

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

200529806

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94102760

※申請日期：94年01月28日

※IPC分類：

A61K 31/015
A61P 25/00

一、發明名稱：

(中) 組織胺-3 受體調節劑

(英) Histamine-3 receptor modulators

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 拉梅拉斯密 錢德斯凱倫

(英) CHANDRASEKARAN, RAMALAKSHMI YEGNA

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 崔維斯 威格

(英) WAGER, TRAVIS T.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/02/02 ; 60/541,151 有主張優先權

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

200529806

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94102760

※申請日期：94年01月28日

※IPC分類：

A61K 31/015
A61P 25/00

一、發明名稱：

(中) 組織胺-3 受體調節劑

(英) Histamine-3 receptor modulators

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 拉梅拉斯密 錢德斯凱倫

(英) CHANDRASEKARAN, RAMALAKSHMI YEGNA

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 崔維斯 威格

(英) WAGER, TRAVIS T.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/02/02 ; 60/541,151 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對此文所描述之式 I 所示的化合物，含有這類化合物之藥學組成物，及可經由使用這類化合物調節組織胺 H3 受體來治療之疾病或狀況的治療方法。

【先前技術】

組織胺係一種為人熟知之過敏性反應（如：過敏、花粉熱，及氣喘）的調節劑，而那些過敏性反應通常以組織胺或"抗組織胺"治療。現已確立組織胺受體至少以二種不同的型態存在，稱為 H 受體（或 HR），及 H2 受體（或 H2R）。

吾人相信，第三種組織胺受體，H3 受體，係涉及中樞神經系統中的神經傳導，其中 H3 受體被認為係在組織胺激導之神經末端突觸前受到處理（Nature，302，S32-837（1983））。H3 受體已藉由發展出選擇性 H3 受體激動劑和拮抗劑而確認其存在（Nature，327，117-123（1987）），且 H3 受體亦顯示出可調節中樞神經系統和周圍器官（尤其是肺、心血管系統和腸胃道）中之神經傳導劑的釋出。

H3 受體配體可用來治療多種疾病和狀況，其中 H3 受體可作為拮抗劑、逆轉激動劑、激動劑或部分激動劑，見：(Imamura et al., Circ.Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura et, al., Circ.Res., (1996) 78, 863-869); (Lin

(2)

et al., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31 35); (Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada et al., Trends in Neuroscience (1991) 14,415); (Monti et al., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Haas et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei et al., Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei and Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (199 1) 57, 437-482); (Schwartz et al., Psychopharmacology; The fourth Generation of Progress, Bloom and Kupfer (eds.), Raven Press, New York, (1995) 3 97); (Shaywitz et al., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234,129); (Yokoyama and Inuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685);

(3)

(Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39,127);
(The Histamine H3 Receptor, Leurs and Timmerman
(eds), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands
(1998); (Leurs et al., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19,
177-183); (Phillips et al. , Annual Reports in Medicinal
Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara et al. , Eur. J.
Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau et al., J.
Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (Adam Szelag,
"Role of histamine H3-receptors in the proliferation of
neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5) : 747-
755, (1998)); (Fitzsimons, C., H. Duran, F. Labombarda,
B. Molinari and E. Rivers, "Histamine receptors
signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene
alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1) : S50-S51,
(1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman,
"The medicinal chemistry and therapeutic potentials of
ligand of the histamine H3 receptor", Progress in Drug
Research 45 : 170-165, (1995)); (R. Levi and N.C.E.
Smith, "Histamine H3-receptors : A new frontier in
myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292 : 825-
830, (2000)); (Hatta, E., K Yasuda and R. Levi,
"Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-
mediated norepinephrine release in a human model of
protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther.,

(4)

283 : 494-500, (1997); (H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Seizures : Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5); 321-330, (1995)); (K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and T. Watanabe, AQ0 145, "A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of eletrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C) : 70-73, (1995); (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M., and Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3):243-50, (1995)); 和 (Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C- sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2):151-63, (1994)。

這類疾病和狀況包括心血管疾病，如：急性心肌梗塞；記憶過程、痴呆和認知失調，如：阿茲海默氏症和注意力缺乏過動症；神經失調，如：巴金森氏症、精神分裂症、抑鬱、癲癇，和痙攣或抽搐；癌症，如：皮膚癌、髓狀甲狀腺癌和黑色瘤；呼吸障礙，如：氣喘；睡眠障礙，如：發作性睡病；前庭機能障礙，如：孟尼艾氏病；胃腸道疾病，發炎，偏頭痛，暈動病，肥胖，疼痛，和敗血性休克。

(5)

H3 受體拮抗劑業已描述於，如：WO 03/050099, WO 02/0769252, 和 WO 02/12224 中。組織胺 H3 受體（或 H3R）可調節組織胺和其它神經傳導劑（包括血清素和乙酰膽鹼）之釋出。H3R 相當地特異於神經元，且可抑制某些一元胺（如：組織胺）之釋出。H3R 之選擇性拮抗性可提高腦部組織胺之水準，並抑制，如：消耗食物之類的活性，但將非-特異性周圍影響降至最少。受體拮抗劑可增加腦部組織胺及其它一元胺之合成和釋出。藉由此機制，其可誘使醒著的時間延長、改良認知功能、減少進食，並使前庭反射正規化。因此，此受體為治療阿茲海默氏症、情緒和注意力調整（包括注意力缺乏過動症（ADHD））、認知失調、肥胖、頭暈、精神分裂症、癲癇、睡眠障礙、發作性睡病和暈動病，以及不同型式之焦慮的新療法中的重要靶的。

目前為止，大部分之組織胺 H3 受體拮抗劑與組織胺之相似處在於擁有一可被取代的咪唑環，如 WO96/38142 中所描述者。非-咪唑神經活性化合物，如： β -組織胺（Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111: 72-84）顯現出一些組織胺 H3 受體活性，但其效力不強。EP 978512 和 EP 0982300A2 中揭示為組織胺 H3 受體拮抗劑之非-咪唑烷胺類。WO 00/06254 中描述為組織胺-3 受體配體之非-咪唑烷胺類。其它拮抗劑業已描述於 WO 02/32893 和 WO 02/06233 中。

本發明針對用來治療前段文章中所列之狀況的組織胺

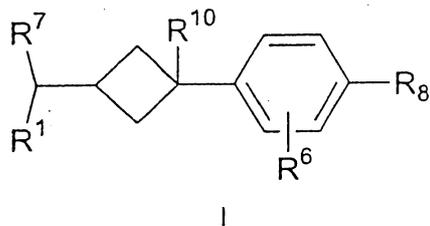
(6)

H₃ 受體調節劑，包括拮抗劑和逆轉激動劑。相對於其它組織胺受體，本發明之化合物對組織胺 H₃ 受體具高度選擇性，並擁有優越之藥物素質（藥物動力學）。尤其是，本發明之化合物選擇性地將 H₃R 與其它受體亞型 H₁R、H₂R 區分開。鑑於本技藝對組織胺 H₃ 受體激動劑、逆轉激動劑和拮抗劑的關注，可與組織胺 H₃ 受體互相作用之新穎化合物將對本技藝有非常令人滿意的貢獻。本發明根據發現一類對組織胺 H₃ 受體具有高度和特殊親和力之新穎的環丁芳基二胺類來提供對本技藝這方面的貢獻。

【發明內容】

發明摘述

本發明針對式 I 所示之化合物



或其藥學上可接受的鹽，其中：

R¹ 係選自如下群體：N₃、OR⁴，和 NR²R³；

R² 和 R³ 各自獨立地選自如下群體：

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代之 C₁-C₈ 烷基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C₁-C₄ 烷

(7)

基團：OH、一至四個 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_4 二烷基胺基、隨意地被一個鹵素所取代及隨意地被 C_6-C_{10} 芳氧基（此芳氧基隨意地被一至二個鹵素所取代）所取代之 C_6-C_{14} 芳基，和隨意地被 C_6-C_{10} 芳基所取代及隨意地被一至三個 C_1-C_4 烷基所取代之 5-10-員雜芳基；

C_3-C_7 環烷基；

C_6-C_{14} 芳基；

隨意地被一或多個 C_1-C_4 烷基所取代之 3-8-員雜環烷基；

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳磺醯基；

5-10-員之雜芳基；及

C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

其中 R^3 還可選自如下群體： C_6-C_{14} 芳羰基 - C_6-C_{14} 芳基； C_6-C_{14} 芳羰基 - 3-8-員雜環烷基； C_3-C_8 環烷羰基 - C_6-C_{14} 芳基； C_3-C_8 環烷羰基 - 3-8-員雜環烷基；3-8-員雜環烷羰基 - C_6-C_{14} 芳基；和 3-8-員雜環烷羰基 - 3-8-員雜環烷基；

或 R^3 和 R^2 與 NR^2R^3 基團之氮一起形成第一個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在此第一個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 $NR^{2'}$ ，或 CO 所替換，且此第一個 5-、6-，或 7-員脂環隨意地稠合至一 C_6-C_{10} 伸芳

(8)

基，並在一環碳原子上隨意地被選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被一或多個鹵素所取代，及隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基，

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，及隨意地被一或多個 C_1-C_4 二烷胺羰基所取代的 C_1-C_4 烷氧基，和

一或二個隨意且獨立地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代的 C_1-C_4 烷基；

其中 $R^{2'}$ 為

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 5-10-員的雜芳基：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷胺羰基，和氰基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基： C_1-C_2 烷氧羰基、隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員的雜芳基、一至四個 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 環烷基，和 C_6-C_{14} 芳基；

隨意地被一或二個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳基；

C_1-C_4 烷羰基；

或 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基- $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

R^4 為

(9)

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基：
 C_3-C_7 環烷基，

5-10-員的雜芳基，和

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_6-C_{14} 芳基：一、二或三個鹵素、氰基、一或二個 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 二-或三-氟烷基、隨意地被 C_6-C_{10} 芳磺醯基所取代的 C_1-C_4 烷基、硝基，和 5-10-員的雜芳基；

隨意地稠合至一 C_6-C_{10} 伸芳基團（此伸芳基隨意地被一或多個鹵素，或一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代）的 5-10-員的雜芳基，其中該 5-10-員的雜芳基係隨意地被一選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_6-C_{10} 芳基：一或多個鹵素、一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個 C_1-C_2 烷基；

隨意地被一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳羰基；

一或多個鹵素；

一至三個隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基（此芳基隨意且獨立地被一或多個鹵素，或一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代）所取代的 C_1-C_4 烷基；

C_1-C_2 二-或三-氟烷基；

一至二個 C_1-C_2 烷氧基團；

3-8-員的雜環烷基；

(10)

5-10-員的雜芳胺基；

C_1-C_2 烷胺羰基 - C_1-C_2 烷胺基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基 - C_1-C_2 烷胺基，此基團在 C_6-C_{10} 芳胺羰基之 C_6-C_{10} 芳基部分隨意地被一或多個鹵素所取代；

隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基，或一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基；

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳氧基；及

C_1-C_4 二烷基；

隨意地被一或多個鹵素所取代，及隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳氧基（此芳氧基隨意且獨立地被一至二個鹵素所取代）所取代的 C_6-C_{14} 芳基；

C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

或

隨意地被 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 磺醯基；

R^6 為氫、 C_1-C_4 烷基，或鹵素；

R^7 為氫、 $SO_2C_1-C_{10}$ 烷基、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基 - C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基 - C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各

(11)

C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

R^{10} 為 OH、鹵素，或氫；

R^8 為 CN、 $-CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 或 $C(=NR^{12})-NR^{13}R^{13'}$ ，

其中 R^{13} 、 $R^{13'}$ 各自獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基，且 R^{12} 為氫、 C_1-C_6 烷基、OH、 $O-C_1-C_6$ 烷基、 NH_2 、 NHC_1-C_6 烷基，或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，

或者，其中 $C(=NR^{12})-NR^{13}R^{13'}$ 代表 5-員雜芳基團，其中 R^{12} 為 O、NH，或 NC_1-C_6 烷基， R^{13} 和 $R^{13'}$ 一起代表 N 或以雙鍵鍵結至 $NR^{13}R^{13'}$ 基團之氮上的 $CR^{13''}$ ，且 $R^{13''}$ 為氫或 C_1-C_6 烷基；

或者，當 R^8 位於 R^6 之鄰位時， R^6 和 R^8 與該 R^6 和 R^8 所連接之芳環的碳一起形成一 5-員碳環；

$R^{2''}$ 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基、 C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基、 C_0-C_4 伸烷基、 $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

$R^{3''}$ 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳胺羰基、3-8-員的雜環烷基、 C_3-C_8 環烷羰基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_3-C_8 環烷羰基、3-8-員的雜環烷基、3-8-員的雜環烷基、3-8-員的雜環烷羰基、 C_6-C_{14} 芳基，或 3-8-員的雜環烷羰基、3-8-員的雜環烷基；

或者， $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 基團之氮一起形成第

(12)

二個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在該第二個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、NR¹¹，或 C=O 所替換，且該第二個 5-、6-，或 7-員脂環隨意地被一或二個 C₁-C₄ 烷基所取代，或隨意地被 OH 所取代，其中 R¹¹ 為氫，隨意地被一至四個鹵素所取代的 C₁-C₈ 烷基，C₃-C₇ 環烷基-C₀-C₄ 烷基、C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 烷基、5-10-員的雜芳基-C₀-C₄ 烷基，或 C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 伸烷基-O-C₀-C₄ 烷基，其中各 C₀-C₄ 烷基和各 C₀-C₄ 伸烷基隨意地被一至四個 C₁-C₄ 烷基所取代；且

R^{7'} 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₇ 環烷基-C₀-C₄ 烷基、C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 烷基、5-10-員雜芳基-C₀-C₄ 烷基，C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 伸烷基-O-C₀-C₄ 烷基，其中各 C₀-C₄ 烷基和各 C₀-C₄ 伸烷基隨意地被一至四個 C₁-C₄ 烷基，或 SO₂C₁-C₁₀ 烷基所取代。

本發明亦針對：

一種用於治療，如：可經由調節組織胺 H₃ 受體來治療之疾病或狀況的藥學組成物，此組成物含有如上述式 I 之化合物，及隨意地一種藥學上可接受的載體；

一種用於治療可經由調節組織胺 H₃ 受體來治療之疾病或狀況的治療方法，此方法包含給予需要這類治療之哺乳動物如上述之式 I 化合物；及

一種用於治療，如：選自如下群體之疾病或狀況的藥學組成物：抑鬱、情緒障礙、精神分裂症、焦慮、阿茲海默氏症、注意力缺乏過動症 (ADHD)、精神病、睡眠障

(13)

礙、肥胖、頭暈、癲癇、暈動病、呼吸病、過敏、由過敏誘發之呼吸道反應、過敏性鼻炎、鼻塞、過敏性充血、充血、低血壓、心血管疾病、胃腸道疾病、高和低能動性，及胃腸道之酸性分泌，此組成物含有如上述式 I 之化合物，和隨意地一種藥學上可接受之載體。

本發明亦針對用於治療選自此文所列之疾病或狀況的群體中的疾病或狀況的治療方法，此方法包含給予需要這類治療之哺乳動物如上述之式 I 化合物。

本發明亦針對一種組成物，其含有式 I 之化合物、組織胺 H₁ 拮抗劑，及隨意地一種藥學上可接受的載體。

本發明亦針對一種用於治療哺乳動物體內選如下群體之狀況的方法：過敏性鼻炎、鼻塞，和過敏性充血，此方法包含給予需要這類治療之哺乳動物一式 I 所示之化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑。

本發明亦針對一種組成物，其含有式 I 所示之化合物、神經傳導劑再攝取阻斷劑，及隨意地一種藥學上可接受的載體。

本發明亦針對一種用於治療哺乳動物體內選如下群體之狀況的方法：抑鬱、情緒障礙，和精神分裂症，此方法包含給予需要這類治療之哺乳動物一式 I 所示之化合物和神經傳導劑再攝取阻斷劑。

本發明之藥學組成物和方法可用來預防前段中所描述之疾病或狀況復發。預防這類復發可經由給予需要這類預防之哺乳動物如上述之式 I 化合物來達成，且可考慮作為

(14)

一種治療方法。

發明之詳細說明

本發明之化合物可具有光學中心，因此，可產生不同之鏡像異構型。如上述之式 I 包括所有鏡像體、非對映異構體，和其它在構造型式 I 中所描述之化合物的立體異構體，以及其外消旋和其它混合物。個別異構體可藉由已知方法取得，如：在最終產物或其中間體之製備方法中的光學解析、光學選擇性反應，或色層分離法。

以同位素標示之式 I 化合物，包括欲藉由 PET 或 SPECT 偵測之以同位素標示的式 I 化合物亦在本發明之範圍內。

本發明之式 I 化合物的順式和反式異構體亦在本發明之範圍內。

當第一個基團或取代基被二或多個基團或取代基所取代時，本發明包括其中存在著這類基團或取代基之組合的非限制性實施態樣。例如，隨意地被選自如下群體之取代基所取代的 5-10-員雜芳基："鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷胺羰基，和氰基"為一種可被引用符號內之任何取代基，或引用符號內之取代基的組合所取代的 5-10-員雜芳基。

當第一個基團或取代基被二或多個基團或取代基取代時，吾人理解這類取代基之數目不超過在第一個基團或取代基中可被取代之位置的數目。

(15)

"烷基"一詞係指碳原子之直鏈或側鏈。示範性之烷基團為 C_1-C_6 飽和烷基，此包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、異戊基、己基，等，包括其所有部分異構型，及其直鏈和側鏈型。"烷基"一詞亦用來代表具有一或多個碳-碳雙鍵之碳原子的直鏈或側鏈，如：乙烯基、丙烯基、丁烯基，等，以及具有一或多個碳-碳參鍵之碳原子的直鏈或側鏈，如：乙炔基、丙炔基、丁炔基，等。"芳基"一詞指環形之芳族烴。芳基團之實例包括苯基、萘基、蒽基、苯蒽基，等。"烷氧基"和"芳氧基"等詞分別代表"O-烷基"和"O-芳基"。"環烷基"一詞指環形碳原子之環形基團，其中該由碳原子形成之環可為飽和的，或在環中可含有一或多個碳-碳雙鍵。環烷基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，等，以及環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、環丁二烯基，等。此文中所使用之"環烷基"一詞亦欲代表含有至少二個稠合環之環形基團，如：金剛基、十氫萘基、原冰片烷基，其中該環形基團的一或二個環中亦可具有一或多個碳-碳雙鍵，如：二環[4.3.0]壬-3,6(1)-二烯基、二環戊二烯基、1,2,3,4-四氫萘基(tetralinyl)、茛烯基，等中之雙鍵。"鹵素"一詞代表氟、氯、溴，和碘。"雜芳基"一詞係指單環形或雙環形芳基團，其中有一或多個碳原子被選自如下群體之雜原子所取代：氮、氧和硫。若雜芳基團含有超過一個雜原子，則該雜原子可為相同或相異。較佳之雜芳基團為含有一至三個獨立地選自如下群體之雜原

(16)

子的 5-和 6-員環：氧、氮和硫。較佳之 5-和 6-員雜芳基包括：苯並 [b] 噻吩基、色烯基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、吡咯基、異苯並呋喃基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噻啶基、噁二唑基、噁吡基、噁唑基、吡嗪基、噻啶基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻啶基、噻吩基、三吡基，和吡基。

"雜環烷基"一詞係指一種環烷基系統，其中"環烷基"之定義如上，其中一或多個環碳原子被選自如下群體之雜原子所取代：氮、氧和硫。這類雜環烷基之實例包括氮雜雙環庚基、吡啶基、苯並吡啶基、1,3-二氫異吡啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啶基，和四氫-2H-1,4-噻吡基。

環形基團可以超過一種方式鍵結至另一基團。若未具體指出特殊之鍵結安排，則意指所有可能的安排。例如："吡啶基"一詞包括 2-，3-，或 4-吡啶基，且"噻吩基"一詞包括 2-或 3-噻吩基。

"C₀-C₄"一詞包括其中在鏈中無碳原子的實施態樣。因此，如："C₃-C₇ 環烷基-C₀-C₄ 烷基"、"C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 烷基"、"5-10-員雜芳基-C₀-C₄ 烷基"和"C₆-C₁₄ 芳基-C₀-C₄ 伸烷基-O-C₀-C₄ 烷基"分別包括 C₃-C₇ 環烷基、C₆-C₁₄ 芳基、5-10-員雜芳基，和 C₆-C₁₄ 芳基-O-C₀-C₄ 烷基。

"C₁-C₄ 二烷基基"一詞係指其中各烷基團獨立地為 C₁-

(17)

C₄ 烷基的二烷基基。

此文所使用之 "調節組織胺 H₃ 受體" 一詞係指作為組織胺 H₃ 受體調節劑。組織胺 H₃ 受體調節劑之實例包括組織胺 H₃ 受體拮抗劑和組織胺 H₃ 受體逆轉激動劑。類似地，"調節組織胺 H₃ 受體" 一詞包括作為組織胺 H₃ 受體拮抗劑，並包括作為組織胺 H₃ 受體逆轉激動劑。

此文所使用之 "單位劑型" 一詞為含有式 I 化合物之單位劑量的任何型式。單位劑型可為，如：錠劑或膠囊之型式。單位劑型亦可為液體型式，如：溶液或懸浮液。

本發明之組織胺 H₃ 受體調節劑可用來治療，尤其是：ADHD、肥胖、焦慮障礙和呼吸病。可藉由本發明治療之呼吸病包括：成人呼吸窘迫徵候群、急性呼吸窘迫徵候群、支氣管炎、慢性支氣管炎、慢性梗阻性肺病、囊性纖維變性、氣喘、肺氣喘、鼻炎和慢性鼻竇炎。

焦慮症包括，如：廣泛性焦慮障礙、驚懼症、PTSD，和社會焦慮障礙。心境調整障礙包括，如：抑鬱心境、混合之焦慮和抑鬱心境、行為紊亂，及混合之行為紊亂和抑鬱心境。除了 ADHD 外，注意力調整障礙還包括，如：注意力缺乏過動症，或其它因一般醫學狀況所引起之認知障礙。精神病包括，如：分裂情感性精神障礙，和精神分裂症；睡眠障礙包括，如：發作性睡病和遺尿。

還可藉由本發明之化合物、組成物和方法來治療的疾病或狀況的實例如下：抑鬱，包括，如：癌症患者之抑鬱、巴金森氏症患者之抑鬱、心肌梗塞後之患者的抑鬱、

(18)

感染人類免疫缺乏病毒（HIV）之患者的抑鬱、次徵候群
症狀性抑鬱、不孕婦女之抑鬱、兒童之抑鬱、重度抑鬱、
單一偶發性抑鬱、再發性抑鬱、兒童受虐所誘發之抑鬱、
產後憂鬱症、DSM-IV 重度抑鬱、難治性重度抑鬱、嚴重
抑鬱、精神病抑鬱、中風後抑鬱、神經痛、躁狂性抑鬱
病，包括混合偶發之躁狂性抑鬱病和抑鬱性偶發之躁狂性
抑鬱病、季節情感性疾病、兩極性抑鬱 BP I、兩極性抑鬱
BP II，或心情惡劣之重度抑鬱；心情惡劣；恐懼症，包
括，如：廣場恐懼症、社會恐懼症或單純性恐懼症；飲食
障礙，包括，如：厭食症或貪食症；化學依賴，包括，
如：酒精、古柯鹼、安非它命及其它精神興奮劑、嗎啡、
海洛因及其它類鴉片激動劑、苯並巴比妥和其它巴比妥、
尼古丁、二氮平、苯並二吡庚因及其它影響心理活動的物
質成癮；巴金森氏症，包括，如：巴金森氏症中之痴呆、
由精神安定劑誘發之巴金森氏症或遲發性運動障礙；頭
痛，包括，如：與血管病相關之頭痛；脫癮症候群；與年
齡相關之學習和心理障礙；神情呆滯；雙相性情感障礙；
慢性疲勞症候群；慢性或急性壓力；行為障礙；循環情感
性精神障礙；軀體病樣精神障礙，如：軀體化障礙、轉換
障礙、疼痛障礙、臆想病、身體畸形性疾病、未分化障
礙，和軀體樣 NOS；失禁；吸入障礙；中毒症候群；躁狂
症；反對性反抗症；周圍神經病；創傷後壓力症；晚期黃
體相不安症；特殊發展障礙；SSRI"疲乏"症候群，或者，
患者在初期之滿意反應後無法維持對 SSRI 治療之滿意反

(19)

應；及抽搐症，包括托雷德氏病。

此文所使用之"哺乳動物"係指哺乳動物綱中之任一員。例如：需要該治療或預防之哺乳動物可為人類。另一實例為，需要該治療或預防之哺乳動物可為除了人類以外之其它哺乳動物。

本質為鹼性之式 I 化合物可與多種不同之無機和有機酸類形成許多種不同的鹽類。酸加成鹽可經由下述方法很容易地製得：以在水性溶劑介質或合適之有機溶劑（如：甲醇或乙醇）中之實質上等量的選出的礦物或有機酸來處理此鹼性化合物。當小心地將溶劑蒸發時，可取得所需之固體鹽。

用於製備用來調配本質為鹼性之本發明藥學組成物的的活性化合物的藥學上可接受之酸性鹽類的酸類為那些可形成非-毒性酸加成鹽者，也就是，含有藥學上可接受之陰離子的鹽類。此種鹽類之非限制性實例包括：醋酸鹽、苯甲酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、重硫酸鹽、重亞硫酸鹽、溴酸鹽、丁-1,4-二酸鹽、卡波酸鹽（carpoate）、氨酸鹽、氯苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、反-丁烯二酸鹽、甘醇酸鹽、庚酸鹽、己-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、碘酸鹽、乳酸鹽、順-丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、一氫磷酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、草酸鹽、苯基丁酸鹽、苯基丙酸鹽、磷酸鹽、酞酸鹽、菲醋酸鹽（phylacetate）、丙磺酸鹽、丙炔酸鹽、丙

(20)

酸鹽、焦磷酸鹽、焦硫酸鹽、癸二酸鹽、辛二酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、二甲苯磺酸鹽、酸性磷酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酸性酒石酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖酸鹽、硝酸鹽、甲磺酸鹽和巴諾酸鹽 [也就是，1,1'-伸甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽)]。

在含有式 I 化合物、組織胺 H₁ 拮抗劑，及隨意地一種藥學上可接受之載體的本發明組成物的較佳實施態樣中，式 I 化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑之合併量為可有效治療選自如下群體之狀況的量：過敏性鼻炎、鼻塞，和過敏性充血。在該組成物之示範性實施態樣中，組織胺 H₁ 拮抗劑包括：氯雷他定 (loratidine) (克雷利汀™ (Claritin™))、地氯雷他定 (desloratidine) (克雷利納™ (Clarinox™))、費索芬納定 (fexofenadin) (艾來™ (Allegra™)) 和西替利啉 (cetirizin) (來泰克™ (Zyrtec™))。

在含有式 I 化合物、神經傳導劑再攝取阻斷劑，及隨意地一種藥學上可接受之載體的本發明組成物的較佳實施態樣中，式 I 化合物和神經傳導劑再攝取阻斷劑之合併量為可有效治療選自如下群體之狀況的量：抑鬱、心境障礙和精神分裂症。示範性之神經傳導劑再攝取阻斷劑包括：選擇性血清素再攝取抑制劑 (SSIRs)，或非選擇性血清素、多巴胺，或正腎上腺素再攝取抑制劑，包括：受讓給輝瑞公司之美國專利案第 4,536,518 號 (其併為此文之參考資料) 中所描述的的氟苯氧苯胺 (百憂解™)；舒托

(21)

林 (sertraline) (柔洛夫 (Zoloft) TM) ; 巴洛沙汀 (paroxetine) (巴索爾 (Paxel) TM) ; 和美國專利案第 4,831,031、4,883,795, 和 6,245,766 號 (其併爲此文之參考資料) 中所描述的的齊拉西酮 (ziprasidone) (喬頓 (Geodon) TM) 。

本發明之示範性實施態樣包括如下述之式 I 化合物 :

其中

(A) R^{10} 爲氫、F, 或 OH ;

(B) R^6 爲氫 ;

(C) R^7 爲氫, 或 C_1-C_6 烷基, 如 : 甲基 ;

(D) (D) R^8 爲 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$, 較合適的爲, 其中 $R^{7'}$ 爲氫, 且 $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 基團之氮一起形成第二個 5-、6-, 或 7-員脂環, 其中在該第二個 5-、6-, 或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 NR^{11} , 或 C=O 所替換, 且該第二個 5-、6-, 或 7-員脂環隨意地被一或二個 C_1-C_4 烷基所取代, 或隨意地被 OH 所取代, 其中 R^{11} 爲氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基、 C_0-C_4 烷基, 或 C_6-C_{14} 芳基、 C_0-C_4 伸烷基、 $O-C_0-C_4$ 烷基, 其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代; 而最合適的爲, 其中 $R^{7'}$ 爲氫, 且 $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 基團之氮一起形成吡咯啶基、嗎啉基、3-羥基吡咯啶基, 或六氫吡啶基;

或者, 其中 $R^{7'}$ 爲氫, 且 $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 各爲相同或相異之

(22)

C_1-C_4 烷基，如： R^3 和 R^2 各為甲基；

或者，其中 $R^{7'}$ 為氫，或 C_1-C_6 烷基，如：甲基；

及/或

(E) R^1 係選自如下群體：

a) NR^2R^3 ，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地選自如下群體：

隨意地被選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基： OH 、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_4 二烷基胺基、隨意地被一或多個鹵素所取代及隨意地被 C_6-C_{10} 芳氧基（其隨意地被一或二個鹵素所取代）所取代之 C_6-C_{14} 芳基，和隨意地被 C_6-C_{10} 芳基所取代及隨意地被一至三個 C_1-C_4 烷基所取代之5-10-員雜環烷基；

C_3-C_7 環烷基；

隨意地被一或多個 C_1-C_4 烷基所取代之3-8-員雜環烷基；

及

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳磺醯基；

或者， R^3 和 R^2 與 NR^2R^3 基團之氮形成第一個5-、6-，或7-員脂環，其中在該第一個5-、6-，或7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O 、 S 、 $NR^{2'}$ ，或 CO 所替換，且該第一個5-、6-，或7-員脂環隨意地稠合至 C_6-C_{10} 伸芳基，且在一環碳原子上隨意地被選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被一或多個鹵素所取代，及隨意地被一或多個

(23)

C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基，

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，及隨意地被一或多個 C_1-C_4 二烷胺羰基所取代的 C_1-C_4 烷氧基，和

隨意且獨立地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代的一或二個 C_1-C_4 烷基；

其中 $R^{2'}$ 為

隨意地被選自如下群體之取代基所取代的 5-10-員雜芳基：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷胺羰基，和氰基；

隨意地被選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基： C_1-C_2 烷氧羰基，和隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基；

隨意地被一或二個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳基；
或 C_1-C_4 烷羰基；

較合適的為，其中 R^2 和 R^3 各自獨立地為 C_1-C_4 烷基，或者， R^3 和 R^2 與 NR^2R^3 基團之氮一起形成第一個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在該第一個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 $NR^{2'}$ ，或 CO 所替換，

其中 $R^{2'}$ 為 C_1-C_4 烷基；較合適的為 R^3 和 R^2 與 NR^2R^3 基團之氮一起形成吡咯啉基、嗎啉基、3-羥基吡咯啉基，或六氫吡啶基；

b) OR^4 ，其中 R^4 為

隨意地被 C_6-C_{14} 芳基所取代之 C_1-C_4 烷基，而此 C_6-C_{14} 芳基隨意地被選自如下群體之取代基所取代：

(24)

一、二，或三個鹵素、氰基，一或二個 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 二-或三-氟烷基，及隨意地被 C_6-C_{10} 芳磺醯基所取代的 C_1-C_4 烷基、硝基，或 5-10-員之雜芳基：

隨意地稠合至 C_1-C_6 伸芳基（其隨意地被一或多個鹵素，或一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代）的 5-10-員雜芳基，其中該 5-10-員雜芳基隨意地被選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被選自如下群體之取代基所取代的 C_6-C_{10} 芳基：一或多個鹵素、一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個 C_1-C_2 烷基；

隨意地被一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳羰基；

一或多個鹵素；

一至三個隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基（其隨意地被一或多個鹵素，或一或多個烷氧基所取代）所取代的 C_1-C_4 烷基；

C_1-C_2 二-或三-氟烷基；

一或二個 C_1-C_2 烷氧基；

3-8-員的雜環烷基；

5-10-員的雜芳胺基；

C_1-C_2 烷胺羰基- C_1-C_2 烷胺基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基- C_1-C_2 烷胺基，此基團在 C_6-C_{10} 芳胺羰基之 C_6-C_{10} 芳基部分隨意地被一或多個鹵素所取代；

(25)

隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基或一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員的雜芳基；

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳氧基；

C_1-C_4 二烷基基；

或

隨意地被 C_1-C_2 烷基所取代之 C_6-C_{10} 芳磺醯基；

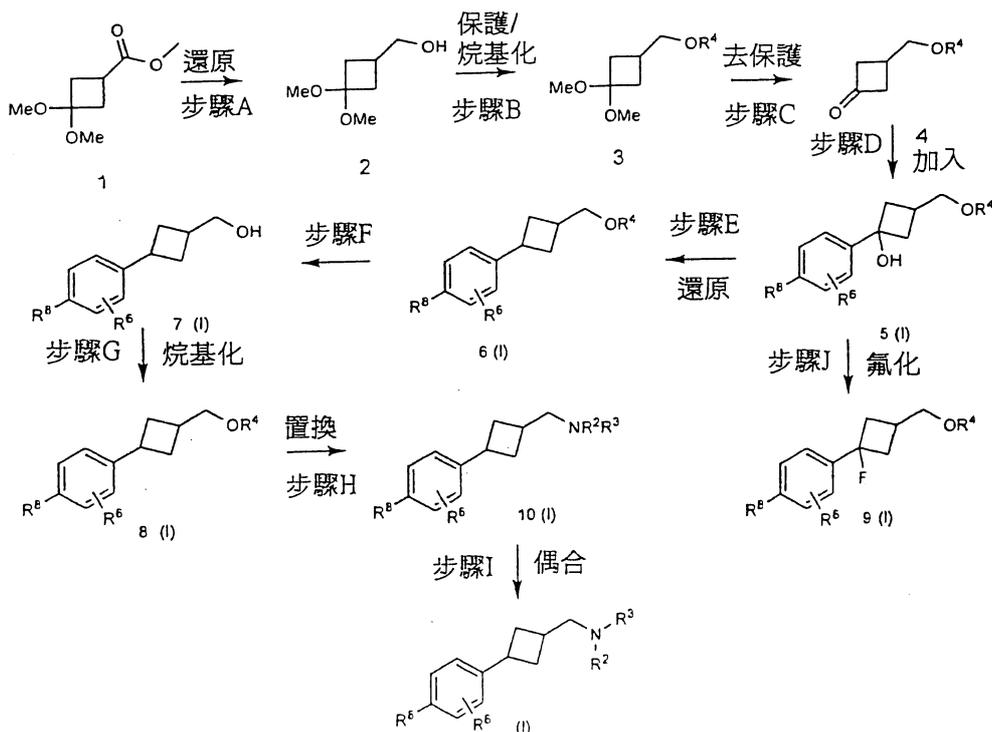
較合適的為， R^1 為 OR^4 ，其中 R^4 為 C_1-C_4 烷基

及 c) N_3 。

本發明之示範性實施態樣亦包括前述實施態樣 (A) - (E) 之任何組合。

根據本發明之示範性式 I 化合物可經由下列計劃製備：

計劃 1：



(26)

在計劃 1 中，式 I 化合物係依下述方法製備：

步驟 A：

通式 (1) 所示之化合物係從 3,3-二甲氧基-環丁羧酸甲酯，(1) (J.Org.Chem.1988, 53,3841 and J.Org.Chem.1996,61,2174) 合成。以適當之還原劑 (如：在二甘醇二甲醚中之氫化鋁鋰，或氫硼化鈉和三氯化鋁) 將酯 (1) 還原。此反應通常係在介於約 0°C 至所使用之溶劑的回流溫度間的反應溫度下，於質子惰性溶劑 (如：四氫呋喃，或二乙醚) 中作用，以產生醇 (2)。

步驟 B：

醇 (2) 之保護基團可從本技藝中所已知，及文獻 (如：T.W Greene P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1999) 中所描述之保護基團中選出。例如：醇 (2) 之保護/烷基化反應可經由將 (2) 在反應惰性溶劑 (如：四氫呋喃) 中與一種鹼，也就是氫化鈉、第三-丁氧化鉀，和與烷基鹵化物 (如：苄基溴)，或磺醯氯 (如：對甲苯磺醯氯) 反應以分別產生一種醚，或甲苯磺酸化物 (3)。

步驟 C：

(27)

(3) 之縮醛保護基團可經由本技藝中之已知方法 (如: T.W. Greene; P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1999) 去除。較佳之縮醛移除方法係將 (3) 在丙酮中與一種酸 (如: 氯化氫、對-甲苯磺酸一水合物, 或對-甲苯磺酸鈰錠) 在約室溫至約所使用之溶劑的回流溫度間的溫度下反應, 以產生酮 (4)。

步驟 D:

在有機金屬試劑 (如: 有機鋰、有機鎂鹵化物、有機銻、有機鈦、有機鋅、有機銅, 或有機鋁試劑) 之存在下, 將酮 (4) 與芳基溴化物反應, 以形成醇 (5)。有機鎂鹵化物 (格里納試劑) 或有機鋰試劑為較佳之試劑。此反應通常係在一種反應-惰性溶劑 (如: 四氫呋喃) 中, 於約 -78°C 至約室溫下作用, 以產生 (5), 一種式 (1) 之化合物。

步驟 E:

苺基醇 (5) 之還原反應係不摻水的條件下或在反應-惰性溶劑 (如: 二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷) 中, 於一種還原試劑 (如: 矽烷, 宜為三乙基矽烷、三異丙基矽烷, 或三苯基矽烷) 之存在下, 在約從室溫至約所使用之溶劑的回流溫度 (其中較佳之反應溫度為約 65°C) 下, 將 (5) 與一種酸 (宜為三氟醋酸) 反應來完成, 以產生 (6),

(28)

一種式 (I) 之化合物。

步驟 F：

當 (6) 之 R^4 為一種保護基團時，此基團係藉本技藝所已知之方法（如：T.W. Greene; P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1999）移除。例如：當保護基團為一種苄基醚時，較佳之移除方法係將 (6) 在標準氫化條件下（宜為在氫（壓力約 45psi）之存在下使用鈀黑），在乙醇或醋酸乙酯中反應，以產生 (7)，一種式 (I) 之化合物。當保護基團為一種甲苯磺酸化物時，較佳之移除方法係將 (6) 在質子性溶劑（宜為甲醇）中，於室溫下與鎂金屬反應，以產生 (7)，一種式 (I) 之化合物。

步驟 G：

以一種在反應惰性溶劑（此溶劑宜為四氫呋喃）中之鹼，也就是氫化鈉、第三-丁氧基鉀，及三乙胺，和以烷基鹵化物、雜芳基鹵化物、醯基氯，或磺醯氯（如：苄基溴、2-溴吡啶、乙醯氯，或對-甲苯磺醯氯）來處理第 (7) 型之化合物，以產生第 (8) 型之化合物，此為一種式 (I) 化合物。

步驟 H：

(29)

將第 (8) 型之化合物 (其中 $-OR^4$ 相當於一離基，如：甲苯磺醯基) 與醯胺或胺在反應惰性溶劑 (較佳之溶劑為二甲基乙醯胺) 中反應，以產生 (10)，一種式 (I) 之化合物。

步驟 I :

將第 (10) 型之化合物 (其中 R^2 及 / 或 R^3 為 H)，在一種三烷基鹼 (如：三乙胺或二異丙基乙胺)、氫化鈉之存在下，與羰基供給者，如：氯甲酸烷酯、醯基氯、酸酐、磺醯氯、異氰酸酯，或從羧酸和活化劑製備的活化的羧酸衍生物，此活化劑可為，如：聚合物-支撐之偶合劑，或，二環己基碳化二亞胺、1,1-羰醯二咪唑、三丙基膦酸酐、氯甲酸烷酯、雙- (2-酮基-3-噁唑啉基) 次膦醯氯，或苯並三唑-1-基氧基-三 (二甲胺基) 磷六氟磷酸化物在反應惰性溶劑 (二氯甲烷、醋酸乙酯、吡啶、四氫呋喃，或二乙醚) 中反應，以產生式 (I) 之化合物。

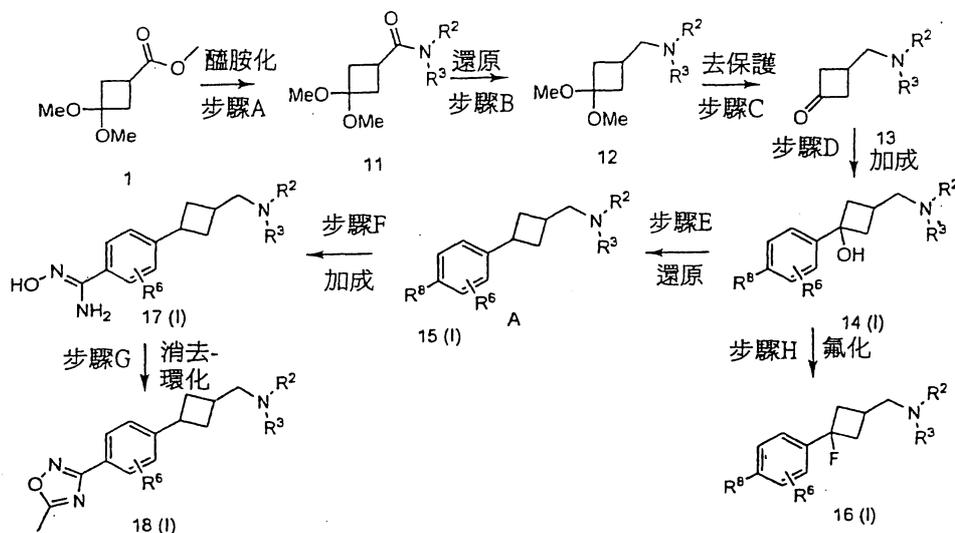
步驟 J :

將第 (5) 型之化合物與 N-氟苯磺醯亞胺在反應惰性溶劑 (較佳之溶劑為甲苯) 中，在從室溫至所使用之溶劑的回流溫度 (其中 110°C 為示範之反應溫度) 下反應，以產生 (9)，一種式 (I) 之化合物。

根據本發明之示範性式 1 化合物亦可經由計劃 2 製備：

(30)

計劃 2



在計劃 2 中，式 I 化合物係依下述方法製備：

步驟 A：

通式 (I) 所示之化合物係從 3,3-二甲氧基-環丁羧酸甲酯，(1) (J.Org.Chem.1988,53,3841 and J.Org.Chem.1996,61,2174) 合成。將酯 (1) 在反應惰性溶劑 (其中較佳之溶劑為乙腈) 中，於溴化鎂之存在下，在從約室溫至所使用之溶劑的回流溫度間的反應溫度 (該油浴之較佳溫度為 90°C) 下，與一級胺或二級胺反應，以產生醯胺 (11)。

步驟 B：

以適當之還原劑 (如：在四氫呋喃中之氫化鋁鋰，或甲硼烷) 將醯胺 (11) 還原。此反應通常係在從約 0°C 至所使用之溶劑的回流溫度間的反應溫度下，於質子惰性溶

(31)

劑（如：四氫呋喃，或二乙醚）中作用，以產生胺（12）。

步驟 C：

（12）之縮醛保護基團可藉由本技藝中所已知之方法（如：T.W. Greene; P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1999）去除。較佳之縮醛移除方法係將（12）在丙酮中與一種酸（如：氯化氫、對-甲苯磺酸一水合物，或對-甲苯磺酸鈰錠）在約室溫和約所使用之溶劑的回流溫度間的溫度下反應，以產生酮（13）。

步驟 D：

在有機金屬試劑（如：有機鋰、有機鎂鹵化物、有機鈷、有機鈦、有機鋅、有機銅，或有機鋁試劑）之存在下，將酮（13）與芳基溴反應，以形成醇（14）。有機鎂鹵化物（格里納試劑）或有機鋰試劑為較佳之試劑。此反應通常係在一種反應-惰性溶劑（如：四氫呋喃）中，於約-78℃至約室溫下作用，以產生（14），一種式（I）之化合物。

步驟 E：

苄基醇（14）之還原反應係在不摻水之條件下或在反應-惰性溶劑（如：二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）中，於一

(32)

種還原試劑（如：矽烷，宜為三乙基矽烷、三異丙基矽烷，或三苯基矽烷）之存在下，在約室溫至約所使用之溶劑的回流溫度（其中約 65°C 為較佳者）間之反應溫度下，將（14）與一種酸（宜為三氟醋酸）反應來完成，以產生（15），一種式（I）之化合物。或者，（14）之羥基團可藉由二-步驟之程序未移除：首先，在一種反應-惰性溶劑（以 1,2-二氯乙烷較佳）中，於約 65°C 之反應溫度下，以一種酸（其中甲磺酸為較佳者）處理醇（14）。利用妥善設立之條件將所產生之粗物質還原。在碳上鈀和氫（壓力 45psi）之存在下，將在 1,2-二氯乙烷中之粗烯烴進行反應，以產生（15），一種式（I）之化合物。

步驟 F：

在一種鹼（宜為碳酸氫鈉）之存在下，在極性質子性溶劑（以較低之醇的溶劑較佳，也就是甲醇）中，將第（15）型的化合物（其中 $R^8 = CN$ ）與羥基胺氫氨酸鹽在約 70°C 之反應溫度下反應，以產生（17），一種式（I）之化合物。

步驟 G：

在反應惰性溶劑（如：1,2-二氯乙烷）中，將（17）與醋酸酐在所使用之溶劑的回流溫度下反應，以產生（18），一種式（I）之化合物。

(33)

步驟 H：

在反應惰性溶劑（較佳之溶劑為甲苯）中，於室溫至所使用之溶劑的回流溫度（其中 110℃ 為較佳之反應溫度）間，將第（14）型之化合物與 N-氟苯磺醯亞胺反應，以產生（16），一種式（I）之化合物。

根據本發明之示範性式 I 化合物如下：

- 3-苄氧甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇，
 1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，
 1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，
 [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，
 甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
 甲酯，
 3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
 苄腈，
 2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
 苄腈，
 4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
 苄腈，
 1-{4-[3-(3-甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
 啉，
 1-{4-[3-(3-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，
 1-{4-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-
 吡咯啉，
 1-(4-{3-[(3-氯-2-氟-苯基) 甲氧甲基]-環丁基}-苄

(34)

基) -吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (3 - 甲氧基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - (4 - { 3 - [(3,4 - 二氟 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉，

1 - (4 - { 3 - [(3,5 - 二氟 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (3 - 甲基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (3 - 氟 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (4 - 氟 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (4 - 三氟甲基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - (4 - { 3 - [(2,4 - 二氟 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉，

1 - (4 - { 3 - [(3,4 - 二氟 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (3 - 三氟甲基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (4 - 第三 - 丁基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (2 - 氟 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

1 - { 4 - [3 - (3 - 二氟甲氧基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉，

(35)

1 - { 4 - [3 - (2 - 苯磺醯甲基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 ,

1 - { 4 - [3 - (1 - 苄基 - 乙氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 ,

1 - { 4 - [3 - (4 - 甲基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 ,

1 - { 4 - [3 - (3 - 硝基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 ,

1 - (4 - { 3 - [(2 - 甲氧基 - 5 - 硝基 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉 ,

1 - { 4 - [3 - (3 - 三氟甲氧基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 ,

1 - (4 - { 3 - [(3,5 - 二甲氧基 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉 ,

2 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苄基) - 環丁基甲氧甲基] - 吡啉 ,

1 - (4 - { 3 - [(2,3,4 - 三氟 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉 ,

1 - { 4 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苄基) - 環丁基甲氧甲基] - 苄基 } - 1H - 吡啶 ,

1 - (4 - { 3 - [(3,5 - 二甲基 - 苄基) 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉 ,

2 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苄基) - 環丁基甲氧基] - 噁啉 ,

(36)

8-甲氧基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

7-氟-4-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

2,5-二甲基-3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

2-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

3-甲氧基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒啶，

1-{4-[3-(2-溴-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

2,4-二甲氧基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯，

反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯，

反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，

(37)

順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，

順-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

反-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-5-甲基-4-六氫吡啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-吡啶-4-基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺，

順-2-{{3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基}-4-三氟甲基-嘧啶，

順-5-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基

(38)

甲氧基]-嘧啶，

順-(4-氯-苯基)-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-甲酮，

順-1,3-二甲基-1-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-脲，

順-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-甲基-6-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

順-3-(3-氯-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-脲，

順-5-(4-甲氧基-苯氧基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

順-5-(3-氯-苯氧基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(3-甲基-5-苯基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡}，

5-氟-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯

(39)

基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-六氫吡啶-1-基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-4-苯基-2-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-6-三氟甲基-嘧啶，

順-4-甲基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

順-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-4-鄰-甲苯基-嘧啶，

順-5-(5-碘-2-甲氧基-苄基)-3-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]甲氧基}-嗒吡，

順-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻啶，

順-6-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶-4-羧酸苯醯胺，

順-4-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(2-甲氧基-苄基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-二甲基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁

(40)

基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺，

順-4-甲基-6-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-
環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-甲基-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-
苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(3,5-二甲基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-
基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡，

順-3-(2,5-二甲基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-
基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡，

順-5-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯
基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-(4-甲氧基-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-
苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯
基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲
基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

二甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲
基]-胺，

1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶-1-基}-乙酮，

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎

(41)

啉，

5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

順-5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

順-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉-2-基}-吡啶，

順-(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉-2-基}-吡啶，

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-

(42)

嗎啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶基 對甲苯磺酸酯，

反-5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

反-2-{乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-胺基}-乙醇，

反-3,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-六氫吡啶，

反-環己基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-胺，

反-苄基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁
基甲基]-胺，

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶，

反-3-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶，

反-4-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶，

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-吡咯啉，

反-2,6-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-六氫吡啶，

反-甲基-吡啶-3-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯

(43)

基) -環丁基甲基]-胺，

反 - (2R,5R) -2,5-二甲基 -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-吡咯啉，

反 -環丙基甲基 -丙基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-2,3-二氫 -1H-異吲哚，

反 - (2R,6S) -2,6-二甲基 -4-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-嗎啉，

反 -4-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 -2-酮，

反 - (S) -2-甲氧甲基 -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-吡咯啉，

反 - (3,5-雙 -三氟甲基 -苄基) -{[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基]甲基}-胺，

反 - (5-甲基 -吡啶 -2-基甲基) -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 - (2-甲基 -吡啶 -3-基甲基) -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 -吡啶 -2-基甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 -反 -2-{4-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 -1-基}-異菸鹼脲，

反 -甲基 -吡啶 -2-基甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯

(44)

基) -環丁基甲基]-胺，

反 - (3-氯 -5-三氟甲基 -吡啶 -2-基甲基) -{ [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基]甲基 }-胺，

反 -3-乙基 -5- { (R) -1- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -吡咯啉 -2-基 } - [1,2,4] 嘓二唑，

反 - (6-甲基 -吡啶 -2-基甲基) - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -胺，

反 - (2-氯 -6-氟 -苄基) -丙基 - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -胺，

反 - [3- (3,5-二甲基 -吡啶 -1-基) -苄基] -甲基 - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -胺，

反 -1- (5-氯 -2-甲氧基 -苄基) -4- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -六氫吡啶，

反 - (3S,4aS,8aS) -2- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -十氫 -異喹啉 -3-羧酸第三 -丁醯胺，

反 - (1-苄基 -六氫吡啶 -4-基甲基) -甲基 - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -胺，

反 - (S) -1- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -吡咯啉 -2-羧酸醯胺，

反 - (8-甲氧基 -喹啉 -5-基甲基) -甲基 - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -胺，

反 -4- (4-氯 -苯氧基) -1- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -六氫吡啶，

反 -4- (2-甲氧基 -苯氧基) -1- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲

(45)

基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 六氫吡啶 ,

反 - 4 - (3 - 氯 - 苯氧基) - 1 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 六氫吡啶 ,

反 - 甲基 - (4 - 苯氧基 - 苄基) - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺 ,

反 - [1 - (2 - 甲氧基 - 乙基) - 六氫吡啶 - 4 - 基甲基] - 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺 ,

反 - 1 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 4 - 對 - 甲苯氧基 - 六氫吡啶 ,

反 - 2 - { 苄基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺基 } - 乙醇 ,

反 - [2 - (3,4 - 二甲氧基 - 苯基) - 乙基] - 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺 ,

反 - 甲基 - 丙 - 2 - 炔基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺 ,

反 - 4 - 吡咯啉 - 1 - 基 - 1 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 六氫吡啶 ,

反 - 異丙基 - (2 - 甲氧基 - 乙基) - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 胺 ,

反 - 1 - 苄基 - 4 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 六氫吡啶 ,

反 - 1 - 乙基 - 4 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁基甲基] - 六氫吡啶 ,

反 - 2 - { 異丙基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基甲基 - 苯基) - 環丁

(46)

基甲基]-胺基}-乙醇，

反-(2-甲氧基-乙基)-丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-(R)-1-苯基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(4S,4aS)-4-苯基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-十氫-喹啉-4-醇，

反-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮，

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-[1,4]二吡半(diazepane)，

反-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼脲，

反-乙基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-二乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-苄基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(S)-2-吡咯啉-1-基甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

反-(S)-1-苄基-吡咯啉-3-基)-乙基-[3-(4-吡咯

(47)

啉 -1-基 甲基 - 苄基) - 環丁基 甲基]- 胺 ，

反 - 第三 - 丁基 - (2- 甲氧基 - 乙基) - [3- (4- 吡咯啉 -1- 基 甲基 - 苄基) - 環丁基 甲基]- 胺 ，

反 -4- (2- 氟 - 苄氧基) -1- [3- (4- 吡咯啉 -1- 基 甲基 - 苄基) - 環丁基 甲基]- 六氫吡啶 ，

反 -N- 乙基 -N',N'- 二 甲基 -N- [3- (4- 吡咯啉 -1- 基 甲基 - 苄基) - 環丁基 甲基]- 乙 -1,2- 二 胺 ，

反 - 二 環 丙 基 甲 基 - 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 ，

反 - 丁 基 - 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 ，

反 -N,N,N'- 三 甲 基 -N'- [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 乙 -1,2- 二 胺 ，

反 -1- (1- 甲 基 -1H- 咪 唑 -2 基 甲 基) -4- [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 六 氫 吡 啶 ，

反 -2,5- 二 甲 基 -1- [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]-2,5- 二 氫 -1H- 吡 咯 ，

反 - ((S) -1- 苄 基 - 吡 咯 啉 -3- 基) - 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 ，

反 - (4- 氟 - 苄 基) - 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 ，

反 -1- 苄 基 -8- [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]-1,3,8- 三 氮 雜 - 螺 [4,5] 癸 -4- 酮 ，

反 -2- { 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啉 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基

(48)

甲基]-胺}-乙醇，

反-3-苄基-7-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

反-3-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-胺基}-丙-1-醇，

反-異丁基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-胺，

反-乙基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-胺，

反-二甲基-{(R)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯
基)-環丁基甲基]-吡咯啉-3-基}-胺，

反-異丙基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環
丁基甲基]-胺，

反-甲基-(5-丙基-1H-吡啶-3-基甲基)-[3-(4-吡咯
啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(1R,2S)-2-{甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯
基)-環丁基甲基]-胺基}-1-苯基-丙-1-醇，

反-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲
基]-六氫吡啶-4-基}-苯並嘔啶，

反-3-丙基-7-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

反-苄基-(R)-1-苯基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基
甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-第三-丁基-乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-

(49)

環丁基甲基]-胺，

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]- (1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基甲基)-胺，

反-4-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-丁-1-醇，

反-(1R,2R)-2-{甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-1-苯基-丙-1-醇，

反-苄基-乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-6-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼腈，

反-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]- (2-三氟甲基-苄基)-胺，

反-3-(3-甲氧基-苯基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-萸，

反-甲基-苯乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-3-{吡啶-2-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-丙-1-醇，

反-雙-吡啶-2-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

(50)

反 - 雙 - (3- 氯 - 苄基) - [3 - (4- 吡咯啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 ，

反 - 環 丙 基 - [3 - (4- 吡咯啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 基 甲 基] - (1, 3, 5- 三 甲 基 - 1H- 吡 啶 - 4- 基 甲 基) - 胺 ，

反 - 甲 基 - 吡 啶 - 4- 基 甲 基 - [3 - (4- 吡咯啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 ，

反 - 3 - (3, 4- 二 氟 - 苄基) - 6 - [3 - (4- 吡咯啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 基 甲 基] - 5, 6, 7, 8- 四 氫 - 4H- 1, 2, 3a, 6- 四 氮 雜 - 萹 ，

3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 1 - (4- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 醇 ，

1 - (4- 六 氫 吡 啶 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 醇 ，

1 - (4- 苄 氧 甲 基 - 苄基) - 3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 醇 ，

4 - (1- 羥 基 - 3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 基) - 苄 脛 ，

1 - (4- 嗎 啉 - 4- 基 甲 基 - 苄基) - 3- 六 氫 吡 啶 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 醇 ，

3- 嗎 啉 - 4- 基 甲 基 - 1 - (4- 嗎 啉 - 4- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 醇 ，

1 - (4- 二 甲 胺 甲 基 - 苄基) - 3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 醇 ，

3 - (4- 嘧 啶 - 2- 基 - 六 氫 吡 嘧 啶 - 1- 基 甲 基) - 1 - (4- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 苄基) - 環 丁 醇 ，

1 - [4 - (3- 吡 咯 啉 - 1- 基 甲 基 - 環 丁 基) - 苄基] - 吡 咯 啉 ，

(51)

4-[4-(3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁基)-苄基]-嗎啉，
1-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-六氫吡
啶，

二甲基-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-
胺，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄脞，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-N-羥基-苄脞，

5-甲基-3-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-
[1,2,4]噁二唑，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄胺，

1-(3-對-甲苯基-環丁基甲基)-吡咯啉，

反-1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，和

反-1-[4-(3-疊氮甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉。

根據本發明之較佳的化合物實例包括：

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧
基]-嘧啶，

反-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基
甲氧基]-嘧啶，

反-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基
甲氧基]-嗒吡，

順-5-甲基-4-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲
基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-吡啶-4-基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環
丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺，

(52)

順 -2- { [3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] 氧基 } -4-三 氟 甲 基 - 嘧 啶 ，

順 -5- 苯 基 -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

順 - (4- 氯 - 苯 基) - {6- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嗒 吡 啶 -3-基 } - 甲 酮 ，

順 -1,3- 二 甲 基 -1- {6- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嗒 吡 啶 -3-基 } - 脲 ，

順 -4- 吡 咯 啉 -3-基 -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

順 -4- 甲 基 -6- 吡 咯 啉 -3-基 -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

順 -4- (3- 氯 - 苯 基) -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 喹 啉 ，

順 -3- (3- 氯 - 苯 基) -1- 甲 基 -1- {6- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嗒 吡 啶 -3-基 } - 脲 ，

順 -5- (4- 甲 氧 基 - 苯 氧 基) -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

順 -4- 吡 啶 -2-基 -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 喹 啉 ，

順 -5- (3- 氯 - 苯 氧 基) -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

順 -4- 苯 基 -6- 六 氫 吡 啶 -4-基 -2- [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 氧 基] - 嘧 啶 ，

(53)

順-3-(3-甲基-5-苯基-吡唑-1-基)-6-{{3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基}氧基}-嗒吡，

5-氟-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-六氫吡啶-1-基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-4-苯基-2-{{3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基}氧基}-6-三氟甲基-嘧啶，

順-4-甲基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

順-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-4-鄰-甲苯基-嘧啶，

順-5-(5-碘-2-甲氧基-苄基)-3-{{3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基}甲氧基}-嗒吡，

順-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻唑啉，

順-6-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶-4-羧酸苯醯胺，

順-4-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

(54)

順-3-(2-甲氧基-苄基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-二甲基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺，

順-4-甲基-6-苄基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-甲基-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(3,5-二甲基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嗒吡}，

順-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嗒吡}，

順-5-(3-氯-苄基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-(4-甲氧基-苄基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苄基-6-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苄基-6-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

二甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧基]-胺，

(55)

1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮，

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-硫代嗎啉，

反-6-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼腈，

反-1-甲磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-1-乙磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-1-(丙-2-磺醯基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2-甲基-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮，

反-(1S,4S)-2-甲磺醯基-5-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚烷，

順-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮；和

(56)

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
硫代嗎啉。

在下列實例中，下列名詞具有下列通用定義：

DIPEA：二異丙基乙胺

DMF：二甲基甲醯胺

MgSO₄：硫酸鎂

DMA：二甲基乙醯胺

LRMS：低解析質譜分析

°C：攝氏溫度度數

calcd：計算出的

d：天；雙峯（光譜的）

DCE：1,2-二氯乙烷

EtOAc：醋酸乙酯

g：克

hr：小時

Hz：赫茲

J：偶合常數（在NMR中）

L：升

LAH：氫化鋁鋰

MHz：百萬赫茲

Min：分鐘

m/z 質量對電荷比（在質譜分析中）

obsd：觀察到的

PPTs：對-甲苯磺酸鉍錠

(57)

TsO : 對 - 甲 苯 磺 酸 化 物

Rf : 留 存 因 子 (在 色 層 分 析 中)

Rt : 留 存 時 間 (在 色 層 分 析 中)

rt : 室 溫

s : 單 峯 (NMR) , 秒

t : 三 峯

TFA : 三 氟 醋 酸

TFAA : 三 氟 醋 酸 酐

THF : 四 氫 呋 喃

TLC : 薄 層 色 層 分 析

Ts : 甲 苯 磺 醯 基 , 對 - 甲 苯 磺 醯 基

TsOH : 對 - 甲 苯 磺 酸

溶劑係購買取得，且可直接使用不需純化。計算之產量為經由薄層色層分析和 NMR 判定為均質之物質的產量。薄層色層分析係經由在默克奇士膠 (Merck Kieselgel) 60 F 254 盤上，以指示之溶劑進行洗提，以 254nmUV 燈目視檢查，並以水溶性 KMnO_4 溶液，或 12-鉬磷酸之乙醇溶液染色來進行。閃蒸管柱色層分析係利用所指出之尺寸的預先-裝填的拜特吉 (Biotage) 或 ISCO 管柱來進行。核磁共振 (NMR) 光譜係在優你特 (Unity) 400 或 500 上，分別在 400 MHz 或 500MHz (用於 ^1H) ，及分別在 100MHz 或 125MHz (用於 ^{13}C) 取得。質子 ^1H NMR 光譜之化學位移的記錄法為：相對於 7.24ppm 處之 CDCl_3 的單峯而言，每一百萬的份數。 ^{13}C

(58)

NMR 光譜之化學位移的記錄法為：相對於 77ppm 處之 CDCl_3 的三峯的中心線而言，每一百萬下場 (downfield) 的份數。質譜分析係在 APCI 吉爾森 (Gilson) 215，微量 (micromass) ZMD (50% 乙腈 / 50% 水) 分光計上進行。

HPLC 係根據下述方法進行：

方法 A：製備性條件 (瓦特士 (Waters) 600 & 瓦特士 2767 樣本管理者 (Sample Manager))；管柱：瓦特士對稱 C_{18} (Symmetry C_{18})，5 微米，30x150 毫米鋼柱，部件 # WAT248000，序號 M12921A01；溶劑 A-0.1% 三氟醋酸 / 水；溶劑 B-乙腈；注射體積：850 微升；時間 0.0，100% 溶劑 A，0% 溶劑 B，流速 20；時間 2.0，100% 溶劑 A，0% 溶劑 B，流速 20；時間 12.0，0% 溶劑 A，100% 溶劑 B，流速 20；時間 15.0，0% 溶劑 A，100% 溶劑 B，流速 20；時間 15.1，100% 溶劑 A，0% 溶劑 B，流速 20；時間 20.0，100% 溶劑 A，0% 溶劑 B，流速 20。

質譜 (微量 ZO) 條件；毛細管 (kV)：3.0；錐體 (V)：20；萃取器 (V)：3.0；RF 鏡 (V)：0.5；來源溫度 (°C)：120；去溶媒溫度 (°C)：360；去溶媒氣流 (升 / 小時)：450；錐體氣流 (升 / 小時)：150；LM 解析：15；HM 解析：15；離子能：0.2；倍增器：550。

分裂器；LC 包奇斯 (LC Packings) 之 Acurate，1/10,000；優測奇 (Upchurch) 針閥設定：14；補足唧筒 (Make up pump) (瓦特士 515) 流速 (毫升 / 分)：1。

(59)

PDA (瓦特士 996) 設定 ; 開始 / 結束波長 (nm) : 200/600 ; 解析 : 1.2 ; 樣本速度 : 1 ; 管道 : TIC , 254nm 和 220nm 。

方法 B : 製備性條件 (瓦特士 600 & 瓦特士 2767 樣本管理者) ; 管柱 : 瓦特士塞特拉 (Xterra) PrepMS C₁₈ 管柱 , 5 微米 , 30x150 毫米鋼柱 , 部件 #186001120 , 序號 T22881T 09 ; 溶劑 A - 0.1% 三氟醋酸 / 水 ; 溶劑 B - 乙腈 ; 注射體積 : 1050 微升 ; 時間 0.0 , 100% 溶劑 A , 0% 溶劑 B , 流速 20 ; 時間 2.0 , 100% 溶劑 A , 0% 溶劑 B , 流速 20 ; 時間 12.0 , 0% 溶劑 A , 100% 溶劑 B , 流速 20 ; 時間 14.0 , 0% 溶劑 A , 100% 溶劑 B , 流速 20 ; 時間 14.1 , 100% 溶劑 A , 0% 溶劑 B , 流速 20 ; 時間 19.1 , 100% 溶劑 A , 0% 溶劑 B , 流速 20 。

質譜 (微量 ZO) 條件 ; 毛細管 (kV) : 3.0 ; 錐體 (V) : 20 ; 萃取器 (V) : 3.0 ; RF 鏡 (V) : 0.5 ; 來源溫度 (°C) : 120 ; 去溶媒溫度 (°C) : 360 ; 去溶媒氣流 (升 / 小時) : 450 ; 錐體氣流 (升 / 小時) : 150 ; LM 解析 : 15 ; HM 解析 : 15 ; 離子能 : 0.2 ; 倍增器 : 550 。

分裂器 ; LC 包奇斯之 Accurate , 1/10,000 ; 優測奇針閥設定 : 14 ; 補足唧筒 (瓦特士 515) 流速 (毫升 / 分) : 1 。

PDA (瓦特士 996) 設定 ; 開始 / 結束波長 (nm) : 200/600 ; 解析 : 1.2 ; 樣本速度 : 1 ; 管道 : TIC , 254nm 和 220nm 。

(60)

方法 C：製備性條件（瓦特士 600&瓦特士 2767 樣本管理者）；管柱：瓦特士對稱 C₁₈，5 微米，30x150 毫米鋼柱，部件 #WAT248000，序號 12921A01；溶劑 A-0.1% 三氟醋酸/水；溶劑 B-乙腈；注射體積：850 微升；時間 0.0，90%溶劑 A，10%溶劑 B，流速 20；時間 10.0，0%溶劑 A，100%溶劑 B，流速 20；時間 12.0，0%溶劑 A，100%溶劑 B，流速 20。

質譜（微量 ZO）條件；毛細管（kV）：3.0；錐體（V）：20；萃取器（V）：3.0；RF 鏡（V）：0.5；來源溫度（℃）：120；去溶媒溫度（℃）：360；去溶媒氣流（升/小時）：450；錐體氣流（升/小時）：150；LM 解析：15；HM 解析：15；離子能：0.2；倍增器：550。

分裂器；LC 包奇斯之 Acurate，1/10,000；優測奇針閥設定：14；補足唧筒（瓦特士 515）流速（毫升/分）：1。

PDA（瓦特士 996）設定；開始/結束波長（nm）：200/600；解析：1.2；樣本速度：1；管道：TIC，254nm 和 220nm。

下列中間體可經由所顯示之程序來製備：

中間體 1-一般程序 A：

步驟 A：

（3,3-二甲氧基-環丁基）-甲醇。將氫化鋁鋰之溶液（103.3 毫升，1M 四氫呋喃）一滴滴地加入 0℃（冰/水

(61)

浴)，在 40 毫升四氫呋喃中之 3,3-二甲氧基-環丁羧酸甲酯 (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 and J. Org. Chem. 1996, 61, 2174) (15.0 克, 86.1 毫莫耳) 的攪拌溶液中。全部加入後，將反應物暖至室溫，並攪拌 12 小時。利用 Feiser & Feiser 的方法逐漸形成反應物，再將其通過寅式鹽塞過濾，並在減低之壓力下濃縮，以產生 (3,3-二甲氧基-環丁基)-甲醇 (12.4 克, 99% 粗產量)，此為一種無色油。此物質可直接使用，不需進一步純化。

500 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 3.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 3H), 1.94 (bs, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 101.0, 66.9, 48.7, 48.4, 34.3, 27.0; C₇ H₁₄ O₃, 146.185, MS 低解析 (M-OCH₃) = 115.1;

中間體 2-一般程序 A:

步驟 B:

[(3,3-二甲氧基-環丁基)甲氧甲基]-苯。將第三-丁氧化鉀之溶液 (163 毫升, 1M 四氫呋喃) 加入室溫之在 100 毫升四氫呋喃中的粗 (3,3-二甲氧基-環丁基)-甲醇 (11.9 克, 81.5 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘，再加入苺基溴 (10.2 毫升, 85.6 毫莫耳)。30 分鐘後，TLC 分析指出起始物質已完全用盡。以水將反應物驟冷，並以二氫甲烷稀釋之。將有機層分開，在硫酸鎂

(62)

上乾燥，過濾後，再在減低之壓力下濃縮。利用拜特吉管柱 75 中號，以己烷至 5%EtOAc/己烷之梯度洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，在減低之壓力下濃縮之，以產生標題化合物（13.2 克，69%產量），此為一種無色油。

Rf = 0.75 (40% EtOAc / 己烷) ; 500 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.25 (m, 5H) , 4.52 (s, 2H) , 3.48 (d, J = 7.0Hz, 2H) , 3.16 (s, 3H) , 3.12 (s, 3H) , 2.44-2.26 (m, 3H) , 1.90-1.84 (m, 2H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 138.8 , 128.6 , 127.9 , 127.8 , 101.1 , 74.7 , 73.2 , 48.6 , 48.4 , 34.9 , 24.9 ; C₁₄H₂₀O₃ , 236.309 , MS 低解析 (M-OCH₃) = 205.3 ;

中間體 3-一般程序 A :

步驟 C :

3-苄氧甲基-環丁酮。將對-甲苯磺酸一水合物（2.1 克，11.0 毫莫耳）加入在 200 毫升丙酮：水（3：1）之混合物中的 [(3,3-二甲氧基-環丁基) 甲氧甲基]-苯（13.0 克，55.1 毫莫耳）的攪拌溶液中。將反應混合物在 65°C 加熱 45 分鐘。TLC 和 GS/MS 分析均指出起始物質已完全用盡。將反應物冷卻至室溫，再在減低之壓力下去除丙酮。以醋酸乙酯稀釋所產生之混合物，並以 5%NaOH 水溶液清洗之。將不同層分開，並將有機層在硫酸鎂上乾燥，再通過玻璃漏斗進行過濾，然後在減低之壓力下濃縮

(63)

之。利用拜特吉管柱 75 小號，以 10%EtOAc/己烷洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，在減低之壓力下濃縮之，以產生標題化合物（6.0 克，58%產量），此為一種無色油。

Rf = 0.35 (30% EtOAc / 己烷) ; 500 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1 H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 207.6, 138.3, 128.7, 127.9, 127.8, 73.4, 73.1, 50.2, 23.9 ; C₁₂ H₁₄ O₂, 190.241, GC/MS 190, 留存時間 = 2.46 分 (靜止相 : HP-1, 融合之矽說明 : 12m \times 0.202 毫米 \times 0.33 微米 .溫度限制 : -60 C 至 325 C, 斜坡速率 = 300/分, 溶劑延遲 = 0.4 分) ;

【實施方式】

下列化合物可經由下述程序來製備：

實例 1-一般程序 A：

步驟 D：

3-苄氧甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇。
將正-丁基鋰 (3.2 毫升, 7.9 毫莫耳, 2.5M 在 THF 中) 之溶液沿著燒瓶側慢慢加入 -78°C (iPrOH/乾冰), 在 13 毫升四氫呋喃中的 1-(4-溴-苄基)-吡咯啉 (1.9 克, 7.9 毫莫耳) 的攪拌溶液中。30 分鐘後, 將 3-苄氧甲基-環丁

(64)

酮 (1.0 克 , 5.3 毫莫耳 , 在 1 毫升 THF 中) 之預冷溶液經由導管沿著燒瓶側 (清洗液 1 毫升) 加入其中。將所產生之溶液在 -78°C 攪拌 30 分鐘 , 然後 , 以飽和 NH_4OH 水溶液驟冷 , 並以醋酸乙酯稀釋之。將不同層分開 , 並將有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃漏斗進行過濾 , 然後在減低之壓力下濃縮之。利用拜特吉管柱 , 以 2% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.1% NH_4OH 至 30% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.1% NH_4OH 之梯度洗提之 , 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液 , 在減低之壓力下濃縮之 , 以產生標題化合物 (1.3 克 , 71% 產量) , 此為一種無色油 , 且為順 : 反異構物之 3 : 1 混合物。

$R_f = 0.45$ (15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ w/ 0.1 % NH_4OH) ; ^1H NMR ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m) , 7.22-7.06 (m) , 6.57-6.54 (m) , 4.59 (s) , 4.50 (s) , 3.64-3.58 (m) , 3.53 (s) , 2.56-2.50 (m) , 2.42-2.21 (m) , 1.82-1.77 (m) ; LRMS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 之計算值 351.487 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 352.4 ;

實例 2-一般程序 A :

步驟 E :

1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉。將三乙基矽烷 (4.5 毫升 , 28.5 毫莫耳) 加入在 10 毫升 1,2-二氯乙烷中的 3-苄氧甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環

(65)

丁醇（1.0 克，2.8 毫莫耳）的攪拌溶液中，再加入三氟醋酸（4.4 毫升，57.0 毫莫耳）。然後，將反應物加熱至 75 °C（油浴）。1 小時後，將反應物冷卻至室溫，再在減低之壓力下濃縮。將粗物質在醋酸乙酯中提取，並以 1M NaOH 水溶液清洗之。將不同層分開，並將有機層在硫酸鎂上乾燥，再通過玻璃漏斗進行過濾，然後在減低之壓力下濃縮之。利用 45 克 ISCO 管柱，以 2% 甲醇/二氯甲烷加 0.1% NH₄OH 至 10% 甲醇/二氯甲烷加 0.1% NH₄OH 之梯度洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，並濃縮之，以產生標題化合物（但因有 TFA 存在而未測定產量），此為一種無色油，且為順：反異構物之 1：1 混合物。此物質不需進一步純化。

放大規模：將三氟醋酸（47 毫升，615 毫莫耳）加入在純三乙基矽烷（49 毫升，307 毫莫耳）中之 3-苄氧甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇（21.6 克，61.5 毫莫耳）的攪拌溶液中。然後，將反應物加熱至 75 °C（油浴）。30 分鐘後，將反應物冷卻至室溫，再在減低之壓力下濃縮，此物質可直接使用，不需進一步純化。

R_f = 0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1 % NH₄OH) ; 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m), 7.27-7.16 (m), 4.57 (s), 4.48 (s), 4.08 (s), 3.60 (d, J = 7.5 Hz), 3.42 (d, J = 5.8 Hz), 2.61-2.53 (m), 2.48-2.41 (m), 2.24-2.19 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR

(66)

(CDCl_3) δ 148 , 138.8 , 130.4 , 128.6 , 127.4 , 74.3 , 73.3 , 58.2 , 52.9 , 36.6 , 33.1 , 31.5 , 30.9 , 23.1 ;
LRMS m/z $\text{C}_{23} \text{H}_{29} \text{NO}$ 之計算值 , 335.488 ; 觀察值
LRMS ($M+1$) 336.4 .

實例 3-一般程序 A :

步驟 F :

[3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苄基) -環丁基]-甲醇。將鈀黑 (4.0 克 , 20 重量 %) 加入在 250 毫升乙醇中之上述製備的粗 1-[4- (3-苄氧甲基-環丁基) -苄基]-吡咯啉 TFA 鹽 (61.5 毫莫耳) 的攪拌溶液中。然後 , 以 H_2 將帕爾瓶加壓至 45 psi。經由 LRMS 證明起始物質已全部耗盡時 , 將反應瓶排空 (移除 H_2 氣) , 然後將反應物通過寅式鹽塞過濾 , 並在減低之壓力下濃縮。以二氯甲烷稀釋殘質 , 並以 NaHCO_3 飽和水溶液清洗之。以 3 : 1 之 CHCl_3 : $i\text{PrOH}$ 回向萃取水層。將有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃漏斗進行過濾 , 然後在減低之壓力下濃縮之。利用拜特吉管柱 75 大號 , 以 2% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.2% NH_4OH 至 20% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.2% NH_4OH 之梯度洗提之 , 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液並濃縮之 , ^{13}C NMR 顯露出有 TFA 存在。經由與碳酸鉀水溶液反應來使此產物游離鹼化 , 再以 3 : 1 之 CHCl_3 : $i\text{PrOH}$ 萃取之 , 以產生標題化合物 (11.9 克 , 79% 產量) , 此為一種無色油 , 且為順 : 反異構物之混合物。

(67)

Rf = 0.33 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w / 0.1% NH₄OH) ;
¹H NMR ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ¹H NMR
 (CDCl₃) δ 7.3 (m) , 3.65-3.64 (m) , 3.46-3.45
 (m) , 2.60-2.58 (m) , 1.81-1.80 (m) ; 順 : 反異構
 物 , 特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.7 ,
 145.2 , 135.2 , 129.5 , 126.6 , 67.3 , 66.7 , 60.3 , 54.1 ,
 36.6 , 35.9 , 33.5 , 33.1 , 31.2 , 23.4 ; LRMS m/z C₁₆ H₂₃
 N O 之計算值 245.364 ; 觀察值 LRMS (M+1) 246.3 。

實例 4-一般程序 A :

步驟 G :

甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
 甲酯。將三乙胺 (1.6 毫升 , 2.7 毫莫耳) 加入在 5 毫升
 二氯甲烷中之上述製備的 [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯
 基)-環丁基]-甲醇 (0.56 克 , 2.3 毫莫耳) 的攪拌溶液
 中 , 再加入 4-(二甲胺基)吡啶 (2.8 毫克 , 0.23 毫莫
 耳) 和對-甲苯磺醯氯 (0.52 克 , 2.7 毫莫耳) 。 1 小時
 後 , 以飽和 NaHCO₃ 水溶液將反應物驟冷。以二氯甲烷稀
 釋並萃取反應物。將有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃
 漏斗進行過濾 , 然後在減低之壓力下濃縮之。利用 40 克
 ISCO 管柱 , 以 4%、6% , 和 10% 甲醇 / 二氯甲烷之梯度洗
 提之 , 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產
 物之分液 , 並在減低之壓力下濃縮之 , 以產生標題化合物
 (0.82 克 , 93% 產量) , 此為一種無色油 , 且為順 : 反異

(68)

構物之混合物。

Rf = 0.29 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; ¹H NMR ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83-7.77 (m) , 7.37-7.32 (m) , 7.27-7.23 (m) , 7.13-7.06 (m) , 4.18 (s) , 3.99 (s) , 3.59 (bs) , 3.53-3.49 (m) , 2.64-2.55 (m) , 2.52 (bs) , 2.45 (d , J=3.7 Hz) , 2.29-2.12 (m) , 1.86 - 1.72 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.9 , 133.4 , 130.1 , 129.2 , 129.1 , 128.1 , 74.2 , 73.8 , 60.5 , 54.4 , 36.1 , 35.9 , 32.4 , 30.9 , 23.6 , 21.9 ; LRMS m/z C₂₃ H₂₉ N O₃ S 之計算值 399.56 ; 觀察值 LRMS (M+1) 400.3 。

實例 5-一般程序 A :

步驟 G :

3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-苄腈。將 KotBu (0.42 毫升 , 0.41 毫莫耳 , 1M THF) 的溶液加入在 3 毫升四氫呋喃中之上述 (步驟 F) 製備的 [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇 (50.0 毫克 , 0.20 毫莫耳) 的攪拌溶液中。30 分鐘後 , 加入在 1 毫升 THF 中之 3-(溴甲基) -苄腈 (42.0 毫克 , 0.21 毫莫耳) , 然後 , 將反應物加熱至 40°C (油浴) 。3 小時後 , 以水將反應物驟冷 , 並以醋酸乙酯稀釋之。將不同層分開 , 並將有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃漏斗進行過

(69)

濾，然後在減低之壓力下濃縮之。利用 4 克 ISCO 管柱，以 2%、4%，和 8 % 甲醇 / 二氯甲烷加 0.1% NH₄OH 之梯度洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，並濃縮之，以產生標題化合物（29.0 毫克，39% 產量），此為一種無色油，且為順：反異構物之混合物。

Rf = 0.63 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; ¹H NMR ; 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66-7.55 (m) ， 7.48-7.42 (m) ， 7.29-7.25 (m) ， 7.20-7.14 (m) ， 4.58 (s) ， 4.53 (s) ， 3.66 (d J = 7.0 Hz) ， 3.62 (s) ， 2.62-2.47 (m) ， 2.32-2.20 (m) ， 1.94 -1.86 (m) ， 1.81 -1.78 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.5 ， 131.9 ， 131.8 ， 131.4 ， 131.3 ， 131.1 ， 129.4 ， 126.5 ， 119.1 ， 112.7 ， 75.6 ， 74.9 ， 72.1 ， 71.9 ， 60.5 ， 54.3 ， 36.7 ， 36.2 ， 33.2 ， 31.6 ， 23.6 ; LRMS m/z C₂₄ H₂₈ N₂ O 之計算值 360.498 觀察值 LRMS (M+1) 361.4 。

實例 6

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-苄腈。依實例 5，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rf = 0.54 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67-7.58 (m) ， 7.41-7.36 (m) ， 7.28-7.14 (m) ，

(70)

4.75 (s) , 4.70 (s) , 3.74 (d , J = 7.0 Hz) , 3.60 (s) , 2.66-2.61 (m) , 2.52-2.45 (m) , 2.32-2.25 (m) , 1.97 -1.89 (m) , 1.80 -1.77 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 142.6 , 133.1 , 132.9 , 129.2 , 128.2 , 126.5 , 126.4 , 111.7 , 75.8 , 75.3 , 70.9 , 70.7 60.6 , 54.3 , 36.7 , 36.3 , 31.6 , 30.8 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 之計算值 360.498 ; 觀察值 LRMS (M+1) 361.4 。

實例 7

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-苄腈。依實例 5，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rf = 0.29 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.1% NH_4OH) ;

順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.66 7.62 (m) , 7.48-7.42 (m) , 7.28 -7.24 (m) , 7.19-7.13 (m) , 4.61 (s) , 4.56 (s) , 3.47 (d , J=6.2Hz) , 3.66 (d , J = 7.5 Hz) , 3.61 (s , 2H) , 2.64-2.44 (m) , 2.33-2.17 (m) , 1.95-1.87 (m) , 1.81-1.78 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 144.5 , 132.4 , 129.2 , 127.9 , 127.8 , 126.5 , 75.6 , 75.0 , 72.2 60.5 , 54.3 , 36.7 , 33.2 , 30.9 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 之計算值 360.498 ; 觀察值 LRMS (M+1) 361.4 。

(71)

實例 8

1-{4-[3-(3-甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 5，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rf = 0.40 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.16 (m) , 6.95-6.80 (m) , 4.55 (s) , 4.49 (s) , 3.81 (d, J = 5.4 Hz) , 3.75 (bs) , 2.70-2.55 (m) , 2.50-2.44 (m) , 2.31-2.19 (m) , 1.90 -1.84 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ140.5 , 129.6 , 126.8 , 120.1 , LRMS m/z C₂₄H₃₁N O₂ 之計算值 365.514 ; 觀察值 LRMS (M+1) 366.4。

實例 9

1-{4-[3-(3-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 5，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rf = 0.29 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ7.32-7.24 (m) , 7.19 -7.08 (m) , 6.97-6.95 (m) , 4.55 (s) , 4.50 (s) , 3.63 (d, J = 7.5 Hz) , 3.59 (s) , 2.60-2.59 (m) , 2.51-2.44 (m) , 2.31-2.21 (m) , 1.91-1.88 (m) , 1.79 -1.76 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ130.1 , 129.0 , 126.5 , 123.1 , 114.6 , 114.4 , 75.3 , 72.5 ,

(72)

60.6, 54.4, 36.7, 36.2, 33.3, 31.7, 23.6, LRMS m/z
C₂₃H₂₈FNO 之計算值 353.478; 觀察值 LRMS (M+1)
354.4。

實例 10-一般程序 A:

步驟 G:

替換之高產量程序:

將苄基溴 (0.132 毫莫耳, 1.05 當量) 預先稱入二個微量小瓶中。製作 [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇和 KotBu 的貯存溶液。利用下列溶解於 0.75 毫升乾 THF 中之量乘上數目或反應操作次數, (30.7 毫克, 0.125 毫莫耳, 1 當量), 並加入 KotBu 溶液 (1N, 在 THF 中, 0.25 毫升, 0.25 毫莫耳, 2 當量)。將混合物在室溫搖動 ~15 分鐘 (黃色混濁溶液)。~15 分鐘後, 將 1 毫升此貯存溶液加入各溴化物起始物質中。將所產生的反應物在 45°C 加熱, 並搖動 20 小時。20 小時後, 以 0.5 毫升甲醇將反應物驟冷, 並以手工將其填入矽利塞克 (Silicycle) SCX SPE 筒匣上, 然後, 以二氯甲烷清洗之。更換小藥瓶, 以 5 毫升甲醇洗提之, 再轉換入配衡小藥瓶中, 並以 7.5 毫升在甲醇中之 1N TFA 洗提之。去除溶劑後, 測量其重量。利用 HPLC 之報導方法完成純化。將含產物之分液壓進配衡小藥瓶中。

1-{4-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。

(73)

Rt 4.48 分鐘 HPLC 方法 A ; LRMS m/z C₂₄ H₂₈ F₃ N O₂ 之計算值 419.491 觀察值 LRMS (M+1) 420.13 。

實例 11

1- (4- { 3- [(3- 氯 - 2- 氟 - 苄基) - 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.72 分鐘 HPLC 方法 A ; LRMS m/z C₂₃ H₂₇ Cl F N O 之計算值 387.929 ; 觀察值 LRMS (M+1) 388.13 。

實例 12

1- { 4- [3- (3- 甲氧基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.63 分鐘 HPLC 方法 A ; LRMS m/z C₂₄ H₃₁ N O₂ 之計算值 365.52 觀察值 LRMS (M+1) 366.16 。

實例 13

1- (4- { 3- [(3,4- 二氯 - 苄基) - 甲氧甲基] - 環丁基 } - 苄基) - 吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.85 分鐘 HPLC 方法 A ; LRMS m/z C₂₃ H₂₇ · C₁₂ N O 之計算值 403.00 ; 觀察值 LRMS (M+1) 404.08 。

(74)

實例 14

1- (4- { 3- [(3,5-二氟-苯基) -甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.7 分鐘 HPLC 方法 A；LRMS m/z C₂₃ H₂₇ F₂ N O 之計算值 371.475；觀察值 LRMS (M+1) 372.15。

實例 15

1- { 4- [3- (3-甲基-苄氧甲基) -環丁基]-苄基 }-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.19 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₄ H₃₁ N O 之計算值 349.521；觀察值 LRMS (M+1) 350.4。

實例 16

1- { 4- [3- (3-氟-苄氧甲基) -環丁基]-苄基 }-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.63 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₃ H₂₈ N O 之計算值 353.484；觀察值 LRMS (M+1) 354.4。

實例 17

1- { 4- [3- (4-氟-苄氧甲基) -環丁基]-苄基 }-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.91 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₃ H₂₈ F N O 之計算值 353.484；觀察值 LRMS (M+1) 354.4。

(75)

實例 18

1-{4-[3-(4-三氟甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.50 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₄ H₂₈ F₃ N O 之計算值 403.492；觀察值 LRMS (M+1) 404.4。

實例 19

1-(4-{3-[(2,4-二氟-苯基)-甲氧甲基]-環丁基}-苄基)-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.03 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₃ H₂₇ F₂ N O 之計算值 371.475；觀察值 LRMS (M+1) 372.4。

實例 20

1-(4-{3-[(3,4-二氟-苯基)-甲氧甲基]-環丁基}-苄基)-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.06 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₃ H₂₇ F₂ N O 之計算值 371.475 觀察值 LRMS (M+1) 372.4。

實例 21

1-{4-[3-(3-三氟甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

(76)

Rt = 9.45 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₄ H₂₈ F₃
N O 之計算值 403.492 ; 觀察值 LRMS (M+1) 404.4 。

實例 22

1 - { 4 - [3 - (4 - 第三 - 丁基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } -
吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製
備。

Rt = 10.15 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₇ H₃₇ N
O 之計算值 391.602 ; 觀察值 LRMS (M+1) 392.5 。

實例 23

1 - { 4 - [3 - (2 - 氟 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉。
依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.89 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₃ H₂₈ F
N O 之計算值 353.484 ; 觀察值 LRMS (M+1) 354.4 。

實例 24

1 - { 4 - [3 - (3 - 二氟甲氧基 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } -
吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製
備。

Rt = 9.09 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₄ H₂₉ F₂
N O₂ 之計算值 401.501 ; 觀察值 LRMS (M+1) 402.4 。

實例 25

(77)

1-{4-[3-(2-苯磺醯甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.95 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₃₀ H₃₅ N O₃ S 之計算值 489.682；觀察值 LRMS (M+1) 490.5。

實例 26

1-{4-[3-(1-苄基-乙氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.09 分鐘 HPLC 方法 C；

實例 27

1-{4-[3-(4-甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.19 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₄ H₃₁ N O 之計算值 349.521；觀察值 LRMS (M+1) 350.4。

實例 28

1-{4-[3-(3-硝基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.83 分鐘 HPLC 方法 C；

實例 29

1-(4-{3-[(2-甲氧基-5-硝基-苄基)甲氧甲基]-環丁

(78)

基}-苄基)-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.89 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₄ H₃₀ N₂ O₄ 之計算值 410.518；觀察值 LRMS (M+1) 411.4。

實例 30

1-{4-[3-(3-三氟甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.09 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₄ H₂₈ F₃ N O₂ 之計算值 419.491；觀察值 LRMS (M+1) 420.4。

實例 31

1-(4-{3-[(3,5-二甲氧基-苄基) 甲氧甲基]-環丁基}-苄基)-吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.95 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₅ H₃₃ N O₃ 之計算值 395.547；觀察值 LRMS (M+1) 396.4。

實例 32

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁基甲氧甲基]-吡啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.09 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₂ H₂₈ N₂ O 之計算值 336.481；觀察值 LRMS (M+1) 337.4。

(79)

實例 33

1- (4- { 3- [(2,3,4-三氟-苯基) -甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.19 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₃ H₂₆ F₃ N O 之計算值 389.465；觀察值 LRMS (M+1) 390.4。

實例 34

1- { 4- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧甲基]-苄基 }-1-H-吡啶。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.83 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₆ H₃₁ N₃ O 之計算值 401.556；觀察值 LRMS (M+1) 402.4。

實例 35

1- (4- { 3- [(3,5-二甲基-苯基) 甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉。依實例 10，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.56 分鐘 HPLC 方法 C；LRMS m/z C₂₅ H₃₃ N O 之計算值 363.548；觀察值 LRMS (M+1) 364.4。

實例 36-一般程序 A：

步驟 G：

(80)

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。將 2-嘧啶 (21.3 毫克, 0.19 毫莫耳) 加入在 1.5 毫升 THF 中之上述製備 (步驟 F) 的 [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇 (38.0 毫克, 0.16 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 再加入 $KOtBu$ 溶液 (310 微升, 0.31 毫莫耳, 1M THF)。反應物立刻轉變成一種深粉紅色/乳白色溶液。當質譜分析指出起始物質已完全用盡 (15 分鐘), 以氯化銨水溶液將反應物驟冷。以氯仿/異丙醇之 3:1 混合物稀釋反應物。將不同層分開, 並將有機層在硫酸鎂上乾燥, 再通過玻璃濾器進行過濾, 然後在減低之壓力下濃縮之, 以產生標題化合物, 此為順:反異構物之混合物。經由將游離鹼溶解在 EtOAc 中, 再加入 1 當量之 HCl 溶液 (1M THF) 來將其轉變成 HCl 鹽。收集無色固體, 並在減低之壓力下乾燥, 以產生 45 毫克之無色固體, 此為異構物之混合物。

$R_f=0.25$ (25% MeOH/ CH_2Cl_2 w/0.2% NH_4OH) ; 順:反異構物, 特徵峯 400 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.46 (d, $J=5.0Hz$), 8.44 (d, $J=5.0Hz$), 7.43-7.39 (m), 7.21-7.14 (m), 6.90-6.86 (m), 4.46 (d, $J=7.5Hz$), 4.28 (d, $J=6.2Hz$), 3.95 (s), 3.67-3.58 (m), 3.42-3.35 (m), 2.80-2.71 (m), 2.52-2.46 (m), 2.34-2.25 (m), 1.99-1.91 (m); 順:反異構物, 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 165.6, 159.5, 147.1, 130.3, 127.1, 115.2, 71.5, 70.1,

(81)

58.9, 53.3, 36.5, 32.8, 31.3, 30.1, 23.4; LRMS m/z $C_{20}H_{25}N_3O$ 之計算值 323.438; 觀察值 LRMS (M+1) 324.4。

實例 37

8-甲氧基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉。依實例 36, 一般程序 A, 步驟 G 之描述, 利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH); 順: 反異構物, 特徵峯 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92-7.88 (m), 7.52-7.42 (m), 7.27-7.19 (m), 7.0-6.95 (m), 6.90-6.87 (m), 4.62 (d, J = 7.1 Hz, 主要異構物), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 次要異構物), 4.03 (s), 3.70-3.62 (m, 主要異構物), 3.43-3.34 (m, 次要異構物), 3.04 (bs), 2.80-2.70 (m, 主要異構物), 2.52-2.44 (m, 次要異構物), 2.37-2.24 (m), 2.02-1.92 (m); 順: 反異構物, 特徵峯 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 162.1, 154.1, 147.7, 139.1, 130.5, 127.4, 124.1, 119.8, 113.7, 109.2, 69.3, 56.5, 53.1, 36.6, 32.9, 31.5, 30.4, 23.3; LRMS m/z $C_{26}H_{30}N_2O_2$ 之計算值 402.535; 觀察值 LRMS (M+1) 403.4。

實例 38

7-氟-4-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁

(82)

基甲氧基]-喹啉。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.25 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃)
 δ 7.79-7.74 (m) ， 7.50-7.40 (m) ， 7.30-7.20 (m) ，
 7.10-7.05 (m) ， 4.54 (d ， J = 7.4Hz ， 主要異構物) ，
 4.36 (d ， J = 5.8Hz ， 次要異構物) ， 4.04 (s) ， 3.72-
 3.62 (m ， 主要異構物) ， 3.45-3.35 (m ， 次要異構物) ，
 2.80-2.82 (m) ， 2.70-2.67 (m) ， 2.51 (s) ，
 2.53-2.45 (m) ， 2.35-2.26 (m) ， 2.04-1.95 (m) ;
 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃)
 δ 130.5 ， 130.4 ， 127.3 ， 127.2 ， 125.8 ， 125.7 ， 113.4 ，
 113.2 ， 112.6 ， 112.1 ， 111.9 ， 69.5 ， 69.2 ， 58.6 ， 53.2 ，
 36.6 ， 32.9 ， 31.4 ， 30.3 ， 23.3 ， 19.0 ; LRMS m/z C₂₆ H₂₉
 F N₂ O 之計算值 404.526 ; 觀察值 LRMS (M+1) 405.4 。

實例 39

4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-嘓啉。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.20 (10% MeOH/ CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃)
 δ 7.43-7.34 (m) ， 7.23-7.11 (m) ， 6.61 (s ， 主要異構物) ，
 6.59 (s ， 次要異構物) ， 4.44 (d ， J = 7.0Hz ， 主

(83)

要異構物) , 4.25 (d , J = 6.6Hz , 次要異構物) , 3.90 (s) , 3.66-3.57 (m , 主要異構物) , 3.43-3.34 (m , 次要異構物) , 2.88 (bs) , 2.77-2.69 (m) , 2.52-2.46 (m) , 2.35 (s) , 2.33 (s) , 1.97-1.88 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.3 , 165.4 , 130.1 , 127.1 , 114.1 , 71.3 , 70.6 , 59.1 , 53.4 , 36.3 , 31.4 , 30.7 , 30.3 , 24.1 , 23.4 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 351.491 ; 觀察值 LRMS (M+1) 352.4 。

實例 40

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶。依實例 36 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述 , 利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.25 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/0.2% NH_4OH) ;

順 : 反異構物 , 特徵峯 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.16 (d , J = 1.7Hz , 主要異構物) , 8.14 (d , J = 1.3Hz , 次要異構物) , 8.04-7.97 (m) , 7.52-7.40 (m) , 7.20-7.15 (m) , 4.39 (d , J = 7.1Hz , 主要異構物) , 4.21 (d , J = 6.2Hz , 次要異構物) , 4.04 (s , 主要異構物) , 4.03 (s , 次要異構物) , 3.64-3.56 (m , 主要異構物) , 3.42-3.32 (m , 次要異構物) , 3.04 (bs) , 2.76-2.64 (m) , 2.45 (dddd , J = 2.9 , 2.9 , 2.9 , 2.9Hz) , 2.31-2.21 (m) , 2.02-1.94 (m) , 1.92 (dddd , J = 2.5 , 2.5 , 2.5 , 2.5Hz) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz

(84)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 160.6 , 160.5 , 147.3 , 146.9 , 140.7 , 136.6 , 136.1 , 130.5 , 127.2 , 70.1 , 69.7 , 58.5 , 53.2 , 36.5 , 36.1 , 32.7 , 31.2 , 30.1 , 23.3 ; LRMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 323.438 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 324.3 。

實例 41

2,5-二甲基-3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶。依實例 36 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述 , 利用適當之起始物質來製備。

$R_f = 0.28$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ w/0.2% NH_4OH) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 7.78 (s , 主要異構物) , 7.76 (s , 次要異構物) , 7.44-7.35 (m) , 7.22-7.15 (m) , 4.40 (d , $J = 7.1\text{Hz}$, 主要異構物) , 4.22 (d , $J = 5.8\text{Hz}$, 次要異構物) , 3.90 (s , 主要異構物) , 3.88 (s , 次要異構物) , 3.68-3.59 (m , 主要異構物) , 3.43-3.34 (m , 次要異構物) , 2.92-2.84 (bm) , 2.76-2.65 (m) , 2.45 (dddd , $J = 2.5 , 2.5 , 2.5 , 2.5\text{Hz}$) , 2.38-2.26 (m) , 1.98 (dddd , $J = 2.5 , 2.5 ; 2.5 , 2.5\text{Hz}$) , 1.95-1.87 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.1 , 157.9 , 147.7 , 146.8 , 141.1 , 134.4 , 130.2 , 127.1 , 69.3 , 59.1 , 53.5 , 36.6 , 36.2 , 32.8 , 31.4 , 30.2 , 23.4 , 20.9 , 19.0 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 之計算值 351.491 ; 觀

(85)

察值 LRMS (M+1) 352.3。

實例 42

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.25 (10% MeOH/ CH₂Cl₂ w10.2% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 1.3, 1.3 Hz), 8.08 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz), 7.54-7.48 (m), 7.44-7.38 (m), 6.84-6.77 (m), 6.73-6.67 (rn), 4.40 (d, J = 6.5 Hz, 主要異構物), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 次要異構物), 3.91 (s), 3.68-3.58 (m, 主要異構物), 3.44-3.25 (m, 次要異構物), 2.89 (bm), 2.77-2.65 (m), 2.47 (dddd, J = 2.5, 2.5, 2.5, 2.5 Hz), 2.32-2.24 (m), 1.96 (dddd, J = 2.9, 2.9, 2.9, 2.9 Hz), 1.98-1.87 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.3, 147.0, 138.7, 130.1, 127.1, 116.8, 111.3, 69.4, 59.1, 53.5, 36.6, 32.9, 31.4, 30.7, 23.4 ; LRMS m/z C₂₁ H₂₆ N₂ O 之計算值 322.449 ; 觀察值 LRMS (M+1) 323.3。

實例 43

2-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲

(86)

氧基]-吡啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.25 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ
 7.47-7.38 (m) ， 7.25-7.18 (m) ， 6.69-6.64 (m) ，
 6.52-6.47 (m) ， 4.38 (d ， J = 7.5Hz ， 主要異構物) ，
 4.20 (d ， J=6.2Hz ， 次要異構物) ， 3.98 (s) ， 3.69-3.59
 (m ， 主要異構物) ， 3.44-3.34 (m ， 次要異構物) ，
 3.00 (bs) ， 2.77-2.66 (m) ， 2.48 (dddd ， J = 2.5 ，
 2.5 ， 2.5 ， 2.5Hz) ， 2.41s ， 主要異構物) ， 2.39 (s ， 次
 要異構物) ， 2.34-2.26 (m) ， 2.02-1.92 (m) ； 順：反
 異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 163.8 ，
 156.5 ， 147.4 ， 139.0 ， 130.4 ， 127.2 ， 115.9 ， 107.3 ，
 69.2 ， 58.8 ， 53.3 ， 36.6 ， 33.0 ， 31.4 ， 30.4 ， 23.4 ；
 LRMS m/z C₂₂ H₂₈ N₂ O 之計算值 336.476 ； 觀察值 LRMS
 (M+1) 337.4 。

實例 44

3-甲氧基-6-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基) -環丁基
 甲氧基]-嗒吡。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，
 利用適當之起始物質來製備。

Rf = 0.25 (10% MeOH/ CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH) ;
 順：反異構物，特徵峯 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ
 7.45-7.38 (m) ， 7.22-7.15 (m) ， 6.92-6.86 (m) ， 4.52

(87)

(d , J = 8.0Hz , 主要異構物) , 4.33 (d , J = 5.8Hz , 次要異構物) , 3.99 (s , 主要異構物) , 3.97 (s , 次要異構物) , 3.93 (s) , 3.67-3.54 (m , 主要異構物) , 3.44-3.33 (m , 次要異構物) , 2.82 (bm) , 2.80-2.70 (m) , 2.47 (dddd , J = 2.5 , 2.5 , 2.5 , 2.5Hz) , 2.33-2.23 (m) , 1.99-1.88 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162.1 , 146.9 , 131.0 , 130.3 , 129.0 , 127.1 , 121.7 , 70.6 , 59.1 , 54.7 , 53.7 , 53.4 , 36.5 , 36.1 , 32.7 , 31.3 , 30.5 , 30.1 , 28.5 , 23.4 ; LRMS m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 之計算值 353.463 ; 觀察值 LRMS (M+1) 354.4 。

實例 45

1 - { 4 - [3 - (2 - 溴 - 苄氧甲基) - 環丁基] - 苄基 } - 吡咯啉 。
依實例 10 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備 。

Rt = 4.75 分鐘 HPLC 方法 A ; LRMS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrNO}$ 之計算值 414.39 ; 觀察值 LRMS (M+2) 416.04 。

實例 46

2,4-二甲氧基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述 , 利用適當之起始物質來製備 。

Rf = 0.3 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/0.2% NH_4OH) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49-

(88)

7.43 (m), 7.25-7.18 (m), 4.02 (bs), 3.68-3.56 (m, 主要異構物), 3.44-3.34 (m, 次要異構物), 3.07 (bs), 2.33-2.22 (m), 2.05-1.98 (m); 順: 反異構物, 特徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 173.0, 147.5, 130.6, 127.3, 70.1, 58.6, 53.1, 36.5, 31.4, 31.2, 28.9, 23.3; LRMS m/z C₂₂ H₂₉ N₃ O₃ 之計算值 383.489; 觀察值 LRMS (M+1) 384.4。

實例 47 和 實例 48

實例 4 (一般程序 A, 步驟 G) 之順: 反異構物的分離步驟係利用 10 公分 x25 公分 奇洛派克 (Chiralpak) AD 管柱, 以 85/15 庚烷/EtOH 為洗提液, 流速 275 毫升/分, 經由製備性 HPLC 來完成。樣本資料: 裝填/注射 1.8 克, 溶解度: 1.8 克/10 毫升 (4:1 MeOH/CH₂Cl₂)。

實例 47

順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯。

分析性 Rt=8.5 分鐘, UV max 250 (奇洛派克 AD, 4.6x250 毫米, 85/15 庚烷/乙醇, 加上 0.25%DEA, 1 毫升/分); Rf=0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.2% NH₄OH); 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.31 (d, J=9.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.06 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.98 (d, J=6.2Hz, 2H),

(89)

3.56 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 145.0, 143.7, 137.4, 133.4, 130.1, 129.1, 128.1, 126.4, 74.2, 60.6, 54.4, 35.9, 32.5, 30.3, 23.7, 21.9; LRMS m/z C₂₃ H₂₉ N O₃ S 之計算值 399.552; 觀察值 LRMS (M+1) 400.3。

實例 48

反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯。

分析性 Rt=12.9 分鐘, UV max 250 (奇洛派克 AD, 4.6x250 毫米, 85/15 庚烷/乙醇, 加上 0.25%DEA, 1 毫升/分); Rf=0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.2%

NH₄OH); 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J=7.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 145.0, 144.1, 137.4, 133.4, 130.1, 129.1, 128.1, 126.4, 73.9, 60.6, 54.4, 36.1, 32.1, 30.9, 23.7,

(90)

14.4 ; LRMS m/z $C_{23}H_{29}NO_3S$ 之計算值 ; 399.552 觀察值 LRMS ($M+1$) 400.3 。

實例 49-一般程序 A :

步驟 F

反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇。將鎂帶加入在甲醇 (12.5 毫升) 中之反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯 (實例 48) (0.5 克 , 1.2 毫莫耳) 的攪拌溶液中。16 小時後 , 反應物從無色溶液變成乳白色溶液。加入 1 毫升 15% NaOH 水溶液和水來將反應物驟冷。將固體通過寅氏鹽塞過濾 , 並以 3 : 1 CH_3Cl : 異丙醇萃取之。將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃漏斗進行過濾 , 然後在減低之壓力下濃縮 , 以產生標題化合物 (242 毫克 , 79% 產量) , 此為一種無色油。此物質可直接使用 , 不需進一步純化。

$R_f=0.26$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w / 0.1% NH_4OH ; -HCl 鹽)
 $500\text{ MHz } ^1H\text{ NMR (} CD_3OD)$ δ 7.45 (d , 8.3 Hz , 2H) , 7.37 (d , $J=8.3$ Hz , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 3.71 (d , $J=7.0$ Hz , 2H) , 3.62 (dddd , $J=8.3, 8.3, 8.3, 8.3$ Hz , 1H) , 3.48-3.44 (m , 2H) , 3.21-3.14 (m , 2H) , 2.47 (app sep. $J=7.0$ Hz , 1H) , 2.26-2.22 (m , 4H) , 2.19-2.15 (m , 2H) , 2.05-1.94 (m , 2H) ;
 $100\text{ MHz } ^{13}C\text{ NMR (} CDCl_3)$ δ 145.5 , 135.9 , 129.4 , 126.5 , 66.5 , 60.5 , 54.2 , 36.6 , 33.2 , 31.3 , 23.5 ; LRMS m/z

(91)

$C_{16} H_{23} N O$ 之計算值，245.364；觀察值 LRMS (M+1) 246.4。

實例 50

順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇。
依實例 49，一般程序 A，步驟 F 之描述，利用實例 47 作為起始物質來製備。

Rf=0.26 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH)；400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.40 (dddd, J=8.3, 8.3, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.76 (bs), 2.55-2.43 (m), 1.90-1.81 (m)；LRMS m/z $C_{16} H_{23} N O$ 之計算值 245.364；觀察值 LRMS (M+1) 246.4。

實例 51

順-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 50 之醇（順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf=0.21 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH)；500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.30 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H),

(92)

2.82-2.72 (m , 1H) , 2.62-2.49 (m , 6H) , 2.37 (s , 6H) , 2.02-1.97 (m , 2H) , 1.83-1.78 (m , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.3 , 165.3 , 145.0 , 129.3 , 126.6 , 114.0 , 71.6 , 60.2 , 54.1 , 36.4 , 33.2 , 30.7 , 24.0 , 23.5 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 351.491 ; 觀察值 LRMS (M+1) 352.4 。

實例 52

順 -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) -環丁基 甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 50 之醇 (順-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) -環丁基]-甲醇) 來製備。

Rf = 0.39 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.1% NH_4OH) ; 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (d , J=4.9Hz , 2H) , 7.25 (d , J=8.3Hz , 2H) , 7.15 (d , J=7.9Hz , 2H) , 6.90 (t , 1H) , 4.33 (d , J= 6.2 Hz , 2H) , 3.60 (s , 2H) , 3.48-3.38 (m , 1H) , 2.85-2.72 (m , 1H) , 2.60-2.47 (m , 6H) , 2.05-1.95 (m , 2H) , 1.81-1.72 (m , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.6 , 159.4 , 144.6 , 136.4 , 129.2 , 126.5 , 115.1 , 71.8 , 60.5 , 54.2 , 36.4 , 33.1 , 30.5 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 323.438 ; 觀察值 LRMS (M+1) 324.3 。

實例 53

(93)

順-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 50 之醇（順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf = 0.24 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 8H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.22 (t, 3H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.4, 129.4, 126.7, 114.0, 70.7, 60.2, 54.1, 36.6, 31.5, 30.3, 24.1, 23.6 ; LRMS m/z C₂₂H₂₉N₃O 之計算值 351.491 ; 觀察值 LRMS (M+1) 352.3。

實例 54

順-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 50 之醇（順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf = 0.46 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.48-3.36 (m,

(94)

1H) , 2.84-2.68 (m , 5H) , 2.57 (s , 3H) , 2.55-2.46 (m , 2H) , 2.06-1.95 (m , 2H) , 1.90-1.82 (m , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.0 , 155.3 , 145.5 , 130.1 , 129.6 , 129.0 , 126.8 , 117.7 , 70.9 , 59.8 , 53.9 , 36.2 , 32.9 , 30.6 , 23.5 , 21.7 ; LRMS m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 337.464 ; 觀察值 LRMS (M+1) 338.4 。

實例 55

反-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 49 之醇（反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf = 0.28 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.2% NH_4OH) ; 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 7.21 (d , J=7.9 Hz , 2H) , 6.66 (s , 1H) , 4.49 (d , J=7.5 Hz , 2H) , 3.72-3.60 (m , 3H) , 2.86-2.72 (m , 1H) , 2.64-2.52 (m , 4H) , 2.41 (s , 6H) , 2.38-2.33 (m , 4H) , 1.85-1.78 (m , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.4 , 129.4 , 126.7 , 114.0 , 70.7 , 60.2 , 54.1 , 36.6 , 31.5 , 30.3 , 24.1 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 351.491 ; 觀察值 LRMS (M+1) 352.4 。

實例 56

(95)

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 49 之醇（反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf = 0.32 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.2% NH₄OH) ;
 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, J=4.6Hz, 2H),
 7.30 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3Hz, 2H),
 6.93 (dd, J=2.1, 2.1Hz, 1H), 4.51 (d, J=7.5 Hz,
 2H), 3.72-3.60 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 1H),
 2.64-2.56 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 4H), 1.86 -1.76
 (m, 4H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.7,
 159.5, 159.4, 145.4, 129.4, 126.7, 115.1, 71.2,
 60.2, 54.1, 36.4, 30.1, 23.6 ; LRMS m/z C₂₀ H₂₅ N₃ O
 之計算值 323.438 ; 觀察值 LRMS (M+1) 324.4。

實例 57

反-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 49 之醇（反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf = 0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w / 0.2% NH₄OH ; 500
 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (s, 2H), 7.29 (d,
 J=8.3Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.48 (d,
 J=7.5Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 3H), 2.86 2.74 (m,

(96)

1H) , 2.66-2.54 (m , 6H) , 2.36-2.32 (m , 4H) , 1.86-1.78 (m , 4H) , 1.23 (t , 3H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.4 , 158.7 , 145.6 , 129.9 , 129.4 , 126.6 , 71.03 , 60.2 , 54.1 , 36.5 , 31.5 , 30.2 , 23.5 , 22.9 , 15.5 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 351.491 ; 觀察值 LRMS (M+1) 352.4 。

實例 58

反-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡。依實例 36，一般程序 A，步驟 G 之描述，利用合適之起始物質，和實例 49 之醇（反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇）來製備。

Rf=0.35 (10%MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.2% NH_4OH ; 500MHz 1H NMR (CDCl_3) δ 7.24 (d , 7.9Hz , 2H) , 7.20-7.15 (m , 3H) , 6.85 (d , J=9.1Hz , 1H) , 4.61 (d , J=7.5Hz , 2H) , 3.70-3.58 (m , 1H) , 3.57 (s , 2H) , 2.83-2.72 (m , 1H) , 2.57 (s , 3H) , 2.53-2.44 (m , 4H) , 2.38-2.44 (m , 4H) , 1.79 -1.71 (m , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.1 , 155.3 , 144.9 , 136.7 , 130.1 , 129.2 , 126.5 , 117.7 , 70.7 , 60.5 , 54.3 , 36.6 , 31.5 , 30.1 , 23.6 , 21.7 ; LRMS m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ 之計算值 337.461 ; 觀察值 LRMS (M+1) 338.2 ;

實例 59-一般程序 A :

(97)

步驟 G

順-5-甲基-4-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。

描述替換之高產量程序。

將合適之起始雜芳基氯化物 (0.15 毫莫耳, 3 當量) 預先稱入二個微量小瓶中。將醇 (實例 50, 順-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇) (0.5 毫升, 12.3 毫克, 0.05 毫莫耳, 1 當量) 的貯存溶液加入起始之雜芳基氯化物中。將 $KOtBu$ 的 THF 溶液 (0.15 毫升, 0.15 毫莫耳, 在 THF 中之 1N 溶液, 3 當量) 加入此溶液中。將混合物在室溫搖動一整夜。加入 0.5 毫升甲醇將反應物驟冷, 並將其填入 Silicycle SCX SPE 筒匣上。以二氯甲烷清洗筒匣。更換小藥瓶, 以 5 毫升甲醇洗提之。轉換入配衡小藥瓶中, 以 7.5 毫升在甲醇中之 1N TFA 洗提之。在減低之壓力下去除溶劑。經由加入 0.5 毫升之 1:1 CH_2Cl_2/TFA , 並在室溫中搖動~1 小時來將含保護基之雜芳基氯化物去保護。製備剩餘之樣本的 TFA 鹽。利用 HPLC 之報導方法完成純化。將含產物之分液壓進配衡小藥瓶中, 以產生標題化合物。

$R_t = 6.83$ 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z $C_{26}H_{36}N_4O$ 之計算值 420.597; 觀察值 LRMS (M+1) 421.59;

實例 60

順-吡啶-4-基-{6-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環

(98)

丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

實例 61

順-2-{ [3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基] 氧基}-4-三氟甲基-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 8.69 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₁ H₂₄ F₃ N₃ O 之計算值 391.435；觀察值 LRMS (M+1) 392.4；

實例 62

順-5-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.15 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆ H₂₉ N₃ O 之計算值 399.535；觀察值 LRMS (M+1) 400.25。

實例 63

順-(4-氯-苯基)-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-甲酮。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 9.49 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₇ H₂₈ LRMS m/z Cl N₃ O₂ 之計算值 461.99；觀察值 LRMS (M+1) 462.5；

(99)

實例 64

順-1,3-二甲基-1-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-脲。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

實例 65

順-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.68 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₄ H₃₂ N₄ O 之計算值 392.544；觀察值 LRMS (M+1) 393.29。

實例 66

順-4-甲基-6-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.73 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₄ O 之計算值 406.571；觀察值 LRMS (M+1) 407.34。

實例 67

順-4-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

(100)

Rt = 4.44 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₃₀ H₃₀ Cl
N₃ O 之計算值 483.00 ; 觀察值 LRMS (M+1) 484.22 。

實例 68

順 -3- (3-氯 - 苯基) -1- 甲基 -1- { 6- [3- (4-吡咯啉 -1-基
甲基 - 苯基) - 環丁基甲氧基] - 嗒咩 -3-基 } - 脲 。 依實例 59 ,
一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備 。

Rt = 4.13 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₈ H₃₂
LRMS m/z Cl N₅ O₂ 之計算值 505.00 ; 觀察值 LRMS
(M+1) 506.23 。

實例 69

順 -5- (4-甲氧基 - 苯氧基) -2- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲
基 - 苯基) - 環丁基甲氧基] - 嘧啶 。 依實例 59 , 一般程序
A , 步驟 G 之描述來製備 。

Rt = 4.17 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₇ H₃₁ N₃
O₃ 之計算值 445.56 ; LRMS 觀察值 LRMS (M+1)
446.26 。

實例 70

順 -4-吡啉 -2-基 -2- [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) - 環
丁基甲氧基] - 喹啉 。 依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之
描述來製備 。

Rt = 4.10 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₉ H₃₀ N₄

(101)

O 之計算值 450.583；觀察值 LRMS (M+1) 451.26。

實例 71

順-5-(3-氯-苯氧基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt=4.28 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆ H₂₈ Cl N₃ O₂ 之計算值 449.979；觀察值 LRMS (M+1) 450.23。

實例 72

順-4-苯基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt=3.89 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₃₁ H₃₈ N₄ O 之計算值 482.668；觀察值 LRMS (M+1) 483.33。

實例 73

順-3-(3-甲基-5-苯基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt=4.19 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₃₀ H₃₃ N₅ O 之計算值 479.625；觀察值 LRMS (M+1) 480.29。

實例 74

(102)

5-氟-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.74 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₅ H₃₃ F N₄ O 之計算值 424.561；觀察值 LRMS (M+1) 425.31。

實例 75

順-3-六氫吡啶-1-基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.65 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₄ H₃₃ N₅ O 之計算值 407.559；觀察值 LRMS (M+1) 408.32。

實例 76

順-4-苯基-2-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-6-三氟甲基-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.41 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₇ H₂₈ F₃ N₃ O 之計算值 467.532；觀察值 LRMS (M+1) 468.24。

實例 77

順-4-甲基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

(103)

Rt = 3.72 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₄ O 之計算值 420.597 ; 觀察值 LRMS (M+1) 421.33 。

實例 78

順 -1- 甲基 -4-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) -環丁基 甲氧基]-吡啶。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.73 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₅ H₂₉ N₃ O 之計算值 387.524 ; 觀察值 LRMS (M+1) 388.26 。

實例 79

順 -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) -環丁基 甲氧基]-4-鄰 - 甲 苯基 - 嘧啶。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.17 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₇ H₃₁ N₃ O 之計算值 413.562 ; 觀察值 LRMS (M+1) 414.31 。

實例 80

順 -5- (5-碘 -2-甲氧基 - 苄基) -3- { [3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) -環丁基] 甲氧基 } - 嗒啶。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.13 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₈ H₃₂ I N₃ O₂ 之計算值 569.48 ; 觀察值 LRMS (M+1) 570.21 。

(104)

實例 81

順-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.73 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₄ O 之計算值 420.597；觀察值 LRMS (M+1) 421.35。

實例 82

順-4-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.08 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₈ H₃₁ N₅ O 之計算值 453.587；觀察值 LRMS (M+1) 454.30。

實例 83

順-6-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶-4-羧酸苯醯胺。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.18 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₈ H₃₂ N₄ O₂ 之計算值 456.587；觀察值 LRMS (M+1) 457.27。

實例 84

順-4-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來

(105)

製備。

$R_t = 4.13$ 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z $C_{26} H_{29} N_3 O$ 之計算值 399.535 ; 觀察值 LRMS (M+1) 400.29 。

實例 85

順 -3- (2-甲氧基 -苳基) -6-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲氧基]-嗒咩 。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備 。

$R_t = 3.93$ 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z $C_{28} H_{33} N_3 O_2$ 之計算值 443.588 ; 觀察值 LRMS (M+1) 444.29 。

實例 86

順 -二甲基 -{6-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲氧基]-嗒咩 -3-基 }-胺 。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備 。

$R_t = 3.67$ 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z $C_{22} H_{30} N_4 O$ 之計算值 366.506 ; 觀察值 LRMS (M+1) 367.27 。

實例 87

順 -4-甲基 -6-苳基 -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲氧基]-嘍啉 。依實例 59 , 一般程序 A , 步驟 G 之描述來製備 。

$R_t = 4.15$ 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z $C_{27} H_{31} N_3 O$ 之計算值 413.562 ; 觀察值 LRMS (M+1) 414.30 。

(106)

實例 88

順-5-甲基-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.72 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₄ O 之計算值 406.571；觀察值 LRMS (M+1) 407.32。

實例 89

順-3-(3,5-二甲基-吡啶-1-基)-6- {[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.06 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₅ H₃₁ N₅ O 之計算值 417.554；觀察值 LRMS (M+1) 418.29。

實例 90

順-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6- {[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.13 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆ H₃₂ N₄ O 之計算值 416.566；觀察值 LRMS (M+1) 417.28。

實例 91

順-5-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯

(107)

基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.24 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆H₂₈ClN₃O 之計算值 433.98；觀察值 LRMS (M+1) 434.23。

實例 92

順-5-(4-甲氧基-苯基)-2-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.14 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₇H₃₁N₃O₂ 之計算值 429.561；觀察值 LRMS (M+1) 430.29。

實例 93

順-4-苯基-6-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 4.26 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₃₁H₃₂N₄O 之計算值 476.621；觀察值 LRMS (M+1) 477.29。

實例 94

順-4-苯基-6-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶。依實例 59，一般程序 A，步驟 G 之描述來製備。

Rt = 3.89 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₃₁H₃₈N₄

(108)

O 之計算值 482.668；觀察值 LRMS (M+1) 483.33。

實例 95-一般程序 A：

步驟 H：

2-{ 4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶。將 1-(2-嘧啶基)六氫吡啶 (136.2 毫克, 0.8 毫莫耳) 加入在 2 毫升 THF 中之上述 (實例 4, 一般程序 A, 步驟 G) 製備的甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯 (159.9 毫克, 0.40 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 再加入 KOtBu 之溶液 (136 微升, 0.8 毫莫耳, 1M THF)。將反應物加熱至 70°C (油浴)。1 小時後, 將 DMF (1 毫升) 與 K₂CO₃ (2 當量) 一起加入其中。然後, 將反應物加熱至 100°C。3 小時後, 將反應物冷卻至室溫, 並在減低之壓力下濃縮之。以二氯甲烷稀釋所產生之混合物, 並以飽和 NaHCO₃ 水溶液將其驟冷。將二種層分開, 以 3:1 氯仿:異丙醇回向萃取水層。將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥, 再通過玻璃漏斗進行過濾, 然後在減低之壓力下濃縮之。利用 10 克 ISCO 管柱, 以 5%、10%, 和 20% 甲醇/二氯甲烷加上 0.1% NH₄OH 之梯度洗提之, 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液, 並在減低之壓力下濃縮之, 以產生標題化合物 (70.0 毫克, 44% 產量), 此為一種無色油, 且為順:反異構物之混合物。經由將標題化合物溶解在醋酸乙酯中, 再加入 HCl 之溶液 (2 當量, 1M

(109)

HCl, THF) 來產生雙-HCl 鹽。收集無色固體，並在減低之壓力下乾燥。

Rf = 0.44 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ; 特徵峯，順：反異構物 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (d , J = 5.0 Hz) , 6.45 (dd , J = 5.0 , 5.0 Hz) , 3.60-3.51 (m) , 3.35-3.40 (m) ; 特徵峯 ; 順：反異構物 , ¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 157.9 , 129.3 , 109.9 , 65.6 , 43.8 , 23.5 ; LRMS m/z C₂₄ H₃₃ N₅ 之計算值 391.56 ; 觀察值 LRMS (M+1) 392.5 。

實例 96

二甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 95，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.43 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; LRMS m/z C₁₈ H₂₈ N₂ 之計算值 272.433 ; 觀察值 LRMS (M+1) 273.4 。

實例 97

1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮。依實例 95，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.11 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; LRMS m/z C₂₂ H₃₃ N₃ O 之計算值 355.523 ; 觀察值 LRMS (M+1) 356.4 。

(110)

實例 98

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉。依實例 95，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

$R_f = 0.25$ (15% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;

LRMS m/z C₂₀ H₃₀ N₂ O 之計算值 314.47 ; 觀察值 LRMS (M+1) 315.4。

實例 99

5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶。依實例 95，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

$R_f = 0.11$ (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ; 3:1

(順 : 反) 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 特徵峯 8.17 (s) , 3.60-3.51 (m) , 3.42-3.35 (m) ; 3:1 (順 :

反) 125 Mz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 特徵峯 159.1 , 153.0 , 150.5 , 145.4 , 126.6 , 64.6 , 23.6 ; LRMS m/z C₂₄ H₃₂ F N₅ O 之計算值 409.55 ; 觀察值 LRMS (M+1) 410.4 ;

實例 100-一般程序 A :

步驟 H :

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉。將胺，如：嗎啉 (0.18 克，2 毫莫耳) 加入在 DMA (5 毫升) 中之攪拌的順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-

(111)

1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯(如: 47)(0.41克, 1.0毫莫耳)中。然後, 將反應物加熱至 100°C(油浴)。4小時後, 將反應物冷卻至室溫, 並在減低之壓力下濃縮之。利用 45克 ISCO 管柱, 以 5%、10%、20%和 60%甲醇/二氯甲烷加 0.1%NH₄OH 之梯度洗提之, 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液, 並濃縮之, 以產生為 TsOH 鹽之標題化合物(214毫克)。經由在固體 K₂CO₃ 和甲醇中攪拌 2 小時將物質游離鹼化。2 小時後, 將甲醇溶液濃縮, 並以二氯甲烷稀釋之, 過濾後再在減低之壓力下濃縮, 以產生游離鹼。在醋酸乙酯中提取此游離鹼, 再加入 HCl 溶液(2 當量, 1M HCl, THF), 以產生為一種無色固體之 HCl 鹽。

Rf = 0.48 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH); 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 13H), 1.81-1.174 (m, 6H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.4, 137.0, 129.0, 126.3, 67.2, 65.9, 60.7, 54.4, 54.1, 36.7, 35.9, 29.8, 23.6; LRMS m/z C₂₀ H₃₀ N₂ O 之計算值 314.47; 觀察值 LRMS (M+1) 315.3。

實例 101

順-1-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫

(112)

吡咩。依實例 100，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.14 (20 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.08 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 4.57 (bs , 1H) 3.56 (s , 2H) , 3.39-3.29 (m , 1H) , 2.94-2.92 (m 4H) , 2.49-2.40 (m , 13H) , 1.79-1.70 (m , 6H) ; LRMS m/z C₂₀ H₃₁ N₃ O 之計算值 313.486 ; 觀察值 LRMS (M+1) 314.3 。

實例 102

順 -5-氟 -2- { 4 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 六氫吡咩 -1-基 } - 嘧啶。依實例 100，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.27 (10% MeOH/CH₂Cl₂) ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (s , 2H) , 7.24 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.12 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 3.77-3.74 (m , 4H) , 3.59 (s , 2H) , 3.42-3.33 (m , 1H) , 2.54-2.46 (m , 13 H) , 1.81-1.75 (m , 6H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.1 , 153.0 , 150.5 , 145.4 , 145.2 , 144.6 , 136.7 , 129.1 , 126.4 , 65.6 , 60.6 , 54.3 , 53.3 , 44.5 , 35.9 , 30.0 , 23.6 ; LRMS m/z C₂₄ H₃₂ F N₅ 之計算值 409.55 ; 觀察值 LRMS (M+1) 410.4 。

實例 103

順 -1- [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] -

(113)

吡咯啉。依實例 100，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.2 (15% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH) ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.52-2.48 (bm, 13H), 1.81-1.71 (bm, 10H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.7, 136.8, 129.0, 126.4, 63.2, 60.6, 54.7, 54.3, 36.5, 35.7, 31.5, 23.6 ; LRMS m/z C₂₀H₃₀N₂ 之計算值 298.471 ; 觀察值 LRMS (M+1) 299.4。

實例 104

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 100，一般程序 A，步驟 H 之描述來製備。

Rf = 0.28 (15% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH) ; 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 13H), 1.80-1.71 (m; 6H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.42-1.40 (m, 2H) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.7, 136.8, 129.0, 126.4, 66.3, 60.6, 54.9, 54.3, 36.7, 36.2, 30.2, 26.0, 24.5, 23.6 ; LRMS m/z C₂₁H₃₂N₂ 之計算值 312.498 ; 觀察值 LRMS (M+1) 313.4。

(114)

實例 105

順 -2- {1-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基]-吡咯啉 -2-基 }-吡啶 。 依實例 100 ， 一般程序 A ， 步驟 H 之描述來製備 。

$R_f = 0.25$ (15% MeOH/CH₂Cl₂ w/0.1% NH₄OH) ；
LRMS m/z C₂₅ H₃₃ N₃ 之計算值 375.557 ； 觀察值 LRMS
(M+1) 376.4 。

實例 106

順 - (2R,6S) -2,6-二 甲基 -4-[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基]-嗎啉 。 依實例 100 ， 一般程序 A ， 步驟 H 之描述來製備 。

$R_f = 0.29$ (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ； 400
MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (d , J = 7.9 Hz , 2H) ,
7.11 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 3.70-3.62 (m , 2H) , 3.57
(s , 2H) , 3.34 (dddd , J = 7.9 , 7.9 , 7.9 , 7.9 Hz ,
1H) , 2.70-2.66 (m , 2H) ； 2.53-2.48 (m , 7H) ,
2.39-2.35 (m , 2H) , 1.80-1.67 (m , 8H) , 1.13 (d , J
= 6.2 Hz , 6H) ； 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.6 ,
136.7 , 129.1 , 126.4 , 71.8 , 65.5 , 60.6 , 59.9 , 54.3 ,
36.7 , 35.9 , 29.8 , 23.6 , 19.5 ； LRMS m/z C₂₂ H₃₄ N₂ O
之計算值 342.524 ； 觀察值 LRMS (M+1) 343.4 ；

(115)

實例 107

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉。將合適之胺，如：吡咯啉（84 微升，1.0 毫莫耳）加入在 DMA（1.5 毫升）中之實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯）（200 毫克，0.5 毫莫耳）的攪拌溶液中。然後，將反應物加熱至 110°C（油浴）。12 小時後，將反應物冷卻至室溫，並在減低之壓力下濃縮之。經由在固體 K_2CO_3 和甲醇中攪拌 2 小時將物質游離鹼化。2 小時後，將攪拌的矽膠加入反應瓶（乾燥包）中，並將甲醇漿液濃縮。利用 12 克 ISCO 管柱，以 5%-10% 甲醇/二氯甲烷加 0.2% NH_4OH 之梯度洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，並濃縮之，以產生為無色油之標題化合物。經由在醋酸乙酯中提取此游離鹼，再加入 HCl 溶液（2 當量，1M HCl，THF），以產生為一種無色固體之 HCl 鹽。

$R_f = 0.2$ （15% MeOH/ CH_2Cl_2 w / 0.1% NH_4OH ）；
 500 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 2H),
 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.52
 (dddd, $J=7.9, 7.9, 7.9, 7.9$ Hz, 1), 2.66 (d, $J=7.5$
 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 9H), 2.33-2.25 (m, 2H),
 2.21-2.14 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 8H)；100 MHz
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 145.3, 136.8, 129.1, 126.5, 62.5,
 60.6, 54.8, 54.4, 36.5, 33.5, 30.9, 23.6；LRMS m/z
 $C_{20}H_{30}N_2$ 之計算值 298.471；觀察值 LRMS ($M+1$)

(116)

299.4。

實例 108

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.25 (15% MeOH/CH₂Cl₂ w / 0.1% NH₄OH) ;
500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H),
7.19 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.52
(dddd, J=7.9, 7.9, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 2.61-2.13
(m, 15H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.59-1.55 (m,
4H), 1.44-1.41 (m, 2H) ; 100 MHz ¹³C NMR
(CDCl₃) δ 145.3, 136.9, 129.1, 126.5, 65.7, 60.7,
55.1, 54.4, 36.5, 34.0, 29.5, 26.1, 24.6, 23.6 ;
LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ 之計算值 312.498 ; 觀察值 LRMS
(M+1) 313.3。

實例 109

反-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉-2-基}-吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.3 (15% MeOH/CH₂Cl₂ w / 0.1% NH₄OH) ;

(117)

100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.9 , 149.1 , 145.3 , 136.8 , 129.0 , 126.4 , 122.0 , 121.6 , 121.3 , 71.6 , 60.9 , 60.6 , 54.6 , 54.4 , 36.3 , 34.0 , 33.5 , 32.9 , 30.7 , 23.6 , 23.4 ; LRMS m/z $\text{C}_{25} \text{H}_{33} \text{N}_3$ 之計算值 375.557 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 376.4 。

實例 110

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf 0.25 (15% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.1% NH_4OH) ; 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (d , $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.17 (d , $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 3.71-3.66 (m , 4H) , 3.57 (bs , 2H) , 3.57-3.49 (m , 1H) , 2.58-2.38 (m , 11H) , 2.30-2.21 (m , 2H) , 2.20-2.12 (m , 2H) , 1.81-1.69 (bm , 4H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.1 , 136.9 , 129.1 , 126.4 , 67.2 , 64.9 , 60.6 , 54.4 , 54.1 , 36.5 , 33.5 , 28.9 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{20} \text{H}_{30} \text{N}_2 \text{O}$ 之計算值 314.47 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 315.2 。

實例 111

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-TsOH。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲

(118)

苯磺酸酯，實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）來製備。

Rf = 0.15 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.26 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.12-7.09 (m , 4H) , 4.60 (bs , 1H) , 3.78 (s , 2H) , 3.43 (dddd , J = 7.9 , 7.9 , 7.9 , 7.9 Hz , 1H) , 3.13-3.06 (m , 4H) , 2.88-2.68 (m , 4H) , 2.56-2.35 (m , 7H) 2.26 (s , 3H) , 2.15-2.00 (m , 4H) , 1.84-1.78 (m , 4H) ; mono
 TsOH 鹽 100 MHz ¹³C NMR δ 146.1 , 142.0 , 140.6 , 133.2 , 129.8 , 129.2 , 126.8 , 126.1 , 63.7 , 59.5 , 53.9 , 50.4 , 44.1 , 36.3 , 33.0 , 28.5 , 23.3 , 21.5 ;
 LRMS m/z C₂₀ H₃₁ N₃ 之計算值 313.486 ; 觀察值 LRMS (M+1) 314.4 。

實例 112

反-5-氟-2-{4-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘓啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）來製備。

Rf = 0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (s , 2H) , 7.26 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 7.19 (d , J=7.9 Hz , 2H) , 3.76 (dd , J=5.0 , 5.0 Hz , 4H) , 3.58 (s , 2H) , 3.58-3.51 (m ,

(119)

1H) , 2.61-2.56 (m , 3H) , 2.48-2.43 (m , 8H) ,
 2.32-2.15 (m , 4H) , 1.78-1.72 (m , 4H) ; 100 MHz
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159.1 , (153.0 , 150.5) , 145.4 ,
 145.2 , 136.8 , 129.1 , 126.5 , 64.6 , 60.6 , 54.4 , 53.4 ,
 44.5 , 36.5 , 33.6 , 29.1 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{24} \text{H}_{32} \text{F} \text{N}_5$
 之計算值 409.55 ; 觀察值 LRMS (M+1) 410.4 。

實例 113

反-2- { 乙基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基
 甲 基] - 胺 基 } - 乙 醇 。 依 實 例 107 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和
 甲 苯 磺 酸 酯 ， 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 -
 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 來 製 備 。

Rf = 0.12 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.1% NH_4OH) ;
 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27 (d , J=7.9Hz , 2H) ,
 7.18 (d , J=8.3Hz , 2H) , 3.58 (s , 2H) , 3.58-3.50
 (m , 1H) , 3.54 (t , J=5.4 Hz , 2H) , 3.10 (bs ,
 1H) , 2.65-2.48 (m , 11H) , 2.29-2.22 (m , 2H) ,
 2.15-2.09 (m , 2H) , 1.79-1.73 (m , 4H) , 1.03 (t , J
 = 7.0 Hz , 3H) ; 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.1 ,
 136.8 , 129.1 , 126.5 , 60.6 , 59.1 , 58.5 , 55.1 , 54.4 ,
 47.8 , 36.5 , 32.8 , 29.3 , 23.6 , 11.9 ; LRMS m/z $\text{C}_{20} \text{H}_{32}$
 $\text{N}_2 \text{O}$ 之計算值 316.486 ; 觀察值 LRMS (M+1) 317.4 。

實例 114

(120)

反-3,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
LRMS m/z C₂₃ H₃₆ N₂ O 之計算值 340.551 ; 觀察值 LRMS (M+1) 341.5。

實例 115

反-環己基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ145.4, 136.9, 129.1, 126.5, 63.4, 60.7, 59.1, 54.4, 38.8, 36.6, 33.3, 29.9, 28.8, 26.7, 26.4, 23.6 ; LRMS m/z C₂₃ H₃₆ N₂ 之計算值 340.551 ; 觀察值 LRMS (M+1) 341.5。

實例 116

反-苄基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

(121)

Rf=0.5 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.2 , 139.6 , 136.7 , 129.3 , 129.2 , 128.4 , 127.1 , 126.5 , 63.2 , 62.9 , 60.6 , 54.4 , 42.8 , 36.5 , 33.2 , 29.5 , 23.6 ; LRMS m/z C₂₄ H₃₂ N₂ 之計算值 348.531 ; 觀察值 LRMS (M+1) 349.4 。

實例 117

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH LRMS m/z C₂₂ H₃₄ N₂ 之計算值 326.525 ; 觀察值 LRMS (M+1) 327.5 。

實例 118

反-3-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.3 , 136.8 , 129.1 , 126.5 , 65.4 , 62.6 , 60.7 , 54.4 , 36.4 , 33.9 , 33.3 , 31.3 , 29.5 , 25.8 , 23.6 , 20.1 ; LRMS m/z C₂₂ H₃₄ N₂ 之

(122)

計算值 326.525；觀察值 LRMS (M+1) 327.5。

實例 119

反-4-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.3, 136.8, 129.1, 126.5, 65.3, 60.7, 54.3, 36.5, 34.5, 34.0, 31.0, 29.6, 23.6, 22.2 ; LRMS m/z C₂₂ H₃₄ N₂ 之計算值 326.525 ; 觀察值 LRMS (M+1) 327.5。

實例 120

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.14 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.4, 136.8, 129.1, 126.5, 60.7, 54.8, 54.4, 36.5, 33.9, 33.5, 32.2, 30.8, 23.6, 22.0, 19.5 ; LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ 之計算值 312.498 ; 觀察值 LRMS (M+1) 313.5。

(123)

實例 121

反-2,6-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
LRMS m/z C₂₃ H₃₆ N₂ 之計算值 340.551 ; 觀察值 LRMS
(M+1) 341.5。

實例 122

反-甲基-吡啶-3-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf=0.2 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
LRMS m/z C₂₃ H₃₁ N₃ 之計算值 349.519 ; 觀察值 LRMS
(M+1) 350.4。

實例 123

反-(2R,5R)-2,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf=0.25 (15% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;

(124)

LRMS m/z $C_{22} H_{34} N_2$ 之計算值 326.525；觀察值 LRMS (M+1) 327.5。

實例 124

反-環丙基甲基-丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH)；
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.18 (d, 7.9Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 (dddd, J=7.9, 7.9, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.58-2.46 (m, 7H), 2.29 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.28-2.13 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 4H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.11-0.07 (m, 2H)；100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.5, 136.8, 129.1, 126.5, 60.7, 59.9, 59.5, 56.6, 54.4, 36.5, 33.4, 29.5, 23.6, 20.1, 12.2, 8.8, 4.1；LRMS m/z $C_{23} H_{36} N_2$ 之計算值 340.551；觀察值 LRMS (M+1) 341.5。

實例 125

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚。依實例 107 之描述，利用合適之胺

(125)

和甲苯磺酸酯，實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）來製備。

Rf=0.35（10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH）；500 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ7.31-7.17（m，8H），3.96（s，4H），3.66-3.58（m，1H），3.61（s，2H），2.95（d，J=7.5 Hz，2H），2.66-2.58（m，1H），2.56-2.48（m，4H），2.38-2.24（m，4H），1.84-1.76（m，4H）；100 MHz ¹³C NMR（CDCl₃）δ145.3，140.4，136.9，129.1，126.9，126.5，122.5，61.9，60.7，59.6，54.4，36.6，33.2，30.8，23.7；LRMS m/z C₂₄ H₃₀ N₂ 之計算值 346.515；觀察值 LRMS（M+1）347.5。

實例 126

反-（2R,6S）-2,6-二甲基-4-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-嗎啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）來製備。

Rf = 0.35（10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH）；500 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ7.26（d，J=8.3Hz，2H），7.17（d，J=8.3Hz，2H），3.70-3.64（m，2H），3.57（s，2H），3.53（dddd，J=7.9，7.9，7.9，7.9 Hz，1H），2.70-2.67（m，2H），2.59-2.47（m，7H），2.30-2.12（m，4H），1.79-1.68（m，6H），1.13（d，J=6.2 Hz，6H）；100 MHz ¹³C NMR（CDCl₃）δ145.2，

(126)

136.8, 129.1, 126.5, 71.8, 64.6, 60.6, 60.0, 54.3, 36.4, 33.5, 28.9, 23.6, 19.4; LRMS m/z C₂₂ H₃₄ N₂ O 之計算值 342.524; 觀察值 LRMS (M+1) 343.5。

實例 127

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-2-酮。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

R_f=0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.3, 144.9, 136.9, 129.1, 126.4, 63.2, 60.6, 57.2, 54.3, 49.9, 49.5, 43.0, 42.5, 41.4, 36.5, 33.1, 28.8, 23.6; LRMS m/z C₂₀ H₂₉ N₃ O 之計算值 327.469; 觀察值 LRMS (M+1) 328.5。

實例 128

反-(S)-2-甲氧甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

R_f = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (dddd, J=7.9, 7.9, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 3.42 (dd,

(127)

$J=9.5$, 5.0Hz , 1H) , 3.36 (s , 3H) , 3.27 (dd , $J=9.1$, 6.6Hz , 1H) , $3.12-3.02$ (m , 2H) , $2.61-2.44$ (m , 7H) , $2.30-2.09$ (m , 6H) , $1.93-1.84$ (m , 1H) , $1.80-1.58$ (m , 6H) ; $100\text{ MHz }^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta 145.4$, 136.8 , 129.1 , 126.5 , 63.9 , 61.9 , 60.7 , 59.4 , 55.32 , 54.4 , 36.5 , 33.6 , 33.3 , 30.9 , 28.6 , 23.6 , 23.3 ; LRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ 之計算值 342.524 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 343.3 。

實例 129

反 - (3,5-雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - { [3 - (4 - 吡 咯 啶 - 1 - 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基] 甲 基 } - 胺 。 依 實 例 107 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 甲 苯 磺 酸 酯 ， 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啶 - 1 - 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 酯) 來 製 備 。

$R_f = 0.72$ ($20\% \text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ w/ $0.1\% \text{NH}_4\text{OH}$) ; $500\text{ MHz }^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta 7.84$ (bs , 2H) , 7.77 (bs , 1H) , 7.27 (d , $J = 8.3\text{Hz}$, 2H) , 7.18 (d , $J = 7.9\text{Hz}$, 2H) , 3.96 (s , 2H) , 3.60 (s , 2H) , $3.59-3.52$ (m , 1H) , 2.84 (d , $J = 7.5\text{Hz}$, 2H) , $2.55-2.43$ (m , 5H) , $2.34-2.26$ (m , 2H) , $2.19-2.11$ (m , 2H) , $1.83-1.74$ (m , 4H) ; LRMS m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2$ 之計算值 470.498 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 471.4 。

實例 130

(128)

反 - (5-甲基 - 吡 啶 -2-基 甲基) - [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基]-胺 。 依 實 例 107 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 甲 苯 磺 酸 酯 ， 實 例 48 (反 - 甲 苯 -4-磺 酸 3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 來 製 備 。

Rf = 0.58 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (d , J=1.2 Hz , 1H) , 8.39 (d , 0.8 Hz , 1H) , 7.24 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 7.16 (d , J=7.9 Hz , 2H) , 3.93 (s , 2H) , 3.57 (s , 2H) , 3.60-3.50 (m , 1H) , 2.84 (d , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.54 (s , 3H) , 2.52-2.45 (m , 5H) , 2.33-2.24 (m 2H) , 2.28-2.20 (m , 2H) , 1.80-1.72 (m , 2H) ; LRMS m/z C₂₂ H₃₀ N₄ 之 計 算 值 350.507 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 351.5 。

實 例 131

反 - (2-甲 基 - 吡 啶 -3-基 甲 基) - [3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基]-胺 。 依 實 例 107 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 甲 苯 磺 酸 酯 ， 實 例 48 (反 - 甲 苯 -4-磺 酸 3- (4-吡 咯 啉 -1-基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 來 製 備 。

Rf = 0.13 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (dd , J=1.7 , 1.7 Hz , 1H) , 7.63 (dd , J=1.7 , 1.7 Hz , 1H) , 7.26 (d , J=7.9 Hz , 2H) , 7.18 (d , J=7.9 Hz , 2H) , 7.15-7.08 (m , 1H) , 3.81 (s , 2H) , 3.60 (s , 2H) , 3.62-3.52

(129)

(m , 1H) , 2.86 (d , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.58 (s , 3H) , 2.56-2.44 (m , 5H) , 2.36-2.25 (m , 2H) , 2.19-2.11 (m , 2H) , 1.82-1.74 (m , 4H) ; LRMS m/z $C_{23} H_{31} N_3$ 之計算值 349.519 ; 觀察值 LRMS (M+1) 350.5 。

實例 132

反-吡啶-2-基甲基-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.28 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w / 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (dd J = 0.8 , 0.8 Hz , 1H) , 7.65 (ddd , J = 2.1 , 2.1 , 2.1 Hz , 1H) , 7.32 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.26 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.17 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.20-7.12 (m , 1H) , 3.94 (s , 2H) , 3.58 (s , 2H) , 3.52-3.50 (m , 1H) , 2.86 (d , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.51-2.42 (m , 5H) , 2.32-2.24 (m , 2H) , 2.20-2.10 (m , 2H) , 1.88 (bs , 1H) , 1.80-1.72 (m , 4H) ; LRMS m/z $C_{22} H_{29} N_3$ 之計算值 335.492 ; 觀察值 LRMS (M+1) 336.4 。

實例 133

反-2-{4-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲

(130)

基]-六氫吡啶-1-基}-異菸鹼脲。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.97 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 7H), 2.34-2.15 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 4H) ; LRMS m/z C₂₆ H₃₃ N₅ 之計算值 415.582 ; 觀察值 LRMS (M+1) 416.5。

實例 134

反-甲基-吡啶-2-基甲基-[3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 來製備。

Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55-8.52 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (dddd, J=8.7, 8.7, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 2.65-2.46 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 4H),

(131)

1.82-1.70 (m , 4H) ; LRMS m/z C₂₃ H₃₁ N₃ 之計算值 349.519 ; 觀察值 LRMS (M+1) 350.4 。

實例 135

反 - (3-氯 -5-三氟甲基 -吡啶 -2-基甲基) -{ [3- (4-吡咯啶 -1-基甲基 -苯基) -環丁基] 甲基 } -胺 。 依實例 107 之描述 , 利用合適之胺和甲苯磺酸酯 , 實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啶 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲酯) 來製備 。

Rf = 0.34 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;
500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (d , J=0.8Hz , 1H) ,
7.89 (d , J=1.7Hz , 1H) , 7.28 (d , J=7.9Hz , 2H) ,
7.19 (d , J=8.3Hz , 2H) , 4.13 (s , 2H) , 3.63 (s ,
2H) , 3.53-3.51 (m , 1H) , 2.90 (d , J = 7.5Hz ,
2H) , 2.60-2.48 (m , 5H) , 2.36-2.25 (m , 2H) ,
2.22-2.15 (m , 2H) , 1.85-1.75 (m , 4H) ; LRMS m/z
C₂₃ H₂₇ LRMS m/z Cl F₃ N₃ 之計算值 437.934 ; 觀察值
LRMS (M+1) 438.3 。

實例 136

反 -3-乙基 -5- { (R) -1- [3- (4-吡咯啶 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基] -吡咯啶 -2-基 } - [1,2,4] 嘓二唑 。 依實例 107 之描述 , 利用合適之胺和甲苯磺酸酯 , 實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啶 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲

(132)

酯) 來製備。

Rf = 0.55 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d , J=7.9Hz , 2H) , 7.15 (d , J=7.9Hz , 2H) , 3.88 (dd , J=5.8 , 5.8Hz , 1H) , 3.60 (s , 2H) , 3.53-3.43 (m , 1H) , 3.25-3.18 (m , 1H) , 2.83-2.77 (m , 2H) , 2.75-2.62 (m , 1H) , 2.53-2.40 (m , 6H) , 2.35-2.00 (m , 8H) , 1.95-1.85 (m , 1H) , 1.84-1.75 (m , 4H) , 1.33 (t , 3H) ; LRMS m/z C₂₄ H₃₄ N₄ O 之計算值 394.56 ; 觀察值 LRMS (M+1) 395.5 。

實例 137

反 - (6-甲基 -吡啶 -2-基 甲基) -[3- (4-吡咯啶 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲基]-胺。依實例 107 之描述，利用合適之胺和甲苯磺酸酯，實例 48 (反 -甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啶 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲酯) 來製備。

Rf = 0.27 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (dd , J=7.5 , 7.5Hz , 1H) , 7.25 (d , J=7.9Hz , 2H) , 7.17 (d , J=7.9Hz , 2H) , 7.12 (d , J=7.9Hz , 1H) , 7.00 (d , J = 7.5Hz , 1H) , 3.89 (s , 2H) , 3.58 (s , 2H) , 3.60-3.50 (m , 1H) , 2.86 (d , J = 7.5Hz , 2H) , 2.53 (s , 3H) , 2.52-2.45 (m , 5H) , 2.32-2.23 (m , 2H) , 2.20-2.10 (m , 2H) , 1.87 (bs , 1H) , 1.80-1.73 (m , 4H) ; LRMS

(133)

m/z $C_{23} H_{31} N_3$ 之計算值 349.519 ; 觀察值 LRMS
($M+1$) 350.2。

實例 138 (一般程序 A)

步驟 H (替換之高速合成程序)

反 - (2-氯 -6-氟 -苄基) -丙基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺。將溶解在 0.4 毫升 DMA 中之實例 48 (反 -甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯 (39.9 毫克 , 0.1 毫莫耳 , 1 當量) 的溶液加入在二個微量小瓶中之預先稱好的胺 (0.2 毫莫耳 , 2 當量) 中 , 再加入 TFA 之溶液 (0.014 毫升 , 0.1 毫莫耳 , 1 當量 , 在 0.1 毫升 DMA 中) 。將反應物加熱至 100°C , 並一邊搖動。加熱一整夜後 , 經由在小藥瓶上方吹氮氣來將反應物濃縮。將所產生之膠溶解在 1 毫升甲醇和碳酸鉀 (15.2 毫克 , 0.11 毫莫耳) 中。將所產生之漿液搖動 30 分鐘 , 然後 , 在減低之壓力下去除溶劑。將殘質在二氯甲烷中漿化 , 通過空 SPE 筒匣過濾 , 以 2.5 毫升二氯甲烷清洗之 , 再將其填入 SCX SPE 筒匣上。以 1.5 毫升二氯甲烷 (丟棄) 、 5 毫升甲醇 (丟棄) 清洗筒匣 , 再以在甲醇中之 1N TFA 清洗筒匣 , 並填入配衡小藥瓶中。在減低之壓力下去除溶劑 , 然後 , 將樣本溶解在 0.25 毫升二氯甲烷中 , 並加入 0.015 毫升 TFA/0.5 毫升二氯甲烷 , 以製備 TFA 鹽。將溶液在室溫中搖動 15 分鐘 , 並經由在樣本上方吹氮氣來去除溶劑。利用指出之方

(134)

法將所產生之樣本純化，收集含產物之分液，在減低之壓力下濃縮之，以產生為 TFA 鹽之標題化合物。

Rt = 4.18 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₆ H₃₄
LRMS m/z Cl F N₂ 之計算值 428.00；觀察值 LRMS
(M+1) 429.25。

實例 139

反-1-[3-(3,5-二甲基-吡啶-1-基)-苄基]-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.15 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₉ H₃₈ N₄
之計算值 442.647；觀察值 LRMS (M+1) 443.32。

實例 140

反-(5-氟-2-甲氧基-苄基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.10 分鐘 HPLC 方法 B；TFA 鹽 125 MHz ¹³C
NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 157.3, 147.4, 131.7, 130.7, 130.4, 128.7, 127.2, 125.5, 120.8, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz,

(135)

TFA) , 112.6 , 61.3 , 57.7 , 55.3 , 54.3 , 53.5 , 50.1 ,
49.0 , 35.7 , 32.2 , 26.7 , 22.5 ; LRMS m/z $C_{28} H_{38}$ LRMS
 m/z $Cl N_3 O$ 之計算值 467.00 ; 觀察值 LRMS (M+1)
468.26 。

實例 141

反 - (3S,4aS,8aS) -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-十氫 - 異喹啉 -3-羧酸第三 - 丁醯胺 。 依實例 138 之描述 , 利用合適之胺和實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備 。

Rt = 4.25 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z $C_{30} H_{47} N_3 O$ 之計算值 465.721 ; 觀察值 LRMS (M+1) 466.40 。

實例 142

反 - (1-苄基 - 六氫吡啶 -4-基甲基) - 甲基 - [3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺 。 依實例 138 之描述 , 利用合適之胺和實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備 。

Rt 3.98 分鐘 HPLC 方法 B ; TFA 鹽 100 MHz ^{13}C
NMR (CD_3OD) δ 161.6 (q , J (C-F) = 35.3 Hz ,
TFA) , 147.3 , 131.2 , 130.5 , 130.1 , 129.2 , 129.0 ,
128.7 , 127.2 , 116.8 (q , J (C-F) = 291.6 Hz , TFA) ,
61.4 , 60.6 , 57.7 , 53.5 , 51.4 , 40.1 , 35.6 , 32.4 ,

(136)

29.4, 27.1, 26.8, 22.6; LRMS m/z $C_{30} H_{43} N_3$ 之計算值 445.691; 觀察值 LRMS (M+1) 446.35。

實例 143

反 - (S) -1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉-2-羧酸醯胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.80$ 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) 169.8, 161.6 (q, $J(C-F) = 35.3$ Hz, TFA), 147.3, 130.4, 128.7, 127.2, 116.8 (q, $J(C-F) = 291.6$ Hz, TFA), 67.5, 59.9, 57.7, 55.2, 53.5, 35.6, 31.8, 29.5, 28.0, 22.8, 22.6; LRMS m/z $C_{21} H_{31} N_3 O$ 之計算值 341.496; 觀察值 LRMS (M+1) 342.27。

實例 144

反 - (8-甲氧基-喹啉-5-基甲基)-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.90$ 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z $C_{28} H_{35} N_3 O$ 之計算值 429.604; 觀察值 LRMS (M+1) 430.27。

實例 145

(137)

反-4-(4-氯-苯氧基)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.28 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₇ H₃₅
LRMS m/z C₁ N₂ O 之計算值 438.00 ; 觀察值 LRMS
(M+1) 439.24。

實例 146

反-4-(2-甲氧基-苯氧基)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.18 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₈ H₃₈ N₂
O₂ 之計算值 434.62 ; 觀察值 LRMS (M+1) 435.30。

實例 147

反-4-(3-氯-苯氧基)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.32 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₇ H₃₅ Cl
N₂ O 之計算值 438.00 ; 觀察值 LRMS (M+1) 439.26。

(138)

實例 148

反-甲基-(4-苯氧基-苄基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.32 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₃₀H₃₆N₂O 之計算值 440.627; 觀察值 LRMS (M+1) 441.29。

實例 149

反-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.83 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.3, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 65.6, 61.4, 60.6, 57.7, 56.6, 53.5, 52.2, 40.1, 35.6, 32.3, 29.3, 27.1, 26.8, 22.5; LRMS m/z C₂₆H₄₃N₃O 之計算值 413.646; 觀察值 LRMS (M+1) 414.33。

實例 150

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-

(139)

4-對-甲苯氧基-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 4.30 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₈ H₃₈ N₂ O 之計算值 418.621；觀察值 LRMS (M+1) 419.31。

實例 151

反-2-{苄基-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-胺基}-乙醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.70 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₂ O 之計算值 378.557；觀察值 LRMS (M+1) 379.30。

實例 152

反-[2-（3,4-二甲氧基-苯基）乙基]-甲基-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.76 分鐘 HPLC 方法 B；TFA 鹽 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 149.7, 148.6, 147.3, 130.5, 128.9, 128.7, 127.2, 121.1, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 112.5, 112.2, 60.7, 57.7, 57.6, 55.3, 53.5, 39.6, 35.7,

(140)

32.2, 31.9, 29.7, 26.8, 22.6; LRMS m/z $C_{27}H_{38}N_2O_2$ 之計算值 422.609; 觀察值 LRMS (M+1) 423.28。

實例 153

反-甲基-丙-2-炔基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.60$ 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.8, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 80.3, 71.7, 59.8, 57.7, 53.5, 45.0, 39.6, 35.6, 31.9, 26.8, 22.6; LRMS m/z $C_{20}H_{28}N_2$ 之計算值 296.455; 觀察值 LRMS (M+1) 297.20。

實例 154

反-4-吡咯啉-1-基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.50$ 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.5, 58.9, 57.7, 53.5, 52.0,

(141)

50.7, 35.6, 32.3, 26.8, 26.2, 22.7, 22.5; LRMS m/z $C_{25}H_{39}N_3O$ 之計算值 381.604; 觀察值 LRMS (M+1) 382.34。

實例 155

反-異丙基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.62$ 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z $C_{22}H_{36}N_2O$ 之計算值 344.539; 觀察值 LRMS (M+1) 345.20。

實例 156

反-1-苄基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.63$ 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 400 MHz 1H NMR (CD_3OD) δ 7.52-7.35 (m, 9H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.58-3.11 (m, 14H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H); TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 161.6 (q, $J(C-F) = 35.3$ Hz, TFA), 147.4, 131.1, 130.6, 130.4, 129.5,

(142)

128.9, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.2, 60.5, 57.7, 53.5, 49.8, 35.7, 32.2, 26.7, 22.5; LRMS m/z C₂₇ H₃₇ N₃ 之計算值 403.61; 觀察值 LRMS (M+1) 404.33。

實例 157

反-1-乙基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.47 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₂ H₃₅ N₃ 之計算值 341.539; 觀察值 LRMS (M+1) 342.28。

實例 158

反-2-{異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺}-乙醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.64 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₁ H₃₄ N₂ O 之計算值 330.513; 觀察值 LRMS (M+1) 331.30。

實例 159

反-(2-甲氧基-乙基)-丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合

(143)

適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.63 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₂ H₃₆ N₂ O 之計算值 344.539; 觀察值 LRMS (M+1) 345.26。

實例 160

反-甲基-((R) -1-苯基-乙基) -[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.70 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₂ 之計算值 362.558; 觀察值 LRMS (M+1) 363.30。

實例 161

反-(4S,4aS)-4-苯基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-十氫-喹啉-4-醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.80 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₃₁ H₄₂ N₂ O 之計算值 458.686; 觀察值 LRMS (M+1) 459.33。

實例 162

反-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮。依實例 138 之描述，利用合適

(144)

之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt=3.57 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 170.6, 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.4, 57.7, 53.5, 51.5, 43.0, 38.2, 35.6, 32.2, 26.6, 22.6, 19.7; LRMS m/z C₂₂ H₃₃ N₃ O 之計算值 355.523; 觀察值 LRMS (M+1) 356.28。

實例 163

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-[1,4]二吡半。依實例 138 之描述, 利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt=3.46 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 62.0, 57.7, 55.5, 53.5, 53.3, 50.4, 43.4, 35.6, 32.0, 26.9, 22.5, 20.6; LRMS m/z C₂₂ H₃₅ N₃ 之計算值 341.539; 觀察值 LRMS (M+1) 342.28。

實例 164

反-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼腈。依實例 138 之描述, 利用合

(145)

適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.65 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₆ H₃₃ N₅ 之計算值 415.582 觀察值 LRMS (M+1) 416.24。

實例 165

反-乙基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.56 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₁ H₃₄ N₂ O 之計算值 330.513; 觀察值 LRMS (M+1) 331.25。

實例 166

反-甲基-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.64 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 148.4, 147.3, 146.4, 138.0, 132.1, 130.5, 128.7, 127.2, 123.8, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.4, 57.7, 57.5, 53.5, 41.3, 35.7, 32.0, 27.1, 22.6; LRMS m/z C₂₄ H₃₃ N₃ 之計算值 363.546; 觀察值

(146)

LRMS (M+1) 364.27。

實例 167

反-二乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.57 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₀ H₃₂ N₂ 之計算值 300.487; 觀察值 LRMS (M+1) 301.23。

實例 168

反-苄基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.70 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₂ 之計算值 376.584; 觀察值 LRMS (M+1) 377.30。

實例 169

反-(S)-2-吡咯啉-1-基甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.48 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ¹³C

(147)

NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 64.2, 58.9, 57.8, 57.7, 55.0, 53.5, 35.6, 32.3, 31.7, 28.7, 28.1, 22.8, 22.5, 21.8 ;
LRMS m/z C₂₅ H₃₉ N₃ 之計算值 381.604 ; 觀察值 LRMS (M+1) 382.30 。

實例 170

反 - ((S) -1-苄基 -吡咯啉 -3-基) -乙基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲基]-胺 。依實例 138 之描述 , 利用合適之胺和實例 48 (反 -甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備 。

Rt = 3.63 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₉ H₄₁ N₃ 之計算值 431.664 ; 觀察值 LRMS (M+1) 432.30 。

實例 171

反 -第三 -丁基 - (2-甲氧基 -乙基) -[3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲基]-胺 。依實例 138 之描述 , 利用合適之胺和實例 48 (反 -甲苯 -4-磺酸 3- (4-吡咯啉 -1-基 甲基 -苯基) -環丁基 甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備 。

Rt = 3.60 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₃ H₃₈ N₂ 之計算值 358.566 ; 觀察值 LRMS (M+1) 359.30 。

實例 172

(148)

反-4-(2-氯-苯氧基)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.80 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 152.3, 147.4, 130.5, 128.2, 128.1, 127.2, 124.1, 122.8, 122.6, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 116.4, 69.8, 68.3, 61.9, 57.7, 53.5, 40.3, 35.7, 32.2, 26.9, 22.6; LRMS m/z C₂₇ H₃₅ Cl N₂ O 之計算值 438.00; 觀察值 LRMS (M+1) 439.20。

實例 173

反-N-乙基-N',N'-二甲基-N-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-乙-1,2-二胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.51 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₂ H₃₇ N₃ 之計算值 343.555; 觀察值 LRMS (M+1) 344.28。

實例 174

反-二環丙基甲基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯

(149)

基) - 環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.68$ 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z $C_{24}H_{36}N_2$ 之計算值 352.562; 觀察值 LRMS (M+1) 353.28。

實例 175

反-丁基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.62$ 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z $C_{21}H_{34}N_2$ 之計算值 314.514; 觀察值 LRMS (M+1) 315.26。

實例 176

反-N,N,N'-三甲基-N'-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-乙-1,2-二胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_t = 3.56$ 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 130.5, 128.7, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.5, 57.7, 53.5, 51.2, 50.4, 42.8, 39.8, 35.6, 32.0, 26.8, 22.5; LRMS m/z $C_{21}H_{35}N_3$ 之計算值 329.528; 觀察值 LRMS (M+1) 330.29。

(150)

實例 177

反-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基-甲基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基-甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基-甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.50 分鐘 HPLC 方法 B; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 143.7, 130.5, 128.7, 127.2, 124.5, 118.5, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.3, 57.7, 53.5, 51.8, 50.0, 49.5, 35.6, 33.8, 32.3, 26.6, 22.6; LRMS m/z C₂₅ H₃₇ N₅ 之計算值 407.602; 觀察值 LRMS (M+1) 408.32。

實例 178

反-2,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基-甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,5-二氫-1H-吡咯。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基-甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.59 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₂ H₃₂ N₂ 之計算值 324.509; 觀察值 LRMS (M+1) 325.26。

實例 179

反-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基)-甲基-[3-(4-吡咯

(151)

啞 -1-基 甲基 - 苄基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苄 -4- 磺 酸 3- (4- 吡 咯 啞 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苄 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt = 3.59 分 鐘 HPLC 方 法 B ; TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD_3OD) δ : 161.6 (q , J (C-F) = 35.3 Hz , TFA) , 147.3 , 130.5 , 130.2 , 130.1 , 129.2 , 128.7 , 127.2 , 116.8 (q , J (C-F) = 291.6 Hz , TFA) , 62.8 , 59.9 , 58.4 , 57.7 , 53.5 , 52.7 , 52.2 , 37.8 , 35.5 , 32.0 , 26.9 , 25.9 , 22.5 ; LRMS m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3$ 之 計 算 值 417.637 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 418.31 。

實 例 180

反 - (4- 氟 - 苄 基) - 甲 基 - [3- (4- 吡 咯 啞 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]- 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苄 -4- 磺 酸 3- (4- 吡 咯 啞 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苄 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt = 3.67 分 鐘 HPLC 方 法 B ; LRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}\text{N}_2$ 之 計 算 值 366.521 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 367.23 。

實 例 181

反 -1- 苄 基 -8- [3- (4- 吡 咯 啞 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 基]-1,3,8- 三 氮 雜 - 螺 [4,5] 癸 -4- 酮 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苄 -4- 磺 酸 3- (4- 吡 咯 啞 -1- 基 甲 基 - 苄 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苄 磺 酸 酯 來 製 備 。

(152)

Rt = 3.70 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₉ H₃₈ N₄ O 之計算值 458.646 ; 觀察值 LRMS (M+1) 459.26 。

實例 182

反-2-{甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺}-乙醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.55 分鐘 HPLC 方法 B ; TFA 鹽 125 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q , J (C-F) = 35.3 Hz , TFA) , 147.4 , 130.5 , 128.7 , 127.2 , 116.8 (q , J (C-F) = 291.6 Hz , TFA) , 60.7 , 57.7 , 57.6 , 55.1 , 53.5 , 40.2 , 35.7 , 32.1 , 26.8 , 22.6 ; LRMS m/z C₁₉ H₃₀ N₂ O 之計算值 302.459 ; 觀察值 LRMS (M+1) 303.23 。

實例 183

反-3-苄基-7-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.66 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₈ H₃₅ N₅ 之計算值 441.619 ; 觀察值 LRMS (M+1) 442.25 。

(153)

實例 184

反-3-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-丙-1-醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.65 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₂ O 之計算值 392.583; 觀察值 LRMS (M+1) 393.29。

實例 185

反-異丁基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.61 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₁ H₃₄ N₂ 之計算值 314.514; 觀察值 LRMS (M+1) 315.26。

實例 186

反-乙基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.56 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₁ H₃₄ N₂ 之計算值 314.514; 觀察值 LRMS (M+1) 315.26。

(154)

實例 187

反 - 二 甲 基 - { (R) - 1 - [3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基] - 吡 咯 啉 - 3 - 基 } - 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt=3.47 分 鐘 HPLC 方 法 B ; LRMS m/z C₂₂ H₃₅ N₃ 之 計 算 值 341.539 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 342.28 。

實例 188

反 - 異 丙 基 - 甲 基 - [3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt= 3.56 分 鐘 HPLC 方 法 B ; LRMS m/z C₂₀ H₃₂ N₂ 之 計 算 值 300.487 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 301.22 。

實例 189

反 - 甲 基 - (5 - 丙 基 - 1H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基) - [3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt= 3.65 分 鐘 HPLC 方 法 B ; LRMS m/z C₂₄ H₃₆ N₄ 之 計 算 值 380.576 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 381.30 。

(155)

實例 190

PF-00580378 : 反 - (1R,2S) -2- { 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺基 } -1- 苯基 - 丙 -1-醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲酯) 之 甲苯磺酸酯來製備。

Rt=3.70 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₂
O 之計算值 392.583 ; 觀察值 LRMS (M+1) 393.29。

實例 191

反 -2- { 1 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 六氫吡啶 -4-基 } - 苯並嘔唑。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲酯) 之 甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.70 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₈ H₃₅ N₃
O 之計算值 429.604 ; 觀察值 LRMS (M+1) 430.24。

實例 192

反 -3-丙基 -7- [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] -5,6,7,8-四氫 - [1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡嘐。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反 - 甲苯 -4-磺酸 3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲酯) 之 甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.57 分鐘 HPLC 方法 C ; LRMS m/z C₂₄ H₃₅ N₅

(156)

之計算值 393.575；觀察值 LRMS (M+1) 394.25。

實例 193

反-苄基-((R)-1-苯基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.82 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₃₁ H₃₈ N₂
之計算值 438.655；觀察值 LRMS (M+1) 439.27。

實例 194

反-第三-丁基-乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.61 分鐘 HPLC 方法 B；LRMS m/z C₂₂ H₃₆ N₂
之計算值 328.54；觀察值 LRMS (M+1) 329.25。

實例 195

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.55 分鐘 HPLC 方法 B；TFA 鹽 125 MHz ¹³C

(157)

NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.6, 130.4, 128.6, 127.2, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 61.4, 57.8, 53.5, 51.1, 49.3, 42.4, 35.8, 32.2, 27.0, 22.5 LRMS m/z C₂₁ H₃₃ N₃ 之計算值 327.513; 觀察值 LRMS (M+1) 328.29。

實例 196

反-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]- (1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基甲基)-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.62 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₆ H₄₀ N₄ 之計算值 408.63; 觀察值 LRMS (M+1) 409.32。

實例 197

反-4-{苯基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺}-丁-1-醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.66 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₇ H₃₈ N₂ O 之計算值 406.61; 觀察值 LRMS (M+1) 407.28。

實例 198

(158)

反 - (1R,2R) - 2 - { 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 - 1 - 基 甲基 - 苯基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 基 } - 1 - 苯 基 - 丙 - 1 - 醇 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt = 3.69 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₆ H₃₆ N₂ O 之 計 算 值 392.583 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 393.29 。

實例 199

反 - 苄 基 - 乙 基 - [3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基] - 胺 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt = 3.68 分鐘 HPLC 方法 B ; LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₂ 之 計 算 值 362.558 ; 觀 察 值 LRMS (M+1) 363.31 。

實例 200

反 - 6 - { 4 - [3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 基] - 六 氫 吡 嘓 - 1 - 基 } - 菸 鹼 睛 。 依 實 例 138 之 描 述 ， 利 用 合 適 之 胺 和 實 例 48 (反 - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 3 - (4 - 吡 咯 啉 - 1 - 基 甲 基 - 苯 基) - 環 丁 基 甲 酯) 之 甲 苯 磺 酸 酯 來 製 備 。

Rt = 3.66 分鐘 HPLC 方法 B ; TFA 鹽 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q , J (C-F) = 35.3 Hz , TFA) , 159.0 , 152.4 , 147.3 , 140.6 , 130.5 , 128.7 , 127.2 ,

(159)

117.8, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 106.9, 98.1, 61.4, 57.7, 53.5, 51.4, 41.5, 35.7, 32.2, 26.6, 22.6; LRMS m/z C₂₆ H₃₃ N₅ 之計算值 415.582; 觀察值 LRMS (M+1) 416.25。

實例 201

反-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]- (2-三氟甲基-苄基)-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.73 分鐘 HPLC 方法 C; LRMS m/z C₂₅ H₃₁ F₃ N₂ 之計算值 416.528; 觀察值 LRMS (M+1) 417.20。

實例 202

反-3-(3-甲氧基-苯基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-萹。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.64 分鐘 HPLC 方法 C; LRMS m/z C₂₉ H₃₇ N₅ O 之計算值 471.645; 觀察值 LRMS (M+1) 472.28。

實例 203

反-甲基-苯乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環

(160)

丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）之甲苯磺酸酯來製備。

Rt=3.51 分鐘 HPLC 方法 B；TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 147.3, 136.3, 130.5, 128.9, 128.7, 128.6, 127.2, 127.1, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 60.7, 57.7, 57.5, 53.5, 39.6, 35.6, 32.1, 31.9, 30.1, 26.9, 22.6；LRMS m/z C₂₅ H₃₄ N₂ 362.558；觀察值 LRMS (M+1) 363.24。

實例 204

反-3-{吡啉-2-基甲基-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-胺基}-丙-1-醇。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48（反-甲苯-4-磺酸 3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲酯）之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.59 分鐘 HPLC 方法 B；TFA 鹽 125 MHz ^{13}C NMR (CD₃OD) δ 161.6 (q, J (C-F) = 35.3 Hz, TFA), 150.5, 149.5, 147.3, 138.0, 130.3, 128.7, 127.2, 124.2, 123.7, 116.8 (q, J (C-F) = 291.6 Hz, TFA), 59.8, 59.1, 57.7, 57.1, 54.3, 53.5, 35.6, 31.8, 30.8, 26.9, 25.7, 22.6；LRMS m/z C₂₅ H₃₅ N₃ O 之計算值 393.571；觀察值 LRMS (M+1) 394.25。

(161)

實例 205

反-雙-吡啶-2-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.60 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₈ H₃₄ N₄ 之計算值 426.605; 觀察值 LRMS (M+1) 427.27。

實例 206

反-雙-苄(3-氯-苄基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.87 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₃₀ H₃₄ C₁₂ N₂ 之計算值 492.00; 觀察值 LRMS (M+1) 493.16。

實例 207

反-環丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]- (1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基甲基)-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.62 分鐘 HPLC 方法 B; LRMS m/z C₂₆ H₃₈ N₄ 之計算值 406.614; 觀察值 LRMS (M+1) 407.29。

(162)

實例 208

反-甲基-吡啶-4-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.49 分鐘 HPLC 方法 C; LRMS m/z C₂₃ H₃₁ N₃ 之計算值 349.519; 觀察值 LRMS (M+1) 350.25。

實例 209

反-3-(3,4-二氟-苯基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-萹。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rt = 3.67 分鐘 HPLC 方法 C; LRMS m/z C₂₈ H₃₃ F₂ N₅ 之計算值 477.6; 觀察值 LRMS (M+1) 478.23。

中間體 4-一般程序 B:

步驟 A:

(3,3-二甲氧基-環丁基)-吡咯啉-1-基-甲酮。將吡咯啉 (951 微升, 11.5 毫莫耳) 加入在乙腈 (200 毫升) 中的 3,3-二甲氧基-環丁羧酸-甲酯 (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 and J. Org. Chem. 1996, 61, 2174) (1.0 克,

(163)

5.7 毫莫耳) 的攪拌溶液中，再加入溴化鎂 (0.53 克，2.9 毫莫耳)。將反應物在 60°C (油浴) 加熱 18 小時。18 小時後，加入第二部分的吡咯啉 (1.9 毫升，23 毫莫耳) 和溴化鎂 (0.8 克，4.3 毫莫耳)。將反應物在 80°C (油浴) 加熱 48 小時。TLC 和 MS 分析指出起始物質已完全用盡。將反應物冷卻至室溫，並以 NaHCO₃ 飽和溶液將反應物驟冷，再以二氯甲烷稀釋之。將不同層分開，並將有機層在硫酸鎂上乾燥，再通過玻璃漏斗進行過濾，然後在減低之壓力下濃縮之。利用 40M 拜特吉管柱，以 70%EtOAc/甲苯洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液，在減低之壓力下濃縮之，以產生標題化合物 (1.0 克，86%產量)，此為一種無色油。

R_f = 0.25 (30% 甲苯 / EtOAc); 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ3.40 (dd, J = 6.6, 7.1 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 6.6, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.83 (dddd, J = 8.7, 8.7, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 4H), 1.87 (dddd, J = 7.1, 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.78 (dddd, J = 6.6, 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 2H); 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ172.2, 99.8, 48.9, 48.6, 46.2, 46.1, 34.9, 29.0, 26.3, 24.4; C₁₁ H₁₉ N O₃ 213.275 GC/MS 213, 留存時間 = 3.42 分鐘 (靜止相: HP-1, 融合之矽, 說明: 12 米 × 0.202 毫米 × 0.33 微米溫度限制: -60 C 至 325 C, 斜坡速率 = 30 C/分鐘, 溶劑延遲 =

(164)

0.4 分鐘)。

中間體 5-一般程序 B

步驟 B：

1-[(3,3-二甲氧基-環丁基) 甲基]-吡咯啉。將氫化鋁鋰之溶液 (12 毫升, 12 毫莫耳, 1M THF) 慢慢地加入在 THF (50 毫升) 中之 (3,3-二甲氧基-環丁基) -吡咯啉-1-基-甲酮 (中間體 4, 一般程序 B, 步驟 A) (1.7 克, 8.0 毫莫耳) 的攪拌溶液中。30 分鐘後, 將水 : 15% NaOH : 水一滴滴地加入其中, 以將反應物驟冷 (費瑟 & 費瑟 (Feiser & Feiser) 方法)。利用玻璃漏斗和寅氏鹽濾除所產生的固體, 以醋酸乙酯清洗過濾墊。將有機層在減低之壓力下濃縮, 以產生標題化合物 (1.6 克, 定量產量), 此為一種無色油。此物質可直接處理, 不需進一步純化。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 6H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.17 (dddd, $J = 7.1, 7.1, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 6H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 100.9, 63.0, 54.6, 48.6, 48.3, 36.9, 24.7, 23.5 ; $\text{C}_{11} \text{H}_{21} \text{N} \text{O}_2$ 199.292 ; GC/MS 199, 留存時間 = 2.05 分鐘 (靜止相 : HP-1, 融和的矽, 說明 : 12 米 \times 0.202 毫米 \times 0.33 微米 . 溫度限制 : -60 C 至 325 C, 斜坡速率 = 30 C/分鐘, 溶劑延遲 = 0.4 分鐘)。

(165)

中間體 6-一般程序 B

步驟 C：

3-吡咯啉-1-基甲基-環丁酮。將對-甲苯磺酸一水合物（1.5 克，8.0 毫莫耳）加入在 3：1 丙酮：水（100 毫升）中的 1-[(3,3-二甲氧基-環丁基)甲基]-吡咯啉（中間體 5，一般程序 B，步驟 B）的攪拌溶液中。將反應混合物在 65°C 加熱 1 小時。TLC 和 GS/MS 分析均指出起始物質已完全用盡。將反應物冷卻至室溫，再在減低之壓力下去除丙酮。以二氯甲烷稀釋所產生之混合物，並以 NaHCO₃ 水溶液清洗之。以 3：1 CHCl₃：異丙醇回向萃取水層。將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥，再通過玻璃漏斗進行過濾，然後在減低之壓力下濃縮之，以產生標題化合物（0.94 克，76%產量），此為一種無色油。此物質可直接處理，不需進一步純化。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ3.19-3.10 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.66-2.56 (m, 5H), 1.90-1.77 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ207.9, 61.4, 54.0, 51.2, 29.8, 23.0; C₉ H₁₅ N O 153.223 GC/MS 153, 留存時間 = 1.60 分鐘 (靜止相: HP-1, 融和的矽, 說明: 12 米 × 0.202 毫米 × 0.33 微米. 溫度限制: -60 C 至 325 C, 斜坡速率 = 30 C/分鐘, 溶劑延遲 = 0.4 分鐘)。

(166)

中間體 7 (一般程序 B)

步驟 C

3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁酮。依用於製備中間體 6 (一般程序 B, 步驟 A-C) 的描述, 利用合適之起始物質來製備。

Rf = 0.30 (10% MeOH/CH₂Cl₂, 0.1% NH₄OH); 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.14-3.04 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H); 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 208.4, 65.0, 54.9, 52.2, 26.1, 24.5, 21.9; C₁₀ H₁₇ N O 167.25; CC/MS 167, 留存時間 = 1.57 分鐘 (靜止相: HP-1, 融和的矽, 說明: 12 米 × 0.202 毫米 × 0.33 微米. 溫度限制: -60 C 至 325 C, 斜坡速率 = 30 C/分鐘, 溶劑延遲 = 1.0 分鐘)。

實例 210-一般程序 B

步驟 D:

3-吡咯啶-1-基甲基-1-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-環丁醇。將正-丁基鋰 (1.6 毫升, 3.93 毫莫耳, 2.5M 己烷) 之溶液加入 -78°C (異丙醇/CO₂), 在 THF (13 毫升) 中的 1-(4-溴-苄基)-吡咯啶 (Lednicer, Daniel; Lyster, Stanley C.; Duncan, Gordon W. Mammalian antifertility agents. IV. Basic 3,4-

(167)

dihydronaphthalenes and 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthols. Journal of Medicinal Chemistry(1967),10(1),78-84, J. Org. Chem;EN;46;17;1981;3571-3574) (0.71 克 , 2.96 毫莫耳) 的攪拌溶液中。15 分鐘後 , 將預冷 (-78°C) 之 3-吡咯啉-1-基甲基-環丁酮的溶液 (中間體 6 , 一般程序 B , 步驟 C) (0.2 克 , 1.3 毫莫耳 , 在 3 毫升 THF 中) 沿著燒瓶側加入其中。當 TLC 分析指出起始物質已完全用盡後 , 加入 NH₄Cl 之飽和溶液將反應物驟冷。然後 , 將反應物暖至室溫 , 並以二氯甲烷稀釋之。將不同層分開 , 以二氯甲烷萃取水層。將合併的有機層丟棄。以 3 : 1 (CHCl₃ : 異丙醇) 萃取水層 , 並將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥 , 再通過玻璃漏斗進行過濾 , 然後在減低之壓力下濃縮之。以乙醚/己烷碾製此物質將其純化 , 以產生標題化合物 (0.24 毫克 , 58% 產量) , 此為一種無色固體 , 且為順 : 反異構物之混合物。

Rf = 0.22 (20 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1 % NH₄OH) ;
順 : 反異構物 , 特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.58 (d , J = 7.9 Hz) , 3.30-4.10 (m) , 2.37-2.25 (m) , 2.01-1.91 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 146.8 , 132.7 , 130.0 , 125.7 , 60.6 , 58.4 , 41.9 ; LRMS m/z C₂₀H₃₀N₂O 之計算值 314.47 ; 觀察值 LRMS (M+1) 315.2 。

實例 211

(168)

1- (4-六氫吡啶 -1-基甲基 -苯基) -3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁酮 (中間體 6，一般程序 B，步驟 C) 和 PF-549393-00 : 1- (4-溴 -苄基) -六氫吡啶 (Maier,Roland;Woitun,Eberhard;Mueller,Peter Hurnaas,Rudolf;Mark,Michael;Eisele,Bernhard;Budzinski,Ralph-Michael. Preparation of N-acylphenylcyclohexylamines as cholesterol biosynthesis inhibitors. Ger. Offen.(1996)) 來製備。

Rf = 0.15 (40% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH ; 順 : 反異構物，特徵峯 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42 (d , J = 6.2 Hz) , 4.10 (bs) , 3.42 (s) , 2.8-2.33 (m) ; 順 : 反異構物，特徵峯 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.1 , 137.3 , 129.5 , 125.1 , 124.8 , 73.4 , 63.7 , 62.8 , 62.2 , 42.5 , 41.6 , 26.1 , 24.5 , 23.7 , 23.5 LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ O 之計算值 328.497 ; 觀察值 LRMS (M+1) 329.4 。

實例 212

1- (4-苄氧甲基 -苯基) -3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁酮 (中間體 6，一般程序 B，步驟 C) 來製備。

Rf = 0.15 (25 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ;

(169)

順：反異構物，特徵峯，500MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 (d , $J = 8.3$ Hz) , 2.65-2.63 (m) , 2.50 (d , $J = 5.4$ Hz) , 2.40-2.37 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 146.5 , 138.5 , 137.0 , 128.6 , 127.9 , 125.6 , 125.3 , 72.6 , 72.1 , 72.0 , 62.8 , 54.7 , 43.0 , 25.6 , 23.6 ; LRMS m/z $\text{C}_{23} \text{H}_{29} \text{N} \text{O}_2$ 之計算值 351.4871 ; 觀察值 LRMS ($M+1$) 352.2 。

實例 213

4- (1-羥基 -3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁基) -苄腈。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-吡咯啉 -1-基甲基 -環丁酮 (中間體 6 ，一般程序 B ，步驟 C) 和 4-溴苄腈來製備。

$R_f = 0.12$ (25 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ w/ 0.1% NH_4OH) ;

順：反異構物，特徵峯，500MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.63-7.69 (bs) , 4.76 (bs) , 3.42 (s) , 2.74-2.68 (m) , 2.66-2.61 (m) , 2.33-2.26 (m) , 1.80-1.74 (m) ; 順：反異構物，特徵峯 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152.1 , 132.3 , 126.0 , 119.2 , 110.7 , 73.5 , 61.5 , 55.9 , 54.6 , 50.8 , 42.5 , 27.0 , 23.8 , 23.5 ; LRMS m/z $\text{C}_{16} \text{H}_{20} \text{N}_2 \text{O}$ 之計算值 256.347 觀察值 LRMS ($M+1$) 257.2 。

實例 214

1- (4-嗎啉 -4-基甲基 -苯基) -3-六氫吡啶 -1-基甲基 -

(170)

環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁酮（中間體 7）和 4-（4-溴苄基）嗎啉（Bioorg.Med.Chem.Lett.EN:12;20;2002;2987-2992）來製備。

Rf = 0.22 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ NH₄OH; 混合物，順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.19 (m), 4.38 (s) and 3.37(s); 混合物，順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 146.7, 145.7, 129.3, 125.4, 124.9, 67.0, 65.8, 55.5, 54.6; LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ O₂ 之計算值 344.496; 觀察值 LRMS (M+1) 345.5。

實例 215

3-嗎啉-4-基甲基-1-（4-嗎啉-4-基甲基-苯基）-環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-嗎啉-4-基甲基-環丁酮和 4-（4-溴苄基）嗎啉（Bioorg.Med.Chem.Lett.EN;12;20;2002;2987-2992）來製備。

Rf = 0.24(10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); 順：反異構物，特徵峯，500Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46-7.43 (m), 7.31-7.25(m), 3.73-3.67 (m), 3.44 (s), 2.48-2.37 (m); 順：反異構物，特徵峯，¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 145.1, 129.6, 125.3, 73.6, 67.1, 53.7; LRMS m/z C₂₀ H₃₀ N₂ O₃ 之計算值 346.468; 觀察值

(171)

LRMS (M+1) 347.4。

實例 216

1-(4-二甲胺甲基-苯基)-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質，3-吡咯啉-1-基甲基-環丁酮（中間體 6，一般程序 B，步驟 C）和（4-溴苄基）-二甲基-胺（J.Amer.Chem.Soc;EN;105;13;1983;4135-4142）來製備。

Rf=0.1 (30% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH)；順：反異構物，特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.53 主要異構物 (d, J=8.3 Hz)，7.31 主要異構物 (d, J=8.3 Hz)，2.23 (s)，2.21 (s)；LRMS m/z C₁₈ H₂₈ N₂ O 之計算值 288.432；觀察值 LRMS (M+1) 289.4。

實例 217

3-(4-嘧啶-2-基-六氫吡啶-1-基甲基)-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇。依實例 210 之描述，利用合適之起始物質來製備。

Rf=0.3 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH)；順：反異構物，特徵峯，400 Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (d, J=4.6 Hz)，7.35 (d, J=7.9 Hz)，7.22-7.14 (m)，6.34 (dd, J=4.1, 4.1 Hz)，4.16 (bs)，3.67-3.65 (m)，3.47 主要異構物 (s)，3.45 次要異構物 (s)，2.63-2.59 (m)，2.37-2.32 (m) 1.63-1.62 (m)；順：反異構物，特

(172)

徵峯 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157.9 , 145.3 , 136.9 , 129.3 , 124.9 , 110.1 , 65.0 , 54.0 , 43.5 , 23.3 ; LRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ 之計算值 407.559 ; 觀察值 LRMS (M+1) 408.3 。

實例 218-一般程序 B

步驟 E

1-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉。將甲磺酸 (0.31 克 , 3.2 毫莫耳) 加入在 1,2-二氯乙烷 (3.2 毫升) 中之 3-吡咯啉-1-基甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁醇 (實例 210 , 一般程序 B , 步驟 D) 的攪拌溶液中。然後 , 將反應物在 65°C (油浴) 加熱 30 分鐘。將反應物冷卻至室溫 , 並轉移至帕爾瓶中。在此粗溶液中加入 5 毫升甲醇、10%Pd/C (100 毫克) , 再以 H_2 將反應瓶加壓至 45psi。30 分鐘後 , 以 N_2 清洗反應物 , 然後將反應物通過寅式鹽塞過濾 , 並在減低之壓力下濃縮。利用 15 克 ISCO 管柱 , 在矽膠上之預先裝填物質 , 以 20%-45% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.1% NH_4OH 之梯度洗提之 , 以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液並濃縮之 , 以產生為雙-甲磺酸鹽之標題化合物 (0.97 毫克) 。

或者 , 將三乙基矽烷 (5.6 毫升 , 35.0 毫莫耳) 加入在 TFA (5.4 毫升 , 70.1 毫莫耳) 中之 3-吡咯啉-1-基甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-環丁醇 (實例 8 , 一般

(173)

程序 B，步驟 D) (1.1 克，3.5 毫莫耳) 的攪拌溶液中。然後，將反應物在 75°C (油浴) 加熱 14 小時。然後，將反應物冷卻至室溫，並在減低之壓力下濃縮。在二氯甲烷中提取殘質，並以 NaHCO₃ 清洗之。以 3:1 (CHCl₃: 異丙醇) 回向萃取水層。將合併之有機層在硫酸鎂上乾燥，再通過玻璃漏斗進行過濾，然後在減低之壓力下濃縮之。利用 40M 拜特吉管柱，以 10%-20% 甲醇/二氯甲烷加 0.3% NH₄OH 之梯度洗提之，以經由閃蒸管柱色層分析將此物質純化。收集含產物之分液並濃縮之，以產生為雙-TFA 鹽之標題化合物 (324 毫克，18% 產量)。將 HCl 之溶液 (2 當量，2M THF) 加入在 EtOAc 中之此物質中。將所產生之溶液攪拌一整夜，再通過玻璃漏斗進行過濾。收集固體，然後在減低之壓力下乾燥之，以產生為雙-HCl 鹽，且為異構物之混合物的標題化合物。

R_f = 0.3 (30% MeOH/CH₂Cl₃ w/ 0.1% NH₄OH); 順: 反異構物, TFA 鹽, 特徵峯, 400 Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.11 (m), 4.15 (s), 4.14 (s), 3.56-3.36 (m), 3.26 (d, J = 7.8 Hz), 3.08 (d, J = 7.05 Hz); 順: 反異構物, TFA 鹽, 特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 146.7, 130.6, 128.1, 127.5, 127.3, 60.3, 57.9, 53.8, 52.9, 36.0, 34.7, 32.4; LRMS m/z C₂₀H₃₀N₂ 之計算值 298.471, 觀察值 LRMS (M+1) 299.4。

實例 219

(174)

4-[4-(3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁基)-苄基]-嗎啉。依實例 218 (一般程序 A, 步驟 E) 之描述, 利用實例 214, 1-(4-嗎啉-4-基甲基-苄基)-3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁醇之合適的起始物質來製備。

Rf = 0.23 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); HCl 鹽, 混合物, 順: 反異構物, 特徵峯 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz), 7.43 (d, J = 7.9 Hz) 一組, 7.52 (d, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, J = 8.4 Hz), 4.36 (s), 4.35 (s); LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ O 之計算值 328.497; 觀察值 LRMS (M+1) 329.5。

實例 220

1-[4-(3-吡咯啶-1-基甲基-環丁基)-苄基]-六氫吡啶。依實例 218 (一般程序 A, 步驟 E) 之描述, 利用實例 211, 1-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苄基)-3-吡咯啶-1-基甲基-環丁醇之合適的起始物質來製備。

Rf = 0.3 (30% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); 順: 反異構物, TFA 鹽, 特徵峯, 400 Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20 主要異構物 (d, J = 7.9 Hz), 7.13 次要異構物 (d, 8.3 Hz), 7.06 主要異構物 (d, J = 7.9 Hz), 3.78 (s), 3.76 (s), 2.52-2.49 (m), 1.97-1.94 (m), 1.83-1.75 (m); 順: 反異構物, TFA 鹽, 特徵峯, 100 Mz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.3, 130.7, 126.8, 61.8, 53.9, 36.1, 23.4; LRMS m/z C₂₁ H₃₂ N₂ 之計算值 312.498 觀

(175)

察值 LRMS (M+1) 313.4。

實例 221

二甲基-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-胺。依實例 218 (一般程序 A, 步驟 E) 之描述, 利用實例 216, 1-(4-二甲胺基甲基-苄基)-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁醇之合適的起始物質來製備。

Rf = 0.15 (30 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH);
順: 反異構物, TFA 鹽, 特徵峯, 400 Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ7.20 主要異構物 (d J = 9.5 Hz), 3.47 次要異構物 (s), 3.46 主要異構物 (s), 3.30-3.28 (m), 2.83-2.80 (m), 2.56-2.53 (m), 2.24 次要異構物 (s), 2.23 主要異構物 (s); LRMS m/z C₁₈ H₂₈ N₂ 之計算值 272.433; 觀察值 LRMS (M+1) 273.4。

實例 222

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄腈。依實例 218 (一般程序 A, 步驟 E) 之描述, 利用實例 213, 4-(1-羥基-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄腈之合適的起始物質來製備。

Rf = 0.22 (10 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1 % NH₄OH);
順: 反異構物, 特徵峯, 500Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ7.53 (d, J = 6.6 Hz), 7.51 (d, J = 8.3 Hz), 7.29 (d, J = 8.3 Hz), 7.22 (d, J = 8.3 Hz), 3.58 (dddd, J = 7.9, 7.9,

(176)

7.9, 7.9 Hz), 3.43-3.36 (m), 2.60-2.48 (m), 2.80-1.76 (m); 順 : 反異構物, 特徵峯 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 151.4, 132.5, 132.3, 127.4, 119.4, 109.7, 62.8, 62.0, 54.7, 36.6, 35.2, 33.0, 23.6; LRMS m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 之計算值 240.348 觀察值 LRMS (M+1) 241.3。

實例 223-一般程序 B:

步驟 F

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-N-羥基-苄脒。將 NaHCO_3 (58 毫克, 0.62 毫莫耳) 加入在甲醇 (1.5 毫升) 中之實例 222, (4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄脒) (150 毫克, 0.62 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 再加入羥基胺氫氯化物 (43.4 毫克, 0.62 毫莫耳)。將反應物在 70°C 加熱一整夜。TLC 和 MS 分析均指出起始物質已完全用盡。將反應物冷卻至室溫, 然後在減低之壓力下濃縮之。加入水, 以形成一種膠狀固體。移除水, 在甲醇中提取殘質, 並在減低之壓力下濃縮之, 以產生標題化合物 (50 毫克, 29%產量)。此物質可直接使用不需進一步純化。

$R_f = 0.22$ (15% MeOH/ CH_2Cl_2 w/. 0.1% NH_4OH);

順 : 反異構物, 特徵峯, 400 Mz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.60-7.52 (m), 7.30-7.15 (m), 3.58-3.41 (m), 2.64 (bs), 1.83 (bs); 順 : 反異構物, 特徵峯 100 MHz ^{13}C

(177)

NMR. (CD₃OD) δ 154.2 , 126.3 , 62.2 , 22.9 ; LRMS m/z
C₁₆ H₂₃ N₃ O 之計算值 273.378 ; 觀察值 LRMS (M+1)
274.3 。

實例 224-一般程序 B

步驟 G

5-甲基-3-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苯基]-
[1,2,4]嘔二唑。將醋酸酐 (200 微升 , 2.1 毫莫耳) 加入
在 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 中之實例 223 , 4-(3-吡咯啉-
1-基甲基-環丁基)-N-羥基-苄脒 (89 毫克 , 0.33 毫莫
耳) 的攪拌溶液中。然後 , 將反應物在回流 (油浴 , 100
°C) 加熱。2.5 小時後 , 將反應物冷卻至室溫 , 再在減低
之壓力下濃縮並純化之。此物質之純化係利用 10 克
ISCO 管柱 , 以 2%-5% 甲醇 / 二氯甲烷加 0.2% NH₄OH 之梯
度洗提 , 經由閃蒸管柱色層分析來完成。收集含產物之分
液並濃縮之 , 以產生為異構物之混合物的標題化合物 (45
毫克 , 46% 產物) 。在 EtOAc 中提取游離鹼 , 並加入 HCl
溶液 (1 當量 , 2M , 在 Et₂O 中) , 以製造 HCl 鹽 , 利用
醚沈澱出一膠狀固體 , 在減低之壓力下乾燥之 , 以產生一
棕褐色固體。

Rf = 0.3 (10 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH) ; 順 :
反異構物 , 特徵峯 , 500Mz ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.61-3.57
(m) , 3.45-3.39 (m) ; 順 : 反異構物 , 特徵峯 , 125 Mz
¹³C NMR (CDCl₃) δ 176.6 , 168.5 , 127.6 , 127.5 ,

(178)

54.6, 36.6, 35.4, 33.2, 31.0, 23.6; LRMS m/z $C_{18}H_{23}N_3O$ 之計算值 297.4; 觀察值 LRMS ($M+1$) 298.2。

實例 225

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄胺。將甲磺酸 (1.3 毫升, 19.5 毫莫耳) 加入在各為 20 毫升之甲醇和乙醇中的實例 213, (4-(1-羥基-3-吡咯啉-1-基甲基-1-環丁基)-苄腈) (500 毫克, 1.9 毫莫耳) 的攪拌溶液中。以 N_2 清洗反應瓶數次, 然後, 以 H_2 將反應瓶加壓至 45psi。1 小時後, 以 N_2 清洗反應混合物, 再將反應物通過寅式鹽塞過濾, 並在減低之壓力下濃縮。將反應物再次溶解於乙醇 (20 毫升) 中, 再加入 10%Pd/C (125 毫克)。如前述, 以 N_2 清洗反應瓶數次, 然後, 以 H_2 將反應瓶加壓至 45psi, 再在 50°C 加熱。2 小時後, 以 N_2 清洗反應混合物, 再將反應物通過寅式鹽塞過濾, 並在減低之壓力下濃縮, 以產生黏稠的油。在甲醇中提取此油, 並加入固體 NaOH (780 毫克, 19.5 毫莫耳)。將混合物攪拌一整夜。然後, 濾除固體, 並將濾液濃縮。先將殘餘之化合物溶解在醋酸乙酯中, 再加入 HCl 溶液 (2N, 在 Et_2O 中) 來製造 HCl 鹽。收集固體, 並在減低之壓力下乾燥之。此物質之純化係利用 40 克 ISCO 管柱, 以 10%-40% 甲醇/二氯甲烷加 0.2% NH_4OH 之梯度洗提, 經由乾燥裝填之閃蒸管柱色層分析來完成。收集含產物之分液並濃縮之, 以產生為無色固體的標題化合物 (350 毫克, 74%產

(179)

物)。以 HCl 溶液 (2N, 在 Et₂O 中) 處理在 EtOAc 中之標題化合物來製造標題化合物之 HCl 鹽。

Rf = 0.12 (40% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH);

順：反異構物，特徵峯，400 Mz ¹H NMR (CD₃OD) δ7.43 (d, J = 8.3 Hz), 7.37 次要異構物 (d, J = 7.9 Hz), 7.32 主要異構物 (d, 8.3 Hz), 4.11(s), 主要異構物 4.10 (s), 2.08 (bs), 2.01-1.93 (m); 順：反異構物，特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ145.9, 131.2, 129.2, 127.0, 59.6, 48.6, 43.0, 38.5, 22.8; LRMS m/z C₁₆H₂₄N₂ 之計算值 244.38; 觀察值 LRMS (M+1) 245.3。

實例 226

1-(3-對-甲苯基-環丁基甲基)-吡咯啉。將甲磺酸 (370 微升, 5.7 毫莫耳) 加入在乙醇 (10 毫升) 中的實例 212, (1-(4-苄氧甲基-苯基)-3-吡咯啉-1-基甲基-1-環丁醇) (200 毫克, 0.57 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 再加入 10% Pd/C (200 毫克)。以 N₂ 清洗反應瓶, 然後, 以 H₂ 將反應瓶加壓至 45 psi。30 分鐘後, 以 N₂ 清洗反應混合物。將反應物通過寅式鹽塞過濾, 並在減低之壓力下濃縮。將殘質溶解於醋酸乙酯中, 再加入 HCl 溶液 (2N, 在乙醚中)。將溶液輕輕倒出, 並純化殘質。此物質之純化係利用 40 克 ISCO 管柱, 以 5%-15% 甲醇/二氯甲烷加 0.2% NH₄OH 之梯度洗提, 經由乾燥裝填之閃蒸管柱色層分析來完成。收集含產物之分液並濃縮之, 以產生為無色

(180)

油的標題化合物 (100 毫克, 77% 產物)。將標題化合物溶解在醋酸乙酯中, 再加入 HCl 溶液 (2N, 在乙醚中) 來製造標題化合物的 HCl 鹽, 收集所產生之無色固體, 並在減低之壓力下乾燥之。

Rf = 0.5 (25 % MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH);
 順: 反異構物, 特徵峯, 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.11-7.07 (m), 3.41-3.23 (m), 3.28 (d, J = 7.0 Hz), 2.69 (s), 2.67-2.53 (m), 2.07-2.23 (m); 順: 反異構物, 特徵峯 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ 141-8, 135.5, 128.8, 126.2, 60.0, 54.0, 38.5, 38.4, 36.2, 34.5, 28.3, 22.7; LRMS m/z C₁₆ H₂₃ N 之計算值 229.365; 觀察值 LRMS (M+1) 230.2。

實例 227

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-硫代嗎啉。依實例 138 之描述, 利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

Rf = 0.33 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH); 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.5 (dddd, J = 8.1, 7.9, 7.9, 8.1 Hz, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.58-2.43 (m, 5H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H); 100 MHz

(181)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.2, 136.7, 129.1, 126.5, 65.2, 60.6, 55.3, 54.3, 48.1, 36.4, 33.6, 28.1, 23.6; LRMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}$ 之計算值 330.5; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 331。

實例 228

反-6-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼腈。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。Rf = 0.25 (20% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.4% NH_4OH); 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.54 (dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 13H), 1.84-1.70 (m, 6H); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159.5, 152.9, 144.4, 138.9, 137.1, 129.0, 126.3, 118.9, 105.9, 96.3, 65.3, 60.6, 54.3, 53.1, 44.6, 36.7, 35.9, 29.9, 23.6; LRMS m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5$ 之計算值 415.6; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 416。

實例 229

反-1-甲磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。

(182)

將二異丙基乙胺（129 微升，0.77 毫莫耳）加入在 1,2-二氯乙烷（3 毫升）中的實例 111，（反-1-[3-（4-吡咯啉-1-基甲基-苯基）-環丁基甲基]-六氫吡啶）（121 毫克，0.38 毫莫耳）的攪拌溶液中，再加入二甲基 4-胺基吡啶（DMAP）（2 毫克，0.02 毫莫耳），再加入甲磺醯氯（45 微升，0.77 毫莫耳）。然後，將反應物加熱至 65 °C。1 小時後，將反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋後，再以 1N NaOH 驟冷之。以醋酸乙酯萃取水層，並將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾後在減低之壓力下濃縮之。此物質之純化係經由產生二-HCl 鹽來完成。此雙-HCl 鹽係經由將粗二-胺在醋酸乙酯中提取，並加入 2 當量之 HCl（2M THF）來形成。過濾固體。並以醋酸乙酯清洗之。以 1N NaOH 將此固體游離鹼化，然後，以醋酸乙酯萃取之，乾燥、過濾並濃縮後，可產生為棕褐色固體的標題化合物。R_f = 0.55（30% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH）；500 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ 7.26（d，J = 7.9 Hz，2H），7.17（d，J = 8.3 Hz，2H），3.59（s，2H），3.54（dddd，J = 8.3，7.9，7.9，8.3 Hz，1H），3.24-3.20（m，4H），2.76（s，3H），2.62-2.48（m，11 H），2.32-2.23（m，2H），2.19-2.11（m，2H），1.81-1.74（m，4H）；125 MHz ¹³C NMR（CDCl₃）δ 145.0，136.7，128.2，126.5，64.0，60.6，54.3，52.8，46.1，36.4，34.3，33.3，28.9，23.6；LRMS m/z C₂₁ H₃₃ N₃ O₂ S 之計算值 391.6；觀察值 LRMS APCI（M+1）m/z 392。

(183)

實例 230

反-1-乙磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 229 之描述，利用合適之乙磺醯氯來產生該化合物。Rf=0.29 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.2% NH₄OH)；500MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.53 (dddd, J=8.3, 7.9, 7.9, 8.3Hz), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.92 (dd, J=7.5, 7.1Hz, 2H), 2.60-2.46 (m, 12H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.35 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 3H)；100MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.0, 136.8, 128.1, 126.5, 64.1, 60.6, 54.4, 53.2, 46.0, 43.7, 36.4, 33.4, 28.9, 23.6, 8.0；LRMS m/z C₂₂ H₃₅ N₃ O₂ S 之計算值 405.6；觀察值 LRMS APCI (M+1) m/z 406。

實例 231

反-1-(丙-2-磺醯基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶。依實例 229 之描述，利用合適之異丙磺醯氯來產生該標題化合物。

Rf = 0.32 (10% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.1% NH₄OH)；400MHz ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.27(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.18(d, J = 8.3Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.55 (dddd, J = 8.3, 7.9, 7.9, 8.3Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.18

(184)

(七峯, $J = 7.1$ Hz), 2.62-2.46 (m, 11 H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.2, 136.6, 129.2, 126.5, 64.2, 60.5, 54.5, 53.6, 53.4, 46.5, 36.4, 33.4, 28.9, 23.6, 17.0; LRMS m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 之計算值 419.6; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 420。

實例 232

反-2-甲基-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮。將二異丙基乙胺 (111 微升, 0.64 毫莫耳) 加入在 1,2-二氯乙烷 (4 毫升) 中的實例 111, 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶) (100 毫克, 0.32 毫莫耳) 的攪拌溶液中, 再加入異丁醯氯 (50 微升, 0.48 毫莫耳)。15 分鐘後, 以 1N NaOH 將反應物驟冷, 並以二氯甲烷萃取之。將合併的有機層在硫酸鎂上乾燥, 再通過玻璃漏斗進行過濾, 然後在減低之壓力下濃縮。此物質之純化係利用 12 克 ISCO 管柱, 以 4% 甲醇/二氯甲烷加 0.2% NH_4OH 洗提, 經由閃蒸管柱色層分析來完成。收集含產物之分液並濃縮之, 以產生為無色油的標題化合物 (118 毫克, 97% 產物)。

$R_f = 0.27$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.2% NH_4OH); 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.15

(185)

(d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.61-3.44 (m, 7H), 2.74 (七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.56-2.45 (m, 7H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175.5, 145.1, 136.7, 129.1, 126.5, 64.3, 60.5, 54.3, 45.6, 41.8, 36.5, 33.4, 30.1, 29.0, 23.6, 19.6; LRMS m/z $\text{C}_{24} \text{H}_{37} \text{N}_3 \text{O}$ 之計算值 383.6; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 384。

實例 233

反-(1S,4S)-2-甲磺醯基-5-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚烷。依實例 138 之描述，利用合適之胺和實例 48 (反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。

$R_f = 0.24$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2 w/ 0.2% NH_4OH); 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.21 (bs, 1 H), 3.56-3.45 (m, 5H), 3.15 (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.90 (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.39-2.28 (m, 1 H), 2.25-2.06 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.0, 136.9, 129.1, 126.4, 62.0, 60.6, 59.5, 54.3, 50.9,

(186)

38.5, 36.6, 36.4, 32.9, 32.7, 30.8, 23.6; LRMS m/z $C_{22}H_{33}N_3O_2S$ 之計算值 403.6; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 404。

實例 234

順-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮。依實例 100, 一般程序 A, 步驟 H 之描述, 利用合適之胺和實例 47 (順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。Rf = 0.24 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.5% NH₄OH); LRMS m/z $C_{22}H_{33}N_3O$ 之計算值 355.5; 觀察值 LRMS APCI ($M+1$) m/z 356。

實例 235

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-硫代嗎啉。依實例 100, 一般程序 A, 步驟 H 之描述, 利用合適之胺和實例 47 (順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯) 之甲苯磺酸酯來製備。Rf = 0.25 (20% MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0.5% NH₄OH); 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz), 4.34 (s, 2H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.31-3.10 (m, 8H), 2.92-2.74 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H); 100 MHz ¹³C NMR (CD₃OD) δ

(187)

146.6, 130.4, 128.8, 127.2, 62.3, 57.8, 54.0, 53.6, 36.4, 34.7, 26.4, 24.5, 22.6; LRMS m/z $C_{20}H_{30}N_2S$ 之計算值 330.5; 觀察值 LRMS APCI (M+1) m/z 331。

本發明之組成物可為含有式 I 之化合物，及隨意之一種藥學上可接受的載體的組成物。本發明之組成物亦可為含有式 I 之化合物、組織胺 H_1 拮抗劑，及隨意之一種藥學上可接受的載體的組成物。本發明之組成物亦可為含有式 I 之化合物、神經傳導劑再攝取阻斷劑，及隨意之一種藥學上可接受的載體的組成物。

本發明之組成物可利用一或多種種藥學上可接受的載體，以習知方法來配製。此組成物可配製成用於口服、口腔、鼻內、非經腸胃道（如：靜脈內、肌肉內、腹膜內，或皮下，或透過植入物）、鼻、陰道、舌下、直腸或局部投服的型式，或為適合經由吸入或吹氣投服的型式。

在用於口服投藥方面，此藥學組成物可為，如：藉由習知方法，以藥學上可接受之賦形劑製備的錠劑或膠囊，藥學上可接受之賦形劑有，如：結合劑，如：預先凝膠化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯酮或羥丙基甲基纖維素；充填劑，如：乳糖、微晶型纖維素，或磷酸鈣；潤滑劑，如：硬脂酸鎂、滑石粉，或矽土；崩散劑，如：馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉；或濕潤劑，如：月桂基硫酸鈉。錠劑可藉由本技藝中所熟知之方法塗覆。用於口服之液態製劑可為，如：溶液、糖漿或懸浮液之型式，或可以乾燥產物之型式呈現，此種乾燥產物係在使用前以水或其它合適之賦

(188)

形劑構成。這類液態製劑可藉由習知方法，以下列藥學上可接受之添加劑製備，如：懸浮劑，如：山梨醇糖漿、甲基纖維素，或氫化之食用脂肪；乳化劑，如：卵磷脂或阿拉伯膠，非水-性載劑，如：杏仁油、油性酯類，或乙醇；及防腐劑，如：甲基或丙基對-羥基苄酸酯，或山梨酸。

在口腔投藥方面，該組成物可為以習知技藝配製之錠劑或糖錠型式。

本發明之組成物亦可配製成用於非經腸胃道投服之型式，以經由注射投服（包括使用習知之導管技術或注入）。用於注射之調和物可以單位劑型呈現（如：在安瓿，或多-劑量容器中），並加入一防腐劑。此組成物可為在油性或水性載劑中的懸浮液、溶液，或乳劑型式，或可含有調配劑，如：懸浮劑、安定劑及/或分散劑。或者，在組成物中之活性成分可為在使用前先以合適之載劑（如：無菌之不含病原體的水）重建的粉末型式。此文中“活性成分”一詞係指式 I 之化合物、組織胺 H₁ 拮抗劑或神經傳導劑。

本發明之組成物亦可配製成直腸組成物，如：栓劑或保留灌腸，如：含有習知之栓劑基質，如：椰子油或其它甘油化物。用於陰道投服之組成物宜為含有活性成分及賦形劑（如：椰子油或栓劑蠟）的栓劑。用於鼻部或舌下投服之組成物亦可以本技藝所熟知之標準賦形劑製備。

在鼻內投服或吸入投服方面，組成物可很方便地以溶

液或懸浮液之型式，由患者從唧筒噴霧容器中擠出或抽出來遞送，或可利用合適之推進劑（如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合適之氣體）將組成物從加壓之容器或噴霧器中以氣溶膠噴霧型式呈現。在加壓之氣溶膠方面，可經由提供一瓣膜，來決定單位劑量，以遞送計算好之量。加壓之容器或噴霧器可含有活性成分之溶液或懸浮液。從，如：凝膠製備之用於吸入器或吹藥器的膠囊和藥筒可配製成含有活性成分和合適之粉末基質（如：乳糖或澱粉）的粉末混合物。在組成物中之活性成分的大小範圍可從微米顆粒至微粒。

可每日投服 1 至 3 次，含有式 I 化合物之用於口服、非經腸胃道或口腔途徑投給一般成人，以治療此文中所提及之狀況的本發明組成物的示範性劑量為每單位劑量中約有 0.01 毫克至約 1000 毫克的式 I 化合物。

可每日投服 1 至 3 次，含有式 I 化合物和組織胺 H_1 拮抗劑或神經傳導劑再攝取阻斷劑的本發明組成物的示範性劑量為每單位劑量中約有 0.01 毫克至約 500 毫克之式 I 化合物，及約 0.01 毫克至約 500 毫克之組織胺 H_1 拮抗劑，或神經傳導劑再攝取阻斷劑。

用於治療一般成人體內於此文所提及之狀況的氣溶膠調和物宜為使各計算好之劑量或氣溶膠之"噴氣"內含有約 20 微克至 1000 微克的式 I 化合物。一氣溶膠之總每日劑量將在約 100 微克至約 10 毫克的範圍內。每日可投藥數次，如：2、3、4 或 8 次，每次投服，如：1、2 或 3 個劑

(190)

量。含有式 I 之化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑，或神經傳導劑再攝取阻斷劑的氣溶膠調和物宜為使各計算好之劑量或氣溶膠之"噴氣"內含有約 100 微克至 10,000 微克的式 I 之化合物，和約 100 微克至 30,000 微克的組織胺 H₁ 拮抗劑，或神經傳導劑再攝取阻斷劑。每日可投藥數次，如：1、3、4 或 8 次，每次投服，如：1、2 或 3 個劑量。含有式 I 之化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑，或神經傳導劑再攝取阻斷劑的本發明組成物可隨意地含有藥學上可接受之載體，且可以多種不同劑型（如：錠劑、膠囊、糖錠、喉片、硬糖、粉末、噴霧、水性懸浮液、注射溶液、酏劑、糖漿，等），以單一和複數劑量來投服。藥學上可接受之載體包括固體稀釋劑或充填劑、無菌水性介質和多種不同非-毒性有機溶劑，等。口服藥學調和物可適當地加上甜味，或藉由多種不同常用於此種目的之試劑來調味。一般而言，存在於這類劑型中之式 I 化合物的濃度水準可為全部組成物之約 0.1 重量%至約 99.9 重量%，也就是為足夠提供所需單位劑量的量，且在存在於這類劑型中之組織胺 H₁ 拮抗劑，或神經傳導劑再攝取阻斷劑的濃度水準可為全部組成物之約 0.1 重量%至約 99.9 重量%，也就是為足夠提供所需單位劑量的量。

式 I 之化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑可一起或分開投服。當分開投服時，式 I 之化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑可以任何順序投服，只要在投服該二種活性成分的第一種後，於 24 小時或更短的時間內（宜為 12 小時或更短的時

(191)

間) 投服第二種活性成分。

式 I 之化合物和神經傳導劑再攝取阻斷劑可一起或分開投服。當分開投服時，式 I 之化合物和神經傳導劑再攝取阻斷劑可以任何順序投服，只要在投服該二種活性成分的第一種後，於 24 小時或更短的時間內（宜為 12 小時或更短的時間）投服第二種活性成分。

用於口服、非經腸胃道或口腔途徑投給一般成人，以治療此文中所提及之狀況的式 I 化合物對組織胺 H₁ 拮抗劑，或對神經傳導劑再攝取阻斷劑的較佳劑量比為從約 0.001 至約 1000，宜為從約 0.01 至約 100。

此組成物可為均質組成物，其中均質一詞意指該活性成分均勻分散於組成物中，如此，組成物可很容易地細分成同等效力之單位劑型，如：錠劑、藥丸和膠囊。然後，此固體組成物再細分成此文中所描述之含有從約 0.1 至約 1000 毫克活性成分的劑型類型。典型之劑型含有從約 1 至約 300 毫克（如：1、2、5、10、25、50 或 100 毫克）之活性成分。此新穎組成物之錠劑或藥丸可經過塗覆，或化合，以提供具有長效之劑型。例如：錠劑或藥丸可含有內服用量和外服用量的成分，後者為包覆前者之外套型式。二種成分可藉由一可抵抗在胃中分解，並使內成分完整進入十二指腸或延遲釋出的腸衣層分開。可用於這類腸衣層或腸衣膜的物質有多種，包括：多種聚合酸類，及聚合酸類與，如：蟲膠片、鯨蠟醇和醋酸纖維素之類的物質的混合物。

(192)

在本發明之組成物和方法中的活性成分的服用量可不相同；然而，在這類組成物中之活性成分的量需為可取得合適劑型的量。所選擇之劑量係取決於所需之療效、投服途徑、投服之特殊化合物、治療期間，及其它因素。此文中所提及之所有服用量範圍和服用量水準係指存在於本發明之藥學組成物中之各活性成分，及本發明方法中所使用者。一般而言，投給人類和其它哺乳動物的服用量水準係從約 0.01 至約 100 毫克/公斤（體重）。人類之較佳服用量範圍為每日約 0.1 至約 50 毫克/公斤（體重），其可以單一劑量投服，或分成數個劑量投服。除了人類以外之其它哺乳動物中的較佳服用量範圍為每日約 0.01 至約 10 毫克/公斤（體重），其可以單一劑量投服，或分成數個劑量投服。除了人類以外之其它哺乳動物中的更佳服用量範圍為每日約 0.1 至約 5 毫克/公斤（體重），其可以單一劑量投服，或分成數個劑量投服。

含有式 I 化合物和組織胺 H₁ 拮抗劑或神經傳導劑再攝取阻斷劑的藥學組成物可以治療有效量之式 I 化合物，和第二種活性成分的服用量，以單一或分割劑量來投服。

用於任何特殊患者之特殊的治療上有效劑量水準係取決於多種因子，包括所治療之疾病和疾病之嚴重性；所使用之特殊化合物的活性；所使用之特殊組成物；年齡。然而，服用量必然會根據所治療之對象而有一些改變。在任何情況中，負責給藥的人將會決定個別對象的合適劑量。

此處和附屬之申請專利範圍中所列之服用量可用於，

(193)

如：體重約 65 公斤至約 70 公斤之一般人類對象。技術熟習之開業醫師可根據對象之醫療史，很容易地決定體重不在約 65 公斤至約 70 公斤之範圍內的對象的服用量變化。藥學組合物可根據每日至多 6 次，宜為每日 1 至 3 次（如：每日 2 次或 1 次）之攝生法來投服。

生物活性之測定法

根據下列程序來測定本發明化合物在大鼠或人類組織胺 H₃ 受體的玻管內親和力。將冷凍之大鼠額腦或冷凍之人類死後的額腦在 20 倍體積之含 2mM MgCl₂ 的冷 50mM Tris HCl (4°C 時 pH 達 7.4) 中均化。然後，將均質液在 45,000G 離心 10 分鐘。輕輕倒掉上清液，並以波利托 (Polytron) 將沈澱之膜小丸再懸浮於含 2mM MgCl₂ 的冷 50mM Tris HCl (4°C 時 pH 達 7.4) 中，並再度離心。將最終之沈澱小丸再懸浮於含 2mM MgCl₂ 的 50mM Tris HCl (25°C 時 pH 達 7.4) 中，使濃度為 12 毫克/毫升。在 10%DMSO/50mM Tris 緩衝液 (pH 7.4) 中稀釋化合物 (為 10x 最終濃度，最終之 DMSO 濃度為 1%)。將膜 (200 微升) 加入含 25 微升藥物稀釋液和 25 微升放射配體 (1nM 最終濃度之 3H-N-甲基-組織胺) 的 96 槽 V-底聚丙烯盤內來開始培育。經過 1 小時之培育後，將分析樣本快速通過瓦特曼 (Whatman) GF/B 濾器過濾，並利用史卡龍 (Skatron) 細胞收成器，以冰冷之 50mM Tris 緩衝液 (pH 7.4) 輕洗之。利用 BetaPlate 閃爍計算器來定量

(194)

放射活性。然後，可計算出特異性結合之抑制百分比。

本技藝之一般技術人士可將上述程序應用至其它分析。

表 1. 大鼠組織胺 H3 受體之結合

實例 #	rH3 K_i (nM)
1	8.34
2	98.79
5	89.23
6	122.11
7	99.25
4	5.65
36	59.6
47	23.16
48	97.99
46	103.55
40	74.34
41	31.98
42	130.98
44	44.35
14	79.44
27	74.23
55	92.64
56	23.47
57	100.5
59	26.24
65	7.28
66	4.75
74	12.48
76	1.89
77	42.47
78	109.73

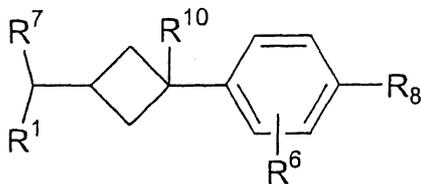
(195)

實例 #	rH3 K _i (nM)
81	57.96
83	68.85
88	3.79
90	33.64
92	118.01
100	3.22
101	4.81
102	1.83
103	3.93
104	2.78
105	5.38
106	8.35
107	2.09
108	0.58
109	2.55
110	2.83
112	0.77
113	4.46
114	0.48
115	1.44
116	2.82
117	0.73
118	0.65
119	1.34
120	3.35
121	2.81
122	2.71
123	6.84
124	0.49
125	1.77
126	1.89
127	101.02
128	8.91

五、中文發明摘要

發明之名稱：組織胺-3 受體調節劑

本發明針對如此文所定義之式 I 所示的化合物，

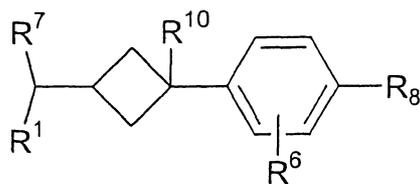


或其藥學上可接受的鹽；含有式 I 之化合物的藥學組成物，治療可經由調節組織胺 H3 受體來治療之疾病或狀況的方法，此方法包含投給需要這類治療之哺乳動物如上述之式 I 的化合物，及治療選自如下群體之疾病或狀況的方法：抑鬱、情緒障礙、精神分裂症、焦慮、阿茲海默氏症、注意力缺乏過動症 (ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖、頭暈、癲癇、暈動病、呼吸病、過敏、由過敏誘發之呼吸道反應、過敏性鼻炎、鼻塞、過敏性充血、充血、低血壓、心血管疾病、胃腸道疾病、高和低能動性，及胃腸道之酸性分泌，此方法包含投給需要這類治療之哺乳動物如上述之式 I 的化合物。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

This invention is directed to a compound of the formula I

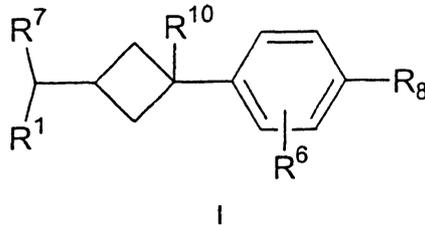


as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition containing a compound of formula I, a method of treatment of a disorder or condition that may be treated by modulating histamine H3 receptors, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment a compound of formula I as described above, and a method of treatment of a disorder or condition selected from the group consisting of depression, mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, Alzheimer's disease, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychotic disorders, sleep disorders, obesity, dizziness, epilepsy, motion sickness, respiratory diseases, allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, nasal congestion, allergic congestion, congestion, hypotension, cardiovascular disease, diseases of the GI tract, hyper and hypo motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract, the method comprising administering to a mammal in need of such treatment a compound of formula I as described above.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 I 所示之化合物



或其藥學上可接受的鹽，其中：

 R^1 係選自如下群體： N_3 、 OR^4 ，和 NR^2R^3 ； R^2 和 R^3 各自獨立地選自如下群體：

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代之 C_1-C_8 烷基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基團： OH 、一至四個 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_4 二烷基胺基、隨意地被鹵素所取代及隨意地被 C_6-C_{10} 芳氧基（此芳氧基隨意地被一至二個鹵素所取代）所取代之 C_6-C_{14} 芳基，和隨意地被 C_6-C_{10} 芳基所取代及隨意地被一至三個 C_1-C_4 烷基所取代之 5-10-員雜芳基；

 C_3-C_7 環烷基； C_6-C_{14} 芳基；

隨意地被一或多個 C_1-C_4 烷基所取代之 3-8-員雜環烷基；

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳磺醯基；

(2)

5-10-員之雜芳基；及

C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

其中 R^3 還可選自如下群體： C_6-C_{14} 芳羰基 - C_6-C_{14} 芳基； C_6-C_{14} 芳羰基 -3-8-員雜環烷基； C_3-C_8 環烷羰基 - C_6-C_{14} 芳基； C_3-C_8 環烷羰基 -3-8-員雜環烷基；3-8-員雜環烷羰基 - C_6-C_{14} 芳基；和 3-8-員雜環烷羰基 -3-8-員雜環烷基；

或 R^3 和 R^2 與 NR^2R^3 基團之氮一起形成第一個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在此第一個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 $NR^{2'}$ ，或 CO 所替換，且此第一個 5-、6-，或 7-員脂環隨意地稠合至一 C_6-C_{10} 伸芳基，並在一環碳原子上隨意地被選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被一或多個鹵素所取代，及隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基，

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，及隨意地被一或多個 C_1-C_4 二烷胺羰基所取代的 C_1-C_4 烷氧基，和

一或二個隨意且獨立地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代的 C_1-C_4 烷基；

其中 $R^{2'}$ 為

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基；

(3)

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 5-10-員的雜芳基：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷胺羰基，和氰基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基： C_1-C_2 烷氧羰基、隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員的雜芳基、一至四個 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 環烷基，和 C_6-C_{14} 芳基；

隨意地被一或二個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳基；

C_1-C_4 烷羰基；

或 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基-O- C_0-C_4 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

R^4 為

氫；

隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基；

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_1-C_4 烷基： C_3-C_7 環烷基，

5-10-員的雜芳基，和

隨意地被一選自如下群體之取代基所取代的 C_6-C_{14} 芳基：一、二或三個鹵素、氰基、一或二個 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 二-或三-氟烷基、隨意地被 C_6-C_{10} 芳磺醯基所取代的 C_1-C_4 烷基、硝基，和 5-10-員的雜芳基；

隨意地稠合至一 C_6-C_{10} 伸芳基團（此伸芳基隨意地被一或多個鹵素，或一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代）的 5-

(4)

10-員的雜芳基，其中該 5-10-員的雜芳基係隨意地被一選自如下群體之取代基所取代：

隨意地被一或多個鹵素、一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 芳基；

隨意地被一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳羰基；

一或多個鹵素；

一至三個隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基（此芳基隨意且獨立地被一或多個鹵素，或一或多個 C_1-C_2 烷氧基所取代）所取代的 C_1-C_4 烷基；

C_1-C_2 二-或三-氟烷基；

一至二個 C_1-C_2 烷氧基團；

3-8-員的雜環烷基；

5-10-員的雜芳胺基；

C_1-C_2 烷胺羰基- C_1-C_2 烷胺基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基；

C_6-C_{10} 芳胺羰基- C_1-C_2 烷胺基，此基團在 C_6-C_{10} 芳胺羰基之 C_6-C_{10} 芳基部分隨意地被一或多個鹵素所取代；

隨意地被一或多個 C_6-C_{10} 芳基，或一或多個 C_1-C_2 烷基所取代的 5-10-員雜芳基；

隨意地被一或多個 C_1-C_2 烷氧基，或一或多個鹵素所取代的 C_6-C_{10} 芳氧基；及

C_1-C_4 二烷胺基；

隨意地被一或多個鹵素所取代，及隨意地被一或多個

(5)

C_6-C_{10} 芳氧基（此芳氧基隨意且獨立地被一至二個鹵素所取代）所取代的 C_6-C_{14} 芳基；

C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

或

隨意地被 C_1-C_2 烷基所取代的 C_6-C_{10} 磺醯基；

R^6 為氫、 C_1-C_4 烷基，或鹵素；

R^7 為氫、 $SO_2C_1-C_{10}$ 烷基、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基 - C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基 - C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基 - C_0-C_4 伸烷基 - $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

R^{10} 為 OH、鹵素，或氫；

R^8 為 CN、 $-CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 或 $C(=NR^{12})-NR^{13}R^{13'}$ ，其中 R^{13} 、 $R^{13'}$ 各自獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基，且 R^{12} 為氫、 C_1-C_6 烷基、OH、 $O-C_1-C_6$ 烷基、 NH_2 、 NHC_1-C_6 烷基，或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，

或者，其中 $C(=NR^{12})-NR^{13}R^{13'}$ 代表 5-員雜芳基團，其中 R^{12} 為 O、NH，或 NC_1-C_6 烷基， R^{13} 和 $R^{13'}$ 一起代表 N 或以雙鍵鍵結至 $NR^{13}R^{13'}$ 基團之氮上的 $CR^{13''}$ ，且 $R^{13''}$ 為氫或 C_1-C_6 烷基；

或者，當 R^8 位於 R^6 之鄰位時， R^6 和 R^8 與該 R^6 和 R^8 所連接之芳環的碳一起形成一 5-員碳環；

(6)

$R^{2"}$ 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基- C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基- C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基- $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；

$R^{3"}$ 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳羰基- C_6-C_{14} 芳基、 C_6-C_{14} 芳胺羰基-3-8-員的雜環烷基、 C_3-C_8 環烷羰基- C_6-C_{14} 芳基、 C_3-C_8 環烷羰基-3-8-員的雜環烷基、3-8-員的雜環烷基、3-8-員的雜環烷羰基- C_6-C_{14} 芳基，或 3-8-員的雜環烷羰基-3-8-員的雜環烷基；

或者， $R^{3"}$ 和 $R^{2"}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2"}R^{3"}$ 基團之氮一起形成第二個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在該第二個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 NR^{11} ，或 $C=O$ 所替換，且該第二個 5-、6-，或 7-員脂環隨意地被一或二個 C_1-C_4 烷基所取代，或隨意地被 OH 所取代，其中 R^{11} 為氫，隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基， C_3-C_7 環烷基- C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 烷基、5-10-員的雜芳基- C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基- $O-C_0-C_4$ 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；且

$R^{7'}$ 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基- C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基- C_0-C_4 烷基， C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基- $O-$

(7)

C_0-C_4 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基，或 $SO_2C_1-C_{10}$ 烷基所取代。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{10} 為氫、F，或 OH。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^6 為氫。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^7 為甲基。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^8 為 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ ，且其中 $R^{7'}$ 為氫， $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 基團之氮一起形成第二個 5-、6-，或 7-員脂環，其中在該第二個 5-、6-，或 7-員脂環中的碳原子之一隨意地被 O、S、 NR^{11} ，或 CO 所替換，且該第二個 5-、6-，或 7-員脂環隨意地被一或二個 C_1-C_4 烷基所取代，或隨意地被 OH 所取代，其中 R^{11} 為氫、隨意地被一至四個鹵素所取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_7 環烷基- C_0-C_4 烷基、 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 烷基、5-10-員雜芳基- C_0-C_4 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基- C_0-C_4 伸烷基-O- C_0-C_4 烷基，其中各 C_0-C_4 烷基和各 C_0-C_4 伸烷基隨意地被一至四個 C_1-C_4 烷基所取代；或者， $R^{7'}$ 為氫，且 $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 與 $CHR^{7'}NR^{2''}R^{3''}$ 基團之氮一起形成吡咯啉基、3-羥基吡咯啉基、嗎啉基，或六氫吡啶基；或者， $R^{7'}$ 為氫，且 $R^{3''}$ 和 $R^{2''}$ 各為甲基。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自如下群體：

3-苄氧甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇，

(8)

1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，

1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，

[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，

甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲酯，

3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
苄腈，

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
苄腈，

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧甲基]-
苄腈，

1-{4-[3-(3-甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
啉，

1-{4-[3-(3-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

1-{4-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-

吡咯啉，

1-(4-{3-[(3-氯-2-氟-苯基)甲氧甲基]-環丁基}-苄
基)-吡咯啉，

1-{4-[3-(3-甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
啉，

1-(4-{3-[(3,4-二氯-苯基)甲氧甲基]-環丁基}-苄
基)-吡咯啉，

1-(4-{3-[(3,5-二氟-苯基)甲氧甲基]-環丁基}-苄
基)-吡咯啉，

(9)

1-{4-[3-(3-甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
啉，

1-{4-[3-(3-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

1-{4-[3-(4-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

1-{4-[3-(4-三氟甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡
咯啉，

1-(4-{3-[(2,4-二氟-苯基)甲氧甲基]-環丁基}-苄
基)-吡咯啉，

1-(4-{3-[(3,4-二氟-苯基)甲氧甲基]-環丁基}-苄
基)-吡咯啉，

1-{4-[3-(3-三氟甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡
咯啉，

1-{4-[3-(4-第三-丁基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-
吡咯啉，

1-{4-[3-(2-氟-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

1-{4-[3-(3-二氟甲氧基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-
吡咯啉，

1-{4-[3-(2-苯磺醯甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-
吡咯啉，

1-{4-[3-(1-苯基-乙氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
啉，

1-{4-[3-(4-甲基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯
啉，

1-{4-[3-(3-硝基-苄氧甲基)-環丁基]-苄基}-吡咯

(10)

啉，

1- (4- { 3- [(2-甲氧基-5-硝基-苯基) 甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉，

1- { 4- [3- (3-三氟甲氧基-苄氧甲基) -環丁基]-苄基 }-吡咯啉，

1- (4- { 3- [(3,5-二甲氧基-苯基) 甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉，

2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧甲基]-吡啉，

1- (4- { 3- [(2,3,4-三氟-苯基) 甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉，

1- { 4- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧甲基]-苄基 }-1H-吡啶，

1- (4- { 3- [(3,5-二甲基-苯基) 甲氧甲基]-環丁基 }-苄基) -吡咯啉，

2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-嘧啶，

8-甲氧基-2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-喹啉，

7-氟-4-甲基-2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-喹啉，

4,6-二甲基-2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-嘧啶，

2- [3- (4-吡咯啉-1-基甲基-苯基) -環丁基甲氧基]-吡

(11)

吡啶，

2,5-二甲基-3-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

2-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

3-甲氧基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻吡啶，

1-{4-[3-(2-溴-苄氧基)-環丁基]-苄基}-吡咯啉，

2,4-二甲氧基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯，

反-甲苯-4-磺酸 3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲酯，

反-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，

順-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]-甲醇，

順-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

(12)

順-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

反-4,6-二甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-5-乙基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

反-3-甲基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡，

順-5-甲基-4-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-吡啶-4-基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-胺，

順-2-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-4-三氟甲基-嘧啶，

順-5-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-(4-氯-苯基)-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-甲酮，

順-1,3-二甲基-1-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡-3-基}-脲，

順-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

(13)

順-4-甲基-6-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

順-3-(3-氯-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡啶-3-基}-脲，

順-5-(4-甲氧基-苯氧基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-喹啉，

順-5-(3-氯-苯氧基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(3-甲基-5-苯基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡啶}，

5-氟-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-六氫吡啶-1-基-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嗒吡啶，

順-4-苯基-2-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-6-三氟甲基-嘧啶}，

順-4-甲基-6-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

(14)

順-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-吡啶，

順-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-4-鄰-甲苯基-嘧啶，

順-5-(5-碘-2-甲氧基-苄基)-3-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基]甲氧基}-噻吡啶，

順-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻啶，

順-6-甲基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶-4-羧酸苯醯胺，

順-4-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(2-甲氧基-苄基)-6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻吡啶，

順-二甲基-{6-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻吡啶-3-基}-胺，

順-4-甲基-6-苯基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-甲基-4-吡咯啉-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-3-(3,5-二甲基-吡啶-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-噻吡啶}，

(15)

順-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-{[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]氧基}-嗒吡，

順-5-(3-氯-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-5-(4-甲氧基-苯基)-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-吡啶-2-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

順-4-苯基-6-六氫吡啶-3-基-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲氧基]-嘧啶，

2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

二甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮，

4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

(16)

順-5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
吡咯啉，

順-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶，

順-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲
基]-吡咯啉-2-基}-吡啶，

順-(2R,6S)-2,6-二甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-
苯基)-環丁基甲基]-嗎啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
吡咯啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶，

反-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲
基]-吡咯啉-2-基}-吡啶，

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
嗎啉，

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
六氫吡啶基 對甲苯磺酸酯，

反-5-氟-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-六氫吡啶-1-基}-嘧啶，

反-2-{乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基
甲基]-胺基}-乙醇，

(17)

反-3,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-環己基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-苄基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-3-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-4-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2-甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

反-2,6-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-甲基-吡啶-3-基甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(2R,5R)-2,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

反-環丙基甲基-丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-2-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚，

(18)

反 - (2R,6S) - 2,6-二甲基 -4-[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-嗎啉，

反 -4-[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 -2-酮，

反 - (S) -2-甲氧甲基 -1-[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-吡咯啉，

反 - (3,5-雙 -三氟甲基 -苄基) -{[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基]甲基}-胺，

反 - (5-甲基 -吡啶 -2-基甲基) -[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 - (2-甲基 -吡啶 -3-基甲基) -[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 - 吡啶 -2-基甲基 -[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 - 反 -2-{4-[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 -1-基}-異菸鹼脲，

反 - 甲基 -吡啶 -2-基甲基 -[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺，

反 - (3-氫 -5-三氟甲基 -吡啶 -2-基甲基) -{[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基]甲基}-胺，

反 -3-乙基 -5-{(R) -1-[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-吡咯啉 -2-基}-[1,2,4]嘔二唑，

反 - (6-甲基 -吡啶 -2-基甲基) -[3-(4-吡咯啉 -1-基甲基 - 苯基) -環丁基甲基]-胺，

(19)

反 - (2-氯 -6-氟 -苄基) -丙基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

反 -[3- (3,5-二甲基 -吡啶 -1-基) -苄基]-甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

反 -1- (5-氯 -2-甲氧基 -苄基) -4-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 ,

反 - (3S,4aS,8aS) -2-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-十氫 -異喹啉 -3-羧酸第三 -丁醯胺 ,

反 - (1-苄基 -六氫吡啶 -4-基甲基) -甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

反 - (S) -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-吡咯啉 -2-羧酸醯胺 ,

反 - (8-甲氧基 -喹啉 -5-基甲基) -甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

反 -4- (4-氯 -苯氧基) -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 ,

反 -4- (2-甲氧基 -苯氧基) -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 ,

反 -4- (3-氯 -苯氧基) -1-[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-六氫吡啶 ,

反 -甲基 - (4-苯氧基 -苄基) -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

反 -[1- (2-甲氧基 -乙基) -六氫吡啶 -4-基甲基]-甲基 -[3- (4-吡咯啉 -1-基甲基 -苯基) -環丁基甲基]-胺 ,

(20)

反-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-4-對-甲苯氧基-六氫吡啶，

反-2-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-乙醇，

反-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-丙-2-炔基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-4-吡咯啉-1-基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-異丙基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-1-苄基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-1-乙基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2-{異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-乙醇，

反-(2-甲氧基-乙基)-丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-((R)-1-苯基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(4S,4aS)-4-苯基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-十氫-喹啉-4-醇，

(21)

反-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮，

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-[1,4]二吡半，

反-2-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼腈，

反-乙基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-二乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-苄基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(S)-2-吡咯啉-1-基甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉，

反-((S)-1-苄基-吡咯啉-3-基)-乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-第三-丁基-(2-甲氧基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-4-(2-氯-苯氧基)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-N-乙基-N',N'-二甲基-N-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-乙-1,2-二胺，

(22)

反-二環丙基甲基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-丁基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-N,N,N'-三甲基-N'-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-乙-1,2-二胺，

反-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2,5-二甲基-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,5-二氫-1H-吡咯，

反-(S)-1-苄基-吡咯啉-3-基)-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(4-氟-苄基)-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-1-苯基-8-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-1,3,8-三氮雜-螺[4,5]癸-4-酮，

反-2-{甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺}-乙醇，

反-3-苄基-7-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

反-3-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-丙-1-醇，

反-異丁基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

(23)

反-乙基-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-二甲基-{(R)-1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-吡咯啉-3-基}-胺，

反-異丙基-甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-甲基-(5-丙基-1H-吡啶-3-基甲基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-(1R,2S)-2-{甲基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-1-苯基-丙-1-醇，

反-2-{1-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-4-基}-苯並呔啶，

反-3-丙基-7-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

反-苄基-((R)-1-苯基-乙基)-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-第三-丁基-乙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺，

反-1-甲基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-異丙基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-((1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基甲基)-胺，

反-4-{苄基-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-胺基}-丁-1-醇，

(24)

反 - (1R,2R) -2- { 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺基 } -1- 苯基 - 丙 -1- 醇 ,

反 - 苄基 - 乙基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺 ,

反 -6- { 4 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 六氫吡啶 -1-基 } - 菸鹼腈 ,

反 - 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - (2 - 三氟 甲基 - 苄基) - 胺 ,

反 -3- (3 - 甲氧基 - 苯基) -6- [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] -5,6,7,8- 四氫 -4H-1,2,3a,6- 四氮雜 - 藜 ,

反 - 甲基 - 苯乙基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺 ,

反 -3- { 吡啶 -2-基 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺基 } - 丙 -1- 醇 ,

反 - 雙 - 吡啶 -2-基 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺 ,

反 - 雙 - (3 - 氟 - 苄基) - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺 ,

反 - 環丙基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - (1,3,5-三 甲基 -1H-吡啶 -4-基 甲基) - 胺 ,

反 - 甲基 - 吡啶 -4-基 甲基 - [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 - 苯基) - 環丁基 甲基] - 胺 ,

反 -3- (3,4-二 氟 - 苯基) -6- [3 - (4 - 吡咯啉 -1-基 甲基 -

(25)

苯基) - 環丁基甲基]-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,3a,6-四氮雜-
 藜，

3-吡咯啉-1-基甲基-1-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-
 環丁醇，

1-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-3-吡咯啉-1-基甲
 基-環丁醇，

1-(4-苄氧甲基-苯基)-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁醇，

4-(1-羥基-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄腈，

1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3-六氫吡啶-1-基甲基-
 環丁醇，

3-嗎啉-4-基甲基-1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-環丁
 醇，

1-(4-二甲胺甲基-苯基)-3-吡咯啉-1-基甲基-環丁
 醇，

3-(4-嘧啶-2-基-六氫吡啶-1-基甲基)-1-(4-吡咯
 啉-1-基甲基-苯基)-環丁醇，

1-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，

4-[4-(3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁基)-苄基]-嗎啉，

1-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-六氫吡
 啶，

二甲基-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄基]-
 胺，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄腈，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-N-羥基-苄脒，

(26)

5-甲基-3-[4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苯基]-[1,2,4]嘔二唑，

4-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-苄胺，

1-(3-對-甲苯基-環丁基甲基)-吡咯啉，

反-1-[4-(3-苄氧甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉，和

反-1-[4-(3-疊氮甲基-環丁基)-苄基]-吡咯啉。

7.如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自如下群體：

反-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-硫代嗎啉，

反-6-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-菸鹼脛，

反-1-甲磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-1-乙磺醯基-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-1-(丙-2-磺醯基)-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶，

反-2-甲基-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮，

反-(1S,4S)-2-甲磺醯基-5-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚烷，

順-1-{4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮；和

(27)

順-4-[3-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁基甲基]-
硫代嗎啉。

8.一種藥學組成物，其含有如申請專利範圍第 1 項中所描述之式 I 的化合物，及隨意地一種藥學上可接受的載體。

9.一種用於治療可經由調節組織胺 H3 受體來治療之疾病或狀況的藥學組成物，包含如申請專利範圍第 1 項中所描述之式 I 的化合物，及隨意之藥學上可接受的載體。

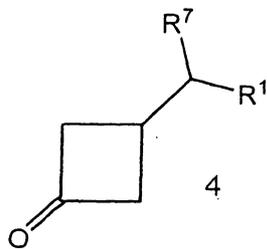
10.一種用於治療選自如下群體之疾病或狀況的藥學組成物：抑鬱、情緒障礙、精神分裂症、焦慮、阿茲海默氏症、注意力缺乏過動症 (ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖、頭暈、癲癇、暈動病、呼吸病、過敏、由過敏誘發之呼吸道反應、過敏性鼻炎、鼻塞、過敏性充血、充血、低血壓、心血管疾病、胃腸道疾病、高和低能動性，及胃腸道之酸性分泌，此組成物包含如申請專利範圍第 1 項中所描述之式 I 的化合物，及隨意之藥學上可接受的載體。

11.一種組成物，其含有如申請專利範圍第 1 項中所定義之式 I 的化合物，一選自如下群體之神經傳導劑再攝取阻斷劑：血清素再攝取抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑，和正腎上腺素再攝取抑制劑，以及隨意地一種藥學上可接受的載體。

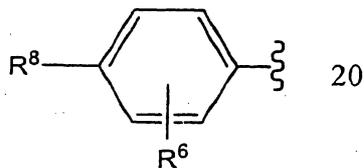
12.一種用於製備如申請專利範圍第 1 項中之式 I 的化合物 (其中 R^{10} 為 OH) 的方法，其中此方法包含下列

(28)

步驟：將式 4 之化合物（其中 R^1 為 OR^4 ，或 NR^2R^3 ）



與一芳基鹵化物（其中該芳基鹵化物之芳基團具有式 20）



在一有機金屬試劑之存在下進行反應。

13. 一種組成物，其含有如申請專利範圍第 1 項中所定義之式 I 的化合物、組織胺 H_1 拮抗劑，及隨意地一種藥學上可接受的載體。

- 七、 (一)、本案指定之代表圖為：第 _____ 圖
(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

