

發明專利說明書 200407141

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92108179

※申請日期：92.4.9

※IPC 分類：A61K31/45455

壹、發明名稱：(中文/英文)

癌症治療方法

METHOD FOR TREATING CANCER

C07D401/005

A61P35/00

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商興和股份有限公司

KOWA COMPANY LTD.

代表人：(中文/英文)

三輪 芳弘

YOSHIHIRO MIWA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號

6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI, AICHI

460-8625, JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本

JAPAN

參、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 又木 千景

CHIKAGE MATAKI

2. 兒玉 龍彦

TATSUHIKO KODAMA

3. 土肥 武

TAKESHI DOI

4. 田村 正宏

MASAHIRO TAMURA

5. 小田 敏明

TOSHIAKI ODA

6. 山崎 行由

YUKIYOSHI YAMAZAKI

7. 西川 雅大

MASAHIRO NISHIKAWA

8. 竹村 俊司

SHUNJI TAKEMURA

9. 大口 正夫

MASAO OHKUCH

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國神奈川縣橫濱市南區平樂 133-12

133-12, HEIRAKU, MINAMI-KU, TOKOHAMA-SHI,
KANAGAWA 232-0035, JAPAN

2. 日本國東京都世田谷區下馬 4 丁目 16-5

16-5, SHIMOUMA 4-CHOME, SETAGAYA-KU, TOKYO 154-
0002, JAPAN

3. 日本國東京都東村山市野口町 2 丁目 17-43-36

17-43-36, NOGUICHICHO 2-CHOME, HIGASHIMURAYAMA-
SHI, TOKYO 189-0022, JAPAN

4. 日本國東京都町田市小川 1601-11-1304

1601-11-1304, OGAWA, MACHIDA-SHI, TOKYO 194-0003,
JAPAN

5. 日本國東京都東村山市本町 2 丁目 16-12-302
16-12-302, HONCHO 2-CHOME, HIGASHIMURAYAMA-SHI,
TOKYO 189-0014, JAPAN
6. 日本國東京都東村山市本町 2 丁目 12-13-406
12-13-406, HONCHO 1-CHOME, HIGASHIMURAYAMA-SHI,
TOKYO 189-0014, JAPAN
7. 日本國東京都東村山市野口町 2 丁目 17-43-405
17-43-405, NOGUCHICHO 2-CHOME, HIGASHIMURAYAMA-SHI,
TOKYO 189-0022, JAPAN
8. 日本國東京都八王子市大和田町 5 丁目 31-18
31-18, OWADA-MACHI 5-CHOME, HACHIOJI-SHI, TOKYO
192-0045, JAPAN
9. 日本國埼玉縣所澤市中新井 3 丁目 9-5
9-5, NAKAARAI 3-CHOME, TOKOROZAWA-SHI, SAITAMA
359-0041, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

1.~9.均日本 JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002 年 04 月 12 日；60/371,675

2.美國；2002 年 09 月 23 日；60/412,571

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 04 月 12 日；60/371,675

2.美國；2002 年 09 月 23 日；60/412,571

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關治療癌症之醫學，其少有副作用。

【先前技術】

川口制素 A(trichostatin A)(下文稱之為 "TSA")最早是在 1976 年由 Tsuji 等人以抗真菌之抗生素分離自吸水鏈霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*)(J. Antibiot. (Tokyo), 1976 29(1): 1-6)。後來，Yoshida 等人報告 TSA 是紅白血球細胞分化的強力誘導物 (Cancer Res., 1987 47(14):3688-91)，也可充作細胞週期 G1 及 G2 相之抑制劑 (Exp. Cell. Res. 1988 177 (1): 122-31)，且也闡明這些作用乃因抑制組蛋白脫乙酰酶(下文稱為 "HDAC")所致。(J. Biol. Chem., 1990 265(28): 17174-9)。已建議 TSA 之所以抑制 HDAC 係形成穩定的複合物，來自 TSA 結構中之異羧胺酸部份及 HDAC 活性中心之胺基酸，其經由金屬鋅嵌合 (Nature, 1999, 401(6749): 188-93)。

HDAC 抑制作用造成高度乙酰化之核組蛋白，其導致基因之表現。在這些因 HDAC 抑制而受影響之基因中，有相當多是與癌症緊密有關之重要基因。因此，許多 HDAC 抑制劑已針對其充作抗癌劑之潛力被研究。HDAC 抑制劑的某些作用包括增殖作用之抑制，分化之加速，細胞凋亡之誘導，P21 表現之鼓勵及 MHC 表現之鼓勵。再者經由 HDAC 之基因表現促進作用，預期其可改善基因治療中所轉移基因之效率(如見 "Ketsueki•Shuyo-ka," 2001 42(5): 416-22; Gene & Medicine, 2002 6(1):10-14; 日本專利特許公開案 (Kokai) No.

2000-256397)。

HDAC抑制劑之抗癌作用，特別是TSA，先前所報告的包括：拮抗培養之胃癌細胞及口腔癌細胞之增殖抑制作用(Int. J. Cancer, 2000 88(6):992-7)；拮抗大鼠乳癌模式之制癌作用(Clin. Cancer Res., 2001 7(4):971-6)；及對於培養之肝癌細胞之增殖抑制作用及細胞凋亡之誘導作用(J. Hepatol., 2002 36 (2):233-40)。

預期可充作抗癌藥物或有助於基因治療之HDAC抑制劑，其研究聚焦在乙醯基賴胺酸類似物之合成，其係作為HDAC之受質。即，具有可與鋅交互作用之官能基(如氧脂酸基或環氧-酮基)，及具有由芳族或環狀肽組成之頂部位置之各種HDAC抑制劑，已被合成及研究。此外，由於肽並無如上述和乙醯基賴胺酸類似之結構，FK228等已被合成，並如HDAC抑制劑般研究(Ketsueki•Shuyo-ka," 2001 42(5): 416-22)。

然而，迄今此非肽化合物且非乙醯基賴胺酸類似物之HDAC抑制劑實質上仍是未知的。

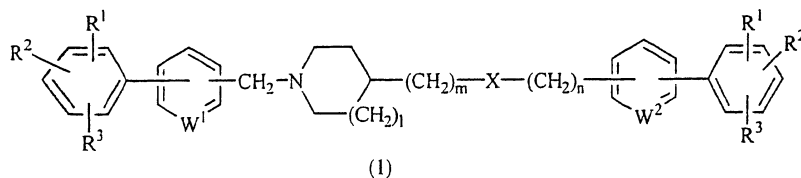
因此，本發明提出一種可抑制HDAC之新穎物質，其非肽且非HDAC受質之類似物；以及利用此副作用減少之物質治療癌症之方法。

【發明內容】

因此，利用培養細胞系，本發明者尋求可影響HDAC之物質，且十分意外地發現以下式(1)代表之化合物呈現極佳的HDAC-抑制活性，基因治療促進作用及癌細胞增殖之抑制

作用，且因此可作為治療癌症之有用藥物而完成本發明。

因此，本發明提出可治療癌症之藥物，此治療包括投予有效劑量之下式(1)環狀胺化合物：



(其中 R^1 , R^2 , R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代之烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基或烷醯基； W^1 及 W^2 各自獨立地代表 N 或 CH；X 代表 O, NR^4 , $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基；且 l, m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字)，其鹽或水合物。

本發明也提出抑制 HDAC 之方法，此方法包括投予有效劑量之上式(1)環狀胺化合物，其鹽或水合物。

本發明也提出有助於基因治療之方法，此方法包括投予有效劑量之由上式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或水合物。

本發明也提出治療癌症之藥物及 HDAC 抑制劑，其中含充作活性組份之上式(1)環狀胺化合物，其鹽或水合物。

本發明也提出上式(1)環狀胺化合物，其鹽或水合物於製成治療癌症之藥物及 HDAC 抑制劑之用途。

本發明也提出治療癌症之醫學組合物及 HDAC 抑制性組合物，其中含上式(1)環狀胺化合物，其鹽或水合物，及醫

藥上可接受之載劑。

【實施方式】

於式(1)中由 R^1 至 R^3 所代表之鹵原子實例包括氟，氯，溴及碘原子。

由 R^1 至 R^4 代表之烷基實例包括直線，分支或環狀C1-C8烷基。直線或分支C1-C8烷基之實例包括甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基及辛基。環狀C3-C8烷基之實例包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環己基甲基及環己基乙基。此中C1-C6烷基如甲基，乙基，正丙基，異丙基及正丁基為特佳。

鹵-取代的烷基在 R^1 至 R^3 所代表之實例包括C1-C8烷基為1至3個鹵原子所取代。此中，C1-C6烷基為1至3個鹵原子所取代，如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基為特佳。

烷氧基之實例包括直線，分支或環狀C1-C8烷氧基。直線或分支C1-C8烷氧基之實例包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基及己氧基。C3-C8環烷氧基之實例包括環丙氧基，環丁氧基，環戊氧基，環己氧基，環己基甲氧基及環己基乙氧基。此中，C1-C6烷氧基如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基或正-丁氧基為特佳。

烷硫基之實例包括C1-C8烷硫基及C1-C6烷硫基如甲硫基，乙硫基，正丙硫基及異丙硫基為較佳。

烷氧羰基之實例包括C1-C6烷氧羰基及C1-C4烷氧羰基，如甲氧羰基，乙氧羰基及第三丁氧羰基為較佳。

烷鹽基之實例包括C1-C6烷鹽基及C1-C4烷鹽基，如乙鹽基，丙鹽基，丁鹽基及異丁鹽基為較佳。

由R⁴代表之烯基實例包括C3-C8烯基及C3-C6烯基，如以2-丙烯基及3-丁烯基為較佳。炔基實例包括C3-C8炔基及C3-C6炔基，如2-丙炔基及3-丁炔基為較佳。

由R⁴代表之芳基實例包括C6-C14芳基，此中以苯基，萘基，蒽基，茚基，氫茚基及5,6,7,8-四氫萘基為較佳。

由R⁴代表之雜芳基實例包括雜芳基，含有具1至4個氮原子之5-或6-員環，此中以咪唑基，吡啶基及嘧啶基為較佳。由R⁴代表之芳烷基實例包括(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基，及苯基-(C1-C6)-烷基或萘基-(C1-C6)-烷基，如苄基，萘甲基，苄乙基或苄基丙基為例。由R⁴代表之雜芳烷基實例包括雜芳基-(C1-C6)-烷基，含有具1至4個氮原子之5-或6-員環，如咪唑基-(C1-C6)-烷基，吡啶基-(C1-C6)-烷基或嘧啶基-(C1-C6)-烷基。

上述的芳基，雜芳基，芳烷基或雜芳烷基可為取代基所取代。取代基之實例包括1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，鹵-取代的烷氧基，烷硫基，烷基亞磺鹽基，烷基磺鹽基，鹵原子，硝基，胺基，乙鹽胺基，三氟甲基及仲烷二氧基。烷基，烷氧基及烷硫基之實例包括與R¹至R³有關之上述者。含於烷基亞磺鹽基及烷基磺鹽基中之烷基實例包括C1-C3-烷基，特別是甲基，乙基，正-丙基及異丙基。鹵-取代的烷氧基較佳實例包括為1至3個鹵原子取代之C1-C8烷氧基，特別是為1至3個鹵原子取代之C1-C4烷氧

基，如三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基。伸烷二氧基之實例包括C1-C3伸烷二氧基，如亞甲二氧基，伸乙二氧基或伸丙二氧基。

X較好是NR⁴，且R⁴較好是C1-C8烷基，經取代或未經取代的C6-C14芳基，經取代或未經取代的雜芳基含有5-或6-員環具1至4個氮原子，經取代或未經取代的(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基，經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基，含有5-或6-員環具1至4個氮原子。

較好，R¹，R²及R³分別鍵結在苯基之3-，4-及5-位置上。在此例子中，較好，R¹及R³(即在苯基之3-及5-位置上鍵結之基團)為烷氧基或鹵原子，且R²(即在苯基4-位置上鍵結之基團)是氮原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代之烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基或烷醯基。

l是數字0或1，以1為較佳。

W¹是N為較佳。W²則是N為較佳。

在式(1)代表之化合物中，化合物較好是其中X是NR⁴且R⁴是C1-C8烷基，經取代或未經取代的C6-C14烷基，經取代或未經取代的雜芳基含有5-或6-員環具1至4個氮原子，經取代或未經取代的(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基或經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基，含有5-或6-員環具1至4個氮原子。較好，R⁴是苯基或吡啶基，其可為1或2個基團或原子所取代，選自鹵原子，烷基，烷氧基，烷硫基，三氟甲基，伸烷二氧基或C1-C8烷基。

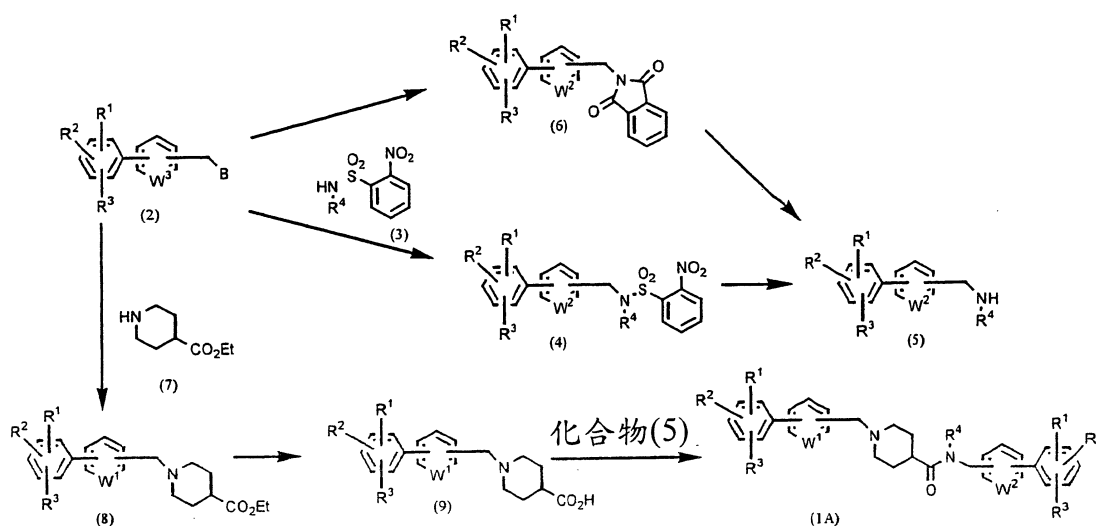
本發明式(1)化合物之酸加成鹽不予以特別限制，只要是

藥學上可接受的鹽。鹽之實例包括無機酸之加成鹽，如氫氯化物，氫溴化物，氫碘化物，硫酸鹽及磷酸鹽；及有機酸之加成鹽如苯甲酸鹽，甲烷磺酸鹽，乙烷磺酸鹽，苯磺酸鹽，對位-甲苯磺酸鹽，草酸鹽，蘋果酸鹽，延胡索酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽及醋酸鹽。

本發明化合物(1)可形成溶劑化物，以水合物代表，且本發明包括此溶劑化物。

本發明化合物(1)可經由以下方法A至L而產製。

方法A：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ 且 $X=CONR^4$



其中， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 ， R^3 及 R^4 如上文所定義， W^3 具有如 W^1 或 W^2 之相同定義，且B表示離去基如鹵原子或甲烷磺醯氧基或對位-甲苯磺醯氧基。

化合物(2)及N-(2-硝基)苯磺醯基胺衍生物(3)可反應生成化合物(4)。所生成之化合物(4)與硫酚在鹼存在下處理，如碳酸鉀，以消去2-硝基苯磺醯基，由是生成胺化合物(5)。

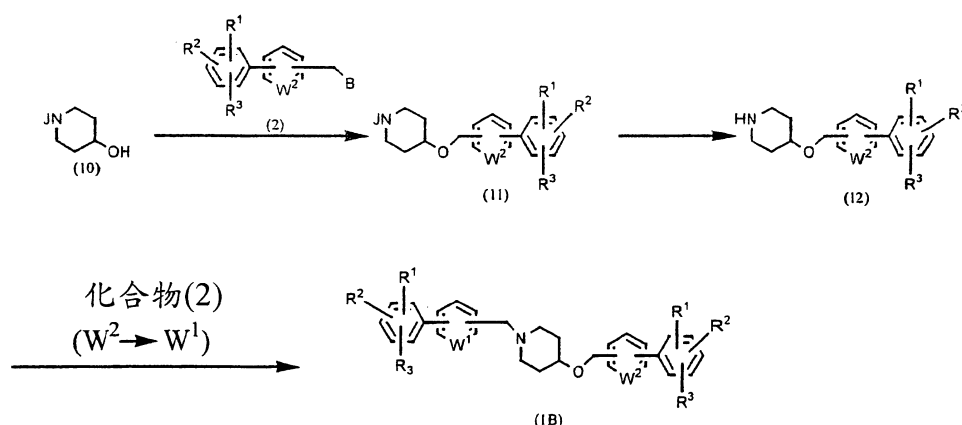
另外，當 R^4 是H，較好將化合物(2)與酞醯亞胺鉀反應，所

生成之酞鹽亞胺衍生物(6)再以肼反應，可生成相當的胺化合物(5)。

另一方面，化合物(2)與異哌啶酸乙酯(7)在溶劑中反應，溶劑如乙腈，N,N-二甲替甲酞胺(DMF)，二甲亞砜(DMSO)，四氫呋喃(THF)，二噁烷，甲苯，苯等，並有鹼之存在，如碳酸鉀等，溫度在0°C及迴流溫度之間歷數小時至數天，較好在室溫下一夜，可生成化合物(8)。化合物(8)接受一般的鹼水解以生成相當的羧酸化合物(9)。

羧酸化合物(9)與胺化合物(5)反應，利用去氫化作用縮合劑，如1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(水溶性碳化二亞胺)，2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎢六氟磷酸鹽(HBTU)或其他，於溶劑中如氯仿，二氯乙烷，THF，二噁烷，乙腈等，溫度在0°C及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下12小時，可生成終產物(1A)。

方法B：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ 且 $X=O$

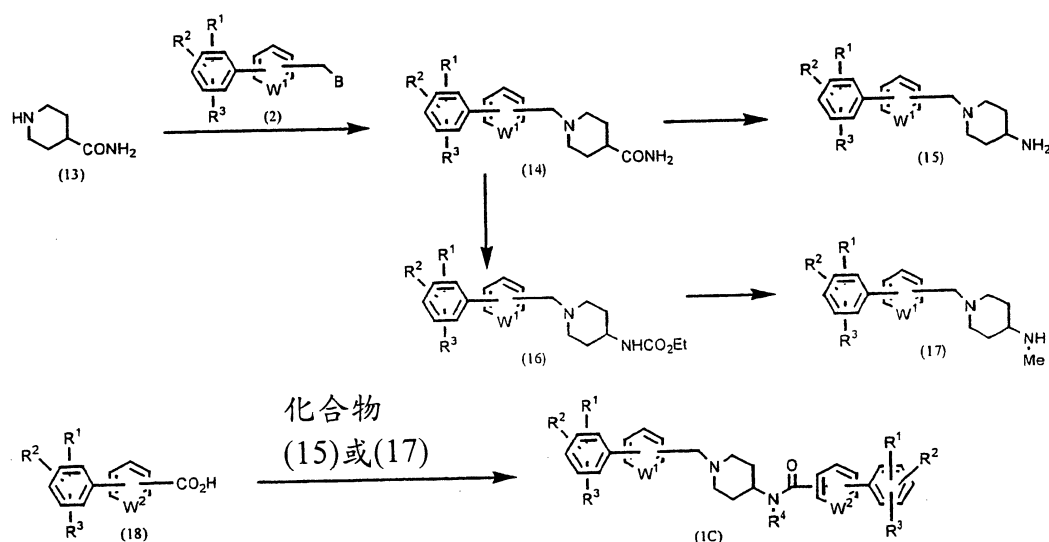


其中，B， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義，且J表示保護基如苄氧羰基，第三丁氧羰基，乙酞基，苄酞基或苄基。

意外地，在上文及下文所示之反應流程中，在"化合物(2)"後之" $(W^2 \rightarrow W^1)$ "表示法表示化合物(2)中之 W^2 換成 W^1 。

有保護性胺基之4-羥基六氫吡啶化合物(10)與化合物(2)在氫化鈉及碘化鉀存在下，於溶劑中反應，如DMF，DMSO等，溫度在 0°C 及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下2天以生成化合物(11)。化合物(11)中之保護基以已知方式移去。所生成之化合物(12)與化合物(2)反應，於鹼存在下，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在 0°C 及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，可生成終產物(1B)。

方法C：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=0$ ， $X=\text{NR}^4\text{CO}$ 且 $R^4=\text{H}$ 或 Me



其中， B ， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義，且 R^4 表示氫原子或甲基。

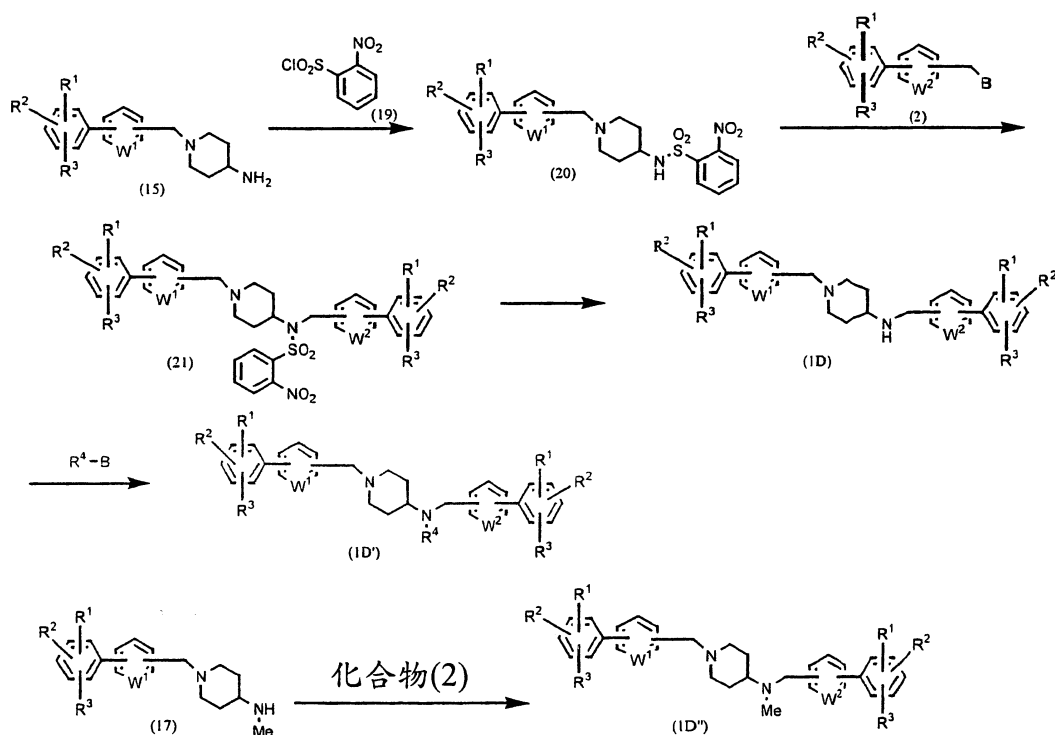
異吡啶鹽胺(13)與化合物(2)在鹼存在下反應，鹼如碳酸

鉀，碳酸鈉等，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0°C及迴流溫度間歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(14)。化合物(14)接受Hofmann重排反應以生成胺化合物(15)。

另一方面，化合物(14)接受Hofmann重排反應，於乙胺中，可得到胺基甲酸酯化合物(16)。之後，化合物(16)以氫化鋁鋇行還原反應，可得甲胺化合物(17)。

羧酸化合物(18)與胺化合物(15)或甲胺化合物(17)類似A方法之縮合反應反應之可得終化合物(1C)。

方法D：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ 且 $X=NR^4$



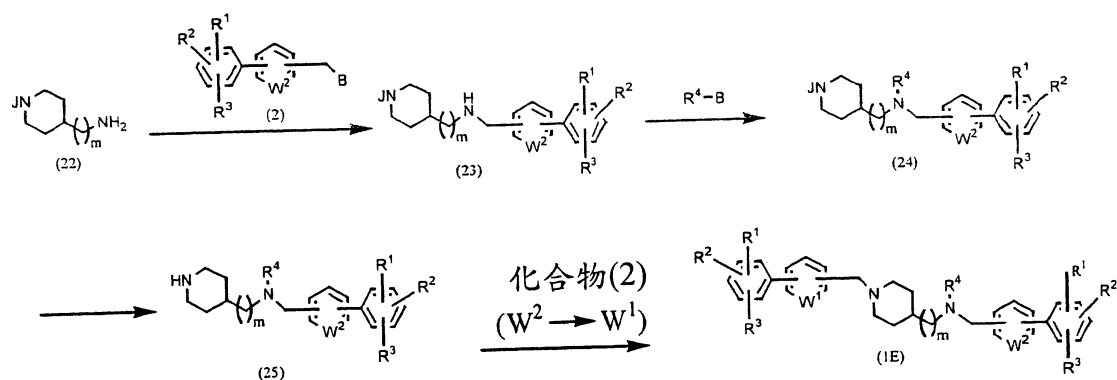
其中，B， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義，且 R^4 表示烷基，烯基，炔基，芳烷基或雜芳烷基。

上述之胺化合物(15)與2-硝基苯磺酰氯(19)依已知方式

反應可生成化合物(20)。化合物(20)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，可生成化合物(21)。化合物(21)之苯磺醯基以方法A化合物(4)之類似步驟移去，可生成終化合物(1D)($R^4=H$)。化合物(1D)與 R^4-B 在鹼存在下反應，如碳酸鈉，碳酸氫鈉，碳酸鉀，碳酸鉍等，於溶劑中如乙腈，THF，二噁烷，氯仿，二氯甲烷，DMF，DMSO等，溫度在0℃及迴流溫度間，歷數小時至數天，較好80℃下12小時，以生成化合物(1D')。

另一方面，甲胺化合物(17)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度間，歷數小時至數天。較好在室溫下4小時，以生成化合物(1D'')($R^4=Me$)。

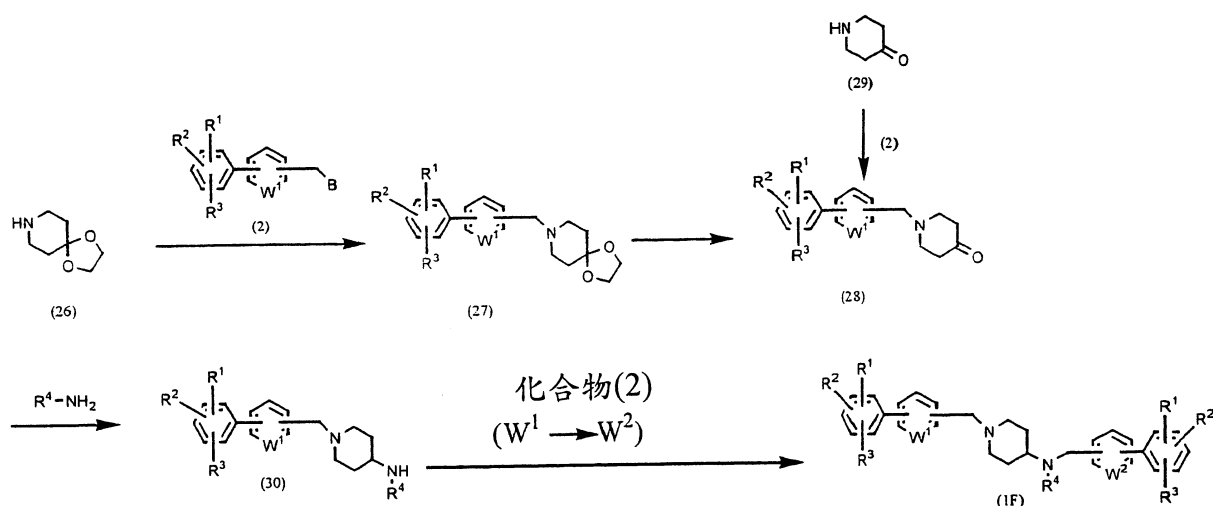
方法E：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ 或 1 ， $n=1$ 且 $X=NR^4$



其中，B，J， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上述，且 R^4 表示烷基，烯基，炔基，芳烷基或雜芳烷基。

胺基六氫吡啶衍生物(22)，其中在環上之胺基經保護，與化合物(2)在鹼存在下反應，鹼如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(23)。化合物(23)與 R^4 -B在鹼存在下反應，如碳酸鈉，碳酸氫鈉，碳酸鉀，碳酸鉍等，溶劑如乙腈，THF，二噁烷，氯仿，二氯乙烷，DMF，DMSO等，溫度在0℃及迴流溫度之間歷數小時至數天，較好80℃下12小時，以生成化合物(24)。移去保護基後，化合物(25)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度間，歷數小時至數天，較好室溫下4小時，以生成化合物(1E)。

方法F：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ ，且 $X=NR^4$



其中，B， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義，且 R^4 表示烷基，烯基，炔基，芳烷基，雜芳烷基，芳基或雜芳基。

伸乙二醇縮4-六氫吡啶酮(26)與化合物(2)反應，於鹼之存在下如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(27)，其再利用酸去縮酮化，可生成酮化合物(28)。

另一方面，4-六氫吡啶酮(29)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，如溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(28)。利用化合物(28)，可依以下二種合成方法任一種製備胺化合物(30)：

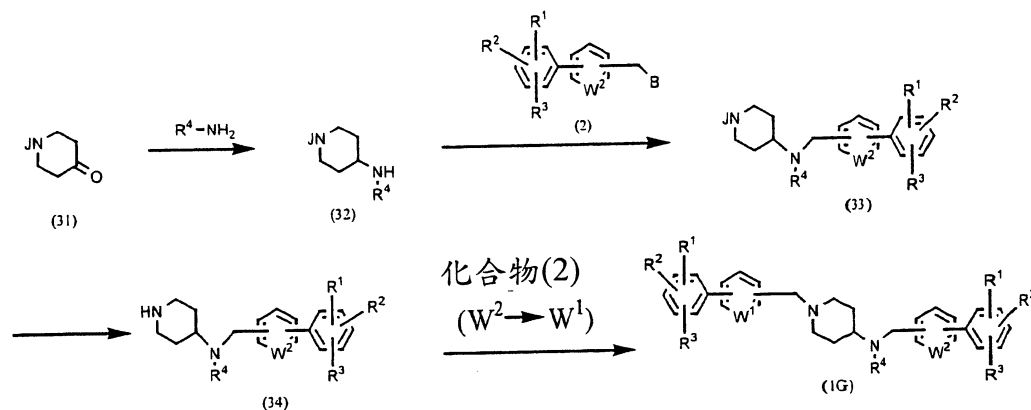
合成方法1：化合物(28)與式： R^4-NH_2 之胺化合物反應，在分子篩存在下於甲苯或苯中，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好迴流溫度下12小時，再以還原劑反應，如氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數分鐘至數天，較好在室溫下1小時，以生成胺化合物(30)。

合成方法2：化合物(28)與式： R^4-NH_2 之胺化合物反應，於還原劑之存在下，如三乙醯氧基氫硼化鈉，於溶劑中如二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，甲醇，乙醇等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數分鐘至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(30)。

生成的化合物(30)與化合物(2)反應，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成終產物

(1F)。

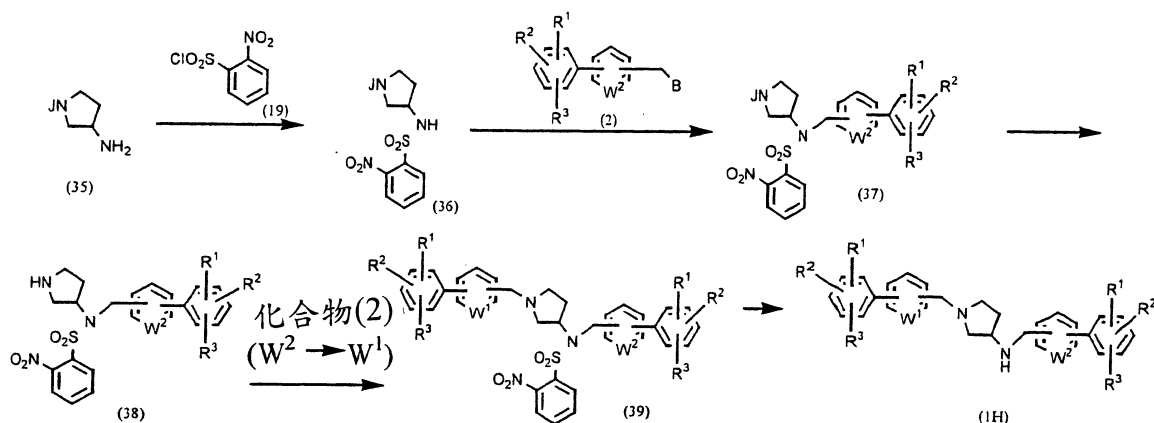
方法 G：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ ，且 $X=NR^4$



其中，B，J， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所述，且 R^4 表示烷基，烯基，炔基，芳烷基，雜芳烷基，芳基或雜芳基。

4-六氫吡啶衍生物(31)，其中環上之胺基予以保護，與式 R^4-NH_2 之胺化合物，類似方法F中化合物(30)之製法反應，可生成化合物(32)。化合物(32)與化合物(2)於鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在 $0^\circ C$ 及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(33)。於移去化合物(33)中之保護基後，生成之化合物(34)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度由 $0^\circ C$ 至迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成終產物(1G)。

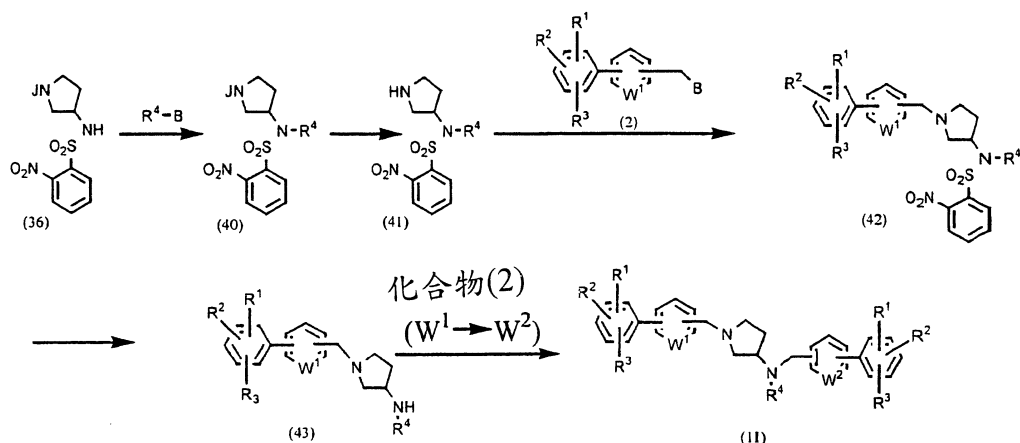
方法 H：製備式(1)化合物，其中 $l=0$ ， $m=0$ ， $n=1$ ，且 $X=NH$



其中，B，J， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義。

3-胺基吡咯啉衍生物(35)，在環上有經保護之胺基，與2-硝基苯磺醯氯(19)在一般條件下反應，可生成苯磺醯基衍生物(36)。衍生物(36)與化合物(2)在鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在 0°C 及迴流溫度間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(37)。移去化合物(37)胺基上之保護基可生成化合物(38)，其再與化合物(2)於鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在 0°C 及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(39)。將化合物(39)接受方法A中化合物(5)類似之製備反應，可得終產物(1H)。

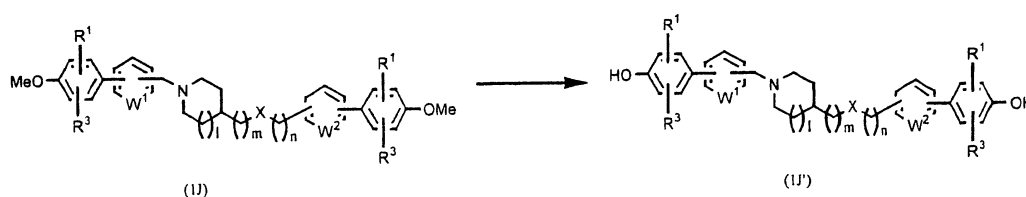
方法I：製備式(1)化合物，其中 $l=0$ ， $m=0$ ， $n=1$ 且 $X=NR^4$



其中，B，J，W¹，W²，R¹，R²及R³如上文所定義，且R⁴表示烷基，烯基，炔基或芳烷基。

化合物(36)與R⁴-B在鹼存在下反應，如碳酸鈉，碳酸鉀等，於溶劑中如乙腈，THF，二噁烷，氯仿，二氯乙烷，DMF，DMSO等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好80℃下12小時，以生成化合物(40)。自化合物(40)中移去胺基-保護基，生成之化合物(41)與化合物(2)於鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成化合物(42)。化合物(42)接受和方法A化合物(5)類似之製備反應，可得化合物(43)。化合物(43)與化合物(2)反應，於鹼存在下，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成終產物(1I)。

方法J：製備式(1)化合物，其中R²=OH

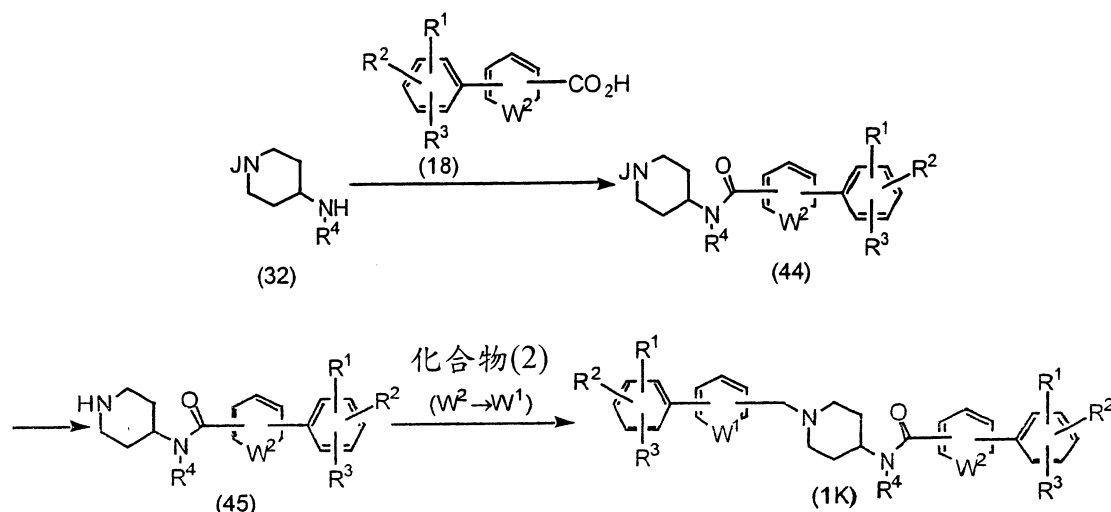


其中X，W¹，W²，R¹，R³，l，m及n具如最初定義般之相同意義。

將甲氧基化合物(1J)與碘三甲基矽烷在溶劑中反應，溶劑如甲苯，苯，氯仿，二氯甲烷等，溫度在-25℃及迴流溫度

之間，歷數分鐘至數天，較好 0°C 下2小時，可得到終產物(1J')。

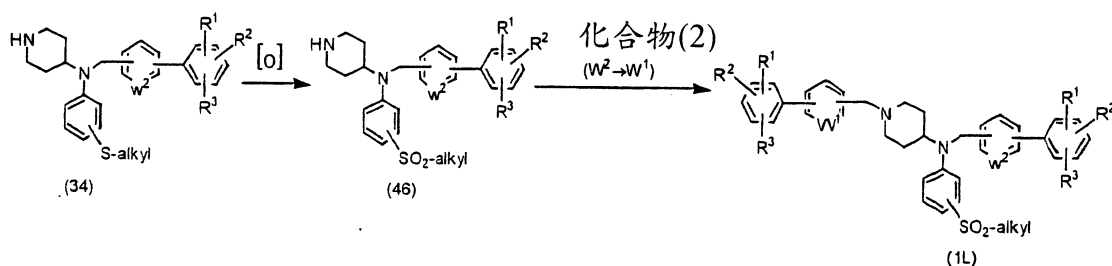
方法K：製備式(I)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=0$ 且 $X=\text{NR}^4\text{CO}$



其中，B，J， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義，且 R^4 表示烷基，烯基，炔基，芳烷基，雜芳烷基，芳基或雜芳基。

化合物(32)，如方法G所述，與化合物(18)反應，方式類似方法A化合物(1A)之製法，可生成化合物(44)。於除去化合物(44)之保護基後，生成之化合物(45)與化合物(2)於鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等，溫度在 0°C 及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在室溫下4小時，以生成終產物(1K)。

方法L：製備式(1)化合物，其中 $l=1$ ， $m=0$ ， $n=1$ ，且 $X=\text{烷基磺醯基苯胺基}$



其中，B， W^1 ， W^2 ， R^1 ， R^2 及 R^3 如上文所定義。

化合物(34)，如方法G所製備(其中X表示烷硫基苯胺基)，與氧化劑處理，如3-氯過苯甲酸，過醋酸，過氧化氫等，以已知方式可生成烷基磺醯基衍生物(46)。化合物(46)再與化合物(2)於鹼存在下反應，如碳酸鉀，於溶劑中如乙腈，DMF，DMSO，THF，二噁烷等溫度在0℃及迴流溫度之間，歷數小時至數天，較好在70℃下一夜，以生成終產物(1L)。

依據本發明之化合物(1)可以上述任一方法獲得，並利用一般純化方法進一步純化，如再結晶或必要時之管柱層析。如所需，化合物可以技藝中本身已知之方法轉化成欲求的鹽或溶劑化物。當化合物(1)有不對稱碳原子時，本發明包括任何構型異構物。

依據本發明的這些化合物(1)在人類細胞中之基因表現概況幾乎和TSA相同，其有HDAC抑制作用，且如試驗實例所述在培養的人類癌細胞上可呈現強力的生長抑制作用。

依據本發明治療癌症之藥物中包括以化合物(1)，其鹽，或溶劑化物為活性組份。投藥型式可依欲求之治療應用所需而適當地選擇，且無特殊之限制包括口服製劑，注射劑，栓劑，油膏，吸入劑，滴眼劑，滴鼻劑及糊劑。適用於這些投藥型式之組合物，可依精藝者已知之公開傳統製法，由藥學上可接受載劑之拌合而製成。

當欲調和口服固體製劑時，賦形劑，及視所需的結合劑，崩散劑，潤滑劑，著色劑，口味矯正劑，味道矯正劑等可

加至化合物(1)中，生成之組合物可調和成錠劑，衣錠，顆粒劑，散劑，膠囊劑等，依技藝中已知之方法。

如上述的此添加物，可使用任何添加物，即常用於藥學領域者。實例包括賦形劑如乳糖，蔗糖，氧化鈉，葡萄糖，澱粉，碳酸鈣，高嶺土，微晶體纖維素及矽酸；黏合劑如水，乙醇，丙醇，單純糖漿，葡萄糖溶液，澱粉溶液，明膠溶液，羧甲基纖維素，羥丙基纖維素，羥丙基澱粉，甲基纖維素，乙基纖維素，蟲膠，磷酸鈣及聚乙烯吡咯啉酮；崩散劑如乾澱粉，藻酸鈉，瓊脂粉末，碳酸氫鈉，碳酸鈣，硫酸十二酯鈉，硬脂酸單甘油酯及乳糖；潤滑劑如純化的滑石，硬脂酸鹽，硼砂及聚乙二醇；及口味矯正劑如蔗糖，橘子皮，檸檬酸及酒石酸。

當欲調和口服液體製劑時，口味矯正劑，緩衝物質，穩定劑，味道矯正劑等可加至化合物(1)中，所生成之組合物再調和成內用液體製劑，糖漿製劑，酏劑等，依據技藝中已知之方法。在此例子中，可使用香草為口味矯正劑。至於緩衝溶液可提及的是檸檬酸鈉。穩定劑之實例則可提及西黃耆膠，阿拉伯膠及明膠。

當欲調和注射劑時，pH調節劑，緩衝物質，穩定劑，等滲劑，局部麻醉劑等可加至化合物(1)中，依據本發明，且所生成之組合物再調和成皮下，肌內及靜脈內注射劑，依據技藝中已知之方法。在此例中pH值調節劑及緩衝物質包括檸檬酸鈉，醋酸鈉及磷酸鈉。穩定劑之實例包括焦亞硫酸鈉，EDTA，硫代甘醇酸及硫代乳酸。局部麻醉劑之實例

包括普卡因鹽酸鹽及利多卡因鹽酸鹽。等滲劑之實例包括氯化鈉及葡萄糖。

當調和栓劑時，可將技藝中已知之載劑製劑，如聚乙二醇，羊毛脂，可可油脂，脂肪酸三甘油酯等，及視所需之界面活性劑，如Tween(商品名)等加至化合物(1)，且所生成之組合物可依據技藝中已知之方法調和成栓劑。

當調和油膏時，基劑物質，穩定劑，沾濕劑，保藏劑等，常使用者可依所需拌合以化合物(1)，且生成之拌合物可混合並調和成油膏，依據已知方法。基劑之實例包括液態石蠟，白凡士林，漂白的蜂蠟，十八烷醇及石蠟。保藏劑之實例包括對位-羥基苯甲酸甲酯，對位-羥基苯甲酸乙酯及對位-羥基苯甲酸丙酯。

除了上述製劑，也可依已知方法調和吸入劑，滴眼劑及滴鼻劑。

本發明治療癌症之藥物可用來治療各種癌症及腫瘤。此癌症及腫瘤實例包括腦，神經及眼之癌症及腫瘤，如腦下腺腫瘤，聽神經鞘瘤，神經膠瘤，腦瘤；頭及頸部區域之癌及腫瘤，如口腔癌(即舌癌，嘴底腫瘤，齒齦腫瘤，頰黏膜之腫瘤等)，咽癌(即鼻咽癌，口咽癌，下咽癌)，喉癌(即舌喉癌等)，上頷癌，甲狀腺癌(即乳頭狀腫瘤，濾泡腫瘤，骨髓腫瘤，未分化腫瘤，惡性淋巴瘤等)，涎瘤(即腮腺膿腫，下頷下腺體癌，舌下腺癌等)；乳房之癌及腫瘤如胸腺瘤，乳癌，肺癌，間皮瘤；消化器官之癌及腫瘤，如胃癌，食道癌；結腸癌；肝，膽囊及胰臟之癌及腫瘤，如肝腫瘤膽

管腫瘤，胰臟癌，膽囊癌，胰臟內分泌瘤；泌尿器官之癌及腫瘤如陰莖腫瘤，睪丸癌，腎盆及尿道腫瘤，前列腺癌，腎細胞腫瘤，膀胱腫瘤；生殖系癌及腫瘤，如女陰癌，子宮癌，子宮頸癌，子宮體腫瘤(子宮內膜腫瘤)，子宮肉瘤，滋養層疾病，陰道癌，乳房腫瘤，卵巢癌，卵巢之生殖細胞腫瘤；皮膚之癌及腫瘤，如黑色素瘤，蕁樣肉芽腫，皮膚癌；骨及肌肉之癌及腫瘤，如惡性骨骼腫瘤(即骨癌，骨膜外骨細胞肉瘤，骨周之骨細胞肉瘤，惡性纖維化組織細胞瘤，背索瘤，骨之瀰漫性肉皮瘤，齒釉質瘤，軟骨肉瘤等)，軟部份肉瘤(即惡性纖維化組織細胞瘤，脂肉瘤，滑液肉瘤，平滑肌肉瘤，橫紋肌肉瘤，血管肉瘤，外被瘤，淋巴血管肉瘤，神經肉瘤，惡性神經上皮瘤，軟部份Ewing，骨骼外關節肉瘤，骨骼外骨細胞肉瘤，肺泡軟部份肉瘤，上皮樣肉瘤，澄清細胞肉瘤等)；血液及淋巴之癌及腫瘤如惡性淋巴瘤，非霍金森氏淋巴瘤，霍金森氏疾病，脊髓發育不良徵候群，多發性骨髓瘤，急性骨髓性白血病，急性淋巴細胞白血病，急性T-細胞白血病，慢性骨髓性白血病，慢性骨髓增殖性失調症；內分泌之癌及腫瘤，如黑色素細胞瘤，胰臟內分泌腫瘤，副甲狀腺癌，腎上腺腫瘤；孩童之癌症及腫瘤，如軟部份肉瘤，腦腫瘤，視網膜胚細胞瘤，Wilms'瘤及其他未明確之癌症。

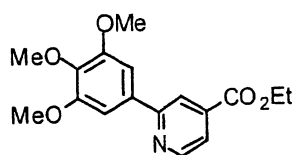
依據本發明治療癌症藥物之劑量，依病人之年齡，體重及狀況，投藥方法，投藥次數等而變化。然而藥物較好口服或腸外投藥，就化合物(1)投予至成人而言，每天1至1,000

毫克之劑量，一次或分數次投予。

下文將由實例更詳盡描述本發明。然而本發明並不限於這些實例。

製備實例1

合成2-(3,4,5-三甲氧基苯基)異菸鹼酸乙酯



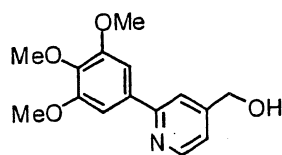
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(20.10克)及2-氯異菸鹼酸乙酯(18.56克)懸浮在甲苯(200毫升)及THF(100毫升)混合溶劑中，再於此懸液中加入2 M碳酸鈉(200毫升)及肆(三苯膦)鈰(0)(5.78克)。混合物在90℃及氬大氣下攪拌一夜。在反應混合物中加入乙酸乙酯以分離有機層。有機層以鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並於減壓下濃縮。殘留物在矽膠上管柱層析純化，利用己烷-乙酸乙酯(5：1)可生成標題化合物。

產率：27.99克(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.30 (s, 2H), 7.76 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.6 Hz), 8.24 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 0.8 Hz), 8.81 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 0.8 Hz)。

製備實例2

合成4-羥甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



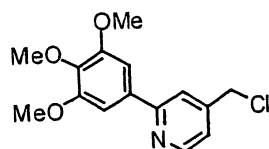
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)異菸鹼酸乙酯(24.57克)溶於無水 THF(200毫升)中，在此溶液中，於0℃及氬大氣下加入氫化鋰鋁溶液(2.94克)。混合物在0℃下攪拌1小時，在反應混合物中加入少量的水及硫酸鈉，且反應混合物經由 Celite 過濾。濾液蒸發，且生成之粗製晶體自乙酸乙酯-己烷中再結晶，可生成標題化合物。

產率：17.53克(82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.79 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.21 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例3

合成4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



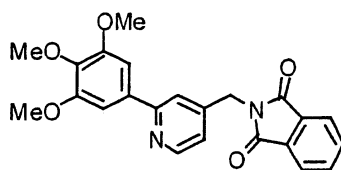
4-羥甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(19.18克)溶於氯仿(100毫升)中，再於此溶液中於0℃下加入亞硫醯氯(10.2毫升)。30分鐘後，混合物加溫至室溫，再攪拌4小時。反應混合物以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥及蒸發。殘留物再自乙酸乙酯-己烷中再結晶可生成標題化合物，呈淺黃色晶體粉末。

產率：18.24克(89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例4

合成N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]酞醯亞胺

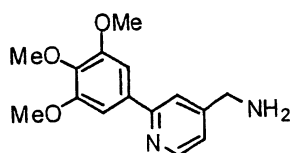


對4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(881毫克)於氯仿(10毫升)之溶液，加入酞醯亞胺鉀(556毫克)。混合物在室溫下攪拌一夜，再加水。於分離有機層後，水層以氯仿萃取。有機層混合，在無水硫酸鎂上乾燥及蒸發，可生成標題化合物呈白色粉末。

產率：1.16克(96%)。

製備實例5

合成4-胺甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



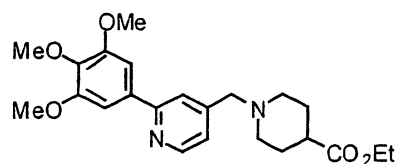
對N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]酞醯亞胺(1.16克)於乙醇(30毫升)之懸液中加入水合肼(1毫升)。混合物迴流3小時。冷卻後，濾出沉澱物。濾液蒸發且殘留物溶於氯仿。溶液以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在無

水硫酸鎂上乾燥，並蒸發可生成標題化合物，呈淺黃色油。

產率：418毫克(53%)。

製備實例6

合成1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧酸乙酯



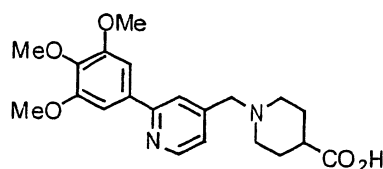
對六氫吡啶-4-羧酸乙酯(514毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(969毫克)於乙腈(20毫升)之溶液，加入碳酸鉀(452毫克)。混合物在室溫下攪拌4小時並蒸發。殘留的油接受矽膠管柱，並利用己烷-乙酸乙酯(2:1)再以氯仿-甲醇(40:1)溶離。收集含產物之流份並蒸發，可生成標題化合物，呈白色柱狀。

產率：1.20克(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.72-1.93 (m, 4H), 2.10 (t, 2H, $J=9.8$ Hz), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.86 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.14 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例7

合成1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧酸：

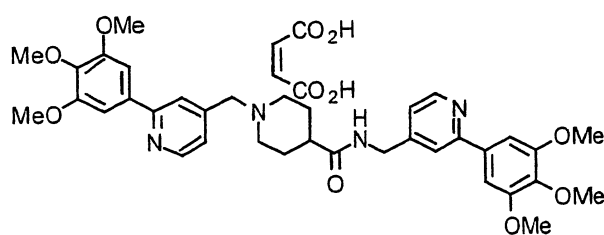


對 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧酸乙酯(760毫克)於乙醇(10毫升)之溶液，加入 1 M 氫氧化鈉。混合物在室溫下攪拌 4 小時並蒸發。殘留物溶於水中(20 毫升)，再逐滴加入 5% 硫酸氫鉀水溶液直到溶液 pH 值為 7 為止。收集沉澱物，且產物勿需再純化即可用於下一步驟。

產率：779 毫克(理論量)。

實例 1

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基胺基羧基]六氫吡啶馬來酸鹽：



1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧酸(97 毫克)及 4-胺基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(68 毫克)於乙腈(5 毫升)之溶液，加入 HBTU(95 毫克)。混合物在室溫下攪拌 12 小時再蒸發。殘留的油溶於氯仿，以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在無水硫酸鎂上乾燥再蒸發。生成之殘留物施加至矽膠管柱，再利用氯仿-甲醇

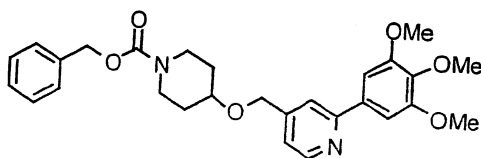
(40 : 1)之後氯仿-甲醇(20 : 1)溶離。收集含產物之流份並蒸發。產物之自由鹼基以一般方法轉化成馬來酸鹽。

產率：93毫克(49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以馬來酸鹽測試, DMSO-d_6) δ : 1.87-2.01 (m, 4H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.15 (s, 2H), 4.39 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 6.16 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 7.35 (s, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 7.39 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 8.54 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例8

合成1-(苄氧羰基)-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基氧基]六氫吡啶：



對1-(苄氧羰基)-4-羥基六氫吡啶(1.00克)於DMF(20毫升)之溶液，加入氫化鈉(55%於礦油之分散相，222毫克)。混合物在室溫下攪拌1小時，再加4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(1.37克)及碘化鉀(755毫克)。混合物在70℃下攪拌一夜，倒入水中，再以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留的油施加至矽膠管柱，利用氯仿-甲醇(99 : 1)為溶離劑行管柱層析，可生成標題化

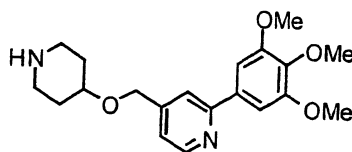
合物。

產率：213毫克(10%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (br, 2H), 1.89 (br, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 5H), 3.94 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 8H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例9

合成4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基氧基]六氫吡啶：

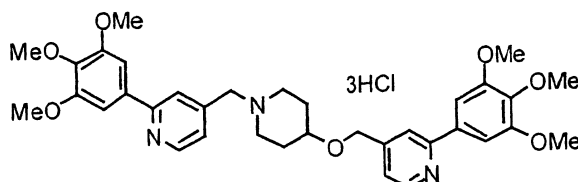


對1-(苄氧羰基)-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基氧基]六氫吡啶(213毫克)於甲醇(10毫升)之溶液，加入40%氫氧化鉀水溶液(10毫升)。混合物在 100°C 下攪拌3小時並蒸發。加水至殘留物中，再以氯仿萃取。有機層以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥再蒸發。殘留的油接受矽膠管柱層析，利用氯仿-氯飽和的甲醇(20:1)可生成標題化合物。產率：93毫克(60%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.68 (m, 2H), 2.01 (br, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 2

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基氧基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

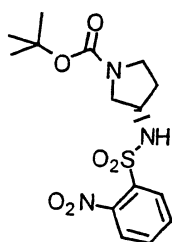


4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基氧基]六氫吡啶(70毫克)，4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(22毫克)，碳酸鉀(56毫克)及碘化鉀(40毫克)懸浮在乙腈中(5毫升)。混合物在室溫下攪拌5小時，再蒸發。在殘留的油中加入氯仿及水，再分出有機層。再以氯仿萃取水層，且有機層混合，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸發。殘留物施加至矽膠管柱，利用氯仿-甲醇(40：1)為溶離劑。收集含產物之流份並蒸發。將自由態鹼轉化成三鹽酸鹽可得標題化合物。產率：42毫克(39%)。

^1H NMR (400 MHz, 呈自由態鹼, CDCl_3) δ : 1.53-2.42 (m, 6H), 2.80 (br, 2H), 3.57 (br, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 6H), 7.61 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 2H)。

製備實例 10

合成 (3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啶



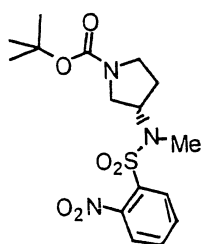
對(3S)-3-胺基-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉(404毫克)及三乙胺(220毫克)於THF(5毫升)之冰冷溶液，加入2-硝基苯磺醯氯(481毫克)。混合物在室溫下攪拌30分鐘再蒸發。在殘留物中加入乙酸乙酯。溶液以水及鹽水洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥及蒸發。殘留的油接受矽膠管柱層析，並以氯仿-甲醇(20：1)為溶離劑。收集含產物之流份，蒸發可生成標題化合物呈淺黃色無晶形。

產率：597毫克(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.80-2.12 (m, 2H), 3.14-3.44 (m, 4H), 4.02 (br, 1H), 5.48 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.77 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H)。

製備實例11

合成(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉：

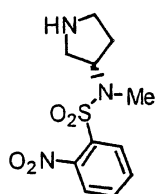


對(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉(371毫克)及碳酸鉀(141毫克)於乙腈(10毫升)之懸液中加入甲基碘(141毫克)。混合物在60℃下攪拌2小時再蒸發。在混合物中加入乙酸乙酯。溶液以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物施加至矽膠管柱，利用己烷-乙酸乙酯(2：1)為溶離劑。含產物之流份收集再蒸發可生成標題化合物，為黃色糖漿狀。
產率：365毫克(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.95 (br, 1H), 2.09 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.53 (br, 2H), 4.58 (br, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.71 (br, 2H), 8.04 (br, 1H)。

製備實例12

合成(3S)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉：



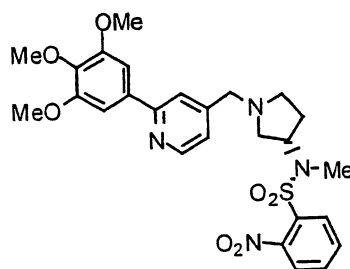
對(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉(365毫克)於二氯甲烷(25毫升)之冰冷溶液中，加入三氟醋酸(1毫升)。混合物在室溫下攪拌3小時再蒸發。殘留物溶於氯仿。溶液以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發可生成標題化合物，呈黃色糖漿。

產率：135毫克(50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.74 (m, 1H), 1.87 (br, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H, $J=11.7$ Hz, 5.7 Hz), 2.84-2.91 (m, 4H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, $J=11.7$ Hz, 8.2 Hz), 4.48-4.56 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.01-8.04 (m, 1H)。

製備實例 13

合成 (3S)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉：



(3S)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉(135毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(139毫克)利用如實例2所述之相同方式偶合，可生成標題化合物，呈黃色無晶形。

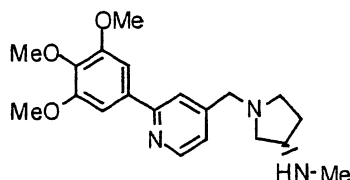
產率：247毫克(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.80-1.87 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.52 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 8.2 Hz), 2.71 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 8.2 Hz), 2.90 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz, 2.9 Hz), 2.96 (s, 3H), 3.53 (d, 1H, $J=13.9$ Hz), 3.68 (d, 1H, $J=13.9$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.61-4.68 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, 1.2 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H),

7.99-8.02 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 14

合成(3S)-3-甲胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉：



在(3S)-3-[N-甲基-N-(2-硝基苯)磺醯基胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉(242毫克)於乙腈(5毫升)之溶液中，加入碳酸鉀(94毫克)及硫酚(75毫克)。混合物在80℃下攪拌3小時再蒸發。在混合物中加入乙酸乙酯，溶液以飽和的碳酸氫鈉水溶液，水及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥再蒸發。殘留的油接受製備式TLC，利用氯仿-甲醇(20:1)為溶劑系統，可生成黃色糖漿狀之標題化合物。

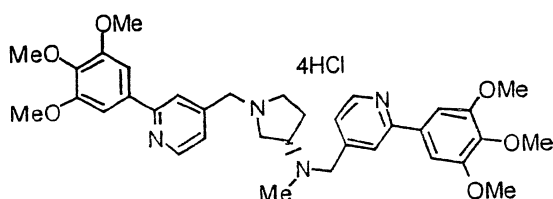
產率：104毫克(64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (br, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 4.5 Hz), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.25 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 3

合成(3S)-3-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]

甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉四鹽酸鹽：



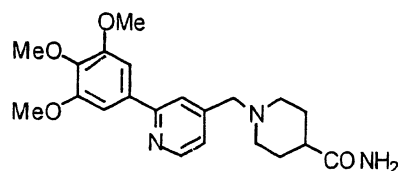
(3S)-3-甲胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉(104毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(85毫克)以如實例2所述之相同方式縮合。所得之黃色糖漿以一般方法轉化成四鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

產率：151毫克(68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼型式測試, CDCl_3) δ : 1.89-1.92 (m, 1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.60-2.76 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.53 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J=13.9$ Hz), 3.73 (d, 1H, $J=13.9$ Hz), 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.7$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=5.3$ Hz)。

製備實例15

合成1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧醯胺：



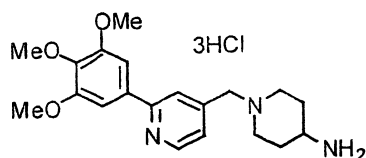
六氫吡啶4-羧醯胺(385毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(881毫克)以如實例2之相同方法縮合，可生成標題化合物呈白色針狀。

產率：1.01克(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.88 (m, 4H), 2.01-2.23 (m, 3H), 2.95 (d, 2H, $J=11.0$ Hz), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 5.46 (d, 2H, $J=16.3$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例16

合成3-胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：

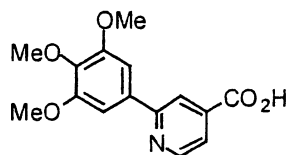


對1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧醯胺(192毫克)在水(50毫升)及乙腈(50毫升)之混合溶劑之溶液中，加入[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯(323毫克)。混合物在室溫下攪拌一夜再蒸發。在殘留物中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液，再以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸發。所得之黃色糖漿再轉化成三鹽酸鹽，可生成黃色粉末。標題化合物可在勿需進一步純化下用於下一步驟。

產率：201毫克(理論量)

製備實例 17

合成 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)異菸鹼酸

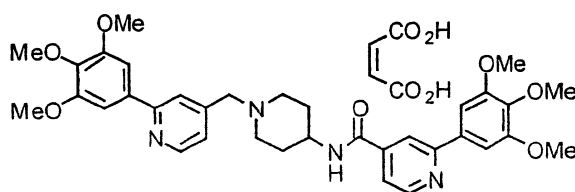


對 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)異菸鹼酸乙酯 (3.17 克) 於乙醇 (40 毫升) 之溶液中，加入 10% 氫氧化鉀 (2.42 克)。混合物在室溫下攪拌 5 小時，再蒸發。加水至殘留物中，pH 值再調至 7。以過濾收集白色之標題化合物沉澱，且化合物勿需再純化即可用於下一步驟。

產率：2.60 克 (90%)。

實例 4

合成 4-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-羧基胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶馬來酸鹽：



2-(3,4,5-三甲氧基苯基)異菸鹼酸 (72 毫克) 及 4-胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶 (117 毫克) 以如實例 1 之相同方式縮合。可得標題化合物，呈馬來酸鹽。

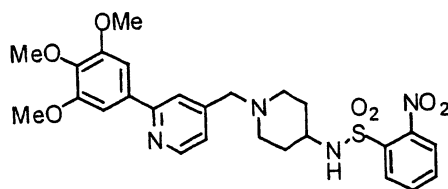
產率：173 毫克 (93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以馬來酸鹽測試, DMSO-d_6) δ : 1.82-1.94

(m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 12H), 4.00 (br, 1H), 4.06 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27-8.32 (m, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.74 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 18

合成 4-[(2-硝基苯)磺醯基胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：

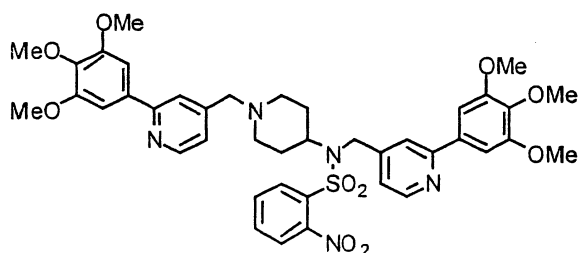


4-胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(467毫克)及 2-硝基苯磺醯氯(244毫克)以如製備實例 10所述之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：494毫克(91%)。

製備實例 19

合成 4-[N-(2-硝基苯)磺醯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：

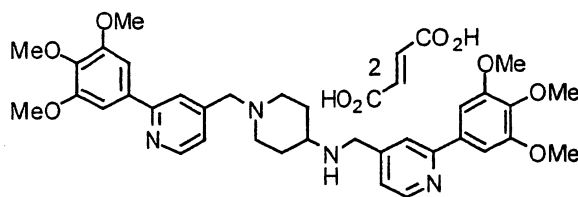


4-[(2-硝基苯)磺醯基胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(494毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(267毫克)以如實例2所述之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：443毫克(61%)。

實例 5

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲胺基]六氫吡啶二延胡索酸鹽：



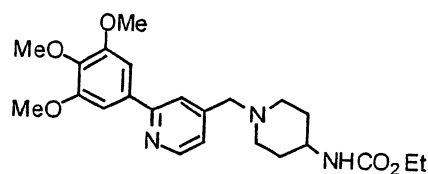
4-[N-(2-硝基苯)磺醯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(443毫克)以如製備實例14之相同方式處理。在轉化成二延胡索酸鹽後，可得到標題化合物。

產率：103毫克(24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.44-1.53 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.15 (t, 2H, $J=1.1$ Hz), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 12H), 3.90 (s, 2H), 6.63 (s, 4H), 7.24 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.35 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.53-8.56 (m, 2H)。

製備實例 20

合成 4-(乙氧羰基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



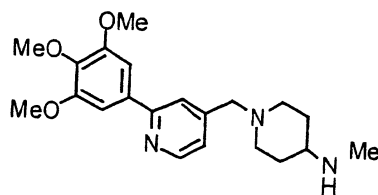
對 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧醯胺(528毫克)於乙醇(10毫升)及乙腈(10毫升)混合溶劑之溶液，加入[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯(884毫克)。混合物在室溫下攪拌一夜再蒸發。在殘留物中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取。有機層以鹽水洗，在無水硫酸鎂上乾燥再蒸發。殘留物施加至矽膠管柱，並利用氯仿-甲醇(20：1)為溶離劑純化，可生成標題化合物。

產率：566毫克(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.92 (d, 2H, $J=10.9$ Hz), 2.15 (t, 2H, $J=10.9$ Hz), 2.78 (d, 2H, $J=11.6$ Hz), 3.52 (br, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.07 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.56 (br, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.21(s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 21

合成 4-(甲胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



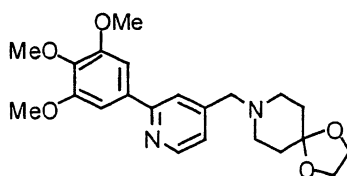
對氫化鋰鋁(100毫克)於無水THF(50毫升)之懸液，加入4-(乙氧羰基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(566毫克)於無水THF(50毫升)，在氫大氣下。混合物再迴流一夜，之後冷卻。在混合物中加入飽和的氯化銨水溶液，再以乙酸乙酯萃取。分出有機層，以鹽水洗，於無水硫酸鈉上乾燥再蒸發。殘留物接受矽膠管柱層析，利用氯仿-氫飽和的甲醇(9：1)可生成標題化合物，呈黃色油。

產率：379毫克(78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36-1.46 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, $J=12.5$ Hz), 2.10 (dt, 2H, $J=11.5$ Hz, 1.1 Hz), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.86 (d, 2H, $J=11.6$ Hz), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例22

合成1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-伸乙二醇縮六氫吡啶酮：



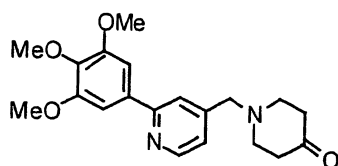
伸乙二醇縮4-六氫吡啶酮(12.0克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(12.3克)以如實例2所述之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：19.0克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (t, 4H, $J=5.6$ Hz), 2.48 (br, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.88 (s, 6H), 7.13 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.17 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 23

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮：



對 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-伸乙二醇縮六氫吡啶酮(19.0克)於 THF(200 毫升)加入 1 M 鹽酸(200 毫升)。混合物在 90°C 下攪拌一夜，再以 2 M 氫氧化鈉中和，並以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留的油施加至矽膠管柱上，利用氯仿-甲醇(40：1)為溶離劑。收集含有產物之流份，並蒸發以生成標題化合物。

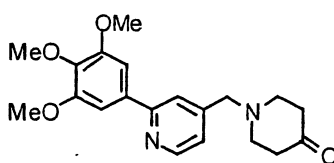
產率：15.0克(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (t, 4H, $J=6.1$ Hz), 2.79 (t,

4H, J=6.0 Hz), 3.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

製備實例 24

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮：

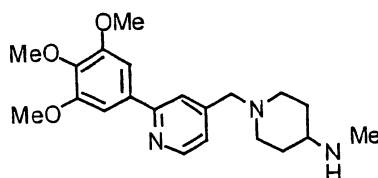


4-六氫吡啶酮鹽酸鹽-水合物 (3.07 克) 及 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (2.94 克) 以如實例 2 所述之相同方式偶合，可生成標題化合物。

產率：3.55 克 (99%)。

製備實例 25

合成 4-(甲胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



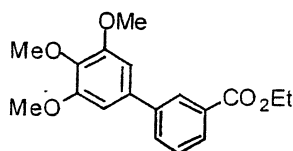
對 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮 (1.00 克) 於 1,2-二氯乙烷 (60 毫升) 之溶液，加入 30% 甲胺於乙醇 (750 毫克) 及三乙醯氧基氫硼化鈉 (1.66 克) 之溶液。混

合物在室溫下攪拌3小時，再加入少量水並蒸發。水加至殘留物中，再以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，並蒸發。殘留物接受矽膠管柱層析，利用氯仿-甲醇(40：1)可生成標題化合物。

產率：640毫克(62%)。

製備實例26

合成3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯：



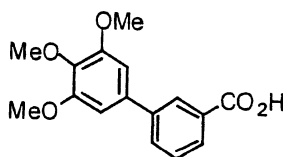
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(3.7克)及3-溴苯甲酸乙酯(4.02克)以如製備實例1所述之相同方式縮合，以生成標題化合物。

產率：5.09克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.79 (s, 2H), 7.50 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dt, 1H, $J=7.1$ Hz, 1.5 Hz), 8.01 (dt, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz), 8.23 (t, 1H, $J=1.8$ Hz)。

製備實例27

合成3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸：



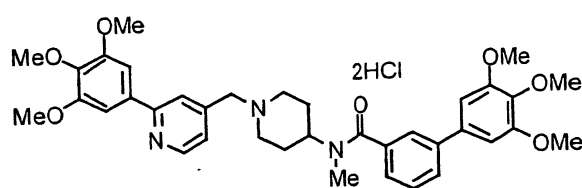
3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(1.19克)以製備17之

相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：986毫克(91%)。

實例 6

合成 4-[N-甲基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)]苯醯胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸(1.03克)及4-(甲胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(1.32克)以如實例1之相同方式縮合。自由態胺轉化成二鹽酸鹽後，可得標題化合物。

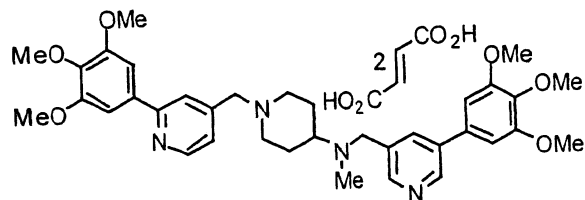
產率：1.44克(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以二鹽酸鹽測試, DMSO-d_6) δ : 1.89 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, $J=12.7$ Hz), 3.43 (d, 2H, $J=14.4$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.34 (br, 3H), 6.91 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 7

合成 4-[N-甲基-N-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡

啖二延胡索酸鹽：



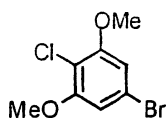
4-甲胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(135毫克)及3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(107毫克)以如實例2之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二延胡索酸鹽後，可得白色粉末之標題化合物。

產率：180毫克(58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.69-1.73 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 6.76 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例28

合成1-溴-4-氯-3,5-二甲氧基苯：



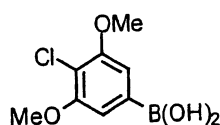
亞硝酸鈉(97毫克)於水(2.0毫升)之溶液逐滴加至4-溴

-2,6-二甲氧基苯胺(232毫克)於6.0 M鹽酸鹽(2.5毫升)之冰冷懸液中。在冰中攪拌30分鐘後，加入氯化銅(495毫克)於濃鹽酸(2.0毫升)之溶液。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，再於100°C下2小時，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物接受矽膠管柱，利用己烷-乙酸乙酯(10:1)為分離劑，可生成標題化合物，呈白色粉末。

產率：230毫克(92%)。

製備實例29

合成4-氯-3,5-二甲氧基苯基硼酸

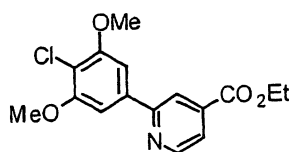


在氬大氣下，對攪拌在乾冰-甲醇浴之無水THF(2毫升)逐漸加入1.57 M正丁基鋰於己烷(0.8毫升)之溶液，之後逐滴加入於無水THF(2毫升)之1-溴-4-氯-3,5-二甲氧基苯(160毫克)溶液。混合物在乾冰-甲醇浴中攪拌20分鐘後，加入硼酸三異丙酯(0.18毫升)，混合物另外再攪拌20分鐘。反應混合物在室溫下攪拌1小時，pH值再以4 M鹽酸調至3。混合物在0°C下攪拌1小時，再以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物自乙酸乙酯-己烷中再結晶，可生成標題化合物，呈白色粉末。

產率：90毫克(66%)。

製備實例30

合成 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)異菸鹼酸乙酯：



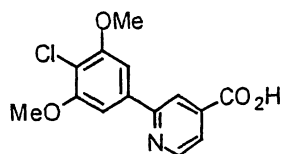
4-氯-3,5-二甲氧基苯基酮酸(7.45克)及 2-氯異菸鹼酸乙酯(6.39克)依製備實例 1 之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：8.55 克(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 4.03 (s, 6H), 4.45 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.32 (s, 2H), 7.80 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例 31

合成 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)異菸鹼酸：



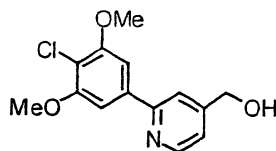
2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)異菸鹼酸乙酯(8.55克)於乙醇(80毫升)之溶液，加入 2 M 氫氧化鈉(100毫升)。混合物迴流 30 分鐘並蒸發。水層以 1 M 鹽酸中和，沉澱物溶於乙酸乙酯-THF(3：1)混合溶劑中。在無水硫酸鈉上乾燥後，溶劑蒸發可生成標題化合物。

產率：7.20 克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.02 (s, 6H), 7.34 (s, 2H), 7.83 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.84 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 32

合成 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-羥基甲基吡啶：



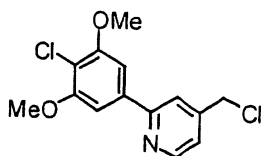
對 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)異菸鹼酸 (7.20 克) 及三乙胺 (5.6 毫升) 於 THF (70 毫升) 之冰冷溶液，加入氯甲酸乙酯 (2.8 毫升)。混合物在室溫下攪拌 1 小時，再過濾。在濾液中加入氫硼化鈉 (1.25 克) 於水 (4 毫升) 之溶液。混合物在室溫下再攪拌另 1 小時，再蒸發。加水至殘留物再以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物接受矽膠管柱層析，利用氯仿-甲醇 (20:1) 再以氯仿：甲醇 (15:1) 可生成標題化合物。

產率：4.10 克 (60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 4.01 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)。

製備實例 33

合成 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶：



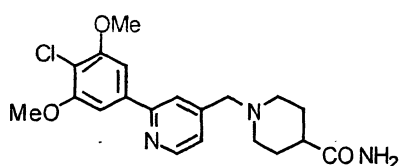
2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-羥基甲基吡啶 (4.10 克) 以如製備實例 3 之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：4.20 克 (96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.02 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.72 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 34

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧醯胺：



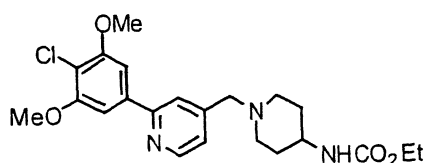
六氫吡啶-4-羧醯胺(301毫克)及 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶(600毫克)以如實例 2 之相同方式偶合，可生成標題化合物。

產率：743 毫克(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (m, 4H), 2.07-2.25 (m, 3H), 2.94 (d, 2H, $J=11.6$ Hz), 3.57 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 35

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(乙氧羰基胺基)六氫吡啶：



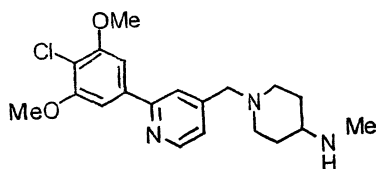
1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧醯胺(743毫克)以如製備實例20所述之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：887毫克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.96 (d, 2H, $J=11.4$ Hz), 2.19 (t, 2H, $J=11.0$ Hz), 2.82 (d, 2H, $J=11.5$ Hz), 3.56 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 4.10 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 7.26 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, $J=5.6$ Hz, 1.0 Hz), 8.6 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, 0.5 Hz)。

製備實例36

合成1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲胺基六氫吡啶：



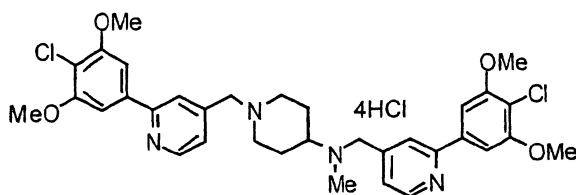
1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(乙氧羰基胺基)六氫吡啶(887毫克)以如製備實例21之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：195毫克(27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.49 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, $J=12.3$ Hz), 2.11 (t, 2H, $J=9.4$ Hz), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.87 (d, 2H, $J=10.7$ Hz), 3.57 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 8

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[N-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲胺基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



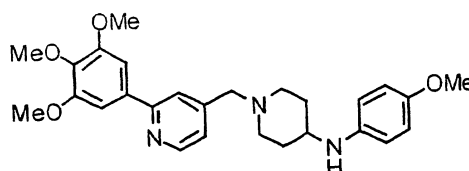
1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-甲胺基-六氫吡啶(195毫克)及 2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶(152毫克)以如實例 2 之相同方式縮合。所得之自由態鹼轉化成四鹽酸鹽，可生成黃色粉末。

產率：300 毫克(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.90 (m, 4H), 2.06 (t, 2H, $J=11.7$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.97 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.57 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 (s, 6H), 4.02 (s, 6H), 7.24-7.28 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J=5.4$ Hz)。

製備實例 37

合成 4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-六氫吡啶：



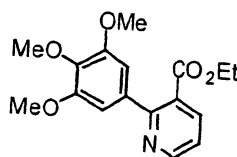
對1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(2.17克)於甲苯(40毫升)之溶液，加入對位-甲氧苯胺(900毫克)及分子篩4A(6.0克)。混合物迴流一夜，再過濾並將過濾液蒸發。殘留的油溶於乙醇(40毫升)再加氫硼化鈉(276毫克)。混合物在室溫下攪拌2小時，再於真空下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯，以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥再蒸發。殘留的油接受矽膠管柱層析，利用氯仿-甲醇(50：1)可生成標題化合物為黃色無晶形。

產率：1.56克(55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (br, 2H), 2.05 (br, 2H), 2.20 (br, 2H), 2.86 (br, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.58 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.26 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例38

合成2-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯：



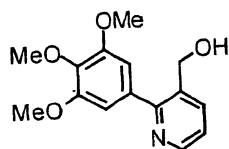
3,4,5-三甲氧基苯基酮酸(694毫克)及2-氯菸鹼酸乙酯(608毫克)以如製備實例1之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：799毫克(77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.89 (s, 9H), 4.19 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.79 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 4.8 Hz), 8.06 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.7 Hz), 8.75 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, 1.7 Hz)。

製備實例39

合成3-羥甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



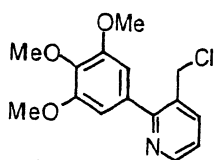
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯(468毫克)以如製備實例2之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：293毫克(72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 4.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz), 8.62 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz, 1.7 Hz)。

製備實例40

合成3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：

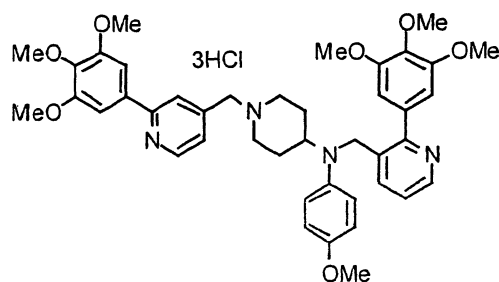


3-羥甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(293毫克)以如製備實例3之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：311毫克(理論量)。

實例 9

合成 4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



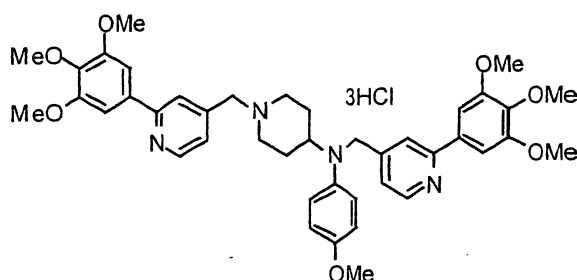
對 4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(139毫克)及 3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)於乙腈(5毫升)之溶液，加入碳酸鉀(83毫克)及碘化鉀(63毫克)。混合物在 70℃ 下攪拌一夜再蒸發。殘留物溶於氯仿，以水及鹽水洗，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸發。殘留的油施加至矽膠管柱，利用二乙醚-甲醇(20：1)為溶離劑。所得之自由態鹼轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。

產率：16毫克(8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60 (br, 2H), 1.77 (br, 2H), 2.09 (br, 2H), 2.93 (br, 2H), 3.45 (br, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.71 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 8.50 (br, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 10

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：

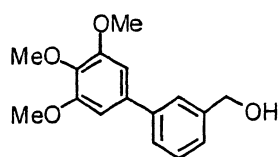


4-(對位-甲氧基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(1.56克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(1.08克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成三鹽酸鹽，可生成呈黃色粉末之標題化合物。產率：1.17克(40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.68-1.97 (m, 4H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.54-3.66 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 41

合成 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇：



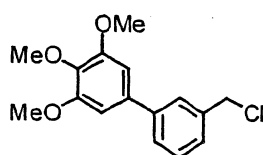
3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(5.09克)以製備如實例2之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：4.25克(97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (t, 1H, $J=6.0$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.76 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 6.77 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.55 (s, 1H)。

製備實例42

合成3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯：



3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇(1.21克)以如製備實例3之相同方式處理，可生成標題化合物。

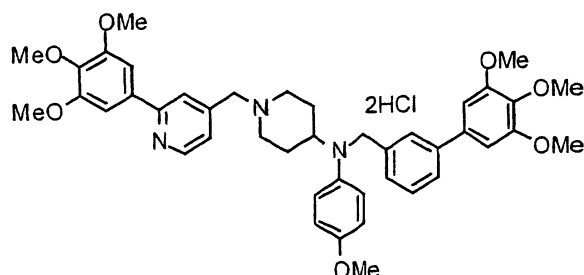
產率：893毫克(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.54 (s, 1H)。

實例11

合成4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺

基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



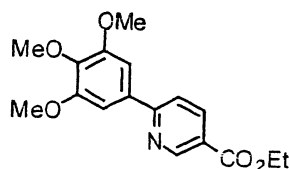
4-(對位-甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(139毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成二鹽酸鹽，可生成呈黃色粉末之標題化合物。

產率：52毫克(22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 呈自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.77-1.92 (m, 5H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.74-6.83 (m, 4H), 7.20 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.23 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例43

合成6-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯：



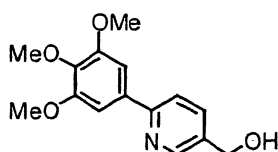
3,4,5-三甲氧基苯基酮酸(1.16克)及6-氯菸鹼酸乙酯(1.02克)以如製備實例1所述之相同方式偶合可生成標題化合物。

產率：1.42克(82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.32 (s, 2H), 7.76 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.33 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.2 Hz), 9.26 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例44

合成5-羥甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



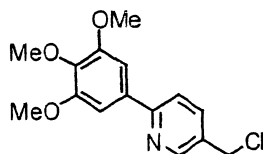
6-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯(658毫克)以如製備實例2之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：482毫克(85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz)。

製備實例45

合成5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：

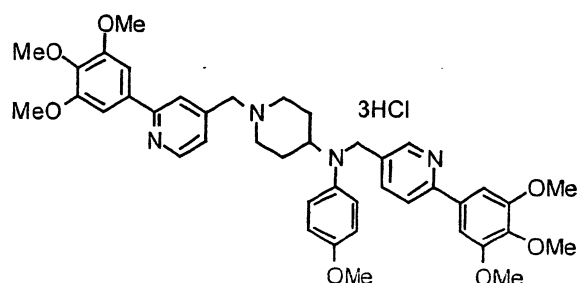


5-羥丙基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(685毫克)以如製備實例3之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：717毫克(理論量)。

實例 12

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



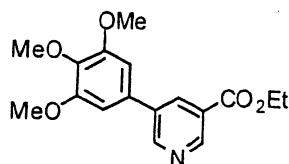
4-(對位-甲氧基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(139毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。黃色油狀之自由態鹼轉化成三鹽酸鹽，可生成黃色粉末之標題化合物。

產率：13毫克(5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.76 (br, 2H), 1.88 (br, 2H), 2.14 (br, 2H), 2.97 (br, 2H), 3.51 (br, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.78 (br, 4H), 7.20 (br, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.57-7.70 (m, 3H), 8.58-8.60 (m, 2H)。

製備實例 46

合成 5-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯：

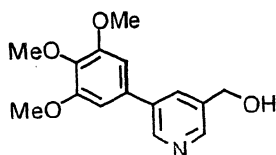


3,4,5-三甲氧基苯基醯酸(6.36克)及 5-溴菸鹼酸乙酯(6.90克)以如製備實例1之相同方式反應，可生成標題化合物。
產率：7.19克(76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.79 (s, 2H), 8.44 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.96 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 9.18 (d, 1H, $J=1.8$ Hz)。

製備實例 47

合成 3-羥甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：

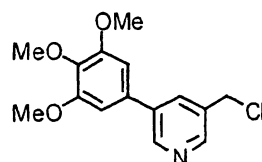


5-(3,4,5-三甲氧基苯基)菸鹼酸乙酯(7.19克)依製備實例2之相同方式處理，可生成標題化合物。
產率：3.83克(61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.39 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.89 (t, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例 48

合成 3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



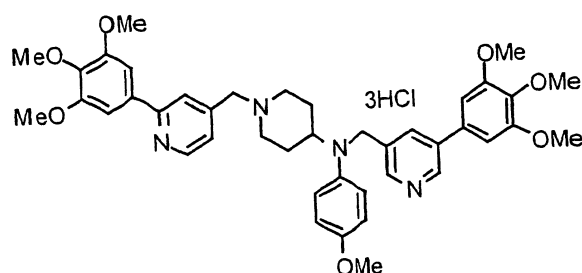
3-羥甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(2.85克)以如製備實例3之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：1.97克(65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.87 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。

實例 13

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-(對位-甲氧基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(139毫克)及 3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油可轉化成三鹽酸鹽，可生成為黃色粉末之標題化

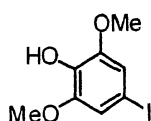
合物。

產率：14毫克(5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.73-1.75 (m, 2H), 1.88 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 2.13 (t, 2H, $J=11.3$ Hz), 2.96 (d, 2H, $J=11.5$ Hz), 3.50 (br, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.76 (d, 2H, $J=9.6$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.22 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 8.62 (s, 1H)。

製備實例49

合成2,6-二甲氧基-4-碘酚：

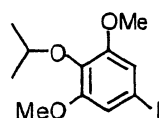


對5-碘-1,2,3-三甲氧基苯(3.2克)於1,2-二氯乙烷(40毫升)之溶液中，加入氯化鋁(1.6克)。混合物在60℃下攪拌4小時再蒸發。殘留物溶於1 M氫氧化鈉水溶液，再以乙醚洗滌。水層再酸化，並以氯仿萃取。有機層以鹽水洗，在無水硫酸鎂上乾燥及蒸發以生成標題化合物為白色晶狀粉末。

產率：1.0克(31%)。

製備實例50

合成1,3-二甲氧基-5-碘-2-異丙氧基苯：

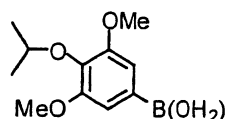


對2,6-二甲氧基-4-碘酚(1.0克)及碳酸鉀(938毫克)於DMF(10毫升)之懸液，加入異丙基碘(507微升)。混合物在60℃下攪拌3小時再蒸發。加乙酸乙酯及水至殘留物中，分出有機層，以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物施加至矽膠管柱，利用己烷-乙酸乙酯(5：1)為溶離劑，可生成標題化合物。

產率：788毫克(72%)。

製備實例51

合成3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基硼酸：

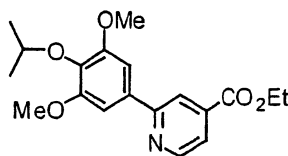


1,3-二甲氧基-5-碘-2-異丙氧基苯(2.25克)以製備實例27之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：1.23克(74%)。

製備實例52

合成2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基)異菸鹼酸乙酯：



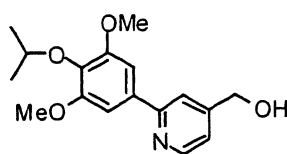
對3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基硼酸(1.23克)及2-氯異菸鹼酸乙酯(0.95克)之溶液中，以製備實例1之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：1.57克(89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 1.44 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.95 (s, 6H), 4.42-4.49 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 7.75 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, 1.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 53

合成 2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基)-4-羥甲基吡啶：

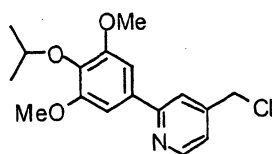


2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基)異菸鹼酸乙酯(1.57克)
以如製備實例 2 所述之相同方式處理，可生成標題化合物。
產率：1.27 克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 6H, $J=6.1$ Hz), 3.93 (s, 6H), 4.45 (五峰, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.81 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.23 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 54

合成 4-氯甲基-2-(3,5-二甲氧基-4-異丙基苯基)吡啶：



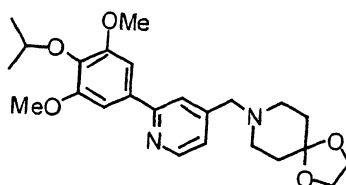
2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧基苯基)-4-羥甲基吡啶(1.49克)
以如製備實例 3 之相同方式處理，可生成標題化合物。
產率：1.33 克(84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 6H, $J=6.2$ Hz), 3.94 (s,

6H), 4.45 (五峰, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.61 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 55

合成 1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-伸乙二醇縮六氫吡啶酮：



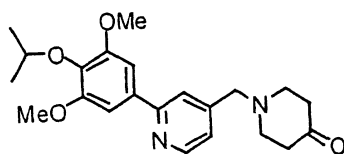
4-氯甲基-2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶(643毫克)及伸乙二醇縮4-六氫吡啶酮(287毫克)以如實例2之相同方式偶合，可生成標題化合物。

產率：818毫克(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 6H, $J=6.1$ Hz), 1.78 (t, 4H, $J=5.7$ Hz), 2.57 (br, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 4.44 (五峰, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.23 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 56

合成 1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-伸乙二醇縮六氫吡啶酮：



1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-伸乙二醇縮六氫吡啶酮(818毫克)以如製備實例23之相同方

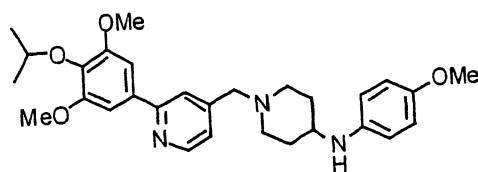
式處理，可生成標題化合物。

產率：717毫克(98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 6H, $J=6.2$ Hz), 2.50 (t, 4H, $J=6.1$ Hz), 2.81 (t, 4H, $J=6.1$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 4.45 (五峰, 1H, $J=6.2$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例57

合成4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



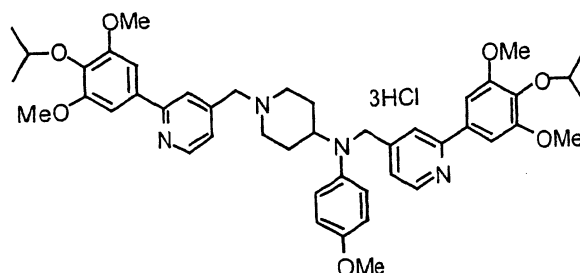
1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(350毫克)及對位-甲氧苯胺(123毫克)以如製備實例37之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：307毫克(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.46-1.52 (m, 2H), 2.00-2.24 (m, 2H), 2.22 (t, 2H, $J=11.1$ Hz), 2.86 (d, 2H, $J=12.1$ Hz), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.40 (五峰, 1H, $J=6.3$ Hz), 6.58 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例14

合成 1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[N-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



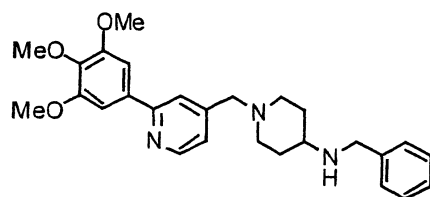
4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(307毫克)及4-氯甲基-2-(3,5-二甲氧基-4-異丙氧苯基)吡啶(201毫克)以如實例9之相同方式縮合。所得之自由鹼基轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

產率：230毫克(46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (d, 6H, $J=3.3$ Hz), 1.32 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.70-1.92 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.39-4.49 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 7.14 (s, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例58

合成4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]-甲基]六氫吡啶：



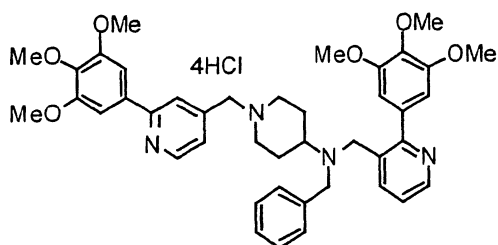
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(1.40克)及苄胺(0.51克)以如製備實例37所述之相同方式縮合，可生成標題化合物，呈黃色無晶形。

產率：1.20克(68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.60 (m, 2H), 1.88-2.09 (m, 5H), 2.54 (br, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.18-7.31 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 15

合成4-[N-苄基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]-甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(134毫克)及3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。所得的自由態鹼轉化

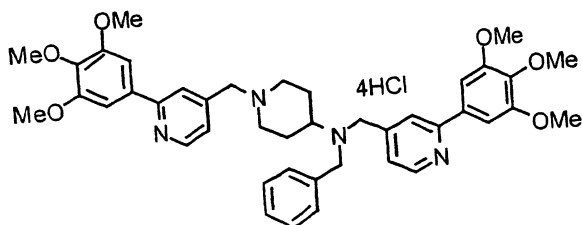
成四鹽酸鹽，可生成標題化合物呈黃色粉末。

產率：43毫克(17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.63 (br, 4H), 1.87 (br, 2H), 2.39 (br, 1H), 2.88 (br, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.22-7.29 (m, 8H), 7.56 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.50 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 16

合成 4-[N-苄基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(230毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(158毫克)依實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃油可轉化成四鹽酸鹽，其可生成標題化合物呈黃色粉末。

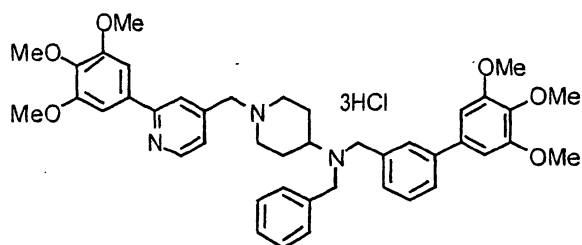
產率：172毫克(47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.69-1.85 (m, 4H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.51

(s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.18-7.32 (m, 9H), 7.38 (d, 2H, J=7.1 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz)。

實例 17

合成 4-[N-苄基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(134毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例 9 之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油可轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。

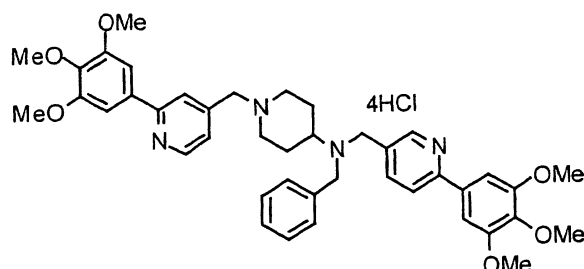
產率：47 毫克(18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.86 (m, 4H), 1.96 (br, 2H), 2.59 (br, 1H), 2.94 (br, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 6H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz)。

實例 18

合成 4-[N-苄基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]

胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



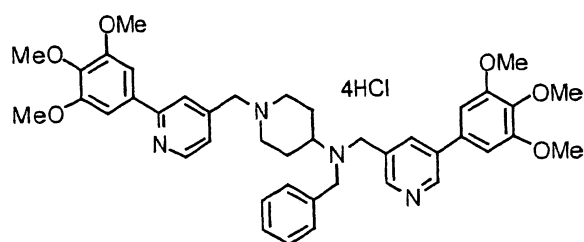
4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(134毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成四鹽酸鹽，可生成標題化合物呈黃色粉末。

產率：44毫克(17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.81 (br, 4H), 1.96 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.96 (br, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.19-7.32 (m, 8H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.61 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.63 (s, 1H)。

實例 19

合成4-[N-苄基-N-[[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



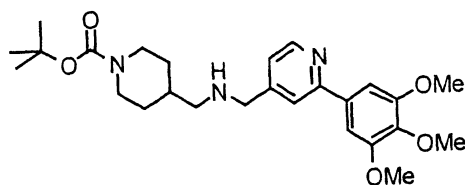
4-苄胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(134毫克)及3-氯甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油可轉化成四鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。

產率：26毫克(10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.83 (br, 4H), 1.97 (br, 2H), 2.58 (br, 1H), 2.95 (br, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.74 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.36 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.64 (s, 1H)。

製備實例59

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-胺基甲基六氫吡啶(200毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(183毫克)以如實例2所述之相同方式縮合，以生成標題化合物，呈黃色糖漿狀。

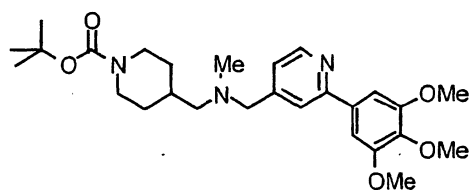
產率：264毫克(90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.27 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.60 (br, 1H), 1.74 (d, 2H, $J=12.9$ Hz), 2.54 (d, 2H, $J=6.6$ Hz),

2.69 (br, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.03-4.14 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 60

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺甲基]六氫吡啶：



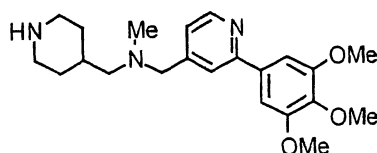
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺甲基]六氫吡啶(264毫克)以如製備實例 11 之相同方式處理，可生成標題化合物，為黃色糖漿。

產率：157毫克(58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00-1.09 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.79 (d, 2H, $J=12.7$ Hz), 2.21 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.23 (s, 3H), 2.69 (br, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.07-4.13 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 61

合成 4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺甲基]六氫吡啶：



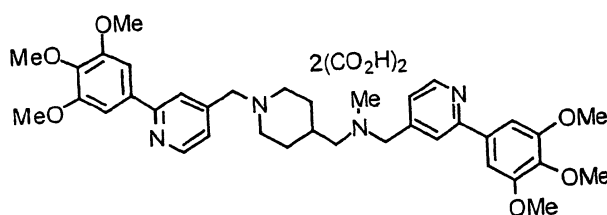
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺甲基]六氫吡啶(152毫克)以製備實例12之相同方式處理，可生成標題化合物為黃色晶體。

產率：105毫克(88%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 1.00-1.10 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.80 (d, 2H, J=12.5 Hz), 2.03 (br, 1H), 2.20 (d, 2H, J=8.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.58 (dt, 2H, J=12.1 Hz, 2.1 Hz), 3.05 (d, 2H, J=12.1 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.9 Hz) .

實例 20

合成 4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺甲基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二草酸鹽：



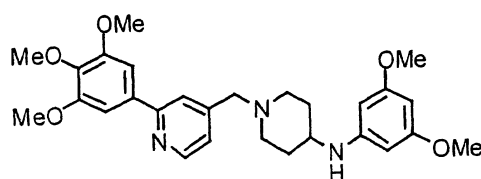
4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基甲基]六氫吡啶(96毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(73毫克)以如實例2之相同方式縮合。可在將自由態鹼轉化成二草酸鹽後，得白色粉末之標題化合物。

產率：109毫克(40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.19-1.27 (m, 2H), 1.56 (br, 1H), 1.81 (d, 2H, $J=11.1$ Hz), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.23 (s, 5H), 2.88 (d, 2H, $J=11.1$ Hz), 3.53 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.20 (br, 2H), 7.23 (s, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 2H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 62

合成 4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮 (1.40 克) 及 3,5-二甲氧基苯胺 (722 毫克) 以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成標題化合物。

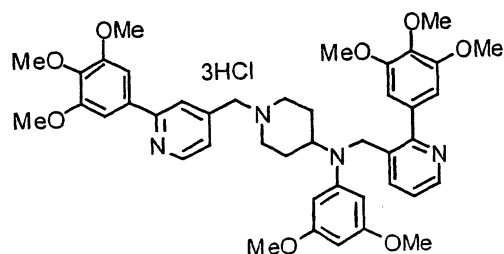
產率：800 毫克 (41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.90 (m, 2H), 1.95-2.50 (m, 4H), 2.93 (br, 2H), 3.31 (br, 1H), 3.65 (br, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 5.76 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.73 (br, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 21

合成 4-[N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-

基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



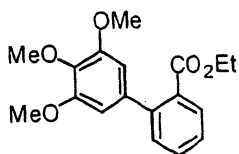
4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。所得之黃色糖漿物轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

產率：29毫克(11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-1.63 (m, 2H), 1.79 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 2.13 (t, 2H, $J=11.4$ Hz), 2.94 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.09-7.24 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 8.51 (dd, 1H, $J=4.7$ Hz, 1.6 Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例63

合成2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯：



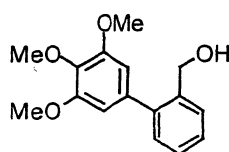
3,4,5-三甲氧基苯基酮酸(639毫克)及2-溴苯甲酸乙酯(479毫克)以如製備實例1之相同方式縮合,可生成標題化合物。

產率: 655毫克(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.86 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.54 (s, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.51 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=6.8$ Hz)。

製備實例64

合成2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇:



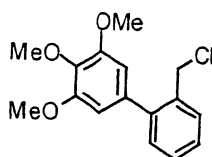
2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(655毫克)以如製備實例2之相同方式處理,可生成標題化合物。

產率: 630毫克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, $J=6.8$ Hz)。

製備實例65

合成2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯:



2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇(630毫克)以如製備實例3之

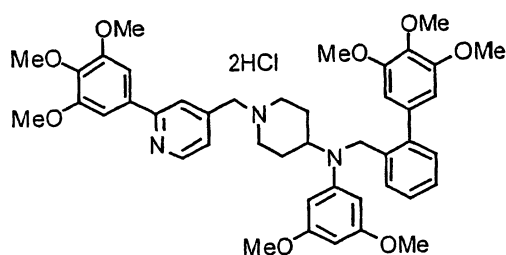
相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：615毫克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H)。

實例 22

合成 4-[N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



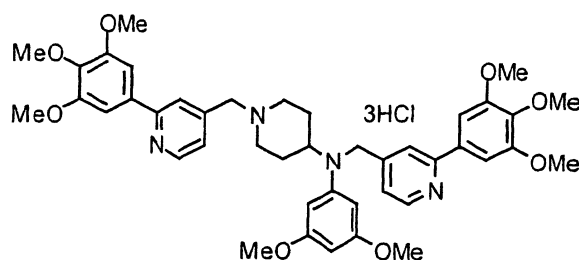
4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。所得之自由態鹼轉化成二鹽酸鹽，可生成標題化合物，為黃色粉末。

產率：20毫克(8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.50-1.90 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.92 (br, 2H), 3.52 (br, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.31 (s, 2H), 5.85 (br, 3H), 6.52 (s, 2H), 7.05-7.27 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。

實例 23

合成 4-[N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

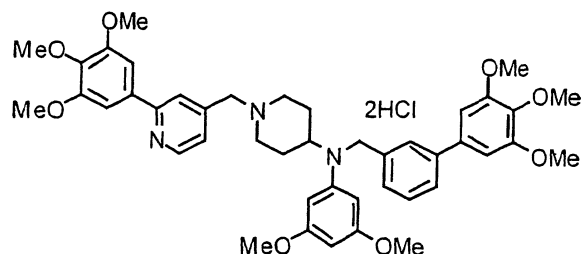
產率：40毫克(18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.68-1.90 (m, 4H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.89-5.94 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 7.16 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.22 (s, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 24

合成 4-[N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)

苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六
氫吡啶二鹽酸鹽：

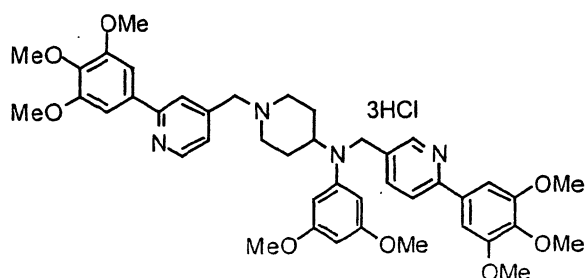


4-(3,5-二甲氧基苄胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡
啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)
苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃
色油轉化成二鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。
產率：41毫克(16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.78-1.88 (m, 4H), 2.16 (t, 2H, $J=10.7$ Hz), 2.96 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 25

合成4-[N-(3,5-二甲氧基苄基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡
啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]
甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



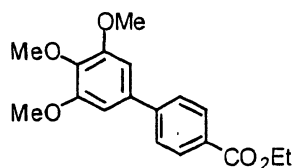
4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

產率：23毫克(10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.64 (br, 2H), 1.82 (br, 2H), 2.10 (br, 2H), 2.94 (br, 2H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 5.85 (br, 3H), 7.05-7.24 (m, 6H), 7.53-7.54 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (br, 1H)。

製備實例66

合成4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯：



3,4,5-三甲氧基苯基酮酸(2.01克)及4-溴苯甲酸乙酯(2.29

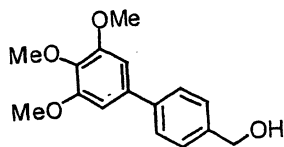
克)以如製備實例1之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：2.99克(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.38 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.81 (s, 2H), 7.62 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J=8.2$ Hz)。

製備實例67

合成4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇：

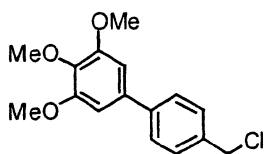


4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸乙酯(2.99克)以如製備實例2之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：1.83克(71%)。

製備實例68

合成4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯：



4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醇(1.83克)以如製備實例3之相同方式處理，可生成標題化合物。

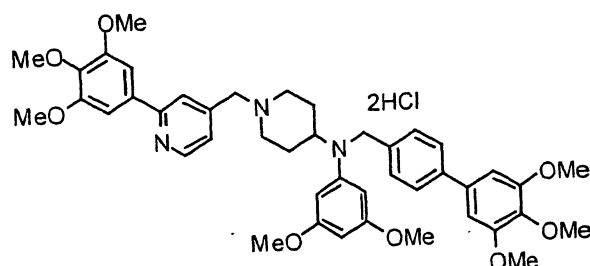
產率：1.65克(84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.65 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.46 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.55 (d, 2H,

$J=8.0\text{ Hz}$)。

實例 26

合成 4-[N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

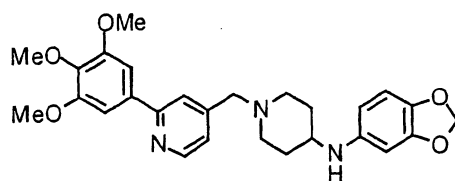


4-(3,5-二甲氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(148毫克)及4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油可轉化成二鹽酸鹽，其可生成黃色粉末之標題化合物。產率：35毫克(14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.80-1.89 (m, 4H), 2.17 (br, 2H), 2.97 (d, 2H, $J=10.5\text{ Hz}$), 3.57 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 7.19-7.22 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.46 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)。

製備實例 69

合成 4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



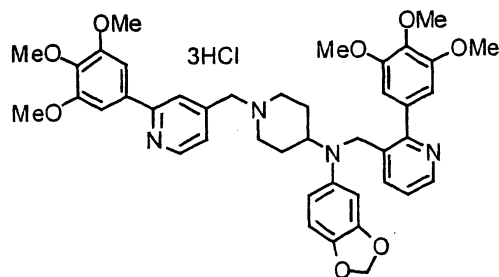
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(1.40克)及3,4-亞甲二氧基苯胺(646毫克)以如實例29之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：810毫克(43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (br, 2H), 2.02-2.60 (m, 4H), 2.80-3.15 (m, 2H), 3.25 (br, 1H), 3.70 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 5.83 (s, 2H), 6.02 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.22 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.64 (br, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例27

合成4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。所

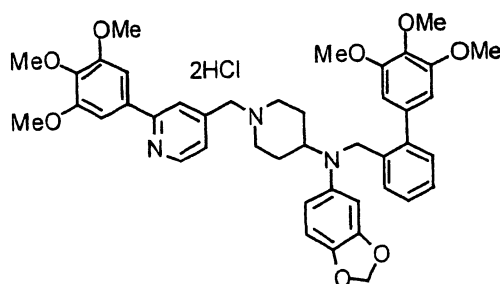
得之黃色糖漿轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。

產率：30毫克(14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.45-2.25 (m, 6H), 2.90 (br, 2H), 3.40 (br, 1H), 3.55 (br, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.10 (br, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.67 (s, 2H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.52 (br, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.57 (br, 1H)。

實例 28

合成 4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



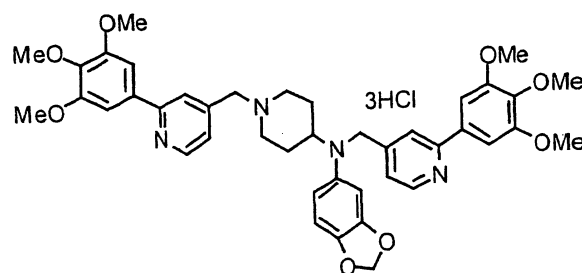
4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。所得之自由態鹼轉化成二鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。
產率：13毫克(6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.61 (br, 2H),

1.78 (br, 2H), 2.10 (br, 2H), 2.91 (br, 2H), 3.50-3.54 (m, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.12 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.32 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.17-7.26 (m, 6H), 7.42 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 29

合成 4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物呈黃色粉末。

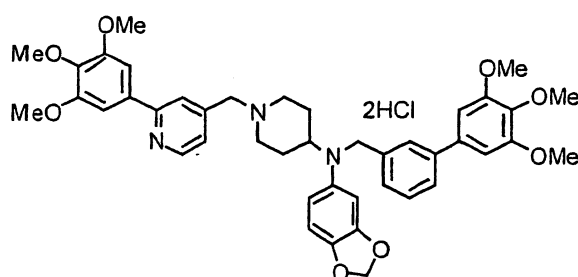
產率：52毫克(25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-1.95 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.17 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.39 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, $J=8.4$

Hz), 7.12-7.13 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.23 (br, 2H), 7.54 (br, 2H), 8.51 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

實例 30

合成 4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



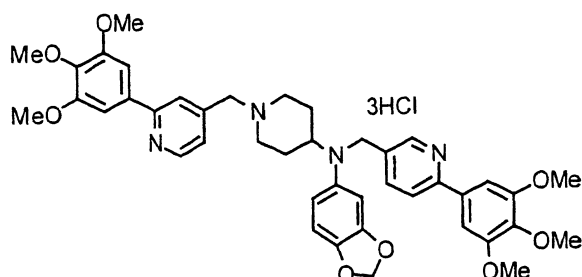
4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成二鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。產率：58毫克(29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-1.97 (m, 4H), 2.15 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.94 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.21 (br, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.69 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.60 (br, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

實例 31

合成 4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯

基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



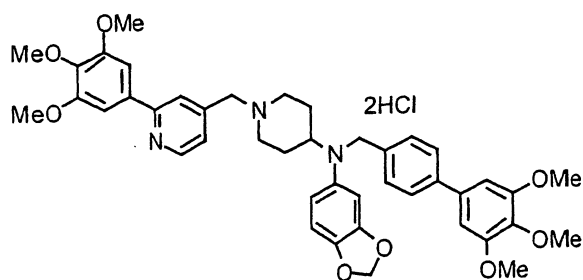
4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成三鹽酸鹽，可生成標題化合物為黃色粉末。

產率：69毫克(27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.71-1.88 (m, 4H), 2.14 (d, 2H, $J=11.2$ Hz), 2.97 (d, 2H, $J=11.5$ Hz), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.45 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.58-7.65 (m, 3H), 8.57 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例32

合成4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



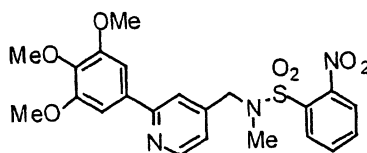
4-(3,4-亞甲二氧基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(119毫克)及4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼之黃色油轉化成二鹽酸鹽，可生成標題化合物，呈黃色粉末。

產率：29毫克(14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.62-2.00 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.19 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.39 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.72 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.23 (s, 2H), 7.29 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.60 (br, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 70

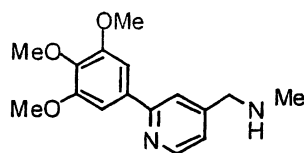
合成4-[N-甲基-N-[(2-硝基苯)磺基]胺甲基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶：



4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(232毫克), N-甲基-2-硝基苯磺醯胺(171毫克)及碳酸鉀(138毫克)懸浮在乙腈(10毫升)。混合物在室溫下攪拌一夜再蒸發。在殘留物中加入氯仿及水。有機層分出, 以飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌, 在無水硫酸鎂上乾燥, 並蒸發以生成標題化合物。產率: 362毫克(97.0%)。

製備實例 71

合成 4-(甲胺基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶:



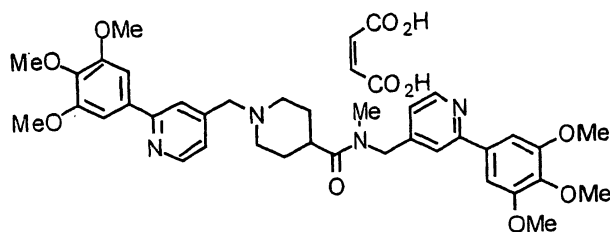
對 4-[N-甲基-N-[(2-硝基苯)磺醯基]胺甲基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(691毫克)及碳酸鉀(203毫克)於乙腈(20毫升)之懸液, 加入硫酚(228微升)。混合物在 50°C 下攪拌一夜再蒸發。在殘留物中加入氯仿及水。分出有機層, 以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌, 在無水硫酸鎂上乾燥並蒸發。殘留物接受矽膠管柱利用氯仿-甲醇(40:1)再氯仿: 甲醇(10:1)為溶離劑。收集含產物之流份, 蒸發可生成標題化合物。

產率: 356毫克(84%)。

實例 33

合成 4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺羰基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫

吡啶馬來酸鹽：



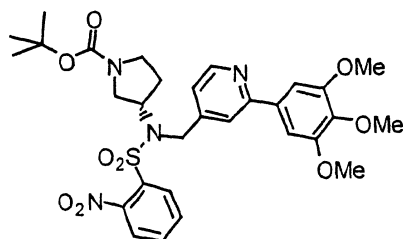
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶-4-羧酸(98毫克)及4-(甲胺基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(73毫克)以如實例1之相同方式縮合，可生成標題化合物之馬來酸鹽，呈白色粉末。

產率：145毫克(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以馬來酸鹽測試, DMSO-d_6) δ : 1.89-1.97 (m, 4H), 2.75-2.96 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.27 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.33 (s, 2H), 7.37 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.38 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例72

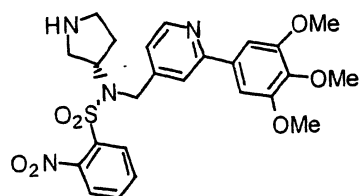
合成(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[N-[(2-硝基苯)磺醯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]吡咯啉：



(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[(2-硝基苯)磺醯基胺基]吡咯啉(72毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉(57毫克)依實例2所述地縮合，可生成無色且無晶形標題化合物。
產率：103毫克(85%)。

製備實例 73

合成(3S)-3-[N-[(2-硝基苯)磺醯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲基]胺基]吡咯啉：



(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[N-[(2-硝基苯)磺醯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲基]胺基]吡咯啉(103毫克)以如製備實例12之相同方式處理，可生成標題化合物之黃色無晶形。

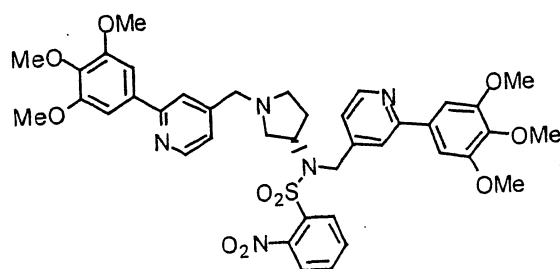
產率：72毫克(84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66-1.75 (m, 1H), 2.03-2.05 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.39 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.1 Hz), 8.52 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 74

合成(3S)-3-[N-[(2-硝基苯)磺醯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡

啉-4-基]甲基]吡咯啉：



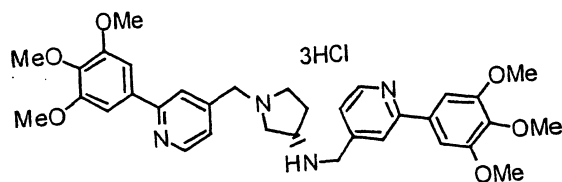
(3S)-3-[N-[(2-硝基苯)磺酰基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲基]胺基]吡咯啉(72毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉(40毫克)以如實例2之相同方式處理，可生成標題化合物之黃色無晶形。

產率：97毫克(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (br, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 8.2 Hz), 2.78 (dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 3.2 Hz), 2.87 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.50 (d, 1H, $J=13.7$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J=13.7$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.83 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.51 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例34

合成(3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲基]-3-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啉-4-基]甲胺基]吡咯啉三鹽酸鹽：



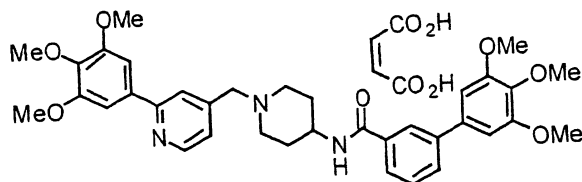
(3S)-3-[N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]吡咯啉(97毫克)以如製備實例11之相同方式處理，可生成標題化合物，為無晶形，其可轉化成三鹽酸鹽。

產率：80毫克(89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.71 (br, 2H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 2H), 3.39 (br, 1H), 3.66 (d, 1H, $J=13.7$ Hz), 3.71 (d, 1H, $J=13.7$ Hz), 3.82 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 12H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.59 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=4.3$ Hz)。

實例 35

合成 4-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醯胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶馬來酸鹽：



3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸(69毫克)及 4-胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(114毫

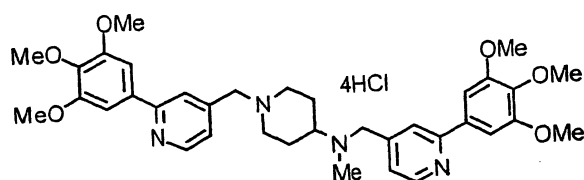
克)以如實例1之相同方式縮合。產物轉化成馬來酸鹽後可得標題化合物。

產率：100毫克(56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以馬來酸鹽測試, DMSO-d_6) δ : 1.85-2.10 (m, 4H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.02-8.10 (m, 3H), 8.67-8.68 (m, 1H)。

實例36

合成4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



4-(甲胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(2.67克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(2.12克)以如實例2之相同方式縮合。自由態鹼轉化成四鹽酸鹽後可得標題化合物。

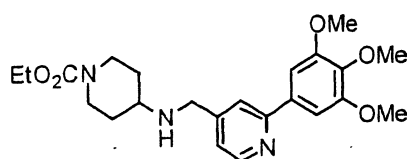
產率：2.55克(46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.66-1.74 (m, 2H), 1.82 (d, 2H, $J=10.7$ Hz), 2.04 (t, 2H, $J=11.0$ Hz), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.98 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 3.55 (s, 2H),

3.66 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.3 Hz)。

製備實例 75

合成 1-(乙氧羰基)-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



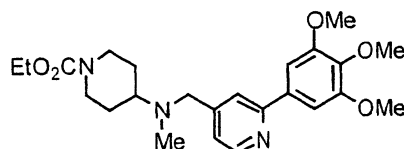
4-胺基-1-(乙氧羰基)六氫吡啶(341毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(300毫克)以如實例2之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：438毫克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H, J=7.1 Hz), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.60 (br, 1H), 1.90 (d, 2H, J=10.9 Hz), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.87 (t, 2H, J=11.5 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (br, 2H), 3.96 (s, 6H), 4.09 (br, 2H), 4.12 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=3.5 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

製備實例 76

合成 1-(乙氧羰基)-4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



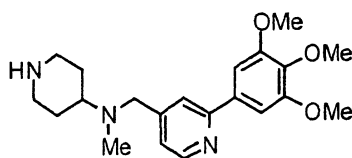
對 1-(乙氧羰基)-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基胺基]六氫吡啶(438 毫克)以如製備實例 11 之相同方式處理，可生成標題化合物為黃色糖漿。

產率：235 毫克(52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.82 (d, 2H, $J=11.9$ Hz), 2.24 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, $J=12.6$ Hz), 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.13 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.23 (br, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, 1.3 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.5$ Hz)。

製備實例 77

合成 4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基胺基]六氫吡啶：



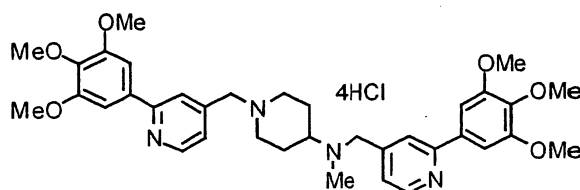
對 1-(乙氧羰基)-4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基胺基]六氫吡啶(100 毫克)於乙醇(2 毫升)之溶液中加入 4 M 氫氧化鈉(8 毫升)。混合物迴流一夜，再以氯仿萃取。有機層以水及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物接受矽膠管柱以及液體層析，以氯仿-甲醇(20:1)可生成標題化合物，為黃色糖漿。

產率：73 毫克(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.55 (m, 2H), 1.84 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 1.99 (br, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 3H), 3.16 (d, 2H, $J=12.2$ Hz), 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 37

合成 4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：

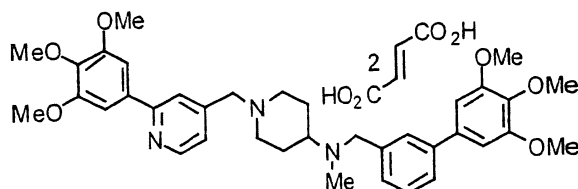


4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(73毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(58毫克)以如實例2之相同方式縮合。自由態鹼轉化成四鹽酸鹽後，可得標題化合物。

產率：126毫克(84%)。

實例 38

合成 4-[N-甲基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二延胡索酸鹽：



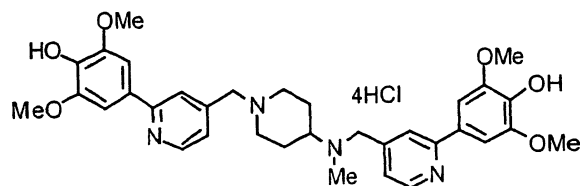
4-(甲胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(111毫克)及3-(3,4,5-三甲氧苯基)苄基氯(88毫克)以如實例2之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二延胡索酸鹽後可得到標題化合物，呈白色粉末。

產率：59毫克(46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.77 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.98 (d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.28 (s, 2H), 7.31 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 39

合成4-[N-甲基-N-[[2-(3,5-二甲氧基-4-羥苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,5-二甲氧基-4-羥苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



對4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(100毫克)於二氯甲烷(5毫升)之冰冷溶液，加入碘三甲基矽烷(173微升)。混合物在 0°C 下攪拌2小時，再於室溫下一夜。

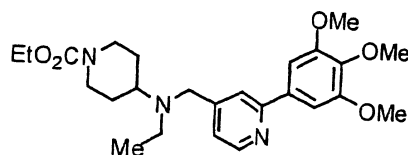
少量的水，乙酸乙酯及飽和的碳酸氫鈉水溶液加至0℃之混合物中，再分出有機層。有機層以鹽水洗，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸發。殘留物施加至製備式TLC上，利用氯仿-氯飽和之甲醇(15：1)可生成自由態鹼之標題化合物，其可以傳統方法轉化成四鹽酸鹽。

產率：50毫克(52.3%)。

¹H-NMR (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl₃) δ : 1.68-1.89 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.56 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.2 Hz)。

製備實例78

合成1-(乙氧羰基)-4-[N-乙基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



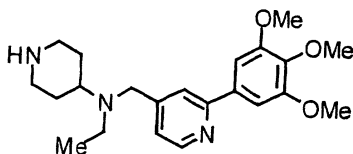
對1-(乙氧羰基)-4-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲胺基]六氫吡啶(400毫克)於乙腈(5毫升)之溶液，加入碳酸鉀(13毫克)及碘乙烷(145毫克)。混合物置於密封容器中，再於80℃下攪拌2小時。於真空下移去溶劑後，加入乙酸乙酯，以水及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。殘留物接受矽膠管柱，以氯仿-甲醇(30：1)為溶離劑。收集含產物之流份並蒸發，可生成標題化合物為黃色糖漿。

產率：242毫克(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.79 (d, 2H, $J=11.5$ Hz), 2.60 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.66-2.76 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.12 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.20 (br, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, $J=5.7$ Hz), 7.67 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 79

合成 4-[N-乙基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(乙氧羰基)-4-[N-乙基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(242毫克)以如製備實例 77 之相同方式處理，可生成標題化合物為黃色糖漿。

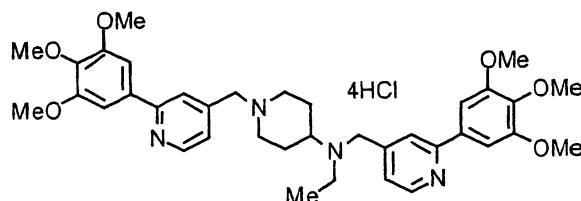
產率：150毫克(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.70 (br, 1H), 1.79 (d, 2H, $J=12.3$ Hz), 2.53-2.67 (m, 5H), 3.13 (d, 2H, $J=11.9$ Hz), 3.71 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.68 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=4.3$ Hz)。

實例 40

合成 4-[N-乙基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]

胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



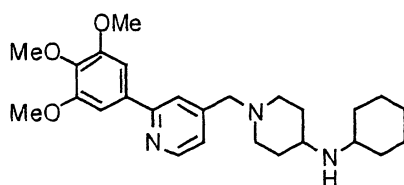
4-[N-乙基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(65毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(50毫克)以如實例2之相同方式縮合。自由態鹼轉化成四鹽酸鹽可得標題化合物。

產率：121毫克(90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.03 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.77 (d, 2H, $J=10.7$ Hz), 2.01 (t, 2H, $J=10.8$ Hz), 2.55-2.64 (m, 3H), 2.95 (d, 2H, $J=11.1$ Hz), 3.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 12H), 7.20-7.27 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例80

合成4-(環己胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



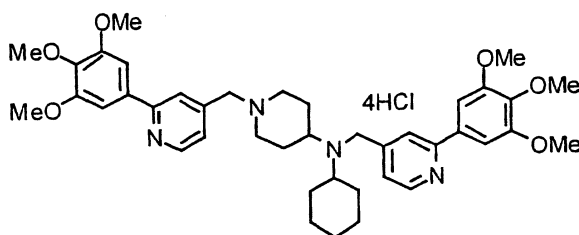
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮 (400毫克)及環己胺(134毫克)以如製備實例37之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：342毫克(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.30 (m, 6H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.53-1.80 (m, 3H), 1.87 (br, 4H), 2.07 (t, 2H, $J=10.7$ Hz), 2.59 (br, 2H), 2.86 (br, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.19 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例41

合成4-[N-環己基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



4-(環己胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(342毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(252毫克)以如製備6之相同方式反應。產物轉化成四鹽酸鹽後可得標題化合物。

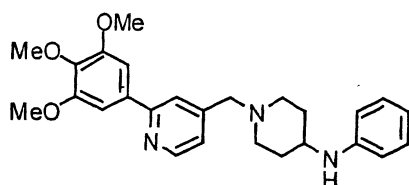
產率：55毫克(8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態測試, CDCl_3) δ : 1.00-1.39 (m,

6H), 1.58-1.88 (m, 8H), 2.07 (br, 2H), 2.61 (br, 2H), 2.96 (br, 2H), 3.57 (br, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 12H), 7.19-7.28 (m, 6H), 7.70 (br, 2H), 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 81

合成 4-苯胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



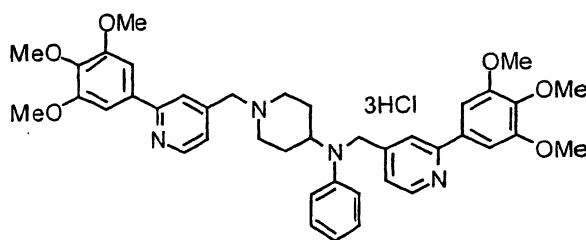
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(1.1克)及苯胺(344毫克)以如製備實例 37 之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：1.09克(81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (br, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.86 (br, 2H), 3.32 (br, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.57 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.66 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.14 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.20-7.24 (m, 5H), 7.65 (br, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 42

合成 4-[N-苯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



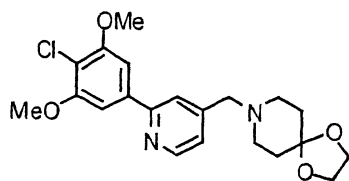
4-苯胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(1.64克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(1.64克)以和製備實例9相同方式反應。產物轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物。

產率：635毫克(20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-2.00 (m, 4H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66-6.78 (m, 3H), 7.13-7.28 (m, 8H), 7.54 (br, 2H), 8.53 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例82

合成1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-仲乙二醇縮六氫吡啶酮：



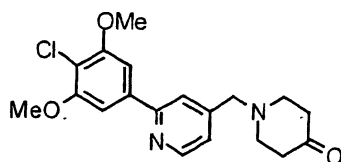
仲乙二醇縮4-六氫吡啶酮(573毫克)及2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶(1.19克)以如製備實例2之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：1.67克(理論量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (t, 4H, $J=5.6$ Hz), 2.58 (br, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 4.02 (s, 6H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 83

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮：



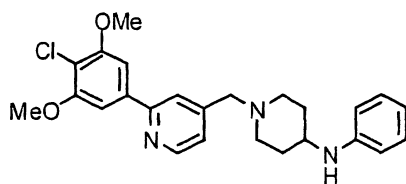
1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-仲乙醇縮六氫吡啶酮(1.67克)以如製備實例 23 之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：1.29克(89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (t, 4H, $J=5.8$ Hz), 2.81 (t, 4H, $J=5.8$ Hz), 3.71 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.26 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 7.70 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 84

合成 4-苯胺基-1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫

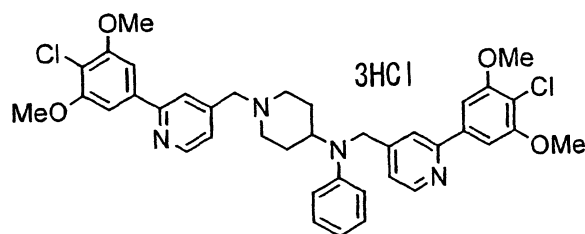
吡啶酮(600毫克)及苯胺(0.18毫升)以如製備實例37之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：465毫克(63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.69 (m, 2H), 2.08 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.23 (t, 2H, $J=9.3$ Hz), 2.87 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.34 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 6.60 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.69 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=5.2$ Hz)。

實例 43

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[N-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-苯胺基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-苯胺基-1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(230毫克)及2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶(157毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後，可得標題化合物為黃色粉末。

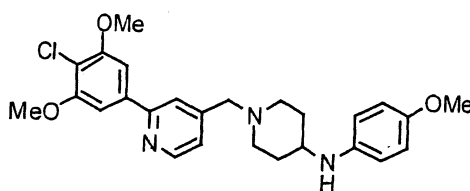
產率：104毫克(24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.85 (m, 4H), 2.20 (t, 2H, $J=2.3$ Hz), 3.00 (d, 2H, $J=1.3$ Hz), 3.59 (s,

2H), 3.96 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65-6.78 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.18-7.28 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.57 (d, 1H, J=4.8 Hz)。

製備實例 85

合成 4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



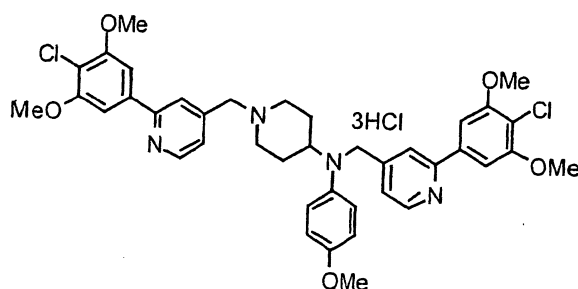
1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(690毫克)及對位-甲氧苯胺(283毫克)以如製備實例 37之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：646毫克(72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.55 (m, 2H), 2.05 (d, 2H, J=11.7 Hz), 2.20 (t, 2H, J=11.2 Hz), 2.87 (d, 2H, J=11.7 Hz), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (s, 6H), 6.58 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.77 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

實例 44

合成 1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[N-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



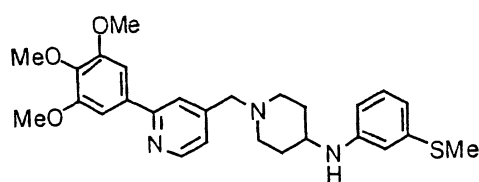
4-(對位-甲氧苯胺基)-1-[[2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(271毫克)及2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4-氯甲基吡啶(173毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物，呈黃色粉末。

產率：324毫克(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.65-1.90 (m, 4H), 2.16 (t, 2H, $J=10.4$ Hz), 2.97 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.16 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)。

製備實例86

合成4-(3-甲硫苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



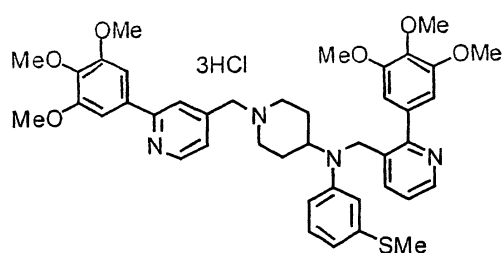
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮 (1.40克)及3-甲基硫苯胺(655毫克)以如製備實例37之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：1.01克(54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.60 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.23 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.88 (br, 2H), 3.30 (br, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.35 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.47 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.05 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.68 (br, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 45

合成 4-[N-(3-甲硫苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



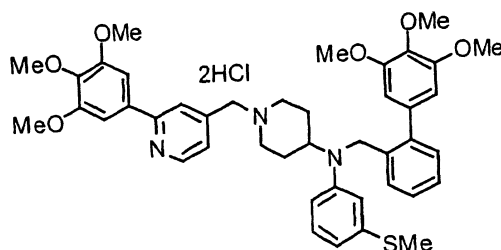
4-(3-甲硫基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9所述之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽，可得標題化合物呈黃色粉末。

產率：45毫克(18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.58-1.71 (s, 2H), 1.79 (d, 2H, $J=10.7$ Hz), 2.16 (t, 2H, $J=11.2$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.96 (d, 2H, $J=11.2$ Hz), 3.56 (s, 3H), 3.68-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 3.96 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 6.45 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.74 (s, 2H), 7.11 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)。

實例 46

合成 4-[N-(3-甲硫苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



4-(3-甲硫基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例 9 之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物呈黃色粉末。

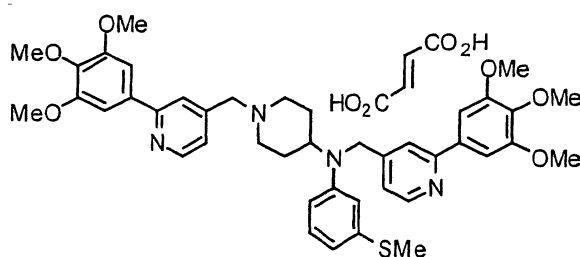
產率：51毫克(23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.56-1.73 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.91-

2.98 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.53-6.62 (m, 5H), 7.09 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.18-7.40 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.7 Hz)。

實例 47

合成 4-[N-(3-甲硫苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶延胡索酸鹽：



4-(3-甲硫基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成延胡索酸鹽後可得標題化合物呈白色粉末。

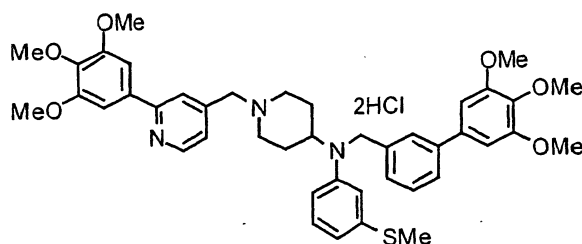
產率：14毫克(5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.76-1.86 (m, 5H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.97-3.00 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d,

1H, J=5.1 Hz)。

實例 48

合成 4-[N-(3-甲硫苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



4-(3-甲基硫苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物，呈黃色粉末。

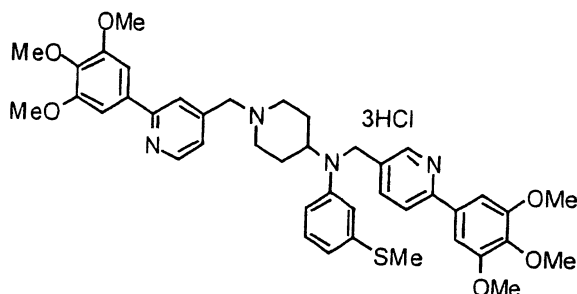
產率：60毫克(24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.65-1.91 (m, 4H), 2.18 (t, 2H, J=10.5 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.97 (d, 2H, J=10.9 Hz), 3.58 (s, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.52 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.10 (t, 2H, J=8.0 Hz), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=7.8 Hz)。

實例 49

合成 4-[N-(3-甲硫基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶

-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



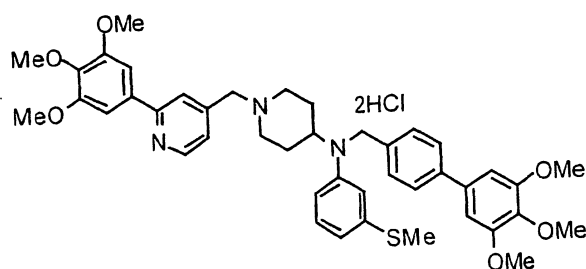
4-(3-甲硫基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後，可得標題化合物，呈黃色粉末。

產率：22毫克(9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.50-2.05 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.05 (br, 2H), 3.50-3.70 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.62 (br, 2H), 7.09 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.18-7.30 (m, 6H), 7.58 (s, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.60 (br, 1H)。

實例 50

合成4-[N-(3-甲基硫苯基)-N-[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



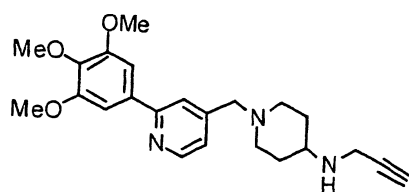
4-(3-甲硫基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物，呈黃色粉末。

產率：57毫克(22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.58-1.83 (m, 4H), 2.20 (t, 2H, $J=11.3$ Hz), 2.39 (s, 3H), 2.98 (d, 2H, $J=11.1$ Hz), 3.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz), 6.60 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.64 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.10 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.61 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例87

合成4-炔丙胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶

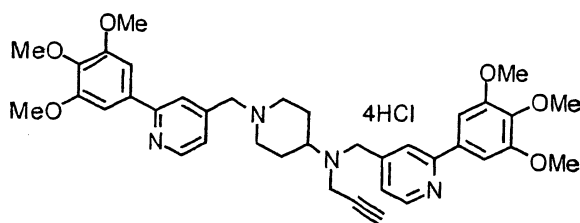
酮(400毫克)及丙炔胺(80毫克)以如製備實例25之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：227毫克(63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.51 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.74 (br, 1H), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.19 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 51

合成 4-[N-丙炔基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶四鹽酸鹽：



4-丙炔胺基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(227毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(226毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成四鹽酸鹽後可得標題化合物，呈黃色粉末。

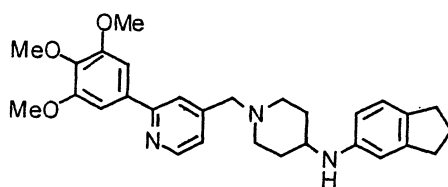
產率：128毫克(23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.48-2.40 (m, 7H), 2.72 (br, 1H), 3.02 (br, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.64 (br, 2H),

3.84 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 7.22-7.29 (m, 6H), 7.66 (br, 2H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 88

合成 4-(5-氫茛基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



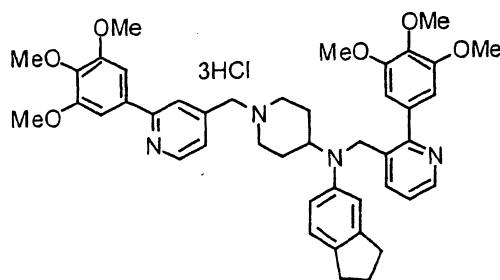
1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(1.40克)及 5-胺基氫茛(680毫克)以如製備實例 37 之相同方式反應，可生成標題化合物。

產率：1.22 克(59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.57 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 5H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 6H), 3.30 (br, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.41 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.52 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 52

合成 4-[N-(氫茛-5-基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：

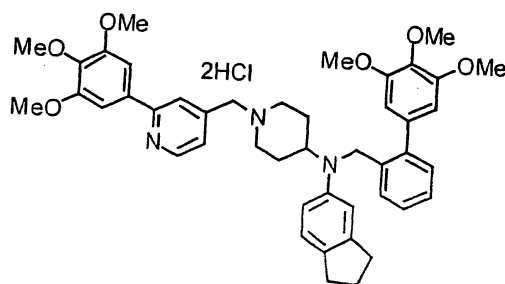


4-(5-氫茛胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(142毫克)及3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物，呈黃色粉末。
產率：90毫克(41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.54-1.67 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.09-2.98 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.49 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.4 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz), 8.52 (dd, 1H, $J=4.7$ Hz, 1.8 Hz), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 53

合成4-[N-(氫茛-5-基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



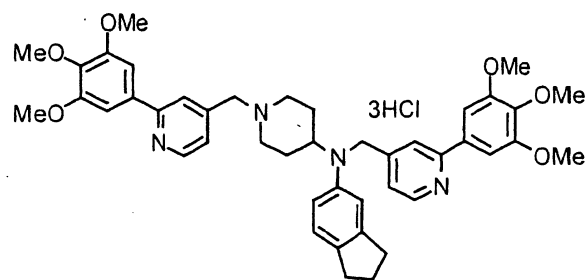
4-(5-氫茛胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(142毫克)及2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後，可得黃色粉末之標題化合物。

產率：115毫克(47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.56-1.66 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 4H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (br, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.56 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例54

合成4-[N-(氫茛-5-基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



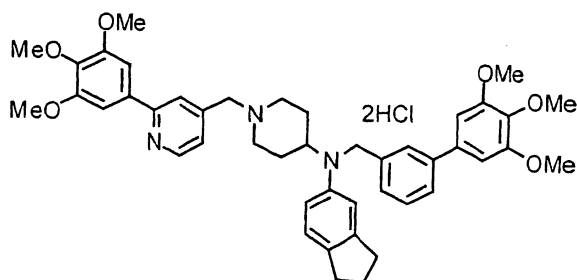
4-(5-氫茚基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(142毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得白色粉末的標題化合物。

產率：23毫克(9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-1.95 (m, 4H), 2.00 (五峰, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.20 (br, 2H), 2.75-2.81 (m, 4H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.62 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.16 (s, 2H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.57 (br, 2H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 55

合成4-[N-(氫茚-5-基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



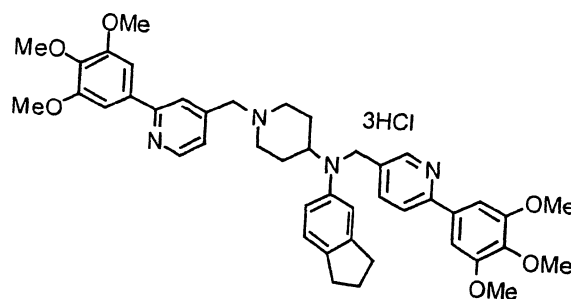
4-(5-氫茚基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(60毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物，為黃色粉末。

產率：18毫克(19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.60-1.95 (m, 4H), 2.00 (五峰, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.20 (br, 2H), 2.75-2.81 (m, 4H), 2.95 (br, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.85 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.66 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.19-7.42 (m, 6H), 7.60 (br, 1H), 8.59 (br, 1H)。

實例56

合成4-[N-(氫茚-5-基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-(5-氫茚基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉

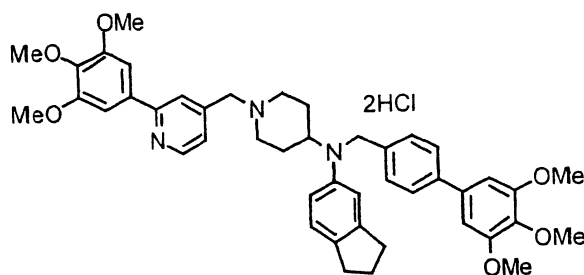
化成三鹽酸鹽後可得標題化合物為黃色粉末。

產率：138毫克(63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.71-1.91 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.2 Hz), 8.58-8.62 (m, 2H)。

實例 57

合成 4-[N-(氫茛-5-基)-N-[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



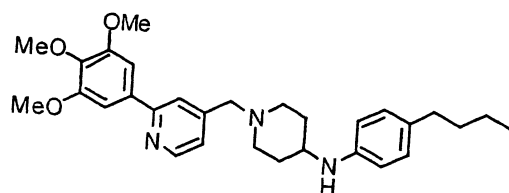
4-(5-氫茛基胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(143毫克)及4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後，可得標題化合物為黃色粉末。

產率：95毫克(39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.74-1.90 (m, 4H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.55 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.67 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.23 (s, 2H), 7.35 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.61 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例 89

合成 4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶：



1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-六氫吡啶酮(1.24克)及 4-丁基苯胺(149毫克)以如製備實例 37 之相同方式反應，可生成標題化合物。

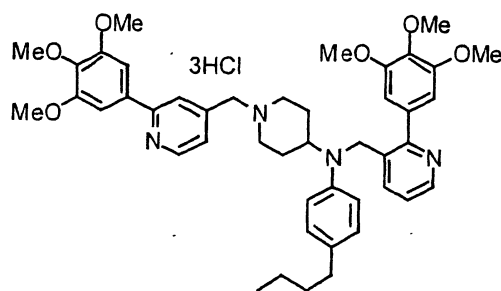
產率：1.23 克(72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.92-2.25 (m, 4H), 2.40 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.77 (br, 2H), 3.21 (br, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 6.45 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.18 (s, 2H), 7.58 (s, 1H),

8.52 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

實例 58

合成 4-[N-(4-丁基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



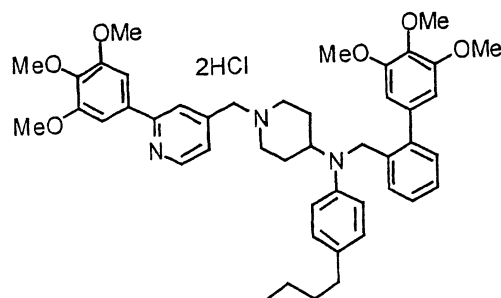
4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(147毫克)及 3-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例 9 之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物，為黃色粉末。

產率：58毫克(27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75 (br, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.95 (br, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.70 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.74 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.52 (br, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz)。

實例 59

合成 4-[N-(4-丁基苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(147毫克)及 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例 9 之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物，為黃色粉末。

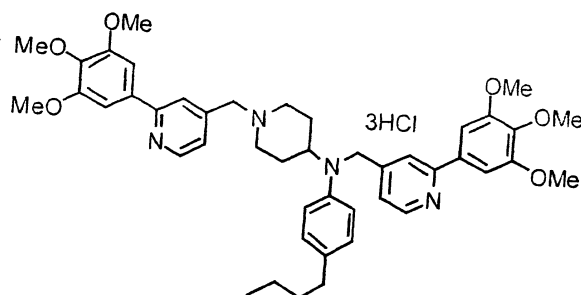
產率：59 毫克(24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 4H), 1.81 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 2.13 (t, 2H, $J=11.2$ Hz), 2.48 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.93 (d, 2H, $J=11.2$ Hz), 3.55 (s, 2H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.21 (s, 2H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.41 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 60

合成 4-[N-(丁基苯基)-N-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]

六氫吡啶三鹽酸鹽：



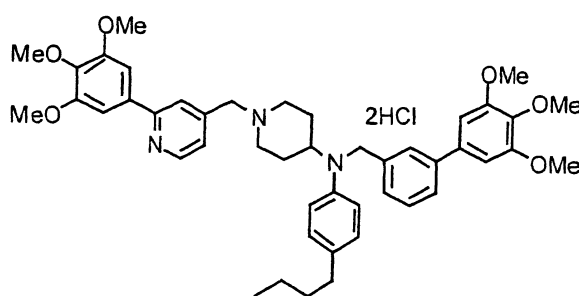
4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(196毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(129毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物，為白色粉末。

產率：20毫克(6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.88 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.62-2.02 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.46 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.05 (br, 2H), 3.60 (br, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.13 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 4H), 7.55 (br, 2H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.60 (br, 1H)。

實例61

合成4-[N-(4-丁基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



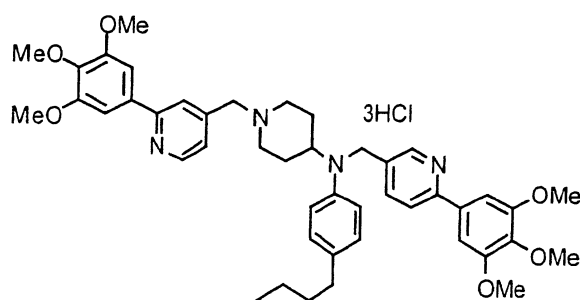
4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(147毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後，可得標題化合物為黃色粉末。

產率：102毫克(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 4H), 2.19 (br, 2H), 2.48 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.97 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.86 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.72 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

實例 62

合成4-[N-(4-丁基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



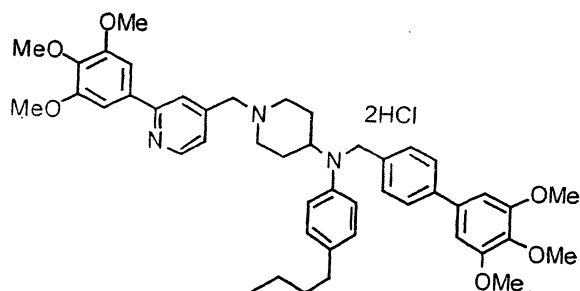
4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(147毫克)及5-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後可得標題化合物為黃色粉末。

產率：65毫克(21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.17 (br, 2H), 2.49 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.96 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 8.59 (br, 1H), 8.60 (br, 1H)。

實例 63

合成4-[N-(4-丁基苯基)-N-[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



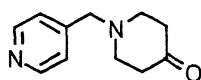
4-(4-丁基苯胺基)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶(147毫克)及4-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(114毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成二鹽酸鹽後可得標題化合物為黃色粉末。

產率：82毫克(33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 2.18 (br, 2H), 2.48 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.98 (d, 2H, $J=10.7$ Hz), 3.57 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.75 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.22 (s, 2H), 7.33 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.61 (s, 1H), 8.59 (t, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例90

合成1-(4-皮考基)-4-六氫吡啶酮：



4-六氫吡啶酮鹽酸鹽一水合物(922毫克)及4-皮考基氯鹽

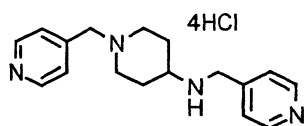
酸鹽(820毫克)以如實例9之相同方式反應,可生成標題化合物。

產率: 870毫克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (t, 4H, $J=5.9$ Hz), 2.74 (t, 4H, $J=6.2$ Hz), 3.61 (s, 2H), 7.29 (d, 2H, $J=6.2$ Hz), 8.55 (dd, 2H, $J=6.2$ Hz, 1.1 Hz)。

製備實例91

合成1-(4-皮考基)-4-(4-皮考基胺基)六氫吡啶四鹽酸鹽:



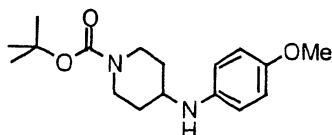
1-(4-皮考基)-4-六氫吡啶酮(870毫克)及4-皮考基胺(497毫克)以如製備實例37之相同方式偶合。自由態鹼轉化成四鹽酸鹽後可得標題化合物,呈淺棕色粉末。

產率: 363毫克(19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.37-1.51 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.04 (dt, 2H, $J=11.6$ Hz, 2.7 Hz), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 8.50-8.53 (m, 4H).

製備實例92

合成4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶:



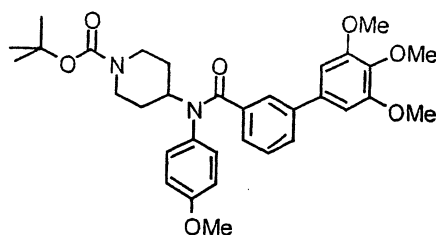
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(116克)及對位-甲氧苯胺(68.3克)以如製備實例37之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：125克(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.35 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.74 (s, 9H), 3.94-4.12 (m, 2H), 6.58 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J=9.0$ Hz)。

製備實例 93

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醯胺基]六氫吡啶：

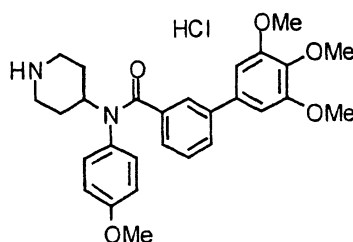


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯甲酸(577毫克)以如實例1之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：416毫克(36%)。

製備實例 94

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醯胺基]六氫吡啶]鹽酸鹽：

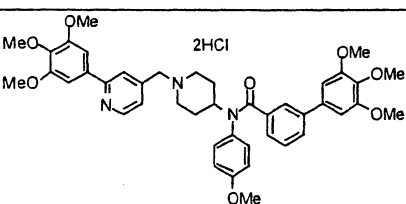
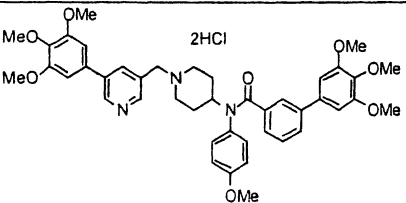


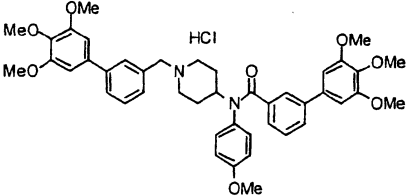
對 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醯胺基]六氫吡啶(416毫克)於乙酸乙酯(5毫升)之溶液，加入 4 M 氯化氫於乙酸乙酯(5毫升)。混合物在室溫下攪拌 4 小時，生成之沉澱物收集，再於漏斗上以乙酸乙酯洗滌，可生成標題化合物。

產率：315 毫克(85%)。

實例 64 至 66

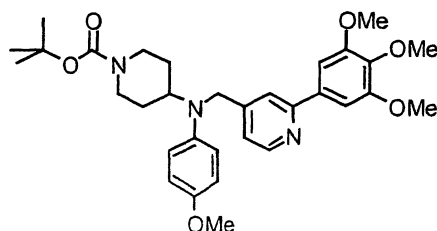
這些化合物之製備係以 4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄醯胺基]]六氫吡啶鹽酸鹽與由製備實例 3, 42 及 48 中所得之氯化物衍生物縮合而成。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。這些自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

實例：	結構	產率	NMR 數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
64		68%	1.53-1.55 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, J=12.0 Hz), 2.23 (t, 2H, J=12.0 Hz), 2.91 (d, 2H, J=11.0 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.78 (br, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.94 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.45 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=4.9 Hz).
65		52%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.97 (d, 2H, J=10.3 Hz), 3.43-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.72-6.79 (m, 6H), 7.64 (s, 1H).

			7.78 (br, 1H), 8.46 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.59 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.2 Hz).
66		75%	1.42-1.58 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.79 (br, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.74 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 5H).

製備實例 95

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



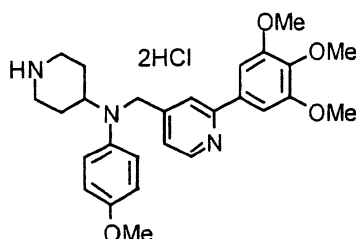
4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(2.21克)及 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(2.12克)以實例 9 之相同方式縮合可生成標題化合物。
產率：3.76克(93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.76 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.8 Hz), 7.14-7.19

(m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 96

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

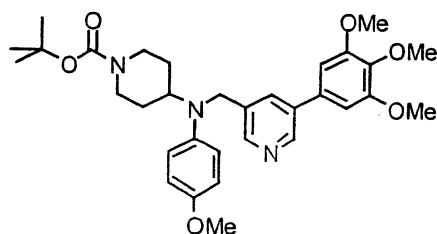


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(3.76克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：3.77克(理論產率)。

製備實例 97

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



4-(對位-甲氧基苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及 5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如製備實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形的標題化

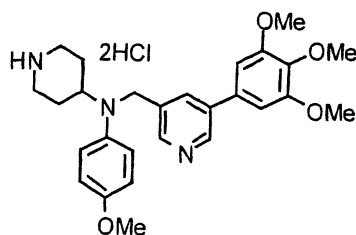
合物。

產率：159毫克(14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.76-6.84 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。

製備實例 98

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

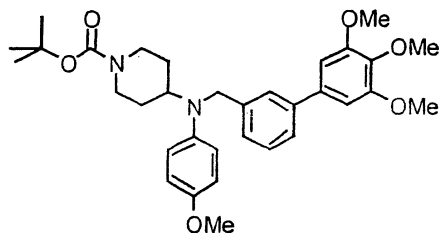


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(159毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：142毫克(94%)。

製備實例 99

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



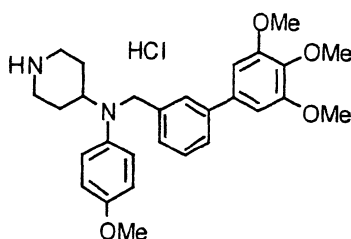
4-(對位-甲氧基胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.12克(90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.69 (tt, 1H, $J=11.5$ Hz, 3.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.78 (s, 4H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.42 (s, 1H)。

製備實例100

合成4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：



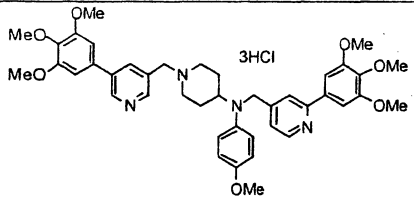
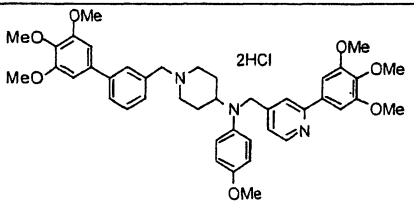
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.12克)以如製備實例94

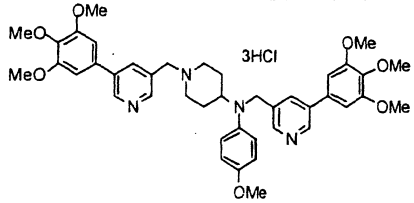
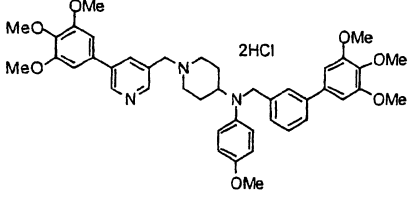
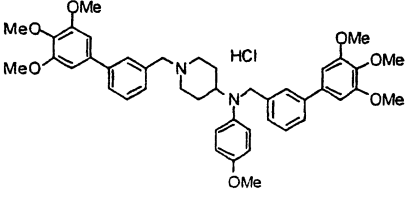
之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：980毫克(99%)。

實例 67 至 71

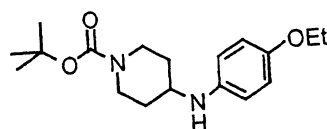
這些化合物由製備實例 96，98 及 100 所得之胺與由製備實例 42 及 48 所得之氯化物衍生物，經由縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
67		62%	1.60-1.92 (m, 4H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.70-6.81 (m, 6H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
68		54%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 6H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.24-7.50 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz).

69		52%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.97 (d, 2H, J=10.3 Hz), 3.43-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.72-6.79 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.46 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.59 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.2 Hz).
70		69%	1.55-1.97 (m, 4H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.73-6.82 (m, 6H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.79 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.71 (br, 1H).
71		75%	1.69-1.89 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.71-6.79 (m, 6H), 7.23-7.47 (m, 8H).

製備實例 101

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-(乙氧基苯胺基)六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及對位-胺基苯乙醚(3.28克)以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成棕色粉末之標題化合物。

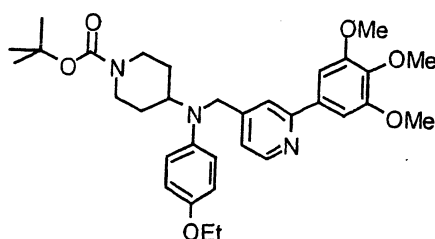
產率：7.00 克(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.31 (m, 2H), 1.37 (t, 3H,

J=7.0 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.96 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.99-4.10 (m, 2H), 6.57 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.0 Hz)。

製備實例102

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



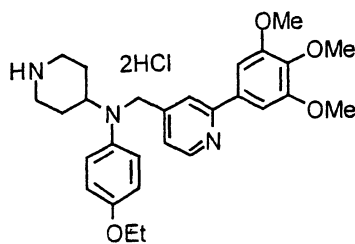
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)胺基]六氫吡啶 (641毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.08克(94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, J=7.9 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.12-4.29 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.75 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz)。

製備實例103

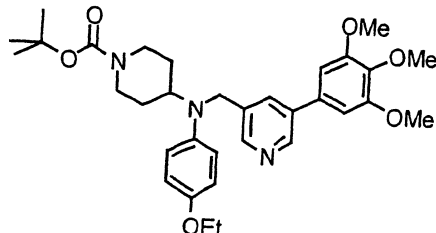
合成4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(1.08克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：1.01克(98%)。

製備實例104

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-乙氧苯基)胺基]六氫吡啶(641毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

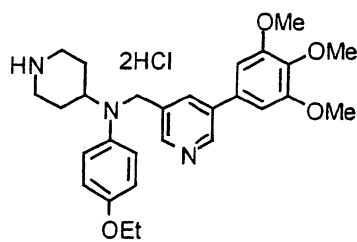
產率：452毫克(39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.77

(d, 2H, J=9.2 Hz), 6.81 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J=2.1 Hz)。

製備實例 105

合成 4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

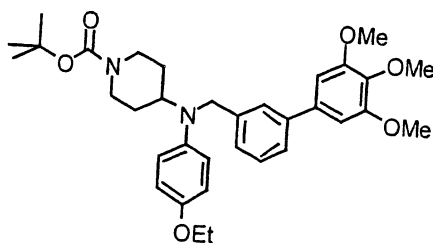


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(452毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：380 毫克(88%)。

製備實例 106

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)胺基]六氫吡啶(641毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

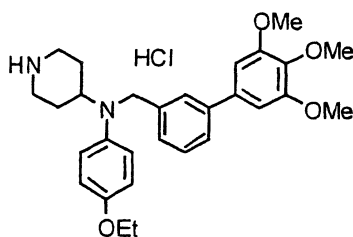
物。

產率：1.06克(92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.76 (s, 4H), 7.26 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.42 (s, 1H)。

製備實例 107

合成 4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

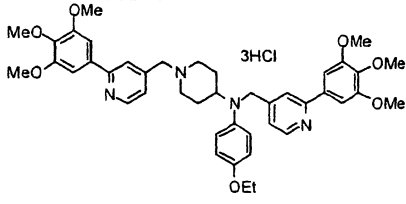
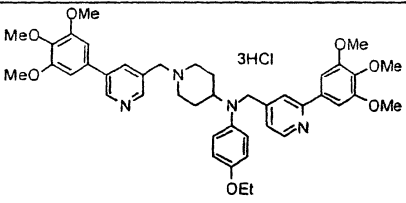
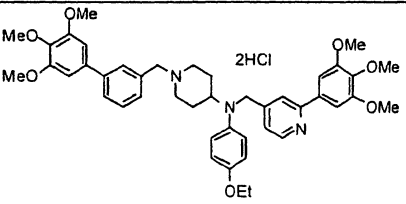


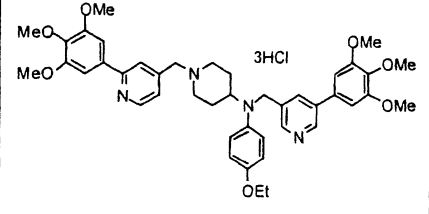
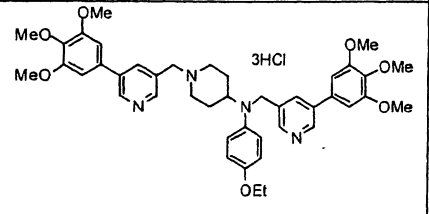
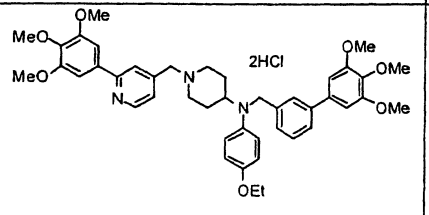
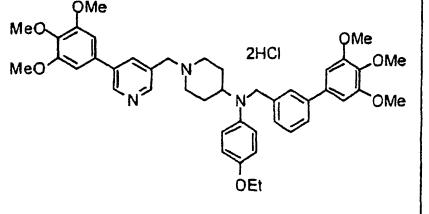
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-乙氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.06克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末的標題化合物。

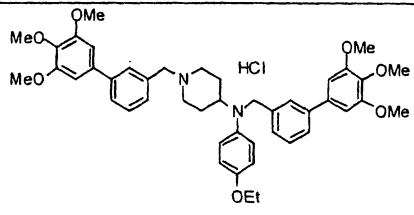
產率：913毫克(97%)。

實例 72-79

這些化合物由製備實例 103，105及107所得之胺，與由製備實例 3，42及48所得之氯化物衍生物行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下文。

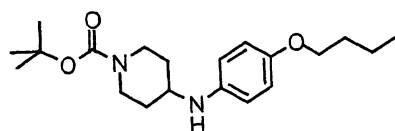
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
72		49%	1.36 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.68-1.94 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.20 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.0 Hz), 7.23 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61(br, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
73		63%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.56-1.74 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 6H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.69 (s, 1H).
74		65%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.58-1.78 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.67-6.80 (m, 6H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz).

75		42%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.74-2.34 (m, 6H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.47-3.73 (m, 3H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.97 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.74-6.82 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.57-8.65 (m, 2H).
76		43%	1.36 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.63-1.96 (m, 4H), 2.00-2.26 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.44-3.66 (m, 3H), 3.86-3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.72-6.80 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (s, 1H).
77		82%	1.35 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
78		61%	1.35 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.58-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.93-3.20 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 6H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.8 Hz).

79		73%	1.35 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 9H), 7.23-7.47 (m, 7H).
----	---	-----	---

製備實例 108

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-(4-丁氧苯胺基)六氫吡啶：



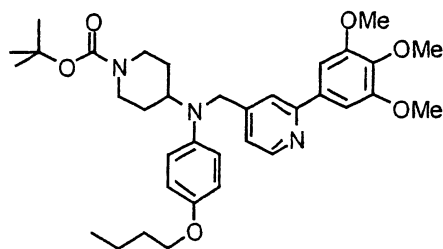
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及 4-丁氧基苯胺(3.95克)以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成棕色粉末之標題化合物。

產率：6.91 克(83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.88 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.96-4.12 (m, 2H), 6.57 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.77 (d, 2H, J=8.8 Hz)。

製備實例 109

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



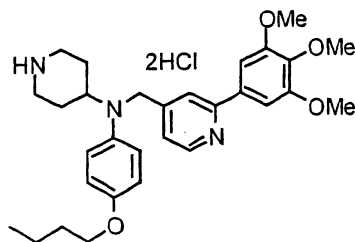
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-丁氧苯基)胺基]六氫吡啶(696毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：980毫克(81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 5H), 3.94 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例110

合成4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

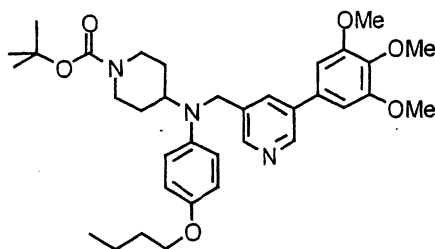


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲

氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(980毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：926毫克(99%)。

製備實例111

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



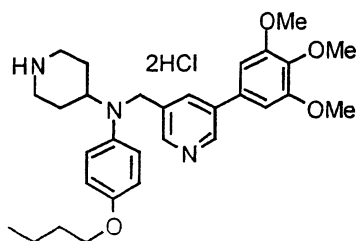
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-丁氧苯基)胺基]六氫吡啶(697毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：485毫克(40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.40-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.87 (q, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.06-4.23 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.77 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例112

合成 4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

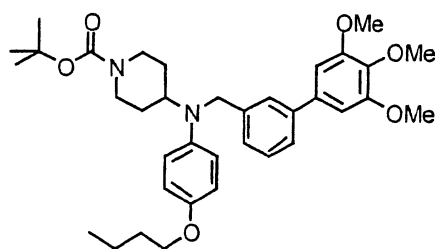


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(485毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：456 毫克 (98%)。

製備實例 113

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-丁氧苯基)胺基]六氫吡啶(697 毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586 毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

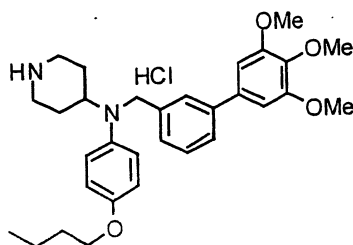
產率：1.17 克 (97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.40-

1.61 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.87 (q, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.09-4.28 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 4H), 7.26 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.42 (s, 1H)。

製備實例 114

合成 4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

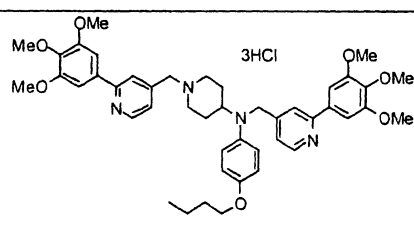
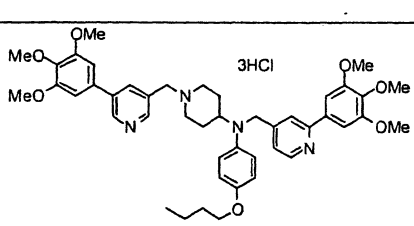
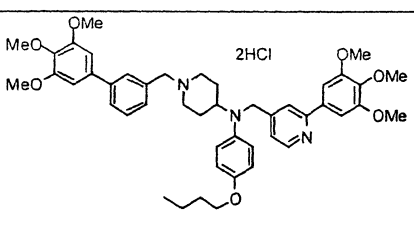
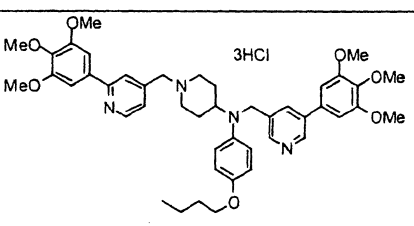


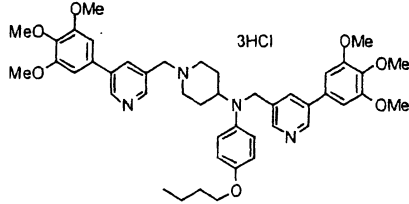
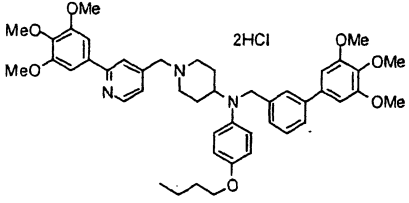
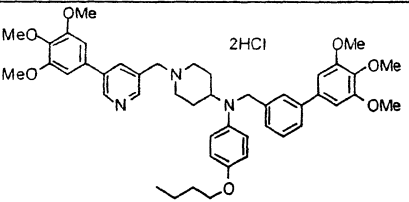
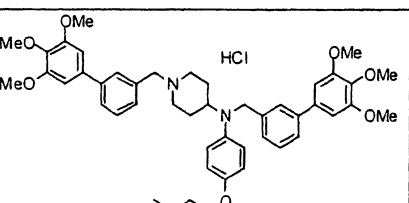
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-丁氧苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.17克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：1.02克(98%)。

實例 80 至 87

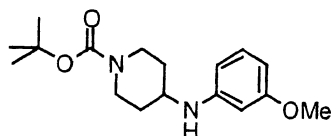
這些化合物以製備實例 110，112 及 114 所得之胺與由製備實例 3，42 及 48 所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
80		63	0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
81		44%	0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 6H), 7.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.69 (s, 1H).
82		53%	0.95 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 3.05-3.06 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.84-3.96 (m, 20H), 4.44 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.74-6.80 (m, 4H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz).
83		42%	0.95 (t, 3H, 7.4Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 6H), 2.03-2.30 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.74-6.81 (m, 4H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.67(br, 2H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.6 Hz).

84		36%	0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 3.44-3.67 (m, 3H), 3.82-3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.72-6.80 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.76(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.70 (s, 1H).
85		72%	0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 4H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.5 Hz), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
86		24%	0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.69 (s, 1H).
87		78%	0.94 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 9H), 7.23-7.48 (m, 7H).

製備實例 115

合成 4-(間位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：



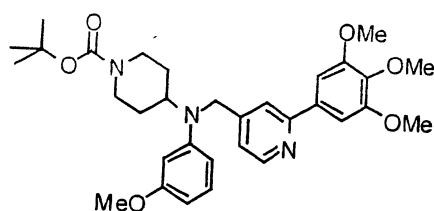
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(4.78克)及間位-甲氧苯胺(2.96克)以如製備實例 37 之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：4.83 克 (66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.89 (dt, 2H, $J=13.5$ Hz, 2.2 Hz), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96-4.07 (m, 2H), 6.14 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.18-6.29 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, $J=8.1$ Hz)。

製備實例 116

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



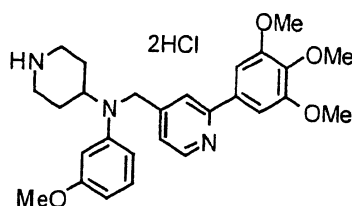
4-(間位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：789毫克(70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.28 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, 2.2 Hz), 6.31-6.37 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例117

合成4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

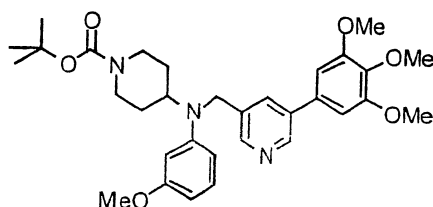


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(789毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：710毫克(95%)。

製備實例118

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



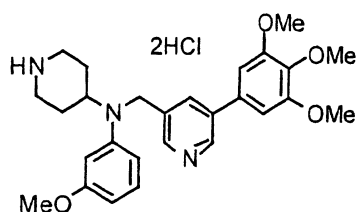
4-(間位-甲氧基胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：396毫克(35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.14-4.29 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.38 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.68 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz, 8.8 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例119

合成4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

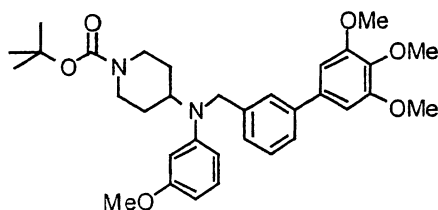


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(396毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：348毫克(92%)。

製備實例 120

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：

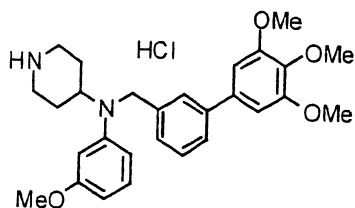


4-(間位-甲氧基苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如製備實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。產率：1.01 克(90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.27-6.34 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.4 Hz), 6.72 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 8.2 Hz), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H)。

製備實例 121

合成 4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：



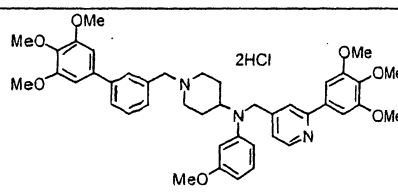
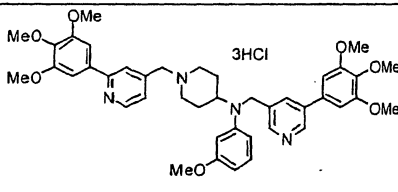
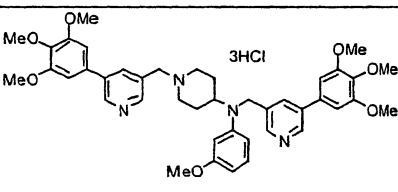
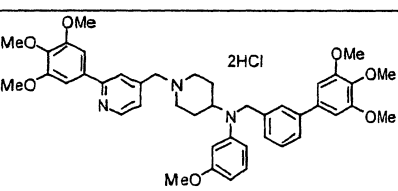
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.01克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

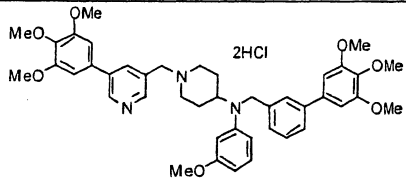
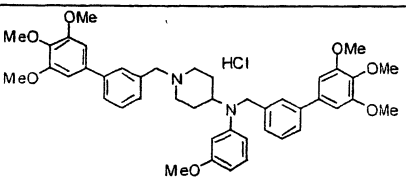
產率：820毫克(92%)。

實例 88-95

這些化合物之獲得由製備實例117, 119及121之胺與由製備實例3, 42及48所得之氯化物衍生物, 行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

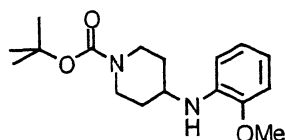
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃)δ
88		63%	1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.26-6.35 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 8.3 Hz), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
89		72%	1.67-1.90 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 2.4 Hz), 6.29-6.34 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz),

			8.69 (d, 1H, J=2.0 Hz).
90		60%	1.68-1.90 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.25-6.35 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.78-7.17 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
91		50%	1.80-1.93 (m, 4H), 2.13-2.32 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.69-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.29-6.34 (m, 2H), 6.37 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 8.1 Hz), 6.67 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 8.6 Hz), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.58-7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.7 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
92		35%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.25-6.38 (m, 2H), 6.36 (d, 1H, J=8.4 Hz, 8.4 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J=1.9 Hz).
93		86%	1.73-1.93 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.31 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 2.2 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.2 Hz), 6.71 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42

			(s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
94		56%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.92-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.31 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.8 Hz).
95		77%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.26 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 2.2 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 8.3 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.27-7.47 (m, 7H).

製備實例 122

合成 4-(鄰位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(4.78克)及鄰位-甲氧苯胺(2.96克)以如製備實例 37 之相同方式縮合，可生成標題化

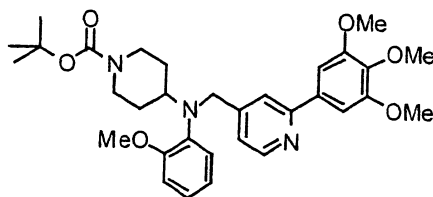
合物。

產率：2.61克(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31-1.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.00-4.21 (m, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 6.76-6.89 (m, 2H)。

製備實例123

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



4-(鄰位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

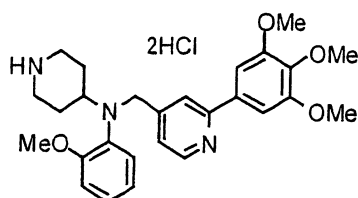
產率：763毫克(68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.29 (tt, 1H, $J=7.6$ Hz, 3.7 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.80 (ddd, 1H, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1.2 Hz), 6.87 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, 1.0 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,

$J=4.9\text{ Hz}$)。

製備實例 124

合成 4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

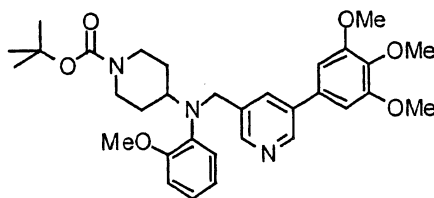


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(763毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：701 毫克(97%)。

製備實例 125

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



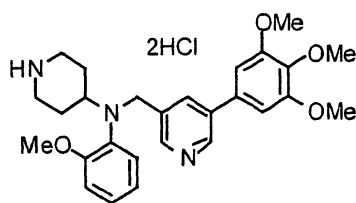
4-(鄰位-甲氧基苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及 5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：353毫克(31%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.79 (ddd, 1H, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1.2 Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, 1.2 Hz), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H, $J=1.3$ Hz, 1.3 Hz), 8.49 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例 126

合成 4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

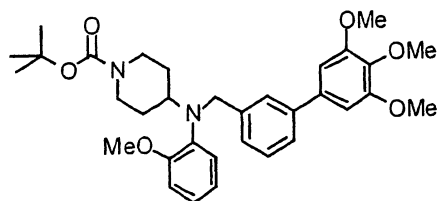


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(353毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：312毫克(93%)。

製備實例 127

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



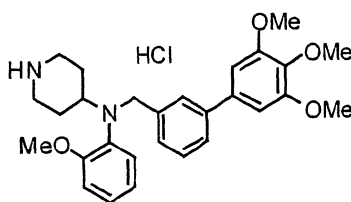
4-(鄰位-甲氧基苯基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(613毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.12克(100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 9H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 2H); 3.31 (tt, 1H, $J=11.1$ Hz, 3.3 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.78 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 1H)。

製備實例128

合成4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

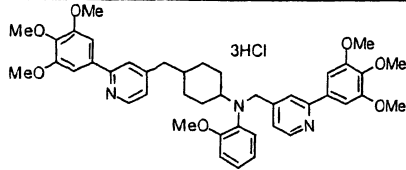
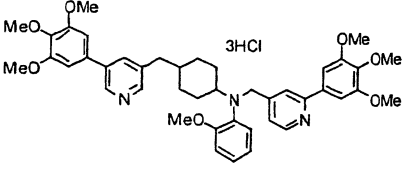
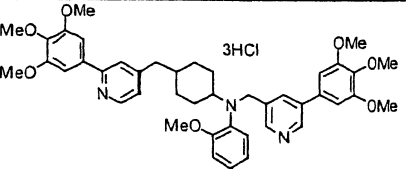


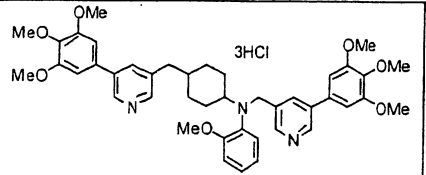
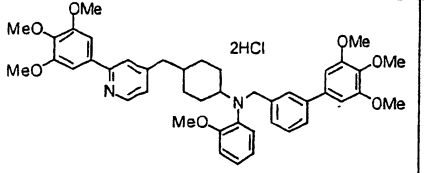
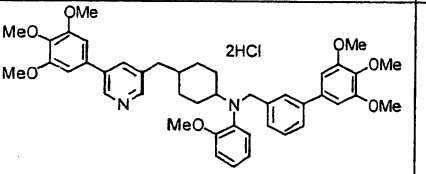
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2-甲氧基苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.12克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：987毫克(99%)。

實例96至101

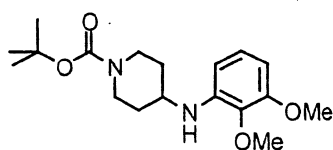
這些化合物由製備實例124，126及128所得之胺，與於製備實例3及48中所得之氯化物衍生物行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
96		73%	1.62-1.74 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (ddd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.2 Hz), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.2 Hz).
97		55%	1.60-1.73 (m, 4H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.79 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 6.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=4.7 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.68 (d, 1H, J=2.0 Hz).
98		29%	1.64-1.82 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.75-6.88 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=4.3 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.58-7.73 (m, 2H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).

99		30%	1.62-1.75 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.70-6.86 (m, 4H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.49 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.69 (s, 1H).
100		67%	1.64-1.79 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.02 (dd, 1H, J=7.8, 1.6 Hz), 7.17-7.33 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz).
101		55%	1.62-1.77 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.97 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=1.8 Hz).

製備實例 129

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-(2,3-二甲氧苯胺基)六氫吡啶：



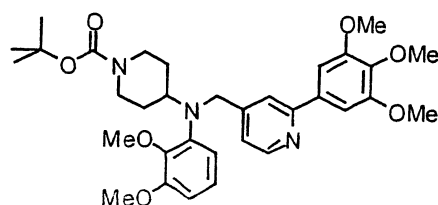
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(4.78克)及2,3-二甲氧苯胺(3.68克)以如製備實例37之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：3.18克(39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H, $J=13.5$ Hz, 2.2 Hz), 3.38 (dt, 1H, $J=13.8$ Hz, 4.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.27-6.32 (m, 2H), 6.88 (t, 1H, $J=8.4$ Hz)。

製備實例130

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2,3-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-(2,3-二甲氧苯基胺基)六氫吡啶(673毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

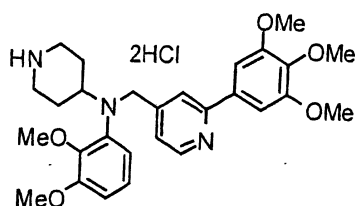
產率：613毫克(52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 2H), 3.58 (tt, 1H, $J=11.8$ Hz, 3.6 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.08-4.25 (m,

2H), 4.35 (s, 2H), 6.56-6.63 (m, 2H), 6.86 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.2 Hz), 7.62 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.1 Hz)。

製備實例 131

合成 4-[N-(2,3-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

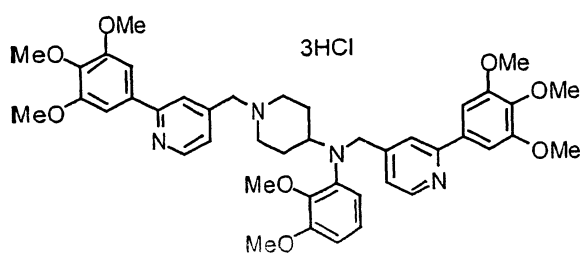


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(2,3-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(613毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：512 毫克(88%)。

實例 102

合成 4-[N-(2,3-二甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



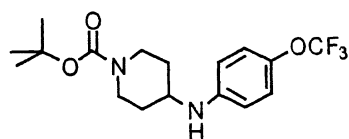
4-[N-(2,3-二甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(113毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(59毫克)以如實例9之相同方式縮合。自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後，可得呈淺黃色粉末之標題化合物。

產率：21毫克(12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.76-1.96 (m, 4H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.11-7.29 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

製備實例132

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及4-(三氟甲氧基)苯胺(4.23克)以如製備實例37之相同方式處理，可生成白色粉末之標題化合物。

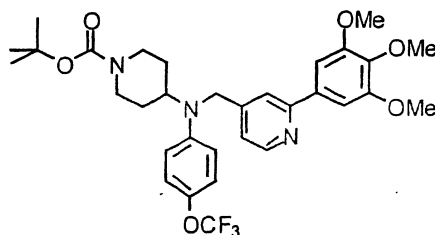
產率：5.22克(60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 9H),

1.98-2.08 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 6.58 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.8 Hz)。

製備實例 133

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



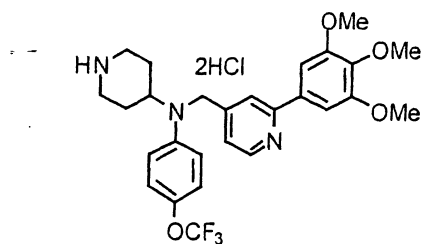
1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]六氫吡啶(721毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：543毫克(44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.12 (dd, 1H, J=5.2 Hz, 1.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=5.2 Hz)。

製備實例 134

合成 4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

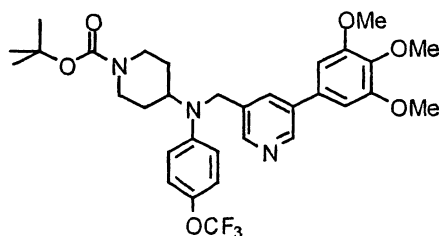


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(543毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：481毫克(93%)。

製備實例135

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]六氫吡啶(721毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

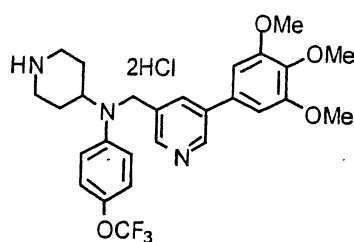
產率：201毫克(16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.67 (s,

2H), 6.72 (d, 2H, J=9.4 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.64 (t, 1H, J=2.1 Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.1 Hz)。

製備實例 136

合成 4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

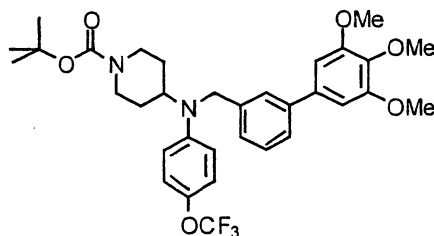


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(201毫克)，以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：185 毫克(96%)。

製備實例 137

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]六氫吡啶(721毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以

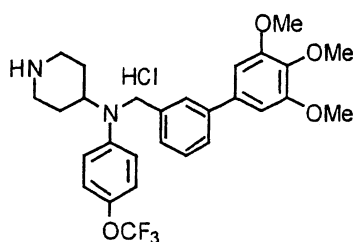
如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.06毫克(86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 6.70 (s, 2H), 7.04 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.34-7.44 (m, 3H)。

製備實例138

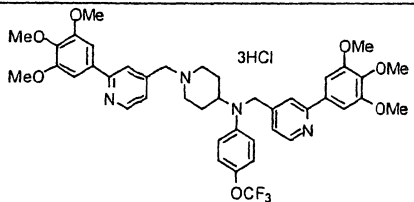
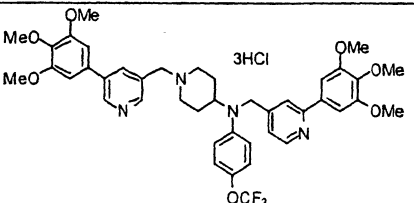
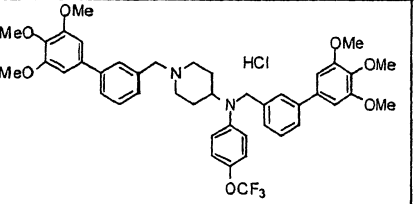
合成4-[N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

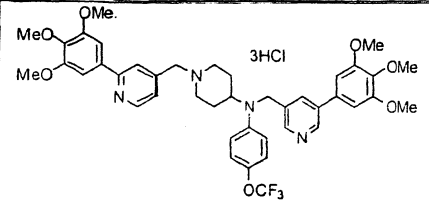
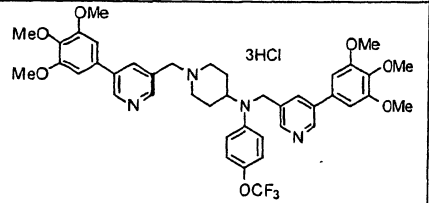
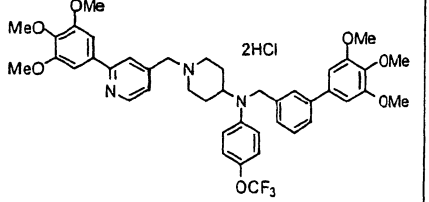
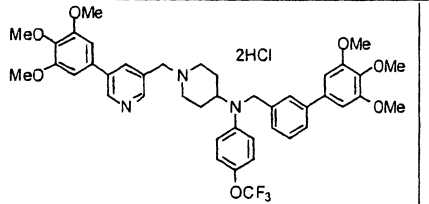
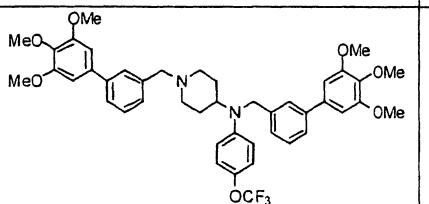


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.06克)以如製備94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：795毫克(84%)。

實例103至110

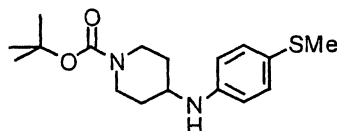
這些化合物由製備實例134，136及138與製備實例3，42及48所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃)δ
103		70%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.2 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.2 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.2 Hz).
104		48%	1.68-1.92 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.05 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.1 Hz).
105		69%	1.70-1.89 (m, 4H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.04 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).

106		41%	1.73-1.93 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.58 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.59 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.0 Hz).
107		28%	1.72-1.91 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.2 Hz).
108		78%	1.76-1.91 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65-6.72 (m, 4H), 7.03 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
109		5%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66-6.70 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.6 Hz).
110		62%	1.72-1.89 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.47 (m, 7H).

製備實例 139

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(甲硫基)苯基]胺基]六氫吡啶：



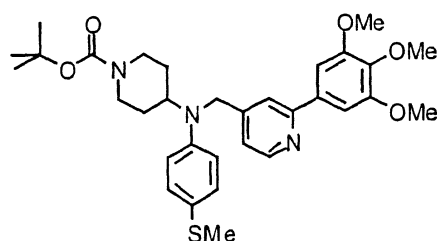
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及4-(甲硫基)苯胺(3.33克)以如製備37之相同方式處理，可生成白色粉末之標題化合物。

產率：3.80克(49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.48-3.56 (br, 1H), 3.96-4.12 (m, 2H), 6.55 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)。

製備實例 140

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(甲硫基)苯基]胺基]六氫吡啶(644毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標

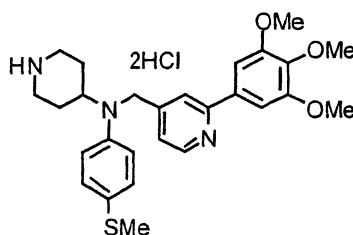
題化合物。

產率：671毫克(58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.22 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.54 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例141

合成4-[N-[4-(甲硫基)-苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

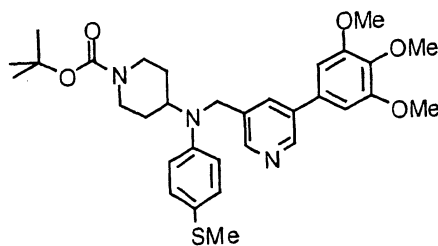


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(671毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：602毫克(94%)。

製備實例142

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



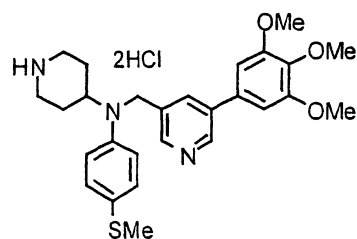
1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(甲硫基)苯基]胺基]六氫吡啶 (645毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：312毫克(27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。

製備實例143

合成4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



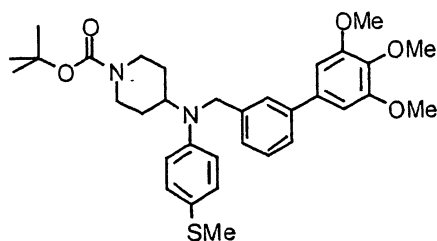
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[[3-(3,4,5-

三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(312毫克)以如製備94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：251毫克(84%)。

製備實例144

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



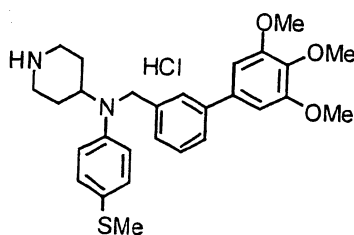
1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(甲硫基)苯基]胺基]六氫吡啶(645毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.10克(95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.68-6.73 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H)。

製備實例145

合成4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：



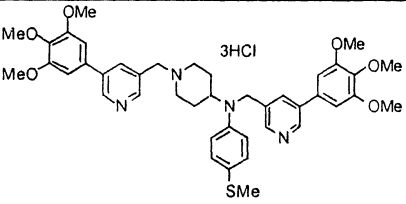
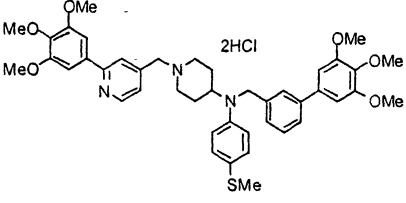
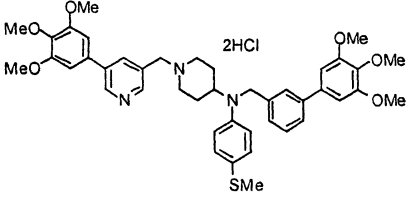
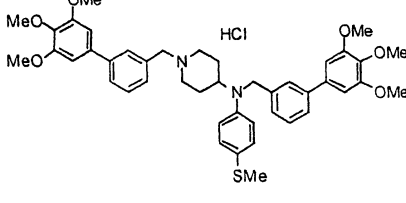
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(甲硫基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.10克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：866毫克(89%)。

實例111至118

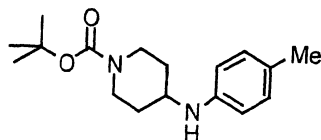
這些化合物由製備實例141，143及145所得之胺，與由製備實例3，42及48所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃)δ
111		40%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.11-7.24 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
112		53%	1.66-1.90 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.9 Hz), 6.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.4 Hz).
113		53%	1.68-1.89 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz).
114		50%	1.57-2.00 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.90-3.13 (m, 2H), 3.50-3.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.66(br, 2H), 8.48 (s, 1H),

			8.58-8.70 (m, 2H).
115		59%	1.68-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).
116		85%	1.76-1.93 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.67-6.73 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 6H), 7.34 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
117		53%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (s, 1H).
118		83%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66-6.71 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.26-7.48 (m, 7H).

製備實例 146

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-甲基苯基)胺基]六氫吡啶：



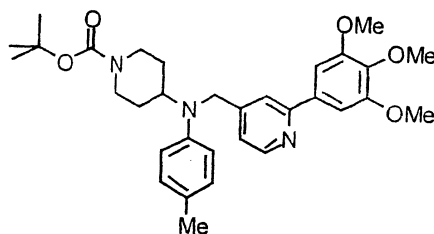
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及對位-甲苯胺(2.56克)以製備實例 37 之相同方式處理，可生成白色粉末之標題化合物。

產率：5.79 克(83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 2H), 6.53 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=8.0$ Hz)。

製備實例 147

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



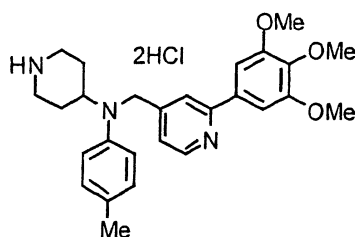
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-甲基苯基)胺基]六氫吡啶(581毫克)及 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.00克(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)。

製備實例 148

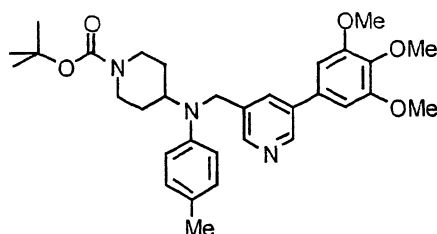
合成 4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(1.00克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：924毫克(97%)。

製備實例 149

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



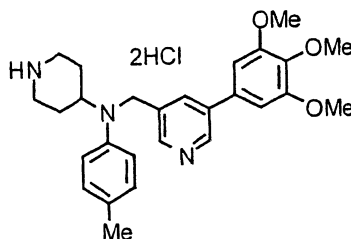
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-甲基苯基)胺基]六氫吡啶(581毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：426毫克(39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, 2.1 Hz), 8.50 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例150

合成4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

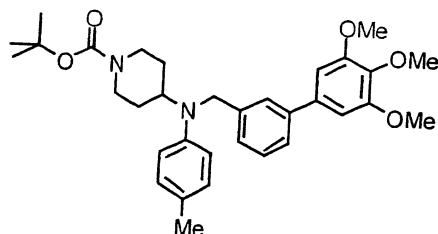


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(426毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：400毫克(99%)。

製備實例151

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苄基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基]胺基]六氫吡啶：



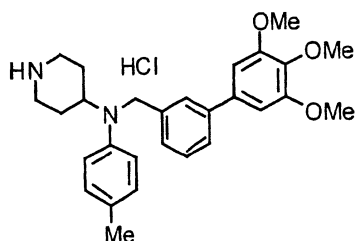
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-甲基苄基)胺基]六氫吡啶(581毫克)及 3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基氯(586毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.03 克 (94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11-4.30 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.71 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H)。

製備實例 152

合成 4-[N-(4-甲基苄基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：



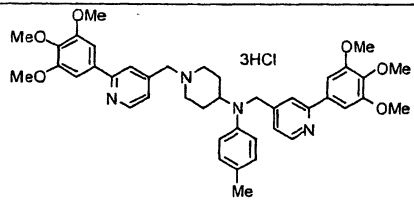
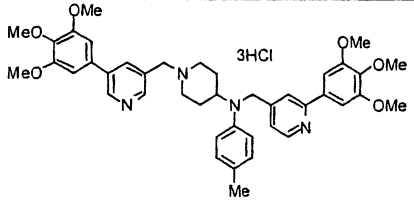
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲基苄基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.03 克)以如製備實例 94 之

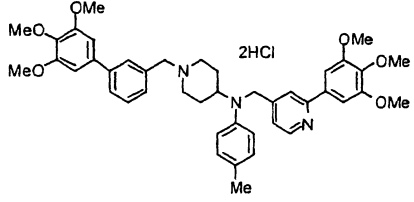
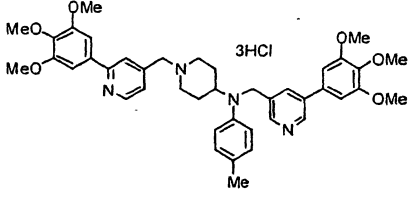
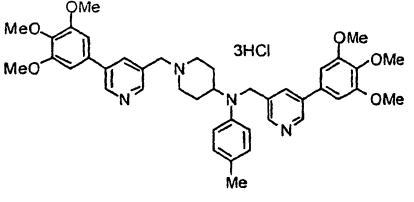
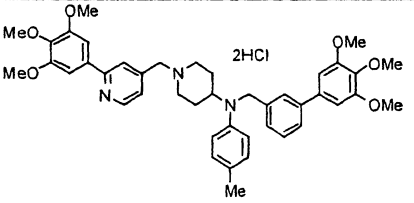
相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

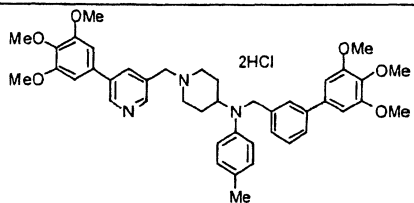
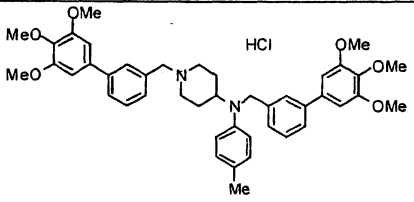
產率：882毫克(97%)。

實例 119-126

這些化合物由製備實例 148，150 及 152 所得之胺，與由製備實例 3，42 及 48 所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

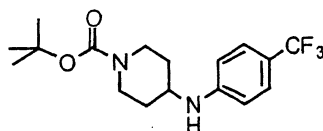
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
119		66%	1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
120		41%	1.60-1.91 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.55 (s,

			1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
121		69%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.12-7.15 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5.0 Hz).
122		47%	1.55-2.00 (m, 4H), 2.12-2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.93-3.10 (m, 2H), 3.60(br, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.2 Hz).
123		34%	1.67-1.98 (m, 4H), 2.10-2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.53-3.67 (s, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.63 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (s, 1H).
124		91%	1.73-1.92 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.18-7.25 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.42 (s, 1H),

			7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.7 Hz).
125		74%	1.70-1.92 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).
126		84%	1.71-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.22-7.47 (m, 8H).

製備實例 153

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]胺基]六氫吡啶：



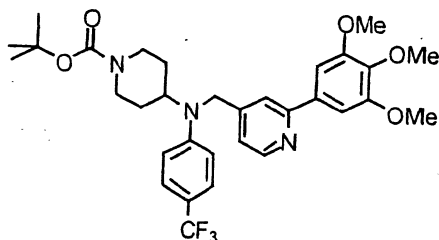
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及4-(三氟甲基)苯胺(3.85克)以如製備實例37之相同方式處理，可生成白色粉末的標題化合物。

產率：3.30克(40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 6.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)。

製備實例 154

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]胺基]六氫吡啶 (688 毫克) 及 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (588 毫克) 以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

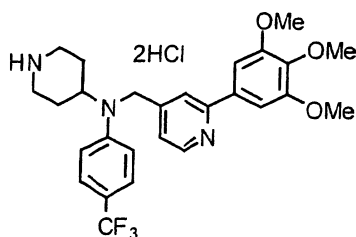
產率：412 毫克 (34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.13 (s, 2H), 7.44 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 155

合成 4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡

啉-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

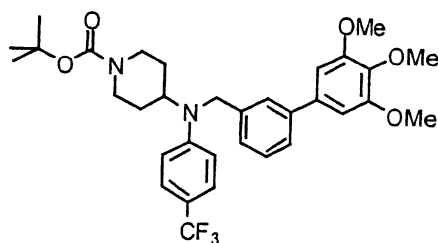


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(412毫克)以製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：359毫克(91%)。

製備實例156

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]胺基]六氫吡啶(689毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

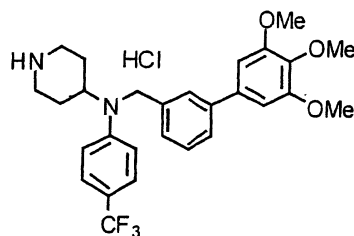
產率：522毫克(44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 2H),

1.83-1.90 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.76 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19 (s, 1H, J=7.4 Hz), 7.33-7.44 (m, 5H)。

製備實例157

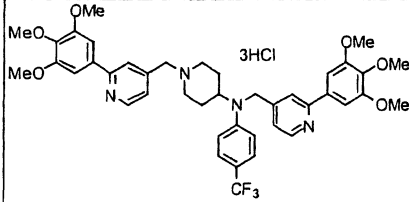
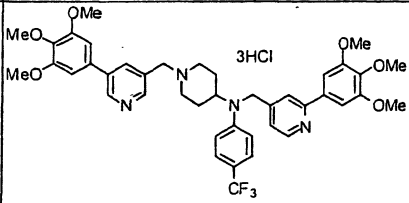
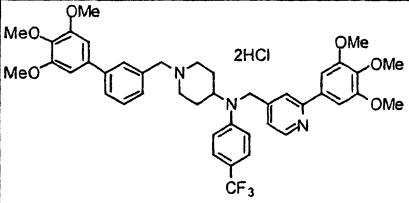
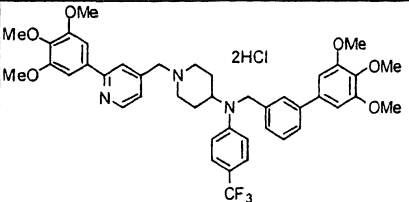
合成4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

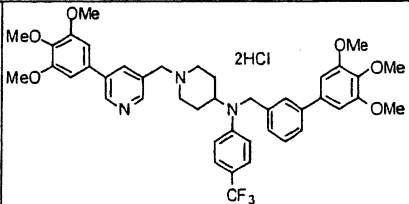
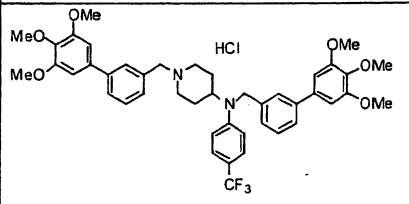


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[4-(三氟甲基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(522毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。產率：460毫克(99%)。

實例127至132

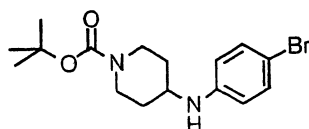
這些化合物由製備實例155及157所得之胺，與製備實例3，42及48所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
127		72%	1.74-1.92 (m, 4H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
128		51%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.43 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
129		59%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.40-7.52 (m, 5H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).
130		81%	1.78-1.94 (m, 4H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).

131		54%	1.75-1.90 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.72-6.77 (m, 4H), 7.18 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.9 Hz).
132		67%	1.76-1.88 (m, 4H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.32-7.47 (m, 8H).

製備實例158

合成4-(4-溴苯基)胺基-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：



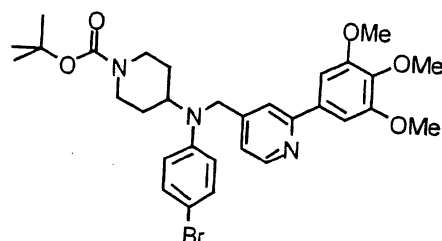
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及4-溴苯胺(4.11克)以如實例37之相同方式處理，可生成白色結晶粉末之標題化合物。

產率：3.09克(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 2H), 6.47 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.24 (d, 2H, J=9.0 Hz)。

製備實例159

合成4-[N-(4-溴苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：

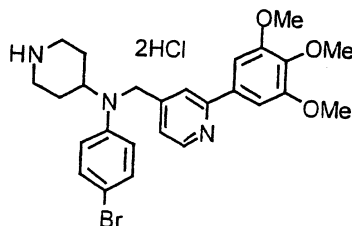


4-(4-溴苯基)胺基-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(711毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。產率：607毫克(50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.59 (d, 2H, $J=9.1$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.14 (s, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=9.1$ Hz), 7.50 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)。

製備實例160

合成4-[N-(4-溴苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

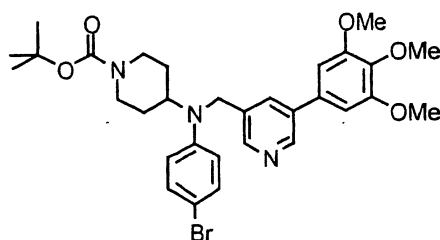


4-[N-(4-溴苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基)吡啶-4-基]甲

基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(607毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：541毫克(93%)。

製備實例161

合成4-[N-(4-溴苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：

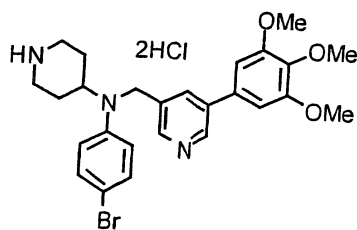


4-(4-溴苯基)胺基-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(711毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：347毫克(28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.72-2.87 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.14-4.33 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.65 (s, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.61 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)。

製備實例162

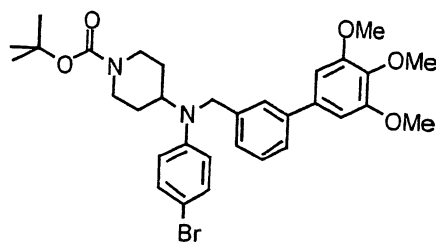
合成4-[N-(4-溴苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



4-[N-(4-溴苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(347毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：302毫克(91%)。

製備實例163

合成4-[N-(4-溴苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶：

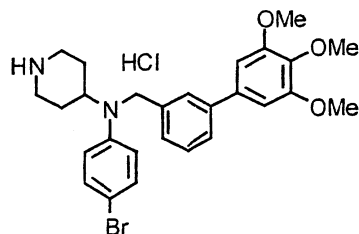


4-(4-溴苯基)-胺基-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(711毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：1.14克(93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.69 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 7.32-7.42 (m, 3H)。

製備實例164

合成 4-[N-(4-溴苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

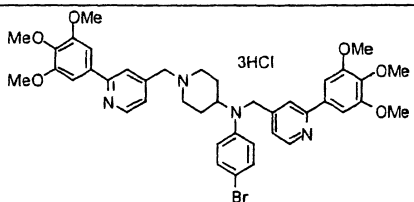
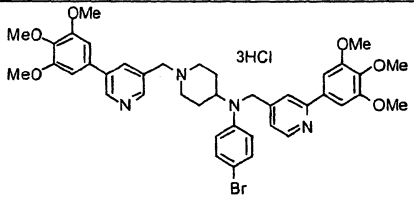
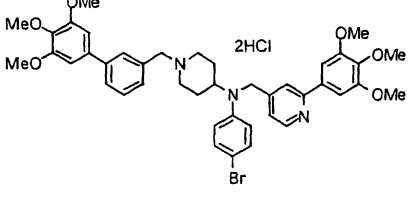
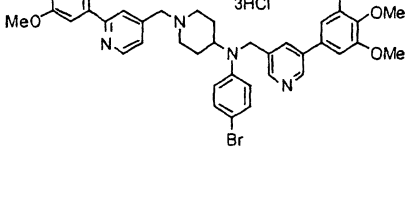


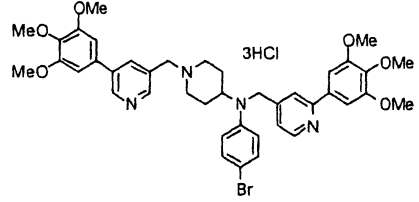
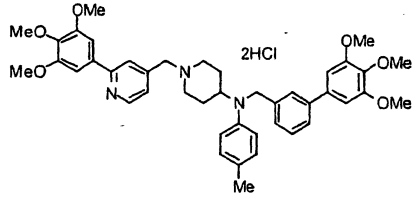
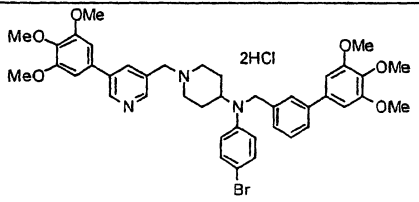
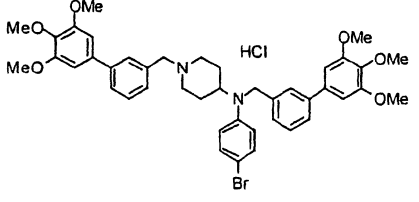
4-[N-(4-溴苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(1.14克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：973 毫克(84%)。

實例 133 至 140

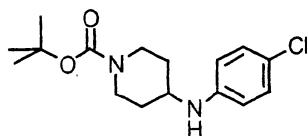
這些化合物由製備實例 160，162 及 164 所得之胺，與由製備實例 3，42 及 48 所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
133		52%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.57 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.26 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
134		56%	1.68-1.88 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.74 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.26 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.0 Hz).
135		65%	1.70-1.86 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.56 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
136		49%	1.77-1.93 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.65 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.62 (br, 2H), 8.47 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.0 Hz).

137		50%	1.70-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.67-4.08 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.64 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
138		81%	1.75-1.90 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.69 (s, 2H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
139		80%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.24 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (s, 1H).
140		78%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.59 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.21-7.47 (m, 9H)

製備實例165

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氯苯基)胺基]六氫吡啶：



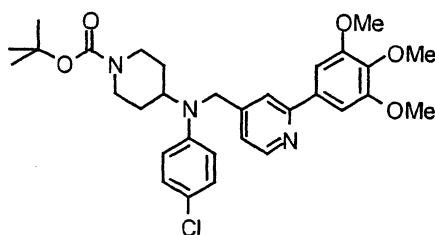
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及4-氯苯胺(3.05克)以製備實例37之相同方式處理，可生成白色粉末之標題化合物。

產率：3.80克(49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.51 (br, 1H), 6.52 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J=9.0$ Hz)。

製備實例166

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



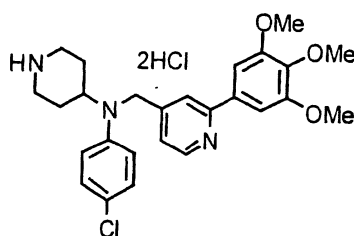
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氯苯基)胺基]六氫吡啶(621毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：789毫克(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.51-1.68 (m, 2H),

1.80-1.89 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.15 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.51 (s, 2H), 8.57 (d, 2H, J=5.1 Hz)。

製備實例 167

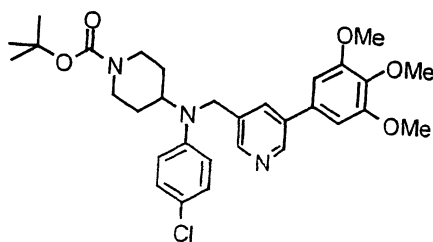
合成 4-[N-(4-氯苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(789毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：673 毫克(90%)。

製備實例 168

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



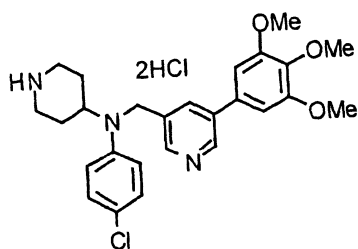
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氯苯基)胺基]六氫吡啶(621毫克)

及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：268毫克(24%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.56-1.76 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.63 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)。

製備實例 169

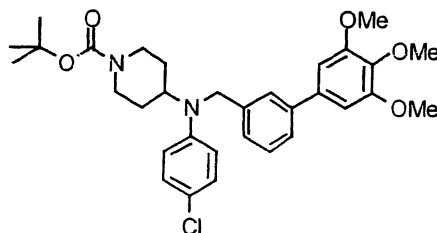
合成4-[N-(4-氯苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(268毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：233毫克(91%)。

製備實例 170

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



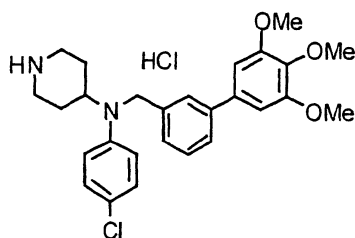
1-(第三丁氧羰基)-4-[4-(氯苯基)胺基]六氫吡啶(622毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.04克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.70 (s, 2H), 7.12 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.33-7.43 (m, 3H)。

製備實例171

合成4-[N-(4-氯苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

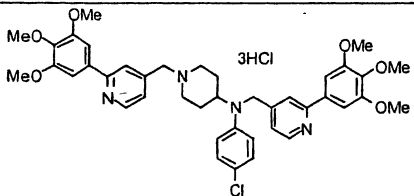
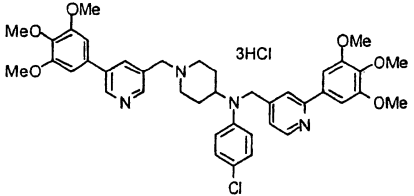


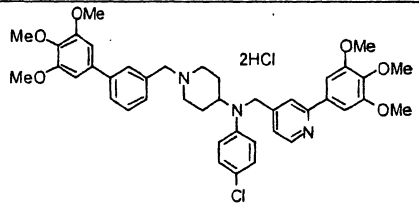
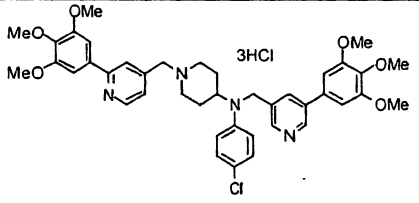
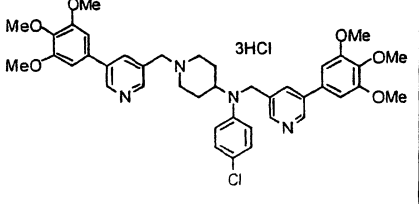
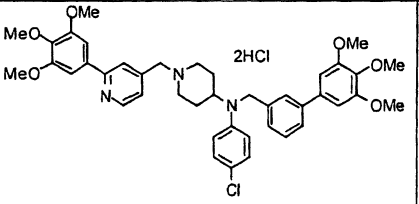
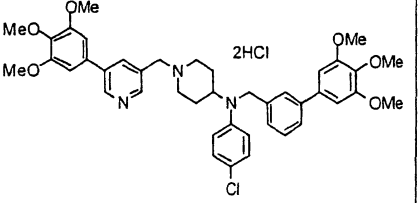
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氯苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.04克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

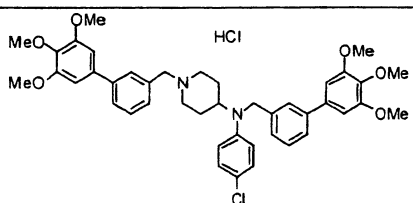
產率：899毫克(97%)。

實例 141 至 148

這些化合物由製備實例 167，169 及 171 所得之胺，與由製備實例 3，42 及 48 所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

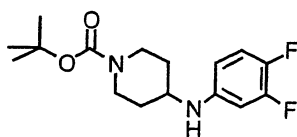
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
141		66%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.10-7.16 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
142		67%	1.69-1.90 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (d, 1H, J=1.8 Hz).

143		70%	1.65-1.88 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.93 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 5H), 7.28 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
144		57%	1.56-1.93 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.64-6.70 (m, 4H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.63 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.2 Hz).
145		70%	1.71-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.69-3.81 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.63-6.68 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (s, 1H).
146		78%	1.75-1.91 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
147		63%	1.72-1.89 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 1H,

			J=7.6 Hz), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.2 Hz).
148		68%	1.72-1.87 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.64 (dt, 2H, J=9.3 Hz, 2.9 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.10 (dt, 2H, J=9.0 Hz, 2.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.24-7.47 (m, 7H).

製備實例 172

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及 3,4-二氟苯胺(3.09克)以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成淺棕色栓狀結晶之標題化合物。

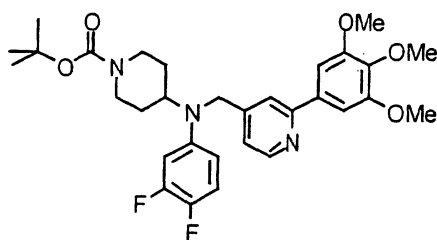
產率：4.66 克(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.96-4.14 (m, 2H), 6.22-6.28 (m, 1H), 6.38 (ddd, 1H, J=12.7 Hz, 6.6 Hz, 2.9 Hz), 6.94 (dd, 1H, J=19.1 Hz, 9.0 Hz)。

製備實例 173

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-

三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



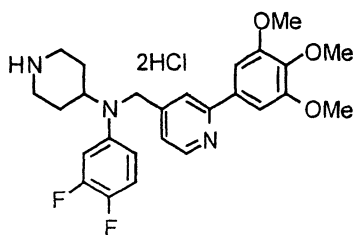
1-(第三丁氧羰基)-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]六氫吡啶(625毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：534毫克(47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1H, $J=13.6$ Hz, 6.4 Hz, 3.1 Hz), 6.98 (dd, 1H, $J=19.1$ Hz, 9.2 Hz), 7.11 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, 1.3 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例174

合成4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

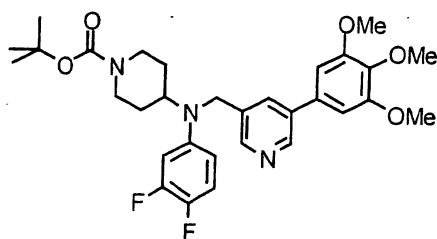


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(534毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：442毫克(87%)。

製備實例175

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：

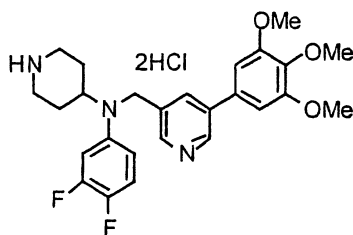


1-(第三丁氧羰基)-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]六氫吡啶(625毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：350毫克(31%)。

製備實例176

合成4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

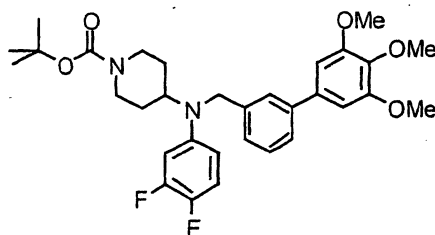


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(350毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：305毫克(92%)。

製備實例177

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]六氫吡啶(625毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以實例9之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

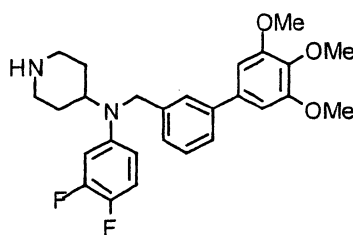
產率：980毫克(86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.78 (tt, 1H, $J=11.8$ Hz, 3.8 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.54 (ddd, 1H, $J=13.9$ Hz, 6.8 Hz, 2.9 Hz), 6.71 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H, $J=19.2$ Hz, 9.2 Hz), 7.20 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.36-7.43 (m, 3H)。

製備實例178

合成4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]

胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：



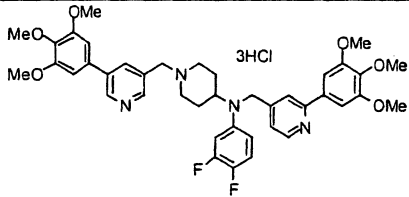
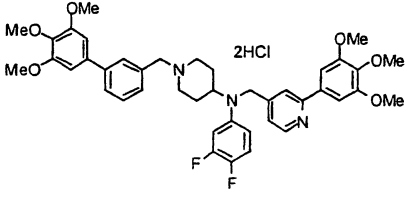
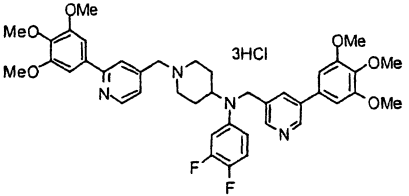
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(980毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

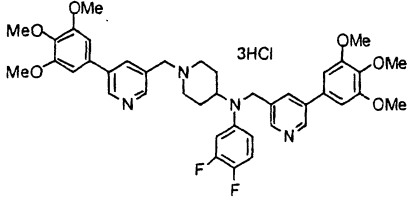
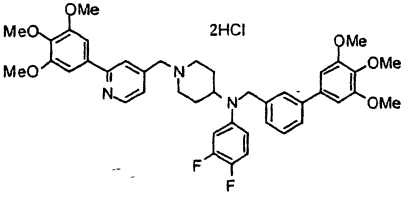
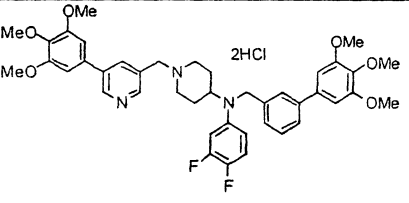
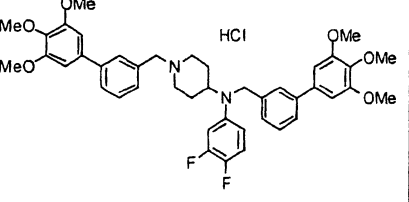
產率：819毫克(94%)。

實例149至156

這些化合物由製備實例174，176及178所得之胺，與製備實例3，42及48所得之氯化物衍生物，行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

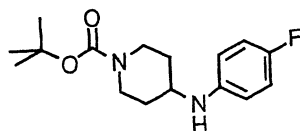
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃)δ
149		67%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.31-6.37 (m, 1H), 6.51 (ddd, 1H,

			J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.96 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 9.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
150		47%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.47 (s, 2H), 6.30-6.36 (m, 1H), 6.50 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.75 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, J=19.0 Hz, 9.4 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
151		53%	1.68-1.87 (m, 4H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.50 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.4 Hz, 2.9 Hz), 6.76 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 9.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).
152		50%	1.72-1.96 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.36-6.43 (m, 1H), 6.55 (ddd, 1H, J=13.7 Hz, 6.6 Hz, 2.9 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, J=19.1 Hz, 9.2 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.2 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.61 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.0 Hz).

153		61%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.57-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.32-6.43 (m, 1H), 6.54 (ddd, 1H, J=13.6 Hz, 6.4 Hz, 2.7 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H, J=18.9 Hz, 9.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.0 Hz).
154		82%	1.74-1.90 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1H, J=14.1 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 9.4 Hz), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
155		75%	1.74-1.90 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1H, J=14.3 Hz, 3.7 Hz, 2.9 Hz), 6.69 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=19.1 Hz, 9.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.69 (s, 1H).
156		79%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.51 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.0 Hz), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.93 (dd, 1H, J=19.3 Hz, 9.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.47 (m, 7H).

製備實例 179

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氟苯基)胺基]六氫吡啶：



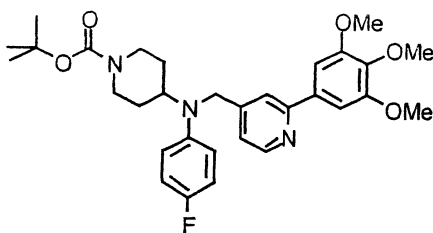
1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及 4-氟苯胺(2.66克)以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成白色結晶粉末之標題化合物。

產率：4.99克(71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.96-4.14 (m, 2H), 6.51-6.57 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 2H)。

製備實例 180

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：

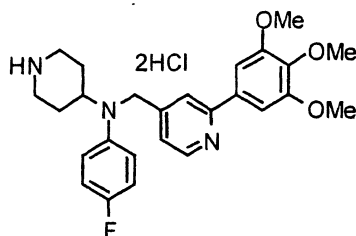


1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氟苯基)胺基]六氫吡啶(589毫克)及 4-氟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例 9 之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：702毫克(64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.69-3.98 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.94 (m, 6H), 4.16-4.28 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.66-6.73 (m, 2H), 6.91 (dd, 2H, $J=9.2$ Hz, 9.2 Hz), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.53 (s, 1H)。

製備實例181

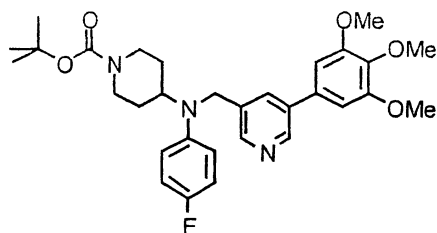
合成 4-[N-(4-氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(702毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。產率：561毫克(84%)。

製備實例182

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



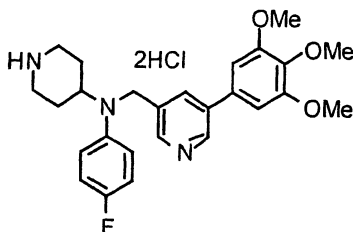
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氟苯基)胺基]六氫吡啶(589毫克)

及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。
產率：190毫克(17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.71 (tt, 1H, $J=11.7$ Hz, 3.1 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.91 (dd, 2H, $J=9.2$ Hz, 8.2 Hz), 7.65 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)。

製備實例183

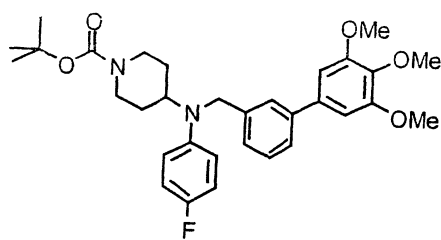
合成4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(190毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。
產率：165毫克(91%)。

製備實例184

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶：



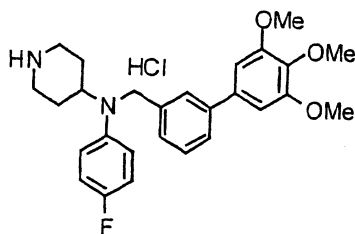
1-(第三丁氧羰基)-4-[(4-氟苯基)胺基]六氫吡啶(589毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基氯(586毫克)以實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：1.01克(92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 3.78 (tt, 1H, $J=11.7$ Hz, 3.5 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.68-6.73 (m, 4H), 6.89 (dd, 2H, $J=9.2$ Hz, 8.2 Hz), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H)。

製備實例185

合成4-[N-(4-氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

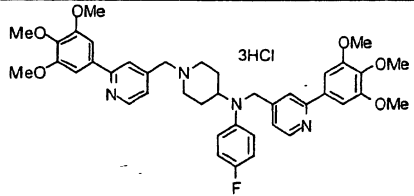
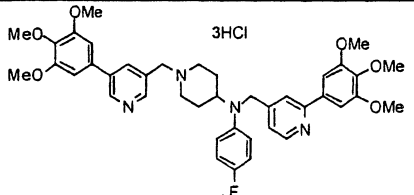


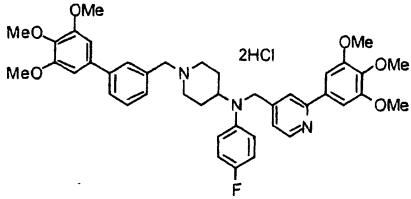
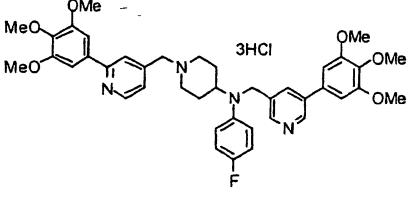
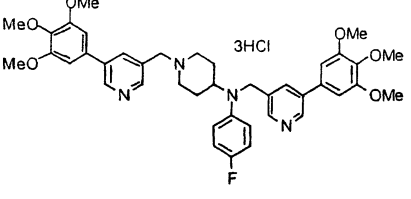
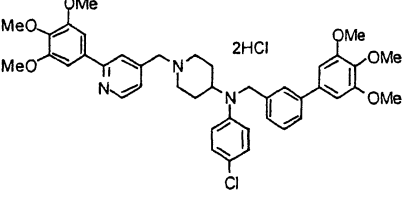
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-氟苯基)-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.01克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

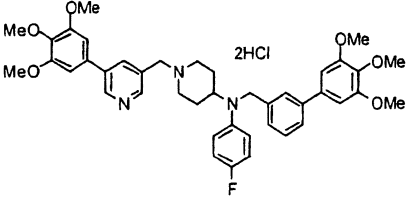
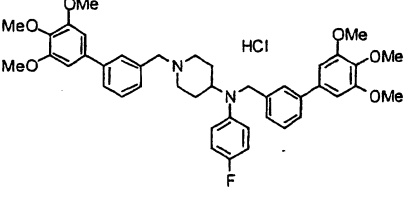
產率：790毫克(88%)。

實例 157 至 164

這些化合物由製備實例 181, 183 及 185 所得之胺與由製備實例 3, 42 及 48 所得之氯化物衍生物, 行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

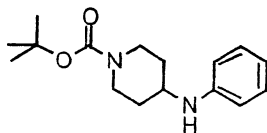
實例	結構	產率	NMR 數據 (400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
157		62%	1.60-1.82 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
158		53%	1.66-1.95 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.75 (s, 2H),

			6.90 (dd, 1H, J=9.2 Hz, 9.2 Hz), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J=5.9 Hz).
159		51%	1.64-1.90 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 4H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
160		49%	1.74-1.98 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.53-3.73 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.65 (br, 2H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.2 Hz).
161		26%	1.67-1.97 (m, 4H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69-6.80 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 8.48 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.64 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (s, 1H).
162		83%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 1H), 6.66-6.71 (m, 4H), 6.88 (dd, 2H, J=8.6 Hz, 8.6 Hz), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.39 (d, 2H, J=5.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).

163		68%	1.68-1.87 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.66-6.70 (m, 6H), 6.88 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (s, 1H).
164		74%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.87 (dd, 2H, J=9.0 Hz, 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.48 (m, 9H).

製備實例 186

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-苯胺基六氫吡啶：



1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶酮(5.00克)及苯胺(2.23克)以如製備實例 37 之相同方式處理，可生成白色針狀之標題化合物。

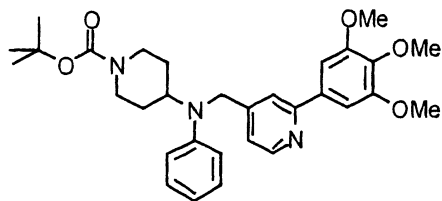
產率：3.77克(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.38 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.96-4.14 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 2H), 6.70 (tt, 1H, J=6.2 Hz, 1.0

Hz), 7.17 (dd, 2H, $J=8.6$ Hz, 7.2 Hz)。

製備實例 187

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



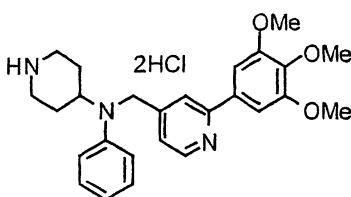
1-(第三丁氧羰基)-4-苯胺基六氫吡啶(553毫克)及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形之標題化合物。

產率：760毫克(71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.21 (dd, 2H, $J=8.8$ Hz, 7.4 Hz), 7.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)。

製備實例 188

合成 4-[N-苯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

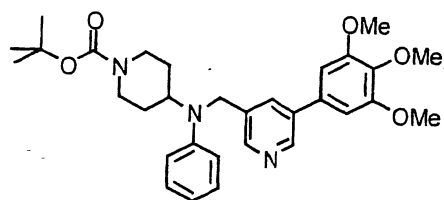


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苯基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(760毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：652毫克(90%)。

製備實例189

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苯基-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶：



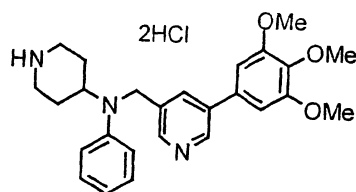
1-(第三丁氧羰基)-4-苯基胺基六氫吡啶(553毫克)及5-氯甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(588毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色無晶形的標題化合物。

產率：222毫克(21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.14-4.31 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.74-6.80 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, $J=8.8$ Hz, 7.2 Hz), 7.67 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=5.3$ Hz, 2.2 Hz), 8.66 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。

製備實例190

合成4-[N-苯基-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

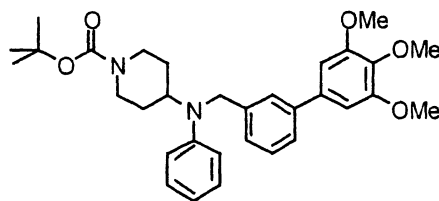


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苄基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苄基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶(222毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：197毫克(94%)。

製備實例191

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苄基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基]胺基]六氫吡啶：



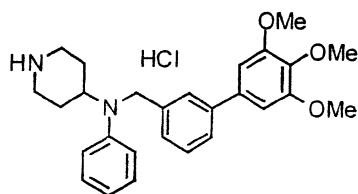
1-(第三丁氧羰基)-4-苄胺基六氫吡啶(553毫克)及3-(3,4,5-三甲氧基苄基)苄基氯(586毫克)以如實例9之相同方式處理，可生成淺黃色晶形之標題化合物。

產率：1.06克(100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (tt, 1H, $J=11.7$ Hz, 3.3 Hz), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.69-6.78 (m, 6H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H)。

製備實例 192

合成 4-[N-苯基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽：

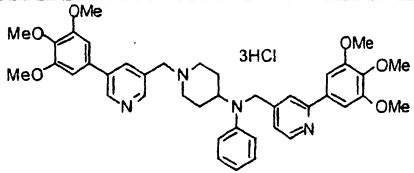
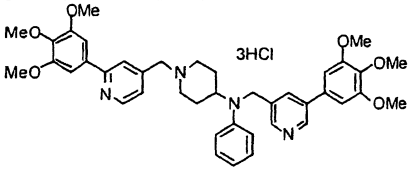
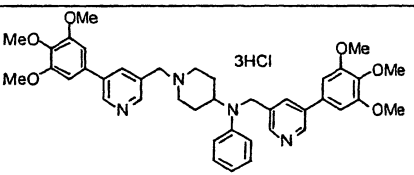
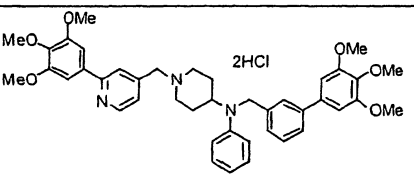
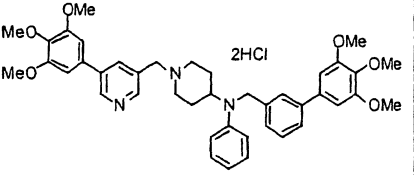


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-苯基-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]六氫吡啶(1.06克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成淺黃色粉末之標題化合物。

產率：909 毫克 (97%)。

實例 165 至 169

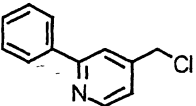
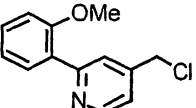
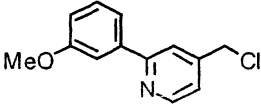
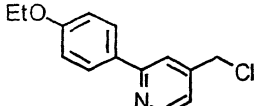
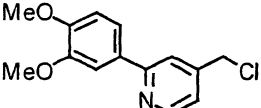
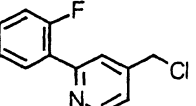
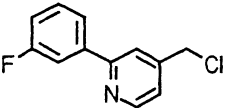
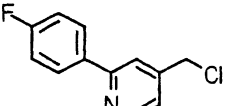
這些化合物由製備實例 188，190 及 192 所得之胺，與由製備實例 3 及 48 所得之氯化物衍生物行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及 NMR 數據列於下。

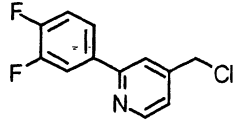
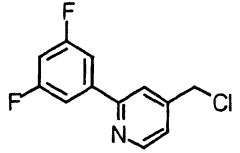
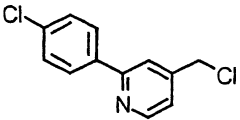
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃) δ
165		53%	1.63-1.81 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.80-4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.69-6.77 (m, 5H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.20 (dd, 2H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
166		50%	1.85-2.04 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.92-3.25 (m, 2H), 3.60-3.77 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.72-6.81 (m, 4H), 7.17-7.30 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
167		43%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.78-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.78 (m, 5H), 7.19 (dd, 2H, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.51 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.65 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.2 Hz).
168		82%	1.75-1.92 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.67-6.77 (m, 5H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.39 (d, 1H, 7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
169		65%	1.72-1.91 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79-4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.66-6.77 (m, 7H), 7.18 (dd, 2H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz,

			7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.2 Hz).
--	--	--	--

製備實例 193 至 203

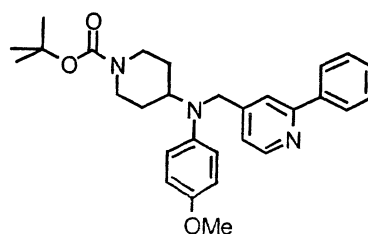
這些化合物由如製備實例 1 至 3 之相同步驟所製備。結構及 NMR 數據列於下。

製備實例	結構	NMR數據(400 MHz, CDCl ₃)δ
193		4.61 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J=4.9 Hz).
194		3.87 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.08 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.4 Hz), 7.38 (dt, 1H, J=7.4 Hz, 1.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=5.1 Hz)
195		3.90 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.87-7.03 (1H, m), 7.39 (t, 1H, 7.8Hz), 7.50-7.66 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J=5.1 Hz)
196		1.45 (t, 3H, J=7.0 Hz), 4.12 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J=5.1 Hz)
197		3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.53 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.1 Hz)
198		4.61 (s, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (1H, dt, J=8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J=5.1 Hz)
199		4.61 (s, 2H), 7.13 (1H, dt, J=8.4 Hz, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.40-7.79 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.69 (d, 1H, J=5.0 Hz)
200		4.60 (s, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.25 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 8.66 (d, 1H, J=5.1 Hz)

201		4.61 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 8.76 (d, 1H, J=4.9 Hz)
202		4.61 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.31 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=5.1 Hz)
203		4.61 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.68 (s, 1H, J=4.9 Hz)

製備實例 204

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[(2-苯基吡啶-4-基)甲基]胺基]六氫吡啶：

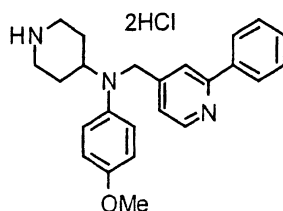


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(612毫克)及4-氯甲基-2-苯基吡啶(204毫克)如實例9所述之相同方式縮合可生成標題化合物。

產率：407毫克(43%)。

製備實例 205

合成 4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[(2-苯基吡啶-4-基)甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

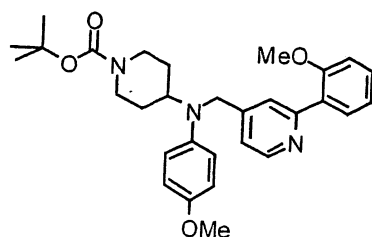


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[(2-苯基吡啶-4-基)甲基]胺基]六氫吡啶(407毫克)以製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：365毫克(95%)。

製備實例206

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(2-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：

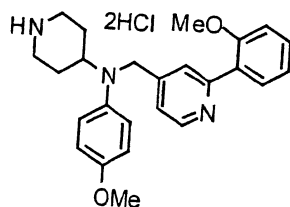


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(2-甲氧苯基)吡啶(234毫克)以如實例9之相同方式縮合可生成標題化合物。

產率：237毫克(72%)。

製備實例207

合成4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(2-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



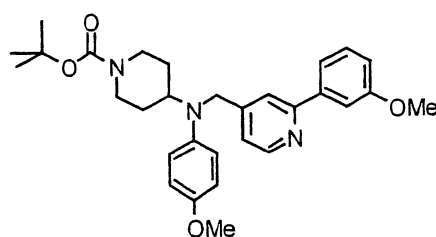
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(2-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(360毫克)以如製備實例94

之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：365毫克(65%)。

製備實例 208

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：

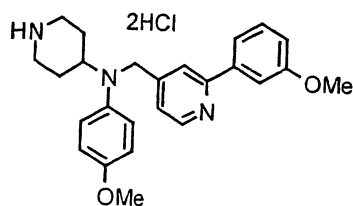


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(3-甲氧苯基)吡啶(234毫克)以如實例 9 之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：550毫克(理論產率)。

製備實例 209

合成 4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

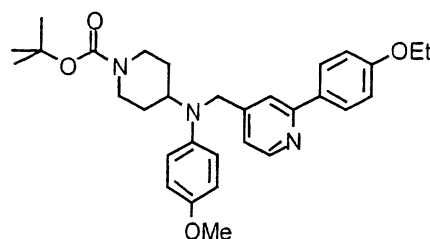


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3-甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶(550毫克)以如製備實例 94 之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：436克(85%)。

製備實例 210

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-乙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)]胺基]六氫吡啶：

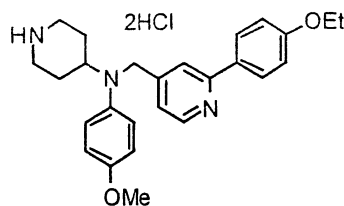


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(4-乙氧苯基)吡啶(248毫克)以實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：515毫克(99%)。

製備實例 211

合成 4-[N-[[2-(4-乙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



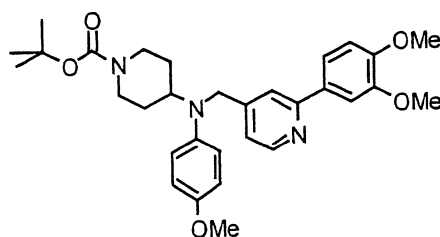
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-乙氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)]胺基]六氫吡啶(515毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：418毫克(80%)。

製備實例 212

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4-二甲

氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]六氫吡啶：

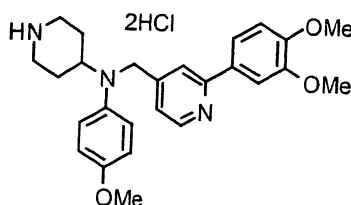


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(3,4-二甲氧苯基)吡啶(264毫克)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：600毫克(理論產率)。

製備實例213

合成4-[N-[[2-(3,4-二甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

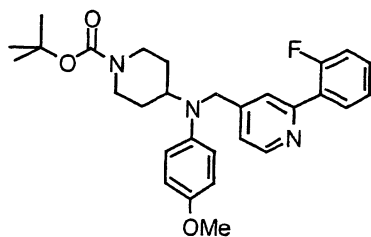


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,4-二甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(600毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：416毫克(77%)。

製備實例214

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(2-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：

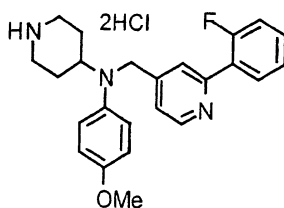


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(2-氟苯基)吡啶(222毫克)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：530毫克(理論產率)。

製備實例215

合成4-[N-[[2-(2-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

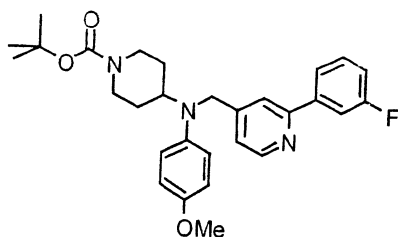


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(2-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(530毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：423毫克(85%)。

製備實例216

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：

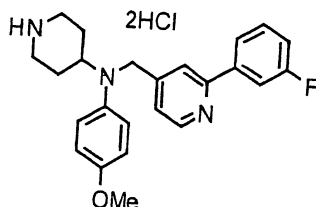


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(153毫克)及4-氯甲基-2-(3-氟苯基)吡啶(111毫克)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：270毫克(理論產率)。

製備實例217

合成4-[[[2-(3-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

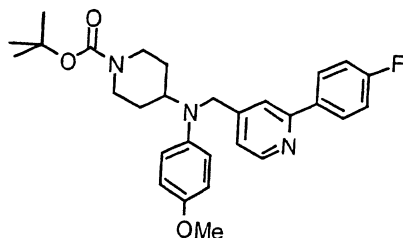


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(270毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：193毫克(70%)。

製備實例218

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：



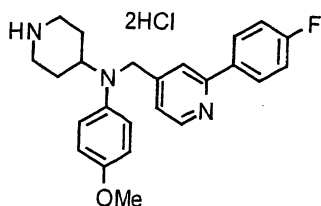
4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(4-氟苯基)吡啶(222毫克)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：550毫克(理論產率)。

製備實例219

合成4-[N-[[2-(4-氟苯基)吡啶-4-基]甲基-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

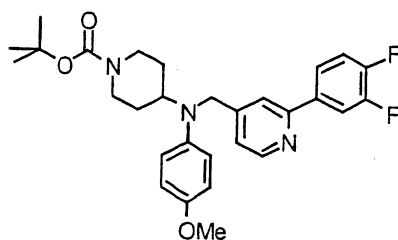


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(550毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：439毫克(88%)。

製備實例220

合成1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：

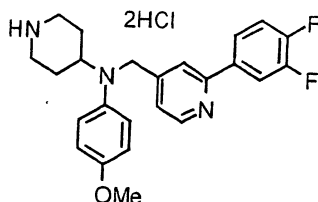


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及4-氯甲基-2-(3,4-二氟苯基)吡啶(240毫克)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：590毫克(理論產率)。

製備實例 221

合成 4-[N-[[2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

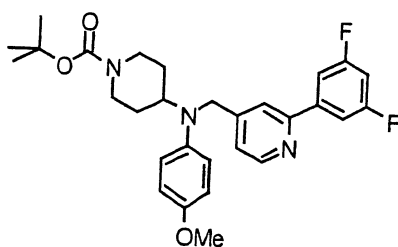


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(590毫克)以如製備實例 94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：483毫克(93%)。

製備實例 222

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,5-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：

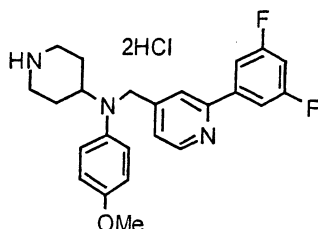


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及 4-氯甲基-2-(3,5-二氟苯基)吡啶(240毫克)以如實例 9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：530毫克(理論產率)。

製備實例 223

合成 4-[N-[[2-(3,5-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：

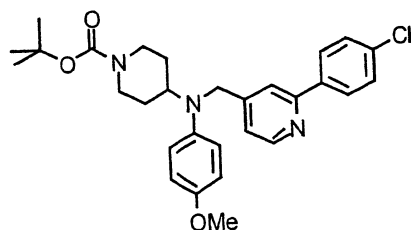


1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(3,5-二氟苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(530毫克)以如製備實例 94之相同方式處理，可生成標題化合物。

產率：418毫克(81%)。

製備實例 224

合成 1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶：

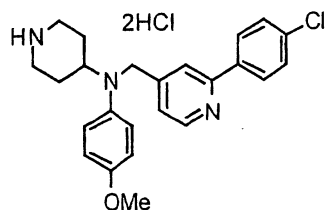


4-(對位-甲氧苯胺基)-1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶(306毫克)及 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)吡啶(238毫克)以如實例 9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：600毫克(理論產率)。

製備實例 225

合成 4-[N-[[2-(4-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



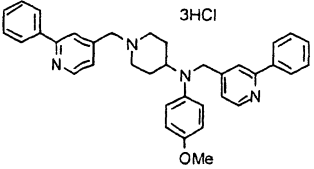
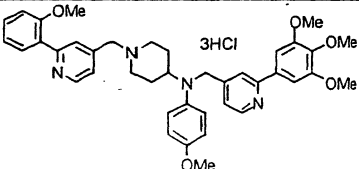
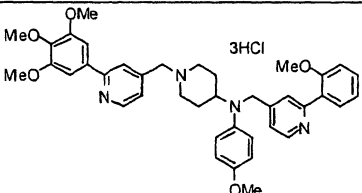
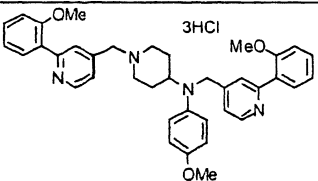
1-(第三丁氧羰基)-4-[N-[[2-(4-氯苯基)吡啶-4-基]甲基]-N-(4-甲氧苯基)胺基]六氫吡啶(600毫克)以如製備實例94之相同方式處理，可生成標題化合物。

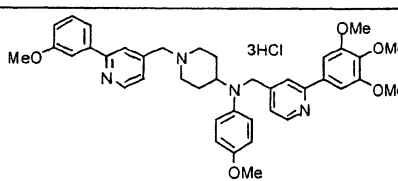
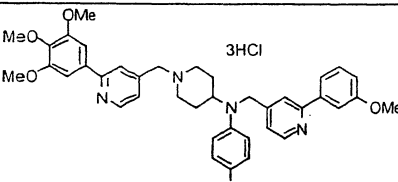
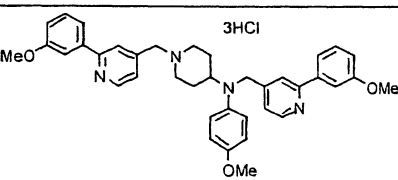
產率：447毫克(86%)。

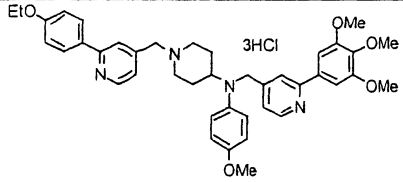
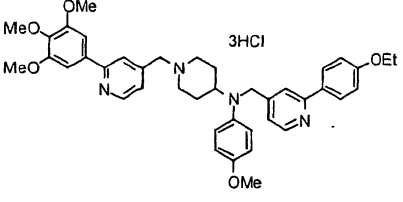
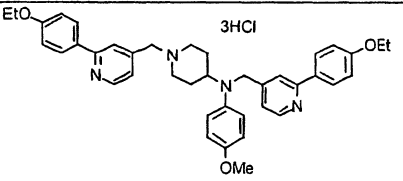
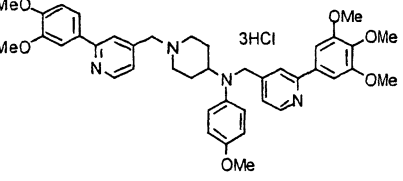
實例170至202

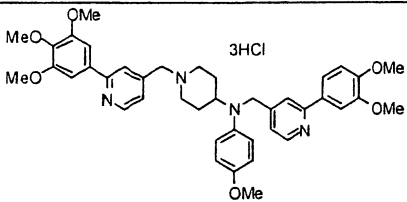
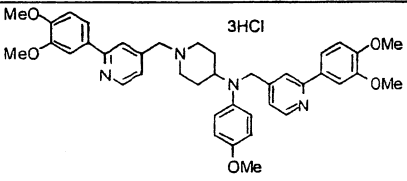
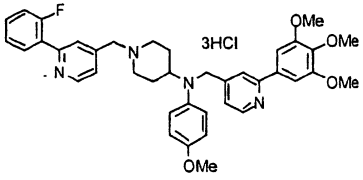
這些化合物由製備實例96，205，207，209，211，213，215，217，219，221，223及225所得之胺，與由製備實例3，93，94，95，96，97，98，99，100，101，102及103所得之氯化物衍生物行縮合作用而得。所得之自由態鹼再轉化成相當的鹽酸鹽。其自由態鹼之產率及NMR數據列於下。

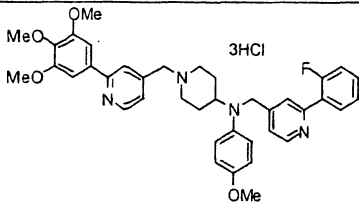
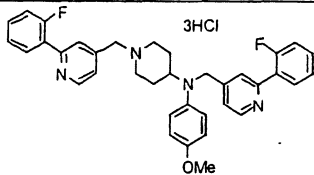
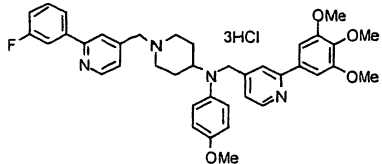
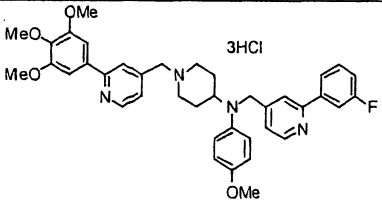
實例	結構	產率	NMR數據(400 MHz, 以自由態鹼測試; CDCl ₃)δ
170		47%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 3H), 6.73 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.4 Hz), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=5.1 Hz).
171		55%	1.62-1.80 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H),

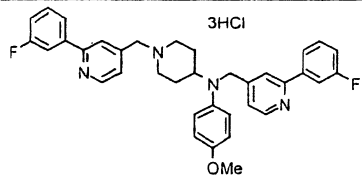
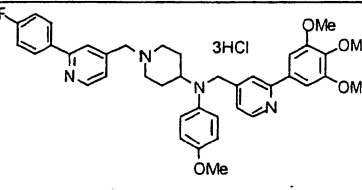
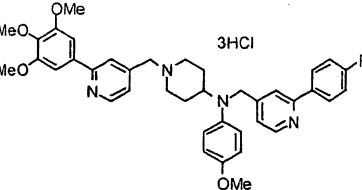
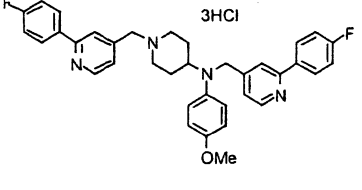
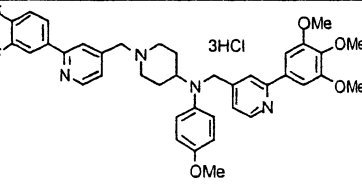
			6.65-6.83 (m, 4H), 7.14-7.30 (m, 4H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=7.0 Hz), 8.54-8.61 (m, 2H).
172		54%	1.67-1.92 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.18 (dd, 2H, J=4.9 Hz, 4.9 Hz), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, J=8.4 Hz, 1.2 Hz), 7.98 (dd, 2H, J=8.6 Hz, 1.4 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).
173		100%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.07 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
174		94%	1.70-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.05 (dt, 1H, J=7.3 Hz, 1.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.22 (2H, s), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 8.56-8.60 (m, 2H).
175		98%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.98

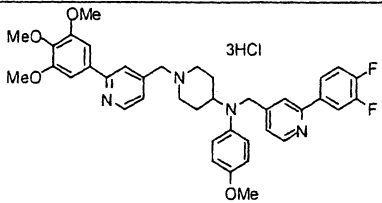
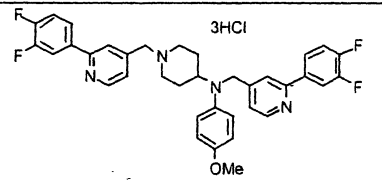
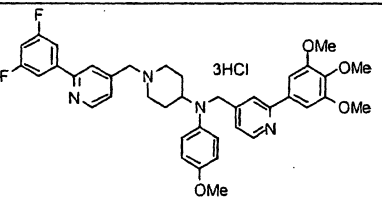
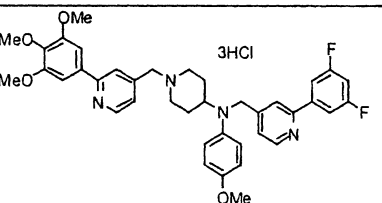
			(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, J=7.6, J=1.0 Hz), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 4H), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
176		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).
177		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.95 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.7 Hz), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.53 (t, 1H, J=2.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H).
178		100%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 0.7 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).

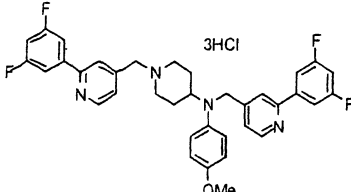
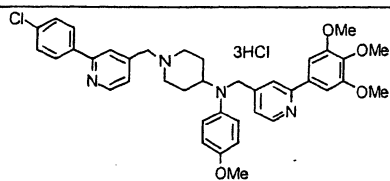
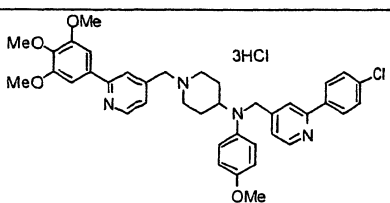
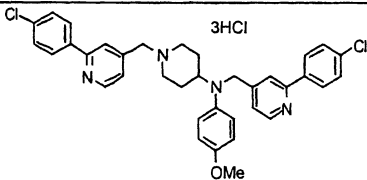
179		76%	1.44 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.09 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52-8.58 (m, 2H).
180		93%	1.43 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.08 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.87 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
181		100%	1.43 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.44 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.09 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.88 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz).
182		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.76 (d, 2H, J=9.5 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.5 Hz),

			6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 4H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz).
183		100%	1.68-1.78 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J=8.5 Hz, 2.2Hz), 7.58-7.63 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
184		89%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.14 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=6.4 Hz), 7.43 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.9 Hz), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz).
185		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=7.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94 (t, 1H, J=8.3 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.64 (d, 1H, J=4.9 Hz).

186		88%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (dt, 1H, J=8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.57-8.61 (m, 2H).
187		100%	1.66-1.80 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.5 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=5.1 Hz).
188		96%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
189		92%	1.65-1.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.08 (dt, 1H, J=8.3 Hz, 1.7 Hz), 7.18-7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 4H), 8.55-8.60 (m, 2H).

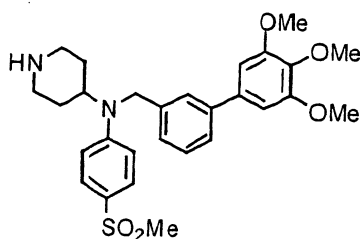
190		55%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 6H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
191		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
192		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
193		90%	1.66-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.09-7.20 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.89-8.00 (m, 4H), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
194		36%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),

			7.71 (br, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
195		100%	1.60-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.65 (br, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.53-8.61 (m, 2H).
196		100%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J= 5.1 Hz).
197		100%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=4.2 Hz), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J= 5.1 Hz).
198		100%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J= 5.1 Hz).

199		100%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.48 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.55 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz).
200		84%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.3 Hz), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
201		72%	1.65-1.78 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.22 (2H, s), 7.41 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
202		94%	1.67-1.88 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).

製備實例 226

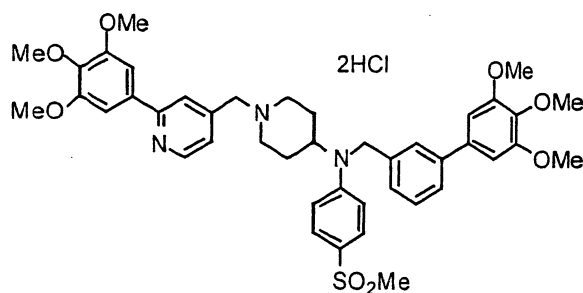
合成 4-[N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]-N-[4-(甲基磺基)苯基]胺基]六氫吡啶：



在 4-[N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]-N-[4-(甲基磺基)苯基]胺基]六氫吡啶鹽酸鹽(52毫克，由製備實例 145 獲得)於二氯甲烷(1毫升)之溶液中，於 0°C 下加入 3-氯過苯甲酸(69毫克)。混合物在室溫下攪拌 3 小時，再加飽和的碳酸氫鈉水溶液。分出有機層之後，水層以氯仿萃取。有機層混合，以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發，可生成淺黃色油狀之標題化合物，其勿需進一步純化可用於下一步驟。

實例 203

合成 4-[[N-[4-(甲基磺基)苯基]-N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶二鹽酸鹽：



粗製的 4-[N-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)苄基]-N-[4-(甲基磺基)

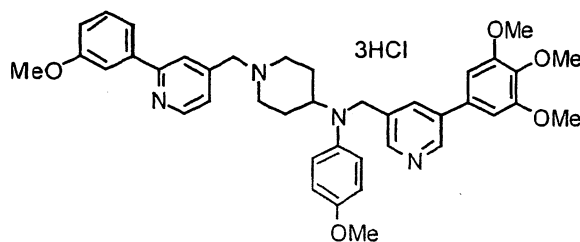
鹽基)苯基]胺基]六氫吡啶及4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(29毫克)以如實例9之相同方式縮合。將自由態鹼轉化成三鹽酸鹽後，可得呈淺黃色粉末之標題化合物。

產率：23毫克(26%於2個步驟下)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.97 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.75 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 7.19-7.30 (m, 7H), 7.39 (dd, 1H, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)。

實例 204

合成 4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(139毫克，由製備實例98而得)及4-氯甲基-2-(3-甲氧基苯基)吡啶(70毫克，由製備實例195而得)以如實例9之相同方式縮合可生成標題化合

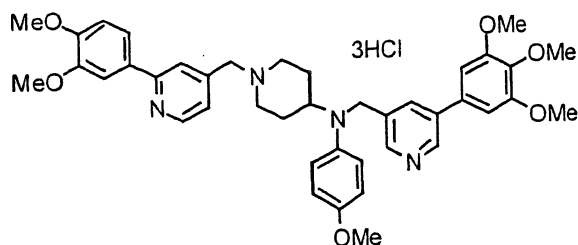
物，呈三鹽酸鹽。

產率：131毫克(66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.95 (m, 4H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.45-3.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 4.46 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.85 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.21 (br, 1H), 7.38 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.63-7.75 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (m, 2H)。

實例 205

合成4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-[N-(4-甲氧基苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(139毫克，得自製備實例98)及4-氯甲基-2-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶(80毫克，得自製備實例197)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物呈三鹽酸鹽。

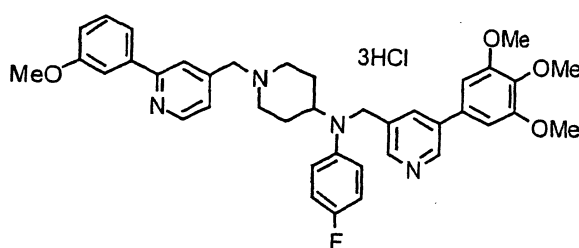
產率：139毫克(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.95 (m,

4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.74-6.82 (m, 4H), 6.94 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.15 (br, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 8.62 (br, 1H)。

實例 206

合成 4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶三鹽酸鹽(135毫克，由製備實例183獲得)及4-氟甲基-2-(3-二甲氧基苯基)吡啶(70毫克，由製備實例195獲得)如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物，呈三鹽酸鹽。

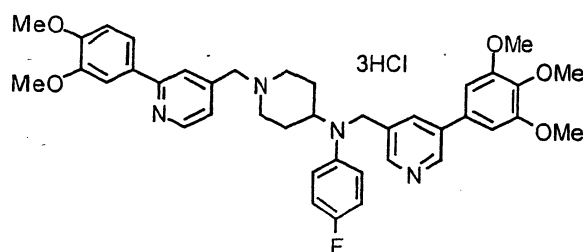
產率：178毫克(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.73-1.95 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.90 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=8.3$

Hz), 7.21 (br, 1H), 7.38 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.65 (br, 1H)。

實例 207

合成 4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



4-[N-(4-氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(135毫克，由製備實例183獲得)及4-氯甲基-2-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶(80毫克，由製備實例197獲得)如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物呈三鹽酸鹽。

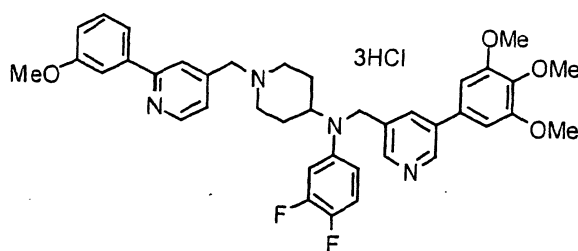
產率：195毫克(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.70-1.95 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69-6.78 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.16 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.60-7.70 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.65 (s,

1H)。

實例 208

合成 4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶三鹽酸鹽：



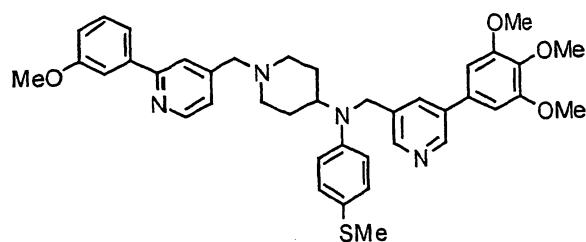
4-[N-(3,4-二氟苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(160毫克，由製備實例 176 獲得)及 4-氯甲基-2-(3-甲氧基苯基)吡啶(80毫克，由製備實例 195 獲得)以如實例 9 之相同方式縮合，可生成標題化合物呈三鹽酸鹽。

產率：130毫克(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.73-1.90 (m, 4H), 2.01-2.24 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.67 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.20 (br, 1H), 7.38 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.48 (br, 1H), 8.61 (br, 1H), 8.66 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)。

實例 209

合成 1-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-[N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]-N-(4-甲硫苯基)胺基]六氫吡啶：



4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-5-基]甲基]胺基]六氫吡啶二鹽酸鹽(121毫克，由製備實例143獲得)及4-氯甲基-2-(4-甲氧基苯基)吡啶(55毫克，由製備實例195獲得)以如實例9之相同方式縮合，可生成標題化合物。

產率：71毫克(44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 以自由態鹼測試, CDCl_3) δ : 1.72-1.83 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.97 (d, 2H, $J=10.8$ Hz), 3.56 (s, 2H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.64-6.69 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.9 Hz), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.35 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.51-7.66 (m, 4H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.6$ Hz), 8.63 (s, 1H)。

試驗實例1

人類臍帶靜脈上皮細胞(HUVECs)置於10公分培養皿中(3×10^5 細胞/培養皿)。二天後，個別加入曲古制素(Trichostatin A, TSA, 由Upstate出品)溶於二甲亞砜(DMSO)及實例10化

合物溶於DMSO，加入之終濃度分別為10 μ M及1 μ M。各樣品以TNF α 刺激(終濃度：10毫微克/毫升，Genzyme-Techne)。4小時後，總RNA以ISOGEN (Nippon Gene Co., Ltd.)萃取。接下來的步驟依廠商操作指示進行(Affymetrix)。由如此所得之總RNA中，mRNA可以傳統方法純化。cDNA再自純化的mRNA中合成，再以試管內轉錄作用合成有生物素-標記之cRNA。cRNA純化再接受熱處理以成片段化。已成片段之cRNA可用於基因表現分析中。

基因表現分析之方法：如此製成之成片段之cRNA，接受HuGene人類FL培列(Affymetrix)，並令其在45°C下雜交16小時。洗滌後，鏈抗生素蛋白以藻紅蛋白標記，再於各樣品中加入生物素化之抗-鏈抗生素蛋白抗體，以引起反應。使用GeneChipTM掃描機(Hewlett Packard)讀出基因表現資料。如此獲得之資料以GeneChip軟體(Affymetrix)分析，以比較表現水平。

52種基因之mRNA表現，因TNF α 刺激可增加二倍以上。如圖1所示，這些基因在加入TSA之mRNA表現水平，及加入實例10化合物下之表現，具有正面之相互關係。在這些基因中有25個基因(包括VCAM-1，fractalkine，淋巴毒素 β ，及RDC-1)，表現可因TSA而受抑制，而實例10化合物亦然。相反的，在6個基因中表現則有所加強(包括ICAM-1)。上述的結果證實，TSA及由實例10製備之化合物，在由TNF α -刺激之HUVECs上有類似的作用。

表 1

在二種作用物存在下，表現受遏止之基因

基因	未刺激	TNF α 刺激	+實例10 化合物	+TSA
OB-鈣黏素-2	47	97	24	62
類卡斯蛋白酶細胞凋亡 調控蛋白質2(clarp)	86	245	76	50
Nef相關因子1	241	844	496	396
M-Ras-調控之GEF	46	119	37	39
接合體蛋白質 Sap 49	37	96	40	79
ets-2	33	140	90	38
胞質抗蛋白酶2(CAP2)	60	142	78	37
MCP-1	41	151	43	46
IL-7R	49	143	44	44
VCAM-1	18	873	83	96
EphrinA1	96	356	148	113
p50-NF-kappaB同系物	5	158	33	57
Cox-2	22	154	0	30
BCL3	114	283	125	198
IFNGR2	59	418	186	209
Na/K-ATPase beta-1	87	200	78	148
TRAF1	46	600	88	262
IAP同系物B	68	177	42	99
RDC1	8	293	27	21
神經損傷誘導蛋白質1	104	182	135	150

趨化因子(fractalkine)	-15	433	7	38
淋巴毒素 β	-78	258	-56	40
金屬蛋白酶 基質溶素-2	45	98	54	69
ABC轉運子B2	37	185	69	66
β -半乳糖苷 α -2; 6-唾液基轉移酶	27	96	14	19

在二種作用物存在下表現有所加強之基因

基因	無刺激	TNF α 刺激	+實例10 化合物	+TSA
ICAM-1	-19	1601	2174	2303
I kappa B alpha	271	1174	1259	1363
B94	5	610	1010	924
junB	5	99	210	123
exodus-1	-19	157	310	1206
Grol	131	466	614	855

測試實例2

TSA(終濃度：10 μ M)或實例10化合物(終濃度：1 μ M)加至HUVECs中。樣品以TNF α (終濃度：10毫微克/毫升)刺激5小時，再利用RNeasy Mini套組(QIAGEN)依據廠商指示回收RNA。接下來，cDNA自回收之RNA，經由傳統方法合成。cDNA利用TaqMan探針方法接受定量PCR，其中使用即時定量PCR裝置(ABI PRISM 7900HT, Applied Biosystems)。分析則針對VCAM-1，GM-CSF，趨化因子fractalkine及ICAM-1來進行。無刺激下之表現水平，自有TNF α 刺激下之表現水平中扣除，且假設生成之數值為100，則可計算出相對表現

水平。結果示於圖2。TSA及實例10化合物在基因表現上呈現出抑制或加強作用。結果支持由GeneChip試驗(見測試實例1)所得之分析結果。

測試實例3

經培養的人類癌細胞置於96孔洞盤中。次日，加入實例10之化合物(分成五種濃度，始自10倍逐步稀釋： 10^{-4} ， 10^{-5} ， 10^{-6} ， 10^{-7} 或 10^{-8} M)，再培育2天。生長後決定各盤之細胞數，利用磺若丹明B由比色計決定。生長後決定細胞數被抑制達對照組(無實例10化合物下)50%時之濃度(GI50)。同時，以加入實例10化合物之細胞數為基礎(零時間)，可計算出以下數值(濃度)。

TGI：細胞生長被抑制至相當於零時間時之細胞數之濃度(在此時觀察不到細胞數目有所變化)。

LC50：細胞數減少至零時間細胞數目50%時之濃度(細胞殺拭作用)。

表2示出由實例10製備之化合物在9種典型癌細胞上之生長抑制作用。

表2

癌細胞株	GI50(μ M)	TGI(μ M)	LC50(μ M)
MCF-7(乳癌)	0.16	>100	>100
SF-539(腦癌)	0.83	>100	>100
HCC 2998(結腸癌)	0.33	1.0	40
DMS 114(肺癌)	0.038	2.6	>100
LOX-IMVI(黑色素瘤)	0.18	1.2	41

OVCAR-3(卵巢癌)	0.35	39	>100
ACHN(腎癌)	1.9	>100	>100
MKN74(胃癌)	0.026	0.56	>100
PC-3(前列腺腫瘤)	26.3	>100	>100

由表2明顯看出，實例10製備之化合物在典型培養的人類癌細胞上可呈現強的生長抑制作用(GI50)。再者，LC50值推知化合物可產生較少之副作用。

測試實例4

培養中之人類癌細胞加至96孔洞盤內。次日，加入於實例13，23，29，36及114中所製備之各化合物溶液(五種濃度，始自10倍逐步稀釋： 10^{-4} ， 10^{-5} ， 10^{-6} ， 10^{-7} 或 10^{-8} M)，再培育48小時。接下來，利用WST-1(Dojindo)試劑經由比色計測出細胞生長%，以測出細胞數。由測定之數據中，利用以下等式可計算出生長%，而自各化合物之劑量-反應曲線中可計算出50%生長抑制濃度(GI50)：

$$\text{生長}\% = \left\{ \frac{[(\text{OD, 加入化合物後48小時測得}) - (\text{零時間之OD})]}{[(48\text{小時後測得之對照組OD}) - (\text{零時間之OD})]} \right\} \times 100$$

由表3中明顯看出，於實例13，23，29，36及114中所製備之化合物，在培養中之人類癌細胞上均可呈現強的生長抑制作用。

表 3

化合物 (實例No.)	MCF-7 (乳癌) [GI50(μ M)]	MCT-15 (結腸癌) [GI50(μ M)]	MKN-45 (胃癌) [GI50(μ M)]	MKN-74 (胃癌) [GI50(μ M)]
13	0.7	0.8	3	0.7
23	0.6	0.9	4	0.7
29	0.7	0.8	3	0.4
36	0.7	1	2	0.6
114	0.6	0.8	2	0.2

工業應用

本發明對於治療癌症可提供副作用減少的治療方法。

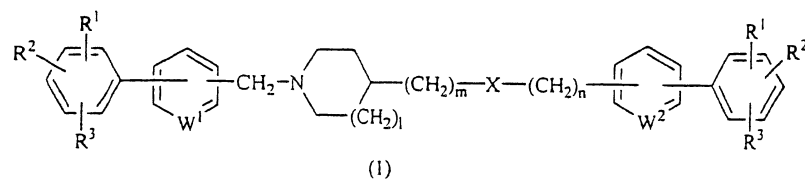
【圖式簡單說明】

圖1示出各種基因表現水平下之相互關係。

圖2示出許多基因之相對基因表現水平。

伍、中文發明摘要：

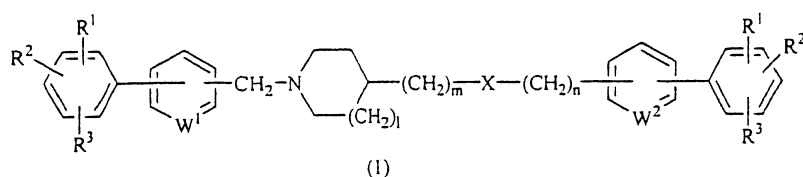
本發明是有關癌症治療之藥物，組織蛋白脫乙酰酶抑制劑，及一種基因治療促進法，其包括投予有效劑量之環狀胺化合物，其鹽或其水合物，此化合物可由下式(I)代表：



(其中 R^1 , R^2 , R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代之烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基或烷醯基； W^1 及 W^2 ，可相同或互相不同，代表 N 或 CH；X 代表 O， NR^4 ， $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基；且 l, m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字)。

陸、英文發明摘要：

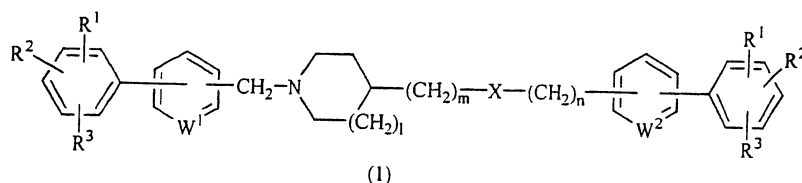
The present invention is directed to a medicine for treating cancer, a histone deacetylase inhibitor, and a gene therapy facilitator, comprising administering an effective amount of a cyclic amine compound represented by the following formula (1) :



(wherein R^1 , R^2 , and R^3 each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, an alkyl group, a halogen -substituted alkyl group, an alkoxy group, an alkylthio group, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group, or an alkanoyl group; W^1 and W^2 , which are identical to or different from each other, represent N or CH; X represents O, NR^4 , $CONR^4$, or NR^4CO ; R^4 represents a hydrogen atom, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, a substituted or unsubstituted aryl group, a substituted or unsubstituted heteroaryl group, a substituted or unsubstituted aralkyl group, or a substituted or unsubstituted heteroaralkyl group; and l, m, and n each represent a number of 0 or 1), a salt thereof, or a hydrate thereof.

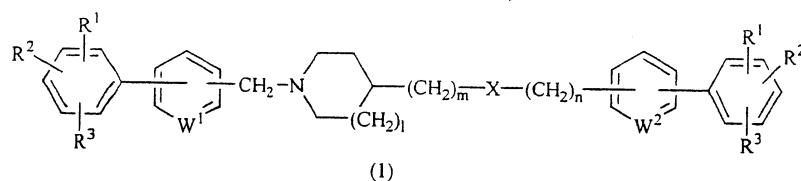
拾、申請專利範圍：

1. 一種組織蛋白脫乙酰酶抑制劑，其包括由下式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物



- (其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-經取代的烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基或烷醯基； W^1 及 W^2 各自獨立代表 N 或 CH；X 代表 O， NR^4 ， $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基；且 l , m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字)。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之抑制劑，其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地是氫原子，鹵原子，羥基，C1-C8 烷基，鹵-取代的 C1-C8 烷基，具有 C1-C8 烷基之烷氧基，具有 C1-C8 烷基之烷硫基，羥基，具有 C1-C6 烷基之烷氧羰基或具有 C1-C6 烷基之烷醯基。
 3. 根據申請專利範圍第 1 項之抑制劑，其中 R^4 是氫原子，C1-C8 烷基，C3-C8 烯基，C3-C8 炔基，經取代或未經取代的 C6-C14 芳基，經取代或未經取代的雜芳基含有 5-或 6-員環並具有 1 至 4 個氮原子，經取代或未經取代的 (C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基或經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基含有 5-或 6-員環並有 1 至 4 個氮原子。

4. 根據申請專利範圍第3項之抑制劑，其中由 R^4 代表的芳基，芳烷基中之芳基，雜芳基或雜芳烷基中雜芳基之取代基為1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，烷硫基，鹵原子，硝基，胺基，乙醯胺基，三氟甲基及伸烷二氧基。
5. 根據申請專利範圍第1項之抑制劑，其中的活性組份是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲基硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶或其鹽類。
6. 一種治療癌症之藥物，其包括由下式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物：

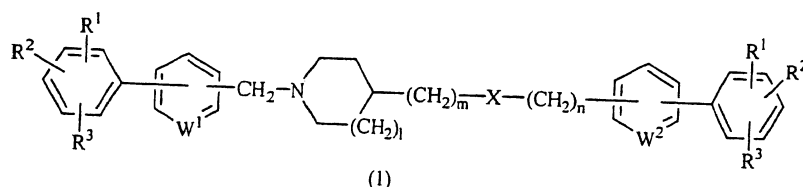


(其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子, 鹵原子, 羥基, 烷基, 鹵-取代的烷基, 烷氧基, 烷硫基, 羧基, 烷氧羰基或烷醯基; W^1 及 W^2 各自獨立代表N或CH; X代表O, NR^4 , $CONR^4$ 或 NR^4CO ; R^4 代表氫原子, 烷基, 烯基, 炔基, 經取代或未經取代的芳基, 經取代或未經取代的雜芳基, 經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基; 且l, m及n各自代表0或1之數字)。

7. 根據申請專利範圍第6項之藥物, 其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自是獨立的氫原子, 鹵原子, 羥基, C1-C8烷基, 鹵-取代的C1-C8烷基, 具有C1-C8烷基之烷氧基, 具有C1-C8烷基之烷硫基, 羧基, 具有C1-C6烷基之烷氧羰基或具有C1-C6烷基之烷醯基。
8. 根據申請專利範圍第6項之藥物, 其中 R^4 是氫原子, C1-C8烷基, C3-C8烯基, C3-C8炔基, 經取代或未經取代的C6-C14芳基, 經取代或未經取代的雜芳基, 其含有5-或6-員環且具有1至4個氮原子, 經取代或未經取代的(C6-C14)-芳基(C1-C6)-烷基或經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基, 含有5-或6-員環且有1至4個氮原子。
9. 根據申請專利範圍第8項之藥物, 其中由 R^4 代表之芳基, 芳烷基中之芳基, 雜芳基或雜芳烷基中之雜芳基之取代基是1至3個基團或原子, 選自烷基, 烷氧基, 烷硫基, 鹵原子, 硝基, 胺基, 乙醯胺基, 三氟甲基及仲烷二氧基。
10. 根據申請專利範圍第6項之藥物, 其中的活性組份是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六

氮吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氮吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氮吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氮吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氮吡啶，4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氮吡啶或其鹽類。

11. 一種基因治療促進方法，此方法包括投予有效劑量之下式
(1)環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物：

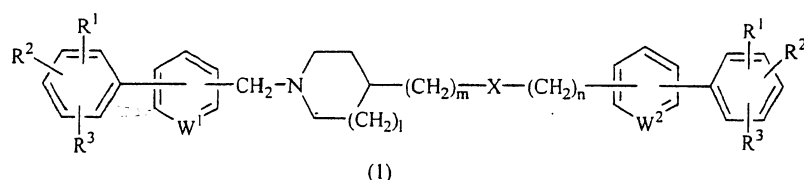


(其中 R^1 ， R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代之烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基或烷醯基； W^1 及 W^2 各自獨立地代表 N 或 CH；X 代表 O， NR^4 ， $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基；且 l，m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字)。

12. 根據申請專利範圍第11項之促進方法，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 各自是獨立的氫原子，鹵原子，羥基，C1-C8烷基，鹵取代的C1-C8烷基，具有C1-C8烷基之烷氧基，具有C1-C8烷基之烷硫基，羧基，具有C1-C6烷基之烷氧羰基或具有C1-C6烷基之烷鹽基。
13. 根據申請專利範圍第11項之促進方法，其中 R^4 是氫原子，C1-C8烷基，C3-C8烯基，C3-C8炔基，經取代或未經取代的C6-C14芳基，經取代或未經取代的雜芳基含有5-或6-員環且具有1至4個氮原子，經取代或未經取代的(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基，經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基，含有5-或6-員環且有1至4個氮原子。
14. 根據申請專利範圍第13項之促進方法，其中由 R^4 代表的芳基，芳烷基中之芳基，雜芳基或雜芳烷基中之雜芳基之取代基是1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，烷硫基，鹵原子，硝基，胺基，乙醯胺基，三氟甲基及仲烷二氧基。
15. 根據申請專利範圍第11項之促進方法，其中的活性劑是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-

(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶或其鹽。

16. 一種組織蛋白脫乙酰酶抑制性組合物，其含由式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物：



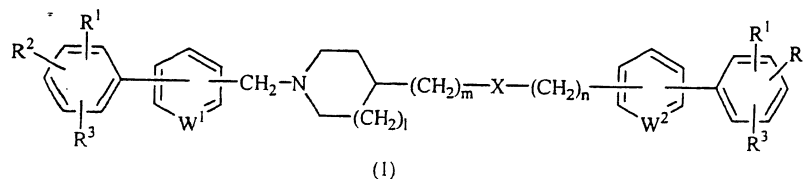
(其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代的烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰基，烷醯基； W^1 及 W^2 各自獨立地代表 N 或 CH；X 代表 O， NR^4 ， $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代的芳基，經取代或未經取代的雜芳基，經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代之雜芳烷基；且 l , m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字) 及醫藥上可接受之載劑。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之組合物，其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自是獨立的氫原子，鹵原子，羥基，C1-C8 烷基，鹵-取代之 C1-C8 烷基，具有 C1-C8 烷基之烷氧基，具有 C1-C8 烷基之烷硫基，羧基，具有 C1-C6 烷基之烷氧羰基或具有 C1-C6 烷基之烷醯基。

18. 根據申請專利範圍第 16 項之組合物，其中 R^4 是氫原子，

C1-C8烷基，C3-C8烯基，C3-C8炔基，經取代或未經取代的C6-C14芳基，經取代或未經取代之雜芳基含有5-或6-員環且有1至4個氮原子，經取代或未經取代之(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基或經取代或未經取代之雜芳基-(C1-C6)-烷基含有5-或6-員環且有1至4個氮原子。

19. 根據申請專利範圍第18項之組合物，其中由R⁴代表之芳基，芳烷基中之芳基，雜芳基或雜芳烷基中之雜芳基之取代基是1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，烷硫基，鹵原子，硝基，胺基，乙醯胺基，三氟甲基及仲烷二氧基。
20. 根據申請專利範圍第16項之組合物，其中的活性劑是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶或其鹽。
21. 一種治療癌症之醫藥組合物，其含由下式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物：



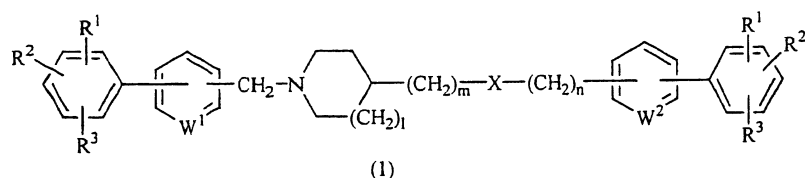
(其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子, 鹵原子, 羥基, 烷基, 鹵-取代之烷基, 烷氧基, 烷硫基, 羧基, 烷氧羰基或烷鹽基; W^1 及 W^2 各自獨立地代表 N 或 CH; X 代表 O, NR^4 , $CONR^4$ 或 NR^4CO ; R^4 代表氫原子, 烷基, 烯基, 炔基, 經取代或未經取代的芳基, 經取代或未經取代的雜芳基, 經取代或未經取代的芳烷基或經取代或未經取代的雜芳烷基; 且 l , m 及 n 各自代表 0 或 1 之數字) 及醫藥上可接受之載劑。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之組合物, 其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自是獨立的氫原子, 鹵原子, 羥基, C1-C8 烷基, 鹵-取代的 C1-C8 烷基, 具有 C1-C8 烷基之烷氧基, 具有 C1-C8 烷基之烷硫基, 羧基, 具有 C1-C6 烷基之烷氧羰基或具有 C1-C6 烷基之烷鹽基。
23. 根據申請專利範圍第 21 項之組合物, 其中 R^4 是氫原子, C1-C8 烷基, C3-C8 烯基, C3-C8 炔基, 經取代或未經取代之 C6-C14 芳基, 經取代或未經取代之雜芳基含有 5-或 6-員環且有 1 至 4 個氮原子, 經取代或未經取代的 (C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基, 經取代或未經取代的雜芳基-(C1-C6)-烷基含有 5-或 6-員環且有 1 至 4 個氮原子。
24. 根據申請專利範圍第 23 項之組合物, 其中由 R^4 代表之芳基, 芳烷基中之芳基, 雜芳基或雜芳烷基中之雜芳基之取

代基是1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，烷硫基，鹵原子，硝基，胺基，乙醯胺基，三氟甲基及仲烷二氧基。

25. 根據申請專利範圍第21項之組合物，其中的活性組份是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧基苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，或其鹽。

26. 一種基因治療促進性組合物，其含由下式(1)代表之環狀胺化合物，其鹽或其溶劑化物：



(其中 R^1 , R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子，鹵原子，羥基，烷基，鹵-取代之烷基，烷氧基，烷硫基，羧基，烷氧羰

- 基或烷鹽基； W^1 及 W^2 各自獨立地代表N或CH；X代表O， NR^4 ， $CONR^4$ 或 NR^4CO ； R^4 代表氫原子，烷基，烯基，炔基，經取代或未經取代之芳基，經取代或未經取代之雜芳基，經取代或未經取代之芳烷基或經取代或未經取代之雜芳烷基；且1，m及n各自代表0或1之數字)及醫藥上可接受之載劑。
27. 根據申請專利範圍第26項之組合物，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 各自獨立地是氫原子，鹵原子，羥基，C1-C8烷基，鹵-取代之C1-C8烷基，具有C1-C8烷基之烷氧基，具有C1-C8烷基之烷硫基，羧基，具有C1-C6之烷基之烷氧羰基或具有C1-C6烷基之烷鹽基。
28. 根據申請專利範圍第26項之組合物，其中 R^4 是氫原子，C1-C8烷基，C3-C8烯基，C3-C8炔基，經取代或未經取代之C6-C14芳基，經取代或未經取代之雜芳基含有5-或6-員環且具有1至4個氮原子，經取代或未經取代的(C6-C14)-芳基-(C1-C6)-烷基，或經取代或未經取的之雜芳基-(C1-C6)-烷基含有5-或6-員環且有1至4個氮原子。
29. 根據申請專利範圍第28項之組合物，其中由 R^4 代表之芳基，芳烷基中之芳基，雜芳基或雜芳烷基中之雜芳基之取代基是1至3個基團或原子，選自烷基，烷氧基，烷硫基，鹵原子，硝基，胺基，乙鹽胺基，三氟甲基及仲烷二氧基。
30. 根據申請專利範圍第26項之組合物，其中的活性組份是4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲氧苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶

-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,5-二甲氧基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-甲基-N-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶，4-[N-(4-甲硫苯基)-N-[[5-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-3-基]甲基]胺基]-1-[[2-(3,4,5-三甲氧苯基)吡啶-4-基]甲基]六氫吡啶或其鹽。

拾壹、圖式：

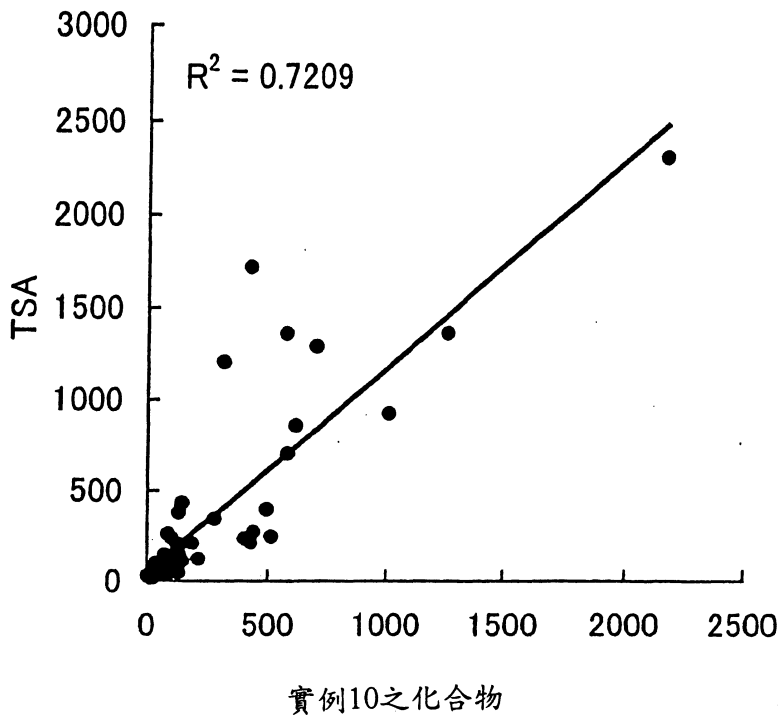


圖1

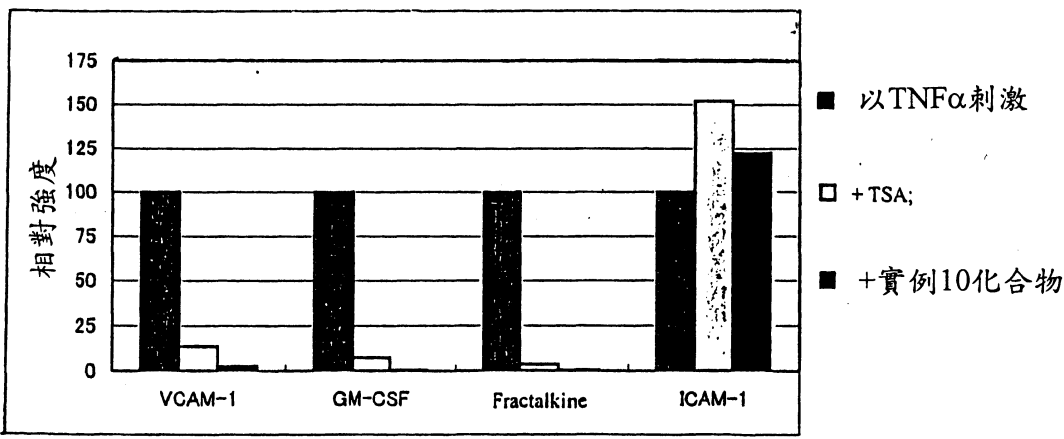


圖2

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

