發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

哌啶基吲哚衍生物補體因子B抑制劑及其用途

PIPERIDINYL-INDOLE DERIVATIVES COMPLEMENT FACTOR B INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於遭受與補體替代途徑活化相關之病況及疾病(例如年齡相關之黃斑退化、糖尿病性視網膜病及相關眼部疾病)之患者的補體替代途徑之抑制，且尤其關於因子B之抑制。

【先前技術】

補體系統係固有免疫系統之關鍵組份，且包括一組通常以非活性狀態存在之蛋白質。該等蛋白質係以三條活化途徑來組織：經典途徑、凝集素途徑及替代途徑(V. M. Holers，Clinical Immunology: Principles and Practice，編輯R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391)。來自微生物之分子、抗體或細胞組份可使該等途徑活化，從而形成蛋白酶複合物(稱為C3轉化酶及C5轉化酶)。經典途徑係鈣/鎂依賴性級聯，其通常係藉由形成抗原-抗體複合物來活化。其亦可以非抗體依賴性方式藉由結合C反應性蛋白質與配體之複合物並藉助許多病原體(包含革蘭氏陰性細菌(gram-negative bacteria))來活化。替代途徑係鎂依賴性級聯，其係藉由某些敏感表面(例如，酵母菌及細菌之細胞壁多糖以及某些生物聚合物材料)上C3之沈積及活化來活化。

因子B可為抑制此補體途徑擴增之適宜靶，此乃因其在人類中之血漿濃度通常為約200 μg/ mL (或約2 μM)，且已顯示其係活化補體替代途徑之關鍵酶(P.H. Lesavre及H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med.,

1978; 148: 1498-1510；J.E. Volanakis等人，New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401)。

黃斑退化係臨床術語，其用於闡述特徵在於與布魯赫氏膜(Bruch's membrane)、脈絡膜、神經視網膜及/或視網膜色素上皮之異常相關之中心視覺之進行性損失之疾病家族。在視網膜之中心係直徑為約⅓ cm至½ cm之黃斑。黃斑尤其在中心(窩)中提供精細視覺，此乃因錐體之密度較高且神經節細胞對光受體細胞之比率較高。血管、神經節細胞、內核層及細胞以及網織層皆移位至側(而非停留在光受體細胞上方)，由此允許光以更直接路徑到達錐體。視網膜下方為脈絡膜、葡萄膜之一部分及介於神經視網膜與脈絡膜之間之視網膜色素上皮(RPE)。脈絡膜血管為視網膜及其視細胞提供營養。

年齡相關之黃斑退化(AMD) (黃斑退化之最普遍形式)與視野中心部分之視覺敏銳度之進行性損失、色視覺之變化以及異常暗適應及敏感性相關。AMD之兩種主要臨床表現已闡述為乾性或萎縮性形式及新生血管性或滲出形式。乾性形式與用於諸如閱讀、駕駛或面部識別等活動之精細視覺所需之中心視網膜或黃斑之萎縮性細胞死亡相關。該等AMD患者中之約10%-20%進展至AMD之第二種形式，稱為新生血管性AMD (亦稱為濕性AMD)。

新生血管性AMD之特徵在於黃斑下方血管之異常生長及血管滲漏，從而造成視網膜移位、出血及結瘢。此導致持續數週至數年時段之視力下降。新生血管性AMD病例源自中度或晚期乾性AMD。新生血管形式佔因AMD所致之法定盲的85%。在新生血管性AMD中，隨著異常血管滲漏出體液及血液，形成破壞中心視網膜之瘢組織。

新生血管性AMD中之新血管通常源自脈絡膜且稱為脈絡膜新生血管(CNV)。業內對新脈絡膜血管之發病機制瞭解甚少，但認為諸如發炎、缺血及血管生成因子之局部產生等要素至關重要。一項公開研

究表明，在小鼠雷射模型中CNV係由補體活化引起(Bora P.S.，J. Immunol. 2005;174; 491-497)。

人類遺傳證據暗示補體系統、尤其替代途徑參與年齡相關之黃斑退化(AMD)之發病機制。業內已發現AMD與以下各項之多態性顯著相關：補體因數H (CFH) (Edwards AO等人，Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005年4月15日;308(5720):421-4；Hageman GS等人，A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005年5月17日;102(20):7227-32；Haines JL等人，Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005年4月15日;308(5720):419-21；Klein RJ等人，Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005年4月15日;308(5720):385-9；Lau LI等人，Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006年8月;47(8):3242-6；Simonelli F等人，Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophthalmol. 2006年9月;90(9):1142-5；及Zareparsi S等人，Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2005年7月;77(1):149-53。)、補體因數B (CFB)及補體C2 (Gold B等人，Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006年4月;38(4):458-62及Jakobsdottir J等人，C2 and CFB genes inage-related

maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 2008年5月21日;3(5):e2199)，及最近補體C3 (Despriet DD等人，Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009年3月;116(3):474-480.e2；Maller JB等人，Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2007年10月;39(10):1200-1及Park KH等人，Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009年7月;50(7):3386-93. Epub 2009年2月21日。)。總而言之，替代途徑組份CFH、CFB及C3之遺傳變異可預測幾乎80%病例之臨床結果。

當前，業內尚無經證實之乾性AMD醫學療法，且儘管當前具有使用抗VEGF劑(例如樂舒晴(Lucentis))之療法，但許多新生血管性AMD患者仍變成法定盲。因此，業內期望提供用於治療或預防補體介導之疾病且尤其用於治療AMD之治療劑。

【發明內容】

本發明提供調節、且較佳抑制、活化補體替代途徑之化合物。在某些實施例中，本發明提供調節、且較佳抑制因子B活性及/或因子B介導之補體途徑活化之化合物。該等因子B調節劑較佳係抑制補體因子B (例如靈長類動物因子B，且尤其人類因子B)之催化活性之高親和力因子B抑制劑。

無論初始活化機制(包含例如經典途徑、凝集素途徑或替代途徑之活化)如何，本發明化合物抑制或阻抑由C3活化引起之補體系統之擴增。

本文闡述本發明之多個實施例。應認識到，在每一實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。

在某些態樣內，本文所提供之因子B調節劑係式I化合物及其鹽及互變異構體：

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包括治療有效量之根據式(I)或其子式定義之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑。

在另一實施例中，本發明提供組合、尤其醫藥組合，其包括治療有效量之根據式(I)或其子式定義之化合物及一或多種其他治療活性劑。

本發明進一步提供治療或預防補體介導之疾病之方法，該等方法包括以下步驟：鑒定需要補體調節療法之患者，及投與式(I)或其子式之化合物。補體介導之疾病包含眼部疾病(包含早期或新生血管性年齡相關之黃斑退化及地圖狀萎縮)、自體免疫疾病(包含關節炎、類風濕性關節炎)、呼吸疾病、心血管疾病。

本發明之其他態樣論述於下文中。

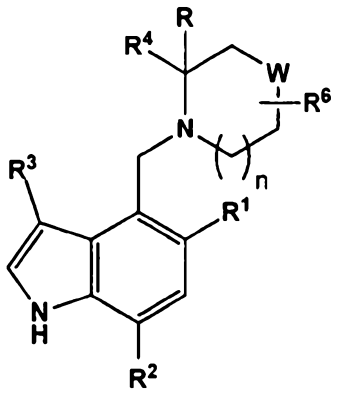
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

如上所述，本發明提供調節補體系統之因子B活化及/或因子B介導之信號轉導之化合物。該等化合物可用於在活體外或活體內調節(較佳抑制)眾多背景下之因子B活性。

在第一實施例中，本發明提供式I化合物及其鹽及互變異構體，其調節補體系統之替代途徑。式I化合物係由以下結構表示：



(I)

其中

n為0、1或2；

R係氫、C_1-C_4烷基或羥基C_1-C_4烷基；

R^1係鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、胺基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_6烷氧基、$-S(O)_pC_1$-C_6烷基、$-CH_2NHC(O)C_1$-C_4烷基或$-OCH_2C(O)R^7$，

p為0、1或2；

R^2係C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基C_1-C_6烷基或鹵素；

R^3係氫、鹵素、氰基、C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷基、$-CH_2C(O)R^7$、苯基或具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5或6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基視情況經0個、1個或2個C_1-C_4烷基取代，且其中烷基及鹵烷基視情況經0或1個羥基取代；

R^4係苯基、萘基或雜芳基，其中該雜芳基係具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5或6員雜芳基，且其中該苯基或雜芳基視情況經R^5取代且進一步經0或1個選自以下之取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基C_1-C_4烷基、羥基及氰基甲基；

R^5係$-C(O)R^8$、$-CH_2C(O)R^8$、R^9、$-C(O)NHSO_2C_1$-C_4烷基、-

$SO_2NHC(O)C_1$-C_4烷基、-$SO_2N(H)_m(C_1$-C_4烷基$)_{2-m}$、-SO_2C_1-C_4烷基、氰基、鹵素、羥基C_1-C_4烷基及具有1-4個環氮原子及0或1個環硫或氧原子之5員雜芳基；

m為0、1或2；

W係O或$C(R^6)_2$；

R^6在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基、單-及二-C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、氰基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；或

$C(R^6)_2$組合形成具有3至6個環原子之螺環碳環；

R^7係羥基、C_1-C_4烷氧基、胺基或單-及二-C_1-C_4烷基胺基；

R^8係羥基、C_1-C_4烷氧基、胺基或具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5至7員飽和雜環；或

R^8係未經取代或經鹵素、羥基或C_1-C_4烷基取代之單-及二-C_1-C_4烷基胺基；且

R^9係具有1至4個環氮原子及0或1個環氧或硫原子之5員雜芳基，該雜環視情況經0至2個C_1-C_4烷基取代。

在第二實施例中，本發明提供第一實施例之化合物、其鹽及其互變異構體，其中n為0或1。在第二實施例之某些化合物中，n為1。

在第三實施例中，本發明提供第一或第二實施例之化合物、其鹽及其互變異構體，其中W係CHR^6或$C(CH_3)R^6$。

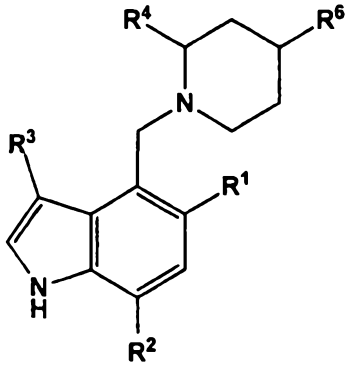
在第四實施例中，本發明提供實施例1至3中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^1係氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或環丙基。

在第五實施例中，本發明提供實施例1至4中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^2係C_1-C_4烷基。在第五實施例之某些化合物中，R^2係甲基。

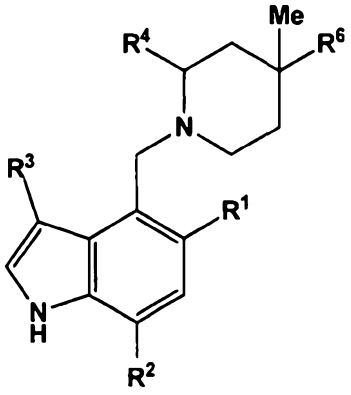
在第六實施例中，本發明提供實施例1至5中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^3係氫、鹵素或C_1-C_4烷基。在第六實施例之某些化合物中，R^3係氫或R^3係氯或溴或R^3係甲基。在第六實施例之某些其他化合物中，R^3係氫。

在第七實施例中，本發明提供實施例1至6中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^3係氫。

在第八實施例中，本發明提供實施例1至7中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中該等化合物係由式(IIa)或(IIb)表示：

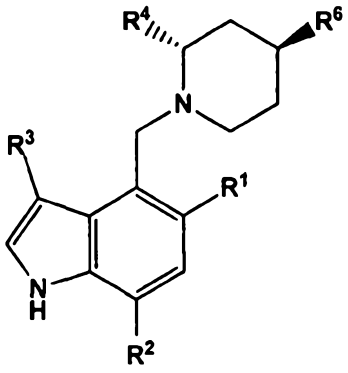


(IIa)或

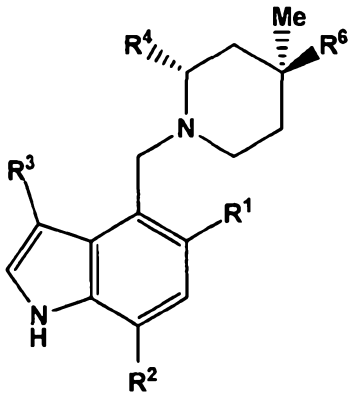


(IIb)。

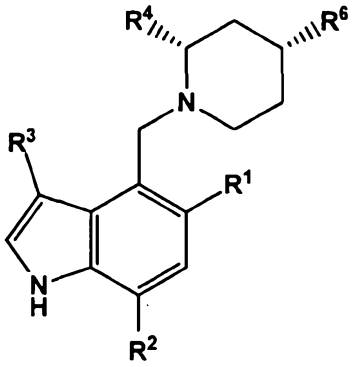
第八實施例之某些較佳化合物包含由式(IIc)、(IId)或(IIe)表示之化合物：



(IIc) 或

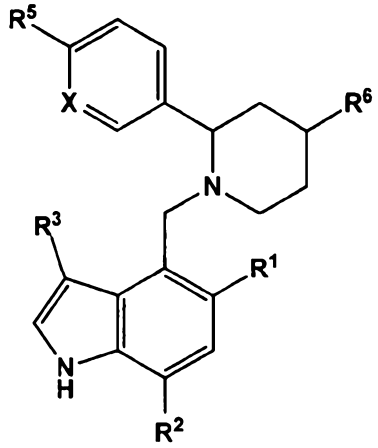


(IId) 或

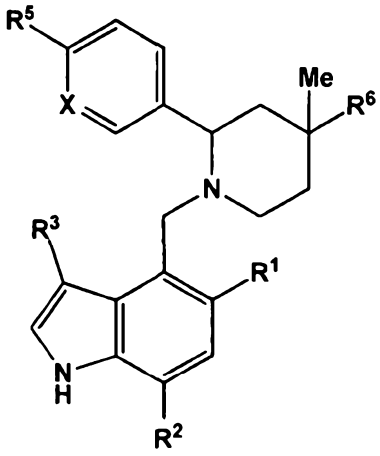


(IIe)。

在第九實施例中，本發明提供實施例1至8中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中該等化合物係由式(IIIa)或(IIIb)表示：



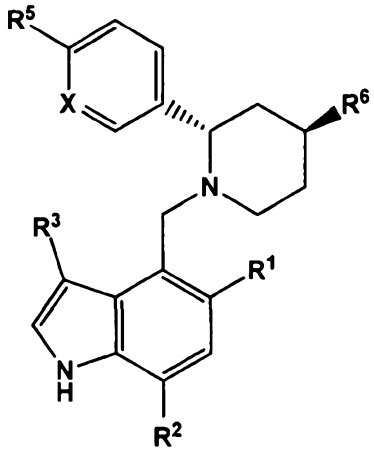
(IIIa)或



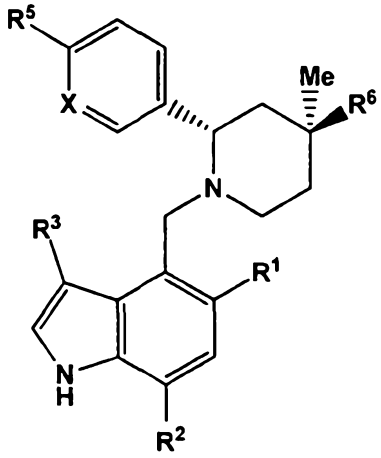
(IIIb)

其中X係N或CH。

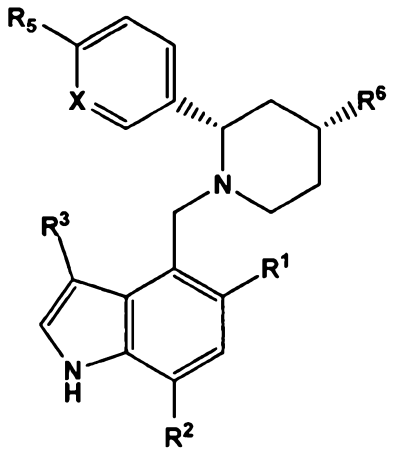
第九實施例之某些較佳化合物包含由式(IIIc)、(IIId)或(IIIe)表示之化合物：



(IIIc) 或



(IIId) 或



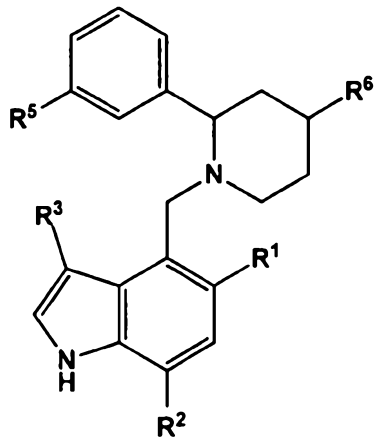
(IIIe)。

在第十實施例中，本發明提供實施例1至8中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^4係在哌啶環之對位經R^5取代之吡啶-3-基。

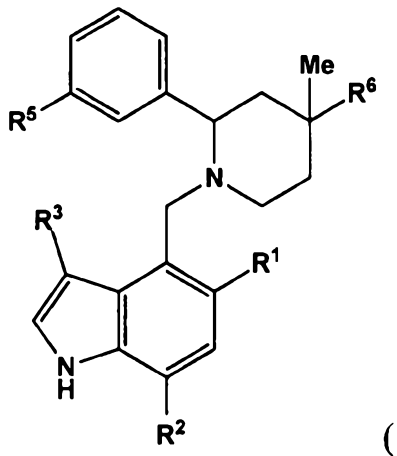
在第十一實施例中，本發明提供實施例1至8中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^4係在至哌啶環之對位經R^5取代且視情況經氟、甲氧基、羥基甲基或羥基取代之苯基。

在第十二實施例中，本發明提供實施例1至8中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^4係在至哌啶環之對位經R^5取代之苯基。

在第十三實施例中，本發明提供實施例1至8中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中式(IVa)或(IVb)：



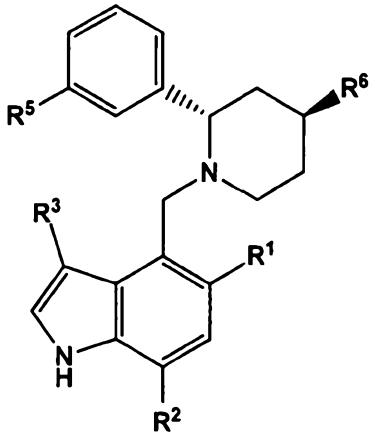
(IVa)或



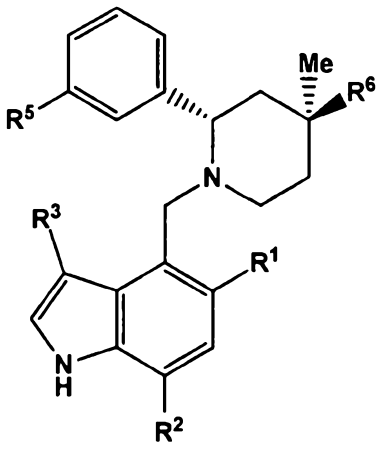
(IVb)。

第十三實施例之某些較佳化合物包含由式(IVc)、(IVd)或(IVe)表

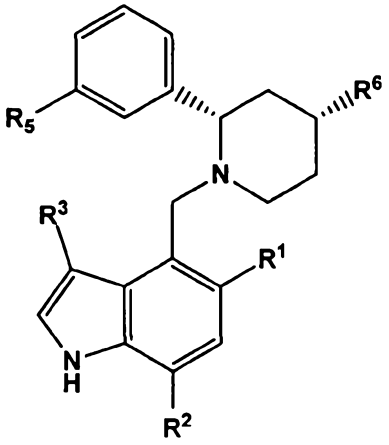
示之化合物：



(IVc) 或



(IVd) 或



(IVe)。

在第十四實施例中，本發明提供實施例1至13中任一者之化合物、其鹽及其互變異構體，其中R^5係CO_2H、CO_2NH_2、SO_2NH_2或四唑基。

在第十五實施例中，本發明提供實施例1之化合物、其鹽及其互變異構體，其中化合物係選自由以下組成之群：

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇；

4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯

胺；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-2-氟苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)吡咯啶-2-基)苯甲酸；

5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲

酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲氧基苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

3-氟-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)嗎啉-3-基)苯甲酸；

6-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)菸酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲基苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙基哌啶-2-基)苯甲酸；

2-(4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

2-(3-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸；

2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸；

2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)氮雜環庚-2-基)苯甲酸；

4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-1-萘甲酸；

1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸；

2-甲氧基-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

5-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-((4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲胺；

(4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

4-((2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(4-((2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

(4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

N-(2-羥基乙基)-4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

N-((4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺；

4-(6-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸；

4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲

酸；

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸乙酯；

4-((2*S*,4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸乙酯及其鹽、立體異構體及互變異構體。

在第十六實施例中，本發明提供實施例1之化合物、其鹽及其互變異構體，其中化合物係選自由以下組成之群：

(-)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-1)；

(-)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2)；

(±)-5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

(±)-4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

(±)-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(±)-4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲醯胺(單一非鏡像異構體)；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-2-

氟苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)吡咯啶-2-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲氧基苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(+)-(*S*)-3-氟-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-(*R*)-4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)嗎啉-3-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-6-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)菸酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲

基苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸(單一非鏡像異構體)；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸)；

(±)-2-(4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

(±)-2-(3-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸；

(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)氮雜環庚-2-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-1-萘甲酸；

4-((2*S*)-1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-2-甲氧基-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(6-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-1)；

(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-((2*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(+)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(+)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸；

(-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)；

(±)-(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲胺；

(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-4-((2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)- (3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌

啶-2-基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

N-(2-羥基乙基)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

(±)-*N*-((4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺；

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸乙酯；

4-((2*S*,4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸乙酯及其鹽、立體異構體及互變異構體。

在另一實施例中，提供醫藥組合物，其包括一或多種醫藥上可接受之載劑及治療有效量之式I、II、III或IV或其子式中任一者之化合物。

在另一實施例中，提供組合、尤其醫藥組合，其包括治療有效量之式I、II、III或IV或其子式中任一者之化合物。

在另一實施例中，提供調節個體之補體替代途徑活性之方法，該等方法包括向個體投與治療有效量之式I、II、III或IV或其子式中任一者之化合物。

在其他實施例中，提供治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導之病症或疾病的方法，該等方法包括向個體投與治療有效量之式I、II、III、IV或其子式中任一者之化合物。

在另一實施例中，提供治療個體之年齡相關之黃斑退化的方法，該等方法包括向個體投與治療有效量之式I、II、III、IV或其子式中任一者之化合物。

在另一態樣中，本發明提供式I、II、III、IV或其子式中任一者之化合物之用途，其用於製備藥劑，且更具體而言其用於製造用來治療個體之藉由補體活化或活化補體替代途徑介導之病症或疾病的藥劑。在某些其他態樣中，本發明提供式I、II、III、IV或其子式中任一者之化合物之用途，其用於治療年齡相關之黃斑退化。

在一實施例中，本發明提供組合、尤其醫藥組合，其包括治療有效量之根據式(I)、(Ia)或其子式定義之化合物或本發明所特定揭示化合物中之任一者及一或多種治療活性劑(較佳選自下文所列示之彼等)。

出於解釋本說明書之目的，將應用以下定義且若適宜，以單數使用之術語亦將包含複數且反之亦然。

如本文所使用，術語「烷基」係指具有最多20個碳原子之完全飽和之具支鏈或不具支鏈烴部分。除非另外提供，否則烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至7個碳原子或1至4個碳原子之烴部分。烷基之代表性實例包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及諸如此類。

如本文所使用，術語「伸烷基」係指如上文所定義具有1至20個碳原子之二價烷基。其包括1至20個碳原子，除非另外提供，否則伸烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至7個碳原子或1至4個碳原子之部分。伸烷基之代表性實例包含(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第

三丁基、伸正戊基、伸異戊基、伸新戊基、伸正己基、3-甲基伸己基、2,2-二甲基伸戊基、2,3-二甲基伸戊基、伸正庚基、伸正辛基、伸正壬基、伸正癸基及諸如此類。

如本文所使用，術語「鹵烷基」係指如本文所定義經一或多個如本文所定義之鹵基取代之烷基。鹵烷基可為單鹵烷基、二鹵烷基或包含全鹵烷基在內之多鹵烷基。單鹵烷基在烷基內可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵烷基及多鹵烷基在烷基內可具有兩個或更多個相同的鹵原子或不同鹵基之組合。通常，多鹵烷基含有最多12個、或10個、或8個、或6個、或4個、或3個、或2個鹵基。鹵烷基之非限制性實例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵烷基係指所有氫原子皆經鹵原子替代之烷基。

術語「芳基」係指在環部分中具有6-20個碳原子之芳香族烴基。通常，芳基係具有6-20個碳原子之單環、二環或三環芳基。

此外，如本文所使用，術語「芳基」係指可為單一芳香環或稠合在一起之多芳香環之芳香族取代基。

非限制性實例包含苯基、萘基或四氫萘基，其各自可視情況經1-4個諸如以下等取代基取代：烷基、三氟甲基、環烷基、鹵素、羥基、烷氧基、醯基、烷基-C(O)-O-、芳基-O-、雜芳基-O-、胺基、硫醇、烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、烷基-O-C(O)-、胺甲醯基、烷基-S(O)-、磺醯基、磺醯胺基、苯基及雜環基。

如本文所使用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上文所定義。烷氧基之代表性實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙氧基-、環己氧基-及諸如此類。通常，烷氧基具有約1-7個、更佳約1-4個

碳。

如本文所使用，術語「雜環基」或「雜環」係指飽和或不飽和非芳香環或環系統，例如，其係4員、5員、6員或7員單環、7員、8員、9員、10員、11員或12員二環或10員、11員、12員、13員、14員或15員三環系統，且含有至少一個選自O、S及N之雜原子，其中N及S亦可視情況氧化成多種氧化態。雜環基團可附接至雜原子或碳原子。雜環基可包含稠合或橋接環以及螺環。雜環之實例包含四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌𠯿、哌啶、1,3-二氧戊環、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、四氫吡喃、二氫吡喃、氧雜硫𠰌、二硫𠰌、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫雜環己烷、硫嗎啉及諸如此類。

術語「雜環基」進一步係指如本文所定義經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代的雜環基團：

(a) 烷基；

(b) 羥基(或經保護羥基)；

(c) 鹵基；

(d) 側氧基，即=O；

(e) 胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

(f) 烷氧基；

(g) 環烷基；

(h) 羧基；

(i) 雜環氧基，其中雜環氧基表示經由氧橋鍵結之雜環基團；

(j) 烷基-O-C(O)-；

(k) 巰基；

(l) 硝基；

(m) 氰基；

(n) 胺磺醯基或磺醯胺基；

(o) 芳基；

(p) 烷基-C(O)-O-；

(q) 芳基-C(O)-O-；

(r) 芳基-S-；

(s) 芳基氧基；

(t) 烷基-S-；

(u) 甲醯基，即HC(O)-；

(v) 胺甲醯基；

(w) 芳基-烷基-；及

(x) 芳基，其經烷基、環烷基、烷氧基、羥基、胺基、烷基-C(O)-NH-、烷基胺基、二烷基胺基或鹵素取代。

如本文所使用，術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子之飽和或不飽和單環、二環或三環烴基。除非另外提供，否則環烷基係指具有3個與9個之間之環碳原子或3個與7個之間之環碳原子的環狀烴基，其各自可視情況經1個、2個、3個或更多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：烷基、鹵基、側氧基、羥基、烷氧基、烷基-C(O)-、醯基胺基、胺甲醯基、烷基-NH-、$(烷基)_2N$-、硫醇、烷基-S-、硝基、氰基、羧基、烷基-O-C(O)-、磺醯基、磺醯胺基、胺磺醯基及雜環基。實例性單環烴基包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基及諸如此類。實例性二環烴基包含茚基、吲哚基、六氫吲哚基、四氫萘基、十氫萘基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二環[3.1.1]庚基、二環[2.2.2]辛基及諸如此類。實例性三環烴基包含金剛烷基及諸如此類。

如本文所使用，術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O或S之

雜原子之5-14員單環或二環或三環芳香環系統。通常，雜芳基係5-10員環系統(例如，5-7員單環或8-10員二環)或5-7員環系統。典型雜芳基包含2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、2-或3-吡咯基、2-、4-或5-咪唑基、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、3-或5-1,2,4-三唑基、4-或5-1,2,3-三唑基、四唑基、2-、3-或4-吡啶基、3-或4-嗒𠯿基、3-、4-或5-吡𠯿基、2-吡𠯿基及2-、4-或5-嘧啶基。

術語「雜芳基」亦指其中雜芳香環與一或多個芳基、脂環族或雜環基環稠合之基團，其中附接之基團或點在雜芳香環上。非限制性實例包含1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吲𠯿基、1-、3-、4-、5-、6-或7-異吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹𠯿基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-呔𠯿基、2-、3-、4-、5-或6-萘啶基、2-、3-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-𠰁啉基、2-、4-、6-或7-喋啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咔唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咔唑基咔唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吩啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-啡啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吖啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-萘嵌間二氮雜苯基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩𠯿基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻𠯿基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噁𠯿基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并異喹啉基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡𠯿并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶

并[2,3-d]-o-噁吩基、1-、3-或5-1H-吡唑并[4,3-d]-噁唑基、2-、4-或54H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡啉并[2,3-d]嗒吩基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]吡啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三吩基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并噁吩基、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并噁吩基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮呼基。典型稠合雜芳基包含(但不限於) 2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基及2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。

雜芳基可經1至5個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：

(a) 烷基；

(b) 羥基(或經保護羥基)；

(c) 鹵基；

(d) 側氧基，即=O；

(e) 胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

(f) 烷氧基；

(g) 環烷基；

(h) 羧基；

(i) 雜環氧基，其中雜環氧基表示經由氧橋鍵結之雜環基團；

(j) 烷基-O-C(O)-；

(k) 甾基；

(l) 硝基；

(m) 氰基；

(n) 胺磺醯基或磺醯胺基；

(o) 芳基；

(p) 烷基-C(O)-O-；

(q) 芳基-C(O)-O-；

(r) 芳基-S-；

(s) 芳基氧基；

(t) 烷基-S-；

(u) 甲醯基，即HC(O)-；

(v) 胺甲醯基；

(w) 芳基-烷基-；及

(x) 芳基，其經烷基、環烷基、烷氧基、羥基、胺基、烷基-C(O)-NH-、烷基胺基、二烷基胺基或鹵素取代。

如本文所使用，術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

如本文所使用，除非另外指明，否則術語「視情況經取代」係指未經取代或經一或多個、通常1個、2個、3個或4個適宜非氫取代基取代之基團，其各自獨立地選自由以下組成之群：

(a) 烷基；

(b) 羥基(或經保護羥基)；

(c) 鹵基；

(d) 側氧基，即=O；

(e) 胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

(f) 烷氧基；

(g) 環烷基；

(h) 羧基；

(i) 雜環氧基，其中雜環氧基表示經由氧橋鍵結之雜環基團；

(j) 烷基-O-C(O)-；

(k) 巰基；

(l) 硝基；

(m) 氰基；

(n) 胺磺醯基或磺醯胺基；

(o) 芳基；

(p) 烷基-C(O)-O-；

(q) 芳基-C(O)-O-；

(r) 芳基-S-；

(s) 芳基氧基；

(t) 烷基-S-；

(u) 甲醯基，即HC(O)-；

(v) 胺甲醯基；

(w) 芳基-烷基-；及

(x) 芳基，其經烷基、環烷基、烷氧基、羥基、胺基、烷基-C(O)-NH-、烷基胺基、二烷基胺基或鹵素取代。

如本文所使用，術語「異構體」係指具有相同分子式但原子佈置及構型不同之不同化合物。同樣，如本文所使用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明給定化合物中可存在之各種立體異構構型中之任一者且包含幾何異構體。應理解，取代基可附接至碳原子之對掌性中心。因此，本發明包含化合物之鏡像異構體、非鏡像異構體或外消旋物。「鏡像異構體」係一對彼此不為重疊鏡像之立體異構體。鏡像異構體對之1:1混合物為「外消旋」混合物。若適宜，該術語可用於指示外消旋混合物。使用「rel」指示已知非鏡像異構體定向，但未知絕對立體化學。例如，如本文所使用，名稱「*rel*-2*S*,4*S*」

指示2位及4位之相對立體化學為2*S*,4S或呈替代性2*R*,4R形式。尚未確定絕對立體化學，但將指示存在同分異構體之光學旋轉及/或對掌性層析條件。「非鏡像異構體」係具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構體。根據Cahn- lngold- Prelog R-S系統來指定絕對立體化學。當化合物係純鏡像異構體時，每一對掌性碳之立體化學可指定為*R*或*S*。絕對構型未知之拆分化合物可端視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)或對掌性層析分離之滯留時間而指定為(+)或(-)。本文所闡述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸，且可由此產生鏡像異構體、非鏡像異構體及其他立體異構體形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-或具有(+)或(-)標誌。本發明意欲包含所有該等可能的同分異構體，包含外消旋混合物、光學純形式及中間體混合物。可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備光學活性(*R*)-及(*S*)-同分異構體或使用習用技術進行拆分。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z構型。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式構型。

本發明亦欲包含所有互變異構體形式。

如本文所使用，術語「鹽(salt、salts)」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包含「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及特性且通常在生物上或在其他方面合意之鹽。在許多情形下，本發明化合物能夠藉助所存在胺基及/或羧基或其相似基團形成酸性及/或鹼性鹽。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽。

可自其衍生鹽之無機酸包含(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。

可自其衍生鹽之有機酸包含(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏

仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、磺基水楊酸及諸如此類。

可使用無機鹼及有機鹼來形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。

可自其衍生鹽之無機鹼包含(例如)銨鹽及來自週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽係衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適宜之鹽包含銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可自其衍生鹽之有機鹼包含(例如)一級、二級及三級胺、包含天然經取代胺之經取代胺、環胺、鹼性離子交換樹脂及諸如此類。某些有機胺包含異丙胺、苄星鹽、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啡及胺丁三醇。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-

7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲

苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦

杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸

鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((+)-TFA鹽)：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸((+)-TFA鹽)：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸

二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳

酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽。在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式I化合物：C_1-C_4烷基磺酸、苯磺酸或經單-、二-或三-C_1-C_4烷基取代之苯磺酸加成鹽。

本文所給出之任一式亦欲表示該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之式繪示之結構，只是一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{124}I、^{125}I。本發明包含多種如本文所定義經同位素標記之化合物，例如彼等存在諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C等放射性同位素者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(^{14}C)、反應動力學研究(例如，^{2}H或^{3}H)、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包含藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言，^{18}F或經標記化合物對於PET或SPECT研究可尤其合意。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示之程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

此外，使用較重同位素、尤其氘(即，^{2}H或D)取代可提供某些治療優點，此歸因於較大代謝穩定性，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低或治療指數改良。應理解，在此上下文中氘被視為式(I)化合物

之取代基。此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可定義為同位素富集係數。如本文所使用，術語「同位素富集係數」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物每一指定氘原子之同位素富集係數為至少3500 (在每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000 (納入60%氘)、至少4500 (納入67.5%氘)、至少5000 (納入75%氘)、至少5500 (納入82.5%氘)、至少6000 (納入90%氘)、至少6333.3 (納入95%氘)、至少6466.7 (納入97%氘)、至少6600 (納入99%氘)或至少6633.3 (納入99.5%氘)。

在某些實施例中，式(I)化合物之選擇性氘化包含R^1、R^3、R^5及/或R^6之氘化，例如當R^1、R^3、R^5及/或R^6中之任一者為甲基、甲氧基或乙氧基時，較佳氘化烷基殘基，例如CD_3、OCD_3或OC_2D_5。當R^3係烷醯基時，為例如$C(O)CD_3$。

經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備中者類似之製程使用適宜經同位素標記之試劑替代先前採用的未標記試劑製備。

本發明化合物可固有地或經設計與溶劑(包含水)形成溶劑合物。因此，本發明意欲涵蓋溶合及非溶合形式二者。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包含其鹽)與一或多種溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子係彼等已知對接受者無害之醫藥技術中常用者，例如水、乙醇、二甲基亞碸、丙酮及其他常見有機溶劑。術語「水合物」係指包括本發明化合物及水之分子複合物。本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包含彼等其中結晶溶劑可經同位素取代者，例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。

含有能夠起氫鍵供體及/或受體作用之基團之本發明化合物(即式(I)化合物)可能夠利用適宜共晶體形成劑形成共晶體。該等共晶體可

藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。該等程序包含在結晶條件下在溶液中將式(I)化合物與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸，並分離由此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包含彼等闡述於WO2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包括式(I)化合物之共晶體。

如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之載劑」包含如彼等熟習此項技術者已知之任一及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染劑及諸如此類及其組合(例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing公司，1990，第1289-1329頁)。除任何與活性成份不相容之習用載劑之外，本發明涵蓋其於治療或醫藥組合物中之用途。

術語「治療有效量」之本發明化合物係指將誘發個體之生物或醫學反應(例如，降低或抑制酶或蛋白質活性)或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等之本發明化合物的量。在一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與個體時對以下各項有效之本發明化合物的量：(1) 至少部分地減輕、抑制、預防及/或改善(i) 由因子B介導、或(ii) 與因子B活性相關、或(iii) 以補體替代途徑之活性(正常或異常)為特徵之病況或病症或疾病或生物過程；或(2)降低或抑制因子B活性；或(3) 降低或抑制因子B之表現；或(4)降低或抑制補體系統之活化，且尤其降低或抑制藉由活化補體替代途徑產生之C3a、iC3b、C5a或膜攻擊複合物之傳代。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與細胞或組織或非細胞生物材料或介質時，可有效地至少部分降低或抑制因子B之活性及/或補體替代途徑；或至少部分降低或抑制因子B之表現及/或補體替代途徑之本發

明化合物的量。術語「治療有效量」之含義係如上述實施例中針對因子B及/或補體替代途徑所說明。

如本文所使用，術語「個體」係指動物。通常，該動物係哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及諸如此類。在某些實施例中，個體係靈長類動物。在其他實施例中，個體係人類。

如本文所使用，術語「抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)」係指減輕或阻抑給定病況、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一實施例中，如本文所使用，術語「治療(treat、treating或treatment)」任一疾病或病症係指改善該疾病或病症(即，減緩或阻止或減輕該疾病或其至少一種臨床症狀的發展)。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指減輕或改善包含彼等患者不能感受到之物理參數中之至少一個物理參數。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指在物理方面調節疾病或病症(例如，穩定可感受到之症狀)、在生理學方面調節疾病或病症(例如，穩定物理參數)或二者皆有。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

如本文所用，若個體可在生物學方面、醫學方面或生活品質方面受益於治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文另外指明或上下文明顯矛盾，否則如本文所使用，在本發明上下文(尤其在申請專利範圍之上下文)中使用之術語「一(a、an)」、「該(the)」及類似術語皆理解為涵蓋單數及複數二者。

除非本文另外指明或上下文另外明顯矛盾，否則本文所闡述之所有方法皆可以任何適宜順序來實施。除非另外闡明，否則本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如「例如」)僅意欲更好地說明

本發明且並不對本發明範疇加以限制。

本發明化合物之任一不對稱原子(例如，碳或諸如此類)可以外消旋物或鏡像異構體富集形式存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-構型。在某些實施例中，在(*R*)-或(*S*)-構型中，每一不對稱原子具有至少50%鏡像異構體過量、至少60%鏡像異構體過量、至少70%鏡像異構體過量、至少80%鏡像異構體過量、至少90%鏡像異構體過量、至少95%鏡像異構體過量或至少99%鏡像異構體過量。若可能，原子上具有不飽和鍵之取代基可以順式- (*Z*)-或反式- (*E*)-形式存在。

因此，如本文所使用，本發明化合物可以可能之同分異構體、旋轉異構體、阻轉異構體、互變異構體或其混合物中的一種形式存在，例如，為實質上純之幾何(順或反)異構體、非鏡像異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物。

任何所得同分異構體混合物皆可基於其成份之物理化學差異(例如)藉由層析及/或分段結晶分離成純或實質上純之幾何或光學異構體、非鏡像異構體、外消旋物。

可藉由已知方法將最終產物或中間體之任何所得外消旋物拆分成光學對映體，例如藉由分離使用光學活性酸或鹼獲得之其非鏡像異構體鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物。具體而言，由此可採用鹼性部分藉由(例如)分段結晶用光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對-甲苯甲醯基酒石酸、苯乙醇酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)所形成之鹽，將本發明化合物拆分成其光學對映體。亦可使用對掌性吸附劑藉由對掌性層析(例如高效液相層析(HPLC)或超臨界流體層析(SFC))來拆分外消旋產物。

此外，本發明化合物(包含其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包含其他用於其結晶之溶劑。

在本文範疇內，除非上下文另外指明，否則僅將不為本發明化

合物之尤其期望最終產物之成份且易於移除之基團稱為「保護基團」。該等保護基團對官能基之保護、保護基團本身及其裂解反應闡述於(例如)標準參考著作中，例如J. F. W. McOmie，「Protective Groups in Organic Chemistry」，Plenum Press，London and New York 1973；T. W. Greene及P. G. M. Wuts，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，Wiley，New York 1999；「The Peptides」，第3卷(編輯：E. Gross及J. Meienhofer)，Academic Press, London and New York 1981；「Methoden der organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl，第4版，第15/I卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974；及H.-D. Jakubke及H. Jescheit，「Aminosäuren, Peptide, Proteine」(Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982，及Jochen Lehmann，「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」(Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基團之特徵在於其可易於藉由(例如)溶劑分解、還原、光解或另一選擇為在生理學條件下(例如藉由酶裂解)移除(即，並不發生不期望之二級反應)。

本發明化合物之具有至少一個鹽形成基團之鹽可以彼等熟習此項技術者已知之方式製備。例如，本發明化合物之具有酸基團之鹽可藉由例如以下方式來形成：用金屬化合物(例如適宜有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽)、有機鹼金屬或鹼土金屬化合物(例如相應的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，例如鈉或鉀氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、相應的鈣化合物或氨或適宜有機胺來處理該等化合物，較佳使用化學計量量或僅較小過量之鹽形成劑。本發明化合物之酸加成鹽係以常用方式藉由例如用酸或適宜陰離子交換試劑處理該等化合物來獲得。本發明化合物之含有酸性及鹼性鹽形成基團(例如游

離羧基及游離胺基)之內鹽可藉由例如用例如弱鹼將鹽(例如酸加成鹽)中和至等電點或藉由用離子交換劑處理來形成。

可根據彼等熟習此項技術者已知之方法將鹽轉化成游離化合物。金屬鹽及銨鹽可藉由例如用適宜酸處理來轉化，且酸加成鹽可藉由例如用適宜鹼性劑處理來轉化。

可根據本發明獲得之同分異構體之混合物可以彼等熟習此項技術者已知之方式分離成個別同分異構體；非鏡像異構體可藉由例如在多相溶劑混合物之間分配、重結晶及/或例如矽膠上之層析分離或藉由例如反相管柱上之中壓液相層析來分離，且外消旋物可藉由例如使用光學純之鹽形成試劑形成鹽來分離，且由此獲得之非鏡像異構體混合物可藉助例如分段結晶或光學活性管柱材料上之層析來分離。

可根據標準方法(例如，使用層析方法、分佈方法、(重)結晶及諸如此類)對中間體及最終產物實施處理及/或純化。

下列內容通常適用於上文及下文所提及之所有製程。

所有上文所提及製程步驟皆可在彼等熟習此項技術者已知之反應條件下實施，該等條件包含彼等所特定提及者：在溶劑或稀釋劑不存在或(習慣上)存在下，該等溶劑或稀釋劑包含(例如)對所用試劑呈惰性並使其溶解之溶劑或稀釋劑；在觸媒、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，例如陽離子交換劑，例如，呈H+形式，此端視反應及/或反應物之性質而定)不存在或存在下；在低溫、常溫或高溫下(例如溫度介於約-100℃至約250℃範圍內，包含(例如)約-80℃至約250℃，例如在-80℃至-60℃下，在室溫下，在-20℃至40℃下或在回流溫度下)；在常壓下或在密閉器皿中，若需要，該器皿係在壓力下及/或在惰性氣氛中，例如在氬或氮氣氛中。

在該等反應之所有階段，可以例如與以「其他製程步驟」闡述之方法類似之方式，將所形成同分異構體之混合物分離成個別同分異

構體(例如，非鏡像異構體或鏡像異構體)或分離成任何期望之同分異構體混合物(例如，外消旋物或非鏡像異構體之混合物)。

除非在闡述該等製程時另外指明，否則可自其選擇彼等適用於任一具體反應之溶劑的溶劑包含彼等所特定提及者，或(例如)水、酯(例如低碳鏈烷酸低碳烷基酯，例如乙酸乙酯)、醚(例如脂肪族醚，例如二乙醚)或環醚(例如四氫呋喃或二噁烷)、液體芳香族烴(例如苯或甲苯)、醇(例如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇)、腈(例如乙腈)、鹵代烴(例如二氯甲烷或氯仿)、醯胺(例如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺)、鹼(例如雜環氮鹼，例如吡啶或*N*-甲基吡咯啶-2-酮)、羧酸酐(例如低碳烷酸酐，例如，乙酸酐)、環狀、直鏈或具支鏈烴(例如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷)或彼等溶劑之混合物(例如水溶液)。該等溶劑混合物亦可藉由(例如)層析或分配用於處理中。

化合物(包含其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可包含(例如)用於結晶之溶劑。可存在不同之晶型。

本發明亦係關於下列製程之彼等形式：其中使用在該製程任一階段以中間體形式獲得之化合物作為起始材料並實施其餘製程步驟，或其中起始材料係在反應條件下形成或以衍生物形式(例如以受保護形式或以鹽形式)使用，或藉由本發明製程獲得之化合物係在製程條件下產生並進一步經原位處理。

用於合成本發明化合物之所有起始材料、構造塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒皆在市面上有售或可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方法來製造(Houben-Weyl第4版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme，第21卷)。

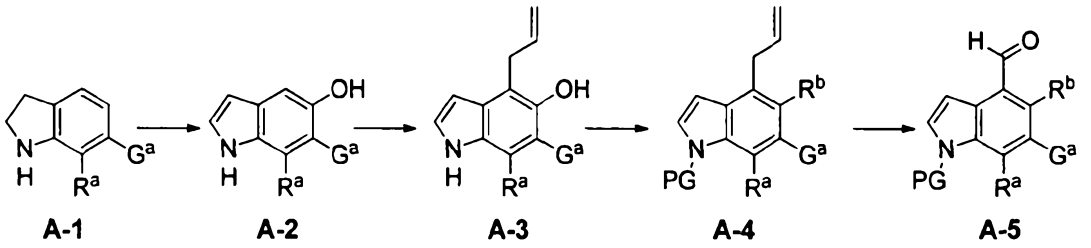
一般合成態樣

以下實例用於說明本發明而並不限制其範疇。

通常，式(I)化合物可根據下文所提供之方案來製備。

化合物(例如**A-5**，其中PG係保護基團(較佳Boc或Ts)，R^a係鹵基或烷基，且R^b係烷氧基，且G^a係氫或氟)可藉由**方案1**中所概述之一般方法來製備。

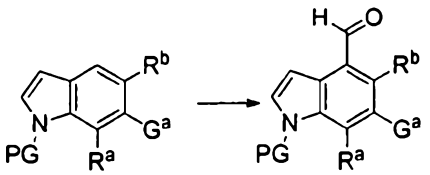
方案1



可藉由在0℃或在室溫下較佳在丙酮/pH=7之水性緩衝劑之溶劑混合物中用亞硝基硫酸鉀處理來完成吲哚啉**A-1**至相應的5-羥基吲哚**A-2**之轉化。然後可在適宜溶劑(例如甲苯)中利用與烯丙基醇之光延(Mitsunobu)型反應烷基化**A-2**之羥基。然後可在介於200℃與250℃之間之溫度下在不使用溶劑之情況下，藉由熱促進之σ遷移重排將產物轉化成C-烯丙基衍生物，例如**A-3**。然後可利用容許在R^b處分化之光延型條件，使化合物**A-3**與醇(例如MeOH、BnOH)反應。隨後，在催化量之DMAP存在下採用TsCl及適宜鹼(較佳NaH)或另一選擇為使用Boc_2O保護吲哚之氮可提供化合物，例如**A-4**。可經由用六氟異丙基醇(HFIPA)中之$Pd(OAc)_2$處理來完成**A-4**之雙鍵之同分異構化。然後可藉由與四氧化鋨及過碘酸鈉反應實現烯烴之裂解，以提供**A-5**。

另一選擇為，化合物(例如**A-5**，其中PG係保護基團(較佳Boc)，R^a係烷基，R^b係烷氧基，且G^a係氫)亦可如**方案1b**中所顯示，在介於0℃與室溫之間之溫度下藉由使用Vilsmeier型試劑(例如乙腈中之*N*-(氯亞甲基)-*N*-甲基苯氯化銨)甲醯化吲哚**A-5a**來製備。

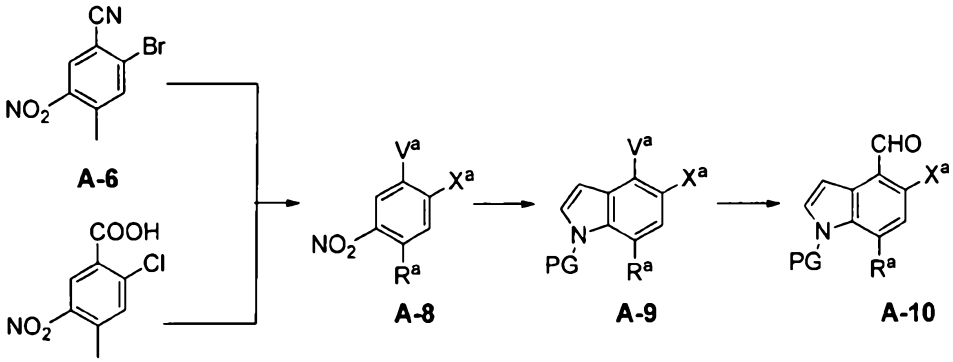
方案1b



A-5a　　A-5

化合物(例如**A-10**，其中X^a係Cl、Br或SMe)可根據**方案2**製備。

方案2

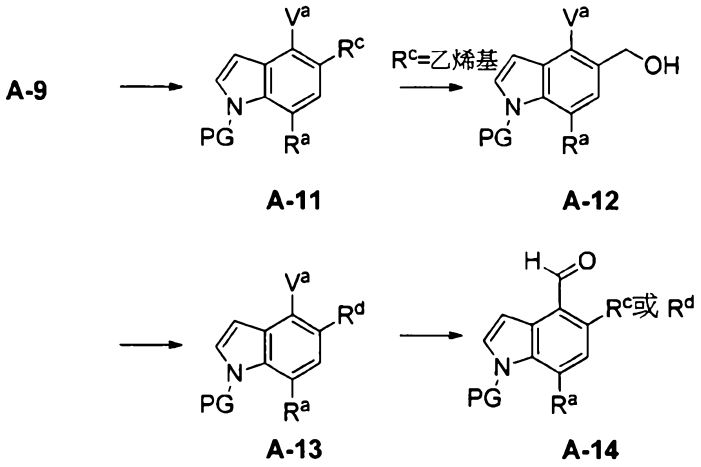


A-6　　A-7　　A-8　　A-9　　A-10

可在60℃下藉由DMF中之甲硫醇鈉達成**A-6** (CAS：1202858-65-8)之親核芳香族取代，以提供**8** (X^a=SMe)。另一選擇為，可藉由採用氯甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯及$NaBH_4$還原、然後在TsOH存在下使用3,4-二氫-2*H*-吡喃保護所得羥基，將**A-7** (CAS：101580-96-5)轉化成**A-8** (X^a= Cl，V^a= CH_2OTHP)。可在介於-78℃至室溫範圍內之溫度下使用THF中之乙烯基溴化鎂藉由Bartoli反應、然後對吲哚實施保護將**A-8** (V^a係CN或CH_2-OTHP)轉化成吲哚**A-9**。保護可藉由採用TsCl及適宜鹼(較佳NaH)來實現，或另一選擇為保護可在催化量之DMAP存在下使用Boc_2O完成。當V^a = CN時，可藉由使用DIBAL還原、然後藉由較佳採用HCl水溶液之酸水解獲得醛**A-10**。另一選擇為，當V^a=CH_2OTHP時，可藉由較佳採用EtOH中之TsOH的酸介導之水解對THP保護基團實施去保護、然後較佳使用MnO_2或SO_2-吡啶複合物氧化來獲得**A-10**。

化合物(例如**A-14**，其中R^c係烷基，且R^d係CH_2O-烷基或CH_2-鄰苯二甲醯基)可根據**方案3**製備。

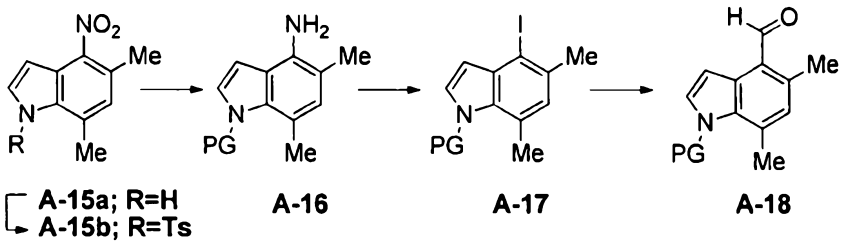
方案3



可利用與適宜硼酸酯(例如三氟硼酸烷基酯或2,4,6-三乙烯基環三硼氧烷-吡啶複合物)之鈴木偶合，將吲哚**A-9** (X^a= Cl或Br，V^a= CN或CH_2OTHP)轉化成**A-11**(其中R^c= 烷基或乙烯基)。另一選擇為，可使用採用烷基鹵化鋅之Negishi型偶合來替代鈴木反應。可藉由較佳採用ADmix-α之二羥基化、然後使用$NaIO_4$氧化裂解並用$NaBH_4$還原所得醛，將**A-11** (R^c = 乙烯基)進一步轉化成**A-12**。可藉由用適宜鹼(較佳NaH)去質子化並與適宜親電子劑(例如MeI或SEM-Cl)反應達成**A-12**之羥基之烷基化，以提供**A-13**。另一選擇為，可使**A-12**經受使用鄰苯二甲醯亞胺之光延反應。最後，可根據**方案2** (即A-9 → A-10)將**A-13**型吲哚轉化成**A-14**。

醛(例如**A-18**)可如**方案4**中所闡述來製備。

方案4

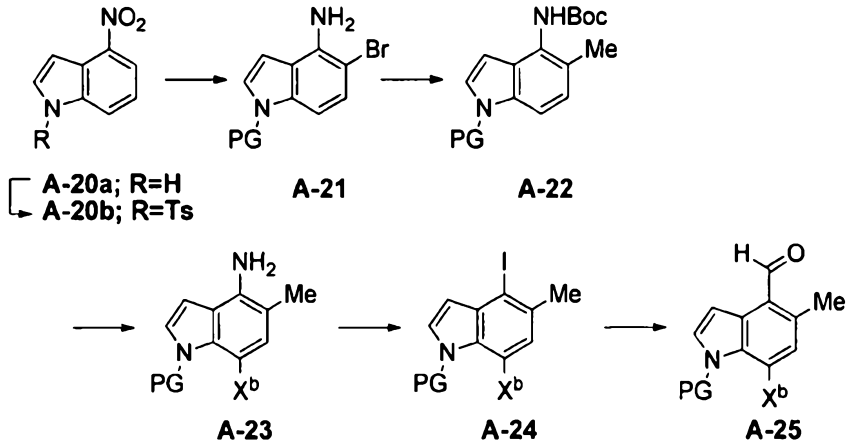


可藉由採用TsCl及適宜鹼(較佳NaH)對吲哚**A-15a** (CAS：1190314-35-2)實施保護，以提供**A-15b**。較佳在EtOAc/MeOH之溶劑混合物中藉由採用鋅金屬還原硝基官能基可提供苯胺**A-16**，該苯胺在

用$NaNO_2$處理、然後用I_2處理後可轉化成碘化物**A-17**。在DMF存在下用丁基鋰處理**A-17**可提供醛**A-18**。

化合物(例如**A-25**，其中X^b = Cl或Br)可藉由**方案5**中所闡述之序列來製備。

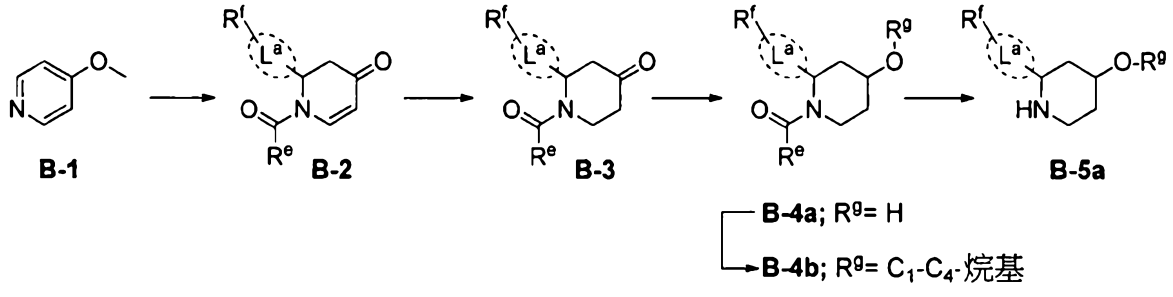
方案5



可藉由採用TsCl及適宜鹼(較佳NaH)對吲哚**A-20a** (CAS：4769-97-5)實施保護，以提供**A-20b**。較佳在EtOAc/MeOH之溶劑混合物中採用鋅金屬還原**A-20b**之硝基官能基、然後較佳用NBS溴化，可提供**A-21**。對苯胺**A-21**實施Boc保護、然後使用甲基三氟硼酸鉀進行鈴木偶合可提供**A-22**。對**A-22**之Boc基團實施酸介導之去保護、然後使用NBS或NCS鹵化可產生**A-23**型鹵化物。根據**方案4** (即A-17→ A-18)可完成苯胺**A-23**至醛**A-25**之轉化。

化合物(例如**B-5a**，其中R^f係H、F、Cl、Br、SMe或CN；且R^g= H或C_1-C_4烷基；且L^a係視情況經-R^f取代之芳基)可藉由**方案6**中所概述之一般方法來製備。

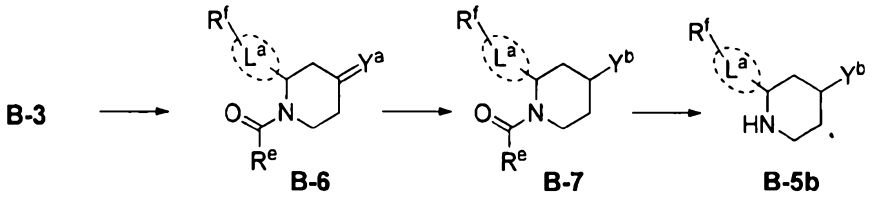
方案6



可藉由使用氯甲酸酯(例如氯甲酸苄基酯或苯基酯)原位*N*-醯基化、然後添加芳基鹵化鎂、且隨後較佳採用HCl水溶液進行酸介導之水解，將4-甲氧基吡啶**B-1**轉化成化合物**B-2** (其中R^e係烷氧基(較佳-OPh、-OBn或-O*t*Bu))。另一選擇為，**B-2** (其中R^e= O*t*Bu)可藉由以下序列來合成：使**B-1**與氯甲酸苯基酯反應；用芳基格任亞試劑(aryl Grignard reagent)處理以佈置L^a；用KO*t*Bu處理以將氯甲酸苯基酯轉化成Boc保護基團；且然後實施酸介導之水解以暴露酮。然後可利用試劑(例如L-Selectride®)或還原金屬(例如鋅)之適宜選擇使**B-2**之雙鍵經受還原，以提供酮**B-3**。亦可在介於最多20巴範圍內之加壓氫氣氛下藉由Pd/C上之氫化實現還原。然後可採用還原試劑(例如$NaBH_4$或$LiBH_4$)將**B-3**轉化成相應的醇**B-4a** (R^g=H)。可藉由在鹼(例如NaH)存在下在適宜溶劑(例如DMF)中與親電子劑(例如MeI或EtI)反應達成**B-4a**之烷基化，以提供**B-4b** (R^g= C_{1-4}烷基)。最後，藉由採用諸如水性鹼水解(R^e= OPh)、催化氫化(R^e= OBn)或酸處理(R^e= O*t*Bu)等條件對**B-4a**及**B-4b**實施去保護可提供**B-5a**。

化合物(例如**B-5b**，其中Y^b係C_1-C_4-烷基、CH_2OH、CH_2CN或NH-Cbz)可藉由**方案7**中所概述之一般方法來製備。

方案-7

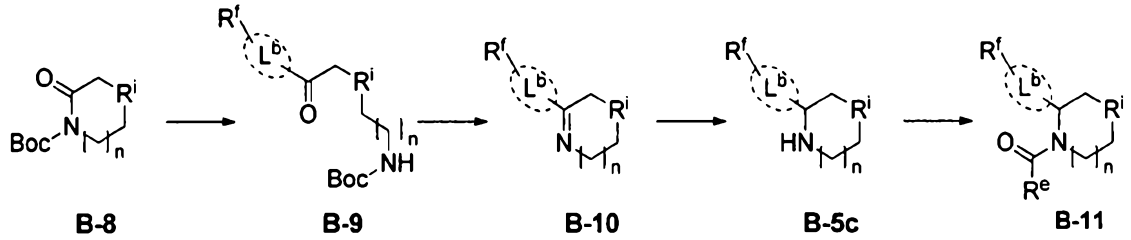


可使**B-3**經受利用烷基鹵化鏻(例如甲基三苯基溴化鏻(Y^a= CH_2)、乙基三苯基溴化鏻(Y^a= $CHCH_3$))之威悌(Wittig)型反應或採用氰基甲基膦酸二乙酯(Y^a= CHCN)之Horner-Wadsworth-Emmons型反應，以提供**B-6**。可使**B-6** (其中Y^a =CH_2)經受採用9-BBN之硼氫化，然後用過氧化氫處理，以提供**B-7** (Y^b= CH_2OH)。此外，**B-6** (其中

Y^a= $CHCH_3$或CHCN)之氫化可提供**B-7**（分別為Y^b= CH_2CH_3或CH_2CN），其可係非鏡像異構體之混合物。另一選擇為，化合物**B-7**(當Y^b= NHCbz時)可藉由在脫水試劑(例如$Ti(OiPr)_4$或$Zr(OtBu)_4$)存在下縮合**B-3**與第三丁基亞磺醯胺、然後用$NaBH_4$還原亞磺醯亞胺獲得。然後可用適宜酸(例如甲醇中之HCl)處理所得亞磺醯胺以提供相應的一級胺，然後可使該一級胺與Cbz-Cl反應以提供**B-7** (Y^b= NHCbz)。**B-7**至**B-5b**之轉化可藉由如上文所提及之標準方法(例如**B-4**至**B-5a**)來達成。

另一選擇為，化合物(例如**B-11**及**B-5c**，其中：L^b= L^a或視情況經R^f取代之雜環；R^i= $-CH_2-$、-CH(OTBDPS)-、-CH(OH)-或$-C(Me)_2-$；且n= 0或1)可根據**方案8a**來製備。

方案8a



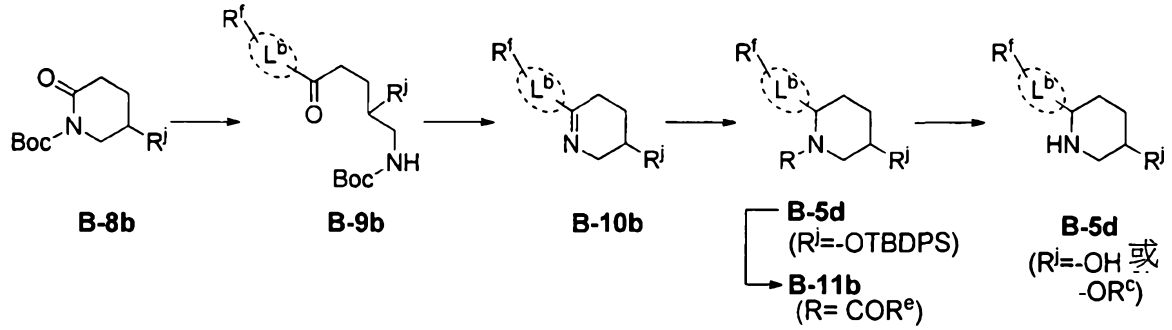
可使**B-8**與適宜格任亞試劑(例如(4-(甲基硫基)苯基)溴化鎂)反應，以提供**B-9**。可藉由用適宜酸及溶劑(例如二噁烷中之HCl)處理達成**B-9**之Boc基團之去保護。隨後採用試劑(例如$Ti(OiPr)_4$)脫水可提供相應的環亞胺**B-10**。另一選擇為，可藉由在2,6-二甲吡啶存在下用TMSOTf處理**B-9**直接獲得**B-10**。然後可採用試劑(例如$NaBH_4$)還原**B-10**，以提供**B-5c**。

然後可如下將化合物(例如**B-5c**，其中R^i= -CH(OTBDPS)-)轉化成相應的醇(**B-11**，其中R^i= -CH(OH)-)：用適宜基團(例如Boc或Cbz)對氮實施保護；較佳經由使用THF中之TBAF用親核氟化物陰離子處理或用MeOH中之HCl水解對TBDPS基團實施去保護；且然後藉由**方案6**

中所闡述之方法(例如**B-4a**至**B-5a**)釋放胺。

另一選擇為，化合物(例如**B-11b**及**B-5d**，其中：R^j= OTBDPS或OR^g)可根據**方案8b**來製備。

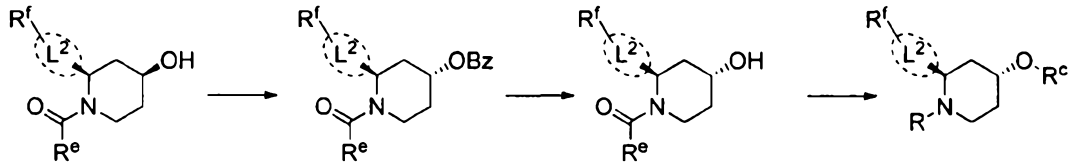
方案8b



可使**B-8b** (其中R^j= CH(OTBDPS))與適宜格任亞試劑(例如(4-氰基苯基)溴化鎂)反應，以提供**B-9b**。對**B-9b**之Boc基團實施去保護，然後可藉由在2,6-二甲吡啶存在下用TMSOTf處理形成亞胺，以提供**B-5d** (R^j= OTBDPS)，然後可將**B-5d** (R^j= OTBDPS)轉化成**B-11b**。然後可藉由**方案6**中所闡述之標準方法將**B-11b** (其中R^j= OTBDPS)轉化成**B-5d** (其中R^j= OH或OR^c)。

可如**方案9**中所顯示將化合物(例如**B-4a**或**B-11**)轉化成相應的非鏡像異構體。應注意，**方案9**中所顯示之相對立體化學僅欲用於說明目的而不指定具體絕對構型。通常，反應提供非鏡像異構體之混合物，通常一種非鏡像異構體多於另一種。

方案9

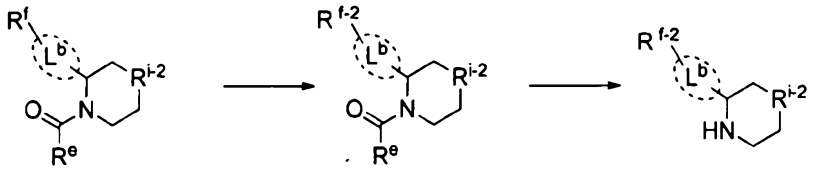


可藉由在光延型反應條件下在適宜溶劑中、較佳在THF中與羧酸(例如苯甲酸)反應達成**B-4a**或**B-11**之羥基之立體化學反轉，以提供**B-13**。隨後採用條件(例如甲醇中之K_2CO_3)皂化可獲得**B-14**。然後可採

用與**方案6**中所闡述類似之方法(例如**B-4a**至**B-5a**)，將**B-14**轉化成**B-15**，且然後轉化成胺**B-5e**。

化合物(例如**B-5f**；其中R^{f-2}係COO-烷基；且R^{i-2}係-CH(OR^g)-或-C(Me)$_2$-)可根據**方案10**來製備。

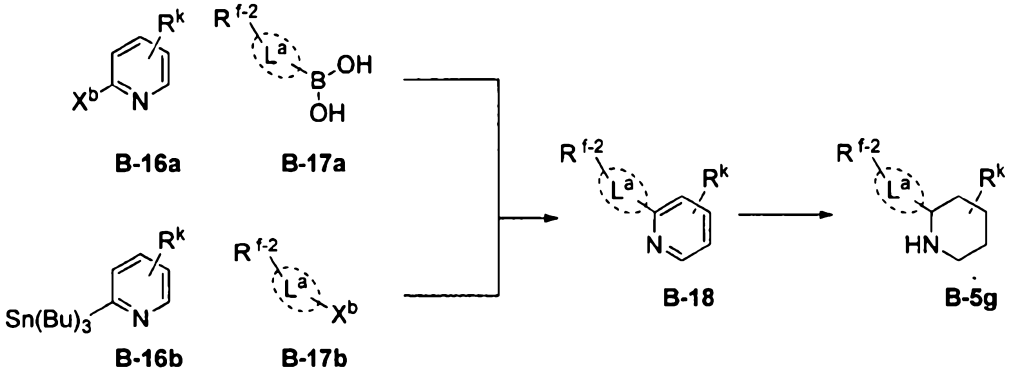
方案10



可藉由在介於80℃與110℃之間之溫度下在適宜溶劑(較佳*i*PrOH/H_2O之混合物)中採用氫氧化物來源(較佳氫氧化鋇)，使**B-4a**、**B-4b**、**B-11**或**B-15**(其中R^f= CN)經受腈基團之水解。然後可在甲苯/甲醇之溶劑混合物中利用試劑(例如三甲基矽基重氮甲烷)，或經由用含有酸(例如甲醇HCl)之無水醇溶劑處理，將後續酸轉化成相應的烷基酯**B-4c** (R^{f-2}= CO_2Me)。另一選擇為，可藉由在鹼(例如三乙胺)及鈀觸媒與適宜配體(例如(外消旋-BINAP)$PdCl_2$)存在下在適宜溶劑(例如甲醇)中採用一氧化碳羰基化，將**B-4b**、**B-11**或**B-15**(其中R^f= Cl或Br)分別轉化成**B-4c**。可藉由施加如**方案6**中所闡述之方法完成**B-4c**之去保護以提供**B-5f**。

化合物(例如**B-5g**，其中R^k= 烷基)可根據**方案11**來製備。

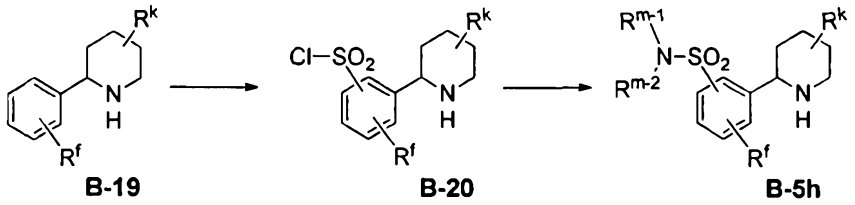
方案11



可利用鈴木型反應條件使**B-16a**型化合物(其中X^b= Cl、Br或I)與經適當取代之有機硼酸酯(**B-17a**)反應，以提供**B-18**。另一選擇為，**B-18**可經由Stille型偶合方法自化合物類型**B-16b**及**B-17b**製備。可藉由在氫氣氛下在適宜溶劑(例如甲醇)中在酸(例如HCl)存在下用觸媒(例如PtO_2)處理完成**B-18**之吡啶環之還原，以提供哌啶**B-5g**。

化合物(例如**B-5 h**)可藉由**方案12**中所繪示之途徑來製備，其中R^{m-1}及R^{m-2}係獨立地選自氫或烷基。

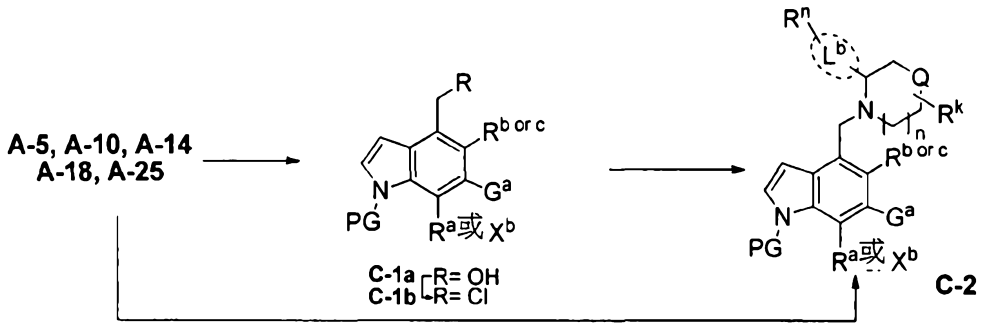
方案12



可藉由採用試劑(例如氯磺酸)完成化合物(例如**B-19**，其中R^f= H、Br、Cl或F)之磺醯基化以提供**B-20**，隨後可用眾多種一級胺(R^{m-1}-NH_2)及二級胺($R^{m-1}R^{m-2}$-NH) (例如氨或甲胺)處理，以提供**B-5 h**。

化合物(例如**C-2**，其中R^n= -R^f、R^{f-2}或-$SO_2NR^{m-1}R^{m-2}$；且Q= R^i、R^{i-2}或O；且R^b及R^c分別係獨立基團)可如**方案13**中所概述來製備。

方案13

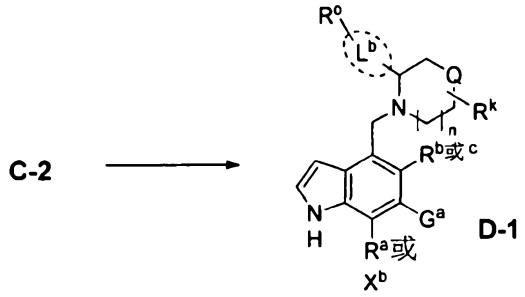


可在適宜溶劑(例如$NaBH_4$)中在甲醇/THF之混合物中藉由供氫試劑還原吲哚醛(例如**A-5**、**A-10**、**A-14**、**A-18**或**A-25**)，以提供**C-1a**。隨後，可藉由用甲磺醯氯及Et_3N處理或藉由與(氯亞甲基)二甲基氯化銨直接反應完成所得羥基至氯化物**C-1b**之轉化。可在介於0℃至100℃

範圍內之溫度下在鹼(例如碳酸鉀)存在下在溶劑(例如DMSO)中，使**C-1b**與環胺(例如**B-5a**、**B-5b**、**B-5c**、**B-5d**、**B-5eB-5f**、**B-5g**、**B-5 h**)或市售環胺(例如苯甲酸4-(嗎啉-3-基)酯)反應，以提供**C-2**。另一選擇為，可採用還原性烷基化條件(例如用DCE中之三乙醯氧基硼氫化鈉處理)偶合醛**A-5**、**A-10**、**A-14**、**A-18**或**A-25**與上述環胺，以提供**C-2**。

化合物(例如**D-1**，其中R^o= R^n、$CONH_2$或COOH)可根據**方案14**來製備。

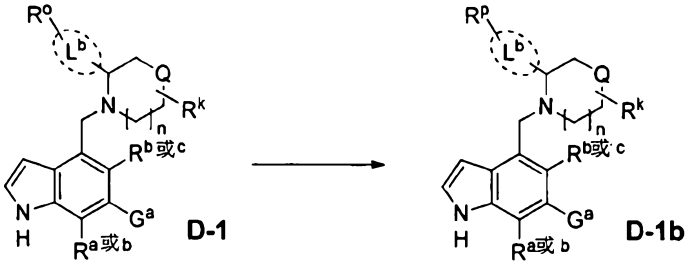
方案14



可藉由在介於80℃至120℃範圍內之溫度下在微波輻照下在適宜溶劑(例如乙醇)中用鹼(例如KOH)處理達成化合物**C-2**之PG (PG= Ts或Boc)之去保護，以提供**D-1**。**C-2** (其中R^o= CN)之PG之去保護亦可產生腈之伴隨反應，以提供**D-1**(其中R^o= -COOH或-$CONH_2$)。另一選擇為，可藉由在介於室溫至100℃範圍內之溫度下在適宜溶劑系統(例如THF/甲醇/H_2O之混合物)中用氫氧化物來源(例如KOH或LiOH)處理完成**C-2** (其中PG= Boc)至**D-1**之轉化。此外，在較佳0℃之溫度下在溶劑(例如CH_2Cl_2)中用適宜酸(例如TFA)處理**C-2** (其中PG= Boc)可提供**D-1**。

化合物(例如**D-1b**，其中R^p= CH_2OH、CH_2NH_2、$CONR^{m-1}R^{m-2}$或四唑)可根據**方案15**來製備。

方案15



可在介於0℃與50℃之間之溫度下在適宜溶劑(例如THF)中利用還原試劑(例如$LiAlH_4$)進一步精細處理**D-1** (其中R^o= COOR、COOH或CN)，以提供**D1-b** (R^p= CH_2OH、CH_2NH_2)。另一選擇為，亦可藉由採用彼等熟習此項技術者所熟知之彼等醯胺鍵形成條件偶合**D-1** (其中R^o= COOH)與眾多種一級胺及二級胺($HNR^{m-1}R^{m-2}$) (例如甲胺或磺醯胺(例如甲磺醯胺))，以提供**D-1b**型醯胺。此外，可藉由在介於100℃與150℃之間之升高溫度下在觸媒(例如三乙胺鹽酸鹽)存在下在適宜溶劑(例如氯苯)中用含有疊氮化物之試劑(例如疊氮化鈉)處理，將**D-1** (其中R^o= CN)轉化成**D-1b** (R^p= 四唑)。

本發明進一步包含本發明製程之任何變化形式，其中使用可在其任一階段獲得之中間產物作為起始材料且實施其餘步驟，或其中起始材料係在反應條件下在原位形成，或其中反應組份係以其鹽或光學純材料形式使用。

本發明化合物及中間體亦可根據彼等熟習此項技術者通常已知之方法彼此轉化。本發明亦欲包含所有互變異構體形式。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包括本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。在另一實施例中，組合物包括至少兩種醫藥上可接受之載劑，例如本文所闡述之彼等。出於本發明之目的，除非另外指明，否則溶劑合物及水合物係通常考慮之組合物。較佳地，醫藥上可接受之載劑係無菌的。醫藥組合物可經調配用於具體投與途徑，例如經口投與、非經腸投與及直腸投與等。此外，本發明之醫藥組合物可以固體形式(包含(但不限於)膠囊、錠

劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑)或以液體形式(包含(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)製得。可使醫藥組合物經歷習用醫藥操作(例如滅菌)及/或可含有習用惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等)。

通常，醫藥組合物係包括活性成份以及以下物質中之一或多者之錠劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋醣、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對錠劑而言，亦包含

c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊劑、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮；若需要則包含

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰合劑；及

e) 吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。

錠劑可根據業內已知方法經膜包衣或腸溶包衣。

適用於經口投與之組合物包含有效量之呈錠劑、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑形式的本發明化合物。意欲經口使用之組合物可根據業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法來製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑，以提供醫藥上美觀且可口之製劑。錠劑可含有活性成份與適於製造錠劑且醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物。例如，該等賦形劑為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。該等錠劑係無包衣或藉由已知

技術包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此提供較長時段之持續作用。例如，可採用諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等延時材料。用於經口使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊形式，其中將活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可為軟明膠膠囊形式，其中將活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

某些可注射組合物係等滲水溶液或懸浮液，且栓劑有利地係自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、促溶劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其他在治療上有價值之物質。該等組合物分別係根據習用混合、造粒或塗覆方法來製備，且含有約0.1%-75%或含有約1%-50%的活性成份。

適用於經皮施用之組合物包含有效量之本發明化合物與適宜載劑。適用於經皮遞送之載劑包含可吸收藥理上可接受之溶劑以有助於穿過宿主皮膚。例如，經皮裝置係呈繃帶形式，該繃帶包括背襯元件；含有該化合物(視情況具有載劑)之儲液器；視情況包括速度控制障壁以便以受控之預定速率長時間遞送化合物至宿主皮膚；及將裝置固定至皮膚之構件。

適用於局部施用(例如，施用至皮膚及眼睛)之組合物包含水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或(例如)藉由氣溶膠遞送之可噴霧調配物或諸如此類。該等局部遞送系統尤其適用於皮膚施用以(例如)治療皮膚癌、用以(例如)防曬霜、洗劑、噴霧及諸如此類之預防性用途。因此，其尤其適用於局部施用，包含業內熟知之化妝品調配物。該等調配物可含有增溶劑、穩定劑、增滲劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所使用，局部施用亦可係關於吸入或鼻內施用。其可以乾粉形式(單獨遞送；呈混合物形式，例如與乳糖之乾燥摻合物；或

呈混合組份顆粒形式，例如與磷脂之混合組份顆粒)自乾粉吸入器方便地遞送，或以氣溶膠噴霧劑形式自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器呈遞，其中使用或不使用適宜推進劑。

用於局部投與之眼用調配物、眼用軟膏、粉末、溶液、懸浮液及諸如此類亦涵蓋於本發明範疇內。

本發明進一步提供包括本發明化合物作為活性成份之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促使某些化合物降解。

可使用無水或含低水分之成份在低水分或低濕度條件下製備本發明之無水醫藥組合物及劑型。無水醫藥組合物可經製備並儲存以維持其無水性質。因此，使用已知材料包裝無水組合物以防止暴露於水下以便其可納入適宜配方套組中。適宜包裝之實例包含(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供包括一或多種可降低作為活性成份之本發明化合物分解速率之試劑的醫藥組合物及劑型。本文稱為「穩定劑」之該等試劑包含(但不限於)抗氧化劑(例如抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

預防及治療用途

呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式的式I化合物展現有價值之藥理特性，例如，因子B調節特性、補體途徑調節特性及補體替代途徑調節特性，例如，如以下部分中提供之活體外及活體內測試中所指示且因此適用於療法。

本發明提供治療與補體活性增加相關之疾病或病症之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明式(I)化合物來實施。在某些態樣中，提供治療與補體途徑之C3擴增環之活性增加相關之疾病的方法。在某些實施例中，提供治療或預防補體介導之疾

病之方法，其中補體活化係由抗體-抗原相互作用、由自體免疫疾病之組份或由缺血損害引起。

在特定實施例中，本發明提供治療或預防年齡相關之黃斑退化(AMD)之方法，該方法係藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明式(I)化合物來實施。在某些實施例中，當前無症狀但具有罹患症狀性黃斑退化相關病症之風險的患者適於投與本發明化合物。治療或預防AMD之方法包含(但不限於)治療或預防AMD之一或多個選自以下之症狀或態樣之方法：形成眼隱結、眼或眼組織發炎、光受體細胞損失、視覺損失(包含視覺敏銳度或視野損失)、新生血管(包含CNV)、視網膜脫落、光受體退化、RPE退化、視網膜退化、脈絡膜視網膜退化、錐體退化、視網膜功能障礙、因應光暴露之視網膜損害、布魯赫氏膜損害及/或RPE功能損失。

本發明式(I)化合物尤其可用於預防AMD發作，預防早期AMD至AMD之晚期形式(包含新生血管性AMD或地圖狀萎縮)之進展，減緩及/或預防地圖狀萎縮之進展，治療或預防來自AMD或其他病況(例如糖尿病性視網膜病、眼色素層炎或術後或非手術性創傷)之黃斑水腫，預防或減輕來自AMD之視覺損失及改良因預先存在之早期或晚期AMD所致之視覺喪失。其亦可與抗VEGF療法組合用於治療新生血管性AMD患者或預防新生血管性AMD。本發明進一步提供治療補體相關疾病或病症之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物來實施，其中該疾病或病症係選自眼色素層炎、成人黃斑退化、糖尿病性視網膜病、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎(Behcet'suveitis)、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群(Vogt-Koyangi-Harada syndrome)、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎(birdshot retino-chorioditis)、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎及視

網膜靜脈阻塞。

在一些實施例中，本發明提供治療補體相關疾病或病症之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與有效量之本發明化合物來實施。已知補體相關疾病或病症之實例包含：神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群(Guillain Barre Syndrome)、創傷性腦損傷、帕金森氏病(Parkinson's disease)、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、成人呼吸窘迫症候群、熱損傷(包含燒傷或凍傷)、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生及神經再生。此外，其他已知補體相關疾病係肺疾病及病症，例如呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、惰性粉塵及礦物質(例如，矽、煤粉、鈹及石棉)、肺纖維化、有機粉塵疾病、化學損傷(歸因於刺激性氣體及化學品，例如氯、光氣、二氧化硫、硫化氫、二氧化氮、氨及鹽酸)、吸煙損傷、熱損傷(例如，燒傷、凍傷)、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群(Goodpasture's Syndrome)、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、眼色素層炎(包含貝切特氏疾病及眼色素層炎之其他亞型)、抗磷脂症候群。

在特定實施例中，本發明提供治療補體相關疾病或病症之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與有效量之本發明化合物來實

施，其中該疾病或病症係氣喘、關節炎(例如，類風濕性關節炎)、自體免疫心臟疾病、多發性硬化症、發炎性腸病、缺血-再灌注損傷、巴-西二氏症候群(Barraquer-Simons Syndrome)、血液透析、anca血管炎、冷球蛋白血症、全身性狼瘡、紅斑狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症、移植、中樞神經系統疾病(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他神經退化性病況)、非典型溶血性尿毒癥候群(aHUS)、腎小球腎炎(包含膜增生性腎小球腎炎)、密度沈積疾病、起泡性皮膚病(包含大皰性類天皰瘡、天皰瘡及大皰性表皮鬆懈)、眼瘢痕性天皰瘡或MPGN II。

在特定實施例中，本發明提供治療腎小球腎炎之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與有效量之包括本發明化合物的組合物來實施。腎小球腎炎之症狀包含(但不限於)蛋白尿；腎小球濾過率(GFR)下降；血清電解質變化，包含氮質血症(尿毒癥、血尿氮(BUN)過量)及鹽滯留，此導致水滯留，從而引起高血壓及水腫；血尿及異常尿渣，包含紅細胞管型；低白蛋白血症；高脂血症；及脂尿症。在特定實施例中，本發明提供治療陣發性夜間血尿症(PNH)之方法，該等方法係藉由在同時投與或不投與補體C5抑制劑或C5轉化酶抑制劑(例如索利瑞斯(Soliris))的情況下，向有需要之個體投與有效量之包括本發明化合物之組合物來實施。

在特定實施例中，本發明提供減輕與體外循環相關之免疫及/或凝血系統功能障礙之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與有效量之包括本發明化合物之組合物來實施。本發明化合物可用於涉及使患者之血液自患者血管通過導管循環且返回至患者血管之任何程序中，該導管具有包括能夠引起補體活化、血小板活化、白血球活化或血小板-白血球黏著中至少一者之材料的管腔表面。該等程序包含(但不限於)ECC之所有形式以及涉及將人工或外源器官、組織或血管引

入患者之血液迴路中之程序。更具體而言，該等程序包含(但不限於)移植程序，包含腎臟、肝、肺或心臟移植程序及胰島細胞移植程序。

在其他實施例中，本發明化合物適用於治療與脂肪酸代謝相關之疾病及病症，包含肥胖症及其他代謝病症。

在另一實施例中，本發明化合物可用於血液安瓿(ampule)、診斷套組及用於血液收集及抽樣之其他設備中。在該等診斷套組中使用本發明化合物可抑制與血液抽樣相關之補體途徑之離體活化。

對於約50-70 kg之個體，單位劑量之本發明醫藥組合物或組合可具有約1-1000 mg的活性成份、或約1-500 mg或約1-250 mg、或約1-150 mg或約0.5-100 mg、或約1-50 mg的活性成份。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量端視個體之種類、體重、年齡及個體病況、所治療病症或疾病或其嚴重程度而定。一般熟練內科醫師、臨床醫師或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所需之各活性成份的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、狗、猴子)或其分離的器官、組織及製劑在活體外及活體內測試中證明上文引用之劑量特性。本發明化合物可以溶液(例如，水溶液)形式於活體外施用，且可(例如)作為懸浮液或水溶液以經腸、非經腸(有利地靜脈內)方式於活體內施用。活體外劑量可介於約10^{-3}莫耳濃度與10^{-9}莫耳濃度之間。端視投與途徑，活體內之治療有效量可介於約0.1 mg/kg與500 mg/kg之間、或介於約1 mg/kg與100 mg/kg之間。

本發明化合物之活性可藉由以下活體外及活體內方法加以評價。

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時或在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投與途徑分開投與，或與其他藥劑一起以同一醫藥組合物投與。

在一實施例中，本發明提供包括式(I)化合物及至少一種其他治療劑之作為組合製劑同時、單獨或依序用於療法中之產物。在一實施例中，該療法治療由補體替代途徑介導之疾病或病況。以組合製劑提供之產品包含組合物，其以同一醫藥組合物共同包括式(I)化合物及另一(些)治療劑，或以單獨形式(例如以套組形式)包括式(I)化合物及另一(些)治療劑。

在一實施例中，本發明提供包括式(I)化合物及另一治療劑之醫藥組合物。視情況，醫藥組合物可包括醫藥上可接受之賦形劑，如上文所闡述。

在一實施例中，本發明提供包括兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，其中至少一種醫藥組合物含有式(I)化合物。在一實施例中，該套組包括分開保留該等組合物之構件，例如容器、分開式瓶或分開式箔包。此一套組之實例係如包裝錠劑、膠囊及諸如此類通常使用之泡罩包裝。

本發明套組可用於投與不同劑型(例如，經口及非經腸)，用於以不同劑量間隔投與單獨組合物，或用於相互滴定單獨組合物。為有助於順應性，本發明套組通常包括關於投與之說明書。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一治療劑可由相同或不同的製造商製造及/或調配。此外，可將本發明化合物與另一治療劑一起帶入組合療法中：(i) 在向內科醫師發放組合產品之前(例如在包括本發明化合物及另一治療劑之套組之情形下)；(ii) 在投與前不久由內科醫師親自(或在內科醫師指導下)；(iii) 在患者自身體內(例如在依序投與本發明化合物及另一治療劑期間)。

因此，本發明提供式(I)化合物於治療由補體替代途徑介導之疾病或病況方面之用途，其中該藥劑經製備與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑於治療由補體替代途徑介導之疾病或病況方面

之用途，其中該藥劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物用於治療由補體替代途徑介導之疾病或病況之方法中，其中式(I)化合物經製備與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑用於治療由補體替代途徑介導之疾病或病況的方法中，其中另一治療劑經製備與式(I)化合物一起投與。本發明亦提供式(I)化合物用於治療由補體替代途徑及/或因子B介導之疾病或病況之方法中，其中式(I)化合物係與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑用於治療由補體替代途徑及/或因子B介導之疾病或病況之方法中，其中另一治療劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物於治療由補體替代途徑及/或因子B介導之疾病或病況方面的用途，其中該患者先前(例如在24小時內)已經另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑於治療由補體替代途徑及/或因子B介導之疾病或病況方面的用途，其中該患者先前(例如在24小時內)已經式(I)化合物治療。

醫藥組合物可單獨投與或與已知對視網膜脫落或受損視網膜組織具有有益效應之其他分子組合投與，該等其他分子包含能夠進行組織修復及再生及/或抑制發炎之分子。有用輔因子之實例包含補體抑制劑(例如因子D、C5a受體及抗C5、C3之抗體或Fab、備解素、因子H及諸如此類之抑制劑)、抗VEGF劑(例如抗VEGF之抗體或FAB，例如樂舒晴或阿瓦斯汀(Avastin))、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)、睫狀神經營養因子(CNTF)、阿索開(axokine，一種CNTF突變蛋白)、白血病抑制因子(LIF)、神經營養蛋白3 (NT-3)、神經營養蛋白-4 (NT-4)、神經生長因子(NGF)、胰島素樣生長因子II、前列腺素E2、30 kD存活因子、牛磺酸及維生素A。其他有用輔因子包含症狀減輕輔因子，包含抗菌劑、抗生素、抗病毒及抗真菌劑以及鎮痛藥及麻醉劑。適於與本發明化合物組合治療之藥劑包含業內已知能夠調節補體組份

之活性之藥劑。

組合治療方案可具有加和性，或其可產生協同結果(例如，補體途徑活性之降低大於對組合使用兩種藥劑所預期)。在一些實施例中，本發明提供組合療法，其如上文所闡述使用本發明化合物及抗血管生成劑(例如抗VEGF劑(包含樂舒晴、阿瓦斯汀及VEGF-R2抑制劑，包含帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sutent)、利尼伐尼(inifanib)及WO2010/066684中所揭示之VEGF-R2抑制劑)或光動力學療法(例如如維替泊芬(verteporfin))來預防及/或治療AMD或另一補體相關之眼疾病。

在一些實施例中，本發明提供組合療法，其如上文所闡述使用本發明化合物及B細胞或T細胞調節劑(例如環孢素或其類似物、雷帕黴素(rapamycin)、RAD001或其類似物及諸如此類)來預防及/或治療自體免疫疾病。具體而言，對於多發性硬化症療法，療法可包含本發明化合物及選自以下之第二MS劑之組合：芬戈莫德(fingolimod)、克拉屈濱(cladribine)、特薩比(tysarbi)、拉喹莫德(laquinimod)、立比扶(rebif)、愛莫內(avonex)及諸如此類。

在一實施例中，本發明提供調節個體之補體替代途徑活性之方法，其中該方法包括向個體投與治療有效量之根據式(I)定義之化合物。本發明進一步提供藉由調節因子B之活性調節個體之補體替代途徑活性之方法，其中該方法包括向個體投與治療有效量之根據式(I)定義之化合物。

在一實施例中，本發明提供根據式(I)、(Ia)或其任一子式定義之化合物，其用作藥劑。

在一實施例中，本發明提供根據式(I)、(Ia)或其任一子式定義之化合物之用途，其用於治療個體之由補體活化介導之病症或疾病。具體而言，本發明提供根據式(I)、(Ia)或其任一子式定義之化合物之用

途，其用於治療藉由活化補體替代途徑介導之病症或疾病。

在一實施例中，本發明提供根據式(I)、(Ia)或其子式定義之化合物之用途，其用於製造用來治療個體之特徵在於活化補體系統之病症或疾病的藥劑。更具體而言，其用於製造用來治療個體之特徵在於過度活化補體替代途徑之疾病或病症的藥劑。

在一實施例中，本發明提供根據式(I)、(Ia)或其子式定義之化合物之用途，其用於治療個體之特徵在於活化補體系統的病症或疾病。更具體而言，本發明提供本文所提供化合物之用途，其用於治療特徵在於過度活化補體替代途徑或替代途徑之C3擴增環的疾病或病症。在某些實施例中，用途係治療選自視網膜疾病(例如年齡相關之黃斑退化)之疾病或病症。

本發明提供本發明化合物之用途，其用於治療與補體活性增加相關之疾病或病症，該治療係藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明式(I)化合物來實施。在某些態樣中，提供治療與補體途徑之C3擴增環之活性增加相關之疾病的用途。在某些實施例中，提供治療或預防補體介導之疾病之用途，其中補體活化係由抗體-抗原相互作用、由自體免疫疾病之組份或由缺血損害引起。

在特定實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其用於治療或預防年齡相關之黃斑退化(AMD)。在某些實施例中，當前無症狀但具有罹患症狀性黃斑退化相關病症之風險的患者適於投與本發明化合物。治療或預防AMD中之用途包含(但不限於)治療或預防AMD之一或多個選自以下之症狀或態樣中的用途：形成眼隱結、眼或眼組織發炎、光受體細胞損失、視覺損失(包含視覺敏銳度或視野損失)、新生血管(包含CNV)、視網膜脫落、光受體退化、RPE退化、視網膜退化、脈絡膜視網膜退化、錐體退化、視網膜功能障礙、因應光暴露之視網膜損害、布魯赫氏膜損害及/或RPE功能損失。

本發明式(I)化合物尤其可用於預防AMD發作，預防早期AMD至AMD之晚期形式(包含新生血管性AMD或地圖狀萎縮)之進展，減緩及/或預防地圖狀萎縮之進展，治療或預防來自AMD或其他病況(例如糖尿病性視網膜病、眼色素層炎或術後或非手術性創傷)之黃斑水腫，預防或減輕來自AMD之視覺損失及改良因預先存在之早期或晚期AMD所致之視覺喪失。其亦可與抗VEGF療法組合用於治療新生血管性AMD患者或預防新生血管性AMD。本發明進一步提供治療補體相關疾病或病症之方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物來實施，其中該疾病或病症係選自眼色素層炎、成人黃斑退化、糖尿病性視網膜病、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎及視網膜靜脈阻塞。

在一些實施例中，本發明提供治療補體相關疾病或病症之用途。已知補體相關疾病或病症之實例包含：神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、熱損傷(包含燒傷或凍傷)、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生及神經再生。此外，其他已知補體相關

疾病係肺疾病及病症，例如呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、惰性粉塵及礦物質(例如，矽、煤粉、鈹及石棉)、肺纖維化、有機粉塵疾病、化學損傷(歸因於刺激性氣體及化學品，例如氯、光氣、二氧化硫、硫化氫、二氧化氮、氨及鹽酸)、煙霧損傷、熱損傷(例如，燒傷、凍傷)、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、眼色素層炎(包含貝切特氏疾病及眼色素層炎之其他亞型)、抗磷脂症候群。

在特定實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其用於治療補體相關疾病或病症，其中該疾病或病症係氣喘、關節炎(例如，類風濕性關節炎)、自體免疫心臟疾病、多發性硬化症、發炎性腸病、缺血-再灌注損傷、巴-西二氏症候群、血液透析、全身性狼瘡、紅斑狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症、移植、中樞神經系統疾病(例如阿茲海默氏病及其他神經退化性病況)、非典型溶血性尿毒癥候群(aHUS)、腎小球腎炎(包含膜增生性腎小球腎炎)、起泡性皮膚病(包含大皰性類天皰瘡、天皰瘡及大皰性表皮鬆懈)、眼瘢痕性天皰瘡或MPGN II。

在特定實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其用於治療腎小球腎炎。腎小球腎炎之症狀包含(但不限於)蛋白尿；腎小球濾過率(GFR)下降；血清電解質變化，包含氮質血症(尿毒癥、血尿氮(BUN)過量)及鹽滯留，此導致水滯留，從而引起高血壓及水腫；血尿及異常尿渣，包含紅細胞管型；低白蛋白血症；高脂血症；及脂尿症。在特定實施例中，本發明提供治療陣發性夜間血尿症(PNH)之方法，該等方法係藉由在同時投與或不投與補體C5抑制劑或C5轉化酶抑制劑(例如索利瑞斯)的情況下，向有需要之個體投與有效量之包括

本發明化合物之組合物來實施。

在特定實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其用於減輕與體外循環相關之免疫及/或凝血系統之功能障礙。本發明化合物可用於涉及使患者之血液自患者血管通過導管循環且返回至患者血管之任何程序中，該導管具有包括能夠引起補體活化、血小板活化、白血球活化或血小板-白血球黏著中至少一者之材料的管腔表面。該等程序包含(但不限於) ECC之所有形式以及涉及將人工或外源器官、組織或血管引入患者之血液迴路中之程序。更具體而言，該等程序包含(但不限於)移植程序，包含腎臟、肝、肺或心臟移植程序及胰島細胞移植程序。

在本發明之一實施例中，存在(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾

病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析，腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性

腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、

呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、

肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖

維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管

炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((+)-TFA鹽)，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷

脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症

係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸((+)-TFA鹽)，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病

性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

在本發明之一實施例中，存在(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸，其用於治療個體之由補體活化介導、尤其藉由活化補體替代途徑介導的病症或疾病。在某些實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。在某些較佳實施例中，由補體活化介導之疾病或病症係選自年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎或黃斑水腫。

以下實例僅欲說明本發明而不應理解為限制本發明。溫度係以

攝氏度(℃)給出。若無另外提及，則所有蒸發皆係在通常介於約15 mm Hg與100 mm Hg (=20-133毫巴)之間之減壓下實施。最終產物、中間體及起始材料之結構皆係藉由標準分析方法來確認，例如微量分析及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)。所用縮寫係彼等業內習用者。

用於合成本發明化合物之所有起始材料、構造塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒皆在市面上有售或可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方法來製造(Houben-Weyl第4版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme，第21卷)。此外，本發明化合物可藉由如以下實例中所顯示為熟習此項技術者已知之有機合成方法來製造。

尤其可使用以下活體外測試。

儘管以下實例代表本發明之較佳實施例，但其用於說明本發明而非限制其範疇。

縮寫

9-BBN	9-硼雜二環[3.3.1]壬烷
Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
APCI	大氣壓化學電離
app	表觀
aq.	水性
atm	大氣壓
BINAP	2,2′-雙(二苯基膦基)-1,1′-聯萘
Boc	第三丁氧基羰基
br.	寬峰
Bu	丁基
BuOH	丁醇
Bz	苯甲醯基

calcd.	計算值
Cbz	羧基苄基
d	雙重峰
dd	雙重峰之雙重峰
DCE	1,2-二氯乙烷
DEA	二乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DMAP	4,4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
dppp	1,3-雙(二苯基膦基)丙烷
EDC-HCl	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
ESI	電噴霧電離
EtOAc	乙酸乙酯
Et	乙基
EtOH	乙醇
g	克
h、hr	小時
HATU	六氟磷酸2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓甲銨
HC	HPLC條件
HFIP	1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇

HPLC	高效液相層析
IPA、*i*PrOH	2-丙醇
IR	紅外光譜
L	公升
M	莫耳
MHz	百萬赫
m	多重峰
Me	甲基
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MS	質譜
Ms	甲磺醯基
m/z	質荷比
N	正
NMR	核磁共振
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
Pd/C	碳載鈀
Ph	苯基
ppm	百萬份數
rac	外消旋
rel	相對立體化學資訊(例如，反式或順式)，且不表示隨附立體化學資訊之絕對立體化學

r.t.	室溫
RP-	反相
s	單峰
satd.	飽和
SFC	超臨界流體層析
SO_3.Py、SO_3-Py	三氧化硫吡啶複合物
t	三重峰
TBAF	四-正丁基氟化銨
TBDPS	第三丁基二苯基矽基
TBDPSCl、TBDPS-Cl	第三丁基二苯基氯矽烷
TEA、Et_3N	三乙胺
tert-	第三
TFA	三氟乙酸
TFE	2,2,2-三氟乙醇
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基矽基
TMSOTf	三氟甲磺酸三甲基矽基酯
TMSP	3-三甲基矽基丙酸鈉-2,2,3,3-d_4
t_r	滯留時間
Tris	叁(羥甲基)胺基甲烷
Ts	對甲苯磺醯基
TsOH	對甲苯磺酸
v/v	體積/體積
w/v	重量/體積

以下實例僅欲說明本發明而不應理解為限制本發明。除非另有說明，否則下文所闡述實例之化合物之一或多種互變異構體形式可在原位製備及/或分離。應視為揭示下文所闡述實例之化合物之所有互變異構體形式。溫度係以攝氏度給出。若無另外提及，則所有蒸發皆係在較佳介於約15 mm Hg與100 mm Hg (= 20-133毫巴)之間之減壓下實施。最終產物、中間體及起始材料之結構皆係藉由標準分析方法來確認，例如微量分析及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)。所用縮寫係彼等業內習用者。

用於合成本發明化合物之所有起始材料、構造塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒皆在市面上有售或可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方法來製造(Houben-Weyl第4版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme，第21卷)。此外，本發明化合物可藉由如以下實例中所顯示為熟習此項技術者已知之有機合成方法來製造。

除非另有說明，否則所有反應皆係在氮或氬下實施。在MeOH中使用鈉燈之D線量測光學旋轉。

在氘化溶劑中實施質子NMR (^{1}H NMR)。在本文所揭示之某些化合物中，一或多個^{1}H位移與殘餘質子溶劑信號重疊；該等信號已報告於下文所提供之實驗中。

當本發明化合物含有一或多個溴原子時，報告質譜數據之多個母體離子質量。溴以^{79}Br:^{81}Br之約1:1莫耳比存在。因此，含有單一溴原子之化合物將展現兩種具有2 amu差異之母體質量離子。

對RP-HPLC使用以下製備方法。

HC-A：

- 固定相：Waters SunFire™製備型C18 OBD™ 5 μm, 30×100 mm
- 流動相：梯度，含有0.1% TFA之水/乙腈

HC-B

- 固定相：Gemini® NX 5μ C18 110A 100×30 mm

- 流動相：梯度，含有0.1% (28%氫氧化銨)之水/乙腈

適宜時，提供本發明實施例之絕對立體化學及/或光學旋轉。本發明涵蓋本文所提供化合物之所有立體化學形式。當提供絕對立體化學時，經由X射線繞射及/或化學關聯進行評價，且/或至少一個對掌性中心係來自所購市售鏡像異構純(>15:1 er)起始材料。在一些情況下，化合物含有兩個或更多個對掌性中心。該等化合物之相對立體化學係經由NMR研究及/或X射線繞射來評價。在該等情形下，使用前綴「*rel*」、然後*R/S*命名來鑒定化合物。應注意，在使用「*rel*」之情況下，R/S僅提供相對立體化學資訊(例如，反式或順式)，且不表示絕對立體化學。在一些情況下，非鏡像異構體對之相對立體化學並未確定，且因此藉由在所描繪HPLC條件下之滯留時間及名稱「非鏡像異構體-1」或「非鏡像異構體-2」或「單一非鏡像異構體」(在僅分離及/或獲得一種同分異構體時)來鑒定個別非鏡像異構體。

在外消旋樣品(包含中間體)之情形下，鏡像異構體係藉由層析使用對掌性固定相來分離，且係藉由採用對掌性固定相之HPLC滯留時間及名稱「鏡像異構體-1」或「鏡像異構體-2」及/或藉由涉及偏振光旋轉之特定「+」或「-」標誌(當此數據可用時)來鑒定/區分。

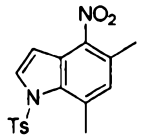
在個別非鏡像異構體經鑒定為外消旋物但相對立體化學並未確定之情況下，使用符號「(±)」以及名稱「非鏡像異構體-1」或「非鏡像異構體-2」或「單一非鏡像異構體」(若僅分離及/或獲得一種同分異構體)來指示化合物。

在獲得定性特定旋轉但相對立體化學並未確定之情況下，將個別非鏡像異構體鑒定為「+」或「-」以及名稱「非鏡像異構體-1」或「非鏡像異構體-2」或「單一非鏡像異構體」(在僅分離及/或獲得一種同分異構體時)。

在實例具有最後純化程序期間原樣之酸性官能基之一些情況下，樣品可含有游離酸與標題化合物之鉀鹽及/或鋰鹽之不確定混合物。所存在鹽之較小變化可改變所觀察到之^{1}H NMR光譜中一些峰之化學位移或強度。

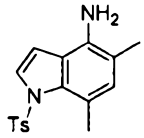
中間體1-1:

中間體1-1-A：5,7-二甲基-4-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚



在0℃下向5,7-二甲基-4-硝基-1*H*-吲哚(CAS：1190314-35-2, 10 g, 52.6 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液逐滴添加NaH (3.2 g, 60%於礦物油中，79 mmol)，且然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。將混合物冷卻至0℃。在0℃下向紅色懸浮液添加TsCl (15.0 g, 79 mmol)，並然後在室溫下將混合物攪拌22 h。此時，用半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷反應物。用H_2O稀釋混合物，且然後在室溫下將整個混合物攪拌1 h。藉由過濾收集所得固體。相繼用H_2O、MeOH及庚烷洗滌所獲得之棕色固體。乾燥固體以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 345.1(M+H)。

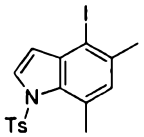
中間體1-1-B：5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-胺



向5,7-二甲基-4-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(**中間體1-1-A**)(17 g, 49.4 mmol)於MeOH (50 mL)/EtOAc (300 mL)中之溶液添加Zn (16.1 g, 247 mmol)。將懸浮液冷卻至0℃。經30 min向懸浮液逐滴添加AcOH (30 mL)，且然後在0℃下將混合物攪拌0.5 h。自冰浴移除燒瓶，並在室溫下將混合物攪拌18.5 h。將反應混合物傾倒至矽藻土®/5% $NaHCO_3$水溶液/EtOAc之混合物中，且然後將鹼性混合物劇烈攪拌0.5 h。經由矽藻土®過濾混合物。分離各層且用EtOAc萃取水層。用5%

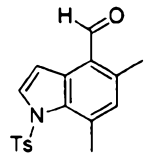
$NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後過濾。濃縮濾液，獲得標題化合物，其無需進一步純化即使用。MS (ESI+) *m/z* 315.1(M+H)。

中間體1-1-C：4-碘-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚



在0℃下向5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-胺(**中間體1-1-B**)(7.70 g, 24.5 mmol)於H_2O (80 mL)/EtOAc (150 mL)中之懸浮液添加濃HCl水溶液(4.3 mL, 49.0 mmol)，且然後在0℃下攪拌混合物。經15 min向懸浮液逐滴添加$NaNO_2$ (2.0 g, 29.4 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液，同時將溫度保持在5℃以下。完成添加後，在0℃下將混合物攪拌1 h。經15 min向混合物逐滴添加KI (12.2 g, 73.5 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液，且然後在0℃下將混合物攪拌1 hr。用半飽和$Na_2S_2O_3$驟冷反應物，且然後在室溫下將整個混合物攪拌約16 h。用EtOAc稀釋混合物，且然後分配各層。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(CH_2Cl_2中之30% EtOAc) = 91/9至85/15)]純化所得殘餘物。將所得殘餘物與Et_2O一起研磨，且然後藉由過濾收集固體，以獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=0.50, 8.60 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

中間體1-1：5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛

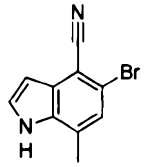


在-78℃下向4-碘-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(**中間體1-1-**

C) (950 mg, 2.1 mmol)及DMF (0.33 mL, 4.2 mmol)於環戊基甲基醚(22 mL)中之溶液添加己烷中之正丁基鋰(2.2 M, 1.3 mL, 2.8 mmol)。攪拌1 h後，再添加己烷中之正丁基鋰(2.2 M, 0.19 mL, 0.42 mmol)。攪拌15 min後，用MeOH (2 mL)及1M $NaHSO_4$水溶液(4.5 mL)驟冷反應物，且用EtOAc及鹽水稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[(10% CH_2Cl_2/庚烷)/(20% EtOAc/ CH_2Cl_2) = 100/0至50/50]純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 328.2(M+H)。

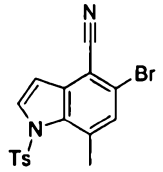
中間體1-2：

中間體1-2-A：5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚-4-甲腈



向1 M乙烯基溴化鎂於THF中之懸浮液(249 mL, 249 mmol)逐滴添加THF (100 mL)中之2-溴-4-甲基-5-硝基-苯甲腈(15 g, 62.2 mmol)，同時將反應溫度保持在-20℃以下。完成添加後，將混合物置於室溫下且攪拌1.5 h。然後將反應混合物冷卻至-20℃以下並用MeOH驟冷，同時將內部反應溫度維持在0℃以下。向混合物添加矽藻土®及5% $NaHCO_3$水溶液(50 mL)。用CH_2Cl_2稀釋混合物，且經由SiO_2墊過濾，用CH_2Cl_2/EtOAc之混合物(約1/1)沖洗。濃縮濾液以獲得標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI-) *m/z* 233.1, 235.1(M-H)。

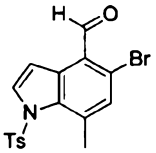
中間體1-2-B：5-溴-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲腈



向5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚-4-甲腈(**中間體1-2-A**)(11.99 g, 51

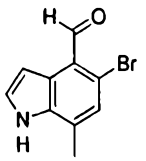
mmol)、TsCl (14.58 g, 77 mmol)及三乙基苄基氯化銨(1.162 g, 5.10 mmol)於CH_2Cl_2 (300 mL)中之懸浮液添加NaOH (3.06 g, 77 mmol)，且然後在室溫下將混合物攪拌19 h。用H_2O驟冷反應混合物，且將混合物劇烈攪拌1 h。用CH_2Cl_2進一步稀釋混合物，並相繼用H_2O及鹽水洗滌混合物，且然後經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。將所得殘餘物與MeOH一起研磨，且藉由過濾收集固體以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI-) *m/z* 387.2, 389.2(M-H)。

中間體1-2-C：5-溴-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛



在-78℃下經10 min向5-溴-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲腈(**中間體1-2-B**) (10 g, 25.7 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液添加甲苯中之1 M DIBAL-H (38.5 mL, 38.5 mmol)。然後在-78℃下將混合物攪拌約75分鐘。然後在-78℃下用MeOH驟冷反應物。然後向混合物添加5 N HCl水溶液(100 mL)，且然後將反應混合物於室溫下放置2 h，此時添加過量固體酒石酸Na^+/K^+ (洛瑟爾氏鹽(Rochelle'sSalt))，然後添加H_2O (100 mL)。然後在室溫下將混合物劇烈攪拌約3 h，且然後用EtOAc稀釋。經由矽藻土®塞過濾混合物，且分配濾液。相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供無需進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 392.0; 394.0(M+H)。

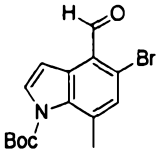
中間體1-2-D：5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚-4-甲醛



向5-溴-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛(**中間體1-2-C**) (6.5

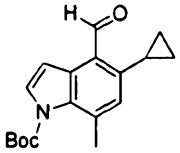
g, 16.57 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)/H_2O (5 mL)中之溶液添加KOH (2 g, 35.6 mmol)。在100℃下將混合物攪拌約3 h。然後用CH_2Cl_2稀釋反應混合物，且用H_2O及鹽水洗滌混合物，並經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮，以提供無需進一步純化之標題化合物。MS (ESI-) *m/z* 235.9, 238.0(M-H)。

中間體1-2-E：5-溴-4-甲醯基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



向5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚-4-甲醛(**中間體1-2-D**)(3.6 g, 15.12 mmol)於CH_3CN中之溶液添加Boc_2O (7.02 mL, 30.2 mmol)，然後添加DMAP (0.185 g, 1.512 mmol)。在室溫下將混合物攪拌約1 h。然後用H_2O驟冷反應物。將整個混合物劇烈攪拌0.5 h。然後用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/CH_2Cl_2中之30% EtOAc= 85/15]純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 338.0, 340.0$(M+H)^+$。

中間體1-2：5-環丙基-4-甲醯基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯

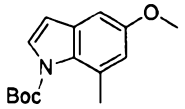


在室溫下向5-溴-4-甲醯基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-2-E**) (9.5 g, 14.05 mmol)於甲苯(50 mL)/H_2O (20 mL)中之懸浮液添加Cs_2CO_3 (27.5 g, 84 mmol)、環丙基四氟硼酸鉀(4.16 g, 28.1 mmol)及Ru-Phos (CAS：787618-22-8) (2.62 g, 5.62 mmol)，然後添加$Pd(OAc)_2$ (0.631 g, 2.81 mmol)。然後在100℃下將整個混合物攪拌2 h。將反應混合物冷卻至室溫且用CH_2Cl_2稀釋。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚

烷/(CH_2Cl_2中之30% EtOAc) =82/18]純化所得殘餘物。將所得固體與庚烷一起研磨以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 300.3$(M+H)^+$。

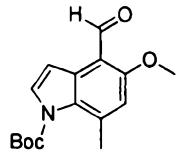
中間體1-3：

中間體1-3-A：5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



在室溫下向5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚(CAS：61019-05-4, 9.69 g, 60.1 mmol)於CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液添加Boc_2O (19.54 ml, 84 mmol)、DMAP (0.734 g, 6.01 mmol)及Et_3N (10.05 ml, 72.1 mmol)。然後將混合物攪拌16 h。用CH_2Cl_2及飽和NH_4Cl稀釋反應物。用CH_2Cl_2將水相萃取三次。用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(EtOAc/庚烷)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 262.2(M+H)。

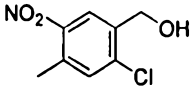
中間體1-3：4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



在室溫下經30 min向*N*-甲基甲醯苯胺(10.49 ml, 85 mmol)於CH_2Cl_2 (68 mL)中之溶液逐滴添加草醯氯(7.44 ml, 85 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌16 h。然後在-14℃下經45 min將混合物逐滴添加至5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3-A**) (16.99 g, 65 mmol)於CH_2Cl_2 (70 mL)中之溶液。在-14℃下將所得混合物攪拌1.5 h。用冰水驟冷反應物且然後用CH_2Cl_2萃取三次。然後用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(EtOAc/庚烷)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 290.1(M+H)。

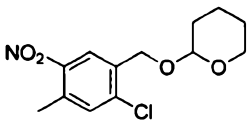
中間體1-4：

中間體1-4-A：(2-氯-4-甲基-5-硝基苯基)甲醇



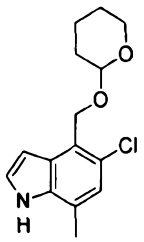
在0℃下向2-氯-4-甲基-5-硝基苯甲酸(CAS：101580-96-5, 15 g, 69.6 mmol)及三乙胺(11.1 mL, 80 mmol)於THF (200 mL)中之溶液添加氯甲酸1,1,1-三氯-2-甲基丙-2-基酯(19.2 g, 80 mmol)，且然後在0℃下將混合物攪拌1 hr。經由矽藻土®塞過濾掉所得白色固體，用THF (20 mL)沖洗。在0℃下向濾液添加$NaBH_4$ (3.2 g, 83 mmol)，然後添加H_2O (50 mL)。在0℃下將混合物攪拌0.5 h，且然後在室溫下攪拌1.25 h。藉由半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷反應物。分離各層並用CH_2Cl_2萃取水層。相繼用H_2O及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後經由SiO_2塞過濾，用EtOAc沖洗。濃縮殘餘物且然後與庚烷一起研磨。藉由過濾收集所得固體以獲得標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.11(s, 1H), 7.47(s, 1H), 4.68(s, 2H), 2.53(s, 3H)。

中間體1-4-B：2-((2-氯-4-甲基-5-硝基苄基)氧基)四氫-2*H*-吡喃



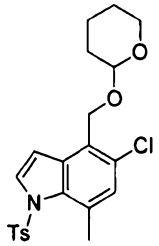
向(2-氯-4-甲基-5-硝基苯基)甲醇(**中間體1-4-A**) (23 g, 114 mmol)及3,4-二氫-2*H*-吡喃(20.9 mL, 228 mmol)於CH_2Cl_2 (500 mL)中之溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎓鹽(5.7 g, 22.8 mmol)，且然後在室溫下將混合物攪拌11 h。用5% $NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。分離各層並用CH_2Cl_2萃取水層。相繼用H_2O及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 96/4)純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.81 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 4.72 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 3.34 - 3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.68 (m, 4H)。

中間體1-4-C：5-氯-7-甲基-4-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-吲哚



在-20℃以下向乙烯基溴化鎂之懸浮液(1M於THF中，200 mL, 200 mmol)逐滴添加THF (40 mL)中之2-((2-氯-4-甲基-5-硝基苄基)氧基)四氫-2*H*-吡喃(**中間體1-4-B**) (14 g, 49.0 mmol)。完成添加後，自冰浴移除燒瓶。然後在室溫下攪拌混合物。2 h後，將反應混合物冷卻至-20℃以下。用MeOH驟冷反應物，同時將溫度維持在0℃以下。用CH_2Cl_2及H_2O稀釋混合物。經由矽藻土®塞過濾混合物，用CH_2Cl_2沖洗。分離各層並用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，且然後過濾。濃縮濾液，獲得標題化合物，其未經任何進一步純化即用於下一反應中。出於表徵之目的，藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(CH_2Cl_2中之30% EtOAc)] = 69/31]純化產物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.43 (br. s., 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 5.05 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=11.10 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 4.03 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.59 (m, 4H)。

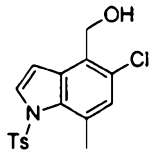
中間體1-4-D：5-氯-7-甲基-4-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚



在0℃下向5-氯-7-甲基-4-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-吲

哚(**中間體1-4-C**) (8.95 g, 32 mmol)於CH_2Cl_2 (150 mL)中之溶液添加NaOH (2.56 g, 64.0 mmol)，然後添加三乙基苄基氯化銨(0.729 g, 3.20 mmol)及TsCl (12.20 g, 64.0 mmol)。然後在室溫下攪拌混合物。17 h後，添加額外NaOH (1.28 g, 32.0 mmol)及TsCl (6.10 g, 32.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1.5 h。用H_2O稀釋反應混合物，且劇烈攪拌1 h。用CH_2Cl_2稀釋混合物並相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(CH_2Cl_2中之30% EtOAc) = 82/18，然後79/21]純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.50 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.75 (m, 2H), 1.38 - 1.58 (m, 4H)。

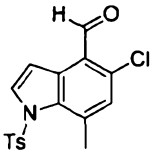
中間體1-4-E：(5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲醇



在室溫下將5-氯-7-甲基-4-(((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(**中間體1-4-D**) (4.1 g, 9.5 mmol)及TsOH H_2O (359 mg, 1.9 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液攪拌21 h。濃縮反應混合物。用CH_2Cl_2稀釋混合物。相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，且然後過濾。濃縮濾液，獲得無需進一步純化之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.14 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 2.52

(s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

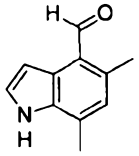
中間體1-4：5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛



在0℃下向(5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲醇(**中間體1-4-E**) (3.3 g, 9.5 mmol)及*N*-乙基-二異丙胺(8.3 mL, 47.3 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)/DMSO (1 mL)中之溶液添加SO_3.Py (4.5 g, 28.4 mmol)。在0℃下將混合物攪拌2.5 h，且然後在室溫下攪拌15 h。藉由MeOH驟冷反應物。將混合物攪拌1 h。部分濃縮混合物。用H_2O稀釋混合物，且然後藉由過濾收集所得固體。將所得殘餘物與MeOH一起研磨以獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.56 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

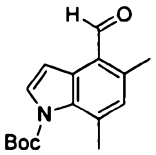
中間體1-5：

中間體1-5-A：5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-甲醛



向5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛(**中間體1-1**) (2 g, 6.11 mmol)於THF (6 mL)中之溶液添加THF中之TBAF (12 mL, 12 mmol)。然後在60℃下將混合物攪拌4 h，且然後冷卻至室溫。然後用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用H_2O (兩次)及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 174.3 (M+H)。

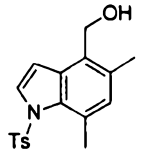
中間體1-5：4-甲醯基-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係以與**中間體1-2-E**之製備類似之方式自5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-甲醛(**中間體1-5-A**)合成。MS (ESI+) *m/z* 274.4 (M+H)。

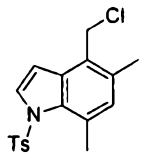
中間體1-6：

中間體1-6-A：(5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲醇



在室溫下向5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-甲醛(**中間體1-1**) (3 g, 9.16 mmol)於THF (50 mL)/MeOH (50 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (1 g, 26.4 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌1.5 h，且然後用半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷。然後用EtOAc/TFE (約9/1)萃取混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後濃縮，以提供無需進一步純化之標題化合物。MS (ESI-) *m/z* 328.2 (M-H)，(ESI+) *m/z* 312.3 (M-OH)。

中間體1-6：4-(氯甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚

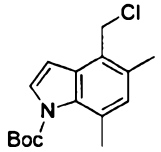


在室溫下向(5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲醇(**中間體1-6-A**) (3 g, 9.11 mmol)於CH_2Cl_2 (80 mL)中之溶液添加*N*-(氯亞甲基)-*N*-甲基甲烷氯化銨(CAS：3724-43-4, 2 g, 15.62 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌0.75 h，且然後冷卻至0℃。然後在0℃下用5% $NaHCO_3$水溶液驟冷反應物。然後用EtOAc/CH_2Cl_2萃取混合物。相繼用0.2M LiCl水溶液及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後濃縮。將所得殘餘物與Et_2O一起研磨，且然後藉由過濾收集所得固體，

以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 312.4$(M-Cl)^+$。

中間體1-7：

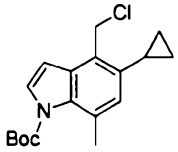
4-(氯甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係以與**中間體1-6**之製備類似之方式自4-甲醯基-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-5**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

中間體1-8：

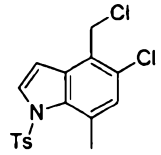
4-(氯甲基)-5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係以與**中間體1-6**之製備類似之方式自5-環丙基-4-甲醯基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-2**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.63 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=3.80 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (d, *J*=0.76 Hz, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 0.93 - 1.03 (m, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 2H)。

中間體1-9：

5-氯-4-(氯甲基)-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚

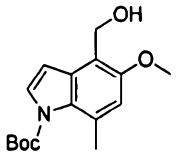


標題化合物係以與**中間體1-6**之製備類似之方式自(5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲醇(**中間體1-4-E**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.92 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.33

(d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

中間體1-10

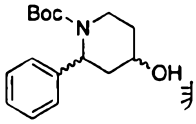
4-(羥基甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1 g, 3.46 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (0.3 g, 7.93 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌5 h。用H_2O稀釋反應混合物。然後用Et_2O將混合物萃取兩次。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，且然後濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.57 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d, *J*=3.79 Hz, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

中間體2-1：

中間體2-1-A：(±)-4-羥基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體混合物)

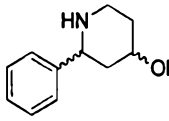


非鏡像異構體混合物

在-78℃下向4-側氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：849928-30-9, 500 mg, 1.816 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加L-Selectride® (2.2 mL, 2.2 mmol)。然後在-78℃下將混合物攪拌約1.75 h。然後在-78℃下用MeOH中之7N NH_3驟冷反應物，且然後在-78℃下攪拌5 min。然後向混合物添加飽和NH_4Cl水溶液，且然後在室溫下攪拌1.5 h。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(CH_2Cl_2

中之30% EtOAc) = 82/18]純化所得殘餘物，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 278.4(M+H)。

中間體2-1：(±)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體混合物)

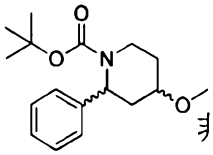


非鏡像異構體混合物

在室溫下將(±)-4-羥基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-1-A**)(200 mg, 0.721 mmol)於二噁烷中之4M HCl (2 mL)中之混合物攪拌1 h。濃縮混合物以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物之HCl鹽，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI-) *m/z* 211.1(M-H)。

中間體2-2：

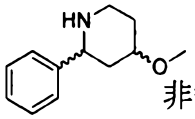
中間體2-2-A：(±)-4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體混合物)



非鏡像異構體混合物

在0℃下向(±)-4-羥基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-1-A**) (220 mg, 0.793 mmol)及MeI (100 μL, 1.6 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加NaH (70 mg, 1.750 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌3 h，且然後用飽和$KHSO_4$水溶液驟冷。然後在相同溫度下將混合物攪拌5 min。然後用Et_2O萃取混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 292.4(M+H)。

中間體2-2：(±)-4-甲氧基-2-苯基哌啶(非鏡像異構體混合物)

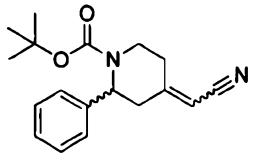


非鏡像異構體混合物

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-2-A**)合成。MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H)。

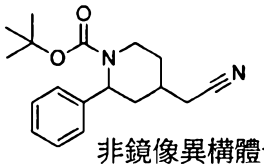
中間體2-3：

中間體2-3-A：(±)-4-(氰基亞甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向氰基甲基膦酸二乙酯(1.2 g, 6.77 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加NaH (60%於油中，0.27 g, 6.75 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌約1 h。用THF (25 mL)稀釋所得懸浮液。向0℃懸浮液添加4-側氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：849928-30-9, 1.2 g, 4.36 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。然後在室溫下將混合物攪拌2 h。然後用飽和$KHSO_4$水溶液驟冷反應物。然後用Et_2O萃取混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由SiO_2急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 78/22)純化所得殘餘物，以提供呈同分異構體混合物形式之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 299.7(M+H)。

中間體2-3-B：(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及**(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯**(非鏡像異構體-2)



非鏡像異構體-1



非鏡像異構體-2

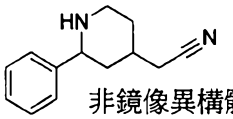
在室溫下在H_2氣氛下將(±)-4-(氰基亞甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-3-A**) (1 g, 3.35 mmol)及Pd/C (5%) (300 mg, 3.35 mmol)於MeOH (20 mL)中之懸浮液攪拌15.5 h。將H_2氣更換為N_2。經

由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 80/20)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2)。

(非鏡像異構體-1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 3H), 5.48 (br. s., 1H), 4.08 (d, *J*=13.39 Hz, 1H), 2.74 (br. dd, *J*=12.10, 12.60 Hz, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (d, *J*=6.10 Hz, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 3H), 1.43 (br. s., 9H), 1.18 - 1.26 (m, 1H)。

(非鏡像異構體-2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 4.85 (dd, *J*=5.94, 9.73 Hz, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.78 - 0.91 (m, 1H)。

中間體2-3：(±)-2-(2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-3-B**)製備。MS (ESI+) *m/z* 201.3 (M+H)。

中間體2-4：

(±)-(2-(2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-2)



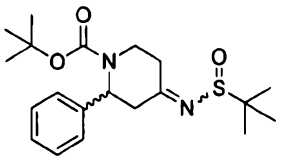
非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體2-3-B**)合

成。MS (ESI+) *m/z* 201.2 (M+H)。

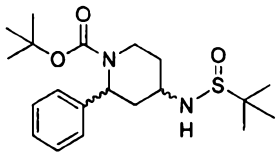
中間體2-5：

中間體2-5-A：(±)-4-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在100℃下將(±)-4-側氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：849928-30-9, 1 g, 3.63 mmol)及(±)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.6g, 4.95 mmol)於甲苯中之$Zr(O\text{-}tBu)_4$(15 mL, 7.50 mmol)中之混合物攪拌1.75 h。將反應混合物冷卻至室溫，且用CH_2Cl_2稀釋。然後向混合物添加矽藻土®，然後添加5% $NaHCO_3$水溶液。將混合物攪拌0.25 h，且然後經由矽藻土®塞過濾。然後用CH_2Cl_2萃取濾液。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 379.4(M+H)。

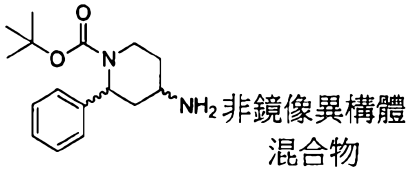
中間體2-5-B：(±)-4-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向(±)-4-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-5-A**)(600 mg, 1.585 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (600 mg, 15.86 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌約1 h，且然後用H_2O稀釋。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一

步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 381.4(M+H)。

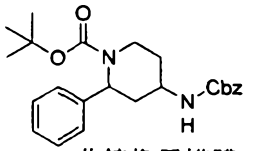
中間體2-5-C：(±)-4-胺基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



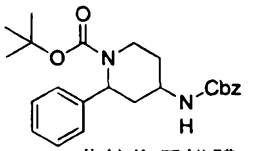
非鏡像異構體混合物

在室溫下將(±)-4-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-5-B**)(60 mg, 1.579 mmol)於MeOH中之0.5M HCl (20 mL)中之溶液攪拌0.5 h，且然後用5% $NaHCO_3$水溶液驟冷。然後用CH_2Cl_2萃取混合物，且然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 277.4(M+H)。

中間體2-5-D：(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及**(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯**(非鏡像異構體-2)



非鏡像異構體-1



非鏡像異構體-2

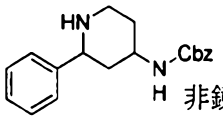
向(±)-4-胺基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-5-C**)(434 mg, 1.57 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)/5% $NaHCO_3$水溶液(10 mL)中之懸浮液添加Cbz-Cl (500 μL, 3.50 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。用*N*,*N*-二甲基伸乙基二胺(0.25 mL)驟冷反應物。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。然後用EtOAc萃取混合物。然後相繼用H_2O、1M HCl水溶液、H_2O、5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(EtOAc中之10% MeOH) = 74/26]純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及

(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2)。

(非鏡像異構體-1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.17 - 7.41 (m, 10H), 5.61 (br. d, *J*=6.10 Hz, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (br. d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.75 (br. dd, *J*=12.90, 13.10 Hz, 1H), 2.60 (br. d, *J*=13.10 Hz, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.40 (m, 1H)。

(非鏡像異構體-2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.10 - 7.46 (m, 10H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

中間體2-5：(±)-(2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)

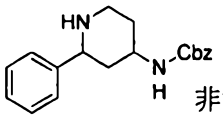


非鏡像異構體-1

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-5-D**)合成。MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H)。

中間體2-6：

(±)-(2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-2)

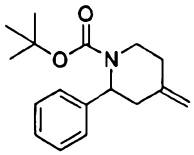


非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體2-5-D**)合成。MS (ESI+) *m/z* 311.4 (M+H)。

中間體2-7：

中間體2-7-A：(±)-4-亞甲基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯

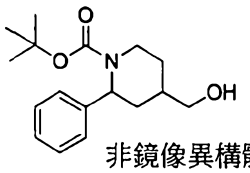


在-78℃下向甲基三苯基溴化鏻(5 g, 14 mmol)於THF (30 mL)中之溶液添加*n*-BuLi (2.5 M, 5.5 mL, 13.75 mmol)。然後在-78℃下將混合物攪拌5 min，且然後在0℃下攪拌0.5 h。然後在-78℃下向混合物添加(±)-4-側氧基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(2 g, 7.26 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌15 h，且然後在40℃下攪拌3 h。用MeOH (10 mL)驟冷反應物，且然後用Et_2O稀釋。然後經由矽藻土®塞過濾混合物，用Et_2O沖洗。濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 81/19)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 274.4(M+H)。

中間體2-7-B：(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及**(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯**(非鏡像異構體-2)



非鏡像異構體-1



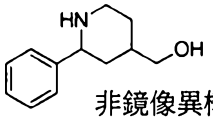
非鏡像異構體-2

在室溫下將(±)-4-亞甲基-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-7-A**)(580 mg, 2.122 mmol)及9-BBN於THF (12 mL, 6 mmol)中之混合物攪拌2.75 h。然後將混合物冷卻至0℃。然後向混合物逐滴添加H_2O_2 (1 mL, 32.6 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌0.5 h。然後用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用H_2O、$Na_2S_2O_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 68/32)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)及(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2)。

(非鏡像異構體-1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 5.44 (br. s., 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (br. d, *J*=12.60 Hz, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 1.47 - 1.85 (m, 18H), 1.41 (br. s, 12H), 1.02 - 1.15 (m, 1H)。

(非鏡像異構體-2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 4.78 (dd, *J*=6.06, 10.36 Hz, 1H), 3.88 - 3.98 (m, 1H), 3.28 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.58 (t, *J*=5.43 Hz, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 2H), 1.49 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H)。

中間體2-7：(±)-(2-苯基哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-7-B**)合成。**MS** (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H)。

中間體2-8：

(±)-(2-苯基哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-2)

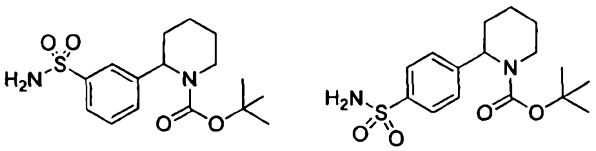


非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-4-(羥基甲基)-2-苯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體2-7-B**)合成。MS (ESI+) *m/z* 192.3 (M+H)。

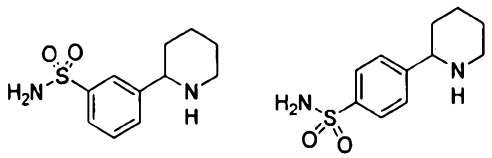
中間體2-9：

中間體2-9-A：(±)-2-(3-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯及**(±)-2-(4-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯**



在0℃下，將氯磺酸(0.536 mL, 8.00 mmol)逐滴添加至(±)-2-苯基哌啶(0.322 g, 2 mmol)中。在60℃下將反應混合物攪拌0.5 h。然後將反應混合物冷卻至0℃。然後在0℃下向混合物逐滴添加MeOH中之7N NH_3 (30 mL)。然後在室溫下將混合物攪拌1 h，且然後濃縮。將所得殘餘物懸浮於CH_3CN (20 mL)中。向混合物添加Boc_2O (1.393 mL, 6.00 mmol)及DMAP (200 mg, 1.64 mmol)。在60℃下將混合物攪拌3 hr，且然後濃縮。然後將所得殘餘物溶解於H_2O中，且用EtOAc萃取兩次。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至2/8)純化所得殘餘物，以提供呈位向異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI-) *m/z* 339.4(M-H)。

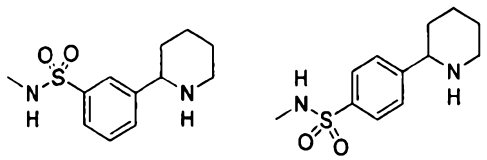
中間體2-9：(±)-3-(哌啶-2-基)苯磺醯胺及(±)-4-(哌啶-2-基)苯磺醯胺



標題化合物(位向異構體混合物)係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-2-(3-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯及(±)-2-(3-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-9-A**)之混合物製備。MS (ESI+) *m/z* 241.3 (M+H)。

中間體2-10：

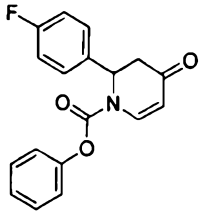
(±)-*N*-甲基-3-(哌啶-2-基)苯磺醯胺及(±)-*N*-甲基-4-(哌啶-2-基)苯磺醯胺



標題化合物(呈位向異構體混合物形式)係以與**中間體2-9**之製備類似之方式藉由使用EtOH中之33% $MeNH_2$替代MeOH中之7N氨來合成。MS (ESI+) *m/z* 255.3(M+H)。

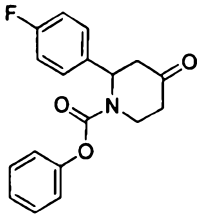
中間體2-11：

中間體2-11-A：(±)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸苯基酯



在-40℃下向4-甲氧基吡啶(1.1 g, 10 mmol)於THF (20 mL)中之溶液添加THF中之4-氟苯基溴化鎂(1M, 11 mL, 11 mmol)，然後逐滴添加THF (10 mL)中之氯甲酸苯基酯(1.566 g, 10.00 mmol)。然後在相同溫度下將混合物攪拌0.25 h，且然後在室溫下攪拌約15 h。然後用10% HCl (30 mL)驟冷反應物，且將整個混合物攪拌0.5 h。用鹽水及EtOAc稀釋反應物，且然後分離有機層。用EtOAc將水層萃取三次。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌合併之有機層，且經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至1/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 277.4(M+H)。

中間體2-11-B：(±)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸苯基酯



在10巴下在H-cube®中經10% Pd/C柱氫化(±)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸苯基酯(**中間體2-11-A**)(1.090 g, 3.5 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液。濃縮反應混合物，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 314.3(M+H)。

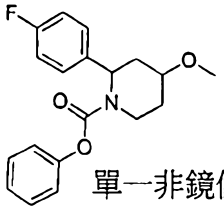
中間體2-11-C：(±)-2-(4-氟苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苯基酯



單一非鏡像異構體

在室溫下向(±)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸苯基酯(**中間體2-11-B**)(1.1 g, 3.51 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (0.266 g, 7.02 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌0.5 h，且然後用飽和NH_4Cl水溶液驟冷。部分濃縮混合物。然後用鹽水稀釋所得殘餘物，且然後用EtOAc萃取。用EtOAc將水層萃取兩次。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至4/6)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 316.4(M+H)。

中間體2-11-D：(±)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯基酯

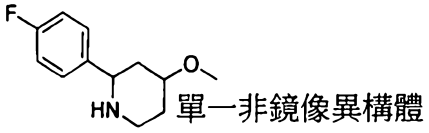


單一非鏡像異構體

向(±)-2-(4-氟苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苯基酯(**中間體2-11-C**)(1.37 g, 4.34 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加NaH (0.261 g, 6.52 mmol)。然後在室溫下將反應混合物攪拌0.25 h。然後向混合物添加碘甲烷(0.407 mL, 6.52 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1.5 h，且然後用飽和NH_4Cl水溶液驟冷。用EtOAc萃取反應混合物。然後濃縮有機層。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至6/4)純化所得殘餘物，以提供呈單一非鏡像異構體形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 5.33 - 5.38 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, *J*=4.04, 12.22, 13.42 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1H),

2.12 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 330.4 (M+H)。

中間體2-11：(±)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶

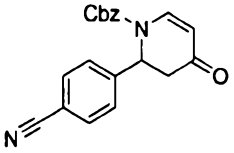


單一非鏡像異構體

向2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯基酯(**中間體2-11-D**) (290 mg, 0.88 mmol)於*i*PrOH (4 mL)中之溶液添加KOH (400 mg)。將反應物加熱至100℃並保持2 hr，且然後冷卻至室溫。用H_2O稀釋反應混合物。用EtOAc將混合物萃取四次。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 210.3(M+H)。

中間體2-12：

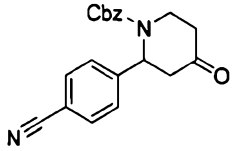
中間體2-12-A：(±)-2-(4-氰基苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸苄基酯



在室溫下經0.25 h向4-溴苯甲腈(17 g, 93 mmol)於THF (50 mL)中之溶液逐滴添加異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液(1.3M於THF中，70 mL, 91 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌2 h。用THF (300 mL)稀釋混合物，且然後冷卻至-5℃。然後向混合物添加4-甲氧基吡啶(8.37 mL, 82 mmol)，然後添加Cbz-Cl (12 mL, 84 mmol)，同時將內部溫度維持在0℃以下。然後在0℃下將混合物攪拌1.5 h，且然後在室溫下攪拌16 h。然後用5M HCl水溶液驟冷反應物。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。然後用EtOAc稀釋混合物。然後用H_2O (兩次)、5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥。然後經由矽膠塞過濾萃取

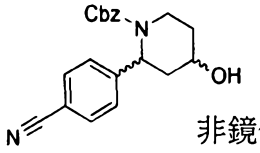
物，用EtOAc沖洗。濃縮濾液。然後將所得殘餘物與Et_2O (約100 mL)一起研磨。藉由過濾收集所得固體以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 333.3(M+H)。

中間體2-12-B：(±)-2-(4-氰基苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸苄基酯



在100℃下將(±)-2-(4-氰基苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸苄基酯(**中間體2-12-A**)(13 g, 39.1 mmol)及鋅(5 g, 76 mmol)於AcOH (50 mL)中之懸浮液攪拌1 h。將反應混合物冷卻至室溫。經由矽藻土®塞過濾混合物，用Et_2O沖洗。用Et_2O稀釋濾液。然後相繼用H_2O、5% $NaHCO_3$水溶液(兩次)、H_2O (兩次)及鹽水洗滌Et_2O層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供無需進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 335.3(M+H)。

中間體2-12-C：(±)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體混合物)

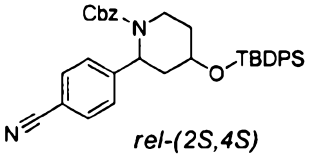


非鏡像異構體混合物

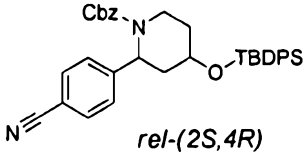
在室溫下向(±)-2-(4-氰基苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-B**)(8 g, 23.93 mmol)於THF (100 mL)中之溶液逐滴添加THF中之$LiBH_4$ (20 mL, 40.0 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。然後用半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷反應物。然後用EtOAc萃取混合物。然後用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 337.3(M+H)。

中間體2-12-D：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-

氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯及(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯



rel-(2S,4S)



rel-(2S,4R)

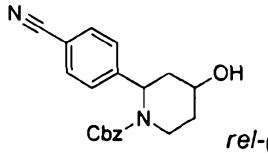
在室溫下向(±)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-12-C**)(8.04 g, 23.9 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液添加咪唑(5 g, 73.4 mmol)及TBDPS-Cl (8.5 mL, 33.1 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌20.5 h。然後用MeOH驟冷反應物。然後用EtOAc萃取混合物。然後相繼用H_2O、5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 86/14)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯及(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯。

(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.27 - 7.53 (m, 13H), 6.79 - 6.83 (m, 2H), 5.43 (br. d, *J*=4.50 Hz, 1H), 5.06 - 5.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 2.60 (dt, *J*=3.03, 13.64 Hz, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.59 (ddt, *J*=5.05, 10.48, 12.82 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。

(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.22 - 7.47 (m, 17H), 5.37 (br. d, *J*=6.60 Hz, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (dt, *J*=3.03, 13.14 Hz, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.35 -

1.41 (m, 1H), 0.73 (s, 9H)。

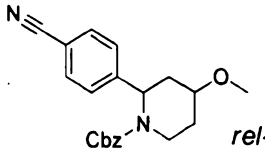
中間體2-12-E：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯



rel-(2S,4S)

向TBAF於THF中之溶液(1M, 20 mL, 20 mmol)添加(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-D**) (3.5 g, 6.09 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌1.5 h，且然後用Et_2O稀釋。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮以獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 5.57 (br. d, *J*=5.00 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, *J*=4.52 Hz, 1H), 2.82 (dt, *J*=3.06, 13.51 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 2H), 1.31 - 1.44 (m, 1H)。

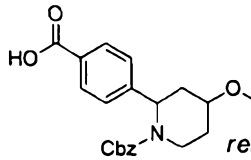
中間體2-12-F：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苄基酯



rel-(2S,4S)

標題化合物係以與**中間體2-2-A**之製備類似之方式自(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-E**)合成。MS (ESI+) *m/z* 351.4 (M+H)。

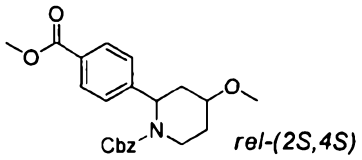
中間體2-12-G：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸



rel-(2S,4S)

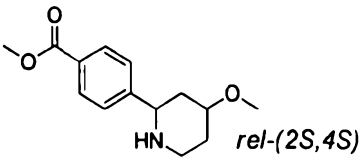
在80℃下將(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-F**) (9 g, 14.38 mmol)及$Ba(OH)_2$水合物(16 g, 57.3 mmol)於*i*PrOH/H_2O (15 mL/50 mL)中之混合物攪拌15 h，且然後在100℃下攪拌8h。將反應混合物冷卻至室溫。經由矽藻土®塞過濾掉沈澱。然後藉由5M HCl水溶液(至pH為約3)酸化濾液。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用H_2O (兩次)及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 370.3(M+H)。

中間體2-12-H：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯



向(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸(**中間體2-12-G**) (10 g, 15.16 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液添加MeOH中之HCl，其係藉由在MeOH (15 mL)中添加$SOCl_2$ (6 mL, 82 mmol)來製備。然後在40℃下將混合物攪拌1.75 h。然後用CH_2Cl_2稀釋反應混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液(兩次)、H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 68/32)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 384.3(M+H)。

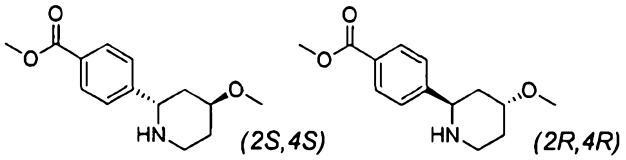
中間體2-12：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



在室溫下在H_2氣氛下將*rel*-(2*S*,4*S*)-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-H**) (6 g, 15.65 mmol)及Pd/C (5%) (1g, 15.65 mmol)於MeOH (30 mL)中之混合物攪拌2 h。將H_2氣更換為

N_2。然後經由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。然後濃縮濾液以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 250.3(M+H)。

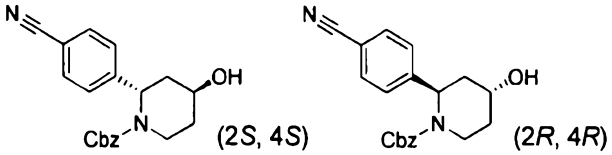
中間體2-12b：(+)-4-(((2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基))苯甲酸甲酯及(-)-4-(((2*R*,4*R*)-4-甲氧基哌啶-2-基))苯甲酸甲酯



藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® AS-H管柱與CO_2中之5% (含有5 mM NH_4OH之MeOH)解析(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-甲氧基哌啶-2-基))苯甲酸甲酯(**中間體2-12**)之鏡像異構體，以獲得(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(峰1, t_r = 2.8 min)及(-)-4-((2*R*,4*R*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(峰2, t_r = 4.1 min)。藉由X射線單一晶體繞射確認(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯之絕對立體化學。

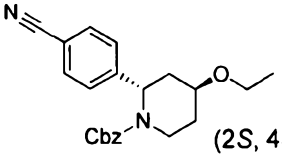
中間體2-13：

中間體2-13-A：(-)-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯



藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® AD-H管柱與CO_2中之25% (含有5 mM NH_4OH之MeOH)解析(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-E**)之鏡像異構體，以獲得(+)-(2*R*,4*R*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(峰-1, t_r = 2.8 min)及(-)-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(峰-2, t_r = 4.5 min)。

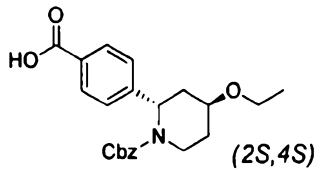
中間體2-13-B：(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄基酯



在0℃下向(-)-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯

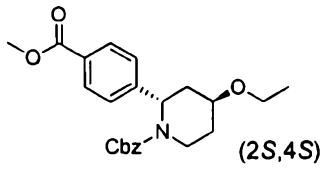
(**中間體2-13-A**)(2 g, 5.95 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加EtI (1 mL, 12.37 mmol)，然後添加NaH (60%於油中，400 mg, 10 mmol)。然後在15℃下將混合物攪拌1.5 h。用MeOH驟冷反應物。然後將混合物攪拌0.25 h。然後用半飽和$KHSO_4$水溶液稀釋混合物，且然後用EtOAc萃取。然後相繼用H_2O、0.5M LiCl水溶液及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供未經進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 365.3(M+H)。

中間體2-13-C：4-((2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸



在100℃下將(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-13-B**)(2.17 g, 5.95 mmol)及$Ba(OH)_2$六水合物(6 g, 21.5 mmol)於*i*PrOH/H_2O (15 mL/40 mL)中之懸浮液攪拌20 h，且然後冷卻至室溫。然後用半飽和$KHSO_4$水溶液酸化反應混合物。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用H_2O (兩次)及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供未經進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 384.3(M+H)。

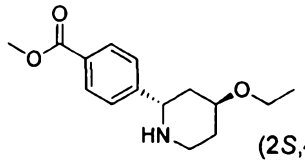
中間體2-13-D：(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯



向4-((2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸(**中間體2-13-C**) (1.0 g, 2.68 mmol)於甲苯(10 mL)/MeOH (3 mL)中之溶液逐滴添加Et_2O中之$TMSCHN_2$ (3 mL, 6 mmol)。然後在室溫下將混合物攪

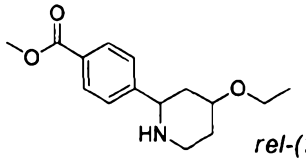
拌0.5 h。然後用AcOH驟冷反應物。然後用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液(兩次)、H_2O、鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 66/34)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 398.3(M+H)。

中間體2-13a：4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯：



在室溫下在H_2氣氛下將(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-13-D**) (1.8 g, 4.53 mmol)及Pd/C (5%) (200 mg, 4.53 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物攪拌5 h。將H_2氣更換為N_2。然後經由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。然後濃縮濾液以提供未經進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 264.3(M+H)。

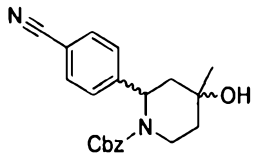
中間體2-13b：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



標題化合物係藉由遵循**中間體2-13-B**、**中間體2-13-C**及然後**中間體2-13-D**之合成中所闡述之方法序列自(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-E**)合成。分析數據與**中間體2-13**相同。

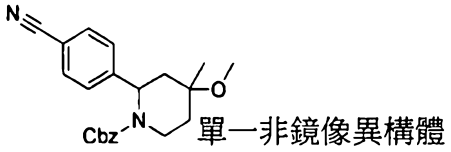
中間體2-14：

中間體2-14-A：(±)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體混合物)



在0℃下向$CeCl_3$ (516 mg, 2.093 mmol)及THF (10 mL)之混合物添加MeMgBr (3 M於Et_2O中) (0.698 ml, 2.093 mmol)。然後在相同溫度下將混合物攪拌3 h。然後在0℃下向混合物添加(±)-2-(4-氰基苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-12-B**)(500 mg, 1.495 mmol)於THF (6 mL)中之溶液。然後在室溫下將混合物攪拌約16 h，且然後用含有10%檸檬酸之飽和NH_4Cl水溶液驟冷。然後用EtOAc將混合物萃取兩次。然後用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至0/1)純化所得殘餘物，以提供呈單一非鏡像異構體形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 351.0(M+H)。

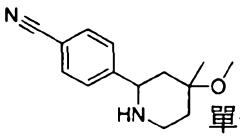
中間體2-14-B：(±)-2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯(單一非鏡像異構體)



單一非鏡像異構體

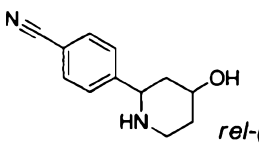
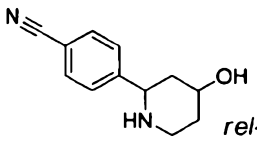
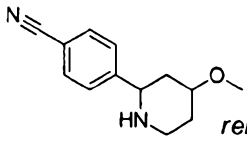
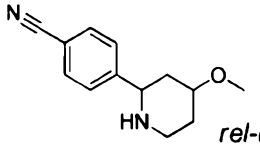
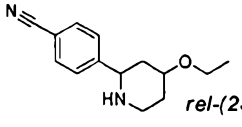
標題化合物係以與**中間體2-2-A**之製備類似之方式自(±)-2-(4-氰基苯基)-4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯(單一非鏡像異構體) (**中間體2-14-A**)(70 mg, 0.200 mmol)合成。產物表徵如下：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 5.38 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.10 (app. ddd, *J*=2.5, 5.0, 13.4 Hz, 1H), 3.33 (app. dt, *J*=3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (app. td, *J*=2.3, 14.6 Hz, 1H), 1.54 (app. dt, *J*=5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 1H)。

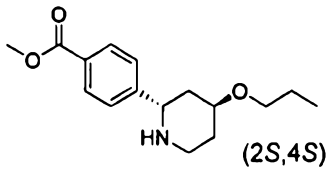
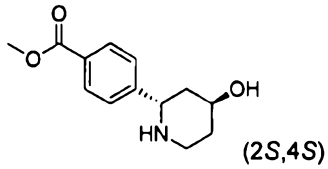
中間體2-14：(±)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-2-基)苯甲腈(單一非鏡像異構體)


單一非鏡像異構體

標題化合物係以與**中間體2-12**之製備類似之方式自(±)-2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-甲酸苄基酯(單一非鏡像異構體)(**中間體2-14-B**)合成。MS (ESI+) *m/z* 231.0 (M+H)。

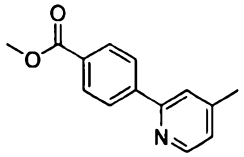
以下中間體係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製備。

中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (ESI+)(*m/z*)
2-15-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體2-12-E**	203.3 (M+H)
2-15-2	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體2-12-D**之(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-異構體	203.3 (M+H)
2-15-3	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體2-12-F**	217.3 (M+H)
2-15-4	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體2-12-D**之(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-異構體	217.3 (M+H)
2-15-5	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體2-12-E**	231.4 (M+H)

2-15-6	 (2S,4S)	4-((2*S*,4*S*)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯	278.4 (M+H)
		中間體2-13-A之(2*S*,4*S*)-異構體	
2-15-7	 (2S,4S)	4-((2*S*,4*S*)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯	236.3 (M+H)
		中間體2-13-A之(2*S*,4*S*)-異構體	

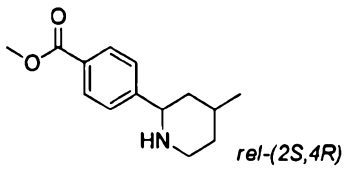
中間體2-16：

中間體2-16-A：4-(4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯



向2-氯-4-甲基吡啶(5 g, 39.2 mmol)及(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(8 g, 44.5 mmol)於甲苯(50 mL)中之懸浮液添加2M Na_2CO_3水溶液(30 mL)，然後添加$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$加成物(4 g, 4.90 mmol)。然後在100℃下將整個混合物攪拌17 h，且然後冷卻至室溫。然後用Et_2O稀釋反應混合物，且然後分離。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 76/24)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 228.1(M+H)。

中間體2-16：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯

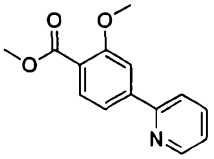


在室溫下在H_2氣氛(50 psi)下將4-(4-甲基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-16-A**)(3 g, 13.20 mmol)及PtO_2 (500 mg, 13.20 mmol)於MeOH (50 mL)/MeOH中之1M HCl (2 mL)中之混合物攪拌20 h。將H_2氣更換為N_2。經由矽藻土®塞過濾掉觸媒，用MeOH沖洗並濃縮。然後將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，且然後用5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，

經Na_2SO_4乾燥，過濾，並然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(CH_2Cl_2中之0.5% Et_3N/MeOH = 1/0至95/5)純化所得殘餘物，以提供分離為單一非鏡像異構體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.27 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.36 Hz, 3H)，MS (ESI+) *m/z* 234.3 (M+H)。

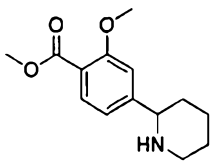
中間體2-17：

中間體2-17-A：2-甲氧基-4-(吡啶-2-基)苯甲酸甲酯



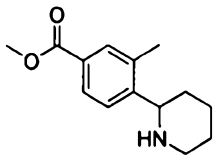
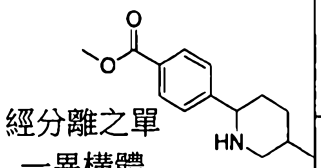
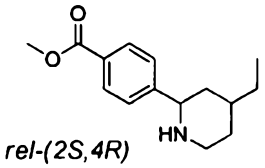
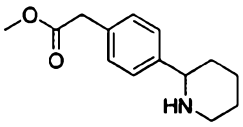
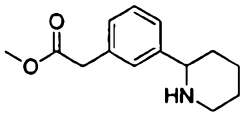
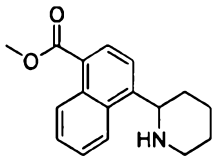
在80℃下將4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g, 4.07 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(1.84 g, 5.01 mmol)、CuI (155 mg, 0.81 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (235 mg, 0.203 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物攪拌2 h，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 8/2)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (APCI+) *m/z* 244.1(M+H)。

中間體2-17：(±)-2-甲氧基-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



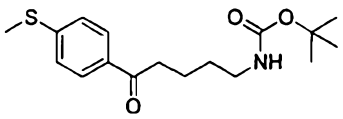
標題化合物係以與**中間體2-16**之製備類似之方式自2-甲氧基-4-(吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-17-A**)合成。(APCI+) 250.2 (M+H)。

以下中間體係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製備。

中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
2-18-1		(±)-3-甲基-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯及2-(三丁基錫烷基)吡啶	(APCI+) 234.0(M+H)
2-18-2	 經分離之單一異構體	(±)-4-(5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(單一非鏡像異構體) (4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸及2-溴-5-甲基吡啶	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-3	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-乙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 2-溴-4-乙基吡啶及(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸	(ESI+) 248.2 (M+H)
2-18-4		(±)-2-(4-(哌啶-2-基)苯基)乙酸甲酯 2-溴吡啶及2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)乙酸甲酯	(APCI+) 234.1 (M+H)
2-18-5		(±)-2-(3-(哌啶-2-基)苯基)乙酸甲酯 2-溴吡啶及2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)乙酸酯	(APCI+) 234.0 (M+H)
2-18-6		(±)-甲基4-(哌啶-2-基)-1-萘酸甲酯 2-溴吡啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1-萘酸甲酯	(APCI+) 270.1 (M+H)

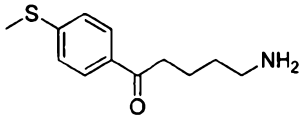
中間體2-19：

中間體2-19-A：(5-(4-(甲基硫基)苯基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯



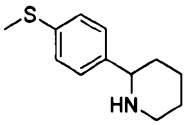
在-78℃下在氮下經10 min向2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：85908-96-9, 4.98 g, 25 mmol)於THF (75 mL)中之溶液緩慢添加THF中之0.5N (4-(甲基硫基)苯基)溴化鎂(50 mL, 25 mmol)。在-78℃下將混合物攪拌0.5 h，且然後用MeOH及半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷反應物。然後用EtOAc萃取混合物。濃縮有機層。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至6/4)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI-) *m/z* 322.3(M-H)。

中間體2-19-B：5-胺基-1-(4-(甲基硫基)苯基)戊-1-酮



標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(5-(4-(甲基硫基)苯基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯(**中間體2-19-A**)製備。MS (ESI+) *m/z* 224.2 (M+H)。

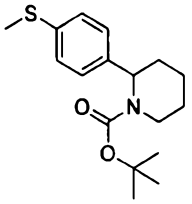
中間體2-19-C：(±)-2-(4-(甲基硫基)苯基)哌啶



向中5-胺基-1-(4-(甲基硫基)苯基)戊-1-酮(**中間體2-19-B**)(3.9 g, 15 mmol)於甲苯(50 mL)之懸浮液緩慢添加Ti(O-*i*Pr)$_4$ (12.79 mL, 45.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌15 min，然後在85℃下加熱2.5 hr，且然後冷卻至0℃。然後向混合物逐滴添加$NaBH_4$ (2.27 g, 60 mmol)於MeOH (50 mL)中之懸浮液。完成添加後，向混合物相繼添加H_2O、CH_2Cl_2及矽藻土®。然後經由矽藻土®塞過濾混合物，用CH_2Cl_2沖洗。然後分離有機層。然後用CH_2Cl_2將水層萃取兩次。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且濃縮，以提供無需進一步純化之標題化合物。

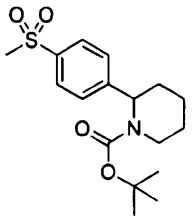
MS (ESI+) *m/z* 208.3(M+H)。

中間體2-19-D：(±)-2-(4-(甲基硫基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



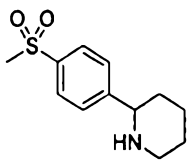
向(±)-2-(4-(甲基硫基)苯基)哌啶(**中間體2-19-C**)(3 g, 14.47 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液添加Boc_2O (4.03 mL, 17.36 mmol)及DMAP (0.088 g, 0.723 mmol)。在45℃下將反應混合物攪拌0.5 h，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至4/6)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 308.4(M+H)。

中間體2-19-E：(±)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向(±)-2-(4-(甲基硫基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-19-D**) (307 mg, 1 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液緩慢添加鉬酸銨四水合物(371 mg, 0.300 mmol)及H_2O中之50% H_2O_2(1.4 mL)之混合物。然後在室溫下將混合物攪拌約72 h。然後用H_2O及CH_2Cl_2稀釋反應混合物，且然後用$Na_2S_2O_3$驟冷。分配混合物。用CH_2Cl_2萃取水層。經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至0/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 340.4(M+H)。

中間體2-19：(±)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶

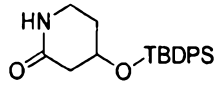


標題化合物係以與**中間體2-1**之製備類似之方式自(±)-2-(4-(甲基

磺醯基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-19-E**)製備。MS (ESI+) *m/z* 240.3 (M+H)。

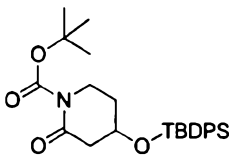
中間體2-20：

中間體2-20-A：(±)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-酮



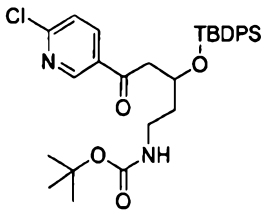
在室溫下向(±)-4-羥基哌啶-2-酮(7.5 g, 65.1 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液添加咪唑(6 g, 88 mmol)及TBDPS-Cl (22 mL, 86 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌1.25 h。然後用H_2O稀釋混合物。然後用EtOAc萃取混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮以獲得標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 354.3(M+H)。

中間體2-20-B：(±)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



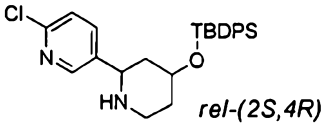
在室溫下向(±)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-酮(**中間體2-20-A**)(23 g, 65 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液添加Boc_2O (21.28 mL, 92 mmol)及Et_3N (13 mL, 94 mmol)，然後添加DMAP (0.2 g, 1.637 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌7 h。然後用H_2O驟冷反應物。然後用CH_2Cl_2萃取混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/EtOAc = 77/23)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 454.4(M+H)。

中間體2-20-C：(±)-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-5-(6-氯吡啶-3-基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯



在0℃下向2-氯-5-碘吡啶(14 g, 58.5 mmol)於THF (50 mL)中之溶液添加THF中之異丙基氯化鎂氯化鋰複合物(1.3 M, 45 mL, 58.5 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌1 h。在-78℃下經15 min向(±)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-20-B**)(20 g, 44.1 mmol)於THF (100 mL)中之溶液添加上述混合物。然後在-78℃下將混合物攪拌10 min。然後將混合物升溫至0℃，且然後攪拌1 h。用MeOH驟冷反應物，然後用半飽和$KHSO_4$水溶液驟冷。將混合物升溫至室溫。然後用EtOAc萃取混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮以獲得標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 567.2, 569.19(M+H)。

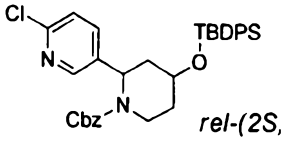
中間體2-20-D：(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)-2-氯吡啶



在0℃下向(±)-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-5-(6-氯吡啶-3-基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯(**中間體2-20-C**)(25 g, 44.1 mmol)於CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液添加2,6-二甲吡啶(10 mL, 86 mmol)，然後添加TMSOTf (15 mL, 83 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌2 h。向混合物添加額外量之2,6-二甲吡啶(6 mL, 51.5 mmol)，然後添加TMSOTf (6 mL, 33.2 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌1 h。然後在0℃下用MeOH (50 mL)驟冷反應物。然後在相同溫度下將混合物攪拌0.25 h。然後向混合物添加$NaBH_4$ (3g, 79 mmol)。然後在0℃下

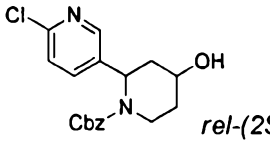
將混合物攪拌1 h。然後用H_2O稀釋反應物。然後用CH_2Cl_2萃取混合物。用CH_2Cl_2萃取水層。然後經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且濃縮以獲得呈單一非鏡像異構體形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.1(M+H)。

中間體2-20-E：(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄基酯



在0℃下經0.25 h向(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)-2-氯吡啶(**中間體2-20-D**) (19.85 g, 44 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液添加Et_3N (10 mL, 72.1 mmol)，然後添加Cbz-Cl (10 mL, 70.0 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌2 h。然後用1M NH_4OH驟冷反應物。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h，且用CH_2Cl_2稀釋。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮以獲得標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 595.3, 587.2(M+H)。

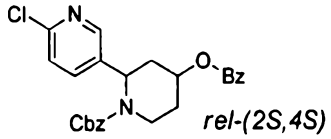
中間體2-20-F：(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯



向(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-20-E**) (25.7 g, 44 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液添加HCl於MeOH中之溶液，其係藉由$SOCl_2$ (6.5 mL, 89 mmol)及MeOH (100 mL)製備。在室溫下將混合物攪拌16 h，且然後在40℃下攪拌2 h。用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急

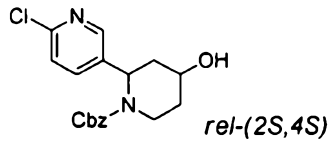
驟管柱層析(CH_2Cl_2/EtOAc = 61/39至25/75)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 347.2, 349.0(M+H)。

中間體2-20-G：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(苯甲醯基氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄基酯



在0℃下經0.25 h向(±)-*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-20-F**) (7 g, 20.18 mmol)、苯甲酸(4.2 g, 34.4 mmol)及PPh_3 (8 g, 30.5 mmol)於THF (200 mL)中之溶液添加DEAD (4.2 mL, 26.5 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌1 h。用MeOH驟冷反應物。然後將混合物吸附於矽膠上，藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(CH_2Cl_2中之30% EtOAc) = 1/0至3/7]純化該混合物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 451.1, 453.0(M+H)。

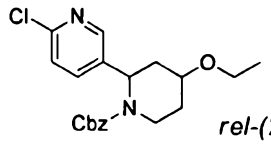
中間體2-20-H：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯



在60℃下將(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-(苯甲醯基氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-20-G**) (9.02 g, 20 mmol)及K_2CO_3 (5 g, 36.2 mmol)於MeOH (100 mL)中之懸浮液攪拌1.5 h。將反應混合物冷卻至室溫。用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH = 93/7)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.23 - 8.26 (m, 1H), 7.59 (ddd, *J*=0.92, 2.66, 8.41 Hz, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 6H), 5.57 (br. d, *J*=4.90 Hz, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.91 (d, *J*=4.65 Hz,

1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.31 - 1.43 (m, 1H)。

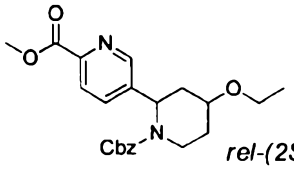
中間體2-20-I：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄基酯



rel-(2S,4S)

標題化合物係以與**中間體2-2-A**之製備類似之方式藉由使用EtI替代MeI自(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-20-H**)合成。MS (ESI+) *m/z* 375.1,377.4 (M+H)。

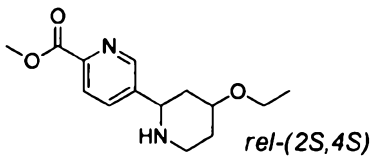
中間體2-20-J：(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-乙氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸甲酯



rel-(2S,4S)

在瓶中對(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-2-(6-氯吡啶-3-基)-4-乙氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-20-I**) (1.8 g, 4.80 mmol)及Et_3N (1.2 mL, 8.66 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液充CO氣體5 min。將(*rac*)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol)及$PdCl_2$ (100 mg, 0.564 mmol)添加至混合物中，且在CO氣氛下蓋住瓶口。然後在100℃下在微波輻照下將混合物攪拌1 hr。向混合物添加額外量之(*rac*)-BINAP (400 mg, 0.642 mmol)，然後添加$PdCl_2$ (100 mg, 0.564 mmol)。用CO氣體填充瓶。然後在120℃下在微波輻照下將混合物攪拌1 hr。然後用H_2O稀釋反應混合物。然後用EtOAc萃取混合物。然後用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 55/45)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 399.2(M+H)。

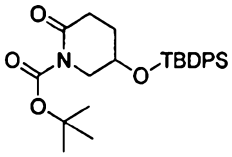
中間體2-20：(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸甲酯



標題化合物係以與**中間體2-12**之製備類似之方式自(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-乙氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸甲酯(**中間體2-20-J**)合成。MS (ESI+) *m/z* 265.1 (M+H)。

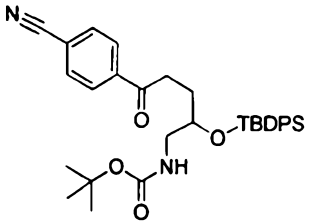
中間體2-21：

中間體2-21-A：(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係藉由遵循**中間體2-20-A**及然後**中間體2-20-B**之合成中所闡述之程序自(±)-5-羥基哌啶-2-酮(CAS：19365-07-2)合成。MS (ESI+) *m/z* 454.3 (M+H)。

中間體2-21-B：(±)-(2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-5-(4-氰基苯基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯



在-78℃下向*i*PrMgCl-LiCl複合物於THF中之溶液(15 mL, 19.50 mmol)於THF (15 mL)中之溶液添加4-溴苯甲腈(4 g, 21.98 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。然後在室溫下將混合物攪拌1.5 h。在-78℃下經15 min向(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-21-A**)(6 g, 13.23 mmol)於THF (25 mL)中之溶液添加上述反應混合物。然後在-78℃下將混合物攪拌10 min，且然後在0℃下攪拌0.5 h。然後用MeOH驟冷反應物，然後用半飽和$KHSO_4$

水溶液驟冷。然後用EtOAc萃取混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。所得殘餘物無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 557.4(M+H)。

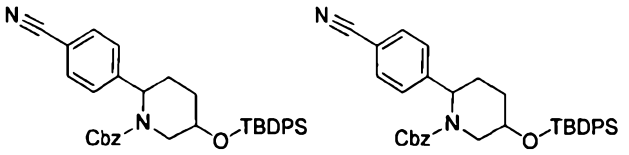
中間體2-21-C：(±)-4-(5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)苯甲腈(非鏡像異構體混合物)



非鏡像異構體混合物

標題化合物係以與**中間體2-20-D**之製備類似之方式自(±)-(2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-5-(4-氰基苯基)-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯(**中間體2-21-B**)合成。MS (ESI+) *m/z* 441.1 (M+H)。

中間體2-21-D：(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)；及**(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯**(非鏡像異構體-2).



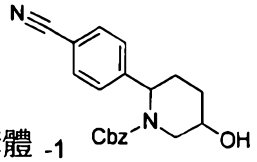
非鏡像異構體 -1　　非鏡像異構體 -2

在0℃下經0.25 h向(±)-4-(5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)苯甲腈(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-21-C**)(5.77 g, 13 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液添加Et_3N (5 mL, 36.1 mmol)，然後添加Cbz-Cl (5 mL, 35.0 mmol)。然後在0℃下將混合物攪拌2.5 h。用28% NH_4OH驟冷反應物。用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 87/13)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)；及(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-2)。

(非鏡像異構體-1)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 - 7.70 (m, 6H), 7.20 - 7.45 (m, 13H), 5.58 (br. d, *J*=2.00 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 4.89 - 5.01(m, 1H), 4.04 (br. d, *J*=13.90 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 2.75 (dd, *J*=1.47, 14.06 Hz, 1H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H)。

(非鏡像異構體-2)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.46 (m, 11H), 7.23 (br. s., 2H), 5.31 (br. d, *J*=2.70 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 4.14 (br. d, *J*=10.80 Hz, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (dd, *J*=10.64, 12.84 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=14.31 Hz, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。

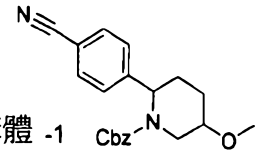
中間體2-21-E：(±)-2-(4-氰基苯基)-5-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體 -1

標題化合物係以與**中間體2-12-E**之製備類似之方式自(±)-5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-21-D**)合成。**MS** (ESI+) *m/z* 337.1 (M+H)。

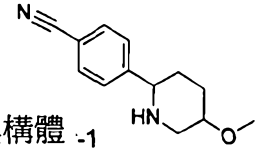
中間體2-21-F：(±)-2-(4-氰基苯基)-5-甲氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體 -1

標題化合物係以與**中間體2-2-A**之製備類似之方式自(±)-2-(4-氰基苯基)-5-羥基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-21-E**)合成。MS (ESI+) *m/z* 351.2 (M+H)。

中間體2-21：(±)-4-(5-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈(非鏡像異構體-1)

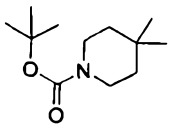


非鏡像異構體-1

標題化合物係以與**中間體2-12**之製備類似之方式自(±)-2-(4-氰基苯基)-5-甲氧基哌啶-1-甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體2-21-F**)合成。MS (ESI+) *m/z* 217.1 (M+H)。

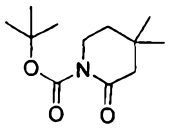
中間體2-22：

中間體2-22-A：4,4-二甲基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



向4,4-二甲基哌啶鹽酸鹽(6 g, 40.1 mmol)及Boc_2O (12.77 mL, 55.0 mmol)於CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液添加Et_3N (12 mL, 87 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌13 h。用H_2O驟冷反應物。然後用Et_2O萃取混合物。然後相繼用1M HCl水溶液、5% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 - 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.33 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

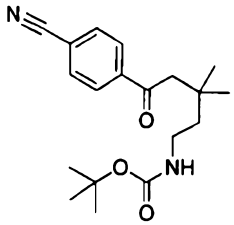
中間體2-22-B：(±)-4,4-二甲基-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



向4,4-二甲基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-22-A**)(8.5 g, 40.0 mmol)及$NaIO_4$ (13 g, 60.8 mmol)於EtOAc (50 mL)/H_2O (100 mL)中之懸浮液添加$RuCl_3$ (1 g, 4.82 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌4.5 h。然後向混合物添加額外量之$NaIO_4$ (8 g, 37.4 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌2.5 h。然後用EtOAc稀釋反應混合物。然後經由矽藻土®塞過濾混合物，用EtOAc沖洗。然後相繼用H_2O、1% $Na_2S_2O_3$水溶

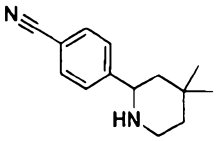
液及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。將所得殘餘物吸附於矽膠上。用Et_2O沖洗矽膠。然後濃縮濾液以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 228.2(M+H)。

中間體2-22-C：(±)-(5-(4-氰基苯基)-3,3-二甲基-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯



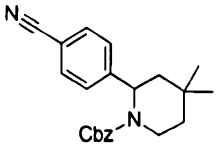
標題化合物係以與**中間體2-21-B**之製備類似之方式自(±)-4,4-二甲基-2-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-22-B**)合成。MS (ESI+) *m/z* 331.2 (M+H)。

中間體2-22-D：(±)-4-(4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲腈



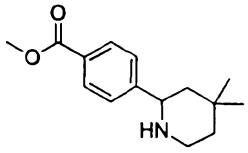
標題化合物係藉由遵循**中間體2-19-B**及然後**中間體2-19-C**之合成中所闡述之方法以類似方式自(±)-(5-(4-氰基苯基)-3,3-二甲基-5-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯(**中間體2-22-C**)合成。MS (ESI+) *m/z* 215.3 (M+H)。

中間體2-22-E：(±)-2-(4-氰基苯基)-4,4-二甲基哌啶-1-甲酸苄基酯



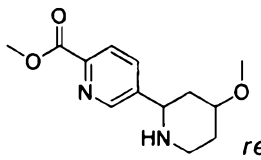
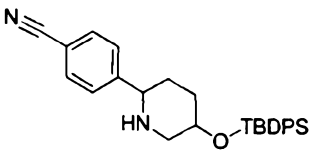
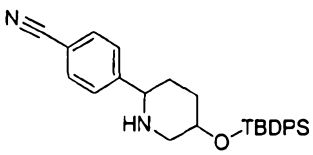
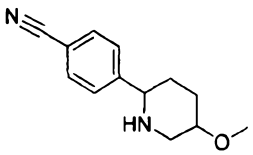
標題化合物係以與**中間體2-20-E**之製備類似之方式自(±)-4-(4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體2-22-D**)合成。MS (ESI+) *m/z* 349.1 (M+H)。

中間體2-22：(±)-4-(4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



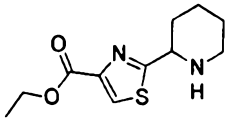
標題化合物係藉由遵循**中間體2-13-C**、**中間體2-13-D**及然後**中間體2-13**之合成中所闡述之程序自(±)-2-(4-氰基苯基)-4,4-二甲基哌啶-1-甲酸苄基酯(**中間體2-22-E**)合成。MS (ESI+) *m/z* 248.1 (M+H)。

以下中間體係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製備。

中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
2-23-1	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸甲酯 **中間體2-20-H**	(ESI+)251.1 (M+H)
2-23-2	 非鏡像異構體-1	(±)-4-(5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)苯甲腈 (非鏡像異構體-1) 如**中間體2-21-D**所闡述之非鏡像異構體-1	(ESI+)441.0 (M+H)
2-23-3	 非鏡像異構體-2	(±)-4-(5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)哌啶-2-基)苯甲腈 (非鏡像異構體-2) 如**中間體2-21-D**所闡述之非鏡像異構體-2	(ESI+)441.0 (M+H)
2-23-4	 非鏡像異構體-2	(±)-4-(5-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈 (非鏡像異構體-2) 如**中間體2-21-D**所闡述之非鏡像異構體-2	(ESI+)217.1 (M+H)

中間體2-24：

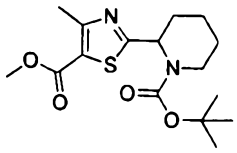
(±)-2-(哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸乙酯



在室溫下將(±)-2-硫代胺基甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS：569348-09-0, 99 mg, 0.405 mmol)及丙酮酸溴乙酯(79 mg, 0.405 mmol)於EtOH (3 mL)中之混合物攪拌4天。濃縮混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 241.3(M+H)。

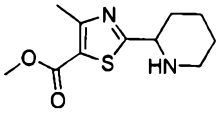
中間體2-25：

中間體2-25-A：(±)-2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸甲酯



在50℃下向(±)-2-硫代胺基甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(187 mg, 0.765 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液添加-2-氯乙醯乙酸甲酯(138 mg, 0.918 mmol)。在70℃下將混合物攪拌16 h，且然後濃縮。然後用EtOAc稀釋所得殘餘物。然後相繼用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌EtOAc層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析(庚烷/EtOAc)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 340.9(M+H)。

中間體2-25：(±)-4-甲基-2-(哌啶-2-基)噻唑-5-甲酸甲酯

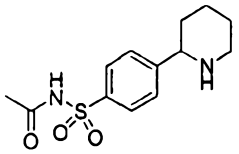


向(±)-2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸甲酯(**中間體2-25-A**)(115 mg, 0.338 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液添加TFA。然後在室溫下將整個混合物攪拌1 h。用EtOAc稀釋反應混合

物，且然後相繼用$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供未經進一步純化之標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 240.9(M+H)。

中間體2-26：

(±)-*N*-((4-(哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺

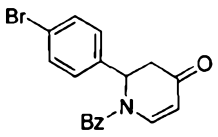


在室溫下向(±)-2-(3-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯及(±)-2-(4-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(**中間體2-9-A**)之混合物(0.11 g, 0.25 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液添加Et_3N (0.14 mL, 0.97 mmol)，然後添加Ac_2O (0.09 mL, 0.97 mmol)。然後將混合物攪拌20 min。然後用CH_2Cl_2及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物。然後相繼用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。所得殘餘物未經任何純化即用於下一步驟中。

在室溫下向殘餘物於CH_2Cl_2中之溶液(3 mL)添加TFA (0.25 mL, 3.2 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌60 hr。濃縮反應混合物以獲得呈TFA鹽形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 283.1(M+H)。

中間體2-27：

中間體2-27-A：(±)-1-苯甲醯基-2-(4-溴苯基)-2,3-二氫吡啶-4(1*H*)-酮

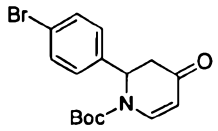


在室溫下向Mg (1.2 g, 50 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液添加碘(50 mg)，且然後在室溫下將混合物攪拌5 min。然後向混合物逐份添加1,4-二溴苯(11.8 g, 50 mmol)，並在70℃下將混合物攪拌2 h。將混

合物冷卻至室溫以提供THF中之4-溴苯基溴化鎂。

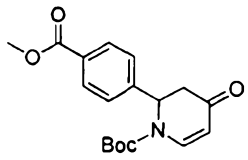
在室溫下向4-甲氧基吡啶(1.52 g, 13.9 mmol)於THF (40 mL)中之溶液添加苯甲醯氯(1.6 mL, 13.9 mmol)，然後添加三氟甲磺酸三甲基矽基酯(3.06 g, 13.8 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h，且然後冷卻至-78℃。在-78℃下向混合物然後添加THF中之4-溴苯基溴化鎂，且然後在相同溫度下將混合物攪拌1 h。然後用2M HCl (50 mL)驟冷混合物。然後用EtOAc萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至4/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 357.8(M+H)。

中間體2-27-B：(±)-2-(4-溴苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯



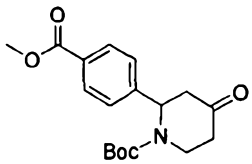
在室溫下將**中間體2-27-A** (700 mg, 1.97 mmol)及25% NaOMe於MeOH(5 mL)中之混合物攪拌2 h，且然後用H_2O稀釋。然後用EtOAc萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且然後濃縮。向THF (8 mL)中之所得殘餘物添加Boc_2O (955 mg, 4.38 mmol)及Et_3N (0.5 mL, 3.28 mmol)，然後添加DMAP (130 mg, 1.06 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌1 h，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至7/3)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 294.9$(M-t\text{Bu})^+$。

中間體2-27-C：(±)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯



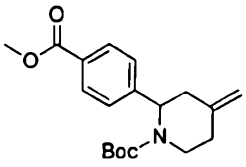
在80℃下在CO氣氛(100 psi)下將**中間體2-27-B** (7.8 g, 22.2 mmol)、iPr_2NEt (10 mL, 57.4 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.2 g, 5.34 mmol)及dppp (4.2 g, 10.2 mmol)於DMSO/MeOH (60 mL/60 mL)中之混合物攪拌16 h。用H_2O稀釋反應混合物。然後用EtOAc萃取混合物。然後濃縮有機層。向THF (50 mL)中之所得殘餘物及Et_3N (10 mL, 71 mmol)添加THF (10 mL)中之Boc_2O (8 g, 36.7 mmol)，然後添加催化量之DMAP。然後在室溫下將混合物攪拌2 h，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至4/1)純化所得混合物，以提供標題化合物。MS (ESI-) *m/z* 331.0 (M-H)，(ESI+) *m/z* 231.95 $(M\text{-}Boc)^+$。

中間體2-27-D：(±)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



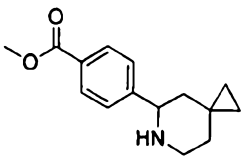
在室溫下在H_2氣氛(40 psi)下將**中間體2-27-C** (4.5 g, 13.6 mmol)及Pd/C (10%, 800 mg)於MeOH (25 mL)中之混合物攪拌2 h。將H_2氣更換為N_2，且然後經由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。然後濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至3/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI-) *m/z* 333.1(M-H)。

中間體2-27-E：(±)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向甲基三苯基溴化鏻(480 mg, 1.34 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液添加KO*t*Bu (153 mg, 1.36 mmol)。然後在相同溫度下將混合物攪拌0.5 h。然後向混合物添加**中間體2-27-D** (300 mg, 0.90 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。然後在室溫下將混合物攪拌16 h，且然後用H_2O驟冷。然後用EtOAc萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至9/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.53 (brd, J=3.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

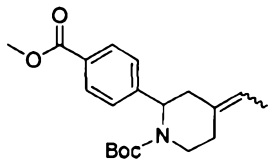
中間體2-27：(±)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸甲酯



在-40℃下向二乙基鋅(1M於己烷中，14 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液添加二碘甲烷(1.1 mL, 13.8 mml)。然後在相同溫度下將混合物攪拌0.5 h。然後向混合物添加**中間體2-27-E** (1.52 g, 4.6 mml)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液。然後在室溫下將混合物攪拌16 h。然後用H_2O/鹽水驟冷混合物。然後用CH_2Cl_2萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至1/4)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 246.0(M+H)。

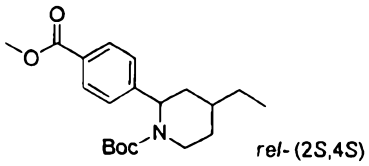
中間體2-28：

中間體2-28-A：(±)-4-亞乙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係以與**中間體2-27-E**之製備類似之方式自**中間體2-27-D** (220 mg, 0.66 mmol)及乙基三苯基溴化鏻(344 mg, 0.92 mmol)合成。**MS** (ESI+) *m/z* 246.0 (M-*t*Bu)。

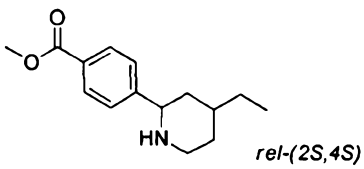
中間體2-28-B：(±)-*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



在室溫下在H_2氣氛(50 psi)下將**中間體2-28-A** (110 mg, 0.3 mmol)及Pd/C (10%, 30 mg)於MeOH (2 mL)中之混合物攪拌5 h。將H_2氣更換為N_2，且然後經由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。然後濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至3/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 4.03-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.34 (br, d, *J*=14 Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.0-1.34 (m, 3H), 0.88 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

中間體2-28：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



在0℃下向**中間體2-28-B** (40 mg, 0.115 mmol)於CH_2Cl_2/MeOH (1 mL/1 mL)中之溶液添加二噁烷中之4M HCl (2 mL)。然後在室溫下將反應混合物攪拌6 h。然後部分濃縮混合物。然後用H_2O稀釋混合物。然後藉由$NaHCO_3$使混合物呈鹼性(pH約8)。然後用EtOAc萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，且濃縮以提供標題化合物。^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J'*=3 Hz, *J''*=7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 7H), 0.96 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)。

中間體3-1：

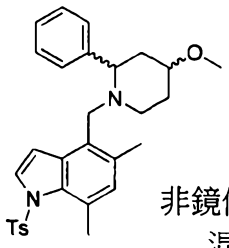
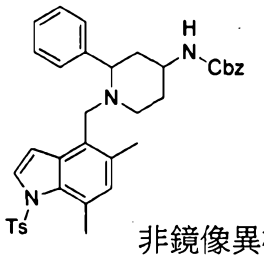
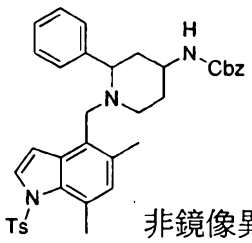
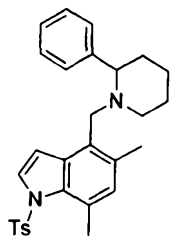
(±)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體混合物)

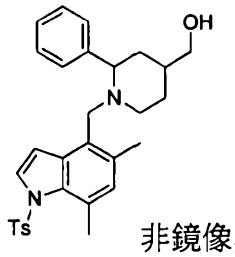
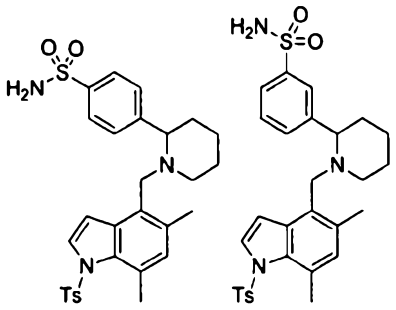
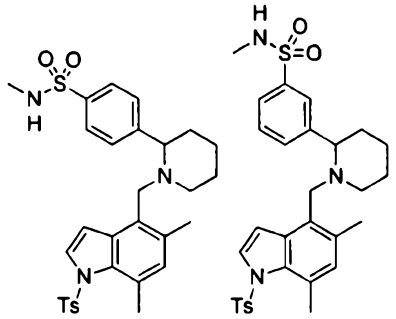
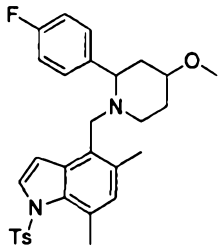


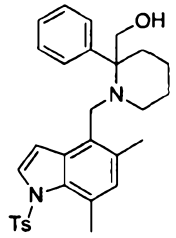
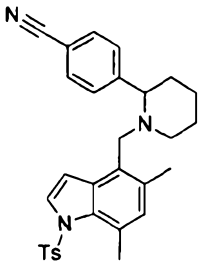
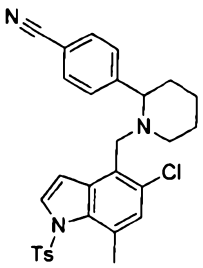
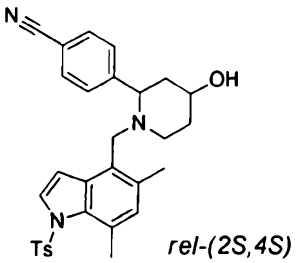
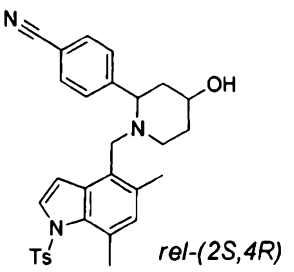
非鏡像異構體混合物

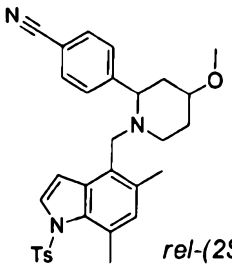
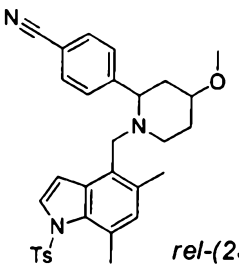
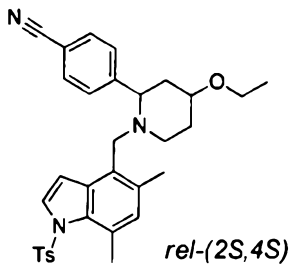
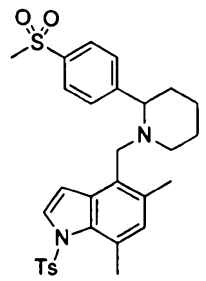
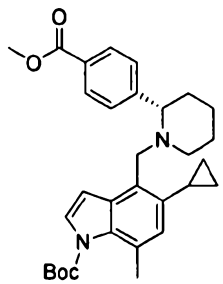
向(±)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體混合物) (**中間體2-1**) (154 mg, 0.72 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (350 mg, 2.53 mmol)。然後將混合物攪拌10 min。然後向混合物添加4-(氯甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(**中間體1-6**) (170 mg, 0.489 mmol)。然後在80℃下將混合物攪拌1 h。將反應混合物冷卻至室溫，且然後傾倒至H_2O中。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用H_2O (兩次)及鹽水洗滌有機相，經K_2CO_3乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc =75/25)純化所得殘餘物，以提供呈非鏡像異構體混合物形式之標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 489.4(M+H)。

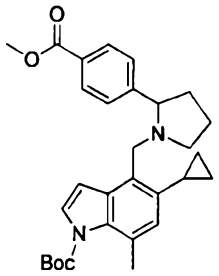
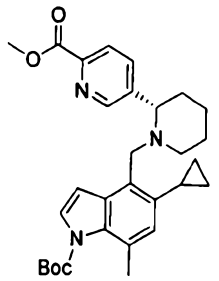
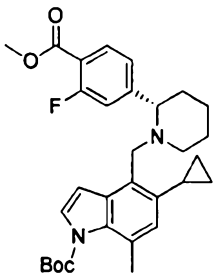
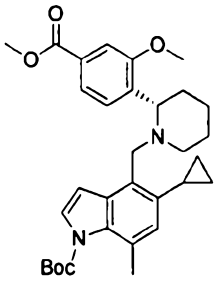
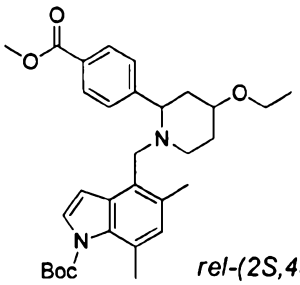
以下中間體係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製

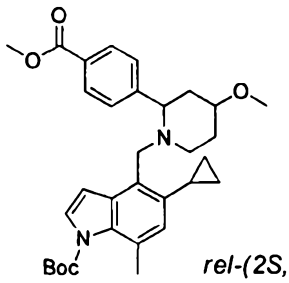
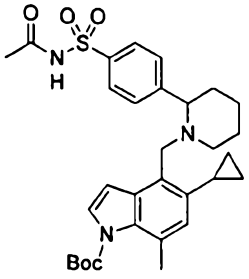
中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
3-2-1	 非鏡像異構體混合物	(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體混合物) **中間體1-6**及 **中間體2-2**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-2	 非鏡像異構體-1	(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1) **中間體1-6**及 **中間體2-5**	(ESI+) 622.6 (M+H)
3-2-3	 非鏡像異構體-2	(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-2) **中間體1-6**及 **中間體2-6**	(ESI+) 622.6 (M+H)
3-2-4		(±)-5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚 **中間體1-6**及 2-苯基哌啶	(ESI+) 473.2 (M+H)
3-2-5	 非鏡像異構體-1	(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-1) **中間體1-6**及 **中間體2-7**	(ESI+) 503.5 (M+H)

3-2-6	 非鏡像異構體-2	(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-2) **中間體1-6**及 **中間體2-8**	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-7	 (位向異構體混合物)	(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺 及 (±)-3-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺(位向異構體之混合物) **中間體1-6**及 **中間體2-9**	(ESI+) 552.4(M+H)
3-2-8	 (位向異構體混合物)	(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺 及 (±)-3-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺 **中間體1-6**及 **中間體2-10**	(ESI+) 566.6 (M+H)
3-2-9		(±)-4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚 **中間體1-6**及 **中間體2-11**	(ESI+) 521.5 (M+H)

3-2-10		(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇 **中間體1-6**及 (2-苯基哌啶-2-基)甲醇 (CAS：161499-35-0)	(ESI+) 503.3 (M+H)
3-2-11		(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 4-(哌啶-2-基)苯甲腈HCl (CAS：1203685-85-1)	(ESI+) 498.5 (M+H)
3-2-12		(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-9**及 4-(哌啶-2-基)苯甲腈HCl	(ESI+) 518.4, 520.4 (M+H)
3-2-13	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 **中間體2-15-1**	(ESI+) 514.5 (M+H)
3-2-14	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 **中間體2-15-2**	(ESI+) 514.5 (M+H)

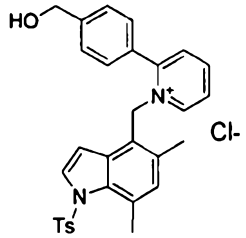
3-2-15	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 **中間體2-15-3**	(ESI+) 528.5(M+H)
3-2-16	 *rel-(2S,4R)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 **中間體2-15-4**	(ESI+) 528.5 (M+H)
3-2-17	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲腈 **中間體1-6**及 **中間體2-15-5**	(ESI+) 542.5 (M+H)
3-2-18		(±)-5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚 **中間體1-6**及 **中間體2-19**	(ESI+) 551.5(M+H)
3-2-19		(*S*)-5-環丙基-4-((4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及 (*S*)-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯HCl (CAS：1391547-09-3)	(ESI+) 503.5 (M+H)
3-2-20		(±)-5-環丙基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡咯啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯	(ESI+) 489.5(M+H)

		**中間體1-8**及 4-(吡咯啶-2-基)苯甲酸甲酯 (CAS：908334-13-4)	
3-2-21		(*S*)-5-環丙基-4-((2-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及 (*S*)-5-(2-哌啶基)吡啶-2-甲酸甲酯 (CAS：1213606-12-2)	(ESI+) 504.5 (M+H)
3-2-22		(*S*)-5-環丙基-4-((2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及(*S*)-2-氟-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (CAS：1336571-41-5)	(ESI+) 521.5 (M+H)
3-2-23		(*S*)-5-環丙基-4-((2-(2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及 (*S*)-6-(-2-哌啶基)吡啶-3-甲酸甲酯 (CAS：1269996-93-1)	(ESI+) 533.5 (M+H)
3-2-24	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-7**及 **中間體2-13b**	(ESI+) 521.6 (M+H)

3-2-25	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-環丙基-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及 **中間體2-12**	(ESI+) 533.6 (M+H)
3-2-26	 經分離之單一位向異構體	(±)-4-((2-(4-(*N*-乙醯基胺磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-8**及 **中間體2-26**	(ESI+) 566.3 (M+H)

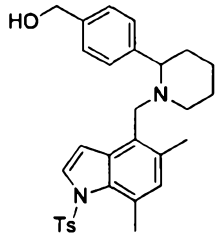
中間體3-3：

中間體3-3-A：氯化1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-(4-(羥基甲基)苯基)吡啶-1-鎓鹽



向(4-(吡啶-2-基)苯基)甲醇(CAS：98061-39-3, 70 mg, 0.378 mmol)於CH_3CN (0.5 mL)中之溶液添加4-(氯甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(**中間體1-6**) (100 mg, 0.287 mmol)。然後在70℃下將混合物攪拌23 h。濃縮反應混合物以獲得標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 497.5$(M)^+$。

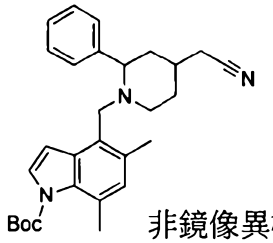
中間體3-3：(±)-(4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇



在室溫下在H_2氣氛下將氯化1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-(4-(羥基甲基)苯基)-吡啶-1-鎓鹽(**中間體3-3-A**)及PtO_2 (20 mg, 0.088 mmol)於MeOH (2 mL)中之混合物攪拌約4 h。將H_2氣更換為N_2。然後經由矽藻土®塞過濾來移除觸媒，用MeOH沖洗。然後濃縮濾液，藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 4/1至1/1)純化，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 503.5(M+H)。

中間體4-1：

(±)-4-((4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)

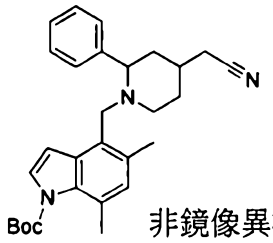


非鏡像異構體-1

向(±)-2-(2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-1) (**中間體2-3**, (46.7 mg, 0.233 mmol)及$Ti(OiPr)_4$ (1 mL, 3.38 mmol)之混合物添加4-甲醯基-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-5**) (55 mg, 0.201 mmol)。然後在90℃下將混合物攪拌1 h。將反應混合物冷卻至室溫，且然後用CH_2Cl_2(約2 mL)稀釋。然後在0℃下將混合物逐滴傾倒至$NaBH_4$ (500 mg, 13.22 mmol)於MeOH (20 mL)中之懸浮液中。然後在室溫下將混合物攪拌1 h。然後用CH_2Cl_2稀釋混合物，且添加矽藻土®及H_2O。經由矽藻土®塞過濾混合物，用CH_2Cl_2沖洗。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供未經任何純化之標題化合物，MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H)。

中間體4-2：

(±)-4-((4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2)

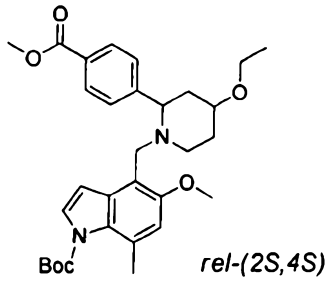


非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**中間體4-2**之製備類似之方式自(±)-2-(2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-2) (**中間體2-4**)及4-甲醯基-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-5**)合成。MS (ESI+) *m/z* 458.5 (M+H)。

中間體4-3：

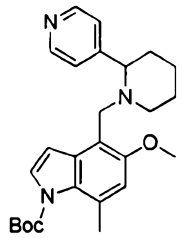
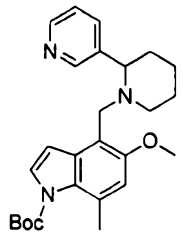
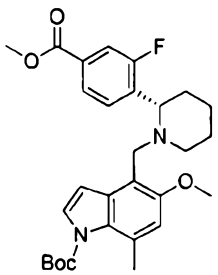
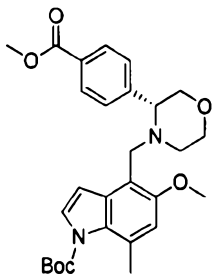
(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯

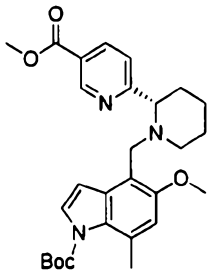
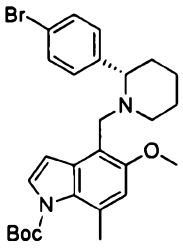
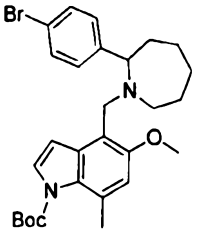
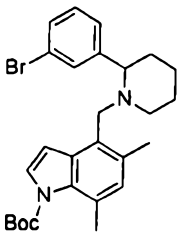
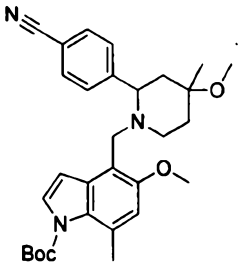


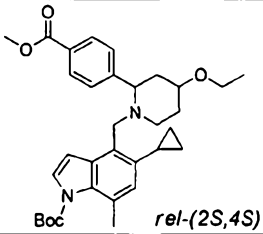
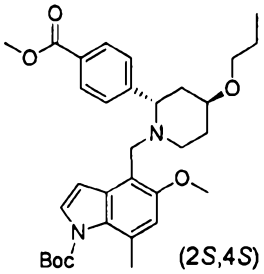
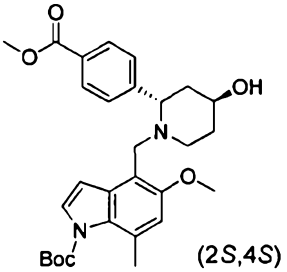
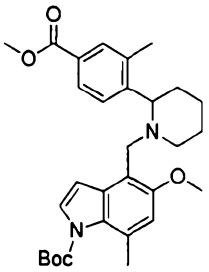
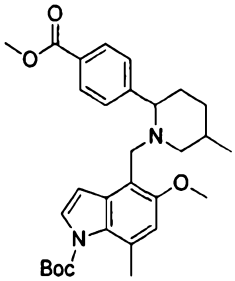
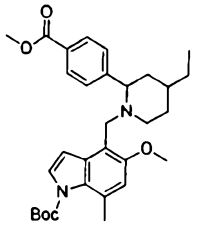
rel-(2S,4S)

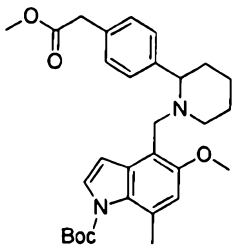
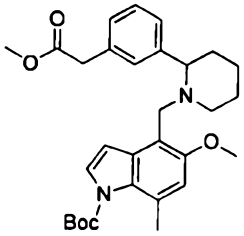
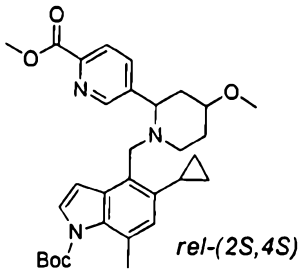
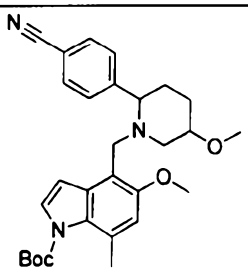
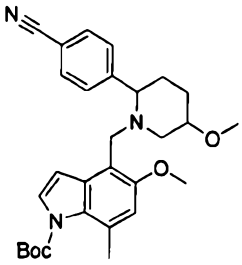
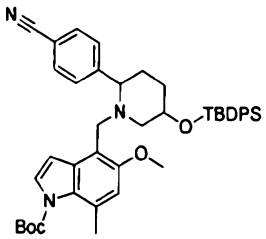
向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1.5 g, 5.18 mmol)及(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-13b**) (1.185 g, 4.5 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液添加$NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌20 h。然後用EtOAc稀釋反應混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (ESI+) *m/z* 537.4(M+1)。

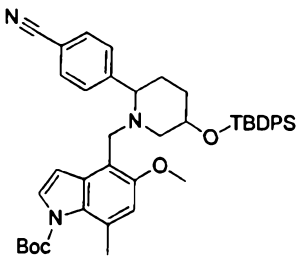
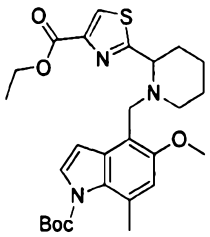
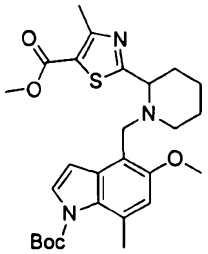
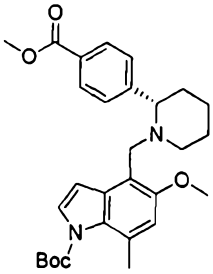
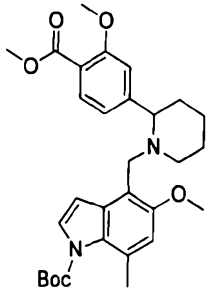
以下中間體係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製備。

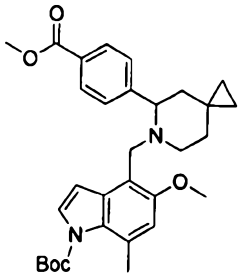
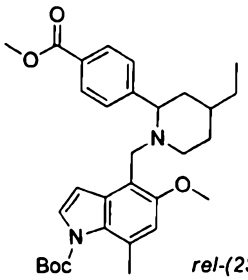
中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
4-4-1		(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (±)-2-(4-吡啶基)哌啶 (CAS：143924-51-0)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-2		(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (±)-2-(3-吡啶基)哌啶 (CAS：13078-04-1)	(APCI) 436.1 (M+H)
4-4-3		(*S*)-4-((2-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (*S*)-4-((2-哌啶基))-3-氟苯甲酸甲酯 (CAS：1213320-08-1)	(APCI) 511.2 (M+H)
4-4-4		(*R*)-5-甲氧基-4-((3-(4-(甲氧基羰基)苯基)嗎啉基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (*R*)-4-(嗎啉-3-基)苯甲酸甲酯 (CAS：1213450-66-8)	(ESI+) 495.2(M+H)
4-4-5		(*S*)-5-甲氧基-4-((2-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-	(ESI+) 495.2(

		甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (*S*)-6-(2-哌啶基)吡啶-3-甲酸甲酯(CAS：1269996-93-1)	M+H)
4-4-6		(*S*)-4-((2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (*S*)-2-(4-溴苯基)哌啶	(APCI+) 513.2, 515.1(M+H)
4-4-7		(±)-4-((2-(4-溴苯基)氮雜環庚-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 2-(4-溴苯基)氮雜環庚烷 (CAS：383129-24-6)	(APCI+) 527.2(M+H)
4-4-8		(±)-4-((2-(3-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 2-(3-溴苯基)哌啶 (CAS：383128-74-3)	(APCI+) 497.0(M+H
4-4-9	 非鏡像異構體-1	(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(單一非鏡像異構體) **中間體1-3**及 **中間體2-14**	MS (ESI+) *m/z* 504.2(M+H)
4-4-10		(±)-5-環丙基-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯	(ESI+) 547.3 (M+H)

	 rel-(2S,4S)	**中間體1-2**及 **中間體2-13b**	
4-4-11	 (2S,4S)	5-甲氧基-4-((2*S*,4*S*)-(2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-丙氧基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-15-6**	(ESI+) 551.4 (M+H)
4-4-12	 (2S,4S)	4-((2*S*,4*S*)-(4-羥基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-15-7**	(ESI+) 509.4(M+H)
4-4-13		(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-18-1**	(APCI +) 507.2(M+H)
4-4-14	 單一非鏡像異構體	(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(單一非鏡像異構體) **中間體1-3**及 **中間體2-18-2**	(APCI +) 507.4 (M+H)
4-4-15	 rel-(2S,4R)	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-4-乙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-18-3**	(ESI+) 521.4 (M+H)

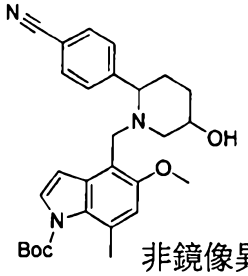
4-4-16		(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-18-4**	(APCI+) 507.3 (M+1)
4-4-17		(±)-5-甲氧基-4-((2-(3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-18-5**	(APCI+) 507.2 (M+1)
4-4-18	 *rel-(2S,4S)*	(±)-5-環丙基-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-2**及 **中間體2-23-1**	(ESI+) 534.3 (M+1)
4-4-19	 非鏡像異構體-1	(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-5-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) **中間體1-3**及 **中間體2-21**	(ESI+) 490.4 (M+H)
4-4-20	 非鏡像異構體-2	(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-5-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) **中間體1-3**及 **中間體2-23-4**	(ESI+) 490.0 (M+H)
4-4-21	 非鏡像異構體-1	(±)-4-((5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) **中間體1-3**及 **中間體2-23-2**	(ESI+) 714.4 (M+H)

4-4-22	 非鏡像異構體-2	(±)-4-((5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) **中間體1-3**及 **中間體2-23-3**	(ESI+) 714.4 (M+H)
4-4-23		(±)-2-(1-((1-(第三丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸乙酯 **中間體1-3**及 **中間體2-24**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-24		(±)-2-(1-((1-(第三丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸甲酯 **中間體1-3**及 **中間體2-25**	(ESI+) 514.1 (M+H)
4-4-25		(*S*)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 (*S*)-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (CAS：1213455-84-5)	(ESI+) 493.5 (M+H)
4-4-26		(±)-5-甲氧基-4-((2-(3-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-17**	(ESI+) 523.3 (M+1)
4-4-27		(±)-5-甲氧基-4-((5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯	(APCI+) 519.1

		**中間體1-3**及 **中間體2-27**	(M+1)
4-4-28	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-28**	(APCI+) 521.1 (M+1)

中間體4-5：

(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-5-羥基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1)

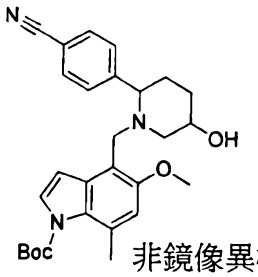


非鏡像異構體-1

標題化合物係以與**中間體2-12-E**之製備類似之方式自(±)-4-((5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體4-4-21**) (非鏡像異構體-1)合成。MS (ESI+) *m/z* 476.4 (M+H)。

中間體4-6：

(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-5-羥基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2)

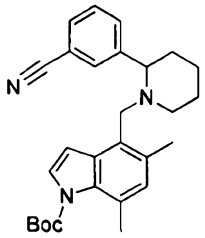


非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**中間體2-12-E**之製備類似之方式自(±)-4-((5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2-(4-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體4-4-22** (非鏡像異構體-2)合成。MS (ESI+) *m/z* 476.3 (M+H)。

中間體4-7：

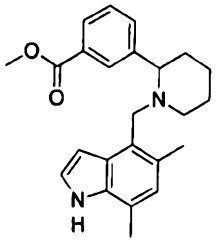
(±)-4-((2-(3-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



向(±)-4-((2-(3-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-4-8**) (200 mg, 0.402 mmol)及氰化鋅(10.16 mg, 0.087 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液添加$Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0.043 mmol)。然後在80℃下將混合物攪拌6 h，且然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用H_2O(兩次)及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (APCI+) *m/z* 444.1(M+H)。

中間體4-8：

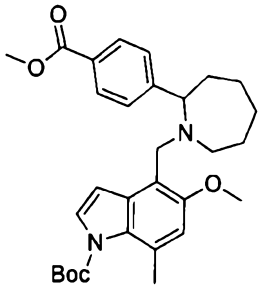
(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



向(±)-4-((2-(3-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-4-8**) (580 mg, 1.166 mmol)、Et_3N (1 mL, 7.21 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (52.4 mg, 0.233 mmol)於DMSO (18 mL)/MeOH (18 mL)中之溶液添加1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(192 mg, 0.466 mmol)。然後在80℃下在一氧化碳氣氛(100 psi)下將混合物攪拌約16 h。用EtOAc稀釋反應混合物。然後相繼用H_2O (兩次)及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (APCI+) *m/z* 377.1(M+H)。

中間體4-9：

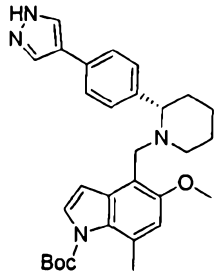
(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)氮雜環庚-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



標題化合物係以與**中間體4-8**之製備類似之方式自(±)-4-((2-(4-溴苯基)氮雜環庚-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-4-7**)合成。MS (APCI+) *m/z* 507.2 (M+1)

中間體4-10：

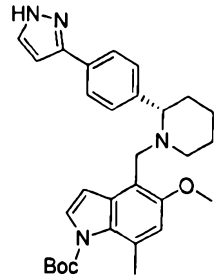
(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



向(*S*)-4-((2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-4-6**)(153 mg, 0.298 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(89 mg, 0.46 mmol)及K_2CO_3 (124 mg, 0.9 mmol)於二噁烷(8 mL)/H_2O (2 mL)中之懸浮液添加$Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol)。然後在90℃下將混合物攪拌約16 h。然後將反應混合物冷卻至室溫，且然後用EtOAc稀釋。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至1/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 501.3(M+H)。

中間體4-11：

(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯

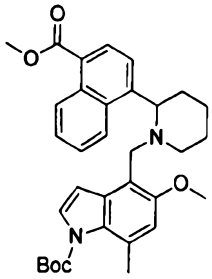


標題化合物係以與**中間體4-10**之製備類似之方式自(*S*)-4-((2-(4-溴苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-4-6**)及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑合成。MS (ESI+) *m/z* 501.3 (M+H)。

中間體4-12：

(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)萘-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-

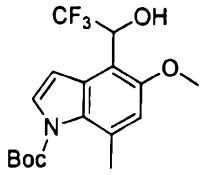
1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



在室溫下向4-(羥基甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-10**) (50 mg, 0.172 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液添加三聚氰氯(63 mg, 0.344 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌2 h，且然後用H_2O驟冷。然後用EtOAc萃取混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且然後濃縮。將所得殘餘物溶解於DMF (3 mL)中。向DMF溶液添加(±)-4-(哌啶-2-基)-1-萘酸甲酯HCl鹽(**中間體2-18-6**) (79 mg, 0.26 mmol)及*i*Pr_2NEt (0.13 mL, 0.777 mmol)，然後添加碘化鉀(21.6 mg, 0.13 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌4天。然後用EtOAc稀釋反應混合物。相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至8/2)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (APCI+) *m/z* 543.2(M+H)。

中間體4-13及中間體4-14：

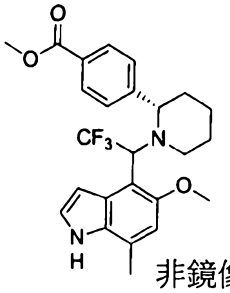
中間體4-13-A：(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



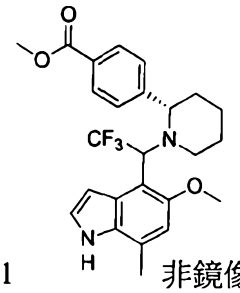
在-20℃下向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1.34 g, 4.6 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(900 mg, 4.88 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加TBAF (1M於THF中，92 μL,

0.09 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌2 h，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至8/2)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.46 (m, 1H), 4.63 (br. d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

中間體4-13：4-(2*S*)-(1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(非鏡像異構體-1)；及**中間體4-14：4-(2*S*)-(1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯**(非鏡像異構體-2)：



非鏡像異構體-1



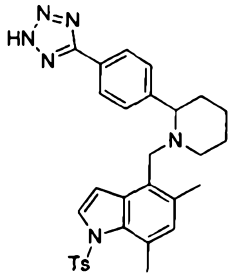
非鏡像異構體-2

在0℃下向(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-13-A**)(350 mg, 0.974 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液添加Et_3N (162 μL, 1.169 mmol)，然後添加MsCl (91 μL, 1.169 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌16 h。然後用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。向所得殘餘物於CH_3CN (5 mL)中之溶液添加Et_3N (1 mL, 7.21 mmol)，然後添加(*S*)-4-(哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(125 mg, 0.487 mmol)。然後在130℃下在密封管中將混合物攪拌16 h。然後濃縮反應混合物。藉由RP-HPLC (固定相：Xbridge™C-18；流動相：H_2O中之0.05% TFA/CH_3CN；梯度：5%至90% B，40 min)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供5-甲氧基-7-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-((*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)乙基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1, t_r = 23.8 min) (**中間體4-13**)，MS (APCI-) *m/z*

459.16 (M-H)；及5-甲氧基-7-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-((*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)乙基)-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2, t_r = 26.1 min) (**中間體4-14**)，MS (APCI-) *m/z* 459.15 (M-H)。

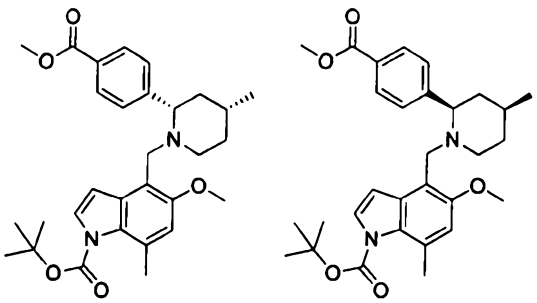
中間體4-15：

(±)-4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚



在110℃下將(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-11**)(80 mg, 0.161 mmol)、疊氮化鈉(15.68 mg, 0.241 mmol)及三乙胺鹽酸鹽(33.2 mg, 0.241 mmol)於氯苯(2 mL)中之混合物攪拌1 hr，且然後在130℃下攪拌5 hr。在室溫下向混合物添加額外量之疊氮化鈉(29 mg)及三乙胺鹽酸鹽(63 mg)。然後在130℃下將混合物攪拌3 hr，且然後冷卻至室溫。然後用H_2O稀釋混合物，且然後用1 mL AcOH酸化。然後用EtOAc將混合物萃取三次。然後經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且然後濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(EtOAc中之5% MeOH) = 1/0至0/1]純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 541.5(M+H)。

中間體5-1：



中間體5-1a：(±)-5-甲氧基-4-((*rel*-(2*S*,4*R*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯

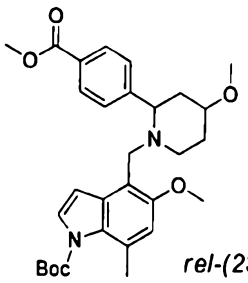
向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1.8 g, 6.22 mmol)及(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-16**) (1.2 g, 5.14 mmol)於DCE (15 mL)中之溶液添加$NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌14 h。用EtOAc稀釋反應混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 91/1)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。(ESI+) *m/z* 507.1(M+H)。

中間體5-1b：5-甲氧基-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯及5-甲氧基-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯：

藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® IA管柱與CO_2中之20% *i*PrOH解析**中間體5-1a**之鏡像異構體，以獲得5-甲氧基-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(峰-1, t_r = 4.1 min)及5-甲氧基-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(峰-2, t_r = 5.8 min)。

中間體5-2：

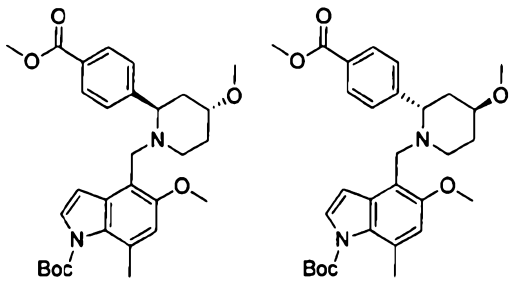
中間體5-2a：(±)-5-甲氧基-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯



rel-(2S,4S)

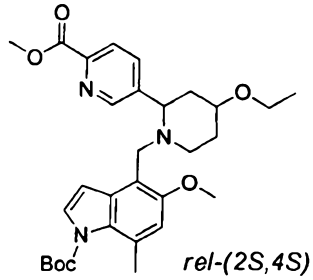
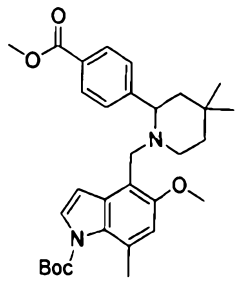
向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (120 mg, 0.415 mmol)及(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-12**) (100 mg, 0.401 mmol)於DCE (2 mL)中之溶液添加$NaB(OAc)_3H$ (400 mg, 1.887 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌17 h。然後用CH_2Cl_2稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由胺基丙基官能化矽膠上之急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 94/6)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 523.4(M+H)。

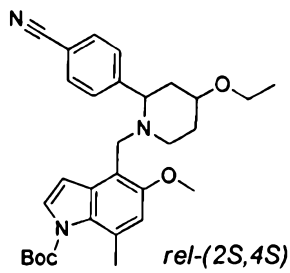
中間體5-2b：5-甲氧基-4-((2*R*,4*R*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯；及**5-甲氧基-4-((2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯**：



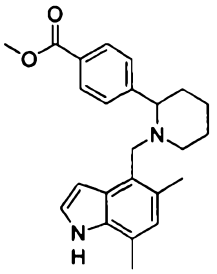
藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® AD-H管柱與CO_2中之15% (MeOH中之5 mM NH_4OH)解析**中間體5-2a**之鏡像異構體，以提供5-甲氧基-4-((2*R*,4*R*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(峰-1, t_r = 2.8 min)及5-甲氧基-4-((2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(峰-2, t_r = 5.5 min)。

以下化合物係藉由與上文所闡述類似之方法自適宜起始材料製備：

中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
	用於鏡像異構體分離之條件		
5-3-1a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-20**	ESI+ 538.0 (M+H)
5-3-1b	藉由對掌性SFC使用(R, R)Whelk-O®1管柱與CO_2中之40% MeOH解析**中間體5-3-1a**之鏡像異構體，以提供4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=4.9min)及4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-2-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=6.0 min)。		
5-3-2a		(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-22**	ESI+ 521.3 (M+H)
5-3-2b	藉由對掌性SFC使用對掌性PAK®AD管柱與CO_2中之20% (MeOH中之5 mM NH_4OH)解析**中間體5-3-2a**之鏡像異構體，以提供5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=2.4min)及5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=4.4min)。		

5-3-3a		(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯 **中間體1-3**及 **中間體2-13b**	ESI+ 504.5 (M+H)
5-3-3b	藉由對掌性SFC使用對掌性PAK®AD-H管柱與CO_2中之20% (MeOH中之10 mM NH_4OH)解析**中間體5-3-3a**之鏡像異構體，以提供4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=1.7min)及4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=3.4min)。		

中間體6-1：



中間體6-1a：(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯

在130℃下在微波輻照下將(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-11**) (550 mg, 1.105 mmol)及KOH (500 mg, 8.91 mmol)於EtOH (8 mL)中之混合物攪拌2.5 hr。藉由飽和檸檬酸水溶液來酸化反應混合物。然後用CH_2Cl_2/TFE (約9/1)將混合物萃取兩次。然後經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。將所得殘餘物溶解於甲苯/MeOH (50 mL/15 mL)中。在0℃下向混合物添加三甲基矽基重氮甲烷Et_2O (2M, 5 ml, 10 mmol)。在0℃下將混合物攪拌1.5 h。然後用乙酸驟冷反應物。然後用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液(兩次)、H_2O及鹽水洗滌混合

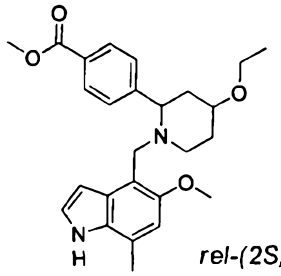
物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且然後濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/EtOAc = 76/24)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 377.5(M+H)。

中間體6-1b：

藉由對掌性SFC使用對掌性CEL® OJ-H管柱與CO_2中之30% (MeOH中之0.2% DEA)解析(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體6-1a**)之鏡像異構體，以獲得4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1) (峰-1, t_r = 2.6 min)及4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2) (峰-2, t_r = 4.1 min)。

中間體6-2：

中間體6-2a：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯

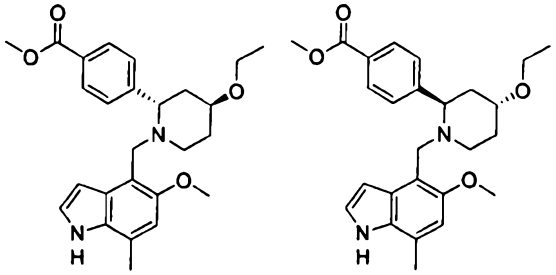


rel-(2S,4S)

在回流條件下將(±)-4-((*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-3**) (310 mg, 0.578 mmol)於MeOH (15 mL)中之混合物及K_2CO_3 (639 mg, 4.62 mmol)攪拌3 h，且然後濃縮。然後用飽和檸檬酸水溶液稀釋所得殘餘物。然後用EtOAc將混合物萃取三次。然後經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，且然後濃縮。向甲苯(15 mL)及MeOH (5 mL)中之所得殘餘物逐滴添加三甲基矽基重氮甲烷(2M於Et_2O中，2 mL, 2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌0.25 h。然後在0℃下用AcOH驟冷反應物。用5% $NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物。然後用

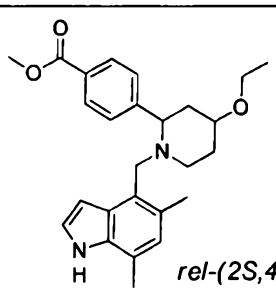
EtOAc將混合物萃取三次。濃縮合併之有機層。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 1/0至1/7)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 437.5(M+H)。

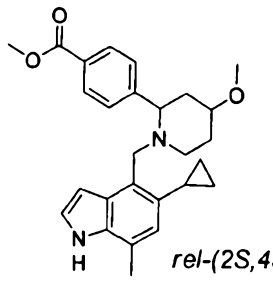
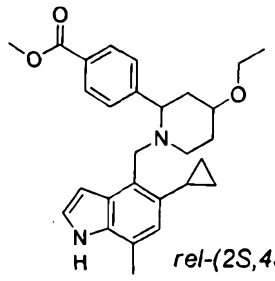
中間體6-2b：4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯及4-((2*R*,4*R*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® AD-H管柱與CO_2中之35% (*i*PrOH中之5 mM NH_4OH)解析(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體6-2a**)之鏡像異構體，以提供4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(峰-1, t_r = 1.9 min)及4-((2*R*,4*R*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(峰-2, t_r = 3.4 min)。

以下化合物係藉由與以上實例中所闡述類似之方法自適宜中間體製備：

中間體	結構	化學名稱 起始材料	MS (*m/z*)
	用於鏡像異構體分離之條件		
6-2-2a	 *rel-(2S,4S)*	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 **中間體3-2-24**	ESI+ 421.8 (M+H)

<table>
<tr><td>6-2-2b</td><td colspan="3">藉由對掌性SFC使用對掌性PAK®AD-H管柱與CO_2中之40% (iPrOH中之5 mM NH_4OH)解析(±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯之鏡像異構體，以提供4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=1.7 min)及4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=4.4 min)。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">6-2-3a</td><td rowspan="2"> 
rel-(2S,4S)</td><td>(±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯</td><td rowspan="2">ESI+
433.4
(M+H)</td></tr>
<tr><td>中間體3-2-25</td></tr>
<tr><td>6-2-3b</td><td colspan="3">藉由對掌性SFC使用對掌性CEL®OJ-H管柱與CO_2中之30% (MeOH中之5 mM NH_4OH)解析(±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯之鏡像異構體，以獲得4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=2.0 min)及4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=4.3 min)。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">6-2-4a</td><td rowspan="2"> 
rel-(2S,4S)</td><td>(±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯</td><td rowspan="2">ESI+
447.5
(M+H)</td></tr>
<tr><td>中間體4-4-10</td></tr>
<tr><td>6-2-4b</td><td colspan="3">藉由對掌性SFC使用對掌性PAK®AD-H管柱與CO_2中之40% (iPrOH中之5 mM NH_4OH)解析(±)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯之鏡像異構體，以獲得4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1)(峰-1, t_r=1.3 min)及4-(rel-(2S,4S)-1-((5-環丙基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2)(峰-2, t_r=2.9 min)。</td></tr>
</table>

實例-1：

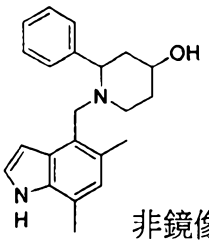
(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

在100℃下在微波輻照下將(±)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體混合物) (**中間體3-1**) (200 mg, 0.409 mmol)、KOH (100 mg, 1.782 mmol)及異戊胺(200 μL, 1.721 mmol)於EtOH (5 mL)中之混合物攪拌1 hr。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物。經由矽膠塞過濾混合物，用CH_2Cl_2/MeOH之混合物(約6/1)沖洗。濃縮濾液。藉由矽膠急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH = 93/7至85/15)純化所得殘餘物，以按各別溶析順序提供(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-1) (**實例-1**)及非鏡像異構體-2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (br. s., 1H), 7.53 (d, *J*=7.33 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J*=7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.80, 3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, *J*=2.02,3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.59 - 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 1H)；$C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為335.2123，觀測值為335.2119。

實例-2：



非鏡像異構體-2

實例-2a：(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2)

標題化合物在**實例-1**之製備中分離為非鏡像異構體-2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 - 6.63 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 3.66 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.53 (br. d, *J*=8.80 Hz, 1H), 3.23 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.31 - 2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 2H)；$C_{22}H_{27}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為335.2123，觀測值為335.2123。

實例-2b：(+)及(-)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2)。

藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® AD-H管柱與CO_2中之30% (MeOH中之10 mM NH_4OH)解析(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2) (**實例-2a**)之鏡像異構體，以按各別順序提供(+)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2) (峰-1, t_r = 1.6 min)及(-)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2) (峰-2, t_r = 3.0 min)。

實例-3：

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

標題化合物係藉由與**實例-1**之製備類似之方式自(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體混合物)(**中間體3-2-1**)合成。藉由矽膠急驟管柱層析[庚烷/(EtOAc中之10% MeOH) = 77/23]分離非鏡像異構體，以按各別溶析順序提供**實例-3** (非鏡像異構體-1)及非鏡像異構體-2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.20 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J*=7.20, 7.80 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 3.62 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 4H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 2.64 (td, *J*=3.54, 11.87 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.55 (dd, *J*=11.40, 12.13 Hz, 1H), 1.14 - 1.25 (m, 1H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為349.2280，觀測值為349.2278。

實例-4：



非鏡像異構體-2

實例-4a：(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2)

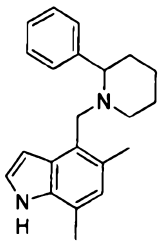
標題化合物在**實例-3**之製備中分離為非鏡像異構體-2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.08 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.33 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.33, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (dd, *J*=2.02,3.03 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.45 -

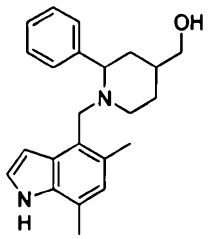
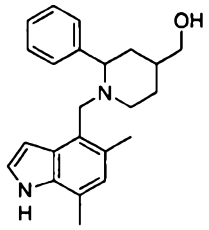
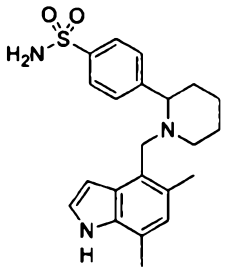
3.50 (m, 1H), 3.41 (dd, *J*=3.41,11.24 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.31 (m, 4H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.45 - 1.54 (m, 1H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為349.2280，觀測值為349.2276。

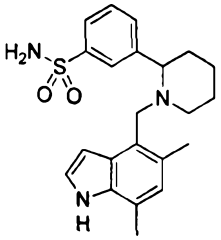
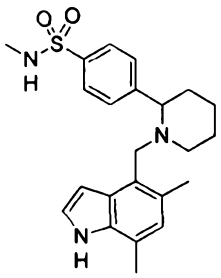
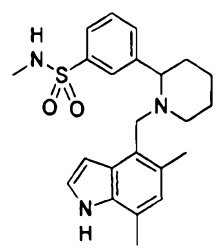
實例-4b：(+)及(-)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2)

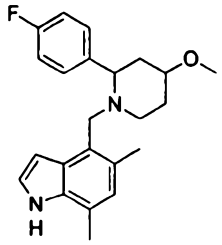
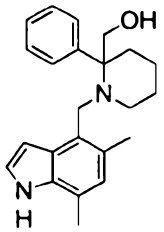
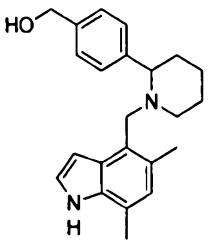
藉由對掌性SFC使用對掌性PAK® IB管柱與CO_2中之30% (*i*PrOH中之10 mM NH_4OH)解析(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2) (**實例-4a**)之鏡像異構體，以按各別溶析順序提供(+)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2) (峰-1, t_r = 3.1 min)及(-)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2)(峰-2, t_r = 4.3 min)。

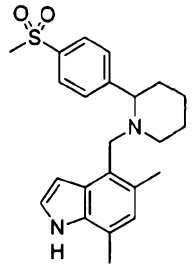
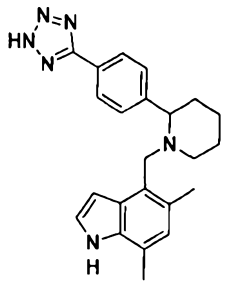
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

實例	**化學名稱**	
	化學結構	起始材料
		NMR；HRMS
5-1	(±)-5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚	
		**中間體3-2-4**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.04(br.s., 1H), 7.53(d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.36(app.t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.26(app.t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.16(br.s., 1H), 6.74(s, 1H), 6.68(br.s., 1H), 3.72(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.15(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 2.72(d, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.94(t, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.65-1.79(m, 3H), 1.26-1.47(m, 3H)；$C_{22}H_{27}N_2$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為318.2096，觀測值為318.2105。

5-2	(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-1)	
	 非鏡像異構體-1	**中間體3-2-5** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.47-7.67(m, 5H), 7.25(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.12(br.s., 1H), 4.40(br.dd, *J*=2.90, 12.30 Hz, 1H), 4.23(d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.07(d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.39(d, *J*=6.32 Hz, 2H), 3.33-3.38(m, 1H), 3.18-3.29(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.05-2.13(m, 1H), 1.91-2.03(m, 4H), 1.77-1.89(m, 2H), 1.24-1.38(m, 1H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為349.2280，觀測值為349.2265。
5-3	(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-2)	
	 非鏡像異構體-2	**中間體3-2-6** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.49-7.63(m, 5H), 7.26(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.12(br.s., 1H), 4.46(dd, *J*=2.65, 13.26 Hz, 1H), 4.20(d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.10(d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.77(d, *J*=7.83 Hz, 2H), 3.15-3.29(m, 2H), 2.26-2.40(m, 4H), 1.95-2.14(m, 5H), 1.70-1.90(m, 2H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為349.2280，觀測值為349.2270。
5-4	(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺	
		**中間體3-2-7** (分離為單一位向異構體)^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.11(br.s., 1H), 7.91(d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.75(br.d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.22(dd, *J*=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.66-6.74(m, 1H), 4.84(br.s., 2H), 3.71(d, *J*=12.25 Hz, 1H), 3.26(d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.22(dd, *J*=2.91,10.74 Hz, 1H), 2.74-2.83(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.96-2.05(m, 1H), 1.64-1.85(m, 3H), 1.38-1.54(m, 2H), 1.37(d, *J*=4.55 Hz, 1H)；$C_{22}H_{28}N_3O_8S(M+H)^+$之HRMS計算值為

		398.1902，觀測值為398.1893。
5-5	(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺	
		**中間體3-2-7**
		(分離為單一位向異構體)^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 10.79(br.s., 1H), 8.21(s, 1H), 8.11(td, *J*=1.47, 7.80 Hz, 1H), 7.87(br.d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.77-7.82(m, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.34(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.65(m, 1H), 4.26-4.35(m, 2H), 3.54(br.d, *J*=11.40 Hz, 1H), 3.36-3.41(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.10-2.22(m, 5H), 1.76-2.02(m, 4H)；$C_{22}H_{28}N_3O_sS(M+H)^+$之HRMS計算值為398.1902，觀測值為398.1884。
5-6	(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺	
		**中間體3-2-8**
		(分離為單一位向異構體)^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 8.05(d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.86(d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.34(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.58-4.64(m, 1H), 4.34(d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.27(d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.33-3.42(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.08-2.21(m, 5H), 1.73-2.04(m, 4H)；$C_{23}H_{30}N_3O_2S(M+H)^+$之HRMS計算值為412.2059，觀測值為412.2048。
5-7	(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺	
		**中間體3-2-8**
		(分離為單一位向異構體)^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.80(br.s., 1H), 8.18(s, 1H), 8.00-8.06(m, 1H), 7.90(br.d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.83(app.t, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.31(dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.32-6.38(m, 1H), 4.59-4.66(m, 1H), 4.34(d, *J*=13.30 Hz, 1H), 4.28(d, *J*=13.30 Hz, 1H), 3.54(br.d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.35-3.42(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.11-2.20(m, 5H), 1.75-2.02(m, 4H)；$C_{23}H_{30}N_3O_2S(M+H)^+$之HRMS計算值為

		412.2059，觀測值為412.2048。
5-8	(±)-4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚	
		**中間體3-2-9**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.08(br.s., 1H), 7.44-7.57(m, 2H), 7.17(t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.07(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.62(dd, *J*=3.2,2.1 Hz, 1H), 3.68(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.19-3.26(m, 1H), 3.08-3.17(m, 2H), 2.74(dt, *J*=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.04-2.15(m, 1H), 1.98(td, *J*=12.3, 2.3 Hz, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.23-1.39(m, 1H)；$C_{23}H_{28}FN_2O(M+H)^+$之HRMS計算值為367.2186，觀測值為367.2174。
5-9	(±)-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇	
		**中間體3-2-10**
		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78(br.s., 1H), 7.71(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.31(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.15-7.24(m, 2H), 6.66-6.71(m, 1H), 6.64(s, 1H), 4.62(t, *J*=4.7 Hz, 1H), 3.90-4.07(m, 3H), 3.80-3.89(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.98-2.13(m, 1H), 1.71-1.85(m, 1H), 1.52-1.67(m, 2H), 1.41-1.51(m, 1H), 1.26-1.36(m, 1H), 1.05-1.20(m, 1H)
5-10	(±)-(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇	
		**中間體3-3**
		^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3CN) δ 9.45(br.s., 1H), 9.10(br.s., 1H), 7.71-7.89(m, 2H), 7.50(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.29(app.t, *J*=2.91 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.37-6.46(m, 1H), 4.64(s, 2H), 4.26-4.33(m, 1H), 4.24(d, *J*=13.50 Hz, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 3.34(d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.03-3.17(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30-2.39(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.96-2.05(m, 2H), 1.83-1.90(m, 1H), 1.71-1.79(m, 1H), 1.66(td, *J*=3.74, 13.23 Hz, 1H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計

		算值為349.2280，觀測值為349.2278。
5-11	(±)-5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚	
		**中間體3-2-18** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.12(br.s., 1H), 7.91(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.78(d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.22(dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.70(dd, *J*=2.27, 3.03 Hz, 1H), 3.70(d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.27(d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.20-3.24(m, 1H), 3.06(s, 3H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.96-2.05(m, 1H), 1.75-1.85(m, 2H), 1.64-1.75(m, 1H), 1.38-1.53(m, 3H)；$C_{23}H_{29}N_2O_2S(M+H)^+$之HRMS計算值為397.1950，觀測值為397.1936。
5-12	**(±)-4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚**	
		**中間體4-15** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 10.80(br.s., 1H), 8.28(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.86(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.32(dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.35-6.40(m, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.31-4.40(m, 2H), 3.55(br.d, *J*=12.50 Hz, 1H), 3.36-3.42(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.11-2.25(m, 5H), 1.77-2.04(m, 4H)；$C_{23}H_{27}N_6(M+H)^+$之HRMS計算值為387.2297，觀測值為387.2281。

實例-6：

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

在130℃下在微波輻照下將(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1)(**中間體3-2-2**) (100 mg, 0.161 mmol)及KOH (100 mg, 1.782 mmol)於

EtOH (5 mL)/H_2O (0.7 mL)中之混合物攪拌0.5 h。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物。經由矽膠塞過濾混合物，用CH_2Cl_2/MeOH之混合物(約6/1)沖洗。濃縮合併之有機層。藉由RP-HPLC (HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (br. d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J*=2.91,11.49 Hz, 1H), 3.30 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (td, *J*=3.92, 12.38 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J*=2.78, 12.51 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.48 - 1.56 (m, 1H)；$C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為334.2283，觀測值為334.2272。

實例-7：

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)



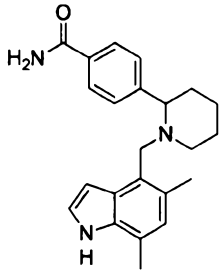
非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**實例-6**之製備類似之方式自(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體3-2-3**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (br. d, *J*=7.10 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J*=7.10, 8.10 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, *J*=3.15 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J*=2.65, 11.49 Hz, 1H), 3.13 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (dt, *J*=2.53, 12.25 Hz, 1H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H),

1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.41 (m, 1H)；$C_{22}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為334.2283，觀測值為334.2271。

實例-8：

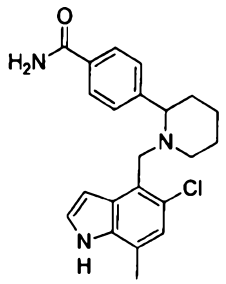
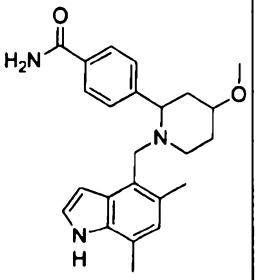
(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺



在100℃下在微波輻照下將(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-11**) (100 mg, 0.201 mmol)及KOH (100 mg, 1.782 mmol)於EtOH (2 mL)中之混合物攪拌1 hr。然後用AcOH將反應混合物酸化至pH= 約6。藉由RP-HPLC (HC-A)直接純化所得混合物，以提供(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺(**實例-8**)及相應羧酸。^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.81 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.60 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.68 - 6.73 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.45 - 1.62 (m, 2H)；$C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為362.2232，觀測值為362.2221。

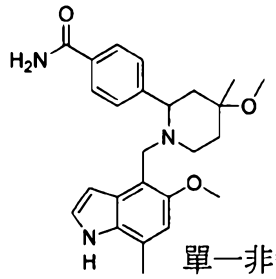
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

實例	化學名稱	
	化學結構	起始材料
		NMR及HRMS
9-1	(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺	

		**中間體3-2-12** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 11.20(br.s., 1H), 8.07(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.75(d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.41-7.46(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.44(br.s., 1H), 4.58(dd, *J*=4.55, 10.86 Hz, 1H), 4.37-4.46(m, 2H), 3.49-3.55(m, 1H), 3.38-3.46(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.07-2.24(m, 2H), 1.72-2.03(m, 4H)；$C_{22}H_{25}N_3OCl(M+H)^+$之HRMS計算值為382.1686，觀測值為382.1679。
9-2	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲醯胺	
	 *rel-(2S,4S)*	**中間體3-2-15** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3CN) δ 10.82(br.s., 1H), 8.10(br.d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.76(br.d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.32(br.s., 1H), 6.83(s, 1H), 6.36(br.s., 1H), 4.40(d, *J*=13.30 Hz, 1H), 4.27(d, *J*=13.30 Hz, 1H), 3.74(br.s., 1H), 3.54-3.65(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.36-3.42(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.27-2.35(m, 2H), 2.08-2.20(m, 4H), 1.88-1.99(m, 1H)；$C_{24}H_{30}N_3O_2(M+H)^+$之HRMS計算值為392.2338，觀測值為392.2328。

實例-10：

(±)-4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲醯胺(單一非鏡像異構體)

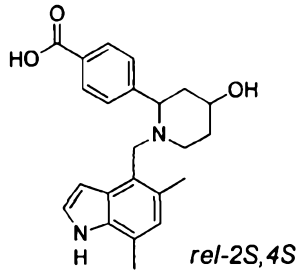

單一非鏡像異構體

在100℃下在微波輻照下將$Ba(OH)_2$ (97 mg, 0.347 mmol)及(±)-4-((2-(4-氰基苯基)-4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(單一非鏡像異構體) (**中間體4-4-9**) (35 mg,

0.069 mmol)於*i*PrOH/H_2O (2 mL/2 mL)中之混合物攪拌2 h。然後用AcOH酸化反應混合物直至pH為約7。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得混合物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 3H)；$C_{25}H_{31}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為422.2444，觀測值為422.2459。

實例-11

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸

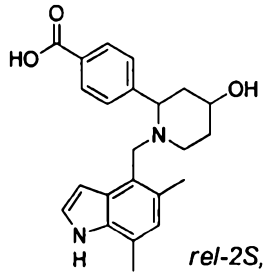


rel-2S,4S

在130℃下在微波輻照下將(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-13**) (144 mg, 0.28 mmol)、KOH (100 mg, 1.782 mmol)及異戊胺(100 μL, 0.860 mmol)於EtOH (2 mL)中之混合物攪拌2.5 hr。然後藉由AcOH將反應混合物酸化至pH為約6。藉由RP HPLC (HC-A)純化混合物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 8.02 (br. d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.72 - 4.79 (m, 1H), 4.15 - 4.21 (m, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 4H), 2.05 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.71 - 1.94 (m, 2H)；$C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為379.2022，觀測值為379.2012。

實例-12：

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸

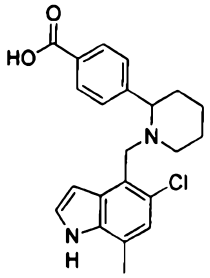


rel-2S,4R

標題化合物係以與**實例-11**之製備類似之方式自(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-14**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=7.60 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.53 (dd, *J*=2.65, 12.76 Hz, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 3H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 4H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 1.94 (br. s, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 1H)；$C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為379.2022，觀測值為379.2014。

實例-13：

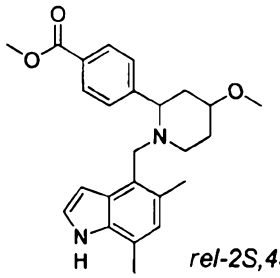
(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸



標題化合物係以與**實例-11**之製備類似之方式自(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-12**)合成。^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J*=4.80, 10.36 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 -

3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 1.69 - 2.02 (m, 4H)；$C_{22}H_{24}N_2O_2Cl$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為383.1526，觀測值為383.1525。

實例-14：



rel-2S,4S

實例-14a：(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯

在130℃下在微波輻照下將(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-15**) (320 mg, 0.606 mmol)、KOH (400 mg, 7.13 mmol)及異戊胺(0.5 mL, 4.30 mmol)於EtOH (5 mL)中之混合物攪拌2.5 hr。用H_2O稀釋反應混合物。然後藉由半飽和水溶液檸檬酸酸化混合物。然後用CH_2Cl_2/TFE(約9/1)將混合物萃取三次。然後經Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。將所得殘餘物溶解於甲苯(4 mL)/MeOH (1 mL)中。然後向混合物逐滴添加Et_2O中之三甲基矽基重氮甲烷(1 mL, 2 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌2 h。用AcOH驟冷反應物。然後用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液(兩次)、H_2O、鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 67/33)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J*=8.34 Hz, 2H), 7.65 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.17 (app. t, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=2.02,3.03 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 4H), 2.23 - 2.33

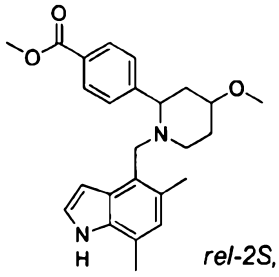
(m, 4H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H)；$C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為407.2335，觀測值為407.2326。

實例-14b：(+)及(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯

藉由對掌性SFC使用對掌性CEL® OJ-H管柱與CO_2中之30% (MeOH中之10 mM NH_4OH)解析(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯之鏡像異構體，以提供4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1) (峰-1, t_r = 2.4 min)及4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2) (峰-2, t_r = 3.4 min)。

實例-15：

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯



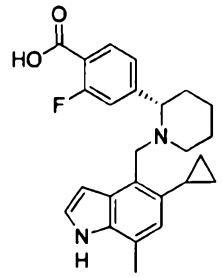
rel-2S,4R

標題化合物係以與**實例-14**之製備類似之方式自(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲腈(**中間體3-2-16**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.57 (br. d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.09 (app. t, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dd, *J*=2.02,3.03 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (d, *J*=12.25 Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 5H), 3.09 (d, *J*=12.25 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-

2.03 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 1H)；$C_{25}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為407.2335，觀測值為407.2334。

實例-16：

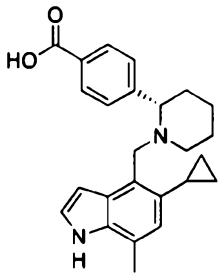
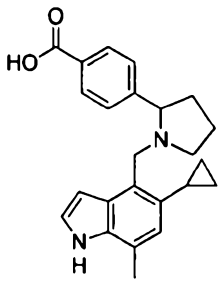
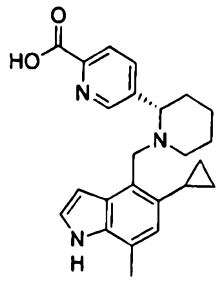
(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-2-氟苯甲酸

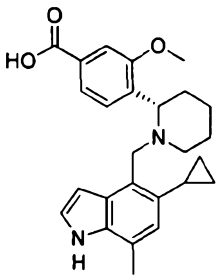
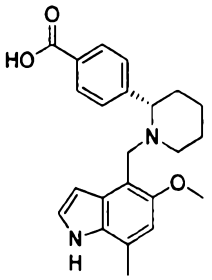
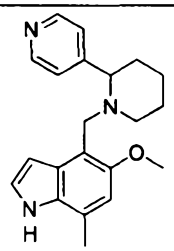


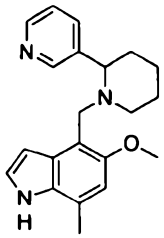
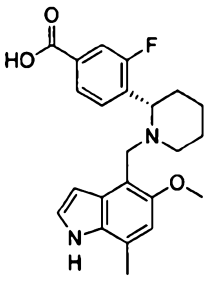
在70℃下將(*S*)-5-環丙基-4-((2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體3-2-22**) (370 mg, 0.711 mmol)及H_2O中之LiOH(2 mL, 2 mmol)於THF (1 mL)/MeOH (1 mL)中之混合物攪拌6.5 h。將反應混合物冷卻至室溫。然後用AcOH酸化混合物。然後部分濃縮混合物。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.77 (app. t, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, *J*=12.60 Hz, 1H), 4.09 - 4.37 (m, 2H), 3.41 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (br. s, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.62 - 1.79 (m, 3H), 0.91 (br. s., 1H), 0.76 (br. s., 1H), 0.49 (br. s., 1H), 0.21 (br. s., 1H)；$C_{25}H_{28}N_2O_2F$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為407.2135，觀測值為407.2124。

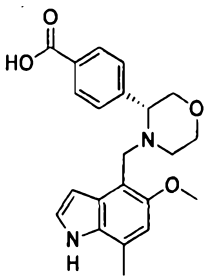
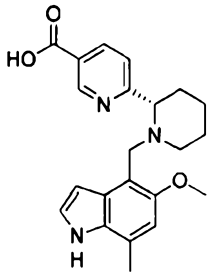
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

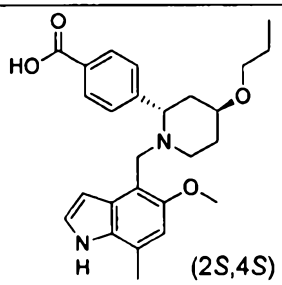
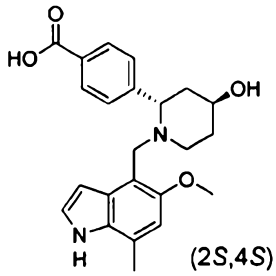
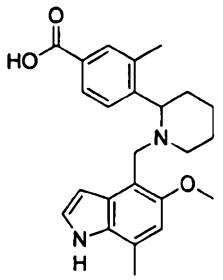
實例	化學名稱	
	化學結構	起始材料

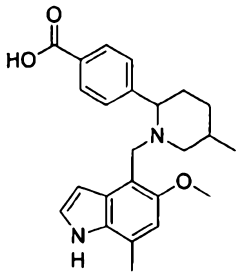
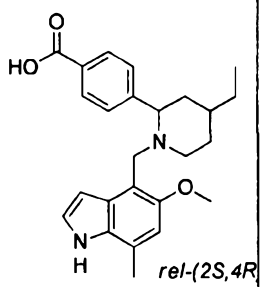
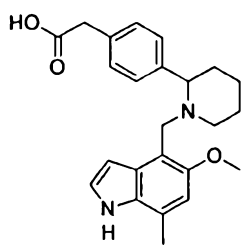
		NMR及MS
	(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
17-1		**中間體3-2-19** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78(br.d, *J*=8.00 Hz, 2H), 7.48(br.d, *J*=8.00 Hz, 2H), 7.18(d, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.20(br.d, *J*=2.90 Hz, 1H), 3.99-4.19(m, 1H), 3.55-3.85(m, 2H), 3.07(br.d, *J*=11.10 Hz, 1H), 2.66(br.s, 1H), 2.23(s, 3H), 1.79(br.s., 2H), 1.64-1.74(m, 1H), 1.47-1.63(m, 2H), 1.32-1.46(m, 2H), 0.59-0.72(m, 1H), 0.45-0.59(m, 1H), 0.07-0.21(m, 1H), 0.22-0.03(m, 1H)；$C_{25}H_{29}N_2O_2(M+H)^+$之HRMS計算值為389.2229，觀測值為389.2216。
	(±)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)吡咯啶-2-基)苯甲酸	
17-2		**中間體3-2-20** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.88(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.50(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 6.30(br.s., 1H), 4.54(d, *J*=13.39 Hz, 1H), 4.41(d, *J*=7.07 Hz, 2H), 3.50(d, *J*=7.58 Hz, 1H), 3.40(br.s., 1H), 2.47-2.65(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.99-2.32(m, 3H), 1.54(br.s., 1H), 0.75-0.88(m, 1H), 0.61-0.74(m, 1H), 0.46(br.s., 1H), 0.12-0.33(m, 1H)；$C_{24}H_{27}N_2O_2(M+H)^+$之HRMS計算值為375.2073，觀測值為375.2071。
	(-)-(*S*)-5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸	
17-3		**中間體3-2-21** ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 7.81-8.07(m, 2H), 7.16(d, *J*=3.12 Hz, 1H), 6.56(d, *J*=3.10 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 3.89(d, *J*=12.29 Hz, 1H), 3.41(d, *J*=12.30 Hz, 1H), 3.22-3.27(m, 1H), 2.92(d, *J*=11.28 Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 1.99-2.22(m, 2H), 1.66-1.89(m, 3H), 1.51-

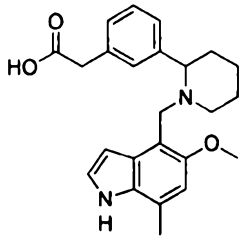
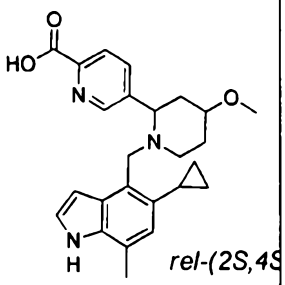
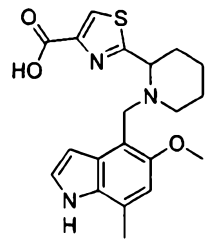
		1.65(m, 2H), 1.36-1.50(m, 1H), 0.77-0.89(m, 1H), 0.64-0.74(m, 1H), 0.49-0.59(m, 1H), 0.11-0.19(m, 1H)。$C_{24}H_{28}N_3O_2(M+H)^+$之HRMS計算值為390.2182，觀測值為390.2168。
17-4	(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲氧基苯甲酸	
		**中間體3-2-23** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.99(br.s., 1H), 7.83(d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.74(dd, *J*=1.30, 8.00 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=1.34 Hz, 1H), 7.20-7.31(m, 1H), 6.76(dd, *J*=2.02,3.12 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 3.95-4.03(m, 4H), 3.85(dd, *J*=3.18, 10.51 Hz, 1H), 3.45(d, *J*=12.23 Hz, 1H), 2.90(d, *J*=11.74 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.28-2.38(m, 1H), 1.62-1.82(m, 3H), 1.35-1.60(m, 3H), 0.80-0.92(m, 1H), 0.62-0.79(m, 2H), 0.19-0.29(m, 1H)； $C_{26}H_{31}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為419.2335，觀測值為419.2318。
17-5	(-)-(*S*)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
		**中間體4-4-25** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.15(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.06(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.70-3.92(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.41(d, *J*=12.63 Hz, 1H), 3.02(br.d, *J*=11.90 Hz, 1H), 2.49-2.74(m, *J*=11.00, 11.00 Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 1.62-1.85(m, 3H), 1.25-1.62(m, 3H)；$C_{23}H_{27}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為379.2022，觀測值為379.2021。
17-6	(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚	
		**中間體4-4-1** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.55(d, *J*=4.55 Hz, 2H), 8.10(br.s., 1H), 7.50(br.s., 2H), 7.21(dd, *J*=2.50, 2.80 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.55-6.66(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.69(d,

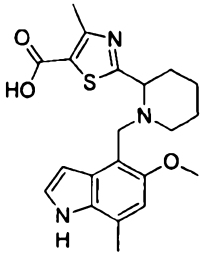
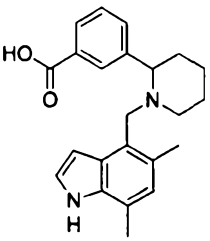
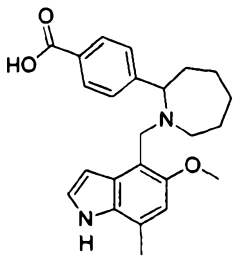
		J=11.90 Hz, 1H), 3.25(d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.11(d, *J*=10.36 Hz, 1H), 2.87(d, *J*=10.86 Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 1.90-2.13(m, 1H), 1.68-1.82(m, 2H), 1.50-1.68(m, 2H), 1.30-1.50(m, 2H)；$C_{21}H_{26}N_3O(M+H)^+$之HRMS計算值為336.2076，觀測值為336.2067。
	(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚	
17-7		**中間體4-4-2** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.69(s, 1H), 8.48(dd, *J*=1.30, 4.60 Hz, 1H), 8.04(br.s., 1H), 7.91(d, *J*=7.58 Hz, 1H), 7.30(dd, *J*=4.60, 7.58 Hz, 1H), 7.20(dd, *J*=2.50, 3.03 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.58(dd, *J*=2.02,3.03 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.68(d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.23(d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.14(dd, *J*=2.53, 11.12 Hz, 1H), 2.89(d, *J*=11.87 Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 1.94-2.12(m, 1H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.49-1.69(m, 2H), 1.25-1.48(m, 2H)；$C_{23}H_{30}N_3O_2S(M+H)^+$之HRMS計算值為412.2059，觀測值為412.2072。
	(+)-(*S*)-3-氟-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
17-8		**中間體4-4-3** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.82(br.d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.72(br.d, *J*=11.10 Hz, 1H), 7.61(br.dd, *J*=7.10, 7.30 Hz, 1H), 7.29(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.18(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 4.63(br.s., 1H), 3.88(br.d, *J*=12.90 Hz, 1H), 3.78(br.d, *J*=12.90 Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 3.37(br.d, *J*=11.80 Hz, 1H), 3.08-3.24(m, 1H),

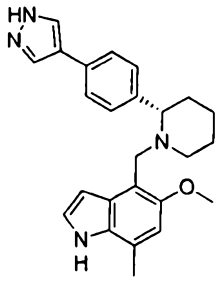
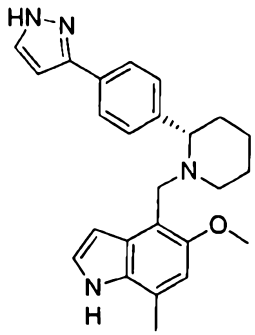
		2.32(s, 3H), 2.06(br.s., 2H), 1.86-1.97(m, 1H), 1.83(br.d, *J*=9.10 Hz, 1H), 1.55-1.75(m, 2H)；$C_{23}H_{26}N_2O_3F(M+H)^+$之HRMS計算值為397.1927，觀測值為397.1916。
17-9	(-)-(*R*)-4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)嗎啉-3-基)苯甲酸	
		**中間體4-4-4**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.59(br.d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.18(d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.44(d, *J*=3.16 Hz, 1H), 3.76-3.84(m, 5H), 3.74(s, 1H), 3.65-3.70(m, 1H), 3.45-3.52(m, 1H), 3.39-3.45(m, 1H), 3.33-3.37(m, 2H), 2.73(s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.34-2.42(m, 1H)；$C_{22}H_{25}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為381.1809，觀測值為381.1797。
17-10	(-)-(*S*)-6-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)菸酸	
		**中間體4-4-5**
		^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, D_2O) δ 8.91(d, *J*=2.02 Hz, 1H), 8.16(dd, *J*=2.10, 8.08 Hz, 1H), 7.41(d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.25(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.16(br.s., 1H), 4.35(br.d, *J*=9.30 Hz, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.67-3.75(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.39(br.d, *J*=10.60 Hz, 1H), 3.00-3.20(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.02(d, *J*=12.88 Hz, 1H), 1.79-1.92(m, 3H), 1.56-1.75(m, 2H)；$C_{22}H_{26}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為380.1974，觀測值為380.1960。
17-11	(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸	
		中間體4-4-11
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.06(d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.18(br.s., 1H), 4.54(br.d, *J*=9.20 Hz, 1H), 3.84-3.95(m, 2H), 3.74(d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.59(s, 3H),

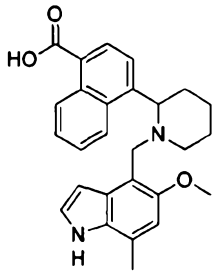
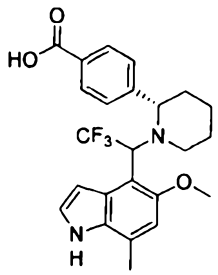
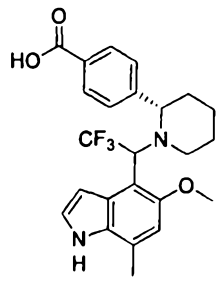
	 (2S,4S)	3.52(t, *J*=6.66 Hz, 2H), 3.27-3.38(m, 1H), 3.21(br.d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.15-2.32(m, 2H), 1.98-2.08(m, 1H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.60-1.72(m, 2H), 0.98(t, *J*=7.27 Hz, 3H)；$C_{26}H_{33}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為437.2240，觀測值為437.2436。
17-12	(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
	 (2S,4S)	**中間體4-4-12** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99(d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.55(br.d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.16(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.41(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.02(br.s., 1H), 3.81(d, *J*=11.86 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.66(dd, *J*=2.81,11.62 Hz, 1H), 3.23(d, *J*=11.86 Hz, 1H), 2.76(d, *J*=11.37 Hz, 1H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.86-1.96(m, 1H), 1.75-1.86(m, 2H), 1.61(d, *J*=14.06 Hz, 1H)；$C_{23}H_{27}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為395.1971，觀測值為395.1967。
17-13	(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲基苯甲酸	
		**中間體4-4-13** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.94(d, *J*=8.13 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.59(d, *J*=8.13 Hz, 1H), 7.25(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.09(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.43-4.57(m, 1H), 3.65(d, *J*=12.70 Hz, 1H), 3.50-3.59(m, 4H), 3.22-3.33(m, 1H), 3.05-3.19(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.74-2.02(m, 4H), 1.65(br.s., 2H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測值為393.2172。
17-14	(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸(單一非鏡像異構體)	

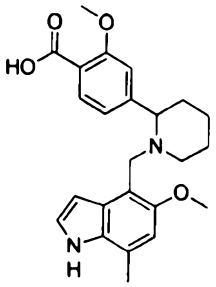
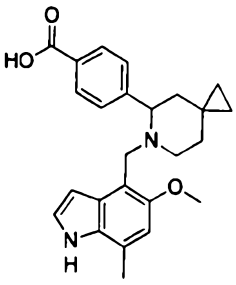
	 單一非鏡像異構體	**中間體4-4-14** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.93(d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.56(d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.32(d, *J*=3.10 Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.20(br.d, *J*=2.80 Hz, 1H), 4.37(br.d, *J*=9.70 Hz, 1H), 4.18(d, *J*=13.20 Hz, 1H), 4.05(d, *J*=13.20 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.31(dd, *J*=3.00, 12.65 Hz, 1H), 3.16(dd, *J*=2.51,12.65 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.22-2.33(m, 2H), 1.88-2.08(m, 2H), 1.72(dd, *J*=3.00, 13.88 Hz, 1H), 1.06(d, *J*=7.21 Hz, 3H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測值為393.2176。
17-15	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
	 *rel*-(2*S*,4*R*)	**中間體4-4-15** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.02(br.d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.62(br.d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.18-6.28(m, 1H), 4.13(br.s., 1H), 4.02(d, *J*=12.84 Hz, 1H), 3.59-3.78(m, 4H), 3.29(br.d, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.89-3.03(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.03-2.14(m, 1H), 1.79-1.89(m, 1H), 1.57-1.71(m, 2H), 1.20-1.41(m, 3H), 0.87(t, *J*=7.46 Hz, 3H)；$C_{25}H_{31}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為407.2335，觀測值為407.2358。
17-16	(±)-2-(4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸	
		**中間體4-4-16** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.59(m, 4H), 7.31(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.29(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.33-4.43(m, 2H), 4.10(d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.20-3.27(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.04-2.14(m, 2H), 1.90-1.99(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值

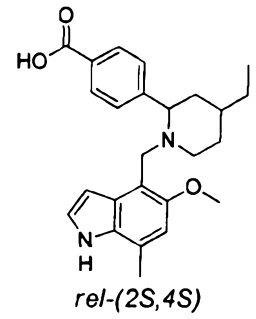
		為393.2178，觀測值為393.2181。
17-17	(±)-2-(3-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸	
		**中間體4-4-17**
		^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 7.53(s, 1H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.31(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.25(br.s., 1H), 4.24-4.45(m, 2H), 4.10(d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.58(s, 2H), 3.41-3.52(m, 1H), 3.17-3.25(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.01-2.20(m, 2H), 1.63-2.00(m, 4H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測值為393.2175。
17-18	(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸	
		**中間體4-4-18**
		^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.67(s, 1H), 8.06(br.d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.94(br.d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.37(d, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.48(d, *J*=2.81 Hz, 1H), 4.05(br.d, *J*=11.60 Hz, 1H), 3.81-3.93(m, 1H), 3.77(br.s., 1H), 3.59-3.73(m, 1H), 3.41(s, 3H), 2.86-2.98(m, 1H), 2.70-2.84(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.91-2.17(m, 3H), 1.72-1.84(m, 2H), 0.80-0.91(m, 1H), 0.68-0.79(m, 1H), 0.26-0.38(m, 1H), 0.06-0.18(m, 1H)；$C_{25}H_{30}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為420.2287，觀測值為420.2281。
17-19	(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸	
		**中間體4-4-23**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(s, 1H), 7.19(d, *J*=3.16 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.53(d, *J*=3.16 Hz, 1H), 3.84(d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.70-3.79(m, 4H), 3.45(d, *J*=11.87 Hz, 1H), 3.33-3.38(m, 1H), 2.96-3.05(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.16-2.25(m, 1H), 1.97(d, *J*=11.24 Hz, 1H),

		1.75-1.84(m, 2H), 1.40-1.62(m, 2H)；$C_{20}H_{24}N_3O_3S(M+H)^+$之HRMS計算值為386.1533，觀測值為386.1514。
17-20	(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸	
		**中間體4-4-24**
		^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H)7.27(t, *J*=2.75 Hz, 1H)6.66(s, 1H)6.65(dd, *J*=2.89, 2.06 Hz, 1H)3.75(d, *J*=12.10 Hz, 1H)3.71(s, 3H)3.57-3.63(m, 1H)3.53(d, *J*=12.10 Hz, 1H)2.71-2.81(m, 1H)2.57(s, 3H)2.42(s, 3H)2.08(t, *J*=10.36 Hz, 1H)1.91(dd, *J*=9.22, 4.72 Hz, 1H)1.59-1.71(m, 2H)1.52(d, *J*=12.84 Hz, 1H)1.25-1.42(m, 2H)；$C_{21}H_{26}N_3O_3S(M+H)^+$之HRMS計算值為400.1702，觀測值為400.1687。
17-21	(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
		**中間體4-8**
		^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(br.s., 1H), 8.06(br.s., 1H), 7.80(d, *J*=7.33 Hz, 1H), 7.62(br.d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.33-7.49(m, 1H), 7.19(t, *J*=2.80 Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.42-6.55(m, 1H), 3.54(d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.06-3.16(m, 2H), 2.62(br.d, *J*=11.40 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.86-1.96(m, 1H), 1.54-1.75(m, 3H), 1.48(d, *J*=8.59 Hz, 1H), 1.26-1.41(m, 2H)，$C_{23}H_{27}N_2O_2(M+H)^+$之HRMS計算值為363.2073，觀測值為363.2075。
17-22	(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)氮雜環庚-2-基)苯甲酸	
		**中間體4-9**
		^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 8.11(d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.59(br.d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.06(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 4.45-4.58(m,

		2H), 4.41(d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 3.44(d, *J*=6.97 Hz, 1H), 3.33-3.39(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.36-2.54(m, 1H), 2.19-2.35(m, 1H), 1.92-2.14(m, 4H), 1.71-1.87(m, 1H), 1.46-1.64(m, 1H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測值為393.2172。
17-23	(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚	
		**中間體4-10**
		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88(br.s., 1H), 10.77(br.s., 1H), 8.16(br.s., 1H), 7.91(br.s., 1H), 7.60(d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.49(br.d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.23(dd, *J*=2.70, 2.80 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 6.49-6.53(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.62(d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.17(d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.05(br.dd, *J*=2.00, 10.50 Hz, 1H), 2.76(br.d, *J*=10.40 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 1.87-1.96(m, 1H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.53-1.62(m, 1H), 1.43-1.53(m, 1H), 1.29-1.39(m, 2H)；$C_{25}H_{28}N_4O$(M-H)之HRMS計算值為401.2328，觀測值為401.2343。
17-24	(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚	
		**中間體4-11**
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 12.08(br.s., 1H), 9.92(br.s., 1H), 7.87(br.d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.68(br.s., 1H), 7.63(br.d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.24(app.t, *J*=2.81 Hz, 1H), 6.66-6.72(m, 3H), 3.80(d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.30(d, *J*=12.10 Hz, 1H), 3.13(dd, *J*=2.63, 10.70 Hz, 1H), 2.91(br.d, *J*=11.74 Hz, 1H), 2.76(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.95-2.02(m, 1H), 1.72-1.80(m, 2H), 1.63-1.72(m, 1H), 1.50-1.56(m, 1H), 1.37-1.50(m, 2H)；$C_{25}H_{28}N_4O$(M-H)之HRMS計算值為401.2328，觀測值為401.2334。

17-25	(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-1-萘甲酸	
		**中間體4-12** ^{1}H NMR (存在旋轉異構體, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77(br.s., 1H), 8.90(br.s., 1H), 8.36(br.m), 7.82-8.14(br.m), 7.51(br.s., 2H), 7.23(m, 1H), 6.25-6.76(m), 4.07(br.s), 3.53-3.76(m), 3.22(br.s.), 2.86(br.s., 1H), 2.40(s, 3H), 2.03-2.21(m, 1H), 1.73(br.s., 2H), 1.33-1.61(m, 4H)；$C_{27}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為429.2178，觀測值為429.2180。
17-26	4-((2*S*)-1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)	
	 非鏡像異構體-1	**中間體4-13** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.12(br.s., 1H), 8.03(d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.64(d, *J*=8.32 Hz, 2H), 7.30(app.t, *J*=2.90 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.56-6.62(m, 1H), 5.36(q, *J*=10.39 Hz, 1H), 4.01-4.08(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.37-3.46(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 2.50(d, *J*=0.73 Hz, 3H), 1.55-1.81(m, 4H), 1.41-1.52(m, 1H), 1.21-1.33(m, 1H)；$C_{24}H_{26}F_3N_2O_3(M+H)$之HRMS計算值為447.1896，觀測值為447.1895。
17-27	4-((2*S*)-1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)	
	 非鏡像異構體-2	**中間體4-14** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.16(br.s., 1H), 8.09(d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.70(d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.34(br.s., 1H), 6.86(s, 1H), 6.66(br.s., 1H), 5.07-5.25(m, 1H), 3.64(br.s., 3H), 3.51-3.61(m, 2H), 2.53(s, 3H), 1.94-2.03(m, 1H), 1.45-1.74(m, 5H), 1.02-1.18(m, 1H)；

		$C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$(M+H)之HRMS計算值為447.1896，觀測值為447.1921。
17-28	(±)-2-甲氧基-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
		**中間體4-4-26** ^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.63(d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=2.87 Hz, 1H), 7.17-7.28(m, 2H), 6.68(s, 1H), 6.18(d, *J*=2.87 Hz, 1H), 4.33(br.dd, *J*=3.40, 11.60 Hz, 1H), 4.10(d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.87(d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.40(d, *J*=12.35 Hz, 1H), 3.09-3.21(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.99-2.16(m, 2H), 1.78-1.97(m, 2H), 1.61-1.75(m, 2H)；$C_{24}H_{29}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為409.2127，觀測值為409.2116。
17-29	(±)-4-(6-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸	
		**中間體4-4-27** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.30(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.33(br.s., 1H), 4.46-4.62(m, 1H), 4.36(br.d, *J*=12.70 Hz, 1H), 4.14(d, J=12.72 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.44-3.58(m, 1H), 3.33-3.42(m, 1H), 2.52-2.64(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.21-2.39(m, 1H), 1.25-1.35(m, 1H), 1.02-1.14(m, 1H), 0.45-0.68(m, 4H)。$C_{25}H_{27}N_2O_3(M-H)$之HRMS計算值為403.2016，觀測值為403.2019。

	(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸	
17-30	 *rel*-(2*S*,4*S*)	**中間體4-4-28** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13(d, *J*=8.07 Hz, 2H), 7.62(br.d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.31(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.32(br.s., 1H), 4.50-4.65(m, 1H), 4.34(d, *J*=12.59 Hz, 1H), 4.17(d, *J*=12.60 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.34-3.43(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.23-2.38(m, 1H), 1.94-2.17(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 1.67-1.83(m, 3H), 1.02(t, *J*=7.34 Hz, 3H)。$C_{25}H_{31}N_2O_3$(M+H)之HRMS計算值為407.2329，觀測值為407.2312。

實例-18：

(±)-2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-1)



非鏡像異構體-1

在60℃下將(±)-4-((4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體4-1**) (95 mg, 0.208 mmol)及Cs_2CO_3 (300 mg, 0.921 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物攪拌2 h，且然後冷卻至室溫。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析[CH_2Cl_2/(EtOAc中之10% MeOH) = 92/8]純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (app.t, *J*=2.80 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (br. dd, *J*=2.30, 2.50 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H),

3.37 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 2.61 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.40 (m, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 1H)；$C_{24}H_{28}N_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為358.2283，觀測值為358.2278。

實例-19：

(±)-2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-2)

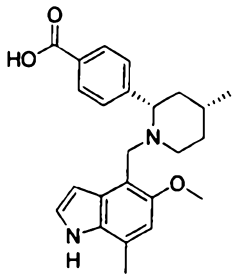


非鏡像異構體-2

標題化合物係以與**實例-18**之製備類似之方式自(±)-4-((4-(氰基甲基)-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-2) (**中間體4-2**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J*=7.21 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*=7.21, 8.10 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.80, 3.15 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=2.15, 3.15 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=12.38 Hz, 1H), 3.16 (d, *J*=12.38 Hz, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, *J*=1.64, 6.44 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.12 - 1.24 (m, 1H)；MS (ESI+) m/z 358.3 (M+H)。

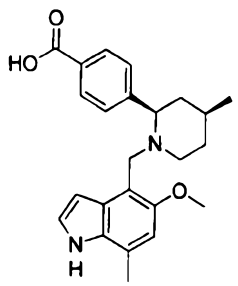
實例-20：

實例-20a：(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸



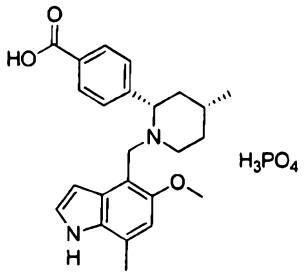
在80℃下將5-甲氧基-4-(((2*S*,4*R*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體5-1b**，峰-1 (t_r = 4.1 min)) (600 mg, 1.184 mmol)及H_2O中之LiOH (4 mL, 4.00 mmol)於THF (3 mL)/MeOH (4 mL)中之混合物攪拌6 h。將混合物冷卻至室溫。用H_2O稀釋反應混合物。用CH_2Cl_2將混合物洗滌兩次。然後用檸檬酸將水層酸化至pH= 約6。然後用NaCl飽和混合物。然後用EtOAc/TFE(約9/1)將混合物萃取三次。然後經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且然後濃縮。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=7.83 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (br. d, *J*=2.70 Hz, 1H), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (br. d, *J*=14.50 Hz, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.24 Hz, 3H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測值為393.2190。

實例-20b：(-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸



標題化合物係以與**實例-20a**之製備類似之方式自5-甲氧基-4-(((2*R*,4*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體5-1b**，峰-2 (t_r = 5.8 min))合成。分析數據與**實例-20a**相同。

實例-20c：4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸磷酸鹽

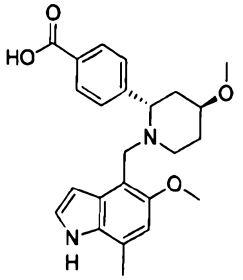


向(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸(122 mg, 0.311 mmol)於甲醇及乙腈之1.2 mL 1:9混合物中之懸浮液添加於甲醇及乙腈之1.2 mL 1:9混合物中之H_3PO_4 (35.8 mg, 0.311 mmol, 85%水溶液)。對混合物音波處理10 min。然後經15 min將混合物加熱至55℃且在此溫度下保持30 min。經2 h將混合物冷卻至5℃並在5℃下攪拌1 h。然後經15 min將混合物加熱至55℃且將該過程再重複3次。將混合物升溫至室溫且過濾，用乙腈:甲基第三丁基醚之10 mL 1:1混合物洗滌，並乾燥所收集之固體，以獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.78 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。X射線粉末繞射：

角	d值	強度	強度%
2θ°	埃(Angstrom)	計數	%
7.7	11.509	1522	27
9.1	9.677	5560	100
10.9	8.111	4718	85
12.4	7.124	1890	34
14.8	5.986	2001	36
15.8	5.598	1165	21
17.0	5.201	1906	34
18.0	4.917	2370	43
19.1	4.641	4525	81
20.8	4.271	4688	84
22.6	3.927	1518	27
23.9	3.718	1924	35
26.2	3.394	3365	61

實例-21：

實例-21a：(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸

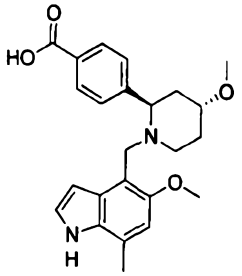


在70℃下將5-甲氧基-4-(2*S*,4*S*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體5-2b，**峰-2 (t_r = 5.5 min)) (30 mg, 0.057 mmol)及H_2O中之LiOH(500 μL, 0.500 mmol)於THF (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL)中之混合物攪拌4 h，且然後冷卻至室溫。然後用AcOH酸化混合物。然後部分濃縮混合物。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。藉由與**實例-21c**

之鏡像異構純合成進行比較來確定絕對立體化學。

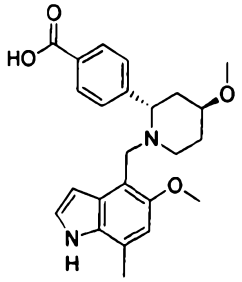
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99 (d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, *J*=3.03 Hz, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.29 - 3.49 (m, 4H), 2.89 (br. d, *J*=10.90 Hz, 1H), 2.63 - 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 1.61 - 1.87 (m, 1H)；$C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為409.2127，觀測值為409.2119。

實例-21b：(+)-4-((2*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸



標題化合物係以與**實例-21a**之製備類似之方式自5-甲氧基-4-(2*R*,4*R*)-(4-甲氧基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體5-2b**，峰-1 (t_r = 2.8 min))合成。分析數據與**實例-21a**相同。

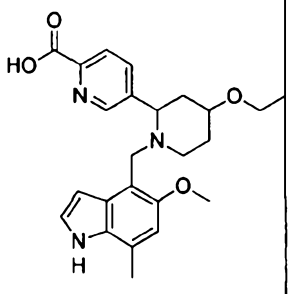
實例-21c：(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸



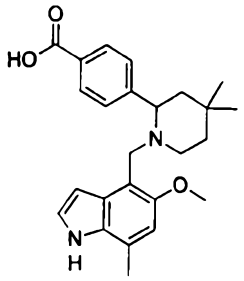
向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1.5 g, 5.18 mmol)及((2*S*,4*S*)-4-(4-甲氧基哌啶-2-基))苯甲酸甲酯(**中間體2-12b**) (1 g, 4.01 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液添加

$NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌3天。然後用$NaBH_4$ (200 mg)驟冷反應物，然後用MeOH (5 mL)驟冷。然後在室溫下將混合物攪拌0.5 h。用EtOAc稀釋反應混合物。然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。混合所得殘餘物與H_2O中之LiOH(15 mL, 15 mmol)及THF (10 mL)/MeOH (20 mL)，並在70℃下攪拌22 h，且然後冷卻至室溫。用H_2O反應混合物，且然後用半飽和$KHSO_4$水溶液及檸檬酸酸化。然後用氯化鈉飽和混合物。然後用CH_2Cl_2/TFE (約9/1)萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且然後濃縮。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。分析數據與**實例-21a**相同。

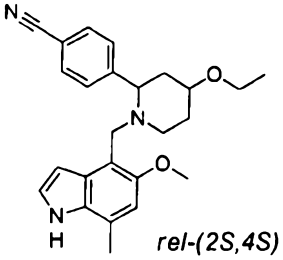
以下實例係藉由上述方法自鏡像異構體之相應峰製備。

實例	化學名稱	
	結構	NMR及HRMS
	用於鏡像異構體-a之起始材料	
	用於鏡像異構體-b之起始材料	
22-1	(+)及(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.61(d, *J*=0.90 Hz, 1H), 8.01(dd, *J*=1.80, 8.10 Hz, 1H), 7.94(d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=3.18 Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.35(d, *J*=3.06 Hz, 1H), 3.77-3.85(m, 2H), 3.65-3.76(m, 4H), 3.61(q, *J*=7.10 Hz, 2H), 3.34(d, *J*=12.80 Hz, 1H), 2.84(br.d, *J*=11.90 Hz, 1H), 2.63-2.72(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.99-2.08(m, 1H), 1.82-1.93(m, 2H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.26(t, *J*=7.10 Hz, 3H)；$C_{24}H_{30}N_3O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為424.2236，觀測值為424.2226。

22-1a	(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸係自**中間體5-3-1b**鏡像異構體-1(峰-1, t_r=4.9 min)製備。
22-1b	(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸係自**中間體5-3-1b**鏡像異構體-2(峰-2, t_r=6.0 min)製備。

22-2	(+)及(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸	
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.94(br.s., 1H), 8.07(d, *J*=8.56 Hz, 2H), 7.73(br.d, *J*=7.50 Hz, 2H), 7.23-7.23(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.67(dd, *J*=2.02,3.12 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.46(dd, *J*=3.12, 11.43 Hz, 1H), 3.36(d, *J*=11.98 Hz, 1H), 2.67-2.74(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.23-2.33(m, 1H), 1.50-1.58(m, 1H), 1.36-1.48(m, 2H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.07(s, 3H), 0.91(s, 3H)；$C_{25}H_{31}N_2O_3$之HRMS計算值為407.2335，觀測值為407.2344。
22-2a	(+)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體5-3-2b**鏡像異構體-1(峰-1, t_r=2.4 min)製備。	
22-2b	(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體5-3-2b**鏡像異構體-2(峰-2, t_r=4.4 min)製備。	

實例-23：



實例-23a：(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈

在0℃下向4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-1) (**中間**

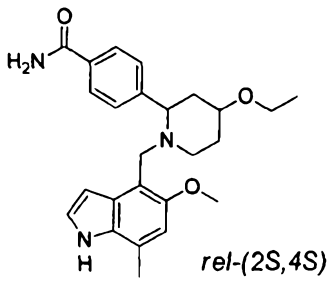
體5-3-3b，峰-1 (t_r = 1.7 min)) (25 mg, 0.050 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液添加TFA (0.5 mL)。然後在0℃下將混合物攪拌約3 h，且然後在相同溫度下用5% $NaHCO_3$水溶液驟冷。然後用CH_2Cl_2萃取混合物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 9.06 (br. s., 1H), 7.72 (s, 4H), 7.20 (t, *J*=2.57 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.40, 2.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, *J*=12.01 Hz, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, *J*=2.80, 11.60 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J*=1.56, 6.97 Hz, 2H), 3.25 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.52 (td, *J*=3.56, 11.76 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 1.83 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (td, *J*=2.84, 13.94 Hz, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.18 (t, *J*=6.97 Hz, 3H)。$C_{25}H_{30}N_3O_2$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為404.2338，觀測值為404.2333。

實例-23b：(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈

標題化合物係以與**實例-23a**之製備類似之方式自4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-2) (**中間體5-3-3b**，峰-2 (t_r = 3.4 min))合成。分析數據與**實例-23a**相同。

實例-24：

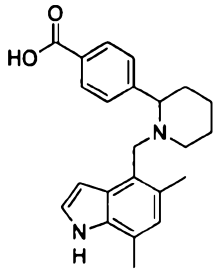
(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺



rel-(2S,4S)

標題化合物係以與**實例-8**之製備類似之方式自4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(鏡像異構體-1) (**中間體5-3-3b**，峰-1(t_r = 1.7 min))合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.83 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.57 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.13 (dd, *J*=2.60, 2.70 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (q, *J*=6.97 Hz, 2H), 3.22 (d, *J*=12.00 Hz, 1H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.73 (m, 2H), 1.36 - 1.53 (m, 1H), 1.09 (t, *J*=6.97 Hz, 3H)；$C_{25}H_{32}N_3O_2$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為422.2444，觀測值為422.2435。

實例-25：



實例-25a：(+)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸

在室溫下將4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-1) (**中間體6-1b**，峰-1 (t_r = 2.6 min))(150 mg, 0.398 mmol)及KOH (50 mg, 0.891 mmol)於THF (1 mL)中之混合物攪拌1.5 h。然後濃縮混合物。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.95 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.58 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=3.00 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.13 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=13.60 Hz, 1H), 3.27 (br. d, *J*=12.40 Hz, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 2.25

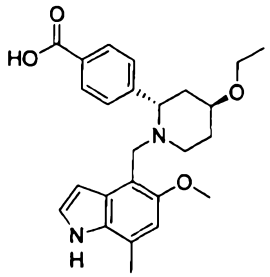
(s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 5H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.44 - 1.61 (m, 2H)；$C_{23}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為363.2073，觀測值為363.2064。

實例-25b：(-)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸

標題化合物係以與**實例-25a**之製備類似之方式自相應鏡像異構體4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2) (**中間體6-1**，峰-2 (t_r = 4.1 min))合成。分析數據與**實例-25a**相同。

實例-26：

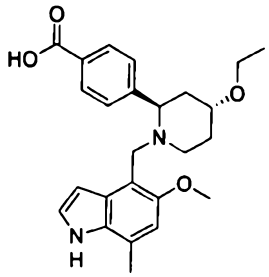
實例-26a：4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((+) TFA鹽)



在室溫下將4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體6-2b**，峰-1 (tr = 1.9 min)) (84 mg, 0.192 mmol)及H_2O中之LiOH(1 mL, 1 mmol)於THF (1 mL)/MeOH (2 mL)中之混合物攪拌16 h，且然後濃縮。藉由RP-HPLC (HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。藉由與**實例-26c**之鏡像異構純合成進行比較來確定絕對立體化學。^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 8.12 (d, *J*=8.19 Hz, 2H), 7.66 (br. d, *J*=8.20 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J*=4.28, 11.49 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=13.00 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.53 - 3.69 (m, 5H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.33

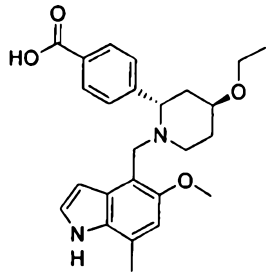
(m, 2H), 2.08 (br. d, *J*=15.70 Hz, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 1.28 (t, *J*=7.03 Hz, 3H)；$C_{26}H_{31}N_2O_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為423.2284，觀測值為423.2263。

實例-26b：4-((2*R*,4*R*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((-) TFA鹽)



4-((2*R*,4*R*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((-) TFA鹽)係以與**實例-26a**之製備類似之方式自4-((2*R*,4*R*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(鏡像異構體-2) (**中間體6-2b**，峰-2 (t_r = 3.4 min))合成。分析數據與**實例-26a**相同。

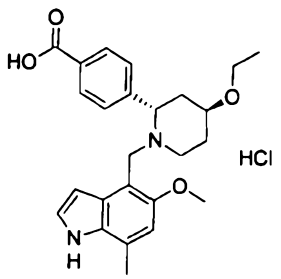
實例-26c：4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸((+) TFA鹽)



向4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體1-3**) (1.5 g, 5.18 mmol)及4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體2-13a**)(1.185 g, 4.5 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液添加$NaBH(OAc)_3$ (3 g, 14.15 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌21.5 h。然後向混合物添加額外量之4-甲醯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 4.50 mmol)。然後在室溫下將混合物再攪拌20

h。然後用EtOAc稀釋反應混合物，且然後相繼用5% $NaHCO_3$水溶液、H_2O及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。混合所得殘餘物與H_2O中之LiOH(15 mL, 15 mmol)及THF (10 mL)/MeOH (20 mL)，並在70℃下攪拌8h，且然後冷卻至室溫。然後用H_2O洗滌反應混合物，且然後用半飽和$KHSO_4$水溶液及檸檬酸酸化。然後用氯化鈉飽和混合物。然後用CH_2Cl_2/TFE (約9/1)萃取混合物。然後經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且然後濃縮。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。分析數據與**實例-26a**相同。

實例-26d：4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸鹽酸鹽

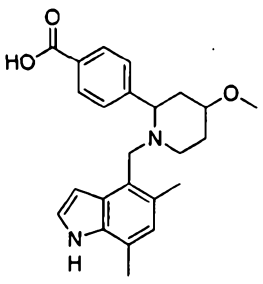


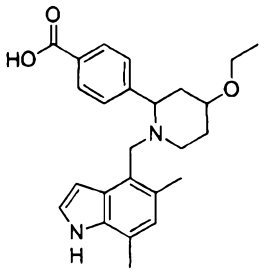
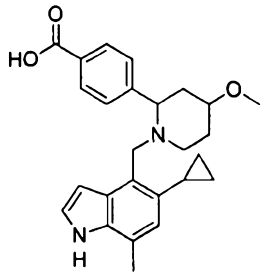
向4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸(620 mg, 1.467 mmol)於H_2O/CH_3CN (10/3 mL)中之溶液添加5M HCl水溶液(500 μL, 2.500 mmol)。然後將混合物凍乾。然後將所得非晶型化合物懸浮於*i*PrOH (300 mL)中。將混合物加熱至70℃。1.5 h後混合物變成溶液。然後藉由攪拌約5 h將溶液冷卻至室溫。藉由過濾收集所得固體。在50℃下在高真空下乾燥固體，以提供結晶固體狀標題化合物。^{1}H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, *J*=1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H),

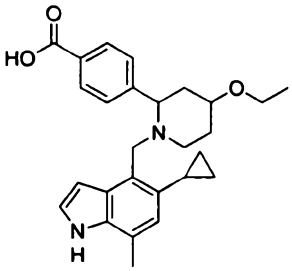
1.90-2.15 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=6.97 Hz, 3H)。X射線粉末繞射：

角	d值	強度	強度%
2θ°	埃	計數	%
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

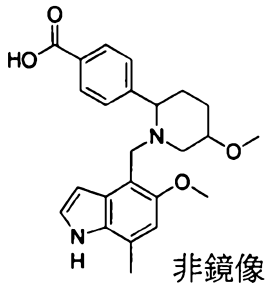
<table>
<tr><td>實例</td><td colspan="2">化學名稱</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>結構</td><td>NMR及HRMS</td></tr>
<tr><td colspan="2">用於鏡像異構體-a之起始材料</td></tr>
<tr><td colspan="2">用於鏡像異構體-b之起始材料</td></tr>
<tr><td rowspan="2">27-1</td><td colspan="2">(+)及(-)-4-(rel-(2S,4S)-1-((5,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸</td></tr>
<tr><td> 
rel-(2S,4S)</td><td>^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81(d, J=8.08 Hz, 2H), 7.47(d, J=8.10 Hz, 2H), 7.11(d, J=3.03 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.06(br.s., 1H), 3.92(br.s., 1H), 3.70(d, J=12.63 Hz, 1H), 3.59(br.s., 1H), 3.28-3.53(m, 1H), 3.22(s, 3H), 2.74(br.s., 2H), 2.19(s, 3H), 1.94-2.10(m, 2H), 1.88(s, 3H), 1.70-1.84(m, 1H), 1.40-1.69(m, 1H)；$C_{24}H_{29}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為393.2178，觀測</td></tr>
</table>

		值為393.2179。
27-1a	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**實例-14a**鏡像異構體-1(峰-1, t_r=2.4 min)製備	
27-1b	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**實例-14b**鏡像異構體-2(峰-2, t_r=3.4 min)製備	
27-2	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸((+)-TFA鹽及(-)-TFA鹽)	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (TFA鹽，600 MHz, D_2O) δ 8.04(d, *J*=7.79 Hz, 2H), 7.73(br.d, *J*=7.40 Hz, 2H), 7.38(d, *J*=2.84 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.29(br.s., 1H), 4.64(br.s., 1H), 4.28(br.s, 1H), 4.13(br.s, 1H), 3.97(br.s, 1H), 3.65(q, *J*=6.94 Hz, 2H), 3.40(br.s., 1H), 3.22(br.s., 1H), 2.45(s, 3H), 2.34(br.s., 2H), 2.15(br.s., 3H), 2.03-2.11(m, 1H), 1.90(br.s., 1H), 1.29(t, *J*=7.02 Hz, 3H)；$C_{25}H_{31}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為407.2335，觀測值為407.2332。
27-2a	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸(+) TFA鹽)係自**中間體6-2-2b**鏡像異構體-1(峰-1, t_r=1.7 min)製備。	
27-2b	4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸((-) TFA鹽)係自**中間體6-2-2b**鏡像異構體-2(峰-2, t_r=4.4 min)製備。	
27-3	(+)及(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81(br.d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.51(br.d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.20(d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 6.16(br.s., 1H), 4.15-4.46(m, 2H), 3.97(br.s., 1H), 3.66(br.s., 1H), 3.24(s, 3H), 2.96-3.20(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.14(br.s., 2H), 1.90(br.d, *J*=15.40 Hz, 1H), 1.70(br.s., 1H), 1.45(br.s., 1H), 0.66(br.s., 1H), 0.55(br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), -0.11(br.s., 1H)。$C_{26}H_{31}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為419.2335，觀測值為419.2335。

27-3a	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體6-2-3b**鏡像異構體-1(峰-1, t_r=2.0 min)製備	
27-3b	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體6-2-3b**鏡像異構體-2(峰-2, t_r=4.3 min)製備	
27-4	(+)及(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸	
	 *rel-(2S,4S)*	^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) δ 8.03(d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.71(br.d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.41(d, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.32(br.s., 1H), 4.63-4.73(m, 1H), 4.52(d, *J*=12.30 Hz, 1H), 4.30(d, *J*=12.30 Hz, 1H), 3.98(br.s., 1H), 3.65(q, *J*=7.00 Hz, 2H), 3.42-3.56(m, 1H), 3.34(br.d, *J*=11.00 Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.10(d, *J*=15.31 Hz, 1H), 1.92(br.s., 1H), 1.61(br.s., 1H), 1.29(t, *J*=7.00 Hz, 3H), 0.87(br.s., 1H), 0.76(br.s., 1H), 0.34(br.s., 1H), 0.08(br.s., 1H)。$C_{27}H_{33}N_2O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為433.2491，觀測值為433.2482。
27-4a	(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體6-2-4b**鏡像異構體-1製備且分離為TFA鹽(峰-1, t_r=1.3 min)	
27-4b	(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸係自**中間體6-2-4b**鏡像異構體-2製備且分離為TFA鹽(峰-2, t_r=2.9 min)	

實例-28：

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)



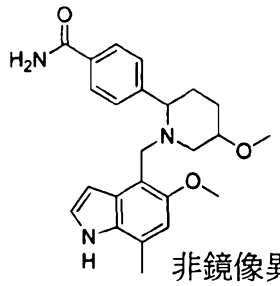
非鏡像異構體-1

在100℃下將$Ba(OH)_2$ (200 mg, 0.716 mmol)及(±)-4-((2-(4-氰基苯

基)-5-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體4-4-19**) (60 mg, 0.154 mmol)於*i*PrOH/H_2O (0.5/2 mL)中之混合物攪拌36 h。將混合物冷卻至室溫。用AcOH酸化水層。經由矽藻土塞過濾混合物，用H_2O/MeOH (約4/1)沖洗。藉由RP-HPLC (HC-B)純化水性濾液，以提供標題化合物。^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (d, *J*=3.06 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=2.81,12.23 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=12.80 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=12.96 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (dd, *J*=11.50, 11.60 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (br. d, *J*=13.60 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H)；$C_{24}H_{29}N_2O_4$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為409.2127，觀測值為409.2117。

實例-29：

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺(非鏡像異構體-1)

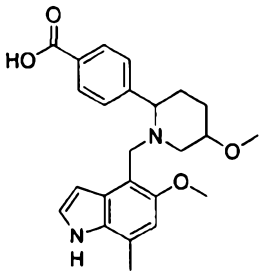
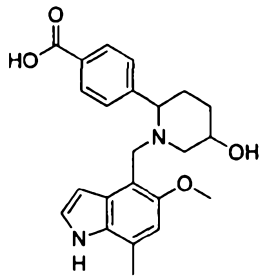


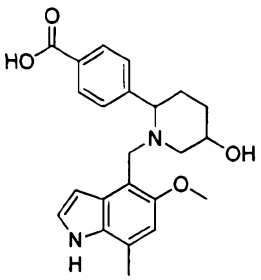
非鏡像異構體-1

標題化合物在**實例-28**之合成中分離為次要產物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.77 (br. s., 1H), 8.09 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 4.50 (dd, *J*=2.87, 12.29 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=12.59 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=12.59 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.13 (m,

1H), 1.56-1.70 (m, 1H)；$C_{24}H_{30}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為408.2280，觀測值為408.2287。

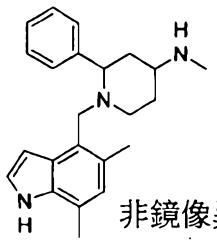
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

實例	化學名稱	
	化學結構	起始材料
		NMR及HRMS
30-1	**(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸**(非鏡像異構體-2)	
	 非鏡像異構體-2	**中間體4-4-20** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.90-7.99(m, 2H), 7.60(br.d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.33(t, *J*=2.93 Hz, 1H), 6.71(br.d, *J*=7.30 Hz, 1H), 6.18-6.24(m, 1H), 4.46-4.54(m, *J*=12.30 Hz, 1H), 4.14-4.24(m, 1H), 4.02-4.12(m, 1H), 3.79(m, 4H), 3.48-3.56(m, 1H), 3.33-3.42(m, 1H), 3.21(br.d, *J*=1.20 Hz, 3H), 2.29-2.43(m, 4H), 2.15-2.23(m, 1H), 1.99-2.07(m, 1H), 1.83-1.94(m, 1H)；$C_{24}H_{29}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為409.2127，觀測值為409.2119。
30-2	**(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸**(非鏡像異構體-1)	
	 非鏡像異構體-1	**中間體4-5** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99(br.d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.63(br.d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.37(d, *J*=3.11 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.29(d, *J*=3.11 Hz, 1H), 3.93-4.04(m, 1H), 3.81-3.92(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.58-3.79(m, 1H), 3.22-3.31(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.44-2.66(m, 1H), 2.15(br.d, *J*=11.50 Hz, 1H), 2.01-2.09(m, 1H), 1.92(br.s., 1H), 1.50-1.64(m, 1H)；$C_{23}H_{27}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為395.1953，觀測值為395.1971。

<table>
<tr><td rowspan="3">30-3</td><td colspan="2">(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
非鏡像異構體-2</td><td>中間體4-6</td></tr>
<tr><td>^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.98(br.d, J=8.30 Hz, 2H), 7.61(br.d, J=7.90 Hz, 2H), 7.34(d, J=3.06 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.28(d, J=3.06 Hz, 1H), 3.73-3.82(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.49(br.d, J=10.30 Hz, 1H), 3.37(br.d, J=12.30 Hz, 1H), 3.09-3.18(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.25(app.br.t, J=10.90 Hz, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 1.70-1.85(m, 1H), 1.41-1.54(m, 1H)；$C_{23}H_{27}N_2O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為395.1953，觀測值為395.1965。</td></tr>
</table>

實例-31：

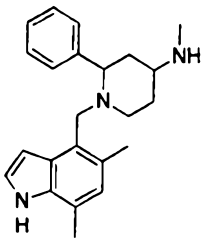
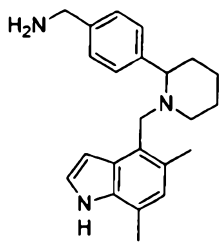
(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺-(非鏡像異構體-1)

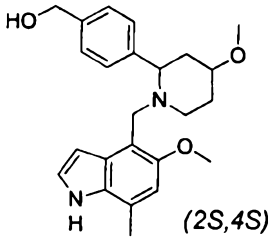

非鏡像異構體-1

向(±)-(1-((5,7-二甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)胺基甲酸苄基酯(非鏡像異構體-1) (**中間體3-2-2**) (100 mg, 0.161 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加$LiAlH_4$ (60 mg, 1.581 mmol)。在50℃下將混合物攪拌15 h。將反應混合物冷卻至0℃。然後用H_2O (60 μL)、15% NaOH水溶液(60 μL)及H_2O (120 μL)驟冷反應物。然後用THF稀釋混合物。然後經由矽藻土®塞過濾混合物，用THF沖洗。然後濃縮濾液。藉由RP-HPLC (HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, *J*=7.30 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J*=7.30, 7.80 Hz, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=3.30 Hz, 1H),

6.68 (s, 1H), 6.54 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J*=3.16, 11.49 Hz, 1H), 3.29 (br. d, *J*=12.10 Hz, 1H), 2.79 - 2.83 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.39 (br. s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 2H)；$C_{23}H_{30}N_3$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為348.2440，觀測值為348.2426。

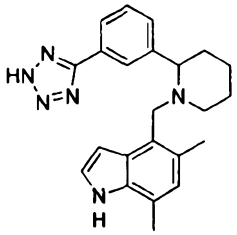
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

實例	化學名稱	
	化學結構	**起始材料**
		NMR及HRMS
32-1	(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)	
	 非鏡像異構體-2	**中間體3-2-3** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53(br.d, *J*=7.10 Hz, 2H), 7.37(dd, *J*=7.30, 8.10 Hz, 2H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.14(d, *J*=3.15 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.51(d, *J*=3.15 Hz, 1H), 3.71(d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.11-3.20(m, 2H), 2.85(td, *J*=3.35, 12.00 Hz, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.03-2.11(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.53-1.63(m, 1H), 1.23-1.35(m, 1H)；$C_{23}H_{30}N_3(M+H)^+$之HRMS計算值為348.2440，觀測值為348.2430。
32-2	(±)-(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲胺	
		**中間體3-2-11** ^{1}H NMR (TFA鹽，400 MHz, D_2O) δ 7.64(br.d, *J*=7.94 Hz, 2H), 7.55(br.d, *J*=7.94 Hz, 2H), 7.29(d, *J*=3.03 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.17(br.s., 1H), 4.36-4.42(m, 1H), 4.24(d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.12-4.18(m, 3H), 3.34(br.d,

		J=12.10 Hz, 1H), 3.14-3.24(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.98-2.11(m, 5H), 1.72-1.89(m, 2H), 1.50-1.68(m, 2H)；$C_{23}H_{30}N_3(M+H)^+$之HRMS計算值為348.2434，觀測值為348.2434。
32-3	(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇	
	 (2S,4S)	**實例-21b** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05(br.s., 1H), 7.79(br.d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63(br.d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.19(app.t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.02(br.s., 1H), 6.70(s, 1H), 6.52(dd, *J*=2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.62(d, *J*=11.92 Hz, 1H), 3.43-3.54(m, 6H), 3.31(s, 3H), 3.28(s, 3H), 3.23(d, *J*=11.92 Hz, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.37(m, 1H), 1.86-1.89(m, 1H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.45-1.55(m, 1H)；$C_{27}H_{36}N_3O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為466.2706，觀測值為466.2696。

實例-33：

(±)-4-((2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚

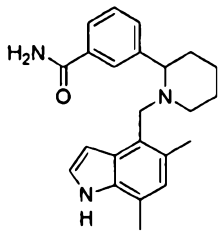


在100℃下將(±)-4-((2-(3-氰基苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體4-7**) (130 mg, 0.293 mmol)、NaN_3 (58 mg, 0.88 mmol)及$CdCl_2$ (11 mg, 0.06 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物攪拌6 h，且然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用H_2O(兩次)及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由RP-HPLC (HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR

(HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 - 8.31 (m, 2H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=2.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.53 (br. d, *J*=10.10 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=13.40 Hz, 1H), 3.54 (br. d, *J*=11.90 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, *J*=13.40 Hz, 1H), 2.09 (br. s., 3H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.72 - 1.96 (m, 3H)；$C_{23}H_{27}N_6(M+H)^+$之HRMS計算值為385.2141，觀測值為385.2142。

實例-34：

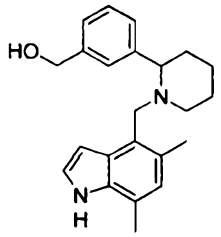
(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺



在80℃下將(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體4-8**)(80 mg, 0.212 mmol)、$CaCl_2$ (100 mg, 0.901 mmol)及NH_4OH (33%, 10 m)於MeOH (10 mL)中之混合物攪拌約16 h。然後將反應混合物冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物。然後相繼用H_2O(兩次)及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.80 Hz, 1H), 7.74 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=7.60, 7.80 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=3.28 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=3.20 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.14 - 3.25 (m, *J*=11.40 Hz, 2H), 2.87 (d, *J*=11.62 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 - 2.28 (m, 3H), 1.93 - 2.15 (m, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 3H), 1.34 - 1.63 (m, 3H)；$C_{23}H_{28}N_3O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為362.2232，觀測值為362.2223。

實例-35：

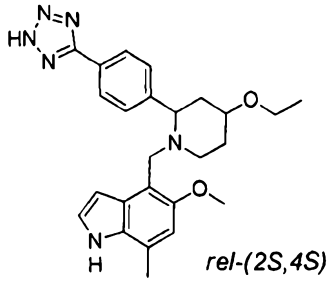
(±)-(3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇



在回流條件下將(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯(**中間體4-8**) (230 mg, 0.611 mmol)及$NaBH_4$ (200 mg, 5.29 mmol)於THF/MeOH (10 mL/5 mL)中之混合物攪拌3 h。部分濃縮混合物。然後用EtOAc稀釋所得殘餘物。然後相繼用H_2O及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(HC-A)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.37 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.30, 7.60 Hz, 1H), 7.22 (br. d, *J*=7.60 Hz, 1H), 7.20 (br. dd, *J*=2.80, 3.00 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (dd, *J*=2.02, 2.80 Hz, 1H), 5.18 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.59 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.54 - 1.75 (m, 3H), 1.46 (br. d, *J*=8.30 Hz, 1H), 1.26 - 1.41 (m, 2H)；$C_{23}H_{29}N_2O$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為349.2280，觀測值為349.2276。

實例-36：

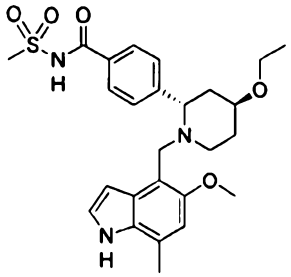
(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚：



向(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體5-3-3a**)(50 mg, 0.099 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加NaN_3 (30 mg, 0.461 mmol)，然後添加磷鉬酸水合物(CAS：51429-74-4, 30 mg, 0.099 mmol)。然後在110℃下將混合物攪拌3天，且然後冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物。然後經由矽膠塞過濾混合物，用EtOAc/MeOH (約4/1)沖洗。然後濃縮濾液。藉由RP-HPLC (HC-B)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.11 (br. d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.68 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 5H), 3.14 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 1.86 - 2.12 (m, 2H), 1.29 (t, *J*=6.82 Hz, 3H)；$C_{25}H_{31}N_6O_2$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為447.2508，觀測值為447.2489。

實例-37：

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

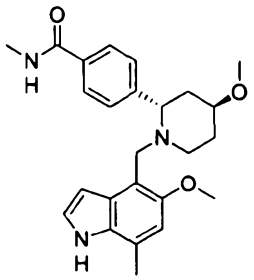


向4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(**實例-26a**)(98 mg, 0.232 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加甲磺醯胺(33.1 mg, 0.348 mmol)及HATU (97 mg, 0.255 mmol)，然後添加Et_3N (0.097 mL, 0.696 mmol)。然後在室溫下將混合物攪拌20 h。向混合物添加額外量之甲磺醯胺(20 mg, 0.21 mmol)，且然後將混合物攪拌48h。用MeOH /H_2O (約1/1)驟冷反應物，藉由RP-HPLC

(HC-B)純化以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)；$C_{26}H_{34}N_3O_5S$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為500.2219，觀測值為500.2207。

實例-38：

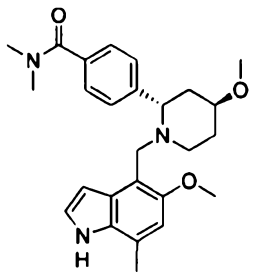
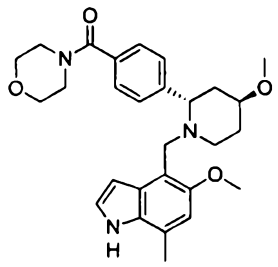
4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯甲醯胺

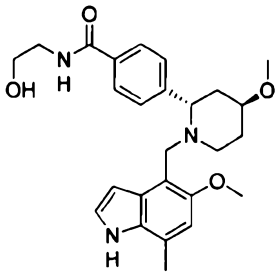
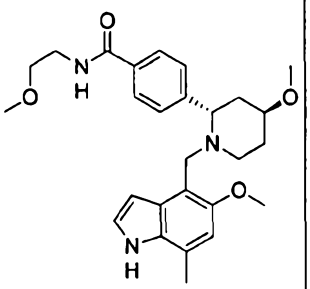


向4-(4-甲氧基-1-(2*S*,4*S*-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(**實例-21b**) (30 mg, 0.073 mmol)及甲胺(於THF中，100 μL, 0.2 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液添加EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol)及HOAt (10 mg, 0.073 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌13 h。然後向混合物添加額外量之EDC-HCl (20 mg, 0.104 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h。用H_2O驟冷反應物。藉由RP-HPLC (HC-B)純化混合物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.78 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63 (br. d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.10, 3.10 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=11.98 Hz, 1H), 2.85 (d, *J*=4.77

Hz, 3H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 1H)，$C_{25}H_{32}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為422.2444，觀測值為422.2430。

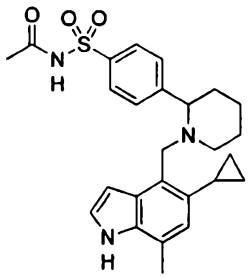
以下實例係藉由施加與以上實例中所闡述類似之方法自適宜起始材料合成：

實例	化學名稱	
	化學結構	起始材料
		NMR；HRMS
39-1	4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺	
		**實例-21b**及二甲胺
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05(br.s., 1H), 7.60(br.d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.39(br.d, *J*=8.40 Hz, 2H), 7.19(dd, *J*=2.80, 2.90 Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.53(dd, *J*=2.08, 3.06 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.66(d, *J*=12.23 Hz, 1H), 3.42-3.50(m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.25(d, *J*=11.40 Hz, 1H), 2.89-3.04(m, 6H), 2.48-2.55(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.29-2.38(m, 1H), 1.69-1.80(m, 3H), 1.46-1.56(m, 1H)；$C_{26}H_{34}N_3O_3(M+H)^+$之HRMS計算值為436.2600，觀測值為436.2589。
39-2	(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮	
		**實例-21b**及嗎啉
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.07(br.s., 1H), 7.61(br.d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.18(dd, *J*=2.81, 2.93 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.50-6.58(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.31-3.70(m, 11H), 3.28(s, 3H), 3.25(d, *J*=11.70 Hz, 1H), 2.48-2.57(m, 1H), 2.42(s, 3H),

		2.28-2.39(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 1.69-1.80(m, 2H), 1.45-1.56(m, 1H)；$C_{28}H_{36}N_3O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為478.2706，觀測值為478.2696。
39-3	*N*-(2-羥基乙基)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺	
		**實例-21b**及2-乙醇胺
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.06(br.s., 1H), 7.82(br.d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.64(br.d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.20(app.t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.10-7.17(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.53(dd, *J*=2.10, 3.20 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.59-3.66(m, 3H), 3.41-3.52(m, 4H), 3.28(s, 3H), 3.24(d, *J*=12.00 Hz, 1H), 3.10-3.17(m, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.38(m, 1H), 1.87-1.90(m, 1H), 1.66-1.80(m, 2H), 1.44-1.56(m, 1H)；$C_{26}H_{34}N_3O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為452.2549，觀測值為452.2532。
39-4	4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺	
		**實例-21b**及2-甲氧基乙胺
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.05(br.s., 1H), 7.79(br.d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.63(br.d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.19(app.t, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.02(br.s., 1H), 6.70(s, 1H), 6.52(dd, *J*=2.08, 3.18 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.62(d, *J*=11.92 Hz, 1H), 3.43-3.54(m, 6H), 3.31(s, 3H), 3.28(s, 3H), 3.23(d, *J*=11.92 Hz, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.37(m, 1H), 1.86-1.89(m, 1H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.45-1.55(m, 1H)；$C_{27}H_{36}N_3O_4(M+H)^+$之HRMS計算值為466.2706，觀測值為466.2696。

實例-40：

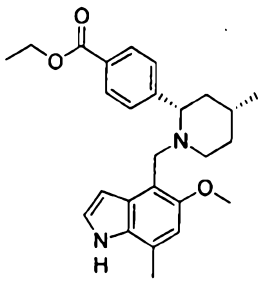
(±)-*N*-((4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺



標題化合物係以與**實例-22**之製備類似之方式自(±)-4-((2-(4-(*N*-乙醯基胺磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸第三丁基酯(**中間體3-2-26**)合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.55 (br. s., 1H), 9.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.24 (app. t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=2.0, 3.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J*=3.0, 10.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.20 - 0.12 (m, 1H)。$C_{26}H_{32}N_3O_3S$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為466.2159，觀測值為466.2140。

實例-41：

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸乙酯

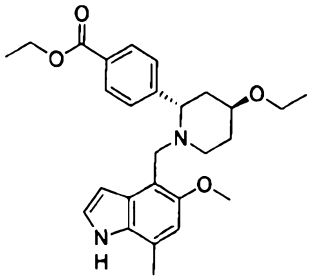


向EtOH溶液(200 mL)添加AcCl (2.0 mL)，且然後在室溫下將混合物攪拌5 min。向溶液添加(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸(**實例-20a**)(300 mg, 0.764

mmol)，且然後在回流條件下將混合物攪拌12 h。然後將反應混合物冷卻至室溫。然後藉由飽和$NaHCO_3$水溶液使混合物呈鹼性，且然後濃縮以移除EtOH。然後用EtOAc萃取混合物。然後用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(庚烷/EtOAc = 100:0至40:60)純化所得殘餘物，以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.65 (d, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.19 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=3.16 Hz, 1 H) 4.38 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 3.21 (d, *J*=12.00 Hz, 1 H) 3.02 (d, *J*=12.38 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 1.70 (d, *J*=12.63 Hz, 1 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 1.40 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.26 - 1.36 (m, 1 H) 0.90 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H)。$C_{26}H_{33}N_2O_3$ (M+H)之HRMS計算值為421.2491，觀測值為421.2475。

實例-42：

4-((2*S*,4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸乙酯



標題化合物係以與**實例41**中所闡述類似之方式自4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸(**實例-26c**)開始合成。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.12 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H),

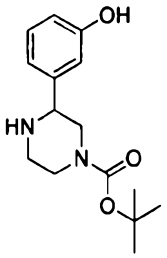
2.47-2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H), 1.40 (t, *J*=7.12 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*=7.01 Hz, 3H)。$C_{27}H_{35}N_2O_4$ $(M+H)^+$之HRMS計算值為451.2597，觀測值為451.2603。

生物實例1：人類補體因子B ELISA分析

自經純化眼鏡蛇毒因子(1 μM)、重組人類補體因子B (在果蠅屬(drosophila)細胞中表現且使用標準方法來純化)及人類補體因子D (在大腸桿菌(*E. Coli*)中表現，使用標準方法再摺疊及純化)製備CVF-Bb複合物。在室溫下在含有10 mM $MgCl_2$及0.05% (w/v) CHAPS之PBS (pH 7.4)中，將3 nM濃度之CVF-Bb複合物與不同濃度之測試化合物一起培育1小時。添加自血漿純化之人類補體C3受質直至最終濃度為1 μM。在室溫下培育1小時後，藉由添加濃泛蛋白酶抑制劑之混合劑來終止酶反應。藉助酶聯免疫吸附分析量化反應產物C3a。根據CVF-Bb活性之抑制百分比隨測試化合物濃度之變化來計算IC_{50}值。

生物實例2：人類補體因子B TR-FRET分析

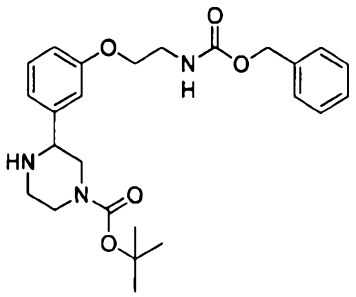
生物實例2.1. (+)或(-)-3-(3-羥基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁基酯



藉由對掌性HPLC使用對掌性PAK AD管柱與庚烷/EtOAc/MeOH 90/5/5 + 0.1二乙胺解析(±)-3-(3-羥基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁基酯(CAS：889956-76-7)之鏡像異構體，以獲得(+)或(-)-3-(3-羥基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁基酯(t_r = 9.7 min)及(-)或(+)-3-(3-羥基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁基酯(t_r = 15.7 min)。

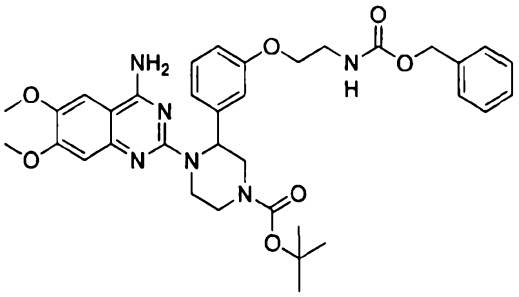
生物實例2.2. (+)或(-)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌

咔-1-甲酸第三丁基酯



將(+)或(-)-3-(3-羥基苯基)哌咔-1-甲酸第三丁基酯(t_r = 9.7 min) (**生物實例2.1**)(300 mg, 1.078 mmol)及2-羥基乙基胺基甲酸苄基酯(210 mg, 1.078 mmol) 溶解於THF (10 ml)中。添加三丁基膦(0.404 ml, 1.617 mmol)，且冷卻至0℃後，逐滴添加甲苯中之40% DEAD (0.640 ml, 1.617 mmol)。在0℃下將反應物攪拌2 h，然後在室溫下攪拌約16 h。用$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物。分離各層並用AcOEt萃取水層。經$MgSO_4$乾燥有機相並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 455.2(M+H)。

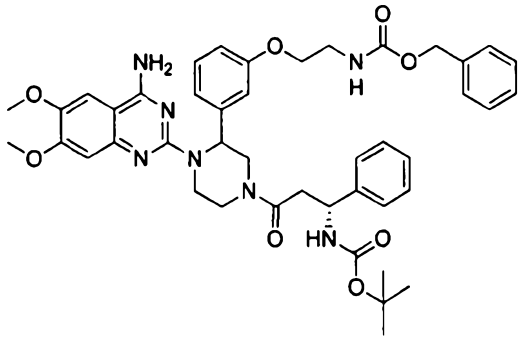
生物實例2.3. (+)或(-)-4-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌咔-1-甲酸第三丁基酯



在135℃下將2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-胺(CAS：23680-84-4) (105 mg, 0.439 mmol)及(+)或(-)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌咔-1-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.220 mmol)於異戊醇(5 ml)中之溶液攪拌16 hr。蒸發後，藉由製備型HPLC (Macherey-Nagel

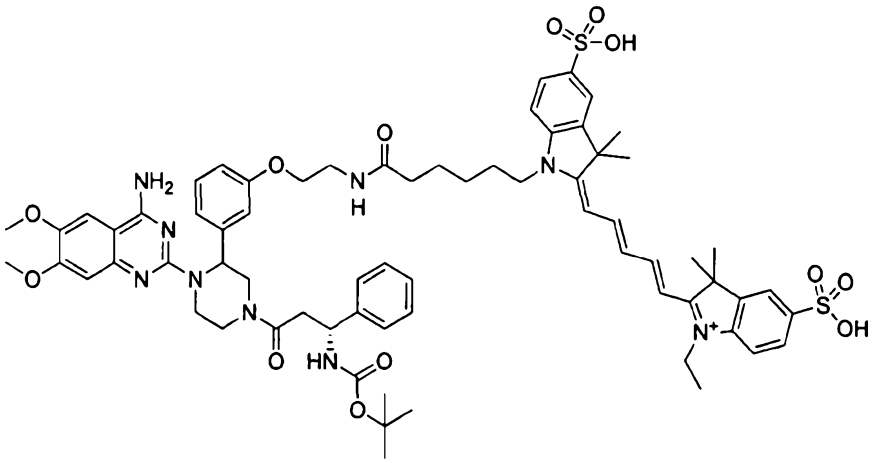
Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 659.2(M+H)。

生物實例2.4. (+)或(-)-((1*R*)-3-(4-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌啡-1-基)-3-側氧基-1-苯基丙基)胺基甲酸第三丁基酯



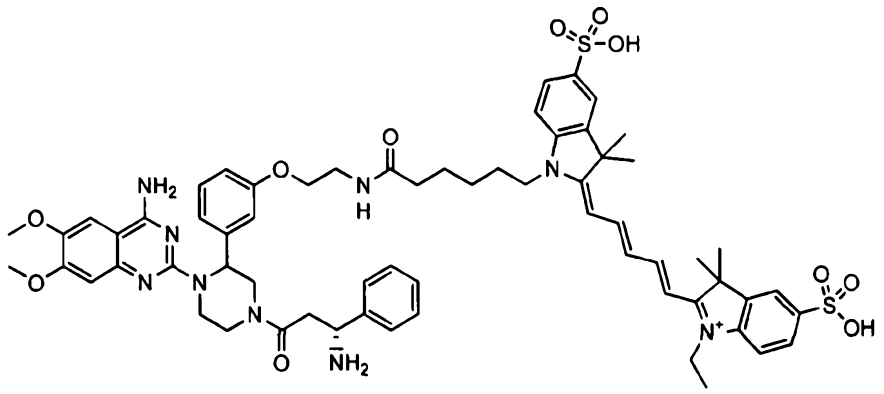
將(+)或(-)-4-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌啡-1-甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.078 mmol)溶解於二噁烷中之4N HCl (5 ml)中，且在室溫下攪拌1 hr。蒸發反應混合物。將所得殘餘物溶解於DMF (3 ml)中，且添加(*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙酸(21.0 mg, 0.079 mmol)、DIPEA (0.041 ml, 0.238 mmol)及HATU (60.2 mg, 0.158 mmol)。然後在室溫下將溶液攪拌16 hr。然後將反應混合物過濾且在真空中蒸發。藉由製備型HPLC (Waters SunFire™製備型C18 OBD, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))純化所得殘餘物，以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 806.2(M+H)。

生物實例2.5. (+)或(-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-4-((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙醯基)哌啡-2-基)苯氧基)乙基)胺基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽



將(+)或(-)-((1*R*)-3-(4-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-3-(3-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)乙氧基)苯基)哌啡-1-基)-3-側氧基-1-苯基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(17 mg, 0.021 mmol)溶解於EtOH (5 ml)中，且添加Pd/C (2.24 mg, 2.109 μmol)。在室溫下在H_2下將反應物攪拌16 hr。將反應混合物過濾並蒸發。將所得殘餘物溶解於DMF (2 ml)中，且添加2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2, 5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽-5-磺酸鹽(Cy-5, CAS：146368-14-1) (13.32 mg, 0.020 mmol)、DIPEA (0.018 ml, 0.101 mmol)及HATU (15.40 mg, 0.040 mmol)。在室溫下將溶液攪拌16 hr。在真空中蒸發反應混合物且藉由製備型HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil® 100-10 C18, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))純化，以獲得標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 656.1(M/2)。

生物實例2.6. (+)或(-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-胺基-3-苯基丙醯基)-1-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌啡-2-基)苯氧基)乙基)胺基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽



將(+)或(-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(1-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-4-((*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-苯基丙醯基)哌啡-2-基)苯氧基)乙基)胺基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽(4 mg, 3.05 μmol)溶解於二噁烷中之4N HCl (3 ml)中，且在室溫下攪拌1 hr。藉由製備型HPLC (Waters Sunfire™ C18 OBD, CH_3CN/H_2O (0.1% TFA))純化混合物，以獲得標題化合物。合併部分且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於最少量CH_3CN中，且添加1M HCl水溶液(3 ml, 3.00 mmol)。然後蒸發混合物以獲得呈HCl鹽形式之標題化合物。^1H NMR (HCl鹽，400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1,37 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.07-7.28 (m, 4 H), 6.86-6.95 (m, 3 H), 6.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 4.5, 18.4 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 5.95 (br. s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 4.68-4.71 (m, 1 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.18-4.31 (m, 3 H), 4.05-4.11 (m, 3 H), 3.80-4.00 (m, 8 H), 3.41-3.60 (m, 3 H), 3.06-3.09 (m, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 3.8, 22.5 Hz, 1 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 2 H), 1.73 (s, 6 H), 1.70 (s, 6 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.29-1.37 (m, 2 H)。UPLC-MS (ESI+) *m/z* 606.1 (M/2)；儀器：Waters

UPLC Acquity；管柱：Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1×50mm，在50℃下，溶析劑A：水 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨，B：CH_3CN + 0.04% HCOOH，梯度：5%至98% B，1.4 min，流速：1.0 ml/min；滯留時間：0.64 min。

生物實例2.7. 在室溫下在20 mM Tris/HCl (pH 7.4)、0.005% (v/v) Tween20中，將經生物素標記之重組人類因子B (在果蠅屬細胞中表現且使用標準方法純化)(10 nM)、經銪標記之抗生蛋白鏈菌素(5 nM)及(+)或(-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-胺基-3-苯基丙醯基)-1-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌啡-2-基)苯氧基)乙基)胺基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽(**生物實例2.6**，當使用**生物實例1**之分析測試時針對因子B之活性為240 nM) (75 nM)與不同濃度之測試化合物一起培育長達2小時。

使用微量板光譜螢光計記錄在337 nm下激發70 μs後，在620 nm及665 nm二者處之與經標記與未經標記之因子B配體之間之競爭相關的螢光強度之時間閘控減小。根據補體因子B-(+)或(-)-2-((1*E*,3*E*,5*E*)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((*R*)-3-胺基-3-苯基丙醯基)-1-(4-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌啡-2-基)苯氧基)乙基)胺基)-6-側氧基己基)-3,3-二甲基-5-磺基吲哚啉-2-亞基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3*H*-吲哚-1-鎓鹽(**生物實例2.6**，當使用**生物實例1**之分析測試時針對因子B之活性為240 nM)移位之抑制百分比隨測試化合物濃度之變化來計算IC_{50}值。

本發明化合物對因子B抑制有活性。表1之數據係利用生物實例2之分析來收集。

表1

實例編號	IC_{50}(μM)
實例-1	>100
實例-2b(+)	>100
實例-2b(-)	7.9
實例-3	6
實例-4b(+)	67
實例-4b(-)	0.72
實例-5-1	7.2
實例-5-2	7.9
實例-5-3	2.6
實例-5-4	0.18
實例-5-5	3.5
實例-5-6	0.66
實例-5-7	8.3
實例-5-8	24
實例-5-9	7.1
實例-5-10	1.5
實例-5-11	1.3
實例-5-12	0.037
實例-6	14
實例-7	9.4
實例-8	0.71
實例-9-1	2
實例-9-2	0.64
實例-10	11
實例-11	0.23
實例-12	2.3
實例-13	0.14
實例-14a	1.7

實例編號	IC_{50} (μM)
實例-17-24	0.035
實例-17-25	0.045
實例-17-26	4.6
實例-17-27	>100
實例-17-28	0.16
實例-18	2.8
實例-19	>100
實例-20a	0.009
實例-20b	0.29
實例-21a	0.019
實例-21b	0.65
實例-22-1a	0.019
實例-22-1b	1.8
實例-22-2a	2.2
實例-22-2b	0.013
實例-23a	>100
實例-23b	1.8
實例-24	8.7
實例-25a	15
實例-25b	0.047
實例-26a	0.01
實例-26b	1.1
實例-27-1a	3.7
實例-27-1b	0.022
實例-27-2a	0.015
實例-27-2b	16
實例-27-3a	0.014
實例-27-3b	0.74

實例編號	IC_{50}(μM)
實例-15	8.7
實例-16	0.03
實例-17-1	0.019
實例-17-2	0.12
實例-17-3	0.038
實例-17-4	0.087
實例-17-5	0.03
實例-17-6	6.6
實例-17-7	4.5
實例-17-8	0.07
實例-17-9	5
實例-17-10	0.1
實例-17-11	0.015
實例-17-12	0.45
實例-17-13	0.063
實例-17-14	1.8
實例-17-15	0.023
實例-17-16	1.9
實例-17-17	2.1
實例-17-18	0.027
實例-17-19	29
實例-17-20	2.8
實例-17-21	0.84
實例-17-22	0.1
實例-17-23	1.7
實例-17-29	0.011
實例-17-30	0.013

實例編號	IC_{50} (μM)
實例-27-4a	0.009
實例-27-4b	1.7
實例-28	1.5
實例-29	33
實例-30-1	3.4
實例-30-2	8.2
實例-30-3	1.3
實例-30-1	3.4
實例-30-2	8.2
實例-30-3	1.3
實例-31	6.8
實例-32-1	36
實例-32-2	36
實例-32-3	0.34
實例-33	1.2
實例-34	2.9
實例-35	2.7
實例-36	0.02
實例-37	0.022
實例-38	0.13
實例-39-1	1.7
實例-39-2	1.8
實例-39-3	0.28
實例-39-4	0.3
實例-40	0.055
實例-41	0.165
實例-42	0.24

【符號說明】

無

I641600

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：　　※IPC 分類：A61K; C07D

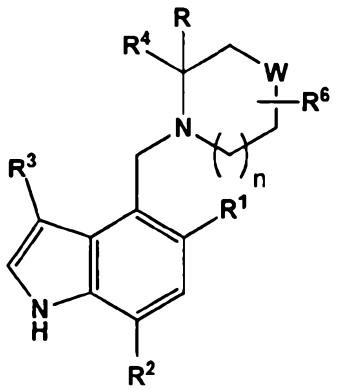
【發明名稱】

哌啶基吲哚衍生物補體因子B抑制劑及其用途

PIPERIDINYL-INDOLE DERIVATIVES COMPLEMENT FACTOR B INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供式I化合物，

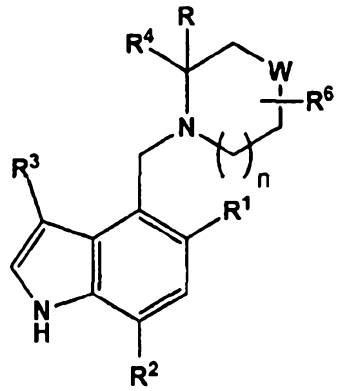


(I)

製造本發明化合物之方法及其治療用途。本發明進一步提供藥理活性劑之組合及醫藥組合物。

【英文】

The present invention provides a compound of formula I:



(I)

a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

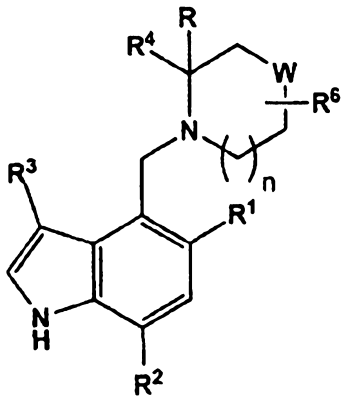
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

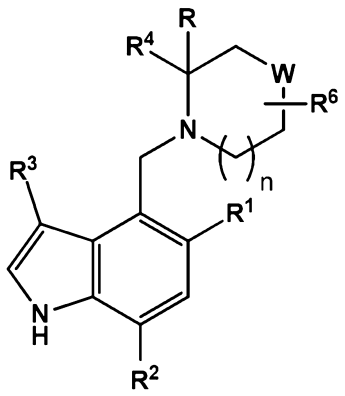
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其鹽或互變異構體，



(I)

其中

n為0、1或2；

R係氫、C_1-C_4烷基或羥基C_1-C_4烷基；

R^1係鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_6烷基、羥基C_1-C_6烷基、胺基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_6烷氧基、-$S(O)_pC_1$-C_6烷基、-$CH_2NHC(O)C_1$-C_4烷基或-$OCH_2C(O)R^7$，

p為0、1或2；

R^2係C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基C_1-C_6烷基或鹵素；

R^3係氫、鹵素、氰基、C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷基、-$CH_2C(O)R^7$、苯基或具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5或6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基視情況經0個、1個或2個C_1-C_4烷基取代，且其中烷基及鹵烷基視情況經0或1個羥基取代；

R^4係苯基、萘基或雜芳基，其中該雜芳基係具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5或6員雜芳基，且其

中該苯基或雜芳基視情況經R^5取代且進一步經0或1個選自以下之取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基C_1-C_4烷基、羥基及氰基甲基；

R^5係-C(O)R^8、-CH_2C(O)R^8、R^9、-C(O)NHSO_2C_1-C_4烷基、-SO_2NHC(O)C_1-C_4烷基、-$SO_2N(H)_m(C_1$-C_4烷基$)_{2-m}$、-SO_2C_1-C_4烷基、氰基、鹵素、羥基C_1-C_4烷基及具有1至4個環氮原子及0或1個環硫或氧原子之5員雜芳基；

m為0、1或2；

W係O或$C(R^6)_2$；

R^6在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基、單-及二-C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4烷基、羥基C_1-C_4烷基、氰基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；或

$C(R^6)_2$組合形成具有3至6個環原子之螺環碳環；

R^7係羥基、C_1-C_4烷氧基、胺基或單-及二-C_1-C_4烷基胺基；

R^8係羥基、C_1-C_4烷氧基、胺基或具有1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之環雜原子之5至7員飽和雜環；或

R^8係未經取代或經鹵素、羥基或C_1-C_4烷基取代之單-及二-C_1-C_4烷基胺基；且

R^9係具有1至4個環氮原子及0或1個環氧或硫原子之5員雜芳基，該雜環視情況經0至2個C_1-C_4烷基取代。

2. 如請求項1之化合物或其鹽或互變異構體，其中n為1。

3. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中W係CHR^6或$C(CH_3)R^6$。

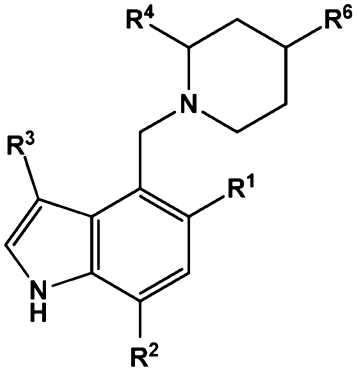
4. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^1係C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或環丙基。

5. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^2係甲基。

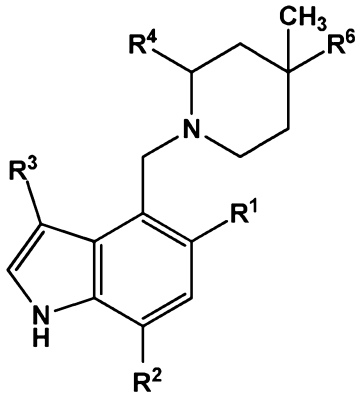
6. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^3係氫、鹵素或C_1-C_4烷基。

7. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^3係氫。

8. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其具有式(IIa)或(IIb)：

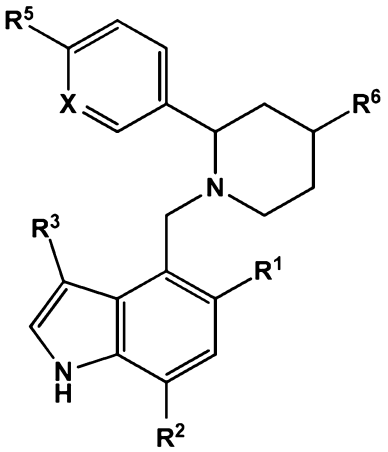


(IIa)或

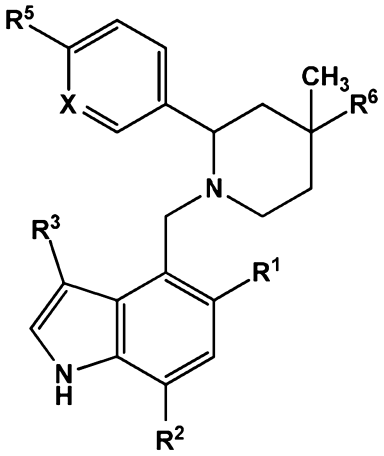


(IIb)。

9. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其具有式(IIIa)或(IIIb)：



(IIIa)或



(IIIb)

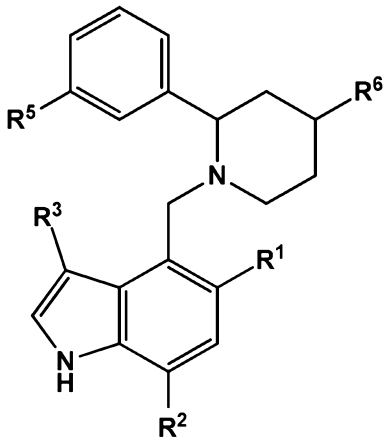
其中X係N或CH。

10. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^4係在至哌啶環之對位經R^5取代之吡啶-3-基。

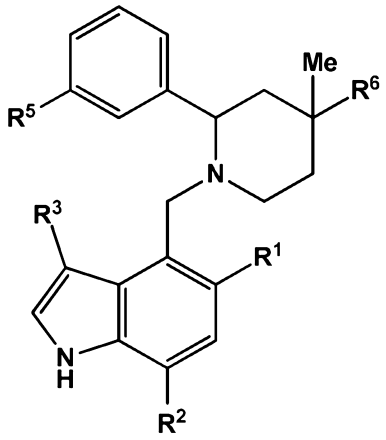
11. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^4係在至哌啶環之對位經R^5取代且視情況經氟、甲氧基、羥基甲基或羥基取代之苯基。

12. 如請求項11之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^4係在至哌啶環之對位經R^5取代之苯基。

13. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其具有式(IVa)或(IVb)：



(IVa)或



(IVb)。

14. 如請求項1或2之化合物或其鹽或互變異構體，其中R^5係CO_2H、SO_2NH_2或四唑基。

15. 如請求項1之化合物或其鹽或互變異構體，該化合物係選自由以下組成之群：

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇；

4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲

啉；

(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-2-氟苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)吡咯啶-2-基)苯甲酸；

5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲氧

基苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

3-氟-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)嗎啉-3-基)苯甲酸；

6-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)菸酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-丙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲基苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-乙基哌啶-2-基)苯甲酸；

2-(4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

2-(3-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸；

2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸；

2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)氮雜環庚-2-基)苯甲酸；

4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-1-萘甲酸；

1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸；

2-甲氧基-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

5-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-

基)苯甲酸；

4-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-((4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲胺；

(4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

4-((2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(4-((2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

4-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

(4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

N-(2-羥基乙基)-4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

N-((4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺；

4-(6-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸；

4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸乙酯；

4-((2*S*,4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸乙酯；

(-)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-醇(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-1)；

(-)-4-((4-甲氧基-2-苯基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚(非鏡像異構體-2)；

(±)-5,7-二甲基-4-((2-苯基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基-哌啶-4-基)甲醇(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯磺醯胺；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

(±)-4-((2-(4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-

吲哚；

(±)-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-2-基)甲醇；

(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-5,7-二甲基-4-((2-(4-(甲基磺醯基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲哚；

(±)-4-((2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲哚；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)-4-(4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲醯胺(單一非鏡像異構體)；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-羥基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-氯-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基

哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)-2-氟苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)吡咯啶-2-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-5-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲氧基苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲唑；

(±)-5-甲氧基-7-甲基-4-((2-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吲唑；

(+)-(*S*)-3-氟-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-(*R*)-4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)嗎啉-3-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-6-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)菸酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-丙氧

基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-3-甲基苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-甲基哌啶-2-基)苯甲酸(單一非鏡像異構體)；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*R*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-2-(4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

(±)-2-(3-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)乙酸；

(±)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)噻唑-4-甲酸；

(±)-2-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-4-甲基噻唑-5-甲酸；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)氮雜環庚-2-基)苯甲酸；

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(-)-(*S*)-4-((2-(4-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-1-萘甲酸；

4-((2*S*)-1-(2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)乙基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-2-甲氧基-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(6-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛-5-基)苯甲酸；

(±)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-2-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-苯基哌啶-4-基)乙腈(非鏡像異構體-1)；

(+)-4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*R*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-((2*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(+)-5-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)吡啶甲酸；

(+)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲腈；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(+)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸；

(-)-4-((2*R*,4*R*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(+)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(-)-4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)；

(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-1)；

(±)-4-(5-羥基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸(非鏡像異構體-2)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺-(非鏡像異構體-1)；

(±)-1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-苯基哌啶-4-胺(非鏡像異構體-2)；

(±)-(4-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲胺；

(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-4-((2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5,7-二甲基-1*H*-吲唑；

(±)-3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

(±)- (3-(1-((5,7-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)甲醇；

(±)-(4-(*rel*-(2*S*,4*S*)-(2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-4-乙氧基哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚；

(+)-4-((2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺；

(4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮；

N-(2-羥基乙基)-4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺；

(±)-*N*-((4-(1-((5-環丙基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯基)磺醯基)乙醯胺；

4-((2*S*,4*R*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-4-甲基哌啶-2-基)苯甲酸乙酯；

4-((2*S*,4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸乙酯及其鹽、立體異構體及互變異構體。

16. 如請求項1之化合物，或其鹽或互變異構體，其係4-((4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸。

17. 如請求項1或2之化合物，其用作藥劑。

18. 如請求項1或2之化合物，其用於治療年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎(Behcet's uveitis)、多灶性

脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群(Vogt-Koyangi-Harada syndrome)、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群(Guillain Barre Syndrome)、創傷性腦損傷、帕金森氏病(Parkinson's disease)、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群(Goodpasture's Syndrome)、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。

19. 一種醫藥組合物，其包括一或多種醫藥上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1至16中任一項之化合物。

20. 一種組合，其包括治療有效量之如請求項1至16中任一項之化合物及第二治療活性劑，其中該第二治療劑為補體抑制劑、抗VEGF劑、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)、睫狀神經營養因子

(CNTF)、阿索開(axokine)、白血病抑制因子(LIF)、神經營養蛋白3 (NT-3)、神經營養蛋白-4 (NT-4)、神經生長因子(NGF)、胰島素樣生長因子II、前列腺素E2、30 kD存活因子、牛磺酸、維生素A、抗菌劑、抗生素、抗病毒及抗真菌劑、鎮痛藥或麻醉劑。

21. 如請求項20之組合，其中該組合為醫藥組合。

22. 一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其用於製造用來治療年齡相關之黃斑退化之藥劑。

23. 一種如請求項1至16中任一項之化合物之用途，其用於製造用來治療個體之藉由補體活化或活化補體替代途徑介導之病症或疾病的藥劑。

24. 如請求項23之用途，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群：年齡相關之黃斑退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、貝切特氏眼色素層炎、多灶性脈絡膜炎、福-小柳-原田氏症候群、中間眼色素層炎、鳥槍彈樣視網膜-脈絡膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性類天皰瘡、眼天皰瘡、非動脈型缺血性視神經病變、術後發炎、視網膜靜脈阻塞、神經病症、多發性硬化症、中風、格巴二氏症候群、創傷性腦損傷、帕金森氏病、不適當或不期望補體活化之病症、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥、異種移植物排斥、在IL-2療法期間介白素-2引起之毒性、發炎病症、自體免疫疾病之發炎、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血後再灌注病況、心肌梗塞、氣囊血管成形術、心肺搭橋術或腎搭橋術中之泵送後症候群、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後之腸系膜動脈再灌注、感染性疾病或敗血症、免疫複合物病症及自體免疫疾病、類風濕性關節

炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咳血、ARDS、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、肺栓塞及梗塞、肺炎、致纖維化粉塵疾病、肺纖維化、氣喘、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古德巴斯德症候群、肺血管炎、乏免疫血管炎、免疫複合物相關之發炎、抗磷脂症候群、腎小球腎炎及肥胖症。