



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I532737 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：100123265

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl. : *C07D413/14 (2006.01)* *C07D409/14 (2006.01)*
C07D403/04 (2006.01) *C07D403/14 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D498/04 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/422 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61P9/12 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2010/06/30 美國 61/360,236
 2010/10/26 美國 61/406,845
 2011/04/12 美國 61/474,563

(71)申請人：艾諾屋製藥公司 (美國) IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：金 查理 KIM, CHARLES (US)；中井崇 NAKAI, TAKASHI (JP)；李 湯瑪斯
 瑋和 LEE, THOMAS WAI-HO (US)；莫爾 喬 MOORE, JOEL (US)；普爾 尼可
 拉斯 羅伯特 PERL, NICHOLAS ROBERT (US)；羅德 傑森 ROHDE, JASON
 (US)；英格 羅傑斯 R IYENGAR, RAJESHR. (IN)；莫馬恩 阿爾 MERMERIAN,
 ARA (US)；安格利卡 佛瑞森 FRETZEN, ANGELIKA (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 00/27394A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 428 頁

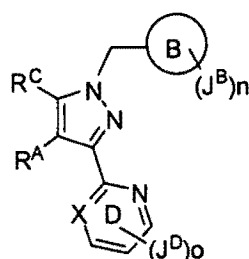
(54)名稱

可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激物

SGC STIMULATORS

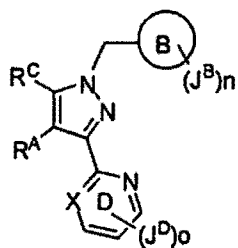
(57)摘要

本發明描述式 I 化合物。其適用作可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)刺激物，特定言之 NO 非依賴性血紅素依賴性刺激物。此等化合物可用於治療、預防或控制本文揭示之各種病症。



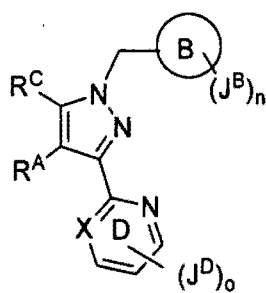
式 I

Compounds of Formula I are described. They are useful as stimulators of sGC, particularly NO-independent, heme-dependent stimulators. These compounds may be useful for treating, preventing or managing various disorders that are herein disclosed.



Formula I

特徵化學式：



式 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號： 100/23265

※ 申請日： 100.6.30

※IPC 分類：

C07D	413/14	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	403/04	2006.01
C07D	403/14	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	498/04	2006.01
A61K	31/506	2006.01
A61K	31/422	2006.01
A61K	31//5377	2006.01
A61K	31/519	2006.01
A61P	9/12.	2006.01
A61P	9/00	2006.01

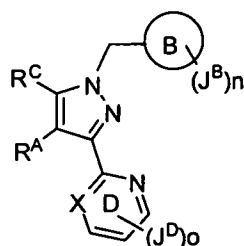
一、發明名稱：(中文/英文)

可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)刺激物

sGC STIMULATORS

二、中文發明摘要：

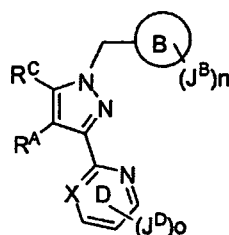
本發明描述式I化合物。其適用作可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)刺激物，特定言之NO非依賴性血紅素依賴性刺激物。此等化合物可用於治療、預防或控制本文揭示之各種病症。



式 I

三、英文發明摘要：

Compounds of Formula I are described. They are useful as stimulators of sGC, particularly NO-independent, heme-dependent stimulators. These compounds may be useful for treating, preventing or managing various disorders that are herein disclosed.

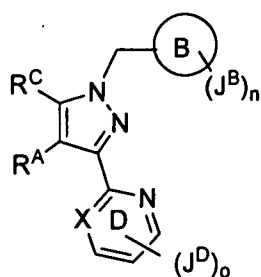


Formula I

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激物、其醫藥調配物及其單獨或與一或多種其他藥劑組合用於治療及/或預防各種疾病之用途，其中一氧化氮(NO)濃度之增加可能合乎需要。

本申請案主張2010年6月30日申請之美國臨時申請案第61/360,236號、2010年10月26日申請之美國臨時申請案第61/406,845號及2011年4月12日申請之美國臨時申請案第61/474,563號之權利，該等申請案之揭示內容據此以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)為活體內一氧化氮(NO)之主要受體。sGC可經由NO依賴性與NO非依賴性機制兩者得到活化。反應於此活化，sGC將GTP轉化成第二信使環狀GMP(cGMP)。cGMP含量增加又會調節下游效應物(包括蛋白激酶、磷酸二酯酶(PDE)及離子通道)之活性。

在體內，NO係由各種一氧化氮合酶(NOS)且藉由後續還原無機硝酸鹽而自精胺酸及氧合成。已鑑別三種不同的NOS同功異型物：誘導性NOS(iNOS或NOS II)，見於活化巨噬細胞中；組成性神經元NOS(nNOS或NOS I)，涉及神經傳輸及長期增強(long term potentiation)；及組成性內皮NOS(eNOS或NOS III)，調控平滑肌鬆弛及血壓。

實驗及臨床證據指示，內源性產生之NO之生物可用性

及/或對內源性產生之NO之反應性的降低會促進心血管疾病、內皮疾病、腎病及肝病以及勃起功能障礙之出現。特定言之，在心血管疾病，包括例如全身性高血壓及肺高血壓、心臟衰竭、中風、栓塞及動脈粥樣硬化中，NO信號傳導路徑發生改變。

肺高血壓(PH)為一種特徵在於肺血管結構(肺動脈、肺靜脈及肺毛細管)中之血壓持續升高之疾病，其導致右心肥大，最終導致右心衰竭及死亡。在PH中，NO及其他血管舒張劑(諸如前列環素(prostacyclin))之生物活性降低，而內源性血管收縮劑(諸如內皮素(endothelin))之產生則增加，從而導致肺血管收縮過度。sGC刺激物已用於治療PH，因為其促進會導致血管舒張之平滑肌鬆弛。

用NO非依賴性sGC刺激物進行治療亦促進健康兔、大鼠及人類之海綿體中之平滑肌鬆弛，引起陰莖勃起，從而指示sGC刺激物適用於治療勃起功能障礙。

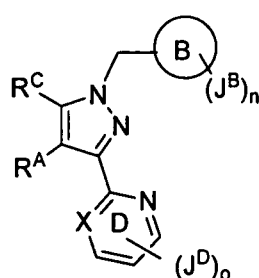
NO非依賴性血紅素依賴性sGC刺激物(諸如本文揭示者)具有若干重要的區別特徵，包括其活性關鍵依賴於經還原修復血紅素部分之存在、當與NO組合時會強烈協同活化酶、及藉由獨立於NO直接刺激sGC來刺激cGMP合成。苯甲基吡嗪化合物YC-1為經鑑別之首個sGC刺激物。此後已開發出對sGC之效能及特異性得到改良之其他sGC刺激物。此等化合物已顯示會產生抗聚集效應、抗增生效應及血管舒張效應。

因為以NO非依賴性方式刺激sGC之化合物會提供相當多

的超越其他當前替代性療法之優點，所以有需要開發新穎sGC刺激物。其將適用於預防、控制及治療諸如以下之病症：肺高血壓、動脈性高血壓、心臟衰竭、動脈粥樣硬化、發炎、栓塞、腎纖維化及衰竭、肝硬化、勃起功能障礙及其他心血管病症。

【發明內容】

本發明係有關式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式 I

其中：

環B為苯基或在環中含有1或2個氮原子之6員雜芳基環；

n為選自0至3之整數；

各J^B係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^B或C₃₋₈環脂族基團；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族基團視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R^B係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族或C₃₋₈環脂族環；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族環視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

X係選自N、C-J^D或C-H；

o為選自0至3之整數；

各J^D係獨立地選自鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^D、C₃₋₈環脂族環、6至10員芳基環、4至8員雜環族環或5至10員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該6至10員芳基環、各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R^S取代；

各R^D係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R^S取代；

各R^d係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及

各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^f 係獨立地選自 C_{3-8} 環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該 C_{3-8} 環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

或者，與 J^D 之同一氮原子連接之2個 R^D 連同 J^D 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；或

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰烷基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-OCOR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、

$-N(R^6)_2$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)SO_2R^6$ 、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{鹵烷基}$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-O(C_{1-4}\text{鹵烷基})$ ；且其中各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、各該 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；或

或者，與 R^5 之氮原子連接之1個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之1個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；

或者，與2個鄰接環D原子連接之2個 J^D 基團連同該2個鄰接環D原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環D，其中該5至7員雜環含有1至3個獨立地選自N、O或S之雜原子；且其中該5至7員雜環視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、

-N(C₁₋₄烷基)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄鹵烷基)、側氧基或苯基；其中該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NO₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

R^C係選自 -CN、C₁₋₆烷基或環C；

環C為苯基環、單環5或6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環；其中該單環5或6員雜芳基環、該雙環8至10員雜芳基環或該單環4至10員雜環含有介於1個與4個之間的選自N、O或S之雜原子；其中該單環5或6員雜芳基環不為1,3,5-三嗪基環；且其中該苯基、單環5至6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環或單環4至10員雜環視情況且獨立地經多達3個J^C取代；

各J^C係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^H、-SR^H、-N(R^H)₂、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中該4至8員雜環族環含有1或2個獨立地選自N、O或S之雜原子；其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環及各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個R⁷取代；或者，與2個鄰接環C原子連接之2個J^C基團連同該2個鄰接環C原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環C；其中該5至7員雜環含有1至2個獨立地選自N、O或S之雜原子；

各R^H係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中各該4至8員雜環族環含有介於1個與3個

之間的獨立地選自 O、N 或 S 之雜原子；且其中各該 C_{1-6} 脂族、各該 C_{3-8} 環脂族環、各該 4 至 8 員雜環族環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；

或者，與 J^C 之同一氮原子連接之 2 個 R^H 連同 J^C 之該氮原子一起形成 4 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 4 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子，且其中各該 4 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；或

各 R^7 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 或側氧基；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

各 R^8 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

或者，與 R^7 之同一氮原子連接之 2 個 R^8 連同 R^7 之該氮原子一起形成 5 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 5 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；

R^A 係選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

其限制條件為當環 B 為未經取代之苯基且環 D 為未經取代之嘧啶基 (X 為 N 且 o 為 0) 時， R^C 不為甲基或乙基。

本發明亦提供一種治療或預防有需要之個體中之疾病、健康病狀或病症的方法，其包含單獨或以組合療法向該個

體投與治療或預防有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；其中該疾病、健康病狀或病症為可受益於sGC刺激之周邊或心臟血管病症/病狀或泌尿生殖系統病症。

【實施方式】

現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在隨附結構及式中加以說明。儘管本發明將連同所列舉之實施例一起加以描述，但應瞭解其不意欲將本發明限於彼等實施例。相反地，本發明意欲涵蓋可包括在如由申請專利範圍所限定之本發明範疇內的所有替代物、修改及等效物。本發明不限於本文所述之方法及材料而包括與本文所述之彼等方法及材料類似或等效之可用於實施本發明的任何方法及材料。若一或多個併入之參考文獻、專利或類似材料不同於本申請案(包括(但不限於)所定義術語、術語用法、所述技術或其類似物)或與本申請案矛盾，則以本申請案為準。

定義及一般性術語

出於本發明之目的，化學元素根據元素週期表、CAS版本及Handbook of Chemistry and Physics, 第75版 1994鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, Smith, M. B.及March, J.編John Wiley & Sons, New York: 2001中，其以全文引用的方式併入本文中。

如本文所述，式I化合物可視情況經一或多個諸如以下大體上說明或如本發明之特定類別、子類及種類所例示之

取代基取代。片語「視情況經取代」可與片語「經取代或未經取代」互換使用。一般而言，術語「經取代」係指用規定取代基之基團置換既定結構中之一或多個氫基。除非另外指示，否則視情況經取代之基團可在該基團之各可取代位置處具有取代基。當既定結構中之1個以上位置可經1個以上選自規定群組之取代基取代時，各位置處之取代基可相同或不同。若取代基或結構未鑑別或定義為「視情況經取代」，則取代基或結構不經取代。如將為一般技術者顯而易知，諸如 -H、鹵素、-NO₂、-CN、-OH、-NH₂ 或 -OCF₃ 之基團將不為可取代基團。

如本文所用之片語「多達」係指0或等於或小於跟隨該片語之數目的任何整數。舉例而言，「多達3」意味0、1、2或3之任一者。如本文所述，原子之規定數目範圍包括其中任何整數。舉例而言，具有1-4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。當任何變數在任何位置處出現1次以上時，其關於各出現之定義獨立於每一其他出現。

由本發明設想之取代基選擇及組合僅為導致形成穩定或化學可行化合物之選擇及組合。此等選擇及組合將為一般技術者顯而易知且可在不進行不容許實驗之情況下加以確定。如本文所用之術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及在一些實施例中其回收、純化及出於一或多個本文揭示之目的之使用的條件時不實質上改變。在一些實施例中，穩定化合物或化學可行化合物為在25°C或25°C以下之溫度下，在不存在水分或其他化學反應性條件下保

持至少1週時不實質上改變的化合物。

諸如式I化合物或本文揭示之其他化合物的化合物可以其游離形式(例如非晶形式或結晶形式或多晶型物)存在。在某些條件下，化合物亦可形成鹽。如本文所用，術語共形式(co-form)與術語多組分結晶形式同義。當共形式中的一種組分已明確轉移質子至另一組分時，所得共形式稱為「鹽」。鹽之形成係由形成混合物之搭配物之間的pKa差異有多大決定。

除非僅明確繪製或命名一種異構體，否則本文敘述之結構亦意欲包括結構之所有立體異構(例如對映異構、非對映異構、滯轉異構(atropoisomeric)及順-反異構)形式；例如各不對稱中心之*R*及*S*組態、各不對稱軸之*R_a*及*S_a*組態、(*Z*)及(*E*)雙鍵組態、及順式及反式構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構體、非對映異構體及順-反異構體(雙鍵或構形)之外消旋體及混合物在本發明範疇內。除非另有陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式皆在本發明範疇內。

本發明亦包括經同位素標記化合物，其與本文所述之彼等化合物相同，但事實上，一或多個原子經原子質量或質量數與通常見於自然界中之原子質量或質量數不同之原子置換。如所規定之任何特定原子或元素之所有同位素皆涵蓋在本發明化合物及其使用之範疇內。可併入本發明化合物中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、

^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。本發明之某些經同位素標記化合物(例如經 ^3H 及 ^{14}C 標記之化合物)適用於化合物及/或受質組織分佈檢定中。氘化(亦即 ^3H)同位素及碳14(亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及偵測而為適用的。另外，經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可提供某些由更大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或降低之劑量要求)導致之治療優點且因此在一些情況下可為較佳的。諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之正電子發射同位素適用於檢查受質受體佔有率的正電子發射斷層攝影(positron emission tomography, PET)研究。本發明之經同位素標記化合物可通常藉由遵循與以下本文流程及/或實例中揭示之程序類似的程序，藉由用經同位素標記試劑替代未經同位素標記試劑來製備。

如本文所用之術語「脂族」或「脂族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈。除非另外規定，否則脂族基團含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子。適合脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。脂族基團之具體實例包括(但不限於)：甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁

基、乙烯基、第二丁基、第三丁基、丁烯基、炔丙基、乙炔及其類似基團。

如本文所用之術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈單價烴基。除非另外規定，否則烷基含有1-20個碳原子(例如1-20個碳原子、1-10個碳原子、1-8個碳原子、1-6個碳原子、1-4個碳原子或1-3個碳原子)。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基及其類似基團。

術語「烯基」係指具有至少1個不飽和位點，亦即碳-碳 sp^2 雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基，其中烯基包括具有「順式」及「反式」定向、或者「E」及「Z」定向之基團。除非另外規定，否則烯基含有2-20個碳原子(例如2-20個碳原子、2-10個碳原子、2-8個碳原子、2-6個碳原子、2-4個碳原子或2-3個碳原子)。實例包括(但不限於)乙烯基、烯丙基及其類似基團。

術語「炔基」係指具有至少1個不飽和位點，亦即碳-碳 sp 參鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。除非另外規定，否則炔基含有2-20個碳原子(例如2-20個碳原子、2-10個碳原子、2-8個碳原子、2-6個碳原子、2-4個碳原子或2-3個碳原子)。實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基及其類似基團。

術語「碳環」係指僅由碳及氫原子形成之環系統。除非另外規定，否則在整篇本發明中，碳環用作「非芳族碳環」或「環脂族」之同義字。在一些情況下，術語可用於

片語「芳族碳環」中且在此情況下，其係指如以下定義之「芳基」。

術語「環脂族」(或「非芳族碳環(non-aromatic carbocycle)」、「非芳族碳環基」、「非芳族碳環(non-aromatic carbocyclic)」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族且與分子之其餘部分具有單一連接點的環烴。除非另外規定，否則環脂族基團可為單環、雙環、三環、稠合、螺或橋連環脂族基團。在一實施例中，術語「環脂族」係指單環 C_3-C_{12} 烴或雙環 C_7-C_{12} 烴。在一些實施例中，雙環或三環族環系統中之個別環具有3-7個成員。適合環脂族基團包括(但不限於)環烷基、環烯基及環炔基。脂族基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、降萘基(norbornyl)、環辛基、環壬基、環癸基、環十一基、環十二基及其類似基團。

術語「環脂族」亦包括多環族環系統，其中非芳族碳環族環可與一或多個芳族或非芳族碳環族環或雜環族環或其組合「稠合」，只要連接基團或連接點在非芳族碳環族環上即可。

如本文所用之「雜環(Heterocycle)」(或「雜環基」或「雜環(heterocyclic)」)係指一或多個環成員為經獨立選擇之雜原子之環系統，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元但其不為芳族，且其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另外規定，否則貫穿本發明，雜環用作「非芳族

雜環」之同義字。在一些情況下，術語可用於片語「芳族雜環」中且在此情況下，其係指如以下定義之「雜芳基」。術語雜環亦包括稠合、螺或橋連雜環族環系統。除非另外規定，否則雜環可為單環、雙環或三環雜環。在一些實施例中，雜環具有3-18個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫或氮之雜原子，且系統中之各環含有3至7個環成員。在其他實施例中，雜環可為具有3-7個環成員(2-6個碳原子及1-4個雜原子)之單環或具有7-10個環成員(4-9個碳原子及1-6個雜原子)之雙環。雙環雜環族環系統之實例包括(但不限於)：金剛烷基、2-氧-雙環[2.2.2]辛基、1-氮-雙環[2.2.2]辛基。

如本文所用，術語「雜環」亦包括多環族環系統，其中雜環族環與一或多個芳族或非芳族碳環族環或雜環族環或其組合稠合，只要連接基團或連接點在雜環族環上即可。

雜環族環之實例包括(但不限於)以下單環：2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-(N-嗎啉基)、3-(N-嗎啉基)、4-(N-嗎啉基)、2-硫代(N-嗎啉基)、3-硫代(N-嗎啉基)、4-硫代(N-嗎啉基)、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基；及以下雙環：3-1H-苯并咪唑-2-

酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、吲哚啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫雜環戊烷(benzothiolane)、苯并二硫吡(benzodithiane)及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

如本文所用，單獨或作為較大部分之一部分(如在「芳烷基」、「芳烷基氧基」、「芳氧基烷基」中)使用之術語「芳基」(如在「芳基環」或「芳基基團」中)係指系統中之至少1個環為芳族且與分子之其餘部分具有單一連接點的碳環族環系統。除非另外規定，否則芳基可為單環、雙環或三環芳基且含有6-18個環成員。該術語亦包括多環族環系統，其中芳基環與一或多個芳族或非芳族碳環族環或雜環族環或其組合稠合，只要連接基團或連接點在芳基環中即可。芳基環之實例包括(但不限於)苯基、萘基、茚滿基(indanyl)、茚基(indenyl)、萘滿(tetralin)、芴基(fluorenyl)及蒽基(anthracenyl)。

術語「芳烷基」係指具有經伸烷基取代之芳基環之基團，其中伸烷基之開口端允許芳烷基與式I化合物之另一部分鍵結。伸烷基為二價直鏈或分支鏈飽和烴基團。如本文所用，術語「C₇₋₁₂芳烷基」意謂芳基環及所組合之伸烷基中之碳原子總數為7至12的芳烷基。「芳烷基」之實例包括(但不限於)經C₁₋₆伸烷基取代之苯基環，例如苯甲基及苯乙基；及經C₁₋₂伸烷基取代之萘基。

單獨或作為較大部分之一部分(如在「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」中)使用之術語「雜芳基」(或「雜芳族」或「雜芳基」或「芳族雜環」)係指系統中之至少1個

環為芳族且含有一或多個雜原子之環系統，其中系統中之各環含有3至7個環成員且其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另外規定，否則雜芳基環系統可為單環、雙環或三環雜芳基環系統且具有總計5至14個環成員。在一實施例中，雜芳基系統中之所有環皆為芳族環。此定義中亦包括雜芳基環與一或多個芳族或非芳族碳環族環或雜環族環或其組合稠合之雜芳基，只要連接基團或連接點在雜芳基環中即可。如本文所用之雙環6,5雜芳族系統為6員雜芳族環與第二5員環稠合，其中連接基團或連接點在6員環上。

雜芳基環包括(但不限於)以下單環：2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻吩基(例如3-噻吩基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(例如2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基；及以下雙環：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡嗪基、苯并哌喃酮基、吲哚基(例如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)、及異喹啉基(例如1-異喹

啉基，3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

如本文所用，「環」(或「環狀」或「環狀部分」)涵蓋單環狀、雙環狀及三環狀環系統，包括環脂族、雜環、芳基或雜芳基，各者皆先前已經定義。

「稠合」雙環族環系統包含共有2個鄰接環原子之2個環。

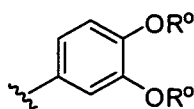
「橋連」雙環族環系統包含共有3個或4個鄰近環原子之2個環。如本文所用，術語「橋」係指連接分子之2個不同部分之原子或原子鏈。經由橋連接之2個原子(通常(但並非始終)為2個三級碳原子)稱為「橋頭」。除橋之外，2個橋頭亦經至少2個個別原子或原子鏈加以連接。橋連雙環族環系統之實例包括(但不限於)金剛烷基、降苜基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[3.2.3]壬基、2-氧-雙環[2.2.2]辛基、1-氮-雙環[2.2.2]辛基、3-氮-雙環[3.2.1]辛基及2,6-二氧-三環[3.3.1.03,7]壬基。「螺」雙環族環系統在2個環之間僅共有1個環原子(通常為四級碳原子)。

術語「環原子」係指為芳族基團、環脂族基團或雜芳基環之環之一部分的原子，諸如C、N、O或S。「可取代環原子」為與至少1個氫原子鍵結之環碳或氮原子。氫可視情況經適合取代基置換。因此，當2個環稠合時，術語「可取代環原子」不包括所共有之環氮或碳原子。此外，當結構敘述環碳或氮原子已與一或多個除氫以外之部分連接且無氫可用於取代時，「可取代環原子」不包括該等環碳或

氮原子。

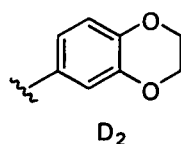
「雜原子」係指一或多個氧、硫、氮、磷或矽，包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環或雜芳基環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N-經取代吡咯啉基中)。

在一些實施例中，2次獨立出現之變數可連同各變數所結合之原子一起形成5-8員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8員環烷基環。在2次獨立出現之取代基連同各變數所結合之原子一起時形成之例示性環包括(但不限於)以下：a)2次獨立出現之取代基與同一原子結合且連同彼原子一起形成環，其中該取代基之兩次出現連同其所結合之原子一起形成雜環基、雜芳基、碳環基或芳基環，其中基團經單一連接點與分子之其餘部分連接；及b)2次獨立出現之取代基與不同原子結合且連同彼等原子兩者一起形成雜環基、雜芳基、碳環基或芳基環，其中形成之環與分子之其餘部分具有2個連接點。舉例而言，當苯基經如式D1中之2次出現之R^o取代時：



D₁

此2次出現之R^o連同其所結合之氧原子一起形成如式D2中之稠合6員含氧環：



應瞭解當2次獨立出現之取代基連同各取代基結合之原子一起時，可形成多種其他環，且以上詳述之實例不意欲具有限制性。

在一些實施例中，烷基或脂族鏈可視情況經另一原子或基團打斷。此意味烷基或脂族鏈之亞甲基單元可視情況經該其他原子或基團置換。除非另外規定，否則視情況選用之置換會形成化學穩定化合物。視情況選用之打斷可存在於鏈內及/或在鏈之任一端處；亦即在與分子之其餘部分之連接點處及/或在末端處。2個視情況選用之置換亦可在鏈內彼此鄰近，只要其會產生化學穩定化合物即可。除非另外規定，否則若置換或打斷存在於鏈之末端處，則置換原子與末端上之H結合。舉例而言，若-CH₂CH₂CH₃視情況經-O-打斷，則所得化合物可為-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃或-CH₂CH₂OH。在另一實例中，若二價連接基團-CH₂CH₂CH₂-視情況經-O-打斷，則所得化合物可為-OCH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-或-CH₂CH₂O-。視情況選用之置換亦可完全置換鏈中之所有碳原子。舉例而言，C₃脂族可視情況經-N(R')-、-C(O)-及-N(R')置換以形成-N(R')C(O)N(R')-(脲)。

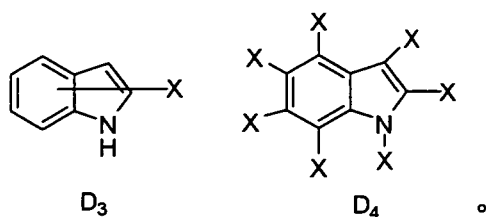
一般而言，術語「鄰接」係指取代基置放在包括兩個或兩個以上碳原子之基團上，其中取代基與鄰近碳原子連

接。

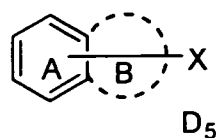
一般而言，術語「偕位」係指取代基置放在包括兩個或兩個以上碳原子之基團上，其中取代基與同一碳原子連接。

術語「末端」及「內部」係指基團位於取代基內。當基團存在於取代基之不進一步與化學結構之其餘部分鍵結的末端時，基團為末端基團。羧基烷基，亦即 $R^XO(O)C$ -烷基為末端使用之羧基之一實例。當基團存在於取代基之中間時，基團為內部基團，該取代基之末端與化學結構之其餘部分結合。烷基羧基(例如烷基- $C(O)O$ -或烷基- $O(CO)$ -)及烷基羧基芳基(例如烷基- $C(O)O$ -芳基-或烷基- $O(CO)$ -芳基-)為內部使用之羧基之實例。

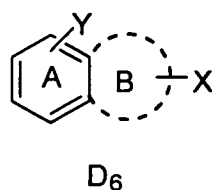
如本文所述，自取代基繪製至多環系統內之1個環之中心的鍵(如下所示)表示取代基在多環系統內之任何環中之任何可取代位置處進行取代。舉例而言，式D3表示可能在式D4中所示之任何位置中進行取代：



此亦適用於與視情況選用之環系統(其將用點線表示)稠合之多環系統。舉例而言，在式D5中，X為環A與環B兩者之視情況選用之取代基。



然而，若多環系統中之2個環各自具有自各環之中心繪製之不同取代基，則除非另外規定，否則各取代基僅表示在其所連接之環上進行取代。舉例而言，在式D6中，Y僅為環A之視情況選用之取代基，且X僅為環B之視情況選用之取代基。



如本文所用，術語「烷氧基」或「烷硫基」係指如先前定義之烷基與分子或另一鏈或環經由氧(「烷氧基」，亦即-O-烷基)或硫(「烷硫基」，亦即-S-烷基)原子連接。

術語 C_{n-m}「烷氧基烷基」、C_{n-m}「烷氧基烯基」、C_{n-m}「烷氧基脂族」及 C_{n-m}「烷氧基烷氧基」意謂視情況可經一或多個烷氧基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基，其中組合之烷基與烷氧基、烯基與烷氧基、脂族與烷氧基、或烷氧基與烷氧基的組合總碳數視情況可介於值n與m之間。舉例而言，C₄₋₆烷氧基烷基具有分配於烷基與烷氧基部分之間的總計4-6個碳；例如其可為-CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₂OCH₃。

當先前段落中所述之部分視情況經取代時，其可在氧或

硫之任一側上之部分之任一者或兩者中經取代。舉例而言，視情況經取代之 C_4 烷氧基烷基可為例如 $-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ 或 $-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$ ； C_5 烷氧基烯基可為例如 $-CH=CHOCH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH=CHCH_2OCH_2CH_3$ 。

術語芳氧基、芳硫基、苯甲氧基或苯甲硫基係指芳基或苯甲基與分子或另一鏈或環經由氧(「芳氧基」、苯甲氧基，例如 $-O-Ph$ 、 $-OCH_2Ph$)或硫(「芳硫基」，例如 $-S-Ph$ 、 $-S-CH_2Ph$)原子連接。另外，術語「芳氧基烷基」、「苯甲氧基烷基」、「芳氧基烯基」及「芳氧基脂族」意謂視情況可經視情況一或多個芳氧基或苯甲氧基取代之烷基、烯基或脂族。在此情況下，各芳基、芳氧基、烷基、烯基或脂族之原子數將單獨指示。因此，5-6員芳氧基(C_{1-4} 烷基)為經由氧原子與 C_{1-4} 烷基鏈連接之5-6員芳基環，該 C_{1-4} 烷基鏈又經由該 C_{1-4} 烷基鏈之末端碳原子與分子之其餘部分連接。

如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br或I。

術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵脂族」及「鹵烷氧基」意謂視情況可經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 鹵烷基可為 $-CFHCH_2CHF_2$ 且 C_{1-2} 鹵烷氧基可為 $-OC(Br)HCHF_2$ 。此術語包括全氟烷基，諸如 $-CF_3$ 及 $-CF_2CF_3$ 。

如本文所用，術語「氰基」係指 $-CN$ 或 $-C\equiv N$ 。

術語「氰烷基」、「氰烯基」、「氰脂族」及「氰烷氧基」

意謂視情況可經一或多個氰基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 氰烷基可為 $-C(CN)_2CH_2CH_3$ 且 C_{1-2} 氰烯基可為 $=CHC(CN)H_2$ 。

如本文所用，「胺基」係指 $-NH_2$ 。

術語「胺基烷基」、「胺基烯基」、「胺基脂族」及「胺基烷氧基」意謂視情況可經一或多個胺基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 胺基烷基可為 $-CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$ 且 C_{1-2} 胺基烷氧基可為 $-OCH_2CH_2NH_2$ 。

術語「羥基」係指 $-OH$ 。

術語「羥烷基」、「羥烯基」、「羥脂族」及「羥烷氧基」意謂視情況可經一或多個 $-OH$ 基團取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 羥烷基可為 $-CH_2(CH_2OH)CH_3$ 且 C_4 羥烷氧基可為 $-OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$ 。

如本文所用，單獨或與另一基團關聯使用之「羰基」係指 $-C(O)-$ 或 $-C(O)H$ 。舉例而言，如本文所用，「烷氧基羰基」係指諸如 $-C(O)O(烷基)$ 之基團。

如本文所用，「側氧基」係指 $=O$ ，其中側氧基通常(但並非始終)與碳原子連接(例如其亦可與硫原子連接)。脂族鏈可視情況由羰基打斷或可視情況經側氧基取代，且兩種表述均指代同一物：例如 $-CH_2-C(O)-CH_3$ 。

如本文所用，在樹脂化學(例如使用固體樹脂或可溶性樹脂或珠粒)之情形下，術語「連接基團」係指將化合物與固體支撐物或可溶性支撐物連接之雙官能化學部分。

在所有其他情況下，如本文所用之「連接基團」係指 2

個自由價(free valence)處於不同原子(例如碳或雜原子)上或處於同一原子上但可經2個不同取代基取代之二價基團。舉例而言，亞甲基可為 C_1 烷基連接基團($-CH_2-$)，其可經2個各自針對各自由價之不同基團取代(例如如在 $Ph-CH_2-Ph$ 中，其中亞甲基充當2個苯基環之間的連接基團)。伸乙基可為 C_2 烷基連接基團($-CH_2CH_2-$)，其中2個自由價處於不同原子上。當置放於鏈之內部位置時，醯胺基例如可充當連接基團(例如 $-CONH-$)。連接基團可為某些官能基打斷脂族鏈或該等官能基置換該鏈上之亞甲基單元的結果。舉例而言，連接基團可為 C_{1-6} 脂族鏈，其中多達2個亞甲基單元經 $-C(O)-$ 或 $-NH-$ 取代(如在 $-CH_2-NH-CH_2-C(O)-CH_2-$ 或 $-CH_2-NH-C(O)-CH_2-$ 中)。定義相同 $-CH_2-NH-CH_2-C(O)-CH_2-$ 及 $-CH_2-NH-C(O)-CH_2-$ 基團之一替代性方式為 C_3 烷基鏈視情況由多達2個 $-C(O)-$ 或 $-NH-$ 部分打斷。環狀基團亦可形成連接基團：例如1,6-環己烷二基可為2個R基團之間的連接基團，如在 $R-\text{C}_6\text{H}_{10}-R$ 中。連接基團可另外視情況在任何部分或位置中經取代。

兩個自由價均處於同一原子中且與同一取代基連接之 $R-CH=$ 或 $R_2C=$ 類型的二價基團亦有可能。在此情況下，其將用其IUPAC接受名稱被提及。例如亞烷基(諸如亞甲基($=CH_2$)或亞乙基($=CH-CH_3$))將不由本發明中之連接基團定義涵蓋。

如本文所用之術語「保護基」係指用於臨時封端多官能化合物中之一或多個所要反應性位點的試劑。在某些實施

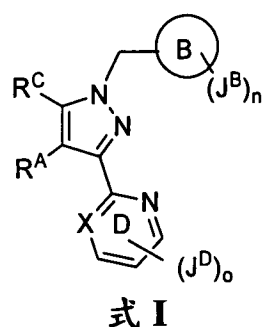
例中，保護基具有一或多個或較佳所有以下特徵：a)以良好產率選擇性反應以產生對發生在一或多個其他反應性位點處之反應穩定之經保護受質；及b)可由不攻擊再生之官能基之試劑以良好產率選擇性移除。例示性保護基詳述於Greene, T. W.等人，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，John Wiley & Sons, New York: 1999中，其全部內容據此以引用的方式併入本文中。如本文所用之術語「氮保護基」係指用於臨時封端多官能化合物中之一或多個所要氮反應性位點的試劑。較佳氮保護基亦具有以上例示之特徵，且某些例示性氮保護基詳述於Greene, T. W., Wuts, P. G, 「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版，John Wiley & Sons, New York: 1999中之第7章中，該書刊之全部內容據此以引用的方式併入本文中。

如本文所用，術語「可置換部分」或「離去基」係指與如本文定義之脂族或芳族基團締合且易受藉由親核試劑進行親核攻擊而置換的基團。

如本文所用，「醯胺偶合劑」或「醯胺偶合試劑」意謂與羧基部分之羥基部分反應藉此致使其易受親核攻擊之化合物。例示性醯胺偶合劑包括DIC(二異丙基碳化二亞胺)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺)、DCC(二環己基碳化二亞胺)、BOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲胺基)-磷)、pyBOP(六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(N-吡咯啶基)磷)等。

化合物實施例

本發明係有關式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

環B為苯基或在環中含有1或2個氮原子之6員雜芳基環；

n為選自0至3之整數；

各J^B係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^B或C₃₋₈環脂族基團；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族基團視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R^B係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族或C₃₋₈環脂族環；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族環視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

X係選自N、C-J^D或C-H；

o為選自0至3之整數；

各J^D係獨立地選自鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^D、C₃₋₈環脂族環、6至10員芳基

環、4至8員雜環族環或5至10員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該6至10員芳基環、各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^D係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^d係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^f係獨立地選自C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₃₋₈環脂族環、各該4至

8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

或者，與 J^D 之同一氮原子連接之2個 R^D 連同 J^D 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；或

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷基、C₇₋₁₂芳烷基、C₃₋₈環烷基環、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄氟烷基、-OR⁶、-SR⁶、-COR⁶、-OCOR⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-N(R⁶)C(O)R⁶、-N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-N(R⁶)SO₂R⁶、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NO₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；且其中各該C₇₋₁₂芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 C_{1-4} 烷基、各該 C_{2-4} 烯基、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；或

或者，與 R^5 之氮原子連接之1個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之1個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；

或者，與2個鄰接環 D 原子連接之2個 J^D 基團連同該2個鄰接環 D 原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環 D，其中該5至7員雜環含有1至3個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子；且其中該5至7員雜環視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、-O(C_{1-4} 烷基)、-O(C_{1-4} 鹵烷基)、側氧基或苯基；其中該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NO₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、-O(C_{1-4} 烷基)或-O(C_{1-4} 鹵烷基)；

R^C 係選自 -CN、 C_{1-6} 烷基或環 C；

環C為苯基環、單環5或6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環；其中該單環5或6員雜芳基環、該雙環8至10員雜芳基環或該單環4至10員雜環含有介於1個與4個之間的選自N、O或S之雜原子；其中該單環5或6員雜環族環不為1,3,5-三嗪基環，且其中該苯基、單環5至6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環或單環4至10員雜環視情況且獨立地經多達3個 J^C 取代；

各 J^C 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^H、-SR^H、-N(R^H)₂、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中該4至8員雜環族環含有1或2個獨立地選自N、O或S之雜原子；其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環及各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個R⁷取代；或者，與2個鄰接環C原子連接之2個 J^C 基團連同該2個鄰接環C原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環C；其中該5至7員雜環含有1至2個獨立地選自N、O或S之雜原子；

各R^H係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中各該4至8員雜環族環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個R⁷取代；

或者，與 J^C 之同一氮原子連接之2個R^H連同 J^C 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨

立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子，且其中各該 4 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；或

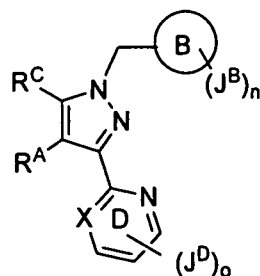
各 R^7 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或側氧基；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

各 R^8 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

或者，與 R^7 之同一氮原子連接之 2 個 R^8 連同 R^7 之該氮原子一起形成 5 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 5 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子； R^A 係選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基，

其限制條件為當環 B 為未經取代之苯基且環 D 為未經取代之嘓啶基 (X 為 N 且 o 為 0) 時， R^C 不為甲基或乙基。

在另一態樣中，本發明係有關式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式 I

其中：

環B為苯基或在環中含有1或2個氮原子之6員雜芳基環；

n為選自0至3之整數；

各J^B係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^B或C₃₋₈環脂族基團；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族基團視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R^B係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族或C₃₋₈環脂族環；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族環視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

X係選自N、C-J^D或C-H；

o為選自0至3之整數；

各J^D係獨立地選自鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^D、C₃₋₈環脂族環、6至10員芳基環、4至8員雜環族環或5至10員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該6至10員芳基環、各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^D係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環

脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^d係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^f係獨立地選自C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

或者，與J^D之同一氮原子連接之2個R^D連同J^D之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵

取代；或

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{鹵烷基})$ ；且其中各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 C_{1-4} 烷基、各該 C_{2-4} 烯基、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨

立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；或

或者，與 R^5 之氮原子連接之 1 個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之 1 個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成 5 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 5 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；

或者，與 2 個鄰接環 D 原子連接之 2 個 J^D 基團連同該 2 個鄰接環 D 原子一起形成 5 至 7 員雜環，從而產生稠合環 D，其中該 5 至 7 員雜環含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子；且其中該 5 至 7 員雜環視情況且獨立地經多達 3 個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄鹵烷基)或側氧基；

R^C 係選自 -CN、C₁₋₆ 烷基或環 C；

環 C 為苯基環、單環 5 或 6 員雜芳基環、雙環 8 至 10 員雜芳基環、單環 3 至 10 員環脂族環或單環 4 至 10 員雜環；其中該單環 5 或 6 員雜芳基環、該雙環 8 至 10 員雜芳基環或該單環 4 至 10 員雜環含有介於 1 個與 4 個之間的選自 N、O 或 S 之雜原子；其中該苯基、單環 5 至 6 員雜芳基環、雙環 8 至 10 員雜芳基環或單環 4 至 10 員雜環視情況且獨立地經多達 3 個 J^C 取代；

各 J^C 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 脂族、-OR^H、-SR^H、-N(R^H)₂、C₃₋₈ 環脂族環或 4 至 8 員雜環族環；其中該 4 至 8 員雜環族環含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜

原子；其中各該 C_{1-6} 脂族、各該 C_{3-8} 環脂族環及各該 4 至 8 員雜環族環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；或者，與 2 個鄰接環 C 原子連接之 2 個 J^C 基團連同該 2 個鄰接環 C 原子一起形成 5 至 7 員雜環，從而產生稠合環 C；其中該 5 至 7 員雜環含有 1 至 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子；

各 R^H 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{3-8} 環脂族環或 4 至 8 員雜環族環；其中各該 4 至 8 員雜環族環含有介於 1 個與 3 個之間的獨立地選自 O、N 或 S 之雜原子；且其中各該 C_{1-6} 脂族、各該 C_{3-8} 環脂族環、各該 4 至 8 員雜環族環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；

或者，與 J^C 之同一氮原子連接之 2 個 R^H 連同 J^C 之該氮原子一起形成 4 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 4 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子，且其中各該 4 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況且獨立地經多達 3 個 R^7 取代；或

各 R^7 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 或側氧基；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

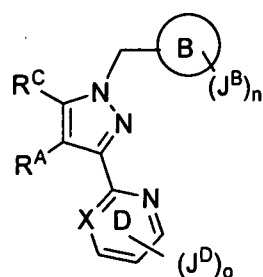
各 R^8 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達 3 個鹵素取代；

或者，與 R^7 之同一氮原子連接之 2 個 R^8 連同 R^7 之該氮原子一起形成 5 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 5 至

8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子； R^A 係選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基，

其限制條件為當環B為未經取代之苯基且環D為未經取代之嘓啖基(X為N且o為0)時， R^C 不為甲基或乙基。

在另一態樣中，本發明係有關式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式 I

其中：

環B為苯基或在環中含有1或2個氮原子之6員雜芳基環；

n為選自0至3之整數；

各 J^B 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 脂族、-OR^B或 C_{3-8} 環脂族基團；其中各該 C_{1-6} 脂族及各該 C_{3-8} 環脂族基團視情況且獨立地經多達3個 R^3 取代；

各 R^B 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 環脂族環；其中各該 C_{1-6} 脂族及各該 C_{3-8} 環脂族環視情況且獨立地經多達3個 R^3 取代；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、-O(C_{1-4} 烷基)或-O(C_{1-4} 鹵烷基)；

X係選自 N、C-J^D 或 C-H；

o為選自 0 至 3 之整數；

各 J^D係獨立地選自 鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、
-C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、
-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、C₁₋₆
脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^D、C₃₋₈環脂族環、6至10員芳基
環、4至8員雜環族環或5至10員雜芳基環；其中各該4至
8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環含有介於1個與3個
之間的獨立地選自 O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆
脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該6至10員芳基環、各該4
至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環視情況且獨立地
經多達3個R⁵取代；

各 R^D係獨立地選自 氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環
脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其
中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於
1個與3個之間的獨立地選自 O、N或S之雜原子；且其中
各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族
環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經
多達3個R⁵取代；

各 R^d係獨立地選自 氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂
族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中
各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的
獨立地選自 O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、
各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及

各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^f 係獨立地選自 C_{3-8} 環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該 C_{3-8} 環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

或者，與 J^D 之同一氮原子連接之2個 R^D 連同 J^D 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；或

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰烷基、-OR⁶、-SR⁶、-COR⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-N(R⁶)C(O)R⁶、

$-N(R^6)_2$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)SO_2R^6$ 、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{鹵烷基}$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-O(C_{1-4}\text{鹵烷基})$ ；且其中各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、各該 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；或

或者，與 R^5 之氮原子連接之1個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之1個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；

或者，與2個鄰接環D原子連接之2個 J^D 基團連同該2個鄰接環D原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環D，其中該5至7員雜環含有1至3個獨立地選自N、O或S之雜原子；且其中該5至7員雜環視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、

-N(C₁₋₄烷基)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄鹵烷基)或側氧基；

R^C係選自 -CN、C₁₋₆烷基或環C；

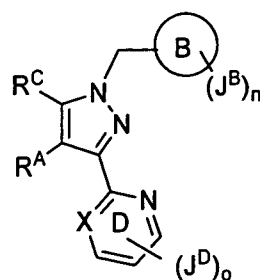
環C為苯基環、單環5或6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環；其中該單環5或6員雜芳基環、該雙環8至10員雜芳基環或該單環4至10員雜環含有介於1個與4個之間的選自N、O或S之雜原子；其中該單環5或6員雜芳基環不為1,3,5-三嗪基環；且其中該苯基、單環5至6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環或單環4至10員雜環視情況且獨立地經多達3個J^C取代；

各J^C係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^H、-SR^H、-N(R^H)₂、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中該4至8員雜環族環含有1或2個獨立地選自N、O或S之雜原子；其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環及各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個R⁷取代；或者，與2個鄰接環C原子連接之2個J^C基團連同該2個鄰接環C原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環C；其中該5至7員雜環含有1至2個獨立地選自N、O或S之雜原子；

各R^H係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、C₃₋₈環脂族環或4至8員雜環族環；其中各該4至8員雜環族環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個R⁷取代；

或者，與 J^C 之同一氮原子連接之2個 R^H 連同 J^C 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^7 取代；或各 R^7 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₈環烷基環、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)₂或側氧基；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；各 R^8 係獨立地選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₈環烷基環；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；或者，與 R^7 之同一氮原子連接之2個 R^8 連同 R^7 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子； R^A 係選自氫、鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基，其限制條件為當環B為未經取代之苯基且環D為未經取代之嘧啶基(X為N且o為0)時， R^C 不為甲基或乙基。

在另一態樣中，本發明係有關式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式 I

其中：

環B為苯基或在環中含有1或2個氮原子之6員雜芳基環；

n為選自0至3之整數；

各 J^B 係獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₆脂族、-OR^B或C₃₋₈環脂族基團；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族基團視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R^B係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族或C₃₋₈環脂族環；其中各該C₁₋₆脂族及各該C₃₋₈環脂族環視情況且獨立地經多達3個R³取代；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

X係選自N、C-J^D或C-H；

o為選自0至3之整數；

各J^D係獨立地選自鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^D、C₃₋₈環脂族環、6至10員芳基環、4至8員雜環族環或5至10員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該6至10員芳基環、各該4至8員雜環族環及各該5至10員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^D係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環

脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^d係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

各R^f係獨立地選自C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵取代；

或者，與J^D之同一氮原子連接之2個R^D連同J^D之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個R⁵

取代；或

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰烷基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)SO_2R^6$ 、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $-O(C_{1-4} \text{ 鹵烷基})$ ；且其中各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 C_{1-4} 烷基、各該 C_{2-4} 烯基、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨

立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；或

或者，與 R^5 之氮原子連接之 1 個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之 1 個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成 5 至 8 員雜環族環或 5 員雜芳基環；其中各該 5 至 8 員雜環族環及各該 5 員雜芳基環視情況含有多達 2 個獨立地選自 N、O 或 S 之額外雜原子；

或者，與 2 個鄰接環 D 原子連接之 2 個 J^D 基團連同該 2 個鄰接環 D 原子一起形成 5 至 7 員雜環，從而產生稠合環 D，其中該 5 至 7 員雜環含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子；且其中該 5 至 7 員雜環視情況且獨立地經多達 3 個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄鹵烷基)、側氧基或苯基；其中該苯基視情況且獨立地經多達 3 個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NO₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

R^C 係選自 -CN、C₁₋₆烷基或環 C；

環 C 為苯基環、單環 5 或 6 員雜芳基環、雙環 8 至 10 員雜芳基環、單環 3 至 10 員環脂族環或單環 4 至 10 員雜環；其中該單環 5 或 6 員雜芳基環、該雙環 8 至 10 員雜芳基環或該單環 4 至 10 員雜環含有介於 1 個與 4 個之間的選自 N、O 或 S 之雜原子；其中該單環 5 或 6 員雜芳基環不為 1,3,5-三嗪基環；且其中該苯基、單環 5 至 6 員雜芳基環、雙環 8 至 10 員雜芳基環或單環 4 至 10 員雜環視情況且獨立地經多

達3個 J^C 取代；

各 J^C 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 脂族、 $-\text{OR}^H$ 、 $-\text{SR}^H$ 、 $-\text{N}(\text{R}^H)_2$ 、 C_{3-8} 環脂族環或4至8員雜環族環；其中該4至8員雜環族環含有1或2個獨立地選自N、O或S之雜原子；其中各該 C_{1-6} 脂族、各該 C_{3-8} 環脂族環及各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個 R^7 取代；或者，與2個鄰接環C原子連接之2個 J^C 基團連同該2個鄰接環C原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環C；其中該5至7員雜環含有1至2個獨立地選自N、O或S之雜原子；

各 R^H 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{3-8} 環脂族環或4至8員雜環族環；其中各該4至8員雜環族環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該 C_{1-6} 脂族、各該 C_{3-8} 環脂族環、各該4至8員雜環族環視情況且獨立地經多達3個 R^7 取代；

或者，與 J^C 之同一氮原子連接之2個 R^H 連同 J^C 之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經多達3個 R^7 取代；或

各 R^7 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或側氧基；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

各 R^8 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該環烷基視情況且獨立地經多達3個鹵素取代；

或者，與 R^7 之同一氮原子連接之2個 R^8 連同 R^7 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有多達2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子； R^A 係選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基，

其限制條件為當環B為未經取代之苯基且環D為未經取代之嘧啶基(X為N且o為0)時， R^C 不為甲基或乙基。

在式I之一些實施例中，環B為苯基。在一些實施例中，該苯基環未經取代且 $n=0$ 。在其他實施例中，環B為經取代之苯基，且 n 為在1與3之間選擇之整數。

在環B為經取代之苯基之式I的一些實施例中，各 J^B 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族或 $-OR^B$ 。在一些實施例中，各 J^B 係獨立地選自鹵素原子。在一些實施例中，當 J^B 係獨立地選自鹵素原子時，各 J^B 可獨立地選自氟基或氯基，或各 J^B 為氟基。在其他實施例中，各 J^B 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族。在一些實施例中，各 J^B 為甲基或乙基。在其他實施例中，各 J^B 為甲基。在環B為經取代之苯基之式I的其他實施例中，各 J^B 係獨立地選自 $-OR^B$ ；其中各 R^B 為氫或 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，各 R^B 為甲基、乙基、丙基或異丙基。

在環B為經取代之苯基之一些以上實施例中， n 為1或2且各 J^B 係獨立地選自氟基、氯基、甲基或甲氧基。在式I之其

他實施例中，環B為6員雜芳基環。在一些實施例中， $n=0$ 且6員雜芳基環未經取代。在其他實施例中，環B為經取代之吡啶基環且 n 為在1與3之間選擇之整數。在其他實施例中，環B為經取代之嘧啶基環且 n 在1與3之間加以選擇。在環B為經取代之吡啶或嘧啶之一些以上實施例中， n 為1或2且各 J^B 係獨立地選自氟基、氯基、甲基或甲氧基。

在式I之一些實施例中，至少1個 J^B 在環B與吡啶基環之間的亞甲基連接基團之連接點的鄰位。在一些實施例中，該鄰位 J^B 係獨立地選自鹵素原子。在其他實施例中，該鄰位 J^B 係選自氟基或氯基。在其他實施例中，該鄰位 J^B 為氟基。

在式I之一些實施例中，環D中之X為C- J^D 或C-H。在其他實施例中，環D中之X為N。

在式I之一些實施例中，環D未經取代且 o 為0。在式I之其他實施例中， o 為選自1至3之整數。

在環D經取代之式I的彼等實施例中，各 J^D 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 、 $-SR^D$ 、 $-OR^D$ 或視情況經取代之 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^D 係獨立地選自鹵素原子。在其他實施例中，各 J^D 係選自氟基或氯基。在一些實施例中，各 J^D 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^D 係選自甲基、乙基、丙基、環丁基、環丙基或異丙基。在其他實施例中，各 J^D 為甲基、乙基或環丙基。在式I之其他實施例中，各 J^D 係獨立地選

自 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 或 $-OR^D$ 。在一些實施例中，各 R^d 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基或氫且各 R^D 係獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中，各 R^d 係獨立地選自氫或甲基且各 R^D 係獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。在環 D 經取代之一些以上實施例中， o 為 1。在其他實施例中， o 為 2。在其他實施例中， o 為 3。

在環 D 經取代之式 I 的一些實施例中， o 為 1、2 或 3 且各 J^D 係獨立地選自甲基、氟基、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 或 $-N(R^d)SO_2R^D$ ；其中各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。

在式 I 之一些實施例中， R^C 為 $-CN$ 。

在式 I 之其他實施例中， R^C 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^C 係選自甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。

在式 I 之其他實施例中， R^C 為環 C。

在式 I 之一些實施例中， R^C 為苯基環、單環 5 至 / 或 6 員雜芳基環、單環 3 至 10 員環脂族環或單環 4 至 10 員雜環；其各者視情況且獨立地經多達 6 個 J^C 取代。在式 I 之其他實施例中，環 C 為苯基環、單環 5 至 6 員雜芳基環、單環 3 至 6 員環脂族環或單環 4 至 6 員雜環；其各者視情況且獨立地經多達 3 個 J^C 取代。

在式 I 之一些實施例中， R^C 為單環 3 至 6 員環脂族環，視情況且獨立地經多達 2 個 J^C 取代。在其他實施例中，環 C 為

環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在式I之其他實施例中， R^C 為作為經1至3個 J^C 取代之4員環脂族環、經1至4個 J^C 取代之5員環脂族環或經1至5個 J^C 取代之6員環脂族環的環C；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 脂族。

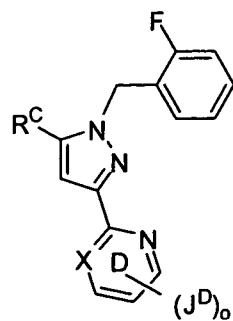
在式I之其他實施例中， R^C 為苯基，視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，環C為苯基且其未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或 $-O(C_{1-6}$ 脂族)。在其他實施例中，各 J^C 係獨立地選自鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。在其他實施例中，環C為經1至2個 J^C 取代之苯基且各 J^C 係選自氟基、氯基、甲基、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ 。

在式I之其他實施例中， R^C 為5至6員雜芳基環且視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，該5至6員雜芳基環未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代。在一些此等實施例中，5至6員雜芳基環可選自噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、吡咯基、三唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪-3-基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基或吡啶基。在其他實施例中，該5至6員雜芳基環係選自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基或嘧啶-4-基；且視情況經多達2個 J^C 取代。

在式I之一些實施例中，環C為5至6員雜芳基環且其經1至5個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-6}$ 脂族)。在其他實施例中，環C為經1至3個 J^C 取代之噻吩基或吡啶基且各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族。在其他實施例中，該 C_{1-6} 脂族係選自甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自鹵素原子、 $-NH_2$ 、甲基或 $-OCH_3$ 。在其他實施例中，環C為5-6員雜芳基且其經1或2個 J^C 取代；其中各 J^C 係選自氟基、氯基、溴基、甲基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-OCH_3$ 。

在式I之一些實施例中，環C為雙環7至10員雜芳基環。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基或吲哚基。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或苯并噻吩基。

在一些實施例中，本發明化合物由結構式II表示：



式 II

在式II之一些實施例中，環D中之X為C-H。在其他實施例中，環D中之X為N。

在式II之一些實施例中，環D未經取代且o為0。在式II之其他實施例中，o為1至3之整數。

在環D經取代之式II的彼等實施例中，各 J^D 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 、 $-SR^D$ 、 $-OR^D$ 或視情況經取代之 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^D 係獨立地選自鹵素原子。在其他實施例中，各 J^D 係選自氟基或氯基。在一些實施例中，各 J^D 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^D 係選自甲基、乙基、丙基、環丁基、環丙基或異丙基。在其他實施例中，各 J^D 為甲基、乙基或環丙基。在式II之其他實施例中，各 J^D 係獨立地選自 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 或 $-OR^D$ 。在一些實施例中，各 R^d 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基或氫且各 R^D 係獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中，各 R^d 係獨立地選自氫或甲基且各 R^D 係獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。在環D經取代之一些以上實施例中，o為1。在其他實施例中，o為2。在其他實施例中，o為3。

在環D經取代之式II的一些實施例中，o為1、2或3且各 J^D 係獨立地選自甲基、氟基、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 或 $-N(R^d)SO_2R^D$ ；其

中各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。

在式II之一些實施例中， R^C 為-CN。

在式II之其他實施例中， R^C 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^C 係選自甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。在式II之其他實施例中， R^C 為環C。

在 R^C 為苯基環、單環5至/或6員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環之式II的一些實施例中，該等環之各者視情況且獨立地經多達6個 J^C 取代。在式II之其他實施例中，環C為苯基環、單環5至6員雜芳基環、單環3至6員環脂族環或單環4至6員雜環；其各者視情況且獨立地經多達3個 J^C 取代。

在式II之一些實施例中， R^C 為單環3至6員環脂族環，視情況且獨立地經多達2個 J^C 取代。在其他實施例中，環C為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在式II之其他實施例中， R^C 為作為經1至3個 J^C 取代之4員環脂族環、經1至4個 J^C 取代之5員環脂族環或經1至5個 J^C 取代之6員環脂族環的環C；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 脂族。

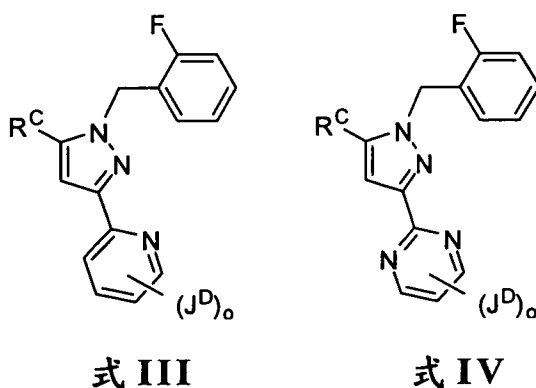
在式II之其他實施例中， R^C 為苯基，視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，環C為苯基且其未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 、-CN或 $-O(C_{1-6}$ 脂族)。在其他實施例中，各 J^C 係獨立地選自鹵素、 $-NH_2$ 、-CN、 C_{1-6} 烷基或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。在其他實施例中，環C為經1至2個 J^C 取代之苯基且各 J^C 係選自氟基、氯基、甲基、-CN或 $-OCH_3$ 。

在式II之其他實施例中， R^C 為5至6員雜芳基環且視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，該5至6員雜芳基環未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代。在一些此等實施例中，5至6員雜芳基環可選自噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、吡咯基、三唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪-3-基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基或吡啶基。在其他實施例中，該5至6員雜芳基環係選自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基或嘧啶-4-基；且視情況經多達2個 J^C 取代。

在式II之一些實施例中，環C為5至6員雜芳基環且其經1至5個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-6}$ 脂族)。在其他實施例中，環C為經1至3個 J^C 取代之噻吩基或吡啶基且各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族。在其他實施例中，該 C_{1-6} 脂族係選自甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自鹵素原子、 $-NH_2$ 、甲基或 $-OCH_3$ 。在其他實施例中，環C為5-6員雜芳基且其經1或2個 J^C 取代；其中各 J^C 係選自氟基、氯基、溴基、甲基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-OCH_3$ 。

在式II之一些實施例中，環C為雙環7至10員雜芳基環。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基或吲哚基。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或苯并噻吩基。

在一些實施例中，本發明化合物由結構式III或式IV表示：



在式III及式IV之一些實施例中，o為0且J^D不存在。在式III及式IV之其他實施例中，o為1至3之整數。

在環D經取代之式III及式IV的彼等實施例中，各J^D係獨立地選自鹵素、C₁₋₆脂族、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、-SR^D、-OR^D或視情況經取代之C₃₋₈環脂族環。在其他實施例中，各J^D係獨立地選自鹵素原子。在其他實施例中，各J^D係選自氯基或氟基。在一些實施例中，各J^D係獨立地選自C₁₋₆脂族或C₃₋₈環脂族環。在其他實施例中，各J^D係選自甲基、乙基、丙基、環丁基、環丙基或異丙基。在其他實施例中，各J^D為甲基、乙基或環丙基。在式III及式IV之其

他實施例中，各 J^D 係獨立地選自 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 或 $-OR^D$ 。

在一些實施例中，各 R^d 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基或氫且各 R^D 係獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中，各 R^d 係獨立地選自氫或甲基且各 R^D 係獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。在環D經取代之一些以上實施例中， o 為1。在其他實施例中， o 為2或3。

在環D經取代之式III及式IV的一些實施例中， o 為1、2或3且各 J^D 係獨立地選自甲基、氟基、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 或 $-N(R^d)SO_2R^D$ ；其中各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。

在式III及式IV之一些實施例中， R^C 為 $-CN$ 。

在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^C 係選自甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為環C。

在 R^C 為苯基環、單環5至/或6員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環之式III及式IV的一些實施例中，該等環之各者視情況且獨立地經多達6個 J^C 取代。在式II之其他實施例中，環C為苯基環、單環5至6員雜芳基環、單環3至6員環脂族環或單環4至6員雜環；其各者視情況且獨立地經多達3個 J^C 取代。

在式III及式IV之一些實施例中， R^C 為單環3至6員環脂族環，視情況且獨立地經多達2個 J^C 取代。在其他實施例

中，環C為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為作為經1至3個 J^C 取代之4員環脂族環、經1至4個 J^C 取代之5員環脂族環或經1至5個 J^C 取代之6員環脂族環的環C；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素或C1-6脂族。

在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為苯基，視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，環C為苯基且其未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、C₁₋₆脂族、-NH₂、-CN或-O(C₁₋₆脂族)。在其他實施例中，各 J^C 係獨立地選自鹵素、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基或-O(C₁₋₄烷基)。在其他實施例中，環C為經1至2個 J^C 取代之苯基且各 J^C 係選自氟基、氯基、甲基、-CN或-OCH₃。

在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為5至6員雜芳基環且視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代。在一些實施例中，該5至6員雜芳基環未經取代。在其他實施例中，其經1至3個 J^C 取代。在一些此等實施例中，5至6員雜芳基環可選自噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、吡咯基、三唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。在式III及式IV之其他實施例中， R^C 為視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代之噁唑基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪-3-基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基或吡啶基。在其

他實施例中，該5至6員雜芳基環係選自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基或嘧啶-4-基；且視情況經多達2個 J^C 取代。

在式IV之其他實施例中， R^C 為視情況且獨立地經多達5個 J^C 取代之噁唑基。在此等實施例中， J^D 可為 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 或 $-N(R^D)_2$ 。

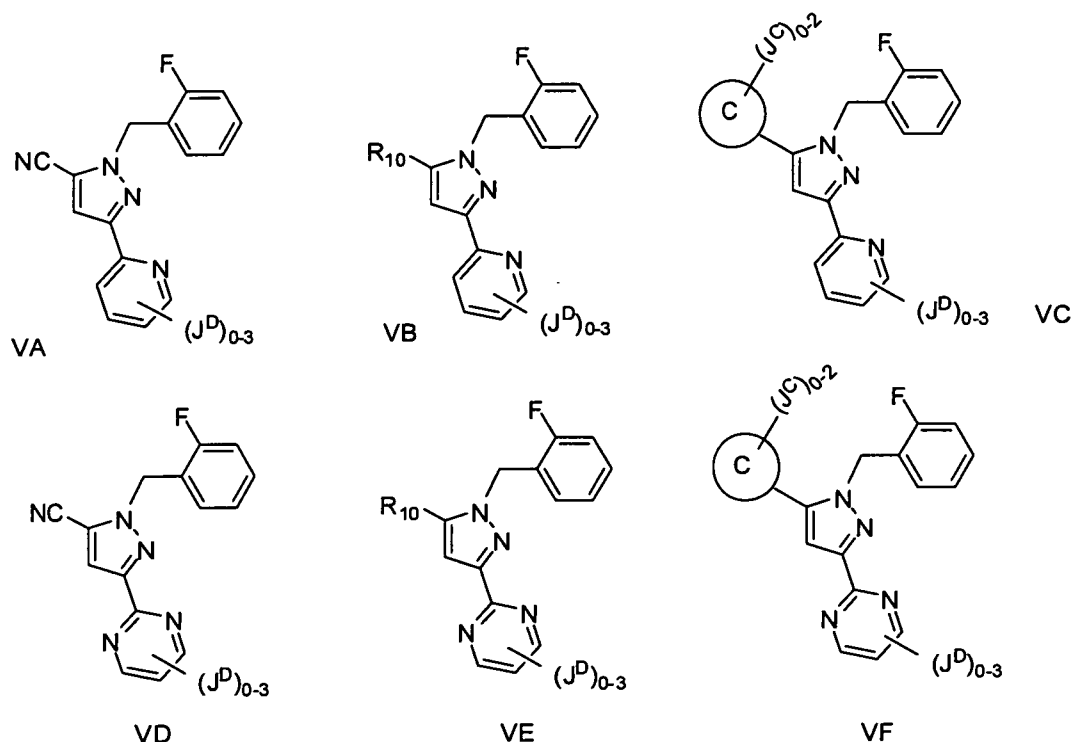
在式III及式IV之一些實施例中，環C為5至6員雜芳基環且其經1至5個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-6}脂族)$ 。在其他實施例中，環C為經1至3個 J^C 取代之噻吩基或吡啶基且各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 或 $-O(C_{1-4}烷基)$ 。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族。在其他實施例中，該 C_{1-6} 脂族係選自甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自鹵素原子、 $-NH_2$ 、甲基或 $-OCH_3$ 。在其他實施例中，環C為5-6員雜芳基且其經1或2個 J^C 取代；其中各 J^C 係選自氟基、氯基、溴基、甲基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $-OCH_3$ 。

在式III及式IV之一些實施例中，環C為雙環7至10員雜芳基環。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基或吲哚基。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或苯并噻吩基。

在式III及式IV之一些實施例中， J^D 為 $-N(R^d)C(O)OR^D$

或 $-N(R^D)_2$ ，或與2個鄰接環D原子連接之2個 J^D 基團連同該2個鄰接環D原子一起形成含有1至3個獨立地選自N、O或S之雜原子的5員雜環，從而產生稠合環D，其中該5員雜環視情況且獨立地經多達3個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{鹵烷基}$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-O(C_{1-4}\text{鹵烷基})$ 或側氧基。

在一些實施例中，本發明化合物由結構式VA-VF之一表示：



其中圓圈環繞字母C之符號表示環C且其中 R^{10} 為 C_{1-4} 烷基且環C為苯基、吡啶、硫代呋喃基、呋喃基、噻唑基、4-6員環脂族環或4-6員雜環族環。

在式VA至VF之一些實施例中，各 J^D 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^D)C(O)R^D$ 、 $-N(R^D)C(O)OR^D$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}}$ 或視情況經取代之 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^{D} 係獨立地選自鹵素原子。在其他實施例中，各 J^{D} 係選自氟基或氯基。在一些實施例中，各 J^{D} 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族或 C_{3-8} 環脂族環。在其他實施例中，各 J^{D} 係選自甲基、乙基、丙基、環丁基、環丙基或異丙基。在其他實施例中，各 J^{D} 為甲基、乙基或環丙基。在式VA-VF之其他實施例中，各 J^{D} 係獨立地選自 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 或 $-\text{OR}^{\text{D}}$ 。在一些實施例中，各 R^{d} 係獨立地選自 C_{1-4} 烷基或氫且各 R^{D} 係獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中，各 R^{d} 係獨立地選自氫或甲基且各 R^{D} 係獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，各 R^{d} 及各 R^{D} 係獨立地選自氫或甲基。在環D經取代之一些以上實施例中， o 為1。在其他實施例中， o 為2。在其他實施例中， o 為3。

在式VA-VF之一些實施例中， o 為1、2或3且各 J^{D} 係獨立地選自甲基、氟基、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{D}})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{d}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ ；其中各 R^{d} 及各 R^{D} 係獨立地選自氫或甲基。

對於式VC及VF之化合物，環C為苯基環、單環5至/或6員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環；其各者視情況且獨立地經多達2個 J^{C} 取代。在式VC及VF之一些實施例中，環C為苯基環、單環5至6員雜芳基環、單環3至6員環脂族環或單環4至6員雜環；其各者視情況且獨

立地經多達2個 J^C 取代。

在式VC及式VF之一些實施例中， R^C 為單環3至6員環脂族環，視情況且獨立地經多達2個 J^C 取代。在其他實施例中，環C為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在式VC及式VF之其他實施例中，環C為經0至2個 J^C 取代之4員環脂族環、經0至2個 J^C 取代之5員環脂族環或經0至2個 J^C 取代之6員環脂族環；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 脂族。

在式VC及式VF之其他實施例中，環C為苯基，視情況且獨立地經多達2個 J^C 取代。在一些實施例中，環C為苯基且其未經取代。在其他實施例中，其經1至2個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或 $-O(C_{1-6}$ 脂族)。在其他實施例中，各 J^C 係獨立地選自鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)。在其他實施例中，環C為經1至2個 J^C 取代之苯基且各 J^C 係選自氟基、氯基、甲基、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ 。

在式VC及式VF之其他實施例中，環C為5至6員雜芳基環且視情況且獨立地經多達2個 J^C 取代。在一些實施例中，該5至6員雜芳基環未經取代。在其他實施例中，其經1或2個 J^C 取代。在一些此等實施例中，5至6員雜芳基環可選自噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、吡咯基、三唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪-3-基。在其他實施例中，雜芳基環C係選自噻吩基、噻

唑基、1,3,4-噁二唑基或吡啶基。在其他實施例中，該5至6員雜芳基環係選自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基或嘧啶-4-基；且視情況經多達2個 J^C 取代。

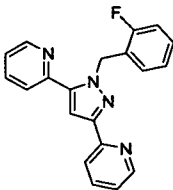
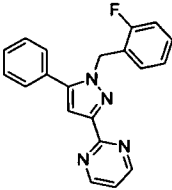
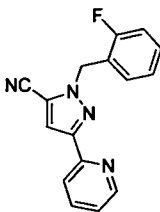
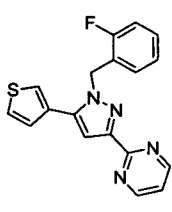
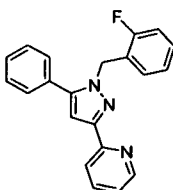
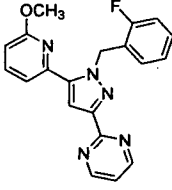
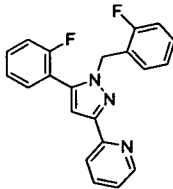
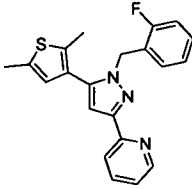
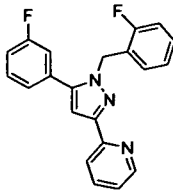
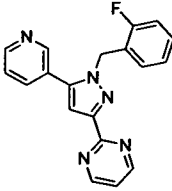
在式VC及式VF之一些實施例中，環C為5至6員雜芳基環且其經0至2個 J^C 取代；其中各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、-CN、-NH₂或-O(C_{1-6} 脂族)。在其他實施例中，環C為經0至2個 J^C 取代之噻吩基或吡啶基且各 J^C 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、-NH₂或-O(C_{1-4} 烷基)。在其他實施例中，環C經1至3個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自 C_{1-6} 脂族。在其他實施例中，該 C_{1-6} 脂族係選自甲基、乙基、丙基或異丙基。在其他實施例中，環C經1或2個 J^C 取代且各 J^C 係獨立地選自鹵素原子、-NH₂、甲基或-OCH₃。在其他實施例中，環C為5-6員雜芳基且其經1或2個 J^C 取代；其中各 J^C 係選自氟基、氯基、溴基、甲基、-CN、-NH₂或-OCH₃。

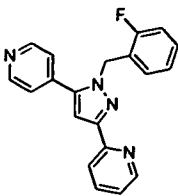
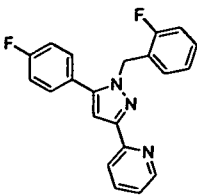
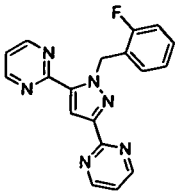
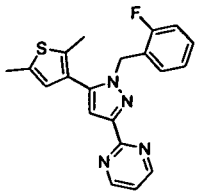
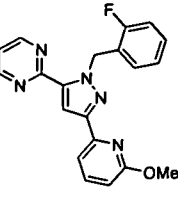
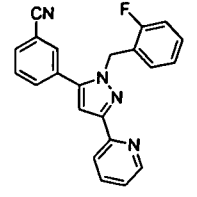
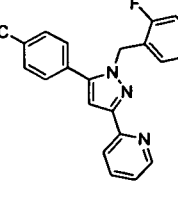
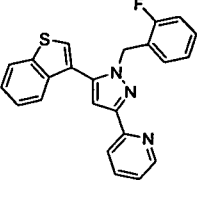
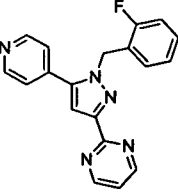
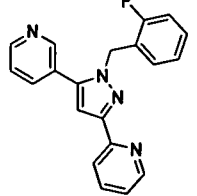
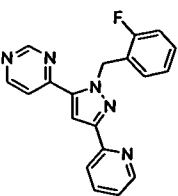
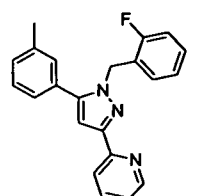
在式VC及式VF之一些實施例中，環C為雙環7至10員雜芳基環。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基或吲哚基。在其他實施例中，環C為苯并呋喃-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或苯并噻吩基。

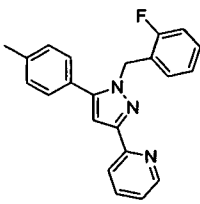
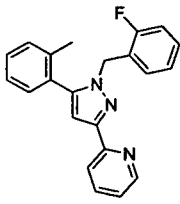
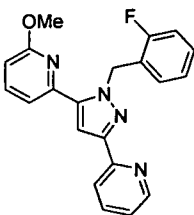
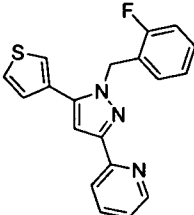
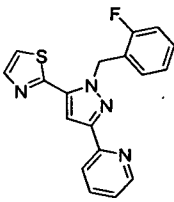
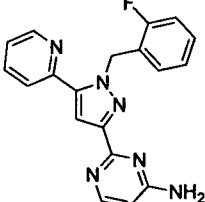
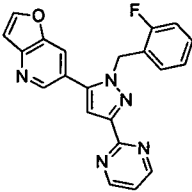
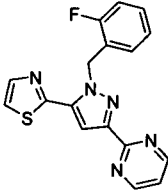
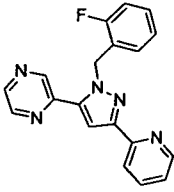
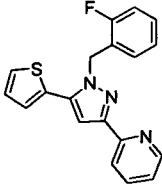
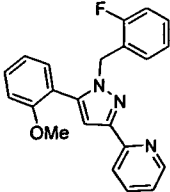
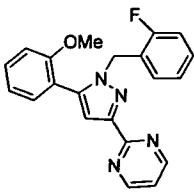
本發明化合物在本文中係藉由其化學結構及/或化學名稱加以定義。當化合物藉由化學結構與化學名稱兩者提及，且化學結構與化學名稱衝突時，由化學結構決定化合物身分。

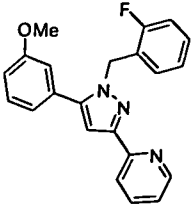
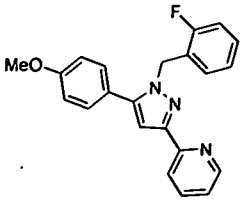
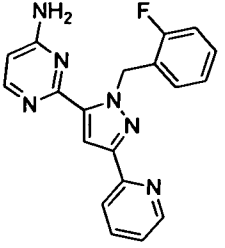
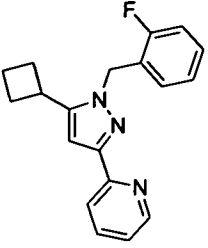
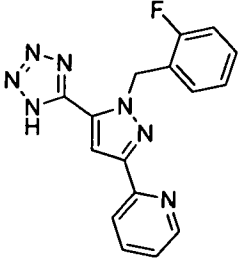
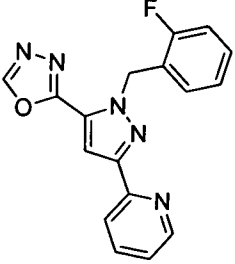
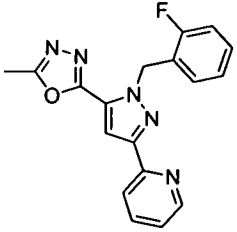
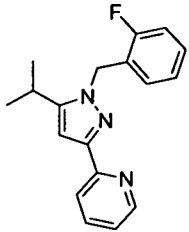
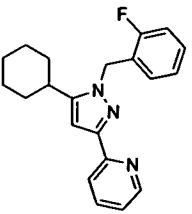
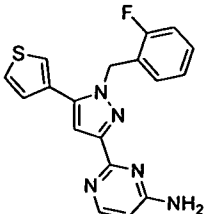
在一些實施例中，式I化合物係選自列於本文表1A、1B、1C及1D中之化合物。

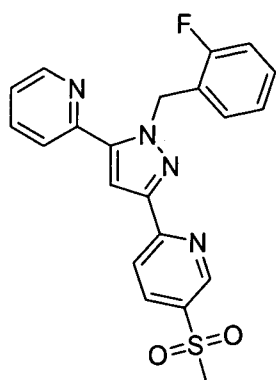
表 1A

 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6
 I-7	 I-8
 I-9	 I-10

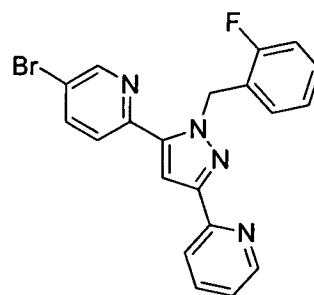
 I-11	 I-12
 I-13	 I-14
 I-15	 I-16
 I-17	 I-18
 I-19	 I-20
 I-21	 I-22

 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-31
 I-32	 I-33
 I-34	 I-35
 I-36	 I-37

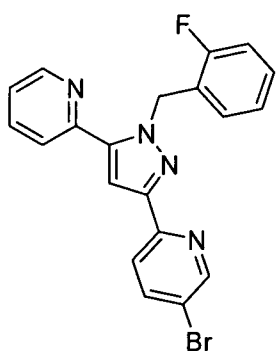
 I-38	 I-40
 I-41	 I-42
 I-43	 I-45
 I-46	 I-47
 I-48	 I-49



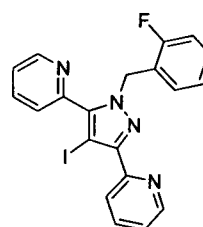
I-50



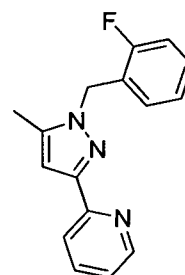
I-51



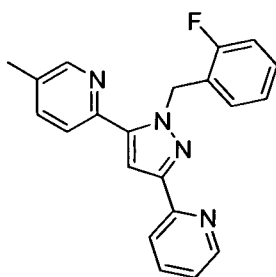
I-52



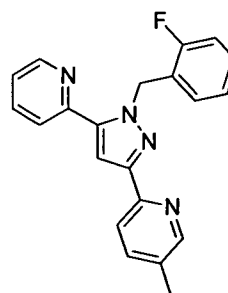
I-53



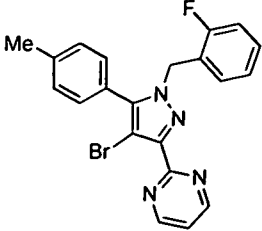
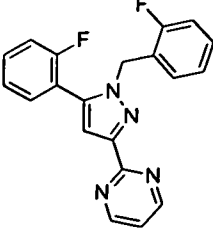
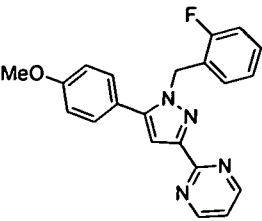
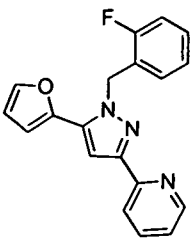
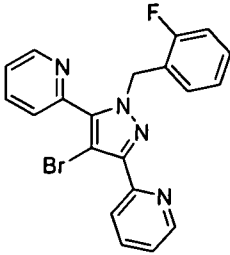
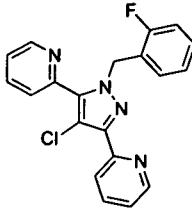
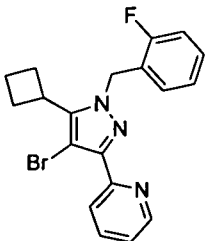
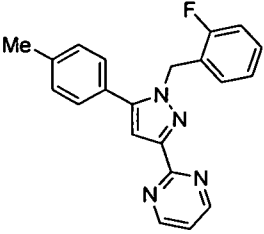
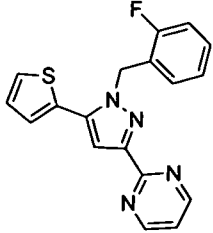
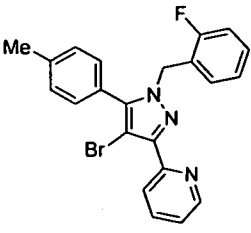
I-55

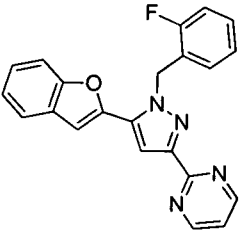
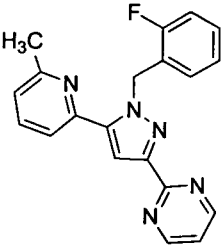
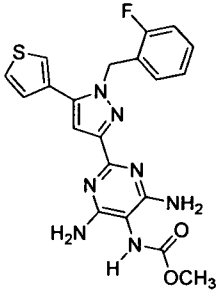
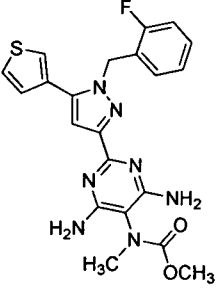
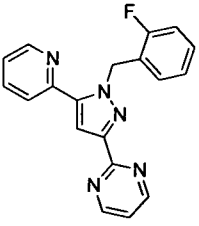
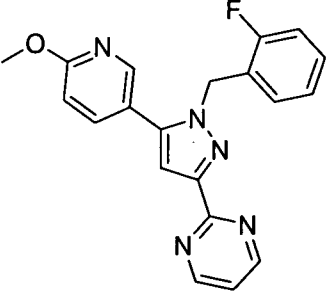
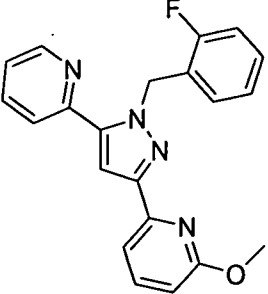
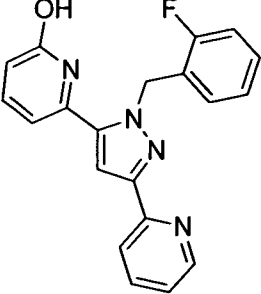


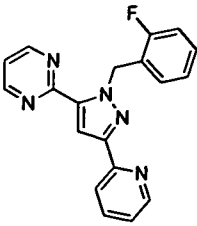
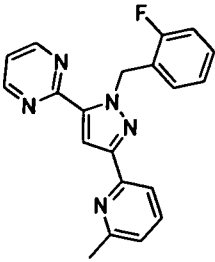
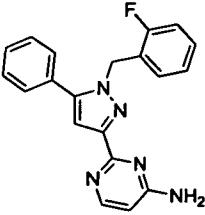
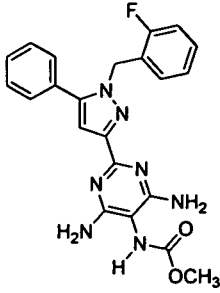
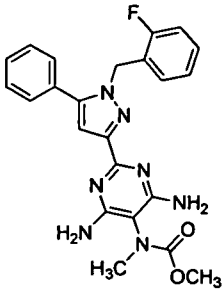
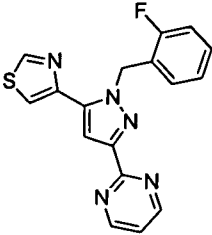
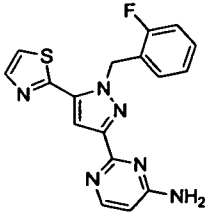
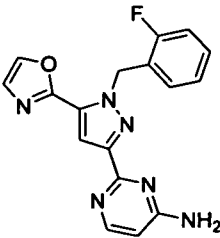
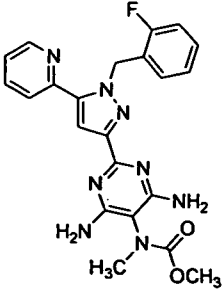
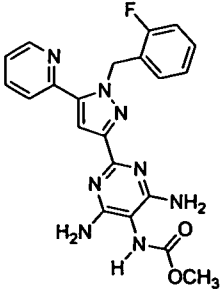
I-56

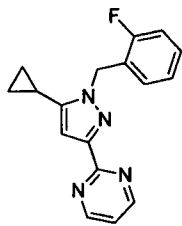
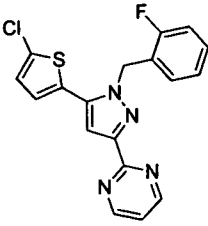
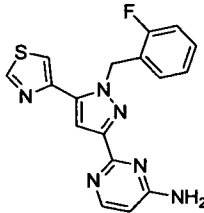
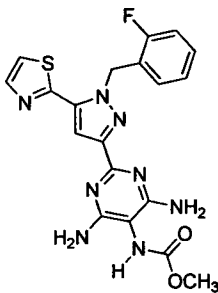
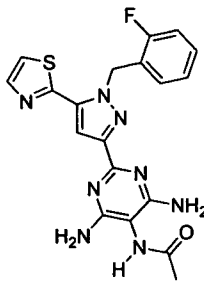
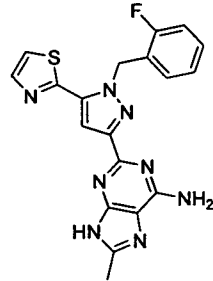
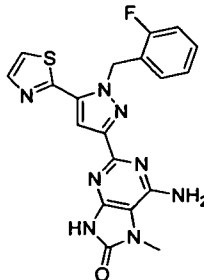
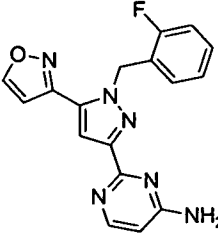
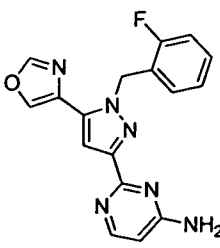
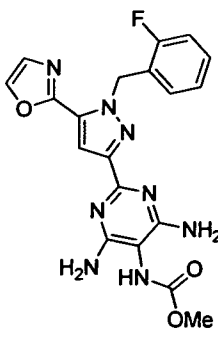


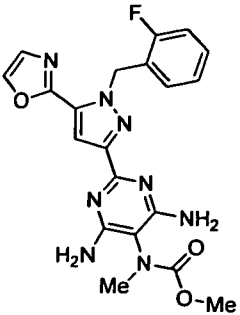
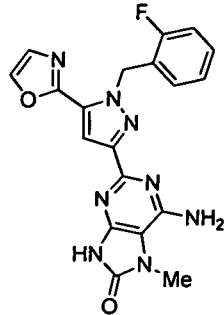
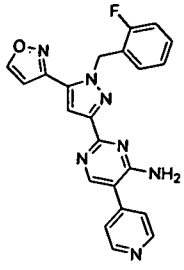
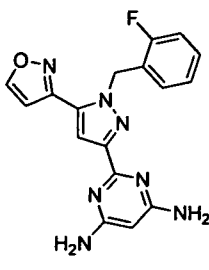
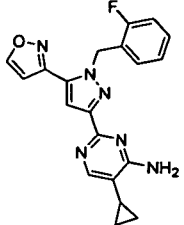
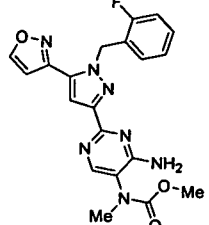
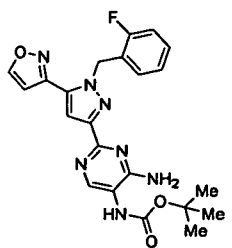
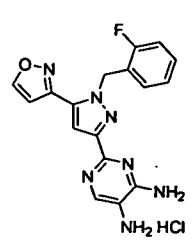
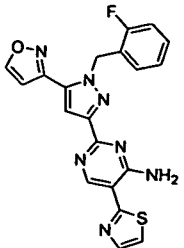
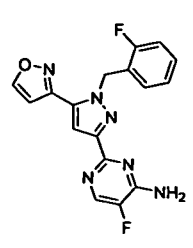
I-57

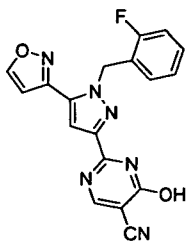
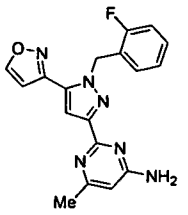
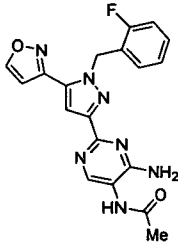
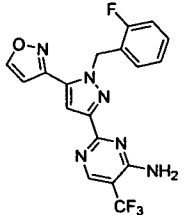
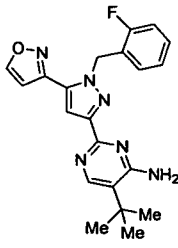
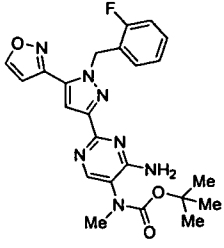
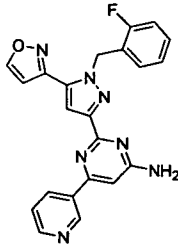
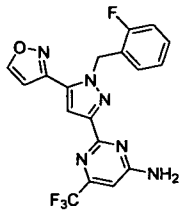
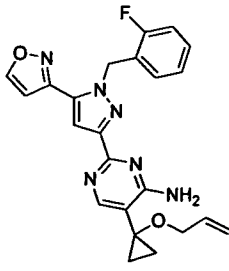
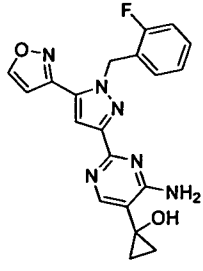
 I-58	 I-59
 I-60	 I-61
 I-62	 I-63
 I-64	 I-65
 I-66	 I-67

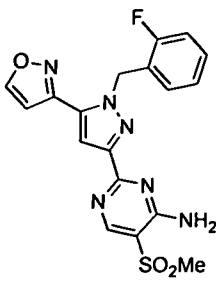
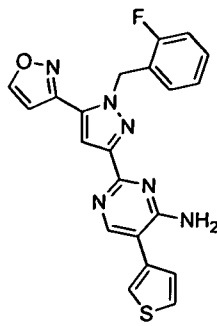
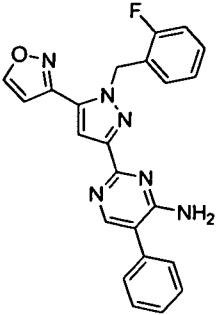
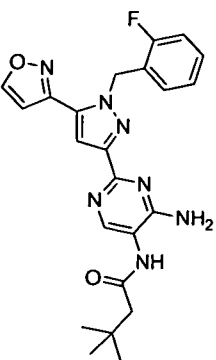
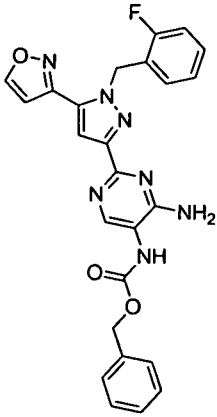
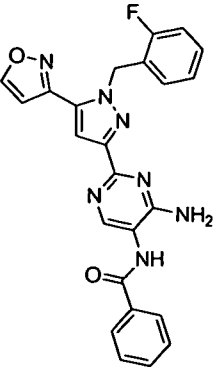
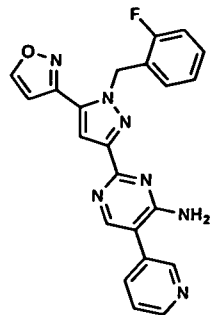
 I-68	
 I-70	 I-71
 I-72	
 I-75	 I-77
 I-78	 I-79

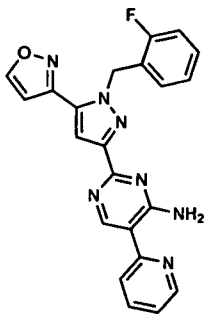
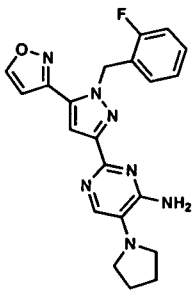
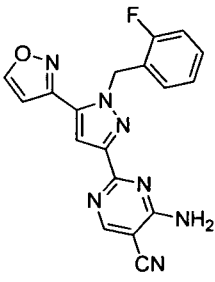
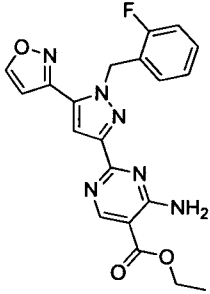
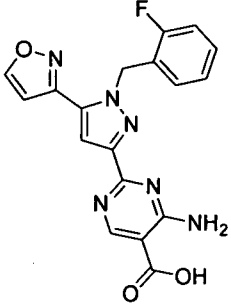
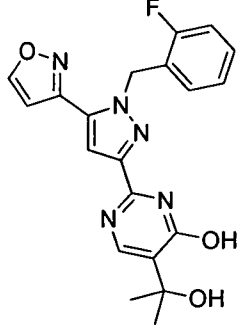
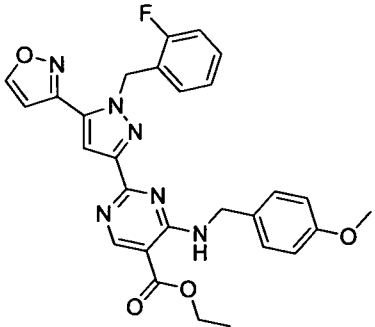
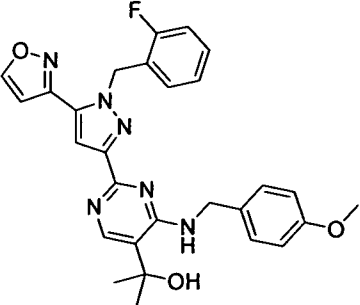
 I-80	 I-81
 I-82	 I-83
 I-84	 I-85
 I-86	 I-87
 I-88	 I-89

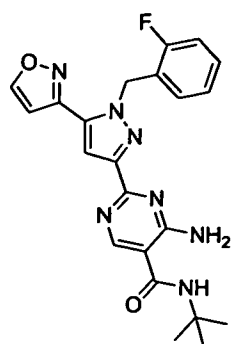
 I-90	 I-91
 I-92	 I-93
 I-94	 I-95
 I-96	 I-97
 I-98	 I-99

 I-100	 I-101
 I-102	 I-103
 I-104	 I-105
 I-106	 I-107
 I-108	 I-109

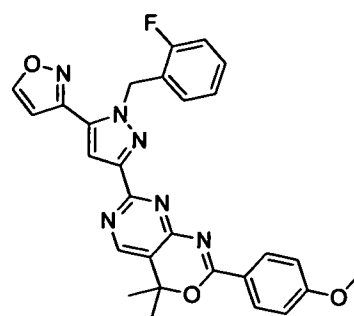
 I-110	 I-111
 I-112	 I-113
 I-114	 I-115
 I-116	 I-117
 I-118	 I-119

 I-120	 I-121
 I-122	
 I-124	 I-125
 I-126	 I-127

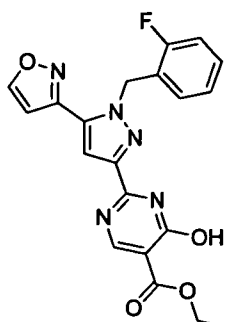
 I-128	 I-129
 I-130	 I-131
 I-132	 I-133
 I-134	 I-135



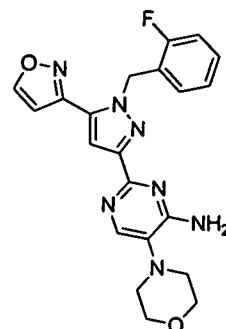
I-136



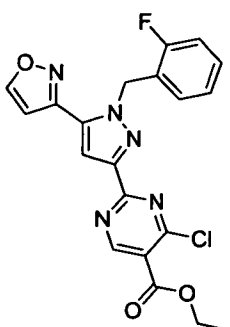
I-137



I-138

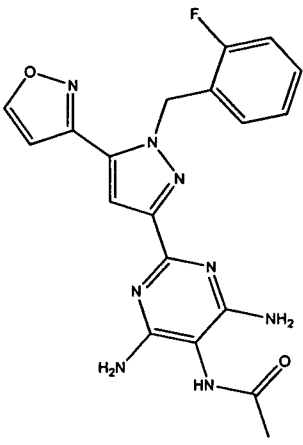
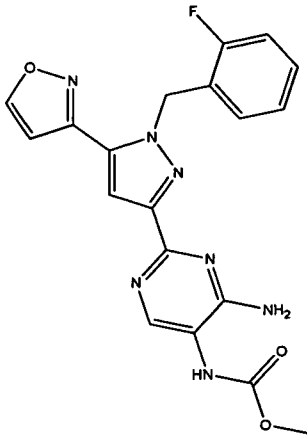
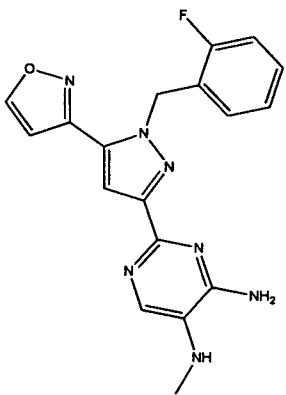
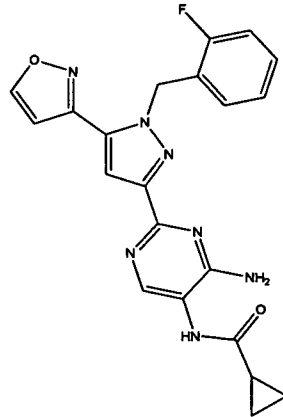
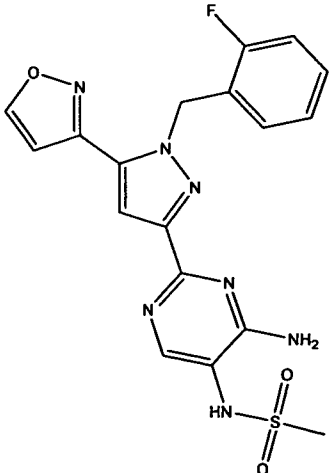
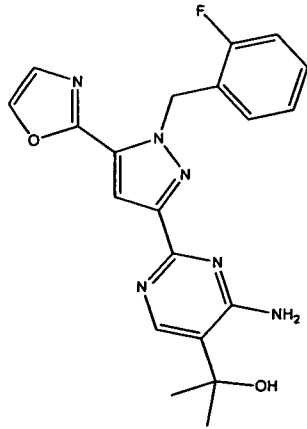


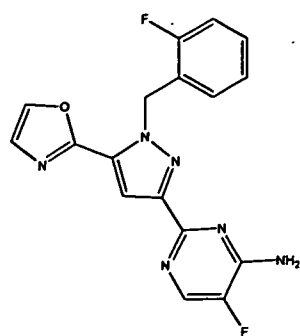
I-139



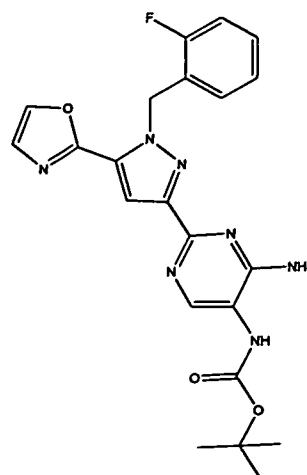
I-140

表 1B

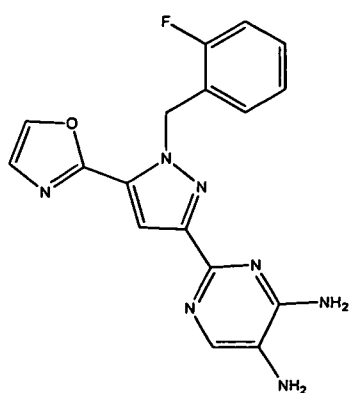
 I-141	 I-142
 I-143	 I-144
 I-145	 I-146



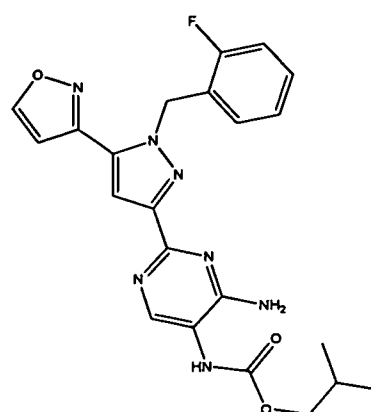
I-147



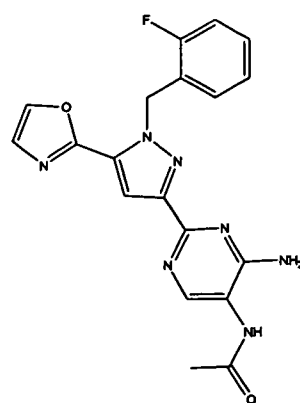
I-148



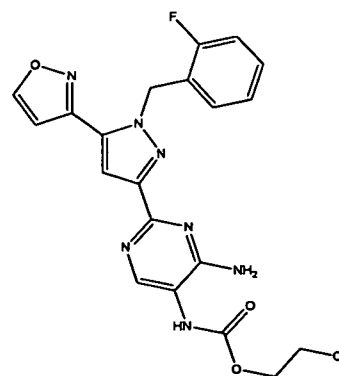
I-149



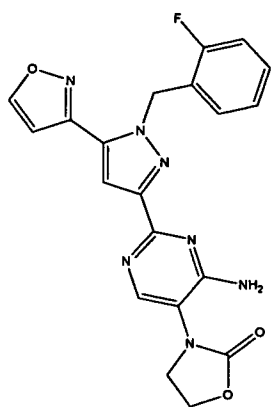
I-150



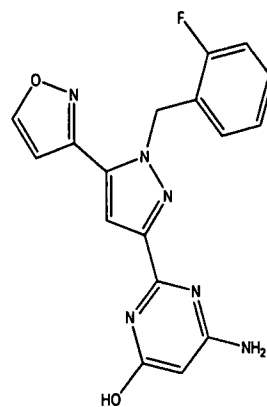
I-151



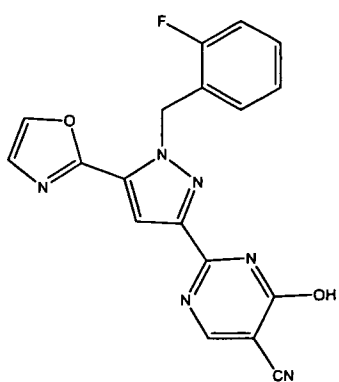
I-152



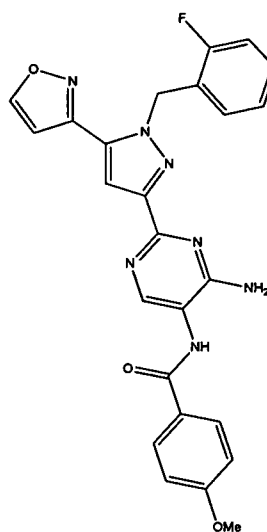
I-153



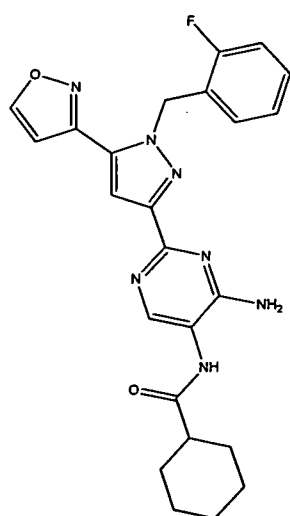
I-154



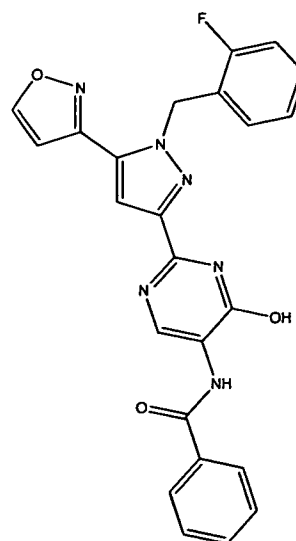
I-155



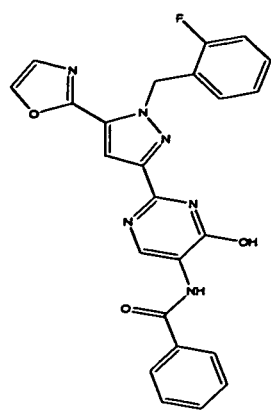
I-156



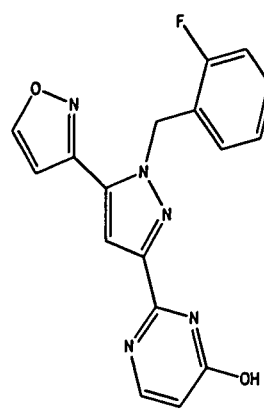
I-157



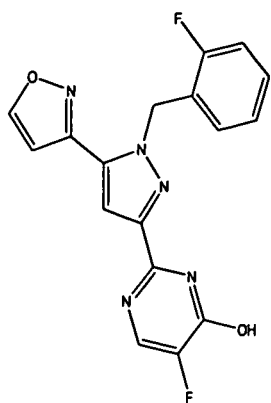
I-158



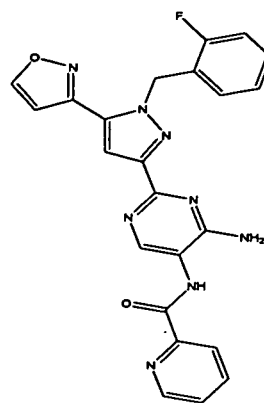
I-159



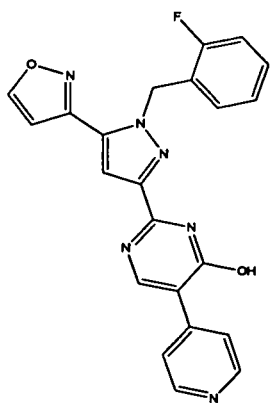
I-160



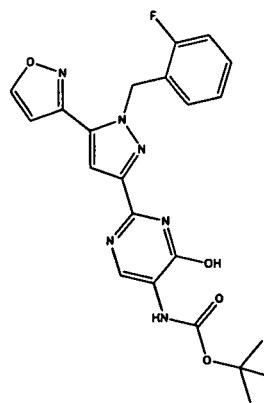
I-161



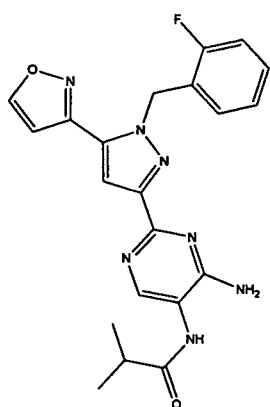
I-162



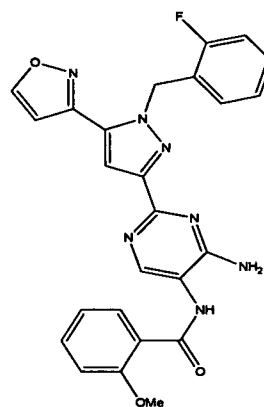
I-163



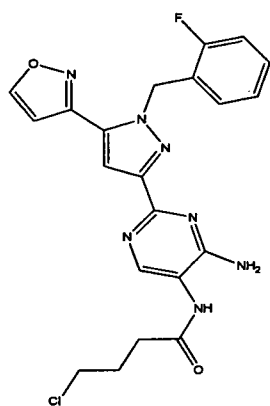
I-164



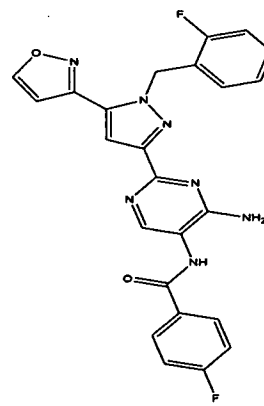
I-165



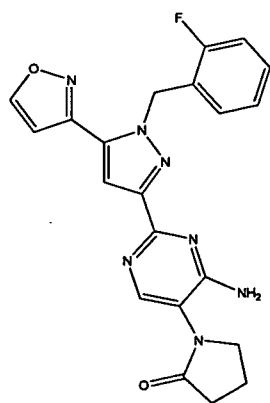
I-166



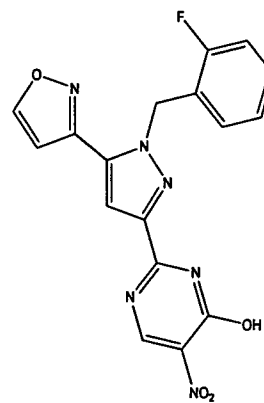
I-167



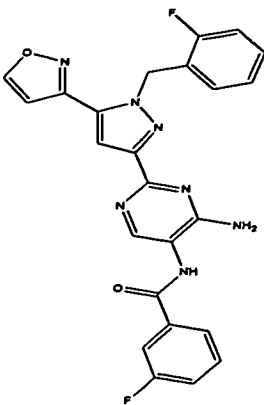
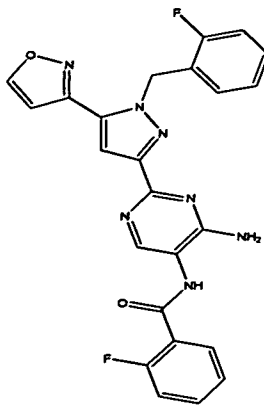
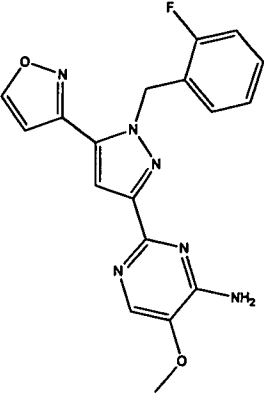
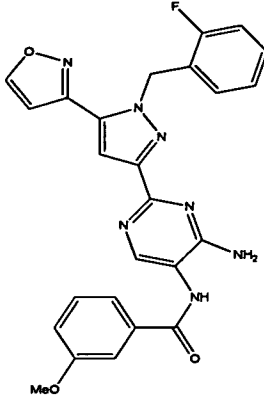
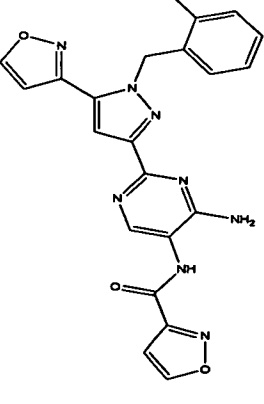
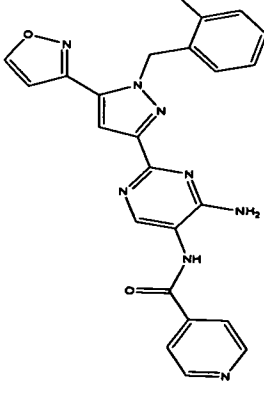
I-168

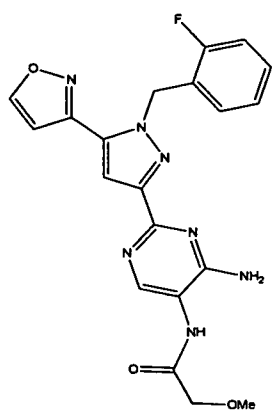


I-169

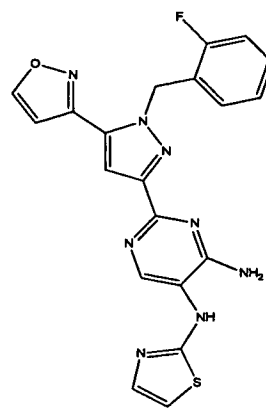


I-170

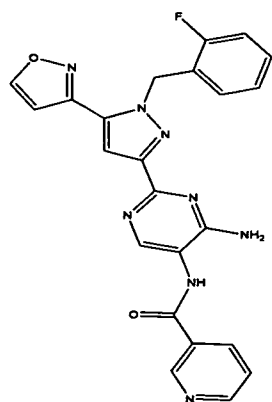
 I-171	 I-172
 I-173	 I-174
 I-175	 I-176



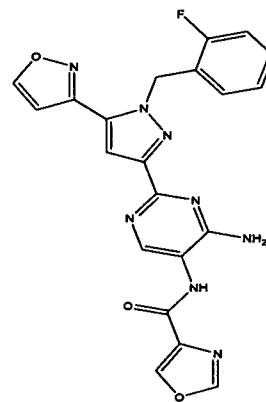
I-177



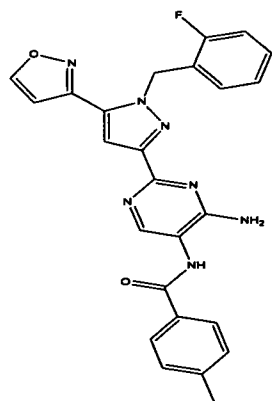
I-178



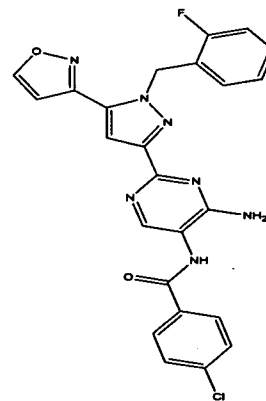
I-179



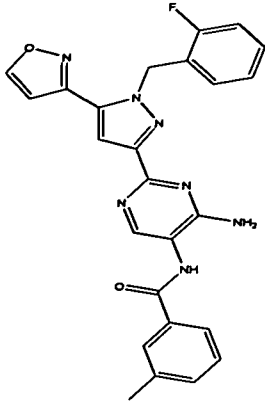
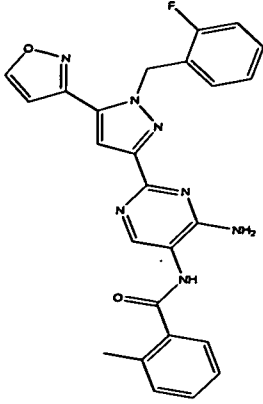
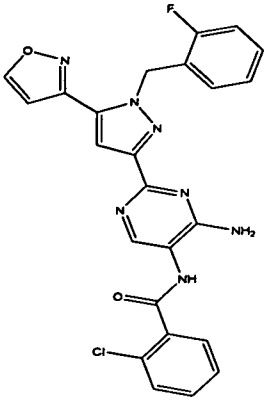
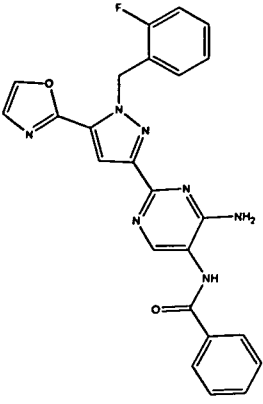
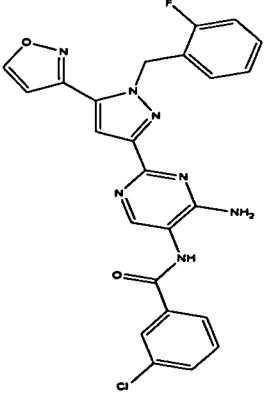
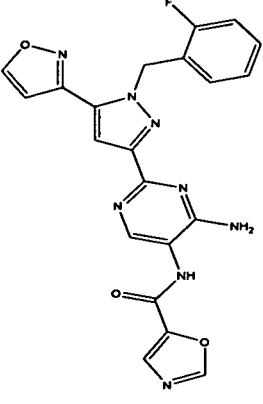
I-180

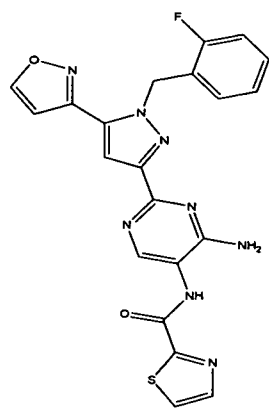


I-181

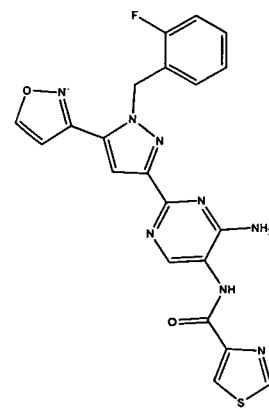


I-182

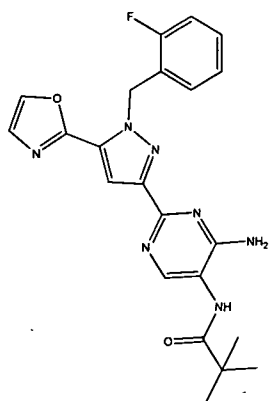
 I-183	 I-184
 I-185	 I-186
 I-187	 I-188



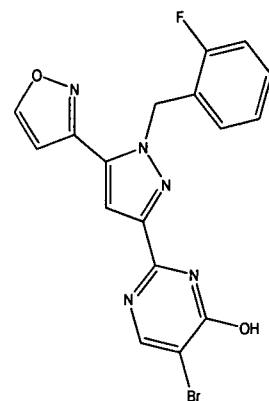
I-189



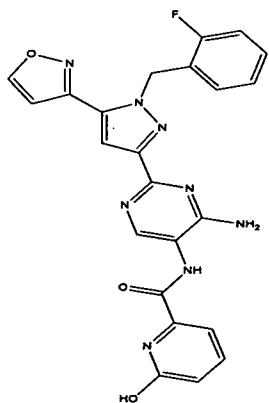
I-190



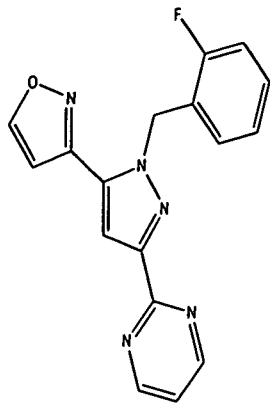
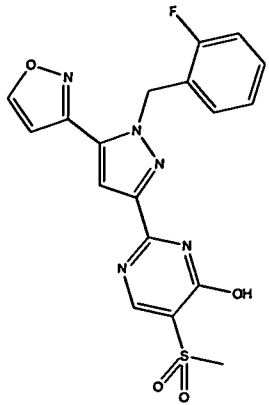
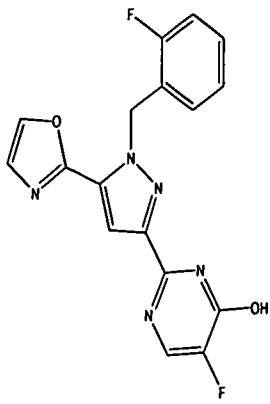
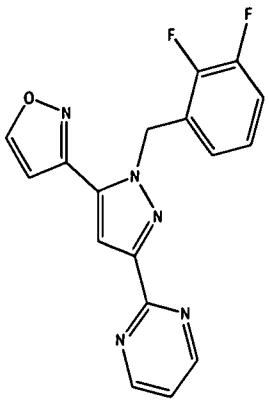
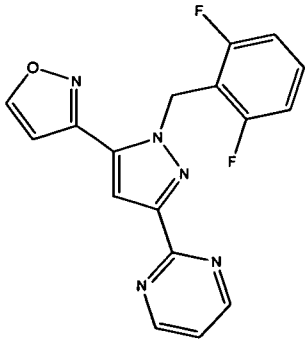
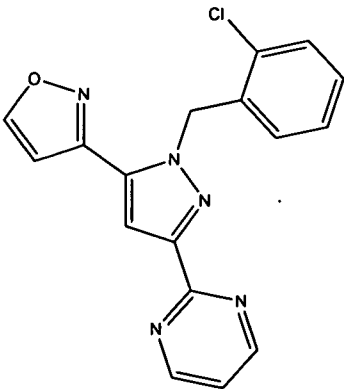
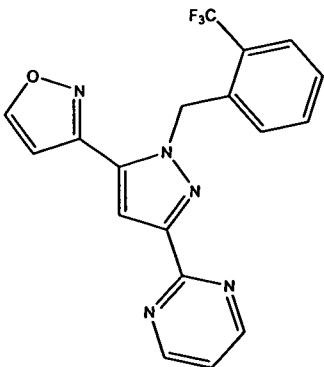
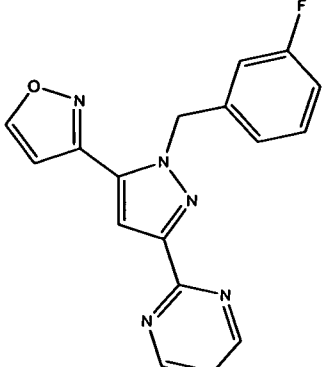
I-191

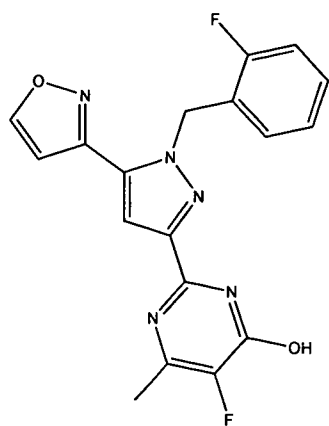


I-192

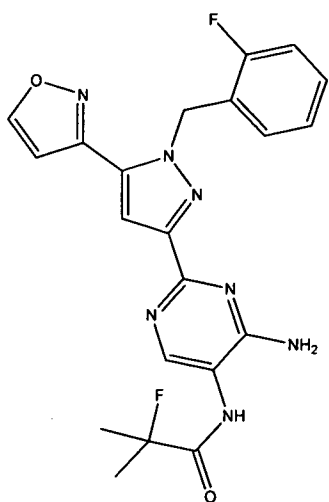


I-193

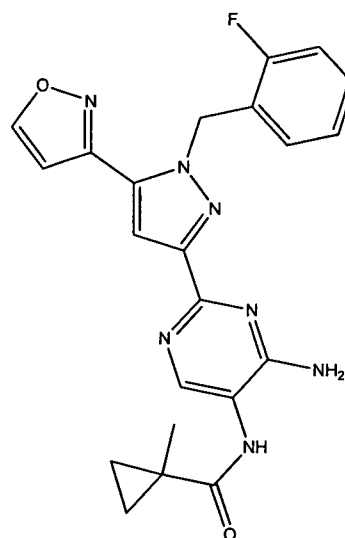
 I-195	 I-196
 I-197	 I-198
 I-199	 I-200
 I-201	 I-202



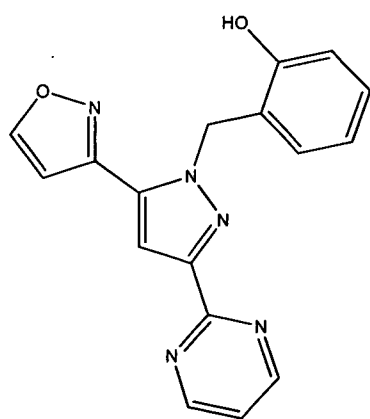
I-203



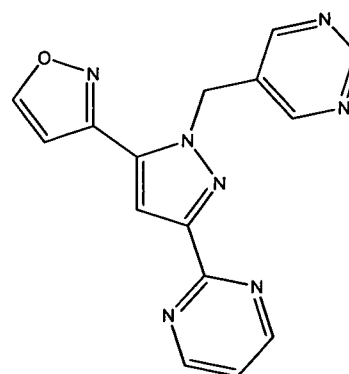
I-205



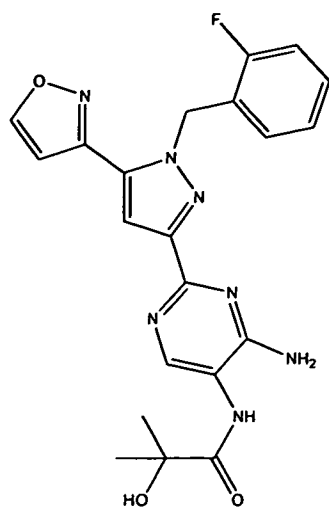
I-206



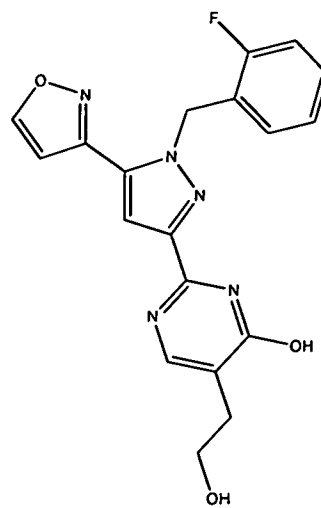
I-207



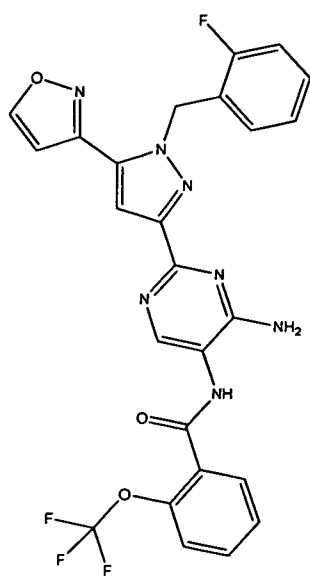
I-208



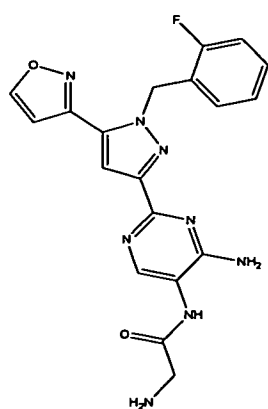
I-209



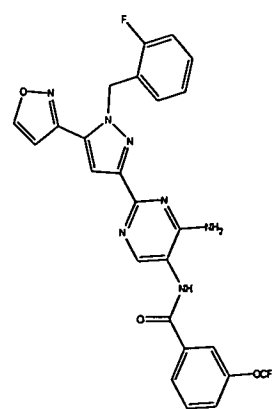
I-210



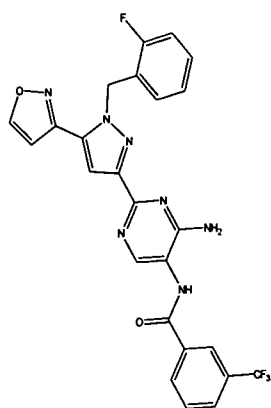
I-211



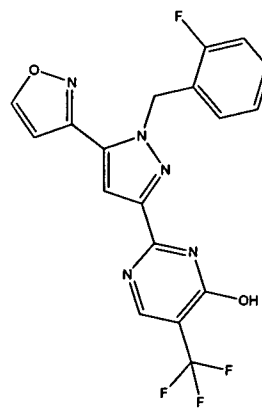
I-213



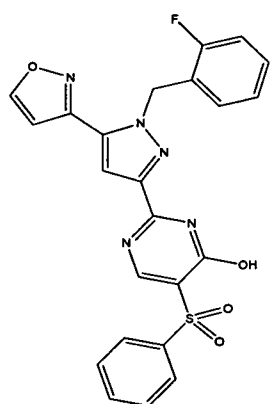
I-214



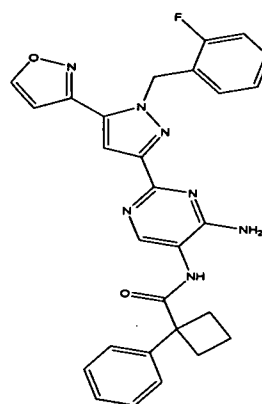
I-215



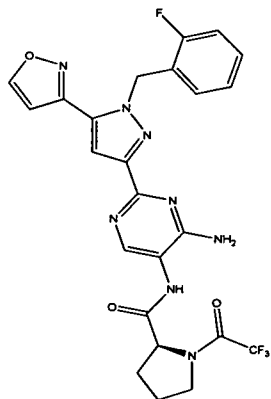
I-216



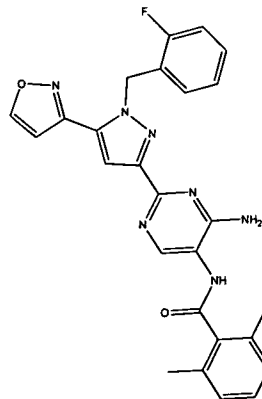
I-217



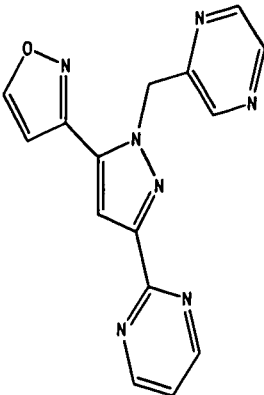
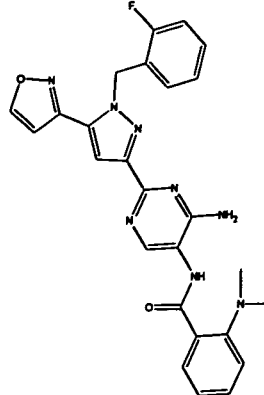
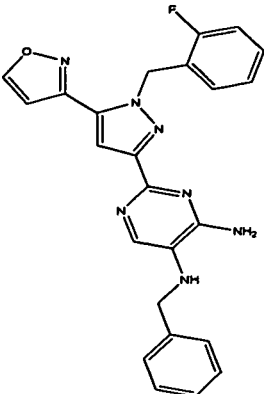
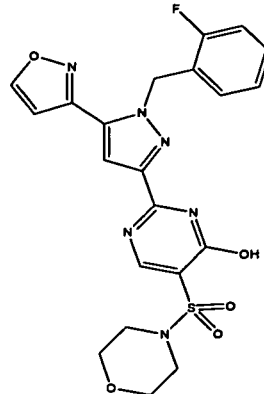
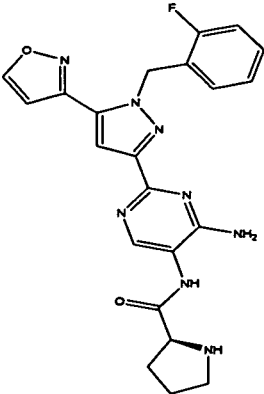
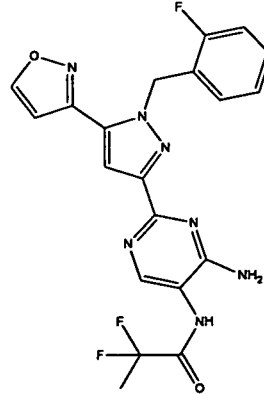
I-218

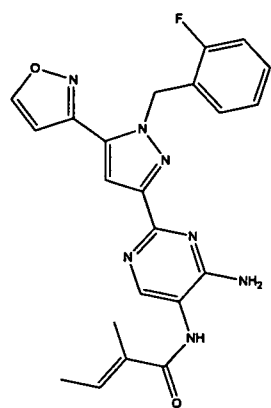


I-219

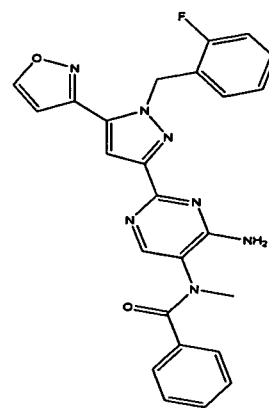


I-220

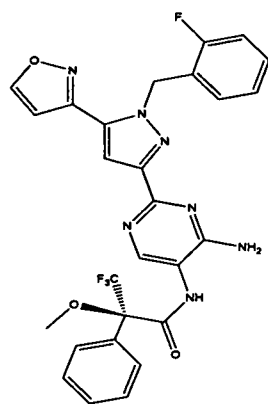
 I-221	 I-222
 I-223	 I-224
 I-225	 I-226



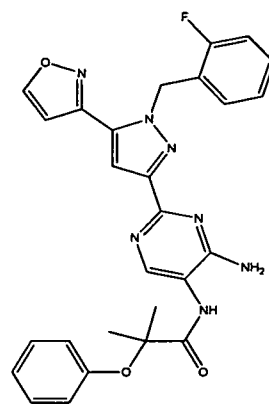
I-227



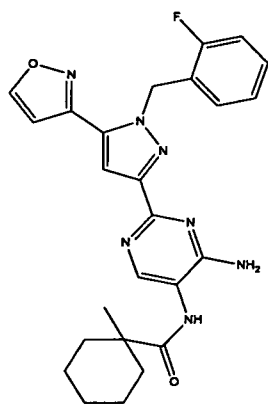
I-228



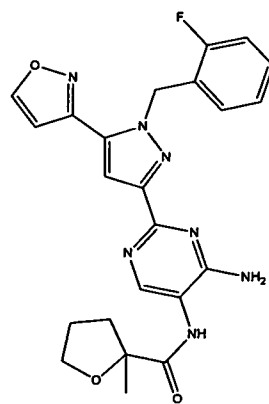
I-229



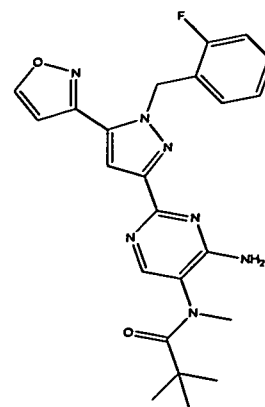
I-230



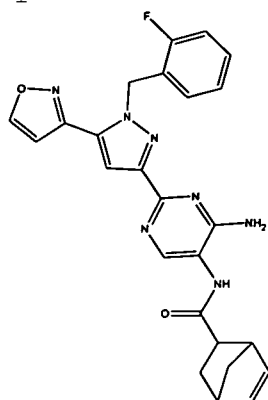
I-231



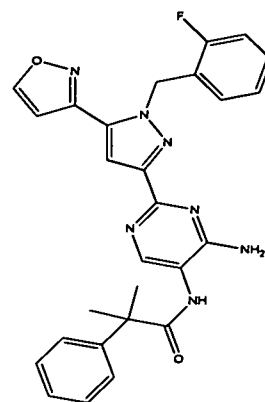
I-232



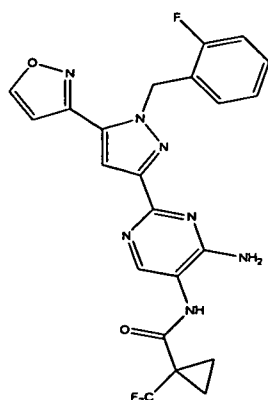
I-234



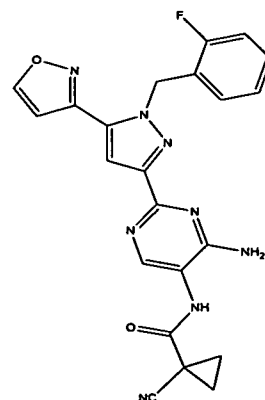
I-235



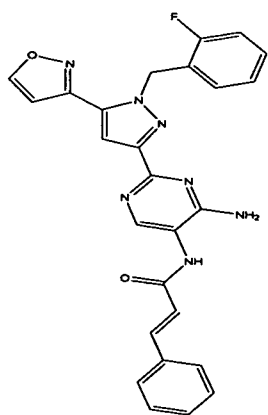
I-236



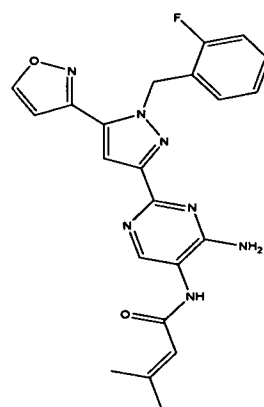
I-237



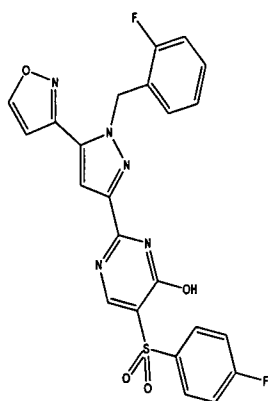
I-238



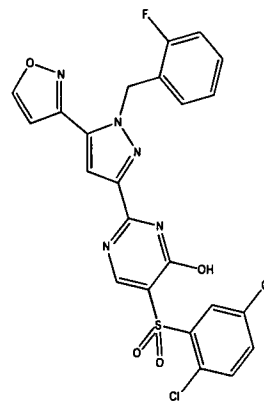
I-239



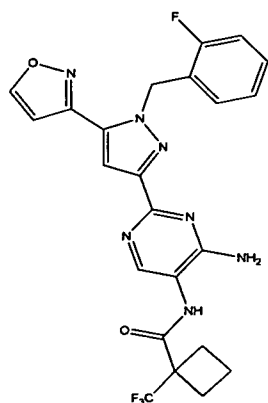
I-240



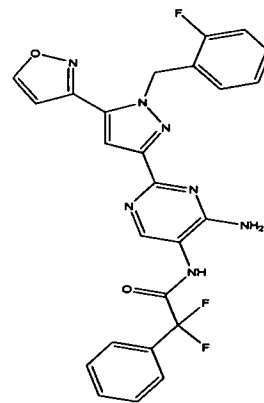
I-241



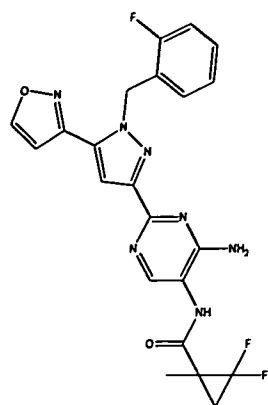
I-242



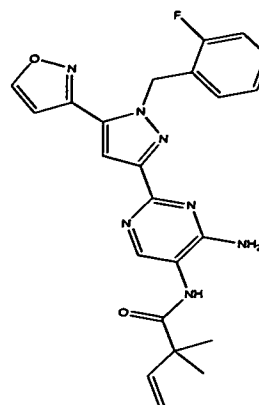
I-243



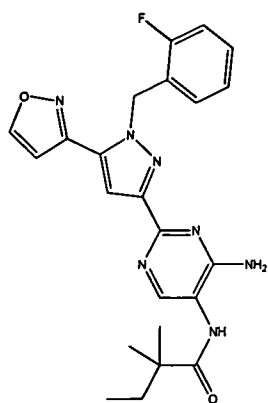
I-244



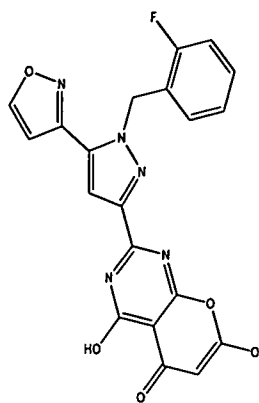
I-245



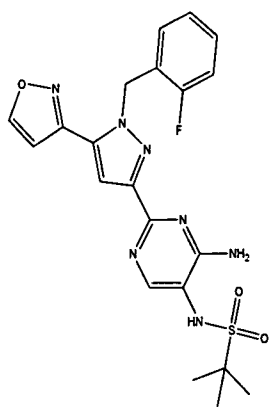
I-246



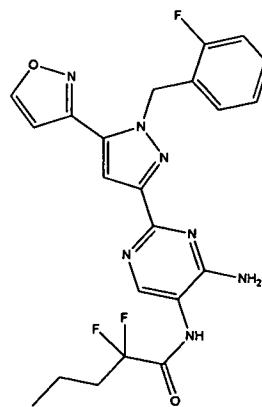
I-247



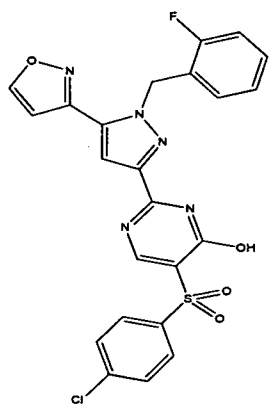
I-248



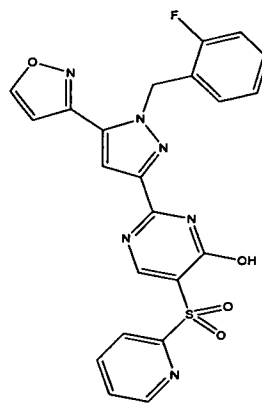
I-251



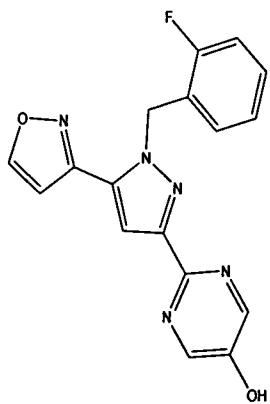
I-252



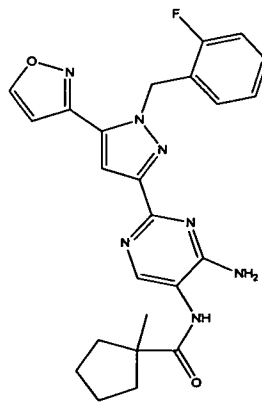
I-253



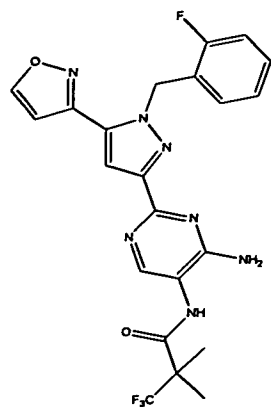
I-254



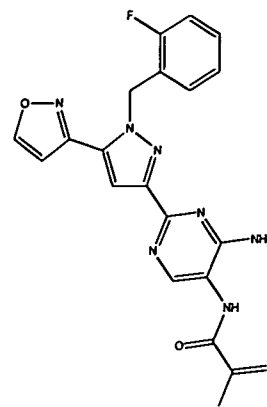
I-255



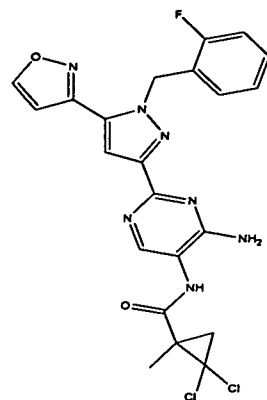
I-256



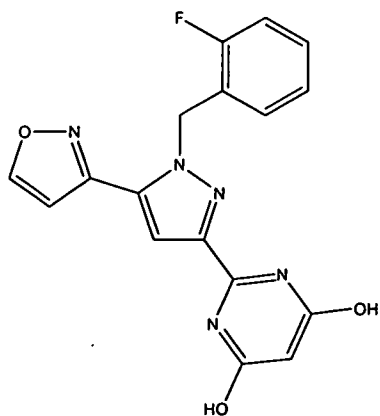
I-257



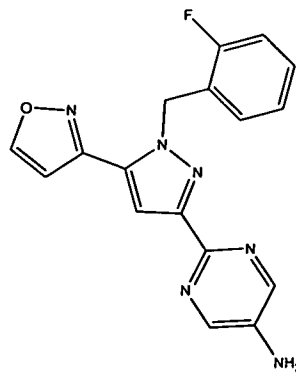
I-258



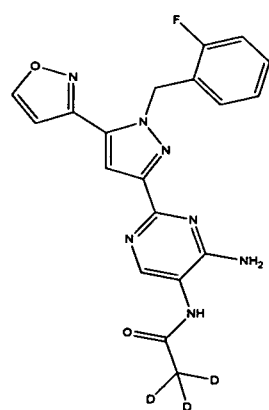
I-260



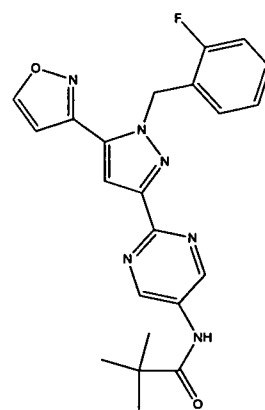
I-261



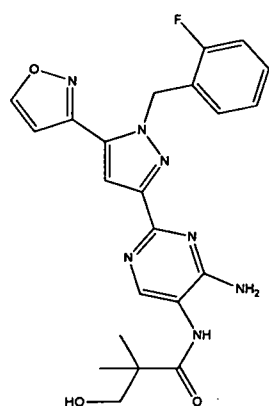
I-262



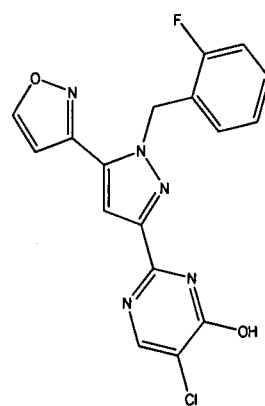
I-263



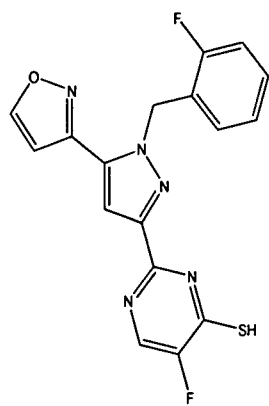
I-264



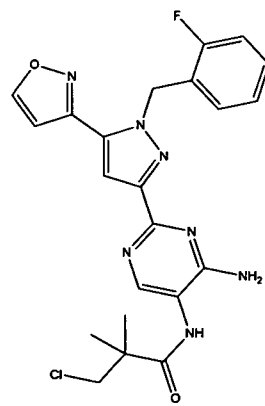
I-265



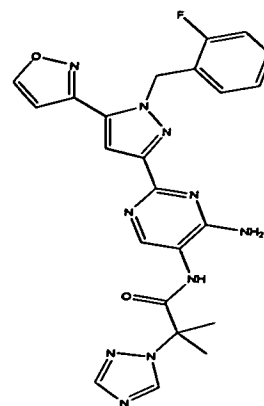
I-266



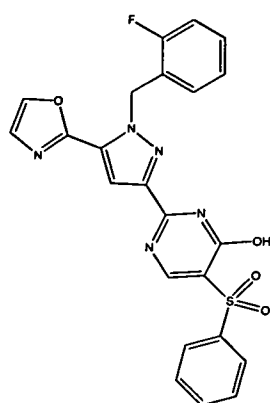
I-267



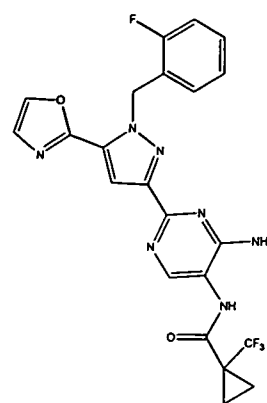
I-268



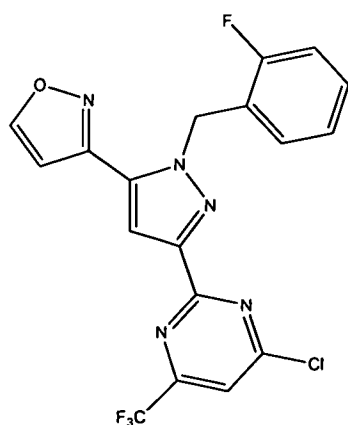
I-270



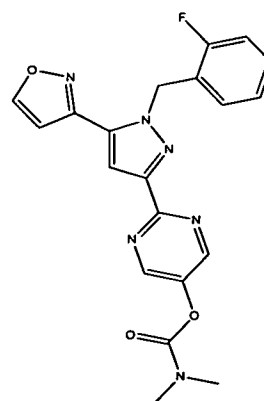
I-271



I-272

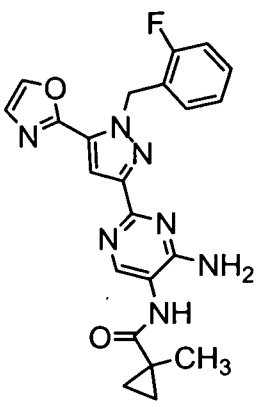
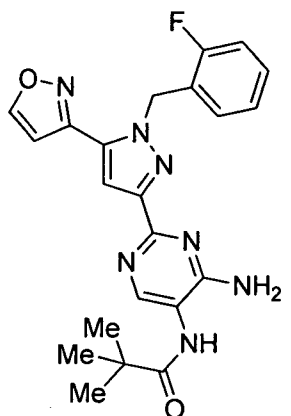
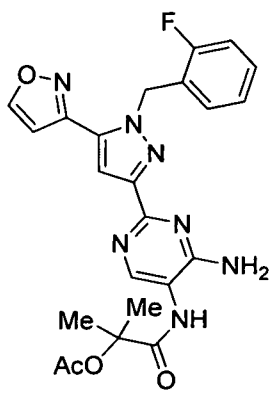
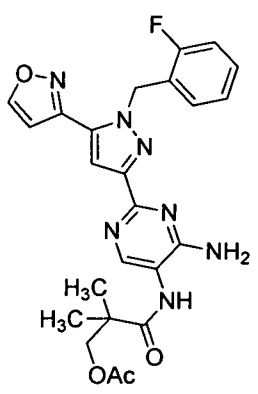
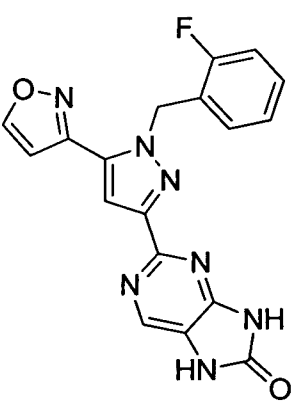
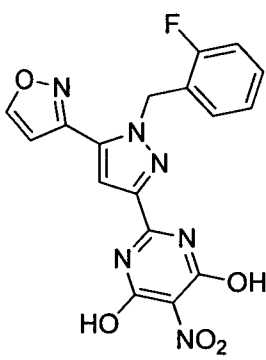


I-273



I-274

表 1C

 I-275	 I-277
 I-278	 I-280
 I-281	 I-282

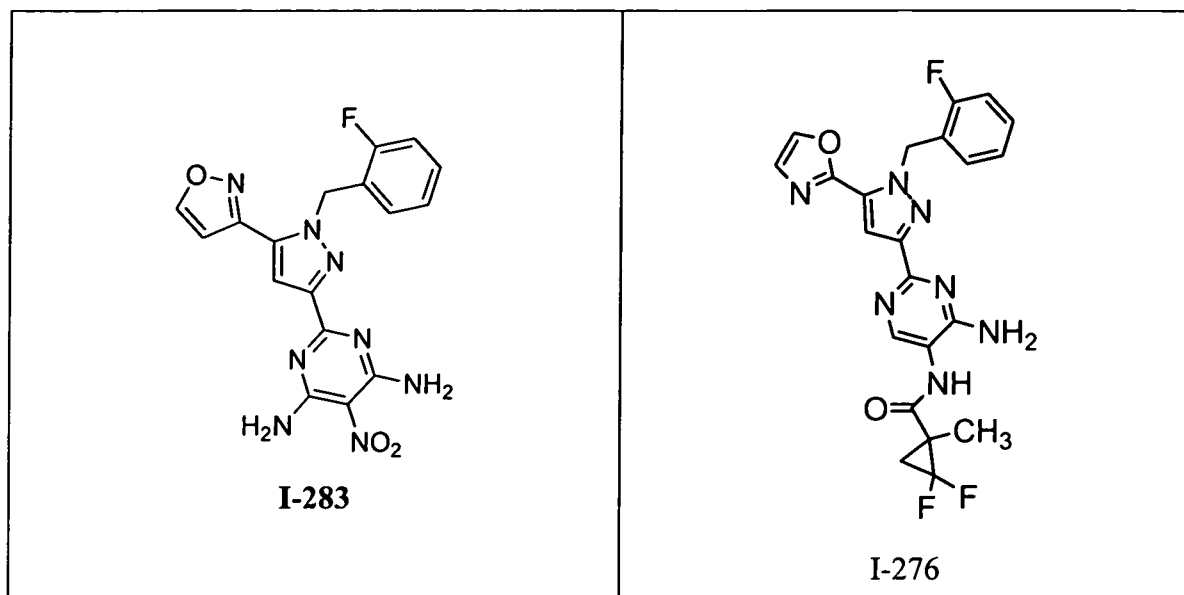
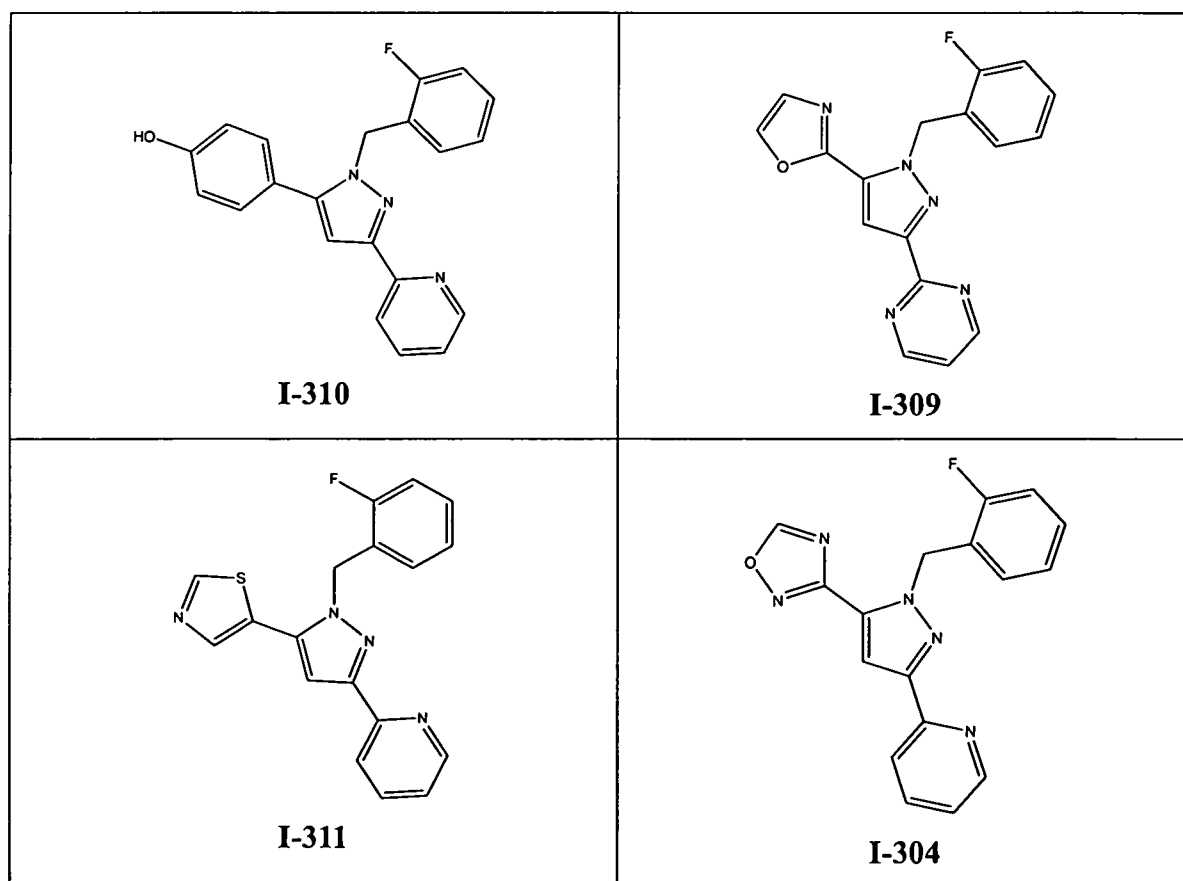
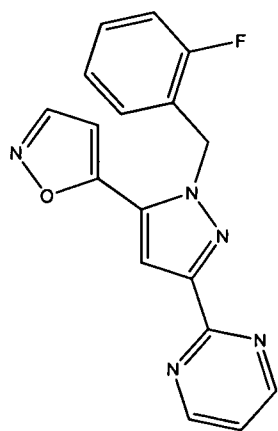
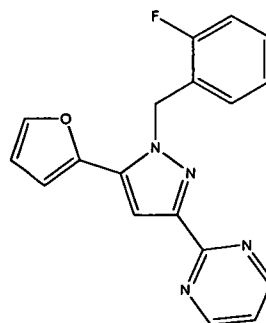


表 1D

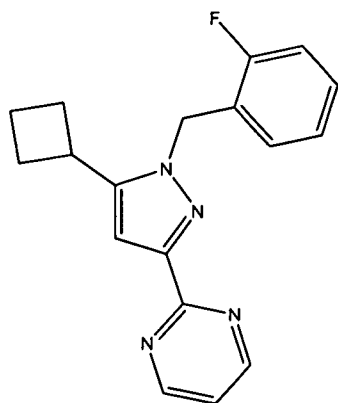




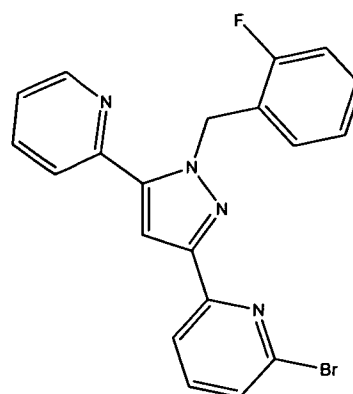
I-305



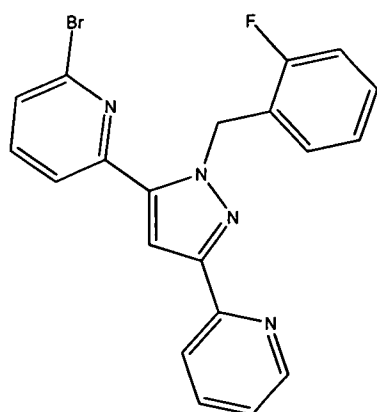
I-306



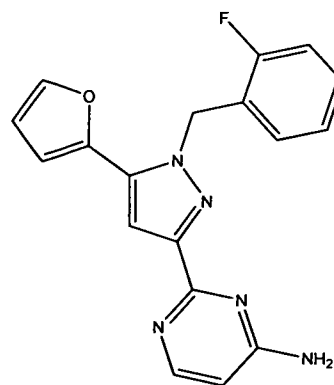
I-307



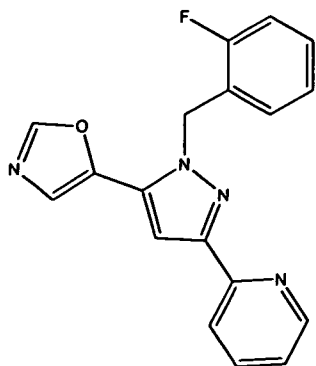
I-308



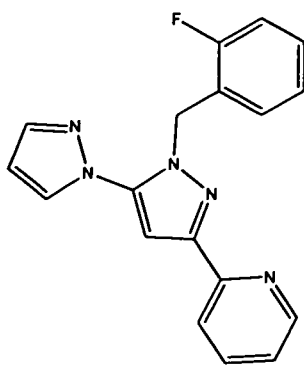
I-283



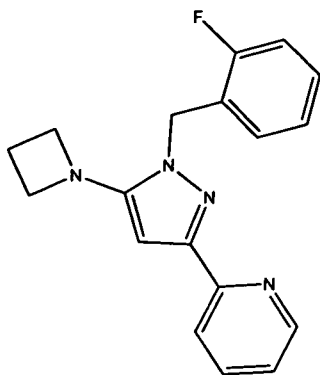
I-284



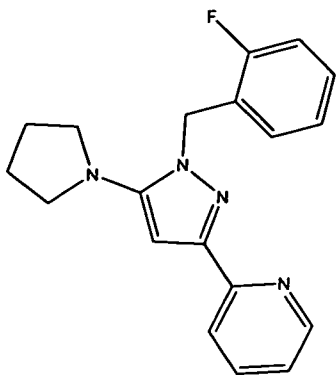
I-285



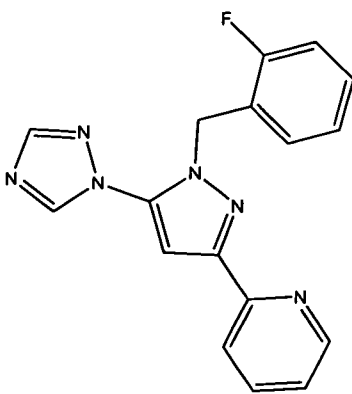
I-286



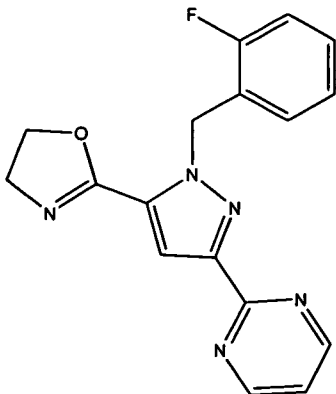
I-287



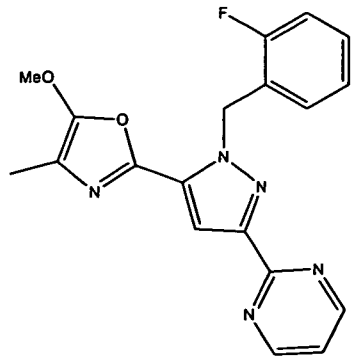
I-288



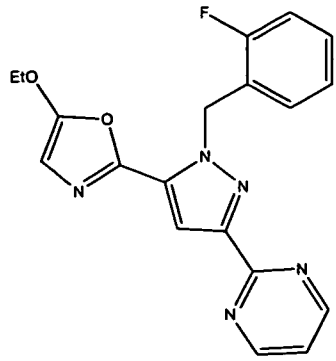
I-289



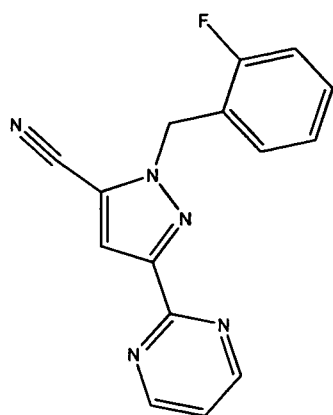
I-290



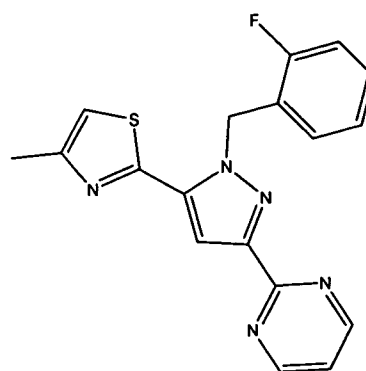
I-291



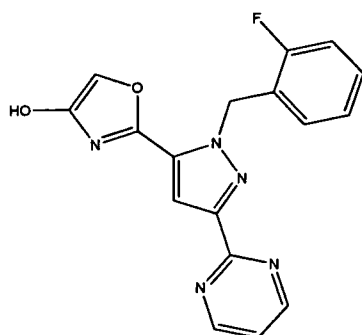
I-292



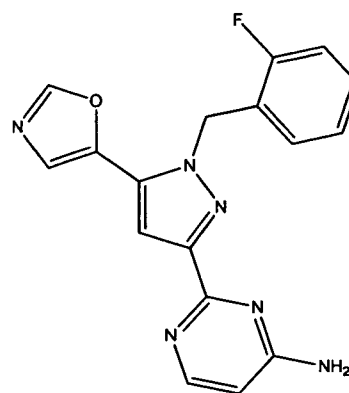
I-293



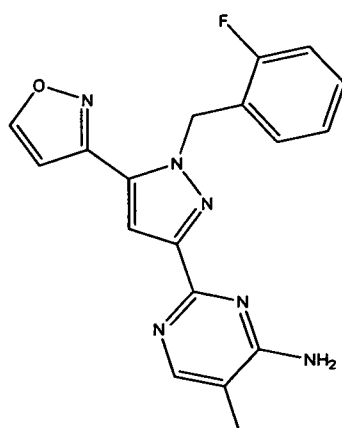
I-294



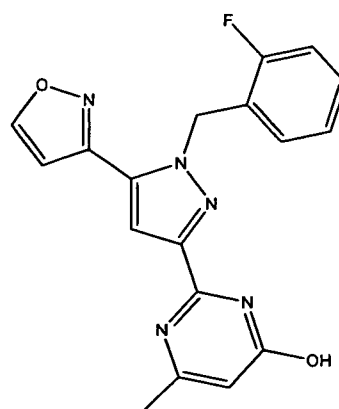
I-295



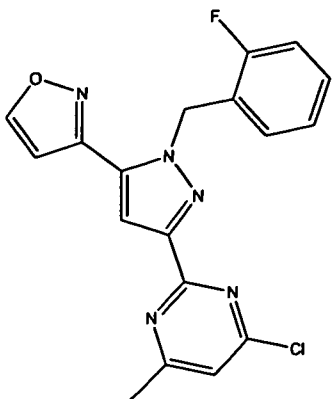
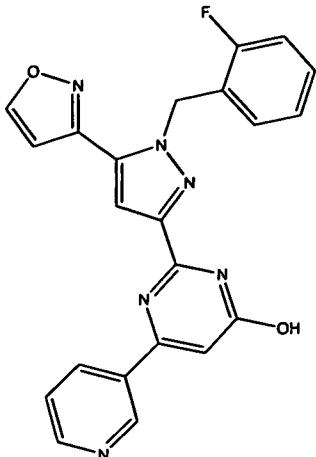
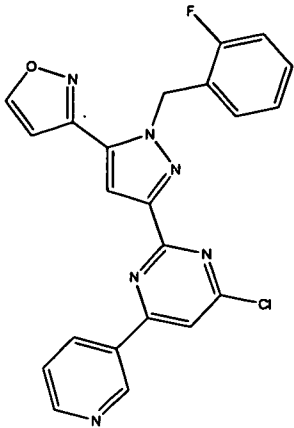
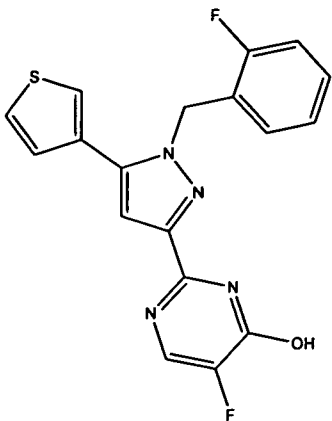
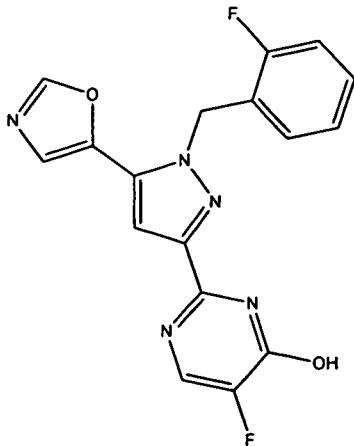
I-296



I-297



I-298

 I-299	 I-300
 I-301	 I-302
 I-303	

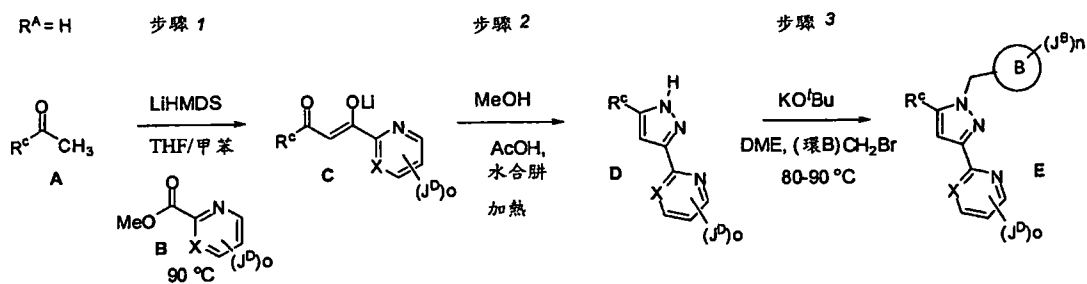
製備化合物之方法

式I化合物可根據以下敘述及描述之流程及實例加以製備。除非另外規定，否則起始物質及各種中間物可自商業

來源獲得、自市售化合物製備或使用熟知合成方法製備。
本發明之另一態樣為一種製備如本文揭示之式I化合物的方法。

以下描述本發明化合物之一般性合成程序。合成流程作為實例加以呈現且無論如何皆不限制本發明範疇。

I. 一般性程序 A



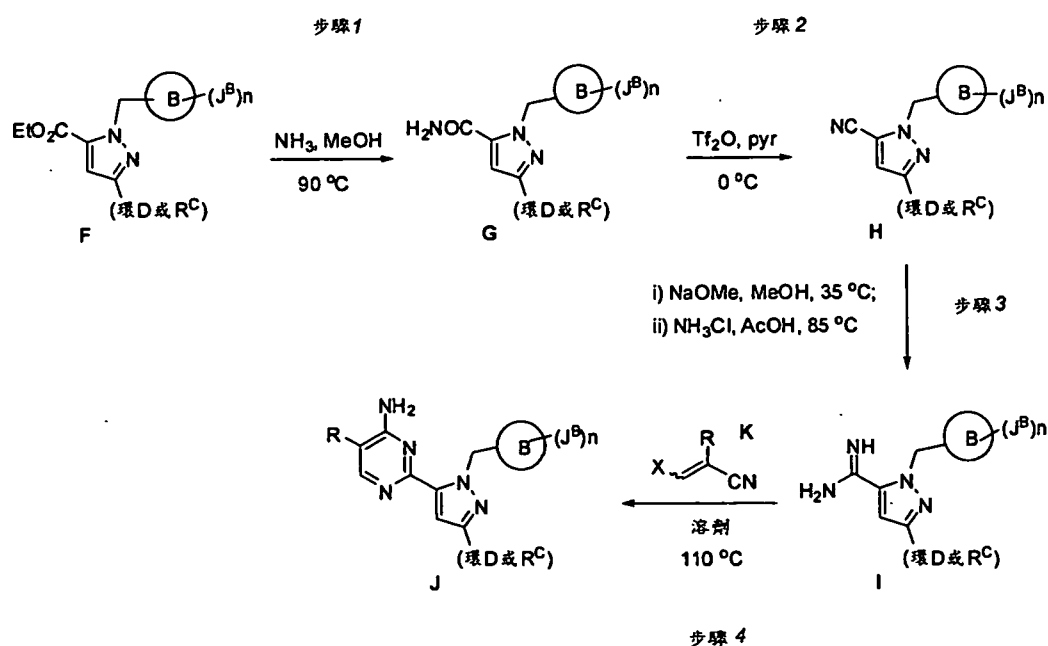
步驟1：二酮烯醇化物形成：向酮A於THF中之溶液中添加LiHMDS(例如1.05-1.1當量，1.0 M於甲苯中)。使反應物升溫至室溫，接著以酯B(1.0當量)裝料。此時，冷卻反應物且在彼溫度下攪拌直至經判斷完成(例如使用TLC或LC/MS分析)。一旦反應完成(反應時間通常為1-3小時)，即使用過量乙醚使產物二酮烯醇化物C沈澱，且接著過濾並乾燥。此固體可不經任何進一步純化即用於步驟2，亦即環化步驟中。

步驟2：吡唑形成：二酮烯醇化物C用甲醇稀釋且以AcOH(例如1-3當量)及水合肼(例如1.0當量)連續裝料。加熱反應混合物且攪拌直至環化視為完成(例如藉由LC/MS分析)。一旦完成(反應時間通常為小於10分鐘)，即濃縮反

應混合物且所得吡啶D可不經任何進一步純化即用於步驟3，亦即烷基化步驟中。在一些情況下，在冷卻後，吡啶D會自溶液析出且其藉由過濾加以收集並乾燥。在一些情況下，吡啶藉由使用EtOAc於己烷中之適當梯度進行SiO₂層析加以純化。

步驟3：烷基化：將吡啶D溶解於DME中且以第三丁醇鉀(或替代性鹼)及經適當取代之苯甲基溴化物(例如1-3當量)連續裝料。此時，加熱反應物至回流(或當使用密閉小瓶作為反應容器時，加熱至回流溫度以上)且可藉由LC/MS分析加以監測。一旦完成，即使反應溶液冷卻且濾出固體。接著濃縮濾液且所得粗油狀物可使用以適當溶劑梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)進行之SiO₂層析加以純化以產生化合物E。烷基化產生兩種區位異構物，其可易於藉由標準層析方法加以分離。

II.一般性程序B



步驟1：一級鹽胺形成：混合乙酯F(若其係根據一般性程序A製備，則此與E相同)與氨於甲醇中之過量溶液(例如7.0 N於甲醇中)且添加NaCN(例如0.25 mol%)作為催化劑。接著加熱反應混合物且攪拌直至反應完成(例如基於LC/MS或TLC分析)。一旦視為完成，即濃縮反應混合物且所得物質用DCM稀釋並濾出。濃縮濾液以產生通常以白色泡沫物形式獲得之鹽胺G。

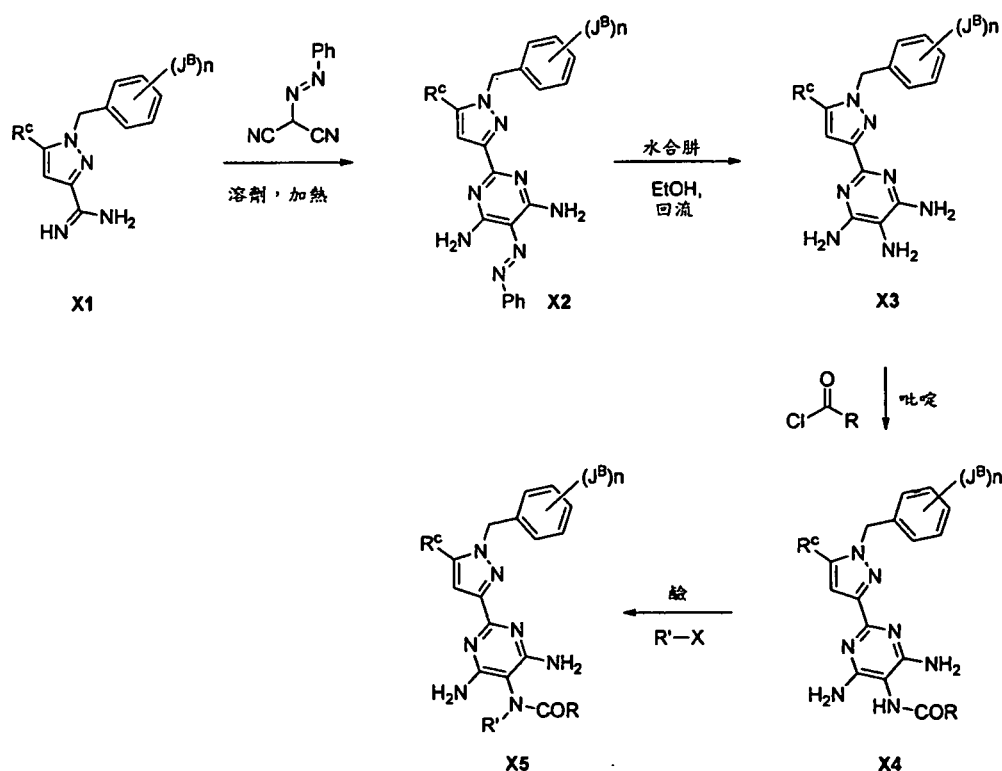
步驟2：腓形成：將鹽胺G溶解於吡啶(例如0.25 M)中且冷卻(例如至0°C)。接著添加三氟乙酸酐。一旦反應完成(例如如藉由LC/MS或TLC所監測)，反應混合物即用DCM稀釋且用水洗滌。水性部分用DCM反萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用Na₂SO₄)，過濾且在真空下濃縮。粗油狀物使用諸如SiO₂層析之層析及適當溶劑梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)加以純化以產生通常以白色泡沫物形式獲得之腓H。

步驟3：羧鹽亞胺鹽胺形成：添加腓H至甲醇鈉於甲醇中(例如95 wt%於甲醇中)之溶液中且加熱(例如在35°C下)反應混合物並攪拌例如3-24小時。接著添加乙酸及氯化銨且在回流下攪拌混合物例如12-16小時。此時，濃縮反應混合物，且剩餘粗物質用EtOAc稀釋且例如藉由添加飽和碳酸鈉溶液加以鹼化。使異質反應混合物分離成兩層。水性部分接著用DCM萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗羧鹽亞胺鹽胺I用於步驟4，亦

即環化反應中以產生目標嘧啶。

步驟4：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺I溶解於適當溶劑(例如二甲苯、甲苯或吡啶)中且以乙烯基腈K裝料。在回流下加熱反應混合物直至完成>90%，例如如藉由LC/MS分析所確定。接著濃縮反應混合物，添加DCM，且混合物用水萃取。水性部分接著用DCM萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用 Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由製備HPLC加以純化以產生呈固體或液體形式之嘧啶J，如以下所指示。

III. 一般性程序 C-I



步驟1：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺X1溶解於DMF(或乙醇)中且以NaOMe(1-2當量)裝料。添加2-(苯基二氮烯基)丙

二腈(1.1當量)，且接著封蓋反應容器並在110℃下加熱直至藉由LC/MS分析指示完成>90%。反應混合物接著用DCM稀釋且用NH₄Cl(濃縮水溶液)萃取。水性部分接著用DCM再萃取兩次。有機部分接著經合併，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗固體藉由沈澱或使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X2。

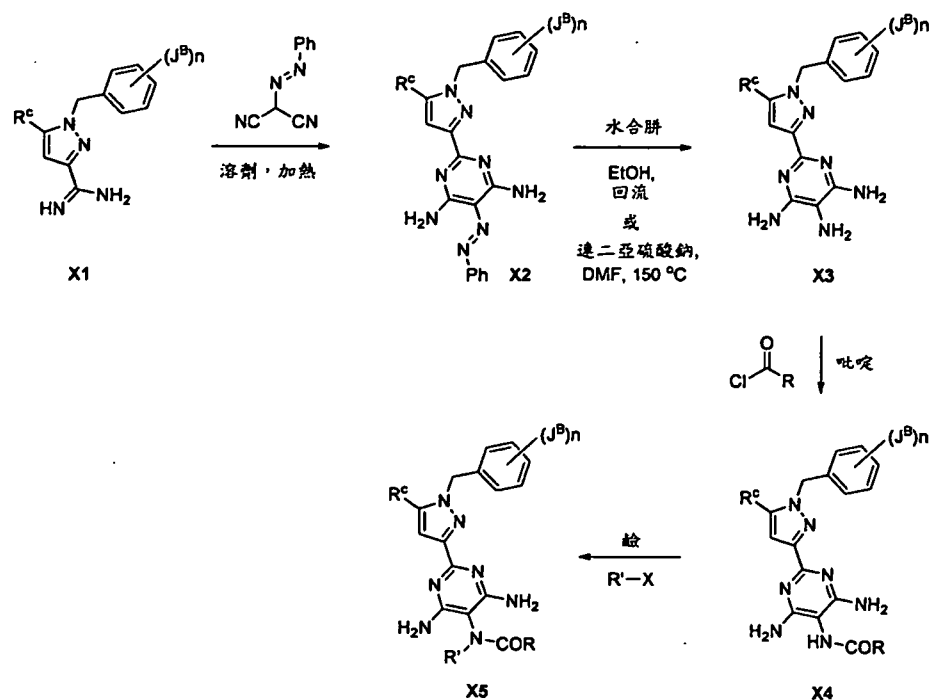
步驟2：腈解：向嘧啶X2於EtOH中之溶液中添加水合肼(>50當量)。反應混合物接著加熱至回流且攪拌14-48小時，或直至藉由LC/MS分析判斷反應完成。反應物接著直接濃縮且粗物質藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X3。

步驟3：鹽化：將三胺基嘧啶X3溶解於吡啶中且冷卻至0℃，此時添加鹽化試劑(鹽氯、氯甲酸酯等，1.0當量)。在0℃下攪拌反應物直至藉由LC/MS分析判斷完成(通常<2小時)。粗反應物接著用DCM稀釋且用水(2×)洗滌。有機部分接著經乾燥，過濾並濃縮。粗物質接著藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X4。

步驟4：烷基化：將嘧啶X4溶解於溶劑(最通常為DMF)中且冷卻至0℃。依次添加鹼(通常為氫化鈉)(1.2當量)及親電子劑(分子內變異體不需要外源性親電子劑)且藉由LC/MS分析密切監測所得反應物。一旦完成，反應物即用水淬滅且用DCM(3×)萃取。有機部分接著經合併，乾燥

(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由沈澱、逆相製備 HPLC、或藉由正相層析及甲醇/DCM 梯度加以純化以產生所要嘧啶 X5。

IV. 一般性程序 C-II



步驟1：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺 X1 (根據一般性程序 B 製備) 溶解於 DMF (或乙醇) 中且以 NaOMe (1-2 當量) 裝料。添加 2-(苯基二氮烯基) 丙二腈 (1.1 當量)，且接著封蓋反應容器並在 110 °C 下加熱直至藉由 LC/MS 分析指示完成 >90%。反應混合物接著用 DCM 稀釋且用 NH_4Cl (濃縮水溶液) 萃取。水性部分接著用 DCM 再萃取兩次。有機部分接著經合併，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗固體藉由沈澱或使用適當甲醇/DCM 梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶 X2。

步驟2：腓解：向嘧啶X2於EtOH中之溶液中添加水合腓(>50當量)。反應混合物接著加熱至回流且攪拌14-48小時，或直至藉由LC/MS分析判斷反應完成。反應物接著直接濃縮且粗物質藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X3。

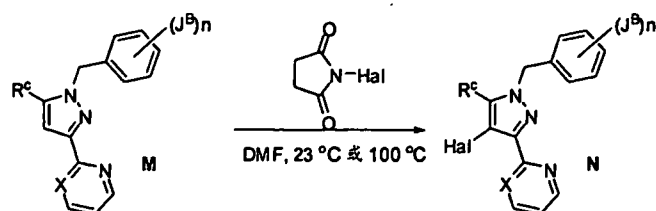
步驟2之替代性程序：向嘧啶X2於DMF中之溶液中添加氫氧化鈉(3當量，以2.0 N溶液形式)及連二亞硫酸鈉(5當量)。反應容器(通常為閃爍瓶)接著移至設定在150°C下之熱板上直至藉由LC/MS分析判斷反應完成。反應物接著用DCM稀釋且過濾。濃縮濾液且所得粗物質經由使用0-40% DCM/MeOH梯度進行之急驟層析(SiO₂)加以純化以提供所要X3。

步驟3：鹽化：將三胺基嘧啶X3溶解於吡啶中且冷卻至0°C，此時添加鹽化試劑(鹽氯、氯甲酸酯等，1.0當量)。在0°C下攪拌反應物直至藉由LC/MS分析判斷完成(通常<2小時)。粗反應物接著用DCM稀釋且用水(2×)洗滌。有機部分接著經乾燥，過濾並濃縮。粗物質接著藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X4。

步驟4：烷基化：將嘧啶X4溶解於溶劑(最通常為DMF)中且冷卻至0°C。依次添加鹼(通常為氫化鈉)(1.2當量)及親電子劑(分子內變異體不需要外源性親電子劑)且藉由LC/MS分析密切監測所得反應物。一旦完成，反應物即用

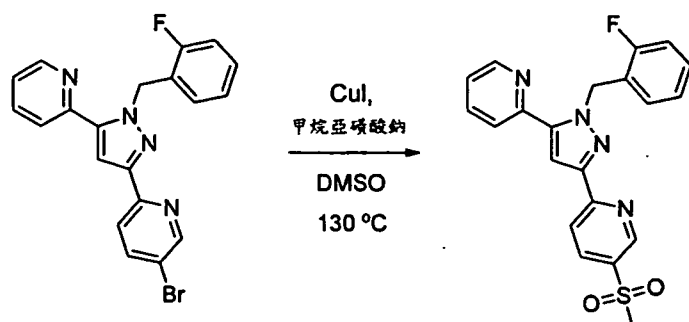
水淬滅且用 DCM(3 次)萃取。有機部分接著經合併，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由沈澱、逆相製備 HPLC、或藉由正相層析及甲醇/DCM 梯度加以純化以產生所要嘧啶 X5。

V. 一般性程序 D



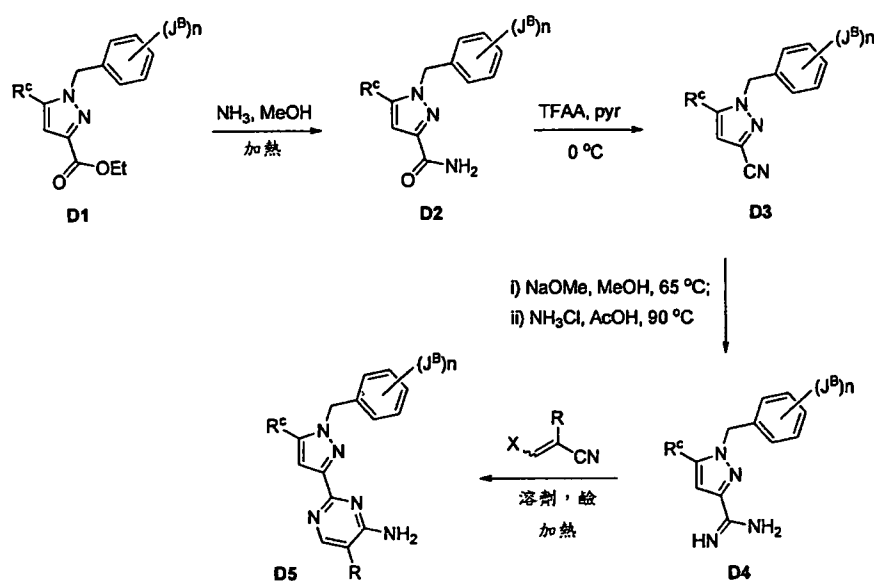
向吡啶 M 於 *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (NBS)、*N*-氯代丁二醯亞胺 (NCS) 或 *N*-碘代丁二醯亞胺 (NIS)(1.5 當量)。在 23 °C (對於 NBS 及 NCS 而言) 或 100 °C (對於 NIS 而言) 下攪拌溶液 3-17 小時直至如藉由 LC/MS 分析確定完成。在用飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯稀釋之後，分離各層且水層用乙酸乙酯(兩次)萃取。有機物經合併，用水(兩次)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。粗殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生所要產物 N。

V. 一般性程序 E



5-溴-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)吡啶、碘化銅(I)(3.0當量)及甲烷亞磺酸鈉(3.0當量)於DMSO中之懸浮液升溫至130℃且在彼溫度下攪拌直至完成(藉由LC/MS分析)。一旦完成(反應時間通常為3-6小時)，即冷卻反應溶液至室溫並添加飽和NH₄Cl及NaHCO₃(2:1比率)溶液。攪拌所得混合物1小時且接著用EtOAc萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。粗產物使用SiO₂層析及適當梯度(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈白色固體狀之2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-5-(甲磺醯基)吡啶(61%產率)。

VI. 一般性程序 F



步驟1：一級醯胺形成：酯D1以過量之含氮之甲醇(7.0 N，通常大於10當量)及NaCN(0.10-0.25 mol%)裝料。反應混合物(於密閉小瓶或帕爾(Parr)反應器中，視量而定)接著移至設定在110-125℃下之加熱套或油浴中且攪拌直至反

應完成。此時，直接濃縮反應混合物且所得物質用DCM稀釋並過濾。再次濃縮濾液以產生醯胺D2，其通常不經任何進一步純化即繼續進行腓形成步驟。

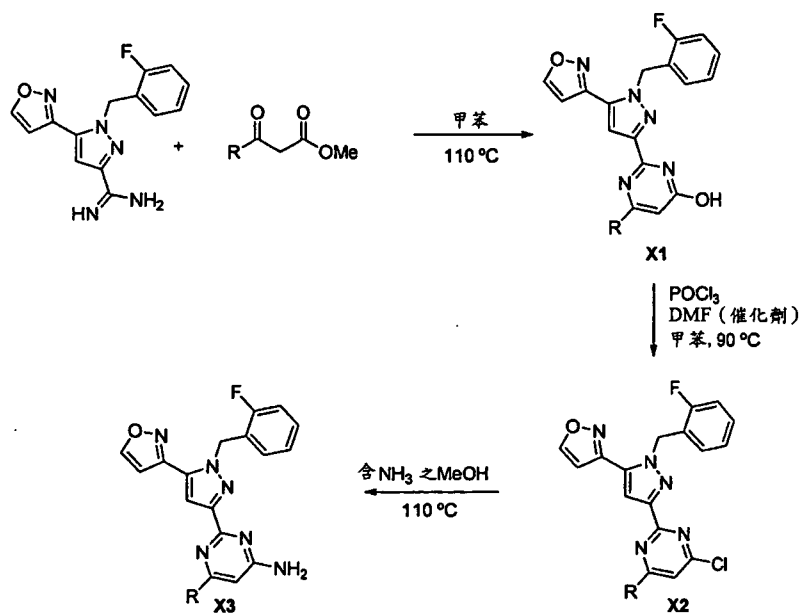
步驟2：腓形成：向醯胺D2於吡啶中之冷卻(0°C)溶液(0.25 M)中添加三氟乙酸酐(2當量，發煙)。在此溫度下攪拌反應混合物約2小時(或直至完成)，此時，其用DCM稀釋且用氯化銨(飽和水溶液)萃取。水性部分接著用額外DCM反萃取。有機部分接著經合併，乾燥(例如用Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗油狀物接著使用層析(SiO₂)及適當梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)加以純化以產生腓D3。

步驟3：羧醯亞胺醯胺形成：添加腓D3(1當量)至甲醇鈉於甲醇中之溶液(3當量)中。加熱(通常約65°C)反應混合物且攪拌2-4小時。此時，添加乙酸(1當量)及氯化銨(5當量)且使反應回流直至完成。一旦完成，反應混合物即經濃縮，用碳酸鈉(飽和水溶液)鹼化，且用EtOAc(3×)萃取。有機部分接著經合併，乾燥(例如用Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗羧醯亞胺醯胺D4不經任何進一步純化即繼續進行環化反應。

步驟4：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺D4溶解於適當溶劑(例如二甲苯、甲苯或吡啶)中且以適當乙烯基腓(在一些情況下，添加1當量DBU以促進環化)裝料。在高溫(通常為110°C，但視溶劑而定)下加熱反應混合物直至轉化完成。一旦完成，即以多種方式分離所要化合物：(1)濃縮，接著

自乙醚沈澱；(2)用DCM稀釋，用水洗滌，接著用逆相HPLC或SiO₂層析純化經濃縮之有機部分；或(3)直接自反應混合物濾出沈澱之所要化合物。

VII. 一般性程序 G



加熱必要 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧醯亞胺醯胺(1當量)及適當 β -酮酯(1當量)於甲苯中之溶液至110°C直至完全消耗起始物質。在真空中蒸發溶劑，隨後使用適當溶劑經由矽膠層析加以純化，產生所要嘧啶X1。向X1於甲苯中之溶液中依次添加磷醯氯(2.4當量)、催化量之N,N-二甲基甲醯胺。加熱溶液至90°C直至觀測到完全消耗起始物質。所得懸浮液分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生粗殘餘物。藉由使用適當溶劑系統進行矽膠層析之純化提供中間

物芳基氯化物X2。向所要胺基嘧啶X3之轉化係藉由以下達成：用含7 N氮之甲醇(100-150當量)處理氯化物X2並加熱溶液至110°C，持續4小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含甲醇之二氯甲烷)純化粗殘餘物提供所要胺基嘧啶X3。

本發明之醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用之片語「醫藥學上可接受之鹽」係指式I化合物之醫藥學上可接受之有機或無機鹽。對於醫學中之使用，式I化合物之鹽將為醫藥學上可接受之鹽。然而，其他鹽可用於製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子(counter ion)。相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結構中可具有1個以上帶電荷原子。多個帶電荷原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分的情況可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電荷原子及/或一或多個相對離子。

本文所述之化合物之醫藥學上可接受的鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。在一些實施例中，鹽可在化合物之最終分離及純化期間就地製備。在其他實施例中，鹽可以單獨合成步驟自化合物之游離形式製備。

當式I化合物為酸性或含有具足夠酸性之生物電子等排物體(bioisostere)時，適合「醫藥學上可接受之鹽」係指

自醫藥學上可接受之無毒鹼(包括無機鹼及有機鹼)製備之鹽。衍生自無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似物。特定實施例包括銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼(betaine)、咖啡鹼(caffeine)、膽鹼(choline)、N,N¹-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺(glucamine)、葡糖胺(glucosamine)、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺(methylglucamine)、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼(theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似物。

當式I化合物為鹼性或含有具足夠鹼性之生物電子等排物體時，鹽可自醫藥學上可接受之無毒酸，包括無機及有機酸製備。此等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸(camphorsulfonic acid)、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸(mandelic acid)、甲烷磺酸、黏液酸(mucic acid)、硝酸、雙羥酸、泛酸(pantothenic acid)、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸(tartaric acid)、對甲苯磺酸及其類似物。特定實施例包括檸檬酸、

一、按系、院、系及校外单位

A 11-0111 11 58 11 11

片已快毀於絕，一法

大 小 四 分 五 分 六 分 七 分 八 分 九 分

碳水化合物、蠟、水溶性及/或遇水膨脹聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油、溶劑、水及其類似物。使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視調配式I化合物之手段及目的而定。通常基於經熟習此項技術者確認為可安全(GRAS-一般視為安全)投與哺乳動物之溶劑選擇溶劑。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶於或可混溶於水中之其他無毒溶劑。適合水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、PEG300)等及其混合物。調配物亦可包括其他類型之賦形劑，諸如一或多種緩衝劑、穩定劑、抗黏著劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、吸附劑、包衣(例如腸溶或緩慢釋放包衣)、防腐劑、抗氧化劑、乳濁劑(opaquing agent)、滑動劑、處理助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及提供藥物(亦即式I化合物或其醫藥組合物)之精美外觀或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)的其他已知添加劑。

調配物可使用習知溶解及混合程序製備。舉例而言，在一或多種上述賦形劑存在下，將大塊原料藥(亦即式I化合物、其醫藥學上可接受之鹽、或化合物之穩定化形式，諸如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物)溶解於適合溶劑中。具有所要純度之化合物視情況與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑混合成凍乾調配物、碾磨粉末或水溶液形式。調配可藉由在環境溫度下在適當pH值下及在所要純度下與生理學上可接受之載劑混合來進

行。調配物之pH值主要視特定用途及化合物濃度而定，但可在約3至約8之範圍內。當本文所述之試劑為用溶劑方法形成之固體非晶分散液時，添加劑可在形成混合物時直接添加至噴霧乾燥溶液中，諸如將添加劑溶解於或懸浮於溶液中，呈可接著經噴霧乾燥之漿料形式。或者，添加劑可在噴霧乾燥製程之後添加以有助於形成最終調配產品。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽通常調配成醫藥劑型以提供可容易控制之藥物劑量及使患者能夠順應指定方案。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥調配物可經製備以用於各種投藥途徑及類型。對於同一化合物，可存在各種劑型，因為不同醫學病狀可能批准不同投藥途徑。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之個體及特定投藥模式而變化。舉例而言，意欲經口投與人類之定時釋放調配物可含有約1至1000 mg活性物質與適當及適宜量之載劑物質混配，該載劑物質之量可自總組成之約5%(重量:重量)至約95%變化。醫藥組合物可經製備以提供用於投藥之可容易量測的量。舉例而言，意欲靜脈內輸注之水溶液可含有每毫升溶液約3至500 μg 活性成分以便可進行以約30毫升/小時之速率輸注適合體積。作為一般性命題，投與之抑制劑之初始醫藥學上有效量將在每劑約0.01-100 mg/kg，亦即每天每公斤患者體重約0.1至20 mg之範圍內，其中使用之化合物之典型初始範圍為每天0.3至15 mg/kg。

如本文所用之術語「治療有效量」意謂活性化合物或醫藥劑之會引發組織、系統、動物或人類中由研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師所探尋之生物或醫學反應的量。欲投與之化合物之治療或醫藥學上有效量將受此等考慮支配且為改善、治癒或治療疾病或病症或一或多種其症狀所必需的最小量。

式I之醫藥組合物將以符合良好醫學規範之方式(亦即量、濃度、時程、過程、媒劑及投藥途徑)調配、給藥及投與。此情形中考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑傳遞之部位、投藥方法、投藥時程及為醫師所知之其他因素，諸如個別患者之年齡、重量及反應。

術語「防治有效量」係指有效預防或實質上減小患得疾病或病症之機率或在患得疾病或病症之前減輕其嚴重性或在症狀顯現之前減輕一或多種其症狀之嚴重性的量。一般而言，防治措施分為一級防治(以預防疾病顯現)及二級防治(其中疾病已顯現且保護患者以免此過程惡化)。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑為在所用劑量及濃度下對接受者無毒之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苯甲基銨；氯化六煙季銨；氯化苯甲煙銨；苜索氯銨；苯酚；丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶

酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、雙糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。活性醫藥成分亦可包封在例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中；膠態藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此等技術揭示於Remington's: The Science and Practice of Pharmacy，第21版，University of the Sciences in Philadelphia編，2005(下文稱為「Remington's」)中。

「控制藥物傳遞系統」以精確控制以適合於藥物及所治療病狀之方式向身體供給藥物。主要目標在於達成在作用部位處治療藥物濃度維持所要持續時間。術語「控制釋放」常用於指代改進藥物自劑型釋放之多種方法。此術語包括標記為「延緩釋放」、「延遲釋放」、「改進釋放」或「持續釋放」之製劑。一般而言，可經由使用廣泛多種聚合載劑及控制釋放系統，包括可侵蝕性及非可侵蝕性基質、滲透控制裝置、各種儲集裝置、腸溶包衣及多顆粒控

制裝置來提供本文所述之藥劑之控制釋放。

「持續釋放製劑」為控制釋放之最常見應用。持續釋放製劑之適合實例包括含有化合物之固體疏水性聚合物的半透基質，該等基質呈成形物品，例如薄膜或微膠囊形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與 γ -乙基-L-麩胺酸之共聚物、不可降解之乙烯乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物、及聚-D-(-)-3-羥丁酸。

亦可製備「即刻釋放製劑」。此等調配物之目標在於使藥物進入血流中並儘可能快速地到達作用部位。舉例而言，為達成快速溶解，大多數錠劑經設計以經歷快速崩解成顆粒且隨後去聚集成精細粒子。此提供較大表面積暴露於溶解介質，從而產生較快溶解速率。

本文所述之藥劑可併入可侵蝕性或非可侵蝕性聚合基質控制釋放裝置中。就可侵蝕性基質而言，其意味在可侵蝕或可膨脹或可溶解於純水中或需要存在酸或鹼以使聚合基質充分離子化以導致侵蝕或溶解之意義上具有水可侵蝕性或遇水膨脹性或水溶性。當與適用之水性環境接觸時，可侵蝕性聚合基質吸水且形成包封本文所述之藥劑的水膨脹凝膠或基質。水膨脹基質逐漸侵蝕、膨脹、崩解或溶解於適用之環境中，藉此控制本文所述之化合物釋放至適用之環境中。此水膨脹基質之一種成分為遇水膨脹、可侵蝕性或可溶性聚合物，其可通常描述為滲透聚合物(osmopolymer)、

水凝膠或遇水膨脹聚合物。此等聚合物可為直鏈、分支鏈或交聯聚合物。聚合物可為均聚物或共聚物。在某些實施例中，其可為衍生自乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、胺基甲酸酯、酯及氧化物單體之合成聚合物。在其他實施例中，其可為天然存在之聚合物之衍生物，該等聚合物諸如多醣(例如甲殼素(chitin)、聚葡萄糖胺糖(chitosan)、葡聚糖(dextran)及支鏈澱粉(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠(gum arabic)、加拉亞膠(gum karaya)、刺槐豆膠(locust bean gum)、黃耆膠(gum tragacanth)、角叉菜膠(carrageenans)、印度膠(gum ghatti)、瓜爾膠(guar gum)、三仙膠(xanthan gum)及硬葡聚糖(scleroglucan)、澱粉(例如糊精及麥芽糊精(maltodextrin))、親水性膠體(例如果膠(pectin))、磷脂(例如卵磷脂(lecithin))、海藻酸鹽(例如海藻酸銨、海藻酸鈉、海藻酸鉀或海藻酸鈣、丙二醇海藻酸酯)、明膠、膠原蛋白(collagen)及纖維質。纖維質為已藉由醣重複單元上之一部分羥基與化合物反應以形成酯連接或醚連接之取代基而加以改質的纖維素聚合物。舉例而言，纖維素性乙基纖維素具有醚連接之乙基取代基與醣重複單元連接，而纖維素性乙酸纖維素具有酯連接之乙酸酯取代基。在某些實施例中，可侵蝕性基質之纖維質包含水溶性及水可侵蝕性纖維質，其可包括例如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、

CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸羥丙基甲基纖維素偏苯三酸酯(HPMCAT)及乙基羥基乙基纖維素(EHEC)。在某些實施例中，纖維質包含各種等級之低黏度(MW小於或等於50,000道爾頓(dalton)，例如Dow Methocel™系列E5、E15LV、E50LV及K100LY)及高黏度(MW大於50,000道爾頓，例如E4MCR、E10MCR、K4M、K15M及K100M以及Methocel™ K系列)HPMC。其他市售類型之HPMC包括Shin Etsu Metolose 90SH系列。

適用作可侵蝕性基質物質之其他物質包括(但不限於)支鏈澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey)及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲胺基乙基)酯及甲基丙烯酸(三甲胺基乙基)酯氯化物之均聚物及共聚物。

或者，本發明之藥劑可藉由非可侵蝕性基質裝置或藉由併入非可侵蝕性基質裝置中來投與。在此等裝置中，本文所述之藥劑分佈於惰性基質中。藥劑係藉由穿過惰性基質擴散而釋放。適於惰性基質之物質之實例包括不溶性塑料(例如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯、聚乙烯)、親水性聚合物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚乙吡咯啉酮(亦稱為交聯聚維酮(crospovidone)))、

及脂肪化合物(例如巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、微晶蠟(microcrystalline wax)及三酸甘油酯)。此等裝置進一步描述於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版(2000)中。

如上所述, 本文所述之藥劑亦可併入滲透控制裝置中。此等裝置通常包括含有一或多種如本文所述之藥劑之核心及包圍該核心之水可滲透性非溶解及非侵蝕包衣, 其控制水自適用之水性環境流入該核心中以便藉由擠壓一些或所有該核心而導致藥物釋放至適用之環境中。在某些實施例中, 包衣為聚合水可滲透性包衣且具有至少1個傳遞口(delivery port)。滲透裝置之核心視情況包括起經由該種半透膜自周圍環境吸水之作用的滲透劑。此裝置之核心中含有之滲透劑可為水可膨脹性親水性聚合物或其可為滲透原(osmogen), 亦稱為滲透劑(osmagent)。在裝置內產生壓力, 其迫使藥劑經由孔(其尺寸經設計以使溶質擴散最小同時防止形成靜水壓頭(hydrostatic pressure head))自裝置而出。滲透控制裝置之非限制性實例揭示於美國專利申請案第09/495,061號中。

核心中存在之遇水膨脹親水性聚合物之量可在約5至約80 wt%(包括例如10至50 wt%)之範圍內。核心物質之非限制性實例包括親水性乙烯基及丙烯酸聚合物、多醣(諸如海藻酸鈣)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙酸烯)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)及交聯PVP、聚乙醇醇

(PVA)、PVA/PVP共聚物及PVA/PVP與疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯、乙酸乙烯酯及其類似物)之共聚物、含有大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、海藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及羥基乙酸澱粉鈉。其他物質包括包含可藉由加成或藉由縮聚形成之聚合物之互穿網狀結構的水凝膠，該等聚合物之組分可包含親水性及疏水性單體，諸如剛才提及之單體。遇水膨脹親水性聚合物包括(但不限於)PEO、PEG、PVP、交聯羧甲纖維素鈉、HPMC、羥基乙酸澱粉鈉、聚丙烯酸及其交聯形式或混合物。

核心亦可包括滲透原(或滲透劑)。核心中存在之滲透原之量可在約2至約70 wt%(包括例如10至50 wt%)之範圍內。典型種類之適合滲透原為能夠吸水以藉此實現跨越周圍包衣之障壁之滲透壓梯度的水溶性有機酸、鹽及糖。典型適用滲透原包括(但不限於)硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀、硫酸鈉、甘露糖醇、木糖醇、脲、山梨糖醇、肌醇、棉子糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、檸檬酸、丁二酸、酒石酸及其混合物。在某些實施例中，滲透原為葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、氯化鈉，包括其組合。

藥物傳遞速率由諸如包衣之滲透性及厚度、藥物含有層

之滲透壓、水凝膠層之親水性程度、及裝置之表面積的因素控制。熟習此項技術者應瞭解增加包衣厚度將降低釋放速率，而任何以下手段皆將增加釋放速率：增加包衣之滲透性；增加水凝膠層之親水性；增加藥物含有層之滲透壓；或增加裝置之表面積。

在某些實施例中，在操作此滲透裝置期間在擠出流體中夾帶本文所述之藥劑之粒子為合乎需要的。對於欲經充分夾帶之粒子，藥劑藥物形式在粒子有機會下沉於錠劑核心中之前經分散於流體中。一種達成此舉之手段為添加用於將經壓製核心崩解(break up)成其顆粒組分的崩解劑。標準崩解劑之非限制性實例包括諸如以下之物質：羥基乙酸澱粉鈉(例如 Explotab™ CLV)、微晶纖維素(例如 Avicel™)、微晶矽化纖維素(例如 ProSoIv™)及交聯羧甲纖維素鈉(例如 Ac-Di-Sol™)、及為熟習此項技術者所知之其他崩解劑。視特定調配物而定，一些崩解劑比另一些崩解劑起更佳作用。若干崩解劑傾向於形成凝膠，作為其遇水膨脹，因此阻礙藥物自裝置傳遞。非膠化非膨脹崩解劑提供藥物粒子更快速分散於核心內，因為水進入核心中。在某些實施例中，非膠化非膨脹崩解劑為樹脂，例如離子交換樹脂。在一實施例中，樹脂為 Amberlite™ IRP 88(可購自 Rohm and Haas, Philadelphia, PA)。當使用時，崩解劑以在核心藥劑之約1-25%之範圍內的量存在。

滲透裝置之另一實例為滲透膠囊劑。膠囊殼或膠囊殼之一部分可具有半透性。膠囊可經由本文所述之藥劑、吸水

以提供滲透勢(osmotic potential)之賦形劑、及/或遇水膨脹聚合物、或視情況增溶賦形劑組成之粉末或液體填充。亦可產生膠囊劑核心以使其具有與上述雙層、三層或同心幾何結構類似之雙層或多層藥劑。

適用於本發明之另一種類之滲透裝置包含例如如EP378404中所述之經包覆可膨脹錠劑。經包覆可膨脹錠劑包含含有本文所述之藥劑及膨脹物質(較佳親水性聚合物)之錠劑核心經含有孔洞或孔之膜包覆，在水性使用環境中，親水性聚合物可經由該等孔洞或孔擠出並攜帶出藥劑。或者，膜可含有聚合或低分子量水溶性成孔劑(porosigen)。成孔劑溶解於水性使用環境中，提供親水性聚合物及藥劑可經由其而擠出之孔。成孔劑之實例為水溶性聚合物，諸如HPMC、PEG；及低分子量化合物，諸如甘油、蔗糖、葡萄糖及氯化鈉。此外，孔可藉由使用雷射或其他機械手段在包衣中鑽孔而形成於包衣中。在此種類之滲透裝置中，膜物質可包含任何成膜聚合物，包括水可滲透或不可滲透之聚合物，只要沈積於錠劑核心上之膜為多孔的或含有水溶性成孔劑或具有供水進入及藥物釋放之肉眼可見孔即可。此種類之持續釋放裝置之實施例亦可經多層化，如例如EP378404中所述。

當本文所述之藥劑為例如如WO 05/011634中所述之液體或油狀物，諸如脂質媒劑調配物時，滲透控制釋放裝置可包含形成之具有複合壁且包含液體調配物的軟凝膠或明膠膠囊劑，其中該壁包含歷經膠囊劑之外表面形成之障壁

層、歷經該障壁層形成之可膨脹層、及歷經該可膨脹層形成之半透層。傳遞口連接液體調配物與水性使用環境。此等裝置描述於例如 US6419952、US6342249、US5324280、US4672850、US4627850、US4203440及US3995631中。

如上進一步所述，本文所述之藥劑可以尺寸通常在約10 μm 至約2 mm(包括例如直徑為約100 μm 至1 mm)之範圍內的微顆粒形式提供。此等多顆粒可包裝於例如膠囊，諸如明膠膠囊或自水溶性聚合物(諸如HPMCAS、HPMC或澱粉)形成之膠囊中；以於液體中之懸浮液或漿料形式給藥；或其可藉由壓製或此項技術中已知之其他方法而形成為錠劑、囊片(caplet)或丸劑。此等多顆粒可藉由任何已知方法，諸如濕式及乾式造粒方法、擠壓/滾圓、輥壓、熔融凝結，或藉由噴霧包覆種子核心加以製備。舉例而言，在濕式及乾式造粒方法中，本文所述之藥劑及視情況選用之賦形劑可經粒化以形成具有所要尺寸之多顆粒。

藥劑可併入通常具有熱力學穩定性之微乳液、兩種不可混溶液體(諸如油與水)之由界面活性劑分子之界面膜穩定的各向同性澄清分散液中(*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, New York: Marcel Dekker, 1992, 第9卷)。對於製備微乳液，界面活性劑(乳化劑)、共界面活性劑(共乳化劑)、油相及水相為必需的。適合界面活性劑包括適用於製備乳液之任何界面活性劑，例如通常用於製備乳膏之乳化劑。共界面活性劑(或「共乳化劑」)通常選自聚甘油衍生物、甘油衍生物及脂肪醇之群組。較佳乳化劑/共乳

化劑組合通常(但未必)選自由以下組成之群：單硬脂酸甘油酯及聚氧乙烯硬脂酸酯；聚乙二醇及乙二醇棕櫚基硬脂酸酯；及辛酸及癸酸三酸甘油酯及油鹽基聚乙二醇甘油酯。水相不僅包括水而且通常包括緩衝劑、葡萄糖、丙二醇、聚乙二醇(較佳較低分子量聚乙二醇(例如PEG 300及PEG 400))、及/或甘油及其類似物，而油相將通常包含例如脂肪酸酯；改質植物油；聚矽氧油；單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯之混合物；PEG之單酯及二酯(例如油鹽基聚乙二醇甘油酯)等。

本文所述之化合物可併入醫藥學上可接受之奈米粒子、奈米球體及奈米膠囊調配物(Delie及Blanco-Prieto, 2005, Molecule 10:65-80)中。奈米膠囊可通常以穩定且可再現方式包封化合物。為了避免歸因於細胞內聚合超載之副作用，可使用聚合物設計能夠活體內降解之超細粒子(尺寸約0.1 μm)(例如可生物降解之聚氰基丙烯酸烷酯奈米粒子)。此等粒子描述於先前技術中。

經本發明化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。化合物亦可包覆在可植入醫學裝置，諸如珠粒上或與聚合物或其他分子共調配以提供「藥物儲槽」，從而允許藥物歷經長於投與藥物水溶液之時期加以釋放。適合包衣及經包覆可植入裝置之一般性製備描述於美國專利第6,099,562號；第5,886,026號；及第5,304,121號中。包衣通常為生物相容聚合物質，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯

及其混合物。包衣可視情況進一步由適合氟矽酮、多醣、聚乙二醇、磷脂或其組合之外塗層覆蓋以賦予組合物控制釋放特徵。

調配物包括適於本文詳述之投藥途徑之調配物。調配物宜以單位劑型提供且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。技術及配方通常見於Remington's中。此等方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑締合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦密切地締合，且接著必要時使產物成形來製備調配物。

關於本發明之化合物、組合物或調配物之術語「投與/投藥」意味將該化合物引入需要治療之動物之系統中。當本發明化合物與一或多種其他活性藥劑組合提供時，「投與」及其變化形式各自理解成包括同時及/或依序引入該化合物及該等其他活性藥劑。

本文所述之組合物可全身或局部投與，例如：經口投藥(例如使用膠囊劑、散劑、溶液、懸浮液、錠劑、舌下錠劑及其類似物)、藉由吸入投藥(例如用氣霧劑、氣體、吸入器、噴霧器或其類似物)、向耳投藥(例如使用滴耳劑)、表面投藥(例如使用乳膏、凝膠劑、擦劑、洗劑、軟膏劑、糊劑、經皮貼片等)、經眼投藥(例如使用灌腸劑或栓劑)、經鼻投藥、經頰投藥、經陰道投藥(例如使用灌洗器、子宮內裝置、陰道栓劑、陰道環或錠劑等)、經由植入之儲集囊或其類似物投藥、或非經腸投藥，視所治療疾

病之嚴重性及類型而定。如本文所用之術語「非經腸」包括(但不限於)皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、腹膜內或靜脈內投與。

本文所述之醫藥組合物可以任何經口可接受之劑型，包括(但不限於)膠囊劑、錠劑、水性懸浮液或溶液經口投與。用於經口投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

用於經口投藥之固體劑型包括膠囊劑、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在此等固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如

瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如十六醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土(kaolin)及膨潤土(bentonite clay)；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。錠劑可未經包覆或可藉由已知技術(包括微膠囊化)加以包覆以遮蔽不良口味或延遲在胃腸道中之崩解及吸收且藉此歷經較長時期提供持續作用。舉例而言，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之延時物質可單獨或與蠟一起加以採用。可採用水溶性口味遮蔽物質，諸如羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素。

式I化合物之適於經口投藥之調配物可製備成個別單元，諸如錠劑、丸劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬質或軟質膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑。意欲經口使用之化合物之調配物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組合物的任何方法製備。

可藉由在適合機器中壓製視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合之呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成分來製備壓製錠劑。模製錠劑可藉由在適合機器中模製濕潤粉狀活性成分與惰性液體稀釋劑之混合物來製備。

經口使用之調配物亦可以以下形式提供：硬質明膠膠囊

形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或軟質明膠膠囊，其中活性成分與水溶性載劑(諸如聚乙二醇)或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

活性化合物亦可與一或多種如上所述之賦形劑一起呈微膠囊化形式。

當水性懸浮液需要經口使用時，活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，可添加某些甜味劑及/或調味劑。糖漿及醃劑可與甜味劑，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖一起調配。此等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及著色劑及抗氧化劑。

本文所述之組合物(例如用於非經腸投藥)之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑加以調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油通常用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，諸如橄欖油或蓖麻油之天然醫藥學上可接受之油(尤其其聚氧乙烯化形式)亦適用。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或

通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，包括乳液及懸浮液的類似分散劑。其他通常使用之界面活性劑，諸如 Tween、Span 及通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於達成可注射調配物之目的。

油性懸浮液可藉由將式 I 化合物懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中加以調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑(諸如上述甜味劑)及調味劑以提供可口之經口製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如丁基化羥基大茴香醚或 α -生育酚)來防腐。

式 I 化合物之水性懸浮液含有活性物質與適於製造水性懸浮液之賦形劑混雜。此等賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

可注射調配物可例如藉由經細菌滯留過濾器過濾或藉由

併入呈在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。

為延長本文所述之化合物之效應，常需要減緩由皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用水溶性不良之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與之化合物形式的延遲吸收。可注射儲槽式形式係藉由在諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊化基質來製備。化合物釋放之速率可依賴於化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質加以控制。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦藉由包封化合物於可與身體組織相容之脂質體或微乳液中加以製備。

可注射溶液或微乳液可藉由局部推注引入患者血流中。或者，其宜以諸如維持速溶化合物之恆定循環濃度之方式來投與溶液或微乳液。為了維持該種恆定濃度，可利用連續靜脈內傳遞裝置。該種裝置之一實例為5400型 Deltec CADD-PLUS™ 靜脈內泵。

用於直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由混合本文所述之化合物與在周圍溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物的適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、蜂蠟、聚乙二醇或栓劑蠟)來製備。適於陰道投藥之其他調配物可以子宮

托、棉塞、乳膏、凝膠劑、糊劑、泡沫物或噴霧劑形式提供。

本文所述之醫藥組合物亦可表面投與，尤其當治療目標包括可易於藉由表面用藥到達之區域或器官時，包括眼、耳、皮膚或下腸道之疾病。易於製備用於此等區域或器官之各者之適合表面調配物。

用於表面或經皮投與本文所述之化合物之劑型包括軟膏劑、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。在無菌條件下，摻和活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何需要之防腐劑或可能需要之緩衝劑。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋在本發明範疇內。另外，本發明涵蓋使用具有向身體提供化合物之控制傳遞之附加優點之經皮貼片。此等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。吸收增強劑亦可用於增加化合物跨越皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。對下腸道之表面用藥可用直腸栓劑調配物(參見上文)或適合灌腸劑調配物實現。亦可使用表面經皮貼片。

對於表面用藥，醫藥組合物可以含有活性組分懸浮或溶解於一或多種載劑中之適合軟膏劑形式調配。用於表面投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可以含有活性組分懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之適合洗劑或乳膏

形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨酸酯 60、十六酯蠟(cetyl esters wax)、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

對於經眼使用，醫藥組合物可調配成於等張pH值經調整之無菌鹽水中之微米化懸浮液，或較佳調配成於等張pH值經調整之無菌鹽水中之溶液，有或無諸如氯苄烷銨之防腐劑。或者，對於經眼使用，醫藥組合物可以諸如石蠟脂之軟膏劑形式調配。對於治療眼或其他外部組織，例如口及皮膚，調配物可以含有例如0.075至20% w/w之量之活性成分的表面軟膏劑或乳膏形式施用。當以軟膏劑形式調配時，活性成分可與油基軟膏基質、石蠟軟膏基質或水可混溶軟膏基質一起加以採用。

或者，活性成分可與水包油型乳膏基質一起調配成乳膏形式。必要時，乳膏基質之水相可包括多元醇，亦即具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。表面調配物可合乎需要地包括會增強活性成分經由皮膚或其他受影響區域進行吸收或穿透之化合物。此等皮膚穿透增強劑之實例包括二甲亞碲及相關類似物。

使用式I化合物製備之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(另外稱為利泄劑(emulgent))，但其合乎需要地包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油兩者的混合物。親水性乳化劑可連同充當穩定劑之親脂性乳化劑一起被包括。在一些實施例中，乳

化劑包括油與脂肪兩者。同時，有或無穩定劑之乳化劑組成所謂乳化蠟，且該蠟連同油及脂肪一起組成所謂乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。適用於調配式I化合物之利泄劑及乳化穩定劑包括 TweenTM-60、SpanTM-80、十六醇硬脂醇、苯甲醇、十四烷醇 (myristyl alcohol)、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

醫藥組合物亦可藉由鼻氣霧劑或藉由吸入投與。此等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備成於鹽水中之溶液。適於肺內或經鼻投與之調配物具有例如在0.1至500微米(包括在0.1與500微米之間之範圍內，以諸如0.5、1、30、35微米等之微米數增加的粒子)之範圍內的粒徑，其藉由經由鼻孔快速吸入或藉由經由口吸入加以投與以便到達肺泡囊。

待用之醫藥組合物(或調配物)可視用於投與藥物之方法而定以多種方式包裝。一般而言，用於銷售之物品包括其中沈積有呈適當形式之醫藥調配物的容器。適合容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如瓶(塑料瓶及玻璃瓶)、藥囊、安瓿、塑料袋、金屬圓筒及其類似物之材料。容器亦可包括防干擾總成以防止不慎接觸包裝之內含物。此外，容器具有沈積於其上之描述容器之內含物的標籤。標籤亦可包括適當警告。

調配物可包裝於單劑量或多劑量容器，例如密封安瓿及

小瓶中，且可以僅需在使用前即刻添加例如注射用無菌液體載劑(例如水)之冷凍乾燥(凍乾)狀態儲存。臨時注射溶液及懸浮液可自先前所述種類之無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為含有如本文以上所述之每日劑量或單位每日次劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

在另一態樣中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以包含獸醫學載劑之獸醫學組合物形式調配。獸醫學載劑為適用於達成投與組合物之目的的物質且可為另外為惰性或獸醫學中可接受且可與活性成分相容之固體、液體或氣體物質。此等獸醫學組合物可非經腸、經口或藉由任何其他所要途徑投與。

治療方法

本發明係關於可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之刺激物、其醫藥調配物及其單獨或與一或多種其他藥劑組合用於治療及/或預防NO濃度之增加可能合乎需要之各種疾病的用途，該等疾病諸如肺高血壓、動脈性高血壓、心臟衰竭、動脈粥樣硬化、發炎、栓塞、腎纖維化及衰竭、肝硬化、勃起功能障礙及其他相關心血管病症。

在一實施例中，本文揭示之化合物為可用於預防及/或治療增加cGMP濃度視為合乎需要之病狀、疾病或病症的NO非依賴性血紅素依賴性sGC刺激物。cGMP濃度增加會導致血管舒張、抑制血小板凝集及黏著、抗高血壓效應、抗重塑效應、抗細胞凋亡效應、消炎效應及神經元信號傳

輸效應。因此，sGC刺激物可用於治療及/或預防一定範圍之疾病及病症，包括(但不限於)心血管、內皮、肺、腎、肝及性疾病及病症。

在其他實施例中，本文揭示之化合物為可用於預防及/或治療特徵在於NO之生物可用性及/或對NO之敏感性不合需要地降低的疾病及病症，諸如與氧化應激或亞硝化應激之條件相關之疾病及病症的sGC刺激物。

可藉由投與sGC刺激物治療及/或預防之病症之特定疾病包括(但不限於)：動脈性高血壓、肺高血壓、心臟衰竭、中風、敗血性休克、動脈粥樣硬化、栓塞、腎纖維化、缺血性腎病及腎衰竭、肝硬化、勃起功能障礙、男性及女性性功能障礙、鐮形細胞性貧血、哮喘、慢性阻塞性肺病、及神經發炎疾病或病症。

肺高血壓(PH)為一種特徵在於肺血管結構(肺動脈、肺靜脈及肺毛細管)中之血壓升高之疾病，其導致右心肥大，最終導致右心衰竭及死亡。PH之常見症狀包括呼吸急促、眩暈及暈厥，所有皆藉由用力(exertion)而惡化。在不治療之情況下，在診斷之後之中值預期壽命為2.8年。PH以許多不同形式存在，該等形式根據其病因加以分類。種類包括肺動脈性高血壓(PAH)、伴有左心疾病之PH、與肺病及/或低血氧症相關之PH、歸因於慢性栓塞性及/或栓塞性疾病之PH及雜項PH。PAH在一般人群中少見，但發病率會因某些常見病狀，諸如HIV感染、硬皮病及鐮狀細胞病而增加。其他形式之PH通常比PAH更常見，且舉例而

言，PH與慢性阻塞性肺病(COPD)之相關性受到特定關注。當前對肺高血壓之治療視疾病之階段及機制而定。

作為sGC刺激物之根據本發明式I之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽適用於預防及/或治療可受益於sGC刺激之以下類型之疾病、病狀及病症：

(1) 周邊或心臟血管病症/病狀：

- 肺高血壓、肺動脈性高血壓及相關肺血管重塑(例如局部化栓塞及右心肥大)；肺壓力過高；原發性肺高血壓、繼發性肺高血壓、家族性肺高血壓、偶發性肺高血壓、前毛細管肺高血壓、特發性肺高血壓、栓塞性肺動脈病、叢源性肺動脈病；與以下相關之肺高血壓：左心室功能障礙、低血氧症、二尖瓣疾病、縮窄性心包炎、主動脈瓣狹窄、心肌病、縱隔纖維化、肺纖維化、肺靜脈異位引流、肺靜脈閉塞疾病、肺血管炎、膠原蛋白血管疾病、先天性心臟病、肺靜脈高血壓、間質肺病、睡眠呼吸障礙、呼吸暫停、肺泡通氣不足病症、慢性高原缺氧暴露、新生兒肺病、肺泡毛細管發育不良、鐮狀細胞病、其他凝血病症、慢性血栓栓塞、肺栓塞(歸因於腫瘤、寄生蟲或外來物質)、結締組織疾病、狼瘡、血吸蟲病、類肉瘤病、慢性阻塞性肺病、氣腫、慢性支氣管炎、肺毛細管血管瘤病、組織細胞增多病X、淋巴管瘤病及肺血管壓縮(諸如歸因於腺病、腫瘤或纖維性

縱隔炎)

- 與高血壓及冠狀動脈血流量減小相關之病症，諸如急性及慢性冠狀動脈血壓升高、動脈性高血壓及由心臟及腎併發症(例如心臟病、中風、大腦缺血、腎衰竭)引起之血管病症；充血性心臟衰竭；血栓栓塞病症及缺血，諸如心肌梗塞、中風、短暫性缺血發作；穩定或不穩定心絞痛；心律不整；舒張功能障礙；冠狀動脈功能不全；
- 動脈粥樣硬化(例如與內皮損傷、血小板及單核細胞黏著及凝集、平滑肌增殖及遷移相關)；再狹窄(例如在血栓溶解療法、經皮經管腔血管成形術(PTA)、經皮經管腔冠狀動脈血管成形術(PTCA)及繞道術之後顯現)；發炎；
- 與以下相關之肝硬化：慢性肝病、肝纖維化、肝星狀細胞活化、肝纖維膠原蛋白及總膠原蛋白累積；壞死發炎性及/或免疫源性肝病；及

(2) 泌尿生殖系統病症，諸如腎纖維化及由慢性腎病或功能不全引起之腎衰竭(例如歸因於累積/沈積及組織損傷、進行性硬化、絲球體腎炎)；前列腺肥大；勃起功能障礙；女性性功能障礙及失禁。

在本發明之一些實施例中，式I化合物以及其醫藥學上可接受之鹽亦適用於預防及/或治療可受益於sGC刺激之以下類型之疾病、病狀及病症：

(a) 周邊或心臟血管病症或健康病狀，其係選自：

肺高血壓、肺動脈性高血壓及相關肺血管重塑、局部化肺栓塞、右心肥大、肺壓力過高、原發性肺高血壓、繼發性肺高血壓、家族性肺高血壓、偶發性肺高血壓、前毛細管肺高血壓、特發性肺高血壓、栓塞性肺動脈病、叢源性肺動脈病；與以下相關之肺高血壓：左心室功能障礙、低血氧症、二尖瓣疾病、縮窄性心包炎、主動脈瓣狹窄、心肌病、縱隔纖維化、肺纖維化、肺靜脈異位引流、肺靜脈閉塞疾病、肺血管炎、膠原蛋白血管疾病、先天性心臟病、肺靜脈高血壓、間質肺病、睡眠呼吸障礙、呼吸暫停、肺泡通氣不足病症、慢性高原缺氧暴露、新生兒肺病、肺泡毛細管發育不良、鐮狀細胞病、其他凝血病症、慢性血栓栓塞、肺栓塞、結締組織疾病、狼瘡、血吸蟲病、類肉瘤病、慢性阻塞性肺病、氣腫、慢性支氣管炎、肺毛細管血管瘤病、組織細胞增多病X、淋巴管瘤病及肺血管壓縮；

(b)肝硬化、或(c)泌尿生殖系統病症，其係選自腎纖維化、由慢性腎病或功能不全引起之腎衰竭、勃起功能障礙或女性性功能障礙。

在本發明之其他實施例中，式I化合物以及其醫藥學上可接受之鹽適用於預防及/或治療可受益於sGC刺激之以下類型之疾病、病狀及病症：

肺高血壓、肺動脈性高血壓及相關肺血管重塑、局部化肺栓塞、右心肥大、肺壓力過高、原發性肺高血壓、繼發性肺高血壓、家族性肺高血壓、偶發性肺高

血壓、前毛細管肺高血壓、特發性肺高血壓、栓塞性肺動脈病、叢源性肺動脈病或慢性阻塞性肺病、肝硬化、腎纖維化、由慢性腎病或功能不全引起之腎衰竭、勃起功能障礙或女性性功能障礙。

在其他實施例中，式I化合物以及其醫藥學上可接受之鹽適用於預防及/或治療可受益於sGC刺激之以下類型之疾病、病狀及病症：

肺高血壓、肺動脈性高血壓及相關肺血管重塑、肺壓力過高、原發性肺高血壓、繼發性肺高血壓、家族性肺高血壓、偶發性肺高血壓、前毛細管肺高血壓或特發性肺高血壓。

術語「疾病」、「病症」及「病狀」在本文中可互換使用以指代sGC、cGMP及/或NO介導之醫學或病理學病狀。

如本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用。術語「個體」及「患者」係指動物(例如鳥類，諸如雞、鵝、鴨或火雞；或哺乳動物)，詳言之「哺乳動物」，包括非靈長類動物(例如母牛、豬、馬、綿羊、兔、天竺鼠、大鼠、貓、犬及小鼠)及靈長類動物(例如猴、黑猩猩及人類)，且更詳言之人類。在一些實施例中，個體為非人類動物，諸如農畜(例如馬、母牛、豬或綿羊)、或寵物(例如犬、貓、天竺鼠或兔)。在一些實施例中，個體為人類。

本發明亦提供一種治療個體中之一種此等疾病、病狀及病症之方法，其包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽投於需要治療之該個體中。或者，本發明

提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療需要治療之個體中之一種此等疾病、病狀及病症的用途。本發明另外提供一種製備適用於治療一種此等疾病、病狀及病症之藥劑的方法，其包含使用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用之術語「生物樣品」係指活體外或離體樣品，且包括(不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物或其提取物獲得之生檢材料；血液、唾液、尿、糞便、精液、淚、淋巴液、眼液、玻璃狀液、或其他體液或其提取物。

關於病症或疾病之「治療」係指減輕或廢除病症或疾病之病因及/或效應。如本文所用，術語「治療」係指由於投與一或多種療法(例如一或多種治療劑，諸如本發明之化合物或組合物)而減輕或改善sGC、cGMP及/或NO介導之病狀之進展、嚴重性及/或持續時間，或改善該病狀之一或多種症狀(較佳地，一或多種可辨別症狀)(亦即在不「治癒」病狀之情況下「控制」病狀)。在特定實施例中，術語「治療」係指改善sGC、cGMP及/或NO介導之病狀之至少1個可量測身體參數。在其他實施例中，術語「治療」係指在身體上藉由例如穩定可辨別症狀或在生理上藉由例如穩定身體參數或兩者來抑制sGC、cGMP及/或NO介導之病狀之進展。

如本文所用之術語「預防」係指事先投與藥劑以避免或防止出現疾病或病症之一或多種症狀。一般醫學技術者會

認識到術語「預防」不為絕對術語。在醫學技術中，其應理解為指代防治性投與藥物以實質上減弱病狀或該病狀之症狀之可能性或嚴重性且此為本發明中意欲之意義。該領域中之標準教科書Physician's Desk Reference數百次使用術語「預防」。如其中所用，關於病症或疾病之術語「預防」係指在疾病或病症完全自身顯現之前避免疾病或病症之病因、效應、症狀或進展。

在一實施例中，本發明方法為用於具有顯現sGC、cGMP及/或NO相關疾病、病症或症狀之素因(例如遺傳素因)之患者，詳言之人類的預防性或「搶先性」措施。

在其他實施例中，本發明方法為用於罹患使其處於顯現sGC、cGMP及/或NO相關疾病、病症或症狀之風險中之疾病、病症或病狀的患者，詳言之人類的預防性或「搶先性」措施。

本文所述之化合物及醫藥組合物可單獨或以組合療法用於治療或預防由sGC、cGMP及/或NO介導、調控或影響之疾病或病症。

本文揭示之化合物及組合物亦適用於獸醫學治療伴侶動物、外來動物及農畜，包括(不限於)犬、貓、小鼠、大鼠、倉鼠、沙鼠、天竺鼠、兔、馬、豬及牛。

在其他實施例中，本發明提供一種刺激生物樣品中之sGC活性之方法，其包含使該生物樣品與本發明之化合物或組合物接觸。sGC刺激物在生物樣品中之用途適用於熟習此項技術者已知之多種目的。此等目的之實例包括(不

限於)生物檢定及生物試樣儲存。

組合療法

本文所述之化合物及醫藥組合物可與一或多種其他治療劑一起用於組合療法中。對於活性藥劑係呈各別劑量調配物形式之與一種以上活性藥劑的組合治療，活性藥劑可單獨或聯合投與。此外，投與一種成分可在投與另一藥劑之前、同時或之後。

當與其他藥劑共投與時，例如當與另一疼痛藥物共投與時，第二藥劑之「有效量」將視所用藥物類型而定。已知核准藥劑之適合劑量且可由熟習此項技術者根據個體狀況、所治療病狀之類型及所用本文所述之化合物之量加以調整。在不明確指示量之情況下，應設想有效量。舉例而言，向個體投與之本文所述之化合物的劑量範圍可在以下之間：每天每公斤體重約0.01至約10,000 mg、每天每公斤體重約0.01至約5000 mg、每天每公斤體重約0.01至約3000 mg、每天每公斤體重約0.01至約1000 mg、每天每公斤體重約0.01至約500 mg、每天每公斤體重約0.01至約300 mg、每天每公斤體重約0.01至約100 mg。

當採用「組合療法」時，有效量可使用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之第一量及另一適合治療劑之第二量達成。

在本發明之一實施例中，式I化合物及另一治療劑各自以有效量(亦即各自以若單獨投與，則將為治療有效之量)投與。在另一實施例中，結構式I化合物及另一治療劑各

自以單獨不會提供治療效應之量(次治療劑量)加以投與。在另一實施例中，結構式I化合物可以有效量投與，而另一治療劑係以次治療劑量投與。在另一實施例中，結構式I化合物可以次治療劑量投與，而例如適合癌症治療劑之另一治療劑係以有效量投與。

如本文所用，術語「組合」或「共投與」可互換使用以指代使用一種以上療法(例如一或多種防治性藥劑及/或治療劑)。該等術語之使用不限定向個體投與療法(例如防治性藥劑及/或治療劑)之順序。

共投與涵蓋以基本上同時之方式，諸如以第一量與第二量之比率固定之單一醫藥組合物，例如膠囊劑或錠劑，或以多種單獨之各自膠囊劑或錠劑投與第一及第二量的化合物。此外，此共投與亦涵蓋以按照任一順序之依序方式使用各化合物。當共投與涉及各別投與第一量之結構式I化合物及第二量之另一治療劑時，化合物係以足夠接近之時間投與以產生所要治療效應。舉例而言，可產生所要治療效應之各投與之間之時期可在數分鐘至數小時之範圍內且可在考慮各化合物之性質，諸如效能、溶解性、生物可用性、血漿半衰期及動力學概況之情況下確定。舉例而言，式I化合物及第二治療劑可在彼此約24小時、約16小時、約8小時、約4小時、約1小時或約30分鐘內以任何順序投與。

更詳言之，第一療法(例如防治性藥劑或治療劑，諸如本文所述之化合物)可在向個體投與第二療法(例如防治性

藥劑或治療劑，諸如抗癌藥劑)之前(例如之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)、伴隨第二療法或在第二療法之後(例如之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)投與。

可與本發明化合物組合，單獨或以同一醫藥組合物投與之其他治療劑的實例包括(但不限於)：

(1) 內皮源性釋放因子(EDRF)；

(2) NO供體，諸如亞硝基硫醇、亞硝酸酯、斯德酮亞胺(sydnonimine)、二醇二氮烯鎗(NONOate)、N-亞硝胺、N-羥基亞硝胺、亞硝亞胺、硝基酪胺酸、二氮雜環丁烯二氧化物、噁三唑5-亞胺、肱、羥胺、N-羥基胍、羥基胍或氧化呋咕(furoxan)。此等類型之化合物之一些實例包括：三硝酸甘油酯(亦稱為GTN、硝化甘油、硝酸甘油及三硝化甘油)，其為甘油之硝酸酯；硝普鈉(SNP)，其中一氧化氮分子與鐵金屬配位，形成方形雙錐錯合物；3-(N-嗎啉基)斯德酮亞胺(SIN-1)，其為一種藉由嗎啉與斯德酮亞胺組合形成之兩性離子化合物；S-亞硝基-N-乙醯基青黴胺(SNAP)，其為一種具有亞硝基硫醇官能基之N-乙醯化胺基酸衍生物；二伸乙基三胺/NO(DETA/NO)，其為一氧化氮與二伸乙基三胺共價連

接之化合物；及 NCX 4016，其為乙醯水楊酸之間硝基氧甲基苯酯。一些此等種類之 NO 供體之更特定實例包括：典型硝基血管舒張劑，諸如有機硝酸酯及亞硝酸酯，包括硝化甘油、亞硝酸戊酯、二硝酸異山梨酯 (isosorbide dinitrate)、5-單硝酸異山梨酯及尼可地爾 (nicorandil)；異山梨醇 (Dilatrate®-SR、Imdur®、Ismo®、Isordil®、Isordil®、Titrados®、Monoket®)、FK 409 (NOR-3)；FR 144420 (NOR-4)；3-(N-嗎啉基)斯德酮亞胺；氯化林西多明水合物 (Linsidomine chlorohydrate) (「SIN-1」)；S-亞硝基-N-乙醯基青黴胺 (「SNAP」)；AZD3582 (CINOD 主導化合物)、NCX 4016、NCX 701、NCX 1022、HCT 1026、NCX 1015、NCX 950、NCX 1000、NCX 1020、AZD 4717、NCX 1510/NCX 1512、NCX 2216 及 NCX 4040 (皆可購自 NicOx S.A.)、S-亞硝基麩胱甘肽 (GSNO)、S-亞硝基麩胱甘肽單乙酯 (GSNO 酯)、6-(2-羥基-1-甲基-亞硝基胍基)-N-甲基-1-己胺 (NOC-9) 或二乙胺二醇二氮烯鎗。一氧化氮供體亦如美國專利第 5,155,137 號、第 5,366,997 號、第 5,405,919 號、第 5,650,442 號、第 5,700,830 號、第 5,632,981 號、第 6,290,981 號、第 5,691,423 號、第 5,721,365 號、第 5,714,511 號、第 6,511,911 號及第 5,814,666 號、Chrysselis 等人 (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (諸如 NO 供體 14 及 17)、及 Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, 編輯：Peng George Wang,

Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005 中所揭示；

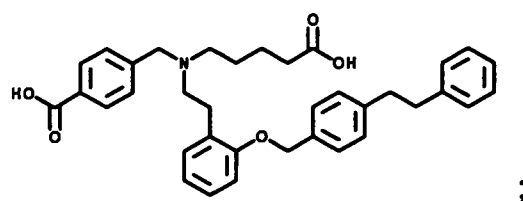
(3) 增強cGMP濃度之其他物質，諸如原卟啉IX(protoporphyrin IX)、花生四烯酸(arachidonic acid)及苯肼衍生物；

(4) 一氧化氮合酶受質：例如基於n-羥基胍之類似物，諸如N[G]-羥基-L-精胺酸(NOHA)、1-(3, 4-二甲氧基-2-氯苯亞甲基胺基)-3-羥基胍、及PR5(1-(3, 4-二甲氧基-2-氯苯亞甲基胺基)-3-羥基胍)；L-精胺酸衍生物(諸如高Arg、高NOHA、N-第三丁氧基-L-精胺酸及N-(3-甲基-2-丁烯基)氧基-L-精胺酸、刀豆胺酸(canavanine)、ε胍-己酸、精胺、羥基-精胺、及L-酪胺鹽基-L-精胺酸)；N-烷基-N'-羥基胍(諸如N-環丙基-N'-羥基胍及N-丁基-N'-羥基胍)、N-芳基-N'-羥基胍(諸如N-苯基-N'-羥基胍及其分別攜帶-F、-Cl、-甲基、-OH取代基之對位取代衍生物)；胍衍生物，諸如3-(三氟甲基)丙基胍；及評述於Cali等人(2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736)中及揭示於其中引用之參考文獻中的其他受質；

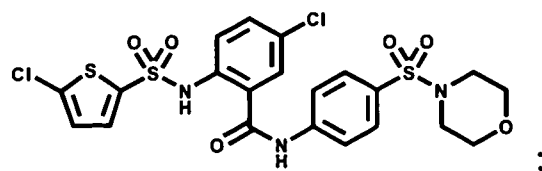
(5) 增強eNOS轉錄之化合物：例如WO 02/064146、WO 02/064545、WO 02/064546及WO 02/064565、及諸如US2003/0008915、US2003/0022935、US2003/0022939及US2003/0055093之相應專利文件中所述之化合物。其他eNOS轉錄增強劑包括US20050101599中所述之增強劑(例如2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲酸茛滿-2-

基醯胺、及4-氟-N-(茚滿-2-基)-苯甲醯胺)、及 Sanofi-Aventis 化合物 AVE3085 及 AVE9488(CA 登記號 916514-70-0 ; Schäfer 等人, Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; 第3卷, 增刊1: 目錄號P1487);

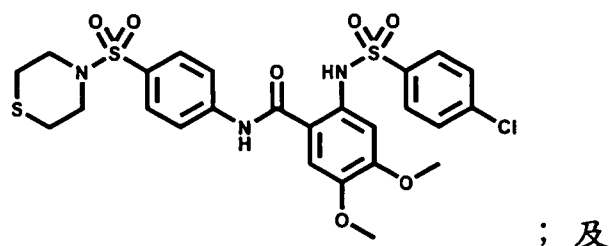
(6) NO非依賴性血紅素非依賴性sGC活化劑, 包括(但不限於): BAY 58-2667(參見專利公開案DE19943635)



HMR-1766(阿他西哌鈉(ataciguat sodium), 參見專利公開案 WO2000002851)



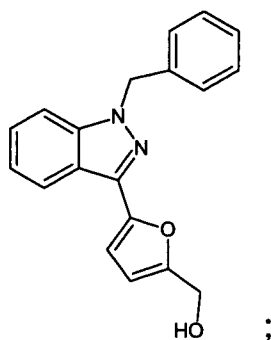
S 3448(2-(4-氯-苯磺醯基胺基)-4,5-二甲氧基-N-(4-(硫代嗎啉-4-磺醯基)-苯基)-苯甲醯胺)(參見專利公開案 DE19830430及 WO2000002851)



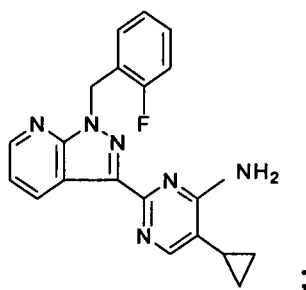
HMR-1069(Sanofi-Aventis)。

(7) 血紅素依賴性 sGC 刺激物，包括(但不限於)：

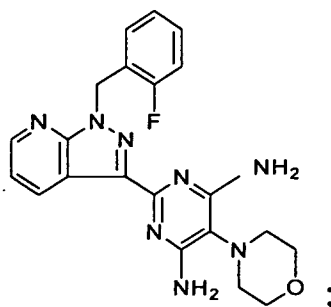
YC-1(參見專利公開案 EP667345 及 DE19744026)



BAY 41-2272(參見專利公開案 DE19834047 及 DE19942809)

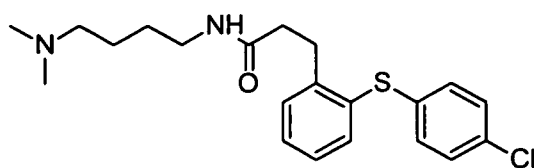
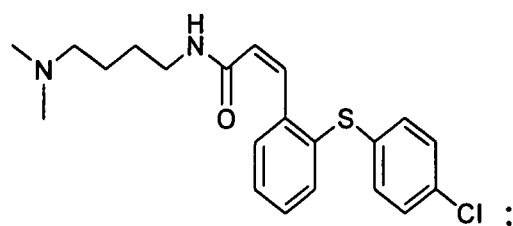
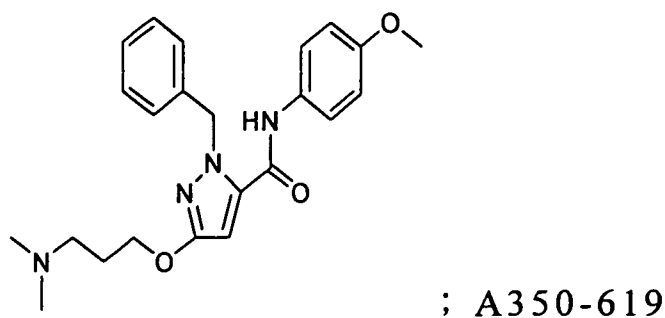


BAY 41-8543(參見專利公開案 DE19834044)

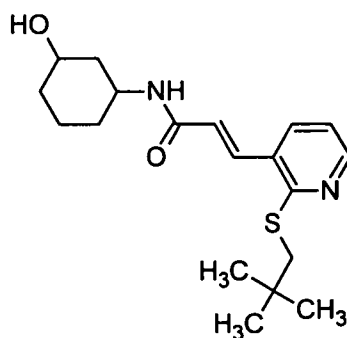


BAY 63-2521(參見專利公開案 DE19834044)

CFM-1571(參見專利公開案 WO2000027394)



A-344905 ;



A-778935 ;

及Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663中揭示之其他化合物。

(8) 抑制cGMP降解之化合物，諸如：

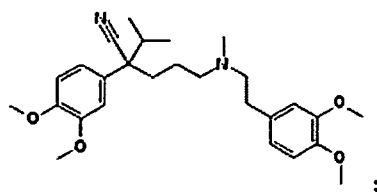
PDE5抑制劑，諸如西地那非(Sildenafil)(Viagra®)及其他相關藥劑，諸如阿伐那非(Avanafil)、羅地那非

(Lodenafil)、米羅那非(Mirodenafil)、西地那非檸檬酸鹽、他達那非(Tadalafil)(Cialis[®])、伐地那非(Vardenafil)(Levitra[®])及優地那非(Udenafil)；前列地爾(Alprostadil)；及雙嘰達莫(Dipyridamole)；

(9) 鈣通道阻斷劑，諸如：

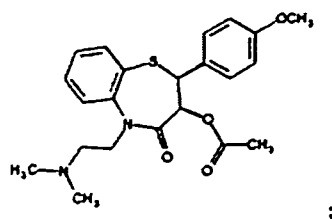
二氫吡啶鈣通道阻斷劑：胺氯地平(Amlodipine)(Norvasc)、阿雷地平(Aranidipine)(Sapresta)、阿折地平(Azelnidipine)(Calblock)、巴尼地平(Barnidipine)(HypoCa)、貝尼地平(Benidipine)(Coniel)、西尼地平(Cilnidipine)(Atelec、Cinalong、Siscard)、氯維地平(Clevidipine)(Cleviprex)、依福地平(Efonidipine)(Landel)、非洛地平(Felodipine)(Plendil)、拉西地平(Lacidipine)(Motens、Lacipil)、樂卡地平(Lercanidipine)(Zanidip)、馬尼地平(Manidipine)(Calslot、Madipine)、尼卡地平(Nicardipine)(Cardene、Carden SR)、硝苯地平(Nifedipine)(Procardia、Adalat)、尼伐地平(Nilvadipine)(Nivadil)、尼莫地平(Nimodipine)(Nimotop)、尼索地平(Nisoldipine)(Baymycard、Sular、Syscor)、尼群地平(Nitrendipine)(Cardif、Nitrepin、Baylotensin)、普拉地平(Pranidipine)(Acalas)；

苯基烷基胺鈣通道阻斷劑：維拉帕米(Verapamil)(Calan、Isoptin)



加洛帕米(Gallopamil)(Procorum、D600)；

苯并噻氮呋：地爾硫卓(Diltiazem)(Cardizem)；



非選擇性鈣通道抑制劑，諸如：米貝地爾(mibefradil)、
苜普地爾(bepridil)及氟司必林(fluspirilene)、芬地林
(fendiline)

(10) 內皮素(Endothelin)受體拮抗劑(ERA)：例如雙重
(ET_A及ET_B)內皮素受體拮抗劑波生坦(Bosentan)(以
Tracleer®銷售)；西他塞坦(Sitaxentan)，在名稱Thelin®
下銷售；安貝生坦在美國以Letairis®銷售；雙重/非選
擇性內皮素拮抗劑阿科特萊-1，其在2008年進入臨床試
驗；

(11) 前列環素(Prostacyclin)衍生物：例如前列環素(前
列腺素(prostaglandin)I₂)、依前列醇(Epoprostenol)(合成
前列環素，以Flolan®銷售)；曲前列環素(Treprostinil)
(Remodulin®)、伊洛前列素(Iloprost)(Ilomedin®)、伊洛
前列素(以Ventavis®銷售)；處於開發中之經口及吸入形
式之Remodulin®；貝前列素(Beraprost)，為一種在日本
及南韓可用之經口類前列腺素(prostanoid)；

(12) 抗高血脂藥，諸如：消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)及考來維倫(colesevelam)；士他汀(statin)，諸如阿托伐他汀(Atorvastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)及普伐他汀(Pravastatin)；羅素他汀(Rosuvastatin)；以及士他汀、菸酸(niacin)、腸膽固醇吸收抑制補充劑(依澤替米貝(ezetimibe)及其他補充劑、以及在小得多之程度上纖維酸酯)之組合；

(13) 抗凝血劑，諸如以下類型：

- 薰草酮(Coumarine)(維生素K拮抗劑)：主要在美國及英國使用之 Warfarin®(香豆定(Coumadin))；主要在其他國家使用之 Acenocoumarol®及 Phenprocoumon®；Phenindione®；
- 肝素(Heparin)及衍生物質，諸如：肝素；低分子量肝素、磺達肝素(Fondaparinux)及艾卓肝素(Idraparinux)；
- 直接凝血酶抑制劑，諸如：阿加曲班(Argatroban)、來匹盧定(Lepirudin)、比伐蘆汀(Bivalirudin)及達比加群(Dabigatran)；希美加群(Ximelagatran)(Exanta®)，在美國未核准；
- 用於溶解凝塊且疏通動脈之組織纖維蛋白溶酶原活化劑(Tissue plasminogen activator)，諸如阿替普酶(Alteplase)；

(14) 抗血小板藥物：例如噻吩并吡啶，諸如氯吡格雷(Lopidogrel)及噻氣匹啶(Ticlopidine)；雙嘧達莫；阿司

匹靈 (Aspirin)；

(15) ACE抑制劑，例如以下類型：

- 含有硫氫基之藥劑，諸如第一ACE抑制劑卡托普利 (Captopril)(商品名Capoten®)、及佐芬普利 (Zofenopril)；
- 含有二羧酸酯之藥劑，諸如依那普利 (Enalapril) (Vasotec/Renitec®)；雷米普利 (Ramipril)(Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®)；喹那普利 (Quinapril)(Accupril®)；培哚普利 (Perindopril)(Coversyl/Aceon®)；賴諾普利 (Lisinopril)(Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®) 及貝那普利 (Benazepril)(Lotensin®)；
- 含有膦酸酯之藥劑，諸如：福辛普利 (Fosinopril)；
- 天然存在之ACE抑制劑，諸如：酪激肽 (Casokinin)及乳激肽 (lactokinin)，其為在攝取奶製品，尤其發酵奶之後，天然存在之酪蛋白及乳清之分解產物；由益生瑞士乳桿菌 (*Lactobacillus helveticus*)產生或源於酪蛋白之亦具有ACE抑制及抗高血壓功能的乳三肽 Val-Pro-Pro及 Ile-Pro-Pro；

(16) 補充氧療法；

(17) β 阻斷劑，諸如以下類型：

- 非選擇性藥劑：Alprenolol®、Bucindolol®、Carteolol®、Carvedilol®(具有額外 α 阻斷活性)、Labetalol®(具有額外 α 阻斷活性)、Nadolol®、Penbutolol®(具有內在性擬交感神經興奮活性)、Pindolol®(具有內在性擬交感神經興奮活性)、Propranolol®及Timolol®；

- β_1 選擇性藥劑：Acebutolol®(具有內在性擬交感興奮活性)、Atenolol®、Betaxolol®、Bisoprolol®、Celiprolol®、Esmolol®、Metoprolol®及Nebivolol®；
- β_2 選擇性藥劑：Butaxamine®(弱 α 腎上腺素激導性促效劑活性)；

(18)抗心律不整藥，諸如以下類型：

- 第I型(鈉通道阻斷劑)：奎尼丁(Quinidine)、利多卡因(Lidocaine)、苯妥英(Phenytoin)、普羅帕酮(Propafenone)
- 第III型(鉀通道阻斷劑)：胺碘酮(Amiodarone)、多非利特(Dofetilide)、索他洛爾(Sotalol)
- 第V型：腺苷(Adenosine)、地高辛(Digoxin)

(19)利尿劑，諸如：噻嗪利尿劑，例如氯噻嗪(chlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)及氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)；亨氏環利尿劑(Loop diuretic)，諸如呋塞米(furosemide)；留鉀利尿劑，諸如胺氯吡脒(amiloride)、螺內酯(spironolactone)及胺苯喋啶(triamterene)；此等藥劑之組合；

(20)外源性血管舒張劑，諸如：

- Adenocard®，一種腺苷促效劑，主要用作抗心律不整藥；
- α 阻斷劑(其阻斷腎上腺素之血管收縮效應)；
- 心房利尿鈉肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)；
- 乙醇；
- 組織胺誘導劑，其藉由觸發組織胺自肥大細胞及嗜鹼

性粒細胞釋放來補充蛋白質C3a、C4a及C5a作用

- 四氫大麻酚(Tetrahydrocannabinol, THC), 大麻中之主要活性化學品, 其具有較小血管舒張作用;
- 罌粟鹼(Papaverine), 見於罌粟(opium poppy papaver somniferum)中之生物鹼;

(21) 支氣管擴張藥: 有兩種主要類型之支氣管擴張藥, 即 β_2 促效劑及抗膽鹼劑, 以下加以例示:

- β_2 促效劑: Salbutamol®或沙丁胺醇(albuterol)(常見商標名稱: 泛得林(Ventolin))且Terbutaline®為用於快速減輕COPD症狀之短效 β_2 促效劑。長效 β_2 促效劑(LABA), 諸如Salmeterol®及Formoterol®;
- 抗膽鹼劑: Ipratropium®為最廣泛開具之短效抗膽鹼藥物。Tiotropium®為COPD中最通常開具之長效抗膽鹼藥物;
- Theophylline®, 其為一種支氣管擴張藥及磷酸二酯酶抑制劑;

(22) 皮質類固醇(Corticosteroid): 諸如倍氯米松(beclomethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prenisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼縮松(flunisolide)及氫皮質酮(hydrocortisone)、及皮質類固醇類似物, 諸如布地奈德(budesonide)

(23) 膳食補充劑, 諸如: ω -3油; 葉酸(folic acid)、菸

酸、鋅、銅、韓國紅參根、銀杏、松樹皮、刺蒺藜 (*Tribulus terrestris*)、精胺酸、燕麥 (*Avena sativa*)、角質山羊草 (horny goat weed)、秘魯人參根 (maca root)、巴西梔梔木 (muira puama)、鋸棕櫚 (saw palmetto)、及瑞典花花粉 (Swedish flower pollen)；維生素C、維生素E、維生素K2；睪固酮 (Testosterone) 補充劑佐拉科 (Zoraxel)、納曲酮 (Naltrexone)、布雷默浪丹 (Bremelanotide) (先前為 PT-141)、美拉諾坦 II (Melanotan II)、hMaxi-K；普洛克斯 (Prelox)；天然存在之成分、L-精胺酸天冬胺酸酯及碧蘿芷 (Pycnogenol) 之專利混合物/組合；

(24) PGD2 受體拮抗劑，包括 (但不限於) 在美國公開申請案 US20020022218、US20010051624 及 US20030055077、PCT 公開申請案 W09700853、W09825919、WO03066046、WO03066047、WO03101961、WO03101981、WO04007451、WO0178697、WO04032848、WO03097042、WO03097598、WO03022814、WO03022813 及 WO04058164、歐洲專利申請案 EP945450 及 EP944614 中描述為具有 PGD2 拮抗活性之化合物、及列於以下中之 PGD2 受體拮抗劑：Torisu 等人 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557、Torisu 等人 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891、及 Torisu 等人 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685；

(25) 免疫抑制劑，諸如環孢素 (cyclosporine) (環孢素 A、Sandimmune® Neoral)、他克莫司 (tacrolimus) (FK-506, Prograf®)、雷帕黴素 (rapamycin) (西羅莫司 (sirolimus)，

Rapamune®) 及其他 FK-506 型免疫抑制劑、及黴酚酸酯，例如黴酚酸嗎啉乙酯(CellCept®)；

(26) 非類固醇止喘藥，諸如 β_2 促效劑(例如特布他林(terbutaline)、羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、非諾特羅(fenoterol)、異他林(isoetharine)、沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)、比托特羅(bitolterol)及吡布特羅(pirbuterol))及 β_2 促效劑-皮質類固醇組合(例如沙美特羅-氟替卡松(fluticasone)(Advair®)、福莫特羅(formoterol)-布地奈德(budesonid)(Symbicort®))、茶鹼(theophylline)、色甘酸(cromolyn)、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、萘多羅米(nedocromil)、阿托品(atropine)、異丙托銨(ipratropium)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、白三烯(leukotriene)生物合成抑制劑(齊留通(zileuton)、BAY1005)；

(27) 非類固醇消炎劑(NSAID)，諸如丙酸衍生物(例如阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫噁洛芬(tioxaprofen))、乙酸衍生物(例如吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、

阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、噁平酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac))、滅酸(fenamic acid)衍生物(例如氟芬那酸(flufenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))、聯苯羧酸衍生物(例如二氟尼柳(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))、昔康(oxicam)(例如伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))、水楊酸酯(例如乙醯水楊酸及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine))及吡唑啉酮(例如阿紫丙宗(apazone)、苯哌隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)及苯基丁氮酮(phenylbutazone))；

(28) 環加氧酶(Cyclooxygenase)-2(COX-2)抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex®)、羅非昔布(rofecoxib)(Vioxx®)、伐地昔布(valdecoxib)、依託昔布(etoricoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)及魯米昔布(lumiracoxib)；類鴉片止痛劑，諸如可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左啡諾(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、氧可

酮 (oxycodone)、氧化嗎啡酮 (oxymorphone)、丙氧芬 (propoxyphene)、丁丙諾啡 (buprenorphine)、布托啡諾 (butorphanol)、地佐辛 (dezocine)、納布啡 (nalbuphine) 及戊唑星 (pentazocine)；及

(29) 抗糖尿病藥劑，諸如胰島素 (insulin) 及胰島素模擬物；磺醯脲 (例如格列本脲 (glyburide)、美格替德 (meglinatide))；雙胍，例如二甲雙胍 (metformin) (Glucophage®)； α -葡糖苷酶抑制劑 (糖祿 (acarbose))；噻唑啉酮化合物，例如羅格列酮 (rosiglitazone) (Avandia®)、曲格列酮 (troglitazone) (Rezulin®)、環格列酮 (ciglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone) (Actos®) 及恩格列酮 (englitazone)。

套組

本文所述之化合物及醫藥調配物可含於套組中。套組可包括單次或多次劑量之兩種或兩種以上各自個別地加以包裝或調配之藥劑，或單次或多次劑量之兩種或兩種以上組合包裝或調配之藥劑。因此，一或多種藥劑可存在於第一容器中，且套組可視情況包括一或多種藥劑於第二容器中。一或多個容器置放在包裝內，且該包裝可視情況包括投藥或劑量說明書。套組可包括其他組分，諸如注射器或用於投與藥劑以及稀釋劑之其他構件或用於調配之其他構件。因此，套組可包含：a) 包含本文所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑的醫藥組合物；及 b) 容器或包裝。套組可視情況包含描述在一或多種本文所述之

方法(例如預防或治療一或多種本文所述之疾病及病症)中使用醫藥組合物之方法的說明書。套組可視情況包含第二醫藥組合物，其包含一或多種本文所述之供共療法使用之其他藥劑、醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。套組中含有之包含本文所述之化合物的醫藥組合物及第二醫藥組合物可視情況以同一醫藥組合物加以組合。

套組包括用於含有醫藥組合物之容器或包裝且亦可包括分開之容器，諸如分開之瓶或分開之箔片包裝。容器可為例如紙盒或紙板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封袋(例如容納錠劑之「再裝物」以置放入不同容器中)、或含有用於根據治療時程壓出包裝之個別劑量之發泡包裝。可行的是可在單一包裝中同時使用一個以上容器來銷售單一劑型。舉例來說，錠劑可含於瓶中，該瓶又含於盒內。

套組之一實例為所謂發泡包裝。發泡包裝在包裝工業中為熟知的且正廣泛用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊劑及其類似物)。發泡包裝通常由一片覆蓋有較佳透明塑料材料之箔片之相對堅硬的材料組成。在包裝過程期間，在塑料箔片中形成凹穴。凹穴具有欲經包裝之個別錠劑或膠囊劑之尺寸及形狀或可具有容納多個欲經包裝之錠劑及/或膠囊劑之尺寸及形狀。接著，錠劑或膠囊劑相應地置放於凹穴中且相對堅硬材料之薄片相對於塑料箔片在箔片之與形成凹穴之方向相反的一面上加以密封。因此，錠劑或膠囊劑按要求個別密封或共同密封於塑料箔片與薄片之間的凹穴中。較佳地，薄片強度使錠劑或膠囊劑可藉由在凹

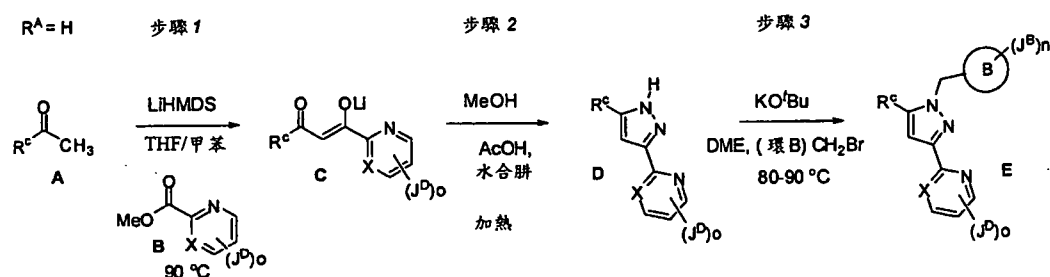
穴上手動施壓藉此在凹穴處在薄片形成開口而自發泡包裝移除。錠劑或膠囊劑可接著經由該開口移除。

可能需要提供含有供醫師、藥師或個體使用之關於在服用藥物時之資訊及/或說明的書面記憶輔助物。「每日劑量」可為欲在既定日服用之單一錠劑或膠囊劑或若干錠劑或膠囊劑。當套組含有各別組合物時，套組之一或多種組合物之每日劑量可由1個錠劑或膠囊劑組成，而套組之另外一或多種組合物之每日劑量可由若干錠劑或膠囊劑組成。套組可採用經設計以按每日劑量之預定使用順序一次一個分配每日劑量之分配器形式。分配器可配備有記憶輔助物以進一步有助於順應方案。該種記憶輔助物之一實例為指示已經分配之每日劑量之數目的機械計數器。該種記憶輔助物之另一實例為外加有液晶讀數或可聽提醒信號之經電池供電的微晶片記憶體，其例如會讀出已服用之末次日劑量之日期及/或提醒何時服用下次劑量。

實例

實例中提供之所有參考文獻皆以引用的方式併入本文中。如本文所用，所有縮寫、符號及規定皆與當代科學文獻中使用之縮寫、符號及規定一致。參見例如 Janet S. Dodd 編，The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors，第2版，Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997，其以全文引用的方式併入本文中。

實例1：一般性程序A



步驟 1：二酮烯醇化物形成：向酮 A 於 THF 中之冷卻 (-78°C) 溶液中添加 LiHMDS (1.05-1.1 當量，1.0 M 於甲苯中)。使反應物升溫至室溫，接著以酯 B (1.0 當量) 裝料。此時，冷卻反應物至 -90°C 且在彼溫度下攪拌直至經判斷完成 (使用 TLC 或 LC/MS 分析)。一旦完成 (反應時間通常為 1-3 小時)，即使用過量乙醚使產物二酮烯醇化物 C 沈澱析出，且接著過濾並乾燥。此固體不經任何進一步純化即繼續進行環化步驟。

步驟 2：吡唑形成：二酮烯醇化物 C 用甲醇稀釋且以 AcOH (1-3 當量) 及水合肼 (1.0 當量) 連續裝料。加熱反應混合物至 $60-80^{\circ}\text{C}$ 且攪拌直至環化視為完成 (藉由 LC/MS 分析)。一旦完成 (反應時間通常為小於 10 分鐘)，即直接濃縮反應混合物且所得吡唑 D 不經任何進一步純化即繼續進行烷基化步驟。在一些情況下，在冷卻後，吡唑 D 自溶液析出且其藉由過濾加以收集並乾燥。在其他情況下，吡唑藉由使用 EtOAc 於己烷中之適當梯度進行 SiO_2 層析加以純化。

步驟 3：烷基化：將吡唑 D 溶解於 DME 中且以第三丁醇鉀 (或當指示時以替代性鹼) 及經適當取代之苯甲基溴化物

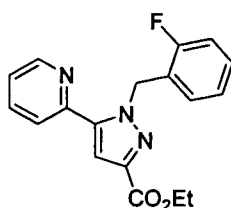
(例如 1-3 當量)連續裝料。此時，加熱反應物至回流(或當使用密閉小瓶作為反應容器時，加熱至回流溫度以上)且藉由LC/MS分析加以監測。一旦完成，即使反應溶液冷卻且濾出所有固體。接著濃縮濾液且所得粗油狀物使用以適當溶劑梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)進行之 SiO_2 層析加以純化以產生化合物E(以下展示顏色及物理狀態)。

重要的是，注意此烷基化過程產生兩種區位異構物。在所有情況下，此等異構體皆可易於藉由標準層析方法加以分離。區位異構對內之結構確定及辯別經由NMR光譜法，包括核奧弗豪澤效應(nuclear Overhauser effect, nOe)及關聯光譜法(COSY)進行。此外，在具有類似連接樣式之分子中觀測到自標準一維 ^1H NMR實驗產生之光譜中之特定及診斷化學位移趨勢。因此，此等趨勢亦出於結構闡明之目的加以利用。一種分子(特定言之I-3)之結構經由單晶X射線繞射(自二氯甲烷與庚烷之混合物達成結晶)明確指定。

作為結構確定過程之一說明，化合物I-10內之質子首先經由COSY加以指定。隨後在5.48 ppm下照射苯甲基質子產生3-吡啶基內之C-2(8.64 ppm, 1.1%)及C-4(7.65 ppm, 1.3%)質子的nOe信號。並不驚人地，照射另一區位異構物內之相應苯甲基質子產生可忽略之nOe信號。

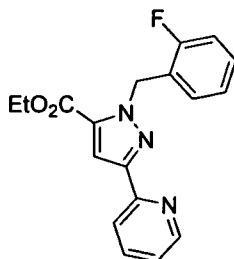
以下化合物遵循一般性程序A合成：

中間物1



可用作合成一些式I化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序A；在步驟1中，以草酸二乙酯替代如以上繪製之試劑用作試劑B，NaOEt用作鹼，且EtOH用作溶劑；且在步驟3中，氫化鈉作為鹼，適當甲磺酸苯甲酯作為親電子劑，且THF作為溶劑以淡黃色固體形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 7.71 (td, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.42 (t, 3H) ppm。

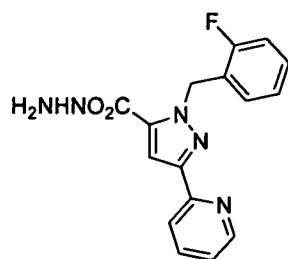
中間物2



可用作合成一些式I化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序A；在步驟1中，以草酸二乙酯用作試劑B，NaOEt用作鹼，且EtOH用作溶劑；且在步驟3中，氫化鈉作為鹼，以適當甲磺酸苯甲酯作為親電子劑，且THF作為溶劑以淡黃色固體形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.61 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H),

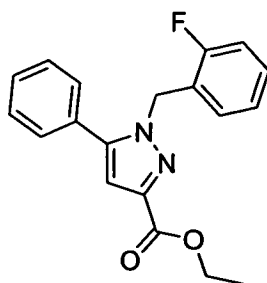
7.28-7.20 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 1.33 (d, 3H) ppm。

中間物 3



在 90°C 下加熱中間物 2 (200 mg) 及水合肼 (1.2 ml) 於乙醇 (1.2 ml) 中之混合物 18 小時。冷卻混合物至室溫且在真空下濃縮。所得固體用最小量之氯仿沖洗以 42% 產率產生呈白色固體狀之中間物 3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.58 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.10-6.94 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H) ppm。

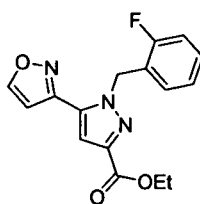
中間物 5



可用作合成一些式 I 化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序 A；在步驟 1 二酮形成中，以草酸二乙酯替代如以上繪製之試劑用作試劑 B，NaOEt 用作鹼，且 EtOH 用作溶

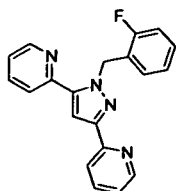
劑；且在步驟3烷基化中，氫化鈉作為鹼，以適當甲磺酸苯甲酯作為親電子劑，且THF作為溶劑以淡黃色油狀物(歷經3步，42.2%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.44 (q, 2H), 1.42 (t, 3H) ppm。

中間物 7



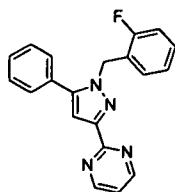
可用作合成一些式I化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序A；在步驟1中，以3-乙酯基異噁唑起始作為試劑A，以草酸二乙酯替代如以上繪製之試劑用作試劑B，NaOEt用作鹼，且EtOH用作溶劑；且在步驟3中，氫化鈉作為鹼，以適當甲磺酸苯甲酯作為親電子劑，且THF作為溶劑以淡橙色-黃色固體(27-41%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.79 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.42 (q, 2H), 1.40 (t, 3H)；MS m/z: 316.0 (M + 1)。

化合物 I-1



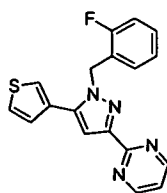
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-乙醯基吡啶及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，12%產率)形式合成。步驟3中使用之鹼及溶劑分別為K₂CO₃(3當量)及乙腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H), 7.00-6.86 (m, 3H), 6.13 (s, 2H) ppm。

化合物 I-2



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用苯乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經3步，19.2%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, 2H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 5.57 (s, 2H) ppm。

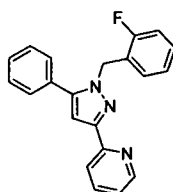
化合物 I-4



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-乙醯基-噻吩及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化

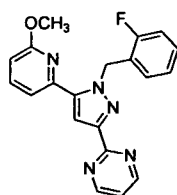
物以白色固體(歷經3步, 12.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 5.63 (s, 2H)。

化合物 I-5

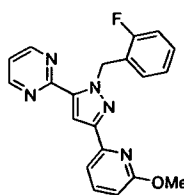


此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以黃色-橙色固體(歷經3步, 56%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.50 (s, 2H) ppm。

化合物 I-6及 I-15



I-6



I-15

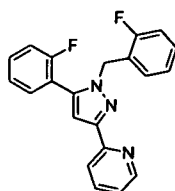
此等化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 44%產率)形式及以

灰白色固體(歷經3步，8.2%)形式合成。

I-6 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (dd, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.61 (s, 3 H) ppm。

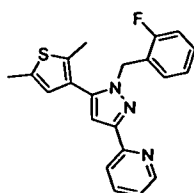
I-15 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.40 (s, 3H) ppm。

化合物 I-7



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-氟苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以淡黃色固體(歷經3步，18.8%產率)形式合成。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.42 (s, 2H) ppm。

化合物 I-8



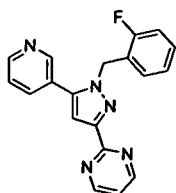
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(2,5-二甲基噻吩-3-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以黃色-橙色固體(歷經3步，41.4%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65-8.63 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm。

化合物 I-9



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用3-氟苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經3步，10.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.15-6.94 (m, 7H), 5.49 (s, 2H) ppm。

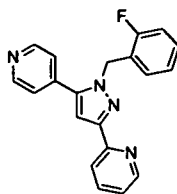
化合物 I-10



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用3-乙醯基吡啶及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物

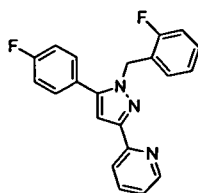
以灰白色固體(歷經3步, 11.5%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (dd, 2H), 8.64-8.61 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.56 (s, 2H) ppm。

化合物 I-11



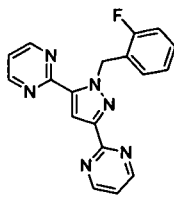
此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用4-乙醯基吡啶及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 2.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.65 (m, 2H), 8.01 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.54 (s, 2H) ppm。

化合物 I-12



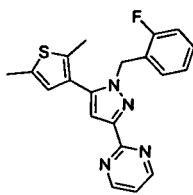
此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用4-氟苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以淡黃色固體(歷經3步, 23.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.11-6.94 (m, 6H), 5.46 (s, 2H) ppm。

化合物 I-13



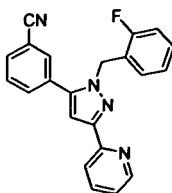
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 2-乙醯基嘧啶及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經 3 步，2.6% 產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, 2H), 8.66 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.22 (s, 2H) ppm。

化合物 I-14



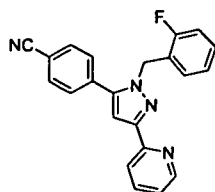
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(2,5-二甲基噻吩-3-基)乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經 3 步，18.2% 產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01-6.87 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm。

化合物 I-16



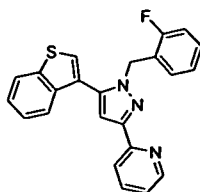
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用3-氰基苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以淡橙色固體(歷經3步，26.2%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.46 (s, 2H) ppm。

化合物 I-17



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用4-氰基苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經3步，26.3%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 5.49 (s, 2H) ppm。

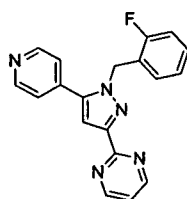
化合物 I-18



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(苯并[b]噻吩-3-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲

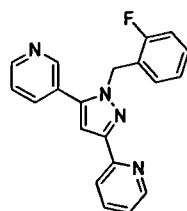
基溴化物以淡黃色固體(歷經3步, 38.5%產率)形式合成。
 步驟3中使用之鹼及溶劑分別為NaH(1當量)及DMF。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.66 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 5.46 (s, 2H) ppm。

化合物 I-19



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用4-乙醯基吡啶及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以棕褐色固體(歷經3步, 13%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, 2H), 8.65 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 3H), 5.62 (s, 2H) ppm。
 MS: [M+H]=332。

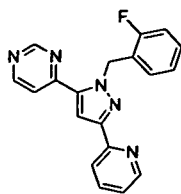
化合物 I-20



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用3-乙醯基吡啶及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以

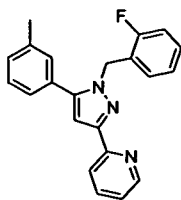
棕褐色固體(歷經3步, 18%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.5 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (明顯 td, 1H), 7.66 (明顯 dt, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.48 (s, 2H) ppm。MS: [M+H]=331。

化合物 I-21



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用2-乙醯基吡啶及嘧啶-4-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 19%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (明顯 td, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (明顯 t, 1H), 6.87 (明顯 t, 1H), 6.20 (s, 2H) ppm。MS: [M+H]=332。

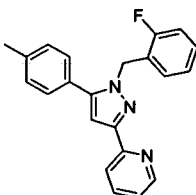
化合物 I-22



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用3-甲基苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以淡黃色固體(歷經3步, 62%產率)形式合成。¹H NMR (400

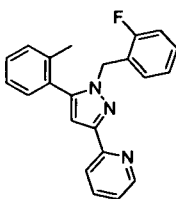
MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (明顯 td, 1H), 7.30-7.13 (m, 6H), 7.07-6.95 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm。MS: [M+H]=344。

化合物 I-23



此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 4-甲基苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經 3 步，62%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (明顯 td, 1H), 7.27-7.19 (m, 6H), 7.03 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (明顯 t, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm。MS: [M+H]=344。

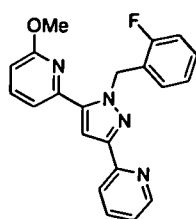
化合物 I-24



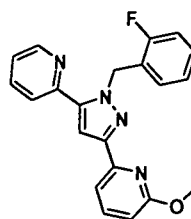
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 2-甲基苯乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經 3 步，66%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (明顯 td, 1H), 7.32 (明顯 td, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 7.01 (明顯 t, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.91 (s, 1H),

5.23 (s, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm。MS: [M+H]=344。

化合物 I-25 及 I-78



I-25



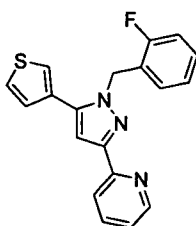
I-78

此等化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(吡啶-2-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物分別以淡黃色固體(歷經 3 步，24.2% 產率)形式及以白色固體形式合成。

I-25 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67-8.61 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.63 (s, 3H) ppm。

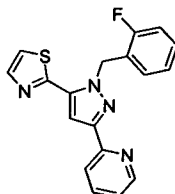
I-78 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.58 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.04 (s, 3H) ppm。

化合物 I-26

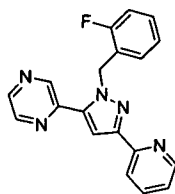


此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(噻吩-3-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以黃色固體(歷經3步，9.7%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.57 (s, 2H) ppm。

化合物 I-27

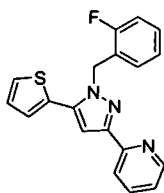


此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(噻唑基-2-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以淡黃色固體(歷經3步，8.4%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.62 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.12 (s, 1H) ppm。



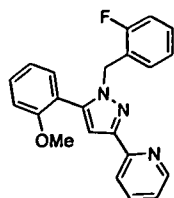
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-乙醯基-吡啶及吡嗪-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，1.4%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.05 (dt, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 6.06-6.08 (s, 2H)。

化合物 I-35



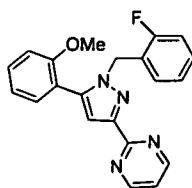
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-乙醯基-噻吩及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，11.7%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (td, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 6.86 (dt, 1H), 5.62 (s, 2H)。

化合物 I-36



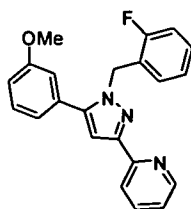
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(2-甲氧基苯基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經 3 步，11.5% 產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dq, 1H), 8.04 (dt, 1H), 7.70 (tq, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.31 (tq, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.91-7.05 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

化合物 I-37



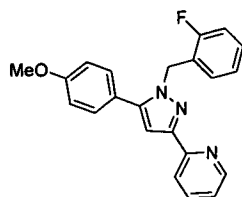
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(2-甲氧基苯基)乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經 3 步，63.4% 產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.85-7.99 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

化合物 I-38



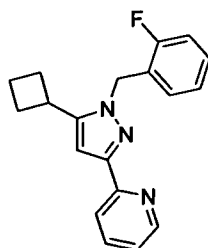
此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(3-甲氧基苯基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經 3 步，21.8%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.59 (m, 1H), 7.92-7.94 (d, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 3H), 6.85-6.93 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

化合物 I-40



此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 1-(4-甲氧基苯基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經 3 步，16.36%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.65 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 6.90-7.05 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

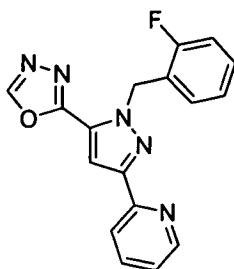
化合物 I-42



此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用環丁基甲基

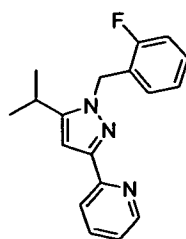
酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(歷經3步, 38.7%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 7.95 (d, 1 H), 7.69 (ddd, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 2H) ppm。

化合物 I-45



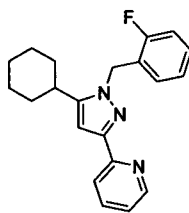
在回流下加熱中間物3(110 mg)、原甲酸三甲酯(1.2 ml)及對甲苯磺酸單水合物(13 mg)之混合物18小時。冷卻混合物至室溫且在真空下濃縮。所得固體使用SiO₂層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈灰白色固體狀之I-45。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.64 (m, 1H), 8.50-7.47 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.10-6.94 (m, 3H), 6.10 (s, 2H) ppm。

化合物 I-47



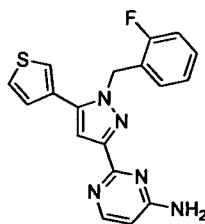
此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用3-甲基-2-丁酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，46%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (明顯td, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (明顯t, 1H), 6.84 (明顯t, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.90 (七重峰, 1H), 1.22 (d, 6H) ppm。MS: [M+H]=296。

化合物 I-48



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-環己基乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，22%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (明顯t, 1H), 6.87 (明顯t, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 5H), 1.46-1.17 (m, 5H) ppm。MS: [M+H]=336。

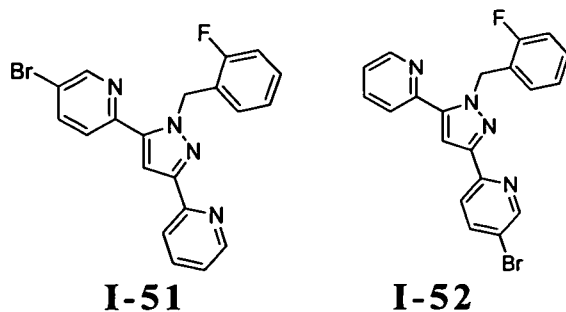
化合物 I-49



此化合物遵循一般性程序A且在獲得所需1-(2-氟苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用3-噻吩基衍生之酮以白色固體(歷經4步, 3.0%產率-環化反應為6%)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.84 (ddd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.05 (bs, 2H) ppm。

化合物 I-51 及 I-52

此兩種化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用1-(吡啶-2-基)乙酮及5-溴吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯基溴化物分別以白色固體(歷經3步, 21%產率)形式及灰白色固體(歷經3步, 17%產率)形式合成。



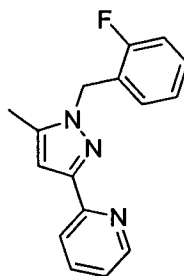
I-51 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74 (明顯 td, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (明顯 t, 1H), 6.87 (明顯 t, 1H), 6.08 (s, 2H) ppm。MS: [M+H]=409 及 411。

I-52 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, 1H), 8.61 (d,

1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.73 (明顯td, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (明顯t, 1H), 6.11 (s, 2H) ppm。

MS: [M+H]=409及411。

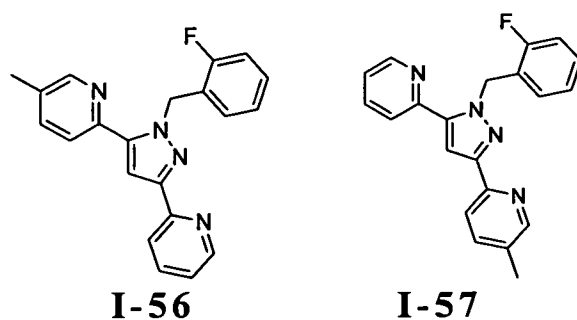
化合物 I-55



在0℃下及在氬氣下，向中間物2(385 mg)於THF(6.0 ml)中之冷溶液中添加氫化鋰鋁之溶液(880 μl, 2.0 M於THF中)。自冰浴移除混合物且在室溫下攪拌2小時。在反應完成後，冷卻混合物至0℃且依序用水(70 μl)、15%氫氧化鈉水溶液(130 μL)及水(70 μl)處理。所得沈澱藉由過濾移除。在真空下濃縮濾液以產生呈白色固體狀之(1-(2-氟苯甲基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇。在單獨燒瓶中，(1-(2-氟苯甲基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(113 mg)、氯化鋰(33.8 mg)、三乙胺(0.1 ml)及THF經合併(2.0 ml)且冷卻至0℃。向此混合物中添加甲烷磺醯氯(120 μl)。混合物歷經16小時之過程逐漸升溫至環境溫度。混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液(20 ml)及鹽水(20 ml)洗滌。有機層經乾燥，過濾且蒸發以產生呈粗黃色固體狀之2-(5-(氯甲基)-1-(2-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-

基)吡啶。在配備有攪拌棒及填充有氫氣之氣球的單獨燒瓶中，將此粗固體(115 mg)溶解於THF(1.9 ml)中。冷卻混合物至0°C。向此混合物中逐滴添加超氫化物(Superhydride)之溶液(1.1 ml, 1.0 M於THF中)。自冰浴移除混合物且在室溫下攪拌24小時。在反應完成後，冷卻混合物至0°C且依序用水(120 µl)、15%氫氧化鈉水溶液(240 µL)及水(120 µl)處理。所得混合物於氯仿(100 ml)中稀釋且用鹽水(50 ml)洗滌。有機層經乾燥，過濾，且蒸發以產生粗固體。粗固體使用SiO₂層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈灰白色固體狀之**I-55**(歷經3步，44.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.59 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.27 (s, 3H) ppm。

化合物**I-56**及**I-57**

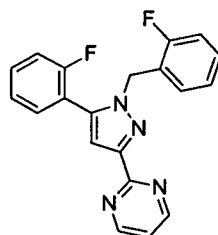


此兩種化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(5-甲基吡啶-2-基)乙酮鹽酸鹽及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以無色固體(歷經3步，分離產率均<1%)形式合成。(注意-步驟1中使用2.1當量之LiHMDS)

I-56 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.81 (明顯td, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (明顯t, 1H), 6.12 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm。MS: $[\text{M}+\text{H}]=345$ 。

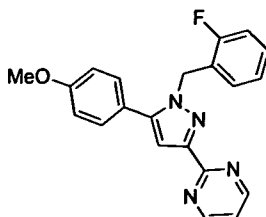
I-57 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.73 (明顯td, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (明顯t, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm。MS: $[\text{M}+\text{H}]=345$ 。

化合物 I-59



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-氟苯乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步，59%產率)形式合成。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.51 (s, 2H)。

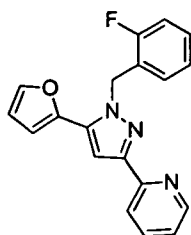
化合物 I-60



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用4-甲氧基苯乙酮且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以黏稠油狀物(歷經3步，60.7%)形式合成，該油狀物在靜置後凝固。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 6.88-6.90 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

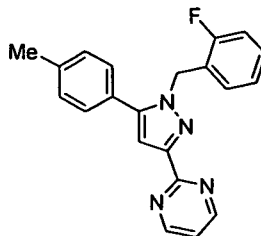
化合物 I-61



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用2-乙醯基呋喃且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以固體(歷經3步，58.8%產率)形式合成。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.64-8.66 (m, 1H), 7.98 (dq, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.98-7.08 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.43-6.45 (m, 1H), 5.73 (s, 2H)。

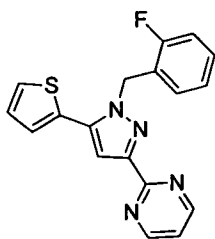
化合物 I-65



此化合物遵循一般性程序A，在步驟1中使用4-甲基苯乙

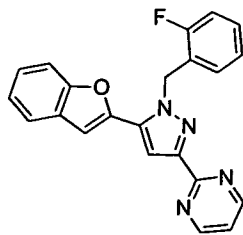
酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 35%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, 2H), 7.26-7.18 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

化合物 I-66



此化合物遵循一般性程序A且在步驟1中使用2-乙醯基噻吩并在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以固體(歷經3步, 28.6%)形式合成。(注意-步驟3中使用之鹼及溶劑分別為氫化鈉(1當量)及DMF)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.00-7.07 (m, 3H), 6.85-6.89 (m, 1H), 5.69 (s, 2H)。

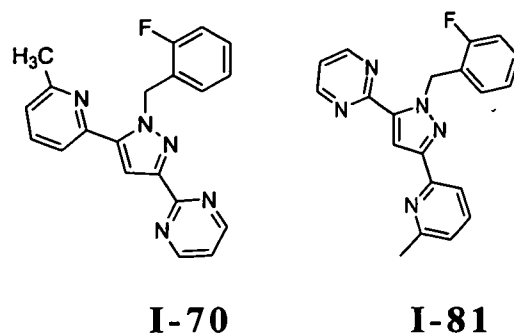
化合物 I-68



此化合物遵循一般性程序A且在步驟1中使用2-乙醯基苯并呋喃并在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以固體(歷經3

步，8.11%)形式合成。(注意-步驟3中使用之鹼及溶劑分別為氫化鈉(1當量)及DMF)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.03-7.17 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.93 (s, 2H)。

化合物 I-70 及 I-81



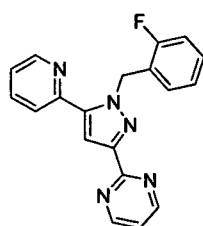
此兩種化合物遵循一般性程序A且在步驟1中使用1-(6-甲基吡啶-2-基)乙酮並在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以固體(對於主要異構體I-70而言，歷經3步，21.1%)形式合成。

I-70：2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶(固體)，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.82-8.84 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 4H), 6.20 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)

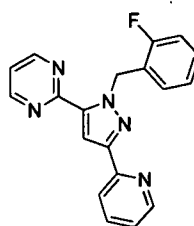
I-81：2-(1-(2-氟苯甲基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶(固體)，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (dd, 2H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 6.98-

7.03 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

化合物 I-75 及 I-80



I-75



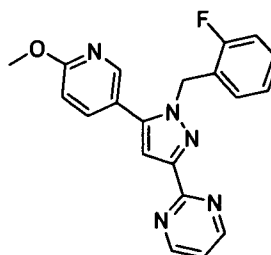
I-80

此兩種化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 二酮形成中使用 1-(吡啶-2-基)乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟 3 烷基化中使用 2-氟苯甲基溴化物以灰白色固體(分別為歷經 3 步，28% 及歷經 3 步，39%)形式合成。

I-75 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, 2H), 8.59 (寬 d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (明顯 td, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.20 (s, 1H) ppm。MS: $[\text{M}+\text{H}]=332$ 。

I-80 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, 2H), 8.68 (寬 d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (明顯 td, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.93 (明顯 t, 1H), 6.85 (明顯 t, 1H), 6.24 (s, 1H) ppm。MS: $[\text{M}+\text{H}]=332$ 。

化合物 I-77

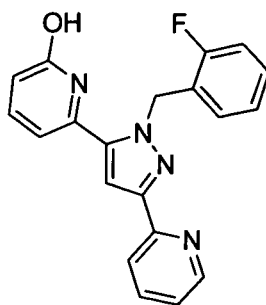


步驟1：二酮形成：向酮A 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮 (0.207 g, 1.369 mmol) 之冷卻 (-78°C) 溶液中添加 LiHMDS (1.1 當量, 1.0 M 於甲苯中)。反應物升溫至室溫且攪拌 15 分鐘。此時，添加酯B 嘧啶-2-甲酸甲酯 (0.189 g, 1.369 mmol) 且在 90°C 下攪拌反應物直至完成 (使用 TLC 及 LC/MS 分析)。一旦完成，反應物即傾至乙醚之溶液中以使析出淡棕褐色沈澱，其在真空過濾下收集且不經任何進一步純化即繼續進行下一步驟。

步驟2：吡唑形成：將二酮C溶解於等份 MeOH (0.05-0.1 M) 及乙酸中且用水合肼 (1-3 當量) 處理。加熱反應物至 60°C 且攪拌直至環化完成 (藉由 LC/MS 分析)。一旦完成，即直接濃縮反應物且不經任何進一步純化即用於下一步驟。

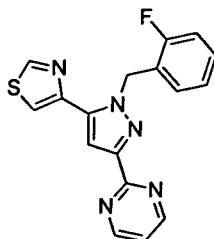
步驟3：烷基化：將吡唑D 2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶溶解於乙腈中。依次添加碳酸鉀 (1.412 g, 10.22 mmol) 及親電子劑 1-(溴甲基)-2-氟苯 (0.148 ml, 1.226 mmol)。加熱反應物至 80°C 且攪拌直至藉由 LC/MS 分析指示完成。濃縮反應混合物以提供粗油狀物，其接著使用 SiO₂ 層析及適當梯度 (乙酸乙酯/己烷或 DCM/甲醇) 加以純化以產生一對區位異構物，所要異構體為化合物E 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 2H), 7.21-7.23 (2H), 7.15 (s, 1H), 6.92-7.13 (m, 6H) 5.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

化合物 I-79



加熱於密封燒瓶中之2-(1-(2-氟苯甲基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-6-甲氧基吡啶(化合物I-25; 85.6 mg)與氫溴酸(1.2 ml, 33 wt%於乙酸中)之混合物至100°C, 持續18小時。混合物傾至冰中且用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化。混合物用乙酸乙酯萃取。有機部分經合併, 乾燥(用Na₂SO₄), 過濾, 且在真空下濃縮以產生粗油狀物。粗油狀物使用利用乙酸乙酯/甲醇作為梯度進行之SiO₂層析加以純化以產生呈灰白色固體狀之6-(1-(2-氟苯甲基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-醇(化合物I-79, 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.54 (bs, 1H), 8.67-8.62 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 7.05-6.93 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.61 (s, 2H) ppm。

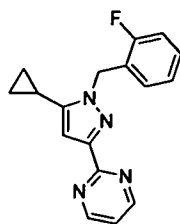
化合物 I-85



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1二酮形成中使用4-

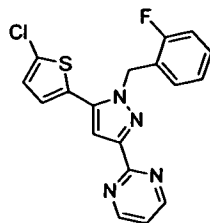
乙醯基噻唑及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3烷基化中使用2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 4.3%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82-8.00 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.03 (s, 2H)。

化合物 I-90



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1二酮形成中使用環丙基甲基酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3烷基化中使用2-氟苯甲基溴化物以澄清黏稠油狀物(歷經3步, 41.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 0.90 (ddd, 2H), 0.66 (ddd, 2H) ppm。

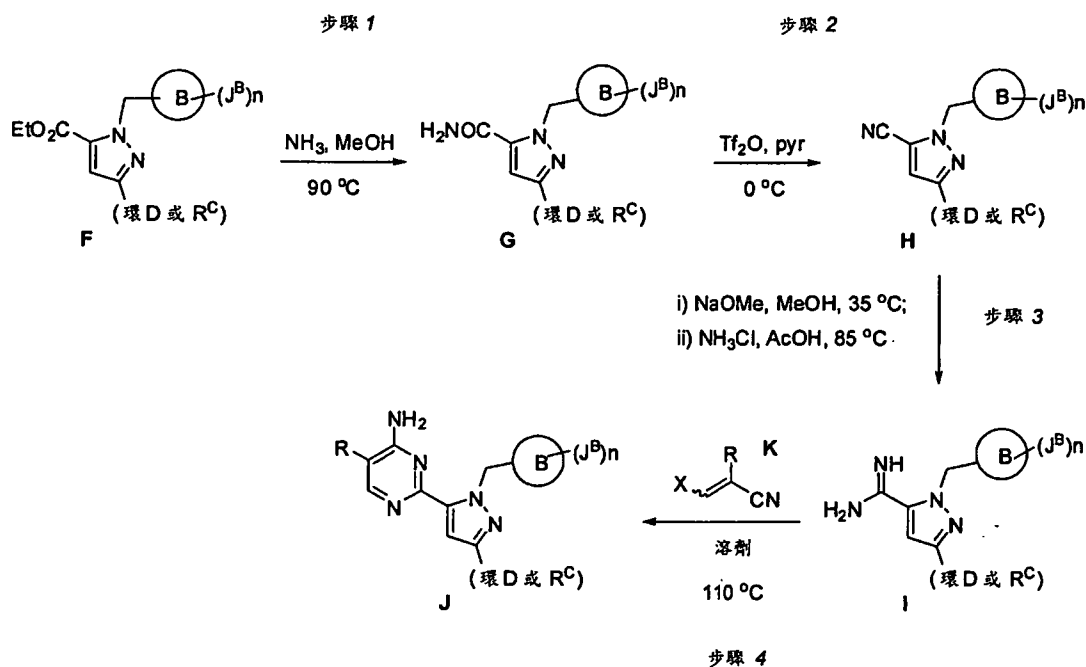
化合物 I-91



此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1二酮形成中使用1-(5-氯噻吩-2-基)乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用

2-氟苯甲基溴化物以白色固體(歷經3步, 12.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (dd, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 5.66 (s, 2H) ppm。

實例 2：一般性程序 B



步驟 1：一級醯胺形成：混合乙酯 F(若其係根據一般性程序 A 製備，則此與 E 相同)與氨於甲醇中之過量溶液(7.0 N 於甲醇中)且添加 NaCN(0.25 mol%)作為催化劑。接著在帕爾反應器中加熱反應混合物且攪拌直至反應完成(藉由 LC/MS 或 TLC)。一旦視為完成，即濃縮反應混合物且所得物質用 DCM 稀釋並濾出。濃縮濾液以產生通常以白色泡沫物形式獲得之醯胺 G。

步驟 2：腈形成：將醯胺 G 溶解於吡啶(0.25 M)中且冷卻至 0 °C。接著添加三氟乙酸酐。一旦反應完成(如藉由

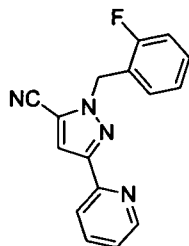
LC/MS或TLC所監測)，反應混合物即用DCM稀釋且用水洗滌。水性部分用DCM反萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用 Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮。粗油狀物使用諸如 SiO_2 層析之層析及適當溶劑梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)加以純化以產生通常以白色泡沫物形式獲得之腈H。

步驟3：羧醯亞胺醯胺形成：添加腈H至甲醇鈉於甲醇中(95 wt%於甲醇中)之溶液中且在 35°C 下加熱反應混合物並攪拌例如3-24小時。接著添加乙酸及氯化銨且在回流下攪拌混合物例如12-16小時。此時，濃縮反應混合物，且剩餘粗物質用EtOAc稀釋且例如藉由添加飽和碳酸鈉溶液加以鹼化。使異質反應混合物分離成兩層。水性部分接著用DCM萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用 Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗羧醯亞胺醯胺I繼續進行環化反應(步驟4)以產生目標嘧啶。

步驟4：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺I溶解於適當溶劑(例如二甲苯、甲苯或吡啶)中且以乙烯基腈K裝料。在回流下加熱反應混合物直至完成 $>90\%$ ，例如如藉由LC/MS分析所確定。接著濃縮反應混合物，添加DCM，且混合物用水萃取。水性部分接著用DCM萃取且有機部分經合併，乾燥(例如用 Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由製備HPLC加以純化以產生呈固體或液體形式之嘧啶J，如以下所指示。

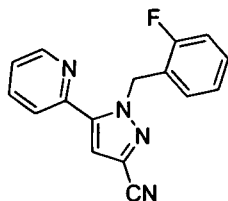
以下化合物根據一般性程序B合成

化合物 I-3



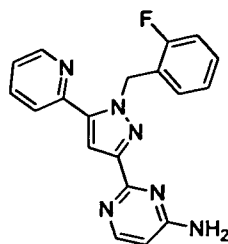
此化合物遵循一般性程序B僅步驟1及2；以中間物2作為試劑F以棕褐色固體(歷經2步，24.2%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.61 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.31 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.61 (s, 2H) ppm。

中間物 4



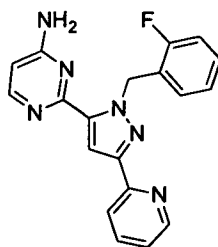
可用作合成一些式I化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序B僅步驟1及2，以中間物1作為試劑F以棕褐色固體(歷經2步，16.5%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.63 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.26-7.18 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.05 (s, 2H) ppm。

化合物 I-31



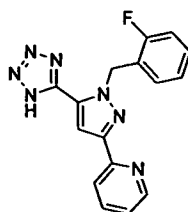
此化合物遵循一般性程序B，以中間物4作為試劑H以棕褐色固體(歷經2步，4.8%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.56 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26-7.22 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.87 (bs, 2H) ppm。

化合物 I-41



此化合物遵循一般性程序B，以化合物I-3作為試劑H以棕褐色固體(歷經2步，2.6%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.60 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18-7.13 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.79 (bs, 2H) ppm。

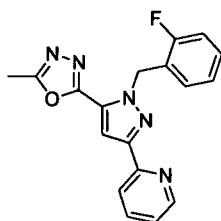
化合物 I-43



在 130°C 下加熱化合物 I-3 (184 mg)、疊氮化鈉 (45 mg) 及溴化鋅 (II) (74 mg) 之混合物 24 小時。冷卻混合物至室溫且穿過過濾碟以移除固體。在真空下濃縮濾液以產生呈白色固體狀之 I-43。

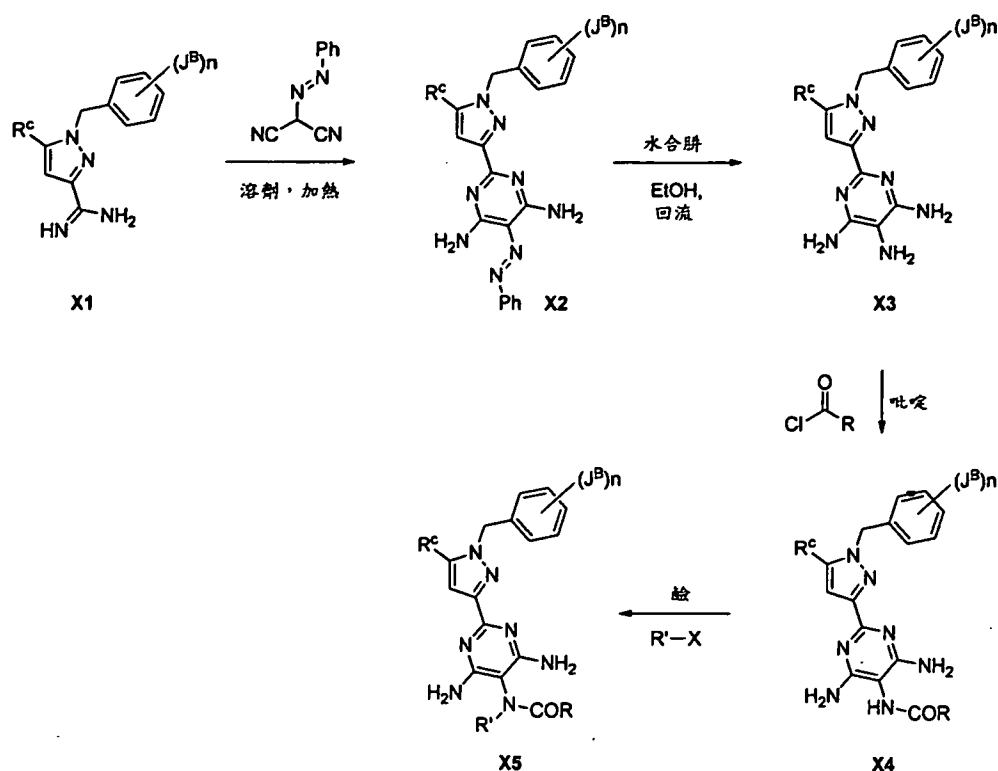
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61-8.52 (m, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 5.98 (s, 2H) ppm。

化合物 I-46



加熱化合物 I-43 (124 mg) 及乙酸酐 (109 μl) 於吡啶 (1.9 ml) 中之混合物至 120°C，持續 24 小時。冷卻混合物至室溫且在真空下濃縮。所得固體使用 SiO_2 層析 (乙酸乙酯/己烷) 加以純化以產生呈灰白色固體狀之 I-46。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm。

實例 3：一般性程序 C-I



步驟1：嘧啶形成：將羰醯亞胺醯胺 **X1** 溶解於 DMF (或乙醇) 中且以 NaOMe (1-2 當量) 裝料。添加 2-(苯基二氮烯基) 丙二腈 (1.1 當量)，且接著封蓋反應容器並在 110°C 下加熱直至藉由 LC/MS 分析指示完成 >90%。反應混合物接著用 DCM 稀釋且用 NH₄Cl (濃縮水溶液) 萃取。水性部分接著用 DCM 再萃取兩次。有機部分接著經合併，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗固體藉由沈澱或使用適當甲醇/DCM 梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶 **X2**。

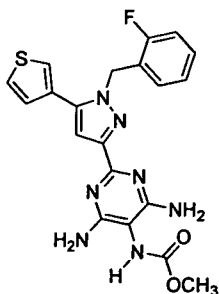
步驟2：肼解：向嘧啶 **X2** 於 EtOH 中之溶液中添加水合肼 (>50 當量)。反應混合物接著加熱至回流且攪拌 14-48 小時，或直至藉由 LC/MS 分析判斷反應完成。反應物接著直接濃縮且粗物質藉由沈澱、逆相製備 HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM 梯度進行之正相層析加以純化以產生所要

嘧啶 X3。

步驟3：鹽化：將三胺基嘧啶 X3 溶解於吡啶中且冷卻至 0°C，此時添加鹽化試劑(鹽氯、氯甲酸酯等，1.0 當量)。在 0°C 下攪拌反應物直至藉由 LC/MS 分析判斷完成(通常 < 2 小時)。粗反應物接著用 DCM 稀釋且用水 (2×) 洗滌。有機部分接著經乾燥，過濾並濃縮。粗物質接著藉由沈澱、逆相製備 HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM 梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶 X4。

步驟4：烷基化：將嘧啶 X4 溶解於溶劑(最通常為 DMF)中且冷卻至 0°C。依次添加鹼(通常為氫化鈉)(1.2 當量)及親電子劑(分子內變異體不需要外源性親電子劑)且藉由 LC/MS 分析密切監測所得反應物。一旦完成，反應物即用水淬滅且用 DCM (3×) 萃取。有機部分接著經合併，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由沈澱、逆相製備 HPLC、或藉由正相層析及甲醇/DCM 梯度加以純化以產生所要嘧啶 X5。

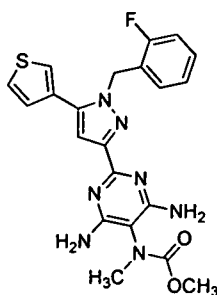
化合物 I-71



此化合物遵循一般性程序 C-I，在步驟 1 中使用 3-噻吩基衍生之羧鹽亞胺鹽胺作為關鍵起始單元且在鹽化步驟中使

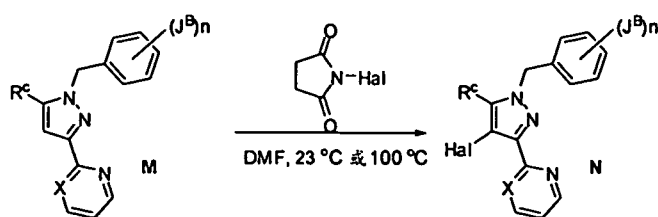
用氯甲酸甲酯作為親電子劑以橙色固體(歷經3步, 22%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.11-6.97 (m, 4H), 6.76 (ddd, 1H), 6.47 (bs, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.16 (bs, 4H), 3.74 (s, 3H) ppm。

化合物 I-72



此化合物遵循一般性程序 C-I 且在最終步驟中使用氫化鈉(60%於分散油中)作為鹼且 DMF 作為溶劑以淡黃色固體(自脫甲基化合物算起, 43%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7.70-7.69 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.52 (s, 2H) ppm, 3.62 及 3.50 (s, 3H, 旋轉異構), 2.96 (s, 3H)。

實例 4：一般性程序 D

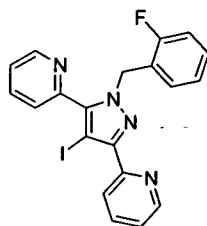


向吡啶 M 於 *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加 *N*-溴代丁

二醯亞胺(NBS)、*N*-氯代丁二醯亞胺(NCS)或*N*-碘代丁二醯亞胺(NIS)(1.5當量)。在23℃(對於NBS及NCS而言)或100℃(對於NIS而言)下攪拌溶液3-17小時直至如藉由LC/MS分析確定完成。在用飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯稀釋之後，分離各層且水層用乙酸乙酯(兩次)萃取。有機物經合併，用水(兩次)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。粗殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化以產生所要產物N。

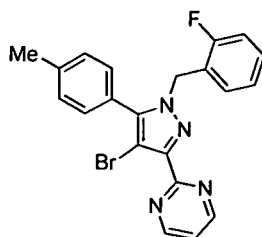
以下化合物遵循一般性程序D合成：

化合物 I-53



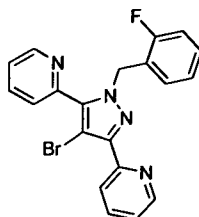
此化合物遵循一般性程序D，使用*N*-碘代丁二醯亞胺以澄清油狀物(自起始吡唑算起，73%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.73 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.76 (s, 2H)。

化合物 I-58



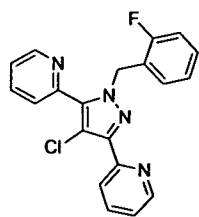
此次遵循一般性程序D，使用*N*-溴代丁二醯亞胺以白色固體(自起始吡唑算起，96%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, 2H), 7.29-7.18 (m, 6H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm。

化合物 I-62



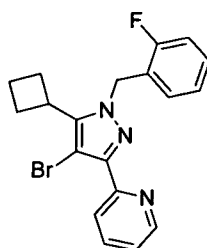
此化合物遵循一般性程序D，使用*N*-溴代丁二醯亞胺以淺黃色固體(自起始吡唑算起，96%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.77 (dt, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.83 (s, 2H)。

化合物 I-63



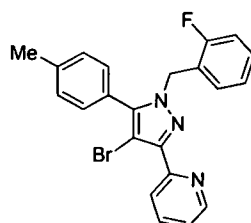
此化合物遵循一般性程序D，使用*N*-氯代丁二醯亞胺以白色固體(自起始吡唑算起，91%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.70 (m, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 5.87 (s, 2H) ppm。

化合物 I-64



此化合物遵循一般性程序D，使用 *N*-溴代丁二醯亞胺以澄清油狀物(自起始吡唑算起，91%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.74 (dt, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.57 (五重峰, 1H), 2.69 (雙五重峰, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H)。

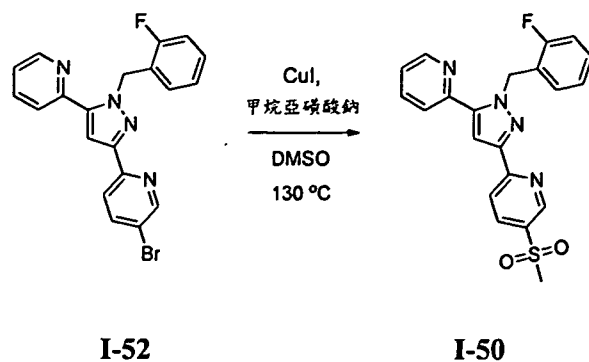
化合物 I-67



此化合物遵循一般性程序D，使用 *N*-溴代丁二醯亞胺以白色固體(自起始吡唑算起，87%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.77 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

實例5：一般性程序E

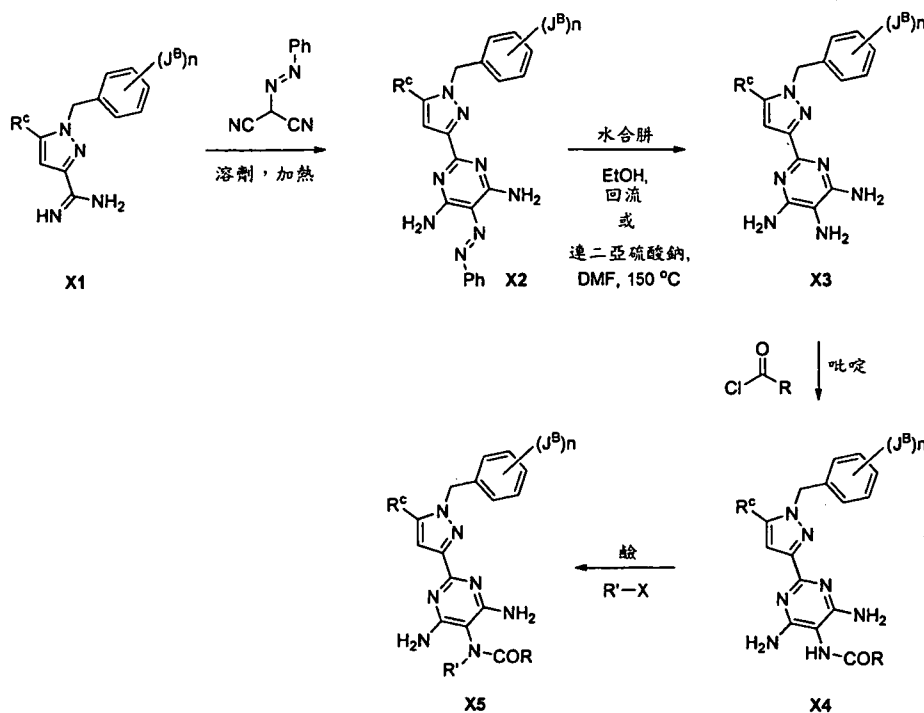
化合物 I-50



5-溴-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶、碘化銅(I)(3.0當量)及甲烷亞磺酸鈉(3.0當量)於DMSO中之懸浮液升溫至130°C且在彼溫度下攪拌直至完成(藉由LC/MS分析)。一旦完成(反應時間通常為3-6小時)，即冷卻反應溶液至室溫並添加飽和NH₄Cl及NaHCO₃(2:1比率)溶液。攪拌所得混合物1小時且接著用EtOAc萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。粗產物使用SiO₂層析及適當梯度(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈白色固體狀之2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(甲磺醯基)吡啶(61%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (寬s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.75 (明顯td, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.13 (s, 3H) ppm。MS: [M+H]=409。

以下化合物遵循以上程序E合成：

實例6：一般性程序C-II



步驟1：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺X1(根據一般性程序B製備)溶解於DMF(或乙醇)中且以NaOMe(1-2當量)裝料。添加2-(苯基二氮烯基)丙二腈(1.1當量)，且接著封蓋反應容器並在110°C下加熱直至藉由LC/MS分析指示完成>90%。反應混合物接著用DCM稀釋且用NH₄Cl(濃縮水溶液)萃取。水性部分接著用DCM再萃取兩次。有機部分接著經合併，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗固體藉由沈澱或使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶X2。

步驟2：肼解：向嘧啶X2於EtOH中之溶液中添加水合肼(>50當量)。反應混合物接著加熱至回流且攪拌14-48小時，或直至藉由LC/MS分析判斷反應完成。反應物接著直接濃縮且粗物質藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要

嘧啶 X3。

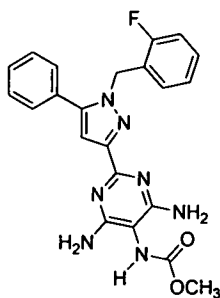
步驟2之替代性程序：向嘧啶 X2於DMF中之溶液中添加氫氧化鈉(3當量，以2.0 N溶液形式)及連二亞硫酸鈉(5當量)。反應容器(通常為閃爍瓶)接著移至設定在150°C下之熱板上直至藉由LC/MS分析判斷反應完成。反應物接著用DCM稀釋且過濾。濃縮濾液且所得粗物質經由使用0-40% DCM/MeOH梯度進行之急驟層析(SiO_2)加以純化以提供所要 X3。

步驟3：鹽化：將三胺基嘧啶 X3溶解於吡啶中且冷卻至0°C，此時添加鹽化試劑(鹽氯、氯甲酸酯等，1.0當量)。在0°C下攪拌反應物直至藉由LC/MS分析判斷完成(通常<2小時)。粗反應物接著用DCM稀釋且用水(2×)洗滌。有機部分接著經乾燥，過濾並濃縮。粗物質接著藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由使用適當甲醇/DCM梯度進行之正相層析加以純化以產生所要嘧啶 X4。

步驟4：烷基化：將嘧啶 X4溶解於溶劑(最通常為DMF)中且冷卻至0°C。依次添加鹼(通常為氫化鈉)(1.2當量)及親電子劑(分子內變異體不需要外源性親電子劑)且藉由LC/MS分析密切監測所得反應物。一旦完成，反應物即用水淬滅且用DCM(3×)萃取。有機部分接著經合併，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗油狀物藉由沈澱、逆相製備HPLC、或藉由正相層析及甲醇/DCM梯度加以純化以產生所要嘧啶 X5。

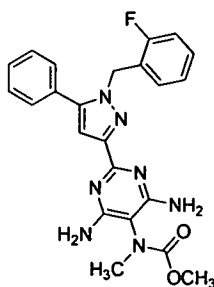
以下化合物根據程序C-II製備

化合物 I-83



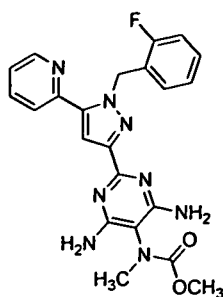
此化合物遵循一般性程序F及C-II且在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-苯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用苯乙酮以黃色固體(歷經4步, 2.5%產率-環化反應為100%)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.20 (m, 5H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.45 (bs, 1H), 5.04 (bs, 4H), 3.77 (s, 3H) ppm。

化合物 I-84



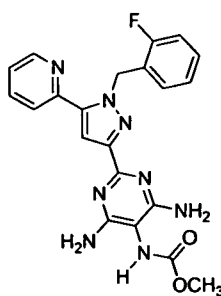
此化合物遵循一般性程序C-II, 以橙色固體(自脫甲基化合物算起, 21%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.27 (m, 5H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.91 (bs, 4H), 3.68 (bs, 3H), 3.15 (s, 3H) ppm。

化合物 I-88



此化合物遵循一般性程序 C-II 在最終步驟中使用氫化鈉 (60% 於分散油中) 作為鹼且 DMF 作為溶劑以橙色固體 (自相應脫甲基化合物算起, 21% 產率) 形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.85 (bs, 4H), 3.69 (bs, 3H), 3.17 (s, 3H) ppm。

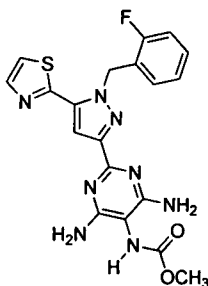
化合物 I-89



此化合物遵循一般性程序 F 及 C-II, 在獲得所需 1-(2-氟苯甲基)-5-(2-吡啶基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用 1-(吡啶-2-基)乙酮以橙色固體 (歷經 3 步, 8.0% 產率 - 自相應羧醯亞胺醯胺算起) 形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.30

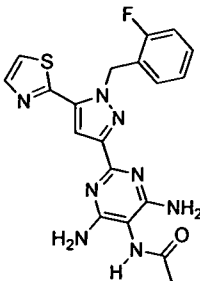
(s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.00 (bs, 4H), 3.77 (s, 3H) ppm。

化合物 I-93



此化合物遵循一般性程序F及C-II，在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-(2-噻唑基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用1-(噻唑-2-基)乙酮以橙色固體(歷經3步，25.7%產率-自相應羧酸亞胺算起)形式合成。環化步驟(步驟1)採用EtOH與5當量吡啶一起作為溶劑。步驟2(N=N之分解)在氫氧化鈉(2當量之2 N溶液)存在下利用亞硫酸氫鈉。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm。

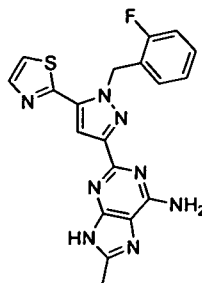
化合物 I-94



此化合物遵循一般性程序C-II經由用含Zn粉之乙酸處理中間物重氮化合物(N=N)(90°C，隔夜)以棕色固體(81%)形

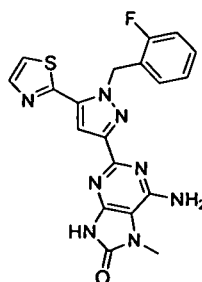
式合成。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm。

化合物 I-95



此化合物藉由在 90°C 下在 THF/MeOH/水 (3:1:1) 溶液中用 LiOH(10 當量) 處理 I-94 以紅色固體 (15%) 形式合成。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.94 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 2.63 (s, 3H) ppm。

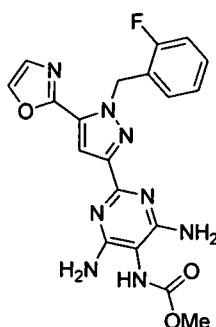
化合物 I-96



此化合物藉由用 NaH(大量過量) 及 MeI(1.0 當量) 處理 I-93 以白色固體 (13%) 形式合成。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ 11.59 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.11 (t, 1H),

6.93 (t, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.46 (s, 3H) ppm。

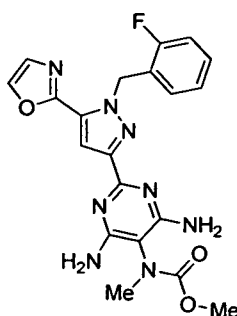
化合物 I-99



此化合物遵循一般性程序F及C-II，在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-(2-噁唑基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用1-(噁唑-2-基)乙酮以棕褐色固體(歷經3步，31%產率-自相應羧醯亞胺醯胺算起)形式合成。步驟2(N=N之分解)在氫氧化鈉(2當量之2 N溶液)存在下利用亞硫酸氫鈉。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95-6.91 (t, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.76 (寬s, 1H), 4.96 (s, 4H), 3.78 (s, 3H)。

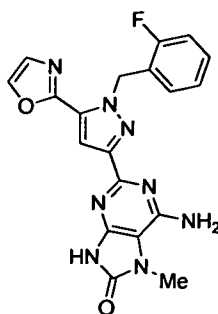
化合物 I-100



此化合物根據一般性程序C-II自I-99以棕褐色固體形式合成(79%產率，採用含1.1當量NaH及MeI之DMF)。 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.83 (s, 4H), 3.70 (寬 s, 3H), 3.17 (s, 3H)。

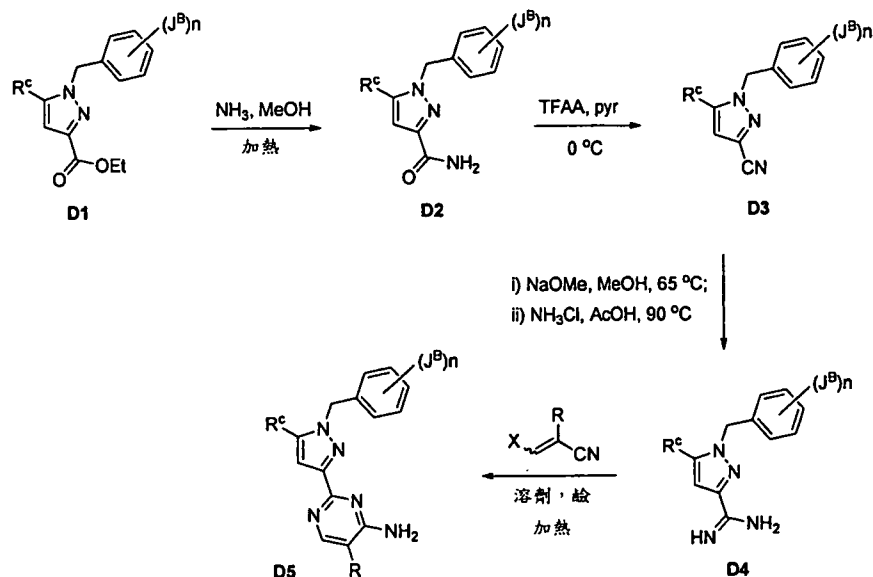
化合物 I-101



在 0℃ 下，向 4,6-二胺基-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基(甲基)胺基甲酸甲酯(82 mg, 0.19 mmol)於 DMF(3.7 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%之礦物油分散液, 15 mg, 0.37 mmol)。溶液即刻升溫至環境溫度且攪拌45分鐘。添加水(3 mL)，且在攪拌5分鐘之後，粗反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)及水(75 mL)稀釋且分離各層。水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。有機物經合併，用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，且過濾。在真空中移除溶劑以產生呈橙色固體狀之粗產物。粗物質溶解於乙醚(10 mL)中且濾出橙色固體。重複程序以產生呈粉紅色固體狀之6-胺基-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-7-甲基-7H-嘌呤-8(9H)-酮(51 mg, 0.13 mmol, 67%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35-7.31 (m,

2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.45 (s, 3H)。

實例 7：一般性程序 F



步驟 1：一級醯胺形成：酯 D1 以過量之含氮之甲醇 (7.0 N，通常大於 10 當量) 及 NaCN (0.10-0.25 mol%) 裝料。反應混合物 (於密閉小瓶或帕爾反應器中，視量而定) 接著移至設定在 110-125°C 下之加熱套或油浴中且攪拌直至反應完成。此時，直接濃縮反應混合物且所得物質用 DCM 稀釋並過濾。再次濃縮濾液以產生醯胺 D2，其通常不經任何進一步純化即繼續進行腈形成步驟。

步驟 2：腈形成：向醯胺 D2 於吡啶中之冷卻 (0°C) 溶液 (0.25 M) 中添加三氟乙酸酐 (2 當量，發煙)。在此溫度下攪拌反應混合物約 2 小時 (或直至完成)，此時，其用 DCM 稀釋且用氯化銨 (飽和水溶液) 萃取。水性部分接著用額外 DCM 反萃取。有機部分接著經合併、乾燥 (例如用

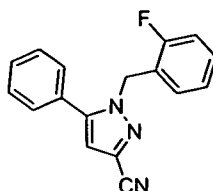
Na₂SO₄)、過濾並濃縮。粗油狀物接著使用層析(SiO₂)及適當梯度(例如乙酸乙酯/己烷或DCM/甲醇)加以純化以產生腈D3。

步驟3：羧醯亞胺醯胺形成：添加腈D3(1當量)至甲醇鈉於甲醇中之溶液(3當量)中。加熱(通常約65°C)反應混合物且攪拌2-4小時。此時，添加乙酸(1當量)及氯化銨(5當量)且使反應回流直至完成。一旦完成，反應混合物即經濃縮，用碳酸鈉(飽和水溶液)鹼化，且用EtOAc(3×)萃取。有機部分接著經合併，乾燥(例如用Na₂SO₄)，過濾並濃縮。粗羧醯亞胺醯胺D4不經任何進一步純化即繼續進行環化反應。

步驟4：嘧啶形成：將羧醯亞胺醯胺D4溶解於適當溶劑(例如二甲苯、甲苯或吡啶)中且以適當乙烯基腈(在一些情況下，添加1當量DBU以促進環化)裝料。在高溫(通常為110°C，但視溶劑而定)下加熱反應混合物直至轉化完成。一旦完成，即以多種方式分離所要化合物：(1)濃縮，接著自乙醚沈澱；(2)用DCM稀釋，用水洗滌，接著用逆相HPLC或SiO₂層析純化經濃縮之有機部分；或(3)直接自反應混合物濾出沈澱之所要化合物。

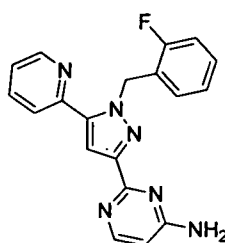
以下化合物根據一般性流程F製備：

中間物6



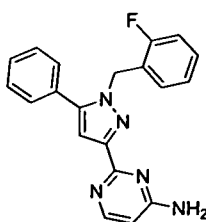
可用作合成一些式I化合物之中間物之此化合物遵循一般性程序F僅步驟1及2，以白色固體(歷經2步，54.8%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.41 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.13-6.93 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (s, 2H) ppm。

化合物 I-31



此化合物遵循一般性程序F以棕褐色固體(歷經2步，4.8%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61-8.56 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26-7.22 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.87 (bs, 2H) ppm。

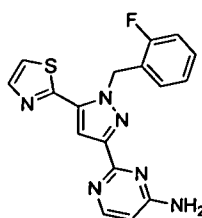
化合物 I-82



此化合物遵循一般性程序F，在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-苯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用苯乙

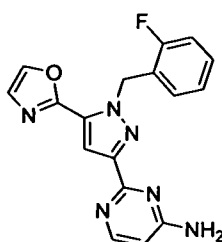
酮以白色固體(歷經2步, 11%產率, 自相應腈衍生物算起)形式合成。EtOH用作環化反應中之溶劑。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.10 (bs, 2H) ppm。

化合物 I-86



此化合物遵循一般性程序F, 在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用1-(噻唑-2-基)乙酮以棕褐色固體(歷經4步, 7%產率)形式合成。吡啶用作環化反應中之溶劑。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.09 (bs, 2H) ppm。

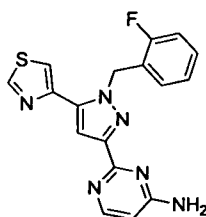
化合物 I-87



此化合物遵循一般性程序F, 在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始化合物之途中

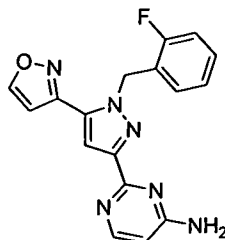
使用 1-乙醯基噁唑以粉紅色固體(歷經 4 步, 10% 產率)形式合成。吡啶用作環化反應中之溶劑。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.07 (寬 s, 2H)。

化合物 I-92



此化合物遵循一般性程序 F, 在獲得所需 1-(2-氟苯甲基)-5-(噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始化合物之途中使用 1-(噁唑-4-基)乙酮以棕褐色固體(歷經 4 步, 21% 產率)形式合成。作為溶劑之吡啶連同 1 當量 DBU 一起用於環化反應中。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ 9.26 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (bs, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.95 (s, 2H) ppm。

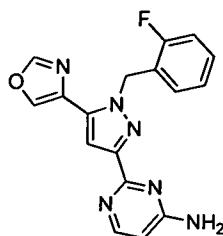
化合物 I-97



此化合物遵循一般性程序 F, 自 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)起始以棕褐色固體

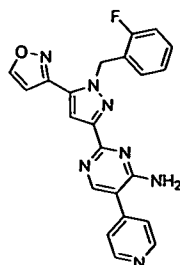
(歷經4步，31%產率)形式合成。於作為溶劑之吡啶中連同1當量DBU一起進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.08 (寬 s, 2H)。

化合物 I-98



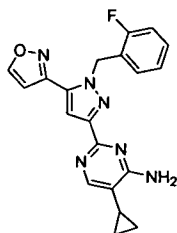
此化合物遵循一般性程序F，在獲得所需1-(2-氟苯甲基)-5-(噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用5-乙醯基噁唑以棕色固體(歷經4步，18%產率)形式合成。於作為溶劑之吡啶中連同1當量1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)一起進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (CDCl₃/400 MHz): δ 8.29 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.79 (td, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.20 (寬 s, 2H); MS m/z: 337.3 (M + 1)。

化合物 I-102



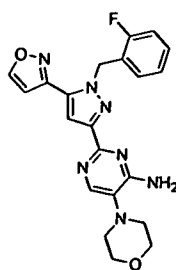
此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以紫色固體(歷經4步，9.4%產率)形式合成。在1當量1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在下，於吡啶中進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.32 (寬 s, 2H)。

化合物 I-104



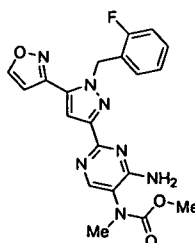
此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以棕色固體(歷經4步，14%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.46 (寬 s, 2H), 1.60-1.53 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

化合物 I-139



此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以粉紅色固體(歷經4步，17%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.39 (寬s, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 4H)。

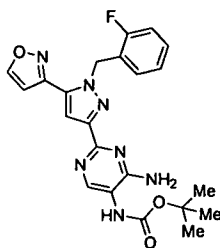
化合物 I-105



此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以棕褐色固體(歷經4步，6.0%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (寬s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.32 (寬s, 2H), 3.67 (寬s, 3H),

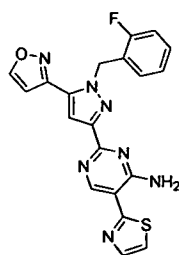
3.21 (s, 3H)。

化合物 I-106



此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以棕色固體(歷經4步，7.6%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.59 (寬 s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.59 (寬 s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

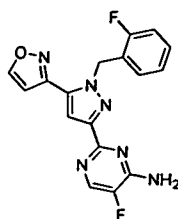
化合物 I-108



此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以橙色固體(歷經4步，3.6%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

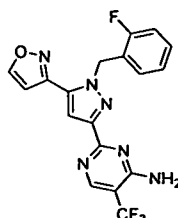
8.82 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.03 (寬 s, 2H)。

化合物 I-109



此化合物遵循一般性程序 F，使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)作為起始化合物以白色固體(歷經 4 步，8.0%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟 4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (寬 s, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 5.88 (s, 2H)。

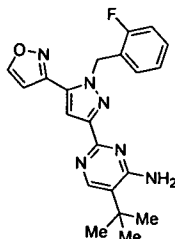
化合物 I-113



此化合物遵循一般性程序 F，使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)作為起始化合物以淺黃色固體(歷經 4 步，1.3%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟 4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

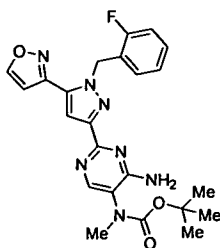
δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.64 (寬 s, 2H)。

化合物 I-114



此化合物遵循一般性程序F，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物7)作為起始化合物以白色固體(歷經4步，26%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.38 (寬 s, 2H), 1.38 (s, 9H)。

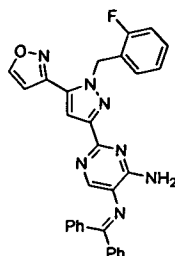
化合物 I-115



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以黃色固體(歷經4步，14%產率)形式合成。在不存在溶劑下進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.43 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (寬 s, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.26 (寬 s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

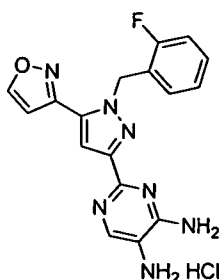
化合物 I-123



此化合物遵循一般性程序 F，以中間物 7 起始以橙色玻璃狀固體(歷經 4 步，15% 產率)形式合成。於含有 2 當量 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯之吡啶中進行環化反應(步驟 4)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.53 (寬 s, 2H)。

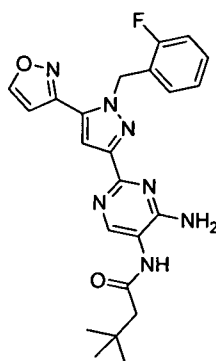
化合物 I-107：



向 *N*5-(二苯亞甲基)-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺(化合物 I-123)(0.263 g, 0.510 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之溶液中添加 3 N 鹽酸水溶液

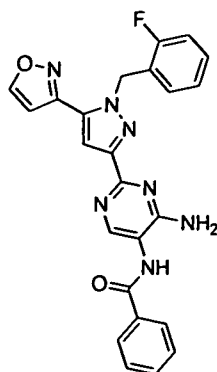
(1.0 ml, 3.00 mmol)。在攪拌20分鐘之後，蒸發溶劑且殘餘物質用乙醚與己烷之5:1混合物洗滌以提供呈淺棕色固體狀之化合物I-107(187 mg, 0.485 mmol, 95%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.98 (s, 2H)。

化合物 I-124



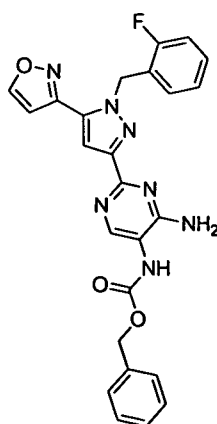
此化合物經由化合物I-107(1當量)與3,3-二甲基丁醯氯(3當量)於DCM/吡啶(2:1)之溶液中縮合以淡棕褐色固體(77%)形式合成。在基於EtOAc及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-15% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76-8.73 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.11 (s, 9H) ppm。

化合物 I-126



此化合物經由以下方式以白色固體(35%)形式合成：化合物 I-107(1當量)與苯甲醯氯(5當量)於DCM/吡啶(2:1)之溶液中縮合，產生雙苯甲醯化中間物，其即刻用含氫氧化鈉(3 N，25當量)之甲醇水解。在基於EtOAc及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-15% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.84 (s, 2h), 5.80 (bs, 2H) ppm。

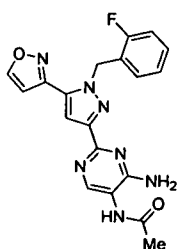
化合物 I-125



此化合物經由化合物 I-107(1當量)與氯甲酸苯甲酯(9當

量)於DCM/吡啶(2:1)之溶液中縮合以淡棕褐色固體(58%)形式合成。在基於EtOAc及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-15% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76-8.74 (m, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.46-7.21 (m, 7H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.20 (s, 2H) ppm。

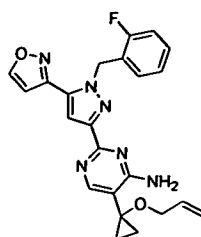
化合物 I-112



加熱 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽(I-107)(30 mg, 0.077 mmol)於乙酸(2 mL)中之溶液至110°C，持續18小時。在冷卻至室溫之後，溶液分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸鈉水溶液之間。分離各層且水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。有機物經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生作為棕褐色殘餘物之粗產物。添加二氯甲烷(3 mL)及乙醚(5 mL)，且過濾所得白色固體並用額外乙醚洗滌以產生呈白色固體狀之N-(4-氨基-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)乙醯胺(24 mg, 0.061 mmol, 79%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 (寬s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.01-6.96 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.96

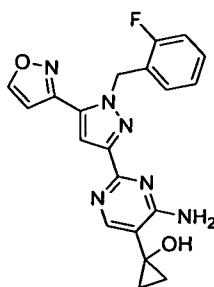
(s, 2H), 5.57 (寬 s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

化合物 I-118



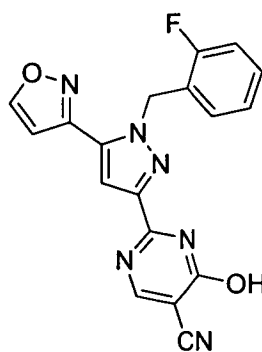
此化合物遵循一般性程序F，以中間物7起始以淺綠色固體(歷經4步，13%產率)形式合成。在無水乙醇中進行環化反應(步驟4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (寬 s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.59 (寬 s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 2H)。

化合物 I-119



向5-(1-(烯丙氧基)環丙基)-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(I-118)(50 mg, 0.12 mmol)、乙酸鈉(20 mg, 0.26mmol)及氯化鈮(II)(21 mg, 0.12 mmol)於乙酸(0.6 mL)中之溶液中依次添加肆三苯基磷鈮(17 mg, 0.015 mmol)及苯亞磺酸鈉(48 mg, 0.29

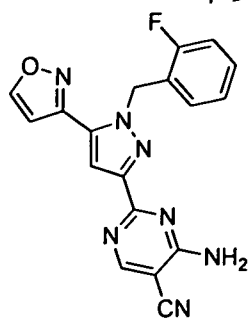
mmol)。在50℃下在氫氣下攪拌異質混合物1.75小時。添加乙酸乙酯(3 mL)且過濾所得懸浮液。在真空中移除溶劑且粗橙色固體藉由矽膠層析(含甲醇之二氯甲烷)純化以產生呈棕褐色固體狀之1-(4-胺基-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)環丙醇(28 mg, 0.071 mmol, 62%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H) 7.29-7.23 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H)。



化合物 I-110

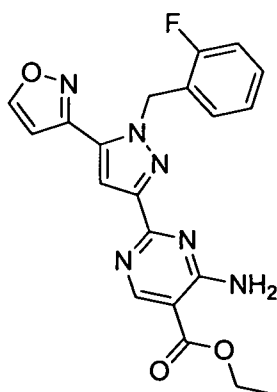
此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以黃色固體(歷經4步，6%產率)形式合成。在於100℃下進行之環化反應(步驟4)中，使用作為溶劑之乙醇、以及1當量(乙氧基亞甲基)-氰乙酸乙酯及1當量DBU。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9.04 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.87 (s, 2H) ppm。

化合物 I-130



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以黃色固體(歷經4步，44%產率)形式合成。在於室溫下進行之環化反應(步驟4)中，使用作為溶劑之乙醇、以及1當量2-(乙氧基亞甲基)丙二腈及1當量休尼格氏鹼(Hunig's base)。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9.01 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 5.83 (s, 2H) ppm。

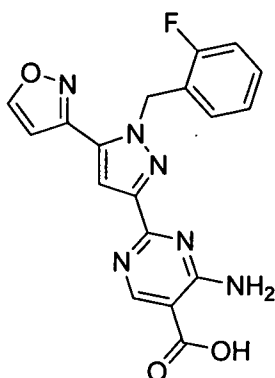
化合物 I-131



加熱化合物 I-130(150 mg)及 HCl(10.09 ml, 4.0 M於二噁烷中)於乙醇(4.2 ml)中之混合物至100°C，持續24小時。冷卻混合物至室溫且濃縮以產生白色固體。粗固體使用 SiO₂ 層析(丙酮/己烷)加以純化以產生呈白色固體狀之 I-131(34%)。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9.07 (d, 1H), 8.79 (s,

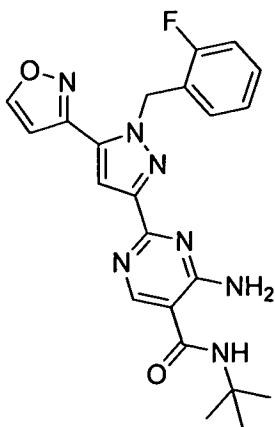
1H), 8.20 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.30 (t, 3H) ppm。

化合物 I-132



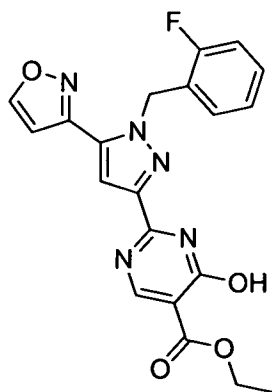
在密封小瓶中，加熱化合物 I-130 (130 mg)、乙酸 (1.0 ml)、硫酸 (1 ml) 及水 (0.4 ml) 之混合物至 85°C，持續 2 天。冷卻混合物至室溫且沈澱用過量碳酸氫鈉處理。酸化混合物之 pH 值至 pH=3 且用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取。有機層經乾燥，過濾且蒸發以產生呈黃色固體狀之 I-132 (72%)。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 6.05 (s, 2H) ppm。

化合物 I-136



在 25°C 下攪拌化合物 I-132 (80 mg)、*N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (101 mg)、1-羥基苯并三唑水合物 (81 mg)、休尼格氏鹼 (147 μ l) 及 2-甲基丙-2-胺 (33.2 μ l, 0.316 mmol) 於 DMF (4.2 ml) 中之混合物 24 小時。混合物用乙酸乙酯 (100 ml) 稀釋。有機層用 1 N HCl (50 ml $\times$ 2)、飽和碳酸氫鈉溶液 (50 ml $\times$ 2) 且最終用鹽水 (50 ml) 洗滌。有機層經乾燥，過濾且濃縮以產生白色固體。粗固體使用 SiO₂ 層析 (乙酸乙酯/己烷) 加以純化以產生呈白色固體狀之 I-136 (39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.97 (s, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。

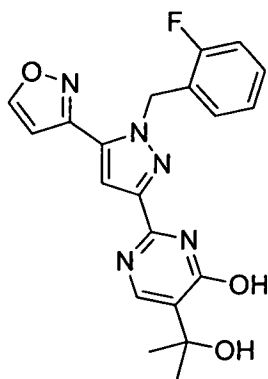
化合物 I-138



此遵循一般性程序 F，使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (中間物 7) 作為起始化合物以白色固體 (歷經 4 步，28% 產率) 形式合成。在於 70°C 下進行之環化反應 (步驟 4) 中，使用作為溶劑之乙醇以及 1 當量乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ

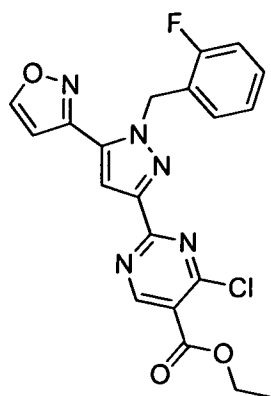
13.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 7.07-6.97 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.29 (s, 3H) ppm。

化合物 I-133



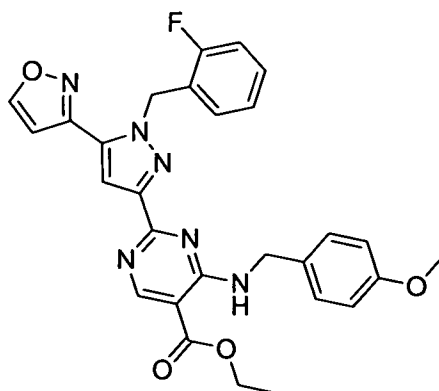
在 -20°C 下及在氫氣下，向 **I-138** (74.3 mg) 於 THF (18 ml) 中之懸浮液中極緩慢添加溴化(甲基)鎂 (0.24 ml, 3.0 M 於乙醚中)。自乾冰-丙酮浴移除混合物且升溫至室溫並在此溫度下再攪拌 30 分鐘。混合物隨後變綠。混合物傾至乙酸乙酯 (300 ml) 中且用飽和氯化銨溶液 (50 ml) 洗滌。有機層經乾燥，過濾且蒸發以產生黃色固體。其在真空下乾燥且用最小量之甲醇處理。傾析甲醇且收集剩餘沈澱並乾燥以產生呈灰白色固體狀之 **I-133** (38% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 1.47 (s, 6H) ppm。

化合物 I-140



加熱於甲苯(15 ml)之含有 I-138(300 mg)、氧氯化磷(V)(0.16 ml)及 DMF(10 μ l)之異質混合物至 95°C，持續 18 小時。其冷卻至室溫且在真空下濃縮以產生呈白色固體狀之化合物 I-140(100% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.43 (q, 2H), 1.40 (t, 3H) ppm。

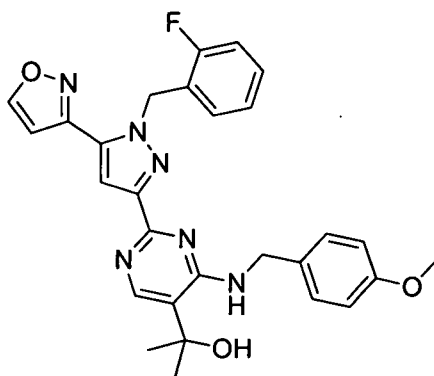
化合物 I-134



向 I-140(375 mg)於 THF(2.2 ml)中之溶液中添加休尼格氏鹼(0.6 ml)及 4-甲氧基苯甲基胺(0.14 ml)於 THF(2.2 ml)中之混合物。在 25°C 下攪拌混合物 24 小時。混合物稀釋於乙酸乙酯(100 ml)中且依序用飽和氯化銨溶液(50 ml)及鹽水

(50 ml)洗滌。有機層經乾燥，過濾且濃縮以產生白色固體。粗固體使用SiO₂層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈白色固體狀之I-134(54%)。¹H NMR (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9.12 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.16-7.11 (s, 1H), 6.96-6.90 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.32 (t, 3H) ppm。

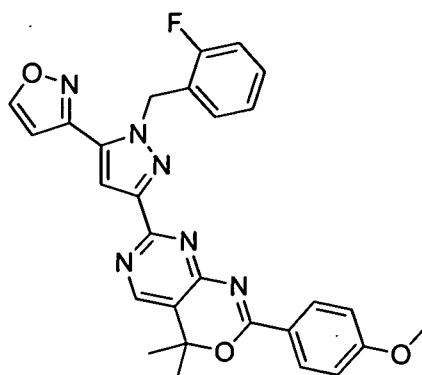
化合物 I-135



在-20℃下在氫氣下，向I-134(165 mg)於THF(3.0 ml)中之冷且澄清溶液中逐滴添加溴化(甲基)鎂(1.0 ml，3.0 M於乙醚中)。混合物變黃。溫度維持在-20℃下4小時。向此冷混合物中添加飽和氯化銨溶液。混合物用乙酸乙酯(50 ml×2)萃取。有機層經合併，乾燥且過濾以產生粗固體。粗固體使用SiO₂層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈灰白色固體狀之I-135(48%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.57 (d, 1H),

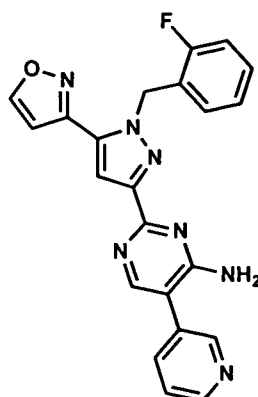
5.96 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.60 (s, 6H) ppm。

化合物 I-137



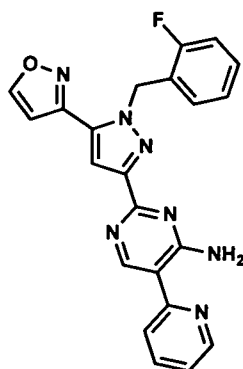
向含化合物 I-135(55 mg)之乙腈(0.71 ml)與乙酸(0.71 ml)之混合物中依次添加硝酸銻(IV)銨(293 mg)及水(0.71 ml)。攪拌混合物24小時。混合物稀釋於乙酸乙酯(100 ml)中且用1 N NaOH(50 ml)洗滌。有機層經乾燥，過濾且蒸發以產生粗產物。粗固體使用SiO₂層析(乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈淡黃色固體狀之I-137(28%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.81 (s, 6H) ppm。

化合物 I-127



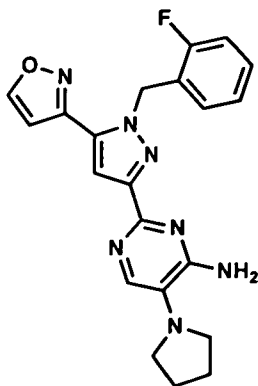
此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以淡黃色固體(歷經4步，3%產率)形式合成。在環化反應(步驟4)中不使用溶劑或添加劑。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.21 (寬s, 2H)。

化合物 I-128



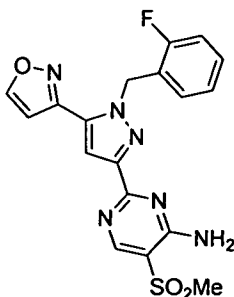
此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以淡橙色固體(歷經4步，26%產率)形式合成。在環化反應(步驟4)中不使用溶劑或添加劑。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.02 (s, 2H)。

化合物 I-129



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以棕色固體(歷經4步，6%產率)形式合成。在環化反應(步驟4)中不使用溶劑或添加劑。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.18 (寬s, 2H), 3.14-3.06 (寬m, 4H), 1.98-1.90 (寬m, 4H); MS m/z: 406.1 (M + 1)。

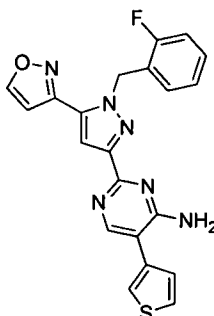
化合物 I-120



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以白色固體(歷經4步，20%產率)形式合成。環化條件(步驟4)由以下組成：在110℃下攪拌含3-(二甲氨基)-2-(甲磺醯基)丙烯腈(3當量)、DBU(1當量)及甲脒(1當量)之吡啶。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25-

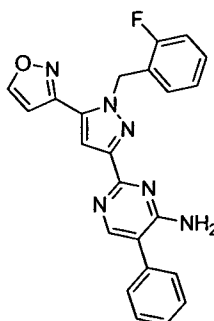
7.20 (m, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 6.86 (ddd, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.28 (s, 3H) ppm。

化合物 I-121



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以灰白色固體(歷經4步，1%產率)形式合成。環化條件(步驟4)由以下組成：在110°C下在無溶劑下攪拌3-(二甲氨基)-2-(噻吩-3-基)丙烯腈(3當量)及甲脒(1當量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.58 (bs, 2H) ppm。

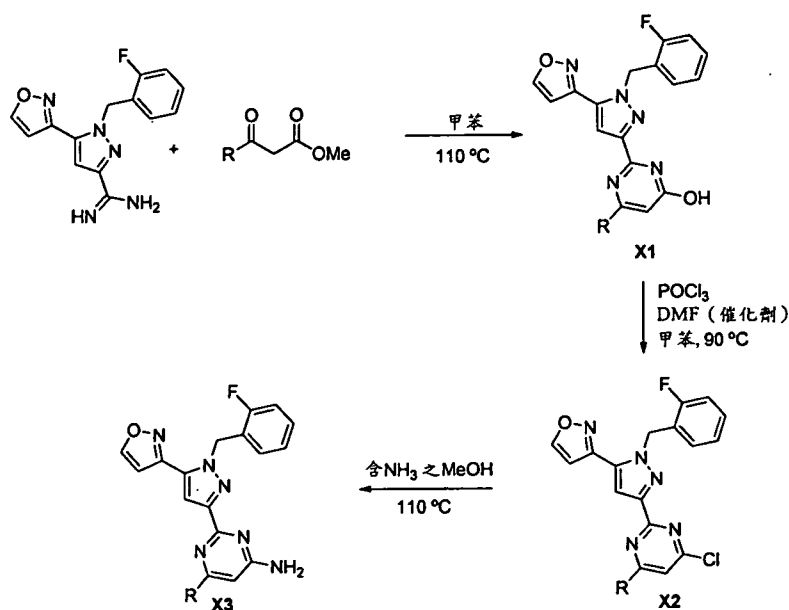
化合物 I-122



此化合物遵循一般性程序F，使用中間物7作為起始化合物以白色固體(歷經4步，8.5%產率)形式合成。環化條件

(步驟4)由以下組成：在110°C下攪拌含3-(二甲胺基)-2-苯基丙烯腈(3當量)、DBU(1當量)及甲脒(1當量)之吡啶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 5H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.30 (bs, 1H) ppm。

實例8：一般性程序G

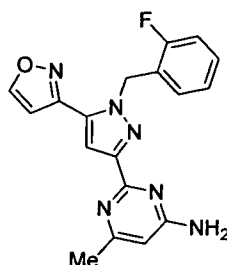


加熱必要1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧
 醯亞胺醯胺(1當量)及適當β-酮酯(1當量)於甲苯中之溶液
 至110°C直至完全消耗起始物質。在真空中蒸發溶劑，隨
 後使用適當溶劑經由矽膠層析加以純化，產生所要嘧啶
 X1。向X1於甲苯中之溶液中依次添加磷醯氯(2.4當量)、
 催化量之*N,N*-二甲基甲醯胺。加熱溶液至90°C直至觀測到
 完全消耗起始物質。所得懸浮液分配於水與乙酸乙酯之
 間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併，經

硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生粗殘餘物。藉由使用適當溶劑系統進行矽膠層析之純化提供中間物芳基氯化物 X2。向所要胺基嘧啶 X3 之轉化係藉由以下達成：用含 7 N 氯之甲醇 (100-150 當量) 處理氯化物 X2 並加熱溶液至 110°C，持續 4 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析 (含甲醇之二氯甲烷) 純化粗殘餘物提供所要胺基嘧啶 X3。

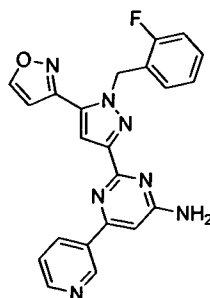
以下化合物根據一般性程序 G 合成

化合物 I-111



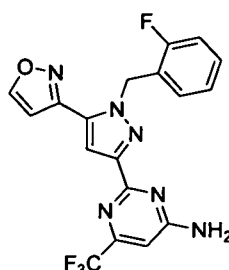
此化合物遵循一般性程序 G，使用 1-(2-氟苯基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯作為起始化合物以白色固體 (歷經 3 步，18% 產率) 形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.13 (寬 s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

化合物 I-116



此化合物遵循一般性程序G，使用所需1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯作為起始化合物以白色固體(歷經3步，9.2%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (寬s, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.48 (dt, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.71 (寬s, 2H)。

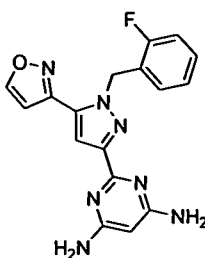
化合物I-117



此化合物遵循一般性程序G，使用1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯作為起始化合物以白色固體(歷經3步，13%產率)形式合成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.01 (s, 2H)。

實例9：製備1,3-二胺化合物I-103

化合物I-103

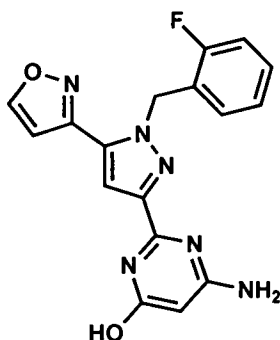


向 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧酸亞胺鹽胺(50mg, 0.18mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加丙二腈(35 mg, 0.53 mmol)。在加熱溶液至110℃, 持續6小時之後, 在真空中移除溶劑以產生呈紅色油狀之粗產物。藉由矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)之純化產生呈粉紅色固體狀之2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,6-二胺(I-103, 20 mg, 0.056 mmol, 32%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.03 (寬s, 4H)。

實例 10：

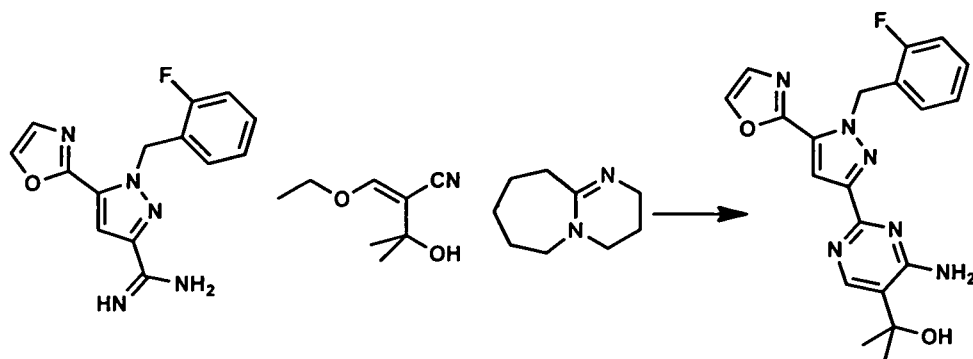
以下化合物用以上揭示之程序合成。

化合物 I-154

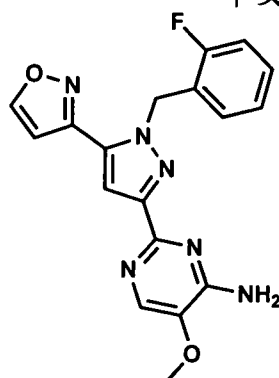


化合物 I-154 遵循一般性程序 F, 使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)作為起始化合物以灰白色固體(歷經 4 步, 8%產率)形式合成。在於 90℃ 下進行之環化反應(步驟 4)中, 使用作為溶劑之乙醇以及 1 當量氰乙酸乙酯及 4 當量乙醇鈉。¹H NMR (400 MHz,

化合物 I-146

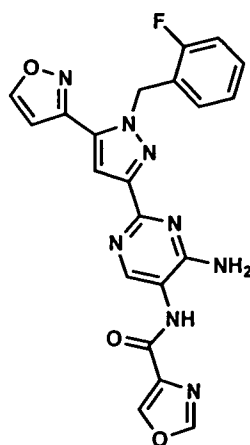


化合物 I-173



化合物 I-173 遵循一般性程序 F，使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)作為起始化合物以白色固體(歷經 4 步，5% 產率)形式合成。在 3 當量 3-(二甲胺基)-2-甲氧基丙烯腈及 1 當量 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯存在下，於乙醇中進行環化反應(步驟 4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.97-6.69 (bs, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

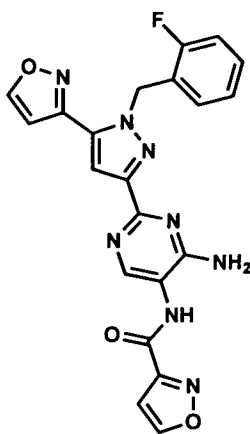
化合物 I-180



化合物 I-180 經由化合物 I-107(1 當量)與噁唑-4-羰基氯化物(1.5 當量)於 DCM/吡啶(2:1)之溶液中縮合以淺棕色固體(42%)形式合成。(在基於 EtOAc 及 NH₄Cl 之處理之後，使

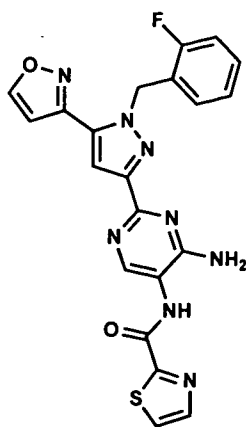
用採用 0-15% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO₂ 層析進行純化)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.78-8.76 (m, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.93 (bs, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.88 (s, 2H)。

化合物 I-175



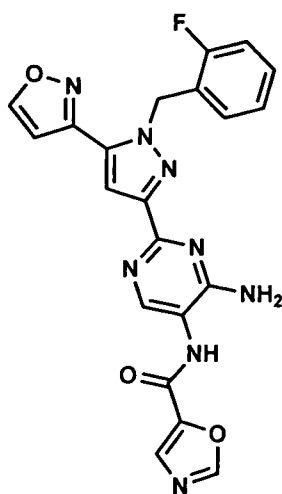
化合物 I-175 經由化合物 I-107 (1 當量) 與異噁唑-3-羰基氯化物 (1.3 當量) 於 DCM/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以淡粉紅色固體 (35%) 形式合成。(在基於 EtOAc 及 NH₄Cl 之處理之後，使用採用 0-15% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO₂ 層析進行純化)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 8.44 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.68 (bs, 2H)。

化合物 I-189



化合物 **I-189** 經由化合物 **I-107** (1 當量) 與噻唑-2-羰基氯化物 (0.8 當量) 於 DCM/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (27%) 形式合成。(在基於 EtOAc 及 NH_4Cl 之處理之後, 使用採用 0-15% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO_2 層析進行純化)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (bs, 1H) 9.07 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (q, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 2H)。

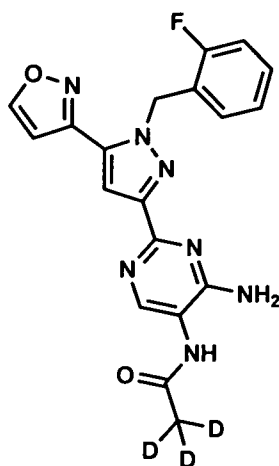
化合物 **I-188**



化合物 **I-188** 經由化合物 **I-107** (1 當量) 與噁唑-5-羰基氯化物 (2.2 當量) 於 DCM/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以棕褐色固體

(55%)形式合成。(在基於 EtOAc 及 NH_4Cl 之處理之後，使用採用 0-15% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO_2 層析進行純化)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (bs, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.09 (bs, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.90 (s, 2H)。

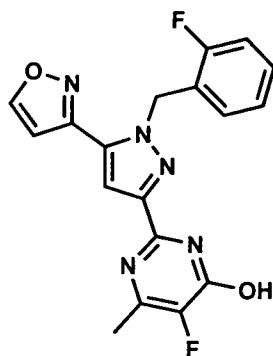
化合物 I-263



化合物 I-263 用本文所述之方法合成。加熱化合物 I-107 (40 mg, 0.103 mmol) 於乙酸- d_4 (3.1 mL) 中之混合物至 110°C ，持續 24 小時。在冷卻至室溫之後，溶液分配於乙酸乙酯 (50 mL) 與飽和碳酸鈉水溶液之間。分離各層且水層用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。有機物經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生作為棕褐色殘餘物之粗產物。添加二氯甲烷 (3 mL) 及乙醚 (5 mL)，且過濾所得棕褐色固體並用額外乙醚洗滌以產生呈棕褐色固體狀之所要化合物 (24 mg, 58% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (bs, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37-

7.30 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.89 (s, 2H)。

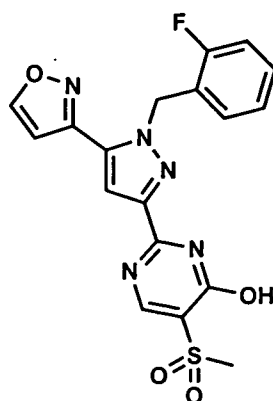
化合物 I-203



化合物 I-203 遵循一般性程序 F，使用 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物 7)作為起始化合物以白色固體(歷經 4 步，11% 產率)形式合成。在於 90°C 下進行之環化反應(步驟 4)中，使用作為溶劑之乙醇以及 3 當量 2-氟-3-側氧基丁酸乙酯及 2 當量 N,N-二異丙基乙胺。

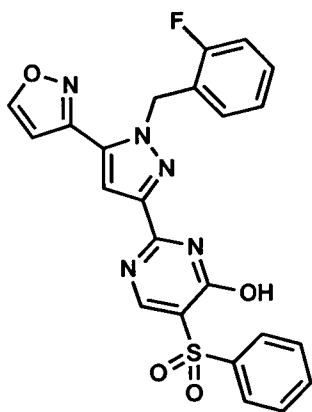
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.97-6.80 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.26 (d, 3H)。

化合物 I-196



在 90℃ 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c=3-異噁唑基，且 (JB)_n=2-氟)(85 mg，1 當量)及 3-(二甲胺基)-2-(甲磺醯基)丙烯酸乙酯(65.9 mg，1 當量)於乙醇中之溶液 14 小時。在真空中移除溶劑。粗沈澱懸浮於甲醇中，藉由過濾收集，用最小量之乙醚及甲醇沖洗且在真空中乾燥以產生 58.0 mg(47.1%)呈白色固體狀之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (d, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.13 (s, 3H)。

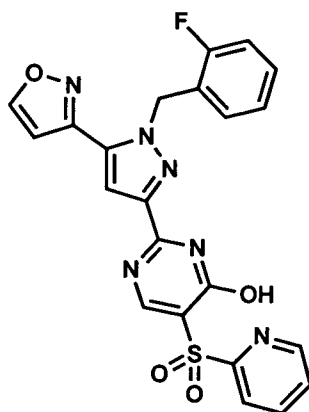
化合物 I-217



化合物 I-217 用本文所述之方法合成。在 100°C 下攪拌 D4 (來自實例 7：一般性程序 F) (其中 R^c = 3-異噁唑基，且 $(J^B)_n$ = 2-氟) (85 mg, 1 當量)、3-(二甲胺基)-2-(苯磺醯基)丙烯酸乙酯 (74.9 mg, 1 當量) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (46 μ L, 1 當量) 於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑。粗沈澱懸浮於甲醇中，藉由過濾收集，用最小量之乙醚及甲醇

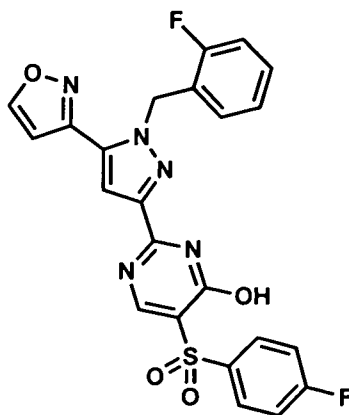
沖洗且在真空中乾燥以產生 58.0 mg(46%) 呈白色固體狀之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.03 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 5.86 (s, 2H)。

化合物 I-254



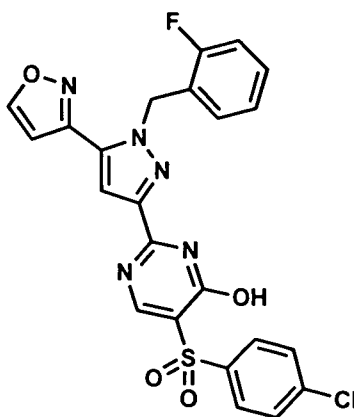
化合物 I-254 如本文所述加以合成。在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7: 一般性程序 F)(其中 R^c=3-異噁唑基, 且 (J^B)_n=2-氟)(85 mg, 1 當量)、3-(二甲胺基)-2-(吡啶-2-基磺醯基)丙烯酸乙酯(75 mg, 1 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(46 μ L, 1 當量)於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑。粗沈澱懸浮於甲醇中, 藉由過濾收集, 用最小量之乙醚及甲醇沖洗且在真空中乾燥以產生 53 mg(43%) 呈灰白色固體狀之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.13 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.24-8.15 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.94 (bs, 1H), 5.97 (s, 2H)。

化合物 I-241



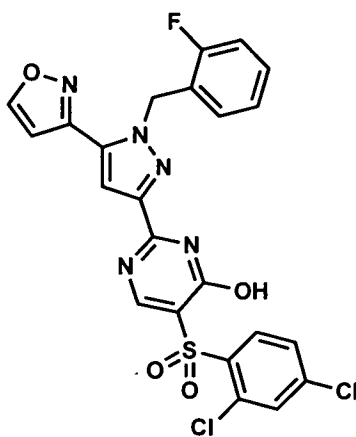
化合物 I-241 如本文所述加以合成。在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c =3-異噁唑基，且 $(J^B)_n$ =2-氟)(86.7 mg，1當量)、3-(二甲胺基)-2-(4-氟苯磺醯基)丙烯酸乙酯(81.0 mg，1當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(47 μ L，1當量)於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0-20% 乙酸乙酯之己烷)之純化產生 14 mg(11%)呈白色固體狀之所要化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.78 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.00 (s, 2H)。

化合物 I-253



化合物 I-253 如本文所述加以合成。在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c =3-異噁唑基，且 $(J^B)_n$ =2-氟)(86.9 mg，1 當量)、2-(4-氯苯磺醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯(86 mg，1 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(47 μ L，1 當量)於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑。粗沈澱懸浮於甲醇中，藉由過濾收集，用最小量之乙醚及甲醇沖洗且在真空中乾燥以產生 53.9 mg(42.6%)呈灰白色固體狀之所要化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.13 (s, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 6.93 (bs, 1H), 5.97 (s, 2H)。

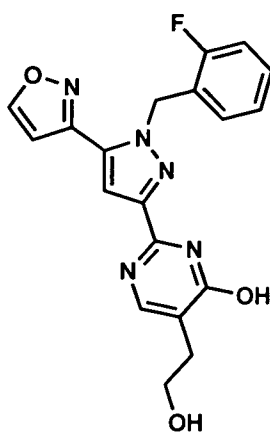
化合物 I-242



化合物 I-242 如本文所述加以合成。在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c =3-異噁唑基，且 $(J^B)_n$ =2-氟)(85 mg，1 當量)、2-(2,5-二氯苯磺醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯(93 mg，1 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(46 μ L，1 當量)於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶

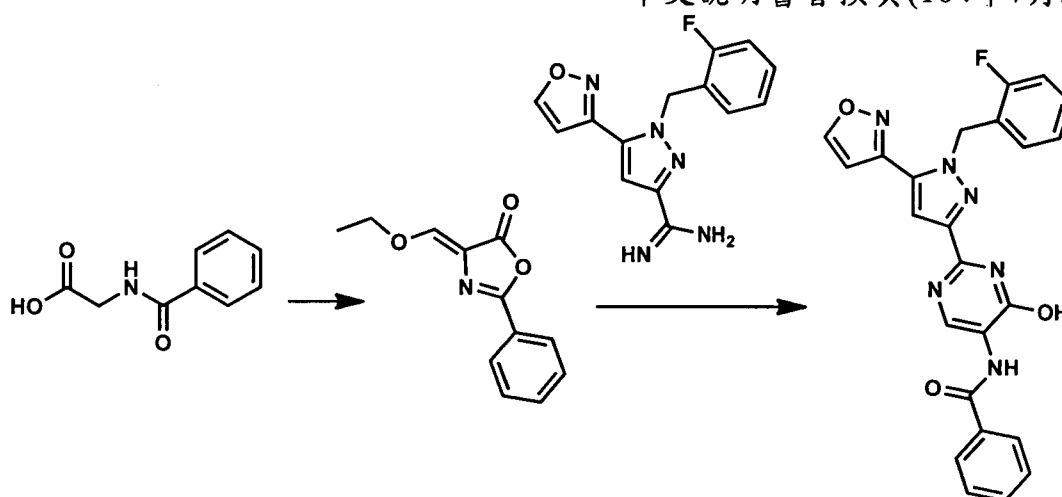
劑。粗沈澱懸浮於甲醇中，藉由過濾收集，用最小量之乙醚及甲醇沖洗且在真空中乾燥以產生49.4 mg(34%)呈白色固體狀之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.04 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22-7.16 (m 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.86 (s, 2H)。

化合物 I-210



化合物 I-210 如本文所述加以合成。在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c=3-異噁唑基，且 (J^B)_n=2-氟)(50 mg，1 當量)及 (E)-(2-側氧基二氫呋喃-3(2H)-亞基)甲醇鈉(21 mg，1 當量)於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0-20% 甲醇之二氯甲烷)之純化產生 15 mg(20%)呈白色固體狀之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (d, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.69 (t, 2H)。

化合物 I-158



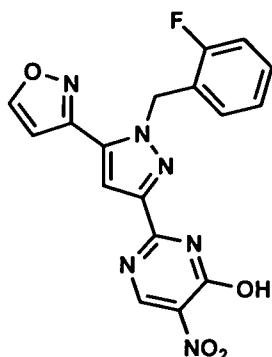
化合物 I-158 如本文所述加以合成。

步驟 1：合成 (Z)-4-(乙氧基亞甲基)-2-苯基噁唑-5(4H)-酮：向 2-苯甲醯胺基乙酸 (2.5 g, 13.8 mmol)、DMAP (0.017 g, 0.138 mmol) 及三乙氧基甲烷 (2.3 ml, 13.8 mmol) 之混合物中添加乙酸酐 (2.6 ml, 27.6 mmol)。加熱混合物至 140°C，持續 30 分鐘。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析 (含 0-30% 乙酸乙酯之己烷) 之純化產生 1.4 g (47%) 呈橙色固體狀之 (Z)-4-(乙氧基亞甲基)-2-苯基噁唑-5(4H)-酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.09-8.04 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.49 (t, 3H)。

步驟 2：合成化合物 I-158：在 90°C 下攪拌 D4 (來自實例 7：一般性程序 F) (其中 R^c=3-異噁唑基，且 (J^B)_n=2-氟) (150 mg, 1 當量)、(Z)-4-(乙氧基亞甲基)-2-苯基噁唑-5(4H)-酮 (114 mg, 1 當量) 及三乙胺 (147 μL, 2 當量) 於乙醇中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析 (含 0-10% 甲醇之二氯甲烷) 之純化產生 24 mg (10%) 呈白色固體狀之所

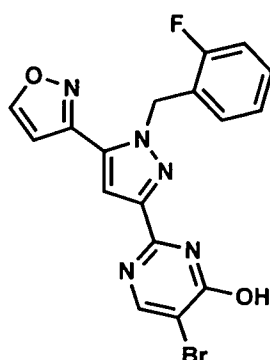
要化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.40 (bs, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.49-7.7.31 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.00 (bs, 1H), 5.97 (s, 2H)。

化合物 I-170



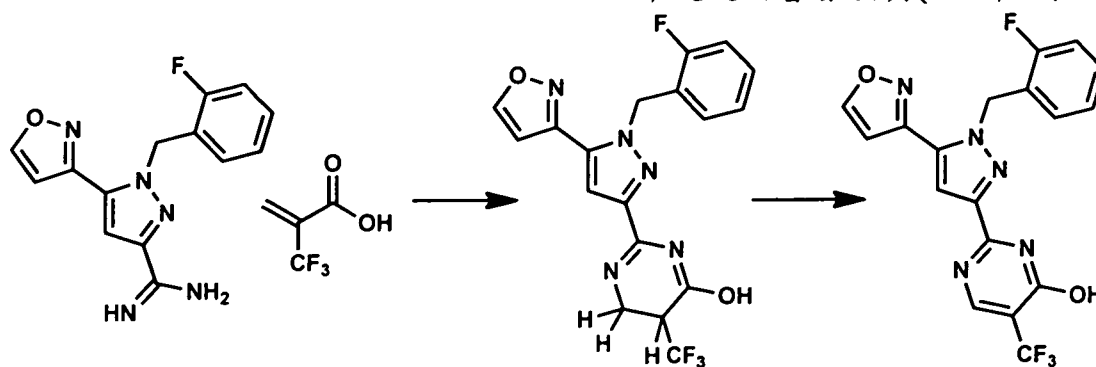
化合物 I-170 如本文所述加以合成。在 0°C 下向 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇化合物 I-160 (100 mg, 1 當量) 於乙酸 (102 μl, 6 當量) 中之冷混合物中添加硝酸 (79 μl, 6 當量)。加熱混合物至 80°C, 持續 1 小時。反應物傾至冰中且用飽和碳酸氫鈉溶液 (50 ml) 淬滅。混合物用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取。有機層經乾燥, 過濾且蒸發以產生白色固體。固體懸浮於甲醇中, 藉由過濾收集且用最小量之甲醇沖洗以產生 48 mg (42%) 呈白色固體狀之所要產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.15 (d, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.01 (s, 2H)。

化合物 I-192



化合物 I-192 如本文所述加以合成。在 0°C 下向 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇化合物 I-160 (276 mg, 1 當量) 於乙酸 (4 ml) 中之溶液中添加溴 (59 μ l, 1.4 當量)。自冰浴移除混合物且在 25°C 下攪拌 3 小時。在真空下濃縮混合物。所得殘餘物用最小量之甲醇及丙酮沖洗。沈澱藉由過濾收集以產生起始物質以及所要 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇之混合物。重複操作且使固體經受溴化條件，產生 202 mg (59%) 呈白色固體狀之所要產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.10 (d, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.90 (s, 2H)。

化合物 I-216



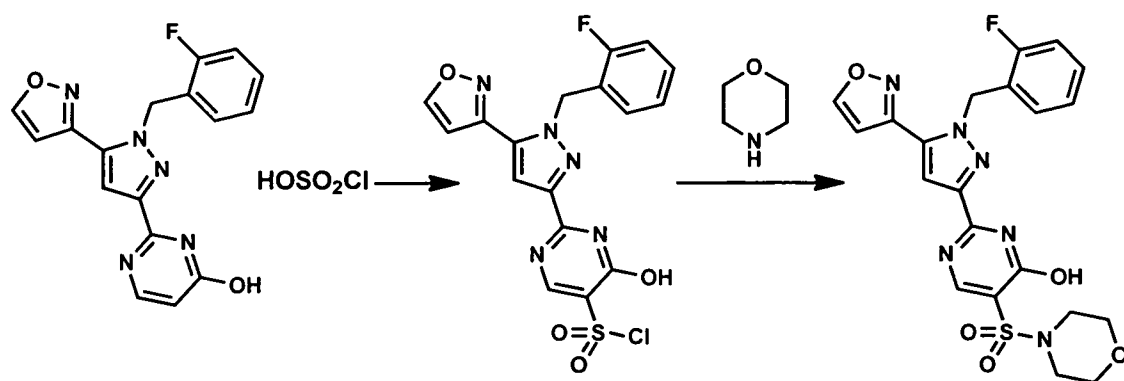
化合物 I-216 如以下所述加以合成。

步驟 1：合成 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氫嘧啶-4(1H)-酮：加熱 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c =3-異噁唑基，且 $(J^B)_n$ =2-氟)(500 mg，1 當量)、2-(三氟甲基)丙烯酸(218 mg，1 當量)及乙酸酐(2.9 ml，20 當量)之混合物至 100°C，持續 1 小時。在真空下濃縮混合物以產生稠密油狀物。油狀物藉由管柱層析純化以產生 372 mg(59%)2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氫嘧啶-4(1H)-酮。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H)。

步驟 2：合成化合物 I-216：加熱 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氫嘧啶-4(1H)-酮(131 mg，1 當量)及溴(17 ml，1 當量)於乙酸(6.4 ml)中之混合物至 100°C，持續 2 小時。在真空下濃縮混合物以產生油狀物。其用乙醚處理。形成之沈澱經過濾，乾燥，用最小量之溫熱甲醇沖洗且在真空下乾燥以產生 42.9 mg(33%)呈白色固體狀之所要產物。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) 8.81 (d, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.03 (s, 2H)。

化合物 I-224



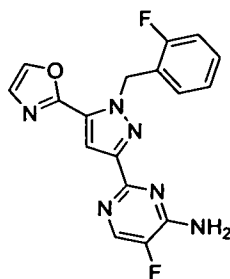
化合物 I-224 如以下所述加以合成。

加熱於密封小瓶中之 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇化合物 I-160 (56 mg, 1 當量) 及氯磺酸 (552 μ l) 之溶液至 100°C, 持續 30 分鐘。混合物稀釋於乙酸乙酯 (50 ml) 中且用水 (50 ml) 洗滌。有機層經乾燥, 過濾且蒸發以產生 79 mg 呈白色固體狀之粗 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-4-羥基嘧啶-5-磺醯氯。固體與嗎啉 (47.4 μ l, 3.3 當量) 組合且在 25°C 下攪拌 30 分鐘。混合物稀釋於乙酸乙酯 (100 ml) 中且用水 (50 ml) 洗滌。有機層經乾燥, 過濾, 且蒸發以產生粗油狀物。藉由管柱層析 (含 0 至 10% 甲醇之二氯甲烷) 之純化產生 40 mg 呈白色固體狀之所要產物 (45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.11 (d, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H) 7.22 (s, 1H), 6.33 (bs,

1H), 5.97 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H)。

化合物 I-147

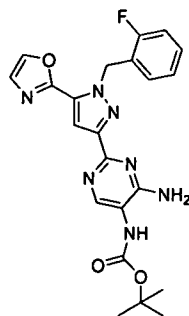
化合物 I-147 如本文所述加以合成。在 110°C 下在無溶劑下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F，其中 R^c=2-噁唑基，且 (J^B)_n=2-氟)(1 當量)及 3-(二甲胺基)-2-氟丙烯腈(3 當量)之溶液 14 小時。反應混合物藉由矽膠層析(含 0-100% 7:1 乙腈:甲醇之二氯甲烷)加以純化以提供呈固體狀之所要化合物(7%)。



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (寬 s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.20 (dt, 1H), 7.10 (tt, 1H), 6.91 (dt, 1H), 6.0 (s, 2H)。

化合物 I-148

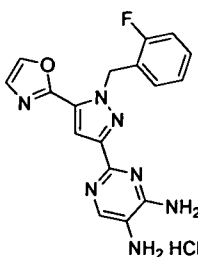
在 110°C 下在無溶劑下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F，其中，且)(1 當量)及 1-氟基-2-(二甲胺基)乙烯基胺基甲酸第三丁酯之溶液 14 小時。反應混合物藉由矽膠層析(含 0-100% 7:1 乙腈:甲醇之二氯甲烷)加以純化以提供呈固體狀之所要化合物 I-148(15.1%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77 (dt, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.61 (寬s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

化合物 I-149

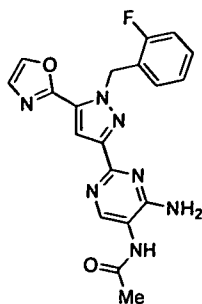
在環境條件下攪拌化合物 I-148 (1當量) 及 4 N HCl (50當量) 之溶液 2 小時。在真空中濃縮反應物且用乙醚濕磨以產生呈固體狀之所要化合物 I-149 (88%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 6.98-7.01 (tt, 1H), 6.14 (s, 2H)。

化合物 I-151

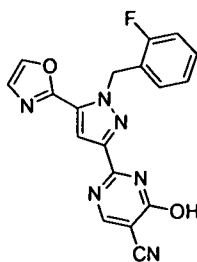
添加乙酸 (500當量) 至化合物 I-149 中且在 110°C 下攪拌溶液 14 小時。反應物用飽和碳酸鈉淬滅且用乙酸乙酯萃取。在濃縮之後，粗混合物用乙醚濕磨以產生呈固體狀之所要化合物 I-151 (52.2%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

化合物 I-155

在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F，其中 $\text{R}^c=2\text{-噁唑基}$ ，且 $(\text{J}^B)_n=2\text{-氟}$)(1當量)及 2-氟基-3-乙氧基丙烯酸乙酯於 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(3當量)及乙醇中之溶液 14 小時。反應混合物在真空中濃縮且藉由矽膠層析(0至 100%乙酸乙酯/己烷)加以純化以產生呈固體狀之所要化合物 I-155(8.4%)。

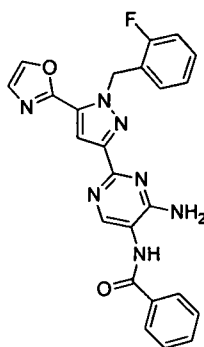


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.66 (寬 s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 6.06 (s, 2H)。

化合物 I-186

攪拌化合物 I-149(1當量)及苯甲醯氯(2.5當量)於二氯甲烷與吡啶之 2:1 混合物中的溶液。反應物用鹽水淬滅且用

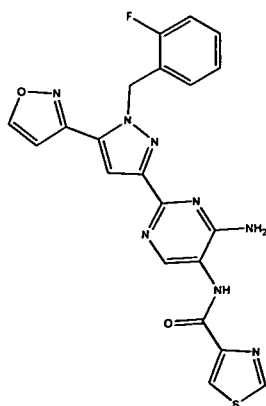
二氯甲烷萃取。粗反應混合物用乙醚濕磨以產生呈固體狀之所要化合物(38.1%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.37 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.14 (s, 2H)。

化合物 I-190

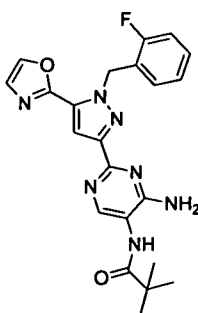
化合物 I-190 經由化合物 I-107(1 當量)與噻唑-4-羰基氯化物(2.5 當量)於 DCM 及吡啶之 2:1 溶液中縮合以固體(23.1%)形式合成。反應物用水淬滅以產生灰色固體，其接著用二氯甲烷及乙酸乙酯濕磨以產生呈固體狀之所要化合物 I-190。



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.89 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (寬 s, 2H), 6.82-6.86 (m, 1H), 5.89 (s, 2H)。

化合物 I-191

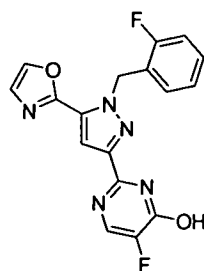
化合物 I-191 經由化合物 I-149 (1 當量) 與特戊醯氯 (2.5 當量) 於二氯甲烷及吡啶之 2:1 溶液中縮合以固體 (52.6%) 形式合成。反應物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取並在真空中濃縮。藉由使用二氯甲烷/乙醚作為共溶劑結晶粗混合物來獲得所要產物。



^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 1.33 (s, 9H)。

化合物 I-197

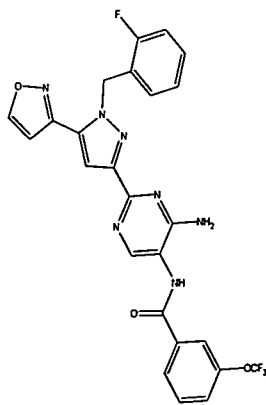
在 90°C 下在無溶劑下攪拌 D4 (來自實例 7：一般性程序 F，其中 R^c=2-噁唑基，且 (J^B)_n=2-氟) (1 當量) 及 3-(二甲胺基)-2-氟丙烯酸乙酯 (3 當量) 之溶液 14 小時。藉由矽膠層析 (含 0 至 100% 乙酸乙酯之己烷) 達成純化以產生呈固體狀之所要化合物 I-197 (5.85%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.03 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.96 (dt, 1H), 6.13 (s, 2H)。

化合物 I-214

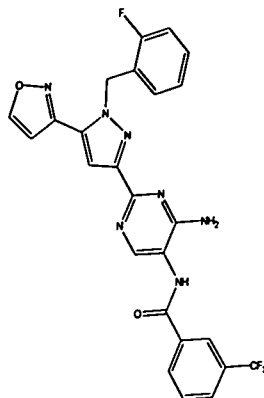
化合物 I-214 經由用催化量之二甲胺基吡啶使化合物 I-107(1當量)與 3-(三氟甲氧基)苯甲醯氯(5當量)於二氯甲烷及吡啶之 2:1 溶液中縮合以固體(25%)形式合成。添加乙醚，隨後在 -20°C 下冷卻使反應混合物沈澱。真空過濾所要化合物。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.97 (s, 2H)。

化合物 I-215

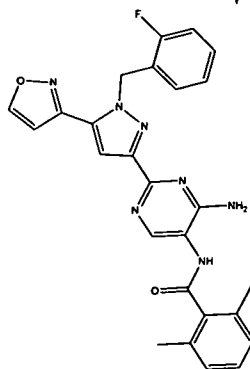
化合物 I-215 經由用催化量之二甲胺基吡啶使化合物 I-107(1 當量)與 3-(三氟甲基)苯甲醯氯於二氯甲烷及吡啶之 2:1 混合物中縮合以固體(69.4%)形式合成。在鹽水及乙酸乙酯處理之後，藉由用乙醚濕磨粗反應混合物來進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 5.97 (s, 2H)。

化合物 I-220

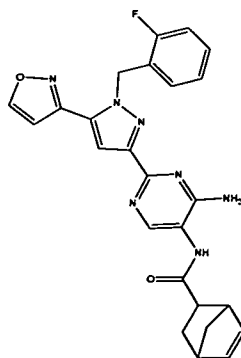
化合物 I-220 經由用催化量之二甲胺基吡啶使化合物 I-107(1 當量)與 2,6-二甲基苯甲醯氯(1.5 當量)於二氯甲烷及吡啶之 2:1 溶液中縮合以固體(39.7%)形式合成。藉由用水及乙醚濕磨反應混合物來進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.77 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 4H), 6.86-6.89 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)。

化合物 I-235

加熱化合物 I-107(1當量)、雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸(2當量)、 N,N' -二環己基碳化二亞胺(2當量)、三乙胺(5當量)及催化量之二甲胺基吡啶於乙腈中之溶液至 75°C ，持續14小時。藉由水性處理，隨後進行矽膠層析(含0-100% 7:1乙腈:甲醇之二氯甲烷)來達成純化(36.3%)。化合物 I-235以內接及外掛混合物形式產生，最可能由見於降冰片烯(norbornene)起始物質中之異構體的原始比率決定。

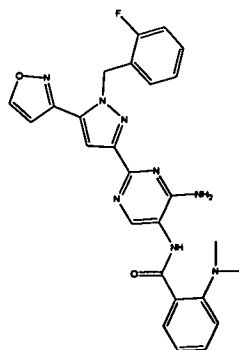


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.42 (d, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 7.80 (寬 s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.34 (d,

1H), 7.15 (q, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.73 (q, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.31 (q, 0.5H), 6.21 (q, 0.25H), 6.15 (q, 0.5H), 6.05 (寬 s, 1H), 5.98-6.00 (m, 0.5H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.06-3.10 (m, 0.5H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 0.5H), 1.89-2.01 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 2H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.08-1.17 (m, 1H)。

化合物 I-222

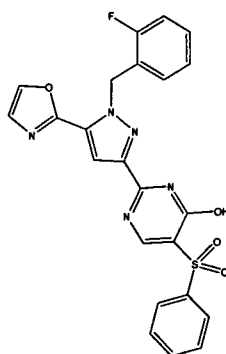
化合物 I-222 經由用催化量之二甲胺基吡啶使化合物 I-107(1當量)、六氟磷酸 O-(7-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲(2當量)、2-(二甲胺基)苯甲酸(2當量)及休尼格氏鹼(2當量)於乙腈中偶合以固體(37.7%)形式合成。藉由自乙醚及水之 1:1 溶液沈澱來達成純化。



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 2.84 (s, 6H)。

化合物 I-271

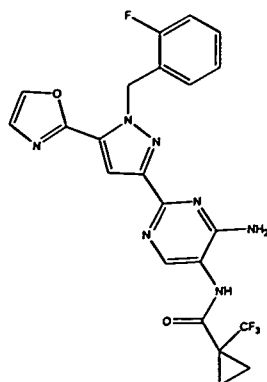
在 100°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F，其中 R^c =2-噁唑基，且 $(J^B)_n$ =2-氟)(1當量)及 3-(二甲胺基)-2-(苯磺醯基)丙烯酸乙酯(1.2當量)及休尼格氏鹼(2當量)於乙醇中之溶液 14 小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(含 0 至 100% 乙酸乙酯之己烷)加以純化以產生呈固體狀之所要化合物 **I-271**(48.1%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.72 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.59 (tt, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 6.85 (dt, 1H), 6.07 (s, 2H)。

化合物 **I-272**

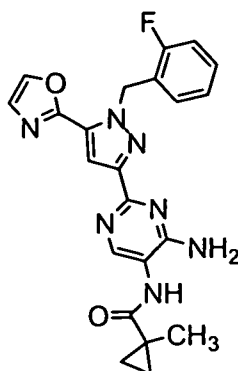
向 1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(9當量)及催化性 N,N -二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 **I-149**(1當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物 **I-272**(20.1%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.09-8.12 (m, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 6.85 (dt, 1H), 6.08 (s, 2H), 1.52-1.53 (m, 2H), 1.38 (q, 2H)。

化合物 I-275

向 1-甲基環丙烷甲酸(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(9當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-149(1當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物 I-275(20.2%)。

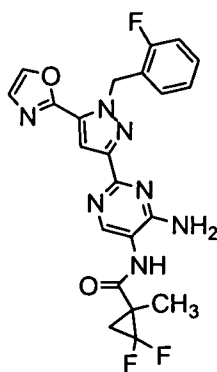


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.21 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56

(s, 1H), 7.40 (寬 s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (q, 2H), 0.74 (q, 2H)。

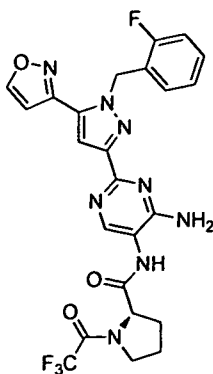
化合物 I-276

向 2,2-二氟-1-甲基環丙烷甲酸(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加 乙二醯氯(9當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-149(1當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物 I-276(39.3%)。

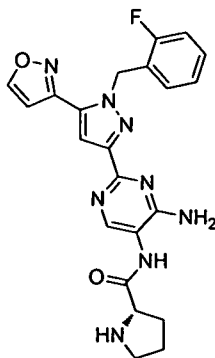


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (寬 s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.99 (dt, 1H), 6.93 (dt, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37-1.43 (m, 1H)。

化合物 I-219



化合物 I-225

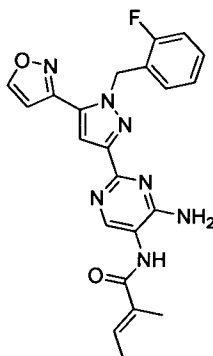


化合物I-225經由化合物I-219(1當量)與碳酸鉀(1當量)於

甲醇中水解以淡黃色固體(95%)形式合成。在10分鐘後，藉由LC/MS分析指示反應完成。濃縮反應混合物至原始體積之約1/5，以氯化銨裝料，且接著用DCM萃取。有機部分經乾燥，過濾並濃縮。固體物質(所要化合物I-225)不經進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.00 (bs, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H) ppm。

化合物 I-227

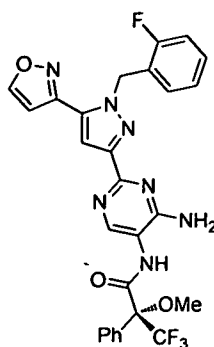


化合物I-227經由化合物I-107(1當量)與(E)-2-甲基丁-2-烯醯氯(1.5當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(78%)形式合成。藉由於乙醚及水之1:1混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t,

1H), 6.88 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (d, 3H) ppm。

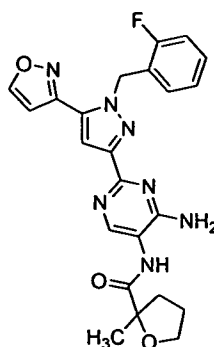
化合物 I-229



化合物 I-229 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 (S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙醯氯 (2 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (77%) 形式合成。在基於乙醚及水之處理之後，使用採用 0-10% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO₂ 層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.61 (s, 3H) ppm。

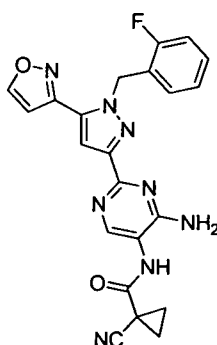
化合物 I-232



向2-甲基四氫呋喃-2-羰基氯化物(16當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(80當量)及催化性*N,N*-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即在真空中移除此溶劑。粗酸氯化物再溶解於二氯甲烷中且逐份添加至化合物 **I-107**(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由LC/MS觀測到不存在起始物質。在基於DCM及NH₄Cl之處理之後，經由採用0-10% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析的純化提供呈灰白色固體狀之所要化合物 **I-232**(71%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.23 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H) 2.08-1.90 (m, 3H), 1.51 (s, 3H) ppm。

化合物 **I-238**

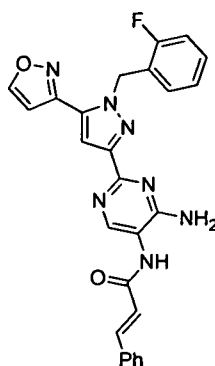


向1-氯基環丙烷甲酸(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(9當量)及催化性*N,N*-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 **I-107**(1當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由LS/MS觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理

(及隨後濃縮有機物)之後，經由用乙醚洗滌殘餘固體之純化提供呈黃色固體狀之所要化合物(27%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.41 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H) ppm。

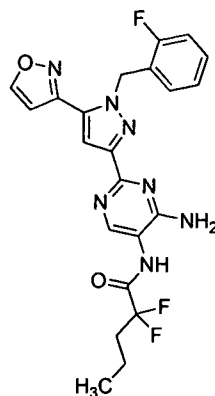
化合物 I-239



化合物 I-239 經由化合物 I-107(1 當量)與苯丙烯醯氯(1.5 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(56%)形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物 I-239，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.51 (bs, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 5.89 (s, 2H) ppm。

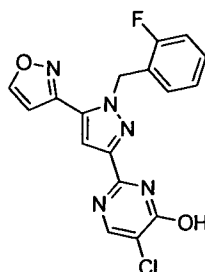
化合物 I-252



向2,2-二氟戊酸(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(9當量)及催化性N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由LS/MS觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理(及隨後濃縮有機物)之後，經由用乙醚洗滌殘餘固體之純化提供呈棕褐色固體狀之所要化合物I-252(26%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.04 (t, 3H) ppm。

化合物I-266

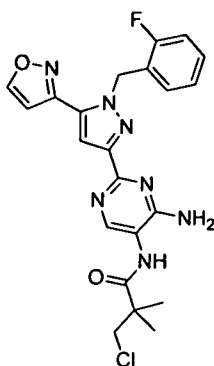


化合物I-266經由在70℃下用N-氯代丁二醯亞胺(1當量)處理化合物I-160(1當量)以灰白色固體(44%)形式合成。在

基於乙酸乙酯及水之處理之後，使用採用 0-100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度進行之 SiO_2 層析進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.32 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 5.89 (s, 2H) ppm。

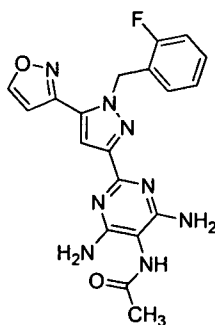
化合物 I-268



化合物 I-268 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 3-氯-2,2-二甲基丙醯氯 (1.5 當量) 於二氯甲烷 / 吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (45%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.00 (d, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.29 (s, 6H) ppm。

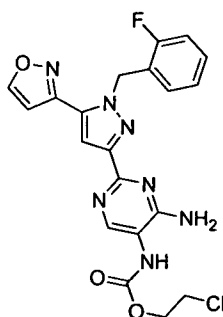
化合物 I-141



化合物 I-141 以與化合物 I-94 類似之方式以棕色固體 (34%，2步) 形式合成。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.11 (s, 4H), 5.92 (s, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm。

化合物 I-152

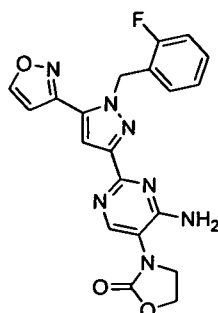


化合物 I-152 經由化合物 I-107 (1當量) 與氯甲酸 2-氯乙酯 (1.1當量) 於二氯甲烷/吡啶 (1:1) 之溶液中縮合以灰白色固體 (95%) 形式合成。藉由在基於乙酸乙酯及 NH_4Cl 之處理之後，用乙醚直接沈澱所要化合物來進行純化 (有機物濃縮至接近乾燥，接著以乙醚裝料)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76-8.75 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H),

6.87-6.86 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 3.80 (t, 2H) ppm。

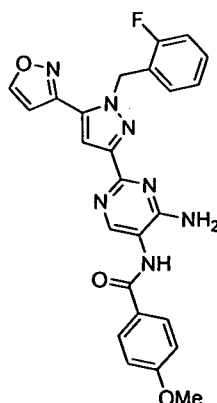
化合物 I-153



化合物 I-153 經由於 THF 中用氫化鈉 (2 當量，60% 於分散油中) 處理化合物 I-152 (1 當量) 以白色固體 (0.9%) 形式合成。在基於 EtOAc 及 NH₄Cl 之處理之後，使用採用 0-10% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO₂ 層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 3.95 (t, 2H) ppm。

化合物 I-156

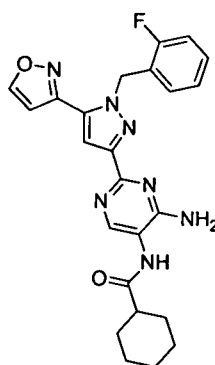


化合物 I-156 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 4-甲氧基苯甲醯

氯(1.25當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(55%)形式合成。在基於DCM/EtOAc及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-10% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.77-8.75 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H) ppm。

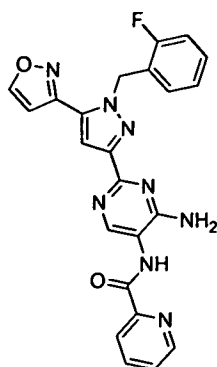
化合物 I-157



化合物 I-157經由化合物 I-107(1當量)與環己烷羰基氯化物(1.6當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(72%)形式合成。在基於DCM/EtOAc及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-10% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.97-1.30 (m, 10 H) ppm。

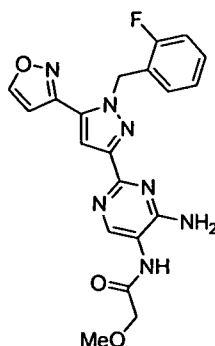
化合物 I-162



化合物 I-162 經由化合物 I-107(1 當量)與甲基吡啶鹽氣(2.5 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以灰色固體(80%)形式合成。藉由自乙醚及己烷(20:1)以及水之混合物直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.77 (d, 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.97 (s, 2H) ppm。

化合物 I-177

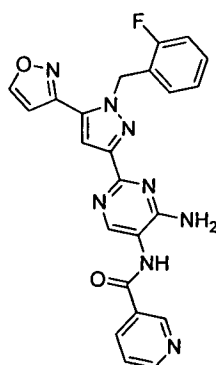


化合物 I-177 經由化合物 I-107(1 當量)與 2-甲氧基乙鹽氣(1.1 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以棕褐色固

體(63%)形式合成。在基於DCM及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-10% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.51 (s, 3H) ppm。

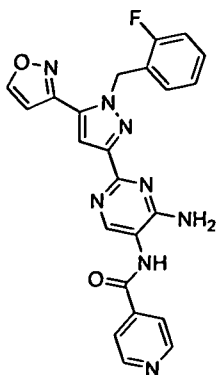
化合物 I-179



化合物 I-179 經由化合物 I-107 (1 當量) 與菸鹼鹽氯 (2.0 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以淡棕褐色固體 (30%) 形式合成。在基於DCM及NH₄Cl之處理之後，使用採用0-15% MeOH/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.77 (d, 1H), 8.76-8.73 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.97 (s, 2H) ppm。

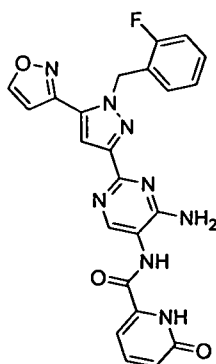
化合物 I-176



化合物 I-176 經由化合物 I-107 (1 當量) 與異菸鹼鹽氣 (2.0 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以棕褐色固體 (51%) 形式合成。在基於 DCM 及 NH_4Cl 之處理之後，使用採用 0-15% MeOH/DCM 梯度進行之 SiO_2 層析進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.85 (d, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.04 (s, 2H) ppm。

化合物 I-193

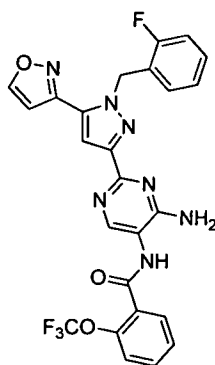


化合物 I-193 經由利用 HATU (2.5 當量) 及休尼格氏鹼 (5 當量) 使化合物 I-107 (1 當量) 與 6-羥基吡啶甲酸 (3.0 當量) 在 45°C 下於乙腈中縮合以黃色固體 (33%) 形式合成。在基於 DCM 及碳酸氫鈉之處理之後，使用採用 0-40% (7:1 乙腈

/MeOH)/DCM梯度進行之SiO₂層析進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.85 (d, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.04 (s, 2H) ppm。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.81 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.77-7.40 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.01 (s, 2H) ppm。

化合物 I-211

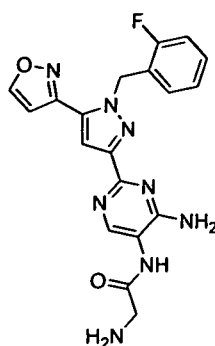


化合物 I-211 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-(三氟甲氧基) 苯甲醯氯 (6.25 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (51%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.77 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.97 (s, 2H)

ppm。

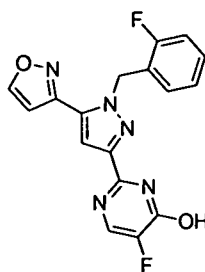
化合物 I-213



化合物 I-213 經由在 45°C 下於乙醇中用水合肼 (5.0 當量) 處理化合物 I-211 (1 當量) 以白色固體 (33%) 形式合成。藉由蒸發粗反應物至乾燥，隨後用 9:1 乙醚/水混合物洗滌殘餘物質，並藉由真空過濾收集固體來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.91 (bs, 2H), 6.86 (t, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.12 (bs, 2H), 3.34 (s, 2H) ppm。

化合物 I-161

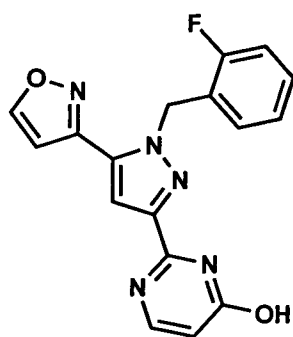


在 85°C 下攪拌 D4 (來自實例 7：一般性程序 F) (1 當量) 及 3-(二甲氨基)-2-氟丙烯酸乙酯 (3 當量) 於乙醇中之溶液 14 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析 (含 0-50% 7:1 乙腈：

甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物(47.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 13.28 (bs, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.92 (s, 2H) ppm。

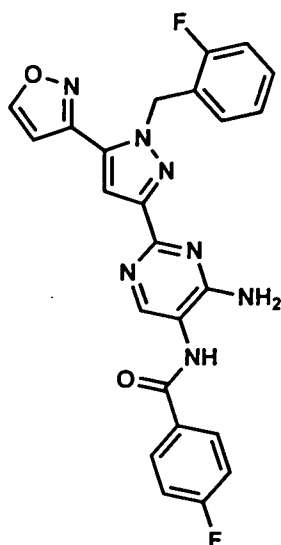
化合物 I-160



在 90°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(1 當量)與 3-甲氧基丙烯酸甲酯(3 當量)之混合物 6 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(0-7% 甲醇/二氯甲烷)之純化提供呈無色固體狀之所要化合物(41%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.46 (寬 s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.89 (s, 2H)。

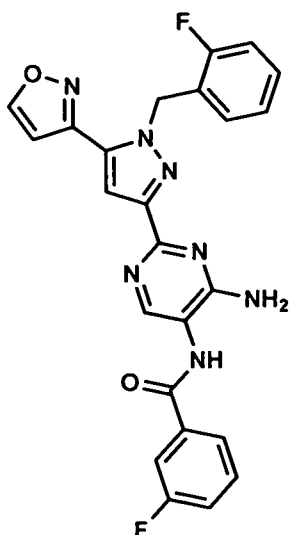
化合物 I-168



化合物 I-168 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 4-氟苯甲醯氯 (2 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體 (59%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.84 (寬 s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.49 (寬 s, 2H)。

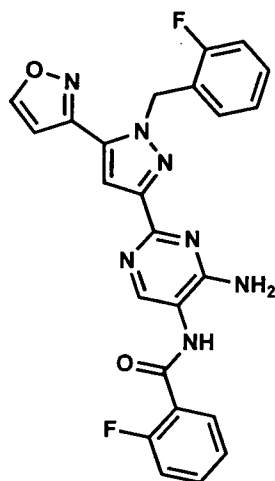
化合物 I-171



化合物 I-171 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 3-氟苯甲醯氯 (2 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體 (75%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (寬 s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34-7.15 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.50 (寬 s, 2H)。

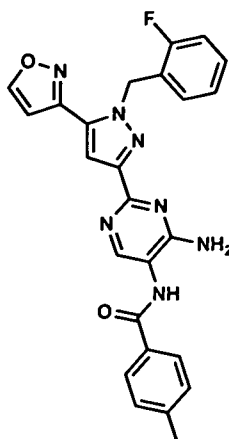
化合物 I-172



化合物 I-172 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-氟苯甲醯氯 (3 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體 (75%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.45 (s, 2H)。

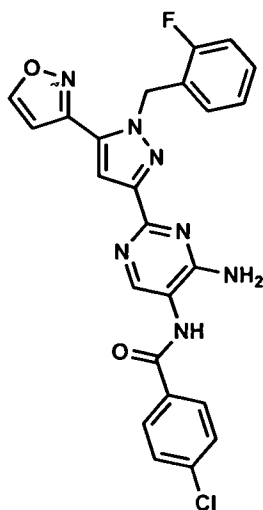
化合物 I-181



化合物 I-181 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 4-甲基苯甲醯氯 (2.6 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體 (81%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (寬 s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.54 (寬 s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

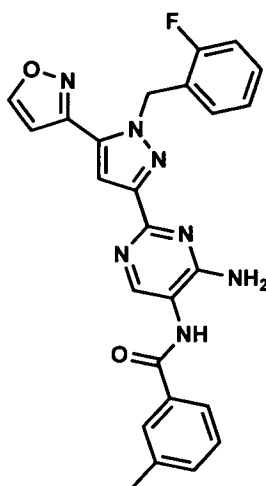
化合物 I-182



化合物 I-182 經由化合物 I-107(1 當量)與 4-氯苯甲醯氯(2.5 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體(75%)形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (寬 s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.50 (寬 s, 2H)。

化合物 I-183

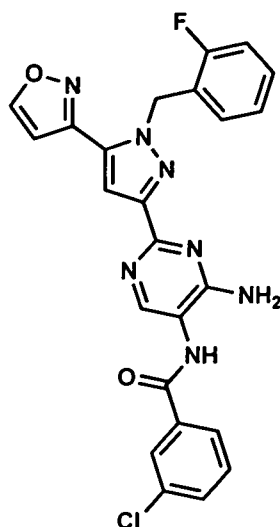


化合物 I-183 經由化合物 I-107(1 當量)與 3-甲基苯甲醯氯(2.2 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體(82%)形式合成。藉由以下進行純化：用少量甲醇淬滅，用水稀釋，用 DCM(3×)萃取，用硫酸鎂乾燥合併之有機層，且在氮氣流下濃縮。所得固體用乙醚濕磨且過濾。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.71 (寬 s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.18 (dd,

1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.51 (寬 s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

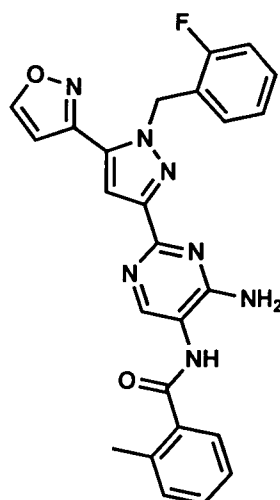
化合物 I-187



化合物 I-187 經由化合物 I-107(1 當量)與 3-氯苯甲醯氯(2.5 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體(82%)形式合成。藉由以下進行純化：用少量甲醇淬滅，用水稀釋，用 DCM(3×)萃取，用硫酸鎂乾燥合併之有機層，且在氮氣流下濃縮。所得固體用乙醚濕磨且過濾。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.97 (s, 2H)。

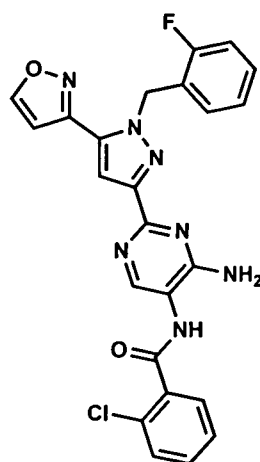
化合物 I-184



化合物 I-184 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-甲基苯甲醯氯 (2.5 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體 (66%) 形式合成。藉由於乙醚及水之 1:1 混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.57 (寬 s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

化合物 I-185

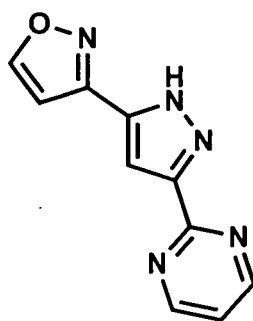


化合物 I-185 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-氯苯甲醯氯

(2.7當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中進行醯化以淡棕褐色固體(79%)形式合成。藉由於乙醚及水之1:1混合物中直接沈澱所要化合物，隨後過濾來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (寬s, 1H), 7.50 (td, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.51 (寬s, 2H)。

製備 3-(3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)異噁唑

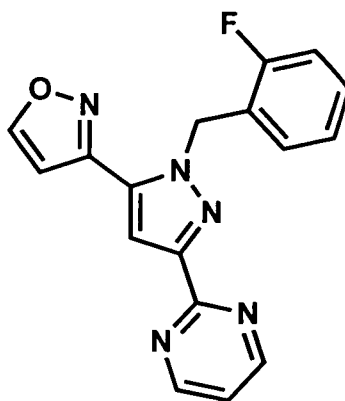


此化合物藉由以下程序合成：

向 1-(異噁唑-3-基)乙酮(2.01 g, 18.09 mmol)於 THF(50 mL)中之 -78°C 冷卻溶液中緩慢添加六甲基二矽烷胺化鋰(15.5 mL, 15.50 mmol)(1 M之甲苯溶液)。反應混合物變成黃色-橙色。在此溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應混合物升溫至攝氏0度，持續30分鐘。緩慢添加含嘓啶-2-甲酸甲酯(2.499 g, 18.09 mmol)之 THF(25 mL)且在此溫度下持續攪拌15分鐘。在室溫下攪拌反應混合物1.83小時。添加 EtOH(60 mL)、AcOH(6 mL)及水合肼(1.014 mL, 20.81 mmol)且在 65°C 下加熱反應混合物2.25小時。在真空中濃縮。反應混合物用水及乙醚稀釋，且接著過濾並用水

及乙醚洗滌。乙醚含有少量而並非許多所要產物。NMR與產物一致。產物為淡棕褐色固體(39%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.92 (d, 1H)。

化合物 I-195

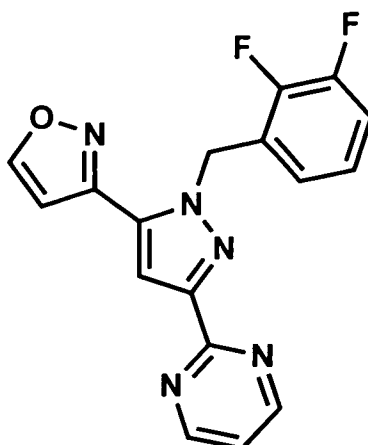


以下所述一般性程序XXX可用於合成各種化合物，諸如化合物 I-195。

向 3-(3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)異噁唑 (73.9 mg, 0.347 mmol) 及碳酸鉍 (181 mg, 0.555 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之懸浮液中添加 1-(溴甲基)-2-氟苯 (0.059 mL, 0.485 mmol)。加熱懸浮液至 60°C，持續 1 小時，此時溶液已變成淡黃色。LCMS 分析指示不存在起始物質。異質溶液經過濾，濃縮，且藉由矽膠層析 (EtOAc/己烷 10-100%) 純化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體 (23%)。

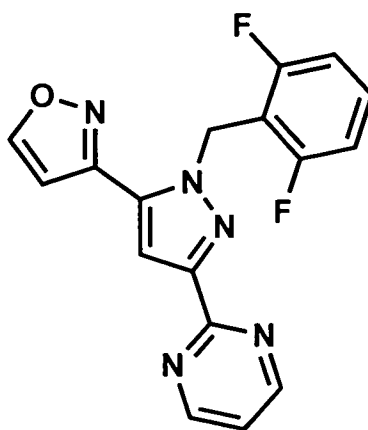
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.02 (td, 1H), 6.96 (td, 1H), 6.84 (td, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.03 (s, 2H)。

化合物 I-198



一般性程序 XXX 用於合成化合物 I-198。烷基化用 1-(溴甲基)-2,3-二氟苯進行。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(19%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.06 (s, 2H)。

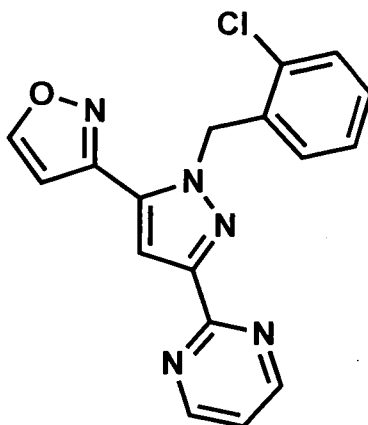
化合物 I-199



一般性程序 XXX 用於合成化合物 I-199。烷基化用 2-(溴甲基)-1,3-二氟苯進行。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(20%)。¹H NMR (400

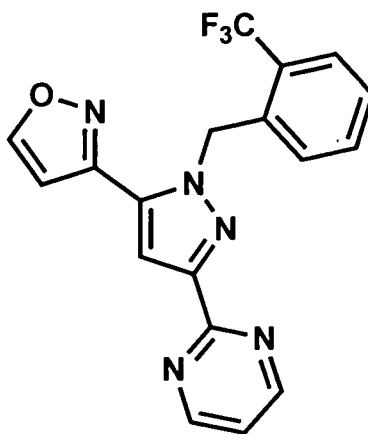
MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.07 (s, 2H)。

化合物 I-200



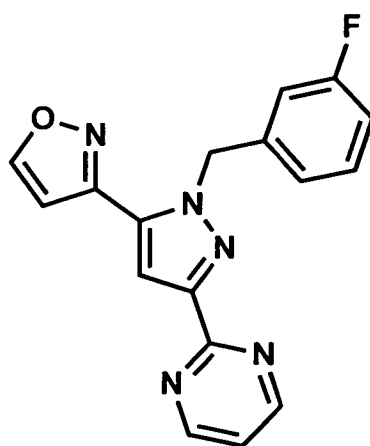
一般性程序 XXX 用於合成化合物 I-200。用 1-(溴甲基)-2-氯苯進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(21%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (dd, 2H), 8.45 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (dt, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.05 (s, 2H)。

化合物 I-201



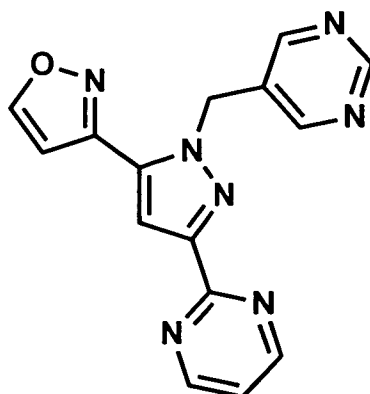
一般性程序XXX用於合成化合物I-201。用1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(17%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.21 (s, 2H)。

化合物 I-202



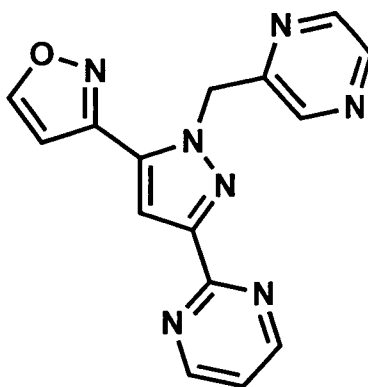
一般性程序XXX用於合成化合物I-202。用1-(溴甲基)-3-氟苯進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.96 (dt, 1H), 6.90 (td, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.96 (d, 2H)。

化合物 I-208



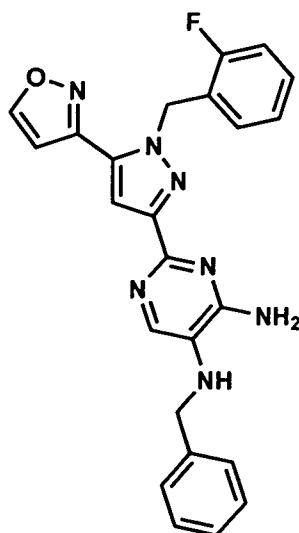
一般性程序XXX用於合成化合物I-208。用5-(氯甲基)嘧啶進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(5.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.50 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H)。

化合物I-221



一般性程序XXX用於合成化合物I-221。用2-(氯甲基)吡嗪進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為棕褐色固體(63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.15 (s, 2H)。

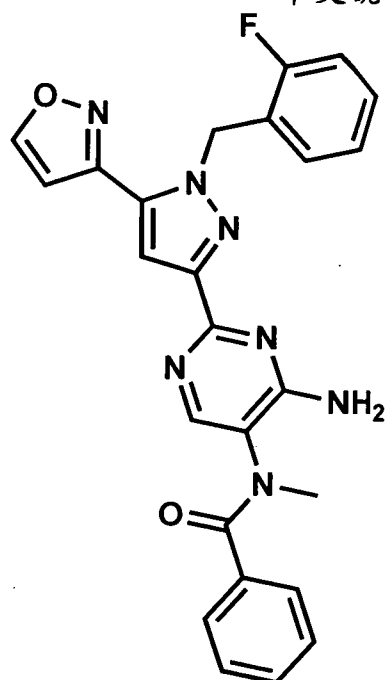
化合物I-223



向 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽 (26.9 mg, 0.069 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之懸浮液中添加苯甲醛 (7.01 μ l, 0.069 mmol)、三乙胺 (0.039 mL, 0.277 mmol)、粉狀分子篩、及三乙醯氧基硼氫化鈉 (58.8 mg, 0.277 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。反應物混合物似乎被阻止在亞胺或環狀衍生物處。添加額外還原劑且使反應混合物回流 3.5 小時，過濾，濃縮且經受層析，0-10% MeOH/DCM。產物為無色固體 (18%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (寬 s, 2H), 4.32 (s, 2H)。

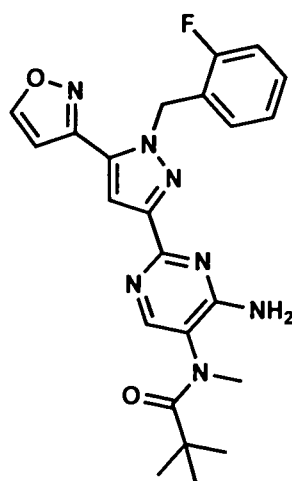
化合物 I-228



向 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-N5-甲基嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽 (50.2 mg, 0.125 mmol) 於 DCM (2 mL) 及 Py (1.00 mL) 中之懸浮液中添加苯甲醯氯 (39.1 μ l, 0.337 mmol)。反應混合物花費一段時間以完全溶解且在室溫下攪拌約 40 分鐘。反應混合物接著用飽和氯化銨稀釋。混合物用 DCM 萃取 3 次，且在氮氣流下濃縮。固體用乙醚及水濕磨，且過濾，從而產生無色固體作為產物 (81%)。

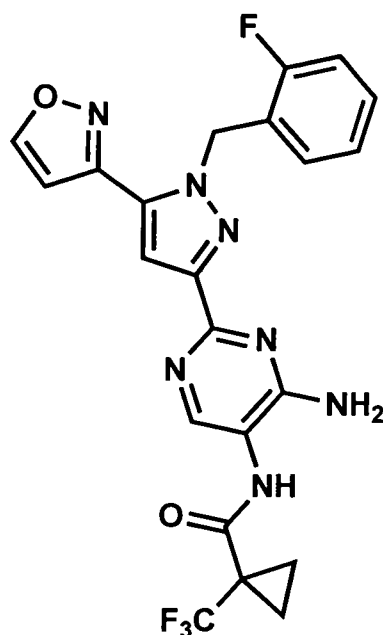
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 7.91 (寬 s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.34 (寬 s, 2H), 3.36 (s, 3H)。

化合物 I-234



向 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-N5-甲基嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽 (44 mg, 0.110 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之懸浮液中依次添加三乙胺 (153 μ l, 1.096 mmol) 及特戊醯氯 (67.4 μ l, 0.548 mmol)。攪拌 3 小時 20 分鐘。添加痕量 MeOH。濃縮混合物，隨後用矽膠層析 (0-30% [MeOH/CH₃CN-1/7]/DCM) 純化，從而產生無色固體作為產物 (86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.42 (寬 s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。

化合物 I-237

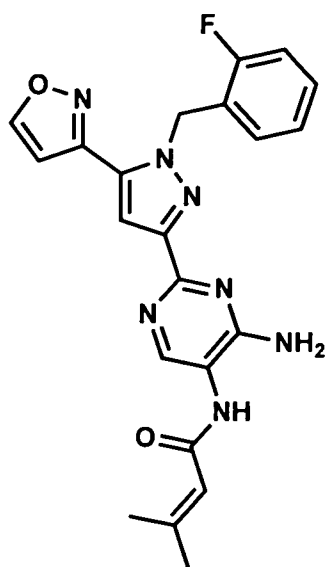


向 1-(三氟甲基)環丙烷甲酸 (0.180 g, 1.168 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之冰冷溶液中添加 1 滴 DMF 溶液 (2 滴 DMF 於 1 mL DCM 中)。添加 乙二醯氯 (0.088 mL, 1.003 mmol) 且使反應混合物達到室溫。持續攪拌 1 小時。在室溫下，最初冒泡加速，且接著直至 1 小時冒泡已稍微減弱。接著緩慢添加 70% 之此溶液 (約 7 當量酸氯化物) 至 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽 (0.0401 g, 0.103 mmol) 於 DCM (2 mL) 及 Py (1 mL) 中之攪拌懸浮液中。當添加溶液時，冒泡接著發生 (推測 乙二醯氯 剩餘，但在添加時由吡啶分解)。最終，SM 溶解，且攪拌反應混合物約 30 分鐘。反應混合物接著藉由添加飽和氯化銨淬滅且用 DCM 萃取。萃取物用硫酸鎂乾燥。接著濃縮萃取物，且用乙醚濕磨。過濾產生淡棕褐色固體作為產物 (69%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (寬 s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.02 (t,

1H), 6.95 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.26 (寬 s, 2H), 1.56 (寬 s, 2H), 1.41 (dd, 2H)。

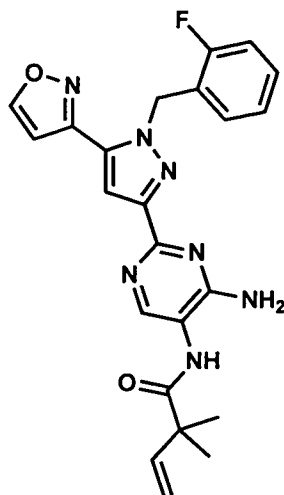
化合物 I-240



此化合物經由化合物 I-107(1當量)與 3-甲基丁-2-烯醯氯(3當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中進行醯化以無色固體(79%)形式合成。藉由以下進行純化：用少量甲醇淬滅，用水稀釋，用 DCM(3×)萃取，用硫酸鎂乾燥合併之有機層，且在氮氣流下濃縮。所得固體用乙醚濕磨且過濾。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (寬 s, 1H), 5.54 (寬 s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

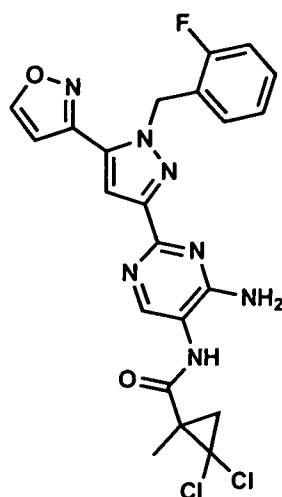
化合物 I-246



向2,2-二甲基丁-3-烯酸(135 mg, 1.184 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加1滴DMF溶液(2滴DMF於1 mL DCM中)。添加乙二醯氯(0.088 mL, 1.003 mmol)且使反應物達到室溫。持續攪拌1.66小時。在室溫下,最初冒泡加速,且接著直至1小時冒泡已稍微減弱。緩慢添加60%之此溶液(約5.5當量酸氯化物)至2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽(0.0401 g, 0.103 mmol)於DCM(2 mL)及Py(1 mL)中之攪拌懸浮液中。當添加溶液時,冒泡接著發生(推測乙二醯氯剩餘,但在添加時由吡啶分解)。最終,SM溶解,且攪拌混合物約30分鐘。藉由添加飽和氯化銨來淬滅反應混合物且用DCM萃取。萃取物用硫酸鎂乾燥且濃縮。混合物用乙醚濕磨且過濾固體。產物為淡棕褐色固體(70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.44 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.34 (寬s, 2H), 1.56 (s, 6H)。

化合物 I-260

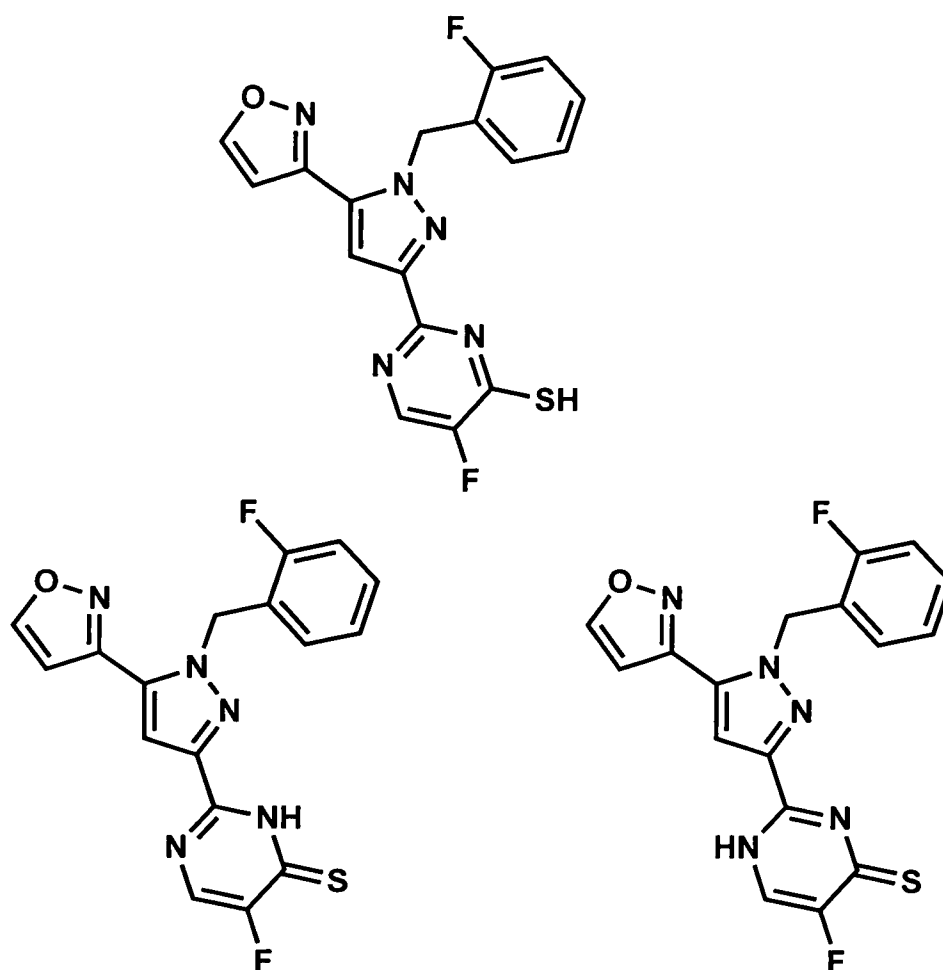


向 2,2-二氯-1-甲基環丙烷甲酸(192 mg, 1.137 mmol)於 DCM(2 mL)中之溶液中添加 1 滴 DMF 溶液(2 滴 DMF 於 1 mL DCM 中)。添加 乙二醯氯(0.088 mL, 1.003 mmol)且使反應物達到室溫。持續攪拌 2 小時。在室溫下，最初冒泡加速，且接著直至 1 小時已稍微減弱。緩慢添加 55% 之此溶液至 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽(0.0401 g, 0.103 mmol)於 DCM(2 mL)及 Py(1 mL)中之攪拌懸浮液中。當添加溶液時，冒泡接著發生(推測 乙二醯氯剩餘，但在添加時由吡啶分解)。最終，SM 溶解。攪拌反應混合物約 30 分鐘，藉由添加飽和氯化銨加以淬滅且用 DCM 萃取。萃取物用硫酸鎂乾燥，濃縮且用乙醚濕磨。過濾混合物，從而產生無色固體(77%)作為產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (寬 s, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.00 (td, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (td, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.00 (s, 2H),

5.34 (寬 s, 2H), 2.36 (d, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.51 (d, 1H)。

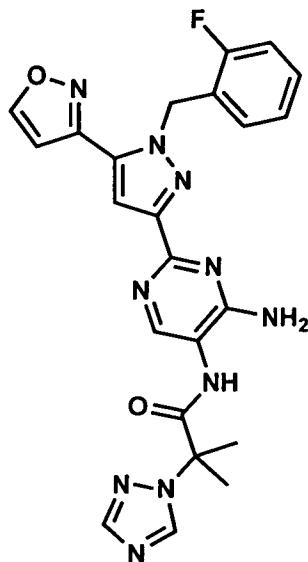
化合物 I-267



向 5-氟-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇 (31.4 mg, 0.088 mmol) 於 Py (1.5 mL) 中之溶液中添加五硫化磷 (25.5 mg, 0.115 mmol)。在 70°C 下在攪拌下加熱反應混合物 30 分鐘。使反應混合物熱回流 2 小時，添加更多 P₂S₅，且熱回流 1 小時。混合物傾至冰上，用 DCM/IPA 稀釋且萃取 4 次。萃取物用硫酸鎂乾燥且濃縮。產物為黃色固體 (88%)。NMR 似乎含有密切相關之雜質或有可能嘧啶酮之其他互變異構體。NMR 可為諸如以上所示第 2 及第 3 化合物之多種異構體的混合物。

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.13 (d, 1H), 8.76-8.73 (m, 1H), 8.18 (寬 s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.94 (s, 2H)。

化合物 I-270

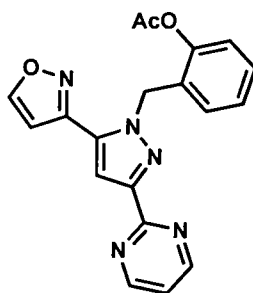


向 2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸鹽酸鹽 (198 mg, 1.031 mmol) 及草酰氯 (81 μl , 0.928 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之懸浮液中添加 2 滴 DMF 溶液 (2 滴 DMF 於 1 mL DCM 中)。冒泡接著發生。在室溫下攪拌 rxn 約 3 小時。沈澱保留，就如同 SM 溶解並重又析出。緩慢添加約 3/4 之此懸浮液至 2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4,5-二胺鹽酸鹽 (40 mg, 0.103 mmol) 於 DCM (2 mL) 及 Py (1 mL) 中之攪拌懸浮液中。SM 不溶解。SM 與微量產物一起保留。沈澱保留。添加三乙胺 (約 1 mL)。未觀測到進一步反應。添加剩餘『酸氯化物』懸浮液。形成更多產物 (約 1/1)。混合物用水及 DCM 稀釋，萃取且用硫酸鎂乾燥萃取

物並濃縮。為了與剩餘二胺分離，用苯甲醯氯進行醯化。應用與以上其他苯甲醯化相同之處理。藉由矽膠層析(0-100% [MeOH/CH₃CN-1/7]/DCM)之純化產生淡棕褐色固體作為產物(28%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.06 (td, 1H), 7.00 (td, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (td, 1H), 5.94 (s, 2H), 1.95 (s, 6H)。

化合物 I-207



一般性程序 XXX 用於合成乙酸 2-((5-(異噁唑-3-基)-3-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯酯。用乙酸 2-(氯甲基)苯酯進行烷基化。以上化合物為中心吡唑之烷基化之極性較大異構體。產物為無色固體(56%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.49 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

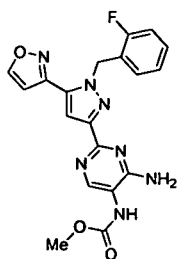
化合物 I-207 經由乙酸 2-((5-(異噁唑-3-基)-3-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯酯(1當量)與氫氧化鋰單水合物(2.0當量)於 THF/甲醇/水(3:1:1)之溶液中縮合以白色固體

(60%)形式合成。藉由以下進行純化：(i)用1 N HCl酸化粗反應混合物；(ii)在真空中濃縮至接近乾燥；且(iii)於乙醚及水之3:1混合物中沈澱所要化合物，隨後過濾。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.77 (bs, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (ddd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.66 (ddd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H) ppm。

化合物 I-142

化合物 I-142 經由化合物 I-107 (1 當量) 與氯甲酸甲酯 (3 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以棕褐色固體 (34%) 形式合成。藉由用 3:1 乙醚/二氯甲烷洗滌在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後獲得之粗固體來進行純化。

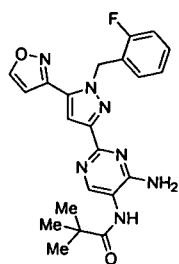


根據 ^1H -NMR，產物以旋轉異構混合物形式存在。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 7H), 6.93 (寬 s, 1H), 6.96-6.83 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

化合物 I-277

化合物 I-277 經由化合物 I-107 (1 當量) 與特戊醯氯 (5 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以淺棕色固體 (69%) 形

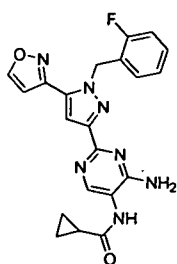
式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (寬s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.63 (寬s, 2H), 1.35 (s, 9H)。

化合物 I-144

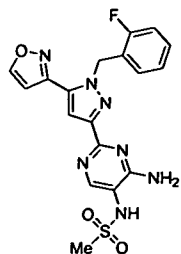
化合物 I-144 經由化合物 I-107(1當量)與環丙烷羰基氯化物(1.3當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以棕褐色固體(31%)形式合成。藉由用乙醚洗滌在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後獲得之粗固體來進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H)。

化合物 I-145

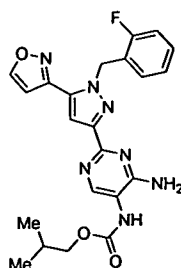
此化合物經由化合物 I-107(1當量)與甲烷磺醯氯(1.3當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(45%)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)。

化合物 I-150

化合物 I-150經由化合物 I-107(1當量)與氯甲酸異丁酯(1.9當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以淺棕色固體(53%)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含0-5%甲醇之二氯甲烷)進行純化。

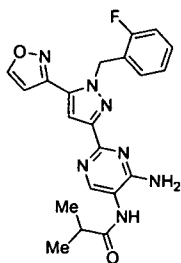


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (m, 1H), 8.35 (寬 s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (寬 s, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99-6.94

(m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.80 (寬 s, 2H), 3.85 (d, 2H), 1.85 (七重峰, 1H), 0.84 (d, 6H)。

化合物 I-165

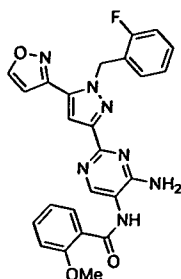
此化合物經由化合物 I-107(1當量)與異丁醯氯(2.8當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(81%)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)進行純化。



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.71 (五重峰, 1H), 1.24 (d, 6H)。

化合物 I-166

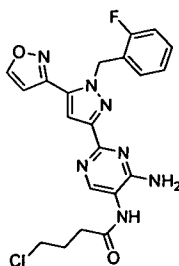
化合物 I-166經由化合物 I-107(1當量)與2-甲氧基苯甲醯氯(2.0當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(59%)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，進行管柱層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)，隨後用乙醚洗滌所得不純產物，提供所要化合物。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

化合物 I-167

化合物 I-167 經由化合物 I-107(1 當量)與 4-氯丁醯氯(2.2 當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以粉紅色固體(定量產率)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)進行純化。

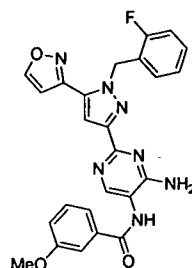


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (寬 s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.12 (寬 s, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.05 (五重峰, 2H)。

化合物 I-174

化合物 I-174 經由化合物 I-107(1 當量)與 3-甲氧基苯甲醯

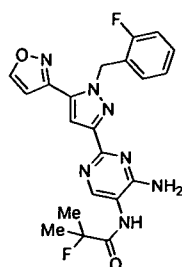
氯(1.8當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以棕褐色固體(52%)形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含30-95%乙酸乙酯之己烷)進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.83 (寬s, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)。

化合物 I-205

化合物 I-205經由在 HATU(2.5當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(5當量)存在下，化合物 I-107(1當量)與 2-氟-2-甲基丙酸(2.75當量)於乙腈中縮合以固體(35%)形式合成。在 1 N 氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)進行純化。

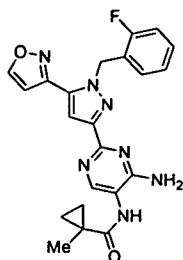


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, 1H), 8.23 (s, 1H),

7.43 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 1.66 (d, 6H)。

化合物 I-206

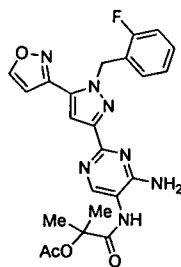
化合物 I-206 經由在 HATU (2.5 當量) 及 N,N-二異丙基乙胺 (5 當量) 存在下，化合物 I-107 (1 當量) 與 1-甲基環丙烷甲酸 (3.0 當量) 於乙腈中縮合以橙色固體 (65%) 形式合成。在 1 N 氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析 (含 0-10% 甲醇之二氯甲烷) 進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.25-1.23 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H)。

化合物 I-278

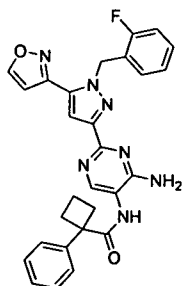
化合物 I-278 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-乙醯氧基異丁醯氯 (3 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以棕褐色固體 (94%) 形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，使用矽膠層析 (含 0-10% 甲醇之二氯甲烷) 進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。

化合物 I-218

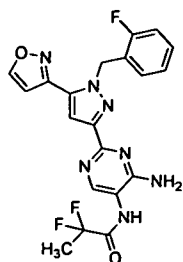
化合物 I-218 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 1-苯基環丁烷羧基氯化物 (2 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (94%) 形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，使用矽膠層析 (含乙酸乙酯之己烷) 進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H)。

化合物 I-226

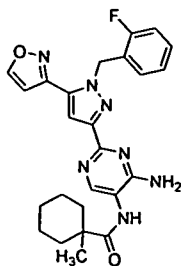
化合物 I-226 經由在 N,N'-二環己基碳化二亞胺(3當量)、三乙胺(3當量)及 4-二甲胺基吡啶(0.25當量)存在下，化合物 I-107(1當量)與 2,2-二氟丙酸(3當量)於二氯甲烷中縮合以白色固體(59%)形式合成。在經由矽藻土過濾粗反應混合物之後，使用矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 1.90 (t, 3H)。

化合物 I-231

化合物 I-231 經由化合物 I-107(1當量)與 1-甲基環己烷羧基氯化物(4.5當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以橙色固體(86%)形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，使用矽膠層析(含乙酸乙酯之己烷)進行純化。

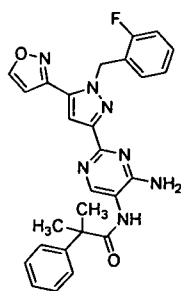


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (m, 1H), 8.13 (s, 1H),

7.42 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.63-1.39 (m, 8H), 1.29 (s, 3H)。

化合物 I-236

向 2-甲基-2-苯基丙酸(11當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(33當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即在真空中移除此溶劑。粗酸氯化物再溶解於二氯甲烷中且逐份添加至化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由 LC/MS 觀測到不存在起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)之純化不提供純度足夠之物質。使用含乙酸乙酯之己烷作為溶離劑進行之再純化提供呈白色固體狀之所要化合物(57%)。

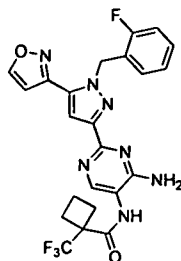


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 1.67 (s, 6H)。

化合物 I-243

向 1-(三氟甲基)環丁烷甲酸(18當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(16當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。

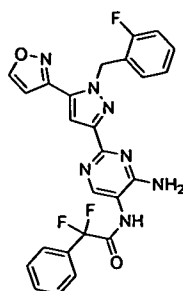
一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物(74%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H)。

化合物 I-244

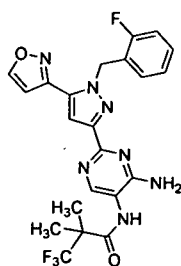
化合物 I-244 經由化合物 I-107(1當量)與 2,2-二氟-2-苯基乙醯氯(10當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以黃色固體(55%)形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，進行管柱層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)，隨後用乙醚洗滌所得不純產物，提供所要化合物。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.95 (s, 2H)。

化合物 I-257

向 3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(18當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(16當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，進行管柱層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)，隨後用乙醚洗滌所得不純產物，提供呈白色固體狀之所要化合物(34%)。

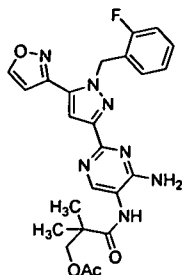


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 1.57 (s, 6H)。

化合物 I-280

向 3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙酸(19當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(14當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。

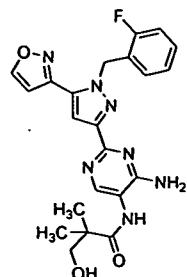
胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由 LS/MS 觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，管柱層析(含 50-100% 乙酸乙酯之己烷)提供呈黃色薄膜狀之所要產物(18%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.01 (dt, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。

化合物 I-265

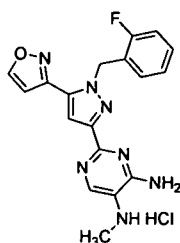
向化合物 I-280(1當量)於四氫呋喃、甲醇及水(3:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(2當量)。在30分鐘之後，溶液用飽和氯化銨水溶液及二氯甲烷稀釋。分離各層且水層用二氯甲烷萃取。有機物經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。向粗固體中添加乙醚，且過濾提供呈白色固體狀之所要產物(84%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。

化合物 I-143

攪拌(4-胺基-2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及鹽酸(4 N之二噁烷溶液, 55當量)15分鐘。在氮氣流下移除溶劑, 提供呈固體狀之所要產物(定量產率)。

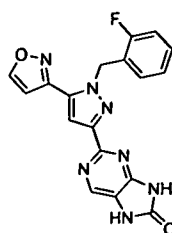


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.91 (s, 3H)。

化合物 I-281

向化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中添加氯甲酸苯酯(10當量)。在25分鐘之後, 溶液用乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液稀釋。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併, 經硫酸鎂乾燥, 過濾, 且在真空中移除溶劑。藉由矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)純化粗產物提供四氫化產物。此化合物用1 N NaOH之甲醇溶液處理。在攪拌20分鐘之後, 在真空中移除甲醇且粗殘

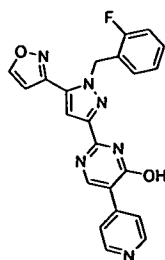
餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。藉由矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)之純化產生呈白色固體狀之所要產物(16%，2步)。



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.90 (s, 2H)。

化合物 I-163

在90°C下攪拌D4(來自實例7：一般性程序F)(1當量)及3-(二甲胺基)-2-(吡啶-4-基)丙烯酸甲酯(3當量)於乙醇中之溶液23小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含0-50% 7:1乙腈:甲醇之二氯甲烷)之純化提供不純產物。用乙醚及二氯甲烷之連續洗滌提供呈黃色薄膜狀之所要產物(0.3%)。

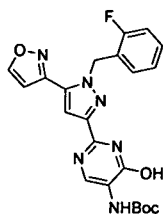


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (m, 1H), 8.77 (d, 2H),

8.69 (寬 s, 1H), 8.51 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.05 (s, 2H)。

化合物 I-164

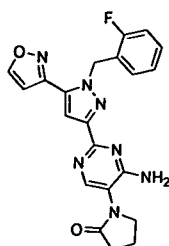
在 90°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(1 當量)及 2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(3 當量)於乙醇中之溶液 23 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0-100% 乙酸乙酯之己烷)之純化提供不純產物。用乙醚洗滌所得物質提供呈白色固體狀之所要產物(8%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (寬 s, 1H), 8.69 (寬 s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 1.52 (s, 9H)。

化合物 I-169

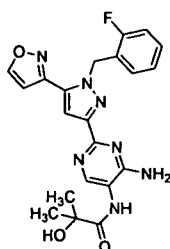
向化合物 I-167(1 當量)於四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉(1 當量)。在攪拌 15 分鐘之後，溶液傾至水中且溶液用乙酸乙酯萃取。有機物經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中移除溶劑，且粗殘餘物藉由矽膠層析(含 0-10% 甲醇之二氯甲烷)純化以產生呈白色固體狀之所要產物(66%)。



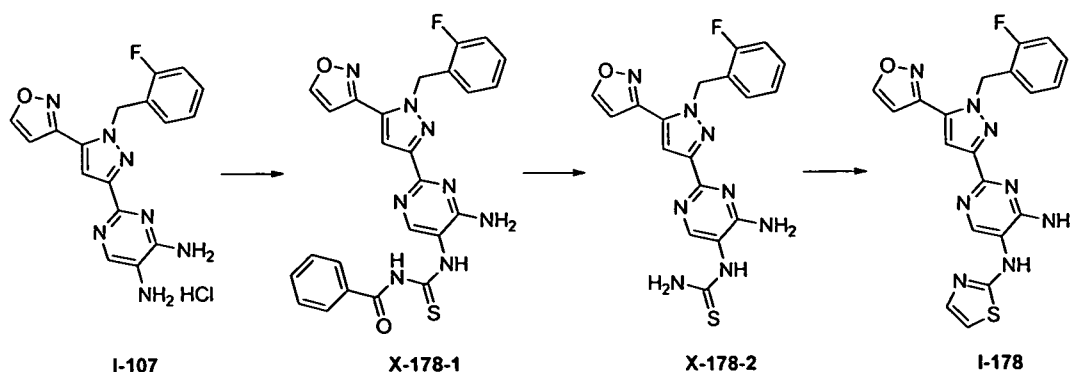
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.65 (寬 s, 2H), 3.88 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.29 (五重峰, 2H)。

化合物 I-209

向乙酸 1-((4-胺基-2-(1-(2-氟苯基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基酯於四氫呋喃、甲醇及水(3:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1當量)。在攪拌30分鐘之後，溶液分配於二氯甲烷與飽和氯化銨水溶液之間。分離各層且水層用二氯甲烷萃取。有機物經硫酸鎂乾燥，過濾，且移除溶劑以產生呈白色固體狀之所要產物(94%)。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。



化合物 I-178

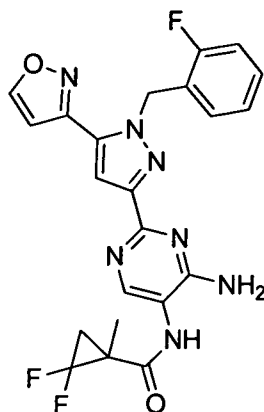
添加苯甲醯基異硫氰酸酯(1.3當量)至化合物 I-107(1.0當量)及N,N-二異丙基乙胺(2.0當量)於丙酮中之溶液中 在攪拌15分鐘之後，溶液分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。藉由矽膠層析(含乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈棕色固體狀之中間物 X-178-1。向中間物之甲醇及水(2:1)溶液中添加碳酸鉀(3當量)。在1.25小時之後，溶液分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生呈薄膜狀之粗產物中間物 X-178-2。在60°C下，用2-氯-1,1-二甲氧基乙烷(1090當量)及對甲苯磺酸單水合物(1.3當量)處理此中間物1.25小時，此時反應混合物傾至飽和碳酸鈉水溶液中且用乙酸乙酯萃取。有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑。粗產物經由矽膠層析(含0-10%甲醇之二氯甲烷)加以純化以提供所要產物 I-178(10%，3步)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (寬s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 3H), 5.98 (s, 2H)。

化合物 I-245

向2,2-二氯-1-甲基環丙烷甲酸(135 mg, 0.995 mmol)(10當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(9當量)及催化

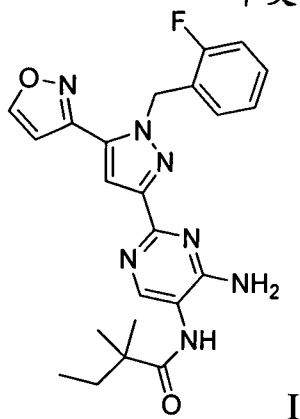
性N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由LC/MS觀測到完全消耗起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，藉由自乙醚沈澱之純化提供呈灰白色固體狀之所要化合物(76%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (寬s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.31 (寬s, 2H), 2.29-2.36 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H)。

化合物 I-247

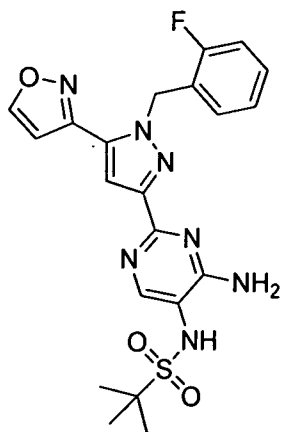
此化合物經由化合物I-107(1當量)與2,2-二甲基丁醯氯(3當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以灰白色固體(57%)形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，使用矽膠層析(含10% 7:1乙腈/甲醇混合物之二氯甲烷)進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.39 (寬 s, 2H), 1.70 (q, 2H), 1.33 (s, 6H), 0.97 (t, 3H)。

化合物 I-251

化合物 I-251 經由化合物 I-107 (1 當量) 與 2-甲基丙烷-2-亞磺酸氯化物 (6 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合加以合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，使用矽膠層析 (含 3% 至 8% 7:1 乙腈/甲醇混合物之二氯甲烷，歷經 40 分鐘) 進行純化。化合物 I-251 以淡棕褐色固體 (12%) 形式加以分離。

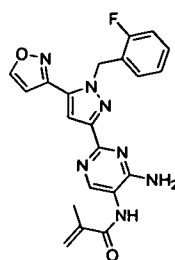


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H),

7.37 (d, 1H), 7.26 (s, 1H, isochronous with CDCl_3), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.80 (寬 s, 2H), 1.49 (s, 9H)。

化合物 I-258

此化合物經由在 100°C 下進行之化合物 I-107(1當量)與 2-溴-2-甲基丙醯溴(10當量)及 N,N-二異丙基乙胺(4.5當量)於二氯甲烷/二甲基甲醯胺之(1:1)溶液中的微波介導之縮合以黃色固體(13%)形式合成。藉由在水及二氯甲烷處理之後獲得之粗固體的急驟層析(含 0-5% 甲醇之二氯甲烷)來進行純化。

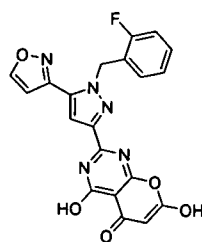


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.49 (寬 s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

化合物 I-248

此化合物經由在 220°C 下進行之 1-(2-氟苯基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧醯亞胺(1當量)與丙二酸二乙酯(6當量)之間於二甲基甲醯胺中的微波介導之縮合以黃色固體(64%)形式合成。藉由首先用二氯甲烷稀釋反應混合物，

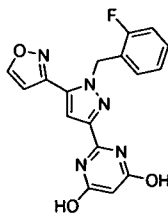
隨後過濾並用二氯甲烷洗滌粗固體來進行分離及純化。



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.85 (dt, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.93 (s, 1H)。

化合物 I-261

此化合物經由在 150°C 下進行之 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧醯亞胺醯胺(1當量)與丙二酸二乙酯(15當量)之間的微波介導之縮合以白色固體(42%)形式合成。藉由首先用二氯甲烷/甲醇(1:1)之混合物稀釋反應混合物，隨後過濾並用(1:1)二氯甲烷/甲醇混合物洗滌粗固體來進行純化。

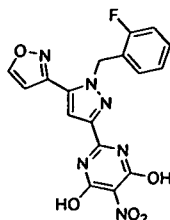


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (dt, 1H), 6.99 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.34 (s, 1H)。

化合物 I-282

化合物 I-282 經由化合物 I-261(1當量)與發煙紅色硝酸(1.1當量)於三氟乙酸之溶液中進行維持在 0°C 下的反應以

紫色固體(63%)形式合成。藉由用 1:1 水/甲醇混合物稀釋反應混合物且過濾，隨後用 (1:1) 甲醇/二氯甲烷混合物洗滌粗固體來進行純化。

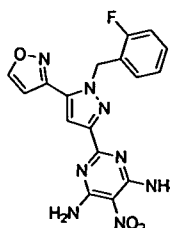


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17(d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.13 (dt, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (dt, 1H), 5.90 (s, 2H)。

化合物 I-283

此化合物自化合物 I-282 起始以 2 步方法以白色固體 (17%) 形式合成。在第一步中，使化合物 I-282 (1 當量) 與磷醯氯 (25 當量) 及 N,N-二異丙基乙胺 (1.5 當量) 反應以產生中間物 2,4-氯-3-硝基嘓啶化合物。在碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷處理之後分離此粗固體。

藉由在 50°C 下用含 7 N 氨之甲醇 (20 當量) 處理粗中間物來進行第二步。藉由過濾並用甲醇洗滌殘餘物來獲得固體。

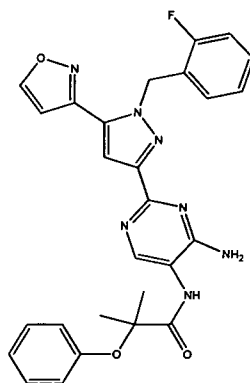


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.65 (寬 s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H),

7.18 (d, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.84 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H)。

化合物 I-230

向 2-甲基-2-苯氧基丙酸(4.5當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(6.8當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即在真空中移除此溶劑。粗酸氯化物再溶解於二氯甲烷中且逐份添加至化合物 I-107(1當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)中之懸浮液中直至藉由 LC/MS 觀測到不存在起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含 50% 乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈白色固體狀之所要化合物(71%)。

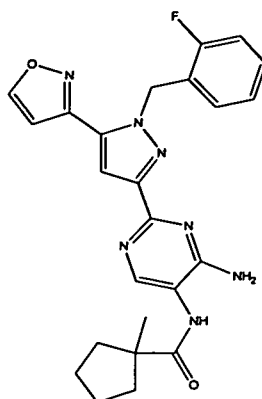


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (明顯 t, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 5H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (明顯 t, 1H), 5.96 (s, 2H), 1.65 (s, 6H)。

化合物 I-256

向 1-甲基環戊烷甲酸(6.8當量)於二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(6.1當量)及催化性 N,N-二甲基甲醯胺。一旦氣體逸出停止，即逐份添加此粗反應混合物至化合物 I-107(1

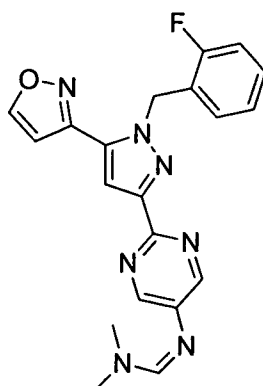
當量)於二氯甲烷/吡啶(1:1)中之懸浮液中直至藉由LC/MS觀測到不存在起始物質。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理之後，經由矽膠層析(含50-70%乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈灰白色固體狀之所要化合物(60%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (明顯 t, 1H), 6.76 (明顯 t, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

化合物 I-249

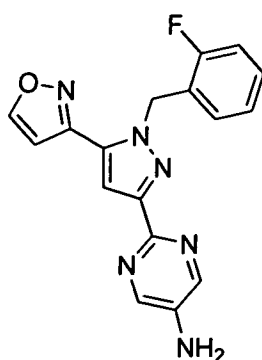
在60°C下攪拌1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧醯亞胺醯胺D4(來自實例7：一般性程序F)(1當量)及過氯酸N-(3-(二甲胺基)-2-((二甲胺基)亞甲基胺基)亞烯丙基)-N-甲基甲烷胺鎗(1.5當量)於吡啶中之溶液4小時。添加水且藉由過濾收集呈棕褐色固體狀之產物(80%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (寬 s, 2H), 8.44 (d, 1H), 7.69 (寬 s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (明顯 t, 1H), 6.96 (明顯 t, 1H), 6.85 (明顯 t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.14 (s, 6H)。

化合物 I-262

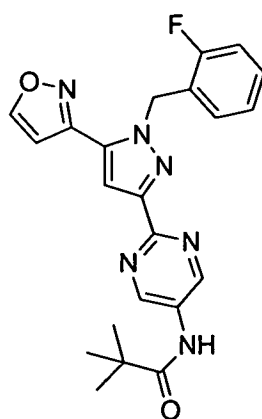
用水合肼(10當量)處理 N' -(2-(1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒化合物 I-249(1當量)於甲醇-乙酸(16:1)中之懸浮液且在室溫下攪拌18小時。在真空中濃縮反應混合物。粗物質再溶解於二氯甲烷/異丙醇(4:1)中且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。藉由過濾移除顯著量之不溶性物質。有機層經收集，經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中移除溶劑，且藉由矽膠層析(含50-100%乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈灰白色固體狀之所要化合物(13%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (明顯 t, 1H), 6.82 (明顯 t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.81 (寬 s, 2H)。

化合物 I-264

此化合物經由化合物 I-262(1當量)與特戊醯氯(1.5當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以白色固體(32%)形式合成。在反應結束時添加飽和氯化銨溶液。藉由過濾收集粗產物且用水及乙醚洗滌。使用矽膠層析(含60%乙酸乙酯之己烷)進行純化。

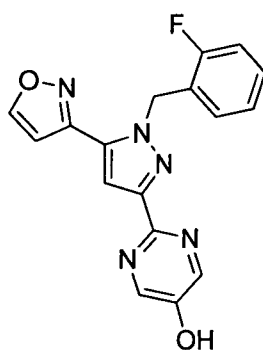


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96

(明顯 t, 1H), 6.83 (明顯 t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 1.37 (s, 9H)。

化合物 I-255

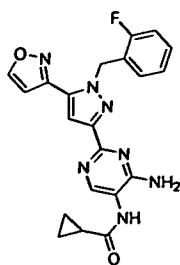
在 80°C 下加熱 N'-(2-(1-(2-氟苯基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒化合物 I-249(1當量)於乙醇及 2 N HCl 水溶液(1:1)中之懸浮液 8 小時。反應混合物用水稀釋且用 2 N NaOH 水溶液中和。藉由過濾收集呈棕褐色固體狀之產物(85%)。



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (明顯 t, 1H), 6.91 (明顯 t, 1H), 5.89 (s, 2H)。

化合物 I-144

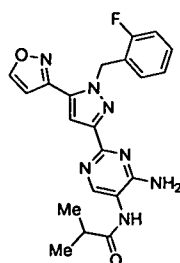
化合物 I-144 經由化合物 I-107(1當量)與環丙烷羰基氯化物(1.3當量)於二氯甲烷/吡啶(2:1)之溶液中縮合以棕褐色固體(31%)形式合成。藉由用乙醚洗滌在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後獲得之粗固體來進行純化。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H)。

化合物 I-165

化合物 I-165 經由化合物 I-107 (1 當量) 與異丁醯氯 (2.8 當量) 於二氯甲烷/吡啶 (2:1) 之溶液中縮合以白色固體 (81%) 形式合成。在氯化銨水溶液及乙酸乙酯處理之後，使用矽膠層析 (含 0-10% 甲醇之二氯甲烷) 進行純化。

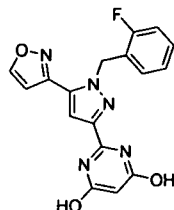


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.71 (五重峰, 1H), 1.24 (d, 6H)。

化合物 I-261

化合物 I-261 經由在 150°C 下進行之 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧酸二乙酯 (1 當量) 與丙二酸二乙

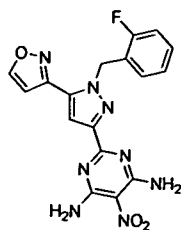
酯(15當量)之間的微波介導之縮合以白色固體(42%)形式合成。藉由首先用二氯甲烷/甲醇(1:1)之混合物稀釋反應混合物，隨後過濾並用(1:1)二氯甲烷/甲醇混合物洗滌粗固體來進行純化。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (dt, 1H), 6.99 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.34 (s, 1H)。

化合物 I-283

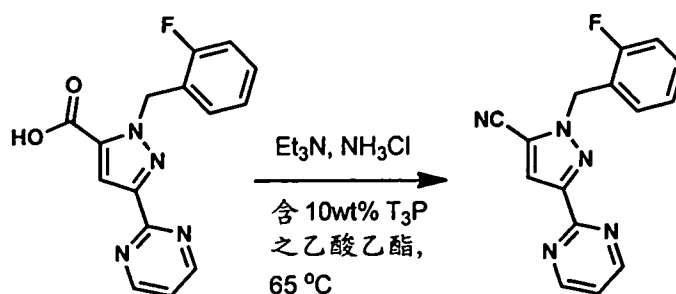
化合物 I-283 自化合物 I-270 起始以兩步方法以白色固體(17%)形式合成。在第一步中，使化合物 I-270(1當量)與磷醯氯(25當量)及 N,N-二異丙基乙胺(1.5當量)反應以產生中間物 2,4-氯-3-硝基嘧啶化合物。在碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷處理之後分離此粗固體。藉由在 50°C 下用含 7 N 氨之甲醇(20當量)處理粗中間物來進行第二步。藉由過濾並用甲醇洗滌殘餘物來獲得固體。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.65 (寬 s,

3H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.84 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H)。

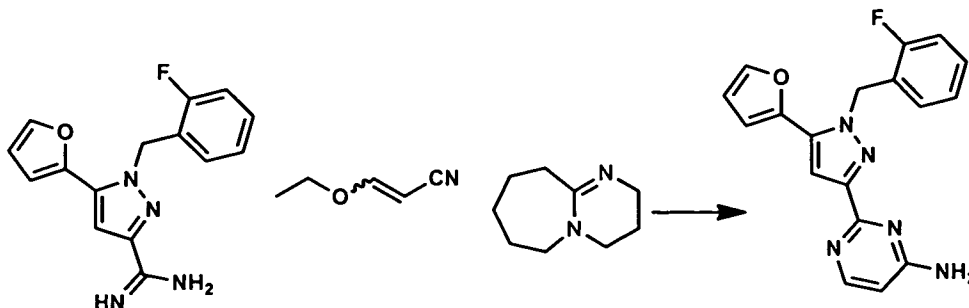
化合物 I-293



加熱 1-(2-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸中間物 8 (100 mg, 1 當量)、三乙胺 (51 μ L, 1.1 當量)、氯化銨 (27 mg, 1.5 當量) 及丙基膦酸酐 [50 wt% 於乙酸乙酯中] (1.0 mL, 5.0 M) 之溶液至 65 $^{\circ}$ C, 持續 3 天。混合物傾至乙酸乙酯 (100 mL) 中且用飽和碳酸氫鈉溶液 (50 mL $\times$ 2) 洗滌。有機層經乾燥, 過濾, 且蒸發以產生油狀物。藉由管柱層析 (含 0 至 80% 乙酸乙酯之己烷) 之純化產生 19 mg 呈黃色固體狀之所要產物 (19%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.70 (s, 2H)。

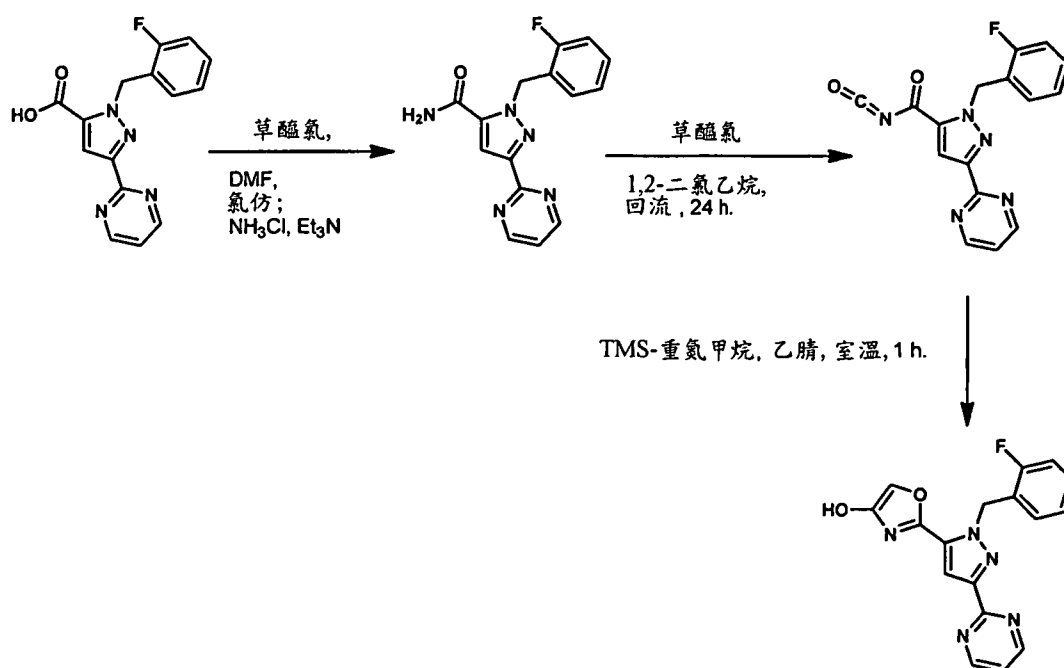
化合物 I-284



在 90°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c=2-呋喃基，且 (J^B)_n=2-氟)(811 mg，1 當量)、3-乙氧基丙烯腈(1.39 g，5 當量)及 DBU(430 μL，1 當量)於甲苯中之溶液 24 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0 至 40% 7:1 乙腈:甲醇之二氯甲烷)之純化產生 167 mg(17%)呈灰白色固體狀之所要化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDOD) 8.30 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.20 (bs, 2H)。

化合物 I-295



合成 1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺：

向 1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸中間物 9(133 mg，1 當量)及 乙二醯氯(60 μL，1.5 當量)於氯仿(2.2

ml)中之混合物中添加DMF(3 μ L, 0.1當量)。在室溫下攪拌混合物且直至冒泡停止。接著, 向此混合物中添加0.5 M氮之二噁烷溶液(2.7 ml, 3.0當量)。在室溫下攪拌混合物1小時。其在真空下濃縮。所得殘餘物懸浮於乙酸乙酯(200 ml)中且用飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml $\times$ 2)洗滌。有機層用鹽水(10 ml)洗滌, 乾燥, 過濾且蒸發以產生120 mg呈橙色固體狀之1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(91%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 2H), 5.69 (s, 2H)。

合成1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧基異氰酸酯:

加熱1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(120 mg, 1當量)及乙二醯氯(106 μ l, 3當量)於1,2-二氯乙烷(2.0 ml)中之混合物至回流, 持續24小時。冷卻混合物至室溫且藉由管柱層析(含0至100%乙酸乙酯之己烷)純化以產生68 mg呈棕色固體狀之1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧基異氰酸酯(52%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (bs, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 7.12-6.71 (m, 2H), 5.82 (s, 2H)。

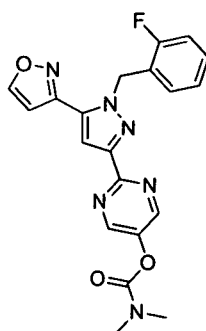
合成化合物I-295:

向1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧基異氰酸酯(68 mg, 1當量)於乙腈(1.0 ml)中之溶液中添加2.0 M TMS-重氮甲烷之乙醚溶液(126 μ l, 1.2當量)。觀測到放熱

過程。在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空下濃縮混合物。其藉由管柱層析(含0至100%乙酸乙酯之己烷)純化以產生24 mg呈棕色固體狀之標題化合物(33%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.05 (s, 2H)。

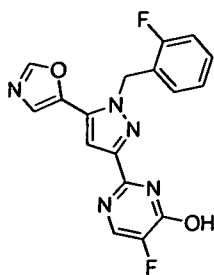
化合物 I-274



此化合物經由 I-255(1當量)與二甲基氨基甲酸氯化物(1當量)之氫化鈉(1.75當量, 60%於分散油中)介導的縮合以灰白色固體(72%)形式合成。在氯化銨水溶液及二氯甲烷處理(及隨後濃縮有機物)之後, 經由用乙醚洗滌殘餘固體來進行純化。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.90 (dt, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.92 (s, 3H) ppm。

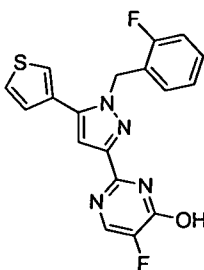
化合物 I-303



在 85°C 下攪拌 D4(來自實例 7：一般性程序 F)(其中 R^c=5-噁唑基，且 (J^B)n=2-氟)(1當量)及 3-(二甲胺基)-2-氟丙烯酸乙酯(3當量)於乙醇中之溶液 5 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0-50% 7:1 乙腈:甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈黃色固體狀之所要化合物(5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.66 (s, 2H) ppm。

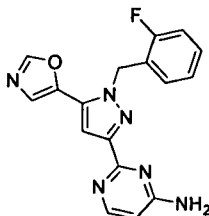
化合物 I-302



在 85°C 下攪拌來自實例 7：一般性程序 F 之 D4(其中 R^c=3-噻吩基，且 (J^B)n=2-氟)(1當量)及 3-(二甲胺基)-2-氟丙烯酸乙酯(3當量)於乙醇中之溶液 3 小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含 0-100% 乙酸乙酯之二氯甲烷)之純化提供呈灰白色固體狀之所要化合物(13%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.60 (s, 2H) ppm。

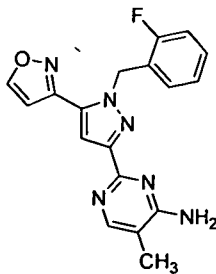
化合物 I-296



此化合物遵循一般性程序 D，在獲得所需 1-(2-氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中使用 5-乙醯基噁唑以粉紅色固體(歷經 4 步，58% 產率)形式合成。吡啶用作環化反應中之溶劑。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.12 (bs, 2H) ppm。

化合物 I-297



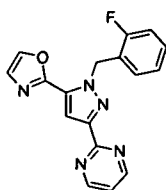
此化合物遵循一般性程序 D，在獲得所需 1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯起始單元之途中

使用3-乙醯基異噁唑以灰白色固體(歷經4步, 2%產率)形式合成。在120°C下於甲苯中用3-溴-2-甲基丙烯腈(3當量)與1當量1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯一起進行環化。

C₂₇H₁₉FN₈O₄之LRMS [M+H]⁺計算值: 351.13, 觀測值: 351.1。

化合物 I-309

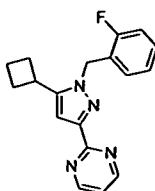
此遵循一般性程序A, 在步驟1中使用2-乙醯基異噁唑及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以固體(歷經3步, 1.3%產率)形式合成。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.15 (s, 2H)。

化合物 I-307

此化合物遵循一般性程序A, 在步驟1中使用1-環丁基乙酮及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物以黃色油狀物(歷經3步, 44%產率)形式合成。

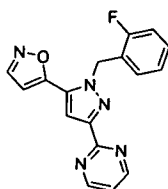


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, 2H), 7.26-7.17 (m,

2H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.44-3.36 (五重峰, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H)。

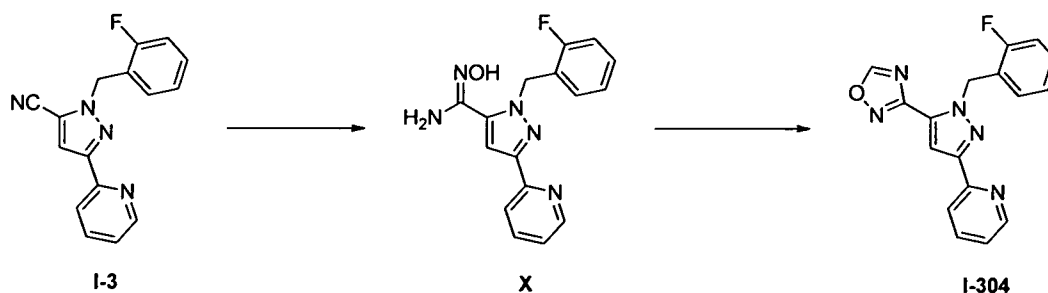
化合物 I-305

此化合物遵循一般性程序 A，在步驟 1 中使用 5-乙醯基異噁唑及嘧啶-2-甲酸甲酯且在步驟 3 中使用 2-氟苯甲基溴化物以黃色固體(歷經 3 步，1.3% 產率)形式合成。步驟 3 中使用之鹼及溶劑分別為氫化鈉(1.1 當量)及 N,N-二甲基甲醯胺。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, 2H), 8.28 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.86 (s, 2H)。

化合物 I-304

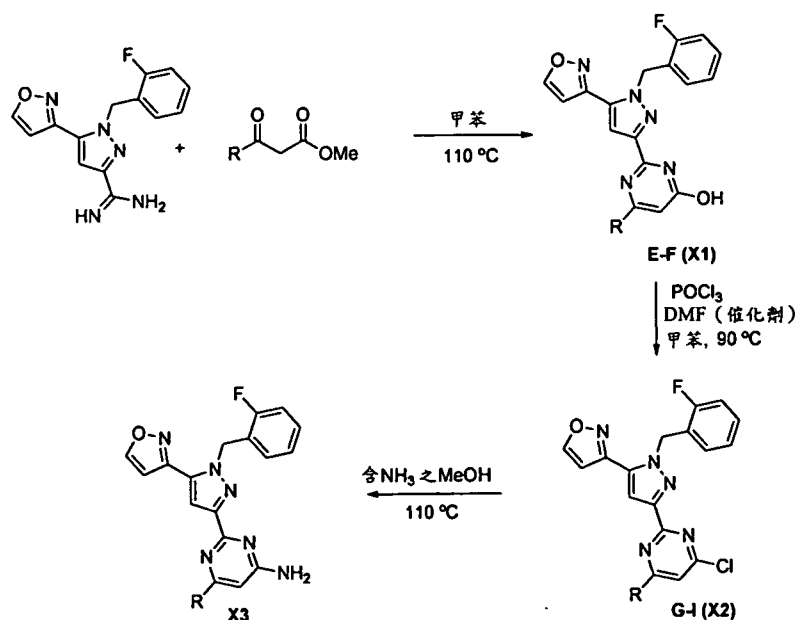


向 I-3(6.1 mg, 0.02 mmol)及碳酸鉀(12.1 mg, 0.09 mmol)於乙醇(438 μL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(4.6 mg, 0.07 mmol)。加熱溶液至 80°C ，持續 4 小時，且接著

冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，且藉由過濾移除固體。在真空中移除溶劑以產生中間物X，其懸浮於原甲酸三甲酯(200 μ l, 1.8 mmol)中且用催化性對甲苯磺酸單水合物(0.2 mg, 0.8 μ mol)處理。加熱小瓶至100°C，持續1.5小時。在真空中移除溶劑且粗殘餘物藉由矽膠層析(含0-100%乙酸乙酯之己烷)純化以提供呈白色固體狀之I-304(35%產率，兩步)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.68-6.66 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.02 (s, 2H)。

一般性程序X：

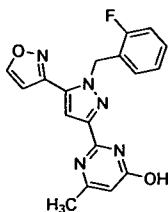


加熱必要1-(2-氟苯甲基)-5-(異噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-羧
醯亞胺醯胺(1當量)及適當 β -酮酯(1當量)於甲苯中之溶液
至110°C直至完全消耗起始物質。在真空中蒸發溶劑，隨

後使用適當溶劑經由矽膠層析加以純化，產生所要嘧啶X1。向X1於甲苯中之溶液中依次添加磷醯氯(2.4當量)、催化量之N,N-二甲基甲醯胺。加熱溶液至90℃，直至觀測到完全消耗起始物質。所得懸浮液分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且水層用乙酸乙酯萃取。有機物經合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中移除溶劑以產生粗殘餘物。藉由使用適當溶劑系統進行矽膠層析之純化提供中間物芳基氯化物X2。向所要胺基嘧啶X3之轉化係藉由以下達成：用含7 N氯之甲醇(100-150當量)處理氯化物X2並加熱溶液至110℃，持續4小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析(含甲醇之二氯甲烷)純化粗殘餘物提供所要胺基嘧啶X3。

化合物 I-298

此化合物根據一般性程序X之第一步使用乙醯乙酸甲酯製備。藉由矽膠層析(含50-100%乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈白色固體狀之所要產物(49%產率)。

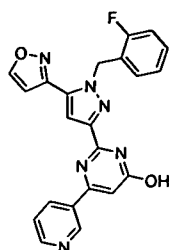


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (寬s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

化合物 I-300

此化合物根據一般性程序X之第一步使用1.25當量3-側

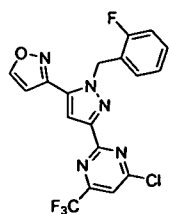
氧基-3-(吡啶-3-基)丙酸甲酯製備。藉由矽膠層析(含0-5% 甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要產物 (52%產率)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (寬 s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.92 (s, 2H)。

化合物 I-273

化合物 I-273 根據一般性程序 X 之第二步製備。藉由矽膠層析(含20-30%乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈白色固體狀之所要產物(67%產率)。

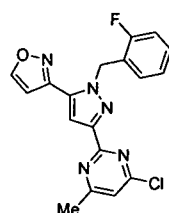


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.04 (s, 2H)。

化合物 I-299

化合物 I-299 根據一般性程序 X 之第二步製備。藉由矽膠

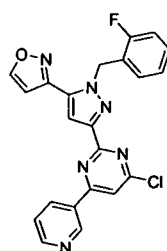
層析(含20-70%乙酸乙酯之己烷)之純化提供呈白色固體狀之所要產物(82%產率)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

化合物 I-301

此化合物根據一般性程序X之第二步製備。藉由矽膠層析(依次使用100%乙酸乙酯及含10%甲醇之二氯甲烷)之純化提供呈白色固體狀之所要產物(43%產率)。

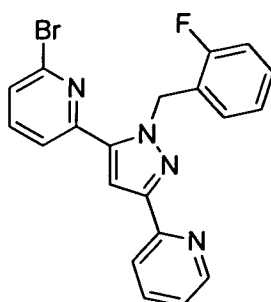


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (d, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.04 (s, 2H)。

化合物 I-283及 I-308

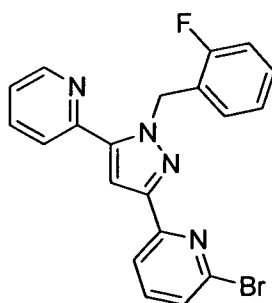
2-溴-6-(1-(2-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(I-283)及2-溴-6-(1-(2-氟苯基)-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑

-3-基)吡啶(I-308)遵循一般性程序A，在步驟1中使用1-(6-溴吡啶-2-基)乙酮及吡啶甲酸甲酯且在步驟3中使用2-氟苯甲基溴化物分別以灰白色固體(歷經3步，12%產率)形式及黃色固體(歷經3步，12%產率)形式合成。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (明顯 t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (明顯 t, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.08 (s, 2H) ppm。

MS: $[\text{M}+\text{H}]=409$ 及 411 。

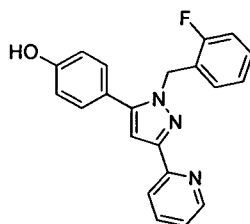


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57 (明顯 t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (明顯 t, 1H), 6.12 (s, 2H) ppm。

MS: $[\text{M}+\text{H}]=409$ 及 411 。

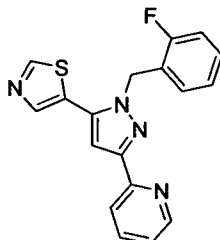
以下化合物經由一般性程序A製備。僅包括結構及NMR資料。

化合物 I-310



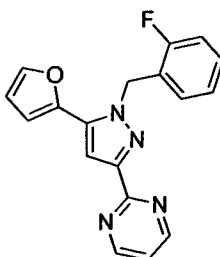
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.63 (ddd, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 5.45 (s, 2H)。

化合物 I-311



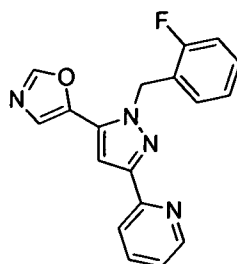
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.84 (s, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 1H), 5.58 (s, 2H)。

化合物 I-306



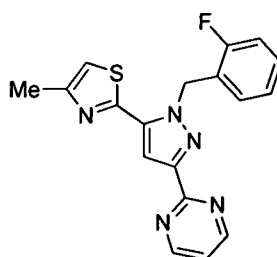
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.82 (d, 2H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.42-6.44 (m, 1H), 5.00 (s, 2H)。

化合物 I-285



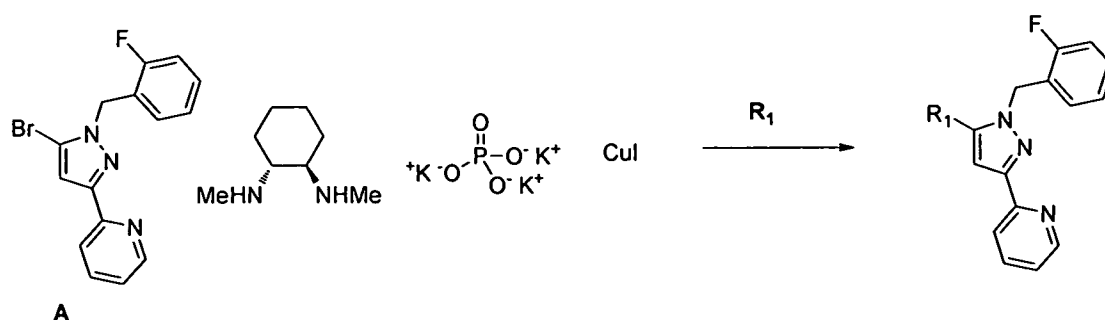
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.59-8.60 (m, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.13 (寬s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.63 (s, 2H)。

化合物 I-294



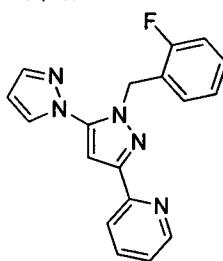
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.83 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.87-7.02 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 2.43 (d, 3H)。

以下化合物利用以下胺化條件(新穎一般性程序)製備：



化合物 I-286

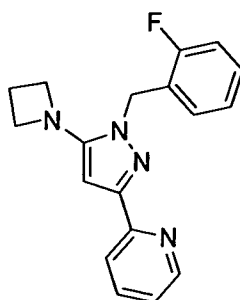
向 A (2-(5-溴-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)吡啶 (1 當量)) 於二噁烷中之攪拌溶液中添加 N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.1 當量)、磷酸鉀 (2 當量)、碘化銅 (I) (0.1 當量) 及 R₁ 1H-吡啶 (1 當量)。在 110°C 下攪拌反應物 16 小時。在濃縮之後，藉由兩種矽膠層析產生呈固體狀之產物 (7.66%)。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56-8.57 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.69-7.70 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 3H), 6.91-(s, 1H), 6.36-6.37 (m, 1H), 5.55 (s, 2H)。

化合物 I-287

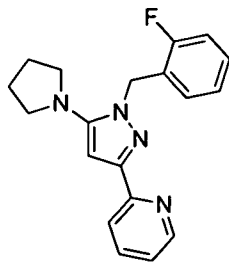
向 A (2-(5-溴-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)吡啶 (1 當量)) 於二噁烷中之攪拌溶液中添加 N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.1 當量)、磷酸鉀 (2 當量)、碘化銅 (I) (0.1 當量) 及 R₁ 氮雜環丁烷 (1 當量)。在 110°C 下攪拌反應物 16 小時。在濃縮之後，藉由兩種矽膠層析產生呈固體狀之產物 (6.65%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.62-8.63 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H)。

化合物 I-288

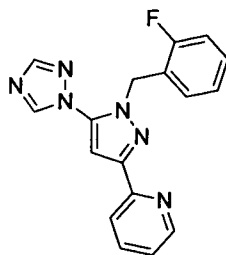
向 A (2-(5-溴-1-(2-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶 (1當量)) 於二噁烷中之攪拌溶液中添加 N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.1當量)、磷酸鉀 (2當量)、碘化銅 (I) (0.1當量) 及 R_1 吡咯啉 (1當量)。在 110°C 下攪拌反應物 16 小時。在濃縮之後，藉由兩種矽膠層析產生呈固體狀之產物 (16.82%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.61 (ddd, 1H), 7.95 (ddd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.09-3.13 (m, 4H), 1.87-1.90 (m, 4H)。

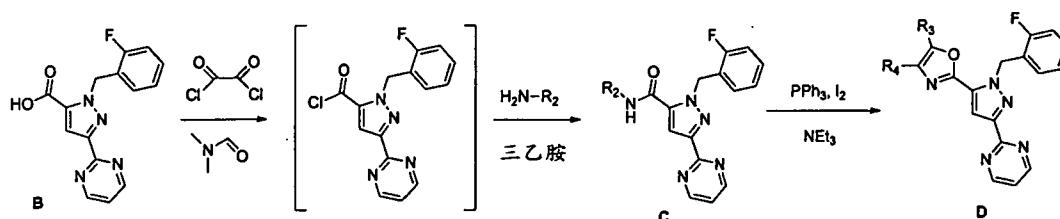
化合物 I-289

向 A (2-(5-溴-1-(2-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶 (1當量)) 於二噁烷中之攪拌溶液中添加 N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.1當量)、磷酸鉀 (2當量)、碘化銅 (I) (0.1當量) 及 R_1 1,2,4-吡唑 (1當量)。在 110°C 下攪拌反應物 16 小時。在濃縮之後，藉由兩種矽膠層析產生呈固體狀之產物 (2.68%)。



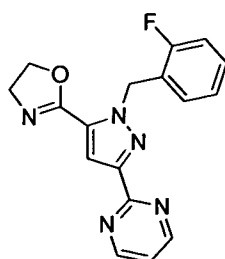
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.63 (ddd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.09-7.28 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 5.54 (s, 2H)。

以下化合物利用以下程序(新穎一般性程序)製備：



化合物 I-290

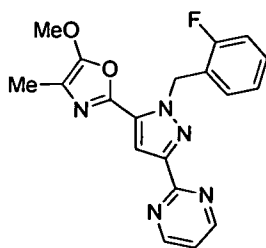
向 **B** 1-(2-氟苯甲基)-3-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸(1當量)於 DCM 中之攪拌溶液中添加乙二醯氯(1.1當量)及催化量之 *N,N*-二甲基甲醯胺。此反應產生氣體且攪拌2小時。接著濃縮反應混合物，在減壓下乾燥且隨後添加至苯與三乙胺(以5:1溶解)及 $\text{R}_2\text{-NH}_2$ 2-溴乙胺氫溴化物(2當量)的攪拌溶液中。溫度上升至 90°C 且攪拌16小時以產生 **C**，其中 R_2 為閉合噁唑啉。濃縮反應物且藉由矽膠層析純化以產生固體(10.16%)。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.81 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.03 (t, 2H)。

化合物 I-291

向 **B** 1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡啶-5-甲酸(1當量)於 DCM 中之攪拌溶液中添加 乙二醯氯(1.1當量)及催化量之 *N,N*-二甲基甲醯胺。此反應產生氣體且攪拌 2 小時。接著濃縮反應混合物，在減壓下乾燥且隨後添加至苯與三乙胺(以 5:1 溶解)及 $\text{R}_2\text{-NH}_2$ (S)-2-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(2當量)之攪拌溶液中以產生 **C**，其中 R_2 為 (S)-甲基 2-胺基丙烷。此反應物藉由矽膠層析純化，濃縮且接著隨後用三苯膦(2當量)、碘(2當量)及三乙胺(4當量)處理。在環境條件下攪拌 16 小時之後，反應物藉由矽膠層析純化以產生如所要固體之 **D**(38.2%)，其中 R_3 為甲氧基且 R_4 為甲基。

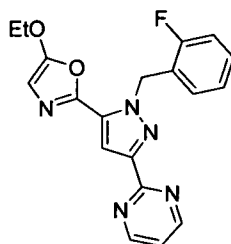


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.82 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

化合物 I-292

向 **B** 1-(2-氟苯甲基)-3-(嘓啶-2-基)-1H-吡啶-5-甲酸(1當

量)於DCM中之攪拌溶液中添加乙二醯氯(1.1當量)及催化量之 N,N -二甲基甲醯胺。此反應產生氣體且攪拌2小時。接著濃縮反應混合物，在減壓下乾燥且隨後添加至苯與三乙胺(以5:1溶解)及 R_2-NH_2 2-胺基乙酸乙酯之攪拌溶液中以產生C，其中 R_2 為乙酸乙酯。此反應物藉由矽膠層析純化，濃縮且接著隨後用三苯膦(2當量)、碘(2當量)及三乙胺(4當量)處理。在環境條件下攪拌16小時之後，反應物藉由矽膠層析純化以產生如所要固體之D(63.0%)，其中 R_3 為乙氧基且 R_4 為氫。



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.82 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.96 (dt, 1H), 6.83 (dt, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.43 (t, 3H)。

實例 11：藉由 sGC-HEK-cGMP 檢定量測生物活性

A) 在不存在 SNP 下操作之檢定

內源性表現可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之人類胚腎細胞(HEK293)用於評估測試化合物之活性。刺激sGC受體之化合物應導致細胞內cGMP濃度增加。HEK 293細胞以200 μ L體積以每孔 1×10^5 個細胞之密度接種於經聚D-離胺酸塗鋪之96孔平底板中的補充有胎牛血清(最終10%)及L-麩醯胺酸(最終2 mM)之達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modification of Eagle's Medium)中且在37°C下生長隔夜。

吸出培養基且用1×漢克氏(Hank's)緩衝鹽水鹽溶液(200 μ L)洗滌細胞。接著在37°C下與0.5 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(200 μ L)一起培育細胞15分鐘。接著添加測試物品至檢定混合物(2 μ L)中且在37°C下培育10分鐘。在培育10分鐘之後，吸出檢定混合物且添加0.1 M HCl(200 μ L)至細胞中。在4°C下於0.1 M HCl中培育板30分鐘以終止反應且溶解細胞。接著在室溫下在1,200g下將板離心5分鐘。收集上清液且轉移至新平底96孔板中以供分析。使用DMSO(1%)進行媒劑對照。一種已知sGC刺激物BAY 41-2272用作陽性對照。樣品用等體積之1 M乙酸銨(pH 7)稀釋以中和樣品以達成較佳層析。製備2×cGMP於0.1 M HCl中之標準曲線且接著用等體積之1 M乙酸銨稀釋，使用以下最終濃度(以nM計)：1024、512、256、128、64、32、16、8、4、2、1。使用LC/MS條件(下表2)測定各樣品之cGMP濃度且計算標準曲線。自用GraphPad Prism軟體產生之濃度-反應曲線計算EC₅₀值。

用sGC-HEK檢定測定之一些式I化合物的生物活性概述於下表3A、3B及3C中。

表2(LC/MS實驗條件)

MS:	Thermo Quantum或Waters LCMS					
離子模式:	ESI ⁺					
掃描類型:	MRM					
化合物:	轉變	停留時間 (毫秒)	碰撞能量 (伏)	管鏡頭	停留時間 (分鐘)	
cGMP	346>152	100	28	139	1.0	
HPLC:	具有CTC Analytics HTS PAL之Agilent Technologies 1200系列					
管柱:	Thermo Hypersil Gold 2.1×50 mm, 5微米粒徑					

流速：	400微升/分鐘		
管柱溫度：	室溫		
自動取樣器溫度：	6°C		
注射體積：	20 μ L		
移動相：	A=98:2 水:乙腈+ 0.1%甲酸 B=2:98 水:乙腈+ 0.1%甲酸		
梯度：	時間(分鐘)	% A	% B
	0	100	0
	0.3	30	70
	2.00	30	70
	2.01	100	0
	4	100	0

B)使用 SNP 培育操作之檢定

內源性表現可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之人類胚腎細胞(HEK293)用於評估測試化合物之活性。刺激sGC受體之化合物應導致細胞內cGMP濃度增加。HEK 293細胞以200 μ L體積以每孔 1×10^5 個細胞之密度接種於經聚D-離胺酸塗鋪之96孔平底板中的補充有胎牛血清(最終10%)及L-麩醯胺酸(最終2 mM)之達爾伯克氏改良伊格爾培養基中且在37°C下生長隔夜。吸出培養基且用1×漢克氏緩衝鹽水鹽溶液(200 μ L)洗滌細胞。接著在37°C下與0.5 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(200 μ L)一起培育細胞15分鐘。接著添加測試物品及硝普鈉至檢定混合物(各2 μ L)中且在37°C下培育10分鐘。在培育10分鐘之後，吸出檢定混合物且添加0.1 M HCl(200 μ L)至細胞中。在4°C下於0.1 M HCl中培育板30分鐘以終止反應且溶解細胞。接著在室溫下在1,200g下將板離心5分鐘。收集上清液且轉移至新平底96孔板中以供分析。使用DMSO(1%)進行媒劑對照。一種已知sGC刺激物

BAY 41-2272用作陽性對照。樣品用等體積之1 M乙酸鉍(pH 7)稀釋以中和樣品以達成較佳層析。製備2×cGMP於0.1 M HCl中之標準曲線且接著用等體積之1 M乙酸鉍稀釋，使用以下最終濃度(以nM計)：1024、512、256、128、64、32、16、8、4、2、1。使用LC/MS條件(下表2)測定各樣品之cGMP濃度且計算標準曲線。自用GraphPad Prism軟體產生之濃度-反應曲線計算EC₅₀值。

用使用SNP培育之sGC-HEK檢定測定之一些式I化合物的生物活性概述於下表3A、3B、4A、4B及5中。

表 3A

化合物	HEK WC檢定 (在10 Mm 下之倍數增加)*	HEK WC檢定 (在30 μM 下之倍數增加)*	HEK WC檢定 (在10 μM 下之E _{max} %/ 用10 μM SNP)**	HEK WC檢定 (在30 μM 下之E _{max} %/ 用10 μM SNP)**
I-1	A	C	A	B
I-2	A	B	B	C
I-3	A	D	C	D
I-4	A	D	B	C
I-5	A	A	A	B
I-6	B	C	C	C
I-7			A	A
I-8			A	A
I-9			A	A
I-10	A	A	A	A
I-11	A	A	A	A
I-12			A	A
I-13			A	A
I-14			A	A
I-15	A	A	A	A
I-19	A	A	ND	ND
I-20	A	A	ND	ND
I-21	A	A	A	B
I-22	ND	ND	A	A
I-23			A	A
I-25			A	B
I-26			C	D
I-27			C	D
I-31			A	B

I-32	A	A	A	A
I-33	B	C	C	D
I-34	A	A	A	A
I-35			B	B
I-40			A	A
I-41	A	A	A	A
I-42			A	B
I-43			A	A
I-45			C	C
I-46			A	A
I-47			A	A
I-48			A	A
I-49			C	D
I-50			A	A
I-51			A	A
I-52			A	A
I-53			A	A
I-55			B	C
I-56			A	A
I-57			A	A
I-58			A	A
I-59			A	A
I-60			A	A
I-61			C	C
I-62			A	A
I-63			A	A
I-64			A	A
I-65			A	A
I-66			C	C
I-67			A	A
I-68			A	A

*化合物在10或30 μM 之濃度下測試。所得sGC受體活性之增加之代碼為：

A = 無增加至增加<1倍

B = 增加1至<2倍

C = 增加2至<5倍

D = 增加5至<10倍

E = 增加10或>10倍

**獲得之在10 μM SNP存在下表示為 $E_{\text{最大}}\%$ (其中 $E_{\text{最大}}=100\%$)

為在HEK檢定中，在10 μ M SNP存在下用陽性對照BAY 41-2272獲得之活性)之sGC受體活性的代碼為：

A=0至<10%

B=10至<20%

C=20至<40%

D=40至<60

E=60或<80%

F=80至<100%

G=100至<120%

表 3B

化合物	在10 μ M SNP存在下 之HEK WC檢定 EC ₅₀ (μ M)*
I-1	E
I-3	B
I-26	D
I-27	B
I-33	B
I-42	E
I-45	D
I-4	D
I-49	A
I-55	E
I-6	C
I-61	C
I-66	D

*所得EC₅₀值之代碼為：

A=0至<20 μ M

B=20至<40 μ M

C=40至<60 μ M

D=60至<100 μ M

E=100至<300 μ M

表 3C

化合物	HEK WC檢定 (在不存在SNP 下在30 μ M 下之倍數增加)*	HEK WC檢定 (在10 μ M SNP 存在下在30 μ M 下之倍數增加)*
I-244	D	E
I-243	D	E
I-242	C	D
I-241	D	E
I-240	E	E
I-239	D	E
I-238	E	E
I-237	E	F
I-236	C	E
I-235	E	E
I-234	C	E
I-232	C	E
I-231	E	E
I-230	C	E
I-229	C	E
I-228	C	E
I-227	F	F
I-226	E	F
I-225	C	E
I-224	C	E
I-223	C	E
I-222	E	F
I-221	B	C
I-220	D	F
I-219	D	E
I-218	D	E
I-217	D	F
I-216	C	E
I-215	E	F
I-214	D	E
I-213	D	E
I-211	D	E
I-210	C	D
I-209	C	E
I-208	B	D
I-207	B	C
I-278	D	E
I-206	E	F
I-205	D	E

I-203	B	D
I-202	C	E
I-201	B	B
I-200	B	C
I-199	C	E
I-198	D	E
I-197	C	E
I-196	C	E
I-195	D	E
I-193	E	E
I-192	D	E
I-191	C	E
I-190	E	F
I-188	E	F
I-187	D	F
I-186	D	F
I-185	E	E
I-184	E	E
I-183	E	D
I-182	E	E
I-181	E	E
I-180	D	E
I-179	E	E
I-178	E	E
I-177	D	E
I-176	E	E
I-175	E	E
I-174	E	F
I-173	C	D
I-172	E	E
I-171	E	E
I-170	B	B
I-169	C	D
I-168	E	G
I-167	D	G
I-166	D	G
I-165	D	F
I-164	C	E
I-163	C	E
I-162	E	G
I-161	D	F
I-160	C	E
I-159	B	D
I-158	C	E
I-154	B	B
I-153	C	D
I-152	E	E
I-151	C	D
I-150	E	E

I-149	C	D
I-148	D	E
I-147	D	E
I-137	C	D
I-126	E	F
I-277	D	E
I-281	D	E
I-125	D	F
I-143	C	D
I-142	E	F
I-124	E	F
I-136	D	E
I-135	C	D
I-134	B	B
I-119	C	E
I-118	D	E
I-117	B	B
I-141	B	C
I-300	B	B
I-299	C	F
I-298	B	C
I-296	C	E
I-295	B	C
I-294	B	D
I-293	C	C
I-292	B	B
I-291	B	B
I-290	B	C
I-289	B	B
I-288	C	C
I-287	B	C
I-285	C	D
I-283	C	C
I-308	B	B
I-307	C	C
I-306	D	E
I-304	C	E
I-309	B	E
I-311	B	C
I-310**	B	

* 在不存在或存在10 μ M SNP下，在化合物之30 μ M之濃度下測試化合物。所得sGC受體活性之增加之代碼為：

A = 無增加至增加<1倍

B = 增加1至<2倍

C = 增加 2 至 <5 倍

D = 增加 5 至 <10 倍

E = 增加 10 至 <20 倍

F = 增加 20 至 <30 倍

G = 增加 30 至 <40 倍

** 化合物 I-310 亦在不存在 SNP 下在 10 μ m 下加以測試，且
倍數增加之代碼為 B。

表 4A

化合物	HEK WC檢定 (在10 μ M下之E _{最大} %/ 用10 μ M SNP)*	HEK WC檢定 (在30 μ M下之E _{最大} %/ 用10 μ M SNP)*
I-70	A	A
I-71	B	B
I-72	C	C
I-75	B	C
I-79	A	A
I-80	A	A
I-81	A	A
I-82	B	B
I-85		G
I-86	D	E
I-87	E	G
I-88	A	A
I-89	A	A
I-90	A	A
I-91	A	B
I-92	C	C
I-93	B	C
I-94	A	A
I-95	B	C
I-96	C	C
I-97	D	D
I-98	C	C
I-99	C	D
I-100	C	D
I-101	E	C
I-102	D	C
I-103	C	C

I-104	D	H
I-105	F	G
I-106	N	N
I-107	E	A
I-108	C	C
I-109	E	E
I-110	E	E
I-111	E	D
I-112	G	F
I-113	C	D
I-114	D	D
I-115	F	E
I-116	C	C
I-117	B	A
I-118	E	D
I-119	H	H
I-120	A	A
I-121	N	N
I-122	C	E
I-124	H	E
I-125	F	F
I-126	H	G
I-127	E	E
I-128	E	D
I-130	N	N
I-131	E	D
I-132	D	C
I-133	C	D
I-134	C	D
I-135	A	A
I-136	C	C
I-137	G	C
I-138	D	D
I-139	N	N
I-140	E	D

*在10或30 μM 之濃度下測試化合物。獲得之在10 μM SNP存在下表示為E_{最大}% (其中E_{最大}=100%為在HEK檢定中，在10 μM SNP存在下用陽性對照BAY 41-2272獲得之活性)之sGC受體活性的代碼為：

A=0至<10%

B=10至<20%

C=20 至 <40%

D=40 至 <60

E=60 或 <80%

F=80 至 <100%

G=100 至 <120%

H=>120%

N或ND = 未測出

表 4B

化合物	HEK WC檢定 (使用10 μ M SNP, 在1 μ M 下之E _{最大} %) [*]	HEK WC檢定 (使用10 μ M SNP, 在10 μ M 下之E _{最大} %) [*]	HEK WC檢定 (使用10 μ M SNP, 在30 μ M 下之E _{最大} %) [*]
I-272	E	F	F
I-274	C	E	E
I-271	D	E	F
I-270	B	D	E
I-282	A	A	A
I-268	D	G	F
I-267	C	E	F
I-266	C	E	E
I-265	D	E	F
I-264	C	D	A
I-263	D	G	G
I-280	C	E	G
I-262	C	E	E
I-261	A	A	A
I-260	F	G	F
I-258	D	E	E
I-252	D	D	E
I-251	B	C	C
I-248	A	A	A
I-247	C	E	F
I-246	E	G	G
I-245	F	G	G
I-244	C	D	D

I-243	D	D	E
I-242	B	C	C
I-241	C	E	D
I-240	E	E	E
I-239	D	E	E
I-238	F	G	G
I-237	F	G	G
I-236	C	E	E
I-235	D	F	E
I-234	C	D	D
I-232	C	E	E
I-231	E	F	F
I-230	B	C	C
I-229	C	D	C
I-228	B	D	D
I-227	D	E	E
I-226	D	F	E
I-225	A	C	C
I-224	C	D	D
I-223	A	B	B
I-222	C	C	C
I-221	A	A	B
I-220	D	E	E
I-219	C	E	E
I-218	D	D	C
I-217	E	G	
I-216	C	D	D
I-215	F	F	F
I-214	C	D	E
I-213	A	B	C
I-211	C	C	D
I-210	A	B	C
I-209	B	C	D
I-208	A	B	B
I-207	A	A	A
I-278	B	D	D
I-206	G	G	G
I-205	D	F	F
I-203	A	B	C
I-202	C	D	D
I-201	A	A	A
I-200	A	A	A
I-199	B	C	D
I-198	D	D	E
I-197	B	D	D
I-196	C	E	F
I-195	D	E	E

I-193	B	D	E
I-192	C	D	D
I-191	C	D	F
I-190	E	E	E
I-189	E	E	E
I-188	D	E	E
I-187	D	E	E
I-186	E	E	F
I-185	E	F	G
I-184	E	G	F
I-183	E	G	F
I-182	E	F	F
I-181	E	F	H
I-180	D	F	F
I-179	D	E	F
I-178	D	F	E
I-177	D	F	F
I-176	C	E	E
I-175	E	F	G
I-174	E	F	G
I-173	A	D	B
I-172	F	E	F
I-171	E	G	F
I-170	A	A	
I-169	C	D	E
I-168	G	G	G
I-167	E	F	G
I-166	E	F	G
I-165	D	F	G
I-164		C	C
I-163		D	D
I-162		F	E
I-161	D	E	E
I-160	B	D	D
I-159		C	C
I-158	A	C	C
I-157		G	F
I-156		F	E
I-155		D	E
I-154		A	B
I-153		D	E
I-152		E	D
I-151		E	E
I-150		F	F
I-149		E	F
I-148		G	G
I-147		F	E
I-146		D	D
I-145		C	C

I-144		G	E
I-137		D	D
I-126		G	G
I-277	E	F	F
I-281		E	D
I-125		F	F
I-143		D	D
I-142		G	G
I-124		G	E
I-136	D	E	C
I-135		B	B
I-134		A	A
I-119		G	G
I-118		E	D
I-273		C	C
I-117		B	A
I-141		A	A
I-301		D	E
I-299		E	E
I-298		B	C
I-297		D	F
I-296		C	E
I-295		A	B
I-294		C	C
I-293		C	C
I-292		A	A
I-291		A	A
I-290		B	C
I-289		A	A
I-287		A	A
I-286		A	B
I-285		C	C
I-284		E	E
I-283		A	A
I-308		A	A
I-307		A	A
I-306		C	D
I-304		C	D
I-309		C	C
I-311		A	A
I-310		A	A

* 在 1、10 或 30 μM 之濃度下測試化合物。獲得之在 10 μM SNP 存在下表示為 $E_{\text{最大}}\%$ (其中 $E_{\text{最大}}=100\%$ 為在 HEK 檢定中，在 10 μM SNP 存在下用陽性對照 BAY 41-2272 獲得之活性)

之sGC受體活性的代碼為：

A=0 至 <10%

B=10 至 <20%

C=20 至 <40%

D=40 至 <60%

E=60 至 <80%

F=80 至 <100%

G=100 至 <120%

H=>120%

空白細胞=未測試

表 5A

化合物	在10 μ M SNP存在下之 HEK WC檢定 EC ₅₀ (μ M)*
I-71	E
I-72	B
I-75	C
I-83	E
I-84	C
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-92	C
I-93	E
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	B
I-100	E
I-101	C
I-102	A
I-103	C
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A

I-108	E
I-109	A
I-110	A
I-111	B
I-112	A
I-113	D
I-114	A
I-115	A
I-116	B
I-117	N
I-118	D
I-119	A
I-120	N
I-121	B
I-122	B
I-124	N
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	B
I-129	A
I-130	A
I-131	E
I-132	B
I-133	A
I-134	N
I-135	N
I-136	N
I-137	C
I-138	N
I-139	A

*獲得之在10 μ M SNP存在下之EC₅₀值的代碼為：

A=0至<20 μ M

B=20至<40 μ M

C=40至<60 μ M

D=60至<100 μ M

E=100至<300 μ M

表 5B

化合物	在10 μ M SNP存在下之HEK WC檢定 EC ₅₀ (μ M)*
I-272	A
I-274	A
I-271	A
I-270	A
I-282	H
I-268	A
I-267	A
I-266	A
I-265	A
I-264	F
I-263	A
I-280	A
I-262	A
I-261	F
I-260	A
I-258	A
I-252	A
I-251	B
I-248	G
I-247	A
I-246	A
I-245	A
I-244	B
I-243	A
I-242	D
I-241	A
I-240	A
I-239	A
I-238	A
I-237	A
I-236	A
I-235	A
I-234	A
I-232	A
I-231	A
I-230	D
I-229	B
I-228	B
I-227	A
I-226	A

I-225	D
I-224	A
I-223	E
I-222	C
I-220	A
I-219	A
I-218	B
I-217	A
I-216	A
I-215	A
I-214	A
I-213	D
I-211	B
I-210	D
I-209	B
I-208	E
I-207	H
I-278	A
I-206	A
I-205	A
I-203	D
I-202	A
I-200	F
I-199	B
I-198	A
I-197	B
I-196	A
I-195	A
I-193	A
I-192	A
I-191	A
I-190	A
I-189	A
I-188	A
I-187	A
I-186	A
I-185	A
I-184	A
I-183	A
I-182	A
I-181	A
I-180	A
I-179	A
I-178	A
I-177	A
I-176	A
I-175	A
I-174	A

I-173	E
I-172	A
I-171	A
I-169	A
I-168	A
I-167	A
I-166	A
I-165	A
I-162	A
I-161	A
I-160	A
I-158	E
I-156	A
I-155	A
I-153	A
I-152	A
I-151	A
I-150	A
I-149	B
I-148	A
I-147	A
I-144	A
I-137	C
I-126	A
I-277	A
I-281	B
I-125	A
I-143	C
I-142	A
I-124	A
I-136	A
I-119	A
I-118	D
I-301	A
I-299	A
I-297	A
I-296	A
I-295	C
I-294	C
I-293	C
I-306	A
I-304	B
I-309	A

*獲得之在 10 μ M SNP 存在下之 EC_{50} 值的代碼為：

A=0 至 <20 μ M

B=20 至 <40 μM

C=40 至 <60 μM

D=60 至 <100 μM

E=100 至 <300 μM

F=300 至 <600 μM

G=600 至 <900 μM

H=900 至 <1,200 μM

實例 12：藉由經純化人類 sGC 酶活性檢定量測生物活性

自 Enzo Inc. 獲得之人類可溶性鳥苷酸環化酶 (hsGC) (P/N: ALX-201-177) 用於評估測試化合物之活性。檢定反應物含有 0.1 M Tris(pH 8.0)、0.5 mg/mL BSA(pH 8.0)、2 mM DTT、2 mM MgCl_2 、300 μM GTP、1 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX) 及 5 ng 人類可溶性鳥苷酸環化酶。接著添加含測試化合物之 DMSO (2 μL ，最終濃度 10 或 30 μM) 且在 37°C 下培育 (200 μL ，96 孔板形式) 30 分鐘。使用 2 μL DMSO 進行對照。在培育 30 分鐘之後，添加 200 μL 冷甲醇終止反應。接著在室溫下在 3,200 rpm 下將板離心 10 分鐘。收集上清液 (200 μL) 且轉移至新 96 孔板中以供分析。

製備 cGMP (Sigma-Aldrich P/N: G6129) 於檢定緩衝液中之在 0.156-20 μM 之範圍內之 8 點標準曲線。用於 cGMP 標準曲線之樣品接著用等體積之甲醇稀釋，從而產生 0.078-10 μM 之最終 cGMP 濃度。

所有樣品中之 cGMP 濃度皆利用下表 6 中所列條件，使用

LC/MS/MS分析加以測定。使用 GraphPad Prism軟體產生 cGMP標準曲線。

計算：由每分鐘每毫克 sGC形成之 cGMP之量(奈莫耳)來確定比活性。藉由用 DMSO對照之比活性除測試化合物之比活性來計算酶「倍數變化」。

表 6：偵測 cGMP 之 LC/MS/MS 方法

入口方法：				
HPLC：	Waters Acquity			
管柱：	Thermo Hypersile Gold PFP，2.1×30 mm，3 μm			
保護柱：	Thermo Hypersile Gold, 2.1×10 mm			
管柱溫度：	25°C			
流速：	0.4 毫升/分鐘			
自動取樣器：	Acquity；6°C			
注射體積：	10 μL			
移動相：	A = 含0.1% 乙酸(v/v)之100%水			
	B = 含0.1% 乙酸(v/v)之100 甲醇			
梯度：	時間(分鐘)	% A	% B	曲線
	0	95	5	6
	0.5	95	5	6
	0.6	10	90	6
	2.0	10	90	6
	2.1	95	5	6
	4	(結束)		

MS檔案：cGMP.exp				
質譜：	Waters Quattro micro			
電離：	ES ⁺			
來源，去溶劑化：	150°C，450°C			
MS功能：	MRM			
化合物	轉變	停留時間 (秒)	錐口電壓 (伏)	碰撞能量 (電子伏)
cGMP	346>152	0.1	35	20

實例 13：在一種一氧化氮供體硝普鈉(SNP)存在下進行之藉由純化之人類 sGC 酶協同作用的生物量測。

如上所述進行酶檢定，但其在 1 μM 硝普鈉(SNP)存在下

進行。報導所選測試化合物在SNP與測試化合物兩者存在下之比活性且與單獨SNP及單獨化合物之比活性進行比較。

表 7

(有或無SNP之酶資料)

化合物編號	sGC酶 (在無SNP 之情況下， 在10 μ M 下之倍數 增加)*	sGC酶 (在無SNP 之情況下， 在30 μ M 下之倍數 增加)*	sGC酶 (在10 μ M 下之比 活性)**	sGC酶 (在30 μ M 下之比 活性)**	sGC酶 (在有SNP 之情況下， 在10 μ M 下之倍數 增加)*	sGC酶 (在有SNP 之情況下， 在30 μ M 下之倍數 增加)*
I-1	B	C	B	C	-	
I-2	B	B	B	A	-	
I-3	B	C	D	D/E***	C	C
I-4	B	C	E	E	B	C
I-5	B	B	D	D	B	B
I-6	B	B	D	D	B	D
I-7	B	B	D	D	B	C
I-8	A	B	C	D	-	
I-9	A	B	C	C	-	
I-10	B	B	D	D	-	
I-11	A	A	B/C***	C	-	
I-12	A	A	C	C	-	
I-13	A	A	B	C	A	A
I-14	A	A	C	C	-	
I-15	A	A	C	C	-	
I-16	A	A	B	B	-	-
I-17	A	A	B	B	-	-
I-18	A	A	C	C	A	A
I-19	A	A	-	-	-	-
I-20	A	A	C	D	-	
I-21	A	A	C	C	-	
I-22	A	B	C	C	A	A
I-23	B	B	C	D	B	B
I-24	A	A	C	C	A	A
I-25	A	A	C	D	B	C
I-26	B	C	D	D	C	D
I-27	B	B	C	D		
I-31	A	B	C	C	B	C
I-32	A	A	C	D	-	
I-33	A	C	C	D		D
I-34	A	A	B	C	-	
I-35	B	B	D	D	B	C
I-36	A	A	C	C	A	A
I-37	A	A	C	C	A	A
I-38	A	A	C	C	A	A
I-40	A	A	C	C	A	B

I-41	A	B	B	C	-	
I-42	B	C	D	E	B	C
I-43	A	A	C	C	A	A
I-44	A	A	B	B	A	A
I-45	A	B	C	C	C	D
I-46	A	A	C	D	A	A
I-47	A	B	D	D	B	B
I-48	B	B	D	E	B	C
I-59	B	B	B	C	B	C
I-64	A	A	A	B	A	B
I-65	B	B	B	C	B	C
I-66	B	C	B	C	C	D
I-67	A	A	C	D	A	A
I-68	A	A			-	
I-63	A	A	B	B	A	A
I-62	A	A	B	B	A	A
I-61	B	C	C	D	D	D
I-60	A	B	B	C	A	A
I-58	A	B	B	B	B	B
I-57	A	A	B	B	A	B
I-56	A	A	B	B	A	A
I-55	A	B			B	B
I-53	A	A			A	A
I-52	A	A			A	A
I-51	A	A			A	A
I-50	A	A	B	B		
I-49	C	D	D	E	-	

*在 10 或 30 μM 之濃度下測試化合物。酶活性之倍數增加之代碼為：

A = 無增加至增加 < 2 倍

B = 增加 2 至 < 5 倍

C = 增加 5 至 < 10 倍

D = 增加等於或 > 10 倍

**在 10 或 30 μM 之濃度下測試化合物。比活性(每分鐘每毫克 sGC 形成之 cGMP 之奈莫耳數)之代碼為：

A = 0 至 < 50

B = 50 至 < 100

C = 100 至 < 200

D=200至<500

E=500至<1000

***對於I-3及I-11之各者，獲得屬於2個代碼之2個結果。

表 8

(有或無 SNP 之酶資料)

化合物	sGC酶 (在10 μ M 下之倍數增加)*	sGC酶 (在30 μ M 下之倍數增加)*	sGC酶 (在有SNP之情 況下，在10 μ M 下之倍數增加)**	sGC酶 (在有SNP之情 況下，在30 μ M 下之倍數增加)**
I-70	N	A	N	A
I-71	N	C	N	D
I-72	N	D	N	D
I-75	A	B	N	D
I-77	A	A	N	N
I-78	A	A	N	N
I-79	A	A	A	A
I-80	A	A	N	N
I-81	N	A	N	A
I-82	N	C	N	C
I-83	N	D	N	C
I-84	N	C	N	B
I-85	N	C	N	D
I-86	N	C	N	D
I-87	N	D	N	D
I-88	N	A	N	A
I-89	N	A	N	A
I-90	N	A	N	B
I-91	N	B	N	C
I-92	N	B	N	D
I-93	N	B	N	C
I-94	N	A	N	B
I-95	N	A	N	C
I-96	N	B	N	C
I-97	N	D	N	D
I-98	N	B	N	D
I-103		A		B
I-104		B		C
I-105		C		C
I-106		D		D
I-107		B		C
I-108		A		B
I-109		D		D
I-99	N	B	N	C

I-100	N	B	N	C
I-101	N	B	N	D
I-102		B		C
I-110		B		C
I-111		B		C
I-112		C		D
I-113		A		C
I-114		B		D
I-115		C		D
I-116		B		C
I-117		A		A
I-118		C		D
I-119		B		D
I-120		A		C
I-121		C		D
I-122		C		D
I-124		D		D
I-125		C		D
I-126		D		D
I-127		C		D
I-128		B		C
I-129		B		D
I-130		C		D
I-131		B		D
I-132		B		C
I-133		A		B
I-136		C		D
I-137		B		C
I-139		C		C

* 在 10 或 30 μ M 之濃度下測試化合物。在不添加 SNP 下獲得之酶活性之倍數增加的代碼為：

A = 無增加至增加 <2 倍

B = 增加 2 至 <5 倍

C = 增加 5 至 <10 倍

D = 增加 10 至 <30 倍

N = 未測出

** 在 10 或 30 μ M 之濃度下測試化合物。在添加 SNP 下獲得之酶活性之倍數增加的代碼為：

A = 無增加至增加 < 2 倍

B = 增加 2 至 < 5 倍

C = 增加 5 至 < 10 倍

D = 增加 10 至 < 30 倍

N = 未測出

實例 14a：藉由胸主動脈環檢定量測生物活性

自稱重 275-299 g 之經麻醉(異氟烷)雄性史泊格多利(Sprague-Dawley)大鼠解剖胸主動脈環。組織即刻轉移至已用 95% O₂ 及 5% CO₂ 充氣 30 分鐘之冰冷克雷伯斯-亨斯雷特(Krebs-Henseleit)溶液中。在移除結締組織之後，主動脈切片切割成 4 個環(各約 2 mm)且懸掛在 2 個 L 形鉤上，其中 1 個鉤固定在組織浴(Schuler 器官浴，Harvard Apparatus)之底部且另一鉤與力感測器(F30 力感測器，Harvard Apparatus)連接。浴含有加熱至 37°C 且用 95% O₂ 及 5% CO₂ 充氣之克雷伯斯亨斯雷特溶液(10 mL)。使環達成 0.3-0.5 g 之初始張力且歷經 60 分鐘逐漸上升至 1.0 g 之靜息張力。環在 15 分鐘間隔下用克雷伯斯亨斯雷特溶液(加熱至 37°C 且用 95% O₂ 及 5% CO₂ 充氣)沖洗直至獲得穩定基線。在無需調整之情況下維持(約 10 分鐘)1.0 g 之靜息張力之後，環視為穩定。環接著藉由添加 100 µL 10 µg/mL 苯腎上腺素(phenylephrine)儲備溶液來用 100 ng/mL 苯腎上腺素加以收縮。達成穩定收縮之組織接著用製備於二甲亞砜(DMSO)中之測試化合物以累積劑量依賴性方式處理。在一些情況

下，歷經5分鐘時期用克雷伯氏-亨斯雷特氏溶液(加熱至37℃且用95% O₂及5% CO₂充氣)沖洗3次，使其在基線狀態下穩定，且接著用於表徵其他測試物品或DMSO效應。所有資料皆使用由Harvard Apparatus提供之HSE-ACAD軟體收集。在Microsoft Excel中計算鬆弛效應百分比，使用100 ng/mL苯腎上腺素處理之記錄張力值作為0%抑制且用100 μM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤處理之記錄張力值作為100%抑制。自用GraphPad Prism軟體產生之濃度-反應曲線計算EC₅₀值。

實例14b：藉由胸主動脈環檢定量測生物活性

作為一種替代性胸主動脈環檢定，使用實例11a之程序，例外之處為在Microsoft Excel中計算鬆弛效應百分比，使用100 ng/mL苯腎上腺素處理之記錄張力值作為0%抑制且在用緩衝液洗滌組織之後，組織之原始靜息張力用作100%抑制。

下表9中呈現一些式I化合物之生物資料與作為參考化合物之已知化合物BAY 41-2272之生物資料的比較，該等生物資料係藉由胸主動脈環檢定測定。

表 9
胸主動脈環檢定結果*

測試之化合物	在10 μM下之鬆弛百分比
參考化合物	100
I-1	53.7
I-2	100.8
I-3	92
I-4	102.2
I-5	55.6
I-6	101.8

I-7	60.4
I-26	85.3
I-27	77.2
I-31	93.15
I-33	110.25
I-42	72.1
I-45	94.9
I-49	105.5
I-61	103.3
I-66	103.3

*使用實例13a中描述之方法，在10 μ M之濃度下測試化合物以獲得資料。

其他化合物之主動脈環檢定資料呈現於表10A及10B中。

表 10A

胸環檢定結果*

測試之化合物	在1 μ M下之鬆弛百分比*	在3 μ M下之鬆弛百分比*	在10 μ M下之鬆弛百分比*	主動脈環EC ₅₀ (μ M)**
I-71	無鬆弛	B	E	
I-72	3.1	C	E	
I-75	B	C	E	B
I-82	B	C	F	C
I-83	B	C	E	C
I-84	無鬆弛	無鬆弛	C	D
I-85	E	F	G	A
I-86	D	F	G	A
I-87	E	F	G	A
I-92	E	F	N	A
I-97	F	G	G	A
I-98	E	G	G	A
I-99	A	C	F	A
I-100	C	E	G	A
I-102	C	E	F	A
I-105	E	F	G	A
I-106	C	E	G	A
I-109	F	E	G	A
I-110	D	E	F	A
I-112	F	H	G	A
I-115	C	D	F	B
I-119	C	E	G	A
I-126	F	G		A

I-138	C	D		B
I-140	C	E	F	A

*使用實例13b中描述之方法，在1、3或10 μM 之濃度下測試化合物以獲得資料。主動脈環之鬆弛百分比之代碼為：

A=0至<10%

B=10至<20%

C=20至<40%

D=40至<60%

E=60或<80%

F=80至<100%

G=100至<120%

H = 高於120%

N = 未測出

**所得 EC_{50} 值之代碼為：

A=0至<2 μM

B=2至<4 μM

C=4至<8 μM

D=8至<12 μM

表 10B

測試之化合物	在1 μM 下之鬆弛百分比*	在3 μM 下之鬆弛百分比*	在10 μM 下之鬆弛百分比*	主動脈環 $\text{EC}_{50}(\mu\text{M})^{**}$
I-245	F	G	G	A
I-238	F	G	G	A
I-237	E	F	G	A
I-217	D	E	F	A
I-216	D	F	G	A
I-206	C	E	F	A
I-205	E	F	G	A
I-196	E	F	F	A
I-189	F	F		A

I-188	F	G	G	A
I-186	E	F	G	A
I-185	E	G	G	A
I-184	F	G		A
I-178	E	G	G	A
I-177	F	F		A
I-176	F	G		A
I-174	F	F		A
I-172	F	G	G	A
I-169	D	F		A
I-168	E	G	G	A
I-166	D	F	G	A
I-165	E	F	G	A
I-162	G	H		A
I-161	F	G		A
I-158	B	D	F	C
I-156	E	F		A
I-153	E	E	F	A
I-152	E	F	G	A
I-151	F	G	G	A
I-150	D	F	F	A
I-148	F	F		A
I-147	E	F	F	A
I-144	F	G		A
I-126	F	G		A
I-277	E	F	G	A
I-142	F	G		A
I-119	C	E	G	A
I-297	C	E		A
I-296	C	D	F	
I-294	C	E	G	A
I-305	D	F	G	A
I-304	C	E	F	A

*使用實例13b中描述之方法，在1、3或10 μ M之濃度下測試化合物以獲得資料。主動脈環之鬆弛百分比之代碼為：

A=0 至 <10%

B=10 至 <20%

C=20 至 <40%

D=40 至 <60%

E=60 或 <80%

F=80 至 <100%

G=100至<120%

H =高於120%

空白細胞=未測試

**所得EC₅₀值之代碼為：

A=0至<2 μM

B=2至<4 μM

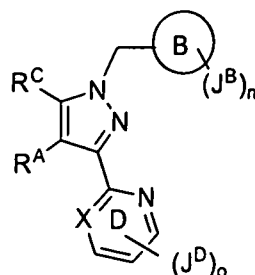
C=4至<8 μM

D=8至<12 μM

已描述許多實施例。然而，應瞭解可在不脫離本發明之精神及範疇之情況下作出各種修改。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，



式 I

其中：

環 B 為苯基或在環中含有 1 或 2 個氮原子之 6 員雜芳基環；

n 為選自 0 至 2 之整數；

各 J^B 係獨立地選自鹵素、C₁₋₆脂族、C₁₋₆鹵脂族或 OH；

X 係選自 N 或 C-H；

o 為選自 0 至 3 之整數；

各 J^D 係獨立地選自鹵素、-NO₂、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、-

C(O)OR^D、-C(O)N(R^D)₂、-CN、-N(R^D)₂、-N(R^d)C(O)R^D、-

N(R^d)C(O)OR^D、-SO₂R^D、-SO₂N(R^D)₂、-N(R^d)SO₂R^D、

C₁₋₆脂族、C₃₋₆環脂族環、苯基、4 至 6 員雜環族環或 5

至 6 員雜芳基環；其中各該 4 至 6 員雜環族環及各該 5 至

6 員雜芳基環含有介於 1 個與 3 個之間的獨立地選自 O、

N 或 S 之雜原子；且其中各該 C₁₋₆脂族、各該 C₃₋₆環脂

族環、各該苯基、各該 4 至 6 員雜環族環及各該 5 至 6 員

雜芳基環視情況且獨立地經至多 3 個 R^S 取代；

各 R^D 係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環

脂族環、4 至 8 員雜環族環、苯基或 5 至 6 員雜芳基環；

其中各該4至8員雜環族環及各該5至6員雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經至多3個R⁵取代；

各R^d係獨立地選自氫、C₁₋₆脂族、-(C₁₋₆脂族)-R^f、C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₁₋₆脂族、各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經至多3個R⁵取代；

各R^f係獨立地選自C₃₋₈環脂族環、4至8員雜環族環、苯基或5至6員雜芳基環；其中各該雜環族環及各該雜芳基環含有介於1個與3個之間的獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中各該C₃₋₈環脂族環、各該4至8員雜環族環、各該苯基及各該5至6員雜芳基環視情況且獨立地經至多3個R⁵取代；

或者，與J^D之同一氮原子連接之2個R^D連同J^D之該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有至多2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經至多3個R⁵取代；

或者，與 J^D 之碳、氧或硫原子連接之1個 R^D 及與相同 J^D 之氮原子連接之1個 R^d 連同彼相同 J^D 之該碳、氧或硫及該氮原子一起形成4至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有至多2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子，且其中各該4至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況且獨立地經至多3個 R^5 取代；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{3-8} 環烷基環、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、苯基或側氧基；其中各該苯基視情況且獨立地經至多3個以下基團取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{鹵烷基})$ ；且其中各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經至多3個鹵素取代；

各 R^6 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、苯基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{3-8} 環烷基環；其中各該 C_{1-4} 烷基、各該 C_{2-4} 烯基、各該苯基、各該 C_{7-12} 芳烷基及各該環烷基視情況且獨立地經至多3個鹵素取代；

或者，與 R^5 之同一氮原子連接之2個 R^6 連同 R^5 之該氮原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有至多2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；

或者，與 R^5 之氮原子連接之1個 R^6 及與相同 R^5 之碳或硫原子連接之1個 R^6 連同相同 R^5 之該氮及該碳或硫原子一起形成5至8員雜環族環或5員雜芳基環；其中各該5至8員雜環族環及各該5員雜芳基環視情況含有至多2個獨立地選自N、O或S之額外雜原子；

或者，與2個鄰接環D原子連接之2個 J^D 基團連同該2個鄰接環D原子一起形成5至7員雜環，從而產生稠合環D，其中該5至7員雜環含有1至3個獨立地選自N、O或S之雜原子；且其中該5至7員雜環視情況且獨立地經至多3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄鹵烷基)、側氧基或苯基；其中該苯基視情況且獨立地經至多3個以下基團取代：鹵素、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NO₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、-O(C₁₋₄烷基)或-O(C₁₋₄鹵烷基)；

R^C 係選自-CN、C₁₋₆烷基或環C；

環C為苯基環、單環5或6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環、單環3至10員環脂族環或單環4至10員雜環；其中該單環5或6員雜芳基環、該雙環8至10員雜芳基環或該單環4至10員雜環含有介於1個與4個之間的選自N、O或S之雜原子；其中該單環5或6員雜芳基環不為1,3,5-三嗪基環；且其中該苯基、單環5至6員雜芳基環、雙環8至10員雜芳基環或單環4至10員雜環視情況

經至多2個 J^C 取代；

各 J^C 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 鹵脂族、 $-\text{OR}^H$ 或 $-\text{N}(\text{R}^H)_2$ ；

各 R^H 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 脂族或 C_{1-6} 鹵脂族

R^A 係選自氫或鹵素；

其限制條件為當環B為未經取代之苯基、環D為未經取代之吡啶基(X為C且o為0)且 R^A 為氫時， R^C 不為甲基，且其限制條件為式I之化合物不為2,6-雙(1-苄基-5-丁基吡唑-3-基)吡啶。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為苯基。
3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 J^B 係獨立地選自鹵素原子。
4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。
5. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少1個 J^B 在環B與吡唑基環之間的亞甲基連接基團之連接點的鄰位。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環D中之X為C-H。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環D中之X為N。
8. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中o為在1與3之間選擇之整數，且各 J^D 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6}

₆脂族、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 、 $-SR^D$ 、 $-OR^D$ 或視情況經取代之 C_{3-6} 環脂族環。

9. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 o 為在1與3之間選擇之整數，且各 J^D 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 脂族、 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 、 $-SR^D$ 、 $-OR^D$ 或視情況經取代之 C_{3-6} 環脂族環。

10. 如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 J^D 係獨立地選自 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 或 $-OR^D$ 。

11. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 J^D 係獨立地選自 $-N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)C(O)R^D$ 、 $-N(R^d)C(O)OR^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-N(R^d)SO_2R^D$ 或 $-OR^D$ 。

12. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。

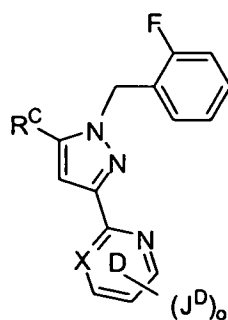
13. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^d 及各 R^D 係獨立地選自氫或甲基。

14. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^C 為環C。

15. 如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 J^C 係獨立地選自氟基、甲基、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ 。

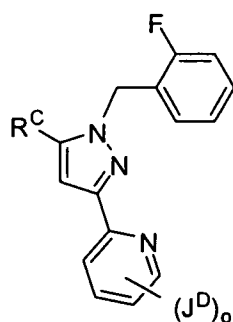
16. 如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為5至6員雜芳基環，視情況經至多1個 J^C 取代。

17. 如請求項 15 或 16 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該 5 至 6 員雜芳基環係選自噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、吡咯基、三唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。
18. 如請求項 17 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為噁唑或異噁唑。
19. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 o 為在 1 與 3 之間選擇之整數，且各 J^D 係獨立地選自 $-N(R^D)C(O)OR^D$ 或 $-N(R^D)_2$ ，或與 2 個鄰接環 D 原子連接之 2 個 J^D 基團連同該 2 個鄰接環 D 原子一起形成含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子的 5 員雜環，從而產生稠合環 D，其中該 5 員雜環視情況且獨立地經多達 3 個以下基團取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 鹵烷基}$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 鹵烷基})$ 或側氧基；其具有式 II：

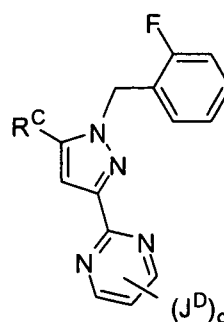


式 II。

20. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式 III 或式 IV：

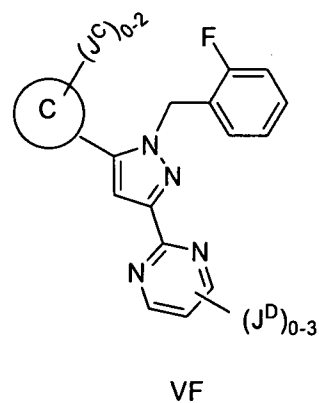
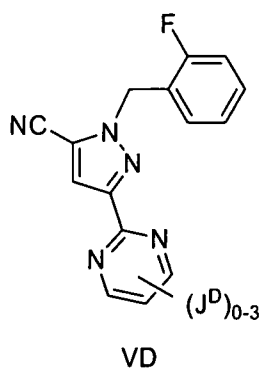
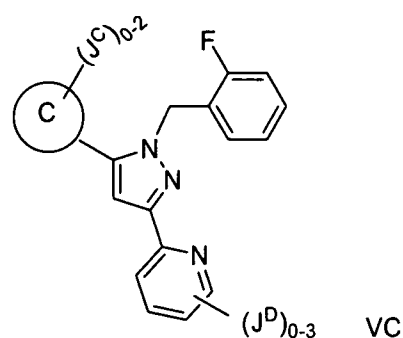
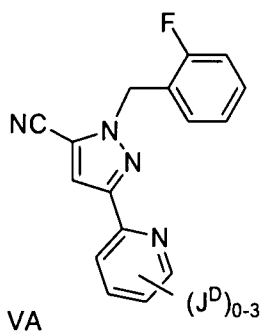


式 III



式 IV。

21. 如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式 VA、VC、VD及 VF之一，其中圓圈環繞字母 C 之符號表示環 C：



22. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^C 為噁唑基或異噁唑基，視情況且獨立地經至多 1 個 J^C 取代。

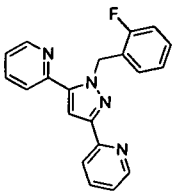
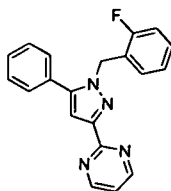
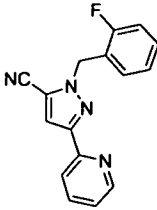
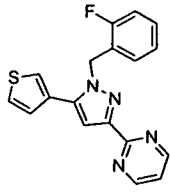
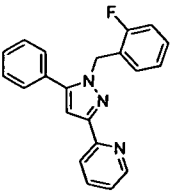
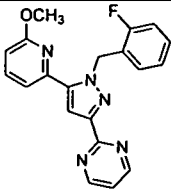
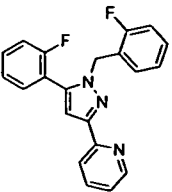
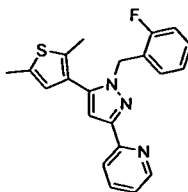
23. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 o

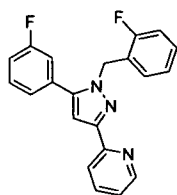
為在 1 與 3 之間選擇之整數，且各 J^D 係獨立地選自 - $N(R^D)C(O)OR^D$ 或 $-N(R^D)_2$ 。

24. 如請求項 22 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 o 為在 1 與 3 之間選擇之整數，且其中 J^D 係 $-N(R^D)_2$ 。

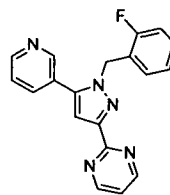
25. 如請求項 1 之化合物，其係選自表 1A、1B、1C 或 1D；或其醫藥學上可接受之鹽：

表 1A

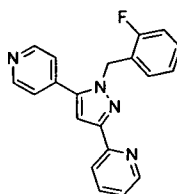
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6
 I-7	 I-8



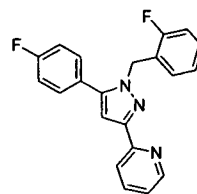
I-9



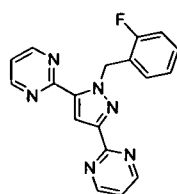
I-10



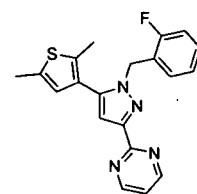
I-11



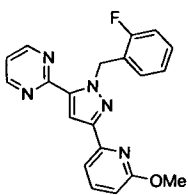
I-12



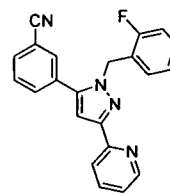
I-13



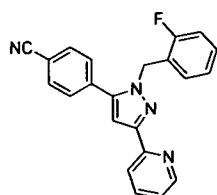
I-14



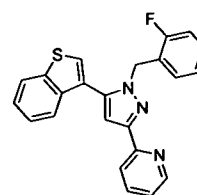
I-15



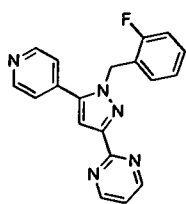
I-16



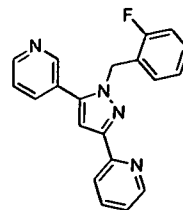
I-17



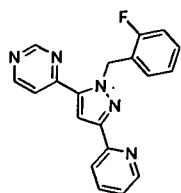
I-18



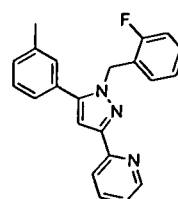
I-19



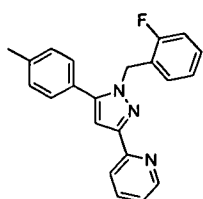
I-20



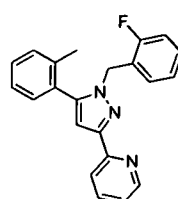
I-21



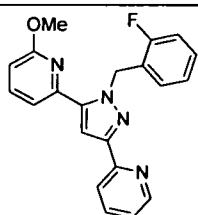
I-22



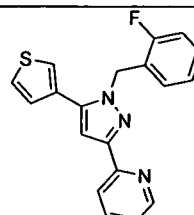
I-23



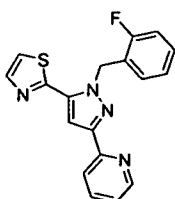
I-24



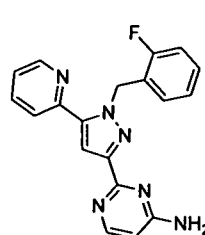
I-25



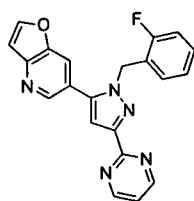
I-26



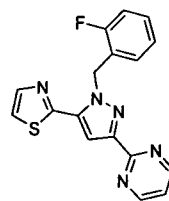
I-27



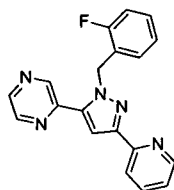
I-31



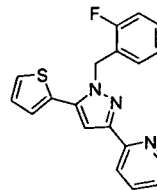
I-32



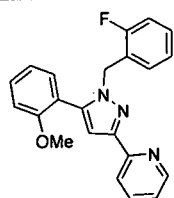
I-33



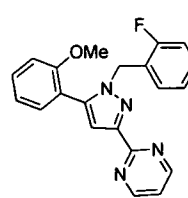
I-34



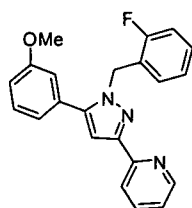
I-35



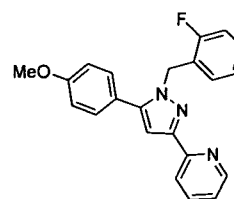
I-36



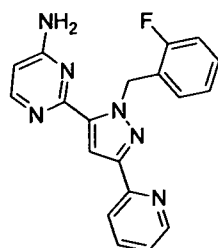
I-37



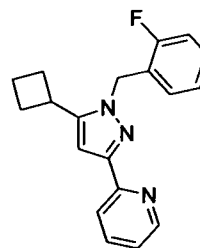
I-38



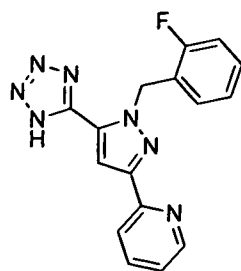
I-40



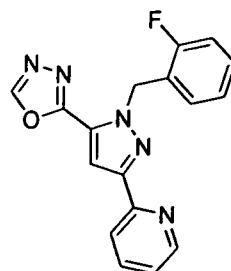
I-41



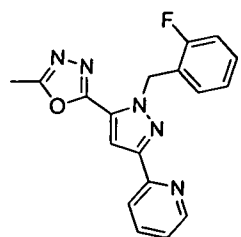
I-42



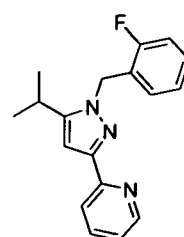
I-43



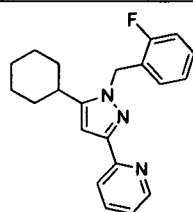
I-45



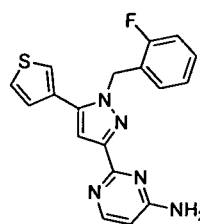
I-46



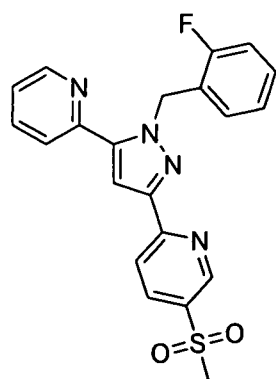
I-47



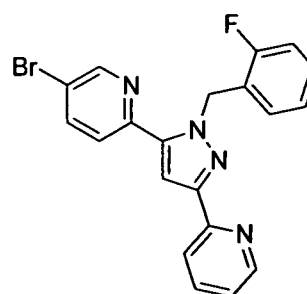
I-48



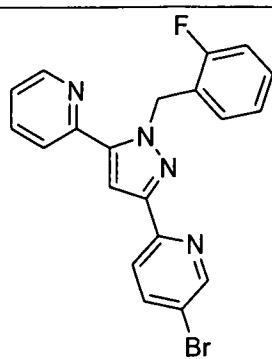
I-49



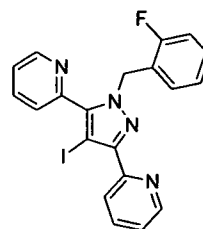
I-50



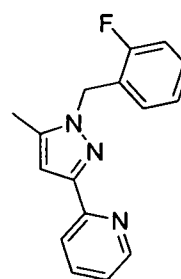
I-51



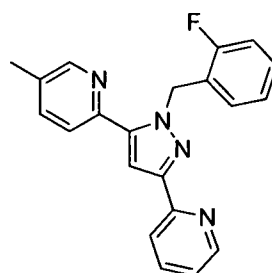
I-52



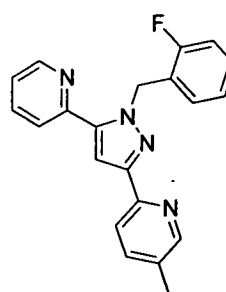
I-53



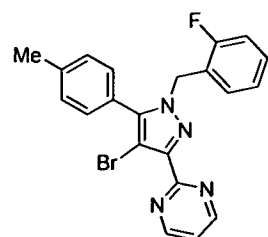
I-55



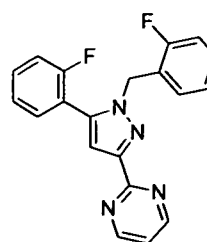
I-56



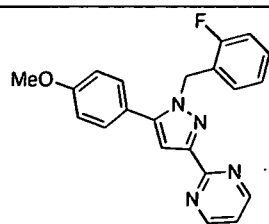
I-57



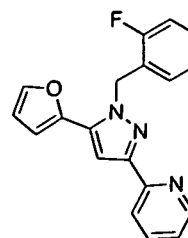
I-58



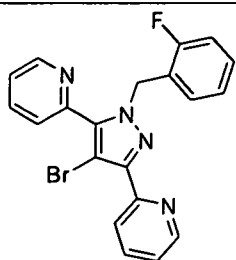
I-59



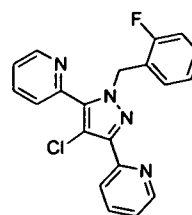
I-60



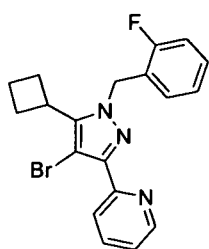
I-61



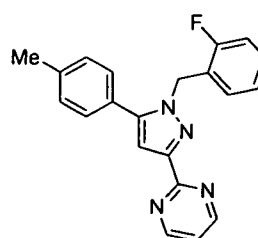
I-62



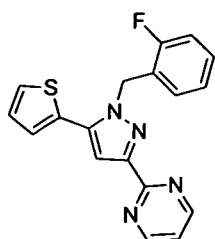
I-63



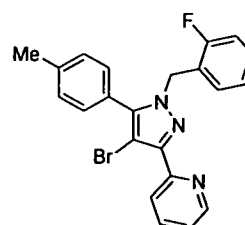
I-64



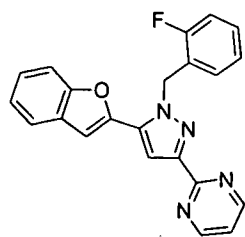
I-65



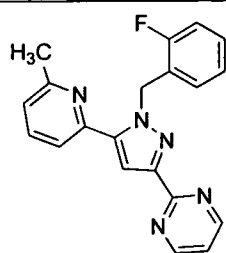
I-66



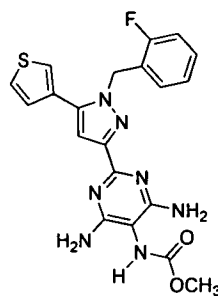
I-67



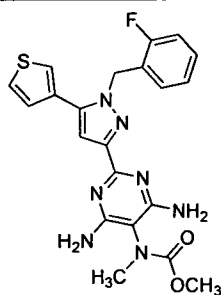
I-68



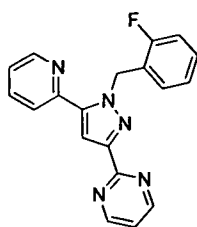
I-70



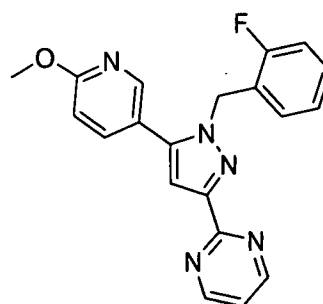
I-71



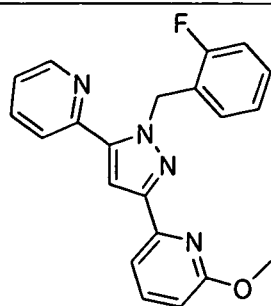
I-72



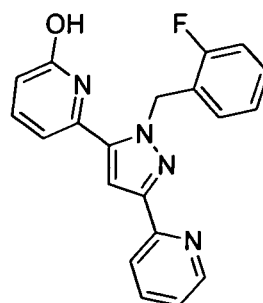
I-75



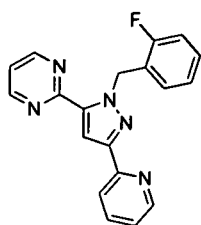
I-77



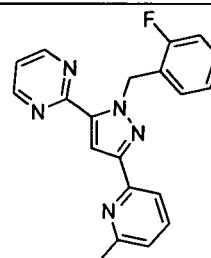
I-78



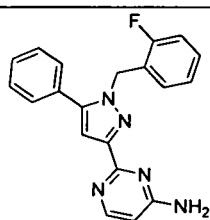
I-79



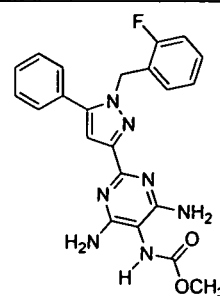
I-80



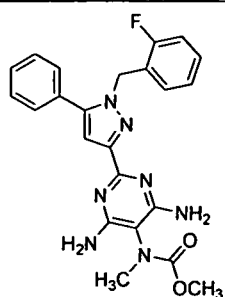
I-81



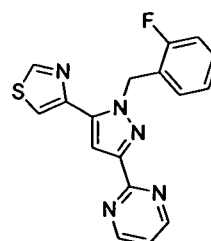
I-82



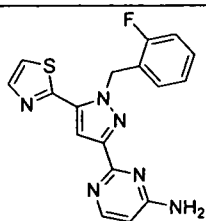
I-83



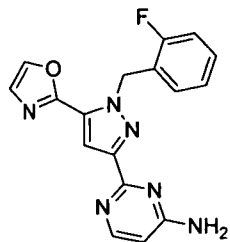
I-84



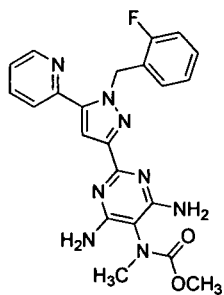
I-85



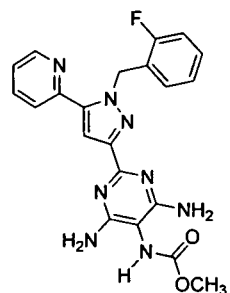
I-86



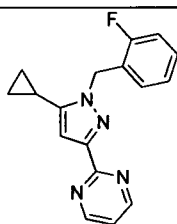
I-87



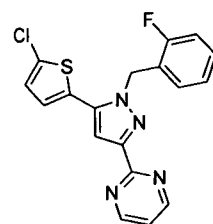
I-88



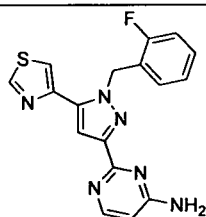
I-89



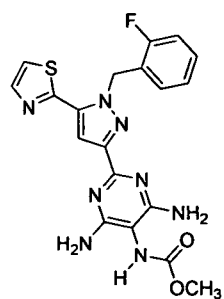
I-90



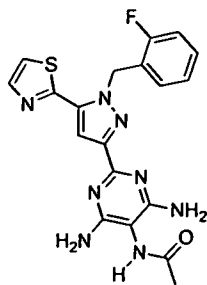
I-91



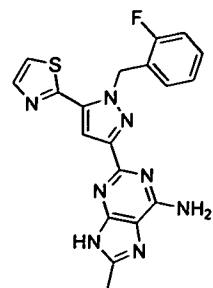
I-92



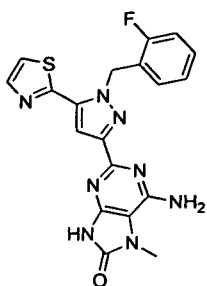
I-93



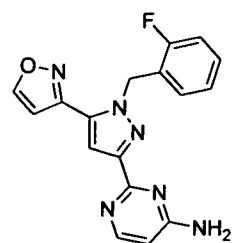
I-94



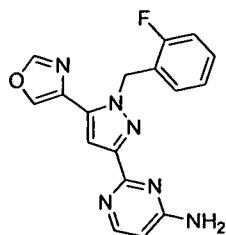
I-95



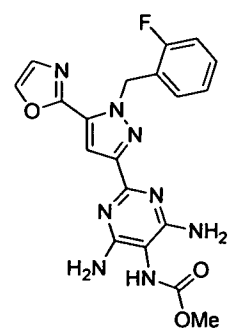
I-96



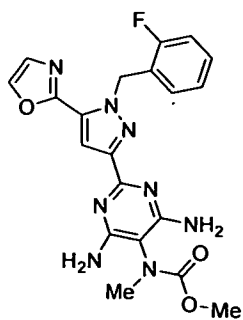
I-97



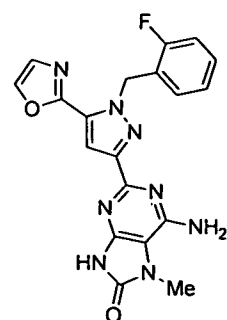
I-98



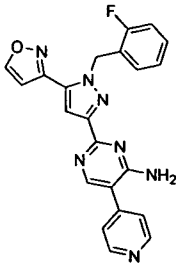
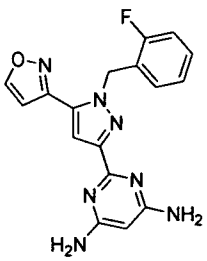
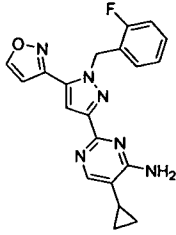
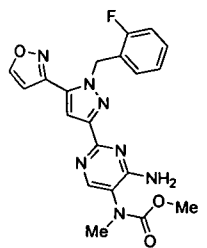
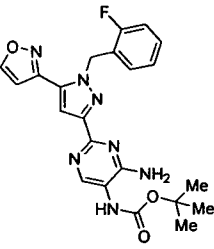
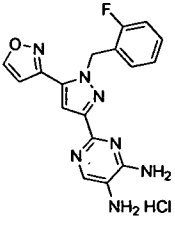
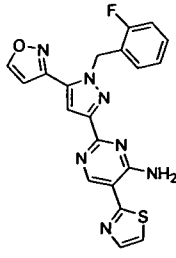
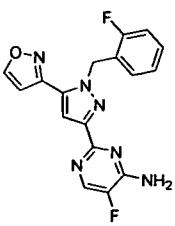
I-99

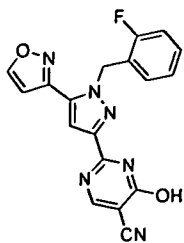


I-100

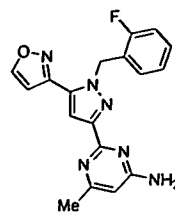


I-101

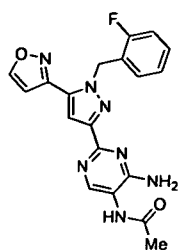
 I-102	 I-103
 I-104	 I-105
 I-106	 I-107
 I-108	 I-109



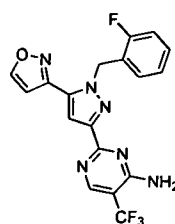
I-110



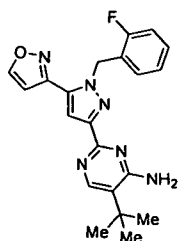
I-111



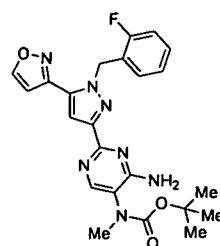
I-112



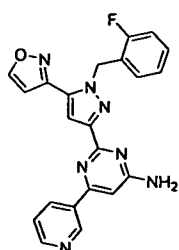
I-113



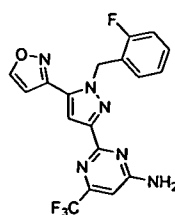
I-114



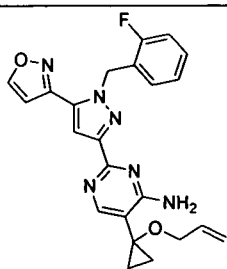
I-115



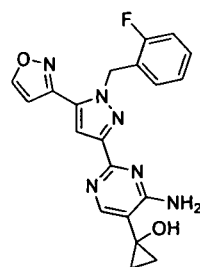
I-116



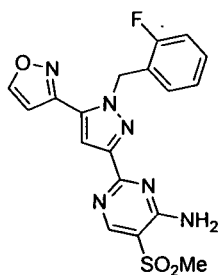
I-117



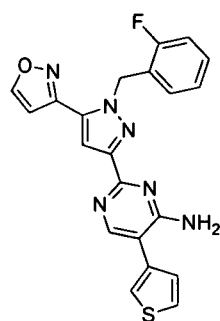
I-118



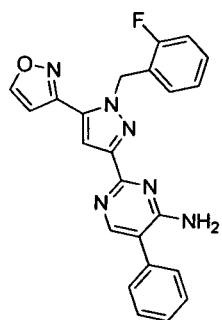
I-119



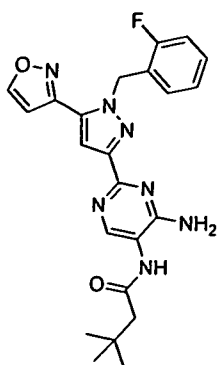
I-120



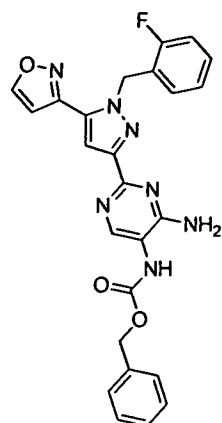
I-121



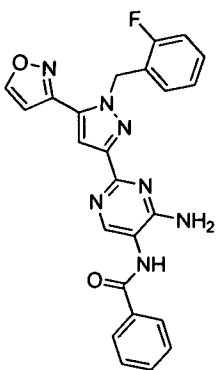
I-122



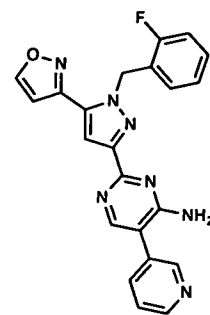
I-124



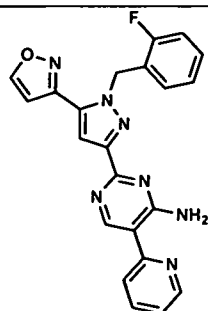
I-125



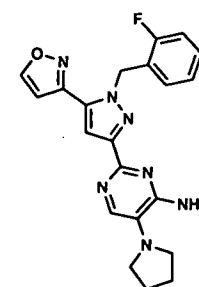
I-126



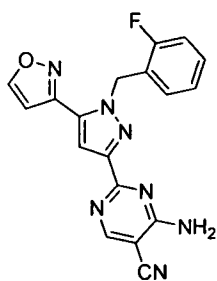
I-127



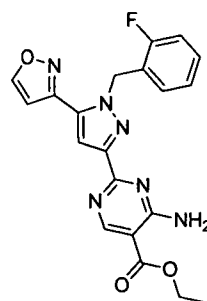
I-128



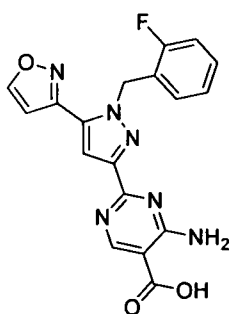
I-129



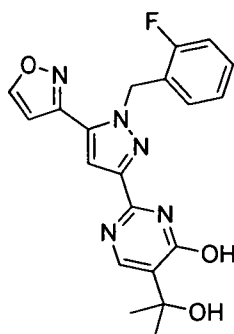
I-130



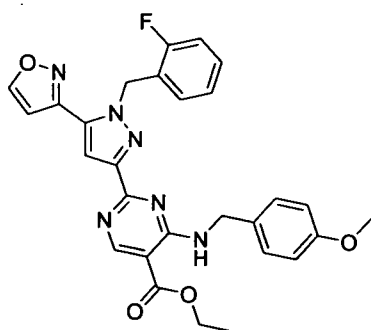
I-131



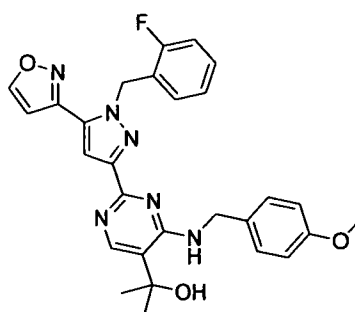
I-132



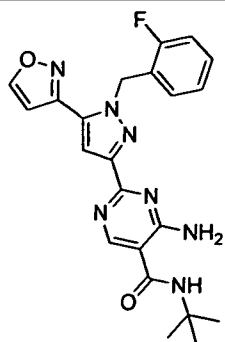
I-133



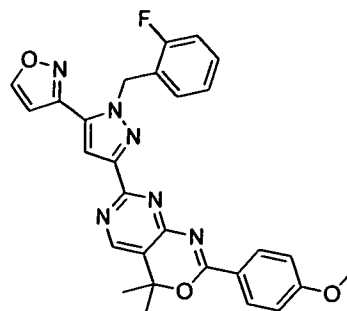
I-134



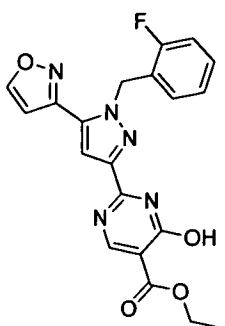
I-135



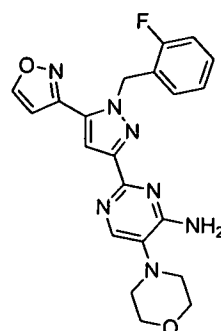
I-136



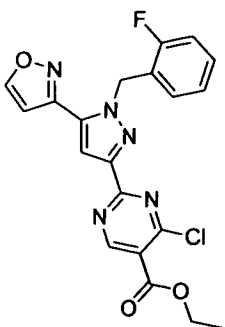
I-137



I-138

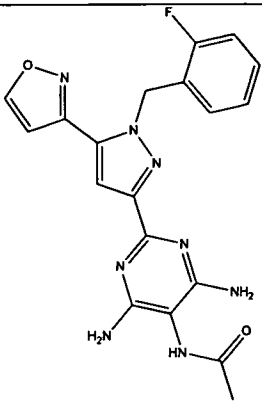
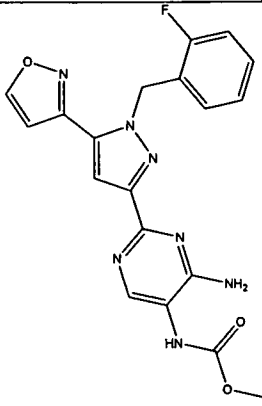
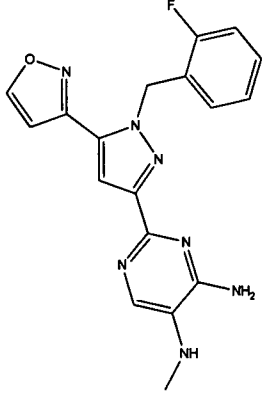
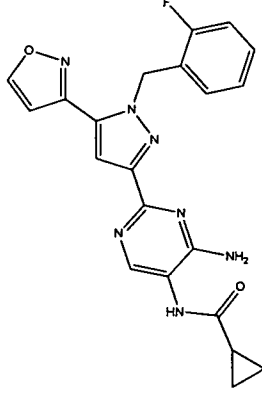
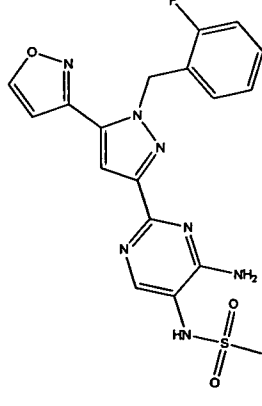
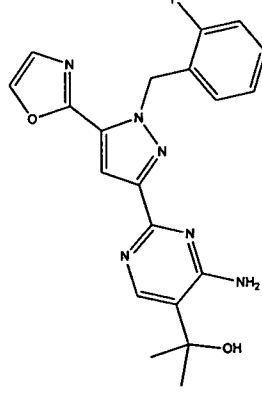


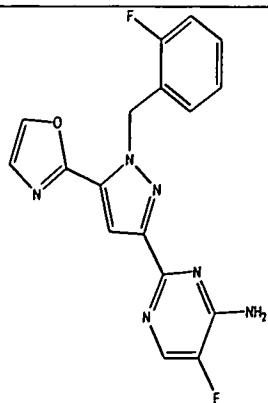
I-139



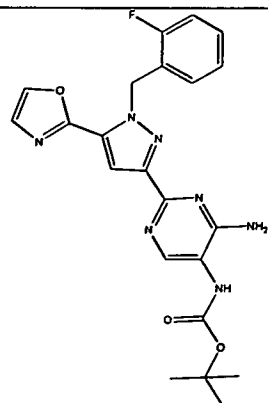
I-140

表 1B

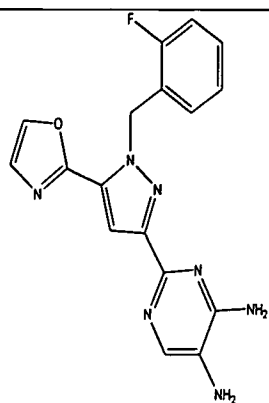
 I-141	 I-142
 I-143	 I-144
 I-145	 I-146



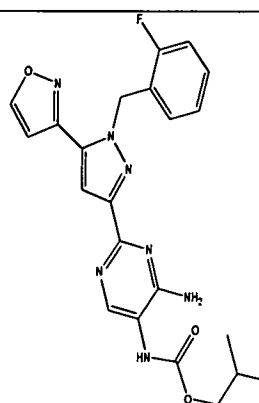
I-147



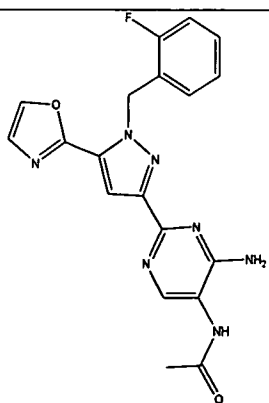
I-148



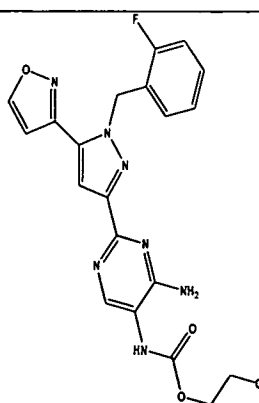
I-149



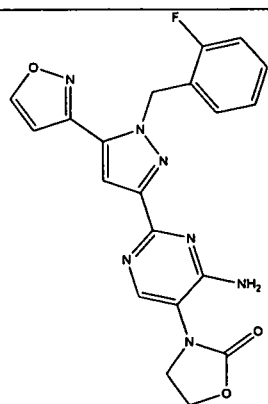
I-150



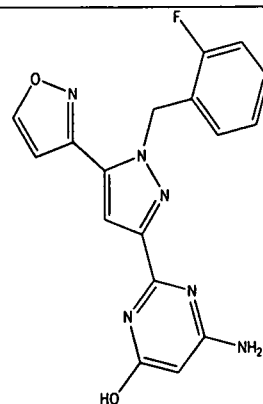
I-151



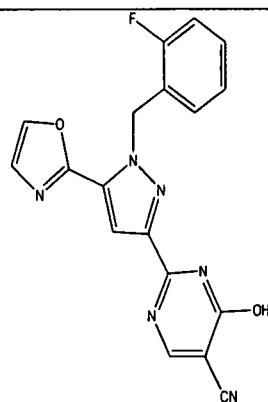
I-152



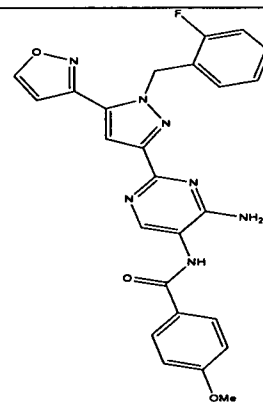
I-153



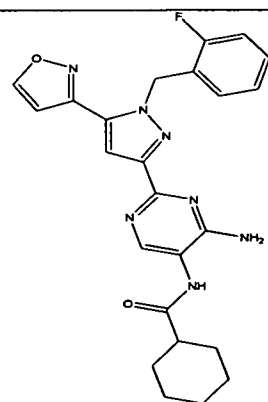
I-154



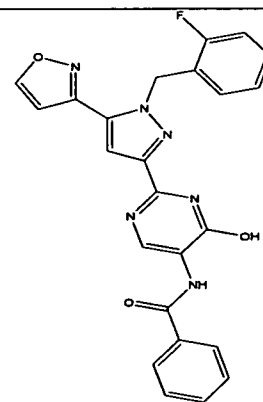
I-155



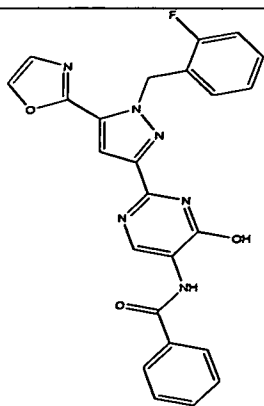
I-156



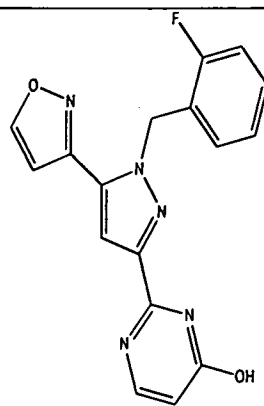
I-157



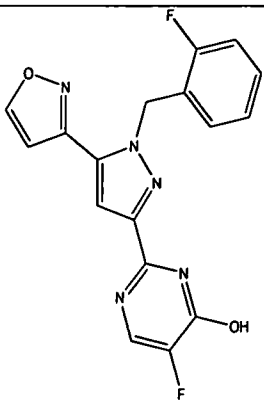
I-158



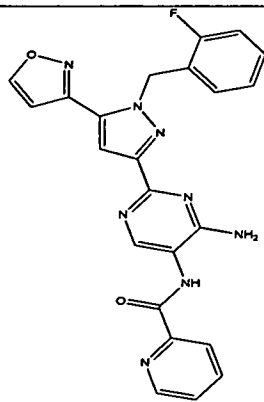
I-159



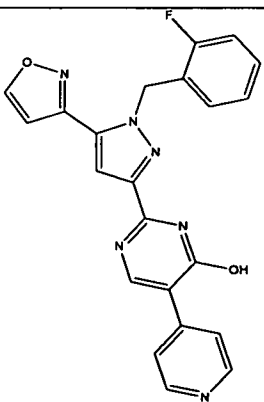
I-160



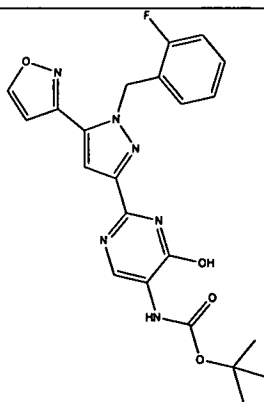
I-161



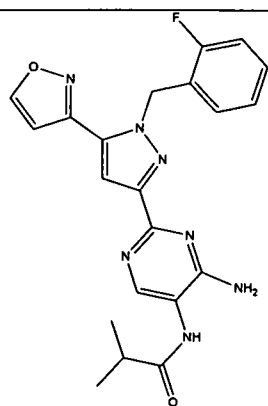
I-162



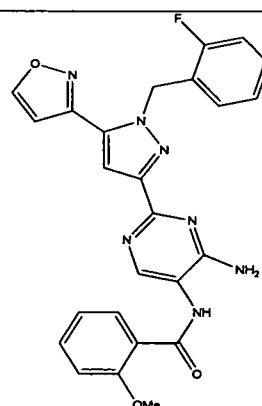
I-163



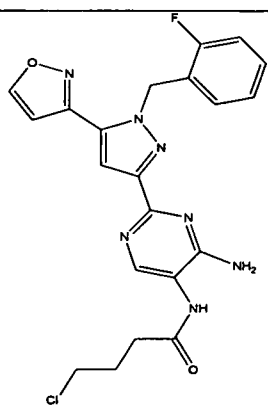
I-164



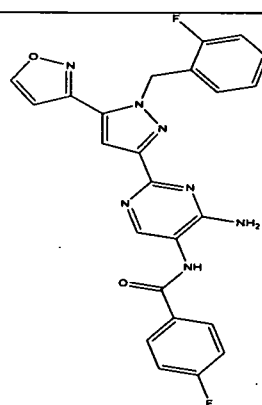
I-165



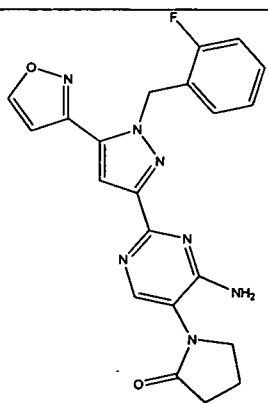
I-166



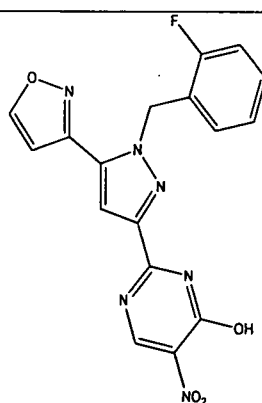
I-167



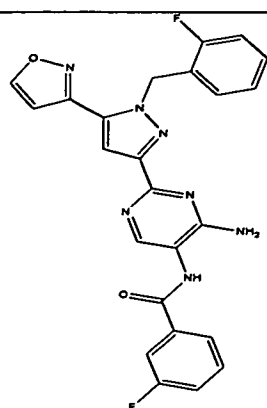
I-168



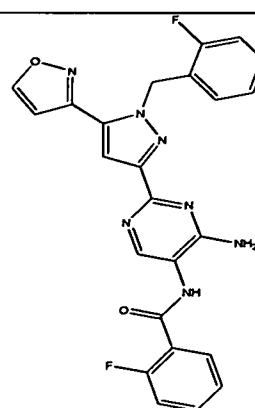
I-169



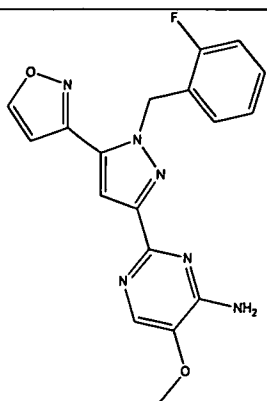
I-170



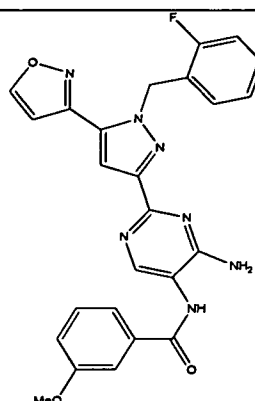
I-171



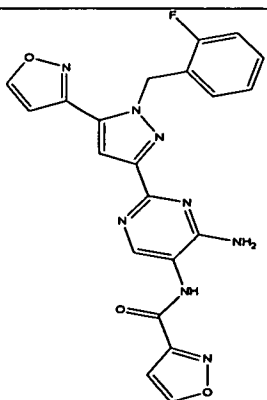
I-172



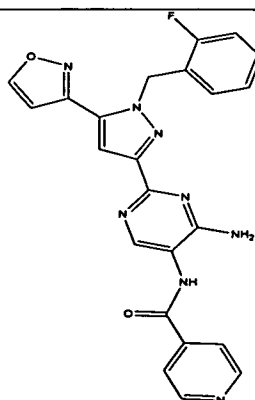
I-173



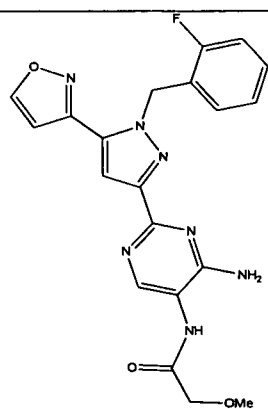
I-174



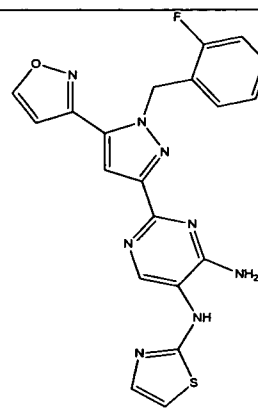
I-175



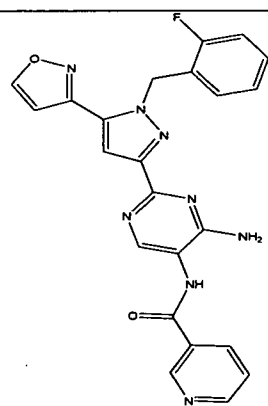
I-176



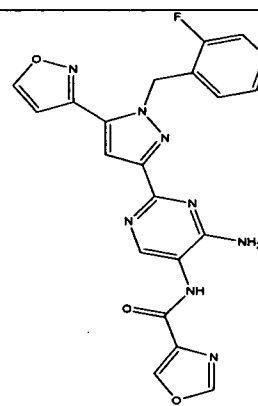
I-177



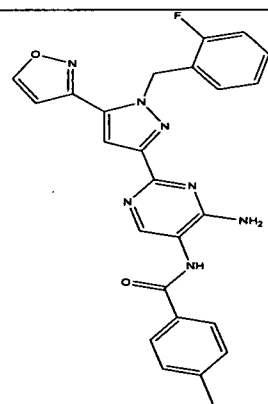
I-178



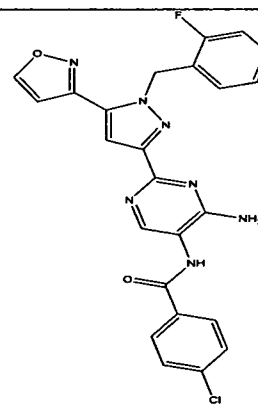
I-179



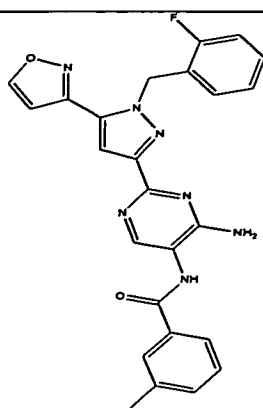
I-180



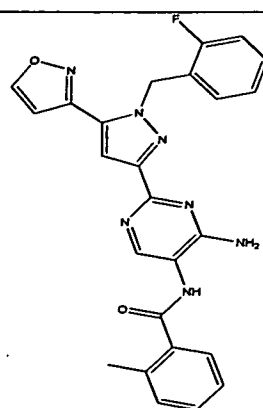
I-181



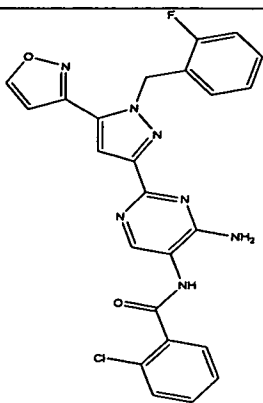
I-182



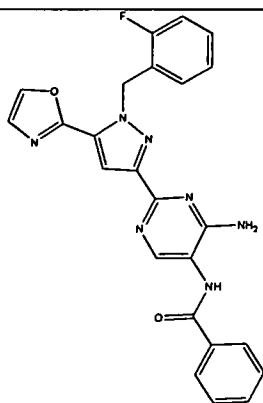
I-183



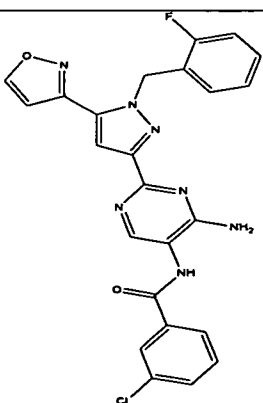
I-184



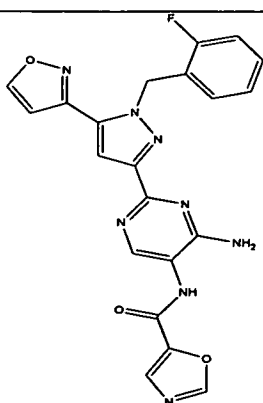
I-185



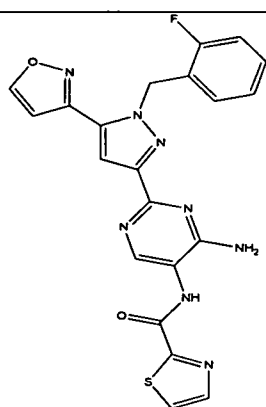
I-186



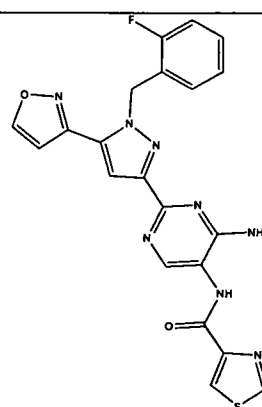
I-187



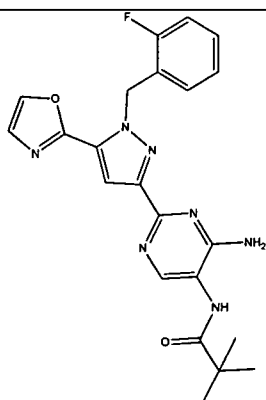
I-188



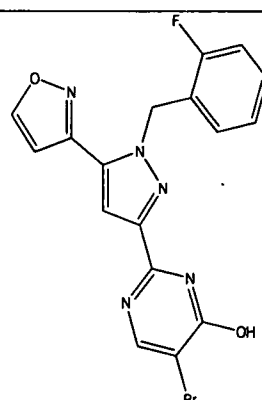
I-189



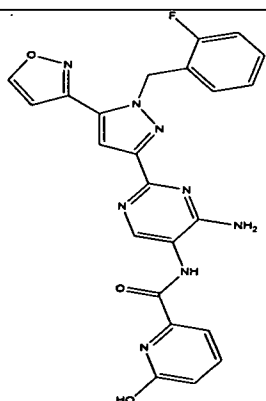
I-190



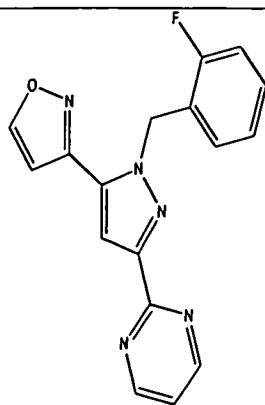
I-191



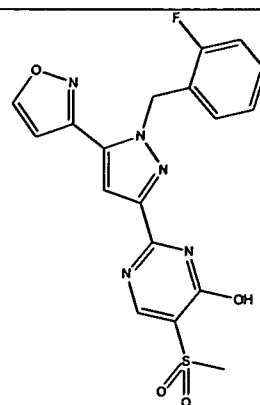
I-192



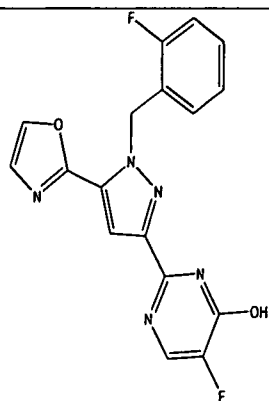
I-193



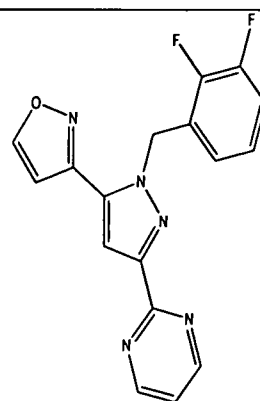
I-195



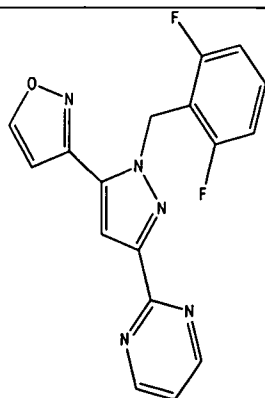
I-196



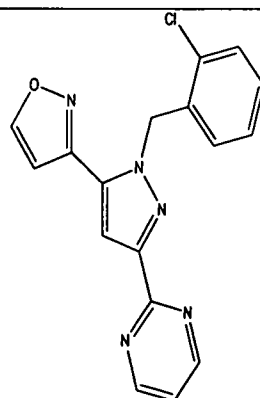
I-197



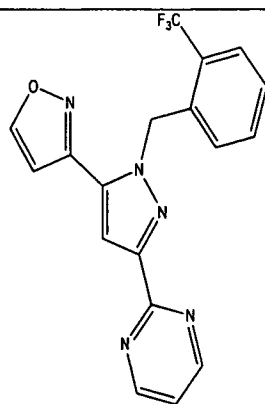
I-198



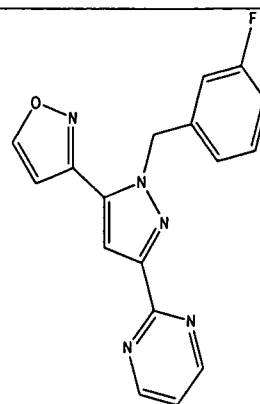
I-199



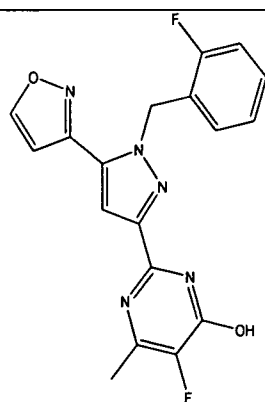
I-200



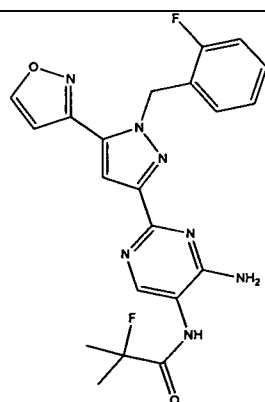
I-201



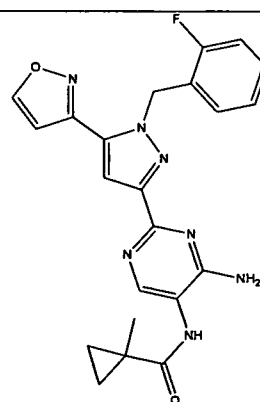
I-202



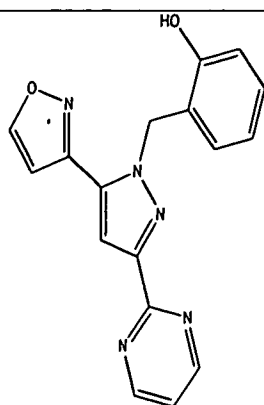
I-203



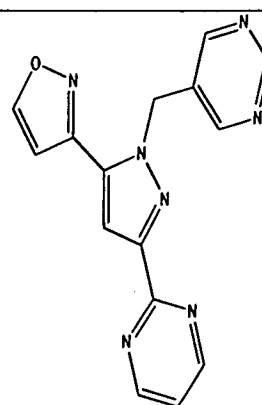
I-205



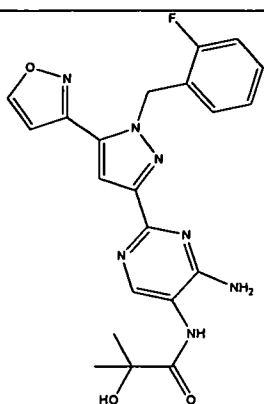
I-206



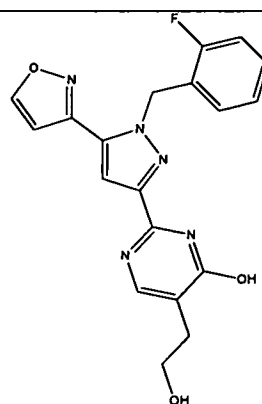
I-207



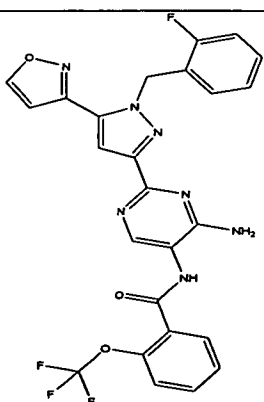
I-208



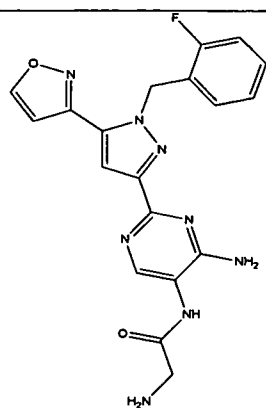
I-209



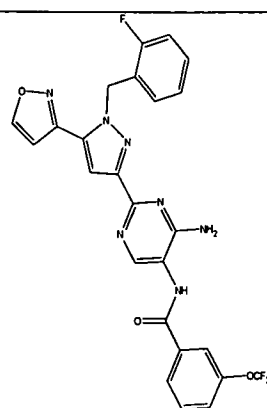
I-210



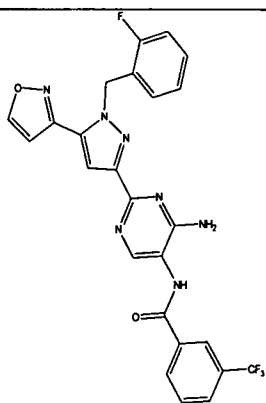
I-211



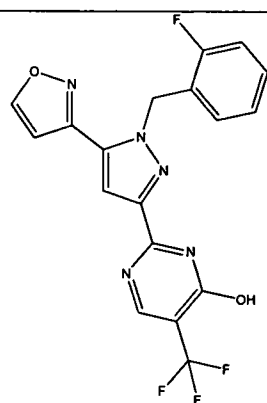
I-213



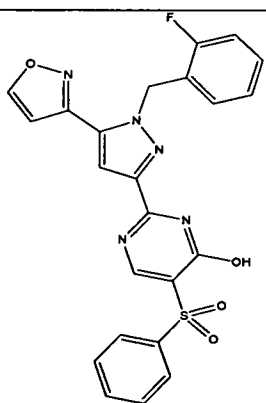
I-214



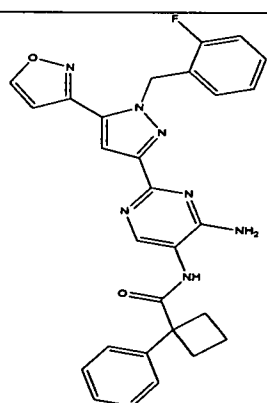
I-215



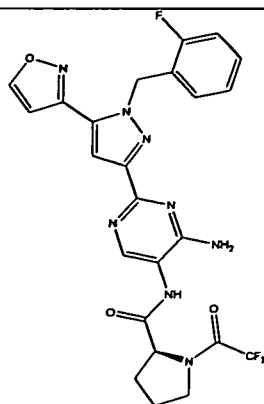
I-216



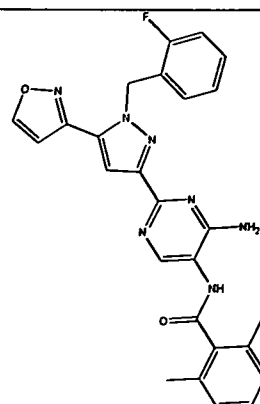
I-217



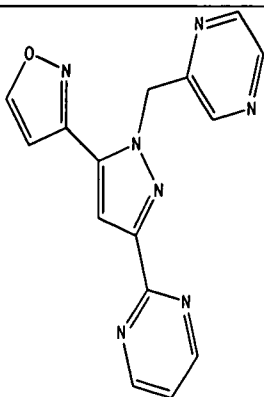
I-218



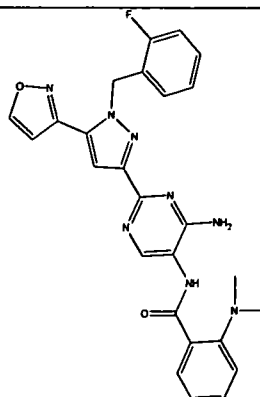
I-219



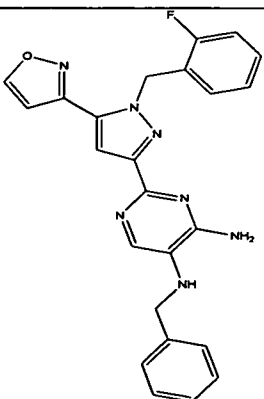
I-220



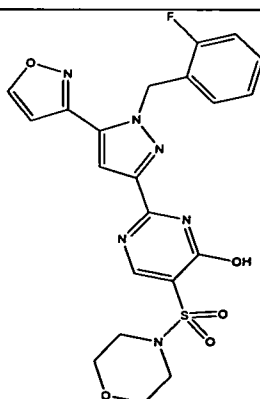
I-221



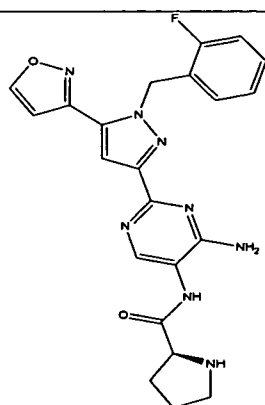
I-222



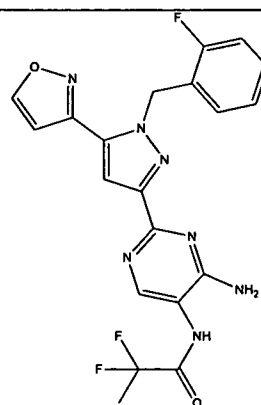
I-223



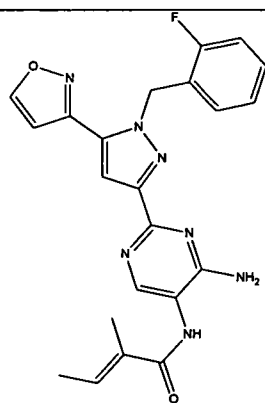
I-224



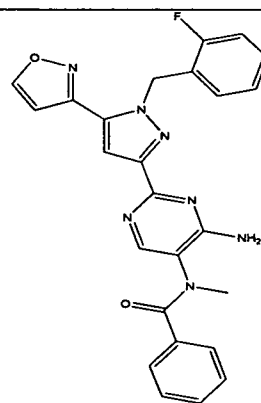
I-225



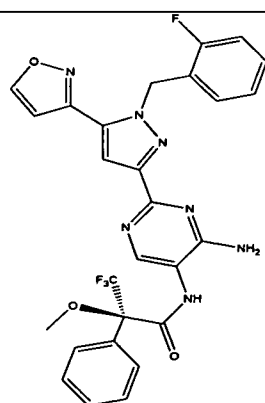
I-226



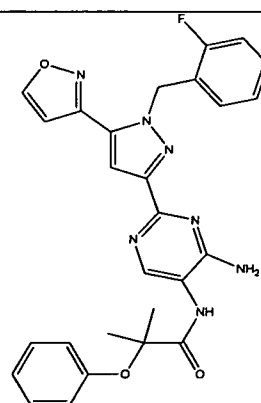
I-227



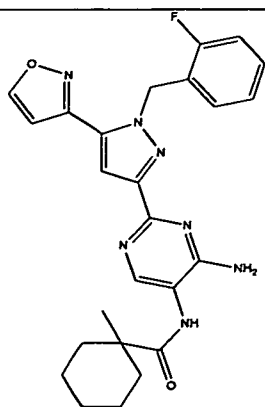
I-228



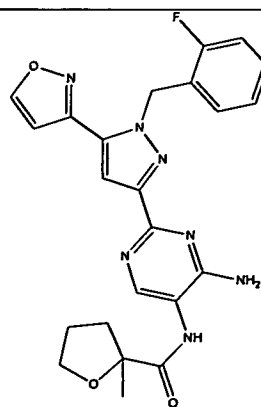
I-229



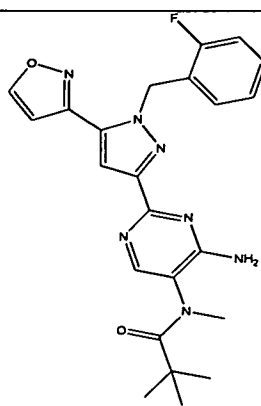
I-230



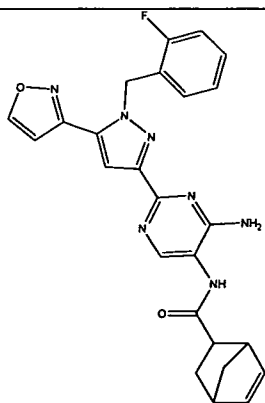
I-231



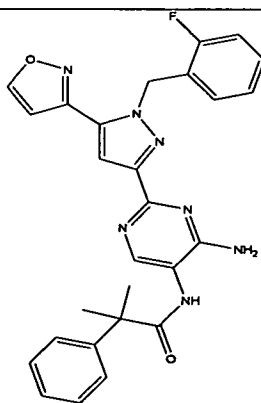
I-232



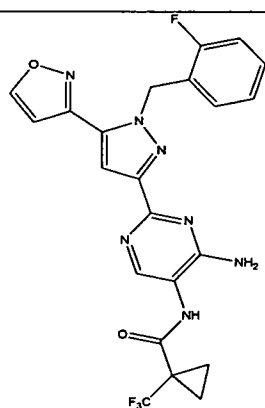
I-234



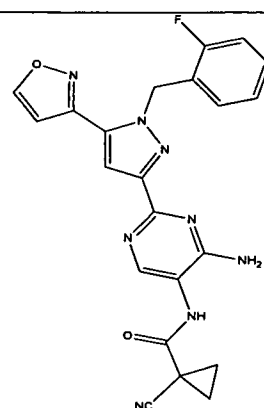
I-235



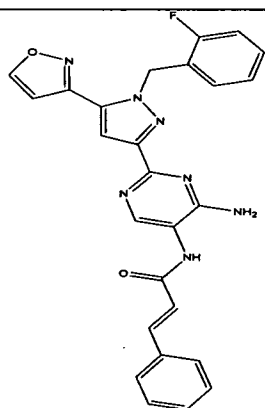
I-236



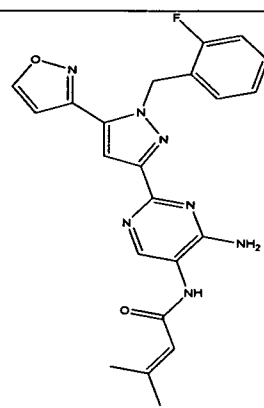
I-237



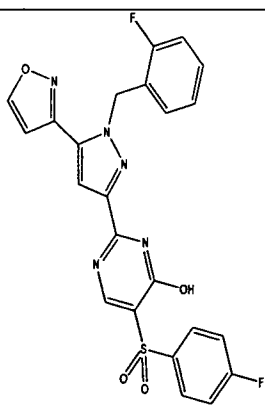
I-238



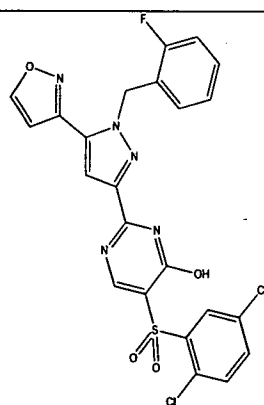
I-239



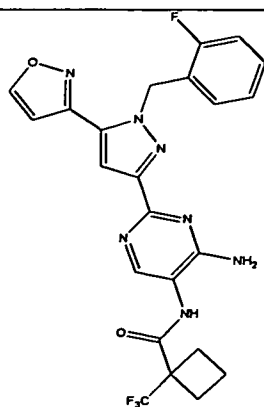
I-240



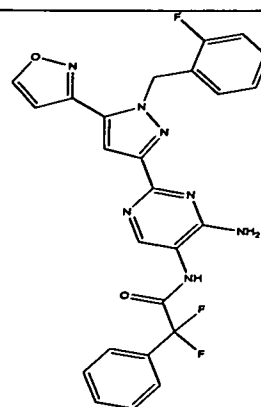
I-241



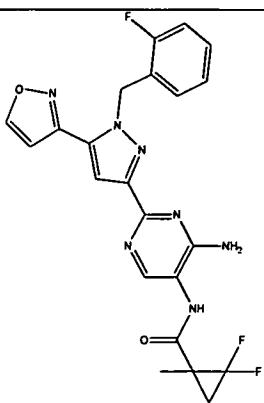
I-242



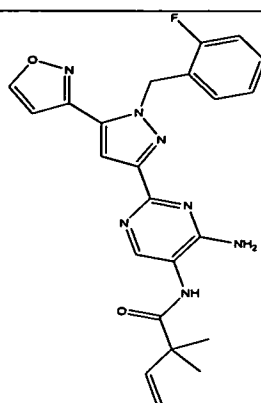
I-243



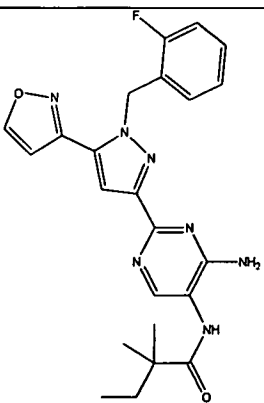
I-244



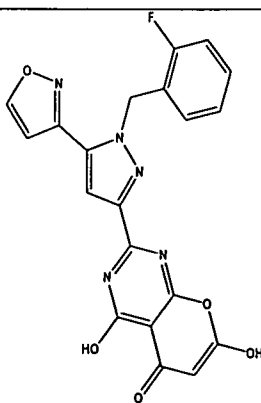
I-245



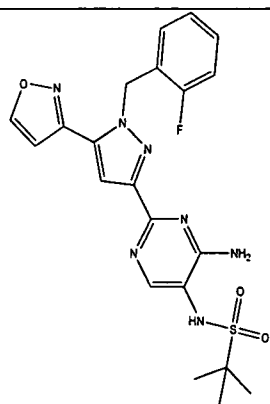
I-246



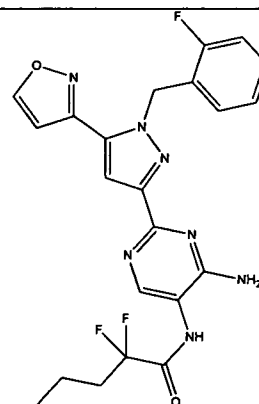
I-247



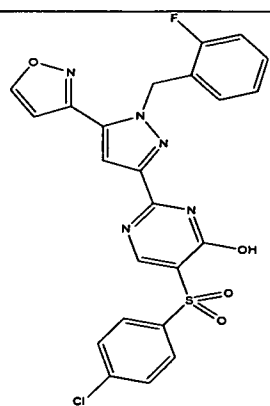
I-248



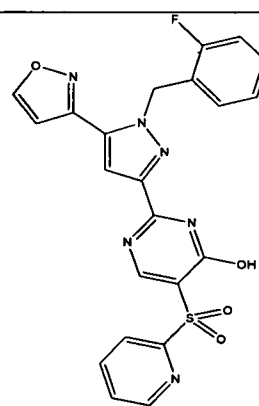
I-251



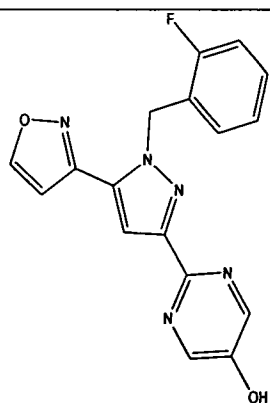
I-252



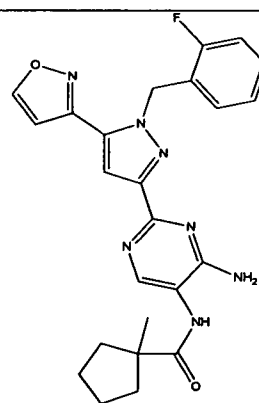
I-253



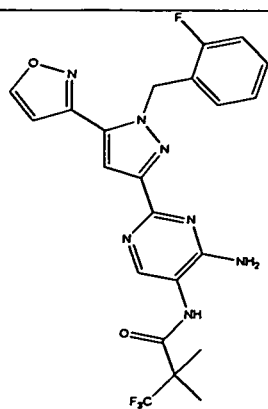
I-254



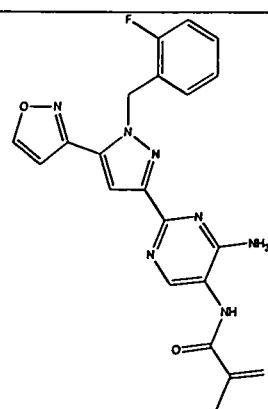
I-255



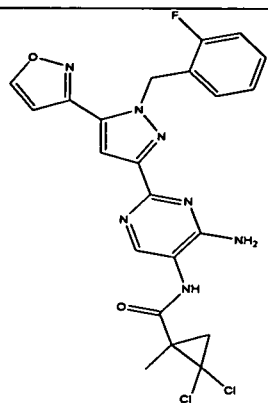
I-256



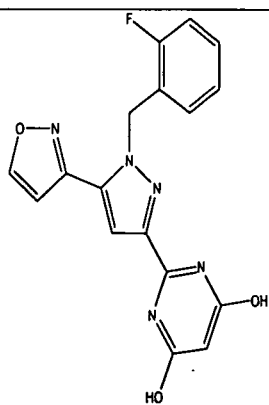
I-257



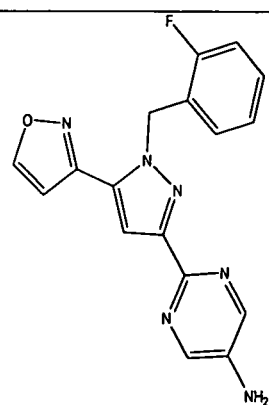
I-258



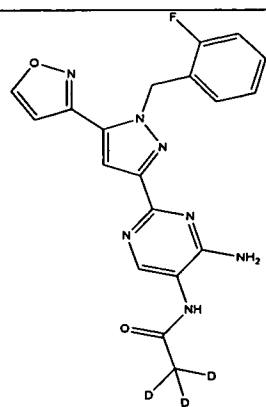
I-260



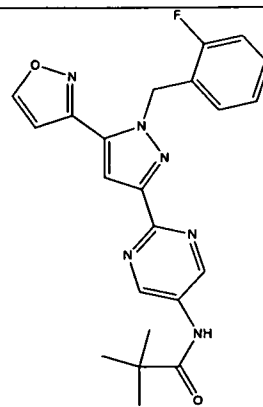
I-261



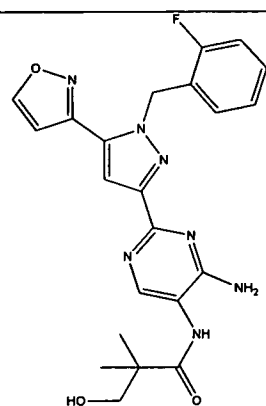
I-262



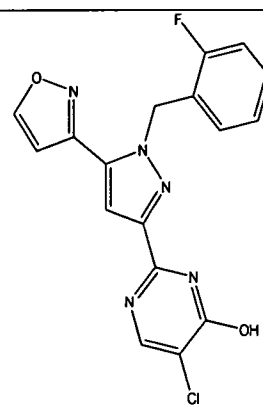
I-263



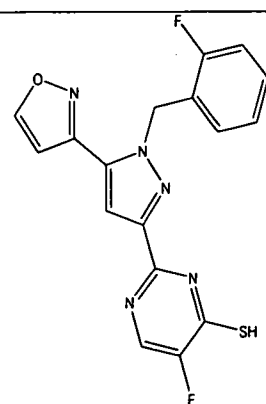
I-264



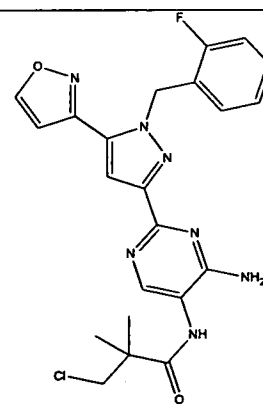
I-265



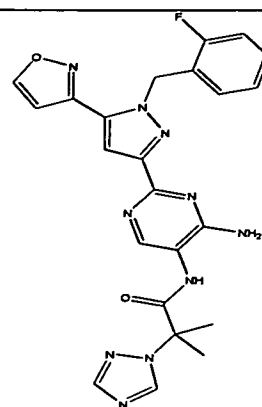
I-266



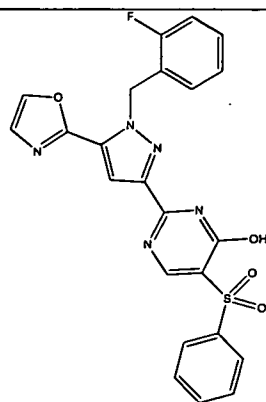
I-267



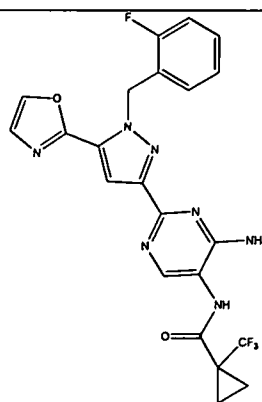
I-268



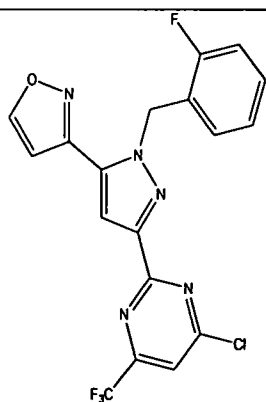
I-270



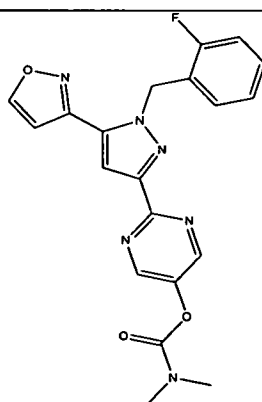
I-271



I-272



I-273



I-274

表 1C

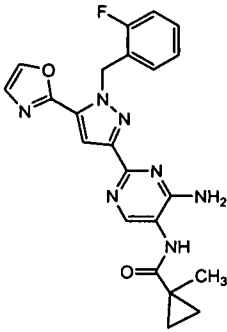
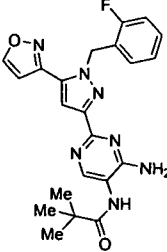
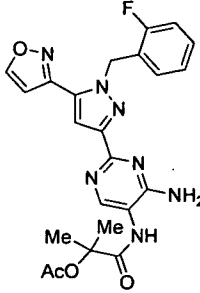
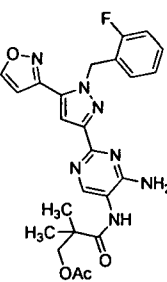
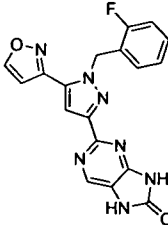
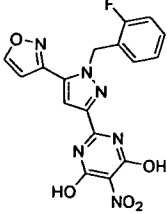
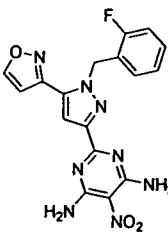
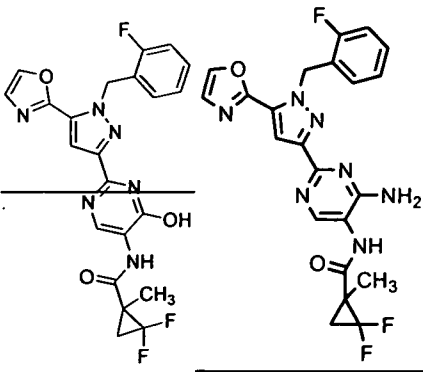
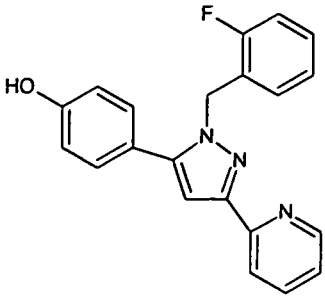
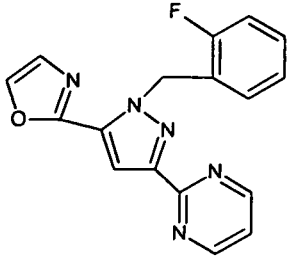
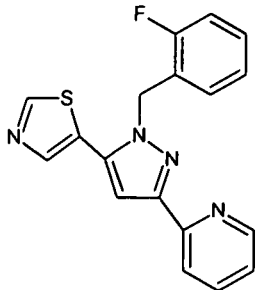
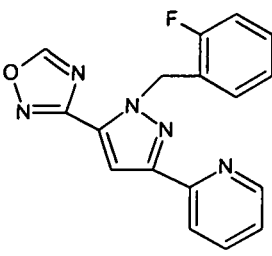
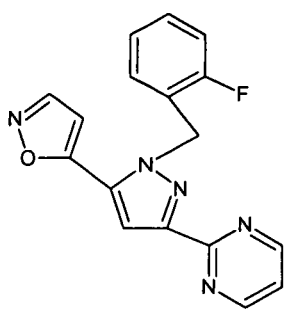
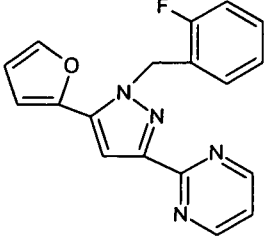
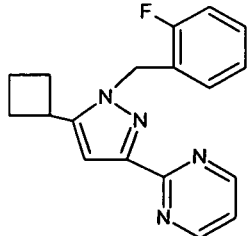
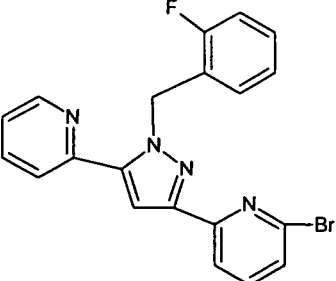
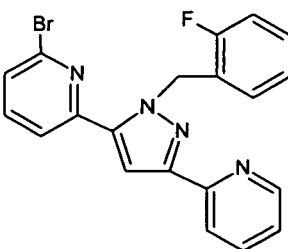
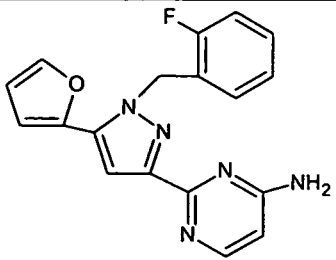
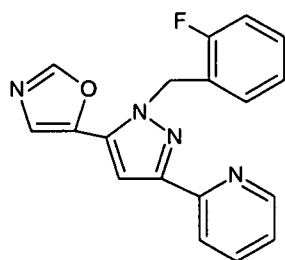
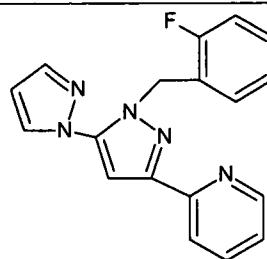
 I-275	 I-277
 I-278	 I-280
 I-281	 I-282
 I-283	 I-276

表 1D

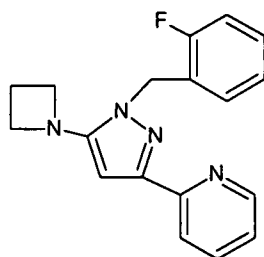
 I-310	 I-309
 I-311	 I-304
 I-305	 I-306
 I-307	 I-308
 I-313	 I-284



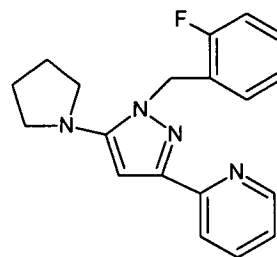
I-285



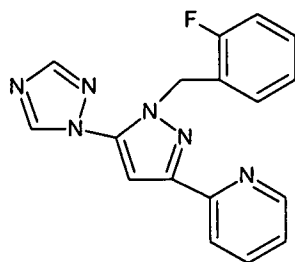
I-286



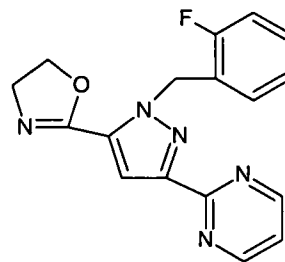
I-287



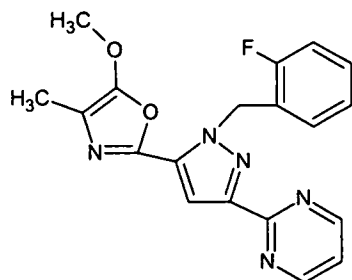
I-288



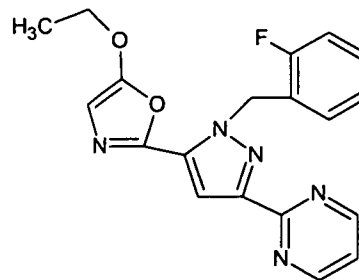
I-289



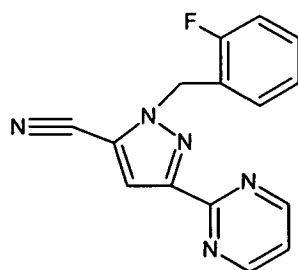
I-290



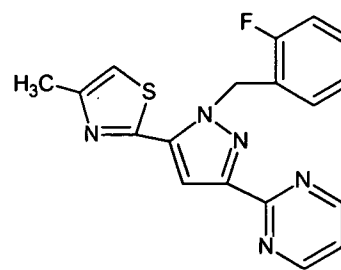
I-291



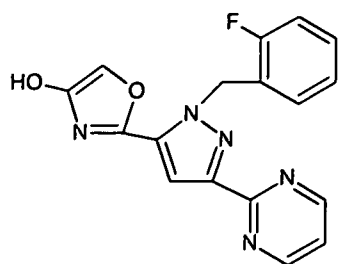
I-292



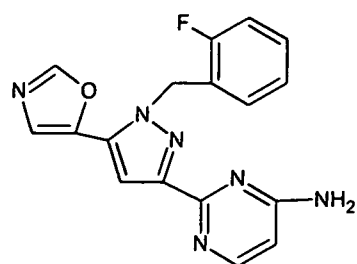
I-293



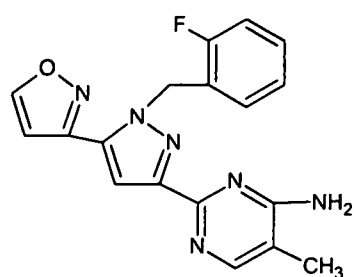
I-294



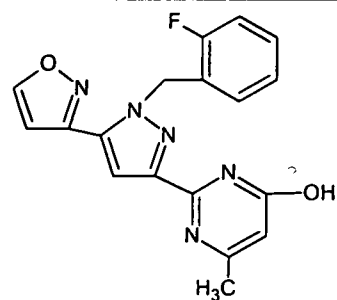
I-295



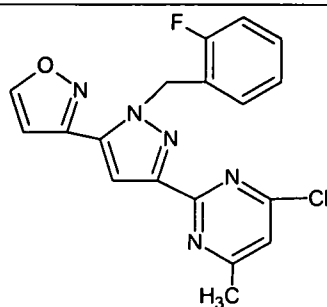
I-296



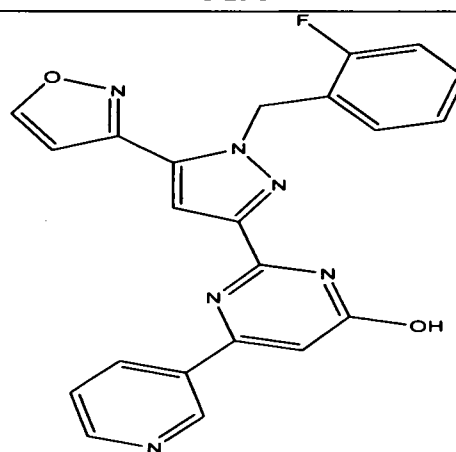
I-297



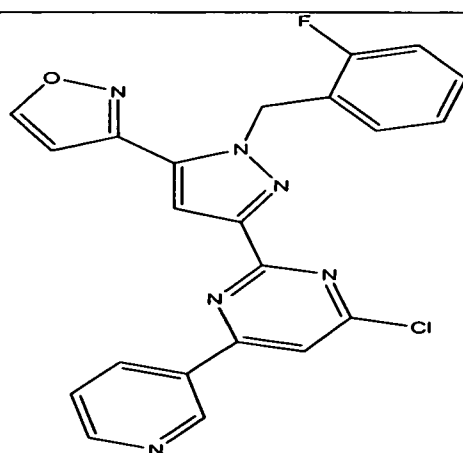
I-298



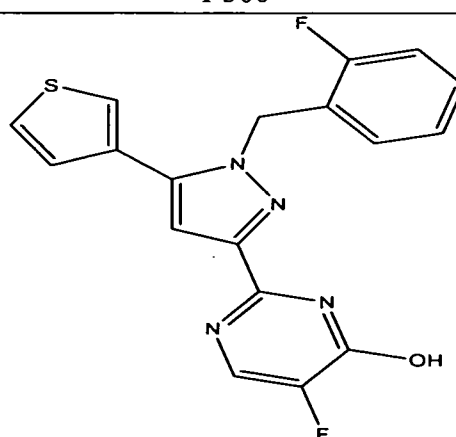
I-299



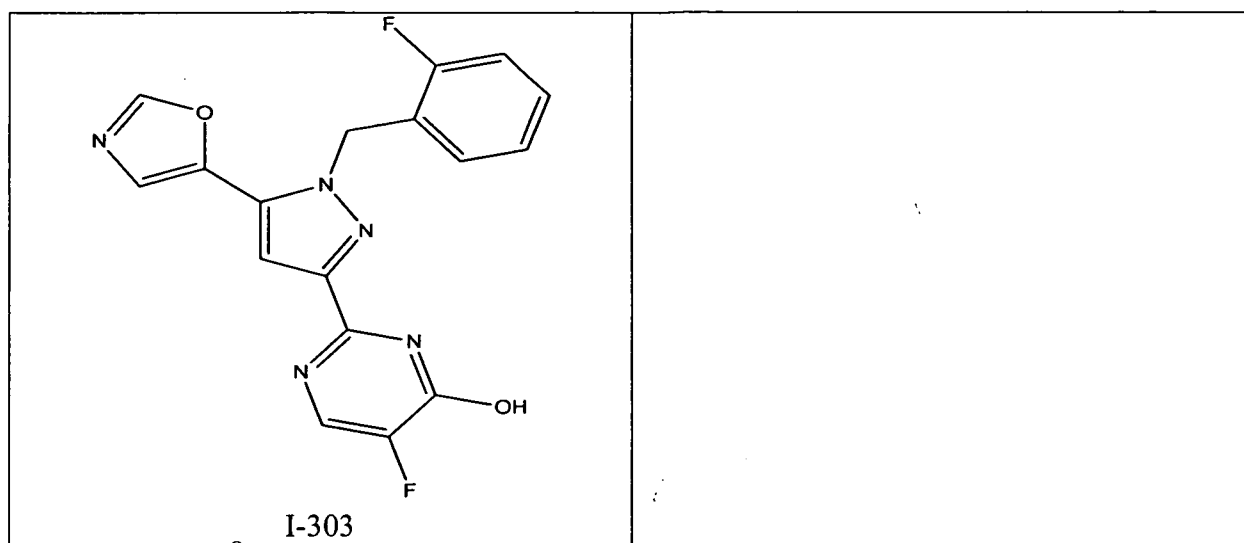
I-300



I-301



I-302



26. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。