



(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 201026666 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

---

(21)申請案號：098142953 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl. :                    **C07D211/06 (2006.01)**                    **A61K31/435 (2006.01)**  
                                  **A61P25/24 (2006.01)**                    **A61P25/00 (2006.01)**

(30)優先權：2008/12/16      美國                    61/122,912  
                  2009/07/17      美國                    61/226,389  
                  2009/07/28      美國                    61/229,073

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB      (SE)  
                  瑞典

(72)發明人：柏斯坦 彼得 BERNSTEIN, PETER (US)；布朗 狄恩 BROWN, DEAN (US)；狄  
                  鮑斯基 布魯斯 湯瑪士 DEMBOFSKY, BRUCE THOMAS (US)；麥考萊 約翰  
                  P MCCAULEY, JOHN P (US)；厄本克 瑞貝卡 URBANEK, REBECCA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無    申請專利範圍項數：22 項    圖式數：0      共 195 頁

---

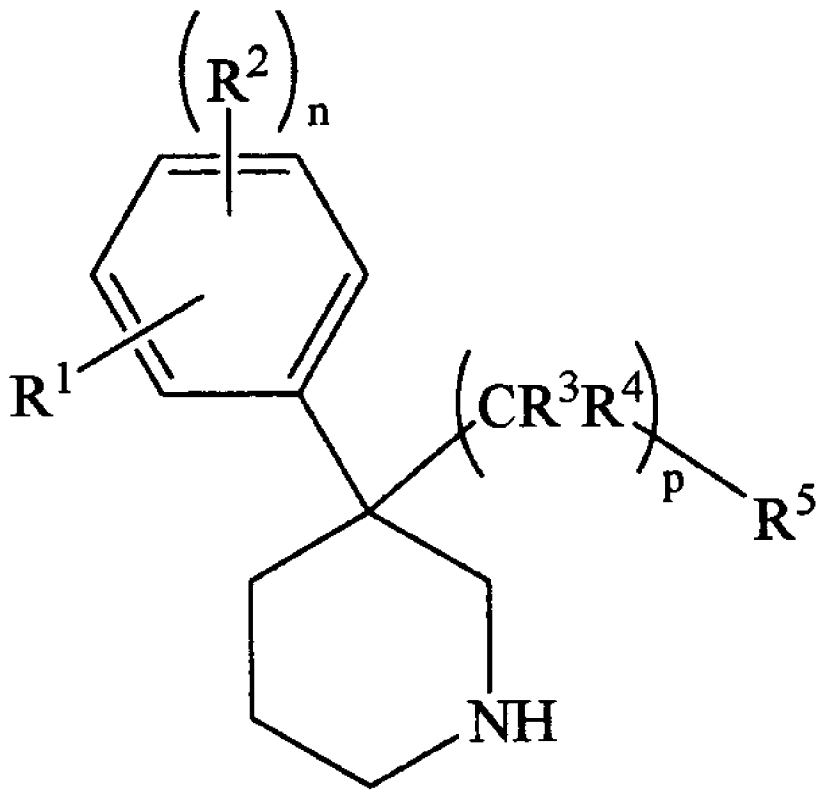
(54)名稱

四級六氫吡啶衍生物及其用途

QUATERNARY PIPERIDINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明一般係關於一種四級六氫吡啶化合物，特定言之經取代之 3-苯基六氫吡啶化合物及其鹽。本發明亦係關於一種包含此類化合物之醫藥組合物，此類化合物之用途(包括例如治療方法及藥劑製備)，及製造此類化合物之方法。

**(I)**



(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 201026666 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

---

(21)申請案號：098142953 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl. :                    **C07D211/06 (2006.01)**                    **A61K31/435 (2006.01)**  
                                  **A61P25/24 (2006.01)**                    **A61P25/00 (2006.01)**

(30)優先權：2008/12/16      美國                    61/122,912  
                  2009/07/17      美國                    61/226,389  
                  2009/07/28      美國                    61/229,073

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB      (SE)  
                  瑞典

(72)發明人：柏斯坦 彼得 BERNSTEIN, PETER (US)；布朗 狄恩 BROWN, DEAN (US)；狄  
                  鮑斯基 布魯斯 湯瑪士 DEMBOFSKY, BRUCE THOMAS (US)；麥考萊 約翰  
                  P MCCAULEY, JOHN P (US)；厄本克 瑞貝卡 URBANEK, REBECCA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無   申請專利範圍項數：22 項   圖式數：0      共 195 頁

---

(54)名稱

四級六氫吡啶衍生物及其用途

QUATERNARY PIPERIDINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明一般係關於一種四級六氫吡啶化合物，特定言之經取代之 3-苯基六氫吡啶化合物及其鹽。本發明亦係關於一種包含此類化合物之醫藥組合物，此類化合物之用途(包括例如治療方法及藥劑製備)，及製造此類化合物之方法。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於一種四級六氫吡啶化合物，特定言之經取代之3-苯基六氫吡啶化合物及其鹽。本發明亦係關於一種包含此類化合物之醫藥組合物，此類化合物之用途(包括例如治療方法及藥劑製備)，及製造此類化合物之方法。

本專利主張美國臨時專利申請案第61/229,073號(2009年7月28日申請)、第61/226,389號(2009年7月17日申請)及第61/122,912號(2008年12月16日申請)之優先權。以上各專利申請案之全部內容均以引用的方式併入本專利中。

### 【先前技術】

大腦含有由稱為神經傳遞質之化學信使聯絡彼此之神經元。神經傳遞質由神經元產生。神經元之細胞膜含有可與神經傳遞質交互作用之受體。血清素(SERT)、多巴胺(DAT)及去甲腎上腺素(NET)神經傳遞質屬於一組稱為單胺神經傳遞質之神經傳遞質。

單胺神經傳遞質釋放於神經元之間的突觸間隙中且藉由刺激突觸後受體起作用。單胺神經傳遞質主要藉由再吸收於突觸前末梢中來移除(或失活)。在神經傳遞質失衡之各種疾病及/或病狀中，可抑制特定神經傳遞質之再吸收以改良患者罹患之病狀及/或疾病。

選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)及雙重血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)用於治療抑鬱症。然而，患

者常抱怨存在副作用，諸如體重增加及性功能障礙。此外，並非所有患者均對SSRI及/或SNRI有陽性治療反應。實際上，SSRI及SNRI一般不比單胺氧化酶抑制劑及三環抗抑鬱劑有效，不過其產生嚴重副作用之風險較低。然而，繼續使用三環抗抑鬱劑來治療抑鬱症。

在20世紀70年代後期由Hoescht上市出售之諾米芬辛(nomifensine)為一種據報告為選擇性NET:DAT再吸收抑制劑之有效刺激性及抗焦慮藥物。認為諾米芬辛之獨特NET:DAT再吸收抑制劑概況為憂鬱症患者提供獨特治療效益。然而，隨著文獻中出現與諾米芬辛相關聯之免疫反應，若干自體免疫溶血性貧血症病例及一些死亡病例，諾米芬辛於1980年退出市場。盛行理論提出諾米芬辛之反應代謝物與紅血球(RBC)上之蛋白質形成複合物，引發自體免疫複合物產生。

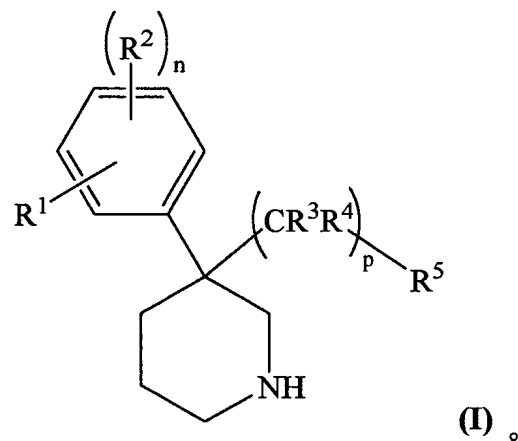
由於SSRI及SNRI無法有效治療至少一些罹患抑鬱症之患者，所以仍需要新的治療方法。尤其需要該等療法來治療未被完全治癒之亞群，諸如罹患非典型抑鬱症之患者。因為諾米芬辛之獨特NET:DAT再吸收抑制劑概況似乎為憂鬱症患者帶來獨特治療利益，所以已努力發展不具有導致諾米芬辛退市之不良副作用概況的雙重NET及DAT再吸收抑制劑。

### 【發明內容】

本發明尤其包含六氫吡啶化合物，使用六氫吡啶化合物之治療方法(例如使用六氫吡啶化合物治療各種精神病症

及作為藥理學工具)，六氫吡啶化合物用以製造藥劑之用途，包含六氫吡啶化合物之組合物(例如醫藥組合物)，製造六氫吡啶化合物之方法，及該等製造方法中使用之中間物。

簡言之，本發明部分係針對一種式(I)化合物或其鹽。式(I)對應於：



此處：

$R^1$ 及 $R^2$ 為各自獨立選擇之鹵素。

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地選自H、-OH及 $C_{1-3}$ 烷基。

或者， $R^3$ 及 $R^4$ 連同兩者所連接之碳形成 $C_{3-6}$ 環烷基。

$R^5$ 係選自 -CN、 $-CF_3$ 、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-OR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)R^{12}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)OR^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^7(C=O)NR^7R^8$ 及 $-O(C=O)NR^7R^8$ 。

$R^6$ 為 $C_1-C_6$ 烷基。

$R^7$ 及 $R^8$ 各自獨立地選自H及 $C_1-C_6$ 烷基。 $C_1-C_6$ 烷基視情況經1或2個選自鹵烷基、 $C_1-C_3$ 烷基、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、-OH

、-CN及-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基之取代基取代。

或者，當R<sup>5</sup>為-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>時，R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>連同兩者所連接之原子可形成3、4、5或6員雜環烷基。3、4、5或6員雜環烷基中除了以下各者外，尚可視情況含有至少一個選自O及N之環雜原子：

在R<sup>5</sup>為-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>之情況下R<sup>7</sup>與R<sup>8</sup>均連接之N，或

在R<sup>5</sup>為-NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>之情況下R<sup>7</sup>連接之N及R<sup>8</sup>連接之O；

R<sup>9</sup>係選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>及鹵烷基。

R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各自獨立地選自H及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

R<sup>12</sup>係選自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基及鹵烷基。

n係選自0及1。

p係選自0、1、2及3。然而，當R<sup>5</sup>為-OR<sup>7</sup>時，p不為0。

式(I)化合物不為2-((R)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇。在一些實施例中，式(I)化合物不為2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇之任何對映異構體或其混合物。

本發明亦部分針對一種用作藥劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦部分針對一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療包含精神病症之病症。

本發明亦部分針對一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療包含選自嚴重抑鬱症、注意力缺乏症

及分裂性行為異常以及古柯鹼相關病症 (cocaine-related disorder) 之病症的病症。

本發明亦部分針對一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療包含選自非典型抑鬱症、憂鬱症、古柯鹼濫用及注意力不足過動症之病症的病症。

本發明亦部分針對一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療包括可因調節去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體而受益之病症的病症。

本發明亦部分針對一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造藥劑。

在一些實施例中，藥劑用於治療包含精神病症之病症。

在一些實施例中，藥劑用於治療包含選自嚴重抑鬱症、注意力缺乏症及分裂性行為異常以及古柯鹼相關病症之病症的病症。

在一些實施例中，藥劑用於治療包含選自非典型抑鬱症、憂鬱症、古柯鹼濫用及注意力不足過動症之病症的病症。

在一些實施例中，藥劑用於治療包括可因調節去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體而受益之病症的病症。

本發明亦部分針對一種醫藥組合物。該組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。該組合物亦包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明亦部分針對一種治療需要該治療之溫血動物中之



病症的方法。該方法包含向該動物投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，病症包含精神病症。

在一些實施例中，病症包含選自嚴重抑鬱症、注意力缺乏症及分裂性行為異常以及古柯鹼相關病症之病症。

在一些實施例中，病症包含選自憂鬱症、非典型抑鬱症、古柯鹼濫用及ADHD之病症。

在一些實施例中，病症包含嚴重抑鬱症。

在一些實施例中，病症包括可因調節去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體而受益之病症。

本發明亦部分針對一種使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽調節去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體之方法。

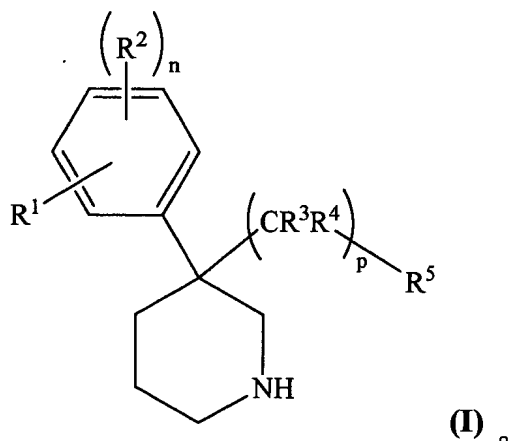
藉由閱讀本說明書，申請者之發明之其他益處將為熟習此項技術者所顯而易見。

### 【實施方式】

此說明性實施例之描述僅意欲向其他熟習此項技術者介紹申請者之發明、其原理及其實際應用，以便其他熟習此項技術者可易於修改本發明且以其多種形式來應用本發明，因為該等形式可最佳地滿足特定用途之需要。此描述及其特定實例(儘管指示本發明之實施例)僅意欲出於說明之目的。因此，本發明不限於本說明書中描述之說明性實施例且可進行不同修改。此外，應瞭解為求清晰明瞭而在單獨實施例之上下文中描述之本發明之各種特徵亦可組合

形成單一實施例。相反，為求簡潔而在單一實施例之上下文中描述之本發明之各種特徵亦可組合形成其子組合。

如上所述，本發明係部分針對一種式(I)化合物或其鹽。  
式(I)對應於：



$R^1$ 及 $R^2$ 為各自獨立選擇之鹵素。

在一些實施例中， $R^1$ 為氯。

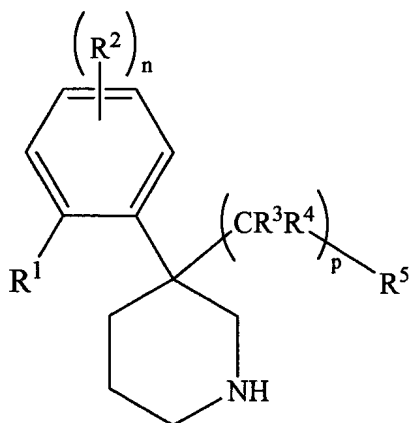
在一些實施例中， $R^1$ 為氟。

在一些實施例中， $R^2$ 為氯。

在一些實施例中， $R^2$ 為氟。

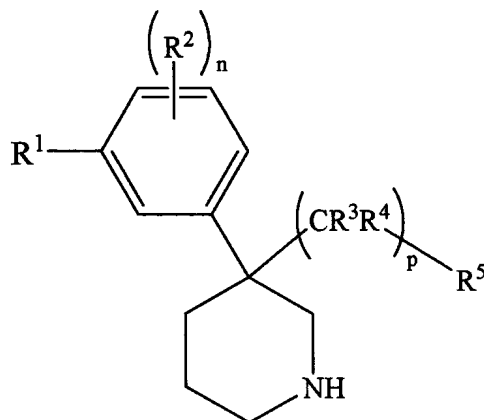
在一些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地選自氯及氟。

在一些實施例中， $R^1$ 在鄰位上取代，亦即， $R^1$ 位於所描繪苯基之鄰位使得式(I)化合物對應於：



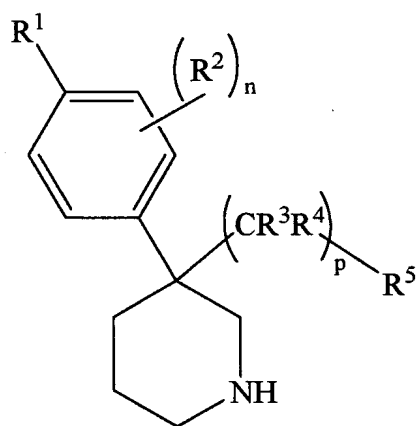
舉例而言，在一些此類實施例中， $R^1$ 為氯。在其他實施例中， $R^1$ 為氟。

在一些實施例中， $R^1$ 在間位上取代，亦即， $R^1$ 位於所描繪苯基之間位，使得式(I)化合物對應於：



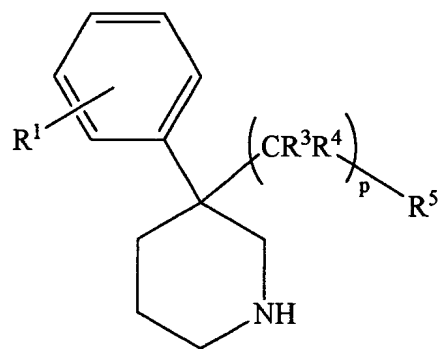
舉例而言，在一些此類實施例中， $R^1$ 為氯。在其他實施例中， $R^1$ 為氟。

在一些實施例中， $R^1$ 在對位上取代，亦即， $R^1$ 位於所描繪苯基之對位使得式(I)化合物對應於：



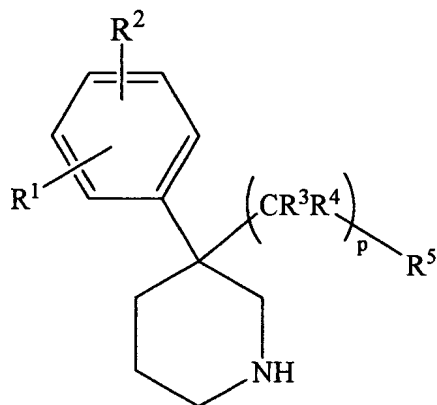
舉例而言，在一些此類實施例中， $R^1$ 為氯。在其他實施例中， $R^1$ 為氟。

在一些實施例中， $n$ 為0，使得 $R^2$ 不存在，且式(I)化合物對應於：



在一些此類實施例中， $R^1$ 為氯。在其他實施例中， $R^1$ 為氟。

在一些實施例中， $n$ 為1，使得式(I)化合物對應於：



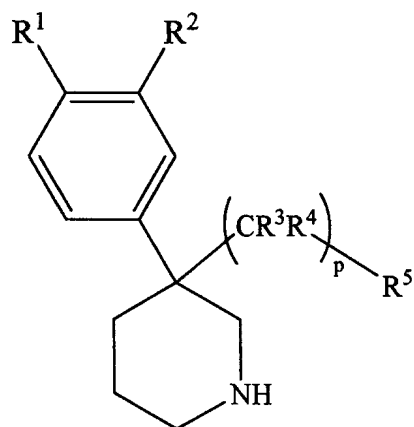
在一些實施例中， $n$ 為1且 $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地選自氯及氟。

在一些實施例中， $n$ 為1且 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氯。

在一些實施例中， $n$ 為1且 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氟。

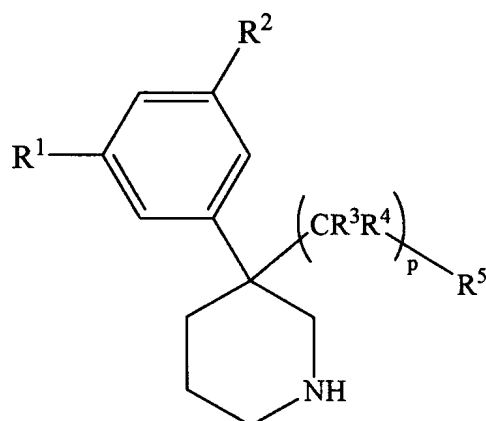
在一些實施例中， $n$ 為1， $R^1$ 與 $R^2$ 中一者為氯且 $R^1$ 與 $R^2$ 中另一者為氟。

在一些實施例中， $n$ 為1， $R^1$ 位於苯基之對位且 $R^2$ 位於苯基之間位，使得化合物對應於：



舉例而言，在一些此類實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氟。在其他實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氯。在其他實施例中，R<sup>1</sup>為氯且R<sup>2</sup>為氟。且在其他實施例中，R<sup>1</sup>為氯且R<sup>2</sup>為氯。

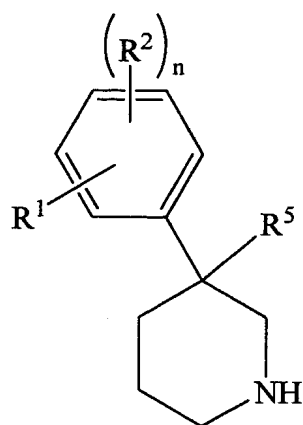
在一些實施例中，n為1，R<sup>1</sup>位於苯基之間位且R<sup>2</sup>位於苯基之另一間位，使得化合物對應於：



舉例而言，在一些此類實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氟。在其他實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氯。且在其他實施例中，R<sup>1</sup>為氯且R<sup>2</sup>為氟。

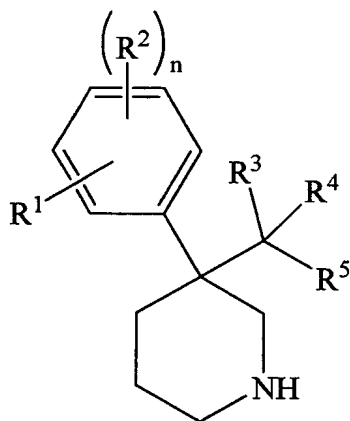
p係選自0、1、2及3。

在一些實施例中，p為0，使得式(I)化合物對應於：

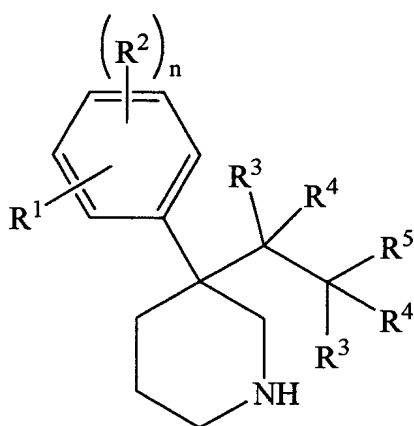


在該等實施例中， $R^5$ 不為 $-OR^7$ 。

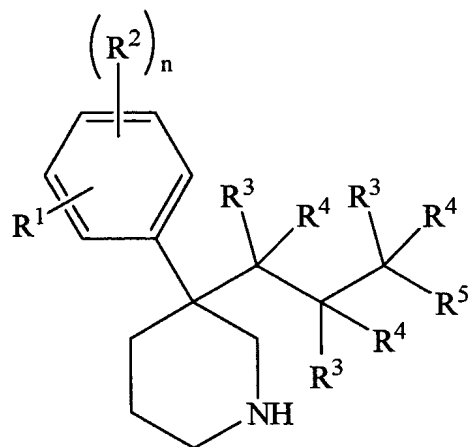
在一些實施例中， $p$ 為1，使得式(I)化合物對應於：



在一些實施例中， $p$ 為2，使得式(I)化合物對應於：



在一些實施例中， $p$ 為3，使得式(I)化合物對應於：



在以上兩種結構中，各 $R^3$ 可與其他 $R^3$ 相同或不同，且各 $R^4$ 可與其他 $R^4$ 相同或不同。

在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地選自H、-OH及 $C_{1-3}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地選自H、-OH及 $CH_3$ 。

在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 各為H。

在一些實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 連同兩者所連接之碳形成 $C_{3-6}$ 環烷基。

$R^5$ 係選自 -CN、 $-CF_3$ 、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-OR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)R^{12}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)OR^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 、 $-NR^7(C=O)NR^7R^8$ 及 $-O(C=O)NR^7R^8$ 。

在一些實施例中， $R^5$ 係選自 -CN、 $-CF_3$ 、-乙烯基、 $-OR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)R^{12}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)OR^8$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^9$ 及 $-O(C=O)NR^7R^8$ 。

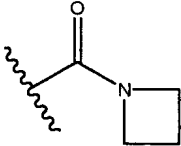
在一些實施例中， $R^5$ 係選自 -CN、 $-CF_3$ 、-乙烯基、 $-OR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^7C(=O)R^{12}$ 、 $-NR^7R^8$

、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$ 及 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

在一些實施例中， $\text{R}^5$ 係選自 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 及 $-\text{SR}^6$ 。

在一些實施例中， $\text{R}^5$ 係選自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{乙 烯 基}$ 、 $-\text{OH}$

、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、

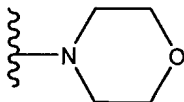
$-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$

、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、

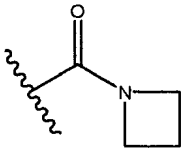
$-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 及 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一些實施例中， $\text{R}^5$ 係選自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{乙 烯 基}$ 、 $-\text{OH}$

、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、

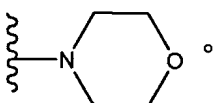
$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 及 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一些實施例中， $\text{R}^5$ 為 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 。



在一些實施例中， $R^5$ 係選自  $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 及  $-NHCH_2CHF_2$ 。

在一些實施例中， $R^5$ 為 。

在一些實施例中， $R^5$ 為  $-NR^7S(=O)_2R^9$ 。

$R^6$ 為  $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^6$ 為甲基。

在一些實施例中， $R^6$ 為 2-甲基丙-2-基。

在一些實施例中， $R^7$ 及  $R^8$ 各自獨立地選自 H 及  $C_1$ - $C_6$ 烷基。 $C_1$ - $C_6$ 烷基視情況經 1 或 2 個選自 鹵烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 及  $C_1$ - $C_3$ 烷氧基之取代基取代。

在一些實施例中， $R^7$ 及  $R^8$ 各自獨立地選自 H 及  $C_{1-6}$ 烷基，其中  $C_1$ - $C_6$ 烷基經 1 或 2 個選自 鹵烷基、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 及  $-C_1$ - $C_3$ 烷氧基之取代基取代。

在一些實施例中， $R^7$ 及  $R^8$ 各自獨立地選自 H 及  $C_{1-6}$ 烷基，其中  $C_1$ - $C_6$ 烷基經 1 或 2 個選自  $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 及  $-OCH_3$ 之取代基取代。

在一些實施例中， $R^7$ 為經 鹵烷基 取代之  $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^7$ 為經  $-OH$  取代之  $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^8$ 為 氫。

在一些實施例中， $R^7$ 及  $R^8$ 為各自獨立選擇之經 鹵烷基 取代之  $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^7$ 為經鹵烷基取代之 $C_{1-6}$ 烷基且 $R^8$ 為氫。

在一些實施例中， $R^7$ 及 $R^8$ 為各自獨立選擇之經-OH取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^7$ 為經-OH取代之 $C_{1-6}$ 烷基且 $R^8$ 為氫。

在一些實施例中， $R^7$ 及 $R^8$ 各自獨立地選自氫及 $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中， $R^7$ 及 $R^8$ 各為氫。

在一些實施例中， $R^7$ 及 $R^8$ 為各自獨立選擇之 $C_{1-6}$ 烷基。

在一些實施例中，以上實施例中之 $R^7$ 及 $R^8$ 之任何 $C_{1-6}$ 烷基為 $C_{1-3}$ 烷基。在一些此類實施例中，任何 $C_3$ 烷基係選自正丙基及異丙基。在其他實施例中，任何 $C_3$ 烷基均為正丙基。且在其他實施例中，任何 $C_3$ 烷基均為異丙基。

在一些實施例中，當 $R^5$ 為 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(=O)OR^8$ 或 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 時， $R^7$ 及 $R^8$ 連同兩者所連接之原子可形成3、4、5或6員雜環烷基。該3、4、5或6員雜環烷基中除了以下各者外，尚可视情況含有至少一個選自O及N之環雜原子：

在 $R^5$ 為 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 或 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 之情況下 $R^7$ 與 $R^8$ 均連接之N，或

在 $R^5$ 為 $-NR^7C(=O)OR^8$ 之情況下 $R^7$ 連接之N及 $R^8$ 連接之O。

$R^9$ 係選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^7R^8$ 及鹵烷基。

在一些實施例中， $R^9$ 係選自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-NR^7R^8$ 及鹵烷基。

在一些實施例中， $R^9$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^9$ 為 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

在一些實施例中， $R^9$ 為 $-NR^7R^8$ 。

在一些實施例中， $R^9$ 為鹵烷基。

在一些實施例中， $R^9$ 係選自甲基、 $-N(CH_3)_2$ 及 $CF_3$ 。

$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自H及 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各為H。

在一些實施例中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 為各自獨立選擇之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各為甲基。

$R^{12}$ 係選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基及鹵烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 為H。

在一些實施例中， $R^{12}$ 係選自 $C_1$ - $C_6$ 烷基及鹵烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 為 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 為鹵烷基。

在一些實施例中， $R^{12}$ 係選自 $CH_3$ 及 $CF_3$ 。

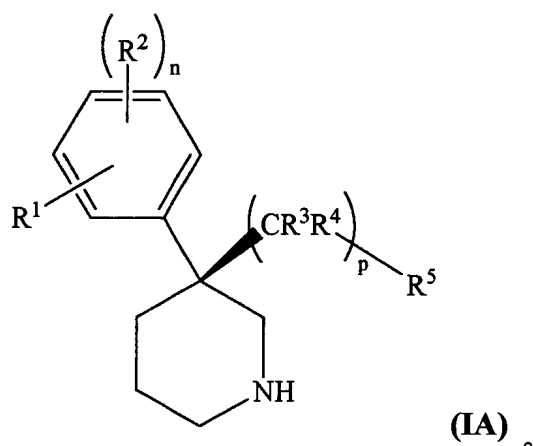
在一些實施例中， $R^{12}$ 為 $CH_3$ 。

在一些實施例中， $R^{12}$ 為 $CF_3$ 。

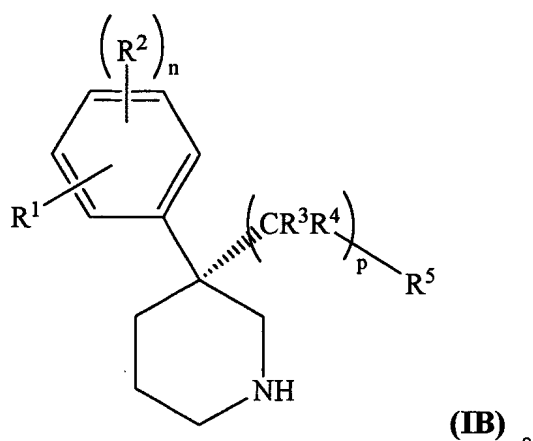
與前述內容無關，式(I)化合物不為2-((R)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇。在一些實施例中，式(I)化合物不為2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇之任何對映異構

體或其混合物。

在一些實施例中，化合物之結構對應於式(IA)：



在一些實施例中，化合物之結構對應於式(IB)：



所有本發明化合物包括至少一個對掌性碳，亦即連接至苯基之六氫吡啶基之碳。在本專利中之結構或化學名稱未指示對掌性之程度上，結構或名稱意欲涵蓋任何對應於彼結構或名稱之單一對掌性異構體以及對掌性異構體之任何混合物(例如外消旋物)。因此，舉例而言，未指示對掌性之式(I)意欲涵蓋任何對應於該結構之單一異構體以及對掌性異構體之任何混合物。在一些實施例中，單一對掌性異構體藉由使用例如對掌性層析分離將其自異構體混合物

(例如外消旋物)分離而得。在其他實施例中，單一對掌性異構體經由自例如對掌性起始物質直接合成而得。

在一些實施例中，本發明係針對一種選自以下之化合物(或其鹽，尤其為其醫藥學上可接受之鹽)：

二甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯；

甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯；

2-(3-(3-氯-4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇；

(S)-1-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-醇；

(S)-2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇；

(S)-2-(3-(3-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇；

(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙胺；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2,2-三氯乙醯胺；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2,2-三氯乙胺；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)乙醯胺；

(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基乙胺；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酮；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-乙烯基六氫吡啶；

(3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)六氫吡啶；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)六氫吡啶；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲硫基)乙基)六氫吡啶；

(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基乙醯胺；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶；

(S)-3-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙腈；

二甲基胺基甲酸(S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲酯；

甲基胺基甲酸(S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲酯；

(3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲基磺醯基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲氧基甲基)六氫吡啶；

(S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲醇；

(R)-3-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙-1-胺；

(S)-(-)-2-(3-(3,4-二氯苯基)-六氫吡啶-3-基)乙醇；

2-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基)-

N,N-二甲基乙醯胺；

(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟甲烷磺醯胺；

N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-3,3,3-三氟丙-1-胺；

3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙基胺基甲酸甲酯；

N'-{2-[(3S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基]乙基}-N,N-二甲基磺醯胺；

N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2-二氟乙胺；

N-(((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲基)丙-2-胺；

N-(((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙胺；

2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基甲酸甲酯；

3-((R)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基丙-1-胺；

(S)-N-(3-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

N-(3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙基)-N-甲基乙醯胺；

胺基甲酸 2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯；  
 2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺；  
 2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-乙基乙胺；  
 (S)-3-(2-(第三丁基磺醯基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶；  
 4-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)嗎啉；  
 2-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基)乙醇；  
 N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)丙-2-胺；  
 2-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙氧基)乙醇；  
 2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙醯胺；  
 2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺；  
 3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙-1-醇；及  
 (S)-3-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基)丙腈。

本發明化合物之鹽通常為酸加成鹽。一般可使用各種無機酸或有機酸來製備酸加成鹽。通常可藉由例如使用此項技術中已知之各種方法將化合物與酸(例如化學計量之量的酸)混合來形成該等鹽。此混合可在水、有機溶劑(例如



乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)或水性/有機混合物中進行。

鹽可因其一或多種化學或物理性質而為有利的，諸如在不同溫度及濕度下之穩定性或在水、油或其他溶劑中之理想溶解度。在一些情況下，可使用鹽來幫助分離或純化化合物。在一些實施例中(尤其當鹽意欲投向動物或為用於製造意欲投向動物之化合物或鹽之試劑時)，鹽為醫藥學上可接受的。

通常可用以形成酸加成鹽之無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。有機酸之實例包括例如脂族酸、環脂族酸、芳族酸、芳脂族酸、雜環酸、羧酸及磺酸類別之有機酸。有機鹽之特定實例包括膽酸鹽、山梨酸鹽、月桂酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥乙酸鹽、葡糖酸鹽、二葡糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽(及其衍生物，例如二苯甲醯基酒石酸鹽)、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯乙酸鹽、杏仁酸鹽(及其衍生物)、恩波酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、海藻酸、 $\beta$ -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸

鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸酸鹽、2-萘磺酸鹽、乙二酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、3-萘基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。在一些實施例中，鹽包含氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。在其他實施例中，鹽包含檸檬酸鹽。在其他實施例中，鹽包含鹽酸鹽。且在其他實施例中，鹽包含乙酸鹽。

鹼加成鹽亦預期用於一些本發明化合物。舉例而言，可藉由在水性介質中用鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽(例如乙醇鹽或甲醇鹽)或適當鹼性有機胺(例如膽鹼或葡甲胺)處理具有適當酸性質子之本發明化合物，產生鹼金屬(諸如鈉、鉀或鋰)鹽或鹼土金屬(諸如鈣)鹽。

式(I)化合物及其鹽意欲涵蓋任何可形成之互變異構體。「互變異構體」為由氫原子遷移產生之平衡存在之任何其他結構異構體。

預期式I化合物之胺或其鹽可形成N-氧化物。式I化合物及其鹽意欲涵蓋此類N-氧化物。N-氧化物一般可藉由用氧化劑(諸如過氧化氫或過酸(例如過氧羧酸))處理胺來形成。參看例如 *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 第4版, Wiley Interscience。亦可藉由在例如惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中使胺與間氯過氧苯甲酸(m-CPBA)反應，產生N-氧化物。參看 L. W. Deady, *Syn. Comm.*, 7, 第509-514頁(1977)。

預期本發明化合物及其鹽可在某些溫度下於某些溶劑中形成可分離之滯轉異構體。式(I)化合物及其鹽意欲涵蓋任何該等滯轉異構體。一般可使用對掌性LC分離滯轉異構體。

式(I)化合物及其鹽意欲涵蓋式(I)化合物或其鹽之任何同位素標記(或「放射性標記」)衍生物。此類衍生物為一或多個原子經原子質量或質量數與通常在自然界中發現之原子質量或質量數不同之原子置換的式(I)化合物或其鹽之衍生物。可併入之放射性核種之實例包括 $^2\text{H}$ (亦寫為「D」表示氘)、 $^3\text{H}$ (亦寫為「T」表示氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 及 $^{131}\text{I}$ 。所使用之放射性核種將視放射性標記衍生物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外受體標記及競爭分析法， $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ 通常有用。對於放射成像應用， $^{11}\text{C}$ 或 $^{18}\text{F}$ 通常有用。在一些實施例中，放射性核種為 $^3\text{H}$ 。在一些實施例中，放射性核種為 $^{14}\text{C}$ 。在一些實施例中，放射性核種為 $^{11}\text{C}$ 。且在一些實施例中，放射性核種為 $^{18}\text{F}$ 。

式(I)化合物及其鹽意欲涵蓋化合物及鹽之所有固態形式。式(I)化合物及其鹽亦意欲涵蓋化合物及鹽之所有溶劑化(例如水合)及非溶劑化形式。

式(I)化合物及其鹽亦意欲涵蓋偶合搭配物，其中藉由例如使偶合搭配物化學偶合至化合物或鹽或與化合物或鹽物理締合，將式(I)化合物或其鹽連接至偶合搭配物。偶合搭

配物之實例包括標記或報導分子、支撐基質、載劑或傳遞分子、效應物、藥物、抗體或抑制劑。偶合搭配物可經由化合物上之適當官能基(諸如羥基、羧基或胺基)共價連接至化合物或鹽。其他衍生物包括將化合物或鹽與脂質體一起調配。

本發明部分提供一種治療動物、尤其哺乳動物之各種病症之方法。哺乳動物包括例如人類。哺乳動物亦包括例如伴侶動物(例如狗、貓及馬)、家畜動物(例如牛及豬);實驗室動物(例如小鼠及大鼠);及野生、動物園及馬戲團動物(例如熊、獅子、虎、猿及猴子)。預期本發明之化合物及鹽可一般用以治療可因調節去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體而受益之一系列病症。因此,本發明部分係針對一種使用式(I)化合物或其鹽治療與去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體相關聯之病狀之方法。

在一些實施例中,使用本發明之化合物或鹽來調節至少一種去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體。如本專利中使用之術語「調節」意謂去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體被活化(亦即,充當促效劑)或抑制(亦即,充當拮抗劑)。在一些實施例中,術語「調節」意謂至少一種去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體被抑制。

在一些實施例中,使用下文實例118中描述之分析法,化合物或其鹽顯示對NET及/或DAT小於約1.5  $\mu\text{M}$ 之 $K_i$ 值。在一些實施例中,化合物或其鹽顯示對NET及/或DAT約

0.1 nM至約1.5  $\mu$ M之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT約0.1 nM至約700 nM之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT約0.1 nM至200 nM之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT約0.1 nM及100 nM之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT小於約1200 nM之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT小於約100 nM之Ki值。在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT小於約50 nM之Ki值。且在一些實施例中，化合物或鹽顯示對NET及/或DAT小於約10 nM之Ki值。

在一些實施例中，向至少一種去甲腎上腺素傳遞受體及/或多巴胺傳遞受體之調節有益於體內病症治療之動物投與本發明之化合物或鹽。化合物或鹽通常以亦包含至少一種載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物形式投向動物。

在一些實施例中，向動物投與本發明之化合物或鹽以治療該動物之精神病症。精神病症包括例如：

(1) 情感障礙，諸如：

(a) 抑鬱症，諸如嚴重抑鬱症(例如憂鬱症及非典型抑鬱症)及情緒障礙，

(b) 雙極抑鬱症及/或雙極躁症，諸如第I型雙極症(伴有躁症發作、憂鬱發作或混合發作之雙極症)及第II型雙極症，

(c) 循環情感性精神障礙，及

(d) 由一般醫學病狀引起之情感障礙；

- (2) 注意力缺乏症及分裂性行為異常，諸如注意力缺乏症(ADD)、注意力不足過動症(ADHD)及情感性精神障礙；及
- (3) 物質相關病症，諸如物質依賴；物質濫用；物質中毒；物質戒斷；酒精相關病症；安非他命(amphetamine)(或安非他命類)相關病症；咖啡因相關病症；大麻相關病症；古柯鹼相關病症(例如古柯鹼濫用)；迷幻藥相關病症；吸入劑相關病症；菸鹼相關病症；類鴉片相關病症；苯環己哌啶(phencyclidine)(或苯環己哌啶類)相關病症；及鎮靜劑、催眠劑或抗焦慮劑相關病症。

其他關於精神病症之論述可見於例如 the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, 修訂版, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000中。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽(一般為治療有效量)用於治療。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽用以治療嚴重抑鬱症。在一些此類實施例中，將化合物或鹽投向(一般為治療有效量)動物以治療動物之嚴重抑鬱症。在一些實施例中，病症包含憂鬱症。在其他實施例中，病症包含非典型抑鬱症。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽用以治療注意力缺乏症或分裂性行為異常。在一些此類實施例

中，將化合物或鹽投向(一般為治療有效量)動物以治療動物之注意力缺乏症或分裂性行為異常。在一些實施例中，病症包含ADHD。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽用以治療古柯鹼相關病症。在一些此類實施例中，將化合物或鹽投向(一般為治療有效量)動物以治療動物之古柯鹼相關病症。在一些此類實施例中，病症包含古柯鹼濫用。

在一些實施例中，本發明之化合物或鹽用以製造藥劑(亦即，醫藥組合物)。一般而言，醫藥組合物包含治療有效量之化合物或鹽。包含本發明之化合物或鹽之醫藥組合物可廣泛變化。儘管預期可單獨投與本發明之化合物或鹽(亦即，無任何其他活性或惰性成份)，但醫藥組合物通常將改為包含一或多種其他活性成份及/或惰性成份。存在於本發明醫藥組合物中之惰性成份有時統稱為「載劑、稀釋劑及賦形劑」。製造醫藥組合物之方法及載劑、稀釋劑及賦形劑之使用為此項技術中所熟知。參看例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 第15版, 1975。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽(一般為治療有效量)用以製造供治療嚴重抑鬱症之藥劑。在一些此類實施例中，病症包含憂鬱症。在其他實施例中，病症包含非典型抑鬱症。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽(一般為治療有效量)用以製造供治療古柯鹼相關病症之藥劑。

在一些此類實施例中，病症包含古柯鹼濫用。

在本發明之一些實施例中，本發明之化合物或鹽(一般為治療有效量)用以製造供治療注意力缺乏症或分裂性行為異常之藥劑。在一些此類實施例中，病症包含ADHD。

預期包含本發明之化合物或鹽之組合物可經調配用於多種適當投藥途徑及方式，包括經口、經腸、經鼻、局部、經頰、舌下、陰道、吸入、吹入或非經腸投藥。在一些實施例中，化合物或鹽經口投與。在一些實施例中，化合物或鹽經靜脈內投與。在一些實施例中，化合物或鹽經肌肉內投與。在一些實施例中，化合物或鹽經皮下投與。且在一些實施例中，化合物或鹽經腹膜內、胸腔內、硬膜外與、鞘內、腦室內投與及注射入關節。

預期本發明醫藥組合物可呈例如固體、水性或油性溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、霧、凝膠、鼻用噴霧、栓劑、細粉狀散劑及用於吸入之氣霧劑或噴霧劑形式。在一些實施例中，組合物包含可經口投與之固體或液體劑型。

固體形式之組合物可包括例如散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁膠劑及栓劑。固體載體可包含一或多種物質。該等物質通常為惰性的。載劑亦可充當例如稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、防腐劑、穩定劑、懸浮劑、黏合劑或崩解劑。其亦可充當例如囊封材料。通常適用之載劑之實例包括醫藥級甘露糖醇、乳糖、碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖(例如葡萄糖及蔗糖)、果膠、糊精、



澱粉、黃耆、纖維素、纖維素衍生物(例如甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉)、糖精鈉、低熔點蠟及可可脂。

散劑中，載劑通常為細粉狀固體，其與細粉狀活性組份混合。錠劑中，活性組份通常與具有理想結合性質之載劑以合適比例混合且壓成所要形狀及尺寸。

為製備栓劑組合物，通常首先將低熔點蠟(例如脂肪酸甘油酯與可可脂之混合物)熔融，接著藉由例如攪拌將活性成份分散於其中。接著將熔融均勻混合物傾入適宜尺寸之模具中且冷卻及固化。可存在於栓劑組合物中之無刺激性賦形劑之實例包括例如可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇之混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。

可藉由例如將本發明之化合物或鹽溶解或分散於載劑(諸如水、水/丙二醇溶液、右旋糖鹽水溶液、甘油或乙醇)中來製備液體組合物。在一些實施例中，可藉由使用增溶劑(例如聚乙二醇)將本發明之化合物或鹽溶解於水中來製備用於口服之水性溶液。舉例而言，亦可添加著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑。在一些實施例中，可藉由將細粉狀本發明之化合物或鹽連同黏性物質(諸如一或多種天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其他懸浮劑)一起分散於水中來製備用於經口使用之水性懸浮液。必要時，液體組合物亦可含有其他無毒助劑惰性成份，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑及其類似物，例如乙酸钠、單月桂酸脫水山梨糖醇酯、三乙醇胺、乙酸钠、單月桂酸

脫水山梨糖醇酯、油酸三乙醇胺酯等。該等組合物亦可含有其他成份，諸如一或多種醫藥佐劑。

在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05%至約99%(按重量計)之本發明之化合物或鹽。在一些此類實施例中，舉例而言，醫藥組合物包含約0.10%至約50%(按重量計)之本發明之化合物或鹽。

當本發明之化合物或鹽呈單藥療法投與以治療病症時，「治療有效量」為足以減少或完全減輕病症之症狀或其他不利作用；治癒病症；逆轉、完全停止或減緩病症發展；降低病症惡化之風險；或延遲或降低病症發病之風險的量。

最佳投藥劑量及頻率將視所治療之特定病狀及其嚴重程度；患者物種；特定患者之年齡、性別、體型及體重、飲食習慣及一般身體狀況；腦/體重比率；患者可能採用之其他藥物；投藥途徑；調配物；及醫師(針對人類患者時)、獸醫(針對非人類患者時)及其他熟習此項技術者已知之各種其他因素而定。

在一些實施例中，預期本發明之化合物或鹽之最佳量為每天每公斤體重約0.05至約300 mg。在其他實施例中，最佳量為每天每公斤體重小於約200 mg。在其他實施例中，最佳量為每天每公斤體重約1至約1000 mg，或每天每公斤體重約1至約100 mg(例如每天每公斤體重約15 mg)。

預期醫藥組合物可呈一或多種單位劑型。因此，組合物可劃分為含有適量活性組份之單位劑量。單位劑型可為例

如膠囊、扁囊劑或錠劑本身，或其可為適當數目之任何此等劑型之包裝形式。或者單位劑型可為包裝製劑，其中包裝含有分離劑量之組合物，諸如在小瓶或安瓿中之包裝錠劑、膠囊或散劑。單位劑型可藉由例如藥劑學技術中熟知之各種方法製備。

預期劑量可每日投與一次或分次給藥，諸如每日2至4次。在一些實施例中，通常藉由使用公認醫藥慣例，依每單位約5至約250毫克之劑量與例如一或多種惰性或活性成份混配來調配口服劑型之劑量。

在一些實施例中，本發明之化合物或鹽與一或多種其他醫藥活性化合物並行、同時、依序或獨立地投與。在一些此類實施例中，其他醫藥活性化合物係選自以下。

- (i) 抗抑鬱劑，其預期包括例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、安非他酮 (bupropion)、西它普蘭 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多慮平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、百憂解 (elzasonan)、依他普侖 (escitalopram)、氟甲沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙咪嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、馬普替林 (maprotiline)、米氮平 (mirtazepine)、去甲替林 (nortriptyline)、萘法唑酮 (nefazodone)、帕羅西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普羅替林 (protriptyline)、雷美替胺 (ramelteon)、瑞波西汀

(reboxetine)、羅巴坦(robalzotan)、司來吉蘭(selegiline)、舍曲林(sertraline)、西部曲明(sibutramine)、噻尼汀(thionisoxetine)、強內心百樂明(tranylcypramine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

- (ii) 抗精神病藥，其預期包括例如喹硫平(quetiapine)及其醫藥活性異構體及代謝物；及阿脞舒必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿莫沙平(asenapine)、本索迪(benzisoxidil)、比非諾(bifeprunox)、卡馬西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、德本平(debenzapine)、迪本平(dibenzapine)、雙丙戊酸(divalproex)、氟哌利多(droperidol)、度洛西汀、右佐匹克隆(eszopiclone)、氟非那嗪(fluphenazine)、氟哌丁苯(haloperidol)、伊潘立酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、尼西姆(lithium)、克塞平(loxapine)、甲磺達嗪(mesoridazine)、莫林酮(molindone)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奮乃靜(perphenazine)、吩噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基六氫吡啶(phenylbutylpiperidine)、派迷清(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、利螺環酮(risperidone)、施立碟(sertindole)、止嘔靈(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、甲硫噻嗪

(thioridazine)、氮礪噻噸(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、瓦普瑞特(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐匹桐(zopiclone)、佐特平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)中之一或多者及其等效物。

(iii) 抗焦慮劑，其預期包括例如阿奈螺酮(alnespirone)、阿澤匹酮類(azapirone)、苯并二氮吡類(benzodiazepines)、巴比妥酸鹽類，諸如阿地唑侖(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、巴萊西洋(balezepam)、苯他西洋(bentazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、克羅西洋(clonazepam)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、利眠寧(chlordiazepoxide)、環丙西洋(cyprazepam)、地西洋(diazepam)、苯海拉明(diphenhydramine)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、弗拉西洋(flurazepam)、弗沙西洋(fosazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、諾莫西洋(lormetazepam)、安寧(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西洋(nitrazepam)、舒寧(oxazepam)、普拉西洋(prazepam)、曲拉西洋(quazepam)、尼拉西洋(reclazepam)、舒立克隆(suriclone)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹洋(trepipam)、替馬西洋(temazepam)、三唑侖(triazolam)、烏達西洋(uldazepam)、唑拉西洋(zolazepam)中之一

或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

- (iv) 抗驚厥劑，其預期包括例如卡馬西平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、瓦普瑞特(valproate)、拉莫替肼(lamotrigine)、加巴汀(gabapentin)、托匹梅特(topiramate)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethoxuximide)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。
- (v) 阿茲海默氏病治療物(Alzheimer's therapy)，其預期包括例如多尼茲(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、麥瑪汀(memantine)、雷斯替明(rivastigmine)、塔克林(tacrine)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。
- (vi) 帕金森氏病治療物(Parkinson's therapy)及用於治療錐體外症狀之藥劑，其預期包括例如左旋多巴(levodopa)、甲基多巴肼(carbidopa)、阿曼他丁(amantadine)、普拉克索(pramipexole)、羅平尼咯(ropinirole)、培高利特( pergolide)、卡麥角林(cabergoline)、阿撲嗎啡(apomorphine)、溴隱亭(bromocriptine)、MAOB抑制劑(例如瑟萊肼(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline))、COMT抑制劑(例如恩他卡朋(entacapone)及托卡朋(tolcapone))、 $\alpha$ -2抑制劑、抗膽鹼劑(anticholinergics)(例如苯托品(benzotropine)、安克瘧(biperiden)、奧芬那君(orphenadrine)、丙環定(procyclidine)及三己芬迪

(trihexyphenidyl))、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑、多巴胺促效劑及神經元氮氧化物合成酶抑制劑中之一或多者，及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(vii) 偏頭痛治療物，其預期包括例如阿莫曲普坦(almotriptan)、阿曼他丁、溴隱亭、布他比妥(butalbital)、卡麥角林、氯醛比林(dichloralphenazone)、依來曲普坦(eletriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、麥角乙脲(lisuride)、諾拉替坦(naratriptan)、培高利特、普拉克索(pramipexole)、利紮曲坦(rizatriptan)、羅平尼咯、舒馬曲坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、諾米曲普坦(zomitriptan)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(viii) 中風治療物，其預期包括例如阿昔單抗(abciximab)、阿克伐司(activase)、二蘇芬頓鈉(disufenton sodium)、尼古林(citicoline)、克羅汀(crobenetine)、去胺普酶(desmoteplase)、瑞平坦(repinotan)、特拉迪(traxoprodil)中之一或多者，及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(ix) 尿失禁治療物，其預期包括例如達非那新(darafenacin)、雙環維林(dicyclomine)、黃酮哌酯(falvoxate)、丙咪嗪、地昔帕明、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、丙胺太林(propanthedine)、羅巴坦、索非那新(solifenacin)、

阿夫唑嗪(alfazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、托特羅定(tolterodine)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(x) 神經病變性疼痛治療物，其預期包括例如加巴汀、利多登(lidoderm)、普瑞巴林(pregablin)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xi) 傷害感受性疼痛治療物，其預期包括例如塞來昔布(celecoxib)、西啶(cideine)、依託布(etoricoxib)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左旋 $\alpha$ -醋美沙醇(levo-alpha-acetylmethadol)、羅美昔布(lumiracoxib)、派替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、羅非布(rofecoxib)、瓦德布(valdecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanyl)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xii) 失眠治療物，其預期包括例如阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbitol)、太息定(benzoctamine)、布塔巴比妥(butabarbitol)、卡普脲(capuride)、三氯乙醛(chloral)、氯哌嗪酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、德克莫耳(dexclamol)、艾司唑侖(estazolam)、右佐匹



克隆(eszopicline)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、甲苳咪唑(etomidate)、弗拉西洋(flurazepam)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、氯安眠酮(mecloqualone)、抑黑素(melatonin)、甲苳巴比妥(mephobarbital)、安眠酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、咪達唑侖(midazolam)、尼索胺酯(nisobamate)、派格克隆(pagoclone)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、苳巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、曲拉西洋(quazepam)、雷美替胺(ramelteon)、羅來米特(roletamide)、舒普羅酮(suproclone)、替馬西洋(temazepam)、三唑侖(triazolam)、磷酸三氯乙酯(triclofos)、速可巴比妥(secobarbital)、紫來普隆(zaleplon)、左沛眠(zolpidem)、吡嗪哌酯(zopiclone)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xiii) 情感穩定劑，其預期包括例如卡馬西平(carbamazepine)、雙丙戊酸(divalproex)、加巴汀(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、尼瑟姆(lithium)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平、瓦普瑞特(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、異搏定(verapamil)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xiv) 用於治療肥胖症之藥物，諸如羅氏鮮(orlistat)、西部曲明(sibutramine)、利莫那班(rimonabant)及其等

效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xv) 用於治療 ADHD 之藥劑，其預期包括例如安非他命、甲基安非他命(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、托莫西汀(atomoxetine)、哌甲酯(methylphenidate)、右哌甲酯(dexmethylphenidate)、莫達非尼(modafinil)中之一或多者及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

(xvi) 用以治療物質濫用病症、物質依賴及物質戒斷之藥劑，其預期包括例如菸鹼替代治療物(例如口香糖、貼片劑及鼻用噴霧)；菸鹼激導性受體促效劑、部分促效劑及拮抗劑(例如伐侖克林(varenicline))；阿普諾特(acomprosate)；安非他酮；可樂寧(clonidine)；戒酒硫(disulfiram)；美沙酮；納洛酮(naloxone)；曲酮(naltrexone)；及其等效物及醫藥活性異構體及代謝物。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含認知增強劑。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含記憶增強劑。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含膽鹼酯酶抑制劑。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含消炎劑。

在一些實施例中，抗精神病藥包含非典型抗精神病藥劑。非典型抗精神病藥劑包括(例如)奧氮平(以 Zyprexa 市售)、阿立哌唑(以 Abilify 市售)、利螺環酮(以 Risperdal 市售)、喹硫平(以 Seroquel 市售)、氯氮平(以 Clozaril 市售)、

齊拉西酮(以 Geodon 市售)及奧氮平/氟西汀(以 Symbyax 市售)。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含選擇性血清素再吸收抑制劑(或「血清素特異性再吸收抑制劑」或「SSRI」)。該等藥劑包括例如氟西汀(以例如 Prozac 市售)、帕羅西汀(以例如 Paxil 市售)、西它普蘭(以例如 Celexa 市售)、達泊西汀(dapoxetine)、松葉菊鹼(mesembrine)、愛克普蘭(excitalopram)(以例如 Lexapro 市售)、氟甲沙明(以例如 Luvox 市售)、苯吡烯胺(zimelidine)(以例如 Zeldmid 市售)及舍曲林(以例如 Zoloft 市售)。

在一些實施例中，將本發明之化合物或鹽作為與化學療法之組合療法之一部分投與。

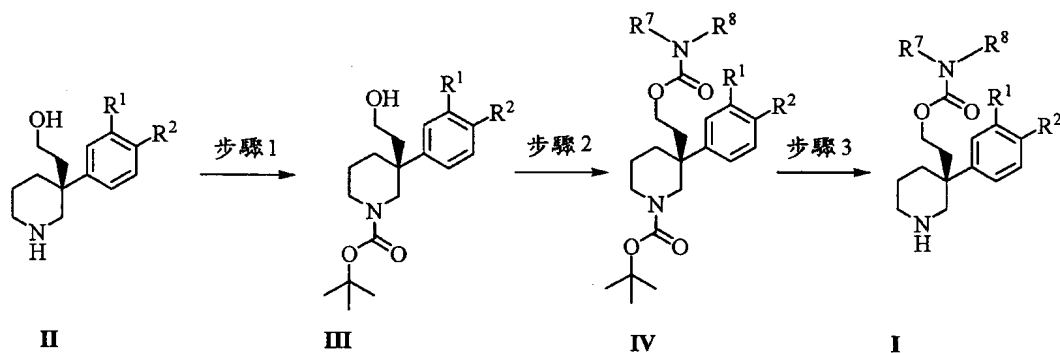
在使用組合療法之一些實施例中，本發明之化合物或鹽之量及其他醫藥活性劑之量在組合時治療有效地治療動物患者之目標病症。在此情形下，若組合量在組合時足以減少或完全減輕病症之症狀或其他不利作用、治癒病症、逆轉、完全停止或減緩病症之發展、降低病症惡化風險或延遲或降低病症之發病風險，則其為「治療有效量」。通常，可由熟習此項技術者藉由例如以本專利中關於本發明之化合物或鹽所描述之劑量範圍及其他醫藥活性化合物之經認可或以其他方式公開之劑量範圍為開始，來確定該等量。

當用於組合療法時，預期本發明之化合物或鹽及其他活性成份可以單一組合物、完全獨立之組合物或其組合投

與。亦預期可並行、同時、依序或獨立地投與活性成份。組合療法之特定組合物及給藥頻率將視多種因素而定，包括例如：投藥途徑；治療之病狀；患病物種；當組合為單一組合物時活性成份之間的任何潛在相互作用；當投向動物患者時活性成份之間的任何相互作用，及醫師(人類患者情況下)、獸醫(非人類患者情況下)及其他熟習此項技術者已知之各種其他因素。

一般而言，可根據以下流程及熟習此項技術者之一般知識及/或根據以下實例中闡述之方法製備式(I)化合物。一般技術者可易於選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。起始物質可購得或由熟習此項技術者容易地製備。組合技術可用於製備化合物，例如在中間物具有適用於此等技術之基團的情況下。

### 流程 1



此處， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 如上所定義。

### 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當醯化劑(諸如二碳酸二第三丁酯)處理式(II)之胺化合物，可獲得式(III)化合物。

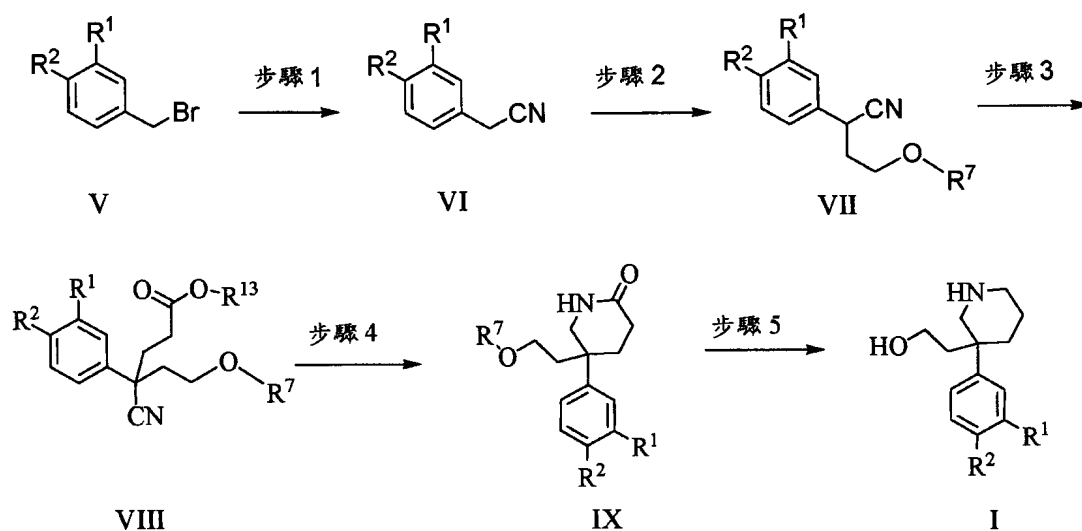
### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如吡啶)中用適當醃化劑(例如二甲基胺甲醃氣)處理式(III)化合物,可獲得式(IV)化合物。

### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(IV)化合物,可獲得式(I)化合物。

### 流程2



此處,  $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^7$ 如上所定義且 $R^{13}$ 為甲基或乙基。

### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如氯仿及水)中用適當烷基化劑(諸如氰化鈉)及適當相轉移催化劑(諸如氯化N-苯甲基-N,N-二乙基乙胺)處理式(V)之適當苯甲基鹵化物化合物,可獲得式(VI)化合物

### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如THF)中用適當鹼(諸如氰化鈉)及適當鹵化物(諸如2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃)處理式(VI)化合物,可獲得式(VII)化合物。

### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當鹼(諸如二異丙胺基鋰)及適當鹵化物(諸如 3-溴丙酸乙酯)處理式(VII)化合物，可獲得式(VIII)化合物。

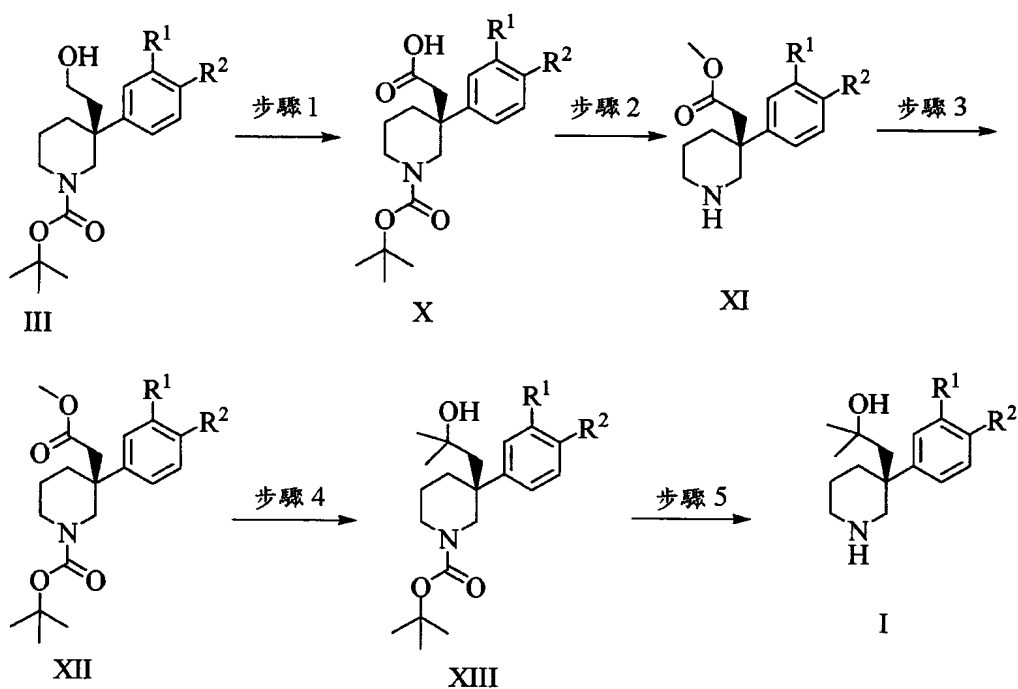
### 步驟4

藉由在高溫(例如 55°C)下在適當溶劑(諸如甲醇及氫氧化銨)中於例如 50 psig 壓力之 H<sub>2</sub> 下用適當氫化催化劑(諸如 Raney Nickel 2800)處理式(VIII)化合物，可獲得式(IX)化合物。

### 步驟5

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當還原劑(諸如 BH<sub>3</sub> THF)處理式(IX)化合物，可獲得式(I)化合物。冷卻此中間物且添加適當溶劑，諸如甲醇。接著添加適當酸，諸如鹽酸。接著可在高溫(例如 60°C)下加熱反應物。

### 流程3



此處， $R^1$ 及 $R^2$ 如上所定義。

### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如DMF)中用適當氧化劑(諸如重鉻酸吡錠)處理式(III)之適當醇化合物，可獲得式(X)化合物。

### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如甲醇)中用適當甲基化劑(諸如氯化三甲基矽烷)處理式(X)化合物，可獲得式(XI)化合物。

### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如THF)中用適當醃化劑(諸如二碳酸二第三丁酯)處理式(XI)化合物，可獲得式(XII)化合物。

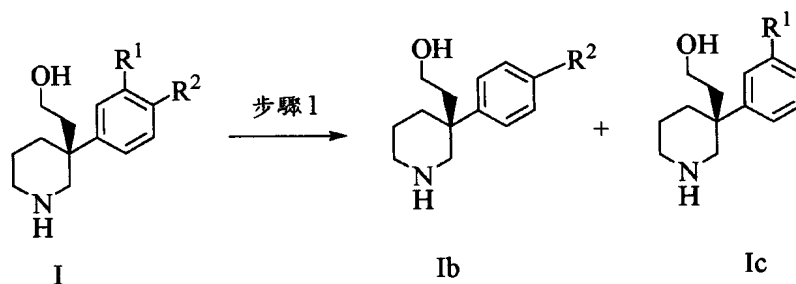
### 步驟4

藉由在適當溶劑(諸如THF)中用適當試劑(諸如甲基溴化鎂)處理式(XII)化合物，可獲得式(XIII)化合物。

### 步驟5

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XIII)化合物，可獲得式(I)化合物。

### 流程4



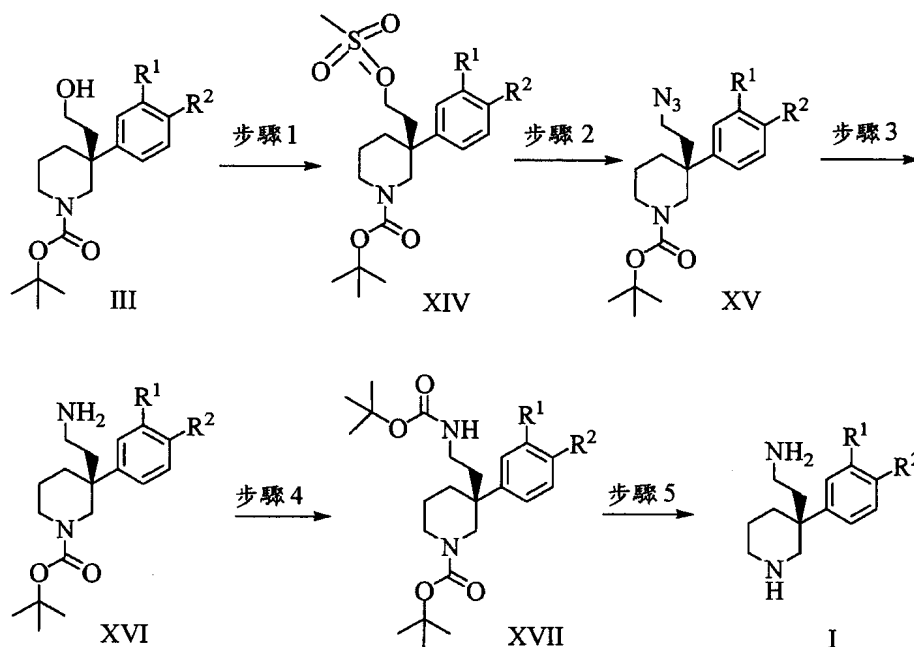
此處， $R^1$ 及 $R^2$ 如上所定義。

### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如THF)中用適當還原劑(諸如氫化鋰

鋁)處理式(I)之適當芳族鹵化物化合物，可獲得式(Ib)及(Ic)之化合物。

### 流程 5



此處，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如上所定義。

#### 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中在適當鹼(諸如三乙胺)存在下用適當烷基化劑(諸如甲烷磺醯氯化物)處理式(III)之適當醇化合物，可獲得式(XIV)化合物。

#### 步驟 2

藉由在適當溶劑(諸如DMSO)中用適當疊氮化合物(諸如疊氮化鈉)處理式(XIV)之適當甲磺酸鹽化合物，可獲得式(XV)化合物。

#### 步驟 3

藉由在適當溶劑(諸如THF及水)中用適當還原劑(諸如三苯基膦)處理式(XV)之適當疊氮化合物，可獲得式(XVI)化



合物。

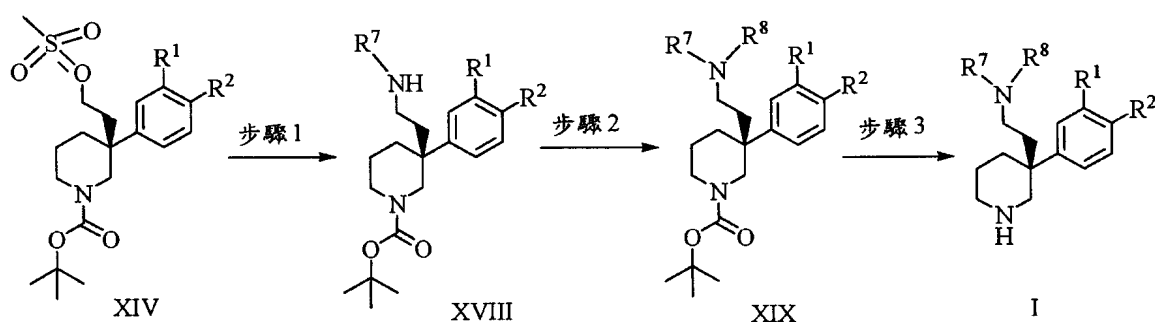
#### 步驟4

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當醯化劑(諸如二碳酸二第三丁酯)處理式(XVI)化合物，可獲得式(XVII)化合物。

#### 步驟5

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式(XVII)化合物，可獲得式(I)化合物。

#### 流程6



此處，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>如上所定義。

#### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當烷基胺(諸如甲胺)處理式(XIV)化合物之適當甲磺酸鹽，可獲得式(XVIII)化合物。

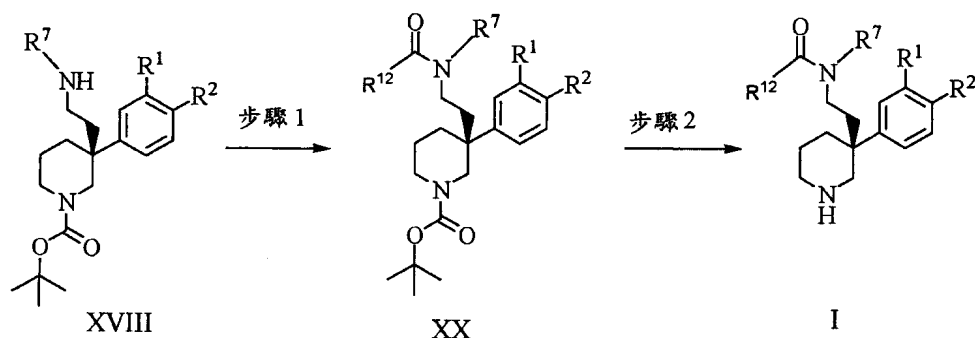
#### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如 1,2-二氯乙烷)中在適當脫水劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下用適當醛(諸如 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醛)處理式(XVIII)化合物之適當胺，可獲得式(XIX)化合物。

### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XIX)化合物，可獲得式(I)化合物。

### 流程7



此處，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>12</sup>如上所定義。

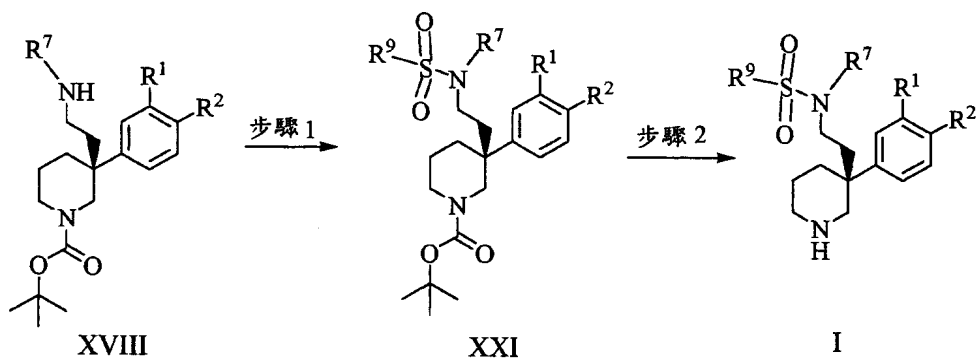
### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如吡啶)中用適當醯化劑(諸如乙酸酐)處理式(XVII)化合物之適當胺，可獲得式(XX)化合物。

### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XX)化合物，可獲得式(I)化合物。

### 流程8



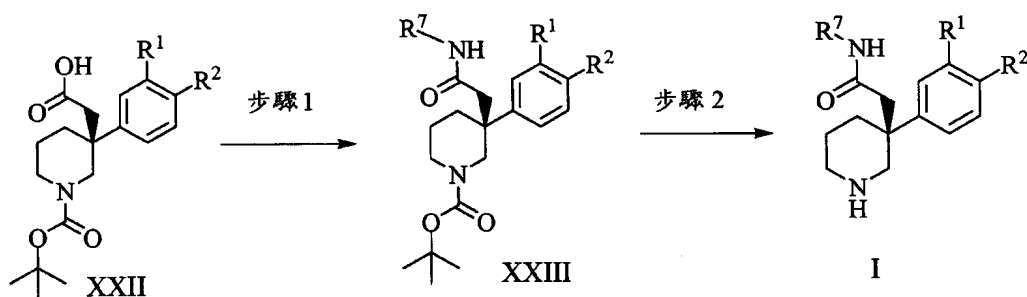
此處，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>9</sup>如上所定義。

**步驟1**

藉由在適當溶劑(諸如1,2-二氯乙烷)中在適當鹼(諸如三乙胺)存在下用適當醯化劑(諸如甲烷磺醯氯)處理式(XVII)之適當胺化合物，可獲得式(XXI)化合物。

**步驟2**

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXI)化合物，可獲得式(I)化合物。

**流程9**

此處， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^7$ 如上所定義。

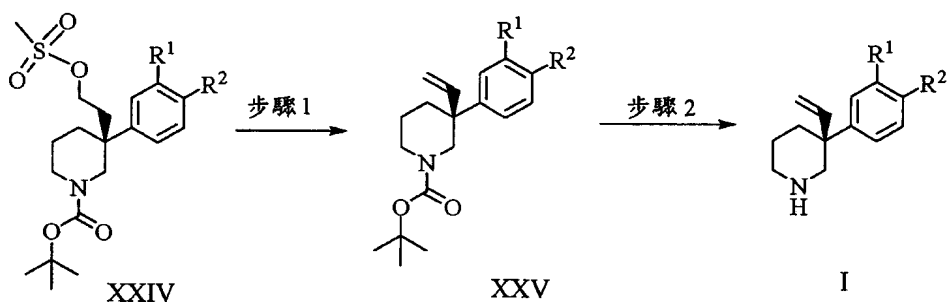
**步驟1**

藉由在適當溶劑(諸如DCM)中在適當脫水劑(諸如EDC)及適當鹼(諸如二異丙基乙胺)存在下用適當胺(諸如氮雜環丁烷)處理式(XXII)之適當酸化合物，可獲得式(XXIII)化合物。

**步驟2**

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXIII)化合物，可獲得式(I)化合物。

## 流程 10



此處， $R^1$ 及 $R^2$ 如上所定義。

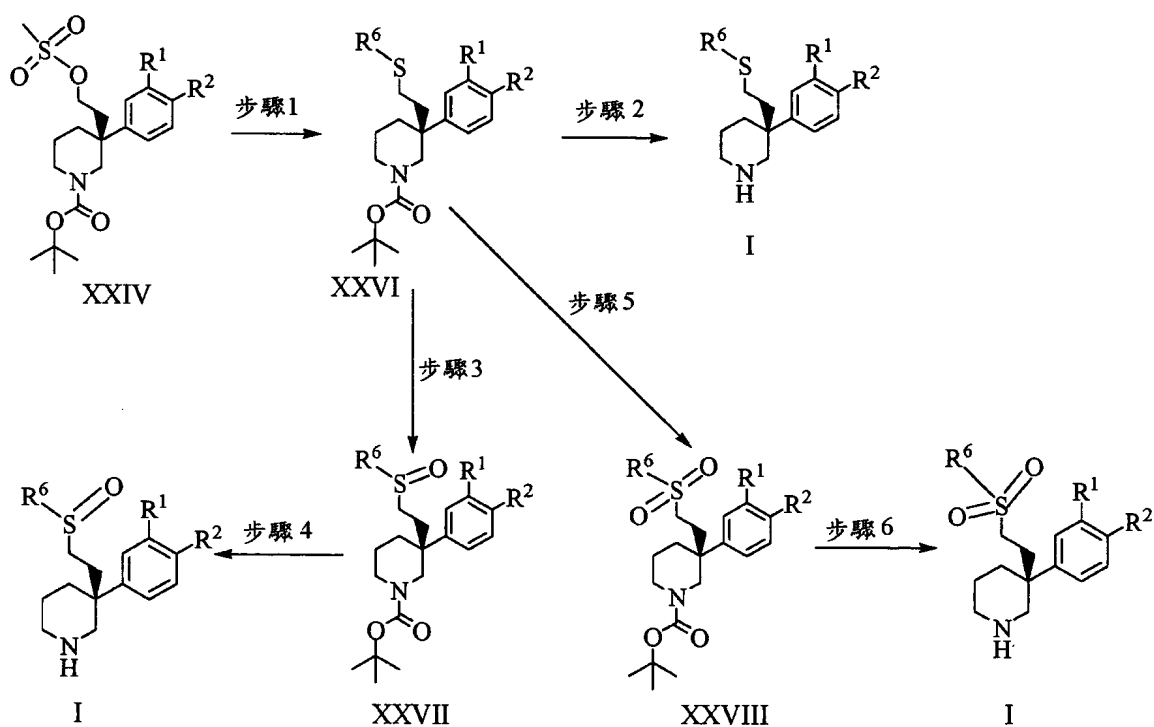
## 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如DMSO)中用適當鹼(諸如第三丁醇鈉)處理式(XXIV)之適當甲磺酸鹽化合物，可獲得式(XXV)化合物。

## 步驟 2

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXV)化合物，可獲得式(I)化合物。

## 流程 11



此處， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^6$ 如上所定義。

#### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中用適當硫醇鹽(諸如甲硫醇鈉)處理式 (XXIV) 之適當甲磺酸鹽化合物，可獲得式 (XXVI) 化合物。

#### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式 (XXVI) 化合物，可獲得式 (I) 化合物。

#### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如 1,2-二氯乙烷)中用適當氧化劑(諸如 m-CPBA)處理式 (XXVI) 之適當硫醇化合物，可獲得式 (XXVII) 化合物。

#### 步驟4

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式 (XXVII) 化合物，可獲得式 (I) 化合物。

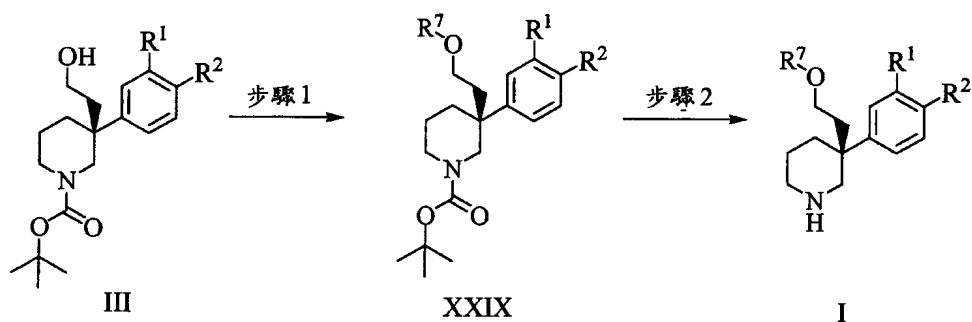
#### 步驟5

藉由在適當溶劑(諸如 1,2-二氯乙烷)中用過量適當氧化劑(諸如 m-CPBA)處理式 (XXVI) 之適當硫醇化合物，可獲得式 (XXVIII) 化合物。

#### 步驟6

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式 (XXVIII) 化合物，可獲得式 (I) 化合物。

## 流程 12



此處， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^7$ 如上所定義。

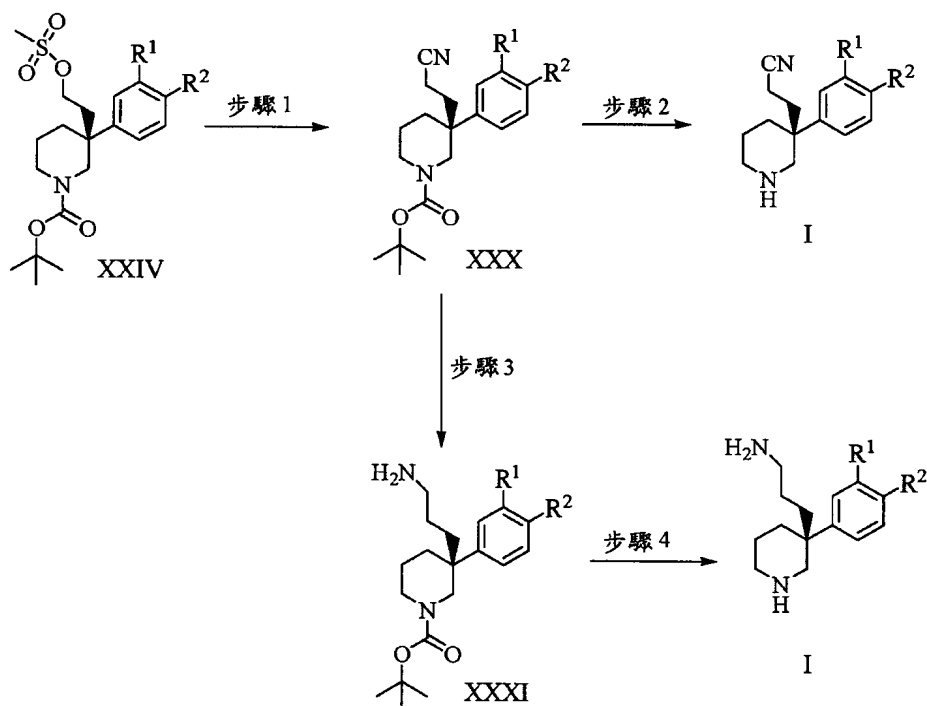
## 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如 THF)中在適當鹼(諸如氫化鈉)存在下用適當烷基化劑(諸如碘代甲烷)處理式(III)之適當醇化合物，可獲得式(XXIX)化合物。

## 步驟 2

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式(XXIX)化合物，可獲得式(I)化合物。

## 流程 13



此處， $R^1$ 及 $R^2$ 如上所定義。

### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如DMSO)中用適當金屬氰化物試劑(諸如氰化鈉)處理式(XXIV)之適當甲磺酸鹽化合物，可獲得式(XXX)化合物。

### 步驟2

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXX)化合物，可獲得式(I)化合物。

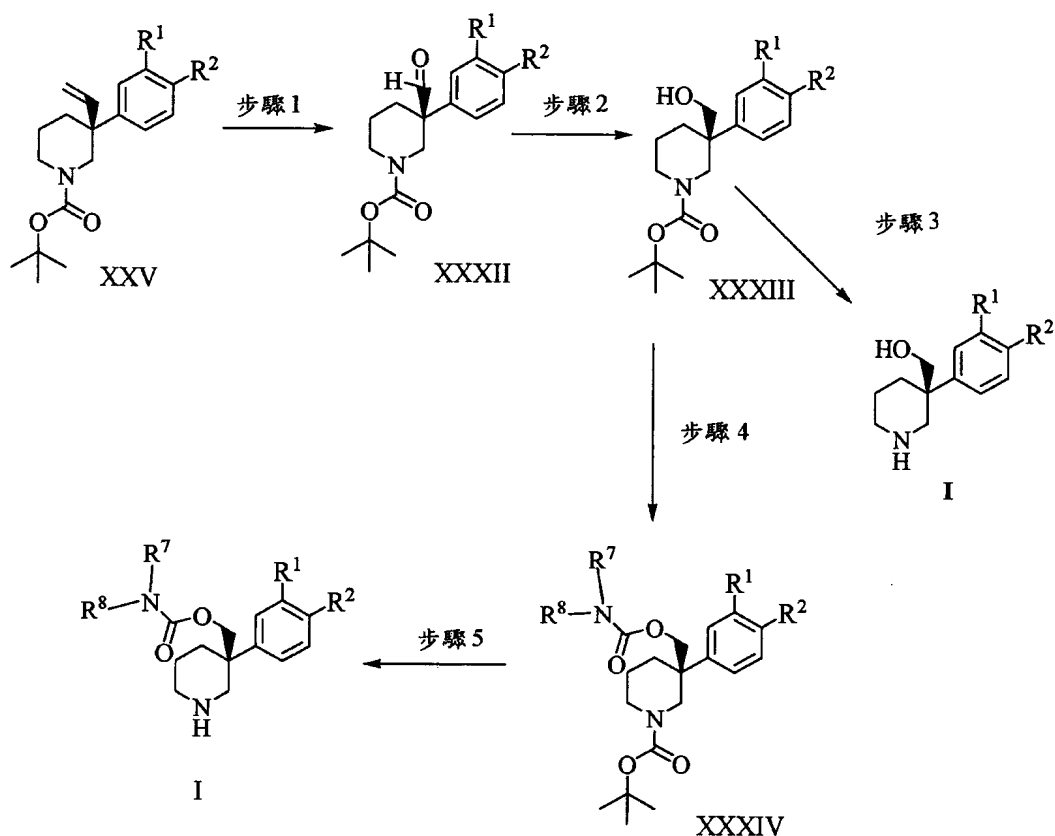
### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如甲醇及氫之甲醇溶液)中在例如50 psig之壓力之 $H_2$ 下用適當氫化催化劑(諸如Raney Nickel 2800)處理式(XXX)之適當氰基化合物，可獲得式(XXXI)化合物。

### 步驟4

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXXI)化合物，可獲得式(I)化合物。

## 流程 14



此處， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 如上所定義。

## 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如 DCM)中用適當氧化劑(諸如臭氧)處理式(XXV)之適當烯烴化合物，可獲得式(XXXII)化合物。

## 步驟 2

藉由在適當溶劑(諸如乙醇)中用適當還原劑(諸如硼氫化鈉)處理式(XXXII)化合物，可獲得式(XXXIII)化合物。

## 步驟 3

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如 TFA 或 HCl)處理式(XXXIII)化合物，可獲得式(I)化合物。

## 步驟 4

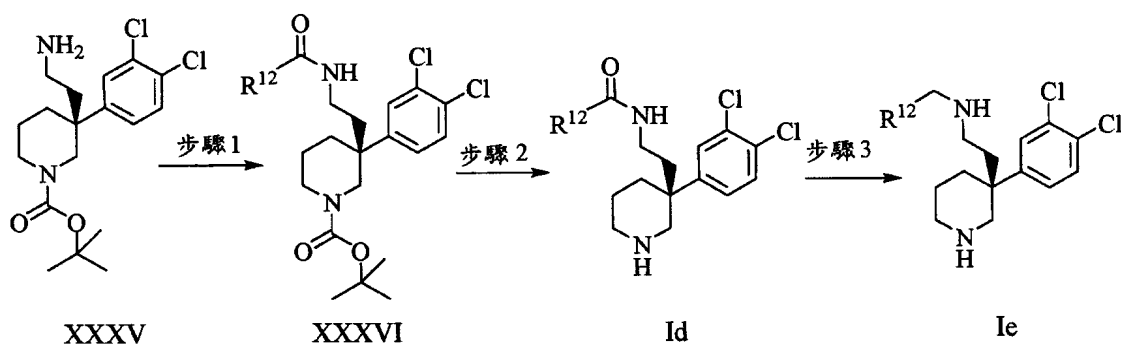


藉由在適當溶劑(諸如吡啶)中用適當醃化劑(例如二甲基胺甲醃氣)處理式(XXXIII)化合物，可獲得式(XXXIV)化合物。

### 步驟5

藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中用適當酸(諸如TFA或HCl)處理式(XXXIV)化合物，可獲得式(I)化合物。

### 流程 15



此處， $R^{12}$ 如上所定義。

### 步驟1

藉由在適當溶劑(諸如DCM)中在適當鹼(諸如二異丙基乙胺)存在下用適當醃化劑(諸如三氟乙酸酐)處理式(XXXV)之適當胺化合物，可獲得式(XXXVI)化合物。

### 步驟2

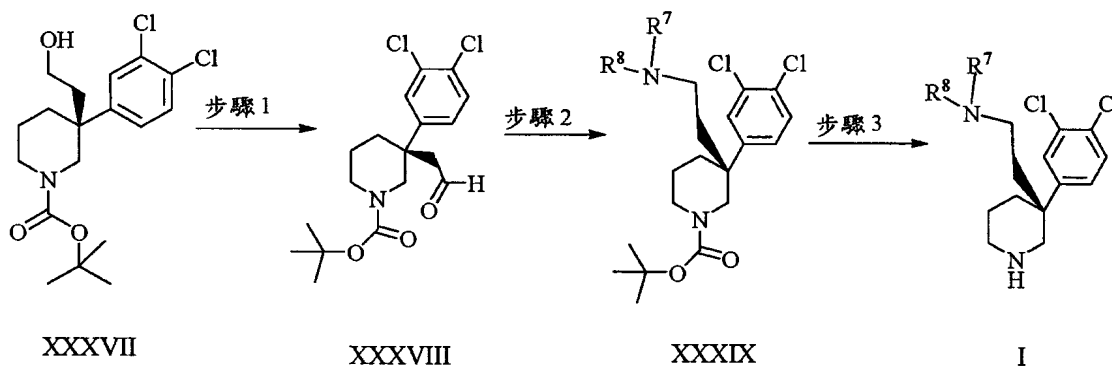
藉由在適當溶劑(諸如DCM或乙醚)中用適當酸(諸如三氟乙酸或鹽酸)處理式(XXXVI)之適當經BOC保護之胺化合物，可獲得式(Id)化合物。

### 步驟3

藉由在適當溶劑(諸如THF)中用適當還原劑(諸如硼烷THF錯合物)處理式(Id)之適當醃胺化合物，接著用適當酸

性中止物(諸如甲醇及鹽酸水溶液)中止反應，可獲得式(Ie)化合物。

### 流程 16



#### 步驟 1

藉由在適當溶劑(諸如 DCM)中用適當氧化劑(諸如氯鉻酸吡錠)處理式(XXXVII)之適當醇化合物，可獲得式(XXXVIII)化合物。

#### 步驟 2

藉由在適當溶劑(諸如 1,2-二氯乙烷)中用任何一組適當一級胺或二級胺及適當還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)處理式(XXXVIII)之適當醛化合物，可獲得式(XXXIX)化合物。

#### 步驟 3

藉由在適當溶劑(諸如 DCM 或 乙醚)中用適當酸(諸如三氟乙酸或鹽酸)處理式(XXXIX)之適當經 BOC 保護之胺化合物，可獲得式(I)化合物。

#### 實例

以下實例進一步定義本發明。應瞭解該等實例僅以說明

方式提供。自以上論述及該等實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵，且在不偏離本發明之精神及範疇的情況下可進行各種改變及修改以使本發明適於各種使用及情況。因此，本發明不受以下說明性實例限制，而由隨附申請專利範圍所界定。

### 實例1-117. 化合物製備

以下化合物製備實例說明多種不同本發明化合物及用於製備該等化合物之中間物的製備。期望熟習有機合成技術者在僅閱讀上述化合物合成論述及此等實例後或結合此項技術中之一般知識可修改及應用該等方法以產生任何本發明所涵蓋之化合物。此項技術中之一般知識包括例如：

- A) 使用保護基之習知程序及適當保護基之實例，其描述於例如 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999) 中。
- B) 論述各種有機合成反應之參考文獻，包括有機化學教科書，諸如 *Advanced Organic Chemistry, March* 第4版，McGraw Hill (1992)；及 *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994)。其亦包括例如 R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*，第2版，Wiley-VCH: New York (1999)；F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*，第2版，Plenum Press: New York (1984)；L.S. Hegeudus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*，第2版，

University Science Books: Mill Valley, CA (1994) ; L. A. Paquette 編 , *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley: New York (1994) ; A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees 編 , *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon Press: Oxford, UK (1995) ; G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel 編 , *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1982) ; B.M. Trost; I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, UK (1991) ; A.R. Katritzky, CW. Rees 編 , *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1984) ; A.R. Katritzky; CW. Rees, E.F.V. Scriven 編 , *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press: Oxford, UK (1996) ; C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor 編 , *Comprehensive Medicinal Chemistry*: Pergamon Press: Oxford, UK (1990) 。此外 , 合成方法及相關主題之重複評論包括 : *Organic Reactions*, John Wiley: New York ; *Organic Syntheses* ; John Wiley: New York ; *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley: New York ; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley: New York ; *Annual Reports in Organic Synthesis*, Academic Press: San Diego CA ; 及 *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme: Stuttgart, Germany 。

- C) 論述雜環化學之參考文獻包括例如：*Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 第3版, Cheapman and Hall, 第189-225頁(1995)；及 *Heterocyclic Chemistry*, T.L. Gilchrist, 第2版 Longman Scientific and Technical, 第248-282頁(1992)。
- D) 合成轉變之資料庫，包括化學摘要 (Chemical Abstracts)(其可使用 CAS Online 或 SciFinder 搜尋) 及有機化學手冊 (Handbuch der Organischen Chemie)(貝爾斯坦 (Beilstein))(其可使用 SpotFire 搜尋)。

所有溫度單位均為攝氏度(°C)。除非另有說明，否則操作在室溫或環境溫度(18-25°C)下進行。除非另有說明，否則由 HPLC、LC-MS 或 TLC 監視反應過程。除非另有說明，否則使用烘乾標準實驗室玻璃器皿且在氮氣層下於環境溫度下進行常規操作。市售試劑及無水溶劑以原樣使用。通常使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發。使用 32-63  $\mu$  之 ICN 矽膠 60 或適當等效物進行製備型層析。在 40°C 或適當溫度下於減壓下乾燥產物。

使用 ISIS/Draw 中之 AutoNom 2000 產生本專利中例示之化合物之名稱。AutoNom(自動命名法 (Automatic Nomenclature)) 為在按下按鈕後為圖示結構指定系統 IUPAC(國際純化學暨應用化學聯合會 (International Union of Pure and Applied Chemistry)) 化學名稱之化學名稱產生程式。

質譜儀條件

用於特定 LCMS 分析之分光計在正文中提及。如下所述，使用方法 MS1 『高解析度』模式分析所有最終化合物。除非另有說明，否則所有 m/z 比率均報告為 M+1 離子。

質譜儀方法 1 (稱為「MS1」)

儀器：Agilent TOF 6210，前方有 Agilent 1200 LC

電離模式：電噴霧

管柱：Zorbax SB-C8 2.1×30 mm×1.8 μm

移動相 A：水：乙腈：甲酸(98:2:0.1，v/v)

移動相 B：水：乙腈：甲酸(2:98:0.05，v/v)

梯度：時間，單位為分鐘(%B)：0(5)；1.5(95)；1.9(95)；2(5)。

可以『標準』及『高解析度模式』兩者運行此儀器。『標準』與『高解析度』方法之間的唯一差異在於注入參考鎖定質量離子，用於『高解析度』校正調整。所有報導達 5 個小數位數之數據均以『高解析度』模式記錄。

質譜儀方法 1A (稱為「MS1A」)

儀器：Agilent TOF 6210，前方有 Agilent 1200 LC

電離模式：電噴霧

管柱：Zorbax SB-C8 2.1×30 mm×1.8 μm

移動相 A：水：甲醇：甲酸(98:2:0.1，v/v)

移動相 B：水：甲醇：甲酸(2:98:0.05，v/v)

梯度：時間，單位為分鐘(%B)：0(5)；1.5(95)；1.9(95)；2(5)。

可以『標準』及『高解析度模式』兩者運行此儀器。『標準』與『高解析度』方法之間的唯一差異在於注入參

考鎖定質量離子，用於『高解析度』校正調整。所有報導達5個小數位數之數據均以『高解析度』模式記錄。

質譜儀方法2(稱為「MS2」)

儀器：Waters Acquity SQD

電離模式：電噴霧

管柱：Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 mm×1.7 μm

移動相A：水：乙腈：甲酸(98:2:0.1，v/v)

移動相B：水：乙腈：甲酸(2:98:0.05，v/v)

梯度：時間，單位為分鐘(%B)：0(5)；0.9(95)；1.2(95)；1.3(5)；1.4(5)。

質譜儀方法3(稱為「MS3」)

儀器：Waters ZMD，前方有Agilent 1100 LC

電離模式：APCI

管柱：Zorbax SB-C8 2.1×50 mm×5 μm

移動相A：水：乙腈：甲酸(98:2:0.1，v/v)

移動相B：水：乙腈：甲酸(2:98:0.05，v/v)

梯度：時間，單位為分鐘(%B)：0(5)；3(90)；4(90)；4.5(5)；5(5)。

### NMR條件

使用以下兩種方法中之至少一者測定核磁共振光譜：配備有用於偵測<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>31</sup>P之5 mm反向偵測三共振探針之Varian Unity Inova 400分光計針對<sup>1</sup>H以400 MHz操作，其中由9.4 Tesla Oxford儀器超導磁鐵提供磁場且Sun Microsystems SunBlade 1000工作站作為主機；或者配備有用於偵測<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N之5 mm反向偵測三共振TXI探針之Bruker Avance DRX 400或DPX 300分光計以300 MHz、400

mHz或500 mHz操作，其中由9.4 Tesla Oxford儀器超導磁鐵提供磁場且在具有WIN-NMR軟體之Windows XP下操作之HP工作站wx5000作為主機。

以自四甲基矽烷標準之百萬分率( $\delta$ )報告化學位移。使用ACDLABS V10.0內之自動處理特徵報導化學位移。

NMR光譜吸收之多重性可縮寫為：s，單峰；br，寬峰；bs，寬單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；dd，雙二重峰；dt，雙三重峰；m，多重峰。

#### 用於純化之一般層析方法

方法A：使用逆相HPLC分離，其中Phenomenex Gemini C18管柱(250×21.2 mm，5微米)上之梯度溶離作為固定相及H<sub>2</sub>O(+0.1%甲酸)中之ACN作為移動相。

方法B：使用純有機溶劑(諸如CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、EtOAc、乙醚等)或溶劑混合物(諸如於己烷中之25% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之10% MeOH等)進行等度矽膠溶離。

方法C：使用增加梯度之極性溶劑(諸如於EtOAc中之MeOH(0-10%)、於己烷中之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-50%)、於己烷中之EtOAc(0-40%)等)進行矽膠溶離。

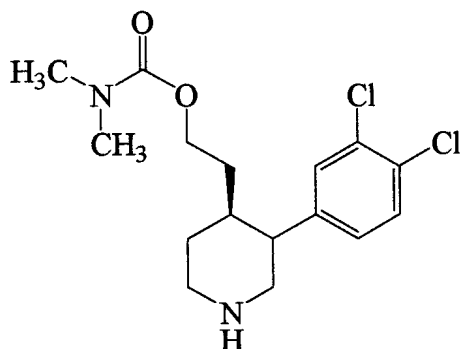
方法D：使用逆相HPLC分離，其中Phenomenex Gemini NX C18管柱(150×30 mm，5  $\mu$ m)上之梯度溶離作為固定相且緩衝劑(pH=9，NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>水溶液)中之ACN梯度作為移動相。

方法E：使用配備有Chiral Tech IC管柱(21×250 mm)之具有雙波長偵測器(220 nm及254 nm)的Berger SFC及於CO<sub>2</sub>



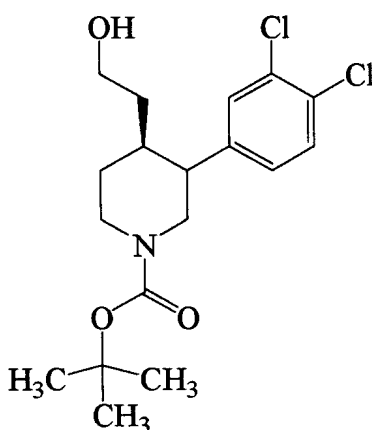
中具有0.5%二甲基乙胺之25% MeOH作為溶離液，進行製備型分離。流動速率為50-70 ml/min。使用配備有二極體陣列及質譜偵測器之分析型SFC系統測定所收集溶離份之純度。

**實例 1. 二甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯**



藉由閱讀本說明書，申請者之發明之其他益處將為熟習此項技術者所顯而易見。

**產物 1A：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯**

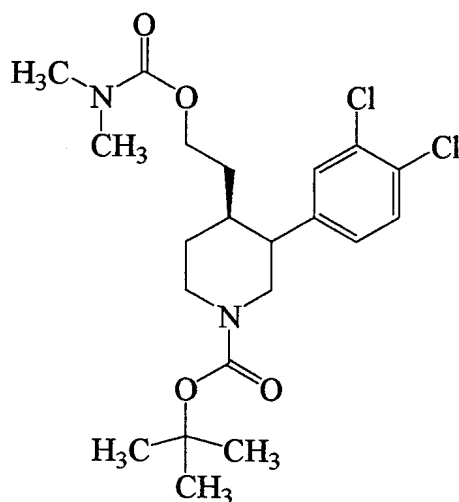


(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(2.00 g, 7.29 mmol)溶解於THF(50 mL)中。在25°C下向其中添加二碳酸二第三丁酯(7.66 mL, 7.66 mmol)。在氮氣下攪拌反

應物 18 小時。濃縮反應物，且接著用 DCM 及  $\text{NaHCO}_3$  溶液萃取。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，濃縮，接著使用急驟矽膠層析，以 25% EtOAc/DCM 為溶離劑，來純化(用 UV(弱)及碘染料顯影)。獲得呈透明膠狀之純產物 1A (2.88 g, 105%)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.55 (d,  $J=244$  Hz, 1H) 7.50 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.33 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 4.07 (d,  $J=14.04$  Hz, 1H) 3.89 (d,  $J=4.27$  Hz, 1H) 3.53 (dt,  $J=12.82, 4.88$  Hz, 1H) 3.12-3.20 (m, 3H) 3.02-3.10 (m, 1H) 2.10 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 1.64-1.77 (m, 3H) 1.51 (td,  $J=9.46, 6.10$  Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.26 (dd,  $J=9.46, 3.97$  Hz, 1H)。  $m/z$  (ES+)(M-tBu)+=318.06522; HPLC  $r_t=1.33$  min (MS1)。

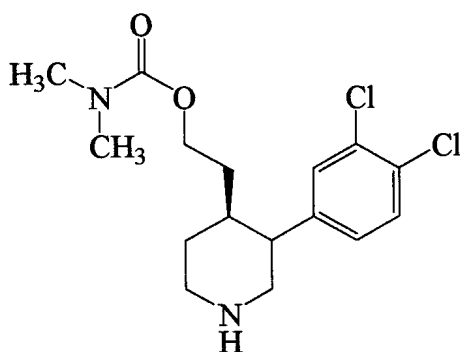
產物 1B: (S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(二甲基胺甲醯基氧基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



添加二甲基胺甲醯氯 (0.332 mL, 3.61 mmol) 至 1A (0.135 g, 0.36 mmol) 於吡啶 (1 mL) 中之溶液中。加熱所得混合物至  $88^\circ\text{C}$  隔夜。蒸發溶劑且添加飽和  $\text{NaHCO}_3$ 。用 EtOAc 萃取

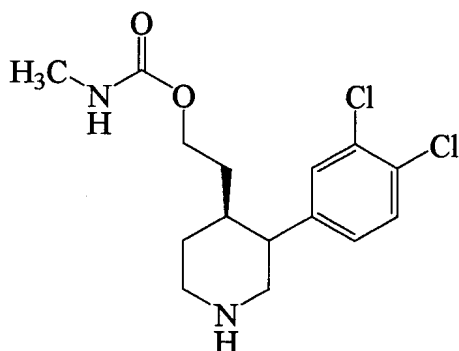
混合物(3次)。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠ISCO管柱(12 g, 230 nm)，用0-20% EtOAc/DCM溶離來純化，得到呈無色油狀之**1B**(0.115 g, 71.6%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+Na)<sup>+</sup>=467, (M-100, 鹼) 345；HPLC r<sub>t</sub>=1.02 min (MS2)。

標題化合物：二甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯

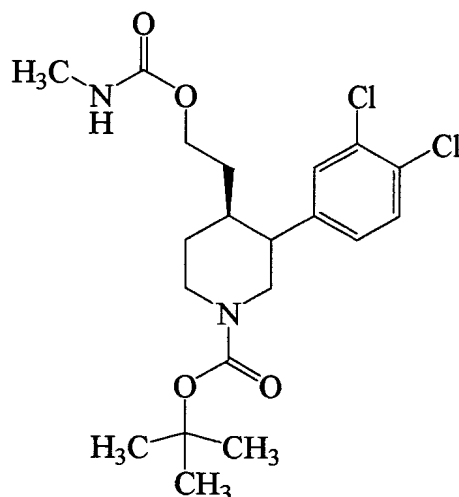


添加HCl(0.646 ml, 2.58 mmol)至**1B**(0.115 g, 0.26 mmol)於EtOAc(1.937 ml)中之溶液中。將溶液在室溫下攪拌隔夜。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>且用EtOAc萃取混合物(2次)。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠ISCO管柱(4 g, 230 nm)，用0-10% MeOH/DCM溶離來純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.069 g, 77%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+1)<sup>+</sup>=345.11316；HPLC r<sub>t</sub>=0.86 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.4-1.71 (m, 2H) 1.82 (ddd, J=13.33, 9.33, 3.69 Hz, 1H) 1.88-2.13 (m, 3H) 2.33 (br. s., 1H) 2.63-2.90 (m, 8H) 2.95 (d, J=12.65 Hz, 150H) 3.22 (d, J=12.65 Hz, 1H) 3.76-3.95 (m, 2H) 7.19 (dd, J=8.43, 2.32 Hz, 1H) 7.36-7.46 (m, 2H)。

實例 2. 甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯



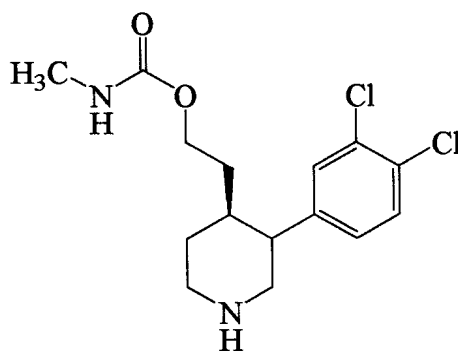
產物 2A：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基胺甲醯基氧基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



在 0°C 下添加 Et<sub>3</sub>N(0.026 ml, 0.19 mmol)至 1A(0.174 g, 0.46 mmol)於無水 DCM(2.298 ml)中之溶液中。在 0°C 下攪拌溶液 5 分鐘，添加異氰酸甲酯(0.045 g, 0.79 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。添加水且用 DCM 萃取混合物(2 次)。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠 ISCO 管柱(12 g, 230 nm)純化，用 0-30% EtOAc/DCM 溶離，得到呈白色固體狀之 2A(0.182 g, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.47 (br. s., 9H)

1.59 (d,  $J=4.64$  Hz, 1H) 1.68-1.82 (m, 1H) 1.89 (t,  $J=6.22$  Hz, 2H) 2.06 (dd,  $J=3.58, 1.90$  Hz, 1H) 2.71 (d,  $J=3.79$  Hz, 3H) 3.11-3.36 (m, 2H) 3.55 (ddd,  $J=2.48, 1.48, 1.32$  Hz, 1H) 3.66-3.96 (m, 2H) 4.03 (d,  $J=13.49$  Hz, 1H) 7.19 (d,  $J=8.43$  Hz, 1H) 7.38 (d,  $J=8.64$  Hz, 1H) 7.46 (d,  $J=1.90$  Hz, 1H)。 $m/z$  (ES+)(M+1)<sup>+</sup>=431 ; HPLC  $r_t=0.95$  min (MS2)。

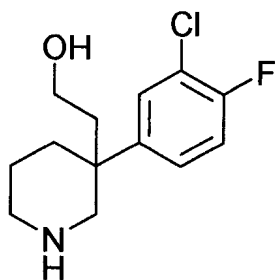
標題化合物：甲基胺基甲酸(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯



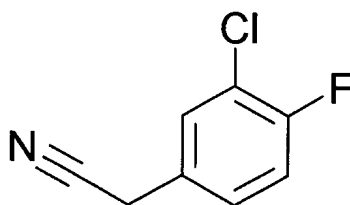
添加 HCl(0.478 ml, 1.91 mmol) 至 2A(0.165 g, 0.38 mmol) 於 EtOAc(3.35 ml) 中之溶液中。接著在室溫下攪拌隔夜。添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 且用 EtOAc 萃取混合物(2次)。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠 ISCO 管柱(4 g, 230 nm) 純化，用具有 1% NH<sub>4</sub>OH 之 0-10% MeOH/DCM 溶離，得到呈無色油狀之標題化合物(0.069 g, 54.5%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 1.40-1.70 (m, 2H) 1.80 (ddd,  $J=13.44, 9.33, 3.58$  Hz, 1H) 1.88-2.11 (m, 4H) 2.71 (d,  $J=2.74$  Hz, 3H) 2.82 (t,  $J=5.16$  Hz, 1H) 2.93 (d,  $J=12.65$  Hz, 1H) 3.22 (d,  $J=12.86$  Hz, 1H) 3.71-3.93 (m, 2H) 4.39 (d,  $J=2.11$  Hz, 1H) 7.18 (dd,  $J=8.54, 2.21$  Hz, 1H)

7.37-7.46 (m, 2H) 。  $m/z$  (ES<sup>+</sup>)(M+1)<sup>+</sup>=331.09778 ; HPLC  $r_t$ =0.77 min (MS1) 。

實例 3. 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(外消旋)



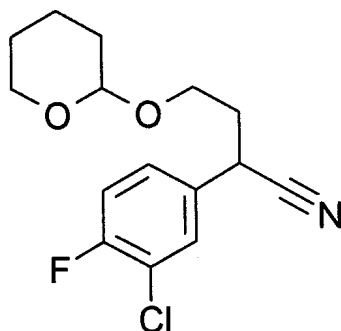
產物 3A : 2-(3-氯-4-氟苯基)乙腈



將水 (75 mL)、氰化鈉 (13.16 g, 268.49 mmol)、氯仿 (100 mL) 及相轉移催化劑氯化 N-苯甲基-N,N-二乙基乙銨 (3.06 g, 13.42 mmol) 依序放入配備有磁性攪拌器、冷凝器及加料漏斗之三頸燒瓶中。在 25°C 下，當逐滴添加 4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯 (30 g, 134.25 mmol) 於氯仿中之溶液時，有力地攪拌混合物，歷經 30 分鐘。在 25°C 下再攪拌混合物 3 小時，且接著將反應物加熱至 45°C，又歷時 2 小時。冷卻反應物，分離為層且依序用 0.5 N NaOH 及鹽水洗滌有機層。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥氯仿層，過濾且濃縮。合併水層且用 1 N NaOH 溶液處理，且在處理含有廢料之氰化物之前漂白 (小心放熱)。獲得呈油狀之純 3A (22.05 g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.39 (dd,  $J$ =6.56, 2.29 Hz, 1H)

7.21 (dd,  $J=4.43, 2.29$  Hz, 1H) 7.17 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 3.71 (s, 2H)。

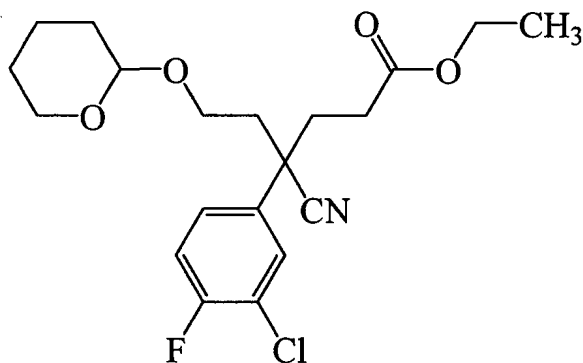
產物 3B：2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丁腈



將氫化鈉於油中之60%分散液(2.476 g, 61.92 mmol)放入配備有冷凝器、滴液漏斗及熱電偶轉接管之1 L三頸燒瓶中。將反應燒瓶放於水浴中以控制溫度。添加冰以維持溫度在25°C下。添加THF(200 mL)至燒瓶中。接著歷時30分鐘逐滴添加3A(10 g, 58.97 mmol)。再攪拌混合物2小時，在類似溫度控制下歷時30分鐘逐滴添加2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(13.56 g, 64.86 mmol)。在室溫下18小時後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液中止反應且添加乙醚。用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌乙醚層2次，接著經K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析，使用1:1 DCM/己烷，純化粗產物，得到呈液體狀之3B(12.88 g, 73.4%)。此產物純度為約85%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.43 (ddd,  $J=13.89, 6.71, 2.29$  Hz, 1H) 7.19-7.31 (m, 1H) 7.16 (t,  $J=8.55$  Hz, 1H) 4.52-4.70 (m, 1H) 3.97-4.10 (m, 1H) 3.73-3.96 (m, 2H) 3.33-3.63 (m, 2H) 2.02-2.28 (m, 2H) 1.84 (td,  $J=7.93, 4.27$  Hz, 1H)

1.68-1.78 (m, 1H) 1.46-1.66 (m, 4H)；非對映異構體混合物。  $m/z$  (ES+)(M+H)<sup>+</sup>=298.10046；HPLC  $r_t$ =1.29 min (MS1)。

**產物 3C：4-(3-氯-4-氟苯基)-4-氰基-6-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)己酸乙酯**

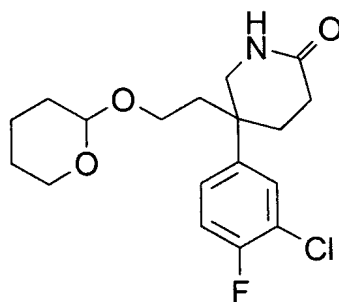


將 **3B** (12.88 g, 43.26 mmol) 放入配備有磁性攪拌器、冷凝器、加料漏斗及熱電偶轉接管之三頸燒瓶中。將物質溶解於 THF (300 mL) 中且將燒瓶放於水浴中。歷時 15 分鐘逐滴添加於 1.5 M LDA 單 THF 之環己烷溶液 (30.3 mL, 45.42 mmol)，同時藉由添加冰至水浴來維持溫度 (觀測到輕微放熱)。在室溫下攪拌 30 分鐘後，逐滴添加 3-溴丙酸乙酯 (8.22 g, 45.42 mmol) 於 THF 中之溶液。再次藉由添加冰至水浴將溫度維持在 23°C 下。添加完成後，用油浴使反應物升溫至 50°C。冷卻反應物，接著用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中止反應。傾入 EtOAc 中且分離各層。用 NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水依序洗滌有機層，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。接著藉由矽膠層析，使用 DCM 中 5% EtOAc 作為溶離劑，來純化粗殘餘物，得到呈液體狀之 **3C** (8.14 g, 47.3%)。<sup>1</sup>H NMR (500



MHz, 氣仿-*d*)  $\delta$  ppm 7.49 (dt,  $J=6.41, 2.44$  Hz, 1H) 7.32 (ddd,  $J=8.55, 4.27, 2.44$  Hz, 1H) 7.17 (td,  $J=8.55, 1.83$  Hz, 1H) 4.46 (ddd,  $J=9.84, 3.81, 3.43$  Hz, 1H) 4.08 (dd,  $J=7.02, 5.19$  Hz, 2H) 3.81 (dt,  $J=10.38, 6.71$  Hz, 1H) 3.66-3.75 (m, 2H) 3.43 (ddd,  $J=10.38, 6.87, 4.12$  Hz, 2H) 2.50 (qd,  $J=7.99, 5.65$  Hz, 0H) 2.35 (dddd,  $J=14.19, 7.02, 6.87, 2.14$  Hz, 2H) 2.17-2.28 (m, 2H) 2.12 (ddd,  $J=15.95, 10.91, 4.88$  Hz, 1H) 1.40-1.79 (m, 6H) 1.22 (t,  $J=7.17$  Hz, 3H); 非對映異構體混合物。  $m/z$  (ES+)(M+H) $^+$ =398.15244; HPLC  $r_t$ =1.39 min (MS1)。

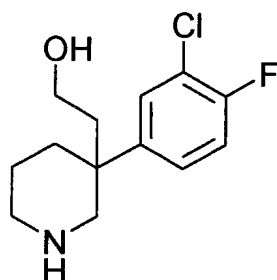
**產物 3D: 5-(3-氯-4-氟苯基)-5-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)六氫吡啶-2-酮**



將 Raney nickel 2800 (7.08 g, 120.64 mmol) 放入 500 mL 帕爾震盪瓶 (Parr shaker bottle) 中。用水洗滌物質 2 次且將水傾析。將瓶放於  $N_2$  下，且接著添加濃氫氧化銨 (30 ml, 770.42 mmol)，接著添加溶解於 EtOH (200 mL) 中之 3C (8 g, 20.11 mmol)。將溶液放於  $H_2$  (50 psi) 下。接著藉助於帕爾震盪瓶上之熱電偶及溫度控制器將反應物加熱至  $40^\circ C$  隔夜。18 小時後，藉由 LCMS 發現反應僅進行至總進度之約

10%。添加新催化劑。在55°C下將反應物再次放入帕爾震盪瓶(50 psi H<sub>2</sub>)中又歷時18小時。經由Celite<sup>®</sup>過濾反應物且用EtOH洗滌濾餅。在旋轉蒸發器上移除EtOH且用EtOAc及NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取殘餘物。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾且濃縮。此時存在5.1 g原料。接著藉由矽膠層析，使用1:1 EtOAc/DCM至1:1 EtOAc/DCM+10% MeOH之梯度溶離劑，純化殘餘物。層析後獲得呈多泡固體狀之純3D(4.00 g, 55.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 7.34-7.42 (m, 1H) 7.30 (t, *J*=8.85 Hz, 1H) 7.06-7.18 (m, 1H) 4.34 (dt, *J*=11.60, 3.66 Hz, 1H) 3.55-3.68 (m, 2H) 3.28-3.44 (m, 3H) 3.10 (dd, *J*=10.38, 6.71 Hz, 1H) 2.11-2.21 (m, 2H) 1.92-2.09 (m, 2H) 1.78-1.92 (m, *J*=14.19, 7.32, 7.32, 7.17 Hz, 2H) 1.63 (dd, *J*=8.55, 4.88 Hz, 1H) 1.28-1.57 (m, 5H)。非對映異構體混合物。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+Na)<sup>+</sup>=378.12515；HPLC *r*<sub>t</sub>=1.13 min (MS1)。

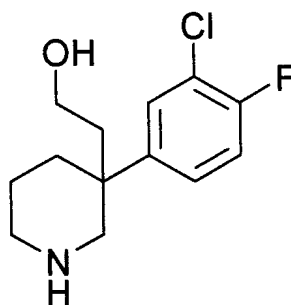
標題化合物：2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇



在配備有冷凝器及磁性攪拌器之500 mL燒瓶中於N<sub>2</sub>下將3D(4.0 g, 11.24 mmol)溶解於THF(100 mL)中。向此攪拌溶液中添加1.0 M BH<sub>3</sub>.THF之THF溶液(28.1 mL, 28.10 mmol)。接著將反應物加熱至70°C，歷時1小時。在冰浴中

將反應物冷卻至0°C，用150 mL MeOH、接著80 mL 6 N HCl小心中止反應。添加完成且反應停止後，在油浴中將反應物加熱至60°C，歷時1小時。冷卻反應物且在旋轉蒸發器上移除MeOH及THF。再共沸蒸發MeOH兩次。在冷卻下，藉由添加飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>小心地使殘餘物之pH值為9。接著用EtOAc萃取水層3次，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾且濃縮，得到2.8 g粗固體，藉由NMR發現其含有約15%脫氫化合物。接著使此物質自熱ACN中再結晶。95%純度之結晶標題化合物(1.540 g, 53.2%)為無色粉狀固體。m/z (ES+)(M+H)<sup>+</sup>=258.10568；HPLC r<sub>t</sub>=0.61 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.46 (d, J=7.32 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=7.93, 3.05 Hz, 1H) 7.24 (t, J=8.85 Hz, 1H) 3.80 (br. s., 1H) 3.13 (t, J=7.32 Hz, 2H) 3.06 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.81 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.59-2.73 (m, 2H) 1.89 (dd, J=7.63, 4.58 Hz, 1H) 1.82 (t, J=7.02 Hz, 1H) 1.69-1.79 (m, 3H) 1.42-1.53 (m, J=13.43, 6.71, 3.36, 3.36 Hz, 1H) 1.30 (dddd, J=12.67, 8.70, 8.55, 4.27 Hz, 1H)。

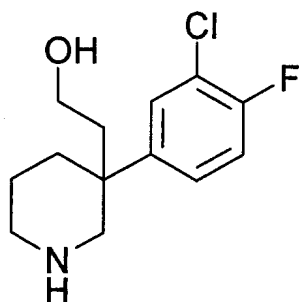
實例4. 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(異構體1)



藉由製備型LC，使用溶離劑pH值為9.0之Gemini NX管

柱(層析法D)來純化實例3化合物(2.5 g, 9.70 mmol)以移除脫氯雜質。使用製備型CSP SFC, 使用IC管柱, 以CO<sub>2</sub>中具有0.5% DMEA之25% MeOH為溶離劑(層析法E)將經純化之外消旋物解析為兩個對映異構體。2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(1.688 g, 67.5%)之峰1( $r_t=6.48$  min)為異構體1。經純化之最終固體之SFC分析表明此物質以大於98% ee獲得。如實例5中所述, 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(1.688 g, 67.5%)之峰2( $r_t=7.58$  min)為異構體2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.46 (d,  $J=6.71$  Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=10.99, 2.44$  Hz, 1H) 7.24 (t,  $J=8.85$  Hz, 1H) 3.81 (br. s., 1H) 3.13 (t,  $J=7.32$  Hz, 2H) 3.06 (d,  $J=12.82$  Hz, 1H) 2.89-2.96 (m, 1H) 2.81 (d,  $J=12.21$  Hz, 1H) 2.59-2.73 (m, 2H) 1.89 (dd,  $J=7.93, 3.66$  Hz, 1H) 1.82 (t,  $J=7.02$  Hz, 1H) 1.74 (ddd,  $J=13.73, 7.32, 7.02$  Hz, 2H) 1.49 (dddd,  $J=13.43, 7.17, 6.87, 3.66$  Hz, 1H) 1.30 (dddd,  $J=12.51, 8.54, 4.58, 4.27$  Hz, 1H)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=258.10587; HPLC  $r_t=0.57$  min (MS1)。

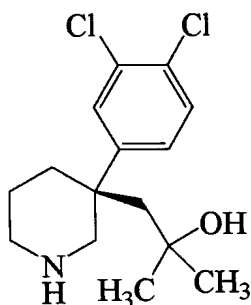
實例5. 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(異構體2)



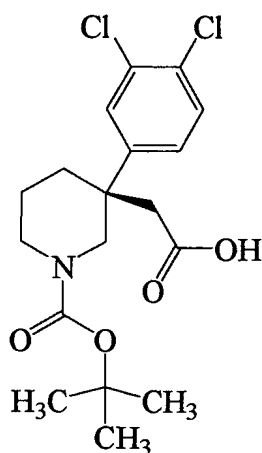
藉由製備型LC, 使用溶離劑pH值為9.0之Gemini NX管

柱(層析法D)來純化實例3化合物(2.5 g, 9.70 mmol)以移除脫氯雜質。使用製備型CSP SFC, 使用IC管柱, 以CO<sub>2</sub>中具有0.5% DMEA之25% MeOH為溶離劑(層析法E), 將經純化之外消旋物解析為兩個對映異構體。如實例4中所述, 2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(1.688 g, 67.5%)之峰1( $r_t=6.48$  min)為異構體1。2-(3-(3-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(1.688 g, 67.5%)之峰2( $r_t=7.58$  min)為異構體2。最終固體之SFC分析表明異構體2以大於98% ee獲得。m/z (ES+)(M+H)<sup>+</sup>=258.10587; HPLC  $r_t=0.57$  min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.46 (d,  $J=6.71$  Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=10.99, 2.44$  Hz, 1H) 7.24 (t,  $J=8.85$  Hz, 1H) 3.81 (br. s., 1H) 3.13 (t,  $J=7.32$  Hz, 2H) 3.06 (d,  $J=12.82$  Hz, 1H) 2.89-2.96 (m, 1H) 2.81 (d,  $J=12.21$  Hz, 1H) 2.59-2.73 (m, 2H) 1.89 (dd,  $J=7.93, 3.66$  Hz, 1H) 1.82 (t,  $J=7.02$  Hz, 1H) 1.74 (ddd,  $J=13.73, 7.32, 7.02$  Hz, 2H) 1.49 (dddd,  $J=13.43, 7.17, 6.87, 3.66$  Hz, 1H) 1.30 (dddd,  $J=12.51, 8.54, 4.58, 4.27$  Hz, 1H)。

實例6. (S)-1-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-醇

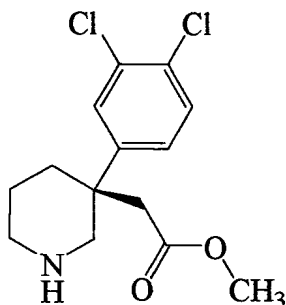


產物 6A：(S)-2-(1-(第三丁氧羰基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酸



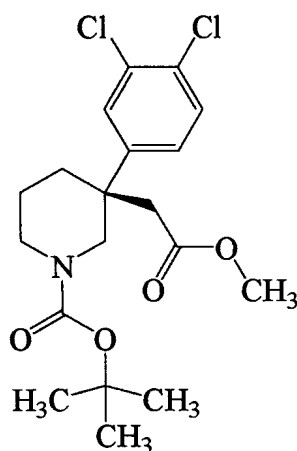
在 5°C 下於氮氣下添加 PDC(6.03 g, 16.03 mmol) 至 1A(1.000 g, 2.67 mmol) 於 DMF(15 mL) 中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物 24 小時。反應混合物冷卻至 0°C，用 1 N HCl 稀釋且用乙醚萃取。合併有機萃取物，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且蒸發，得到呈棕褐色固體狀之 6A(1.000 g, 96%)。此物質在未經額外純化下直接用於下一反應。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.51-1.69 (m, 2H) 1.82-2.23 (m, 2H) 2.61 (s, 2H) 3.17-3.41 (m, 2H) 3.53-4.12 (m, 2H) 7.06-7.24 (m, 1H) 7.34-7.44 (m, 1H) 7.44-7.60 (m, 1H)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=388；HPLC r<sub>t</sub>=0.86 min(MS<sub>2</sub>)。

產物 6B：(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酸甲酯



在25°C下於氮氣下添加氯化三甲基矽烷(0.221 mL, 1.74 mmol)至6A(521 mg, 1.34 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌溶液24小時，接著蒸發，得到呈棕褐色泡沫固體狀之6B(405 mg, 1.34 mmol, 產率100%)，m/z (ES+)(M+1)+=302；HPLC  $r_t$ =0.50 min (MS2)。

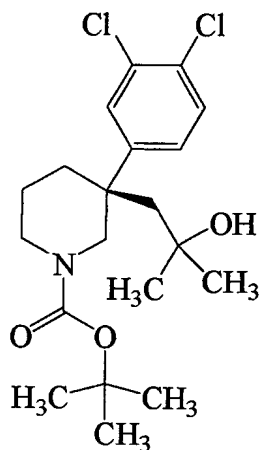
產物6C：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



在25°C下添加二碳酸二第三丁酯(292 mg, 1.34 mmol)及三乙胺(0.186 mL, 1.34 mmol)至6B(405 mg, 1.34 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中。攪拌混合物4小時，用EtOAc稀釋，用檸檬酸水溶液(10%)及飽和NaHCO<sub>3</sub>依序洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相，過濾且蒸發。藉由矽膠(25 g)急驟層析，用極性梯度不斷增加之己烷中EtOAc(10-70%)溶離，來純化殘餘物。彙集含有溶離份之產物且蒸發，得到呈濃稠無色油狀之6C(491 mg, 1.22 mmol, 產率91%)。m/z (ES+)(M-tBu)+=346；HPLC  $r_t$ =0.98 min (MS2)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.45 (br. s., 9H) 1.53-1.67 (m, 2H) 1.73-1.94 (m, 1H) 2.13-2.35 (m, 1H) 2.51-2.76 (m, 2H)

2.99-3.19 (m, 1H) 3.18-3.29 (m, 1H) 3.44 (s, 3H) 3.57-3.73 (m, 1H) 4.27-4.45 (m, 1H) 7.33 (dd, 1H) 7.39-7.52 (m, 1H) 7.59 (d, 1H)。

**產物 6D**：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

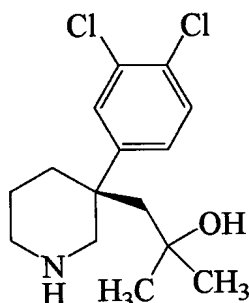


在 0°C 下於氮氣下添加甲基溴化鎂 (3 M 於乙醚中) (0.374 mL, 1.12 mmol) 至 **6C** (215 mg, 0.53 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中且攪拌混合物 3 小時。用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止反應且用乙醚萃取。合併有機萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。藉由鹼性氧化鋁 (24 g) 急驟層析，用 DCM 中 MeOH 之梯度 (1 至 10%) 溶離，來純化殘餘物。彙集含有溶離份之產物且蒸發，得到 **6D** (211 mg, 0.52 mmol, 產率 98%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-OtBu)<sup>+</sup>=332；HPLC  $r_t$ =0.99 min (MS2)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.80 (s, 3H) 0.94 (s, 3H) 1.19-1.38 (m, 1H) 1.47 (br. s., 9H) 1.69-1.88 (m, 2H) 1.89-2.01 (m, 1H) 2.04-2.42 (m, 1H) 2.74-2.98 (m, 1H) 2.97-3.23 (m, 2H) 3.63-3.95 (m, 1H) 7.30-7.39 (m, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.39-



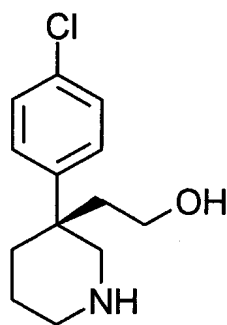
7.48 (m, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.73-7.74 (m, 1H)。

標題化合物：(S)-1-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-醇



在 0°C 下於氮氣下攪拌 6D(200 mg, 0.50 mmol) 於 1:1(v/v)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA(10 mL)中之溶液 10 分鐘。在低於室溫之溫度下於減壓下移除溶劑。將殘餘物懸浮於飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中且用 EtOAc 萃取。合併有機萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。藉由鹼性氧化鋁(24 g)急驟層析，用極性梯度不斷增加之 DCM 中 MeOH(1% 至 10% MeOH)溶離，來純化殘餘物。彙集含有溶離份之產物且蒸發，得到呈灰白色蠟狀固體狀之標題化合物(98 mg, 0.32 mmol, 產率 65.2%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.81 (s, 3H) 0.94 (s, 3H) 1.48 (dddd, 1H) 1.69 (ddd, 1H) 1.85-2.04 (m, 2H) 2.04-2.15 (m, 1H) 2.60-2.89 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 1H) 3.20-3.30 (m, 1H) 3.27 (d, 1H) 7.35 (dd, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.56 (d, 1H)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=302.10693；HPLC *r*<sub>t</sub>=0.88 min (MS1)。

實例 7. (S)-2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇

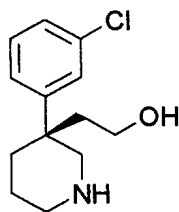


在  $N_2$  下添加 LAH 之乙醚溶液 (10.94 mL, 10.94 mmol) 至具有攪拌棒之乾燥燒瓶中。添加 THF (25 mL) 且接著添加 MeOH (0.443 mL, 10.94 mmol)，且放出氣體。攪拌 10 分鐘後，經由注射器添加實例 31 之化合物 (0.5 g, 1.82 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液，歷時 2 分鐘。放出一些氣體，未放熱。0.5 小時後，添加另外 27 ml 1 M LAH 之乙醚溶液。在室溫下攪拌反應物 2 天，且接著藉由緩慢添加固體  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  中止反應。2 小時後，添加 80 ml 乙醚以形成稀漿料，經由 0.45  $\mu m$  PTFE 過濾器過濾且用乙醚洗滌。蒸發後，殘餘物中存在少量水。將殘餘物再溶解於 DCM 中，用  $MgSO_4$  乾燥且過濾，獲得約 100 mg 產物。用 2:1 之  $CH_2Cl_2$  與 MeOH 萃取鋁鹽且合併所有產物溶離份，經  $MgSO_4$  乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物溶解/懸浮於  $CH_2Cl_2$  中且經 0.45  $\mu m$  PTFE 過濾器過濾。蒸發濾液，產生 200 mg 半固體。使用製備型逆相 HPLC (層析法 D) 純化此物質，產生標題化合物 ( $r_t=9.20$  min, 18 mg, 產率 4%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.35 (4H, d), 4.02-4.29 (1H, m), 2.95-3.12 (3H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.54-2.73 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.41-1.54 (1H, m), 1.27 (1H,

m)。m/z (ES+)(M+H)+=240.1388 ; HPLC  $r_t$ =0.55 min (MS1)。

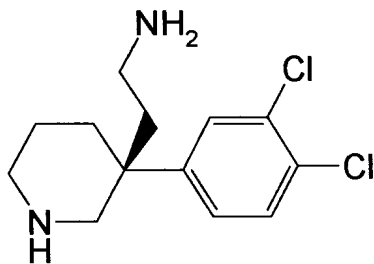
預期亦可使用專利第EP591040B1號中一般描述之方法，以類似於下文實例31中關於二氯衍生物報導之方式製備(S)-2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇。進一步預期可藉由非對映異構體鹽之分步結晶或製備型對掌性固定相超臨界流體層析(CSP SFC)來分離彼方法中之對映異構體。

**實例8. (S)-2-(3-(3-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇**

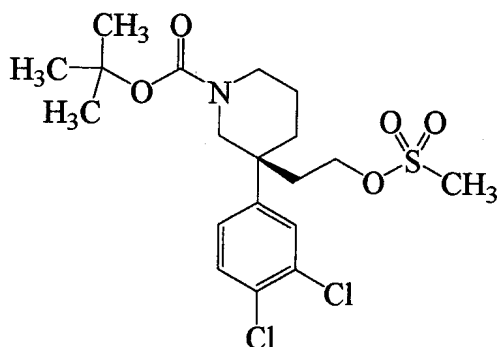


亦自實例7之製備型逆相HPLC(層析法D)管柱純化獲得標題化合物( $r_t$ =8.25 min, 14 mg, 產率3%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.12-7.45 (4H, m), 3.97-4.32 (1H, m), 2.97-3.09 (3H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.55-2.72 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.39-1.53 (1H, m)。m/z (ES+)(M+H)+=240.1387 ; HPLC  $r_t$ =0.47 min (MS1)。

**實例9. (S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙胺**



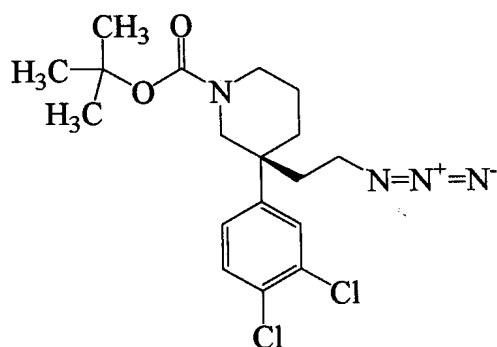
產物 9A：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基磺酰基氧基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將 1A(1.44 g, 3.85 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中。接著添加三乙胺(0.590 mL, 4.23 mmol)。接著逐滴添加  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.328 mL, 4.23 mmol)至攪拌混合物中。添加完成後，在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌反應物 5 小時。接著將反應物傾入另一漏斗中，依次用稀鹽酸溶液、 $\text{NaHCO}_3$  溶液及鹽水萃取。接著經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，過濾，且接著濃縮，獲得呈多泡膠狀之 9A(1.720 g, 99%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.60 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.54 (d,  $J=8.54$  Hz, 1H) 7.37 (dd,  $J=8.54, 2.44$  Hz, 1H) 4.04 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.93 (td,  $J=6.87, 3.97$  Hz, 2H) 3.49 (t,  $J=5.19$  Hz, 1H) 3.25 (d,  $J=14.04$  Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J=13.12, 5.80$  Hz, 1H) 2.98 (s, 3H) 2.13 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 2.00 (td,  $J=6.87, 2.75$  Hz, 2H) 1.77 (ddd,  $J=13.73, 10.07, 3.66$  Hz, 1H) 1.54 (d,  $J=9.77$  Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.30 (dt,  $J=13.43, 3.97$  Hz, 1H)。  $m/z$  (ES+)(M-tBu+H) $^+$ =396.04340；HPLC  $r_t=1.41$  min (MS1)。

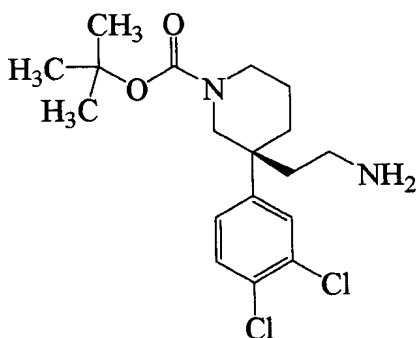
產物 9B：(S)-3-(2-疊氮基乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡

## 吡啶-1-甲酸第三丁酯



將 **9A** (0.711 g, 1.57 mmol) 溶解於無水 DMSO (10 mL) 中。向其中添加疊氮化鈉 (0.307 g, 4.71 mmol)。接著在 45°C 下於惰性氛圍下使用油浴加熱反應物 18 小時。冷卻反應物且用水及乙醚稀釋。用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液萃取乙醚，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮，得到呈膠狀之 **9B** (0.610 g, 97%)。該物質在未經任何進一步純化下用於疊氮化合物還原步驟。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-tBu+H)<sup>+</sup>=343.07129；HPLC  $r_t$ =1.57 min (MS1)。

產物 **9C**：(S)-3-(2-胺基乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



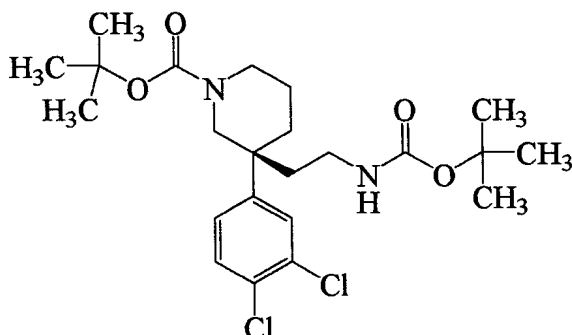
將 **9B** (610 mg, 1.53 mmol) 溶解於 THF (10 mL) 中且添加水 (1.00 mL)。接著向其中添加三苯基膦 (801 mg, 3.06 mmol)。在 25°C 下攪拌反應物 3 小時。蒸發 THF (10 mL) 且

將殘餘物溶解於乙醚中。用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌乙醚層，且藉由用0.05 N鹽酸溶液洗滌乙醚3次，將產物胺萃入水層中。棄去乙醚層且用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液使酸性水性溶離份為鹼性(pH 9)。接著用乙醚萃取此溶離份。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥乙醚，過濾且濃縮，得到407 mg含有少量PH<sub>3</sub>P且Ph<sub>3</sub>PO之粗產物。9C(407 mg, 71.4%)在未經進一步純化下使用。m/z (ES+)(M+H)+=373.14359; HPLC r<sub>t</sub>=1.07 min (MS1)。

或者，將9B(887 mg, 2.22 mmol)溶解於THF(20 mL)中且添加水(2.00 mL)。接著向其中添加三苯基磷(1165 mg, 4.44 mmol)。在25°C下攪拌反應物3小時。此時LCMS表明所有疊氮基化合物均耗盡且出現產物胺基化合物。蒸發THF(20 mL)及水(2.00 mL)且在高真空下乾燥，得到被PH<sub>3</sub>P及Ph<sub>3</sub>PO污染之粗產物。藉由矽膠層析，使用梯度為1:1 EA/DCM至具有含NH<sub>3</sub>之20% MeOH之1:1 EA/DCM的溶離劑，來純化粗產物9C，在濃縮後得到呈泡沫狀之純胺基產物9C(809 mg, 98%)。m/z (ES+)(M+H)+=373.14359; HPLC r<sub>t</sub>=1.07 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.48-7.56 (m, 2H) 7.32 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.99 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.50 (dt, J=12.82, 4.88 Hz, 1H) 3.18(d, J=13.43 Hz, 1H) 3.09 (ddd, J=12.97, 9.61, 3.66 Hz, 1H) 2.92 (br. s., 2H) 2.19-2.34 (m, J=15.72, 15.72, 6.10, 5.80 Hz, 2H) 2.08 (d, J=13.43 Hz, 1H) 1.70 (ddd, J=13.73, 10.38, 3.36 Hz, 1H) 1.62 (ddd, J=12.67, 9.61, 6.41 Hz, 2H) 1.52 (dd, J=10.07, 3.97 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.27 (dd,

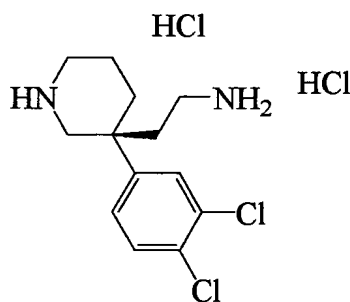
$J=9.46, 3.97$  Hz, 1H)。

產物 9D：(S)-3-(2-(第三丁氧羰基氨基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



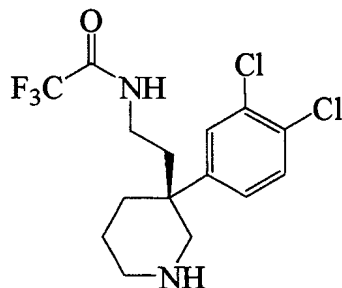
將 9C(150 mg, 0.40 mmol)溶解於 DCM(20 mL)中，接著添加 1.0 M BOC-酐之 THF 溶液(0.402 mL, 0.40 mmol)。攪拌溶液 2 小時。濃縮反應物，接著使用己烷中 30% EtOAc 作為溶離劑，進行矽膠層析。濃縮後，獲得呈泡沫狀之純 9D(185 mg, 97%)。m/z (ES+)(M+Na)+=495.17807；HPLC  $r_t=1.57$  min (MS1)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.54 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.51 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.32 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1H) 6.06 (d,  $J=3.05$  Hz, 1H) 3.90 (d,  $J=14.04$  Hz, 1H) 3.42-3.49 (m, 1H) 3.22 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.14 (ddd,  $J=12.67, 8.70, 3.66$  Hz, 1H) 2.61-2.68 (m, 2H) 2.08 (dd,  $J=5.19, 2.75$  Hz, 1H) 1.61-1.79 (m, 3H) 1.54 (dd,  $J=6.71, 3.66$  Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.32 (s, 9H) 1.28 (ddd,  $J=9.31, 4.88, 4.73$  Hz, 1H)。

標題化合物：(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙胺二鹽酸鹽



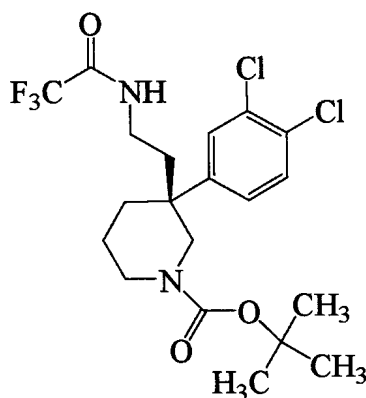
將 **9D** (185 mg, 0.39 mmol) 溶解於 DCM (25.00 mL) 中。添加 1.0 M HCl 之乙醚溶液 (4.75 mL, 156.31 mmol) 且使混合物靜置隔夜。接著將反應物濃縮為粗固體且用乙醚濕磨，得到呈純固體二鹽酸鹽形式之標題化合物 (132 mg, 98%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=273.09241；HPLC  $r_t$ =0.14 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.66-8.02 (m, 2H) 7.64 (d,  $J$ =2.44 Hz, 1H) 7.61 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1H) 7.40 (dd,  $J$ =8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.52 (d,  $J$ =13.43 Hz, 1H) 3.35 (d,  $J$ =13.43 Hz, 1H) 2.41-2.53 (m, 2H) 2.14 (dd,  $J$ =13.43, 4.27 Hz, 2H) 1.99 (dd,  $J$ =11.29, 5.80 Hz, 1H) 1.78-1.93 (m, 2H) 1.66 (dq,  $J$ =18.54, 3.99 Hz, 1H)。

**實例 10. (S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺**



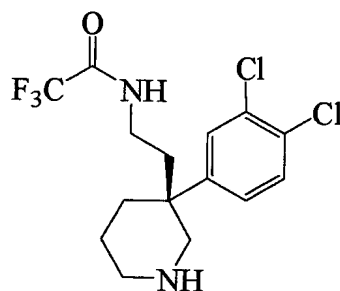
**產物 10A：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯**





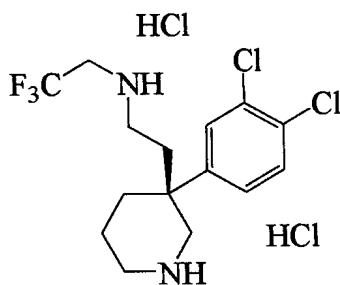
將 **9C** (777 mg, 2.08 mmol) 溶解於 DCM (25 mL) 中，接著添加三乙胺 (0.725 mL, 5.20 mmol)。接著經 10 分鐘逐滴添加 TFA 酐 (0.353 mL, 2.50 mmol) 至攪拌混合物中。攪拌反應物 2 小時。在此段時間結束時用  $\text{NaHCO}_3$  溶液萃取反應物，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，過濾且濃縮。使用矽膠層析，以 DCM 中 10% 乙醚為溶離劑來純化粗產物 (用 UV (弱) 及碘染料顯影)。在濃縮及乾燥產物後，獲得呈多泡固體狀之 **10A** (807 mg, 83%)。  $m/z$  (ES+) (M-tbu)+ = 413.06461；HPLC  $r_t$  = 1.47 min (MS1)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.82 (br. s., 1H) 7.53 (d,  $J$  = 8.55 Hz, 2H) 7.34 (dd,  $J$  = 8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.90 (d,  $J$  = 13.43 Hz, 1H) 3.43 (t,  $J$  = 4.88 Hz, 1H) 3.27 (d,  $J$  = 13.43 Hz, 1H) 3.18 (td,  $J$  = 8.55, 4.27 Hz, 1H) 2.88-2.97 (m, 2H) 2.08 (dd,  $J$  = 6.10, 3.66 Hz, 1H) 1.71-1.89 (m, 3H) 1.54 (td,  $J$  = 7.02, 3.66 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.32 (dd,  $J$  = 9.16, 4.27 Hz, 1H)。

標題化合物：(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺



將 10A(805 mg, 1.72 mmol)溶解於 DCM(5 mL)中，接著添加 TFA(5.00 mL)。在 25°C 下靜置反應物 3 小時。藉由 LCMS 分析發現此段時間結束時反應完成。濃縮混合物，接著再溶解於 DCM 中，且用 0.5 N NaOH 洗滌。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且濃縮，在高真空下乾燥後得到呈無色固體狀之標題化合物 (616 mg, 97%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=369.07462；HPLC r<sub>t</sub>=0.86 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.81 (br. s., 1H) 7.50 (d, J=8.55 Hz, 2H) 7.35 (d, J=8.55 Hz, 1H) 3.04 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.86-2.90 (m, 2H) 2.83 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.71 (dt, J=7.94, 3.97 Hz, 1H) 2.64 (ddd, J=11.44, 7.17, 3.97 Hz, 1H) 2.06-2.23 (br. s., 1H) 1.94 (ddd, J=19.99, 13.89, 8.85 Hz, 2H) 1.83 (dd, J=9.16, 6.10 Hz, 1H) 1.76 (ddd, J=13.43, 8.85, 4.58 Hz, 1H) 1.45-1.56 (m, 1H) 1.33 (ddd, J=12.97, 8.70, 3.97 Hz, 1H)。

實例 11. (S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙胺二鹽酸鹽



將10A(615 mg, 1.67 mmol)溶解於THF(40 mL)中，接著添加1.0 M 硼烷 THF 錯合物之 THF 溶液(33.3 mL, 33.31 mmol)。在80°C下於油浴中將反應物加熱至回流，歷時3天。在此段時間結束時用MeOH、接著1 N HCl之乙醚溶液小心中止反應。將殘餘物濃縮為粗鹽酸鹽。將殘餘物溶解於DCM中，用1 N NaOH洗滌，過濾且濃縮。藉由層析，使用DCM中含NH<sub>3</sub>之5% MeOH，來純化殘餘物，在濃縮後得到呈透明油狀之標題化合物(518 mg, 88%)。藉由再溶解於乙醚中，添加1 N HCl之乙醚溶液，接著收集且乾燥所得固體，使產物轉化為固體二鹽酸鹽。m/z (ES+)(M+H)<sup>+</sup>=355.09494；HPLC  $r_t$ =0.73 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.60-7.70 (m, 2H) 7.42 (dd,  $J$ =8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.87 (q,  $J$ =8.95 Hz, 2H) 3.74 (d,  $J$ =13.43 Hz, 1H) 3.45 (d,  $J$ =13.43 Hz, 1H) 3.12-3.26 (m, 2H) 2.96 (td,  $J$ =12.06, 5.19 Hz, 1H) 2.73 (td,  $J$ =11.90, 5.49 Hz, 1H) 2.40 (dd,  $J$ =12.21, 4.88 Hz, 1H) 2.18 (td,  $J$ =10.99, 4.88 Hz, 2H) 2.00 (dd,  $J$ =12.82, 7.32 Hz, 2H) 1.83 (dd,  $J$ =9.16, 4.88 Hz, 1H)。

### 中間物 12A-30B

以下實例說明用於以下實例12-30之各種中間物的製

備。根據以下一般方法製備此等中間物：

#### 方法 A(一般程序)

用適當胺、磺醯氯、硫醇鹽或氰化物(胺-對於商用胺，至多20當量；硫醇鹽-至多10當量；磺醯氯-至多1.5當量；氰化物-至多5當量)處理9A(1當量)於溶劑( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、THF、DMSO)中之溶液且在密封裝置(針對揮發性胺)中加熱(室溫至回流)5-96小時。通常處理由以下組成：反應物冷卻至室溫；在真空下移除溶劑；將殘餘物溶解於乙醚或EtOAc及 $\text{NaHCO}_3$ 溶液中；及分離各層。亦用漂白物洗滌氰化物反應物。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗產物，使用急驟矽膠層析純化。

#### 方法 B(一般程序)

添加適當醯化劑(乙酸酐等)(5-10當量)至9C(1當量)於吡啶(10-20當量)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2-24小時。用水中止反應，濃縮，接著用EtOAc萃取，用0.5 N HCl、 $\text{NaHCO}_3$ 及鹽水洗滌2次。濃縮有機殘餘物且接著藉由矽膠層析純化。

#### 方法 C(一般程序)

添加適當醯化劑(t-Boc酐、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 等)(1-1.5當量)至13A(1當量)於含鹼(諸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 、DIPEA，0-2當量)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。在室溫下攪拌反應物2-24小時。濃縮反應物，接著用EtOAc萃取，用0.5 N HCl、 $\text{NaHCO}_3$ 及鹽水洗滌2次。濃縮有機殘餘物且接著藉由矽膠層析純化。

#### 方法 D(一般程序)

將 6A(1當量)溶解於溶劑( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、THF或DMF)中。添加適當胺(1-6當量)(甲胺、氮雜環丁烷等)，接著添加醯胺偶合試劑(EDC或TBTU，1.5當量)及亨尼格鹼(Hunig's Base)(2.0當量)。在 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物3-18小時。此段時間結束時，將反應物溶解於EtOAc中且依次用0.05 N HCl溶液、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、鹽水洗滌2次。接著經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機萃取物，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物。

#### 方法E(一般程序)

將 9A(2.26 g, 5.00 mmol)溶解於DMSO(5 mL)中且添加第三丁醇鈉(1.440 g, 14.99 mmol)至該溶液中。在 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物3小時。用水稀釋反應物，用EtOAc萃取，且接著用水洗滌。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到呈透明油狀之17A(1.780 g, 100%)。

#### 方法F(一般程序)

將 18A(1當量)溶解於DCM中且冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。向其中添加固體 $\text{NaHCO}_3$ (95 mg, 1.13 mmol)且接著有力攪拌混合物。經5分鐘將m-CPBA(對於亞砷，1.05當量；對於砷，至多6當量)以於DCM中之懸浮液形式添加至攪拌混合物中。攪拌混合物1小時後，分析顯示形成主要為亞砷及砷之混合物。將反應物傾入水中且用 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗滌有機層2次。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機層，過濾且濃縮。急驟矽膠層析得到三種呈多泡固體狀之純產物。急驟矽膠層析後亞砷形成之典型產物分布為亞砷(主要組份50-75%)、砷(副產物15-30%)及少量硫醚(5-10%)。砷形成之典型產物分布大於90%。

**方法 G(一般程序)**

將 1A(1 當量)溶解於 THF 中。在 0°C 下添加 NaH(於油中之 60% 分散液, 1.2 當量)至溶液中。10 分鐘後, 添加碘代甲烷(1.2-5 當量)至反應物中且將混合物加熱至 35-55°C, 歷時 4-18 小時。在冰浴中冷卻反應物, 用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中止反應且蒸發 THF。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且分離各層。依次用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、鹽水洗滌有機層, 接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物。

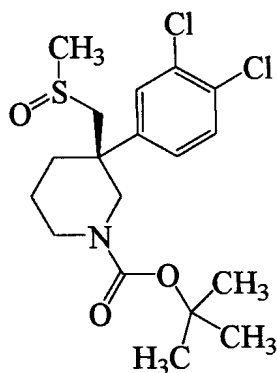
**方法 H(一般程序)**

在 0°C 下添加 Et<sub>3</sub>N(0.4 當量)至 24C(1 當量)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之溶液中。在 0°C 下攪拌溶液 5 分鐘, 且接著添加異氰酸甲酯(1.7 當量)。在室溫下攪拌溶液隔夜。添加水且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取混合物(2 次)。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥經合併之有機層, 過濾且濃縮。藉由急驟矽膠層析純化殘餘物。

**方法 I(一般程序)**

添加 Raney®-鎳(50 重量%)至 30A(1 當量)於 MeOH 及於 MeOH 中之氫(50 當量)中的溶液中且在 50 psig 下氫化 5 小時。濾出催化劑且蒸發。使用急驟矽膠層析純化。

中間物 26C. (3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



在 25°C 下將 **26B**(158 mg, 0.39 mmol) 溶解於 DCM(50 mL) 中。向其中添加 3-(4-硝苯基)-2-(苯磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(根據 J. Org. Chem., 1982, 47 (9) 1774-1775 製備)(120 mg, 0.39 mmol) 於 DCM 中之溶液。接著有力攪拌混合物。1 小時後，用一滴二甲基硫醚中止反應，接著傾入水中且用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液及硫代硫酸鈉溶液洗滌有機層。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且濃縮。使用 1:1 EA/DCM 至 10% MeOH 1:1 EA/DCM 之梯度，進行急驟矽膠層析，得到呈多泡固體狀之 **26C**(154 mg, 94%)，為亞砷對掌性中心處立體異構體之可能未知混合物。物理資料闡述於表 1 中。

表 1

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS; r <sub>f</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
12A	(S)-3-(2-乙醯氨基 乙基)-3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-1- 甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.55 (s, 1H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.20 (br. s., 1H) 3.93 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.46 (t, J=4.88 Hz, 1H) 3.21 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.13 (ddd, J=12.82, 9.16, 3.66 Hz, 1H) 2.71-2.79 (m, 2H) 2.08 (d, J=13.43 Hz, 1H) 1.68-1.77 (m, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.53 (td, J=9.92, 6.41 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.29 (dd, J=9.77, 4.27 Hz, 1H)	r <sub>f</sub> =1.31 min; (ES)(M-tBu)+ 359.09143 (MS1)	9C ; 方法B
13A	(S)-3-(3,4-二氯苯 基)-3-(2-(甲基胺 基)乙基)六氫吡啶- 1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.54 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 1H) 7.32 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H) 4.00 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.49 (dd, J=12.21, 9.77 Hz, 1H) 3.19 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.10 (ddd, J=12.97, 9.61, 3.66 Hz, 0H) 2.04- 2.21 (m, 6H) 1.59-1.75 (m, 3H) 1.48-1.57 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.28 (dd, J=8.24, 4.58 Hz, 2H)	r <sub>f</sub> =1.09 min; (ES)(M+1)+ 387.16006; (MS1)	9A ; 方法A



中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
13B	(S)-3-(2-(第三丁氧羰基(甲基)胺基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.34 (d, J=8.55 Hz, 1H) 3.90 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.46 (ddd, J=13.28, 5.04, 4.88 Hz, 1H) 3.27 (d, J=14.04 Hz, 1H) 3.16 (dd, J=17.70, 4.27 Hz, 1H) 2.76-2.90 (m, 2H) 2.61 (s, 3H) 2.03-2.12 (m, 1H) 1.67-1.80 (m, 3H) 1.54 (ddd, J=7.17, 3.51, 3.36 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.32 (s, 9H) 1.26-1.30 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =1.64 min; (ES) (M+Na) <sup>+</sup> 509.19333 (MS1)	13A ; 方法C
14A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(N-甲基甲磺醯胺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.58 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.54 Hz, 1H) 7.36 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H) 3.98 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.49 (t, 1H) 3.25 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.13 (ddd, J=12.82, 9.16, 3.66 Hz, 1H) 2.77 (d, J=7.93 Hz, 2H) 2.72 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 2.09 (d, J=14.04 Hz, 1H) 1.85 (d, J=7.93 Hz, 2H) 1.75 (ddd, J=13.58, 9.92, 3.97 Hz, 1H) 1.49-1.59 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.29 (td, J=9.46, 4.27 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.43 min; (ES) (M-tBu) <sup>+</sup> 409.07608 (MS1)	13A ; 方法C

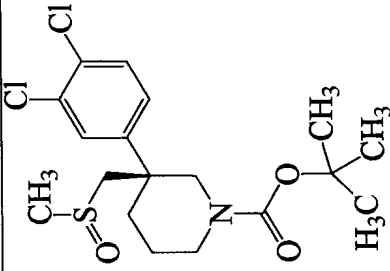
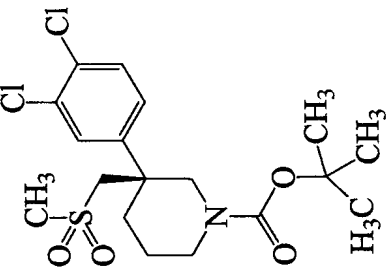
中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
15A	(S)-3-(2-(氮雜環 丁烷-1-基)-2-側氧 基乙基)-3-(3,4-二 氯苯基)-六氫吡啶- 1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.60 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.49 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.36 (d, <i>J</i> =244 Hz, 1H) 4.34 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.63-3.80 (m, 4H) 3.58 (td, <i>J</i> =8.54, 3.66 Hz, 1H) 3.22 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.99 (d, <i>J</i> =3.05 Hz, 1H) 2.17-2.32 (m, 3H) 1.98 (五重峰, <i>J</i> =7.63 Hz, 2H) 1.83 (ddd, <i>J</i> =14.19, 10.83, 3.66 Hz, 1H) 1.49 (dd, <i>J</i> =9.16, 4.27 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.21-1.31 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =1.36 min; (ES) (M- <i>t</i> Bu) <sup>+</sup> 71.09372 (MSI)	6A ; 方法D
16A	(S)-3-(3,4-二氯苯 基)-3-(2-( <i>N</i> -甲基 乙醯胺基)乙基)六 氫吡啶-1-甲酸第 三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.58 (br.s., 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.36 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1H) 3.94 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.47 (t, <i>J</i> =5.49 Hz, 1H) 3.27 (td, <i>J</i> =7.02, 3.05 Hz, 1H) 3.14 (t, <i>J</i> =10.07 Hz, 1H) 2.94-2.99 (m, 1H) 2.63 (br.s., 3H) 2.07 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1H) 1.67-1.86 (m, 6H) 1.54 (dd, <i>J</i> =6.41, 3.97 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.28-1.35 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =1.40 min; (ES) (M- <i>t</i> Bu) <sup>+</sup> 373.10709 (MSI)	13A ; 方法B

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
17A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-乙炔基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.60 (m, 2H) 7.32 (d, J=8.55 Hz, 1H) 5.84 (dd, J=17.09, 10.99 Hz, 1H) 5.12 (d, J=10.99 Hz, 1H) 4.97 (d, J=17.70 Hz, 1H) 3.81 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.47 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.26 (dd, J=12.51, 4.58 Hz, 1H) 2.13 (dd, J=6.71, 3.66 Hz, 1H) 1.87 (dd, J=9.16, 3.66 Hz, 1H) 1.56 (dt, J=10.38, 3.05 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.26 (br. s., 1H)	r <sub>t</sub> =1.56 min; (ES) (M-tBu)+ 300.05569 (MS1)	9A; 方法 E
18A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲磺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.55 (s, 1H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.93 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.40-3.49 (m, 1H) 3.28 (d, J=14.04 Hz, 1H) 3.16 (ddd, J=12.97, 8.70, 3.97 Hz, 1H) 2.13 (t, J=8.55 Hz, 1H) 2.07 (t, J=8.24 Hz, 2H) 1.93 (s, 3H) 1.81 (d, J=8.55 Hz, 2H) 1.70-1.78 (m, 1H) 1.54 (td, J=6.87, 3.36 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.30 (td, J=9.46, 5.49 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.58 min; (ES) (M-tBu)+ 348.05832 (MS1)	9A; 方法 A
18B	(3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基亞磺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.58 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.35 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.95 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.46 (dd, J=7.94, 4.27 Hz, 1H) 3.29 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.11-3.23 (m, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.19-2.36 (m, 2H) 2.11 (dd, J=7.63, 4.58 Hz, 1H) 1.83-1.96 (m, 2H) 1.72-1.81 (m, 1H) 1.55 (ddd, J=9.77, 6.41, 3.36 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.31 (ddd, J=8.39, 4.12, 3.97 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.29 min; (ES) (M-tBu)+ 364.05359 (MS1)	18A; 方法 F

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
19A	(S)-3-(3,4-二氯 苯基)-3-(2-(甲基 磺醯基)乙基)六 氫吡啶-1-甲酸第 三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.58 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.54 (d, <i>J</i> =7.94 Hz, 1H) 7.35 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.92 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.44 (t, <i>J</i> =4.88 Hz, 1H) 3.30 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.83 (s, 3H) 2.72-2.81 (m, 1H) 2.69 (dd, <i>J</i> =9.46, 7.02 Hz, 1H) 2.10 (dd, <i>J</i> =12.82, 6.10 Hz, 1H) 1.98 (dd, <i>J</i> =10.99, 3.05 Hz, 2H) 1.72-1.83 (m, 1H) 1.56 (ddd, <i>J</i> =13.28, 10.53, 6.71 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.32 (dddd, <i>J</i> =13.66, 9.08, 4.88, 4.73 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.34 min; (ES) (M- <i>t</i> Bu)+ 380.04837 (MS1)	18A; 方法 F
21A	(S)-3-(3,4-二氯苯 基)-3-(2-(甲基胺 基)-2-側氧基乙 基)六氫吡啶-1-甲 酸第三丁酯		(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.48 (br. s., 9H) 1.54-1.64 (m, 2H) 1.69-1.97 (m, 1H) 2.22-2.43 (m, 3H) 2.48 (s, 3H) 2.81 (s, 2H) 2.90-3.02 (m, 1H) 3.62-3.87 (m, 1H) 7.25-7.35 (m, 1H) 7.40-7.49 (m, 1H) 7.59 (d, 1H)	r <sub>t</sub> =1.23 min; (ES) m/z 401 (MS2)	6A; 方法D

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
22A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 (s, 1H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 7.33 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 4.09 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.53 (dt, <i>J</i> =12.82, 4.88 Hz, 1H) 3.15 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.00-3.07 (m, 3H) 2.11 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 1.76 (t, <i>J</i> =6.71 Hz, 2H) 1.72 (dd, <i>J</i> =14.04, 3.66 Hz, 1H) 1.51 (dd, <i>J</i> =9.16, 4.27 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.21-1.32 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =1.50 min; (ES) (M-tBu)+ 332 (MS2)	1A; 方法G
23A	3-(2-氯苯基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.50-7.77 (2H, m), 7.37 (1H, d), 4.06 (1H, d), 3.50 (1H, br. s.), 3.14-3.23 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 2.11 (3H, br. s.), 1.87 (2H, br. s.), 1.63-1.79 (1H, ri), 1.46-1.60 (1H, m), 1.40 (9H, br. s.) 1.11-1.32 (1H, m)	r <sub>t</sub> =1.44 min; (ES) (M-tBu)+ 327.07803 (MS1)	9A; 方法A
25A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-((甲基胺)甲基)醯基側氧基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(300 MHz, 氬仿- <i>d</i> ) δ ppm 1.48 (br. s., 9H) 1.70-1.83 (m, 1H) 1.97-2.12 (m, 1H) 2.72 (d, <i>J</i> =4.00 Hz, 3H) 3.09 (ddd, <i>J</i> =12.96, 9.69, 3.69 Hz, 1H) 3.25 (d, <i>J</i> =13.49 Hz, 1H) 3.59-3.75 (m, 1H) 4.07 (s, 2H) 4.42-4.55 (m, 0H) 7.22 (br. s., 1H) 7.38 (d, <i>J</i> =8.64 Hz, 1H) 7.52 (br. s., 1H)	r <sub>t</sub> =1.34 min; (ES) (M+1)+ 417 (MS2)	24C; 方法H

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
26A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-((甲基磺酰基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.66 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 4.22 (s, 2H) 4.11 (d, J=14.65 Hz, 1H) 3.55 (dd, J=9.46, 3.36 Hz, 1H) 3.32 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.04-3.18 (m, 0H) 2.97 (s, 3H) 2.04-2.19 (m, 1H) 1.83 (d, J=3.66 Hz, 1H) 1.56 (dd, J=10.38, 2.44 Hz, 1H) 1.41 (s, 9H) 1.22-1.36 (m, 2H)	r <sub>t</sub> =1.39 min; (ES) (M-tBu) <sup>+</sup> 382.02811 (MSI)	24C ; 方法A
26B	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲硫基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.61 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.51 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.38 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 4.15 (d, J=14.65 Hz, 1H) 3.55 (dd, J=11.90, 9.46 Hz, 1H) 3.21 (d, J=14.04 Hz, 1H) 3.03 (ddd, J=12.97, 9.61, 3.66 Hz, 1H) 2.69-2.81 (m, 2H) 2.16 (d, J=14.65 Hz, 1H) 1.75-1.83 (m, 4H) 1.52 (td, J=9.46, 5.49 Hz, 1H) 1.41 (s, 9H) 1.26 (dd, J=10.38, 3.66 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.53 min; (ES) (M-tBu) <sup>+</sup> 334.04315 (MSI)	26A ; 方法A

中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
26C	(3S)-3-(3,4-二氯 苯基)-3-(甲基亞 磺酰基甲基)六氫 吡啶-1-甲酸第三 丁酯		基於甲烷磺酰基部分之兩個非對映異構 體甲基或BOC基團之兩個第三丁基的整 合，亞磺對掌性中心之非對映異構體的 1.2:1(6:5)混合物	r <sub>t</sub> =1.25 min; (ES) (M-tBu) <sup>+</sup> 350.03802 (MSI)	26B
27A	(S)-3-(3,4-二氯苯 基)-3-(甲基磺酰 基甲基)六氫吡啶- 1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.73 (d, J=244 Hz, 1H) 7.52-7.56 (m, 1H) 7.45- 7.49 (m, 1H) 4.46 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.61 (ddd, J=12.97, 4.58, 4.43 Hz, 1H) 3.52 (dd, 2H) 3.32 (d, J=14.04 Hz, 1H) 2.95-3.02 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 2.29 (d, J=14.04 Hz, 1H) 1.94-2.01 (m, 1H) 1.54 (td, J=9.46, 4.27 Hz, 1H) 1.41 (s, 9H) 1.23-1.32 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =1.31 min; (ES) (M-tBu) <sup>+</sup> 366.03351 (MSI)	26A ; 方法F

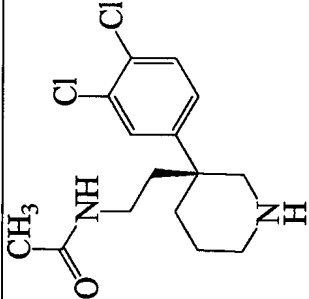
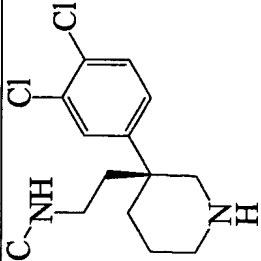
中間物	名稱	結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> 、m/z (MS編號) <sup>a</sup>	合成方法
28A	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.59 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.50 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 7.37 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 4.04 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.54 (dt, <i>J</i> =12.82, 4.88 Hz, 1H) 3.34 (s, 2H) 3.25 (d, <i>J</i> =14.04 Hz, 1H) 3.15 (s, 3H) 3.07 (ddd, <i>J</i> =12.97, 9.61, 3.66 Hz, 1H) 1.97-2.05 (m, 1H) 1.77 (ddd, <i>J</i> =13.58, 10.22, 3.66 Hz, 1H) 1.51 (ddd, <i>J</i> =13.89, 4.12, 3.97 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.27 (dd, <i>J</i> =9.46, 3.97 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.50 min; (ES) (M- <i>t</i> Bu) <sup>+</sup> 318.06604 (MS1)	24C ; 方法G
30A	3-(2-氧基乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.50-7.77 (2H, m), 7.37 (1H, d), 4.06 (1H, d), 3.50 (1H, br. s.), 3.14-3.23 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 2.11 (3H, br. s.), 1.87 (2H, br. s.), 1.63-1.79 (1H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 1.40 (9H, br. s.), 1.11-1.32 (1H, m)	r <sub>t</sub> =1.41 min; (ES) (M- <i>t</i> Bu) <sup>+</sup> 327.07803 (MS1)	19A ; 方法A
30B	3-(3-胺基丙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.51 (1H, d), 7.27-7.35 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.05-3.25 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.07 (2H, s), 1.66 (3H, s) 1.47 1.64 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.00-1.33 (2H, m)	r <sub>t</sub> =1.08 min; (ES) 353.21378 (MS1)	30A ; 方法I

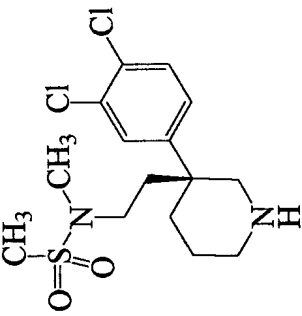
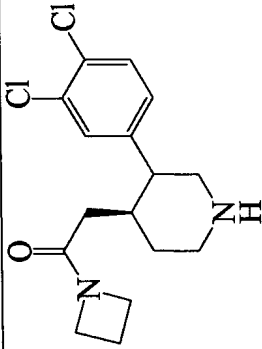


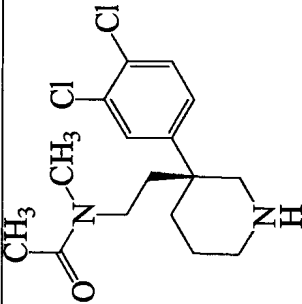
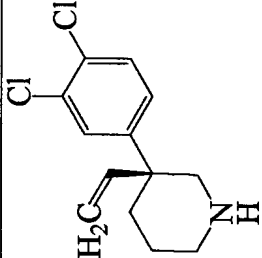
**實例 12-23**

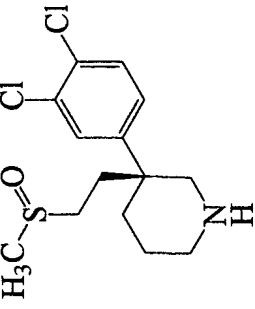
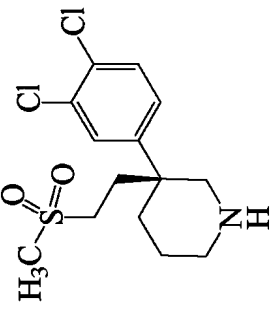
下表 2 展示藉由實例 1-9 中說明之一般途徑製備之各種化合物。表 2 亦提供用以製備各化合物之來自表 1 之中間物。反應產率在約 20%-80% 之間變化。

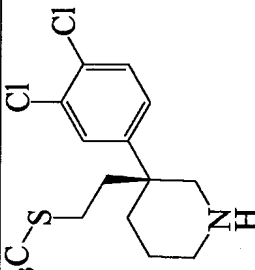
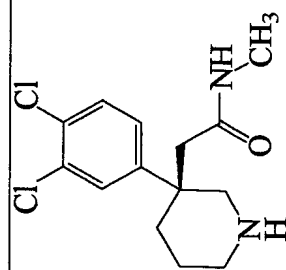
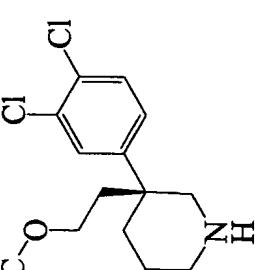
表 2

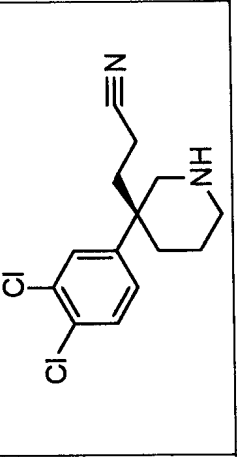
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MS1)	中間物
12	(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)乙醯胺		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.54 (s, 1H) 7.49 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.33 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.18 (br. s., 1H) 3.05 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.79 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.60-2.75 (m, 4H) 1.90 (td, J=8.70, 3.97 Hz, 2H) 1.82 (dd, J=15.26, 6.10 Hz, 1H) 1.68-1.76 (m, 2H) 1.67 (s, 3H) 1.49 (ddd, J=13.58, 6.56, 3.66 Hz, 1H) 1.27-1.36 (m, J=12.82, 8.55, 4.27, 4.27 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.67 min; (M+1) <sup>+</sup> 315.10275	12A, 表1
13	(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基乙胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.47-9.11 (m, 3H) 7.57-7.65 (m, 2H) 7.39 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.33-3.50 (m, 2H) 3.09 (ddd, J=12.36, 7.78, 4.27 Hz, 1H) 2.94 (td, J=8.09, 3.97 Hz, 1H) 2.55 (td, J=12.67, 5.19 Hz, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.04-2.22 (m, 3H) 1.81-1.96 (m, 2H) 1.67 (dddd, J=14.88, 7.55, 3.81, 3.66 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.18 min; (M+1) <sup>+</sup> 287.10791	13A, 表1

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MS1)	中間物
14	(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-N-甲基甲烷磺醯胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.83-9.28 (m, 1H) 8.24-8.71 (m, 1H) 7.64 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.59 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.45 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.29 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.03 (ddd, <i>J</i> =8.09, 4.27, 4.12 Hz, 1H) 2.92-2.99 (m, 1H) 2.88 (ddd, <i>J</i> =13.58, 5.19, 5.04 Hz, 1H) 2.74 (s, 3H) 2.68 (dd, <i>J</i> =9.77, 4.27 Hz, 1H) 2.63 (s, 3H) 2.17 (dt, <i>J</i> =8.54, 4.27 Hz, 1H) 2.04 (dt, <i>J</i> =9.77, 4.88 Hz, 1H) 1.93 (ddd, <i>J</i> =14.34, 10.07, 4.27 Hz, 2H) 1.81 (dddd, <i>J</i> =14.80, 7.63, 7.48, 4.27 Hz, 1H) 1.61-1.72 (m, <i>J</i> =18.92, 4.12, 4.12, 3.97 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.80 min; (M+1) <sup>+</sup> 365.08438	14A, 表1
15	(S)-1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酮二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.69 (br. s., 2H) 7.60 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.58 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.38 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.44 Hz, 1H) 3.65-3.73 (m, 2H) 3.58 (q, <i>J</i> =13.43 Hz, 2H) 3.01 (dd, <i>J</i> =7.63, 3.97 Hz, 2H) 2.89-2.98 (m, 4H) 2.04-2.20 (m, 2H) 2.00 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2H) 1.75-1.87 (m, <i>J</i> =14.95, 7.63, 3.97, 3.97 Hz, 1H) 1.58-1.71 (m, 1H)	r <sub>t</sub> =0.76 min; (M+1) <sup>+</sup> 327.10138	15A, 表1

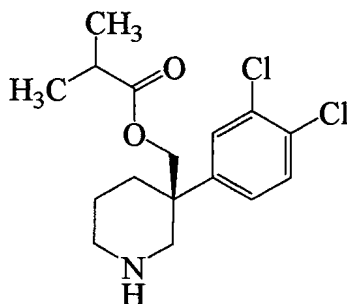
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> m/z(MS1)	中間物
16	(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-N-甲基乙醯胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.73-9.08 (m, 1H) 8.20-8.57 (m, 1H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.59 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.41 (d, J=7.93 Hz, 1H) 3.46 (d, J=12.21 Hz, 1H) 3.29 (d, J=12.82 Hz, 1H) 3.00-3.11 (m, 2H) 2.91-2.99 (m, 0H) 2.86 (dd, J=6.10, 2.44 Hz, 1H) 2.65-2.79 (m, 3H) 2.13-2.23 (m, 1H) 1.72-2.01 (m, 8H) 1.68 (dd, J=9.77, 3.66 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.76 min; (M+1) <sup>+</sup> 329.11838	16A, 表1
17	(S)-3-(3-(3,4-二氯苯基)-3-乙烯基六氫吡啶鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.65-9.43 (m, 2H) 7.55-7.65 (m, 2H) 7.38 (d, J=8.55 Hz, 1H) 5.98 (dd, J=17.70, 10.99 Hz, 1H) 5.29 (d, J=10.99 Hz, 1H) 5.08 (d, J=17.70 Hz, 1H) 3.44 (d, J=2.44 Hz, 2H) 3.04-3.13 (m, 1H) 2.89-3.00 (m, 1H) 2.16 (dd, J=9.16, 3.66 Hz, 1H) 2.00-2.10 (m, 1H) 1.82 (dt, J=14.04, 9.46 Hz, 1H) 1.72 (dd, J=7.02, 3.97 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.91 min; (M+1) <sup>+</sup> 256.06936	17A, 表1

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MS1)	中間物
18	(3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基亞磺酰基)乙基)六氫吡啶檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.56 (s, 1H) 7.51 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.55 Hz, 1H) 3.07 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.84 (dd, J=12.51, 3.36 Hz, 1H) 2.71 (dd J=7.63, 3.97 Hz, 1H) 2.65 (t, J=4.58 Hz, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.35 (dd, J=5.19, 2.75 Hz, 1H) 2.22 (td, J=12.21, 4.88 Hz, 2H) 1.98-2.10 (m, 1H) 1.94 (dt, J=14.04, 5.80 Hz, 2H) 1.76 (dd, J=17.40, 4.58 Hz, 1H) 1.51 (td, J=7.02, 3.66 Hz, 1H) 1.32 (td, J=8.39, 4.58 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.66 min; (M+1)+ 320.06354	18B, 表1
19	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)六氫吡啶鹽檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.60 (d, J=8.55 Hz, 2H) 7.26-7.48 (m, 1H) 3.68 (dd, J=10.68, 3.97 Hz, 2H) 3.30-3.48 (m, 2H) 3.10 (br. s., 3H) 3.05 (td, J=7.94, 3.66 Hz, 1H) 2.92 (td, J=7.94, 3.66 Hz, 1H) 2.72-2.82 (m, 1H) 2.68 (td, J=12.82, 4.88 Hz, 1H) 2.21 (dd, J=11.60, 4.27 Hz, 1H) 2.14 (t, J=12.82 Hz, 2H) 1.89-1.99 (m, 1H) 1.79-1.89 (m, 1H) 1.68 (dd, J=7.02, 3.36 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.71 min; (M+1)+ 336.05826	19A, 表1

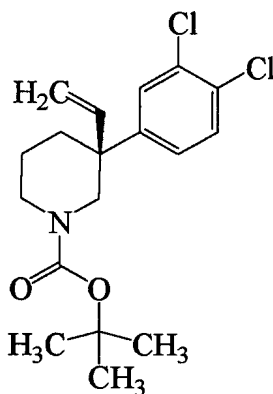
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MSI)	中間物
20	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-(甲硫基)乙基)六氫吡啶鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (ddd, J=12.36, 6.87, 3.36 Hz, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.38 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.67 (dd, J=10.68, 4.58 Hz, 1H) 3.47 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.27 (d, J=13.43 Hz, 1H) 2.85-3.09 (m, 2H) 2.15 (dd, J=11.29, 7.02 Hz, 2H) 1.96-2.08 (m, 2H) 1.95 (s, 3H) 1.90-1.91 (m, 1H) 1.85-1.94 (m, 1H) 1.75-1.85 (m, J=14.69, 7.38, 7.38, 3.97, 3.81 Hz, 1H) 1.65 (dq, J=18.69, 4.35 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.00 min; (M+1) <sup>+</sup> 304.06952	18A, 表1
21	(S)-2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) 1.68-1.83 (m, 1H) 1.86-1.96 (m, 1H) 1.98-2.10 (m, 1H) 2.32-2.39 (m, 1H) 2.39-2.46 (m, 1H) 2.51 (s, 3H) 2.52-2.59 (m, 1H) 3.07-3.20 (m, 2H) 3.61-3.71 (m, 1H) 3.86-3.97 (m, 1H) 7.28-7.38 (m, 1H) 7.53-7.64 (m, 2H)	r <sub>t</sub> =0.63 min; (M+1) <sup>+</sup> 301.08691	21A, 表1
22	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7.54 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.34 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.11 (d, J=12.21 Hz, 1H) 3.06 (s, 3H) 3.03 (t, J=7.02 Hz, 2H) 2.83 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.62-2.74 (m, 3H) 1.93 (dd, J=14.65, 6.71 Hz, 1H) 1.85-1.90 (m, 1H) 1.77-1.84 (m, 1H) 1.73 (ddd, J=13.12, 9.46, 3.66 Hz, 1H) 1.50 (ddd, J=13.43, 6.71, 3.05 Hz, 1H) 1.32 (td, J=8.55, 3.66 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.87 min; (M+1) <sup>+</sup> 288.09183	22A, 表1

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MSI)	中間物
23	(S)-3-(3,4-二氯苯基) 六氫吡啶-3-基)丙腈		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.60 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 3.04 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.64-2.73 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 1.85-2.13 (6H, m), 1.73 (1H, br. s.), 1.41-1.54 (1H, m), 1.28 (1H, m)	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z(MSI) r <sub>t</sub> =0.69 min; (M+1) <sup>+</sup> 283.0883	中間物 23A, 表1

實例 24. 二甲基胺基甲酸 (S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲酯



產物 24A：3-(3,4-二氯苯基)-3-乙炔基六氫吡啶-1-甲酸 (S)-第三丁酯

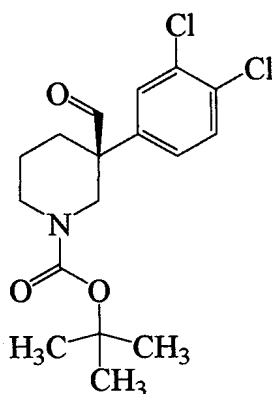


將 9A (2.26 g, 5.00 mmol) 溶解於 DMSO (5 mL) 中，接著添加第三丁醇鈉 (1.440 g, 14.99 mmol) 至該溶液中。接著在 25°C 下攪拌反應物 3 小時。用水中止反應，用 EtOAc 洗滌，接著用水萃取 (由於乳液形成，所以緩慢操作)。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到呈透明油狀之 24A (1.780 g, 100%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-tBu)<sup>+</sup>=300.05569；HPLC r<sub>t</sub>=1.56 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.45-7.60 (m, 2H) 7.32 (d, J=8.55 Hz, 1H) 5.84 (dd, J=17.09, 10.99 Hz, 1H) 5.12 (d, J=10.99 Hz, 1H) 4.97 (d, J=17.70 Hz, 1H) 3.81 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.47 (d, J=13.43



Hz, 1H) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.26 (dd,  $J=12.51, 4.58$  Hz, 1H) 2.13 (dd,  $J=6.71, 3.66$  Hz, 1H) 1.87 (dd,  $J=9.16, 3.66$  Hz, 1H) 1.56 (dt,  $J=10.38, 3.05$  Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.26 (br. s., 1H)。

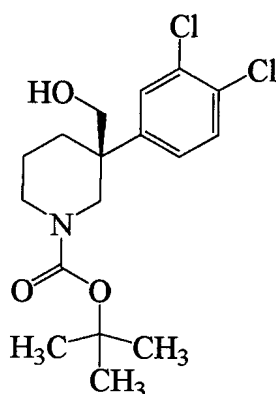
產物 24B：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將 24A(1.69 g, 4.74 mmol)放入 250 mL 燒瓶中且溶解於 DCM(75 mL)中。在攪拌下將反應物放於氮氣下，且接著使用乾冰丙酮浴冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。將臭氧(0.250 g, 5.22 mmol)鼓泡穿過溶液，直至藍色持續。用氮氣吹洗反應物且用二甲基硫醚(3.51 mL, 47.43 mmol)中止由添加至烯所形成之臭氧化物的反應。反應物升溫至室溫且接著濃縮，得到粗產物 24B(1.710 g, 101%)。粗產物在未經進一步純化下用於醛還原。m/z (ES+)(M-tBu)+=302.03348；HPLC  $r_t=1.44$  min (MS1)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.51 (s, 1H) 7.61 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.56 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1H) 4.01 (d,  $J=14.04$  Hz, 1H) 3.79 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.39 (dd,  $J=6.71, 4.27$  Hz,

1H) 3.26 (td,  $J=8.55$ , 3.66 Hz, 1H) 2.22 (td,  $J=8.70$ , 3.97 Hz, 1H) 2.06 (ddd,  $J=13.28$ , 8.70, 4.27 Hz, 1H) 1.55 (ddd,  $J=12.97$ , 8.70, 4.58 Hz, 1H) 1.46-1.51 (m, 1H) 1.40 (s, 9H)。

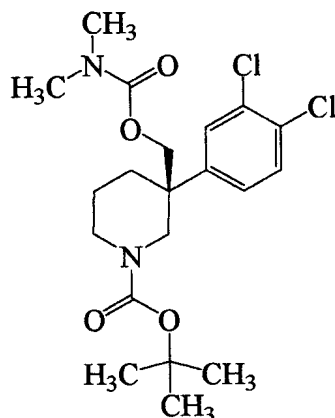
產物 24C：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(羥甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將粗產物 24B(1.71 g, 4.77 mmol)溶解於 EtOH(75 mL)中且接著在冰浴上冷卻至 0°C。當溶液達到溫度時，添加固體 NaBH<sub>4</sub> (0.181 g, 4.77 mmol)且攪拌溶液 30 分鐘。用 0.5 mL 丙酮中止反應且升溫至室溫。用旋轉蒸發器移除大部分 EtOH。將產物再溶解於 EtOAc 中且分配於 EtOAc 與 NaHCO<sub>3</sub> 溶液之間。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且濃縮，產生白色固體。用 DCM/己烷濕磨，接著藉由過濾收集固體，且用己烷洗滌，得到呈白色粉末固體狀之純 24C (1.260 g, 73.3%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-tBu)<sup>+</sup>=304.04987；HPLC  $r_t=1.33$  min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.59 (s, 1H) 7.49 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.35 (dd,  $J=8.55$ , 2.44 Hz, 1H) 4.33 (br. s., 1H) 4.13 (d,  $J=12.82$  Hz, 1H) 3.61

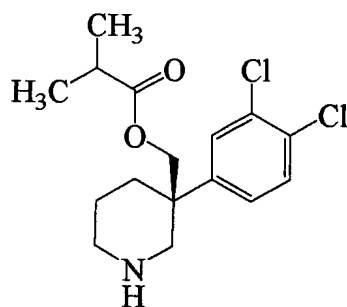
(ddd,  $J=12.97, 4.88, 4.73$  Hz, 1H) 3.40 (t,  $J=6.10$  Hz, 2H) 3.13 (d,  $J=14.04$  Hz, 1H) 2.95-3.02 (m, 1H) 2.01 (dd,  $J=5.80, 2.75$  Hz, 1H) 1.74 (d,  $J=3.66$  Hz, 1H) 1.51 (td,  $J=9.46, 4.27$  Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.22-1.30 (m, 1H)。

產物 24D：(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-((二甲基胺甲醯氧基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



添加二甲基胺甲醯氧基 (0.220 mL, 2.39 mmol) 至 24C (0.086 g, 0.24 mmol) 於吡啶 (1 mL) 中之溶液中。在 92°C 下加熱溶液隔夜。蒸發溶劑且添加飽和  $\text{NaHCO}_3$ 。用 EtOAc 萃取混合物 (3 次)。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之 24D (0.089 g, 86%)，其在未經純化下用於下一步驟。m/z (ES+)(M+Na)+=453；HPLC  $r_t=1.00$  min (MS2)。

產物 24E：二甲基胺基甲酸(S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲酯

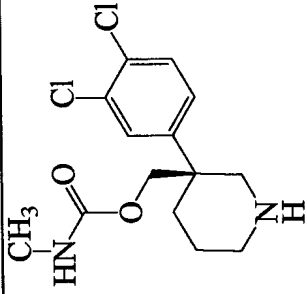
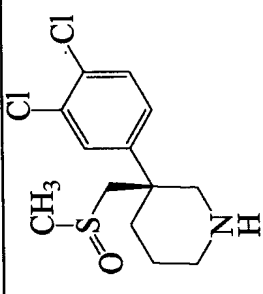
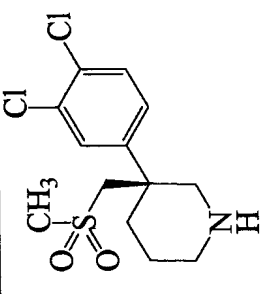


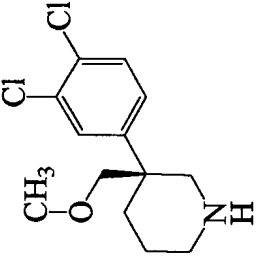
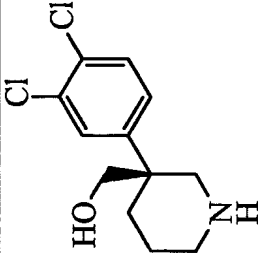
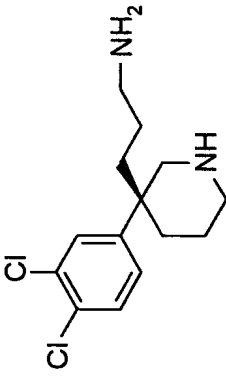
添加 HCl(0.516 ml, 2.06 mmol) 至 **24D**(0.089 g, 0.21 mmol) 於 EtOAc(1.547 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌溶液隔夜。添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 且用 EtOAc 萃取混合物(2次)。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮且藉由 ISCO 矽膠管柱(4 g, 230 nm)，以 0-10% MeOH/DCM 溶離來純化，得到呈淡黃色油狀之 **24E**(0.036 g, 52.7%)。m/z (ES+) (M+1)<sup>+</sup>=331.09790；HPLC *r*<sub>t</sub>=0.85 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.43-1.72 (m, 2H) 1.80-1.92 (m, 1H) 1.97-2.09 (m, 1H) 2.23 (br. s., 2H) 2.71-2.91 (m, 7H) 3.05 (d, *J*=12.86 Hz, 1H) 3.30 (d, *J*=12.86 Hz, 1H) 4.04-4.11 (m, 1H) 4.17-4.24 (m, 1H) 7.23 (dd, *J*=8.54, 2.21 Hz, 1H) 7.41 (d, *J*=8.43 Hz, 1H) 7.49 (d, *J*=2.32 Hz, 1H)。

### 實例 25-30

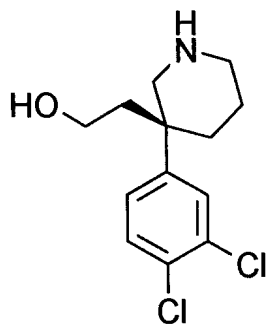
下表 3 展示藉由實例 1-9 及 24 中說明之一般途徑製備之各種化合物。表 3 亦提供用以製備各化合物之來自表 1 之中間物。

表 3

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> <sup>-</sup> m/z (MS1)	中間物
25	甲基胺甲酸(S)-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲酯		(500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.50 (td, J=8.54, 4.27 Hz, 1H) 1.65 (d, J=2.44 Hz, 1H) 1.82-1.93 (m, 2H) 2.74 (d, J=4.27 Hz, 3H) 2.79-2.95 (m, 2H) 3.06 (d, J=12.82 Hz, 1H) 3.24 (d, J=12.82 Hz, 1H) 4.10 (d, J=10.99 Hz, 1H) 4.24 (d, J=10.99 Hz, 1H) 4.70 (br. s, 1H) 7.21 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.54 Hz, 1H) 7.45 (br. s., 1H)	r <sub>t</sub> =0.75 min; (M+1) <sup>+</sup> 317.08252	25A, 表1
26	(3S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲基亞磺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯檸檬酸鹽		起始物質中非對映異構體(6:5)之混合物。雖然亞磺之甲基未解析，但芳香區域顯示相同6:5比例	r <sub>t</sub> =0.62 min; (M+1) <sup>+</sup> 306.04797	26C, 表1
27	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲基磺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯鹽		(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.74 (s, 1H) 7.62 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.49 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.76 (s, 2H) 3.66 (dd, 2H) 3.01 (ddd, J=12.06, 7.48, 4.27 Hz, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.26 (ddd, J=19.68, 8.09, 3.97 Hz, 2H) 1.85 (td, J=7.48, 3.36 Hz, 1H) 1.65 (ddd, J=14.80, 4.27, 4.12 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.65 min; (M+1) <sup>+</sup> 322.04269	27A, 表1

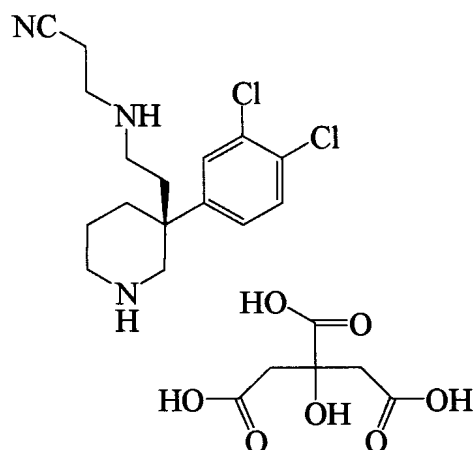
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; r <sub>t</sub> , m/z (MS1)	中間物
28	(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲氧基甲基)六氫吡啶鹽酸鹽		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.00 (br. s., 2H) 7.62 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.56 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 7.40 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.51 (dd, 2H) 3.38 (dd, 1H) 3.21 (s, 3H) 2.91-3.06 (m, 2H) 2.03 (dd, <i>J</i> =8.55, 4.27 Hz, 1H) 1.98 (dd, <i>J</i> =8.24, 3.97 Hz, 1H) 1.82 (td, <i>J</i> =7.17, 3.97 Hz, 1H) 1.66 (ddd, <i>J</i> =10.83, 7.17, 3.97 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.87 min; (M+1) <sup>+</sup> 274.07587	28A, 表1
29	(S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22-9.32 (m, 2H) 7.48-7.68 (m, 2H) 7.39 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1H) 3.57-3.62 (m, 1H) 3.47-3.53 (m, 1H) 3.37-3.45 (m, 1H) 3.32 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1H) 2.98 (ddd, <i>J</i> =17.85, 3.66, 3.51 Hz, 2H) 2.02 (d, <i>J</i> =7.94 Hz, 1H) 1.91-1.99 (m, 1H) 1.83 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 1H) 1.65 (d, <i>J</i> =4.27 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =0.65 min; (M+1) <sup>+</sup> 260.05969	24C
30	(R)-3-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙-1-胺		(500 MHz, 氣仿- <i>d</i> ) δ ppm 7.35-7.44 (2H, m), 7.15 (1H, dd), 3.21 (1H, d), 2.89 (1H, d), 2.81 (2H, t), 2.55-2.61 (2H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 1.74 (1H, ddd), 1.54-1.67 (3H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 0.98-1.18 (2H, m)	r <sub>t</sub> =0.18 min; (M+1) <sup>+</sup> 287.1205	30B, 表1

## 實例 31. (S)-(-)-2-(3-(3,4-二氯-苯基)-六氫吡啶-3-基)乙醇

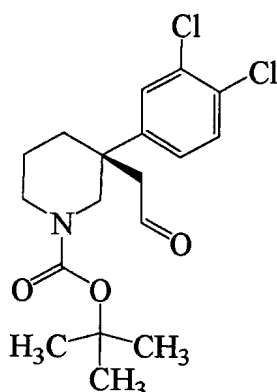


根據專利第 EP591040B1 號中描述之方法製備此化合物。  $m/z$  (ES<sup>+</sup>)(M+1)<sup>+</sup>=274.07529 ; HPLC  $r_t$ =0.69 min (MS1) 。  $[\alpha]_D = -8.7^\circ$  (C=1, MeOH) 。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.53 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.48 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.33 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 3.14 (t,  $J=7.32$  Hz, 2H) 3.08 (d,  $J=12.82$  Hz, 1H) 2.92 (s, 2H) 2.80 (d,  $J=12.21$  Hz, 1H) 2.66 (dq,  $J=11.60, 11.39$  Hz, 2H) 1.91 (dd,  $J=11.90, 3.97$  Hz, 1H) 1.81 (t,  $J=7.02$  Hz, 1H) 1.68-1.77 (m, 2H) 1.43-1.54 (m,  $J=13.43, 9.77, 3.66, 3.66$  Hz, 1H) 1.29 (dddd,  $J=12.82, 8.85, 4.58, 4.27$  Hz, 1H) 。

## 實例 32. (S)-3-(2-(3-(3,4-二氯-苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基)丙腈檸檬酸鹽



產物 32A : (S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

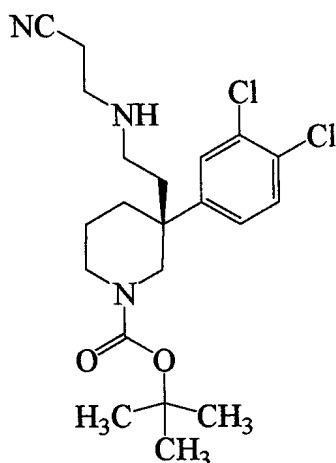


將 1A(3.35 g, 8.95 mmol) 溶解於少量 DCM 中。接著經 10 分鐘將此溶液添加至 32 g 矽膠及 PCC(5.79 g, 26.85 mmol) 懸浮於 DCM(400 mL) 中之攪拌混合物中。接著攪拌反應物 18 小時。此段時間結束時藉由 LCMS 發現反應完成。用 Et<sub>2</sub>O 稀釋反應物，接著經由矽藻土墊過濾。用 Et<sub>2</sub>O 洗滌濾餅。濃縮濾液，且使用 DCM 中 5% EtOAc 作為溶離劑，對殘餘物進行矽膠層析。在高真空下乾燥所要溶離份，得到呈透明油狀之 56A(3.03 g, 91%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-tbu)<sup>+</sup>=316.05002；HPLC r<sub>t</sub>=0.73 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.45 (t, J=2.29 Hz, 1H) 7.49-7.66 (m, 2H) 7.39 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 4.00 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.44 (d, J=13.43 Hz, 2H) 3.23 (td, J=8.62, 4.12 Hz, 1H) 2.70 (dd, J=17.40, 2.44 Hz, 2H) 2.09-2.18 (m, 1H) 1.87 (ddd, J=13.58, 9.46, 3.81 Hz, 1H) 1.56 (dd, J=7.02, 3.36 Hz, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.36 (td, J=9.00, 4.58 Hz, 1H)。

產物 32B : (S)-3-(2-(2-氟基乙基胺基)乙基)-3-(3,4-二氯



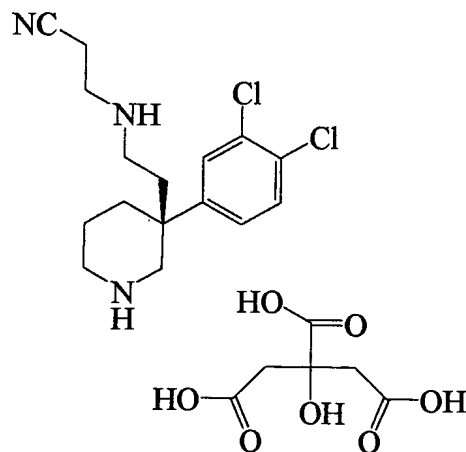
苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將3-氨基丙腈反丁烯二酸酯(150 mg, 0.81 mmol)懸浮於ACN(4.00 mL)中，接著添加乙酸钠(187 mg, 2.28 mmol)且攪拌混合物30分鐘。接著添加**32A**(250 mg, 0.67 mmol)於ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl(20 mL)中之溶液且再攪拌此混合物30分鐘。接著添加固體狀三乙醯氧基硼氫化鈉(427 mg, 2.01 mmol)且在25°C下攪拌反應物18小時。用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液中止反應，接著溶解於DCM中且用1 N NaOH洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析，使用DCM中含NH<sub>3</sub>之3% MeOH作為溶離劑，來純化此物質，得到呈透明油狀之**32B**(108 mg, 37.7%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=426.17068；HPLC r<sub>t</sub>=1.10 min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50 (d, J=8.55 Hz, 2H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.99 (d, J=14.04 Hz, 1H) 3.50 (dt, J=12.82, 4.88 Hz, 1H) 3.20 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.10 (ddd, J=13.12, 9.77, 3.36 Hz, 1H) 2.62 (t, J=6.71 Hz, 2H) 2.40 (t, J=6.71 Hz, 2H) 2.18-2.31 (m, 2H) 2.09 (d,

$J=13.43$  Hz, 1H) 1.59-1.77 (m, 3H) 1.50 (dd,  $J=14.65$ , 6.71 Hz, 2H) 1.40 (s, 9H) 1.28 (td,  $J=13.89$ , 5.19 Hz, 1H)。

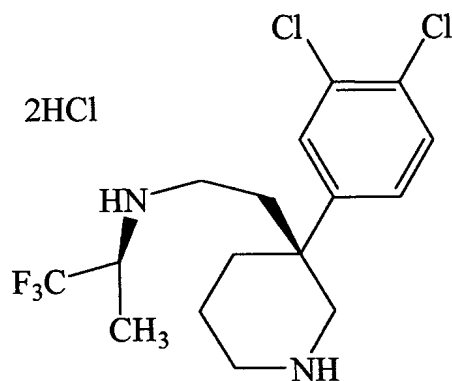
標題化合物：(S)-3-(2-(3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基胺基)丙腈檸檬酸鹽



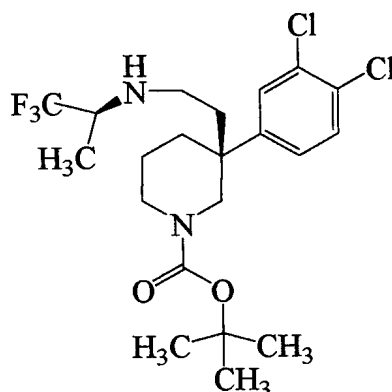
將 **32B** (105 mg, 0.25 mmol) 溶解於 DCM (4 mL) 中，接著添加 TFA (4.00 mL)。在 25°C 下攪拌反應物 2 小時。此段時間結束時藉由 LCMS 發現反應完成。接著濃縮反應物以移除過量 TFA。將殘餘物再溶解於 DCM 中，接著用 1 N NaOH 溶液洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，過濾，接著使用 DCM 中含  $\text{NH}_3$  之 5% MeOH 作為溶離劑，進行矽膠層析。濃縮含有產物之溶離份，得到呈透明油狀之標題化合物 (64.0 mg, 80%)。為獲得固體，將產物再溶解於 MeOH 中，接著添加檸檬酸。移除 MeOH 且用乙醚濕磨殘餘物。收集所得固體，接著在高真空下乾燥。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=326.11819；HPLC  $t_r=0.19$  min (MS1)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.58 (d,  $J=8.55$  Hz, 2H) 7.35 (dd,  $J=8.55$ , 2.44 Hz, 1H) 3.60 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.43 (d,  $J=12.82$  Hz, 1H) 3.09 (t,  $J=6.71$  Hz, 2H) 3.00 (t,  $J=8.24$  Hz, 1H) 2.80 (t,  $J=6.71$  Hz, 2H)

2.62 (d,  $J=8.55$  Hz, 2H) 2.14-2.25 (m, 2H) 2.01-2.13 (m, 3H) 1.83 (dd,  $J=9.77, 3.66$  Hz, 1H) 1.74 (m, 1H)。

實例 33. (S)-N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟丙-2-胺二鹽酸鹽



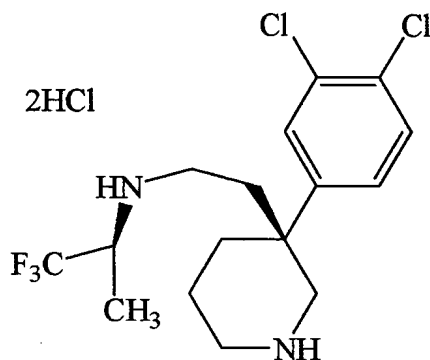
產物 33A : (S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基胺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將 (S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 32A (3.00 g, 8.06 mmol) 溶解於  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (100 mL) 中。添加 (S)-1,1,1-三氟丙-2-胺 (1.185 g, 10.48 mmol) 且接著攪拌混合物 30 分鐘。接著添加固體狀三乙醯氧基硼氫化鈉 (4.27 g, 20.15 mmol) 且在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌所得混合物 18 小時。此時反應完成 (藉由 LCMS 監測)。接著用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中止反應，且將產物溶解於 DCM 中且用 1 N

NaOH溶液洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析，使用DCM中15% EtOAc作為溶離劑，來純化粗產物，得到呈透明油狀之(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基胺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯33A(3.40 g, 90%)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=469.1625；HPLC r<sub>t</sub>=1.66 min(MS1A)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 (s, 1H) 7.51 (d, *J*=8.54 Hz, 1H) 7.33 (dd, *J*=8.54, 2.44 Hz, 1H) 4.02 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.46-3.54 (m, 1H) 3.19 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.00-3.13 (m, 2H) 2.33 (t, *J*=6.71 Hz, 2H) 2.03-2.12 (m, 1H) 1.61-1.74 (m, 3H) 1.47-1.57 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.27 (ddd, *J*=9.00, 4.43, 4.27 Hz, 1H) 1.05 (d, *J*=6.71 Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm -75.43 (s, 3 F)

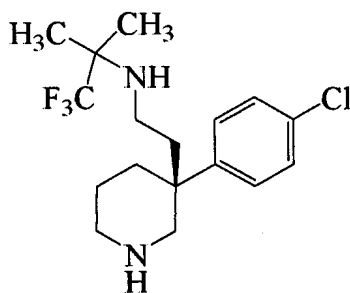
標題化合物.(S)-N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟丙-2-胺二鹽酸鹽



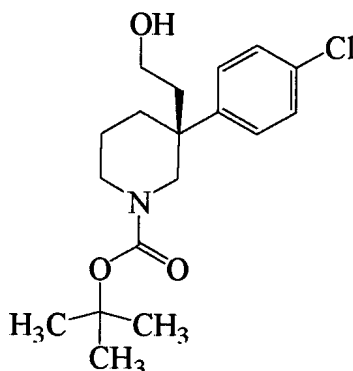
將(S)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基胺基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯33A(3.4 g, 7.24 mmol)溶解於DCM(8 mL)中。接著添加TFA(8 mL)。在25°C下攪拌混合物2小時。此時反應完成(藉由LCMS監測)。濃縮混

合物以移除過量 TFA。將殘餘物再溶解於 DCM 中且用 1 N NaOH 溶液洗滌。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾，濃縮且乾燥，得到粗產物。藉由矽膠層析，使用 DCM 中 2% 7 N 氨之甲醇溶液作為溶離劑，進一步純化粗產物。濃縮溶離份，得到呈透明油狀之游離胺形式之標題化合物 (2.60 g, 97%)。為獲得固體，將油性產物再溶解於 25 mL 乙醚中且用 25 mL 1 N HCl 之乙醚溶液處理，獲得固體二鹽酸鹽 (輕微放熱)。收集固體且在高真空下乾燥 18 小時，得到無水二鹽酸鹽。m/z (ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>=369.1109；HPLC *r*<sub>t</sub>=1.09 min (MS1A)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.67 (d, *J*=2.44 Hz, 1H) 7.64 (d, *J*=8.54 Hz, 1H) 7.42 (dd, *J*=8.54, 2.44 Hz, 1H) 4.03 (d, *J*=6.71 Hz, 1H) 3.77 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.46 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.11-3.26 (m, 2H) 2.89 (dt, *J*=11.60, 5.80 Hz, 1H) 2.77 (td, *J*=11.75, 5.19 Hz, 1H) 2.35-2.45 (m, 1H) 2.10-2.23 (m, 2H) 1.94-2.06 (m, 2H) 1.76-1.89 (m, 1H) 1.45 (d, *J*=6.71 Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, MeOD) δ ppm -75.24 (s, 3 F)。

實例 34：(S)-N-(2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺



產物 34A：(S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

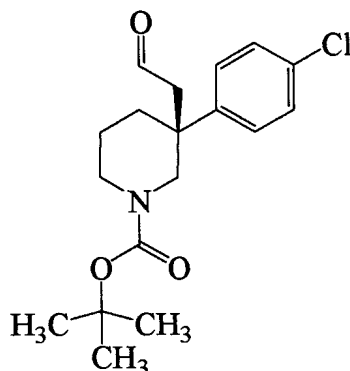


將(S)-2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙醇(330 mg, 1.38 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)中。在25°C下向其中添加二碳酸二第三丁酯(1.45 mL, 1.45 mmol)。在N<sub>2</sub>下攪拌所得混合物18小時。接著濃縮混合物，用DCM及NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，濃縮，且使用急驟矽膠層析，以25% EtOAc/DCM為溶離劑來純化(用UV(弱)及碘染料進行TLC顯影)。此產生呈透明膠狀之(S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(465 mg, 105%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.28-7.40 (m, 4H) 4.64 (br. s., 1H) 3.90 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.36-3.45 (m, 1H) 3.29 (d, *J*=14.04 Hz, 1H) 3.18 (ddd, *J*=12.82, 8.85, 3.97 Hz, 1H) 3.13 (t, *J*=7.32 Hz, 2H) 1.99-2.09 (m, 1H) 1.69-1.80 (m, 3H) 1.53 (dd, *J*=7.32, 3.66 Hz, 1H) 1.39 (s, 9H) 1.32 (ddd, *J*=13.58, 9.31, 4.58 Hz, 1H)。m/z (ES<sup>+</sup>)(M-tBu)<sup>+</sup>=284.10391；HPLC *r*<sub>t</sub>=1.57 min(MS1A)。

產物 34B：(S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-

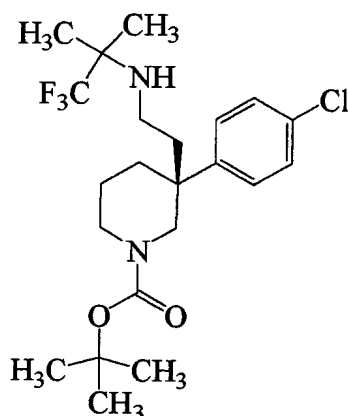
## 1-甲酸第三丁酯



將 34A (465 mg, 1.38 mmol) 溶解於 DMSO (5 mL) 中。將反應燒瓶放入冷卻浴中以維持溫度於 25°C 下。接著添加三乙胺 (1.20 mL, 8.65 mmol)，同時攪拌混合物。接著將吡啶三氧化硫錯合物 (688 mg, 4.33 mmol) 溶解於 DMSO (5 mL) 中 (吸熱) 且接著經 10 分鐘逐滴添加。接著再攪拌所得混合物 10 分鐘，同時位於冷卻浴中。此段時間結束時，藉由 LCMS 確認反應完成。接著將混合物傾入 0.5 N HCl 溶液中且用 EtOAc 萃取 (小心：輕微放熱)。依次用 0.5 N HCl 及 1% NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗滌有機層。接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠層析，使用梯度為己烷中 20-35% EtOAc 作為溶離劑，來純化粗產物 (用 UV (弱) 及碘染料進行 TLC 顯影)。在高真空下乾燥所要溶離份，形成呈透明油狀之 (S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-側氧基乙基) 吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (398 mg, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.42 (s, 1H) 7.43 (d, *J*=8.54 Hz, 2H) 7.32-7.37 (m, 2H) 3.84 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.57 (d, *J*=13.43 Hz, 1H) 3.27-3.39 (m, 2H) 2.66 (dd, *J*=7.02, 2.75 Hz, 2H) 2.08 (td,

$J=8.85, 4.27$  Hz, 1H) 1.91 (td,  $J=8.85, 4.27$  Hz, 1H) 1.53-1.63 (m, 1H) 1.40-1.45 (m, 1H) 1.39 (s, 9H)。  $m/z$  (ES+)(M-tBu) $^+$ =282.08868 ; HPLC  $r_t=1.58$  min(MS1A)。

**產物 34C** : (S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

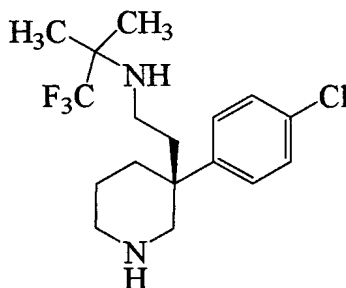


將 **34B**(200 mg, 0.59 mmol)溶解於  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (20 mL)中。接著添加 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺 (94 mg, 0.74 mmol)。攪拌所得混合物 30 分鐘。接著添加固體狀三乙醯氧基硼氫化鈉 (314 mg, 1.48 mmol)且在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。此段時間結束時，藉由 LCMS 確認反應完成。接著用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中止反應。將所得產物溶解於 DCM 中且用 1 N NaOH 溶液洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析，使用 DCM 中 15% EtOAc 作為溶離劑，來純化此物質(用 UV(弱)及碘染料進行 TLC 顯影)，形成呈透明油狀之 (S)-3-(4-氯苯基)-3-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (240 mg, 90%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.28-7.40 (m, 4H) 3.85 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.35-3.42 (m, 1H) 3.32



(d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 3.22 (ddd,  $J=12.82, 8.54, 4.27$  Hz, 1H)  
 2.21-2.35 (m, 2H) 1.97-2.07 (m, 1H) 1.74 (ddd,  $J=13.73, 9.46, 3.66$  Hz, 1H) 1.62-1.69 (m, 2H) 1.49-1.58 (m, 1H)  
 1.42-1.49 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.33 (dddd,  $J=13.05, 9.00, 8.77, 3.97$  Hz, 1H) 1.04 (s, 6H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm-77.88 (s, 3 F)。  $m/z$  (ES+)(M+H) $^+$ =449.21811 ;  
 HPLC  $r_t=1.62$  min(MS1A)。

標題化合物：(S)-N-(2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺

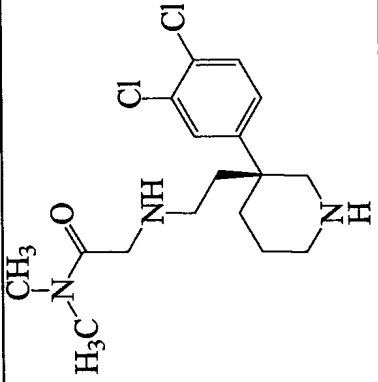
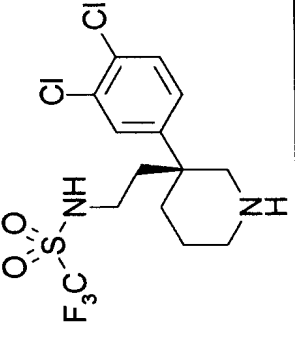
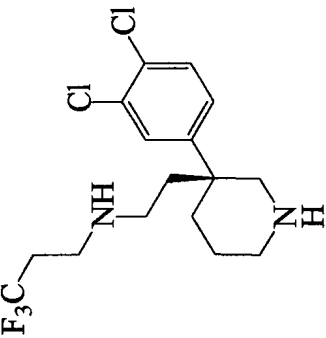


將 34C(240 mg, 0.53 mmol)溶解於DCM(2 mL)中。接著添加TFA(2 mL)。在25°C下攪拌所得混合物2小時。藉由LCMS確認反應完成。接著濃縮混合物以移除過量TFA。將殘餘物再溶解於DCM中，且接著用1 N NaOH溶液洗滌。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機層，過濾，濃縮且乾燥，形成粗產物，藉由矽膠層析，使用DCM中2% 7 N氨之甲醇溶液作為溶離劑，進一步純化(用UV(弱)及碘染料進行TLC顯影)。濃縮溶離份，產生呈無色固體狀之(S)-N-(2-(3-(4-氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-胺(174 mg, 93%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.34 (s, 4H) 3.19 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 2.90 (d,  $J=13.43$  Hz, 1H) 2.69-

2.83 (m, 2H) 2.36 (dt,  $J=10.38$ , 5.19 Hz, 1H) 2.29 (td,  $J=10.22$ , 5.80 Hz, 1H) 2.13 (ddd,  $J=13.12$ , 3.97, 3.66 Hz, 1H) 1.69-1.87 (m,  $J=10.38$ , 10.07, 9.92, 9.92 Hz, 3H) 1.62 (ddd,  $J=13.73$ , 6.41, 3.66 Hz, 1H) 1.51 (td,  $J=8.54$ , 4.27 Hz, 1H) 1.09 (s, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm-80.11 (s, 3 F)。 $m/z$  (ES+)(M+H)<sup>+</sup>=349.16443 ; HPLC $r_t$ =1.01 min(MS1A)。

下表 4 中之實例 35-58 展示根據本發明使用類似於以上說明之方法自市售起始物質製得之其他化合物。

表 4

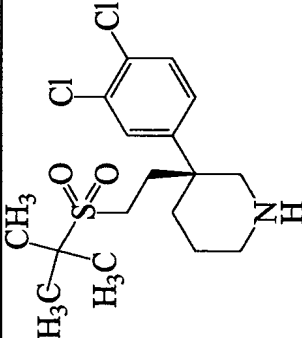
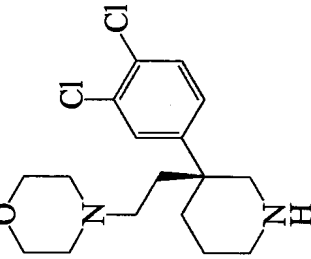
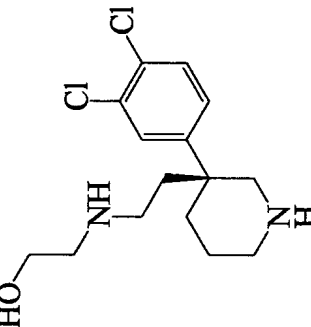
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
35	2-(2-((S)-3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-3-基) 乙基胺基)-N,N-二甲 基乙醯胺鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.57 (m, 2H) 7.33 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 3.21 (s, 2H) 3.10 (d, J=12.51 Hz, 1H) 2.87 (d, J=12.51 Hz, 1H) 2.77-2.84 (m, 6H) 2.64-2.77 (m, J=15.83, 15.83, 15.64, 7.02 Hz, 2H) 2.23 (t, J=7.78 Hz, 2H) 1.93 (dt, J=17.01, 3.40 Hz, 1H) 1.68-1.88 (m, 3H) 1.53 (dddd, J=13.70, 10.11, 3.81, 3.51 Hz, 1H) 1.34 (dddd, J=12.51, 8.70, 8.39, 3.97 Hz, 1H)	rt=0.28 min; (M+1) <sup>+</sup> 358.14413
36	(S)-N-(2-(3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-3-基) 乙基)-1,1,1-三氟甲磺 醯胺		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.57-1.72 (m, 1H) 1.73-2.02 (m, 4H) 2.02-2.17 (m, 1H) 2.62-2.78 (m, 1H) 2.91-3.27 (m, 5H) 4.41 (br. s., 2H) 7.12 (dd, J=8.43, 2.32 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.32 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.43 Hz, 1H)	rt=0.98 min; (M+1) <sup>+</sup> 405.04044
37	N-(2-((S)-3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-3-基) 乙基)-3,3,3-三氟丙-1- 胺鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.44-7.58 (m, 2H) 7.33 (d, J=10.38 Hz, 1H) 3.07 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.78 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.66 (dq, J=11.60, 11.39 Hz, 2H) 2.58 (t, J=7.02 Hz, 2H) 2.20 (ddd, J=11.44, 7.17, 3.97 Hz, 4H) 1.90 (dd, J=7.63, 3.97 Hz, 1H) 1.76 (dd, J=8.85, 6.41 Hz, 1H) 1.64-1.74 (m, 2H) 1.48 (tt, J=13.43, 3.66 Hz, 1H) 1.30 (tt, J=12.82, 4.27 Hz, 1H)	rt=0.55 min; (MH) <sup>+</sup> 369.11151

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
38	3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙基胺基甲酸甲酯		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.43-7.54 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 3.57 (3H, s), 3.19-3.26 (1H, m), 2.86-2.97 (4H, m), 2.80 (2H, d), 2.06-2.18 (1H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 1.46-1.70 (4H, m), 1.11-1.22 (1H, m), 1.00-1.11 (1H, m)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=0.50 min; (MH) <sup>+</sup> + 347
39	N <sup>1</sup> -{2-[(3S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基]乙基}-N,N-二甲基磺醯胺檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.46-1.61 (m, 1H) 1.69 (dt, J=3.74, 1.82 Hz, 1H) 1.77-2.07 (m, 5H) 2.71 (s, 6H) 2.73-2.84 (m, 3H) 2.88-2.99 (m, 1H) 3.11 (s, 2H) 7.17 (dd, J=8.54, 2.42 Hz, 1H) 7.38-7.45 (m, 2H)	rt=0.82 min; (MH) <sup>+</sup> 380.09589
40	N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)-2,2-二氟乙胺鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.55 (m, 2H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 5.62-5.93 (m, 1H) 3.06 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.79 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.73 (td, J=15.87, 4.27 Hz, 2H) 2.60-2.69 (m, 2H) 2.19-2.28 (m, 2H) 1.90 (ddd, J=13.28, 3.81, 3.66 Hz, 1H) 1.77 (dd, J=8.85, 6.41 Hz, 1H) 1.65-1.74 (m, 3H) 1.49 (td, J=6.71, 3.66 Hz, 1H) 1.29 (dddd, J=12.74, 8.70, 8.47, 4.27 Hz, 1H)	rt=0.26 min; (MH) <sup>+</sup> 337.10461

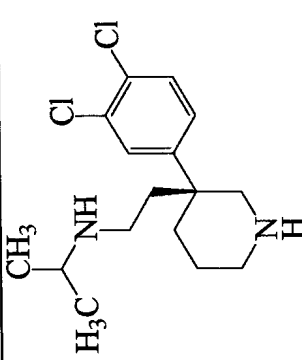
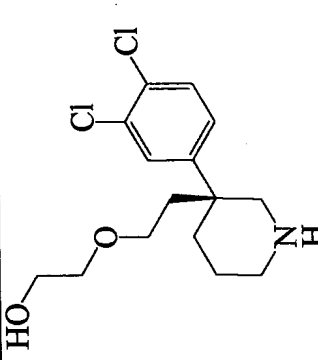
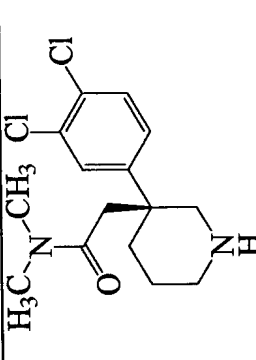
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
41	N-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲基)丙-2-胺檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.93 (dd, J=6.22, 2.85 Hz, 6H) 1.39-1.54 (m, 1H) 1.55-1.68 (m, 1H) 1.70-1.92 (m, 3H) 1.94-2.05 (m, 1H) 2.58 (dt, J=12.49, 6.30 Hz, 1H) 2.73 (d, J=1.05 Hz, 2H) 2.79-2.87 (m, 2H) 3.01 (d, J=12.86 Hz, 1H) 3.26 (d, J=12.65 Hz, 1H) 7.22 (dd, J=8.54, 2.21 Hz, 1H) 7.40 (d, J=8.43 Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.32 Hz, 1H)	rt=0.19 min; (MH) <sup>+</sup> 301.12328
42	N-(((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙胺檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.39-1.52 (m, 1H) 1.54-1.65 (m, 1H) 1.77-1.88 (m, 1H) 1.92-2.03 (m, 1H) 2.77-2.85 (m, 2H) 2.89 (s, 2H) 2.95-3.09 (m, 3H) 3.23 (d, J=12.65 Hz, 1H) 7.21 (dd, J=8.54, 2.21 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.43 Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.32 Hz, 1H)	rt=0.97 min; (MH) <sup>+</sup> 341.08011
43	2-(((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)胺甲酸甲酯檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.47-7.57 (m, 2H) 7.33 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.37 (br. s., 1H) 3.46 (s, 3H) 3.04 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.78 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.67 (dd, J=13.73, 7.63 Hz, 4H) 1.81-1.95 (m, 3H) 1.72 (dd, J=7.63, 5.19 Hz, 2H) 1.49 (dddd, J=13.66, 6.79, 3.66, 3.36 Hz, 1H) 1.30 (ddd, J=12.67, 8.70, 4.27 Hz, 1H)	rt=0.78 min; (MH) <sup>+</sup> 331.09683
44	3-(((R)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-甲基丙-1-胺		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.55 (2H, d), 7.20-7.46 (1H, m), 2.97-3.14 (2H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 2.37 (2H, s), 2.21 (3H, s), 1.85-2.02 (1H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.36-1.58 (2H, m), 1.12-1.31 (2H, m), 0.92-1.11 (2H, m)	rt=0.25 min; (MH) <sup>+</sup> 未知

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
45	(S)-N-(3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-3-基) 丙基)-N-甲基甲烷磺 醯胺		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.58-7.64 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 2.77 (9H, s), 2.56 (3H, s), 1.93-2.03 (1H, m), 1.40-1.73 (4H, m), 1.23-1.37 (1H, m)	rt=0.85 min; (MH) <sup>+</sup> 379.11087
46	3-((S)-3-(3,4-二氯苯 基)六氫吡啶-3-基)- 1,1,1-三氟丙-2-醇		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.46-7.62 (m, 2H) 7.32-7.42 (m, 1H) 3.50 (td, <i>J</i> =7.78, 3.36 Hz, 1H) 3.27 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.88-2.94 (m, 2H) 2.65-2.71 (m, 2H) 1.91-1.98 (m, 1H) 1.86-1.91 (m, 2H) 1.76 (ddd, <i>J</i> =13.58, 9.61, 3.66 Hz, 1H) 1.42-1.52 (m, 1H) 1.28 (td, <i>J</i> =8.09, 3.97 Hz, 1H)	rt=0.88 min; (MH) <sup>+</sup> 342.06277
47	N-(3-((S)-3-(3,4-二氯 苯基)六氫吡啶-3-基) 丙基)-N-甲基乙醯胺		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.48-7.65 (2H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 2.96-3.15 (3H, m), 2.55-2.83 (6H, m), 1.77-2.03 (4H, m), 1.34-1.73 (4H, m), 1.20-1.35 (1H, m), 1.05 (2H, m)	rt=0.80 min; (MH) <sup>+</sup> 343.14188

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
48	胺基甲酸2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙酯檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.41-1.69 (m, 3H) 1.81-1.87 (m, 1H) 1.96 (td, J=7.06, 4.43 Hz, 2H) 2.00-2.12 (m, 1H) 2.79-2.86 (m, 2H) 2.94 (d, J=12.86 Hz, 1H) 3.23 (d, J=12.65 Hz, 1H) 3.72-3.91 (m, 2H) 4.44 (br. s., 2H) 7.18 (dd, J=8.43, 2.32 Hz, 1H) 7.38-7.46 (m, 2H)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=0.70 min; (MH) <sup>+</sup> 317.08163
49	2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.57 (m, 2H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.26 (t, J=5.80 Hz, 2H) 3.18 (s, 3H) 3.07 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.79 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.67 (dq, J=11.60, 11.39 Hz, 2H) 2.51 (t, J=5.80 Hz, 2H) 2.20 (t, J=6.41 Hz, 2H) 1.91 (dd, J=11.90, 3.97 Hz, 1H) 1.76 (dd, J=8.85, 6.41 Hz, 1H) 1.64-1.74 (m, 2H) 1.43-1.53 (m, J=13.50, 13.50, 3.97, 3.81 Hz, 1H) 1.30 (dddd, J=17.01, 13.05, 4.27, 4.12 Hz, 1H)	rt=0.29 min; (MH) <sup>+</sup> 331.13309
50	2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N-乙基乙胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.57 (m, 2H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.08 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.78 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.66 (五重峰, J=7.94 Hz, 1H) 2.39 (q, J=6.71 Hz, 2H) 2.13-2.23 (m, 2H) 1.91 (dd, J=12.21, 4.27 Hz, 1H) 1.76 (dd, J=9.16, 6.71 Hz, 1H) 1.63-1.73 (m, 3H) 1.47 (ddd, J=9.92, 6.56, 3.05 Hz, 1H) 1.23-1.35 (m, J=16.94, 12.97, 3.97, 3.97 Hz, 1H) 0.89 (t, J=7.02 Hz, 3H)	rt=0.23 min; (MH) <sup>+</sup> 301.12320

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
51	(S)-3-(2-(第三丁基磺基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.30 (s, 9H) 1.41-1.54 (m, 1H) 1.57 (s, 2H) 1.75 (ddd, J=13.44, 9.43, 3.69 Hz, 1H) 1.99-2.11 (m, 1H) 2.12-2.29 (m, 2H) 2.51 (t, J=8.32 Hz, 2H) 2.82 (t, J=5.48 Hz, 2H) 2.89 (d, J=12.86 Hz, 1H) 3.17-3.25 (m, 1H) 7.19 (dd, J=8.43, 2.32 Hz, 1H) 7.40-7.46 (m, 2H)	LCMS; rt=0.87 min; (MH) <sup>+</sup> 378.10541
52	4-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)嗎啶二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.45-7.60 (m, 2H) 7.34 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.46 (t, J=4.58 Hz, 4H) 3.12 (d, J=12.21 Hz, 1H) 2.85 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.18 (q, J=4.68 Hz, 4H) 1.90-1.98 (m, 3H) 1.77-1.86 (m, 1H) 1.68-1.77 (m, 2H) 1.51 (dddd, J=10.15, 6.64, 3.66, 3.36 Hz, 1H) 1.34 (td, J=8.24, 4.27 Hz, 1H)	rt=0.21 min; (MH) <sup>+</sup> 343.13345
53	2-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)胺基乙醇檸檬酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.51-7.62 (m, 2H) 7.32-7.41 (m, 1H) 3.49 (t, J=5.49 Hz, 2H) 3.33 (t, J=5.80 Hz, 0H) 2.91-3.20 (m, 4H) 2.65-2.85 (m, 4H) 2.41-2.46 (m, 1H) 1.75-2.05 (m, 3H) 1.59 (td, J=8.70, 3.97 Hz, 1H) 1.42 (ddd, J=17.85, 3.97, 3.81 Hz, 1H)	rt=0.17 min; (MH) <sup>+</sup> 317.11731



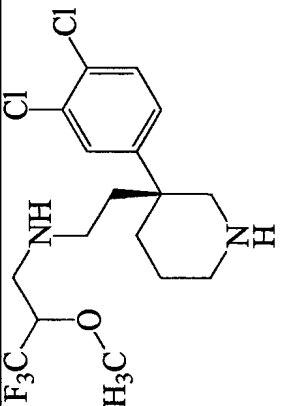
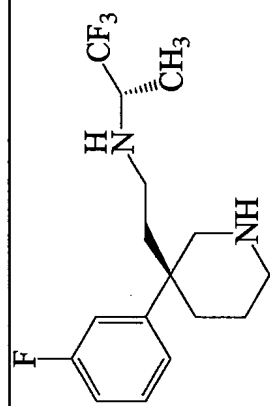
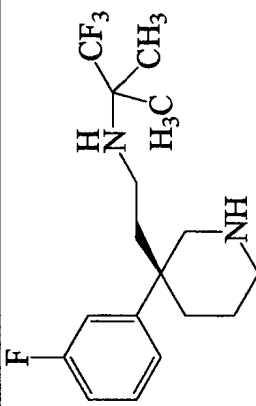
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
54	N-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙基)丙-2-胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.54 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.48 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.08 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.92 (br. s., 2H) 2.78 (d, J=12.82 Hz, 1H) 2.61-2.72 (m, 2H) 2.55 (五重峰, J=6.10 Hz, 1H) 2.14-2.22 (m, 2H) 1.91 (dd, J=11.29, 5.80 Hz, 1H) 1.61-1.81 (m, 3H) 1.42-1.53 (m, J=13.43, 9.77, 3.66, 3.66 Hz, 1H) 1.29 (dddd, J=17.01, 13.05, 4.27, 4.12 Hz, 1H) 0.83 (d, J=6.10 Hz, 6H)	rt=0.34 min; (MH) <sup>+</sup> 315.13882
55	2-(2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)乙氧基)乙醇		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氘仿-d) δ ppm 1.39-1.54 (m, 1H) 1.55-1.69 (m, 1H) 1.73-1.90 (m, 2H) 1.90-2.06 (m, 4H) 2.73-2.88 (m, 2H) 2.97 (d, J=12.65 Hz, 1H) 3.14-3.27 (m, 3H) 3.34-3.41 (m, 2H) 3.58-3.66 (m, 2H) 7.18 (dd, J=8.43, 2.32 Hz, 1H) 7.37-7.45 (m, 2H)	rt=0.77 min; (MH) <sup>+</sup> 318.10214
56	2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙醯胺鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.73 (br. s., 2H) 7.48-7.65 (m, 2H) 7.37 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 3.49-3.70 (m, 2H) 3.03 (dd, J=7.32, 4.27 Hz, 1H) 2.94 (t, J=3.97 Hz, 1H) 2.83 (d, J=17.09 Hz, 2H) 2.63-2.74 (m, 6H) 2.05-2.19 (m, 2H) 1.74-1.90 (m, J=11.37, 11.37, 7.78, 4.27 Hz, 1H) 1.65 (td, J=7.63, 3.66 Hz, 1H)	rt=0.74 min; (MH) <sup>+</sup> 315.10291

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
57	2-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙胺二鹽酸鹽		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.61 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 2H) 7.40 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 3.40 (s, 2H) 3.09 (dd, <i>J</i> =7.02, 4.58 Hz, 1H) 2.92 (ddd, <i>J</i> =12.51, 8.55, 3.97 Hz, 1H) 2.71 (dd, <i>J</i> =10.38, 4.27 Hz, 2H) 2.66 (s, 6H) 2.24 (ddd, <i>J</i> =11.14, 5.80, 5.65 Hz, 2H) 2.07 (dd, <i>J</i> =9.77, 3.66 Hz, 1H) 1.81-1.99 (m, 2H) 1.70 (ddd, <i>J</i> =10.99, 7.32, 3.05 Hz, 1H)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=0.18 min; (MH) <sup>+</sup> 301.12286
58	3-((S)-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶-3-基)丙-1-醇		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.56 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.32-7.36 (1H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 3.21 (2H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 2.64 (3H, br. s.), 1.90-2.00 (1H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 0.93-1.05 (2H, m)	rt=0.73 min; (MH) <sup>+</sup> 288.09851
59			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿- <i>d</i> ) δ ppm 1.38 (d, <i>J</i> =18.92 Hz, 6H) 1.51-1.63 (m, 1H) 1.70-1.81 (m, 1H) 1.97 (t, <i>J</i> =5.65 Hz, 2H) 2.39 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.65 (d, <i>J</i> =13.12 Hz, 2H) 2.74-2.84 (m, 1H) 2.92-3.02 (m, 1H) 3.19 (br. s., 2H) 5.43 (br. s., 1H) 7.21 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.14 Hz, 1H) 7.43 (dd, <i>J</i> =5.19, 3.05 Hz, 2H)	rt=1.55 min; (M+1) <sup>+</sup> 397.1056
60			<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 氣仿- <i>d</i> ) δ ppm 1.08 (d, <i>J</i> =6.96 Hz, 3H) 1.45-1.62 (m, 1H) 1.64-1.81 (m, 1H) 1.96-2.06 (m, 2H) 2.48-2.65 (m, 2H) 2.78 (ddd, <i>J</i> =11.70, 7.59, 3.90 Hz, 1H) 2.86-3.00 (m, 1H) 3.07-3.26 (m, 2H) 4.50 (dq, <i>J</i> =16.52, 7.21 Hz, 1H) 5.22-5.36 (m, 1H) 7.20 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.21 Hz, 1H) 7.39-7.47 (m, 2H)	rt=0.73 min; (M+1) <sup>+</sup> 383.2

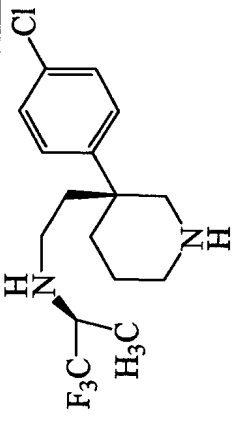
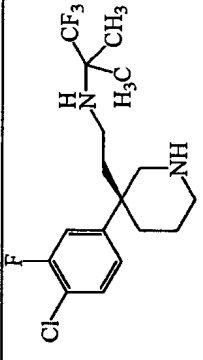
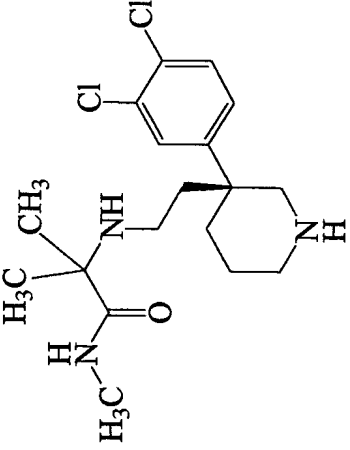
實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
61			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.10 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 3H) 1.51-1.58 (m, 1H) 1.69-1.78 (m, 1H) 1.94 (t, <i>J</i> =5.95 Hz, 2H) 2.39 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.70-2.81 (m, 2H) 2.90-2.97 (m, 1H) 3.10-3.20 (m, 2H) 4.48-4.60 (m, 1H) 5.56-5.66 (m, 1H) 7.19 (dd, <i>J</i> =8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.39-7.44 (m, 2H)	rt=0.73 min; (M+1) <sup>+</sup> 383.2
62			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.90 (dd, <i>J</i> =11.75, 6.56 Hz, 6H) 1.45-1.55 (m, <i>J</i> =12.74, 8.58, 8.58, 4.27 Hz, 1H) 1.63-1.72 (m, 1H) 1.77 (br. s., 1H) 1.95 (td, <i>J</i> =9.08, 4.43 Hz, 1H) 2.05-2.13 (m, 1H) 2.31-2.37 (m, 1H) 2.40-2.47 (m, 1H) 2.76-2.91 (m, 2H) 3.11 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1H) 3.31 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.79-3.89 (m, 1H) 4.74 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 1H) 7.22 (dd, <i>J</i> =8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.40-7.46 (m, 2H)	rt=2.41 min; (M+1) <sup>+</sup> 349
63			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.51-1.61 (m, 1H) 1.70-1.87 (m, 2H) 1.92-2.00 (m, 2H) 2.50 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 2.72-2.80 (m, 2H) 2.92-2.99 (m, 1H) 3.10-3.21 (m, 2H) 3.58-3.70 (m, 1H) 3.78-3.89 (m, 1H) 5.80 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1H) 7.19 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.41 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2H)	rt=0.68 min; (M+1) <sup>+</sup> 369.2

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
64			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.11 (s, 9H) 1.45-1.55 (m, <i>J</i> =12.95, 8.55, 8.55, 4.12, 3.97 Hz, 1H) 1.63-1.80 (m, 2H) 1.90-1.98 (m, 1H) 2.04-2.12 (m, 1H) 2.27-2.33 (m, 1H) 2.36-2.42 (m, 1H) 2.77-2.90 (m, 2H) 3.10 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.30 (d, <i>J</i> =12.21 Hz, 1H) 4.71 (br. s., 1H) 7.23 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.41-7.47 (m, 2H)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=0.74 min; (M+1)+ 343.2
65			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.89 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 3H) 1.46-1.56 (m, 1H) 1.64-1.74 (m, <i>J</i> =13.98, 7.09, 7.09, 3.78, 3.78 Hz, 1H) 1.91-2.00 (m, 2H) 2.04-2.12 (m, 1H) 2.35-2.41 (m, 1H) 2.45-2.51 (m, 1H) 2.77-2.84 (m, 1H) 2.86-2.93 (m, 1H) 3.02-3.09 (m, 2H) 3.14 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.30 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 4.98 (br. s., 1H) 7.22 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.44 Hz, 1H) 7.42 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.44 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H)	LCMS; rt=0.62 min; (M+1)+ 315.2
66			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.21 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 6H) 1.47-1.56 (m, 1H) 1.65 (ddd, <i>J</i> =13.81, 6.94, 3.66 Hz, 1H) 1.74-2.03 (m, 6H) 2.17-2.28 (m, 2H) 2.77-2.85 (m, 1H) 2.85-2.93 (m, 1H) 2.99 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.18 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1H) 5.26 (br. s., 1H) 6.92 (br. s., 1H) 7.15 (dd, <i>J</i> =8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H)	LCMS; rt=0.46 min; (M+1)+ 358.1457

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
67		<p>異構體1</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.47 (d, J=3.66 Hz, 1H) 1.59 (d, J=8.24 Hz, 1H) 1.64-1.77 (m, 4H) 1.77-1.86 (m, 2H) 2.00 (d, J=5.19 Hz, 1H) 2.28-2.38 (m, 2H) 2.74-2.85 (m, 4H) 2.88 (d, J=13.73 Hz, 1H) 3.19 (d, J=12.21 Hz, 1H) 3.43 (q, J=7.73 Hz, 1H) 6.62 (br. s., 1H) 7.16 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H)	rt=1.17 min; (M+1) <sup>+</sup> 412.11804
68		<p>異構體2</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40-1.52 (m, 1H) 1.53-1.64 (m, 1H) 1.65-1.89 (m, 6H) 2.01 (d, J=6.41 Hz, 1H) 2.26-2.40 (m, 2H) 2.75-2.83 (m, 4H) 2.87 (d, J=12.51 Hz, 1H) 3.18 (d, J=12.51 Hz, 1H) 3.44 (q, J=7.63 Hz, 1H) 6.59 (br. s., 1H) 7.16 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H)	rt=1.17 min; (M+1) <sup>+</sup> 412.11737
69			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.29-7.38 (1 H, m), 7.10-7.21 (2 H, m), 6.92-7.00 (1 H, m), 3.14 (1 H, d), 3.00-3.08 (1 H, m), 2.75-2.83 (1 H, m), 2.66-2.75 (1 H, m), 2.24-2.35 (2 H, m), 1.92-2.00 (1 H, m), 1.68-1.84 (3 H, m), 1.51-1.64 (1 H, m), 1.34-1.47 (1 H, m), 1.03 (3 H, d)	rt=0.85 min; (M+1) <sup>+</sup> 399.12123

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
70			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.54 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H) 7.49 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.34 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.44 Hz, 1H) 3.59-3.75 (m, <i>J</i> =7.32, 7.32, 7.32, 7.32, 3.66 Hz, 1H) 3.41 (s, 3H) 3.08 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1H) 2.81 (d, <i>J</i> =12.21 Hz, 1H) 2.52-2.75 (m, 4H) 2.23 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2H) 1.92 (dt, <i>J</i> =12.82, 3.66 Hz, 1H) 1.64-1.87 (m, 5H) 1.44-1.54 (m, <i>J</i> =13.43, 6.71, 6.71, 3.66, 3.66 Hz, 1H) 1.31 (tt, <i>J</i> =8.54, 4.27 Hz, 1H)	r <sub>t</sub> =1.17 min; (M+1) <sup>+</sup> 412.11804
71			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.26-7.40 (1 H, m), 7.08-7.22 (2 H, m), 6.91-7.05 (1 H, m), 2.94-3.13 (2 H, m), 2.81 (1 H, d), 2.66-2.75 (1 H, m), 2.55-2.66 (1 H, m), 2.10-2.30 (2 H, m), 1.85-1.97 (1 H, m), 1.76-1.85 (1 H, m), 1.62-1.75 (2 H, m), 1.44-1.57 (1 H, m), 1.25-1.36 (1 H, m), 1.02 (3 H, d)	r <sub>t</sub> =0.83 min; (M+1) <sup>+</sup> 319.17920
72			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.28-7.39 (1 H, m), 7.11-7.22 (2 H, m), 6.88-7.02 (1 H, m), 3.12-3.21 (1 H, m), 2.95-3.00 (1 H, m), 2.77-2.84 (1 H, m), 2.67-2.75 (1 H, m), 2.20-2.33 (2 H, m), 1.90-2.02 (1 H, m), 1.66-1.83 (3 H, m), 1.53-1.65 (1 H, m), 1.34-1.49 (1 H, m), 1.04 (6 H, s)	r <sub>t</sub> =0.99 min; (M+1) <sup>+</sup> 333.19543

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
73		<p style="text-align: center;">異構體1</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.36-1.48 (m, 1H) 1.51-1.66 (m, 2H) 1.68-1.76 (m, 2H) 1.77-1.85 (m, 1H) 2.05 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 1H) 2.14 (td, <i>J</i> =10.60, 5.34 Hz, 1H) 2.28 (td, <i>J</i> =10.53, 5.49 Hz, 1H) 2.74-2.82 (m, 2H) 2.85 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.00 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 6H) 3.21 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.86 (q, <i>J</i> =7.02 Hz, 1H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.14 Hz, 1H) 7.38-7.42 (m, 2H)	rt=1.24 min; (M+1) <sup>+</sup> 426.13312
74		<p style="text-align: center;">異構體2</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.44 (dt, <i>J</i> =8.77, 4.31 Hz, 1H) 1.55 (br. s., 1H) 1.66-1.80 (m, 3H) 2.01-2.14 (m, 2H) 2.31 (ddd, <i>J</i> =10.83, 7.78, 7.63 Hz, 1H) 2.74-2.90 (m, 3H) 3.00 (d, <i>J</i> =3.05 Hz, 6H) 3.26 (d, <i>J</i> =12.82 Hz, 1H) 3.85 (q, <i>J</i> =7.02 Hz, 1H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H)	rt=1.24 min; (M+1) <sup>+</sup> 426.13202
75			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.43-7.56 (m, 4H) 4.07 (dt, <i>J</i> =14.04, 7.02 Hz, 1H) 3.77 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.46 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.09-3.27 (m, 2H) 2.88 (dd, <i>J</i> =12.21, 5.49 Hz, 1H) 2.76 (td, <i>J</i> =11.75, 5.80 Hz, 1H) 2.34-2.49 (m, 1H) 2.11-2.25 (m, 2H) 1.92-2.07 (m, 2H) 1.84 (dt, <i>J</i> =14.65, 4.58 Hz, 1H) 1.44 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 3H)	rt=1.04 min; (M+1) <sup>+</sup> 335.14944

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
76			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.44-7.54 (m, 4H) 4.04 (ddd, J=13.89, 6.87, 6.71 Hz, 1H) 3.76 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.44 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.11-3.25 (m, 2H) 2.97 (dd, J=10.07, 3.36 Hz, 1H) 2.66 (dd, J=10.38, 3.05 Hz, 1H) 2.40-2.49 (m, 1H) 2.10-2.20 (m, 2H) 2.00 (ddd, J=13.73, 10.68, 3.66 Hz, 2H) 1.84 (dd, J=9.77, 4.27 Hz, 1H) 1.43 (d, J=6.71 Hz, 3H)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=1.00 min; (M+1)+ 335.14987
77			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.48 (1 H, br. s.), 7.55 (1 H, t), 7.44 (1 H, d), 7.26 (1 H, d), 3.65 (2 H, br. s.), 3.51 (1 H, d), 3.36 (1 H, d), 3.00-3.11 (1 H, m), 2.88-2.99 (1 H, m), 2.38-2.56 (2 H, m), 2.00-2.24 (2 H, m), 1.73-2.00 (3 H, m), 1.55-1.74 (1 H, m), 1.26 (6 H, d)	LCMS; rt=1.18 min; (M+1)+ 367.15506
78			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氘仿-d) δ ppm 1.19 (s, 6H) 1.59 (dt, J=6.64, 3.24 Hz, 1H) 1.68-1.77 (m, 1H) 1.79-1.91 (m, 4H) 1.92-2.00 (m, 2H) 2.20 (t, J=7.48 Hz, 2H) 2.70 (d, J=4.88 Hz, 3H) 2.82 (ddd, J=11.90, 7.93, 3.97 Hz, 1H) 2.98 (d, J=5.19 Hz, 1H) 3.08-3.18 (m, 2H) 7.01 (d, J=3.36 Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.54 Hz, 1H)	LCMS; rt=0.54 min; (M+1)+ 372.1610



實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
79			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.58 (br. s., 1H) 1.71-1.89 (m, 3H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.11-2.25 (m, 1H) 2.31 (td, J=10.22, 6.41 Hz, 1H) 2.36-2.44 (m, 1H) 2.84 (dd, J=12.66, 7.48 Hz, 2H) 2.99 (d, J=1.83 Hz, 3H) 3.04 (d, J=12.21 Hz, 3H) 3.16-3.29 (m, 2H) 3.88-4.05 (m, 1H) 7.17 (ddd, J=8.62, 6.64, 2.14 Hz, 1H) 7.36-7.44 (m, 2H)	rt=1.20 min; (M+1) <sup>+</sup> 426.13220
80			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.29-7.42 (1 H, m), 7.19 (1 H, d), 7.11 (1 H, d), 6.87-7.00 (1 H, m), 3.26-3.29 (1 H, m), 3.15-3.25 (2 H, m), 2.92 (1 H, d), 2.64-2.84 (2 H, m), 2.01-2.24 (1 H, m), 1.75-1.97 (3 H, m), 1.57-1.73 (1 H, m), 1.45-1.57 (1 H, m)	rt=0.61 min; (M+1) <sup>+</sup> 224.14441
81			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.47-7.59 (4 H, m), 7.32-7.44 (1 H, m), 3.86 (1 H, d), 3.37-3.45 (1 H, m), 3.07-3.25 (2 H, m), 2.79-3.01 (1 H, m), 2.58-2.75 (1 H, m), 2.47-2.58 (1 H, m), 2.03-2.21 (2 H, m), 1.91-2.03 (2 H, m), 1.76-1.92 (1 H, m), 1.49 (6 H, s)	rt=0.86 min; (M+1) <sup>+</sup> 315.20331

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
82			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.11 (d, <i>J</i> =3.05 Hz, 6H) 1.34 (br. s., 1H) 1.47-1.56 (m, 1H) 1.60-1.71 (m, 2H) 1.73-1.81 (m, 1H) 1.90 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2H) 1.94-2.01 (m, 1H) 2.67-2.77 (m, 3H) 2.84 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 2H) 3.18 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1H) 3.28 (br. s., 6H) 7.35 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 7.60 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 1H)	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup> rt=0.72 min; (M+1) <sup>+</sup> 386.17734
83			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.74-1.85 (m, 1H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 2.43-2.53 (m, 1H) 2.66-2.76 (m, 1H) 2.94-3.04 (m, 1H) 3.13-3.20 (m, 2H) 3.41 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.66 (s, 3H) 3.76 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 2H) 3.84 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 4.22 (dd, <i>J</i> =7.17, 3.51 Hz, 1H) 7.45 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.44 Hz, 1H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H) 7.71 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1H)	rt=1.26 min; (M+1) <sup>+</sup> 399.12119
84			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.74-1.86 (m, 1H) 1.90-2.01 (m, 2H) 2.06 (td, <i>J</i> =12.82, 4.27 Hz, 1H) 2.18 (td, <i>J</i> =12.89, 5.04 Hz, 1H) 2.44-2.52 (m, 1H) 2.71 (td, <i>J</i> =12.36, 4.27 Hz, 1H) 2.99 (td, <i>J</i> =12.21, 4.88 Hz, 1H) 3.14-3.20 (m, 2H) 3.40 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 3.66 (s, 3H) 3.75 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 2H) 3.84 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 1H) 4.22 (dd, <i>J</i> =6.87, 3.51 Hz, 1H) 7.45 (dd, <i>J</i> =8.54, 2.44 Hz, 1H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H) 7.71 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 1H)	rt=1.26 min; (M+1) <sup>+</sup> 399.12094

實例	名稱	游離鹼結構	<sup>1</sup> H NMR	LCMS; rt、m/z (MS編號) <sup>a</sup>
85			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.53 (s, 1H) 7.49 (d, J=7.93 Hz, 1H) 7.39-7.46 (m, 2H) 3.78 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.48 (d, J=13.43 Hz, 1H) 3.10-3.27 (m, 2H) 2.89 (dd, J=10.38, 3.66 Hz, 1H) 2.70 (dd, J=10.07, 3.97 Hz, 1H) 2.38-2.49 (m, 1H) 2.15-2.25 (m, 2H) 1.95-2.07 (m, 2H) 1.78-1.91 (m, J=9.69, 9.69, 9.31, 4.27 Hz, 1H) 1.53 (s, 6H)	rt=1.03 min; (M+1) <sup>+</sup> 349.16428
86			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.47 (dddd, J=12.78, 8.66, 4.35, 4.12 Hz, 1H) 1.63 (ddd, J=13.66, 6.64, 3.51 Hz, 1H) 1.72-1.88 (m, 4H) 1.93-2.02 (m, 1H) 2.35-2.43 (m, 1H) 2.53-2.62 (m, 1H) 2.81 (ddd, J=15.95, 6.94, 4.27 Hz, 2H) 2.93-3.06 (m, 2H) 3.17 (d, J=12.51 Hz, 1H) 3.42 (dd, J=11.14, 8.09 Hz, 1H) 3.71 (dd, J=11.14, 4.12 Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.37-7.43 (m, 2H)	rt=1.05 min; (M+1) <sup>+</sup> 385.10608
87			<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.42-1.51 (m, 1H) 1.55-1.63 (m, 1H) 1.65-1.84 (m, 4H) 2.00-2.09 (m, 1H) 2.28-2.37 (m, 1H) 2.57-2.66 (m, 1H) 2.80 (t, J=5.19 Hz, 2H) 2.88 (d, J=12.51 Hz, 1H) 3.00 (td, J=7.48, 4.58 Hz, 1H) 3.20 (d, J=12.51 Hz, 1H) 3.43 (dd, J=11.29, 7.93 Hz, 1H) 3.71 (dd, J=10.99, 4.27 Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H) 7.38-7.43 (m, 2H)	rt=1.06 min; (M+1) <sup>+</sup> 385.10477