



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200951123 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：098119268

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)*

*C07D401/12 (2006.01)*

*A61K31/44 (2006.01)*

*A61K31/4523(2006.01)*

*A61P25/22 (2006.01)*

*A61P25/24 (2006.01)*

*A61P25/16 (2006.01)*

*A61P25/18 (2006.01)*

(30)優先權：2008/06/10 歐洲專利局 08157952.6

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
瑞士

(72)發明人：賈柏斯奇 菲力普 JABLONSKI, PHILIPPE (FR)；川崎健一 KAWASAKI, KENICHI (JP)；諾斯特 海勒 KNUST, HENNER (DE)；利柏葛 安佳 LIMBERG, ANJA (DE)；尼堤科維 馬修 NETTEKOVEN, MATTHIAS (DE)；雷尼 哈薩尼 RATNI, HASANE (FR)；雷米爾 克勞斯 RIEMER, CLAUS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 91 頁

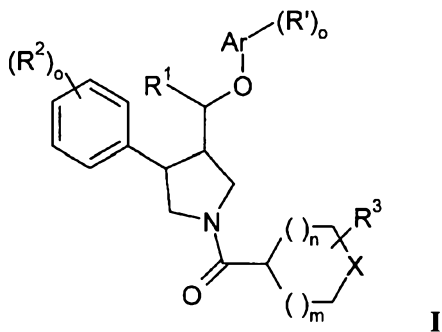
(54)名稱

作為NK3受體拮抗劑之吡咯啉醚衍生物

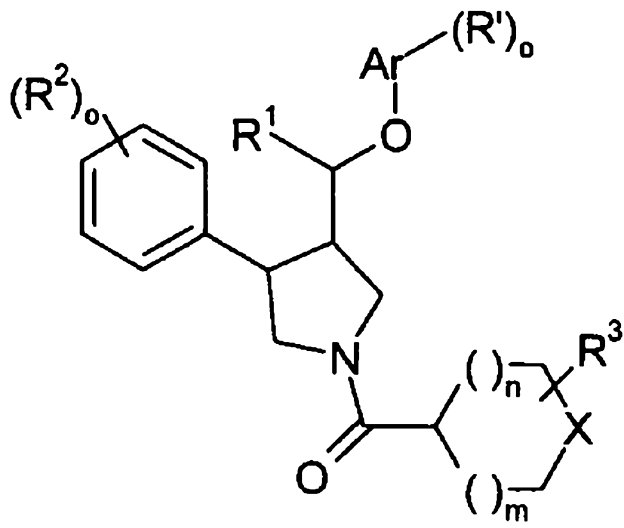
PYRROLIDINE ETHER DERIVATIVES AS NK3 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R'$ 、Ar、 $o$ 、 $n$  及  $m$  如本說明書中所定義。已發現本發明化合物為用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症(ADHD)之高潛力NK-3受體拮抗劑。

**I**



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 200951123 A1

(43) 公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：098119268

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51) Int. Cl. :

*C07D401/14 (2006.01)*

*C07D401/12 (2006.01)*

*A61K31/44 (2006.01)*

*A61K31/4523 (2006.01)*

*A61P25/22 (2006.01)*

*A61P25/24 (2006.01)*

*A61P25/16 (2006.01)*

*A61P25/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/06/10 歐洲專利局 08157952.6

(71) 申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
瑞士

(72) 發明人：賈柏斯奇 菲力普 JABLONSKI, PHILIPPE (FR)；川崎健一 KAWASAKI, KENICHI (JP)；諾斯特 海勒 KNUST, HENNER (DE)；利柏葛 安佳 LIMBERG, ANJA (DE)；尼堤科維 馬修 NETTEKOVEN, MATTHIAS (DE)；雷尼 哈薩尼 RATNI, HASANE (FR)；雷米爾 克勞斯 RIEMER, CLAUS (DE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 91 頁

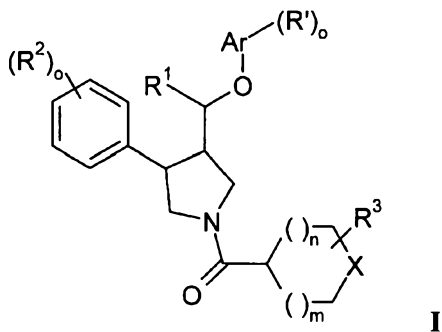
(54) 名稱

作為 NK3 受體拮抗劑之吡咯啉醚衍生物

PYRROLIDINE ETHER DERIVATIVES AS NK3 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) 摘要

本發明係關於式 I 化合物：

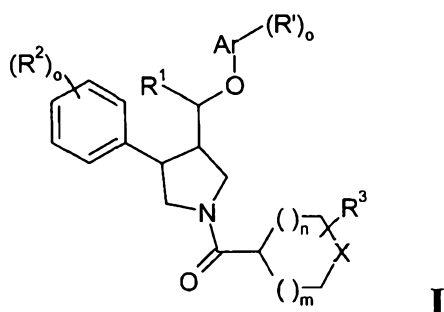


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R'$ 、Ar、 $o$ 、 $n$  及  $m$  如本說明書中所定義。已發現本發明化合物為用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症 (ADHD) 之高潛力 NK-3 受體拮抗劑。

## 六、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式I化合物：



其中：

$R^1$  為氫或低碳烷基；

$R^2$  為低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基或為鹵素或CN，且若 $o$ 為2，則可彼此獨立；

Ar 為芳基或雜芳基；

$R'$  為氫、低碳烷基、鹵素、氰基或經鹵素取代之低碳烷基；

$R^3$  為氫、低碳烷基或羥基；

X 為  $-\text{CH}(R^4)-$ 、 $-\text{N}(R^{4'})-$ 或 $-\text{O}-$ ；

$R^4$  為氫、羥基、 $=\text{O}$ 、低碳烷基、低碳炔基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低碳烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低碳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 低碳烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、 $=\text{O}$ 或經胺基取代，或 $R^4$ 為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低碳烷基、 $-\text{NH}-$ 低碳烷基、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$ 低碳烷基、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 低碳烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 低碳烷基；且

$R^{4'}$  為氫、低碳烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低碳烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低碳烷

基、 $-C(O)CH_2-O-$ 低碳烷基、 $-CH_2CN$ 、 $-C(O)CN$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)-$ 環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、 $=O$ 或經胺基取代，或 $R^{4'}$ 為 $-C(O)O-$ 低碳烷基或 $-CH_2O-$ 低碳烷基；

R 為氫或低碳烷基；或

$R^3$ 及 $R^4$ 可與其所連接之碳原子一起形成5員或6員非芳環或

$R^3$ 及 $R^{4'}$ 可與其所連接之氮原子及碳原子一起形成5員或6員非芳環；

當 n 為 0 時，m 為 0、1 或 2；或

當 n 為 1 時，m 為 0 或 1；

n 為 0 或 1；

o 為 0、1、2 或 3；

或其醫藥學上具活性之鹽、外消旋混合物、對映異構體、光學異構體或互變異構形式。

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

已發現本發明化合物為用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症(ADHD)之高潛力NK-3受體拮抗劑。

### 【先前技術】

三種主要哺乳動物速激肽-物質P(SP)、神經激肽A(NKA)及神經激肽B(NKB)屬於共享共同COOH末端五肽序列Phe-

X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>之神經肽家族。作為神經傳遞素，此等肽經由稱為NK-1、NK-2及NK-3之三種相異神經激肽(NK)受體來發揮其生物活性。SP優先結合NK-1受體，NKA優先結合NK-2且NKB優先結合NK-3受體。

NK-3受體之特徵在於其主要在CNS中表現且已顯示其涉及於中樞單胺激導性系統之調節中。此等特性使得NK-3受體成為中樞神經系統病症(諸如焦慮、抑鬱、雙極性病症、帕金森氏病、精神分裂症及疼痛)之潛在標靶(*Neurosci. Letters*, 2000, 283, 185-188; *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10, 939-960; *Neuroscience*, 1996, 74, 403-414; *Neuropeptides*, 1998, 32, 481-488)。

精神分裂症為主要神經精神異常病症之一，其特徵在於嚴重及慢性心智損傷。此毀滅性疾病影響全世界人口之約1%。症狀始於青年時期且繼之以人際及社會功能障礙之時期。精神分裂症表現為幻聽及幻視、偏狂、妄想(陽性症狀)、感情遲鈍、抑鬱、快感缺乏、言語貧乏、記憶力及注意力不足以及社交退縮(陰性症狀)。

數十年來，科學家及臨床醫師已為發現一種用於藥理學治療精神分裂症之理想藥劑而作出努力。然而，由於一系列廣泛症狀，因此該等病症之複雜性已使彼等努力受阻。對精神分裂症之診斷而言不存在特定病灶特徵，且並無單一症狀始終存在於所有患者中。因此，已討論將精神分裂症診斷為單一病症或診斷為多種不同病症，但尚未得到解決。精神分裂症之新藥開發方面的主要困難在於缺乏關於

此疾病之病因及性質的認知。已基於藥理學研究提出一些神經化學假說以使相應療法之發展合理化：多巴胺假說、血清素假說及麩胺酸假說。但考慮到精神分裂症之複雜性，對針對陽性及陰性徵象及症狀之功效而言可能需要適當多受體親和力概況。此外，由於精神分裂症患者之堅持性較差，因此針對精神分裂症之理想藥物較佳將具有允許每天一次給藥之低劑量。

近年來，使用選擇性NK1及NK2受體拮抗劑之臨床研究出現在文獻中，該文獻展示治療嘔吐、抑鬱、焦慮、疼痛及偏頭痛(NK1)及哮喘(NK2及NK1)之結果。最令人興奮之資料係在用NK1受體拮抗劑治療化學療法誘發之嘔吐、噁心及抑鬱及用NK2受體拮抗劑治療哮喘中產生。相比之下，直至2000年，關於NK3受體拮抗劑之臨床資料方出現在文獻中。來自Sanofi-Synthelabo之奧沙奈坦(osanetant) (SR 142,801)為用於潛在治療精神分裂症之對於NK3速激肽受體所述之首先鑑別的有效及選擇性非肽拮抗劑，其報導於文獻(*Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(7), 950-956 及 *Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia*, 2003年6月, *Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts*)中。已顯示所提出之藥物SR 142,801在II期試驗中對精神分裂症之陽性症狀(諸如行為改變、妄想、幻覺、極端情緒、運動活動興奮及語無倫次)具活性，但對陰性症狀(其為抑鬱、快感缺乏、社會隔離或記憶力及注意力不足)之治療無活性。

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

### 【發明內容】

本發明之目的在於新穎式I化合物、其製造、基於本發明化合物之藥劑及其產生以及式I化合物在控制或預防諸如抑鬱、疼痛、雙極性病、精神病、帕金森氏病、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症(ADHD)之疾病中的用途。

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

本說明書中所用之通用術語的以下定義皆適用，不管所述之術語單獨出現抑或組合出現。

如本文所用之術語「低碳烷基」表示含有1-8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。較佳之低碳烷基為具有1-4個碳原子之基團。

術語「經鹵素取代之低碳烷基」表示其中至少一個氫原子經鹵素置換之如上文所定義之烷基，例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及其類似基團。較佳之經鹵素基團取代之低碳烷基為具有1-4個碳原

子之基團。

術語「低碳炔基」表示含有2-8個碳原子之直鏈或分支鏈炔基，例如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、異丁炔基及其類似基團。較佳之低碳炔基為具有2-4個碳原子之基團。

術語「鹵素」表示氯、碘、氟及溴。

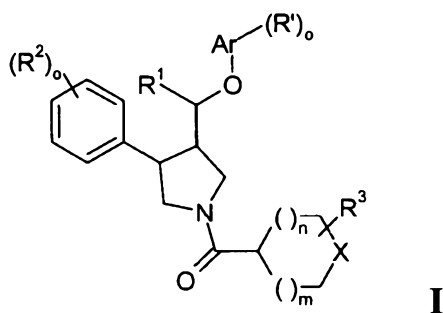
術語「環烷基」表示含有3-7個碳原子之飽和碳環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。

術語「芳基」表示由一或多個含有6-14個碳原子之稠環(其中至少一個環本質上為芳族)組成之環狀芳族烴基，例如苯基、苜基、萘基或二氫萘基。較佳者為苯基。

術語「雜芳基」表示由一或多個含有5-14個環原子、較佳含有5-10個環原子之稠環(其中至少一個環本質上為芳族且其含有至少一個選自N、O或S之雜原子)組成之環狀芳族烴基，例如喹啉基、二氫異喹啉基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基或苯并呋喃基。較佳之雜芳基為吡啶基。

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

較佳之本發明化合物係關於式I化合物：



其中：

$R^1$  為低碳烷基；

$R^2$  為鹵素或CN，且若 $o$ 為2，則可彼此獨立；

Ar 為雜芳基；

$R'$  為鹵素、氰基或經鹵素取代之低碳烷基；

$R^3$  為氫或羥基；

X 為  $-\text{CH}(R^4)-$ 、 $-\text{N}(R^{4'})-$ 或 $-\text{O}-$ ；

$R^4$  為氫、羥基、 $=\text{O}$ 、低碳炔基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低碳烷基或為 $-\text{NH}-$ 低碳烷基、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$ 低碳烷基、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 低碳烷基或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 低碳烷基；且

$R^{4'}$  為氫、低碳烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低碳烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低碳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-$ 低碳烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、 $=\text{O}$ 或經胺基取代，或  
 $R^{4'}$  為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低碳烷基；

R 為氫或低碳烷基；或

當  $n$  為 0 時， $m$  為 0、1 或 2；或

當  $n$  為 1 時， $m$  為 0 或 1；

$n$  為 0 或 1；

$o$  為 1 或 2；

或其醫藥學上具活性之鹽、外消旋混合物、對映異構體、光學異構體或互變異構形式。

Ar為雜芳基之式I化合物為較佳的。Ar為吡啶基之式I化合物尤其較佳。

X為 $-\text{CH}(\text{R}^4)-$ 之式I化合物為較佳的。例如，以下化合物：

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸甲酯；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-基]-(4-甲氧基甲基-環己基)-甲酮；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-基]-(4-乙炔基-環己基)-甲酮；

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己酮；

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯；

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯；或

N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己基}-N-甲基-乙醯胺。

X為 $-\text{N}(\text{R}^{4'})-$ 之式I化合物為較佳的。例如，以下化合

物：

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

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-乙醯基-哌啶-4-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-環丁烷羰基-哌啶-4-基)-甲酮；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

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

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-胺基-環丙烷羰基)-哌啶-4-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈；

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

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(3-側氧基-環丁烷羰基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈；

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

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(2-氟基-乙醯基)-哌啶-4-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈；

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈；

1-(4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啶-1-羰基]-哌啶-1-基)-乙酮；

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(2,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-基]-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮；

{(3S,4R)-3-(4-氯-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮；或

{(3S,4R)-3-(4-氯-3-氯-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮。

X為-O-之式I化合物亦較佳，例如，以下化合物：

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-(四氫哌喃-4-基)-甲酮。

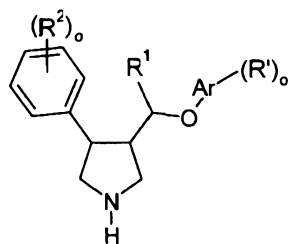
可以連續或彙集成途徑進行本發明之式I化合物的製備。本發明化合物之合成展示於以下流程中。進行反應及所得產物之純化所需的技能為熟習此項技術者所知。除非

相反指示，否則以下方法描述中所用之取代基及指數具有前文給出之意義。

式I化合物可由下文給出之方法、由實例中給出之方法或由類似方法製備。個別反應步驟之適當反應條件為熟習此項技術者所知。反應順序並不限於流程1中所展示之反應順序，然而，視起始物質及其各別反應性而定，反應步驟之順序可自由改變。起始物質可購得或可由與下文給出之方法類似的方法或由本說明書中引用之參考文獻中或實例中所述之方法或由此項技術中已知之方法來製備。

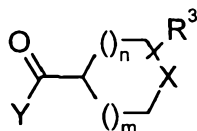
本發明之式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可由此項技術中已知之方法，例如由下文所述之方法來製備，該方法包含：

a)使下式化合物



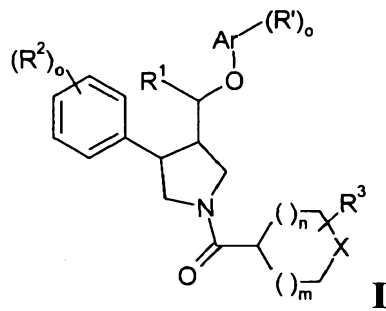
VII

與下式之合適鹵基或羧酸偶合



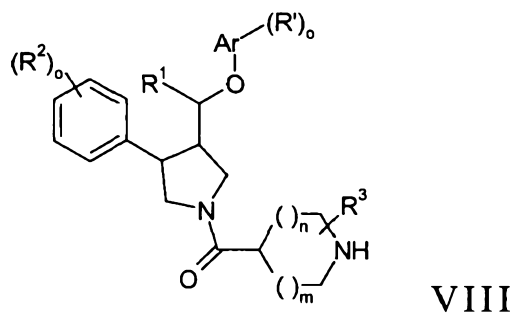
其中Y為鹵素或羥基，

以得到下式化合物

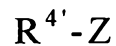


其中取代基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R'$ 、 $R^3$ 、 $X$  及  $Ar$  及定義  $o$ 、 $n$  及  $m$  如上文所述，

b) 使下式化合物

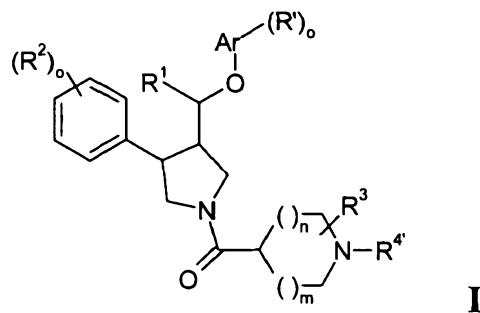


與下式化合物反應



其中  $Z$  為鹵素，

以得到下式化合物



其中取代基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R'$  及  $Ar$  及定義  $o$ 、 $n$  及  $m$  如上文所述，或

必要時，使所獲得之化合物轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

## 【實施方式】

式I化合物之製備進一步更詳細地描述於流程I-V及實例1-53中。

## 縮寫：

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：二氯甲烷；

DMAP：二甲基胺基吡啶；

HOBt：1-羥基-苯并三唑水合物；

EDC：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；

Et<sub>3</sub>N：三乙胺；

EtOAc：乙酸乙酯；

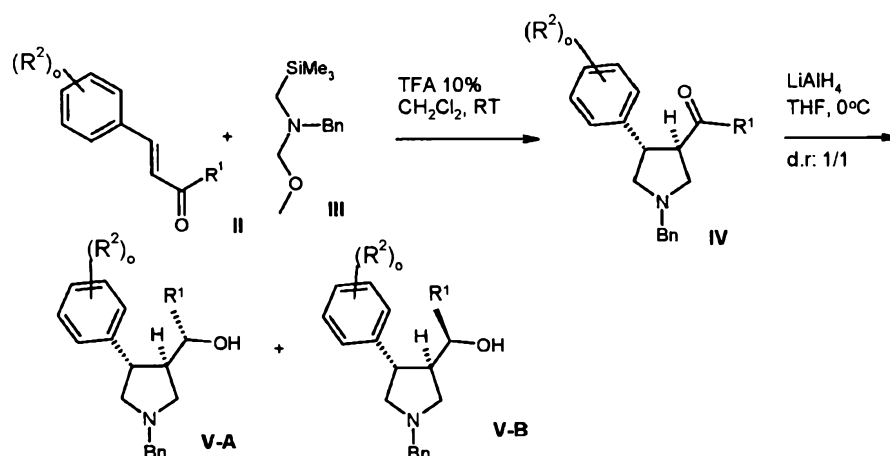
H：己烷；

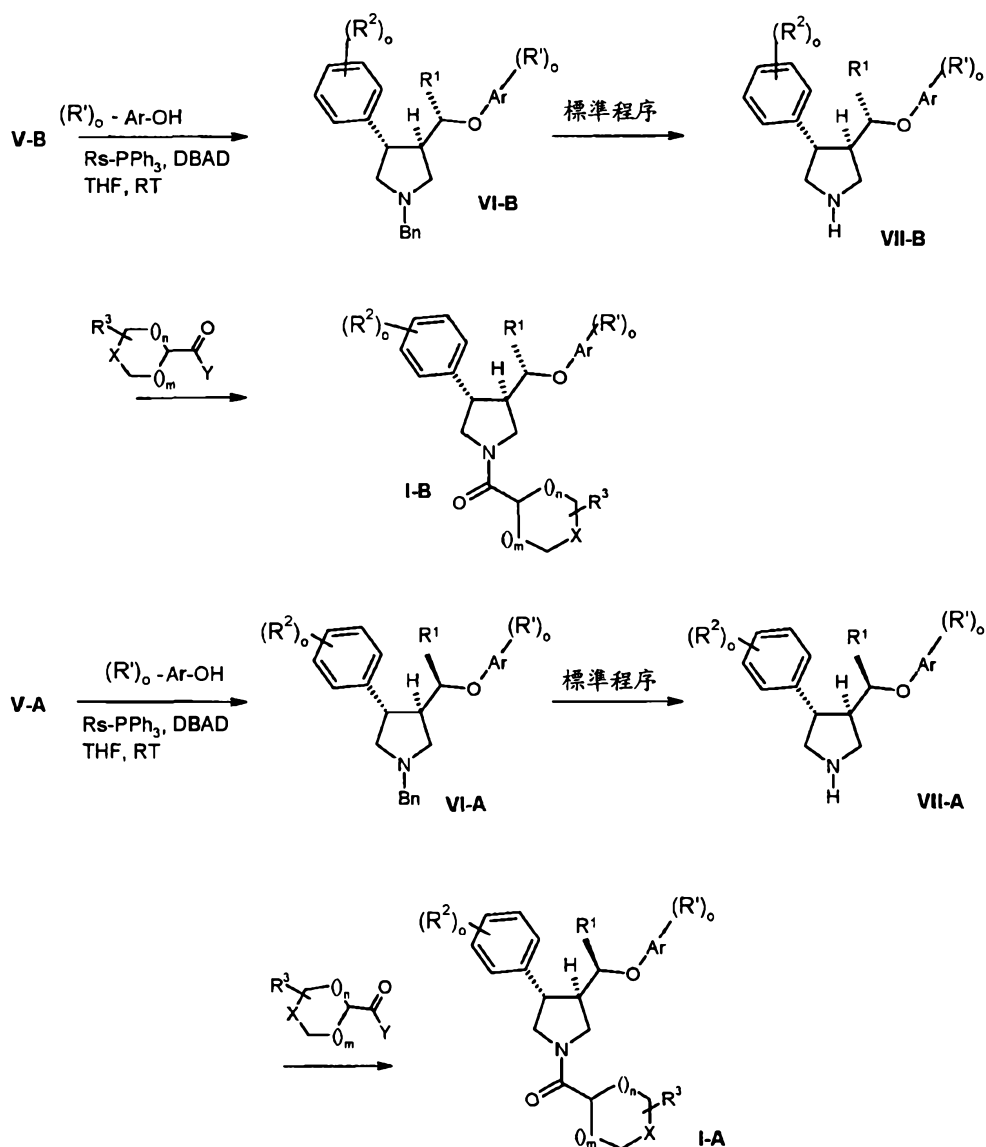
RT：室溫；

PPh<sub>3</sub>：三苯膦；

DBAD：偶氮二甲酸二第三丁酯

## 通用流程 I



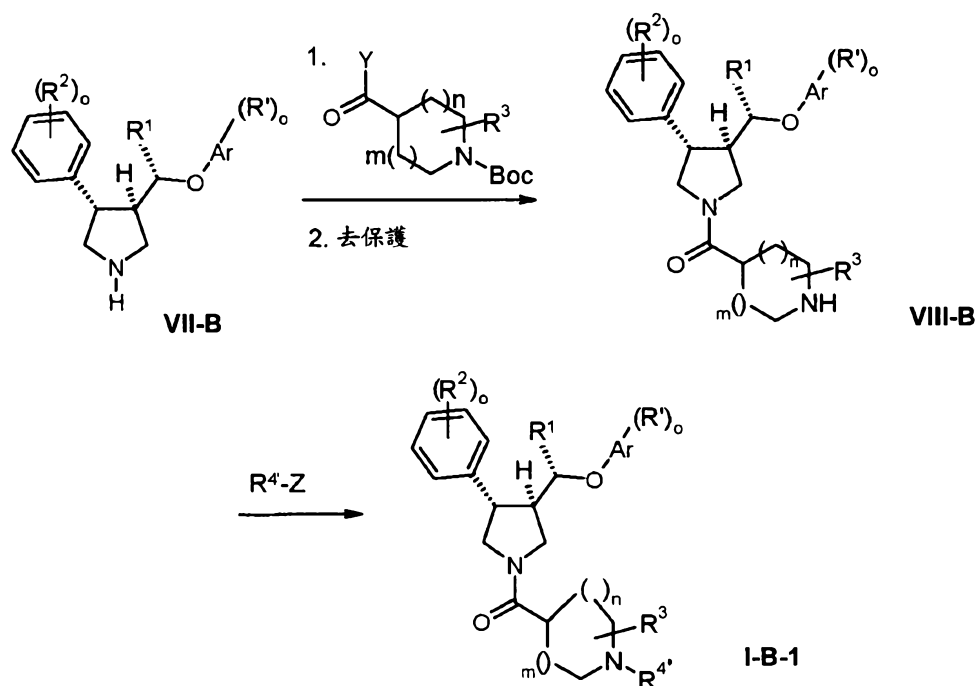


其中Y為鹵素或羥基， $R^1$ 為低碳烷基且其他定義如上文。

經由在催化量之酸(諸如TFA)存在下在經取代之(E)-4-苯基-丁-3-烯-2-酮衍生物II與由N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺III就地產生之氮次甲基內鎊鹽(azomethine ylide)之間進行立體特異性1,3-偶極環加成來製備3,4-二取代吡咯啉IV。使用標準條件(例如 $LiAlH_4$ )還原乙醯基部分得到兩種非對映異構體V-A及V-B，隨後藉由管柱層析分離該兩者。接著以相同方式使各非對映異構體獨立地轉化為最終衍生物I-A及I-B。舉例而言，使V-

**B**與(例如)苯酚、吡啶醇、嘓啶醇進行標準光延反應(Mitsunobu reaction)以得到芳基醚**VI-B**。接著使用與芳環之取代型相容的若干已知程序進行選擇性N-去苄基化以得到**VII-B**。經由使用已知方法與合適醯基氯或羧酸偶合來製備最終衍生物**I-B**，其中Y為羥基或鹵素， $R^1$ 為甲基部分且其他定義如上文所述。

## 通用流程II



其中Y為羥基或鹵素，Z為鹵素且其他定義如上文所述。

或者，吡咯啉**VII-B**可與羧酸衍生物進行偶合，在選擇性Boc去保護之後產生中間物**VIII-B**。經由使用熟知之反應及程序與 $R^{4'}$ -Y偶合來製備最終衍生物**I-B-1**。

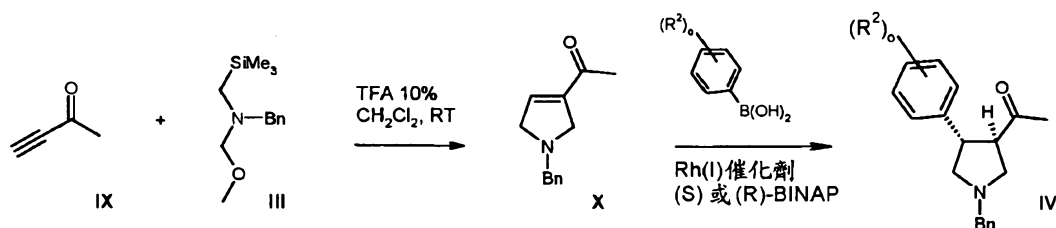
以相同方式，可使非對映體**VII-A**轉化為最終衍生物**I-A**。

## 通用流程 III



替代流程 I 所示之光延反應，當 Ar 部分為鄰吡啶基或鄰噁吡啶基時衍生物 V-A 及 V-B 可用於親核芳族取代反應以分別得到 VI-B 及 VI-A。

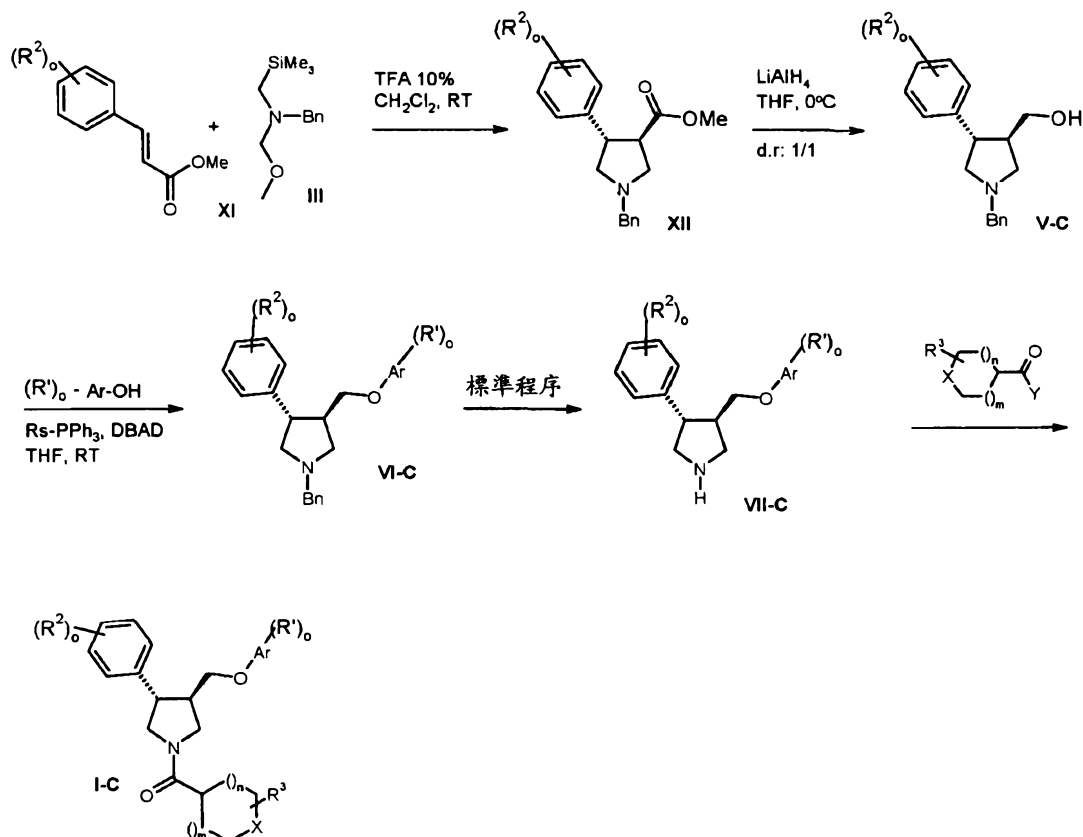
## 通用流程 IV



流程 4 突出用於製備中間物 IV ( $\text{R}^1$  為 Me) 之一替代方法。在催化量之酸 (諸如 TFA) 存在下在市售丁-3-炔-2-酮 IX 與由 N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基) 甲基胺 III 就地產生之氮次甲基內鎊鹽之間進行 1,3-偶極環加成得到二氫吡咯衍生物 X。在對掌性膦配位體 (諸如 (R)-BINAP 或 (S)-BINAP) 存在下由 Rh(I) 催化劑 (諸如乙醯丙酮醯雙(伸乙基)化銦 (Rhacetylacetonatbis(ethylene))) 催化之酮酸 1,4-加

成得到光學富集之二取代吡咯啉IV。早先已報導類似Rh催化之不對稱1,4-芳基化(*Tet. Lett.*, 2004, 45(16), 3265)。

### 通用流程V



經由以下途徑(流程5)製備R<sup>1</sup>等於H之I-C型衍生物。經由在催化量之酸(諸如TFA)存在下在(E)-3-取代苯基-丙烯酸乙酯衍生物XI與由N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺III就地產生之氮次甲基內鎊鹽之間進行立體特異性1,3-偶極環加成來製備3,4-二取代吡咯啉XII。使用標準條件(例如LiAlH<sub>4</sub>)還原酯部分得到一級醇V-C。與(例如)苯酚、吡啶醇、嘧啶醇進行標準光延反應得到芳基醚VI-C。接著使用與芳環之取代型相容的若干已知程序進行選擇性N-去苄基化以得到VII-C。經由使用已知

方法與合適醯基氯或羧酸偶合獲得最終衍生物I-C。

### 實驗程序

如早先所提及，式I化合物及其醫藥學上可用之加成鹽具有有價值之藥理學特性。已發現本發明之化合物為神經激肽3(NK-3)受體之拮抗劑。根據下文給出之測試來研究該等化合物。

### 實驗程序

根據下文給出之測試來研究該等化合物。

### [<sup>3</sup>H]SR142801競爭結合檢定

使用 [<sup>3</sup>H]SR142801(目錄號 TRK1035，比活性：74.0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK)及自短暫表現重組人類NK3受體之HEK293細胞分離之膜進行hNK3受體結合實驗。解凍後，將膜均漿在4°C下以48,000×g離心10 min，使離心塊再懸浮於50 mM Tris-HCl、4 mM MnCl<sub>2</sub>、1 μM磷醯二肽(phosphoramidon)、0.1% BSA結合緩衝液(pH 7.4)中，達5 μg蛋白質/孔之最終檢定濃度。進行抑制實驗時，將膜與濃度等於放射性配位體之K<sub>D</sub>值的 [<sup>3</sup>H]SR142801及10種濃度之抑制化合物(0.0003-10 μM)(總反應體積為500 μl)在室溫(RT)下一起培育75 min。培育結束時，用Filtermate 196收集器(Packard BioScience)將膜過濾至unitfilter(白色96孔微量盤，黏合有GF/C濾紙，於0.3% PEI+0.3% BSA中預培育1 h，Packard BioScience, Meriden, CT)上，且用50 mM Tris-HCl冰冷緩衝液(pH 7.4)洗滌4次。在10 μM SB222200存在下，針對兩

種放射性配位體量測非特異性結合。添加45  $\mu\text{l}$  microscint 40(Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland)且震盪1 h後，在淬滅校正下以Packard Top-count微量盤閃爍計數器對濾紙上之放射能進行計數(5 min)。使用Excel-fit 4軟體(Microsoft)根據以下希爾方程式(Hill equation)對抑制曲線進行擬合： $y=100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ ，其中 $n_H$ =斜率因子。自抑制曲線得出 $IC_{50}$ 值且使用鄭-普魯索夫方程式(Cheng-Prusoff equation) $K_i=IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ 計算親和常數( $K_i$ )值，其中[L]為放射性配位體之濃度且 $K_D$ 為其在該受體處之解離常數(得自飽和等溫線)。所有實驗皆進行一式兩份，且計算個別 $K_i$ 值之平均值 $\pm$ 標準誤差(SEM)。

具有良好hNK-3受體親和力之較佳化合物的一些結果展示於下表1中。

表 1

實例	數據[ $\mu\text{M}$ ]	實例	數據[ $\mu\text{M}$ ]
1	0.0047	21	0.0021
2	0.0076	22	0.0036
3	0.0012	23	0.0075
5	0.0095	24	0.0036
6	0.0058	42	0.0028
10	0.009	43	0.007
11	0.0061	45	0.004
12	0.0092	46	0.0018
13	0.0044	47	0.0019
14	0.0049	48	0.0074
17	0.0046	52	0.001
19	0.0077	53	0.0008
20	0.0026		

式I化合物以及其醫藥學上可用之酸加成鹽可用作(例如)呈醫藥製劑形式之藥劑。該等醫藥製劑可(例如)以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、

乳液或懸浮液之形式經口投與。然而，投藥亦可(例如)以栓劑形式經直腸實現，或(例如)以注射溶液形式非經腸實現。

式I化合物及其醫藥學上可用之酸加成鹽可與醫藥學上惰性之無機或有機賦形劑一起加工以產生錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等可用作該等(例如)用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之賦形劑。

適合於軟明膠膠囊之賦形劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。

適合於製造溶液及糖漿之賦形劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

適合於注射溶液之賦形劑為(例如)水、乙醇、多元醇、甘油、植物油等。

適合於栓劑之賦形劑為(例如)天然油或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。

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

劑量可在較寬界限內變化且當然將適於各特定狀況下之個別需要。一般而言，在經口投藥之狀況下，每人約10 mg至1000 mg之通式I化合物之日劑量應為適當的，然而，必要時亦可超過上述上限。

**實例 A**

以常用方式製造具有以下組成之錠劑：

	<b>毫克/錠劑</b>
活性物質	5
乳糖	45
玉米澱粉	15
微晶纖維素	34
硬脂酸鎂	1
錠劑重量	100

**實例 B**

製造具有以下組成之膠囊：

	<b>毫克/膠囊</b>
活性物質	10
乳糖	155
玉米澱粉	30
滑石	5
膠囊填充重量	200

首先將活性物質、乳糖及玉米澱粉在混合器中混合且接著在粉碎機中混合。使混合物返回至混合器，向其中添加滑石且充分混合。將混合物由機器填充至硬明膠膠囊中。

**實例 C**

製造具有以下組成之栓劑：

	<b>毫克/栓劑</b>
活性物質	15

栓劑塊

1285

總計 1300

將栓劑塊在玻璃容器或鋼容器中融化，充分混合且冷卻至45°C。隨即，向其中添加細粉狀活性物質且攪拌直至其完全分散為止。將混合物傾入合適尺寸之栓劑模具中，使之冷卻，接著將栓劑自模具移除且個別地封裝於蠟紙或金屬箔中。

以下實例說明本發明而不限制其。所有溫度皆以攝氏溫度給出。

#### **通用程序 I：醯胺偶合(吡咯啉 VII 與羧酸)**

將EDC(1.3 mmol)、HOBt(1.3 mmol)及Et<sub>3</sub>N(1.3 mmol)添加至羧酸衍生物(市售或獲知於文獻中)(1 mmol)於10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加通式(VII)之吡咯啉中間物。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。急驟層析或製備型HPLC得到標題化合物。

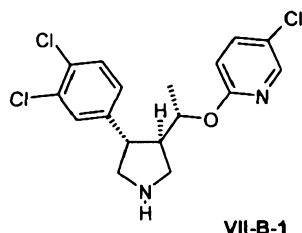
#### **通用程序 II：式 VII 或式 VIII 化合物與醯基氯、氯甲酸酯或磺醯氯之間的偶合**

將式(VII)之吡咯啉(1 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中之溶液用Et<sub>3</sub>N(1.2 mmol)及醯基氯、氯甲酸酯或磺醯氯(1.2 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。藉由製備型HPLC純化得到標題化合物。

#### **式 VII-B 之吡咯啉中間物**

## 吡咯啉 VII-B-1

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



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

在 0°C 下將 N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺 (32.78 g, 0.138 mol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中之溶液經 30 分鐘時段逐滴添加至 (E)-4-(3,4-二氯-苯基)-丁-3-烯-2-酮 (19.80 g, 0.092 mol) 及三氯乙酸 (1.05 mL, 0.009 mol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中之攪拌溶液中。移除冰浴，且將溶液在 25°C 下再攪拌 48 h。接著將其濃縮且藉由急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) 純化得到 28.3 g (88%) 呈黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 348.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## b) (SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (V-A-1) 及 (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (V-B-1)

在 0°C 下將 LiAlH<sub>4</sub> (2.05 g, 0.051 mol) 逐份添加至 1-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (IV-1) (14.90 g, 0.043 mol) 於 THF (300 mL) 中之溶液中。持續攪拌 1 小時，且小心添加 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液，中止反應混合物

之反應，在真空下濃縮且用 EtOAc 萃取產物。將組合之有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H, 1:1) 分離兩種非對映異構體以得到 4.69 g (31%) 呈白色固體狀之 (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (V-B-1), ES-MS  $m/e$ : 350.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 及 5.30 g (35%) 呈白色固體狀之 (SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (V-A-1), ES-MS  $m/e$ : 350.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

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

在  $0^\circ\text{C}$  下將 5-氯-吡啶-2-醇 (0.832 g, 6.42 mmol) 及接著 DBAD (1.578 g, 6.85 mmol) 添加至  $\text{PPh}_3$  (聚合物結合型  $\text{PPh}_3$ , 每公克樹脂 3 mmol  $\text{PPh}_3$ ) (3.14 g, 9.4 mmol) 於 THF (70 mL) 中之懸浮液中。5 分鐘後，添加 (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (V-B-1) (1.50 g, 4.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用 EtOAc/1 M NaOH 水溶液萃取，繼之以管柱層析 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H, 1:6) 得到 1.71 g (87%) 呈無色油狀之標題化合物。ES-MS  $m/e$ : 461.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

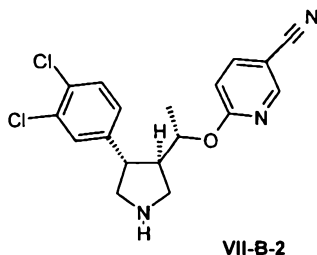
**d) 5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶 (VII-B-1)**

將 0.75 mL (5.57 mmol) 氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯添加至 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-

基]-乙氧基}-5-氯-吡啶(1.71 g, 3.71 mmol)溶解於CH<sub>3</sub>CN(50 mL)中之溶液中且在室溫下持續攪拌4小時。在真空下移除揮發物，且將粗物質溶解於AcOH(30 mL)中，接著逐份添加總共1.0 g鋅粉。在室溫下3小時後，經矽藻土過濾反應混合物，在真空下移除溶劑，接著用EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>水溶液(鹼性pH值)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相且管柱層析(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)得到0.74 g(54%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 373.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 吡咯啉VII-B-2

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



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

在0°C下將6-羥基-菸鹼腈(0.61 g, 5.1 mmol)及接著DBAD(1.10 g)添加至PPh<sub>3</sub>(聚合物結合型PPh<sub>3</sub>, 每公克樹脂3 mmol PPh<sub>3</sub>)(1.97 g)於THF(300 mL)中之懸浮液中。5分鐘後，添加(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-B-1)(1.20 g, 3.4 mmol, 上文所述)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃

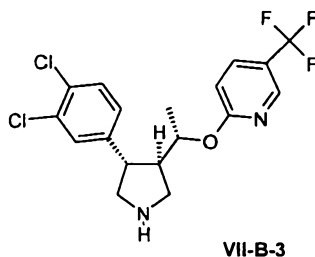
縮。用 EtOAc/1 M NaOH 水溶液萃取，繼之以管柱層析 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:4) 得到 1.02 g (66%) 呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 452.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**b) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-2)**

將 0.56 mL (4.14 mmol) 氯甲酸 2,2,2-三氟乙酯添加至 0.75 g (1.70 mmol) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈溶解於 CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 中之溶液中且在室溫下持續攪拌 4 小時。在真空下移除揮發物，且將粗物質溶解於 AcOH (30 mL) 中，接著逐份添加總共 0.45 g 鋅粉。在室溫下 3 小時後，經矽藻土過濾反應混合物，在真空下移除溶劑，接著用 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (鹼性 pH 值) 萃取。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機相且管柱層析 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) 得到 0.36 g (60%) 呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 362.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**吡咯啉 VII-B-3**

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



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

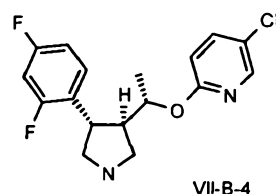
在 0°C 下將 5-三氟甲基-吡啶-2-醇 (0.28 g, 1.75 mmol) 及接著 DBAD (0.43 g) 添加至 PPh<sub>3</sub> (聚合物結合型 PPh<sub>3</sub>, 每公克樹脂 3 mmol PPh<sub>3</sub>) (0.77 g) 於 THF (25 mL) 中之懸浮液中。5 分鐘後, 添加 (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙醇 (V-B-1) (0.41 g, 1.17 mmol, 上文所述)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜, 經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用 EtOAc/1 M NaOH 水溶液萃取, 繼之以管柱層析 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:4) 得到 0.45 g (78%) 呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 495.8 (M+H<sup>+</sup>)。

**b) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基]-5-三氟甲基-吡啶 (VII-B-3)**

將 0.30 mL (2.7 mmol) 氯甲酸 1-氯乙酯及 0.46 mL 荷尼格氏鹼 (Hunig's base) 添加至 0.45 g (0.91 mmol) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基]-5-三氟甲基-吡啶溶解於甲苯 (5 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。冷卻至室溫後, 在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於 MeOH (5 mL) 中。將反應混合物在 85°C 下加熱 30 分鐘且在冷卻至室溫後, 在真空下移除揮發物, 且直接經管柱層析 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) 純化殘餘物, 得到 0.32 g (87%) 呈淡黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 405.9 (M+H<sup>+</sup>)。

**吡咯啶 VII-B-4**

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



**a) (E)-4-(2,4-二氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮**

將2,4-二氟苯甲醛(4.0 g, 28.1 mmol)及(2-側氧基-丙基)-膦酸二甲酯(5.78 g, 33.0 mmol)裝入兩頸燒瓶中且在0°C下冷卻。逐滴添加於H<sub>2</sub>O(14 mL)中之K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.62 g, 55.1 mmol)。在室溫下持續攪拌隔夜。用EtOAc萃取產物，且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相。急驟層析(SiO<sub>2</sub>, 庚烷/EtOAc 1:3)得到4.0 g(79%)呈淡黃色油狀之標題化合物。

**b) 1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮(IV-4)**

在0°C下將N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺(7.82 g, 32.9 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL)中之溶液經30分鐘時段逐滴添加至(E)-4-(2,4-二氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮(4.0 g, 21.9 mmol)及三氟乙酸(0.17 mL, 0.21 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中之攪拌溶液中。移除冰浴，且將溶液在25°C下再攪拌48 h。接著將其濃縮且藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2)純化得到6.2 g(89%)呈黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 316.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**c) (RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-A-4)及(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-B-4)**

在0°C下將LiAlH<sub>4</sub>(0.19 g, 5.21 mol)逐份添加至1-

[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (IV-4)(1.87 g, 5.92 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中。持續攪拌1小時，且小心添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液，中止反應混合物之反應，在真空下濃縮且用EtOAc萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)分離兩種非對映異構體以得到0.72 g(38%)呈白色固體狀之(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-B-4)，ES-MS m/e: 318.1 (M+H<sup>+</sup>)及0.374 g(19%)呈白色固體狀之(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-A-4)，ES-MS m/e: 318.1 (M+H<sup>+</sup>)。

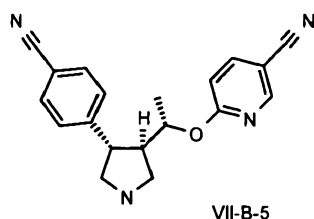
**d) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-氟-吡啶(VI-B-4)**

在0°C下將5-氟-吡啶-2-醇(0.429 g, 3.31 mmol)及接著DBAD(0.81 g, 3.51 mmol)添加至PPh<sub>3</sub>(聚合物結合型PPh<sub>3</sub>, 每公克樹脂3 mmol PPh<sub>3</sub>)(1.27 g, 4.85 mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中。5分鐘後，添加(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-B-4)(0.70 g, 2.20 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/1 M NaOH水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:6)得到0.69 g(73%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 429.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**e) 5-氟-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-**

**3-基]-乙氧基}-吡啶(VII-B-4)**

將 0.43 mL(3.96 mmol) 氯甲酸 1-氯乙酯及 0.68 mL(3.96 mmol) 荷尼格氏鹼添加至 570 mg(1.32 mmol) 2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-5-氯-吡啶溶解於甲苯(12 mL)中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於 MeOH(10 mL) 中。將反應混合物在 85°C 下加熱 30 分鐘，且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，且直接經管柱層析(SiO<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) 純化殘餘物，得到 350 mg(78%) 呈淡黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 339.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**吡咯啶 VII-B-5****6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-氰基-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈****a) 4-((E)-3-側氧基-丁-1-烯基)-苯甲腈**

將 4-甲醯基-苯甲腈(20.0 g, 0.152 mol) 及 (2-側氧基-丙基)-磷酸二甲酯(30.4 g, 0.18 mol) 裝入兩頸燒瓶中且在 0°C 下冷卻。逐滴添加於 H<sub>2</sub>O(45 mL) 中之 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(42.16 g, 0.305 mol)。在室溫下持續攪拌隔夜。用 EtOAc 萃取產物，且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機相。急驟層析(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc 1:1) 得到 18.7 g(72%) 呈淡黃色固體狀之標題化合物。

**b) 4-((3SR,4RS)-4-乙醯基-1-苄基-吡咯啉-3-基)-苯甲腈 (IV-5)**

在0°C下將N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺(22.46 g, 94.6 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 mL)中之溶液經30分鐘時段逐滴添加至4-((E)-3-側氧基-丁-1-烯基)-苯甲腈(10.8 g, 63.1 mmol)及三氟乙酸(0.48 mL, 6.30 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL)中之攪拌溶液中。移除冰浴，且將溶液在25°C下再攪拌48 h。接著將其濃縮且藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/庚烷1:1)純化得到6.3 g(33%)呈黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 305.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**c) 4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-A-5)及4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-B-5)**

在室溫下將LiBH<sub>4</sub>(9.49 g, 0.43 mol)逐份添加至4-((3SR,4RS)-4-乙醯基-1-苄基-吡咯啉-3-基)-苯甲腈(IV-5)(6.30 g, 20.7 mmol)於MeOH(300 mL)中之溶液中。持續攪拌隔夜，且小心添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液，中止反應混合物之反應，在真空下濃縮且用EtOAc萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)分離兩種非對映異構體以得到1.35 g(21%)呈無色油狀之4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((RS)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-B-5)，ES-MS m/e: 307.2 (M+H<sup>+</sup>)及1.30 g(20%)呈無色油狀之4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-A-5)，ES-MS m/e:

307.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**d) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(4-氟基-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VI-B-5)**

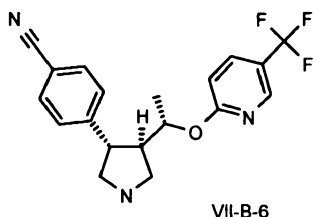
在室溫下將NaH(純度55%，0.10 g，4.1 mmol)添加至4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-A-5)(0.65 g，2.12 mmol)於DMF(40 mL)中之攪拌溶液中。10分鐘後，添加6-氯-菸鹼腈(0.32 g，2.33 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>，EtOAc/H，1:1)得到0.39 g(45%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 409.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**e) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-氟基-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-5)**

將0.30 mL(2.79 mmol)氯甲酸1-氯乙酯及0.47 mL(2.79 mmol)荷尼格氏鹼添加至380 mg(0.93 mmol)6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-苄基-4-(4-氟基-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VI-B-5)溶解於甲苯(10 mL)中之溶液中。將反應混合物在100°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於MeOH(10 mL)中。將反應混合物在85°C下加熱30分鐘且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，且直接經管柱層析(SiO<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)純化殘餘物，得到105 mg(35%)呈淡黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 319.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## 吡咯啉 VII-B-6

## 4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈



## a) 4-{(3SR,4RS)-1-苄基-4-[1-((SR)-5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VI-B-6)

在室溫下將NaH(純度55%，0.10 g，4.1 mmol)添加至4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-A-5)(0.65 g，2.12 mmol，上文所述)於DMF(40 mL)中之攪拌溶液中。10分鐘後，添加2-氯-5-三氟甲基-吡啶(0.42 g，2.33 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>，EtOAc/H，1:1)得到0.15 g(15%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 452.1 (M+H<sup>+</sup>)。

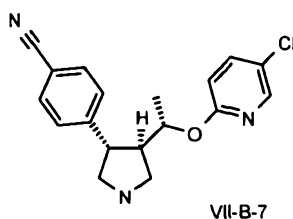
## b) 4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VII-B-6)

將0.11 mL(1.00 mmol)氯甲酸1-氯乙酯及0.17 mL(1.00 mmol)荷尼格氏鹼添加至150 mg(0.33 mmol)4-{(3SR,4RS)-1-苄基-4-[1-((SR)-5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VI-B-6)溶解於甲苯(5 mL)中之溶液中。

將反應混合物在100°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於MeOH(7.5 mL)中。將反應混合物在85°C下加熱30分鐘且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，且直接經管柱層析(SiO<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)純化殘餘物，得到60 mg(50%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 362.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 吡咯啉 VII-B-7

4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈



a) 4-{(3SR,4RS)-1-苄基-4-[1-((SR)-5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VI-B-7)

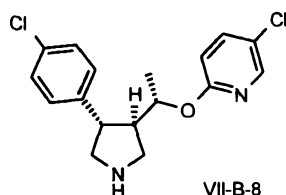
在室溫下將NaH(純度55%，0.10 g，4.1 mmol)添加至4-[(3SR,4RS)-1-苄基-4-((SR)-1-羥基-乙基)-吡咯啉-3-基]-苯甲腈(V-A-5)(0.65 g，2.12 mmol，上文所述)於DMF(40 mL)中之攪拌溶液中。10分鐘後，添加2,5-二氯-吡啶(0.34 g，2.33 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>，EtOAc/H，1:1)得到0.75 g(78%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 418.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**b) 4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VII-B-7)**

將 0.54 mL(5.03 mmol) 氯甲酸 1-氯乙酯及 0.85 mL(5.03 mmol) 荷尼格氏鹼添加至 700 mg(1.65 mmol) 4-{(3SR,4RS)-1-苄基-4-[1-((SR)-5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VI-B-7) 溶解於甲苯(20 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於 MeOH(30 mL) 中。將反應混合物在 85°C 下加熱 30 分鐘且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，且直接經管柱層析(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) 純化殘餘物，得到 260 mg(47%) 呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 328.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**吡咯啉 VII-B-8**

**5-氯-2-{(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶**



**a) 1-(1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-乙酮**

在 0°C 下經 5 分鐘時段將丁-3-炔-2-酮(2.0 g, 0.029 mol)、接著三氟乙酸(0.22 mL, 0.003 mol) 逐滴添加至 N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基矽烷基)甲基胺(9.76 g, 0.041 mol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL) 中之溶液中(極放熱反應)。30 分鐘後移除冰浴，且將溶液在 25°C 下再攪拌 2 h。接著將

其濃縮且藉由急驟層析( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/庚烷 1:1)純化得到 2.90 g(49%)呈黃色油狀之標題化合物。ES-MS  $m/e$ : 202.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**b) 1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮(IV-8)**

在氬氣下將(acac)雙伸乙基化銻(45 mg, 0.05當量)、(R)-BINAP(110 mg, 0.05當量)及4-氯-苯基酮酸(1.20 g, 2.2當量)裝入兩頸燒瓶中。添加100 mL MeOH及10 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 接著添加1-(1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-乙酮(0.70 g)。將反應混合物在 $55^\circ\text{C}$ 下加熱8小時, 冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由急驟層析( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/庚烷, 2/1)純化得到0.36 g(33%)呈淡黃色油狀之標題產物。ES-MS  $m/e$ : 314.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**c) (S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-A-8)及(R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-B-8)**

在 $0^\circ\text{C}$ 下將 $\text{LiAlH}_4$ (55 mg, 1.45 mmol)逐份添加至1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮(0.52 g, 1.65 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。持續攪拌1小時, 且小心添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液, 中止反應混合物之反應, 在真空下濃縮且用EtOAc萃取產物。將組合之有機相經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H, 1:1)分離兩種非對映異構體以得到0.24 g(46%)呈白色固體狀之(R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯

啉-3-基]-乙醇(V-B-8)，ES-MS  $m/e$ : 316.1 ( $M+H^+$ )及0.25 g(47%)呈白色固體狀之(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(V-A-8)，ES-MS  $m/e$ : 316.1 ( $M+H^+$ )。

**d) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-氯-吡啶(VI-B-8)**

在0°C下將5-氯-吡啶-2-醇(0.15 g, 1.15 mmol)及接著DBAD(0.28 g, 1.23 mmol)添加至PPh<sub>3</sub>(聚合物結合型PPh<sub>3</sub>, 每公克樹脂3 mmol PPh<sub>3</sub>)(0.44 g, 1.69 mmol)於THF(50 mL)中之懸浮液中。5分鐘後，添加(R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(0.25 g, 0.79 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/1 M NaOH水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:3)得到0.22 g(65%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS  $m/e$ : 427.8 ( $M+H^+$ )。

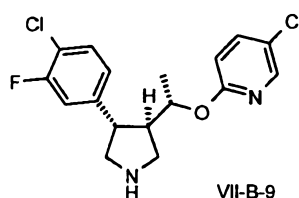
**e) 5-氯-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-8)**

將0.17 mL(1.53 mmol)氯甲酸1-氯乙酯及0.27 mL(1.53 mmol)荷尼格氏鹼添加至220 mg(0.51 mmol)2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-氯-吡啶溶解於甲苯(5 mL)中之溶液中。將反應混合物在100°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於MeOH(10 mL)中。將反應混合物在85°C下加熱30分鐘且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，

且直接經管柱層析( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)純化殘餘物, 得到 110 mg(62%)呈淡黃色油狀之標題化合物。ES-MS  $m/e$ : 337.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

### 吡咯啉 VII-B-9

#### 5-氯-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶



#### a) 1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮 (IV-9)

在氫氣下將(acac)雙伸乙基化銻(31 mg, 0.05當量)、(R)-BINAP(74 mg, 0.05當量)及4-氯-3-氟-苯基酮酸(825 mg, 2.5當量)裝入兩頸燒瓶中。添加30 mL MeOH及3 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 接著添加1-(1-苄基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-乙酮(480 mg, 上文所述)。將反應混合物在 $55^\circ\text{C}$ 下加熱3小時, 冷卻至室溫且在真空下濃縮。藉由急驟層析( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/庚烷, 2/1)純化得到261 mg(33%)呈淡黃色油狀之標題產物。ES-MS  $m/e$ : 332.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

#### b) (S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (IV-A-9) 及 (R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇 (IV-B-9)

在 $0^\circ\text{C}$ 下將 $\text{LiAlH}_4$ (26 mg, 0.68 mmol)逐份添加至1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙酮

(260 mg, 0.78 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。持續攪拌1小時，且小心添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液，中止反應混合物之反應，在真空下濃縮且用EtOAc萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)分離兩種非對映異構體以得到101 mg(38%)呈白色固體狀之(R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(IV-B-9)，ES-MS m/e: 334.2 (M+H<sup>+</sup>)及80 mg(30%)呈白色固體狀之(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(IV-A-9)，ES-MS m/e: 334.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**c) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-5-氯-吡啶(VI-B-9)**

在0°C下，依序將5-氯-吡啶-2-醇(58 mg, 0.45 mmol)及DBAD(110 mg, 0.48 mmol)添加至PPh<sub>3</sub>(聚合物結合型PPh<sub>3</sub>, 每公克樹脂3 mmol PPh<sub>3</sub>)(216 mg, 0.65 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液中。5分鐘後，添加(R)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(100 mg, 0.30 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，經矽藻土過濾且在真空下濃縮。用EtOAc/1 M NaOH水溶液萃取，繼之以管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:3)得到100 mg(75%)呈無色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 445.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**d) 5-氯-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-9)**

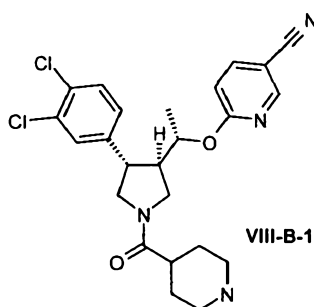
將0.072 mL(0.66 mmol)氯甲酸1-氯乙酯及0.11 mL(0.66

mL) 荷尼格氏鹼添加至 98 mg (0.22 mmol) 2-{(S)-1-[(3R,4S)-1-苄基-4-(4-氯-3-氟-苄基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-氯-吡啶溶解於甲苯 (5 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物且將粗物質溶解於 MeOH (5 mL) 中。將反應混合物在 85°C 下加熱 30 分鐘且在冷卻至室溫後，在真空下移除揮發物，且直接經管柱層析 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) 純化殘餘物，得到 75 mg (95%) 呈淡黃色油狀之標題化合物。ES-MS m/e: 355.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 式 VIII-B 之吡咯啉中間物

#### 吡咯啉 VIII-B-1

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



a) 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苄基)-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 EDC (0.14 g, 0.94 mmol)、HOBt (0.10 g, 0.94 mmol) 及 Et<sub>3</sub>N (0.11 mL, 1.1 mmol) 添加至哌啶-1,4-二甲酸單第三丁酯 (0.165 g, 0.72 mmol) 於 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，添加 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-

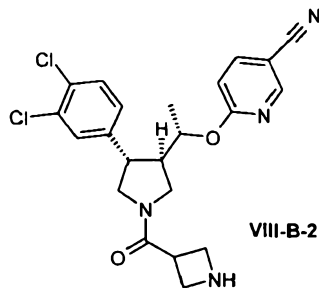
二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脛(VII-B-2, 0.26 g, 0.72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到0.29 g(91%)呈白色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 574.8 (M+H<sup>+</sup>)。

**b) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(吡啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脛(VIII-B-1)**

將6 mL TFA添加至4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.28 g, 0.50 mmol)於24 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，藉由添加1 M NaOH水溶液(直至pH=10)使反應中止，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮以得到0.237 g(99%)呈白色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 473.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**吡咯啉 VIII-B-2**

**6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脛**



**a) 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-**

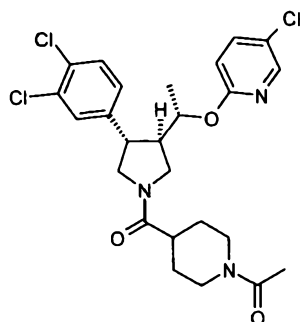
**(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯**

將 EDC(0.069 g, 0.36 mmol)、HOBt(0.048 g, 0.36 mmol)及 Et<sub>3</sub>N(0.06 mL, 0.42 mmol)添加至吡啶-1,3-二甲酸單第三丁酯(0.072 g, 0.36 mmol)於 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，添加 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-2, 0.10 g, 0.27 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到 0.14 g(98%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 545.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**b) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-2)**

將 1 mL TFA 添加至 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.14 g, 0.25 mmol)於 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，藉由添加 1 M NaOH 水溶液(直至 pH=10)使反應中止，且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取產物。將組合之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空下濃縮以得到 0.106 g(92%)呈白色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 445.1 (M+H<sup>+</sup>)。

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

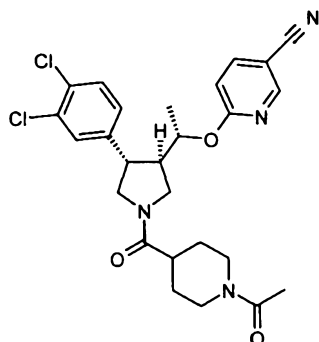
-吡咯啉中間物：5-氯-2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 524.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例2

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

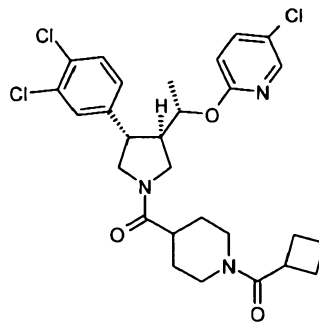
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-2)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 515.0 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例3

**[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-環丁烷羰基-哌啶-4-基)-甲酮**



根據通用程序I使以下兩者偶合：

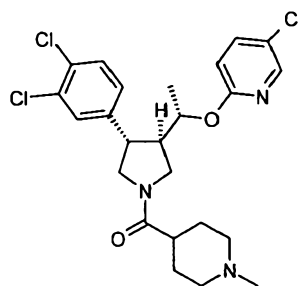
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：1-環丁烷羰基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 565.7 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例4

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

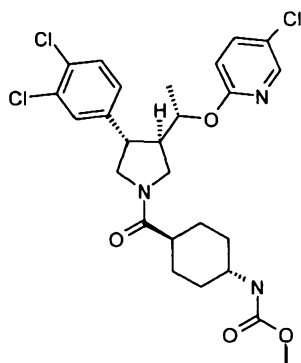
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：1-甲基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 496.04 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 5

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸甲酯



根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

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

- 羧酸：4-甲氧基羰基胺基-環己烷甲酸，

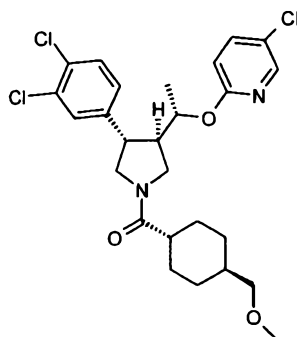
ES-MS  $m/e$ : 555.72 ( $M+H^+$ )。

**4-甲氧基羰基胺基-環己烷甲酸：**

將  $Et_3N$  (2 當量) 及 氯甲酸甲酯 (1.05 當量) 添加至反-4-胺基-環己烷甲酸甲酯 (市售) 於  $CH_2Cl_2$  中之攪拌溶液中。在室溫下持續攪拌隔夜。藉由添加  $H_2O$  使反應中止，用  $CH_2Cl_2$  萃取產物且用 1 M 鹽酸水溶液洗滌有機相。將組合之有機相經  $Na_2SO_4$  乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於  $MeOH$  中且添加 2 M  $KOH$  水溶液。將反應物在室溫下攪拌 4 小時，添加鹽酸水溶液直至  $pH=6$ ，且接著用  $EtOAc$  萃取產物。將組合之有機相經  $Na_2SO_4$  乾燥且在真空下濃縮以得到呈白色泡沫狀之標題產物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

## 實例 6

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲氧基甲基-環己基)-甲酮



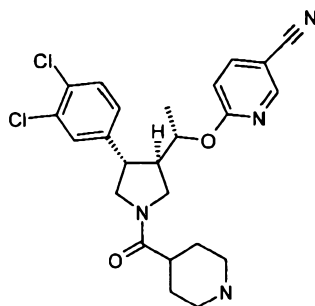
根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

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

-羧酸：4-甲氧基甲基-環己烷甲酸(JP60258141中所述)，  
ES-MS m/e: 526.8 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 7

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



a) 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯

將EDC(0.14 g, 0.94 mmol)、HOBt(0.10 g, 0.94 mmol)及Et<sub>3</sub>N(0.11 mL, 1.1 mmol)添加至哌啶-1,4-二甲酸單第三丁酯(0.165 g, 0.72 mmol)於20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-2, 0.26 g, 0.72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到0.29 g(91%)呈白色泡沫狀之標題化合物。

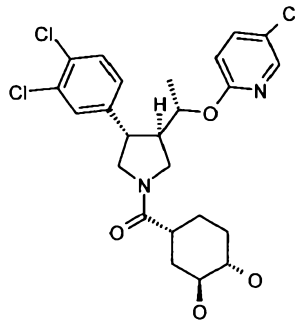
**b) 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)**

將6 mL TFA添加至4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.28 g, 0.50 mmol)於24 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，藉由添加1 M NaOH水溶液(直至pH=10)使反應中止，且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮以得到0.237 g(99%)呈白色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 473.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**實例 8**

**[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-基]-((2R,4S,5S)-3,4-二羥基-環己基)-**

**甲酮**



根據通用程序I使以下兩者偶合：

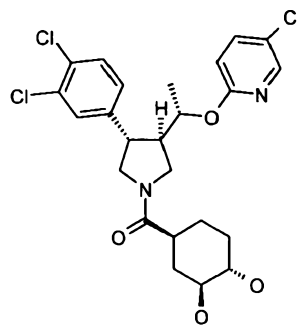
-吡咯啉中間物：5-氯-2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：(1R,3S,4S)-3,4-二羥基-環己烷甲酸(市售)，  
ES-MS m/e: 513.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例9

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-((2S,4S,5S)-3,4-二羥基-環己基)-

### 甲酮



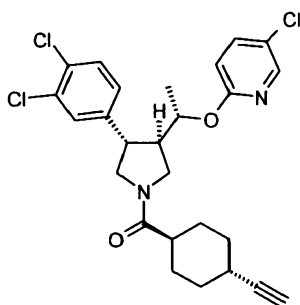
根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

-羧酸：(1S,3S,4S)-3,4-二羥基-環己烷甲酸(專利WO2006/016167中所述)，ES-MS m/e: 513.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 10

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-乙炔基-環己基)-甲酮



根據通用程序I使以下兩者偶合：

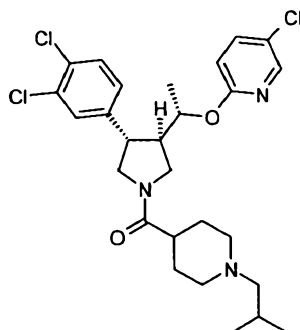
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：4-乙炔基-環己烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 506.9 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 11

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮



根據通用程序I使以下兩者偶合：

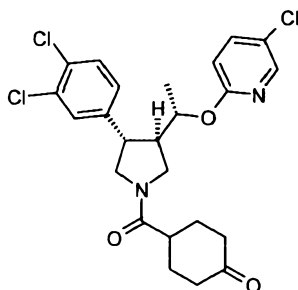
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：1-異丁基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 540.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 12

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己酮



根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

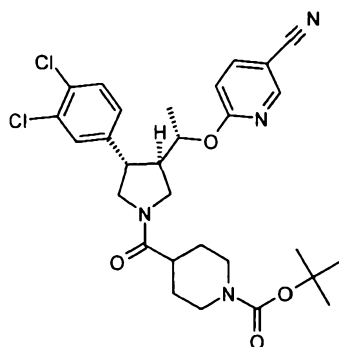
-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-1)

-羧酸：4-側氧基-環己烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 497.0 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 13

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯



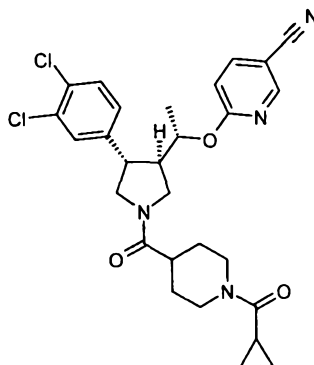
根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(VII-B-2)

-羧酸：哌啶-1,4-二甲酸單第三丁酯(市售)，ES-MS  $m/e$ : 572.7 ( $M+H^+$ )。

#### 實例 14

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

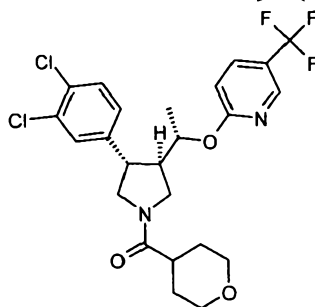
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS  $m/e$ : 540.9 ( $M+H^+$ )。

#### 實例 15

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(四氫吡喃-4-基)-甲酮



根據通用程序I使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-

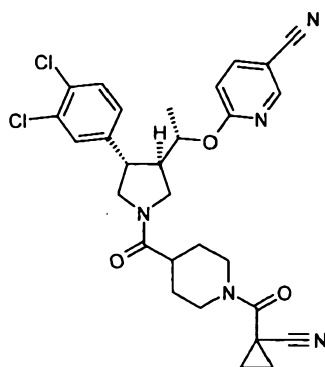
吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶(VII-B-3)

-羧酸：四氫吡喃-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 517.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 16

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-[1-(1-氰基-環丙烷羧基)-哌啶-4-羧基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

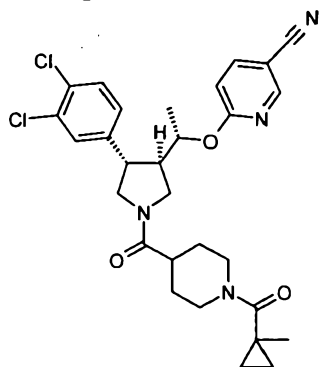
-吡咯啉中間物：6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-環丙基)-哌啶-4-羧基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：1-氰基-環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 566.4 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 17

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙基)-哌啶-4-羧基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

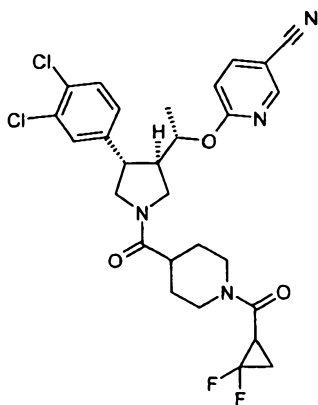
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啉-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：1-甲基-環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 555.2 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 18

6-((SR)-1-{(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(2,2-二氟-環丙烷羰基)-哌啉-4-羰基]-吡咯啉-3-基}-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

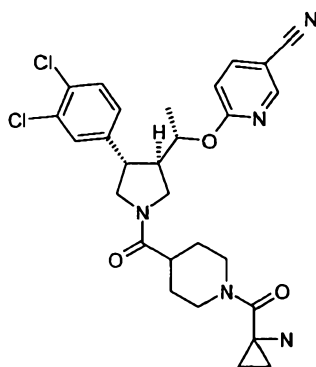
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啉-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：2,2-二氟-環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 577.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 19

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-胺基-環丙烷羰基)-哌啉-4-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

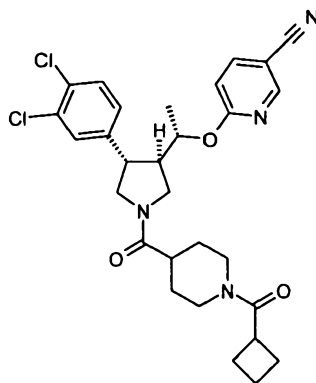
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：1-胺基-環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 556.2 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 20

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

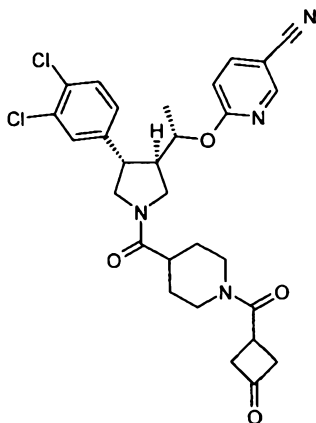
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-羧酸：環丁烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 555.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 21

6-((SR)-1-{(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(3-側氧基-環丁烷羧基)-哌啶-4-羧基]-吡咯啶-3-基}-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

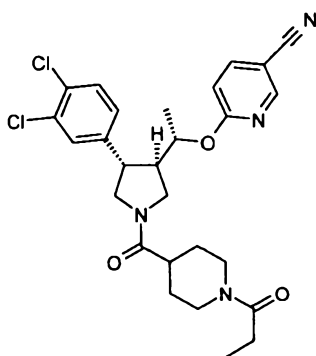
-吡咯啶中間物：6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羧基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈 (VIII-B-1)

-羧酸：3-側氧基-環丁烷甲酸 (市售)，

ES-MS  $m/e$ : 569.3 ( $M+H^+$ )。

## 實例 22

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(1-丙基哌啶-4-羧基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序 II 使以下兩者偶合：

-吡咯啶中間物：6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(1-丙基哌啶-4-羧基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈

1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

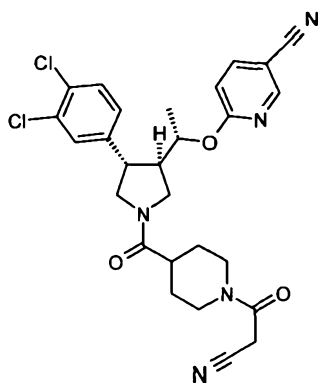
-鹽基氣：丙鹽基(市售)，

ES-MS m/e: 529.2 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 23

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-[1-(2-氰基-乙鹽基)-哌啶-4-羰基]-

4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-

1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈(VIII-B-1)

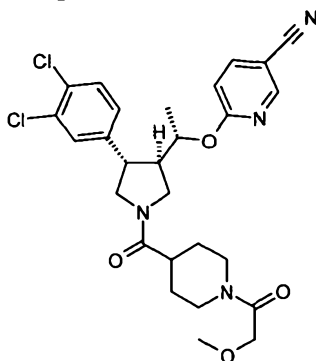
-羧酸：氰基乙酸(市售)，

ES-MS m/e: 540.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 24

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(2-甲氧基-

乙鹽基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序II使以下兩者偶合：

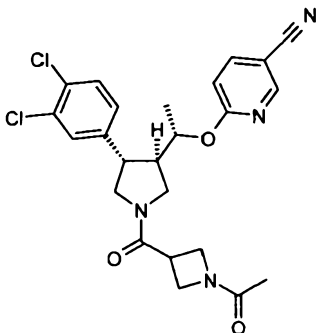
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-1)

-醯基氣：甲氧基乙醯氣(市售)，

ES-MS m/e: 545.2 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 25

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



根據通用程序II使以下兩者偶合：

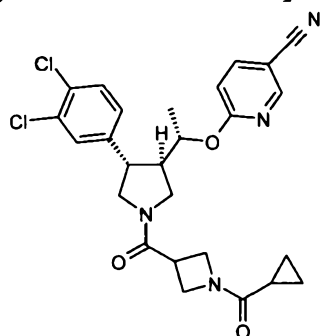
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-2)

-醯基氣：乙醯氣(市售)，

ES-MS m/e: 487.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 26

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

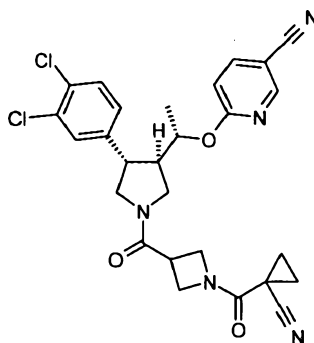
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶啉-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-2)

-羧酸：環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 513.4 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 27

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-氰基-環丙烷羰基)-吡啶啉-3-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

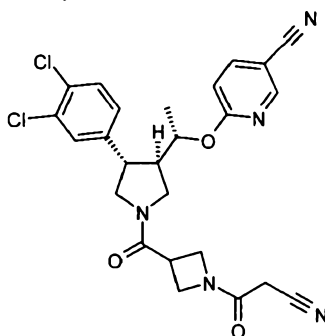
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶啉-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-2)

-羧酸：1-氰基-環丙烷甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 538.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 28

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(2-氰基-乙基)-吡啶啉-3-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

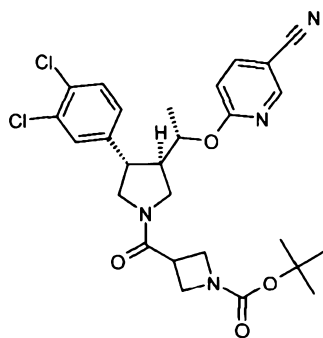
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VIII-B-2)

-羧酸：氰基乙酸(市售)，

ES-MS m/e: 512.4 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 29

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯



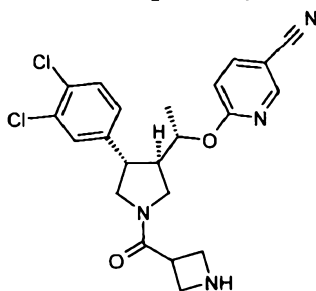
根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

-羧酸：吡啶-1,3-二甲酸單第三丁酯(市售)，ES-MS m/e: 545.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 30

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



**a) 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯**

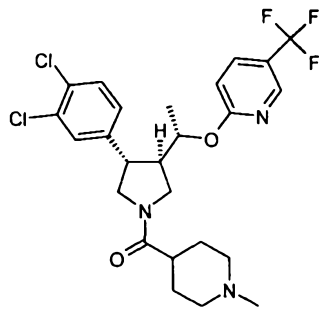
將 EDC(0.069 g, 0.36 mmol)、HOBt(0.048 g, 0.36 mmol)及 Et<sub>3</sub>N(0.06 mL, 0.42 mmol)添加至吡啶-1,3-二甲酸單第三丁酯(0.072 g, 0.36 mmol)於 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，添加 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(VII-B-2, 0.10 g, 0.27 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到 0.14 g(98%)呈白色固體狀之標題化合物。

**b) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(吡啶-3-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(VIII-B-2)**

將 1 mL TFA 添加至 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.14 g, 0.25 mmol)於 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，藉由添加 1 M NaOH 水溶液(直至 pH=10)使反應中止，且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取產物。將組合之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空下濃縮以得到 0.106 g(92%)呈白色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 445.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 31

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



根據通用程序I使以下兩者偶合：

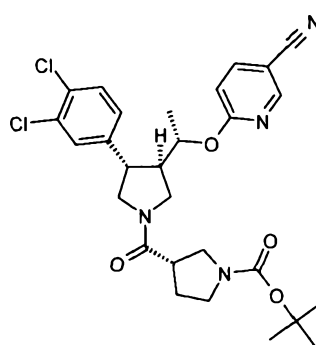
-吡咯啉中間物：2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶(VII-B-3)

-羧酸：1-甲基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 529.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 32

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((S)-5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



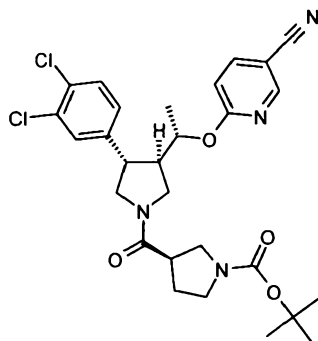
根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

-羧酸：(S)-吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁酯(市售)，ES-MS m/e: 558.7 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 33

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((R)-5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



根據通用程序I使以下兩者偶合：

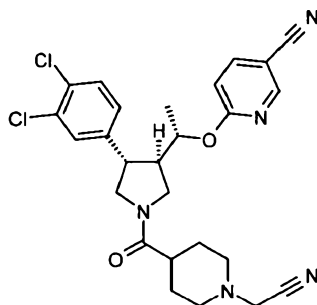
-吡咯啉中間物：6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(VII-B-2)

-羧酸：(R)-吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁酯(市售)，

ES-MS m/e: 558.7 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 34

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



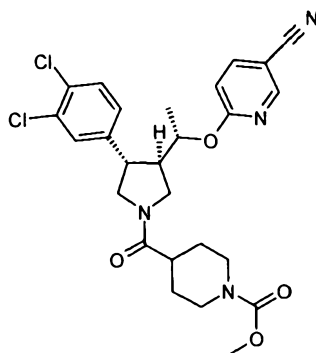
將NaH(2.4 mg, 純度55%, 0.056 mmol)添加至6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-

3-基]-乙氧基}-菸鹼脛(VIII-B-1)(25 mg, 0.053 mmol)於THF(2 mL)中之攪拌溶液中。10 min後，添加2-碘乙脛(13 mg, 0.079 mmol)且在室溫下持續攪拌隔夜。

用H<sub>2</sub>O使反應中止，且用EtOAc萃取產物。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在真空下濃縮且藉由管柱層析(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1)純化殘餘物以得到20 mg(74%)呈淺棕色泡沫狀之標題化合物。ES-MS m/e: 512.0 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 35

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-哌啶-1-甲酸甲酯

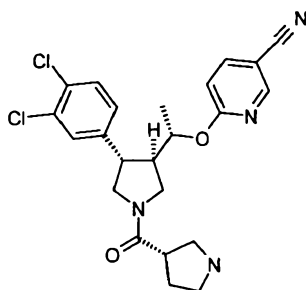


根據通用程序II使以下兩者偶合：

- 吡咯啶中間物：6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基]-菸鹼脛(VII-B-2)
- 氯甲酸酯：氯甲酸甲酯(市售)，ES-MS m/e: 531.6 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 36

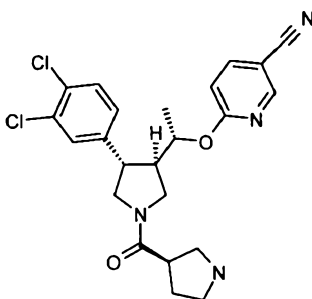
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(吡咯啶-3-羰基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基]-菸鹼脛



將 TFA(1 mL) 添加至 3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((S)-5-氨基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(上文所述)(80 mg, 0.140 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下持續攪拌 1 小時，且添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(直至 pH=8)。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取產物且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥組合之有機相。在真空下濃縮得到 64 mg(97%) 呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 459.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 37

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

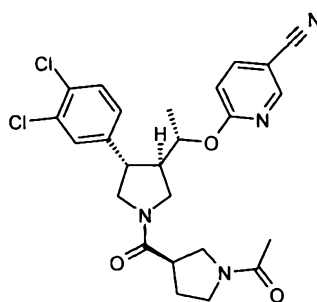


將 TFA(1 mL) 添加至 3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((R)-5-氨基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(上文所述)(80 mg, 0.140 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下持續攪拌 1 小時，且添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(直至 pH=8)。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃

取產物且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥組合之有機相。在真空下濃縮得到62 mg(94%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 459.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 38

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

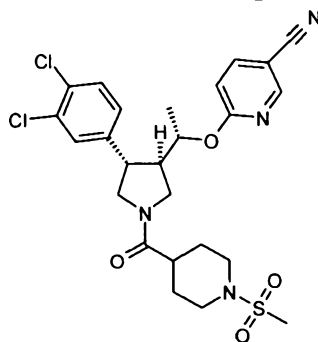


根據通用程序II使以下兩者偶合：

- 中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(吡咯啉-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(上文所述)
- 醯基氯：乙醯氯(市售)，ES-MS m/e: 500.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 39

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



根據通用程序II使以下兩者偶合：

- 吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-

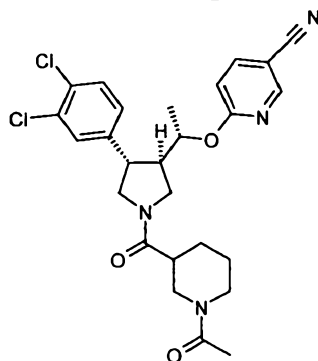
1-(哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞(VIII-B-1)

-磺醯氯：甲烷磺醯氯(市售)，

ES-MS m/e: 551.6 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例 40

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-乙醯基-哌啶-3-羰基)-4-(3,4-二  
氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞



根據通用程序I使以下兩者偶合：

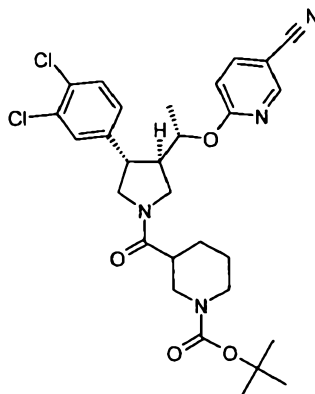
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-  
吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞(VII-B-2)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-3-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 515.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例 41

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-  
(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯



根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

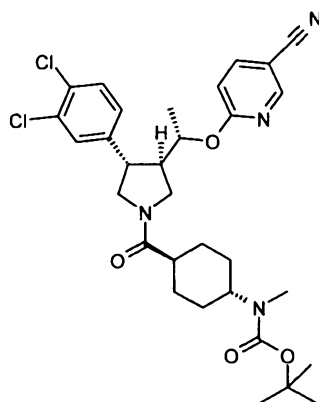
-羧酸：哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯(市售)，

ES-MS m/e: 573.2 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 42

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-甲基-胺基甲酸

### 第三丁酯



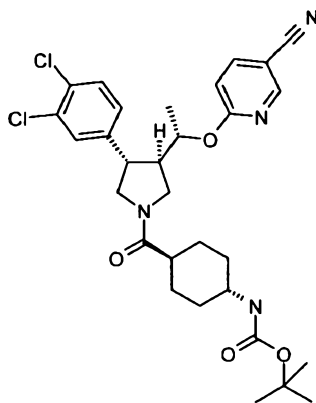
根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

-羧酸：反-4-(第三丁氧羰基-甲基-胺基)-環己烷甲酸(US20050065210中所述)，ES-MS m/e: 601.3 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 43

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯

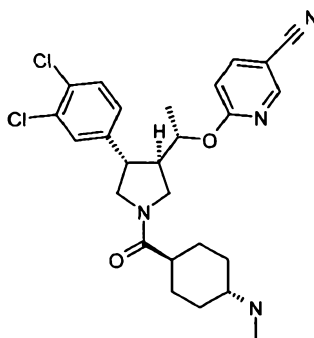


根據通用程序I使以下兩者偶合：

- 吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-2)
- 羧酸：反-4-第三丁氧羰基氨基-環己烷甲酸(市售)，ES-MS m/e: 587.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例 44

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(4-甲基氨基-環己烷羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈

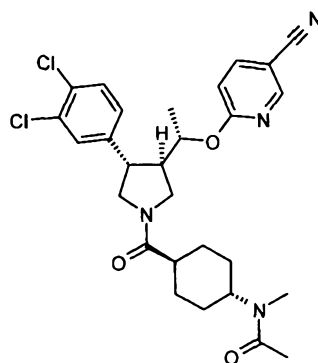


將TFA(1 mL)添加至上文所述之{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-甲基-氨基甲酸第三丁酯(30 mg, 0.050 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)中之攪拌溶液中。1小時後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液直至pH=8，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取產物。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥組合之有機相以得到呈無色油狀之標題產物

(25 mg, 98%)。ES-MS m/e: 500.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 45

N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-N-甲基-乙醯胺



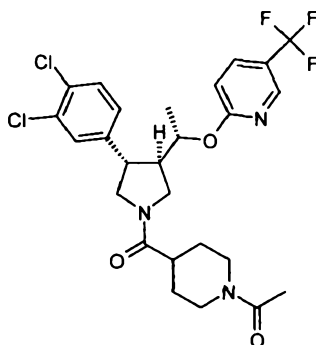
根據通用程序I使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼腈(VII-B-2)

-羧酸：4-(乙醯基-甲基-胺基)-環己烷甲酸(JP2006298909中所述)，ES-MS m/e: 542.9 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 46

1-(4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-基)-乙醯



根據通用程序I使以下兩者偶合：

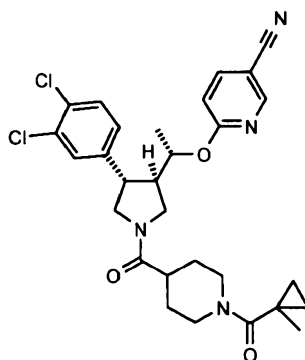
-吡咯啉中間物：2-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-5-三氟甲基-吡啶(VII-B-3)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 558.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 47

6-((SR)-1-{(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-羧基]-吡咯啉-3-基}-乙氧基)-菸鹼腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

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

-羧酸：1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸(下文所述)，

ES-MS m/e: 592.0 (M+H<sup>+</sup>)。

1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸：

a) 1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸乙酯

將EDC(27.10 g, 0.141 mol)、HOBt(19.10 g, 0.141 g)及Et<sub>3</sub>N(35.93 mL, 0.259 mol)添加至1-甲基-環丙烷甲酸(14.4 g, 0.144 mol)於200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加哌啶-4-甲酸乙酯(18.90 g, 0.120 mol)。

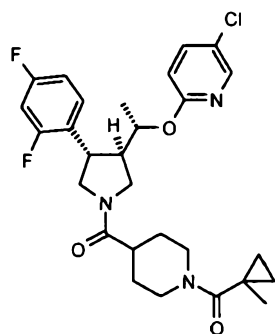
將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將組合之有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮。管柱層析 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{H}$ , 1:1) 得到 26.1 g (92%) 呈淡黃色油狀之標題化合物。

#### b) 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸

將  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (6.86 g, 0.163 mol) 添加至 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸乙酯 (26.09 g, 0.109 mol) 於 THF、EtOH 及  $\text{H}_2\text{O}$  (1/1/1) 之 500 mL 混合物中之攪拌溶液中。在室溫下 1 小時後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中且用 1 M 鹽酸水溶液洗滌有機相。將有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下蒸發以得到 19.8 g (86%) 呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS  $m/e$ : 212.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

#### 實例 48

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啶-1-基]-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮



根據通用程序 I 使以下兩者偶合：

-吡咯啶中間物：5-氯-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基]-吡啶 (VII-B-4)

-羧酸：1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸(下文所述)，  
ES-MS m/e: 532.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸：**

**a) 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸乙酯**

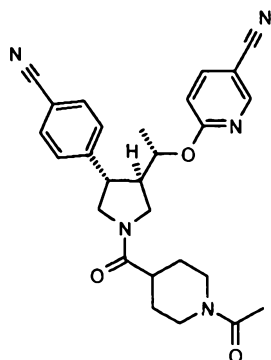
將EDC(27.10 g, 0.141 mol)、HOBt(19.10 g, 0.141 g)及Et<sub>3</sub>N(35.93 mL, 0.259 mol)添加至1-甲基-環丙烷甲酸(14.4 g, 0.144 mol)於200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加哌啶-4-甲酸乙酯(18.90 g, 0.120 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到26.1 g(92%)呈淡黃色油狀之標題化合物。

**b) 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸**

將LiOH·H<sub>2</sub>O(6.86 g, 0.163 mol)添加至1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸乙酯(26.09 g, 0.109 mol)於THF、EtOH及H<sub>2</sub>O(1/1/1)之500 mL混合物中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中且用1 M鹽酸水溶液洗滌有機相。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下蒸發以得到19.8 g(86%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 212.1 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例49

**6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-乙醯基-哌啶-4-羰基)-4-(4-氟基-苯基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-菸鹼脛**



根據通用程序I使以下兩者偶合：

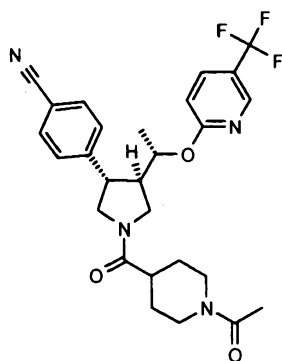
-吡咯啉中間物：6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-氰基-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼腈(VII-B-5)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 472.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例 50

4-{(3SR,4RS)-1-(1-乙醯基-哌啶-4-羧基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

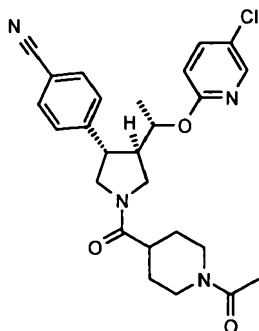
-吡咯啉中間物：4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VII-B-6)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 515.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 51

4-{(3SR,4RS)-1-(1-乙醯基-哌啶-4-羧基)-4-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈



根據通用程序I使以下兩者偶合：

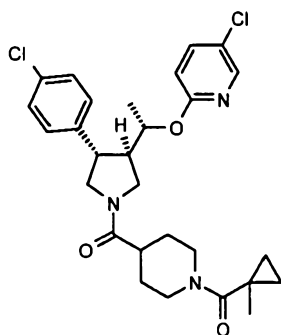
-吡咯啉中間物：4-{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-苯甲腈(VII-B-7)

-羧酸：1-乙醯基-哌啶-4-甲酸(市售)，

ES-MS m/e: 481.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 52

{(3S,4R)-3-(4-氯-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-基]-甲酮



根據通用程序I使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：5-氯-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-吡啶(VII-B-8)

-羧酸：1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸(下文所述)，

ES-MS m/e: 530.1 (M+H<sup>+</sup>)。

**1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸：**

**a) 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸乙酯**

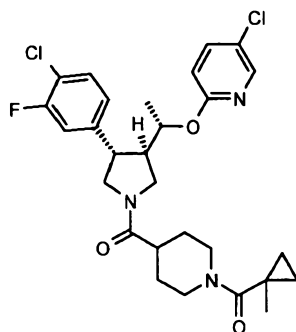
將EDC(27.10 g, 0.141 mol)、HOBT(19.10 g, 0.141 g)及Et<sub>3</sub>N(35.93 mL, 0.259 mol)添加至1-甲基-環丙烷甲酸(14.4 g, 0.144 mol)於200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加哌啶-4-甲酸乙酯(18.90 g, 0.120 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮。管柱層析(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1)得到26.1 g(92%)呈淡黃色油狀之標題化合物。

**b) 1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸**

將LiOH.H<sub>2</sub>O(6.86 g, 0.163 mol)添加至1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸乙酯(26.09 g, 0.109 mol)於THF、EtOH及H<sub>2</sub>O(1/1/1)之500 mL混合物中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中且用1 M鹽酸水溶液洗滌有機相。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下蒸發以得到19.8 g(86%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 212.1 (M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 53

**{(3S,4R)-3-(4-氯-3-氯-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吡咯啶-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮**



根據通用程序I使以下兩者偶合：

-吡咯啉中間物：5-氯-2-{(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-氯-3-氟-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-吡啶(VII-B-9)

-羧酸：1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸(下文所述)，  
ES-MS  $m/e$ : 548.2 ( $M+H^+$ )。

**1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸：**

**a) 1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸乙酯**

將EDC(27.10 g, 0.141 mol)、HOBt(19.10 g, 0.141 g)及 $Et_3N$ (35.93 mL, 0.259 mol)添加至1-甲基-環丙烷甲酸(14.4 g, 0.144 mol)於200 mL  $CH_2Cl_2$ 中之攪拌溶液中。在室溫下1小時後，添加哌啶-4-甲酸乙酯(18.90 g, 0.120 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著傾至水上且用 $CH_2Cl_2$ 萃取。將組合之有機相經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空下濃縮。管柱層析( $SiO_2$ ,  $EtOAc/H$ , 1:1)得到26.1 g(92%)呈淡黃色油狀之標題化合物。

**b) 1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸**

將 $LiOH \cdot H_2O$ (6.86 g, 0.163 mol)添加至1-(1-甲基-環丙烷羧基)-哌啶-4-甲酸乙酯(26.09 g, 0.109 mol)於THF、EtOH及 $H_2O$ (1/1/1)之500 mL混合物中之攪拌溶液中。在室溫下1

小時後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中且用1 M鹽酸水溶液洗滌有機相。將有機相經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空下蒸發以得到19.8 g(86%)呈白色固體狀之標題化合物。ES-MS m/e: 212.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98 11 92 68

※ 申請日： 98. 6. 0 9

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

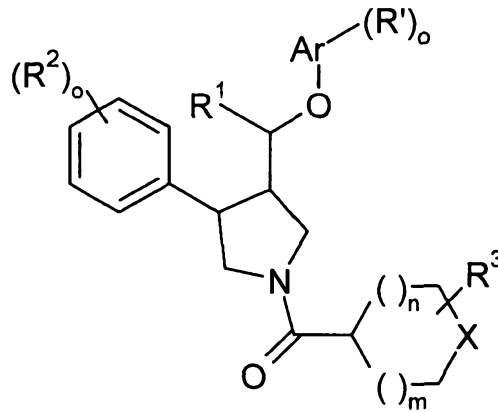
作為NK3受體拮抗劑之吡咯啉醚衍生物

PYRROLIDINE ETHER DERIVATIVES AS NK3 RECEPTOR

ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物：

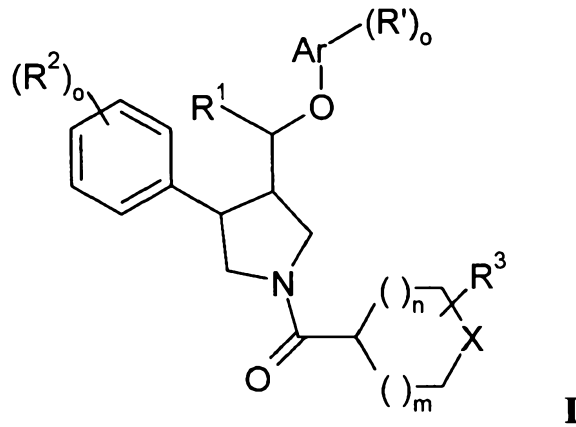


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R'$ 、 $Ar$ 、 $o$ 、 $n$  及  $m$  如本說明書中所定義。

已發現本發明化合物為用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症 (ADHD) 之高潛力 NK-3 受體拮抗劑。

## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to a compounds of formula I

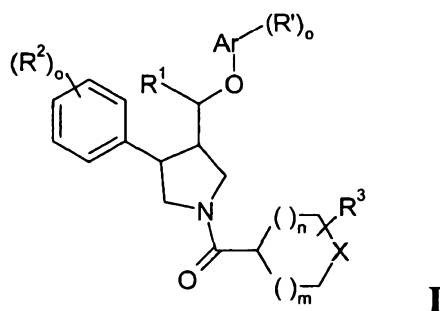


wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R'$ ,  $Ar$ ,  $o$ ,  $n$  and  $m$  are as defined in the specification.

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

## 七、申請專利範圍：

1. 一種通式I化合物，



其中：

R<sup>1</sup> 為氫或低碳烷基；R<sup>2</sup> 為低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基或為鹵素或CN，且若o為2，則可彼此獨立；

Ar 為芳基或雜芳基；

R' 為氫、低碳烷基、鹵素、氰基或經鹵素取代之低碳烷基；

R<sup>3</sup> 為氫、低碳烷基或羥基；X 為 -CH(R<sup>4</sup>)-、-N(R<sup>4'</sup>)-或 -O-；

R<sup>4</sup> 為氫、羥基、=O、低碳烷基、低碳炔基、-S(O)<sub>2</sub>-低碳烷基、-C(O)-低碳烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>O-低碳烷基、-CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>CN、-C(O)-環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、=O或經胺基取代，或R<sup>4</sup>為 -C(O)O-低碳烷基、-NH-低碳烷基、-NRC(O)O-低碳烷基、-NRC(O)-低碳烷基或 -CH<sub>2</sub>O-低碳烷基；且

R<sup>4'</sup> 為氫、低碳烷基、-S(O)<sub>2</sub>-低碳烷基、-C(O)-低碳烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>-O-低碳烷基、-CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CN、

-C(O)CH<sub>2</sub>CN、-C(O)-環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、=O或經胺基取代，或R<sup>4'</sup>為-C(O)O-低碳烷基或-CH<sub>2</sub>O-低碳烷基；

R 為氫或低碳烷基；或

R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>可與其所連接之碳原子一起形成5員或6員非芳環或

R<sup>3</sup>及R<sup>4'</sup>可與其所連接之氮原子及碳原子一起形成5員或6員非芳環；

當 n 為0時，m為0、1或2；或

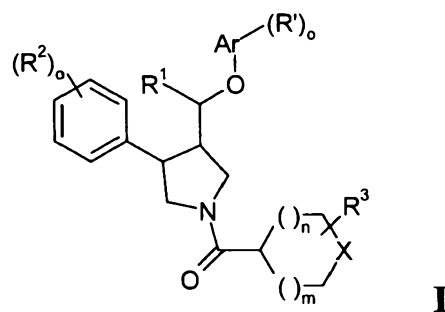
當 n 為1時，m為0或1；

n 為0或1；

o 為0、1、2或3；

或其醫藥學上具活性之鹽、外消旋混合物、對映異構體、光學異構體或互變異構形式。

2. 如請求項1之式I化合物，



其中：

R<sup>1</sup> 為低碳烷基；

R<sup>2</sup> 為鹵素或CN，且若o為2，則可彼此獨立；

- Ar 為雜芳基；
- R' 為鹵素、氰基或經鹵素取代之低碳烷基；
- R<sup>3</sup> 為氫或羥基；
- X 為 -CH(R<sup>4</sup>)-、-N(R<sup>4'</sup>)-或-O-；
- R<sup>4</sup> 為氫、羥基、=O、低碳炔基、-S(O)<sub>2</sub>-低碳烷基，或為 -NH- 低碳烷基、-NRC(O)O- 低碳烷基、-NRC(O)- 低碳烷基或 -CH<sub>2</sub>O- 低碳烷基；且
- R<sup>4'</sup> 為氫、低碳烷基、-S(O)<sub>2</sub>-低碳烷基、-C(O)- 低碳烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>-O- 低碳烷基、-CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>CN、-C(O)-環烷基，其中該環烷基視情況經氰基、低碳烷基、一或兩個鹵素原子、=O 或經胺基取代，或 R<sup>4'</sup> 為 -C(O)O- 低碳烷基；
- R 為氫或低碳烷基；或
- 當 n 為 0 時，m 為 0、1 或 2；或
- 當 n 為 1 時，m 為 0 或 1；
- n 為 0 或 1；
- o 為 1 或 2；

或其醫藥學上具活性之鹽、外消旋混合物、對映異構體、光學異構體或互變異構形式。

3. 如請求項 2 之式 I 化合物，其中 Ar 為吡啶基。
4. 如請求項 3 之式 I 化合物，其中 X 為 -CH(R<sup>4</sup>)-。
5. 如請求項 4 之式 I 化合物，其中該等化合物為：

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啶-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸甲

酯；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-甲氧基甲基-環己基)-甲酮；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(4-乙炔基-環己基)-甲酮；  
4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己酮；

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯；

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯；或

N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-環己基}-N-甲基-乙醯胺。

6. 如請求項3之式I化合物，其中X為-N(R<sup>4</sup>)-。

7. 如請求項6之式I化合物，其中該等化合物為：

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

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-乙醯基-哌啶-4-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-環丁烷羰基-哌啶-4-基)-甲酮；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-基]-(1-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯基-吡啶-2-基氧基)-乙基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-1-羰基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-環丙烷羰基-哌啶-4-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-胺基-環丙烷羰基)-哌啶-4-羰基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-環丁烷羰基-哌啶-4-羰基)-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(3-側氧基-環丁烷羰基)-哌啶-4-羰基]-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-(1-丙醯基-哌啶-4-羰基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(2-氯基-乙醯基)-哌啶-4-羰

基]-4-(3,4-二氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基}-菸鹼脞；

6-((SR)-1-{(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啉-4-羰基]-吡咯啉-3-基}-乙氧基)-菸鹼脞；

1-(4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啉-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-羰基}-哌啉-1-基)-乙酮；

6-((SR)-1-{(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啉-4-羰基]-吡咯啉-3-基}-乙氧基)-菸鹼脞；

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-氯-吡啉-2-基氧基)-乙基]-4-(2,4-二氟-苯基)-吡咯啉-1-基]-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啉-4-基]-甲酮；

{(3S,4R)-3-(4-氯-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啉-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啉-4-基]-甲酮；或

{(3S,4R)-3-(4-氯-3-氟-苯基)-4-[(S)-1-(5-氯-吡啉-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-[1-(1-甲基-環丙烷羰基)-哌啉-4-基]-甲酮。

8. 如請求項3之式I化合物，其中X為-O-。

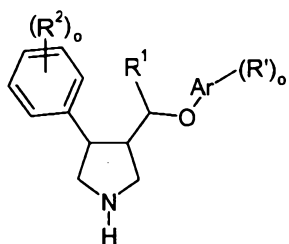
9. 如請求項8之式I化合物，其中該化合物為：

{(3SR,4RS)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-[(SR)-1-(5-三氟甲基-吡啉-2-基氧基)-乙基]-吡咯啉-1-基}-(四氫哌喃-4-基)-甲酮。

10. 一種用於製備如請求項1之式I化合物之方法，該方法包

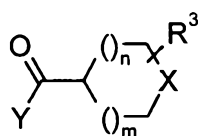
含：

a) 使下式化合物



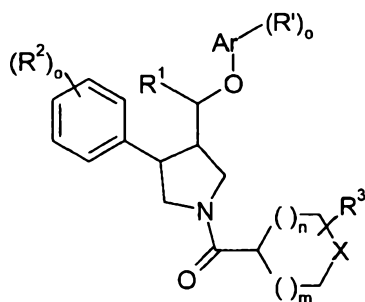
VII

與下式之合適鹵基或羧酸偶合，



其中Y為鹵素或羥基，

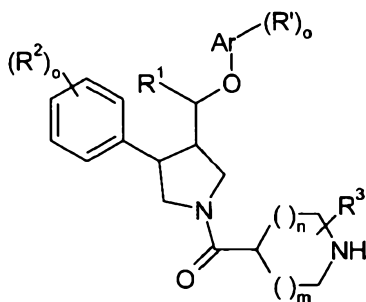
以得到下式化合物



I

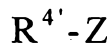
其中取代基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R'、R<sup>3</sup>、X及Ar及定義o、n及m如上文所述，

b) 使下式化合物



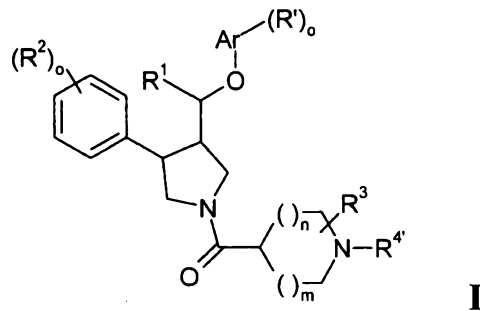
VIII

與下式化合物反應



其中 Z 為鹵素，

以得到下式化合物



其中取代基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R'$  及 Ar 及定義  $o$ 、 $n$  及  $m$  如上文所述，或

必要時，使該等所獲得之化合物轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

11. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其係由如請求項 10 之方法或由等價方法來製備。
12. 一種藥劑，其含有一或多種如請求項 1 至 9 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
13. 如請求項 12 之藥劑，其用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症 (ADHD)。
14. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之化合物之用途，其用於製造用於治療抑鬱、疼痛、精神病、帕金森氏病、精神分裂症、焦慮及注意力不足過動症 (ADHD) 之藥劑。

**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**