毫克，83%產率)之合成中所述之類似方式，使4-(((5-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(291毫克，0.525毫莫耳)轉化成標題化合物。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (bs, 1H),

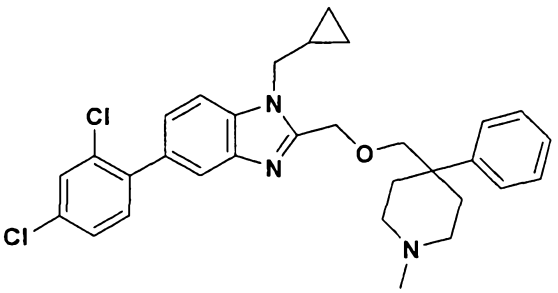
7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.75 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) 1.97 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.48-0.44 (m, 2H), 0.29-0.26 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 151.9, 142.9, 134.8, 128.4, 127.3, 126.3, 121.7, 115.3, 112.4, 65.6, 51.7, 45.3, 40.6, 31.9, 11.0, 3.7. 質譜：468, 470 (Br 圖樣) $(MH)^+$.

實例 83



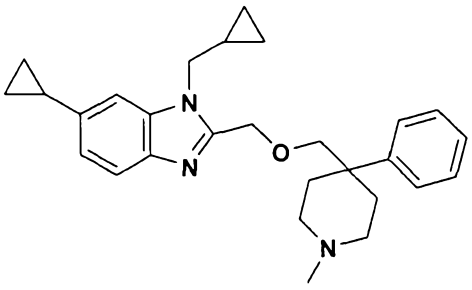
6-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 以如 4-(1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯甲腈之合成中所述之類似方式，使 4-(((6-溴基-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (138 毫克，0.25 毫莫耳) 轉化成標題化合物，獲得 104 毫克 (89% 產率)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.15 (3 x m, 7H), 4.65 (s, 2H), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 151.6, 140.6, 136.9, 128.4, 127.3, 126.3, 125.8, 120.4, 116.5, 113.9, 65.6, 51.7, 45.2, 40.5, 31.9, 10.9, 3.7. LC/MS (HPLC 方法 1)：$\mathbf{t_R}$ = 2.5 分鐘，468 $(MH)^+$.

實例 84



1-(環丙基甲基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 按照關於 4-(((5-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成所述之程序，5-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(25 毫克，0.053 毫莫耳)與 2,4-二氯苯基二羥基硼烷(3 當量)之 Suzuki 偶合反應，獲得 27 毫克標題化合物，為 TFA 鹽(79% 產率)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.52-7.52-7.39 (m, 6H), 7.28 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.52-0.47 (m, 2H). LC/MS (HPLC 方法 9)：t_R = 2.7 分鐘, 534 $(MH)^+$.

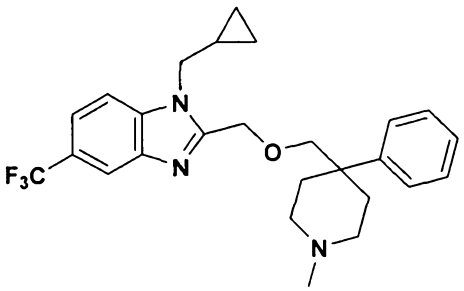
實例 85



6-環丙基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)

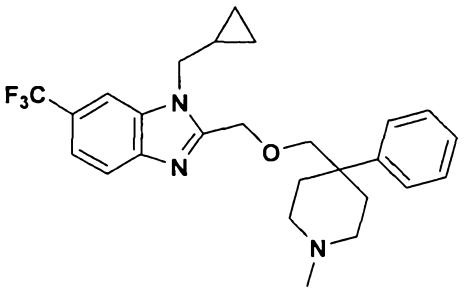
甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 按照關於4-(((5-(4-氰基苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成所述之程序，6-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(12毫克，0.026毫莫耳)與環丙基二羥基硼烷(3當量)之Suzuki偶合反應，獲得13毫克標題化合物(92%產率)。LC/MS (HPLC方法8)：t_R = 0.8分鐘, 430 $(MH)^+$.

實例86



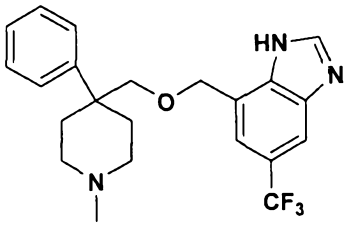
1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 按4-(1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯甲腈之製備中所述，進行4-(((1-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(35毫克，0.064毫莫耳)之N-甲基化作用，獲得標題化合物(9毫克，31%)，為自由態鹼。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (bs, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -69.0.

實例 87



1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 按先前實例中所述，進行 4-(((1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(35 毫克，0.064 毫莫耳)之 N-甲基化作用，獲得 15 毫克(51%)，為自由態鹼。 ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.34-7.16 (3 x m, 5H), 4.72 (s, 2H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -68.9.

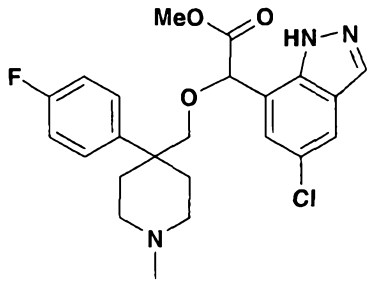
實例 88



4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 於環境溫度下，將 4-苯基-4-(((6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯以三氟醋酸：水(9:1，3 毫升)處理 15 分鐘，此時 LC-MS 分析顯示反應完成

(HPLC 方法 10：t_R = 2.5 分鐘，520 $(MH)^+$)。蒸發揮發性物質，及在真空下乾燥。於環境溫度下，將殘留物以甲醛(0.1 毫升，3.6 毫莫耳)、醋酸(觸媒)及氰基硼氫化鈉(25 毫克，0.4 毫莫耳)處理 2 小時。藉 LC-MS 分析反應已完成(HPLC 方法 9：t_R = 2.7 分鐘，534 $(MH)^+$)。蒸發溶劑，並於環境溫度下，將殘留物以三氟醋酸/二氯甲烷(1:1，4 毫升)處理 3 小時。LC-MS 分析(HPLC 方法 1：t_R = 2.0 分鐘，404 $(MH)^+$)。蒸發溶劑，及使殘留物藉預備之 HPLC 純化(HPLC 方法 15)。合併含有所需要產物之溶離份，且蒸發，而得標題化合物，為 TFA 鹽。(6 毫克，產率，歷經 5 個步驟，得自(6-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇，13.2% 產率)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.19 (m, 2H)；^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -62.9, -77.6；LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 2.1 分鐘，404 $(MH)^+$.

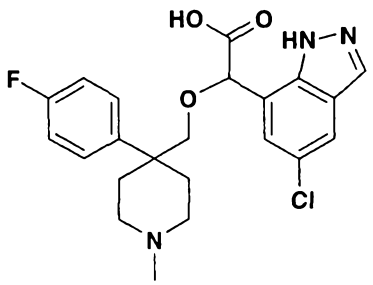
實例 89



2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽. 使 4-((1-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-甲氧基-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(20 毫克)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，1.5

毫升)中，並在室溫下攪拌20分鐘。使反應物濃縮，並將所形成之殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使胺以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使未經保護之六氫吡啶溶於乙腈(1毫升)中，並以福馬林水溶液(50微升)與氰基硼氫化鈉(2.4毫克)及一滴醋酸處理。將反應物在室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮。使所形成之殘留物溶於三氟醋酸(25%，在二氯甲烷中，2毫升)中，攪拌5分鐘，及濃縮。使所形成之殘留物藉預備之HPLC純化，而得標題化合物。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.05 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.22 (m, 0.75H), 7.13 (m, 1.8H), 7.03 (m, 0.6H), 5.34 (s, 0.3H), 5.27 (s, 0.7H), 3.69 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 2.55-3.00 (m, 7H), 2.00-2.55 (m, 2.5H). 質譜：446.24 $(MH)^+$.

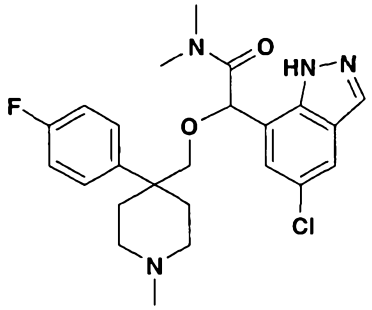
實例90



2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸三氟醋酸鹽. 根據用以製備2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽之程序，使用2-((1-(第三-丁氧羰基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)醋酸作為起始物質而製成。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.35-7.53 (m, 2H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 0.8H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz,

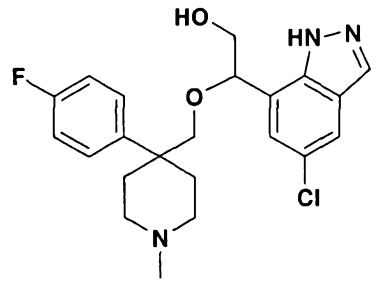
0.2H), 7.14 (m, 1.5H), 7.04 (m, 0.5H), 5.20 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.5 Hz, 0.2H), 3.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35-3.55 (m, 5H), 2.60-2.97 (m, 8H), 2.00-2.40 (m, 2.6H). 質譜：432.21 $(MH)^+$.

實例 91



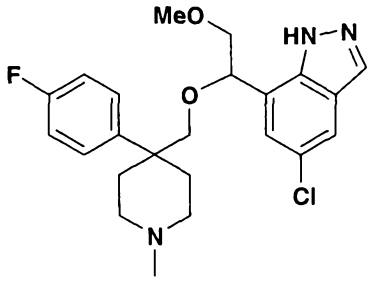
2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙醯胺三氟醋酸鹽. 根據用以製備 2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽之程序，使用 4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-(二甲胺基)-2-酮乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.53 (m, 0.1H), 8.07 (m, 0.8H), 7.98 (m, 0.1H), 7.81 (m, 0.8H), 7.45 (m, 1.7H), 7.36 (m, 0.5H), 7.29 (m, 0.9H), 7.14 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 1.6H), 7.03 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 0.5H), 5.52 (s, 1H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 0.2H), 3.35-3.66 (m, 4H), 2.50-3.00 (m, 14H), 1.90-2.25 (m, 2H). 質譜：459.26 $(MH)^+$.

實例 92



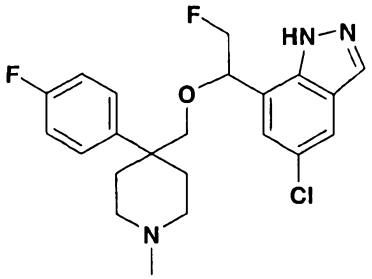
2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙醇三氟醋酸鹽. 根據用以製備2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽之程序，使用4-((1-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-羥乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.05 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.85-7.20 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1.6H), 3.49 (m, 3.8H), 2.40-3.00 (m, 7H), 2.13 (m, 2H). 質譜：418.24 $(MH)^+$.

實例93



5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)-1H-吲哚三氟醋酸鹽. 根據用以製備2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽之程序，使用4-((1-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-甲氧基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.48 (s, 0.1H), 8.03 (s, 0.8H), 7.88 (s, 0.1H), 7.70 (m, 0.8H), 7.42 (m, 2H), 6.90-7.40 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 3.87 (m, 0.3H), 3.68 (m, 1H), 3.40-3.63 (m, 4.8H), 2.40-3.00 (m, 7H), 2.12 (m, 2H). 質譜：432.26 $(MH)^+$.

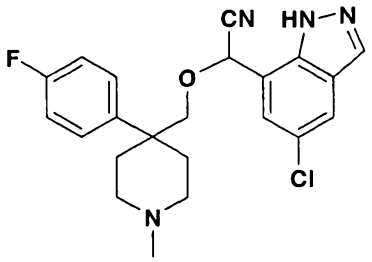
實例94



5-氯基-7-(2-氟基-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使4-((1-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-氟基乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(29毫克，0.057毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，3毫升)中，並於室溫下攪拌20分鐘。濃縮反應物。將殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且以數份體積之甲醇沖洗。使未經保護之六氫吡啶以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗製六氫吡啶溶於乙腈(1毫升)中，並以硼氫化鈉(2.2毫克，0.057毫莫耳)與福馬林水溶液(50微升)及一滴醋酸處理。將反應物以另一份之福馬林水溶液(50微升)處理。於經迅速攪拌之懸浮液中，添加數份另外之硼氫化鈉(直到起泡消退為止)。藉由添加飽和氯化銨使反應淬滅，並以乙醚稀釋。藉由添加4M氫氧化鈉使水溶液呈鹼性，且分離液層。使含醚物質以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(1%→ 10% 2M氨在甲醇/二氯甲烷中)，獲得15.8毫克。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.5 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 18.0, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 5H), 1.93 (m, 1H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)

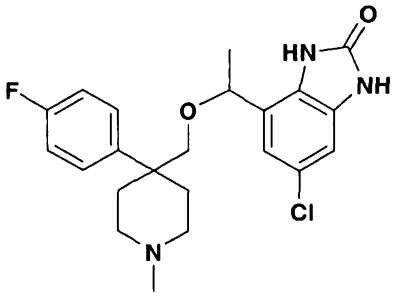
δ ppm 161.6 (d, J = 247 Hz), 136.5, 133.7, 128.8 (d, J = 7.8), 126.1, 125.5, 124.9, 121.2 (d, J = 6.7 Hz), 120.2, 115.7, 115.5, 85.8, 84.4, 81.2, 81.1, 51.8, 51.7, 46.2, 40.5, 32.6, 32.3. 質譜：420.27 $(MH)^+$.

實例 95



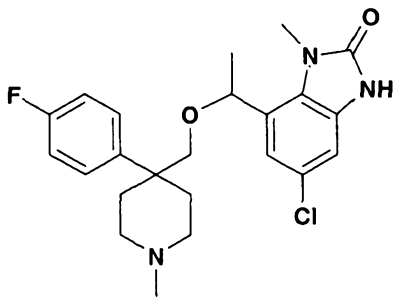
2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙腈. 根據用以製備 2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽之程序，使用 4-(((5-氯基-1H-吲唑-7-基)(氰基)甲氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯作為起始物質而製成。於預備之 HPLC 後，產物仍為不純。使產物藉管柱層析再純化(2M 氨在甲醇/二氯甲烷中)，而得標題化合物，為自由態鹼。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.51 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.22 (m, 8H), 1.99 (m, 3H), 1.67 (bs, 6H). 質譜：413.22 $(MH)^+$.

實例 96



6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽. 使6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1,3-雙((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(58毫克，0.085毫莫耳)溶於TFA(40%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。濃縮反應物，裝載至強陽離子交換藥筒上，且以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。預備之HPLC(29% B，恒定組成方法，ACN/TFA)，獲得12.5毫克(27%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.30-7.60 (m, 2H), 7.00-7.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 4.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.46 (m, 2.4H), 3.23 (m, 1H), 2.40-3.00 (m, 7H), 1.90-2.25 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 質譜：418.15 $(MH)^+$.

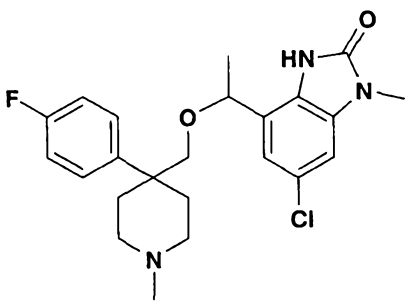
實例97



5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽. 使4-((1-(6-氯

基-3-甲基-2-酮基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(26毫克，0.040毫莫耳)溶於三氟醋酸(40%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。濃縮反應物，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製六氫吡啶以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗產物溶於乙腈(1毫升)中，並以福馬林水溶液(50微升)，接著快速地以氰基硼氫化鈉(5.0毫克，0.08毫莫耳)處理。於其中添加兩小滴醋酸，歷經5分鐘。濃縮反應物，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使粗產物溶於乙醇(10毫升)中，並於回流下加熱過夜。濃縮反應物，及藉預備之HPLC純化(28% B，恒定組成方法，TFA/ACN)，獲得10.3毫克(47%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.44 (m, 1.5H), 7.35 (m, 0.5H), 7.14 (m, 1.5H), 7.06 (m, 0.5H), 6.90-7.20 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 0.6H), 6.68 (m, 0.3H), 4.99 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 5H), 3.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.55-3.00 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H). 質譜：432.1 $(MH)^+$.

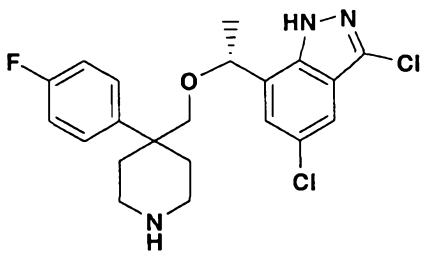
實例98



6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙

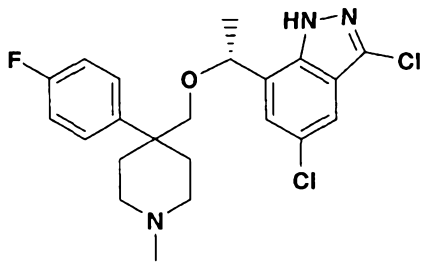
基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽. 使4-((1-(6-氯基-1-甲基-2-酮基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(16.5毫克，0.025毫莫耳)溶於三氟醋酸(40%，在二氯甲烷中，1毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。濃縮反應物，且裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使粗製六氫吡啶以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮。使粗產物溶於乙腈(1毫升)中，並以福馬林水溶液(50微升)，接著快速地以氰基硼氫化鈉(3.2毫克，0.05毫莫耳)處理。於其中添加兩小滴醋酸，歷經5分鐘。濃縮反應物，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使粗產物溶於乙醇(10毫升)中，並於回流下加熱過夜。濃縮反應物，及藉預備之HPLC純化(28% B，恒定組成方法，TFA/ACN)，獲得9.0毫克(64%)，為無色薄膜。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.43 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1.5H), 7.33 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 0.5H), 7.13 (m, 1.5H), 7.04 (m, 1.5H), 6.72 (d, J = 1.8 Hz, 0.7H), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 0.3H), 4.51 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.15-3.52 (m, 9H), 2.40-3.00 (m, 7H), 2.08 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 質譜：432.1 $(MH)^+$.

實例99



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. 使(R)-4-((1-(3,5-二氯-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4.6克，8.80毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，40毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應物，且裝填至20克phenomenex strata giga管件強陽離子交換藥筒上。將藥筒以數份體積之甲醇沖洗後(將其拋棄)，使產物以甲醇中之2M氨溶離，獲得3.75克(100%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.88 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.4 (d, J = 246 Hz), 139.0, 136.9, 134.1, 128.5 (d, J = 7.8 Hz), 128.3, 126.8, 125.2, 121.9, 117.7, 115.5 (d, J = 21 Hz), 79.0, 77.9, 42.4, 42.3, 41.2, 33.5, 33.2, 22.0. 質譜：328.12 $(MH)^+$.

實例100

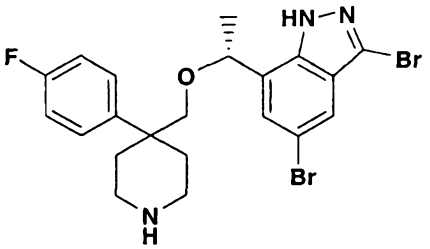


(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. 使(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚懸浮於乙腈(40毫升)中，並以福馬林水溶液(1毫升)處理。將反應物以氰基硼氫化鈉(0.83

克，13.2毫莫耳)處理。將反應物以約0.5毫升醋酸處理約10分鐘。將反應物以四氫呋喃(20毫升)與另一份之福馬林水溶液(0.5毫升)及氰基硼氫化鈉(0.2克)處理，並攪拌30分鐘。濃縮反應物，以移除大部份有機物質(但並未至乾涸)，於最少二氯甲烷/飽和碳酸氫鈉之間作分液處理，並倒入分液漏斗中。將混合物以乙醚稀釋，且分離液層。將有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於乙醇(125毫升)中，並於回流下加熱30小時。濃縮反應物，而得黏稠泡沫物。使粗產物於高真空下泵送過夜。使所形成之固體溶於甲醇中，並裝填至phenomenex strata強陽離子交換藥筒(giga管件，20克/60毫升)上。將管件以數份體積之甲醇沖洗，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，獲得粗產物(3.5克)。於60℃下，使此物質溶於15毫升異丙醇中，並添加水，直到混合物變得混濁為止(僅約9毫升水)。使混合物以產物之結晶接種。首先，此物質出現油析出，但將其激烈攪拌數分鐘，其係獲得白色沉澱物。添加另一份6毫升水。使混合物在50℃下培養2小時(偶爾攪拌，以攪動產物床)。使此物質溫熱至60℃，在該溫度下培養15分鐘，然後再冷卻至50℃，及在該溫度下培養超過2小時。使此懸浮液在水浴中逐漸溫熱至室溫，並過濾。將所形成之沉澱物以冷1:1異丙醇/水沖洗，及風乾，獲得結晶性自由態鹼(2.45克，64%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.50 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.43 (d,

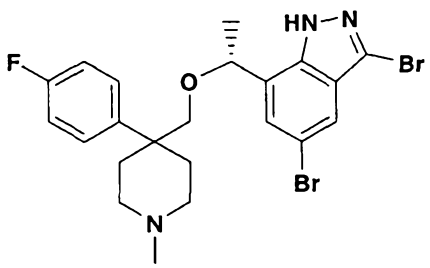
J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 247 Hz), 139.1, 137.0, 134.3, 128.6 (d, J = 7.8 Hz), 128.3, 126.9, 125.2, 122.1, 117.7, 115.6 (d, J = 21 Hz), 78.9, 78.1, 51.8, 51.7, 46.2, 40.3, 32.9, 32.6, 22.1. 質譜：436.1 $(MH)^+$。藉由使產物(1.2克，2.75毫莫耳)懸浮於乙醇(10毫升)中，冷卻至0℃，及以含乙醇鹽酸(1.25M，2.2毫升)處理，使一部份物質轉化成其鹽酸鹽。使混合物濃縮，獲得(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑鹽酸鹽(1.30克，100%)。^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1.5H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 0.5H), 7.08 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 1.5H), 6.98 (m, 1.2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 0.3H), 4.68 (q, J = 6.4 Hz, 0.3H), 4.63 (q, J = 6.7 Hz, 0.7H), 3.82 (d, J = 9.8 Hz, 0.2H), 3.59 (q, J = 7.0 Hz, 0.3H), 3.37-3.52 (m, 3H), 3.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 0.7H), 2.80 (m, 1.7H), 2.73 (s, 2.2H), 2.61 (m, 1.8H), 2.41 (m, 0.2H), 1.95-2.25 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 1.15 (m, 1.6H)；^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ ppm 162.3 (d, J = 246 Hz), 162.0 (d, J = 245 Hz), 141.1, 137.6, 135.5, 133.5, 129.4 (d, J = 8.6 Hz), 129.14, 129.05, 127.8 (d, J = 7.7 Hz), 12.72, 125.3, 125.1, 121.7, 117.24, 117.20, 115.8 (d, J = 21 Hz), 115.0 (d, J = 21 Hz), 79.0, 75.99, 75.85, 72.7, 65.9, 57.4, 51.5, 51.4, 50.84, 50.76, 42.8, 42.2, 40.5, 38.1, 30.1, 29.9, 29.5, 29.1, 21.20, 21.16, 17.4, 14.5.

實例 101



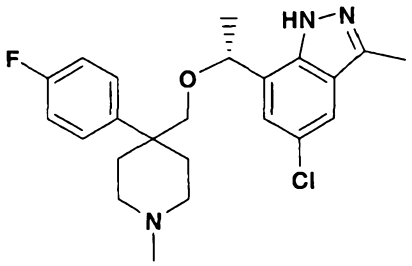
(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使 (R)-4-((1-(3,5-二溴基-1H-吲唑-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(99 毫克，0.16 毫莫耳)溶於三氟醋酸(20%，在二氯甲烷中，6 毫升)中，並攪拌 30 分鐘。濃縮反應物，並將所形成之殘留物裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中。將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得82毫克(94%)，為泡沫物固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 139.3, 137.3, 128.7, 128.61, 128.57, 127.7, 125.3, 121.7, 121.6, 115.6, 115.5, 114.3, 79.0, 77.8, 50.5, 42.5, 42.4, 41.4, 33.7, 33.4, 22.1.

實例 102



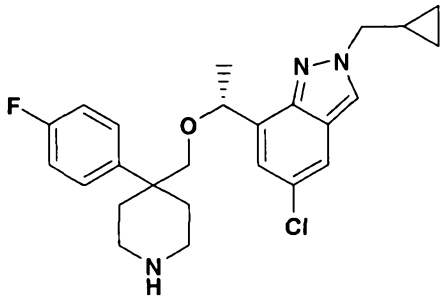
(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. 使(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑(77毫克，0.15毫莫耳)溶於乙腈(1毫升)中，並以福馬林水溶液(50微升)與氰基硼氫化鈉(9.5毫克，0.15毫莫耳)及一滴醋酸處理。將反應物在室溫下攪拌1小時。將反應物倒入水中，並以乙醚萃取。藉由添加4M氫氧化鈉使水溶液呈鹼性，並以乙醚萃取。合併含醚物質，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於二氯甲烷中之20%三氟醋酸內，並於室溫下攪拌5分鐘。使溶液濃縮，裝載至強陽離子交換藥筒上，於甲醇中，且將藥筒以數份體積之甲醇洗滌，將其拋棄。使產物以甲醇中之2M氨溶離，及濃縮，而得41毫克(52%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.09 (bs, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9 Hz, 5.2, 2H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.85-2.30 (m, 9H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.6 (d, J = 246 Hz), 137.2, 128.7, 128.63, 128.57, 127.68, 125.3, 121.7, 121.6, 115.7, 115.5, 114.3, 78.9, 77.9, 51.9, 51.7, 46.1, 40.3, 32.6, 32.3, 22.1.

實例103



(R)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲哚. 根據用以製備(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚之程序，使用(R)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲哚作為起始物質而製成。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9.82 (bs, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 8.9, 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.40-2.65 (m, 5H), 1.85-2.30 (m, 9H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.5 (d, J = 246 Hz), 142.3, 136.7, 128.7 (d, J = 7.7 Hz), 127.6, 125.3, 124.4, 124.0, 118.5, 115.3 (d, J = 21 Hz), 78.7 (br), 78.1, 51.9, 51.8, 46.2, 40.4, 32.6, 32.4, 22.0, 11.9.

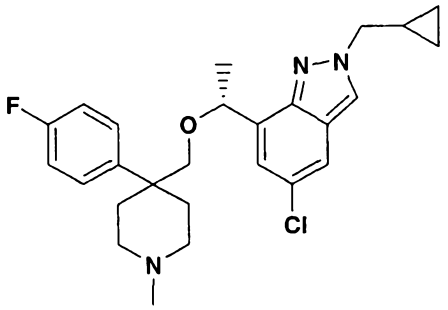
實例104



(R)-5-氯基-2-(環丙基甲基)-7-((1-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲哚. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.88 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.88-2.8 (m, 2H), 2.17-1.85 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.44-0.35 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$,

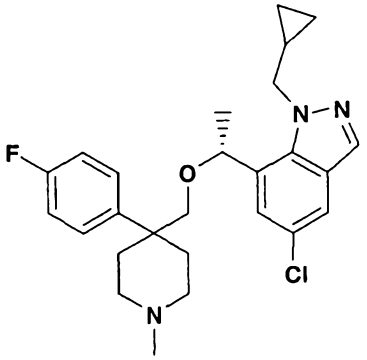
MHz) δ 161.1 (d, J = 244.3 Hz), 145.0, 140.1, 135.2, 128.8, 128.6, 127.4, 122.3, 121.9, 121.4, 117.1, 114.9, 114.6, 73.7, 58.2, 42.6, 41.3, 33.6, 33.3, 22.7, 11.1, 4.1. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.93 分鐘, 442.26 $(MH)^+$.

實例 105



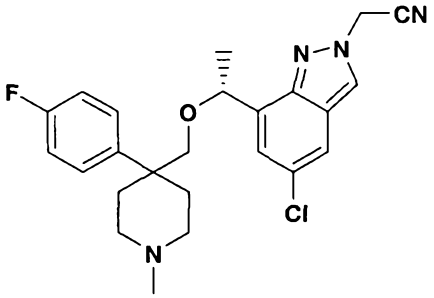
(R)-5-氯基-2-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.40-2.08 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H)； ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.4 (d, J = 244.7 Hz), 145.3, 135.2, 128.90, 128.84, 122.5, 122.1, 121.5, 118.0, 117.3, 115.2, 115.0, 74.0, 58.4, 53.3, 51.9, 51.8, 45.8, 40.3, 32.3, 31.9, 22.8, 11.3, 4.3. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.92 分鐘, 456.29 $(MH)^+$.

實例 106



(R)-5-氯基-1-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.90 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09-1.06 (m, 1H), 0.57-0.46 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 159.7 (d, J = 245.7 Hz), 135.7, 133.0, 128.8, 128.7, 127.8, 126.6, 126.3, 124.2, 119.3, 115.7, 115.6, 55.6, 51.3, 51.1, 44.7, 40.1, 31.1, 30.9, 23.4, 22.8, 22.6, 14.2, 12.2, 3.9, 3.7. 質譜：$(MH)^+$. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 2.90 分鐘, 456.3 $(MH)^+$.

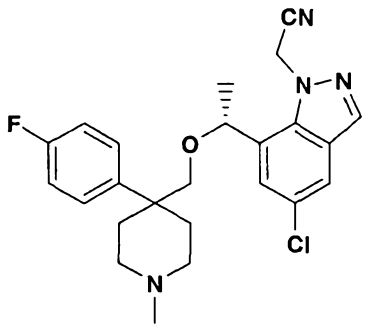
實例 107



(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑-2-基)乙腈. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.81 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38-3.33 (m, 2H), 2.95-2.58 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 151.54 (d, J = 245.7 Hz), 146.4, 135.4, 129.1, 128.9, 128.8, 123.9, 123.1, 122.9, 117.5, 115.5, 115.3, 113.3, 74.0, 53.5, 51.3, 51.2, 44.9, 41.1, 40.2, 31.3, 30.9, 22.8, 22.5. LC/MS

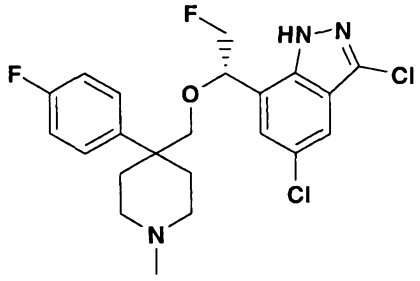
(HPLC 方法 3)： t_R = 2.49 分鐘，441.3 $(MH)^+$.

實例 108



(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-2-基)乙腈. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 5.38 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 9.5 Hz, J = 31.7 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H)； ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.5 (d, J = 246.6 Hz), 136.2, 136.0, 128.8, 128.7, 127.7, 127.5, 127.1, 126.7, 120.6, 115.5, 115.4, 115.1, 53.5, 51.6, 51.5, 45.7, 40.1, 39.6, 32.3, 32.0, 21.7. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.53 分鐘，441.28 $(MH)^+$.

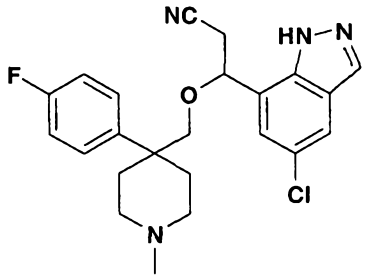
實例 109



(S)-3,5-二氯-7-(2-氟基-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 4.60 (dt, J = 5.2 Hz, J = 18.3 Hz,

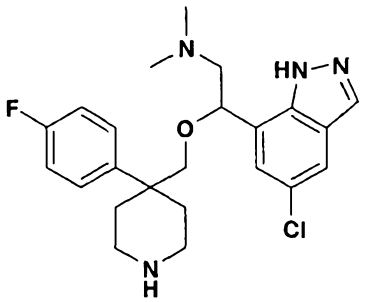
1H), 4.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 8.55, 1H), 3.38 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.34-1.98 (m, 6H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.7 (d, J = 246.6 Hz), 137.9, 134.2, 128.8, 128.7, 126.9, 126.7, 122.2, 122.0, 118.9, 115.8, 115.6, 85.6, 84.2, 80.8, 80.6, 51.7, 51.6, 46.0, 40.5, 32.3, 32.0. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 2.84 分鐘, 454.0 $(MH)^+$.

實例 110



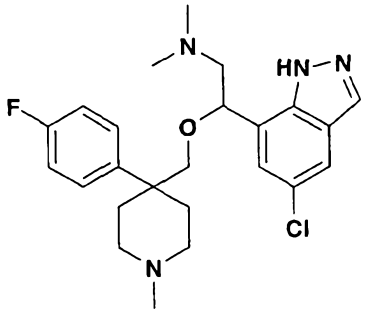
3-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-3-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙腈. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 4.88 Hz, J = 8.24 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.76 (d, J = 246.6 Hz), 135.3, 134.2, 128.8, 128.8, 126.3, 125.2, 122.5, 120.7, 116.5, 115.9, 115.7, 51.7, 51.6, 46.0, 42.5, 40.5, 32.5, 32.1, 25.6. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R = 2.31 分鐘, 427.2 $(MH)^+$.

實例 111



2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙胺. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.19 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.58 (d, J = 5.19 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.47 (d, J = 246.68 Hz), 136.6, 133.8, 128.74, 128.68, 126.1, 125.7, 124.4, 119.1, 117.4, 115.4, 115.3, 80.4, 79.4, 72.5, 64.7, 50.7, 46.2, 42.1, 41.4, 33.8, 33.7. LC/MS (HPLC 方法 3)：t_R= 1.78 分鐘, 431.2 $(MH)^+$.

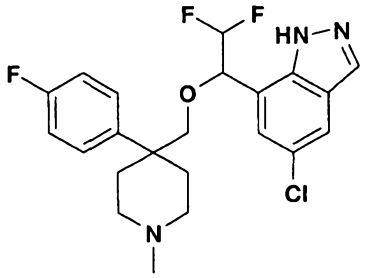
實例 112



2-(5-氯基-1H-吲哚-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙胺. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.04-7.0 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.19 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 8.85 Hz,

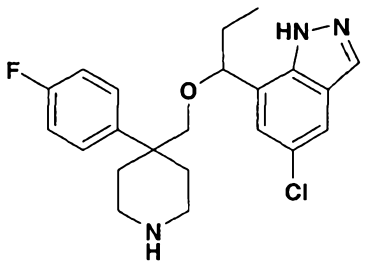
1H), 3.30 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 5.19 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.5 (d, J = 245.78 Hz), 136.6, 133.80, 128.79, 128.7, 126.1, 125.7, 124.5, 119.1, 117.4, 115.4, 115.2, 80.4, 72.5, 64.7, 51.9, 51.7, 46.3, 42.5, 40.3, 32.8, 32.6. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 1.74 分鐘，445.2 $(MH)^+$.

實例 113



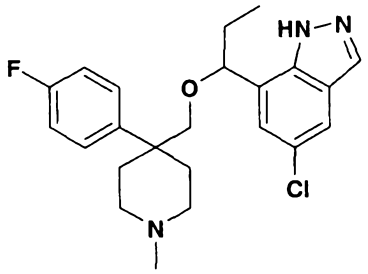
5-氯基-7(2,2-二氟-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 5.79 (dt, J = 3.66 Hz, J = 55.2 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 3.66 Hz, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.01 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.7 (d, J = 246.6 Hz), 136.6, 133.8, 128.75, 128.69, 127.0, 126.0, 125.0, 120.9, 117.8, 115.8, 115.6, 115.5, 114.2, 81.5, 51.7, 51.6, 50.8, 46.0, 40.5, 32.4, 32.1. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 2.50 分鐘，438.2 $(MH)^+$.

實例 114



5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙基)-1H-吲哚. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.93-3.0 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.32 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 163.55 (d, J = 245.7 Hz), 135.9, 133.7, 128.7, 128.6, 126.5, 126.0, 124.8, 124.2, 115.6, 115.5, 84.1, 79.3, 50.8, 42.4, 42.3, 41.4, 33.4, 33.2, 29.5, 10.3. LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.38 分鐘, 402.1 $(MH)^+$.

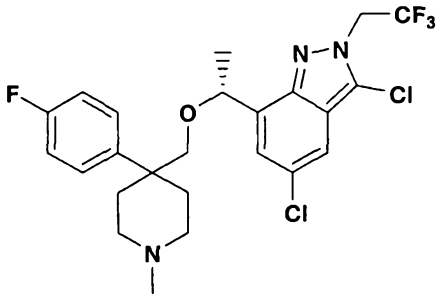
實例 115



5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙基)-1H-吲哚. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.36-2.12 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 2.0-1.90 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.63 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126

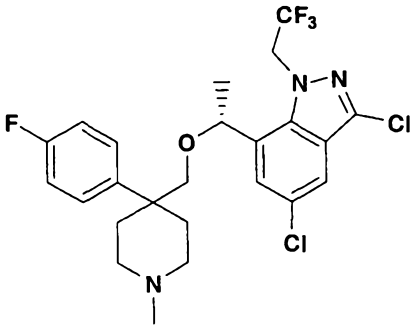
MHz) δ 161.6 (d, J = 246.6 Hz), 135.9, 133.7, 128.73, 128.67, 126.5, 126.0, 124.8, 124.7, 119.0, 115.6, 115.4, 84.1, 75.0, 51.9, 51.7, 46.1, 40.5, 32.7, 32.4, 29.5, 10.3. LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 3.19 分鐘，416.1 $(MH)^+$.

實例 116



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基-1-甲基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.37 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.04-7.69 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.97 (q, J = 7.93 Hz, 2H), 4.81 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.26-1.96 (m, 6H), 1.40 (d, J = 6.41 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.3 (d, J = 244.7 Hz), 145.6, 136.2, 129.7, 128.98, 128.92, 124.6, 123.7, 121.4, 120.9, 119.6, 115.9, 115.1, 114.9, 73.4, 51.97, 51.91, 51.2, 50.9, 46.3, 40.4, 32.6, 32.2, 22.6. LC/MS (HPLC 方法 2)：t_R = 2.71 分鐘，518.4 $(MH)^+$.

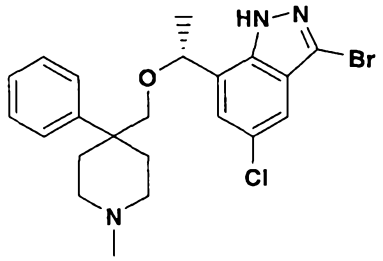
實例 117



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基-1-甲基)六氫吡啶-4-基)甲氧

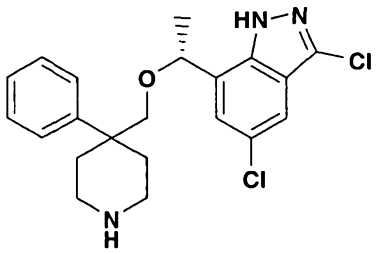
基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.57 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.0-6.93 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.7-4.62 (m, 1H), 3.29 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 2.6-2.44 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.2-2.03 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.71 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.3 (d, J = 246.7 Hz), 138.4, 135.6, 128.7, 127.9, 127.8, 127.4, 124.4, 124.3, 122.2, 119.0, 115.3, 115.1. LC/MS (HPLC 方法 2): t_R = 2.72 分鐘, 518.4 $(MH)^+$.

實例 118



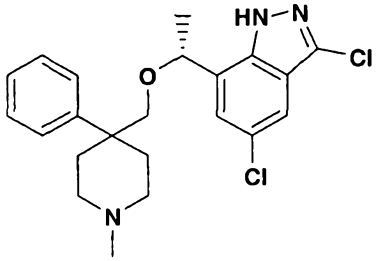
(R)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.0 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.3 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.71 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 137.1, 134.1, 128.9, 128.6, 127.1, 126.95, 126.87, 125.2, 122.1, 117.6, 52.0, 51.9, 50.8, 46.3, 42.5, 40.7, 32.5, 22.9. LC/MS (HPLC 方法 1)： t_R = 1.99 分鐘, 463.9 $(MH)^+$.

實例 119



(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.0 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.41 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.41 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 143.5, 137.1, 133.9, 128.8, 128.6, 127.1, 126.9, 126.8, 125.3,122.0, 117.7, 79.1, 50.4, 42.6, 42.5, 41.7, 33.4, 33.3, 22.1. LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 1.98 分鐘, 403.8 $(MH)^+$.

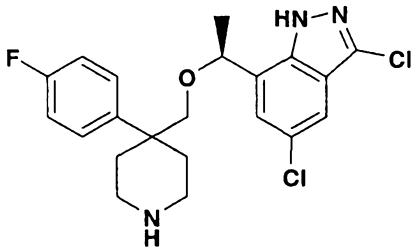
實例 120



(R)-3,5-二氯-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.43 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.0 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.71 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.2 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6.71 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 136.9, 128.8, 128.5, 127.1, 127.0, 126.9, 125.2, 124.6, 121.7, 118.3, 77.9, 52.0, 51.8, 50.7, 46.3,

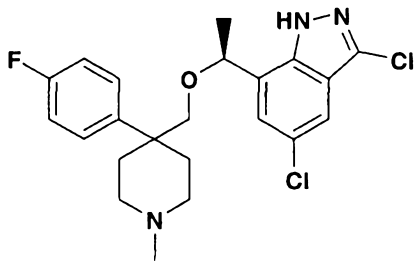
40.7, 32.6, 32.4, 22.2. LC/MS (HPLC 方法 1)： t_R = 1.99 分鐘, 417.95 $(MH)^+$.

實例 121



(S)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.49 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.46 (q, J = 6.71 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.41 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.5 (d, J = 245.7 Hz), 139.2, 137.2, 134.1, 128.7, 128.6, 128.4, 126.9, 125.3, 122.0, 117.8, 115.6, 115.5, 79.0, 77.8, 50.4, 42.5, 41.4, 33.6, 33.3, 22.0. LC/MS (HPLC 方法 3)： t_R = 3.03 分鐘, 422.1 $(MH)^+$.

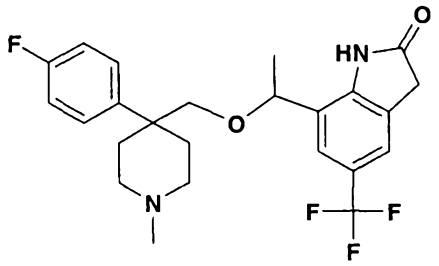
實例 122



(S)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.49 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.0 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 6.71 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 8.85 Hz,

1H), 2.61 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.41 Hz, 3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 161.6 (d, J = 246.0 Hz), 137.1, 134.2, 128.74, 128.68, 128.4, 127.0, 125.3, 122.0, 117.7, 115.7, 115.5, 77.9, 53.5, 51.9, 51.7, 46.3, 40.3, 32.8, 32.5, 22.2. LC/MS (HPLC 方法 1)：t_R = 2.04 分鐘，435.9 $(MH)^+$.

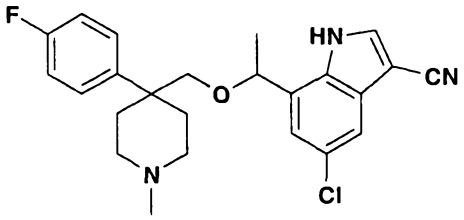
實例 123



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮. 於 7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮 (16 毫克，0.037 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1.5 毫升) 中之溶液內，添加甲醛 (0.055 毫升，0.733 毫莫耳)，接著為三乙醯氧基硼氫化鈉 (9.32 毫克，0.044 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌。1 小時後，LC/MS 顯示起始物質之完全轉化。使混合物於 SiO_2 上直接純化，以甲醇/二氯甲烷中之 5% 2N NH_3 溶離。獲得產物，為白色泡沫物 (12.8 毫克，0.028 毫莫耳，77%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.56 (寬廣 s., 1H), 7.31 (寬廣 s., 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.11 (寬廣 s. 1H), 7.03 (t, J = 8.69 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 6.55 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.29 (m, 3H), 1.84-2.01 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.55 Hz, 3H)；質譜 $(M-H)^-$：449.6, $(MH)^+$：451.3)。使此物質溶於乙醚中，在冰水

浴中冷卻，並添加乙醚中之1.0N HCl (~100微升)。移除溶劑，獲得HCl鹽，為黃色固體(14.5毫克，0.030毫莫耳)。

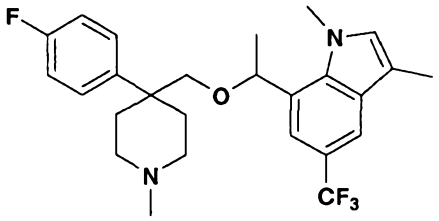
實例124



(±)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚-3-甲腈. 將(±)-4-((1-(5-氯基-3-氰基-1H-吲哚-7-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(70毫克，0.137毫莫耳)在TFA(2毫升，26.0毫莫耳)中，於0℃下攪拌20分鐘。在23℃之浴溫下蒸發溶劑。使殘留物溶於乙醇(5毫升)中，然後添加三乙胺(1毫升)、甲醛(0.102毫升，1.367毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(87毫克，0.410毫莫耳)。將反應物攪拌1小時，接著蒸發溶劑。使殘留物溶於碳酸氫鈉水溶液(10毫升)中，並以醋酸乙酯(4 x 10毫升)萃取。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於SiO_2上藉層析純化，使用甲醇/二氯甲烷中之3%-5%% 2M氨，獲得(±)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚-3-甲腈(55毫克，0.129毫莫耳，94%產率)，為透明油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.27 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (HPLC

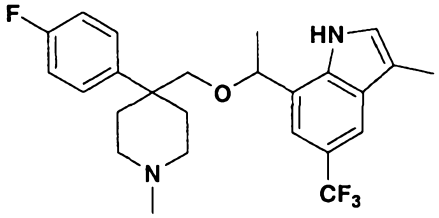
方法4)：t_R = 2.84分鐘，426.14 (MH)+.

實例125



7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使用關於先前吲哚實例之方法，使7-溴基-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚轉化成7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.70 (m, 5H), 1.81 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (HPLC方法4)：t_R = 3.53分鐘，463.34 (MH)+.

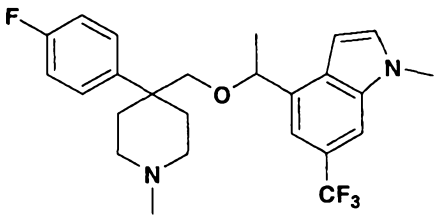
實例126



(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使用關於先前吲哚實例之方法，使7-溴基-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚轉化成(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.78 (bs, 1H),

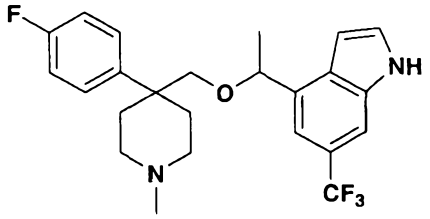
7.68 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00-2.50 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.10 分鐘，449.59 (MH)+.

實例 127



(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使用關於先前吲哚實例之方法，使 6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛轉化成 (±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.60-2.35 (m, 6H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC/MS (HPLC 方法 4)：t_R = 3.31 分鐘，449.41 (MH)+.

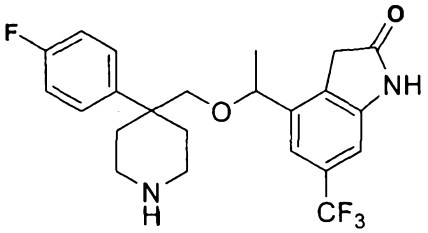
實例 128



(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚. 使用關於先前吲哚實例之方法，

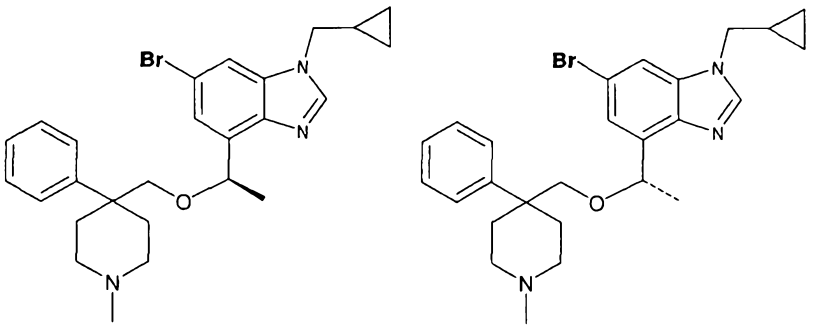
使6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-羧甲醛轉化成(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.57 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.21 (AB, $\triangle\nu$ = 21.5 Hz, J = 9.2 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95-2.20 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (HPLC 方法4)：t_R = 2.67 分鐘, 435.25 (MH)+.

實例 129



(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮, TFA. 於7毫升小玻瓶中，添加MeOH (1毫升)中之4-(4-氟苯基)-4-((1-(2-酮基-6-(三氟甲基)二氫吲哚-4-基)乙氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(14毫克，0.026毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌，並使HCl氣體起泡10秒。將溶液在室溫下攪拌過夜。使粗製反應混合物於逆相C18管柱5:95乙腈：水(TFA)至95:5乙腈：水(TFA)上純化，獲得8毫克(56%)所要之氧化吲哚。^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ ppm 7.38 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.38 (q, J = 4 Hz, 1H), 3.43-3.13 (m, 6H), 3.98-2.84 (m, 2H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.32 (d, J = 4 Hz, 3H). 質譜：437.26 $(MH)^+$.

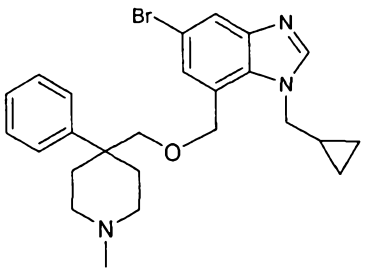
實例 130 與 131



(R)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑與(S)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑. 使外消旋4-((1-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(34毫克，0.053毫莫耳)溶於DMF(0.5毫升)中，並於其中添加CsF(133毫克，16.6當量)。將混合物在80℃下加熱~18小時。於結束時，使DMF在真空中蒸發，且使用EtOAc(30毫升)、水(20毫升)，使殘留物接受萃取處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中蒸發。於此階段下之LC-MS分析(HPLC方法19)顯示完全轉化成所需要之產物[t_R= 1.2分鐘, 514 $(MH)^+$]。使粗產物溶於DMF(0.5毫升)中，並與Cs_2CO_3(96毫克，5.6當量)及環丙基溴化甲烷(0.006毫升)一起攪拌~18小時。蒸發DMF，及按前述，使殘留物接受萃取處理。於此階段下之LC-MS分析(HPLC方法7)顯示完全轉化成所需要之烷基化作用產物[t_R= 3.2分鐘, 568 $(MH)^+$]。使粗製烷基化作用產物藉預備之HPLC純化(方法17)。合併含有所需要產物之溶離份，及在真空中蒸發。使所得之殘留物溶於HCOOH(0.3毫升，147當量)與甲醛(37%，0.3毫升，76當量)中，並在70℃下加熱18小時。於結束時，在冷卻至環境溫

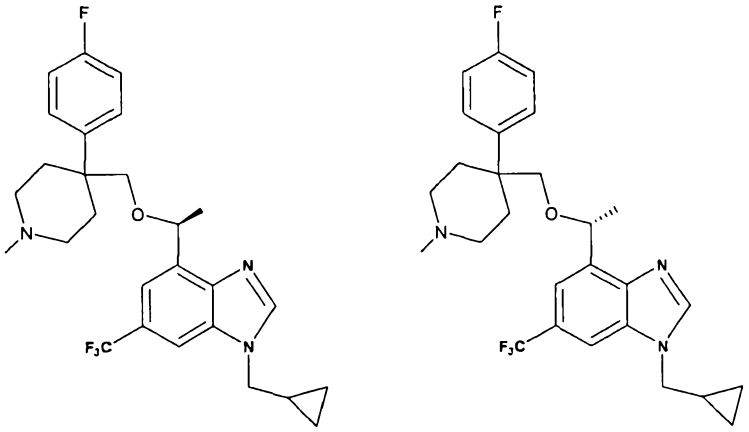
度，且以MeOH稀釋至2毫升後，使混合物藉預備之HPLC純化(方法18)。在真空中蒸發含有所需要產物之溶離份，及使殘留物接受對掌性分離(SFC方法1)。匯集相應於藉SFC之吸收峰#1之溶離份，及在真空中蒸發。將MeOH (1毫升)中之殘留物5.3毫克(0.011毫莫耳)以0.11毫升在水中之0.1M琥珀酸處理。使揮發性物質蒸發，獲得(S)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑(IX) (6.7毫克，0.9莫耳琥珀酸/莫耳，絕對立體化學之指定為試驗性)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 1H), 5.05 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 1H), 0.65-0.70 (m, 2H), 0.44-0.49 (m, 2H). 482 $(MH)^+$, $[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = -54.8°。相應於吸收峰#2之溶離份係按上述以相同方式處理，獲得其相對之對掌異構物(R)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑，為琥珀酸鹽(7毫克，0.8莫耳琥珀酸/莫耳，絕對立體化學之指定為試驗性)。光譜特徵係如同另一種對掌異構物。$[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = +54.8°.

實例132



以環丙基溴化甲烷，使自由態胺(18毫克，0.036毫莫耳)接受烷基化作用，並使用HCOOH與HCHO，使粗產物N-甲基化。純產物(8毫克，48%產率)具有下列特徵。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 4H), 2.20-2.22 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 1H), 0.65-0.69 (m, J = 8.0, 6.0, 4.6 Hz, 2H), 0.45-0.48 (m, J = 5.8, 4.7, 4.7 Hz, 2H).468 $(MH)^+$.

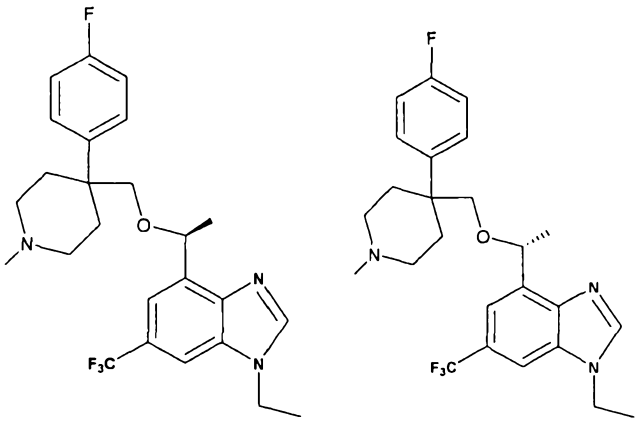
實例133與134



(S)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑與(R)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 使4-((1-(1-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(174毫克，0.302毫莫耳)溶於HCOOH(4毫升)與HCHO(在H_2O中之37重量%溶液，4毫升)中，將反應混合物在75℃下加熱3天。於結束時，在真空中移除揮發性物質。於殘留物中，添加20毫升飽和$NaHCO_3$，將混合物在

環境溫度下攪拌30分鐘。然後，以醋酸乙酯(90毫升)萃取混合物。將有機層以飽和$NaHCO_3$(20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化(HPLC方法16)。收集具有所需要產物之溶離份，並蒸發。使殘留物凍乾，獲得304毫克產物，為外消旋物，使得自其中之203毫克藉SFC對掌性層析純化(SFC方法2)。匯集相應於藉SFC之吸收峰#1之溶離份，及在真空中蒸發。將殘留物54毫克以完全等量之在水中之0.1M琥珀酸處理。使琥珀酸鹽溶液凍乾，獲得(-)-產物(63毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。^{1}H-NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17-7.39 (m, 3H), 6.87-7.07 (m, 2H), 5.11 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.40-2.69 (m, 2H), 1.90-2.28 (m, 10H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18-1.38 (m, 1H), 0.62-0.82 (m, 2H), 0.42 (q, J = 5.2 Hz, 2H)； 490.34 $(MH)^+$, $[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = -36.4°。相應於吸收峰#2之溶離份係按上述以相同方式處理，獲得其相對之對掌異構物，為琥珀酸鹽(67毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。光譜特徵係如同另一種對掌異構物。$[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = +35.5°.

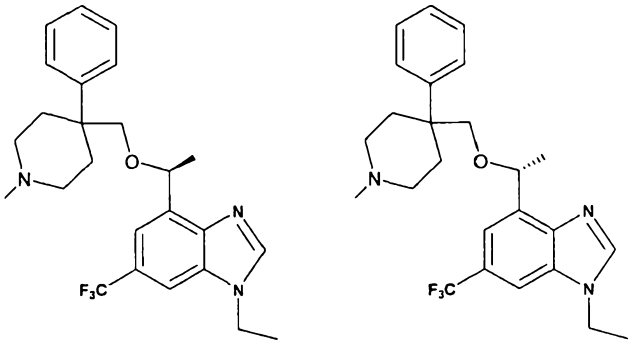
實例135與136



(S)-1-乙基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑與(R)-1-乙基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 使4-((1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(211毫克，0.38毫莫耳)溶於HCOOH(2毫升)與HCHO(在H_2O中之37重量%溶液，1.5毫升)中，並將反應混合物在75℃下加熱3天。處理程序，預備之HPLC純化係類似上述。於HPLC純化後，使已收集之殘留物凍乾，獲得225毫克產物，為外消旋物，使得自其中之211毫克藉SFC對掌性層析純化(SFC方法3)。匯集相應於藉SFC之吸收峰#1之溶離份，及在真空中蒸發。將殘留物以完全等量之在水中之0.1M琥珀酸處理。使琥珀酸鹽溶液凍乾，獲得(-)-產物(72毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 5.12 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.43-3.56 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17-3.30 (m, 2H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz,

3H). 464.31 $(MH)^+$, $[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = -40.7°。相應於吸收峰#2之溶離份係按上述以相同方式處理，獲得其相對之對掌異構物，為琥珀酸鹽(77毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。光譜特徵係如同另一種對掌異構物。$[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = +38.8°.

實例137與138



(S)-1-乙基-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑與(R)-1-乙基-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑. 使4-((1-(1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(212毫克，0.40毫莫耳)溶於HCOOH (2毫升)與HCHO (在H_2O中之37重量%溶液，1.5毫升)中，並將反應混合物在75℃下加熱3天。處理程序，預備之HPLC純化係如同上述。於HPLC純化後，使已收集之殘留物凍乾，獲得252毫克，為外消旋物，使得自其中之248毫克藉SFC對掌性層析純化(SFC方法，2次操作時間，18分鐘)。匯集相應於藉SFC之吸收峰#1之溶離份，及在真空中蒸發。將殘留物以完全等量之在水中之0.1M琥珀酸處理。使琥珀酸鹽溶液凍乾，獲得(-)-產物(79毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。^{1}H-NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm

8.38 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.23-7.47 (m, 6H) 5.12 (q, J = 6.4 Hz, 1H) 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.16-3.30 (m, 2H) 2.82 (m, 2H) 2.62-2.69 (m, 3H) 2.41-2.57 (m, 5H) 2.16-2.35 (m, 2H) 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H). 446.32 $(MH)^+$, $[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = -39.2°。相應於吸收峰#2之溶離份係按上述以相同方式處理，獲得其相對之對掌異構物，為琥珀酸鹽(77毫克，絕對立體化學之指定為試驗性)。光譜特徵係如同另一種對掌異構物。$[\alpha]^{20}_D$(MeOH) = +41.1°.

五、中文發明摘要：

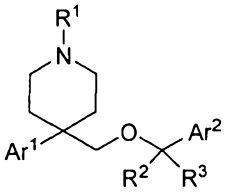
本發明係涵蓋式I化合物，包括藥學上可接受之鹽，其醫藥組合物，及其在治療CNS病症上之用途。

六、英文發明摘要：

The invention encompasses compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutical compositions, and their use in treating CNS disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



I

其中：

R^1為氫或烷基；

R^2為氫、烷基、氰基烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、N-烷胺基羰基或N,N-二烷胺基羰基；

R^3為氫或烷基；

Ar^1為苯基或吡啶基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基及氰基；

Ar^2為吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并三唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、氰基烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、(烷基)六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3；且

Ar^3為苯基，被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及氰基；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R^2為氫或烷基，且Ar^2為吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并三唑基，及Ar^2係被0-3個

取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

3. 如請求項1之化合物，其中R^1為氫或甲基。

4. 如請求項1之化合物，其中R^2為氫，且R^3為氫。

5. 如請求項1之化合物，其中R^2為甲基，且R^3為氫。

6. 如請求項1之化合物，其中Ar^1為苯基或單鹵苯基。

7. 如請求項1之化合物，其中Ar^2為吲唑基，且係被0-3個取代基取代，取代基選自包括鹵基、烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷基、氰基烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、(烷基)六氫吡咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及Ar^3。

8. 如請求項1之化合物，其係選自包括

7-甲基-5-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

5-溴基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

4-(7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈；

4-(1-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈；

4-(2-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)苯甲腈；

5-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

1,5-二甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

2,5-二甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2H-吲唑；

7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

1-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

2-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-2H-吲唑；

1-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

2-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-2H-吲唑；

7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑；

7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基

-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

(±)-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

(±)-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吲唑；

7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

3-環丙基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

3-溴基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

3-甲基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙

基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-1-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-2-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑；

(±)-3-甲基-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

(±)-3-甲基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑；

5-環丙基-7-(((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑；

(±)-5-溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-甲腈；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑；

(±)-4-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-5-基)嗎福啉；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-N,N-二甲基-1H-吲唑-5-胺；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲氧基-1H-吲唑；

(±)-5-氟基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

5-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-3-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-5-氯基-2-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑；

(±)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-1-(2,2-二氟乙基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑；

(±)-2-(2,2-二氟乙基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-2H-吲唑；

(±)-1-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑；

(±)-2-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-2H-吲唑；

(±)-1-環丙基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-甲基-1H-吲唑；

4-(1-環丙基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)苯甲腈；

7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

1-甲基-7-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

1-甲基-7-(((1-甲基-4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-1-甲基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚 2,2,2-三氟醋酸鹽；

1-甲基-4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚 2,2,2-三氟醋酸鹽；

7-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

4-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑；

4-(((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

4-(1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯甲腈；

5-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

6-溴基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

1-(環丙基甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

6-環丙基-1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

1-(環丙基甲基)-2-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；及

4-(((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

或其藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項1之化合物，其係選自包括

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸甲酯三氟醋酸鹽；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)醋酸三氟醋酸鹽；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙醯胺三氟醋酸鹽；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙醇三氟醋酸鹽；

5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基乙基)-1H-吲唑三氟醋酸鹽；

5-氯基-7-(2-氟基-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙腈；

6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽；

5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽；

6-氯基-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟醋酸鹽；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二溴基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑；

(R)-5-氯基-2-(環丙基甲基)-7-((1-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑；

(R)-5-氯基-2-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑；

(R)-5-氯基-1-(環丙基甲基)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2H-吲唑-2-基)乙腈；

(R)-2-(5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑-2-基)乙腈；

(S)-3,5-二氯-7-(2-氟基-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

3-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-3-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙腈；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙胺；

2-(5-氯基-1H-吲唑-7-基)-2-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙胺；

5-氯基-7(2,2-二氟-1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙基)-1H-吲唑；

5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)丙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基-1-甲基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基-1-甲基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑；

(R)-3-溴基-5-氯基-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(R)-3,5-二氯-7-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(S)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(S)-3,5-二氯-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲唑；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-5-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮；

(±)-5-氯基-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-吲哚-3-甲腈；

7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-7-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚；

(±)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)二氫吲哚-2-酮, TFA；

(R)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-6-溴基-1-(環丙基甲基)-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-6-溴基-3-(環丙基甲基)-4-(1-((4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

(R)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

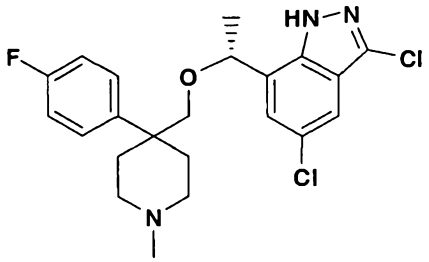
(R)-1-(環丙基甲基)-4-(1-((4-(4-氟苯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

(S)-1-乙基-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；及

(R)-1-乙基-4-(1-((1-甲基-4-苯基六氫吡啶-4-基)甲氧基)乙基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

或其藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項1之化合物

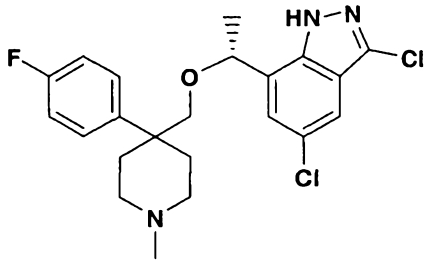


或其藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中該鹽為鹽酸鹽。

12. 一種組合物，其包含藥學上可接受量之如請求項1之化合物，及藥學上可接受之載劑。

13. 如請求項12之組合物，其中化合物為

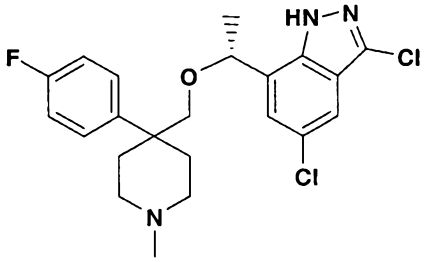


。

14. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療與速激肽或血清素之迷行含量有關聯之病症。

15. 如請求項14之用途，其中病症為焦慮。

16. 如請求項14之用途，其中病症為抑鬱、迷亂性強迫病症、貪食、恐懼病症、創傷後壓力病症、酒精賴藥性或尿失禁。

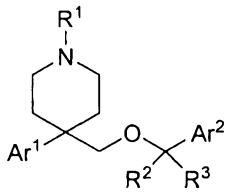
17. 如請求項14之用途，其中化合物為  。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I