202317534

(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 202317534 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111122266 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/10 (2006.01)* *C07D403/10 (2006.01)*
*C07D401/14 (2006.01)* *A61K31/4523 (2006.01)*
*A61K31/4025 (2006.01)* *A61K31/397 (2006.01)*
*A61K31/4545 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/16 美國 63/211,313

(71)申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：辛克揚子 傑佛瑞 M SCHKERYANTZ, JEFFREY M. (US)；沃瑪 凱倫 WORM, KARIN (DE)；馬入林 MA, RULIN (CN)；帕柏 派崔克 W PAPA, PATRICK W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 369 頁

(54)名稱

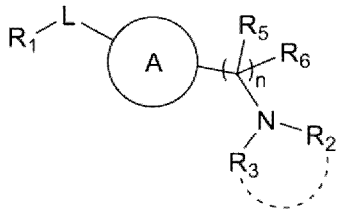
用於治療神經退化性疾病之含羧酸吖丁啶基化合物

(57)摘要

本文提供用於調節 S1P5 之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供該等化合物及組合物以供治療神經疾病。

Provided herein are compounds and compositions thereof for modulating S1P5. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment of neurological diseases.

特徵化學式：




(I)

2023.1 專利案號：111122266
2023.1 [illegible]

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療神經退化性疾病之含羧酸吖丁啶基化合物

【英文發明名稱】

CARBOXYLIC ACID CONTAINING AZETIDINYL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

【中文】

本文提供用於調節S1P5之化合物及其組合物。在一些實施例中，提供該等化合物及組合物以供治療神經疾病。

【英文】

Provided herein are compounds and compositions thereof for modulating S1P5. In some embodiments, the compounds and compositions are provided for treatment of neurological diseases.

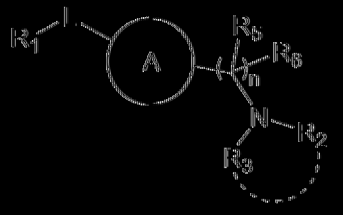
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療神經退化性疾病之含羧酸吖丁啶基化合物

【英文發明名稱】

CARBOXYLIC ACID CONTAINING AZETIDINYL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於化合物、組合物及其製備方法，以及該等化合物及組合物用於治療神經退化性疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 神經鞘胺醇-1-磷酸鹽(S1P；(2S,3R,4E)-2-胺基-3-羥基十八-4-烯基-1-磷酸鹽)為藉由細胞中神經鞘脂之代謝轉換及藉由分泌性神經鞘胺醇激酶之細胞外作用而合成的生物活性神經鞘脂。S1P結合且刺激作為質膜定位G蛋白偶聯受體的內皮細胞分化基因家族(EDG受體)之成員。此受體家族之五個成員為S1P1 (EDG-1)、S1P2 (EDG-5)、S1P3 (EDG-3)、S1P4 (EDG-6)及S1P5 (EDG-8)。S1P介導多種細胞反應，包括增殖、細胞骨架組織及遷移、黏著及緊密連接組裝以及形態發生。

【0003】 S1P5主要表現於中樞神經系統中。特定言之，S1P5高度表現於寡樹突細胞(oligodendrocyte)(寡樹突神經膠質細胞(oligodendroglia))及寡樹突細胞先驅細胞(Jaillard, C.等人, *J. Neuroscience*, **2005**, 25(6), 1459-1469；Novgorodov, A. S.等人, *FASEB J.*, **2007**, 21, 1503-1514)。寡樹突細胞為藉由結合於神經細胞之軸突形成髓鞘(髓磷脂)的膠細胞。結合於S1P5之化合物可調節S1P5功能且可適用

於治療神經退化性疾病。

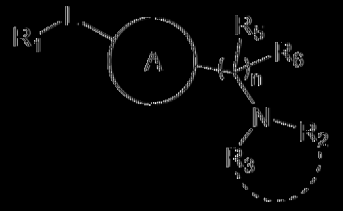
[0004] 因此，在一個態樣中，本發明提供調節S1P5的用於治療神經退化性疾病的化合物。

[發明內容]

[0005] 在某些實施例中，本文描述用於調節S1P5之化合物及其組合物。在各種實施例中，化合物及其組合物可用於治療神經退化性疾病。

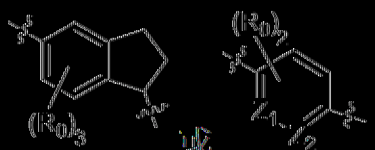
[0006] 參考實施方式及實例可更全面理解本發明實施例，實施方式及實例意欲例示非限制性實施例。

[0007] 實施例1為一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  或 ；

$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_0$或N；

L為視情況經1至5個獨立地選自鹵素及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的吖丁啶基；

各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$環烷基、鹵素、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基，

或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_1$為$C_6$-$C_{10}$芳基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至5個R基團

取代，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子；

各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基，

或兩個R'基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_2$為H或$C_1$-$C_6$烷基；

$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；

或$R_2$與$R_3$之間的虛線表示其中$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基的環結構，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$；

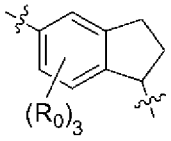
x為1至5；

各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基；

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_6$烷基；且

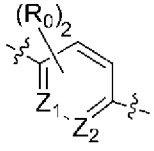
n為0或1。

【0008】 實施例2為如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為 

。

【0009】 實施例3為如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為 

。

【0010】 實施例4為如實施例3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

$Y_1$及$Y_2$各自獨立地為$CR_0$。

〔0011〕實施例5為如實施例3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Y_1$為N；且

$Y_2$為$CR_0$。

〔0012〕實施例6為如實施例3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Y_1$為$CR_0$；且

$Y_2$為N。

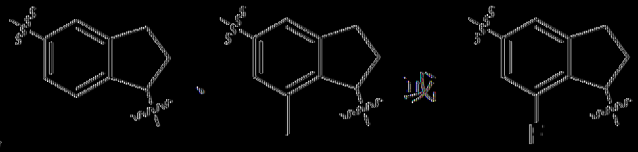
〔0013〕實施例7為如實施例1至6中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_3$烷基、$C_3$-$C_5$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基，或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合苯基。

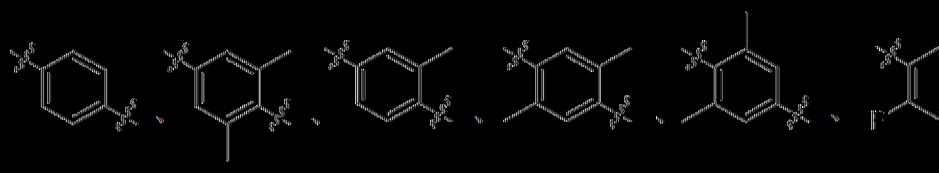
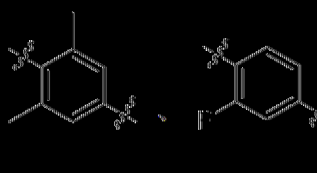
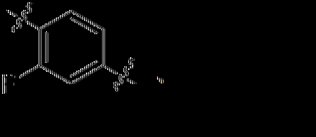
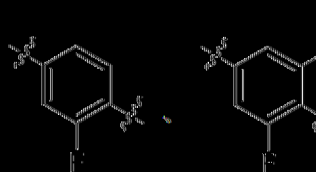
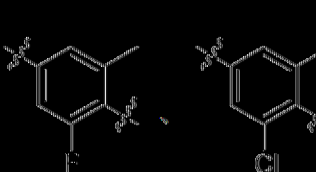
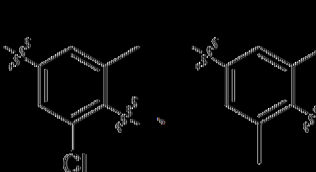
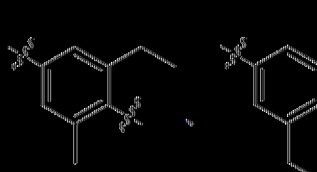
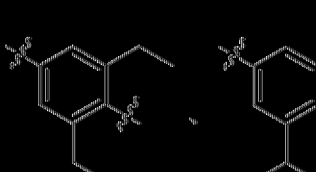
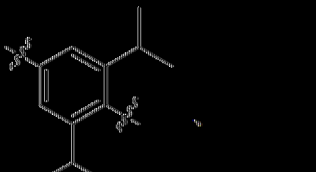
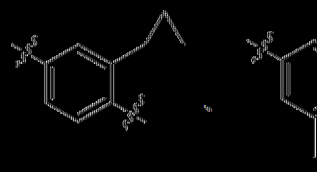
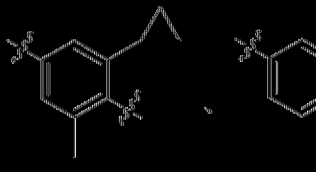
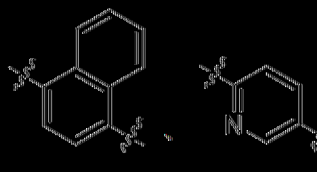
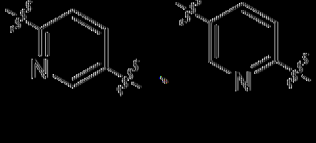
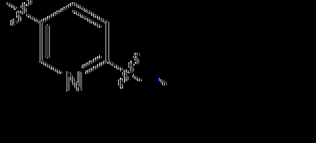
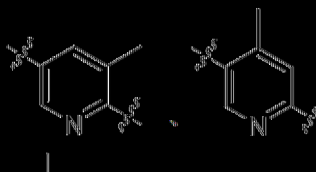
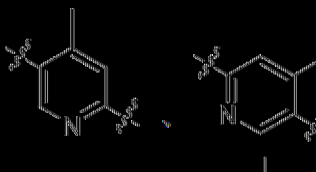
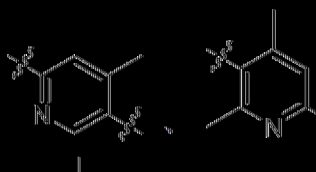
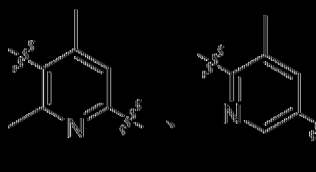
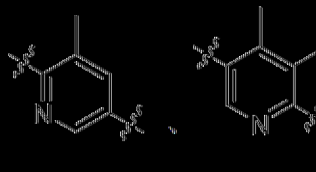
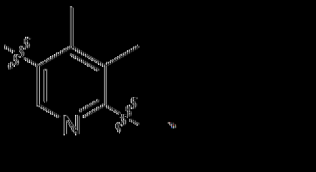
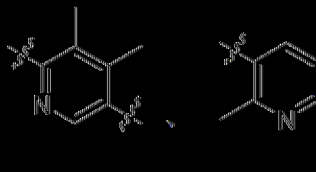
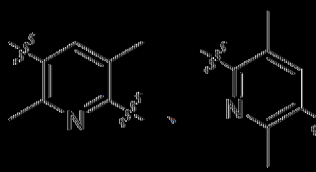
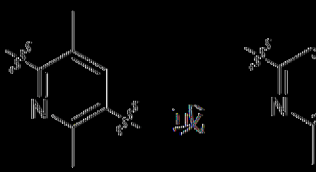
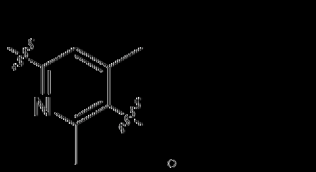
〔0014〕實施例8為如實施例7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_0$獨立地為H、-CN、甲基、乙基、異丙基、環丙基、Cl、F、$CF_3$或$OCH_3$，或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合苯基。

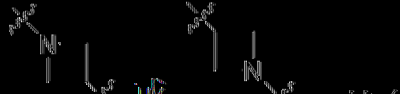
〔0015〕實施例9為如實施例1、2、7及8中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  。

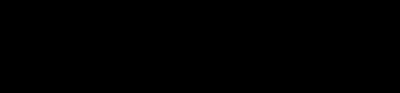
〔0016〕實施例10為如實施例1及3至8中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  、、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

〔0017〕實施例11為如實施例1至10中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

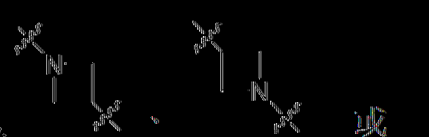
L為  或  ，其各自視情況經1至2個獨立地選自鹵基及C1-C3烷基之取代基取代。

〔0018〕實施例12為如實施例11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為  或  ，其各自視情況經一個F、Cl或甲基取代。

〔0019〕實施例13為如實施例12之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中：

L為  。

〔0020〕實施例14為如實施例1至13中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為苯基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至3個$R'$基團取代，其中該雜芳基含有1至2個選自氮及氧之雜原子。

〔0021〕實施例15為如實施例14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為視情況經1至3個$R'$基團取代之苯基。

〔0022〕實施例16為如實施例1至15中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R'$獨立地為鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基，或兩個$R'$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

〔0023〕實施例17為如實施例16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R'$獨立地為鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_3$-$C_6$環烷基，

或兩個$R'$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

〔0024〕實施例18為如實施例17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

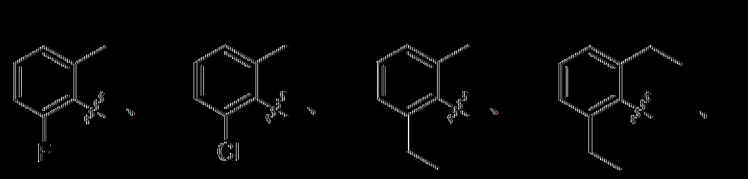
各$R'$獨立地為F、Cl、甲基、乙基、異丙基、$CHF_2$或環丙基，

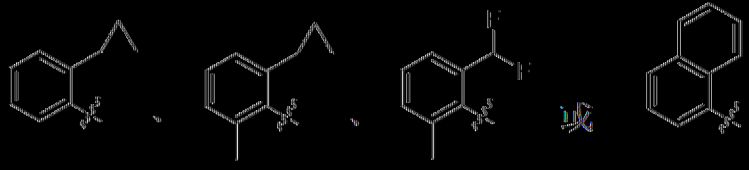
或兩個$R'$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

〔0025〕實施例19為如實施例1至18中任一例之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽，其中：

$R_1$為 





或 。

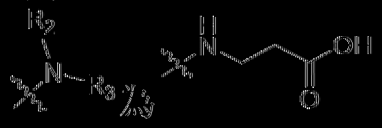
〔0026〕實施例20為如實施例1至19中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_2$為H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；且

x為1至3。

〔0027〕實施例21為如實施例20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

 。

〔0028〕實施例22為如實施例1至19中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至3個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。

〔0029〕實施例23為如實施例22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

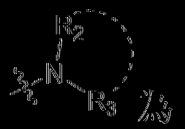
各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧

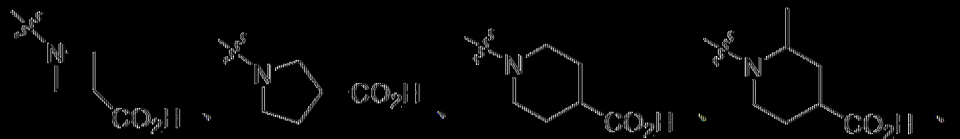
其。

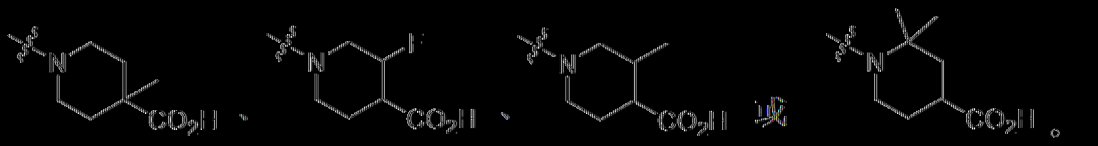
〔0030〕實施例24為如實施例23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_4$獨立地為$-CO_2H$、甲基、F、Cl、$-CF_3$或$-OCH_3$。

〔0031〕實施例25為如實施例1至19及22至24中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：


為







。

〔0032〕實施例26為如實施例1至25中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n為0。

〔0033〕實施例27為如實施例1至25中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n為1。

〔0034〕實施例28為如實施例27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_3$烷基。

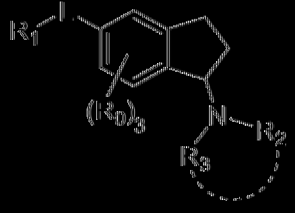
〔0035〕實施例29為如實施例28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_5$及$R_6$獨立地為H或甲基。

〔0036〕實施例30為如實施例29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

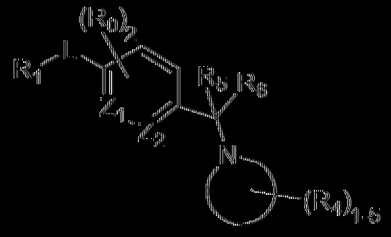
$CR_5R_6$為$CH_2$、$CH(CH_3)$或$C(CH_3)_2$。

〔0037〕實施例31為如實施例1、2及7至9及11至26中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)：

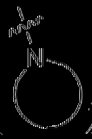


(II)。

〔0038〕實施例32為實施例1、3至8、10至19、22至25及27至30中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(III)：



(III)

 為4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為$CO_2H$。

〔0039〕實施例33為一種選自表1化合物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

〔0040〕實施例34為一種醫藥組合物，其包含如實施例1至33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

〔0041〕實施例35為一種調節1-磷酸神經鞘胺醇受體5 (sphingosine 1-phosphate receptor 5；S1P5)的方法，其包含使S1P5與有效量之如實施

例1至33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如實施例34之醫藥組合物接觸。

【0042】 實施例36為一種治療有需要之個體之神經疾病的方法，其包含向該個體投與有效量之如實施例1至33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如實施例34之醫藥組合物。

【0043】 實施例37為如實施例36之方法，其中該神經疾病為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或多發性硬化症。

【實施方式】

**相關申請之交互參考**

【0044】 本申請案主張2021年6月16日申請之美國臨時申請案第63/211,313號之優先權，該申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中以用於任何目的。

**定義**

【0045】 如本文所用，術語「包含(comprising)」及「包括(including)」可互換使用。術語「包含」及「包括」應解釋為指定所提及之所述特徵或組分之存在，但不排除一或多個特徵或組分或其群之存在或添加。另外，術語「包含」及「包括」意欲包括術語「由...組成」所涵蓋的實例。因此，術語「由...組成」可用於代替術語「包含」及「包括」，以提供本發明之更特定實施例。

【0046】 術語「由...組成」意謂標的物具有至少90%、95%、97%、98%或99%之所陳述特徵或由其組成之組分。在另一實施例中，術語「由...組成」自任何隨後列舉之範疇中將除對欲達成之技術效果而言並非必需之特徵或組分之外的任何其他特徵或組分排除。

【0047】 如本文所用，術語「或」應解釋為包括性的「或」，意指任一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂以下中之任一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。此定義之例外將僅在要素、功能、步驟或動作之組合以一些方式固有地相互排斥時出現。

【0048】 在本說明書中，除非另有指示，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍均理解為包括所列舉範圍內之任何整數值，且適當時包括其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。此外，除非另有指示，否則本文中所列舉之與諸如聚合物亞單元、尺寸或厚度之任何物理特徵有關之任何數值範圍應理解為包括所列舉範圍內之任何整數。如本文所用，除非另有指示，否則術語「約」及「大約」意謂所指示範圍、值或結構之±20%、±10%、±5%或±1%。

【0049】 「烷基」基團為具有1至10個碳原子($C_1$-$C_{10}$烷基)、典型地1至8個碳($C_1$-$C_8$烷基)或在一些實施例中1至6個($C_1$-$C_6$烷基)、1至3個($C_1$-$C_3$烷基)或2至6個($C_2$-$C_6$烷基)碳原子的飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環烴。在一些實施例中，烷基為飽和烷基。代表性飽和烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、三級戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及其類似基團。在一些實施例中，烷基為不飽和烷基，亦稱為烯基或炔基。「烯基」為含有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。「炔基」為含有一或多個碳-碳參鍵之烷基。不飽和烷基之實例尤其包括但不限於乙烯基、烯丙基、 -$CH=CH(CH_3)$、-$CH=C(CH_3)_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-$C(CH_3)=CH(CH_3)$、-$C(CH_2CH_3)=CH_2$、-$C\equiv CH$、-$C\equiv C(CH_3)$、-$C\equiv C(CH_2CH_3)$、-$CH_2C\equiv CH$、

-$CH_2C{\equiv}C(CH_3)$及-$CH_2C{\equiv}C(CH_2CH_3)$。烷基可經取代或未經取代。當稱本文所描述之烷基「經取代」時，該等烷基可經任何一或多個取代基取代，如本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之彼等取代基，以及鹵素；羥基；烷氧基；環烷基氧基、芳氧基、雜環基氧基、雜芳基氧基、雜環烷基氧基、環烷基烷氧基、芳烷氧基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環烷基烷氧基；側氧基(=O)；胺基、烷基胺基、環烷基胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、雜環烷基胺基、環烷基烷基胺基、芳烷基胺基、雜環基烷基胺基、雜芳烷基胺基、雜環烷基烷基胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脒基；胍基；烯胺基(enamino)；醯胺基；磺醯基胺基；脲、硝基脲；肟；羥基胺基；烷氧基胺基；芳烷氧基胺基；肼基；醯肼基；亞肼基；疊氮基；硝基；硫基(-SH)、烷基硫基；=S；亞磺醯基；磺醯基；胺基磺醯基；膦酸酯基；氧膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺基甲酸酯基；醯胺基；氰基；異氰酸基；異硫氰酸基；氰酸基；硫氰酸基；或-$B(OH)_2$。在某些實施例中，當稱本文所描述之烷基為「經取代」時，該等烷基可經任何一或多個取代基取代，如本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之彼等取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇基；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸酯；膦；硫羰基；亞磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；肟；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；$B(OH)_2$或O(烷基)胺基羰基。

【0050】「環烷基」基團為具有單一環狀環或多個可視情況經取代之縮合或橋接環的3至10個碳原子($C_3$-$C_{10}$環烷基)之飽和或部分飽和環烷

基。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子($C_3$-$C_8$環烷基)，而在其他實施例中，環碳原子之數目在3至5 ($C_3$-$C_5$環烷基)、3至6 ($C_3$-$C_6$環烷基)或3至7 ($C_3$-$C_7$環烷基)的範圍內。在一些實施例中，環烷基為飽和環烷基。舉例而言，此類飽和環烷基包括單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團；或多環或橋聯環結構，諸如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及其類似基團。在其他實施例中，環烷基為不飽和環烷基。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可經取代或未經取代。此類經取代之環烷基包括例如環己醇及其類似基團。

【0051】「芳基」基團為具有單一環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)的6至14個碳原子($C_6$-$C_{14}$芳基)之芳族碳環基。在一些實施例中，芳基在基團之環部分中含有6至14個碳($C_6$-$C_{14}$芳基)，且在其他實施例中含有6至12個($C_6$-$C_{12}$芳基)或甚至6至10個碳原子($C_6$-$C_{10}$芳基)。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基及其類似基團。芳基可經取代或未經取代。片語「芳基」亦包括含有稠環之基團，諸如稠合芳族-脂族環系統(例如二氫茚基、四氫萘基及其類似基團)。

【0052】「鹵素」或「鹵基」為氟、氯、溴或碘。

【0053】「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。在一些實施例中，鹵烷基具有一至六個碳原子且經一或多個鹵基取代($C_1$-$C_6$鹵烷

基)，或鹵烷基具有一至三個碳原子且經一或多個鹵基取代($C_1$-$C_3$鹵烷基)。鹵基可全部相同，或鹵基可不同。除非另外具體說明，否則鹵烷基視情況經取代。

【0054】「雜芳基」為在雜芳環系統中具有一至四個雜原子作為環原子之芳族環系統，其中其餘原子為碳原子。在一些實施例中，雜芳基含有3至6個環原子，且在其他實施例中，在基團之環部分中含有6至9個或甚至6至10個原子。適合之雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，雜芳基環系統為單環或雙環。非限制性實例包括但不限於諸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如，苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、吡咯基、嗒吲基、嘧啶基、吡吲基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基)、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、噻蒽基、噁吟基、黃噁吟基、腺噁吟基、鳥噁吟基、喹啉基、異喹啉基(例如3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基)、四氫喹啉基、喹噁啉基及喹唑啉基之基團。雜芳基可經取代或未經取代。

【0055】「雜環基」為其中一至四個環碳原子獨立地經選自O、S及N之雜原子置換的非芳族環烷基。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5、3至6或3至8個環成員。雜環基亦可在任何環原子處(亦即在雜環之任何碳原子或雜原子處)鍵結至其他基團。

雜環烷基可經取代或未經取代。雜環基涵蓋飽和及部分飽和環系統。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳環或雜芳環稠合，無論與分子之其餘部分之連接如何。該片語亦包括含有雜原子之橋連多環系統。雜環基之代表性實例包括但不限於氮丙啶基、吖丁啶基、氮咩基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咔基(例如哌咔-2-酮基)、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基)、四氫硫哌喃基、氧硫吨基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌咔基、哂啶基或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性經取代之雜環基可經單取代或經多次取代，諸如但不限於吡啶基或味啉基，其經諸如列於以下之多個取代基2取代、3取代、4取代、5取代或6取代或雙取代。

【0056】「烷氧基」基團為-O-(烷基)，其中烷基如上文所定義。

【0057】「羧基」基團為下式之基團：-C(O)OH。

【0058】當稱除烷基外的本文所描述之基團「經取代」時，其可經任何一或多個適當取代基取代。取代基之說明性實例為本文所揭示之例示性化合物及實施例中存在之彼等取代基以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇基；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯基胺基；膦酸酯基；膦；硫羰基；亞磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；肼；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮化物；異氰酸酯基；異硫氰酸酯基；氰酸酯基；硫氰酸酯基；氧(=O)；$B(OH)_2$、O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可為單環或稠合或非稠合多環(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)，或雜環基，其可為單環或稠合

或非稠合多環(例如吡咯啶基、哌啶基、哌吩基、味啉基或噻吩基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吖啶基、吡吩基、嗒吩基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷氧基；雜環基氧基；及雜環基烷氧基。

【0059】 可使用某些常用之替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」基團、二價「苯基」基團、二價「雜芳基」基團、二價「雜環基」基團等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基」基團、「伸苯基」基團、「伸雜芳基」基團或「伸雜環基」基團。

【0060】 本發明之實施例意在涵蓋本文所提供之化合物(諸如式(I)化合物)的醫藥學上可接受之鹽、互變異構物、同位素物(isotopologue)及立體異構物。

【0061】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼以及有機酸及鹼)製備之鹽。式(I)化合物之適合的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括但不限於由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得之金屬鹽，或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-還原葡糖胺)及普魯卡因(procaine)製得之有機鹽。適合之無毒酸包括但不限於無機及有機酸，諸如乙酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘

酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒酸包括鹽酸、氫溴酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。因此特定鹽之實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽及甲磺酸鹽。其他為此項技術中熟知的，參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)或*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

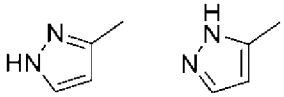
【0062】 如本文所用且除非另有指示，否則術語「立體異構物」或「立體異構純」意謂特定化合物之一種立體異構物，其實質上不含彼化合物之其他立體異構物。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物實質上不含該化合物之相反鏡像異構物。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物將實質上不含該化合物之其他非鏡像異構物。典型立體異構純化合物包含大於約80重量%的化合物之一種立體異構物及小於約20重量%的化合物之其他立體異構物、大於約90重量%的化合物之一種立體異構物及小於約10重量%的化合物之其他立體異構物、大於約95重量%的化合物之一種立體異構物及小於約5重量%的化合物之其他立體異構物、或大於約97重量%的化合物之一種立體異構物及小於約3重量%的化合物之其他立體異構物。本文所揭示之化合物可具有對掌性中心且可呈外消旋物、個別鏡像異構物或非鏡像異構物及其混合物形式存在。所有此類異構形式均包括在本文所揭示之實施例內，包括其混合物。

【0063】 本文所揭示之實施例涵蓋本文所揭示之化合物之立體異構純形式之使用以及彼等形式之混合物之使用。舉例而言，包含等量或不等量特定化合物之鏡像異構物的混合物可用於本文所揭示之方法及組合物。

此等異構物可經不對稱合成或使用標準技術(諸如對掌性管柱或對掌性解析劑)解析。參見例如Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H.等人, *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* 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)；Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014)；Toda, F., *鏡像異構物Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007)；Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008)；Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)。

【0064】亦應注意本文所揭示之化合物可包括E異構物及Z異構物或其混合物，及順式異構物及反式異構物或其混合物。在某些實施例中，化合物經分離為E異構物或Z異構物。在其他實施例中，化合物為E異構物及Z異構物之混合物。

【0065】「互變異構物」係指彼此平衡的化合物之異構形式。異構形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物為固體抑或呈有機或水溶液形式而不同。舉例而言，在水溶液中，吡唑可展現以下異構形式，其稱為彼此之互變異構物：



。

【0066】 如熟習此項技術者容易理解，多種官能基及其他結構可展現互變異構性，且式(I)化合物之所有互變異構物在本發明範疇內。

【0067】 亦應注意，本文所揭示之化合物可在一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經放射性同位素放射性標記，該等放射性同位素諸如氚($^{3}H$)、碘125 ($^{125}I$)、硫35 ($^{35}S$)或碳14 ($^{14}C$)，或可經同位素增濃，諸如經氘($^{2}H$)、碳13 ($^{13}C$)或氮15 ($^{15}N$)增濃。如本文所用，「同位素物」為經同位素增濃之化合物。術語「經同位素增濃」係指原子具有除彼原子之天然同位素組成以外之同位素組成。「經同位素增濃」亦可指代化合物含有至少一個具有除彼原子之天然同位素組成以外之同位素組成的原子。術語「同位素組成」係指給定原子所存在之各同位素之量。經放射性標記且經同位素增濃之化合物適用作治療劑(例如癌症治療劑)、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內顯影劑)。如本文所描述之化合物之所有同位素變化形式(無論是否具有放射性)意欲涵蓋在本文所提供之實施例之範疇內。在一些實施例中，提供本文所揭示之化合物之同位素物，例如該等同位素物為經氘、碳13及/或氮15增濃之化合物。如本文所用，「氘化」意謂其中至少一個氫(H)已經氘(由D或$^{2}H$指示)置換之化合物，亦即，該化合物在至少一個位置增濃氘。

【0068】 應理解，獨立於立體異構組成或同位素組成，本文所揭示之各化合物可呈本文所論述的醫藥學上可接受之鹽中之任一者之形式提供。同樣，應理解，同位素組成可獨立於本文所提及之各化合物之立體異構組成而改變。此外，當受限於本文所揭示之各別化合物或其鹽中所存在之彼等元素時，同位素組成可以其他方式獨立於各別化合物之醫藥學上可接受之鹽的選擇而變化。

【0069】 應注意，若所描繪之結構與該結構之名稱之間存在不一致，則更多考慮所描繪之結構。

【0070】 如本文所用，「治療」意謂病症、疾病或病況或與病症、疾病或病況相關之一或多種症狀的完全或部分減輕，或減緩或阻止彼等症狀之進一步進展或惡化，或減輕或根除病症、疾病或病況本身之病因。在一個實施例中，該病症為如本文所描述之神經退化性疾病或其症狀。

【0071】 如本文所用，「預防」意謂延遲及/或阻止病症、疾病或病況之完全或部分發作、復發或擴散；防止個體罹患病症、疾病或病況；或減少個體罹患病症、疾病或病況之風險。在一個實施例中，該病症為如本文所描述之神經退化性疾病或其症狀。

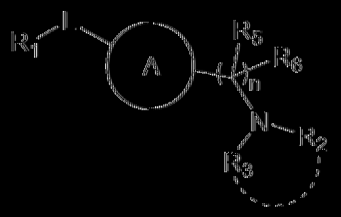
【0072】 與本文所揭示之化合物相連的術語「有效量」意謂能夠治療或預防本文所揭示之病症、疾病或病況或其症狀的量。

【0073】 如本文所用，術語「個體」或「患者」包括動物，包括但不限於諸如牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠之動物，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，個體為患有S1P5介導之疾病或具有其症狀或處於該風險下之人類。

【0074】 儘管本發明之各種特徵可描述於單個實施例之上下文中，但該等特徵亦可分開或以任何合適組合形式提供。相反，儘管為了清楚起見，本發明在本文中可在分開的實施例之上下文中描述，但本發明亦可以單一實施例實施。

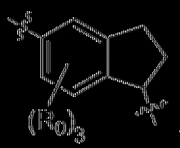
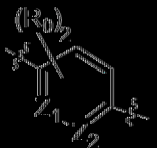
## 化合物

【0075】 在一個態樣中，本文提供一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  或  ；

$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_0$或N；

L為視情況經1至5個獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的可二價基；

各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基，

或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_1$為$C_6$-$C_{10}$芳基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至5個R'基團取代，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子；

各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基，或兩個R'基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_2$為H或$C_1$-$C_6$烷基；

$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；

或$R_2$與$R_3$之間的虛線表示其中$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基的環結構，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$；

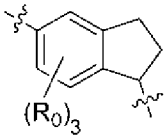
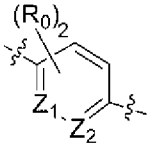
x為1至5；

各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧

基；

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_6$烷基；且

n為0或1。

【0076】在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。

【0077】在一些實施例中，$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_0$或N。在一些實施例中，$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_0$。在一些實施例中，$Z_1$及$Z_2$中之一者為N，且$Z_1$及$Z_2$中之另一者為$CR_0$。在一些實施例中，$Z_1$為N且$Z_2$為$CR_0$。在一些實施例中，$Z_1$為$CR_0$且$Z_2$為N。在一些實施例中，$Z_1$及$Z_2$各自為N。在一些實施例中，$Z_1$及$Z_2$各自為CH。在一些實施例中，$Z_1$為CH且$Z_2$為$CR_0$，其中$R_0$為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$Z_1$為$CR_0$，其中$R_0$為$C_1$-$C_6$烷基，且$Z_2$為CH。在一些實施例中，$Z_1$為$CR_0$，其中$R_0$為鹵基，且$Z_2$為CH。在一些實施例中，$Z_1$為CH且$Z_2$為$CR_0$，其中$R_0$為鹵基。在一些實施例中，$Z_1$為N且$Z_2$為CH。在一些實施例中，$Z_1$為CH且$Z_2$為N。在一些實施例中，$Z_1$為N且$Z_2$為$CR_0$，其中$R_0$為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$Z_2$為N且$Z_1$為$CR_0$，其中$R_0$為$C_1$-$C_6$烷基。

【0078】在一些實施例中，各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基。在一些實施例中，各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_3$烷基、$C_3$-$C_5$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基。在一些實施例中，各$R_0$獨立地為H、-CN、甲基、乙基、異丙基、環丙基、Cl、F、-$CF_3$或-$OCH_3$。在一些實施例中，各$R_0$獨立地為

H、甲基或F。在一些實施例中，兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

【0079】 在一些實施例中，$R_0$為H。

【0080】 在一些實施例中，$R_0$為-CN。

【0081】 在一些實施例中，$R_0$為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R_0$為$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，$R_0$為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，$R_0$為甲基。在一些實施例中，$R_0$為乙基。在一些實施例中，$R_0$為正丙基。在一些實施例中，$R_0$為異丙基。

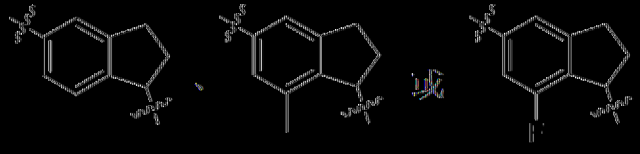
【0082】 在一些實施例中，$R_0$為$C_3$-$C_6$環烷基。在一些實施例中，$R_0$為$C_3$-$C_5$環烷基。在一些實施例中，$R_0$為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，$R_0$為環丙基。

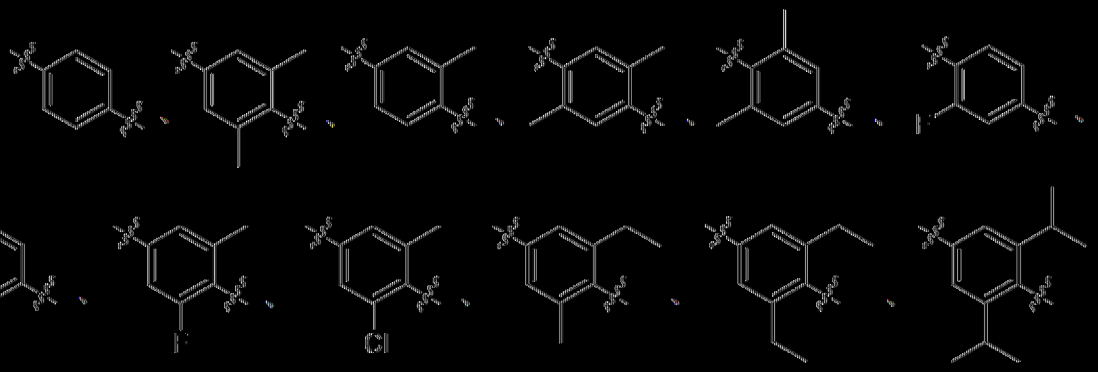
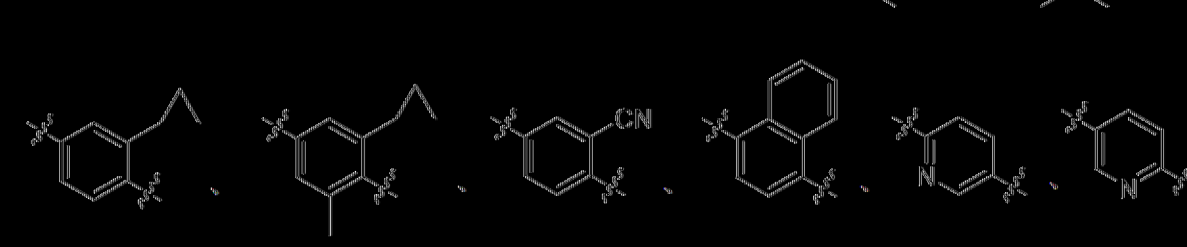
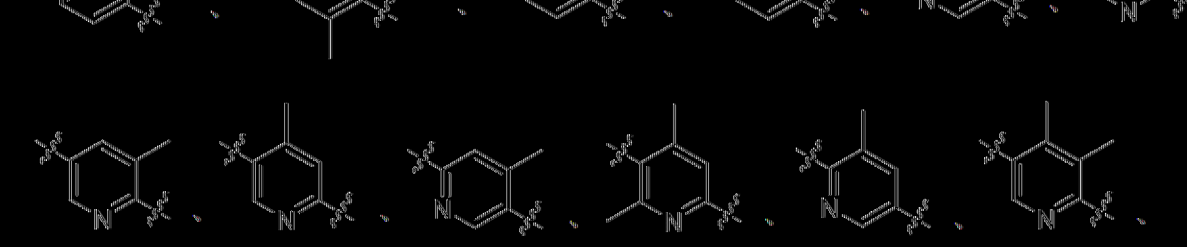
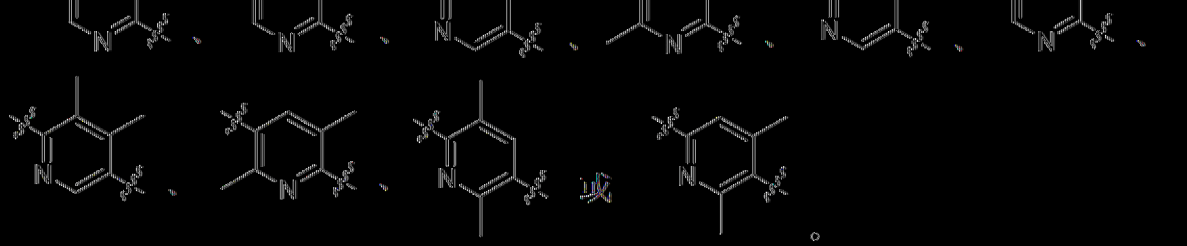
【0083】 在一些實施例中，$R_0$為鹵基。在一些實施例中，$R_0$為Cl、F或Br。在一些實施例中，$R_0$為Cl。在一些實施例中，$R_0$為F。在一些實施例中，$R_0$為Br。

【0084】 在一些實施例中，$R_0$為$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，$R_0$為含有1至13個鹵素原子之$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，$R_0$為含有1至7個鹵素原子之$C_1$-$C_3$鹵烷基。在一些實施例中，$R_0$為-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$CCl_3$、-$CHCl_2$、-$CH_2Cl$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$CH_2CF_3$、-$CH_2CHF_2$或-$CH_2CCl_3$。在一些實施例中，$R_0$為-$CF_3$。

【0085】 在一些實施例中，$R_0$為$C_1$-$C_6$烷氧基。在一些實施例中，$R_0$為$C_1$-$C_3$烷氧基。在一些實施例中，$R_0$為-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH_2CH_2CH_3$或-$OCH(CH_3)_2$。在一些實施例中，$R_0$為-$OCH_3$。在一些實施例中，$R_0$為-$OCH_2CH_3$。

[0086] 在一些實施例中，兩個$R_6$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

[0087] 在一些實施例中，環A為  、或。

[0088] 在一些實施例中，環A為：  、、  、  、  或。

[0089] 在一些實施例中，L為視情況經1至5個獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的吖丁啶基。在一些實施例中，L為視情況經1至5獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的  。在一些實施例中，L為視情況經1至5個獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的  。

在一些實施例中，L為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C1-C6烷基之取代基取代的吖丁啶基。在一些實施例中，L為未經取代之吖丁啶基。在一些實施例中，L為經1至5個獨立地選自鹵素及C1-C6烷基之取代基取代的吖丁啶基。在一些實施例中，L為經1至3個獨立地選自鹵素及C1-C6烷基之取代基取代的吖丁啶基。在一些實施例中，L為  或，其各自視情況經1至2個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基之取代基取代。在一些實施例中，L為  或，其各自視情況經一個F、Cl或甲基取代。在一些實施例中，L為  、  或  。

[0090] 在一些實施例中，R1為C6-C10芳基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至5個R'基團取代，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，R1為苯基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至3個R'基團取代，其中該雜芳基含有1至2個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，R1為視情況經1至3個R'基團取代之苯基。

[0091] 在一些實施例中，R1為視情況經1至5個R'基團取代之C6-C10芳基。在一些實施例中，R1為視情況經1至3個R'基團取代之C6-C10芳基。在一些實施例中，R1為未經取代之C6-C10芳基。在一些實施例中，R1為經1至5個R'基團取代之C6-C10芳基。在一些實施例中，R1為經1至5個R'基團取代之C6-C10芳基。在一些實施例中，R1為未經取代之苯基。在一些實施例中，R1為經1至3個R'基團取代之苯基。

[0092] 在一些實施例中，R1為視情況經1至5個R'基團取代之5員至6員雜芳基，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實

施例中，$R_1$為未經取代之5員至6員雜芳基，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，$R_1$為經1至5個R'基團取代之5員至6員雜芳基，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，$R_1$為視情況經1至3個R'基團取代之5員至6員雜芳基，其中該雜芳基含有1至2個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，$R_1$為視情況經1至5個R'基團取代之5員雜芳基，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，$R_1$為吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基或呋喃基，其各自視情況經1至5個R'基團取代。在一些實施例中，$R_1$為視情況經1至5個R'基團取代之6員雜芳基，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子。在一些實施例中，$R_1$為吡啶基、吡哄基、嘧啶基、嗒哄基或三哄基，其各自視情況經1至5個R'基團取代。

【0093】 在一些實施例中，各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基。在一些實施例中，各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基。在一些實施例中，各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_3$-$C_6$環烷基。在一些實施例中，各R'獨立地為F、Cl、甲基、乙基、異丙基、-$CHF_2$或環丙基。在一些實施例中，兩個R'基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

【0094】 在一些實施例中，R'為鹵基。在一些實施例中，R'為F、Cl或Br。在一些實施例中，R'為F。在一些實施例中，R'為Cl。在一些實施例中，R'為Br。

【0095】 在一些實施例中，R'為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，R'為$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，R'為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一

典實施例中，R'為甲基。在一典實施例中，R'為乙基。在一典實施例中，R'為正丙基。在一典實施例中，R'為異丙基。

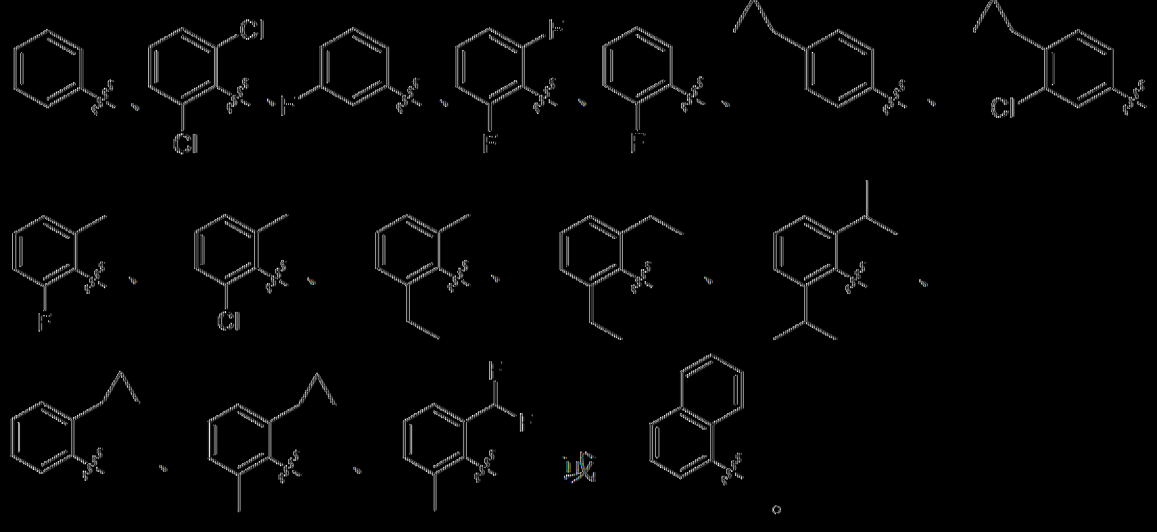
[0096] 在一典實施例中，R'為$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一典實施例中，R'為含有1至13個鹵素原子之$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一典實施例中，R'為$C_1$-$C_3$鹵烷基。在一典實施例中，R'為含有1至7個鹵素原子之$C_1$-$C_3$鹵烷基。在一典實施例中，R'為$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$CCl_3$、$CHCl_2$、$CH_2Cl$、$CF_2Cl$、$CFCl_2$、$CH_2CF_3$、$CH_2CHF_2$或$CH_2CCl_3$。在一典實施例中，R'為$CF_3$。在一典實施例中，R'為$CHF_2$。

[0097] 在一典實施例中，R'為$C_1$-$C_6$烷氧基。在一典實施例中，R'為$C_1$-$C_3$烷氧基。在一典實施例中，R'為$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH_3$或$OCH(CH_3)_2$。在一典實施例中，R'為$OCH_3$。

[0098] 在一典實施例中，R'為$C_3$-$C_6$環烷基。在一典實施例中，R'為$C_3$-$C_5$環烷基。在一典實施例中，R'為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一典實施例中，R'為環丙基。在一典實施例中，R'為環丁基。

[0099] 在一典實施例中，兩個R'基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基。

[0100] 在一典實施例中，$R_1$為：



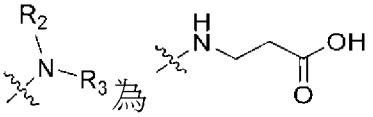
。

【0101】 在一些實施例中，$R_2$為H或$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R_2$為H。在一些實施例中，$R_2$為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R_2$為$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，$R_2$為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，$R_2$為甲基。在一些實施例中，$R_2$為乙基。

【0102】 在一些實施例中，$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$，其中x為1至5。在一些實施例中，$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$，其中x為1至3。在一些實施例中，$R_3$為-$CH_2CO_2H$。在一些實施例中，$R_3$為-$(CH_2)_2CO_2H$。在一些實施例中，$R_3$為-$(CH_2)_3CO_2H$。

【0103】 在一些實施例中，x為1至5。在一些實施例中，x為1至3。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，x為2。在一些實施例中，x為3。在一些實施例中，x為4。在一些實施例中，x為5。

【0104】 在一些實施例中，$R_2$為H或$C_1$-$C_3$烷基；$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；且x為1至3。在一些實施例中，$R_2$為H；$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；且x為1至3。在一些實施例中，$R_2$為$C_1$-$C_3$烷基；$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；且x為1至3。

【0105】 在一些實施例中，  為。

【0106】 在一些實施例中，$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。在一些變化形式中，雜環基為飽和的且無另外雜原子。在一些實施例中，$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。在一些實施例中，$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之5員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。在一些實施例中，$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個

$R_4$基團取代之6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。在一些實施例中，$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至3個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。在一些實施例中，雜環基為吖丁啶基、吡咯啶基或哌啶基，其各自經1至5個$R_4$基團取代，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。

【0107】在一些實施例中，各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基。在一些實施例中，各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基。在一些實施例中，各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、甲基、F、Cl、-$CF_3$或-$OCH_3$。

【0108】在一些實施例中，$R_4$為-$CO_2H$。

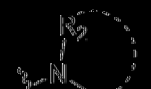
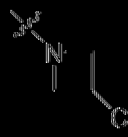
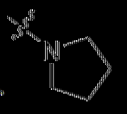
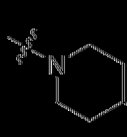
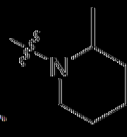
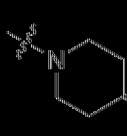
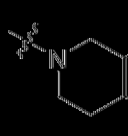
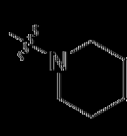
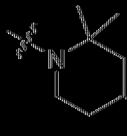
【0109】在一些實施例中，$R_4$為鹵基。在一些實施例中，$R_4$為F、Cl或Br。在一些實施例中，$R_4$為F。在一些實施例中，$R_4$為Cl。

【0110】在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，$R_4$為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，$R_4$為甲基。在一些實施例中，$R_4$為乙基。

【0111】在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，$R_4$為含有1至13個鹵素原子之$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_3$鹵烷基。在一些實施例中，$R_4$為含有1至7個鹵素原子之$C_1$-$C_3$鹵烷基。在一些實施例中，$R_4$為-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$CCl_3$、-$CHCl_2$、-$CH_2Cl$、-$CF_2Cl$、-$CFCl_2$、-$CH_2CF_3$、-$CH_2CHF_2$或-$CH_2CCl_3$。在一些實施例中，$R_4$為-$CF_3$。

【0112】在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_6$烷氧基。在一些實施例中，$R_4$為$C_1$-$C_3$烷氧基。在一些實施例中，$R_4$為-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-

$OCH_2CH_2CH_3$或$OCH(CH_3)_2$。在一典實施例中，$R_4$為$OCH_3$。

[0113] 在一典實施例中，  為  、  、  、  、  、  、  或  。

[0114] 在一典實施例中，n為0。在一典實施例中，n為1。

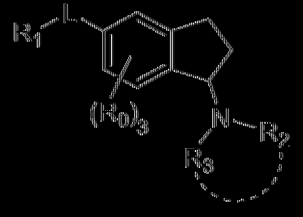
[0115] 在一典實施例中，$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_6$烷基。在一典實施例中，$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_3$烷基。在一典實施例中，$R_5$及$R_6$獨立地為H或甲基。

[0116] 在一典實施例中，$R_5$為H。在一典實施例中，$R_5$為$C_1$-$C_6$烷基。在一典實施例中，$R_5$為$C_1$-$C_3$烷基。在一典實施例中，$R_5$為甲基、乙基、正丙基或異丙基。

[0117] 在一典實施例中，$R_6$為H。在一典實施例中，$R_6$為$C_1$-$C_6$烷基。在一典實施例中，$R_6$為$C_1$-$C_3$烷基。在一典實施例中，$R_6$為甲基、乙基、正丙基或異丙基。

[0118] 在一典實施例中，$R_5$及$R_6$各自為H。在一典實施例中，$R_5$及$R_6$中之一者為H且$R_5$及$R_6$中之另一者為$C_1$-$C_6$烷基。在一典實施例中，$R_5$及$R_6$中之一者為H且$R_5$及$R_6$中之另一者為$C_1$-$C_3$烷基。在一典實施例中，$R^5$及$R^6$中之一者為H且$R^5$及$R^6$中之另一者為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一典實施例中，$R^5$及$R^6$中之一者為H且$R^5$及$R^6$中之另一者為甲基。在一典實施例中，$CR_5R_6$為$CH_2$、$CH(CH_3)$或$C(CH_3)_2$。

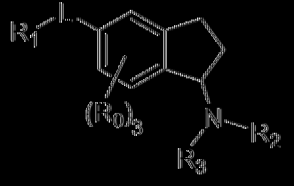
[0119] 在一典實施例中，式(I)化合物為式(II)化合物：



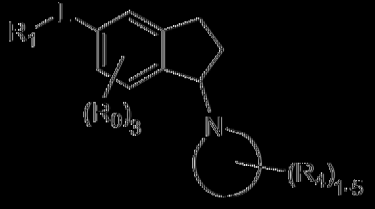
(II)

其中L、$R_0$、$R_1$、$R_2$及$R_3$如關於式(I)所描述。

[0120] 在一典實施例中，式(II)化合物為式(IIA)或(IIB)化合物：



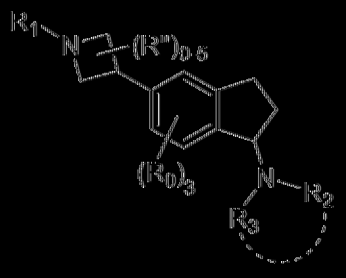
(IIA)



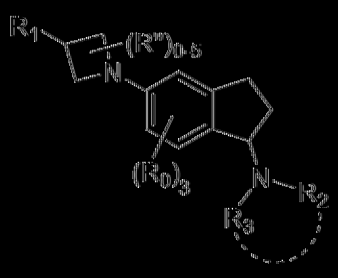
(IIB)

其中L、$R_0$、$R_1$、$R_2$、$R_3$及$R_4$如關於式(I)所描述，且  為4員至6員雜環基。

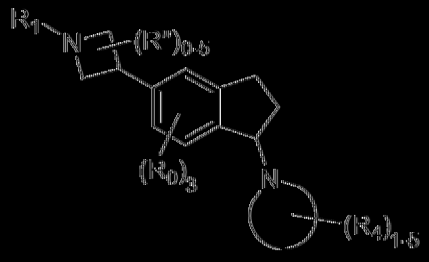
[0121] 在一典實施例中，式(II)化合物為式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)化合物：



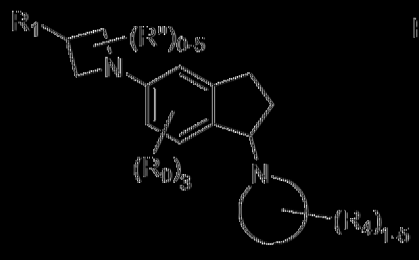
(IIa)



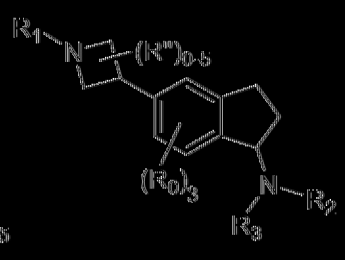
(IIb)



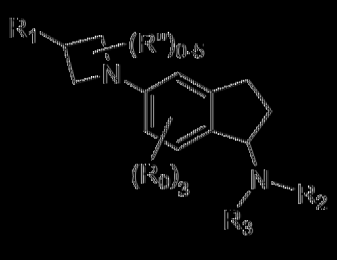
(IIc)



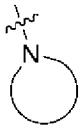
(IId)



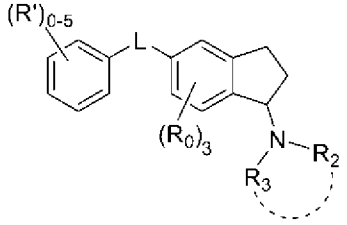
(IIe)



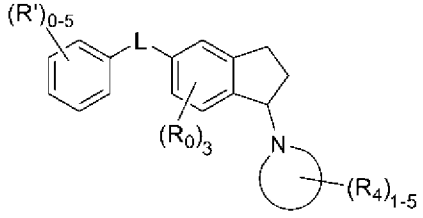
(IIf)

其中$R_0$、$R_1$、$R_2$、$R_3$及$R_4$如關於式(I)所描述；  為4員至6員雜環基；且各R''係獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基。

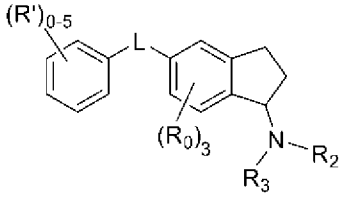
【0122】在一些實施例中，式(II)化合物為式(II-1)、(II-2)或(II-3)化合物：



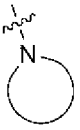
(II-1)



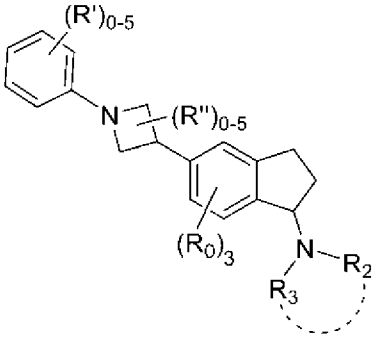
(II-2)



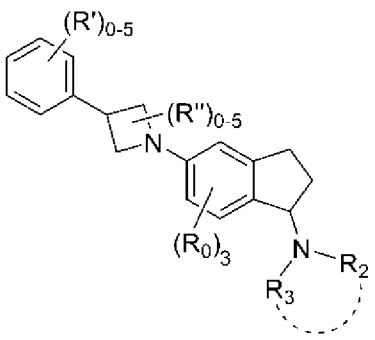
(II-3)

其中L、$R_0$、$R_2$、$R_3$、$R_4$及R'如關於式(I)所描述，且  為4員至6員雜環基。

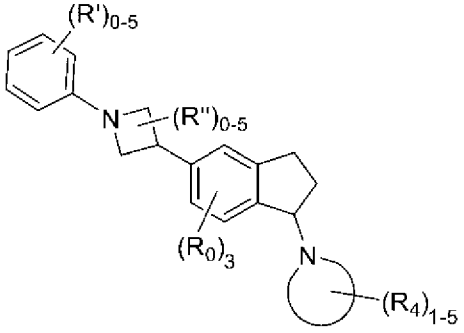
【0123】在一些實施例中，式(II)化合物為式(II-1a)、(II-1b)、(II-2a)、(II-2b)、(II-3a)或(II-3b)化合物：



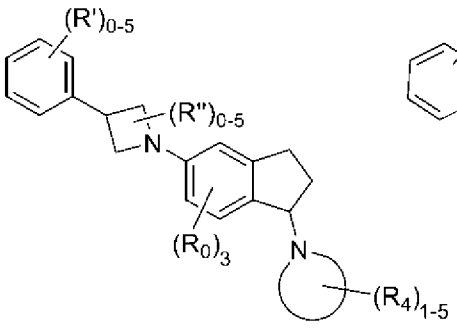
(II-1a)



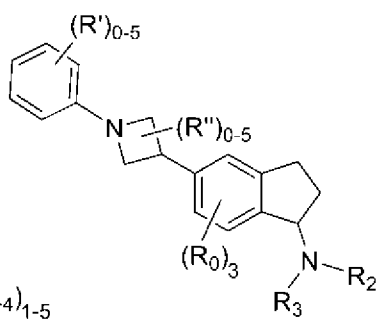
(II-1b)



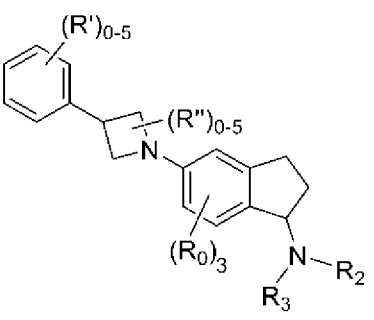
(II-2a)



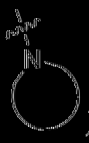
(II-2b)



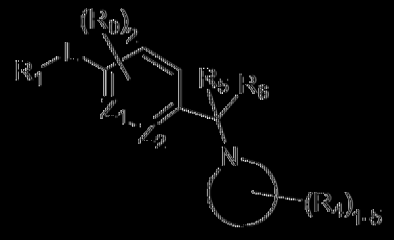
(II-3a)



(II-3b)

其中$R_0$、$R_2$、$R_3$、$R_4$及R'如關於式(I)所描述；  為4員至6員雜環基；且各R"係獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基。

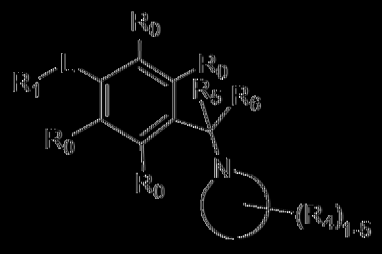
[0124] 在一些實施例中，式(I)化合物為式(III)化合物：



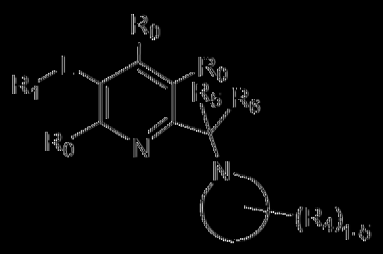
(III)

其中L、$R_0$、$Z_1$、$Z_2$、$R_4$、$R_5$及$R_6$如關於式(I)所描述，且  為4員至6員雜環基。

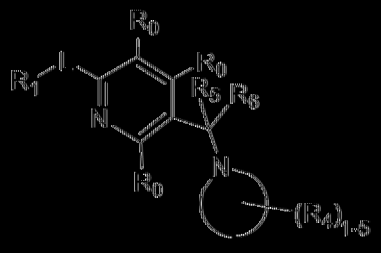
[0125] 在一些實施例中，式(III)化合物為式(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)或(IIID)化合物：



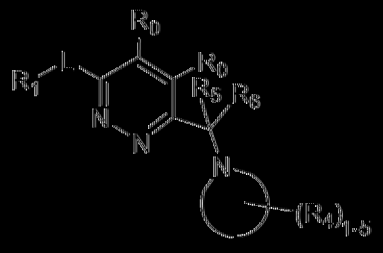
(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

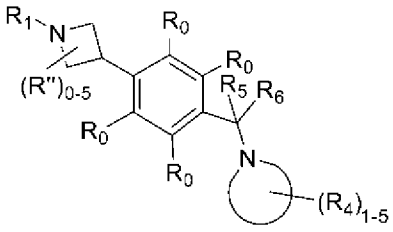


(IIID)

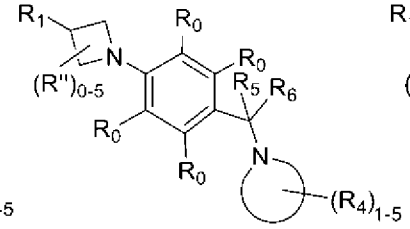
其中L、$R_0$、$R_1$、$R_4$、$R_5$及$R_6$如關於式(I)所描述，且  為4員至6

員雜環基。

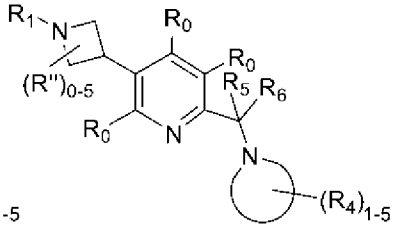
【0126】在一些實施例中，式(III)化合物為式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、(IIIg)或(IIIh)化合物：



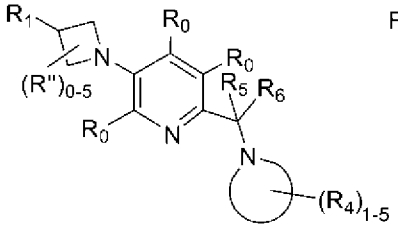
(IIIa)



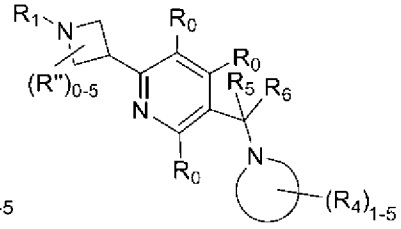
(IIIb)



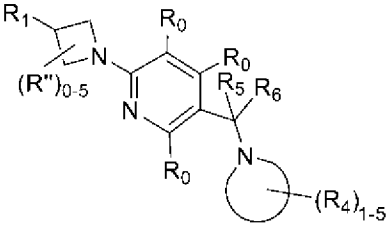
(IIIc)



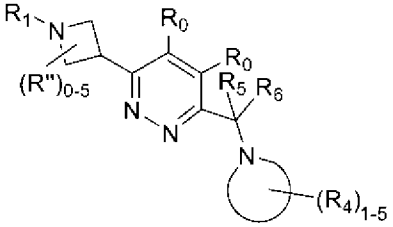
(IIId)



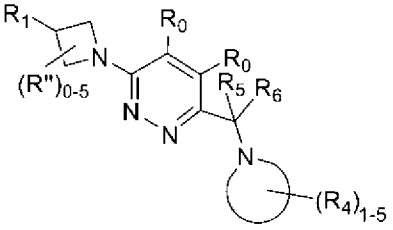
(IIIe)



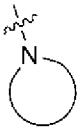
(IIIf)



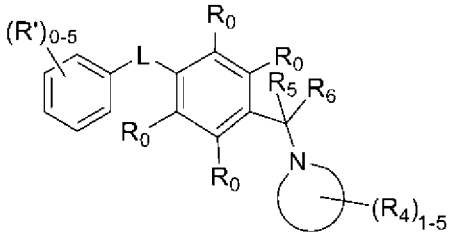
(IIIg)



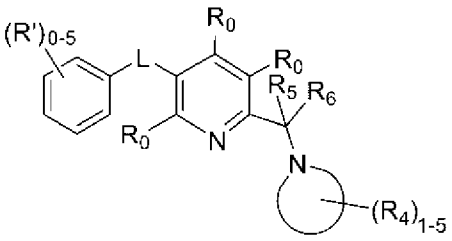
(IIIh)

其中$R_0$、$R_1$、$R_4$、$R_5$及$R_6$如關於式(I)所描述；  為4員至6員雜環基；且各R''係獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基。

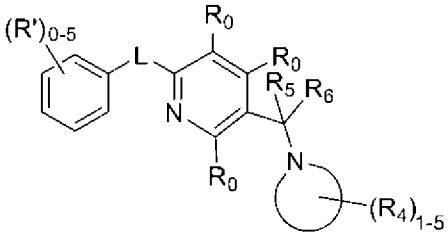
【0127】在一些實施例中，式(III)化合物為式(III-1)、(III-2)、(III-3)或(III-4)化合物：



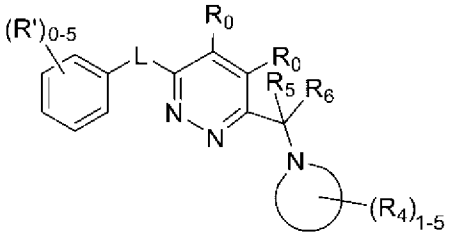
(III-1)



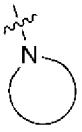
(III-2)



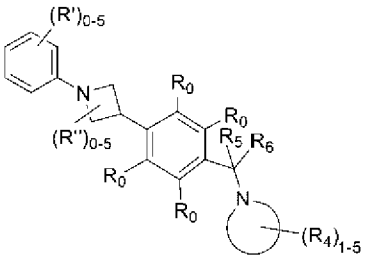
(III-3)



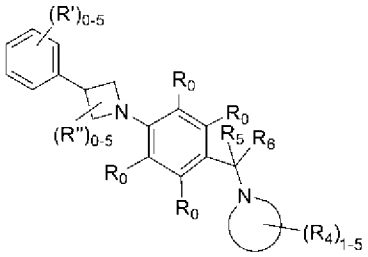
(III-4)

其中L、$R_0$、$R_4$、$R_5$、$R_6$及R'如關於式(I)所描述，且  為4員至6員雜環基。

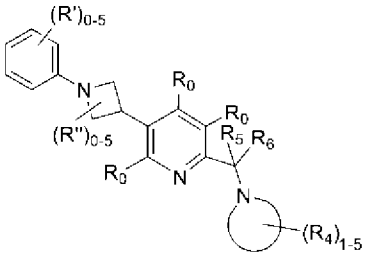
【0128】在一些實施例中，式(III)化合物為式(III-1a)、(III-1b)、(III-2a)、(III-2b)、(III-3a)、(III-3b)、(III-4a)或(III-4b)化合物：



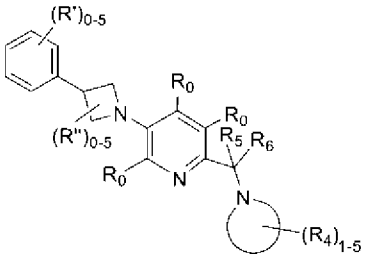
(III-1a)



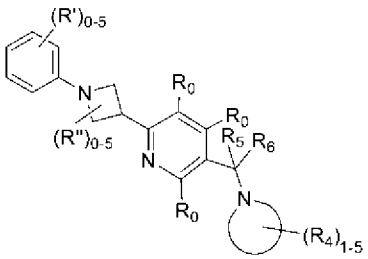
(III-1b)



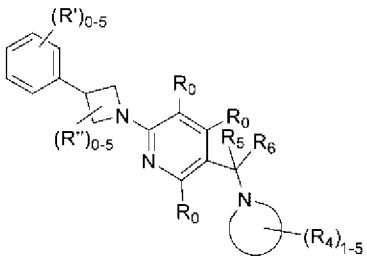
(III-2a)



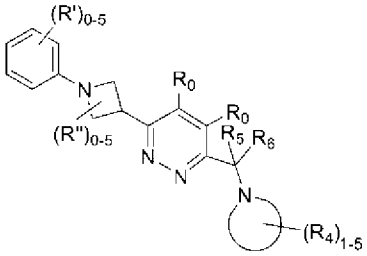
(III-2b)



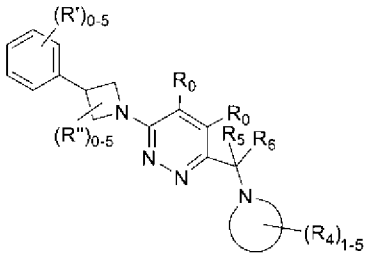
(III-3a)



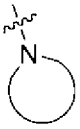
(III-3b)



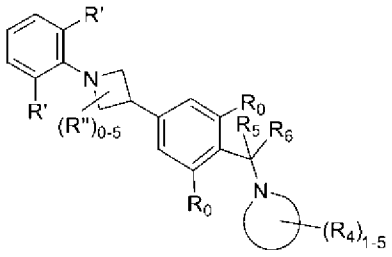
(III-4a)



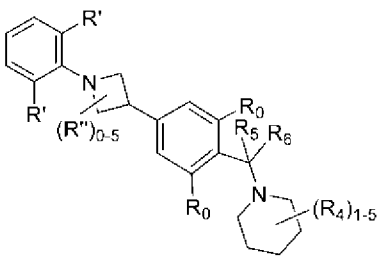
(III-4b)

其中$R_0$、$R_4$、$R_5$、$R_6$及R'如關於式(I)所描述；  為4員至6員雜環基；且各R''係獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基。

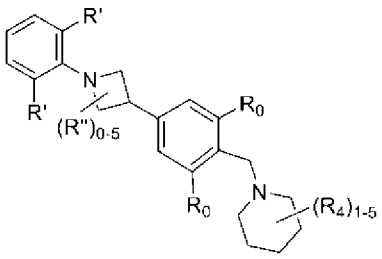
【0129】在一些實施例中，式(III)化合物為式(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)、(IV-d)、(IV-e)或(IV-f)化合物：



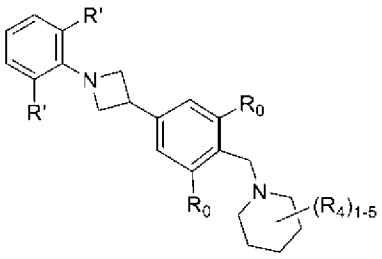
(IV-a)



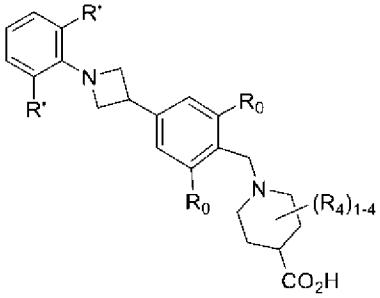
(IV-b)



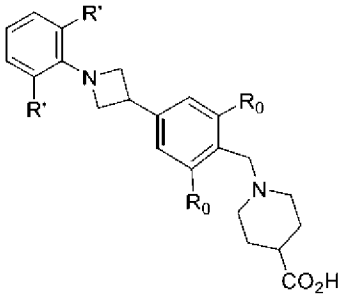
(IV-c)



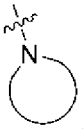
(IV-d)



(IV-e)



(IV-f)

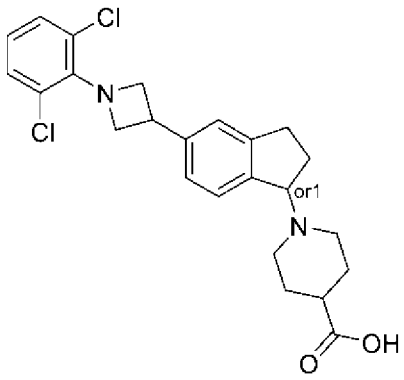
其中$R_0$、$R_4$、$R_5$、$R_6$及R'如關於式(I)所描述；  為4員至6員雜環基；且各R''係獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基。在一些變化形式中，各R'獨立地為鹵基或$C_1$-$C_6$烷基；且各$R_0$獨立地為鹵基或$C_1$-$C_6$烷基。

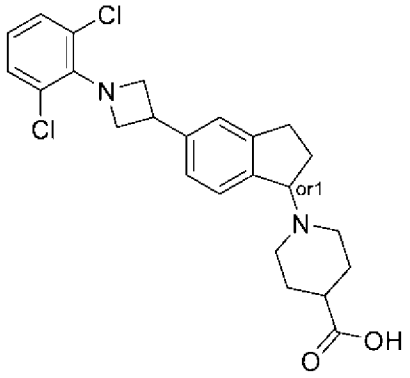
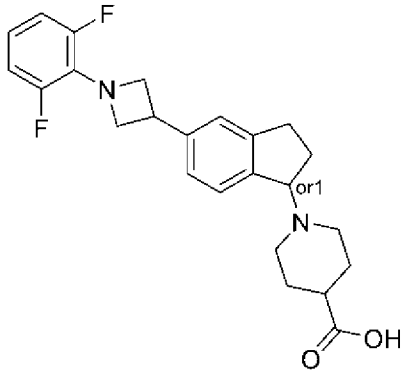
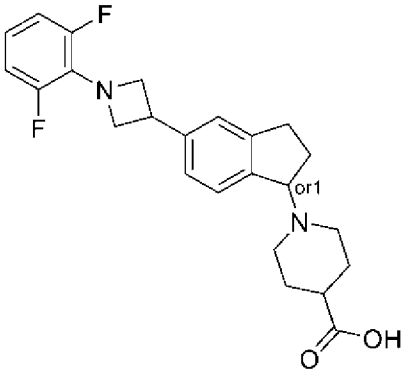
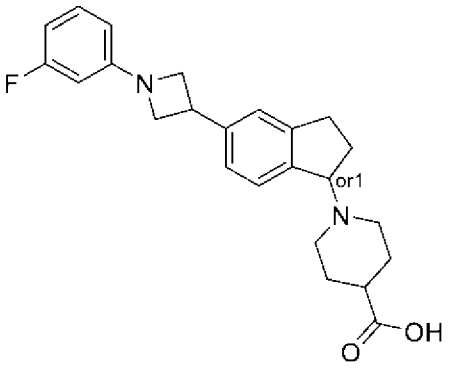
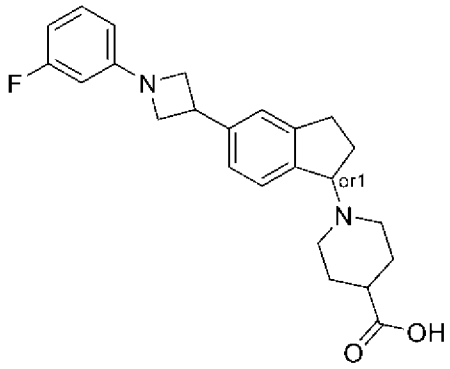
【0130】在本文之描述中，應理解，一個部分之各個描述、變化形式、實施例或態樣可與其他部分之各個描述、變化形式、實施例或態樣組合，如同具體且個別地列舉了描述之每一個組合一般。舉例而言，本文所提供之關於式(I)之環A的各個描述、變化形式、實施例或態樣可與L、$Z_1$、$Z_2$、$R_0$、R'、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、x及n之各個描述、變化形式、實施例或態樣組合，如同具體且個別地列舉每一個組合一般。亦應理解，適用時，式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣同樣適用於本文中詳述之其他化學式，且同等地加以描述，如同針對所有化學式分開且個別地列舉了每一個描述、變化形式、實施例或態樣一般。舉例而言，適用時，式(I)之所有描述、變化形式、實施例或態樣同樣適用於本文中詳

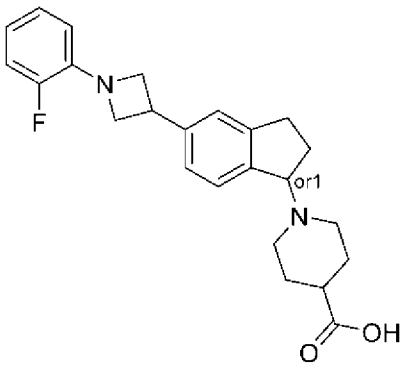
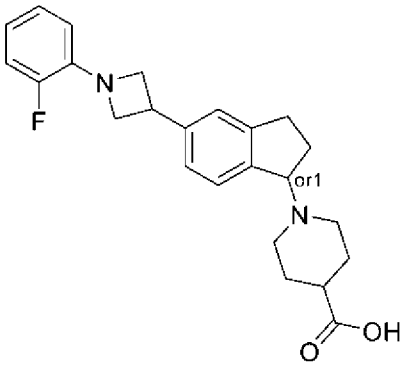
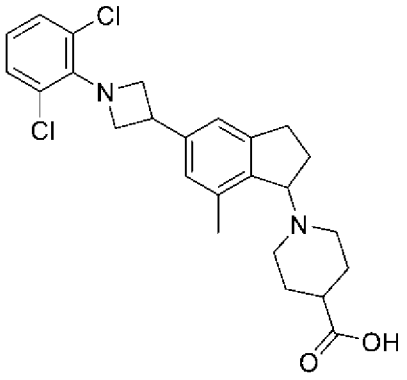
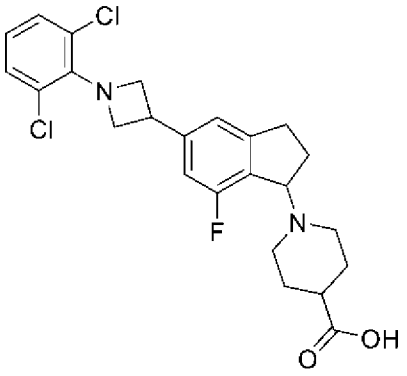
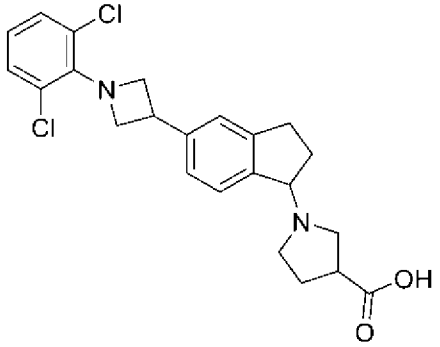
述之任一化學式，諸如式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-1a)、(II-1b)、(II-2a)、(II-2b)、(II-3a)、(II-3b)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIID)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、(IIIg)、(IIIh)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-1a)、(III-1b)、(III-2a)、(III-2b)、(III-3a)、(III-3b)、(III-4a)、(III-4b)、(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)、(IV-d)、(IV-e)及(IV-f)經同等地描述，如同針對所有化學式分開且個別地列舉了每一個描述、變化形式、實施例或態樣一般。

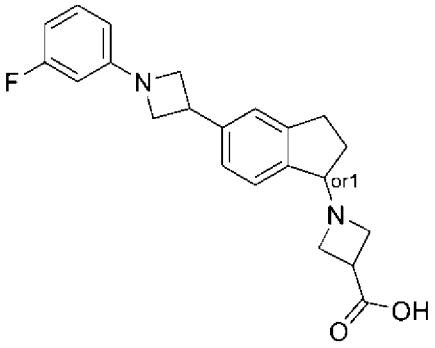
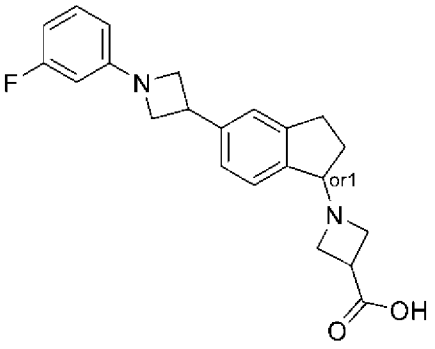
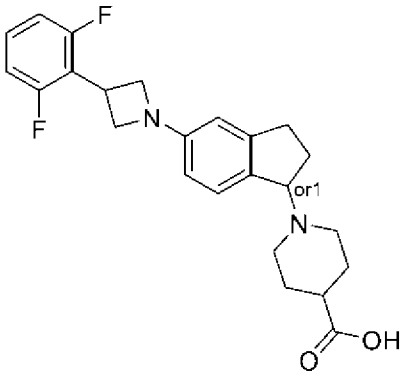
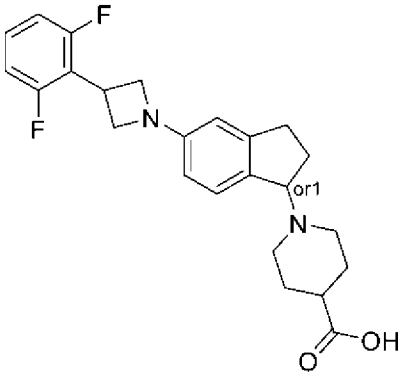
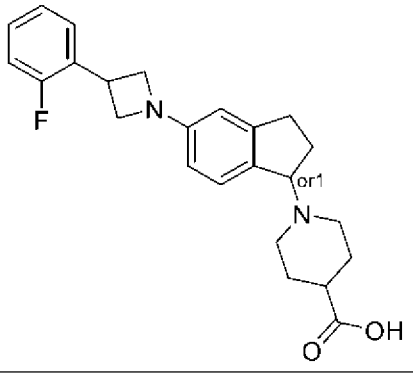
【0131】在一些實施例中，提供選自表1中之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。儘管本發明中所描述之某些化合物(包括表1中的)呈現為特定立體異構物及/或非立體化學形式，但應理解，本文中描述本發明之化合物(包括表1中的化合物)中之任一者之任何或所有立體化學形式(包括任何鏡像異構或非鏡像異構形式)及任互變異構物或其他形式。

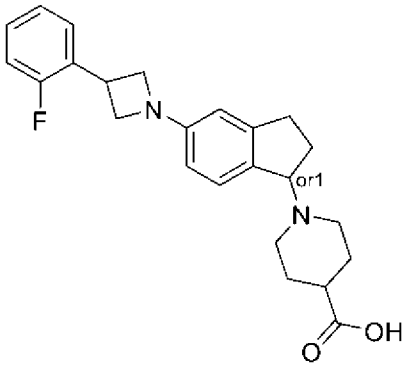
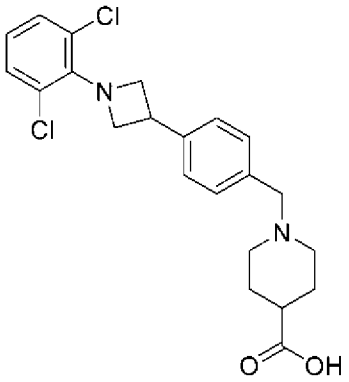
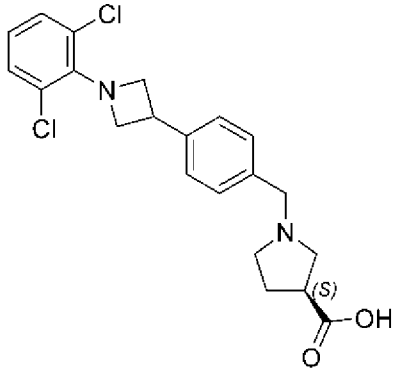
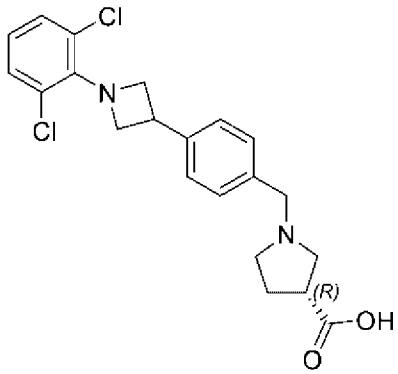
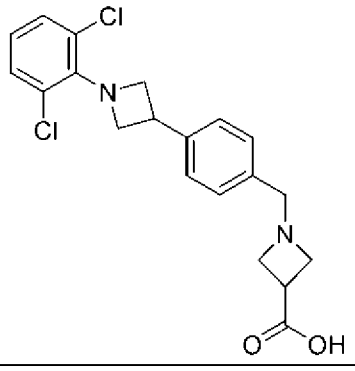
**表1.**

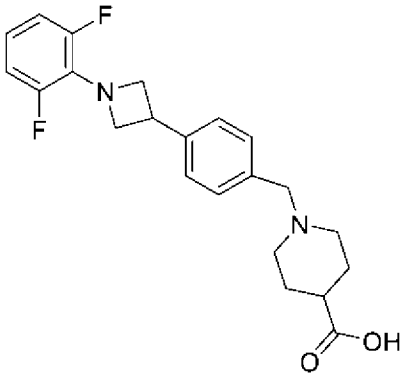
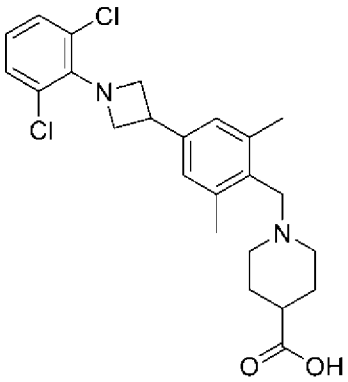
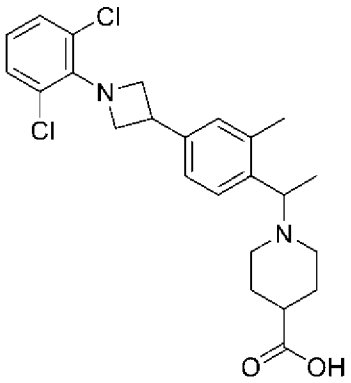
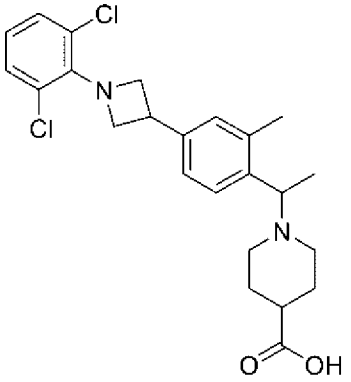
| 化合物編號 | 結構 | 名稱 |
|---|---|---|
| **1a** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |

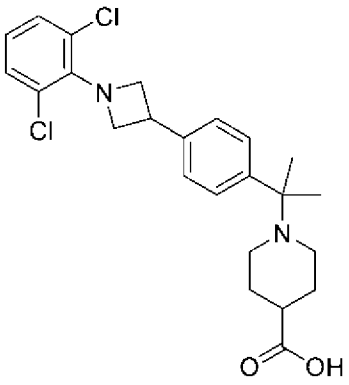
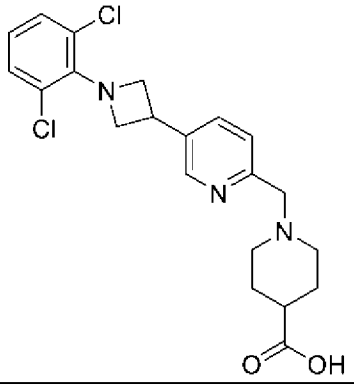
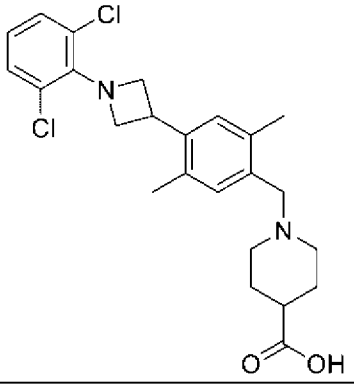
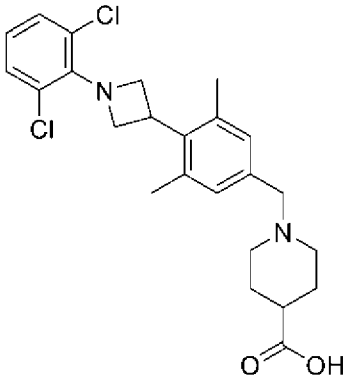
| | | |
|---|---|---|
| **1b** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **2a** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **2b** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **3a** |  | 1-(5-(1-(3-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)哌 啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **3b** |  | 1-(5-(1-(3-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)哌 啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |

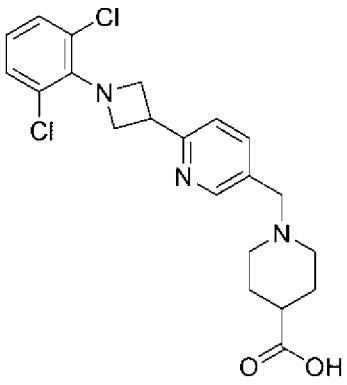
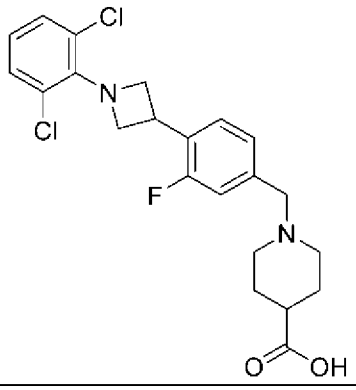
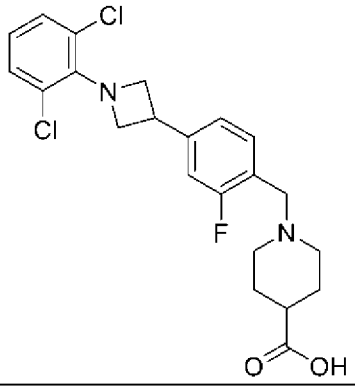
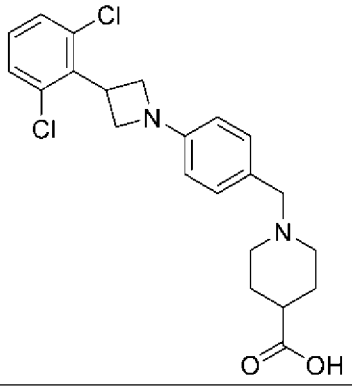
| | | |
|---|---|---|
| **4a** |  | 1-(5-(1-(2-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)哌 啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **4b** |  | 1-(5-(1-(2-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)哌 啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **5** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br>外消旋 |
| **6** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>外消旋 |
| **7** |  | 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸 |

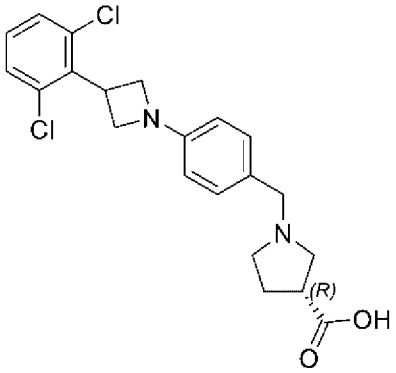
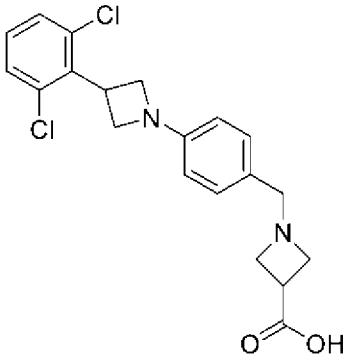
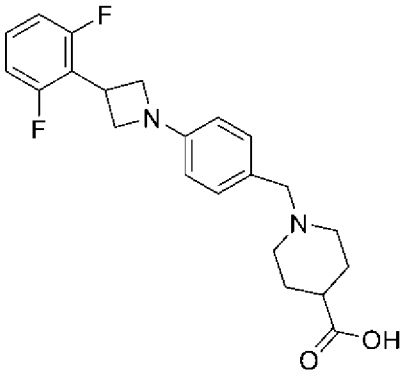
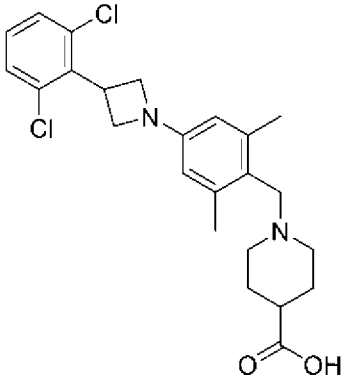
| | | |
|---|---|---|
| **8a** |  | 1-(5-(1-(3-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)吖 丁 啶-3-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **8b** |  | 1-(5-(1-(3-氟 苯 基)吖 丁 啶-3-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)吖 丁 啶-3-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **9a** |  | 1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **9b** |  | 1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二　氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **10a** |  | 1-(5-(3-(2-氟 苯 基)吖 丁 啶-1-基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)哌 啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |

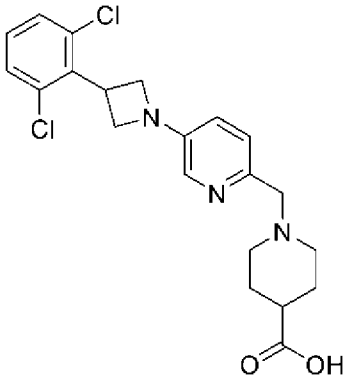
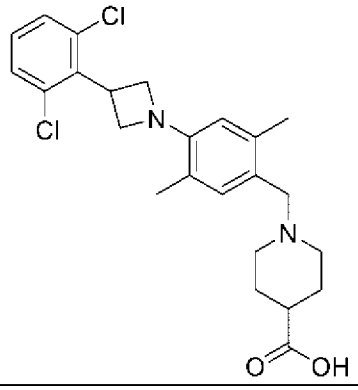
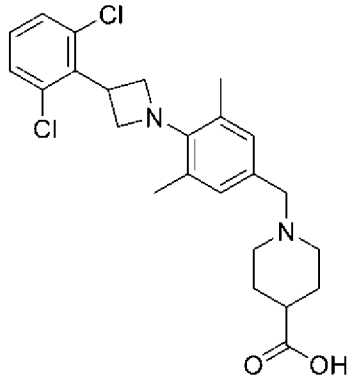
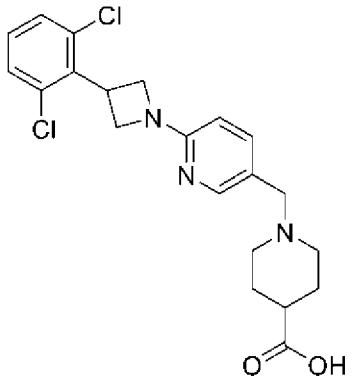
| | | |
|---|---|---|
| **10b** |  | 1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |
| **11** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)-吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **12a** |  | (S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸 |
| **12b** |  | (R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸 |
| **13** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸 |

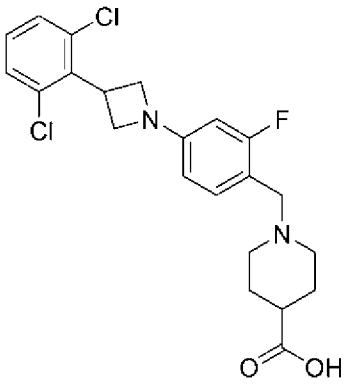
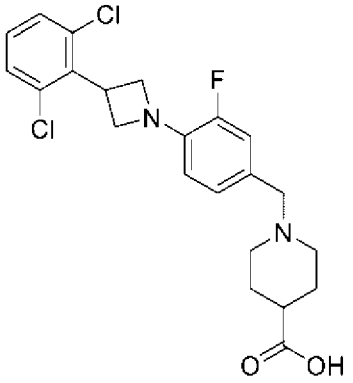
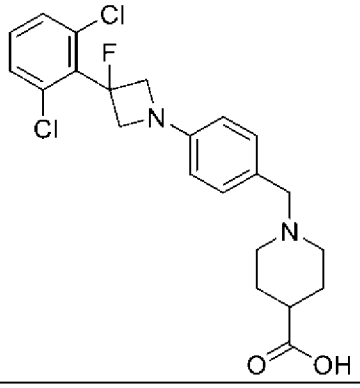
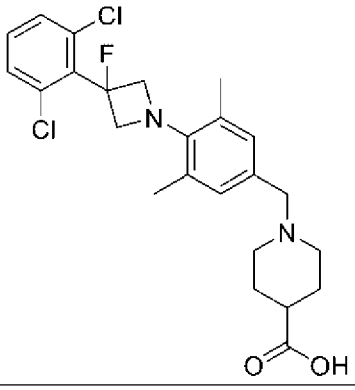
| | | |
|---|---|---|
| **14** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **15** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **16a** |  | 1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物1 |
| **16b** |  | 1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸<br><br>鏡像異構物2 |

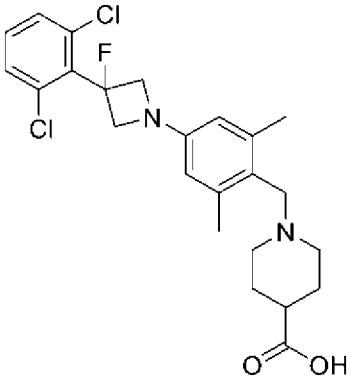
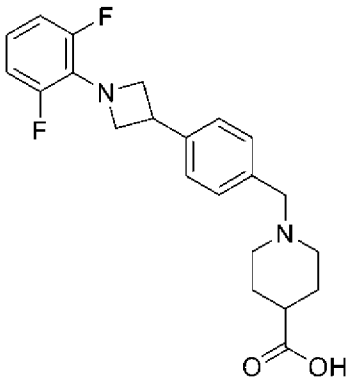
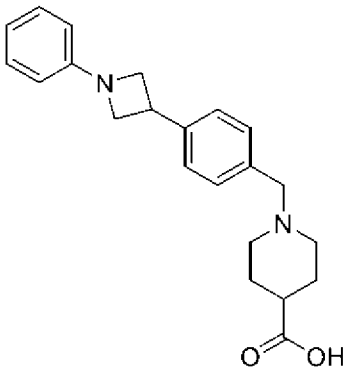
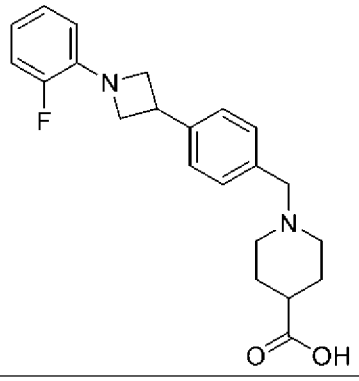
| | | |
|---|---|---|
| **17** |  | 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯 基)丙-2-基)哌 啶-4-甲酸 |
| **18** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **19** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **20** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

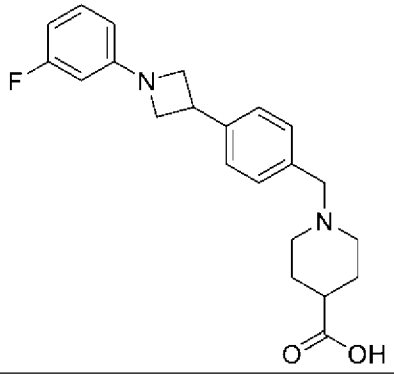
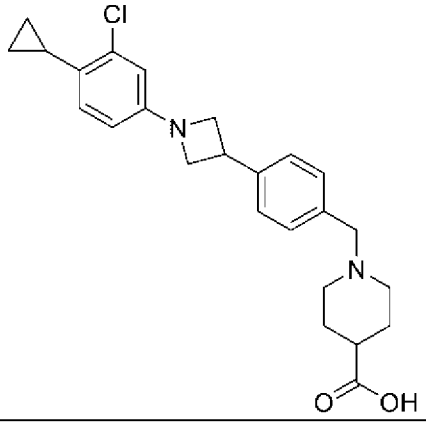
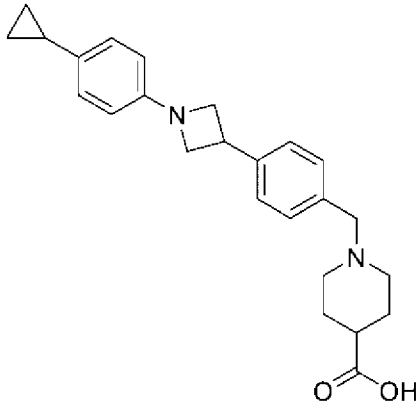
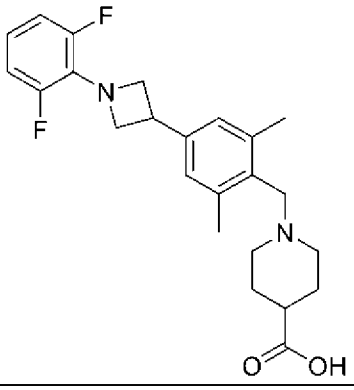
| | | |
|---|---|---|
| **21** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **22** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **23** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **24** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

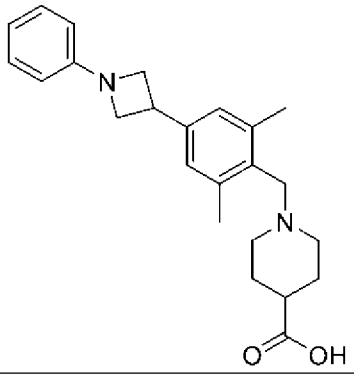
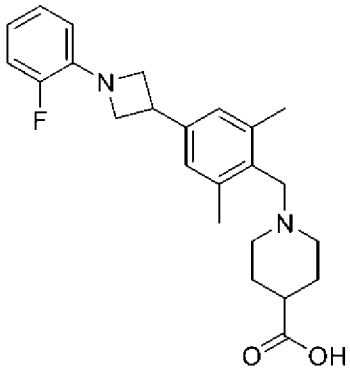
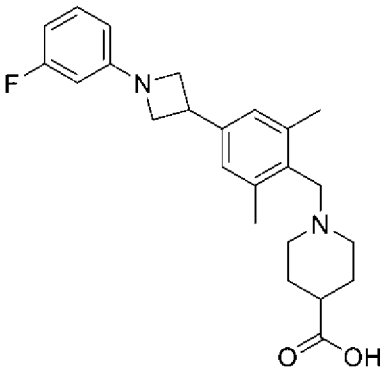
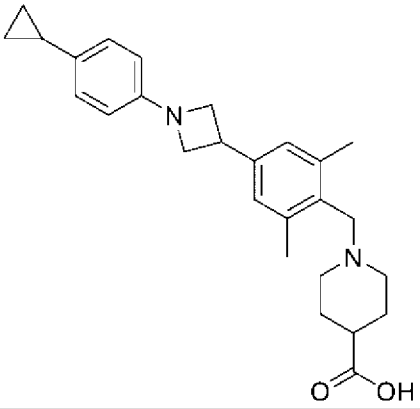
| | | |
|---|---|---|
| **25** |  | (R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸 |
| **26** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸 |
| **27** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **28** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

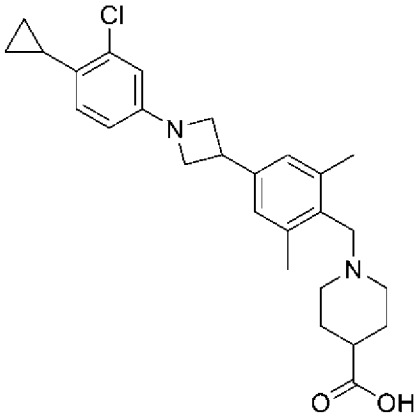
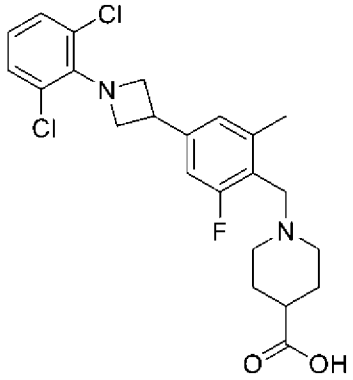
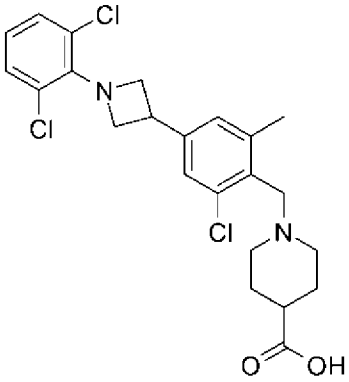
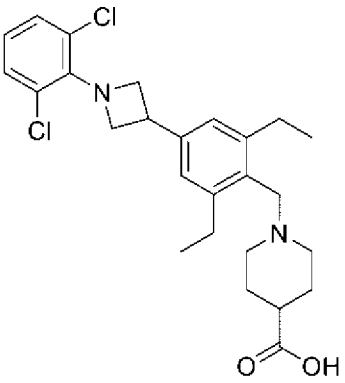
| | | |
|---|---|---|
| **29** |  | 1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **30** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **31** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **32** |  | 1-((6-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |

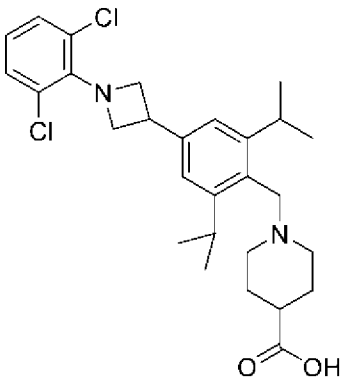
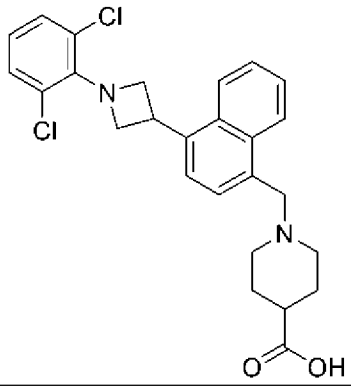
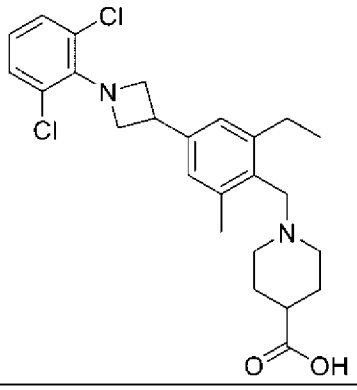
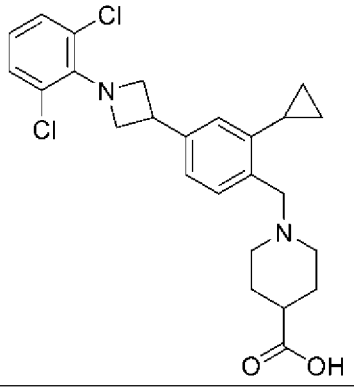
| | | |
|---|---|---|
| **33** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **34** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **35** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)-哌啶-4-甲酸 |
| **36** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

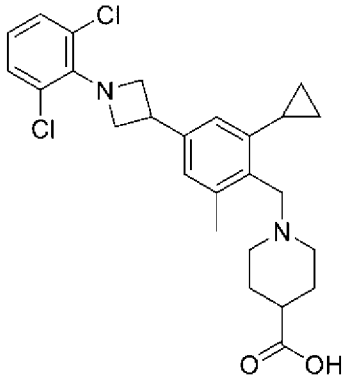
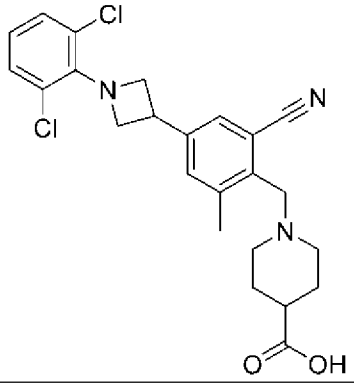
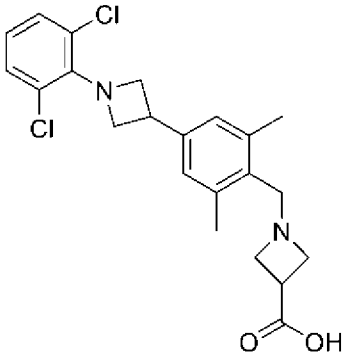
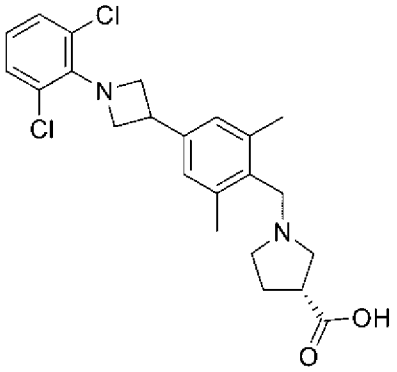
| | | |
|---|---|---|
| **37** |  | 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **38** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **39** |  | 1-(4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **40** |  | 1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

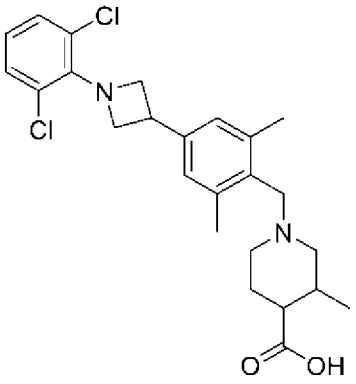
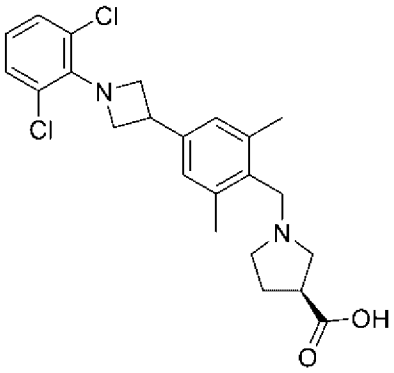
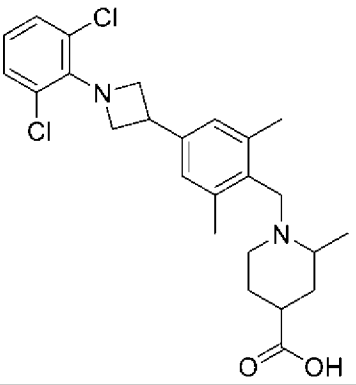
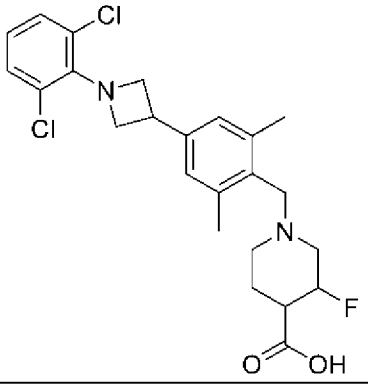
| | | |
|---|---|---|
| **41** |  | 1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **42** |  | 1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **43** |  | 1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **44** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

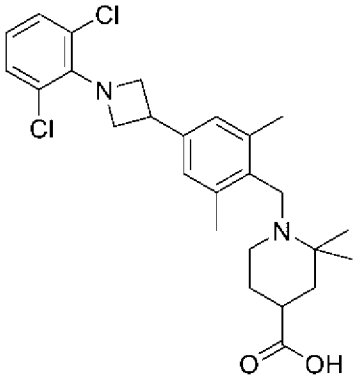
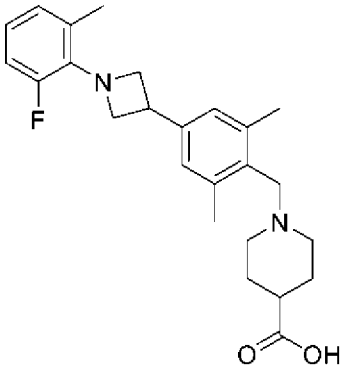
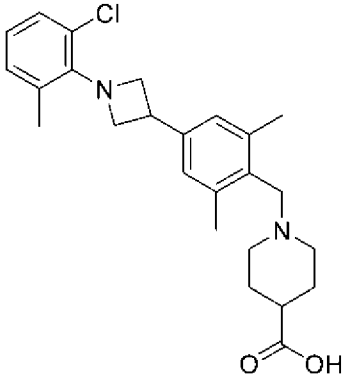
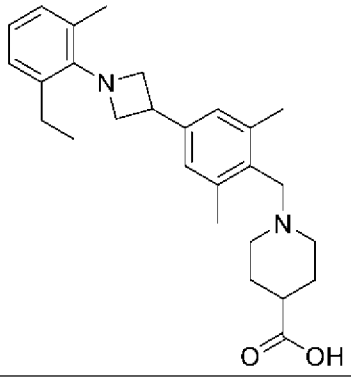
| | | |
|---|---|---|
| **45** |  | 1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **46** |  | 1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **47** |  | 1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **48** |  | 1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

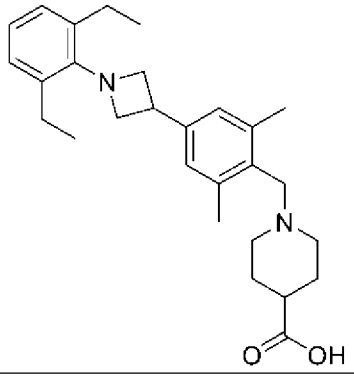
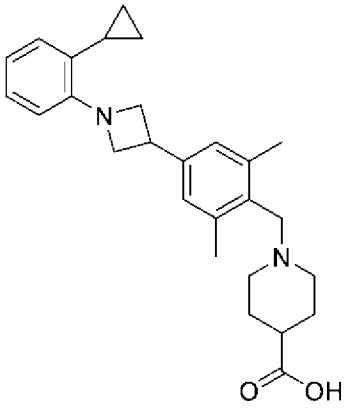
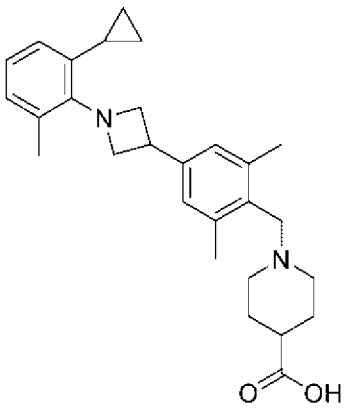
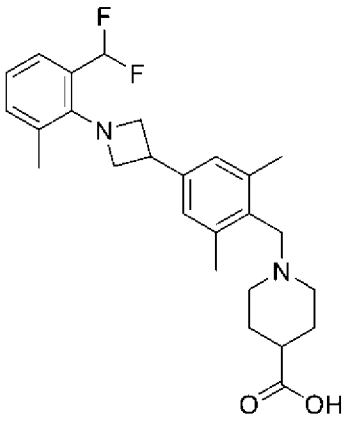
| | | |
|---|---|---|
| **49** |  | 1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **50** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **51** |  | 1-(2-氯-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **52** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

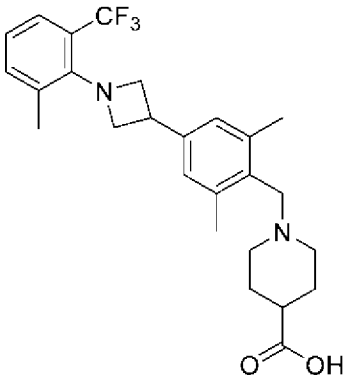
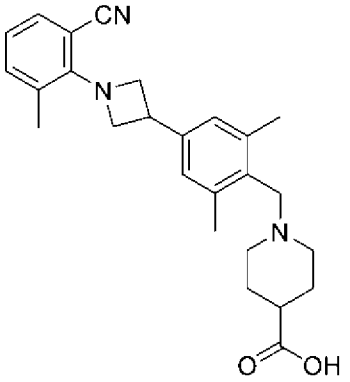
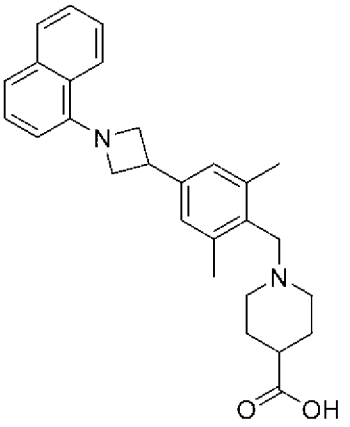
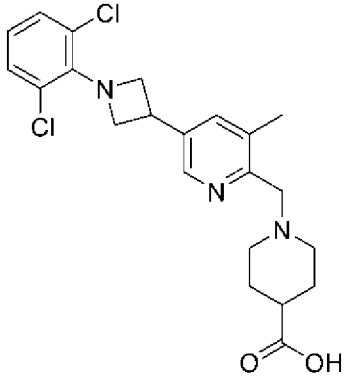
| | | |
|---|---|---|
| **53** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **54** |  | 1-((4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **55** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **56** |  | 1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

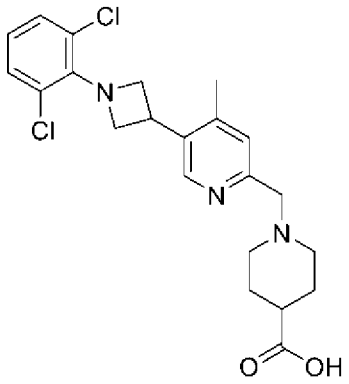
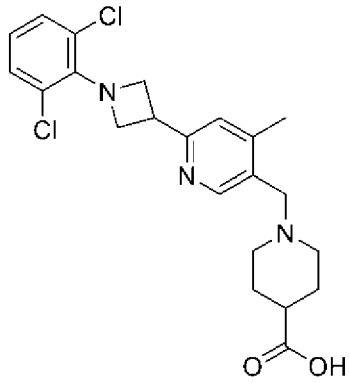
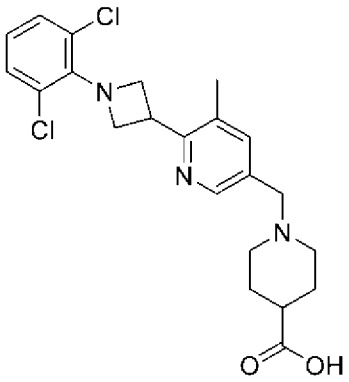
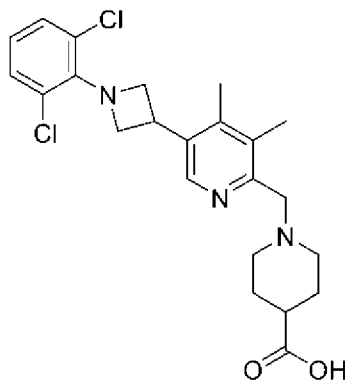
| | | |
|---|---|---|
| **57** |  | 1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **58** |  | 1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **59** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸 |
| **60** |  | (R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸 |

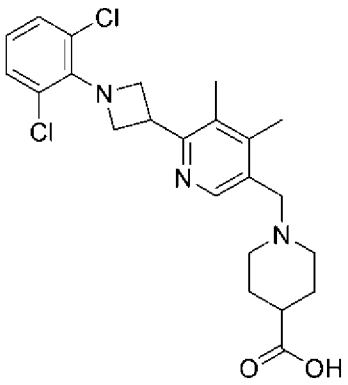
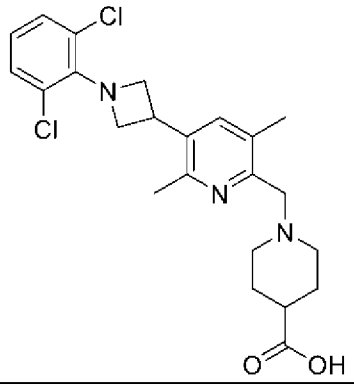
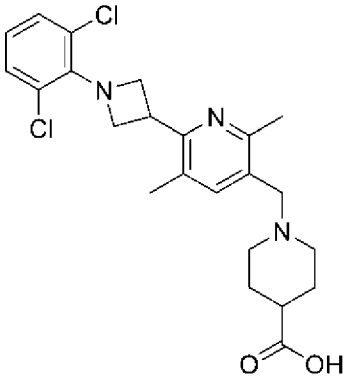
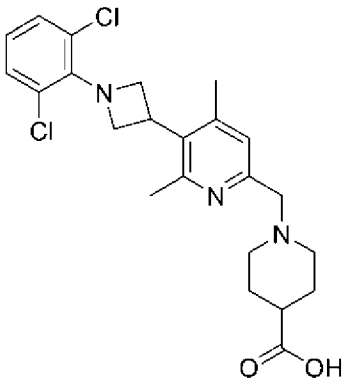
| | | |
|---|---|---|
| **61** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸 |
| **62** |  | (S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸 |
| **63** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸 |
| **64** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟哌啶-4-甲酸 |

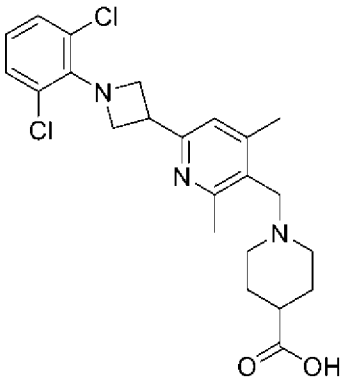
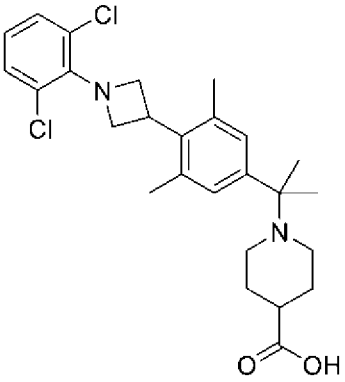
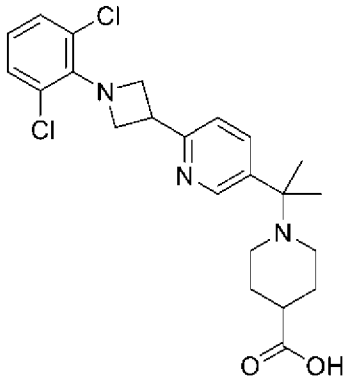
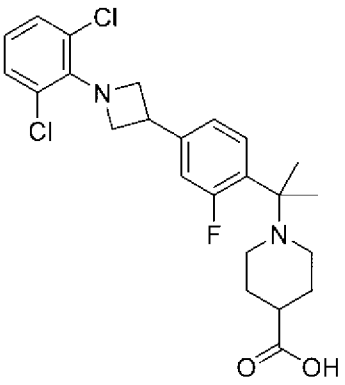
| | | |
|---|---|---|
| **65** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸 |
| **66** |  | 1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **67** |  | 1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **68** |  | 1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

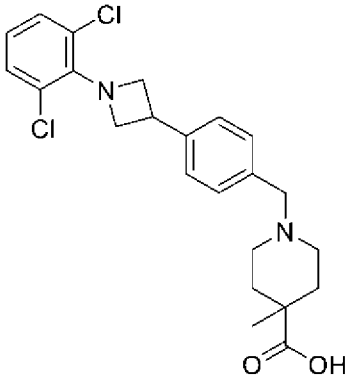
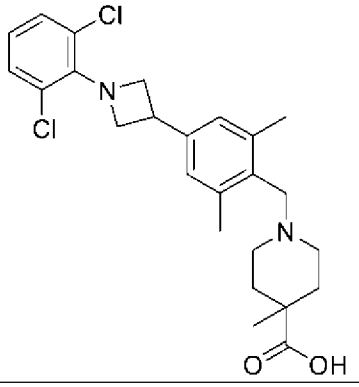
| | | |
|---|---|---|
| **69** |  | 1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **70** |  | 1-(4-(1-(2-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **71** |  | 1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **72** |  | 1-(4-(1-(2-(二氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |

| | | |
|---|---|---|
| **73** |  | 1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **74** |  | 1-(4-(1-(2-氰基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **75** |  | 1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **76** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |

| | | |
|---|---|---|
| **77** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **78** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **79** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **80** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |

| | | |
|---|---|---|
| **81** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **82** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **83** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **84** |  | 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |

| | | |
|---|---|---|
| **85** |  | 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸 |
| **86** |  | 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸 |
| **87** |  | 1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡　啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸 |
| **88** |  | 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟 苯 基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸 |

| | | |
|---|---|---|
| **89** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸 |
| **90** |  | 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸 |

「or1」指示未測定絕對立體化學。

或其醫藥學上可接受之鹽。

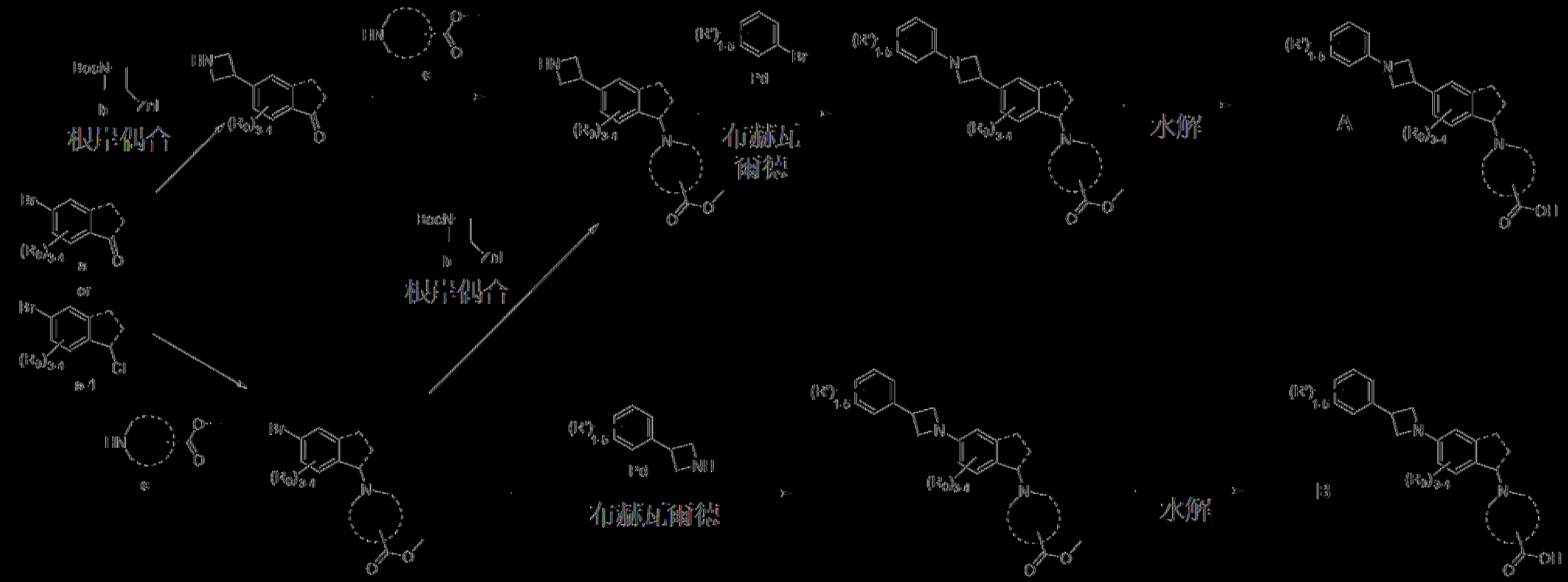
【0132】 應理解，在本說明書中，所描繪化學式之取代基及/或變數之組合僅在此類作用產生穩定化合物時才容許。

【0133】 此外，以游離鹼或游離酸形式存在的所有式(I)化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法用適當無機鹼或有機鹼或無機酸或有機酸處理而轉化為其醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物之鹽可藉由標準技術轉化為其游離鹼或游離酸形式。

**合成方法**

【0134】 可使用習知有機合成及市售起始物質或本文所提供之方法來製備本文所描述之化合物。作為實例而非限制，式(I)化合物可如流程1以及本文所闡述之實例中所概述而製備。應注意，熟習此項技術者應知曉如何修改說明性流程及實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

流程1.




其中R'及R$_o$如關於式(I)所描述，且各虛線代表視情況存在之鍵。

【0135】 如流程1中所概述，通式A化合物可由芳基溴a或a-1經由與吖丁啶b進行根岸偶合(Negishi coupling)，繼之以用胺基酸酯c還原胺化、與芳基溴進行布赫瓦爾德偶合(Buchwald coupling)且隨後水解來合成。或者，通式A化合物可由芳基溴a或a-1藉由與胺基酸酯c偶合，繼之以與吖丁啶b進行根岸偶合、與芳基溴進行布赫瓦爾德偶合且隨後水解來合成。

【0136】 通式B化合物可如流程1中所示由芳基溴a或a-1經由與胺基酸酯c偶合，繼之以與芳基吖丁啶進行布赫瓦爾德偶合及隨後水解而獲得。

**使用方法**

【0137】 本發明之實施例提供一種用於調節有需要之個體的1-磷酸神經鞘胺醇受體5 (S1P5)之方法，該方法包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。S1P5之調節(例如抑制或活化)可藉由此項技術中已知的多種方式來評定及證實。可利用套組及市售分析判定是否調節(例如抑制或活化)S1P5及調節之程度。

【0138】 在一個態樣中，本文提供一種調節S1P5的方法，其包含使S1P5與有效量之式(I)化合物或其任何實施例或變化形式。在一些實施例中，式(I)化合物抑制S1P5。在其他實施例中，式(I)化合物活化S1P5。在一些實施例中，式(I)化合物為S1P5之促效劑。在一些實施例中，式(I)化合物為S1P5之拮抗劑。

【0139】 在一些實施例中，式(I)化合物將S1P5之活性調節約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施

例中，式(I)化合物將S1P5之活性調節約1-100%、5-100%、10-100%、15-100%、20-100%、25-100%、30-100%、35-100%、40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-100%、85-100%、90-100%、95-100%、5-95%、5-90%、5-85%、5-80%、5-75%、5-70%、5-65%、5-60%、5-55%、5-50%、5-45%、5-40%、5-35%、5-30%、5-25%、5-20%、5-15%、5-10%、10-90%、20-80%、30-70%或40-60%。

【0140】 在另一態樣中，本文提供一種治療有需要之個體的神經疾病的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供一種預防有需要個體之神經疾病的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。神經疾病之非限制性實例包括阿茲海默氏病、多發性硬化症(MS)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral schlerosis；ALS)、貝爾氏麻痹症、運動失調、腦動脈瘤(cerebral aneurysm)、癲癇症、癲癇發作、急性脊髓損傷、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、腦膜炎、尼曼匹克病(Niemann Pick disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)。在一些實施例中，神經疾病為阿茲海默氏病或多發性硬化症。在一些實施例中，神經疾病為阿茲海默氏病。在一些實施例中，神經疾病為多發性硬化症。

【0141】 在一些實施例中，向易患神經疾病之個體投與式(I)化合物預防個體出現任何神經疾病症狀。在一些實施例中，向尚未呈現神經疾病症狀之個體投與式(I)化合物預防個體出現任何神經疾病症狀。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物減輕個體之神經疾病的程度。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物使神經疾病穩定(預防

或延遲神經疾病惡化)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延遲神經疾病之發生或復發。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物減緩神經疾病之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提供神經疾病之部分緩和。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提供神經疾病之完全緩和。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物降低治療神經疾病所需之一或多種其他藥物的劑量。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物增強用於治療神經疾病之另一藥物的效果。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延遲神經疾病之進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提高患有神經疾病之個體的生活品質。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延長患有神經疾病之個體的存活期。

【0142】 在一個態樣中，本文提供一種預防易患神經疾病之個體出現任何神經疾病症狀的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供一種預防尚未呈現神經疾病症狀之個體出現任何神經疾病症狀的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。

【0143】 在一些態樣中，本文提供一種減弱個體之神經疾病程度的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供一種使個體之神經疾病穩定的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法預防神經疾病惡化。在一些實施例中，該方法延遲神經疾病惡化。

【0144】 在另一態樣中，本文提供一種延遲個體之神經疾病之發生或復發的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。

【0145】 在一些實施例中，本文提供一種減緩個體之神經疾病之進

展的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法提供神經疾病之部分緩和。在一些實施例中，該方法提供神經疾病之完全緩和。

【0146】 在其他態樣中，本文提供一種降低治療個體之神經疾病所需的一或多種其他藥物之劑量的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供一種增強用於治療個體之神經疾病的另一藥物之效果的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。

【0147】 本文亦提供一種延遲個體之神經疾病之進展的方法，該方法包含向個體投與式(I)化合物。在一些實施例中，該方法提高患有神經疾病之個體的生活品質。在一些實施例中，該方法延長患有神經疾病之個體的存活期。

【0148】 在另一態樣中，本文提供一種治療有需要個體的由疾病引起之神經症狀的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，本文提供一種預防有需要之個體的由疾病引起之神經症狀的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，向易患引起神經症狀之疾病的個體投與式(I)化合物預防個體出現任何神經症狀。在一些實施例中，向尚未呈現引起神經症狀之疾病的神經症狀的個體投與式(I)化合物預防個體出現任何神經症狀。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物減輕個體的由疾病引起之神經症狀的程度。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物使疾病之神經症狀穩定(預防或延遲神經症狀惡化)。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延遲由疾病引起之神經症狀之發生或復發。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物減緩由疾病引起之神經症狀之進展。在一些

實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提供引起神經症狀之疾病的部分緩和。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提供引起神經症狀之疾病的完全緩和。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物降低治療引起神經症狀之疾病所需的一或多種其他藥物的劑量。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物增強用於治療疾病之神經症狀的另一藥物之效果。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延遲引起神經症狀之疾病的進展。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物提高患有引起神經症狀之疾病之個體的生活品質。在一些實施例中，向有需要之個體投與式(I)化合物延長患有引起神經症狀之疾病之個體的存活期。在一些實施例中，該病症為尼曼匹克氏病(Niemann-Pick disease)。

【0149】在一些實施例中，式(I)化合物適用於治療選自以下之病症：阿茲海默氏病、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、幼年型慢性關節炎、萊姆氏關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎及敗血性關節炎、脊椎關節病變(spondyloarthropathy)、全身性紅斑狼瘡、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴型糖尿病(insulin dependent diabetes mellitus)、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮膚炎性硬皮病(dermatitis scleroderma)、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥(包括但不限於骨髓及實體器官排斥)、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、類肉瘤病(sarcoidosis)、動脈粥樣硬化、擴散性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、格雷氏病(Grave's disease)、腎病症候群(nephrotic syndrome)、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨舍

二氏紫斑(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎顯微性脈管炎(microscopic vasculitis of the kidneys)、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)、葡萄膜炎、敗血性休克毒性休克症候群(toxic shock syndrome)、膿毒症候群(sepsis syndrome)、惡病質(cachexia)、感染性疾病、寄生蟲性疾病(parasitic disease)、急性橫貫性脊髓炎(acute transverse myelitis)、亨廷頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、中風、原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、溶血性貧血、惡性病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病(Addison's disease)、偶發病(sporadic)、I型多腺體分泌不足症(polyglandular deficiency type I)及II型多腺體分泌不足症、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、禿髮症(alopecia)、斑禿、血清陰性關節病(seronegative arthopathy)、關節病(arthropathy)、萊特氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸性關節病(ulcerative colitic arthropathy)、腸病性滑膜炎(enteropathic synovitis)、與披衣菌、耶氏桿菌及沙門氏桿菌相關之關節病、動脈粥樣化疾病/動脈粥樣硬化(atheromatous disease/arteriosclerosis)、異位性過敏、自體免疫性大皰性疾病、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡(pemphigus foliaceus)、類天疱瘡(pemphigoid)、線狀IgA疾病(linear IgA disease)、自體免疫性溶血性貧血、庫氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天惡性貧血(acquired pernicious anaemia)、幼年型惡性貧血、肌痛性腦炎/Royal Free病、慢性黏膜皮膚念珠菌病(chronic mucocutaneous candidiasis)、巨細胞動脈炎(giant cell arteritis)、原發性硬化性肝炎、原因不明性自體免疫性肝炎(cryptogenic autoimmune hepatitis)、後天免疫

缺乏病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、B型肝炎、C型肝炎、一般變異性免疫缺乏症(一般變異性低γ球蛋白血症；common variable hypogammaglobulinemia)、擴張型心肌病變、不孕症、女性不孕症、卵巢功能衰竭(ovarian failure)、卵巢早衰(premature ovarian failure)、纖維化肺病(fibrotic lung disease)、創傷癒合緩慢(chronic wound healing)、原因不明之纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病(post-inflammatory interstitial lung disease)、纖維化、間質性肺炎(interstitial pneumonitis)、結締組織病相關之間質性肺病、混合型結締組織病相關肺病、全身性硬化症相關間質性肺病、類風濕性關節炎相關間質性肺病、全身性紅斑狼瘡相關肺病、皮肌炎/多發性肌炎相關肺病、薛格連氏病相關肺病(Sjogren's disease associated lung disease)、僵直性脊椎炎相關肺病、脈管炎瀰漫性肺病(vasculitic diffuse lung disease)、含鐵血紅素沈積症相關肺病、藥物誘發性間質性肺病、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜酸性球性肺炎、淋巴球性浸潤性肺病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(典型自體免疫性或類狼瘡性肝炎)、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症(autoimmune mediated hypoglycaemia)、B型胰島素抗性黑棘皮症(type B insulin resistance with acanthosis nigricans)、副甲狀腺低能症、與器官移植相關之急性免疫疾病、與器官移植相關之慢性免疫疾病、骨關節病(osteoarthrosis)、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少症(idiopathic leucopaenia)、自體免疫性嗜中性球減少症(autoimmune neutropaenia)、腎病NOS、腎絲球腎炎、腎顯微性脈管炎、萊姆病(Lyme disease)、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS男性不孕症、精子

自體免疫(sperm autoimmunity)、多發性硬化症(所有亞型)、交感性眼炎(sympathetic ophthalmia)、因結締組織疾病繼發之肺高血壓(pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease)、古巴斯德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎肺部表現(pulmonary manifestation of polyarteritis nodosa)、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、全身性硬化症、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺疾病、甲狀腺高能症、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺低能症(橋本氏病(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫性甲狀腺低能症(atrophic autoimmune hypothyroidism)、原發性黏液水腫(primary myxoedema)、晶狀體炎性葡萄膜炎、原發性脈管炎、白斑病、急性肝病、慢性肝病、酒精性肝硬化、酒精誘發之肝臟損傷、膽汗淤積(choleosatatis)、特質性肝病、藥物誘發之肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎、過敏及哮喘、B群鏈球菌(group B streptococci；GBS)感染、精神障礙(例如抑鬱及精神分裂症)、Th2型及ThI型介導之疾病、急性及慢性疼痛(不同形式之疼痛)及癌症(諸如肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、胰臟癌、卵巢癌、前列腺癌及直腸癌)及造血性惡性病(白血病及淋巴瘤)、血清β脂蛋白缺乏症(Abetalipoprotemia)、手足發紺(Acrocyanosis)、急性及慢性寄生或感染性過程、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia；ALL)、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia；AML)、急性或慢性細菌感染、急性胰臟炎、急性腎衰竭、腺癌、心房異位搏動(aerial ectopic beat)、AIDS失智症綜合體(AIDS dementia complex)、酒精誘導之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性

接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、同種異體移植排斥、α-1-抗胰蛋白酶缺乏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、貧血、心絞痛、前角細胞退化、抗cd3療法、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈瘤及周圍動脈瘤(aordic and peripheral aneuryisms)、主動脈剝離、動脈性高血壓(arterial hypertension)、動脈硬化、動靜脈瘺(arteriovenous fistula)、運動失調、心房微顫(持續性或突發性)、心房顫動、房室傳導阻滯(atrioventricular block)、B細胞淋巴瘤、骨移植排斥、骨髓移植(BMT)排斥、束支傳導阻滯(bundle branch block)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、燒傷、心律不整、心臟頓抑症候群(cardiac stun syndrome)、心臟腫瘤、心肌病、心肺旁路發炎反應、軟骨移植排斥、小腦皮質退化、小腦病症、混亂性或多灶性房性心動過速、化學療法相關病症、慢性髓細胞性白血病(chromic myelocytic leukemia；CML)、慢性酒精中毒、慢性發炎性病理、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸鹽中毒、大腸直腸癌、充血性心臟衰竭、結膜炎、接觸性皮膚炎、肺原性心臟病(cor pulmonale)、冠狀動脈疾病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、培養物陰性敗血症(culture negative sepsis)、囊性纖維化、細胞介素治療相關病症、拳擊手型失智症(Dementia pugilistica)、脫髓鞘疾病、出血性登革熱、皮膚炎、皮膚病學病況、糖尿病(diabetes、diabetes mellitus)、糖尿病性動脈硬化性疾病(diabetic ateriosclerotic disease)、泛發性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型充血性心肌病、基底神經節病症、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發性運動障礙、藥物過敏、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、會厭炎、埃-巴二氏病毒感染(Epstein

Barr virus infection)、肢端紅痛症(erythromelalgia)、錐體束外及小腦病症(extrapyramidal and cerebellar disorder)、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病(familial hematophagocytic lymphohistiocytosis)、胎兒胸腺植入物排斥(fetal thymus implant rejection)、弗里德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、真菌性敗血症、氣性壞疽(gas gangrene)、胃潰瘍、腎小球腎炎、任何器官或組織之移植排斥、革蘭氏陰性敗血症、革蘭氏陽性敗血症、胞內生物所致之肉芽腫、毛細胞白血病、霍-史二氏病(Hallerrorden-Spatz disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、花粉熱、心臟移植排斥、血色素沈著症(hemachromatosis)、血液透析、溶血性尿毒症候群/溶栓劑血小板減少性紫癜(hemolytic uremic syndrome/thrombolytic thrombocytopenic purpura)、出血、肝炎(A)、希氏束心律不整、HIV感染/HIV神經病變、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、過動性運動障礙、過敏反應(hypersensitity reaction)、過敏性肺炎、高血壓、運動功能減退性運動障礙、下視丘垂體腎上腺軸評估(hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation)、特發性艾迪森氏病、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、乏力(Asthenia)、嬰兒脊髓性肌肉萎縮症、主動脈發炎、A型流感、電離輻射暴露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、局部缺血、局部缺血-再灌注損傷、缺血性中風、青少年類風濕性關節炎、幼年型脊髓性肌肉萎縮症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎臟移植排斥、退伍軍人症桿菌(legionella)、利什曼病(leishmaniasis)、麻風、皮質脊髓系統病變、脂性水腫(lipedema)、肝臟移植排斥、淋巴水腫、癆疾、惡性淋巴瘤、惡性組織球增多症、惡性黑色素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、代謝性/特發

性、偏頭痛、粒線體多系統障礙(mitochondrial multisystem disorder)、混合型結締組織病、單株γ球蛋白病(monoclonal gammopathy)、多發性骨髓瘤、多發性系統退化(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager及Machado-Joseph)、重症肌無力、胞內鳥分枝桿菌(mycobacterium avium intracellulare)、結核分支桿菌(mycobacterium tuberculosis)、骨髓增生不良症候群(myelodyplastic syndrome)、心肌梗死、心肌缺血性病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、神經退化性疾病、神經性I肌肉萎縮症(neurogenic I muscular atrophies)、嗜中性白血球低下發熱(neutropenic fever)、非霍奇金氏淋巴瘤、腹主動脈及其分支阻塞症(occlusion of the abdominal aorta and its branches)、動脈阻塞症(occulsive arterial disorders)、okt3療法、睪丸炎/副睪炎、睪丸炎/輸精管切除術反向程序、臟器腫大(organomegaly)、骨質疏鬆症、胰臟移植排斥、胰臟癌、腫瘤伴生症候群/惡性血鈣過多、副甲狀腺移植排斥、骨盆發炎性疾病、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管病症、腹膜炎、惡性貧血、肺胞囊蟲肺炎、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病變(polyneuropathy)、臟器腫大、內分泌病變、單株γ球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵吸後症候群、MI心切開術後症候群(post-MI cardiotomy syndrome)、子癇前症、進行性核上麻痺、原發性肺高血壓、放射療法、雷諾氏現象及疾病(Raynaud's phenomenon and disease)、雷諾氏病、雷夫蘇姆氏病(Refsum's disease)、規則性窄波QRS心動過速(regular narrow QRS tachycardia)、腎血管性高血壓(renovascular hypertension)、再灌注損傷、限制型心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈症(senile chorea)、路易氏體型老年失智症(Senile

Dementia of Lewy body type)、血清陰性關節病、休克、鐮狀細胞貧血、同種異體移植皮膚排斥、皮膚變化症候群、小腸移植排斥、實體腫瘤、特異性心律不整、脊椎性運動失調、脊髓小腦退化、鏈球菌肌炎(streptococcal myositis)、小腦結構部損傷(structural lesions of the cerebellum)、亞急性硬化性泛腦炎(subacute sclerosing panencephalitis)、暈厥、心血管系統梅毒(syphilis of the cardiovascular system)、全身性過敏反應、全身性發炎反應症候群、全身性發作型青少年類風濕性關節炎、T細胞或FAB ALL、毛細管擴張(Telangiectasia)、血栓閉塞性脈管炎(thromboangitis obliterans)、血小板減少症、毒性、移植、創傷/出血、III型過敏反應、IV型過敏、不穩定心絞痛(unstable angina)、尿毒症、尿路性敗血症、蕁麻疹、心臟瓣膜疾病、靜脈曲張、脈管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、致命腦炎/無菌性腦膜炎、生命攸關之嗜血症候群、韋尼克-科爾薩克氏症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾森氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植排斥、急性疼痛、老化性記憶缺損(age-associated memory impairment；AAMI)、焦慮性注意力不足症(anxiety attention deficit disorder)、一般注意力不足症(attention deficit disorderin general)、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder；ADHD)、躁鬱症、癌症疼痛、中樞神經病變性疼痛症候群、中樞性中風後疼痛、化學療法誘發之神經病變、精神障礙性認知不足及功能異常(cognitive deficits and dysfunction in psychiatric disorders)、與衰老及神經退化相關之認知不足、與糖尿病相關之認知不足、精神分裂症引起之認知不足、複雜區域疼痛症候群(complex regional pain syndrome)、阿

茲海默氏病引起之認知功能減退及相關失智症、注意力不足、失智症、與唐氏症候群相關之失智症(dementia associated with Down's syndrome)、與路易體氏症相關之失智症、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)引起之抑鬱、與創傷性腦損傷相關之CNS功能減弱、記憶力不足相關疾病、頭暈、藥物濫用、癲癇症、HIV感覺神經病變、亨廷頓氏病(Huntingdon's disease)、包括神經病變性疼痛之痛覺過敏、發炎及發炎性病症、發炎性痛覺過敏、發炎性疼痛、胰島素抗性症候群(insulin resistance syndrome)、時差所致之疲累(jet lag)、循環不足(lack of circulation)、學習、重度抑鬱症、甲狀腺髓質癌(medullary thyroid carcinoma)、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、代謝症候群、輕度認知障礙、情感變化、暈動症(motion sickness)、多發性硬化症疼痛、嗜睡症(narcolepsy)、與皮膚移植物血管形成及循環不足相關之新血管生長需求、與創傷癒合相關之新血管生長需求、神經病變性疼痛、神經病變、腫瘤浸潤繼發神經病變、非發炎性疼痛、肥胖症、強迫症(obsessive compulsive disorder)、疼痛性糖尿病性神經病變、恐慌症(panic disorder)、帕金森氏病疼痛、病理性嗜睡、幻肢痛、匹克氏病(Pick's Disease)、多囊性卵巢症候群、創傷後壓力症(post traumatic stress disorder)、帶狀疱疹後神經痛、乳房切除術後疼痛、手術後疼痛、精神病性抑鬱、精神分裂感情型障礙(schizoaffective disorder)、癲癇發作、老年失智症、敗血症症候群、睡眠障礙、戒菸、脊髓損傷疼痛、類固醇誘發之急性精神病、神經病變性疼痛子類(包括周邊神經病變性疼痛症候群)、包括酒精濫用之物質濫用、X症候群、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、難治性抑鬱症、三叉神經痛、II型糖尿病、眩暈及前庭病症。

【0150】 本文亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於本文所揭示之方法中。

【0151】 在另一態樣中，本文提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供用於本文所揭示之方法的藥物。

**醫藥組合物及投與途徑**

【0152】 本文所提供之化合物可呈習知製劑形式向個體經口、局部或非經腸投與，該等製劑形式諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。

【0153】 本文所揭示之化合物可呈習知製劑形式向個體經口、局部或非經腸投與，該等製劑形式諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、散劑、糖衣錠、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳液。適合之調配物可藉由常用方法使用諸如以下之習知有機或無機添加劑來製備：賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、經低取代之羥基丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或橙粉)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如羥基丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如水)及底蠟

(例如可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組合物中之式(I)化合物之有效量可呈將實現所需效果之含量；例如對於經口及非經腸投與而言，在單位劑量中為每公斤個體體重約0.005 mg至每公斤個體體重約10 mg。

【0154】 待向個體投與之式(I)化合物之劑量變化相當廣泛且可受制於健康照護從業者之判斷。一般而言，本文所揭示之化合物可以每公斤個體體重約0.001 mg至每公斤個體體重約10 mg之劑量一天投與一至四次，但以上劑量可視個體之年齡、體重及醫學病況及投與類型而適當變化。在一個實施例中，劑量為每公斤個體體重約0.001 mg至每公斤個體體重約5 mg、每公斤個體體重約0.01 mg至每公斤個體體重約5 mg、每公斤個體體重約0.05 mg至每公斤個體體重約1 mg、每公斤個體體重約0.1 mg至每公斤個體體重約0.75 mg或每公斤個體體重約0.25 mg至每公斤個體體重約0.5 mg。在一個實施例中，每天給與一次劑量。在任何給定情況下，式(I)化合物之投與量將視諸如活性組分之溶解性、所用調配物及投與途徑之因素而定。

【0155】 在一些實施例中，式(I)化合物係以約0.01毫克/天至約750毫克/天、約0.1毫克/天至約375毫克/天、約0.1毫克/天至約150毫克/天、約0.1毫克/天至約75毫克/天、約0.1毫克/天至約50毫克/天、約0.1毫克/天至約25毫克/天或約0.1毫克/天至約10毫克/天之劑量向個體投與。

【0156】 在另一實施例中，本文提供包含約0.1 mg至500 mg、約1 mg至250 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至約50 mg、約1 mg至約25 mg或約1 mg至約10 mg式(I)化合物的單位劑量調配物。

【0157】 在一特定實施例中，本文提供包含約0.1 mg或100 mg式(I)化合物之單位劑量調配物。

【0158】 在另一實施例中，本文提供包含0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg式(I)化合物的單位劑量調配物。

【0159】 式(I)化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或更多次。在一特定實施例中，100 mg或更少之劑量以一次日劑量形式投與，且超過100 mg之劑量以等於總日劑量之一半的量每天投與兩次。

【0160】 式(I)化合物可出於便利性原因而經口投與。在一個實施例中，當經口投與時，將式(I)化合物與膳食及水一起投與。在另一實施例中，式(I)化合物分散於水或果汁(例如蘋果汁或橙汁)或任何其他液體中且呈溶液或懸浮液形式經口投與。

【0161】 本文所揭示之化合物亦可皮內、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、經皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入或局部投與至耳、鼻、眼或皮膚。投與模式由健康照護從業者判斷，且部分可視醫學病況之部位而定。

【0162】 在一個實施例中，本文提供含有式(I)化合物而無另外載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

【0163】 在另一實施例中，本文提供包含有效量之式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑或媒劑的組合物，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，組合物為醫藥組合物。

【0164】 組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、糖

衣錠、栓劑及懸浮液及其類似形式。組合物可經調配以在劑量單位中含有日劑量或適宜分數之日劑量，該劑量單位可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，溶液由水溶性鹽，諸如鹽酸鹽製備。一般而言，所有組合物均根據醫藥化學中之已知方法製備。膠囊可藉由將式(I)化合物與適合之載劑或稀釋劑混合且在膠囊中填充適當量混合物來製備。常見載劑及稀釋劑包括但不限於惰性粉末狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉末狀纖維素，尤其結晶及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露糖醇及蔗糖；穀物粉及類似可食用粉末。

【0165】 錠劑可藉由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒來製備。其調配物通常併入稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露糖醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉)及粉末狀糖。粉末狀纖維素衍生物亦適用。典型錠劑黏合劑為諸如以下之物質：澱粉、明膠及糖，諸如乳糖、果糖、葡萄糖及其類似物。天然及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、褐藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

【0166】 潤滑劑可為錠劑調配物所需，以防止錠劑及衝頭黏在模具中。潤滑劑可選自諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣之光滑固體、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為在潤濕時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。其包括澱粉、黏土、纖維素、褐藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、木纖維素、粉末狀天然海綿、陽離子交換樹脂、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧甲基纖維素以及月桂基硫酸鈉。錠劑可包覆有作為調味劑及密封劑之糖或成膜保護劑以修

改錠劑之溶解性質。組合物亦可例如藉由在調配中使用諸如甘露糖醇之物質調配成咀嚼錠。

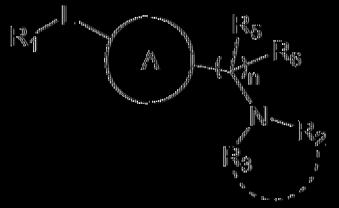
[0167] 當需要以栓劑形式投與式(I)化合物時，可使用典型的鹼。可可脂為傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟以略微升高其熔點而得以改質。廣泛使用尤其包含具有各種分子量之聚乙二醇的水可混溶性栓劑基質。

[0168] 可藉由適當調配延遲或延長式(I)化合物之效果。舉例而言，可製備式(I)化合物之可緩慢溶解之集結粒且將其併入錠劑或膠囊或作為緩慢釋放之可植入裝置。該技術亦包括製造具有若干不同溶解速率之丸粒且用丸粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可包覆有抗溶解持續可預測時段的膜。甚至可藉由將式(I)化合物溶解或懸浮於使其緩慢分散於血清中之油性或乳化媒劑中而使非經腸製劑長效。

例示性實施例

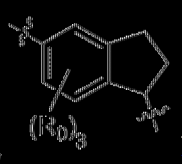
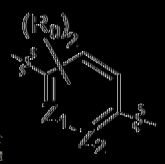
[0169] 藉由以下實施例進一步描述本發明。適當且可行時，各實施例之特徵可與任一其他實施例組合。

[0170] 實施例P1. 一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  或  ；

$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_6$或N；

L為視情況經1至5個獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的吖丁啶基；

各$R_0$獨立地為H、$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基；

$R_1$為$C_6$-$C_{10}$芳基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至5個R'基團取代，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子；

各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基；

$R_2$為H或$C_1$-$C_6$烷基；

$R_3$為$-(CH_2)_x-CO_2H$；

或$R_2$與$R_3$之間的虛線表示其中$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基的環結構，其中至少一個$R_4$基團為$-CO_2H$；

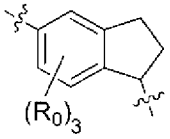
x為1至5；

各$R_4$獨立地為$-CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基；

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_6$烷基；且

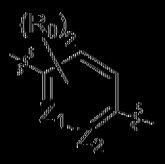
n為0或1。

【0171】 實施例P2. 如實施例P1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為 

。

【0172】 實施例P3. 如實施例P1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  。

〔0173〕實施例P4. 如實施例P3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Z_1$及$Z_2$各自獨立地為$CR_0$。

〔0174〕實施例P5. 如實施例P3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Z_1$為N；且

$Z_2$為$CR_0$。

〔0175〕實施例P6. 如實施例P3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Z_1$為$CR_0$；且

$Z_2$為N。

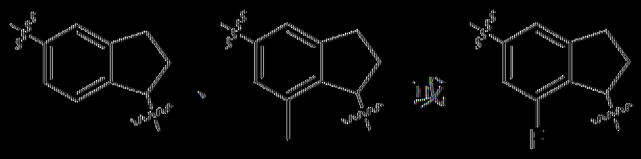
〔0176〕實施例P7. 如實施例P1至P6中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_0$獨立地為H、$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基。

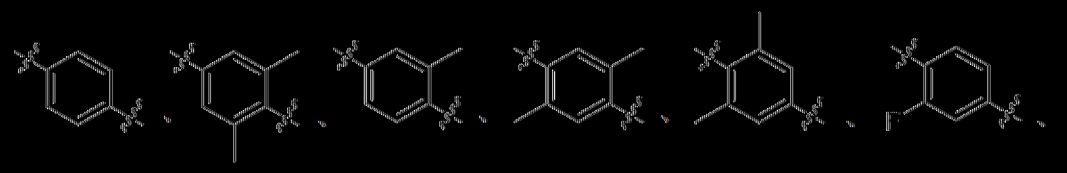
〔0177〕實施例P8. 如實施例P7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_0$獨立地為H、甲基、Cl、F、$CF_3$或$OCH_3$。

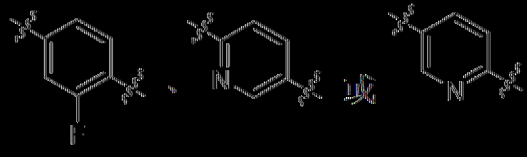
〔0178〕實施例P9. 如實施例P1、P2、P7及P8中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  。

〔0179〕 實施例P10. 如實施例P1及P3至P8中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



環A為



。

〔0180〕 實施例P11. 如實施例P1至P10中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



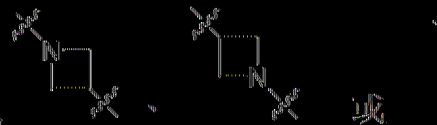
L為 或 ，其各自視情況經1至2個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基之取代基取代。

〔0181〕 實施例P12. 如實施例P11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



L為 或 ，其各自視情況經一個F、Cl或甲基取代。

〔0182〕 實施例P13. 如實施例P12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



L為 、 或 。

〔0183〕 實施例P14. 如實施例P1至P13中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為苯基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至3個$R^a$基團取代，其中該雜芳基含有1至2個選自氮及氧之雜原子。

〔0184〕 實施例P15. 如實施例P14之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中：

$R_1$為視情況經1至3個R'其獨取代之苯基。

[0185] 實施例P16. 如實施例P1至P15中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基。

[0186] 實施例P17. 如實施例P16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R'獨立地為鹵基或$C_3$-$C_6$環烷基。

[0187] 實施例P18. 如實施例P17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各R'獨立地為F、Cl或環內基。

[0188] 實施例P19. 如實施例P1至P18中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為



。

[0189] 實施例P20. 如實施例P1至P19中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

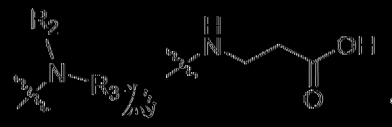
$R_2$為H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R_3$為$-(CH_2)_x-CO_2H$；且

x為1至3。

[0190] 實施例P21.如實施例P20之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中：



。

〔0191〕實施例P22. 如實施例P1至P19中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至3個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為$CO_2H$。

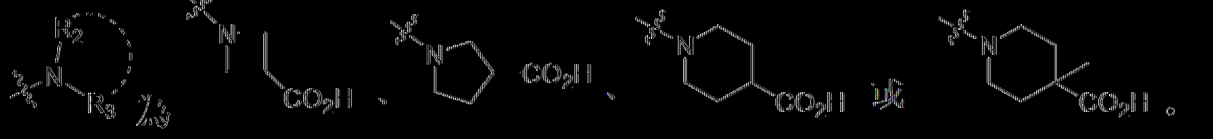
〔0192〕實施例P23. 如實施例P22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_4$獨立地為$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基。

〔0193〕實施例P24. 如實施例P23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

各$R_4$獨立地為$CO_2H$、甲基、Cl、$CF_3$或$OCH_3$。

〔0194〕實施例P25. 如實施例P1至P19及P22至P24中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



。

〔0195〕實施例P26. 如實施例P1至P25中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n為0。

〔0196〕實施例P27. 如實施例P1至P25中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n為1。

〔0197〕 實施例P28. 如實施例P27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_3$烷基。

〔0198〕 實施例P29. 如實施例P28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_5$及$R_6$獨立地為H或甲基。

〔0199〕 實施例P30. 如實施例P29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

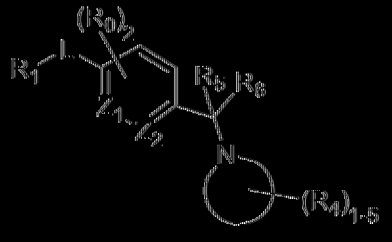
$CR_5R_6$為$CH_2$或$CH(CH_3)$。

〔0200〕 實施例P31. 如實施例P1、P2、P7至P9及P11至P26中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)：

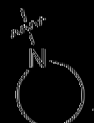


(II)。

〔0201〕 實施例P32. 如實施例P1、P3至P8、P10至P19、P22至P25及P27至P30中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(III)：



(III)



具為4員至6員雜環基，其中至少一個$R_4$基團為$CO_2H$。

【0202】 實施例P33. 一種選自表1化合物之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0203】 實施例P34. 一種醫藥組合物，其包含如實施例P1至P33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0204】 實施例P35. 一種調節1-磷酸神經鞘胺醇受體5 (S1P5)的方法，其包含使S1P5與有效量之如實施例P1至P33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如實施例P34之醫藥組合物接觸。

【0205】 實施例P36. 一種治療有需要個體之神經疾病的方法，其包含向個體投與有效量之如實施例P1至P33中任一例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例P34之醫藥組合物。

【0206】 實施例P37. 如實施例P36之方法，其中該神經疾病為阿茲海默氏病或多發性硬化症。

**實例**

【0207】 以下實例以說明而非限制之方式呈現。使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft)提供之自動名稱生成工具命名化合物，該工具在用於立體化學之Cahn-Ingold-Prelog規則支援下生成化學結構之系統性名稱。熟習此項技術者可修改說明性實例中所闡述之程序以獲得所需產物。

【0208】 可藉由標準方法製備本文所描述之化合物之鹽，該等方法諸如在層析純化期間於移動相中包括酸(例如TFA、甲酸或HCl)，或將層析純化之後的產物與酸之溶液(例如HCl水溶液)一起攪拌。

【0209】 如以下實例中所提供之某些化學結構中所用，帶有「*」或「or1」之特定原子之名稱指示指定原子之絕對立體化學未經測定。

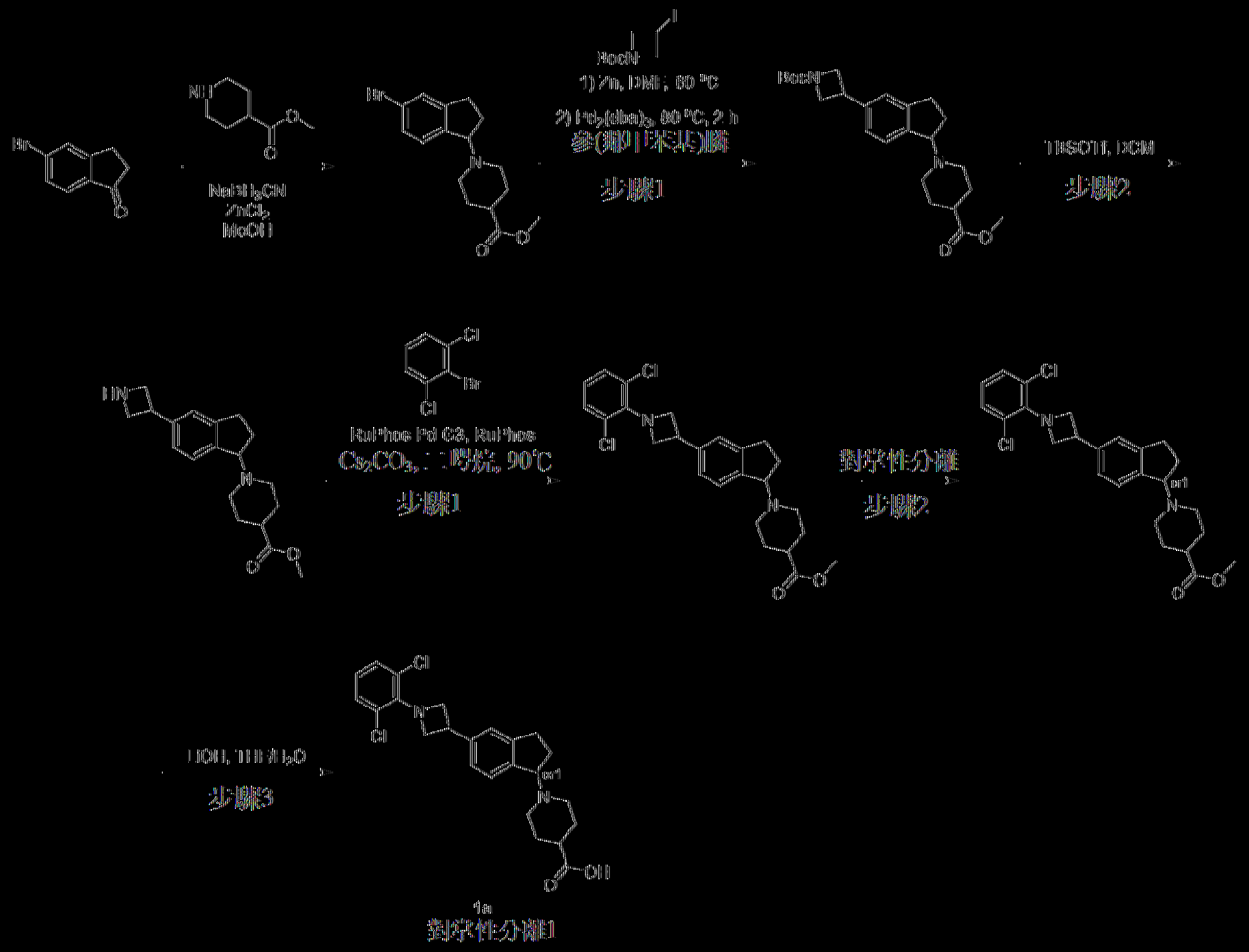
【0210】 以下縮寫可與本申請案相關。

## 縮寫

| | |
|---|---|
| ACN | 乙腈 |
| aq. | 水溶液 |
| Boc | *三級丁氧羰基* |
| $Cu(OAc)_2$ | 乙酸銅(II) |
| DCE | 二氯乙烷 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIBAL-H | 氫化二異丁基鋁 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| EA | 乙酸乙酯 |
| ee | 鏡像異構物過量 |
| equiv. | 當量 |
| ESI | 電灑游離 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| FA | 甲酸 |
| h | 小時 |
| Hex | 己烷 |
| HPLC | 高效液相層析 |
| *i*Pr | 異丙醇 |
| LCMS | 液相層析質譜 |
| *m*-CPBA | 間氯過氧苯甲酸 |
| MeOH | 甲醇 |
| mg | 毫克 |
| min | 分鐘 |
| $Pd_2(dba)_3$ | 參(二苯亞甲基丙酮)二鈀 |
| PE | 石油醚 |
| Prep. HPLC | 製備型高效液相層析 |
| RT | 滯留時間 |
| sat. | 飽和 |
| STAB | 三乙醯氧基硼氫化鈉 |
| TBDMS | 三級丁基二甲基矽烷基 |
| TBSOTf | 三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯 |
| *t*BuOH | *三級丁醇* |
| *t*-BuONa | 三級丁醇鈉 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TLC | 薄層層析 |
| UPLC | 超高效液相層析 |

*合成實例*

實例S1. 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(1a及1b)



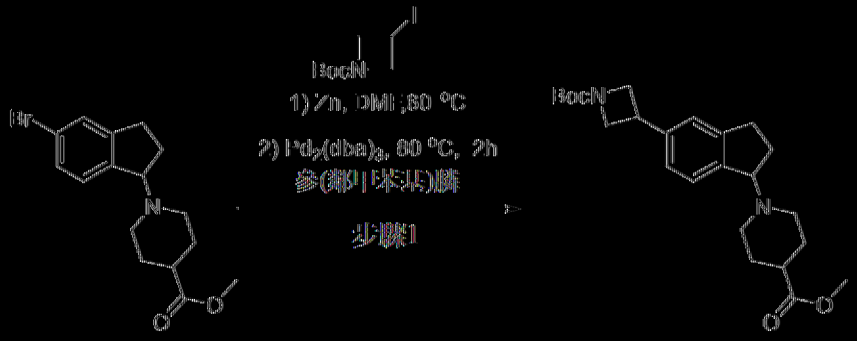

[0211] 合成1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向$NaBH_3CN$ (3.64 g，56.9 mmol，4.00當量)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加$ZnCl_2$ (2 M於2-Me-THF中，14.2 mL，28.4 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液15 min。隨後添加哌啶-4-甲酸甲酯(4.07 g，28.4 mmol，2.00當量)及5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(3.00 g，14.2 mmol，

1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(100 mL)淬滅且用DCM (3×100 mL)萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟層析用PE:EA 3:1純化殘餘物，得到呈油狀物之1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.84 g，59%)。LCMS (ESI, *m/z*): 338 [M+H]$^+$。

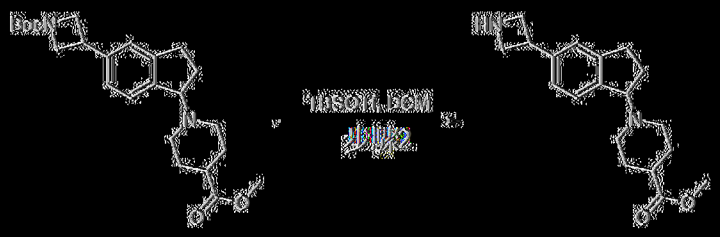
[0212] 合成1-(5-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，7.06 mmol，1.00當量)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(693 mg，10.6 mmol，1.50當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (104 mg，0.110 mmol，0.016當量)、參(鄰甲苯基)膦(69 mg，0.230 mmol，0.032當量)及1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(383 mg，1.130 mmol，0.160當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(60 mL)稀釋且用EtOAc (3×40mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗物質，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，64%)。LCMS (ESI, *m/z*): 415 [M+H]$^+$。

[0213] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸

甲酯。




向1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，1.93 mmol，1.00當量)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (1.33 mL，5.79 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，82.4%)。LCMS (ESI, *m/z*): 315 [M+H]$^+$。

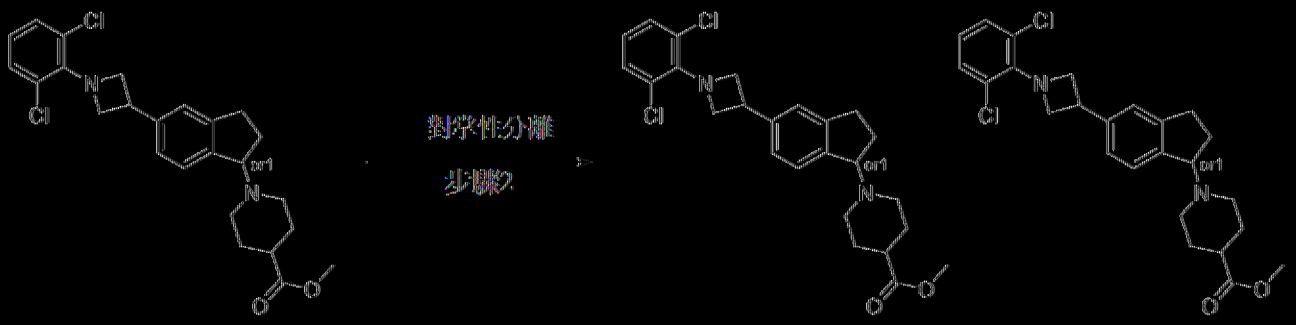
[0214] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.6 g，5.09 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氯苯(1.7 g，7.63 mmol，1.50當量)、RuPhos Pd G3 (639 mg，0.763 mmol，0.15當量)及RuPhos (357 mg，0.763 mmol，0.15當量)於1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (4.9 g，15.3 mmol，3.00當量)。在90℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(用

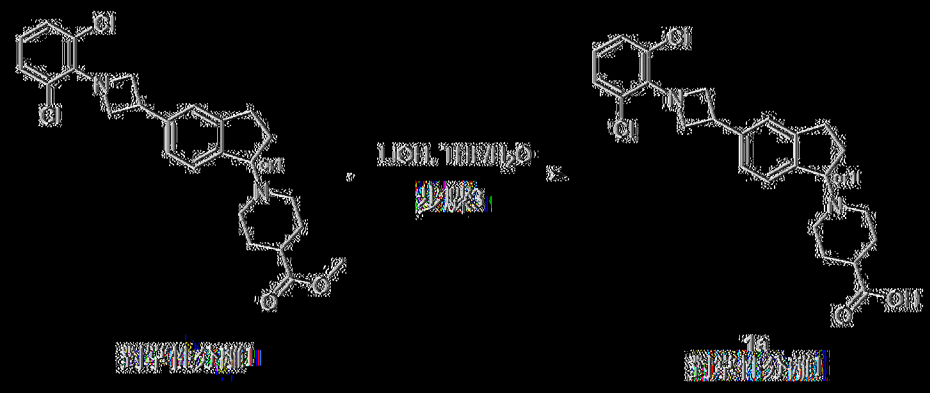
EtOAc/PE，1/3溶離)純化殘餘物，得到粗產物，隨後藉由製備型HPLC (管柱：X-select CSH OBD管柱，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內30% B至52% B；210/254 nm；RT：5.77 min)再純化，得到呈無色油狀物之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，6.8%)。LCMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]+。

[0215] 對掌性分離1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2M $NH_3$-MeOH)，移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：20 min內5% B至5% B；220/254 nm；RT1：10.089 min；RT2：13.625 min；注入體積：3 ml；輪數：1)分離外消旋1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯，分別得到異構物1 (60 mg，100% ee)及異構物2 (60 mg，99.9% ee)。

[0216] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，1a)。



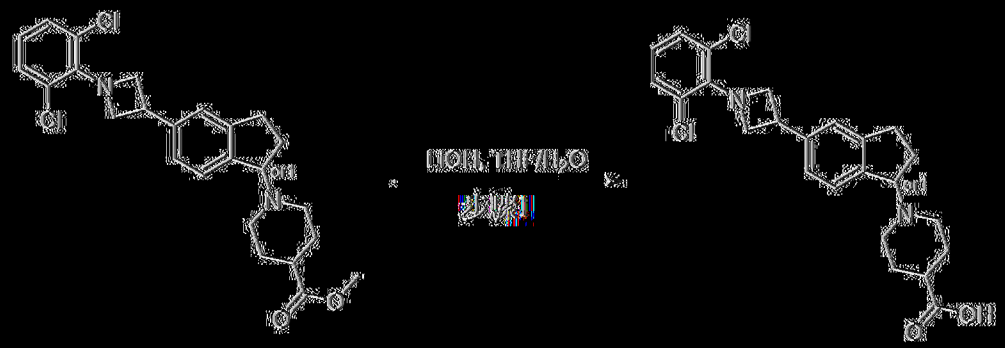

向1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.130 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (10 mg，0.390 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 5-6，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC Actus Triart C18，30×250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$ + 0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內30% B至50% B，保持於50% B達1 min；254/210 nm；RT：8.26 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(13.3 mg，23%)。

|0217| $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.90 (br, 1H), 7.29-7.23 (m, 5H), 6.74 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 2H)。

|0218| LCMS (ESI, $m/z$): 445 [M+H]$^+$。分析條件：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)；流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.0 min內5% B至

100% B，保持於100% B達0.7 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.720 min。

[0219] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，1b)



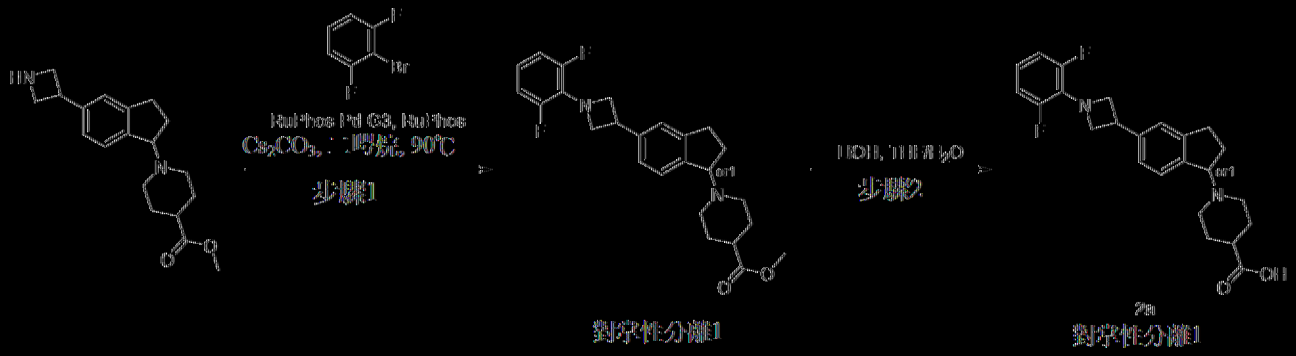

向1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯之另一鏡像異構物(60 mg，0.130 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (10 mg，0.390 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 5-6，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$ + 0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內30% B至50% B；254/210 nm；RT：6.32 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(16.7 mg，28.5%)。

[0220] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.07 (br, 1H), 7.29-7.22 (m, 5H), 6.75 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.26 (t, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H),

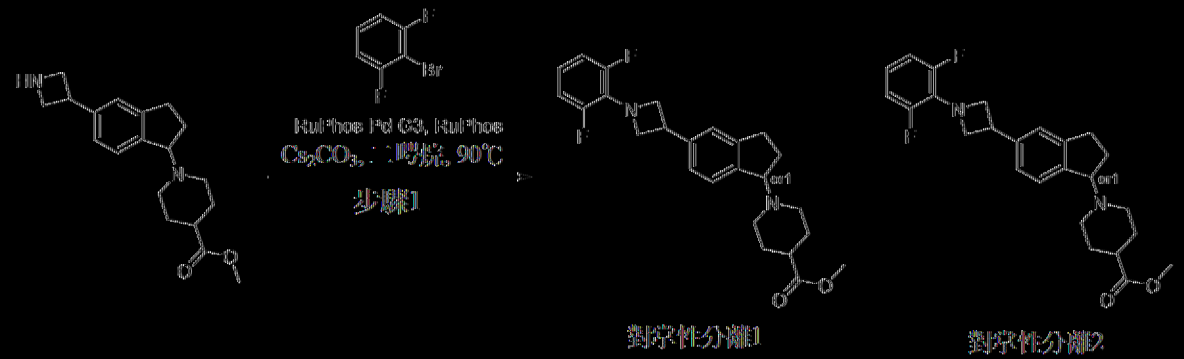
1.62–1.40 (m, 2H)。

[0221] LCMS (ESI, *m/z*): 445 [M+H]+。分析條件：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)；流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.0 min內5% B至100% B，保持於100% B達0.7 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.729 min。

[0222] 實例S2. 1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(2a及2b)



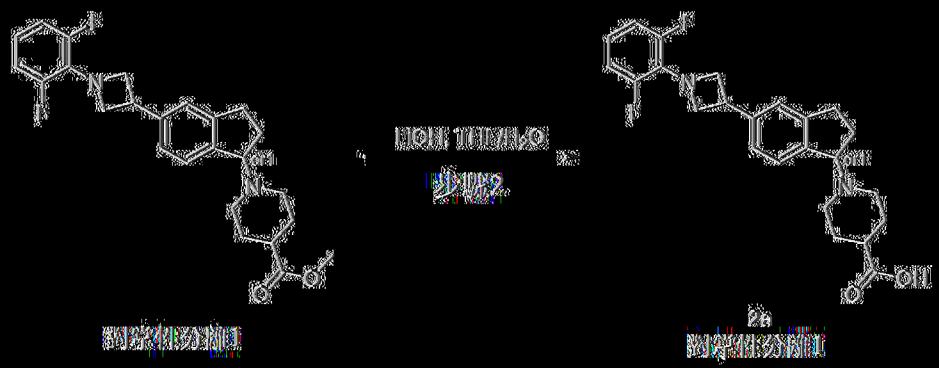

[0223] 合成1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，2.54 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氟苯(737 mg，3.82 mmol，1.50當量)、RuPhos Pd G3 (356 mg，0.382 mmol，0.150當量)及RuPhos (178 mg，0.382 mmol，0.150當量)於無水1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶

液中添加$Cs_2CO_3$ (2.48 g，7.62 mmol，3.00當量)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(用乙酸乙酯/石油醚，1/1溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，13%)。LCMS (ESI, *m/z*): 427 [M+H]$^+$。隨後藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2M $NH_3$-MeOH)，移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：11 min內10% B至10% B；220/254 nm；RT1：7.437 min，RT2：8.632 min；注入體積：0.7 mL；輪數：10)解析此外消旋混合物，得到所需鏡像異構物(各60 mg)。

[0224] 合成1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，2a)。



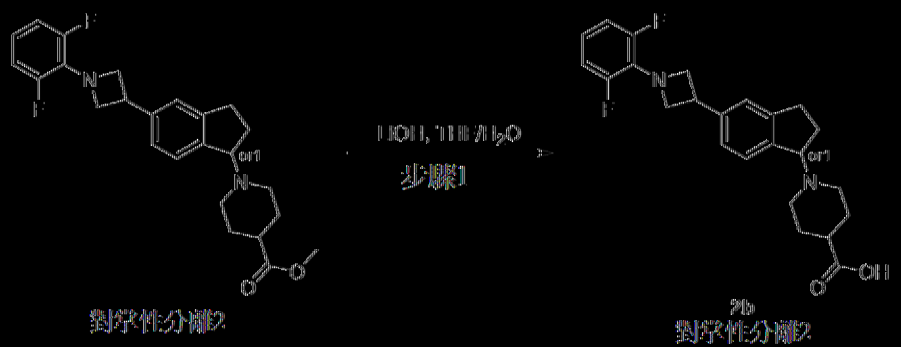
向1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.140 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (11 mg，0.420 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相A：水(10 mM

$NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內17% B至47% B；210/254 nm；RT：6.4 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(26.6 mg，45.7%)。

[0225] LCMS (ESI, m/z): 413 [M+H]+。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.624 min。

[0226] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.00 (br, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H)。

[0227] 合成1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，2b)。



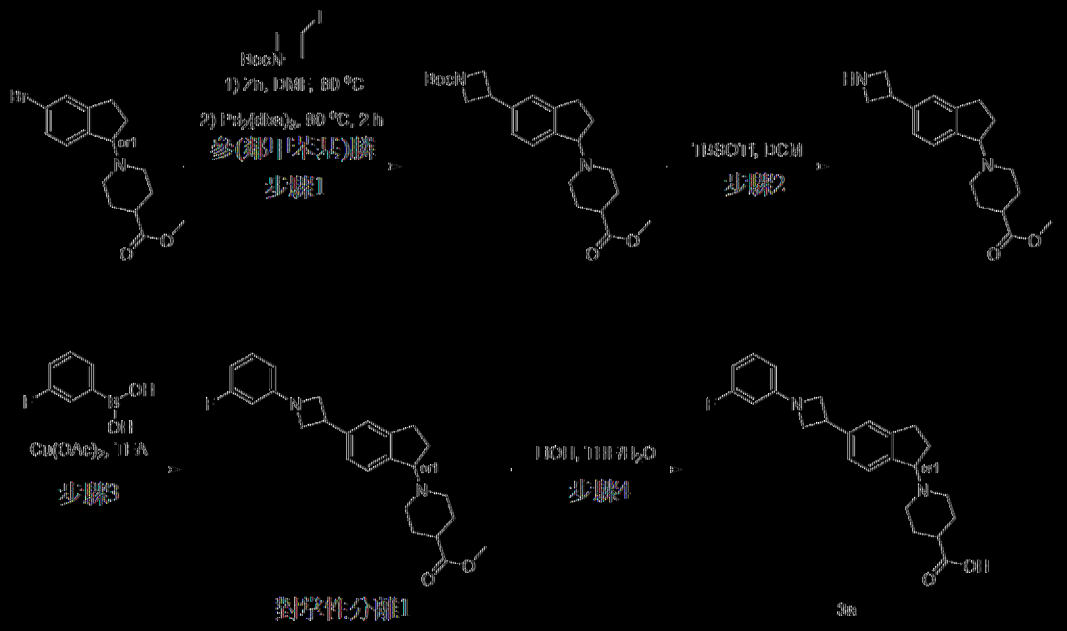

向1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.140 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (11 mg，0.420 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所

得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內16% B至46% B；210/254 nm；RT：6.7 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(27.5 mg，47.2%)。

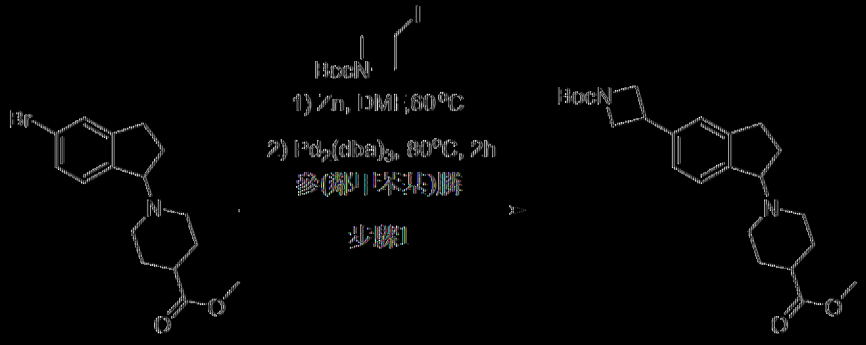
【0228】 LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.614 min。

【0229】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.06 (br, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.75-6.67 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.25 (t, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H)。

**【0230】 實例S3. 1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(3a及3b)**




[0231] 合成1-(5-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.0 g，7.06 mmol，1.00當量)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(693 mg，10.6 mmol，1.50當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (104 mg，0.110 mmol，0.016當量)、參(鄰甲苯基)膦(69 mg，0.230 mmol，0.032當量)及1-(5-溴茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(383 mg，1.130 mmol，0.160當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(60 mL)稀釋且用EtOAc (3×40mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗物質，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(三

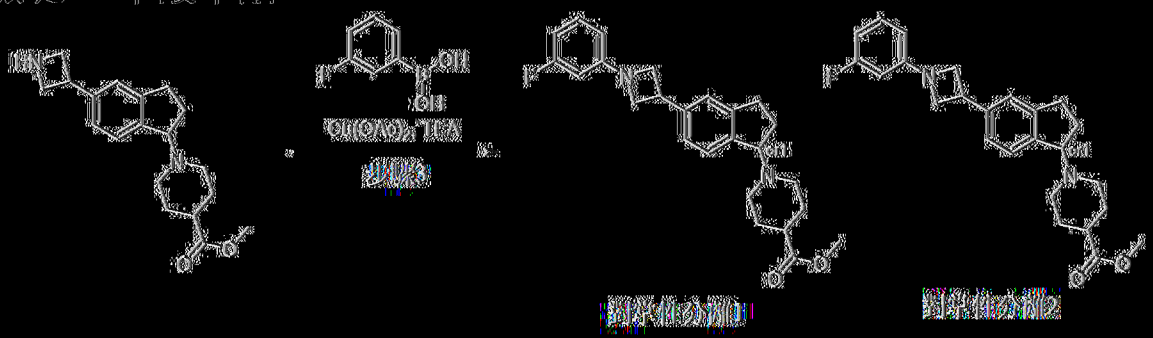
級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，64%)。LCMS (ESI, *m/z*): 415 [M+H]+。

[0232] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，1.93 mmol，1.00當量)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (1.33 mL，5.79 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，82.4%)。LCMS (ESI, *m/z*): 315 [M+H]+。

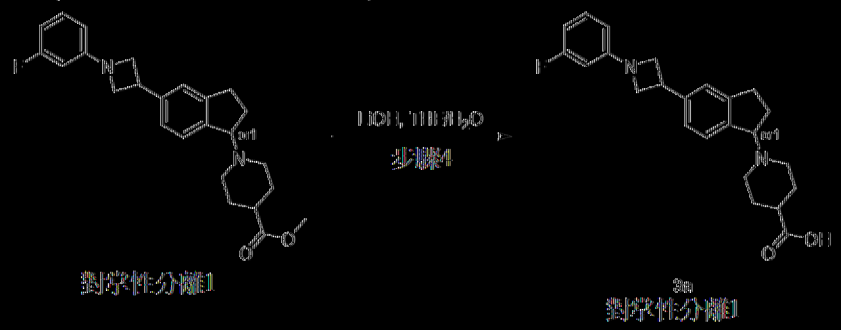
[0233] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.640 mmol，1.00當量)及(3-氟苯基)硼酸(boronic acid) (178 mg，1.28 mmol，2.00當量)於ACN (8 mL)中之攪拌溶液中添加$Cu(OAc)_2$ (58

mg，0.320 mmol，0.500當量)及TEA (193 mg，1.92 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(130 mg，0.318 mmol)。LCMS (ESI, *m/z*): 409 [M+H]+。隨後藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (8 mM $NH_3$-MeOH)，移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：20 min內10% B至10% B；220/254 nm；RT1：6.351 min；RT2：9.977 min)解析彼外消旋混合物，得到所需鏡像異構物(各40 mg)。

[0234] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，3a)



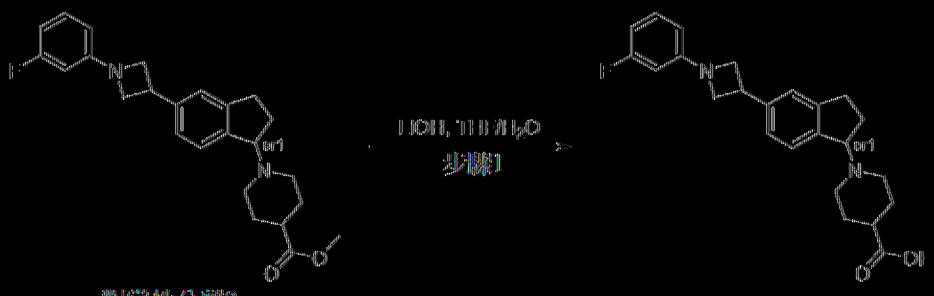

向1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(40 mg，0.100 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (8 mg，0.300 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20% B至39% B；210/254 nm；RT：9.10 min)純化殘餘物，得到呈白色

同樣之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(15.5 mg，39.8%)。

[0235] LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]+。分析條件：管柱：EVO C18，3.0×50 mm，2.6 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內10% B至95% B，保持於95%達0.60 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.112 min。

[0236] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.07 (br, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.32-6.26 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H)。

[0237] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，3b)



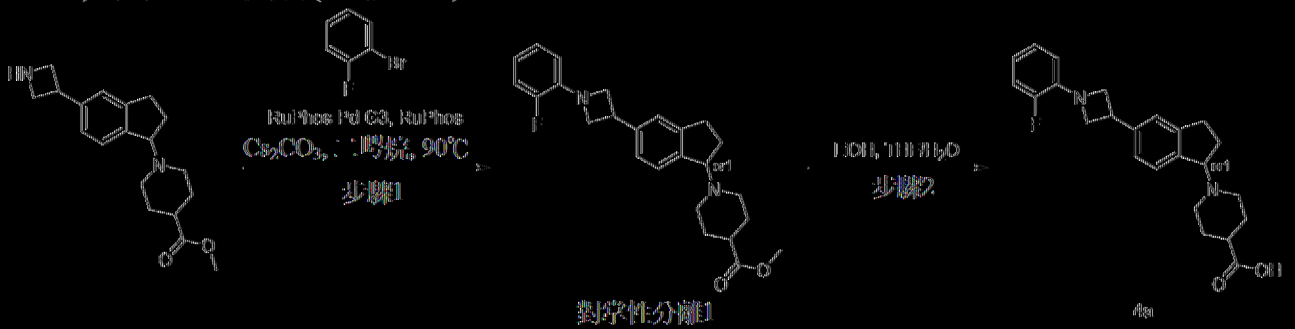

向1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(40 mg，0.100 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (8 mg，0.300 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管

柱，5 μm，19×150 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20% B至37% B；210/254 nm；RT：9.58 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(7.3 mg，18.8%)。

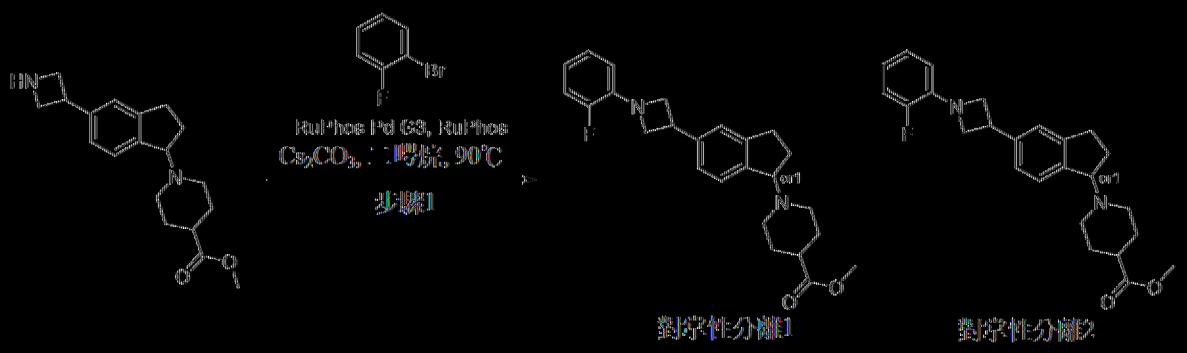
[0238] LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]+。分析條件：管柱：EVO C18，3.0×50 mm，2.6 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內10% B至95% B，保持於95%達0.60 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.115 min。

[0239] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.07 (br, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.32-6.26 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 3H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H)。

[0240] 實例S4. 1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(4a及4b)

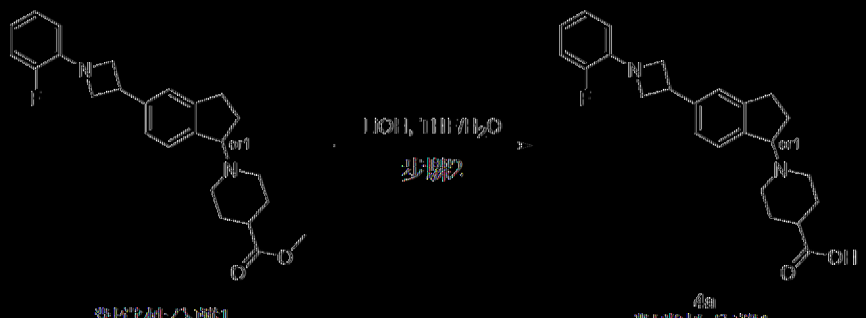



[0241] 合成1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.00 g，3.18 mmol，1.00當量)、1-溴-2-氟苯(668 mg，3.82 mmol，1.20當量)、RuPhos Pd G3 (445 mg，0.480 mmol，0.150當量)及RuPhos (223 mg，0.480 mmol，0.150當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (3.1 g，9.54 mmol，3.00當量)。在90℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物6 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(用EtOAc/PE，1/2溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.392 mmol，12.3%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 409 [M+H]$^+$。隨後藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IA，2×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.5% 2M $NH_3$-MeOH)，移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：12 min內10% B至10% B；220/254 nm；RT1：6.377 min，RT2：8.672 min)解析此外消旋產物，得到所需鏡像異構物(各60 mg)。

[0242] 合成1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，4a)。

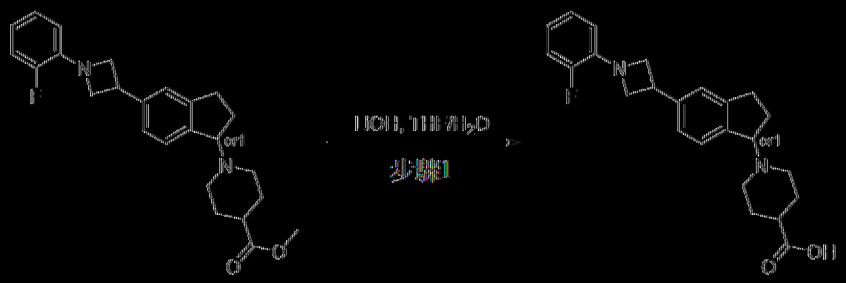


向1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.150 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (11 mg，0.450 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內14% B至44% B；254/210 nm；RT：6.53 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(24.4 mg，42.7%產率)。

【0243】 LCMS (ESI, m/z): 395 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.542 min。

【0244】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.02 (br, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.25 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 3H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H)。

**【0245】 合成1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，4b)。**



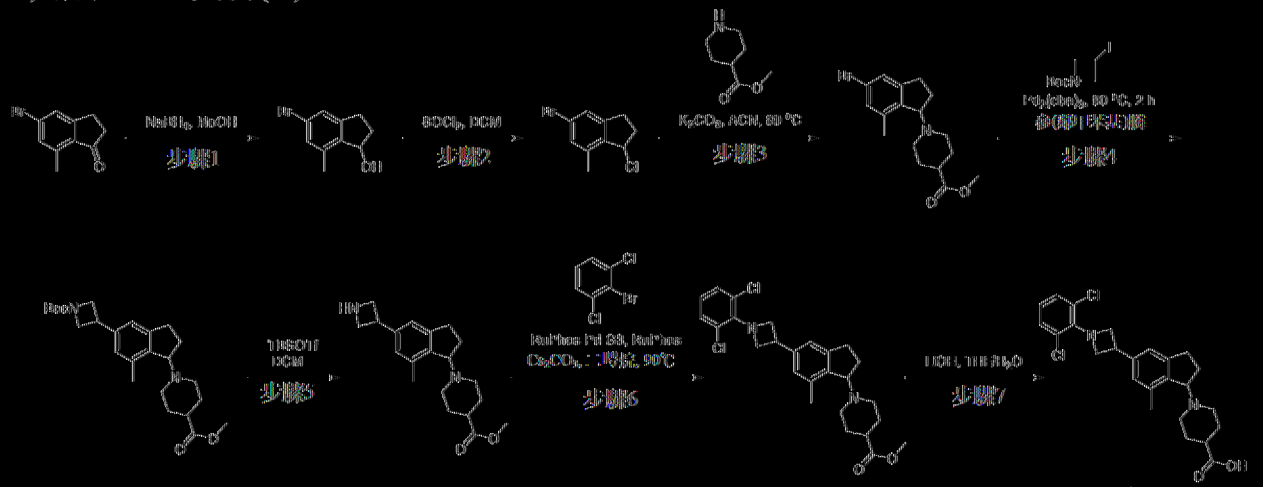

向1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.150 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (11 mg，0.450 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內14% B至44% B；254/210 nm；RT：6.20 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(30.9 mg，53.3%產率)。

[0246] LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]+。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.536 min。

[0247] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.25-7.18 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.25 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 3H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.81-

1.71 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H)。

實例S5. 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(5)




[0248] 合成5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。




向5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(800 mg，3.55 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (202 mg，5.33 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。TLC顯示反應完成。將反應物用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (3×20 mL)萃取。減壓濃縮有機層。藉由矽膠急驟層析(用100% EtOAc溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(800 mg，99.1%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 227 $[M+H]^+$。

[0249] 合成5-溴-1-氯-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚。




在0℃下向5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(800 mg，3.52 mmol，

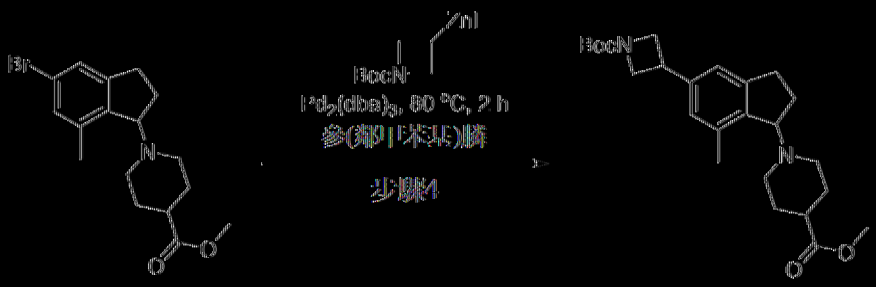
1.00當量)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加$SOCl_2$ (4.19 g，35.2 mmol，10.0當量)。在0℃下攪拌所得混合物2 h。TLC顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。殘餘物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

[0250] 合成1-(5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向5-溴-1-氯-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚(800 mg，3.26 mmol，1.00當量)及哌啶-4-甲酸甲酯(700 mg，4.89 mmol，1.50當量)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (1.35 g，9.77 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，4/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(850 mg，74.1%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 352 [M+H]+。

[0251] 合成1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向(1-三級丁氧羰基吖丁啶-3-基)碘鋅(791 mg，2.27 mmol，2.00當

量)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (156 mg，0.170 mmol，0.150當量)、參(鄰甲苯基)膦(104 mg，0.340 mmol，0.300當量)及1-(5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.14 mmol，1.00當量)。在$N_2$氣圍下在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(30 mL)稀釋且用EtOAc (3×20 mL)萃取。減壓濃縮有機層。藉由矽膠急驟層析(用PE/EA，4/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，82.2%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]+。

[0252] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。



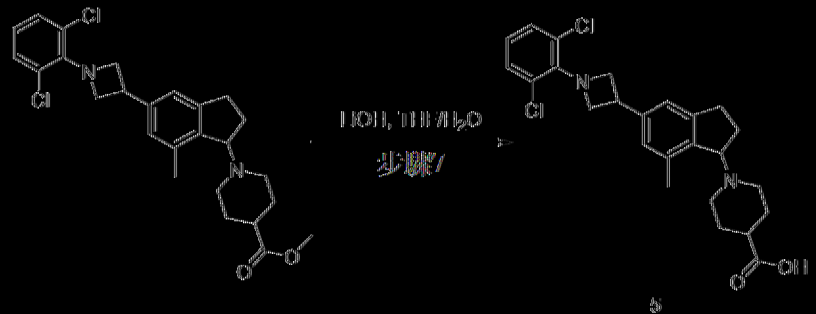

向1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，0.930 mmol，1.00當量)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (0.5 mL，2.80 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18矽膠急驟層析(用ACN/水(0.05% TFA)，5/95溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，98.0%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 329 [M+H]+。

[0253] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.910 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氯苯(248 mg，1.10 mmol，1.20當量)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (891 mg，2.73 mmol，3.00當量)、RuPhos Pd G3 (115 mg，0.140 mmol，0.150當量)及RuPhos (64 mg，0.140 mmol，0.150當量)。在90℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。反應混合物經由矽藻土過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，5/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(100 mg，23.1%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 473 [M+H]+。

[0254] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(5)。




5

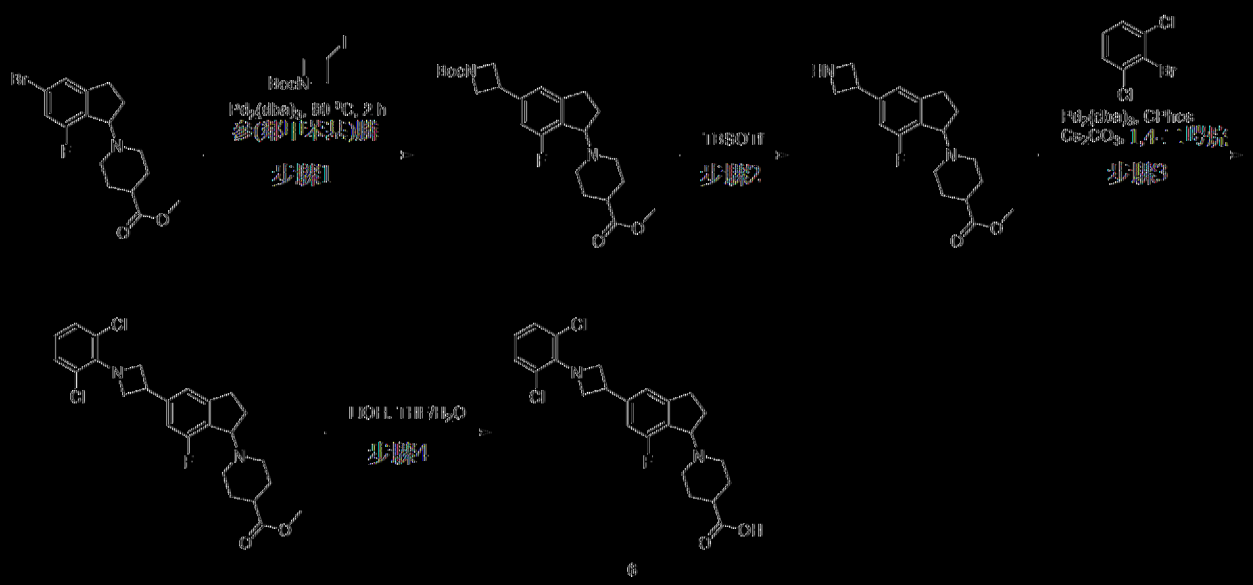
向1-[5-[1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基]-7-甲基-茚烷-1-基]哌啶-4-甲酸甲酯(100 mg，0.210 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (26 mg，1.05 mmol，5.00當量)。在室溫下攪拌所得

混合物過夜。LCMS顯示反應完成。藉由添加乙酸將反應物酸化至pH 4，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Triart Diol Hilic，20×150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內30% B至60% B；254/210 nm；RT：6.32 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(23.3 mg，23.8%產率)。

【0255】 LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：HALO C18，3.0×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.30 min內5% B至100% B，保持100% 0.50 min，0.03 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.030 min。

【0256】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.23 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H)。

**實例S6. 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(6)**

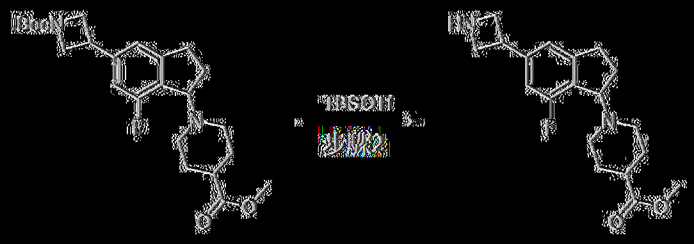



[0257] 合成1-(5-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.70 g，16.8 mmol，10.0當量)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加Zn (330 mg，5.05 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌混合物溶液2 h。隨後添加1-(5-溴-7-氟-茚烷-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(600 mg，1.68 mmol，1.00當量)、$Pd_2(dba)_3$ (154 mg，0.170 mmol，0.10當量)及三(鄰甲苯基)膦(102 mg，0.340 mmol，0.20當量)。在80℃下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(60 mL)稀釋且用EtOAc (3×30 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗物質，得到呈灰白色固體之1-(5-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(450 mg，61%產率)。LCMS (ESI, m/z): 433 [M+H]+。

[0258] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(450 mg，1.04 mmol，1.00當量)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (0.5 mL，3.120 mmol，3.00當量)。在0℃下攪拌混合物溶液1 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(450 mg，96%產率)。LCMS (ESI, m/z): 333 [M+H]+。

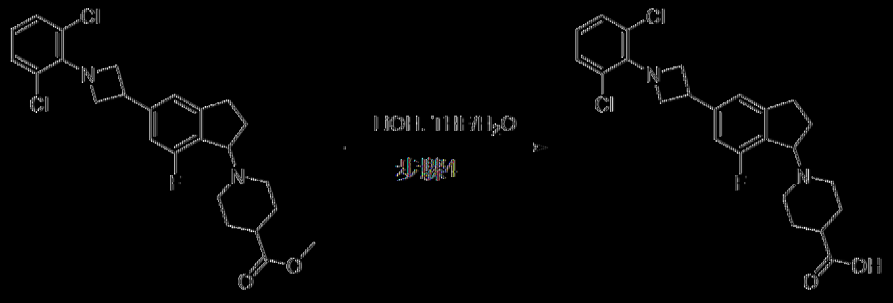
[0259] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.600 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氯苯(136 mg，0.600 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (55 mg，0.060 mmol，0.10當量)、CPhos (18 mg，0.120 mmol，0.20當量)及$Cs_2CO_3$ (586 mg，1.80 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物16

h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈淡黃色油狀物之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，17%產率)。LCMS (ESI, m/z): 477 [M+H]+。

[0260] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(6)。




6

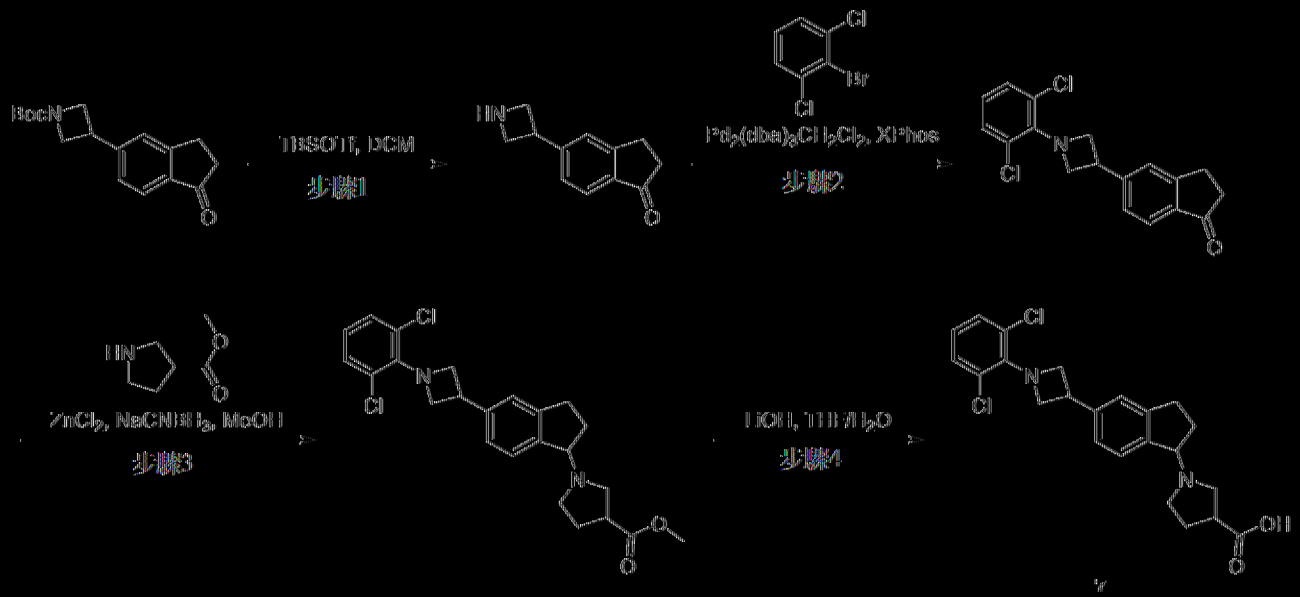
向1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，0.100 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (13 mg，0.310 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20% B至39% B；210/254 nm；RT：9.10 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(25.9 mg，52%產率)。

[0261] LCMS (ESI, m/z): 463 [M+H]+。分析條件：管柱：Poroshell HPH-C18，3.0×50 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min

內10% B至95% B，保持於95%達0.60 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.307 min。

[0262] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 7.25 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.76 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (t, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 4.39-4.34 (m, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 5H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H)。

實例57. 1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸(7)



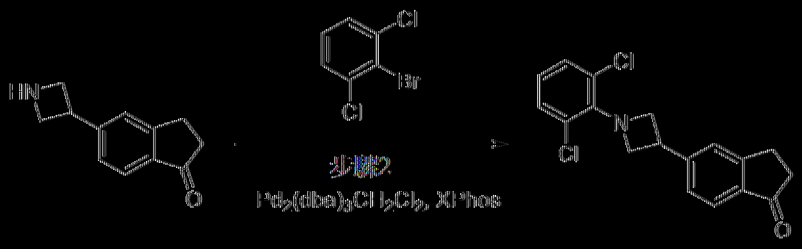

[0263] 合成5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮。




向3-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.50 mmol，1.00當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TBSOTf (0.4 mL，2.25 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液1 h。TLC顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純

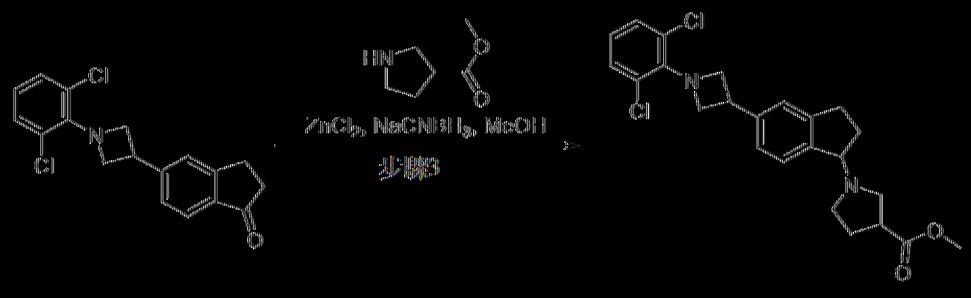
化粗產物，得到呈白色固體之5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(300 mg，77%)。LCMS (ESI, *m/z*): 188 [M+H]+。

[0264] 合成5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮。




在$N_2$氛圍下在90℃下攪拌5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(300 mg，1.60 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氯苯(358 mg，1.60 mmol，1.00當量)、$Pd_2(dba)_3$·CH2Cl2 (166 mg，0.160 mmol，0.10當量)、*t*-BuONa (470 mg，4.80 mmol，3.00當量)及XPhos (152 mg，3.200 mmol，0.20當量)於甲苯(10 mL)中之溶液2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈黃色油狀物之5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(150 mg，28%)。LCMS (ESI, *m/z*): 332 [M+H]+。

[0265] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-3-甲酸甲酯。




在60℃下攪拌5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(150 mg，0.452 mmol，1.00當量)、哌啶-3-甲酸甲酯(58 mg，0.452 mmol，1.00當量)、$ZnCl_2$ (120 mg，0.904 mmol，2.00當量)及$NaBH_3CN$

(114 mg，1.808 mmol，4.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液15 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(30 mg，20%)。LCMS (ESI, *m/z*): 445 [M+H]$^+$。

[0266] 合成1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸(7)。




7

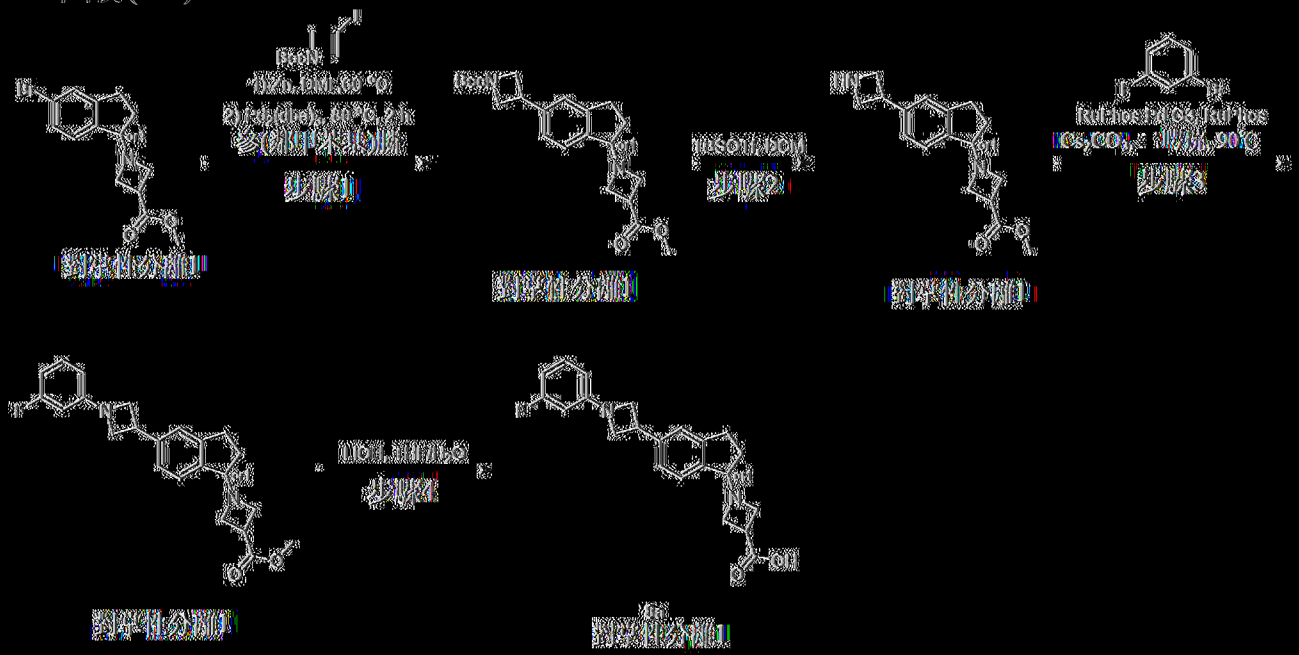
在室溫下攪拌1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(30.0 mg，0.070 mmol，1.00當量)及LiOH (5.00 mg，0.210mmol，3.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之溶液1 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30×250，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內25% B至50% B；254/210 nm；RT：5.65 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸(1.9 mg，6%)。

[0267] LCMS (ESI, m/z): 431 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：Poroshell HPH-C18，3.0×50 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.85 min內10% B至60% B，0.45 min內60% B至95% B，保持於95%達0.50 min，

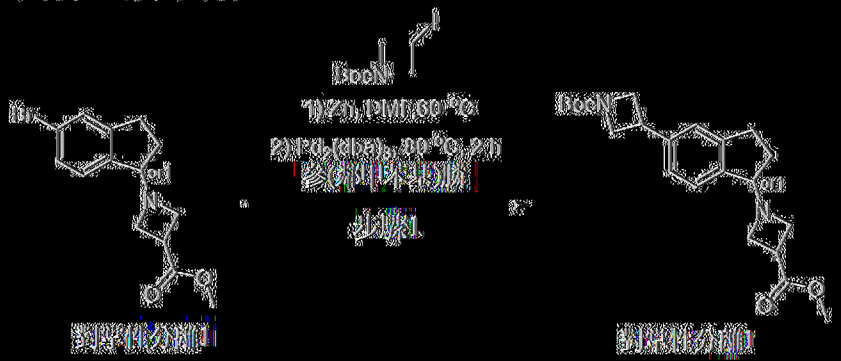
0.03 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.566 min。

|0268| $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.32–7.27 (m, 3H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.75 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.19–4.13 (m, 1H), 3.79–3.72 (m, 2H), 2.99–2.88 (m, 2H), 2.84–2.72 (m, 3H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.96–1.90 (m, 2H)。

實例S8a. 1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸(8a)



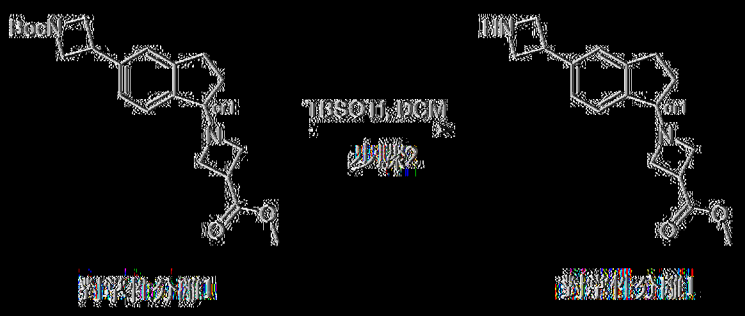

|0269| 合成3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吖丁啶-1-甲酸[叔丁]酯。




在60℃下在$N_2$氛圍下攪拌1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲

酸甲酯(2.00 g，7.06 mmol，6.24當量)及Zn (693 mg，10.6 mmol，9.36當量)於DMF (15 mL)中之溶液3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (104 mg，0.110 mmol，0.010當量)、參(鄰甲苯基)膦(69 mg，0.230 mmol，0.020當量)及1-(5-溴萘-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(350 mg，1.13 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(50 mL)淬滅，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將有機層合併且濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1洗離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-萘-5-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，26.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 387 [M+H]$^+$。

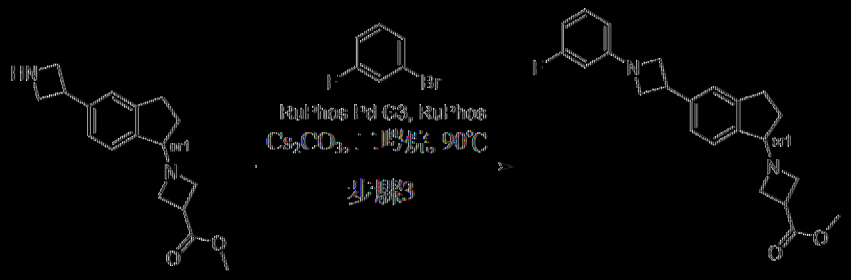
[0270] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-萘-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯。




向3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-萘-5-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，1.03 mmol，1.00當量)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (820 mg，3.09 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18矽膠急驟層析(用ACN:$H_2O$，1/10洗離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-萘-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(280 mg，94.5%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 287 [M+H]$^+$。

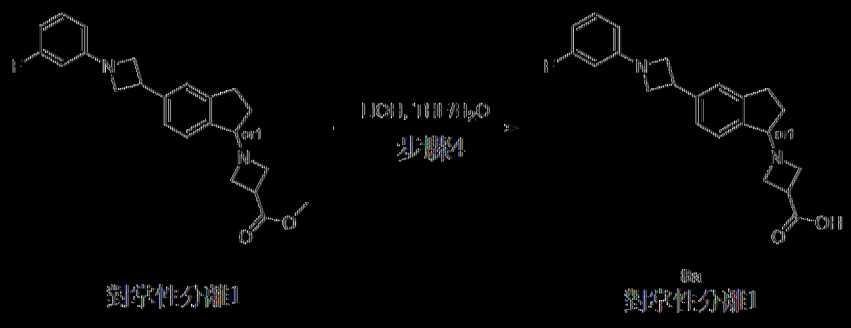
[0271] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-萘-1-

基)吖丁啶-3-甲酸甲酯。




向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(280 mg，0.980 mmol，1.00當量)、1-溴-3-氟苯(171 mg，0.980 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos (68 mg，0.150 mmol，0.150當量)、RuPhos Pd G3 (137 mg，0.150 mmol，0.150當量)及$Cs_2CO_3$ (956 mg，2.94 mmol，3.00當量)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(40 mg，10.7%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 381 [M+H]$^+$。

[0272] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸(鏡像異構物1，8a)。



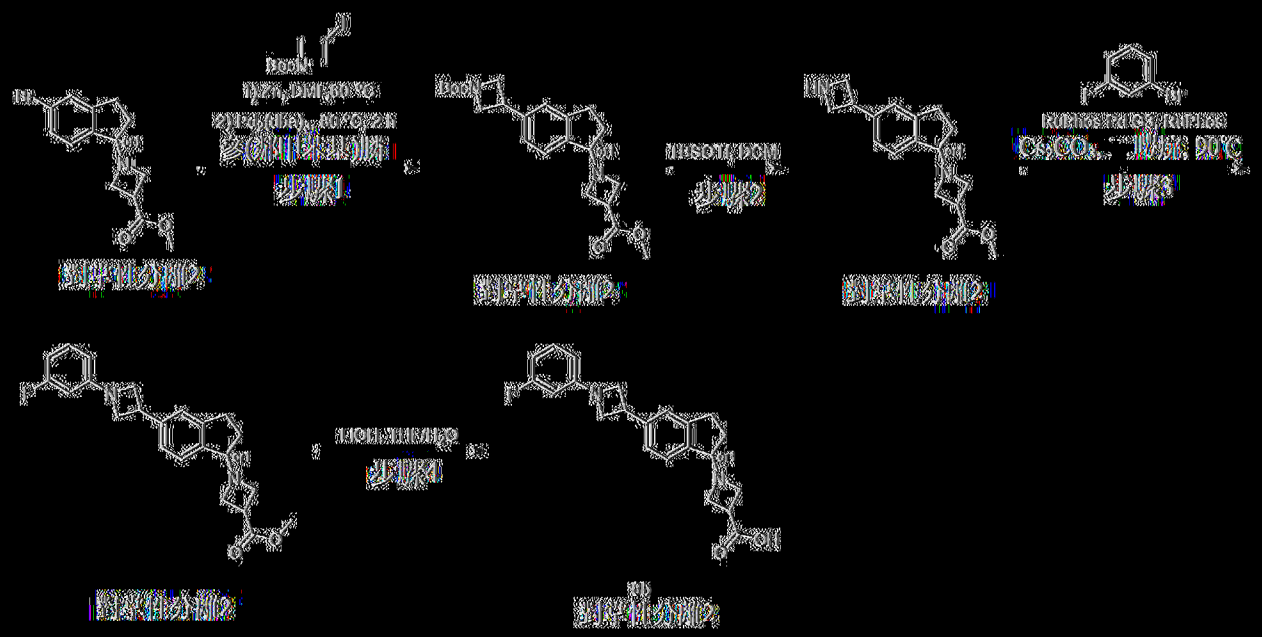

向1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(40 mg，0.110 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (8 mg，0.330 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所

得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內14% B至44% B；254/210 nm；RT：7.45 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸(19.8 mg，51.3%產率)。

【0273】 LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.556 min。

【0274】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.27-7.25 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 2H), 4.24 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H)。

**實例S8b. 1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸(鏡像異構物2，8b)**



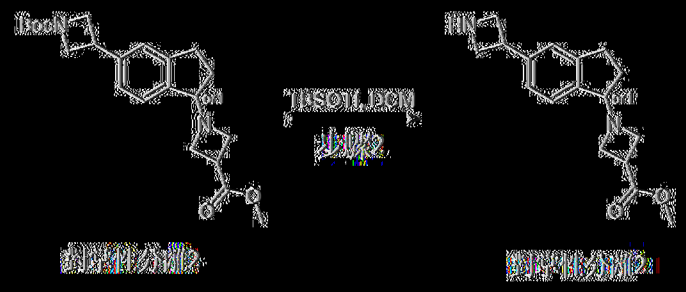

[0275] 合成3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。




在60℃下在$N_2$氛圍下攪拌1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(2.00 g，7.06 mmol，6.24當量)及Zn (693 mg，10.6 mmol，9.36當量)於DMF (15 mL)中之溶液3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (104 mg，0.110 mmol，0.010當量)、參(鄰甲苯基)膦(69 mg，0.230 mmol，0.020當量)及1-(5-溴茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(350 mg，1.13 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將有機層合併且濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1洗離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吖丁啶-1-

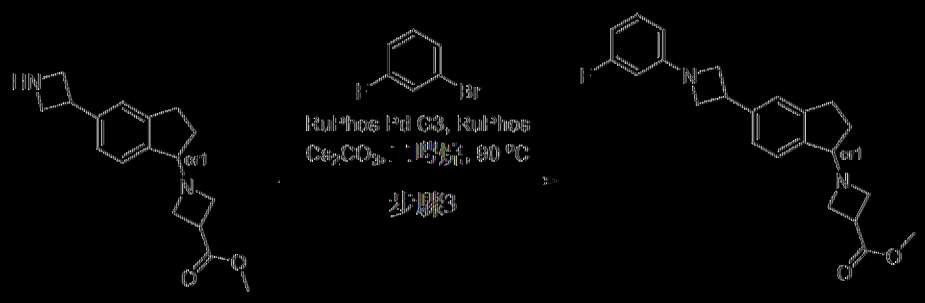
甲酸三級丁酯(130 mg，26.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 387 [M+H]+。

[0276] 合成1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯。




向3-(1-(3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，1.03 mmol，1.00當量)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (820 mg，3.09 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18矽膠急驟層析(用ACN:$H_2O$，1/10溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(280 mg，94.5%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 287 [M+H]+。

[0277] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯。




[0278] 向1-(5-(吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(280 mg，0.980 mmol，1.00當量)、1-溴-3-氟苯(171 mg，0.980 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos (68

mg，0.150 mmol，0.150當量)、RuPhos Pd G3 (137 mg，0.150 mmol，0.150當量)及$Cs_2CO_3$ (956 mg，2.94 mmol，3.00當量)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(40 mg，10.7%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 381 [M+H]$^+$。

[0279] 合成1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸。



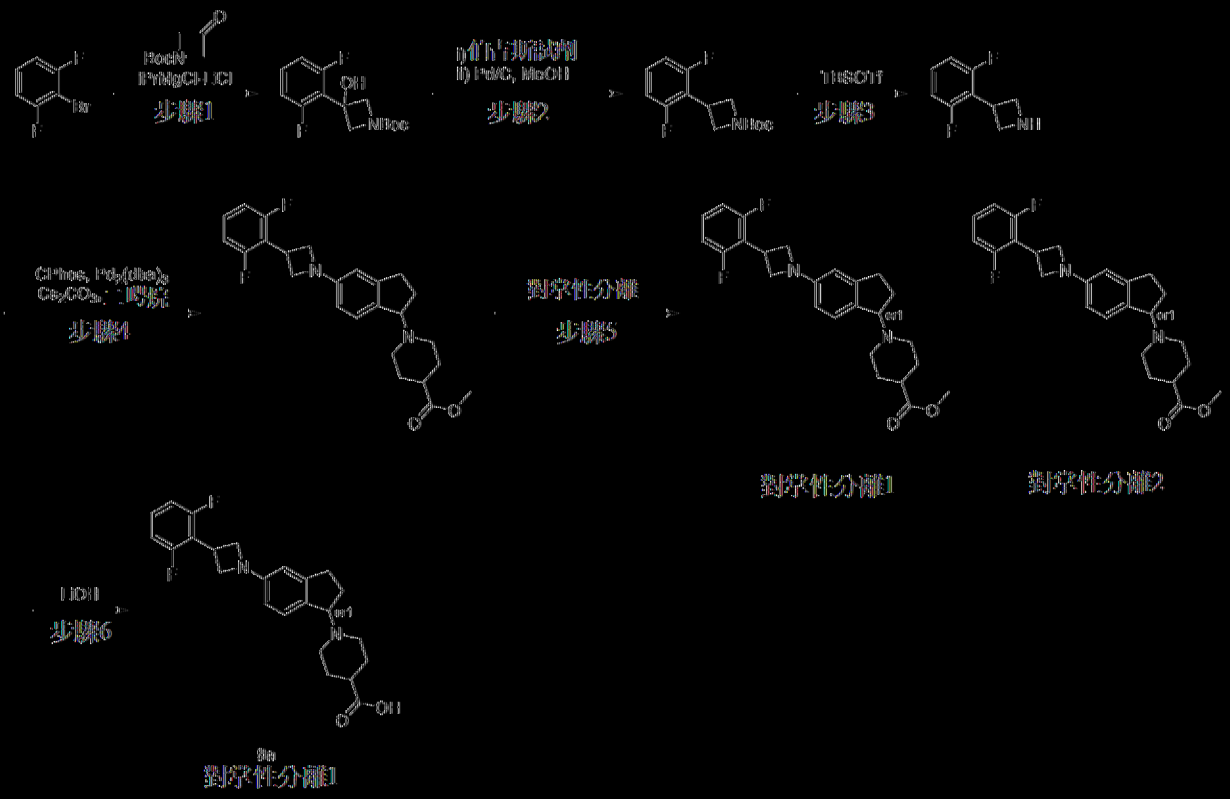

[0280] 向1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(40 mg，0.110 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (8 mg，0.330 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$ + 0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20% B至38% B，保持於38% B達2 min；254/210 nm；RT：10.45 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吖丁啶-3-甲酸(28.5 mg，73.0%產率)。

[0281] LCMS (ESI, m/z): 413 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：Shim-

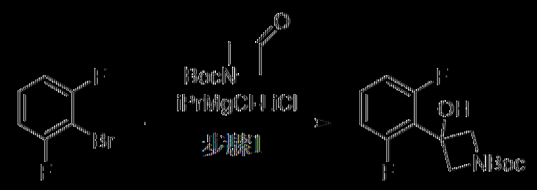
pack XR ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.551 min。

[0282] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.26-7.22 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 2H), 4.24 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.45 (t, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H)。

實例S9. 1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(9a及9b)




[0283] 合成3-(2,6-二氟苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。




在-78℃下在氮氣氛圍下向2-溴-1,3-二氟-苯(3.0 g，15.54 mmol，1.00當量)於無水THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加iPrMgCl·LiCl (1.3 M於THF中，20.4 mL，26.56 mmol，2.00當量)。在-78℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加3-側氧基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，23.32 mmol，2.00當量)於無水THF (5.0 mL)中之溶液。使反應物緩慢升溫至室溫且在室溫下再攪拌12 h。將反應物用$NH_4Cl$水溶液(20 mL)淬滅且用醚(2×25 mL)萃取。將合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，且經無水$Na_2SO_4$乾燥並真空濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM $NH_4HCO_3$)/ACN，4/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(2,6-二氟苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，56 %)。LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]+。

合成3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。




向3-(2,6-二氟苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，8.41 mmol，1.00當量)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加伯吉斯試劑(Burgess'reagent)(4.2 g，17.67 mmol，2.10當量)。在110℃下攪拌反應物12 h。LCMS顯示起始物質完全消耗。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇(20 mL)中，且添加Pd/C (200 mg，1.880 mmol，0.250當量)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM

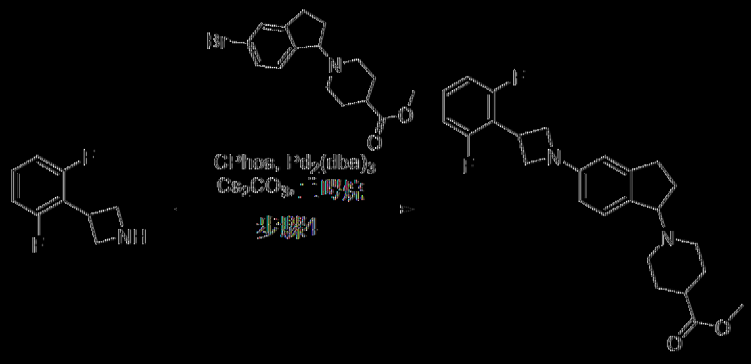
$NH_4HCO_3$)/ACN，3/7溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，39%)。LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]+。

[0284] 合成3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶。




向3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.740 mmol，1.00當量)於DCM (10.0 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (0.1 mL，0.820 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。粗物質3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 170 [M+H]+。

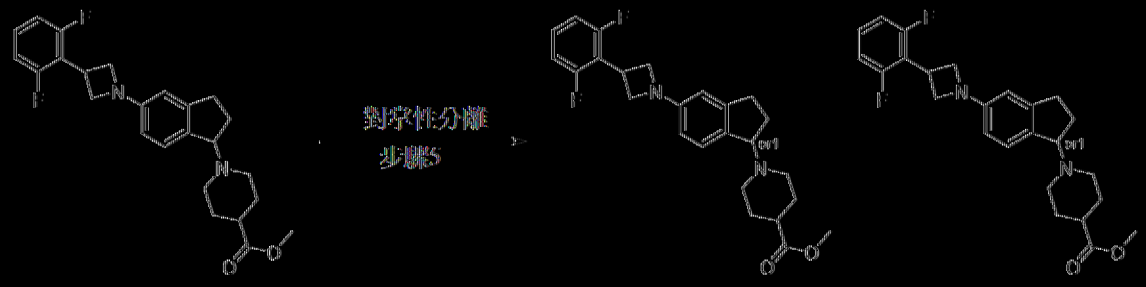
[0285] 合成1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶(240 mg，1.42 mmol，1.00當量)及1-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(527 mg，1.56 mmol，1.10當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (146 mg，0.14 mmol，0.10當量)、CPhos (43 mg，0.28 mmol，0.20當量)及$Cs_2CO_3$ (1.4 g，4.26 mmol，3.00當量)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由C18

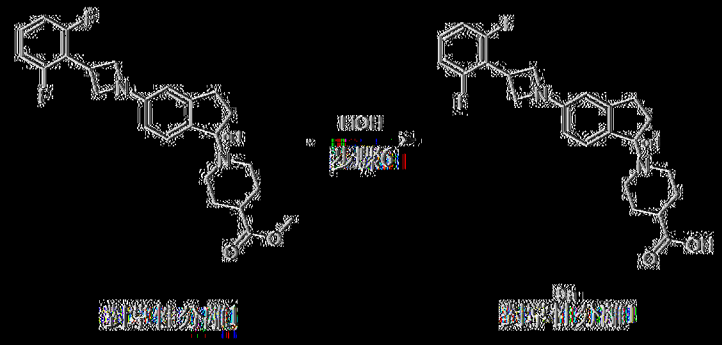
矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM $NH_4HCO_3$/ACN，1/9溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(240 mg，39%)。LCMS (ESI, m/z): 427 [M+H]+。

[0286] 對掌性分離1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IG，3×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (0.1% IPA)，移動相B：EtOH；流動速率：30 mL/min；梯度：32 min內50% B至50% B；220/254 nm；RT1：22.3 min；RT2：27.6 min)解析外消旋物(300 mg)，分別得到異構物1 (120 mg)及異構物2 (120 mg)。

[0287] 合成1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，9a)。



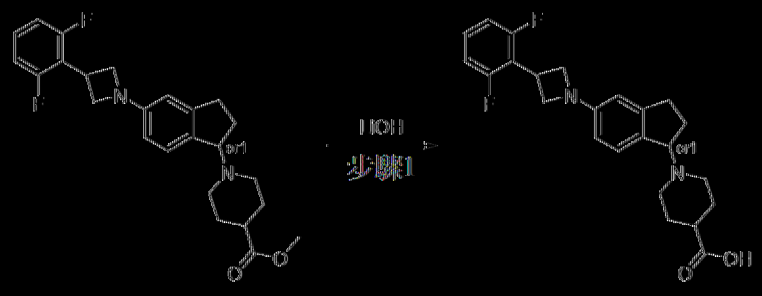

向1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(120 mg，0.280 mmol，1.00當量)於THF (2.0 mL)及水(2.0 mL)

中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (35 mg，0.840 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。藉由逐滴添加乙酸將反應物酸化至pH 5-6，且減壓濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(10 mM $NH_4HCO_3$)/ACN，1/1溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(30 mg，25 %)。

[0288] $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.34-6.32 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 3H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 3H), 2.24-2.07 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

[0289] LCMS (ESI, m/z): 413 [M+H]+。分析條件：管柱：EVO C18管柱3.0×50 mm，2.6 mm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.0 min內10% B至95% B，保持於95%達0.6 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.097 min。

[0290] 合成1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，9b)。




對掌性分離2　　(9b)
對掌性分離2

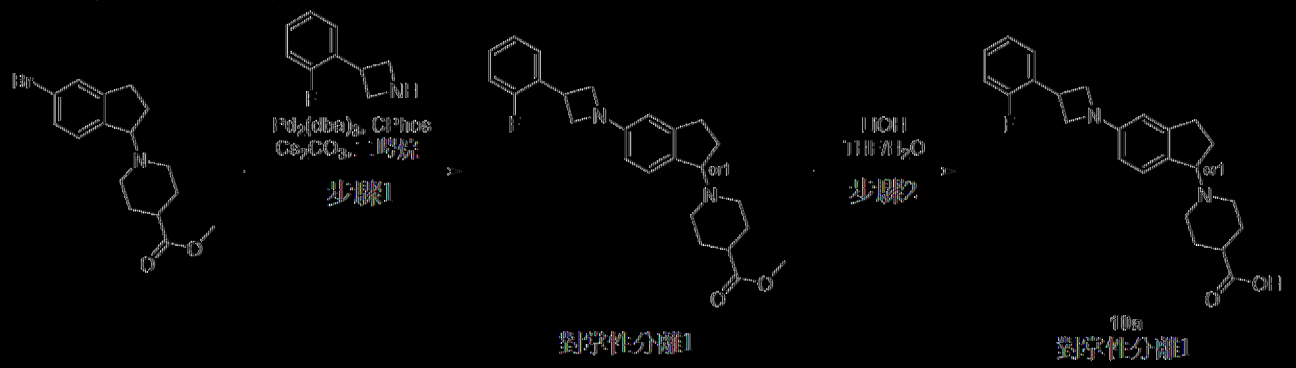
向1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(120 mg，0.280 mmol，1.00當量)於THF (2.0 mL)及水(2.0 mL)

中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (35 mg，0.840 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。藉由逐滴添加乙酸將反應物酸化至pH 5-6，且減壓濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(10 mM $NH_4HCO_3$)/ACN，1/1溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(5-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(28.4 mg，24 %)。

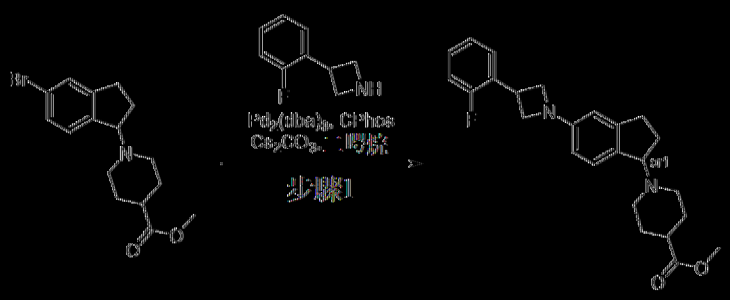
[0291] $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.34-6.32 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 3H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.27-2.05 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H)。

[0292] LCMS (ESI, m/z): 413 [M+H]+。分析條件：管柱：EVO C18管柱3.0×50 mm，2.6 mm；移動相A：水/5 mM $NH_4HCO_3$，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.0 min內10% B至95% B，保持於95%達0.6 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.101 min。

實例S10. 1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(10a及10b)

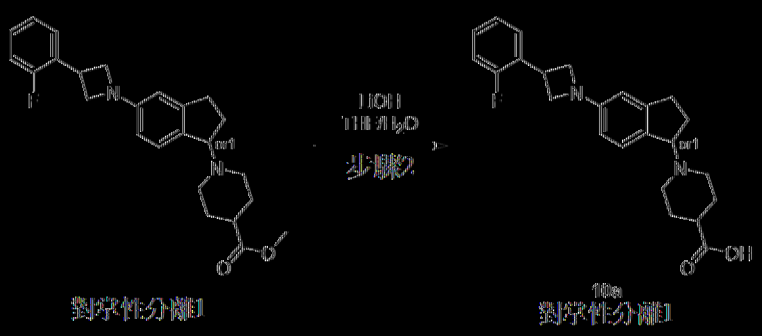



[0293] 合成1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在90℃下在氮氣氛圍下攪拌1-(5-溴-2,3-二氟-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.590 mmol，1.00當量)、3-(2-氟苯基)吖丁啶(89.4 mg，0.590 mmol，1.00當量)、CPhos (51.6 mg，0.120 mmol，0.200當量)、$Pd_2(dba)_3$ (108 mg，0.120 mmol，0.200當量)及碳酸銫(385 mg，1.18 mmol，2.00當量)於無水1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物過夜。LCMS顯示反應完成。濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內56% B至72% B，保持於72% B達5 min；210/254 nm；RT：12.68 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氟-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，24.8%)。LCMS (ESI, *m/z*): 409 [M+H]$^+$。隨後藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 mm；移動相A：Hex (0.5% 2M $NH_3$-MeOH)-HPLC，移動相B：IPA-HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20 min內30% B至30% B；220/254 nm)解析外消旋產物，得到滯留時間為8.894 min之對掌性分離1鏡像異構物(22 mg)及滯留時間為10.086 min之對掌性分離2鏡像異構物(20 mg)。

[0294] 合成1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氟-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，10a)。



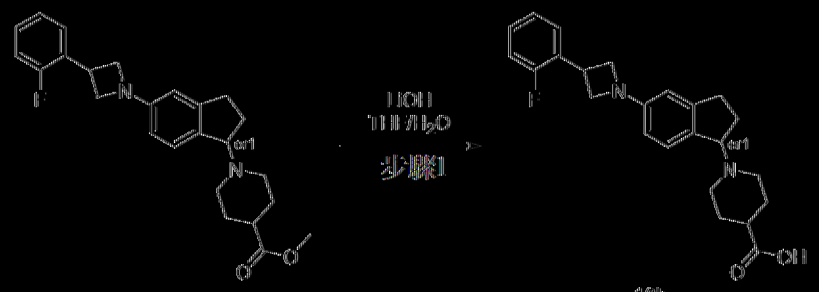

在室溫下攪拌對掌性分離1鏡像異構物1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(22.0 mg，0.050 mmol，1.00當量)及氫氧化鋰(2.58 mg，0.110 mmol，2.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之混合物過夜。LCMS顯示反應完成。藉由添加乙酸將反應物酸化至pH 4，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30×250，5 mm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$+0.1%$NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內20% B至45% B；254/210 nm；RT：7.52 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(11.2 mg，51.5%)。

[0295] LCMS (ESI, m/z): 393 [M+H]+。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.538 min。

[0296] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.9 (br, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.07 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.35-6.33 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.25-2.06

(m, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H)。

[0297] 合成1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物2，10b)。

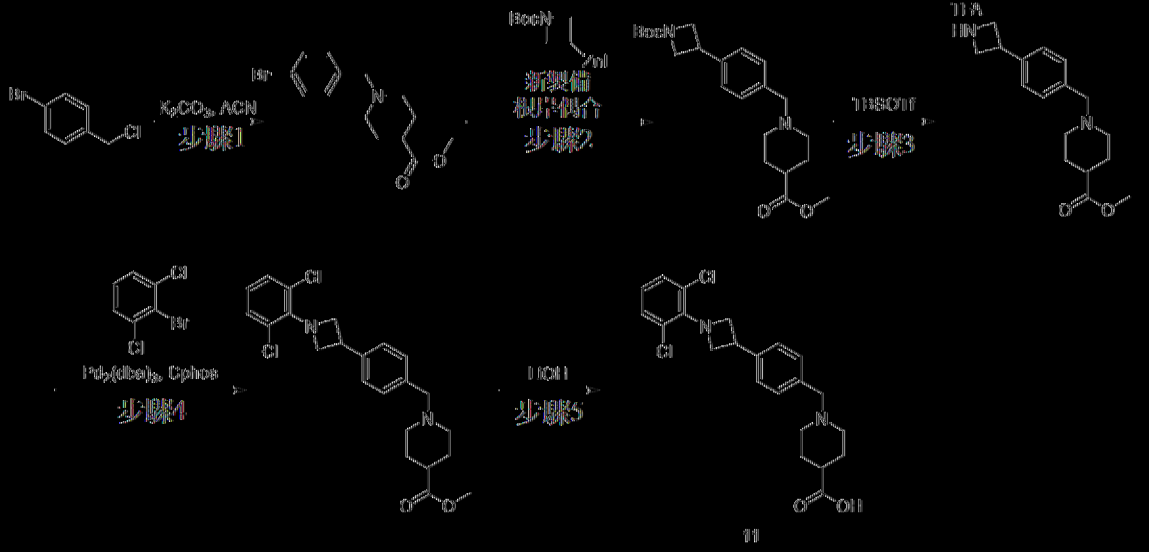



在室溫下攪拌對掌性分離2鏡像異構物1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(20.0 mg，0.050 mmol，1.00當量)及氫氧化鋰(2.58 mg，0.110 mmol，2.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之混合物過夜。LCMS顯示反應完成。藉由添加乙酸將反應物酸化至pH 4，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC Actus Triart C18，30×250，5 mm；移動相A：水(10 mmol/L $NH_4HCO_3$ + 0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內20% B至50% B；254/210 nm；RT：6.16 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(5-(3-(2-氟苯基)吖丁啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸(4.4 mg，22.1%)。

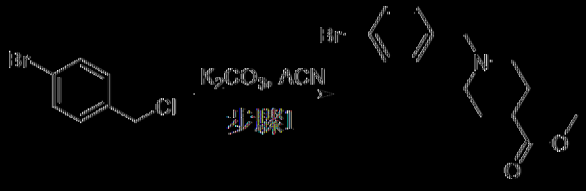
[0298] LCMS (ESI, m/z): 393 [M+H]+。分析條件：管柱：Shim-pack XR-ODS，3.0×50 mm，2.2 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.537 min。

[0299] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.00 (br, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.07 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.35-6.33 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H)。

實例S11. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(11)



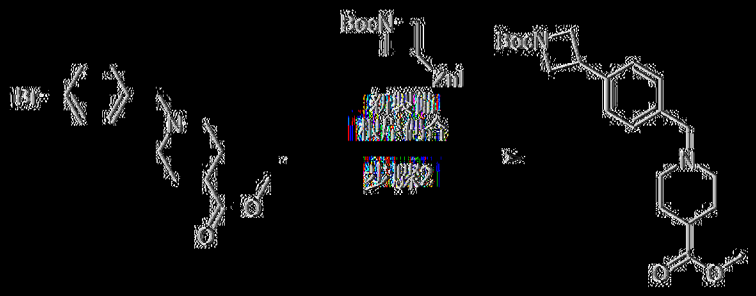

[0300] 合成1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-溴-4-(氯甲基)苯(10.0 g，48.67 mmol，1.00當量)及哌啶-4-甲酸甲酯(13.9 g，97.33 mmol，2.00當量)於ACN (100 mL)中之攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (20.1 g，146 mmol，3.00當量)。在60℃下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。將反應物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機層合併且用鹽水洗滌，且隨後經無水$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(用EtOAc/PE，1/3洗脫)純化殘餘物，得到呈

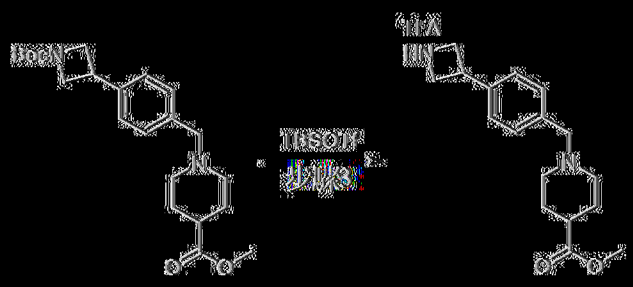
淡黃色油狀物之1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(12.0 g，78%)。LCMS (ESI, m/z): 312 [M+H]+。

[0301] 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(40.8 g，144.14 mmol，10.00當量)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(2.8 g，43.24 mmol，3.00當量)。在60℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。隨後添加1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.5 g，14.41 mmol，1.00當量)、$Pd_2(dba)_3$ (1.3 g，1.44 mmol，0.10當量)及三(鄰甲苯基)膦(876 mg，2.88 mmol，0.20當量)。在80℃下在氮氣下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。將反應物用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將有機層合併且用鹽水洗滌，且隨後經無水$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：120 mL/min；梯度：7 min內77% B至85% B；254/210 nm)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(5.2 g，92%)。LCMS (ESI, m/z): 389 [M+H]+。

[0302] 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(1-(二級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(5.2 g，13.38 mmol，1.00當量)於DCM (100 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (7.1 mL，40.15 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示反應完成。真空濃縮反應混合物。藉由C18矽膠急驟管柱層析(移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：120 mL/min；梯度：5 min內10% B至20% B；254/210 nm)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(5.2 g，96%)。LCMS (ESI, m/z): 289 [M+H]+。

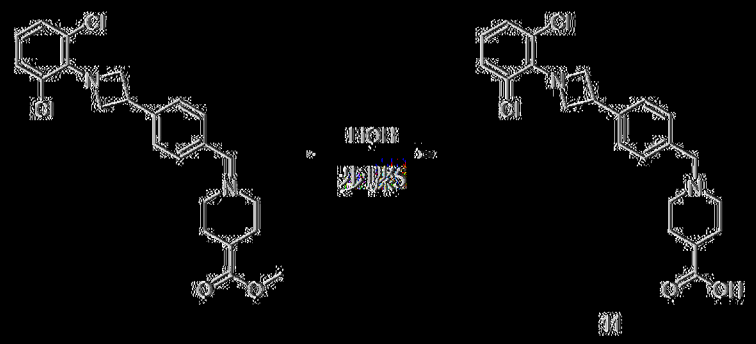
[0303] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.3 g，14.91 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氯苯(5.0 g，22.37 mmol，1.50當量)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (1.4 g，1.49 mmol，0.10當量)、CPhos (1.3 g，2.98 mmol，0.20當量)及$Cs_2CO_3$ (14.5 g，44.73 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。將反應物用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將有機兩合併且用

鹽水洗滌，且隨後經無水$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：120 mL/min；梯度：7 min內80% B至90% B；254/210 nm)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(750 mg，11%)。LCMS (ESI, m/z): 433 [M+H]+。

[0304] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(11)。

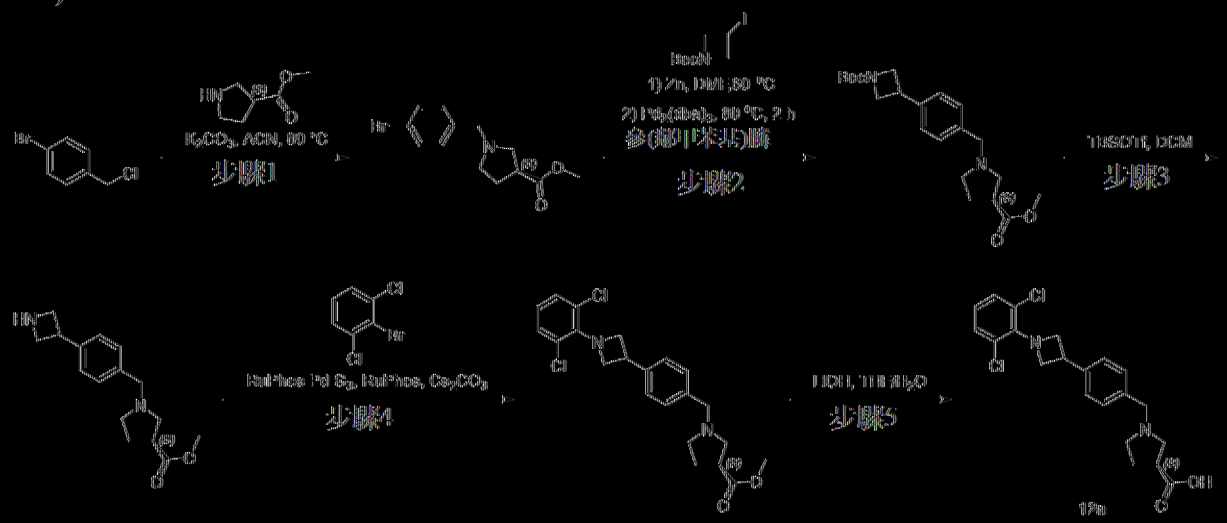


向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(750 mg，1.73 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (217 mg，5.19 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。藉由逐滴添加乙酸將反應物酸化至pH 5-6，且隨後真空濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：4 min內45% B至50% B；254/210 nm)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(558.8 mg，75%)。

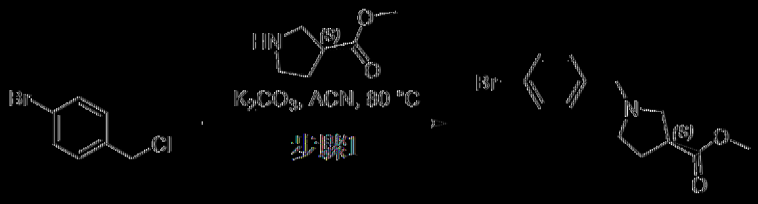
[0305] $^1H$ NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.41 (s, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H)。

|0306| LCMS (ESI, m/z): 419 [M+H]+。分析條件：管柱：YMC Meteoric Core C18 BIO管柱2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水/5 mM $NH_4HCO_3$，移動相B：乙腈；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.19 min內10% B至95% B，保持於95%達0.58 min，0.05 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.758 min。

實例S12a. (S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(12a)




|0307| 合成(S)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




向1-溴-4-(氯甲基)苯(3 g，14.6 mmol，1.00當量)及外消旋-(3S)-吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.83 g，21.9 mmol，1.50當量)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (4.03 g，29.2 mmol，2.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物5 h。LCMS顯示反應完成。藉由蒸發移除溶劑。將殘餘物用水(20 mL)稀釋，隨後用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且減壓濃縮。藉由C18矽膠急驟層析(用水(0.05% TFA)/ACN，3/7溶

離)純化淵產物，得到呈黃色油狀物之(S)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.78 g，63.9%)。LCMS (ESI, *m/z*): 298 [M+H]$^+$。

[0308] 合成(S)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。



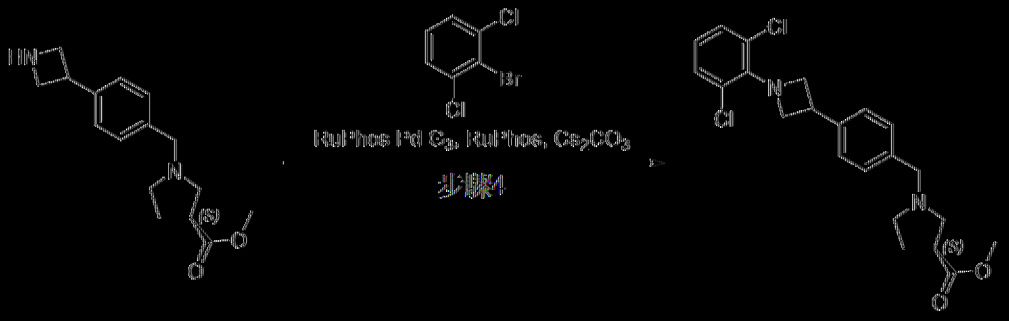

向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(11.3 g，40.2 mmol，6.00當量)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(2.6 g，40.2 mmol，6.00當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (921 mg，1.01 mmol，0.15當量)、參(鄰甲苯基)膦(612 mg，2.01 mmol，0.30當量)及(S)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.00 g，6.71 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(100 mL)稀釋且用EtOAc (3×40 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化淵物質，得到呈黃色油狀物之(S)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2 g，79.6%)。LCMS (ESI, *m/z*): 375 [M+H]$^+$。

[0309] 合成(S)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。



向(S)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2 g，5.34 mmol，1.00當量)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (2.5 mL，14.1 mmol，2.64當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈棕色油狀物之(S)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(970 mg，66.2%)。LCMS (ESI, *m/z*): 275 [M+H]$^+$。

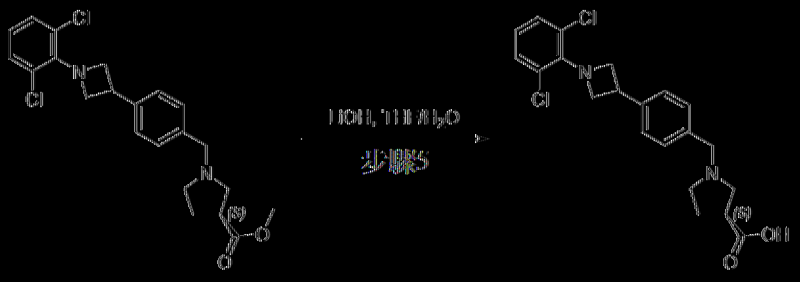
[0310] 合成(S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




向(S)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(600 mg，2.19 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氯-苯(988 mg，4.37 mmol，2.00當量)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos Pd G$_3$ (183 mg，0.220 mmol，0.10當量)、$Cs_2CO_3$ (2.13 g，6.56 mmol，3.00當量)及RuPhos (204 mg，0.440 mmol，0.20當量)。在90℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈黃色油狀物之(S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(120 mg，13.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 419 [M+H]$^+$。

[0311] 合成(S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯

啶-3-甲酸(12a)。




12a

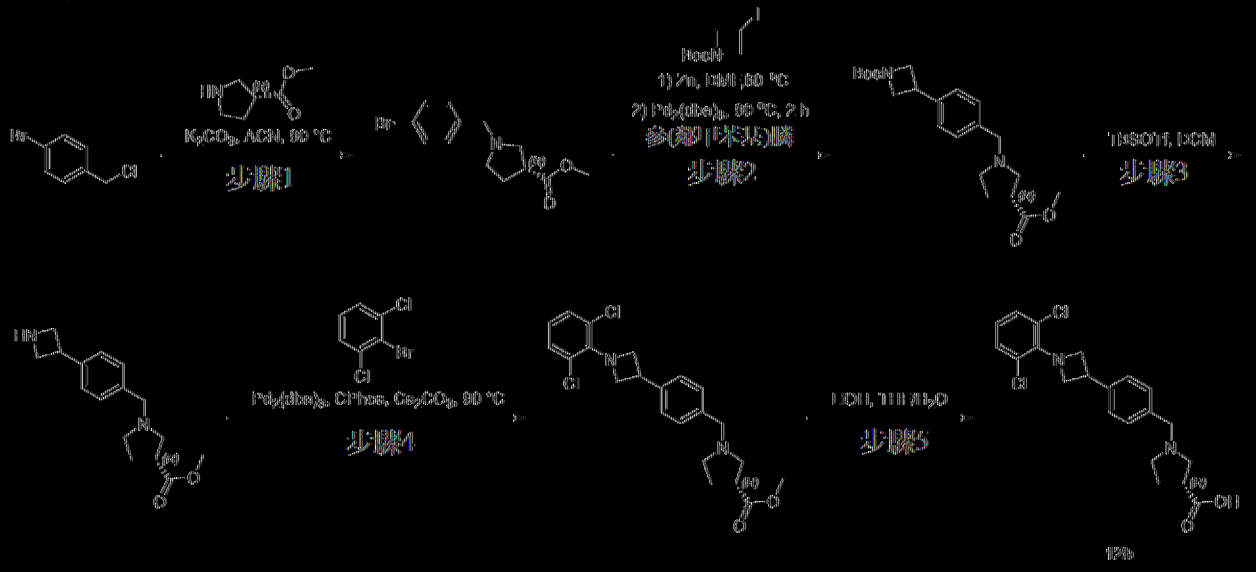
向(S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(120 mg，0.290 mmol，1.00當量)於THF (1.5 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (21 mg，0.860 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，30×100 mm，5 mm；移動相A：水(10 mmol/L $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：9 min內30% B至45% B；波長：254/220 nm；RT：8.85 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之(S)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(71.6 mg，61.2%)。

|(0312)| LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]+。分析條件：管柱：YMC Meteoric Core C18 BIO，2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內10% B至95% B，保持於95%達0.58 min，0.05 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.749 min。

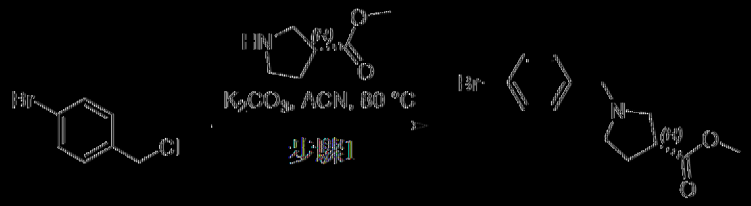
|(0313)| $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 3H), 3.07-3.01 (m,

2H)。

實例S12b. (R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(12b)



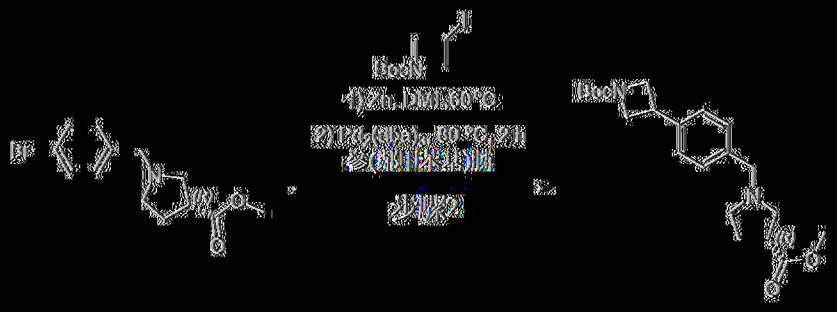

[0314] 合成(R)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




向1-溴-4-(氯甲基)苯(3 g，14.6 mmol，1.00當量)及(R)-吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.83 g，21.9 mmol，1.50當量)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (4.03 g，29.2 mmol，2.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物5 h。LCMS顯示反應完成。藉由蒸發移除溶劑。將殘餘物用水(20 mL)稀釋，隨後用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且減壓濃縮。藉由C18矽膠急驟層析(用水(0.05%TFA)/ACN，3/7溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之(R)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(4.13 g，94.9%)。LCMS (ESI, *m/z*): 298 [M+H]$^+$。

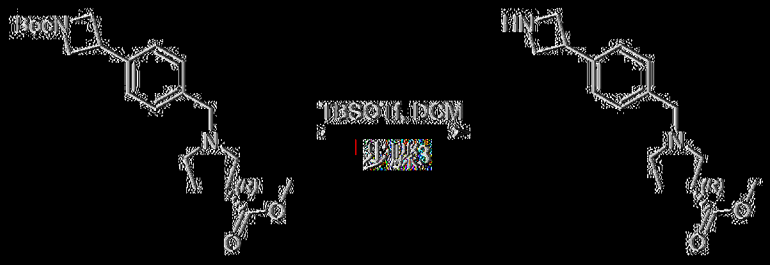
[0315] 合成(R)-1-(4-(1-(二級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯

啶-3-甲酸甲酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(11.3 g，40.2 mmol，6.00當量)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(2.6 g，40.2 mmol，6.00當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (921 mg，1.01 mmol，0.15當量)、參(鄰甲苯基)膦(612 mg，2.01 mmol，0.30當量)及(R)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2.00 g，6.71 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(100 mL)稀釋且用EtOAc (3×40 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗物質，得到呈黃色油狀物之(R)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(1.9 g，75.6%)。LCMS (ESI, *m/z*): 375 [M+H]$^+$。

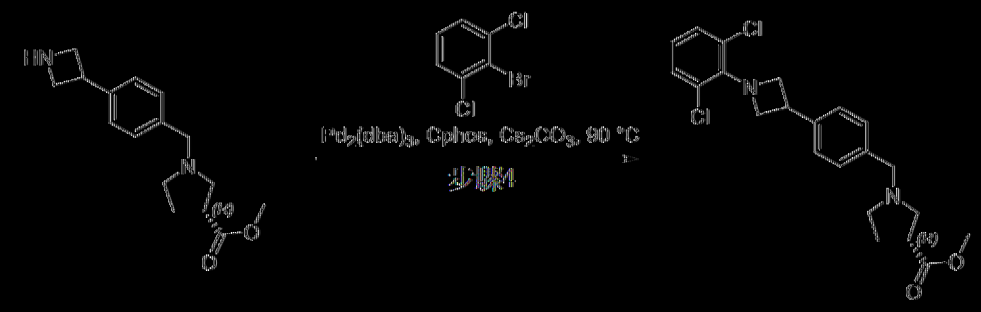
[0316] 合成(R)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




向(R)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(2 g，5.34 mmol，1.00當量)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (2.5 mL，14.1 mmol，2.64當量)。在室溫下攪拌所得混合物2

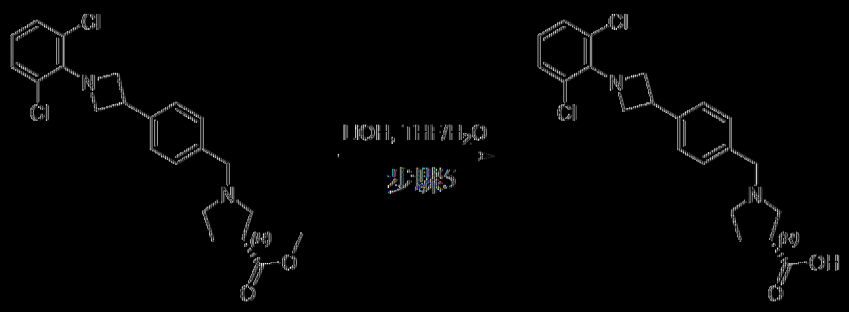
h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈橙色油狀物之(R)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苄基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(990 mg，70.8%)。LCMS (ESI, *m/z*): 275 [M+H]$^+$。

[0317] 合成(R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苄基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




向(R)-1-(4-(吖丁啶-3-基)苄基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(600 mg，2.19 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氯苯(988 mg，4.37 mmol，2.00當量)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (200 mg，0.220 mmol，0.10當量)、$Cs_2CO_3$ (2.13 g，6.56 mmol，3.00當量)及CPhos (190 mg，0.440 mmol，0.20當量)。在90℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈黃色油狀物之(R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苄基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(120 mg，13.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 419 [M+H]$^+$。

[0318] 合成(R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苄基)吡咯啶-3-甲酸(12b)。



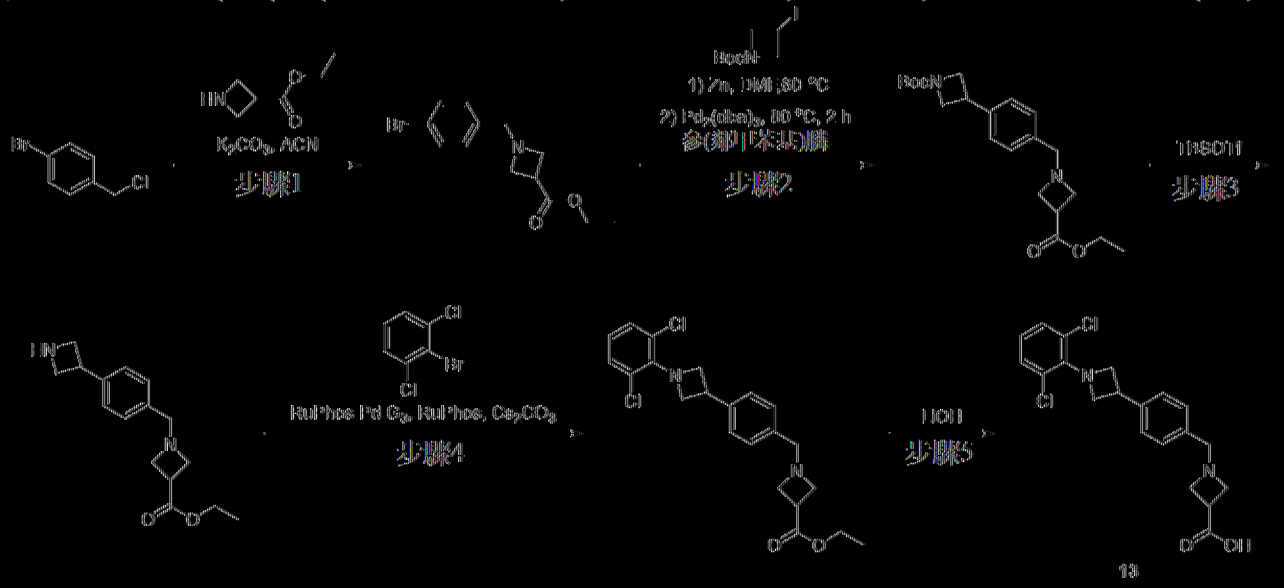

12b

向(R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-苯甲基)吡咯啶-3-甲酸酯(120 mg，0.290 mmol，1.00當量)於THF (1.5 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (21 mg，0.860 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，30×100 mm，5 mm；移動相A：水(10 mmol/L $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內20% B至50% B；波長：254/220 nm；RT：6.32 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之(R)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(56.6 mg，48.3%)。

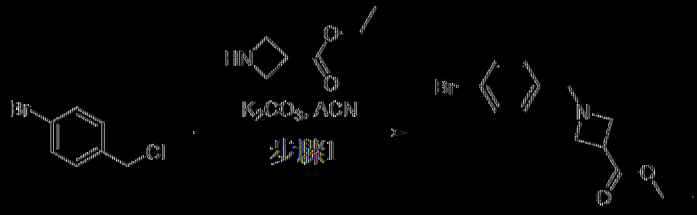
|0319| LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：YMC Meteoric Core C18 BIO，2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內10% B至95% B，保持於95%達0.58 min，0.05 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.757 min。

|0320| $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H)。

實例S13. 1-(4-((1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(13)




[0321] 合成1-(4-溴苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯。



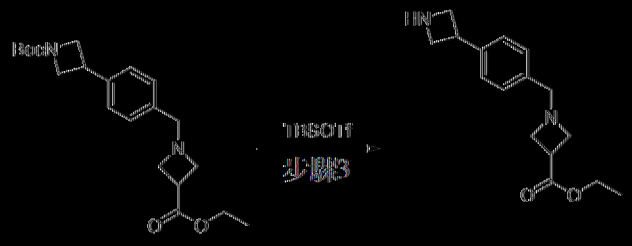

向1-溴-4-(氯甲基)苯(2.12 g，10.32 mmol，1.00當量)及吖丁啶-3-甲酸乙酯(2.00 g，15.48 mmol，1.50當量)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (2.85 g，20.63 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。藉由蒸發移除溶劑。將殘餘物用水(20 mL)稀釋，隨後用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且減壓濃縮。藉由C18矽膠急驟層析(用水(0.05% TFA)/ACN，3/7溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(4-溴苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(2.50 g，8.38 mmol，81.3%)。LCMS (ESI, *m/z*): 298 [M+H]$^+$。

[0322] 合成3-(4-((3-(乙氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)苯基)吖丁啶-1-甲酸[三級]丁酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(22.8 g，80.4 mmol，10.0當量)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(5.22 g，80.4 mmol，10.0當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後$Pd_2(dba)_3$ (1.47 g，1.62 mmol，0.20當量)、參(鄰甲苯基)膦(1.72 g，12.0 mmol，0.70當量)及1-(4-溴苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(2.40 g，8.04 mmol，1.00當量)。在80℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(200 mL)稀釋且用EtOAc (3×80 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗物質，得到呈黃色油狀物之3-(4-((3-(乙氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，33.2%)。LCMS (ESI, *m/z*): 375 $[M+H]^+$。

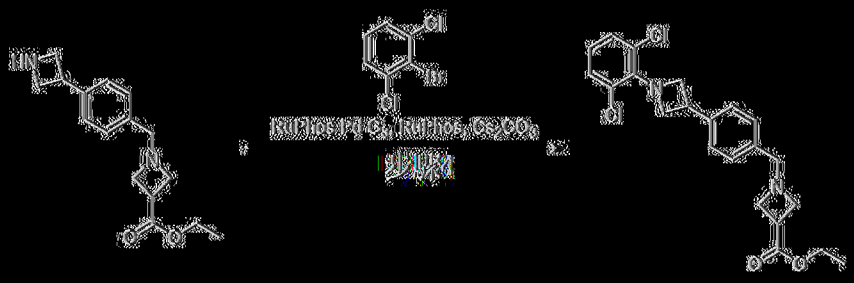
[0323] 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯。




向3-(4-((3-(乙氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，2.67 mmol，1.00當量)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (1.32 mL，7.48 mmol，2.80當量)。在室溫下攪拌所得混合物0.5 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水

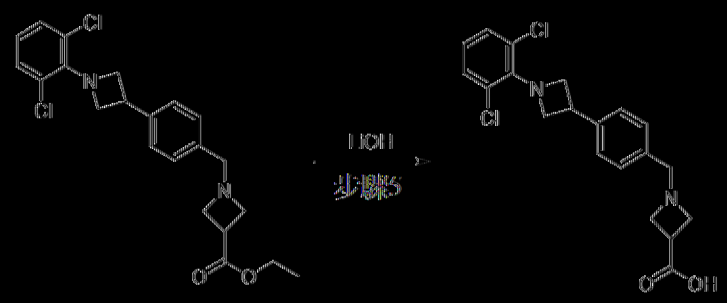
/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(600 mg，2.19 mmol，82%)。LCMS (ESI, *m/z*): 275 [M+H]$^+$。

[0324] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(600 mg，2.19 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氯-苯(494 mg，2.19 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos (102 mg，0.220 mmol，0.100)、RuPhos Pd G3 (183 mg，0.220 mmol，0.100當量)及$Cs_2CO_3$ (2.13 g，6.56 mmol，3.00當量)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈黃色油狀物之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(120 mg，13.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 420[M+H]$^+$。

[0325] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(13)。




19

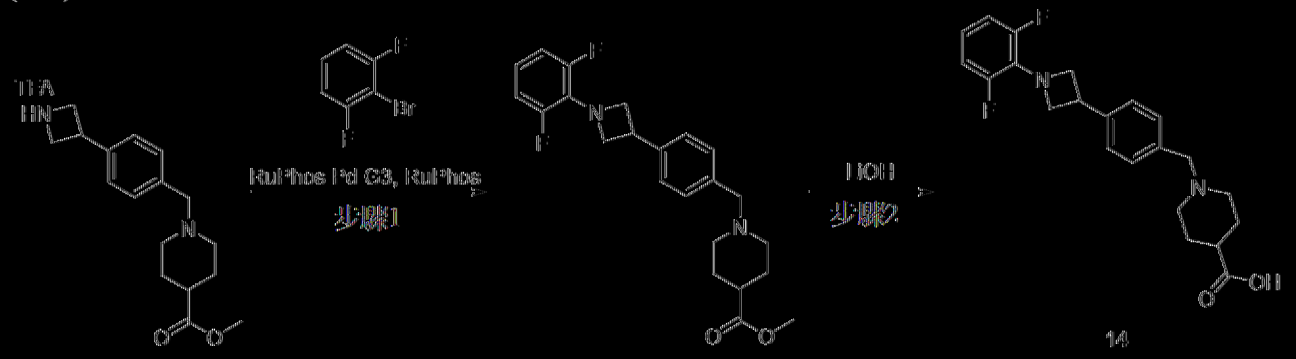
向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(120 mg，0.290 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (34 mg，0.860 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm，5μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20% B至50% B，254/220 nm；RT：9.67 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(36.3 mg，31.9%)。

|0326| LCMS (ESI, m/z): 391 [M+H]+。分析條件：管柱：YMC Meteoric Core C18 BIO，2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.85 min內10% B至55% B，0.45 min內55% B至95% B，保持於95%達0.50 min，0.03 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.389 min。

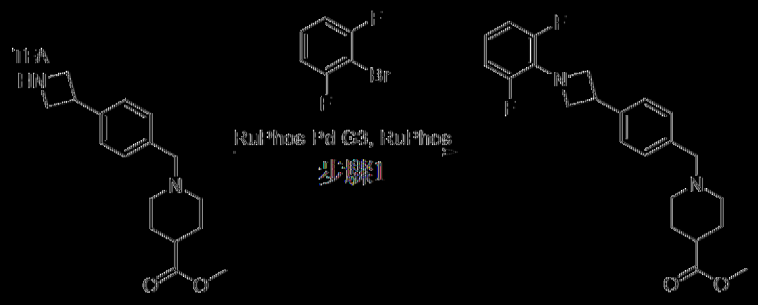
|0327| $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H)。

實例S14. 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸

(14)

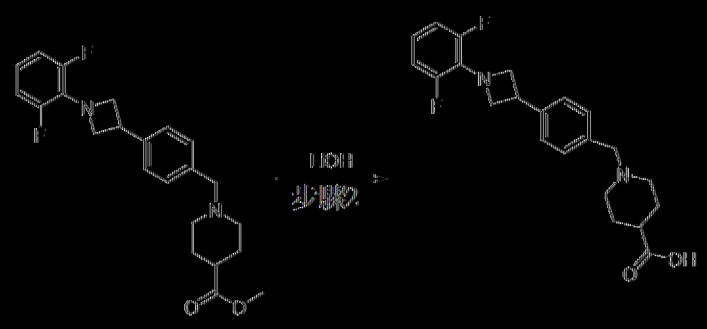



[0328] 合成1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.690 mmol，1.00當量)及2-溴-1,3-二氟苯(133 mg，0.690 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos Pd G3 (64 mg，0.070 mmol，0.10當量)、RuPhos (64 mg，0.140 mmol，0.20當量)及$Cs_2CO_3$ (676 mg，2.080 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物16 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/2溶離)純化，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(100 mg，36%產率)。LCMS (ESI, m/z): 401 [M+H]+。

[0329] 合成1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸。



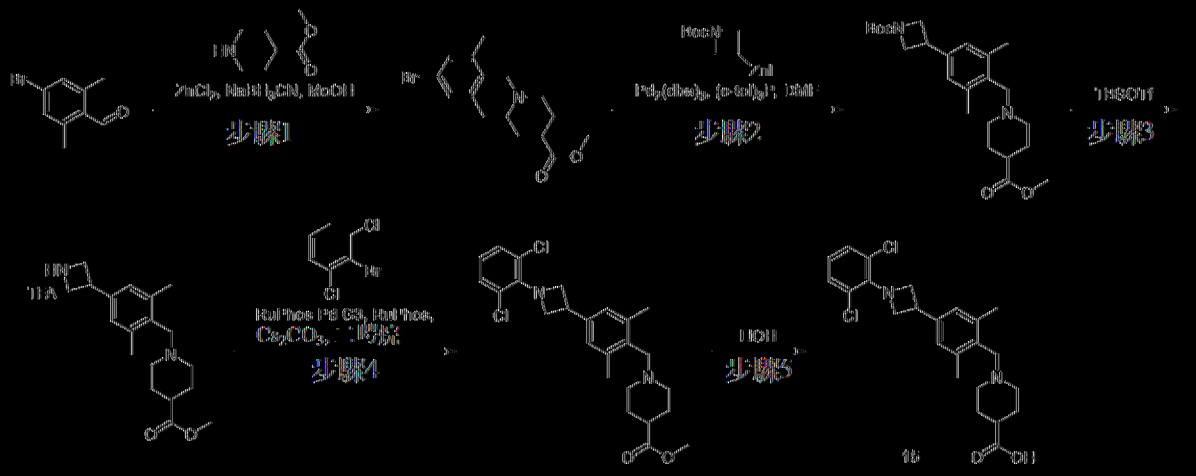

14

向1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.200 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH·$H_2O$ (25 mg，0.600 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌混合溶液16 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19 × 150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內66% B至80% B；254/210 nm；RT：6.12 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(33 mg，42%產率)。

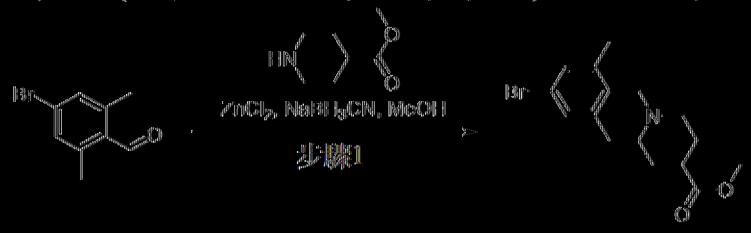
[0330] LCMS (ESI, m/z): 387 [M+H]+。分析條件：管柱：Poroshell HPH-C18，3.0×50 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：2.00 min內10% B至95% B，保持於95%達0.60 min，0.15 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.106 min。

[0331] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 7.36 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.76-6.7 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H)。

實例S15. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(15)

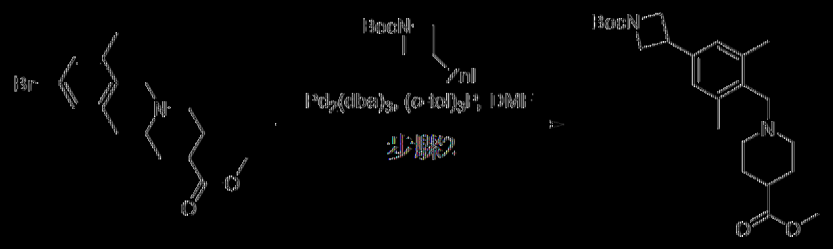



[0332] 合成1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在室溫下攪拌$ZnCl_2$ (1.9 M於Me-THF中，19.8 mL，37.54 mmol，2.00當量)及$NaBH_3CN$ (4.72 g，75.09 mmol，4.00當量)於甲醇(8 mL)中之溶液10 min。隨後添加4-溴-2,6-二甲基苯甲醛(4 g，18.77 mmol，1.00當量)及哌啶-4-甲酸甲酯(5.38 g，37.55 mmol，2.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物倒入DCM/$H_2O$ (1/1，100 mL)中。將經分離有機層用鹽水洗滌且經無水$Na_2SO_4$乾燥並真空濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EA，3/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色輕質油狀物之1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(3.5 g，54.8%)。LCMS (ESI, m/z): 340 [M+H]+。

[0333] 合成1-(4-(1-(3-級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(13.24 g，46.75 mmol，10.0當量)於DMF (75 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(4.41 g，67.48 mmol，15.0當量)。在60℃下攪拌所得混合物5 h。隨後添加1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，4.41 mmol，1.00當量)、$Pd_2(dba)_3$ (807 mg，0.88 mmol，0.20當量)及三(鄰甲苯基)膦(1.34 g，4.41 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。經由矽藻土過濾反應混合物，且真空濃縮濾液。藉由C18矽膠急驟層析(用100% ACN溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，98.0%)。LCMS (ESI, m/z): 417 [M+H]+。

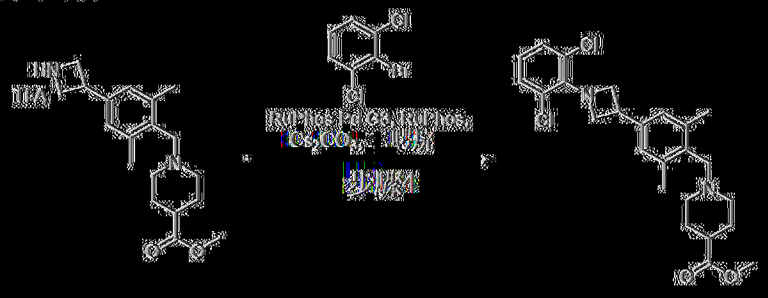
[0334] 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯-2,2,2-三氟乙酸鹽。




在室溫下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，4.32 mmol，1.00當量)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (1.53 mL，8.64 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1 h。LCMS顯示轉化完成。真空濃縮反應混合物。藉由C18矽膠急驟層析(用22% ACN/水(0.05% TFA)溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色

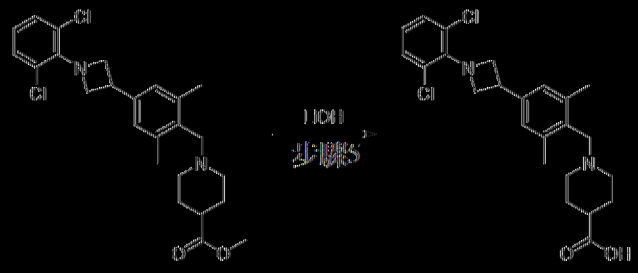
油狀物之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯-2,2,2-三氟乙醛(1.3 g，95.1%)。LCMS (ESI, m/z): 317 [M+H]+。

[0335] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯-2,2,2-三氟乙醛(2 g，6.32 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氯苯(2.86 g，12.64 mmol，2.00當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加RuPhos Pd G3 (884 mg，0.95 mmol，0.15當量)、RuPhos (442 mg，0.95 mmol，0.15當量)、$Cs_2CO_3$ (6.16 g，18.96 mmol，3.00當量)。在90℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。減壓濃縮濾液。藉由C18矽膠急驟層析(用90% ACN/水(10 mM $NH_4HCO_3$)溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，17.1%)。LCMS (ESI, m/z): 461 [M+H]+。

[0336] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(15)。



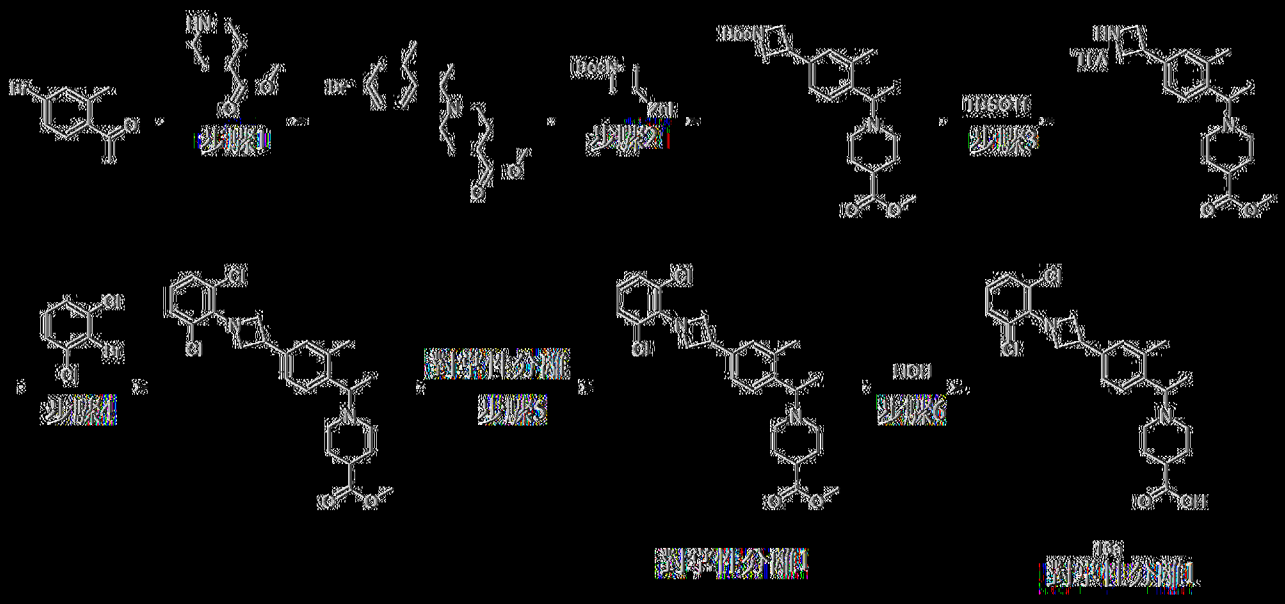

15

在室溫下攪拌1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-哌啶-4-甲酸甲酯(25 mg，0.54 mmol，1.00當量)及LiOH (39 mg，1.63 mmol，1.00當量)於THF (2.5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物過夜。LCMS顯示反應完成。藉由添加乙酸將反應混合物酸化至pH 5-6，且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，30×100 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內30% B至60% B；波長：254/220 nm；RT：5.92 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(165.1 mg，66.7%)。

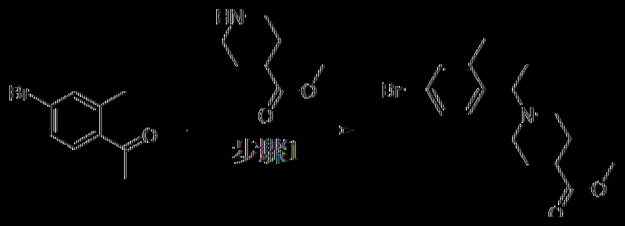
【0337】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.24 (d, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.74 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 4.80 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.34 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H)。

【0338】 LCMS (ESI, m/z): 447 $[M+H]^+$。分析條件：管柱：YMCMeteoric C18 BIO，2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內10% B至95% B，保持於95%達0.58 min，0.05 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.849 min。

**實例S16. 1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)-哌啶-4-甲酸(16a及16b)**

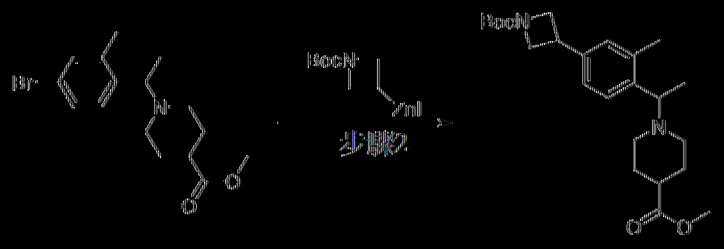



[0339] 合成1-(1-(4-溴-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯。



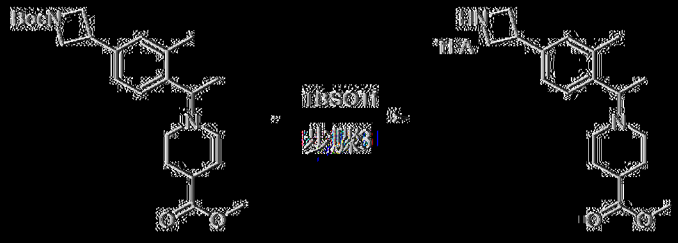

向$NaCNBH_3$ (3.55 g，93.87 mmol)於甲醇(25 mL)中之攪拌溶液中添加$ZnCl_2$ (1 M於THF中，23 mL，23.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5 h。逐滴添加1-(4-溴-2-甲基苯基)乙酮(5.00 g，23.47 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(6.72 g，46.93 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液。在60℃下攪拌所得混合物12 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮混合物。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，1/1溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(1-(4-溴-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(5.5 g，68.9%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 340[M+H]+。

[0340] 合成1-(1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(24.6 g，70.53 mmol，4.00當量)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(5.76 g，88.2 mmol，5.00當量)。在$N_2$氛圍下在60℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加$Pd_2(dba)_3$ (1.61 g，1.76 mmol，0.010當量)、參(鄰甲苯基)膦(1.07 g，3.53 mmol 0.020當量)及1-(1-(4-溴-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(6.00 g，17.6 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(200 mL)稀釋且用EtOAc (3×80 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，4/1溶離)純化粗物質，得到呈黃色固體之1-(1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，25.9%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 417[M+H]$^+$。

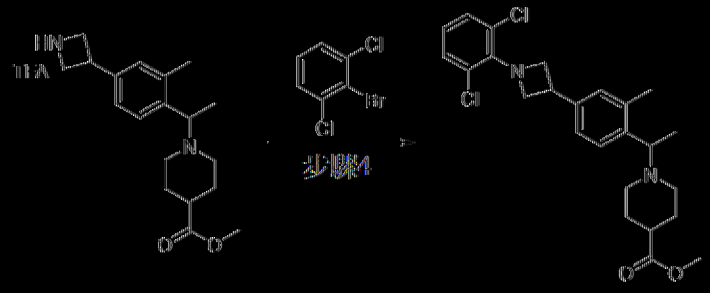
[0341] 合成1-(1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯-2,2,2-三氟乙酸。




向1-(1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，4.56 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTF (5 mL，56.44 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液0.5 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶

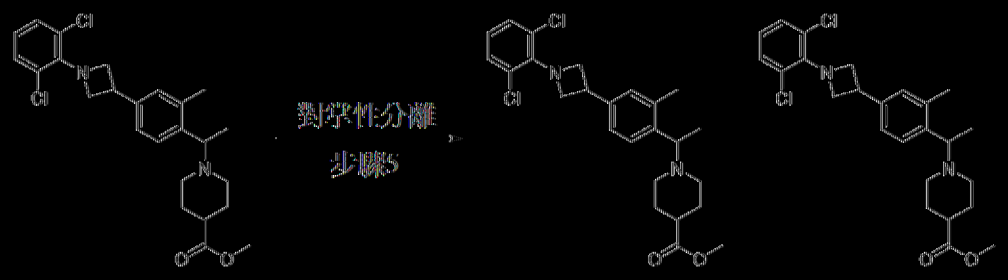
離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之1-(1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯 2,2,2-三氟乙醛(900 mg，62.4 %產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 317[M+H]$^+$。

[0342] 合成1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯。



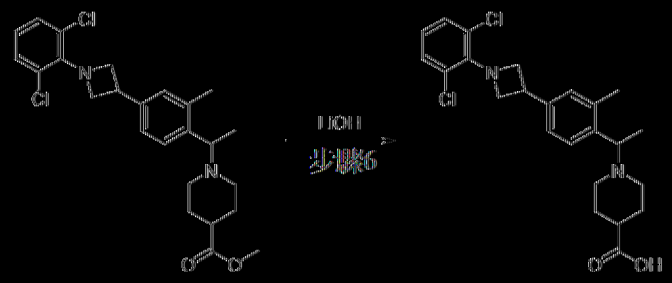

向1-(1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯 2,2,2-三氟乙醛(900 mg，2.84 mmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,3-二氯苯(1.28 g，5.69 mmol)、RuPhos Pd G3 (530 mg，0.570 mmol)、RuPhos (133 mg，0.280 mmol)及$Cs_2CO_3$ (2.78 g，8.53 mmol)。在90℃下攪拌所得溶液過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/3溶離)純化，得到呈黃色油狀物之1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(139 mg，10.6%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 461 [M+H]$^+$。

[0343] 對掌性分離1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯。



藉由對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IG-3，3.0×50 mm，3 μm；移動相B：MeOH (1% 2M NH3-MeOH)；流動速率：2 mL/min；梯度：無梯度20% B；波長：220 nm)解析外消旋物，得到65 mg第一鏡像異構物及50 mg第二鏡像異構物。

[0344] 合成1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸(鏡像異構物1，16a)。




對掌性分離1　16a　對掌性分離1

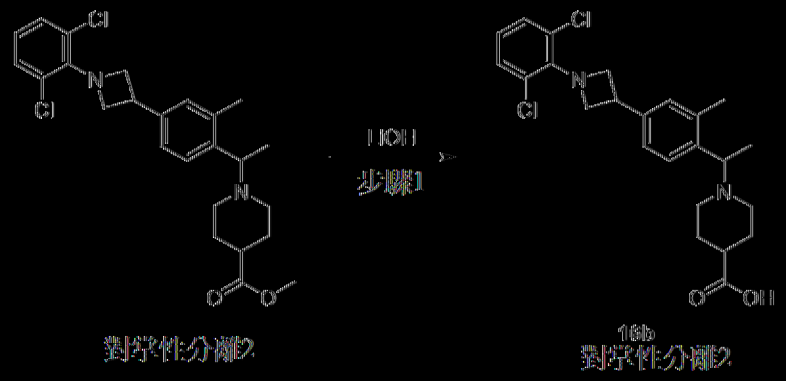
[0345] 在室溫下攪拌1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(鏡像異構物1，65 mg，0.140 mmol)及LiOH (18 mg，0.420 mmol)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之混合物0.5 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內39% B至64% B；波長：254/220 nm；RT：7.08 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸(22.8 mg，35.9%產率)。

[0346] LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]+。分析條件：管柱：HALO C18，3.0×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內5% B至100%

B，保持100% 0.60 min，0.03 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.035 min。

[0347] $^1$H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.52-7.37 (m, 3H), 7.26 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 6.73 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (t, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 4.51-4.40 (m, 3H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 4H), 1.64 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。

[0348] 合成1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸(對掌性分離2，16b)。



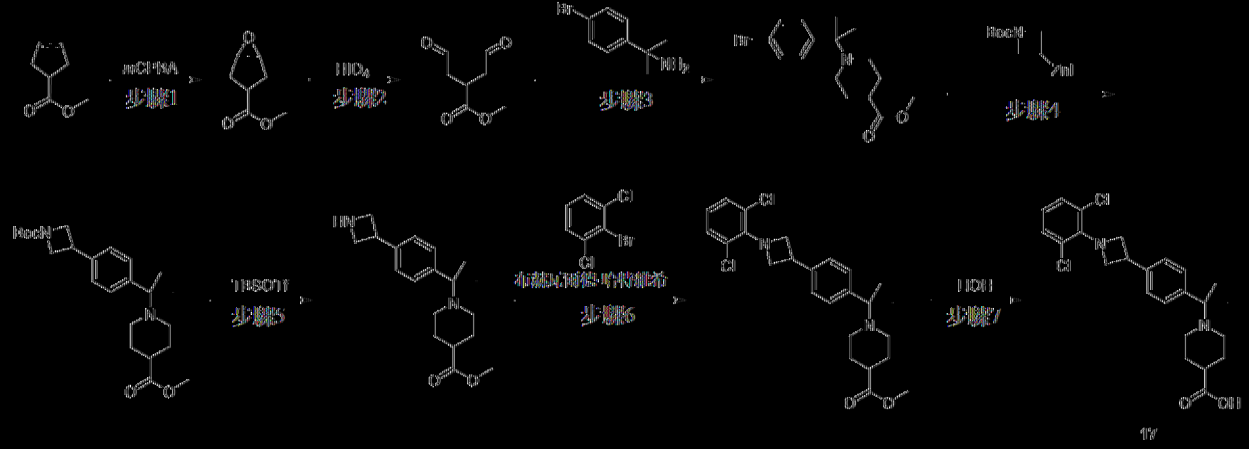

對掌性分離2　　16b 對掌性分離2

在室溫下攪拌1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(鏡像異構物2，50 mg，0.110 mmol)及LiOH (14 mg，0.330 mmol)於THF (1 mL)及水(1 mL)中之混合物0.5 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內39% B至64% B；波長：254/220 nm；RT：7.10 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-甲基苯基)乙基)哌啶-4-甲酸(25.4 mg，51.9%產率)。

|0349| LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]+。分析條件：管柱：HALO C18，3.0×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內5% B至100% B，保持100% 0.60 min，0.03 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.033 min。

|0350| $^1$H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.52-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.53-4.41 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.12-1.85 (m, 4H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例S17. 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸(17)



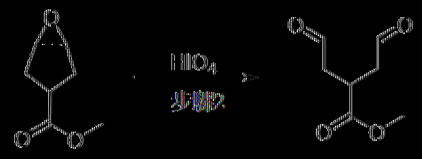

|0351| 合成6-氧雜雙環[3.1.0]乙烷-3-甲酸甲酯。




向環戊-3-烯-1-甲酸甲酯(2.00 g，15.9 mmol，1.00當量)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加*m*-CPBA (3.50 g，20.3 mmol，1.30當量)。在

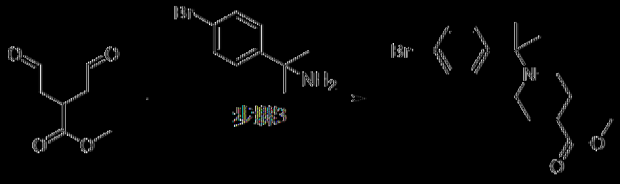
0℃下攪拌所得混合物3 h。GCMS顯示反應完成。所得反應物藉由$Na_2S_2O_5$水溶液淬滅並過濾，且將濾液用DCM (50 mL)稀釋並用鹽水洗滌，且經無水$Na_2SO_4$乾燥並真空濃縮。由此產生呈淡黃色油狀粗物質之6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸甲酯(2 g，88.7%)，其直接用於下一步驟中。

[0352] 合成4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯。




向6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸甲酯(2 g，14.07 mmol，1.00當量)於乙酸乙酯中(3 mL)之攪拌溶液中添加$HIO_4$ (2.96 g，15.48 mmol，1.10當量)。在0℃下攪拌所得混合物3.5 h。過濾反應混合物。將反應混合物倒入EA/$H_2O$中，且將有機層用鹽水洗滌並經無水$Na_2SO_4$乾燥。由此產生呈淡黃色油狀粗物質之4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯(2 g，89.9%)，其直接用於下一步驟中。

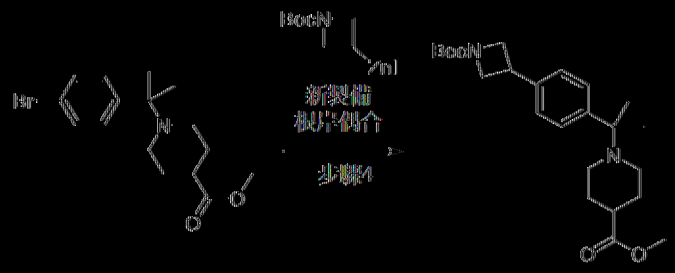
[0353] 合成1-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在室溫下攪拌$ZnCl_2$ (2.0 M於THF中，8.5 mL，19.0 mmol，2.00當量)及$NaBH_3CN$ (2.43 g，37.9 mmol，4.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液10 min。隨後添加4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯(1.50 g，9.48 mmol，1.00當量)及2-(4-溴苯基)丙-2-amine (1.62 g，7.59 mmol，0.80當量)。在80℃下攪拌所得反應物過夜。LCMS顯示反應完成。藉由過濾移除固體，且減壓濃縮濾液。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，20/80溶離)純

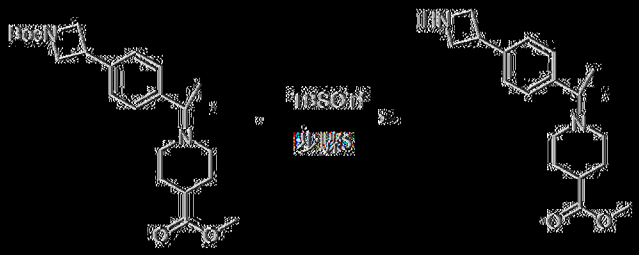
化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(600 mg，18.6%)。LCMS (ESI, m/z): 340 [M+H]+。

[0354] 合成1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。



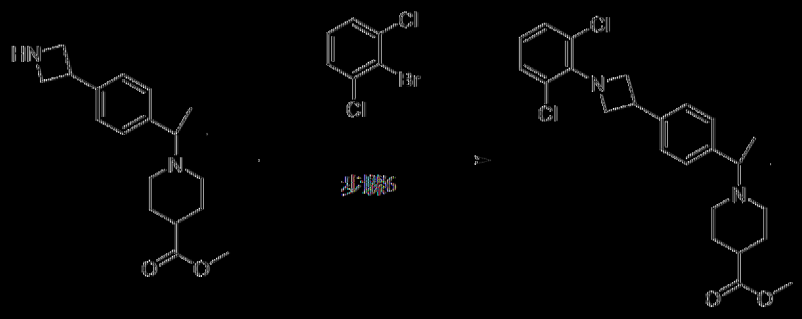

向3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(5.29 g，18.7 mmol，10.0當量)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加鋅(1.76 g，26.99 mmol，15.0當量)。在60℃下攪拌所得混合物5 h。隨後添加1-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(600 mg，1.76 mmol，1.00當量)、$Pd_2(bda)_3$ (323 mg，0.35 mmol，0.20當量)及三(鄰甲苯基)膦(536 mg，1.76 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(60 mL)稀釋且用EtOAc (3×40mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，2/1溶離)純化粗物質，得到呈淡黃色油狀物之1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(730 mg，99.4%)。LCMS (ESI, m/z): 417 [M+H]+。

[0355] 合成1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。



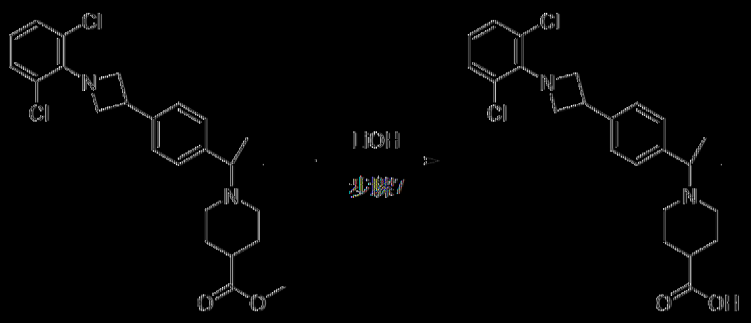
向1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯基)-丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(730 mg，1.75 mmol，1.00當量)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (0.62 mL，3.5 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。LCMS顯示轉化完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀物之1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(550 mg，99.2%)。LCMS (ESI, m/z): 317 [M+H]+。

[0356] 合成1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在90℃下在氮氣氛圍下攪拌1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(550 mg，1.74 mmol，1.00當量)、2-溴-1,3-二氯苯(785 mg，3.48 mmol，2.00當量)、RuPhos Pd G3 (243 mg，0.26 mmol，0.15當量)、RuPhos (122 mg，0.26 mmol，0.15當量)及$Cs_2CO_3$ (1.69 g，5.21 mmol，3.00當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液過夜。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈淡黃色油狀物之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，21.2%)。LCMS (ESI, m/z): 461 [M+H]+。

[0357] 合成1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸(17)。




1f

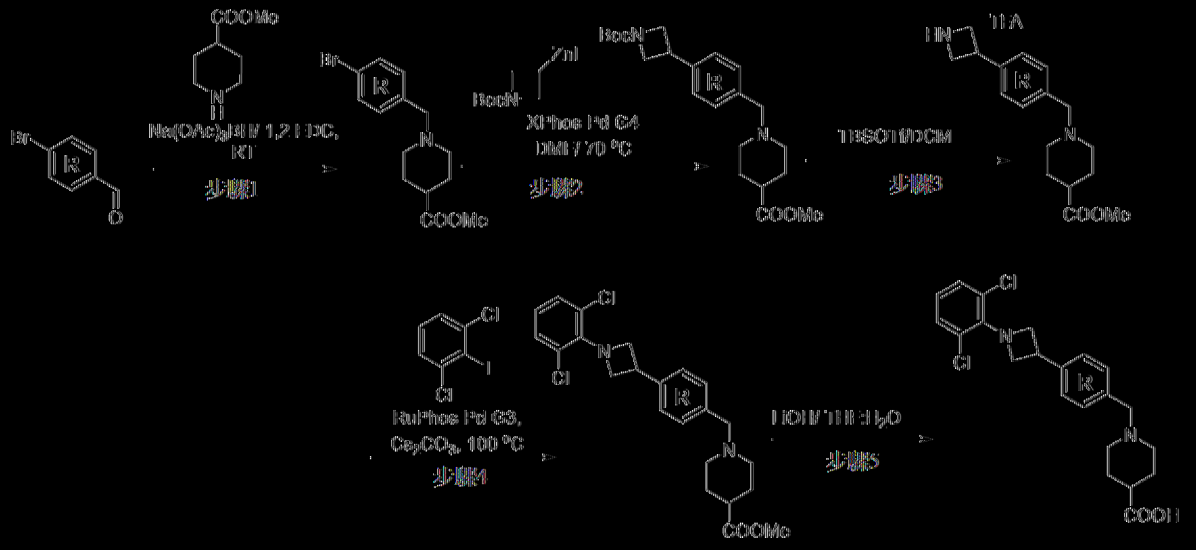
在室溫下攪拌1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(175 mg，0.38 mmol，1.00當量)及LiOH (27 mg，1.14 mmol，3.00當量)於THF (2 mL)及水(2 mL)中之混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，30×100 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內25% B至45% B，保持於45% B達2 min；波長：254/220 nm；RT：10.38 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸(108.5 mg，62.5%)。

[0358] LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]+。分析條件：管柱：YMC Meteoric Core C18 BIO，2.1×30 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.20 min內10% B至95% B，保持於95%達0.58 min，0.05 min內95% B至10% B；254 nm；RT：0.803 min。

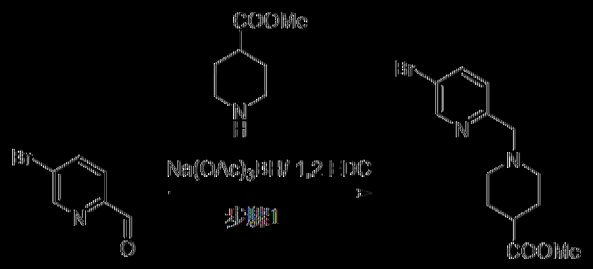
[0359] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.0 (br, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)。

實例S18. 1-((5-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(18)

[0360] 通用途徑：



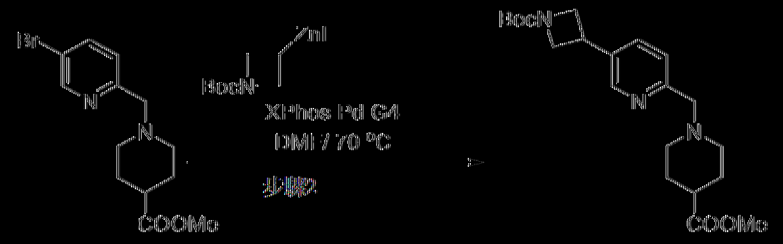

[0361] 合成1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(18-a)。




18-a

向5-溴吡啶甲醛(3 g，16.13 mmol)於無水1,2 DCE (10 mL)中之溶液中添加哌啶-4-甲酸甲酯(2.309 g，16.13 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物。10 min後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.42 g，16.13 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物。4 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且過濾。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，35.6 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 313.0, 315.0 [M, M+2H]+。

[0362] 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(18-b)。



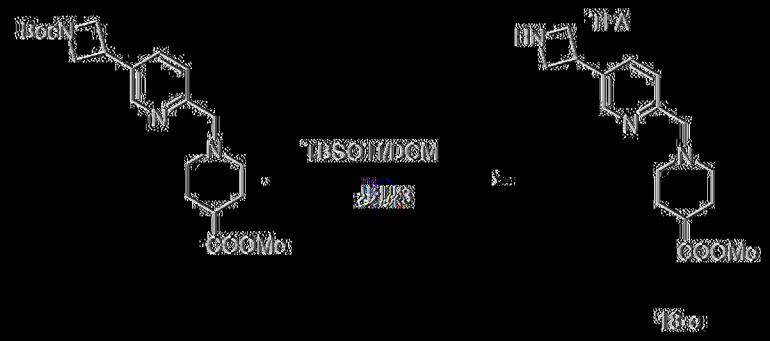

18-b

向活化鋅(1.044 g，15.96 mmol)於無水DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加1,2-二溴乙烷(0.028 mL，0.319 mmol)且加熱至60℃。30 min後，將混合物冷卻至環境溫度且添加氯化三甲基矽烷(0.1 mL，0.782 mmol)。隨後在環境溫度下再攪拌反應混合物30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.52 g，15.96 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液添加至混合物中且加熱至60℃，保持2 h，得到碘化(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)鋅(II)。

[0363] 在另一個兩頸圓底燒瓶中，向1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.0 g，3.19 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G4 (0.549 g，0.639 mmol)。隨後在氮氣氛圍下經由插管將新製備之碘化(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)鋅(II)添加至混合物中。隨後在氮氣氛圍下將反應混合物加熱至80℃且藉由LCMS監測反應進程。16 h後，LCMS分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至環境溫度且經由矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(300 mL)繼之以鹽水溶液(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-5%甲醇/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-

基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.4 g，78 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 390.2 [M+H]+。

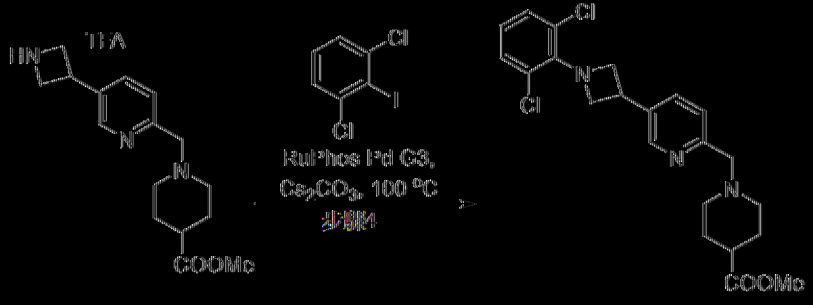
[0364] 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(18-c)。




18-c

向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.3 g，3.34 mmol)於無水二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁基二甲基矽烷三氟甲烷磺酸鹽(2.302 mL，10.01 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物。1 h後，LCMS分析指示起始物質完全轉化。真空濃縮反應混合物且藉由C18矽膠管柱層析(移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：120 mL/min；梯度：5 min內10% B至20% B；254/210 nm)純化殘餘物。收集所需溶離份且減壓濃縮，得到呈棕色膠狀物之1-((5-(吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯.TFA (850 mg，61.2 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 290.2 [M+H]+。

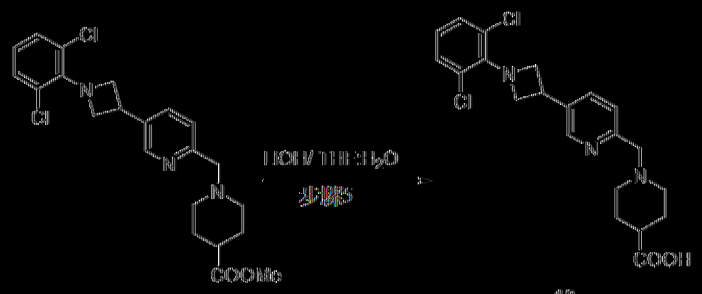
[0365] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(18-d)。




18-d

[0366] 向1-((5-(吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.382 mmol)、1,3-二氯-2-碘苯(453 mg，1.659 mmol)於無水1,4-二㗁烷(20 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.3 g，4.15 mmol)。隨後使反應混合物真空脫氣且用氮氣回填。將RuPhos Pd G3 (116 mg，0.138 mmol)添加至混合物中且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質之完全轉化。將反應混合物冷卻至環境溫度且經由矽藻土墊過濾並用二氯甲烷洗滌。隨後減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-70%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，21.22 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 434.0 [M+H]+。

[0367] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(18)。



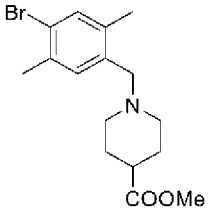

18

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，0.322 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(23.16 mg，0.967 mmol)且在環境溫度下攪拌所得混合物。2 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓移除揮發物且使用乙酸維持於pH 5而酸化水層。隨後藉由C18矽膠管柱層析(移動相A：水(10 mM甲酸銨)，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：4 min內45% B至50% B；254/210 nm)純化所得混合物。收集且凍乾所需溶離份，

得到呈白色固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(45 mg，28.1 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 420.2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.49-8.48 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.43 (d, $J$ = 8.00 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.00 Hz, 2H), 6.76 (t, $J$ = 8.00 Hz, 1H), 4.85 (t, $J$ = 8.00 Hz, 2H), 4.37 (t, $J$ = 6.80 Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.78-2.55 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.46-2.47 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H)。

**實例S19. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(19)**

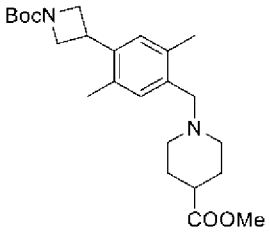
**【0368】 合成1-(4-溴-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(19-a)。**




**19-a**

【0369】 藉由遵循合成**18-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 342.0 $[M+2H]^+$。

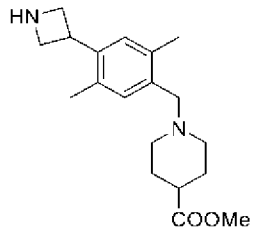
**【0370】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(19-b)。**




**19-b**

藉由遵循合成**18-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 417.3 $[M+H]^+$。

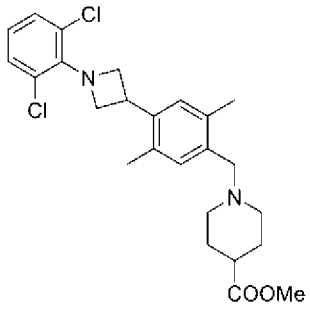
**【0371】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(19-c)。**



**19-c**

藉由遵循合成**18-c**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 317.2 $[M+H]^+$。

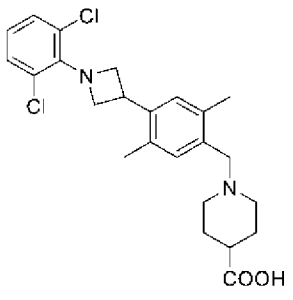
**【0372】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(19-d)。**



**19-d**

藉由遵循合成18-d之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$。

**【0373】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(19)。**



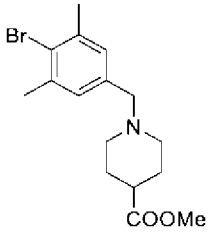
**19**

藉由遵循合成**18**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z):

447.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 7.23 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6.74 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (t, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H)。

**實例S20. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(20)**

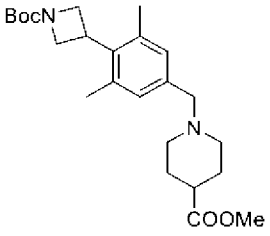
**【0374】 合成1-(4-溴-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(20-a)。**




**20-a**

藉由遵循合成**18-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 340.0, 342.0 $[M+2H]^+$。

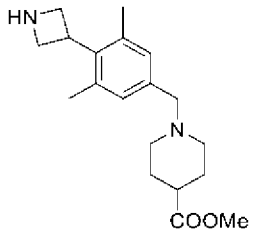
**【0375】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(20-b)。**




**20-b**

藉由遵循合成**18-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 417.0 $[M+H]^+$。

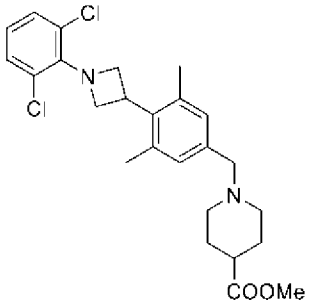
**【0376】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(20-c)。**



**20-c**

藉由遵循合成**18-c**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 317.2 $[M+H]^+$。

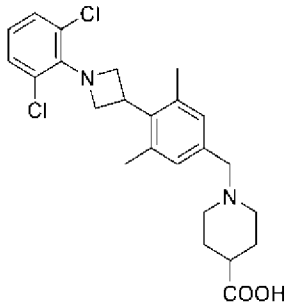
**【0377】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(20-d)。**



**20-d**

藉由遵循合成**18-d**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$。

**【0378】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(20)。**



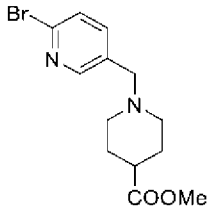
**20**

藉由遵循合成**18**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 447.0 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 12.12 (bs, 1H), 7.22 (d,

*J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H)。

**實例S21. 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(21)**

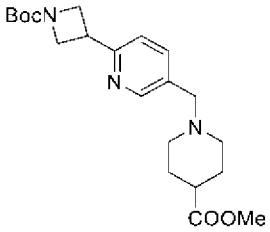
**【0379】 合成1-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(21-a)。**




**21-a**

藉由遵循合成**18-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 313.1, 315.0 $[M, M+2H]^+$。

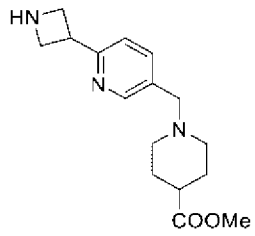
**【0380】 合成1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(21-b)。**




**21-b**

藉由遵循合成**18-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 390.2 $[M+H]^+$。

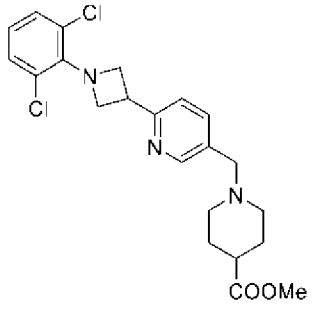
**【0381】 合成1-((6-(吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(21-c)。**



21-c

藉由遵循合成**18-c**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 290.2 $[M+H]^+$。

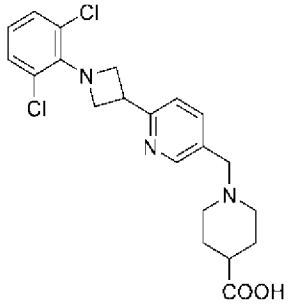
**【0382】 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(21-d)。**



21-d

藉由遵循合成**18-d**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$。

**【0383】 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(21)。**



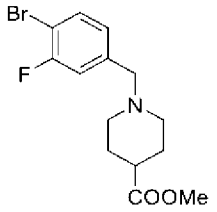
21

藉由遵循合成**18**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 420.2 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.56 (m, 1H), 7.88-7.85

(m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 4.91 (m, 2H), 4.63-4.59 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H)。

**實例S22. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(22)**

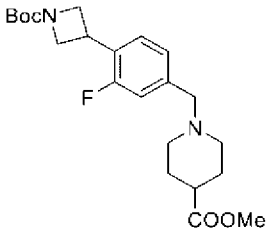
**【0384】 合成1-(4-溴-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(22-a)。**




**22-a**

藉由遵循合成**18-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 331.2 $[M+2H]^+$。

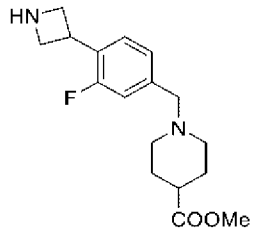
**【0385】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(22-b)。**




**22-b**

藉由遵循合成**18-b**之通用程序合成標題化合物。淡黃色油狀物；LCMS (ESI, m/z): 407.1 $[M+H]^+$。

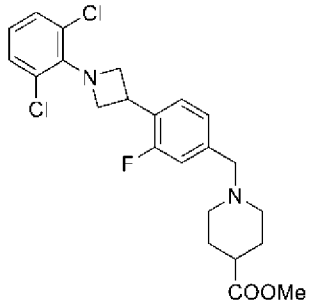
**【0386】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(22-c)。**



22-c

藉由遵循合成**18-c**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。

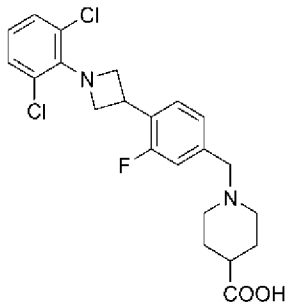
**【0387】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(22-d)。**



22-d

藉由遵循合成**18-d**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 451.0 $[M+H]^+$。

**【0388】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(22)。**



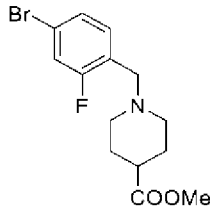
22

藉由遵循合成**18**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 437.0 $[M+H]^+$ ; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 7.49 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.75 (t,

*J* = 8 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 4.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H)。

**實例S23. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(23)**

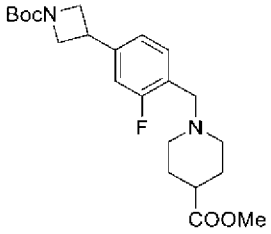
**【0389】 合成1-(4-溴-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(23-a)。**




**23-a**

藉由遵循合成**18-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 331.2 $[M+2H]^+$。

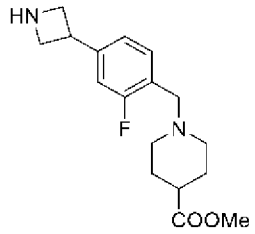
**【0390】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(23-b)。**




**23-b**

藉由遵循合成**18-b**之通用程序合成標題化合物。淡黃色液體；LCMS (ESI, m/z): 407.1 $[M+H]^+$。

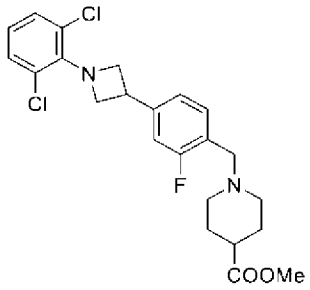
**【0391】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(23-c)。**




**23-c**

藉由遵循合成**18-c**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 307.1 $[M+H]^+$。

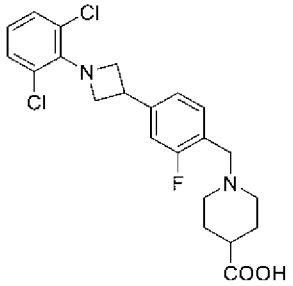
**【0392】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(23-d)。**




**23-d**

藉由遵循合成**18-d**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 451.0 $[M+H]^+$。

**【0393】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(23)。**

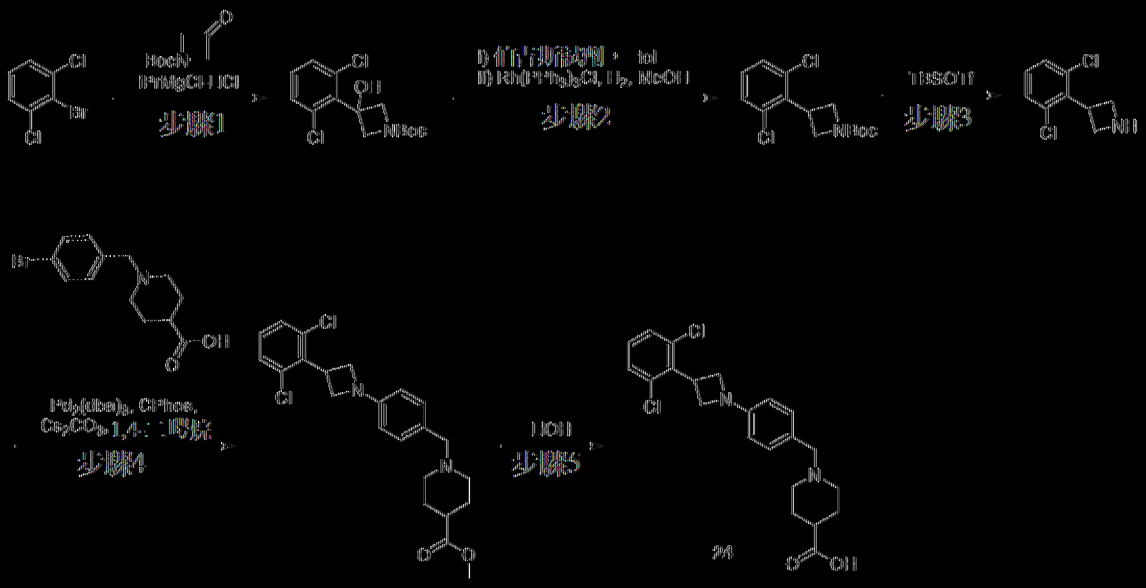



**23**

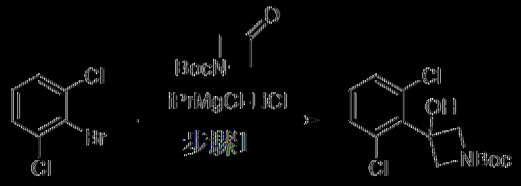
藉由遵循合成**18**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 437.0 $[M+H]^+$ ; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.21 (d, $J$ = 8.00 Hz, 2H), 6.75 (t, $J$ = 8.00 Hz, 1H), 4.93-

4.91 (m, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.79-3.83 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H)。

[0394] 實例S24. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(24)



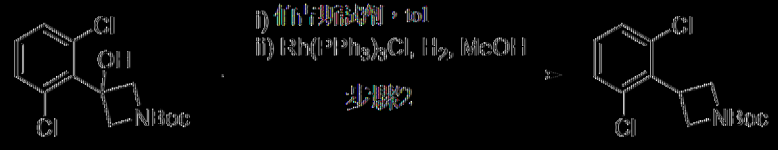

[0395] 合成3-(2,6-二氯苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。




在-78℃下在氮氣氛圍下向2-溴-1,3-二氯苯(3.0 g，13.28 mmol，1.00當量)於無水THF (20 mL)中之溶液中添加iPrMgCl·LiCl (1.3 M於THF中，20.4 mL，26.56 mmol，2.00當量)。在-78℃下攪拌所得混合物3 h。隨後添加3-側氧基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，26.56 mmol，2.00當量)於無水THF (5.0 mL)中之溶液。使反應物緩慢升溫至室溫且在室溫下再攪拌12 h。將反應物用$NH_4Cl$水溶液(20 mL)淬滅且用醚(2×25 mL)萃取。將合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，且經無水$Na_2SO_4$乾燥並真空濃縮。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM $NH_4HCO_3$)/ACN，80/20溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(2,6-二氯苯基)-3-羥基吖丁

啶-1-甲酸[3級]酯(2.0 g，47%)。LCMS (ESI, m/z): 318 [M+H]+。

[0396] 合成3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[3級]酯。



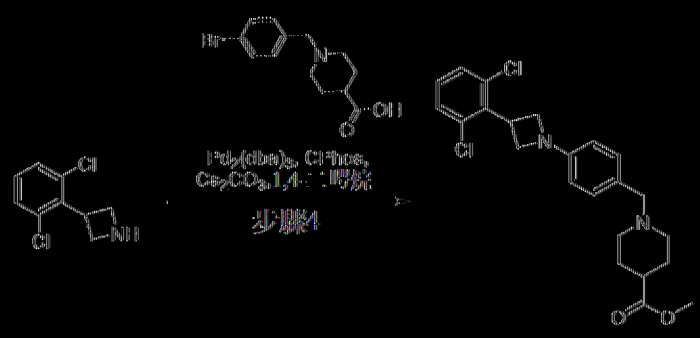

向3-(2,6-二氯苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸[3級]酯(2.0 g，6.290 mmol，1.00當量)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加有機鹼試劑(2.2 g，9.430 mmol，1.50當量)。在110℃下攪拌反應物12 h。LCMS顯示起始物質完全消耗。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇(20 mL)中，且添加$Rh(PPh_3)_3Cl$ (1.1 g，1.250 mmol，2.00當量)。在50℃下在氫氣氣圍下攪拌所得混合物12 h。LCMS顯示反應完成。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM $NH_4HCO_3$/ACN，30/70溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[3級]酯(560 mg，30%)。LCMS (ESI, m/z): 302 [M+H]+。

[0397] 合成3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶。



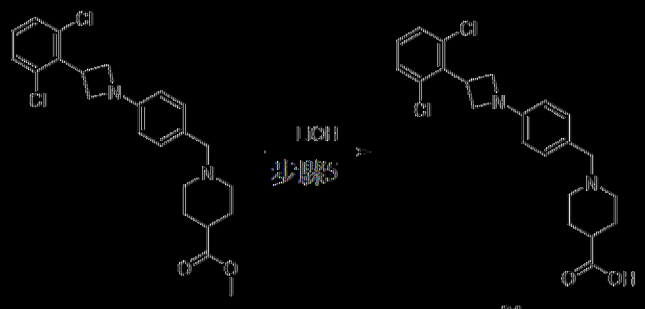

向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[3級]酯(300 mg，0.990 mmol，1.00當量)於DCM (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (0.3 mL，1.99 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌反應物1 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。粗物質3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, m/z): 202 [M+H]+。

[0398] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(150 mg，0.740 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸(278 mg，0.890 mmol，1.20當量)、CPhos (22 mg，0.150 mmol，0.20當量)、$Pd_2(dba)_3$ (67 mg，0.070 mmol，0.10當量)及$Cs_2CO_3$ (725 mg，2.230 mmol，3.00當量)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物12 h。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由C18矽膠急驟管柱層析(用水(5 mM $NH_4HCO_3$/ACN，10/90溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(230 mg，71%)。LCMS (ESI, m/z): 433 [M+H]+。

[0399] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(24)。




24

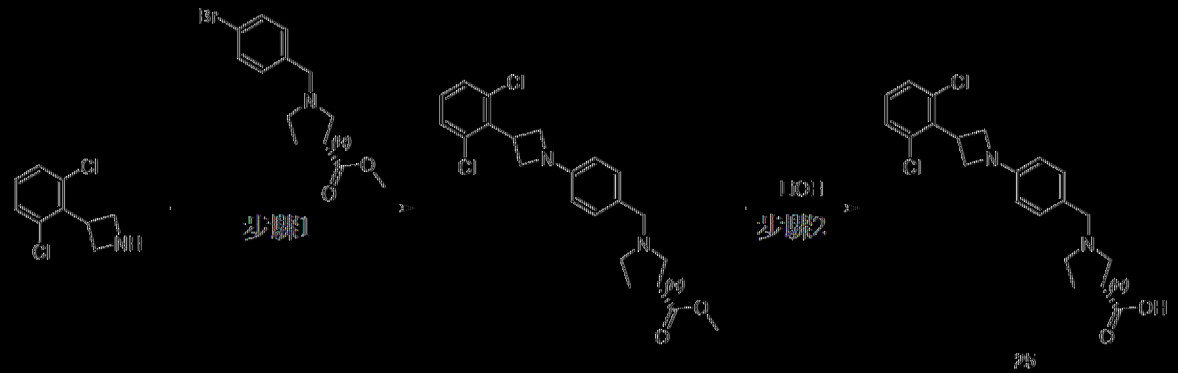
向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(220 mg，0.510 mmol，1.00當量)於THF (2.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (42 mg，1.02 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌反應物12 h。LCMS顯示反應完成。藉由逐滴添加乙酸將反應物酸化至pH 5-6，且

減壓濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30×150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$ + 0.1% $NH_3·H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內15% B至45% B，254/220 nm；RT：7.82 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(54.6 mg，25%)。

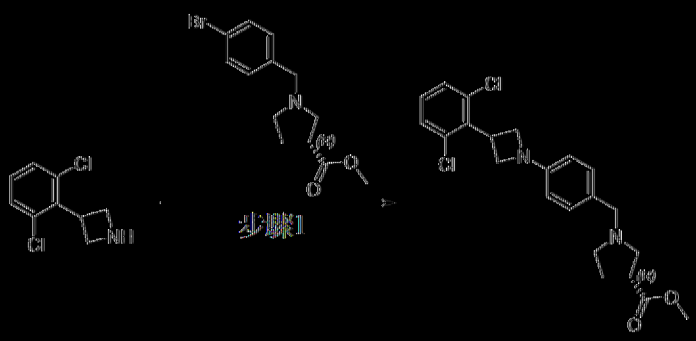
|0400| $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.45 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.42 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)。

|0401| LCMS (ESI, *m/z*): 419 [M+H]$^+$。分析條件：L-column3 C18，3.0×30 mm，2.0 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：1.50 mL/min；梯度：1.85 min內10% B至60% B，0.45 min內60% B至95% B，保持於95% B達0.5 min，0.03 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.587 min。

實例S25. (R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸

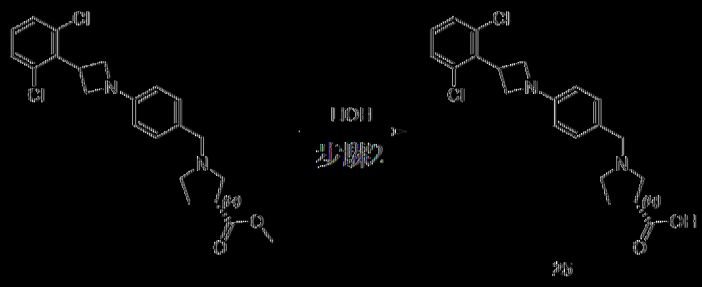



|0402| 合成(R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。




[0403] 向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(50 mg，0.250 mmol，1.00當量)於*t*BuOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加(R)-1-(4-溴苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(148 mg，0.490 mmol，2.00當量)、BrettPhos Pd G3 (23 mg，0.020 mmol，0.10當量)及$K_2CO_3$ (171 mg，1.24 mmol，5.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈灰白色固體之(R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(31 mg，29%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 419 [M+H]$^+$。

[0404] 合成(R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(25)。




25

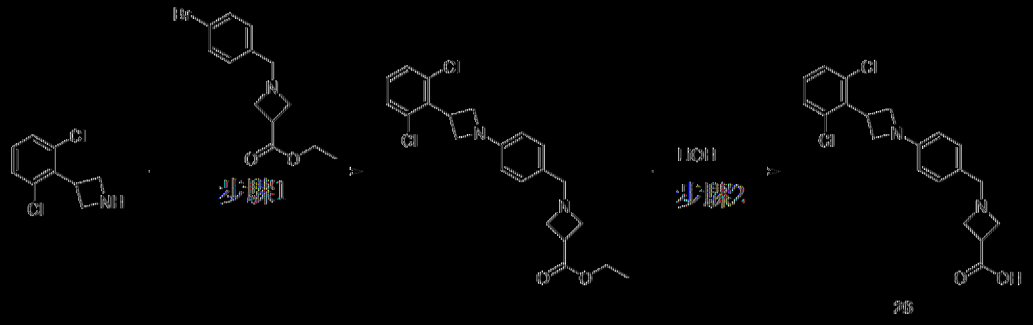
向(R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(31 mg，0.070 mmol，1.00當量)於THF (3 mL)及水(0.6 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (9 mg，0.220 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，

30×100 mm，5 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內47% B至67% B；波長：254/220 nm；RT：6.53 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之(R)-1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(7.6 mg，25%產率)。

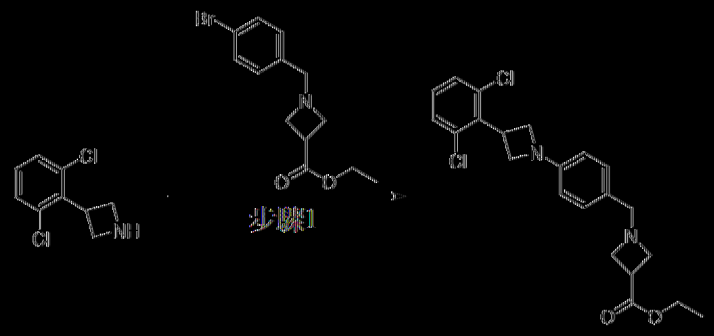
[0405] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.46 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.42 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.99 (t, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 3.43 (d, $J$ = 2.8 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H)。

[0406] LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：HALO C18 3.0×30 mm，2.7 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)；流動速率：1.50 mL/min；梯度：2.10 min內5% B至60% B，0.30 min內60% B至100% B，保持100% 0.40 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.704 min。

實例S26. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(26)

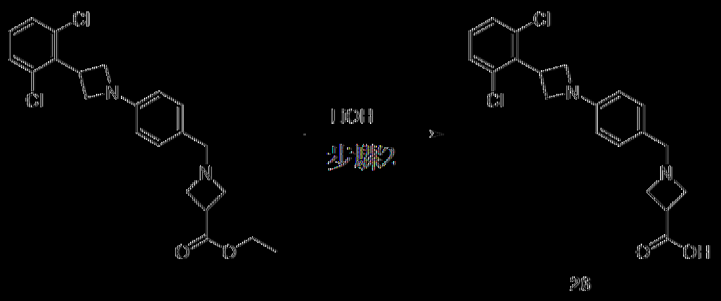



[0407] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯。




向1-(4-溴苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(120 mg，0.400 mmol，1.00當量)及3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(81 mg，0.400 mmol，1.00當量)於tBuOH (4 mL)中之攪拌溶液中添加BrettPhos Pd G3 (36 mg，0.040 mmol，0.10當量)及$K_2CO_3$ (166 mg，1.210 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(60 mg，35%產率)。LCMS (ESI, m/z): 405[M+H]+。

[0408] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(26)。




26

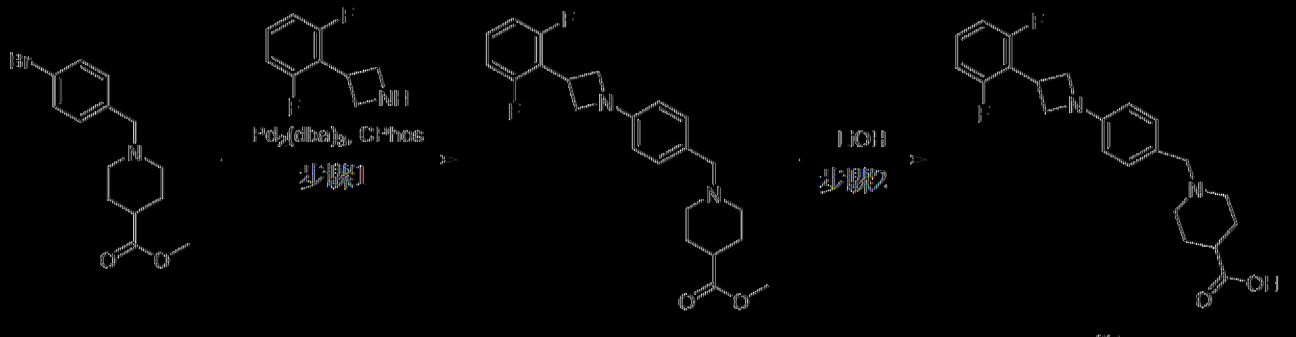
向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸乙酯(60 mg，0.140 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (18 mg，0.430 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，

30×100 mm，5 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內28% B至45% B；波長：254/220 nm；RT：7.93 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(20.5 mg，36%產率)。

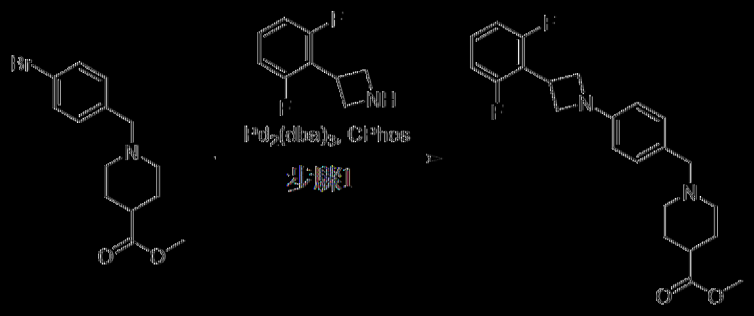
[0409] $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.23-4.14 (m, 4H), 4.07-4.04 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 1H)。

[0410] LCMS (ESI, m/z): 391 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：HALO C18管柱3.0×30 mm，2.0 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)；流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.80 min內5% B至60% B，0.15 min內60% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.15 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.483 min。

實例S27. 1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(27)

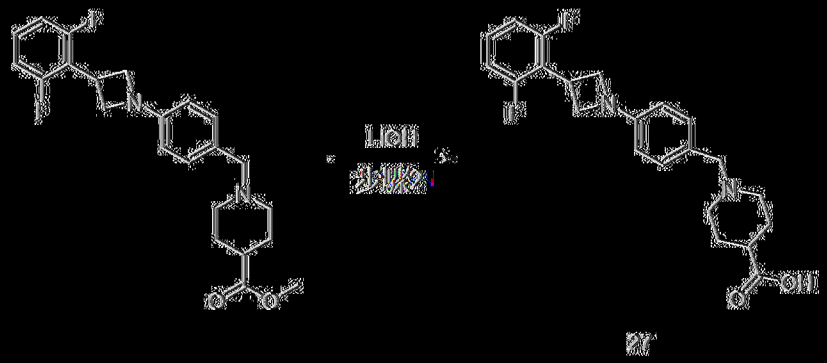



[0411] 合成1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶(80 mg，0.470 mmol，1.00當量)及1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(162 mg，0.520 mmol，1.10當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (43 mg，0.050 mmol，0.10當量)、CPhos (41 mg，0.090 mmol，0.20當量)及$Cs_2CO_3$ (153 mg，0.470 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌混合物16 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈淡黃色油狀物之1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，79%產率)。LCMS (ESI, m/z): 401 [M+H]+。

[0412] 合成1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(27)。




27

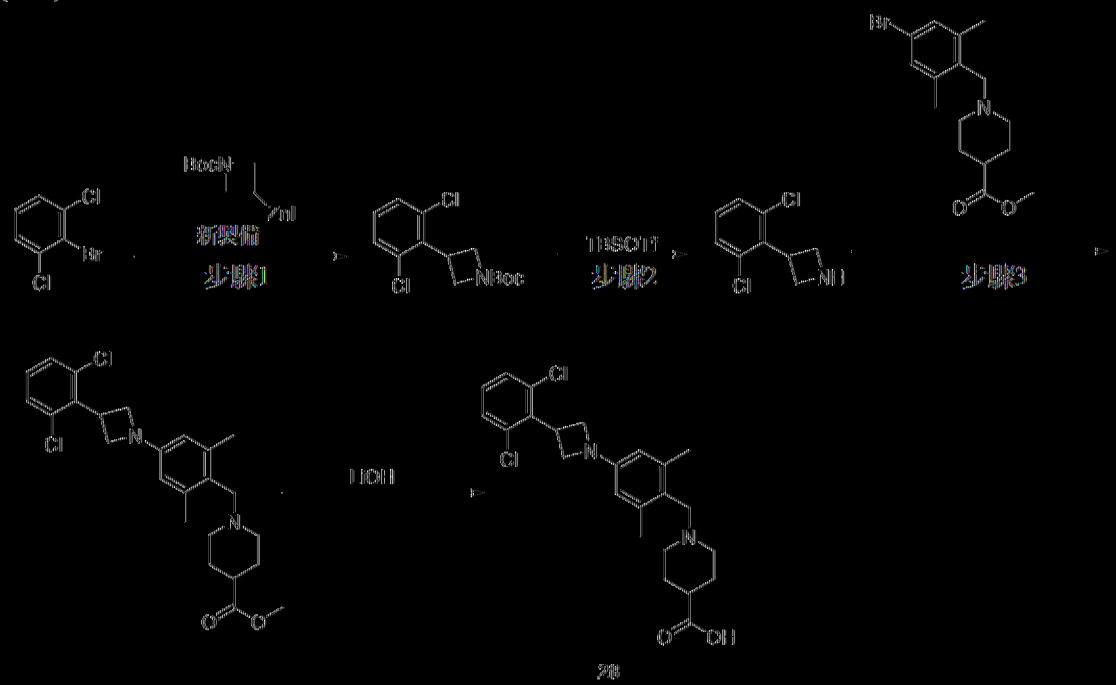
[0413] 向1-(4-(3-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，0.370 mmol，1.00當量)於THF (2 mL)及水(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (47 mg，1.12 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌混合溶液16 h。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，

19×150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內57% B至66% B；254/210 nm；RT：5.68 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(55.9 mg，38%產率)。

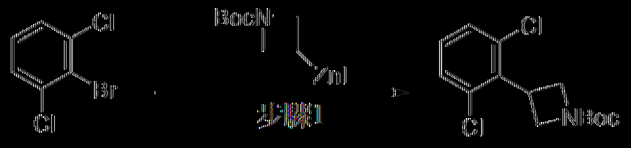
[0414] LCMS (ESI, m/z): 387 [M+H]+。分析條件：管柱：Poroshell HPH-C18，3.0×50 mm，2.7 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：乙腈，流動速率：1.20 mL/min；梯度：1.70 min內10% B至45% B，0.30 min內45% B至95% B，保持於95%達0.70 min，0.10 min內95% B至10% B；254 nm；RT：1.607 min。

[0415] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.46-6.42 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 3H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H)。

實例S28. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(28)



[0416] 合成3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[級]酯。



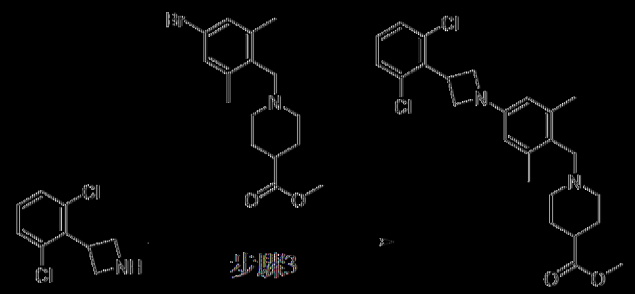

向2-溴-1,3-二氯苯(1.05 g，4.65 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加(1-[級]氧羰基吖丁啶-3-基)碘鋅(7.29 g，20.9 mmol)、(o-tol)$_3$P (245 mg，0.930 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (267 mg，0.460 mmol)在80℃下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液(60 mL)稀釋且用EtOAc (3×40 mL)萃取。將有機層合併且經$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠急驟層析(用PE/EtOAc，2/1溶離)純化粗物質，得到呈灰白色固體之3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[級]酯(320 mg，22.8%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 302 [M+H]$^+$。

[0417] 合成3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶。



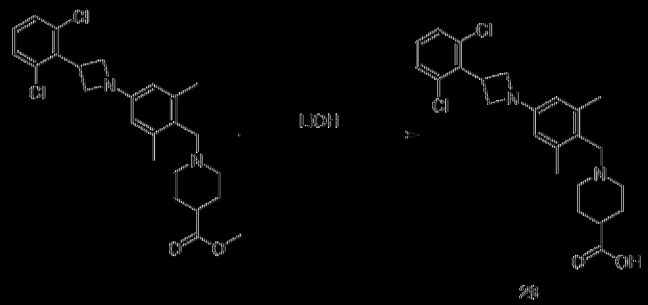

向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-甲酸[級]酯(320 mg，1.06 mmol，1.00當量)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TBSOTf (0.2 mL)。在室溫下攪拌反應物0.5 h。LCMS顯示反應完成。減壓濃縮反應混合物。藉由C18急驟管柱(用水/ACN，5/95溶離)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(170 mg，78.4%)。LCMS (ESI, *m/z*): 202 [M+H]$^+$。

[0418] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(50 mg，0.250 mmol，1.00當量)於*t*BuOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(168 mg，0.490 mmol，2.00當量)、BrettPhos Pd G3 (23 mg，0.020 mmol，0.10當量)及$K_2CO_3$ (171 mg，1.24 mmol，5.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮且藉由矽膠急驟管柱(用PE/EA，1/1溶離)純化，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(33 mg，28%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 461[M+H]+。

[0419] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(28)。




向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(33 mg，0.070 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及水(0.2 mL)中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (9 mg，0.210 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物過夜。LCMS顯示反應完成。使用乙酸將反應混合物酸化至pH 4-5，且隨後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，30×100 mm，5 μm；移動相A：水(5 mM $NH_4HCO_3$)，移動相B：

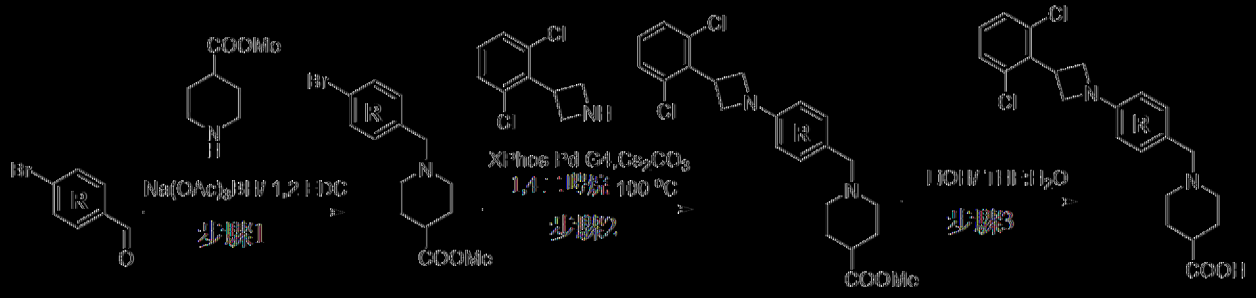
ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內28% B至45% B；波長：254/220 nm；RT：7.93 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(10.9 mg，34%產率)。

[0420] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.47 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.40 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.96 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H)。

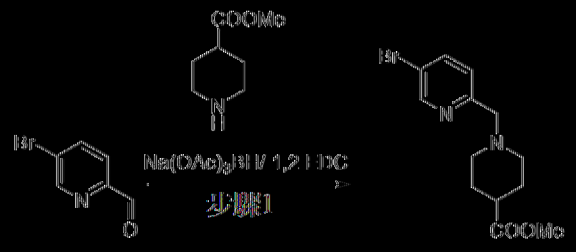
[0421] LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]$^+$。分析條件：管柱：HALO C18 3.0×30 mm，2.7 mm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：乙腈(0.05% TFA)；流動速率：1.50 mL/min；梯度：2.00 min內5% B至100% B，保持100% 0.70 min，0.05 min內100% B至5% B；254 nm；RT：1.273 min。

實例S29. 1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(29)

[0422] 通用流程：



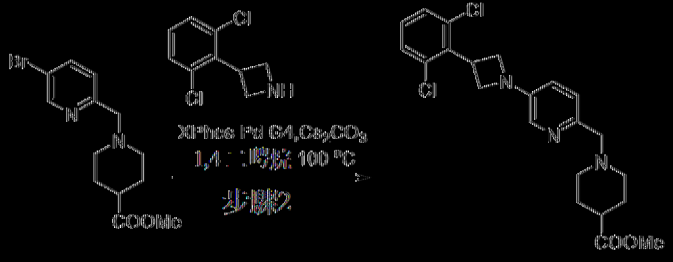

[0423] 合成1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(29-a)。




29-a

向5-溴吡啶甲醛(3 g，16.13 mmol)於無水1,2-DCE (10 mL)中之溶液中添加哌啶-4-甲酸甲酯(2.309 g，16.13 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物。10 min後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.42 g，16.13 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物。4 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且過濾。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，35.6 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 313.0, 315.0 [M, M+2H]+。

[0424] 合成1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(29-b)。

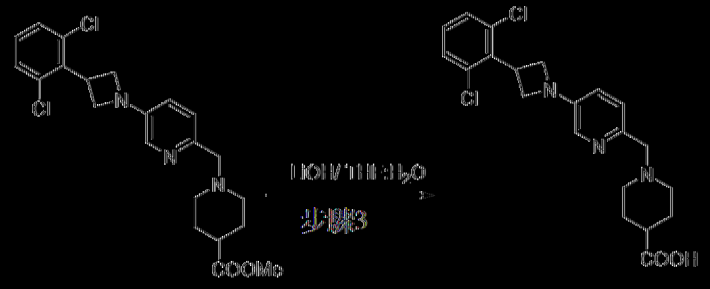



29-b

向1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.798 mmol)及3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(194 mg，0.958 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(2.395 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加附加XPhos Pd G4 (68.7 mg，0.080 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土墊過濾，用DCM:MeOH (1:1)混合物洗滌。減壓濃

縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，41.5 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 434.0 [M+H]+。

[0425] 合成1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(29)。

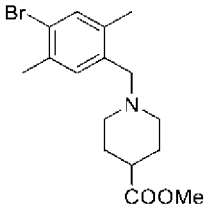



向1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.414 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (29.8 mg，1.243 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後使用乙酸藉由維持於pH ~ 4而酸化反應混合物且減壓濃縮。藉由C18矽膠上之逆相製備型HPLC (移動相A：水(10 mM甲酸銨)，移動相B：ACN；流動速率：100 mL/min；梯度：4 min內45% B至50% B；254/210 nm)純化所得殘餘物。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-((5-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(63 mg，31.8 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 420.0 [M+H]+；$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.55 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H),

1.95-1.90 (m, 2H)。

**實例S30. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(30)**

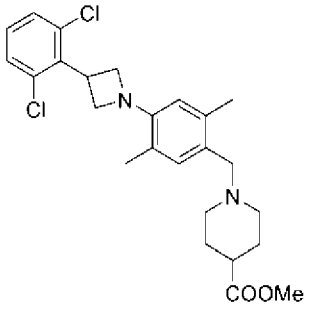
【0426】 **合成1-(4-溴-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(30-a)。**




**30-a**

藉由遵循合成**29-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 342.0 $[M+2H]^+$。

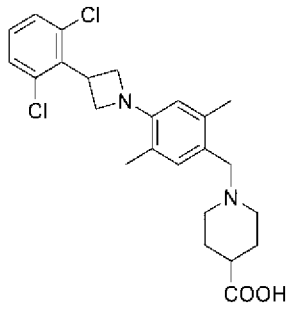
【0427】 **合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(30-b)。**




**30-b**

藉由遵循合成**29-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 462.1 $[M+H]^+$。

【0428】 **合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(30)。**

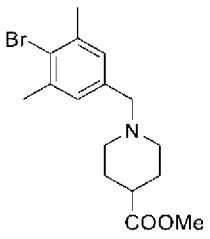


30

藉由遵循合成**29**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 445.0 $[M-H]^-$。$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.38 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 3H), 4.22-4.16 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。

**實例S31. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(31)**

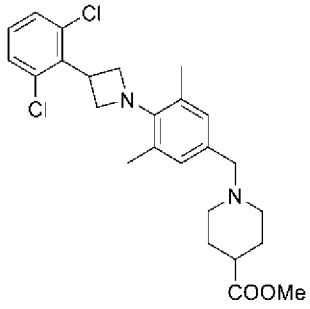
**【0429】 合成1-(4-溴-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(31-a)。**



31-a

藉由遵循合成**29-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 342.0 $[M+2H]^+$。

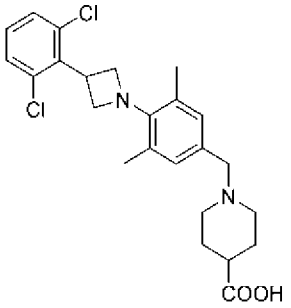
**【0430】 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(31-b)。**



31-b

藉由遵循合成**29-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 462.1 $[M+H]^+$。

**【0431】 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(31)。**

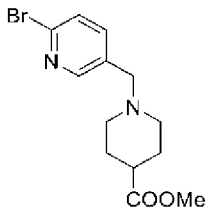


31

藉由遵循合成**29**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 445.1 $[M-H]^-$; $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.43 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H)。

**實例S32. 1-((6-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(32)**

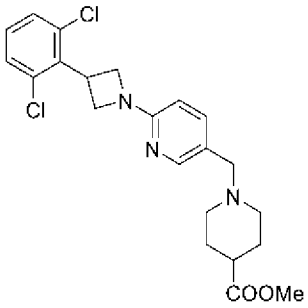
**【0432】 合成1-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(32-a)。**



32-a

藉由遵循合成**29-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 313.1, 315.0 $[M, M+2H]^+$。

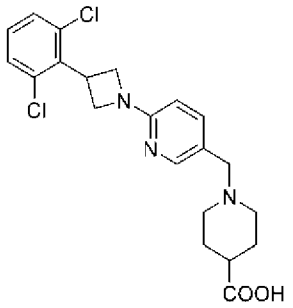
**【0433】 合成1-((6-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(32-b)。**



32-b

向3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶TFA (120 mg，0.380 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加1-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(119 mg，0.380 mmol)及碳酸銫(371 mg，1.139 mmol)。隨後將反應混合物加熱至100℃且藉由TLC及LCMS分析監測反應進程。16 h後，將反應混合物冷卻至環境溫度且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-((6-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，21.1 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 434.0 $[M+H]^+$。

**【0434】 合成1-((6-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(32)。**

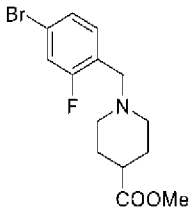


32

藉由遵循合成**29**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 418.0 $[M-H]^-$; $^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz,1H), 7.42 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.57-4.49 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H)。

**實例S33. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(33)**

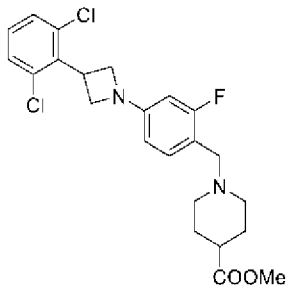
**【0435】 合成1-(4-溴-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(33-a)。**



33-a

藉由遵循合成**29-a**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 331.2 $[M+2H]^+$。

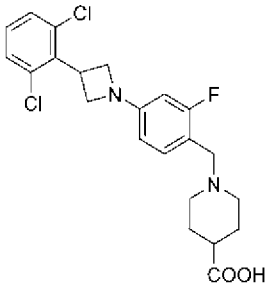
**【0436】 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(33-b)。**




33-b

【0437】藉由遵循合成**29-b**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 452.0 $[M+H]^+$。

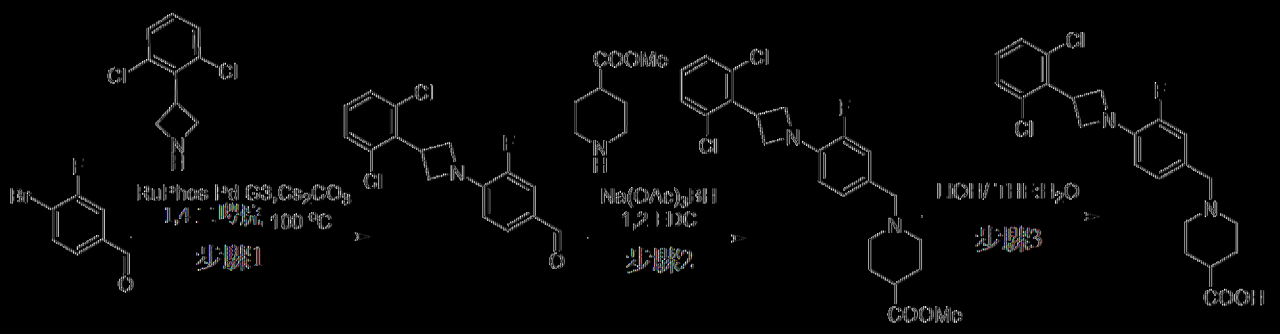
**【0438】合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-2-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(33)。**




33

【0439】藉由遵循合成**29**之通用程序合成標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 436.0 $[M-H]^-$; $^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.41 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.43-6.34 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。

**實例S34. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(34)**

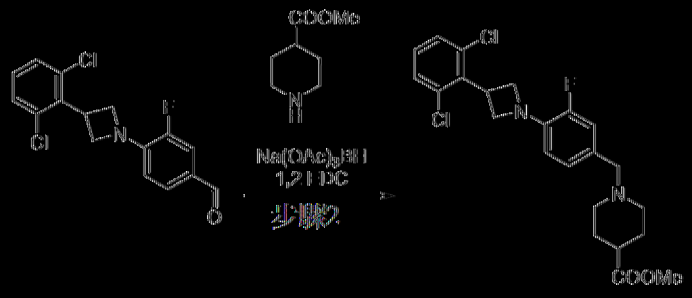



[0440] 合成4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲醛。



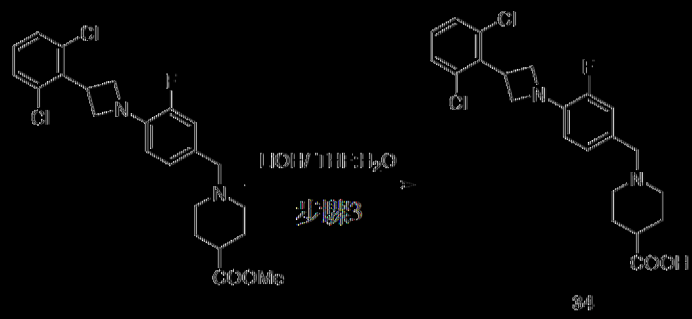

在微波小瓶中，在氮氣氛圍下向4-溴-3-氟苯甲醛(100 mg，0.493 mmol)及3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶(119 mg，0.591 mmol)於無水1,4-二噁烷中之溶液中添加碳酸銫(1.478 mmol)，之後添加Ruphos Pd G3 (41.2 mg，0.049 mmol)。將小瓶密封其在微波反應器中照射110℃。4 h後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾並用二氯甲烷洗滌。隨後真空濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-10%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲醛(80 mg，19.04 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 324.0 [M+H]+。

[0441] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲醛(80 mg，0.247 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(35.3 mg，0.247 mmol)於無水甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.014 mL，0.247 mmol)且在環境溫度下攪拌混合物。1 h後，將MP-氰基硼氫化物樹脂(78 mg，0.370 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下攪拌。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物過濾且用二氯甲烷洗滌。隨後將濾液用水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-30%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，37.5 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 452.0 [M+H]+。

[0442] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸(34)。




34

向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.177 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(12.73 mg，0.532 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物。16 h

後，LCMS分析指示起始物質完全轉化。使用乙酸藉由維持於pH = 4-5而酸化反應物且隨後減壓濃縮。藉由製備型HPLC (方法：管柱：Xselect C18 (250×19)mm，5微米 移動相A：0.1%甲酸/水 移動相B：乙腈)純化所得殘餘物。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-1-基)-3-氟苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(22.8 mg，26.5 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 435.2 $[M-H]^-$; $^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.39 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 4H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。

【0443】 LCMS條件：管柱：Kinetex XB - C18 (75×3.0) mm，2.6μm，移動相：A：5 mM甲酸銨pH 3.3:ACN (98:02)，移動相：B：5 mM甲酸銨pH 3.3:ACN (98:02)，流動速率：1.0 mL/min。

【0444】 **以下實例之LCMS方法。**

【0445】 **方法1:**管柱：Kinetex XB - C18 (75×3.0)mm，2.6 μm；移動相A：5 mM甲酸銨pH 3.3：ACN (98:02)；移動相B：ACN:緩衝液(98:02)；流動速率：1.0 ml/min。

【0446】 **方法2**：管柱：XBridge C8 (50×4.6mm) 5 μm；移動相A：0.1% TFA/$H_2O$；移動相B：0.1% TFA/ACN；流動速率：1.5 ml/min。

【0447】 **方法3**：管柱：Aquity Uplc BEH C18 (50×3.0)mm，1.7 μm；移動相：A：0.1% FA/水；移動相：B：0.1% TFA/CAN；流動速率：1.0 ml/min。

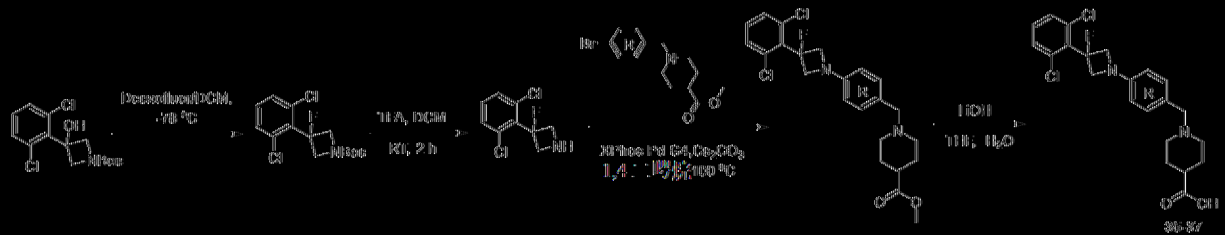
【0448】 **方法4**：管柱：Aquity BEH C18 (50×3.0)mm，1.7 μm；移動相A：5 mM甲酸銨pH 3.3 :ACN (98:02)；移動相B：ACN:緩衝液

(98:02)；流動速率：0.7 ml/min。

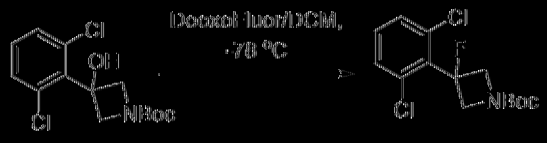
[0449] 方法5：管柱：XSELECT CSH C18(50×4.6mm) 5 μm，移動相A：0.1% FA/$H_2O$，移動相B：ACN，流動速率：1.5 ml/min。

[0450] 方法6：管柱：XBridge C8 (50×4.6mm) 3.5 μm，移動相A：0.1% FA/$H_2O$，移動相B：ACN，流動速率：1.5 ml/min。

[0451] 獲得化合物35-37之通用途徑

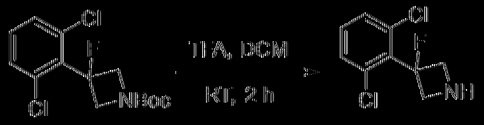



[0452] 合成3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。




在-75℃下向3-(2,6-二氯苯基)-3-羥基吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，5.66 mmol)於無水DCM (20 mL)中之溶液中添加Deoxo-Fluor (4.99 mL，8.49 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。隨後將反應物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取，用水(3×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，3.44 mmol，60.7 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 220.0 [M-100]+。

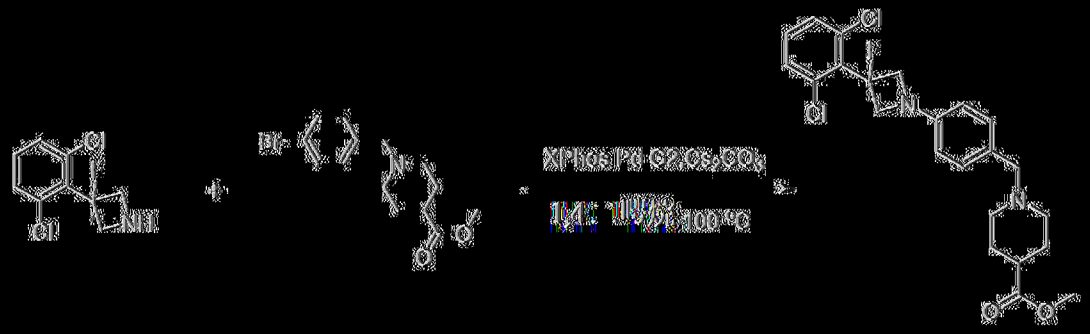
[0453] 合成3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶。




在0℃下向3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.12

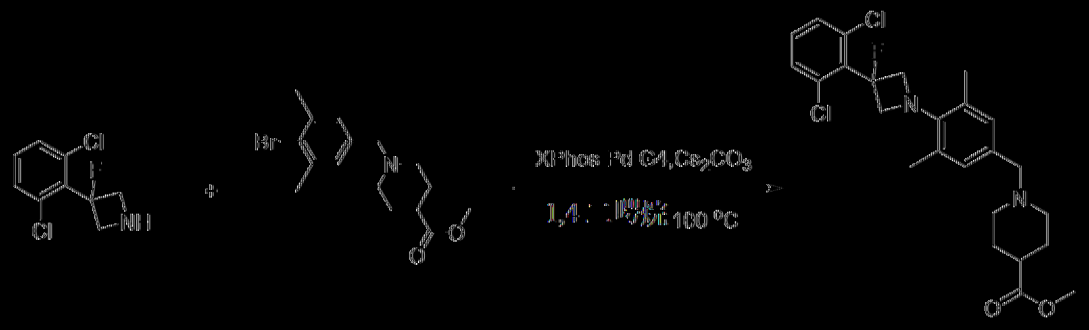
mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.390 mL，31.2 mmol)。使混合物升溫，在環境溫度下攪拌且藉由TLC監測反應進程。1 h後，減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈TFA鹽形式的呈白色固體之3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶(690 mg，70%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 220.0 [M+H]+。

[0454] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



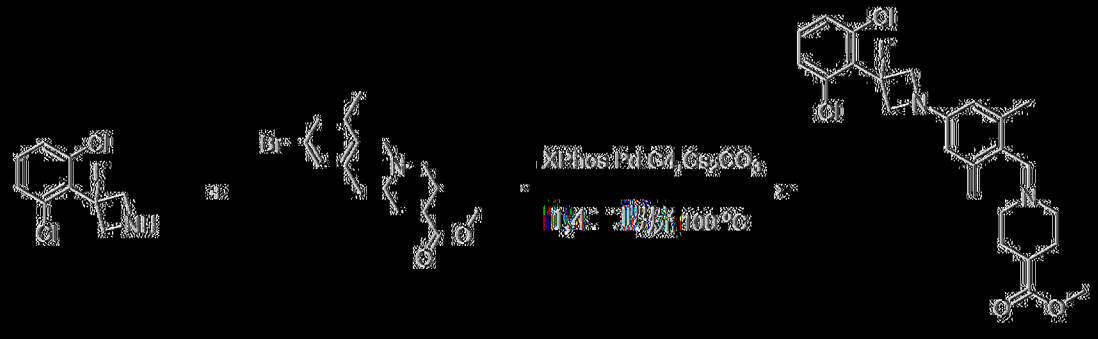

向1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(148 mg，0.475 mmol)及3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶(150 mg，0.475 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(387 mg，1.186 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加XPhos Pd G2 (37.3 mg，0.47 mmol)且加熱至100℃.16 h後，TLC分析指示起始物質之完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮合併之濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(90 mg，42 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 309.0 [M-142]+。

[0455] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-溴-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.735 mmol)及1-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(232 mg，0.735 mmol)於無水1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中添加碳酸銫(718 mg，2.204 mmol)。用氬氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加XPhos Pd G4 (63.2 mg，0.073 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質之完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，42.6 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 336.0 [M-142]+。

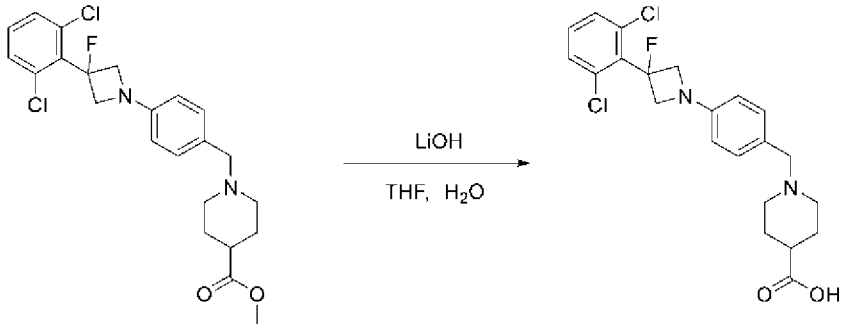
[0456] 合成1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.588 mmol)及1-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(186

mg，0.588 mmol)於無水1,4二噁烷(4 mL)中之溶液中添加碳酸銫(575 mg，1.763 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加XPhos Pd G4 (25.3 mg，0.029 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質之完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，60.3 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 336.0 [M-142]$^+$。

**【0457】 實例S35. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(35)**

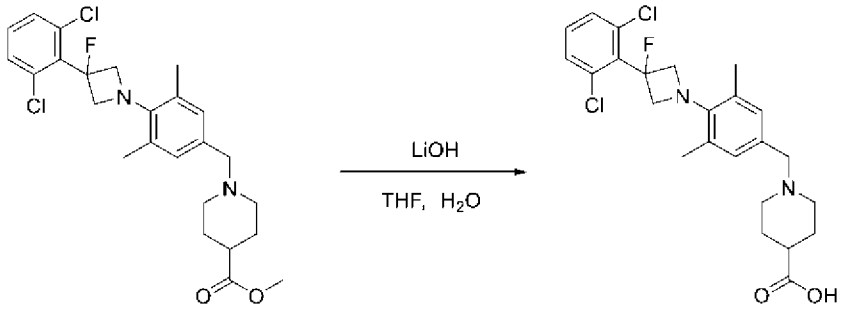



35

向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.177 mmol)於THF (2 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (22.31 mg，0.532 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後用乙酸將反應混合物酸化，且減壓濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)，管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米，移動相A：0.1%甲酸/水，移動相B：乙腈。收集且

凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-苯甲基)哌啶-4-甲酸(11 mg，12.67 %產率，99.2%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.50 (d, $J$ = 7.50 Hz, 2H), 7.40 (t, $J$ = 7.40 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 7.34 Hz, 2H), 6.69 (d, $J$ = 6.72 Hz, 2H), 4.82-4.69 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.03 (d, $J$ = 2.06 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H)。2H與MeOD溶劑信號峰合併。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 435.3 $[M]^-$。

**【0458】 實例S36. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)-哌啶-4-甲酸(36)**

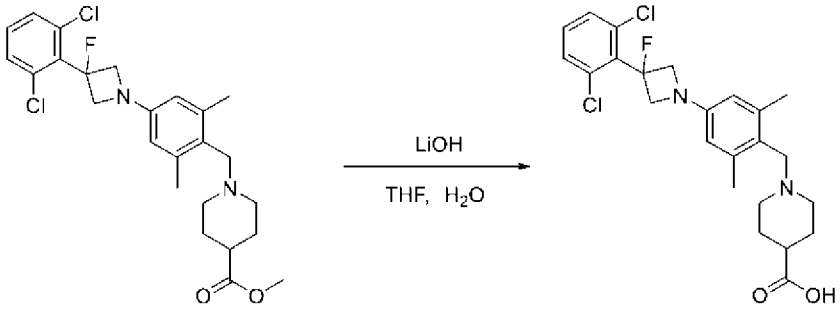



36

向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，0.313 mmol)於THF (4 mL)及$H_2O$ (1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (39.4 mg，0.939 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。用乙酸將反應混合物酸化，且減壓濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(50:50)，管柱：Xselect C18 (250×19)mm，5微米，移動相A：10 mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(11 mg，12.67 %產率，99.5%純

度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), , 6.99 (s, 2H), 5.03-4.94 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H),4.07 (s, 2H), 2.96 (m, 2H),2.40 (s, 7H), 2.05 (s, 2H), 1.84 (s, 1H)。2H與MeOD溶劑信號峰合併。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 465.2 $[M]^-$。

**【0459】 實例S37. 1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(37)**

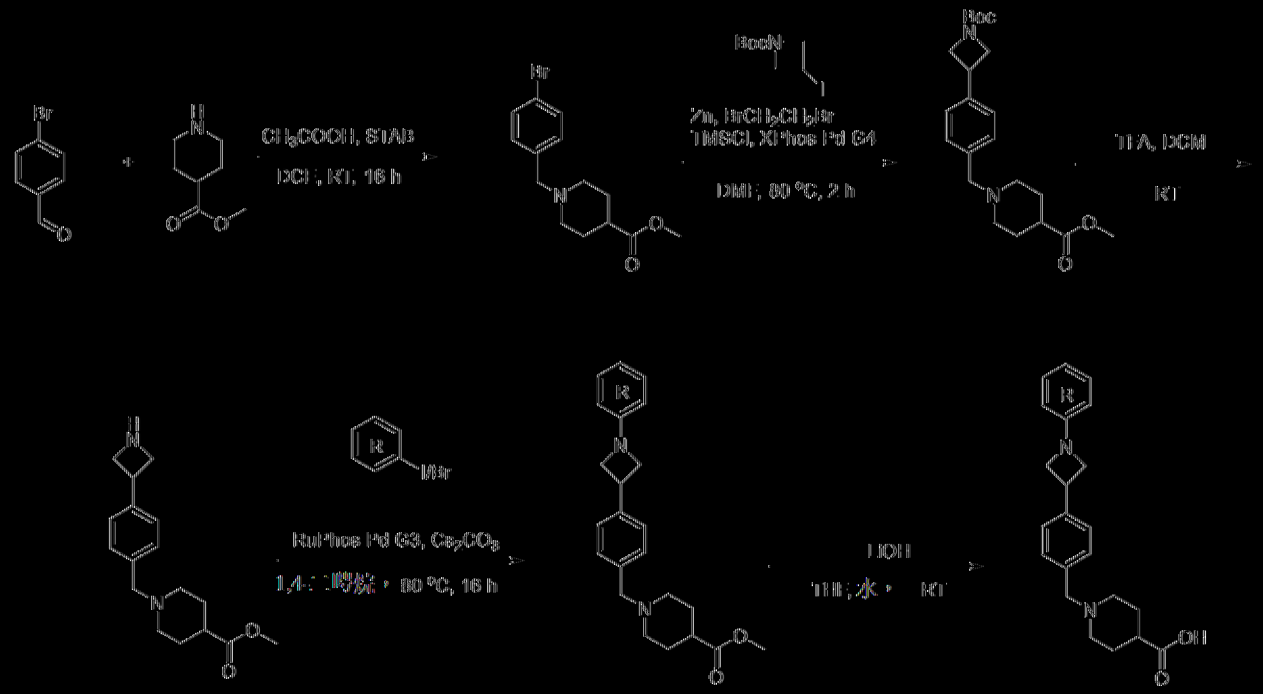



37

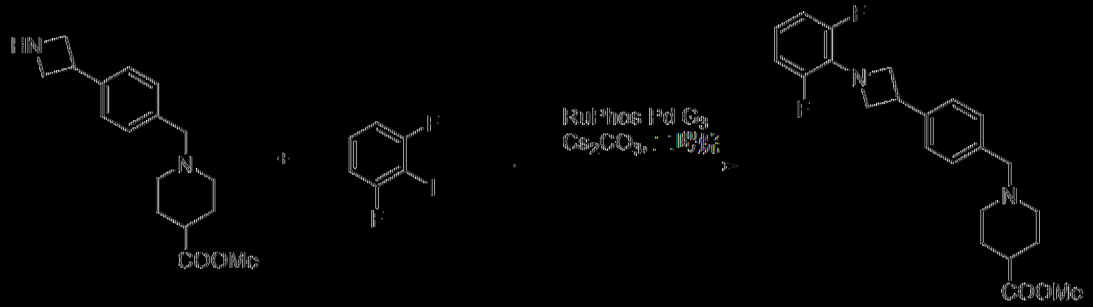
向1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，0.313 mmol)於THF (4 mL)及$H_2O$ (1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (39.4 mg，0.939 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後使用乙酸將反應混合物酸化，且減壓濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(50:50)，管柱：Xselect C18 (250×19)mm，5微米，移動相A：10 mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(3-(2,6-二氯苯基)-3-氟吖丁啶-1-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(32 mg，0.062 mmol，19.77 %產率，98.4%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (d, $J$ = 7.50 Hz, 2H),7.40 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.44

(d, $J$ = 4.47 Hz, 1H), 4.38 (d, $J$ = 4.40 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.42 (s, 7H), 2.05 (d, $J$ = 2.08 Hz, 2H),1.89 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 465.0 [M]⁺。

[0460] 獲得化合物38-43之通用途徑



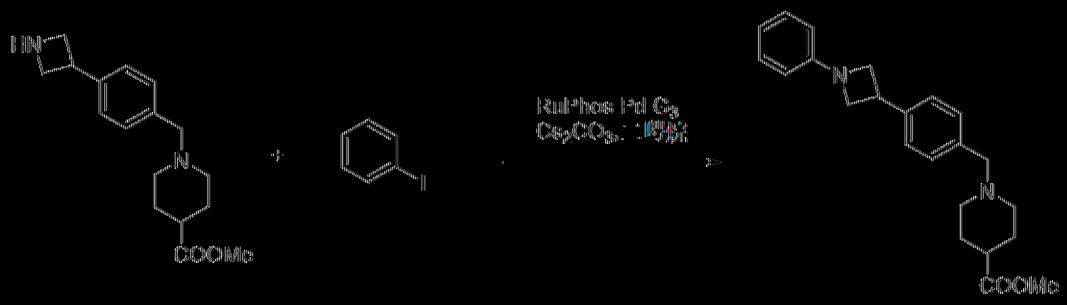

[0461] 合成1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.040 mmol)及1,3-二氟-2-碘苯(225 mg，0.936 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (847 mg，2.60 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (87 mg，0.104 mmol)。加熱至95℃。16

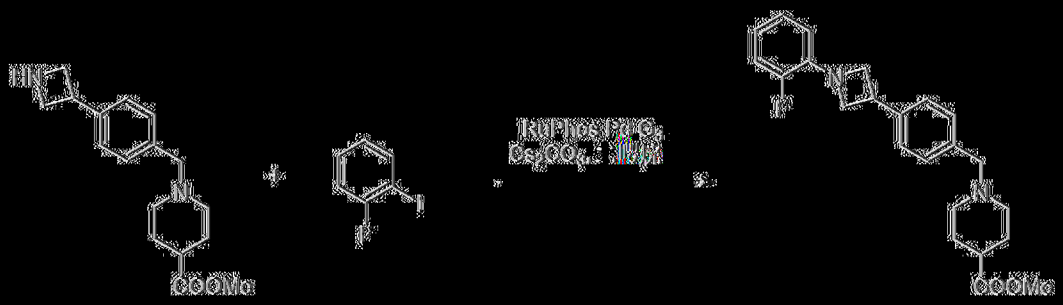
h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230 400目)，用20 50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1 (4 (1 (2,6 二氟苯基)吖丁啶 3 基)苯甲基)哌啶 4 甲酸甲酯(100 mg，23%產率)；LCMS方法5，LCMS (ESI, m/z): 400.6 [M+H]+。

[0462] 合成1 (4 (1 苯基吖丁啶 3 基)苯甲基)哌啶 4 甲酸甲酯。



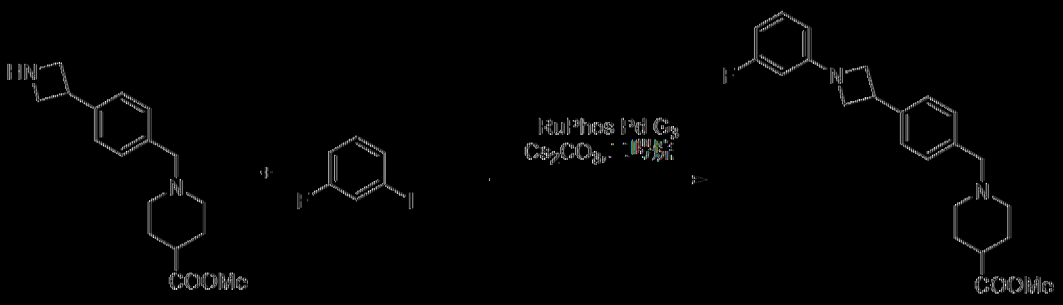

在氮氣下，向1 (4 (吖丁啶 3 基)苯甲基)哌啶 4 甲酸甲酯，TFA (300 mg，0.746 mmol)及碘苯(152 mg，0.746 mmol)於無水1,4 二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(607 mg，1.864 mmol)，之後添加碘苯(152 mg，0.746 mmol)。隨後將反應混合物加熱至95℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至環境溫度且經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌矽藻土墊。隨後減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230 400目)，用0 50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡棕色膠狀物之1 (4 (1 苯基吖丁啶 3 基)苯甲基)哌啶 4 甲酸甲酯(110 mg，37.2%)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 365.2 [M+H]+。

[0463] 合成1 (4 (1 (2 氟苯基)吖丁啶 3 基)苯甲基)哌啶 4 甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.694 mmol)及1-氟-2-碘苯(139 mg，0.624 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (565 mg，1.734 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.1 mg，0.069 mmol)。加熱至95℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾。用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(60-120目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，18%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 382.8.0 [M+2H]+。

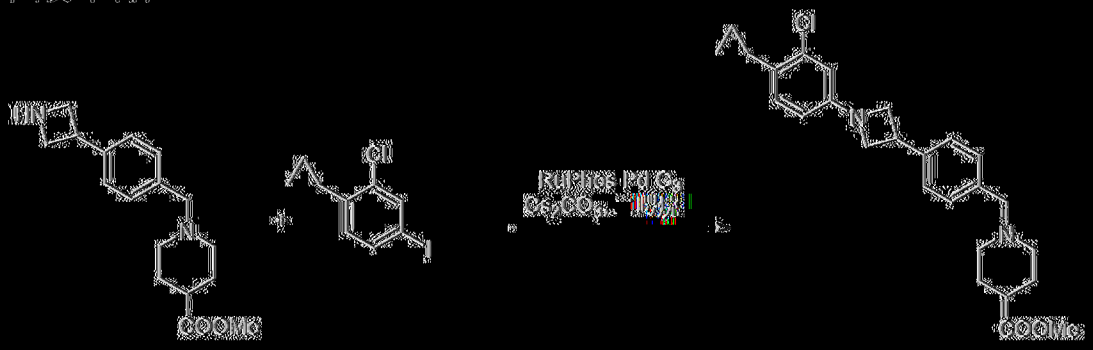
[0464] 合成1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，1.040 mmol)及1-氟-3-碘苯(208 mg，0.936 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (847 mg，2.60 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (87 mg，0.104 mmol)。加熱至95℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經

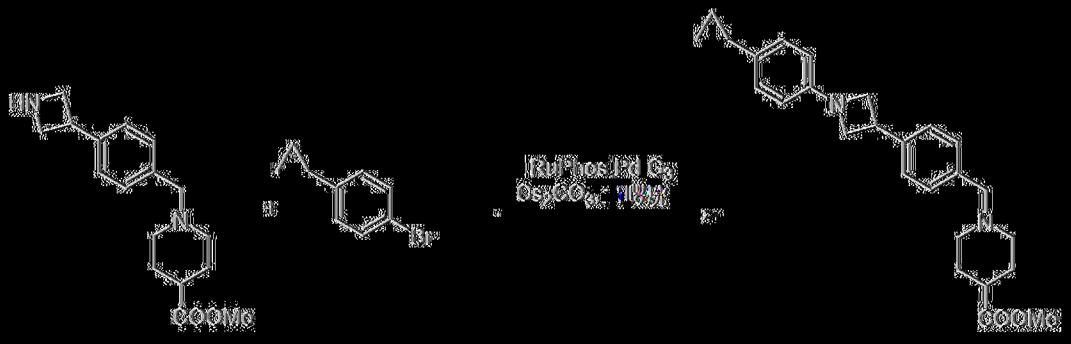
矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用20-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(142 mg，35%產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 383.2 [M+H]+。

[0465] 合成1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



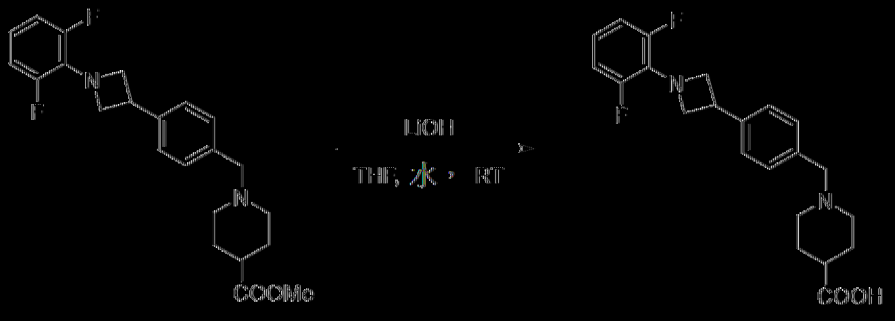

向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(207 mg，0.718 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-氯-1-環丙基-4-碘苯(200 mg，0.718 mmol)及碳酸銫(468 mg，1.436 mmol)。使反應混合物真空脫氣，用氮氣回填。10 min後，添加Ruphos Pd G3 (60.1 mg，0.072 mmol)，將混合物加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯洗滌。隨後減壓濃縮濾液，將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)中並用冰冷水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮。隨後藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用30-70%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗物質，得到呈黃色半固體之1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(90 mg，28%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 439.3 [M+H]+。

[0466] 合成1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (150 mg，0.373 mmol)及1-溴-4-環內基苯(66.1 mg，0.335 mmol)於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(304 mg，0.932 mmol)，之後添加Ruphos Pd G3 (31.2 mg，0.037 mmol)。使反應混合物真空脫氣且用氮氣回填，隨後在氮氣氛圍下加熱至90℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌。隨後減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之1-(4-(1-(4-環內基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(53 mg，34.1%)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 405.3 [M+H]+。

[0467] 實例S38. 1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(38)

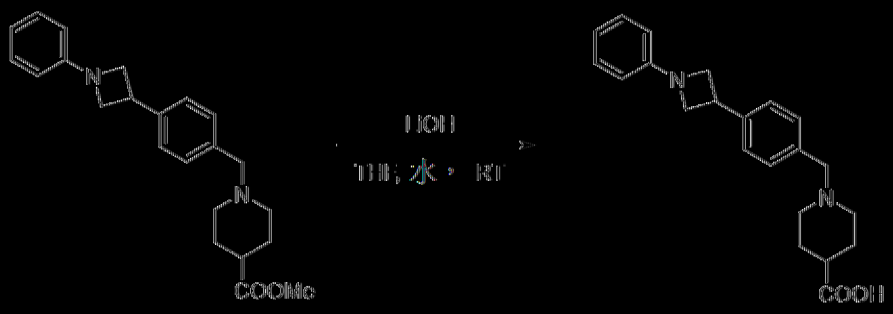



38

向1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(40 mg，0.100 mmol)於THF (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (12.57

mg，0.300 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH為5-6。將所得固體過濾且用二乙醚洗滌，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(15 mg，38.2 %產率，98.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 386.8 $[M+H]^+$。

[0468] 實例S39. 1-(4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(39)

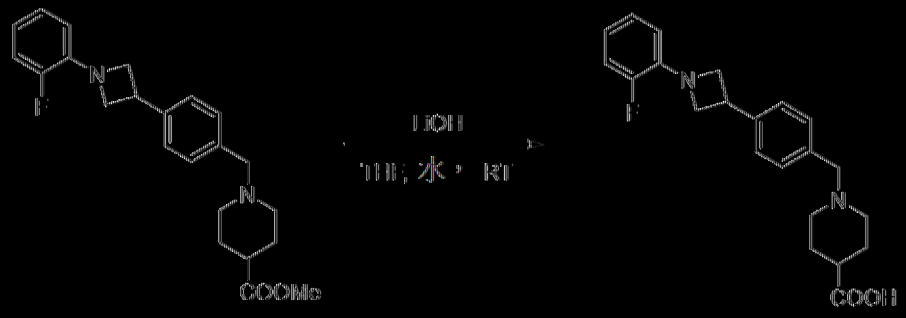



39

向1-(4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(110 mg，0.278 mmol)於THF (5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (26.6 mg，1.111 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC分析監測反應進程。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且隨後用乙酸將水層酸化至pH 4。過濾沈澱物，用二乙醚沖洗，且真空乾燥，得到呈米色固體之1-(4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(40 mg，40.2%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.33 (d, $J$ = 8Hz, 2H), 7.26 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.49 (d, $J$ = 7.6

Hz), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 351.2 [M+H]+。

[0469] 實例S40. 1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(40)

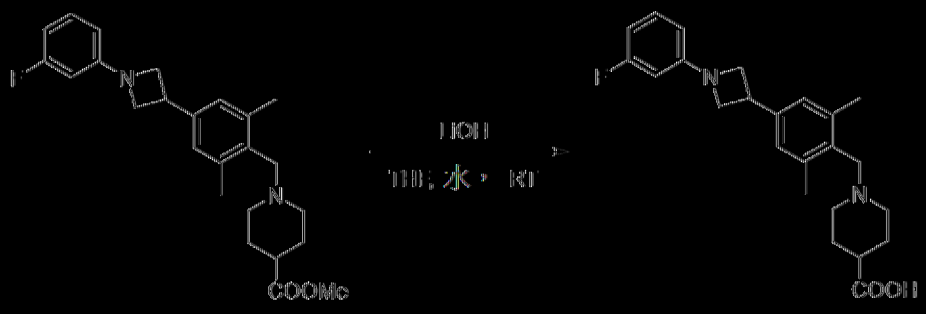



40

向1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(45 mg, 0.118 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (14.81 mg, 0.353 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米。移動相A：5mM甲酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(14 mg，0.034 mmol，28.5 %產率，99.1%純淨)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 3H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.97-1.92 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)。

LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 367.2 [M+H]+。

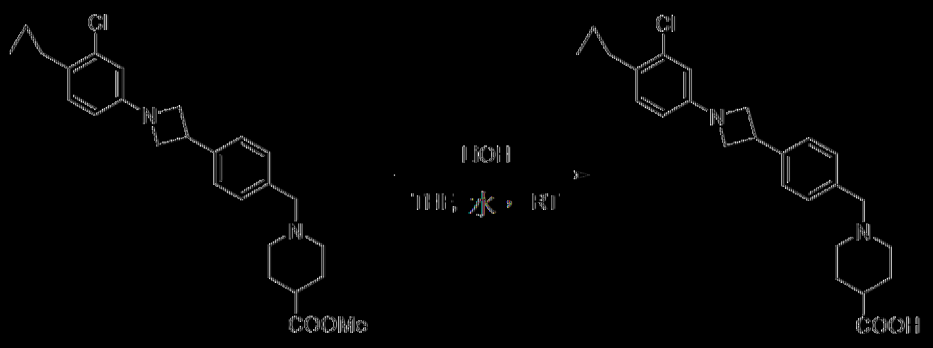
[0470] 實例S41. 1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(41)




41

向1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，0.366 mmol)於THF (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (46.1 mg，1.098 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH 5-6。濾出因此獲得之固體且用二乙醚洗滌，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(38 mg，0.102 mmol，27.9 % 產率，99.18%純淨)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.33-7.31 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 369.2 [M+H]+。

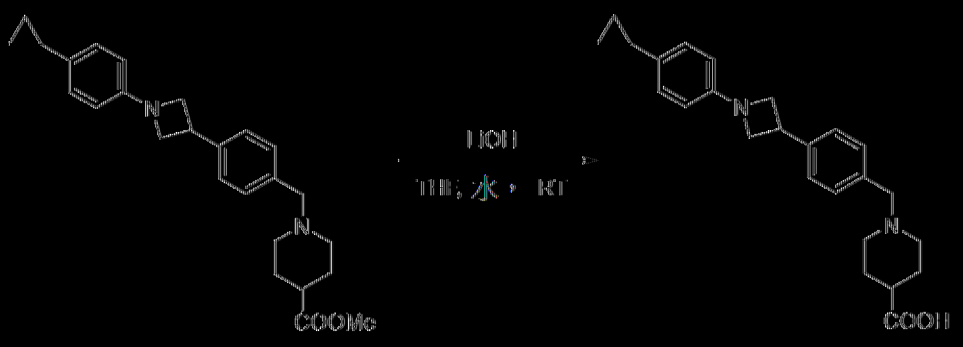
[0471] 實例S42. 1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(42)




42

向1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(90 mg，0.205 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (14.73 mg，0.615 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(17.8 mg，0.037 mmol，18.00%產率，97.7%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz, MeOD): δ 12.05 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 3.78-3.94 (m, 1H), 2.68-3.76 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 1.99-2.00 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 3H), 1.77 (d, J = 10.40 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 9.60 Hz, 2H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.55-0.58 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 425.2 [M+H]$^+$。

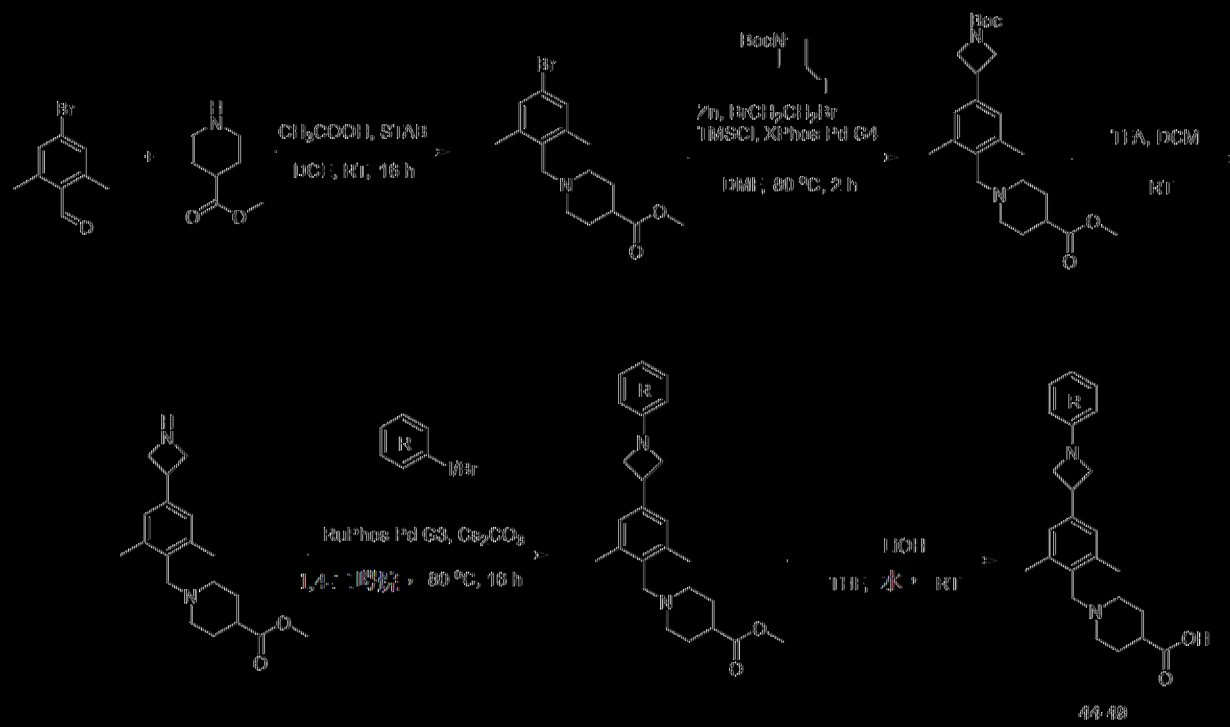
[0472] 實例S43. 1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(43)




43

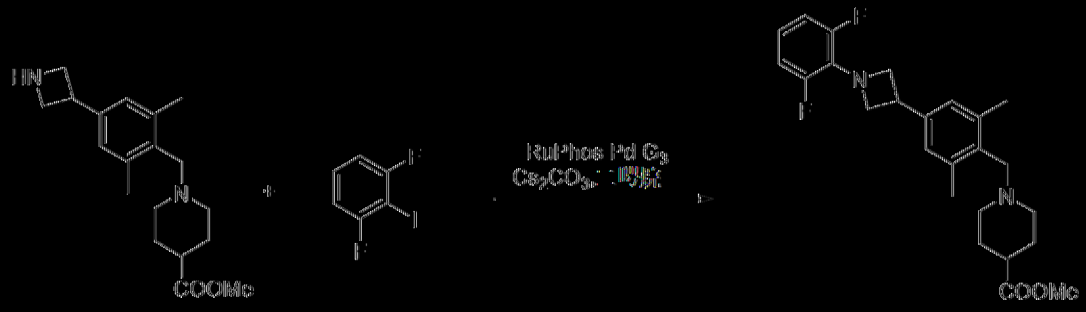
向1-(4-(1-(4-環內基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，0.124 mmol)於THF (5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (8.88 mg，0.371 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後減壓濃縮反應混合物且用二乙醚(15 mL)萃取水層。隨後用乙酸將水層酸化至pH 4且藉由過濾收集沈澱物，用二乙醚沖洗，且真空乾燥，得到呈米色固體之1-(4-(1-(4-環內基苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(24 mg，47.9%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$); δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.50-6.48 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 3H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 391.2 [M+H]$^+$。

[0473] 獲得化合物44-49之通用途徑




44-48

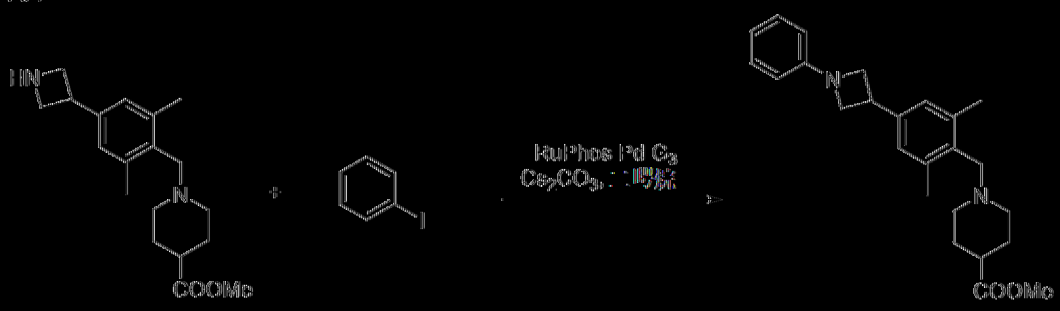
[0474] 合成1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (300 mg，0.697 mmol)及1,3-二氟-2-碘苯(201 mg，0.836 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1135 mg，3.48 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.3 mg，0.070 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)

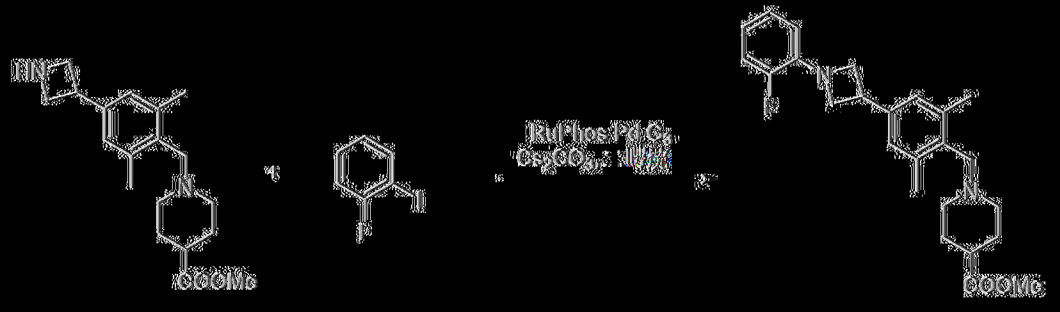
吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(190 mg，41.7 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 429.2 [M+H]+。

[0475] 合成1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (300 mg，0.697 mmol)及碘苯(171 mg，0.836 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1135 mg，3.48 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.3 mg，0.070 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-35%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，59.0%產率)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 393.3 [M+H]+。

[0476] 合成1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.948 mmol)及1-乙基-2-碘-3-甲苯(467 mg，1.896 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.84 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (79 mg，0.095 mmol)且加熱至80℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(60-120目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，41.0 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]+。

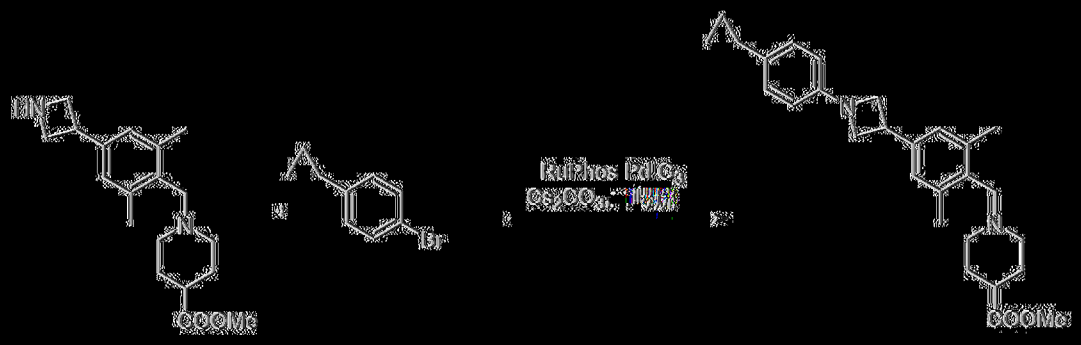
[0477] 合成1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，1.580 mmol)及1,3-二乙基-2-碘苯(493 mg，1.896 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.74 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (132 mg，0.158 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(60-120目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，

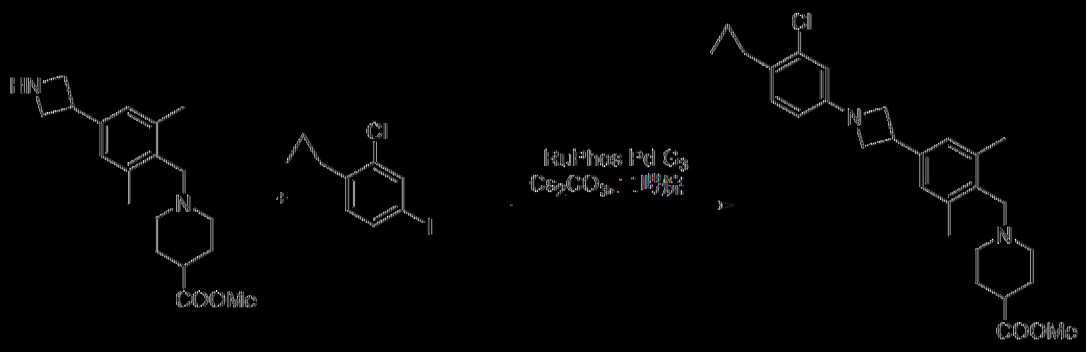
得到呈黃色固體之1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，42%產率)。LCMS方法3，LCMS (ESI, m/z): 449.2 [M+H]+。

[0478] 合成1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



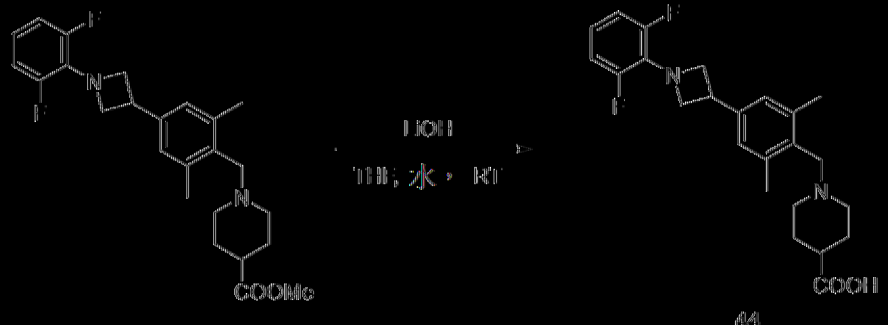

向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.162 mmol)及1-環丙基-2-碘苯(354 mg，1.452 mmol)於無水1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1135 mg，3.48 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (97 mg，0.116 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用5-30%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，31.6 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 433.2 [M+H]+。

[0479] 合成1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TEA (300 mg，0.697 mmol)及1-環內基-2-碘-3-甲苯(198 mg，0.767 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(681 mg，2.091 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.4 mg，0.070 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-(4-(1-(2-環內基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，16 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 447.2 [M+H]+。

[0480] 實例S44. 1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(44)




44

向1-(4-(1-(2,6-二氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(190 mg，0.291 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (34.8 mg，1.454 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC

監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱-1：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(55 mg，0.130 mmol，26.4%產率，97.3%純度)。$^1$H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 6.86 (s, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 415.2 [M+H]$^+$。

[0481] 實例S45. 1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(45)

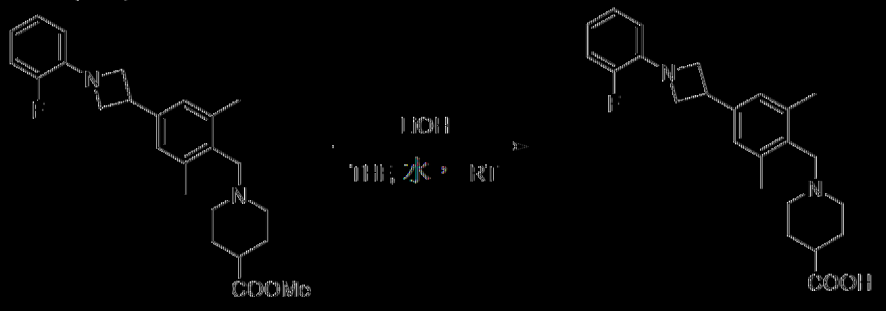



45

向1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，0.411 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (49.3 mg，2.057 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱-1：Xselect C18

(150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集目標凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(2,6-二甲基-4-(1-苯基吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(82 mg，0.193 mmol，46.9 %產率，99.9%純度)。$^1$H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 7.24-7.17 (m, 4H), 6.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 8.8 Hz, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.92-3.81 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 427.2 [M+H]$^+$。

[0482] 實例S46. 1-(4-(1-(2-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(46)

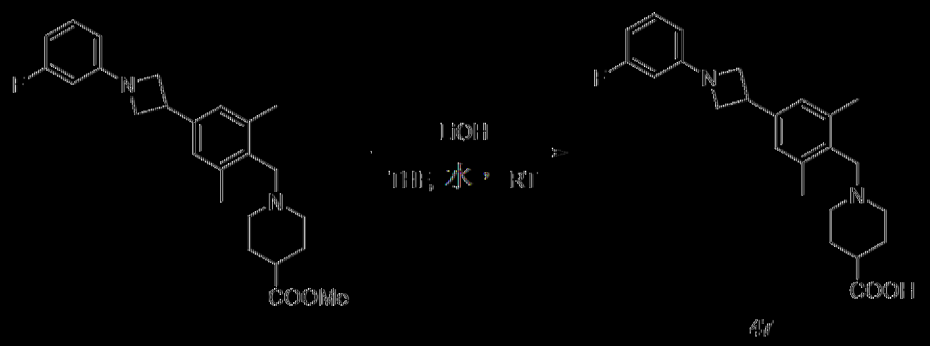



46

向1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.368 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (26.4 mg，1.104 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱1：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集目標凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(90.2

mg，0.180 mmol，49.0 %產率，93.3%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz,MeOD) : δ 7.26 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 4.45-4.75 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 4H), 3.76-3.80 (m, 1H), 2.71-2.99 (m, 4H), 2.48 (m, 8H), 2.38 (m, 4H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.20-1.24 (m, 3H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 421.2 [M+H]$^+$。

[0483] 實例S47. 1-(4-(1-(3-氟苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(47)

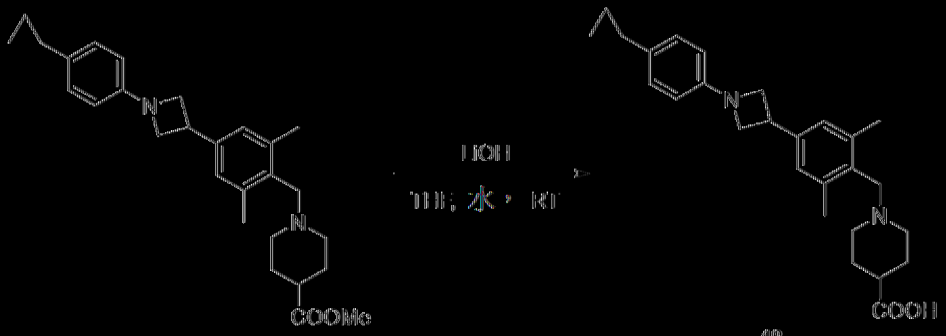



47

向1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.669 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (48.0 mg，2.006 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Xbridge C8 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(106.6 mg，0.213 mmol，31.9 %產率，96.2%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.30 (bs, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.33-3.38

(m, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.76-2.82 (m, 4H), 2.40-2.49 (m, 8H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 2H), 1.23-1.27 (m, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]+。

[0484] 實例S48. 1-(4-(1-(4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(48)

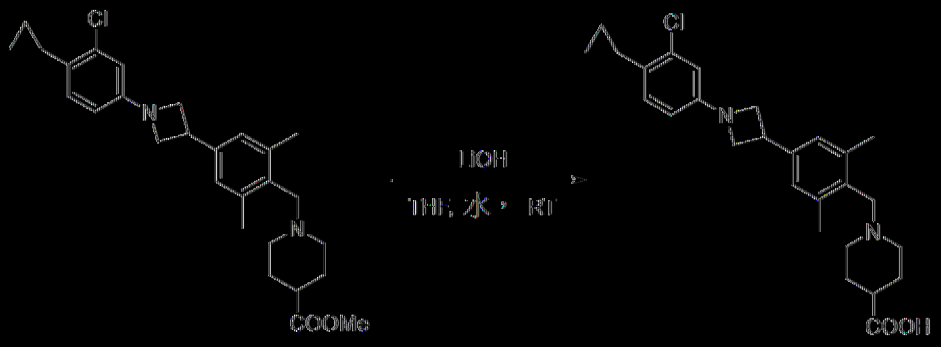



48

向1-(4-(1-(2-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.370 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (46.6 mg，1.110 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱-1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(62 mg，0.133 mmol，35.8 %產率，99.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD); δ 7.21 (s, 2H), 7.09-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.20, 10.27 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 0.80, 8.00 Hz, 1H), 4.41-4.45 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z):

419.2 [M+H]+。

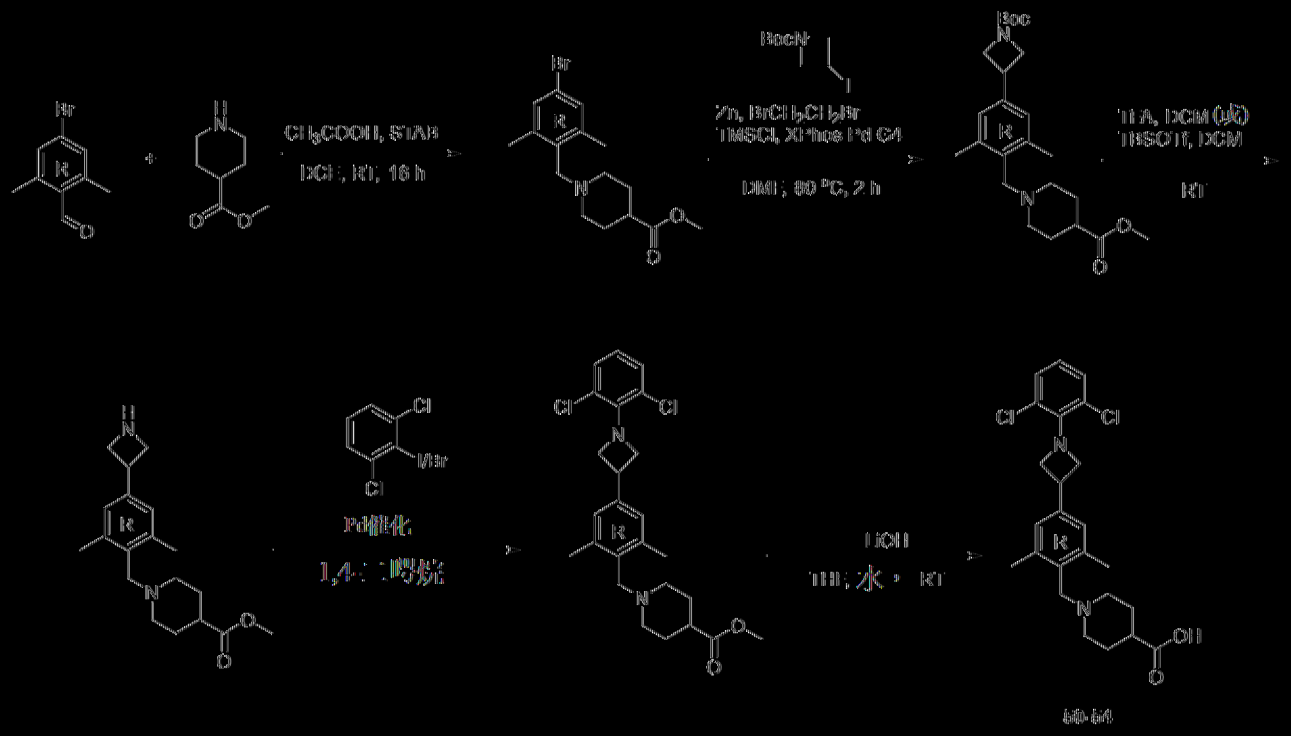
[0485] 實例S49. 1-(4-(1-(3-氯-4-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(49)




49

向1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，0.112 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (14.09 mg，0.336 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(4.50 mg，9.06 μmol，8.09 %產率，96.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.22 (s, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 4H), 2.95 (bs, 2H), 2.46 (s, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.88 (bs, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.39-0.11 (m, 2H)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 453.2 [M+H]+。

[0486] 獲得化合物50-54之通用途徑

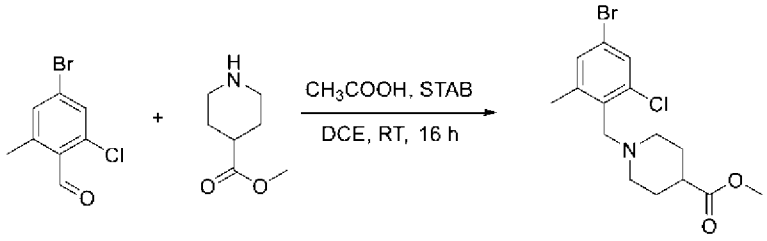



[0487] 合成1-(4-溴-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



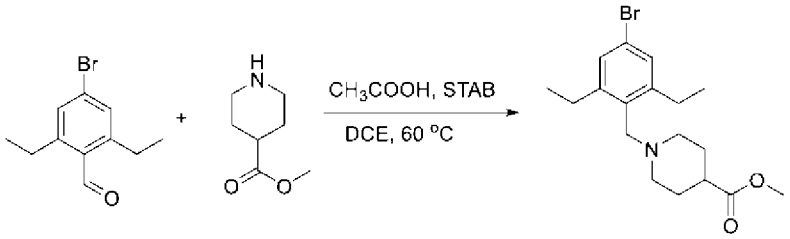

向4-溴-2-氟-6-甲基苯甲醛(750 mg，3.46 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(495 mg，3.46 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加AcOH (0.1 mL)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1099 mg，5.18 mmol)且使溫合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-溴-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(660 mg，55%產率)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 344.0 [M+H]+。

**【0488】 合成1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲醛(500 mg，2.141 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(307 mg，2.141 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.123 mL，2.141 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(681 mg，3.21 mmol)且使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，27%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 360.0 $[M+H]^+$。

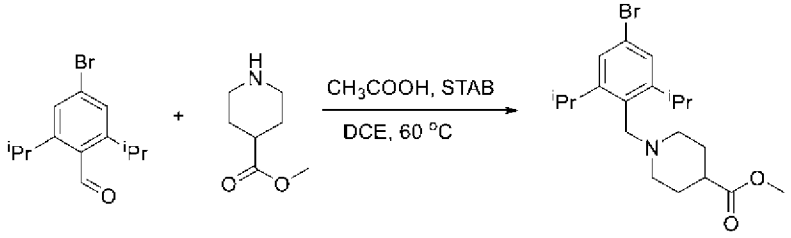
**【0489】 合成1-(4-溴-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向4-溴-2,6-二乙基苯甲醛(1.405 g，5.83 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.001 g，6.99 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(10 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.605 g，7.57 mmol)且隨後將反應混合物加熱至60℃，保持1 h。將反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色膠狀物之1-

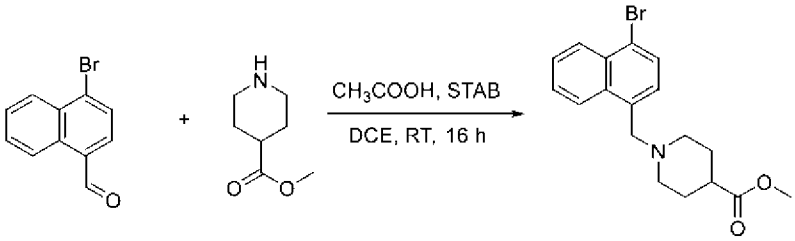
(4-溴-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(905 mg，40.9%)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 369.9 $[M+H]^+$。

**【0490】 合成1-(4-溴-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向4-溴-2,6-二異丙基苯甲醛(0.7 g，2.60 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(0.372 g，2.60 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(10 ml)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.661 g，3.12 mmol)且隨後將反應混合物加熱至60℃，保持1 h。將反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-(4-溴-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，36.9%)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 396.2 $[M+H]^+$。

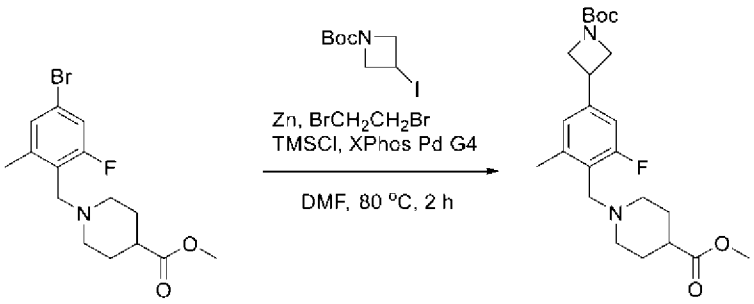
**【0491】 合成1-((4-溴萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向4-溴-1-萘甲醛(2g，8.51 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.218 g，8.51 mmol)於DCE (30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.0487 mL，0.851 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.70 g，12.76 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×30 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(50 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉

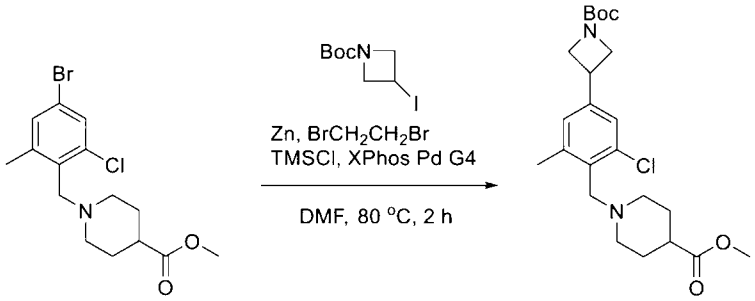
由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-((4-溴萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.255 g，73.2 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 362.0 $[M+H]^+$。

**【0492】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基-苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



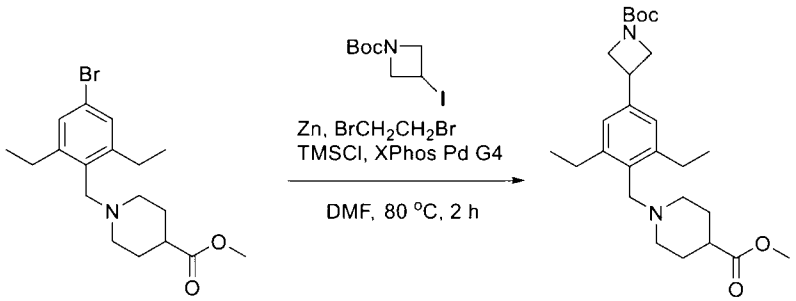

向活化鋅(1852 mg，28.3 mmol)於無水DMF (10 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.016 mL，0.189 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.024 mL，0.189 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1336 mg，4.72 mmol)於2 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-(4-溴-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(650 mg，1.888 mmol)及XPhos Pd G4 (162 mg，0.189 mmol)之3 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(570 mg，71%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 421.2 $[M+H]^+$。

**【0493】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基-苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



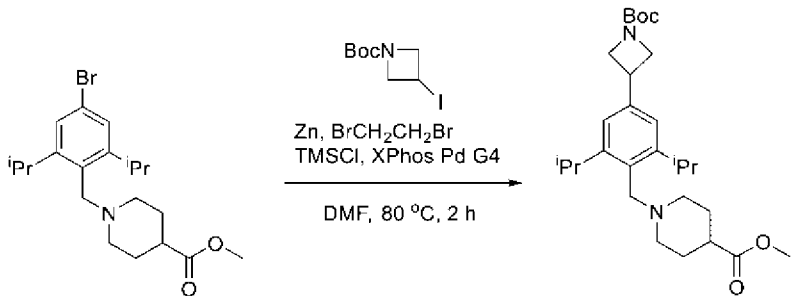

向活化鋅(544 mg，8.32 mmol)於無水DMF (10 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(4.78 μL, 0.055 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(7.09 μL，0.055 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(785 mg，2.77 mmol)於2 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌混合物30 min，之後添加含1-(4-溴-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.555 mmol)及SPhos Pd G4 (44.0 mg，0.055 mmol)之3 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，61%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 437.4 $[M+H]^+$。

**【0494】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)-哌啶-4-甲酸甲酯。**



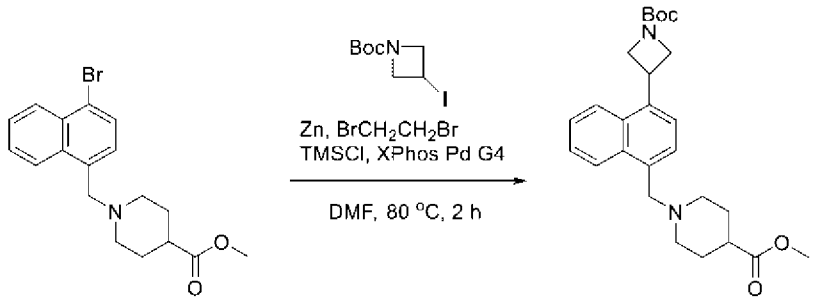

向活化鋅(2.4 g，36.7 mmol)於無水DMF (10 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.098 mL，1.137 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.031 mL，0.244 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，8.55 mmol)於10 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加呈DMF溶液形式之1-(4-溴-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(900 mg，2.444 mmol)及XPhos Pd G4 (235 mg，0.244 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)-哌啶-4-甲酸甲酯(447 mg，29.3%)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 445.4 $[M+H]^+$。

**【0495】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)-哌啶-4-甲酸甲酯。**



向活化鋅(990 mg，15.14 mmol)於無水DMF (5 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(18.96 mg，0.101 mmol)且將混合物加熱至60℃。30 min後，將反應混合物冷卻至室溫且添加氯化三甲基矽烷(10.96 mg，0.101 mmol)。隨後在室溫下再攪拌混合物30 min。添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(857 mg，3.03 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌混合物。2 h後，在氮氣氛圍下添加1-(4-溴-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.009 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液，之後添加X Phos Pd G4 (87 mg，0.101 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且藉由TLC監測反應進程。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後用冷水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(370 mg，73.1%)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 473.3 $[M+H]^+$。

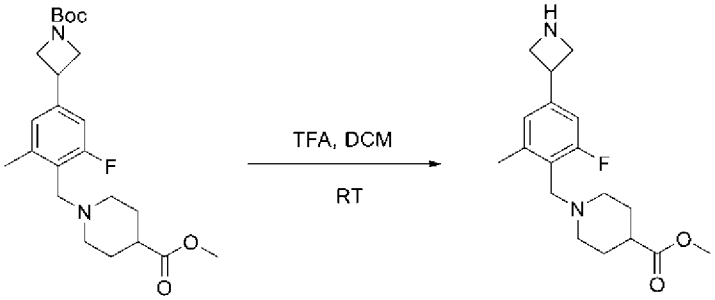
**【0496】 合成1-((4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)-甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅(2.166 g，33.1 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.143 mL，1.656 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.212 mL，1.656 mmol)且在環

境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.81 g，9.94 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加1-((4-溴萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.2 g，3.31 mmol)及XPhos Pd G4 (0.570 g，0.662 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之1-((4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.2 g，83%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 439.4 $[M+H]^+$。

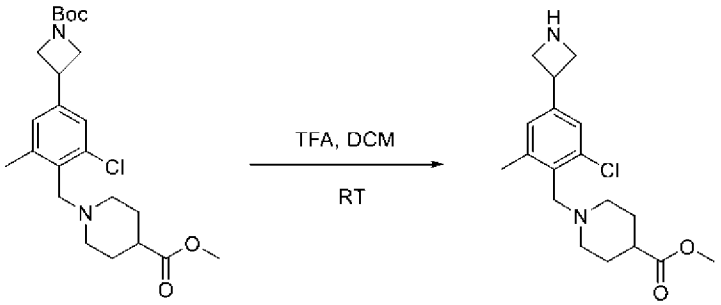
**【0497】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(550 mg，1.308 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TBDMS三氟甲磺酸鹽(0.752 mL，3.27 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈淡粉色固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，

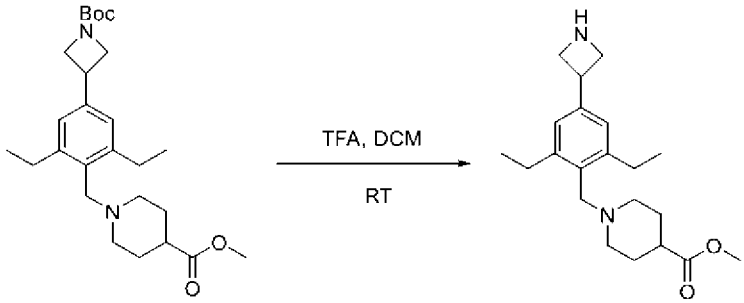
95%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 321.0 $[M+H]^+$。

**【0498】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(150 mg，0.343 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(0.237 mL，1.030 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (150 mg，96%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 337.2 $[M+H]^+$。

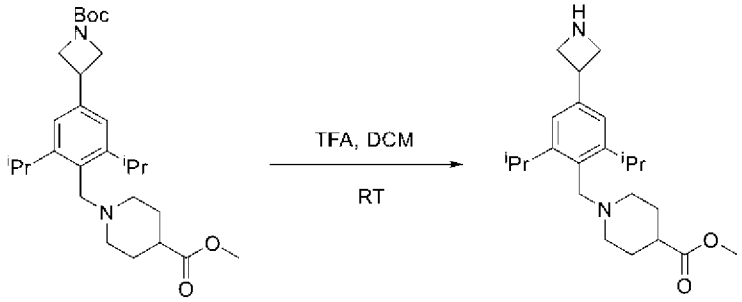
**【0499】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(440 mg，0.990 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添

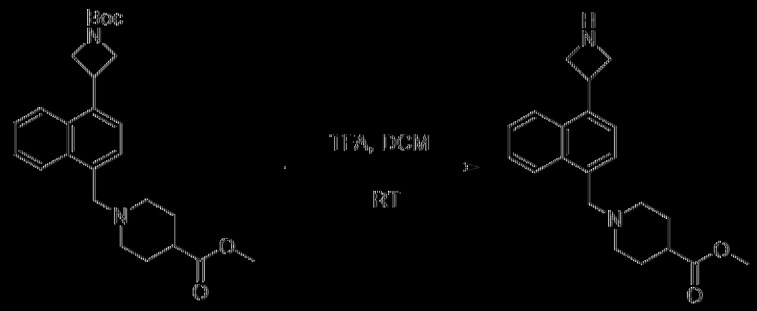
加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(0.682 mL，2.97 mmol)且在環境溫度下攪拌反應混合物2 h。藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物。用二乙醚(10 mL)洗滌所獲得之殘餘物，且過濾，得到呈灰白色固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (675 mg，粗物質)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 345.3 $[M+H]^+$。

**【0500】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**



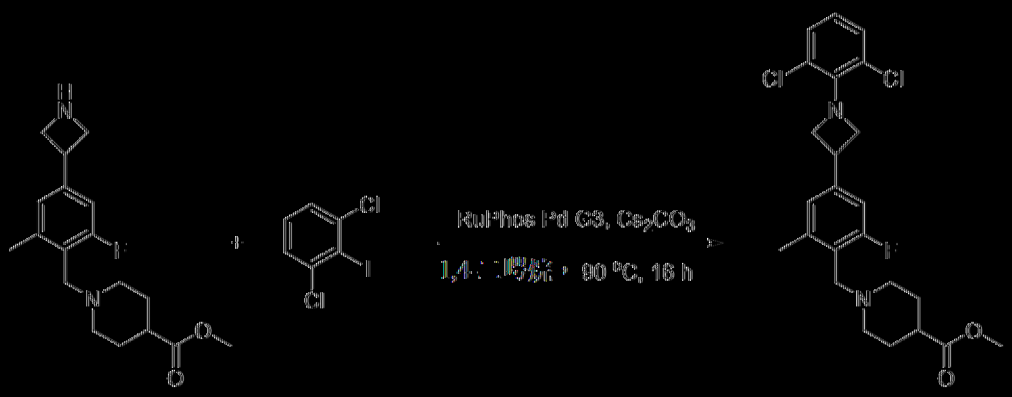

向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(370 mg，0.783 mmol)於無水DCM (10 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(0.450 mL，1.957 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨殘餘物並濃縮，得到呈灰白色固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，三氟甲烷磺酸鹽(350 mg，0.671 mmol，86 %產率)且不經進一步純化即使用。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 373.4 $[M+H]^+$。

**【0501】 合成1-((4-(吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-((4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，1.824 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.405 mL，18.24 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC分析監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈淡粉色固體之1-((4-(吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (825 mg，1.824 mmol，100 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 339.2 [M+H]+。

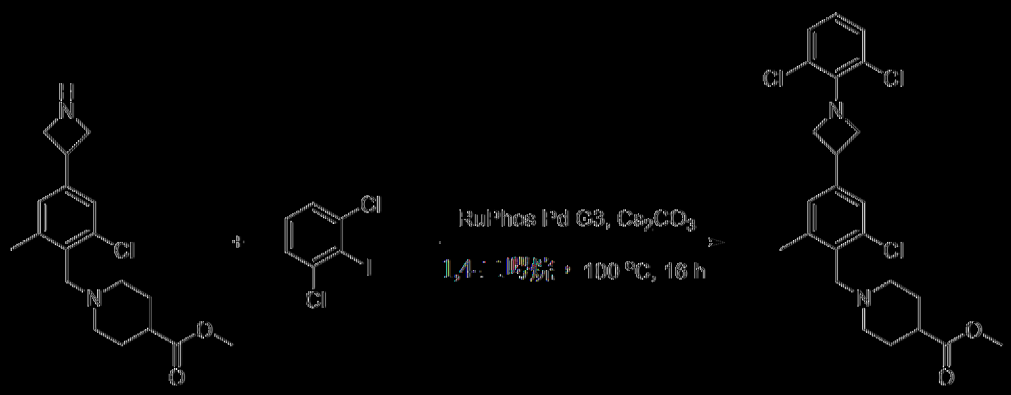
[0502] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.248 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(341 mg，1.248 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (1017 mg，3.12 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (105 mg，0.125 mmol)且加熱至90℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合

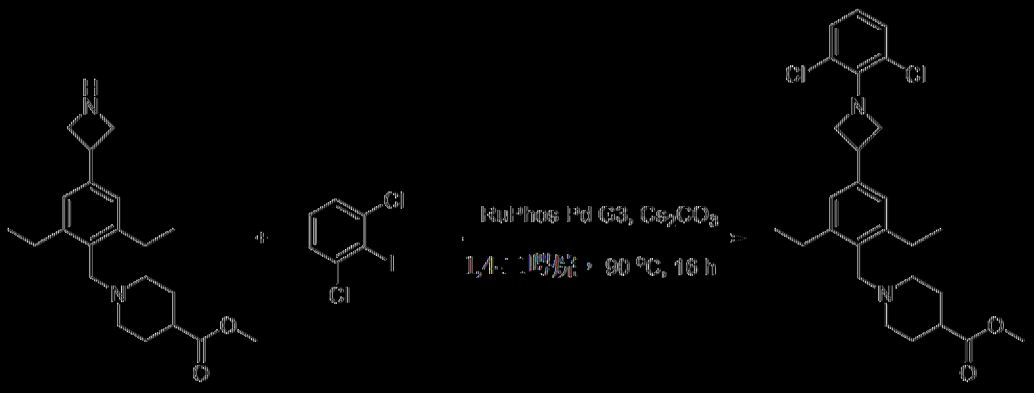
物冷卻至室溫並經矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(285 mg，50 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 465.0 [M+H]+。

[0503] 合成1-(2-氟-4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



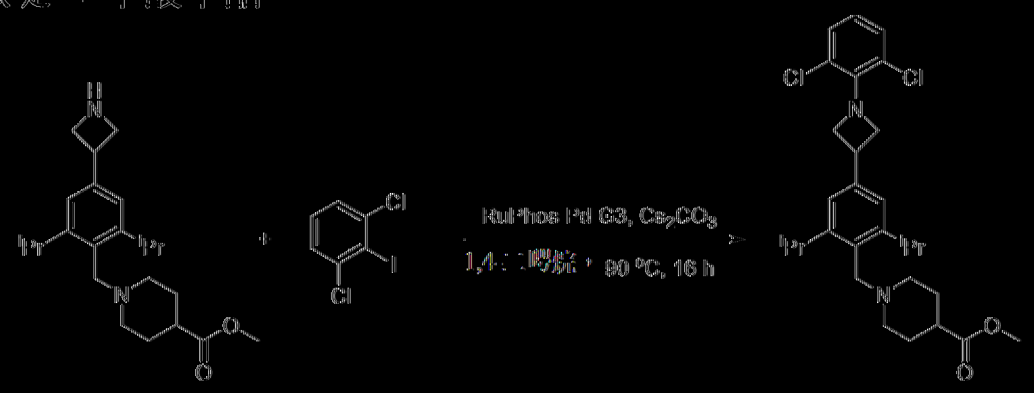

向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (150 mg，0.346 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(146 mg，0.534 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (434 mg，1.336 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (37.2 mg，0.045 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(2-氟-4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(82 mg，50%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 481.0 [M+H]+。

[0504] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA(675 mg，1.472 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(402 mg，1.472 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(1199 mg，3.68 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣。10 min後，添加RuPhos Pd G3 (123 mg，0.147 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物。藉由TLC分析監測反應進程。16 h後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且將有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用0-60%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(395 mg，34.1%)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 489.2 [M+H]+。

[0505] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA(350 mg，0.671 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(183 mg，0.671 mmol)於無水

1,4-二㗁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉋(547 mg，1.677 mmol)，之後添加Ruphos Pd G3 (56.1 mg，0.067 mmol)。隨後將反應混合物加熱至90℃且藉由TLC分析監測反應進程。完成後，將混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之1-(4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，28.2%)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 517.2 [M+H]+。

[0506] 合成1-((4-(1-(2,6-二氯苯甲醯)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((4-(吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (200 mg，0.442 mmol)及2-溴-1,3-二氯苯(125 mg，0.553 mmol)於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加三級丁醇鈉(63.7 mg，0.663 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加$Pd_2(dba)_3$ (20.24 mg，0.022 mmol)及xantphos (25.6 mg，0.044 mmol)並加熱至80℃。4 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之1-

((4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，23.40 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 483.1 [M+H]+。

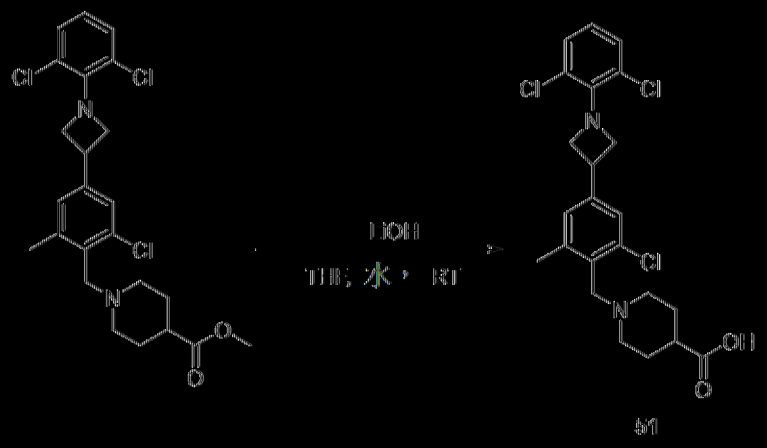
[0507] 實例S50. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(50)




50

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(280 mg，0.602 mmol)於THF (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (76 mg，1.805 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米。移動相A：5 mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(105 mg，0.206 mmol，34.2%產率， 97.1%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.25 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 2H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 451.0 [M+H]+。

[0508] 實例S51. 1-(2-氯-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(51)

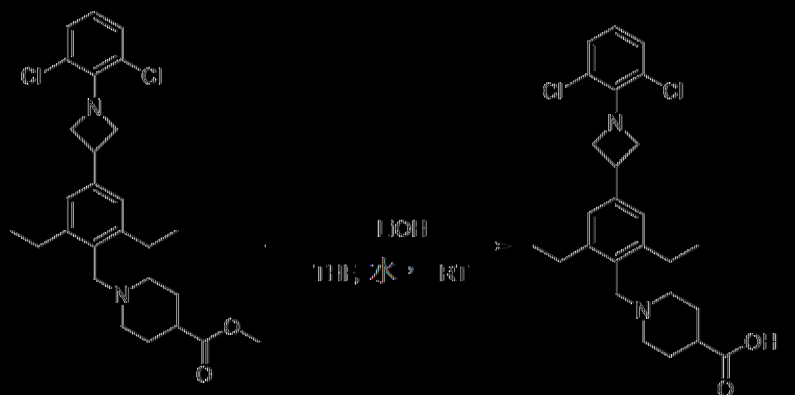



51

向1-(2-氯-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.166 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (11.93 mg，0.498 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2-氯-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(24.5 mg，0.047 mmol，28.6 %產率，99.51%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz,MeOD) : δ 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.86-4.90 (m, 2H), 4.39-4.42 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 469.0 [M+2H]$^+$。

[0509] 實例S52. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基

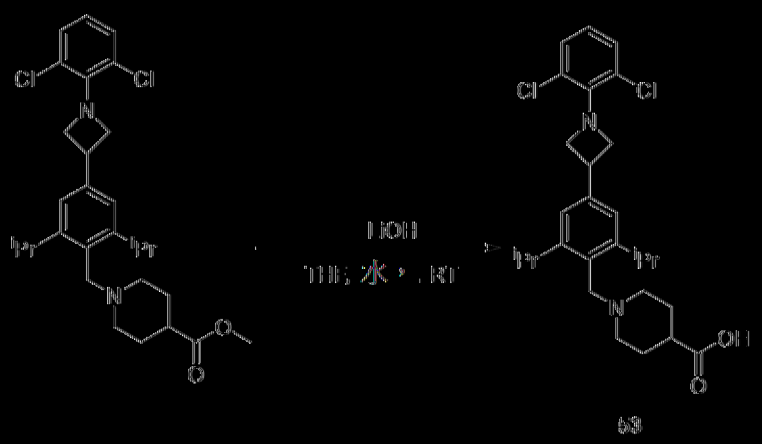
苯甲基)哌啶-4-甲酸(52)




52

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(390 mg，0.797 mmol)於THF (10 ml)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (100 mg，2.390 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物。16 h後，減壓濃縮反應混合物。用二乙醚(10 mL)萃取水層。隨後將水層分離且用乙酸酸化至pH 4。減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所獲得之殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液(80%-40%)，移動相B：乙腈(20%-60%)，流動速率：15mL/min。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二乙基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(70 mg，12.42%)。$^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 6H) (4H與MeOD溶劑信號合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 475.0 [M+H]$^+$。

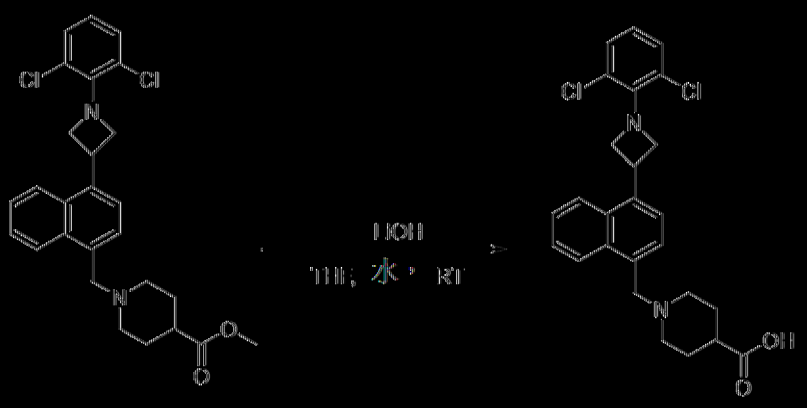
[0510] 實例S53. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸(53)




53

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，0.189 mmol)於無水THF (5 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (13.60 mg，0.568 mmol)且在環境溫度下攪拌反應混合物。4 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且使用1.5 N HCl將水相酸化至pH 4-5。藉由過濾收集沈澱物且用乙酸乙酯沖洗，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二異丙基苯甲基)哌啶-4-甲酸(75 mg，0.144 mmol，76 %產率，96.8%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.25 (s, 2H), 7.22 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 6.76 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.33-3.72 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 12H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 503.2 [M+H]$^+$。

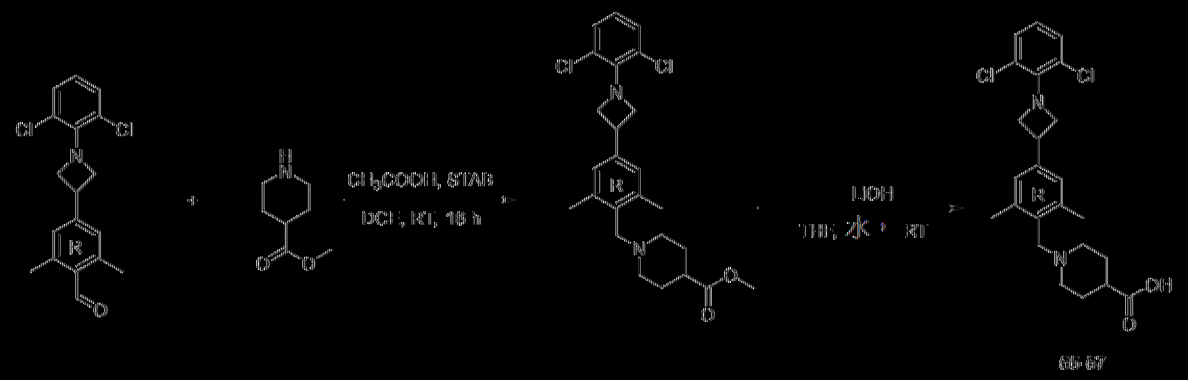
[0511] 實例S54. 1-((4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯-1-基)甲基)-哌啶-4-甲酸(54)




b4

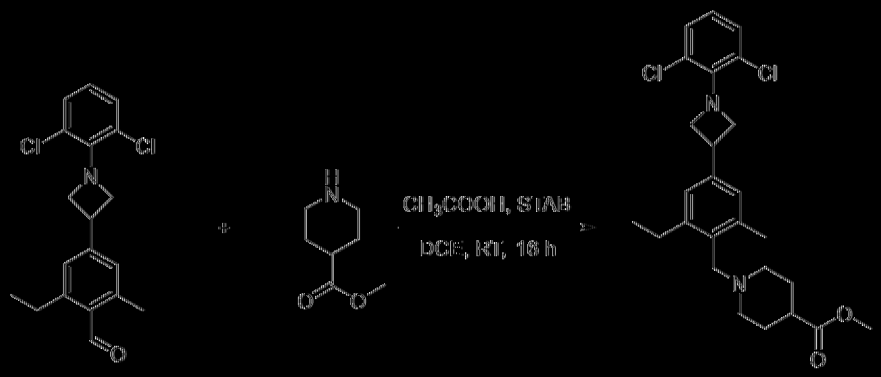
向1-((4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(45 mg，0.093 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (11.15 mg，0.465 mmol)。在室溫下攪拌混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xbridge C8 (250×19)mm，5微米；管柱溫度：環境溫度；移動相A：0.1%甲酸之水溶液。移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(16 mg，0.031 mmol，33.1%產率，99.4%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32 (dd, J = 1.60, 7.40 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.40, 7.00 Hz, 1H), 7.723-7.662 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 5.158-5.121 (m, 2H), 4.605-4.542 (m, 5H), 2.966 (bs, 2H), 2.431 (bs, 1H) 2.052-2.018 (m, 2H), 1.893 (bs, 2H)。(2H與溶劑信號合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 469.0 [M+2H]$^+$。

[0512] 獲得化合物55-57之通用途徑



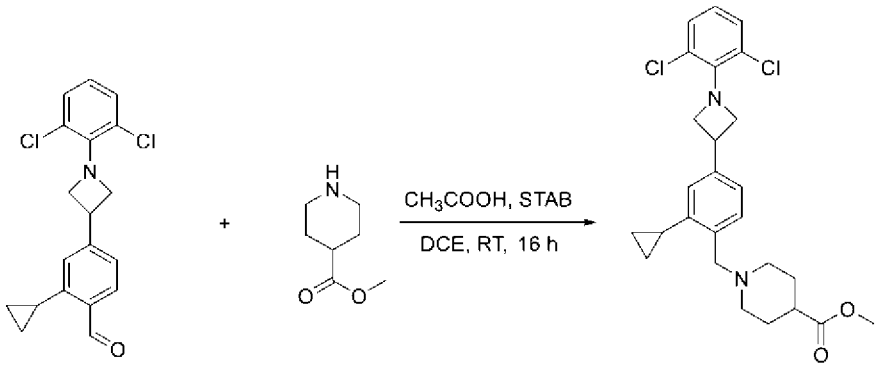

GB-67

[0513] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



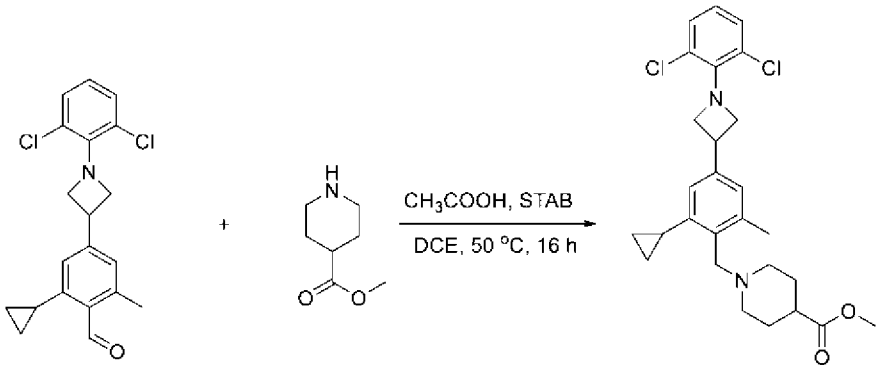

向4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲醛(300 mg，0.861 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(123 mg，0.861 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.1 mL)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(274 mg，1.292 mmol)且使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用20-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(270 mg，66%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 475.2 $[M+H]^+$。

[0514] 合成1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲醛(200 mg，0.578 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(83 mg，0.578 mmol)於DCE (5 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.033 mL，0.578 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(184 mg，0.866 mmol)且使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用20-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色半固體之1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(110 mg，40%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 474.9 $[M+H]^+$。

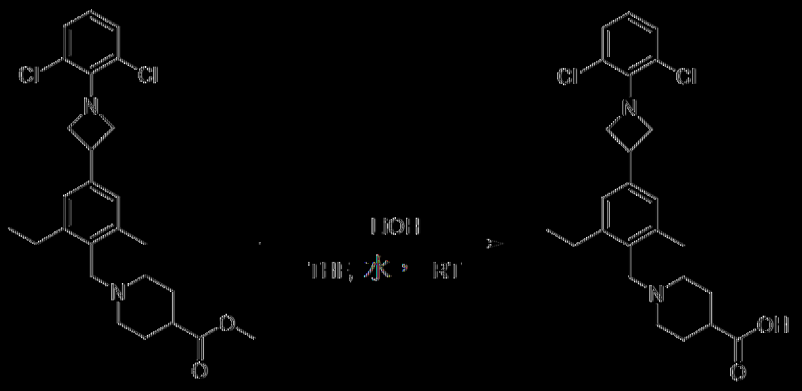
**【0515】 合成1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲醛(500 mg，2.141 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(59.6 mg，0.416 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(12.50

mg，0.208 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(203 mg，0.625 mmol)且使其達至室溫並在50℃下攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，且將合併之有機相用水(30 mL)洗滌且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目))，用30-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(2-環內基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(100 mg，49%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 487.2 [M+H]+。

[0516] 實例S55. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(55)

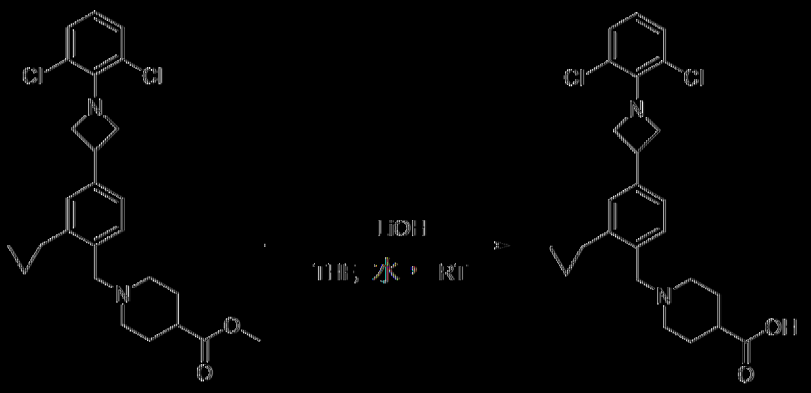



55

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.526 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (66.2 mg，1.577 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)管柱：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：5mM甲酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈棕色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖

丁啶-3-基)-2-乙基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(45 mg，0.089 mmol，16.86 %產率，99.9%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.24 (s, 2H), 7.20-7.18 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.75-6.71 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.92 (bs, 2H), 2.84-2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.06-2.05 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.26-1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 461.2 [M+H]$^+$。

[0517] 實例S56. 1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(56)

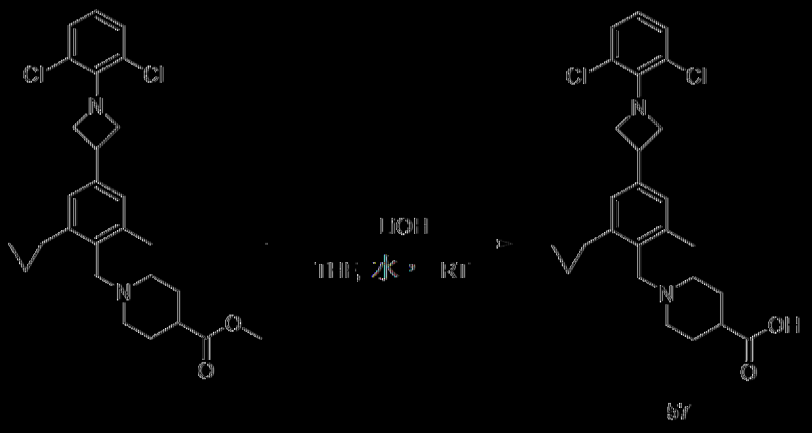



56

向1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(110 mg，0.232 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (55.6 mg，2.323 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH 5-6。濾出因此獲得之固體且用二乙醚洗滌，得到呈灰白色固體之1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(70.4 mg，0.137 mmol，59.0 %產率，98.4%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): 7.41-7.48 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 3H), 6.74 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.41-4.60 (m, 5H), 3.73-4.37 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 2H),

3.05-3.08 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.05-2.16 (m, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.08-1.13 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H)。LCMS方法3; LCMS (ESI, m/z): 459.1 [M+H]+。

[0518] 實例557. 1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(557)

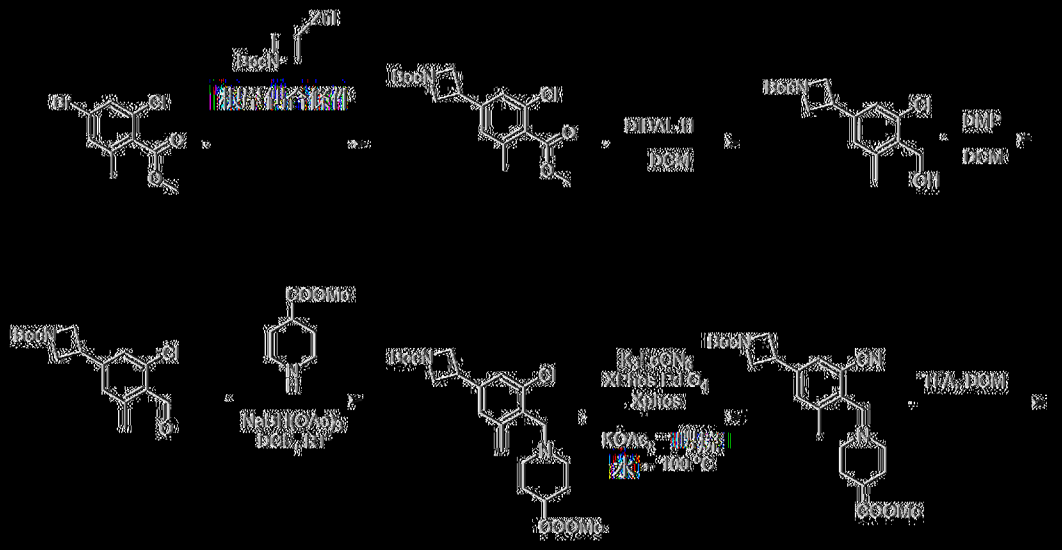



557

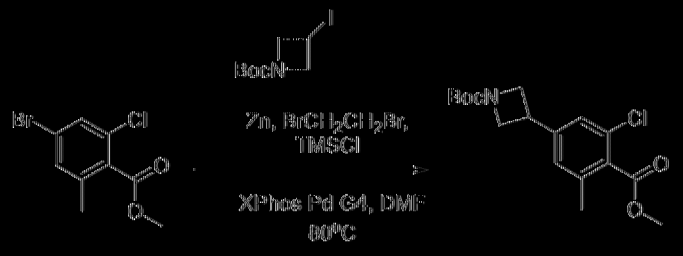
向1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(60 mg，0.123 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (15.49 mg，0.369 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Zorbax C18 (50×21.5)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液。移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2-環丙基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(30 mg，0.058 mmol，46.8 %產率，99.7%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.23 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 4.31-4.49 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H),

2.10 (s, 2H), 1.75 -1.77 (m, 2H), 1.45 -1.48 (m, 2H), 0.90 (d, J = 8.00 Hz, 2H),0.61 (d, J = 4.40 Hz, 2H)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 473.2 [M+H]+。

[0519] 獲得化合物58之通用途徑



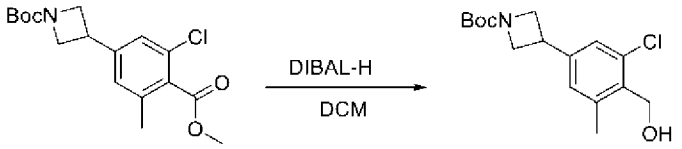
[0520] 合成3-(3-氯-4-(甲氧羰基)-5-甲基苯基)丁-1-甲酸：鹼水解



向活化鋅(12.41 g，190 mmol)於無水DMF (100 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.164 mL，1.897 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.243 mL，1.897 mmol)且在環

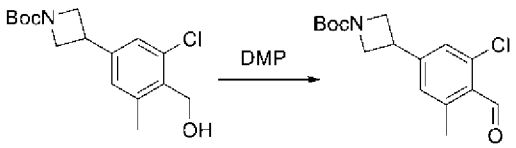
境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(21.49 g，76 mmol)於10 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(5.0 g，18.97 mmol)及XPhos Pd G4 (1.633 g，1.897 mmol)之10 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之3-(3-氯-4-(甲氧羰基)-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.8 g，74%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 239.8 $[M-100]^+$。

**【0521】 合成3-(3-氯-4-(羥甲基)-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。**



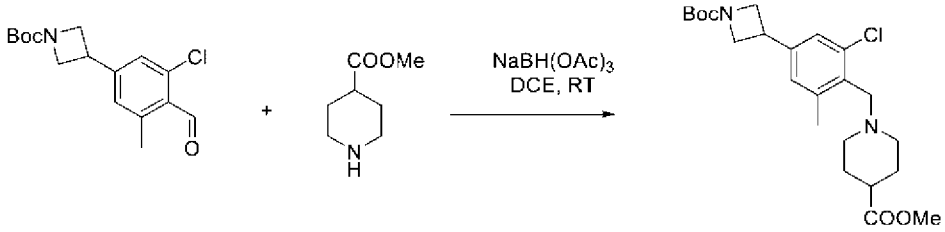

在-78℃下向3-(3-氯-4-(甲氧羰基)-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，5.89 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIBAL-H (11.7 mL，11.70 mmol)且在-78℃下攪拌4 h。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(10 ml)淬滅，用DCM(60 mL)萃取且用鹽水洗滌。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓蒸發溶劑，得到呈灰白色固體之標題化合物3-(3-氯-4-(羥甲基)-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.1g，59%產率)。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 212.0 $[M-100]^+$。

**【0522】 合成3-(3-氯-4-甲醯基-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。**




在0℃下在氮氣氛圍下向3-(3-氯-4-(羥甲基)-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，3.85 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(1.959 g，4.62 mmol)。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。使反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈淺棕色半固體之3-(3-氯-4-甲醯基-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(0.9 g，75%)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 210.0 $[M-100]^+$。

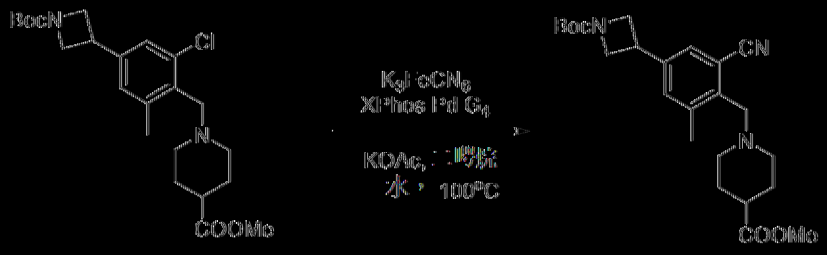
**【0523】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向3-(3-氯-4-甲醯基-5-甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.614 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(277 mg，1.937 mmol)於DCE (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(9.24 µl，0.161 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(342 mg，1.614 mmol)且使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸

甲酯(700 mg，99%產率)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 437.2 [M+H]+。

[0524] 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



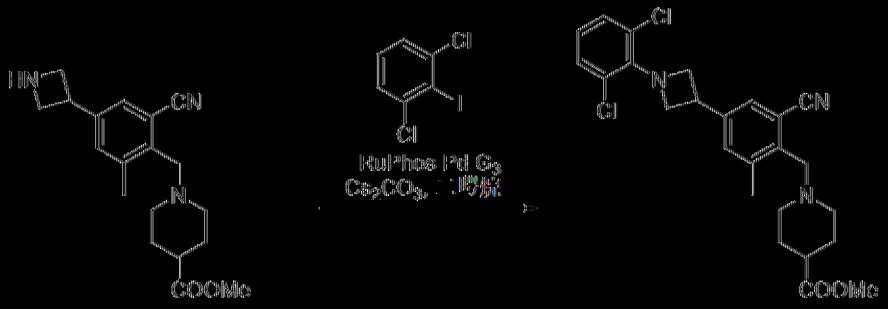

在室溫下在氮氣氛圍下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(700 mg，1.602 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加亞鐵氰化鉀(1180 mg，3.20 mmol)及乙酸鉀(18.87 mg，0.192 mmol)於水1 mL中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物15 min且之後添加XPhos Pd G4 (138 mg，0.160 mmol)及XPhos (76 mg，0.160 mmol)。在100℃下攪拌所得反應混合物16 h。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機相用水(30 mL)洗滌且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氯基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，58 %產率)。LCMS方法3，LCMS (ESI, m/z): 428.0 [M+H]+。

[0525] 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氯基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氰基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，0.936 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.72 mL，9.36 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氰基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (400 mg，97 %產率)。LCMS方法31, LCMS (ESI, m/z): 328.0 [M+H]+。

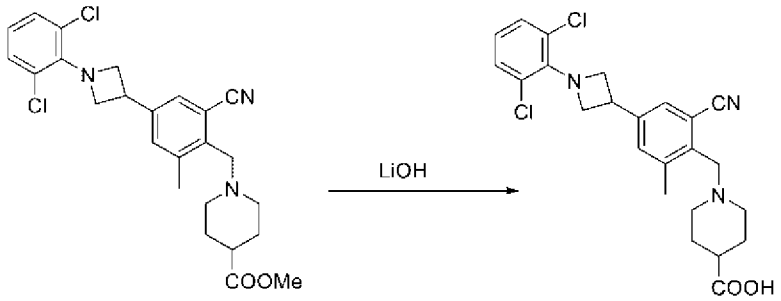
[0526] 合成1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氰基-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (300 mg，0.680 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(232 mg，0.849 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(664 mg，2.039 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣。10 min後，添加RuPhos Pd G3 (56.8 mg，0.068 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物。藉由TLC監測反應進程。16 h後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且將有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用5-30%乙酸乙酯/石油醚

溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(120 mg，37.4%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 472.2 $[M+H]^+$。

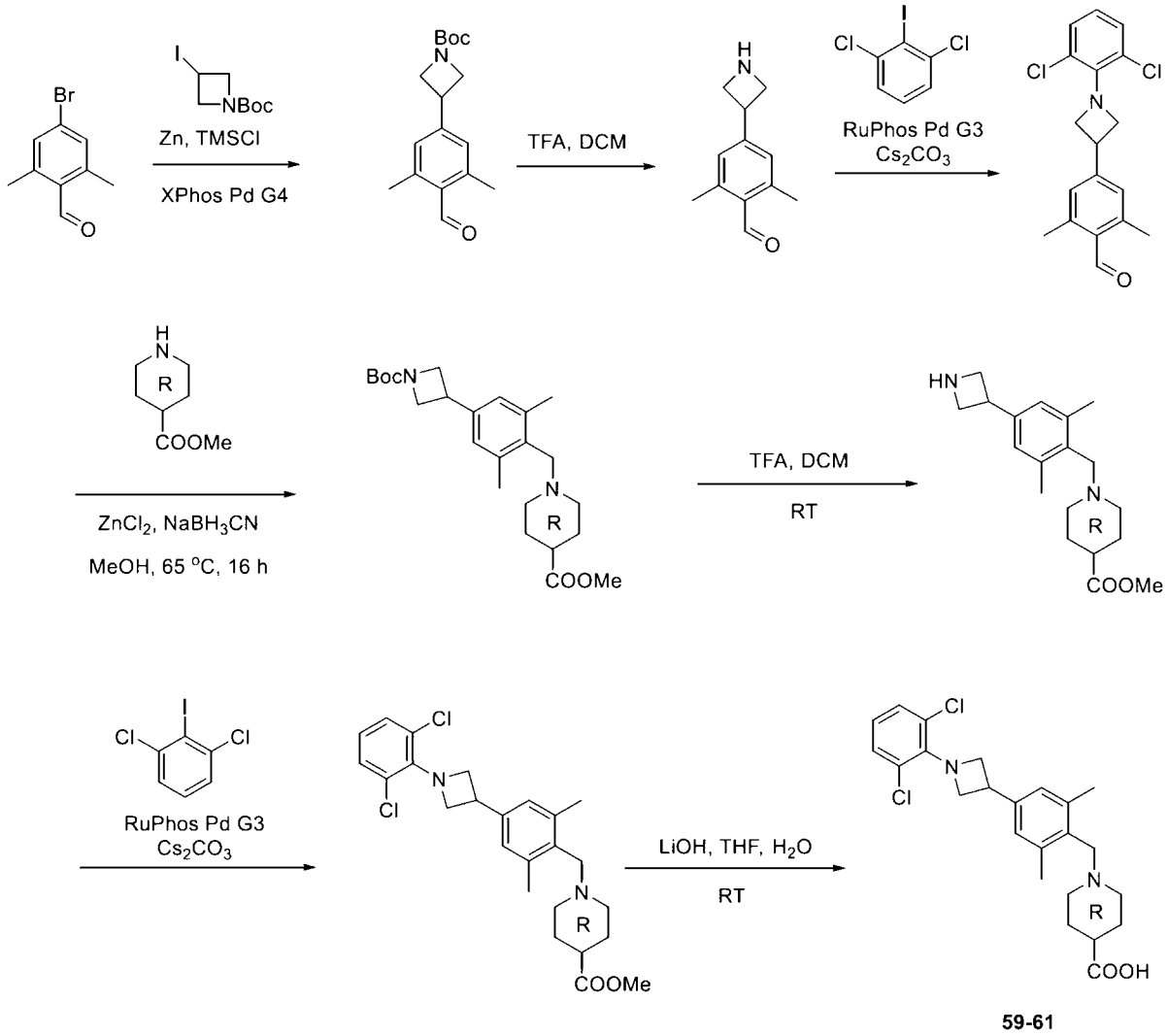
**【0527】 實例S58. 1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)-哌啶-4-甲酸(58)**



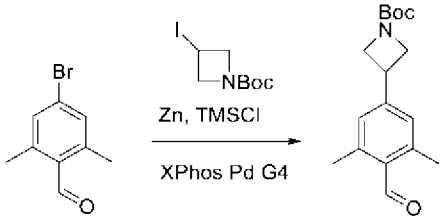

58

向1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(120 mg，0.254 mmol)於THF (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (30.4 mg，1.270 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米。移動相A：5mM甲酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2-氰基-4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-6-甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(101 mg，0.198 mmol，78 %產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.63 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 3H), 2.08-2.91 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 3H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 458.2 $[M+H]^+$。

【0528】 **獲得化合物59-61之通用途徑**



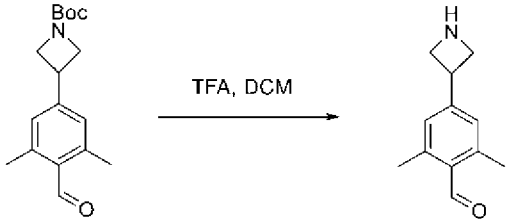

【0529】 **合成3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸甲酯。**




向活化鋅(15.34 g，235 mmol)於無水DMF (200 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(1.01 mL，11.73 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(1.5 mL，11.73 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(19.93 g，70.4 mmol)於50 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且

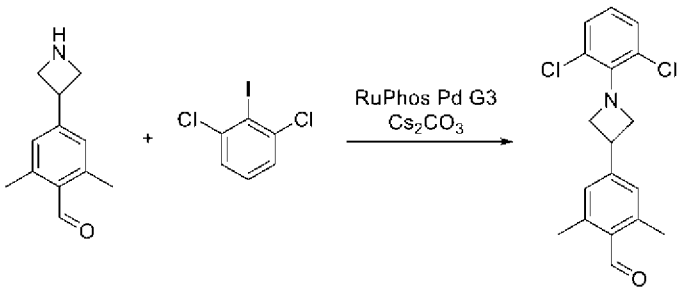
在室溫下再攪拌30 min，之後添加含4-溴-2,6-二甲基苯甲醛(5 g，23.47 mmol)及XPhos Pd G4 (4.04 g，4.69 mmol)之50 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌矽藻土墊。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(250 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-20%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，63%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 190.2 [M-100]$^+$。

**【0530】 合成4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛。**



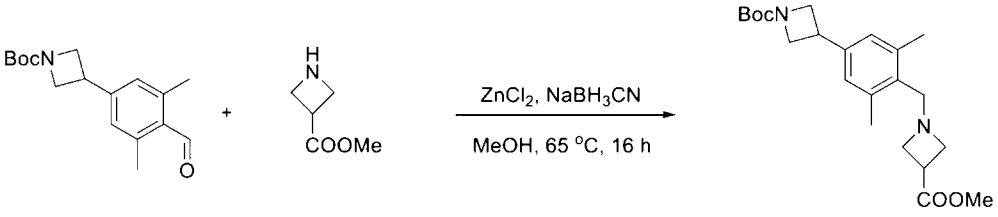

在0℃下向3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，6.91 mmol)於無水DCM (40 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(5.32 mL，69.1 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(1.96 g，98%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 190.0 [M+H] $^+$。

**【0531】 合成4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛。**




向4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛，TFA鹽(1.8 g，5.94 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(2.02 g，7.42 mmol)於無水1,4二噁烷(30 mL)中之溶液中添加碳酸銫(5.8 g，17.8 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，且添加RuPhos Pd G3 (248 mg，0.297 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-20%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(600 mg，30%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 334.0 $[M+H]^+$。

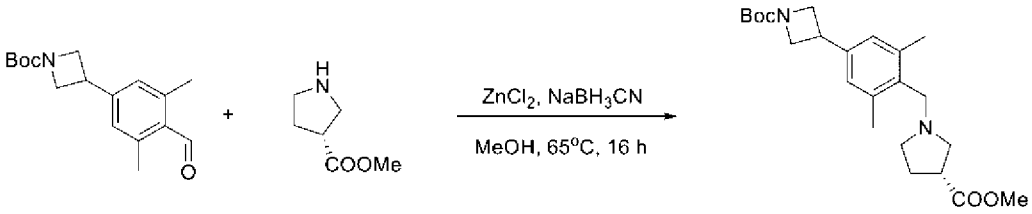
**【0532】 合成3-(4-((3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基-苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。**




向吖丁啶-3-甲酸甲酯·HCl (143 mg，1.244 mmol)於MeOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(400 mg，4.7 mmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到游離胺。向游離吖丁啶-3-甲酸甲酯添加含3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，1.037 mmol)之MeOH (8 mL)及氯化鋅(141 mg，1.037 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(98 mg，1.555 mmol)

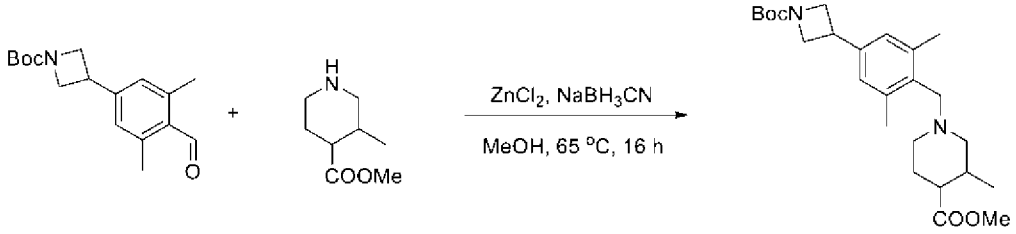
且將混合物加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(20 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗殘餘物，得到呈黃色液體之3-(4-((3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，77%產率)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 389.2 $[M+H]^+$。

**【0533】 合成(R)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基-苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。**



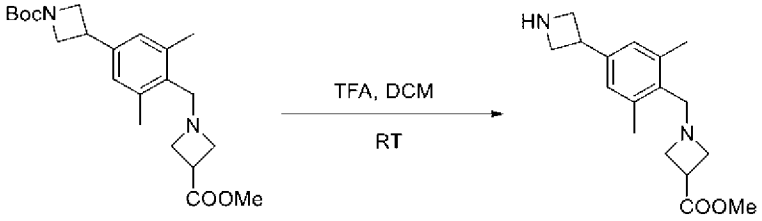

向(*R*)-吡咯啶-3-甲酸甲酯·HCl (161 mg，1.244 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(400 mg，4.7 mmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到游離胺。向游離(*R*)-吡咯啶-3-甲酸甲酯添加含3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，1.037 mmol)之MeOH (8 mL)及氯化鋅(141 mg，1.037 mmol)且在25℃下攪拌1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(98 mg，1.555 mmol)且將混合物加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(20 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗殘餘物，得到呈無色液體之(*R*)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(400 mg，96 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 403.2 $[M+H]^+$。

**【0534】 合成(R)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基-苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。**




向3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(326 mg，2.04 mmol)於MeOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加含3-(4-甲醯基-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，2.04 mmol)之MeOH (8 mL)。向反應混合物添加氯化鋅(340 mg，2.488 mmol)且在25℃下攪拌1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(131 mg，2.04 mmol)且加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將反應混合物用DCM (30 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(30 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗物質，得到呈無色液體之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，90 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$。

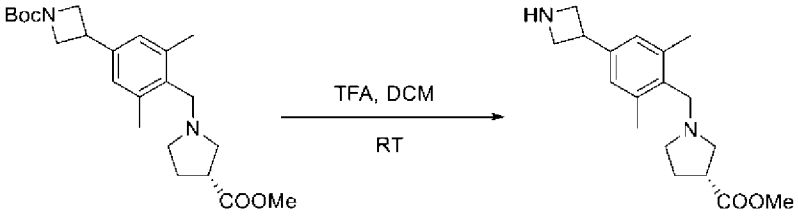
**【0535】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向3-(4-((3-(甲氧羰基)吖丁啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.772 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪

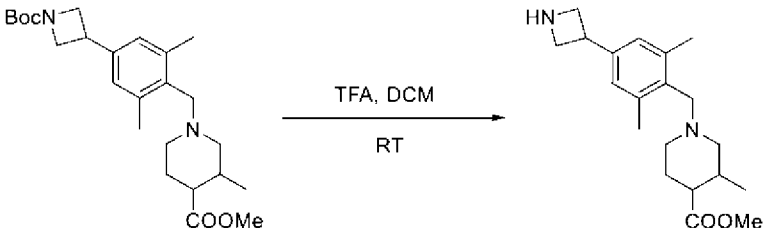
拌溶液中添加TFA (0.297 mL，3.86 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯，TFA (295 mg，94 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 289.1 $[M+H]^+$。

**【0536】 合成(*R*)-1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向(*R*)-1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(400 mg，0.994 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.383 mL，4.97 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色液體之(*R*)-1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯，TFA (400 mg，97 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 303.2 $[M+H]^+$。

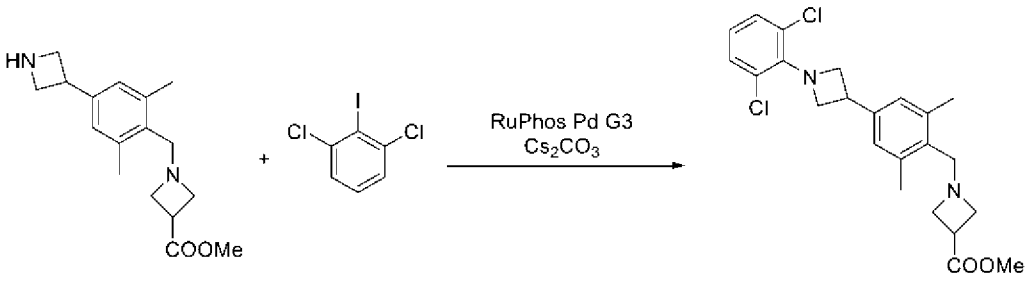
**【0537】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-

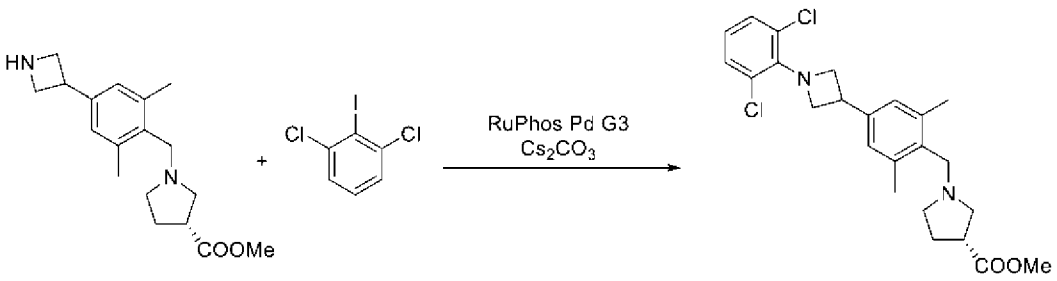
3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(760 mg，1.76 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.1 g，8.83 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (610 mg，81.2%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 332.6 $[M+H]^+$。

**【0538】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-吖丁啶-3-甲酸甲酯。**



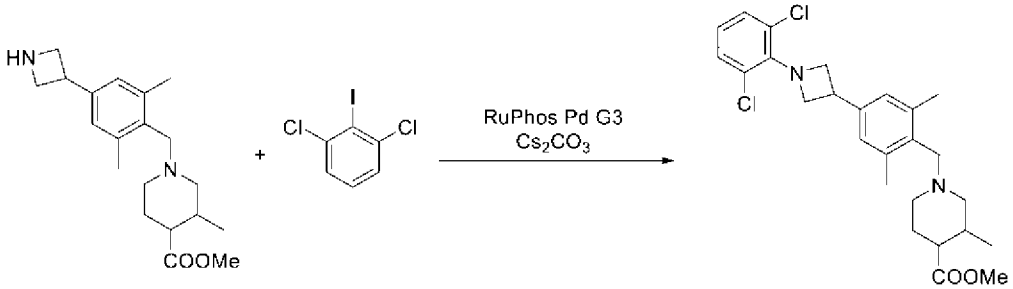

向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(295 mg，1.023 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(335 mg，1.228 mmol)於無水1,4二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1000 mg，3.07 mmol)。用氮氣使混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (86 mg，0.102 mmol)且加熱至100℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(300 mg，69 %產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 433.1 $[M+H]^+$。

**【0539】 合成(*R*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。**




向(*R*)-1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯，TFA (529 mg，1.323 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(433 mg，1.587 mmol)於無水1,4二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.3 g，3.97 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (111 mg，0.132 mmol)且加熱至100℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，且用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之(*R*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(300 mg，51%產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 447.1 $[M+H]^+$。

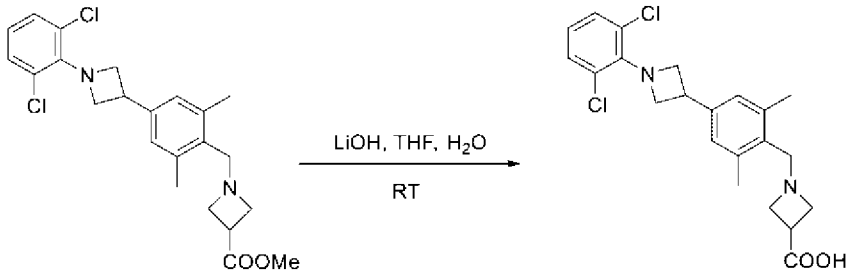
**【0540】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (502 mg，1.173 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(400 mg，1.466 mmol)於無水1,4二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1433 mg，4.40 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (92 mg，

0.110 mmol)且加熱至80℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-40%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(350 mg，54%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 475.2 $[M+H]^+$。

**【0541】 實例S59. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸(59)**

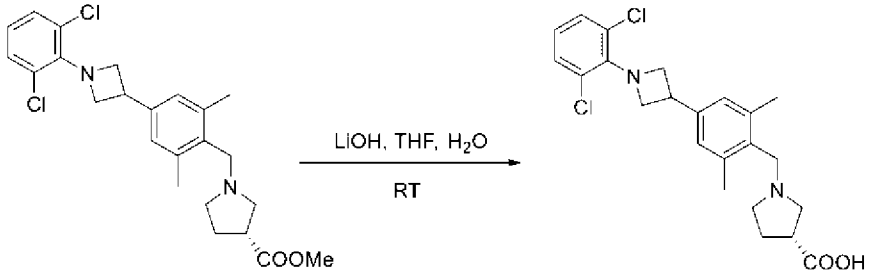



59

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸甲酯(300 mg，0.692 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (49.7 mg，2.077 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吖丁啶-3-甲酸，甲酸鹽(62.1mg，0.129 mmol，18.70 %產率，97%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz,MeOD) : δ 7.25 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.63 (s,

1H), 4.54 (s, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 2.49 (s, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 419.0 $[M+H]^+$。

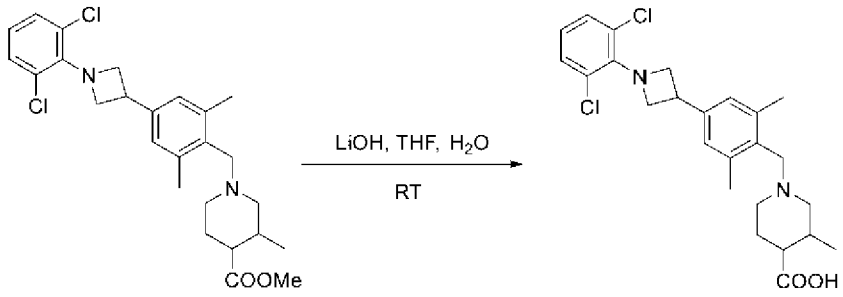
**【0542】 實例S60. (*R*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸(60)**




60

向(*R*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(300 mg，0.671 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (48.2 mg，2.012 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH為5-6。過濾因此獲得之固體且用二乙醚洗滌，得到呈白色固體之(*R*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸，甲酸鹽(110.3 mg，0.225 mmol，33.6 %產率，98%純度)。$^1$H NMR (400 MHz,MeOD): δ 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.71-6.75 (m, 1H), 4.86-4.91 (m, 2H), 4.39-4.41 (m, 2H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.11-3.32 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.23-2.38 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 433.0 $[M+H]^+$。

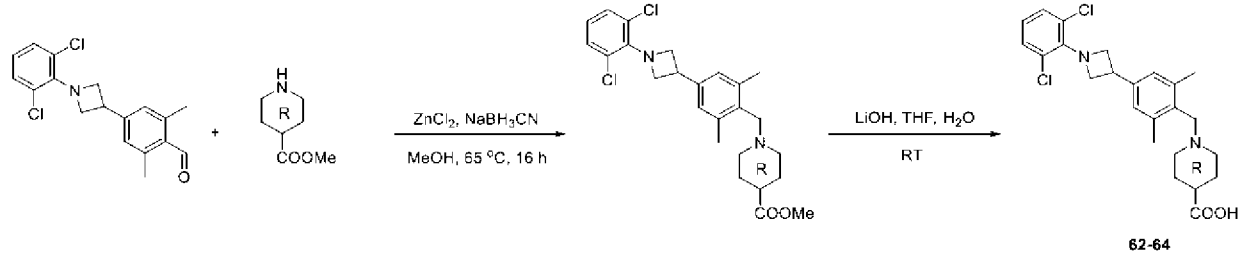
**【0543】 實例S61. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基-哌啶-4-甲酸(61)**




61

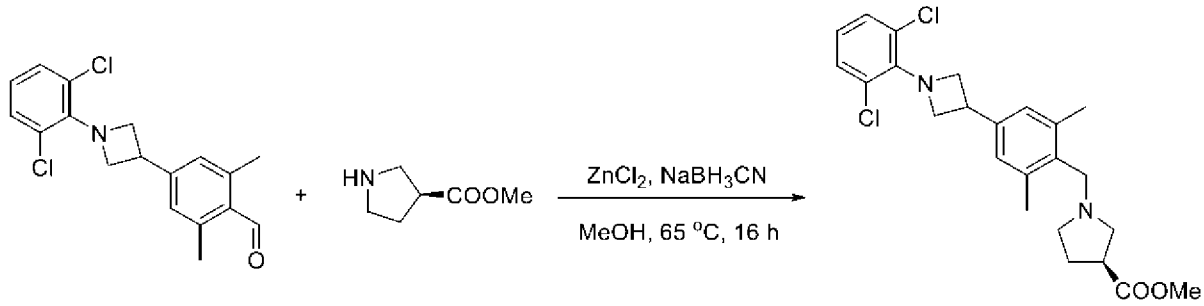
向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.379 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (79 mg，1.893 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液。移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(85 mg，0.166 mmol，44.0 %產率，99.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.22 (t, J = 14.40 Hz, 4H), 6.74 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 2.09-2.92 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.48 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.03 (d, J = 16.40 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.06 (d, J = 6.80 Hz, 3H) (2H與溶劑信號合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$。

**【0544】 獲得化合物62-64之通用途徑**



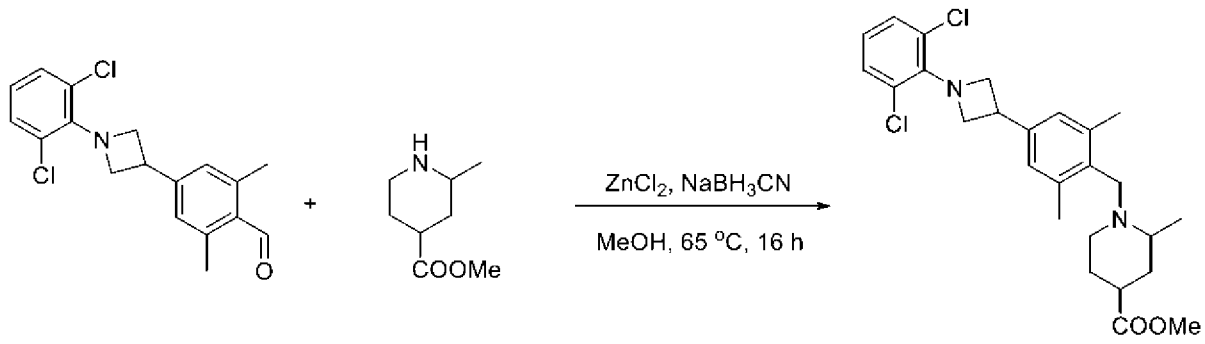

62-64

**【0545】 合成(*S*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基-苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。**



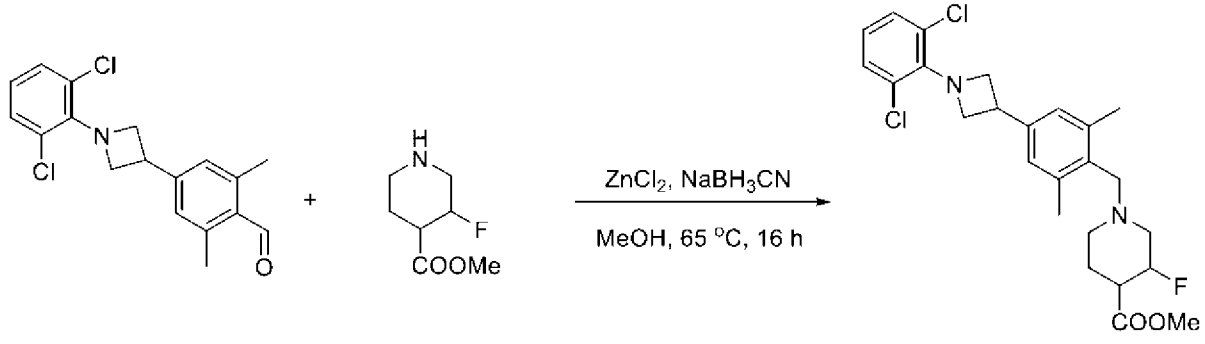

向(*S*)-吡咯啶-3-甲酸甲酯，HCl (155 mg，0.935 mmol)於MeOH (15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(141 mg，1.683 mmol)且隨後在室溫下攪拌1 h。混合物經由矽藻土過濾且濃縮，得到游離胺。向含游離胺、4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(250 mg，0.748 mmol)之MeOH (8 mL)中添加氯化鋅(102 mg，0.748 mmol)且在25℃下攪拌混合物1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(70.5 mg，1.122 mmol)且加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(20 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗物質，得到呈淺棕色半固體之(*S*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(310 mg，89 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 447.0 $[M+H]^+$。

**【0546】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**




向2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(212 mg，1.346 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(250 mg，0.748 mmol)及氯化鋅(147 mg，1.077 mmol)且在25℃下攪拌1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(85 mg，1.346 mmol)且將混合物加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(20 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗物質，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(268 mg，62%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 475.4 $[M+H]^+$。

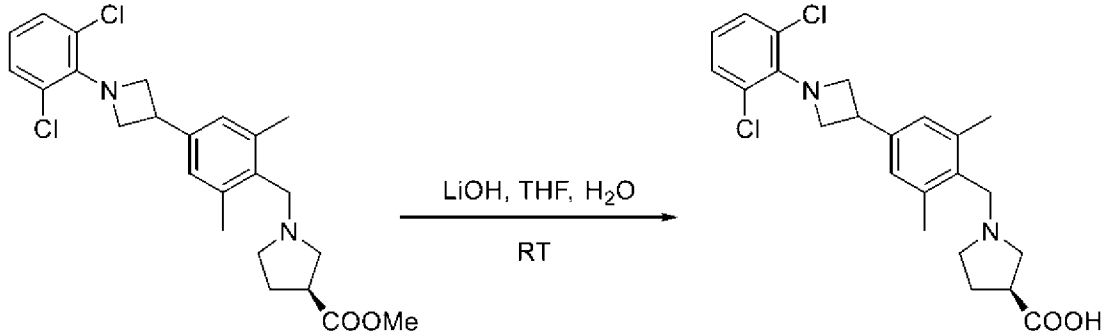
**【0547】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟哌啶-4-甲酸甲酯。**




向3-氟哌啶-4-甲酸甲酯(181 mg，1.122 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(250 mg，0.748 mmol)及氯化鋅(122 mg，0.898 mmol)且在25℃下攪拌混合物

1 h。1 h後，添加氰基硼氫化鈉(70.5 mg，1.122 mmol)且加熱至65℃，保持12 h。反應完成後，將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液及水(20 mL)洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化粗物質，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟哌啶-4-甲酸甲酯(240 mg，66%產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 479.1 $[M+H]^+$。

**【0548】 實例S62. (*S*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-吡咯啶-3-甲酸(62)**

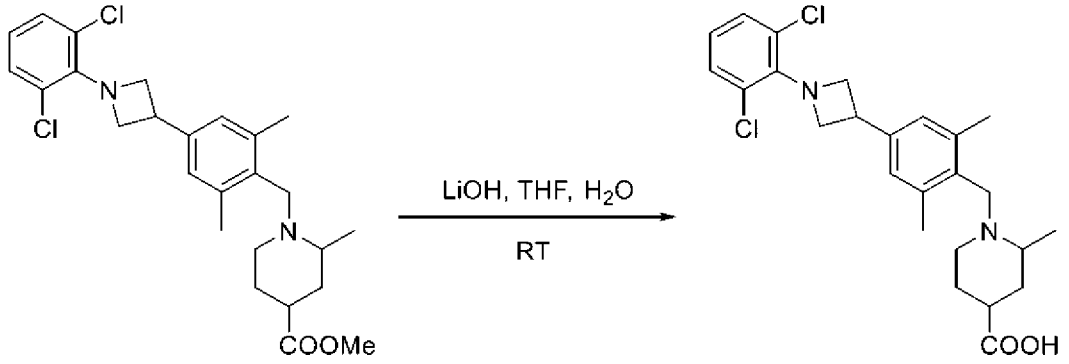



62

向(*S*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(310 mg，0.693 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH*H2O (83 mg，3.46 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Symmetry C8 (300×19)mm，7微米。移動相A：5 mM甲酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈淡棕色固體之(*S*)-1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)吡咯啶-3-甲酸，甲酸鹽(40 mg，0.083 mmol，11.99 %產率，99.9%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.26

(s, 2H), 7.19 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39-4.42 (m, 2H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$。

**【0549】 實例S63. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基-哌啶-4-甲酸(63)**

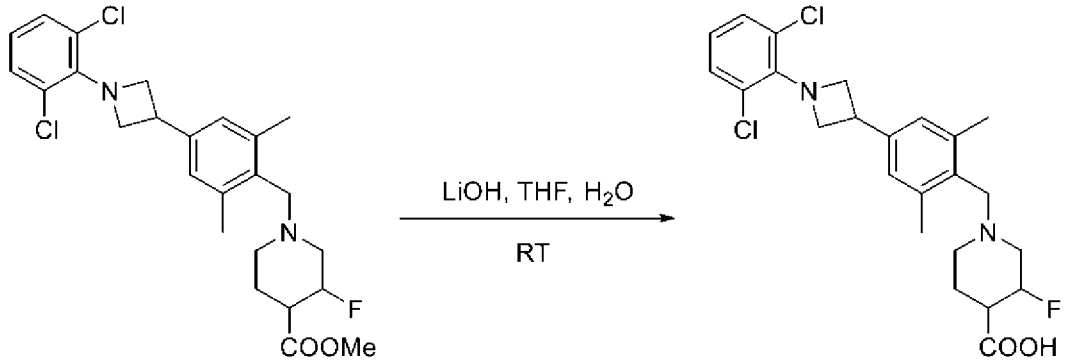



**63**

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(260 mg，0.547 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(115 mg，2.73 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(70 mg，0.138 mmol，25.2 %產率，99.8%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.1 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H),

3.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.04 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 2H), 1.66 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 1.30-1.08 (m, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$。

**【0550】 實例S64. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟-哌啶-4-甲酸(64)**

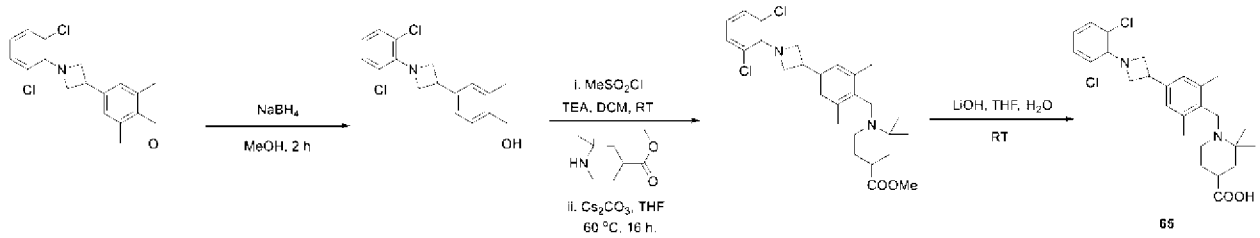



**64**

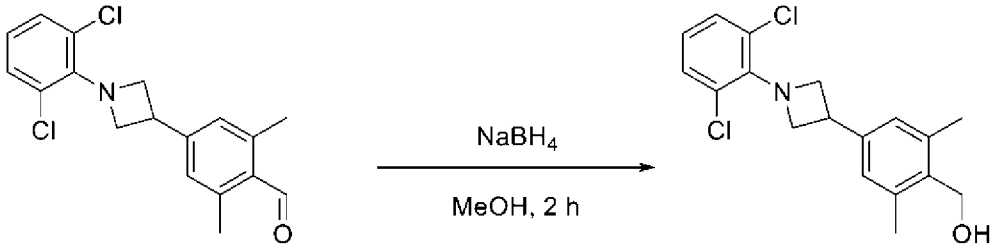
向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟哌啶-4-甲酸甲酯(230 mg，0.480 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(101 mg，2.399 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN(50:10:40)，管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-3-氟哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(21 mg，0.041 mmol，8.47 %產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (t, J = 10.40 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.04 (m, 1H),

1.67-1.63 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 465.0 $[M+H]^+$。

【0551】 化合物65之合成途徑

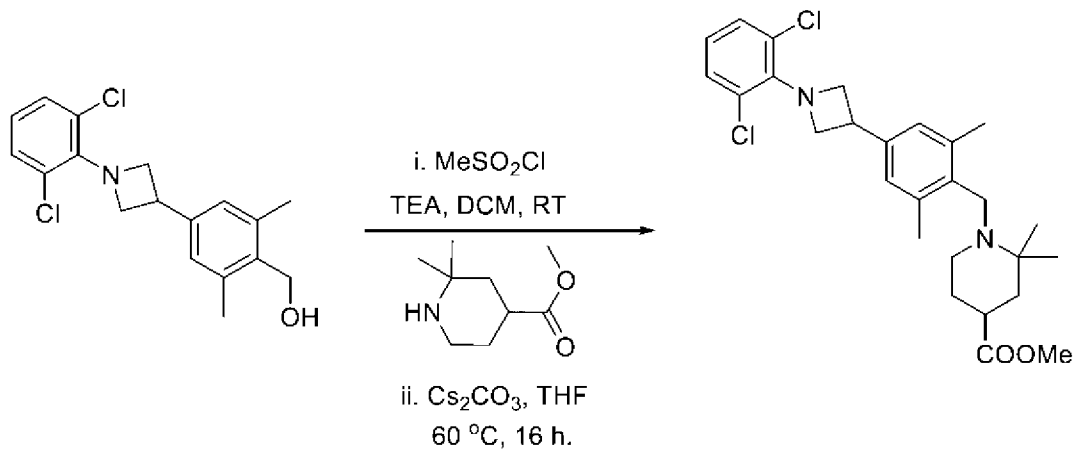



【0552】 合成(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯基)甲醇。



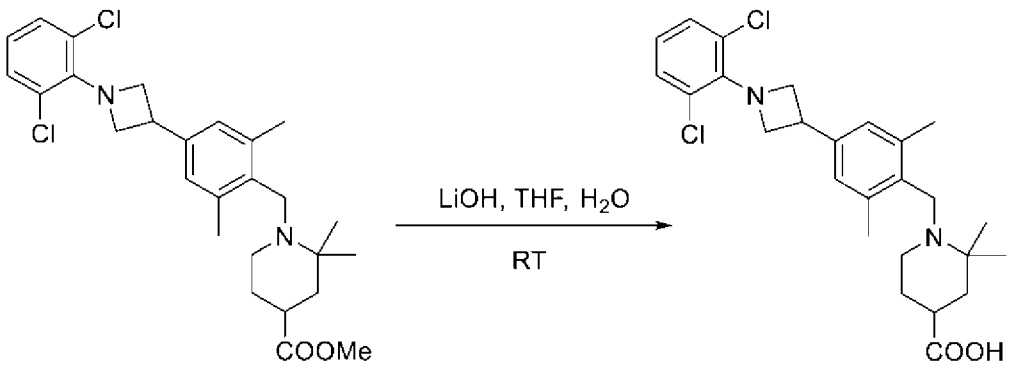

向4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲醛(500 mg，1.496 mmol)於MeOH (10 mL)中之冰冷溶液中添加硼氫化鈉(85 mg，2.244 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，用飽和氯化銨溶液淬滅且用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯基)甲醇(220 mg，0.654 mmol，43.7 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 336.0 $[M+H]^+$。

【0553】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯。




在室溫下在氮氣氛圍下向(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯基)甲醇(150 mg，0.446 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(67.7 mg，0.669 mmol)及甲磺醯氯(0.104 mL，1.338 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h，之後用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗物質甲烷磺酸4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲苯甲酯。向粗物質甲烷磺酸4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲苯甲酯於THF (6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(204 mg，0.628 mmol)及2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(81 mg，0.471 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物24 h且用冰冷水淬滅。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-20%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色液體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，51%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 489.3 $[M+H]^+$。

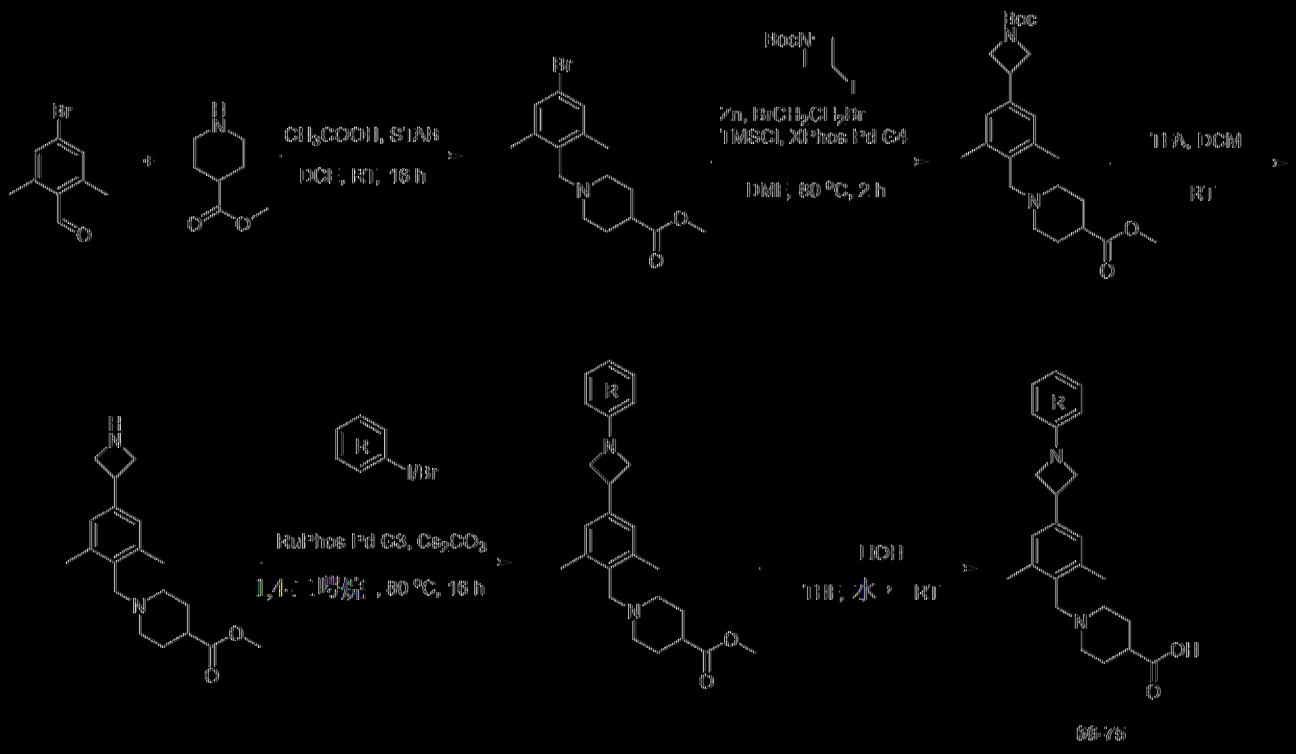
**【0554】 實例S65. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸(65)**



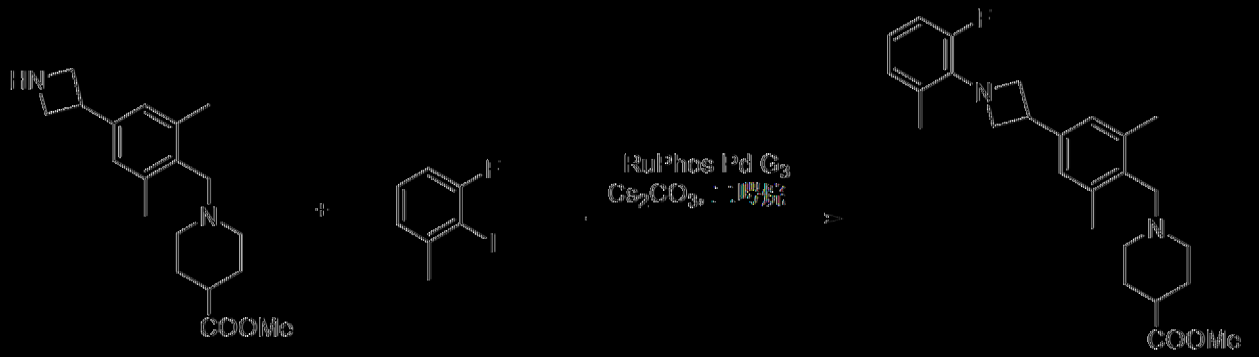

**65**

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.163 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(34.3 mg，0.817 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液。移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(13 mg，0.025 mmol，15.16 %產率，99.4%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.23 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.74 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 7.02 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 9H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.43 (t, J = 13.20 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.90-1.48 (m, 1H), 1.05 (s, 3H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 475.0 $[M+H]^+$。

**【0555】 獲得化合物66-75之通用途徑**



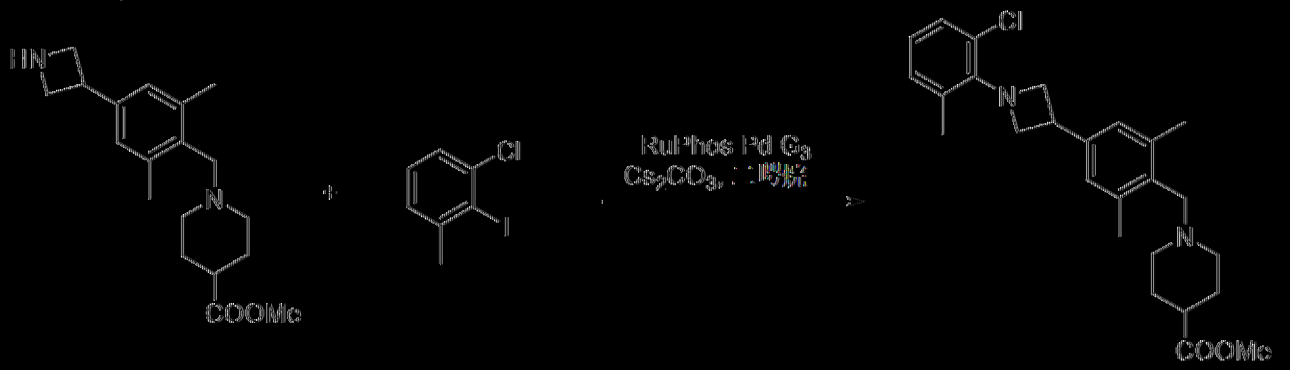

[0556] 合成1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (300 mg，0.697 mmol)及1-氟-2-碘-3-甲苯(206 mg，0.871 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(681 mg，2.091 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.3 mg，0.070 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石

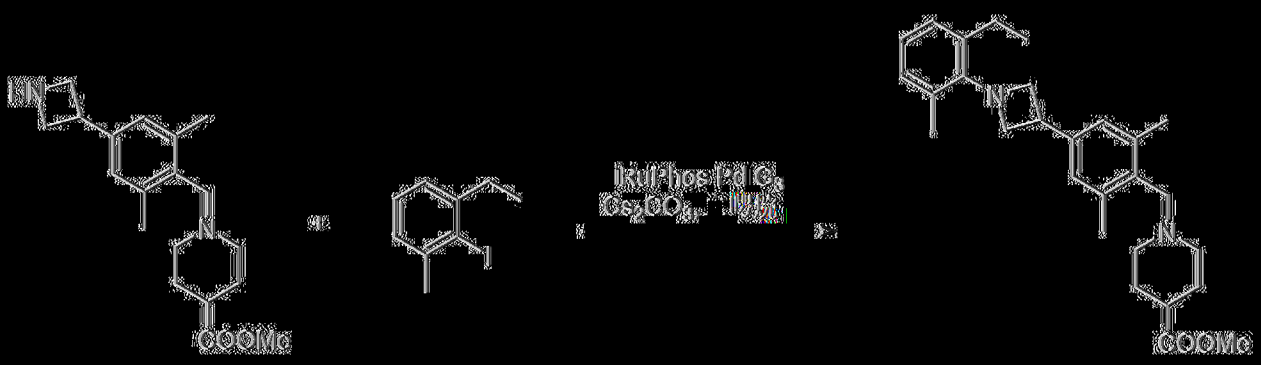
油離溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，71%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 425.2 [M+H]+。

[0557] 合成1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



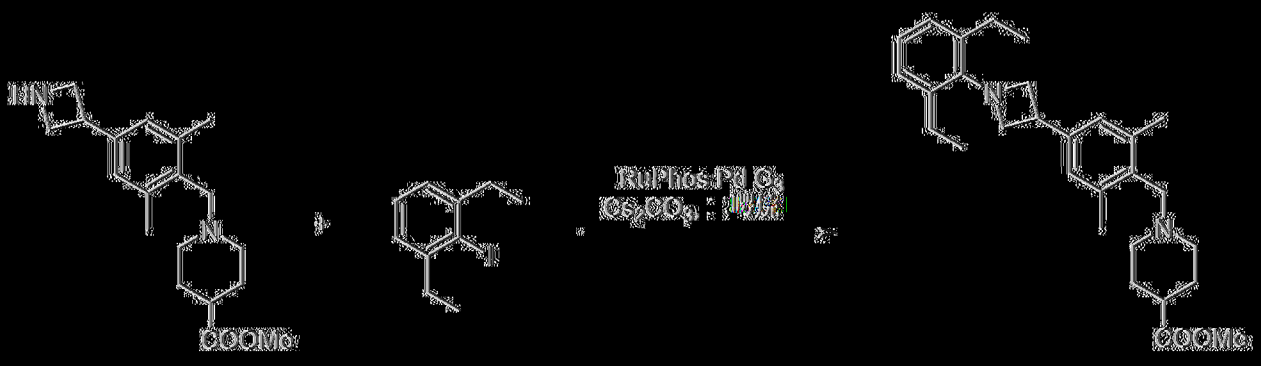

向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TEA (300 mg，0.697 mmol)及1-氯-2-碘-3-甲苯(220 mg，0.871 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(681 mg，2.091 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.3 mg，0.070 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，69 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 441.1 [M+H]+。

[0558] 合成1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.948 mmol)及1-乙基-2-碘-3-甲苯(467 mg，1.896 mmol)於無水1,4-二㗁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(2.84 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (79 mg，0.095 mmol)且加熱至80℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(60-120目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，41.0 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]+。

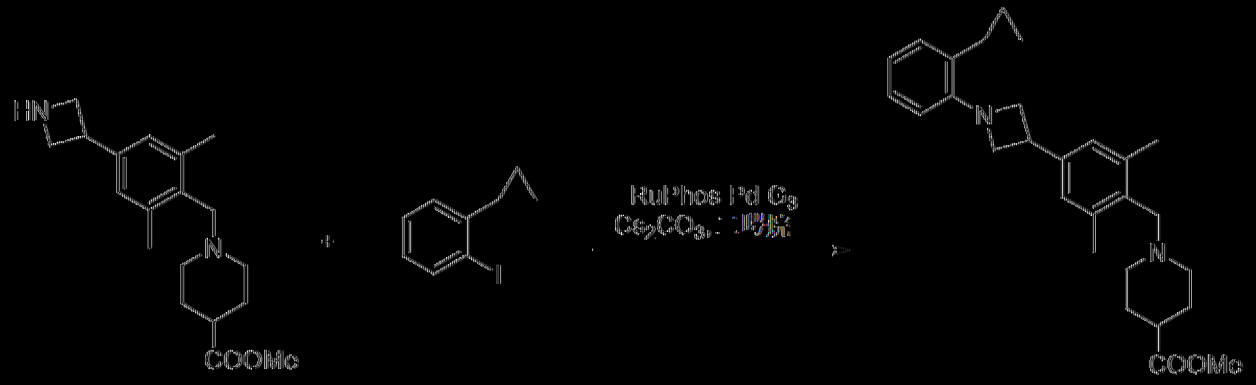
[0559] 合成1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，1.580 mmol)及1,3-二乙基-2-碘苯(493 mg，1.896 mmol)於無水1,4-二㗁烷(10

mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.74 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (132 mg，0.158 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(60-120目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，42%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 449.2 [M+H]+。

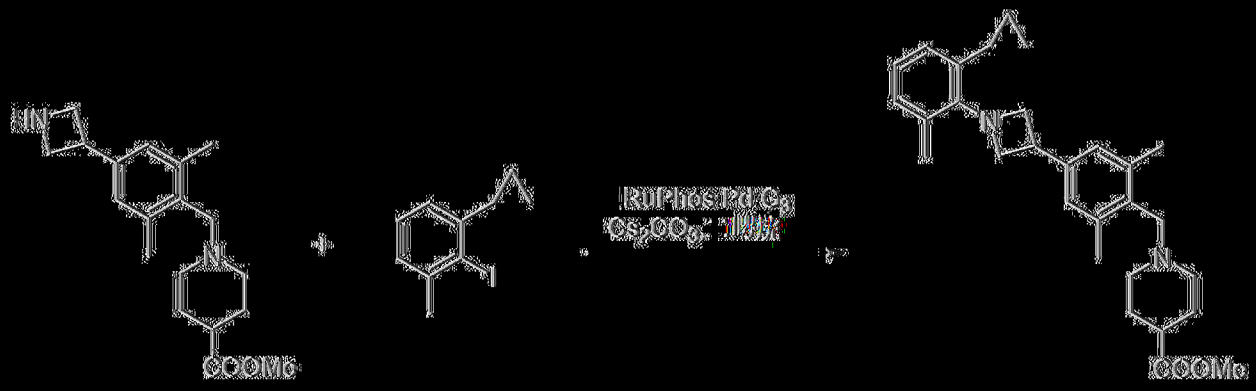
[0560] 合成1-(4-(1-(2-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.162 mmol)及1-環丙基-2-碘苯(354 mg，1.452 mmol)於無水1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1135 mg，3.48 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (97 mg，0.116 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用5-30%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁

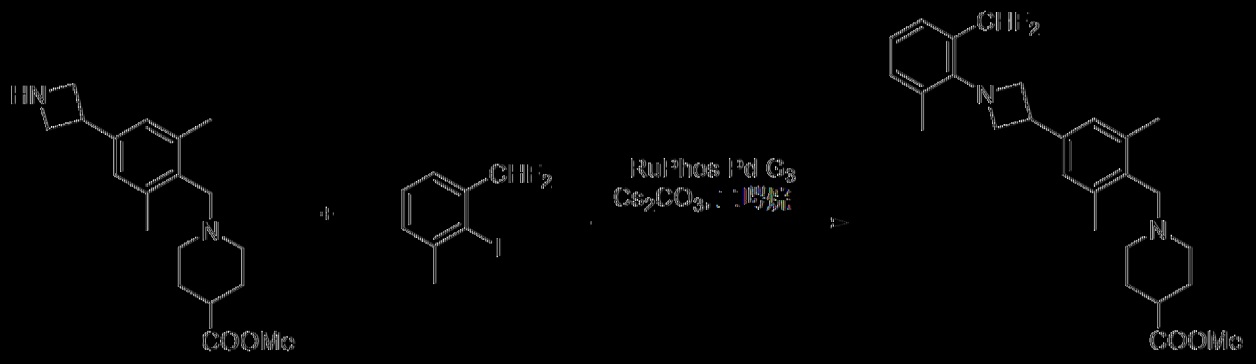
啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，31.6 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 433.2 [M+H]+。

[0561] 合成1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



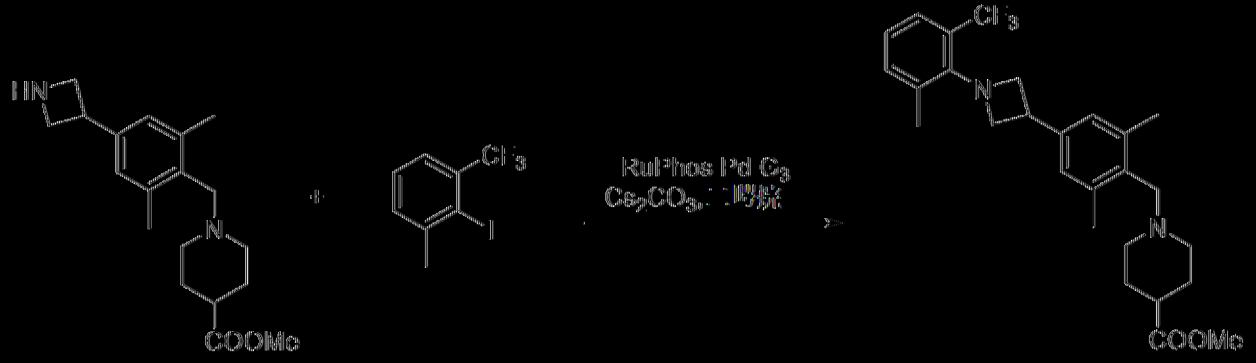

向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA(300 mg，0.697 mmol)及1-環丙基-2-碘-3-甲苯(198 mg，0.767 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(681 mg，2.091 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (58.4 mg，0.070 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，16 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 447.2 [M+H]+。

[0562] 合成1-(4-(1-(2-(二氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(600 mg，1.896 mmol)及2-溴-1-(三氟甲基)-3-甲苯(503 mg，2.275 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.8 g，5.69 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加Ruphos pd G3 (159 mg，0.190 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(4-(1-(2-(三氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，23%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 457.3 [M+H]+。

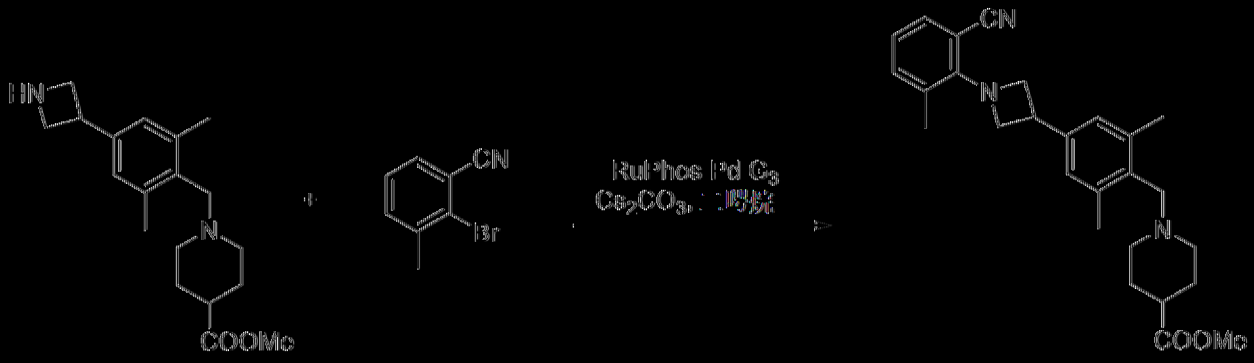
[0563] 合成1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.264 mmol)及2-碘-1-甲基-3-(三氟甲基)苯(434 mg，1.517 mmol)於無水

1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1234 mg，3.79 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (100 mg，0.120 mmol)，且在120℃下進行微波照射2 h。2 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，13.3%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 475.2 [M+H]+。

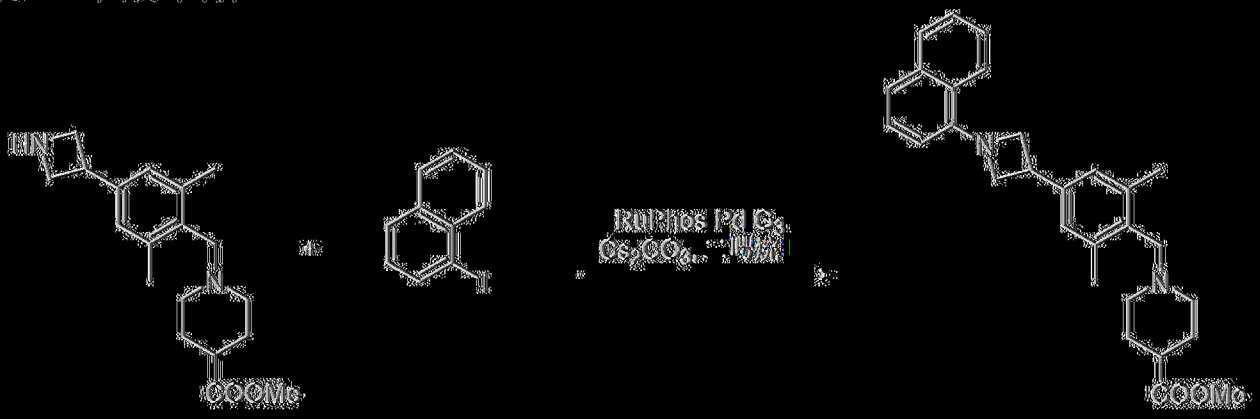
[0564] 合成1-(4-(1-(2-氰基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.948 mmol)及2-溴-3-甲基苯甲腈(223 mg，1.138 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(0.92 g，2.84 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (79 mg，0.095 mmol)且加熱至80℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色液體之1-(4-(1-(2-氰基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，39 %產率)。LCMS方法1,

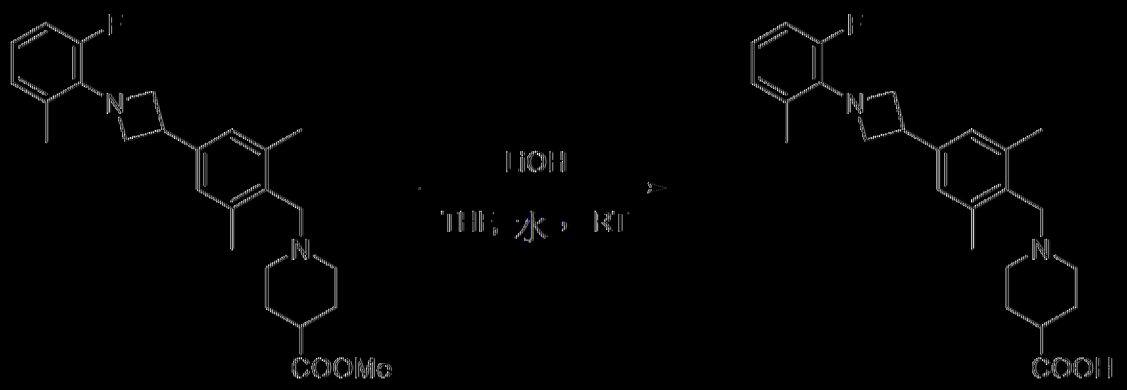
LCMS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]+。

[0565] 合成1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.948 mmol)及1-碘萘(289 mg，1.138 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(923 mg，2.84 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (79 mg，0.095 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色液體之1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.420 mmol，47%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 443.2 [M+H]+。

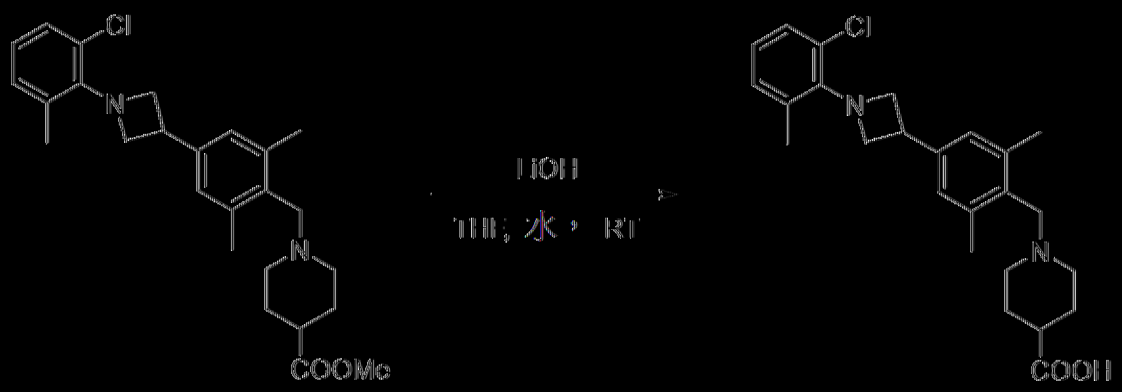
[0566] 實例S66. 1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(66)




66

向1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，0.495 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (59.2 mg，2.473 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：Zorbax C18 (50×21.5)mm，5微米，移動相A：10 mM乙酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-氟-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(55 mg，0.130 mmol，26.4%產率，97.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.19 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.68-6.71 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 4H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.36-2.39 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 411.2 [M+H]$^+$。

[0567] 實例S67. 1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(67)




67

向1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，0.476 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (57.0 mg，2.381 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：Zorbax C18 (50×21.5)mm，5微米，移動相A：10 mM乙酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2-氯-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(75 mg，0.175 mmol，36.7 %產率，99.5%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD); 7.22 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 0.80, 7.80 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 0.80, 7.60 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 5H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 427.2 [M+H]$^+$。

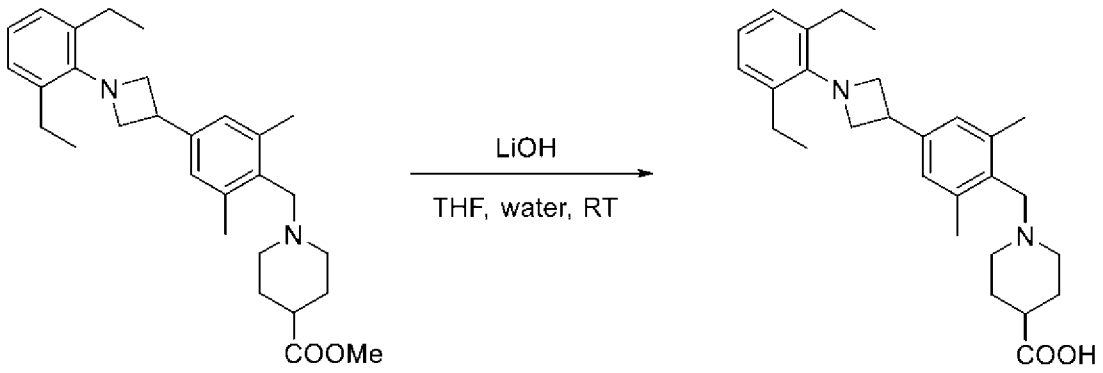
[0568] 實例S68. 1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(68)




68

向1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.368 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (26.4 mg，1.104 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱1：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-乙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(90.2 mg，0.180 mmol，49.0 %產率，93.3%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz,MeOD): δ 7.26 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 4.45-4.75 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 4H), 3.76-3.80 (m, 1H), 2.71-2.99 (m, 4H), 2.48 (m, 8H), 2.38 (m, 4H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.20-1.24 (m, 3H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 421.2 [M+H]$^+$。

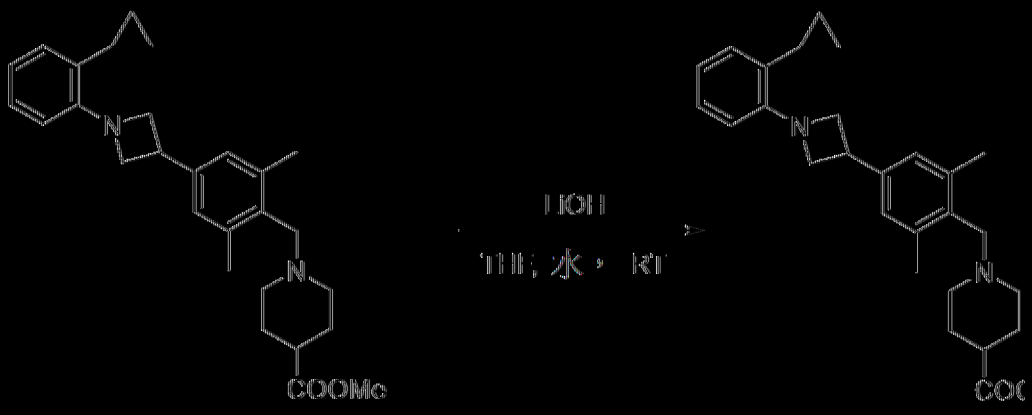
|0569| 實例S69. 1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(69)




69

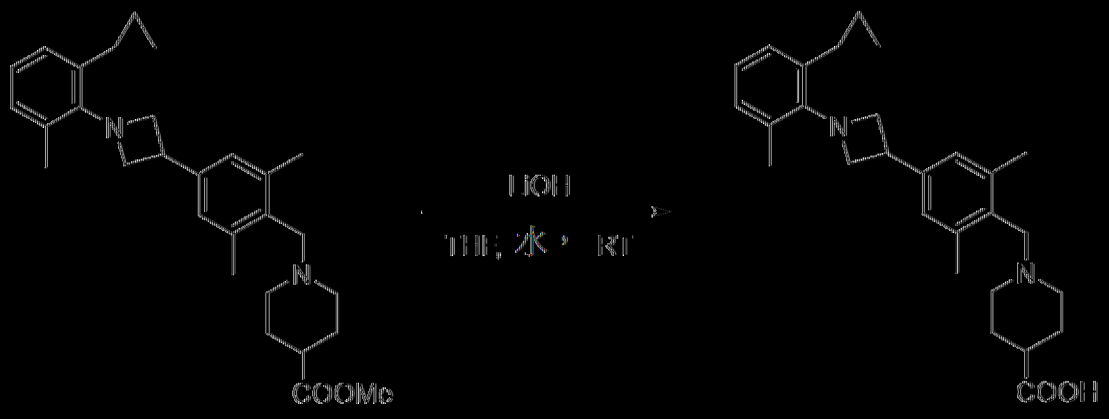
向1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.669 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (48.0 mg，2.006 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱-1：Xbridge C8 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二乙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(106.6 mg，0.213 mmol，31.9 %產率，96.2%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.30 (bs, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.76-2.82 (m, 4H), 2.40-2.49 (m, 8H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 2H), 1.23-1.27 (m, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 435.2 $[M+H]^+$。

**【0570】 實例S70. 1-(4-(1-(2-環丙基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(70)**




向1-(4-(1-(2-環內基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.370 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(46.6 mg，1.110 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-環內基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(62 mg，0.133 mmol，35.8 %產率，99.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.21 (s, 2H), 7.09-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 1.20, 10.27 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 0.80, 8.00 Hz, 1H), 4.41-4.45 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 419.2 $[M+H]^+$。

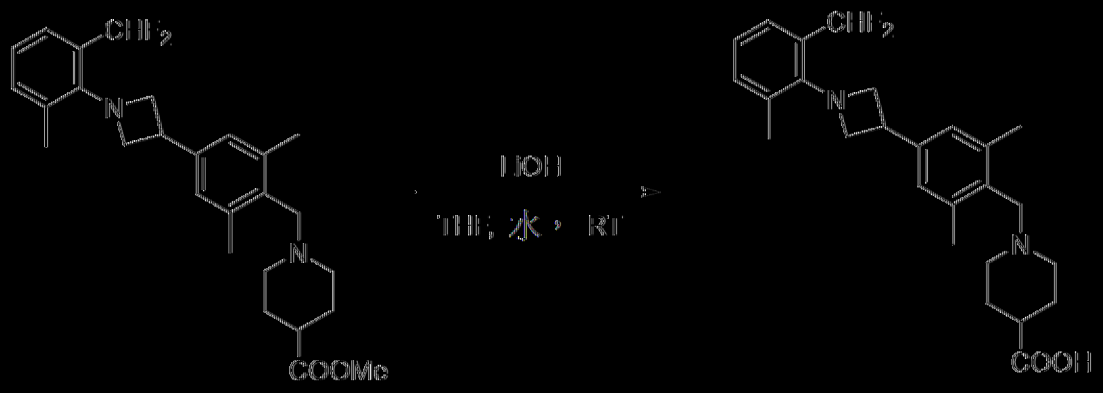
[0571] 實例S71. 1-(4-(1-(2-環內基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(71)




71

向1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(50 mg，0.112 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (14.09 mg，0.336 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(4-(1-(2-環丙基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(4.50 mg，9.06 μmol，8.09 %產率，96.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.22 (s, 2H), δ 6.90-6.86 (m, 2H), δ 6.70-6.66 (m, 1H), δ 4.71-4.67 (m, 2H), δ 4.21-4.17 (m, 4H), δ 2.95 (bs, 2H), δ 2.46 (s, 8H), δ 2.31 (s, 3H), δ 2.09-2.01 (m, 4H), δ 1.88 (bs, 2H), δ 0.91-0.88 (m, 2H), δ 0.39-0.11 (m, 2H)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 433.2 [M+H]$^+$。

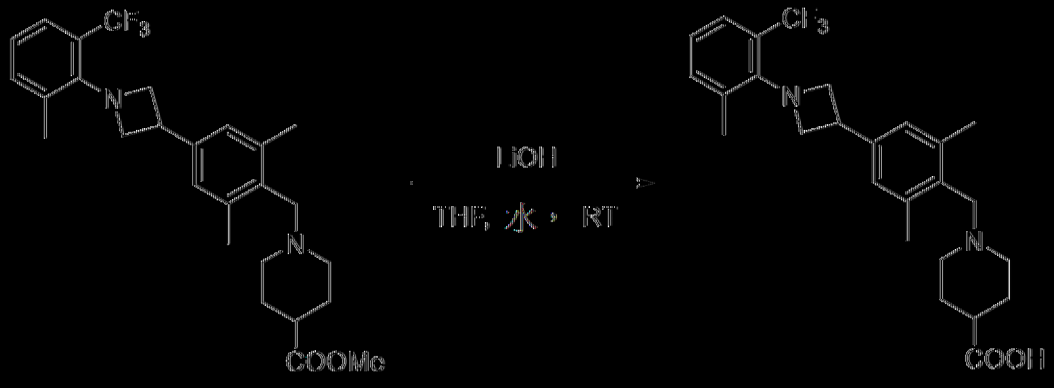
[0572] 實例572. 1-(4-(1-(2-(二氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(72)




72

向1-(4-(1-(2-(二氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.438 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (31.5 mg，1.314 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-(二氟甲基)-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(23.2 mg，0.044 mmol，10.10 %產率，93.6%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.19-7.24 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 4.56-4.59 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 3.82-3.89 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H) (3H與溶劑信號合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 443.2 [M+H]$^+$。

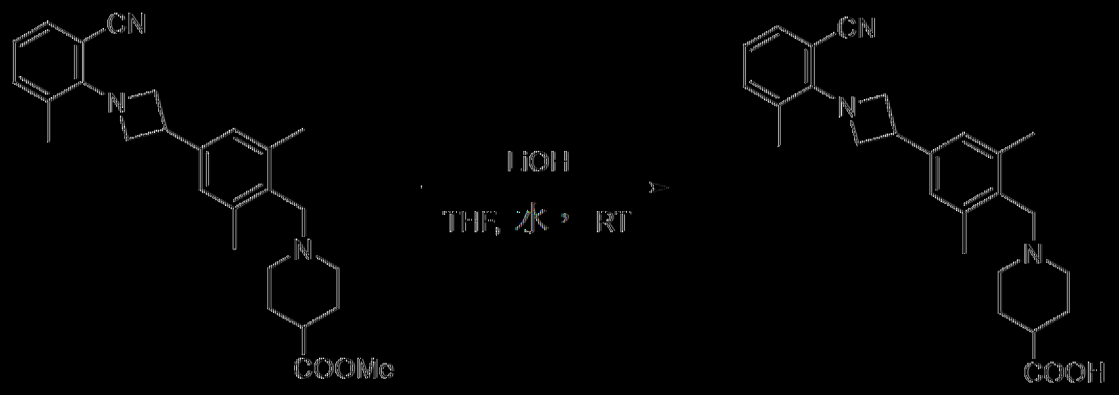
[0573] 實例573. 1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(73)




73

向1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(80 mg，0.169 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (12.11 mg，0.506 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2,6-二甲基-4-(1-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(37.3 mg，0.073 mmol，43.6 %產率，99.7%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06-4.09 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.42-2.50 (m, 10H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H) (2H與溶劑峰合併)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 461.0 [M+H]$^+$。

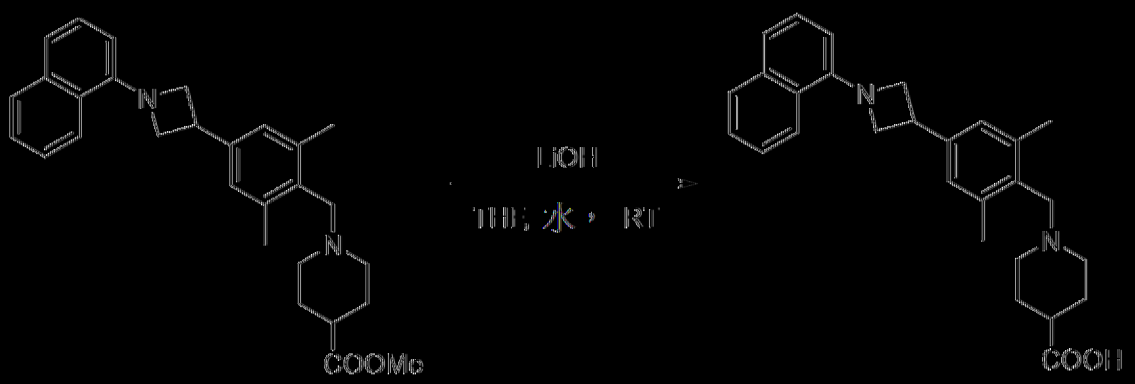
[0574] 實例S74. 1-(4-(1-(2-氯基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸(74)




74

向1-(4-(1-(2-氰基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.371 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (26.6 mg，1.112 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2-氰基-6-甲基苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(70.4 mg，0.152 mmol，40.9 %產率，99%純度)。$^1$H NMR: (400 MHz,MeOD): δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 6.73-6.77 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 2H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.42-2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03-2.06 (m, 2H), 1.89 (s, 2H) (2H與溶劑信號合併)。LCMS方法1；LCMS (ESI, m/z): 418.2 [M+H]$^+$。

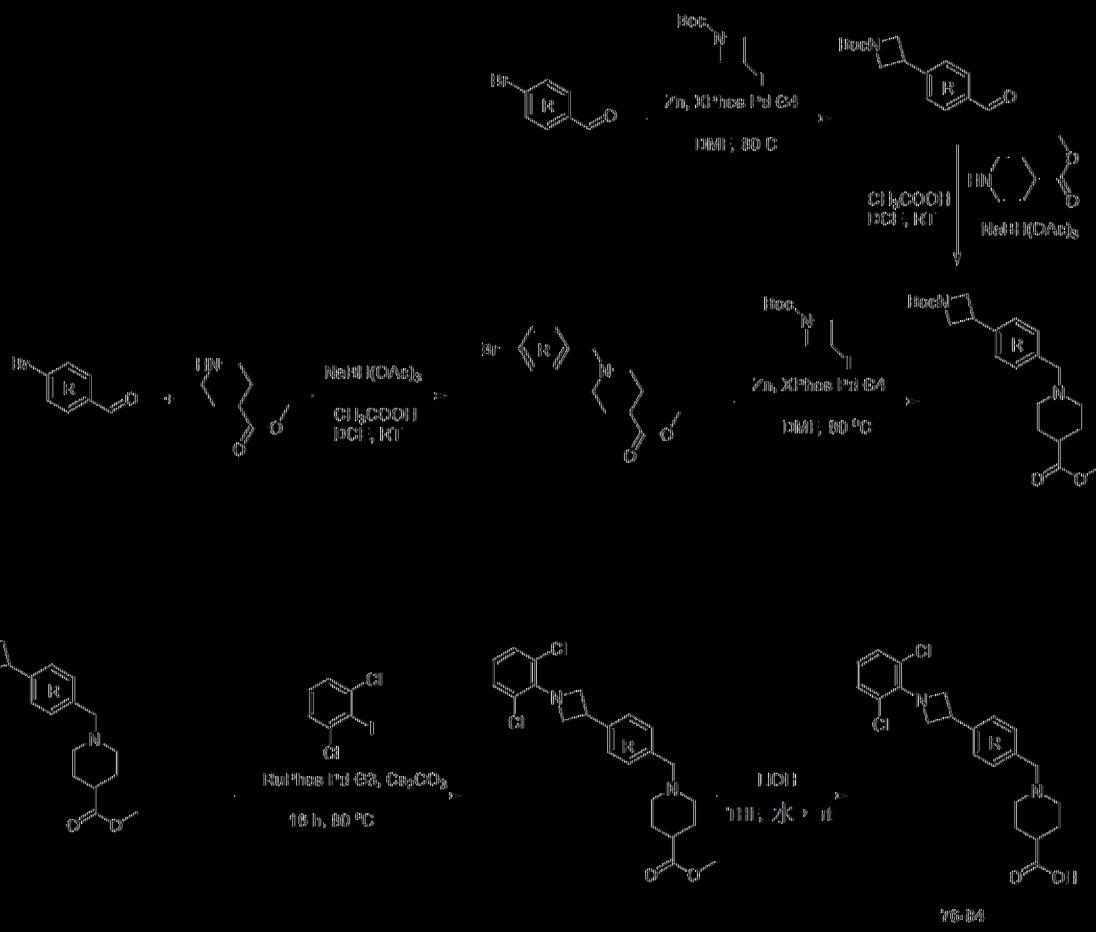
[0575] 實例575. 1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸(75)



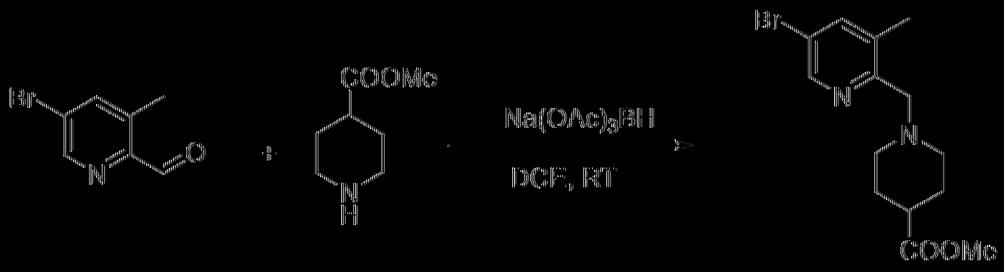

76

向1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.452 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (32.5 mg，1.356 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:CAN (50:10:40)，管柱-1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2,6-二甲基-4-(1-(萘-1-基)吖丁啶-3-基)苯甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(102.8 mg，0.216 mmol，47.8%產率，99.8%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.02-8.04 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 4.56-4.59 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 4H), 3.98-4.00 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H) (2H與溶劑信號合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 429.2 [M+H]$^+$。

[0576] 獲得化合物76-84之通用途徑



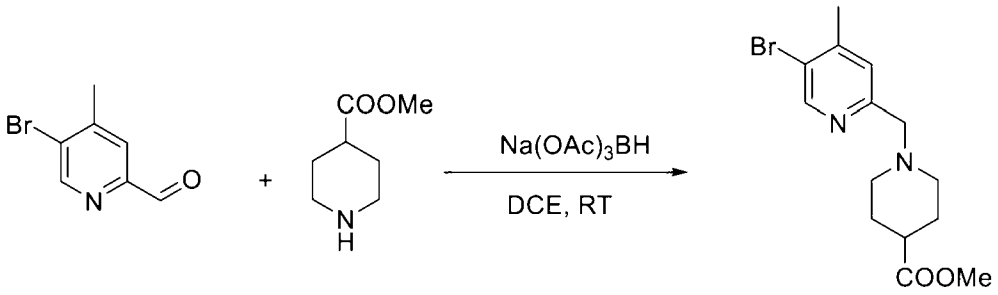
[0577] 合成1-((6-溴-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



向5-溴-3-甲基吡啶甲醛(1.0 g，5.00 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.074 g，7.50 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.029 mL，0.500 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.589 g，7.50 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%

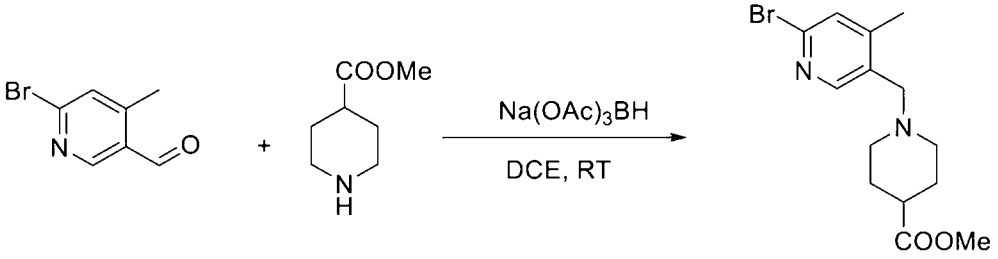
乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.52 g，4.56 mmol，92 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 326.9 $[M+H]^+$。

**【0578】 合成1-((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向5-溴-4-甲基吡啶甲醛(1.0 g，5.00 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.074 g，7.50 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.029 mL，0.500 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.589 g，7.50 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.54 g，94 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 326.9 $[M+H]^+$。

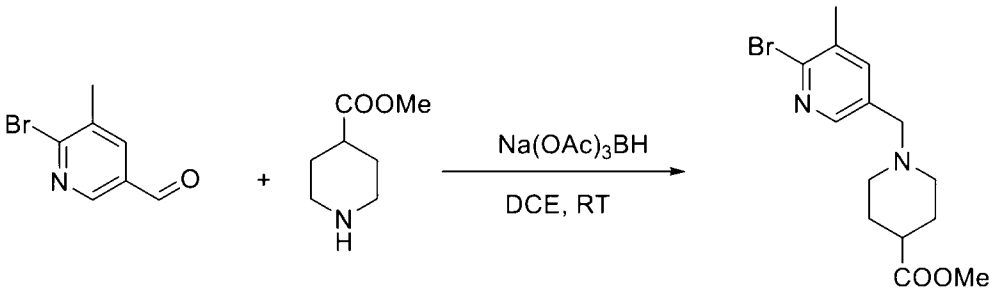
**【0579】 合成1-((6-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向6-溴-4-甲基菸鹼醛(1.0 g，5.00 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.074

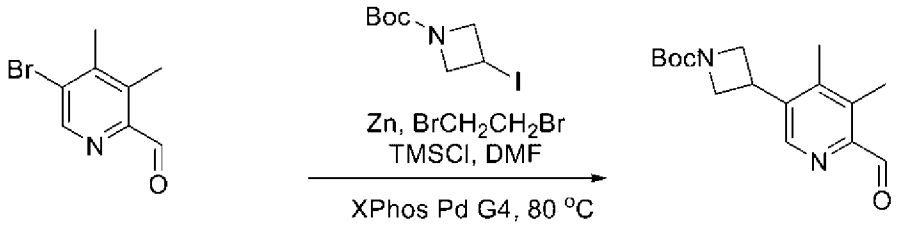
g，7.50 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.029 mL，0.500 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.589 g，7.50 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色液體之1-((6-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.56 g，95 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 327.0 $[M+H]^+$。

**【0580】 合成1-((6-溴-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



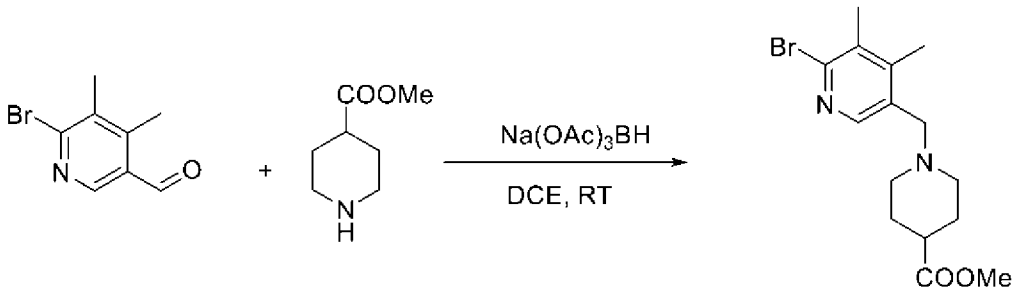

向6-溴-5-甲基菸鹼醛(1.0 g，5.00 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(1.074 g，7.50 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.029 mL，0.500 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.589 g，7.50 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(30 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((6-溴-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.46 g，89%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 329.0 $[M+2H]^+$。

**【0581】 合成3-(6-甲醯基-4,5-二甲基吡啶-3-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯。**



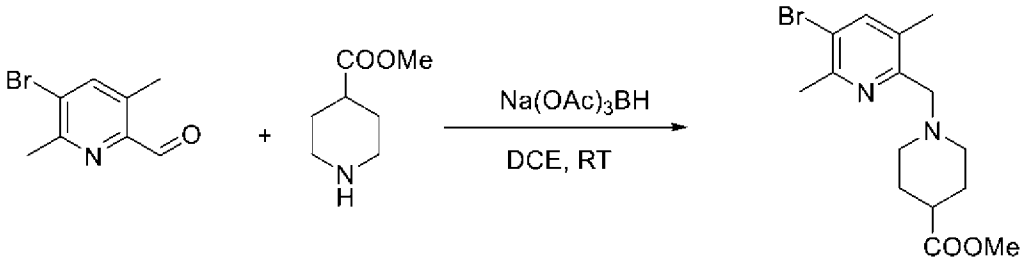

向活化鋅(1527 mg，23.36 mmol)於無水DMF (10 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.020 mL，0.234 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.030 mL，0.234 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2645 mg，9.34 mmol)於2 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌混合物30 min，之後添加含5-溴-3,4-二甲基吡啶甲醛(500 mg，2.336 mmol)及XPhos Pd G4 (201 mg，0.234 mmol)之2 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之3-(6-甲醯基-4,5-二甲基吡啶-3-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(0.25 g，36 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$。

**【0582】 合成1-((6-溴-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向6-溴-4,5-二甲基菸鹼醛(750 mg，3.50 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(753 mg，5.26 mmol)於DCE (20 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.040 mL，0.701 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1114 mg，5.26 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色半固體之1-((6-溴-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，67 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 343.0 $[M+2H]^+$。

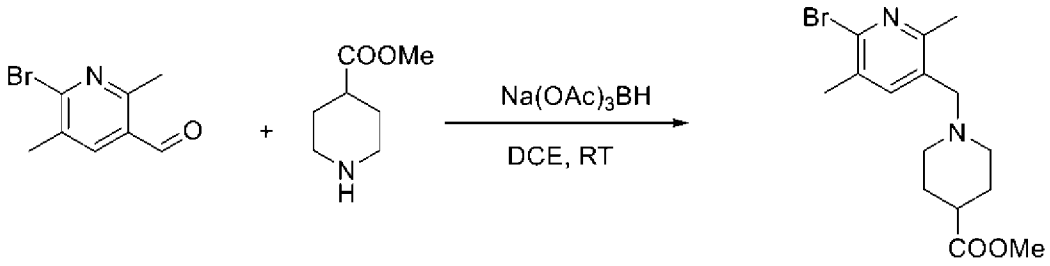
**【0583】 合成1-((5-溴-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向5-溴-3,6-二甲基吡啶甲醛(700 mg，3.27 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(468 mg，3.27 mmol)於DCE (20 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.187 mL，3.27 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1040 mg，4.91 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應

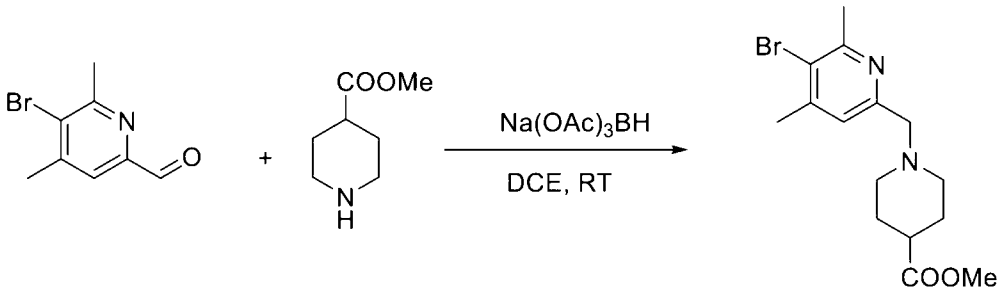
混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色半固體之1-((5-溴-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(750 mg，66.9 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 343.0 $[M+2H]^+$。

**【0584】 合成1-((6-溴-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



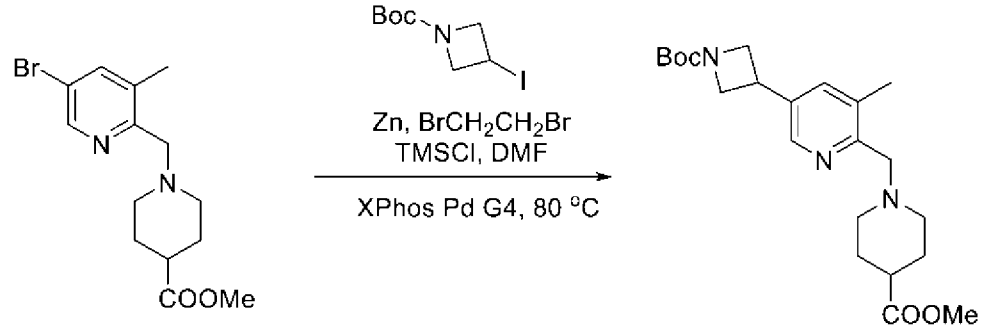

向6-溴-2,5-二甲基菸鹼醛(0.800 g，3.74 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(0.642 g，4.48 mmol)於DCE (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.021 mL，0.374 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.792 g，3.74 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((6-溴-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.071 g，3.14 mmol，84 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 342.8 $[M+H]^+$。

**【0585】 合成1-((5-溴-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向5-溴-4,6-二甲基吡啶甲醛(1.1 g，5.14 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(0.736 g，5.14 mmol)於DCE (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.029 mL，0.514 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.634 g，7.71 mmol)且使混合物達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((5-溴-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，45%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 327.2 $[M-15]^+$。

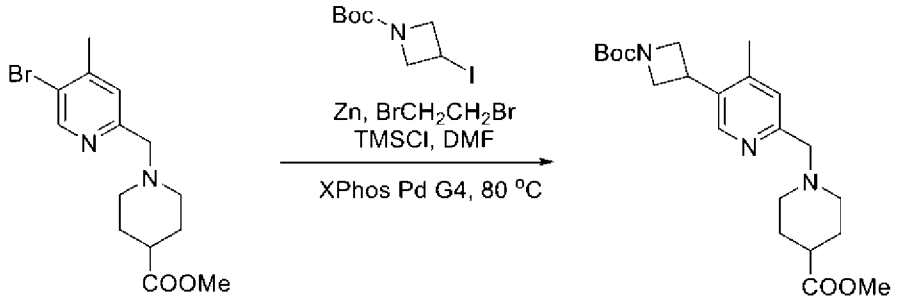
**【0586】 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(4a)。**




向活化鋅粉(3.00 g，45.8 mmol)於無水DMF (30 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.198 mL，2.292 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.291 mL，

2.292 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(3.89 g，13.75 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，4.58 mmol)及XPhos Pd G4 (0.394 g，0.458 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.50 g，1.692 mmol，81%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 404.2 $[M+H]^+$。

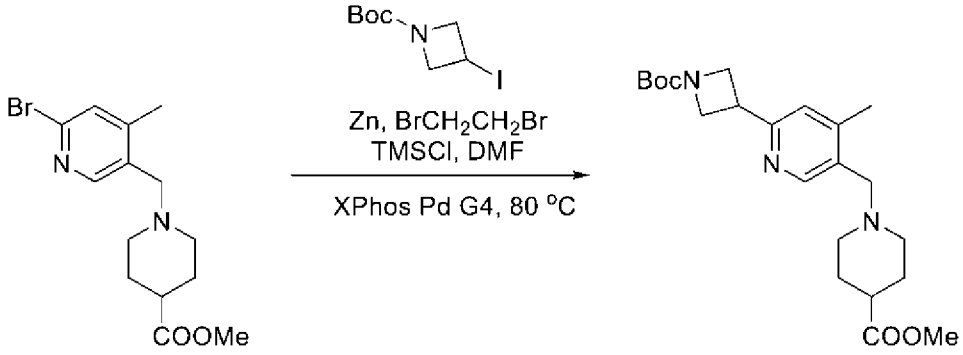
**【0587】 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅粉(3.00 g，45.8 mmol)於無水DMF (30 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.198 mL，2.292 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.291 mL，2.292 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(3.89 g，13.75 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物

中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，4.58 mmol)及XPhos Pd G4 (0.394 g，0.458 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.6 g，86%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 404.2 $[M+H]^+$。

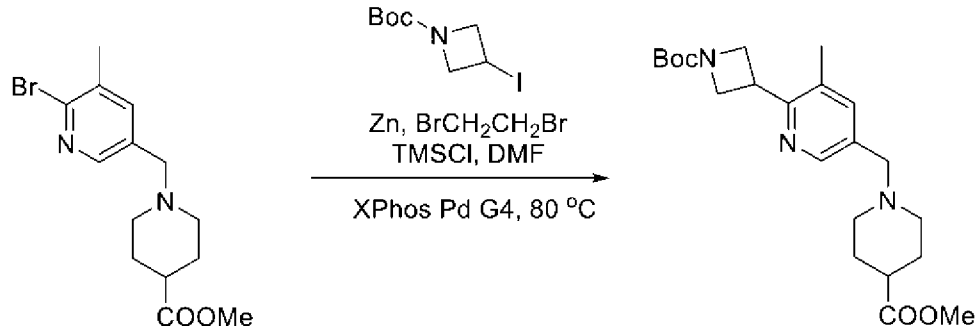
**【0588】 合成1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅粉(3.00 g，45.8 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.026 mL，0.306 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.039 mL，0.306 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.163 g，7.64 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((6-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1 g，3.06 mmol)及XPhos Pd G4 (0.263 g，0.306 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物

冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.9 g，72%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 404.2 $[M+H]^+$。

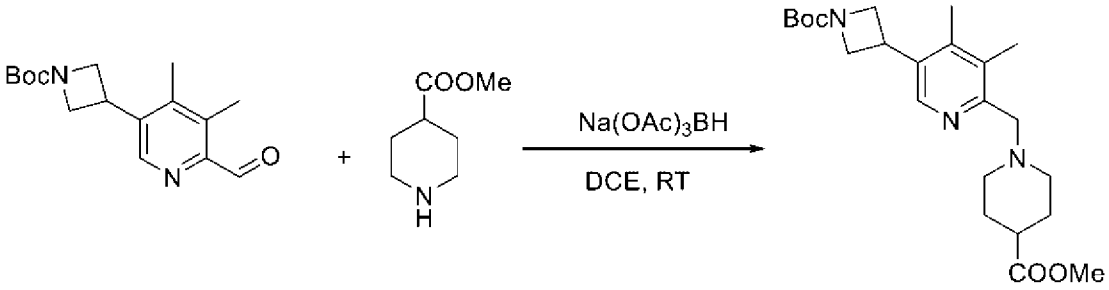
**【0589】 合成1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅粉(2.80 g，42.8 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.185 mL，2.139 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.272 mL，2.139 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(3.63 g，12.84 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((6-溴-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.4 g，4.28 mmol)及XPhos Pd G4 (0.368 g，0.428 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚

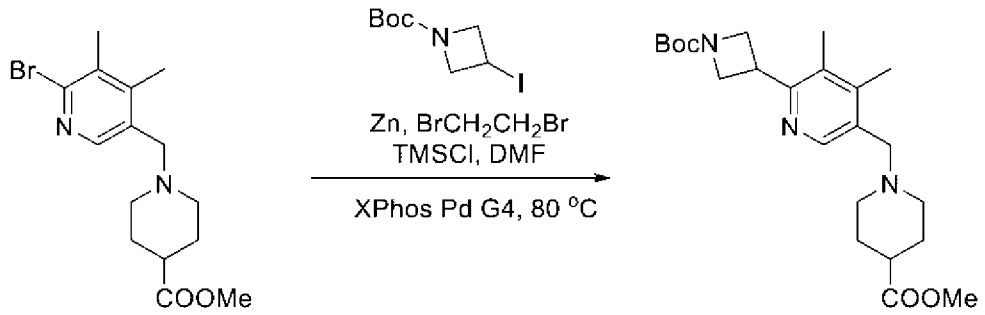
溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.1 g，63 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 404.2 $[M+H]^+$。

**【0590】 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



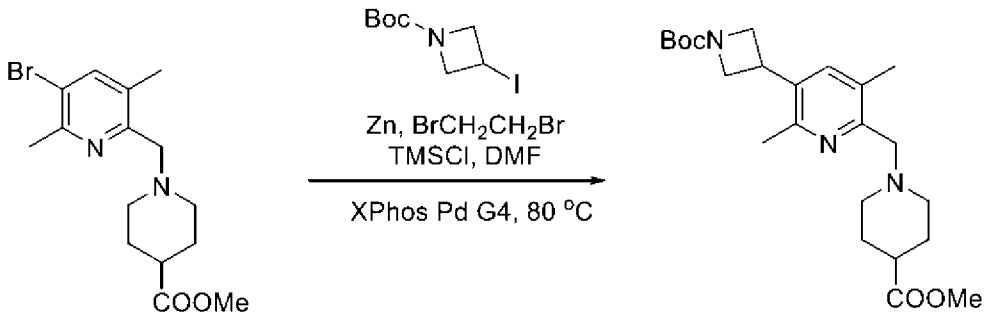

向3-(6-甲醯基-4,5-二甲基吡啶-3-基)吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.861 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(148 mg，1.033 mmol)於DCE (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(4.93 µl，0.086 mmol)且在室溫下攪拌30 min。在冰冷溫度下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(182 mg，0.861 mmol)且使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，且將合併之有機相用水(20 mL)洗滌且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，55.6 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 418.2 $[M+H]^+$。

**【0591】 合成1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



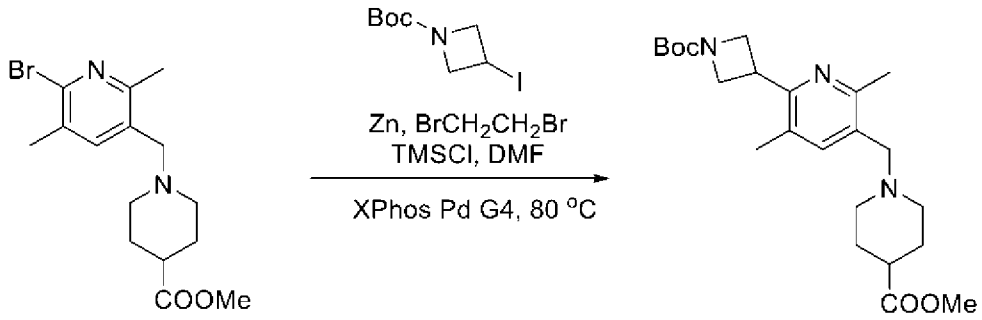

向活化鋅(1533 mg，23.44 mmol)於無水DMF (15 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.020 mL，0.234 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.030 mL，0.234 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2655 mg，9.38 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((6-溴-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，2.344 mmol)及XPhos Pd G4 (202 mg，0.234 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.85 g，87 %產率)。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 418.2 $[M+H]^+$。

**【0592】 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



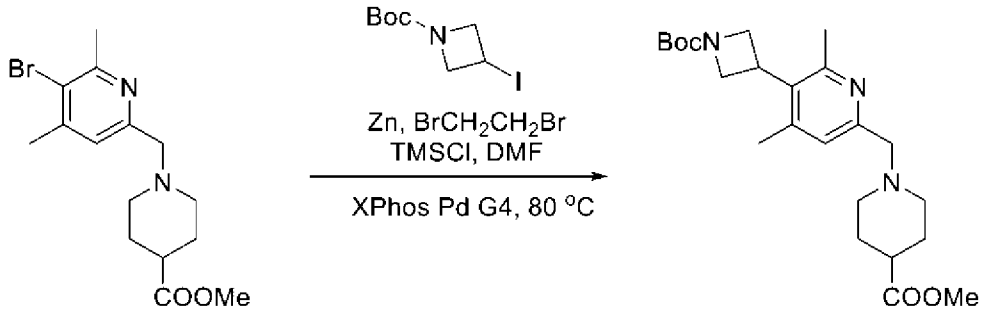

向活化鋅(1437 mg，21.98 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.095 mL，1.099 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.285 mL，2.229 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1867 mg，6.59 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((5-溴-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(750 mg，2.198 mmol)及XPhos Pd G4 (284 mg，0.330 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈無色半固體之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(850 mg，92 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 418.5 $[M+H]^+$。

**【0593】 合成1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



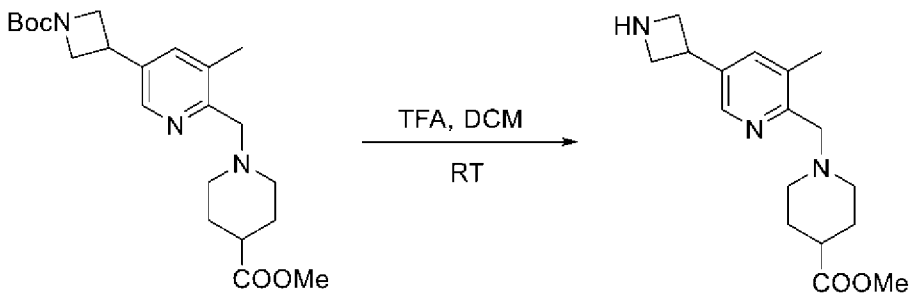

向活化鋅(1322 mg，20.22 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.017 mL，0.202 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.026 mL，0.202 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2290 mg，8.09 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((6-溴-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(690 mg，2.022 mmol)及XPhos Pd G4 (174 mg，0.202 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色半固體之1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(420 mg，49.7 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 418.2 $[M+H]^+$。

**【0594】 合成1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



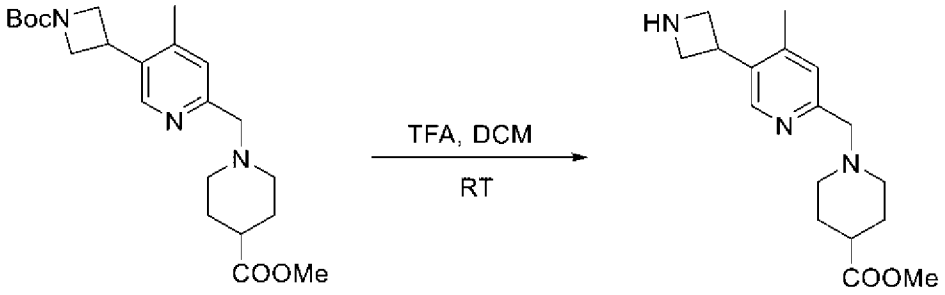

向活化鋅(1.533 g，23.44 mmol)於無水DMF (10 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.020 mL，0.234 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.030 mL，0.234 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(2.65 g，9.38 mmol)於2 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含1-((5-溴-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.8 g，2.344 mmol)andXPhos Pd G4 (0.202 g，0.234 mmol)之3 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.7 g，71.5 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 418.2 $[M+H]^+$。

**【0595】 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**



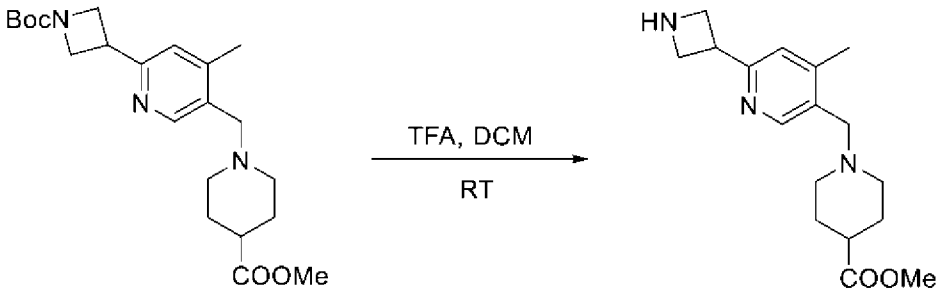
在0℃下向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，3.72 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.422 mL，18.59 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-((5-(吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(1.35 g，2.391 mmol，64.3 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 304.3 $[M+H]^+$。

**【0596】 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**



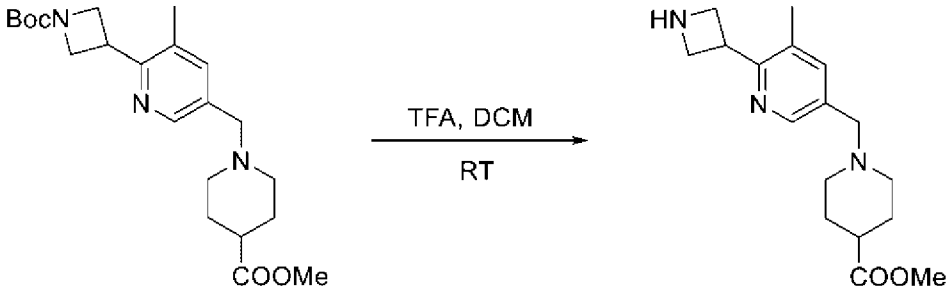

在0℃下向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，3.72 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.422 mL，18.59 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-((5-(吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(1.35 g，90%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$。

**【0597】 合成1-((6-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.9 g，2.230 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.031 mL，13.38 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((6-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(0.9 g，96%產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 304.2 $[M+H]^+$。

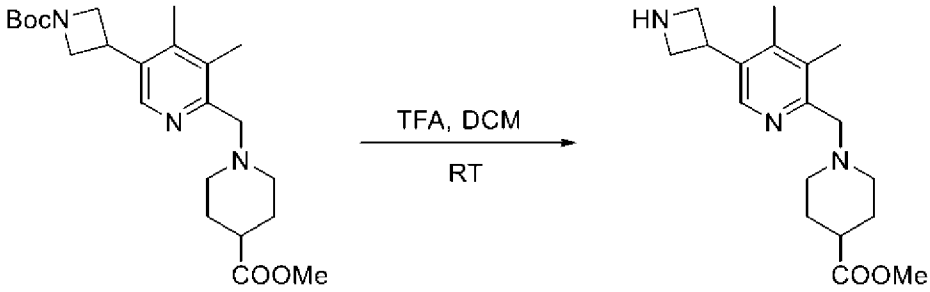
**【0598】 合成1-((6-(吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.1 g，2.73 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.043 mL，13.63 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((6-(吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(0.9 g，0.755 mmol，79 %產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 304.2

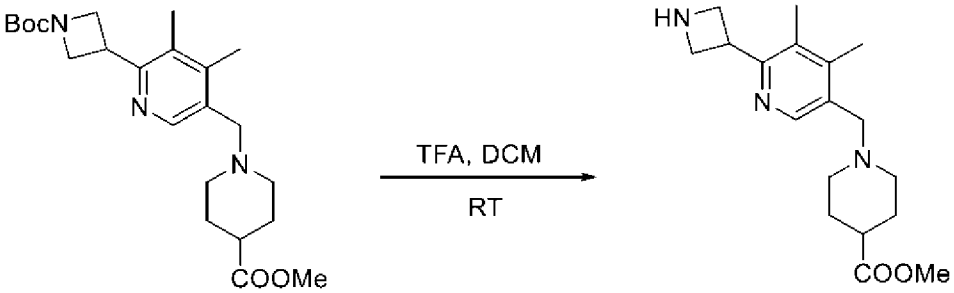
$[M+H]^+$。

**【0599】 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.479 mmol)於無水DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.367 mL，4.79 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(180 mg，87 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 318.3 $[M+H]^+$。

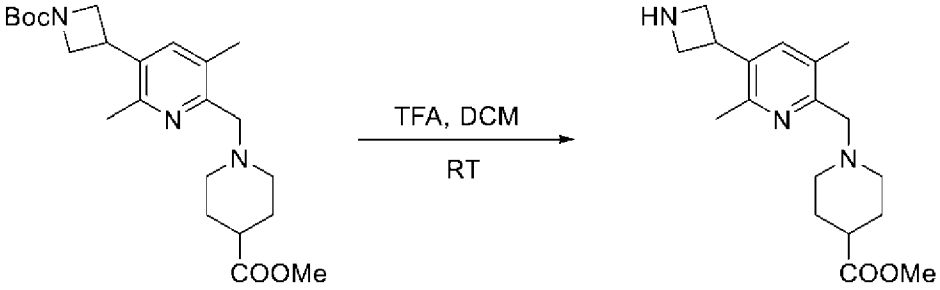
**【0600】 合成1-((6-(吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(800 mg，1.916 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.148 mL，1.916 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反

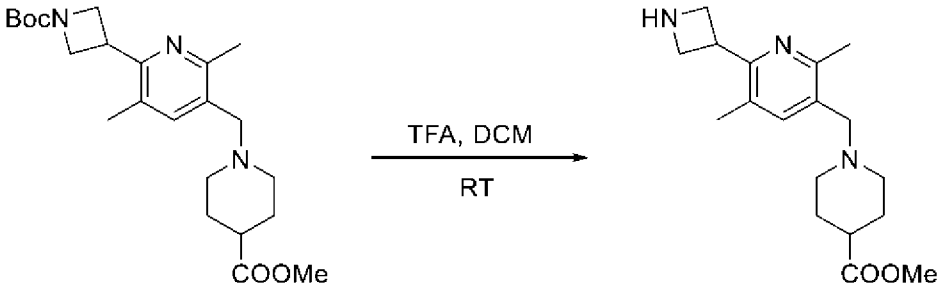
應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((6-(吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(300 mg，36.3 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 318.3 $[M+H]^+$。

**【0601】 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**



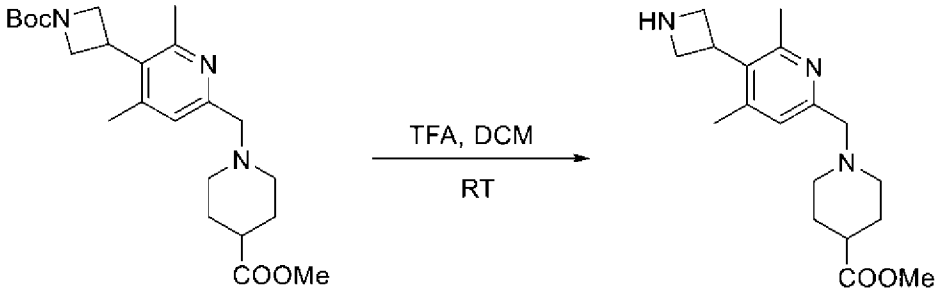

在0℃下向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(850 mg，2.036 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.0 mL，26.0 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。3 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(871 g，1.020 mmol，99%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+2H]^+$。

**【0602】 合成1-((6-(吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，1.197 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.0 mL，26.0 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。3 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-((6-(吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽(500 mg，96%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+2H]^+$。

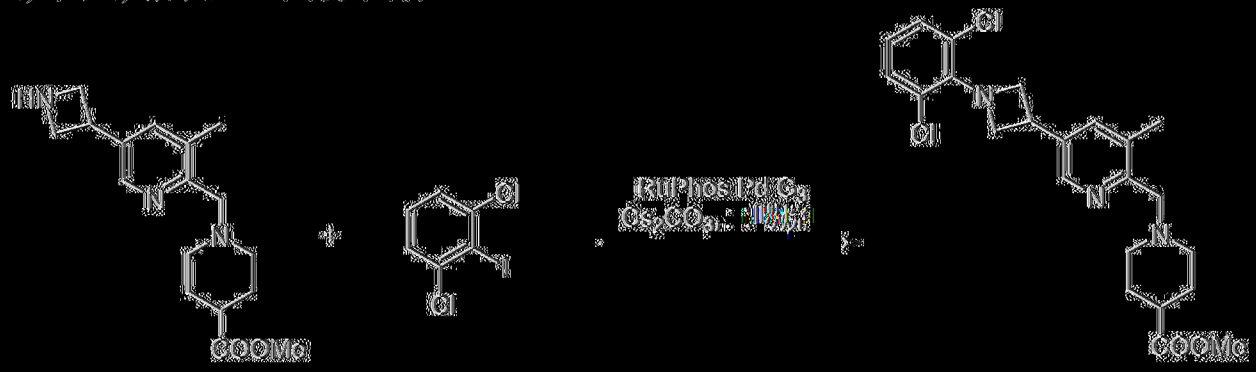
**【0603】 合成1-((5-(吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA鹽。**




在0℃下向1-((5-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.7 g，1.676 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.387 mL，5.03 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。3 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((5-(吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA

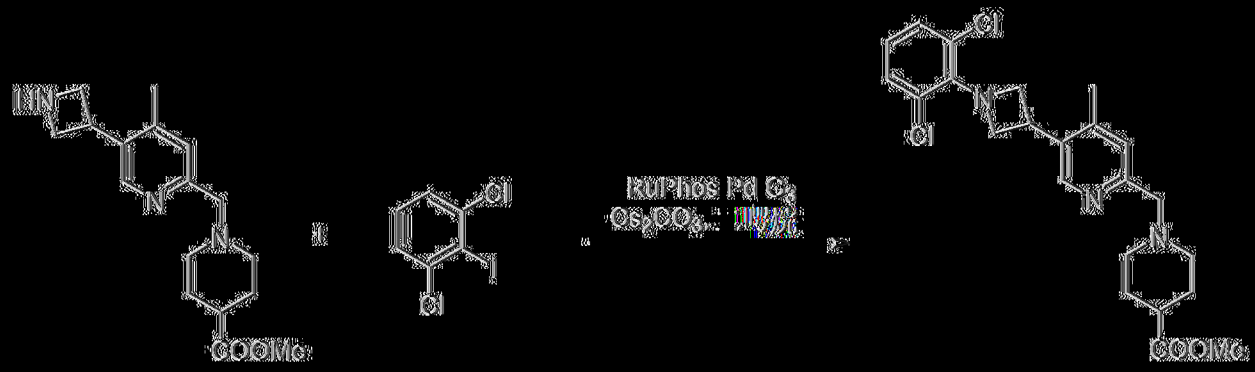
態(0.7 g，1.622 mmol，97 %產率)。LCMS方法1，LCMS (ESI, m/z): 318.3 [M+2H]+。

[0604] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



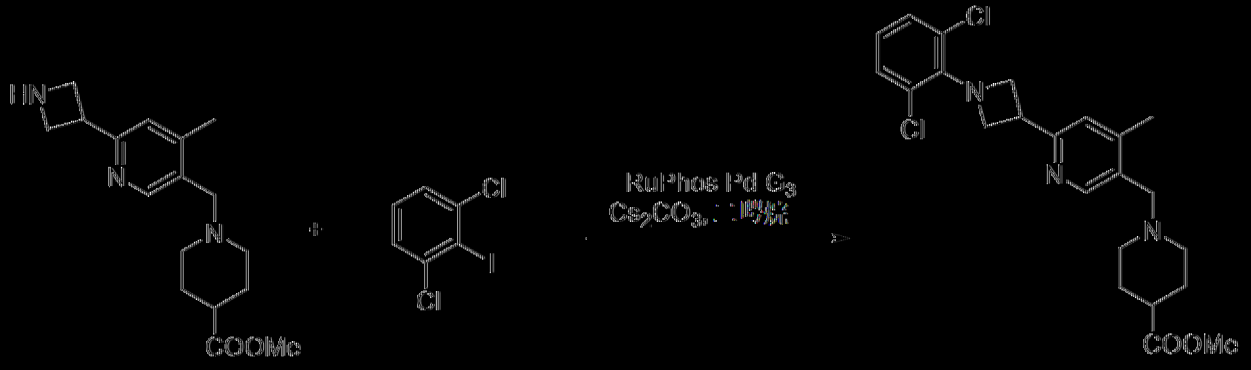

向1-((5-(吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.198 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(490 mg，1.797 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1171 mg，3.59 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (100 mg，0.120 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg，0.378 mmol，31.6 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]+。

[0605] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((5-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.198 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(490 mg，1.797 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1171 mg，3.59 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (100 mg，0.120 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.225 mmol，35%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 448.1 [M+H]+。

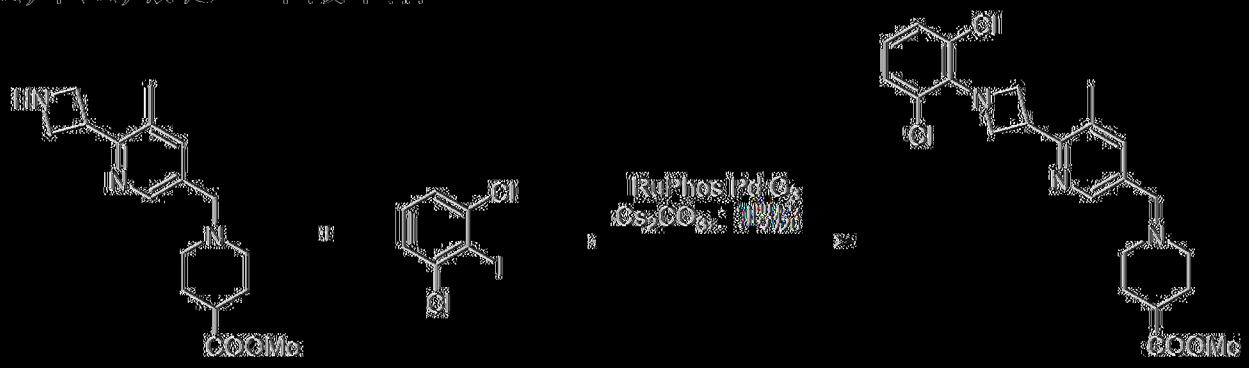
[0606] 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((6-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.198 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(392 mg，1.437 mmol)於

無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1366 mg，4.19 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (100 mg，0.120 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，32 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]+。

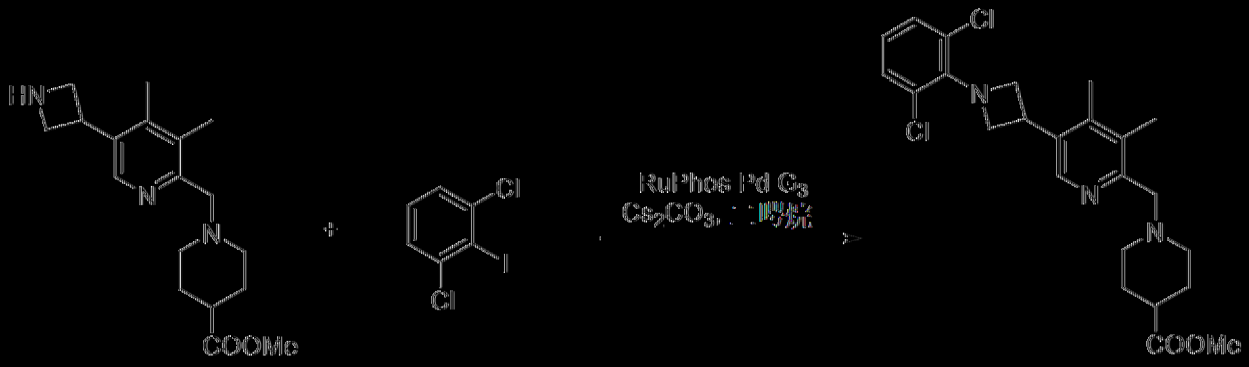
[0607] 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((5-(吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.198 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(490 mg，1.797 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1171 mg，3.59 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (100 mg，0.120 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.399

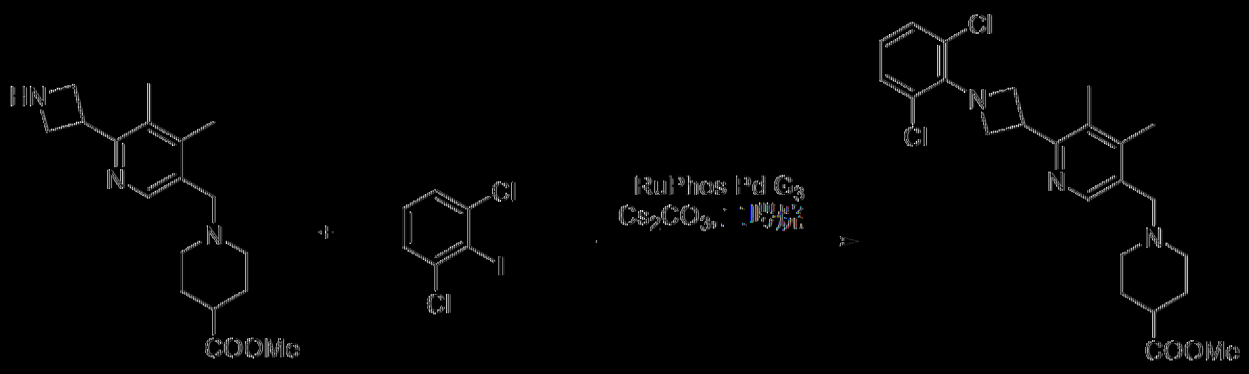
mmol，34 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]+。

[0608] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



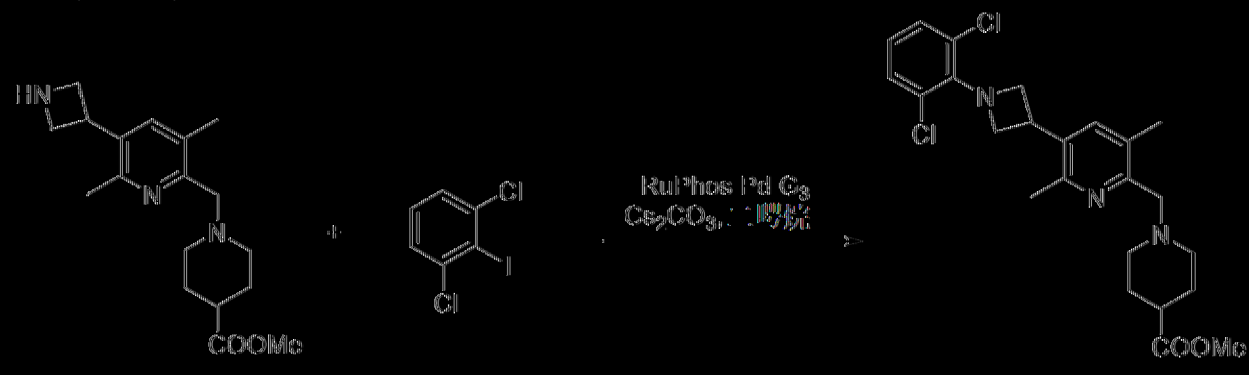

向1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (114 mg，0.275 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(83 mg，0.302 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(269 mg，0.825 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (23.00 mg，0.027 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，39 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 462.2 [M+H]+。

[0609] 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((6-(吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (280 mg，0.649 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(177 mg，0.649 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(634 mg，1.947 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加XphosPdG4 (55.8 mg，0.065 mmol)且加熱至100℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈棕色液體之粗物質1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(220 mg，17.5 %產率，24%純度)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 463.2 [M+2H]+。

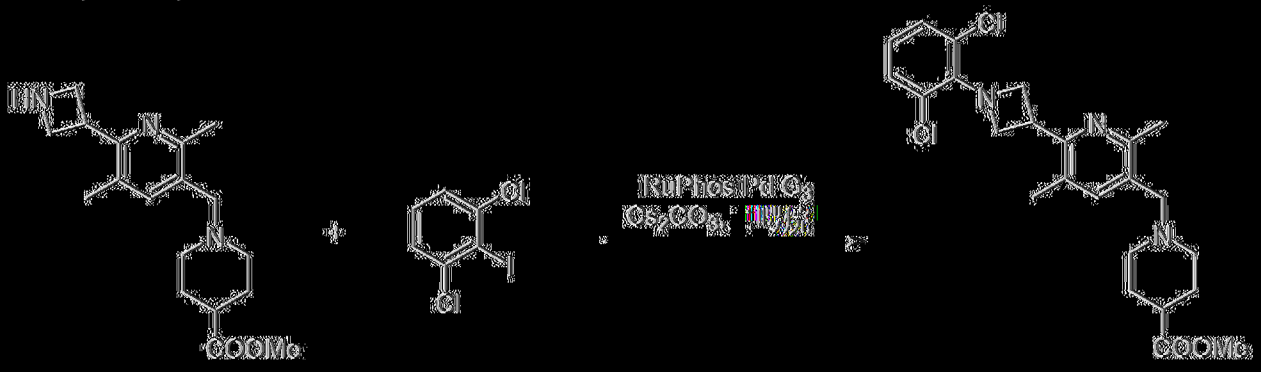
[0610] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((5-(吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (500 mg，1.159 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(379 mg，1.391 mmol)

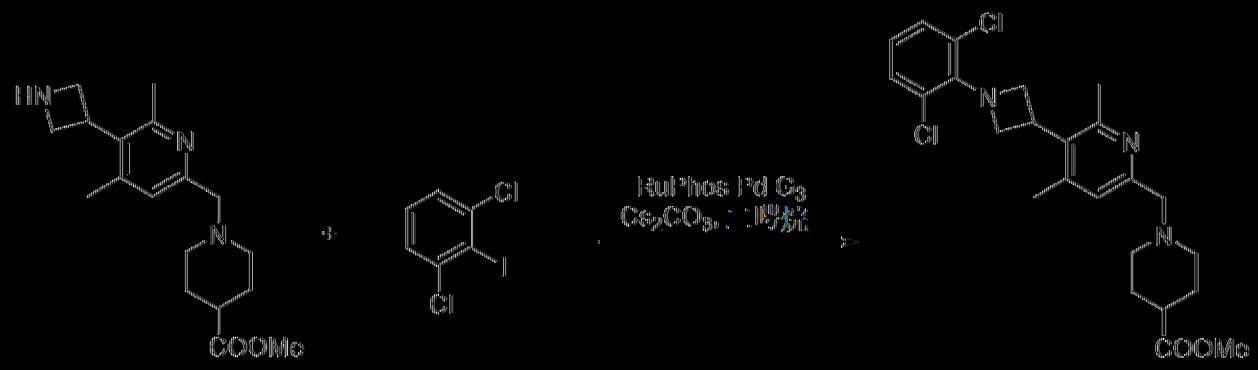
於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(3.48 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加Ruphos pd G3 (97 mg，0.116 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，38 %產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 463.2 [M+2H]+。

[0611] 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。



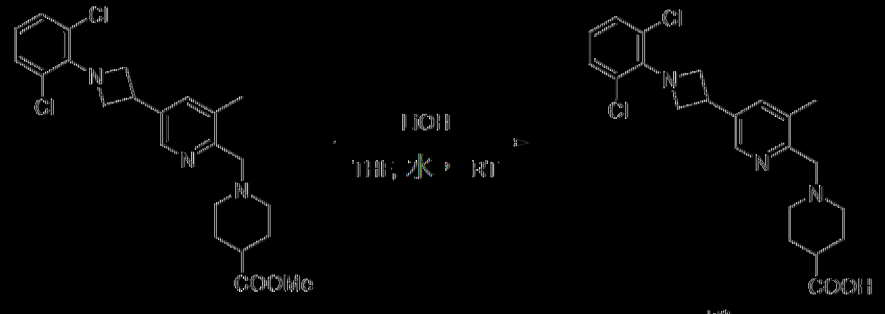

向1-((6-(吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (450.0 mg，1.043 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(342 mg，1.252 mmol)於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(3.13 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加Ruphos pd G3 (87 mg，0.104 mmol)且加熱至100℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，30%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 462.3 [M+H]+。

[0612] 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-((5-(吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯，TEA (360 mg，0.834 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(228 mg，0.834 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(816 mg，2.503 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加Ruphos pd G3 (69.8 mg，0.083 mmol)。加熱至100℃。12 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，46%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 461.8 [M+H]+。

[0613] 實例S76. 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(76)

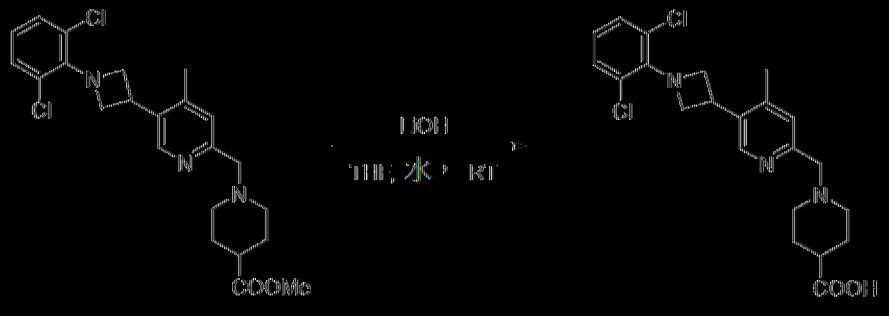



76

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-

4-甲酸甲酯(200 mg，0.446 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (56.1 mg，1.338 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱-1：Sunfire C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(50 mg，0.103 mmol，23.12 %產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.17 (bs, 1H), 8.28 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 7.02 Hz, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.72 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.04 (t, J = 9.60 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.20 Hz, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 434.2 [M+H]$^+$。

[0614] 實例S77. 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(77)




77

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(160 mg，0.357 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添

加LiOH (44.9 mg，1.071 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱1：Luna C18 (250×21.2)mm，10微米，移動相A：10 mM乙酸銨於水中 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸，乙酸鹽(32 mg，0.063 mmol，17.70 %產率，97.3%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.46 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 3H), 6.76 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.72 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.00 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 434.0 [M+H]$^+$。

[0615] 實例S78. 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(78)

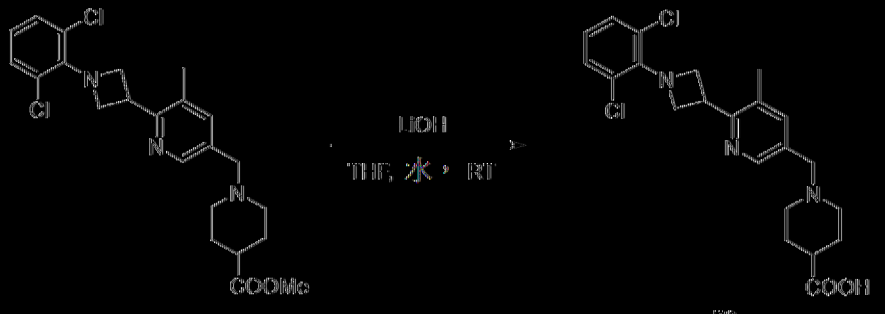



78

向1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.401 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (50.5 mg，1.204 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物且將殘餘物溶解於

水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：Xbridge C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：5 mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(40 mg，0.083 mmol，20.67 %產率，99.6%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.41 (s, 1H), δ 7.39 (s, 1H), δ 7.19-7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), δ 6.72-6.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), δ 4.89-4.87 (m, 2H), δ 4.61-4.57 (m, 2H), δ 3.94-3.90 (m, 1H), δ 3.89-3.86 (m, 2H), δ 3.11-3.08 (m, 2H), δ 2.55-2.48 (m, 5H), δ 2.40-2.34 (m, 1H), δ 2.00-1.96 (m, 2H), δ 1.83-1.74 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 434.2 [M+H]$^+$。

[0616] 實例S79. 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(79)

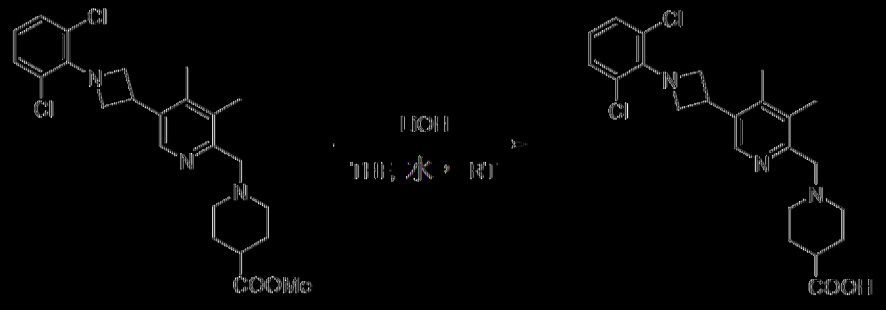



79

向1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.401 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (50.5 mg，1.204 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:10:40)，管柱：1：

Xorbax C18 (50×21.5)mm，5微米，移動相A：5 mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集目標凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(107 mg，0.222 mmol，55.3%產率，99.7%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.17 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97 (t, J = 9.20 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 434.0 [M+H]$^+$。

[0617] 實例S80. 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(80)

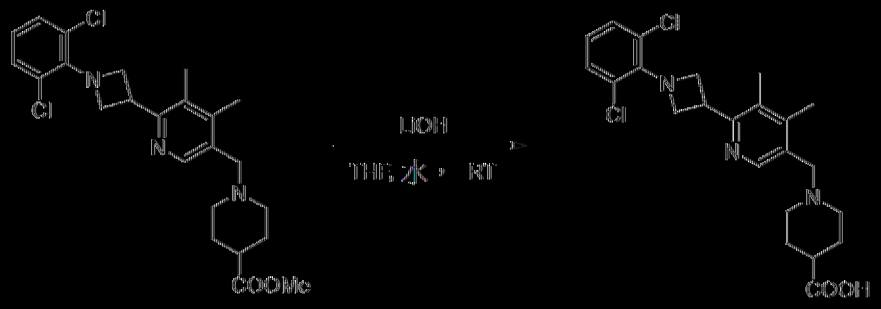



80

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.389 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (50.5 mg，1.204 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)，管柱：YMC Triart C18 (250×20)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相

B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(14 mg，0.028 mmol，7.27 %產率，99.9%純)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.14 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.69-6.73 (m, 1H), 4.81 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 448.0 [M+H]$^+$。

[0618] 實例S81. 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(81)

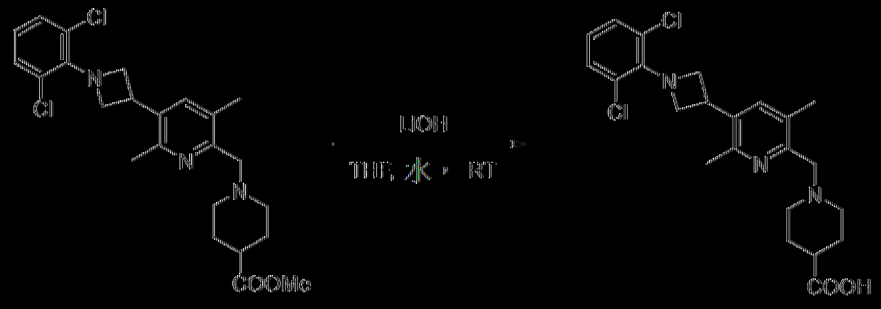



81

向1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(190 mg (24%純度)，0.103 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (12.30 mg，0.514 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮混合物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Xbridge C18 (250×19)mm，5微米，移動相A：5mM甲酸銨於水中，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌

啶-4-甲酸(9 mg，0.020 mmol，19.36 %產率，99.1純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.74 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.75-4.79 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 3H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 5H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H) (一個甲基信號與溶劑峰合併)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]$^+$。

[0619] 實例S82. 1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(82)

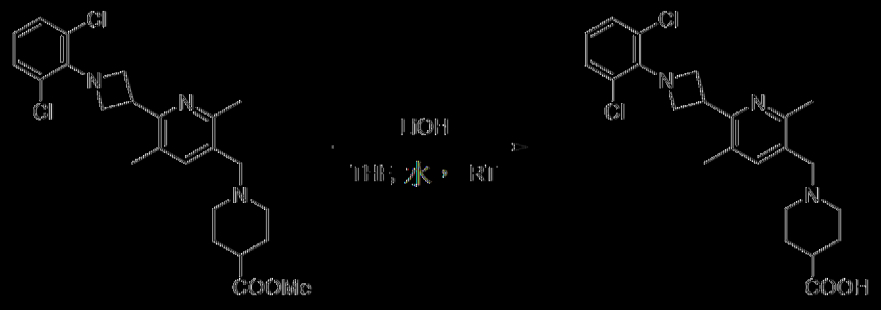



82

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(200 mg，0.433 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (104 mg，4.33 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH為5-6。將所得固體過濾且用二乙醚洗滌，得到呈灰白色固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(89.4 mg，0.197 mmol，45.6 %產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.93-4.97 (m, 2H), 4.42-4.44 (m, 2H), 4.34-4.40 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.01-2.04 (m,

2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 449.0 [M+2H]+。

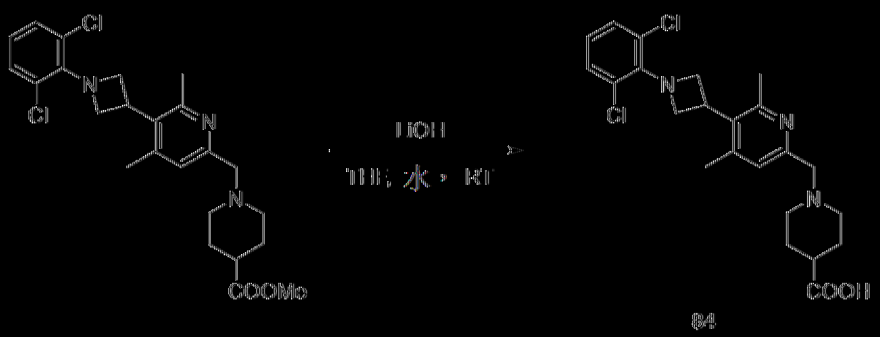
[0620] 實例S83. 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(83)




83

向1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(140 mg，0.303 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (72.5 mg，3.03 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化至pH為5-6。過濾因此獲得之固體且用二乙醚洗滌，得到呈灰白色固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,5-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(67 mg，0.149 mmol，49.2 %產率，99.7%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]+。

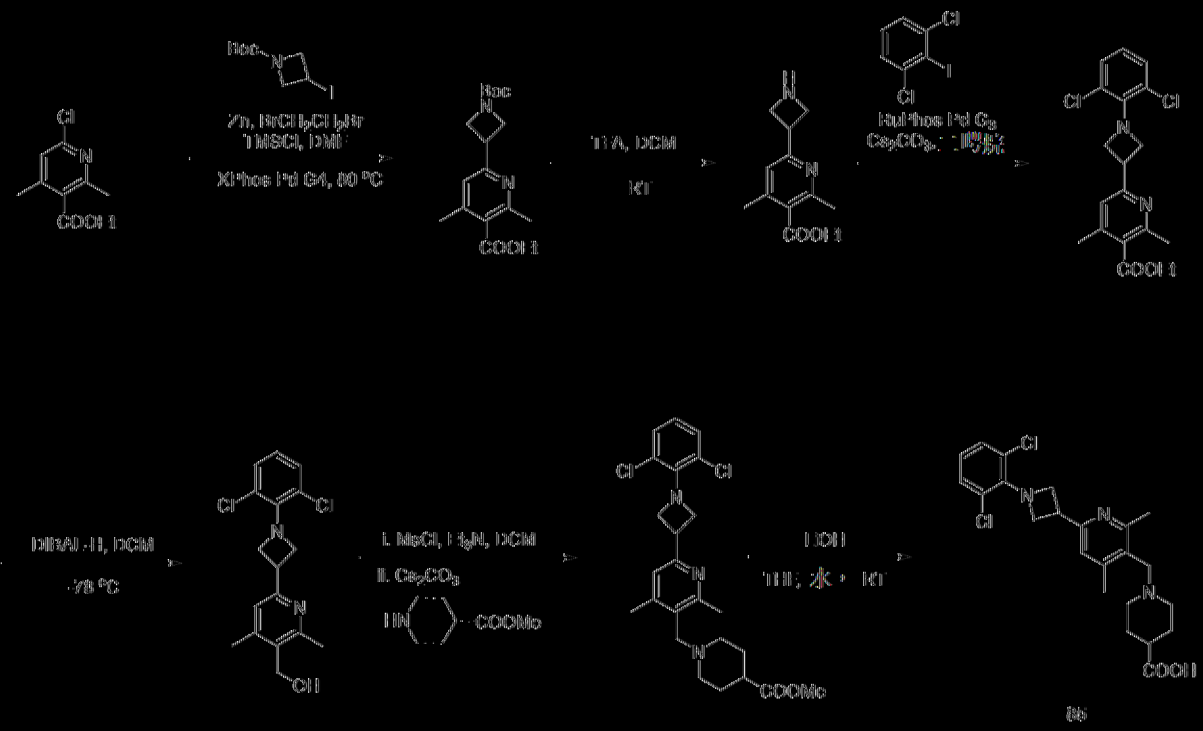
[0621] 實例S84. 合成1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸(84)



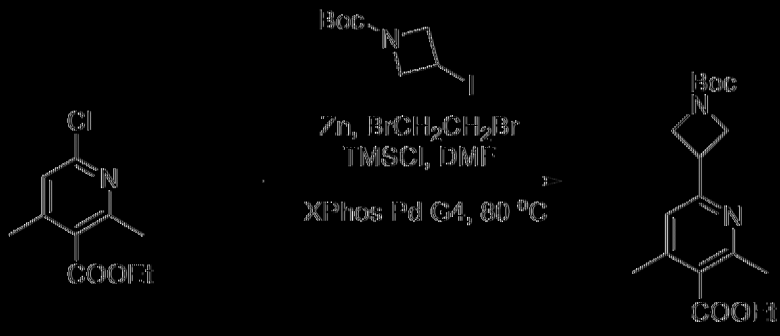

84

向1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.389 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (28.0 mg，1.168 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)，管柱：YMC Triart C18 (250×20)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈黃色半固體之1-((5-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(24 mg，0.045 mmol，11.54 %產率，92.5%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.86-4.90 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 3H), 3.03 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.35-2.40 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]$^+$。

[0622] 化合物85之合成途徑



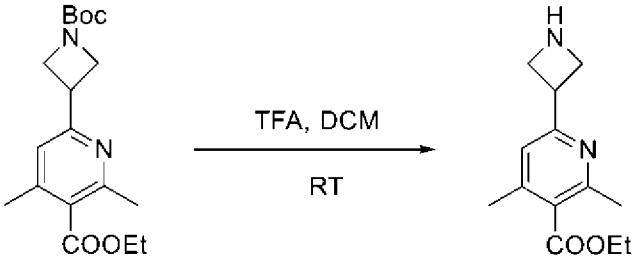

[0623] 合成6-(1-(三級-丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯。




向活化鋅(4.9 g，74.8 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.064 mL，0.74 mmol)且將混合物加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.096 mL，0.74 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級-丁酯(8.4 g，18.6 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加含5-6-氯-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(1.6 mg，7.48 mmol)及XPhos Pd G4 (402 mg，0.748 mmol)之2 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至環境溫度且用飽和

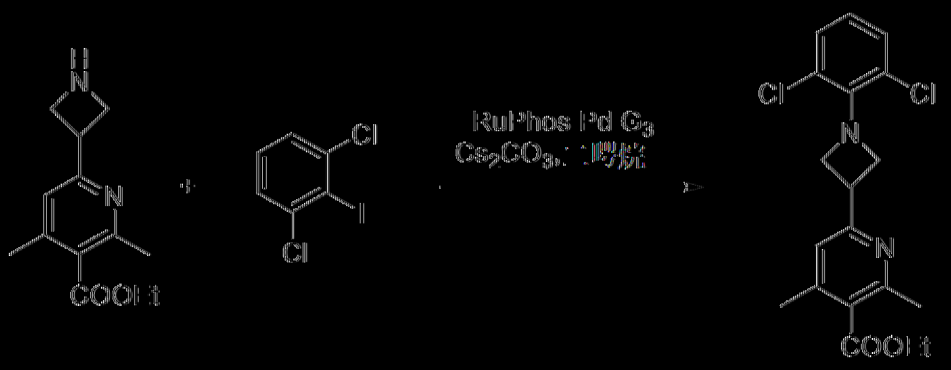
氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(40 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(800 mg，2.392 mmol，63.9 %產率)；LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 335.2 $[M+H]^+$。

**【0624】 合成6-(吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯，TFA鹽。**



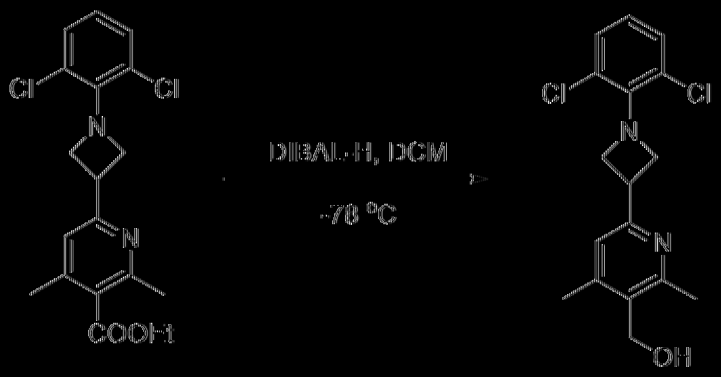

在0℃下向6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(1.6 g，4.786 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.1 mL，14.3 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。2 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈棕色半固體之6-(吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯，TFA (1.2 g，72%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 235.2 $[M+H]^+$。

**【0625】 合成6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯。**




向6-(吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(1.0 g，4.27 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(1.514 g，5.55 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(4.17 g，12.80 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (0.357 g，0.427 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(500 mg，30.9 %產率)。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 379.2 [M+H]+。

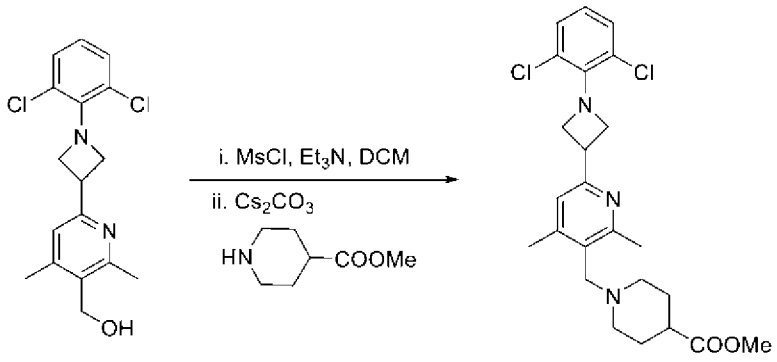
[0626] 合成(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲醇。




在-78℃下向6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基菸鹼酸乙酯(500 mg，1.318 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIBAL-H(2.197 mL，2.64 mmol)且在-78℃下攪拌2 h。將反應混合物用飽和氯化

銨溶液(10 mL)淬滅，用DCM (30 mL)萃取且用鹽水洗滌。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析，藉由使用乙酸乙酯/石油醚0-70%來純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲醇(0.3 g，67%產率)。LCMS方法2, LCMS (ESI, m/z): 337.0 $[M+H]^+$。

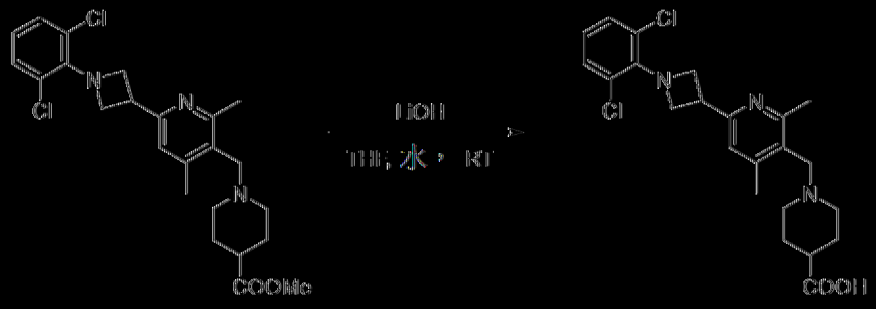
**【0627】 合成1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在室溫下在氮氣氛圍下向(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲醇(300 mg，0.890 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.248 mL，1.779 mmol)及甲烷磺醯氯(0.104 mL，1.334 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，之後用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且隨後用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗物質甲烷磺酸(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲酯。向粗物質甲烷磺酸(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲酯於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(235 mg，0.722 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯(103 mg，0.722 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16 h且用冰冷水淬滅。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半

同濃之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.30 g，89 %產率)。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 462.2 [M+H]+。

[0628] 實例S85. 1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸(85)

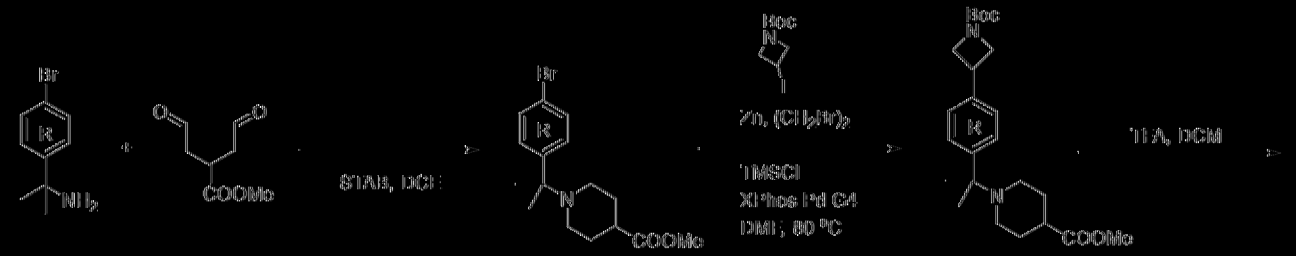


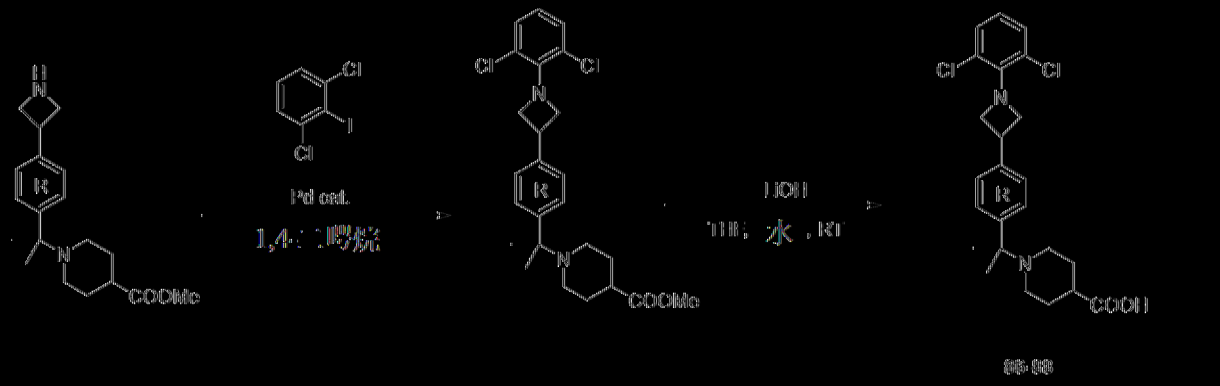

(85)

向1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(300 mg，0.649 mmol)於THF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (38.8 mg，1.622 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC分析監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)，管柱：YMC Triart C18 (250×20)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-((6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(6 mg，10.92 μmol，1.684 %產率，90%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.47 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.40 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 2.60-2.62 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H)。LCMS方法1; LCMS (ESI,

m/z): 448.2 [M+H]+。

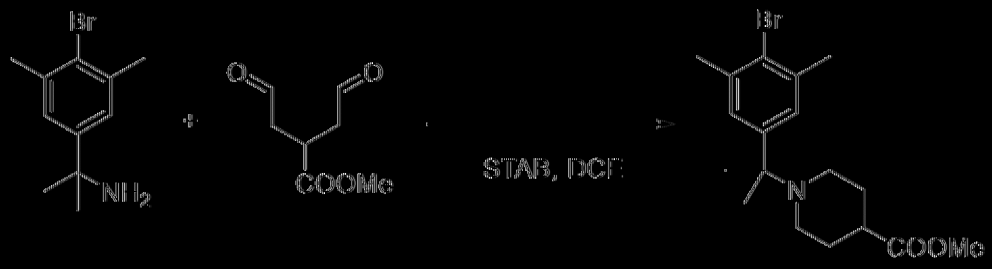
[0629] 獲得化合物86-88之通用途徑




86-88

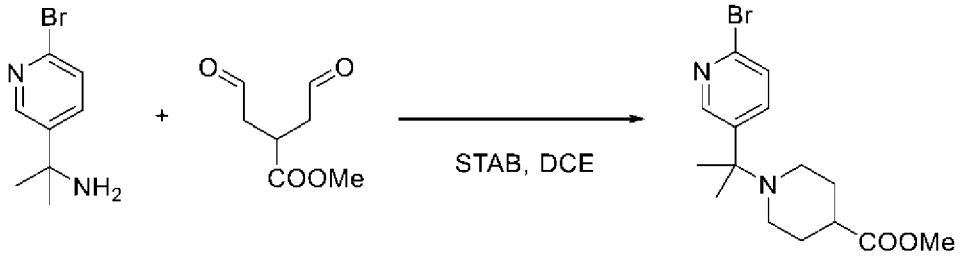
[0630] 合成1-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




在冰冷溫度下向2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙-2-胺(4 g，5.29 mmol)及4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯(0.836 g，5.29 mmol)於DCE (40 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基側氫化鈉(1.680 g，7.93 mmol)，且隨後使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(50 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管

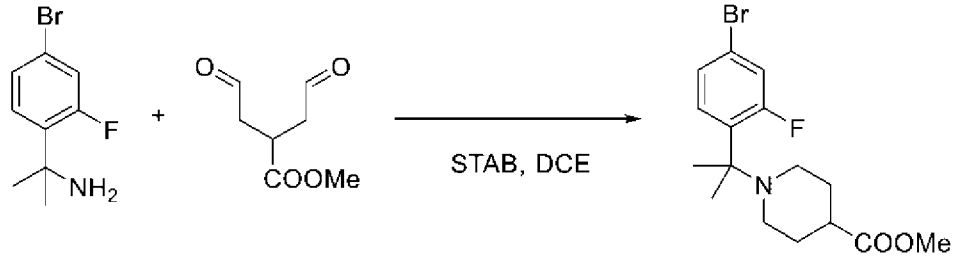
柱層析(100-200目)，用50-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，98 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 370.0 $[M+2H]^+$。

**【0631】 合成1-(2-(6-溴吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在冰冷溫度下向2-(6-溴吡啶-3-基)丙-2-胺(1.9 g，8.83 mmol)及4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯(1.397 g，8.83 mmol)於DCE (40 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.81 g，13.25 mmol)，且隨後使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×20 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(50 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用30-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色液體之1-(2-(6-溴吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.2 g，73.0 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 342.8 $[M+H]^+$。

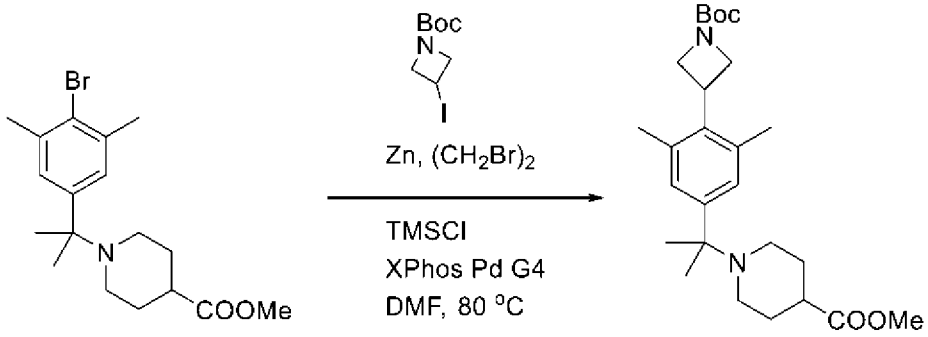
**【0632】 合成1-(2-(4-溴-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在冰冷溫度下向2-(4-溴-2-氟苯基)丙-2-胺， HCl (980 mg，3.65

mmol)及4-側氧基-2-(2-側氧基乙基)丁酸甲酯(577 mg，3.65 mmol)於DCE (15 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1160 mg，5.47 mmol)，且隨後使其達至室溫並攪拌16 h。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM (2×10 mL)萃取水層，將合併之有機相用水(20 mL)洗滌並經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淡黃色半固體之1-(2-(4-溴-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(450 mg，34.4 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 358.4 $[M+H]^+$。

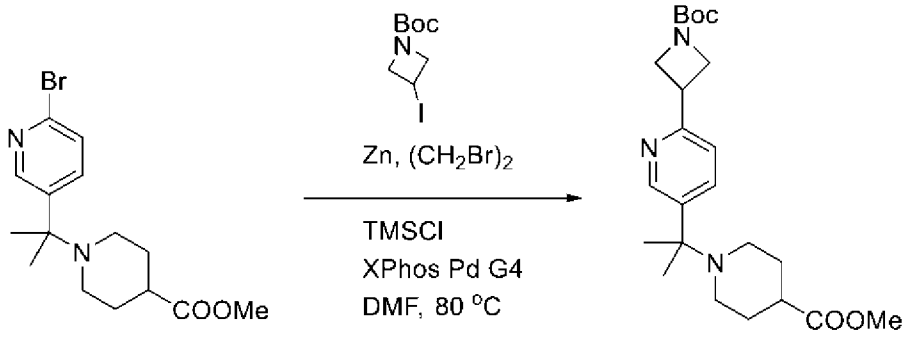
**【0633】 合成1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基-苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅(2.66 g，40.7 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.035 mL，0.407 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.00694 mL，0.054 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(4.61 g，16.29 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌30 min，之後添加1-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.5 g，4.07 mmol)及Xphos Pd G4 (0.391 g，0.407 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨溶

液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，1.984 mmol，48.7 %產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 445.0 $[M+H]^+$。

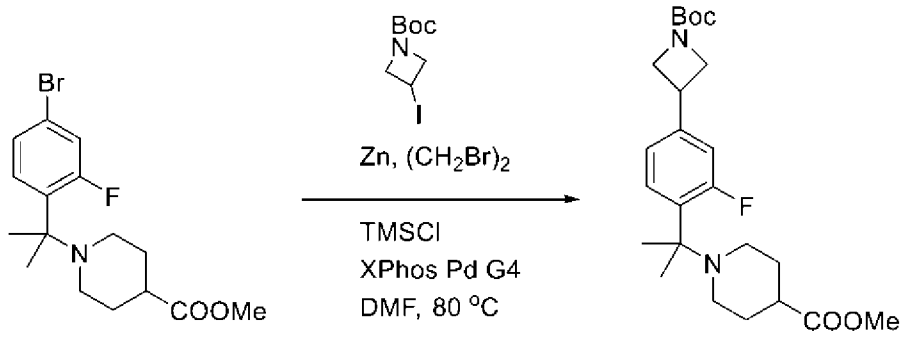
**【0634】 合成1-(2-(6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅(3.83 g，58.6 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.051 mL，0.586 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.075 mL，0.586 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(6.64 g，23.44 mmol)於5 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加1-(2-(6-溴吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.0 g，5.86 mmol)及Xphos-pd-g4 (0.563 g，0.586 mmol)之5 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用50-100%乙酸乙酯/石

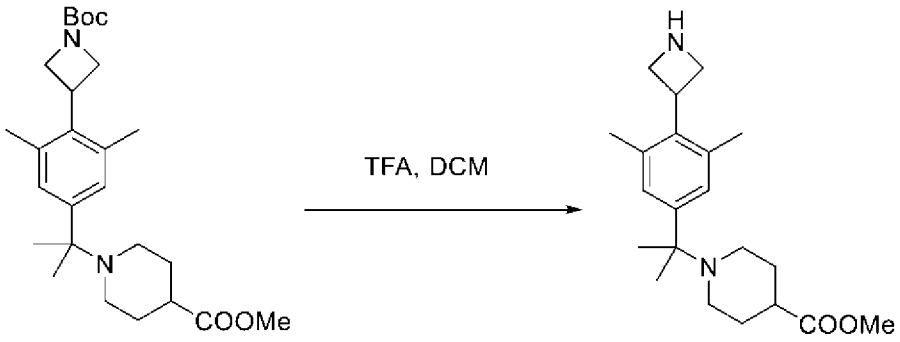
油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色半固體之1-(2-(6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.0 g，4.79 mmol，82%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 418.0 $[M+H]^+$。

**【0635】 合成1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



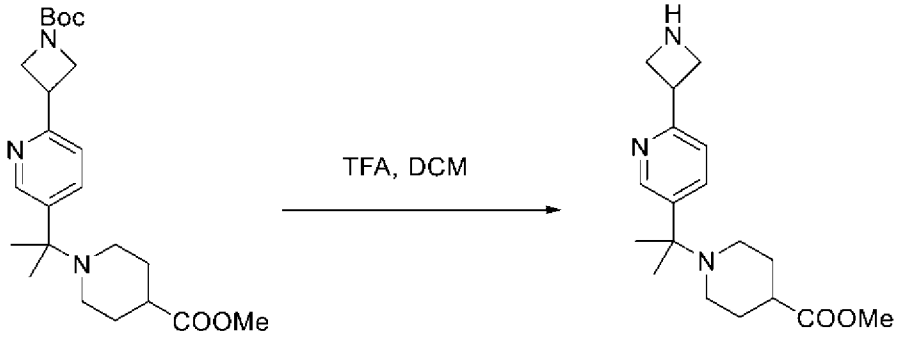

向活化鋅(712 mg，10.89 mmol)於無水DMF (15 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(0.047 mL，0.544 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加三甲基氯矽烷(0.070 mL，0.544 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(925 mg，3.27 mmol)於2 mL無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌30 min，之後添加1-(2-(4-溴-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(390 mg，1.089 mmol)及XPhos Pd G4 (187 mg，0.218 mmol)之3 mL DMF。在80℃下攪拌反應混合物2 h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨溶液淬滅。粗物質經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(100-200目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(410 mg，0.943 mmol，87 %產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 434.0 $[M+H]^+$。

**【0636】 合成1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.8 g，4.05 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.936 mL，12.15 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (1.0 g，2.181 mmol，53.9%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 345.2 $[M+H]^+$。

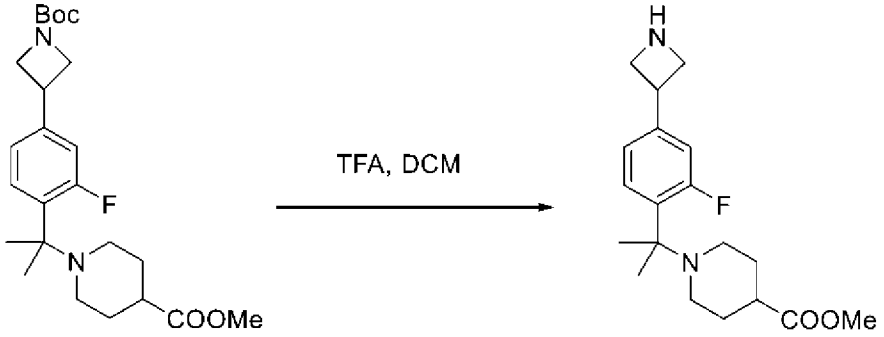
**【0637】 合成1-(2-(6-(吖丁啶基-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(2-(6-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2 g，4.79 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (3.69 mL，47.9 mmol)。隨後在環境溫度下攪拌反應混合物且

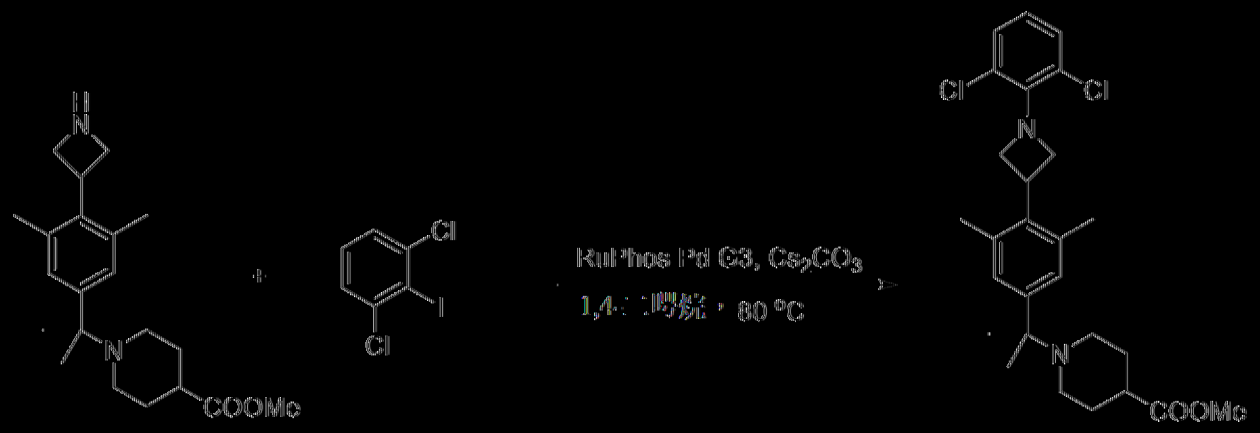
藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈黃色半固體之1-(2-(6-(吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (2.0 g，99%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 318.2 $[M+H]^+$。

**【0638】 合成1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



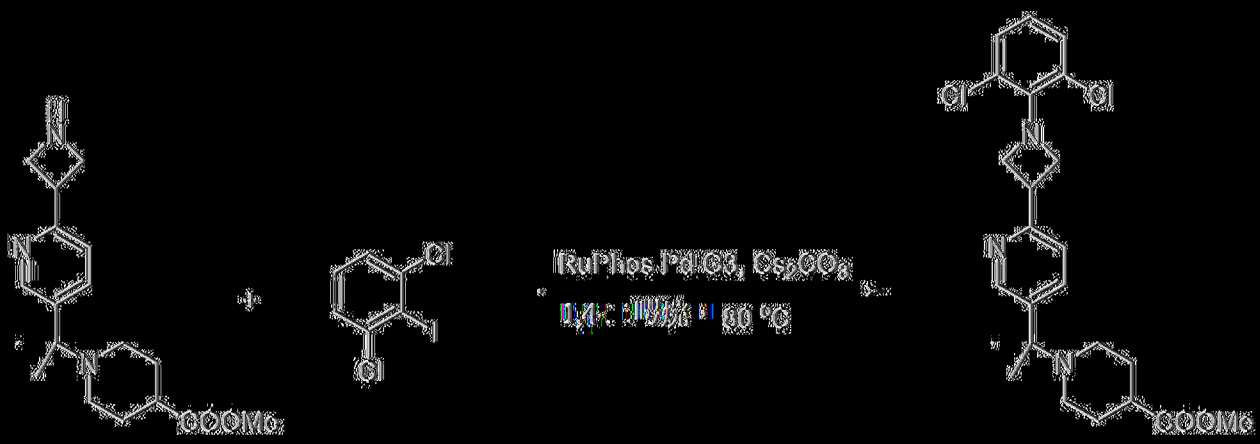

在0℃下向1-(2-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，0.920 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.709 mL，9.20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。1 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。減壓濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨所得殘餘物，得到呈淺棕色半固體之1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (400 mg，97%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 335.3 $[M+H]^+$。

**【0639】 合成1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。**



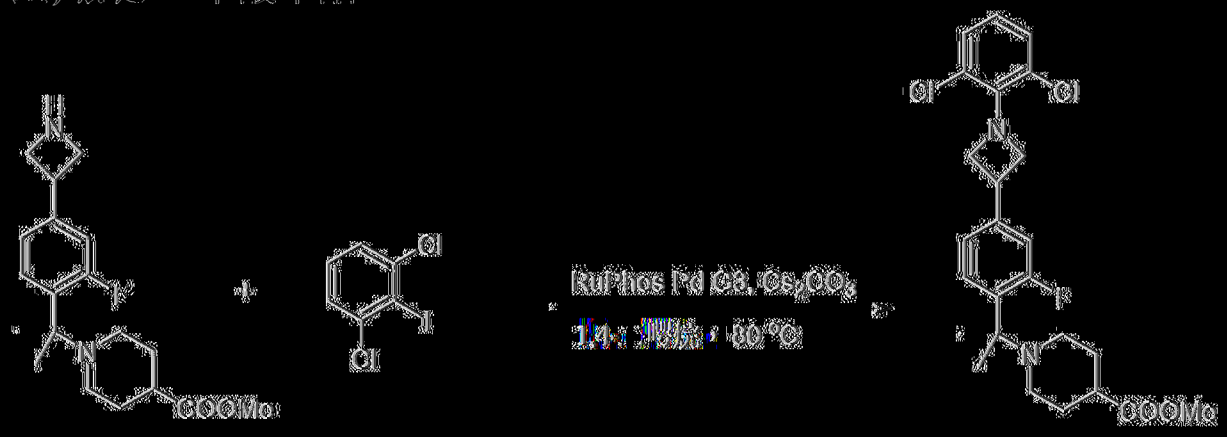

向1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (0.5 g，1.090 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(0.357 g，1.309 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.066 g，3.27 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (0.091 g，0.109 mmol)且加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(370 mg，0.317 mmol，29.1%產率)。LCMS方法3, LCMS (ESI, m/z): 490.8 [M+H]+。

[0640] 合成1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。



向1-(2-(6-(吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA(0.5 g，1.159 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(0.379 g，1.391 mmol)於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.133 g，3.48 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (0.097 g，0.116 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾。用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用50-100%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.3 g，55 %產率)。LCMS方法3，LCMS (ESI, m/z): 462.2 [M+H]+。

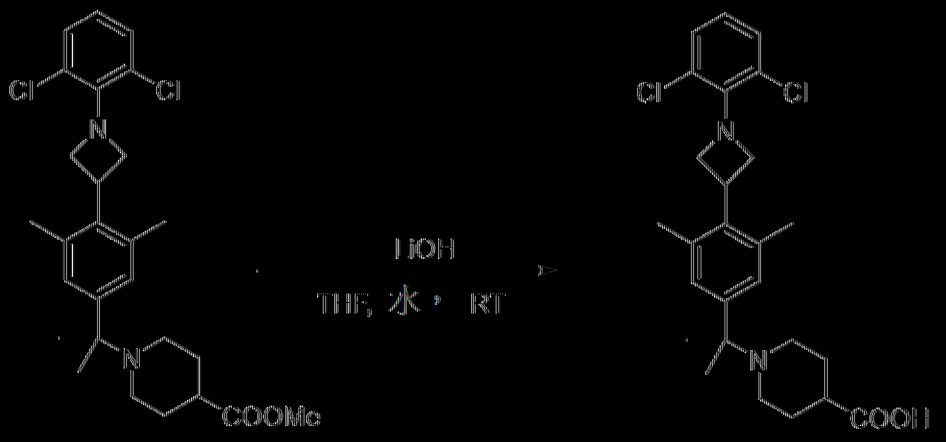
[0641] 合成1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯。




向1-(2-(4-(吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯，TFA(350 mg，0.780 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(266 mg，0.976 mmol)於無水1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(763 mg，2.341 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣10 min，之後添加RuPhos Pd G3 (65.3 mg，0.078 mmol)。加熱至80℃。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。隨後將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾。用EtOAc洗滌。減壓濃縮濾

液且藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用5-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色固體之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，48.1 %產率)。LCMS方法4, LCMS (ESI, m/z): 478.2 [M+H]+。

[0642] 實例S86. 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸(86)

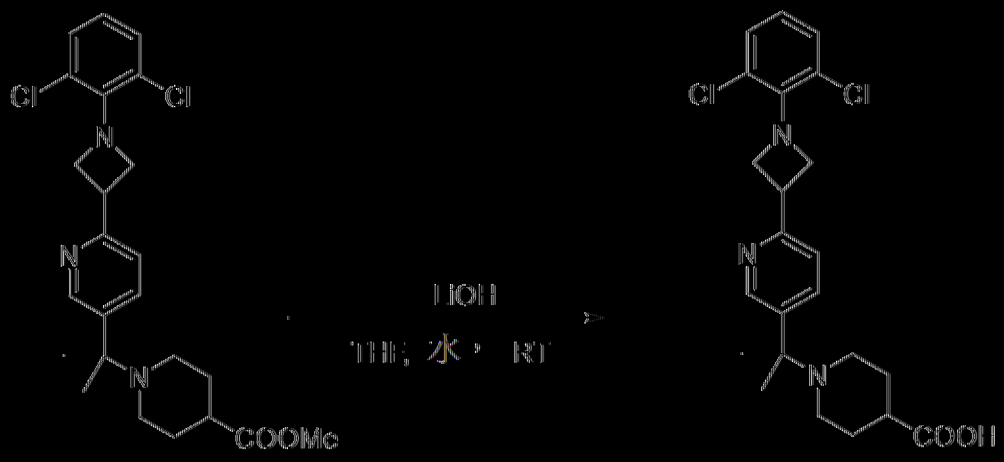



86

向1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(360 mg，0.735 mmol)於THF (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (52.8 mg，2.206 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Xorbax C18 (50×21.5)mm，5微米，移動相A：10 mM碳酸氫銨，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈灰白色固體之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-3,5-二甲基苯基)內-2-基)哌啶-4-甲酸(83 mg，0.173 mmol，23.51%產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.23 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.73 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.96

(t, J = 8.40 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.07 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 3H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.48-1.50 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 475.2 [M+H]+。

[0643] 實例87. 1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸(87)

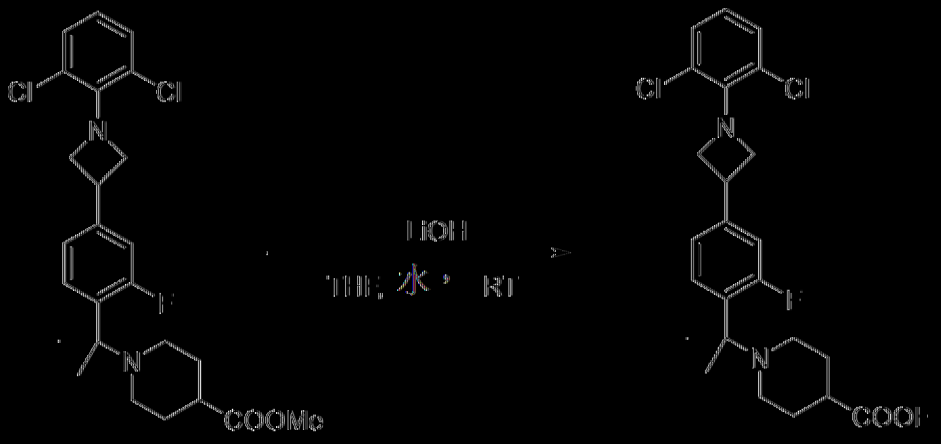



87

向1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.3 g，0.649 mmol)於THF (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (0.082 g，1.946 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:水:ACN (50:20:30)，管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2-(6-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)吡啶-3-基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(58 mg，0.114 mmol，17.61%產率，97.4%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.74-8.75 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.19 (d, J =

8.00 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 2.49-2.54 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.97 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)。LCMS方法6; LCMS (ESI, m/z): 448.2 [M+H]+。

[0644] 實例S88. 1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸(88)

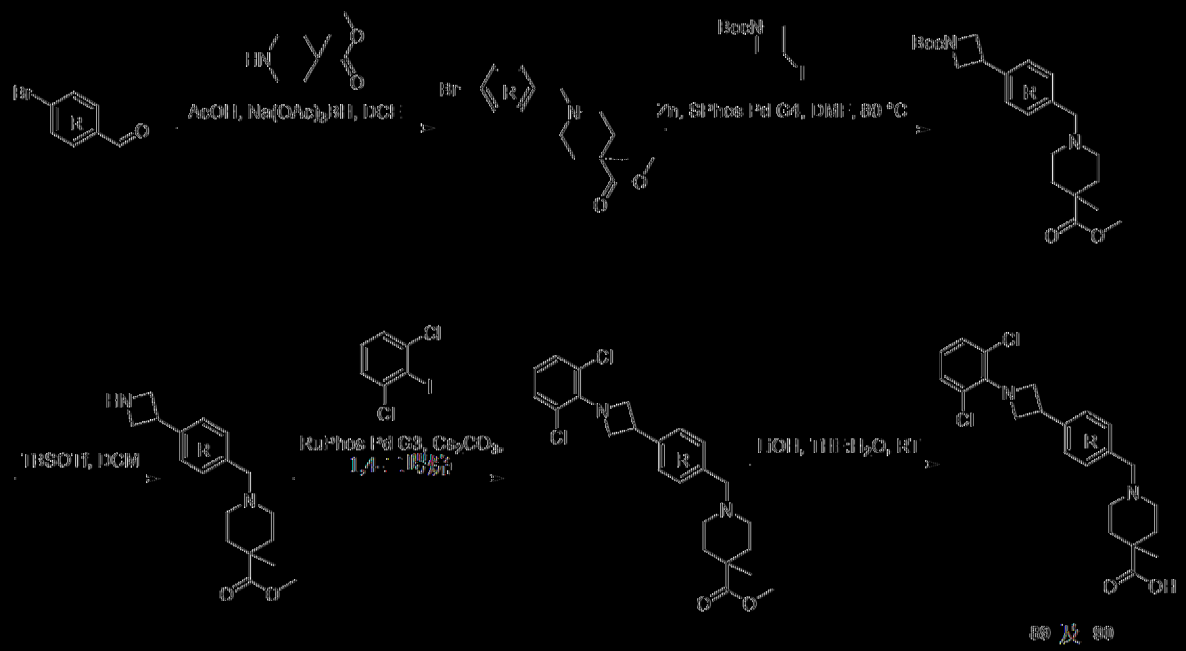



88

向1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(180 mg，0.375 mmol)於THF (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH (79 mg，1.877 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)，管柱：YMC C18 Phenyl (250×21)mm，5微米，移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(2-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2-氟苯基)丙-2-基)哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(95 mg，0.184 mmol，49.0%產率，99%純度)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.50 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H),

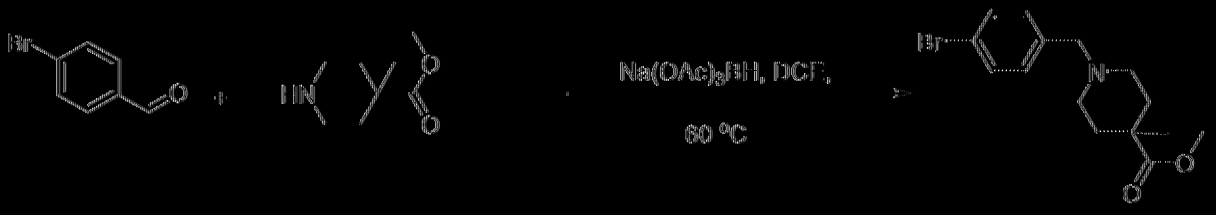
4.75 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.67 (s, 6H)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 465.0 [M+H]+。

[0645] 獲得化合物89及90之通用途徑




89 及 90

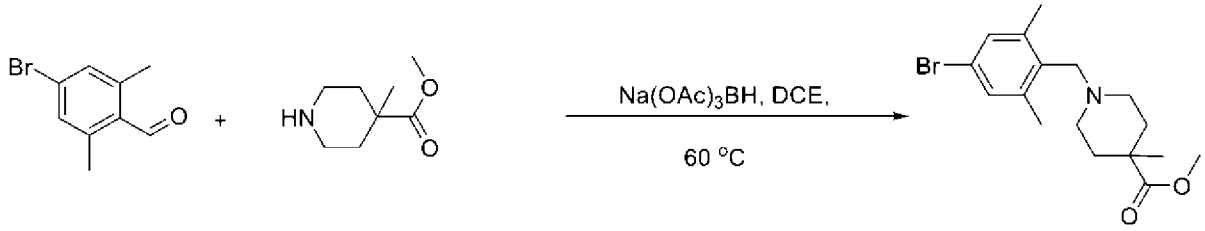
[0646] 合成1-(4-溴苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。




在0℃下向4-溴苯甲醛(500 mg，2.70 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(425 mg，2.70 mmol)及乙酸(0.155 mL，2.70 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應混合物。30 min後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(859 mg，4.05 mmol)且在室溫下繼續攪拌。藉由TLC監測反應進程。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物用DCM稀釋，且用冷水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙

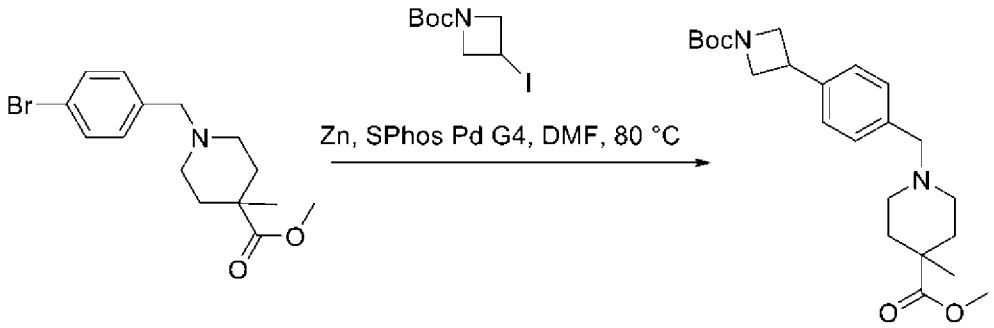
酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-(4-溴苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.104 mmol，40.8%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 326.0, 328.0 $[M, M+2H]^+$。

**【0647】 合成1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**



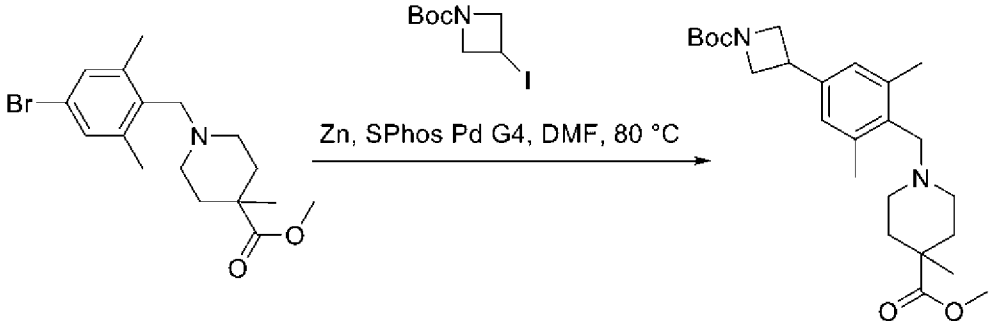

在0℃下向4-溴-2,6-二甲基苯甲醛(500 mg，2.347 mmol)於無水1,2二氯乙烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(369 mg，2.347 mmol)及乙酸(0.134 mL，2.347 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應混合物。30 min後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(746 mg，3.52 mmol)且在室溫下繼續攪拌。藉由TLC監測反應進程。16 h後，TLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物用DCM稀釋且用冷水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，25.3%產率)。LCMS (ESI, m/z): 356.2 $[M+2H]^+$。

**【0648】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**



向活化鋅(1202 mg，18.39 mmol)於無水DMF (20 mL)中之懸浮液中添加1,2-二溴乙烷(10.57 µl，0.123 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.1 mL，0.782 mmol)且在環境溫度下再攪拌30 min。隨後添加3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(1736 mg，6.13 mmol)於無水DMF中之溶液且在室溫下再攪拌混合物2 h。在另一三頸圓底燒瓶中，向1-(4-溴苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.226 mmol)於無水DMF中之溶液中添加SPhos Pd G4 (97 mg，0.123 mmol)。在氮氣氛圍下合併兩種溶液。隨後在氮氣氛圍下將反應混合物加熱至80℃且藉由UPLC監測反應進程。16 h後，UPLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(300 mL)繼之以鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，0.969 mmol，79 %產率)。LCMS方法2; LCMS (ESI, m/z): 402.8 $[M+H]^+$。

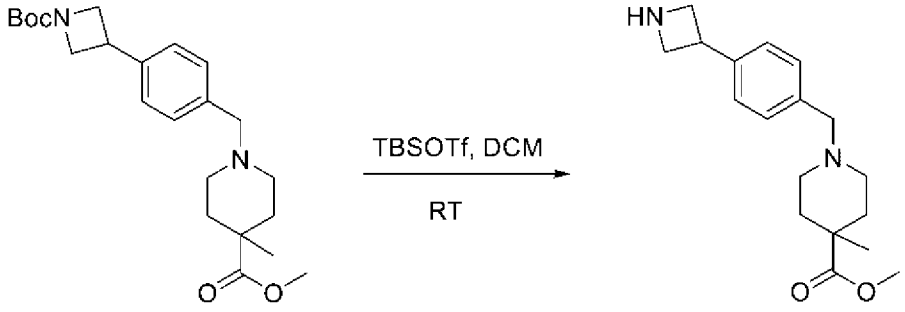
**【0649】 合成1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**




向活化鋅(692 mg，10.58 mmol)於無水DMF (50 mL)中之懸浮液中

添加1,2-二溴乙烷(6.08 µl，0.071 mmol)且加熱至75℃。15 min後，將反應混合物冷卻至室溫，添加氯化三甲基矽烷(0.1 mL，0.782 mmol)且在室溫下再攪拌30 min。隨後將3-碘吖丁啶-1-甲酸三級丁酯(999 mg，3.53 mmol)於無水DMF中之溶液添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2 h，得到碘化(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)鋅(II)。在另一三頸圓底燒瓶中，向1-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.706 mmol)於無水DMF中之溶液中添加SPhos Pd G4 (56.0 mg，0.071 mmol)。隨後在氮氣氛圍下經由插管將新製備之碘化(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)鋅(II)添加至混合物中。隨後在氮氣氛圍下將反應混合物加熱至80℃且藉由UPLC監測反應進程。16 h後，UPLC分析指示起始物質完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫並經由矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。隨後將濾液轉移至分液漏斗且用冷水(300 mL)繼之以鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(275 mg，77%產率)。LCMS (ESI, m/z): 430.8 $[M+H]^+$。

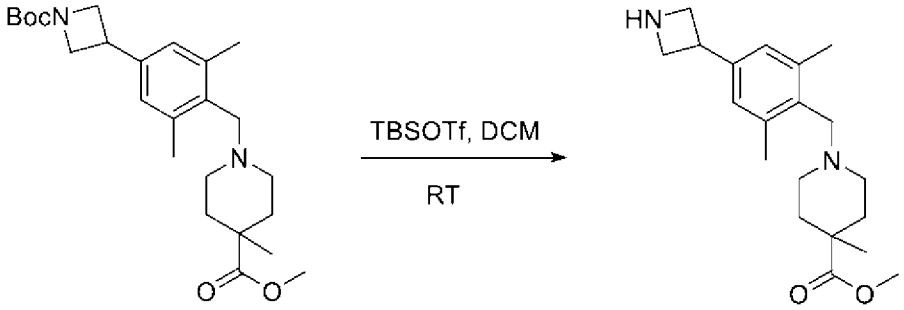
**【0650】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg，1.242 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添

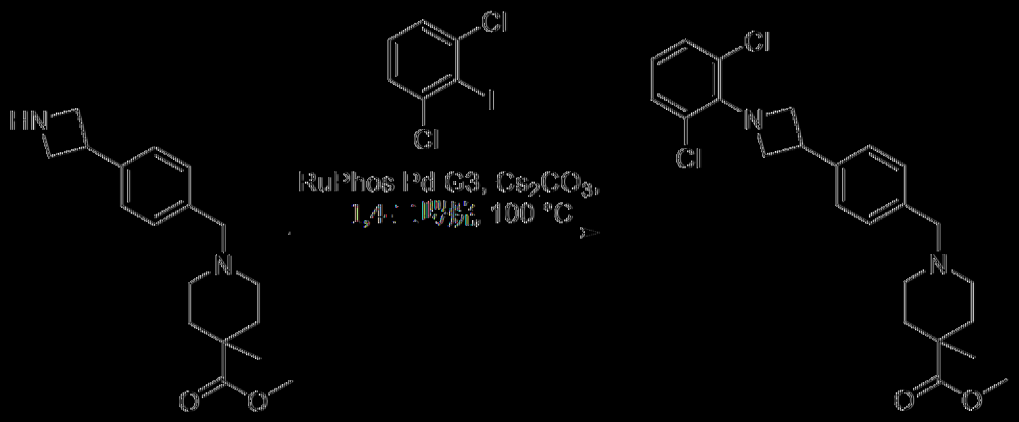
加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(0.857 mL，3.73 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。16 h後，減壓濃縮反應混合物至乾燥且藉由逆相製備型HPLC來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (650 mg，1.057 mmol，85 %產率)。LCMS方法1; LCMS (ESI, m/z): 303.2 $[M+H]^+$。

**【0651】 合成1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**




在0℃下向1-(4-(1-(三級丁氧羰基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.581 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸三級丁基二甲基矽烷酯(0.400 mL，1.742 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。16 h後，減壓濃縮反應混合物至乾燥且藉由逆相製備型HPLC來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，TFA (250 mg，87 %產率)。LCMS (ESI, m/z): 330.9 $[M+H]^+$。

**【0652】 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。**



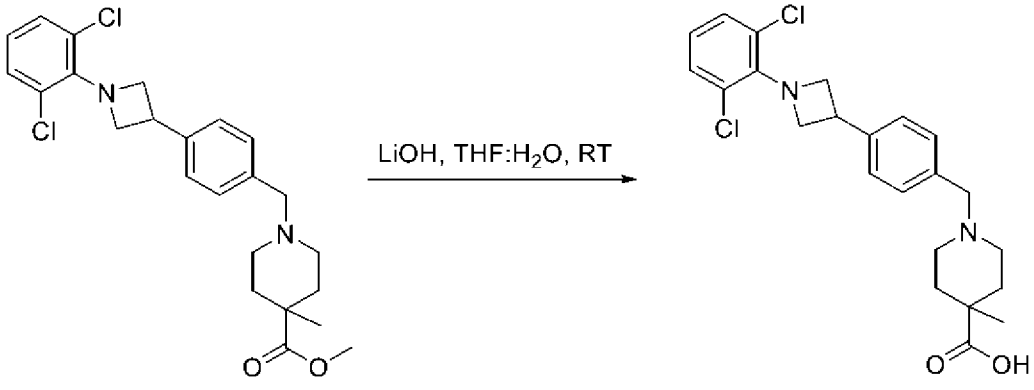

向1-(4-(吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(400 mg，1.323 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(433 mg，1.587 mmol)於無水1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(1.2 g，3.97 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣。15 min後，添加RuPhos Pd G3 (111 mg，0.132 mmol)且加熱至100℃。16 h後，UPLC分析指示起始物質完全轉化。隨後使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用冰冷水繼之以鹽水洗滌有機層。隨後將有機層分離並經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈棕色液體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(85 mg，0.125 mmol，9.48%產率)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 447.0 [M+H]+。

[0653] 合成1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯。



向1-(4-(吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(250 mg，0.756 mmol)及1,3-二氯-2-碘苯(248 mg，0.908 mmol)於無水1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(744 mg，2.269 mmol)。隨後用氮氣使反應混合物脫氣。15 min後，添加Ruphos Pd G3 (63.3 mg，0.076 mmol)且加熱至95℃。16 h後，UPLC分析指示起始物質完全轉化。隨後使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用冰冷水繼之以鹽水洗滌有機層。隨後將有機層分離並經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(230-400目)，用0-50%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化所得殘餘物，得到呈灰白色膠狀物之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，0.303 mmol，40.0%產率)。LCMS (ESI, m/z): 475.2 $[M+H]^+$。

**【0654】 實例S89. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(89)**

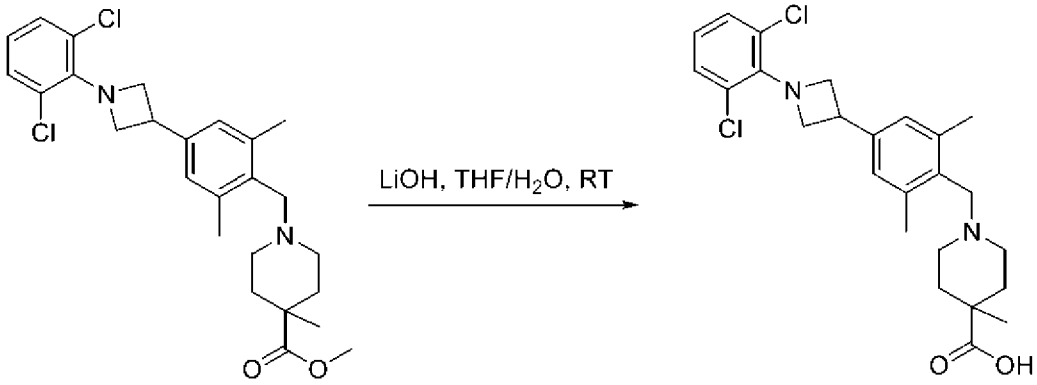



**89**

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(85 mg，0.190 mmol)於THF (5 ml)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (13.65 mg，0.570 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物且藉由TLC監測反應進程。反應完成後，減壓濃縮揮發物且將殘餘物溶解於水中並用乙酸酸化。隨後減壓濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物。製備

型HPLC方法：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液。移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈白色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(8.3 mg，0.017 mmol，8.69%產率，95.3%純度)。$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): $\delta$ 8.51 (bs, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.73 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 3H)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 435.0 $[M+H]^+$。

**【0655】 實例S90. 1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基-哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(90)**




**90**

向1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，0.358 mmol)於THF (12 ml)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (25.7 mg，1.073 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由TLC監測反應進程。16 h後，TLC分析指示存在起始物質。將LiOH (45.1 mg，1.073 mmol)及甲醇(0.5 mL)添加至混合物中且加熱至60℃。3 h後，減壓濃縮反應混合物，且將所得殘餘物溶解於水中並用二乙醚(20 mL)萃取。將水層分離且用乙酸酸化至pH 4-5，隨後減壓濃縮。藉由製備

型HPLC純化所得殘餘物。條件：稀釋劑：THF:乙腈(30:70)管柱：Xselect C18 (150×19)mm，5微米。移動相A：0.1%甲酸之水溶液 移動相B：乙腈。收集且凍乾所需溶離份，得到呈淡黃色固體之1-(4-(1-(2,6-二氯苯基)吖丁啶-3-基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-甲基哌啶-4-甲酸，甲酸鹽(28 mg，15.23%產率)。$^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): $\delta$ 7.23-7.18 (m, 4H), 6.72 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.24 (bs, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。LCMS方法1, LCMS (ESI, m/z): 461.2 $[M+H]^+$。

*生物學實例*

**實例B1. 細胞膜製備**

【0656】將表現重組S1P5受體之CHO細胞培養於500 $cm^2$培養盤中，且一旦融合，沖洗且用細胞剝離緩衝液(cell-lifting buffer)(10 mM HEPES、154 mM NaCl、6.85 mM EDTA，pH 7.4)使其剝落。隨後藉由離心使細胞集結，再懸浮，其於膜製備緩衝液(10 mM HEPES及10 mM EDTA，pH 7.4)中使用Polytron PT 1200E均質器(Kinematica，Luzern，Switzerland)使其均質化。藉由在48,000×g下在4℃下離心30分鐘而使細胞蛋白集結。捨棄所得上清液，且將集結物再次再懸浮於膜製備緩衝液中，均質化達第二時間，隨後再次如上文所描述離心。將最終細胞蛋白集結物懸浮於冰冷之再懸浮緩衝液(10 mM HEPES及0.1 mM EDTA，pH 7.4)中，分成等分試樣，且儲存於-80℃直至使用。

**實例B2. GTPγS結合分析**

【0657】以200 μL之最終體積在96孔非結合表面培養盤中進行

[$^{35}$S]-GTPγS之功能性結合分析。將測試化合物連續稀釋於DMSO中且使用Tecan D300E數位列印機添加至分析盤，總體積為0.4 μL。藉由自100 nmol S1P集結物於含2% β-環糊精之10 mM $Na_2CO_3$中製備400 μM儲備溶液，分開地製備對照神經鞘胺醇-1-磷酸鹽(S1P)。使用完全分析緩衝液(20 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$、100 mM NaCl、1 mM EDTA、0.1%無脂肪酸牛血清白蛋白(BSA)及30 μg/mL皂素，pH 7.4)進行S1P之連續稀釋，且將稀釋液轉移至已含有0.4 μL DMSO之孔中。隨後使所有孔裝載總體積40 μL之完全分析緩衝液，除非特異性結合(NSB)孔外。針對NSB孔，將40微升/孔50 μM GTPγS (Sigma Aldrich，目錄號G8634，St. Louis，MO)添加至含有0.4 μL DMSO之孔中。藉由添加120微升/孔的於完全緩衝液中含有40 μg/mL膜蛋白、16.67 μM二磷酸鳥苷(GDP；Sigma Aldrich，目錄號G7127，St. Louis，MO)及2.5 mg/mL WGA PVT SPA珠粒的CHO-S1P受體膜溶液開始分析。隨後密封分析盤且在室溫下在輕微攪動下培育30分鐘。接下來，將40微升/孔含1 nM [$^{35}$S]-GTPγS (PerkinElmer，目錄號NEG030X250UC，Waltham，MA)之鹼性分析緩衝液(20 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$、100 mM NaCl及1 mM EDTA，pH7.4)添加至分析盤中，得到200 pM之最終濃度，且在室溫下在輕微攪動下進一步培育培養盤40分鐘。藉由使用Eppendorf 5810R離心機(Eppendorf，Hamburg，Germany)在1000 rpm下離心培養盤3分鐘來終止分析，且使用MicroBeta2微量培養盤閃爍計數器(PerkinElmer，Waltham，MA)對G蛋白結合放射能定量。由於G蛋白結合放射能與受體活化及G蛋白偶合直接相關，因此此分析為S1P5促效作用之量度。結果展示於表2中。

表2. 例示性化合物之S1P5 GTPγS結合。

| 化合物編號 | S1P5 GTPγS結合 |
|---|---|
| 1a | ++++ |
| 1b | ++ |
| 2a | +++ |
| 2b | + |
| 3a | ++ |
| 3b | + |
| 4a | +++ |
| 4b | + |
| 5 | ++++ |
| 6 | ++++ |
| 7 | ++++ |
| 8a | + |
| 8b | ++ |
| 9a | ++++ |
| 9b | ++ |
| 10a | +++ |
| 10b | + |
| 11 | +++ |
| 12a | +++ |
| 12b | ++++ |
| 13 | ++++ |
| 14 | ++ |
| 15 | ++++ |
| 16a | +++ |
| 16b | ++++ |
| 17 | ++++ |
| 18 | ++ |
| 19 | ++++ |
| 20 | ++++ |
| 21 | +++ |
| 22 | ++++ |
| 23 | ++++ |
| 24 | +++ |
| 25 | ND |
| 26 | ND |
| 27 | ++ |
| 28 | ++++ |

| | |
|---|---|
| **29** | +++ |
| **30** | ++++ |
| **31** | ++++ |
| **32** | +++ |
| **33** | +++ |
| **34** | ++++ |
| **35** | + |
| **36** | +++ |
| **37** | +++ |
| **38** | ++ |
| **39** | + |
| **40** | ++ |
| **41** | + |
| **42** | ++ |
| **43** | + |
| **44** | +++ |
| **45** | ++ |
| **46** | +++ |
| **47** | ++ |
| **48** | + |
| **49** | ++ |
| **50** | ++++ |
| **51** | ++++ |
| **52** | ++++ |
| **53** | ++ |
| **54** | ++++ |
| **55** | ++++ |
| **56** | ++++ |
| **57** | ++++ |
| **58** | +++ |
| **59** | ++++ |
| **60** | ++++ |
| **61** | ++++ |
| **62** | ++++ |
| **63** | +++ |
| **64** | ++++ |
| **65** | +++ |
| **66** | ++++ |
| **67** | ++++ |
| **68** | ++++ |

| | |
|---|---|
| **69** | ++++ |
| **70** | +++ |
| **71** | ++++ |
| **72** | +++ |
| **73** | ++++ |
| **74** | ++++ |
| **75** | ++ |
| **76** | +++ |
| **77** | ++ |
| **78** | ++ |
| **79** | ++ |
| **80** | ND |
| **81** | ND |
| **82** | ++ |
| **83** | +++ |
| **84** | +++ |
| **85** | ND |
| **86** | ++++ |
| **87** | +++ |
| **88** | ND |
| **89** | +++ |
| **90** | ++++ |

ND = 未經測定

++++指示結合≤ 10nM

+++ 指示結合大於10 nM且≤100 nM

++ 指示結合大於100 nM且≤1,000 nM

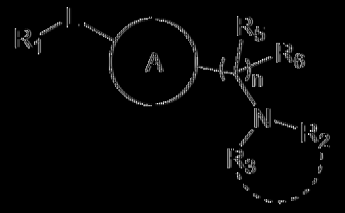
+ 指示結合大於1,000 nM且≤10,000 nM

【0658】 雖然出於清楚理解之目的，本發明已藉助於說明及實例相當詳細地加以描述，但該等描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用之方式明確併入本文中。

# 【發明申請專利範圍】

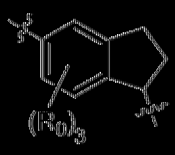
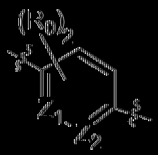
【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為  或  ；

$Z_1$及$Z_2$獨立地為$CR_0$或N；

L為視情況經1至5個獨立地選自鹵基及$C_1$-$C_6$烷基之取代基取代的吖丁啶基；

各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基，

或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_1$為$C_6$-$C_{10}$芳基或5員至6員雜芳基，其各自視情況經1至5個R'基團取代，其中該雜芳基含有1至3個選自氮及氧之雜原子；

各R'獨立地為鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基，

或兩個R'基團與其所連接之碳原子一起形成稠合伸苯基；

$R_2$為H或$C_1$-$C_6$烷基；

$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；

或$R_2$與$R_3$之間的虛線表示其中$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至5個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基的環結構，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$；

x為1至5；

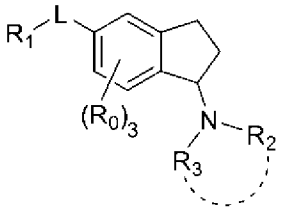
各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基；

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_6$烷基；且

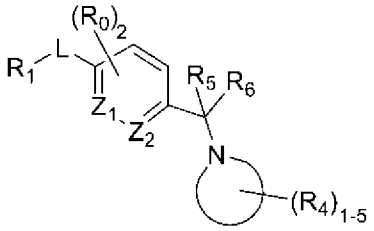
n為0或1。

【請求項2】

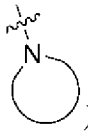
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)或式(III)：



(II)



(III)

其中  為4員至6員雜環基，且至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Z_1$及$Z_2$各自獨立地為$CR_0$。

【請求項4】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$Z_1$及$Z_2$中之一者為N，且$Z_1$及$Z_2$中之另一者為$CR_0$。

[請求項5]

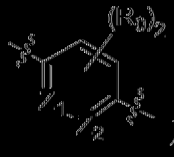
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

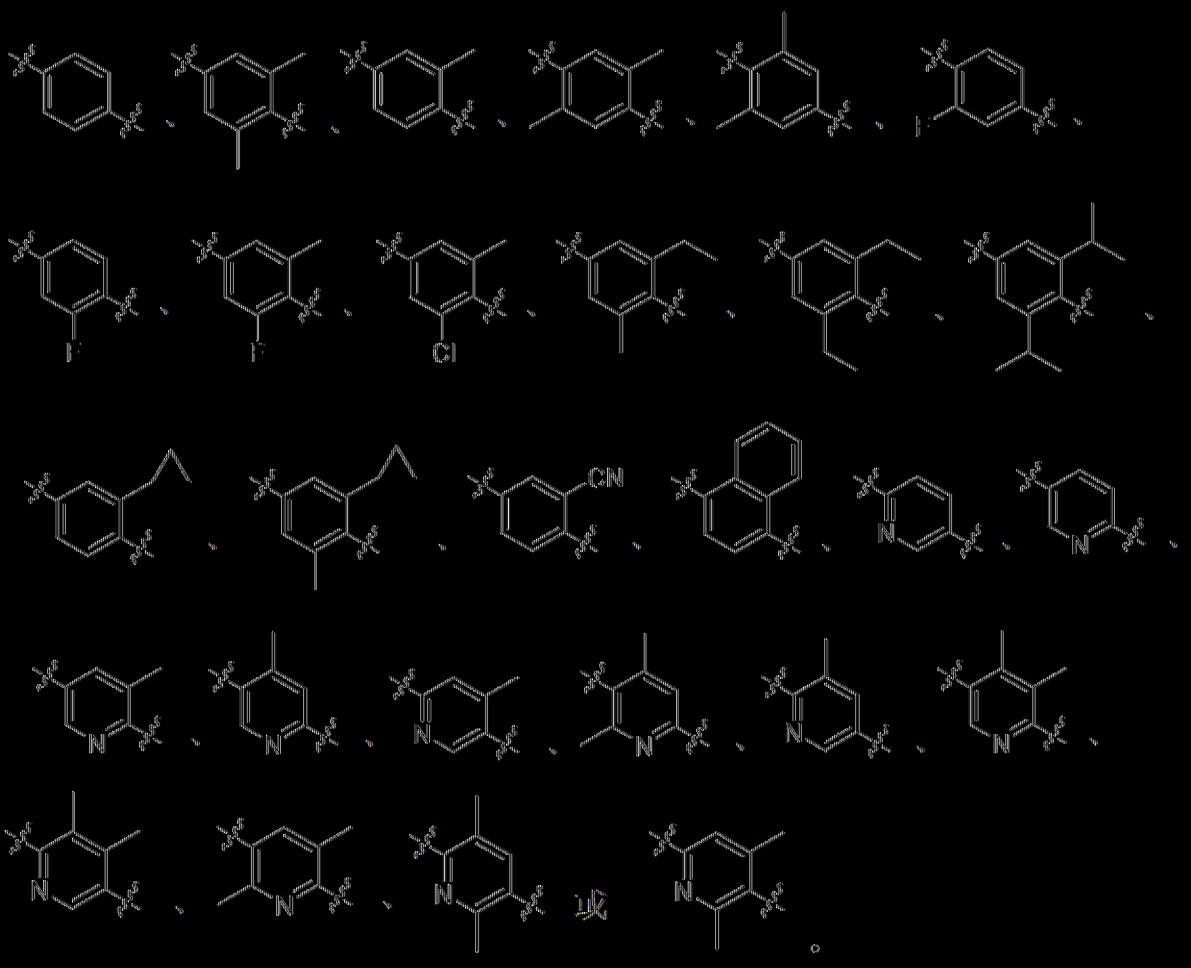
各$R_0$獨立地為H、-CN、$C_1$-$C_3$烷基、$C_3$-$C_5$環烷基、鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基，

或兩個$R_0$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合苯基。

[請求項6]

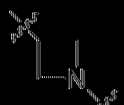
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：


為



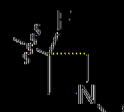
[請求項7]

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為  或  ，其各自視情況經1至2個獨立地選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之取代基取代。

|請求項8|

如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為  、  或  。

|請求項9|

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為視情況經1至3個$R'$基團取代之苯基。

|請求項10|

如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

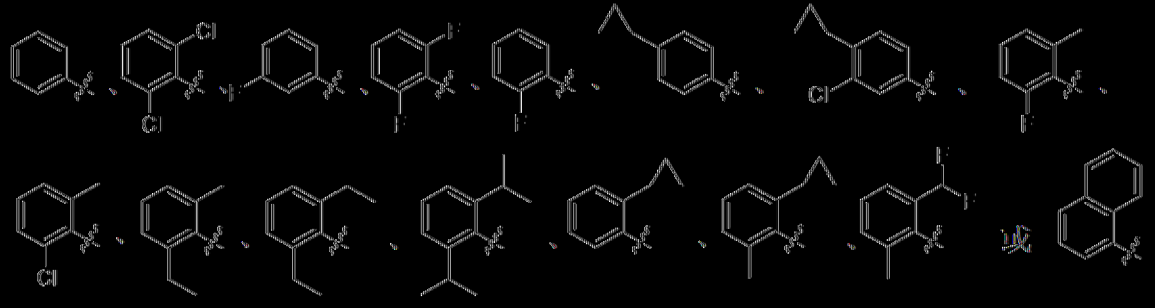
各$R'$獨立地為鹵素、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_3$-$C_6$環烷基，

或兩個$R'$基團與其所連接之碳原子一起形成稠合苯基。

|請求項11|

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_1$為



。

|請求項12|

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_2$為H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R_3$為-$(CH_2)_x$-$CO_2H$；且

x為1至3。

[請求項13]

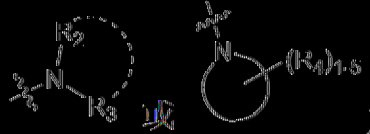
如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_2$及$R_3$與其所連接之氮原子一起形成經1至3個$R_4$基團取代之4員至6員雜環基；且

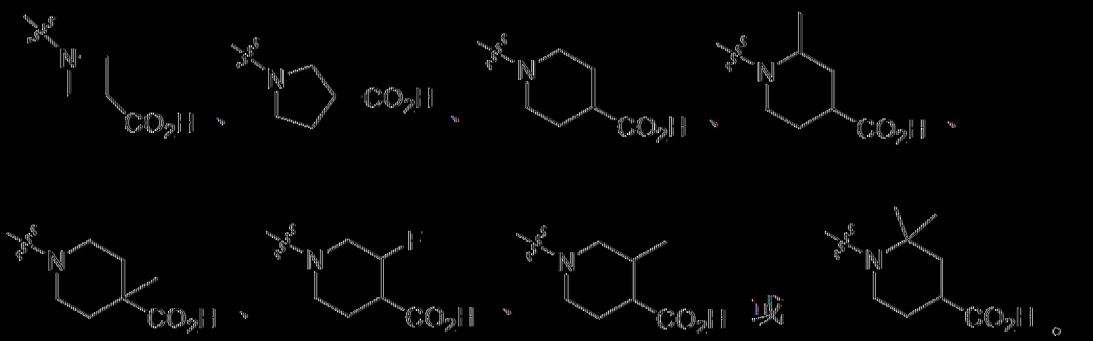
各$R_4$獨立地為-$CO_2H$、鹵基、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$烷氧基，其中至少一個$R_4$基團為-$CO_2H$。

[請求項14]

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：


或

為



[請求項15]

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R_5$及$R_6$獨立地為H或$C_1$-$C_3$烷基。

[請求項16]

一種選自表1化合物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項18】

一種調節1-磷酸神經鞘胺醇受體5 (sphingosine 1-phosphate receptor 5；S1P5)的方法，其包含使S1P5與有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項17之醫藥組合物接觸。

【請求項19】

一種治療有需要個體之神經疾病的方法，其包含向該個體投與有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項17之醫藥組合物。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該神經疾病為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或多發性硬化症。