

發明專利說明書 200526603

(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：

7-313 1005

※申請日期：

93.10.13

※IPC 分類：

C07D 241/04, 401/04,  
211/55, 207/14, 265/30,

## 一、發明名稱：(中文/英文)

稠合芳基和雜芳基衍生物、及其用法

FUSED-ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR USE

405/06, 409/06, 243/06,

413/06, 471/04,

C07C 215/42,

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

WYETH

A61K 31/496, 31/40,

31/135, 31/45-43,

A61P 15/100, 25/24,

13/00

代表人：(中文/英文)

威廉 T. 金/William T. King

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

## 三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 尤金約翰柴布斯奇/TRYBULSKI, EUGENE JOHN

2. 派齊艾琳馬漢尼/MAHANEY, PAIGE ERIN

3. 羅利丹尼爾克林姆/KRIM, LORI DANIELLE

4. 約瑟彼得撒巴土耳其/SABATUCCI, JOSEPH PETER

5. 蓋瑞保羅史塔克/STACK, GARY PAUL

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 5. 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 | 2003.10.14 | 60/510,811 |
| 2. 美國 | 2004.04.12 | 60/561,447 |
| 3. 美國 | 2004.05.11 | 60/570,056 |
| 4. 美國 | 2004.10.12 | 10/963,064 |

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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】

[0001]美國案 60/510,811 (2003 年 10 月 14 日申請)、60/561,447 (2004 年 4 月 12 日申請)、和 60/570,056 (2003 年 5 月 11 日申請) 之完整揭露係於此處併為參考文獻。

[0002]本發明係關於稠合芳基和雜芳基衍生物、含有這些衍生物之組成物、及其用於預防及治療可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的方法，其包括特別是如下之適應症：血管舒縮症狀 (vasomotor symptoms, VMS)、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

### 【先前技術】

[0003]血管舒縮症狀 (vasomotor symptoms, VMS)，也就是熱潮紅和夜間盜汗，這是與停經有關之最普遍的症狀，在步入自然或經手術所引發之停經的婦女之中，有 60% 至 80% 會發生此一症狀。VMS 可能是中樞神經系統 (CNS) 對性類固醇減少的一種因應。時至今日，對 VMS 最有效的療法是以激素為基礎的治療，包括雌激素及/或一些黃體激素。激素治療可有效緩和 VMS，但不是對所有女性都適用。現已認定，VMS 是因性類固醇含量的變化所引起的，且對男性與女性均會造成傷殘。熱潮紅可持續高達三十分鐘，其發作頻率由一週數次至一日多次發作，並不一定。病患

在體驗到熱潮紅時，會感到突如其來的熱感，快速由臉部往胸部及背部擴散，之後擴及全身。此症狀通常會伴隨大量流汗的徵狀，有時可在一小時內發作數次，通常在夜間發作。在夜間發作熱潮紅和大量流汗可能會導致睡眠中斷，目前認為，我們所觀察到的心理及情緒症狀，如緊張、疲勞、暴躁、失眠、憂鬱、健忘、頭痛、焦慮、緊張或精神無法集中，是由睡眠中斷後的熱潮紅和夜間盜汗所引起。(Kramer *et al.*, In: Murphy *et al.*, *3<sup>rd</sup> Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment- Proceedings*, Paris, France: SCI: 3-7 (1992))

[0004]在接受乳癌治療的婦女身上，可能會有更嚴重的熱潮紅，其原因如下：1).許多乳癌的倖存者都在使用泰莫西芬 (tamoxifen)，其最普遍的副作用便是熱潮紅；2).許多接受乳癌治療的女性都因化療而有早發性停經；3).有乳癌病史的女性擔心乳癌可能復發，一般都拒絕雌激素療法。(Loprinzi, *et al.*, *Lancet*, 2000, 356(9247): 2059-2063)

[0005]男性也會在類固醇激素 (雄激素) 斷除之後體驗到熱潮紅的症狀。在與年齡相關之雄激素降低的病例 (Katovich, *et al.*, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193(2): 129-35) 和與前列腺癌治療相關之激素缺乏 (hormone deprivation) 的極端病例中 (Berendsen, *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 2001, 419(1): 47-54)，此現象確實為真。在這些病人當中，有三分之一之多的病人會發生持久且頻發

的症狀，該症狀會嚴重到引起明顯的不適和不便。

[0006]這些症狀發生的確實機制目前尚未可知，但一般認為是控制體溫調節和血管舒縮活性的正常恆定機制受到擾亂所致。(Kronenberg *et al.*, "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1987, 65:1312-1324)

[0007]雌激素治療（如：雌激素替代療法）能緩解該症狀的事實，在這些症狀與雌激素缺乏之間建立了連結。舉例來說，停經便與多種上述其他急性症狀有關，且這些症狀一般會對雌激素有所反應。

[0008]目前認為，雌激素可能會刺激正腎上腺素（NE）及/或血清素（5-HT）兩種系統的活性（*J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1986, 236(3) 646-652）。其係假設，雌激素會調節在下視丘的體溫調節中心產生恆定的NE和5-HT含量，這些從下視丘經由腦幹/脊索和腎上腺至皮膚的下行路徑，係涉及正常皮膚溫度的維持。目前已知NE與5-HT再吸收抑制劑的作用會影響CNS和周邊神經系統（PNS）。VMS病理生理學係由中樞及週邊機制所中介，因此，CNS和PNS之間的交互作用可能解釋了SRI/NRIs雙重作用在體溫調節性失調的治療上的成效。事實上，這項生理觀點和CNS/PNS於VMS的牽涉可能解釋了意圖用以治療VMS的劑量為何比治療憂鬱行為所使用的劑量為低（Loprinzi, *et al. Lancet*, 2000, 356:2059-2063; Stearns *et al.*, *JAMA*, 2003, 289:2827-2834）。CNS/PNS在VMS病

理生理學上的交互作用和這份文件中呈現的數據，均可用以支持可瞄準正腎上腺素系統來治療 VMS 的聲明。

[0009]雖然激素療法（經由口服、皮下或植入）是 VMS 最普遍的治療方式，但有些病人無法忍受雌激素的治療（Berendsen, *Maturitas*, 2000, 36(3): 155-164, Fink *et al.*, *Nature*, 1996, 383(6598): 306）。此外，對於罹患激素敏感性癌症（如：乳癌或前列腺癌）或有患病風險的女性或男性，通常也不建議使用激素替代療法。因此，現正對非激素療法（如：氟西汀 (fluoxetine)、帕羅西汀 (paroxetine) [SRIs] 及可樂定 (clonidine)）進行臨床評估。WO9944601 揭示了一種藉由對人類女性投予氟西汀來減低熱潮紅的方法。目前也已在研究治療熱潮紅的其他選擇方式，包括類固醇、 $\alpha$ -腎上腺激導性促效劑、及  $\beta$ -阻斷劑，其成效各自不同。（Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, 36(3): 165-168）

[0010]目前已有報告顯示  $\alpha_2$ -腎上腺素激導性受器在體溫調節性失調中扮演一定的角色（Freedman *et al.*, *Fertility & Sterility*, 2000, 74(1): 20-3）。這些受器位於突觸前後，且於中樞及周邊神經系統中扮演中介的抑制角色。有四種不同的腎上腺激導性  $\alpha_2$  受器亞型，如： $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2C}$  和  $\alpha_{2D}$ （Mackinnon *et al.*, *TIPS*, 1994, 15: 119; French, *Pharmacol. Ther.*, 1995, 68: 175）。目前已有報告顯示非選擇性  $\alpha_2$ -腎上腺素受器拮抗劑育亨賓 (yohimbine) 會引發潮紅，且  $\alpha_2$ -腎上腺素激導性受器促效劑可樂定能緩和育亨賓的效果（Katovich, *et al.*, *Proceedings of the Society for*

*Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193(2): 129-35, Freedman *et al.*, *Fertility & Sterility*, 2000, 74(1): 20-3)。目前已使用可樂定來治療熱潮紅。然而，這類治療係與此處所描述的為減輕熱潮紅所必須使用之高劑量藥物所引起的許多非所欲副作用有關，且在相關技藝中為已知之治療。

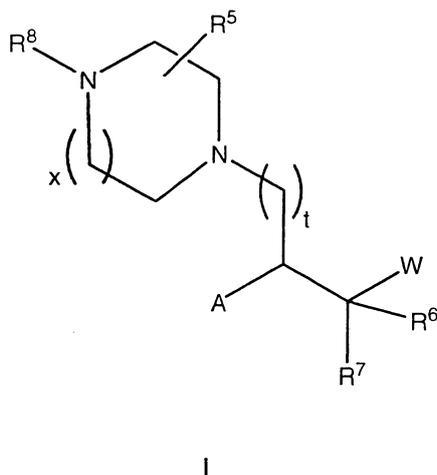
[0011]由於體溫調節及 CNS 和 PNS 在維持體溫調節恆定之交互作用的性質複雜多面，可針對血管舒縮症狀來發展多項療法和方法。本發明係集中在指向這些及其他重要用途之新穎化合物及含有這些化合物之組成物。

#### 【發明內容】

##### 發明概述

[0012]本發明係指向稠合芳基和雜芳基衍生物、含有這些衍生物之組成物、及其用於預防及治療可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的方法，其包括特別是如下之適應症：血管舒縮症狀（*vasomotor symptoms*, VMS）、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

[0013]在一具體例中，本發明係指向式 I 化合物：



或其醫藥可接受鹽；

其中：

A 為萘基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡嗪基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基，其中該 A 之 1 至 3 個碳原子任一者可選擇性以一個氮原子來替代，且其中該 A 選擇性以一或多個  $R^1$  來取代；

W 為 H 或  $OR^9$ ；

$R^1$  係獨立為 H、OH、烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、萘氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、硝基、三氟甲氧基、腓基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基甲氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基；

$R^5$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或三氟甲基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立為 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基；

或  $R^6$  和  $R^7$  可共同形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環；

其中該  $R^6$  和  $R^7$  之任一個碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代；

其中  $R^6$  和  $R^7$  可選擇性以  $R^5$  或 OH 來取代；或

其中  $R^6$  和  $R^7$  可形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環，其稠合至一個具有 4 至 6 個碳原子之環烷基環；

$R^8$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苄基（選擇性以苄氧基或苯氧基來取代）、萘基甲基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烷基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基甲基（選擇性為  $R^1$  來取代）、環烷基、環烯基、環烷基甲基（其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代，且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代）、環烯基甲基（其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代，且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代）；

或  $R^5$  和  $R^8$  與  $R^8$  所連接之氮原子共同形成一個選擇性以  $R^5$  來取代之環；

$R^9$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基 -C(=O)；

t 為 1、2 或 3；且

x 為 0、1 或 2。

[0014]在另一其他之具體例中，本發明係指向包括下列兩

者之組成物：

- a. 至少一種式 I 化合物，及
- b. 至少一種醫藥可接受載體。

[0015]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症係包括選自下列組群者：血管舒縮症狀、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

[0016]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防血管舒縮症狀之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0017]在另一其他之具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防憂鬱症之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0018]在另一其他之具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防性功能障礙之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之

有效量。

[0019]在進一步之具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防疼痛之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0020]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防胃腸及泌尿生殖疾病之方法，特別治療或預防是壓力性尿失禁或急迫性尿失禁之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0021]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防慢性疲勞症候群之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0022]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防纖維肌痛症候群之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

#### 圖式說明

[0023]可藉由下列詳細描述及所附圖式（其為本案之一部分）對本發明獲致更全面之理解。

[0024]第 1 圖為雌激素對於由正腎上腺素/血清素所中介之體溫調節的作用略圖。

[0025]第 2 圖為正腎上腺素和血清素與其個別受器（ $5\text{-HT}_{2a}$ 、 $\alpha_1$  和  $\alpha_2$ -腎上腺激導性受器）交互作用的圖示。

發明之詳細描述

[0026]本發明係指向稠合芳基和雜芳基衍生物、含有這些衍生物之組成物、及其用於預防及治療可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的方法，其包括特別是如下之適應症：血管舒縮症狀（VMS）、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

[0027]下列所提供之定義係爲了對本說明書中所用之詞語及縮寫達到全面的理解。

[0028]在此處及所附加之申請專利範圍中所用之非特定及特定之單數形式用語，除非文中清楚指定，否則其複數參考範圍亦包括在內。因此，舉例來說，「拮抗劑」之參考範圍包括多種拮抗劑在內；而「化合物」之參考範圍則包括一或多個化合物，及熟習該項技藝者所知之對等物等。

[0029]本說明書中的縮寫係與下列測量單位、技術、性質或化合物相等：「min」意爲分鐘、「h」意爲小時、「 $\mu\text{L}$ 」意爲微升、「mL」意爲毫升、「mM」意爲毫莫耳濃度、「M」意爲莫耳濃度、「mmole」意爲毫莫耳、「cm」意爲公分、「SEM」意爲平均值之標準差，且「IU」意爲國際單位。「 $\Delta^{\circ}\text{C}$ 」和 $\Delta$ 「ED<sub>50</sub>值」意爲對其所觀察之適應症產生50%緩和或50%之效果的劑量（50%平均最大終點）。

[0030]正腎上腺素轉運子（Norepinephrine transporter）係

縮寫為 NET。

人類正腎上腺素轉運子 ( Human norepinephrine transporter) 係縮寫為 hNET。

血清素轉運子 ( Serotonin transporter) 係縮寫為 SERT。

人類血清素轉運子 ( Human serotonin transporter) 係縮寫為 hSERT。

正腎上腺素再吸收抑制劑 ( Norepinephrine reuptake inhibitor) 係縮寫為 NRI。

選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑 ( Selective norepinephrine reuptake inhibitor) 係縮寫為 SNRI。

血清素再吸收抑制劑 ( Serotonin reuptake inhibitor) 係縮寫為 SRI。

選擇性血清素再吸收抑制劑 ( Selective serotonin reuptake inhibitor) 係縮寫為 SSRI。

正腎上腺素 ( Norepinephrine) 係縮寫為 NE。

血清素 ( Serotonin) 係縮寫為 5-HT。

皮下 ( Subcutaneous) 係縮寫為 sc。

腹膜內 ( Intraperitoneal) 係縮寫為 ip。

口服 ( Oral) 係縮寫為 po。

[0031]在這項揭露之本文中，使用了大量的詞語。用於此處之詞語「治療」包括預防性（如：預防疾病性質者）、治

療性或緩和性治療，且用於此處之「治療（患者）」亦包括預防性、治療性或緩和性地治療（患者）。

[0032]此處所用之詞語「有效量」係指以劑量形式、且在必要的時間內達到所欲之成效之有效量，其係有關血管舒縮症狀、憂鬱症、性功能障礙、或疼痛的預防或治療；特別是與血管舒縮症狀有關。「有效量」係指可在血管舒縮症狀患者身上增加正腎上腺素含量，以彌補其所缺乏之部份或全部類固醇可利用性的化合物、或化合物之組成物的量。改變激素含量會影響本發明所需之化合物量。舉例來說，停經期前所需之化合物含量可能較低，這是因為這時期的激素含量高於停經期中。

[0033]其應可知，本發明之組分的有效量係隨病患而異，不僅隨所選之特定化合物、組分或組成物、給藥途徑、和各組分於個體身上引發所欲反應的能力（單獨或與一或多個合併藥物併用）改變，也隨著下列因子改變：如需緩和之適應症的疾病狀態或嚴重程度、個體的激素含量、年齡、性別、體重、病患的病況、及所治療之病理適應症的嚴重程度、最近的醫療或特定病患當時的特殊飲食、及其他熟習該項技藝者可知之因子，依照主治醫生的判斷給予最後合適的劑量。劑量給藥法可能經由調整來提供改良的治療反應。有效量應優先考量組分之任何毒性或有害效應，而非治療或有益的成效。

[0034]較佳者，係在投予本發明化合物一段時間後，熱潮紅的次數較開始治療之前為少之劑量。與開始治療之前的

熱潮紅嚴重程度比較之下，這樣的治療也有益於減輕任一種病人仍會發作之熱潮紅的整體嚴重程度或其分布的密度。在憂鬱症、性功能障礙和疼痛方面，係在投予本發明之化合物一段時間後，能預防、緩和或排除症狀或適應症之劑量。

[0035]舉例來說，對罹病的病患來說，式 I 化合物可以下列劑量給藥，較佳為在從約 0.1 mg/日至約 200 mg/日之劑量，更佳為從約 1 mg/日至約 100 mg/日，且最佳為從約 1 mg/日至 50 mg/日，給藥時間係足以減低及/或實質上消除熱潮紅或或憂鬱症之症狀或適應症、性功能障礙、或疼痛的次數及/或嚴重程度。

[0036]詞語「組分」、「化合物之組成物」、「化合物」、「藥物」或「藥理活性劑」或「活性劑」或「醫藥」在此處的使用可互相替換，其係指一品目之一或多種化合物或組成物，其當投予患者（人類或動物）時，可藉由局部及/或全身性作用來引發所欲藥理及/或生理效應。

[0037]詞語「組分」、「藥物」或「藥理活性劑」或「活性劑」或「醫藥」在此處的使用可互相替換，其係指一品目之一或多種化合物或組成物，當其投予一有機體（人類或動物）時，可藉由局部及/或全身性作用來引發所欲之藥理及/或生理效應。

[0038]詞語「調節」係指可增強或抑制生物活性或方法之功能性質的能力，舉例來說，受器結合或訊息傳遞活性。

這樣的增強或抑制可能是在特定事件發生時才發生，如訊息傳遞路徑之活化及/或可能只在特定細胞型中發生。調節劑意圖包括任一化合物，如：抗體、小分子、胜肽、寡肽類、多肽類或蛋白；較佳為小分子或胜肽。

[0039]此處所用之詞語「抑制劑」係指任一可抑制、壓制、壓抑或減低一特定活性之製劑，其特定活性如血清素再吸收活性、或正腎上腺素再吸收活性。

[0040]詞語「抑制劑」意圖包括任一在哺乳類動物（較佳為人類）正腎上腺素再吸收、或血清素再吸收與正腎上腺素再吸收兩者展現出部分、完全、競爭性及/或抑制性效應之化合物，從而降低或阻斷（其較佳者為降低）部分或全部之內生性正腎上腺素再吸收、或血清素再吸收與正腎上腺素再吸收兩者所造成的生物效應。其如：抗體、小分子、胜肽、寡肽類、多肽類或蛋白；較佳者為小分子或胜肽。

[0041]在本發明中，式 I 化合物可製備為醫藥可接受鹽之形式。此處所用之詞語「醫藥可接受鹽」係指自醫藥可接受之非毒性酸來製備的鹽類包括無機鹽類和有機鹽類。合適的非-有機鹽類包括無機酸和有機酸，如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、蘋果酸、順丁烯二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羧萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸等。特佳者為氫氯酸、氫溴酸、磷酸和硫酸；最佳者為氫氯酸鹽。

[0042]此處所用之「投予（或投藥）」意為直接投予本發明之化合物或組成物、或投予在體內會形成等量活性化合物或物質的前藥、衍生物或類似物。

[0043]詞語「患者」或「病患」係指可用本發明之組成物及/或方法來加以治療之動物，包括人類在內。除非特別指出其中一種性別，詞語「患者」意指雄性與雌性兩種性別。因此，詞語「病患」包括可自血管舒縮症狀、憂鬱症、性功能障礙或疼痛之治療或預防中得益之任一哺乳類動物，如人類；特別是當該哺乳類動物為處於停經期前、停經期中或停經期後期間的雌性時。進一步言之，詞語「病患」涵括了包括人類在內的雌性動物，而在人類之中，除卻已經過了停經的年長婦女以外，接受子宮切除或因其他原因使雌激素的生產受到壓制的女性（如接受長期皮質類固醇治療、罹患庫欣氏症候群或生殖腺發育不全者）亦包括在內。然而，詞語「病患」非意圖限於女性。

[0044]詞語「早發性停經」或「人為性停經」係指在40歲之前發生原因不明的卵巢衰竭，其可能與抽煙、生活在高海拔地區、或營養不良有關。人為性停經可經由卵巢截除、化療、骨盆放射、或任一損及卵巢血流供應的方法產生。

[0045]詞語「停經期前」意為在停經之前；詞語「停經期中」意為在停經中；而詞語「停經期後」意為在停經之後。「卵巢切除」意為將一個或兩個卵巢移除，根據下列文獻，會產生影響：Merchenthaler *et al.*, *Maturitas*, 1998, 30(3): 307-316.

[0046]「副作用」係指所用藥劑或方法之效用以外的結果，為藥物所引發之不良效應，特別是在其給藥所能獲益之處以外的組織或器官系統上的不良效應。舉例來說，在高劑量 NRIs 或單用 NRI/SRI 化合物的例子中，詞語「副作用」可指這類症狀，如：嘔吐、噁心、流汗和潮紅。(Janowsky, *et al.*, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1984, 45(10 Pt 2): 3-9)

[0047]此處所用之「烷基」係指具有 1 至約 20 個碳原子之直鏈或支鏈脂族烴鏈，較佳為具有 1 至 10 個碳原子，更佳為具有 1 至 6 個碳原子，又更佳為具有 1 至 4 個碳原子；如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、和異己基。低級烷基係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基。

[0048]此處所用之「烷氧基」係指 R-O-基，其中 R 為具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

[0049]此處所用之「烷氧基羰基」係指 R-O-C(=O)-基，其中 R 為具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

[0050]此處所用之「烷醯基」係指 R-C(=O)-基，其中 R 為具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

[0051]此處所用之「烷醯氧基」係指 R-C(=O)-O-基，其中 R 為具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

[0052]此處所用之「烷基胺基羰基」係指 R-NH-C(=O)-基，其中 R 為具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

[0053]此處所用之「烷基羰基胺基」係指 R-C(=O)-NH 基，



義之  $R^1$  來取代。

[0058]此處所用之「雜環」係指一穩定之 5-至 7-員單環或雙環、或 7-至 10-員雙環雜環，其係為飽和、部分不飽和、或不飽和（芳族），且其含有個碳原子和從 1 至 4 個獨立選自 N、O 和 S 所構成之組群的雜原子，且包含任一由如上述定義之雜環稠合至一苯環之雙環基。氮及硫雜原子可選擇性被氧化。雜環可於任一雜原子或碳原子連接到其側基，以形成穩定結構。只要所得化合物穩定，此處所描述之雜環可在碳或氮原子上被取代。若有特別註明，雜環中之氮原子可選擇性變成原有的四分之一（quaternized）。其較佳者，雜環中 S 和 O 原子之總數大於 1，且這些雜原子非為互相接鄰者。其較佳者，雜環中 S 和 O 原子之總數不大於 1。雜環之實例包括但不限於：1H-吡啶基、2-吡咯啉酮基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-嘧啶酮基、4aH-咪唑基、4H-喹啉基、6H-1,2,5-噻二吡基、吡啶基、氮吡基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑酮基、咪唑基、4H-咪唑基、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、或  $\gamma$ -咪唑基、吡啶基、吡啶基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、伸吡啶基、吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異噻唑基、異噻唑基、異噻唑基、嗎

啉基、啉啞基、八氫異喹啉基、喹二啞基、1,2,3-喹二啞基、1,2,4-喹二啞基、1,2,5-喹二啞基、1,3,4-喹二啞基、喹啞啞基、喹啞基、喹啞啞基嘧啞基、啡啞基、啡啞基、啡啞基基、啡啞基、啡啞基、啡啞基、氧硫雜蔥基、啡啞基、酞啞基、哌啞基、哌啞基、喋啞基、哌啞酮基、4-哌啞酮基、喋啞基、嘍啞基、哌喃基、吡啞基、吡啞啞基、吡啞啞基、吡啞基、嗒啞基、吡啞喹啞基、吡啞咪啞基、吡啞噻啞基、吡啞基、吡啞基、嘧啞基、吡咯啞基、吡咯啞基、吡咯基、喹啞啞基、喹啞基、4*H*-喹啞基、喹啞基、喹啞基、喹啞基、四氫呋喃基、四氫異喹啞基、四氫喹啞基、6*H*-1,2,5-噻二啞基、1,2,3-噻二啞基、1,2,4-噻二啞基、1,2,5-噻二啞基、1,3,4-噻二啞基、噻蔥基、噻啞基、噻吩基、噻吩并噻啞基、噻吩并喹啞基、噻吩并咪啞基、噻吩基、三啞基、1,2,3-三啞基、1,2,4-三啞基、1,2,5-三啞基、1,3,4-三啞基、吡基。較佳之雜環包括但不限於吡啞基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啞基、咪啞基、吡啞基、苯并咪啞基、1*H*-吡啞基、喹啞啞基、苯并三啞基、苯并異喹啞基、喹啞基、苯并喹啞基、或靛紅醯基 (isatinoyl)。亦包括在內者，舉例來說，係含有上述雜環之稠合環和螺形化合物。

[0059]此處所用之「雜芳基甲基」係指 R-CH<sub>2</sub>-基，其中 R 爲一如此處定義之雜芳基。

[0060]此處所用之「雜芳基甲氧基」係指 R-CH<sub>2</sub>-O-基，其中 R 爲一如此處定義之雜芳基。

[0061]此處所用之「雜芳氧基」係指 R-O-基，其中 R 爲一

如此處定義之雜芳基。

[0062]此處所用之「雜芳基甲氧基」係指  $R-CH_2-O$ -基，其中  $R$  為一如此處定義之雜芳基。

[0063]此處所用之「環烷基」係指一選擇性經取代之烷基，其結構有一或多個具有從 3 至約 20 個碳原子（及其中所有碳原子範圍及特定數目之組合及次組合）之環，其中又以從 3 至約 10 個碳原子較佳。多環結構可為橋接或稠合環結構。其官能基包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基、2-[4-異丙基-1-甲基-7-氧-雙環[2.2.1]庚烷基]、2-[1,2,3,4-四氫-伸萘基]、和金剛烷基。

[0064]此處所用之「環烷基甲基」係指  $R-CH_2$ -基，其中  $R$  為一如此處定義之環烷基。

[0065]此處所用之「環烯基」係指一選擇性經取代之烯基，其結構有一或多個具有從 3 至約 20 個碳原子（及其中所有碳原子範圍及特定數目之組合及次組合）之環，其中又以從 3 至約 10 個碳原子較佳。多環結構可為橋接或稠合環結構。其官能基包括但不限於環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環辛烯基。

[0066]此處所用之「環烯基甲基」係指  $R-CH_2$ -基，其中  $R$  為一如此處定義之環烯基。

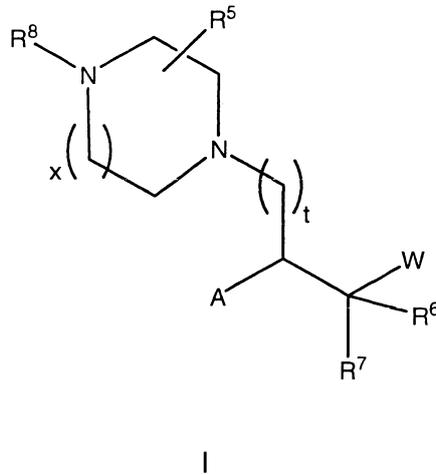
[0067]此處所用之「亞磺基」係指一含有  $-S(=O)$ -基之化合物或部分。

[0068]此處所用之「磺醯胺基」係指一含有  $-S(O)_2-NH$ -基之部分。

[0069]此處所用之「磺醯基」係指一含有  $-S(O)_2-$  基之部分。

[0070]此處所用之「鹵素」係指氯、溴、氟和碘。

[0071]在一具體例中，本發明係指向式 I 化合物：



或其醫藥可接受鹽；

其中：

A 為萘基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基，其中該 A 之 1 至 3 個碳原子任一者可選擇性以一個氮原子來替代，且其中該 A 選擇性以一或多個  $R^1$  來取代；

W 為 H 或  $OR^9$ ；

$R^1$  係獨立為 H、OH、烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、萘氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、硝基、三氟甲氧基、腈基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基（選擇性以一

或多個  $R^1$  來取代)、雜芳氧基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、雜芳基甲氧基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基;

$R^5$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或三氟甲基;

$R^6$  和  $R^7$  係獨立為 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基;

或  $R^6$  和  $R^7$  可共同形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環;

其中該  $R^6$  和  $R^7$  之任一個碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代;

其中  $R^6$  和  $R^7$  可選擇性以  $R^5$  或 OH 來取代; 或

其中  $R^6$  和  $R^7$  可形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環, 其稠合至一個具有 4 至 6 個碳原子之環烷基環;

$R^8$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苄基(選擇性以苄氧基或苯氧基來取代)、萘基甲基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、苯基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、雜芳基甲基(選擇性為  $R^1$  來取代)、環烷基、環烯基、環烷基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代, 且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代)、環烯基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代, 且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代);

或  $R^5$  和  $R^8$  與  $R^8$  所連接之氮原子共同形成一個選擇性以  $R^5$  來取代之環;

$R^9$  為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-C(=O);

t 為 1、2 或 3；且

x 為 0、1 或 2。

[0072]在 某些較佳具體例中，

A 為 萘基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基，其中該 A 之 1 至 3 個碳原子任一者可選擇性以一個氮原子來替代，且其中該 A 選擇性以一或多個  $R^1$  來取代；

W 為 H 或  $OR^9$ ；

$R^1$  係獨立為 H、OH、烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、萘氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、硝基、三氟甲氧基、腈基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基甲氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基；

$R^5$  為 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、或三氟甲基；

$R^6$  和  $R^7$  共同形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環；

$R^8$  為 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、苄基（選擇性以苄氧基或苯氧基來取代）、萘基甲基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯基  $(C_2-C_6)$  烷基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基甲基（選擇性為  $R^1$  來取代）、環烷基、環烯基、環烷基甲

基（其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代，且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代）、環烯基甲基（其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代，且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代）；

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>8</sup> 與 R<sup>8</sup> 所連接之氮原子共同形成一個選擇性以 R<sup>5</sup> 來取代之環；

R<sup>9</sup> 為 H；

t 為 1 或 2；且

x 為 1 或 2。

[0073]在某些較佳具體例中，A 為萘基、噻吩基、吡啶基、咪喃基、苯并咪喃基、異苯并咪喃基、吡基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基。

[0074]在某些較佳具體例中，W 為 H；在某些其他較佳具體例中，W 為 OR<sup>9</sup>。

[0075]在某些較佳具體例中，R<sup>1</sup> 係獨立為 H、OH、烷基（特別是甲基、乙基、丙基和丁基）、烷氧基（特別是甲氧基和乙氧基）、鹵素（特別是氯、氟和溴）、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基、苯氧基、萘氧基、硝基、三氟甲氧基、腈基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基甲氧基、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基。

[0076]在某些較佳具體例中，R<sup>5</sup> 為 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基（特別

是甲基、乙基、丙基和丁基)。

[0077]在某些較佳具體例中， $R^6$  和  $R^7$  係獨立為 ( $C_1-C_6$ ) 烷基 (特別是甲基、乙基、丙基和丁基) 或 ( $C_3-C_6$ ) 環烷基 (特別是環丙基、環丁基和環己基)。

[0078]在某些較佳具體例中， $R^6$  和  $R^7$  可共同形成一 4 至 8 個碳原子之環。

[0079]在某些較佳具體例中， $R^8$  為 H、( $C_1-C_6$ ) 烷基 (特別是甲基、乙基、丙基和丁基)、苄基、萘基甲基、苯基 ( $C_2-C_6$ ) 烷基、雜芳基甲基、或環烷基 (特別是環丙基、環丁基和環己基)、環烯基、環烷基甲基、環烯基甲基。

[0080]在某些較佳具體例中， $R^5$  和  $R^8$  與  $R^8$  所連接之氮原子共同形成一個選擇性以  $R^5$  來取代之環。

[0081]在某些較佳具體例中， $R^9$  為 H、( $C_1-C_4$ ) 烷基 (特別是甲基或乙基)。

[0082]在某些較佳具體例中， $t$  為 1；在某些較佳具體例中， $t$  為 2；在某些較佳具體例中， $t$  為 3。

[0083]在某些較佳具體例中， $x$  為 0；在某些較佳具體例中， $x$  為 1；在某些較佳具體例中， $x$  為 2。

[0084]在某些較佳具體例中， $A$  為萘基、苯并噻吩基、噻吩基、喹啉基、吲哚基。

[0085]在某些較佳具體例中， $R^1$  為氫、OH、鹵素、 $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_6$  烷氧基。

[0086]在某些較佳具體例中， $R^6$  和  $R^7$  例如可形成一個 4、5、6、7 或 8 員環 (如：環己基環)，其中一個碳係選擇性

為氮； $R^6$  和  $R^7$  所形成之環係可例如以 H 或  $C_1-C_6$  烷基來取代。

[0087]在有些較佳具體例中，其烷基、 $R^6$  和  $R^7$  係獨立為甲基或乙基。

[0088]在有些較佳具體例中，W 為 OH。

[0089]在有些較佳具體例中，t 為 1 或 2。

[0090]在有些較佳具體例中，x 為 1。

[0091]在有些較佳具體例中， $R^8$  為 H、( $C_1-C_6$ ) 烷基（特別是甲基、乙基、丙基和丁基）、苄基、萘基甲基、苯基 ( $C_2-C_6$ ) 烷基、雜芳基甲基、環烷基（特別是環丙基、環丁基和環己基）、環烯基、環烷基甲基、或環烯基甲基。

[0092]較佳式 I 化合物包括：

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氫化物；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環戊醇二氫氫化物；

3-乙基-2-(1-萘基)-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氫化物；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環戊醇二氫氫化物；

1-甲基-4-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]哌啶-4-醇二氫氫化物；

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氫化物；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氮化物；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇二  
氫氮化物；

4-三級丁基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇  
二氫氮化物；

3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)-2-(1-萘基)戊-3-醇二  
氫氮化物；

4-乙基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氮化物；

4-甲基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氮化物；

4-三級丁基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]  
環己醇二氫氮化物；

1-[1-(2,5-二氯噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇  
二氫氮化物；

1-[1-(5-氯噁吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氮化物；

1-[1-(5-溴噁吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氮化物；

1-[1-(5-氯噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氮化物；

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(5-氯噁吩-3-基)乙基]環  
己醇二氫氮化物；

1-[1-(1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二  
氫氯化物；

1-[1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己  
醇二氫氯化物；

1-[1-(1H-吡啶-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氯化物；

1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氯化物；

1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環  
己醇二氫氯化物；

[(1R)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]  
環己醇二氫氯化物；

1-[(1S)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙  
基]環己醇二氫氯化物；

1-[1-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己  
醇二氫氯化物；

1-[1-(1-苯并噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二  
氫氯化物；

1-(2-哌啶-1-基-1-喹啉-3-基乙基)環己醇二氫氯化  
物；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環辛醇二氫氯化物；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環辛醇二氫  
氯化物；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環庚醇二氫氯化物；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環庚醇二氫  
氯化物；

1-[1-(5-甲氧基-1-苯并噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]  
環己醇二氫氯化物；

1-[1-(4-溴噁吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫  
氯化物；

4-乙基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環  
己醇二氫氯化物；

4-甲基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環  
己醇二氫氯化物；

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化  
物；

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化  
物；

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]  
環己醇；及

其醫藥可接受鹽。

[0093]本發明有些化合物可含有對掌中心，且這樣的化合物可能是以立體異構物（如：鏡像異構物）之形式存在。本發明包括所有這樣的立體異構物，及其任一混合物，包括外消旋混合物在內。立體異構物之外消旋混合物亦為本發明範圍內之本質上純的立體異構物。此處所用之詞語「本質上純(的)」係指相對於其他各種可能之立體異構物而

言，所欲之立體異構物有至少約 90 莫耳%，更佳為至少約 95 莫耳%，且最佳為至少約 98 莫耳%。較佳之鏡像異構物可藉由熟習該項技藝者已知之任一方法，自外消旋混合物中分離出來，其方法包括高效液相層析(HPLC)、對掌鹽類之形成與結晶，或以此處所描述之方法來製備，如可見於：Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron*, 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0094]本發明包括式 I 化合物之前藥。此處所用之「前藥」意為一種可在活體內藉由代謝方式（如：水解）轉化為式 I 化合物的化合物。該項技藝中已知有多種前藥之形式，如於下列文獻中討論者：Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed). 「Design and Application of Prodrugs,」 *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 1992, 8:1-38, Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77:285 *et seq.*; and Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug*

*Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

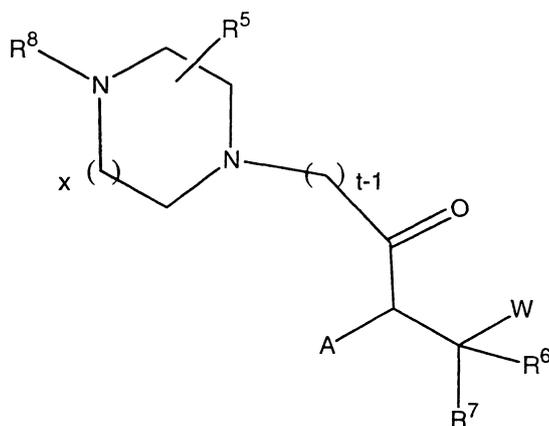
[0095]進一步言之，式 I 化合物可以非溶劑合物、及與醫藥可接受溶劑一起之溶劑合物形式存在，該醫藥可接受溶劑如水、乙醇等。一般認為，就本發明目的而言，溶劑合物形式係與非溶劑合物形式相等。

[0096]本發明之化合物以多種熟習該項技藝者所熟知之方法加以製備。舉例來說，該化合物可藉由下述方法、或熟習該項技藝者所知之變化來加以合成。與本發明有關之所有的揭露方法係考慮以下列規模加以實施：包括毫克、克、(多)克、仟克、(多)仟克或商用產業規模。

[0097]將可確實了解者，所出現的官能基在合成的過程中可能含有保護基。已知保護基本身為可選擇性附加或移除官能性質之化學官能基，如羥基和羧基。這些官能基出現在化學化合物中，提供不對化合物所暴露之化學反應條件反應之官能性質。多種保護基中任一者可為本發明所用。根據本發明，其可用之保護基可見於下文之描述：Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

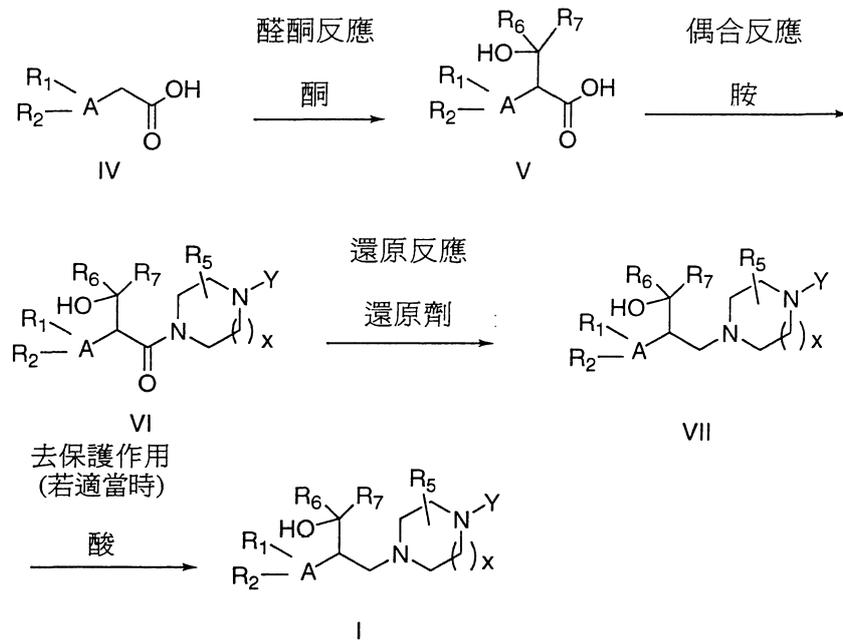
[0098]本發明亦提供用以製備下式化合物之方法，其方法包括下列之一：

a) 將一下式化合物



- (其中  $R^{5-8}$ 、 $x$ 、 $t$ 、 $A$  和  $W$  如此處定義) 加以還原，  
 得出式 I 化合物；如有必要，其任一反應基或位置在  
 反應期間受到保護基的保護，並於其後移除；或
- b) 將式 I 化合物 (其中  $R^8$  為氫) 以一烷基化劑加以烷基  
 化，得出式 I 化合物 (其中  $R^8$  如此處定義但不為氫)；  
 或
- c) 將具有反應性取代基之式 I 化合物轉化為具有不同取  
 代基之式 I 化合物；或
- d) 將一鹼性式 I 化合物轉化為醫藥可接受鹽，反之亦然。

[0099]舉例來說，本發明之化合物係根據下列一般性敘述  
 及特定實施例來進行合適的製備，除非另有註明，所用之  
 多種化合物係如式 I 之定義。用以製備本發明化合物的試  
 劑可經購入取得，或可由文獻中所描述之標準程序來加以  
 製備。根據本發明，式 I 化合物係由下列反應流程圖 (流  
 程圖 1-5) 來加以製備。



流程圖 1

其中

$Y = H$ 、 $R_8$  或  $P$ ；

$P$  為一胺保護基，較佳者為（但不限於）三級丁氧基羰基；

$A$  係如前所述，且可選擇性以一或多個  $R^1$  來取代；

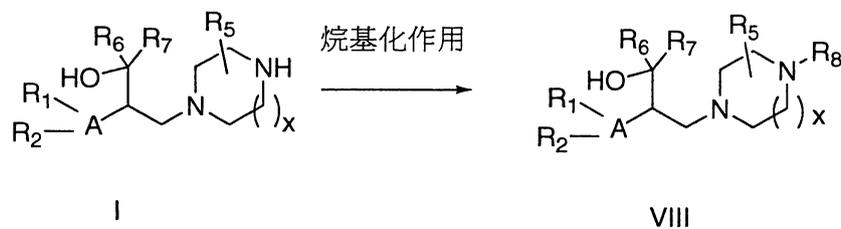
且

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $x$  係如前所述。

[0100]當  $Y = P$  時，式 I 化合物可由式 VI 化合物經還原反應、再經去保護作用來製備，否則則省略去保護作用步驟。當  $P =$  三級丁氧基羰基時，可利用任一胺甲酸酯之去保護作用的習知方法來進行這項轉化。根據本發明之較佳具體例，去保護作用係用質子酸（如：氫氟酸）來進行。還原反應係用任一將醯胺還原為胺的習知方法來進行。根據本發明之較佳具體例，係將式 VI 化合物以溶於四氫呋喃之硼烷溶液加以處理，並於  $70-80^{\circ}C$  加熱。

[0101]式 VI 化合物可經由式 V 化合物與一合適的經取代二級或一級胺偶合來製備。該反應係以任一將羧酸活化以形成醯胺的習知方法來進行。在本發明之較佳具體例中，係在合適的經取代二級或一級胺和三乙基胺存在的情況下，用苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽來處理該羧酸。

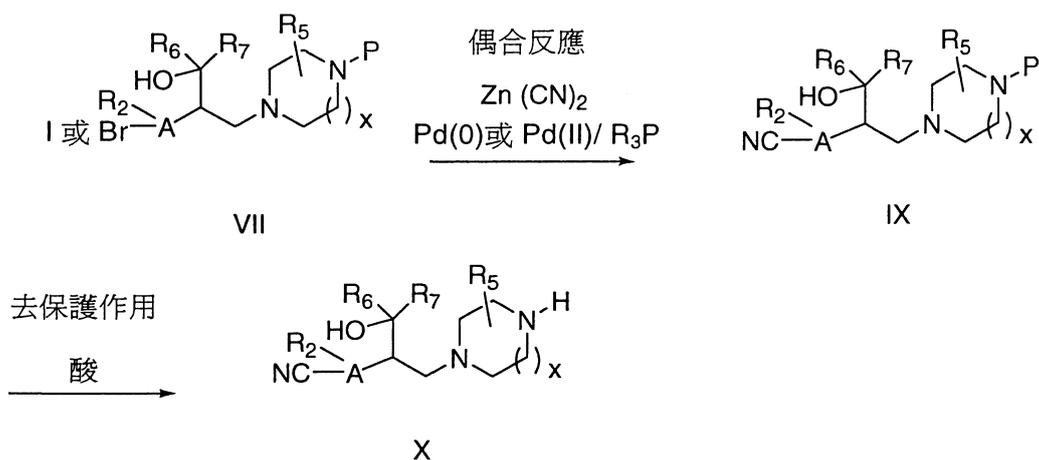
[0102]式 V 化合物係由一合適的經取代酮與式 IV 之芳基或雜芳基乙酸經由醛酮反應來製備。式 IV 之芳基或雜芳基乙酸可經購入取得、或為可由文獻中所描述之標準程序加以製備之已知化合物。式 IV 化合物係表示具有一個  $\alpha$  碳原子之有機酸，因此與酮之反應係發生在該羧酸之  $\alpha$  碳原子上。該反應係以任一使羧酸之  $\alpha$  碳原子與酮反應的習知方法來進行。一般來說，在這些醛酮反應中，酮係與乙酸之二陰離子反應。該陰離子可與一強有機鹼（如二異丙基醯胺鋰，以及其他有機鋰鹼）生成。該反應係於低沸點溶劑（如四氫呋喃）中於低溫進行，以從  $-80^{\circ}\text{C}$  至約  $-50^{\circ}\text{C}$  為較佳。



流程圖 2

如欲產生式 VIII 化合物，其可由  $\text{Y}=\text{H}$  之式 I 化合物經由以甲基鹵化物進行之烷基化作用、或經由以醛或酮進行之還原性胺化作用來形成。可利用任一以烷基鹵化物將二級胺

烷基化的習知方法，此外，可利用任一進行還原性胺化作用的習知方法。根據本發明之較佳具體例，欲形成  $R_8$ =甲基之式 VIII 化合物時，係將溶於甲酸之胺和甲醛的混合物於  $60^\circ\text{C}$ - $80^\circ\text{C}$  加熱；如欲形成  $R_8$ =甲基以外之低級烷基的式 VIII 化合物，係將溶於二氯甲烷之胺和合適的經取代醛或酮的混合物以三乙醯氧基硼氫化物加以處理。

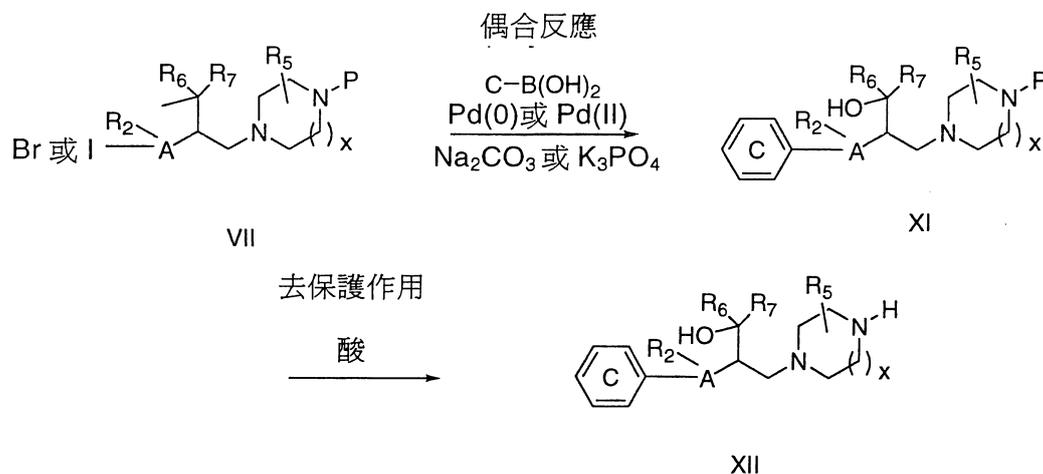


流程圖 3

[0103]如欲產生  $R_1$ =腈基之式 X 化合物，其可由  $P$ =胺保護基之式 IX 化合物來形成， $P$  較佳（但不限於）為三級丁氧基羰基。在  $P$ =三級丁氧基羰基的例子中，可利用任一胺甲酸酯之去保護作用的習知方法來進行這項轉化。根據本發明之較佳具體例，去保護作用係用質子酸（如：氫氟酸）來進行。

[0104]式 IX 化合物可由  $R_1$ =碘或溴且  $Y=P$  之式 VII 化合物來形成（見流程圖 1）。可利用任一將芳基碘化物或芳基溴化物轉化為芳基腈的習知方法來進行這項轉化。根據本發明之較佳具體例，係將式 VII 之芳基溴化物以氰化鋅、1,1'-二(二苯基膦基)雙茂鐵、鋅塵、和催化性叁(二亞苺基丙酮)

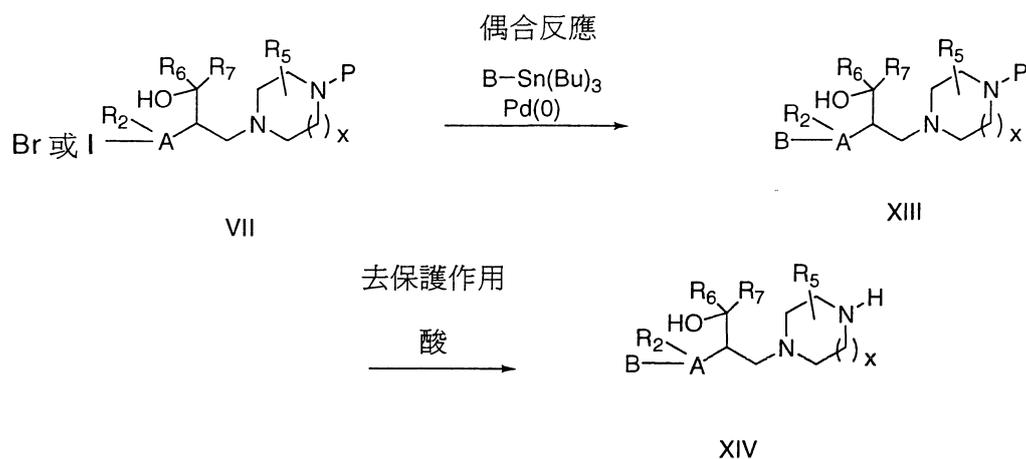
二鈀來加以處理。該反應係於高沸點溶劑（如 *N,N*-二甲基甲醯胺）中、於氮氣環境下、在已提高之溫度（從  $100^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$  為較佳）下進行。式 VII 化合物係於流程圖 1 製備。如欲以式 X 化合物來形成式 VIII 化合物，可遵循略述於流程圖 2 之程序。



流程圖 4

[0105] 如若所欲， $R_1$ =溴或碘且  $Y=P$  之式 VII 化合物（見流程圖 1）亦可用以形成  $C$ =苯基、經取代苯基、雜芳基、或經取代雜芳基之式 XII 化合物。式 XII 化合物可由  $R_1$ =溴或碘之式 VII 化合物經以芳基硼酸或芳基錫烷進行之交叉偶合反應來形成。可用任一以芳基硼酸或芳基錫烷將芳基碘化物或芳基溴化物交叉偶合的習知方法。根據本發明之較佳具體例，係以合適的經取代芳基硼酸、鹼（如：碳酸鈉或磷酸鉀）、和催化性肆（三苯基膦）鈀(0)或[1,4-貳-(二苯基膦)丁烷]鈀(II)二氯化物來處理式 VII 之芳基碘化物或芳基溴化物。該反應係在水存在的情況下、於高沸點溶劑（如 *N,N*-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、或 1,2-二甲氧基乙烷）中、於氮氣環境下、在已提高之溫度（從  $70^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$  為較

佳)下進行。如欲由式 XII 化合物形成式 VIII 化合物，可遵循略述於流程圖 2 之程序。



流程圖 5

其中 B 為烯基或炔基。

[0106]如欲產生 B=炔基或烯基之式 XIV 化合物，其可由 R<sub>1</sub>=溴或碘且 Y=P 之式 VII 化合物來形成（見流程圖 1）。式 XIII 化合物可由 R<sub>1</sub>=溴或碘之式 VII 化合物，以合適的經取代烯基或炔基錫烷進行之交叉偶合反應來形成。可用任一以烯基或炔基錫烷將芳基碘化物或芳基溴化物交叉偶合的習知方法。根據本發明之較佳具體例，係將式 VII 之芳基碘化物或芳基溴化物以合適的經取代烯基或炔基錫烷和催化性肆(三苯基磷)鈀(0)來加以處理。該反應係於高沸點溶劑(如 N,N-二甲基甲醯胺或甲苯)中、於氮氣環境下、在已提高之溫度(從 90°C 至約 120°C 為較佳)下進行。式 XIV 化合物係如流程圖 1 之描述，由式 XIV 化合物來形成。如欲以式 XIV 化合物來形成式 VIII 化合物，可遵循略述於流程圖 2 之程序。

[0107]式 I 化合物具有一不對稱碳原子，根據本發明，較

佳立體構型為 *S*。如欲產生式 I 化合物之 *R* 或 *S* 異構物，這些化合物可以任一習知方法分離成所欲之異構物。較佳方法係經高效液相層析 (HPLC) 或經由超臨界液相層析來分離 Y=P 之式 VI 醯胺或式 VII 醯胺、或式 I 胺或式 VIII 胺的異構物。

[0108] *R* 和 *S* 異構物之分離亦可藉由式 V 苯基乙酸之低級烷基酯的形成來達成。可利用任一由羧酸形成酯的習知方法，用任一式 IV 化合物之對應低級烷基酯類的酵素酯水解來進行分離 (見如, Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 7053), 導致對應之對掌酸和對掌酯的形成。該酯和該酸可以任一由酯分離出酸的習知方法加以分離。

[0109] 在其他具體例中，本發明係指向多種醫藥組成物，包括：

- a. 至少式 I 化合物或其醫藥可接受鹽；及
- b. 至少一種醫藥可接受載體。

一般來說，式 I 化合物或其醫藥可接受鹽以醫藥組成物之總重計，係以從約 0.1 重量%，至約 90 重量%之含量存在；較佳者為，式 I 化合物或其醫藥可接受鹽以醫藥組成物之總重計，係以至少約 1 重量%之含量存在；更佳者為，式 I 化合物或其醫藥可接受鹽以醫藥組成物之總重計，係以至少約 5 重量%之含量存在；又更佳者為，正腎上腺素再吸收抑制劑或其醫藥可接受鹽以醫藥組成物之總重計，係以至少約 10 重量%之含量存在；又再更佳者為，式 I 化合物

或其醫藥可接受鹽以醫藥組成物之總重計，係以至少約 25 重量%之含量存在。

[0110]這樣的組成物係根據可接受之醫藥程序加以製備，如於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 所描述者。醫藥可接受載體係可與配方中其他成分相容，且為生物可接受者。

[0111]本發明之化合物可由口服或非經口給藥，為純藥或與習知醫藥載體併合。合用的固體載體可包括一或多種物質，其可作為風味劑、潤滑劑、助溶劑、懸浮劑、充填劑、助滑劑、壓縮助劑、黏結劑或錠劑崩散劑、或封囊材料。在散劑方面，其載體為與細分活性成分混合之細分固體。在錠劑方面，活性成分係以一合適比例與具有必須的壓縮性質之載體混合，並壓縮為所欲之形狀和大小。散劑和錠劑較佳為含有至多 99% 活性成分者。合適的固體載體包括：舉例來說，磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、糖類、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯基吡咯啶、低熔點蠟、和離子交換樹脂。

[0112]液態載體可用以製備溶液、懸浮液、乳狀液、糖漿和酏劑。本發明之活性成分可溶解或懸浮於醫藥可接受液態載體中，其醫藥可接受液態載體如水、有機溶劑、此二者之混合物、或醫藥可接受油類或脂肪。液態載體可含有其他合適的醫藥添加物，如助溶劑、乳化劑、緩衝液、保存劑、甜味劑、風味劑、懸浮劑、稠化劑、色素、黏度調

節劑、安定劑、或滲透壓調節劑。用於口服和非經口給藥的合適液態載體範例包括水（特別是含有如上述之添加物者，如：纖維素衍生物，較佳為羧甲基纖維素鈉溶液）、醇類（包括單元醇類和多元醇類，如：二醇類）及其衍生物、以及油類（如：分餾椰子油和花生油）。用於非經口給藥的載體也可為一油酯，如油酸乙酯和肉荳蔻酸異丙酯。無菌液態載體係用於作為非經口給藥之用的無菌液體形式組成物。

[0113]為無菌溶液或懸浮液之液體醫藥組成物可以下列方式給藥，舉例來說，肌肉注射、腹膜內注射或皮下注射。無菌溶液亦可用靜脈注射來給藥。口服給藥可為液體或固體組成物形式。

[0114]較佳者，醫藥組成物係為單位劑量形式。如：錠劑、膠囊、散劑、溶液、懸浮液、乳狀液、顆粒劑、或栓劑。在這樣的Form中，該組成物係再次分為含有合適量之活性成分的單位劑量。單位劑量形式可為包裝之組成物如袋裝散劑、小瓶、針藥管、預充填之針筒、或含有液體之小包。單位劑量形式可如膠囊或錠劑本身，或可為合適數目之任一於包裝形式的該組成物。

[0115]在本發明之另一具體例中，可用於本發明之化合物可與一或多個其他醫藥活性劑（如用以治療哺乳類動物之任一其他醫學適應症的藥劑）一起投予哺乳類動物。這類的醫藥活性劑之實例包括：止痛劑、血管增生抑制劑、抗腫瘤藥、抗糖尿病藥、抗感染劑、或胃腸藥、或其組合。

[0116]一或多個其他醫藥活性劑可用治療有效量來同時給藥（如同一時間個別給藥、或於一醫藥組成物中一起給藥）及/或用一或多個本發明之化合物先後給藥。

[0117]詞語「合併治療」係指投予兩種以上治療劑或化合物，來治療在本揭露中所描述之治療性適應症或病症，如：熱潮紅、盜汗、體溫調節性相關之適應症或病症、及其他。這類的給藥包括將各型治療劑以共同給藥方式來使用。無論是哪一種方式，該治療方式將提供治療此處所描述之適應症或病症之藥物合併的良性效應。

[0118]給藥途徑可為任一可將活性式 I 化合物有效地傳送到合適或所欲之作用位置的途徑，如口服給藥、經鼻給藥、經肺給藥、經皮給藥，如被動或離子電滲（iontophoretic）遞送法；或非經口給藥，如：直腸、儲存（depot）、皮下注射、靜脈注射、尿道內給藥、肌肉注射、鼻內給藥、眼內給藥之溶液或軟膏劑。進一步言之，式 I 化合物與其他活性成分一起的給藥可能為共同給藥或同時給藥。

[0119]咸信，此所描述之本發明代表在可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的治療、緩和、抑制、及/或預防的領域上一項實質上的突破。其包括特別是如下之適應症：血管舒縮症狀（VMS）、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

[0120]因此，在一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症包括選自下列組群之適應症：血管舒縮症狀、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

[0121]「血管舒縮症狀」、「血管舒縮不穩定症狀」和「血管舒縮障礙」包括但不限於熱潮紅（潮紅）、失眠、睡眠障礙、情緒障礙、暴躁、過度流汗、夜間盜汗、疲勞等，其係特別是由體溫調節性失調所引起者。

[0122]詞語「熱潮紅」為專門術語，係指體溫之暫時性障礙，其典型係為患者突發皮膚潮紅，通常伴隨流汗。

[0123]詞語「性功能障礙」包括但不限於與性慾及/或性興奮有關之適應症。

[0124]此處所用之「胃腸及泌尿生殖疾病」包括大腸激躁症、症狀性 GERD、食道過敏、非潰瘍性消化不良、非心臟性胸痛、膽道異動症（biliary dyskinesia）、歐迪氏括約肌（sphincter of Oddi）失調、尿失禁（如：急迫性尿失禁、壓力性尿失禁、真性壓力性尿失禁、及混合性尿失禁）（包括非自願性排便或排尿，及滴/漏糞便或尿液，其可能由一

或多個原因引起，其原因包括但不限於括約肌交替控制病理學、認知功能喪失、膀胱過度擴張、過度反射及/或非自主性尿道鬆弛、膀胱相關肌肉無力、或神經性異常)、間質性膀胱炎(激躁性膀胱)、及慢性骨盆疼痛(包括但不限於外陰疼痛、攝護腺疼痛、和直腸疼痛)。

[0125]此處所用之「慢性疲勞症候群」(CFS)為一種以生理症狀為特徵之適應症，其係選自虛弱、肌肉酸痛及疼痛、過度睡眠、萎靡、發燒、喉嚨痛、淋巴結痛、記憶喪失及/或心智集中力喪失、失眠、睡眠障礙、局部性疼痛、瀰漫性疼痛、疲勞、及其組合。

[0126]此處所用之「纖維肌痛症候群」(FMS)包括FMS和其他身體形式症(somatoform disorders)，包括與下列項目相關之FMS：憂鬱、身體化症(somatization disorder)、轉化症(conversion disorder)、疼痛症(pain disorder)、慮病症(hypochondriasis)、身體變形症(body dysmorphic disorder)、未分化身體形式症(undifferentiated somatoform disorder)、和其他未註明之身體形式症(somatoform NOS)。FMS和其他身體形式症會伴隨生理症狀，該生理症狀係選自廣泛性提高之感覺刺激異常、觸摸痛(無害之刺激所引起的疼痛)之痛覺異常、痛覺過敏(對疼痛性刺激的敏感度增加)形式之痛覺異常、及其組合。

[0127]此處所用之「神經系統疾病」包括成癮病症(包括酒精、尼古丁、和其他精神活性物質所引起者)和戒斷症狀、與年齡相關之學習及心智病症(包括阿茲海默症)、神

經性厭食症、神經性暴食症、其他伴隨或未伴隨過動症狀之注意力缺失、躁鬱症、疼痛（包括係選自下列組群之慢性疼痛：下背痛、非典型胸痛、頭痛（如叢集性頭痛）、偏頭痛、帶狀疱疹性神經痛、幻肢痛、骨盆疼痛、臉部肌筋膜疼痛、腹部疼痛、頸部疼痛、中樞痛、牙痛、類鴉片抗藥性疼痛、內臟疼痛、手術疼痛、骨損傷疼痛、勞動或生產期間之疼痛、燒傷引起之疼痛、產後疼痛、心絞痛、神經病變性疼痛（如周邊神經病變、和糖尿病神經病變）、術後疼痛、以及與此處所描述之神經系統疾病並存之疼痛）、情感循環性人格違常（cyclothymic disorder）、憂鬱症（包括重鬱症、難治性憂鬱症、青少年憂鬱症、和輕鬱症）、抑鬱症、其他轉化廣泛性焦慮症（GAD）、肥胖（如：肥胖或過重病患之減重）、強迫症及相關頻譜異常（spectrum disorders）、對立性反抗症、恐慌症、創傷後壓力症、經前焦躁症（如經前症候群、及黃體後期焦躁症）、精神病症（包括精神分裂症、情感性精神分裂症、和類精神分裂症）、季節性抑鬱症、睡眠障礙（如嗜睡症和遺尿症）、社交恐懼症（包括社交焦慮症）、選擇性血清素再吸收抑制（SSRI）「過度疲乏」症候群（如：在一開始產生滿意之反應的時期過後，無法持續對SSRI療法產生滿意之反應的病患）。

[0128]在一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防血管舒縮症狀之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0129]當雌激素含量低、或無雌激素時，NE 和 5-HT 之間的正常含量會有所改變，而這種神經傳導物質含量的改變可能會使體溫調節中心之敏感度產生變化。改變後的化學含量可能會在體溫調節中心轉變為熱的感覺，因應這項轉變，下視丘可能會活化下行的自律神經路徑，並經由血管擴張和流汗（熱潮紅）來散熱（第 1 圖）。因此，雌激素斷除可能會產生正腎上腺素活性的改變。

[0130]在腦幹之核周質（perikarya）中合成的正腎上腺素會在下視丘和腦幹的神經末梢釋出。在下視丘中，NE 會調節位於體溫調節中心之神經元的活性；在腦幹中，NE 會刺激血清素神經元（5HT），並經由腎上腺激導性  $\alpha_1$  及腎上腺激導性  $\alpha_2$  突觸後受器來作用，刺激血清素系統之活性。其反應為，5-HT 神經元也會調節體溫調節中心之活性，並反饋至 NE 神經元。經由這個反饋連結，5-HT 經由對 5-HT<sub>2a</sub> 受器作用，來抑制 NE 神經元之活性。突觸裂隙中的正腎上腺素也會被位於 NE 神經元中的 NE 轉運子（NET）抓住。該轉運子會回收再利用 NE，並使之用於多種神經傳導（第 2 圖）。

[0131]本發明係提供藉由恢復正腎上腺素之減退活性的方法來用於血管舒縮症狀之治療。正腎上腺素在下視丘或在腦幹中的活性可因下列因素而升高：(i)阻斷 NE 轉運子之活性、(ii)以拮抗劑阻斷突觸前腎上腺激導性  $\alpha_2$  受器之活性、或 (iii)以 5-HT<sub>2a</sub> 拮抗劑阻斷 5-HT 於 NE 神經元之活性。

[0132]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之

患者身上治療或預防憂鬱症之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0133]在又其他之具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防性功能障礙之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0134]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防胃腸及泌尿生殖疾病之方法，特別是壓力性尿失禁或急迫性尿失禁，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0135]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防慢性疲勞症候群之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0136]在另一具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防纖維肌痛症候群之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0137]在進一步之具體例中，本發明係指向用以在有此需要之患者身上治療或預防疼痛之方法，係包括下列步驟：對該類患者投予至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

[0138]疼痛可如急性疼痛（短期）或慢性疼痛（規律性復發或永久性者）。該疼痛亦可為中樞性或周邊性。

[0139]疼痛之實例可為急性或慢性，且可用根據本發明之方法加以治療。其係包括發炎性疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、腰薦椎疼痛、頸部或上背疼痛、內臟疼痛、體痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、外傷或手術所引起的疼痛（如燒傷疼痛或牙痛）、或頭痛（如偏頭痛、或緊張性頭痛）、或這些疼痛的合併疼痛。熟習該項技藝者將可了解，這些疼痛彼此可能會有所重疊；舉例來說，發炎引起的疼痛亦可為內臟或肌肉骨骼疼痛性質者。

[0140]在本發明之一更佳具體例中，係將可用於本發明之化合物投予哺乳類動物來治療慢性疼痛，其如：與下列項目相關之神經病變性疼痛，如，周邊或中樞神經系統的危害或其病理性改變；癌症疼痛；與下列項目相關之內臟疼痛，如腹部、骨盆、及/或會陰部位或胰臟炎；與下列項目相關之肌肉骨骼疼痛，如下背痛或上背痛、脊椎痛、纖維肌痛、顳骨與下頷關節或肌筋膜疼痛症候群；與下列項目相關之骨痛，如骨頭或關節之退化性病變（如骨關節炎、風濕性關節炎、或脊椎狹窄）、頭痛（如偏頭痛、或緊張性頭痛）、或與感染相關之疼痛（如 HIV）、鐮刀形血球貧血、自體免疫病症、多發性硬化症、或發炎（如骨關節炎、或風濕性關節炎）。

[0141]根據此處所描述之方法，在一更佳具體例中，本發明之化合物可用於治療慢性疼痛，其係為：神經病變性疼

痛、內臟疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、癌症疼痛或發炎性疼痛或其組合。發炎性疼痛可與多種醫學適應症相關，如骨關節炎、風濕性關節炎、手術、或損傷。神經病變性疼痛可與下列項目相關，如糖尿病神經病變、周邊神經病變、帶狀疱疹後神經痛、三叉神經痛、腰椎或頸椎根神經病變、纖維肌痛、舌咽神經痛、反射性交感神經失養症、灼痛（*casualgia*）、丘腦症候群、神經根剝離、或由損傷所引起且使周邊及/或中樞神經敏感化的神經傷害（如幻肢痛、反射性交感神經失養症、或開胸術後疼痛）、癌症、化學損傷、毒素、營養不良、或病毒或細菌感染（如帶狀瘰（*shingles*）或 HIV），或其組合。用於本發明化合物之方法進一步包括各種治療，其中神經病變性疼痛是一種在轉移性浸潤、軟組織痛、燒傷、或與丘腦適應症相關之中樞痛適應症之後發生的適應症。

[0142]如前所述，本發明之方法可用於治療體痛及/或內臟疼痛性質者。舉例來說，可根據本發明之方法加以治療之體痛，包括與在手術、牙科醫療程序、燒傷、或創傷性身體損傷之中所體驗到之結構性損傷或軟組織損傷之相關疼痛。可根據本發明之方法加以治療之內臟疼痛，其實例包括那些與內部器官弊病相關或其所引起之各型疼痛，如潰瘍性結腸炎、大腸激躁症、激躁性膀胱、庫欣氏症（*Crohn's disease*）、風濕病（接合點疼痛）、腫瘤、胃炎、胰臟炎、器官感染或膽道病症、或其組合。熟習該項技藝者將可察知，根據本發明之方法治療的疼痛亦可能與下列適應症相

關：痛覺過敏、觸摸痛、或此兩者。此外，這些慢性疼痛可伴隨或未伴隨周邊或中樞神經敏感化。

[0143]可用於本發明之化合物也可用於治療與女性適應症有關之急性及/或慢性疼痛，其亦可意指女性特有之疼痛。這樣的疼痛組群係包括女性獨有或以女性為主之類型，包括與下列項目相關之疼痛：經期、排卵、懷孕或生產、流產、子宮外孕、逆行性月經、濾泡破裂或黃體囊腫、骨盆腔內臟激躁、子宮纖維瘤、子宮腺瘤、子宮內膜異位、感染和發炎、骨盆腔器官缺血、閉塞、腹內黏連、骨盆腔內臟發生解剖學上的扭曲、卵巢囊腫、骨盆之支撐喪失、腫瘤、骨盆腔鬱血或有關非婦科成因所引起之疼痛。

#### 【實施方式】

[0144]本發明於下列實施例中進一步定義，除非另有說明，其中所有之份及百分比均為重量份及重量百分比，且溫度為攝氏溫度。應了解這些表示本發明較佳具體例之實施例係僅用以描述。熟習該項技藝者可由上述討論及這些實施例掌握本發明之重要特徵，並在不背離其精神及範圍的情況下對本發明作出各種改變及修正，使之適應各種用途及條件。

文獻實施例 1-a：醛醇反應：酸中間產物之製備

[0145]溶於無水四氫呋喃（50 mL）之二異丙基胺（7.87 mL，56.2 mmole）溶液於氮氣環境下冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，並以正丁基鋰溶液（溶於己烷類之 2.5M 溶液，22 mL，55.0 mmole）逐滴處理。將所得溶液增溫至 $0^{\circ}\text{C}$ ，並攪拌 15 分

鐘。將該溶液再冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，並經導管以溶於四氫呋喃(20 mL)之 3-氯苯基乙酸(4.0 g, 23.4 mmole)溶液加以處理。之後使該反應增溫至  $25^{\circ}\text{C}$ ，在此攪拌 45 分鐘，之後再冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。之後經導管加入溶於四氫呋喃(10 mL)之環己酮(3.65 mL, 35.3 mL)溶液，所得混合物於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 1.5 小時。之後加入氯化銨之飽和水溶液終止該反應，將四氫呋喃真空移除。所得殘餘物溶解於 2 N 之氫氧化鈉水溶液(30 mL)，並以乙酸乙酯(1 x 30 mL)清洗。之後加入 2 N 之氫氯酸水溶液，將水層酸化至  $\text{pH}=1$ ，產物以乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，並真空濃縮，以產出 6.05 g(96%)之純化(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸，為白色固體。HRMS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$  之理論值，268.0866；實測值(ESI\_FT)，291.0748。

b) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和環己酮來製備。HRMS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$  之理論值，312.0361；實測值(ESI\_FT)，350.99924。

c) 在一類似的方法中，(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙酸係由 2-萘乙酸和環丁酮來製備。HRMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$  之理論值，256.1099；實測值(ESI\_FT)，279.09927。

d) 在一類似的方法中，3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸係由 3,4-二氯苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  301/303/305 ( $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ );  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3$  之分析理論

值：C, 55.46; H, 5.32; N, 0.00. 實測值：C, 55.42; H, 5.30; N, 0.00.

- e) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  283 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{18}H_{20}O_3$  之理論值, 284.1412; 實測值 (ESI\_FT), 307.13001.
- f) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸係由 3-三氟甲氧基苯基乙酸和環己酮來製備。HRMS:  $C_{15}H_{17}F_3O_4$  之理論值, 318.1079; 實測值 (ESI), 317.1013.
- g) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸係由 4-三氟甲氧基苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  317 ( $[M-H]^-$ ).
- h) 在一類似的方法中，(4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 4-溴苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  313/315 ( $[M+H]^+$ );  $C_{14}H_{17}BrO_3$  之分析理論值：C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00. 實測值：C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00.
- i) 在一類似的方法中，(3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸係由 3,4-二氯苯基乙酸和 1-甲基-4-哌啶酮來製備。HRMS:  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3 \cdot HCl$  之理論值, 353.0352; 實測值 (ESI\_FT), 318.0653.
- j) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和環丁酮來製備。HRMS:

$C_{12}H_{13}BrO_3$  之理論值, 284.0048; 實測值 (ESI\_FT), 306.99337.

k) 在一類似的方法中, (1-羥基環丁基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸係由 3-三氟甲氧基苯基乙酸和環丁酮來製備。HRMS:  $C_{13}H_{13}F_3O_4$  之理論值, 290.0766; 實測值 (ESI), 289.0686.

l) 在一類似的方法中, (3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 3-溴-4-甲氧基苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  341/343 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{15}H_{19}BrO_4$  之理論值, 342.0467; 實測值 (ESI\_FT), 341.03897.

m) 在一類似的方法中, (1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸係由 3-三氟甲基苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  301 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{15}H_{17}F_3O_3$  之理論值, 302.1130; 實測值 (ESI\_FT), 325.1024.

n) 在一類似的方法中, (4-苄氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 4-苄氧基苯基乙酸和環己酮來製備。

o) 在一類似的方法中, (1-羥基環丁基)(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和環丁酮來製備。

p) 在一類似的方法中, (3,4-二氯苯基)(1-羥基環丁基)乙酸係由 3,4-二氯苯基乙酸和環丁酮來製備。HRMS:  $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$  之理論值, 274.0163; 實測值 (ESI\_FT), 273.00881.

- q) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸係由 2-萘乙酸和環己酮來製備。HRMS:  $C_{18}H_{20}O_3$  之理論值，284.1412；實測值 (ESI\_FT), 323.10414.
- r) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和 1-甲基-4-哌啶酮來製備。HRMS:  $C_{14}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl$  之理論值，363.0237；實測值 (ESI\_FT), 328.05356.
- s) 在一類似的方法中，(1-羥基環戊基)(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和環戊酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  269 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{17}H_{18}O_3$  之理論值，270.1256；實測值 (ESI\_FT), 293.11485.
- t) 在一類似的方法中，2-(3-溴苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸係由 3-溴苯基乙酸和 3-戊酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  299/301 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{13}H_{17}BrO_3$  之理論值，300.0361；實測值 (ESI\_FT), 323.02505.
- u) 在一類似的方法中，2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-丙基己酸係由 3-溴苯基乙酸和 4-庚酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  283/285 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{15}H_{21}ClO_3$  之理論值，284.1179；實測值 (ESI\_FT), 307.1074.
- v) 在一類似的方法中，2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸係由 3-氯苯基乙酸和 3-戊酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  255/257 ( $[M+H]^+$ ).

- w) 在一類似的方法中，3-乙基-3-羥基-2-(1-萘基)戊酸係由1-萘乙酸和3-戊酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  271 ( $[M-H]^-$ ).
- x) 在一類似的方法中，(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-萘基)乙酸係由2-萘乙酸和1-甲基-4-哌啶酮來製備。HRMS:  $C_{18}H_{21}NO_3$  之理論值，299.1521; 實測值 (ESI\_FT), 300.15911.
- y) 在一類似的方法中，2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸係由3-溴-4-甲氧基苯基乙酸和3-戊酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  329/331 ( $[M+H]^+$ ).
- z) 在一類似的方法中，(4-苄氧基苯基)(1-羥基環丁基)乙酸係由4-苄氧基苯基乙酸和環丁酮來製備。
- aa) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(1-羥基十氫萘基)乙酸係由3-氯苯基乙酸和十氫伸萘-1-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  321/323 ( $[M-H]^-$ ).
- bb) 在一類似的方法中，(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸係由3-溴-4-甲氧基苯基乙酸和4-三級丁基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  397/399 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{19}H_{27}BrO_4$  之理論值，398.1093; 實測值 (ESI\_FT), 421.09875.
- cc) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(2-羥基十氫萘基)乙酸係由3-氯苯基乙酸和十氫伸萘-2-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  321/323 ( $[M-H]^-$ ).

- dd) 在一類似的方法中，(4-三級丁基-1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和 4-三級丁基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{22}H_{28}O_3$  之理論值, 340.2038; 實測值 (ESI\_FT), 363.19309.
- ee) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和四氫-2*H*-哌喃-4-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  269 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{13}H_{15}ClO_4$  之理論值, 270.0659; 實測值 (ESI\_FT), 293.05499.
- ff) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和 4-三級丁基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  367/369 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{18}H_{25}BrO_3$  之理論值, 368.0987; 實測值 (ESI\_FT), 391.0878.
- gg) 在一類似的方法中，2-(3-溴苯基)-3-羥基-3-丙基己酸係由 3-溴苯基乙酸和 4-庚酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  327/329 ( $[M+H]^+$ ).
- hh) 在一類似的方法中，2-(3-氯苯基)-3,3-雙環丙基-3-羥基丙酸係由 3-氯苯基乙酸和雙環丙基酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  279.0801 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{15}H_{17}ClO_3$  之理論值, 280.0866; 實測值 (ESI), 279.0801;  $C_{15}H_{17}ClO_3$  之分析理論值: C, 64.17; H, 6.10; N, 0.00. 實測值: C, 64.05; H, 6.31; N, 0.00.

- ii) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和 3,3,5,5-四甲基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  367/369 ( $[M-H]^-$ ).
- jj) 在一類似的方法中，(4-乙基-1-羥基環己基)-(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和 4-乙基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  311 ( $[M-H]^-$ ).
- kk) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和 4-三級丁基環己酮來製備。
- ll) 在一類似的方法中，(4-甲基-1-羥基環己基)-(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和 4-甲基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  297 ( $[M-H]^-$ ).
- mm) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和四氫-2*H*-哌喃-4-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  313/315 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{13}H_{15}BrO_4$  之理論值, 314.0154; 實測值 (ESI\_FT), 315.02244.
- nn) 在一類似的方法中，(3-苄氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 3-苄氧基苯基乙酸和環己酮來製備。
- oo) 在一類似的方法中，(3-溴苯基)(2-羥基-2-金剛烷基)乙酸係由 3-溴苯基乙酸和金剛酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  363/365 ( $[M-H]^-$ ).
- pp) 在一類似的方法中，(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸係由 3-溴-4-甲氧基苯基乙酸

和四氫-2*H*-哌喃-4-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  343/345 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{14}H_{17}BrO_5$  之理論值, 344.0259; 實測值 (ESI\_FT), 367.01582.

qq) 在一類似的方法中, (3-苄氧基苯基)(1-羥基環丁基)乙酸係由 3-苄氧基苯基乙酸和環丁酮來製備。

rr) 在一類似的方法中, (5-氯噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙酸係由 5-氯-2-噻吩-3-乙酸 (實施例 142) 和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  273/275 ( $[M-H]^-$ ).

ss) 在一類似的方法中, (5-溴噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙酸係由 5-溴-2-噻吩-3-乙酸 (實施例 143) 和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  317/319 ( $[M+H]^+$ )

tt) 在一類似的方法中, 1-苯并噻吩-3-基(1-羥基環己基)乙酸係由 1-苯并噻吩-3-基乙酸和環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  289 ( $[M-H]^-$ )

uu) 在一類似的方法中, (2-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 2-溴苯基乙酸和環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  311/313 ( $[M-H]^-$ )

vv) 在一類似的方法中, (4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸係由 4-溴苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  313/315 ( $[M+H]^+$ );  $C_{14}H_{17}BrO_3$  之分析理論值: C, 53.69; H, 5.47; N, 0.00. 實測值: C, 53.87; H, 5.42; N, 0.00.

ww) 在一類似的方法中, (4-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸係由 4-溴苯基乙酸和環丁酮來製備。

- xx) 在一類似的方法中，(1-甲基-1H-吡啶-3-基)(1-羥基環己基)乙酸係由 N-甲基-3-吡啶乙酸和環己酮來製備。
- yy) 在一類似的方法中，(1-(三級丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吡啶-3-基)(1-羥基環己基)乙酸係由[1-(三級丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸<sup>1</sup>和環己酮來製備。
- zz) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)(1,1'-聯苯-4-基)乙酸係由 4-聯苯乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  309 ([M-H]<sup>-</sup>)
- aaa) 在一類似的方法中，(1-羥基環丁基)[4-三氟甲氧基]苯基]乙酸係由 4-三氟甲氧基苯基乙酸和環丁酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  289 ([M-H]<sup>-</sup>).
- bbb) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)[4-苯氧基苯基]乙酸係由 4-苯氧基苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  325 ([M-H]<sup>-</sup>).
- ccc) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸係由 3-苯氧基苯基乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  325 ([M-H]<sup>-</sup>). C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 0.1 H<sub>2</sub>O 之分析理論值：C, 73.19; H, 6.82. 實測值：C, 73.04; H, 6.88.
- ddd) 在一類似的方法中，(1-萘基)(1-羥基環辛基)乙酸係由 1-萘基乙酸和環辛酮來製備。

---

<sup>1</sup> Solid-phase synthesis of polyamine spider toxins and correlation with the natural products by HPLC-MS/MS. Manov, Nikolay; Tzouros, Manuel; Chesnov, Sergiy; Bigler, Laurent; Bienz, Stefan. Institute of Organic Chemistry, University of Zurich, Zurich, Switz. *Helvetica Chimica Acta* (2002), 85(9), 2827-2846

- eee) 在一類似的方法中，[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙酸 (DE2556474, 1976, M. Kucher; B. Brunova; J. Grimova; N. Oldrich) 和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  373;
- fff) 在一類似的方法中，(1-萘基)(1-羥基環庚基)乙酸係由 1-萘乙酸和環庚酮來製備。
- ggg) 在一類似的方法中，2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁酸係由 3-氯苯基乙酸和丙酮來製備。MS (ES)  $m/z$  226.9.
- hhh) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和 3,3,5,5-四甲基環己酮來製備。MS (ES)  $m/z$  323.2.
- iii) 在一類似的方法中，(1-羥基-環己基)-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙酸係由 5-甲氧基苯并[b]噻吩乙酸 (Campaigne, E.; Kim, C.S.; Pinza, M.; Pifferi, G. *J. Heterocyclic Chem.* 1983, 20, 1697-1703) 和環己酮來製備。HRMS:  $C_{15}H_{17}F_3O_4$  之理論值, 318.1079; 實測值 (ESI), 317.1013.
- jjj) 在一類似的方法中，(2-羥基十氫萘基)(1-萘基)乙酸係由 1-萘乙酸和十氫伸萘-2-酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  337 ( $[M-H]^-$ ).

kkk) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(4-甲基-1-羥基環己基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和 4-甲基環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  281/283 ( $[M-H]^-$ ).

111) 步驟 1: 將溶於 *N,N'*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之 4-(氯甲基)聯苳 (0.92 g, 4 mmole) 和 氰化鉀 (.039 g, 6 mmole) 混合物於 80°C 加熱 16 小時。於時間終點將溶液倒入水中，並以乙酸乙酯萃取 2 次，將萃取物合併並經矽膠塞過濾。將濾液濃縮，以產出 4-(苯乙基苯基)乙腈，為油，其可不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 2: 將得自上述反應之 4-(苯乙基苯基)乙腈以 6 N 氫氨酸水溶液 (10 mL) 加以處理，並於 95°C 加熱 4 小時。將該反應冷卻至 0°C，並加入固體氫氧化鉀，直到達到 pH 14。將該溶液以二乙基醚清洗兩次，之後以濃氫氨酸將所得水層酸化至 pH 1。產物以二乙基醚 (2 x 50 mL) 萃取，合併之醚萃取物以硫酸鎂乾燥並濃縮。所得固體以己烷研磨並過濾，得出 0.64 g 之 4-(2-苯基乙基)苯基]乙酸，為灰白色固體。MS (ESI)  $m/z$  239.

步驟 3: 在一類似的方法 (如文獻實施例 I-a) 中，(1-羥基環己基)[4-(2-苯基乙基)苯基]乙酸係由 [4-(2-苯基乙基)苯基]乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  337.

mmm) 步驟 1：將 3-氟-4-羥基苯基乙酸 (0.85 g, 3.62 mmole) 和苄基溴化物 (1.30 g, 7.60 mmole) 加入含有 *N,N'*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 的燒瓶，之後加入碳酸鉀 (1.25 g, 9.00 mmole)，溶液於 50°C 加熱 4 小時。加入 2 N 氫氧化鈉水溶液 (10 mL) 並維持加熱再 16 小時。於時間終點將溶液倒入水中，並以二乙基醚清洗兩次。將該醚萃取物，水層以濃氫氯酸酸化，直到達到 pH 1。之後產物以二乙基醚 (2 x 50 mL) 萃取，合併之醚層以硫酸鎂乾燥並濃縮，以得出 0.95 g 之 4-苄氧基-3-氟苯基乙酸，其可如是用於下一步驟。MS (ESI)  $m/z$  325.

步驟 2：在一類似的方法 (如文獻實施例 I-a) 中，[4-(苄氧基)-3-氟苯基](1-羥基環己基)乙酸係由 [4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙酸和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  357.

nnn) 在一類似的方法中，[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙酸係由 [4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸和環己酮來製備。MS (ES)  $m/z$  369.0.

ooo) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，{3-氟-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}乙酸係由 {3-氟-4-羥基-苯基}乙酸和 3-甲氧基苄基氯化物來製備。

步驟 2：在一類似的方法 (如文獻實施例 I-a) 中，[3-氟-4-(3-甲氧基-苄氧基)-苯基](1-羥基-環己基)

乙酸係得自 {3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}乙酸和環己酮。

ppp) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}乙酸係由 {3-氯-4-羥基-苯基}乙酸和 2-甲氧基苄基氯化物來製備。MS (ES) m/z 304.9.

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，[3-氯-4-(2-甲氧基-苄氧基)-苯基]-(1-羥基-環己基)-乙酸係得自 {3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}乙酸和環己酮。

qqq) 在一類似的方法中，[(3R)-1-羥基-3-甲基環戊基][3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸係由 (3-三氟甲氧基-苯基)-乙酸和 3(R)-甲基-環戊酮來製備。

rrr) 在一類似的方法中，(1-羥基-2,2-二甲基-環戊基)-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙酸係由 (3-三氟甲氧基-苯基)-乙酸和 2,2-二甲基-環戊酮來製備。

sss) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸係由 (6-甲氧基-2-萘基)乙酸 (Harrison, Ian Thomas; Lewis, Brian; Nelson, Peter; Rooks, Wendell; Roszkowski, Adolph; Tomolonis, Albert; Fried, John H. *J. Med. Chem.* 1970, 13, 203-5) 和環己酮來製備。MS (ES) m/z 313.0; HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 315.15909; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 315.159.

ttt) 在一類似的方法中，(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(1-羥基環己基)乙酸係由(3-氯-4-甲氧基苯基)乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  297 ( $[M-H]^-$ ).

uuu) 在一類似的方法中，(1-羥基環己基)-(4-苯乙氧基苯基)乙酸係由(4-苯乙氧基苯基)乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  353 ( $[M-H]^-$ ).

vvv) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸係由(4-羥基苯基)乙酸和 2-(4-氟苯基)乙基溴化物來製備。MS(ESI)  $m/z$  273 ( $[M-H]^-$ ).

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-(1-羥基-環己基)-乙酸係由{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  371 ( $[M-H]^-$ ).

www) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，[4-(2-伸萘-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸係由(4-羥基苯基)乙酸和 1-(2-溴乙基)萘來製備。MS(ESI)  $m/z$  305 ( $[M-H]^-$ ).

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，(1-羥基-環己基)-[4-(2-伸萘-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸係由[4-(2-伸萘-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  403 ( $[M-H]^-$ ).

xxx) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸係

由(4-羥基苯基)乙酸和4-(2-氯乙基)大茴香醚來製備。MS(ESI)  $m/z$  273 ( $[M-H]^-$ )。

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，(1-羥基-環己基)-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸係由{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  383 ( $[M-H]^-$ )

yyy) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-mmm 步驟 1 的方法中，(4-環己基甲氧基-苯基)-乙酸係由(4-羥基苯基)乙酸和環甲基溴化物來製備。MS(ESI)  $m/z$  247 ( $[M-H]^-$ )。

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，(4-環己基甲氧基-苯基)-(1-羥基-環己基)-乙酸係由(4-環己基甲氧基-苯基)-乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  345 ( $[M-H]^-$ )

zzz) 步驟 1：在溶於無水四氫呋喃（6 mL）之(4-羥基苯基)乙酸甲酯（0.33 g，0.002 mole）、S-(-)-二級苯乙醇（0.24 g，0.002 mole）和三苯基膦（0.52 g，0.002 mole）之攪拌溶液中，於 15 分鐘內逐滴加入溶於四氫呋喃（16 mL）之偶氮二羧酸二異丙酯（0.40 g，0.002 mole）。反應溶液於室溫攪拌一小時，之後真空蒸發至乾燥。在殘餘物中加入甲醇（12 mL）和氫氧化鈉（0.44 g，0.011 mole），反應溶液在回流溫度下攪拌一小時。之後將甲醇真空移除，並在殘餘

物中加入 12 mL 水。攪拌 1 小時後，藉由抽氣過濾移除沉澱的三苯基膦氧化物。水狀濾液以 25 mL 乙酸乙酯萃取，將乙酸乙酯相丟棄，水相以濃氫氯酸酸化，得出固體產物 4-((1R)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸。MS(ESI)  $m/z$  253 ( $[M-H]^-$ )。

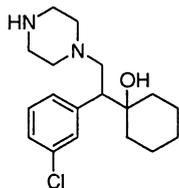
步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，(1-羥基環己基)-4-((1R)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸係由 4-((1R)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  353 ( $[M-H]^-$ )

aaaa) 步驟 1：在一類似於文獻實施例 I-zzz 步驟 1 的方法中，4-((1S)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸係由(4-羥基苯基)乙酸和 R-(+)-二級苯乙基醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  253 ( $[M-H]^-$ )。

步驟 2：在一類似的方法（如文獻實施例 I-a）中，(1-羥基環己基)-4-((1S)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸係由 4-((1S)-1-苯基乙氧基苯基)乙酸和環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  353 ( $[M-H]^-$ )

### 實施例 1

1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0146] 步驟 1：將溶於二氯甲烷（20 mL）之(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-a）（5.4 g, 20.1 mmole）、

苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽 (14.22 g, 32.15 mmole) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯 (5.99 g, 32.15 mmole) 溶液以三乙基胺 (8.4 mL, 60.3 mmole) 處理。反應於 25°C 攪拌 16 小時，在此時間之後，溶劑經真空移除，產物以 Biotage Horizon (FLASH 40 M, 二氧化矽, 梯度係由 0% EtOAc/己烷至 30% EtOAc/己烷) 純化，以產出 7.10 g (81%) 4-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為白色泡體。HRMS:  $C_{23}H_{33}ClN_2O_4$  之理論值, 436.2129; 實測值 (ESI\_FT), 437.21996.

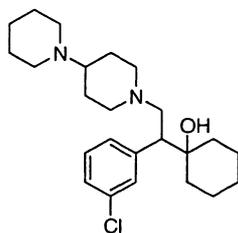
[0147]步驟 2: 將溶於無水四氫呋喃 (3 mL) 之 4-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸酯 (200 mg, 0.46 mmole) 溶液於氮氣環境下，以硼烷溶液 (溶於四氫呋喃之 1.0 M 溶液, 1.60 mL, 1.60 mmole) 逐滴處理。將所得溶液於 70°C 加熱 2 小時，在此時間之後，反應於冰浴冷卻，以 2 N 氫氯酸水溶液 (1 mL) 逐滴處理。該反應再於 70°C 加熱 1 小時，之後冷卻並以甲醇 (1 mL) 處理。溶劑經真空移除，所得殘餘物溶解於水 (5 mL)，並以乙酸乙酯 (1 x 4 mL) 清洗。於水層加入 2 N 氫氧化鈉水溶液鹼化直到 pH=10。產物以乙酸乙酯 (4 x 5 mL) 萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，以產出 146 mg (99%) 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇，為無色油。HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O$  之理論值, 322.1812; 實測值 (ESI\_FT), 323.18977.

將 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (146 mg) 溶解

於甲醇 (0.5 mL)，並先後以氫氯酸之飽和甲醇溶液 (0.5 mL) 和二乙基醚處理。在冰箱結晶 16 小時後，收集所得固體，以二乙基醚清洗並真空乾燥，以產出 110 mg (60%) 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物，為白色固體。MS (ESI)  $m/z$  323/325 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 394.1345; 實測值 (ESI\_FT), 323.18831.

#### 實施例 2

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

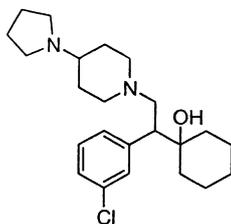


[0148]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  419/421 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}ClN_2O_2$  之理論值, 418.2387; 實測值 (ESI), 419.2451.

[0149]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  405/407 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 476.2128; 實測值 (ESI), 405.2664.

## 實施例 3

1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

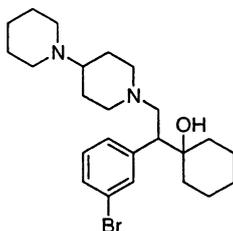


[0150]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和 4-(1-吡咯啉基)哌啶來製備。

[0151]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  391/393 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 462.1971; 實測值 (ESI), 391.2497.

## 實施例 4

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

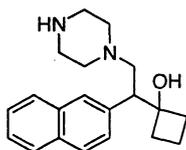


[0152]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  463 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}BrN_2O_2$  之理論值, 462.1882; 實測值 (ESI), 463.1975.

[0153]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  449/451 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 520.1623; 實測值 (ESI), 449.2149.

#### 實施例 5

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物



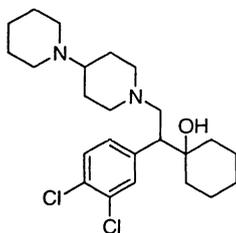
[0154]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-c)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{25}H_{32}N_2O_4$  之理論值, 424.2362; 實測值 (ESI\_FT), 425.24337.

[0155]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:

$C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，382.1579；實測值 (ESI\_FT), 311.21184.

### 實施例 6

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

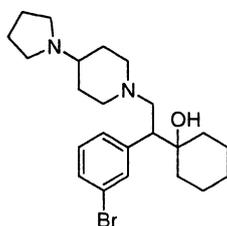


[0156]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3,4-二氯苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸（文獻實施例 1-d）和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。

[0157]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3,4-二氯苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  439/441/443 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，510.1738；實測值 (ESI), 439.2267.

### 實施例 7

1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

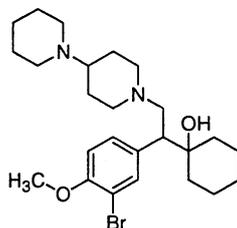


[0158]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和4-(1-吡咯啉基)哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  449 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{33}BrN_2O_2$  之理論值, 448.1725; 實測值(ESI), 449.1789.

[0159]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-溴苯基)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  435/437 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 506.1466; 實測值(ESI), 435.2021.

#### 實施例 8

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



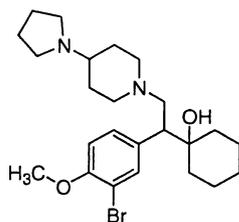
[0160]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-1)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。

[0161]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-

聯哌啶-1'-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3,4-二氯苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  479/481 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{39}BrN_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 550.1728; 實測值 (ESI), 479.2269.

#### 實施例 9

1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0162]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由 (3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-1) 和 4-(1-吡咯啶基)哌啶來製備。

[0163]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  465/467 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{37}BrN_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 536.1572; 實測值 (ESI), 465.2096.

## 實施例 10

1-[2-(苄基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環丁醇氫氯化物

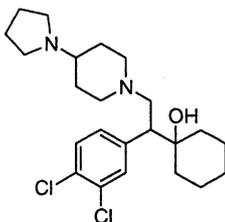


[0164]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙醯胺係由(3,4-二氯苯基)(1-羥基環丁基)乙酸(文獻實施例 1-p)和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$  之理論值, 363.0793; 實測值(ESI\_FT), 364.08658.

[0165]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(苄基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環丁醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{19}H_{21}Cl_2NO \cdot HCl$  之理論值, 385.0767; 實測值(ESI\_FT), 350.10832.

## 實施例 11

1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

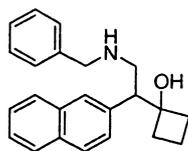


[0166]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸(文獻實施例 1-d)和 4-(1-吡咯啉基)哌啶來製備。

[0167]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  425/427/429 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 496.1582; 實測值 (ESI), 425.2129.

### 實施例 12

1-[2-(苄基胺基)-1-(2-萘基)乙基]環丁醇氫氯化物

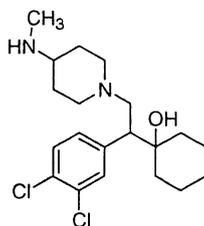


[0168]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-苄基-2-(1-羥基環丁基)-2-(2-萘基)乙醯胺係由(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-c)和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{23}H_{23}NO_2$  之理論值, 345.1729; 實測值 (ESI\_FT), 346.17885.

[0169]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(苄基胺基)-1-(2-萘基)乙基]環丁醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(1-羥基環丁基)-2-(2-萘基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{23}H_{25}NO \cdot HCl$  之理論值; 367.1703; 實測值 (ESI\_FT), 332.20146.

### 實施例 13

1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0170] 步驟 1：在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3,4-二氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸（文獻實施例 1-d）和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  485.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4$  之理論值，484.1896; 實測值 (ESI), 485.1987.

[0171] 步驟 2：溶於無水四氫呋喃（1 mL）之 {1-[(3,4-二氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯（364 mg, 0.75 mmole）溶液於氮氣環境下，以硼烷溶液（溶於四氫呋喃之 1.0M 溶液，2.62 mL, 2.62 mmole）加以處理。該反應於 74°C 加熱 2 小時在此時間之後，將反應冷卻，並加入甲醇（4 mL）以終止反應。將溶劑真空移除，產物以 Biotage Horizon (FLASH 25 M, 二氧化矽，梯度係由 10% EtOAc/己烷至 90% EtOAc/己烷) 純化，以產出 187 mg (53%) {1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯，為白色泡體，其係第一沖提出來者；以及 88 mg (31%) 1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇，為無色油，其係第二沖提出來者。

{1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯：MS (ES)  $m/z$  471.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:

$C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_3$  之理論值，470.2103；實測值 (ESI), 471.2165.

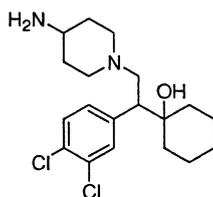
1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇：MS  $m/z$  385/387/389 ( $[M+H]^+$ ).

將 1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇以氫氰酸之甲醇溶液和二乙基醚轉化為二氫氰化物鹽，以產出 45 mg (41%) 1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氰化物，為白色固體。

HRMS:  $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，456.1269；實測值 (ESI), 385.183.

#### 實施例 14

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇二氫氰化物

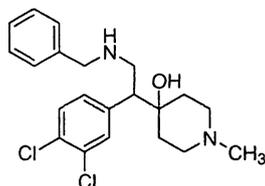


[0172] 將溶於二乙基醚 (2 mL) 之 {1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯 (130 mg, 0.28 mmole) (實施例 13) 溶液以溶於二噁烷 (1 mL) 之 4 N 氯化氫溶液加以處理。將所得溶液於 25°C 儲存 16 小時，其間結晶開始形成。將混合物轉送至冰箱，在此再儲存十六小時。收集所得結晶，以二乙基醚清洗並真空乾燥，以產出 101 mg (82%) 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇二氫氰化物，為白色固

體。MS  $m/z$  371/373/375 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 442.1112; 實測值 (ESI), 371.1642.

#### 實施例 15

4-[2-(苄基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物



[0173]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, *N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺係由(3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸(文獻實施例 1-i)和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$  之理論值, 406.1215; 實測值 (ESI\_FT), 407.12885.

[0174]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[2-(苄基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 464.0956; 實測值 (ESI\_FT), 393.14924.

#### 實施例 16

1-[2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啶-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

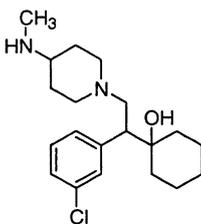


[0175]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(S)-1-[2-(3-氯-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-吡咯啉-3-基}-胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。

[0176]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(S)-1-[2-(3-氯-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-吡咯啉-3-基}-胺甲酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O$  2.00 HCl 之理論值, 394.1345; 實測值(ESI), 323.1884.

#### 實施例 17

1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



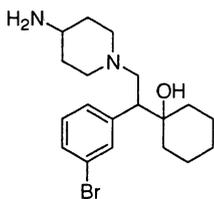
[0177]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS  $m/z$  451/453 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$  之理論值, 450.2285; 實測值(ESI), 451.2353.

[0178]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺

甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  351/353 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 422.1658; 實測值 (ESI), 351.2208.

#### 實施例 18

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-溴苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0179]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {1-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-b) 和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  495.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}BrN_2O_4$  之理論值, 494.1780; 實測值 (ESI), 495.1864.

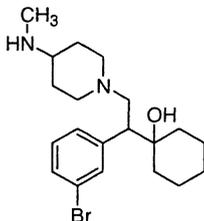
[0180]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, {1-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 {1-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  481.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{37}BrN_2O_3$  之理論值, 480.1988; 實測值 (ESI), 481.2081.

[0181]在一類似於實施例 14 的方法中, 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-溴苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 {1-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁

酯來製備。HRMS:  $C_{19}H_{29}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 452.0997; 實測值 (ESI), 381.1525.

#### 實施例 19

1-{1-(3-溴苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物

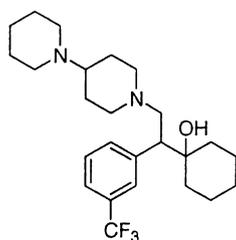


[0182]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {1-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-b) 和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  495.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}BrN_2O_4$  之理論值, 494.1780; 實測值 (ESI), 495.1864.

[0183]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{1-(3-溴苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 {1-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 466.1153; 實測值 (ESI), 395.1708.

#### 實施例 20

1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

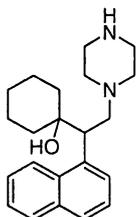


[0184]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。

[0185]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸來製備。 $m/z$  439 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{37}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 510.2392; 實測值(ESI), 439.2928.

#### 實施例 21

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



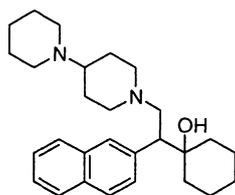
[0186]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-e)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  453 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4$  之理論值, 452.2675; 實測值(ESI\_FT), 453.27518.

[0187]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(1-萘

基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$  之理論值, 374.2125; 實測值 (ESI\_FT), 339.24268.

### 實施例 22

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

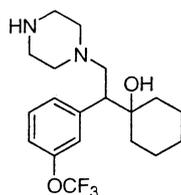


[0188]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。

[0189]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  421 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{40}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 492.2674; 實測值 (ESI), 421.3224.

### 實施例 23

1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

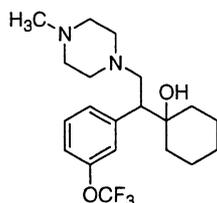


[0190]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5$  之理論值，486.2342; 實測值(ESI), 487.2398.

[0191]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，444.1558; 實測值(ESI), 373.2095.

#### 實施例 24

1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

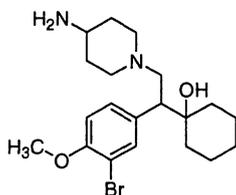


[0192]將溶於甲酸(3.1 mL)之 1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(590 mg, 1.59 mmole)(見實施例 23)溶液，於 50°C 以甲醛水溶液(溶於水之 37% 溶液，1.3 mL, 1.94 mmole)處理。該反應於 70°C 加熱 1.5

小時，在此時間之後，將反應倒入水（50 mL）中，加入 2 N 氫氧化鈉水溶液以鹼化至 pH=10。之後產物以乙酸乙酯（3 x 20 mL）萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥並濃縮，以產出 442 mg（72%）1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇，為無色油。將產物溶解於甲醇（0.5 mL），所得溶液以氫氯酸之飽和甲醇溶液（0.5 mL）處理，再以二乙基醚（2 mL）處理。溶液於冰箱儲存十六小時。將所得沉澱物過濾並以二乙基醚清洗，以產出 299 mg（57%）1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物，為白色固體。HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，458.1715；實測值（ESI），387.2263。

#### 實施例 25

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



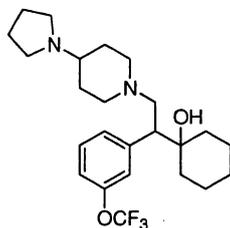
[0193]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-1)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  525.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$  之理論值，524.1886；實測值（ESI），525.1971。

[0194]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，{1-[2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由{1-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  511.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{39}BrN_2O_4$  之理論值, 510.2093; 實測值 (ESI), 511.2147.

[0195]在一類似於實施例 14 的方法中，1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{1-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  411/413 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{31}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 482.1102; 實測值 (ESI), 411.1656

#### 實施例 26

1-{2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



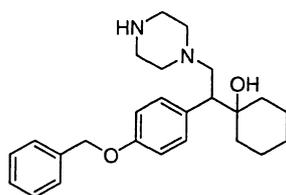
[0196]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-m)和4-(1-吡咯啶基)哌啶來製備。

[0197]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-吡咯

啖 -1-基 哌啶 -1-基 )-1-[3-(三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] 乙 基 } 環 己 醇 二 氫 氯 化 物 係 由 1-{2-(4-吡 咯 啶 -1-基 哌 啶 -1-基 )-1-[3-(三 氟 甲 基 ) 苯 基 ]-2-側 氧 乙 基 } 環 己 醇 來 製 備 。 MS  $m/z$  425 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$  之 理 論 值 , 496.2235; 實 測 值 (ESI), 425.2789.

#### 實 施 例 27

1-{1-[4-(苄 氧 基 ) 苯 基 ]-2-哌 啶 -1-基 乙 基 } 環 己 醇 二 氫 氯 化 物

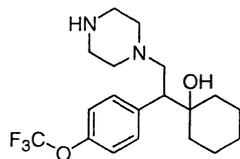


[0198]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[4-(苄 氧 基 ) 苯 基 ](1-羥 基 環 己 基 ) 乙 醯 基 ] 哌 啶 -1-羧 酸 三 級 丁 酯 係 由 (4-苄 氧 基 苯 基 )(1-羥 基 環 己 基 ) 乙 酸 (文 獻 實 施 例 1-n) 和 1-哌 啶 羧 酸 三 級 丁 酯 來 製 備 。 MS (ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{30}H_{40}N_2O_5$  之 理 論 值 , 508.2937; 實 測 值 (ESI), 509.3027.

[0199]在一類似於實施例 1 步驟的方法中，1-{1-[4-(苄 氧 基 ) 苯 基 ]-2-哌 啶 -1-基 乙 基 } 環 己 醇 二 氫 氯 化 物 係 由 4-[[4-(苄 氧 基 ) 苯 基 ](1-羥 基 環 己 基 ) 乙 醯 基 ] 哌 啶 -1-羧 酸 三 級 丁 酯 來 製 備 。 HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之 理 論 值 , 466.2154; 實 測 值 (ESI), 395.2683.

#### 實 施 例 28

1-{2-哌啶-1-基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫  
 氯化物

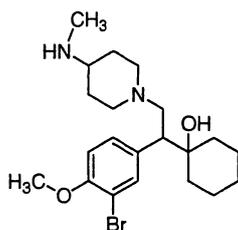


[0200]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（文獻實施例 1-g）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  487 ( $[M+H]^+$ ).

[0201]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-哌啶-1-基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-{(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  373 ( $[M+H]^+$ );  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl \cdot 2.10 H_2O$  之分析理論值：C, 47.23; H, 6.93; N, 5.80. 實測值：C, 46.93; H 6.80.

#### 實施例 29

1-{1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



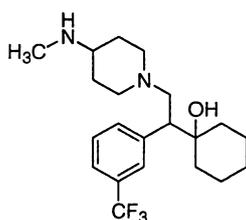
[0202]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-溴-4-

甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-1)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  525.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{37}BrN_2O_5$  之理論值, 524.1886; 實測值 (ESI), 525.1971.

[0203]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{1-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  425 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{33}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 496.1259; 實測值 (ESI), 425.1793.

### 實施例 30

1-{2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



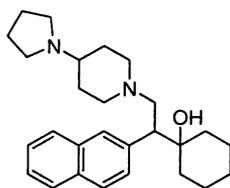
[0204]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, (1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-m)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  485.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{35}F_3N_2O$  之理論值, 484.2549; 實測值 (ESI), 485.2612.

[0205]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{2-[4-(甲

基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]環己醇二氫氯化物係由(1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  385 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 456.1922; 實測值 (ESI), 385.2454.

### 實施例 31

1-[1-(2-萘基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



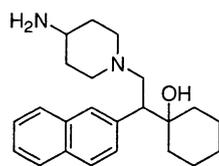
[0206]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-(2-萘基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和 4-(1-吡咯啶基)哌啶來製備。

[0207]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(2-萘基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(2-萘基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS  $m/z$  407 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 478.2518; 實測值 (ESI), 407.3055.

### 實施例 32

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化

物



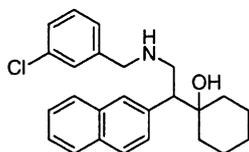
[0208]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  467.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{38}N_2O_4$  之理論值, 466.2832; 實測值(ESI), 467.2902.

[0209]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，{1-[2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由{1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  453.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{40}N_2O_3$  之理論值, 452.3039; 實測值(ESI), 453.3095.

[0210]在一類似於實施例 14 的方法中，1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{1-[2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  353 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 424.2048; 實測值(ESI), 353.2598.

### 實施例 33

1-[2-[(3-氯苄基)胺基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物

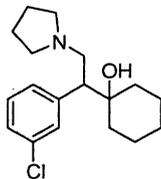


[0211]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-(3-氯苄基)-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和 3-氯苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  408/410 ( $[M+H]^+$ ).

[0212]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3-氯苄基)胺基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物係由 *N*-(3-氯苄基)-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺來製備。MS  $m/z$  394/396 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{28}ClNO \cdot HCl$  之理論值, 429.1626; 實測值(ESI), 394.191.

#### 實施例 34

1-[1-(3-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙基]環己醇氫氯化物



[0213]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-氯苄基)-2-側氧基-2-吡咯啉-1-基乙基]環己醇係由(3-氯苄基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和吡咯啉來製備。MS (ESI)  $m/z$  322/324 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{24}ClNO_2$  之理論值, 321.1496; 實測值(ESI\_FT), 322.15603.

[0214]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苄基)-2-吡咯啉-1-基乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苄基)-2-側氧基-2-吡咯啉-1-基乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{18}H_{26}ClNO \cdot HCl$  之理論值, 343.1470; 實測值(ESI\_FT), 308.17736.

## 實施例 35

1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

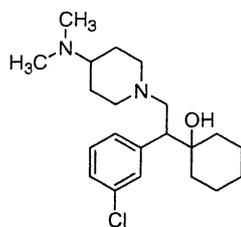


[0215]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和 4-N-boc-氨基哌啶來製備。MS  $m/z$  451/453 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$  之理論值, 450.2285; 實測值(ESI), 451.2353.

[0216]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  337/339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 408.1502; 實測值(ESI), 337.2022.

## 實施例 36

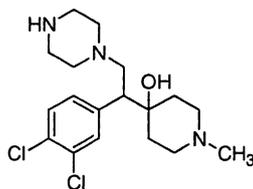
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0217] 將溶於甲酸 ( 0.28 mL ) 之 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇 ( 50 mg, 0.15 mmole ) ( 見實施例 35 ) 溶液以甲醛水溶液 ( 溶於水之 37% 溶液, 0.12 mL ) 加以處理, 該反應於 70°C 加熱 1 小時, 在此時間之後, 反應以水 ( 3 mL ) 稀釋, 並以 2 N 氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH=10。產物以乙酸乙酯 ( 4 x 5 mL ) 萃取, 合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥並真空濃縮。所得無色油以甲醇化氫氨酸和二乙基醚加以處理, 以產出 32 mg ( 53% ) 1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物, 為白色固體。HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O · HCl 之理論值, 400.2048; 實測值 (ESI), 365.2349。

#### 實施例 37

4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇三氫氯化物



[0218] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸 (文獻實施例 1-i) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:

$C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4$  之理論值, 485.1848; 實測值 (ESI\_FT), 486.19305.

[0219]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇三氫氯化物係由 4-[(3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{18}H_{27}Cl_2N_3O \cdot 3.00$  HCl 之理論值, 479.0831; 實測值 (ESI\_FT), 372.16065.

### 實施例 38

1-[2-(苄基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇氫氯化物

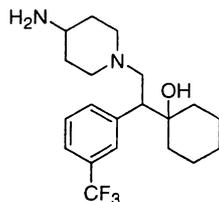


[0220]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, *N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸 (文獻實施例 1-d) 和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2$  之理論值, 391.1106; 實測值 (ESI\_FT), 392.11598.

[0221]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{25}Cl_2NO \cdot HCl$  之理論值, 413.1080; 實測值 (ESI\_FT), 378.13864.

### 實施例 39

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



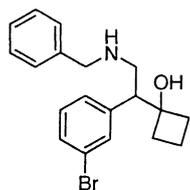
[0222]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-m)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  485.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{35}F_3N_2O_4$  之理論值, 484.2549; 實測值 (ESI), 485.2612.

[0223]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，(1-{2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  471.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{37}F_3N_2O_3$  之理論值, 470.2756; 實測值 (ESI), 471.2852.

[0224]在一類似於實施例 14 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由(1-{2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  371 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 442.1766; 實測值 (ESI), 371.2309.

實施例 40

## 1-[2-(苄基胺基)-1-(3-溴苯基)乙基]環丁醇氫氯化物

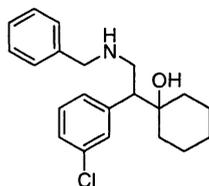


[0225]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-苄基-2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙醯胺係由(3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸（文獻實施例 1-j）和苄基胺來製備。HRMS： $C_{19}H_{20}BrNO_2$  之理論值，373.0677；實測值(ESI\_FT)，374.07415。

[0226]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(苄基胺基)-1-(3-溴苯基)乙基]環丁醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙醯胺來製備。HRMS： $C_{19}H_{22}BrNO \cdot HCl$  之理論值，395.0652；實測值(ESI\_FT)，360.09546。

## 實施例 41

## 1-[2-(苄基胺基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇氫氯化物



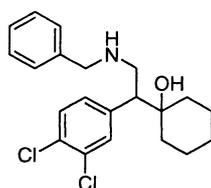
[0227]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-苄基-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-a）和苄基胺來製備。HRMS： $C_{21}H_{24}ClNO_2$  之理論值，357.1496；實測值(ESI\_FT)，

358.15607.

[0228]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(苄基胺基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{26}ClNO \cdot HCl$  之理論值，379.1470；實測值 (ESI-FT)，344.17761.

#### 實施例 42

1-[2-(環己基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇氫氯化物

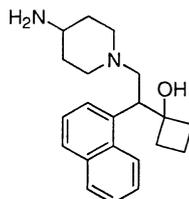


[0229]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-環己基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸 (文獻實施例 1-d) 和環己基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  384/386/388 ( $[M+H]^+$ ).

[0230]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(環己基胺基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇氫氯化物係由 *N*-環己基-2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (370/372/374); HRMS:  $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$  之理論值，405.1393；實測值 (ESI)，370.1687； $C_{20}H_{29}Cl_2NO \cdot HCl$  之分析理論值：C，59.05；H，7.43；N，3.44。實測值：C，59.00；H，7.49；N，3.37.

#### 實施例 43

1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇二氫化物



[0231]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-o)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  439.3 ( $[M+H]^+$ )。

[0232]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇二氫化物係由{1-[(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  325.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 396.1735; 實測值 (ESI), 325.2272。

#### 實施例 44

4-[2-(苄基氨基)-1-(3-溴苯基)乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫化物



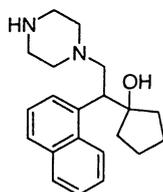
[0233]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，N-苄基-2-(3-溴苯基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺係由(3-溴苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸(文獻實施例 1-r)和苄

基胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{25}BrN_2O_2$  之理論值, 416.1099; 實測值 (ESI\_FT), 417.11652.

[0234]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[2-(苄基胺基)-1-(3-溴苯基)乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(3-溴苯基)-2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 474.0840; 實測值 (ESI\_FT), 403.13802.

#### 實施例 45

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環戊醇二氫氯化物

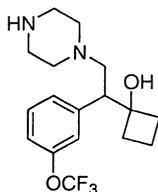


[0235]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環戊基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環戊基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-s)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  439 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{34}N_2O_4$  之理論值, 438.2519; 實測值 (ESI), 439.2563.

[0236]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環戊醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環戊基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  325 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 396.1735; 實測值 (ESI), 325.2267.

#### 實施例 46

1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫  
 氯化物

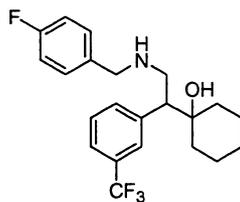


[0237]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環  
 丁基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯  
 係由(1-羥基環丁基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施  
 例 1-k)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  
 $C_{22}H_{29}F_3N_2O_5$  之理論值，458.2029; 實測值(ESI),  
 459.2118.

[0238]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-哌啶-1-  
 基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由  
 4-{(1-羥基環丁基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧  
 酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理  
 論值，416.1245; 實測值(ESI), 345.1801.

#### 實施例 47

1-{2-[(4-氟苄基)胺基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇  
 氫氯化物



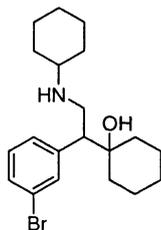
[0239]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，N-(4-氟苄

基)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-m)和 4-氟苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  410 ( $[M+H]^+$ ).

[0240]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(4-氟苄基)胺基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇氫氯化物係由 *N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  396 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{25}F_4NO \cdot HCl$  之理論值, 431.1639; 實測值 (ESI), 396.1931.

#### 實施例 48

1-[1-(3-溴苯基)-2-(環己基胺基)乙基]環己醇氫氯化物

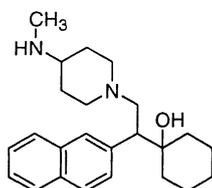


[0241]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 2-(3-溴苯基)-*N*-環己基-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和環己基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  394/396 ( $[M+H]^+$ ).

[0242]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴苯基)-2-(環己基胺基)乙基]環己醇氫氯化物係由 2-(3-溴苯基)-*N*-環己基-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  380/382 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{30}BrNO \cdot HCl$  之理論值, 415.1278; 實測值 (ESI), 380.1574.

## 實施例 49

1-[2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0243]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-c)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  467.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{38}N_2O_4$  之理論值, 466.2832; 實測值 (ESI), 467.2902.

[0244]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  367 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 438.2205; 實測值 (ESI), 367.2763.

## 實施例 50

2-(3-溴苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物



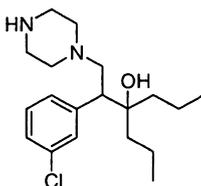
[0245]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-溴苯

基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-溴苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸(文獻實施例 1-t)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  469/471 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{33}BrN_2O_4$  之理論值, 468.1624; 實測值 (ESI\_FT), 469.17071.

[0246]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 2-(3-溴苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-溴苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  355/357 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{27}BrN_2O$  2.00 HCl 之理論值, 426.0840; 實測值 (ESI\_FT), 355.13878.

#### 實施例 51

4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]庚-4-醇二氫氯化物



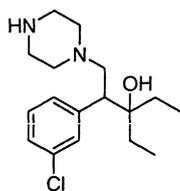
[0247]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-丙基己醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-丙基己酸(文獻實施例 1-u)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  453/455 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$  之理論值, 452.2442; 實測值 (ESI\_FT), 453.25255.

[0248]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]庚-4-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氯

苯基)-3-羥基-3-丙基己醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339/341 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{31}ClN_2O$  · 2.00 HCl 之理論值, 410.1658; 實測值 (ESI\_FT), 339.21916.

### 實施例 52

2-(3-氯苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物

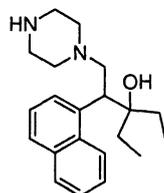


[0249]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸 (文獻實施例 1-v) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  425/427 ( $[M+H]^+$ ).

[0250]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 2-(3-氯苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  311/313 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{27}ClN_2O$  · HCl 之理論值, 346.1579; 實測值 (ESI\_FT), 311.18803.

### 實施例 53

3-乙基-2-(1-萘基)-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物

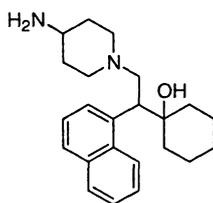


[0251]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 3-乙基-3-羥基-2-(1-萘基)戊酸（文獻實施例 1-w）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  441.2766 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_4$  之理論值，440.2675; 實測值 (ESI), 441.2766.

[0252]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，3-乙基-2-(1-萘基)-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氯苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，398.1892; 實測值 (ESI), 327.2426.

#### 實施例 54

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



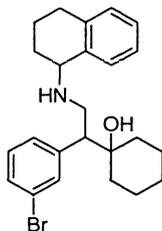
[0253]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸（文獻實施例 1-e）和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  467 ( $[M+H]^+$ ).

[0254]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 {1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯

來製備。MS (ESI)  $m/z$  353 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 424.2048; 實測值 (ESI), 353.2583.

### 實施例 55

1-[1-(3-溴苯基)-2-(1,2,3,4-四氫伸萘-1-基胺基)乙基]環己醇氫氯化物

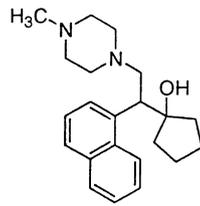


[0255]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-1,2,3,4-四氫伸萘-1-基乙醯胺係由 (3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-b) 和 1,2,3,4-四氫-1-萘基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  442/444 ( $[M+H]^+$ ).

[0256]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴苯基)-2-(1,2,3,4-四氫伸萘-1-基胺基)乙基]環己醇氫氯化物係由 2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-1,2,3,4-四氫伸萘-1-基乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  428/430 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{30}BrNO \cdot HCl$  之理論值, 463.1278; 實測值 (ESI), 428.1593.

### 實施例 56

1-[2-(4-甲基吡啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環戊醇二氫氯化物

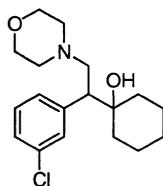


[0257]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)-2-側氧乙基]環戊醇係由(1-羥基環戊基)(1-萘基)乙酸（文獻實施例 1-s）和 *N*-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  353 ( $[M+H]^+$ ).

[0258]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環戊醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)-2-側氧乙基]環戊醇來製備。MS  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，410.1892; 實測值 (ESI), 339.2419.

#### 實施例 57

1-[1-(3-氯苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]環己醇氫氯化物



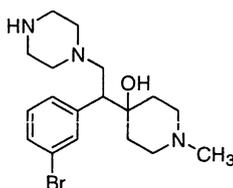
[0259]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]環己醇係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-b）和嗎啶來製備。HRMS:  $C_{18}H_{24}ClNO_3$  之理論值，337.1445; 實測值 (ESI\_FT), 338.1521.

[0260]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯

基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  
 $C_{18}H_{26}ClNO_2 \cdot HCl$  之理論值, 359.1419; 實測值(ESI-FT),  
 324.17137.

#### 實施例 58

4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫  
 氫化物

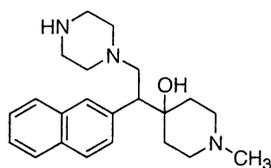


[0261]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-溴苯  
 基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯  
 係由(3-溴苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸(文獻實施  
 例 1-r)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  
 $C_{23}H_{34}BrN_3O_4$  之理論值, 495.1733; 實測值(ESI-FT),  
 496.18082.

[0262]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3-溴苯  
 基)-2-哌啶-1-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氫化物係由  
 4-[(3-溴苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧  
 酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{18}H_{28}BrN_3O \cdot 3.00 HCl$  之理  
 論值, 489.0716; 實測值(ESI-FT), 382.14952.

#### 實施例 59

1-甲基-4-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]哌啶-4-醇二氫氫  
 化物

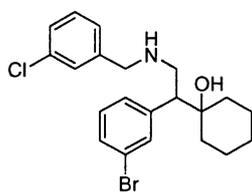


[0263]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-x)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{27}H_{37}N_3O_4$  之理論值，467.2784；實測值(ESI\_FT)，468.28561。

[0264]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-甲基-4-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]哌啶-4-醇二氫氯化物係由 4-[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{22}H_{31}N_3O \cdot 3.00 HCl$  之理論值，461.1767；實測值(ESI\_FT)，354.25401。

#### 實施例 60

1-{1-(3-溴苄基)-2-[(3-氯苄基)胺基]乙基}環己醇氫氯化物



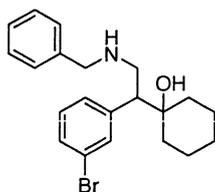
[0265]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，2-(3-溴苄基)-N-(3-氯苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由(3-溴苄基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和 3-氯苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  436/438/440 ( $[M+H]^+$ )。

[0266]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-(3-溴苄

基)-2-[(3-氯苄基)胺基]乙基]環己醇氫氯化物係由 2-(3-溴苄基)-N-(3-氯苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  422/424/426 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{25}BrClNO \cdot HCl$  之理論值, 457.0575; 實測值 (ESI), 422.0873.

#### 實施例 61

1-[2-(苄基胺基)-1-(3-溴苄基)乙基]環己醇氫氯化物

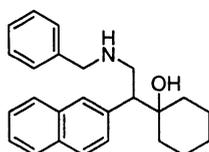


[0267]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, N-苄基-2-(3-溴苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由 (3-溴苄基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-b) 和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{24}BrNO_2$  之理論值, 401.0990; 實測值 (ESI\_FT), 402.10557.

[0268]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-(苄基胺基)-1-(3-溴苄基)乙基]環己醇氫氯化物係由 N-苄基-2-(3-溴苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{21}H_{26}BrNO \cdot HCl$  之理論值, 423.0965; 實測值 (ESI\_FT), 388.12785.

#### 實施例 62

1-[2-(苄基胺基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物

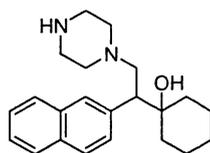


[0269]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，*N*-苄基-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和苄基胺來製備。HRMS:  $C_{25}H_{27}NO_2$  之理論值, 373.2042; 實測值(ESI\_FT), 374.21082.

[0270]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(苄基胺基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物係由 *N*-苄基-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺來製備。HRMS:  $C_{25}H_{29}NO \cdot HCl$  之理論值, 395.2016; 實測值(ESI\_FT), 360.23164.

#### 實施例 63

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

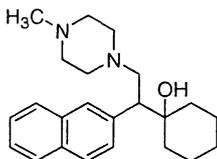


[0271]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-c)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  453 ( $[M+H]^+$ ).

[0272]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 410.1892; 實測值(ESI\_FT), 339.2426.

#### 實施例 64

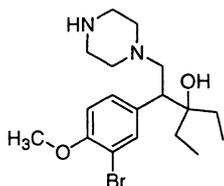
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0273]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 63）來製備。MS (ESI)  $m/z$  353 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，424.2048; 實測值 (ESI\_FT), 353.25994.

#### 實施例 65

2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇二氫氯化物



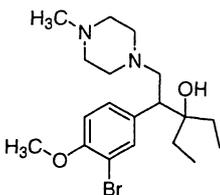
[0274]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-3-羥基戊酰基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-3-羥基戊酸（文獻實施例 1-y）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  499/501 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}BrN_2O_5$  之理論值，498.1729; 實測值 (ESI), 499.1793.

[0275]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇二氫氯化物

物係由 4-[2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-3-羥基戊醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  385/387 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{29}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 456.0946; 實測值 (ESI), 385.1494.

#### 實施例 66

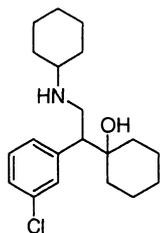
2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇二氫氯化物



[0276]在一類似於實施例 24 的方法中, 2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇二氫氯化物係由 2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇 (見實施例 65) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  399/401 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{31}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.1102; 實測值 (ESI), 399.1632.

#### 實施例 67

1-[1-(3-氯苯基)-2-(環己基胺基)乙基]環己醇氫氯化物



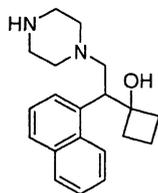
[0277]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 2-(3-氯苯

基)-*N*-環己基-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和環己基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  350/352 ( $[M+H]^+$ ).

[0278]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-氯苯基)-2-(環己基胺基)乙基]環己醇氫氯化物係由 2-(3-氯苯基)-*N*-環己基-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  336/338 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{30}ClNO \cdot HCl$  之理論值, 371.1783; 實測值 (ESI), 336.206.

#### 實施例 68

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物

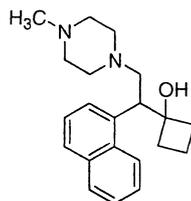


[0279]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-o)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  425 ( $[M+H]^+$ ).

[0280]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環丁基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  311 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 382.1579; 實測值 (ESI), 311.2127.

#### 實施例 69

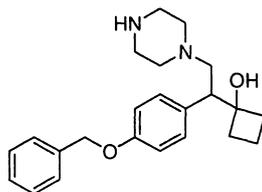
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇二氫氯化物



[0281]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由 1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇（見實施例 68）來製備。MS (ES)  $m/z$  325.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 396.1735; 實測值 (ESI), 325.2278.

#### 實施例 70

1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇二氫氯化物



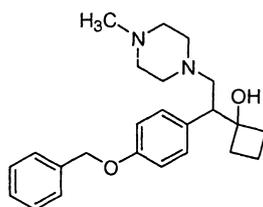
[0282]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (4-苄氧基苯基)(1-羥基環丁基)乙酸（文獻實施例 1-z）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{36}N_2O_5$  之理論值, 480.2624; 實測值 (ESI), 481.2716.

[0283]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄

氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇二氫氯化物係由4-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 438.1841; 實測值 (ESI), 367.2389.

#### 實施例 71

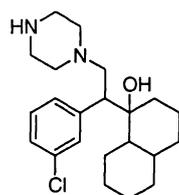
1-[1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物



[0284]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇(見實施例 70)來製備。HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 452.1997; 實測值 (ESI), 381.2526.

#### 實施例 72

1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-1-醇二氫氯化物



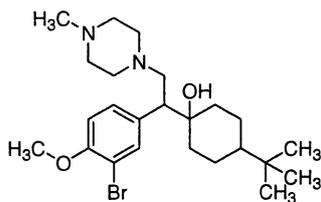
[0285]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-1-醇二氫氯化物係由4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-1-醇二氫氯化物來製備。

由(3-氯苯基)(1-羥基十氫萘基)乙酸(文獻實施例 1-aa)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  491/493 ( $[M+H]^+$ ).

[0286]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-1-醇二氫氯化物係由 4-[1-(3-氯苯基苯基)(1-羥基十氫萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  377.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 448.1815; 實測值(ESI), 377.2351.

### 實施例 73

1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物



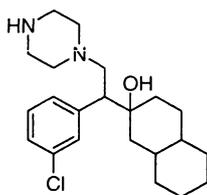
[0287]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-4-三級丁基環己醇係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-bb)和 *N*-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  481/483 ( $[M+H]^+$ ).

[0288]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物係由三級丁基 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯

基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-4-三級丁基環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  467/469 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{39}BrN_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 538.1728; 實測值 (ESI), 467.2258.

#### 實施例 74

2-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氯化物



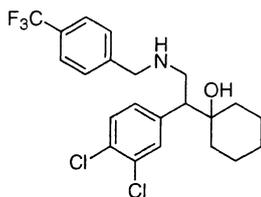
[0289]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[1-(3-氯苯基)(2-羥基十氫萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(2-羥基十氫萘基)乙酸(文獻實施例 1-cc)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  491/493 ( $[M+H]^+$ ).

[0290]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 2-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氯化物係由 4-[1-(3-氯苯基)(2-羥基十氫萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  377 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 448.1815; 實測值 (ESI), 377.2346.

#### 實施例 75

1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-[[4-(三氟甲基)苄基]胺基]乙基)環

## 己醇氫氧化物

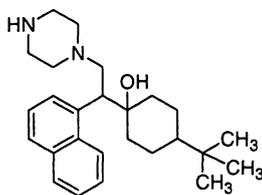


[0291]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸（文獻實施例 1-d）和 4-三氟甲基苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  460/462/464 ( $[M+H]^+$ ).

[0292]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-(3,4-二氯苯基)-2-[[4-(三氟甲基)苄基]胺基]乙基)環己醇氫氧化物係由 2-(3,4-二氯苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  446/448/450 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$  之理論值，481.0954; 實測值 (ESI), 446.1232;  $C_{22}H_{24}Cl_2F_3NO \cdot HCl$  之分析理論值: C, 54.73; H, 5.22; N, 2.90. 實測值: C, 54.69; H, 4.99; N, 2.78.

## 實施例 76

4-三級丁基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

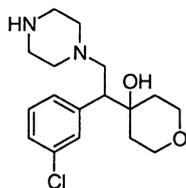


[0293]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(4-三級丁基-1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-三級丁基-1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-dd)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{31}H_{44}N_2O_4$  之理論值, 508.3301; 實測值 (ESI), 509.3354.

[0294]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-三級丁基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(4-三級丁基-1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{38}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 466.2518; 實測值 (ESI), 395.3055.

#### 實施例 77

4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物



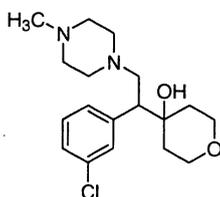
[0295]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-氯苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(文獻實施例 1-ee)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  439/441 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{31}ClN_2O_5$  之理論值,

438.1921; 實測值 (ESI\_FT), 439.19884.

[0296]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物係由 4-[(3-氯苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  325/327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，396.1138; 實測值 (ESI\_FT), 325.16764.

#### 實施例 78

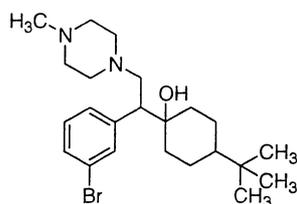
4-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物



[0297]在一類似於實施例 24 的方法中，4-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物係由 4-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇 (見實施例 77) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  339 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，410.1295; 實測值 (ESI), 339.1844.

#### 實施例 79

1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物

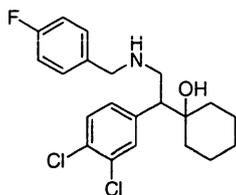


[0298]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-4-三級丁基環己醇係由(3-溴苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-ff)和 N-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  451/453 ( $[M+H]^+$ )。

[0299]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]-4-三級丁基環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  437/439 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 508.1623; 實測值 (ESI), 437.2154。

#### 實施例 80

1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-氟苄基)胺基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0300]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，2-(3,4-二氯苯基)-N-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸(文獻實施例 1-d)和 4-氟苄

基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  410/412/414 ( $[M+H]^+$ ).

[0301]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-氟苄基)胺基]乙基}環己醇氫氯化物係由 2-(3,4-二氯苯基)-*N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  396/398/400 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{24}Cl_2FNO \cdot HCl$  之理論值, 431.0986; 實測值 (ESI), 396.1277.

#### 實施例 81

4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]庚-4-醇二氫氯化物



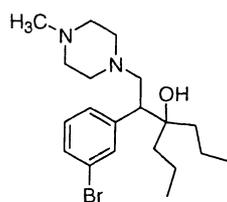
[0302]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-溴苯基)-3-羥基-3-丙基己醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-溴苯基)-3-羥基-3-丙基己酸 (文獻實施例 1-gg) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  497.2 ( $[M+H]^+$ ).

[0303]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]庚-4-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-溴苯基)-3-羥基-3-丙基己醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  383.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 454.1153; 實測值 (ESI), 383.1705.

#### 實施例 82

4-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]庚-4-醇二氫氮

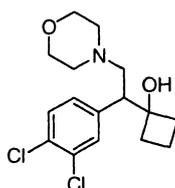
化物



[0304]在一類似於實施例 24 的方法中，4-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]庚-4-醇二氫氯化物係由4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]庚-4-醇（見實施例 81）來製備。MS (ES)  $m/z$  397.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{33}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 468.1310; 實測值 (ESI), 397.1865.

實施例 83

1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]環丁醇氫氯化物



[0305]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]環丁醇係由(3,4-二氯苯基)(1-羥基環丁基)乙酸（文獻實施例 1-p）和嗎啶來製備。HRMS:  $C_{16}H_{19}Cl_2NO_3$  之理論值, 343.0742; 實測值 (ESI\_FT), 344.08102.

[0306]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]環丁醇氫氯化物係由 1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]環丁醇來製備。HRMS:

$C_{16}H_{21}Cl_2NO_2 \cdot HCl$  之理論值, 365.0716; 實測值 (ESI\_FT), 330.10064.

#### 實施例 84

1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-三級丁基環己醇二氫化物

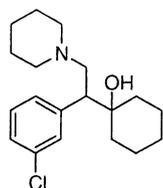


[0307]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-bb)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  567/569 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{43}BrN_2O_5$  之理論值, 566.2355; 實測值 (ESI), 567.2435.

[0308]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-三級丁基環己醇二氫化物係由 4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  453/455 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{37}BrN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 524.1572; 實測值 (ESI), 453.2119.

#### 實施例 85

1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物

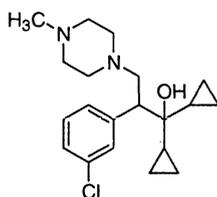


[0309]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-側氧基-2-哌啶-1-基乙基]環己醇係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-a)和哌啶來製備。HRMS:  $C_{19}H_{26}ClNO_2$  之理論值，335.1652; 實測值(ESI-FT), 336.17194.

[0310]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-側氧基-2-哌啶-1-基乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{19}H_{28}ClNO \cdot HCl$  之理論值，357.1626; 實測值(ESI-FT), 322.19304.

#### 實施例 86

2-(3-氯苯基)-1,1-二環丙基-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙-1-醇二氫氯化物

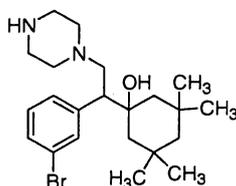


[0311]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-氯苯基)(3,3-二環丙基-3-羥基丙基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3,3-二環丙基-3-羥基丙酸(文獻實施例 1-hh)和 *N*-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  363 ( $[M+H]^+$ ).

[0312]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，2-(3-氯苯基)-1,1-二環丙基-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙-1-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氯苯基)(3,3-二環丙基-3-羥基丙基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  349.2037 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，420.1502; 實測值 (ESI), 349.2037.

#### 實施例 87

1-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物

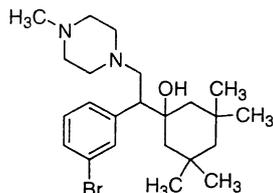


[0313]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-溴苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-ii) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0314]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物係由 4-[(3-溴苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  423.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{35}BrN_2O$  之理論值，422.1933; 實測值 (ESI), 423.2015.

#### 實施例 88

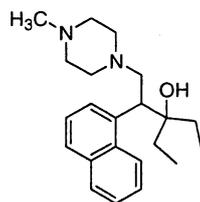
1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物



[0315]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇（見實施例 87）來製備。MS (ES)  $m/z$  437.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{37}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，508.1623; 實測值 (ESI), 437.2162.

#### 實施例 89

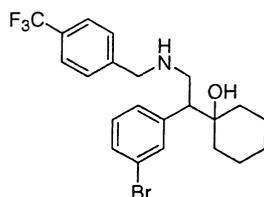
3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)-2-(1-萘基)戊-3-醇二氫氯化物



[0316]在一類似於實施例 24 的方法中，3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)-2-(1-萘基)戊-3-醇二氫氯化物係由 3-乙基-2-(1-萘基)-1-哌啶-1-基戊-3-醇（見實施例 53）來製備。MS (ESI)  $m/z$  341 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，412.2048; 實測值 (ESI), 341.2583.

#### 實施例 90

1-(1-(3-溴苯基)-2-{{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}乙基})環己醇  
氫氯化物

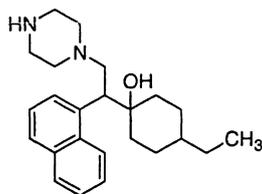


[0317]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和 4-三氟甲基苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  470/472 ( $[M+H]^+$ )。

[0318]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-(3-溴苯基)-2-{{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}乙基})環己醇氫氯化物係由 2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  456/458 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{25}BrF_3NO \cdot HCl$  之理論值，491.0838; 實測值(ESI), 456.1147.

#### 實施例 91

4-乙基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



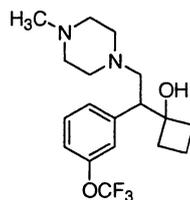
[0319]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[1-(1-萘基)-(4-乙基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-乙基-1-羥基環己基)-(1-萘基)乙酸(文獻實施例

1-jj) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481 ( $[M+H]^+$ );

[0320]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-乙基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[1-(1-萘基)-(4-乙基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  367 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，438.2205; 實測值 (ESI), 367.2749.

### 實施例 92

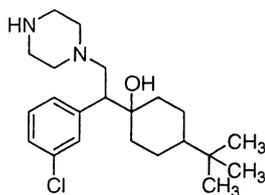
1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物



[0321]在一類似於實施例 24 的方法中，1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由 1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇 (見實施例 46) 來製備。HRMS:  $C_{18}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，430.1402; 實測值 (ESI), 359.1965.

### 實施例 93

4-三級丁基-1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

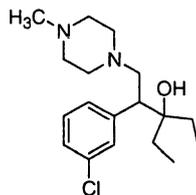


[0322]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(4-三級丁基-1-羥基環己基)(3-氯苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-kk)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  493.4 ( $[M+H]^+$ )。

[0323]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-三級丁基-1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氮化物係由 4-[(4-三級丁基-1-羥基環己基)(3-氯苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  379 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{35}ClN_2O$  之理論值，378.2438; 實測值(ESI), 379.2513.

#### 實施例 94

2-(3-氯苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇二氫氮化物

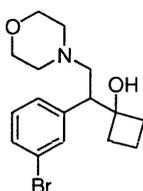


[0324]在一類似於實施例 24 的方法中，2-(3-氯苯基)-3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)戊-3-醇二氫氮化物係由 2-(3-氯苯基)-3-乙基-1-哌啶-1-基戊-3-醇(見實施例 52)來製備。

(ESI)  $m/z$  325/327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{29}ClN_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 396.1502; 實測值 (ESI), 325.2032.

### 實施例 95

1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]環丁醇氫氯化物

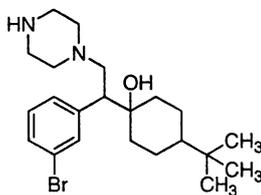


[0325]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]環丁醇係由 (3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸 (文獻實施例 1-j) 和嗎啉來製備。HRMS:  $C_{16}H_{20}BrNO_3$  之理論值, 353.0627; 實測值 (ESI\_FT), 354.06919.

[0326]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]環丁醇氫氯化物係由 4-[(4-三級丁基-1-羥基環己基)(3-氯苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{16}H_{22}BrNO_2 \cdot HCl$  之理論值, 375.0601; 實測值 (ESI\_FT), 340.08898.

### 實施例 96

1-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物

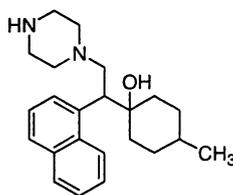


[0327]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-溴苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-溴苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-ff)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  537/539 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{41}BrN_2O_4$ , 之理論值 536.2250; 實測值 (ESI), 537.2324.

[0328]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-三級丁基環己醇二氫氯化物係由 4-[(3-溴苯基)(4-三級丁基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  423/425 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{35}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 494.1466; 實測值 (ESI), 423.1994.

#### 實施例 97

4-甲基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



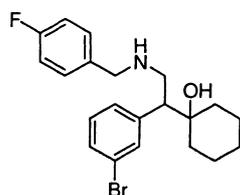
[0329]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[1-(1-萘基)-(4-甲基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-甲基-1-羥基環己基)-(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-11)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  467 ( $[M+H]^+$ ).

[0330]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-甲基

-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由4-[1-(1-萘基)-(4-甲基-1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  353 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 424.2048; 實測值 (ESI), 353.2599.

#### 實施例 98

1-{1-(3-溴苯基)-2-[(4-氟苄基)胺基]乙基}環己醇氫氯化物

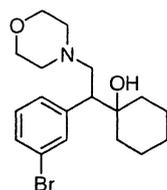


[0331]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 2-(3-溴苯基)-*N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和 4-氟苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  420/422 ( $[M+H]^+$ ).

[0332]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{1-(3-溴苯基)-2-[(4-氟苄基)胺基]乙基}環己醇氫氯化物係由 2-(3-溴苯基)-*N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  406 ( $[M+H]^+$ ); MS (ESI)  $m/z$  408 ( $[M-H]^-$ ); HRMS:  $C_{21}H_{25}BrFNO \cdot HCl$  之理論值, 441.0870; 實測值 (ESI), 406.1173.

#### 實施例 99

1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]環己醇氫氯化物

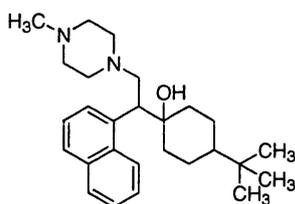


[0333]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]環己醇係由(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-b)和嗎啉來製備。HRMS:  $C_{18}H_{24}BrNO_3$  之理論值，381.0940; 實測值(ESI-FT), 382.10032.

[0334]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{18}H_{26}BrNO_2 \cdot HCl$  之理論值，403.0914; 實測值(ESI-FT), 368.12137.

#### 實施例 100

4-三級丁基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

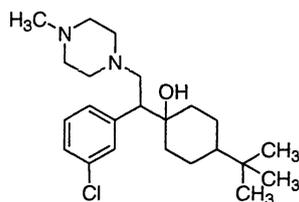


[0335]在一類似於實施例 24 的方法中，4-三級丁基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-三級丁基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 76)來製備。MS (ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ );

HRMS:  $C_{27}H_{40}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 480.2674; 實測值 (ESI), 409.3207.

### 實施例 101

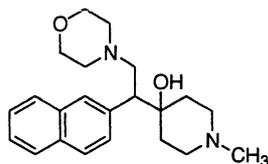
4-三級丁基-1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0336]在一類似於實施例 24 的方法中, 4-三級丁基-1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-三級丁基-1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 93)來製備。MS (ESI)  $m/z$  393 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 464.2128; 實測值 (ESI), 393.2673.

### 實施例 102

1-甲基-4-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)乙基]哌啶-4-醇二氫氯化物



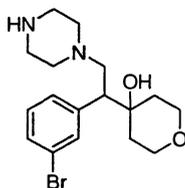
[0337]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-甲基-4-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]哌啶-4-醇係由(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-x)和嗎啉

來製備。HRMS:  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  之理論值, 368.2100; 實測值 (ESI\_FT), 369.21652.

[0338]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-甲基-4-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)乙基]哌啶-4-醇氫氯化物係由 1-甲基-4-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]哌啶-4-醇來製備。HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 426.1841; 實測值 (ESI\_FT), 355.23761.

### 實施例 103

4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物



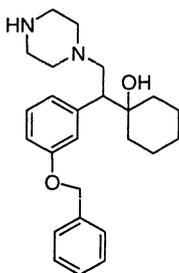
[0339]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-溴苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(文獻實施例 1-mm) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  483/485 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{31}BrN_2O_5$  之理論值, 482.1416; 實測值 (ESI), 483.1508.

[0340]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物係由 4-[(3-溴苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  369/371 ( $[M+H]^+$ );

HRMS:  $C_{17}H_{25}BrN_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 440.0633; 實測值 (ESI), 369.1166.

#### 實施例 104

1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物

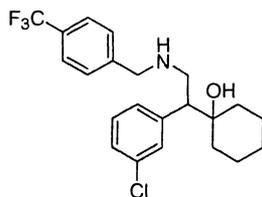


[0341]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[[3-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-苄氧基苯基)(4-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-nn) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{30}H_{40}N_2O_5$  之理論值, 508.2937; 實測值 (ESI), 509.2997.

[0342]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[[3-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 466.2154; 實測值 (ESI), 395.2676.

#### 實施例 105

1-(1-(3-氯苯基)-2-{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}乙基)環己醇二氫氯化物

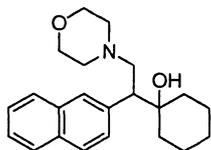


[0343]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-a）和 4-三氟甲基苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  426/428 ( $[M+H]^+$ ).

[0344]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-(3-氯苯基)-2-([4-(三氟甲基)苄基]胺基)乙基)環己醇氫氯化物係由 2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)-*N*-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (412/414) .

#### 實施例 106

1-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物



[0345]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸（文獻實施例 1-q）和嗎啉來製備。HRMS:  $C_{22}H_{27}NO_3$  之理論值，353.1991；實測值 (ESI\_FT), 354.20523.

[0346]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[2-嗎啉-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:

$C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  之理論值, 375.1965; 實測值 (ESI\_FT), 340.2256.

### 實施例 107

2-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]金剛-2-醇二氫氯化物

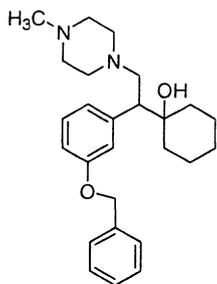


[0347]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-溴苯基)(2-羥基-2-金剛烷基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(2-羥基-2-金剛烷基)乙酸 (文獻實施例 1-00) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  533/535 ( $[M+H]^+$ ).

[0348]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 2-[1-(3-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]金剛-2-醇二氫氯化物係由 4-[(3-溴苯基)(2-羥基-2-金剛烷基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  419/421 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{31}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 490.1153; 實測值 (ESI), 419.1682.

### 實施例 108

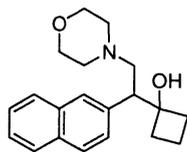
1-[1-[3-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0349]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[3-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇（見實施例 104）來製備。HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，480.2310；實測值 (ESI)，409.2838。

#### 實施例 109

1-[2-嗎啶-4-基-1-(2-萘基)乙基]環丁醇氫氯化物

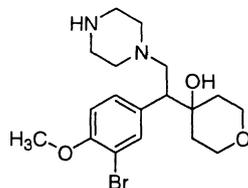


[0350]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-嗎啶-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環丁醇係由(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙酸（文獻實施例 1-c）和嗎啶來製備。HRMS:  $C_{20}H_{23}NO_3$  之理論值，325.1678；實測值 (ESI\_FT)，326.17435。

[0351]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-嗎啶-4-基-1-(2-萘基)乙基]環丁醇氫氯化物係由 1-[2-嗎啶-4-基-1-(2-萘基)-2-側氧乙基]環丁醇來製備。HRMS:  $C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  之理論值，347.1652；實測值 (ESI\_FT)，312.19602。

## 實施例 110

4-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物



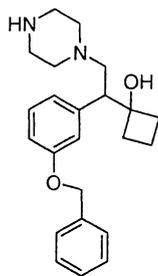
[0352]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸(文獻實施例 1-pp)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  513/515 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:

$C_{23}H_{33}BrN_2O_6$  之理論值, 512.1522; 實測值 (ESI), 513.16.

[0353]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]四氫-2H-哌喃-4-醇二氫氯化物係由 4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399/401 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{27}BrN_2O_3 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.0739; 實測值 (ESI), 399.1266.

## 實施例 111

1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇二氫氯化物

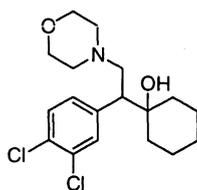


[0354]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[3-(苄氧基)苯基](1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-苄氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-qq)和1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{36}N_2O_5$  之理論值, 480.2624; 實測值 (ESI), 481.272.

[0355]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇二氫氯化物係由4-[[3-(苄氧基)苯基](1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{23}H_{30}N_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 438.1841; 實測值 (ESI), 367.2357.

#### 實施例 112

1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]環己醇氫氯化物



[0356]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]環己醇係由 3,4-二氯- $\alpha$ -(1-羥基環己基)苯乙酸(文獻實施例 1-d)和嗎啶來製

備。HRMS:  $C_{18}H_{23}Cl_2NO_3$  之理論值, 371.1055; 實測值 (ESI\_FT), 372.11122.

[0357]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{18}H_{25}Cl_2NO_2 \cdot HCl$  之理論值, 393.1029; 實測值 (ESI\_FT), 358.13358.

### 實施例 113

1-[2-[(4-氟苄基)胺基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物



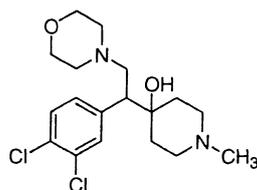
[0358]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, *N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺係由(1-羥基環丁基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-c)和 4-氟苄基胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  372 ( $[M+H-H_2O]^+$ ).

[0359]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-[(4-氟苄基)胺基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇氫氯化物係由 *N*-(4-氟苄基)-2-(1-羥基環己基)-2-(2-萘基)乙醯胺來製備。MS  $m/z$  378 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{28}FNO \cdot HCl$  之理論值, 413.1922; 實測值 (ESI), 378.2234.

### 實施例 114

4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇

## 二氫氯化物

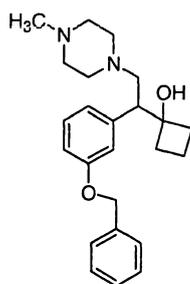


[0360]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]-1-甲基哌啶-4-醇係由(3,4-二氯苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸（文獻實施例 1-i）和嗎啉來製備。HRMS:  $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$  之理論值，386.1164；實測值(ESI\_FT), 387.12304.

[0361]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物係由 4-[1-(3,4-二氯苯基)-2-嗎啉-4-基-2-側氧乙基]-1-甲基哌啶-4-醇來製備。HRMS:  $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，444.0905；實測值(ESI\_FT), 373.14421.

## 實施例 115

1-[1-[3-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物

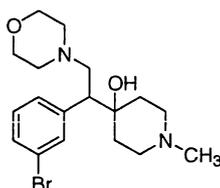


[0362]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[3-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由

1-{1-[3-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環丁醇(見實施例 111)來製備。HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 452.1997; 實測值(ESI), 381.2524.

#### 實施例 116

4-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物

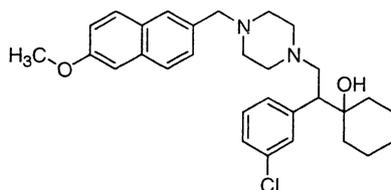


[0363]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]-1-甲基哌啶-4-醇係由(3-溴苯基)(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙酸(文獻實施例 1-r)和嗎啶來製備。HRMS:  $C_{18}H_{25}BrN_2O_3$  之理論值, 396.1049; 實測值(ESI\_FT), 397.11148.

[0364]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 4-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啶-4-基乙基]-1-甲基哌啶-4-醇二氫氯化物係由 4-[1-(3-溴苯基)-2-嗎啶-4-基-2-側氧乙基]-1-甲基哌啶-4-醇來製備。HRMS:  $C_{18}H_{27}BrN_2O_2 \cdot HCl$  之理論值, 418.1023; 實測值(ESI\_FT), 383.13261.

#### 實施例 117

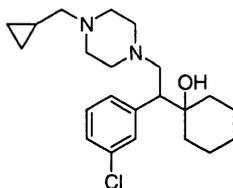
1-(1-(3-氯苯基)-2-{4-[(6-甲氧基-2-萘基)甲基]哌啶-1-基}乙基)環己醇二氫氯化物



[0365]將溶於二氯乙烷 (4 mL) 之 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 1) (200 mg, 0.62 mmole) 和 6-甲氧基-2-萘醛 (173 mg, 0.93 mmole) 溶液以三乙醯基硼氫化鈉 (195 mg, 0.92 mmole) 加以處理。將該反應置於振盪器，並於其上攪拌十六小時。之後反應以 2 N 之氫氨酸水溶液 (2 x 2 mL) 清洗，且有機層於 25°C 儲存十六小時。收集所得沉澱物，以二乙基醚清洗並真空乾燥，以產出 194 mg (64%) 1-(1-(3-氯苯基)-2-{4-[(6-甲氧基-2-萘基)甲基]哌啶-1-基}乙基)環己醇二氫氯化物，為白色固體。MS (ESI)  $m/z$  493/495 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{30}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 564.2077; 實測值 (ESI\_FT), 493.2632.

#### 實施例 118

1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環丙基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物

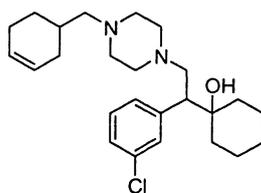


[0366]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環丙基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例

1) 和環丙烷甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (377/379); HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00 HCl 之理論值, 448.1815; 實測值 (ESI), 377.2347.

#### 實施例 119

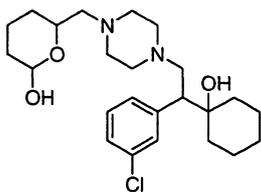
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環己-3-烯-1-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0367]在一類似於實施例 117 的方法中, 1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環己-3-烯-1-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 1) 和 3-環己烯-1-甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (417/419); HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2.00 HCl 之理論值, 488.2128; 實測值 (ESI), 417.2655.

#### 實施例 120

6-({4-[2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-基}甲基)四氫-2H-哌喃-2-醇二氫氯化物

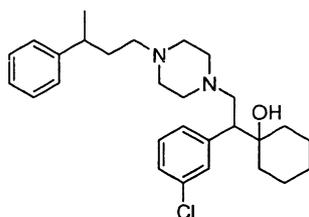


[0368]在一類似於實施例 117 的方法中, 6-({4-[2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-基}甲基)四氫-2H-哌喃

-2-醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 1)和 3,4-二氫-2H-哌喃-2-甲醛來製備。HRMS:  $C_{24}H_{37}ClN_2O_3 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 508.2026; 實測值(ESI), 419.2455.

#### 實施例 121

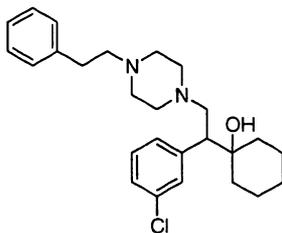
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-苯基丁基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0369]在一類似於實施例 117 的方法中, 1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-苯基丁基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 1)和 3-苯基丁醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  455/457 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 526.2284; 實測值(ESI\_FT), 455.28235.

#### 實施例 122

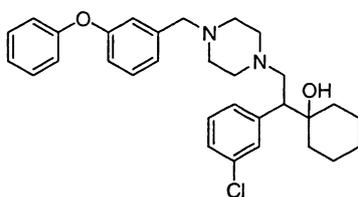
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0370] 在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和苯基乙醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  427/429 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，498.1971; 實測值 (ESI), 427.2505.

### 實施例 123

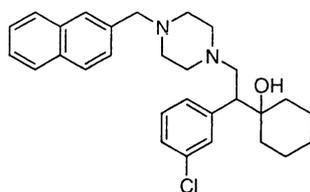
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-苯氧基苄基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0371] 在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-苯氧基苄基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 3-苯氧基苯甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  505/507 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，576.2077; 實測值 (ESI\_FT), 505.26266.

### 實施例 124

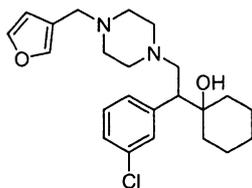
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-萘基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0372] 在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-萘基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 2-萘醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  463/465 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{35}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，534.1971; 實測值 (ESI), 463.2499.

#### 實施例 125

1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-呋喃基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物

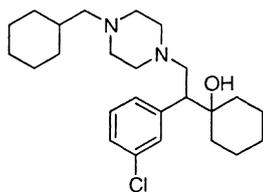


[0373] 在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(3-呋喃基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 3-呋喃醛來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (403/405); HRMS:  $C_{23}H_{31}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，474.1608; 實測值 (ESI), 403.2124.

#### 實施例 126

1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己

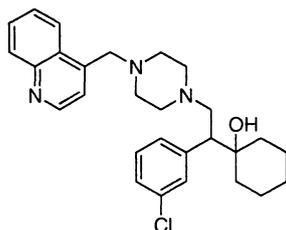
## 醇二氫化物



[0374]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和環己烷甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  419/421 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{39}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，490.2284；實測值 (ESI), 419.2815.

## 實施例 127

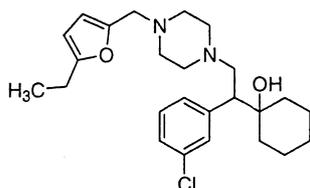
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(喹啉-4-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0375]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(喹啉-4-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 4-喹啉甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  464/466 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{34}ClN_3O \cdot 3.00 HCl$  之理論值，571.1691；實測值 (ESI\_FT), 464.24693.

## 實施例 128

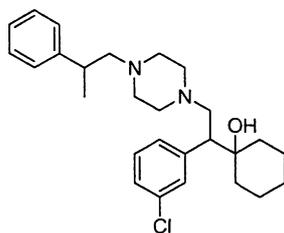
1-(1-(3-氯苯基)-2-{4-[(5-乙基-2-呋喃基)甲基]哌啶-1-基}乙基)環己醇二氫氯化物



[0376]在一類似於實施例 117 的方法中，1-(1-(3-氯苯基)-2-{4-[(5-乙基-2-呋喃基)甲基]哌啶-1-基}乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 5-乙基-2-呋喃醛來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (431/433); HRMS:  $C_{25}H_{35}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，502.1921; 實測值 (ESI), 431.2454.

#### 實施例 129

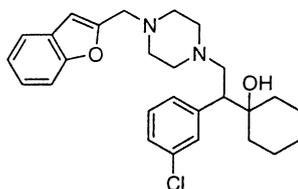
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-苯基丙基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0377]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(2-苯基丙基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 2-苯基丙醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  441/443 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，512.2128; 實測值 (ESI), 441.2662.

## 實施例 130

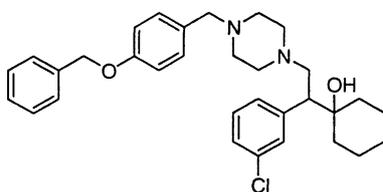
1-[2-[4-(1-苯并呋喃-2-基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0378]在一類似於實施例 117 的方法中，1-[2-[4-(1-苯并呋喃-2-基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和苯并[b]呋喃-2-甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (453/455); HRMS:  $C_{27}H_{33}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，524.1764；實測值 (ESI)，453.2296。

## 實施例 131

1-[2-{4-[4-(苄氧基)苄基]哌啶-1-基}-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

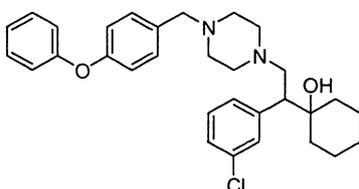


[0379]在一類似於實施例 117 的方法中，1-[2-{4-[4-(苄氧基)苄基]哌啶-1-基}-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 4-苄氧基苯甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  519/521 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{32}H_{39}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，

590.2234; 實測值 (ESI\_FT), 519.27544.

### 實施例 132

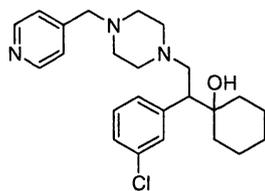
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(4-苯氧基苄基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0380]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(4-苯氧基苄基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 4-苯氧基苯甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$  505/507 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 576.2077; 實測值 (ESI\_FT), 505.26224.

### 實施例 133

1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物

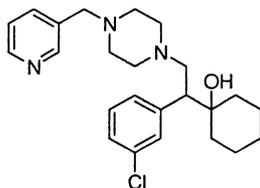


[0381]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(吡啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 4-吡啶甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$

(414/416); HRMS: 之理論值  $C_{24}H_{32}ClN_3O \cdot 2.00 HCl$ , 485.1767; 實測值 (ESI), 414.2307.

#### 實施例 134

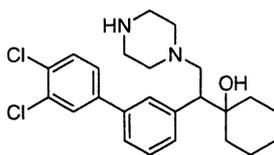
1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(吡啶-3-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0382]在一類似於實施例 117 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[4-(吡啶-3-基甲基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 1）和 3-吡啶甲醛來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (414/416); HRMS:  $C_{24}H_{32}ClN_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，485.1767; 實測值 (ESI), 414.2301.

#### 實施例 135

1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0383]步驟 1: 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-b）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$  之理論值，

480.1624; 實測值 (ESI\_FT), 481.16857.

[0384]步驟 2: 將溶於無水四氫呋喃 (10 mL) 之 4-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (2.12 g, 4.40 mmole) 溶液於氮氣環境下, 以硼烷溶液 (溶於四氫呋喃之 1.0 M 溶液, 13.2 mL, 13.2 mmole) 逐滴處理。將所得溶液於 70°C 加熱 2 小時, 在此時間之後, 將反應於冰浴冷卻, 以甲醇 (15 mL) 逐滴處理並濃縮。將所得黏稠之無色油再溶解於乙酸乙酯 (25 mL), 以碳酸氫鈉之飽和水溶液、水、鹽水清洗, 以硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 以得出白色固體。其以快速管柱層析 (二氧化矽, 梯度係由 10% 乙酸乙酯/己烷至 20% 乙酸乙酯/己烷) 純化, 以產出 2.02 g (98%) 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯, 為白色粉末。MS (ESI)  $m/z$  467/469 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$  之理論值, 466.1831; 實測值 (ESI), 467.1899;  $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$  之分析理論值: C, 59.10; H, 7.55; N, 5.99. 實測值: C, 59.14; H, 7.72; N, 5.77.

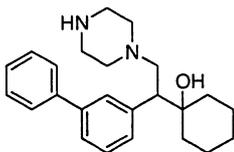
[0385]步驟 3: 將溶於 1,2-二甲氧基乙烷 (30 mL) 之 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.72 g, 1.55 mmole) 和肆(三苯基膦)鈹 (37 mg, 0.032 mmole, 10 mole%) 混合物於室溫攪拌 10 分鐘。在該混合物中依序加入 3,4-二氯苯基硼酸 (0.44 g, 2.32 mmole) 和 2 M 之碳酸鈉水溶液 (0.8 mL, 1.6 mmole, 5 當量), 混合物於回流溫度加熱, 直到所有起始材料消耗, 且黑鈹沉澱產生 (3 小時) 為止。冷卻後加入水, 反應混合物以乙酸

乙酯 (30 mL) 萃取。有機層以鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得出粗製固體，其以快速管柱層析 (二氧化矽，梯度係由 0% 乙酸乙酯/己烷至 30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，以產出 0.55 g (67%) 之 4-[2-(3',4'-二氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為一泡體，其可如是用於下一步驟。

[0386] 步驟 4: 將 4-[2-(3',4'-二氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.39 g, 0.73 mmole) 溶解於二乙基醚 (15 mL)，之後加入氫氯酸的 2 N 醚溶液 (10 mL)。之後加入甲醇 (大約 1 mL)，直到所得沉澱物溶解。將該均質溶液攪拌 18 小時，過濾收集沉澱的產物，以二乙基醚清洗，於 50°C 真空烘箱乾燥，以產出 0.28 g (81%) 之 1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物，為白色固體。MS (ESI)  $m/z$  433/435/437 ([M+H]<sup>+</sup>); HRMS:  $C_{24}H_{30}N_2OCl_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 433.1813; 實測值 (ESI), 433.1813

#### 實施例 136

1-[1-(1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



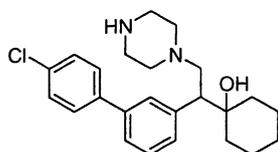
[0387] 在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸

三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和苯基硼酸來製備。

[0388]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (365); HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 436.2048; 實測值 (ESI), 365.2575

#### 實施例 137

1-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

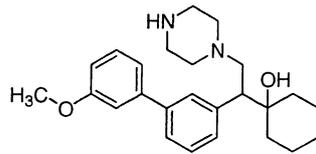


[0389]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(4'-氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 4-氯苯基硼酸來製備。

[0390]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(4'-氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399/401 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.1658; 實測值 (ESI), 399.2203.

#### 實施例 138

1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物

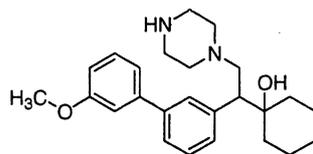


[0391]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 3-甲氧基苯基硼酸來製備。

[0392]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物係由 4-[2-(3'-甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值，466.2154；實測值 (ESI), 395.269.

#### 實施例 139

1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物



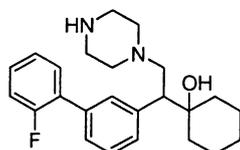
[0393]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 3-氯苯基硼酸來

製備。

[0394]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399/401 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.1658; 實測值 (ESI), 399.2183.

#### 實施例 140

1-[1-(2'-氟-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇順丁烯二酸酯



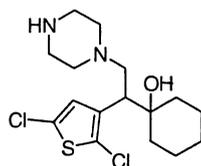
[0395]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(2'-氟-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 2-氟苯基硼酸來製備。

[0396]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(2'-氟-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(2'-氟-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。化合物以 10% 水狀碳酸鉀中和，殘餘物溶解於甲醇中。加入一當量順丁烯二酸後，將溶液濃縮。產物以二乙基醚研磨，以產出 1-[1-(2'-氟-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇順丁烯二酸酯，為無色固

體。MS (ESI)  $m/z$  383 ( $[M+H]^+$ );  $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.50 H_2O$  之分析理論值: C, 66.25; H, 7.15; N, 5.52. 實測值: C, 66.03; H, 7.38; N, 5.31.

#### 實施例 141

1-[1-(2,5-二氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0397]步驟 1: 將溶於乙酸 (10 mL) 之 3-噻吩-乙酸 (1.42 g, 10.0 mmole) 溶液以 N-氯琥珀醯亞胺 (3.1 g, 23 mmole, 2.3 當量) 處理, 溶液於室溫攪拌 12 小時, 之後真空濃縮。殘餘物以水稀釋, 攪拌一小時之後, 過濾收集所得固體。該固體在真空烘箱中於室溫乾燥 10 小時, 得出 1.51 g (72%) 之 (2,5-二氯噻吩-3-基) 乙酸, 為棕色固體, 其可如是用於下一步驟。MS (ESI)  $m/z$  209/211/213 ( $[M-H]^-$ ):

[0398]步驟 2: 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(2,5-二氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2,5-二氯噻吩-3-乙酸和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。產物自乙酸乙酯: 己烷結晶, 以產出一無色固體。

[0399]步驟 3: 將溶於無水四氫呋喃 (10 mL) 之二異丙基胺 (0.80 mL, 5.6 mmole) 溶液於氮氣環境下冷卻至  $-78^\circ C$ , 並以正丁基鋰溶液 (溶於己烷類之 1.6 M 溶液, 3.5 mL, 5.6 mmole) 逐滴處理。於此反應中逐滴加入溶於四氫呋喃 (10 mL) 之 4-[(2,5-二氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三

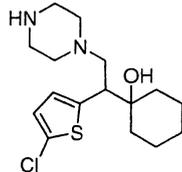
級丁酯 (1.7 g, 4.5 mmole) 溶液。在完全加入之後，溶液於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 0.5 小時，之後經由針筒加入環己酮 (0.57 mL, 5.6 mmole)，溶液再攪拌 0.5 小時。以氯化銨之飽和水溶液終止反應，之後增溫至室溫。溶液以乙酸乙酯稀釋。將有機相分離，並以 2 N 氫氯酸水溶液 (1 x 10 mL) 清洗。有機萃取物以硫酸鎂乾燥並濃縮，殘餘物之層析係經由 Biotage (FLASH 40 M, 二氧化矽, 30% 乙酸乙酯/己烷) 進行，得出 1.2 g (58%) 之 4-[(2,5-二氯噻吩-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸酯，為白色泡體。MS (ESI)  $m/z$  477/479/481 ( $[M+H]$ ), HRMS: 之  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  理論值, 476.1303; 實測值 (ESI), 477.1362.

[0400]步驟 4: 在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(2,5-二氯噻吩-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  463/465/467 ( $[M+H]^+$ ), HRMS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  之理論值, 462.1511; 實測值 (ESI), 463.1594.

[0401]步驟 5: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(2,5-二氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氯化物係由 4-[2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備及分離，為無色粉末。MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  (363/365/367); HRMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$  2.00 HCl 之理論值, 434.0520; 實測值 (ESI), 363.1035.

實施例 142

1-[1-(5-氯噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0402]在一類似於實施例 141 步驟 1 的方法中，(5-氯噻吩-3-基)乙酸係由 2-噻吩-乙酸和 N-氯琥珀醯亞胺來製備。

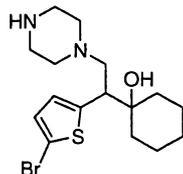
(此酸係用於文獻實施例 1-rr) MS (ES)  $m/z$  175.0 ([M-H]-)

[0403]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(5-氯噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (5-氯噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-rr) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  443/445 ([M+H]+)

[0404]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(5-氯噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物產物係由 4-[(5-氯噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  329/331 ([M+H]<sup>+</sup>); C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>OS · 2.00 HCl 之分析理論值：C, 47.83; H, 6.77; N, 6.97. 實測值：C, 48.31; H, 7.40; N, 6.21

#### 實施例 143

1-[1-(5-溴噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0405]在一類似於實施例 141 步驟 1 的方法中，(5-溴噻吩-3-基)乙酸係由 2-噻吩-乙酸和 N-溴琥珀醯亞胺來製備。

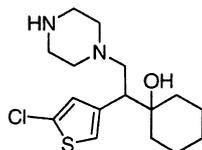
(此產物係用於文獻實施例 1-ss)

[0406]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(5-溴噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(5-溴噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-ss)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  487/489 ([M+H]<sup>+</sup>)

[0407]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(5-溴噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(5-溴噻吩-2-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  373/375 ([M+H]<sup>+</sup>). C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>OS · 2.00 HCl 之分析理論值：C, 43.06; H, 6.10; N, 6.28. 實測值：C, 43.76; H, 6.12; N, 5.60.

#### 實施例 144

1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0408]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(5-氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 5-氯噻吩-3-乙酸<sup>2</sup>和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  289.0 ([M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>); HRMS: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 之理論值, 344.0961; 實測值 (ESI), 345.1018

[0409]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中，4-[2-(5-氯

<sup>2</sup> Monguzzi, R.; Libassi, G.; Pinza, M.; Pifferi, G. Synthesis of new  $\alpha$ -hydrazinoarylacetic acids and derivatives. Farmaco, Edizione Scientifica (1976), 31(8), 549-60

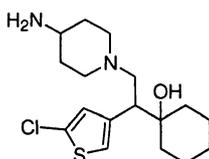
噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(5-氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和環己酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  429 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{33}ClN_2O_3S$  之理論值, 428.1900; 實測值 (ESI), 429.1973.

[0410]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0411]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  329/331 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{16}H_{25}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 400.0910; 實測值 (ESI), 329.1444.

#### 實施例 145

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(5-氯噻吩-3-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0412]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[2-(5-氯噻吩-3-基)-乙醯基]-哌啶-4-基}-胺甲酸三級丁酯係由 5-氯噻吩-3-乙酸和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。

[0413]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中, {1-[2-(5-

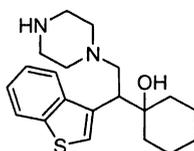
氯 - 噻吩 - 3 - 基 ) ( 1 - 羥基環己基 ) 乙醯基 ] - 哌啶 - 4 - 基 } - 胺甲酸三級丁酯係由 1 - [ 2 - ( 5 - 氯 - 噻吩 - 3 - 基 ) - 乙醯基 ] - 哌啶 - 4 - 基 } - 胺甲酸三級丁酯和環己酮來製備。

[0414] 在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，{ 1 - [ 2 - ( 5 - 氯 - 噻吩 - 3 - 基 ) ( 1 - 羥基環己基 ) 乙基 ] - 哌啶 - 4 - 基 } - 胺甲酸三級丁酯係由 { 1 - [ 2 - ( 5 - 氯 - 噻吩 - 3 - 基 ) ( 1 - 羥基環己基 ) 乙醯基 ] - 哌啶 - 4 - 基 } - 胺甲酸三級丁酯 ) 來製備。

[0415] 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1 - [ 2 - ( 4 - 胺基哌啶 - 1 - 基 ) - 1 - ( 5 - 氯噻吩 - 3 - 基 ) 乙基 ] 環己醇二氫氯化物係由 { 1 - [ 2 - ( 5 - 氯 - 噻吩 - 3 - 基 ) ( 1 - 羥基環己基 ) 乙基 ] - 哌啶 - 4 - 基 } - 胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  343/345 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{27}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 414.1066; 實測值 (ESI), 343.1594.

#### 實施例 146

1 - [ 1 - ( 1 - 苯并噻吩 - 3 - 基 ) - 2 - 哌啶 - 1 - 基乙基 ] 環己醇二氫氯化物



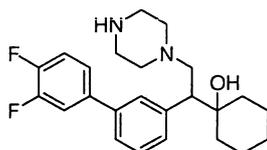
[0416] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4 - [ 1 - [ 1 - ( 1 - 苯并噻吩 - 3 - 基 ) ( 1 - 羥基環己基 ) 乙醯基 ] 哌啶 - 1 - 羧酸三級丁酯係由 1 - 苯并噻吩 - 3 - 基 ( 1 - 羥基環己基 ) 乙酸 ( 文獻實施例 1 - tt ) 和 1 - 哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  487/489 ( $[M+H]^+$ )

[0417] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1 - [ 1 - ( 1 - 苯并

噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[1-[1-(1-苯并噻吩-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (345); HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS · 2.00 HCl 之理論值, 416.1456; 實測值 (ESI), 345.2024

#### 實施例 147

1-[1-(3',4'-二氟-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0418]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(3',4'-二氟-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 135, 步驟 2) 和 3,4-二氟苯基硼酸來製備。

[0419]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(3',4'-二氟-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3',4'-二氟-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> (401); HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O · 2.00 HCl 之理論值, 472.1860; 實測值 (ESI), 401.2378

#### 實施例 148

1-[1-(3',4'-二氟-1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0420]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(2-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(2-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-uu)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481/483 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$  之理論值, 480.1624; 實測值(ESI), 481.1689

[0421]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[2-(2-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(2-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  467/469 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{35}BrN_2O_3$  之理論值, 466.1831; 實測值(ESI), 467.1895;

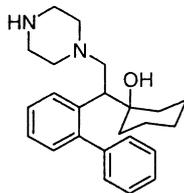
[0422]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[3',4'-二氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(2-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 3,4-二氯苯基硼酸來製備。

[0423]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[3',4'-二氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  433.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 504.1269; 實

測值 (ESI), 433.1797

### 實施例 149

1-[1-(1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

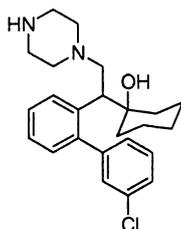


[0424]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(2-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 148，步驟 2）和苯基硼酸來製備。

[0425]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  365.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 436.2048; 實測值 (ESI), 365.2601

### 實施例 150

1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0426]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[3'-氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級

丁酯係由 4-[2-(2-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 148，步驟 2）和 3-氯苯基硼酸來製備。

[0427]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[3'-氯-1,1'-聯苯-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  561/563/565 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，470.1658; 實測值 (ESI), 399.2211

#### 實施例 151

1-{1-[2-(1,3-苯并二噁唑-5-基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



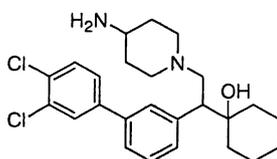
[0428]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[1-(1,3-苯并二噁唑-5-基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(2-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 148，步驟 2）和 3,4-(亞甲基二氧基)苯基硼酸來製備。

[0429]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[2-(1,3-苯并二噁唑-5-基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[1-(1,3-苯并二噁唑-5-基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

MS (ES)  $m/z$  409.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{32}N_2O_3 \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 480.1946; 實測值 (ESI), 409.2483.

### 實施例 152

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0430]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, {1-[(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 {1-[(3-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯 (見實施例 18, 步驟 1) 和 3,4-二氯苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  561/563/565 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{30}H_{38}Cl_2N_2O_4$  之理論值, 560.2209; 實測值 (ESI), 561.2263

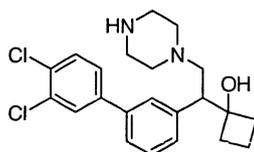
[0431]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, {1-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 {1-[(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  547.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_3$  之理論值, 546.2416; 實測值 (ESI), 547.2473.

[0432]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 {1-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥

基環己基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  447.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 518.1425; 實測值 (ESI), 447.1962.

### 實施例 153

1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物



[0433]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸(文獻實施例 1-j)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{21}H_{29}BrN_2O_4$  之理論值, 452.1311; 實測值 (ESI\_FT), 453.13746.

[0434]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 3,4-二氯苯基硼酸來製備。

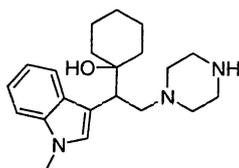
[0435]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(3',4'-二氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 3,4-二氯苯基硼酸來製備。

[0436]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物

係由 4-[2-(3',4'-二氯-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啉-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  405.1499 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 476.0956; 實測值 (ESI), 405.1499.

#### 實施例 154

1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2-哌啉-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

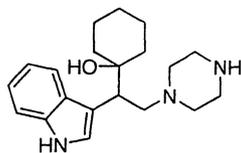


[0437]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環己基)(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醯基]哌啉-1-羧酸三級丁酯係由 (1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-xx) 和 1-哌啉羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  456 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{37}N_3O_4$  之理論值, 455.2784; 實測值 (ESI\_FT), 456.28501.

[0438]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2-哌啉-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醯基]哌啉-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  342 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{31}N_3O \cdot 2.00$  HCl 之理論值, 413.2001; 實測值 (ESI\_FT), 342.25347

#### 實施例 155

1-[1-(1*H*-吡啶-3-基)-2-哌啉-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0439]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(1-(三級丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吲哚-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-(三級丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吲哚-3-基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-yy)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0440]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(1H-吲哚-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(1-(三級丁基-二甲基-矽烷基)-1H-吲哚-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  328 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 399.1844; 實測值(ESI\_FT), 328.23696

#### 實施例 156

1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0441]在一類似於實施例 141 步驟 1 的方法中，(2-氯噻吩-3-基)乙酸係由 2-噻吩-乙酸和 1 當量之 N-氯琥珀醯亞胺來製備。MS (ESI)  $m/z$  175/177 ( $[M+H]^+$ );

在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(2-氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(2-氯噻吩-3-基)乙酸和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  289.0 ( $[M+H-C_4H_8]^+$ ); HRMS:  $C_{15}H_{21}ClN_2O_3S$  之理論值,

344.0961; 實測值 (ESI), 345.1057.

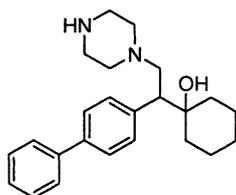
[0442]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中, 4-[(2-氯噻吩-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(2-氯噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和環己酮來製備。

[0443]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(2-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(2-氯噻吩-3-基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  429/431 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{33}ClN_2O_3S$  之理論值, 428.1900; 實測值 (ESI), 429.1967

[0444]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(2-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  329/331 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{16}H_{25}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 400.0910; 實測值 (ESI), 329.1442.

#### 實施例 157

1-[1-(1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



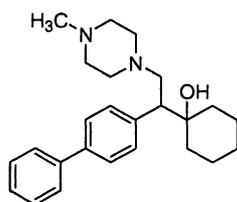
[0445]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[1,1'-聯苯-4-基(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-

經基環己基)(1,1'-聯苯-4-基)乙酸(文獻實施例 1-zz)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  479 ( $[M+H]^+$ );  $C_{29}H_{38}N_2O_4$  之分析理論值: C, 72.77; H, 8.00; N, 5.85. 實測值: C, 72.69; H, 8.39; N, 5.80.

[0446]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-[1-(1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[1,1'-聯苯-4-基(1-經基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  365 ( $[M+H]^+$ ) HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot HCl$  之理論值, 400.2281; 實測值(ESI\_FT), 365.25908.

#### 實施例 158

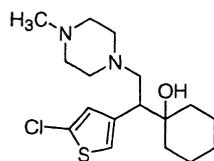
1-[1-(1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物



[0447]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 157)來製備。MS (ESI)  $m/z$  379 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O \cdot HCl$  之理論值, 414.2438; 實測值(ESI\_FT), 379.27468.

#### 實施例 159

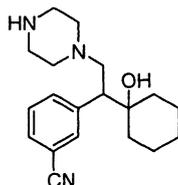
1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0448]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(5-氯噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 144）來製備。MS (ES)  $m/z$  343.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{17}H_{27}ClN_2OS \cdot 2.00 HCl$ 之理論值，414.1066; 實測值 (ESI), 343.1596.

#### 實施例 160

1-[1-(3-氰基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



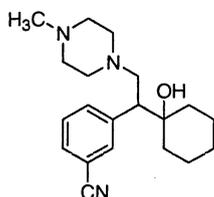
[0449]步驟 1：溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺（5 mL）之 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）（467 mg，1.00 mmole）、氰化鋅（141 mg，1.20 mmole）、叁(二亞苄基丙酮)二鈹（46 mg，0.0500 mmole）、1,1'-雙(二苯基膦基)雙茂鐵（55 mg，0.100 mmole）、和鋅塵（16 mg，0.25 mmole）之混合物於 125°C 氮氣環境下加熱，直到所有起始材料消耗（5 小時）為止。冷卻至室溫後，加入水（10 mL）和 2 N 氫氧化銨水溶液（5 mL），混合物以乙酸乙酯（1 x 20 mL）萃取。合

併之有機萃取物以鹽水 (15 mL) 清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得出棕色固體，其以快速管柱層析 (二氧化矽，梯度係由 5% 乙酸乙酯/己烷至 30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，以產出 345 mg (84%) 4-[2-(3-氰基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為黃色固體。MS (ESI)  $m/z$  414 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{35}N_3O_3$  之理論值，413.2678; 實測值 (ESI), 414.2745.

[0450] 步驟 2: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3-氰基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氰基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  314 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{27}N_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，385.1688; 實測值 (ESI), 314.2225.

#### 實施例 161

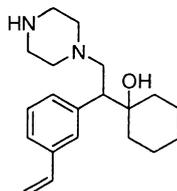
1-[1-(3-氰基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0451] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氰基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氰基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 160)。MS (ES)  $m/z$  328.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{29}N_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，399.1844; 實測值 (ESI), 328.2383.

## 實施例 162

1-[2-哌啶-1-基-1-(3-乙炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0452]步驟 1：溶於甲苯（3 mL）之 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）（141 mg，0.300 mmole）、三丁基(乙炔基)錫（114 mg，0.360 mmole，1.2 當量）、和肆(三苯基膦)鈀（17 mg，0.015 mmole，5 mole%）之混合物在回流溫度於氮氣環境下加熱，直到所有起始材料消耗，且黑鈀沉澱發生（1-2 小時）為止。經 Celite® 過濾，並經由快速管柱層析（二氧化矽，梯度係由 0% 乙酸乙酯/己烷至 10% 乙酸乙酯/己烷）純化，產出 111 mg（90%）4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3-乙炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為黏稠無色油。MS (ES)  $m/z$  415.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{38}N_2O_3$  之理論值，414.2882; 實測值 (ESI), 415.2966.

[0453]步驟 2：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(3-乙炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3-乙炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  315 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，386.1892; 實測值 (ESI), 315.242.

## 實施例 163

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-乙炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0454]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-h)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481/483 ( $[M+H]^+$ );  $C_{23}H_{33}BrN_2O_4$  之分析理論值: C, 57.38; H, 6.91; N, 5.82. 實測值: C, 57.06; H, 6.69; N, 5.73.

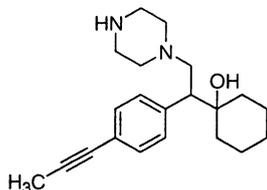
[0455]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  467/469 ( $[M+H]^+$ ).

[0456]在一類似於實施例 162 步驟 1 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-乙炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  415.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{38}N_2O_3$  之理論值, 414.2882; 實測值(ESI), 415.2975.

[0457]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-乙炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-乙炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  315.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{20}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 386.1892; 實測值(ESI), 315.2424.

## 實施例 164

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

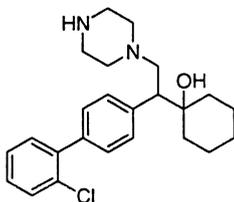


[0458]在一類似於實施例 162 步驟 1 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-丙-1-炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以(1-丙炔基)三丁基錫來製備。MS (ESI)  $m/z$  427 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{38}N_2O_3$  之理論值，426.2882; 實測值 (ESI), 427.2945.

[0459]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-丙-1-炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，398.1892; 實測值 (ESI), 327.2425.

## 實施例 165

1-[1-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

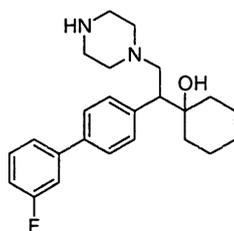


[0460]步驟 1：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 2-氯苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  499 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$  之理論值，498.2649; 實測值 (ESI), 499.2745.

[0461]步驟 2：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，470.1658; 實測值 (ESI), 399.2200.

#### 實施例 166

1-[1-(3'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



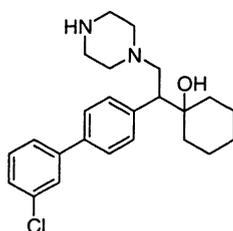
[0462]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 3-氟苯基

硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  483 ( $[M+H]^+$ ).

[0463]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  383.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}FN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 454.1954; 實測值 (ESI), 383.2494.

#### 實施例 167

1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



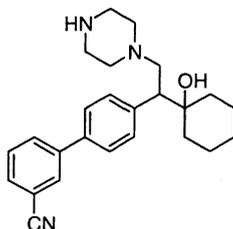
[0464]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 163, 步驟 2), 以 3-氯苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  499.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$  之理論值, 498.2649; 實測值 (ESI), 499.2738.

[0465]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399/401

( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.1658; 實測值 (ESI), 399.2211.

### 實施例 168

1-[1-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

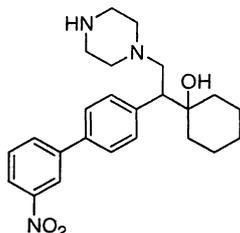


[0466]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 163, 步驟 2), 以 3-氰基苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  490 ( $[M+H]^+$ ).

[0467]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  390.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{31}N_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 461.2001; 實測值 (ESI), 390.2532.

## 實施例 169

1-[1-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

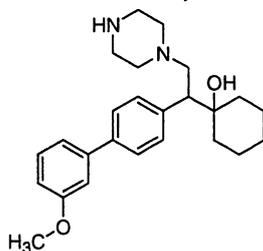


[0468]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 3-硝基苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  510.3 ( $[M+H]^+$ ).

[0469]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  410.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}N_3O_3 \cdot 2.00$  HCl 之理論值，481.1899; 實測值 (ESI), 410.2452.

## 實施例 170

1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

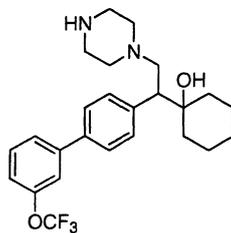


[0470]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 3-甲氧基苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  495.4 ( $[M+H]^+$ ).

[0471]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  395.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2.00$  HCl 之理論值，466.2154; 實測值 (ESI), 395.2697.

#### 實施例 171

1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0472]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-{2-(1-羥基環己基)-2-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 3-三氟甲氧基苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  549.4 ( $[M+H]^+$ ).

[0473]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{2-哌

哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-{2-(1-羥基環己基)-2-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  449.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 520.1871; 實測值 (ESI), 449.2389.

#### 實施例 172

1-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

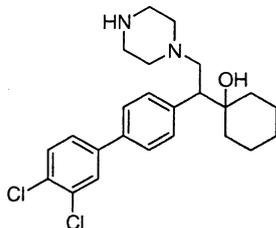


[0474]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(4'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 163, 步驟 2), 以 4-氯苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  499 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{39}ClN_2O_3$  之理論值, 498.2649; 實測值 (ESI), 499.2718;

[0475]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(4'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  399 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 470.1658; 實測值 (ESI), 399.2209.

## 實施例 173

1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

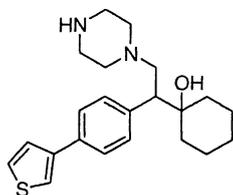


[0476]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 2），以 3,4-二氯苯基硼酸來製備。MS  $m/z$  533/535/537 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3$  之理論值，532.2259; 實測值 (ESI), 533.2329.

[0477]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  433 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，504.1269; 實測值 (ESI), 433.1793.

## 實施例 174

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-噻吩-3-基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

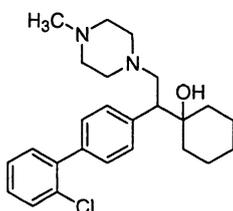


[0478]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-噻吩-3-基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 163, 步驟 2), 以 3-噻吩-硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  471.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O_3S$  之理論值, 470.2603; 實測值 (ESI), 471.2678.

[0479]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-噻吩-3-基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-噻吩-3-基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  371 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2OS \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 442.1612; 實測值 (ESI), 371.2144.

## 實施例 175

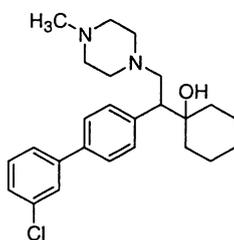
1-[1-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0480]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(2'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 165）來製備。MS (ESI)  $m/z$  413/415 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，484.1815；實測值 (ESI), 413.2365.

#### 實施例 176

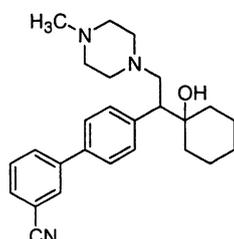
1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0481]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 167）來製備。MS (ESI)  $m/z$  413/415 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，484.1815；實測值 (ESI), 413.2347.

#### 實施例 177

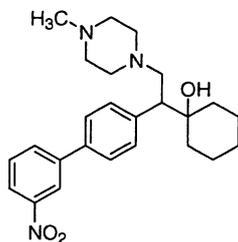
1-[1-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0482]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 168）來製備。MS (ESI)  $m/z$  404 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{33}N_3O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 475.2157; 實測值 (ESI), 404.2708.

#### 實施例 178

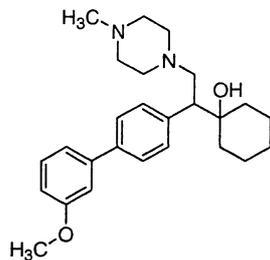
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0483]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3'-硝基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 169）來製備。MS (ESI)  $m/z$  424 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}N_3O_3 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 495.2055; 實測值 (ESI), 424.2603.

## 實施例 179

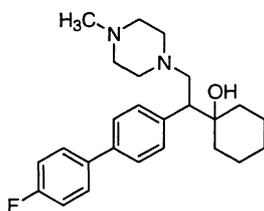
1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0484]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-[1-(3'-甲氧基-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 170）來製備。MS (ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值，480.2310; 實測值 (ESI), 409.2844.

## 實施例 180

1-[1-(4'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



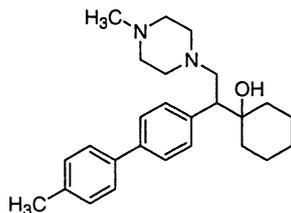
[0485]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(4-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇係由 4-[(4-溴苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 163，步驟 1）來製備。MS (ESI)  $m/z$  367/369 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{18}H_{27}BrN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，438.0840; 實測值 (ESI), 367.1365.

[0486]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(4-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇係由 1-[1-(4-溴苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  381/383 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{19}H_{29}BrN_2O$  之理論值，380.1463; 實測值 (ESI), 381.1525.

[0487]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，1-[1-(4'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-[1-(4-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇，以 4-氟苯基硼酸來製備。鹽之形成：將溶於二乙基醚 (2 mL) 之 1-[1-(4'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇溶液以溶於二噁烷之 4 N 氯化氫溶液 (1 mL) 加以處理，並於冰箱儲存十六小時。收集所得結晶，以二乙基醚清洗，真空乾燥，以產出 1-[1-(4'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物。MS (ESI)  $m/z$  397 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}FN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，468.2110; 實測值 (ESI), 397.2639

#### 實施例 181

1-[1-(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物

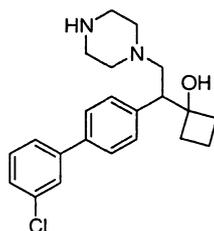


[0488]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，1-[1-(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二

氫氯化物係由 1-[1-(4-溴苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇(見實施例 180, 步驟 3), 以 4-甲苯基硼酸來製備。鹽之形成: 將溶於二乙基醚(2 mL)之 1-[1-(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇以溶於二噶烷之 4 N 氯化氫溶液(1 mL)加以處理, 並於冰箱儲存十六小時。收集所得結晶, 以二乙基醚清洗, 真空乾燥, 以產出 1-[1-(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物。MS (ESI)  $m/z$  393 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 464.2361; 實測值(ESI), 393.2913.

#### 實施例 182

1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物



[0489]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(4-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(4-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙酸(文獻實施例 1-ww)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  453/455 ( $[M+H]^+$ ).

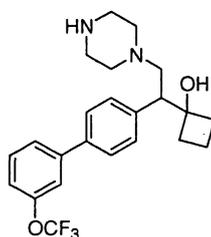
[0490]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(4-溴苯基)(1-羥基環丁基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  439/441 ( $[M+H]^+$ ).

[0491]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，以 3-氯苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  471.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{35}ClN_2O_3$  之理論值，470.2336; 實測值 (ESI), 471.2405.

[0492]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  371.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{27}ClN_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值，442.1345; 實測值 (ESI), 371.1897.

### 實施例 183

1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環丁醇二氫氯化物



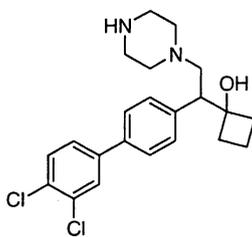
[0493]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-{2-(1-羥基環丁基)-2-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 182, 步驟 2), 以 3-三氟甲氧基苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  521.4 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4$  之理論值，520.2549; 實測

值 (ESI), 521.2639.

[0494]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由 4-{2-(1-羥基環丁基)-2-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  421.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 492.1558; 實測值 (ESI), 421.2097.

#### 實施例 184

1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物



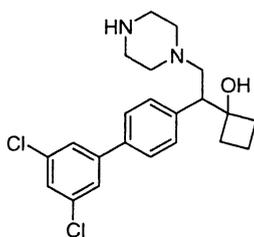
[0495]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 182, 步驟 2), 以 3,4-二氯苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  505.3 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$  之理論值, 504.1946; 實測值 (ESI), 505.2036.

[0496]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物係由 4-[2-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  405.3

( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 476.0956; 實測值 (ESI), 405.1486.

#### 實施例 185

1-[1-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物

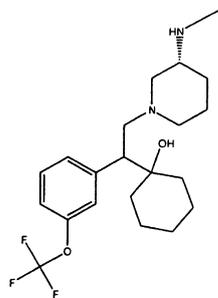


[0497]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 182, 步驟 2), 以 3,5-二氯苯基硼酸來製備。MS (ES)  $m/z$  505.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3$  之理論值, 504.1946; 實測值 (ESI), 505.2007;

[0498]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇二氫氯化物係由 4-[2-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環丁基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  405.2 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O \cdot 2.00 HCl$  之理論值, 476.0956; 實測值 (ESI), 405.151.

#### 實施例 186

1-{2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

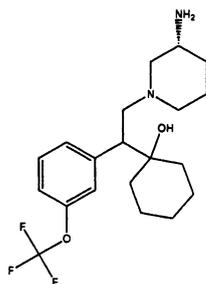


[0499]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3*R*)-1-((1-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和(*R*)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.)來製備。MS (ES)  $m/z$  501.1

[0500]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3*R*)-1-((1-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$ 之理論值，401.24159; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2406.

#### 實施例 187

1-{2-[(3*R*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



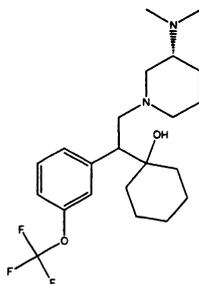
[0501]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3*R*)-1-((1-

羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和(R)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.)來製備。MS (ES)  $m/z$  501.1

[0502]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3R)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 387.22594; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2248.

#### 實施例 188

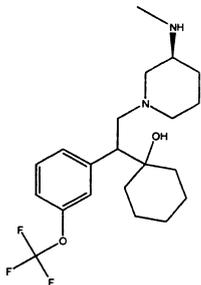
1-{2-[(3R)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0503]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{2-[(3R)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 187)來製備。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 415.25724; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 415.2596.

## 實施例 189

1-{2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

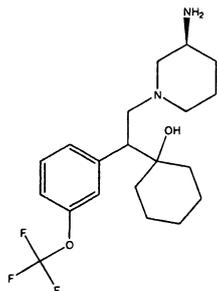


[0504]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和(*S*)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.)來製備。MS (ES)  $m/z$  501.1

[0505]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 401.24159; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2419.

## 實施例 190

1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

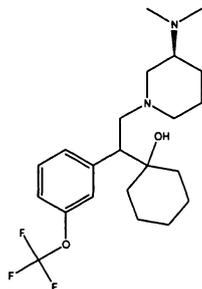


[0506]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3*S*)-1-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和(*S*)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.)來製備。MS (ES)  $m/z$  501.1

[0507]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3*R*)-1-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 387.22594; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2248.

#### 實施例 191

1-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

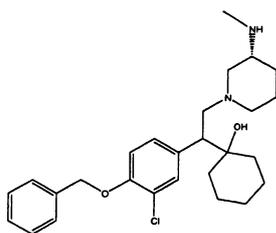


[0508]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{2-[(3*S*)-3-(二甲

基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 190)來製備。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 415.25724; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 415.2549.

#### 實施例 192

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物

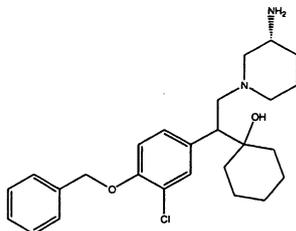


[0509] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-eee)和 (R)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶(Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.) 來製備。MS (ES)  $m/z$  557.1

[0510] 在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 {(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  457; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 457.26218; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 457.2622.

## 實施例 193

1-{2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

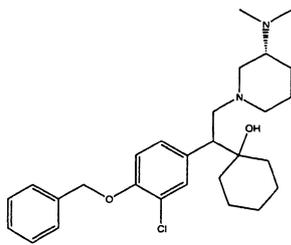


[0511] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3R)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-eee）和(R)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶（Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.）來製備。MS (ES)  $m/z$  557.1

[0512] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3R)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值，443.24653; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2487.

## 實施例 194

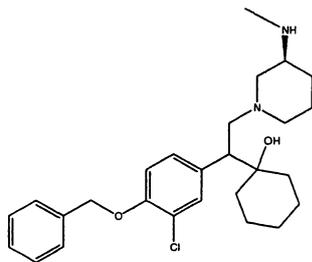
1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3R)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0513]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3R)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇（見實施例 193）來製備。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$  之理論值，471.27783; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 471.2767.

#### 實施例 195

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3S)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



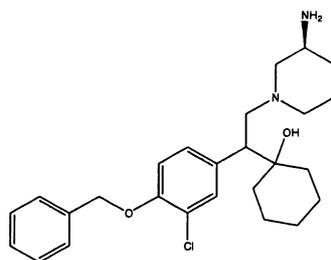
[0514]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3S)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-eee）和 (S)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶（Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.）來製備。MS (ES)  $m/z$  557.1

[0515]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3S)-3-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環

己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  457; HRMS: 之理論值  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$ , 457.26218; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 457.2619

#### 實施例 196

1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

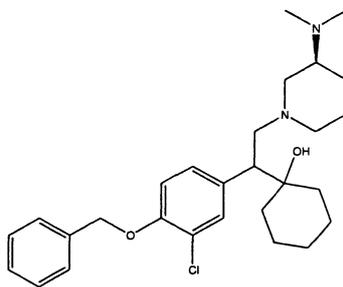


[0516] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-eee）和(*S*)-(+)-3-三級丁氧基羰基胺基哌啶（Moon, S.; Lee, S., Synth. Commun. 1998, 28(21), 3919-3926.）來製備。MS (ES)  $m/z$  557.1

[0517] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 443.24653; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2482.

#### 實施例 197

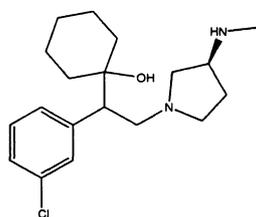
1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0518]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3*S*)-3-胺基哌啶-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇(見實施例 196)來製備。HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H$  之理論值，471.27783；實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 471.2766.

#### 實施例 198

1-1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



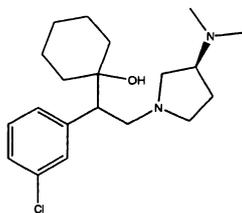
[0519]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*S*)-1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啶-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1a)和(3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啶來製備。MS (ES)  $m/z$  437.0

[0520]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-(3-氯

苯基)-2-[(3*S*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫  
 氫化物係由{(3*S*)-1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡  
 咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  337.2;  
 HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$  之理論值, 337.20467; 實測值  
 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 337.2034.

#### 實施例 199

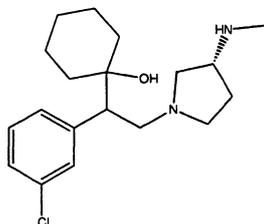
1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*S*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}  
 環己醇二氫氫化物



[0521]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{1-(3-氯苯  
 基)-2-[(3*S*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫  
 氫化物係由 1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*S*)-3-(甲基氨基)吡咯啉  
 -1-基]乙基}環己醇(見實施例 198)來製備。MS (ES)  $m/z$   
 351.1; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$  之理論值, 351.22031; 實  
 測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 351.2189.

#### 實施例 200

1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*R*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}  
 環己醇二氫氫化物



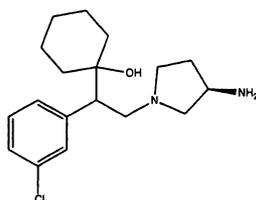
[0522]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3*R*)-1-[(3-

氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1a)和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS  $m/z$  437

[0523]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3R)-1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  337.1; HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$  之理論值, 337.20467; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 337.2043.

#### 實施例 201

1-[2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



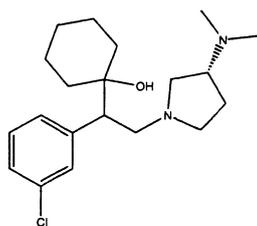
[0524]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3R)-1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1a)和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS  $m/z$  437

[0525]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3R)-1-[(3-氯苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}

胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  323; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O + H$  之理論值, 323.18901; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 323.1895.

#### 實施例 202

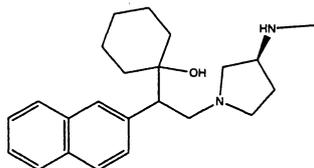
1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0526]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{1-(3-氯苯基)-2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇 (見實施例 201) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$  之理論值, 351.22031; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 351.2193.

#### 實施例 203

1-[2-[(3*S*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



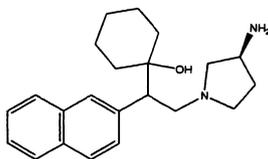
[0527]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3*S*)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 (1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸 (文獻實施例 1q) 和

(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS  $m/z$  437

[0528]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3S)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  353; HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O + H$  之理論值, 353.25929; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 353.2582.

#### 實施例 204

1-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



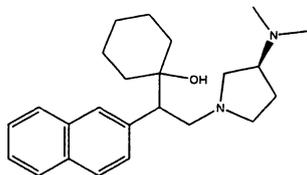
[0529]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3S)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1q)和(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS  $m/z$  437

[0530]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3S)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339; HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O + H$  之理論值, 339.24364; 實測值 (ESI,

[M+H]<sup>+</sup>): 339.2441.

### 實施例 205

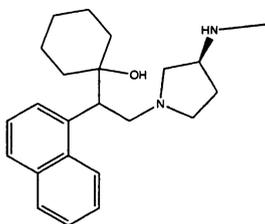
1-[2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0531]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇（見實施例 204）來製備。MS (ES) *m/z* 367.1; HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O + H 之理論值，367.27494; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 367.2729.

### 實施例 206

1-[2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

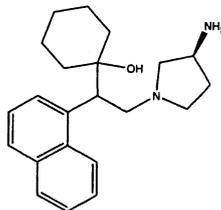


[0532]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*S*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 (1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸（文獻實施例 1-e）和 (3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES) *m/z* 453.2

[0533] 在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*S*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  353; HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O + H$  之理論值, 353.25929; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 353.2589.

#### 實施例 207

1-[2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

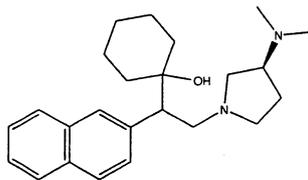


[0534] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*S*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1e)和(3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基氨基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  453.2

[0535] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339; HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O + H$  之理論值, 339.24364; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 339.2421.

#### 實施例 208

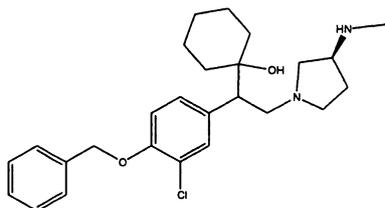
1-[2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0536]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇（見實施例 207）來製備。MS (ES)  $m/z$  367.1; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H$  之理論值，367.27494; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 367.275.

#### 實施例 209

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



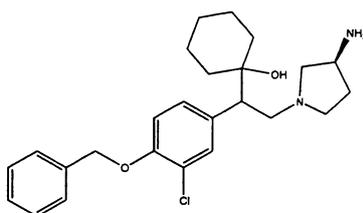
[0537]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1eee）和 (3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  543.0

[0538]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}

環己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  443.1; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 443.24653; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2449.

#### 實施例 210

1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

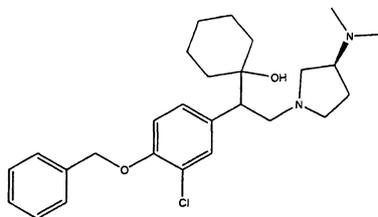


[0539] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1eee)和(3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  543.

[0540] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3*S*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  429.0; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 429.23088; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 429.232.

#### 實施例 211

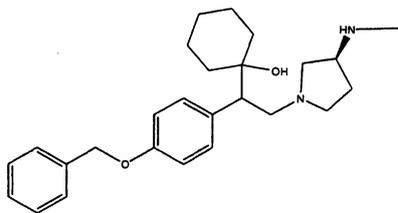
1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0541]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇（見實施例 210）來製備。MS (ES)  $m/z$  457.0; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H$  之理論值，457.26218; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 457.2636.

#### 實施例 212

1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



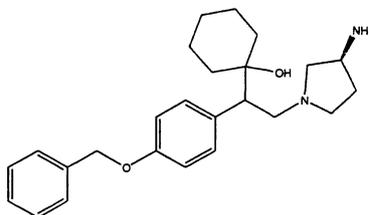
[0542]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3S)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(4-苄氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1n）和(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  509.0

[0543]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3S)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)

$m/z$  409.1; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$  之理論值, 409.28550;  
實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 409.2841

### 實施例 213

1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4(苄氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

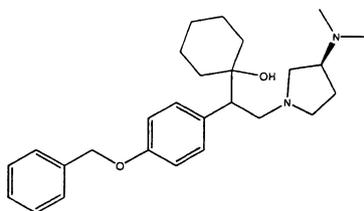


[0544] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, { (3*S*)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 (4-苄氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1n) 和 (3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  509.0

[0545] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 { (3*S*)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  395.1; HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$  之理論值, 395.26985; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 395.2696.

### 實施例 214

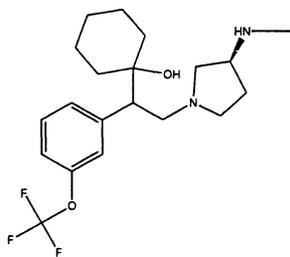
1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0546]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 213)來製備。MS (ES)  $m/z$  423.1; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O_2 + H$  之理論值, 423.30115; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 423.302

#### 實施例 215

1-{2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



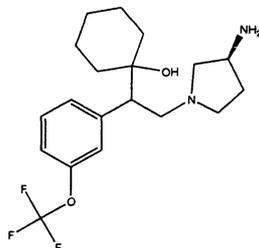
[0547]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1f)和(3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  487.0

[0548]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級

丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  387.1; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 387.22594; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 387.2255.

#### 實施例 216

1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物

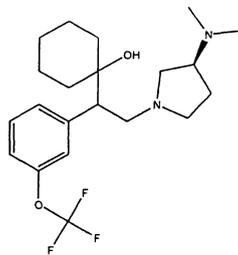


[0549]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, ((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1f)和(3*S*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  487.0

[0550]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  373; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 373.21029; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 373.2106.

#### 實施例 217

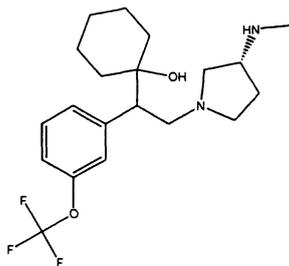
1-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物



[0551]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由 1-{2-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇（見實施例 216）來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$  之理論值，401.24159; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 401.2413.

#### 實施例 218

1-{2-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物



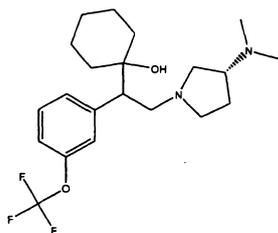
[0552]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3R)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（文獻實施例 1f）和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基氨基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  487.0

[0553]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)

苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由((3*R*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 387.22594; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.225。

#### 實施例 219

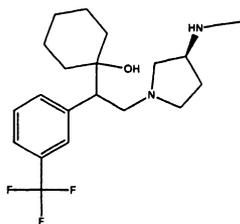
1-{2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物



[0554]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由 1-{2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 218)來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 401.24159; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2397。

#### 實施例 220

1-{2-[(3*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物



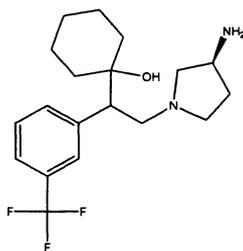
[0555]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, ((3*S*)-1-{(1-

經基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-經基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1m)和(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  471.1

[0556]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3S)-1-{(1-經基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  371; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O + H$  之理論值, 371.23102; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 371.2293.

#### 實施例 221

1-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



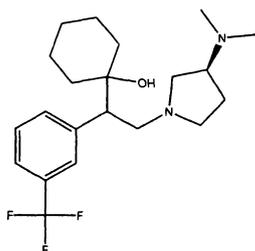
[0557]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3S)-1-{(1-經基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-經基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(文獻實施例 1m)和(3S)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  471.1

[0558]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫

氯化物係由((3*S*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  357; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O + H$  之理論值, 357.21537; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 357.2139.

#### 實施例 222

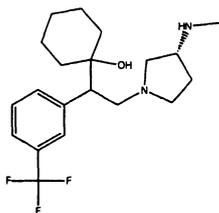
1-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0559]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 221)來製備。MS (ES)  $m/z$  385.1; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O + H$  之理論值, 385.24667; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 385.2454.

#### 實施例 223

1-{2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



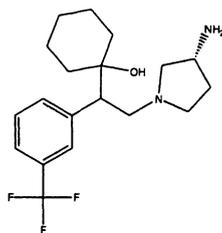
[0560]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, ((3*R*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲

酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸  
(文獻實施例 1m) 和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡  
咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  471.0

[0561] 在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，  
1-{2-[(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯  
基]乙基}環己醇二氫氯化物係由((3R)-1-{(1-羥基環己  
基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁  
酯來製備。MS (ES)  $m/z$  371.1; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O + H$  之  
理論值, 371.23102; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 371.2296.

#### 實施例 224

1-{2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙  
基}環己醇二氫氯化物



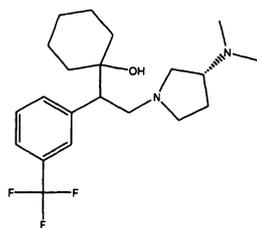
[0562] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，((3R)-1-{(1-  
羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲  
酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙酸  
(文獻實施例 1m) 和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡  
咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  471.0

[0563] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3R)-3-  
胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫  
氯化物係由((3R)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲基)苯基]乙

醯基 } 吡咯啉 -3-基 ) 胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  357.1; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O + H$  之理論值, 357.21537; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 357.2154.

#### 實施例 225

1-{2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0564]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 224)來製備。MS (ESI)  $m/z$  385; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O + H$  之理論值, 385.24667; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 385.2454.

文獻實施例 2-a: 烷基化作用反應: 酸中間產物之製備

[0565]將溶於無水四氫呋喃 (6 mL) 之二異丙基胺 (1.80 mL, 12.9 mmole) 溶液於氮氣環境下冷卻至  $-78^{\circ}C$ , 並以正丁基鋰溶液 (溶於己烷類之 2.4 M 溶液, 5.4 mL, 12.9 mmole) 逐滴處理。將所得溶液增溫至  $0^{\circ}C$  並攪拌 15 分鐘。將該溶液再冷卻至  $-78^{\circ}C$ , 並經導管以溶於四氫呋喃 (6 mL) 之 3-氯苯基乙酸 (1.0 g, 5.9 mmole) 溶液加以處理。之後使反應增溫至  $25^{\circ}C$ , 在此攪拌 45 分鐘, 之後再冷卻至  $-78^{\circ}C$ 。之後經針筒加入環戊基溴化物 (0.76 mL, 7.1

mmole)，所得混合物於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 1 小時。使反應混合物增溫至室溫，之後攪拌隔夜。之後加入氯化銨之飽和水溶液以終止反應，將四氫呋喃真空移除。所得殘餘物溶解於 2 N 之氫氧化鈉水溶液 (30 mL)，以乙酸乙酯 (1 x 15 mL) 清洗。之後加入 2 N 之氫氯酸水溶液，將水層酸化至  $\text{pH}=1$ 。產物以乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，真空濃縮，產物以 Biotage Horizon(FLASH 25 M，二氧化矽，梯度係由 0% EtOAc/己烷至 40% EtOAc/己烷) 純化，以產出 1.08 g (79%) (3-氯苯基)(環戊基)乙酸，為澄清油。HRMS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2 - \text{H}$  之理論值，237.06823；實測值 (ESI,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 237.0682

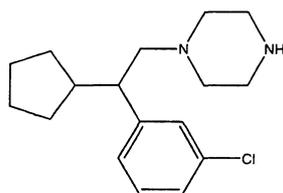
ss) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(環己基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和環己基溴化物來製備。HRMS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2 - \text{H}$  之理論值，251.0817；實測值 (ESI,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 251.0849.

tt) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(環庚基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和環庚基溴化物來製備。HRMS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_2 - \text{H}$  之理論值，265.0974；實測值 (ESI,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 265.0985.

uu) 在一類似的方法中，(3-氯苯基)(2-羥基環己基)乙酸係由 3-氯苯基乙酸和環己烯氧化物來製備。HRMS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3 - \text{H}$  之理論值，267.0766；實測值 (ESI,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 267.0779

實施例 226

1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]哌啶二氫氯化物

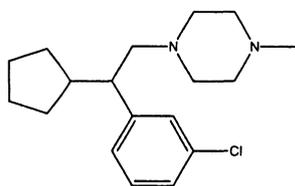


[0566]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-氯苯基)(環戊基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(環戊基)乙酸(文獻實施例 2-a)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{22}H_{31}ClN_2O_3 + H$  之理論值，407.2123; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 407.2094.

[0567]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]哌啶二氫氯化物係由 4-[(3-氯苯基)(環戊基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{17}H_{25}ClN_2 + H$  之理論值，293.17845; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 293.1776

實施例 227

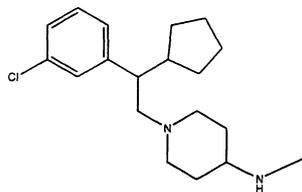
1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-4-甲基哌啶二氫氯化物



[0568]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-4-甲基哌啶二氫氯化物係由 1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]哌啶(見實施例 226)來製備。MS (ES)  $m/z$  307.2; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$ , 之理論值 307.19410; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 307.1935.

## 實施例 228

1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物

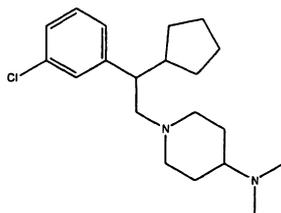


[0569]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(環戊基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(環戊基)乙酸(文獻實施例 2-a)和 4-*N*-Boc-胺基哌啶來製備。HRMS:  $C_{23}H_{33}ClN_2O_3$  + 之理論值, 421.2280; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 421.2269.

[0570]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係由{1-[(3-氯苯基)(環戊基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  321.2; HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2$  + H 之理論值, 321.20975; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 321.2088.

## 實施例 229

1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物

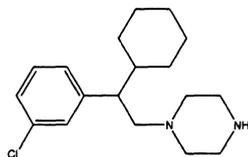


[0571]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係由

1-[2-(3-氯苯基)-2-環戊基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺 (見實施例 228) 來製備。MS (ES)  $m/z$  335.2; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$  之理論值, 335.22540; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 335.2243.

### 實施例 230

1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]哌啶二氫氯化物

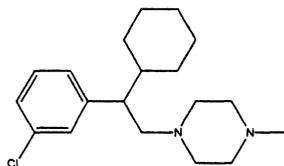


[0572]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-氯苯基)(環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(環己基)乙酸 (文獻實施例 2-b) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{23}H_{33}ClN_2O_3 + H$  之理論值, 421.2280; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 421.2261.

[0573]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]哌啶二氫氯化物係由 4-[(3-氯苯基)(環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2 + H$  之理論值, 307.19410; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 307.1943.

### 實施例 231

1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-4-甲基哌啶二氫氯化物

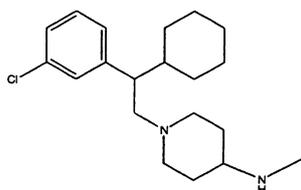


[0574]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-4-甲基哌啶二氫氯化物係由 1-[2-(3-氯苯

基)-2-環己基乙基]哌啶(見實施例 230)來製備。MS (ES)  $m/z$  321.2; HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$  之理論值, 321.20975; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 321.2108.

### 實施例 232

1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物

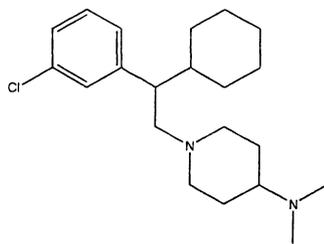


[0575]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {1-[(3-氯苯基)(環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(環己基)乙酸(文獻實施例 2-b)和 4-*N*-Boc-胺基哌啶來製備。HRMS:  $C_{24}H_{35}ClN_2O_3 +$  之理論值, 435.2436; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 435.2422.

[0576]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係由 {1-[(3-氯苯基)(環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  335.3; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$  之理論值, 335.22540; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 335.2245.

### 實施例 233

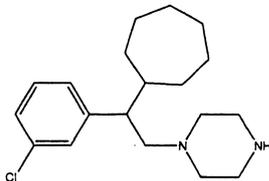
1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物



[0577]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係由 1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺（見實施例 232）來製備。HRMS:  $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$  之理論值，349.24105；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 349.2422.

#### 實施例 234

1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]哌啶二氫氯化物

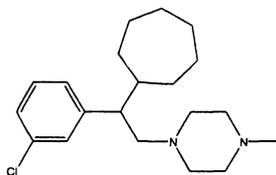


[0578]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-氯苯基)(環庚基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(環庚基)乙酸（文獻實施例 2-c）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  379

[0579]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]哌啶二氫氯化物係由 4-[(3-氯苯基)(環庚基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  321.2；HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2 + H$  之理論值，321.20975；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 321.2105.

#### 實施例 235

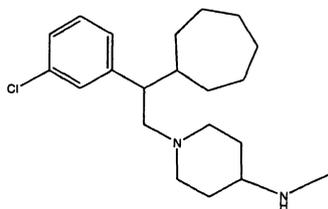
1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-4-甲基哌啶二氫氮化物



[0580]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-4-甲基哌啶二氫氮化物係由 1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]哌啶（見實施例 234）來製備。MS (ES)  $m/z$  335.2; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H$  之理論值，335.22540; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 335.2253.

#### 實施例 236

1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氮化物

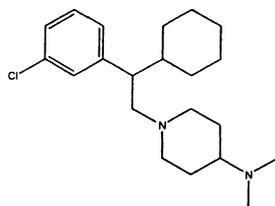


[0581]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(環庚基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(環庚基)乙酸（文獻實施例 2-c）和 4-*N*-Boc-胺基哌啶來製備。MS  $m/z$  449

[0582]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氮化物係由 {1-[(3-氯苯基)(環庚基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  349.2; HRMS:  $C_{21}H_{33}ClN_2 + H$  之理論值，349.24105; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 349.2412.

## 實施例 237

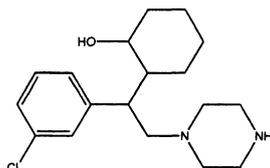
1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物



[0583]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-*N,N*-二甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係由 1-[2-(3-氯苯基)-2-環庚基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺（見實施例 236）來製備。MS (ES)  $m/z$  363.3; HRMS:  $C_{22}H_{35}ClN_2 + H$  之理論值，363.25670; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 363.2578.

## 實施例 238

2-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0584]步驟 1：將於二氯甲烷（12 mL）之（3-氯苯基）（2-羥基環己基）乙酸（文獻實施例 2-d）（1.25 g，4.66 mmole）、苯并三唑-1-基氧基叁（二甲基胺基）磷六氟磷酸鹽（3.1 g，7.0 mmole），和 1-哌啶羧酸三級丁酯（0.87 g，4.66 mmole）溶液以三乙基胺（0.98 mL，7.0 mmole）處理。該反應於 25°C 攪拌 16 小時，在此時間之後，將溶劑真空移除，產物以 Biotage Horizon (FLASH 40 M，二氧化矽，梯度係由 0% EtOAc/己烷至 25% EtOAc/己烷) 純化，以產出 0.97 g (83%) 之內酯 (lactone)，即 3-(3-氯苯基)六氫-1-苯并咪

喃 -2(3*H*)-酮，為澄清油。HRMS:  $C_{14}H_{15}ClO_2 + H$  之理論值，251.0861；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 251.0844.

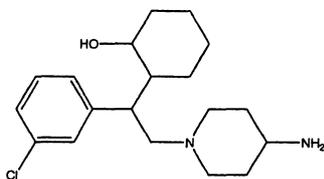
[0585]步驟 2：將溶於無水四氫呋喃 (7 mL) 之 3-(3-氯苯基)六氫 -1-苯并呋喃 -2(3*H*)-酮 (540 mg, 2.19 mmole) 溶液於氮氣環境下冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，並以 DiBAL 溶液 (溶於甲苯之 1.0 M 溶液，3.07 mL, 3.07 mmole) 逐滴處理。將所得溶液於  $-78^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時，在此時間之後，反應以 1 M 硫酸水溶液加以處理，以溶解沉澱的鹽類。使反應混合物增溫至室溫，並在二乙基醚和水之間分層。有機層碳酸氫鈉之飽和水溶液、水、和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥並真空濃縮。粗製產物以 Biotage Horizon (FLASH 25 M, 二氧化矽，梯度係由 0% EtOAc/己烷至 35% EtOAc/己烷) 純化，以產出 0.38 g (69%) 之內半縮醛 (lactol)，即 3-(3-氯苯基)八氫 -1-苯并呋喃 -2-醇，為白色泡體。HRMS:  $C_{14}H_{17}ClO_2-H$  之理論值，251.0817；實測值 (ESI,  $[M-H]^-$ ): 251.08350.

[0586]步驟 3：溶於二氯乙烷 (3 mL) 之 3-(3-氯苯基)八氫 -1-苯并呋喃 -2-醇 (175 mg, 0.69 mmole) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯 (128 mg, 0.69 mmole) 溶液以三乙醯基硼氫化鈉 (220 mg, 1.04 mmole) 加以處理。使該反應於室溫攪拌十六小時。之後將該反應以二氯甲烷稀釋，並以氯化銨之飽和水溶液清洗 (3 次)。有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，產物以 Biotage Horizon (FLASH 25 M, 二氧化矽，梯度係由 0% EtOAc/己烷至 30% EtOAc/己烷) 純化。將該材料溶

解於甲醇 (0.5 mL)，並依序以氫氨酸之飽和甲醇溶液 (0.5 mL) 及二乙基醚處理。在冰箱結晶 16 小時後，收集所得固體，以二乙基醚清洗並真空乾燥，以產出 250 mg (83%) 2-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物，為白色固體。HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O + H$  之理論值，323.18901；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 323.1891.

#### 實施例 239

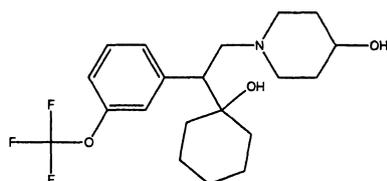
2-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0587]在一類似於實施例 238 步驟 3 的方法中，2-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 3-(3-氯苯基)八氫-1-苯并呋喃-2-醇(見實施例 238，步驟 2) 和 N-Boc-4-胺基哌啶來製備。HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$  之理論值，337.20467；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 337.2031.

#### 實施例 240

1-{2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哌啶-4-醇二氫氯化物



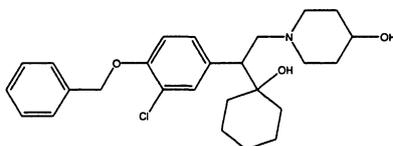
[0588]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哌啶-4-醇係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和 4-

經基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  402.0

[0589]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哌啶-4-醇氫氯化物係由 1-[(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基]哌啶-4-醇來製備。MS (ES)  $m/z$  388.0; HRMS:  $C_{20}H_{28}F_3NO_3 + H$  之理論值, 388.20995; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 388.2103.

#### 實施例 241

1-[2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-醇氫氯化物

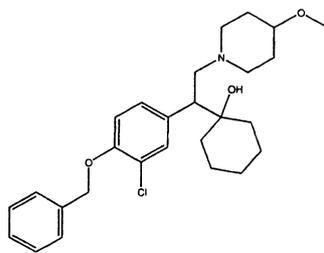


[0590]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-醇係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-eee) 和 4-羥基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  458.0

[0591]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-4-醇氫氯化物係由 1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-醇來製備。MS (ES)  $m/z$  444.1; HRMS:  $C_{26}H_{34}ClNO_3 + H$  之理論值, 444.23055; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 444.2316.

#### 實施例 242

1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基]環己醇氫氯化物

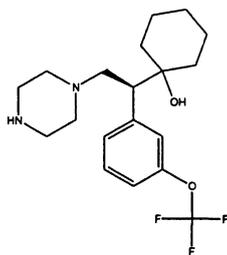


[0592]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1eee) 和 4-甲氧基哌啶來製備。(Baker, W.R.; Fung, A.K.I, Kleinhart, H.D et. Al. J. Med. Chem. 1992, 35 (10), 1722-1734.) MS m/z 379

[0593]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{27}H_{36}ClNO_3 + H$  之理論值, 458.24620; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 458.2443.

#### 實施例 243

1-((1S)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



[0594]將外消旋 4-((1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 23, 步驟 1) 以大約 50 mg/mL 之濃度溶解於甲醇。將所得溶液注射至超臨界

液相層析儀器上，注射體積為 750 L。收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之超臨界液相層析條件來決定，其係使用 Chiralpak AD-H 5u， 250 mm x 4.6 mm ID 管柱，以 2.0 mL/min 之流速進行分析性超臨界液相層析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 儀器：Berger MultiGram PrepSFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱：Chiralpak AD-H; 5u; 250 mm L x 20 mm ID  
(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度：35°C

SFC 調節劑：10% EtOH

流速：50 mL/min

出口壓力：100 bar

偵測器：220 nm 之 UV

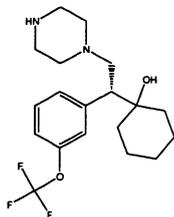
4-{(2R)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基} 哌啶-1-羧酸三級丁酯係於第 1 峰分離出來。MS (ES)  $m/z$  487.2; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$  之理論值, 487.2442 + H; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 487.2428;  $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$  (c = 0.00116 G/mL, EtOH);

4-{(2S)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基} 哌啶-1-羧酸三級丁酯係於第 2 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  487; HRMS: 之理論值  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$ , 487.2442; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>):  $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$  (c = 0.0112 G/mL, MeOH).

[0595]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1*S*)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-((2*R*)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  373.2; HRMS: 之理論值  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$ , 373.21029; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 373.2094;  $[\alpha]_D^{25} = +2.2^\circ$  ( $c = 0.0099\text{g/mL}$ , MeOH).

#### 實施例 244

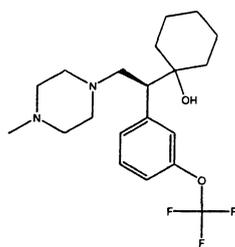
1-((1*R*)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



[0596]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1*R*)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-((2*S*)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 243)來製備。MS (ES)  $m/z$  373.1; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 373.21029; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 373.2102.

#### 實施例 245

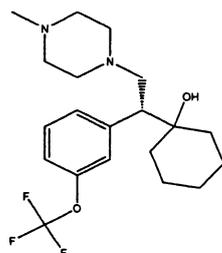
1-((1*S*)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



[0597]在一類似於實施例 24 的方法中，1-((1S)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-((1S)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇(見實施例 243)來製備。MS (ES)  $m/z$  387.2; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值，387.22594; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2249.

#### 實施例 246

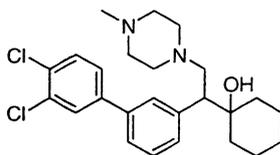
1-((1R)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



[0598]在一類似於實施例 24 的方法中，1-((1R)-2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-((1R)-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇(見實施例 244)來製備。HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值，387.22594; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2269.

#### 實施例 247

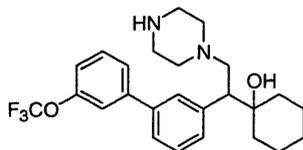
1-[1-(3',4'-二氫-1,1'-聯苯-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0599]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 135）來製備。MS (ESI)  $m/z$  447; HRMS:  $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O + H$  之理論值，447.19699; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 447.1979.

#### 實施例 248

1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]乙基}環己醇二氫氯化物

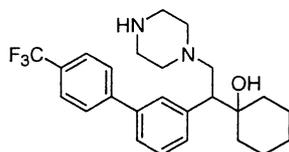


[0600]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 3-三氟甲氧基苯基硼酸來製備。

[0601]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  449; HRMS:  $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 + H$  之理論值，449.24159; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 449.2434.

## 實施例 249

1-{2-哌啶-1-基-1-[4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]乙基}環己醇二氫氮化物

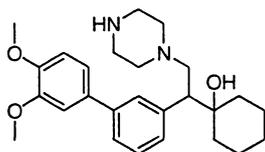


[0602]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 4-三氟甲基苯基硼酸來製備。

[0603]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{2-哌啶-1-基-1-[4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]乙基}環己醇二氫氮化物係由 4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  433; HRMS:  $C_{25}H_{31}F_3N_2O + H$  之理論值，433.24667; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 433.2474.

## 實施例 250

1-[1-(3',4'-二甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氮化物



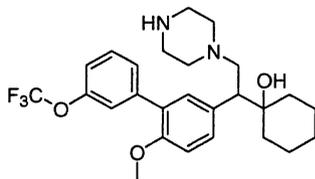
[0604]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3',4'-二甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌

哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 135，步驟 2）和 3',4'-二甲氧基苯基硼酸來製備。

[0605]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3',4'-二甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(3',4'-二甲氧基-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  425; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H$  之理論值，425.28042; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 425.2801.

#### 實施例 251

1-{1-[6-甲氧基-3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



[0606]步驟 1: 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-1) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0607]步驟 2: 在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[2-(3-溴,4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-溴-4-甲氧基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

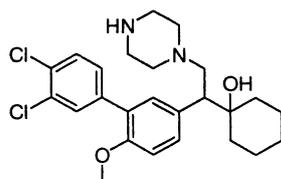
[0608]步驟 3: 在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(1-羥基-環己基)-2-(6-甲氧基-3'-三氟甲氧基-聯苯-3-

基)-乙基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴,4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 3-三氟甲氧基苯基硼酸來製備。

[0609]步驟 4：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[6-甲氧基-3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[2-(1-羥基-環己基)-2-(6-甲氧基-3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基)-乙基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  479; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$  之理論值, 479.25215; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 479.2529.

#### 實施例 252

1-[1-(3',4'-二氯-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物



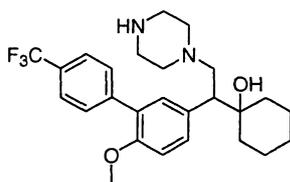
[0610]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(3',4'-二氯-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴,4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 251, 步驟 2) 和 3,4-二氯苯基硼酸來製備。MS  $m/z$  563; HRMS:  $C_{30}H_{40}Cl_2N_2O_4$  之理論值, 562.2365; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 563.2471.

[0611]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3',4'-

二氫-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物係由 4-[2-(3',4'-二氫-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 463; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H 之理論值, 463.19191; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 463.1933.

#### 實施例 253

1-{1-[6-甲氧基-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



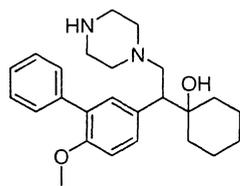
[0612]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(4'-三氟甲基-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴,4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 251, 步驟 2) 和 4-三氟甲基苯基硼酸來製備。

[0613]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-{1-[6-甲氧基-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[2-(4'-三氟甲基-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 463; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H 之理論值, 463.25724; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 463.256.

#### 實施例 254

1-[1-(6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇

## 二氫氫化物

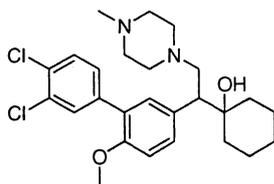


[0614]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴,4-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 251，步驟 2）和苯基硼酸來製備。

[0615]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物係由 4-[2-(6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  395.2; HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H$  之理論值, 395.2695; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 395.2693.

## 實施例 255

1-[1-(3',4'-二氯-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物

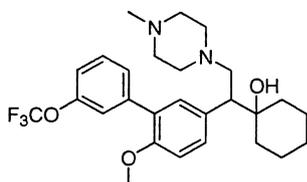


[0616]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3',4'-二氯-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 1-[1-(3',4'-二氯-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 252）來製備。MS

(ES)  $m/z$  477.2; HRMS:  $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H$  之理論值, 477.20756; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 477.2064.

#### 實施例 256

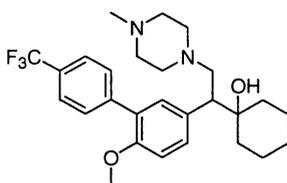
1-[1-[6-甲氧基-3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物



[0617]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-[6-甲氧基-3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 1-[1-(3'-三氟甲氧基-6-甲氧基-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 251) 來製備。MS  $m/z$  493; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H$  之理論值, 493.26780; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 493.2692.

#### 實施例 257

1-[1-[6-甲氧基-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物

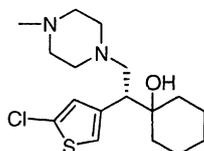


[0618]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-[6-甲氧基-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 1-[1-(6-甲氧基-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 253) 來製備。MS  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$  之

理論值，477.27289；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 477.2728.

### 實施例 258

1-[(1*R*)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

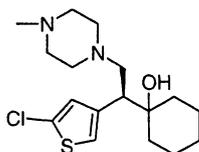


[0619]R-4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係以對掌性管柱層析 (Chiral OD-H, 100% 乙腈, 16 mL/min), 由 4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 144) 分離出來。沖提時間 = 9.9 min, (-)-CD

[0620]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[(1*R*)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由上述之分離產物來製備。 $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$  ( $c = 0.0092$  g/mL, MeOH); MS (ESI)  $m/z$  343.1627; HRMS: 之理論值  $C_{17}H_{27}ClN_2OS + H$ , 343.16108; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 343.1627.

### 實施例 259

1-[(1*S*)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



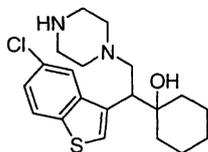
[0621]S-4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係以對掌性管柱層析 (Chiral OD-H,

100% 乙腈，16 mL/min)，由 4-[2-(5-氯噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 144）分離出來。沖提時間 = 11.8 min, (+)-CD

[0622]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[(1*S*)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由上述之分離產物來製備。 $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$  ( $c = 0.0081\text{g/mL}$ , MeOH); MS (ESI)  $m/z$  343; HRMS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OS} + \text{H}$  之理論值，343.16108; 實測值 (ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 343.1606.

#### 實施例 260

1-[1-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0623]步驟 1：在一類似於實施例 1 之步驟 1 的方法中，4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 5-氯苯并噻吩-3-乙酸和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  395.0; HRMS:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  之理論值，394.11118; 實測值 (ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 395.1201.

[0624]步驟 2：在一類似於實施例 141 之步驟 3 的方法中，4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

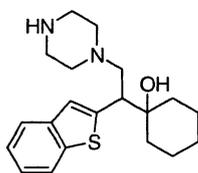
[0625]步驟 3：在一類似於實施例 135 之步驟 2 的方法中，4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-

羧酸三級丁酯係由 4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0626]步驟 4：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物係由 4-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備並分離，為無色粉末。MS  $m/z$  379; HRMS:  $C_{20}H_{27}ClN_2OS + H$  之理論值, 379.16108; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 379.1607.

#### 實施例 261

1-[1-(1-苯并噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物



[0627]步驟 1：將溶於二氯甲烷 (50 mL) 之苯并[b]噻吩-2-甲醛 (1.0 g, 6.17 mmole) 和四溴化碳 (3.1 g, 9.25 mmole) 溶液冷卻至 0°C，逐滴加入溶於二氯甲烷 (20 mL) 之三苯基膦 (4.86 g, 18.3 mmole) 溶液。半小時後，將溶液置於矽膠塞，並以 20% 乙酸乙酯：己烷沖提。沖提液之濃度會使 1.3 g (67%) 之 2-(2,2-二溴-乙烯基)-苯并[b]噻吩分離出來，為黃色油，其可如是用於下一步驟。

[0628]步驟 2：在一 50 mL 圓底燒瓶中充入 2-(2,2-二溴-乙烯基)-苯并[b]噻吩 (1.0 g, 3.17 mmole)、1-哌啶羧酸三級丁酯 (0.09 g, 4.76 mmole)、和氫氧化鉀 (0.71 g, 12.5 mmole)。加入四氫呋喃：水 (4：1) 之溶液，並將溶液加

熱至 70°C、18 小時。於時間終點將溶液濃縮，殘餘物以 2 N 之氫氯酸水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取 3 次。將乙酸乙酯乾燥並濃縮，殘餘物進行 Biotage (FLASH 40 M, 二氧化矽, 60% 乙酸乙酯/己烷) 層析，以產出 0.75 g (65%) 之 4-[2-(1-苯并噻吩-2-基)-1-羥基乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為灰白色固體。MS (ES) m/z 305.1; HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 之理論值, 362.1664; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 361.1569.

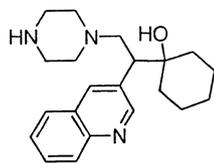
[0629]步驟 3: 在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中，4-[(1-苯并噻吩-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(1-苯并噻吩-2-基)-1-羥基乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備，其可如是用於下一步驟。

[0630]步驟 4: 在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[(1-苯并噻吩-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-苯并噻吩-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0631]步驟 5: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(1-苯并噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-苯并噻吩-2-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES) m/z 345.2; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + H 之理論值, 345.20006; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 345.199.

#### 實施例 262

2-哌啶-1-基-1-喹啉-3-基乙基)環己醇二氫氯化物



[0632]步驟 1：在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中，3-(2,2-二溴-乙烯基)-喹啉係由喹啉-3-甲醛來製備。

[0633]步驟 2：在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中，4-(喹啉-3-基乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 3-(2,2-二溴-乙烯基)-喹啉來製備。MS  $m/z$  356; HRMS:  $C_{20}H_{25}N_3O_3$  之理論值, 355.1896; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 356.1963.

[0634]步驟 3：在一類似於實施例 261 步驟 3 的方法中，4-[(2-喹啉-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-(喹啉-3-基乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0635]步驟 4：在一類似於實施例 261 步驟 4 的方法中，4-[(2-喹啉-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(2-喹啉-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0636]步驟 5：在一類似於實施例 261 步驟 5 的方法中，1-(2-哌啶-1-基-1-喹啉-3-基乙基)環己醇二氫化物係由 4-[(2-喹啉-3-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  340; HRMS:  $C_{21}H_{29}N_3O + H$  之理論值, 340.23889; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 340.2402.

#### 實施例 263

1-[(1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基)環己醇]二氫化物



丁酯係由 1-苄氧基-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2-三氟甲基-苯來製備。

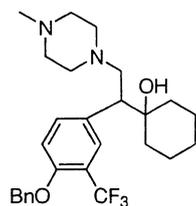
[0641]步驟 5：在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-三氟甲基苯基]乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  577; HRMS:  $C_{31}H_{39}F_3N_2O_5$  之理論值, 576.2811; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 577.2901.

[0642]步驟 6：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  563.1; HRMS:  $C_{31}H_{41}F_3N_2O_4$  之理論值, 562.3018; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 563.3096.

[0643]步驟 7：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氫化物係由 4-[2-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  463.0; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 463.25724; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 463.2554.

#### 實施例 264

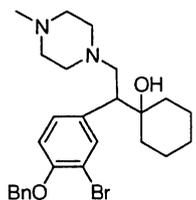
1-[1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物



[0644] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  477.1; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 477.27289; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 477.2711.

#### 實施例 265

1-[1-[4-(苄氧基)-3-溴苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0645] 步驟 1: 在一類似於實施例 263 步驟 2 的方法中，4-苄氧基-3-溴-苯甲醛係由 3-溴-4-羥基-苯甲醛來製備。

[0646] 步驟 2: 在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中，1-苄氧基-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2-溴-苯係由 4-苄氧基-3-溴-苯甲醛來製備。

[0647] 步驟 3: 在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中，4-{{[4-(苄氧基)-3-溴苯基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 1-苄氧基-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2-溴-苯來製備。MS (ES)  $m/z$  432.9; HRMS:  $C_{24}H_{29}BrN_2O_4$  之理論值, 488.1311; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 489.1394.

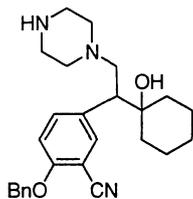
[0648]步驟 4：在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基]乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  587.0; HRMS:  $C_{30}H_{39}BrN_2O_5$  之理論值，586.2042; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 587.2139.

[0649]步驟 5：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0650]步驟 6：在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-溴苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  487.0; HRMS:  $C_{26}H_{35}BrN_2O_2 + H$  之理論值，487.19601; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 487.1978.

#### 實施例 266

2-(苄氧基)-5-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]苯甲腈二氫氯化物



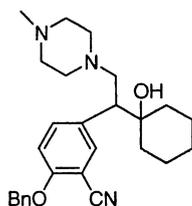
[0651]步驟 1：在一類似於實施例 160 步驟 1 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-氰基苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-

羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-溴苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 265 步驟 5) 來製備。

[0652]步驟 2: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 2-(苄氧基)-5-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]苯甲腈二氫氫化物係由 4-[[4-(苄氧基)-3-氰基苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  420.1; HRMS:  $C_{26}H_{33}N_3O_2 + H$  之理論值, 420.26510; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 420.263.

#### 實施例 267

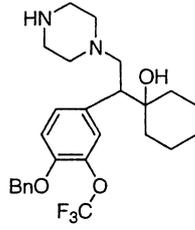
2-(苄氧基)-5-[1-(1-羥基環己基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]苯甲腈二氫氫化物



[0653]在一類似於實施例 24 的方法中, 2-(苄氧基)-5-[1-(1-羥基環己基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]苯甲腈二氫氫化物係由 2-(苄氧基)-5-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]苯甲腈二氫氫化物 (見實施例 267) 來製備。MS  $m/z$  434; HRMS:  $C_{27}H_{35}N_3O_2 + H$  之理論值, 434.28075; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 434.2821.

#### 實施例 268

1-{1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氫化物



[0654]步驟 1：在一類似於實施例 263 步驟 1 的方法中，4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛係由 2-三氟甲氧基酚來製備。MS (ES)  $m/z$  204.9; HRMS:  $C_8H_5F_3O_3$  之理論值, 206.0191; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 207.0279.

[0655]步驟 2：在一類似於實施例 263 步驟 2 的方法中，4-苄氧基-3-三氟甲氧基-苯甲醛係由 4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛來製備。

[0656]步驟 3：在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中，1-苄氧基-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2-(三氟甲氧基)-苯係由 4-苄氧基-3-三氟甲氧基-苯甲醛來製備。HRMS:  $C_{16}H_{11}Br_2F_3O_2$  之理論值, 449.9078; 實測值 (EI,  $M^+$ ): 449.9079

[0657]步驟 4：在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中，4-{{[4-(苄氧基)-3-三氟甲氧基苯基]乙醯基}哌咁-1-羧酸三級丁酯係由 1-苄氧基-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2-(三氟甲氧基)-苯來製備。

[0658]步驟 5：在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[[[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌咁-1-羧酸三級丁酯係由 4-{{[4-(苄氧基)-3-三氟甲氧基苯基]乙醯基}哌咁-1-羧酸三級丁酯來製備。

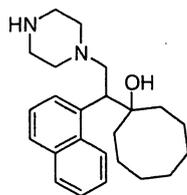
[0659]步驟 6：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，

4-[2-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0660]步驟 7：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[2-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  479.0; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_3 + H$  之理論值，479.25215; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 479.2506.

#### 實施例 269

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環辛醇二氫氯化物

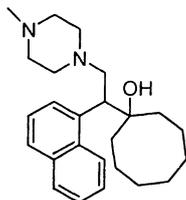


[0661]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環辛基)(1-萘基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (1-萘基)(1-羥基環辛基)乙酸 (文獻實施例 1-ddd) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  481.

[0662]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環辛醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環辛基)(1-萘基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  367; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H$  之理論值，367.27494; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 367.2732.

## 實施例 270

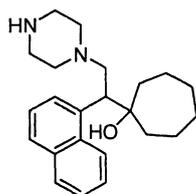
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環辛醇二氫氯化物



[0663]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環辛醇二氫氯化物係由 1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環辛醇二氫氯化物（見實施例 269）來製備。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O + H$  之理論值，381.29059; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 381.2893.

## 實施例 271

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環庚醇二氫氯化物

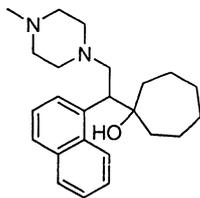


[0664]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環庚基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (1-萘基)(1-羥基環庚基)乙酸（文獻實施例 1-fff）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  467.4.

[0665]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環庚醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環庚基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  353.3; HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O + H$  之理論值，353.25929; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 353.2609.

## 實施例 272

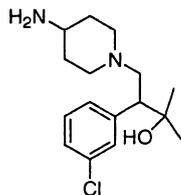
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環庚醇二氫氯化物



[0666]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環庚醇二氫氯化物係由 1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環庚醇二氫氯化物（見實施例 271）來製備。MS (ES)  $m/z$  367.3; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H$  之理論值，367.27494; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 367.2733.

## 實施例 273

4-(4-胺基哌啶-1-基)-3-(3-氯苯基)-2-甲基丁-2-醇二氫氯化物



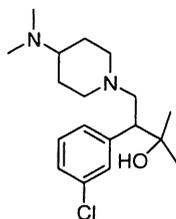
[0667]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁酸（文獻實施例 1-ggg）和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  411.0.

[0668]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-(4-胺基哌啶-1-基)-3-(3-氯苯基)-2-甲基丁-2-醇二氫氯化物係由 {1-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  297; HRMS:  $C_{16}H_{25}ClN_2O$

+ H 之理論值，297.17337；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>):  
297.1734.

#### 實施例 274

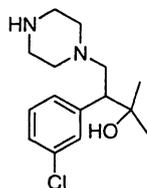
3-(3-氯苯基)-4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2-甲基丁-2-醇  
二氫氯化物



[0669] 在一類似於實施例 24 的方法中，3-(3-氯苯基)-4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2-甲基丁-2-醇二氫氯化物係由 4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(3-氯苯基)-2-甲基丁-2-醇二氫氯化物（見實施例 273）來製備。MS (ESI) m/z 325; HRMS: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O + H 之理論值，325.20467；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 325.2063.

#### 實施例 275

3-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基丁-2-醇二氫氯化物



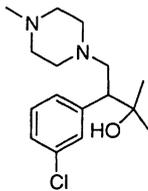
[0670] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁酸（文獻實施例 1-ggg）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 397.0.

[0671] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，3-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基丁-2-醇二氫氯化物係由 4-[2-(3-氯

苯基)-3-羥基-3-甲基丁醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  283.0; HRMS:  $C_{15}H_{23}ClN_2O + H$  之理論值, 283.15772; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 283.1581.

#### 實施例 276

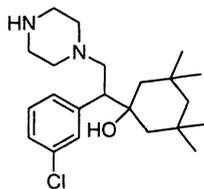
3-(3-氯苯基)-2-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)丁-2-醇二氫氯化物



[0672]在一類似於實施例 24 的方法中, 3-(3-氯苯基)-2-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)丁-2-醇二氫氯化物係由 3-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶-1-基丁-2-醇二氫氯化物(見實施例 275)來製備。MS (ES)  $m/z$  297.0; HRMS:  $C_{16}H_{25}ClN_2O + H$  之理論值, 297.17337; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 297.1719.

#### 實施例 277

1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物



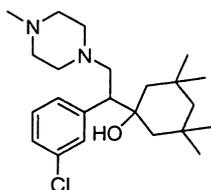
[0673]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(3-氯苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 3-氯苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙酸(文獻實施例 1-hhh)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0674]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-氯苯

基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物係由 4-[(3-氯苯基)(1-羥基-3,3,5,5-四甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  379.3; HRMS:  $C_{22}H_{35}ClN_2O + H$  之理論值, 379.25161; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 379.2527.

#### 實施例 278

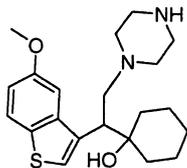
1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物



[0675]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-3,3,5,5-四甲基環己醇二氫氯化物(見實施例 277)來製備。MS (ESI)  $m/z$  393; HRMS:  $C_{23}H_{37}ClN_2O + H$  之理論值, 393.26727; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 393.2653.

#### 實施例 279

1-[1-(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



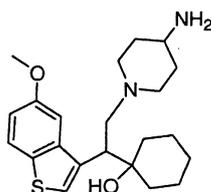
[0676]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環己基)(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級

丁酯係由(1-羥基-環己基)-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-  
乙酸(文獻實施例 1-iii)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。  
MS (ES) m/z 489.0.

[0677]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(5-甲氧  
基-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物  
係由 4-[(1-羥基環己基)(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)乙醯  
基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES) m/z 375.1;  
HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H 之理論值, 375.21062; 實測值  
(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 375.2117.

#### 實施例 280

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)乙  
基]環己醇二氫氫化物



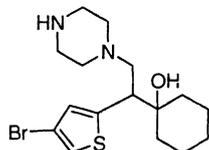
[0678]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環  
己基)(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)乙醯基]哌啶-4-基胺甲  
酸三級丁酯係由(1-羥基-環己基)-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩  
-3-基)-乙酸(文獻實施例 1-iii)和 4-N-boc-胺基哌啶來製  
備。

[0679]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-(4-胺基  
哌啶-1-基)-1-(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)乙基]環己醇二  
氫氫化物係由 4-[(1-羥基環己基)(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-  
基)乙醯基]哌啶-4-基胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES) m/z

389.0; HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H 之理論值, 389.22627; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 389.2262.

### 實施例 281

1-[1-(4-溴噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0680]步驟 1: 在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中, 4-溴-2-(2,2-二溴乙基)噻吩係由 4-溴-2-噻吩甲醛來製備。

[0681]步驟 2: 在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中, 4-[(4-溴噻吩-2-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-溴-2-(2,2-二溴乙基)噻吩來製備。

[0682]步驟 3: 在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(4-溴-噻吩-2-基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(4-溴噻吩-2-基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

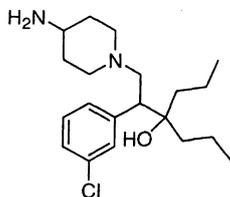
[0683]步驟 4: 在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-(4-溴-噻吩-2-基)-2-(1-羥基-環己基)-乙基]-哌啶-1-羧酸酯係由 4-[2-(4-溴-噻吩-2-基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸酯來製備。

[0684]步驟 5: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(4-溴噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(4-溴-噻吩-2-基)-2-(1-羥基-環己基)-乙基]-哌啶-1-羧酸酯來製備。MS (ES) m/z 372.9; HRMS: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>OS + H 之理論值, 373.09492; 實測值 (ESI,

[M+H]<sup>+</sup>): 373.0932.

實施例 282

4-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]庚-4-醇二氫氯化物

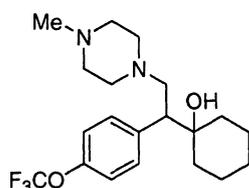


[0685]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-丙基己醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-丙基己酸（文獻實施例 1-u）和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ESI) m/z 411.0.

[0686]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]庚-4-醇二氫氯化物係由 {1-[2-(3-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES) m/z 353.3; HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O + H 之理論值, 353.23597; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 353.237.

實施例 283

1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



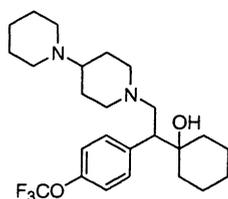
[0687]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-甲基-4-{(1-

經基環己基)[4-三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶係由(1-經基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  401 ( $[M+H]^+$ )

[0688]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-甲基-4-{(1-經基環己基)[4-三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  387 ( $[M+H]^+$ )

#### 實施例 284

1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



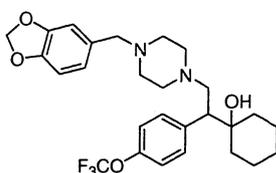
[0689]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-{2-(4-哌啶-1-基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-經基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 4-哌啶并哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  469 ( $[M+H]^+$ )

[0690]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-(4-哌啶-1-基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  455 ( $[M+H]^+$ ).  $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$  之分析理論值: C, 56.92; H, 7.45; N, 5.31. 實測值: C, 56.39; H, 7.64;

N, 5.28

## 實施例 285

1-{2-[4-(1,3-苯并二噁唑-5-基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

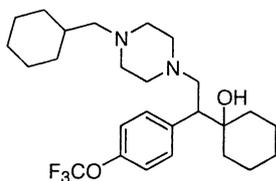


[0691]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-[4-(1,3-苯并二噁唑-5-基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 1-向日葵基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  521 ( $[M+H]^+$ )

[0692]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[4-(1,3-苯并二噁唑-5-基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[4-(1,3-苯并二噁唑-5-基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  507 ( $[M+H]^+$ )。C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2HCl·0.25H<sub>2</sub>O 之分析理論值：C, 55.53; H, 6.13; N, 4.80。實測值：C, 55.29; H, 6.14; N, 4.74。

## 實施例 286

1-{2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0693]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 1-環己基甲基)哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  483 ( $[M+H]^+$ )

[0694]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  469 ( $[M+H]^+$ )。C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl 之分析理論值：C, 57.67; H, 7.63; N, 5.17。實測值：C, 57.23; H, 7.64; N, 4.86

#### 實施例 287

1-{2-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

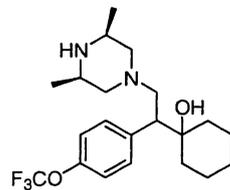


[0695]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 1-乙基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  415 ( $[M+H]^+$ )

[0696]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  401 ( $[M+H]^+$ )。  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$  之分析理論值：C, 52.78; H, 7.06; N, 5.86。實測值：C, 52.48; H, 6.93; N, 5.81。

#### 實施例 288

1-{2-[*cis*-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[4(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0697]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-[*cis*-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由 (1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（文獻實施例 1-g）和 *cis*-2,6-二甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  415 ( $[M+H]^+$ )

[0698]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[*cis*-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[*cis*-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  401 ( $[M+H]^+$ )。  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.33H_2O$  之分析理論值：

C, 52.62; H, 7.08; N, 5.84. 實測值: C, 52.69; H, 6.97; N, 5.61.

#### 實施例 289

1-[1-(2'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



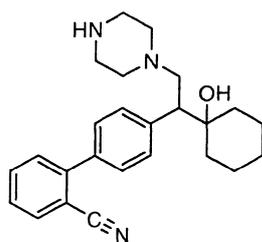
[0699]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(2'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（實施例 163，步驟 2），以 2-氟苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  483 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{39}FN_2O_3 + H$  之理論值，483.3023; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 483.3006.

[0700]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(2'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(2'-氟-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  383 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{31}FN_2O + H$  之理論值，383.2499; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 383.2499.

#### 實施例 290

4'-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]-1,1'-聯苯-2-腈二

## 氫氧化物

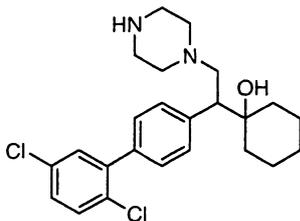


[0701]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(2'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（實施例 163，步驟 2），以 2-氰基苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  490 ( $[M+H]^+$ )。●

[0702]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，4'-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]-1,1'-聯苯-2-腈二氫氧化物係由 4-[2-(2'-氰基-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  390 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{31}N_3O + H$  之理論值，390.2545；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 390.2532. ●

## 實施例 291

1-[1-(2',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氧化物



[0703]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-(2',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸

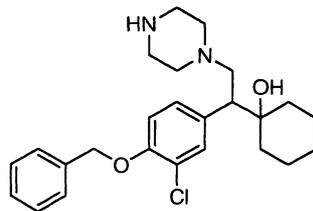
三級丁酯係由 4-[2-(4-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (實施例 163, 步驟 2), 以 2,5-二氯苯基硼酸來製備。MS (ESI)  $m/z$  533 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{29}H_{38}Cl_2N_2O_3 + H$ , 之理論值 533.2338; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 533.2332。

[0704]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 1-[1-(2',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(2',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

HRMS:  $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O + H$  之理論值, 433.1813; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 433.1806。

#### 實施例 292

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



[0705]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1eee) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  543 ( $[M+H]^+$ ).

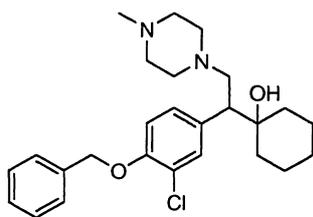
[0706]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中, 4-[2-(4-苄氧基-3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級

丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  529/531 ( $[M+H]^+$ )。

[0707]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(4-苄氧基-3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  429 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$  之理論值，429.2309; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 429.2318。

#### 實施例 293

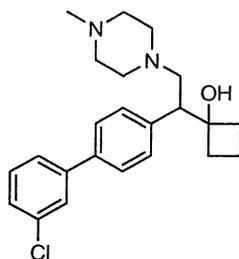
1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0708]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇 (實施例 292) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  443 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值，443.2465; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 443.2459。

#### 實施例 294

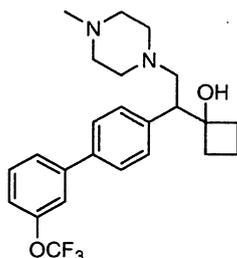
1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物



[0709]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由 1-[1-(3'-氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇(實施例 182)來製備。MS (ESI)  $m/z$  385 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{29}ClN_2O + H$  之理論值, 385.20467; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 385.2054.

#### 實施例 295

1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環丁醇二氫氯化物

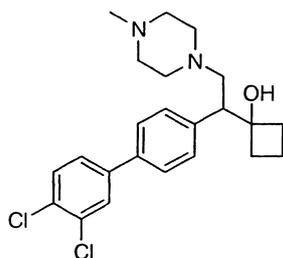


[0710]在一類似於實施例 24 的方法中，1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由 1-{2-哌啶-1-基-1-[3'-(三氟甲氧基)-1,1'-聯苯-4-基]乙基}環丁醇(實施例 183)來製備。MS (ESI)  $m/z$  435 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{24}H_{29}F_3N_2O_2 + H$  之理論值, 435.2259; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 435.2256.

#### 實施例 296

1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙

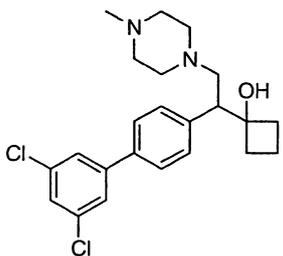
基]環丁醇二氫氯化物



[0711]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由 1-[1-(3',4'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇（實施例 184）來製備。MS (ESI)  $m/z$  419 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$  之理論值, 419.1657; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 419.1667.

實施例 297

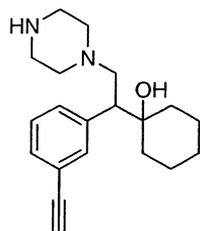
1-[1-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物



[0712]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環丁醇二氫氯化物係由 1-[1-(3',5'-二氯-1,1'-聯苯-4-基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇（實施例 185）來製備。MS (ESI)  $m/z$  419 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O + H$  之理論值, 419.1657; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 419.1660.

實施例 298

1-[1-(3-乙炔基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0713]在一類似於實施例 162 步驟 1 的方法中，4-(2-(1-羥基環己基)-2-{3-[(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基}乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（實施例 135，步驟 2），以(三甲基矽烷基乙炔基)三丁基錫來製備。MS (ESI)  $m/z$  485 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{28}H_{44}N_2O_3Si + H$  之理論值，485.3200; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 485.3202.

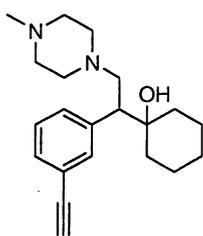
[0714]在溶於甲醇 (3 mL) 之 4-(2-(1-羥基環己基)-2-{3-[(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基}乙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (104 mg, 0.215 mmole) 溶液中加入碳酸鉀 (300 mg, 2.17 mmole)，混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以水狀氯化銨 (5 mL) 使反應混合物終止反應，並以乙酸乙酯萃取。有機層以水、鹽水清洗，乾燥 (硫酸鈉)、過濾並濃縮，以得出粗製油，其以矽膠快速層析 (梯度係由 10% 乙酸乙酯/己烷至 30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，以產出 70 mg (80%) 4-[2-(3-乙炔基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯，為白色固體。MS (ESI)  $m/z$  413 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O_3 + H$  之理論值，413.2804; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 413.2809.

[0715]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[1-(3-乙

炔基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由  
 4-[2-(3-乙炔基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸  
 三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  313 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  
 $C_{20}H_{28}N_2O + H$  之理論值, 313.2280; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ):  
 313.2280.

#### 實施例 299

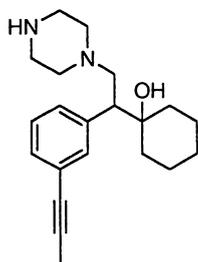
1-[1-(3-乙炔基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二  
 氫氯化物



[0716]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(3-乙炔基苯  
 基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由  
 1-[1-(3-乙炔基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (實施例  
 298) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  
 $C_{21}H_{30}N_2O + H$  之理論值, 327.2436; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ):  
 327.2425.

#### 實施例 300

1-[2-哌啶-1-基-1-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氯化  
 物

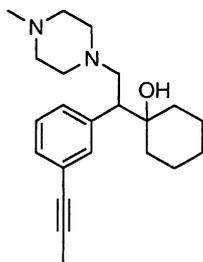


[0717]在一類似於實施例 162 步驟 1 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(3-溴苯基)-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（實施例 135，步驟 2），以(1-丙炔基)三丁基錫來製備。MS (ESI)  $m/z$  427 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{26}H_{38}N_2O_3 + H$  之理論值，427.2961; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 427.2967.

[0718]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ ); HRMS:  $C_{21}H_{30}N_2O + H$  之理論值，327.2436; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 327.2421.

#### 實施例 301

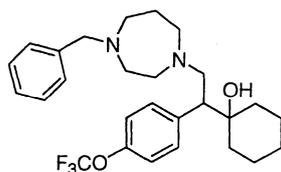
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氫化物



[0719]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 1-[2-哌啶-1-基-1-(3-丙-1-炔基苯基)乙基]環己醇（實施例 300）來製備。HRMS:  $C_{22}H_{32}N_2O + H$  之理論值，341.2593; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 341.2585.

#### 實施例 302

1-{2-(4-苄基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

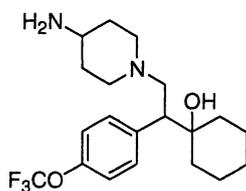


[0720]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(4-苄基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 1-苄基-升哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  491 ( $[M+H]^+$ )

[0721]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-苄基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-(4-苄基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  477 ( $[M+H]^+$ )。  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$  之分析理論值：C, 57.14; H, 6.93; N, 4.94。實測值：C, 57.02; H, 7.44; N, 4.98

### 實施例 303

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



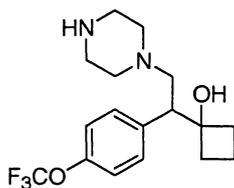
[0722]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-{(1-羥基

環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-g)和 4-N-BOC-胺基哌啶來製備。MS(ESI) m/z 501([M+H]<sup>+</sup>)

[0723]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1(1-{(1-羥基環己基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS(ESI) m/z 387([M+H]<sup>+</sup>). C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl 之分析理論值: C, 52.29; H, 6.80; N, 6.10. 實測值: C, 52.22; H, 6.98; N, 5.98

#### 實施例 304

1-{2-哌啶-1-基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物



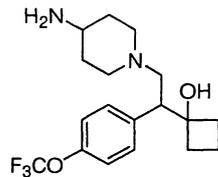
[0724]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-{(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-aaa)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI) m/z 459([M+H]<sup>+</sup>).

[0725]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-哌啶-1-基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由

4-{(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  345 ( $[M+H]^+$ ).  
 $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5 H_2O$  之分析理論值：C,47.90;  
 H,6.15; N,6.57. 實測值：C, 47.81; H, 5.92; N,6.43

### 實施例 305

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物



[0726]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-{(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-aaa)和 4-N-BOC-胺基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  473 ( $[M+H]^+$ ).

[0727]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物係由(1-{(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  359 ( $[M+H]^+$ ).

### 實施例 306

1-{2-(4-甲基-1,4-二氮吡啶-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環丁醇二氫氯化物

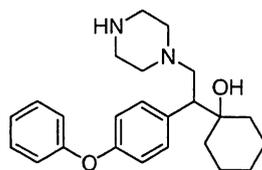


[0728]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(4-甲基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧基-乙基)環丁醇係由(1-羥基環丁基)[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-aaa)和 1-甲基升哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  387 ( $[M+H]^+$ )。

[0729]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-甲基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環丁醇二氫氯化物係由 1-{2-(4-甲基-1,4-二氮哌-1-基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-側氧基-乙基)環丁醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  373 ( $[M+H]^+$ )。  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.60 H_2O$  之分析理論值：C, 50.03; H, 6.67; N, 6.10。 實測值：C, 49.88; H, 6.58; N, 6.02。

### 實施例 307

1-[1-(4-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己酮二氫氯化物

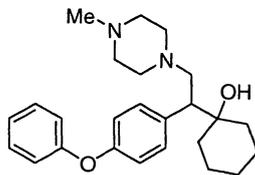


[0730]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環己基)[4-(苯氧基)苯基]乙基}哌啶-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[4-(苯氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-bbb)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  495 ( $[M+H]^+$ )。

[0731]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(4-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己酮二氫氯化物係由 4-{(1-羥基環己基)[4-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  381 ( $[M+H]^+$ ).  $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$  之分析理論值：C,61.14; H,7.89; N,5.94. 實測值：C, 60.96; H, 7.89; N,5.96.

### 實施例 308

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



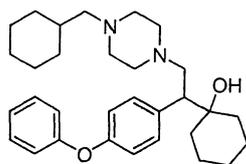
[0732]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)[4-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例 1-bbb)和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ ).

[0733]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ).  $C_{25}H_{34}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$  之分析理論值：C,62.08; H,7.88; N,5.79. 實測值：C, 62.26; H, 8.11; N,5.70.

### 實施例 309

1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(4-苯氧基苯基)乙基]環

己醇二氫氯化物

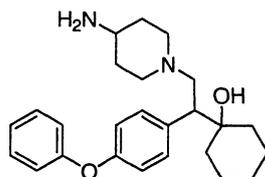


[0734]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(4-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)[4-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例 1-bbb)和 1-(環己基甲基)哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  491 ( $[M+H]^+$ )。

[0735]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(4-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(4-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  477 ( $[M+H]^+$ )。C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·1H<sub>2</sub>O 之分析理論值：C, 65.59; H, 8.52; N, 4.94。實測值：C, 65.55; H, 8.79; N, 4.90。

實施例 310

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)乙基}環己醇二氫氯化物



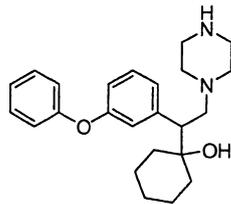
[0736]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-{(1-羥基環己基)[4-(苯氧基)苯基]乙基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[4-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例

1-bbb) 和 4-N-BOC-胺基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ )。

[0737]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)乙基}環己醇二氫氯化物係由 (1-{(1-羥基環己基)[4-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ )。

### 實施例 311

1-[1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



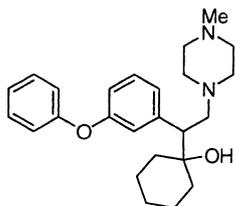
[0738]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環己基)[3-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-羧酸三級丁酯係由 (1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸 (文獻實施例 1-ccc) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  495 ( $[M+H]^+$ )。

[0739]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己酮二氫氯化物係由 4-{(1-羥基環己基)[3-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  381 ( $[M+H]^+$ )。  $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.8H_2O$  之分析理論值：C, 59.33; H, 7.80; N, 5.77。實測值：C, 59.09; H, 7.7.15; N, 5.48。

### 實施例 312

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)乙基]環己醇二

## 氫氯化物

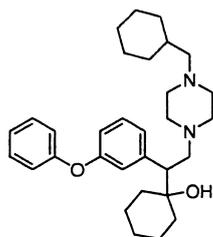


[0740]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例 1-ccc)和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  409 ( $[M+H]^+$ )。

[0741]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(3-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ )。C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·0.9H<sub>2</sub>O 之分析理論值：C, 62.08; H, 7.88; N, 5.79。實測值：C, 62.26; H, 8.11; N, 5.70。

## 實施例 313

1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



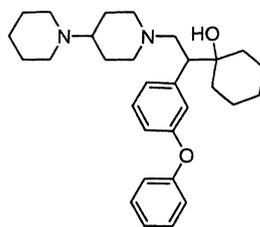
[0742]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例

1-ccc) 和 1-(環己基甲基)哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  491 ( $[M+H]^+$ )。

[0743]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[4-(環己基甲基)哌啶-1-基]-1-(3-苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  477 ( $[M+H]^+$ )。

#### 實施例 314

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



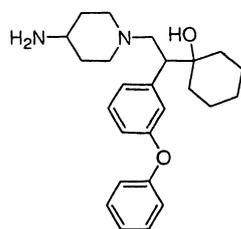
[0744]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇係由 (1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸 (文獻實施例 1-ccc) 和 4-哌啶并哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  477 ( $[M+H]^+$ )

[0745]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(苯氧基苯基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  463 ( $[M+H]^+$ )。

$C_{30}H_{42}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$  之分析理論值：C, 66.72; H, 8.31; N, 5.18. 實測值：C, 66.96; H, 8.87; N, 4.32

## 實施例 315

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-苯氧基苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

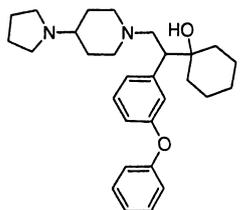


[0746]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-{(1-羥基環己基)[3-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例 1-ccc)和 4-N-BOC-胺基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  509 ( $[M+H]^+$ ).

[0747]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-苯氧基苯基)乙基}環己醇二氫氯化物係由(1-{(1-羥基環己基)[3-(苯氧基)苯基]乙醯基}哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ).

## 實施例 316

1-[1-(3-苯氧基苯基)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



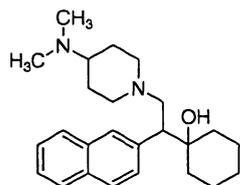
[0748]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-(3-苯氧基

基苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)-2-側氧乙基]環己醇  
係由(1-羥基環己基)[3-苯氧基苯基]乙酸(文獻實施例  
1-ccc)和4-吡咯啉基哌啉來製備。MS(ESI) m/z 463  
([M+H]<sup>+</sup>).

[0749]在一類似於實施例1步驟2的方法中,1-[1-(3-苯氧  
基苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)乙基]環己醇二氫氮  
化物係由1-[1-(3-苯氧基苯基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-  
基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。MS(ESI) m/z 449  
([M+H]<sup>+</sup>).

#### 實施例 317

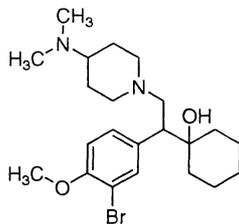
1-[2-[4-(二甲基胺基)哌啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇  
二氫氮化物



[0750]在一類似於實施例36的方法中,1-[2-[4-(二甲基胺  
基)哌啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氮化物係由  
1-[2-(4-胺基哌啉-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇(見實施例  
32)來製備。HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O + H之理論值, 381.29059;  
實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 381.2887.

#### 實施例 318

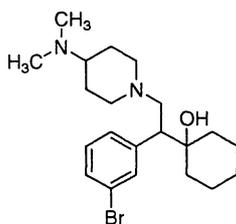
1-{1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-[4-(二甲基胺基)哌啉-1-基]  
乙基}環己醇二氫氮化物



[0751]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-[4-(二甲基胺基)吡啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-胺基吡啶-1-基)-1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]環己醇(見實施例 25)來製備。HRMS:  $C_{22}H_{35}BrN_2O_2 + H$  之理論值，439.19601; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 439.1938.

#### 實施例 319

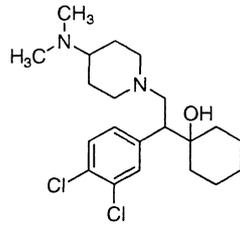
1-{1-(3-溴苯基)-2-[4-(二甲基胺基)吡啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0752]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-(3-溴苯基)-2-[4-(二甲基胺基)吡啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-胺基吡啶-1-基)-1-(3-溴苯基)乙基]環己醇(見實施例 18)來製備。HRMS:  $C_{21}H_{33}BrN_2O + H$  之理論值，409.18545; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 409.1841.

#### 實施例 320

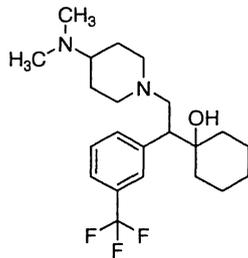
1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(二甲基胺基)吡啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0753]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3,4-二氯苯基)乙基]環己醇（見實施例 14）來製備。HRMS:  $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O + H$  之理論值，399.19699；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 399.197.

#### 實施例 321

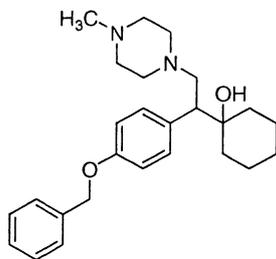
1-{2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0754]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]環己醇（見實施例 39）來製備。HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O + H$  之理論值，399.26232；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 399.2607.

#### 實施例 322

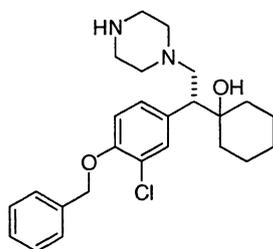
1-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-1-[4-苯基甲氧基)苯基]乙基]環己醇二氫氯化物



[0755]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-1-[4-苯基甲氧基)苯基]乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇(見實施例 27)來製備。MS (ESI)  $m/z$  409; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H$  之理論值，409.28550; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 409.2831.

#### 實施例 323

1-((1*R*)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物



[0756]外消旋 4-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 292, 步驟 1)以大約 50 mg/mL 之濃度溶解於甲醇。將所得溶液注射至超臨界液相層析儀器上，注射體積為 750 L。收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之超臨界液相層析條件來決定，其係使用 Chiralpak AD-H 5u, 250 mm x 4.6 mm ID 管柱，以 2.0 mL/min 之流速進行分析性超臨界液相層析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 儀器 : Berger (Multi)gram PrepSFC ( Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702 )

管柱 : Chiralcel OJ-H; 5 $\mu$ ; 250 mm L x 20 mm ID  
( Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA )

管柱溫度 : 35°C

SFC 調節劑 : 40% MeOH

流速 : 60 mL/min

出口壓力 : 100 bar

偵測器 : 220 nm 之 UV

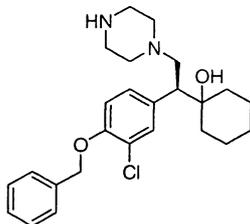
4-[(2*S*)-2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係於第 1 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  543.1; HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H 之理論值, 543.26258; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 543.262

4-[(2*R*)-2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係於第 2 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  543; HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H 之理論值, 543.26258; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 543.263

[0757] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[(1*R*)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(2*S*)-2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  429; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H 之理論值, 429.23088; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 429.3206. 於 260-280 nm 之 CD = (-)

## 實施例 324

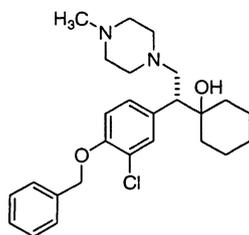
1-((1S)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫化物



[0758] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1S)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫化物係由 4-[(2R)-2-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 323）來製備。MS (ES)  $m/z$  429.0; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H$  之理論值，429.23088; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 429.2319. 於 260-280 nm 之 CD = (+).

## 實施例 325

1-[(1R)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物

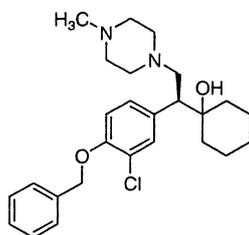


[0759] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-[(1R)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-((1R)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基)環己醇（見實施例 323）來製備。MS (ESI)  $m/z$  443; HRMS:

$C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 443.24653; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2474. 於 260-280 nm 之 CD = (-).

### 實施例 326

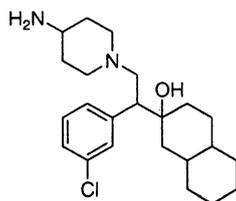
1-[(1*S*)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0760]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[(1*S*)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-[(1*S*)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 324)來製備。MS (ES)  $m/z$  443.1; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H$  之理論值, 443.24653; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2473. 於 260-280 nm 之 CD = (+).

### 實施例 327

2-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]十氫伸萘-2-醇二氫化物

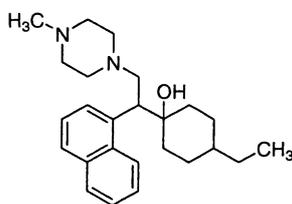


[0761]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {1-[(3-氯苯基)(2-羥基十氫伸萘-2-基)乙基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(2-羥基十氫伸萘基)乙酸 (文獻實施例 1-cc) 和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  505.3

[0762]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，2-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氯化物係由{1-[(3-氯苯基)(2-羥基十氫伸萘-2-基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  391.4; HRMS:  $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$  之理論值，391.25161; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 391.2527

#### 實施例 328

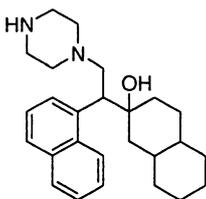
4-乙基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0763]在一類似於實施例 24 的方法中，4-乙基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-乙基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇 (見實施例 91) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O + H$  之理論值，381.29059; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 381.2888

#### 實施例 329

2-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氯化物



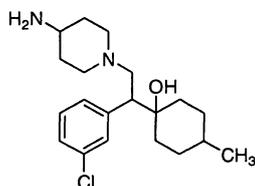
[0764]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(2-羥基十氫伸萘-2-基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(3-氯苯基)(2-羥基十氫伸萘基)乙酸 (文獻實施例 1-jjj) 和 1-

哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  507

[0765]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，2-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氯化物係由 4-[(2-羥基十氫伸萘-2-基)(1-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  393; HRMS: 之理論值  $C_{26}H_{36}N_2O + H$ , 393.29059; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 393.2891

### 實施例 330

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物



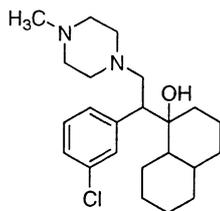
[0766]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-甲基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(2-羥基十氫伸萘基)乙酸 (文獻實施例 1-kkk) 和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  465.3

[0767]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(3-氯苯基)乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物係由 {1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-甲基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O + H$  之理論值, 351.22031; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 351.2219

### 實施例 331

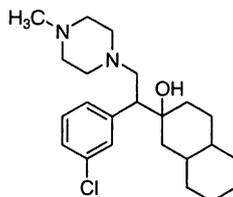
1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]十氫伸萘-1-醇

## 二氫氫化物



[0768] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]十氫伸萘-1-醇二氫氫化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-1-醇（見實施例 72）來製備。MS (ES)  $m/z$  391.3; RMS:  $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$  之理論值，391.25161; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 391.2528  
實施例 332

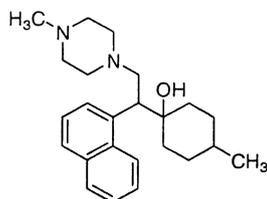
2-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氫化物



[0769] 在一類似於實施例 24 的方法中，2-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]十氫伸萘-2-醇二氫氫化物係由 2-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]十氫伸萘-2-醇（見實施例 74）來製備。MS  $m/z$  391; HRMS: 之理論值  $C_{23}H_{35}ClN_2O + H$ ，391.25161; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 391.2522

實施例 333

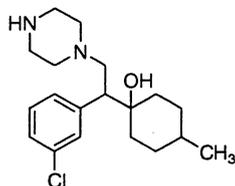
4-甲基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氫化物



[0770]在一類似於實施例 24 的方法中，4-甲基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-甲基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 97）來製備。MS  $m/z$  367; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H$  之理論值, 367.27494; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 367.2738

#### 實施例 334

1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物

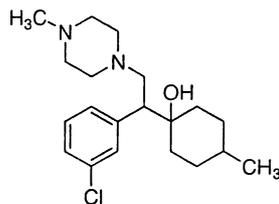


[0771]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(4-甲基-1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-kkk）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  451/453 ( $[M+H]^+$ ).

[0772]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物係由 {1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-甲基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  337.2; HRMS:  $C_{19}H_{29}ClN_2O + H$  之理論值, 337.20467; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 337.20

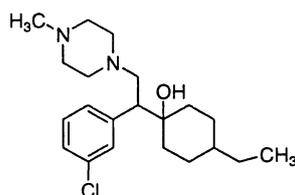
#### 實施例 335

1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物



[0773]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-甲基環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-甲基環己醇（見實施例 335）來製備。MS (ES)  $m/z$  351.3; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O$  + H 之理論值，351.22031; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 351.221  
實施例 336

1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-乙基環己醇二氫氯化物



[0774]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-乙基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (3-氯苯基)(4-乙基-1-羥基環己基)乙酸（文獻實施例 1-111）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  465/467 ( $[M+H]^+$ ).

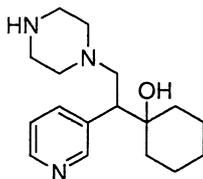
[0775]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-乙基環己醇係由 {1-[(3-氯苯基)(1-羥基-4-乙基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  351; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2O$  + H 之理論

值, 351.22031; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 351.2209

[0776]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-4-乙基環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯苯基)-2-哌啶-1-基乙基]-4-乙基環己醇來製備。MS (ES)  $m/z$  365.4; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O + H 之理論值, 365.23597; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 365.236

### 實施例 337

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化物



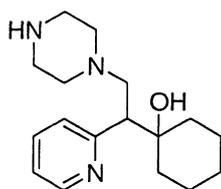
[0777]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-(2-吡啶-3-基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由吡啶-3-基-乙酸和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  306

[0778]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中, 4-[2-(1-羥基環己基)-2-吡啶-3-基乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-(2-吡啶-3-基-乙醯基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯和環己酮來製備。MS (ES)  $m/z$  404.3.

[0779]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基環己基)-2-吡啶-3-基乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  290; HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O + H 之理論值, 290.22324; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 290.2221。

### 實施例 338

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化物



[0780]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-(2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由吡啶-2-基-乙酸和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

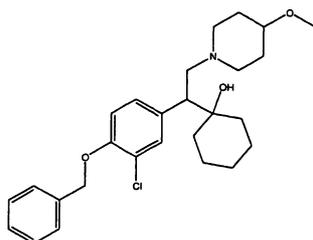
[0781]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，4-(2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0782]將溶於無水四氫呋喃 (6 mL) 之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯 (466 mg, 1.60 mmole) 溶液於氮氣環境下冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，並以正丁基鋰溶液 (溶於己烷類之 2.5M 溶液, 0.70 mL, 1.75 mmole) 逐滴處理。將所得溶液於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌一小時。之後反應以溶於無水四氫呋喃 (0.8 mL) 之環己酮 (174 mg, 1.77 mmole) 溶液加以處理。反應於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 45 分鐘，在此時間之後，加入碳酸氫鈉之飽和水溶液終止反應，四氫呋喃於真空移除。所得殘餘物在水和乙酸乙酯之間分層，並將各層分離。水層以乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥並真空濃縮。產物以 Biotage Horizon (FLASH 25 M, 二氧化矽, 梯度係由 0% 甲醇/EtOAc 至 10% 甲醇/EtOAc) 純化，以產出 484 mg (78%) 4-[2-(1-羥基-環己基)-2-吡啶-2-基-乙基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯，為無色油。

[0783]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇三氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基-環己基)-2-吡啶-2-基-乙基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  290; HRMS:  $C_{17}H_{27}N_3O + H$  之理論值，290.22324; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 290.2232

### 實施例 339

1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基]環己醇氫氯化物



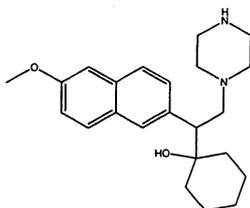
[0784]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇係由 [4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-eee) 和 4-甲氧基哌啶 (Baker, W.R.; Fung, A.K.I, Kleinhart, H.D et. al. J. Med. Chem. 1992, 35 (10), 1722-1734.) 來製備。MS (ES)  $m/z$  472.0; HRMS:  $C_{27}H_{34}ClNO_4 + H^+$  之理論值，472.22491; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 472.2238.

[0785]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基]環己醇氫氯化物係由 1-[1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{27}H_{36}ClNO_3 + H^+$

之理論值，458.24565；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 458.2443.

#### 實施例 340

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

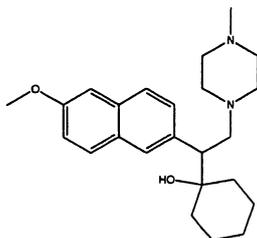


[0786]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-sss)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。HRMS: C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，483.28535；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 483.2834.

[0787]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，369.25365；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 369.2525.

#### 實施例 341

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

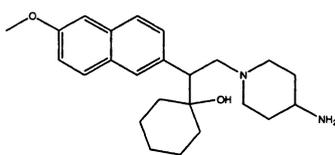


[0788]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(6-甲氧基-2-

萘基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例340)來製備。MS (ESI)  $m/z$  383; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 383.26930; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 383.2682.

#### 實施例 342

1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

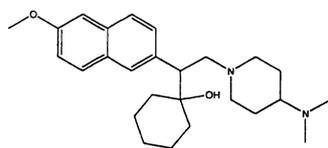


[0789]在一類似於實施例1步驟1的方法中, {1-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸(文獻實施例1-sss)和4-N-boc-氨基哌啶來製備。HRMS:  $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 之理論值, 497.30100; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 497.3034.

[0790]在一類似於實施例1步驟2的方法中, 1-[2-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{1-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 383.26930; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 383.2704

#### 實施例 343

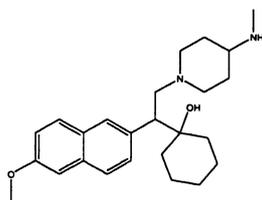
1-[2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0791]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇(見實施例 342)來製備。MS (ES)  $m/z$  411.2; HRMS:  $C_{26}H_{38}N_2O_2 + H^+$  之理論值，411.30060; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 411.3002.

#### 實施例 344

1-{1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



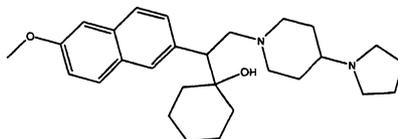
[0792]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-sss)和 4-N-Boc-胺基哌啶來製備。HRMS:  $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$  之理論值，497.30100; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 497.3034.

[0793]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-{1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 {1-[(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  397;

HRMS:  $C_{25}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 397.28495; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 397.2863.

#### 實施例 345

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



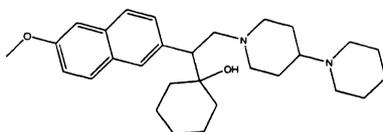
[0794]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-sss)和 4-(1-吡咯啉基)哌啉來製備。MS (ES)  $m/z$  451.2; HRMS:  $C_{28}H_{38}N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 451.29552; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 451.2939.

[0795]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)乙基]環己醇來製備。

HRMS:  $C_{28}H_{40}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 437.31625; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 437.3177.

#### 實施例 346

1-[2-(1,4'-聯哌啉-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

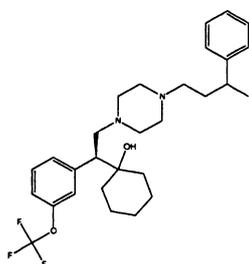


[0796]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇係由(1-羥基環己基)(6-甲氧基-2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-sss)和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  465.2; HRMS:  $C_{29}H_{40}N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 465.31117; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 465.3096.

[0797]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-側氧乙基]環己醇來製備。HRMS:  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 451.33190; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 451.3325.

#### 實施例 347

1-((1S)-2-[4-(3-苯基丁基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物

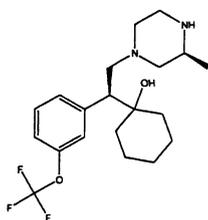


[0798]在一類似於實施例 117 的方法中，1-((1S)-2-[4-(3-苯基丁基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 3-苯基丁醛和 1-((1S)-2-哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇(見實施例 243)來製備。HRMS:  $C_{29}H_{39}F_3N_2O_2$ 之理論值, 504.29636; 實測值

(ESI, [H+M]<sup>+</sup>): 505.3025.  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$  (c = 0.0091 g/mL, MeOH); 於 268 nm 之 CD = +.

實施例 348

1-{(1*S*)-2-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0799]步驟 1: 外消旋(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(見文獻實施例 1-f)以大約 67 mg/mL 之濃度溶解於甲醇, 將所得溶液注射至超臨界液相層析儀器上, 注射體積為 1 mL。收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之超臨界液相層析條件來決定, 其係使用 Chiralpak AD-H 5u, 250 mm x 4.6 mm ID 管柱, 以 2.0 mL/min 之流速進行分析性超臨界液相層析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 儀器: Berger (Multi)gram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱: Chiralpak AD-H; 5u; 250 mm L x 20 mm ID (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度: 35°C

SFC 調節劑: 10% MeOH

流速: 50 mL/min

出口壓力: 100 bar

偵測器：220 nm之UV

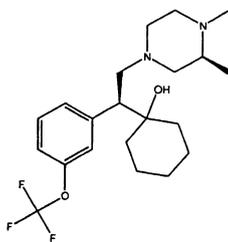
(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸係於第1峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  316.9; HRMS:  $C_{15}H_{17}F_3O_4 + H^+$ 之理論值, 319.11517; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 319.1145; 於281 nm之CD = +;  $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$  ( $c = 0.0113$  g/mL, MeOH).

[0800]步驟 2：在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{(1*R*)-2-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例 348, 步驟 1)和(*S*)-(+)-2-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 401.20465; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 401.2044.

[0801]步驟 3：在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{(1*S*)-2-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{(1*R*)-2-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 387.22539; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 387.2241.  $[\alpha]_D^{25} = -2.3^\circ$  ( $c = 0.011$  g/mL, MeOH); 於 267 nm 之 CD = +.

#### 實施例 349

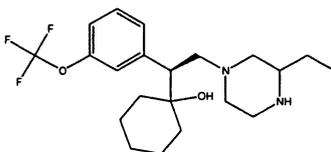
1-{(1*S*)-2-[(3*S*)-3,4-二甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0802] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-((1S)-2-((3S)-3,4-二甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-((1S)-2-((3S)-3-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇（見實施例 348 步驟 3）來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2$  之理論值，400.23376; 實測值 (ESI, [H+M]<sup>+</sup>): 400.2425. 於 281 nm 之 CD = +.

#### 實施例 350

1-((1S)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



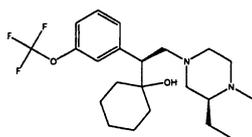
[0803] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1R)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇係由 (2R)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（實施例 348，步驟 1）和 2-乙基哌啶來製備。HRMS:  $C_{21}H_{29}F_3N_2O_3$  之理論值，414.21303; 實測值 (ESI, [H+M]<sup>+</sup>): 415.2225. 於 281 nm 之 CD = +.

[0804] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1S)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫

氯化物係由 1-{(1*R*)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ES)  $m/z$  401.2; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 401.24104; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2409.

#### 實施例 351

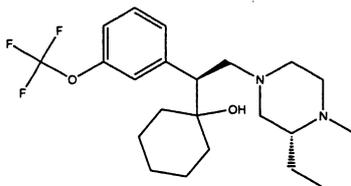
1-{(1*S*)-2-[(3*S*)-3-乙基-4-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0805]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-{(1*S*)-2-[(3*S*)-3-乙基-4-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{(1*S*)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇 (見實施例 350) 來製備。MS (ES)  $m/z$  415.2; HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 415.25669; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 415.2561.

#### 實施例 352

1-{(1*S*)-2-[(3*R*)-3-乙基-4-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

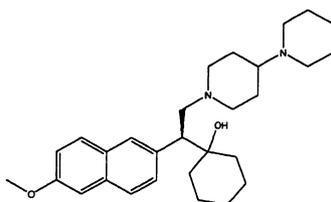


[0806]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-{(1*S*)-2-[(3*R*)-3-乙基-4-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{(1*S*)-2-(3-乙基哌啶-1-基)-1-[3-(三

氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 350)來製備。HRMS:  
 $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 415.25669; 實測值(ESI,  
 $[M+H]^+$ ): 415.2563.

### 實施例 353

1-[(1*S*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]  
 環己醇二氫化物



[0807]外消旋 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇(見實施例 346)以大約 50 mg/mL 之濃度溶解於甲醇。將所得溶液注射至超臨界液相層析儀器上, 收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之超臨界液相層析條件來決定, 其係使用 Chiralcel OJ-H 5u, 250 mm x 4.6 mm ID 管柱, 以 2.0 mL/min 之流速進行分析性超臨界液相層析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 儀器: Berger (Multi)gram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱: Chiralcel OJ-H; 5u; 250 mm L x 20 mm ID  
 (Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度: 35°C

SFC 調節劑: 15% MeOH 與 0.75% DEA

流速: 50 mL/min

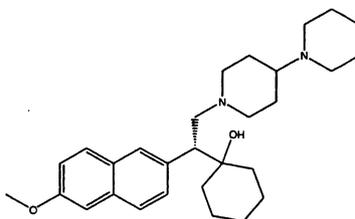
出口壓力：100 bar

偵測器：220 nm之UV

1-[(1*S*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫化物係在製造出氫化物鹽（在一類似於實施例 14 的方法中）後，於第 1 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  451; HRMS:  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 451.33190; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 451.3327; 於 281 nm 之 CD = +;  $[\alpha]_D^{25} = +17.4^\circ$  ( $c = 0.009\text{G/mL}$ , MeOH).

#### 實施例 354

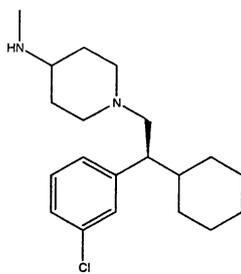
1-[(1*R*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫化物



[0808]在一類似於實施例 353 的方法中，1-[(1*R*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙基]環己醇二氫化物係在製造出氫化物鹽（在一類似於實施例 14 的方法中）後，於第 2 峰分離出來。HRMS:  $C_{29}H_{42}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 451.33190; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 451.3322; 於 281 nm 之 CD = -;  $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$  ( $c = 0.0088\text{G/mL}$ , MeOH).

#### 實施例 355

1-[(2*S*)-2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫化物



[0809]外消旋 1-[2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-N-甲基哌啶-4-胺 (見實施例 232) 以大約 50 mg/mL 之濃度溶解於甲醇。將所得溶液注射至製備性高效液相層析儀器，收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之 HPLC 條件來決定，其係使用 Chiralcel OD-H 5 $\mu$ ，250 mm x 4.6 mm ID 管柱，以 1.0 mL/min 之流速進行 HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)。

HPLC 儀器：2 Dynamax SD-300 幫浦，Varian Prostar 420 自動取樣器，Varian Prostar 345 UV-Vis 偵測器 (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

管柱：Chiralcel OD-H; 5 $\mu$ ; 250 mm L x 20 mm ID  
(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度：室溫

HPLC 溶劑：2% IPA / 98% 己烷 (與 0.2% DEA)

流速：20 mL/min

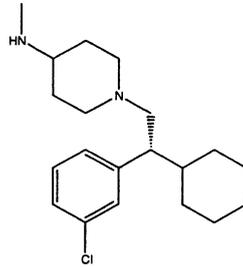
偵測器：268 nm 之 UV

1-[(2S)-2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-N-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係在製造出氫氯化物鹽 (在一類似於實施例 14 的方法中) 後，於第 1 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  335; HRMS:  $C_{20}H_{31}ClN_2 + H^+$  之理論值，335.22485; 實測值 (ESI,

[M+H]<sup>+</sup>): 335.225; 於 281 nm 之 CD = +.

### 實施例 356

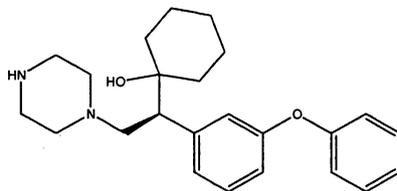
1-[(2*R*)-2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物



[0810]在一類似於實施例 355 的方法中，1-[(2*R*)-2-(3-氯苯基)-2-環己基乙基]-*N*-甲基哌啶-4-胺二氫氯化物係在製造出氫氯化物鹽（在一類似於實施例 14 的方法中）後，於第 2 峰分離出來。HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，335.22485; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 335.2244; 於 281 nm 之 CD = -.

### 實施例 357

1-[(1*S*)-1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0811]外消旋 1-[1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇（見實施例 311）以大約 50 mg/mL 之濃度溶解於甲醇。將所得溶液注射至製備性高效液相層析儀器，收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物。各鏡像異構物之鏡像異構純

度係於相同之 HPLC 條件來決定，其係使用 Chiralcel OD-H 5u，250 mm x 4.6 mm ID 管柱，以 1.0 mL/min 之流速進行 HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)。

HPLC 儀器：2 Dynamax SD-300 幫浦，Varian Prostar 420 自動取樣器，Varian Prostar 345 UV-Vis 偵測器 (Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598)

管柱：Chiralcel OD-H; 5u; 250 mm L x 20 mm ID  
(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度：室溫

HPLC 溶劑系統：25% EtOH / 75% 己烷 (與 0.15% DEA)

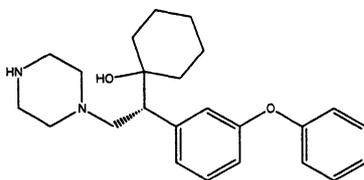
流速：20 mL/min

偵測器：225 nm 之 UV

1-[(1S)-1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係在製造出氫氯化物鹽 (在一類似於實施例 14 的方法中) 後，於第 1 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$  之理論值，381.25365; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 381.2552; 於 281 nm 之 CD = +.

#### 實施例 358

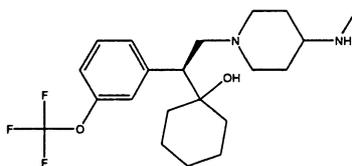
1-[(1R)-1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0812]在一類似於實施例 357 的方法中，1-[(1*R*)-1-(3-苯氧基苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物係在製造出氫化物鹽（在一類似於實施例 14 的方法中）後，於第 2 峰分離出來。MS (ESI)  $m/z$  381; HRMS:  $C_{24}H_{32}N_2O_2 + H^+$  之理論值，381.25365; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 381.2538; 於 281 nm 之 CD = -.

#### 實施例 359

1-[(1*S*)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]環己醇二氫化物

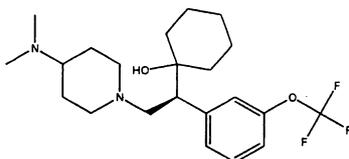


[0813]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(1-[(2*R*)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基]哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（實施例 348，步驟 1）和 4-*N*-Boc-胺基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  501; HRMS:  $C_{25}H_{35}F_3N_2O_5 + H^+$  之理論值，501.25708; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 501.2589.

[0814]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[(1*S*)-2-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]環己醇二氫化物係由(1-[(2*R*)-2-(1-羥基環己基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基]哌啶-4-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$  之理論值，401.24104; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2433; 於 281 nm 之 CD = +.

## 實施例 360

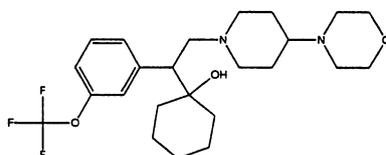
1-{(1S)-2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



[0815]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{(1S)-2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{(1S)-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇（見實施例 359）來製備。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，415.25669; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 415.259; 於 281 nm CD = + .

## 實施例 361

1-{2-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



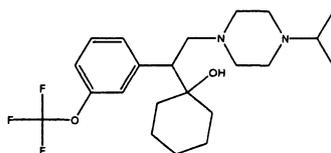
[0816]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（文獻實施例 1-f）和 4-哌啶-4-基-嗎啉來製備。MS (ES)  $m/z$  471.1; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_4 + H^+$ 之理論值，471.24652; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 471.2455.

[0817]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-嗎啉

-4-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  457; HRMS:  $C_{24}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 457.26725; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 457.2688.

#### 實施例 362

1-{2-(4-異丙基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物

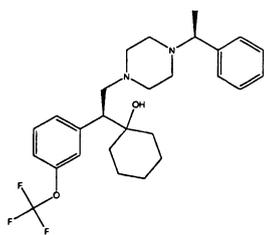


[0818]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-{2-(4-異丙基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和 1-異丙基-哌啶來製備。HRMS:  $C_{22}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 429.23595; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 429.2358.

[0819]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-(4-異丙基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-(4-異丙基哌啶-1-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ES)  $m/z$  415.1.

#### 實施例 363

1-((1S)-2-{4-[(1S)-1-苯基乙基]哌啶-1-基})-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物

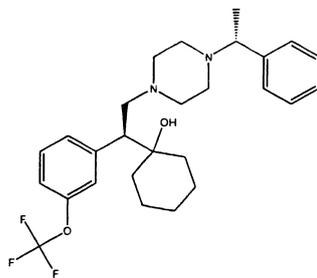


[0820]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{(1*R*)-2-側氧基-2-{4-[(1*S*)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例 348，步驟 1)和 1-(1(*S*)-苯基乙基)哌啶(Ley, S.V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; 15; 1998; 2239-2242.)來製備。MS (ES)  $m/z$  492.2; HRMS:  $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，491.25160; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 491.2514.

[0821]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{(1*S*)-2-{4-[(1*S*)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{(1*R*)-2-側氧基-2-{4-[(1*S*)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，477.27234; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 477.2718. 於 267 nm CD = +.

#### 實施例 364

1-{(1*S*)-2-{4-[(1*R*)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

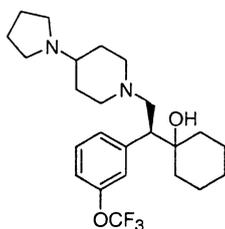


[0822]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1R)-2-側氧基-2-{4-[(1R)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇係由(2R)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例 348，步驟 1)和 1-(1(R)-苯基乙基)哌啶(Ley, S.V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A.; Hall, B. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; 15; 1998; 2239-2242.)來製備。MS (ES)  $m/z$  491.2; HRMS:  $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，491.25160; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 491.2537.

[0823]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1S)-2-{4-[(1R)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-((1R)-2-側氧基-2-{4-[(1R)-1-苯基乙基]哌啶-1-基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{36}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，477.2729; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 477.2720. 於 270 nm 之 CD = +.

#### 實施例 365

1-((1S)-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基)環己醇二氫氯化物



[0824]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1*R*)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例 348，步驟 1)和 4-(1-吡咯啉基)哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  455; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，455.25160; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 455.252.

[0825]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1*S*)-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-((1*R*)-2-側氧基-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  441; HRMS:  $C_{24}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，441.27234; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 441.2716.  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  ( $c = 0.01$  g/mL, MeOH); 於 267 nm 之 CD = +.

#### 實施例 366

1-((1*S*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



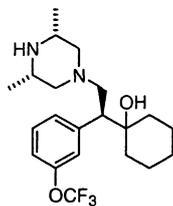
[0826]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1*R*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)

苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例348,步驟1)和*N*-(4-哌啶)哌啶來製備。MS (ESI) *m/z* 469; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 469.26725; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 469.2656.

[0827]在一類似於實施例1步驟2的方法中, 1-{(1*S*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由1-{(1*R*)-2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI) *m/z* 455; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 455.28799; 實測值(ESI-FTMS, [M+H]<sup>1+</sup>): 455.28826.  $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$  (*c* = 0.01 g/mL, MeOH); 於265 nm之CD = +.

#### 實施例 367

1-{(1*S*)-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



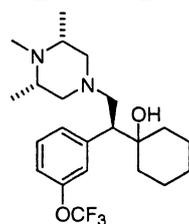
[0828]在一類似於實施例1步驟1的方法中, 1-{(1*R*)-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例348,步驟1)和2(*S*),6(*R*)-二甲基哌啶來製備。MS (ESI) *m/z* 415; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 415.22030; 實測值(ESI,

[M+H]<sup>+</sup>): 415.2202.

[0829] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{(1*S*)-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由 1-{(1*R*)-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 401.24104; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2418.  $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$  (c = 0.01 g/mL, MeOH); 於 268 nm 之 CD = +.

#### 實施例 368

1-{(1*S*)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-2-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三甲基哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氫化物

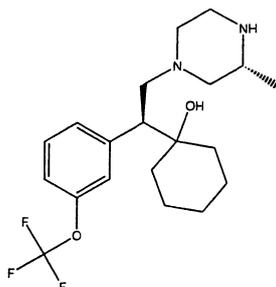


[0830] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-{(1*S*)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-2-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-三甲基哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氫化物係由 1-{(1*S*)-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇 (見實施例 367) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  415; HRMS: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 415.25669; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 415.2589.  $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$  (c = 0.009 g/mL, MeOH); 於 268 nm CD = +.

#### 實施例 369

1-{(1*S*)-2-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]

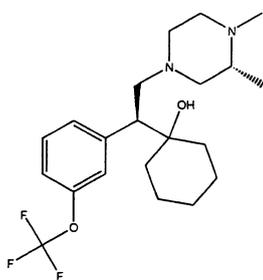
乙基 }環己醇二氫氮化物



[0831] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1*R*)-2-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由(2*R*)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(實施例 348，步驟 1)和 2(*R*)-甲基哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$  之理論值，401.20465; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 401.2039.

[0832] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-((1*S*)-2-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氮化物係由 1-((1*R*)-2-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$  之理論值，387.22539; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2243.  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  ( $c = 0.0094$  g/mL, MeOH); 於 268 nm 之 CD = +. 實施例 370

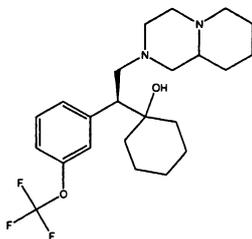
1-((1*S*)-2-[(3*R*)-3,4-二甲基哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氮化物



[0833] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-((1S)-2-((3R)-3,4-二甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-((1S)-2-((3R)-3-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇（見實施例 369）來製備。MS (ESI)  $m/z$  401; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，401.24104; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 401.241.  $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  ( $c = 0.0085$  g/mL, MeOH); 於 281 nm 之 CD = +.

#### 實施例 371

1-((1S)-2-(八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

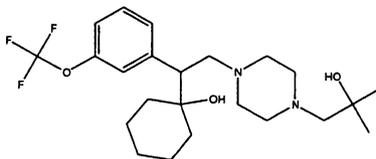


[0834] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-((1R)-2-(八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由 (2R)-(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（實施例 348，步驟 1）和八氫-吡啶并[1,2-a]吡啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  441; HRMS:  $C_{23}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，441.23595; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 441.2369.

[0835]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{(1*S*)-2-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡啶-2-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{(1*R*)-2-(八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡啶-2-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  427; HRMS:  $C_{23}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，427.25669; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 427.258.  $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$  ( $c = 0.01$  g/mL, MeOH); 於 268 nm 之 CD = +.

#### 實施例 372

1-{2-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0836]步驟 1：將溶於乙醇 (1.5 mL) 之 1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 23) (0.15 g, 0.403 mmole)、和 2,2-二甲基環氧乙烷 (0.2 mL, 2.25 mmole) 溶液加熱至 75°C、2 小時。在此時間之後，將溶劑真空移除，產物以 HPLC 純化。粗製化合物以大約 42 mg/mL 之濃度溶解於乙腈與水，並注射至製備性高效液相層析儀器，注射體積為 200  $\mu$ L。收集使用下述條件之基準分離組分。各組分之純度係於相同之層析條件來決定，其係使用 Xterra MS C18, 5 $\mu$ , 150 mm L x 3.0 mm ID 管柱，以 0.5 mL/min 之流速進行 HP 1100 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, California, USA)。

HPLC儀器：2 Dynamax SD-1幫浦，Dynamax UV-1  
UV-Vis偵測器（Varian, Inc., Walnut Creek, CA 94598）

管柱：Xterra MS C18 prep, 5u; 150 mm L x 19 mm  
ID（Waters Corp., Milford, Massachusetts 01757）

管柱溫度：室溫

HPLC溶劑系統：70% ACN / 30% 水與 0.05% NH<sub>4</sub>OH

流速：20 mL/min

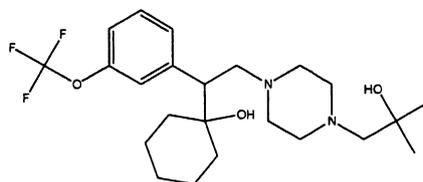
偵測器：210 nm之UV

以產出(1-{2-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-基]-1-[3-(三  
氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇，其為第1峰，且為澄清油。

[0837]步驟 2：將(1-{2-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-  
基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇（30 mg）溶解於  
甲醇（0.5 mL），並依序以氫氨酸之飽和甲醇溶液（0.5 mL）  
和二乙基醚加以處理。於冰箱結晶 16 小時後，收集所得固  
體，以二乙基醚清洗並真空乾燥，以產出 16 mg（54%）  
(1-{2-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧  
基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物，為白色固體。MS m/z  
445; HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，445.26725; 實  
測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 445.268.

### 實施例 373

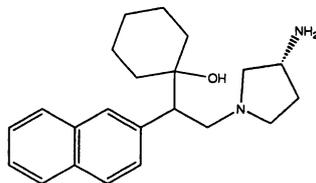
1-{2-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲  
氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氫化物



[0838]在一類似於實施例 372 步驟 1 的方法中，1-{2-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)哌啶-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係在製造出氫氯化物鹽(在一類似於實施例 372 步驟 2 的方法中)，於第 2 峰分離出來。HRMS:  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$  之理論值，445.26725；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 445.2687

#### 實施例 374

1-[2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

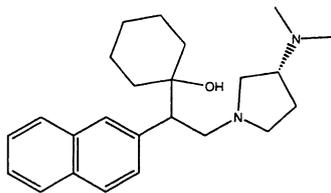


[0839]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸(文獻實施例 1-q)和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  453.1; HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$  之理論值，453.27478；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 453.2732.

[0840]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339; HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$  之理論值，339.24309；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 339.243.

## 實施例 375

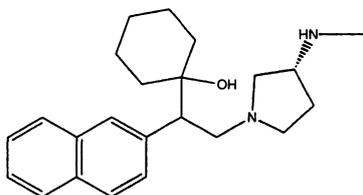
1-[2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0841]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[(3*R*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇（見實施例 374）來製備。MS (ES)  $m/z$  367.1; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$  之理論值，367.27439; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 367.275.

## 實施例 376

1-[2-[(3*R*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

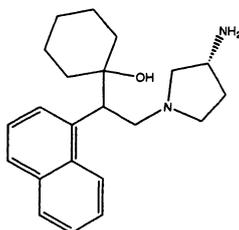


[0842]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(2-萘基)乙酸（文獻實施例 1-q）和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基氨基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  453.1; HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$  之理論值，453.27478; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 453.2732.

[0843] 在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]-1-(2-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(2-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  353; HRMS:  $C_{23}H_{32}N_2O + H^+$ 之理論值, 353.25874; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 353.2583.

#### 實施例 377

1-[2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物

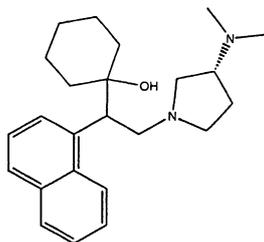


[0844] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸(文獻實施例 1-e)和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  453.1; HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$ 之理論值, 453.27478; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 453.2735.

[0845] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  339; HRMS:  $C_{22}H_{30}N_2O + H^+$ 之理論值, 339.24309; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 339.2409.

## 實施例 378

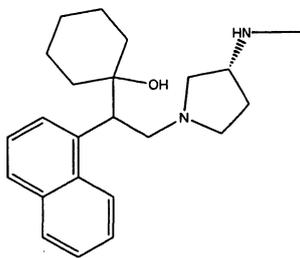
1-[2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0846]在一類似於實施例 36 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-[(3*R*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇（見實施例 377）來製備。MS (ES)  $m/z$  367.2; HRMS:  $C_{24}H_{34}N_2O + H^+$  之理論值，367.27439; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 367.2735.

## 實施例 379

1-[2-[(3*R*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氯化物



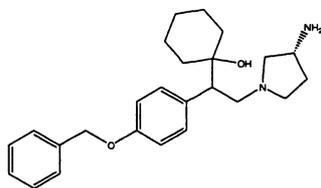
[0847]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)(1-萘基)乙酸（文獻實施例 1-e）和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基氨基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  453.1; HRMS:  $C_{27}H_{36}N_2O_4 + H^+$  之理論值，453.27478;

實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 453.2735.

[0848] 在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中，1-[2-[(3*R*)-3-(甲基氨基)吡咯啉-1-基]-1-(1-萘基)乙基]環己醇二氫氧化物係由 {(3*R*)-1-[(1-羥基環己基)(1-萘基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS *m/z* 353; HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>之理論值, 353.25874; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 353.2578.

#### 實施例 380

1-{2-[(3*R*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氧化物



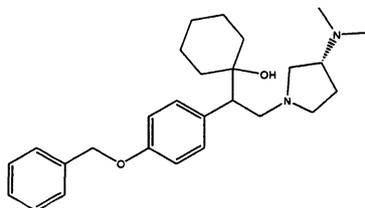
[0849] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-n) 和 (3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基氨基)吡咯啉來製備。MS (ES) *m/z* 509.1; HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 509.30100; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 509.2988.

[0850] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*R*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氧化物係由 {(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI) *m/z* 395;

HRMS:  $C_{25}H_{34}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 395.26930; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 395.2684

### 實施例 381

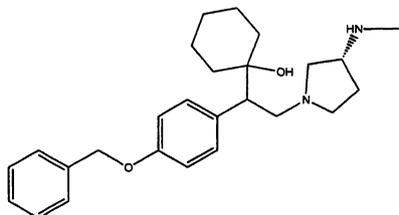
1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0851]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)苯基]乙基}環己醇(見實施例 380)來製備。MS (ES)  $m/z$  423.1; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 423.30060; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 423.3002.

### 實施例 382

1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物



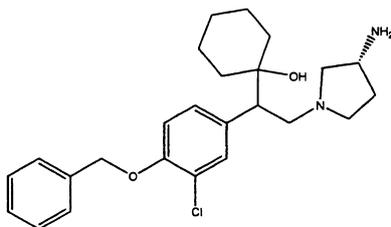
[0852]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-n)和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基)

胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  509.1; HRMS:  $C_{30}H_{40}N_2O_5 + H^+$ 之理論值, 509.30100; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 509.2988.

[0853]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{1-[4-(苄氧基)苯基]-2-[(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3R)-1-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  409; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 409.28495; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 409.2876.

#### 實施例 383

1-{2-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



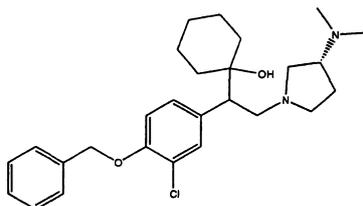
[0854]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, {(3R)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-eee)和(3R)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  543.0; HRMS:  $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$ 之理論值, 543.26203; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 543.2637.

[0855]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{2-[(3R)-3-

胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氫化物係由{(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  429.1; HRMS:  $C_{25}H_{33}ClN_2O_2 + H^+$ 之理論值, 429.23033; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 429.2306

#### 實施例 384

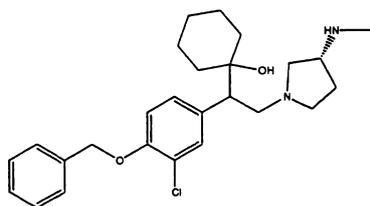
1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氫化物



[0856]在一類似於實施例 36 的方法中, 1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氫化物係由 1-{2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇(見實施例 383)來製備。MS (ES)  $m/z$  457.1; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2 + H^+$ 之理論值, 457.26163; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 457.2608.

#### 實施例 385

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氫化物



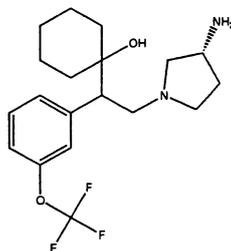
[0857]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中,

{(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 1-eee)和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  543.0; HRMS:  $C_{30}H_{39}ClN_2O_5 + H^+$ 之理論值, 543.26203; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 543.2637.

[0858]在一類似於實施例 13 步驟 2 的方法中, 1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[(3*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{(3*R*)-1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ 之理論值, 443.24598; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 443.2482.

#### 實施例 386

1-{2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

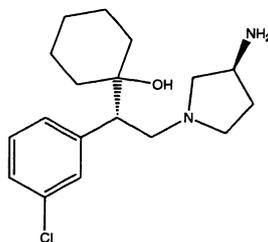


[0859]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, ((3*R*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯係由(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(文獻實施例 1-f)和(3*R*)-(-)-3-(三級丁氧基羰基胺基)吡咯啉來製備。MS (ES)  $m/z$  487.0; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H^+$ 之理論值, 487.24143; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 487.2421.

[0860]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-[(3*R*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由((3*R*)-1-{(1-羥基環己基)[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  373; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 373.20974; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 373.2097.

#### 實施例 387

1-[(1*S*)-2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫化物



[0861]外消旋 1-[2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇 (文獻實施例 16) 以大約 100 mg/mL 之濃度溶解於乙醇。將所得溶液注射至超臨界液相層析儀器上，注射體積為 200  $\mu$ L。收集使用下述條件之基準分離鏡像異構物，各鏡像異構物之鏡像異構純度係於相同之超臨界液相層析條件來決定，其係使用 Chiralpak AD-H 5 $\mu$ , 250 mm x 4.6 mm ID 管柱，以 2.0 mL/min 之流速進行分析性超臨界液相層析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 儀器：Berger (Multi)gram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱：Chiralpak AD-H; 5 $\mu$ ; 250 mm L x 2.0 mm ID

( Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA )

管柱溫度：35°C

SFC調節劑：20% EtOH

流速：50 mL/min

出口壓力：100 bar

偵測器：220 nm 之 UV

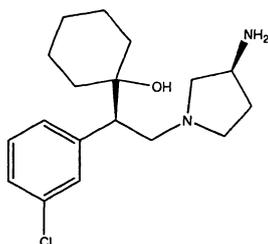
A) {(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係於第 1 峰分離出來。MS (ES)  $m/z$  437.2; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$  之理論值, 487.2442 + H; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 487.2428;  $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$  (c = 0.010 G/mL, MeOH); 於 281 nm 之 CD = +

B) {(3*S*)-1-[(2*S*)-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯係於第 2 峰分離出來。MS (ES)  $m/z$  437.2; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5 + H$  之理論值, 487.2442; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>):  $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$  (c = 0.0095 G/mL, MeOH); 於 281 nm CD = -.

[0862] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[(1*S*)-2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 {(3*S*)-1-[(2*R*)-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯(文獻實施例 387A) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  323; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O + H^+$  之理論值, 323.18847; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 323.1883;  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c = 0.011 g/mL, MeOH); 於 281 nm 之 CD = +.

## 實施例 388

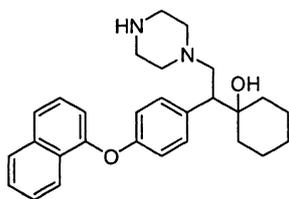
1-[(1*R*)-2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫化物



[0863] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[(1*R*)-2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-1-(3-氯苯基)乙基]環己醇二氫化物係由 {(3*S*)-1-[(2*S*)-2-(3-氯苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]吡咯啉-3-基}胺甲酸三級丁酯(見實施例 387B) 來製備。MS (ES)  $m/z$  323.1; HRMS:  $C_{18}H_{27}ClN_2O + H^+$ 之理論值, 323.18847; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 323.188;  $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ$  ( $c = 0.0105$  g/mL, MeOH); 於 281 nm 之 CD = -.

## 實施例 389

1-{1-[4-(1-萘氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



[0864] 在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-萘氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 27) 來製備。MS (ES)  $m/z$  417.1.

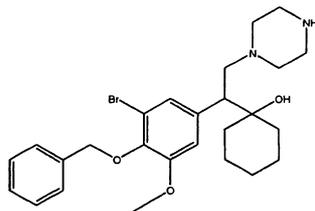
[0865]在一類似於實施例 135 步驟 2 的方法中，4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-羥基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  405; MS (ESI)  $m/z$  403; HRMS:  $C_{23}H_{36}N_2O_4 + H^+$  之理論值，405.27478; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 405.2736.

[0866]在溶於無水二氯甲烷 (2 mL) 之 4-[2-(1-羥基環己基)-2-(4-羥基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (120 mg, 0.30 mmole)、萘-1-硼酸 (54 mg, 0.31 mmole) 之攪拌溶液中加入乙酸銅(II) (19 mg, 0.10 mmole)、三乙基胺 (71  $\mu$ L, 0.51 mmole)、和粉末狀 4Å 篩份 (100 mg) 於室溫攪拌 16 小時，在此時間之後，將反應通過 Celite® 墊過濾，其係以二氯甲烷 (20 mL) 清洗，之後真空濃縮。產物以 Biotage Horizon (FLASH 25 S, 二氧化矽，梯度係由 10% EtOAc/己烷至 60% EtOAc/己烷) 純化，以產出 4-{2-(1-羥基環己基)-2-[4-(1-萘氧基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯，為無色油。MS (ESI)  $m/z$  531; HRMS:  $C_{33}H_{42}N_2O_4 + H^+$  之理論值，531.32173; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 531.3203.

[0867]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-(1-萘氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-{2-(1-羥基環己基)-2-[4-(1-萘氧基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  431; HRMS:  $C_{28}H_{34}N_2O_2 + H^+$  之理論值，431.26930; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 431.2717.

## 實施例 390

1-{1-[4-(苄氧基)-3-溴-5-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



[0868]在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中，1-溴-5-(2,2-二溴-乙烯基)-2-苄氧基-3-甲氧基-苯係由 4-苄氧基-3-溴-5-甲氧基-苯甲醛來製備。

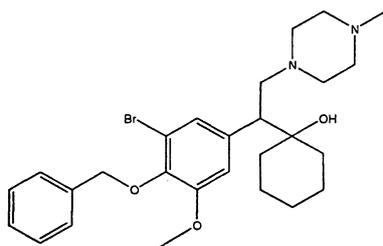
[0869]在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中，4-[2-(4-苄氧基-3-溴-5-甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 1-溴-5-(2,2-二溴-乙烯基)-2-苄氧基-3-甲氧基-苯和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0870]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中，4-[2-(4-苄氧基-3-溴-5-甲氧基-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-苄氧基-3-溴-5-甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0871]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-溴-5-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[2-(4-苄氧基-3-溴-5-甲氧基-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  503; HRMS:  $C_{26}H_{35}BrN_2O_3 + H^+$ 之理論值, 503.19038; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 503.1892.

## 實施例 391

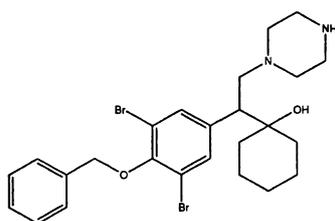
1-[1-[4-(苄氧基)-3-溴-5-甲氧基苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0872]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-溴-5-甲氧基苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3-溴-5-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇(見實施例 390)來製備。MS (ES)  $m/z$  517.0; HRMS:  $C_{27}H_{37}BrN_2O_3 + H^+$ 之理論值，517.20603; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 517.2069

#### 實施例 392

1-{1-[4-(苄氧基)-3,5-二溴苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



[0873]在一類似於實施例 261 步驟 1 的方法中，1,3-二溴-5-(2,2-二溴-乙烯基)-2-苄氧基-苯係由 4-苄氧基-3,5-二溴-苯甲醛來製備。

[0874]在一類似於實施例 261 步驟 2 的方法中，4-[2-(4-苄氧基-3,5-二溴-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 1,3-二溴-5-(2,2-二溴-乙烯基)-2-苄氧基-苯和 1-哌啶羧酸

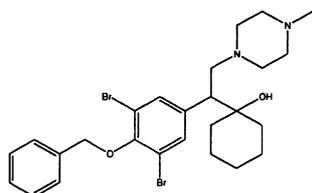
三級丁酯來製備。

[0875]在一類似於實施例 141 步驟 3 的方法中，4-[2-(4-苄氧基-3,5-二溴-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[2-(4-苄氧基-3,5-二溴-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0876]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3,5-二溴苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[2-(4-苄氧基-3,5-二溴-苯基)-2-(1-羥基-環己基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  551.0; HRMS:  $C_{25}H_{32}Br_2N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 551.09033; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 551.0882.

#### 實施例 393

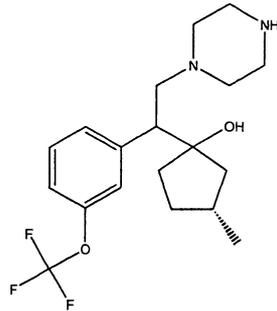
1-[1-[4-(苄氧基)-3,5-二溴苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0877]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3,5-二溴苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3,5-二溴苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇（見實施例 392）來製備。MS (ESI)  $m/z$  565; HRMS:  $C_{26}H_{34}Br_2N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 565.10598; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 565.1088.

#### 實施例 394

(3*R*)-3-甲基-1-{-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫化物

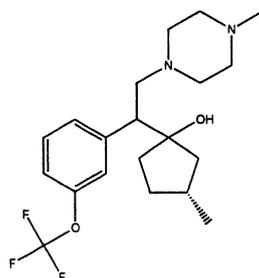


[0878]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-{[(3*R*)-1-羥基-3-甲基環戊基][3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 [(3*R*)-1-羥基-3-甲基環戊基][3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸 (文獻實施例 1-qqq) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0879]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，(3*R*)-3-甲基-1-{-2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫化物係由 4-{[(3*R*)-1-羥基-3-甲基環戊基][3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  373; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 373.20974; 實測值 (ESI-FTMS,  $[M+H]^+$ ): 373.20992.

實施例 395

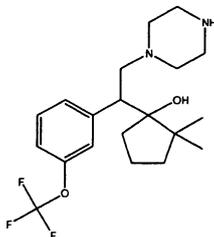
(3*R*)-3-甲基-1-{-2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫化物



[0880]在一類似於實施例 24 的方法中，(3*R*)-3-甲基-1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫氯化物係由(3*R*)-3-甲基-1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇(見實施例 394)來製備。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 387.22539; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2275.

#### 實施例 396

2,2-二甲基-1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫氯化物

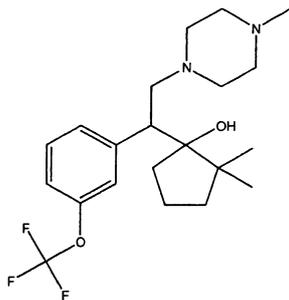


[0881]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[2-(1-羥基-2,2-二甲基-環戊基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯係由(1-羥基-2,2-二甲基-環戊基)-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(文獻實施例 1-rrr)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

[0882]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，2,2-二甲基-1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫氯化物係由 4-[2-(1-羥基-2,2-二甲基-環戊基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基]-哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  387; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 387.22539; 實測值(ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 387.2275.

#### 實施例 397

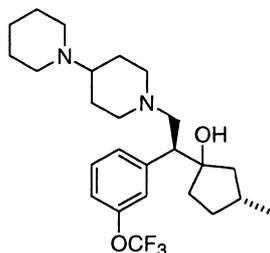
2,2-二甲基-1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫氫化物



[0883] 在一類似於實施例 24 的方法中，2,2-二甲基-1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇二氫氫化物係由 2,2-二甲基-1-{2-哌啶-1-基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}環戊醇（見實施例 396）來製備。MS (ES)  $m/z$  401.2; HRMS:  $C_{21}H_{32}F_3N_2O_2 + H^+$  之理論值，401.2416; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 401.2403.

實施例 398

(3R)-1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3-甲基環戊醇二氫氫化物



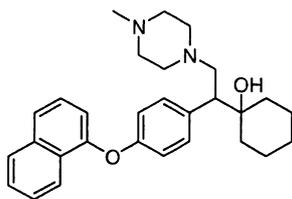
[0884] 在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，(3R)-1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3-甲基環戊醇係由 [(3R)-1-羥基-3-甲基環戊基][3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸（文獻實施例 1-qqq）和 N-(4-哌啶)哌啶來製備。

[0885] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，

(3R)-1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3-甲基環戊醇二氫氯化物係由(3R)-1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-2-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}-3-甲基環戊醇來製備。MS (ESI)  $m/z$  455; HRMS:  $C_{25}H_{37}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 455.28799; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 455.2901.

#### 實施例 399

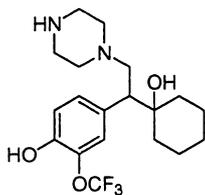
1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(1-萘氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0886]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(1-萘氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(1-萘氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇 (見實施例 389) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  445; HRMS:  $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$  之理論值, 445.28495; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 445.2848.

#### 實施例 400

4-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]-2-(三氟甲氧基)酚二氫氯化物



[0887]步驟 1: 將 4-[[4-(萘氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (1.7 g, 2.87

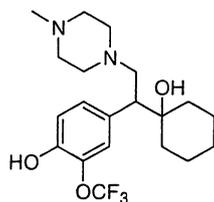
mmole) (見實施例 268, 步驟 5)、甲酸鉍 (0.95 g, 15.0 mmole)、和催化量之鈀碳的混合物在甲醇 (25 mL) 中, 於 50°C 加熱一小時。於時間終點將溶液濃縮, 殘餘物溶於乙酸乙酯, 並通過矽膠塞過濾, 以 30% 乙酸乙酯: 己烷沖提。將濾液濃縮, 以得出 1.02 g 之 4-((1-羥基環己基)[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$  503; HRMS:  $C_{24}H_{33}F_3N_2O_6 + H^+$ 之理論值, 503.23635; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 503.2343.

[0888] 步驟 2: 在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-[4-(羥基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-((1-羥基環己基)[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0889] 步驟 3: 在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中, 4-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]-2-(三氟甲氧基)酚二氫氮化物係由 4-[2-[4-(羥基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  389; HRMS:  $C_{19}H_{27}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 389.20465; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 389.2066.

#### 實施例 401

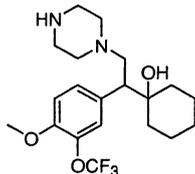
4-[1-(1-羥基環己基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(三氟甲氧基)酚二氫氮化物



[0890]在一類似於實施例 24 的方法中，4-[1-(1-羥基環己基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(三氟甲氧基)酚二氫氯化物係由 4-[1-(1-羥基環己基)-2-哌啶-1-基乙基]-2-(三氟甲氧基)酚二氫氯化物（見實施例 400）來製備。MS (ESI)  $m/z$  403; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，403.22030; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 403.2201

#### 實施例 402

1-{1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



[0891]步驟 1: 將溶於 *N,N'*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 之 4-{(1-羥基環己基)[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯 (0.35 g, 0.72 mmole) (見實施例 400, 步驟 1) 和碘甲烷 (0.16 g, 1.08 mmole) 溶液以碳酸鉀 (0.12 g, 0.86 mmole) 加以處理，溶液於室溫攪拌 16 小時。之後將反應倒入水中，並以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之萃取物以水清洗兩次，之後以硫酸鎂乾燥並濃縮，以得出 0.31 g 之 4-{(1-羥基環己基)[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯。產物不經進一步純化即用於下一步驟。

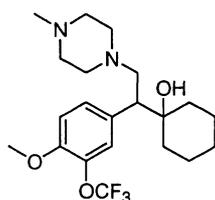
[0892]步驟 2：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-[4-(甲氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{(1-羥基環己基)[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0893]步驟 3：.在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[2-[4-(甲氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

MS (ESI)  $m/z$  403; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 403.22030; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 403.2197.

#### 實施例 403

1-[1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

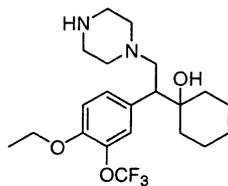


[0894]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物（見實施例 402）來製備。

MS (ESI)  $m/z$  403; HRMS:  $C_{20}H_{29}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 403.22030; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 403.2201

#### 實施例 404

1-{1-[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



[0895]步驟 1：在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環己基)[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{(1-羥基環己基)[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 400，步驟 1）和溴乙烷來製備。

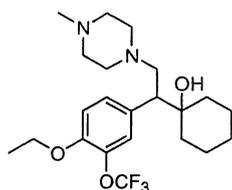
[0896]步驟 2：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-[4-(乙氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{(1-羥基環己基)[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0897]步驟 3：在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[2-[4-(乙氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

MS (ES)  $m/z$  417.1; HRMS:  $C_{21}H_{31}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 417.23595; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 417.2354.

#### 實施例 405

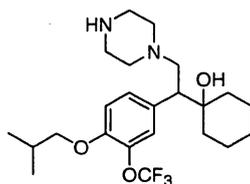
1-[1-[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0898]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-{1-[4-乙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物（見實施例 404）來製備。HRMS:  $C_{22}H_{33}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，431.25160；實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 431.25.

#### 實施例 406

1-{1-[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物



[0899]步驟 1：在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-{(1-羥基環己基)[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{(1-羥基環己基)[4-羥基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 400，步驟 1）和異丁基溴化物來製備。

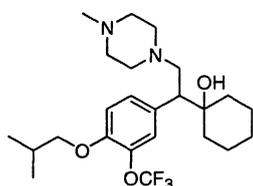
[0900]步驟 2：在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[2-[4-(異丁氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{(1-羥基環己基)[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁

酯來製備。

[0901]步驟 3：.在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[2-[4-(異丁氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  445; HRMS:  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 445.26725; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 445.267.

實施例 407

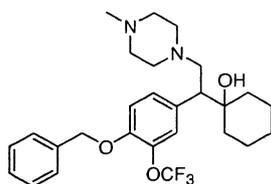
1-[1-[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0902]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-{1-[4-異丁氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物（見實施例 406）來製備。HRMS:  $C_{24}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 459.28290; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 459.2813.

實施例 408

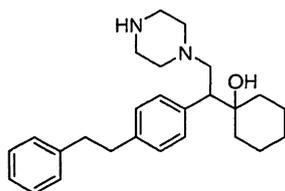
1-[1-[4-(苜氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0903]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物（見實施例 268）來製備。MS (ES)  $m/z$  493.3; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，493.26725; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 493.2689.

#### 實施例 409

1-{1-[4-(2-苯基乙基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



[0904]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(2-苯基乙基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 (1-羥基環己基)[4-(2-苯基乙基)苯基]乙酸（文獻實施例 I-111）和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。

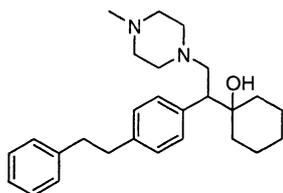
[0905]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(2-苯基乙基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(2-苯基乙基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

[0906]在一類似於實施例 135 步驟 4 的方法中，1-{1-[4-(2-

苯基乙基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(2-苯基乙基苯基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  393; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O + H^+$  之理論值, 393.29004; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 393.2904.

#### 實施例 410

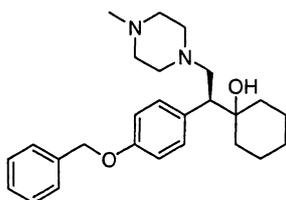
1-[1-[4-(苄氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0907]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(2-苯基乙基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(2-苯基乙基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物 (見實施例 409) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  407; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O + H^+$  之理論值, 407.30569; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 407.3062;

#### 實施例 411

1-[(2S)-1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0908]在一類似於實施例 135 步驟 3 的方法中, 4-[2-[4-(苄氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯

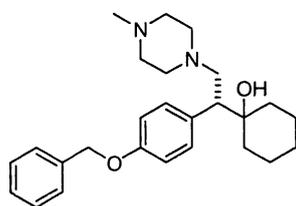
係由 4-[[4-(苄氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 27) 來製備。

[0909]4-[(2S)-2-[4-(苄氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係以對掌性管柱層析 (Chiral OD-H, 100% 乙腈、16 mL/min), 由 4-[2-[4-(苄氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯分離出來。 $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$  (c = 0.0097 g/mL, MeOH); HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 495.32173; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 495.3203.

[0910]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[(2S)-1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物係由上述之分離產物來製備。 $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$  (c = 0.0094 g/mL, MeOH); MS (ESI) m/z 409; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 409.28495; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 409.2857.

#### 實施例 412

1-[(2R)-1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物



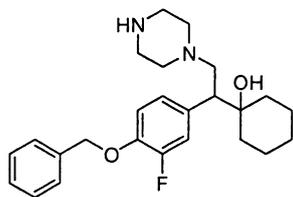
[0911]4-[(2R)-2-[4-(苄氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係以對掌性管柱層析 (Chiral OD-H, 100% 乙腈、16 mL/min), 由 4-[[4-(苄氧基)苯基]-2-(1-羥基環己基)乙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (見實施例 411) 分離出來。 $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$  (c = 0.0097 g/mL, MeOH); MS (ESI)

m/z 495.

[0912]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[(2R)-1-[4-(苄氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由上述之分離產物來製備。MS (ESI) m/z 409; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，409.28495; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 409.2873.

#### 實施例 413

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物

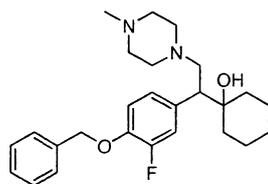


[0913]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-氟苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氟苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 I-mm)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 527.

[0914]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[[4-(苄氧基)-3-氟苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 413; HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，413.25988; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 413.2593.

#### 實施例 414

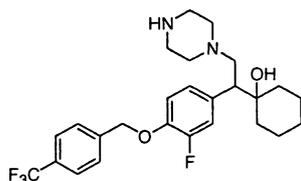
1-{1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基}環己醇二氫氯化物



[0915]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物(見實施例 413)來製備。MS (ES)  $m/z$  427.1; HRMS:  $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ 之理論值，427.27553; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 427.2756.

#### 實施例 415

1-[1-(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



[0916]步驟 1：在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中，4-[(3-氟-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-氟苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 413)來製備。MS (ESI)  $m/z$  437; MS (ESI)  $m/z$  435.

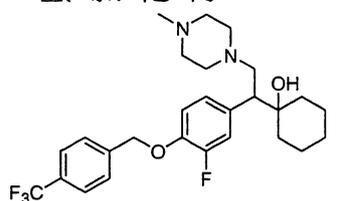
[0917]步驟 2：在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氟-4-羥基苯基)(1-

經基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 4-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS (ES) m/z 595.

[0918]步驟 3：在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物係由 4-[(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)(1-經基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 481; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 481.24727; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 481.2492.

#### 實施例 416

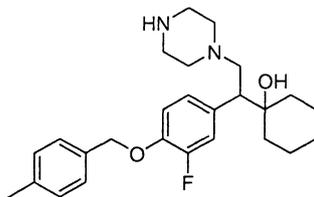
1-[1-(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物



[0919]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氫化物係由 1-[1-(3-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氫化物 (見實施例 415) 來製備。MS (ESI) m/z 495; HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 495.26292; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 495.2659.

#### 實施例 417

1-(1-{3-氟-4-[(4-甲基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氫化物

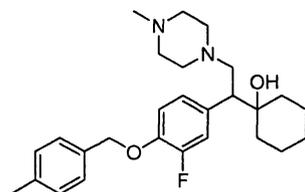


[0920]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(3-氟-4-[[4-(甲基)苄基]氧基]苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氟-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 415，步驟 1）和 4-甲基苄基溴化物來製備。MS (ES)  $m/z$  541.2.

[0921]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氟-4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(3-氟-4-[[4-(甲基)苄基]氧基]苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  427; HRMS:  $C_{26}H_{35}FN_2O_2 + H^+$ 之理論值，427.27553; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 427.2776.

#### 實施例 418

1-[1-(3-氟-4-[[4-(甲基)苄基]氧基]苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

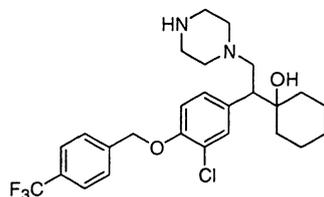


[0922]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氟-4-[[4-(甲基)苄基]氧基]苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氟-4-[[4-(甲基)苄基]氧基]苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物（見實施例 417）來製備。MS (ESI)  $m/z$  441; HRMS:  $C_{27}H_{37}FN_2O_2 + H^+$ 之

理論值，441.29118；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 441.2941.

#### 實施例 419

1-[1-(3-氯-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物



[0923]在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中，4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 292，步驟 1）來製備。

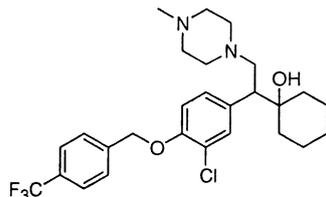
[0924]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(3-氯-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 4-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS m/z 611.

[0925]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫化物係由 4-[(3-氯-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 497; HRMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值，497.21771；實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 497.2176.

#### 實施例 420

1-[1-(3-氯-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-(4-甲基哌

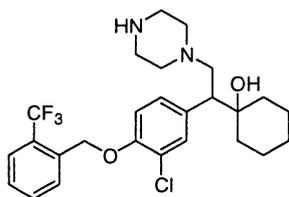
哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0926] 在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-氯-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物（見實施例 419）來製備。MS (ESI) m/z 511.

實施例 421

1-[1-(3-氯-4-{{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



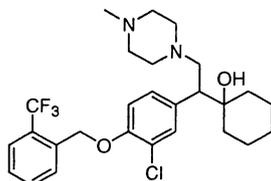
[0927] 在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-{{(3-氯-4-{{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-{{(3-氯-4-羥基苯基})(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 419）和 2-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS (ESI) m/z 611.

[0928] 在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-氯-4-{{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-{{(3-氯-4-{{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製

備。MS (ESI)  $m/z$  497; HRMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 497.21771; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 497.22.

#### 實施例 422

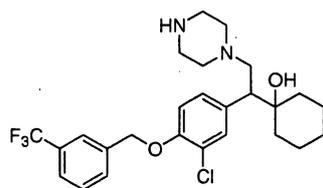
1-[1-(3-氯-4-{{2-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0929]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(3-氯-4-{{2-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯-4-{{2-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物 (見實施例 421) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  511; HRMS:  $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 511.23336; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 511.2314.

#### 實施例 423

1-[1-(3-氯-4-{{3-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物



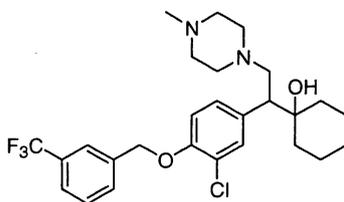
[0930]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中, 4-[(3-氯-4-{{3-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環

己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 419)和 3-三氟甲基苄基溴化物來製備。

[0931]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-(3-氯-4-{{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-{{(3-氯-4-{{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。HRMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 497.21771; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 497.2203.

#### 實施例 424

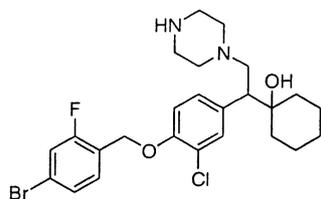
1-[1-(3-氯-4-{{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0932]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-(3-氯-4-{{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-氯-4-{{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物(見實施例 423)來製備。MS (ESI)  $m/z$  511; HRMS:  $C_{27}H_{34}ClF_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 511.23336; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 511.231.

#### 實施例 425

1-(1-{{4-{{(4-溴-2-氟苄基)氧基}-3-氯苯基}}}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物

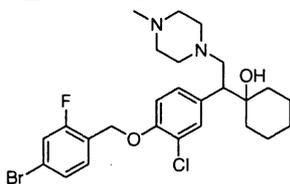


[0933]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 419）和 4-溴-2-氟苄基溴化物來製備。MS (ESI)  $m/z$  639.

[0934]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  525; HRMS:  $C_{25}H_{31}BrClFN_2O_2 + H^+$  之理論值，525.13142; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 525.1335.

#### 實施例 426

1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

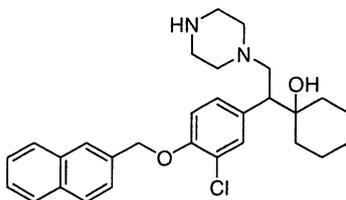


[0935]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇係由 1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-氯苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物（見實施例 421）來製備。MS (ESI)  $m/z$  539; HRMS:  $C_{26}H_{33}BrClFN_2O_2 + H^+$  之理論值，

539.14707; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 539.1453.

實施例 427

1-{1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物

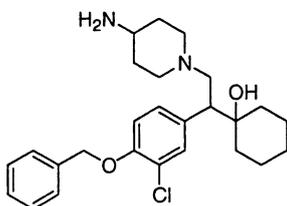


[0936]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，{1-[[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 419）和 2-氯甲基萘來製備。MS (ESI) m/z 639.

[0937]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 {1-[[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 479; HRMS: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>之理論值, 479.24598; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 479.2481.

實施例 428

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物

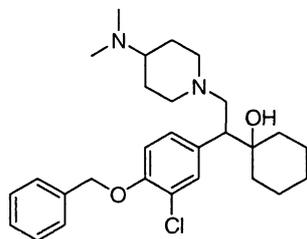


[0938]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 eee)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS  $m/z$  557; HRMS:  $C_{31}H_{41}ClN_2O_5 + H^+$ 之理論值, 557.27768; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 557.2805.

[0939]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2 + H^+$ 之理論值, 443.24598; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 443.2461.

#### 實施例 429

1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇

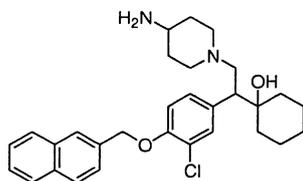


[0940]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-氯苯基]乙基}環己醇二氫氯化物(見實施例 428)來製備。MS (ESI)  $m/z$  471; HRMS:  $C_{28}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$ 之理論值,

471.27728; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 471.2786.

#### 實施例 430

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



[0941]在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中，{1-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 {1-[[4-(苄氧基)-3-氯苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯 (見實施例 428) 來製備。MS (ESI) m/z 467; MS (ESI) m/z 465.

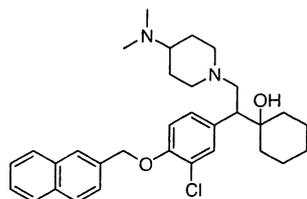
[0942]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，{1-[[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由 {1-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯和 2-氯甲基萘來製備。MS (ES) m/z 607.1.

[0943]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 {1-[[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ESI) m/z 493; HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> 之理論值, 493.26163; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 493.2599.

#### 實施例 431

1-{1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌

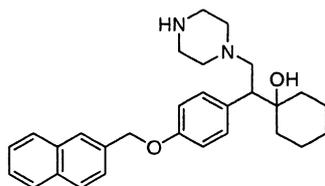
啖 -1-基 ]乙基 }環己醇二氫氯化物



[0944]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫氯化物係由 1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[3-氯-4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙基}環己醇二氫氯化物（見實施例 430）來製備。MS (ESI)  $m/z$  521; HRMS:  $C_{32}H_{41}ClN_2O_2 + H^+$  之理論值，521.29293; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 521.2932.

實施例 432

1-{1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇



[0945]在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-苄氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 27）來製備。MS (ES)  $m/z$  417.1.

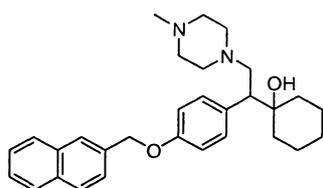
[0946]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)[4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 2-溴甲基萘來製備。MS  $m/z$  559.

[0947]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(2-

萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇係由 4-{(1-羥基環己基)[4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  445.1; HRMS:  $C_{29}H_{36}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 445.28495; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 445.2838.

#### 實施例 433

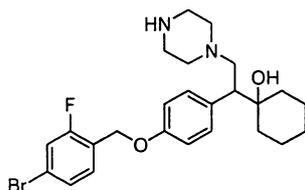
1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙基}環己醇



[0948]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙基}環己醇係由 1-{1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇(見實施例 432)來製備。MS (ES)  $m/z$  459.1; HRMS:  $C_{30}H_{38}N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 459.30060; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 459.2996.

#### 實施例 434

1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇



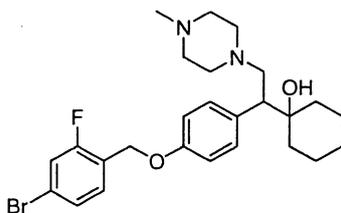
[0949]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中, 4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧

酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 432）和 4-溴-2-氟苄基溴化物來製備。MS (ES)  $m/z$  605.0.

[0950]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇係由 4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  491; HRMS:  $C_{25}H_{32}BrFN_2O_2 + H^+$ 之理論值，491.17039; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 491.1695.

#### 實施例 435

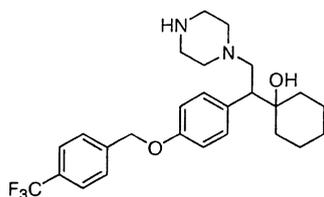
1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0951]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇（見實施例 434）來製備。MS (ES)  $m/z$  505.0; HRMS:  $C_{26}H_{34}BrFN_2O_2 + H^+$ 之理論值，505.18604; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 505.1839.

#### 實施例 436

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氯化物

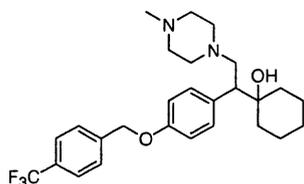


[0952]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 432）和 4-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS (ES)  $m/z$  577.0。

[0953]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氮化物係由 4-[(1-羥基環己基)(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  463。

#### 實施例 437

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氮化物

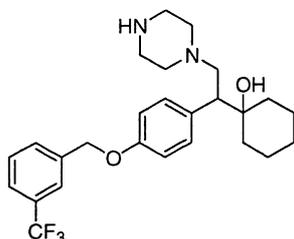


[0954]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氮化物係由 1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇（見實施例 436）來製備。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，477.27234；實

測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 477.2702.

#### 實施例 438

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物

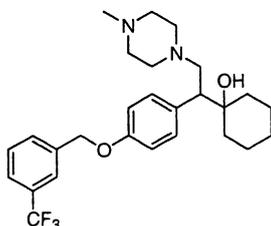


[0955]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 432）和 4-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS (ESI)  $m/z$  577.

[0956]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物係由 4-[(1-羥基環己基)(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  463; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，463.25669; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 463.2576.

#### 實施例 439

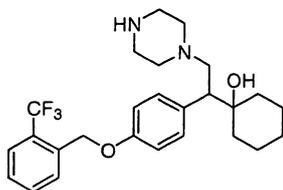
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物



[0957]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇(見實施例 438)來製備。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 477.27234; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 477.2708.

#### 實施例 440

1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物

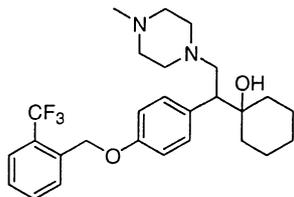


[0958]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 432)和 1-溴甲基-2-三氟甲基-苯來製備。MS (ESI)  $m/z$  577.

[0959]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫化物係由 4-[(1-羥基環己基)(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  463.3; HRMS:  $C_{26}H_{33}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值, 463.25669; 實測值 (ESI-FT/MS,  $[M+H]^+$ ): 463.2574.

#### 實施例 441

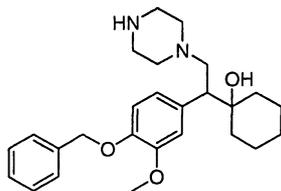
1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0960]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[2-哌啶-1-基-1-(4-{[2-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙基]環己醇(見實施例 440)來製備。MS (ESI)  $m/z$  477; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_2 + H^+$ 之理論值，477.27234; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 477.2738.

實施例 442

1-{1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



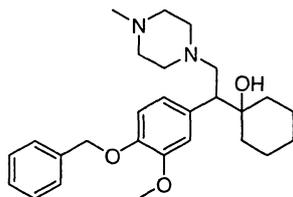
[0961]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 [4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 I-nnn)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  539.1.

[0962]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物

係由 4-[[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  425.2; HRMS:  $C_{26}H_{36}N_2O_3 + H^+$  之理論值, 425.27987; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 425.2805.

#### 實施例 443

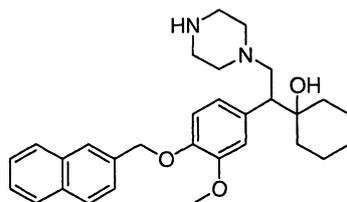
1-[1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0963]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇 (見實施例 442) 來製備。MS (ES)  $m/z$  439.2; HRMS:  $C_{27}H_{38}N_2O_3 + H^+$  之理論值, 439.29552; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 439.2944.

#### 實施例 444

1-{1-[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物



[0964]在一類似於實施例 400 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙醯

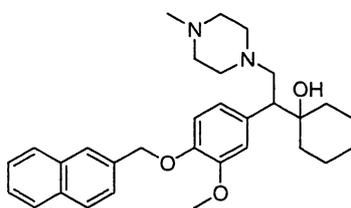
基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(見實施例 442)來製備。MS (ES)  $m/z$  447.0.

[0965]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中, 4-{(1-羥基環己基)[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯和 2-溴甲基萘來製備。MS (ES)  $m/z$  589.1.

[0966]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-{1-[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-{(1-羥基環己基)[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]乙醯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  475; HRMS:  $C_{30}H_{38}N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 475.29552; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 475.2938.

#### 實施例 445

1-[1-[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物

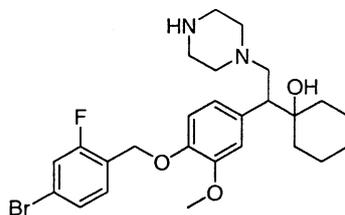


[0967]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-{1-[3-甲氧基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇(見實施例 444)來製備。MS (ESI)  $m/z$  489; HRMS:  $C_{31}H_{40}N_2O_3 + H^+$ 之理論值,

489.31117; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 489.3126.

實施例 446

1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇

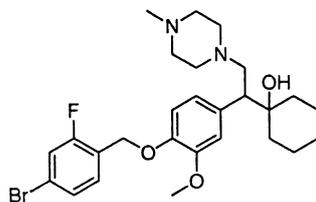


[0968]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 444）和 4-溴-2-氟苄基溴化物來製備。MS (ESI)  $m/z$  635.

[0969]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇係由 4-[[4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  521.0; HRMS:  $C_{26}H_{34}BrFN_2O_3 + H^+$  之理論值，521.18096; 實測值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>): 521.1846.

實施例 447

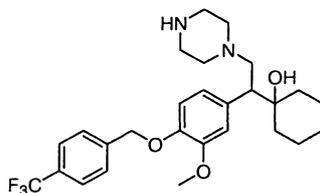
1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇



[0970]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇係由 1-(1-{4-[(4-溴-2-氟苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇（見實施例 446）來製備。MS (ES)  $m/z$  534.9; HRMS:  $C_{27}H_{36}BrFN_2O_3 + H^+$ 之理論值，535.19661; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 535.196.

#### 實施例 448

1-[1-(3-甲氧基-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物

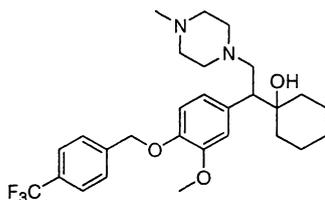


[0971]在一類似於實施例 402 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(3-甲氧基-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(1-羥基環己基)(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 444）和 4-三氟甲基苄基溴化物來製備。MS (ES)  $m/z$  607.0.

[0972]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-(3-甲氧基-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基)(3-甲氧基-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  493; HRMS:  $C_{27}H_{35}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值，493.26725; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 493.2701.

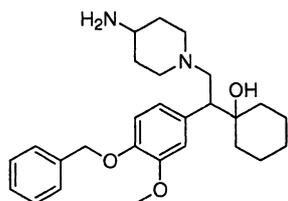
#### 實施例 449

1-[1-(3-甲氧基-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0973]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-(3-甲氧基-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-(3-甲氧基-4-{{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基})-2-哌啶-1-基乙基]環己醇(見實施例 448)來製備。MS (ESI)  $m/z$  507; HRMS:  $C_{28}H_{37}F_3N_2O_3 + H^+$ 之理論值, 507.28290; 實測值(ESI,  $[M+H]^+$ ): 507.2808. 實施例 450

1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]乙基}環己醇二氫氯化物



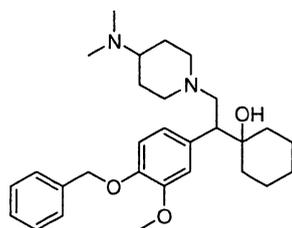
[0974]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，{1-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)-2-(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-4-基}胺甲酸三級丁酯係由[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基](1-羥基環己基)乙酸(文獻實施例 nnn)和 4-N-boc-胺基哌啶來製備。MS (ES)  $m/z$  553.2.

[0975]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]乙基}環己醇二氫氯化物係由{1-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-2-(1-羥基-

環己基)-乙醯基]-哌啶-4-基}-胺甲酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  439.2.

#### 實施例 451

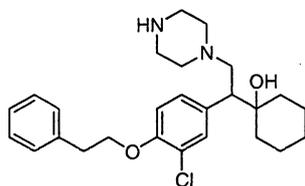
1-{1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫化物



[0976]在一類似於實施例 36 的方法中，1-{1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基]乙基}環己醇（見實施例 450）來製備。MS (ES)  $m/z$  467.1.

#### 實施例 452

1-{1-[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物

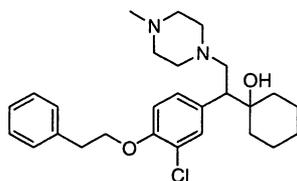


[0977]在一類似於實施例 402 步驟的方法中，4-[[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 4-[(3-氯-4-羥基苯基)(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯（見實施例 419）和 2-苯基乙基溴化物來製備。MS (ESI)  $m/z$  557.

[0978]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫氯化物係由 4-[[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  443; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_2$  之理論值，442.23870; 實測值 (ESI, [H+M]<sup>+</sup>): 443.2483.

#### 實施例 453

1-[1-[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

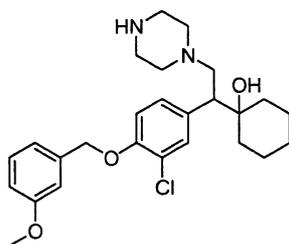


[0979]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-{1-[3-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇（見實施例 451）來製備。

HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_2$  之理論值，456.25435; 實測值 (ESI, [H+M]<sup>+</sup>): 457.2629.

#### 實施例 454

1-(1-{3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物

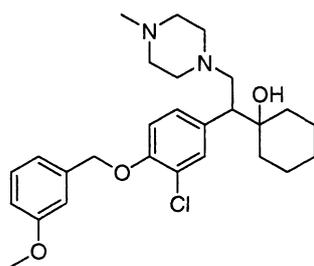


[0980]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 [3-氯-4-(3-甲氧基-苄氧基)-苯基]-(1-羥基-環己基)-乙酸 (文獻實施例 I-000) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  573.

[0981]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-{3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫化物係由 4-[[3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}(1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  459.

#### 實施例 455

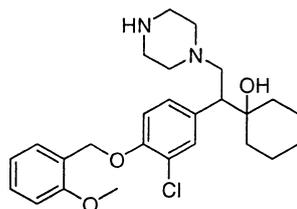
1-[1-{3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物



[0982]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-{3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫化物係由 1-(1-{3-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇 (見實施例 454) 來製備。MS (ESI)  $m/z$  473; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$  之理論值, 473.25655; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 473.259.

#### 實施例 456

1-(1-{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物

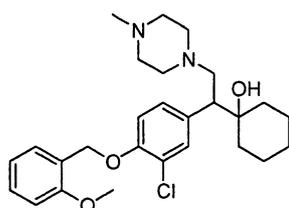


[0983]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[[3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 [3-氯-4-(2-甲氧基-苄氧基)-苯基]-(1-羥基-環己基)-乙酸 (見文獻實施例 I-ppp) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  573.

[0984]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(1-{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-[[3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基](1-羥基環己基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ESI)  $m/z$  459; HRMS:  $C_{26}H_{35}ClN_2O_3 + H^+$ 之理論值, 459.24090; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 459.2444.

#### 實施例 457

1-[1-{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物

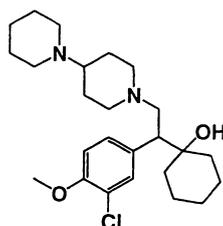


[0985]在一類似於實施例 24 的方法中，1-[1-{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇

二氫氯化物係由 1-(1-{3-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氧基]苯基}-2-哌啶-1-基)乙基)環己醇 (見實施例 456) 來製備。MS (ES)  $m/z$  473.3; HRMS:  $C_{27}H_{37}ClN_2O_3 + H^+$  之理論值, 473.25655; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 473.2582.

#### 實施例 458

1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯-4-甲氧基苄基)乙基]環己醇二氫氯化物

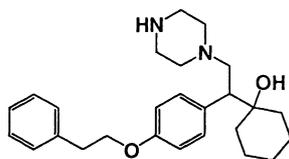


[0986]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯-4-甲氧基苄基)-2-側氧乙基]環己醇係由 (3-氯-4-甲氧基苄基)-1-(1-羥基環己基)乙酸 (文獻實施例 1-ttt) 和 4-哌啶并哌啶來製備。MS (ESI)  $m/z$  449 ( $[M+H]^+$ ).

[0987]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-(3-氯-4-甲氧基苄基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1,4']聯哌啶基-1'-基-2-(3-氯-4-甲氧基苄基)-2-(1-羥基環己基)乙酮來製備。MS (ESI)  $m/z$  435; HRMS:  $C_{25}H_{39}ClN_2O_2 + H^+$  之理論值, 435.27728; 實測值 (ESI,  $[M+H]^+$ ): 435.2785.

## 實施例 459

1-{1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物

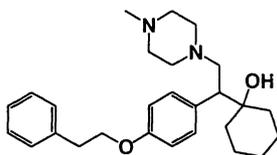


[0988]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基)(4-(2-苯基乙氧基)苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 1-羥基環己基)-(4-苯乙氧基苯基)乙酸(文獻實施例 1-uuu) 和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  523 ( $[M+H]^+$ ).

[0989]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇二氫化物係由 4-[(1-羥基環己基)(4-(2-苯基乙氧基)苯基)乙醯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。

## 實施例 460

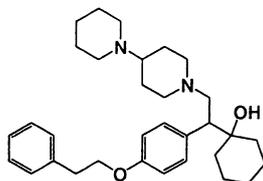
1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物



[0990]在一類似於實施例 24 的方法中，1-{2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-哌啶-1-基乙基}環己醇(見實施例 459)來製備。MS (APCI)  $m/z$  423.

## 實施例 461

1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物

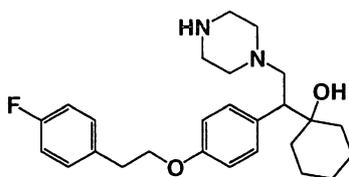


[0991]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇係由 1-羥基環己基)-(4-苯乙氧基苯基)乙酸(文獻實施例 1-uuu) 和 4-哌啶并哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  505 ( $[M+H]^+$ )。

[0992]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]乙基}環己醇二氫化物係由 1-{2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-側氧乙基}環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  491。

## 實施例 462

1-(1-{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫化物



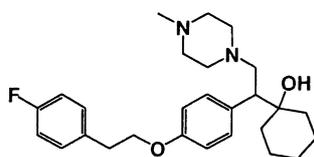
[0993]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，4-[(1-羥基環己基{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯係由 {4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-(1-羥基-環

己基)-乙酸(文獻實施例 1-vvv)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  541 ( $[M+H]^+$ )。

[0994]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-(1-{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS (ES)  $m/z$  427.2。

#### 實施例 463

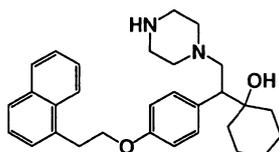
1-[1-{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物



[0995]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-[1-{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-(1-{4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇(見實施例 462)來製備。MS (ESI)  $m/z$  441。

#### 實施例 464

1-(1-{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物



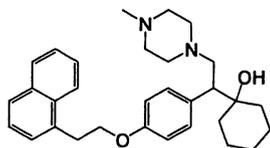
[0996]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 4-[(1-羥基環己基{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}乙醯基)哌啶-1-羧酸三級

丁酯係由(1-羥基-環己基)-[4-(2-仲萘-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸(文獻實施例 1-www)和 1-哌啶羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  573 ( $[M+H]^+$ ).

[0997]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-(1-{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇二氫氯化物係由 4-[(1-羥基環己基{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}乙醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯來製備。MS(ESI)  $m/z$  458 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實施例 465

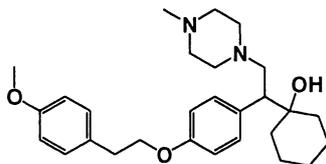
1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫氯化物



[0998]在一類似於實施例 24 的方法中, 1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-(1-{4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯基}-2-哌啶-1-基乙基)環己醇(見實施例 464)來製備。MS(ESI)  $m/z$  473 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實施例 466

1-[1-{{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基}環己醇二氫氯化物



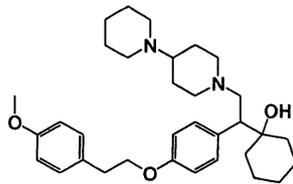
[0999]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-[1-{{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌

哌啶-1-基)乙醯基]環己醇係由(1-羥基-環己基)-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸(文獻實施例 1-xxx)和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  467 ( $[M+H]^+$ )。

[1000]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-[1-{{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己醇二氫氯化物係由 1-[1-{{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙醯基]環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  453 ( $[M+H]^+$ )。

#### 實施例 467

1-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫氯化物

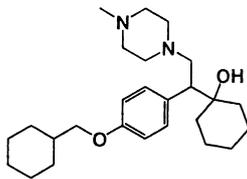


[1001]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中, 1-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-側氧乙基)環己醇係由(1-羥基-環己基)-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙酸(文獻實施例 1-xxx)和 4-哌啶并哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  535 ( $[M+H]^+$ )。

[1002]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中, 1-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫氯化物係由 1-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1-{4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯基}-2-側氧乙基)環己醇來製備。MS(ESI)  $m/z$  521 ( $[M+H]^+$ )。

## 實施例 468

1-[1-[4-(環己基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己酮二氫化物

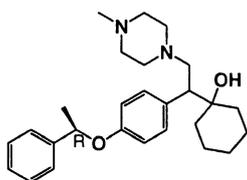


[1003]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-[1-[4-(環己基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己酮係由 (4-環己基甲氧基-苯基)-(1-羥基-環己基)-乙酸 (文獻實施例 1-yyy) 和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  429 ( $[M+H]^+$ ).

[1004]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-[1-[4-(環己基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己酮二氫化物係由 1-[1-[4-(環己基甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環己酮來製備。MS(ESI)  $m/z$  415 ( $[M+H]^+$ ).

## 實施例 469

1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1R)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫化物



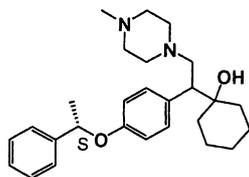
[1005]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1R)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇係由 (1-羥基環己基)-[4-((1R)-1-苯基乙氧基)苯基]乙酸 (文獻實施例 1-zzz) 和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI)  $m/z$  437

([M+H]<sup>+</sup>).

[1006]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1R)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫化物係由 1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1R)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫化物來製備。MS(ESI) m/z 423 ([M+H]<sup>+</sup>).

實施例 470

1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫化物



[1007]在一類似於實施例 1 步驟 1 的方法中，1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇係由 (1-羥基環己基)-[4-((1S)-1-苯基乙氧基)苯基]乙酸 (文獻實施例 1-aaaa) 和 1-甲基哌啶來製備。MS(ESI) m/z 437 ([M+H]<sup>+</sup>).

[1008]在一類似於實施例 1 步驟 2 的方法中，1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇二氫化物係由 1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-{4-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯基}乙基)環己醇來製備。MS(ESI) m/z 423 ([M+H]<sup>+</sup>).

細胞株、培養試劑、及測試法

[1009]將永久性轉染人類 hNET (Pacholczyk, T., R.D.

Blakely, and S.G. Amara, *Nature*, 1991, 350(6316): p. 350-4) 之 MDCK-Net6 細胞培養於含有高葡萄糖之 DMEM (Gibco, Cat. No. 11995)、10% FBS (經透析、熱去活化者, US Bio-Technologies, Lot FBD1129HI) 和 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  G418 (Gibco, Cat. No. 10131) 的生長培養基。該細胞以每 T75 培養瓶 300,000 個細胞的濃度分盤, 一週分兩次細胞。JAR 細胞株 (人類胎盤絨毛膜癌) 係購自 ATCC (Cat. No. HTB-144), 該細胞培養於含有 RPMI 1640 (Gibco, Cat. No. 72400)、10% FBS (Irvine, Cat. No. 3000)、1% 丙酮酸鈉 (Gibco, Cat. No. 1136) 和 0.25% 葡萄糖的生長培養基。該細胞以每 T75 培養瓶 250,000 個細胞的濃度分盤, 一週分兩次細胞。在所有的測試法中, 細胞係分至 Wallac 96 孔無菌盤中 (PerkinElmer, Cat. No. 3983498)。

#### 正腎上腺素 (NE) 吸收測試法

[1010] 第一天, 將生長培養基中之細胞以每孔 3,000 個細胞的濃度分盤, 並保持在細胞培養箱中 ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ )。第二天, 以 200  $\mu\text{L}$  含有 0.2  $\text{mg}/\text{mL}$  抗壞血酸和 10  $\text{mM}$  帕吉林 (pargyline) 之測試緩衝液 (25  $\text{mM}$  HEPES; 120  $\text{mM}$  NaCl; 5  $\text{mM}$  KCl; 2.5  $\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ ; 1.2  $\text{mM}$   $\text{MgSO}_4$ ; 2  $\text{mg}/\text{mL}$  葡萄糖 (pH 7.4,  $37^{\circ}\text{C}$ )) 取代生長培養基。含有細胞與 200  $\mu\text{L}$  測試緩衝液之培養盤在加入化合物前, 於  $37^{\circ}\text{C}$  達成平衡狀態 10 分鐘。於 DMSO (10  $\text{mM}$ ) 中製備地昔帕明 (desipramine) 之儲存溶液, 並送入三組重複含有細胞之盤孔, 其最終測試濃度為 1  $\mu\text{M}$ 。由這些盤孔所取得之數據

係用以定義非特異性 NE 吸收（最小 NE 吸收）。於 DMSO（10 mM）中製備測試化合物，並根據測試範圍（1 至 10,000 nM），以測試緩衝液將之稀釋。將 25  $\mu$ L 測試緩衝液（最大 NE 吸收）或測試化合物直接加入三組重複含有細胞之盤孔，盤孔內含有 200  $\mu$ L 測試緩衝液。測試緩衝液中的細胞與測試化合物於 37°C 培養 20 分鐘。為使 NE 吸收開始進行，將 [<sup>3</sup>H]NE 於測試緩衝液中稀釋（120 nM 最終測試濃度），並以 25  $\mu$ L 等分送入各盤孔，將該細胞盤培養 5 分鐘（37°C）。細胞與反應混合物於 37°C 一起培養 5 分鐘，之後由細胞盤中倒出上清液，使反應終止。將含有細胞之細胞盤以 200  $\mu$ L 測試緩衝液（37°C）清洗兩次，以移除自由形式之放射配位體。將細胞盤倒轉，放置乾燥 2 分鐘，之後再倒轉，再空氣乾燥 10 分鐘。將細胞溶解於 25  $\mu$ L 之 0.25 N NaOH 溶液（4°C），之後置於振盪桌，劇烈振盪 5 分鐘。細胞溶解後，在盤孔中加入 75  $\mu$ L 閃爍混合試劑，之後以膠帶把細胞盤封好，再置於振盪桌，劇烈振盪至少 10 分鐘，以確保有機溶液和水溶液適度分層。細胞盤係於 Wallac Microbeta 計數器（PerkinElmer）加以計數，以收集原始 cpm 數據。

#### 血清素(5-HT)吸收測試法

[1011]使用 JAR 細胞株來測試 5-HT 功能性再吸收之方法係以先前文獻報告（Prasad, *et al.*, *Placenta*, 1996. 17(4): 201-7）加以調整。第一天，將細胞以每孔 15,000 個細胞的濃度分入含有生長培養基（含 10% FBS 之 RPMI 1640）

之 96 孔細胞盤，並保持在細胞培養箱中（ $37^{\circ}\text{C}$ ， $5\% \text{CO}_2$ ）。第二天，以星狀孢素（staurosporine， $40 \text{ nM}$ ）來刺激細胞，以增加 5-HT 轉運子之表現 [17]。第三天，在測試之前，將細胞從細胞培養箱移出兩小時，並保持於室溫，以使生長培養基與環境氧濃度達成平衡。接著，以  $200 \mu\text{L}$  含有  $0.2 \text{ mg/mL}$  抗壞血酸和  $10 \mu\text{M}$  帕吉林（pargyline）之測試緩衝液（ $25 \text{ mM HEPES}$ ； $120 \text{ mM NaCl}$ ； $5 \text{ mM KCl}$ ； $2.5 \text{ mM CaCl}_2$ ； $1.2 \text{ mM MgSO}_4$ ； $2 \text{ mg/mL}$  葡萄糖（ $\text{pH } 7.4$ ， $37^{\circ}\text{C}$ ）取代生長培養基。於  $\text{DMSO}$ （ $10 \text{ mM}$ ）中製備帕羅西汀（paroxetine）（AHR-4389-1）之儲存溶液，並送入三組重複含有細胞之盤孔，其最終測試濃度為  $1 \mu\text{M}$ 。由這些盤孔所取得之數據係用以定義非特異性 5-HT 吸收（最小 5-HT 吸收）。於  $\text{DMSO}$ （ $10 \text{ mM}$ ）中製備測試化合物，並根據測試範圍（1 至  $10,000 \text{ nM}$ ），以測試緩衝液將之稀釋。將  $25 \mu\text{L}$  測試緩衝液（最大 5-HT 吸收）或測試化合物直接加入三組重複含有細胞之盤孔，盤孔內含有  $200 \mu\text{L}$  測試緩衝液。將細胞與該化合物培養 10 分鐘（ $37^{\circ}\text{C}$ ）。為使反應開始進行，將 [ $^3\text{H}$ ] 羥基色胺肌內醯胺硫酸鹽於測試緩衝液中稀釋，並以  $25 \mu\text{L}$  等分送入各盤孔，使其最終測試濃度為  $15 \text{ nM}$ 。細胞與反應混合物於  $37^{\circ}\text{C}$  一起培養 5 分鐘，之後倒出測試緩衝液，使 5-HT 吸收反應終止。將細胞以  $200 \mu\text{L}$  測試緩衝液（ $37^{\circ}\text{C}$ ）清洗兩次，以移除自由形式之放射配位體。將細胞盤倒轉，放置乾燥 2 分鐘，之後再倒轉，再空氣乾燥 10 分鐘。接著，將細胞溶解於  $25 \mu\text{L}$  之  $0.25 \text{ N NaOH}$

( $4^{\circ}\text{C}$ )，之後置於振盪桌，劇烈振盪 5 分鐘。細胞溶解後，在盤孔中加入 75  $\mu\text{L}$  閃爍混合試劑，之後以膠帶把細胞盤封好，再置於振盪桌至少 10 分鐘。細胞盤係於 Wallac Microbeta 計數器 (PerkinElmer) 加以計數，以收集原始 cpm 數據。

#### 結果之評估

[1012]將各實驗中由 Wallac Microbeta 計數器所收集之 cpm 值數據下載至微軟 Excel 統計應用程式。EC<sub>50</sub> 值之計算係以 Wyeth Biometrics Department 所寫的雙邊轉換之對數劑量反應程式 (transformed-both-sides logistic dose response program) 來進行。該統計程式係以各盤孔表示最大結合或吸收 (測試緩衝液) 之平均 cpm 值，及各盤孔表示最小結合或吸收之平均 cpm 值 (1  $\mu\text{M}$  地昔帕明 (hNET) 或 1  $\mu\text{M}$  帕羅西汀 (hSERT))。EC<sub>50</sub> 值之估計係於對數單位完成，其圖線係切合於最大和最小之結合或吸收值之間。所有圖形數據的表示係將各數據點正規化，而以最大和最小之結合或吸收值為基準之平均百分比得出。由多次實驗得出之 EC<sub>50</sub> 值係由下列方式計算：集結各實驗得出之原始數據，並將所集結之數據視為一個實驗來加以分析。

[1013]其結果係列於表 1。

表 1

實施例	於 1 $\mu$ M 之抑制 % (hNET)	hNET EC <sub>50</sub> (nM)
1	93	18
5	97	160
21	86	57
45	44	
53	34	
56	36	
59	33	
63	26	
64	28	
68	23	
69	26	
76	22	
89	15	
91	14	
97	5	
100	4	
102	3	
106	2	
109	0	
141	94	240
142	51	
143	47	

實施例	於 1 $\mu$ M 之抑制 % (hNET)	hNET EC <sub>50</sub> (nM)
144	86	100
145	38	
146	82	120
154	32	
155	21	
156	55	720
159	88	25
258	91	
259	20	
260	75	
261	60	
262	19	
269	41	
270	13	
271	27	
272	44	
279	16	
281	91	
328	5.1	
333	16	
337	4.8	
338	24.5	

[1014]當範圍用於此處之物理性質（如分子量）或化學性質（如化學式）時，範圍特定具體例中之所有組合及次組合均意圖包括於內。

[1015]各個於此文件中所引用或描述之專利、專利申請案及公報之揭露，其整體係以參考文獻併於此處。

[1016]熟習該項技藝者將可察知，本發明之較佳具體例可做出多種變化及改質，且這樣的變化及改質可在不偏離本發明之精神的情況下進行。因此，所附之申請專利範圍係意圖涵蓋所有這類相等的變化，其變化係落入本發明之真正精神及範圍之中。

**【圖式簡單說明】**

第 1 圖為雌激素對於由正腎上腺素/血清素所中介之體溫調節的作用略圖。

第 2 圖為正腎上腺素和血清素與其個別受器（5-HT<sub>2a</sub>、 $\alpha_1$  和  $\alpha_2$ -腎上腺激導性受器）交互作用的圖示。

## 五、中文發明摘要：

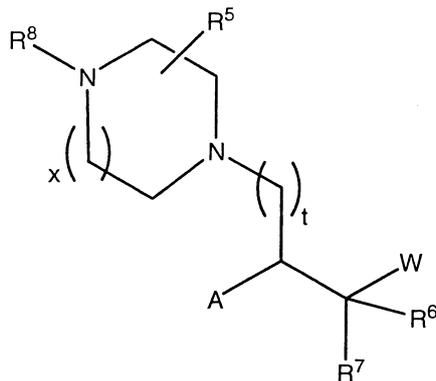
本發明係指向稠合芳基和雜芳基衍生物、含有這些衍生物之組成物、及其用於預防及治療可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的方法，其包括特別是如下之適應症：血管舒縮症狀（vasomotor symptoms, VMS）、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合；尤其是選自下列組群之適應症：重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合。

## 六、英文發明摘要：

The present invention is directed to fused-aryl and heteroaryl derivatives, compositions containing these derivatives, and methods of their use for the prevention and treatment of conditions ameliorated by monoamine reuptake including, inter alia, vasomotor symptoms (VMS), sexual dysfunction, gastrointestinal and genitourinary disorders, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia syndrome, nervous system disorders, and combinations thereof, particularly those conditions selected from the group consisting of major depressive disorder, vasomotor symptoms, stress and urge urinary incontinence, fibromyalgia, pain, diabetic neuropathy, and combinations thereof.

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式 I 化合物



I

或其醫藥可接受鹽；

其中：

A 為萘基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡嗪基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基，其中該 A 之 1 至 3 個碳原子任一者可選擇性以一個氮原子來替代，且其中該 A 選擇性以一或多個  $R^1$  來取代；

W 為 H 或  $OR^9$ ；

$R^1$  係獨立為 H、OH、烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、苯氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、萘氧基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、硝基、三氟甲氧基、腈基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳基（選擇性以一或多個  $R^1$  來取代）、雜芳氧基（選

擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、雜芳基甲氧基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基;

$R^5$  為 H、( $C_1-C_6$ )烷基、或三氟甲基;

$R^6$  和  $R^7$  係獨立為 ( $C_1-C_6$ )烷基或 ( $C_3-C_6$ )環烷基;

或  $R^6$  和  $R^7$  可共同形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環;

其中該  $R^6$  和  $R^7$  之任一個碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代;

其中  $R^6$  和  $R^7$  可選擇性以  $R^5$  或 OH 來取代; 或

其中  $R^6$  和  $R^7$  可形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環, 其稠合至一個具有 4 至 6 個碳原子之環烷基環;

$R^8$  為 H、( $C_1-C_6$ )烷基、苄基(選擇性以苄氧基或苯氧基來取代)、萘基甲基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、苯基( $C_2-C_6$ )烷基(選擇性以一或多個  $R^1$  來取代)、雜芳基甲基(選擇性為  $R^1$  來取代)、環烷基、環烯基、環烷基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代, 且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、 $CF_3$ 、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代)、環烯基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代, 且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、 $CF_3$ 、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代);

或  $R^5$  和  $R^8$  與  $R^8$  所連接之氮原子共同形成一個選

擇性以  $R^5$  來取代之環；

$R^9$  為 H、 $(C_1-C_4)$  烷基、或  $(C_1-C_4)$  烷基 -C(=O)；

t 為 1、2 或 3；且

x 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中 A 為萘基、苯并噻吩基、噻吩基、喹啉基、或吡啶基。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中  $R^1$  為氫、OH、鹵素、 $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_6$  烷氧基。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  形成一個 4、5、6、7 或 8 員環。
5. 如申請專利範圍第 4 項之式 I 化合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  形成一環己基環，其中一個碳係選擇性為氮。
6. 如申請專利範圍第 4 或 5 項之式 I 化合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  所形成之環係以 H 或  $C_1-C_6$  烷基來取代。
7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式 I 化合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立為甲基或乙基。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式 I 化合物，其中 W 為 OH。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之式 I 化合物，其中 t 為 1 或 2。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 I 化合物，其中 x 為 1。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中  $R^8$  為 H、 $(C_1-C_6)$  烷基（特別是甲基、乙基、丙基和丁

基)、苄基、萘基甲基、苯基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、雜芳基甲基、環烷基(特別是環丙基、環丁基和環己基)、環烯基、環烷基甲基、或環烯基甲基。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

A 為萘基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并噻吩基，其中該 A 之 1 至 3 個碳原子任一者可選擇性以一個氮原子來替代，且其中該 A 選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代；

W 為 H 或 OR<sup>9</sup>；

R<sup>1</sup> 係獨立為 H、OH、烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、烷醯氧基、亞甲基二氧基、苄氧基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、苯氧基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、萘氧基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、硝基、三氟甲氧基、腈基、烯基、炔基、亞砷基、磺醯基、磺醯胺基、苯基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、雜芳基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、雜芳氧基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、雜芳基甲氧基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、烷醯基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、或胺基；

R<sup>5</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或三氟甲基；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 共同形成一個具有 4 至 8 個碳原子之環；

R<sup>8</sup> 為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苄基(選擇性以苄氧基或苯氧基來取代)、萘基甲基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取

代)、苯基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(選擇性以一或多個 R<sup>1</sup> 來取代)、雜芳基甲基(選擇性為 R<sup>1</sup> 來取代)、環烷基、環烯基、環烷基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代,且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代)、環烯基甲基(其中任一碳原子可選擇性以 N、S 或 O 來替代,且其中該環烷基甲基可選擇性以 OH、CF<sub>3</sub>、鹵素、烷氧基、烷基、苄氧基、或烷醯氧基來取代);

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>8</sup> 與 R<sup>8</sup> 所連接之氮原子共同形成一個選擇性以 R<sup>5</sup> 來取代之環;

R<sup>9</sup> 為 H;

t 為 1 或 2; 且

x 為 1 或 2。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物,其中該化合物為:

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇;

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇;

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環戊醇;

3-乙基-2-(1-萘基)-1-哌啶-1-基戊-3-醇;

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環戊醇;

1-甲基-4-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]哌啶-4-醇;

1-[1-(2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇;

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(2-萘基)乙基]環己醇;

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環丁醇；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環丁醇；

4-三級丁基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

3-乙基-1-(4-甲基哌啶-1-基)-2-(1-萘基)戊-3-醇；

4-乙基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

4-甲基-1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

4-三級丁基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環己醇；

1-[1-(2,5-二氯噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(5-氯噁吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(5-溴噁吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(5-氯噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[2-(4-胺基哌啶-1-基)-1-(5-氯噁吩-3-基)乙基]環己醇；

1-[1-(1-苯并噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(1H-吲哚-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇二氫氮化物；

1-[1-(2-氯噁吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(5-氯噁吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]環

己醇；

[(1R)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]

環己醇；

1-[(1S)-1-(5-氯噻吩-3-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙

基]環己醇；

1-[1-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]環

己醇；

1-[1-(1-苯并噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-(2-哌啶-1-基-1-喹啉-3-基乙基)環己醇；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環辛醇；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環辛醇；

1-[1-(1-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環庚醇；

1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環庚醇；

1-[1-(5-甲氧基-1-苯并噻吩-3-基)-2-哌啶-1-基乙基]

環己醇；

1-[1-(4-溴噻吩-2-基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

4-乙基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環

己醇；

4-甲基-1-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-1-(1-萘基)乙基]環

己醇；

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇；

1-(2-哌啶-1-基-1-吡啶-3-基乙基)環己醇；

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-哌啶-1-基乙基]環己醇；

1-[1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]

環己醇；及

其醫藥可接受鹽，包括二氫氯化物。

14. 一種組成物，其包括：
  - a. 至少一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物；及
  - b. 至少一種醫藥可接受載體。
15. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該種可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症係選自由血管舒縮症狀、性功能障礙、胃腸及泌尿生殖疾病、慢性疲勞症候群、纖維肌痛症候群、神經系統疾病、及其組合所組成之組群。
17. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該種可經由單胺的再吸收而改善病況之適應症係選自由重鬱症、血管舒縮症狀、壓力性及急迫性尿失禁、纖維肌痛、疼痛、糖尿病神經病變、及其組合所組成之組群。
18. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防至少一種血管舒縮症狀的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該血管舒縮症狀

為熱潮紅。

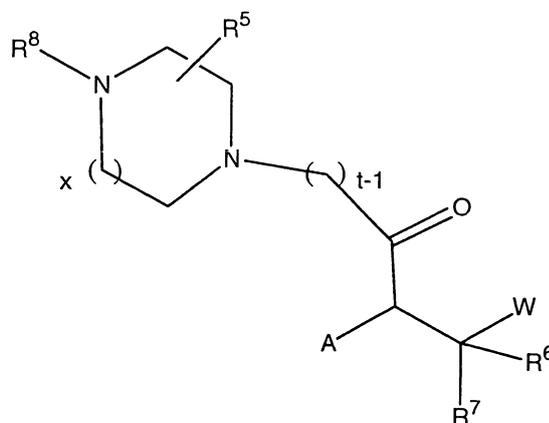
20. 如申請專利範圍第 18 或 19 項之方法，其中該類患者為人類。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該種人類為女性。
22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該種女性為處於停經期前的女性。
23. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該種女性為處於停經期中的女性。
24. 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該種女性為處於停經期後的女性。
25. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該種人類為男性。
26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該種男性為處於自然性、化學性或手術性男性更年期（andropausal）的男性。
27. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防至少一種憂鬱症的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該種憂鬱症為重鬱症、焦慮、睡眠障礙或社交恐懼症。
29. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防至少一種性功能障礙的方法，係包括下列步驟：對該類患者投

- 予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該種性功能障礙係為性慾相關或性興奮相關者。
31. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該類患者為人類。
32. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防疼痛的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
33. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防胃腸及泌尿生殖疾病的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
34. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該種疾病為壓力性尿失禁或急迫性尿失禁。
35. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防慢性疲勞症候群的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。
36. 一種用來在有此需要之患者身上治療或預防纖維肌痛症候群的方法，係包括下列步驟：對該類患者投予如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽之有效量。

37. 如申請專利範圍第 27 至 36 項中任一項之方法，其中該患者為人類。

38. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的方法，其包括下列之一：

a) 將一下式之化合物



(其中 R<sup>5-8</sup>、x、t、A 和 W 如申請專利範圍第 1 項定義) 加以還原，得出式 I 化合物；如有必要，其任一反應基或位置在反應期間受到保護基的保護，並於其後移除；或

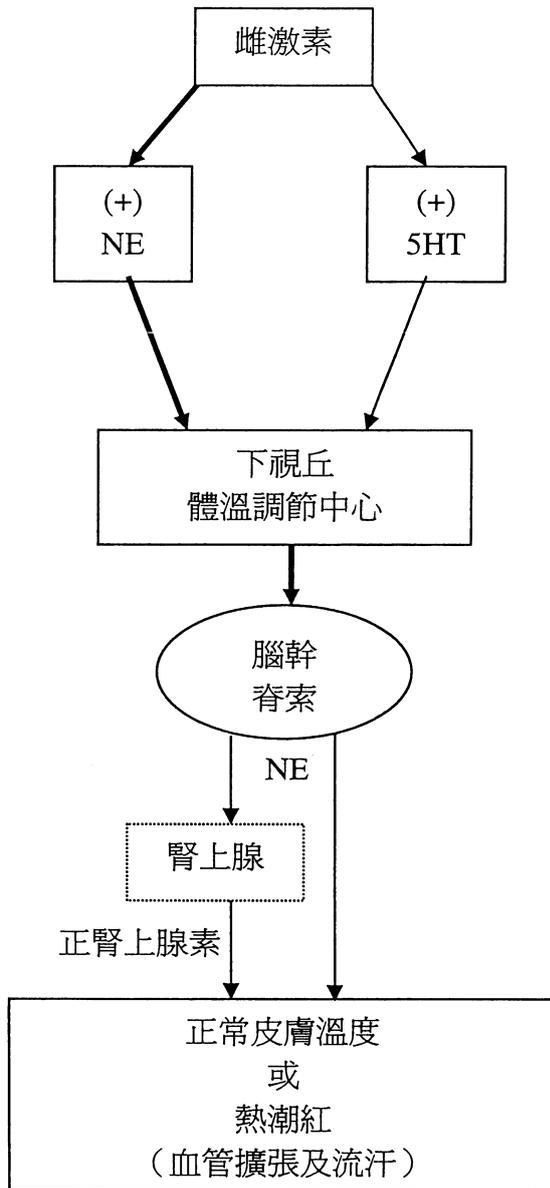
b) 將式 I 化合物 (其中 R<sup>8</sup> 為氫) 以一烷基化劑加以烷基化，得出式 I 化合物 (其中 R<sup>8</sup> 如此處定義但不為氫)；或

c) 將具有反應性取代基之式 I 化合物轉化為具有不同取代基之式 I 化合物；或

d) 將一鹼性式 I 化合物轉化為醫藥可接受鹽，反之亦然。

十一、圖式：

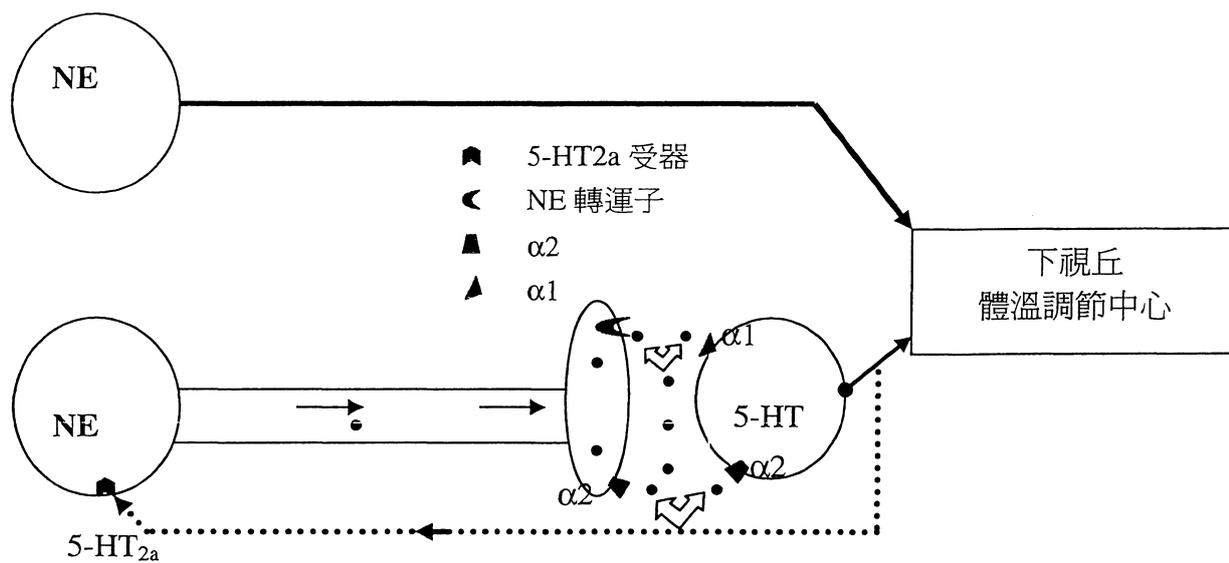
第 1 圖



NE：正腎上腺素

5-HT：血清素

第 2 圖



NE：正腎上腺素

5-HT：血清素

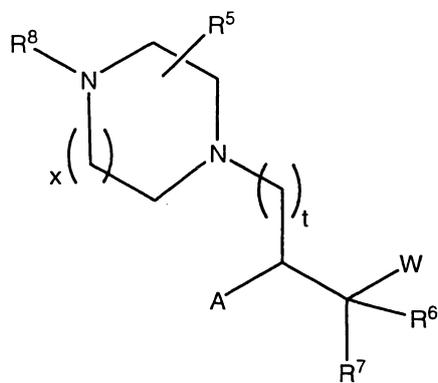
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

本發明無指定代表圖

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I