

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97131984

C07D 401/14 (2006.01)

※ 申請日期： 97.8.21

※IPC 分類： ~~C07D; A61K~~ (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4025 (2006.01)

作為NK3受體拮抗劑之吡咯啉芳基-醚

PYRROLIDINE ARYL-ETHER AS NK3 RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

A61K 31/497 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

A61P 25/00 (2006.01)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 菲利浦 賈柏隆斯基
JABLONSKI, PHILIPPE
2. 川崎 健一
KAWASAKI, KENICHI
3. 漢納 努斯特
KNUST, HENNER
4. 安傑 林柏格
LIMBERG, ANJA
5. 瑪西雅斯 奈克文
NETTEKOVEN, MATTHIAS
6. 哈珊 雷尼
RATNI, HASANE
7. 克勞斯 瑞瑪
RIEMER, CLAUS
8. 吳希罕
WU, XIHAN

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|---------|
| 1. 法國 | FRANCE |
| 2. 日本 | JAPAN |
| 3. 德國 | GERMANY |
| 4. 德國 | GERMANY |
| 5. 德國 | GERMANY |
| 6. 法國 | FRANCE |
| 7. 德國 | GERMANY |
| 8. 中華人民共和國 | P.R.C. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年08月22日；07114790.4

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

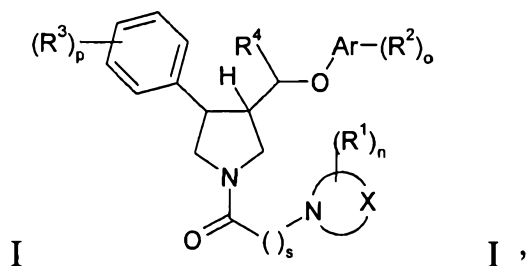
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以下通式之化合物：



其中：

Ar 為芳基或五或六員雜芳基；

 為六至九員單或雙雜環基團，其中X可為碳原子、

SO₂或另一選自由N或O組成之群之雜原子；

若 X 為碳原子、O、SO₂ 或未經取代之 N，則

R^1 為氫、羥基、氰基、 $-(CH_2)_q-OH$ 、 $-(CH_2)_q-NRR'$ 、 $-(CH_2)_q-CN$ 、低碳烷基、 $-S(O)_2$ -低碳烷基、 $-NR-S(O)_2$ -低碳烷基、 $-C(O)$ -低碳烷基、 $-NR-C(O)$ -低碳烷基、苯基，或為選自哌啶基-2-酮之雜環基團；

若 X 為經 R^1 取代之 N 原子，則

R¹ 為 氫、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、
低 碳 烷 基、-S(O)₂-低 碳 烷 基、芳 基 或 五 或 六 員 雜 芳
基 或 -C(O)-低 碳 烷 基，其 限 制 條 件 為 q 為 2 或 3；

R/R' 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R² 為氫、鹵素、低碳烷基、氰基、經鹵素取代之低碳
 烷氧基、經鹵素取代之低碳烷基或五或六員雜芳
 基；

- R^3 為氫或鹵素；
- R^4 為氫或低碳烷基；
- n 為 1 或 2；若 n 為 2，則 R^1 可為相同或不同的；
- o 為 1 或 2；若 o 為 2，則 R^2 可為相同或不同的；
- p 為 1 或 2；若 p 為 2，則 R^3 可為相同或不同的；
- q 為 1、2 或 3；
- s 為 0、1、2、3 或 4；

或係關於其醫藥學活性鹽。

本發明包括所有立體異構形式，包括式(I)化合物之個別非對映異構體及對映異構體以及其外消旋及非外消旋混合物。

已發現，本發明之化合物為用於治療抑鬱症、疼痛、精神病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮症及注意力不足過動症(ADHD)之高效能NK-3受體拮抗劑。

【先前技術】

三種主要哺乳動物速激肽，即物質P(SP)、神經激肽A(NKA)及神經激肽B(NKB)屬於共享Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂之共同COOH-末端五肽序列的神經肽家族。作為神經傳遞質，該等肽經由三種稱為NK-1、NK-2及NK-3之不同神經激肽(NK)受體來發揮其生物活性。SP優先與NK-1受體結合，NKA優先與NK-2結合且NKB優先與NK-3受體結合。

NK-3受體之特徵為在CNS中之突出表現且已展示其涉及

中央單胺能系統之調節。該等特性使得NK-3受體為用於諸如焦慮症、抑鬱症、雙極性病、帕金森氏病、精神分裂症及疼痛之中樞神經系統病症的潛在標靶(*Neurosci. Letters*, 2000, 283, 185-188 ; *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10, 939-960 ; *Neuroscience*, 1996, 74, 403-414 ; *Neuropeptides*, 1998, 32, 481-488)。

精神分裂症為主要神經精神病症之一，其特徵為嚴重及慢性之精神損傷。該毀壞性疾病影響世界約1%之人口。症狀在成年早期開始且接著一段時期之人際及社交功能障礙。精神分裂症表現為聽覺及視覺幻覺、妄想、錯覺(陽性症狀)、情感遲鈍、抑鬱、快感缺乏、言語貧乏、記憶及注意力不足以及社交退縮(陰性症狀)。

數十年來，科學家及臨床醫師已為發現用於藥理學治療精神分裂症之理想藥劑的目標而付出努力。然而，由於多種症狀引起之病症的複雜性阻礙了彼等努力。診斷精神分裂症不存在特定局部特徵且在所有患者中並非始終存在單一症狀。因此，已討論將精神分裂症診斷為單一病症或診斷為多種不同病症，但尚未得到解決。開發用於精神分裂症之新藥的主要困難在於缺乏關於該疾病之病因及性質之知識。已基於藥理學研究提出如下一些神經化學假設以使得相應療法之開發合理化：多巴胺、血清素及麩胺酸假設。但考慮到精神分裂症之複雜性，針對陽性及陰性徵象及症狀的功效可能需要適當之多受體親和力概況。另外，針對精神分裂症之理想藥物將由於精神分裂症患者之低依

從性而較佳具有允許每天一次給藥之低劑量。

近年來，文獻中出現了用選擇性NK1及NK2受體拮抗劑進行之臨床研究，其展示治療嘔吐、抑鬱症、焦慮症、疼痛及偏頭痛(NK1)及哮喘(NK2及NK1)之結果。在用NK1受體拮抗劑治療化學療法誘發之嘔吐、噁心及抑鬱症以及用NK2受體拮抗劑治療哮喘中，得到最令人興奮之資料。相比之下，截至2000年文獻中尚未出現關於NK3受體拮抗劑之臨床資料。來自 Sanofi-Synthelabo 之奧沙奈坦(Osanetant)(SR 142,801)為第一種關於用於潛在治療精神分裂症之NK3速激肽受體所述的經鑑別有效且具選擇性之非肽拮抗劑，其報導於文獻中(*Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(7), 950-956 及 *Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia*, 2003年6月, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts)。已在II期試驗中展示所提出之藥物SR 142,801對於精神分裂症之陽性症狀(諸如，行為改變、錯覺、幻覺、極端情緒、受激動作活動及語無倫次)具有活性，但對於治療陰性症狀(其為抑鬱、快感缺乏、社交隔離或記憶及注意力不足)不具活性。

神經激肽-3受體拮抗劑已經描述為適用於疼痛或炎症以及精神分裂症(*Exp. Opin. Ther. Patents* (2000), 10(6), 939-960 及 *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(7), 950-956 956 及 *Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia*, 2003年6月, Decision Resources, Inc.,

Waltham, Massachusetts)。

【發明內容】

本發明之目標為式I之新穎化合物，其製造，基於本發明化合物之藥劑及其產生，以及式I化合物在控制或預防諸如抑鬱症、疼痛、雙極症、精神病、帕金森氏病、精神分裂症、焦慮症及注意力不足過動症(ADHD)之疾病中的用途。

使用本發明化合物之較佳適應症為抑鬱症、精神病、帕金森氏病、精神分裂症、焦慮症及注意力不足過動症(ADHD)。

不管所討論之術語單獨出現或組合出現，本說明書中所用通用術語之以下定義均適用。

如本文中所用，術語"低碳烷基"表示含有1至8個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。較佳低碳烷基為具有1至4個碳原子之基團。

術語"經鹵素取代之低碳烷基"表示如上文所定義之烷基，其中至少一個氫原子經鹵素置換，例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及其類似基團。較佳經鹵素取代之低碳烷基為具有1至4個碳原子之基團。

術語"低碳烷氧基"表示其中烷基殘基如上文所定義且經由氧原子連接之基團，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、2-丁氧基、第三丁氧基及

其類似基團。較佳烷氧基為具有1至4個碳原子之基團。

術語"經鹵素取代之低碳烷氧基"表示其中烷基殘基如上文"經鹵素取代之低碳烷基"所定義且經由氧原子連接之基團。較佳經鹵素取代之低碳烷氧基為具有1至4個碳原子之基團。

術語"鹵素"表示氯、碘、氟及溴。

術語"芳基"表示由一或多個含有6至14個碳原子之稠環組成之環狀芳族烴基，其中至少一個環為芳族性質的，例如苯基、苄基、萘基或二氫茚基。較佳為苯基。

術語"五或六員雜芳基"表示環狀芳族烴基，其含有至少一個選自N、O或S之雜原子，例如喹啉基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、硫苯基、異噁唑基、吡咯基、呋喃基或咪唑基。較佳雜芳基為吡啶基、嘧啶基或咪唑基。

術語"六員雜環基，其中X可為碳原子或另一選自由N、O或S組成之群之雜原子"表示以下基團：哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌啶基、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基或六氫吡咯并[1.2-a]吡嗪-6-酮。

術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"涵蓋與諸如以下之無機及有機酸形成之鹽：鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似酸。

以下式I化合物之群為較佳的：

-式I化合物，其中 $(R^3)_p$ 為3,4-二氯基。

-式I化合物，其中 $\text{Ar}-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{Ar}-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{N-R}^1 \end{array}$ 或 $\text{Ar}-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{N-R}^1 \end{array}$ 且 Ar 為苯基，例如以下化合物：

基，例如以下化合物：

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮，

(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-((R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-對甲苯氧基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

4-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯

基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-氯-4-氟-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

4-{(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[4-(2-二甲基胺基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮，或

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮。

-式I化合物，其中 N^{X} 為 N^{R^1} 或 N^{R^1} 且 Ar 為吡啶基，例如：

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-((R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-

二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮。

-式I化合物，其中 $\text{N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{N} \begin{array}{c} \text{N-R}^1 \end{array}$ 或 $\text{N} \begin{array}{c} \text{N-R}^1 \end{array}$ 且 Ar 為嘧啶基，例如：

嘧啶基，例如：

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(嘧啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氟-嘧啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮，或

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-嘧啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮。

-式I化合物，其中 $\text{N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{N} \begin{array}{c} \text{(R}^1\text{)}_n \end{array}$ 且 Ar 為苯基，例如：

N-(1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-羰基}-哌啶-4-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺，

N-[1-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啶-4-基]-N-甲基-甲烷磺醯胺，

N-[1-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺，

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-4-苯基-哌啶-4-基)-乙醯胺，

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-哌啶-4-基)-N-甲基-乙醯胺，或

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-乙酮。

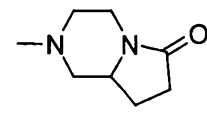
-式I化合物，其中 $\text{N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{N} \begin{array}{c} \text{(R}^1\text{)}_n \end{array}$ 或 $\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \end{array}$ 且 Ar 為吡啶

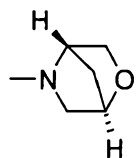
基，例如：

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-5-嗎啉-4-基-戊-1-酮，

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[2-(4-氯基-哌啶-1-基)-乙醯基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈，或

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-氯基-哌啶-1-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈。

- 式 I 化合物，其中 $\frac{1}{2}N \text{---} \bigcirc^X$ 為 、 或



且 Ar 為吡啶基，例如：

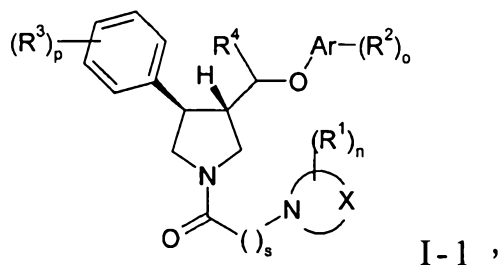
[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-甲酮，

2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮，

1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙酮，或

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-甲酮。

本發明之另一實施例為下式化合物：



其中：

Ar 為芳基或五或六員雜芳基；

$\frac{1}{2} \text{N} \text{---} \text{X}$ 為六或七員雜環基，其中X可為碳原子、SO₂或另一選自由N或O組成之群之雜原子；

若X為碳原子、O、SO₂或未經取代之N，則

R¹ 為氫、羥基、氰基、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、-NR-S(O)₂-低碳烷基、-C(O)-低碳烷基、-NR-C(O)-低碳烷基，或為選自哌啶基-2-酮之雜環基團；

若X為經R¹取代之N原子，則

R¹ 為氫、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、芳基或五或六員雜芳基、-C(O)-低碳烷基，其限制條件為q為2、3或4。

R/R' 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R² 為氫、鹵素、低碳烷基、氰基、經鹵素取代之低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷基或五或六員雜芳基；

R³ 為氫或鹵素；

R⁴ 為氫或低碳烷基；

n 為1或2；若n為2，則R¹可為相同或不同的；

- o 為 1 或 2；若 o 為 2，則 R^2 可為相同或不同的；
- p 為 1 或 2；若 p 為 2，則 R^3 可為相同或不同的；
- q 為 1、2 或 3；
- s 為 0、1、2、3 或 4；

或係關於其醫藥學活性鹽。

本發明包括所有立體異構形式，包括式(I)化合物之個別非對映異構體及對映異構體以及其外消旋及非外消旋混合物。

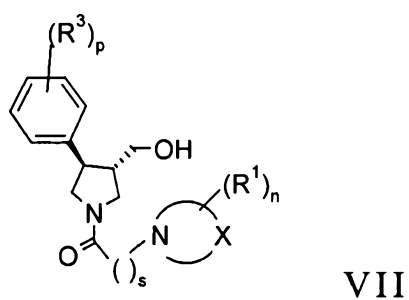
【實施方式】

本發明之式 I 化合物之製備可以連續或彙聚合成路徑來進行。本發明化合物之合成展示於以下流程 1 至 4 中。進行反應及純化所得產物所需之技能為熟習此項技術者所已知。除非相反指示，否則以下方法描述中所用之取代基及指示物具有前文中給出之意義。

更詳言之，式 I 化合物可藉由下文給出之方法，藉由實例中給出之方法或藉由類似方法來製造。用於個別反應步驟之適當反應條件為熟習此項技術者所已知。然而，反應次序不限於流程 1 至 4 中所示之次序，視起始物質及其各別反應性而定，反應步驟之次序可自由改變。起始物質可為市售的或可藉由類似於下文給出之方法的方法，藉由本說明書中引用之參考文獻或實例中所述之方法或藉由此項技術中已知之方法來製備。

本發明之式 I 化合物及其醫藥學上可接受之鹽可藉由下文所述之方法來製備，該方法包含：

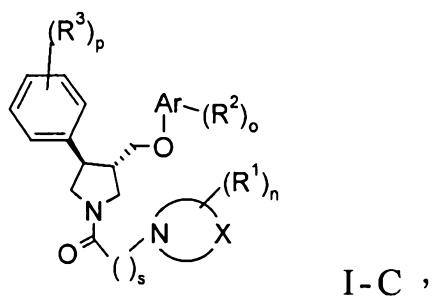
a)使下式化合物：



與下式化合物反應：

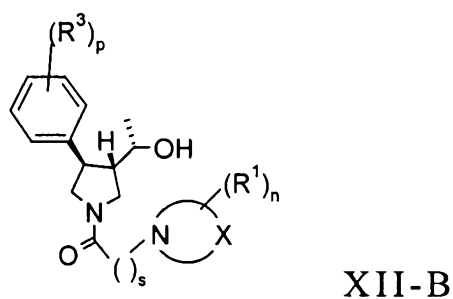


以形成下式化合物：

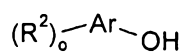


其中定義具有與上文所述相同之含義，或

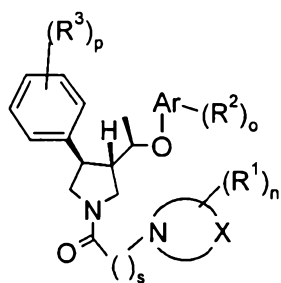
b)使下式化合物：



與下式化合物反應：



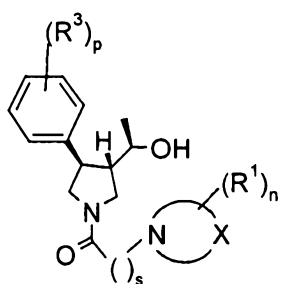
以形成下式化合物：



I-B ,

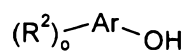
其中定義係如上文，或

c)使下式化合物：

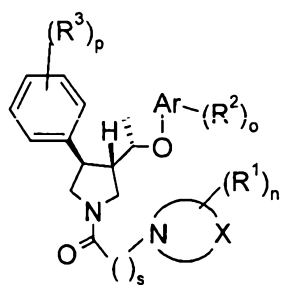


XII-A

與下式化合物反應：



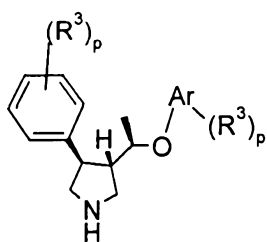
以形成下式化合物：



I-A ,

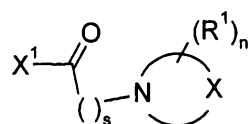
其中定義係如上文，

d)使下式化合物：

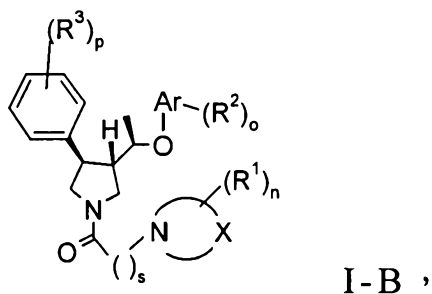


XV-B

與下式化合物反應：

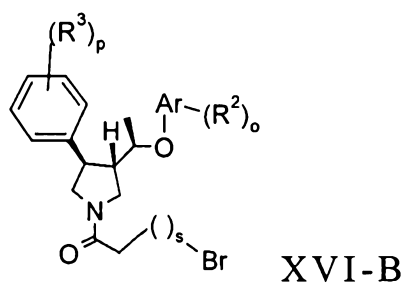


以形成下式化合物：

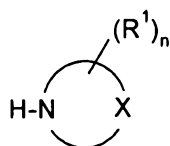


其中X¹為鹵素，且其他定義係如上文，

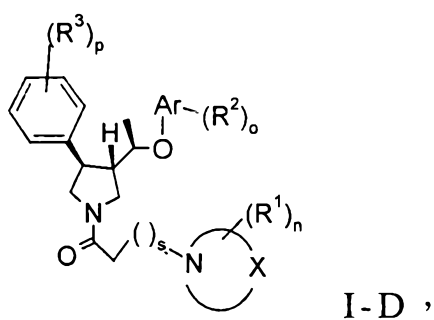
e)使下式化合物：



與下式化合物反應：



以形成下式化合物：



其中定義係如上文，

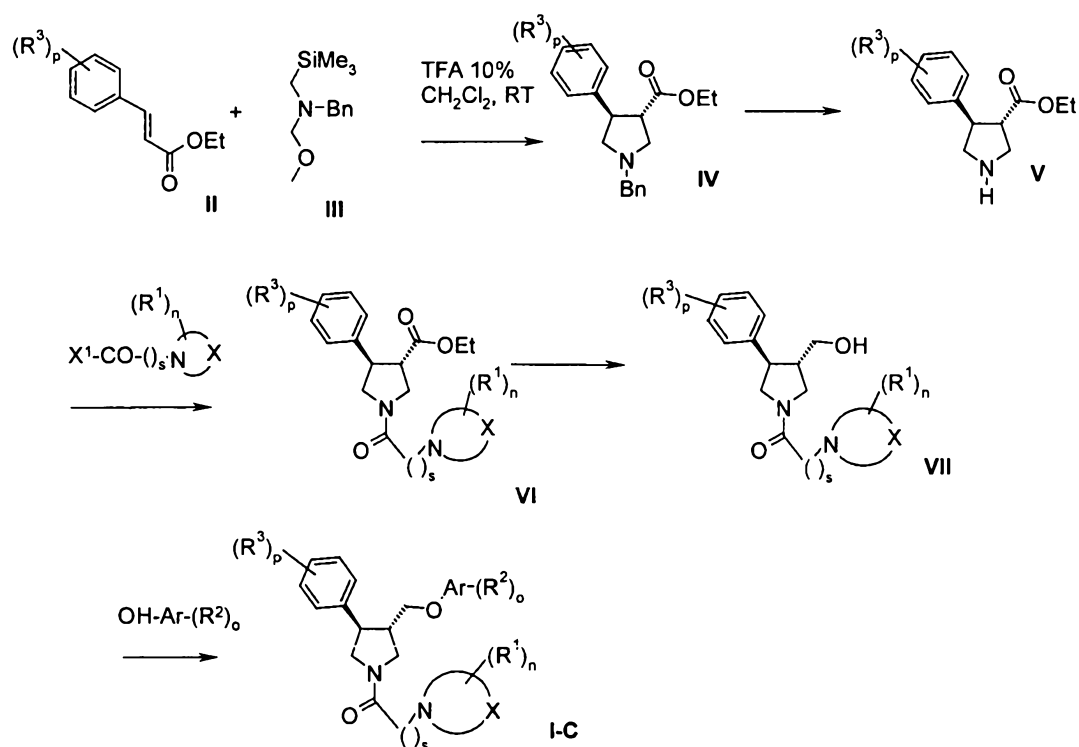
且

若需要，則將所獲得之化合物轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

方法更詳細地描述於流程圖1至4及實例1至73中。

流程1

其中R⁴為氫之式I-C衍生物的製備



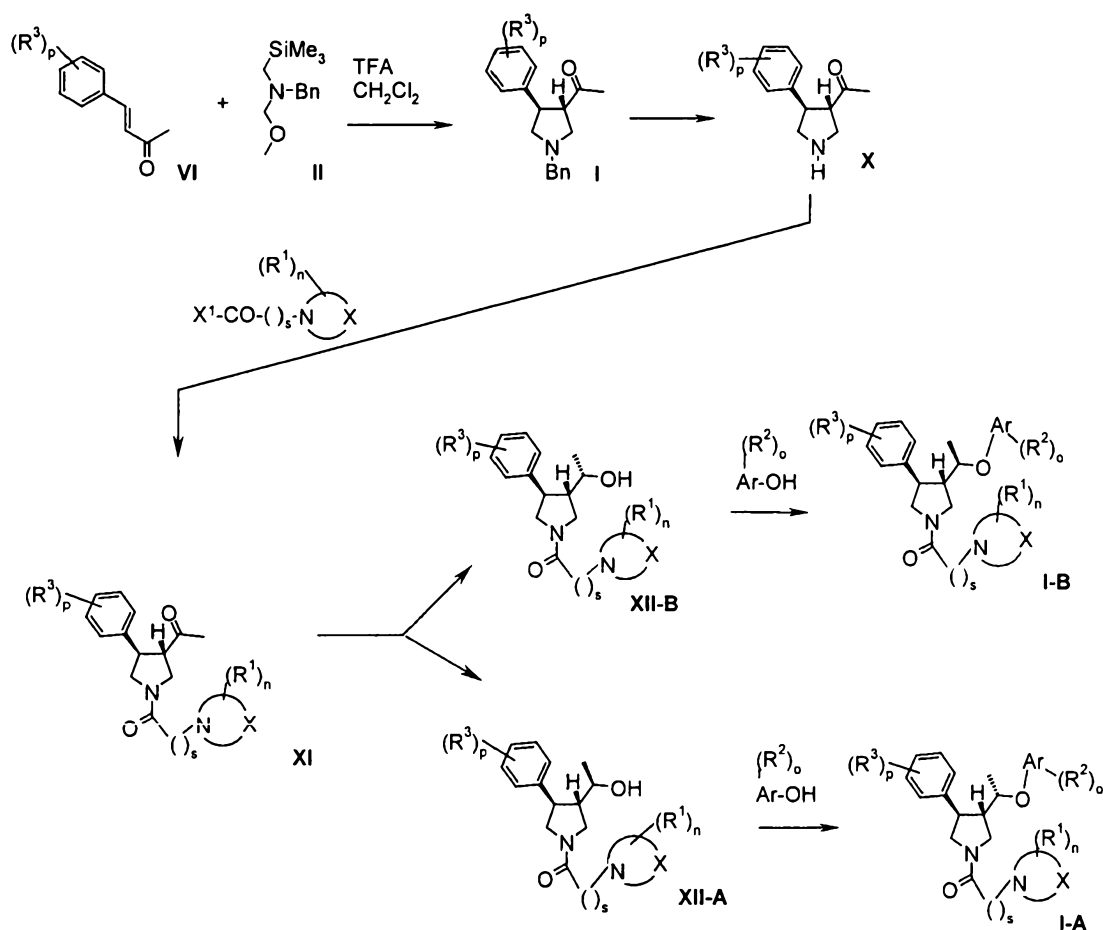
X¹為鹵素且其他定義係如上所述。

經由(E)-3-經取代苯基-丙烯酸乙酯衍生物II與由N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲胺III原位產生之甲亞胺偶極體之間在催化量之酸(諸如TFA)存在下的立體特異性1,3-偶極環加成反應來製備3,4-二取代吡咯啉IV。隨後使用與芳族環之取代模式相容之若干已知程序進行選擇性N-脫苄基化反應以得到V。使用已知方法，與合適酸

氯化物、羧酸或胺甲鹽氯偶合而得到 VI。使用例如 LiBH_4 之標準條件還原酯部分，產生醇 VII。與例如苯酚、吡啶-醇或嘓啶-醇之標準三信反應 (Mitsunobu reaction) 得到芳基-醚 I-C。

流程 2

其中 R^4 為甲基之式 I-A 及 I-B 之衍生物的製備：



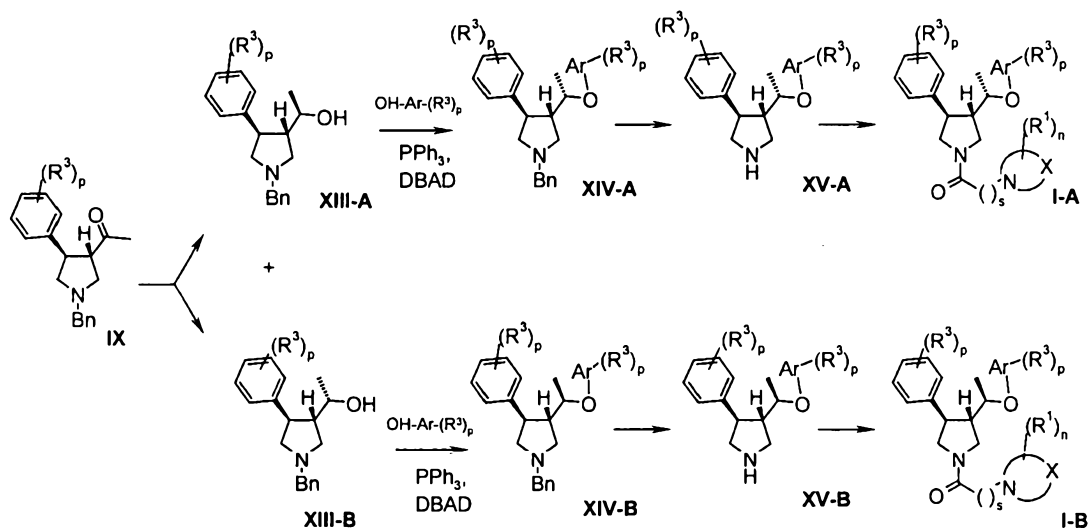
X^1 為鹵素且其他定義係如上文所述。

經由經取代(E)-4-苯基-丁-3-烯-2-酮衍生物 VIII 與由 N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲胺 III 原位產生之甲亞胺偶極體之間在催化量之酸(諸如 TFA)存在下的立體特異性 1,3-偶極環加成反應來製備 3,4-二取代吡咯啶

IX。隨後使用與芳族環之取代模式相容之若干已知程序進行選擇性N-脫苄基化反應以得到X。使用已知方法，與合適酸氯化物、羧酸或胺甲醯氯偶合而得到XI。使用例如LiBH₄之標準條件還原乙醯基部分，產生兩種非對映異構體XII-A及XII-B，隨後藉由管柱層析將其分離。隨後經由與例如苯酚、吡啶-醇或嘧啶-醇之標準三信反應，將非對映異構體各自獨立地轉化為最終衍生物I-A及I-B。

流程3

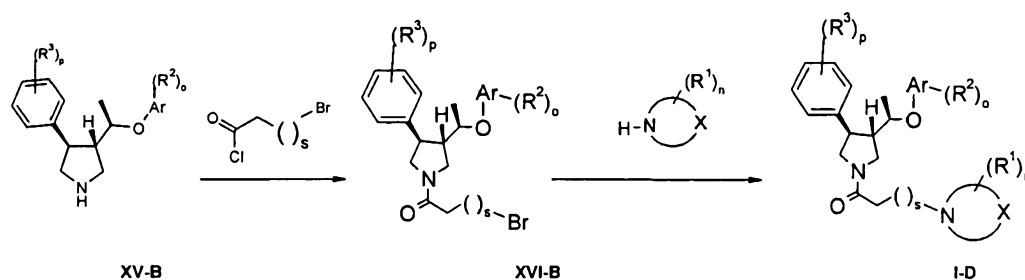
其中R⁴為甲基之式I-A及I-B之衍生物的製備：



或者，用(例如)LiAlH₄達成IX之乙醯基部分的還原，且產生兩種非對映異構體XIII-A及XIII-B，藉由管柱層析將其分離。兩者均經歷與例如苯酚、吡啶-醇或嘧啶-醇之標準三信反應以得到芳基-醚衍生物XIV-A及XIV-B。使用可與芳族環之取代模式相容之若干已知程序進行選擇性N-脫苄基化反應以分別得到XV-A及XV-B。使用已知方法，與合適酸氯化物、羧酸或胺甲醯氯偶合，分別產生I-A及I-B。

流程 4

其中 R^4 為甲基之式 I-D 衍生物的製備



或者，衍生物 **XV-B** 可與溴-乙醯氯反應以產生 **XVI-B**。與一級或二級胺之親核取代反應得到通式 **I-D** 之衍生物。

縮寫：

CH_2Cl_2 = 二氯甲烷；

DMAP = 二甲基胺基吡啶；

HOBt = 1-羥基-苯并三唑水合物；

EDC = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；

Et_3N = 三乙胺；

EtOAc = 乙酸乙酯；

H = 己烷；

RT = 室溫；

PPh_3 = 三苯基磷；

DBAD = 偶氮二甲酸二第三丁酯

通用程序 I

醯胺偶合(吡咯啉 V、X 或 XV 與羧酸)

向羧酸衍生物(市售或文獻中已知)(1 mmol)於 10 mL CH_2Cl_2 中之經攪拌溶液中添加 (1.3 mmol) EDC、(1.3 mmol) HOBt 及 Et_3N (1.3 mmol)。在 RT 下 1 小時後，添加通式

(XII)之吡咯啉中間物。在RT下將混合物攪拌隔夜且隨後將其傾至水上且用CH₂Cl₂萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相且真空濃縮。急驟層析或製備型HPLC得到標題化合物。

通用程序II

式V、X或XV之化合物與酸氯化物或胺甲醯氯之間的偶合

用Et₃N(1.2 mmol)及酸氯化物或胺甲醯氯(1.2 mmol)處理式(V、X、XV)之吡咯啉(1 mmol)於CH₂Cl₂(10 mL)中之溶液，且在RT下攪拌隔夜。隨後將反應混合物傾至水上且用CH₂Cl₂萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化，產生標題化合物。

通用程序III

三信反應

將結合於樹脂上之PPh₃(2.2 mmol)放入於THF(50 mL)中之懸浮液中。隨後添加DBAD(1.6 mmol)及苯酚、吡啉-醇或嘧啶-醇(1.5 mmol)。在RT下5 min後，添加式VII、XII或XIII之醇且在RT下持續攪拌隔夜。在矽藻土上過濾反應混合物且隨後真空濃縮。將粗物質溶解於EtOAc中，用NaOH水溶液(1 M)洗滌且經Na₂SO₄乾燥有機相。管柱層析或製備型HPLC產生標題化合物。

通用程序IV

親核取代反應：XVI-B與一級或二級胺(NR⁴R⁵)之偶合

在RT下，向溴化物中間物XVI-B(1 mmol)於CH₂Cl₂(20 mL)中之攪拌溶液中添加式NR⁴R⁵(3 mmol)及Et₃N(4 mmol)

之胺。持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌反應混合物且經 Na_2SO_4 乾燥有機相。管柱層析或製備型HPLC產生標題化合物。

根據本身已知且為任何熟習此項技術者所熟悉之方法，在室溫下實現鹽形成。不僅考慮與無機酸形成之鹽，且亦考慮與有機酸形成之鹽。鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似鹽為該等鹽之實例。

如前所述，式I化合物及其醫藥學上可用之加成鹽具有重要之藥理學特性。已發現，本發明之化合物為神經激肽3(NK-3)受體之拮抗劑。根據下文給出之測試研究該等化合物。

[^3H]SR142801競爭結合檢定

使用 [^3H]SR142801(目錄號 TRK1035，比活性：74.0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK)及自瞬時表現重組人類NK3受體之HEK293細胞分離之膜執行hNK3受體結合實驗。解凍後，在4°C下，以48,000×g將膜勻漿離心10 min，將離心塊再懸浮於50 mM Tris-HCl、4 mM MnCl_2 、1 μM 磷醯二肽(phosphoramidon)、0.1% BSA結合緩衝液(pH 7.4)中以達成5 μg 蛋白/孔之最終檢定濃度。對抑制實驗而言，在室溫(RT)下，將膜與濃度等於放射性配位體之 K_D 值的[^3H]SR142801及10倍濃度之抑制化合物(0.0003-10 μM)(於500 μl 之總反應體積中)一起培育75 min。培育結束時，將膜過濾至具有Filtermate 196收集器(Packard BioScience)之

Unitfilter(96孔白色微定量盤，其具有在0.3% PEI + 0.3% BSA 中預培育1 h之經結合GF/C過濾器，Packard BioScience, Meriden, CT)上且用冰冷的50 mM Tris-HCl(pH 7.4)緩衝液洗滌4次。在10 μ M SB222200存在下量測與兩種放射性配位體之非特異性結合。在添加45 μ l Microscint 40(Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland)且振盪1 h後，利用淬滅校正法在Packard Top-count微定量盤式閃爍計數器上對過濾器上之放射活性進行計數(5 min)。使用Excel-fit 4軟體(Microsoft)，根據Hill方程式擬合抑制曲線： $y=100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ ，其中 n_H =斜率因數。自抑制曲線得到 IC_{50} 值且使用Cheng-Prusoff方程式 $K_i=IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ 計算親和力常數(K_i)值，其中[L]為放射性配位體之濃度，且 K_D 為自飽和等溫線得到之其對受體的解離常數。所有實驗均重複執行兩次且計算個別 K_i 值之平均值±標準誤差(SEM)。

具有hNK-3受體親和力之較佳化合物的一些結果展示於下表1中。

表 1

實例編號	K_i NK3 h (μ M)	實例編號	K_i NK3 h (μ M)
16	0.0288	52	0.0425
17	0.0468	53	0.0068
18	0.0779	54	0.002
20	0.0595	55	0.02
24	0.0589	56	0.0026
25	0.0597	57	0.0647
27	0.0096	59	0.0126
30	0.0796	61	0.039
31	0.0589	62	0.024

33	0.0756	63	0.012
34	0.0401	64	0.019
36	0.0211	65	0.02
39	0.0029	66	0.011
41	0.049	67	0.053
42	0.0699	68	0.027
45	0.0954	69	0.0056
46	0.0497	70	0.086
48	0.068	71	0.0087
51	0.0237	73	0.093

式I化合物以及其醫藥學上可用之酸加成鹽可例如以醫藥製劑形式用作藥劑。該等醫藥製劑可(例如)以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，投藥亦可(例如)以栓劑形式經直腸實現，或(例如)以注射溶液形式非經腸實現。

式I化合物及其醫藥學上可用之酸加成鹽可經用於產生錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之醫藥學惰性、無機或有機賦形劑處理。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等均可用作(例如)錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之該等賦形劑。

用於軟明膠膠囊之合適賦形劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。

用於製造溶液及糖漿之合適賦形劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

用於注射溶液之合適賦形劑為(例如)水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

用於栓劑之合適賦形劑為(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味料、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦仍可含有其他有治療價值之物質。

劑量可在廣泛界限內變化且當然將適合於各特定狀況下之個別要求。一般而言，在經口投藥之狀況下，每人約10至1000 mg之通式I化合物的每日劑量應為適當的，但必要時亦可超過上述上限。

實例 A

以常用方式製造具有以下組成之錠劑：

	mg/錠劑
活性物質	5
乳糖	45
玉米澱粉	15
微晶纖維素	34
硬脂酸鎂	1

錠劑重量 100

實例 B

製造具有以下組成之膠囊：

	mg/膠囊
活性物質	10
乳糖	155
玉米澱粉	30
滑石	5

膠囊填充重量 200

首先在混合器中混合活性物質、乳糖及玉米澱粉且隨後在粉碎機中混合。使混合物返回混合器，向其中添加滑石且充分混合。藉由機器將混合物填充至硬明膠膠囊中。

實例 C

製造具有以下組成之栓劑：

	mg/栓劑
活性物質	15
栓劑主體	1285
總計	1300

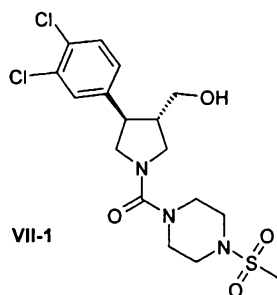
在玻璃或鋼製容器中將栓劑主體熔融，充分混合且冷卻至45℃。之後，向其中添加細粉狀活性物質且攪拌直至其完全分散。將混合物傾至具有合適尺寸之栓劑模具中，使其冷卻，隨後將栓劑自模具中移除且個別地包裝於蠟紙或金屬箔中。

式 VII、XII-A、XII-B、XV-B、XVI-B 之吡咯啉中間物之描述

式 VII 之吡咯啉中間物

吡咯啉 VII-1

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-
(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



a) (3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯

在 0℃ 下，經 30 分鐘時期，將 N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲胺 (2.46 g, 10.4 mmol) 於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中之溶液逐滴添加至 (E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (2.40 g, 10.4 mmol) 及 三氯乙酸 (0.08 mL, 1 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之經攪拌溶液中。移除冰浴，且在 25℃ 下將溶液再攪拌 48 h。隨後將其濃縮且藉由急驟層析 (SiO₂, EtOAc/H 1:4) 純化得到 2.48 g (66%) 呈黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 379.3 (M+H⁺)。

b) (3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯

向 (3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯 2.50 g (6.61 mmol) 溶解於 CH₃CN (55 mL) 中之溶液中添加 1.34 mL (9.91 mmol) 氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯且在 RT 下持續攪拌 4 小時。於真空下移除揮發性物質，且將殘餘物溶解於 AcOH (25 mL) 中，之後逐份添加總共 1.20 g Zn 粉。在 RT 下 3 小時後，在矽藻土上過濾反應混合物，於真空下移除溶劑，接著用 EtOAc/NaHCO₃ 水溶液 (鹼性 pH) 萃取。在 Na₂SO₄ 上乾燥有機相且管柱層析 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 產生 1.85 g (97%) 呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 288.1 (M+H⁺)。

c) (3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯

使用通用程序II，(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(1.89 g, 6.55 mmol)與4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-碳醯氯(1.63 g, 7.2 mmol)之間的偶合產生在藉由急驟層析(SiO_2 , EtOAc)純化後呈無色油狀物之標題產物(2.40 g, 77%)。ES-MS m/e : 478.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-碳醯氯：

在 0°C 下，經30分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(1.81 g, 6.09 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之經攪拌溶液中添加1-甲烷磺醯基-哌嗪(2.0 g, 12.2 mmol)及吡啶(1.08 mL, 13.4 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液。將溫度升高至RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。藉由急驟層析(SiO_2 , EtOAc)純化，產生2.20 g(79%)呈白色固體狀之標題化合物。

d) [(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮

在RT下，向(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(2.39 g, 5.00 mmol)於MeOH(80 mL)中之經攪拌溶液中添加 LiBH_4 (434 mg, 19.9 mmol)。2小時後，添加第二部分之 LiBH_4 (1.30 g, 59.7 mmol)且持續攪拌2天。將反應混合物傾至 H_2O 上，用EtOAc萃取且經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機相。急驟層析(SiO_2 , EtOAc, 隨後EtOAc/MeOH 9:1)產生呈白色固體狀

之標題產物 1.76 g (81%)。ES-MS m/e : 436.1 ($M+H^+$)。

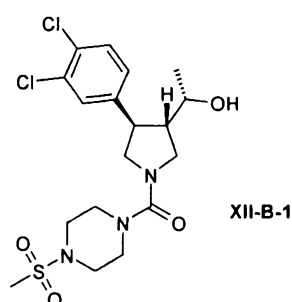
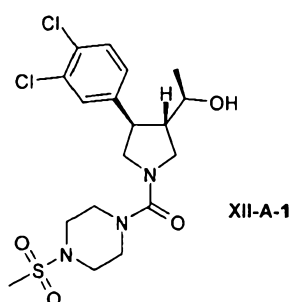
式 XII 之吡咯啉中間物

吡咯啉 XII-A-1 及 XII-B-1

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)

及

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)



a) 1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (IX-1)

在 0°C 下，經 30 分鐘時期，將 N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲胺 (32.78 g, 0.138 mol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液逐滴添加至 (E)-4-(3,4-二氯-苯基)-丁-3-烯-2-酮 (19.80 g, 0.092 mol) 及三氟乙酸 (1.05 mL, 0.009 mol) 於 CH_2Cl_2 (100 mL) 中之經攪拌溶液中。移除冰浴，且在 25°C 下將溶液再攪拌 48 h。隨後將其濃縮且藉由急驟層析 (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2) 純化得到 28.3 g (88%) 呈黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 348.2 ($M+H^+$)。

b) 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (X-1)

向 1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 4.00 g (9.20 mmol) 溶解於 CH₃CN (50 mL) 中之溶液中添加 2.48 mL (18.40 mmol) 氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯且在 RT 下持續攪拌 3 小時。於真空下移除揮發性物質，且將殘餘物溶解於 AcOH (30 mL) 中，之後逐份添加總共 1.5 g Zn 粉。在 RT 下 3 小時後，在矽藻土上過濾反應混合物，於真空下移除溶劑，接著用 EtOAc/NaHCO₃ 水溶液 (鹼性 pH) 萃取。在 Na₂SO₄ 上乾燥有機相且管柱層析 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1 至 8:2) 產生 1.50 g (63%) 呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 258.0 (M+H⁺)。

c) 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (XI-1)

使用通用程序 II，1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (1.88 g, 7.28 mmol) 與 4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-碳醯氯 (1.98 g, 8.74 mmol) 之間的偶合產生在藉由急驟層析 (SiO₂, EtOAc) 純化後呈無色油狀物之標題產物 (2.40 g, 74%)。

d) [(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1) 及 (3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)

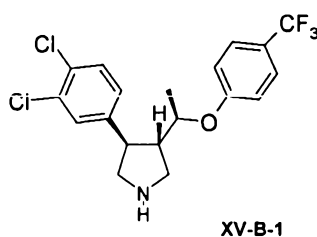
在 -78°C 下，向 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (XI-1) (2.00 g, 4.46 mmol) 於 MeOH (40 mL) 中之經攪拌溶液中添加

LiBH₄(0.13 g, 4.68 mmol)。將溫度緩慢升高至RT(經1小時)，且藉由添加H₂O中止反應混合物。用EtOAc萃取產物，經Na₂SO₄乾燥經合併之有機相。藉由管柱層析(SiO₂)分離兩種非對映異構體以產生0.31 g(16%)呈白色固體狀之[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(XII-A-1)ES-MS m/e: 450.1 (M+H⁺)及1.02 g(51%)呈白色固體狀之[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(XII-B-1)ES-MS m/e: 450.1 (M+H⁺)。

式XV之吡咯啉中間物

吡咯啉XV-B-1

(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉



a) (RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-A-1)及(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-B-1)

在0℃下，向1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮(IX-1)(14.90 g, 0.043 mol)於THF(300 mL)中之溶液中逐份添加LiAlH₄(2.05 g, 0.051 mol)。持續

攪拌1小時，且藉由添加NH₄Cl水溶液小心中止反應混合物，於真空下濃縮且用EtOAc萃取產物。在Na₂SO₄上乾燥經合併之有機相且於真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，EtOAc/H，1:1)分離兩種非對映異構體以產生呈白色固體狀之(SR)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-B-1)4.69 g(31%)ES-MS m/e: 350.2 (M+H⁺)及呈白色固體狀之(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-A-1)5.30 g (35%)ES-MS m/e: 350.2 (M+H⁺)。

b) (3RS,4SR)-1-苄基-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XIV-B-1)

在0℃下，向PPh₃(經結合之PPh₃聚合物，3 mmol PPh₃/g樹脂)(1.80 g，5.59 mmol)於THF(40 mL)中之懸浮液中添加4-三氟甲基-苯酚(0.618 g，3.81 mmol)且隨後添加DBAD(0.936 g，4.07 mmol)。5分鐘後添加(SR)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-B-1)(0.89 g，2.54 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌隔夜，在矽藻土上過濾且於真空下濃縮。用EtOAc/NaOH水溶液1 M萃取，接著管柱層析(SiO₂，EtOAc/H，1:6)產生0.990 g(79%)呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 493.0 (M+H⁺)。

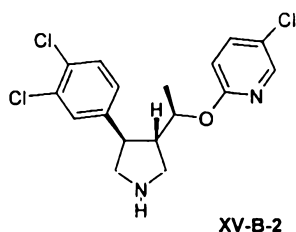
c) (3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XV-B-1)

向(3RS,4SR)-1-苄基-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三

氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XIV-B-1)0.99 g(2.00 mmol)溶解於CH₃CN(25 mL)中之溶液中添加0.40 mL(3.00 mmol)氯甲酸2,2,2-三氯乙酯且在RT下持續攪拌4小時。於真空下移除揮發性物質，且將粗物質溶解於AcOH(20 mL)中，之後逐份添加總共800 mg Zn粉。在RT下3小時後，在矽藻土上過濾反應混合物，於真空下移除溶劑，接著用EtOAc/NaHCO₃水溶液(鹼性pH)萃取。在Na₂SO₄上乾燥有機相且管柱層析(SiO₂，CH₂Cl₂/MeOH 9:1)產生0.54 g(67%)呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 404.2 (M+H⁺)。

吡咯啉 XV-B-2

5-氯-2-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶



a) 2-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-氯-吡啶(XIV-B-2)

在0℃下，向PPh₃(經結合之PPh₃聚合物，3 mmol PPh₃/g樹脂)(3.05 g，9.17 mmol)於THF(50 mL)中之懸浮液中添加5-氯-吡啶-2-醇(0.81 g，6.25 mmol)且隨後添加DBAD(1.53 g，6.67 mmol)。5分鐘後添加(SR)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(XIII-B-1)(1.46 g，

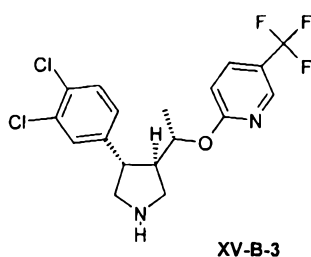
4.17 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌隔夜，在矽藻土上過濾且於真空下濃縮。用EtOAc/NaOH水溶液1M萃取，接著管柱層析(SiO_2 ，EtOAc/H，1:6)產生1.57 g(82%)呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 461.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

c) 5-氯-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(XV-B-2)

向2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-氯-吡啶(XIV-B-2)1.57 g(3.40 mmol)溶解於 CH_3CN (40 mL)中之溶液中添加1.08 mL(5.10 mmol)氯甲酸2,2,2-三氯乙酯且在RT下持續攪拌3小時。於真空下移除揮發性物質，且將殘餘物溶解於AcOH(30 mL)中，之後逐份添加總共1.20 g Zn粉。在RT下3小時後，在矽藻土上過濾反應混合物，於真空下移除溶劑，接著用EtOAc/ NaHCO_3 水溶液(鹼性pH)萃取。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相且管柱層析(SiO_2 ， $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)產生0.54 g(67%)呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 356.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

吡咯啉 XV-B-3

2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-三氟甲基-吡啶



a) 2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶(XIV-B-3)

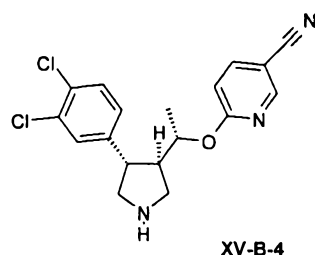
在0℃下，向PPh₃(經結合之PPh₃聚合物，3 mmol PPh₃/g 樹脂)(0.77 g)於THF(25 mL)中之懸浮液中添加5-三氟甲基-吡啶-2-醇(0.28 g，1.75 mmol)且隨後添加DBAD(0.43 g)。5分鐘後添加(RS)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(0.41 g，1.17 mmol，上文所述)。在RT下將反應混合物攪拌隔夜，在矽藻土上過濾且於真空下濃縮。用EtOAc/NaOH水溶液1 M萃取，接著管柱層析(SiO₂，EtOAc/H，1:4)產生0.45 g(78%)呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 495.8 (M+H⁺)。

b) 2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶(XV-B-3)

向2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶0.45 g(0.91 mmol)溶解於甲苯(5 mL)中之溶液中添加0.30 mL(2.7 mmol)氯甲酸1-氯乙酯及0.46 mL胡寧氏鹼(Hunig's base)。在100℃下將反應混合物加熱1小時。冷卻至RT後，於真空下移除揮發性物質且將粗物質溶解於MeOH(5 mL)中。在85℃下將反應混合物加熱30分鐘且在冷卻至RT後，於真空下移除揮發性物質，且直接於管柱層析(SiO₂，CH₂Cl₂/MeOH 9:1)上純化殘餘物，產生0.32 g(87%)呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 405.9 (M+H⁺)。

吡咯啉XV-B-4

6- $\{(\text{SR})$ -1- $\{(\text{3RS},\text{4SR})$ -4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基}-乙
氧基}-菸鹼腈



a) 6- $\{(\text{SR})$ -1- $\{(\text{3RS},\text{4SR})$ -1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基}-乙
氧基}-菸鹼腈 (XVI-B-4)

在 0°C 下，向 PPh_3 (經結合之 PPh_3 聚合物，3 mmol PPh_3/g 樹脂) (1.97 g) 於 THF (300 mL) 中之懸浮液中添加 6-羥基-菸鹼腈 (0.61 g, 5.1 mmol) 且隨後添加 DBAD (1.10 g)。5 分鐘後添加 (RS)-1- $\{(\text{3RS},\text{4SR})$ -1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基}-乙醇 (1.20 g, 3.4 mmol, 上文所述)。在 RT 下將反應混合物攪拌隔夜，在矽藻土上過濾且於真空下濃縮。用 EtOAc/NaOH 水溶液 1 M 萃取，接著管柱層析 (SiO_2 , EtOAc/H, 1:4) 產生 1.02 g (66%) 呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 452.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

b) 6- $\{(\text{SR})$ -1- $\{(\text{3RS},\text{4SR})$ -4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基}-乙
氧基}-菸鹼腈 (XV-B-4)

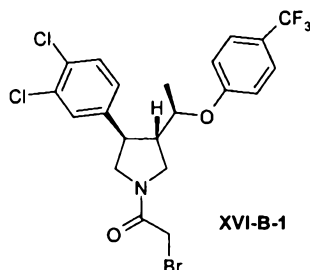
向 6- $\{(\text{SR})$ -1- $\{(\text{3RS},\text{4SR})$ -1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基}-乙
氧基}-菸鹼腈 0.75 g (1.70 mmol) 溶解於 CH_3CN (50 mL) 中之溶液中添加 0.56 mL (4.14 mmol) 氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯且在 RT 下持續攪拌 4 小時。於真空下移除揮發性物質，且將粗物質溶解於 AcOH (30 mL) 中，之後逐份

添加總共 0.45 g Zn 粉。在 RT 下 3 小時後，在矽藻土上過濾反應混合物，於真空下移除溶劑，接著用 EtOAc/NaHCO₃ 水溶液 (鹼性 pH) 萃取。在 Na₂SO₄ 上乾燥有機相且管柱層析 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 產生 0.36 g (60%) 呈無色油狀物之標題化合物。ES-MS *m/e*: 362.3 (M+H⁺)。

式 XVI 之吡咯啉中間物

吡咯啉 XVI-B-1

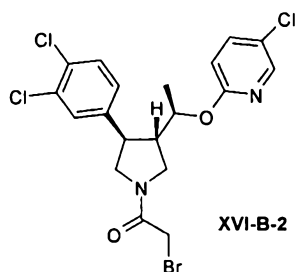
2-溴-1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]-乙酮



在 RT 下，向 (3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉 (XV-B-1) 0.25 g (0.62 mmol) 於 CH₂Cl₂ (30 mL) 中之經攪拌溶液中添加 0.10 mL (0.74 mmol) Et₃N 及 0.062 mL (0.74 mmol) 溴-乙醯氯。持續攪拌隔夜且隨後於真空下濃縮。將粗殘餘物溶解於 EtOAc 中，用 H₂O 洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相且藉由急驟層析 (SiO₂, EtOAc) 純化產物以產生呈無色油狀物之標題產物 0.275 g (85%)。

吡咯啉 XVI-B-2

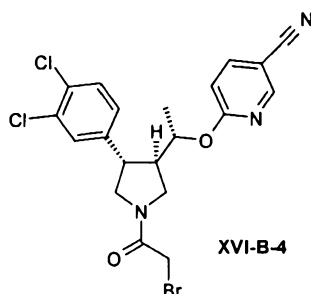
2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮



在 RT 下，向 5-氯-2-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶(XV-B-2) 0.12 g (0.32 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之經攪拌溶液中添加 0.055 mL (0.38 mmol) Et₃N 及 0.032 mL (0.33 mmol) 溴-乙醯氯。持續攪拌隔夜且隨後於真空下濃縮。將粗殘餘物溶解於 EtOAc 中，用 H₂O 洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相且藉由急驟層析 (SiO₂, EtOAc) 純化產物以產生呈無色油狀物之標題產物 0.15 g (92%)。

吡咯啉 XVI-B-4

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(2-溴-乙醯基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈

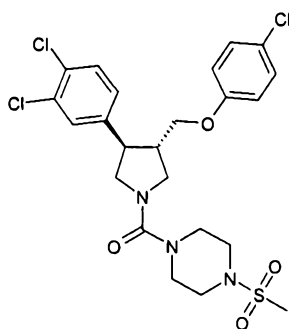


在 RT 下，向 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(XV-B-4) 30 mg (0.083 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加 0.013 mL (0.01 mmol) Et₃N 及 0.0083 mL (0.01 mmol) 溴-乙醯氯。持續攪拌隔夜且

隨後於真空下濃縮。將粗殘餘物溶解於EtOAc中，用H₂O洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相且藉由急驟層析(SiO₂，EtOAc)純化產物以產生呈無色油狀物之標題產物34 mg (85%)。

實例 1

[(3SR,4RS)-3-(4-氯-苯氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

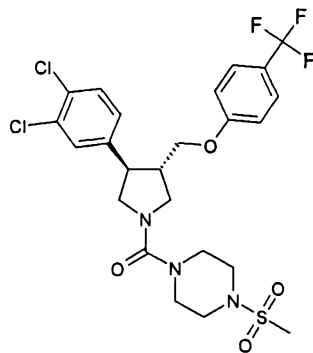
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-氯-苯酚(市售)，

ES-MS m/e: 545.7 (M+H⁺)。

實例 2

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

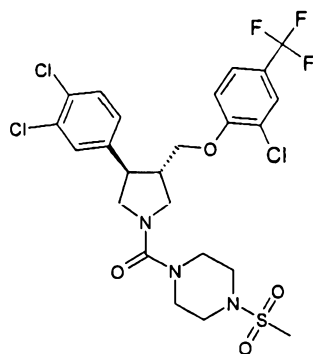
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e: 581.0 (M+H⁺)。

實例3

[(3SR,4RS)-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

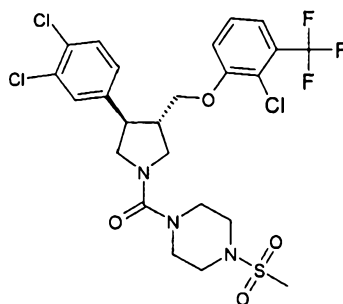
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：2-氯-4-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e: 616.0 (M+H⁺)。

實例4

[(3SR,4RS)-3-(2-氯-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

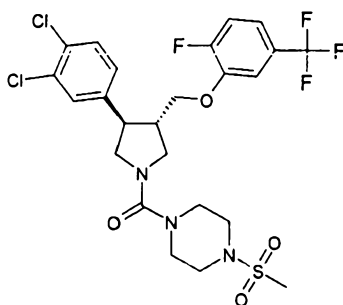
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：2-氯-3-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 616.0 ($M+H^+$)。

實例5

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(2-氯-5-三氟甲基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

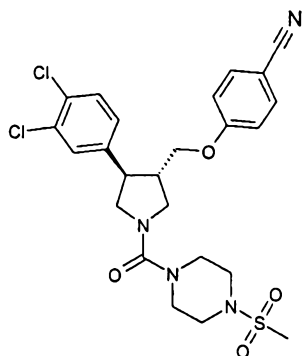
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：2-氯-5-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 598.2 ($M+H^+$)。

實例 6

4-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-
羰基)-吡咯啉-3-基甲氧基]-苯甲腈



根據通用程序 III 之三信反應：

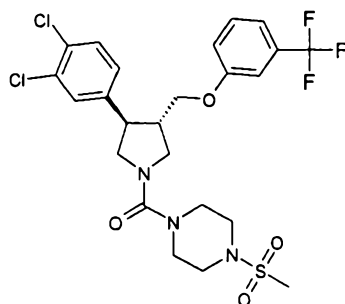
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲
基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-羥基-苯甲腈(市售)，

ES-MS m/e : 537.2 ($M+H^+$)。

實例 7

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯氧基甲
基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

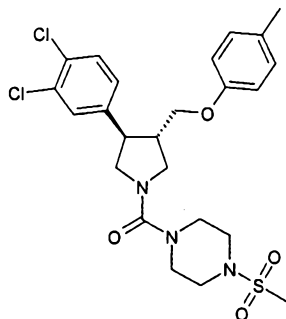
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲
基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：3-三氯甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 581.0 ($M+H^+$)。

實例 8

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-對甲苯氧基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

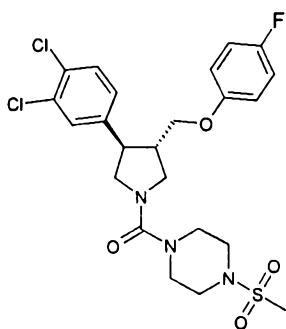
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 525.8 ($M+H^+$)。

實例 9

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮

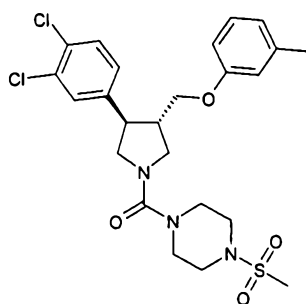


根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，
-苯酚：4-氯-苯酚(市售)，
ES-MS m/e : 529.7 ($M+H^+$)。

實例 10

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-間甲苯氧基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮

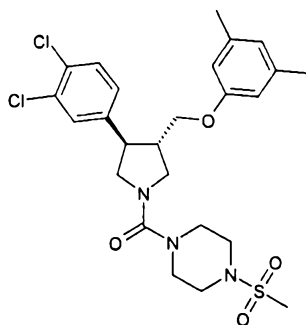


根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，
-苯酚：3-甲基-苯酚(市售)，
ES-MS m/e : 525.8 ($M+H^+$)。

實例 11

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(3,5-二甲基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

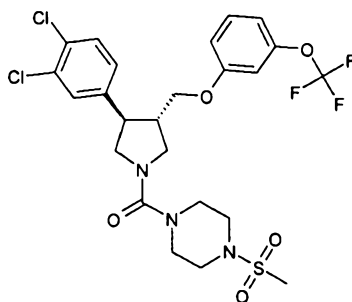
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：3,5-二甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 539.7 ($M+H^+$)。

實例 12

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

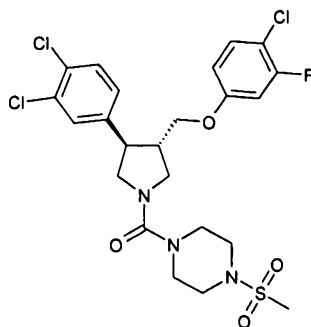
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：3-三氟甲氧基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 595.6 ($M+H^+$)。

實例 13

[(3SR,4RS)-3-(4-氯-3-氟-苯氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

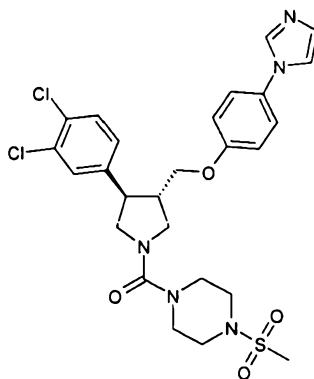
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-氯-3-氟-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 565.7 ($M+H^+$)。

實例 14

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-咪唑-1-基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

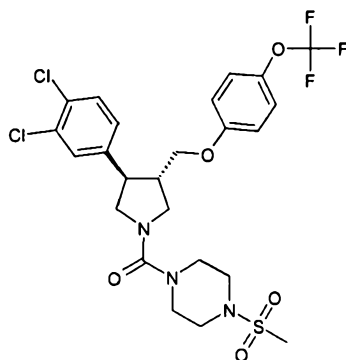
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-咪唑-1-基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 577.6 ($M+H^+$)。

實例 15

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

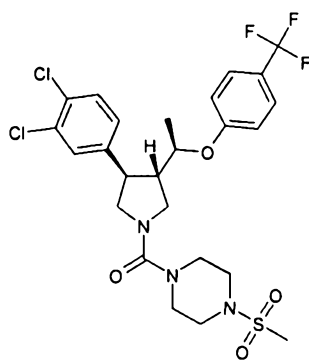
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：4-三氟甲氧基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 595.6 ($M+H^+$)。

實例 16

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

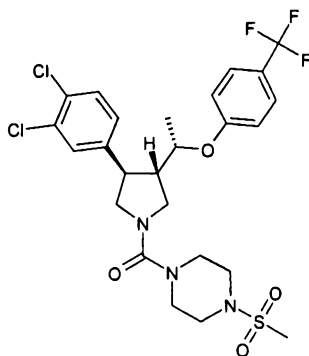
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮(XII-B-1)，

-苯酚：4-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 594.2 ($M+H^+$)。

實例 17

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

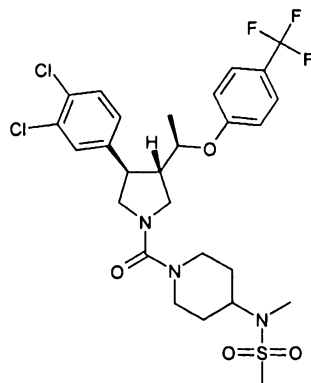
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

-苯酚：4-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 594.2 ($M+H^+$)。

實例 18

N-(1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-羧基}-哌啶-4-基)-N-甲基-甲烷磺酰胺



根據通用程序II之偶合反應：

-吡咯啉中間物：(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XV-B-1)，

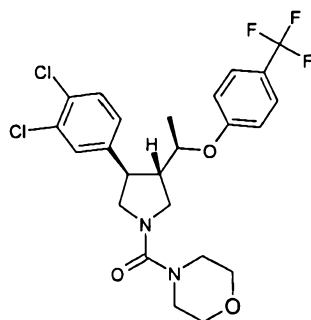
-胺甲磺醯氯：4-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-哌啶-1-碳磺醯氯，
ES-MS m/e : 623.6 ($M+H^+$)。

4-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-哌啶-1-碳磺醯氯：

在 -78°C 下，經1小時，向碳酸二(三氟甲基)酯(三光氣)(0.61 g, 2.08 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL) 中之經攪拌溶液中添加 N-甲基-N-哌啶-4-基-甲烷磺醯胺(專利 GB2000136 中所述之製備)(1.00 g, 5.20 mmol)及吡啶(0.92 mL, 11.4 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮產生 0.53 g (40%) 呈淺黃色固體狀之標題化合物。

實例 19

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-嗎啉-4-基-甲酮



根據通用程序II之偶合反應：

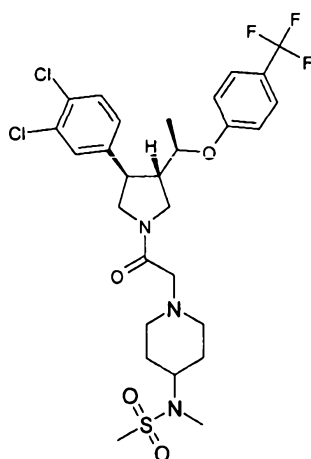
-吡咯啉中間物：(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XV-B-1)，

胺甲醯氯：嗎啉-4-碳醯氯(市售)，

ES-MS m/e : 516.8 ($M+H^+$)。

實例 20

N-[1-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啶-4-基]-N-甲基-甲烷磺醯胺



根據通用程序IV之偶合反應：

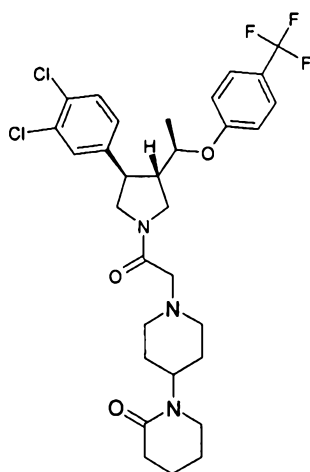
-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮(XVI-B-1)，

-胺：N-甲基-N-哌啶-4-基-甲烷磺醯胺(專利GB2000136中所述之製備)，

ES-MS m/e : 635.6 ($M+H^+$)。

實例 21

1'-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-2-側氧基-乙基)-[1,4']聯哌啶基-2-酮



根據通用程序IV之偶合反應：

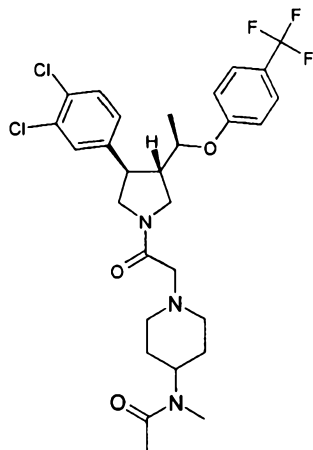
-吡咯啶中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-乙酮 (XVI-B-1)，

-胺：[1,4']聯哌啶基-2-酮(市售)，

ES-MS m/e : 625.8 ($M+H^+$)。

實例 22

N-[1-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啶-4-基]-N-甲基-乙醯胺



根據通用程序IV之偶合反應：

-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮 (XVI-B-1)，

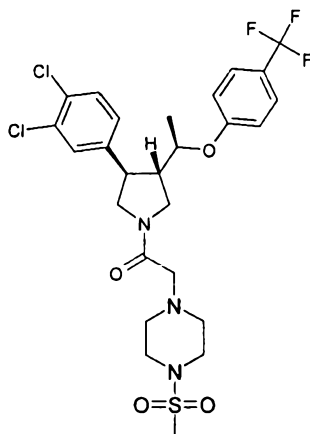
-胺：N-甲基-N-哌啶-4-基-乙醯胺(專利US5576333中所述之製備)，

ES-MS m/e : 599.7 ($M+H^+$)。

實例 23

1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-

乙酮



根據通用程序IV之偶合反應：

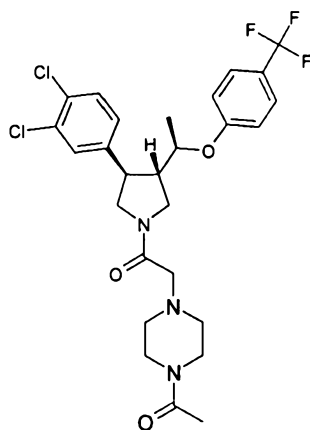
-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮 (XVI-B-1)，

-胺：1-甲烷磺醯基-哌嗪(市售)，

ES-MS m/e: 609.4 (M+H⁺)。

實例 24

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮



根據通用程序IV之偶合反應：

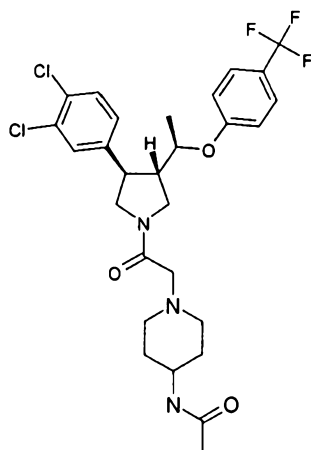
-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮 (XVI-B-1)，

-胺：1-哌嗪-1-基-乙酮(市售)，

ES-MS m/e: 573.6 (M+H⁺)。

實例 25

N-[1-(2-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺



根據通用程序IV之偶合反應：

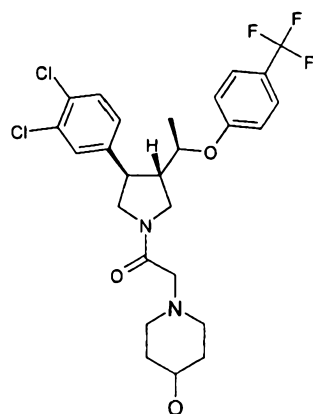
-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮 (XVI-B-1)，

-胺：N-哌啶-4-基-乙醯胺(市售)，

ES-MS m/e : 587.7 ($M+H^+$)。

實例 26

1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙酮



根據通用程序IV之偶合反應：

-吡咯啉中間物：2-溴-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮

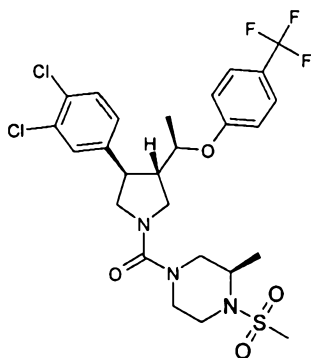
(XVI-B-1) ,

-胺：哌啶-4-醇(市售)，

ES-MS m/e : 545.2 ($M+H^+$)。

實例 27

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-((R)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序II之偶合反應：

-吡咯啉中間物：(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XV-B-1)，

-胺甲磺酰氯：(R)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-碳磺酰氯，

ES-MS m/e : 609.6 ($M+H^+$)。

(R)-4-甲磺酰基-3-甲基-哌嗪-1-碳磺酰氯：

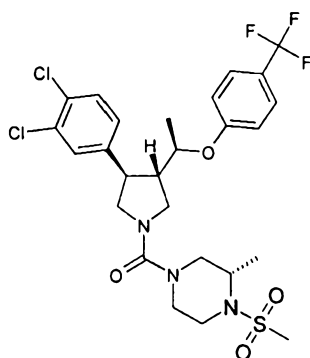
第一步驟：在0℃下，向市售(R)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.78 g, 44 mmol)於CH₂Cl₂(80 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N(12.15 mL, 88 mmol)及甲磺酰氯(5.09 mL, 66 mmol)。在RT下持續攪拌隔夜，將反應傾至水上且用CH₂Cl₂萃取。在Na₂SO₄上乾燥經合併之有機相且於真空下

濃縮。將粗產物溶解於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中且添加 TFA (15 mL)。在 RT 下 2 小時後，於真空下移除揮發性物質，將粗物質溶解於 CH_2Cl_2 中且用 NaHCO_3 水溶液洗滌 (直至 $\text{pH}=8$)。在 Na_2SO_4 上乾燥有機相且於真空下濃縮以產生 2.63 g (34%) 呈淺黃色油狀物之 (R)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-哌嗪。

第二步驟：在 -78°C 下，經 1 小時向碳酸二(三氯甲基)酯 (三光氣) (1.17 g, 3.95 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之經攪拌溶液中添加 (R)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-哌嗪 (1.76 g, 9.9 mmol) 及吡啶 (1.60 mL, 20 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮且急驟層析 (SiO_2 , EtOAc/H , 1:1) 產生 1.70 g (71%) 呈淺黃色固體狀之 (R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-碳醯氯。

實例 28

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-((S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 II 之偶合反應：

-吡咯啉中間物：(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(XV-B-1)，

-胺甲磺酸：(S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-碳磺酸，

ES-MS m/e : 609.6 ($M+H^+$)。

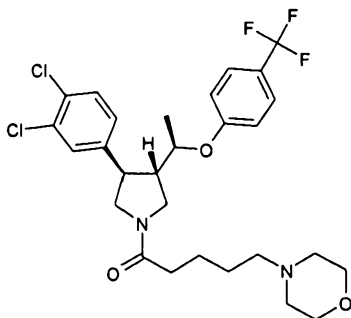
(S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-光氣：

第一步驟：在0℃下，向市售(S)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.38 g, 12 mmol)於CH₂Cl₂(25 mL)中之經攪拌溶液中添加吡啶(1.91 mL, 24 mmol)及甲烷磺醯氯(0.92 mL, 12 mmol)。在RT下持續攪拌隔夜，將反應傾至水上且用CH₂Cl₂萃取。在Na₂SO₄上乾燥經合併之有機相且於真空下濃縮。將粗產物溶解於CH₂Cl₂(20 mL)中且添加TFA(4 mL)。在RT下2小時後，於真空下移除揮發性物質，將粗物質溶解於CH₂Cl₂中且用NaHCO₃水溶液洗滌(直至pH=8)。在Na₂SO₄上乾燥有機相且於真空下濃縮以產生0.83 g(39%)呈淺黃色油狀物之(s)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-哌嗪。

第二步驟：在-78℃下，經1小時向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(560 mg, 1.88 mmol)於CH₂Cl₂(10 mL)中之經攪拌溶液中添加(S)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-哌嗪(838 mg, 4.70 mmol)及吡啶(0.74 mL, 9.4 mmol)於CH₂Cl₂(10 mL)中之溶液。將溫度升高至RT，且持續攪拌隔夜。用H₂O洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥。於真空下濃縮且急驟層析(SiO₂, EtOAc/H, 1:1)產生0.70 g(62%)呈淺黃色固體狀之(S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-碳磺酸。

實例 29

1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]-5-嗎啉-4-基-戊-1-酮



根據通用程序 I 之醯胺偶合：

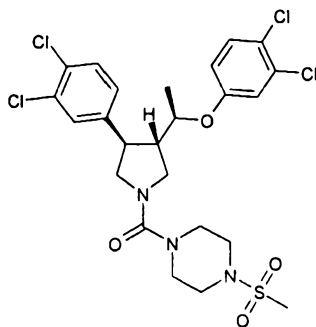
- 吡咯啉中間物：(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉 (XV-B-1)，

- 羧酸：5-嗎啉-4-基-戊酸 (描述於 *J. Molecular Structure*, 2001, 560, 第 261 頁中)，

ES-MS m/e : 573.1 ($M+H^+$)。

實例 30

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

- 吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-

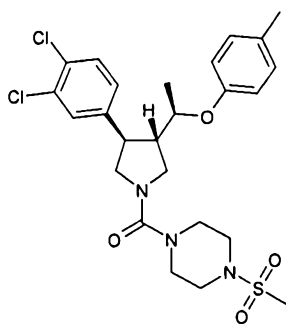
羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮
(XII-B-1) ,

-苯酚：3,4-二氯-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e: 594.1 (M+H⁺) 。

實例 31

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-對甲苯氧基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

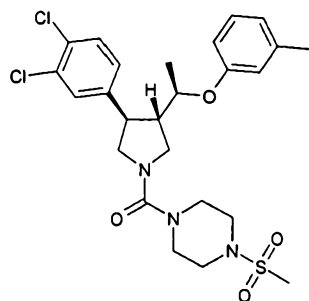
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮
(XII-B-1) ,

-苯酚：4-甲基-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e: 540.2 (M+H⁺) 。

實例 32

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-間甲苯氧基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

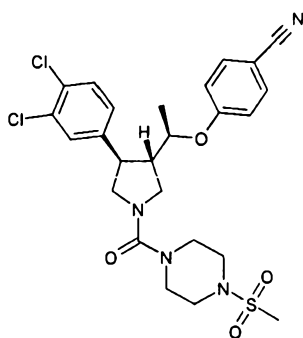
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：3-甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e: 540.2 (M+H⁺)。

實例33

4-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羥基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈



根據通用程序III之三信反應：

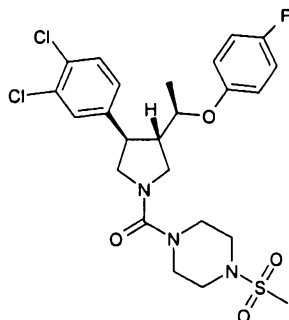
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：4-羥基-苯甲腈(市售)，

ES-MS m/e: 551.3 (M+H⁺)。

實例 34

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

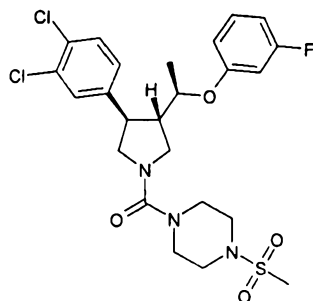
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：4-氟-苯酚(市售)，

-ES-MS m/e : 544.3 ($M+H^+$)。

實例 35

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(3-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮

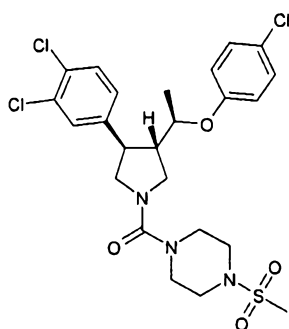
(XII-B-1) ,

-苯酚：3-氯-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e: 544.3 (M+H⁺) 。

實例 36

[(3SR,4RS)-3-[(R)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

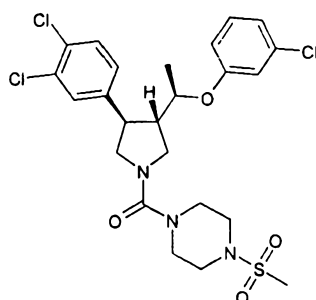
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1) ,

-苯酚：4-氯-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e: 560.2 (M+H⁺) 。

實例 37

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

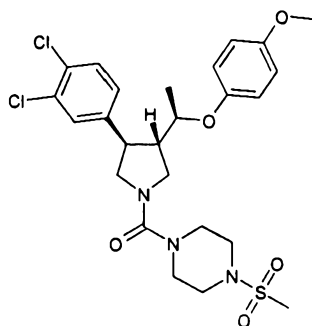
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：3-氯-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 562.2 ($M+H^+$)。

實例 38

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-甲氧基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

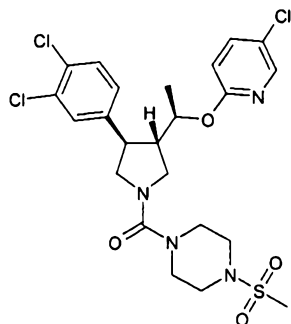
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：4-甲氧基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 558.3 ($M+H^+$)。

實例 39

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

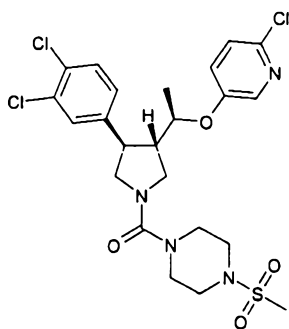
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-吡啶醇：5-氯-吡啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 561.2 ($M+H^+$)。

實例 40

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

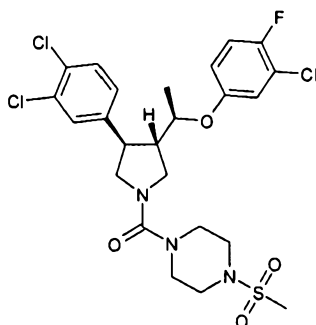
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-吡啶醇：6-氯-吡啶-3-醇(市售)，

ES-MS m/e : 563.1 ($M+H^+$)。

實例 41

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-氯-4-氟-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

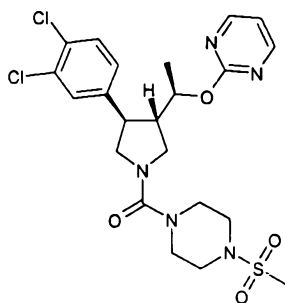
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：3-氯-4-氟-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 579.0 ($M+H^+$)。

實例 42

{[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(嘓啉-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮

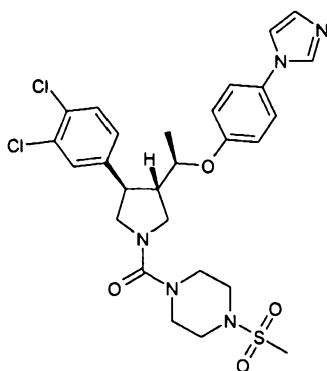
(XII-B-1) ,

-嘧啶醇：嘧啶-2-醇(市售) ,

ES-MS m/e: 528.0 (M+H⁺) 。

實例 43

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-咪唑-1-基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

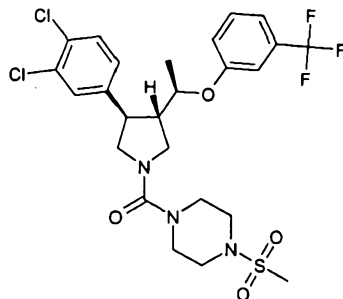
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮
(XII-B-1) ,

-苯酚：4-咪唑-1-基-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e: 592.1 (M+H⁺) 。

實例 44

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(3-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

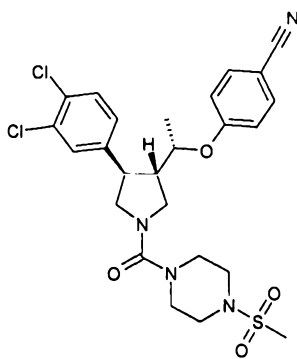
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-苯酚：3-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 594.2 ($M+H^+$)。

實例 45

4-{(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈



根據通用程序 III 之三信反應：

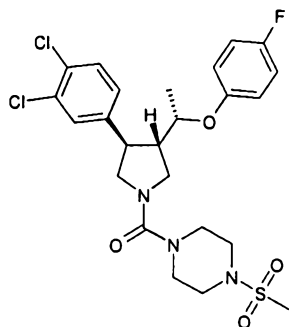
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

-苯酚：4-羥基-苯甲腈(市售)，

ES-MS m/e : 551.2 ($M+H^+$)。

實例 46

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

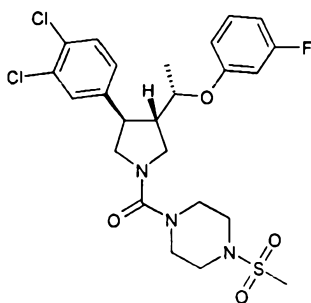
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

-苯酚：4-氟-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 546.2 ($M+H^+$)。

實例 47

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(3-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮

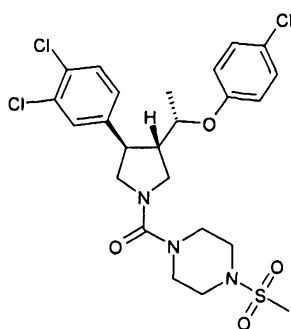
(XII-A-1) ,

-苯酚 : 3-氯-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e : 544.3 ($M+H^+$)。

實例 48

[(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

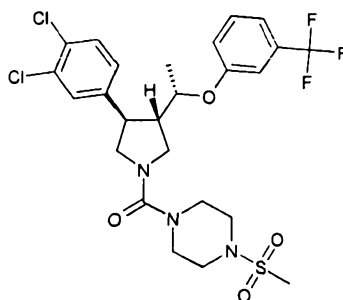
-吡咯啉中間物 : [(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1) ,

-苯酚 : 4-氯-苯酚(市售) ,

ES-MS m/e : 562.2 ($M+H^+$)。

實例 49

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(3-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

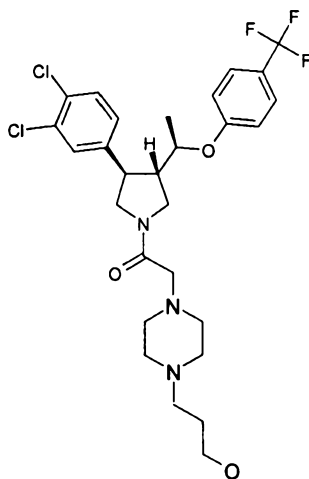
-苯酚：3-三氟甲基-苯酚(市售)，

ES-MS m/e : 594.2 ($M+H^+$)。

實例 50

1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]-2-[4-(3-羥基-丙基)-哌嗪-1-基]-

乙酮



根據通用程序 IV 之偶合反應：

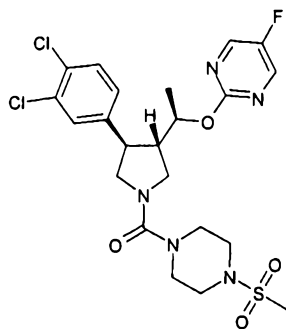
-吡咯啉中間物：2-溴-1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]-乙酮 (XVI-B-1)，

-胺：3-哌嗪-1-基-丙-1-醇(市售)，

ES-MS m/e : 588.1 ($M+H^+$)。

實例 51

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氟-嘓啶-2-基
氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

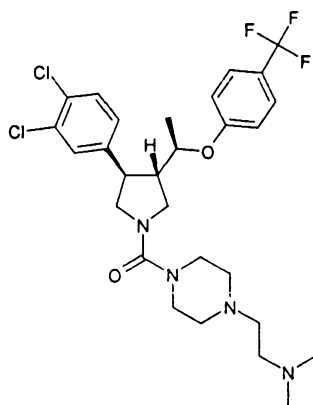
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-
羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮
(XII-B-1)，

-嘓啶醇：5-氟-嘓啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 545.7 ($M+H^+$)。

實例 52

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯
氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[4-(2-二甲基胺基-乙基)-哌嗪-
1-基]-甲酮



a) (3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯

氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氯

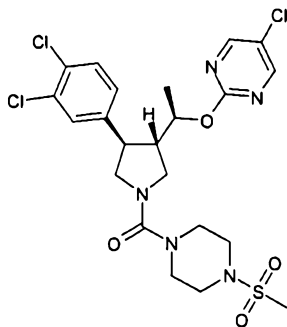
在-78℃下，經30分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(29 mg, 0.098 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之經攪拌溶液中添加(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉(中間物XV-B-1)(100 mg, 0.25 mmol)及吡啶(0.043 mL, 0.54 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之溶液。將溫度升高至RT，且持續攪拌隔夜。用H₂O洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥。於真空下濃縮產生58 mg(50%)呈淺黃色固體狀之標題化合物。

b) {(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]吡咯啉-1-基}-[4-(2-二甲基胺基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮

向(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氯甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氯(58 mg, 0.12 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N(0.02 mL, 0.15 mmol)及二甲基-(2-哌嗪-1-基-乙基)-胺(0.03 mL)(市售)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 9/4/1)直接純化以產生46 mg(63%)呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 587.3 (M+H⁺)。

實例 53

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-嘓啉-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

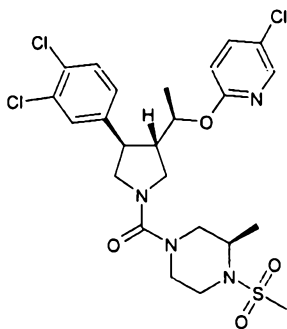
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-嘧啶醇：5-氯-嘧啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e: 562.7 (M+H⁺)。

實例 54

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-((R)-4-甲磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序II之偶合反應：

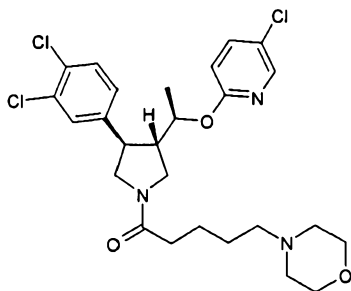
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶 (XV-B-2)，

-胺甲磺醯氯：(R)-4-甲磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-碳磺醯氯，

ES-MS m/e: 577.2 (M+H⁺)。

實例 55

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-5-嗎啉-4-基-戊-1-酮



根據通用程序I之醯胺偶合：

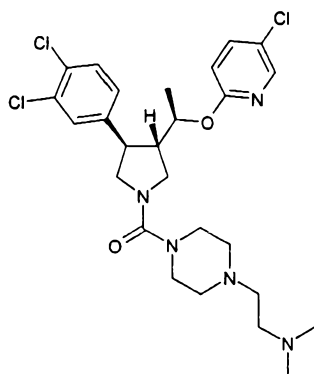
-吡咯啉中間物：5-氯-2-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶(XV-B-2)，

-羧酸：5-嗎啉-4-基-戊酸(描述於 *J. Molecular Structure*, 2001, 560, 第261頁中)，

ES-MS m/e : 542.3 ($M+H^+$)。

實例 56

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮



a) (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-

(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯

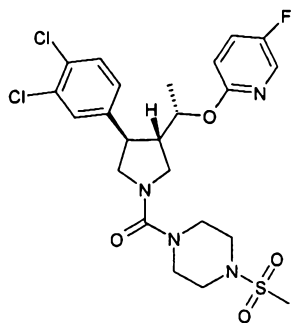
在 -78°C 下，經 30 分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(22 mg, 0.074 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加 5-氯-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(中間物 XV-B-2)(70 mg, 0.19 mmol)及吡啶(0.033 mL, 0.41 mmol)於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO_2 , EtOAc/H , 1:1)產生 80 mg(98%)呈淺黃色固體狀之標題化合物。

b) [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮

向 (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯(80 mg, 0.18 mmol)於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之經攪拌溶液中添加 Et_3N (0.03 mL, 0.15 mmol) 及二甲基-(2-哌嗪-1-基-乙基)-胺(0.035 mL)(市售)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 9/4/1)直接純化以產生 36 mg(35%)呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 553.8($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 57

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

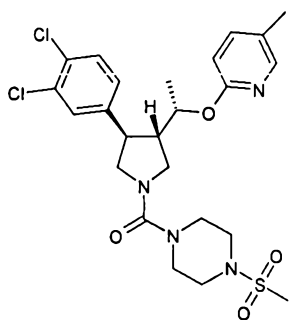
-吡啶醇：5-氟-吡啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 545.1 ($M+H^+$)。

實例 58

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-

甲酮



根據通用程序III之三信反應：

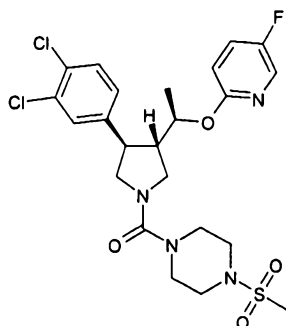
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-A-1)，

-吡啶醇：5-甲基-吡啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 542.7 ($M+H^+$)。

實例 59

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序 III 之三信反應：

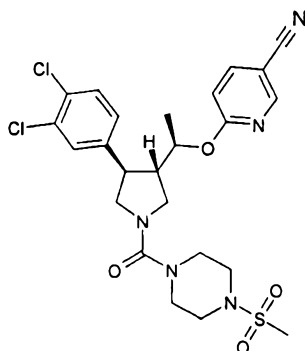
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-吡啶醇：5-氟-吡啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 546.8 ($M+H^+$)。

實例 60

6-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羥基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



根據通用程序 III 之三信反應：

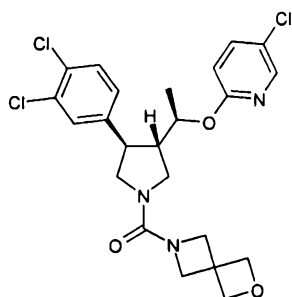
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮 (XII-B-1)，

-吡啶醇：6-羥基-菸鹼腈(市售)，

ES-MS m/e : 551.7 ($M+H^+$)。

實例 61

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-甲酮



a) (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯

在 -78°C 下，經 30 分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(48 mg, 0.16 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之經攪拌溶液中添加 5-氯-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(中間物 XV-B-2)(150 mg, 0.40 mmol)及吡啶 (0.072 mL, 0.88 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO_2 , EtOAc/H,

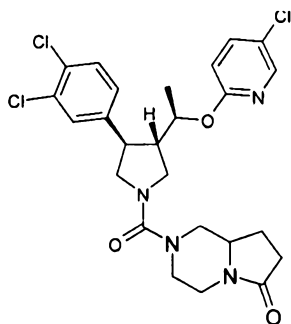
1:1)產生 90 mg(50%)呈黏性無色油狀物之標題化合物。

b) [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-甲酮

向 (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯 (22 mg, 0.051 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3 ml) 中之經攪拌溶液中添加 Et_3N (0.022 mL, 0.16 mmol) 及 2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷 (6 mg, 0.060 mmol)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析 (SiO_2 , EtOAc) 直接純化以產生 7 mg (28%) 呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e : 497.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 62

2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮



a) (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯

在 -78°C 下，經 30 分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣) (48 mg, 0.16 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之經攪拌溶液中添加 5-

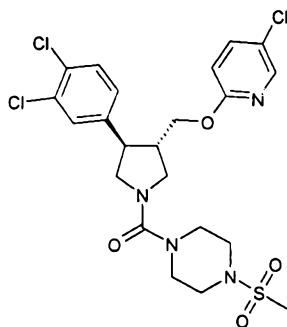
氯-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(中間物 XV-B-2)(150 mg, 0.40 mmol)及吡啶(0.072 mL, 0.88 mmol)於CH₂Cl₂(5 mL)中之溶液。將溫度升高至RT, 且持續攪拌隔夜。用H₂O洗滌有機相, 經Na₂SO₄乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO₂, EtOAc/H, 1:1)產生90 mg(50%)呈黏性無色油狀物之標題化合物。

b) 2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮

向(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯(22 mg, 0.051 mmol)於CH₂Cl₂(3 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N(0.015 mL, 0.11 mmol)及六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(市售)(9 mg, 0.064 mmol)。持續攪拌隔夜, 且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(SiO₂, EtOAc)直接純化以產生7 mg(25%)呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 539.2 (M+H⁺)。

實例 63

[(3SR,4RS)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序III之三信反應：

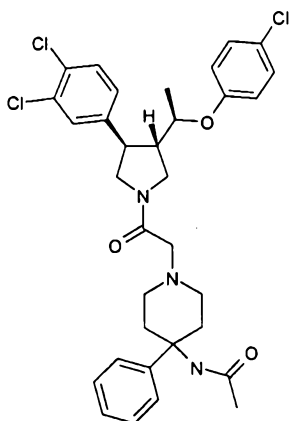
-吡咯啉中間物：[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-羥基甲基-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮(VII-1)，

-苯酚：5-氯-吡啶-2-醇(市售)，

ES-MS m/e : 549.2 ($M+H^+$)。

實例 64

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-4-苯基-哌啶-4-基)-乙醯胺



根據通用程序IV之偶合反應：

-吡咯啉中間物：2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮(XVI-B-2)，

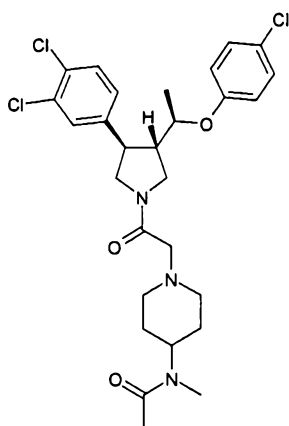
-胺：N-(4-苯基-哌啶-4-基)-乙醯胺(市售)，

ES-MS m/e : 630.9 ($M+H^+$)。

實例 65

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-哌啶-4-基)-N-甲

基-乙醯胺



根據通用程序IV之偶合反應：

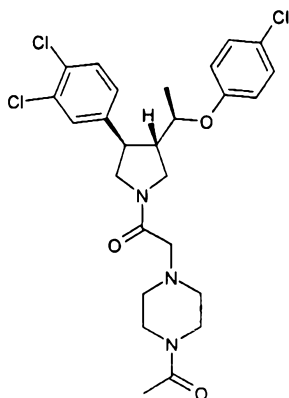
-吡咯啉中間物：2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮 (XVI-B-2)，

-胺：N-甲基-N-哌啶-4-基-乙醯胺(市售)，

ES-MS m/e : 568.7 ($M+H^+$)。

實例 66

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮



根據通用程序IV之偶合反應：

-吡咯啉中間物：2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-

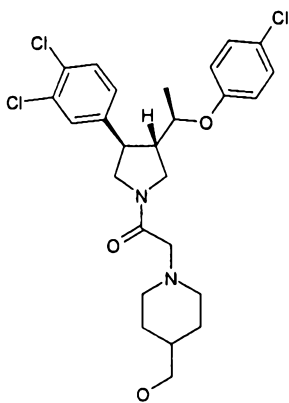
2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮
(XVI-B-2),

-胺: 1-哌嗪-1-基-乙酮(市售),

ES-MS m/e : 538.8 ($M+H^+$)。

實例 67

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-
苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(4-羥基甲基-哌啶-1-基)-乙酮



根據通用程序IV之偶合反應:

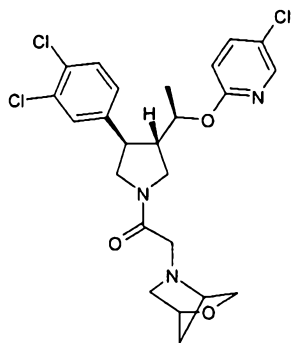
-吡咯啉中間物: 2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-
2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮
(XVI-B-2),

-胺: 哌啶-4-基-甲醇(市售),

ES-MS m/e : 527.6 ($M+H^+$)。

實例 68

1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二
氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-
基)-乙酮



根據通用程序IV之偶合反應：

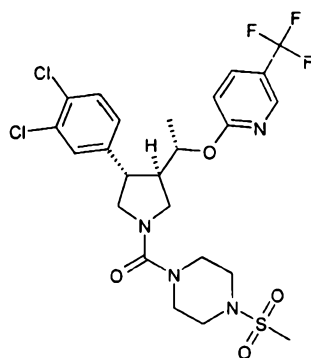
-吡咯啉中間物：2-溴-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮 (XVI-B-2)，

-胺：2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷(市售)，

ES-MS m/e : 512.0 ($M+H^+$)。

實例 69

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮



根據通用程序II之偶合反應：

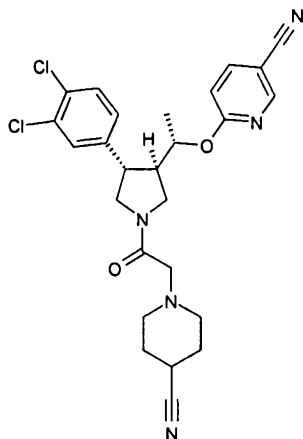
-吡咯啉中間物：2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶 (XV-B-3)，

-胺甲磺醯：4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-碳醯氯(描述於上文)，

ES-MS m/e : 595.2 ($M+H^+$)。

實例 70

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[2-(4-氯基-哌啶-1-基)-乙醯基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



根據通用程序IV之偶合反應：

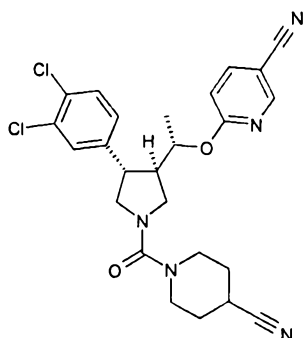
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(2-溴-乙醯基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈 (XVI-B-4)，

-胺：哌啶-4-甲腈(市售)，

ES-MS m/e : 512.0 ($M+H^+$)。

實例 71

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-氯基-哌啶-1-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



a) (3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯

在-78℃下，經30分鐘向碳酸二(三氯甲基)酯(三光氣)(67 mg, 0.22 mmol)於CH₂Cl₂(14 mL)中之經攪拌溶液中添加6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(中間物 XV-B-4)(210 mg, 0.56 mmol)及吡啶(0.10 mL, 1.23 mmol)於CH₂Cl₂(7 mL)中之溶液。將溫度升高至RT，且持續攪拌隔夜。用H₂O洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO₂, EtOAc/H, 1:1)產生144 mg(57%)呈黏性無色油狀物之標題化合物。

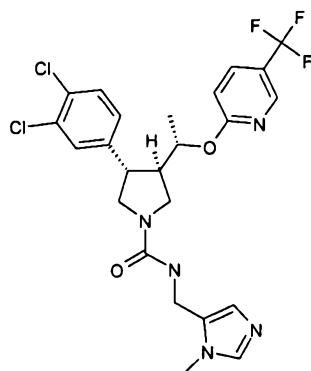
b) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-氯基-吡啶-1-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈

向(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-碳醯氯(30 mg, 0.070 mmol)於CH₂Cl₂(4 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N(0.015 mL, 0.11 mmol)及吡啶-4-甲腈(市售)(9 mg, 0.084 mmol)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(SiO₂, EtOAc)直接純化以產生24 mg(69%)呈淺黃色油狀物之標題化合物。ES-MS m/e: 498.0 (M+H⁺)。

實例 72

(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氯甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-甲酸(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-醯胺

(不由式I所涵蓋)



a) (3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氧

在 -78°C 下，經 30 分鐘向碳酸二(三氟甲基)酯(三光氣)(22 mg, 0.074 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-三氟甲基-吡啶(中間物 XV-B-3)(76 mg, 0.19 mmol) 及吡啶(0.03 mL, 0.42 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO_2 , EtOAc/H , 1:4)產生 36 mg (41%) 呈黏性無色油狀物之標題化合物。

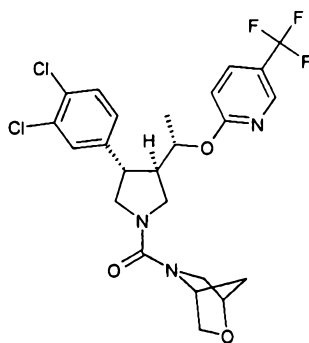
b) (3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-甲酸(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-醯胺

向 (3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氧 (30 mg, 0.064 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加 Et_3N (0.015 mL, 0.11 mmol) 及 C-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲胺(市售)(8

mg, 0.070 mmol)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2)直接純化以產生14 mg(40%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e : 542.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 73

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-甲酮



a) (3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氯

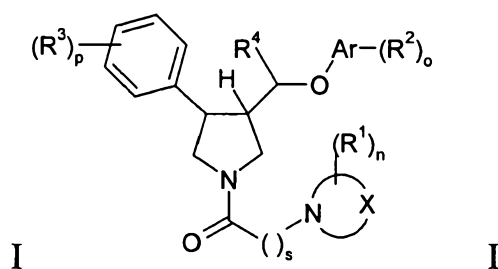
在 -78°C 下，經30分鐘向碳酸二(三氟甲基)酯(三光氣)(22 mg, 0.074 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-三氟甲基-吡啶(中間物 XV-B-3)(76 mg, 0.19 mmol)及吡啶(0.03 mL, 0.42 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液。將溫度升高至 RT，且持續攪拌隔夜。用 H_2O 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥。於真空下濃縮且管柱層析(SiO_2 , EtOAc/H , 1:4)產生36 mg(41%)呈黏性無色油狀物之標題化合物。

b) {(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-甲酮

向 (3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-碳醯氯 (30 mg, 0.064 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之經攪拌溶液中添加 Et_3N (0.015 mL, 0.11 mmol) 及 2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷 (市售) (7 mg, 0.070 mmol)。持續攪拌隔夜，且於真空下濃縮反應混合物且藉由急驟層析 (SiO_2 , EtOAc) 直接純化以產生 27 mg 呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e : 530.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

五、中文發明摘要：

本發明係關於以下通式之化合物：



其中：

Ar 為芳基或五或六員雜芳基；

$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix} \text{X}$ 為六至九員單或雙雜環基團，其中X可為碳原子、

SO₂或另一選自由N或O組成之群之雜原子；

若X為碳原子、O、SO₂或未經取代之N，則

R¹ 為氫、羥基、氰基、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、
-(CH₂)_q-CN、低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、-NR-
S(O)₂-低碳烷基、-C(O)-低碳烷基、-NR-C(O)-低碳
烷基、苯基，或為選自哌啶基-2-酮之雜環基團；

若X為經R¹取代之N原子，則

R¹ 為氫、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、
低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、芳基或五或六員雜芳
基或-C(O)-低碳烷基，其限制條件為q為2或3；

R/R' 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R² 為氫、鹵素、低碳烷基、氰基、經鹵素取代之低碳
烷氧基、經鹵素取代之低碳烷基，或為五或六員雜
芳基；

R^3 為氫或鹵素；

R^4 為氫或低碳烷基；

n 為 1 或 2；若 n 為 2，則 R^1 可為相同或不同的；

o 為 1 或 2；若 o 為 2，則 R^2 可為相同或不同的；

p 為 1 或 2；若 p 為 2，則 R^3 可為相同或不同的；

q 為 1、2 或 3；

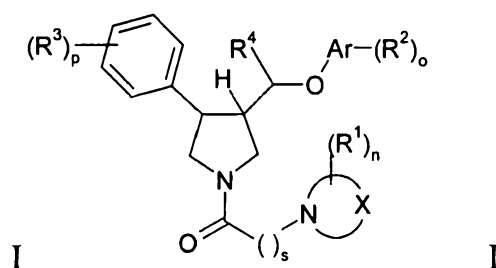
s 為 0、1、2、3 或 4；

或係關於其醫藥學活性鹽，包括所有立體異構形式，該式 (I) 化合物之個別非對映異構體及對映異構體以及其外消旋及非外消旋混合物。

已發現，本發明之化合物為用於治療抑鬱症、疼痛、精神病、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮症及注意力不足過動症 (ADHD) 之高效能 NK-3 受體拮抗劑。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a compound of general formula



wherein

Ar is aryl or a five or six membered heteroaryl;

is a six to nine membered mono or bi-heterocyclic group, wherein X

may be a carbon atom, SO₂ or a further hetero atom, selected from the group consisting of N or O;

if X is a carbon atom, O, SO₂ or unsubstituted N, then

R¹ is hydrogen, hydroxy, cyano, -(CH₂)_q-OH, -(CH₂)_q-NRR', -(CH₂)_q-CN, lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, -NR-S(O)₂-lower alkyl, -C(O)-lower alkyl, -NR-C(O)-lower alkyl, phenyl, or is a heterocyclic group selected from piperidinyl-2-one;

if X is a N-atom, substituted by R¹, then

R¹ is hydrogen, -(CH₂)_q-OH, -(CH₂)_q-NRR', -(CH₂)_q-CN, lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, aryl or a five or six membered heteroaryl or -C(O)-lower alkyl, provided that q is 2 or 3.

R/R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

R² is hydrogen, halogen, lower alkyl, cyano, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by halogen or is a five or six membered heteroaryl;

R³ is hydrogen or halogen;

R⁴ is hydrogen or lower alkyl;

n is 1 or 2; in case n is 2, R¹ may be the same or different;

o is 1 or 2; in case o is 2, R² may be the same or different;

p is 1 or 2; in case p is 2, R³ may be the same or different;

q is 1, 2 or 3;

s is 0, 1, 2, 3 or 4;

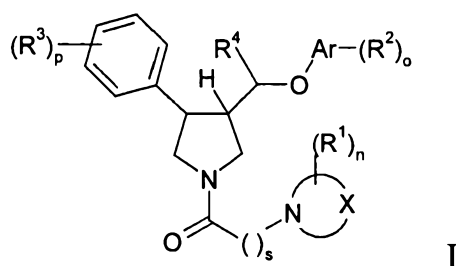
or to a pharmaceutically active salt thereof, including all stereoisomeric forms, individual diastereoisomers and enantiomers of the compound of

formula (I) as well as racemic and non-racemic mixtures thereof.

It has been found that the present compounds are high potential NK-3 receptor antagonists for the treatment of depression, pain, psychosis, Parkinson's disease, schizophrenia, anxiety and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物：



其中：

Ar 為芳基或五或六員雜芳基；

$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{X} \end{smallmatrix}$ 為六至九員單或雙雜環基團，其中 X 可為碳原子、SO₂ 或另一選自由 N 或 O 組成之群之雜原子；

若 X 為碳原子、O、SO₂ 或未經取代之 N，則

R¹ 為氫、羥基、氰基、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、-NR-S(O)₂-低碳烷基、-C(O)-低碳烷基、-NR-C(O)-低碳烷基、苯基，或為選自哌啶基-2-酮之雜環基團；

若 X 為經 R¹ 取代之 N 原子，則

R¹ 為氫、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-NRR'、-(CH₂)_q-CN、低碳烷基、-S(O)₂-低碳烷基、芳基或五或六員雜芳基或 -C(O)-低碳烷基，其限制條件為 q 為 2 或 3；

R/R' 彼此獨立地為氫或低碳烷基；

R² 為氫、鹵素、低碳烷基、氰基、經鹵素取代之低碳烷氧基、經鹵素取代之低碳烷基，或為五或六員雜芳基；

R^3 為氫或鹵素；

R^4 為氫或低碳烷基；

n 為1或2；若 n 為2，則 R^1 可為相同或不同的；

o 為1或2；若 o 為2，則 R^2 可為相同或不同的；

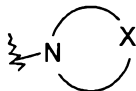
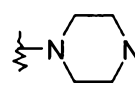
p 為1或2；若 p 為2，則 R^3 可為相同或不同的；

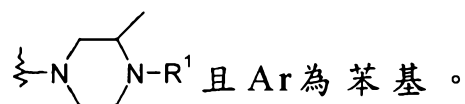
q 為1、2或3；

s 為0、1、2、3或4；

或其醫藥學活性鹽，包括所有立體異構形式，該式(I)化合物之個別非對映異構體及對映異構體以及其外消旋及非外消旋混合物。

2. 如請求項1之式I化合物，其中 $(R^3)_p$ 為3,4-二氯基。

3. 如請求項2之式I化合物，其中  為  或



4. 如請求項3之式I化合物，其中該等化合物為：

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-乙酮，

(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-((R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-((RS)-1-對甲苯氧基-乙基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

4-{(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-氯-4-氟-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

4-{(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-苯甲腈，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(4-氟-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯

氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮，或

2-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-乙酮。

5. 如請求項2之式I化合物，其中 N^{X} 為 N^{R^1} 或



6. 如請求項5之式I化合物，其中該等化合物為：

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-((R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

[(3SR,4RS)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-4-(3,4-二氯-苯

基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮。

7. 如請求項2之式I化合物，其中 $\text{---N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{---N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 或



8. 如請求項7之式I化合物，其中該等化合物為：

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(嘧啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，

{(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(5-氟-嘧啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮，或

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-嘧啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-甲酮。

9. 如請求項2之式I化合物，其中 $\text{---N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 為 $\text{---N} \begin{array}{c} \text{X} \end{array}$ 且 Ar 為苯基。

10. 如請求項9之式I化合物，其中該等化合物為：

N-(1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-4-基)-N-甲基-甲烷磺醯胺，

N-[1-(2-[(3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟

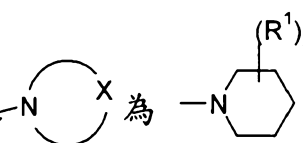
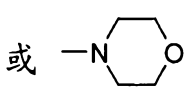
甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-2-側氧基-乙基)-哌啉-4-基]-N-甲基-甲烷磺醯胺，

N-[1-(2-((3RS,4SR)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(RS)-1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-哌啉-4-基]-乙醯胺，

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-4-苯基-哌啉-4-基)-乙醯胺，

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-側氧基-乙基}-哌啉-4-基)-N-甲基-乙醯胺，或

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-氯-苯氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(4-羥基甲基-哌啉-1-基)-乙酮。

11. 如請求項2之式I化合物，其中 N^{X} 為  或 

且Ar為吡啶基。

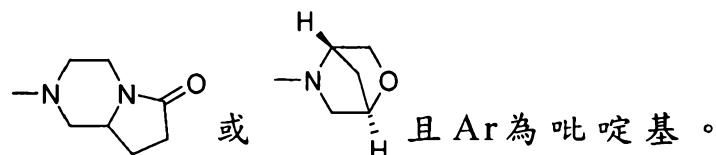
12. 如請求項11之式I化合物，其中該等化合物為：

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啉-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-5-嗎啉-4-基-戊-1-酮，

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[2-(4-氰基-哌啉-1-基)-乙醯基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈，或

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-氰基-哌啉-1-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈。

13. 如請求項2之式I化合物，其中 $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix} \text{X}$ 為 $\text{---N} \begin{smallmatrix} \diagup \diagdown \end{smallmatrix} \text{O}$ 、



14. 如請求項13之式I化合物，其中該等化合物為：

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-甲酮，

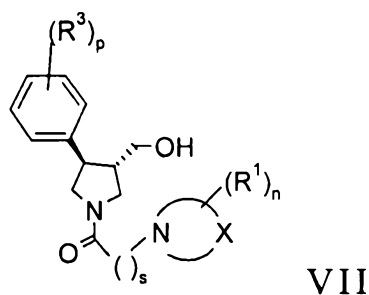
2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮，

1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-2-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙酮，或

{[(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基]}-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-甲酮。

15. 一種製備如請求項1至14中任一項之化合物之方法，該方法包含：

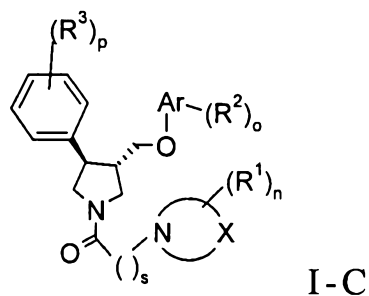
a)使下式化合物：



與下式化合物反應：

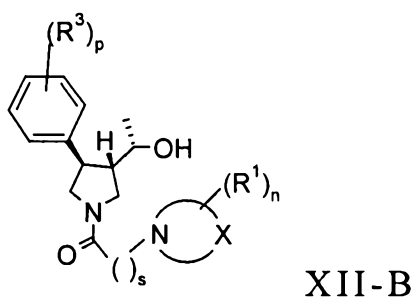


以形成下式化合物：

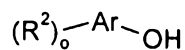


其中該等定義具有如請求項1中所述之相同含義，或

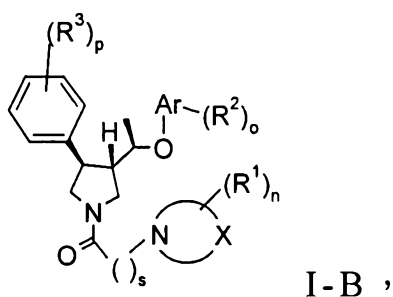
b)使下式化合物：



與下式化合物反應：

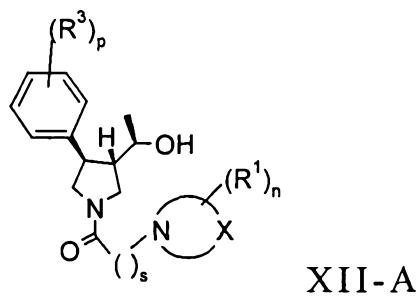


以形成下式化合物：

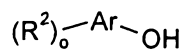


其中該等定義係如請求項1，或

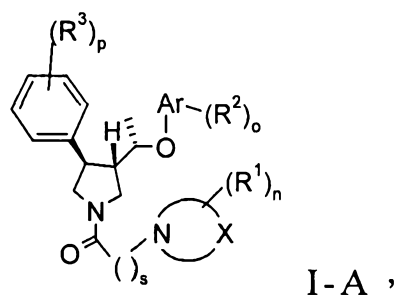
c)使下式化合物：



與下式化合物反應：

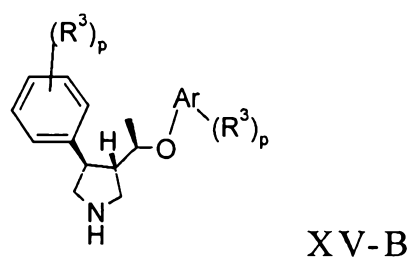


以形成下式化合物：

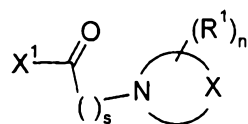


其中該等定義係如請求項1，

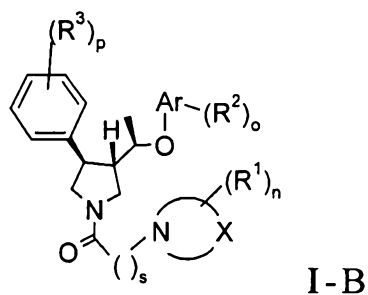
d)使下式化合物：



與下式化合物反應：

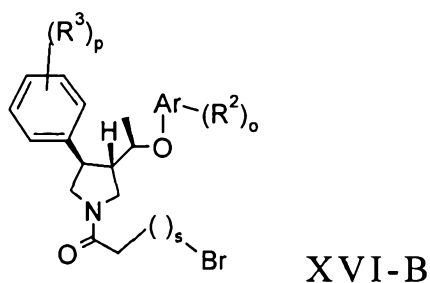


以形成下式化合物：

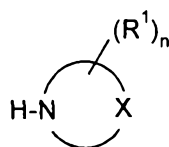


其中 X^1 為鹵素，且該等其他定義係如請求項 1，

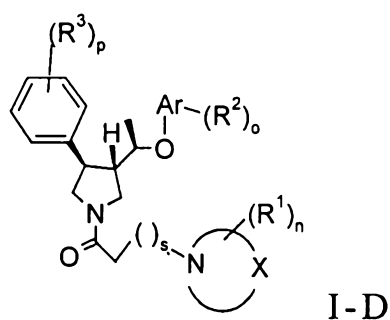
e)使下式化合物：



與下式化合物反應：



以形成下式化合物：



其中該等定義係如請求項 1，

且

若需要，則將該等所獲得之化合物轉化成醫藥學上可接受之酸加成鹽。

16. 如請求項 1 之化合物，其係藉由如請求項 15 之方法或藉

由等效方法來製備。

17. 一種藥劑，其含有一或多種如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
18. 如請求項17之藥劑，其係用於治療抑鬱症、疼痛、精神病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮症或注意力不足過動症(ADHD)。
19. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療抑鬱症、疼痛、精神病、帕金森氏病、精神分裂症、焦慮症或注意力不足過動症(ADHD)之藥劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：