

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： 94125928

※ 申請日期： 94.7.29

※IPC 分類：C07D.209/82, 209/56, 209/00
A61K 31/403.

一、發明名稱：(中文/英文)

作為血清素受體調節劑之三環茛并吡咯衍生物

TRICYCLIC INDENO-PYRROLE DERIVATIVES AS SEROTONIN
RECEPTOR MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞瑟西公司

ATHERSYS, INC.

代表人：(中文/英文)

威廉 O. 李曼

LEHMANN, WILLIAM O.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國俄亥俄州克里夫蘭城卡尼基大道 3201 號

3201 CARNEGIE AVENUE, CLEVELAND, OHIO 44115-2634 UNITED
STATES OF AMERICA

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 尤瑟夫 L. 貝納尼
BENNANI, YOUSSEF L.
2. 貝雅德 赫克
HUCK, BAYARD
3. 邁克 J. 羅拜吉
ROBARGE, MICHAEL J.

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 07 月 29 日；60/592,047

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】

本發明一般而言係關於一系列化合物，含有該化合物之醫藥組合物，及該化合物與組合物作為治療劑之用途。更明確言之，本發明之化合物為三環狀茛并吡咯化合物。此等化合物係為血清素受體(5-HT)配位體，並可用於治療其中需要調節血清素受體(5-HT)活性之疾病、病症及症狀(例如上癮、焦慮、抑鬱及肥胖)。

【先前技術】

血清素係牽連源自於中樞神經系統之多種疾病、病症及症狀，包括相關於例如睡眠、進食、知覺疼痛、控制體溫、控制血壓、抑鬱、焦慮、上癮及精神分裂症之疾病、病症及症狀。血清素在末梢系統譬如胃腸系統中，亦扮演一項重要角色，於其中已發現其會媒介多種收縮、分泌及電生理學作用。

由於血清素於體內之寬廣分佈，故有需要會影響血清素能系統之藥物。特定言之，血清素能系統之催動劑、部份催動劑及拮抗劑，係有利於治療廣範圍之病症，包括焦慮、抑鬱、高血壓、偏頭痛、肥胖、強迫性病症、精神分裂症、孤獨癖、神經變性病症(例如阿耳滋海默氏疾病、巴金森氏徵候簇及亨丁頓氏舞蹈症)及化學療法所引致之嘔吐。

血清素受體之主要種類(5-HT₁₋₇)含有一至七種已被正式分類之個別受體。參閱 Glennon 等人, 神經科學與行為回顧, 1990, 14, 35; 與 D. Hoyer 等人, *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157-203。

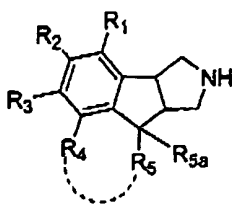
例如，受體之 5-HT₂ 族群含有 5-HT_{2a}、5-HT_{2b} 及 5-HT_{2c} 亞型，其已根據一級結構、第二信使系統及操作形態而被群集在一起。全部三種 5-HT₂ 亞型均為 G-蛋白質偶合，使磷脂酶 C 活化，作為主要轉導機制，及含有七跨膜功能部位結構。在哺乳動物中，於此三種 5-HT₂ 亞型之分佈上，有顯著差異。5-HT_{2b} 與 5-HT_{2a} 受體係廣泛地分佈在末梢神經系統中，其中 5-HT_{2a} 亦被發現於腦部中。5-HT_{2c} 受體僅被發現於中樞神經系統中，被高度地表現於人類腦部之許多區域中。參閱 G. Baxter 等人, *Trends in Pharmacol Sci.* **1995**, 16, 105-110。

亞型 5-HT_{2a} 係與一些作用有關聯，包括血管緊縮、血小板凝集及枝氣管縮小，以及某些 CNS 作用，而亞型 5-HT_{2c} 係與一些疾病有關聯，包括抑鬱、焦慮、迷亂性強迫病症、上癮、恐懼病症、恐怖症、精神病徵候簇及肥胖。關於 5-HT_{2b} 受體之藥理學角色所知有限。參閱 F. Jenck 等人, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1998**, 7, 1587-1599；M. Bos 等人, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2762-2769；J.R. Martin 等人, *藥理學與實驗治療學期刊*, **1998**, 286, 913-924；S.M. Bromidge 等人, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1598-1612；G.A. Kennett, *Drugs*, **1998**, 1, 4, 456-470；及 A. Dekeyne 等人, *Neuropharmacology*, **1999**, 38, 415-423。

美國專利案號 4,622,405；5,049,564 及 5,244,888，與 WO 90/06927，係揭示各種茛苳吡咯衍生物。

【發明內容】

本發明係針對下式化合物：



其中

R_1 係選自包括 H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、全鹵烷基、CN、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 $CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6CO_2R_7$ 、 $SO_2N(R_6)_2$ 、 $NR_6SO_2R_7$ 、芳基、雜芳基、 C_{1-10} 烷基芳基及 C_{1-10} 烷基雜芳基；而當 $m+n=1$ 時， R_1 亦可為 OR_6 或 $OCOR_7$ ；

R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立選自包括 H、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、全鹵烷基、CN、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 $OCOR_7$ 、 $CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6CO_2R_7$ 、 $SO_2N(R_6)_2$ 、 $NR_6SO_2R_7$ 、芳基、雜芳基、 C_{1-10} 烷基芳基及 C_{1-10} 烷基雜芳基，或 R_2 與 R_3 和彼等所連接之環一起形成 5 至 7 員碳環族或雜環；

R_5 係選自包括 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、全鹵烷基、CN、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 $OCOR_7$ 、 $CON(R_6)_2$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6CO_2R_7$ 、 $NR_6SO_2R_7$ 、芳基、雜芳基、 C_{1-10} 烷基芳基及 C_{1-10} 烷基雜芳基，或 R_4 與 R_5 和彼等所連接之環一起形成 6 至 8 員芳基或雜芳基環；

R_{5a} 為 H；或 R_5 與 R_{5a} 一起採用而形成環丙烷環；

R_6 係選自包括 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、全鹵烷基、 C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{1-10} 烷基-4-芳基、 C_{1-10} 烷基-O-雜芳基、 C_{1-10} 烷基芳基及 C_{1-10} 烷基雜芳基；且

R_7 係選自包括 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、全鹵烷基、

C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{1-10} 烷基-O-芳基、 C_{1-10} 烷基-O-雜芳基、 C_{1-10} 烷基芳基及 C_{1-10} 烷基雜芳基；其條件是，若 R_1, R_2, R_5 及 R_{5a} 為 H，則 R_3 及 / 或 R_4 必須為 H，及其藥學上可接受之鹽。

本文包括式 (I) 化合物之各種立體異構物。

本發明之另一項具體實施例係提供一種醫藥組合物，其包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

本發明之又另一項具體實施例係提供一種在哺乳動物（例如動物或人類）中治療其中牽連 5-HT_{2c} 受體且需要調節 5-HT_{2c} 功能之疾病、病症及 / 或症狀之方法。此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明之又再另一項具體實施例係包括一種以有效量之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽調節 5-HT 受體功能之方法。

本發明之進一步具體實施例係提供一種治療或預防中樞神經系統之疾病、病症及 / 或症狀之方法。此方法包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽。

式 (I) 化合物可對其具有活性之特定疾病、病症及 / 或症狀包括心血管病症、肥胖、抑鬱、精神分裂症、焦慮、迷亂性強迫病症、上癮、恐懼病症、睡眠病症、偏頭痛、第 II 型糖尿病、癲癇、恐怖症及精神病徵候簇。

發明詳述

使用下述定義，除非另有說明：

於本文中使用的"烷基"一詞係包括直鏈與分枝狀烴基，含有所指示之碳原子數目，典型上為甲基、乙基及直鏈與分枝狀丙基與丁基。"烷基"一詞亦涵蓋環烷基，意即環狀C₃-C₈烴基，譬如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。對個別基團或部份基團之指稱，譬如"丙基"，係僅包含直鏈基團或部份基團。分枝鏈異構物，譬如"異丙基"，係明確地指稱。

於本文中使用的"烯基"一詞，單獨或併用，係指經取代或未經取代之直鏈或經取代或未經取代之分枝鏈烯基，含有2至10個碳原子。此種基團之實例包括但不限於乙烯基、E-與Z-戊烯基、癸烯基等。

於本文中使用的"炔基"一詞，單獨或併用，係指經取代或未經取代之直鏈或經取代或未經取代之分枝鏈炔基，含有2至10個碳原子。此種基團之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、炔丙基、丁炔基、己炔基、癸炔基等。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，單獨或併用，係指烷基醚基團，其中"烷基"一詞係如上文定義。適當烷基醚基團之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基等。

"鹵基"一詞在本文中係被定義為包括氟基、氯基、溴基或碘基。同樣地，"鹵素"一詞在本文中係被定義為包括氟、氯、溴及碘。

"胺基"一詞，單獨或併用，包括基團 -NH_2 或 $\text{-NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a 與 R_b 係獨立為氫、烷基或芳基。

"芳基"一詞，單獨或併用，在本文中係被定義為單環狀或雙環狀芳族基團(例如苯基或萘基)，可為未經取代，或例如被一或多個，且特別是一至三個下列取代基取代，取代基選自包括 H、鹵基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、OH、 NR^aR^b 、 OC_{1-6} 烷基、 OR^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C(=S)NR}^a\text{R}^b$ 、四唑基、三唑基、咪基、胍基、硫胍基、氰基胍基及芳基。一般而言，"芳基"表示苯基，或鄰位稠合之雙環狀碳環族基團，具有九至十個環原子，其中至少一個環為芳族(例如萘基或四氫萘基)。“芳基”一詞亦在各種化學結構中被縮寫成 "Ar"。

"碳環族"一詞包括碳原子之任何閉合環，包括脂環族與芳族結構。

"雜芳基"一詞在本文中係被定義為單環狀、雙環狀或三環狀環系統，含有一、二或三個芳族環，且在芳族環中含有至少一個氮、氧或硫原子，而其可為未經取代，或例如被一或多個，且特別是一至三個取代基取代，取代基例如鹵基、烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、鹵烷基、硝基、胺基、烷胺基、醯基胺基、烷硫基、烷基磺醯基及烷基磺醯基。雜芳基之實例包括但不限於 2H-吡咯基、3H-吡啶基、4H-喹啉基、4H-吡嗪基、吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并噻唑基、1,3-吡嗪基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、二苯并[b,d]呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑基、咪二唑基、吡啶

基、二氫吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異嘧啶基、哌嗪基、萘并[2,3-b]、嘧啶基、哌嗪基、啡啶基、啡淋基、啡吩基、啡基、啡噻基、苯氧硫陸園烯基、啡吩基、呔基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡基、吡啶基、吡啶基、密啶基、密啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑基、噻吩基、噻唑基、噻吩基、三唑基及卟基。於一項具體實施例中，"雜芳基"一詞表示單環狀芳族環，含有五或六個環原子，包含碳及1,2,3或4個雜原子，獨立選自包括非過氧化之氧、硫及N(Z)，其中Z為不存在或為H、O、C₁₋₄烷基、苯基或苄基。於另一項具體實施例中，雜芳基表示自其衍生之約八至十個環原子之鄰位稠合雙環狀雜環，特別是苯并衍生物，或藉由稠合次丙基或四亞甲基二基至上所衍生者。

"Het" 一詞係一般性地表示飽和或部份不飽和之雜環族基團，含有至少一個選自包括氧、氮及硫之雜原子，且視情況被 C_{1-6} 烷基或 $C(=O)OR^b$ 取代。典型上，"Het" 為單環狀、雙環狀或三環狀基團，含有一或多個選自包括氧、氮及硫之雜原子。"Het" 基團亦可包含連接至環之酮基 ($=O$)。Het 基團之非限制性實例包括 1,3-二氫苯并呋喃、1,3-二氧五環、1,4-二氧陸環、1,4-二硫陸環、呋喃基、咪唑基、2H-呋喃、2-二氫吡唑、4H-呋喃、吡嗪基、四氫咪唑基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、異吡嗪基、異吡啶基、嗎福啉、嘧啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、四氫吡唑、嘧啶基、四氫

吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡咯、二氫吡咯、吡啶及硫代嗎福啉。

較佳情況是， R_1 為 C_{1-5} 烷基、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或H； R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立為 C_{1-5} 烷基、 $-OR_6$ 、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或H； R_5 為 C_{1-5} -烷基、 $-OR_6$ 或 C_{2-6} 烯烴；且 R_6 為 C_{1-5} 烷基或H。

目前較佳化合物包括：

5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-(4-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-苄氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-(2-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 5-(3-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 6-氯基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 4,5-二甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；
 4,6-二氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；及
 6-(2,6-二氯苯基)-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯。

某些本發明化合物可以不同異構物(例如對掌異構物與非對映異構物)形式存在。本發明係意欲涵蓋所有此種異構

物，呈純形式及呈混合物，包括外消旋混合物。亦包括烯醇形式。

本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，包括水合形式，例如半水合物。一般而言，具有藥學上可接受溶劑譬如水、乙醇等之溶劑化合形式，對本發明之目的而言，係相當於未溶劑化合形式。

某些本發明化合物亦形成藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽。例如，氮原子可與酸形成鹽。供鹽形成之適當酸之實例，係為鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、柳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸及此項技藝中所習知之其他礦物羧酸類。鹽係經由使自由態鹼形式與足量所要之酸以習用方式接觸以產生鹽而製成。自由態鹼形式可經由將鹽以適當稀鹼水溶液處理而再生，譬如稀含水氫氧化物、碳酸鉀、氨及碳酸氫鈉。自由態鹼形式與其個別鹽形式，在某些物理性質上稍有不同，譬如在極性溶劑中之溶解度，但對本發明之目的而言，酸鹽係相當於其個別自由態鹼形式(參閱，例如 S. M. Berge 等人, "醫藥鹽", *J. Pharm. Sci.*, 66: 1-19 (1977)，其係併於本文供參考。

於本文中使用的"組合物"一詞，係意欲涵蓋一種以特定量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量之組合所形成之任何產物。

本發明化合物可以衍生自無機或有機酸之藥學上可接受鹽之形式使用。"藥學上可接受鹽"之措辭，係意謂此等鹽

係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，且伴隨著合理利益/風險比。藥學上可接受之鹽係為此項技藝中所習知。例如，S. M. Berge 等人係詳細地描述藥學上可接受之鹽於 醫藥科學期刊, 1977, 66: 1 及其後文中。鹽可於本發明化合物之最後單離與純化期間當場製成，或個別地經由使自由態鹼官能基與適當有機酸反應而製成。代表性酸加成鹽包括但不限於醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(異硫磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、重碳酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼性含氮基團亦可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物，譬如甲基、乙基、丙基及丁基鹵化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸酯，例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸酯；長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基鹵化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，例如苄基與苯乙基溴化物，及其他。於是獲得水或油可溶性或可分散性產物。可被採用以形成藥學上可接受酸加成鹽之酸類，其實例包括無機酸類，譬如鹽酸、

氫溴酸、硫酸及磷酸，與有機酸類，譬如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。

鹼性加成鹽可在本發明化合物之最後單離與純化期間，經由使含羧酸之部份基團，與適當鹼，譬如藥學上可接受金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或與氨或有機一級、二級或三級胺反應，而當場製成。藥學上可接受之鹽，包括但不限於以鹼金屬或鹼土金屬為基礎之陽離子，譬如鋰、鈉、鉀、鈣、鎂，及鋁鹽等，以及無毒性四級氮與胺陽離子，其中尤其是包括銨、四甲基銨、四乙基銨、甲基銨、二甲基銨、三甲基銨、三乙基銨、二乙基銨及乙基銨。其他可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺類，包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶、六氫吡啶等。

供本發明化合物局部投藥之劑型，包括粉末、噴霧劑、軟膏及吸藥。活性化合物係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及任何必須之防腐劑、緩衝劑或可能需要之推進劑混合。眼科配方、眼用軟膏、粉末及溶液亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

活性成份在本發明醫藥組合物中之實際劑量程度可以改變，以針對特定病患、組合物及投藥模式，獲得有效達成所要治療回應之活性化合物量。所選擇之劑量程度係依特定化合物之活性、投藥途徑、被治療症狀之嚴重性及被治療病患之症狀與先前醫療病歷而定。但是，在此項技藝之技術範圍內，係以低於為達成所要治療效果所需要者之程度下之化合物劑量開始，並逐漸增加劑量，直到達成所要

之作用為止。

當在上述或其他治療中使用時，治療上有效量之本發明化合物之一可以純式採用，或在藥學上可接受之鹽、酯或前體藥物形式存在之情況下，以該形式採用。或者，化合物可作成醫藥組合物投藥，其含有吾人感興趣之化合物，且併用一或多種藥學上可接受之賦形劑。本發明化合物之"治療上有效量"之措辭，係意謂足量化合物，以在可應用於任何醫療處理之合理利益/風險比之下治療病症。但是，應明瞭的是，本發明化合物與組合物之總每日用量將由負責醫師在安全可靠醫療判斷範圍內決定。對任何特定病患之特定治療上有效劑量程度係依多種因素而定，包括被治療之病症與病症之嚴重性；所採用特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；所採用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療之延續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技藝上所習知之類似因素。例如，以低於為達成所要治療效果所需要者之程度下之化合物劑量開始，並逐漸增加劑量直到達成所要作用為止，係良好地在此項技藝之技術範圍內。

被投予人類或低等動物之本發明化合物之總日服劑量，可涵蓋從約 0.0001 至約 1000 毫克/公斤/天之範圍。對口服投藥之目的而言，更佳劑量可在約 0.001 至約 5 毫克/公斤/天之範圍內。對投藥之目的而言，若需要可將有效日服劑量區分成多劑量；結果，單一劑量組合物可含有此種量或其約

數，以構成日服劑量。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含與一或多種無毒性藥學上可接受之載劑一起調配之本發明化合物。醫藥組合物可特別經調配，呈固體或液體形式，供口服投藥，供非經腸注射，或供直腸投藥。

本發明之醫藥組合物可以經口方式、直腸方式、非經腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、局部方式(譬如藉由粉末、軟膏或滴劑)、面頰方式或作成口腔或鼻噴霧劑，投予人類及其他哺乳動物。於本文中使用之"非經腸方式"一詞，係指投藥模式，其包括靜脈內、肌內、腹膜腔內、胸骨內、皮下及關節內注射與灌注。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含本發明之成份與生理學上容許之稀釋劑。本發明包括一或多種如上述之化合物，伴隨著一或多種無毒性生理學上容許或可接受之稀釋劑、載劑、佐劑或媒劑(於本文中總稱為稀釋劑)被調配成組合物，其中尤其是供非經腸注射，供鼻內傳輸，供口服投藥，呈固體或液體形式，供直腸或局部投藥。

組合物亦可經由冠內支架(由微細金屬絲網所組成之管狀裝置)或經由生物可降解之聚合體，經過導管傳輸，供局部傳輸在標的位置上。化合物亦可被複合至配位體，譬如抗體，供標的傳輸。

適合非經腸注射之組合物可包括生理學上可接受之無菌含水或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，及無菌粉

末，供重配成無菌可注射溶液或分散液。適當水性與非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例，包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、植物油(譬如橄欖油)，可注射有機酯類，譬如油酸乙酯，及其適當混合物。

此等組合物亦可含有佐劑，譬如防腐、潤濕、乳化及分配劑。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌劑與抗真菌劑確保，例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、花楸酸等。亦可能期望加入等滲劑，例如糖類、氯化鈉等。可注射醫藥形式之長期吸收可利用延遲吸收劑而導致，例如單硬脂酸鋁與明膠。

懸浮液除了活性化合物以外可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇類、聚氧化乙烯花楸醇與花楸聚糖酯類、微晶性纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂及西黃蓍樹膠，或此等物質之混合物等。

在一些情況中，為延長藥物之作用，一般期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。於是，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式。或者，以非經腸方式投予藥物形式之延遲吸收，係經由使藥物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。

可注射積貯形式係經由形成藥物在生物可降解聚合體(譬如聚內交酯-聚乙交酯)中之微膠囊基質而製成。依藥物對聚合體之比例及所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例包括

聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦經由使藥物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

可注射配方可經滅菌，例如經過留住細菌之濾器過濾或藉由在無菌固體組合物形式中摻入滅菌劑，其可在即將使用之前，溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

供口服投藥之固體劑型，包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，譬如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，譬如甘油；d)崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解阻滯劑，譬如石蠟；f)吸收加速劑，譬如四級銨化合物；g)潤濕劑，譬如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，譬如高嶺土與膨土，及i)潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

類似型式之固體組合物亦可被採用於軟與硬充填明膠膠囊中，作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝上習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，且亦可為組合物，

以致其僅會釋出活性成份，或優先在腸道之某些部份中釋出，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例，包括聚合體物質與蠟類。

活性化合物亦可呈微包覆形式，若適當則使用一或多種上文所提及之賦形劑。

供口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。

除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑，乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

供直腸或陰道投藥用之組合物較佳為栓劑，其可經由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，該載劑譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此會熔解於直腸或陰道腔穴中，並釋出活性化合物。

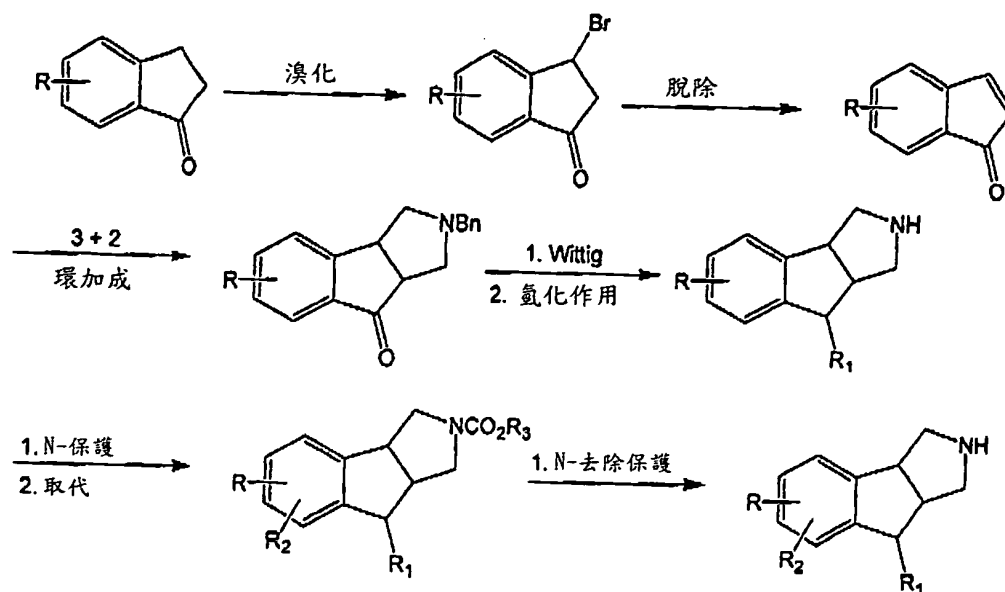
本發明化合物亦可以微脂粒形式投藥。正如此項技藝中所已知，微脂粒一般係衍生自磷脂或其他脂質物質。微脂粒係藉由單-或多層狀水合液晶形成，其係被分散於水性媒質中。能夠形成微脂粒之任何無毒性生理學上可接受且可

生物代謝脂質，均可使用。呈微脂粒形式之本發明組合物，除了本發明化合物以外，可含有安定劑、防腐劑、賦形劑等。較佳脂質為天然與合成磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)，個別或一起使用。

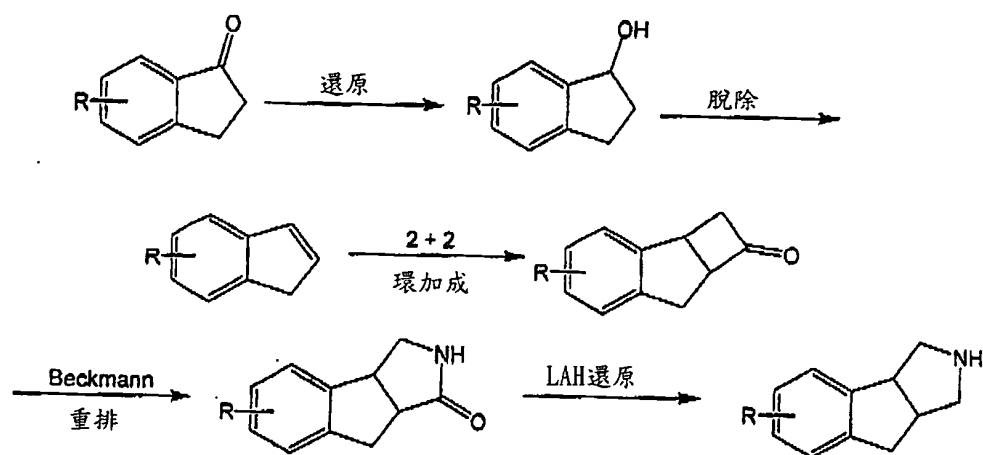
形成微脂粒之方法係為此項技藝中已知。參閱，例如 Prescott 編著，細胞生物學上之方法，第 XIV 版，大學出版社，New York, N.Y. (1976)，第 33 頁及其後文。

於本文中使用的"藥學上可接受之前體藥物"一詞，係表示本發明化合物之前體藥物，其係在安全可靠醫療判斷範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，及對於其所意欲之用途有效，以及在可能之情況下，為本發明化合物之兩性離子形式。本發明之前體藥物可於活體內迅速地被轉變成上式之母體化合物，例如藉由在血液中之水解作用。充分討論係提供於 T. Higuchi 與 V. Stella, 前體藥物作為新穎傳輸系統，A.C.S. 論集系列之第 14 卷，及 Edward B. Roche 編著，在藥物設計中之生物可逆載劑，美國醫藥協會與 Pergamon 出版社(1987)中，據此併於本文供參考。

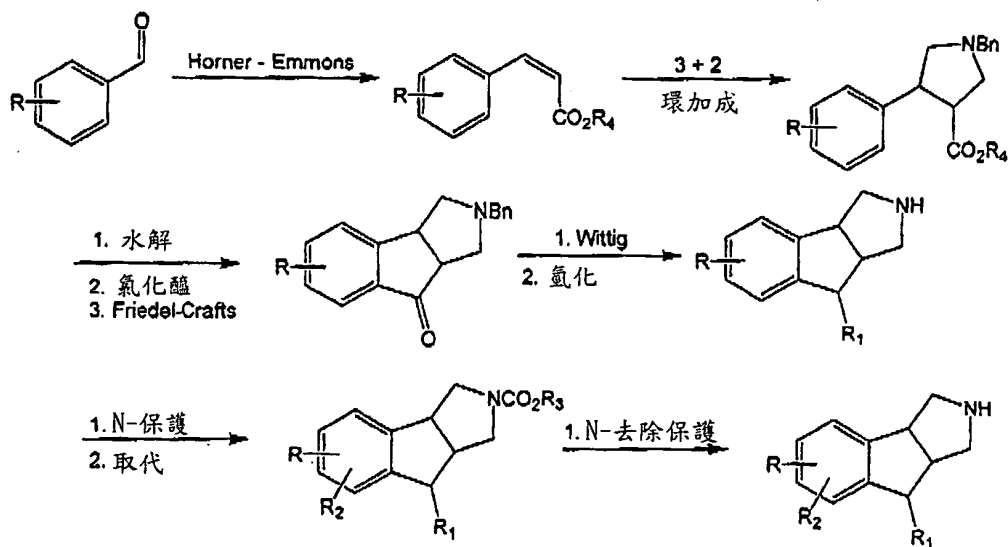
本發明化合物可藉由圖式 1、2 及 3 中所敘述之程序製成。在圖式後所列示之一般分析條件，係被使用於所有實例中。



圖式 1.8-取代-茛并吡咯經由 3+2 環加成於經取代茛酮上之合成



圖式 2. 茛并吡咯經由 Beckmann 重排於經取代茛上之合成



圖式 3.8-取代-茛苳并吡咯經由 3+2 環加成於經取代之順式-取代-苯基丙烯酸乙酯上之合成

一般分析條件：

HPLC 分析與純化係使用 Waters 2525 二元梯度泵、Waters 2767 試樣處理器、Waters 2487 UV 偵測器 (220 與 254 nm) 及 Waters Micromass ZQ 電噴霧質譜偵測器進行。Micromass ZQ 係針對正與負離子化作用設定 (個別圓錐體電壓 = 25 與 50)。分析級 HPLC 分析係按下述進行：

Waters XTerra MS C18 50 x 4.6 毫米，3.5 微米管柱

流動相：10 mM 醋酸銨緩衝劑，在 pH 5.75 下，與乙腈

乙腈：10 至 75%，在 3.5 分鐘下，75 至 99%，在 3.9 分鐘下，99% 保持至 4.2 分鐘，99 至 10%，在 4.5 分鐘下，再達成平衡

預備 HPLC 係按下述進行：

Waters XTerra 預備 MS C18 50 x 19 毫米，5 微米管柱

流動相：10 mM 醋酸銨緩衝劑，在 pH 5.75 下，與乙腈

乙腈：10 至 99%，在 8 分鐘下，99% 保持至 9 分鐘，99 至 10%，在 9.5 分鐘下，再達成平衡

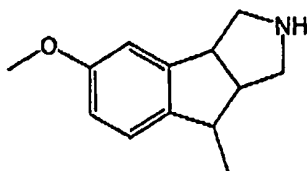
NMR 分析係使用 Bruker BioSpin UltraShield NMR (300 MHz) 進行

【實施方式】

實例

實例 1

5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛苳并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 3-溴基-5-甲氧基-1-氫茛酮 (圖式 1)

將 N-溴基琥珀醯亞胺 (12.1 克, 67.9 毫莫耳) 與 2,2'-偶氮雙異丁腈 (0.1 克, 0.6 毫莫耳) 添加至 5-甲氧基-1-氫茛酮 (10.0 克, 61.7 毫莫耳) 在四氯化碳 (104 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 85°C 下攪拌 3 小時, 然後使其冷卻至室溫。使反應混合物經過矽藻土過濾, 接著將其以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 洗滌。將濾液以鹽水洗滌 (50 毫升), 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值: 241, 發現值: 241.

步驟 B. 5-甲氧基-茛-1-酮

將 DBU (9.2 毫升, 61.7 毫莫耳), 在 -10°C 下, 逐滴添加至 5-甲氧基-3-溴基-1-氫茛酮 (14.8 克, 61.7 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之溶液內, 歷經 10 分鐘。將所形成之溶液在 -10°C 下攪拌 20 分鐘。經由添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 毫升) 使反應淬滅, 並以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮。藉管柱層析 (SiO_2), 使用 0-35% 醋酸乙酯-己烷梯度液, 使粗產物純化, 而得 5.4 克 (55% - 兩個步驟) 次標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz) δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值: 161, 發現值: 161.

步驟 C. 2-苄基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

將 N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基矽烷基甲基)苄胺 (17.3 毫升, 67.6 毫莫耳) 與 TFA (3.4 毫升), 在 0°C 下, 添加至 5-甲氧基-茛-1-酮 (5.4 克, 33.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (165 毫升) 中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 3 小時, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液 (165 毫升) 使反應淬滅。分離有機層, 以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值: 294, 發現值: 294.

步驟 D. 2-苄基-5-甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c] 吡咯

將溴化甲基三苯基磷 (18.1 克, 50.7 毫莫耳) 與第三-丁醇鉀 (5.7 克, 50.7) 添加至 2-苄基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (9.9 克, 33.8 毫莫耳) 在無水醚 (68 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後經過矽藻土過濾。將矽藻土以醚 (200 毫升) 洗滌, 並使濾液濃縮。藉管柱層析 (SiO_2), 使用 0-35% 醋酸乙酯-己烷梯度液, 使粗產物純化, 而得 8.1 克 (82%-兩個步驟) 次標題化合物。對 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}$ 之 MS 計算值: 292, 發現值: 292.

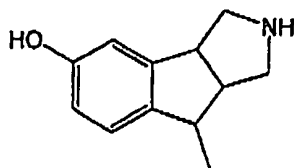
步驟 E. 5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c] 吡咯

將甲酸鉍 (8.1 克) 與鈮 (10 重量%, 於活性碳上, 4.0 克) 添加至 2-苄基-5-甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c] 吡咯 (8.1 克, 27.8 毫莫耳) 在 MeOH (140 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 60°C 下攪拌 4 小時, 然後經過矽藻土過濾。將矽

藻土以 MeOH (200 毫升) 洗滌，並使濾液濃縮，而得 5.6 克 (定量產率) 標題化合物。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{13}H_{17}NO+H$ 之 MS 計算值：204，發現值：204。

實例 2

5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (圖式 1)

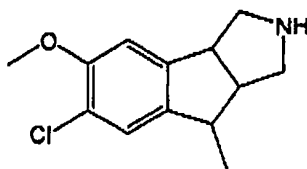
將氫碳酸鈉 (11.7 克，139 毫莫耳) 與氯甲酸乙酯 (3.2 毫升，33.4 毫莫耳) 添加至 5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (得自實例 1 步驟 E) (5.6 克，27.8 毫莫耳) 在 THF/H₂O (140 毫升，1/1，v/v) 中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。藉由添加 HCl 水溶液 (200 毫升，1.0 M) 使反應混合物淬滅，並將產物以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO₂)，使用 0-35% 醋酸乙酯-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 2.7 克 (35%) 次標題化合物。¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.07 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.79 (m, 5H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.26 (m, 6H) ppm. 對 $C_{16}H_{21}NO_3+H$ 之 MS 計算值：276，發現值：276。

步驟 B. 5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

使胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (12 毫克, 0.045 毫莫耳) 溶於濃 HCl (2 毫升) 中, 並於 120°C 下攪拌 20 小時。使反應溶液冷卻至室溫, 以 H₂O (2 毫升) 稀釋, 並以 EtOAc (5 毫升) 洗滌。使水溶液於速度真空上濃縮, 而得標題化合物, 為其鹽酸鹽。對 C₁₂H₁₅NO+H 之 MS 計算值: 190, 發現值: 190。

實例 3

5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將 N-氯基琥珀醯亞胺 (0.22 克, 1.6 毫莫耳) 與醋酸 (8 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (0.45 克, 1.6 毫莫耳) 在 DCE (8 毫升) 中之溶液內, 並在 60°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以 CH₂Cl₂ (50 毫升) 稀釋, 並以 H₂O (50 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。藉管柱層析 (SiO₂), 使用 0-35% 醋酸乙酯-己烷梯度液, 使粗產物純化, 而得 250 毫克 (51%) 次標題化合物。對 C₁₆H₂₀ClNO₃+H 之 MS 計算值: 310, 發現值: 310。

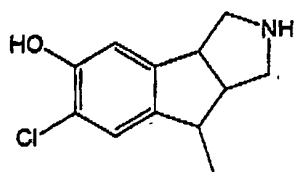
步驟 B. 5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將氫氧化鋇八水合物 (0.63 克, 2.0 毫莫耳) 添加至胺基甲酸

N-乙酯-5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(61毫克, 0.2毫莫耳)在MeOH(4毫升)中之溶液內, 並於回流下攪拌24小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並以HCl水溶液(50毫升, 1M)中和至pH=7。將產物以CH₂Cl₂萃取, 以MgSO₄脫水乾燥, 及濃縮。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。對C₁₃H₁₆ClNO+H之MS計算值: 238, 發現值: 238.

實例4

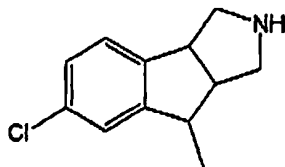
5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



將胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(得自實例3步驟A)(61毫克, 0.2毫莫耳)在濃HCl中之溶液於120°C下攪拌過夜。使反應溶液冷卻至室溫, 及於速度真空上濃縮。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.04 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) ppm. 對C₁₂H₁₄ClNO+H之MS計算值: 224, 發現值: 224.

實例5

6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將 BBr_3 (3.7 毫升, 1.0 M, 在 CH_2Cl_2 中) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 3 步驟 A) (0.49 克, 1.6 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (32 毫升) 中之溶液內, 並於室溫下攪拌過夜。以逐滴添加 H_2O (10 毫升) 使過量 BBr_3 淬滅, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值: 296, 發現值: 296。

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 O-三氟甲烷磺酸鹽

將吡啶 (0.23 毫升, 2.85 毫莫耳) 與三氟甲烷磺酸酐 (0.32 毫升, 1.90 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氯 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (0.28 克, 0.95 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之溶液內, 並在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應物以 CH_2Cl_2 (10 毫升) 稀釋, 以 H_2O (10 毫升)、 HCl 水溶液 (1.0M, 10 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{ClNO}_5\text{S} + \text{H}$ 之 MS 計算值: 428, 發現值: 428。

步驟 C. 胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

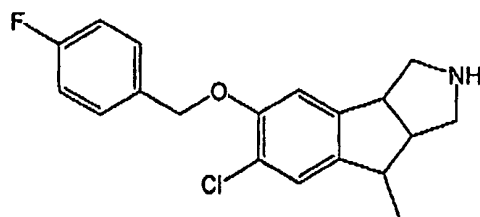
於胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 O-三氟甲烷磺酸鹽 (60 毫克, 0.14 毫莫耳)、醋酸鈹 (II) (6 毫克, 0.028 毫莫耳) 及 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (12 毫克, 0.035 毫莫耳) 在 MeOH (0.5 毫升) 與 DMSO (0.5 毫升) 中之混合物內, 添加 Et_3N (0.2 毫升, 1.4 毫莫耳)。將所形成之混合物於 80°C 下攪拌 2 小時, 然後冷卻至室溫。使反應混合物以 EtOAc (5 毫升) 稀釋, 接著以 H_2O (2 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得 15 毫克 (35% 產率) 次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值: 280, 發現值: 280.

步驟 D. 6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 4 之方法, 使用胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN} + \text{H}$ 之 MS 計算值: 208, 發現值: 208.

實例 6

5-(4-氟基苄氧基)-6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-(4-氟基苄氧基)-6-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

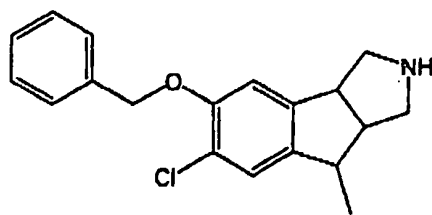
將 4-氟基溴化苄 (23 微升, 0.19 毫莫耳) 與碳酸鉀 (100 毫克, 0.78 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 5 步驟 A) (46 毫克, 0.16 毫莫耳) 在乙腈 (3 毫升) 中之溶液內, 並在 80°C 下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫, 藉迴轉式蒸發濃縮, 並溶於 H₂O (5 毫升) 中。將產物以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得次標題化合物, 將其使用, 而無需進一步純化。對 C₂₂H₂₃ClFNO₃+H 之 MS 計算值: 404, 發現值: 404.

步驟 B. 5-(4-氟基苄氧基)-6-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法, 利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-(4-氟基苄氧基)-6-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.51 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) ppm. 對 C₁₉H₁₉ClFNO+H 之 MS 計算值: 332, 發現值: 332.

實例 7

5-苄氧基 -6-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯



步驟A. 胺基甲酸N-乙酯-5-苄氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(圖式1)

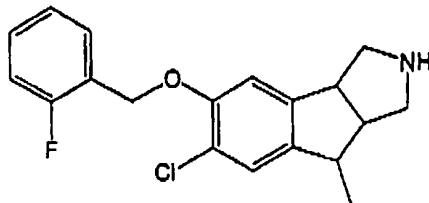
次標題化合物係藉由實例6步驟A之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(得自實例5步驟A)與溴化苄製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{22}H_{24}ClNO_3 + H$ 之MS計算值：386，發現值：386。

步驟B. 5-苄氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-苄氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-茛并[1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.28-7.60 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) ppm. 對 $C_{19}H_{20}ClNO + H$ 之MS計算值：314，發現值：314。

實例8

5-(2-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-(2-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

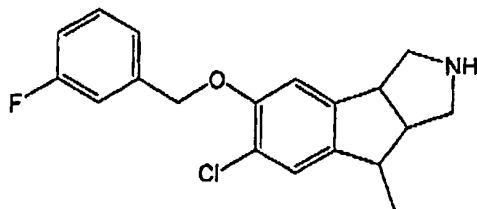
次標題化合物係藉由實例 6 步驟 A 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 5 步驟 A) 與 2-氟基溴化苄製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{22}H_{23}ClFNO_3 + H$ 之 MS 計算值：404，發現值：404。

步驟 B. 5-(2-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-(2-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.20 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.22 (d, 3H) ppm。
對 $C_{19}H_{19}ClFNO + H$ 之 MS 計算值：332，發現值：332。

實例 9

5-(3-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-(3-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

次標題化合物係藉由實例 6 步驟 A 之方法，利用胺基甲酸

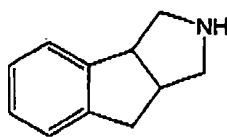
N-乙酯-5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯
(得自實例5步驟A)與3-氯基溴化苄製成。獲得粗產物，無
需進一步純化。對 $C_{22}H_{23}ClFNO_3 + H$ 之 MS 計算值：404，發現
值：404。

步驟B. 5-(3-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-(3-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.16 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.14 (d, 3H) ppm. 對 $C_{19}H_{19}ClFNO + H$ 之 MS 計算值：332，發現值：332。

實例10

1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟A. 2,2a,7,7a-四氫-環丁[a]茛-1-酮(圖式2)

於茛(1.2 毫升，10.0 毫莫耳)與經活化之鋅(1.6 克，25.0 毫莫耳)在醚(100 毫升)中之懸浮液內，添加氯化三氯乙鹽(3.4 毫升，30.0 毫莫耳)在醚(40 毫升)中之溶液。將所形成之混合物於回流下攪拌4小時。使反應物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並將矽藻土以醚(2 x 100 毫升)洗滌。將有機濾液以

H₂O (100 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。使有機殘留物溶於 MeOH (100 毫升) 中。於此溶液中，慢慢添加鋅 (5.0 克) 與 NH₄Cl (4.0 克)。將反應混合物於回流下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，將矽藻土以 MeOH (200 毫升) 洗滌，及濃縮。藉管柱層析 (SiO₂)，使用 0-35% 醋酸乙酯 - 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 1.4 克 (89% - 兩個步驟) 次標題化合物。¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.24 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.88 (d, 1H) ppm.

步驟 B. 2,2a,7,7a-四氫-環丁[a]茛-1-酮肟

將醋酸鈉 (1.45 克，17.7 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (0.68 克，9.75 毫莫耳) 添加至 2,2a,7,7a-四氫-環丁[a]茛-1-酮 (1.4 克，8.86 毫莫耳) 在 MeOH (18 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。使反應溶液經由迴轉式蒸發濃縮。使殘留物溶於 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中，以 H₂O 洗滌 (50 毫升)，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，將其使用，而無需進一步純化。對 C₁₁H₁₁NO+H 之 MS 計算值：174, 發現值：174.

步驟 C. 3,3a,8,8a-四氫-2H-2-氮-環戊[a]茛-1-酮

將二氯化亞硫醯 (1.9 毫升，26.4 毫莫耳) 添加至 2,2a,7,7a-四氫-環丁[a]茛-1-酮肟 (1.5 克，8.8 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (44 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，及其區域異構物，其將其使用，而無需進一步純化。對 C₁₁H₁₁NO+H 之 MS 計算值：174, 發現值：174.

步驟 D. 1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將 3,3a,8,8a-四氫-2H-2-氮-環戊[a]茛-1-酮 (1.5 克, 8.8 毫莫耳) 在 THF (44 毫升) 中之溶液以套管插入 LAH 在 THF 中之溶液 (26.4 毫升, THF 中之 1.0 M 溶液) 內。將所形成之溶液於 70°C 下攪拌 4 小時, 然後在室溫下過夜。經由逐步添加 H₂O (1 毫升)、NaOH 水溶液 (1 毫升, 2.0 M 溶液) 及 H₂O (3 毫升) 使反應淬滅。使所形成之混合物經過矽藻土過濾, 將矽藻土以溫熱 MeOH (200 毫升) 洗滌, 及使濾液濃縮, 而得次標題化合物, 及其區域異構物, 其將其使用, 而無需進一步純化。對 C₁₁H₁₃N+H 之 MS 計算值: 160, 發現值: 160.

步驟 E. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將二碳酸二-第三-丁酯 (2.0 克, 9.4 毫莫耳) 與碳酸氫鈉 (4.0 克, 47 毫莫耳) 添加至 1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (1.5 克, 9.4 毫莫耳) 在 H₂O/THF (46 毫升, 1/1, v/v) 中之溶液內, 並於室溫下攪拌過夜。將反應混合物以 H₂O (50 毫升) 稀釋, 並以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。藉管柱層析 (SiO₂), 使用 0-35% 醋酸乙酯-己烷梯度液, 使粗產物 (區域異構物之混合物) 純化, 並分離, 而得 110 毫克 (5% 產率 - 5 個步驟) 次標題化合物。對 C₁₆H₂₁NO₂+H 之 MS 計算值: 260, 發現值: 260.

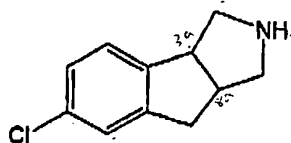
步驟 F. 1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

使胺基甲酸 N-第三-丁酯-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (110 毫克, 0.42 毫莫耳) 溶於 HCl 溶液 (5 毫升, 1,4-二氧陸園中之 4.0 M 溶液) 中, 並在室溫下攪拌 2 小時。使反應物藉迴轉

式蒸發濃縮。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.16 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.0-3.18 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.45 (m, 1H) ppm. 對 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}+\text{H}$ 之 MS 計算值：160, 發現值：160.

實例 11

6-氯基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 6-氯基-1H-茚 (圖式 2)

將硼氫化鈉 (2.3 克, 60.2 毫莫耳) 添加至 5-氯基-1-氫茚酮 (10.0 克, 60.2 毫莫耳) 在 MeOH (300 毫升) 中之溶液內，並在室溫下攪拌 3 小時。以 H_2O (100 毫升) 使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。

使有機殘留物溶於甲苯 (300 毫升) 中，並以對-甲苯磺酸單水合物 (1.2 克, 6.02 毫莫耳) 處理，將其在 90°C 下攪拌 1 小時。使反應物冷卻至室溫，以鹽水洗滌 (150 毫升)，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得 6.9 克 (76%-兩個步驟) 次標題化合物，將其使用，而無需進一步純化。

步驟 B. 5-氯基-2,2a,7,7a-四氫-環丁[a]茚-1-酮

次標題化合物係藉由實例 10 步驟 A 之方法，利用 6-氯基-1H-茚 (3.4 克, 22.6 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。

步驟 C. 5-氯基 -2,2a,7,7a-四氫 -環丁 [a]茛 -1-酮 肟

次標題化合物係藉由實例 10 步驟 B 之方法，利用 5-氯基 -2,2a,7,7a-四氫 -環丁 [a]茛 -1-酮 (2.0 克，10.4 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{10}ClNO+H$ 之 MS 計算值：208, 發現值：208.

步驟 D. 6-氯基 -3,3a,8,8a-四氫 -2H-2-氮 -環戊 [a]茛 -1-酮

次標題化合物係藉由實例 10 步驟 C 之方法，利用 5-氯基 -2,2a,7,7a-四氫 -環丁 [a]茛 -1-酮 (2.0 克，10.4 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{10}ClNO+H$ 之 MS 計算值：208, 發現值：208.

步驟 E. 6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例 10 步驟 D 之方法，利用 6-氯基 -3,3a,8,8a-四氫 -2H-2-氮 -環戊 [a]茛 -1-酮 (2.0 克，10.4 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{12}ClN+H$ 之 MS 計算值：194, 發現值：194.

步驟 F. 胺基甲酸 N-第三 -丁酯 -6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例 10 步驟 E 之方法，利用 6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (2.0 克，10.4 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{16}H_{20}ClNO_2+H$ 之 MS 計算值：294, 發現值：294.

步驟 G. 6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 10 步驟 F 之方法，利用胺基甲酸 N-第三 -丁酯 -6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯製成。使

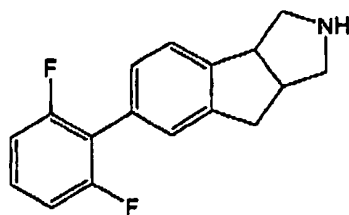
粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.25 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.45 (m, 1H) ppm.

對 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}+\text{H}$ 之 MS 計算值：194, 發現值：194.

實例 12

6-(2,6-二氟苯基)-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-6-(2,6-二氟苯基)-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 2)

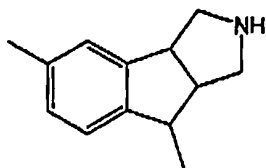
將三苯膦 (2 毫克)、醋酸鈣 (II) (1 毫克)、2,6-二氟苯基二羥基硼烷 (20 毫克, 0.12 毫莫耳) 及碳酸鈉水溶液 (0.15 毫升, 0.3 毫莫耳) 添加至 (胺基甲酸 N-第三-丁酯-6-氯基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 11 步驟 F) (30 毫克, 0.1 毫莫耳) 在乙腈 (1 毫升) 中之溶液內，並於 80°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物濃縮，以 EtOAc 稀釋 (5 毫升)，並以 H_2O (5 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，將其使用，而無需進一步純化。對 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：372, 發現值：372.

步驟 B. 6-(2,6-二氟苯基)-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 10 步驟 F 之方法製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}+\text{H}$ 之 MS 計算值：272, 發現值：272.

實例 13

5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-間-甲基苯基-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

於 -78°C 下，將 KHMDS (4.0 克，20.0 毫莫耳) 添加至 [雙 (2,2,2-三氟-乙氧基) 次膦酸基] 醋酸乙酯 (4.7 毫升，20.0 毫莫耳) 與 18-冠-6 醚 (10.6 克，40.0 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內，並攪拌 30 分鐘。添加 3-間-甲基苯甲醛 (2.1 毫升，18 毫莫耳)，並將反應混合物於 -78°C 至室溫下攪拌 3 小時。以鹽酸水溶液 (1 M 溶液，100 毫升) 使反應淬滅，並將產物以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。將有機萃液以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，將其使用，而無需進一步純化。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：191，發現值：191。

步驟 B. 1-苄基-4-間-甲基苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-間-甲基苯基-丙烯酸乙酯 (18.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% 醋酸乙酯-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 4.7 克 (81% - 兩個步驟) 次標題化合物。對 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：324，發現值：324。

步驟 C. 1-苄基-4-間-甲基苯基-四氫吡咯-3-羧酸

使 1-苄基-4-間-甲基苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (4.6 克，14.5 毫莫耳) 懸浮於 HCl 水溶液 (73 毫升，18.0 M) 中，並在 80°C 下攪

拌過夜。使反應混合物經由迴轉式蒸發濃縮，並置於真空管線上。對 $C_{19}H_{21}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：296, 發現值：296.

步驟 D. 2-苄基-5-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

在 $0^{\circ}C$ 下，將 DMF (16 滴) 與氯化草醯 (4.1 毫升，43.5 毫莫耳) 添加至 1-苄基-4-間-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸 (4.3 克，14.5 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (29 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後經由迴轉式蒸發濃縮，並置於真空管線上，而無需任何純化。

在 $0^{\circ}C$ 下，將氯化醯中間物在 CH_2Cl_2 (29 毫升) 中之溶液，慢慢添加至 $AlCl_3$ (4.9 克，43.5 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (29 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於 $0^{\circ}C$ 至室溫下攪拌 3 小時，然後經由緩慢添加飽和碳酸氫鈉溶液 (290 毫升) 使反應淬滅。將產物以 CH_2Cl_2 (3 x 100 毫升) 萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% 醋酸乙酯-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.91 克 (23%-兩個步驟) 次標題化合物，與 0.12 克 (3%-兩個步驟) 區域異構性 2-苄基-7-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮。對 $C_{19}H_{19}NO + H$ 之 MS 計算值：278, 發現值：278.

步驟 E. 2-苄基-5-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-5-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (3.2 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以醋酸乙酯-己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得 0.88 克 (98%) 次標題化合物。對 $C_{20}H_{21}N + H$ 之 MS 計算值：276, 發現值：276.

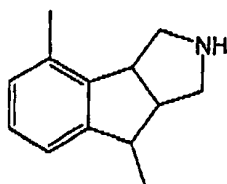
步驟 F. 5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-5-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茚(3.2 毫莫耳)製成。使一液份之粗產物藉由逆相液體層析純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.98 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, 3H) ppm.

對 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}+\text{H}$ 之 MS 計算值：188, 發現值：188.

實例 14

4-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-鄰-甲基苯基-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用 鄰-甲基苯甲醛(9.0 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：191, 發現值：191.

步驟 B. 1-苄基-4-鄰-甲基苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-鄰-甲基苯基-丙烯酸乙酯(9.0 毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用 10-50% 醋酸乙酯-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 2.3 克(79%-兩個步驟)次標題化合物。對 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：324, 發現值：324.

步驟 C. 1-苄基-4-鄰-甲基苯基-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-

鄰-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯(7.1毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{19}H_{21}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：296，發現值：296。

步驟 D. 2-苄基-4-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-鄰-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸(7.1毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用 15-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.73 克(37%-兩個步驟)次標題化合物。對 $C_{19}H_{19}NO + H$ 之 MS 計算值：278，發現值：278。

步驟 E. 2-苄基-4-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

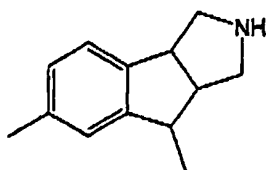
次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-4-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(2.6毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc-己烷(3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物。對 $C_{20}H_{21}N + H$ 之 MS 計算值：276，發現值：276。

步驟 F. 4-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-4-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(2.6毫莫耳)製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.10 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.22 (d, 3H) ppm. 對 $C_{13}H_{17}N + H$ 之 MS 計算值：188，發現值：188。

實例 15

6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-對-甲苯基-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用對-甲基苯甲醛 (4.5 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。

對 $C_{12}H_{14}O_2 + H$ 之 MS 計算值：191, 發現值：191.

步驟 B. 1-苄基-4-對-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-對-甲苯基-丙烯酸乙酯 (4.5 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 1.15 克 (79%-兩個步驟) 次標題化合物。對 $C_{21}H_{25}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：324, 發現值：324.

步驟 C. 1-苄基-4-對-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-對-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (3.6 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{19}H_{21}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：296, 發現值：296.

步驟 D. 2-苄基-6-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-對-甲苯基-四氫吡咯-3-羧酸 (3.6 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 15-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而

得 0.50 克 (50% - 兩個步驟) 次標題化合物。對 $C_{19}H_{19}NO+H$ 之 MS 計算值：278, 發現值：278.

步驟 E. 2-苄基-6-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

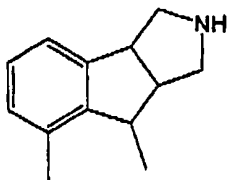
次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-6-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (1.8 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc-己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 $C_{20}H_{21}N+H$ 之 MS 計算值：276, 發現值：276.

步驟 F. 6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-6-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (1.8 毫莫耳) 製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.00 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.9 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (d, 3H) ppm. 對 $C_{13}H_{17}N+H$ 之 MS 計算值：188, 發現值：188.

實例 16

7-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯



步驟 A. 2-苄基-7-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-7-甲基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (得自實例 13 步驟

D, 區域異構物)(0.43 毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化, 以 EtOAc- 己烷 (3/1, v/v) 溶離, 而得次標題化合物。

對 $C_{20}H_{21}N+H$ 之 MS 計算值: 276, 發現值: 276.

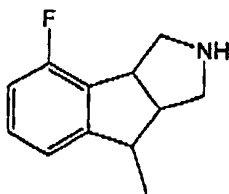
步驟 B. 7-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法, 利用 2-苄基-7-甲基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茚 (0.43 毫莫耳) 製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.05 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (d, 3H) ppm.

對 $C_{13}H_{17}N+H$ 之 MS 計算值: 188, 發現值: 188.

實例 17

4-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-鄰-氟-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法, 利用 2-氟基苯甲醛 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物, 無需進一步純化。對 $C_{11}H_{11}FO_2+H$ 之 MS 計算值: 195, 發現值: 195.

步驟 B. 1-苄基-4-鄰-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法, 利用 3-鄰-氟-丙烯酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2), 使用 10-50% EtOAc- 己烷梯度液, 使粗產物純化, 而得次標題化合物, 定量產率。對 $C_{20}H_{22}FNO_2+H$ 之 MS 計算值: 328, 發現值:

328.

步驟 C. 1-苄基-4-鄰-氟-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-鄰-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}FNO_2 + H$ 之 MS 計算值：300，發現值：300。

步驟 D. 2-苄基-4-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-鄰-氟-四氫吡咯-3-羧酸 (9.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.59 克 (23% - 四個步驟) 次標題化合物。對 $C_{18}H_{16}FNO + H$ 之 MS 計算值：282，發現值：282。

步驟 E. 2-苄基-4-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-4-氟-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (2.1 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc- 己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 $C_{29}H_{18}FN + H$ 之 MS 計算值：280，發現值：280。

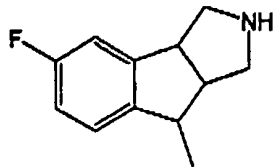
步驟 F. 4-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-4-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (2.1 毫莫耳) 製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.26 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.51 (m, 1H), 1.26 (d, 3H)

ppm. 對 $C_{12}H_{14}FN+H$ 之 MS 計算值：192, 發現值：192.

實例 18

5-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-間-氟-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用間-氟基苯甲醛 (18.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{11}FO_2+H$ 之 MS 計算值：195, 發現值：195.

步驟 B. 1-苄基-4-間-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-間-氟-丙烯酸乙酯 (18.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{20}H_{22}FNO_2+H$ 之 MS 計算值：328, 發現值 328.

步驟 C. 1-苄基-4-間-氟-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-間-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (18.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}FNO_2+H$ 之 MS 計算值：300, 發現值：300.

步驟 D. 2-苄基-5-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-間-氟-四氫吡咯-3-羧酸 (18.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析

(SiO₂)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 2.7 克 (53% - 四個步驟) 次標題化合物。對 C₁₈H₁₆FNO+H 之 MS 計算值：282, 發現值：282.

步驟 E. 2-苄基-5-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-5-氟-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (9.6 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc- 己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 C₂₉H₁₈FN+H 之 MS 計算值：280, 發現值：280.

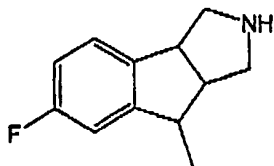
步驟 F. 5-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-5-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (9.6 毫莫耳) 製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.21 (d, 3H) ppm.

對 C₁₂H₁₄FN+H 之 MS 計算值：192, 發現值：192.

實例 19

6-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-對-氟-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用對-氟基苯甲醛 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。

對 $C_{11}H_{11}FO_2+H$ 之 MS 計算值：195, 發現值：195.

步驟 B. 1-苄基-4-對-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-對-氟-丙烯酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{20}H_{22}FNO_2+H$ 之 MS 計算值：328, 發現值：328.

步驟 C. 1-苄基-4-對-氟-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-對-氟-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}FNO_2+H$ 之 MS 計算值：300, 發現值：300.

步驟 D. 2-苄基-6-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-對-氟-四氫吡咯-3-羧酸 (9.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 1.12 克 (44% - 四個步驟) 次標題化合物。對 $C_{18}H_{16}FNO+H$ 之 MS 計算值：282, 發現值：282.

步驟 E. 2-苄基-6-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

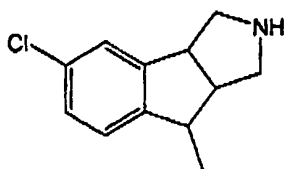
次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-6-氟-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (4.0 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc- 己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 $C_{29}H_{18}FN+H$ 之 MS 計算值：280, 發現值：280.

步驟 F. 6-氟基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例1步驟E之方法，利用2-苄基-5-氟基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茚(4.0毫莫耳)製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.18 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.87 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.22 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FN}+\text{H}$ 之 MS 計算值：192, 發現值：192.

實例 20

5-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-間-氯-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例13步驟A之方法，利用3-氯苯甲醛(9.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：211, 發現值：211.

步驟 B. 1-苄基-4-間-氯-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例1步驟C之方法，利用3-間-氯-丙烯酸乙酯(9.0毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用10-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：344, 發現值：344.

步驟 C. 1-苄基-4-間-氯-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例13步驟C之方法，利用1-苄基-4-間-氯-四氫吡咯-3-羧酸乙酯(9.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：316, 發現

值：316.

步驟 D. 2-苄基-5-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例13步驟D之方法，利用1-苄基-4-間-氯-四氫吡咯-3-羧酸(9.0毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用0-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得0.59克(22%-四個步驟)次標題化合物與0.20克(8%-四個步驟)區域異構物2-苄基-7-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮。對 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}+\text{H}$ 之MS計算值：298，發現值：298.

步驟 E. 2-苄基-5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例1步驟D之方法，利用2-苄基-5-氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(2.0毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以EtOAc-己烷(3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}+\text{H}$ 之MS計算值：296，發現值：296.

步驟 F. 5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

在 0°C 下，將ACE-Cl(1.08毫升，9.9毫莫耳)與 K_2CO_3 (1.4克，9.9毫莫耳)添加至2-苄基-5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(2.0毫莫耳)在DCE(10毫升)中之溶液內。將反應混合物於 0°C 下攪拌30分鐘，然後在 60°C 下過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾，將矽藻土以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。

使胺基甲酸酯中間物溶於MeOH(10毫升)中，並在 40°C 下攪拌1小時。使溶液冷卻至室溫，及經由迴轉式蒸發濃縮。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}+\text{H}$ 之MS計算值：206，發現值：206.

步驟 G. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

在 0°C 下，將二碳酸二-第三丁酯 (0.43 克，2.00 毫莫耳) 與 DIEA (1.0 毫升，6.0 毫莫耳) 添加至 5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (2.0 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於 0°C 至室溫下攪拌 2 小時，然後，以 HCl 水溶液 (10 毫升，0.1 M) 使反應淬滅。將有機萃液以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：306, 發現值：306.

步驟 H. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

使胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-氯基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (0.6 克，2.0 毫莫耳) 溶於 EtOAc (10 毫升) 中，並以 N_2 滌氣。添加鈦/碳 (0.2 克，10 重量%)，並將燒瓶以 N_2 滌氣，然後以 H_2 氣瓶裝填。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，接著經過矽藻土過濾。將矽藻土以 EtOAc 洗滌，並使濾液濃縮，而得次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：308, 發現值：308.

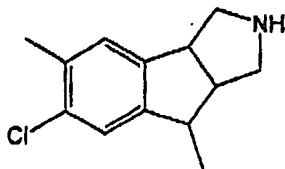
步驟 I. 5-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

使胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (10 毫克，0.03 毫莫耳) 溶於 HCl 溶液 (3 毫升，4 M，在二氧陸園中) 中。將反應物在室溫下攪拌 2 小時，然後濃縮，而得標題化合物。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 ^1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz)

δ 7.21 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.22 (d, 3H) ppm. 對 $C_{12}H_{14}ClN+H$ 之 MS 計算值：208, 發現值：208.

實例 21

5-甲基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 3)

在 0°C 下，將氯甲酸乙酯 (0.29 毫升，3.0 毫莫耳) 與 DIEA (1.6 毫升，9.0 毫莫耳) 添加至 5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 13 步驟 F) (0.56 克，3.0 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (15 毫升) 中之溶液內。將反應物於 0°C 至室溫下攪拌 2 小時。以 HCl 水溶液 (15 毫升，1 M) 使反應淬滅。將所要之產物以 CH_2Cl_2 (3 x 15 毫升) 萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.36 克 (46%) 次標題化合物。對 $C_{16}H_{21}\text{NO}_2+H$ 之 MS 計算值：260, 發現值：260.

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

將 NCS (27 毫克，0.2 毫莫耳) 與醋酸 (1 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (50 毫克，0.2 毫莫耳) 在 DCE (1 毫升) 中之溶液內。將反應溶液在 60°C 下攪拌 3 小時。將反應物以 CH_2Cl_2 (3 毫升) 與 H_2O (3 毫升)

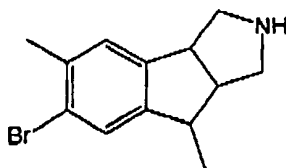
稀釋，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-60% 醋酸乙酯-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：294，發現值：294。

步驟 C. 5-甲基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN} + \text{H}$ 之 MS 計算值：222，發現值：222。

實例 22

5-甲基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 3)

將 NBS (34 毫克，0.2 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 21 步驟 A) (50 毫克，0.2 毫莫耳) 在乙腈 (1 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。將反應物以 CH_2Cl_2 (3 毫升) 與 H_2O (3 毫升) 稀釋，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：338，發現值：338。

步驟 C. 5-甲基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

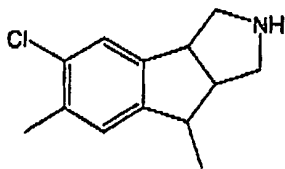
標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-甲基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.92 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (d, 3H) ppm.

對 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}+\text{H}$ 之 MS 計算值：266, 發現值：266.

實例 23

5-氯基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸N-乙酯-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例21步驟A之方法，利用6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(得自實例15步驟F)(1.8毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用10-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得0.25克(54%)次標題化合物。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：260, 發現值：260.

步驟 B. 胺基甲酸N-乙酯-5-氯基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例21步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.2毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用0-60 EtOAc-己烷梯度液，

使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{16}H_{20}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：294，發現值：294。

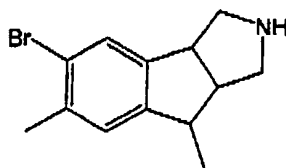
步驟 C. 5-氯基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-氯基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。
 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (d, 3H) ppm.

對 $C_{13}H_{16}ClN + H$ 之 MS 計算值：222，發現值：222。

實例 24

5-溴基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-溴基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例22步驟A之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例23步驟A) (0.2 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{16}H_{20}BrNO_2 + H$ 之 MS 計算值：338，發現值：338。

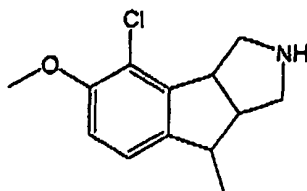
步驟 B. 5-溴基-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-溴-6-甲基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯製成。

使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{13}H_{16}BrN+H$ 之 MS 計算值：266，發現值：266。

實例 25

4-氯基-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-4-氯基-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將 N-氯基琥珀醯亞胺 (0.39 克，2.9 毫莫耳) 與醋酸 (3 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (0.80 克，2.9 毫莫耳) 在 DCE (3 毫升) 中之溶液內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀釋，並以 H_2O (50 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-35% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 50 毫克 (6%) 次標題化合物 (主要產物為胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯，78%)。對 $C_{16}H_{20}ClNO_3+H$ 之 MS 計算值：310，發現值：310。

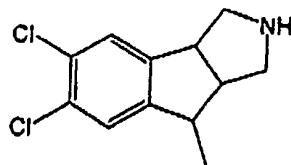
步驟 B. 4-氯基-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-4-氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.16 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.08 (d, 1H), 6.98 (d,

1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.21 (d, 3H) ppm. 對 $C_{13}H_{16}ClNO+H$ 之 MS 計算值：238, 發現值：238.

實例 26

5,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用 3,4-二氯苯甲醛 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{10}Cl_2O_2+H$ 之 MS 計算值：245, 發現值：245.

步驟 B. 1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{20}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：378, 發現值：378.

步驟 C. 1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (9.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：350, 發現值：350.

步驟 D. 2-苄基-5,6-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-(3,4-二氯-苄基)-四氫吡咯-3-羧酸(9.0 毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用 0-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.59 克(20%-四個步驟)次標題化合物與 0.30 克(10%-四個步驟)區域異構性 2-苄基-6,7-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮。對 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}+\text{H}$ 之 MS 計算值：332, 發現值：332.

步驟 E. 2-苄基-5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-5,6-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(0.9 毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc-己烷(3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}+\text{H}$ 之 MS 計算值：330, 發現值：330.

步驟 F. 5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 F 之方法，利用 2-苄基-5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(0.9 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}+\text{H}$ 之 MS 計算值：240, 發現值：240.

步驟 G. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 G 之方法，利用 5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(0.9 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 H. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-5,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

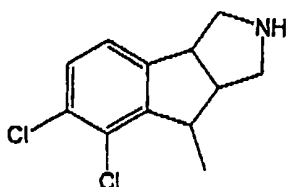
次標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-5,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (0.9 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{17}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：342，發現值：342。

步驟 I. 5,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-5,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{14}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：242，發現值：242。

實例 27

6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 2-苄基-6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-6,7-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (得自實例 26 步驟 D，區域異構物) (1.8 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc-己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 $C_{19}H_{18}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：330，發現值：330。

步驟 B. 6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 F 之方法，利用 2-苄基-6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (1.8 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{12}H_{12}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：240，發現值：240。

步驟 C. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 G 之方法，利用 6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (0.9 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{17}H_{20}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：340，發現值：340。

步驟 D. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

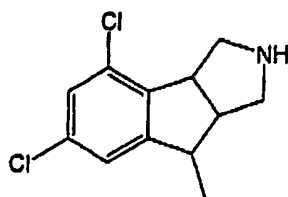
次標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-6,7-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (1.8 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{17}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：342，發現值：342。

步驟 E. 6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.46 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 1.37 (d, 3H) ppm. 對 $C_{12}H_{14}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：242，發現值：242。

實例 28

4,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用 3,4-二氯苯甲醛 (18.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{10}Cl_2O_2 + H$ 之 MS 計算值：245，發現值：245。

步驟 B. 1-苄基-4-(2,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-(2,4-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (18.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{20}H_{22}Cl_2NO_2 + H$ 之 MS 計算值：378，發現值：378。

步驟 C. 1-苄基-4-(2,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-(2,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (18.0 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2 + H$ 之 MS 計算值：350，發現值：350。

步驟 D. 2-苄基-4,6-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-(2,4-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸 (18.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，

而得 1.5 克 (25% - 四個步驟) 次標題化合物。對 $C_{18}H_{16}Cl_2NO+H$ 之 MS 計算值：332, 發現值：332.

步驟 E. 2-苄基-4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-4,6-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (4.5 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc-己烷 (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物。對 $C_{19}H_{18}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：330, 發現值：330.

步驟 F. 4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 F 之方法，利用 2-苄基-4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (4.5 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{12}H_{12}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：240, 發現值：240.

步驟 G. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 G 之方法，利用 4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (4.5 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{17}H_{20}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 H. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-4,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-4,6-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛 (0.9 毫莫耳) 製成，而得 0.33 克 (22% - 4 個步驟) 次標題化

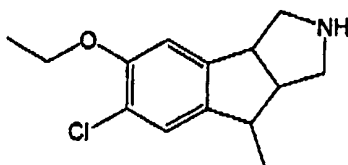
合物。對 $C_{17}H_{22}Cl_2NO_2 + H$ 之 MS 計算值：342, 發現值：342.

步驟 I. 4,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用 N-胺基甲酸第三丁酯-4,6-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茚製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{14}Cl_2N + H$ 之 MS 計算值：242, 發現值：242.

實例 29

5-乙氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

在 $0^{\circ}C$ 下，將 BBr_3 (0.3 毫升，0.30 毫莫耳，1 M，在 CH_2Cl_2 中) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 3 步驟 A) (46 毫克，0.15 毫莫耳) 之溶液中，並於室溫下攪拌過夜。以 H_2O 使反應溶液淬滅，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{15}H_{18}ClNO_3 + H$ 之 MS 計算值：296, 發現值：296.

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯-5-乙氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

將溴乙烷 (17 毫升，0.23 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (105 毫克，0.75 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-6-氯基-8-甲基

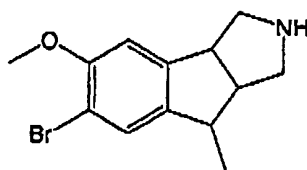
-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(44毫克, 0.15毫莫耳)在 CH_3CN (1.5毫升)中之溶液內。將反應物在 70°C 下攪拌過夜, 以 H_2O 與 CH_2Cl_2 稀釋, 並經過Extrelut管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌, 並使濾液濃縮。獲得粗產物, 無需進一步純化。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3 + \text{H}$ 之MS計算值: 324, 發現值: 324.

步驟C. 5-乙氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法, 利用N-乙基碳酸鹽-5-乙氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(0.15毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.33 (t, 3H), 1.21 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO} + \text{H}$ 之MS計算值: 252, 發現值: 252.

實例30

5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟A. 胺基甲酸N-乙酯-5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(圖式1)

將NBS(70毫克, 0.4毫莫耳)添加至胺基甲酸N-甲酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯(得自實例2步驟A)(0.1克, 0.36毫莫耳)在 CH_3CN (3.6毫升)中之溶液內, 並於室溫下攪拌過夜。將反應物以 H_2O 與EtOAc稀釋, 並經過Extrelut

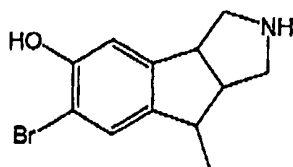
管柱過濾。將管柱以 EtOAc 洗滌，並使濾液濃縮，而得 120 毫克 (94%) 次標題化合物。對 $C_{16}H_{20}BrNO_3 + H$ 之 MS 計算值：342, 發現值：342.

步驟 B. 5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (0.17 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.33 (t, 3H), 1.21 (d, 3H) ppm. 對 $C_{13}H_{16}BrNO + H$ 之 MS 計算值：282, 發現值：282.

實例 31

5-羥基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (圖式 1)

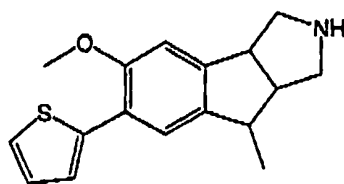
次標題化合物係藉由實例 29 步驟 A 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (得自實例 30 步驟 A) (0.09 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{15}H_{18}BrNO_3 + H$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 B. 5-羥基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-羥基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.09毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{14}BrNO+H$ 之MS計算值：268，發現值：268。

實例32

5-甲氧基-6-(2-噻吩基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟A. 胺基甲酸N-乙酯-5-甲氧基-6-(2-噻吩基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(圖式1)

將噻吩-2-二羥基硼烷(44毫克，0.34毫莫耳)、 $Pd(PPh_3)_4$ (19毫克，0.02毫莫耳)、 K_2CO_3 (71毫克，0.51毫莫耳)及 H_2O (0.17毫升)添加至胺基甲酸N-乙酯-5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(得自實例30步驟A)(60毫克，0.17毫莫耳)在二氧陸園(3毫升)中之溶液內，並於 $100^\circ C$ 下攪拌過夜。將反應混合物以EtOAc與 H_2O 稀釋，並經過Extrelut管柱過濾。將管柱以EtOAc洗滌，並使濾液濃縮。使粗產物經由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc(2/1，v/v)溶離。對 $C_{20}H_{25}NO_3S+H$ 之MS計算值：358，發現值：358。

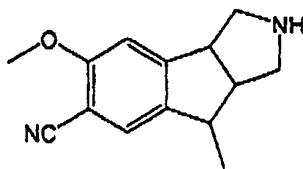
步驟B. 5-甲氧基-6-(2-噻吩基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-

乙酯-5-甲氧基-6-(2-噻吩基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.17毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.52 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.29 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{H}$ 之 MS 計算值：286, 發現值：286.

實例 33

5-甲氧基-6-氰基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氰基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將 CuCN (68 毫克, 0.85 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-溴基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 30 步驟 A) (60 毫克, 0.17 毫莫耳) 在 DMF (1.7 毫升) 中之溶液內，並於 100°C 下攪拌過夜。將反應混合物以 EtOAc 與 H_2O 稀釋，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 EtOAc 洗滌，並使濾液濃縮。使粗產物經由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc (2/1, v/v) 溶離。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：301, 發現值：301.

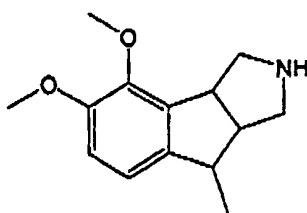
步驟 B. 5-甲氧基-6-氰基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-氰基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

(0.17 毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$ 300 MHz) δ 7.44 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.21 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ 之 MS 計算值：229, 發現值：229.

實例 34

4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-溴基-4,5-二甲氧基-1-氫茚酮(圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 A 之方法，利用 4,5-二甲氧基-1-氫茚酮(26.0 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：271, 發現值：271.

步驟 B. 4,5-二甲氧基-茚-1-酮

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 B 之方法，利用 3-溴基-4,5-二甲氧基-1-氫茚酮(26.0 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：191, 發現值：191.

步驟 C. 2-苄基-4,5-二甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 4,5-二甲氧基-茚-1-酮(26.0 毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc (3/1, v/v) 溶離，而得 4.2 克 (50%-3 個步驟) 次標題化合物。對 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：324, 發現值：

324.

步驟 D. 2-苄基-4,5-二甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例1步驟D之方法，利用2-苄基-4,5-二甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮(13.0毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc (3/1, v/v) 溶離，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{21}H_{23}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：322, 發現值：322.

步驟 E. 4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例1步驟E之方法，利用2-苄基-4,5-二甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(13.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{14}H_{19}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：234, 發現值：234.

步驟 F. 胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例2步驟A之方法，利用4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(13.0毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用0-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{17}H_{23}NO_4 + H$ 之 MS 計算值：306, 發現值：306.

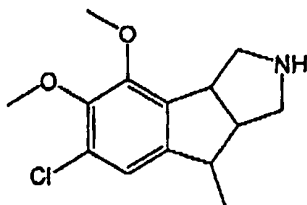
步驟 G. 4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.03毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而

得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.72 (m, 7H), 3.32 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.19 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：234, 發現值：234.

實例 35

4,5-二甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (圖式 3)

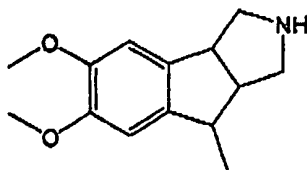
次標題化合物係藉由實例 3 步驟 A 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (得自實例 34 步驟 F) (0.58 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4 + \text{H}$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 B. 5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (0.12 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.88 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.72 (m, 7H), 3.32 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.19 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：268, 發現值：268.

實例36

4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟A. 3-溴基-5,6-二甲氧基-1-氫茚酮(圖式3)

次標題化合物係藉由實例1步驟A之方法，利用5,6-二甲氧基-1-氫茚酮(52.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{11}BrO_3 + H$ 之MS計算值：271,發現值：271.

步驟B. 5,6-二甲氧基-茚-1-酮

次標題化合物係藉由實例1步驟B之方法，利用3-溴基-5,6-二甲氧基-1-氫茚酮(52.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_{10}O_3 + H$ 之MS計算值：191,發現值：191.

步驟C. 2-苄基-5,6-二甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮

次標題化合物係藉由實例1步驟C之方法，利用5,6-二甲氧基-茚-1-酮(52.0毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc (3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物。對 $C_{20}H_{21}NO_3 + H$ 之MS計算值：324,發現值：324.

步驟D. 2-苄基-5,6-二甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例1步驟D之方法，利用2-苄基-5,6-二甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮(3.1毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以己烷/EtOAc (3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物，定量產率。對 $C_{21}H_{23}NO_2 + H$ 之

MS 計算值：322, 發現值：322.

步驟 E. 5,6-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-5,6-二甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (3.1 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{14}H_{19}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：234, 發現值：234.

步驟 F. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

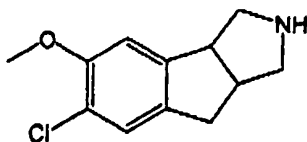
次標題化合物係藉由實例 20 步驟 G 之方法，利用 5,6-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (3.1 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{19}H_{27}NO_4 + H$ 之 MS 計算值：334, 發現值：334.

步驟 G. 4,5-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-5,6-二甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.15 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 (m, 7H), 3.55 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 1.26 (d, 3H) ppm. 對 $C_{14}H_{19}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：234, 發現值：234.

實例 37

5-甲氧基-6-氯基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 2-苄基-5-甲氧基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛-8-醇
(圖式 1)

將 NaBH_4 (0.27 克，6.8 毫莫耳) 添加至 2-苄基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (得自實例 1 步驟 C) (1.0 克，3.4 毫莫耳) 在 MeOH (17 毫升) 中之溶液內，並在室溫下攪拌 2 小時。使反應溶液經由迴轉式蒸發濃縮，並使殘留物溶於 EtOAc 中。將有機溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：296，發現值：296。

步驟 B. 2-苄基-5-甲氧基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

將 InCl_3 (0.38 克，1.7 毫莫耳) 與氯二苯基矽烷 (1.3 毫升，6.8 毫莫耳) 添加至 2-苄基-5-甲氧基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛-8-醇 (3.4 毫莫耳) 在 DCE (17 毫升) 中之溶液內，並於 60°C 下攪拌過夜。將反應混合物以 H_2O 、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}$ 之 MS 計算值：280，發現值：280。

步驟 C. 5-甲氧基 1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-5-甲氧基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (3.4 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}$ 之 MS 計算值：

190, 發現值 : 190.

步驟 D. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

次標題化合物係藉由實例 2 步驟 A 之方法，利用 5-甲氧基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (3.4 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值 : 262, 發現值 : 262.

步驟 E. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

次標題化合物係藉由實例 3 步驟 A 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (0.19 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值 : 296, 發現值 : 296.

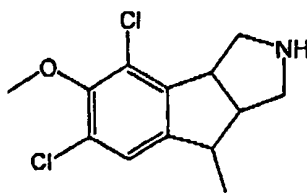
步驟 F. 5-甲氧基 -6-氯基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -6-氯基 -8-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (0.19 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 ^1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.17 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.60 (m, 2H) ppm.

對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO} + \text{H}$ 之 MS 計算值 : 224, 發現值 : 224.

實例 38

4,6-二氯 -5-甲氧基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-4,6-二氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

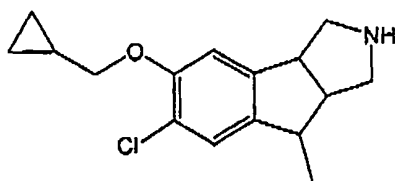
將 NCS (63 毫克, 0.47 毫莫耳) 與醋酸 (1 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (43 毫克, 0.16 毫莫耳) 在 DCE (1 毫升) 中之溶液內, 並將反應溶液在 70°C 下攪拌 3 小時。以 H₂O 使反應淬滅, 並使溶液經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH₂Cl₂ 洗滌, 並使濾液濃縮。獲得次標題化合物, 無需進一步純化。對 C₁₆H₁₉Cl₂NO₃+H 之 MS 計算值: 344, 發現值: 344。

步驟 B. 4,6-二氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法, 利用胺基甲酸 N-乙酯-4,6-二氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (0.16 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化, 而得標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.21 (d, 3H) ppm. 對 C₁₃H₁₅Cl₂NO+H 之 MS 計算值: 272, 發現值: 272。

實例 39

5-環丙基甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯



步驟A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

在 0°C 下，將 BBr_3 (1.1 毫升，1.0 M，在二氯甲烷中) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (0.31 克，1.1 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之溶液內，並攪拌過夜。逐滴添加水 (2 毫升) 使過量 BBr_3 淬滅，並以飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。獲得次標題化合物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值：262，發現值：262。

步驟B. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-環丙基甲氧基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將 (溴基甲基) 環丙烷 (13 毫克，0.09 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (24 毫克，0.17 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (23 毫克，0.09 毫莫耳) 在 CH_3CN 中之溶液內，並在 80°C 下攪拌過夜。將反應混合物以 H_2O 與 CH_2Cl_2 稀釋，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。獲得次標題化合物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值：316，發現值：316。

步驟C. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-環丙基甲氧基 -6-氯基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將 NCS (38 毫克，0.28 毫莫耳) 與醋酸 (1 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-環丙基甲氧基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (89 毫克，0.28 毫莫耳) 在 DCE (2 毫升) 中之溶液內，並將

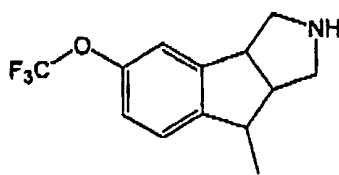
反應溶液在 70°C 下攪拌 3 小時。以 H₂O 使反應淬滅，並使溶液經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH₂Cl₂ 洗滌，並使濾液濃縮。獲得次標題化合物，無需進一步純化。對 C₁₉H₂₄ClNO₃+H 之 MS 計算值：350，發現值：350。

步驟 D. 5-環丙基甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-環丙基甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.32 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.14 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.24 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.21 (m, 4H), 0.58 (d, 2H), 0.32 (d, 2H) ppm. 對 C₁₆H₂₀ClNO+H 之 MS 計算值：278，發現值：278。

實例 40

5-三氟甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-(3-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用 3-(三氟甲基)苯甲醛 (12.5 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 C₁₂H₁₁F₃O₃+H 之 MS 計算值：261，發現值：261。

步驟 B. 1-苄基-4-(3-三氟甲氧基-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-(3-三氟

甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(12.50毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用10-50% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得3.5克(72%-兩個步驟)次標題化合物。對 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3+\text{H}$ 之MS計算值：394,發現值：394.

步驟C. 1-苄基-4-(3-三氟甲氧基-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例13步驟C之方法，利用1-苄基-4-(3-三氟甲氧基-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯(8.9毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3+\text{H}$ 之MS計算值：366,發現值：366.

步驟D. 2-苄基-3-三氟甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例13步驟D之方法，利用1-苄基-4-(3-三氟甲氧基-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸(8.9毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用15-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得0.50克(16%-兩個步驟)次標題化合物。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2+\text{H}$ 之MS計算值：348,發現值：348.

步驟E. 2-苄基-5-三氟甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例1步驟D之方法，利用2-苄基-5-三氟甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(0.5毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以EtOAc-己烷(3/1, v/v)溶離，而得次標題化合物。對 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$ 之MS計算值：346,發現值：346.

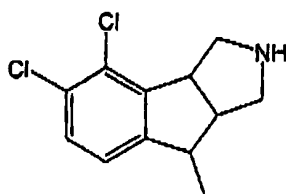
步驟F. 5-三氟甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例1步驟E之方法，利用2-苄基-5-三氯甲氧基-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(0.5毫莫耳)製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.19 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.25 (d, 3H) ppm.

對 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$ 之 MS 計算值：258, 發現值：258.

實例 41

4,5-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 3-(2,3-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯

次標題化合物係藉由實例13步驟A之方法，利用3,4-二氯苯甲醛(29.0毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：245, 發現值：245.

步驟 B. 1-苄基-4-(2,3-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯

次標題化合物係藉由實例1步驟C之方法，利用3-(2,3-二氯-苯基)-丙烯酸乙酯(29.0毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用0-70% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化，而得5.3克(49%-兩個步驟)次標題化合物。對 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_2+\text{H}$ 之 MS 計算值：378, 發現值：378.

步驟 C. 1-苄基-4-(2,3-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例13步驟C之方法，利用1-苄基-4-(2,3-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯(14.0毫莫耳)製成。獲

得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：350, 發現值：350.

步驟 D. 2-苄基-4,5-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-(2,3-二氯-苄基)-四氫吡咯-3-羧酸(14.0 毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{18}H_{16}Cl_2NO+H$ 之 MS 計算值：332, 發現值：332.

步驟 E. 2-苄基-4,5-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 D 之方法，利用 2-苄基-4,5-二氯-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(14.0 毫莫耳)製成。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，以 EtOAc- 己烷(3/1, v/v)溶離，而得 1.7 克(35%- 三個步驟)次標題化合物。對 $C_{19}H_{18}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：330, 發現值：330.

步驟 F. 4,5-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 F 之方法，利用 2-苄基-4,5-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(4.9 毫莫耳)製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{12}H_{12}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：240, 發現值：240.

步驟 G. 胺基甲酸 N-乙酯-4,5-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛

次標題化合物係藉由實例 2 步驟 A 之方法，利用 4,5-二氯-8-亞甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫-2-氮-環戊[a]茛(4.9 毫莫耳)製成。藉管柱層析(SiO_2)，使用 0-60% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純

化，而得 0.32 克 (21%- 兩個步驟) 次標題化合物。對 $C_{15}H_{15}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：312, 發現值：312.

步驟 H. 胺基甲酸 N-乙酯 -4,5-二氯 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茚

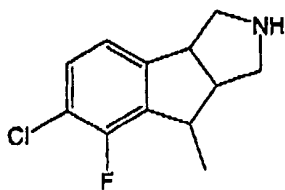
次標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -4,5-二氯 -8-亞甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茚 (1.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-60% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.10 克 (32%) 次標題化合物。對 $C_{15}H_{17}Cl_2NO_2+H$ 之 MS 計算值：314, 發現值：314.

步驟 I. 4,5-二氯 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -4,5-二氯 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茚 (0.06 毫莫耳) 製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.48 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.23 (d, 3H) ppm. 對 $C_{12}H_{13}Cl_2N+H$ 之 MS 計算值：242, 發現值：242.

實例 42

6-氯基 -7-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 3-(3-氯基 -4-氯苯基)-丙烯酸甲酯 (圖式 3)

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 A 之方法，利用 3,4-二氯苯甲醛 (340 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。

對 $C_{10}H_8ClFO_2 + H$ 之 MS 計算值：215, 發現值：215.

步驟 B. 1-苄基-4-(3-氟基-4-氯苯基)-四氫吡咯-3-羧酸甲酯

次標題化合物係藉由實例 1 步驟 C 之方法，利用 3-(3-氟基-4-氯苯基)-丙烯酸甲酯 (34.0 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-45% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 6.3 克 (53%-兩個步驟) 次標題化合物。對 $C_{19}H_{19}ClFNO_2 + H$ 之 MS 計算值：348, 發現值：348.

步驟 C. 1-苄基-4-(3-氟基-4-氯苯基)-四氫吡咯-3-羧酸

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 C 之方法，利用 1-苄基-4-(2,3-二氯-苯基)-四氫吡咯-3-羧酸乙酯 (18.1 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{17}ClFNO_2 + H$ 之 MS 計算值：334, 發現值：334.

步驟 D. 2-苄基-6-氯基-7-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 13 步驟 D 之方法，利用 1-苄基-4-(3-氟基-4-氯苯基)-四氫吡咯-3-羧酸 (18.1 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-50% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物。對 $C_{18}H_{15}ClFNO + H$ 之 MS 計算值：316, 發現值：316.

步驟 E. 6-氯基-7-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 F 之方法，利用 2-苄基-6-氯基-7-氟基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (2.1 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{11}H_9ClFNO + H$ 之 MS 計算值：226, 發現值：226.

步驟 F. 胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -7-氟基 -2,3,3a,8a-四氫 -1H-2-氮 -環戊 [a] 茛 -8-酮

次標題化合物係藉由實例 2 步驟 A 之方法，利用 6-氯基 -7-氟基 -2,3,3a,8a-四氫 -1H-2-氮 -環戊 [a] 茛 -8-酮 (2.2 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-55% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值：298, 發現值：298.

步驟 G. 胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -7-氟基 -8-亞甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茛

次標題化合物係藉由實例 2 步驟 A 之方法，利用 4,5-二氯 -8-亞甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茛 (1.5 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 10-55% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得 0.43 克 (66% - 兩個步驟) 次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：296, 發現值：296.

步驟 H. 胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -7-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茛

次標題化合物係藉由實例 20 步驟 H 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -7-氟基 -8-亞甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茛 (0.2 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-60% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，定量產率。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_2 + \text{H}$ 之 MS 計算值：298, 發現值：298.

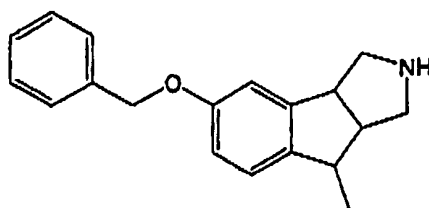
步驟 I. 6-氯基 -7-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 茛并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -6-氯基 -7-氟基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫 -2-氮 -環戊 [a] 茛

(0.06 毫莫耳)製成。使一液份之粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$ 300 MHz) δ 7.30 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClFN}+\text{H}$ 之 MS 計算值：226, 發現值：226.

實例 43

5-苄氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

在 0°C 下，將 CH_2Cl_2 中之 BBr_3 (1.1 毫升，1.1 毫莫耳，1 M) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (100 毫克，0.36 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物於 0°C 至室溫下攪拌過夜，並以 H_2O 使反應淬滅。使溶液經過 Extrelut 管柱過濾，將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：262, 發現值：262.

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯-5-苄氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

將溴化苄 (15 微升，0.12 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (70 毫克，0.5 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (26 毫克，0.1 毫莫耳) 在 CH_3CN (2 毫升) 中之溶液

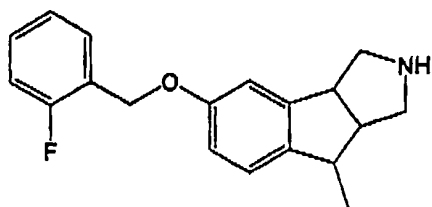
內。將所形成之混合物在 80°C 下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，藉迴轉式蒸發濃縮，並溶於 H_2O (2.5 毫升) 中。將產物以醋酸乙酯 (3 x 5 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得次標題化合物，將其使用，而無需進一步純化。對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值：352，發現值：352。

步驟 C. 5-苄氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-苄氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (0.1 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}$ 之 MS 計算值：280，發現值：280。

實例 44

5-(2-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-(2-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (圖式 1)

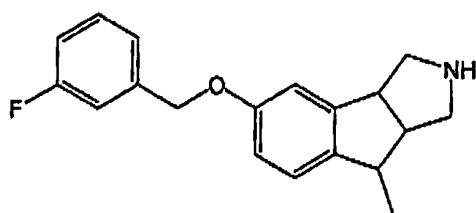
次標題化合物係藉由實例 43 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯 (得自實例 43 步驟 A) (0.1 毫莫耳) 與 2-氟基溴化苄製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FNO}_3 + \text{H}$ 之 MS 計算值：370，發現值：370。

步驟 B. 5-(2-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c] 吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-(2-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.1毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{19}H_{20}FNO+H$ 之MS計算值：298,發現值：298.

實例45

5-(3-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟A. 胺基甲酸N-乙酯-5-(3-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(圖式1)

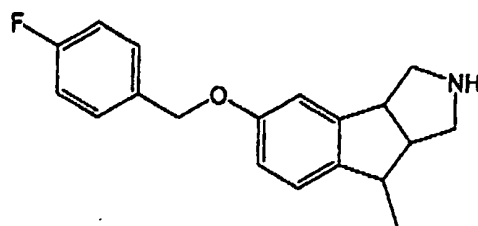
次標題化合物係藉由實例43步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(得自實例43步驟A)(0.1毫莫耳)與3-氟基溴化苄製成。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{22}H_{24}FNO_3+H$ 之MS計算值：370,發現值：370.

步驟B. 5-(3-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例3步驟B之方法，利用胺基甲酸N-乙酯-5-(3-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.1毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{19}H_{20}FNO+H$ 之MS計算值：298,發現值：298.

實例 46

5-(4-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-(4-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

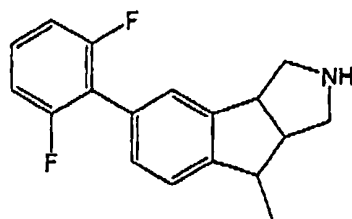
次標題化合物係藉由實例 43 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 43 步驟 A) (0.1 毫莫耳) 及 4-氟基溴化苄製成：獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{22}H_{24}FNO_3 + H$ 之 MS 計算值：370，發現值：370。

步驟 B. 5-(4-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-(4-氟基苄氧基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.1 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{19}H_{20}FNO + H$ 之 MS 計算值：298，發現值：298。

實例 47

5-(2,6-二氟苯基)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-三氟甲烷磺酸鹽 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (圖式 1)

在 0°C 下，將吡啶 (0.9 毫升，1.08 毫莫耳) 與三氟甲烷磺酸酐 (0.12 毫升，0.72 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (得自實例 43 步驟 A) (94 毫克，0.36 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (4 毫升) 中之溶液內。將反應溶液於 0°C 至室溫下攪拌 2 小時，然後以 CH₂Cl₂ 稀釋。將粗產物以 HCl 水溶液 (1 M)、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得 52 毫克 (58%) 次標題化合物。對 C₁₆H₁₈F₃NO₅S + H 之 MS 計算值：394，發現值：394。

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-(2,6-二氟苯基)-8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

將 2,6-二氟苯基二羥基硼烷 (41 毫克，0.26 毫莫耳)、Pd(dppf) (5 毫克) 及 Et₃N (0.2 毫升) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-三氟甲烷磺酸鹽 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯 (52 毫克，0.13 毫莫耳) 在 DME (2.6 毫升) 中之溶液內，並於 90°C 下攪拌過夜。使溶液冷卻至室溫，於 CH₂Cl₂ 與 H₂O 之間作分液處理，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH₂Cl₂ 洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 C₂₁H₂₁F₂NO₂ + H 之 MS 計算值：358，發現值：358。

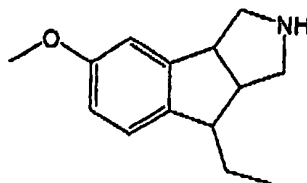
步驟 C. 5-(2,6-二氟苯基)-8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 2 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯 -5-(2,6-二氟苯基)-8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并 [1,2-c]吡咯

(0.1 毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{18}H_{17}F_2N+H$ 之 MS 計算值：286, 發現值：286.

實例 48

5-甲氧基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 2-苄基-5-甲氧基-8-次乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將溴化乙基三苯基磷(0.6 克, 1.6 毫莫耳)與第三-丁醇鉀(0.18 克, 1.6 毫莫耳)添加至 2-苄基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮(得自實例 1 步驟 C)(0.32 克, 1.1 毫莫耳)在無水醚(2.2 毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後經過矽藻土過濾。將矽藻土以醚(10 毫升)洗滌, 並使濾液濃縮。藉管柱層析(SiO_2), 使用 0-35% EtOAc-己烷梯度液, 使粗產物純化, 而得次標題化合物, 定量產率。對 $C_{21}H_{23}NO+H$ 之 MS 計算值: 306, 發現值: 306.

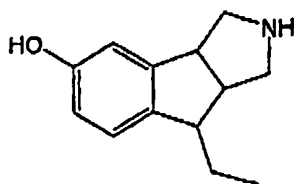
步驟 B. 5-甲氧基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

將甲酸銨(0.3 克)與鈀(10 重量%, 於活性碳上, 0.3 克)添加至 2-苄基-5-甲氧基-8-次乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯(0.34 克, 1.1 毫莫耳)在 MeOH(5 毫升)中之溶液內。將反應混合物在 $60^{\circ}C$ 下攪拌 4 小時, 然後經過矽藻土過濾。將矽藻土以 MeOH(20 毫升)洗滌, 並使濾液濃縮。使粗產物藉由逆

相液相層析法純化，而得標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.05 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.05 (t, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}+\text{H}$ 之 MS 計算值：218, 發現值：218.

實例 49

5-羥基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

在 0°C 下，將氯甲酸乙酯 (0.16 毫升，1.65 毫莫耳) 添加至 5-甲氧基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (得自實例 48 步驟 B) (0.24 克，1.1 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中之溶液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。以 HCl 水溶液 (20 毫升，1.0 M) 使反應混合物淬滅，並將產物以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-35% EtOAc -己烷梯度液，使粗產物純化，而得 40 毫克 (13%) 次標題化合物。對 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：290, 發現值：290.

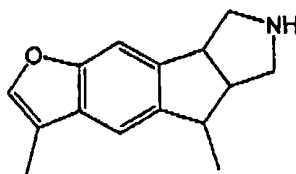
步驟 B. 5-羥基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 2 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-8-乙基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.07 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化

合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.98 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.05 (t, 3H) ppm. 對 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}+\text{H}$ 之 MS 計算值：204, 發現值：204.

實例 50

5,6(2-(3-甲基)呋喃)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-6-碘基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (圖式 1)

將 Icl (0.12 克, 0.72 毫莫耳) 與 CaCO_3 (72 毫克, 0.72 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯 (得自實例 2 步驟 A) (0.1 克, 0.36 毫莫耳) 在 MeOH (3.6 毫升) 中之溶液內, 並於室溫下攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾, 將矽藻土以 MeOH 洗滌, 並使濾液濃縮。使粗製物質溶於 EtOAc 中, 並以酸性硫酸鈉水溶液 (5% 溶液) 與鹽水洗滌。使有機萃液以 MgSO_4 與鹽水脫水乾燥。使粗產物經由矽膠填充柱純化, 以己烷/ EtOAc (3/1, v/v) 分離, 而得 0.14 克 (97%) 次標題化合物。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{INO}_3+\text{H}$ 之 MS 計算值：402, 發現值：402.

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯-5-羥基-6-碘基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并[1,2-c]吡咯

在 0°C 下, 將 BBr_3 (0.7 毫升, 0.7 毫莫耳, 1 M, 在 CH_2Cl_2 中)

添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-甲氧基 -6-碘基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (120 毫克, 0.3 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物於 0°C 至室溫下攪拌過夜, 並以 H₂O 使反應淬滅。使溶液經過 Extrelut 管柱過濾, 將管柱以 CH₂Cl₂ 洗滌, 並使濾液濃縮。獲得粗產物, 無需進一步純化。對 C₁₅H₁₈INO₃+H 之 MS 計算值: 388, 發現值: 388.

步驟 C. 胺基甲酸 N-乙酯 -5-烯丙氧基 -6-碘基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將 3-溴丙烯 (52 微升, 0.6 毫莫耳) 與 DBU (65 微升, 0.6 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-羥基 -6-碘基 -8-乙基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (116 毫克, 0.3 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (3 毫升) 中之溶液內, 並在室溫下攪拌 2 小時。將反應溶液以 H₂O 稀釋, 並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH₂Cl₂ 洗滌, 並使濾液濃縮。使粗產物經由矽膠填充柱純化, 以己烷/EtOAc (3/1, v/v) 溶離, 而得 50 毫克 (39%-兩個步驟) 次標題化合物。對 C₁₈H₂₂INO₃+H 之 MS 計算值: 428, 發現值: 428.

步驟 D. 胺基甲酸 N-乙酯 -5,6 (2-(3-甲基)呋喃)-6-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯

將 KOAc (40 毫克, 0.36 毫莫耳)、nBu₄NBr (50 毫克, 0.12 毫莫耳)、PPh₃ (3 毫克, 0.1 毫莫耳) 及 Pd(OAc)₂ (2 毫克, 6 微微莫耳) 添加至胺基甲酸 N-乙酯 -5-烯丙氧基 -6-碘基 -8-甲基 -1,2,3,3a,8,8a-六氫茛并 [1,2-c]吡咯 (50 毫克, 0.12 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 並於 100°C 下攪拌過夜。將反應溶液以 H₂O 與 CH₂Cl₂ 稀釋, 並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH₂Cl₂

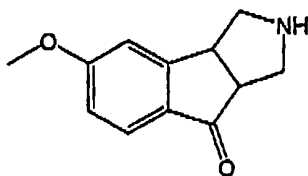
洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 $C_{18}H_{21}NO_3 + H$ 之 MS 計算值：300，發現值：300。

步驟 E. 5,6(2-(3-甲基)呋喃)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯

標題化合物係藉由實例 3 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸 N-乙酯-5,6(2-(3-甲基)呋喃)-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯 (0.1 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{15}H_{17}NO + H$ 之 MS 計算值：228，發現值：228。

實例 51

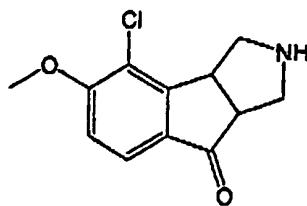
5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮



標題化合物係藉由實例 1 步驟 E 之方法，利用 2-苄基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮 (得自實例 1 步驟 C) (2.1 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.48 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.81 (m, 1H) ppm. 對 $C_{12}H_{13}NO_2 + H$ 之 MS 計算值：204，發現值：204。

實例 52

4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茚-8-酮



步驟 A. 胺基甲酸 N-乙酯-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氯-環戊[a]茛-8-酮 (圖式 1)

在 0°C 下，將氯甲酸乙酯 (0.18 毫升，1.9 毫莫耳) 與 DIEA (1.0 毫升，5.7 毫莫耳) 添加至 5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氯-環戊[a]茛-8-酮 (得自實例 51) (0.38 克，1.9 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (10 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。以 HCl 水溶液 (1 M) 使反應淬滅，並以鹽水洗滌。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化。對 C₁₅H₁₇NO₄+H 之 MS 計算值：276, 發現值：276.

步驟 B. 胺基甲酸 N-乙酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氯-環戊[a]茛-8-酮

將 NCS (0.25 克，1.9 毫莫耳) 與醋酸 (10 毫升) 添加至胺基甲酸乙酯-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氯-環戊[a]茛-8-酮 (0.52 克，1.9 毫莫耳) 在 DCE (10 毫升) 中之溶液內，並於 60°C 下攪拌過夜。以 HCl 水溶液 (1 M) 使反應淬滅，並以鹽水洗滌。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析 (SiO₂)，使用 0-60% EtOAc- 己烷梯度液，使粗產物純化，而得次標題化合物，為區域異構物之混合物。對 C₁₅H₁₆ClNO₄+H 之 MS 計算值：310, 發現值：310.

步驟 C. 4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氯-環戊[a]茛-8-酮

次標題化合物係藉由實例 2 步驟 B 之方法，利用胺基甲酸

N-乙酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (0.32 毫莫耳) 製成。獲得粗產物，無需進一步純化，為區域異構物之混合物。對 $C_{12}H_{12}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：238，發現值：238。

步驟 D. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

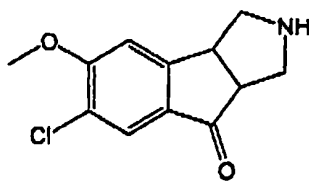
次標題化合物係藉由實例 20 步驟 G 之方法，利用 4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (1.02 毫莫耳) 製成。藉管柱層析 (SiO_2)，使用 0-60% EtOAc-己烷梯度液，使粗產物純化與分離，而得次標題化合物及其區域異構物，胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮。對 $C_{17}H_{20}ClNO_4 + H$ 之 MS 計算值：338，發現值：338。

步驟 E. 4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮

標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮 (0.10 毫莫耳) 製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。 1H NMR (d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 1H) ppm. 對 $C_{12}H_{12}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：238，發現值：238。

實例 53

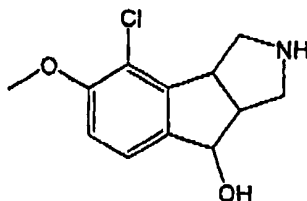
5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮



標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(得自實例 52 步驟 D)(0.10 毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{12}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：238, 發現值：238.

實例 54

4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇



步驟 A. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇(圖式 1)

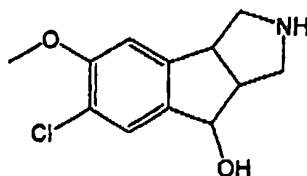
將 $NaBH_4$ (4 毫克，0.1 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(得自實例 52 步驟 D)(20 毫克，0.06 毫莫耳) 在 MeOH (2 毫升) 中之溶液內，並在室溫下攪拌 1 小時。使反應物於 H_2O 與 CH_2Cl_2 之間作分液處理，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化，為非對映異構物之混合物。對 $C_{17}H_{22}ClNO_4 + H$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 B. 4-氯-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇

標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇(0.10 毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{12}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：240, 發現值：240.

實例 55

5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇



步驟 A. 胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇

將 $NaBH_4$ (4 毫克，0.1 毫莫耳) 添加至胺基甲酸 N-第三-丁酯-5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-酮(得自實例 52 步驟 D，區域異構物) (20 毫克，0.06 毫莫耳) 在 MeOH (2 毫升) 中之溶液內，並在室溫下攪拌 1 小時。使反應物於 H_2O 與 CH_2Cl_2 之間作分液處理，並經過 Extrelut 管柱過濾。將管柱以 CH_2Cl_2 洗滌，並使濾液濃縮。獲得粗產物，無需進一步純化，為非對映異構物之混合物。對 $C_{17}H_{22}ClNO_4 + H$ 之 MS 計算值：340, 發現值：340.

步驟 B. 5-甲氧基-6-氯基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-醇

標題化合物係藉由實例 20 步驟 I 之方法，利用胺基甲酸 N-第三-丁酯-4-氯基-5-甲氧基-2,3,3a,8a-四氫-1H-2-氮-環戊[a]茛-8-

醇(0.10 毫莫耳)製成。使粗產物藉由逆相液相層析法純化，而得標題化合物。對 $C_{12}H_{12}ClNO_2 + H$ 之 MS 計算值：240，發現值：240。

實例 56

關於經選擇本發明化合物之對掌異構物之分離

下列化合物係使用 10 毫米 x 250 毫米 Chiral Pak AD-RH 對掌性管柱，分離成其個別對掌異構物。

化合物	管柱條件	對掌異構物	滯留時間 (分鐘)	衍生自對掌異構物之最後產物
實例 2 步驟 A	H ₂ O : CH ₃ CN (55 : 45) 2.6 毫升 / 分鐘	1	13.70	2, 5, 38
		2	19.24	1, 2, 3, 4, 5, 6, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 38, 43, 44, 45, 46, 47, 50
實例 21 步驟 A	H ₂ O : CH ₃ CN (50 : 50) 2.0 毫升 / 分鐘	1	30.57	21
		2	32.70	21
實例 23 步驟 A	H ₂ O : CH ₃ CN (40 : 60) 2.0 毫升 / 分鐘	1	17.34	15, 23
		2	21.49	15, 23
實例 26 步驟 H	H ₂ O : CH ₃ CN (40 : 60) 2.0 毫升 / 分鐘	1	28.47	26
		2	31.17	26
實例 27 步驟 D	MeOH 10.0 毫升 / 分鐘	1	10.30	27
		2	12.13	27
實例 34 步驟 F	H ₂ O : CH ₃ CN (50 : 50) 1.8 毫升 / 分鐘	1	23.02	34, 35
		2	26.44	34, 35
實例 36 步驟 F	H ₂ O : CH ₃ CN (45 : 55) 1.8 毫升 / 分鐘	1	16.00	36
		2	23.25	36

實例 37 步驟 D	H ₂ O : CH ₃ CN (45 : 55) 1.8 毫升 / 分鐘	1	20.42	37
		2	28.95	37
實例 41 步驟 H	MeOH 10.0 毫升 / 分鐘	1	9.92	41
		2	10.75	41
實例 42 步驟 H	MeOH 10.0 毫升 / 分鐘	1	8.05	42
		2	11.72	42

利用下述程序以評估本發明之代表性化合物作為 5HT_{2c} 受體催動劑。此項檢測之結果係列示於表 1 中。

細胞培養物

使表現人類 5HT_{2c} 受體之 HEK 293 EBNA (VSV 異構重組物；Burns 等人, NATURE 387: 30308, 1997) 在含有 10% 經滲析 FBS、9 微克 / 毫升殺稻瘟菌素之 DMEM 中，於 37°C 下，在 5% CO₂ 大氣中生長。

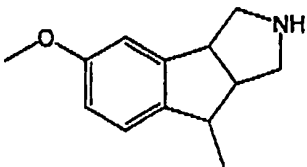
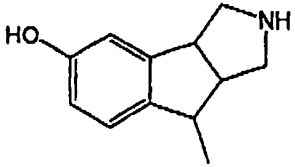
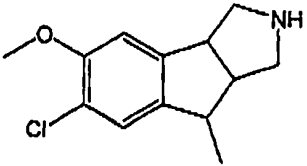
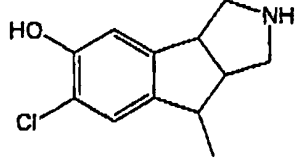
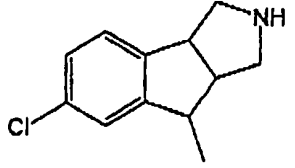
鈣移動

使表現人類 5HT_{2c} 受體之 HEK 293 EBNA 細胞 (2x10⁴ / 井) 接種在黑色 384-井膠原塗覆板中，並於 37°C 下，在 5% CO₂ / 95% 大氣下培養過夜。在移除培養基之後，將細胞以含有鈣 3 染料 (分子裝置, CA)、2.5 mM 羧苯磺胺 (probenecid) 及 0.08% 普洛尼克酸之 HBSS 緩衝劑 (137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 5.5 mM 葡萄糖, 20 mM Hepes, pH 7.5, 2.1 mM MgCl₂, 0.3 mM CaCl₂, 0.02 mM MgSO₄, 3.0 mM NaHCO₃ 及 0.64 mM KH₂PO₄)，根據製造說明書處理 60 分鐘。使已溶於 100% DMSO 中之化合物稀釋在 CsCl 林格氏緩衝劑 (58.3 mM CsCl, 5.4 mM KCl, 5.5 mM 葡萄糖, 20 mM Hepes, pH 7.5, 2.1 mM MgCl₂, 1.2 mM CaCl₂) 中，以致使最後 DMSO 濃度不超過 5%。利用 5HT 作為正對照組。配位體所引致之鈣釋出

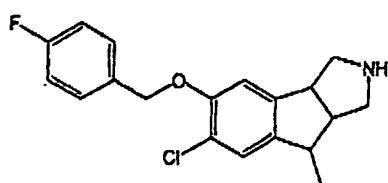
及因而造成之螢光，係於螢光計成像板讀取器 (FLIPR, 分子裝置, CA) 上度量。

數據分析

所有數據係藉由非線性最小平方曲線吻合，使用 Prism 4.0 軟體分析。將在 FLIPR 中鈣引致螢光之催動劑刺激，吻合至 S 形劑量回應，使用方程式 $Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X)))}$ ，其中 X 為化合物濃度之對數，而 Y 為螢光回應。

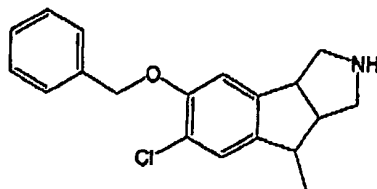
實例編號	分子	5-HT _{2c} EC ₅₀ (hVSV, μM)
1 1, 對掌異構物 2		>10 <1
2 2, 對掌異構物 1 2, 對掌異構物 2		<0.1 <1 <0.1
3 3, 對掌異構物 2		<0.1 <0.1
4 4, 對掌異構物 2		<1 <0.1
5 5, 對掌異構物 1 5, 對掌異構物 2		<0.1 <1 <1

6
6, 對掌異構物 2



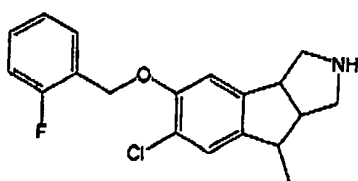
<1
<1

7



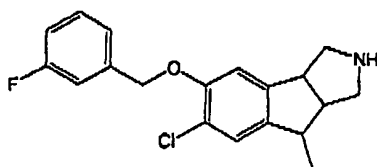
<10

8



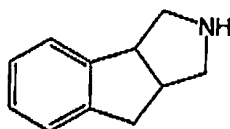
<10

9



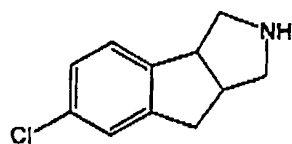
<10

10



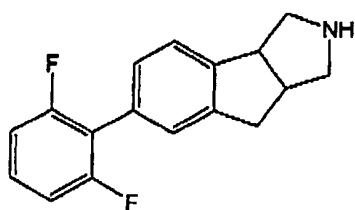
<10

11



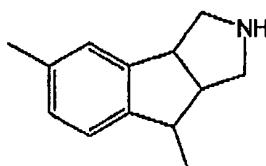
<0.1
<0.1
<0.1

12

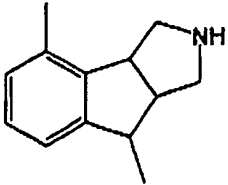
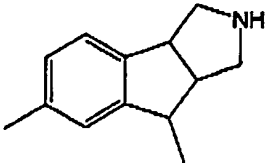
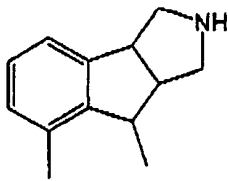
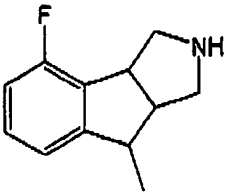
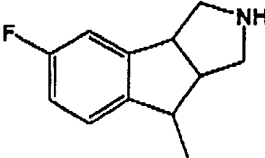
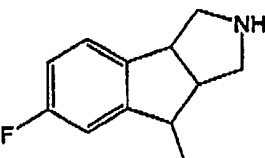
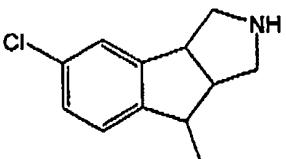
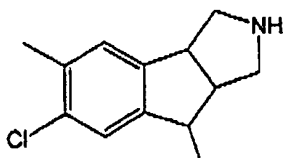


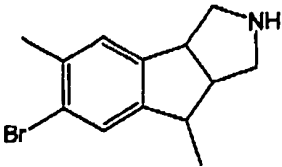
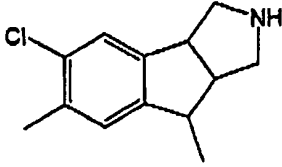
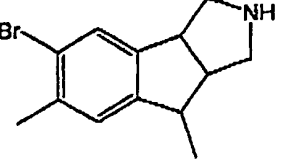
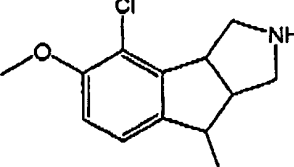
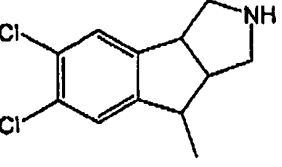
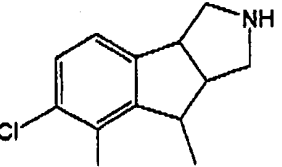
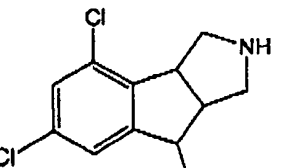
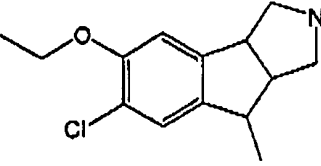
>10

13

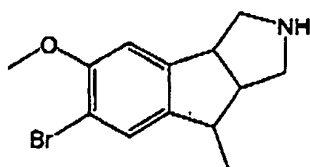


<1

14		<1
15		<1
15, 對掌異構物 1		<0.1
15, 對掌異構物 2		<1
16		<1
17		<10
18		<1
19		<1
20		<10
21		<0.1
21, 對掌異構物 1		<1
21, 對掌異構物 2		<0.1

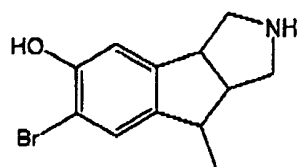
22		<1
23		<1
23, 對掌異構物 1		<1
23, 對掌異構物 2		<0.1
24		<1
25, 對掌異構物 2		<1
26		<0.1
26, 對掌異構物 1		<1
26, 對掌異構物 2		<0.1
27		<0.1
27, 對掌異構物 1		<1
27, 對掌異構物 2		<0.1
28		<0.1
29, 對掌異構物 2		<0.1

30, 對掌異構物 2



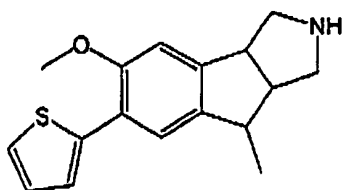
<0.01

31, 對掌異構物 2



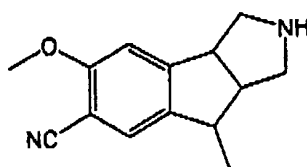
<0.1

32, 對掌異構物 2



>10

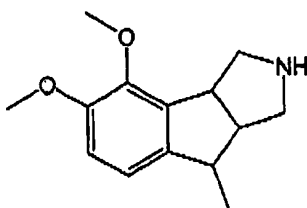
33, 對掌異構物 2



<1

34, 對掌異構物 1

34, 對掌異構物 2

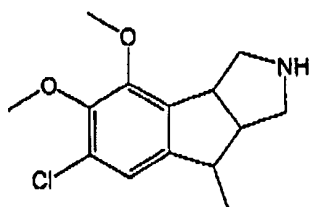


<1

<1

35, 對掌異構物 1

35, 對掌異構物 2

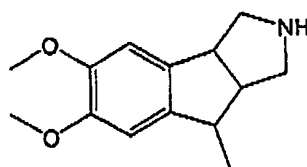


<0.1

<0.1

36, 對掌異構物 1

36, 對掌異構物 2

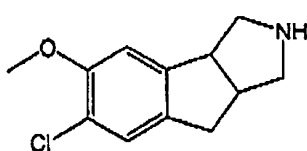


>10

<1

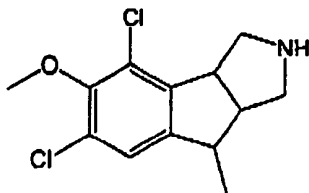
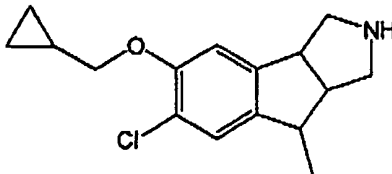
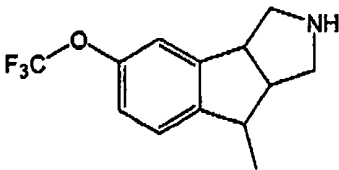
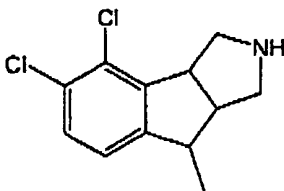
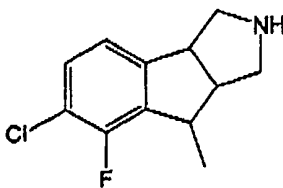
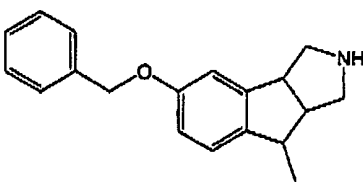
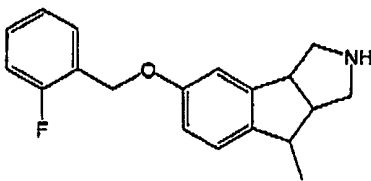
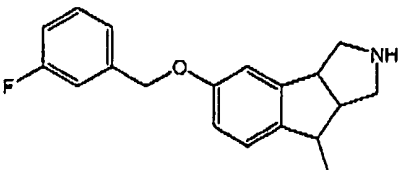
37, 對掌異構物 1

37, 對掌異構物 2

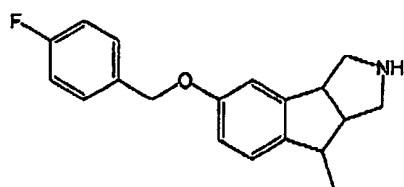


<0.1

<0.1

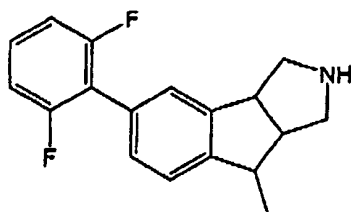
38			<0.1
38, 對掌異構物 1		<1	
38, 對掌異構物 2		<0.1	
39			<1
40			>10
41, 對掌異構物 1		<1	
41, 對掌異構物 2		<10	
42, 對掌異構物 1		<10	
42, 對掌異構物 2		<0.1	
43, 對掌異構物 2			<10
44, 對掌異構物 2			<10
45, 對掌異構物 2			<10

46, 對掌異構物 2



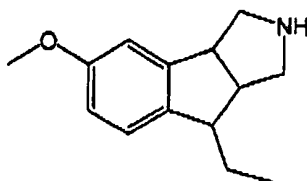
<10

47, 對掌異構物 2



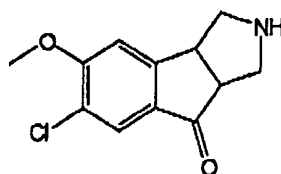
>10

48



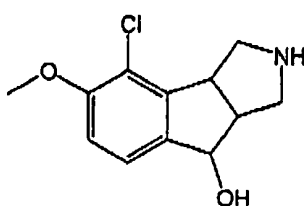
>10

53



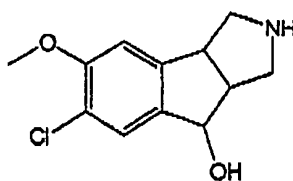
<1

54



<1

55



<10

五、中文發明摘要：

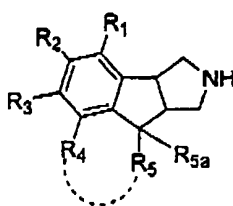
本發明一般而言係關於一系列化合物，含有該化合物之醫藥組合物，及該化合物與組合物作為治療劑之用途。更明確言之，本發明之化合物為三環狀茛并吡咯化合物。此等化合物係為血清素受體(5-HT)配位體，並可用於治療其中需要調節血清素受體(5-HT)活性之疾病、病症及症狀(例如焦慮、抑鬱及肥胖)。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

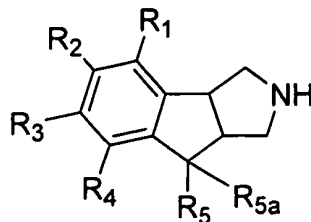
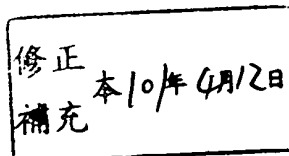
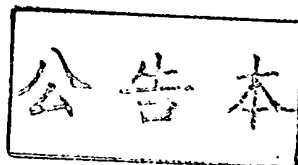
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物



其中 R_1 為 C_{1-5} 烷基、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或 H； R_2 為 C_{1-5} 烷基、 $-OR_6$ 、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或 H； R_3 為 C_{1-5} 烷基、 $-OR_6$ 、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或 H； R_4 為 C_{1-5} 烷基、鹵素、 CF_3 、芳基、雜芳基或 H； R_5 為 C_{1-5} 烷基、 $-OR_6$ 或 C_{2-6} 烯烴； R_{5a} 為 H；且 R_6 為 C_{1-5} 烷基或 H，且

其中芳基為苯基，或鄰位稠合之雙環狀碳環族基團，具有九至十個環原子，其中至少一個環為芳族；且雜芳基為單環狀芳族環，含有五或六個環原子，包含碳及 1, 2, 3 或 4 個雜原子，獨立選自由氧、硫及氮所組成之群，或自其衍生之八至十個環原子之鄰位稠合雙環狀雜環，或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其係選自下列所組成之群：

5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-羥基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-羥基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-(4-氟基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡

咯；

5-苄氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-(2-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

5-(3-氯基苄氧基)-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

6,7-二氯-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

4,5-二甲氧基-6-氯基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；

4,6-二氯-5-甲氧基-8-甲基-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯；及

6-(2,6-二氟苯基)-1,2,3,3a,8,8a-六氫茚并[1,2-c]吡咯。

3. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物，及藥學上可接受之載劑。
4. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療心血管病症、肥胖、抑鬱、精神分裂症、焦慮、迷亂性強迫病症、上癮、恐懼病症、睡眠病症、偏頭痛、第II型糖尿病、癲癇、恐怖症或精神病徵候簇。