



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201202251 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100116248

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : **C07D491/107(2006.01)**
A61K31/438 (2006.01)
A61P25/18 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/11 美國
2010/12/22 法國

61/333,393
1061074

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國

(72)發明人：高中立 GAO, ZHONGLI (US)；霍爾 丹尼爾 HALL, DANIEL (US)；史帝芬尼
大衛 STEFANY, DAVID (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 100 頁

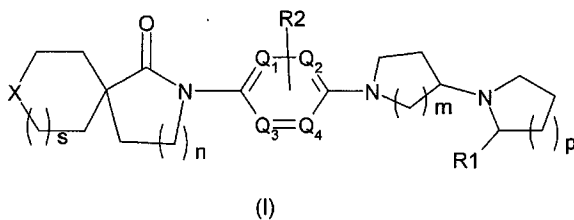
(54)名稱

經取代之 N-雜芳基螺內醯胺聯吡咯啉，其製備及醫療用途

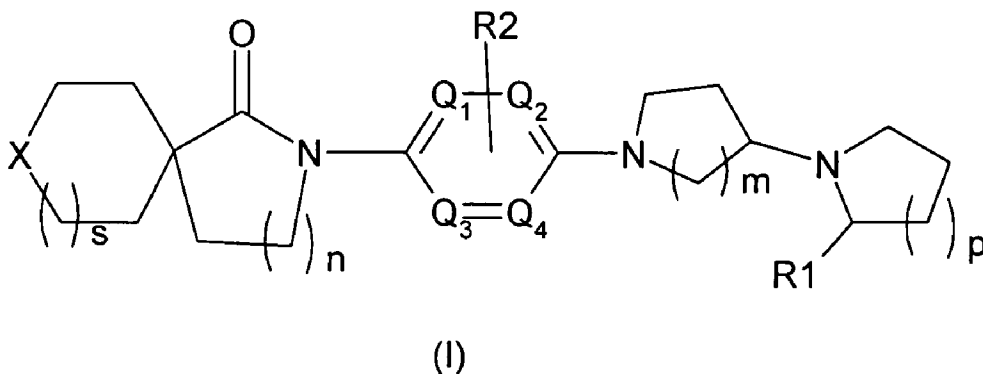
SUBSTITUTED N-HETEROARYL SPIROLACTAM BIPYRROLIDINES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57)摘要

本發明揭露了一系列式(I)經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉並申請其專利權。



其中 R₁、R₂、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、X、m、n、p 以及 s 如本文所定義。更具體地說，本發明之化合物是 H3 受體調節劑，因此可作為藥劑使用，尤其有助於治療和/或預防 H3 受體介導的各種疾病，包括與中樞神經系統相關的疾病。此外，本發明還揭露了式(I)經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉之製法及其中間體。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201202251 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100116248

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D491/107(2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/11 美國

61/333,393

2010/12/22 法國

1061074

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：高中立 GAO, ZHONGLI (US)；霍爾 丹尼爾 HALL, DANIEL (US)；史帝芬尼

大衛 STEFANY, DAVID (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 100 頁

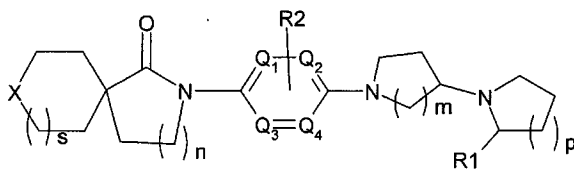
(54)名稱

經取代之 N-雜芳基螺內醯胺聯吡咯啉，其製備及醫療用途

SUBSTITUTED N-HETEROARYL SPIROLACTAM BIPYRROLIDINES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

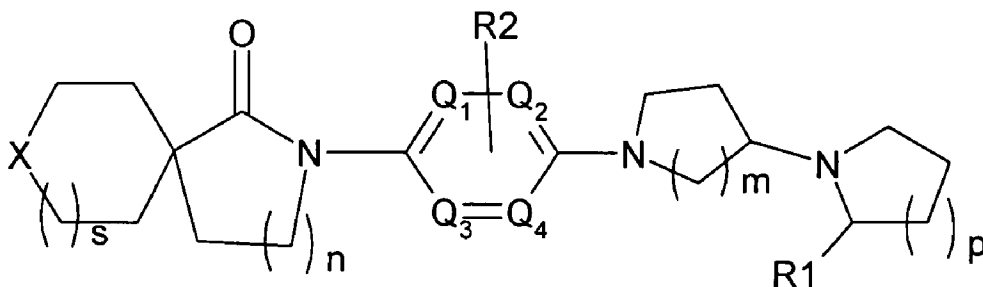
(57)摘要

本發明揭露了一系列式(I)經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉並申請其專利權。



(I)

其中 R₁、R₂、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、X、m、n、p 以及 s 如本文所定義。更具體地說，本發明之化合物是 H3 受體調節劑，因此可作為藥劑使用，尤其有助於治療和/或預防 H3 受體介導的各種疾病，包括與中樞神經系統相關的疾病。此外，本發明還揭露了式(I)經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉之製法及其中間體。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之背景

本發明之領域

本發明涉及一系列經取代的N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉。本發明之化合物是 H3 受體調節劑，因此可作為藥劑使用，尤其有助於治療和/或預防 H3 受體介導的各種疾病，包括與中樞神經系統相關的疾病。此外，本發明還涉及經取代的N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉之製法及其中間體。

【先前技術】

技術說明

組胺是肥大細胞、腸嗜鉻樣細胞和神經元釋放的普遍存在的信使分子。組胺的生理作用是由四種藥理學定義的受體（H1、H2、H3 和 H4）介導的。所有組胺受體均顯示七個跨膜域，且都是 G 蛋白偶聯受體超家族（GPCR）成員。

隨著傳統的抗組胺類藥（拮抗劑）如苯海拉明（diphenhydramine）和非索非那定（fexofenadine）的研發，H1 受體成了組胺受體家族中獲藥理學定義的第一個成員。儘管免疫系統 H1 受體的拮抗作用通常是用於治療過敏性反應，但 H1 受體也在各種外周組織和中樞神經系統（CNS）中表達。在大腦中，H1 參與對覺醒狀態、情緒、食欲以及荷爾蒙分泌的控制。

H2 受體也表達於中樞神經系統，可調節中樞神經系統的幾種過程，包括認知過程。然而，開發 H2 受體拮抗劑主要是為了透過抑制組胺介導的膜壁細胞分泌胃酸的過程來減輕胃潰瘍。傳統的 H2 拮抗劑包括西咪替丁 (cimetidine)、雷尼替丁 (ranitidine) 和法莫替丁 (famotidine)。

應進一步指出，H4 受體的功能仍很不明確，但可能涉及免疫調節和炎症過程。

另一方面，H3 受體在中樞神經系統、心、肺、胃裏的藥理作用也得到了藥理學鑒定。H3 受體與其他組胺受體顯著不同，顯示出較低的序列同源性 (H1: 30%, H2: 28%, H4: 51%)。H3 是大腦中組胺神經元上的突觸前自身受體，也是中樞和外周神經系統內不含組胺的神經元上的突觸前異源受體。除組胺以外，H3 亦調節其他神經遞質的釋放和/或合成，包括乙醯膽鹼、多巴胺、去甲腎上腺素和血清素。特別值得注意的是，H3 對組胺釋放的突觸前調節使得大腦中 H1 和 H2 受體也受到顯著的調節。在調節多種神經遞質信號通道的同時，H3 可影響各種各樣的生理過程。確實，大量臨床前證據表明，H3 在認知、睡眠-覺醒週期以及體內能量平衡方面都起作用。

H3 功能調節劑可能有助於治療中樞神經系統疾病，例如與精神分裂症相關的認知功能障礙 (CIAS)、阿爾茨海默型癡呆症 (DAT)、精神分裂症、阿爾茨海默症、注意力缺乏性多動症、帕金森氏症、抑鬱症、癲癇症、睡眠障礙 (突發性嗜睡和失眠)、心血管疾病 (急性心肌梗死)、呼吸系統疾病 (哮喘)、肥胖症，以及胃腸疾病。一般參閱，

Hancock. *Biochem. Pharmacol.* 2006 Apr 14;71(8):1103-13
 以及 Esbenshade et al. *Mol Interv.* 2006 Apr; 6(2):77-88, 59。
 美國第 7,223,788 號專利披露了一系列化合物，包括含黑色素濃集荷爾蒙 (MCH) 受體拮抗劑的取代的聯吡咯啉。但，該專利披露的化合物並未報導在 H3 受體部位具活性。

相應地，本發明的一個方面是提供一系列經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉作為選擇性 H3 受體配體，用於治療 H3 受體調節的中樞神經系統疾病 (CNS)。

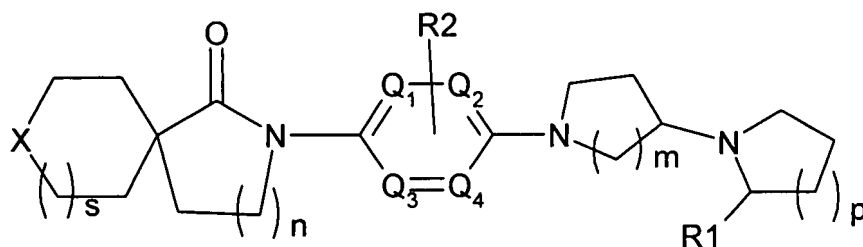
本發明的另一方面是提供如本文所披露的經取代的 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉的製備過程。

透過以下詳細說明，本發明的其他方面以及進一步適用範圍將變得很明顯。

【發明內容】

本發明之概述

現已發現，式 (I) 化合物可用作 H3 受體拮抗劑和/或逆向激動劑。因此，依照本發明的實施，提供了一種式 (I) 化合物：



(I)

其中：

$m, p = 1$ 或 2 ；

n 、 $s = 1$ 或 2 ；

X 是 O 、 NR_3 或 CR_4R_5 ；

Q_1 至 Q_4 分別為 CH 或 N ，但前提是 Q_1 至 Q_4 中至少有一個是 N ；

R_1 是氫、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R_2 是氫、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 CF_3 ；

R_3 是氫或 (C_1-C_6) 烷氧基羰基；

R_4 是氫；且

(R_5 是氫或 OH 。

本發明進一步包括了式 (I) 化合物的各種鹽，包括式 (I) 化合物的各種對映異構體或非對映異構體。

在本發明的其它一些方面，還提供了各種含有一種或多種式 (I) 化合物的醫藥組成物，以及它們在減輕部分和/或完全由 $H3$ 受體介導的各種疾病方面的醫療用途。

本發明之詳述

本文所用的術語具有以下含義：

(本文所用的表述「 (C_1-C_4) 烷基」包括甲基和乙基，以及直鏈或支鏈的丙基和丁基。首選的烷基是甲基、乙基、正丙基、異丙基和叔丁基。衍生的表述如「 (C_1-C_4) 烷氧基」、「 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基」，或「羥基 (C_1-C_4) 烷基」，也應相應地理解。

本文所用的表述「 (C_1-C_6) 全氟烷基」意為所述烷基中所有氫原子均被氟原子取代。示範性實例包括三氟甲基和五氟乙基，以及直鏈或支鏈的七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基和十三氟己基。衍生的表述「 (C_1-C_6) 全氟烷氧基」

也應相應地理解。

「鹵素」或「鹵基」意指氟、氯、溴和碘。

本文所用的術語「患者」意為一種溫血動物，例如大鼠、小鼠、犬、貓、豚鼠，以及靈長類如人類。

本文所用的表述「藥學上可接受的載劑」意為一種無毒性的溶劑、分散劑、賦形劑、佐劑，或與本發明之化合物混合的其它物質，以形成一種醫藥組成物，即適合於給患者施用的藥劑形式。這種載劑的一個實例是通常用於非腸道給藥之藥學上可接受的油。

本文所用的術語「藥學上可接受的鹽」意為本發明之化合物的鹽可用於藥物製備。但是，其它某些鹽也可用於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽的製備。本發明之化合物的適宜的藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽，它們可透過將本發明之化合物的溶液與一種藥學上可接受的酸的溶液混合而製備，如鹽酸、氫溴酸、硝酸、胺基磺酸、硫酸、甲磺酸、2-羥基乙磺酸、對甲苯磺酸、富馬酸、馬來酸、羥基馬來酸、蘋果酸、抗壞血酸、琥珀酸、戊二酸、乙酸、丙酸、水楊酸、肉桂酸、2-苯氧基苯甲酸、羥基苯甲酸、苯乙酸、苯甲酸、草酸、檸檬酸、酒石酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、碳酸或磷酸。也可以形成酸式金屬鹽，如磷酸氫鈉和硫酸氫鉀。而且，如此形成的鹽可以單酸鹽或雙酸鹽的形式存在，也可以基本上無水的鹽或水合鹽的形式存在。此外，當本發明之化合物本身含有酸性基團時，其藥學上可接受的鹽可包括鹼金屬鹽，如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，如鈣鹽或鎂鹽；以及與適當的有機配

體形成的鹽，如季銨鹽。

「立體異構體」這一表述是僅在於原子空間定位不同的各種分子的所有異構體之通稱。通常，它包括往往由於存在至少一個不對稱中心而形成的鏡像異構體（對映體）。當本發明之化合物具有兩個或多個不對稱中心時，它們還能以非對映異構體的形式存在，而且，某些分子還能以幾何異構體（順式/反式）的形式存在。類似地，本發明的某些化合物能以結構截然不同但處於快速平衡狀態的兩種或多種化合物的混合物形式存在，即通常所謂的互變異構體。互變異構體的代表性實例包括酮-烯醇互變異構體、酚-酮互變異構體、亞硝基-肱互變異構體、亞胺-烯胺互變異構體等。應該理解，所有此類異構體及其任何比例的混合物均屬於本發明所涵蓋的範圍。

如有機化學中所常用的，本文所用的術語“R”和“S”是表示一種手性中心的特殊構型。符號“R”(右)是指當沿著鍵向優先次序最低的基團觀察時，基團優先次序(從最高至次低)為順時針關係的手性中心的構型。符號“S”(左)是指當沿著鍵向優先次序最低的基團觀察時，基團優先次序(從最高至次低)為反時針關係的手性中心的構型。基團的優先次序是根據次序規則而決定的，該規則首先是根據原子序數的大小(原子序數遞減的次序)來決定優先次序。關於優先次序的列表和討論可參閱 *Stereochemistry of Organic Compounds* (有機化合物的立體化學)，Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York,

1994。

除了(R)-(S)系統以外，較早的 D-L 系統也可用於本文以表示絕對構型，尤其是用於胺基酸。在此系統中 Fischer 投影的方向是使主鏈上的 1 號碳原子位於頂端。前綴“D”用於代表結構中官能(決定)基團是在手性中心碳原子右邊的異構體絕對構型，而前綴“L”則用於代表結構中官能(決定)基團是在手性中心碳原子左邊的異構體絕對構型。

廣義地講，「經取代的」這一術語意在包括所有可接受的有機化合物的取代基。在本文所披露的一些具體實施例中，術語「經取代的」意為由獨立地選自以下一組基團的一個或數個取代基所取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 全氟烷基、苯基、羥基、 $-CO_2H$ 、酯基、醯胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫代烷基、 (C_1-C_6) 全氟烷氧基、 $-NH_2$ 、Cl、Br、I、F、 $-NH-$ 低級烷基，以及 $-N(\text{低級烷基})_2$ 。但是，本領域熟悉該項技藝人士所知的任何其它適當的取代基也可用於這些具體實施例。

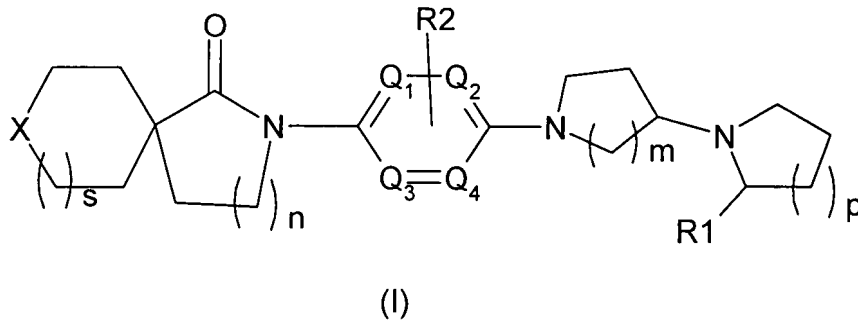
「治療有效量」意為一種對特定疾病、障礙或症狀的治療有效的化合物劑量。

「治療」這一術語是指：

- (i) 預防某種疾病、障礙或症狀在容易罹患但尚未被診斷為已患有該疾病、障礙和/或症狀的患者身上發生；
- (ii) 抑制該疾病、障礙或症狀，即抑制其發展；以及
- (iii) 減輕該疾病、障礙或症狀，即促使該疾病、障礙和/或症狀的消退。

因此，依照本發明的實施，提供了一種結構式為 I 的

化合物：



其中：

m 、 $p = 1$ 或 2 ；

n 、 $s = 1$ 或 2 ；

X 是 O 、 NR_3 或 CR_4R_5 ；

Q_1 至 Q_4 分別為 CH 或 N ，但前提是 Q_1 至 Q_4 中至少有一個是 N ；

R_1 是氫、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R_2 是氫、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 CF_3 ；

R_3 是氫或 (C_1-C_6) 烷氧基羰基；

R_4 是氫；以及

R_5 是氫或 OH 。

本發明進一步包括了式 (I) 化合物的各種鹽，包括式 (I) 化合物的各種對映異構體或非對映異構體。如上所述以及透過下文的具體實例所述，所有能夠形成的鹽，包括藥學上可接受的鹽，均為本發明之一部分。而且，如上文及下文所述，式 (I) 化合物的所有可以想像到的對映異構形式和非對映異構形式均為本發明之一部分。

在一個具體實施例中，提供了式 (I) 化合物，其中 m 、 p 、 n 及 s 是 1 ；

X 是 O；

R₁ 是 CH₃；以及

R₂ 是 CH₃。

在本發明另一個具體實施例中，提供了一種式 (I) 化合物，其中

m、p 及 s 是 1；

n 是 2；

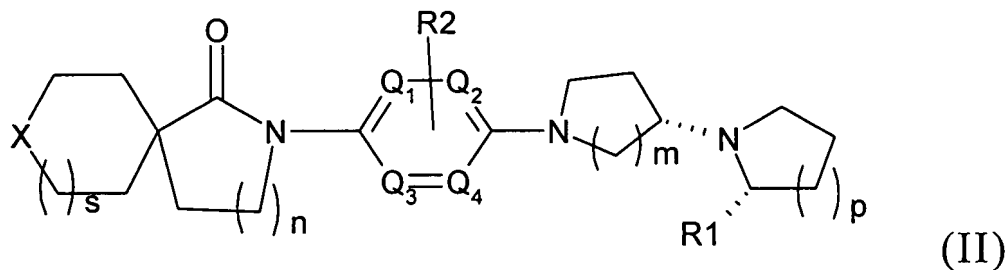
X 是 NH、NCOOBu^t、CH₂ 或 CHOH；

R₁ 是 CH₃；以及

R₂ 是 CH₃。

上述兩個具體實施例中的化合物還可包括任何可能的對應鹽，包括其藥學上可接受的鹽。

在本發明另一個具體實施例中，本發明之化合物具有如下所示的式 (II)：



其中 R₁、R₂、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、X、m、n、p 以及 s 如上文所定義。

在本發明的又一方面，可列舉本發明範圍內所包括的以下化合物，但無任何限制：

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-8-氧雜-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-9-氧雜-2-氮雜-螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸烷基-8-羧酸叔丁基酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-1-氧-2,9-二氮雜-螺環[5.5]十一烷基-9-羧酸叔丁基酯；

8-羥基-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-8-氧雜-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,9-二氮雜-螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啉-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸烷基-8-羧酸叔丁基酯；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸烷基-8-羧酸叔丁基酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜-螺環[4.5]癸烷基-8-羧酸叔丁基酯；以及

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜-螺環[4.5]癸-1-酮。

所有上述化合物還可包括其任何可能的對應鹽，包括其藥學上可接受的鹽。

本發明之化合物可以本領域熟悉該項技藝人士已知的任何步驟合成。尤其是，用於製備本發明之化合物的數種初始材料是已知的，或其本身可經由商業途徑購得。本發明之化合物以及若干前體化合物也可如文獻報導及本文進一步說明的製備類似化合物的方法製備。例如，可參閱 R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" (有機官能團轉換), VCH publishers, 1989。

同樣眾所周知的是，在各種各樣的有機反應中，可能有必要保護反應性官能團例如胺基，以免它們不必要地參加這些反應。傳統的保護基可按照標準的做法使用並為本領域熟悉該項技藝人士所周知，例如，可參閱 T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (有機化學中的保護基), John Wiley & Sons, Inc., 1991。例如，適宜的胺保護基包括，但無任何限制，磺醯基（如甲苯磺醯基）、醯基（如苄氧基羰基或叔丁氧基羰基）以及芳基烷基（如苄基），其可在隨後經適當的水解或氫化被除

去。其它適宜的胺保護基包括可經鹼催化水解除去的三氟乙醯基 $[-C(=O)CF_3]$ ，或與固相樹脂結合的苄基，如與 Merrifield 樹脂結合的 2,6-二甲氧基苄基 (Ellman linker) 或 2,6-二甲氧基-4-[2-(聚苯乙烯基甲氧基)乙氧基]苄基，其可經例如使用 TFA 的酸催化水解除去。

更具體地說，本文所披露的化合物及其各種前體化合物，可依照以下示意圖 1-5 中的程序合成，其中 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 X 、 m 、 p 、 s 和 n 如同式 I 中的定義，除非另有說明。

示意圖 1 說明了從市售的羧酸酯如式 (1) 甲酯或乙酯製備式 (4) 中間體的過程。

在示意圖 1 之步驟 1 中，在 HMPA 於 THF 的存在下，用一種適宜的鹼如 LDA 處理式 (1) 化合物，然後再用式 (2) 烯基鹵化物處理，以形成式 (3) 中間體。此反應可用本領域熟悉該項技藝人士已知的任何方法進行，如文獻 (Nagumo, S.; Matoba A.; et al, Tetrahedron, 2002, 58(49), 9871-9877; Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. J. Org. Chem., 1990, 55(20), 5433-5434) 中所報導的方法。在示意圖 1 的步驟 2 中，用 OsO_4 和 $NaIO_4$ 在丙烷和水中氧化式 (3) 烯烴，以形成式 (4) 醛。這樣的反應也可以本領域內已知的任何其他方法來實現。例如，遵循本領域熟悉該項技藝人士已知的臭氧分解步驟，式 (3) 化合物的臭氧分解也可導致式 (4) 化合物的生成。

示意圖 1

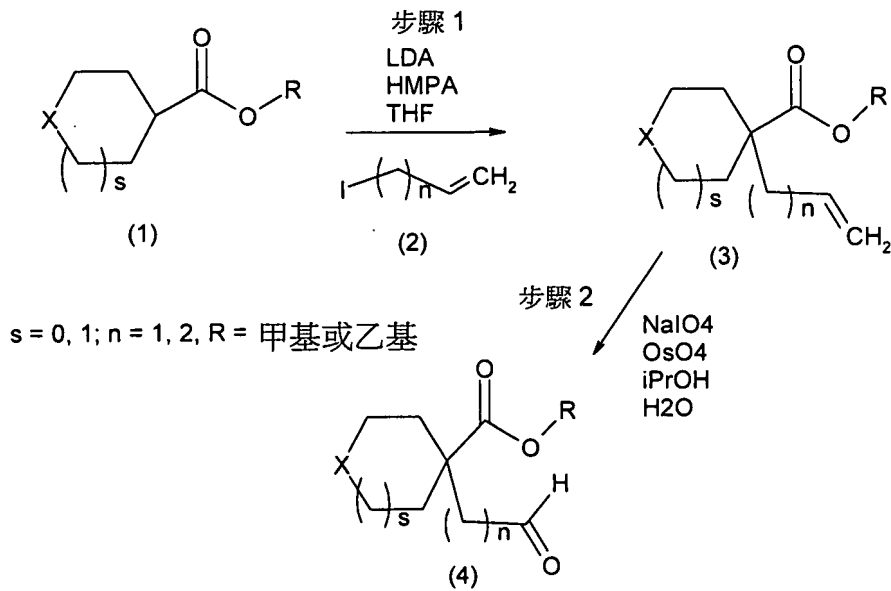
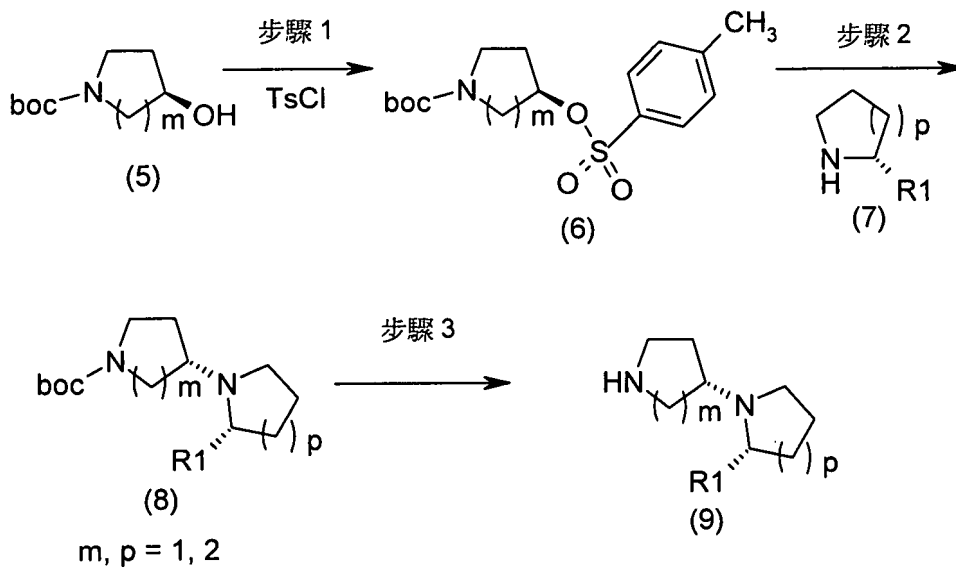


示意圖 2 說明了式 (9) [1,3']吡咯烷基吡咯烷的對映異構純異構體的製備，其中的 R_1 如本文所定義。

示意圖 2



在示意圖 2 的步驟 1 中，用對甲苯磺醯氯或甲磺醯氯處理受到適當保護（例如 boc）的式 (5) 吡咯烷或哌啶醇，以形成式 (6) 中間體。此反應可用本領域熟悉該項技藝人士已知的任何步驟來實現，例如在一種適宜的鹼如三乙胺和 DMAP 存在條件下，在一種適宜的有機溶劑中進行反應。適宜的溶劑包括非質子溶劑如二氯甲烷。通常，此反

應在低於或等於環境溫度條件下進行，但在某些情況下，也可採用高於環境溫度的條件。

在示意圖 2 的步驟 2 中，式 (6) 中間體與一種適宜的式 (7) 吡咯烷或哌啶縮合。同樣，這類縮合反應可用本領域熟悉該項技藝人士已知的任何步驟進行，以獲得式 (8) 中間體。通常，這類縮合反應是在一種鹼如碳酸鉀或碳酸鈉以及某些溶劑如乙腈或丁酮存在時，在等於或高於環境溫度的條件下進行的。但應該注意，任何其他的鹼，或在某些情況下，酸或能促進這類縮合反應的其他試劑也可用於此反應步驟。

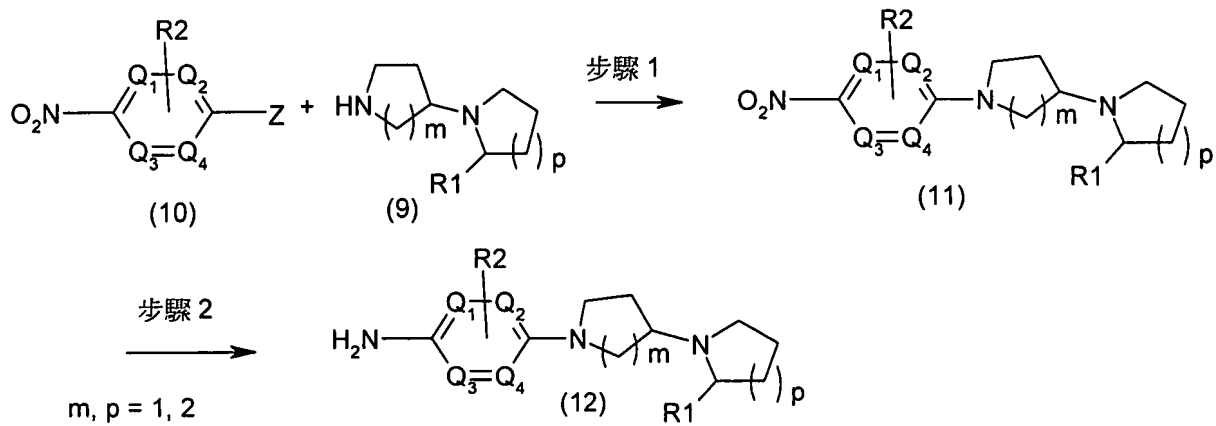
在示意圖 2 的步驟 3 中，式 (8) 中間體再與一種酸如鹽酸在一種適宜的溶劑如二噁烷或 THF 中，在共溶劑如甲醇或乙醇存在或不存在的情況下反應，以形成所需的式 (9) 中間體的立體特異性異構體。業已發現，式 (9) 中間體可按照本發明的過程很容易地形成而且對映異構體純度很高，其具體細節將以各種實例的方式在下文中敘述。一般而言，對映異構體純度可以手性 HPLC 測定。

示意圖 3 說明了式 (12) 胺基雜芳基吡咯烷基吡咯烷中間體的製備，其中 m 、 p 、 R_1 和 R_2 如本文所定義。

在示意圖 3 的步驟 1 中，式 (10) 的經適當取代的硝基雜芳基化合物（其中 Z 是一個適當的離去基團如 Cl 、 F 、 Br 或三氟甲磺酸酯 (OTf)）與式 (9) 中間體縮合，以形成式 (11) 中間體。同樣，這類縮合反應可用本領域熟悉該項技藝人士已知的任何步驟進行。例如，這類縮合反應可在一種極性溶劑如 DMSO 中，或一種非質子溶劑如乙腈

中，在一種鹼如碳酸鉀存在時，在等於或高於環境溫度的條件下進行。

示意圖 3



在示意圖 3 的步驟 2 中，以氫化或其它已知的還原化學方法如在鹽酸或乙酸或三氟乙酸中用二氯化錫還原式 (11) 中間體，從而形成關鍵中間體 (12)。

示意圖 4 和 5 說明了本發明之式 (I) 化合物的製備，取決於具備的所需原料中間體是式 (12) 或式 (14) 中間體，分別採用方法 A 或方法 B。

在示意圖 4 的步驟 1 中，以任何已知的還原性胺化方法，使式 (4) 醛與一種所需的式 (12) 中間體縮合，從而形成式 (13) 中間體。例如，這類縮合反應通常是在某些還原劑如三乙醯氧基硼氫化物存在條件下，在一種惰性氣氛如氮氣氣氛中，由一種酸如鹽酸或乙酸或三氟乙酸催化而進行的。此反應可在低於、等於或高於環境溫度和壓力的條件下進行。通常，這類反應是在室溫和常壓氮氣氣氛中進行。然後，用本領域熟悉該項技藝人士已知的方法處理反應混合物，以分離式 (13) 中間體。

在示意圖 4 的步驟 2 中，環化反應可在同一反應釜內

與步驟 (1) 同時進行，或在非質子溶劑如 THF 中以催化量的鹼如叔丁醇鉀引發，從而形成式 (1) 化合物。

示意圖 4

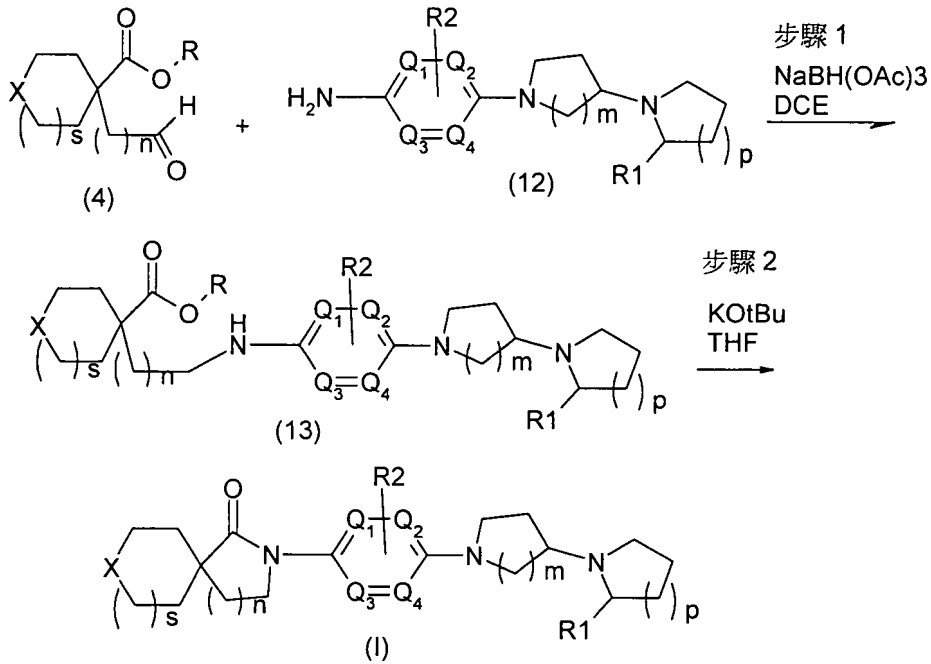
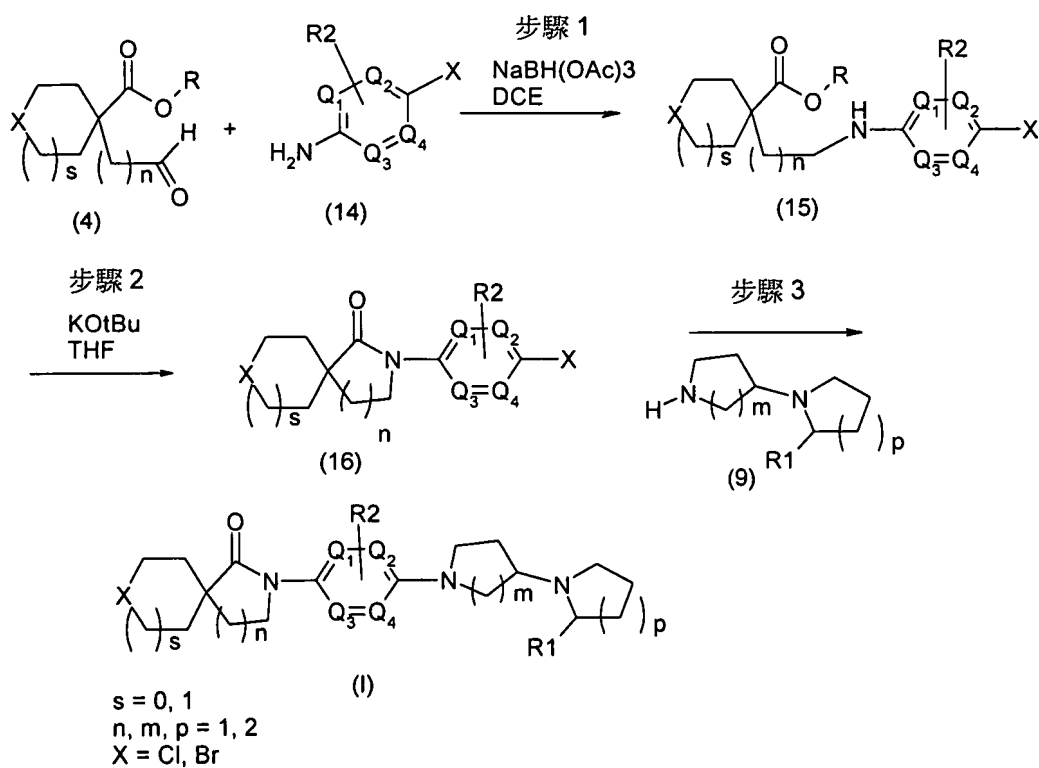


示意圖 5 說明了製備本發明之式 (I) 化合物的另一種過程。以任何已知的還原性胺化過程使式 (4) 醛與一種適宜的市售式 (14) 溴化物縮合，以形成式 (15) 中間體。例如，這類縮合反應通常是在某些還原劑如三乙醯氧基硼氫化物存在條件下，在一種惰性氣氛如氮氣氣氛中，由酸如鹽酸或乙酸或三氟乙酸催化而進行的。此反應可在低於、等於或高於環境溫度和壓力的條件下進行。通常，這類反應是在室溫和常壓氮氣氣氛中進行。然後，用本領域熟悉該項技藝人士已知的方法處理反應混合物，以分離式 (15) 中間體。

在示意圖 5 的步驟 2 中，環化反應可在同一反應釜內與步驟 (1) 同時進行，或在非質子溶劑如 THF 中以催化量的鹼如叔丁醇鉀引發，從而形成式 (16) 化合物。

在示意圖 5 之步驟 3 中，使用在文獻 (D. W. Old, J.P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 9722-9723; J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, and S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1158-1174 及其引用的參考文獻) 所報導的過程基礎上修改的過程，使式 (16) 中間體與式 (9) 胺中間體縮合，從而形成所需的式 (1) 化合物。

示意圖 5



如上文已經提及，本發明之化合物可以很容易地轉化為鹽。更尤其是，本發明的某些化合物是鹼性的，而且本發明的這些化合物可以游離鹼的形式或以其藥學上可接受的酸加成鹽的形式使用。酸加成鹽可以是一種更便於使用的形式；實際上，以鹽的形式使用在本質上相當於以游離鹼的形式使用。用於製備酸加成鹽的酸最好是這樣一些

酸，當它們與游離鹼結合時，將形成藥學上可接受的鹽，換言之，在藥用劑量條件下該鹽的陰離子對患者無毒性，使得該游離鹼內在的有益抑制作用不會因陰離子的副作用而受到損害。雖然上述鹼性化合物之藥學上可接受的鹽是首選的，但所有的酸加成鹽作為游離鹼形式的來源都是有用的，即使是某種特定的鹽本身只是作為中間產品，例如，當僅僅是出於純化和鑒別的目的而製備該鹽時，或當使用該鹽作為中間體以離子交換法製備某種藥學上可接受的鹽時。

在這一具體實施例的另一方面，可用本發明之化合物預防和/或治療的特定的疾病、障礙或症狀包括，但無任何限制：睡眠相關的疾病（具體的實例包括，但無任何限制，嗜睡、注意力缺乏、晝夜節律性睡眠障礙、阻塞性睡眠呼吸暫停、週期性肢體抽動和腿動症候群，過度嗜睡和因藥物副作用引起的嗜睡等），神經系統疾病（可列舉的具體例子包括但不限於癡呆症、阿爾茨海默氏症、多發性硬化症、癲癇症、神經性疼痛）、神經心理和認知障礙（具體例子包括，但無任何限制，精神分裂症，注意力缺乏/多動症、阿爾茨海默氏症、抑鬱症，季節性情感障礙以及認知功能障礙）。其中某些疾病還包括與精神分裂症相關的認知功能障礙（CIAS）、焦慮症如廣泛性焦慮症，恐慌症和創傷後應激症，以及嚴重抑鬱症。其它疾病包括阿爾茨海默型癡呆症（DAT）、與神經系統疾病相關的認知能力缺陷，如阿爾茨海默氏症、帕金森氏症、亨廷頓氏症、年齡相關的認知功能障礙、輕度認知功能障礙、血管性癡呆症，路易氏體

癡呆症以及任何其它與認知能力缺陷相關的認知功能障礙。

如下文以具體實例的方式所述，式 (I) 化合物與 H3 受體結合，顯示了相對於 H3 功能活性的逆相激動作用。因此，本發明之化合物可用於治療某些可用 H3 受體配體改善的疾病或症狀。更具體地說，本發明之化合物是透過拮抗受體的活性而調節 H3 受體功能的 H3 受體配體。再者，本發明之化合物可以是抑制受體基本活性的反向激動劑，或它們也可以是完全阻斷激活受體的激動劑之作用的拮抗劑。此外，本發明之化合物也可以是部分阻斷或部分激活 H3 受體的部分激動劑，或它們也可以是激活該受體的激動劑。因此，取決於功能輸出、組胺品質和/或組織的環境，本發明之化合物可作為拮抗劑、反向激動劑和/或部分激動劑起作用。相應地，這些化合物的不同活性可用於改善如上所具體列舉的多種疾病。

因此，在本發明的一個方面，提供了一種為患者治療疾病的方法，所述疾病選自下列一組疾病：睡眠相關的障礙、癡呆症、阿爾茨海默症、多發性硬化症，認知功能障礙，注意力缺發性多動症，以及抑鬱症。此方法包括給上述患者施用療效量的結構式為 (I) 的化合物。

本領域熟悉該項技藝人士應很容易理解，本文明確說明的病理及病情並非旨在限制、而是在於舉例說明本發明之化合物的功效。因此，應該理解，本發明之化合物可用於治療因 H3 受體的作用而引起的任何疾病。換言之，如上所述，本發明之化合物是 H3 受體調節劑，可有效地用

於改善完全或部分由 H3 受體介導的任何病症。

本文所披露的本發明之化合物的所有具體實施例均可在治療本文所述各種疾病的方法中應用。如本文所述，本發明之方法中所用的化合物能夠抑制 H3 受體的作用，因此能減輕因 H3 活性而引起的作用和/或病症。

在本發明之方法的另一具體實施例中，本發明之化合物可以本領域內已知的任何方法給藥。具體地說，本發明之化合物可經由口腔、肌肉、皮下、直腸、氣管、鼻腔、腹膜或局部途徑給藥。

在本發明另一具體實施例中，本發明之式 (I) 或 (II) 化合物，或其藥學上可接受的鹽，或其對映異構體或非對映異構體，可用於製備藥物和/或醫藥組成物。它們可用於抑制和/或調節 H3 受體的作用，因此能減輕因 H3 活性而引起的作用和/或疾病和/或病症。具體的疾病和/或症狀如本文所列舉的那些。因此，從本發明之式 (I) 或 (II) 化合物所生產的藥物可用於為患者治療據信是因 H3 受體的上述作用而引起的任何疾病。更具體地說，本發明之式 (I) 或 (II) 化合物可用於治療如本文所列舉的各種疾病。

最後，在本發明又一具體實施例中，還提供了一種醫藥組成物，其含有一種藥學上可接受的載劑和一種式 (I) 化合物，包括所述化合物的對映異構體、立體異構體和互變異構體，及其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或衍生物，且該化合物具有如本文所述的式 I 所示的結構通式。

如本文所述，本發明之醫藥組成物以其 H3 抑制活性為特徵，故可用於治療由於 H3 對患者的作用而引起的任

何疾病、症狀或障礙。同樣，如上所述，本文所披露的本發明之化合物的所有首選的具體實施例均可用於製備本文所述的醫藥組成物。

這些醫藥組成物最好是採取以下單位劑型：錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、粒劑、消毒注射液或懸浮液、計量氣霧劑或液體噴霧劑、滴劑、安碯劑、自動注射裝置或栓劑；用於口腔、腸道外、鼻內、舌下或直腸給藥，或用於吸入或吹入給藥。或者，該醫藥組成物可以適當的形式每週一次或每月一次給藥；例如，可調配活性化合物的某種不溶性鹽如癸酸鹽而形成一種用於肌肉注射的儲庫製劑。可設想採用包含有效藥物成分的易蝕性聚合物。為了製備固體醫藥組成物如錠劑，可將主要的有效成分與一種醫藥載劑混合，如常用的製錠成分如玉米粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣，樹膠以及其他藥物稀釋劑如水，以形成一種固態的預製醫藥組成物，其中包含本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽之均一混合物。當我們說這些預配製醫藥組成物為均一時，指的是將其有效成分均勻地分散在該醫藥組成物中，使得該醫藥組成物可容易地被劃分為同樣有效的單位劑型，如錠劑、丸劑和膠囊劑等。然後，這一固態預配製醫藥組成物被分成上述包含 0.1 至約 500 mg 本發明之有效成分的單位劑型。經調味的單位劑型包含 1 至 100 mg 的有效成分，如 1、2、5、10、25、50 或 100 mg。該新穎醫藥組成物的錠劑或丸劑可覆蓋包衣，或者與其它成分混合，以提供一種具有延時作用優勢的劑型。例如，錠劑或丸劑可包含一個內劑量部分

和一個外劑量部分，外劑量部分為一層外殼，包在內劑量部分之外。兩個部分可由一層腸衣分隔，使得內劑量部分在胃裏不被分解，從而完整地進入十二指腸或延遲釋放。很多物質都可用於製作這樣的腸衣或包衣，包括許多聚合酸以及聚合酸與蟲膠、鯨蠟醇和醋酸纖維素之類物質的混合物。

可包含本發明的新穎醫藥組成物以便透過口腔或注射方式給藥的液體形式包括水溶液、具有適當口味的糖漿、水懸浮液或油懸浮液，含有食油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的加味乳劑，以及西也劑和類似的藥物載體。用於水懸浮液的適宜的分散劑或懸浮劑包括合成和天然膠質如黃耆膠、阿拉伯樹膠、海藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮或明膠。

本發明之醫藥組成物可以本領域內已知的任何方法給藥。一般而言，本發明之醫藥組成物可經由口腔、肌肉、皮下、直腸、氣管、鼻腔、腹膜或局部途徑給藥。本發明之醫藥組成物的首選給藥方式系經由口腔和鼻腔途徑給藥。任何已知的經由口腔或鼻腔途徑的醫藥組成物給藥方法均可用於本發明之醫藥組成物的給藥。

在治療本文所述的各種各樣的疾病時，適宜的劑量水平是每日約 0.01 至 250 mg/kg，最佳的是每日約 0.05 至 100 mg/kg，尤其是每日約 0.05 至 20 mg/kg。該化合物可每日給藥 1 至 4 次。

以下的實例對本發明作了進一步闡明，這些實例僅是為了示範的目的，絕非以任何方式限制本發明的範圍。

【實施方式】

實例（概述）

如以下諸實例和製備方法中所用；此處所用的各種術語將具有指定的含義：“kg”係指千克；“g”係指克；“mg”係指毫克；“ μg ”係指微克；“mol”係指摩爾；“mmol”係指毫摩爾；“ μmole ”係指微摩爾；“nmole”係指納摩爾；“L”係指升；“mL”或“ml”係指毫升；“ μL ”係指微升；“gal”係指加侖；“ $^{\circ}\text{C}$ ”係指攝氏度；“ R_f ”係指保留因子；“mp”或“m.p.”係指熔點；“dec”係指分解；“bp”或“b.p.”係指沸點；“mm Hg”係指以毫米汞柱計的壓力；“cm”係指釐米；“nm”係指納米；“abs.”係指絕對的；“conc.”係指濃縮的；“c”係指以 g/mL 計的濃度；“DMSO”係指二甲基亞砜；“DMF”係指 N,N-二甲基甲醯胺；“CDI”係指 1,1'-羰基二咪唑；“DCM”或“ CH_2Cl_2 ”係指二氯甲烷；“DCE”係指 1,2-二氯乙烷；“HCl”係指鹽酸；“EtOAc”係指乙酸乙酯；“PBS”係指磷酸鹽緩衝濃鹽水；“PEG”係指聚乙二醇；“MeOH”係指甲醇；“ MeNH_2 ”係指甲基胺；“ N_2 ”係指氮氣；“iPrOH”係指異丙醇；“ Et_2O ”係指乙醚；“LAH”係指氫化鋰鋁；“heptane”係指正庚烷；“ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ ”係指 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵鈣(II)二氯化物 DCM 絡合物；“HBTU”係指 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基氫化脲六氟磷酸鹽；“CAS xxx-xx-x”係指化學文摘社登記號碼；“BINAP”係指 2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘；“LDA”係指二異丙基醯胺鋰；“DABCO”係指 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷；“ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ”係指三乙醯氧基硼氫化鈉；“DCE”係指 1,2-二氯乙烷；“DIBAL 或

DIBAL-H”係指二異丁基氫化鋁；“DIEA”係指 N,N-二異丙基乙基胺；“DMAP”係指 4-二甲基胺基吡啶；“eq. 或 equiv.”係指當量；“Et₃N”係指三乙胺；“HOBT 或 HOBt”係指 1-1-羥基苯併三唑；“EDC”係指乙基-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺；“TPTU”係指[二甲基胺基-(2-氧-2H-吡啶-1-基氧)-亞甲基]-二甲基四氟硼酸銨；“HATU”係指 2-(1H-7-氮雜苯併三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基氫化脲六氟磷酸甲銨；“HMPA”係指六甲基磷醯胺；“HOAc”係指乙酸；“Pd₂(dba)₃”係指三(二苯甲基亞苺基丙酮)二鈀；“Pd(PPh₃)₄”係指四(三苯基磷)鈀(0)雙三苯基磷二氯化鈀；“SM”係指初始材料；“TBAF”係指氟化四丁基銨；“CsF”係指氟化銫；“MeI”係指甲基碘；“AcN”；“MeCN”或“CH₃CN”係指乙腈；“TFA”係指三氟乙酸；“THF”係指四氫呋喃；“NMP”係指 1-甲基-2-吡咯烷酮；“H₂O”係指水；“BOC”係指叔丁氧基羰基；「濃鹽水」係指飽和氯化鈉水溶液；“M”係指摩爾/升；“mM”係指毫摩爾/升；“μM”係指微摩爾/升；“nM”係指納摩爾/升；“N”係指當量；“TLC”係指薄層層析；“HPLC”係指高效液相層析；“HRMS”係指高解析質譜；“μCi”係指微居里；“i.p.”係指腹腔內的；“i.v.”係指靜脈內的；anhyd = 無水；aq = 水的；min = 分鐘；hr = 小時；d = 日；sat. = 飽和的；s = 單峰；d = 雙重峰；t = 三重峰；q = 四重峰；m = 多重峰；dd = 雙重雙峰；br = 寬峰；LC = 液相層析；MS = 質譜法；ESI/MS = 電噴灑離子化/質譜法；RT = 保留時間；M = 分子離子；“~” = 大約。

通常，反應在氮氣氣氛中進行。溶劑在硫酸鎂上乾燥

並在真空條件下在旋轉蒸發器內蒸發。TLC 分析在 EM Science 公司的矽膠 60 F254 板上進行，以 UV 輻照顯影。快速色譜用 Alltech 公司的預充填矽膠柱進行。除非另有說明， ^1H NMR 譜圖分析於 300 MHz 在 Gemini 300 或配有 ASW 5 mm 探頭的 Varian Mercury 300 分光計上進行，並通常在環境溫度下在氘代溶劑例如 D_2O 、 DMSO-D_6 或 CDCl_3 中記錄。化學位移值 (δ) 系以百萬分之一 (ppm) 表示，以四甲基矽烷 (TMS) 作為內標。

測定保留時間 (R_T) 和相關的質量離子的高壓液相層析-質譜 (LCMS) 實驗採用以下方法之一進行：

質譜 (MS) 用 Micromass 質譜儀記錄。通常，所用的方法是正電噴灑離子化，掃描質量 m/z 為 100 至 1000。液相層析在 Hewlett Packard 1100 系列二元泵及脫氣器上進行；輔助的檢測器為：Hewlett Packard 1100 系列 UV 檢測器，波長 = 220 nm 以及 Sedere SEDEX 75 蒸發光散射檢測器 (ELS)，溫度 = 46°C ，氮壓 = 4 巴。

LCT：梯度 ($\text{AcN}+0.05\% \text{TFA}$) : ($\text{H}_2\text{O}+0.05\% \text{TFA}$) = 5:95 (0 分鐘) 至 95:5 (2.5 分鐘) 至 95:5 (3 分鐘)。柱：YMC Jsphere 33x2 4 μM ，1 ml/分鐘

MUX：柱：YMC Jsphere 33x2，1 ml/分鐘

梯度 ($\text{AcN}+0.05\% \text{TFA}$) : ($\text{H}_2\text{O}+0.05\% \text{TFA}$) = 5:95 (0 分鐘) 至 95:5 (3.4 分鐘) 至 95:5 (4.4 分鐘)。

LCT2：YMC Jsphere 33x2 4 μM ，($\text{AcN}+0.05\% \text{TFA}$) : ($\text{H}_2\text{O}+0.05\% \text{TFA}$) = 5:95 (0 分鐘) 至 95:5 (3.4 分鐘) 至 95:5 (4.4 分鐘)。

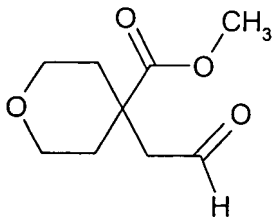
QU : YMC Jsphere 33x2 1ml/分鐘 , (AcN+0.08% 甲酸) :
 (H₂O+0.1% 甲酸) = 5:95 (0 分鐘) 至 95:5 (2.5 分鐘)
 至 95:5 (3.0 分鐘)

以下實例說明了用於製備本發明之化合物的各種初始原料的程序。

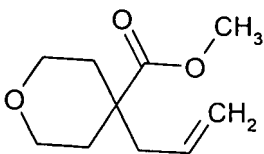
中間體

中間體(i)

4-(2-氧乙基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯



步驟 1 : 4-烯丙基四氫吡喃-4-基羧酸甲酯



(

在一圓底燒瓶 (250 mL) 中加入溶於 THF (100 mL) 的 6.1 g (60 mmol) 二異丙胺。將此溶液冷卻至 -78°C。在此溶液中加入 37.5 mL 1.6 M 丁基鋰己烷溶液並攪拌 15 分鐘，升溫至 0°C 並保持 20 分鐘，再次冷卻至 -78°C。

在此溶液中加入四氫吡喃-4-基羧酸甲酯 (7.2 g , 50 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL)。幾乎無顏色變化 (略淺些)。於 -78°C 將此溶液攪拌 45 分鐘。然後，經導管加入 5 g HMPA 和 10.92 g 烯丙基碘的混合物。加入約 90% 時，突然出現白色沉澱。將混合物於 -78°C 攪拌 20 分鐘，然後移去乾冰浴再繼續攪拌，讓反應混合物在 30 分鐘內升溫至室溫。當白

色沉澱溶解後，將反應混合物倒入冰水（100 mL）和乙醚（50 mL）。兩相分離；用乙醚（3x50 mL）萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，乾燥（ K_2CO_3 ），過濾並真空濃縮，即得 8.75 g（產率 95%）標題化合物，為黃色液體。

LCMS: $R_T = 2.70$ 分鐘；MS (ESI) m/z : 185。

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$), δ : 5.55 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.85 (dt, 3.9Hz, 12.0Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (dt, 2.4Hz, 11.4Hz, 2H), 2.30 (d, 7.5Hz, 2H), 2.09 (m 2H), 1.54 (m, 2H).

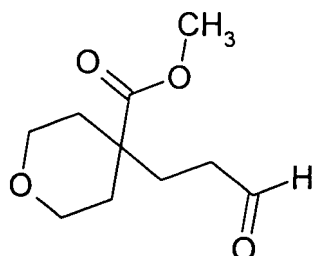
步驟 2：將烯丙基四氫吡喃-4-基羧酸甲酯（11 g，59.78 mmol）溶於 $iPrOH$ （300 mL）。在此溶液中加入 $NaIO_4$ （28 g，130.48 mmol，2.18 當量）的水溶液（300 mL），再於室溫加入 OsO_4 （50 mg，晶體，一次加入）。於室溫用機械攪拌器攪拌此溶液（水浴中）。30 分鐘後，形成乳濁混合物。繼續攪拌 4 小時。TLC（1% MeOH 的 DCM 溶液和 5% MeOH 的 DCM 溶液）未測出初始原料。定時取等分試樣溶於 $CDCl_3$ ，以 1H NMR 監測此反應混合物，直至樣品中再也檢測不出烯烴峰。此時判定反應已完成。將反應混合物倒入冰水（200 mL）和 $EtOAc$ （200 mL）。將兩相分離並用 $EtOAc$ （5 x 50 mL）萃取水相。再加入一些水以溶解固體，生成透明溶液。用濃鹽水洗滌合併的萃取液並濃縮至乾，即得標題化合物為一粗製液體產物。減壓蒸餾此產物以除去異丙醇。然後在一 80 g 矽膠柱上純化剩餘的產物，用 MeOH 的 DCM 溶液洗脫：0% 0-5 分鐘；5-10% 5-25 分鐘。10-12% 25-60 分鐘。註：此產物無 UV 活性。採用茴香醛顯色。收集產物餾分並濃縮，即得一液態標題化合物 6.6 g（產率

60%)。

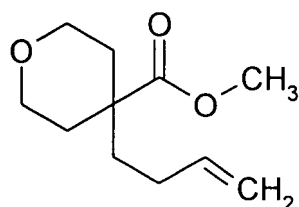
LC R_T = 1.26 分鐘；MS (ESI) m/z : 187。

中間體 (ii)

4-(3-氧丙基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯



(步驟 1：4-(丁-3-烯基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯



(在一圓底燒瓶 (250 mL) 中加入溶於 THF (100 mL) 的 6.1 g (60 mmol) 二異丙胺。將此溶液冷卻至 -78°C 。在此溶液中加入 24 mL 2 M 丁基鋰己烷溶液並攪拌 15 分鐘，升溫至 0°C 並保持 20 分鐘，再次冷卻至 -78°C 。在此溶液中加入四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (7.2 g, 50 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL)。幾乎無顏色變化。於 -78°C 將此溶液攪拌 45 分鐘。然後，經導管於 -78°C 加入 5 g HMPA 與溴丁烯 (8.78 g, 65 mmol) 的混合物。未見明顯變化。在加入約一半 HMPA 與溴丁烯的混合物後，移去冰-丙酮浴。當添加完成時，將此燒瓶浸入一冰水浴，攪拌 20 分鐘；然後於室溫攪拌 2 小時。TLC (EtOAc/庚烷 1:1, 仲乙醛顯色) 顯示反應已完成。將反應混合物倒入冰水 (100 mL) 和乙醚 (50 mL)。兩相

分離；用乙醚（3x50 mL）萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，乾燥（ K_2CO_3 ），過濾，並真空濃縮，即得 10.4 g（87%）標題產物為淺黃色液體。此物質已足夠純淨，無需進一步純化即可用於下一步驟。

LCMS: $R_T = 3.07$ 分鐘；MS (ESI) m/z : 199 (M+H)。

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 5.78 (ddt, 8.4Hz, 11.7Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.90 (dt, 3.9Hz, 11.7Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (dt, 2.6Hz, 11.7Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.58 (m, 4H).

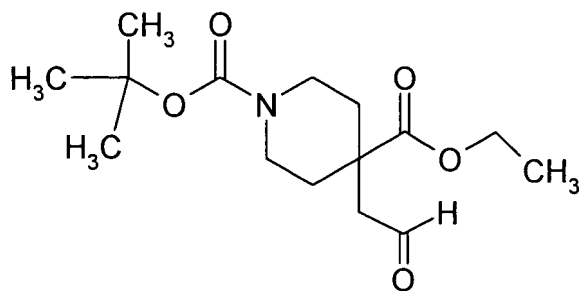
步驟 2：將 4-丁-3-烯基四氫吡喃-4-基羧酸甲酯（6 g，30 mmol）溶於 iPrOH（150 mL）。在此溶液中加入 $NaIO_4$ （14 g，65.2 mmol，2.18 當量）的水溶液（150 mL），再於室溫加入 OsO_4 （25 mg，晶體，一次加入）。於室溫用機械攪拌器攪拌此溶液（水浴中）。30 分鐘後，形成乳濁液產物。繼續攪拌 4 小時。TLC（1% MeOH 的 DCM 溶液和 5% MeOH 的 DCM 溶液）未測出初始原料。取等分試樣並溶於 $CDCl_3$ 以作 1H NMR 檢測，樣品中未檢出烯烴峰。判定此反應已完成。將反應混合物倒入冰水（200 mL）和 EtOAc（200 mL）。將兩相分離並用 EtOAc（5 x 50 mL）萃取水相。再加入一些水以溶解固體，生成透明溶液。用濃鹽水洗滌合併的萃取液，並濃縮至乾即得一液體。減壓蒸餾此液體以除去異丙醇。在 50-g 矽膠柱上純化剩餘的液體，用 50% EtOAc 庚烷溶液洗脫。注：此產物無 UV 活性。采用茴香醛顯色。收集產物餾分並濃縮，即得 5.62 g（產率 94%）標題化合物為一液體。

LCMS:R_T = 2.10 分鐘 ; MS (ESI) m/z : 201 (M+H)。

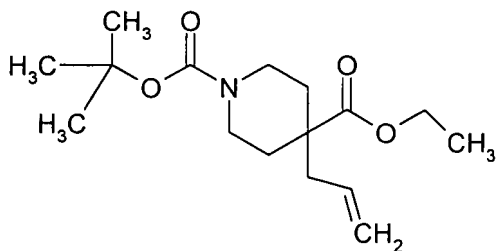
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 9.74 m, 1H), 3.86 (dt, 3.6Hz, 11.7Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (dt, 2.3Hz, 11.7Hz, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

中間體 (iii)

4-(2-氧乙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



步驟 1：4-烯丙基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



在一 250 mL 圓底燒瓶中秤入 6.1 g (60 mmol) 二異丙胺並溶於 THF (100 mL)。將此溶液冷卻至 -78°C。在此溶液中加入 24 mL 2.5 M (60 mmol) 丁基鋰己烷溶液並攪拌 15 分鐘，升溫至 0°C 並保持 20 分鐘，再冷卻至 -78°C。在此溶液中加入哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (12.87 g, 50 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL)。幾乎無顏色變化。於 -78°C 將此溶液攪拌 45 分鐘。然後，經導管加入 5 g HMPA 和 10.92 g 烯丙基碘的混合物。此混合物是透明、顏色非常淺的黃色溶液。將此混合物於 -78°C 攪拌 20 分鐘，然後移去乾冰浴再繼續攪拌，讓反應混合物在 40 分鐘內升溫至室溫。將

此反應混合物倒入冰 (~50 g)、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) 和乙醚 (50 mL) 的混合物。兩相分離；用乙醚 (3x50 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，乾燥 (K_2CO_3)，過濾並真空濃縮，即得 15 g (100%) 標題化合物，為黃色液體。

LC $R_T = 3.45$ 分鐘；MS (ESI) m/z : 198, 242 (M-tBu)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1H NMR (300MHz, CDCl_3): 5.68 (m, 1H); 5.07 (, bs, 1H), 5.04 (d, 10.2Hz, 1H), 4.17 (q, 7.2, 2H), 3.88 (寬峰 d, 9Hz, 2H), 2.9 (寬峰 t, 12.9Hz, 2H), 2.27 (d, 7.8Hz, 2H), 2.1 (寬峰 d, 13.2Hz), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, 7.2Hz, 3H).

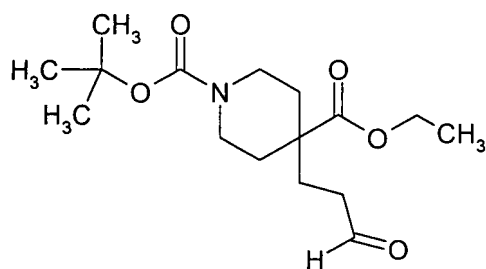
步驟 2：將 4-烯丙基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (2.97 g, 10 mmol) 溶於 iPrOH (50.0 mL) 和 H_2O (10 mL)。在此溶液中加入 NaIO_4 (4.68 g, 21.8 mmol) 的水溶液 (40.0 mL)，再於室溫加入 OsO_4 (8.4 mg, 晶體，一次加入)。於室溫攪拌此溶液。30 分鐘後，形成乳濁液。繼續攪拌過夜。TLC 和 LC/MS 均未測出初始原料，但它仍然非常混濁。將反應混合物倒入冰水 (20 mL) 和 EtOAc (30 mL)。兩相分離並用 EtOAc (3x15 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的萃取液，並濃縮至乾即得一液體產物。減壓蒸餾此液體產物以除去異丙醇。在一 50 g 矽膠柱上純化剩餘的液體，用 MeOH 的 DCM 溶液 (0-5%) 洗脫。注：此產物無 UV 活性。採用茴香醛顯色。收集產物餾分並濃縮，即得 1.03 g (產率 34%) 標題化合物為一液體。

LC/MS: $R_T = 2.84$ 分鐘；MS (ESI) m/z : 300。

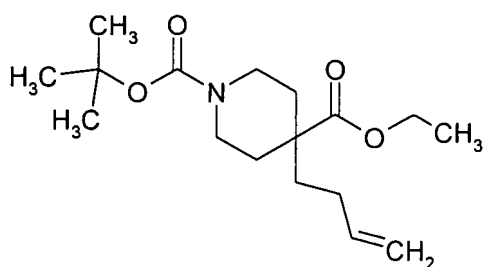
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 9.73 (t, 1.8Hz, 1H), 4.22 (q, 7.2Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H).

中間體 (iv)

4-(3-氧丙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



步驟 1：4-丁-3-烯基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



將 THF (160 mL) 和二異丙胺 (9.92 mL, 70.8 mmol, 1.2 當量) 的混合物冷卻至 -78°C , 緩慢地加入 2.5 M n-BuLi 庚烷溶液 (28.3 mL, 70.8 mmol, 1.2 當量)。將此溶液攪拌 15 分鐘, 升溫至 0°C 並保持 20 分鐘, 再冷卻至 -78°C 。滴加 N-Boc 哌啶-4-羧酸乙酯 (11 mL, 59 mmol, 1 當量) 在 10 mL THF 中的溶液, 並攪拌 40 分鐘再升溫至室溫。將此反應混合物攪拌 12 小時, 轉移至一分液漏斗內, 用 500 mL 水終止反應並用乙酸乙酯萃取 (2 x 300 mL)。用 Na_2SO_4 乾燥合併的有機相並真空濃縮, 即得標題化合物, 為一黃色油 (13.9 g, 76%)。

LC/MS : $R_T = 4.15$ 分鐘。MS (ESI) m/z : 312

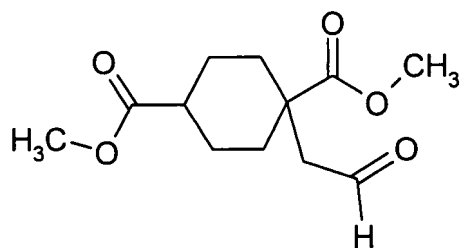
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (ddt, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.11 (d, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.27 (t, 3H)

步驟 2：將 4-丁-3-烯基哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (13.5 g, 43.48 mmol, 1 當量) 溶於 i-PrOH (217 mL)，加入 NaIO_4 (20.23 g, 94.6 mmol, 2.18 當量) 水溶液 217 mL，再加入 OsO_4 (37 mg, 0.144 mmol, 0.003 當量)。將此反應混合物激烈攪拌 6 小時。然後用 1500 mL 水使反應混合物終止反應，轉移至一分液漏斗內並用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。用 Na_2SO_4 乾燥合併的有機相並以柱層析在矽膠上純化 (300 g 柱, 30% EtOAc 庚烷溶液; 50 mL/min)。即得 8.5 g (63%) 標題化合物，為一米黃色油。LC $R_T = 3.62$ 分鐘; MS (ESI) m/z : 314;

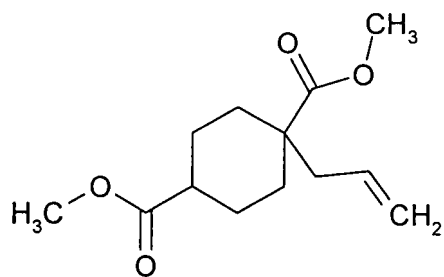
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 9.75 (s, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.43 (dt, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (dd, 2H), 1.27 (t, 3H).

中間體 (v)

1-(2-氧乙基)-環己烷-1,4-二羧酸二甲酯



步驟 1：1-烯丙基環己烷-1,4-二羧酸二甲酯



將二異丙胺 (4.55 g, 6.36 mL, 45.0 mmol) 溶於 THF (100 mL) 並冷卻至 -78°C 。在此溶液中加入 2.5 M 正丁基鋰的己烷溶液 (18 mL, 45.0 mmol)。將此溶液攪拌 15 分鐘，升溫至 0°C ，再攪拌 20 分鐘，然後再次冷卻至 -78°C 。然後加入 1,4-環己烷二羧酸二甲酯 (7.5g, 37.50 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL)，將此反應混合物於 -78°C 攪拌 1.0 小時，再加入六甲基磷醯胺 (HMPA) (5.0 g, 4.85 mL, $d=1.03$) 與烯丙基碘 (8.19 g, 4.48 mL, 48.8 mmol) 的混合物。於 -78°C 將此混合物攪拌 20 分鐘。然後，移去乾冰浴，再繼續攪拌讓反應混合物在 1 小時內升溫至室溫。將反應混合物倒入冰水 (100 mL) 和乙醚 (50 mL)。兩相分離並用乙醚 (3x50 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮，即得 9.23 g (97%) 標題化合物。

步驟 2: 將 1-烯丙基環己烷-1,4-二羧酸二甲酯 (4.50 g, 17.71 mmol) 溶於 2-丙醇 (100.0 mL) 和水 (50.0 mL)。在此溶液中加入 NaIO_4 (9.50 g, 44.3 mmol) 的水溶液 (50.0 mL)，再加入 OsO_4 (0.025 g, 晶體，一次加入)。將此反應混合物攪拌 16 小時。然後，將反應混合物倒入冰水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (EtOAc) (60 mL)。兩相分離並用 EtOAc (3x 50 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機溶液，

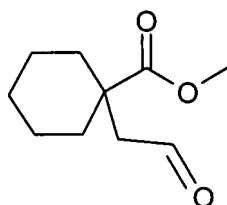
並濃縮至乾。然後，在矽膠柱上純化此物質，用乙酸乙酯的庚烷溶液（0-60%）洗脫，即得 3.09 g（72%）標題化合物。

LCMS:LC $R_T = 2.500$ 分鐘；MS (ESI): 243

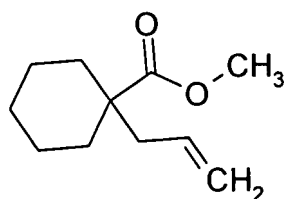
^1H NMR ((CDCl_3), 300MHz): δ 9.71 (s), 3.73 (s), 3.72-3.67 (m), 3.66 (s), 2.57 (s), 2.37-2.27 (m), 1.96-1.80 (m), 1.73-1.55 (m), 1.40-1.22 (m).

中間體 (vi)

1-(2-氧乙基)-環己烷羧酸甲酯



步驟 1：1-烯丙基環己烷羧酸甲酯



在預冷至 -69°C 的二異丙胺（10 mL，72 mmol）的四氫呋喃（100 mL）溶液中，滴加 2.5 M 正丁基鋰的己烷溶液（29 mL，72 mmol）。滴加後，將反應混合物升溫至 0°C 並保持 30 分鐘，然後再次冷卻至 -70°C 。向此混合物滴加環己烷羧酸甲酯（8.9 mL，60 mmol）的四氫呋喃溶液（30 mL）。攪拌 30 分鐘後，滴加烯丙基碘（7.2 mL，78 mmol）的 HMPA 溶液（5 mL）。移去冷浴讓此混合物升溫至 20°C 。1.5 小時後，將反應混合物倒入 H_2O （200 mL）中。兩相分離並用 Et_2O （100 mL）萃取水相。合併有機溶液並以 K_2CO_3

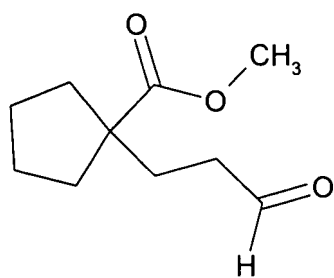
乾燥，過濾並濃縮，即得 11 g 標題化合物為一種油。

步驟 2: 在 1-烯丙基環己烷羧酸甲酯(4.0 g, 21.5 mmol) 的異丙醇(35 mL)溶液中加入高碘酸鈉(10.1 g, 47.3 mmol) 的 H₂O 溶液(35 mL)，再加入四氧化鐵(16 mg, 0.065 mmol)。再加入一些異丙醇(30 mL)和 H₂O(35 mL)，並將生成的懸浮液攪拌 24 小時。然後，將反應混合物倒入冰/H₂O(200 mL)中並在分液漏斗內用 EtOAc(2 x 200 mL)萃取。合併有機相並以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及濃縮，即得一粗製油；以快速柱層析(10 至 60% EtOAc/庚烷)純化，即得 1.24 g (兩步產率 31%) 標題化合物，為一種油。

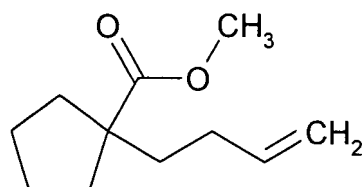
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.72 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 2.02 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 8H)

中間體 (vii)

1-(3-氧丙基)-環戊烷羧酸甲酯



步驟 1: 1-丁-3-烯基環戊烷羧酸甲酯



在預冷至 -75°C 的二異丙胺(10.5 mL, 75 mmol) 的四

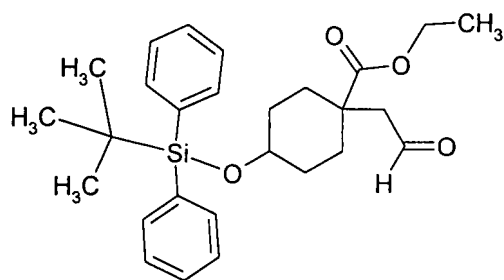
氫呋喃溶液 (100 mL) 中，滴加 2.5 M 正丁基鋰的己烷溶液 (30 mL, 75 mmol)。滴加後，將反應混合物升溫至 0°C 並保持 30 分鐘，然後再次冷卻至 -75°C。向此混合物滴加環戊烷羧酸甲酯 (8 g, 62 mmol) 的四氫呋喃溶液 (40 mL)。攪拌 30 分鐘後，滴加 4-溴-1-丁烯 (8.2 mL, 81 mmol) 的 HMPA 溶液 (6 mL)。移去冷浴讓此混合物升溫至 20°C。1.5 小時後，將反應混合物倒入冰/H₂O (200 mL) 中。兩相分離並用 Et₂O (100 mL) 萃取水相。合併有機相並以 K₂CO₃ 乾燥，過濾及濃縮，即得 12.1 g 標題化合物，為一種油。 ()
LCMS: LC R_T = 3.57 分鐘; MS (ESI) m/z: 183

步驟 2: 在 1-丁-3-烯環戊烷羧酸甲酯 (4.0 g, 21.5 mmol) 的異丙醇 (35 mL) 溶液中加入高碘酸鈉 (10.1 g, 47.3 mmol) 的 H₂O (35 mL) 溶液，再加入四氧化銻 (16 mg, 0.065 mmol)。再加入一些異丙醇 (30 mL) 和 H₂O (35 mL)，將生成的懸浮液攪拌 24 小時，然後再倒入冰/H₂O (200 mL) 並用 EtOAc (2 x 200 mL) 萃取。合併有機相並以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，即得一粗製油；以快速柱層析 (10 至 60% EtOAc/庚烷) 純化，即得 2.27 g (兩步產率 57%) 標題化合物，為一種油。 ()

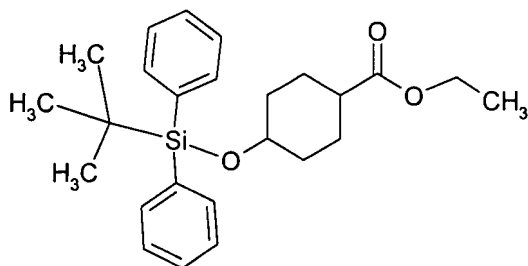
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.76 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)

中間體 (viii)

4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-1-(2-氧乙基)-環己烷羧酸甲酯

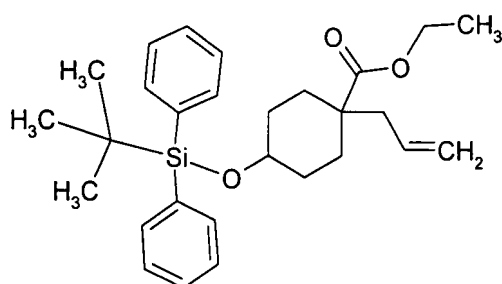


步驟 1：4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-環己烷羧酸乙酯



在 4-羥基環己烷羧酸乙酯 (5.0 g, 29.03 mmol) 的二氯甲烷溶液 (200 mL) 中，加入咪唑 (4.97 g, 73 mmols) 和叔丁基氯二苯基矽烷 (15.96 g, 15.2 mL, 58.0 mmol)。於室溫攪拌此反應混合物過夜。將反應混合物倒入分液漏斗內的水 (125 mL) 中並進行相分離。用二氯甲烷 (2 x 200 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠上純化，用乙酸乙酯的庚烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 10.55 g (89%) 標題化合物。

步驟 2：1-烯丙基-4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-環己烷羧酸乙酯



將二異丙胺 (3.14 g, 4.38 mL, 31.0 mmol) 溶於 THF (100 mL) 並冷卻至 -78°C 。在此溶液中加入 2.5 M 丁基鋰己烷溶液 (12.4 mL, 31.0 mmol) 並攪拌 15 分鐘，升溫至 0°C 並繼續攪拌 20 分鐘，然後再次冷卻至 -78°C 。然後加入 4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-環己烷羧酸乙酯 (10.5 g, 25.6 mmol) 的 THF (15 mL) 溶液，將此反應混合物於 -78°C 攪拌 1.0 小時，再加入六甲基磷醯胺 (HMPA) (7 mL) 與烯丙基碘 (5.59 g, 33.30 mmol) 的混合物。將此混合物於 -78°C 攪拌 20 分鐘。然後，移去乾冰浴再繼續攪拌，讓反應混合物在 1 小時內升溫至室溫。將反應混合物倒入冰水 (100 mL) 和乙醚 (50 mL)。兩相分離；用乙醚 (3x50 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮，即得 11.4 g (99%) 標題化合物。

LCMS: LC $R_T = 4.935$ 分鐘, MS (ESI): 451。

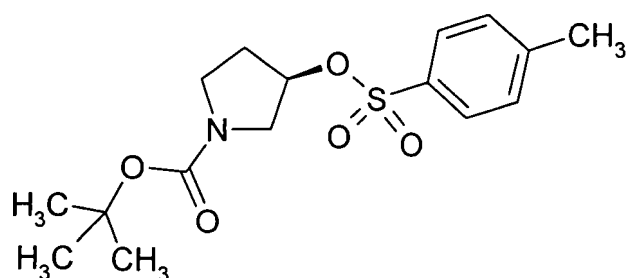
步驟 3: 將 1-烯丙基-4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-環己烷羧酸乙酯 (5 g, 11.1 mmol) 溶於 2-丙醇 (100 mL) 和水 (50.0 mL)。在此溶液中加入 NaIO_4 (5.94 g, 27.8 mmol) 的水溶液 (50 mL)，再加入 OsO_4 (0.025 g, 晶體，一次加入)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物倒入冰水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (EtOAc) (60 mL)。兩相分離並用 EtOAc (3x 50 mL) 萃取水相。用濃鹽水洗滌合併的有機相，並濃縮至乾。然後，在矽膠柱上純化此物質，用乙酸乙酯的庚烷溶液 (0-60%) 洗脫，即得 4.45 g (87%) 標題化合物。

LCMS: LC $R_T = 4.551$ 分鐘; MS (ESI): 453

^1H NMR ((CDCl_3), 300MHz): δ 9.74 (s), 9.67 (s), 7.66 (d, $J=6.23$ Hz), 7.43-7.31 (m), 4.20 (q, $j=6.96$), 4.16-4.01 (m), 3.89-3.80 (m), 3.75-3.51 (m), 2.49 (d, $J=2.2$ Hz) 2.32-2.14 (m), 1.93-1.78 (m), 1.70-1.45 (m), 1.30-1.15 (m), 1.06 (9s), 105 (s), 0.92-0.83 (m).

中間體 (ix)

(R)-3-(4-磺基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



在一個配有機械攪拌棒和 250 ml 加料漏斗的 2L 圓底燒瓶中，加入對甲苯磺酰氯 (58 g, 305 mmol, 1.5 當量) 和 600 ml 無水 DCM。用冰水浴冷卻此溶液。加入 Et_3N (65 ml) 和 DMAP (2.65 g)。將溶於 200 mL DCM 的 (R)-3-(-)-N-Boc-羥基吡咯烷 (38 g, 203 mmol, 1.0 當量) 緩慢地加入。於室溫攪拌反應混合物過夜。TLC 顯示反應已完成。產物的 R_f 值為 0.3 (TLC 在 DCM 中顯色)。用冰水浴冷卻反應物。加入以聚合物為載體的三羥甲基甲胺 (32 g) 並攪拌 30 分鐘。過濾三羥甲基甲胺珠並用 300~400 mL DCM 淋洗。用 200 mL H_3PO_4 (1M) 溶液洗滌該有機溶液兩遍，再用飽和 NaHCO_3 溶液 (200 mL) 和濃鹽水 (200 mL) 洗滌。用 K_2CO_3 乾燥有機相。濃縮後，用 750 g 矽膠柱純化粗產物 (DCM 至 5% MeOH 的 DCM 溶液)，即得標題化

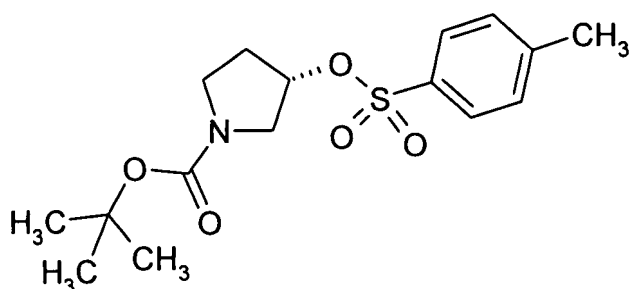
合物為米黃色油 (52g, 75%)。

MS : 363 ($M+Na^+$) ; TLC (DCM) $R_f = 0.3$ 。

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz), δ (ppm): 7.80 (d, 9.0Hz, 2H), 7.35 (d, 7.8Hz, 2H), 5.04 (bs, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.46 (bs, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

中間體 (x)

(S)-3-(甲苯-4-磺醯氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



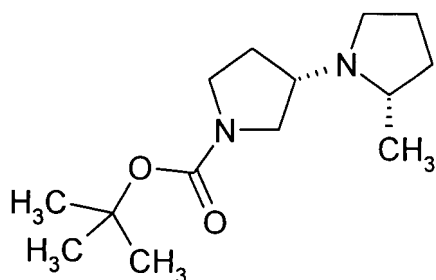
在一圓底燒瓶中加入 80 mL 無水 DCM。排出溶劑蒸氣並用氮氣吹掃。在此溶劑中加入(3S)-1-BOC-3-吡咯烷醇(購自 Astatech) (16.32 g, 33.8 mmol)、DMAP (0.4 g)。在冰水浴中冷卻此溶液。在此冷溶液中加入對甲苯磺醯氯(9.67 g, 50.87 mmol, 1.5 當量)在 20 mL DCM 中的溶液。移去冰水浴並在氮氣保護下將此溶液攪拌過夜。TLC (對初始原料用 5% MeOH 的 DCM 溶液, I_2 顯色; 對產物用 DCM, UV) 顯示反應已完成。加入以聚合物為載體的胺 (4.5 g) 終止反應, 攪拌 30 分鐘。加入 50 mL DCM 並過濾。用 DCM 洗滌濾墊。先後用 H_3PO_4 (1M, 2 x 50mL)、 $NaHCO_3$ (50 mL) 和濃鹽水 (50 mL) 洗滌有機相, 乾燥 (K_2CO_3), 過濾並濃縮得一液體。用 0-2% MeOH 的 DCM 溶液在 Analogix 的 110 g 矽膠柱上純化此液體, 即得純產物 8.82 g (產率 77%)。

TLC (DCM) $R_f = 0.3$ 。LC : $R_t = 3.55$ 分鐘，基於總離子達 100% 純，MS : 363 (M+Na) ; 342, 327, 286 (基底)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.81 (d, 8.7Hz, 2H), 7.37 (d, 8.7Hz, 2H), 5.04 (bs, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

中間體 (xi)

(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯



將甲苯磺酸鹽 (中間體 (x)) (52 g, 0.15 mol, 1.0 當量)、(2S)-2-甲基吡咯啉 (25.2 g, 0.3 mol, 2 當量)、無水 CH_3CN (500 mL) 和 K_2CO_3 乾粉 (50 g, 36 mmol, 2.4 當量) 加入配有機械攪拌器和回流冷凝器的 2L 圓底燒瓶。於 75°C 將生成的懸浮液攪拌 20 小時。加熱器設定為 88°C 。

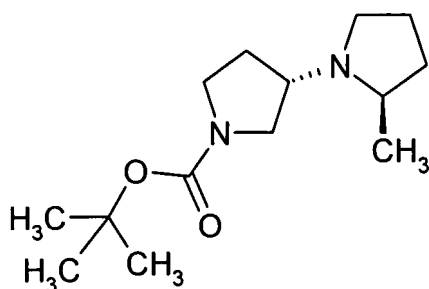
LC/MS 在 m/z 363 處顯示出微量初始原料。真空濃縮此反應混合物。將殘餘物在 200 mL 水和 400 mL DCM 之間分配。用 50 mL DCM 洗滌水相兩遍。合併有機萃取液並用 150 mL 飽和 NaHCO_3 溶液、150 mL 濃鹽水洗滌，用 K_2CO_3 乾燥。用矽膠柱純化粗產物，用 5-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脫。產物在 254 nm 和 280 nm 處仍然顯示微弱的 UV 吸收。獲得一淡黃色油。產率：24.5 g (64%)。

LCMS: $R_T = 1.27$ 分鐘，MS : 255 (M+H)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.06 (d, 6.2Hz, 3H).

中間體 (xii)

(2R,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯

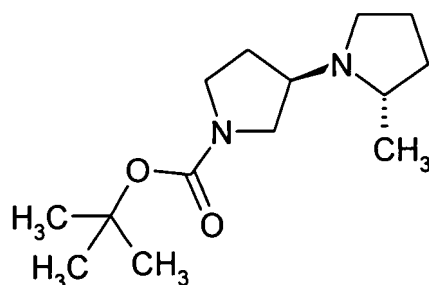


此標題化合物是以與中間體(xi)(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯基本上相同的方式，透過3-(3R)-(甲苯-4-磺醯氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯與R-(-)-2-甲基吡咯烷(購自Advanced Asymmetrics)的縮合而製備的。LCMS: R_T = 1.05 分鐘，MS: 255 (M+H)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3.30 (m, 1H), 3.14 (bs, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.07-1.69 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, 6.0Hz, 3H).

中間體 (xiii)

(2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯

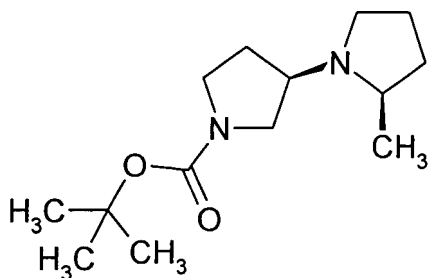


將3-(3S)-(甲苯-4-磺醯氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

(4.51 g, 13.2 mmol)、(S)-(+)-2-甲基吡咯烷 (1.35 g, 15.84 mmol) 以及 K_2CO_3 (4.01g, 29.04 mmol) 在乙腈 (44 mL) 中的懸浮液加熱至 $80^\circ C$ 並保持 20 小時，然後再加入一些 (S)-(+)-2-甲基吡咯烷 (834 mg, 9.79 mmol) 並繼續加熱 20 小時。然後，停止加熱此反應混合物並濃縮，將所得的殘餘物溶於 H_2O (100 mL) 並用 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) 萃取。以 K_2CO_3 ，乾燥有機相，過濾並濃縮得一粗製油，以快速柱層析純化 (0 至 5% MeOH/ CH_2Cl_2)，即得 2.51 g (產率 75%) 標題化合物為一固體。

中間體 (xiv)

(2R,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯



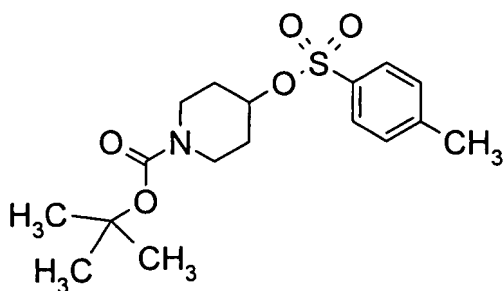
此標題化合物是以與中間體 (xi) (2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯基本上相同的方式，透過 3-(3S)-(甲苯-4-磺醯氧基)-吡咯啉-1-羧酸叔丁酯與 R-(-)-2-甲基吡咯啉 (購自 Advanced Asymmetrics) 的縮合而製備的。

LCMS: $R_T = 1.09$ 分鐘，MS: 255 (M+H)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.06 (d, 6.2Hz, 3H).

中間體 (xv)

4-(甲苯-4-磺醯氧基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

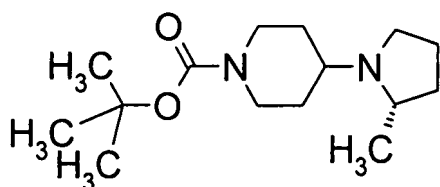


在冷卻至 0°C 的對甲苯磺醯氯 (6.42 g, 33.69 mmol) 的 CH₂Cl₂ (45 mL) 溶液和 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，加入三乙胺 (7.2 mL, 51.66 mmol)、二甲基氨基吡啶 (275 mg, 2.25 mmol)，然後滴加 N-Boc-4-羥基哌啶 (4.52 g, 22.46 mmol) 的 CH₂Cl₂ (45 mL) 溶液。將生成的混合物攪拌 3 天，然後加入 1M H₃PO₄ (40 mL)，分離兩相並用 CH₂Cl₂ (50 mL) 萃取。合併有機相，用 NaHCO₃ (水溶液) (40 mL)、鹽水 (40 mL) 洗滌，以 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，即得一固體粗產物，以快速柱層析純化 (7 至 60% EtOAc/庚烷)，即得 6.21 g (產率 78%) 標題化合物為一固體產物。

LC R_T = 3.54 分鐘；MS (ESI)：378 (M+Na)

中間體 (xvi)

4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

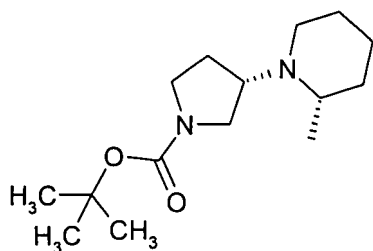


將 4-(甲苯-4-磺醯氧基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (8.1 g,

22.8 mmol)、(S)-(+)-2-甲基吡咯烷 (2.33 g, 27.36 mmol)、 K_2CO_3 (6.93g, 50.16 mmol) 的乙腈 (76 mL) 溶液加熱至 $80^\circ C$ 並保持 20 小時，然後再加入一些(S)-(+)-2-甲基吡咯烷 (834 mg, 9.79 mmol)，將反應混合物於 $80^\circ C$ 保持 20 小時。停止加熱，濃縮此溶液，將得到的殘餘物溶於 H_2O (100 mL) 並用 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) 萃取。以 K_2CO_3 乾燥有機相，過濾並濃縮，以快速柱層析純化所得的粗製油 (0 至 5% MeOH/ CH_2Cl_2)，即得 2.43 g (產率 40%) 標題化合物為一固體。

中間體 (xvii)

(S)-3-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

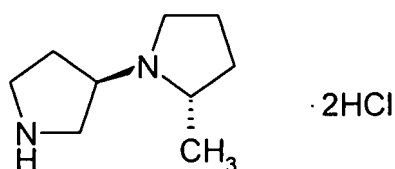


此標題化合物是以與中間體(xi)(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯基本上相同的方式而製備的，透過 3-(3R)-(甲苯-4-磺醯氧基)-吡咯啉-1-羧酸叔丁酯 (5 g) 與 (S)-2-甲基哌啶的縮合，即得 1.5 g (產率 38%) 標題化合物，為一米黃色油。

LC/MS : $R_T=1.95$ 分鐘 ; MS : 269.

中間體 (xviii)

(2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽



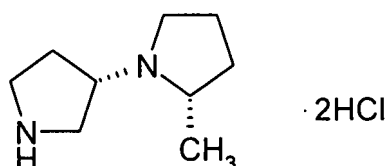
將(2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯(中間體(xiii))(2.51 g, 9.87 mmol)的1,4-二噁烷(9 mL)溶液冷卻至0°C,然後加入4N HCl的二噁烷溶液(6 mL),並於常溫攪拌20小時。然後,將反應混合物濃縮即得一油狀產物,在高真空中乾燥,即得2.29 g標題化合物。

MS: 155 (M+H)。

^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11.6 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H) 4.12 (m, 1H) 3.5, (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.4(m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4(d, 6.0 Hz, 3H).

中間體(xix)

(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽



將(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯(24.5 g)溶於30 mL無水1,4-二噁烷。於0°C加入HCl溶液(85 ml, 4M二噁烷溶液),並於室溫攪拌。約20分鐘後出現棕色膠質物。4小時後,反應已完全。邊攪拌邊讓氮氣通過燒瓶達1小時。讓反應混合物放出的氣體通過KOH溶液以吸收HCl。真空除去溶劑即得29 g吸濕性米黃色膠質。

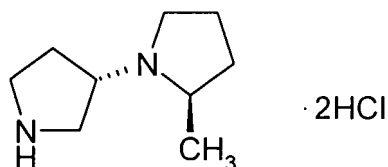
LCMS: $R_T = 0.37$ 分鐘, MS: 155 (M+H)。

^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11.6 (bs, 1H), 9.1 (bs,

1H) 4.12 (m, 1H) 3.5, (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.4(m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4(d, 6.0 Hz,3H)

中間體 (xx)

(2R,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽



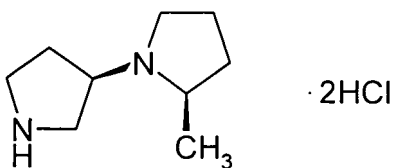
此標題化合物是以與中間體 (xviii) 基本上相同的方式，透過 2(2R)-甲基-[1,3'(3'S)]聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯的酸水解而製備的。

MS : 155 (M+H)。

¹H NMR: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11.6 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H) 4.12 (m, 1H) 3.5, (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.4(m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4(d, 6.0 Hz,3H).

中間體 (xxi)

(2R,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽



此標題化合物是以與中間體 (xviii) 基本上相同的方式，透過 2-(2R)-甲基-[1,3'(3'R)]聯吡咯啉-1'-羧酸叔丁酯的酸水解而製備的。

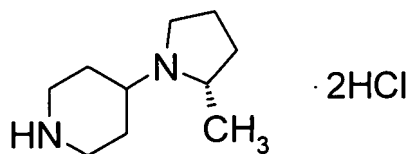
MS : 155 (M+H)。

¹H NMR: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11.6 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H) 4.12 (m, 1H) 3.5, (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4-2.1 (m,

4H), 2.4(m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4(d, 6.0 Hz,3H)

中間體 (xxii)

4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-哌啶

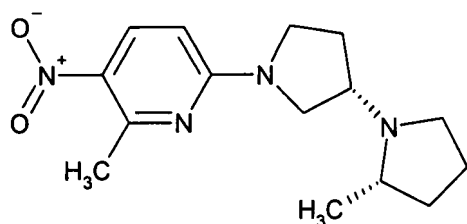


將中間體 (xvi) (2.43 g, 9.05 mmol) 的 1,4-二噁烷 (9 mL) 溶液冷卻至 0°C, 然後加入 4N HCl 的二噁烷 (6 mL) 溶液, 並於常溫攪拌 20 小時。然後, 將反應混合物濃縮即得一油狀產物, 在高真空中乾燥, 即得 2.52 g 標題化合物。LC/MS: 3.6 分鐘; MS: 169.17 (M+H)。

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 3.12 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.59 (4H, m), 2.02-1.59 (6H, m), 1.59-1.31 (3H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.05 Hz)

中間體 (xxiii)

(2S,3'S)-2-甲基-1'-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-[1,3']聯吡咯啶



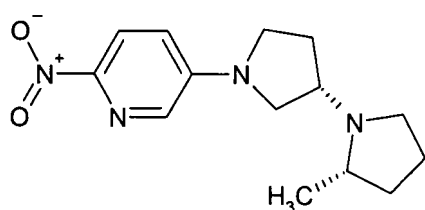
在(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶二鹽酸鹽 (0.596 g, 2.64 mmol) 的乙腈 (25 mL) 溶液中加入 2-氯-5-硝基-6-甲基吡啶 (0.685 g, 3.96 mmol) 和粉末碳酸鉀 (1.45 g, 10.6 mmol), 然後加熱至 65°C 並保持 4.0 小時, 再於 45°C

保持 16 小時。然後任反應混合物冷卻至室溫，通過一 10 g Varian Bond Elut SCX (強陽離子交換) 柱，先後用 50 mL (1:1) 甲醇的二氯甲烷溶液、25 mL 甲醇和 7N 氨的甲醇溶液 (50 mL) 洗脫。真空濃縮濾液，即得 0.633 g (82%) 標題化合物。

LC/MS: LC $R_T = 1.833$ 分鐘; MS (ESI) $m/z = 291 (M+H^+)$ 。

中間體 (xxiv)

(2S,3'S)-2-甲基-1'-(6-硝基吡啶-3-基)-[1,3]聯吡咯啉

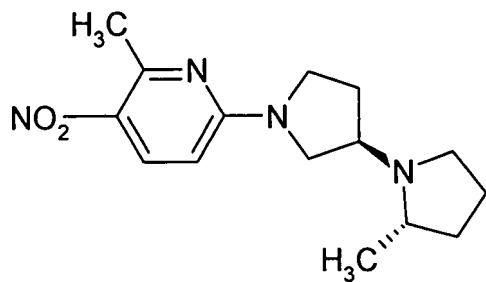


在 (2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽 (0.53 g, 2.35 mmol) 的乙腈 (25 mL) 溶液中，加入 5-氯-2-硝基吡啶 (0.561 g, 3.53 mmol) 和粉末碳酸鉀 (1.3 g, 9.4 mmol)。然後，將反應混合物加熱至 65°C 並保持 4.0 小時，再於 45°C 保持 16 小時。然後任反應混合物冷卻至室溫，通過一 10 g Varian Bond Elut SCX (強陽離子交換) 柱，先後用 50 mL (1:1) 甲醇的二氯甲烷溶液、25 mL 甲醇和 7N 氨的甲醇溶液 (50 mL) 洗脫。真空濃縮濾液即得一化合物，同樣以柱層析在矽膠上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.11 g (17%) 標題化合物。

LC/MS: LC $R_T = .899$ 分鐘; MS (ESI) $m/z = 277 (M+H^+)$ 。

中間體 (xxv)

2-甲基-6-[(3R)-3-[(2S)-2-甲基吡咯啉-1-基]吡咯啉-1-基]-3-硝基吡啶



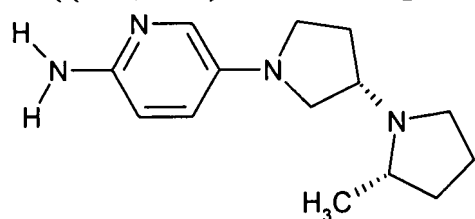
在 (2R,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉二鹽酸鹽 (1.59 g, 7 mmol) 的 DMSO (24 mL) 溶液中，加入 K_2CO_3 (3.87 g, 28 mmol) 和 2-氯-6-甲基-5-硝基吡啶 (1.81 g, 10.5 mmol)，然後加熱至 $90^\circ C$ 並保持 8 小時。將反應物冷卻至室溫並加入 $NaHCO_3$ (水溶液) (200 mL)。用 EtOAc (2 x 250 mL) 萃取此溶液。先後用 $NaHCO_3$ (水溶液) (200 mL)、 H_2O (200 mL) 和 鹽水 (150 mL) 洗滌合併的有機萃取液，以 K_2CO_3 乾燥，過濾並濃縮，然後用快速柱層析 (0% 至 5% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化剩餘物，即得 2 g 標題化合物。

LC R_T = 1.68 分鐘；MS (ESI)： 291

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 3.45 (br, 5H), 2.99 (m, 1H), 2.84 (q, J = 6.60 Hz, 1H), 2.55 (q, J = 8.06 Hz, 1H), 2.28 (br, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.13 (d, J = 2.63 Hz, 3H)

中間體 (xxvi)

5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基胺

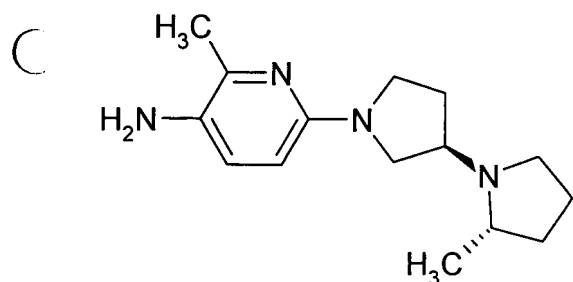


在一 250 毫升帕爾瓶內的 (2S,3'S)-2-甲基-1'-(6-硝基吡

LC/MS : LC $R_T = .16$ 分鐘 ; MS (ESI) $m/z = 261$ ($M+H^+$) 。
 1H NMR (($CDCl_3$), 300MHz): δ 6.98 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 3.84-3.63 (m, 4H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1), 2.32 (s, 3H), 2.19-1.68 (m, 7H), 1.50 (br.s., 3H).

中間體 (xxviii)

2-甲基-6-[(3R)-3-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]吡咯烷-1-基]-吡啶-3-胺



將 2-甲基-6-[(3R)-3-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]吡咯烷-1-基]-3-硝基吡啶 (2 g, 6.89 mmol) 和 10% Pd/C (200 mg) 乙醇溶液 (40 mL) 的混合物在一帕爾瓶內於 50 psi H_2 壓下振搖 18 小時。通過一矽藻土墊過濾反應混合物並濃縮濾液，即得一深紅色油，然後以快速柱層析 (10% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化，即得 580 mg (產率 32%) 標題化合物，為油狀產物。

LC $R_T = .16$ 分鐘 ; MS (ESI) : 261

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.90 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 3.57 (m, 2H) 3.32 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.05$ Hz,

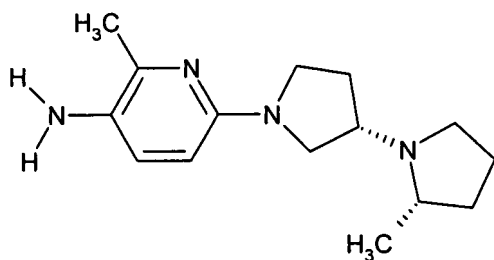
啉-3-基)-[1,3']聯吡咯啉(0.11 g, 0.398 mmol)的甲醇(30 mL)溶液中，加入 5% Pd/C (0.03 g)。在氫氣氣氛(55 psi)中於室溫將反應混合物振搖 3 小時。通過一矽藻土墊過濾反應混合物並真空濃縮濾液，即得 0.091 g (93%) 標題化合物。

$C_{14}H_{22}N_4$ (246.36), LCMS (ESI): 247.2 ($M^+ + H$); 保留時間 0.16 分鐘。

1H NMR ($CDCl_3$), 300MHz): δ 7.50 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=8.61, 2.93$ Hz, 1H), 6.49 (d, 8.61 Hz, 1H), 3.94 (br.s., 2H), 3.51-3.12 (m, 5H), 3.05-2.95 (m, 1), 2.76 (q, $J=6.96$ Hz, 1H), 2.53 (q, $J=8.80$ Hz, 1H), 2.17-1.89 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.12 (d, $J=6.05$, 3H).

中間體 (xxvii)

2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基胺

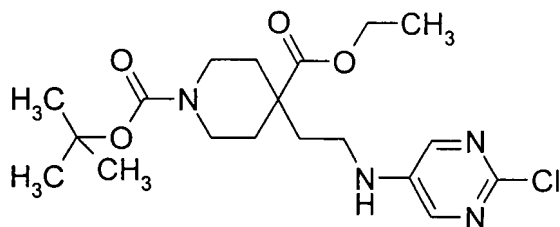


在一 250 毫升帕爾瓶內的(2S,3'S)-2-甲基-1'-(6-甲基-5-硝基吡啉-2-基)-[1,3']聯吡咯啉(0.633 g, 2.18 mmol)的甲醇溶液(60 mL)中，加入 5% Pd/C (0.2 g)。在氫氣氣氛(55 psi)中於室溫將反應混合物振搖 4 小時。通過一矽藻土墊過濾反應混合物並真空濃縮濾液，即得 0.544 g (96%) 標題化合物。

3H)

中間體 (xxix)

4-[2-(2-氯嘓啶-5-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯
4-乙酯

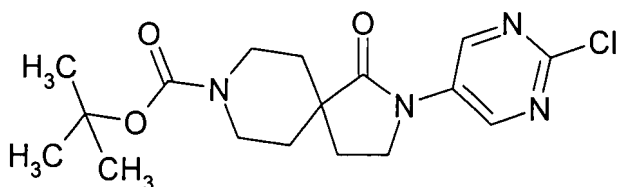


在 4-(2-氧乙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (324 mg, 1.08 mmol) 與 5-胺基-2-氯嘓啶 (140 mg, 1.08 mmol) 的 DCE (3 mL) 的混合物中，先後加入 AcOH (0.19 mL, 3.4 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (687 mg, 3.24 mmol)，然後於室溫攪拌 18 小時。加水並用 NH_4OH 將溶液的 pH 值調至 9。兩相分離並用 CH_2Cl_2 萃取水相，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，即得一固體，以快速柱層析 (5 至 50% EtOAc/庚烷) 純化，即得 188 mg (產率 42%) 標題化合物。

LC $R_T = 1.03$ 分鐘；MS (ESI): 413

中間體 (xxx)

2-(2-氯嘓啶-5-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在 4-[2-(2-氯嘓啶-5-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (188 mg, 0.46 mmol) 的四氫呋喃 (4 mL)

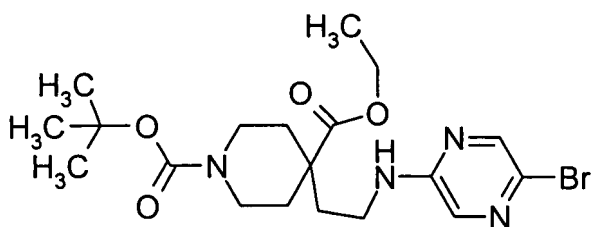
溶液中，加入 1 M 叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液 (0.55 mL, 0.55 mmol)。將生成的混合物於常溫攪拌 2 小時，然後加入 NaHCO₃ (水溶液) (20 mL)，再用 EtOAc 萃取 (2 x 20 mL)。以 Na₂SO₄，乾燥合併的有機萃取液，過濾並濃縮即得一粗製固體產物，然後以快速柱層析純化 (0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)，即得 125 mg (產率 74%) 標題化合物為一固體產物。

LC R_T = 3.10 分鐘；MS (ESI)：367

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.65 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 3.08 (td, J = 10.81, 3.12 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.63 (br, 2H), 1.47 (s, 9H)

中間體 (xxxi)

4-[2-(5-溴吡啶-2-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯

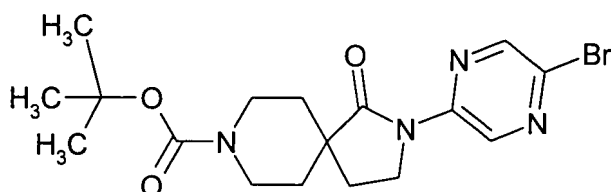


在 5-溴-2-吡啶胺 (0.35 g, 2.01 mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液 (DCE, 5.0 mL) 中，加入 4-(2-氧乙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.722 g, 2.41 mmol) 的 DCE 溶液 (2.0 mL)、乙酸 (3.1 當量)，並於室溫攪拌一小時。然後一次性加入 NaBH(OAc)₃ (3.0 當量)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。然後，用 DCM (5 mL) 稀釋此反應混

合物，用 2 M NH_4OH 水溶液終止反應。將兩相分離，並用 DCM (5.0 mL x 2) 萃取水相。用 NaHCO_3 水溶液 (15 mL)、鹽水 (30 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.85 g (77%) 標題化合物。

LC/MS : LC R_T = 3.584 分鐘 MS (ESI) m/z = 457 ($M+H^+$)
中間體 (xxxii)

2-(5-溴吡啶-2-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



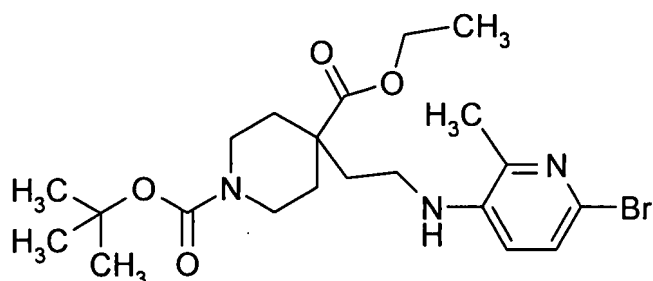
在 4-[2-(5-溴吡啶-2-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.825 g, 1.81 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中，加入 1 M 叔丁醇鉀的 THF 溶液 (2.0 mL)，並於室溫攪拌。1 小時後，以 LCMS 測試發現反應尚未完成。5 小時後，再加入 1 mL 叔丁醇鉀。將此反應混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋此三種反應混合物，用水 (5 mL) 終止反應。用 EtOAc (2x10 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮，即得粗製產物。在矽膠上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.186 g (25%) 標題化合物。

LC/MS : LC R_T = 3.384 分鐘 MS (ESI) m/z = 411 ($M+H^+$)
 ^1H NMR ((CDCl_3), 300MHz): δ 9.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.09-3.90 (m, 4H), 3.07 (t, $J=13.56\text{Hz}$, 2H), 2.13 (t, $J=6.96$

Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

中間體 (xxxiii)

4-[2-(6-溴-2-甲基-吡啶-3-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸
1-叔丁酯 4-乙酯

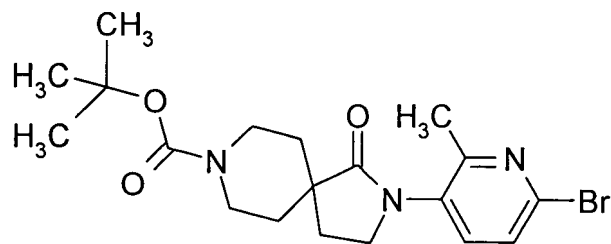


在 4-(2-氧乙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.56 g, 1.87 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (DCE, 6 mL) 溶液中，加入 5-胺基-2-溴-6-甲基吡啶 (0.35 g, 1.87 mmol)、乙酸 (3.1 當量)，並於室溫攪拌一小時。然後一次性加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 當量)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。然後，用 DCM (10 mL) 稀釋此反應混合物，用 2 M NH_4OH 水溶液 (1 mL) 終止反應。兩相分離並用 DCM (2x10 mL) 萃取水相。用 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、鹽水 (20 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。在矽膠上純化，用乙酸乙酯的庚烷溶液 (0-75%) 洗脫，即得 0.44 g (50%) 標題化合物。

LC/MS: LC $R_T = 1.31$ 分鐘; MS (ESI) $m/z = 472$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 (xxxiv)

2-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

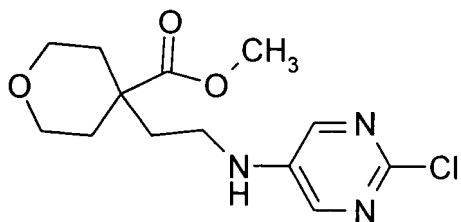


在 4-[2-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基胺基)-乙基]-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.44 g, 0.94 mmol) 的 THF 溶液 (20 mL) 中，加入叔丁醇鉀 (1 M THF 溶液) (2.0 mL)，並於室溫攪拌 4 小時。然後，用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋此反應混合物，用水 (5 mL) 終止反應。用 EtOAc (2x20 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相，真空濃縮，即得粗製產物。在矽膠上純化，用乙酸乙酯的庚烷溶液 (0-75%) 洗脫，即得 0.238 g (60%) 標題化合物。

LC/MS: LC R_T = 1.11 分鐘; MS (ESI) m/z = 426 ($M+H^+$)。 1H NMR ($CDCl_3$), 300MHz): δ 7.34 (q, $J=10.63$ Hz, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.65 (t, $J=6.78$ Hz, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (t, $J=6.78$ Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

中間體 (xxxv)

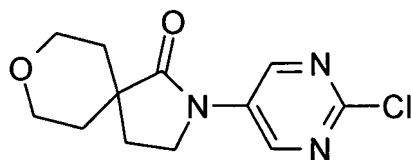
2-[2-(2-氯嘓啶-5-基胺基)-乙基]-2-乙基-4-甲氧基丁酸甲酯



在 4-(2-氧乙基)-四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (0.12 g, 0.644 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (DCE, 6 mL) 溶液中，加入 2-氯

嘧啶-5-胺 (0.084 g, 0.644 mmol)、乙酸 (3.1 當量), 並於室溫攪拌一小時。然後一次性加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 當量), 並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。然後, 用 DCM (10 mL) 稀釋此反應混合物, 用 2 M NH_4OH 水溶液 (1 mL) 終止反應。兩相分離並用 DCM (2x10 mL) 萃取水相。用 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、鹽水 (20 mL) 洗滌合併的有機相, 以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。在矽膠上純化, 用乙酸乙酯的庚烷溶液 (0-75%) 洗脫, 即得 0.088 g (46%) 標題化合物。
 LC/MS: LC $R_T = 0.72$ 分鐘 MS (ESI) $m/z = 300$ ($\text{M}+\text{H}^+$)
 中間體 (xxxvi)

2-(2-氯嘧啶-5-基)-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮

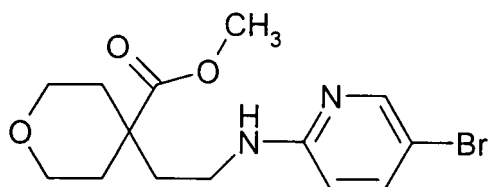


在 2-[2-(2-氯嘧啶-5-基胺基)-乙基]-2-乙基-4-甲氧基丁酸甲酯 (0.083 g, 0.277 mmol) 的 THF 溶液 (6 mL) 中, 加入叔丁醇鉀 (1 M THF 溶液) (0.5 mL), 並於室溫攪拌 1 小時。再加入 0.5 mL 叔丁醇鉀 (1 M THF 溶液), 並於室溫攪拌 2 小時。此反應仍未完成, 故加入 0.75 mL 叔丁醇鉀 (1 M THF 溶液), 並於室溫攪拌 4 小時。然後, 用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋此反應混合物, 用水 (3 mL) 終止反應。用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相, 真空濃縮, 即得 0.07 g (95%) 標題化合物。
 LC/MS: LC $R_T = 0.65$ 分鐘; MS (ESI) $m/z = 268$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

^1H NMR ((CDCl_3), 300MHz): δ 9.05 (s, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.81 (t, $J=7.15$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=10.45$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J=6.96$ Hz, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).

中間體 (xxxvii)

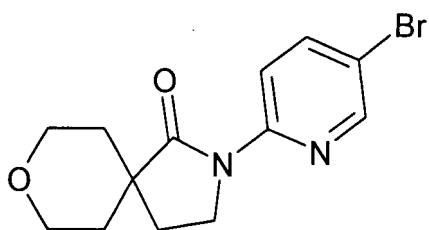
4-[2-(5-溴吡啶-2-基胺基)-乙基]-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯



在 5-溴吡啶-2-胺 (0.488 g, 2.82 mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液 (DCE, 10 mL) 中，加入適宜的 4-(2-氧乙基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯 (0.529 g, 2.82 mmol)、乙酸 (3.1 當量)，並於室溫攪拌一小時。然後一次性加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 當量)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。然後，用 DCM (10 mL) 稀釋此反應混合物，用 2 M NH_4OH 水溶液終止反應。用 DCM (2 x 10 mL) 萃取水相。用 NaHCO_3 水溶液 (30 mL)、鹽水 (30 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。

中間體 (xxxviii)

2-(5-溴吡啶-2-基)-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



在 4-[2-(5-溴吡啶-2-基胺基)-乙基]-四氫吡喃-4-羧酸甲酯的 THF 溶液 (15 mL) 中，加入叔丁醇鉀 (1 M THF

溶液) (3.5 當量), 並於室溫攪拌 16 小時。然後, 用乙酸乙酯 (15 mL) 稀釋此反應混合物, 用鹽水 (2 mL) 終止反應。用乙酸乙酯 (2 x 15 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相, 以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。在矽膠上純化, 用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫, 即得 0.4 g (46%) 標題化合物。

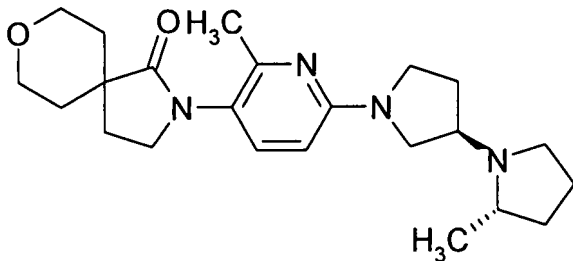
LC/MS: LC $R_T = 3.134$ 分鐘 MS (ESI) $m/z = 311$ ($M+H^+$)。

^1H NMR ((CDCl_3) , 300MHz): δ 8.40-8.36 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 4H), 3.59 (t, $J=13.56$ Hz, 2H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.48 (d, $J=13.56$ Hz, 2H).

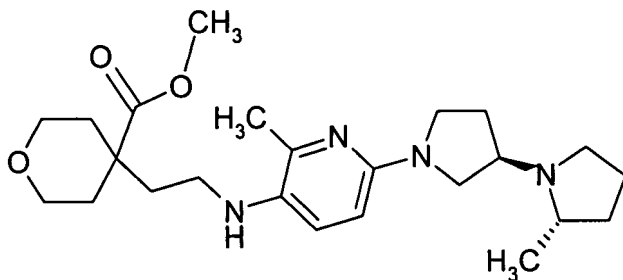
實例

實例 1

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



步驟 1: 4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯



將 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基胺 (58 mg, 0.22 mmol) 溶於 DCE (1 mL)。在此溶液中加入 4-(2-氧乙基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯 (40 mg, 0.22 mmol) 的 DCE (1 mL) 溶液。然後在此透明溶液中加入乙酸 (38 μ L, 0.66 mmol)，再於室溫在 N_2 保護下加入粉末 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.66 mmol)。將此淡黃色乳狀溶液於室溫攪拌過夜。用 DCM (40 mL) 稀釋此反應混合物，用 30 mL 濃 NH_4OH 和 70 mL 水配製的溶液終止反應。將兩相分離，並用 DCM (10 mL x 2) 萃取水相。將合併的 DCM 萃取液用碳酸氫鈉 (10 mL) 和鹽水 (15 mL) 洗滌，乾燥 (無水碳酸鉀)，過濾並濃縮，即得 92 mg 粗製固體產物，未經純化即用於下一步驟。

LC R_T = 1.67 分鐘；MS (ESI)： 431

步驟 2：在 4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基胺基]-乙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (92 mg, 0.21 mmol) 的四氫呋喃 (2 mL) 溶液中，加入 1 M 叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液 (0.4 mL, 0.4 mmol)。將生成的混合物邊攪拌邊加熱至 $60^\circ C$ 並保持 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後加入 $NaHCO_3$ (水溶液) (20 mL)，再用 EtOAc 萃取 (2 x 20 mL)。以 Na_2SO_4 乾燥合併的有機萃取液，過濾並濃縮即得一粗製固體產物，然後以快速柱層析純化 (5% 7N NH_3 的 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液)，即得 16.8 mg (兩步產率 20%) 標題化合物為一固體產物。

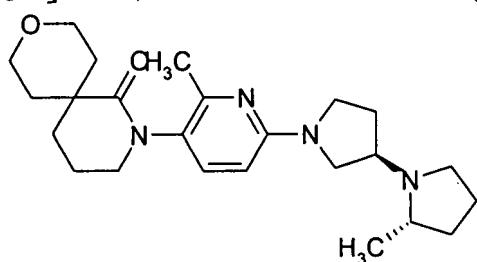
LC R_T = 1.52 分鐘；MS (ESI)： 399

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.20

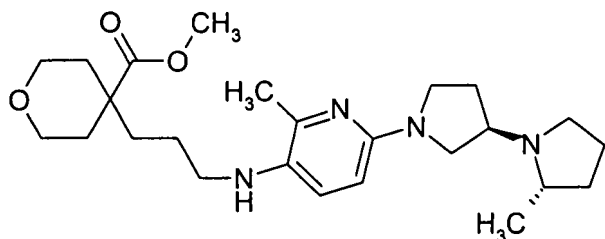
(d, $J = 8.61$, 1H), 4.03 (dt, $J = 11.73$, 4.03 Hz, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.04 (br, 1H), 2.86 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H), 2.24-1.95 (m, 3H), 1.77 (br, 2H), 1.57 (br, 5H), 1.47 (d, $J = 13.75$ Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.17 (br, 3H)

實例 2

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-9-氧雜-2-氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮



步驟 1：4-{3-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-丙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 1 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-(3-氧丙基)-四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (44 mg, 0.22 mmol) 與 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺的縮合，即得 84 mg 粗製固體產物，未經純化即予使用。

LC $R_T = 1.80$ 分鐘；MS (ESI)：445

步驟 2：此標題化合物是以與實例 1 之步驟 2 所述程

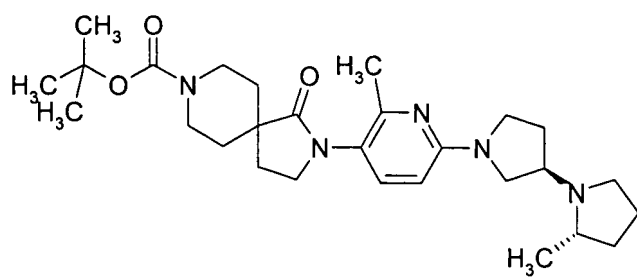
序基本上相同的方式合成的，透過 4-{3-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-丙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (44 mg, 0.10 mmol) 的環化，經快速柱層析 (5% 7N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液) 後，即得 13.5 mg 標題化合物 (兩步產率 33%)。

LC R_T = 1.63 分鐘；MS (ESI)： 413

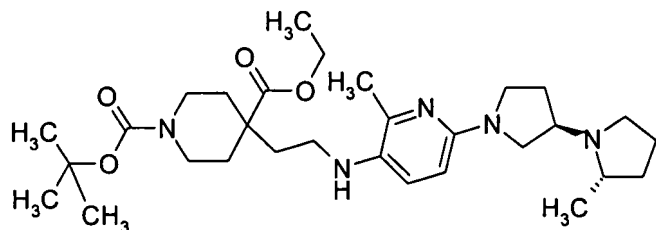
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.14 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.77-3.45 (m, 5H), 3.44-3.21 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 5H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.61-1.40 (m, 3H), 1.13 (dd, J = 6.23, 2.20 Hz, 3H)

實例 3

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



步驟 1：4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 1 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-(2-氧丙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (66 mg, 0.22 mmol) 與 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶-1'-基)-吡啶-3-基胺的縮合，即得 111 mg 粗製固體產物，未經純化即予使用。

LC R_T = 2.52 分鐘；MS (ESI)：544

步驟 2：此標題化合物是以與實例 1 之步驟 2 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (111 mg, 0.20 mmol) 的環化，經快速柱層析 (5% 7N NH_3 的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液) 後，即得 50 mg 標題化合物 (兩步產率 50%)。

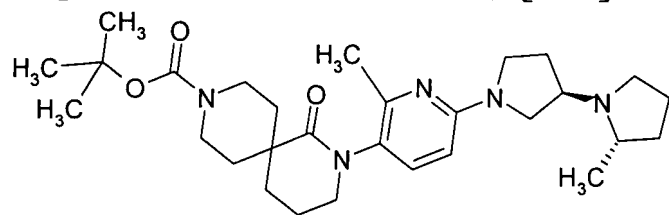
LC R_T = 2.17 分鐘；MS (ESI)：498

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.65 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.05 (t, J = 11.00 Hz, 3H), 2.83 (br, 1H), 2.62 (br, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (t, J = 6.78 Hz, 3H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.77 (br, 1H), 1.58 (br, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (s, 3H)

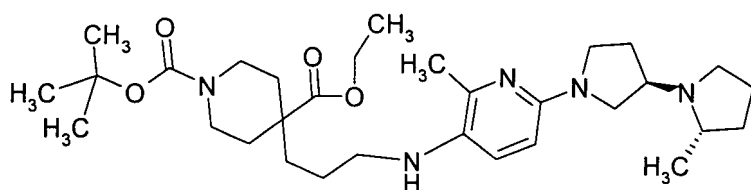
實例 4

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶-1'-基)-吡啶-3-

基]-1-氧-2.9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯



步驟 1：4-{3-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-丙基}-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 1 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-(3-氧丙基)-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (69 mg, 0.22 mmol) 與 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺的縮合，即得 113 mg 粗製固體產物，未經純化即予使用。

LC R_T = 2.47 分鐘；MS (ESI)： 558

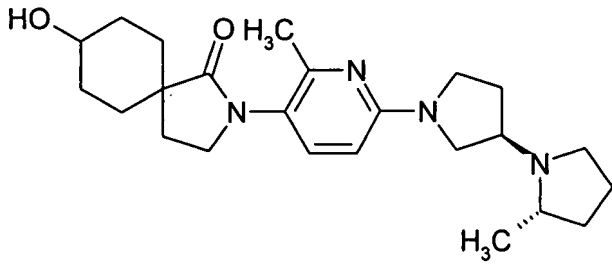
步驟 2：此標題化合物是以與實例 1 之步驟 2 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-{3-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-丙基}-哌啶-1,4-二羧酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (113 mg, 0.20 mmol) 的環化，經快速柱層析 (5% 7N NH_3 的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液) 後，即得 20 mg 標題化合物 (兩步產率 20%)。

LC R_T = 2.23 分鐘；MS (ESI)： 512

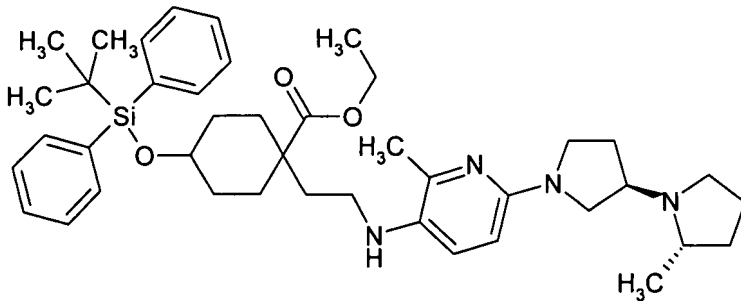
實例 5

8-羥基-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-

吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



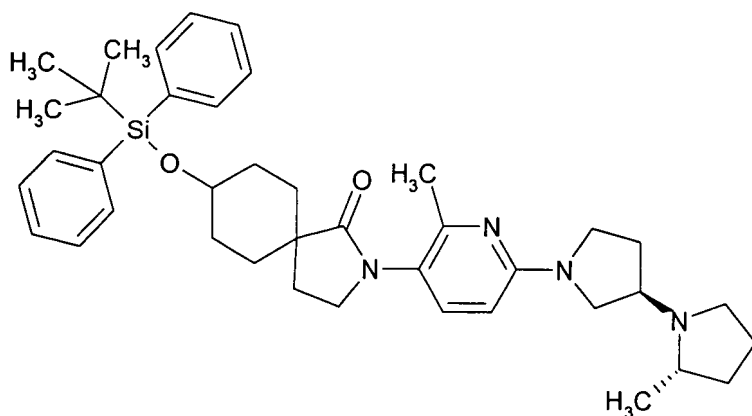
步驟 1：4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-1-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-環己烷羧酸乙酯



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 1 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-1-(2-氧乙基)-環己烷羧酸乙酯 (100 mg, 0.22 mmol) 與 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺的縮合，即得 132 mg 粗製固體產物，未經進一步純化即用於下一步反應。

LC R_T = 3.67 分鐘；MS (ESI)： 697

步驟 2：8-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 2 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 4-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-1-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-環己烷羧酸乙酯 (132 mg, 0.19 mmol) 的環化，經快速柱層析(5% 7N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液) 後，即得 89 mg 標題化合物 (兩步產率 72%)。

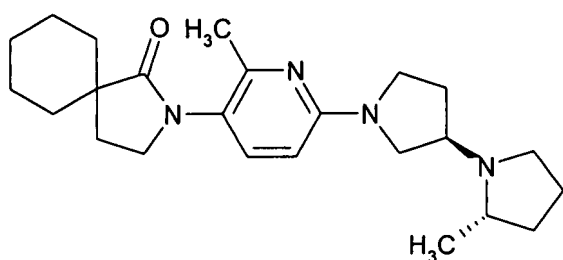
LC R_T = 3.58 分鐘；MS (ESI)： 651.

步驟 3：在 8-(叔丁基二苯基矽烷氧基)-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮 (89 mg, 0.14 mmol) 的四氫呋喃 (2 mL) 溶液中，加入 1 M 氟化四丁基胺的四氫呋喃 (0.15 mL, 0.15 mmol) 溶液。將生成的混合物於常溫攪拌 24 小時，然後加入 1 M 氟化四丁基胺的四氫呋喃 (0.15 mL, 0.15 mmol) 溶液。將生成的混合物加熱至 70°C 並保持 30 小時，然後任此混合物冷卻至常溫。在此反應混合物中加水 (10 mL)，用 EtOAc 萃取 (2 x 10 mL)。以 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機萃取液，過濾並濃縮即得一粗製固體產物，然後以快速柱層析純化 (5% 7N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)，即得 17 mg (產率 29%) 標題化合物為一固體產物。

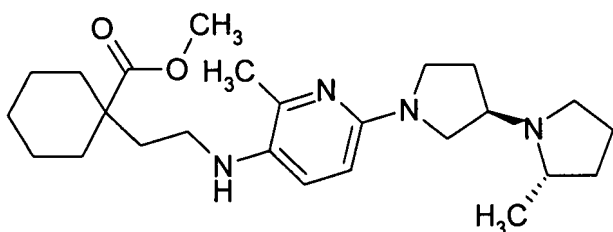
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 12.52 (br, 1H), 7.23 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.00-3.76 (m, 3H), 3.76-3.49 (m, 4H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.00 (br, 1H), 2.61 (br, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19-1.86 (m, 7H), 1.86-1.53 (m, 6H), 1.50-1.21 (m, 4H)

實例 6

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



步驟 1：1-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-環己烷羧酸甲酯



此標題化合物是以與實例 1 之步驟 1 所述程序基本上相同的方式合成的，透過 1-(2-氧乙基)-環己烷羧酸甲酯 (41 mg, 0.22 mmol) 與 2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺的縮合，即得 94 mg 粗製固體產物，未經進一步純化即用於下一步反應。

LC $R_T = 2.27$ 分鐘，MS (ESI)： 429

步驟 2：此標題化合物是以與實例 1 之步驟 2 所述程

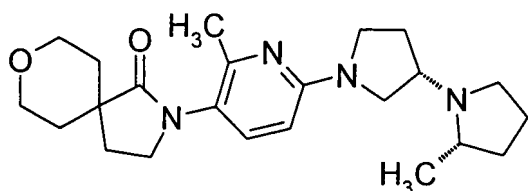
序基本上相同的方式合成的，透過 1-{2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-環己烷羧酸甲酯 (94 mg, 0.22 mmol) 的環化，經快速柱層析 (5% 7N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液) 後，即得 35.6 mg 標題化合物 (兩步產率 41%)。

LC R_T = 2.03 分鐘，MS (ESI): 397

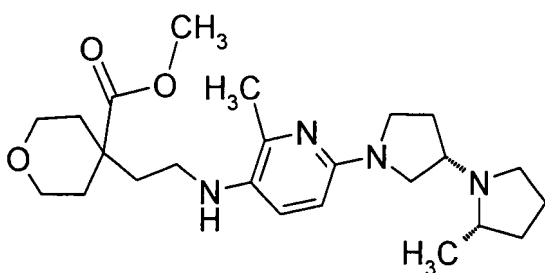
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 3.45-3.31 (m, 3H), 3.06 (td, J = 7.88, 3.67 Hz, 1H), 2.88 (heptet, J = 6.42 Hz, 1H), 2.61 (q, J = 8.06 Hz, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.18-1.94 (m, 5H), 1.93-1.63 (m, 6H), 1.55 (d, J = 12.10 Hz, 3H), 1.42-1.31 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.23 Hz, 3H)

實例 7

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



步驟 1: 4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基胺基]-乙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯



在 2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基胺 (0.075 g, 0.288 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (DCE, 6 mL) 溶液中，加入 4-(2-氧乙基)-四氫吡喃-4-基羧酸甲酯 (0.053 g, 0.288 mmol) 的 DCE (2 mL) 溶液、乙酸 (3.1 當量)，並於室溫攪拌一小時。然後一次性加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 當量)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。用二氯甲烷 (DCM, 5.0 mL) 稀釋此反應混合物，用 2 M NH_4OH 水溶液終止反應。用 DCM (5.0 mLx2) 萃取水相。用 NaHCO_3 水溶液 (15 mL)、鹽水 (30 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.04 g (35%) 標題化合物。

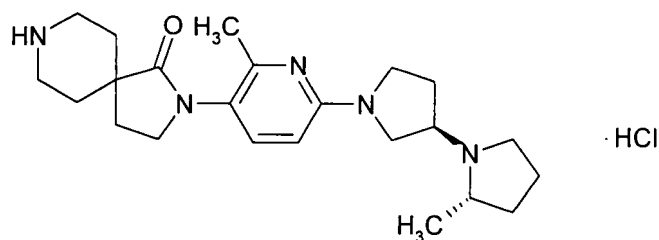
步驟 2：在 4-{2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基胺基]-乙基}-四氫吡喃-4-羧酸甲酯 (0.034 g, 0.079 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中，加入叔丁醇鉀 (1 M THF 溶液) (0.2 mL) 並於室溫攪拌。於 3 小時後，再加入一些叔丁醇鉀 (0.4 mL)，並於室溫將反應混合物攪拌 16 小時。再加入一些叔丁醇鉀 (0.2 mL)，於室溫攪拌 4 小時，然後加熱至 50°C 並保持 3 小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，再用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋，用鹽水 (2 mL) 終止反應。用乙酸乙酯 (2x10 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相，以 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。在矽膠上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.0068 g (22%) 標題化合物。

LC/MS: LC $R_T = 1.700$ 分鐘; MS (ESI) $m/z = 399$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

^1H NMR (CDCl_3), 300MHz): δ : 7.16 (d, $J=8.61$, 1H), 6.19 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.43-3.19 (m, 3H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23-1.92 (m, 8H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.16 (br.s., 3H).

實例 8

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮鹽酸鹽



在 2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (50 mg, 0.1 mmol) 的甲醇溶液 (2 mL) 中，加入飽和 HCl 的 EtOH 溶液 (2 mL)，並將反應混合物攪拌 20 小時。濃縮此反應混合物並在高真空中乾燥，即得 42 mg (產率 97%) 標題化合物為一固體產物。

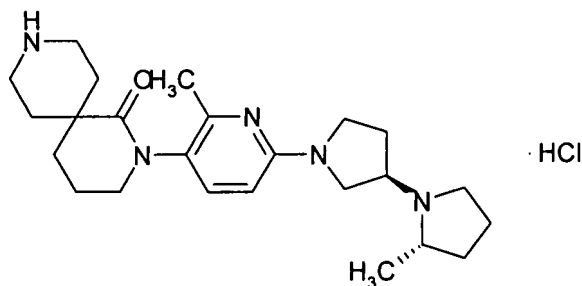
LC R_T = .23 分鐘，MS (ESI): 398

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.02 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.78$ Hz, 1H), 4.28-4.15 (m 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.89 (q, $J = 6.60$ Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.36 (m,

1H), 2.32 (t, J = 6.42 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.42 Hz, 3H)

實例 9

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2.9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮鹽酸鹽



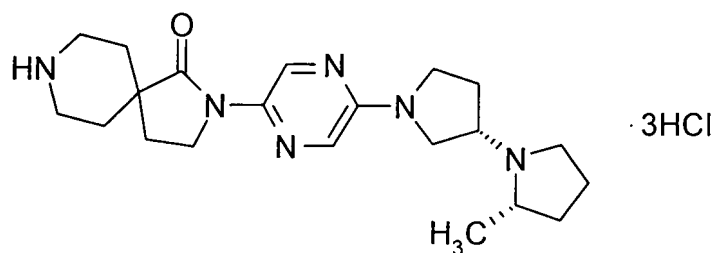
在 2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-1-氧-2.9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯 (20 mg, 0.04 mmol) 的甲醇溶液 (2 mL) 中，加入飽和 HCl 的 EtOH 溶液 (2 mL) 並將反應混合物攪拌 20 小時。濃縮此反應混合物並在高真空中乾燥，即得 20 mg (產率 100%) 標題化合物為一固體產物。

LC R_T = 0.22 分鐘，MS (ESI)： 412

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.92-3.63 (m, 4H), 3.31 (s, 5H), 2.86-2.23 (m, 9H), 2.23-1.98 (m, 6H), 1.86 (br, 3H), 1.57 (s, 3H)

實例 10

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-2.8-二氮雜螺環[4.5]十一烷-1-酮

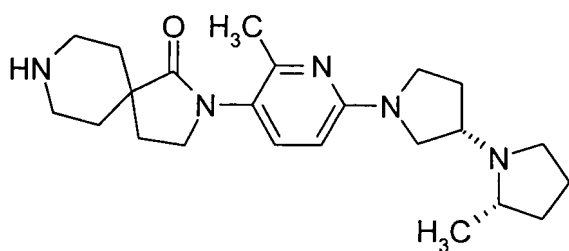


在 2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]十一烷-8-羧酸叔丁酯 (0.0185 g, 0.038 mmol) 中，加入鹽酸的二噁烷溶液 (0.5 mL)，並於室溫攪拌 3 小時。然後，真空濃縮反應混合物，即得 0.018 g (96%) 標題化合物。

LC/MS: LC R_T = 1.950 分鐘 MS (ESI) m/z = 385 ($M+H^+$)。

實例 11

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



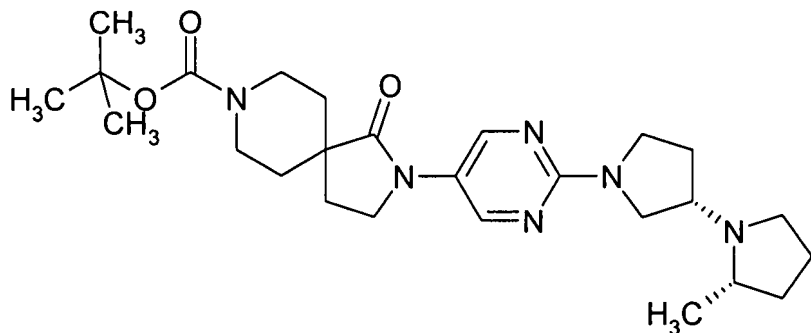
在 2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (0.055 g, 0.11 mmol) 中，加入鹽酸的二噁烷溶液 (1.5 mL)，並於室溫攪拌 3 小時。然後，真空濃縮反應混合物，即得 0.0511 g (92%) 標題化合物。

LC/MS: LC R_T = 0.199 分鐘; MS (ESI) m/z = 398 ($M+H^+$)。

實例 12

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啶-5-基]-1-

氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在 2-(2-氯嘓啶-5-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (102 mg, 0.28 mmol) 的 DMSO 溶液 (2 mL) 中，加入 (2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶鹽酸鹽 (350 mg, 1.23 mL) 和 K_2CO_3 (920 mg, 6.65 mmol)。將此反應混合物攪拌並加熱至 $90^\circ C$ 並繼續攪拌 18 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並加入 $NaHCO_3$ (水溶液) (10 mL) 用 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取，用鹽水 (5 mL) 洗滌有機相，濃縮並用快速柱層析純化 (5% 7N NH_3 的 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液)，即得 18.9 mg (產率 15%) 標題化合物。

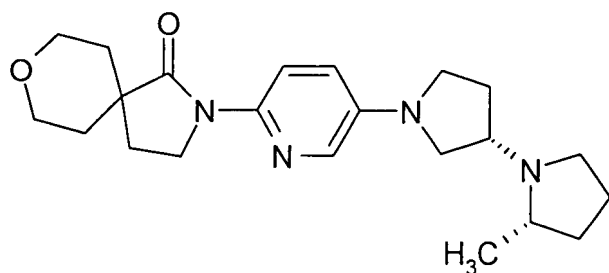
LC R_T = 2.5 分鐘，MS (ESI): 485

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.55 (s, 2H), 4.03 (d, J = 12.28 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 10.45, 7.15 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.71 (t, J = 7.15 Hz, 2H), 3.46 (td, J = 10.45 Hz, 6.96 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.63, 8.61 Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 3H), 2.06-1.86 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.23 Hz, 3H)

實例 13

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啶-1'-基)-吡啶-2-基]-8-

氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮

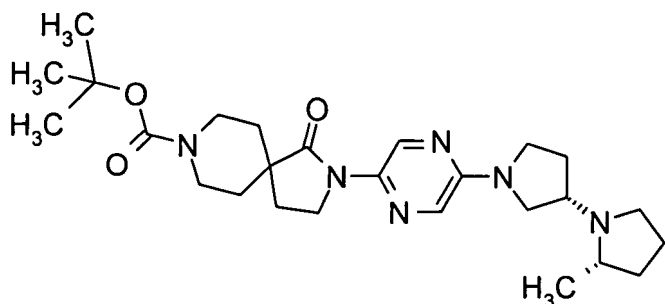


將 2-(5-溴吡啶-2-基)-8-氧-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮 (0.05 g, 0.161 mmol)、(2*S*,3'*S*)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉 (0.037 g, 0.242 mmol)、(-)-R-BINAP (0.006 g, 0.01 mmol) 以及無水甲苯 (3 mL) 的混合物脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。然後，將 Pd₂(dba)₃ (0.003 g, 0.0032 mmol) 和叔丁醇鈉 (0.023 g, 0.242 mmol) 加入此混合物，再脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。將此反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 16 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並用水 (1 mL) 終止反應。用二氯甲烷 (3 x 10 mL) 萃取水相。用碳酸氫鈉 (5 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠 (0-10%) 上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液洗脫，即得 0.0349 g (56%) 標題化合物。

LC/MS: LC R_T = 0.65 分鐘; MS (ESI) m/z = 385 (M+H⁺)。 ¹H NMR ((CDCl₃), 300MHz): δ 8.21 (d, J=8.98 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=12.10, 9.16 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.64-3.47 (m, 3H), 3.44-3.20 (m, 4), 3.08-2.97 (m, 1), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.55 (q, J=2.61 Hz, 1H), 2.17-1.90 (m, 8H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 3H), 1.13 (d, J=6.23 Hz, 3H).

實例 14

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

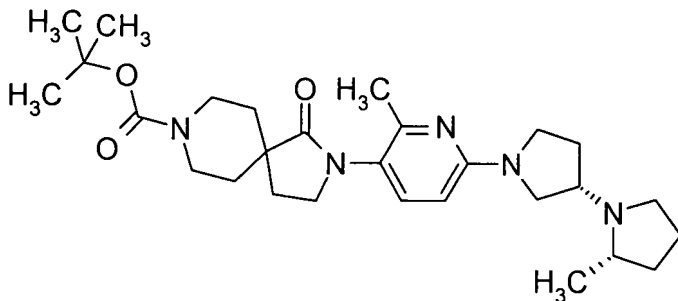


將 2-(5-溴吡啶-2-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (0.06 g, 0.146 mmol)、(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉 (0.045 g, 0.292 mmol)、R-(-)-BINAP (0.007 g, 0.011 mmol) 以及無水甲苯 (3 mL) 的混合物脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。然後，將 Pd₂(dba)₃ (0.0034 g, 0.0037 mmol) 和叔丁醇鈉 (0.021 g, 0.212 mmol) 加入此混合物，再脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。將此反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 16 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並用水 (1 mL) 終止反應。用二氯甲烷 (3 x 10 mL) 萃取水相。用碳酸氫鈉 (5 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠 (0-10%) 上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液洗脫，即得 0.0257 g (37%) 標題化合物。LC/MS: LC R_T = 0.85 分鐘; MS (ESI) m/z = 485 (M+H⁺)。¹H NMR ((CDCl₃), 300MHz): δ 9.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.96 Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.60 Hz, 1H), 3.65 (t, J=8.25 Hz, 1H), 3.47-3.22 (m, 3H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.57 (q, J=8.43 Hz, 1H), 2.25-1.65

(m, 12H), 1.47 (s, 9H), 1.13 (d, J=6.23 Hz, 3H).

實例 15

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

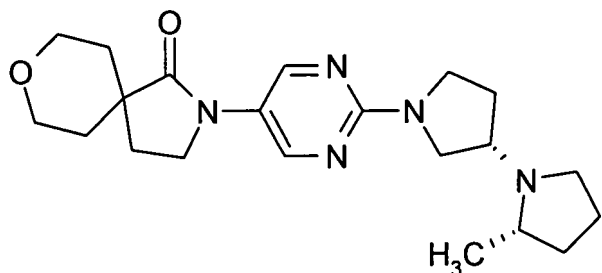


- 將 2-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (0.09 g, 0.211 mmol)、(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉 (0.065 g, 0.422 mmol)、R-(-)-BINAP (0.01 g, 0.016 mmol) 以及無水甲苯 (3 mL) 的混合物脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。然後，將 Pd₂(dba)₃ (0.005 g, 0.0053 mmol) 和叔丁醇鈉 (0.030 g, 0.317 mmol) 加入此混合物，再脫氣並用 N₂ 充氣重複三次。將此反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 16 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並用水 (1 mL) 終止反應。用二氯甲烷 (3 x 10 mL) 萃取水相。用碳酸氫鈉 (5 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌合併的有機相，以 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠 (0-10%) 上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液洗脫，即得 0.0599 g (57%) 標題化合物。LC/MS: LC R_T = .78 分鐘; MS (ESI) m/z = 498 (M+H⁺)。¹H NMR ((CDCl₃), 300MHz): δ 7.15 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.18 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.42-3.16 (m, 3H), 3.11-2.96 (m, 3H),

2.81 (q, $J=7.15$ Hz, 1H), 2.55 (q, 8.06 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.13 (d, $J=6.23$ Hz, 3H).

實例 16

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啉-5-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮



在 (2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉 (0.072 g, 0.315 mmol) 的乙腈 (25 mL) 溶液中，加入 2-(2-氯嘓啉-5-基)-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮 (0.07 g, 0.262 mmol) 和粉末碳酸鉀 (0.145 g, 1.05 mmol)，並於 70°C 攪拌 16 小時。再加入些 (2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉 (0.1 g)，並將反應化合物於 70°C 攪拌 4 小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用水 (2 mL) 終止反應，再用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋。用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液 (3 x 10 mL) 萃取水相，用鹽水洗滌合併的有機相，以 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。以柱層析在矽膠 (0-100%) 上純化，用甲醇的二氯甲烷溶液 (0-10%) 洗脫，即得 0.0732 g (72%) 標題化合物。

LC/MS : LC R_T = 3.584 分鐘 MS (ESI) m/z = 386 (M+H⁺)。

¹H NMR ((CDCl₃), 300MHz): δ : 8.57 (s, 2H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.71 (t, $J=6.96$ Hz, 1H), 3.57 (t,

J=8.98 Hz, 2H), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.85 (q, J=6.78 Hz, 1H), 2.56 (q, J=8.80 Hz, 1H), 2.19 (t, J=6.96 Hz), 2.15-1.91 (m, 5H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.13 (d, J=6.23 Hz, 3H).

生物學實例

實例 17

此實例顯示了本發明之化合物作為 H3 受體配體的功效。業已證明本發明之化合物能取代與哺乳動物細胞膜結合且表達恒河猴 (Macacca Mulatta) H3 受體的 [³H]-甲基組胺放射性配體。此外，可用 GTP γ S 放射性配體結合試驗來測試本發明之化合物抑制恒河猴細胞膜內 H3 組成性功能的活性。對恒河猴 H3 介導的 GTP γ S 放射性配體之基本結合能力的抑制證明，本發明之化合物可作為逆向激動劑使用。據信，這些化合物可使恒河猴 H3 GTP γ S 放射性配體的結合能力降低至基礎水平以下 0-40%。

恒河猴 H3 膜是從 Flp-In T-REx 293 細胞系 (Invitrogen) 製備的，該細胞系已用含恒河猴 (Macacca Mulatta) 445 胺基酸 H3 受體的 pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) 穩定轉染。(Genbank #AY231164)。使用標準的組織培養法，在組織培養瓶內放大穩定轉染的培養物，並透過與 500 ng/ml 四圍素 (Cellgro) 接觸 24 小時而誘導其表達恒河猴 H3。在誘導之後，使用 Cell Stripper 細胞解離液 (Cellgro) 從燒瓶解離細胞。將細胞離心 (1K x g, 5 分鐘)，並在乙醇-乾冰浴中冷凍細胞以破壞細胞膜。按照 10 ml/1000 cm² 收穫細胞的比例，將冷凍細胞重新懸浮在 5 mM HEPES (pH 值 7.4，

Invitrogen) 中。先後通過一根 18 號 (gauge) 針 (2-3x) 和一根 23 號 (gauge) 針 (2-3x) 抽出細胞懸浮液，以進一步破壞細胞膜。離心細胞懸浮液 (40K x g, 30 分鐘)。按照 10 mg/ml 最終蛋白濃度，將細胞膜重新懸浮在 5 mM HEPES (pH 值 7.4, Invitrogen) 中。在用於 [3H]-甲基組胺和 GTP γ S 放射性配體結合分析之前，用液氮保存恒河猴 H3 膜。

使用恒河猴 H3 受體膜 (按如上所述步驟製備)、[3H]-甲基組胺 (Perkin Elmer) 和 WGA SPA (麥芽凝集素閃爍標記測定法) 珠粒 (Amersham)，進行恒河猴 H3 放射性配體結合分析。此分析在 96 孔 Opti-Plates (Packard) 上進行。每批反應物含有 50 μ l 恒河猴 H3 膜 (蛋白總含量 20-30 μ g)、50 μ l WGA SPA 珠 (0.1 μ g) 以及 50 μ l 83Ci/mmol [³H]-甲基組胺 (最終濃度 2 nM) 以及 50 μ l 試驗化合物。用從 10 mM DMSO 儲備液配製的結合緩衝液稀釋本發明之化合物和/或載體。用 TopSeal (Perkin Elmer) 密封分析板，並在振蕩器內混合 (25°C, 1 小時)。在 TopCount 閃爍計數器 (Packard) 上讀分析板。用「Hill 變換」分析結果，並用 Cheng-Prusoff 公式確定 Ki 值。對於本發明之化合物所觀察到的結合數據歸納在表 1 中。

表 1

實例號	恒河猴 H3 結合 ki (M)
1	3.76E-08
2	9.51E-08

實例號	恒河猴 H3 結合 k_i (M)
5	2.67E-07
6	5.65E-08
7	7.10E-09
8	1.75E-08
9	3.89E-08
10	2.63E-08
11	7.57E-09
12	4.85E-08
13	2.23E-08
14	1.05E-07
15	9.55E-08
16	4.21E-09

實例 18

此實例說明如何研究本發明之化合物延長動物模型覺醒狀態的功效。

用 ZOLETILR 50 (60 mg/kg, 腹腔內給藥) 麻醉體重為 250 ± 10 g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Charles River, 法國), 並置於立體定位儀上。將皮質電極 (直徑為 0.9 mm 的不銹鋼小型螺絲電極) 旋入感覺運動皮質 (中縫側面 1.5 mm 和額頂縫後 1.5 mm 處)、視覺皮質 (中縫側面 1.5 mm 和頂枕縫前 1.5 mm 處) 以及小腦 (參考電極) 上方的骨內。將皮質電極與連接器 (Winchester, 7 根引線) 連接並用牙

科粘合劑固定在顱骨上。

經過 3 星期的術後恢復，將動物置於可自由取食和水的有機玻璃圓筒內（直徑 60 cm）。保持房間溫度恒定（ $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ），照明時間為上午 7 時至晚上 7 時。連續 3 天從上午 10 時至下午 4 時記錄大鼠狀況：對照日（D1）、用藥日（D2），以及用藥次日（D3）。載體（D1 和 D3）或藥物（D2）於記錄前 15 分鐘給藥。

記錄感覺運動皮質和視覺皮質的活動，並與置於小腦皮質上方的參考電極相比。三個階段可分為：

- 覺醒狀態（W），其特徵為低電壓快速皮質腦電（ECoG）活動；
- NREM 睡眠（非快速眼動睡眠或慢波睡眠：SWS），其特徵為皮質腦電活動增加；呈現出高振幅慢波及一陣陣睡眠紡錘波；
- REM 睡眠（快速眼動睡眠或異相睡眠：PS），其特徵為視覺區的 θ 節律超同步化。

皮質腦電（ECoG）信號分析藉由一個能辨別不同睡眠時相間信號的電腦化系統自動進行，使用 10 秒鐘順序性頻譜分析（Deltamed 的軟體 Coherence）。

可將本發明之化合物溶於 0.6% MTC Tween，並經口服途徑給藥（po）。注射量通常為約 0.5 ml/100 g 體重。

可用兩種類型的分析來量化本發明之化合物對睡眠-覺醒變量的影響：1 小時分析和 6 小時分析。

其結果以分鐘（1 小時分析）或以對照值百分比（100%）表示。數據的統計分析可用配對值的「學生 t 檢驗」進行

的，以確定相對於對照值的顯著變化。

實例 19

成年大鼠因緊張而產生的超聲波發聲試驗

此實例說明如何研究本發明之化合物在動物模型中作為抗抑鬱藥的功效。

所用的步驟可根據 Van Der Poel A.M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989)所述的技術修改的，即 Temporal patterning of ultrasonic distress calls in the adult rat (成年大鼠超聲波哀號的時間模式)：effects of morphine and benzodiazepines (嗎啡和苯二氮卓類化合物的效應)，*Psychopharmacology* 97:147-8。將大鼠放在一個帶不銹鋼網格地板的籠子 (MED Associates, Inc., St. Albans, VT) 裡訓練。每隔 7 秒鐘給予 4 次電擊 (0.8 mA, 3 秒)，隨後用 Ultravox 系統 (Noldus, Wageningen, 荷蘭) 記錄 2 分鐘期間的超聲波發聲 (UV, 22KHz)。使用一種帶麥克風的改進的超聲波檢測器 (Mini-3 bat 型) 以把超聲波轉換為可聽見的聲音。然後將信號過濾並發送到電腦，由 Ultravox 軟體記錄持續時間超過 10 ms 的每股紫外線。根據紫外線持續時間 (> 40 秒) 挑選大鼠，並於訓練 4 小時後進行測試。在此測試中，將大鼠放進訓練時所用的同一籠子。給予一次電擊 (0.8 mA, 3 秒)，隨後用 Ultravox 系統記錄 2 分鐘期間的紫外線數據 (持續時間和頻率)。本發明之化合物可於測試前 60 分鐘經口給藥。

實例 20

大鼠強迫游泳試驗

此實例進一步說明如何研究本發明之化合物在動物模型中作為抗抑鬱藥的功效。

可使用的程序是修改之 Porsolt 等人所述程序(1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments (抑鬱症：一種對抗抑鬱劑敏感的新的動物模型)。Nature 266:730 (-2)。將大鼠分別置於玻璃圓筒內(高 40 cm，直徑 17 cm)，其中水(21°C)的高度為 30 cm。讓大鼠游泳兩次(第一次訓練 15 分鐘，24 小時後測試 6 分鐘)。每次大鼠游泳之後，將其放在一加熱燈下，以免體溫過低。在 6 分鐘測試期間測量其靜止不動的時間。可給大鼠口服本發明之化合物兩次(訓練後 15 分鐘後和測試前 60 分鐘)。

雖然已透過前述的某些實例對本發明加以說明，但不應理解為本發明受其限制；而應理解為本發明涵蓋了上文所披露的一般範圍。在不背離本發明之精神和範圍的情況下，可作出各種各樣的修改和具體實施例。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100116248

Co 7D 491/107 (2006.01)

※申請日：100.5.10

※IPC 分類：

Co 7D 471/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/438 (2006.01)

經取代之 N-雜芳基螺內醯胺聯吡咯啉，其製備及醫療用途

SUBSTITUTED N-HETEROARYL SPIROLACTAM

BIPYRROLIDINES, PREPARATION AND

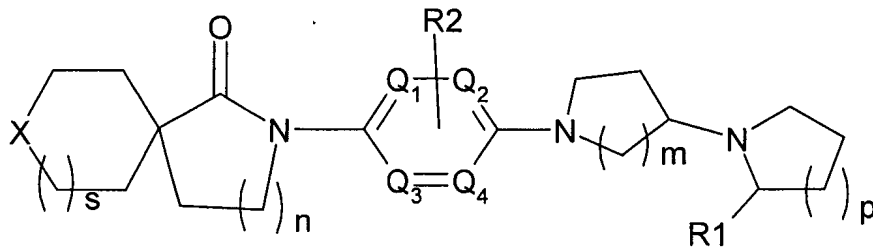
THERAPEUTIC USE THEREOF

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭露了一系列式 (I) 經取代之 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉並申請其專利權。

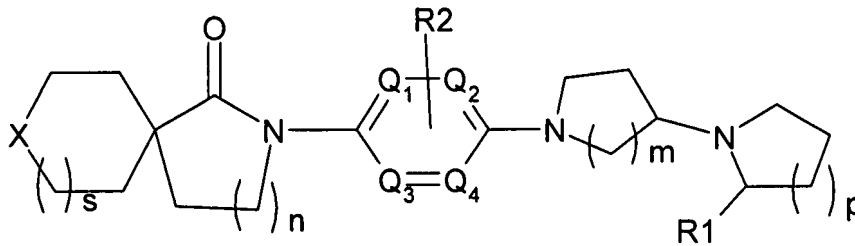


(I)

其中 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 X 、 m 、 n 、 p 以及 s 如本文所定義。更具體地說，本發明之化合物是 H3 受體調節劑，因此可作為藥劑使用，尤其有助於治療和/或預防 H3 受體介導的各種疾病，包括與中樞神經系統相關的疾病。此外，本發明還揭露了式 (I) 經取代之 N-雜芳基螺環內醯胺聯吡咯啉之製法及其中間體。

三、英文發明摘要：

The present invention discloses and claims a series of substituted N-heteroaryl spiro lactam bipyrrolidines of formula (I).



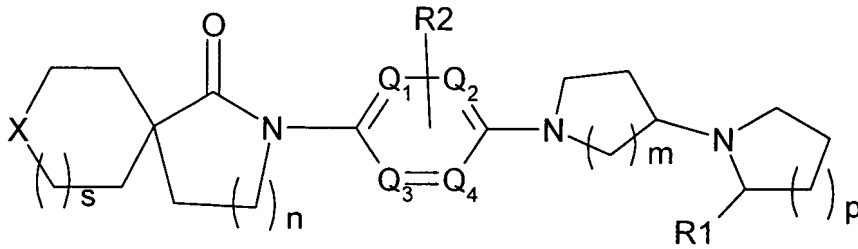
(I)

Wherein R_1 , R_2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , X , m , n , p and s are as described herein. More specifically, the compounds of this invention are modulators of H3 receptors and are, therefore, useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of diseases modulated by H3 receptors including diseases associated with the central nervous system. Additionally, this invention also discloses methods of preparation of substituted N-heteroaryl spiro lactam bipyrrolidines of formula (I) and intermediates therefore.

七、申請專利範圍：

茲申請專利權如下：

1. 一種式 (I) 化合物：



(I)

其中：

m、p = 1 或 2；

n、s = 1 或 2；

X 是 O、NR₃ 或 CR₄R₅；

Q₁ 至 Q₄ 分別為 CH 或 N，但前提是 Q₁ 至 Q₄ 中至少有一個是 N；

R₁ 是氫、(C₁-C₄)烷基、CF₃ 或 (C₁-C₄)烷氧基；

R₂ 是氫、鹵素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或 CF₃；

R₃ 是氫或 (C₁-C₆)烷氧基羰基；

R₄ 是氫；以及

R₅ 是氫或 OH。

或其鹽，或其對映異構體或非對映異構體。

2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中

m、p、n 及 s 是 1；

X 是 O；

R₁ 是 CH₃；以及

R₂ 是 CH₃；

或其鹽，或其對映異構體或非對映異構體。

3. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中

m、p 及 s 是 1；

n 是 2；

X 是 NH、NCOOBu^t、CH₂ 或 CHOH；

R₁ 是 CH₃；以及

R₂ 是 CH₃；

或其鹽，或其對映異構體或非對映異構體。

4. 申請專利範圍第 1 項的化合物，其係選自下列化合物：

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-9-氧雜-2-氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-1-氧-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯；

8-羥基-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啶-5-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

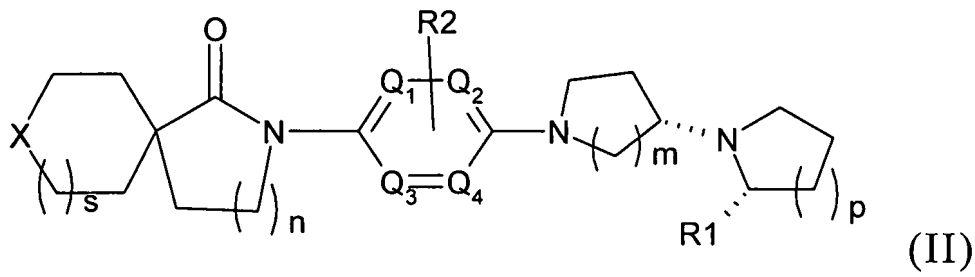
2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；以及

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啶-5-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

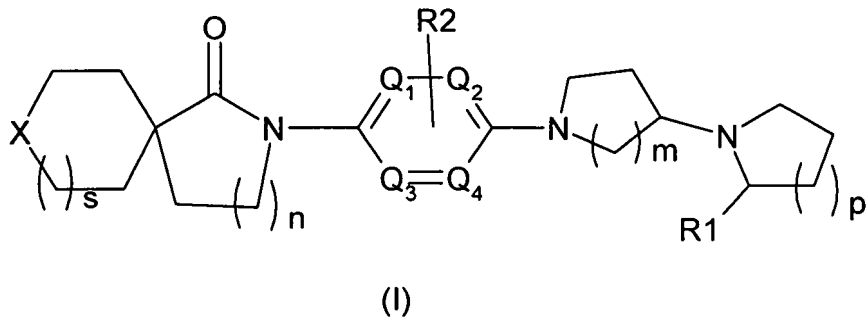
或其鹽。

5. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其具有式 (II)：



其中 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 X 、 m 、 n 、 p 以及 s 如申請專利範圍第 1 項所定義。

6. 一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物：



其中：

m 、 $p = 1$ 或 2 ；

n 、 $s = 1$ 或 2 ；

X 是 O 、 NR_3 或 CR_4R_5 ；

Q_1 至 Q_4 分別為 CH 或 N ，但前提是 Q_1 至 Q_4 中至少有一個是 N ；

R_1 是氫、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R_2 是氫、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 CF_3 ；

R_3 是氫或 (C_1-C_6) 烷氧基羰基；

R_4 是氫；以及

R_5 是氫或 OH ；或

其藥學上可接受的鹽或其對映異構體或非對映異構體，與至少一種藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載

劑相組合。

7. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中化合物是選自下列組成之群組：

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-9-氧雜-2-氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯；

8-羥基-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啶-5-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

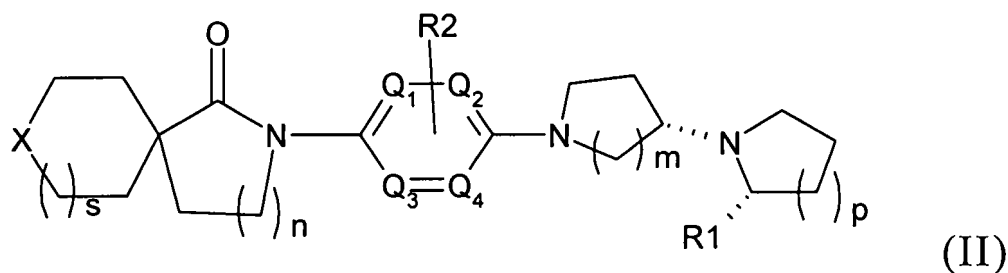
2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；以及

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啶-5-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；或

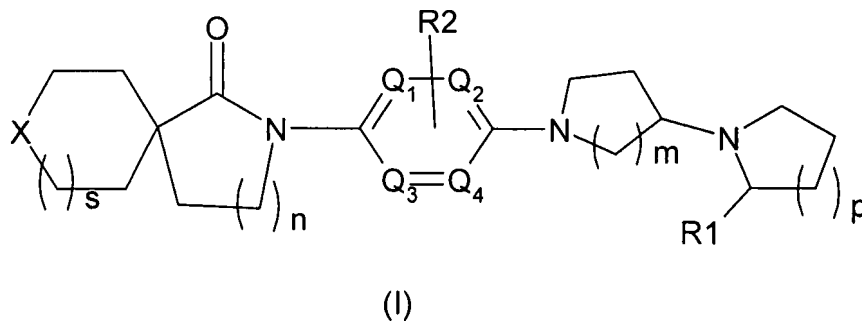
或其藥學上可接受的鹽。

8. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中化合物具有式 (II)：



其中 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 X 、 m 、 n 、 p 以及 s 如申請專利範圍第 6 項所定義。

9. 一種為患者治療疾病的方法，所述疾病選自下列一組疾病：與精神分裂症相關的認知功能障礙（CIAS）、焦慮症如廣泛性焦慮症，恐慌症和創傷後應激症，嚴重抑鬱症、阿爾茨海默型癡呆症（DAT）、與神經系統疾病相關的認知能力缺陷，如阿爾茨海默氏症、帕金森氏症、亨廷頓氏症、年齡相關的認知功能障礙、輕度認知功能障礙、血管性癡呆症，路易氏體癡呆症、與認知能力缺陷相關的認知功能障礙、與睡眠相關的疾病、注意力缺發性多動障礙症和抑鬱症，以及肥胖症；此方法包括給該患者施用治療有效量的式（I）化合物：



其中：

m 、 $p = 1$ 或 2 ；

n 、 $s = 1$ 或 2 ；

X 是 O 、 NR_3 或 CR_4R_5 ；

Q_1 至 Q_4 分別為 CH 或 N ，但前提是 Q_1 至 Q_4 中至少有一個是 N ；

R_1 是氫、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R_2 是氫、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 CF_3 ；

R_3 是氫或 (C_1-C_6) 烷氧基羰基；

R₄ 是氫；以及

R₅ 是氫或 OH；或

其藥學上可接受的鹽或其對映異構體或非對映異構體，可選地與一種或多種藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑相組合。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中睡眠障礙包括突發性嗜睡、晝夜節律性睡眠障礙、阻塞性睡眠呼吸暫停、周期性肢體抽動和腿多動綜合症，過度嗜睡和因藥物副作用引起的嗜睡和困倦。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中睡眠障礙是突發性嗜睡。

12. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中的疾病是與精神分裂症相關的認知功能障礙 (CIAS)。

13. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中疾病是阿爾茨海默型癡呆症 (DAT)。

14. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中化合物是選自下列組成之群組：

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-9-氧雜-2-氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡

啉-3-基]-1-氧-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯；

8-羥基-2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'R)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,9-二氮雜螺環[5.5]十一烷-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]十一烷-1-酮；

2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-3-基]-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘧啶-5-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啉-2-基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；

2-[5-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡啶-2-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

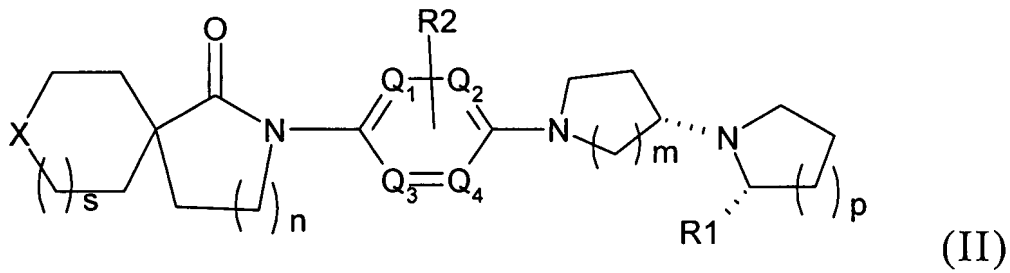
2-[2-甲基-6-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-吡

啉-3-基]-1-氧-2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸叔
丁酯；以及

2-[2-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']聯吡咯啉-1'-基)-嘓啉-5-
基]-8-氧雜-2-氮雜螺環[4.5]癸-1-酮；或

或其藥學上可接受的鹽。

15. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中化合物具有式
(II)：



其中 R₁、R₂、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、X、m、n、p 以及 s
如申請專利範圍第 9 項所定義。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

