



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201002695 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：098120149

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/06 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D207/04 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/18

美國

61/073,387

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

瑞士

(72)發明人：艾爾 帕維恩 IYER, PRAVIN (IN)；林 克勞拉 傑歐 珍 LIN, CLARA JEOU JEN (US)；路卡斯 馬修 C LUCAS, MATTHEW C. (GB)；林區 史堤芬 M LYNCH, STEPHEN M. (US)；馬德拉 安 馬里 MADERA, ANN MARIE (US)；歐柏亞 奇雷 艾洛 OZBOYA, KEREM EROL (US)；史夏菲德 雷恩 葛瑞格 SCHOENFELD, RYAN CRAIG (US)；威克特 羅柏特 詹姆士 WEIKERT, ROBERT JAMES (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 144 頁

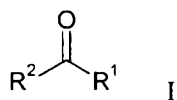
(54)名稱

作為MR I 之芳基酮

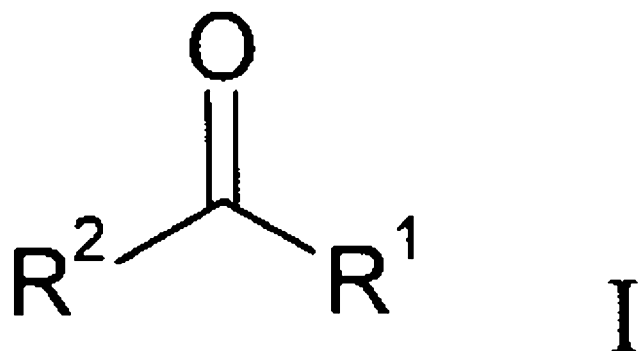
ARYL KETONE AS MRI

(57)摘要

本發明係關於一種式 I 之芳基吡咯啶基及哌啶基酮化合物：



其中 R¹ 及 R² 如本文所述，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，及其使用方法。詳言之，本發明之化合物適用於治療與單胺再吸收抑制作用相關之疾病。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201002695 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：098120149

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/06 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D207/04 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/18

美國

61/073,387

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

瑞士

(72)發明人：艾爾 帕維恩 IYER, PRAVIN (IN)；林 克勞拉 傑歐 珍 LIN, CLARA JEOU JEN (US)；路卡斯 馬修 C LUCAS, MATTHEW C. (GB)；林區 史堤芬 M LYNCH, STEPHEN M. (US)；馬德拉 安 馬里 MADERA, ANN MARIE (US)；歐柏亞 奇雷 艾洛 OZBOYA, KEREM EROL (US)；史夏菲德 雷恩 葛瑞格 SCHOENFELD, RYAN CRAIG (US)；威克特 羅柏特 詹姆士 WEIKERT, ROBERT JAMES (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 144 頁

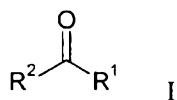
(54)名稱

作為MR I 之芳基酮

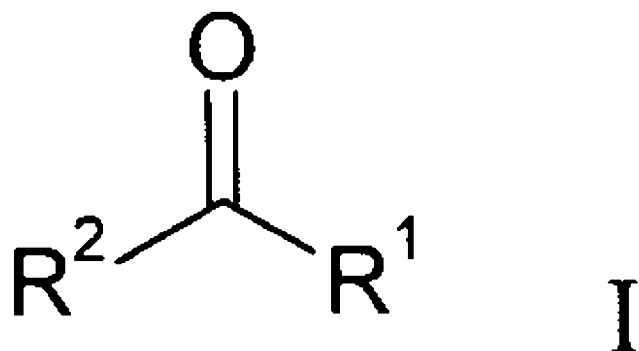
ARYL KETONE AS MRI

(57)摘要

本發明係關於一種式 I 之芳基吡咯啶基及哌啶基酮化合物：



其中 R^1 及 R^2 如本文所述，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，及其使用方法。詳言之，本發明之化合物適用於治療與單胺再吸收抑制作用相關之疾病。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於芳基吡咯啉基及哌啉基酮化合物及其使用方法。詳言之，本發明之化合物適用於治療與單胺再吸收抑制作用相關之疾病。

【先前技術】

單胺缺乏已長期與抑鬱症、焦慮症及其他病症相關聯(參見，例如：Charney等人，*J. Clin. Psychiatry* (1998) 59, 1-14；Delgado等人，*J. Clin. Psychiatry* (2000) 67, 7-11；Resser等人，*Depress. Anxiety* (2000) 12(增刊1)2-19；及Hirschfeld等人，*J. Clin. Psychiatry* (2000) 61, 4-6)。詳言之，血清素(5-羥色胺)及去甲腎上腺素被視為在情緒調節中起重要作用之關鍵調節性神經傳遞素。諸如氟西汀(fluxetine)、舍曲林(sertraline)、帕羅西汀(paroxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、西它普蘭(citalopram)及依地普蘭(escitalopram)之選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)已提供對抑鬱症之治療(Masand等人，*Harv. Rev. Psychiatry* (1999) 7, 69-84)。諸如瑞波西汀(reboxetine)、托莫西汀(atomoxetine)、地昔帕明(desipramine)及去甲阿米替林(nortryptiline)之去甲腎上腺素再吸收抑制劑已提供對抑鬱症、注意力不足症及過動症之有效治療(Scates等人，*Ann. Pharmacother.* (2000) 34, 1302-1312；Tatsumi等人，*Eur. J. Pharmacol.* (1997) 340, 249-258)。

認識到血清素及去甲腎上腺素神經傳遞之增強相較於僅

單獨血清素或去甲腎上腺素神經傳遞之增強而言在抑鬱症及焦慮症之藥物療法中起協同作用(Thase等人, *Br. J. Psychiatry* (2001) 178, 234, 241; Tran等人, *J. Clin. Psychopharmacology* (2003) 23, 78-86)。目前市場上有售諸如度洛西汀(duloxetine)、米那普倫(milnacipran)及文拉法辛(venlafaxine)之血清素與去甲腎上腺素雙重再吸收抑制劑用於治療抑鬱症及焦慮症(Mallinckrodt等人, *J. Clin. Psychiatry* (2003) 5(1) 19-28; Bymaster等人, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12(4) 531-543)。血清素與去甲腎上腺素雙重再吸收抑制劑亦提供對精神分裂症及其他精神病、運動困難、藥物成癮、認知病症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、強迫行為、注意力不足症、恐慌發作、社交恐懼症、飲食障礙(諸如肥胖症、厭食症、貪食症及「暴食症」)、壓力症、高血糖症、高脂質血症、非胰島素依賴性糖尿病、突發性病症(諸如癲癇症)之潛在治療及對與中風、腦創傷、大腦局部缺血、頭部損傷及出血所致之神經損傷相關之病狀的治療。血清素與去甲腎上腺素雙重再吸收抑制劑亦提供對泌尿道之病症及疾病病況及對疼痛及炎症的潛在治療。

最近, 抑制去甲腎上腺素、血清素及多巴胺(dopamine)再吸收之「三重再吸收」抑制劑(「廣效性抗抑鬱劑」)已視為適用於治療抑鬱症及其他CNS適應症(Beer等人, *J. Clinical Pharmacology* (2004) 44:1360-1367; Skolnick等人, *Eur J Pharmacol.* (2003) 2月14日, 461(2-3):99-104)。

單胺再吸收抑制劑在疼痛治療方面亦具有用途。已發現血清素在周邊神經系統之疼痛處理中起作用且造成炎症及神經損傷之周邊敏感化及痛覺過敏 (Sommer 等人, *Molecular Neurobiology* (2004) 30(2), 117-125)。已顯示血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑度洛西汀有效治療動物模型之疼痛 (Iyengar 等人, *J. Pharm. Exper. Therapeutics* (2004), 311, 576-584)。

【發明內容】

因此，需要有效作為血清素再吸收抑制劑、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑及/或血清素、去甲腎上腺素及/或多巴胺之雙重再吸收抑制劑或去甲腎上腺素、血清素及多巴胺之三重再吸收抑制劑的化合物，以及製備該等化合物及使用該等化合物治療抑鬱症、焦慮症、生殖泌尿病症、疼痛及其他病症之方法。本發明滿足此等需要。

除非另外說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有下文所給出之定義。須注意，除非本文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個(種)所指物。

「促效劑」係指增強另一化合物或受體位點之活性的化合物。

「烷基」意謂具有1至12個碳原子之僅由碳及氫原子組成的單價直鏈或分支鏈飽和烴部分。「低碳烷基」係指具

有1至6個碳原子之烷基，亦即， C_1 - C_6 烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基及其類似基團。「分支鏈烷基」意謂異丙基、異丁基、第三丁基。

「烷氧基」意謂式-OR之部分，其中R為如本文所定義之烷基部分。烷氧基部分之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基及其類似基團。

「烷基磺醯基」意謂式- SO_2 -R'之部分，其中R'為如本文所定義之烷基。

「胺基」意謂式-NRR'之部分，其中R及R'各自獨立地為氫或如本文所定義之烷基。「胺基」由此包括「烷基胺基」(其中R及R'中之一者為烷基且另一者為氫)及「二烷基胺基」(其中R與R'均為烷基)。

「拮抗劑」係指減小或阻止另一化合物或受體位點之作用的化合物。

「芳基」意謂由單環、雙環或三環芳環組成之單價環狀芳族烴部分。芳基可如本文所定義視情況經取代。芳基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、萘基、氧基二苯基、聯苯基、亞甲基二苯基、胺基二苯基、二苯基硫基、二苯基磺醯基、二苯基亞異丙基、苯并二噁烷基、苯并二氧基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、苯并哌啶基、苯并哌嗪基、苯并吡咯啶基、苯并嗎啉基、亞甲二氧基苯基、仲乙二氧基苯基及其類似

基團。較佳之芳基包括視情況經取代之苯基及視情況經取代之萘基。

「氰基烷基」意謂式-R'-R''之部分，其中R'為如本文所定義之伸烷基且R''為氰基或腈。

「環烷基」意謂由單環或雙環組成之單價飽和碳環部分。除非另外特別指示，否則環烷基可視情況經一或多個取代基取代，其中各取代基獨立地為羥基、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團，包括其部分不飽和衍生物。

「雜芳基」意謂具有至少一個含有1個、2個或3個選自N、O或S之環雜原子，其餘環原子為C之芳環的具有5至12個環原子之單環、雙環或三環基團，其條件為雜芳基之連接點將在芳環上。雜芳基環可如本文所定義視情況經取代。雜芳基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、噻吩基、呋喃基、哌喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并哌喃基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、三唑基、三嗪基、喹諾啉基、嘌呤基、喹唑啉基、噻嗪基、噻啶基、喋啶基、卞唑基、氮呋基、二氮呋基、吡

啖基及其類似基團。

可互換使用之術語「鹵基」及「鹵素」係指取代基氟基、氯基、溴基或碘基。

「雜環基」意謂由1至3個環組成之併有1個、2個或3個或4個雜原子(選自氮、氧或硫)的單價飽和部分。雜環基環可如本文所定義視情況經取代。雜環基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻二唑啶基、苯并噻唑啶基、苯并唑啶基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。較佳之雜環基包括四氫哌喃基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吡咯啶基。

「視情況經取代」當與「芳基」、「苯基」、「雜芳基」(包括吡啶基，諸如吡啶-1-基、吡啶-2-基及吡啶-3-基；2,3-二氫吡啶基，諸如2,3-二氫吡啶-1-基、2,3-二氫吡啶-2-基及2,3-二氫吡啶-3-基；吡唑基，諸如吡唑-1-基、吡唑-2-基及吡唑-3-基；苯并咪唑基，諸如苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基；苯并噻吩基，諸如苯并噻吩-2-基及苯并噻吩-3-基；苯并噁唑-2-基；苯并噻唑-2-基；噻吩基；呋喃基；吡啶基；嘧啶基；噻嗪基；吡嗪基；噁唑基；噻唑基；異噁唑基；異噻唑基；咪唑基；吡唑基及喹啉基)或

「雜環基」結合使用時意謂視情況經1至4個取代基、較佳1或2個取代基獨立地取代之芳基、苯基、雜芳基或雜環基，該或該等取代基係選自烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羥基烷基、苯甲氧基、視情況經取代之噻吩基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡啶基、嗎啉基羰基、 $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$ 、 $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$ 、 $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$ 或 $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$ ；其中q為0或1，r為0至2， R^f 、 R^g 及 R^h 各自獨立地為氫或烷基，且各 R^i 獨立地為氫、烷基、羥基或烷氧基。「芳基」、「苯基」、「雜芳基」、「環烷基」或「雜環基」之某些較佳可選取代基包括烷基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、氰基、胺基及烷基磺醯基。更佳之取代基為甲基、氰基、氯基、三氟甲基、甲氧基、胺基及甲磺醯基。

「離去基」意謂具有通常與其合成有機化學相關之含義的基團，亦即，在取代反應條件下可置換之原子或基團。離去基之實例包括(但不限於)鹵素、烷磺醯氧基或仲芳基磺醯氧基，諸如甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、硫基甲基、苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基及噻吩氧基、二鹵基磷醯氧基、視情況經取代之苯甲氧基、異丙氧基、醯氧基及其類似基團。

「調節劑」意謂與標靶相互作用之分子。相互作用包括

(但不限於)如本文所定義之促效劑、拮抗劑及其類似物。

「可選」或「視情況」意謂隨後所述之事件或情形可能出現但並非必需出現，且該描述包括該事件或情形出現之情況及該事件或情形不出現之情況。

「疾病」及「疾病病況」意謂任何疾病、病狀、症狀、病症或適應症。

「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」意謂溶劑在與其相結合描述之反應條件下為惰性的，包括(例如)苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、第三丁醇、二噁烷、吡啶及其類似物。除非有相反規定，否則本發明反應中所用之溶劑為惰性溶劑。

「醫藥學上可接受」意謂適用於製備一般安全、無毒且既非生物學上不合需要亦非其他方面不合需要之醫藥組合物且包括對於獸醫學以及人類醫藥用途而言可接受。

化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂如本文所定義之醫藥學上可接受的且具有母體化合物之所要藥理學活性的鹽。該等鹽包括：

與以下無機酸形成之酸加成鹽：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與以下有機酸形成之酸加成鹽：諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基萆酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、順丁烯二

酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、丁二酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸及其類似酸；或

當母體化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機或無機鹼配位時，即形成鹽。可接受之有機鹼包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、三甲醇胺基甲烷及其類似物。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。較佳之醫藥學上可接受之鹽為由乙酸、鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鈉、鉀、鈣、鋅及鎂形成之鹽。應瞭解，所有提及之醫藥學上可接受之鹽皆包括上述酸加成鹽的如本文所定義之溶劑加合物形式(溶劑合物)或晶體形式(多晶型物)。

「保護基」意謂在通常與其合成化學相關之定義中，選擇性地封阻多官能化合物中之一個反應位點，使得化學反應可在另一未經保護之反應位點處選擇性進行之基團。本發明之某些過程依賴保護基來封阻反應物中所存在之反應性氮及/或氧原子。舉例而言，術語「胺基保護基」及「氮保護基」在本文中可互換使用，且係指意欲在合成程序期間保護氮原子免於發生不合需要之反應的彼等有機基團。例示性氮保護基包括(但不限於)三氟乙醯基、乙醯胺基、苯甲基(Bn)、苯甲氧羰基(苯甲酯基，CBZ)、對甲氧基苯甲氧羰基、對硝基苯甲氧羰基、第三丁氧羰基(BOC)

及其類似基團。熟習此項技術者將瞭解如何選擇易於移除且能夠耐受以下反應之基團。

「溶劑合物」意謂含有化學計量或非化學計量之量的溶劑之溶劑加成形式。一些化合物具有捕獲固定莫耳比之溶劑分子而形成結晶固體的趨勢，由此形成溶劑合物。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物為水合物；當溶劑為醇時，所形成之溶劑合物為醇鹽。水合物係藉由一或多個水分子與其中一種可使水保持其H₂O之分子狀態的物質組合而形成，該組合能夠形成一或多種水合物。

「個體」意謂哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物意謂哺乳綱之任何成員，其包括(但不限於)人類；非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴類；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊及豬；家畜，諸如兔、犬及貓；實驗動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠；及其類似動物。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥及其類似動物。術語「個體」並不指示特定年齡或性別。

與血清素、去甲腎上腺素及/或多巴胺神經傳遞相關之「疾病病況」包括抑鬱症及焦慮症，以及精神分裂症及其他精神病、運動困難、藥物成癮、認知病症、阿茲海默氏病、注意力不足症(諸如ADHD)、強迫行為、恐慌發作、社交恐懼症、飲食障礙(諸如肥胖症、厭食症、貪食症及「暴食症」)、壓力症、高血糖症、高脂質血症、非胰島素依賴性糖尿病、突發性病症(諸如癲癇症)，及對與中風、腦創傷、大腦局部缺血、頭部損傷、出血所致之神經

損傷相關之病狀及泌尿道之病症及疾病病況的治療。與血清素、去甲腎上腺素及/或多巴胺神經傳遞相關之「疾病病況」亦包括個體之炎症病狀。本發明之化合物將適用於治療關節炎，包括(但不限於)類風濕性關節炎、脊椎關節病、痛風性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑性狼瘡症及幼年型關節炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎病狀。

如本文所用之「抑鬱症」包括(但不限於)嚴重抑鬱症，長期抑鬱症，心境惡劣，特徵在於感覺憂傷、絕望、沮喪、「低落」、憂鬱、感覺低自尊、內疚及自責、畏懼人際接觸的抑鬱情緒之精神狀態，及諸如飲食紊亂及睡眠紊亂之身體症狀。

如本文所用之「焦慮症」包括(但不限於)與對預期虛構、假想或誇大之危險或傷害的心理生理性反應相關之令人不適或不快之情緒狀態，及諸如心率增加、呼吸速率改變、發汗、震顫、虛弱及疲勞之身體伴隨症狀，感覺危險逼近、無力、憂慮及緊張。

「疼痛」意謂或多或少局部感覺到因特定神經末梢刺激而引起之不適、痛苦或劇痛。存在許多疼痛類型，包括(但不限於)閃電樣疼痛、幻痛、抽痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經性疼痛、複雜區域疼痛、神經痛、神經病變及其類似疼痛(*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*，第28版，W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA)。疼痛治療之目標在於降低治療個體所感知之疼痛的嚴重程度。

「神經性疼痛」意謂因周邊神經系統之功能紊亂及/或病理學變化以及非炎性病變而引起之疼痛。神經性疼痛之實例包括(但不限於)熱或機械痛覺過敏、熱或機械異常疼痛、糖尿病性疼痛、壓迫性疼痛及其類似疼痛。

「治療有效量」意謂當投與個體以治療疾病病況時足以實現對該疾病病況之治療的化合物之量。「治療有效量」將視化合物、治療中之疾病病況、所治療之疾病的嚴重度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥之途徑及形式、主治醫師或開業獸醫之判斷及其他因素而變。

當提及可變物時，術語「上文所定義之彼等」及「本文所定義之彼等」以引用的方式併入可變物之寬泛定義以及較佳、更佳及最佳之定義(若有)。

疾病病況之「治療」包括：

- (i) 預防疾病病況，亦即，使疾病病況之臨床症狀不會在可能曝露於或易感疾病病況，但尚未經歷或顯示疾病病況之症狀的個體中顯現；
- (ii) 抑制疾病病況，亦即，遏止疾病病況或其臨床症狀發展；或
- (iii) 解除疾病病況，亦即，使疾病病況或其臨床症狀臨時性或永久性復原。

當提及化學反應時，術語「處理」、「接觸」及「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上試劑以產生指定及/或所要產物。應瞭解，產生指定及/或所要產物之反應可未必直接由最初所添加之兩種試劑之組合產生，亦

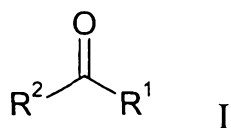
即，可存在一或多種在混合物中產生之中間物，其最終使得指定及/或所要產物形成。

一般而言，本申請案中所用之命名法係基於4.0版 AUTONOM™，即用於產生IUPAC系統命名之Beilstein Institute電腦化系統。本文所示之化學結構係使用2.2版 ISIS®制定。在本文結構中出現於碳、氧、硫或氮原子上之任何打開的化合價表明氫原子存在。

當化學結構中存在對掌性碳時，預期與彼對掌性碳相關之所有立體異構體皆由結構所涵蓋。

本文所鑑別之所有專利及公開案係以引用的方式全部併入本文中。

本發明之一態樣提供一種式I化合物：



其中：

R¹為：4-氯-3-甲基-苯基；

2-胺基-3,4-二氯-苯基；

3,4-二氯-苯基；

4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基；

3-苯甲氧基-4-氯-苯基；

7-氟-1*H*-吡啶-5-基；

4-胺基-3-氯-5-三氟甲基-苯基；

4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基；

4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基；

3-苯甲氧基-4-氯-苯基；
4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基；
4-氯-2-苯氧基-苯基；
4-氯-3-(四氢呋喃-4-基甲氧基)-苯基；
4-氯-3-三氟甲氧基-苯基；
4-氯-3-苯基硫基-苯基；
3-苯磺酰基-4-氯-苯基；
4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基；
4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基；
4-氯-3-苯氧基-苯基；
4-溴-3-苯氧基-苯基；
4-氨基-3-氯-5-氟-苯基；
4-氨基-3-氯-苯基；
4-氯-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基；
3-氯-4-甲基-苯基；
萘-2-基；
4-氯-2-苯氧基-苯基；
苯基；
3-氯-4-甲基氨基-苯基；
4-氯-3-苯氧基-苯基；
4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基；
4-氯-3-(甲基-苯基-氨基)-苯基；
1*H*-吡啶-5-基；
4-氯-3-吡啶-3-基-苯基；

3-溴-4-咪唑-1-基-苯基；或

4-氯-3-咪唑-1-基-苯基；

R²為：3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基；

(1R,2S,4S)-2-丁基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；

3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-3-基；

3-丙基-吡咯啉-3-基；

3-異丁基-吡咯啉-3-基；

3-乙基-吡咯啉-3-基；

(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(S)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基；

(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(S)-3-丙基-吡咯啉-3-基；

(R)-3-丙基-吡咯啉-3-基；

(R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基；

4-異丁基-哌啶-4-基；

4-丙基-哌啶-4-基；

4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基；

4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基；

4-環戊基甲基-哌啶-4-基；

4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基；

4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基；

4-(3,4-二氯-苯基)-哌啶-4-基；

(1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

(1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

(1R,2S,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

3-丙基-哌啶-3-基；

(1R,2R,5R)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

(1R,2R,5R)-2-乙基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

(1R,2R,5R)-2-丁基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；

3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基；

(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基；或

(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

且其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

((1R,2S,4S)-2-丁基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯

啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(四氫呋喃-4-基甲氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯基硫基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(3-苯磺酰基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-乙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮；

- (3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；
- (4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；
- (4-氯-2-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；
- [4-(3,4-二氯-苯甲基)-哌啶-4-基]-苯基-甲酮；
- (3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；
- (4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；
- (4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；
- [4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；
- [4-氯-3-(甲基-苯基-胺基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；
- (1*H*-吡啶-5-基)-((1R,2R,5R)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；
- (3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-甲基-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

((1R,2R,5R)-2-丁基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(4-氯-3-吡啶-3-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

(3-溴-4-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮。

本發明之另一態樣提供選自由以下各物組成之群的化合物：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2-氯-苯氧基)-苯基)-(3-丙基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-乙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氨基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-氨基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-异丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氨基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-异丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氨基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-氨基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-氨基-3-氯-苯基)-((R)-3-异丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氨基-3-氯-苯基)-((S)-3-异丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-异丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-环丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-异丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[(*S*)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[(*R*)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮。

本發明之另一態樣提供選自由以下各物組成之群的化合物：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(7-氯-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-
甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛-2-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲
酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲
酮。

本發明之另一態樣提供選自由以下各物組成之群的化合

物：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-
甲酮；

(7-氯-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯
啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(*R*)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-
3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((*S*)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲
酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(*S*)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯
啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((*S*)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((*S*)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-
甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲

酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；及

[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮。

本發明之化合物可由下文所展示及描述之說明性合成反應流程中所述之多種方法來製備。

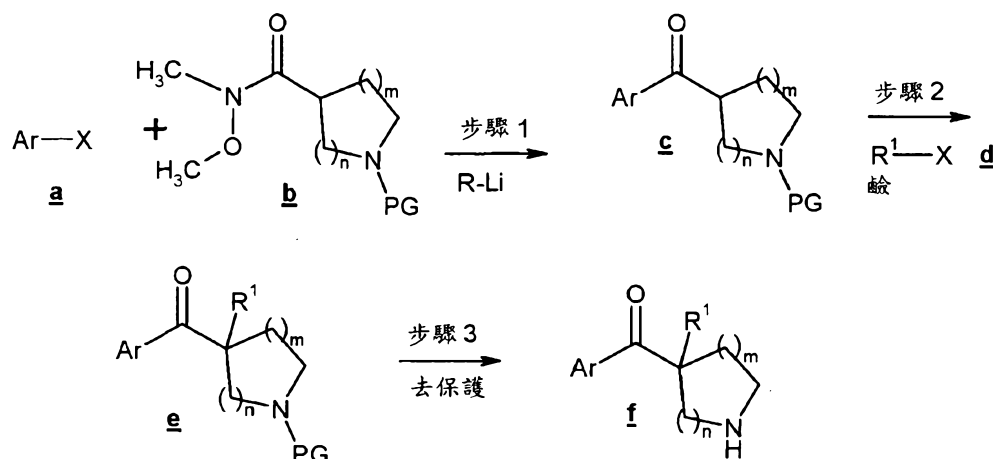
用於製備此等化合物之起始物質及試劑一般可購自商業供應商(諸如 Aldrich Chemical Co.)，或由熟習此項技術者已知之方法遵循以下參考文獻中所陳述之程序來製備：諸如 *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: New York, 1991，第 1-15 卷；*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989，第 1-5 卷及增刊；及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991，第 1-40 卷。以下合成反應流程僅說明可用以合成本發明化合物之一些方法，且可對此等合成反應流程作出各種修改且該等修改將為已參考本申請案中所含之揭示內容的熟習此項技術者所想到。

必要時，可使用習知技術分離及純化合成反應流程之起始物質及中間物，該等技術包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術。可使用習知方式(包括物理常數及光譜數據)來表徵該等物質。

除非有相反規定，否則本文所述之反應較佳在惰性氣氛下，於常壓下，在約 -78°C 至約 150°C、更佳約 0°C 至約

125°C 之反應溫度範圍內且最佳及便利地在約室溫(或周圍溫度)(例如約 20°C)下進行。

下文之流程 A 說明一種可用於製備本發明化合物之合成程序，其中 X 為鹵基或其他離去基且在每次出現時可相同或不同，PG 為保護基，且 m、n、Ar 及 R¹ 如本文所定義。



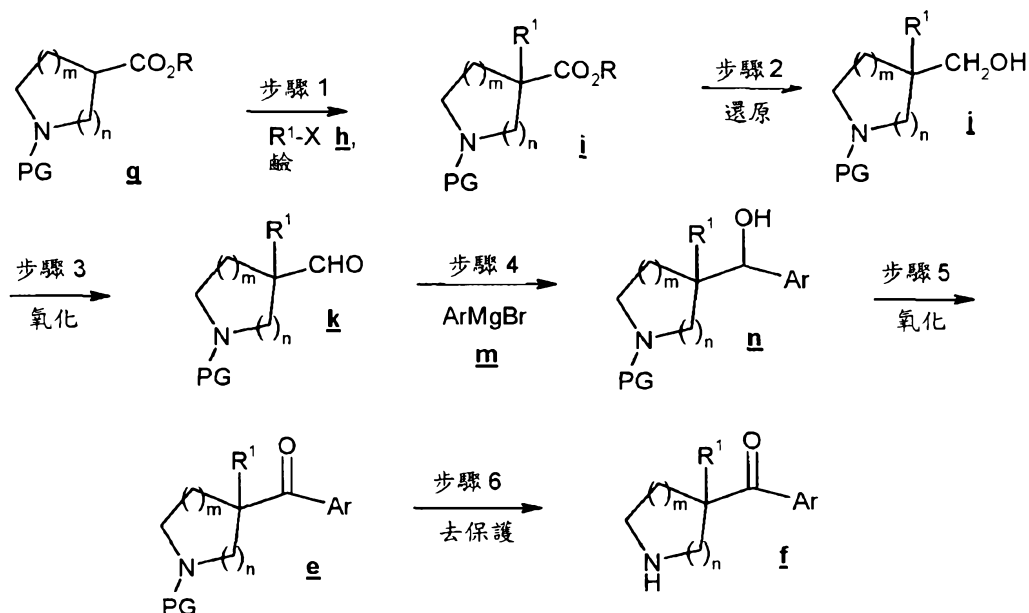
流程 A

在流程 A 之步驟 1 中，使芳基化合物 **a** (諸如芳基鹵) 與 N-保護之雜環醯胺化合物 **b** 在強鹼 (諸如烷基鋰試劑) 存在下反應，以得到芳基雜環酮 **c**。可選擇化合物 **b** 中 m 及 n 之值以提供吡咯啉基、哌啉基、吡丁啉基、氮呋基或類似雜環部分。在步驟 2 中，藉由使芳基雜環酮 **c** 與烷基化劑 **d** 反應來進行烷基化，以得到化合物 **e**。烷基化劑 **d** 可包含 (例如) 苯甲基鹵、烯基鹵或其他烷基化試劑。接著可在步驟 3 中使化合物 **e** 去保護以得到化合物 **f**，該化合物 **f** 為本發明之式 I 化合物。

對流程 A 之程序的眾多變更為可能的且將對熟習此項技術者顯而易見。舉例而言，化合物 **f** 之 N-烷基化可得到 R² 為烷基之化合物。當引入步驟 2 中之 R¹ 基團為烯基或炔基

時，可進行氫化反應以使 R^1 變為烷基。

流程B展示本發明化合物之另一合成途徑，其中R為低碳烷基，PG為保護基，X為離去基，且m、n、Ar及 R^1 如本文所定義。



流程 B

在流程B之步驟1中，在強鹼(諸如烷基鋰試劑)存在下用烷基化劑**h**處理環胺羧酸酯**g**，以得到烷基化環胺**i**。如上文所述，根據m及n之值，環胺**g**可為吡咯啉基、哌啶基、吡丁啶基、氮呋基或其類似物。在步驟2中，使化合物**i**之酯基還原以得到第一醇化合物**j**。可(例如)使用 $LiAlH_4$ 實現步驟2之還原。醇化合物**j**接著經歷步驟4之部分氧化以得到醛化合物**k**。可(例如)使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess Martin Periodinane)或鉻酸鹽試劑進行步驟3之氧化。在步驟4中藉由使醛化合物**k**與溴化芳基鎂**m**反應來進行烷基化，以得到芳基醇化合物**n**。在步驟5中使醇**n**氧化為相應芳基酮

化合物 e。可(例如)使用 MnO_2 、斯韋恩試劑(Swern's reagent)或類似氧化劑進行氧化。在步驟6中使芳基酮化合物 e 去保護以得到化合物 f，該化合物 f 為本發明之式I化合物。

對流程B之程序的許多變更為可能的且該等變更視為處於本發明之範疇內。舉例而言，在步驟4中可使用芳基鋰試劑。產生本發明化合物之特定細節描述於下文之實例部分中。

本發明之化合物可用於治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病或病狀，尤其與血清素神經傳遞、去甲腎上腺素神經傳遞及/或多巴胺神經傳遞相關之疾病或病狀。該等疾病及病狀包括抑鬱症及焦慮症，以及精神分裂症及其他精神病、運動困難、藥物成癮、認知病症、阿茲海默氏病、注意力不足症(諸如 ADHD)、強迫行為、恐慌發作、社交恐懼症、飲食障礙(諸如肥胖症、厭食症、貪食症及「暴食症」)、壓力症、高血糖症、高脂質血症、非胰島素依賴性糖尿病、突發性病症(諸如癲癇症)，及對與中風、腦創傷、大腦局部缺血、頭部損傷及出血所致之神經損傷相關之病狀的治療。

本發明之化合物亦可用於治療或預防泌尿道之病症及疾病病況，諸如壓抑性失禁、急迫性失禁、良性前列腺肥大(BPH)、前列腺炎、逼尿肌反射亢進、出口梗阻、尿頻、夜尿症、尿急、膀胱過動症、骨盆過敏、尿道炎、前列腺痛、膀胱炎、特發性膀胱過敏。

本發明之化合物亦具有活體內消炎及/或止痛特性，且因此預期在治療或預防與源自多種起因之疼痛病狀相關的疾病病況方面具有效用，該等疾病病況包括(但不限於)神經性疼痛、發炎性疼痛、外科疼痛、內臟痛、牙痛、經前疼痛、中樞疼痛、燒傷所致疼痛、偏頭痛或叢集性頭痛、神經損傷、神經炎、神經痛、中毒、缺血性損傷、間質性膀胱炎、癌症疼痛、病毒感染、寄生蟲感染或細菌感染、創傷後損傷(包括骨折及運動損傷)及與諸如大腸急躁症候群之腸道機能失調症相關的疼痛。

本發明之化合物亦適用於治療或預防關節炎，包括(但不限於)類風濕性關節炎、脊椎關節病、痛風性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑性狼瘡症及幼年型關節炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎病狀。

如上文所述，本發明之新穎化合物及其醫藥學上可用之鹽及酯具有有價值之藥理學特性。本發明之化合物因此可單獨或與其他藥物組合用於治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病。此等疾病包括(但不限於)抑鬱症及/或焦慮症。

因此，本發明亦係關於包含如上文所定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑的醫藥組合物。

本發明亦涵蓋如上文所述用作治療活性物質，尤其用作治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病，尤其治療或預防抑鬱症及/或焦慮症之治療活性物質的化合物。

在另一較佳實施例中，本發明係關於一種治療或預防與

單胺再吸收抑制作用相關之疾病，尤其治療或預防抑鬱症及/或焦慮症之方法，該方法包含將如上文所定義之化合物投與人類或動物。

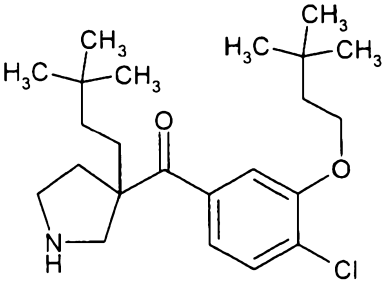
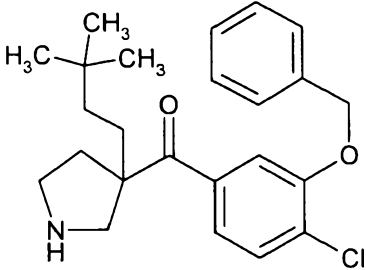
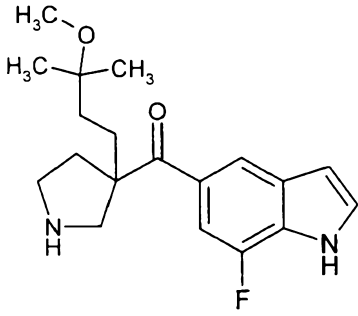
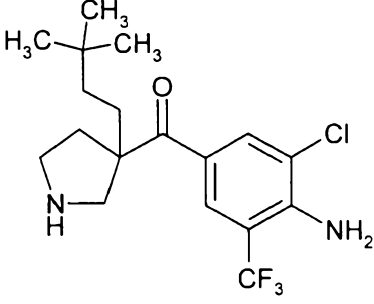
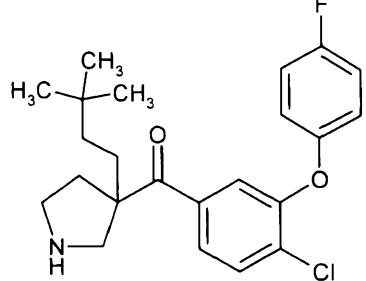
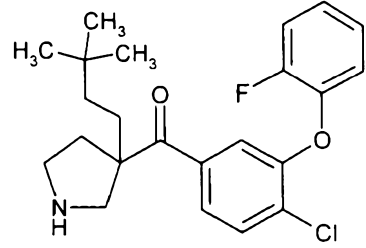
本發明亦涵蓋如上文所定義之化合物用於治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病，尤其用於治療或預防抑鬱症及/或焦慮症之用途。

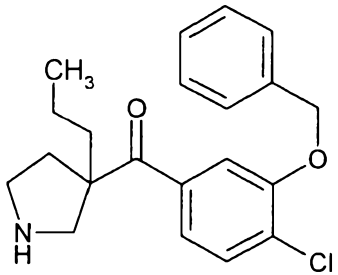
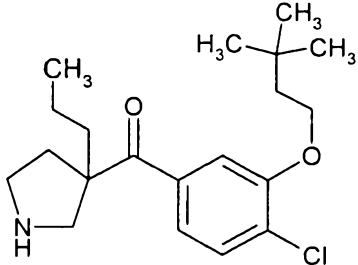
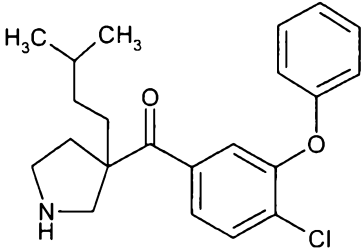
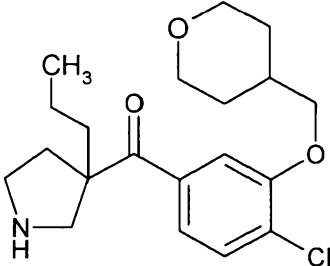
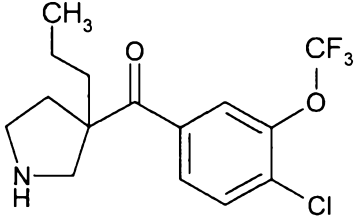
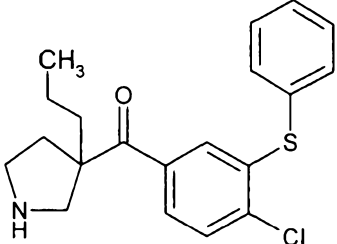
本發明亦係關於如上文所述之化合物用於製備治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病，尤其用於治療或預防抑鬱症及/或焦慮症之藥劑的用途。

表1展示本發明方法之代表性化合物，以及SERT、NET及DAT中之每一者的質譜(M+1)值及pIC₅₀。

表1

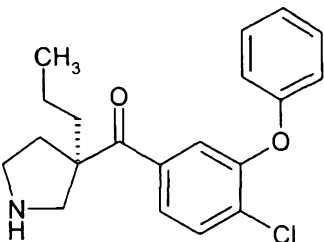
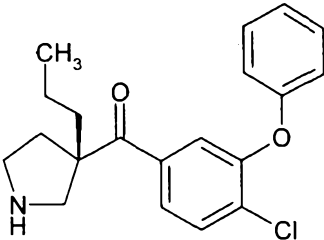
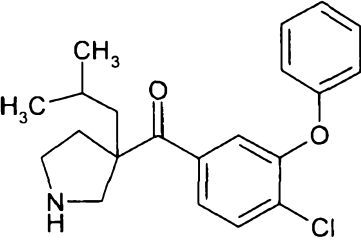
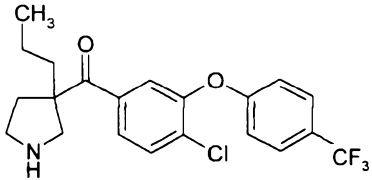
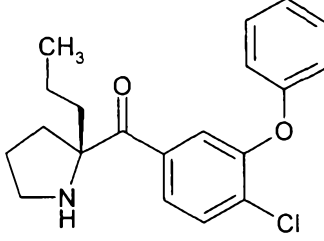
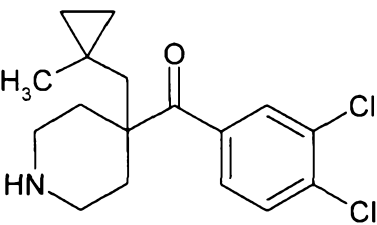
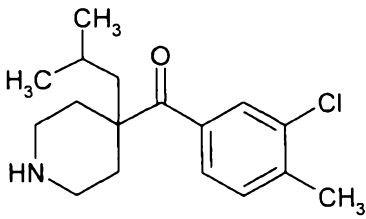
編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
1		(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	308	8.82	8.26	8.2
2		(2-氨基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	316	8.66	7.42	6.16
3		((1R,2S,4S)-2-丁基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮	342	7.08	6.74	7.15

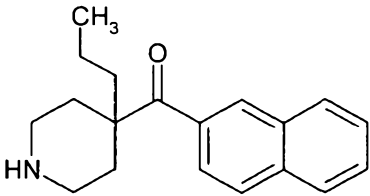
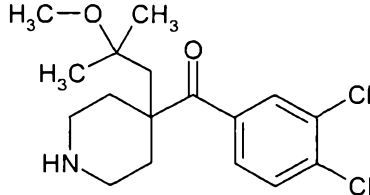
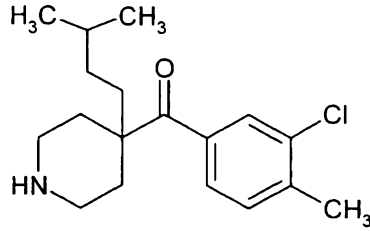
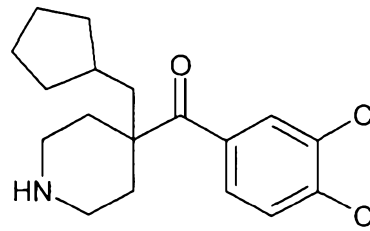
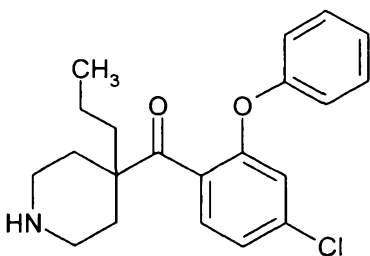
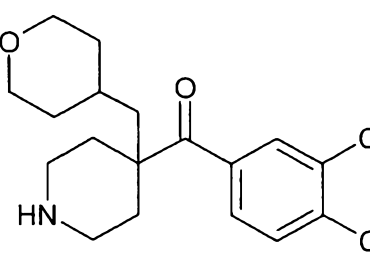
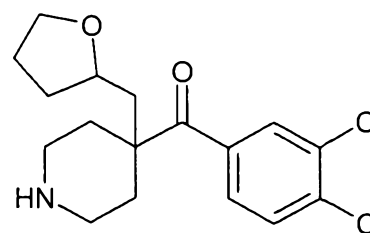
編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
4		[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	395	7.07	6.04	6
5		(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	401		6.44	5.84
6		(7-氯-1 <i>H</i> -吲哚-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	333	8.97	8.32	7.81
7		(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	323	7.42	7.8	6.02
8		[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	405	6.92	7.11	5.85
9		[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	405		7.34	5.95

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
10		(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	359	7.69	5.77	5.35
11		[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	353	7.28	6.2	5.83
12		(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	373	7.36	7.92	5.83
13		[4-氯-3-(四氫吡喃-4-基甲氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	367	6.84		5.35
14		(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	336	8.56	6.52	5.35
15		(4-氯-3-苯基硫基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	361	7.46	7.06	6.96

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
16		(3-苯磺酰基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	393	6.72	5.31	6.18
17		[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	363	7.32	7.62	7.8
18		[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	363	7.62	7.82	7.78
19		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-乙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	331	7.24	7.58	8.12
20		(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	389	7.9	8.1	
21		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	314	8.48	8.72	8.82

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
22		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	314	6.88	7.48	7.08
23		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	300	8.32	8.4	8.21
24		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	300	7.61	7.7	7.6
25		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	328	8.76	9.01	9.26
26		(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮	328	7.12	7.6	7.57
27		(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	282	8.08	7.26	6.76
28		(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	282	9.93	8.52	9.08

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
29		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	345	7.88	8.58	7.98
30		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	345	7.73	7.62	8.63
31		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮	359	8.43	8.72	7.58
32		[4-氯-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮	413	6.78	6.7	6.48
33		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮	345	7.86	8.59	7.62
34		(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮	327	9.3	7.18	8.65
35		(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮	294	9.23	7.34	7.98

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
36		萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮	282	9.99	7.8	8.04
37		(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮	345	8.95	6.98	8.32
38		(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮	309	8.46	6.87	7.83
39		(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮	341	8.83	7.38	8.5
40		(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮	359	7.16	7.56	5.83
41		(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮	357	8.94	6.68	8.1
42		(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮	343	9	7.32	8.44

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
43		[4-(3,4-二氯-苯基)-哌啶-4-基]-苯基-甲酮	349	7.12	5.82	6.24
44		(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮	310	9.14	7.29	7.24
45		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮	373	8.62	8.59	7.46
46		(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮	359	8.15	7.94	7.52
47		(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮	340	8.1	6.7	7.62
48		(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮	313	8.11	5.94	6.68
49		(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮	313	6.2	5.29	5.8
50		[4-氯-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮	333	8.11	7.51	5.37

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
51		[4-氯-3-(4-甲基-苯基-胺基)-苯基]-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮	372	7.73	6.79	6.71
52		(1 <i>H</i> -吲哚-5-基)-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮	297		7.34	7.98
53		(3,4-二氯-苯基)-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-乙基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮	327	7.38		6.54
54		((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-丁基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮	355	6.48	6.3	7.55
55		(4-氯-3-吡啶-3-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮	344	6.61		5.35
56		(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮	343	7.76	7.49	7.82
57		(3-溴-4-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮	377	7.04		5.37

編號	結構	名稱	M+H	SERT	NET	DAT
58		(4-氯-3-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮	333	7.1		5.83
59		(3,4-二氯-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基丁基)-哌啶-3-基]-甲酮	343	7.84	7.98	6.49
60		(3,4-二氯-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基丁基)-哌啶-3-基]-甲酮	343			

本發明包括醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物或其個別異構體、異構體之外消旋或非外消旋混合物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑及視情況其他治療及/或預防成份。

一般而言，本發明之化合物將以治療有效量藉由投與起類似效用之藥劑的任何公認模式來投藥。合適之劑量範圍視眾多因素而定通常為每天1-500 mg、較佳每天1-100 mg且最佳每天1-30 mg，該等因素為諸如待治療之疾病的嚴重度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能、投藥之途徑及形式、投藥所針對之適應症及有關醫師之偏好及經驗。一般熟習治療該等疾病之技術者無需過多實驗且依靠個人知識及本申請案之揭示內容即能夠確定本發明化合物用於特定疾病之治療有效量。

本發明之化合物可以醫藥調配物形式投與，包括適合於經口(包括經頰及舌下)、經直腸、經鼻、局部、經肺、經陰道或非經腸(包括肌肉內、動脈內、鞘內、皮下及靜脈內)投藥之醫藥調配物；或以適合於藉由吸入或吹入投藥之形式投與。較佳之投藥方式一般為使用可根據病痛程度調整之適宜每日劑量方案經口投藥。

可將本發明之化合物以及一或多種習知佐劑、載劑或稀釋劑製成醫藥組合物及單位劑量之形式。醫藥組合物及單位劑型可包含習知比例之習知成份，其中有或無其他活性化合物或成份，且單位劑型可含有與待使用之預期每日劑量範圍相對應的任何合適有效量之活性成份。醫藥組合物可以以下形式使用：固體，諸如錠劑或填充膠囊；半固體；散劑；持續釋放調配物；或液體，諸如供口服用之溶液、懸浮液、乳液、酏劑或填充膠囊；或供經直腸或經陰道投藥之栓劑；或供非經腸使用之無菌可注射溶液。因此，每錠含有約1毫克活性成份或更廣泛而言約0.01至約100毫克活性成份之調配物為合適之代表性單位劑型。

本發明之化合物可調配成多種經口投藥劑型。醫藥組合物及劑型可包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性組份。醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁膠劑、栓劑及可分散性顆粒。固體載劑可為一或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料之物質。在散劑中，載劑一般

為與細粉狀活性組份混合之細粉狀固體。在錠劑中，活性組份一般與具有必要黏合力之載劑以合適比例混合且壓製成所要形狀及尺寸。散劑及錠劑較佳含有約1%至約70%之活性化合物。合適之載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。術語「製劑」意欲包括以囊封材料作為載劑之活性化合物的調配物，提供其中活性組份(有或無載劑)係由與其關聯之載劑圍繞的膠囊。類似地，包括扁膠劑及口含劑。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁膠劑及口含劑可為呈適合於經口投藥之固體形式。

其他適合於經口投藥之形式包括液體形式製劑，包括乳液、糖漿、酏劑、水溶液、水性懸浮液；或固體形式製劑，其意欲在臨用前轉化為液體形式製劑。乳液可於例如丙二醇水溶液之溶液中製備或可含有諸如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠之乳化劑。水溶液可藉由將活性組份溶解於水中且添加合適之著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。水性懸浮液可藉由以諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑之黏性材料將細粉狀活性組份分散於水中來製備。固體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，且除活性組份以外亦可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人造及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

本發明之化合物可經調配用於非經腸投藥(例如藉由注

射，例如快速注射或連續輸注)且可以單位劑型存在於安瓿、預填充注射器、小容量輸注器中或添加有防腐劑之多劑量容器中。組合物可採用以下形式：諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，例如聚乙二醇水溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)，且可含有諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑或懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈藉由無菌分離無菌固體或藉由自溶液凍乾而獲得之散劑形式，以供在使用前以合適之媒劑(例如無菌無熱原質水)復水。

本發明之化合物可經調配用於以軟膏、乳膏或洗劑形式或以經皮貼片形式局部投與表皮。軟膏及乳膏可(例如)以添加有合適之增稠劑及/或膠凝劑的水性或油性基質調配。洗劑可以水性或油性基質調配且一般亦將含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適合於口中局部投藥之調配物包括口含劑，其包含在調味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)中之活性劑；片劑，其包含在諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基質中之活性成份；及漱劑，其包含在合適液體載劑中之活性成份。

本發明之化合物可經調配用於以栓劑形式投藥。首先使諸如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂之低熔點蠟熔融且(例如)藉由攪拌使活性組份均勻分散。接著將熔融之均勻混

合物傾入適宜尺寸之模具中，使其冷卻且凝固。

本發明之化合物可經調配用於經陰道投藥。除活性成份以外亦含有此項技術中已知之該等載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧劑為適當的。

主題化合物可調配用於經鼻投藥。藉由習知方式(例如用滴管、吸管或噴霧器)將溶液或懸浮液直接施用於鼻腔。調配物可呈單劑量或多劑量形式提供。若使用滴管或吸管時，可藉由向患者投與適當預定體積之溶液或懸浮液來進行。若使用噴霧器時，可(例如)藉助於計量霧化噴射泵進行。

本發明之化合物可調配用於氣溶膠投藥，尤其向呼吸道投藥且包括鼻內投藥。化合物一般將具有(例如)約5微米或5微米以下之小粒徑。該粒徑可藉由此項技術中已知之方式，例如藉由微粉化獲得。活性成份係於具有合適推進劑之加壓包裝中提供，該推進劑為諸如氯氟碳化物(CFC)(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)或二氧化碳或其他合適氣體。氣溶膠亦宜含有諸如卵磷脂之界面活性劑。藥物劑量可由計量閥控制。或者，活性成份可呈乾粉形式提供，例如化合物於合適粉末基質中之粉末混合物形式，該粉末基質為諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)及聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可呈單位劑型存在，例如：可藉助吸入器投與粉末之例如：明膠膠囊或藥筒或發泡包裝。

必要時，調配物可使用適於持續或控制釋放投與活性成份之腸溶衣製備。舉例而言，本發明之化合物可於穿皮或皮下藥物傳遞裝置中調配。當必需持續釋放化合物時且當患者對治療法順應性至關重要時，此等為有利的傳遞系統。穿皮傳遞系統中之化合物常常附著於皮膚黏附性固體支撐物。所關注之化合物亦可與例如 Azone(1-十二烷基氮雜環庚-2-酮)之穿透增強劑組合。持續釋放傳遞系統係藉由手術或注射經皮下插入皮下層中。皮下植入物將化合物囊封於脂質可溶性膜(例如聚矽氧橡膠)或生物可降解聚合物(例如聚乳酸)中。

醫藥製劑呈單位劑型較佳。在該形式中，製劑細分成含有適量活性組份之單位劑量。單位劑型可為諸如包裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿裝散劑之包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑。又，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁膠劑或口含劑本身，或其可為適當數目之呈包裝形式之此等單位劑型中之任一者。

其他合適之醫藥載劑及其調配物描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, E. W. Martin編，Mack Publishing Company，第19版，Easton, Pennsylvania 中。含有本發明化合物之代表性醫藥調配物描述於下文中。

【實施方式】

給出以下製備及實例以使熟習此項技術者能夠更清楚地理解及實施本發明。其不應視為限制本發明之範疇，而僅

為本發明之說明及代表。

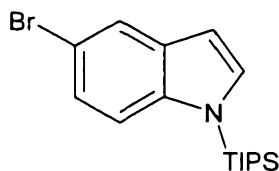
在實例中可使用以下縮寫。

AcOH	乙酸
Bn	苯甲基
(BOC) ₂ O	二碳酸二第三丁酯
t-BuLi	第三丁基鋰
t-BuOH	第三丁醇
m-CPBA	3-氯過氧苯甲酸
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	二異丙基乙基胺
DIBALH	氫化二異丁基鋁
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二 氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1 <i>H</i>)-酮)
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽 酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高壓液相層析
HOBt	1-羥基苯并三唑
LAH	氫化鋁鋁
LHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
MeOH	甲醇

MsCl	甲烷磺醯氯
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
PFBSF	全氟丁烷磺醯氯
TBAF	氟化四丁基銨
TBAHS	硫酸氫四丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TMSI	碘代三甲基矽烷
TEA	三乙胺
TIPS	三異丙基矽烷基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMAF	氟化四甲基銨
TMS	三甲基矽烷基

製備 1

5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吲哚



在 -78°C 於氮氣氣氛下將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(於 THF 中之 1.0 M ， 28 mL ， 28 mmol)緩慢添加至 5-溴吲哚 (5.00 g ， 25.5 mmol)於 THF(60 mL)中之溶液中。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 20 分鐘，接著添加氯化三異丙基矽烷 (5.7 mL ， 26.8 mmol)。將所得混合物在 -78°C 下攪拌 20 分鐘，接著經 1 小時之時段溫至室溫。藉由添加 NH_4Cl 飽和水

溶液使反應物淬滅，以水稀釋，且用 EtOAc 萃取所得混合物。將有機層分離，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到粗油狀物，藉由急驟層析(己烷 100%)純化該油狀物得到 8.94 g (99% 產率) 呈無色油狀之 5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶。

以類似方式使用適當起始物質製備以下化合物：

5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶 (86% 產率，黃色固體)；

5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (87% 產率，黃色固體)；

5-溴-2-甲基-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶；

5-溴-1-三異丙基矽烷基-2,3-二氫-1*H*-吡啶 (100% 產率，白色固體)；

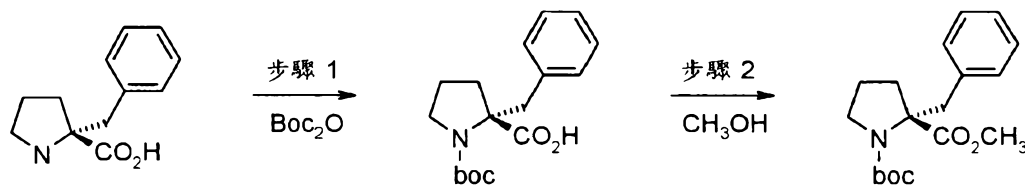
5-溴-1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-1*H*-吡啶；及

5-溴-7-氟-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶。

製備 2

(*R*)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯

根據流程 C 中所示之方法進行 (*R*)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯之合成。



流程 C

步驟 1 (*R*)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯

將 (*R*)-2-苯甲基-吡咯啉-2-甲酸 (2.07 g, 10.1 mmol) 及 氫

氧化四甲基銨五水合物(1.83 g, 10.1 mmol)於乙腈(100 mL)中之混合物在氮氣下攪拌90分鐘，接著添加(Boc)₂O(3.31 g, 15.2 mmol)。48小時後，添加第二份(Boc)₂O(1.10 g, 5.0 mmol)。24小時後，將反應混合物真空濃縮，接著在乙醚(100 mL)與水(50 mL)之間分溶。將水相以乙醚(50 mL)洗滌，接著以10%檸檬酸水溶液(20 mL)酸化至pH 4。以EtOAc萃取所得溶液且將經合併之萃取物以鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮以得到呈泡沫狀之(R)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(1.26 g, 4.13 mmol, 41%)。

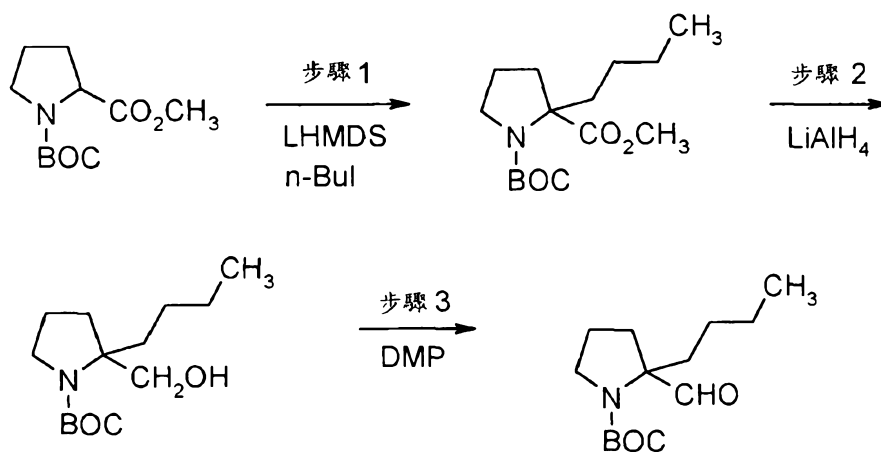
步驟2 (R)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯

在0°C於氮氣下向(R)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(1.23 g, 4.0 mmol)於THF(10 mL)及甲醇(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加TMS-重氮甲烷(於己烷中之5.0 mL 2.0 M溶液, 5.0 mmol)。將反應混合物溫至周圍溫度，接著真空濃縮成油狀物(1.36 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之5-15% EtOAc)純化得到呈油狀之(R)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(1.03 g, 3.23 mmol, 81%)。

製備3

2-正丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

根據流程D中所示之方法進行2-丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之合成。



流程 D

步驟 1 2-正丁基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯

在 -78°C 下且於氮氣下向吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯 (3.00 g, 13.1 mmol) 於 THF (50 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 LHMDS (於 THF 中之 14.4 mL 1.0 M 溶液, 14.4 mmol)。30 分鐘後, 逐滴添加 1-碘丁烷 (2.23 mL, 19.7 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 經 90 分鐘溫至周圍溫度, 接著藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液而淬滅且以 EtOAc 萃取。將經合併之萃取物以 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌, 接著乾燥 (MgSO_4), 過濾且真空濃縮成黃色油狀物 (4.5 g)。藉由層析 (二氧化矽, 於己烷中之 10% EtOAc) 純化得到呈清澈無色油狀之 2-丁基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯 (2.57 g, 9.01 mmol, 69%)。

利用上述程序及適當起始物質類似地製備以下各物：

2-丙基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯 (無色油狀物, 85%), 使用 1-碘丙烷製備；

2-乙氧基甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯 (無色

油狀物，76%)，使用氯甲氧基-乙烷製備；

2-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(無色油狀物，11%)，使用1,1,1-三氯-3-碘丙烷製備；

2-異丙氧基甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯(無色油狀物，49%)，自氯甲氧基異丙基醚及吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯製備；

2-異丁基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯(無色油狀物，67%)，自1-碘-2-甲基丙烷及吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯製備；

2-環丙基甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯(無色油狀物，50%)，自環丙基甲基溴及吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯製備；

5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(無色油狀物，76%)，自1-碘丙烷及5,5-二甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯製備；

(2R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(無色油狀物，26%)及(2S,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(無色油狀物，30%)，自1-碘丙烷及(2S,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯製備；

2-丙基-吡啶啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(無色油狀物，80%)，自1-碘丙烷及吡啶啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯製備；

2-丙基-哌啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯(無色油狀物，38%)，自1-碘丙烷及哌啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯製備；及

2-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯。

步驟2 2-正丁基-2-羥甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣下向2-丁基-吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(0.842 g, 2.95 mmol)於THF(30 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiAlH₄(於THF中之2.95 mL 1.0 M溶液，2.95 mmol)。15分鐘後，藉由添加十水合硫酸鈉(2.5 g)使反應混合物淬滅，接著過濾。以DCM(50 mL)洗滌濾餅，接著真空濃縮經合併之濾液以得到呈清澈無色油狀之2-丁基-2-羥甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.763 g)，其未經進一步純化即直接使用。

利用上述程序及適當起始物質類似地製備以下各物：

2-羥甲基-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，94%)；

2-羥甲基-2-異丙氧基甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，89%)；

2-羥甲基-2-異丁基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，100%)；

2-環丙基甲基-2-羥甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，100%)；

2-羥甲基-5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(無色

油狀物，100%)；

(2S,4R)-2-羥甲基-2-丙基-4-(1,1,2,2-四甲基-丙氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，100%)；及

2-羥甲基-2-(四氫呋喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 2-正丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣下向2-2-丁基-2-羥甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.763 g，約2.95 mmol)於DCM(30 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(2.50 g，5.90 mmol)，接著將反應混合物溫至周圍溫度。14小時後，將反應混合物以DCM(70 mL)稀釋，以1 N NaOH(2×30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之10-20% EtOAc)純化得到呈淺黃色油狀之2-丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.359 g，1.41 mmol，48%)。

利用上述程序及適當起始物質類似地製備以下各物：

2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，92%)；

2-甲醯基-2-異丙氧基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，77%)；

2-甲醯基-2-異丁基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，79%)；

2-環丙基甲基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，85%)；

2-甲醯基-5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色

油狀物，85%)；

(2S,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-甲醯基-2-丙基-

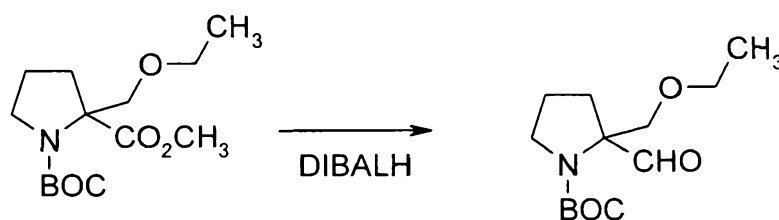
吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，63%)；及

2-甲醯基-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

製備 4

2-乙氧基甲基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

此製備之合成程序在下文流程E中概述。



流程 E

在 -78°C 於氮氣下經 15 分鐘向 2-乙氧基甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (1.00 g, 3.48 mmol, 使用製備 3 步驟 1 之程序製備) 於 THF (40 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加 DIBALH (於 PhCH_3 中之 4.09 mL 1.7 M 溶液, 6.96 mmol), 使得內部溫度不超過 -75°C 。4.5 小時後, 藉由添加十水合硫酸鈉 (4 g) 及 MeOH (0.5 mL) 使反應混合物淬滅且接著溫至周圍溫度。將反應混合物以 EtOAc (50 mL) 稀釋且過濾。以 EtOAc (200 mL) 洗滌濾餅, 且將經合併之濾液真空濃縮成無色油狀物。藉由層析 (二氧化矽, 於己烷中之 10-30% EtOAc) 純化得到呈清澈無色油狀之 2-乙氧基甲基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.528 g, 2.05 mmol, 59%)。

利用上述程序及適當起始物質類似地製備以下各物：

2-(3,3-二氟-烯丙基)-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 100%);

(2R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 36%);

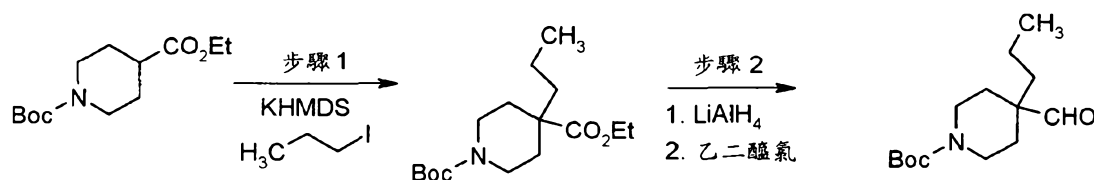
2-甲醯基-2-丙基-吡啶啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 53%); 及

2-羥甲基-2-丙基-哌啶啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 72%)。

製備 5

4-甲醯基-4-丙基-哌啶啉-1-甲酸第三丁酯

此製備之合成程序在下文流程F中概述。



流程 F

步驟 1 4-丙基-哌啶啉-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯

在-78°C下向雙(三甲基矽烷)胺基鉀(29.1 g, 146 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中添加*N*-Boc-哌啶啉-4-甲酸乙酯(25 g, 97 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌30分鐘, 接著緩慢添加1-碘丙烷(14.2 mL, 146 mmol)。將反應混合物在-78°C下再攪拌20分鐘, 接著溫至室溫且攪拌1小時。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液使反應物淬滅, 接著以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物以鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之0%至

50% EtOAc)純化殘餘物以得到19.3 g(66%)呈黃色油狀之4-丙基-哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯。

步驟2 4-甲醯基-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

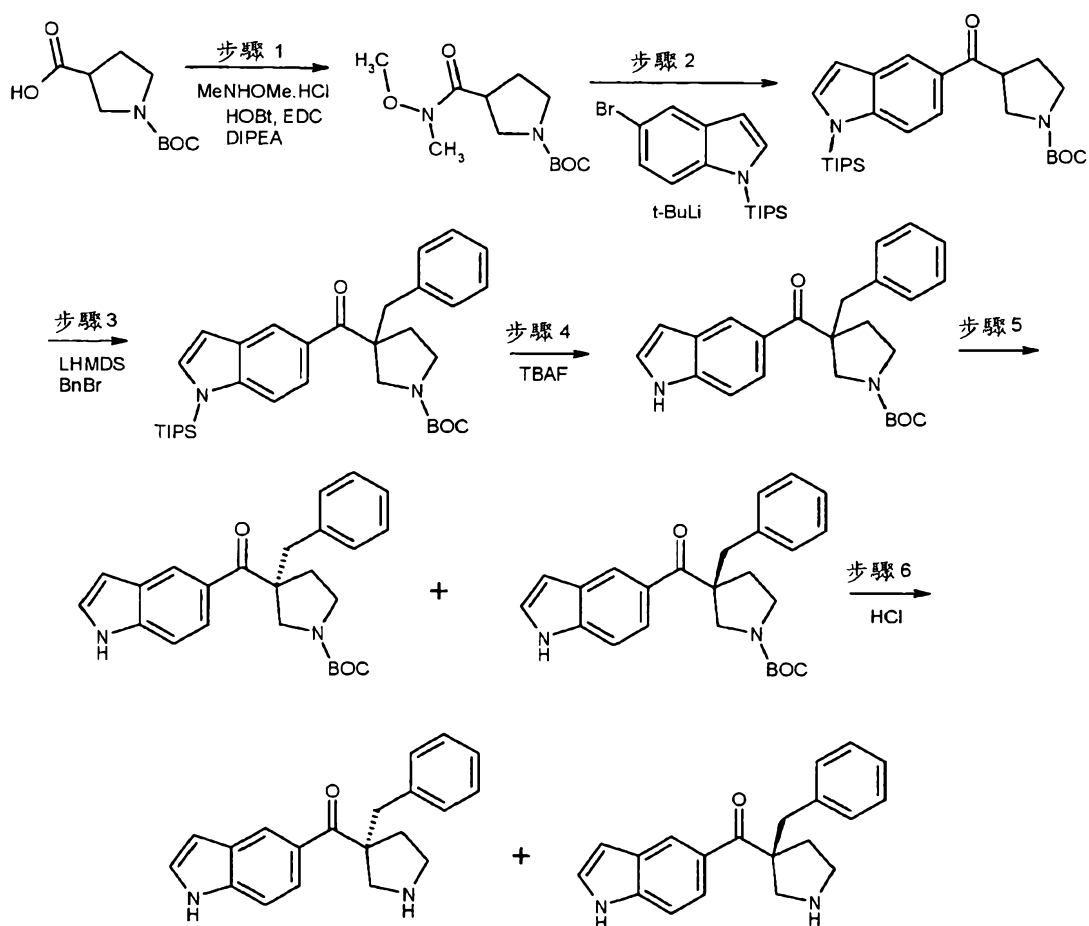
在0°C下向4-丙基-哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(19.3 g, 64.3 mmol)於THF(120 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鋰鋁(於THF中之1.0 M, 65 mL, 65 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，接著藉由緩慢添加固體Na₂SO₄·10H₂O而淬滅，且在室溫下劇烈攪拌1小時。經由在EtOAc沖洗下經矽藻土過濾來移除固體。在減壓下濃縮濾液以得到黃色油狀物。

在獨立燒瓶中，將乙二醯氯(5.4 mL, 64.3 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)中且冷卻至-78°C。緩慢添加二甲亞碲(9.1 mL, 130 mmol)且將反應混合物在-78°C下攪拌15分鐘。緩慢添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之上述黃色油狀物。在-78°C下攪拌15分鐘後，添加Et₃N(45 mL, 322 mmol)。將反應混合物經1小時溫至室溫，接著以H₂O淬滅且以二氯甲烷萃取。將經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(於己烷中之0%至50% EtOAc)純化殘餘物以得到12.3 g(75%)呈無色油狀之4-甲醯基-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例1

(3-苯甲基-吡咯啶-3-基)-(1H-吡啶-5-基)-甲酮

根據流程G中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 G

步驟1 3-(甲氧基-甲基-胺甲鹽基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁酯(3.00 g, 13.93 mmol)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.63 g, 16.72 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.94 g, 15.32 mmol)及1-羥基苯并三唑(2.07 g, 15.32 mmol)置於100 mL圓底燒瓶中且溶解於DMF(30 mL)中。緩慢添加二異丙基乙基胺(6.1 mL, 34.82 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌24小時。藉由添加水使反應物淬滅且以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到2.60 g(72%產率)呈淺黃色油狀

之3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯，其未經進一步純化即用於下一步驟。

使用步驟1之程序類似地製備以下各物：

4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡丁啶-1-甲酸第三丁酯；及

3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-氮呋-1-甲酸第三丁酯。

步驟2 3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在-78°C於氮氣氣氛下將第三丁基鋰(於戊烷中之1.7 M，13 mL，22.13 mmol)添加至5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶(3.54 g，10.06 mmol)於THF(35 mL)中之溶液中。將淺黃色反應混合物在-78°C下攪拌15分鐘，接著緩慢添加3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.60 g，10.06 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30分鐘，接著經1小時之時段溫至室溫。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液使反應物淬滅且在水與EtOAc之間分溶。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之10%至25% EtOAc)純化粗殘餘物以得到2.66 g(56%產率)呈無色油狀之3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 3-苯甲基-3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣氣氛下將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(於THF

中之1.0 M, 12.1 mL)添加至3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.90 g, 4.03 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中。將反應混合物在0°C下攪拌10分鐘, 且接著添加苯甲基溴(1.9 mL, 16.12 mmol)。將所得混合物溫至室溫且攪拌1.5小時。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液使反應物淬滅, 接著以水稀釋且以EtOAc萃取。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之10%至20% EtOAc)純化殘餘物以得到1.55 g (69%產率)呈白色泡沫狀之3-苯甲基-3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟4 3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0°C下將氟化四丁基銨溶液(於THF中之1.0 M, 1.2 mL)緩慢添加至3-苯甲基-3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(670 mg, 1.19 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中。將所得亮黃色混合物在0°C下攪拌20分鐘, 接著藉由添加水而淬滅。以EtOAc萃取所得混合物, 且將經合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之30%至50% EtOAc)純化殘餘物以得到447 mg(93%產率)呈白色泡沫狀之3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟5 (+)-3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯與(-)-3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之分離

藉由對掌性HPLC(使用 Chiralpak IA管柱，以90/10己烷/EtOH，1.4 mL/min)分離3-苯甲基-3-(1*H*-吲哚-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之兩種對映異構體。

對映異構體A： $[\alpha]_D=+8.6^\circ$ (5.2 mg/1.0 mL EtOH)。

對映異構體B： $[\alpha]_D=-10.2^\circ$ (5.2 mg/1.0 mL EtOH)。

步驟6 (+)-(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吲哚-5-基)-甲酮及(-)-(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吲哚-5-基)-甲酮

將HCl溶液(於MeOH中之1.0 M，12 mL)添加至3-苯甲基-3-(1*H*-吲哚-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯對映異構體A(257 mg，0.635 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液中。將所得淺黃色溶液在室溫下攪拌6小時，接著冷卻至0℃且藉由添加NaOH水溶液(1.0 M)而淬滅。將混合物以水稀釋且以DCM萃取。將經合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於DCM中之5%至10% MeOH，具有0.5% NH₄OH)純化殘餘物以得到179 mg(93%產率)(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吲哚-5-基)-甲酮，將其溶解於DCM/MeOH混合物中。添加HCl溶液(於Et₂O中之1 M)，且在減壓下蒸發所得混合物且以Et₂O濕磨殘餘物以得到173 mg呈白色粉末狀之(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吲哚-5-基)-甲酮鹽酸鹽對映異構體A。MS=305 [M+H]⁺； $[\alpha]_D=-26.3^\circ$ (5.40 mg/1.0 mL MeOH)。

以類似方式製備(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吲哚-5-基)-甲酮鹽酸鹽對映異構體B： $[\alpha]_D=+24.4^\circ$ (5.45 mg/1.0 mL MeOH)。

利用實例1之程序以適當起始物質製備以下化合物：

(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(7-氟-1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，粉紅色粉末， $MS=324 [M+H]^+$ ；

(1*H*-吡咯-5-基)-[3-(3-甲氧基-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-甲酮鹽酸鹽，淡粉紅色粉末， $MS=335 [M+H]^+$ ；

3-[3-(1*H*-吡咯-5-羰基)-吡咯啉-3-基甲基]-苯甲腈鹽酸鹽，白色固體， $MS=330 [M+H]^+$ ；

[3-(3-氟-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，粉紅色-橙色固體， $MS=323 [M+H]^+$ ；

[3-(4-氟-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，紅色粉末， $MS=323 [M+H]^+$ ；

(1*H*-吡咯-5-基)-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-甲酮鹽酸鹽， $MS=335 [M+H]^+$ ；

[3-(3,4-二氯-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，灰白色粉末， $MS=374 [M+H]^+$ ；

[3-(2-氟-苯甲基)-吡咯啉-3-基]-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，粉紅色固體， $MS=323 [M+H]^+$ ；

(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(2-甲基-1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，黃色固體， $MS=319 [M+H]^+$ ；

(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(2,3-二氫-1*H*-吡咯-5-基)-甲酮鹽酸鹽，淡黃色粉末， $MS=307 [M+H]^+$ ；

(4-苯甲基-哌啶-4-基)-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮，灰白色粉末， $MS=319 [M+H]^+$ ；

(3-苯甲基-哌啶-3-基)-(1*H*-吡咯-5-基)-甲酮，白色固體，

MS=319 $[M+H]^+$ ：藉由在 Chiralpak IB 管柱上以 65/35 己烷 / EtOH+0.1% DEA，1.0 ml/min 進行對掌性 HPLC 來分離兩種對映異構體：

對映異構體 A 鹽酸鹽 (白色粉末)， $[\alpha]_D = -126.4^\circ$ (5.12 mg/1.024 mL MeOH)，

對映異構體 B 鹽酸鹽 (白色粉末)， $[\alpha]_D = +129.4^\circ$ (5.26 mg/1.052 mL MeOH)；

(1*H*-吡啶-5-基)-[3-(4-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-甲酮鹽酸鹽，淺黃色粉末，MS=349 $[M+H]^+$ ；

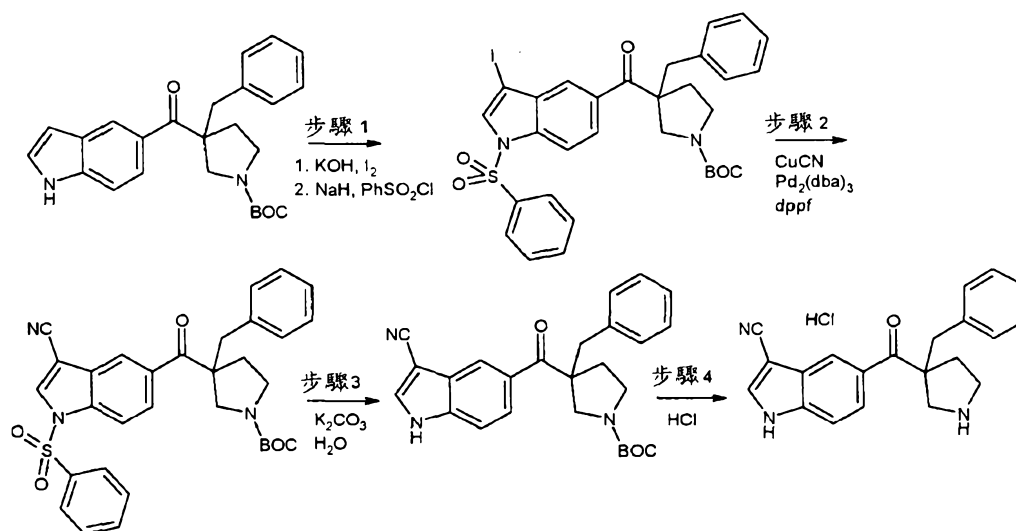
[3-(3-氟-苯基)-哌啶-3-基]-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮鹽酸鹽，白色固體，MS=337 $[M+H]^+$ 。

由上述程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

實例 2

5-(3-苯基-吡咯啶-3-羰基)-1*H*-吡啶-3-甲腈

根據流程 H 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 H

步驟1 3-(1-苯磺醯基-3-碘-1H-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將新近壓碎之氫氧化鉀(35 mg, 0.617 mmol)添加至3-苯甲基-3-(1H-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.247 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液中。接著逐滴添加碘(63 mg, 0.247 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌45分鐘。藉由添加Na₂S₂O₃水溶液使反應物淬滅且以水稀釋。以EtOAc萃取所得混合物；將經合併之有機萃取物以水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物立即溶解於DMF(2 mL)中，且向溶液中添加NaH(於礦物油中之60%，12 mg, 0.296 mmol)。將所得混合物攪拌20分鐘，此後接著逐滴添加苯磺醯氯(38 µL, 0.296 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，接著藉由添加水而淬滅。以EtOAc萃取所得混合物，且將經合併之有機萃取物以水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之10%至30% EtOAc)純化殘餘物以得到150 mg(91%產率)呈白色泡沫狀之3-(1-苯磺醯基-3-碘-1H-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟2 3-(1-苯磺醯基-3-氟基-1H-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將氟化銅(I)(76 mg, 0.852 mmol)添加至裝有3-(1-苯磺醯基-3-碘-1H-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(143 mg, 0.213 mmol)之25 mL圓底燒瓶中，接著添加

1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(24 mg, 0.043 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈾(0)(10 mg, 0.011 mmol)。接著添加1,4-二噁烷(1.5 mL)且將混合物在氮氣氣氛下加熱至回流歷時1小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土襯墊過濾。以EtOAc沖洗濾餅且在減壓下濃縮濾液。藉由急驟層析(於己烷中之30% EtOAc)純化殘餘物以得到115 mg(95%產率)呈淺黃色泡沫狀之3-(1-苯磺醯基-3-氰基-1*H*-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 3-苯甲基-3-(3-氰基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

將水(1 mL)添加至3-(1-苯磺醯基-3-氰基-1*H*-吡啶-5-羰基)-3-苯甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.175 mmol)於MeOH(4 mL)中之溶液中，隨後添加碳酸鉀(73 mg, 0.525 mmol)。將反應混合物在50°C下加熱10分鐘，接著冷卻至室溫且以水及鹽水稀釋。將所得混合物以DCM萃取，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之30%至50% EtOAc)純化殘餘物以得到呈白色泡沫固體狀之3-苯甲基-3-(3-氰基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟4 5-(3-苯甲基-吡咯啶-3-羰基)-1*H*-吡啶-3-甲腈

在0°C下將HCl溶液(於MeOH中之1.0 M, 8 mL)緩慢添加至3-苯甲基-3-(3-氰基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(169 mg, 0.393 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中。將所得淺黃色混合物在室溫下攪拌4小時，接著藉由在0°C

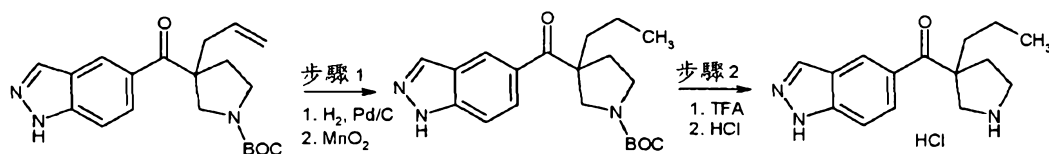
下添加NaOH水溶液(1.0 M)而淬滅。將所得混合物以水稀釋且以DCM萃取。將經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於DCM中之MeOH，具有0.5% NH₄OH)純化粗物質以得到42 mg呈白色泡沫固體狀之5-(3-苯甲基-吡咯啉-3-羰基)-1*H*-吲哚-3-甲腈。將此產物溶解於DCM中且添加HCl溶液(於Et₂O中之1.0 M，1當量)。添加MeOH且在減壓下蒸發所得混合物。以Et₂O濕磨殘餘物且收集32 mg呈白色固體狀之5-(3-苯甲基-吡咯啉-3-羰基)-1*H*-吲哚-3-甲腈鹽酸鹽；MS=330 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例3

(1*H*-吲唑-5-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮鹽酸鹽

根據流程I中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 I

步驟1 5-(3-丙基-吡咯啉-3-羰基)-吲唑-1-甲酸第三丁酯

如實例1之步驟3及4中所述，但以烯丙基碘替代苯甲基溴來製備5-(3-烯丙基-吡咯啉-3-羰基)-吲唑-1-甲酸第三丁酯。將Pd/C(10%，德固賽型催化劑E101 NE/W(Degussa catalyst type E101 NE/W)，100 mg)添加至5-(3-烯丙基-吡咯啉-3-羰基)-吲唑-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.56 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中。將所得混合物在氫氣氣氛

(氣球壓力)下攪拌2.5小時。接著經矽藻土襯墊過濾反應混合物且在減壓下蒸發濾液以得到207 mg呈灰白色泡沫狀之粗5-[羥基-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯。將此物質溶解於甲苯(8 mL)中且添加活化二氧化錳(85%，240 mg，2.80 mmol)。將所得混合物在100℃下加熱3小時，接著冷卻至室溫且經矽藻土襯墊過濾。在減壓下蒸發濾液，且藉由急驟層析純化所得殘餘物以得到86 mg呈白色泡沫固體狀之5-(3-丙基-吡咯啉-3-羥基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟2 (1*H*-吡啶-5-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮鹽酸鹽

遵循實例2之步驟4中所述之程序使5-(3-丙基-吡咯啉-3-羥基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯去保護，獲得呈白色粉末狀之(1*H*-吡啶-5-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮鹽酸鹽；MS=258 [M+H]⁺。

利用上文所述之程序及適當起始物質製備以下化合物：
(1*H*-吡啶-5-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮鹽酸鹽，
MS=257 [M+H]⁺；

(3-丁基-吡咯啉-3-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮鹽酸鹽，
MS=271 [M+H]⁺；及

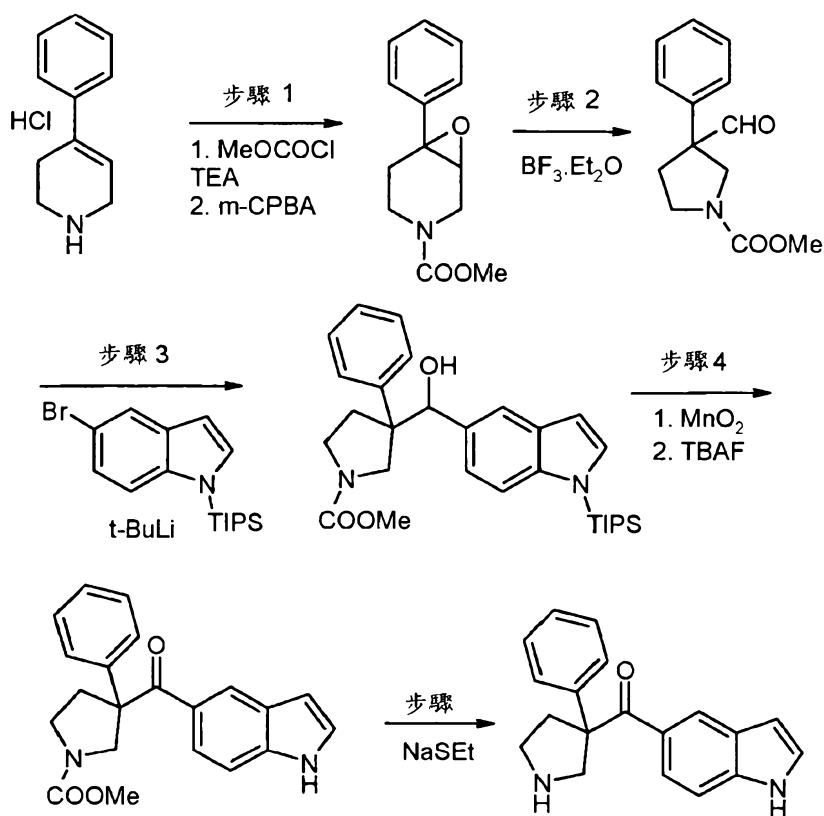
(1*H*-吡啶-5-基)-[3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮鹽酸鹽，MS=285 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例4

(1*H*-吡啶-5-基)-(3-苯基-吡咯啉-3-基)-甲酮

根據流程J中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 J

步驟 1 6-苯基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲酯

將三乙胺(2.6 mL, 19.15 mmol)添加至4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.50 g, 7.66 mmol)於DCM(30 mL)中之懸浮液中。將所得混合物攪拌5分鐘直至固體完全溶解為止，接著冷卻至0°C，且逐滴添加氯甲酸甲酯(0.65 mL, 8.43 mmol)。形成稠的白色沈澱物。將反應混合物溫至室溫且攪拌1小時，接著藉由添加水而淬滅且以DCM萃取。將經合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到1.75 g呈淺黃色油狀之4-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸甲酯。將此粗產物(7.66 mmol)溶解於氯仿(30 mL)中且

添加3-氯過氧苯甲酸(77%，2.22 g，9.95 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌18小時。添加Na₂SO₃水溶液(20%，30 mL)且將所得混合物劇烈攪拌1小時。使各相分離且以DCM萃取水層。將經合併之有機萃取物以NaHCO₃飽和水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到淺黃色油狀物。藉由急驟層析(於己烷中之10%至20% EtOAc)純化此粗油狀物以得到1.68 g(94%，兩步產率)呈無色油狀之6-苯基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲酯。

步驟2 3-甲醯基-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸甲酯

在室溫下將三氟化硼合二乙醚(1.82 mL，14.40 mmol)緩慢添加至6-苯基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸甲酯(1.68 g，7.20 mmol)之溶液中。觀測到略微放熱之反應且在5分鐘後藉由緩慢添加NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)使反應混合物淬滅。以EtOAc萃取所得混合物，且將經合併之有機萃取物以水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到1.63 g(97%產率)呈淺黃色油狀之3-甲醯基-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸甲酯，其未經進一步純化即使用。

步驟3 3-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸甲酯

在-78℃於氮氣氣氛下將第三丁基鋰(於戊烷中之1.7 M，8.9 mL，15.10 mmol)添加至5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶(2.42 g，6.86 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中。將所得淺黃色溶液在-78℃下攪拌15分鐘，接著緩慢添加3-甲醯基-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸甲酯(1.60 g，6.86 mmol)於THF(5

mL)中之溶液。將反應混合物在 -78°C 下攪拌30分鐘，且接著經1小時之時段溫至室溫。藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液使反應物淬滅且以水稀釋。以EtOAc萃取所得混合物，且將經合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之10%至50% EtOAc)純化殘餘物以得到1.76 g(51%產率)呈白色泡沫固體狀之3-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸甲酯。

步驟4 3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸甲酯

將二氧化錳(85%，256 mg，2.95 mmol)添加至3-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸甲酯(300 mg，0.59 mmol)於甲苯(8 mL)中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱2小時，接著冷卻至室溫且經矽藻土襯墊過濾。在減壓下蒸發濾液以得到326 mg呈無色泡沫油狀之3-苯基-3-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啶-1-甲酸甲酯。將一部分此產物(298 mg，0.59 mmol)溶解於THF(8 mL)中且在 0°C 下添加氟化四丁基銨溶液(於THF中之1.0 M，0.60 mL，0.59 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌20分鐘，接著藉由添加水而淬滅。以EtOAc萃取所得混合物，且將經合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之30%至50% EtOAc)純化殘餘物以得到167 mg(81%，兩步產率)呈白色泡沫狀之3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸甲酯。

遵循上文所述之程序使用4-甲醯基-4-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(如製備5中所述而製備)來製備4-(1*H*-吲哚-5-羰基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟5 (1*H*-吲哚-5-基)-(3-苯基-吡咯啶-3-基)-甲酮

將乙硫醇鈉(113 mg, 1.35 mmol)添加至3-(1*H*-吲哚-5-羰基)-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸甲酯(157 mg, 0.45 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。將所得混合物在100℃下加熱2小時且接著在120℃下再加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由添加水而淬滅。以EtOAc萃取所得混合物, 且將經合併之有機萃取物以水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下蒸發以得到230 mg油狀物, 藉由急驟層析(MeOH/DCM/NH₄OH)純化該油狀物以得到15 mg(1*H*-吲哚-5-基)-(3-苯基-吡咯啶-3-基)-甲酮; MS=291 [M+H]⁺。

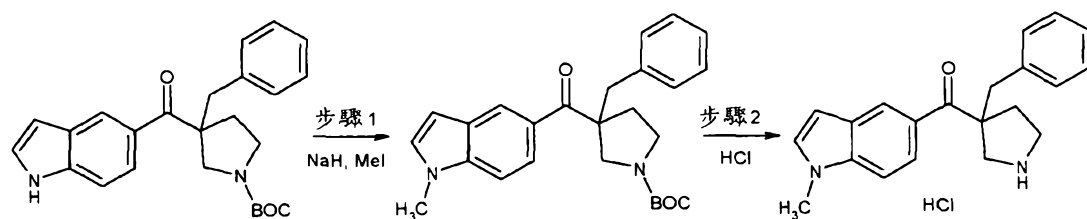
類似地製備(1*H*-吲哚-5-基)-(4-苯基-哌啶-4-基)-甲酮, MS=305 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例5

(3-苯基-吡咯啶-3-基)-(1-甲基-1*H*-吲哚-5-基)-甲酮

根據流程K中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 K

步驟1 3-苯甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將氫化鈉(於礦物油中之60%，12 mg，0.296 mmol)添加至3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.247 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌20分鐘，且接著添加甲基碘(18 μ L，0.296 mmol)。接著將反應混合物攪拌30分鐘，接著藉由添加水而淬滅且以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到105 mg呈白色泡沫狀之3-苯甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯，其未經進一步純化即使用。

步驟2 (3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-甲酮

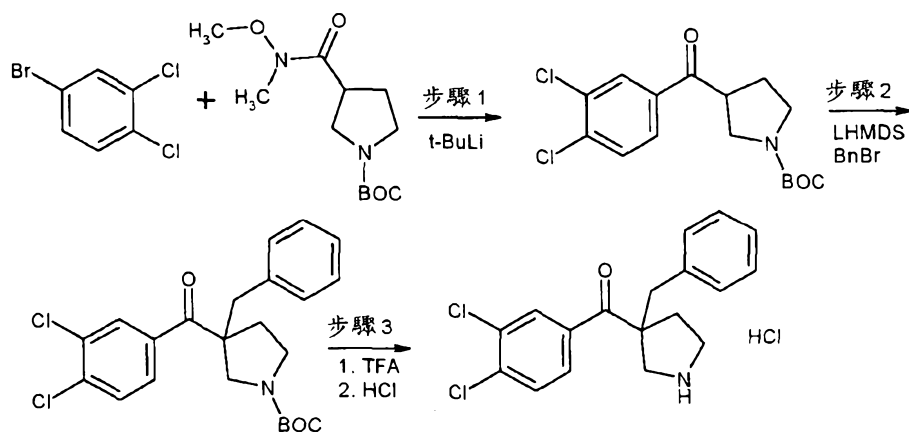
如實例1步驟4中所述使3-苯甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯去保護以得到呈鹽酸鹽形式之(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-甲酮；MS=319 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例6

(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮

根據流程L中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 I

步驟 1 3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在 -78°C 於氮氣氣氛下將第三丁基鋰(於戊烷中之 1.7 M ， 2.5 mL ， 4.25 mmol)添加至 4-溴-1,2-二氯苯(435 mg ， 1.93 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液中。將所得溶液在 -78°C 下攪拌 15 分鐘，且接著緩慢添加 3-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg ， 1.93 mmol)於 THF(2 mL)中之溶液。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 20 分鐘，且接著經 30 分鐘之時段溫至室溫。藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液使反應物淬滅，接著以水稀釋且以 EtOAc 萃取。將經合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到油狀物，藉由急驟層析(於己烷中之 10% 至 30% EtOAc)純化該油狀物以得到 143 mg (22% 產率) 呈無色油狀之 3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟 2 3-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將苯甲基溴(0.19 mL ， 1.60 mmol)添加至 3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(138 mg ， 0.40 mmol)於

THF(5 mL)中之溶液中，且接著在室溫下緩慢添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(於THF中之1.0 M，1.2 mL，1.20 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，接著藉由添加NH₄Cl飽和水溶液而淬滅，以水稀釋且以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於己烷中之10%至20% EtOAc)純化殘餘物以得到40 mg(23%產率)呈無色油狀之3-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 (3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮

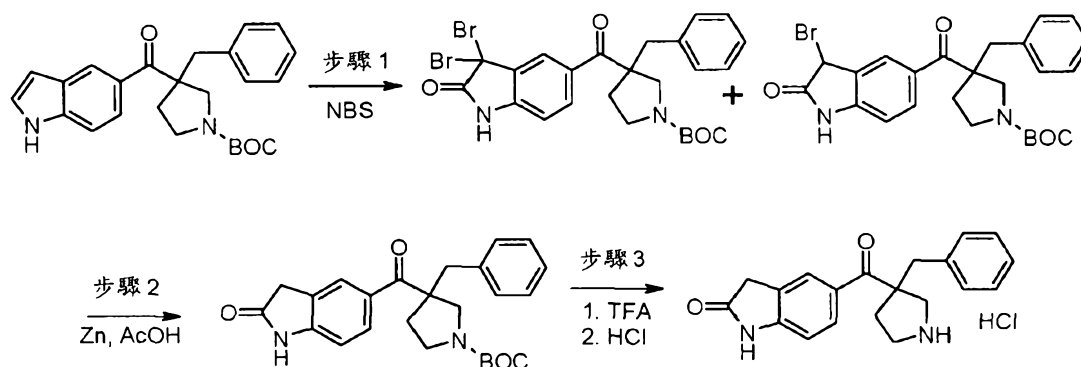
在室溫下將三氯乙酸(0.3 mL)添加至3-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(40 mg，0.092 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，接著傾入NaOH水溶液(1.0 M)中，以水稀釋且以DCM萃取。將經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析(於DCM中之3%至10% MeOH+0.5% NH₄OH)純化殘餘物以得到15 mg(48%產率)呈黃色油狀之(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮。將此物質溶解於DCM中且添加HCl溶液(於Et₂O中之1.0 M，1.1當量)，在減壓下濃縮所得混合物且以Et₂O濕磨殘餘物以得到17 mg呈白色固體狀之(3-苯甲基-吡咯啉-3-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮鹽酸鹽；MS=334 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例7

5-(3-苯甲基-吡咯啉-3-羰基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽

根據流程 M 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 M

步驟 1 3-苯甲基-3-(3,3-二溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 3-苯甲基-3-(3-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在室溫下經 5 分鐘之時段將新近再結晶之 *N*-溴代丁二醯亞胺 (278 mg, 1.56 mmol) 逐份添加至 3-苯甲基-3-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (210 mg, 0.52 mmol) 於 *t*-BuOH/水混合物 (5% 水, 8.40 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，且接著在減壓下濃縮。將殘餘物在水與 DCM 之間分溶，且將經合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟層析 (於己烷中之 30% 至 60% EtOAc) 純化殘餘物以得到 129 mg (43% 產率) 呈淺黃色泡沫固體狀之 3-苯甲基-3-(3,3-二溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及 67 mg (26% 產率) 呈淺黃色泡沫固體狀之 3-苯甲基-3-(3-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟2 3-苯甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將鋅粉(130 mg, 2.00 mmol)添加至3-苯甲基-3-(3,3-二溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(115 mg, 0.20 mmol)於乙酸(4 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下劇烈攪拌1小時。藉由過濾移除固體，且在減壓下濃縮濾液以得到呈泡沫狀之3-苯甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。使用3-苯甲基-3-(3-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯重複上述程序以得到額外3-苯甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 5-(3-苯甲基-吡咯啉-3-羰基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽

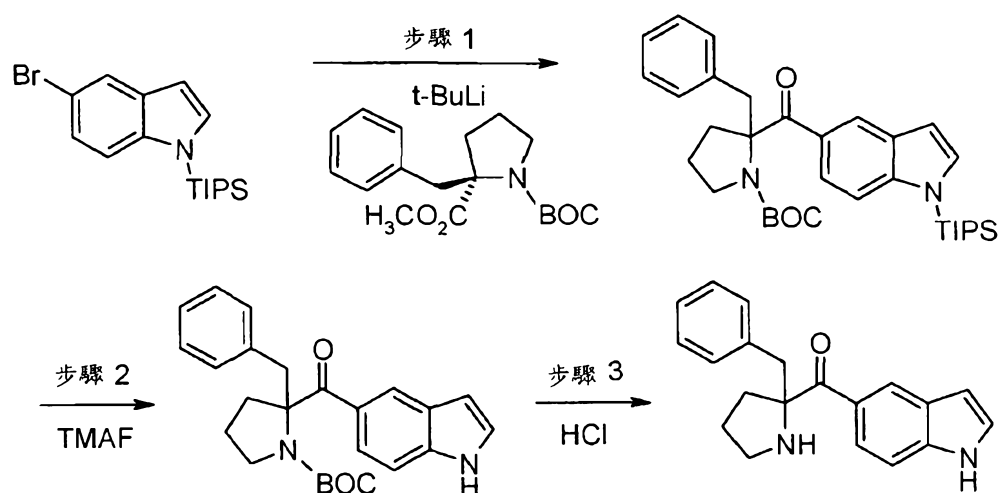
遵循實例3中所述之程序使3-苯甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯去保護以得到呈灰白色粉末狀之5-(3-苯甲基-吡咯啉-3-羰基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽；MS=321 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例8

(2-苯甲基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮

根據流程N中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 N

步驟 1 2-苯甲基-2-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在 -78°C 於氮氣氣氛下向 5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯 (0.55 g, 1.57 mmol) 於 THF (10 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰 (於戊烷中之 2.02 mL 1.55 M 溶液, 3.13 mmol)。1 小時後, 將反應混合物快速添加至 (R)-2-苯甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (0.50 g, 3.13 mmol) 於 THF (10 mL) 中之冷 (-78°C) 溶液中。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時, 接著溫至室溫且攪拌 2 小時。藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (20 mL) 使反應混合物淬滅, 接著以 EtOAc 萃取。將經合併之萃取物以鹽水洗滌, 接著乾燥 (MgSO_4), 過濾且真空濃縮。藉由層析 (二氧化矽, 於己烷中之 0-20% EtOAc) 純化得到呈無色膠狀之 2-苯甲基-2-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡咯-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.145 g, 0.259 mmol, 16%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-丁基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，31%)。

步驟2 2-苯甲基-2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在周圍溫度下於氮氣下向2-苯甲基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.145 g，0.259 mmol)於THF(5 mL)中之經攪拌溶液中添加TMAF(0.026 g，0.285 mmol)。1小時後，真空濃縮反應混合物。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之25-50% EtOAc)純化殘餘物得到呈無色泡沫狀之2-苯甲基-2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.045 g，0.111 mmol，43%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-丁基-2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色固體，25%)。

步驟3 (2-苯甲基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮

將2-苯甲基-2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.045 g，0.111 mmol)於MeOH中之1 N HCl(2.2 mL)中之溶液在周圍溫度下於氮氣下攪拌14小時。添加NaOH水溶液(4 N，0.6 mL)且將反應混合物萃取至DCM中。將經合併之萃取物以鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽，於DCM中之0-10% 9:1 MeOH:NH₄OH溶液)純化殘餘物得到呈無色固體狀之(2-苯甲基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮(0.021 g，0.069

mmol, 62%), MS=305 [M+H]⁺。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

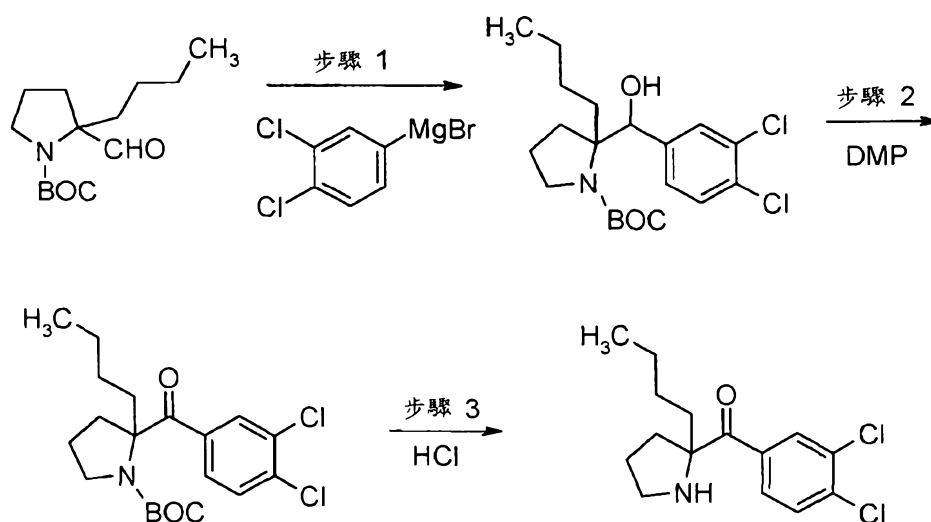
(2-丁基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡唑-5-基)-甲酮(黃色固體, 100%), MS=306 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例9

(2-丁基-吡咯啉-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮

根據流程O中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程O

步驟1 2-丁基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0°C下且於氮氣下經10分鐘向2-丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.753 g, 2.95 mmol)於THF(12 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加溴化3,4-二氯苯基鎂(於戊烷中之11.8 mL 0.5 M溶液, 5.9 mmol)。20分鐘後, 藉由添加

NH_4Cl 飽和水溶液(30 mL)使反應混合物淬滅，接著以EtOAc萃取。將經合併之萃取物以鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO_4)，過濾且真空濃縮成黃色油狀物(1.9 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之5-20% EtOAc)純化得到呈無色膠狀且呈非對映體之不可分離混合物形式的2-丁基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.548 g, 1.36 mmol, 46%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(淺黃色油狀物，47%)；

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-乙氧基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，59%)；

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-(3,3-二氟-烯丙基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，42%)；

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色泡沫，81%)；

(2R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，70%)；

(2S,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，45%)；

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，21%)，呈單一非對映體形式；

2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡啶-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，10%)。

步驟2 2-丁基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣下向2-丁基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.520 g, 1.29 mmol)於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.658 g, 1.55 mmol)。將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌30分鐘，接著以DCM稀釋，以1 N NaOH及鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成黃色油狀物(0.62 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之10-20% EtOAc)純化得到呈清澈無色膠狀之2-丁基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.441 g, 1.10 mmol, 85%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(白色固體，88%)；

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-乙氧基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色殘餘物，75%)；

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，81%)；

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，83%)；

(2R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，

73%);

(2S,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 83%);

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-丙基-吡啶-1-甲酸第三丁酯(無色殘餘物, 58%);

2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-2-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 80%)。

步驟3 (2-丁基-吡咯啉-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮

將2-丁基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.435 g, 1.09 mmol)於MeOH中之1 N HCl(10.9 mL)中之溶液在周圍溫度下於氮氣下攪拌14小時。將反應混合物真空濃縮, 接著再溶解於DCM中且真空濃縮以移除過量HCl。藉由層析(二氧化矽, 於DCM中之0-10% MeOH)純化得到呈白色粉末狀之(2-丁基-吡咯啉-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮(0.249 g, 0.740 mmol, 68%), MS=300 $[M+H]^+$ 。

以類似方式利用適當起始物質製備以下化合物:

(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(灰白色固體, 81%); MS=286 $[M+H]^+$;

(3,4-二氯-苯基)-(2-乙氧基甲基-吡咯啉-2-基)-甲酮(白色固體, 99%); MS=302 $[M+H]^+$;

(3,4-二氯-苯基)-[2-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯啉-2-基]-甲酮(白色粉末, 97%); MS=320 $[M+H]^+$;

(3,4-二氯-苯基)-(5,5-二甲基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(淺

黃色粉末，97%)；MS=314 $[M+H]^+$ ；

分析型 HPLC 純化後，(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-吡啶-2-基)-甲酮(白色粉末，30%)；MS=272 $[M+H]^+$ ；及

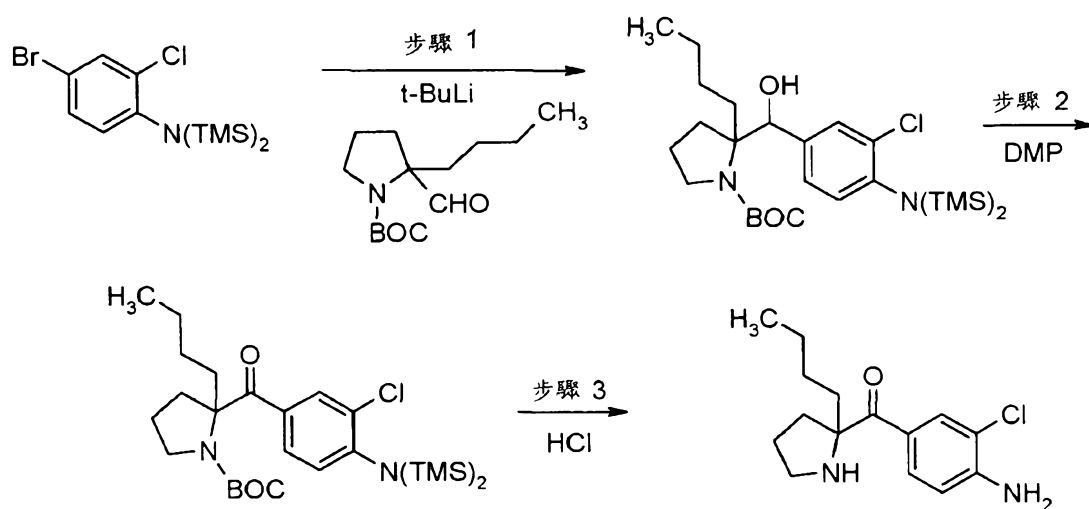
(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-哌啶-2-基)-甲酮(黃色固體，97%)，MS=300 $[M+H]^+$ 。

由上述程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

實例 10

(4-胺基-3-氯-苯基)-(2-丁基-吡咯啶-2-基)-甲酮

根據流程 P 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 P

步驟 1 2-丁基-2-{[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯基]-羥基-甲基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在 -78°C 下且於氮氣下向 2-(4-溴-2-氯-苯基)-1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮(0.484 g, 1.38 mmol)於乙醚(14 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰(2.03 mL，於戊烷中之

1.43 M溶液，2.91 mmol)。90分鐘後，將2-丁基-2-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.353 g，1.38 mmol)於乙醚(3 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。1小時後，將反應混合物溫至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌30分鐘。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)使反應混合物淬滅，且以EtOAc萃取。將經合併之萃取物以鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成油狀物(0.75 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之5-20% EtOAc)純化得到呈無色油狀之2-丁基-2-{[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯基]-羥基-甲基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.357 g，0.678 mmol，49%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-{[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯基]-羥基-甲基}-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色泡沫，43%)；

2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色泡沫，50%)；

2-{[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-7-氯-1*H*-吡啶-5-基]-羥基-甲基}-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(白色固體，49%)；及

2-環丙基甲基-2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，62%)。

步驟2 2-丁基-2-[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯甲醯基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在周圍溫度下於氮氣下向2-丁基-2-{[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-

六甲基-二矽氮-2-基)-苯基]-羥基-甲基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.357 g, 0.678 mmol)於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.575 g, 1.36 mmol)。1小時後，將反應混合物以DCM稀釋，以1 N NaOH及鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成棕色殘餘物(0.290 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之10% EtOAc)純化得到呈清澈無色殘餘物形式之2-丁基-2-[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯甲醯基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.208 g, 0.397 mmol, 58%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯甲醯基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，96%)；

2-丙基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色泡沫，77%)；

2-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基)-7-氯-1*H*-吡啶-5-羰基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物，75%)；

2-環丙基甲基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，27%)。

步驟3 (4-胺基-3-氯-苯基)-(2-丁基-吡咯啉-2-基)-甲酮

將2-丁基-2-[3-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六甲基-二矽氮-2-基)-苯甲醯基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.205 g, 0.391 mmol)於1 N含甲醇HCl(7.8 mL)中之溶液在50℃於氮氣下攪拌2小時。真空濃縮反應混合物以得到呈淺棕色粉末狀且呈單鹽酸鹽形式之(4-胺基-3-氯-苯基)-(2-丁基-吡咯啉-2-基)-甲酮

(0.249 g, 定量產率)。

亦由上述程序利用適當起始物質製備以下化合物：

(4-胺基-3-氯-苯基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(米色固體, 83%), $MS=267 [M+H]^+$;

(1*H*-吡啶-5-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(黃色固體, 57%), $MS=258 [M+H]^+$;

(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(淡棕色泡沫, 60%), $MS=275 [M+H]^+$;

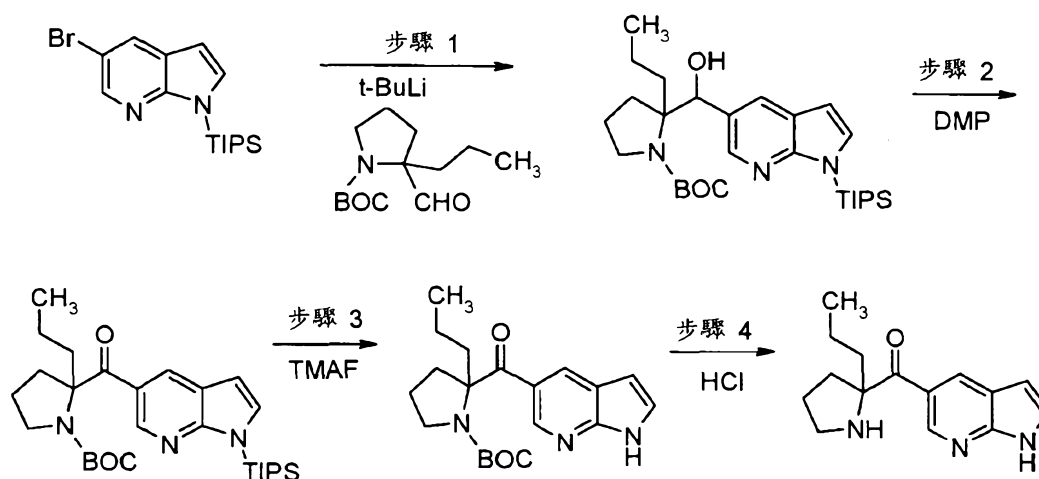
(2-環丙基甲基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮(白色粉末, 99%), $MS=270 [M+H]^+$ 。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例 11

(2-丙基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲酮

根據流程 Q 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 Q

步驟1 2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在-78℃下且於氮氣下向5-溴-1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.587 g, 1.66 mmol)於乙醚(20 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰(於戊烷中之2.30 mL 1.51 M溶液, 3.49 mmol)。90分鐘後, 將2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.400 g, 1.66 mmol)於乙醚(1 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。攪拌1小時後, 將反應混合物經30分鐘溫至周圍溫度。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)使反應混合物淬滅, 接著以EtOAc萃取。將經合併之萃取物以NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌, 接著乾燥(MgSO₄), 過濾且真空濃縮成黃色油狀物(0.90 g)。藉由層析(二氧化矽, 於己烷中之5-20% EtOAc)純化得到呈無色膠狀之2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.576 g, 1.12 mmol, 53%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-2-異丙氧基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色油狀物, 79%); 及
2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-基)-甲基]-2-異丁基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物, 56%)。

步驟2 2-丙基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在周圍溫度下於氮氣下向2-[羥基-(1-三異丙基矽烷基-

1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.528 g, 1.03 mmol)於DCM(15 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.652 g, 1.54 mmol)。90分鐘後，將反應混合物以DCM稀釋，以1 N NaOH及鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成棕色油狀物。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之5%至10% EtOAc)純化得到呈黃色膠狀之2-丙基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.415 g, 0.809 mmol, 79%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-異丙氧基甲基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色固體，96%)；及

2-異丁基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物，49%)。

步驟3 2-丙基-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在周圍溫度下於氮氣下向2-丙基-2-(1-三異丙基矽烷基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.415 g, 0.809 mmol)於THF(7.5 mL)中之經攪拌溶液中添加TMAF(0.753 g, 8.09 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，接著以NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)及水(15 mL)稀釋且以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成淺黃色膠狀物。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之50%至100% EtOAc)純化得到呈無色

泡沫狀之2-丙基-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.247 g, 0.692 mmol, 86%)。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-2-異丙氧基甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(白色泡沫, 68%);

2-(1*H*-吡啶-5-羰基)-2-異丁基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(黃色泡沫, 30%);

(2*R*,4*R*)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色殘餘物, 79%);

(2*S*,4*R*)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色膠狀物, 79%)。

步驟4 (2-丙基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲酮

在20°C於氮氣下將2-丙基-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.240 g, 0.672 mmol)於1 N含甲醇HCl(10.1 mL)中之溶液攪拌18小時。將反應混合物真空濃縮, 接著以DCM(5 mL)濕磨且真空濃縮以得到呈白色粉末狀且呈單鹽酸鹽形式之(2-丙基-吡咯啉-2-基)-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-甲酮(0.215 g, 0.652 mmol, 97%), MS=258 [M+H]⁺。

亦利用適當起始物質製備以下化合物：

(1*H*-吡啶-5-基)-(2-異丙氧基甲基-吡咯啉-2-基)-甲酮(白色固體, 94%), MS=288 [M+H]⁺;

(1*H*-吡啶-5-基)-(2-異丁基-吡咯啉-2-基)-甲酮(黃色粉末,

100%)，MS=272 $[M+H]^+$ ；

(3,4-二氯-苯基)-((2R,4R)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(白色固體，61%)，MS=302 $[M+H]^+$ ；及

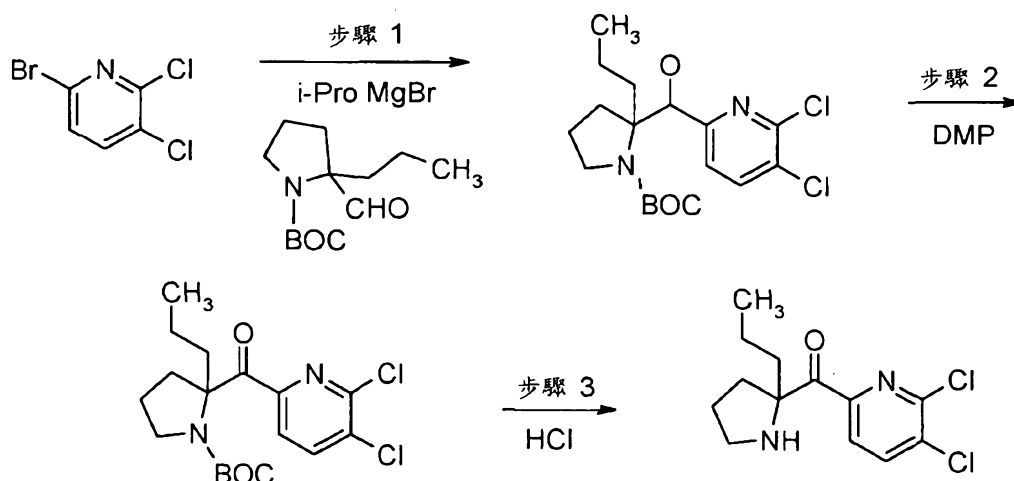
(3,4-二氯-苯基)-((2S,4R)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(白色固體，97%)，MS=302 $[M+H]^+$ 。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例 12

(5,6-二氯-吡啶-2-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

根據流程R中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 R

步驟 1 2-[(5,6-二氯-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0℃下且於氮氣下向2-溴-5,6-二氯-吡啶(0.500 g，2.20 mmol)於THF(6 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂(於THF中之1.21 mL 2 M溶液，2.42 mmol)。2小時後，將2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.317 g，

1.32 mmol)於THF(1 mL)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。30分鐘後，將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌1小時，接著藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)而淬滅且以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之0至40% EtOAc)純化殘餘物得到呈黃色油狀且為非對映體之不可分離混合物形式的2-[(5,6-二氯-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.289 g, 0.745 mmol, 56%)。

亦使用上述程序利用適當起始物質來製備2-[(4,5-二氯-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(橙色油狀物, 19%)。

步驟2 2-(5,6-二氯-吡啶-2-羰基)-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣下向2-[(5,6-二氯-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.288 g, 0.742 mmol)於DCM(12 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.315 g, 0.742 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，接著以10% Na₂S₂O₃水溶液與NaHCO₃飽和水溶液之1:1混合物(50 mL)淬滅，且以DCM(3×30 mL)萃取。真空濃縮經合併之有機相以得到呈黃色固體狀之2-(5,6-二氯-吡啶-2-羰基)-2-丙基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.280 g, 0.725 mmol, 98%)，其未經進一步純化即直接使用。

亦利用適當起始物質製備2-(4,5-二氯-吡啶-2-羰基)-2-丙

基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(無色油狀物，43%)。

步驟3 (5,6-二氯-吡啶-2-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

在周圍溫度下於氮氣下將2-(5,6-二氯-吡啶-2-羧基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.280 g, 0.725 mmol)於MeOH中之1 N HCl(3 mL)中之溶液攪拌20小時。真空濃縮反應混合物且藉由層析(二氧化矽，於DCM中之0至30% MeOH)純化所得殘餘物以得到呈黃色固體狀且呈單鹽酸鹽形式之(5,6-二氯-吡啶-2-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(0.167 g, 0.522 mmol, 72%)，MS=287 [M+H]⁺。

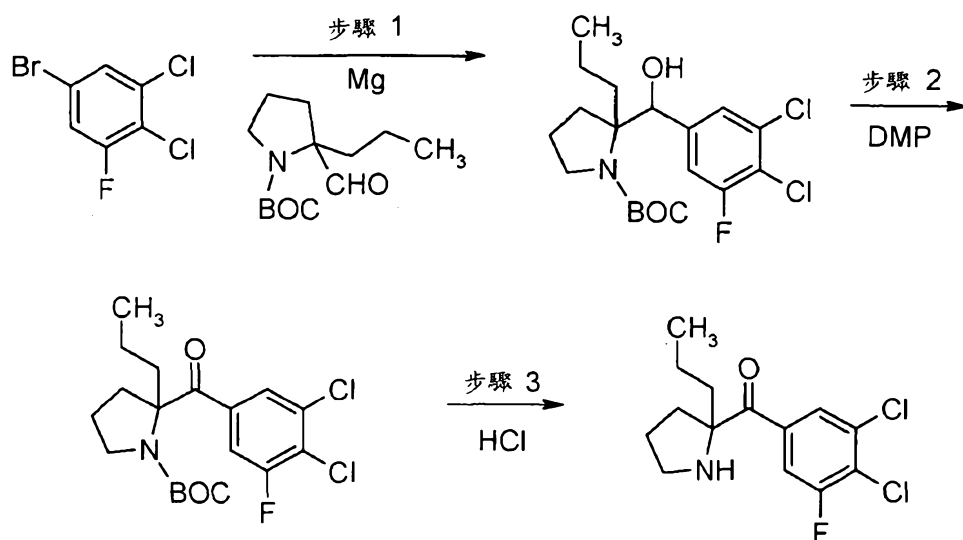
亦利用適當起始物質製備(4,5-二氯-吡啶-2-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(黃色膠狀物，37%)，MS=287 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例13

(3,4-二氯-5-氟-苯基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

根據流程S中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程S

步驟1 2-[(3,4-二氯-5-氟-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將3,4-二氯-5-氟苯基溴(1.38 g, 5.66 mmol)及鎂屑(0.145 g, 5.94 mmol)於THF(8 mL)中之經攪拌混合物在氮氣下於回流下加熱30分鐘，接著冷卻至0℃。經15分鐘向反應混合物中逐滴添加2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.682 g, 2.38 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。將冷反應混合物攪拌1小時，接著藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)而淬滅且以EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成黃色油狀物(1.7 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之0至20% EtOAc)純化得到呈白色固體狀之2-[(3,4-二氯-5-氟-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.571 g, 1.41 mmol, 50%)。

步驟2 2-(3,4-二氯-5-氟-苯甲醯基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0℃於氮氣下向2-[(3,4-二氯-5-氟-苯基)-羥基-甲基]-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.533 g, 1.31 mmol)於DCM(20 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.557 g, 1.55 mmol)。將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌90分鐘。添加第二份DMP(0.110 g, 0.26 mmol)，且將反應混合物攪拌30分鐘，接著以DCM稀釋，以1 N NaOH、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成清澈無色油狀物(0.55 g)。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之5-20% EtOAc)純化得到呈清澈無色膠狀之2-(3,4-二氯-5-氟-苯甲醯基)-2-

丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.358 g, 0.886 mmol, 68%)。

步驟3 (3,4-二氯-5-氟-苯基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

將2-(3,4-二氯-5-氟-苯甲醯基)-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.346 g, 0.856 mmol)於1 N含甲醇HCl(8.6 mL)中之溶液在周圍溫度下於氮氣下攪拌15小時。將反應混合物真空濃縮，接著再溶解於DCM中且真空再濃縮以移除過量HCl，得到呈白色粉末狀之(3,4-二氯-5-氟-苯基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(0.294 g, 定量產率)，MS=304 [M+H]⁺。

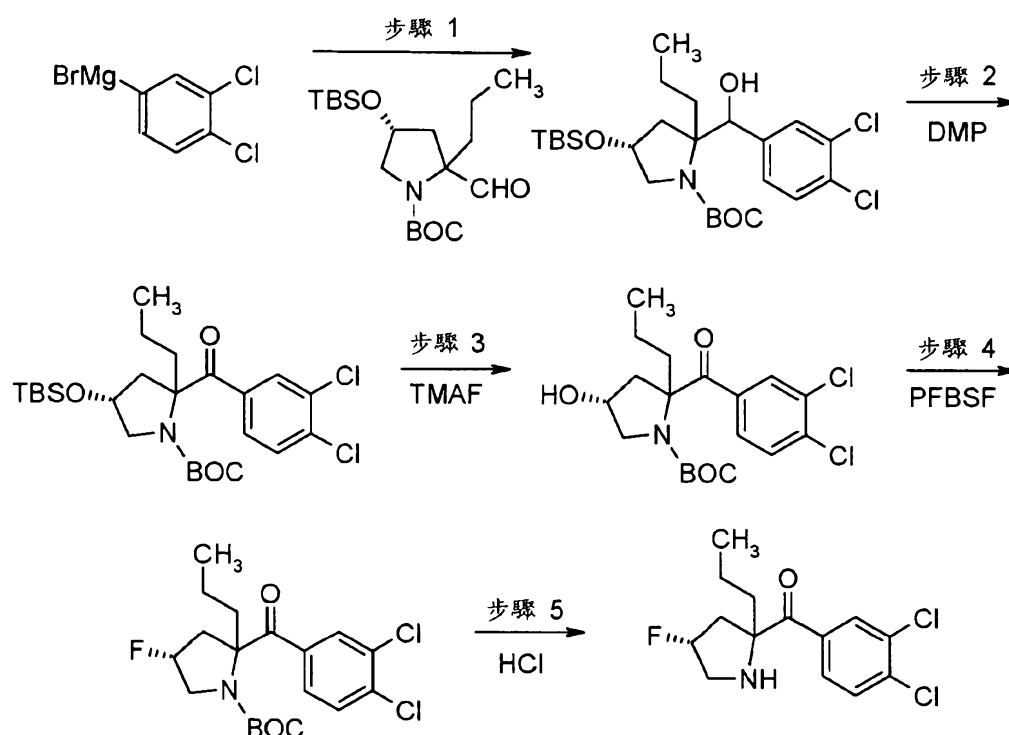
由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例14

(3,4-二氯-苯基)-((2R,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

及(3,4-二氯-苯基)-((2S,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

根據流程T中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 T

步驟 1

(R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

藉由遵循實例 11 步驟 1 之程序使溴化 3,4-二氯苯基鎂與 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯反應來製備 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟 2 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

藉由遵循實例 11 步驟 2 之程序以 DMP 氧化 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-[(3,4-二氯-苯基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯來製備 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟 3 (R)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

藉由遵循實例 11 步驟 3 之程序以 TMAF 處理 (R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丙基-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯來製備 (R)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-羥基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟 4 (S)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-氯-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在周圍溫度下於氮氣下向 (R)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-

羥基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.222 g, 0.554 mmol)於THF(3 mL)中之經攪拌溶液中添加全氟丁烷磺醯氟(0.195 mL, 1.11 mmol)、三氫氟化三乙胺(0.181 mL, 1.11 mmol)及三乙胺(0.46 mL, 3.32 mmol)。將反應混合物攪拌18小時，接著經矽藻土襯墊過濾，以EtOAc洗滌且真空濃縮以得到呈黃色泡沫狀之(S)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.222 g, 0.551 mmol, 99%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟5 (3,4-二氯-苯基)-((2R,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮及(3,4-二氯-苯基)-((2S,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

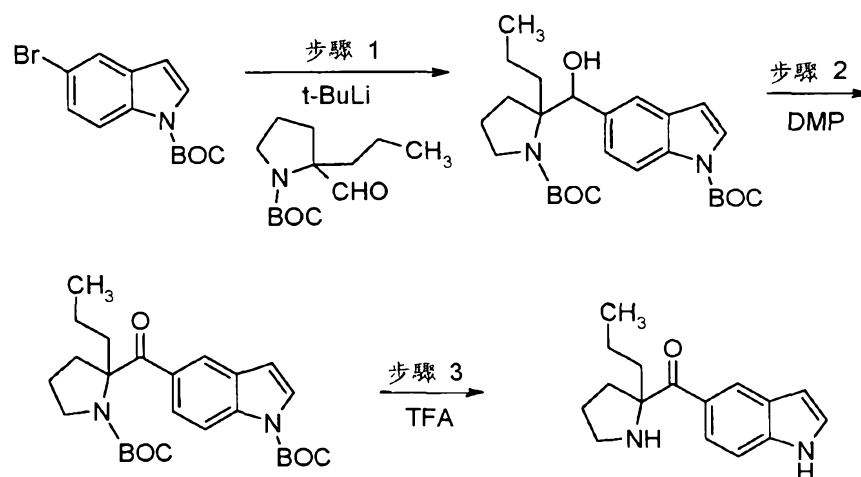
將(S)-2-(3,4-二氯-苯甲醯基)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.220 g, 0.545 mmol)於1 N含甲醇HCl(3 mL)中之溶液在20°C於氮氣下攪拌18小時。真空濃縮反應混合物，接著藉由層析(二氧化矽，於DCM中之0至20% MeOH)純化以得到作為第一溶離份之(3,4-二氯-苯基)-((2R,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(0.048 g, 0.158 mmol, 29%)(黃色油狀物)，接著得到作為第二溶離份之(3,4-二氯-苯基)-((2S,4S)-4-氟-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(0.072 g, 0.238 mmol, 44%)(黃色油狀物)，其各自呈單鹽酸鹽形式，MS=304 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例15

(1H-吡啶-5-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

根據流程U中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 U

步驟 1 5-[(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-羥基-甲基]-吲哚-1-甲酸第三丁酯

在 -78°C 下且於氮氣下向 5-溴-吲哚-1-甲酸第三丁酯 (0.700 g, 2.37 mmol) 於乙醚 (20 mL) 中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰 (於戊烷中之 3.64 mL 1.43 M 溶液, 5.21 mmol)。30 分鐘後, 將 2-甲醯基-2-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.569 g, 2.37 mmol) 於乙醚 (5 mL) 中之溶液逐滴添加至反應混合物中。將反應混合物攪拌 1 小時, 接著藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液而淬滅且以 EtOAc 萃取。將經合併之有機萃取物以 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌, 接著乾燥 (MgSO_4), 過濾且真空濃縮。藉由層析 (二氧化矽, 於己烷中之 0-60% EtOAc) 純化得到呈黃色油狀之 5-[(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-羥基-甲基]-吲哚-1-甲酸第三丁酯 (0.466 g, 1.02 mmol, 43%)。

步驟2 5-(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-羰基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯

在0°C於氮氣下向5-[(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-基)-羥基-甲基]-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.460 g, 1.00 mmol)於DCM(10 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加DMP(0.652 g, 1.54 mmol)。將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌90分鐘，接著以DCM稀釋，以10% Na₂S₂O₅水溶液與NaHCO₃之1:1混合物、接著以鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮成黃色油狀物。藉由層析(二氧化矽，於己烷中之0至80% EtOAc)純化得到呈黃色油狀之5-(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-羰基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.132 g, 0.289 mmol, 29%)。

步驟3 (1*H*-吡啶-5-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮

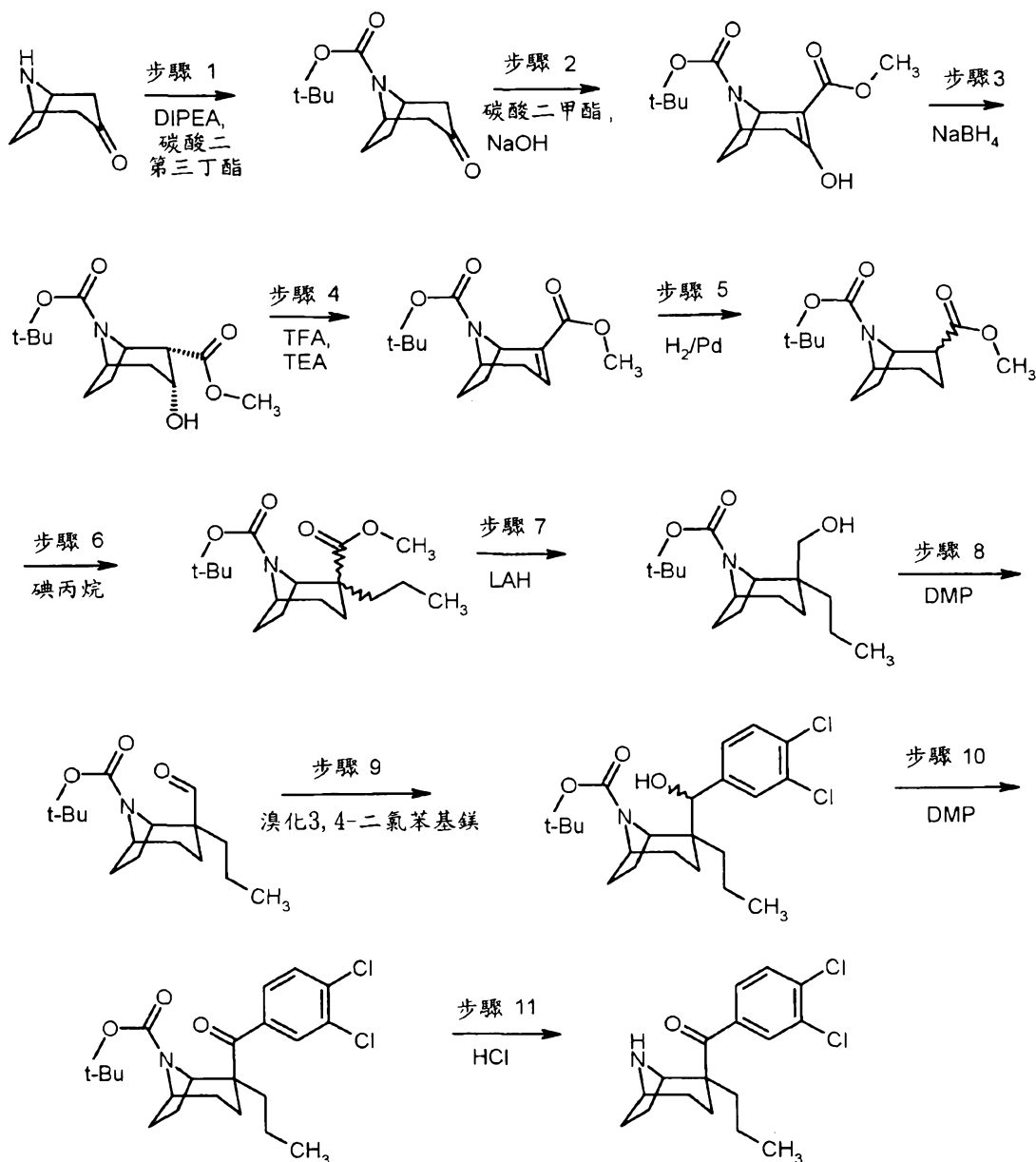
在20°C於氮氣下向5-(1-第三丁氧羰基-2-丙基-吡咯啉-2-羰基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.132 g, 0.289 mmol)於DCM(3 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA(1 mL)。14小時後，以NaHCO₃飽和水溶液使反應混合物淬滅且以DCM萃取。真空濃縮經合併之有機相，接著藉由層析(二氧化矽，於DCM中之0至30% MeOH)純化以得到呈米色泡沫狀之(1*H*-吡啶-5-基)-(2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮(0.053 g, 0.207 mmol, 72%)，MS=257 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例16

外-(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮

根據流程 V 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 V

步驟 1 3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

將 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮鹽酸鹽(去甲托品酮鹽酸鹽(nortropinone hydrochloride), 10.0 g, 62 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(200 mL)及水(50 mL)中。添加 *N,N*-二異丙基乙

基胺 (20.0 g, 155 mmol) 及二碳酸二第三丁酯 (20.3 g, 93 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (14 g, 99%產率)。

步驟2 3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯

將來自步驟1之3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (14.1 g, 62 mmol) 溶解於環己烷 (550 mL) 中，向其中添加碳酸二甲酯 (12.4 g, 137 mmol)，接著添加氫化鈉 (5.0 g, 125 mmol) 及甲醇 (0.2 mL)。將反應混合物在回流下攪拌15小時，接著冷卻至室溫，且添加水 (25 mL)。將反應混合物在減壓下濃縮至50 mL之體積，接著將其在乙酸乙酯與氯化銨飽和水溶液之間分溶。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈淡黃色油狀之3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯 (15.4 g, 87%產率)。

步驟3 內-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸8-第三丁酯外-2-甲酯

將來自步驟2之3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯 (15.4 g, 54 mmol) 溶解於甲醇 (350

mL)中。在乙腈/乾冰浴(-45°C)中冷卻所得溶液。添加硼氫化鈉(5.15 g, 136 mmol, 10-40目), 且將反應混合物在 -45°C 下攪拌1.5小時, 其後添加氯化銨飽和水溶液(50 mL)。將混合物溫至室溫且接著在減壓下濃縮至50 mL之體積, 接著將其在二氯甲烷與氯化銨飽和水溶液之間分溶。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈無色油狀之內-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸8-第三丁酯外-2-甲酯(8.1 g, 52%產率)。

步驟4 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯

將來自步驟3之內-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸8-第三丁酯外-2-甲酯(8.1 g, 28 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(120 mL)中, 向其中添加三乙胺(17.2 g, 170 mmol)及三氯乙酸酐(17.8 g, 85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15小時, 接著添加碳酸氫鈉飽和水溶液(150 mL)及二氯甲烷(280 mL)。將有機相分離且以鹽水洗滌。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈黃色油狀之8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯(6.0 g, 79%產率)。

步驟5 8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯

將來自步驟4之8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-2,8-二甲酸8-

第三丁酯 2-甲酯 (5.9 g, 22 mmol) 溶解於乙醇 (100 mL) 中，向其中添加鈀 (木炭上之 10%，0.59 g)。將所得混合物在室溫下於氫氣氣氛 (50 psi) 下振盪 2 小時，且接著經以乙酸乙酯洗滌之矽藻土床過濾。在減壓下濃縮濾液，且藉由急驟層析 (矽膠，乙酸乙酯/己烷) 純化所得殘餘物以得到呈無色油狀且呈內式與外式異構體之混合物形式的 8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-2,8-二甲酸 8-第三丁酯 2-甲酯 (5.8 g, 97% 產率)。

步驟 6 2-丙基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-2,8-二甲酸 8-第三丁酯

將來自步驟 5 之呈內式與外式異構體之混合物形式的 8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-2,8-二甲酸 8-第三丁酯 2-甲酯 (1.0 g, 3.7 mmol) 溶解於四氫呋喃 (30 mL) 中且添加 1-碘丙烷 (3.2 g, 19 mmol)。將所得溶液冷卻至 -76°C 且經 15 分鐘以雙 (三甲基矽烷基) 醯胺鉀於甲苯 (0.5 M, 11.1 mL, 5.6 mmol) 中之溶液逐滴處理。在 -76°C 下持續攪拌 1.5 小時，且接著使反應混合物經 3 小時緩慢溫至 0°C 。添加氯化銨飽和水溶液，且以乙酸乙酯萃取所得混合物。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (矽膠，乙酸乙酯/己烷) 純化殘餘物以得到呈淺黃色油狀且呈內式與外式異構體之混合物的 2-丙基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-2,8-二甲酸 8-第三丁酯 2-甲酯 (0.99 g, 85% 產率)。

步驟 7 2-羥甲基-2-丙基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸

第三丁酯

將2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二甲酸8-第三丁酯2-甲酯(來自步驟6之內式與外式異構體之混合物, 0.98 g, 3.1 mmol)溶解於四氫呋喃(15 mL)中, 且將所得混合物冷卻至0°C。經10分鐘逐滴添加氫化鋰鋁於四氫呋喃中之溶液(1 M, 3.3 mL, 3.3 mmol), 且在0°C下持續攪拌1.5小時。添加酒石酸鉀鈉飽和水溶液(10 mL), 且將混合物溫至室溫且攪拌15小時。再添加酒石酸鉀鈉飽和水溶液(10 mL), 且以乙酸乙酯萃取混合物。將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈內式與外式異構體之可分離混合物形式的2-羥甲基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯, 其均為無色油狀物(分別為0.68 g及0.17 g, 76%及19%產率)。

步驟8 外-2-甲醯基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

將來自步驟7之外-2-羥甲基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.67 g, 2.4 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中。將溶液冷卻至0°C, 且添加戴斯-馬丁高碘烷(1.0 g, 2.4 mmol)。在0°C下持續攪拌5分鐘, 接著在室溫下攪拌1.5小時。向反應混合物中添加乙醚(50 mL)及氫氧化鈉水溶液(1 M, 20 mL), 接著再添加乙醚(30 mL)。使各相分離, 且以水及鹽水洗滌有機相。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸

乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈無色油狀之外-2-甲醯基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.61 g, 90%產率)。

步驟9 外-2-[(3,4-二氯苯基)-羥甲基]-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

將來自步驟8之外-2-甲醯基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.45 g, 1.6 mmol)溶解於四氫呋喃(4 mL)中。將所得溶液冷卻至0°C, 且經10分鐘逐滴添加溴化3,4-二氯苯基鎂於四氫呋喃(0.5 M, 6.4 mL, 3.2 mmol)中之溶液。在0°C下持續攪拌1.5小時, 接著添加氯化銨飽和水溶液(20 mL)。以乙酸乙酯萃取所得混合物, 且將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈白色固體狀且呈差向異構體之混合物形式的外-2-[(3,4-二氯苯基)-羥甲基]-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.57 g, 83%產率)。

步驟10 外-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

將來自步驟9之呈差向異構體之混合物形式的外-2-[(3,4-二氯苯基)-羥甲基]-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.56 g, 1.3 mmol)懸浮於乙腈(14 mL)中。添加二氯甲烷(4 mL), 且向所得均質溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(0.56 g, 1.3 mmol), 接著在室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加乙醚(80 mL)及氫氧化鈉水溶液(1 M, 20

mL)。使各相分離，且將經合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之外-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.53 g，95%產率)。

步驟 11 外-(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)甲酮

將來自步驟10之外-2-(3,4-二氯苯甲醯基)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.15 g，0.35 mmol)溶解於氯化氫於甲醇中之溶液(1 M，3.5 mL)中，且將所得溶液在40℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到呈白色泡沫狀之外-(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)甲酮鹽酸鹽(0.13 g，99%產率)。

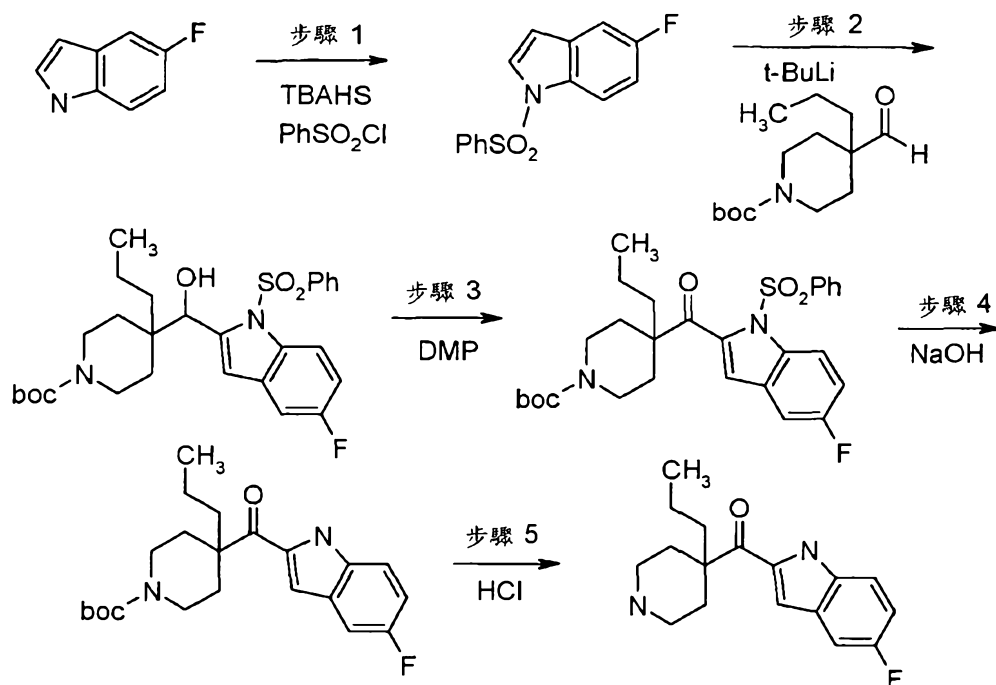
遵循步驟8-11由來自步驟7之內-2-羥甲基-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯類似地製備內-(3,4-二氯-苯基)-(2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)甲酮鹽酸鹽，MS=326 $[M+H]^+$ 。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例 17

(5-氟-1H-吡啶-2-基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮

根據流程W中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 W

步驟 1 1-苯磺醯基-5-氟-1H-吲哚

向 5-氟吲哚 (10 g, 74 mmol) 及硫酸氫四丁基銨 (3.8 g, 11 mmol) 於 200 mL 甲苯中之 0°C 溶液中添加 200 mL 50% NaOH 水溶液，接著添加苯磺醯氯 (14 mL, 111 mmol)。將反應混合物溫至室溫隔夜。將反應混合物以乙酸乙酯萃取且以 1 M HCl、碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。使剩餘殘餘物自乙酸乙酯及己烷再結晶以得到 19 g (96% 產率) 呈白色結晶固體狀之 1-苯磺醯基-5-氟-1H-吲哚。

步驟 2 4-[(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-羥基-甲基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

向 1-苯磺醯基-5-氟-1H-吲哚 (539 mg, 1.96 mmol) 於 30 mL THF 中之 -78°C 溶液中緩慢添加 t-BuLi (1.5 mL, 2.54 mmol)。將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著添加 4-甲醯基-4-

丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.96 mmol)於5 mL THF中之溶液。將反應物在 -78°C 下攪拌2小時，且接著溫至 -20°C 且以氯化銨飽和水溶液淬滅。以乙酸乙酯萃取反應混合物且將經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮至二氧化矽上。經25 g Thomson管柱以20%乙酸乙酯、80%己烷溶離對該物質進行層析以得到呈米色泡沫狀之4-[(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(319 mg, 0.6 mmol)，53%產率。

步驟3 4-(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吡啶-2-羧基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-[(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-羥基-甲基]-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(319 mg, 0.6 mmol)於20 mL二氯甲烷中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(255 mg, 0.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘，且接著以5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液： NaHCO_3 飽和水溶液之1:1混合物淬滅。攪拌混合物直至所有固體溶解為止，接著以乙醚萃取。將經合併之有機層以 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾且真空濃縮以得到呈米色固體狀之粗4-(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吡啶-2-羧基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.57 mmol)，95%產率。

步驟4 4-(5-氟-1H-吡啶-2-羧基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(1-苯磺醯基-5-氟-1H-吡啶-2-羧基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(290 mg, 0.55 mmol)於30 mL甲醇中之溶液

中添加 10 mL 1 M NaOH。將反應混合物溫至 80°C 且攪拌 1 小時，接著真空濃縮以移除甲醇。以乙酸乙酯萃取剩餘殘餘物，且將經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮以得到黃色油狀物。經 12 g SiO₂管柱以 20% 乙酸乙酯、80% 己烷溶離對該油狀物進行層析以得到 162 mg 呈白色固體狀之 4-(5-氟-1H-吡啶-2-羰基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯，76% 產率。

步驟 5 (5-氟-1H-吡啶-2-基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮

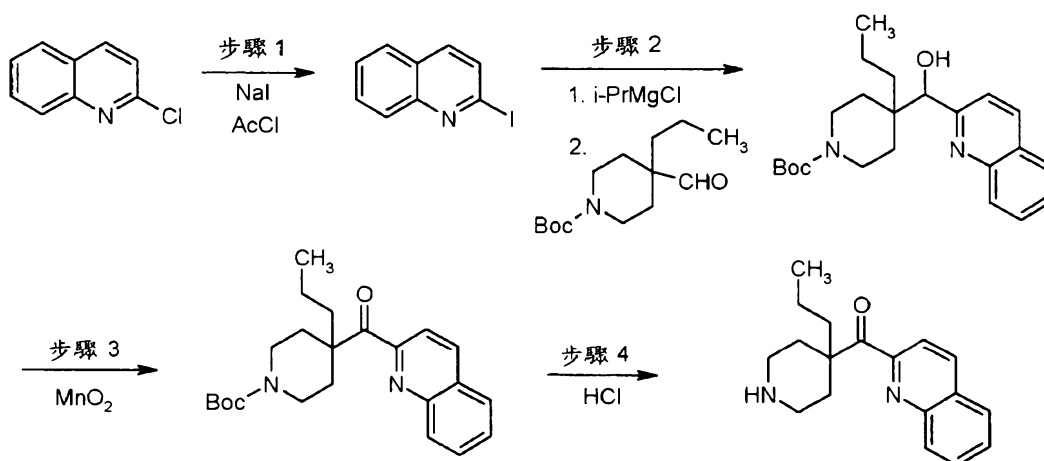
將 162 mg 4-(5-氟-1H-吡啶-2-羰基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於 1 M 含甲醇 HCl 中且在室溫下攪拌 24 小時。移除溶劑以得到油狀物，使其自乙醚沈澱以得到 132 mg 呈固體狀之 (5-氟-1H-吡啶-2-基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮鹽酸鹽，97% 產率；MS=289 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

實例 18

(4-丙基-哌啶-4-基)-喹啉-2-基-甲酮

根據流程 X 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 X

步驟1 2-碘喹啉

根據 Kimber 等人 (*Tetrahedron* 2000, 56, 3575) 之程序製備 2-碘喹啉。向 2-氯喹啉 (10.0 g, 61.5 mmol) 於 CH₃CN (100 mL) 中之溶液中添加碘化鈉 (14 g, 92.3 mmol) 及乙醯氯 (8.8 mL, 123 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 5 小時，接著冷卻至室溫且以 10% K₂CO₃ 水溶液 (100 mL) 及 5% NaHSO₃ 水溶液 (50 mL) 淬滅。以二氯甲烷萃取水層兩次，接著將經合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (於己烷中之 0% 至 20% EtOAc) 純化殘餘物以得到 9.7 g (70%) 呈黃色固體狀之 2-碘喹啉。

步驟2 4-(羥基-喹啉-2-基-甲基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

在 0°C 下向 2-碘喹啉 (670 mg, 2.6 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中緩慢添加氯化異丙基鎂 (於 THF 中之 2.0 M, 1.6 mL, 3.2 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著緩慢添加 4-甲醯基-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (670 mg, 2.6 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著溫至室溫，以 NH₄Cl 飽和水溶液淬滅且以 EtOAc 萃取。將經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析 (於己烷中之 0% 至 20% EtOAc) 純化殘餘物以得到 190 mg (19%) 呈黃色油狀之 4-(羥基-喹啉-2-基-甲基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 4-丙基-4-(喹啉-2-羰基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

向 4-(羥基-喹啉-2-基-甲基)-4-丙基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (190 mg, 0.5 mmol) 於甲苯 (5 mL) 中之溶液中添加氧化錳 (IV) (經活化, 260 mg, 3.0 mmol)。將反應混合物在 100°C 下加熱 3 小時, 接著冷卻至室溫且在 EtOAc 沖洗下經矽藻土過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析 (於己烷中之 0% 至 20% EtOAc) 純化以得到 124 mg (67%) 呈無色油狀之 4-丙基-4-(喹啉-2-羥基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

步驟 4 (4-丙基-哌啶-4-基)-喹啉-2-基-甲酮

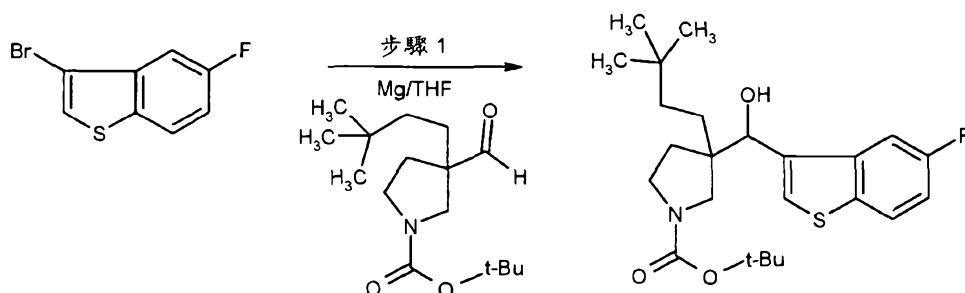
將 4-丙基-4-(喹啉-2-羥基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (124 mg, 0.32 mmol) 溶解於 1.0 M 無水 HCl 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時, 接著在減壓下濃縮以得到 82 mg (80%) 呈黃色固體狀之 (4-丙基-哌啶-4-基)-喹啉-2-基-甲酮鹽酸鹽, MS=283 [M+H]⁺。

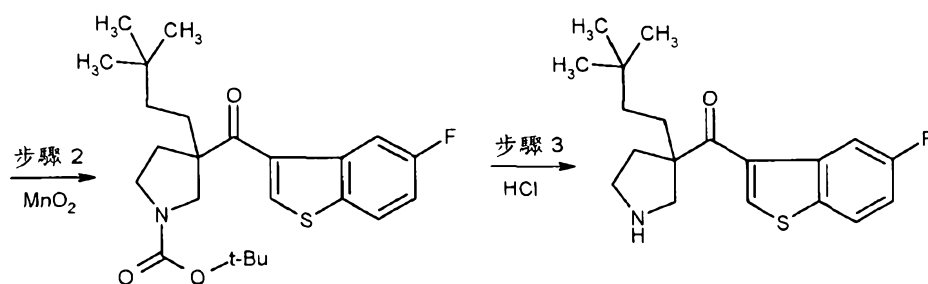
由上述程序製備之其他化合物展示於表 1 中。

實例 19

[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-甲酮

根據流程 Y 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。





流程 Y

步驟 1 3-(3,3-二甲基-丁基)-3-[(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將 3-溴-5-氟-苯并噻吩 (0.4 g, 1.73 mmol)、鎂 (0.051 g, 2.1 mmol) 及少許碘顆粒於無水四氫呋喃 (10 ml) 中之混合物回流 7 小時，且接著在冰浴中冷卻。向反應混合物中緩慢添加 3-(3,3-二甲基-丁基)-3-甲醯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.39 g, 1.38 mmol) 於無水四氫呋喃 (9 ml) 中之溶液。將反應混合物在冰浴溫度下攪拌 1 小時且以氯化銨飽和水溶液淬滅。將水溶液萃取至乙酸乙酯中，將其以鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。移除乾燥劑之後，在減壓下濃縮有機溶液。藉由矽膠層析 (於己烷中之 0 至 20% 乙酸乙酯) 純化殘餘物以得到呈黃色泡沫狀之 3-(3,3-二甲基-丁基)-3-[(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-羥基-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.13 g, 21%)，MS=436 [M+H]⁺。

步驟 2 3-(3,3-二甲基-丁基)-3-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

藉由使用實例 18 步驟 3 之程序以 MnO₂ 氧化自 3-(3,3-二甲基-丁基)-3-[(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-羥基-甲基]-吡咯啉-

1-甲酸第三丁酯製備3-(3,3-二甲基-丁基)-3-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 [3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-甲酮

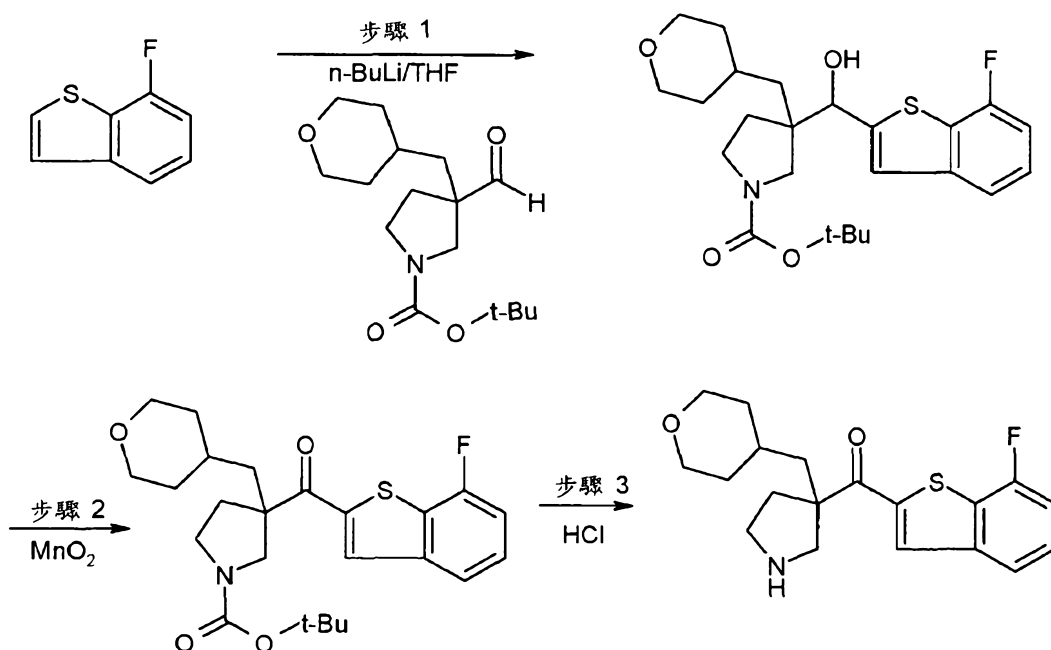
使用實例18步驟4之程序自3-(3,3-二甲基-丁基)-3-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-羰基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-甲酮，MS=334 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例20

(7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-[3-(四氫呋喃-4-基甲基)-吡咯啉-3-基]-甲酮

根據流程Z中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程Z

步驟1 3-[(7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在-78℃下向7-氟-苯并噻吩(0.22 g, 1.44 mmol)於無水四氫呋喃(10 ml)中之溶液中逐滴添加n-BuLi於己烷中之溶液(1.6 M, 0.9 ml, 1.44 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時，且接著添加3-甲醯基-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.3 g, 1.01 mmol)於無水四氫呋喃(5 ml)中之溶液。將反應混合物在-78℃下攪拌3小時，以氯化銨飽和水溶液淬滅，且在乙酸乙酯與氯化銨飽和水溶液之間分溶。將有機相以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之10%至45%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈無色半固體狀之3-[(7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.138 g, 30%)。MS=450 [M+H]⁺。

步驟2 3-(7-氟-苯并[b]噻吩-2-羰基)-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

使用實例18步驟3之程序以MnO₂氧化自3-[(7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備3-(7-氟-苯并[b]噻吩-2-羰基)-3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟3 (7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-[3-(四氫哌喃-4-基甲基)-吡咯啉-3-基]-甲酮

使用實例18步驟4之程序自3-(7-氟-苯并[b]噻吩-2-羰基)-

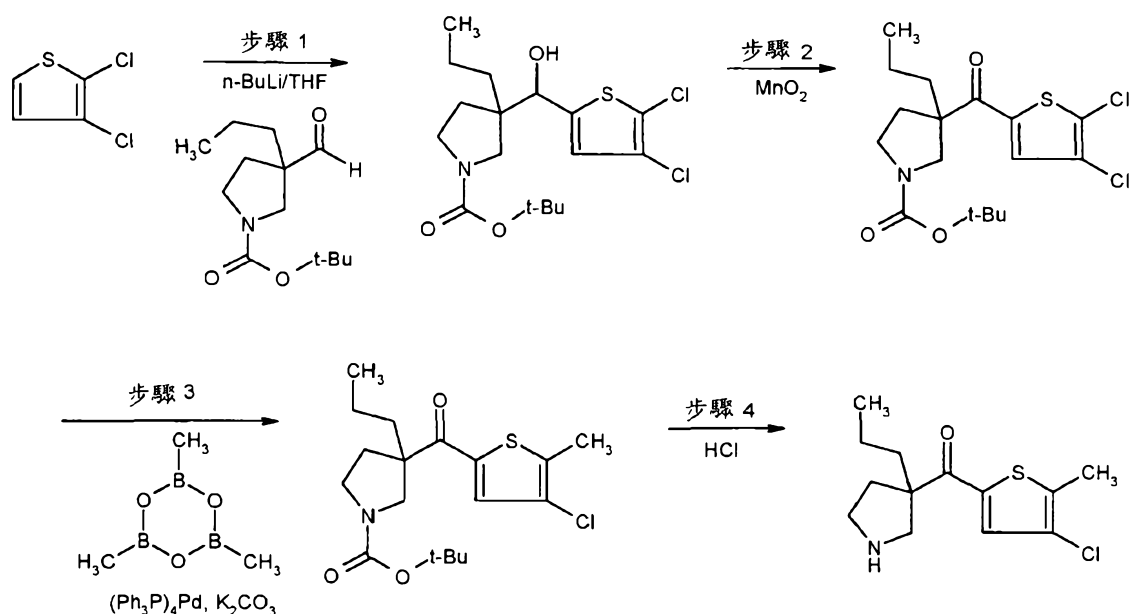
3-(四氫吡喃-4-基甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備(7-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-[3-(四氫吡喃-4-基甲基)-吡咯啉-3-基]-甲酮，MS=348 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例 21

(4-氯-5-甲基-噻吩-2-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮

根據流程 AA 中所示之方法進行此實例中所述之合成程序。



流程 AA

步驟 1 3-[(4,5-二氯-噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

使用實例 20 步驟 1 之程序自 2,3-二氯-噻吩及 3-甲醯基-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯製備 3-[(4,5-二氯-噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

步驟 2 3-(4,5-二氯-噻吩-2-羰基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸

第三丁酯

將3-[(4,5-二氯-噻吩-2-基)-羥基-甲基]-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.423 g, 1.07 mmol)及氧化錳(IV)(1.3 g, 12.7 mmol)於甲苯(20 ml)中之混合物回流2小時且經矽藻土襯墊過濾。將濾液以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之10%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之3-(4,5-二氯-噻吩-2-羥基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.27 g, 64%)。M+Na: 414。

步驟3 3-(4-氯-5-甲基-噻吩-2-羥基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

將3-(4,5-二氯-噻吩-2-羥基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.2 g, 0.512 mmol)、三甲基硼氧烷(0.24 g, 1.91 mmol)、碳酸鉀(0.22 g, 1.59 mmol)及肆(三苯基磷)鈰(0)(0.06 g, 0.051 mmol)於二噁烷(10 ml)中之混合物回流3小時，接著冷卻至室溫。經矽藻土過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析(於己烷中之0至10%乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈固體狀之3-(4-氯-5-甲基-噻吩-2-羥基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.166 g, 87%)。M+Na: 394。

步驟4 (4-氯-5-甲基-噻吩-2-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮

向3-(4-氯-5-甲基-噻吩-2-羥基)-3-丙基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.16 g, 0.43 mmol)於甲醇與二氯甲烷(3 ml/3 ml)之混合溶劑中之溶液中添加鹽酸於無水乙醚中之溶液(1

M, 10 ml)。將溶液在室溫下攪拌隔夜，且在減壓下濃縮。以己烷及乙醚濕磨殘餘物以得到呈固體狀之(4-氯-5-甲基-噻吩-2-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮鹽酸鹽(0.129 g, 97%)。[M+H]⁺: 272。

藉由省略步驟3類似地製備(4,5-二氯-噻吩-2-基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮，MS=292 [M+H]⁺。

由上述程序製備之其他化合物展示於表1中。

實例 22

醫藥調配物

如下表所示調配供各種途徑傳遞之醫藥製劑。如表中所用之「活性成份」或「活性化合物」意謂式I化合物中之一或多者。

供經口投與之組合物

成份	重量%
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將該等成份混合且配製於膠囊中，各膠囊含有約100 mg；一個膠囊將約為總日劑量。

供經口投與之組合物

成份	重量%
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯吡咯啉)	1.0%

將該等成份組合且使用諸如甲醇之溶劑粒化。接著乾燥調配物且以適當製錠機使其成形為錠劑(含有約20 mg活性化合物)。

供經口投與之組合物

成份	量
活性化合物	1.0 g
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 ml
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	足量至100 ml

將該等成份混合以形成供經口投與之懸浮液。

非經腸調配物

成份	重量%
活性成份	0.25 g
氯化鈉	足量以成等張
注射用水	100 ml

將活性成份溶解於一部分注射用水中。接著在攪拌下添加足夠量之氯化鈉以使溶液等張。以剩餘注射用水補足溶液重量，經0.2 μ m膜過濾器過濾且在無菌條件下包裝。

栓劑調配物

成份	重量%
活性成份	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

在蒸氣浴上將該等成份熔融在一起且混合，且傾入含有2.5 g總重量之模具中。

局部調配物

成份	公克
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
礦物油	5
石蠟油	10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基大茴香醚)	0.01
水	足量至100

將所有成份(除水以外)組合且在攪拌下加熱至約60℃。接著在約60℃下添加足夠量之水，同時劇烈攪拌以使該等成份乳化，且接著添加水足量至約100 g。

鼻噴霧調配物

將含有約0.025-0.5%活性化合物之若干水性懸浮液製備成鼻噴霧調配物。調配物視情況含有非活性成份，諸如微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖及其類似物。可添加鹽酸以調整pH值。鼻噴霧調配物可經由通常每次致動傳遞約50-100 µl調配物之鼻噴霧計量泵來傳遞。典型給藥時程為每4-12小時2-4次噴霧。

實例 23

使用閃爍親近檢定(SPA)篩選人類血清素轉運體(hSERT)

拮抗劑

此實例之篩選檢定用於藉由與 $[^3\text{H}]$ -西它普蘭競爭來測定配位體對hSERT轉運體之親和力。

閃爍親近檢定(SPA)藉由使放射性配位體緊密接近於珠粒之閃爍體以刺激發光來工作。在此檢定中，使含有受體之膜與SPA珠粒預偶合且量測適當放射性配位體與轉運體之結合。發光與經結合之放射性配位體的量成比例。未經結合之放射性配位體因與閃爍體遠離(缺乏能量轉移)而不產生信號。

以培養基(具有10% FBS、300 $\mu\text{g/ml}$ G418及2 mM L-麩胺醯胺之高葡萄糖DMEM)維持穩定表現重組hSERT之HEK-293細胞(Tatsumi等人, Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258)且在37°C下以5% CO_2 培育。使用PBS使細胞自培養瓶釋放歷時1-2分鐘。隨後將細胞以1000 g離心5分鐘且再懸浮於PBS中，隨後用於膜製備。

使用50 mM TRIS(pH 7.4)之膜製備緩衝液製備細胞膜。自單一立方體(總共 7.5×10^9 個細胞)製備細胞膜。使用Polytron(將培養基設定為4秒爆發(burst))將細胞均化。接著使勻漿以48,000 $\times$ g離心15分鐘，隨後移除上清液且摒棄，且將小球再懸浮於新鮮緩衝液中。第二次離心後，將小球再均化且使其達到檢定期間所測定之最終體積。通常，將膜部分以3 mg/ml(w:v)等分且儲存於-80°C下。

對於閃爍親近檢定 IC_{50}/K_i 測定而言，利用50 mM Tris-HCl及300 mM NaCl(pH 7.4)緩衝液。經由Beckman Biomek 2000使用連續稀釋方案將本發明之化合物自10 mM稀釋至0.1 nM FAC(10點曲線，全對數/半對數稀釋)。接著轉移測試化合物(20微升/孔)且以50微升/孔添加 $[^3H]$ -西它普蘭放射性配位體。以10 μ g:0.7 mg之比率製備膜及珠粒，每孔添加0.7 mg PVT-WGA Amersham珠粒(目錄號RPQ0282V)。將130 μ l膜:珠粒混合物添加至檢定盤中。使混合物在室溫下靜置1小時，且接著在Packard TopCount LCS上計數，其為通用閃爍親近檢定計數方案配置(能量範圍：低，效率模式：正常，A區：1.50-35.00，B區：1.50-256.00，計數時間(min)：0.40，背景扣除：無，半衰期校正：無，Quench指示器：tSIS，Platemap空白扣除：無，串擾減少：關)。

計算所測試之各化合物的抑制% [(最大濃度下每分鐘化合物計數(CPM)-非特異性CPM)/總CPM $\times$ 100]。使用Activity Base/Xlfit之迭代非線性曲線擬合技術使用以下等式測定產生50%抑制之濃度(IC_{50})：

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \min$$

其中max=總結合，min=非特異性結合，x=所測試之化合物的濃度(M)且n=希爾斜率(Hill slope)。根據鄭-普魯索夫(Cheng-Prusoff)之方法測定各化合物之抑制解離常數(K_i)且接著使其轉化成 K_i 之負對數(pK_i)。

使用上述程序，發現本發明之化合物對人類血清素轉運

體具有親和力。舉例而言，使用上述檢定，萘-2-基-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮展現約9.82之pKi。

實例 24

使用閃爍親近檢定(SPA)篩選對人類去甲腎上腺素轉運體(hNET)具活性之化合物

此檢定用於藉由與 $[^3\text{H}]$ -尼索西汀(Nisoxetine)競爭來測定配位體對hNET轉運體之親和力。如上述實例之hSERT檢定，使含有受體之膜與SPA珠粒預偶合且量測適當放射性配位體與轉運體之結合。發光與經結合之放射性配位體的量成比例，未經結合之放射性配位體不產生信號。

以培養基(具有10% FBS、300 $\mu\text{g/ml}$ G418及2 mM L-麩胺醯胺之高葡萄糖DMEM)維持穩定表現重組hNET(純系：2號 HEK-hNET)之 HEK-293 細胞(Tatsumi 等人，Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258)且在37°C下以5% CO_2 培育。使用PBS使細胞自培養瓶釋放歷時1-2分鐘。隨後將細胞以1000 g離心5分鐘且再懸浮於PBS中，隨後用於膜製備。

使用50 mM TRIS(pH 7.4)之膜製備緩衝液製備細胞膜。自單一立方體(總共 7.5×10^9 個細胞)製備細胞膜。使用Polytron(將培養基設定為4秒爆發)將細胞均化。接著使勻漿以48,000 $\times$ g離心15分鐘，隨後移除上清液且摒棄，且將小球再懸浮於新鮮緩衝液中。第二次離心後，將小球再均化且使其達到檢定期間所測定之最終體積。通常，將膜部分以3-6 mg/ml(w:v)等分且儲存於-80°C下。

$^3\text{[H]}$ 尼索西汀放射性配位體(Amersham目錄號TRK942或

Perkin Elmer目錄號NET1084，比活性：70-87 Ci/mmol，儲備液濃度：1.22e-5 M，最終濃度：8.25e-9 M)及50 mM Tris-HCl、300 mM NaCl(pH 7.4)緩衝液用於閃爍親近檢定IC₅₀/K_i測定。經由Beckman Biomek 2000使用連續稀釋方案將本發明之化合物自10 mM稀釋至0.1 nM FAC(10點曲線，全對數/半對數稀釋)。接著轉移測試化合物(20微升/孔)且以50微升/孔添加放射性配位體。以10 µg:0.7 mg之比率製備膜及珠粒，每孔添加0.7 mg PVT-WGA Amersham珠粒(目錄號RPQ0282V)。將130 µl膜:珠粒混合物添加至檢定盤中。使混合物在室溫下靜置1小時，且接著在Packard TopCount LCS上計數，其為通用SPA計數方案配置(能量範圍：低，效率模式：正常，A區：1.50-35.00，B區：1.50-256.00，計數時間(min)：0.40，背景扣除：無，半衰期校正：無，Quench指示器：tSIS，Platemap空白扣除：無，串擾減少：關)。

計算所測試之各化合物的抑制% [(最大濃度下化合物CPM-非特異性CPM)/總CPM×100]。使用Activity Base/Xlfit之迭代非線性曲線擬合技術使用以下等式測定產生50%抑制之濃度(IC₅₀)：

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \min$$

其中max=總結合，min=非特異性結合，x=所測試之化合物的濃度(M)且n=希爾斜率。根據鄭-普魯索夫之方法測定各化合物之抑制解離常數(K_i)且接著使其轉化成K_i之負

對數(pKi)。

使用上述程序，發現本發明之化合物對人類去甲腎上腺素轉運體具有親和力。舉例而言，使用上述檢定，(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-[(*S*)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮展現約9.2之pKi。

實例 25

使用閃爍親近檢定(SPA)篩選對人類多巴胺轉運體具活性之化合物

此檢定用於藉由與 [³H]-伐諾司林(Vanoxerine)競爭來測定配位體對多巴胺轉運體之親和力。

以培養基(具有10% FBS、300 µg/ml G418及2 mM L-麩胺醯胺之高葡萄糖DMEM)維持穩定表現重組hDAT之HEK-293細胞(Tatsumi等人, Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258)且在37°C下以5% CO₂培育。實驗之前4小時，藉由將每孔約30,000個細胞(於PBS中)塗於白色不透明的經Cell-Tak塗布之96孔盤上來對細胞進行塗盤。使用ELx405洗盤器自細胞盤抽吸多餘緩衝液。

³[H]伐諾司林(GBR 12909)放射性配位體(比活性約59 Ci/mmol，儲備液濃度400 nM)及50 mM Tris-HCl、300 mM NaCl(pH 7.4)緩衝液用於閃爍親近檢定IC₅₀/K_i測定。經由Beckman Biomek 2000使用10點稀釋方案將本發明之化合物自10 mM稀釋至0.1 nM FAC(10點曲線，全對數/半對數稀釋)。使混合物在室溫下靜置30分鐘，且接著在Packard TopCount LCS上計數，其為通用SPA計數方案配置(計數時

間(min)：0.40，背景扣除：無，半衰期校正：無，Quench指示器：tSIS，Platemap空白扣除：無，串擾減少：關)。

計算所測試之各化合物的抑制% [(最大濃度下化合物CPM-非特異性CPM)/總CPM×100]。使用Activity Base/Xlfit之迭代非線性曲線擬合技術使用以下等式測定產生50%抑制之濃度(IC₅₀)：

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \min$$

其中max=總結合，min=非特異性結合，x=所測試之化合物的濃度(M)且n=希爾斜率。根據鄭-普魯索夫之方法測定各化合物之抑制解離常數(Ki)且接著使其轉化成Ki之負對數(pKi)。

使用上述程序，發現本發明之化合物對人類多巴胺轉運體具有親和力。舉例而言，使用上述檢定，[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-甲酮展現約9.2之pKi。

實例 26

福馬林(Formalin)疼痛檢定

將雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)(180-220 g)置於個別Plexiglas圓筒中且使其適應測試環境歷時30分鐘。以5 ml/kg皮下投與媒劑、藥物或陽性對照(嗎啡鹼(morphine)，2 mg/kg)。給藥後15分鐘，使用26號針將福馬林(於50 μl中之5%)注射至右後爪之蹠面中。將大鼠立即放回觀測室。置於該室周圍之鏡子允許不受阻礙地觀測經

福馬林注射之爪。由盲試觀測者使用自動化行為計時器記錄各動物之傷痛刺激行為(nocipensive behavior)的持續時間。以5分鐘間隔(bin)獨立地記錄舔拭後爪及後爪搖動/抬起，總計60分鐘。時間0至5分鐘之舔拭或搖動所耗費之時間總和(以秒為單位)視為早期，而晚期視為15至40分鐘之舔拭或搖動所耗費之秒數總和。收集血漿樣本。

實例 27

結腸痛檢定

在動物養殖實驗所(animal care facility)中每籠圈養1-2隻成年雄性史泊格多利大鼠(350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN)。以腹膜內投與之戊巴比妥鈉(pentobarbital sodium, 45 mg/kg)將大鼠深度麻醉。置放電極且將其緊固至外傾斜肌系中用於肌電圖(EMG)記錄。電極引線經皮下穿過且在頸之後頸處外露以供將來利用。手術後，獨立地圈養大鼠且允許在測試前復原4-5天。

藉由繞可撓性管打結之7-8 cm長可撓性乳膠氣球之壓力控制的充氣而使降結腸及直腸膨脹。使氣球潤滑，經由肛門插入結腸中且藉由將該氣球導管縛至尾巴基部而錨定。藉由打開至恆壓空氣儲集器之螺線管閘來達成結腸直腸膨脹(CRD)。由壓力控制裝置控制及連續監測結腸內壓力。將反應量化為內臟運動反應(VMR)，即腹部及後肢肌系的收縮。使用Spike2軟體(Cambridge Electronic Design)量化由外傾斜肌系收縮產生之EMG活性。各膨脹試驗持續60秒，且EMG活性係在膨脹前20秒(基線)，20秒膨脹期間及

膨脹後20秒量化。將基線上方膨脹期間所記錄計數之總數增加定義為反應。在任何處理前獲得有意識、未作鎮靜處理之大鼠對CRD的穩定基線反應(10、20、40及80 mmHg，20秒、4分鐘間隔)。

在急性內臟傷痛刺激模型中及在以插入約6 cm深之管飼針而逐漸灌輸入結腸中之酵母聚糖(1 mL，25 mg/mL)進行結腸內處理所產生的結腸過敏模型中評估化合物對結腸膨脹之反應的最初影響。實驗組將各由8隻大鼠組成。

急性內臟傷痛刺激：對於藥物對急性內臟傷痛刺激之測試效果而言，在建立基線反應後投與3次劑量之藥物、媒劑或陽性對照(嗎啡鹼，2.5 mg/kg)中之一者；在接下來60-90分鐘內追蹤對膨脹之反應。

內臟過敏：對於以酵母聚糖進行結腸內處理後藥物或媒劑之測試效果而言，在建立基線反應後給出結腸內處理。在藥物測試前4小時，評估對膨脹之反應以確定過敏之存在。在經酵母聚糖處理之大鼠中，在酵母聚糖處理後4小時投與3次劑量之藥物、媒劑或陽性對照(嗎啡鹼，2.5 mg/kg)中之一者，且在接下來60-90分鐘內追蹤對膨脹之反應。

實例 28

具有坐骨神經慢性壓迫性損傷之大鼠的冷異常疼痛

使用大鼠中神經性疼痛之慢性壓迫性損傷(CCI)模型來測定本發明之化合物對冷異常疼痛的影響，其中冷異常疼痛係在冷水浴中以金屬盤底部及1.5-2.0 cm深之水及3-4℃

之溫度量測(Gogas, K.R.等人, Analgesia, 1997, 3, 1-8)。

特定言之，在CCI中，使大鼠麻醉；定位坐骨神經之三叉且將4個繃帶(4-0或5-0鉻腸線(chromic gut))在接近三叉之坐骨神經周圍沿圓周置放。接著使該等大鼠自手術恢復。手術後4-7天，最初藉由將大鼠個別地置於冷水浴中且記錄1分鐘時段內受傷之爪抬起總次數來評估該等動物之冷誘發性異常疼痛：該受傷之爪抬出水面。不記錄與移動或身體位置改變相關之爪抬起。手術後4-7天展示每分鐘抬起5次或5次以上之大鼠被視為展現冷疼痛異常且用於後繼研究。在急性研究中，在測試前30分鐘皮下(s.c.)投與媒劑、參考化合物或本發明之化合物。在以下方案之最後一次經口給藥後14、20或38小時測定重複投與本發明之化合物對冷異常疼痛的影響：以約12小時間隔(BID)經口(p.o.)投與媒劑、參考物或本發明之化合物，歷時7天。

儘管本發明已參考其特定實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解，在不脫離本發明之真實精神及範疇的情況下可作出各種改變且可替代等效物。此外，可作出許多修改以使特定情況、材料、物質之組合物、方法、方法步驟適於本發明之客觀精神及範疇。所有該等修改意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更

※ 申請案號： 98120149

※ 申請日： 98.6.16

※IPC

一、發明名稱：(中文/英文)

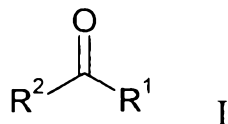
作為MRI之芳基酮

ARYL KETONE AS MRI

C07D	409/06	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	401/06	2006.01
C07D	207/04	2006.01
A61K	31/381	2006.01
A61K	31/4025	2006.01
A61P	25/22	2006.01
A61P	25/24	2006.01

二、中文發明摘要：

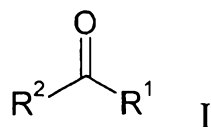
本發明係關於一種式I之芳基吡咯啉基及哌啉基酮化合物：



其中R¹及R²如本文所述，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，及其使用方法。詳言之，本發明之化合物適用於治療與單胺再吸收抑制作用相關之疾病。

三、英文發明摘要：

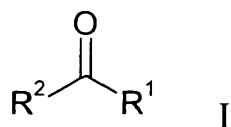
This invention pertains to aryl pyrrolidinyl and piperidinyl ketone compounds of formula I:



wherein R¹ and R² are as described herein, as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and methods for using the same. In particular, compounds of the present invention are useful for treatment of diseases associated with monoamine reuptake inhibition.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



其中：

 R^1 為：4-氯-3-甲基-苯基；

2-胺基-3,4-二氯-苯基；

3,4-二氯-苯基；

4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基；

3-苯甲氧基-4-氯-苯基；

7-氟-1*H*-吡啶-5-基；

4-胺基-3-氯-5-三氟甲基-苯基；

4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基；

4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基；

3-苯甲氧基-4-氯-苯基；

4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基；

4-氯-2-苯氧基-苯基；

4-氯-3-(四氫吡喃-4-基甲氧基)-苯基；

4-氯-3-三氟甲氧基-苯基；

4-氯-3-苯基硫基-苯基；

3-苯磺醯基-4-氯-苯基；

4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基；

4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基；

4-氯-3-苯氧基-苯基；

4-溴-3-苯氧基-苯基；

4-胺基-3-氯-5-氟-苯基；

4-胺基-3-氯-苯基；

4-氯-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基；

3-氯-4-甲基-苯基；

萘-2-基；

4-氯-2-苯氧基-苯基；

苯基；

3-氯-4-甲基胺基-苯基；

4-氯-3-苯氧基-苯基；

4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基；

4-氯-3-(甲基-苯基-胺基)-苯基；

1*H*-吡啶-5-基；

4-氯-3-吡啶-3-基-苯基；

3-溴-4-咪唑-1-基-苯基；或

4-氯-3-咪唑-1-基-苯基；

R^2 為：3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

(*R*)-3-異丁基-吡咯啉-3-基；

(1*R*,2*S*,4*S*)-2-丁基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；

3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-3-基；

3-丙基-吡咯啉-3-基；

3-異丁基-吡咯啉-3-基；

3-乙基-吡咯啉-3-基；

(*R*)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；

- (S)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；
- (S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基；
- (S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；
- (R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基；
- (S)-3-丙基-吡咯啉-3-基；
- (R)-3-丙基-吡咯啉-3-基；
- (R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；
- 4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啉-4-基；
- 4-異丁基-哌啉-4-基；
- 4-丙基-哌啉-4-基；
- 4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啉-4-基；
- 4-(3-甲基-丁基)-哌啉-4-基；
- 4-環戊基甲基-哌啉-4-基；
- 4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啉-4-基；
- 4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啉-4-基；
- 4-(3,4-二氯-苯甲基)-哌啉-4-基；
- (1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；
- (1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；
- (1R,2S,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；
- 3-丙基-哌啉-3-基；
- (1R,2R,5R)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；
- (1R,2R,5R)-2-乙基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基；
- (1R,2R,5R)-2-丁基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-

基；

3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基；

(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基；或

(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

且其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

((1R,2S,4S)-2-丁基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(7-氯-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

[4-氯-3-(4-氯-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

[4-氯-3-(2-氯-苯氧基)-苯基]-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(四氫呔喃-4-基甲氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯基硫基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(3-苯磺酰基-4-氯-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-乙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡

咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

[4-(3,4-二氯-苯基)-哌啶-4-基]-苯基-甲酮；

(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2H-吡啶-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(甲基-苯基-胺基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(1H-吡啶-5-基)-((1R,2R,5R)-2-丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

((1R,2R,5R)-2-丁基-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(4-氯-3-吡啶-3-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

(3-溴-4-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-咪唑-1-基-苯基)-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啶-3-基]-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啶-3-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2-氟-苯氧基)-苯基]-[3-丙基-吡咯啶-3-基]-甲酮；

[4-氯-3-(4-氟-苯氧基)-苯基]-[3-丙基-吡咯啶-3-基]-甲

酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-乙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-

甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(4-氯-2-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[(R)-3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮。

3. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下各物

組成之群：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(2-胺基-3,4-二氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(7-氯-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-溴-3-苯氧基-苯基)-(3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(R)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(S)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((R)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((S)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((S)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((R)-2-丙基-吡咯啉-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲

酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(3-甲基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲酮；

(3-氯-4-甲基胺基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2S,5R)-2-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-((1R,2R,5R)-2-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)-甲酮；

[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲酮；及

(3,4-二氯-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-哌啶-3-基]-甲酮。

4. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

(4-氯-3-甲基-苯基)-[3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯啉-3-基]-
甲酮；

(7-氟-1*H*-吡啶-5-基)-[3-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-
3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(*R*)-3-(3-甲基-丁基)-吡咯啉-3-
基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-((*S*)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲
酮；

(4-胺基-3-氯-5-氟-苯基)-[(*S*)-3-(3,3-二甲基-丁基)-吡咯
啉-3-基]-甲酮；

(4-胺基-3-氯-苯基)-((*S*)-3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-((*S*)-3-丙基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(3-異丁基-吡咯啉-3-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(1-甲基-環丙基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3-氯-4-甲基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；

萘-2-基-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-哌啶-4-基]-
甲酮；

(4-環戊基甲基-哌啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-甲酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(3,4-二氯-苯基)-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌啶-4-基]-甲
酮；

(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-異丁基-哌啶-4-基)-甲酮；
(4-氯-3-苯氧基-苯基)-(4-丙基-哌啶-4-基)-甲酮；及
[4-氯-3-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-(3-丙基-哌啶-3-基)-甲
酮。

5. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-4中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。
7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其係用作治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病的治療活性物質。
8. 一種如請求項1至4中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療或預防與單胺再吸收抑制作用相關之疾病的藥劑。
9. 一種如請求項1至4中任一項之化合物之用途，其係用於製備適用於治療或預防抑鬱症及/或焦慮症之藥劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

