



(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 I500620 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：099141754

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D487/14 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/01 美國

61/265,563

2010/07/14 美國

61/364,116

(71)申請人：艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：偉席亞 尼爾 WISHART, NEIL (GB)；艾瑞克森 安娜 M ERICSSON, ANNA M.

(SE)；佛萊得門 邁可 FRIEDMAN, MICHAEL (US)；喬瑟芬 納薩 S

JOSEPHSOHN, NATHAN S. (US)；史帝瓦 肯特 D STEWART, KENT D. (US)；

王璐 WANG, LU (CN)；雅吉莉亞迪 瑪麗亞 A ARGIRIADI, MARIA A. (US)；

夫亞曼歌 布萊恩 A FIAMENGO, BRYAN A. (US)；喬治 道恩 M GEORGE, DAWN

M. (US)；李碧琴 (CN)；佛斯 傑佛瑞 W VOSS, JEFFREY W. (US)；沃樂 凱文

R WOLLER, KEVIN R. (US)；卡德沃 大偉 J CALDERWOOD, DAVID J.

(GB)；法蘭克 克利斯汀 E FRANK, KRISTINE E. (US)；佐德肯 艾瑞克 R

GOEDKEN, ERIC R. (US)；默瑞可 麥克 J MORYTKO, MICHAEL J. (US)；華勒

斯 葛力爾 A WALLACE, GRIER A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201002720A1

TW 201102389A1

EP 2123651A1

WO 2007/077949A1

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 915 頁

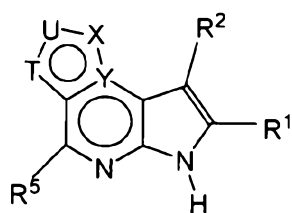
(54)名稱

新穎三環化合物

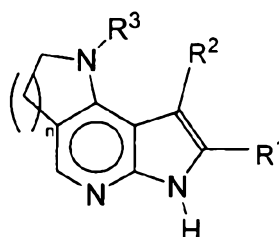
NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物及式(II)化合物



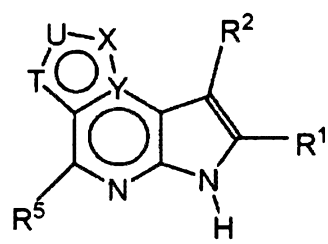
式(I)



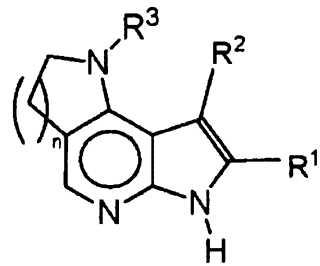
式(II)

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中變數如本文中所定義。本發明化合物適用於治療免疫及腫瘤病狀。

The invention provides compounds of Formula (I) and Formula (II)

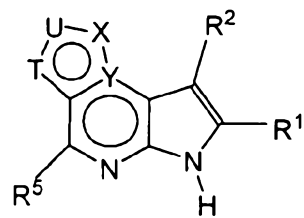


Formula (I)

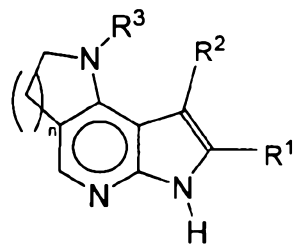


Formula (II)

pharmaceutically acceptable salts, pro-drugs, biologically active metabolites, stereoisomers and isomers thereof wherein the variable are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological and oncological conditions.



式 (I)



式 (II)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供一類新穎化合物、包含此等化合物的醫藥組合物及使用此等化合物治療或預防與激酶活性異常或調節異常相關之疾病或病症、尤其涉及以下激酶之異常活化之疾病或病症的方法：Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、KDR、Flt-3、CDK2、CDK4、TANK、Trk、FAK、Abl、Bcr-Abl、cMet、b-RAF、FGFR3、c-kit、PDGF-R、Syk、BTK、CSF1R、PKC激酶或Aurora激酶。

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2009年12月1日申請之美國臨時申請案第61/265,563號及2010年7月14日申請之美國臨時申請案第61/364,116號的優先權，該等案之內容併入本文中。

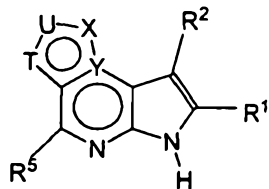
【先前技術】

蛋白激酶代表在多種細胞過程之調節及細胞功能之維持中起重要作用的一大類蛋白質。此等激酶之非限制性部分清單包括：非受體酪胺酸激酶，諸如Janus激酶家族(Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2)；融合激酶，諸如BCR-Abl、局部黏著斑激酶(FAK)、Fes、Lck及Syk；受體酪胺酸激酶，諸如血小板衍生生長因子受體激酶(PDGF-R)、幹細胞因子受體激酶c-kit、肝細胞生長因子受體c-Met及纖維母細胞生長因子受體FGFR3；及絲胺酸/蘇胺酸激酶(諸如b-RAF)、有絲分裂原活化蛋白激酶(例如MKK6)及SAPK2 β 。激酶活性異常已在多種疾病狀態下觀測到，包

括良性及惡性增生性病徵以及免疫及神經系統之不當活化所引起的疾病。本發明之新穎化合物抑制一或多種蛋白激酶之活性且因此預計適用於治療激酶介導之疾病。

【發明內容】

在第一實施例中，本發明提供式(I)化合物



式(I)

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

T為N，U為N，X為CR³且Y為N；或

T為CR⁶，U為N，X為CR³且Y為N；或

T為N，U為CR⁴，X為CR³且Y為N；或

T為CR⁶，U為CR⁴，X為CR³且Y為N；或

T為CR⁶，U為N，X為NR³且Y為C；或

T為O，U為N，X為CR³且Y為C；或

T為NR⁶，U為N，X為CR³且Y為C；或

T為CR⁶，U為CR⁴，X為NR³且Y為C；或

T為S，U為N，X為CR³且Y為C；或

T為N，U為CR⁴，X為NR³且Y為C；或

T為N，U為N，X為NR³且Y為C；

R¹、R²及R⁵各自獨立地為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵

素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 烯基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 炔基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、視情況經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜芳基、視情況經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜環基或視情況經取代之 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基；

其中在含有 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 雜環基或視情況經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜芳基；

R^3 為氮、視情況經取代之橋接 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 環烷基、視情況經取代之橋接 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 雜環基、視情況經取代之 (C_1-C_8) 烷基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烯基、視情況經取代之 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、視情況經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 雜芳基、視情況經取代之 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 雜環基；或

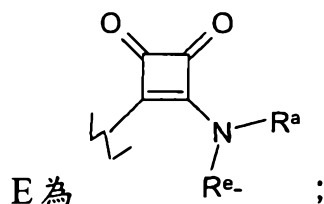
R^3 或 $-\text{A}-\text{D}-\text{E}-\text{G}$ ，其中

A為一鍵、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸烯基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸炔基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 伸環烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸雜環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$ 、 $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ ；

D為視情況經取代之 (C_1-C_8) 伸烷基、視情況經取代之橋接 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 伸環烷基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 伸環烷基、

視情況經取代之橋接(C₅-C₁₀)伸環烯基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)伸環烯基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸雜芳基、視情況經取代之橋接(C₂-C₁₀)伸雜環基或視情況經取代之(C₂-C₁₀)伸雜環基；

E 為一鍵、-R^e-、-R^e-C(=NCN)-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、=N-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e-、-R^e-OC(O)-O-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-或-R^e-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^e-；或



其中在所有情況下，E連接至D中之碳或氮原子；

G 為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、-C(O-R^a)(R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之-(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之-(C₂-C₆)烯基、視情況經取代之-(C₂-C₆)炔基、視情況經取代之-(C₃-C₁₀)環烷基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)

雜環基、視情況經取代之 $-(C_6-C_{10})$ 芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

R^4 及 R^6 各自獨立地為氫、鹵素、氘、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CN 、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{12}) 環烷基、視情況經取代之橋接 (C_2-C_{10}) 雜環基、視情況經取代之 (C_1-C_8) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烯基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或 $-J-L-M-Q$ ；

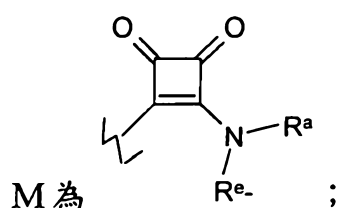
其中：

J 為一鍵、 $-C(O)-$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸烯基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸炔基、視情況經取代之 (C_3-C_{12}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸雜環基、 $-C(O)N(R^a)-R^e$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e$ 、 $-O-R^e$ 、 $-N(R^a)-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 或 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ ；

L 為一鍵、視情況經取代之 (C_1-C_8) 伸烷基、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{12}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烷基、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{10}) 伸環烯基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烯基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜芳基、視情況經取代之橋接 (C_2-C_{10}) 伸雜環基或視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 伸雜環

基；

M 為一鍵、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 或 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ ；或



其中在所有情況下，M 連接至 L 中之碳或氮原子；

Q 為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 烯基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 炔基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

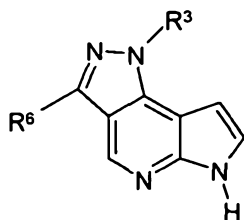
R^a 及 R^b 各自獨立地為氫、氖、CN、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 烯基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 炔基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基-O- (C_1-C_{10}) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基、視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_1-C_{10}) 雜芳基或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- (C_1-C_{10}) 雜環基；及

R^c 在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸烷基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 伸烯基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 伸炔基、視情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$ 伸烷基-O- (C_1-C_{10}) 伸烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜芳基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜環基；

其限制條件為當 T 為 N，U 為 CR^4 ，X 為 NR^3 且 Y 為 C 時， R^4 不為 OH；

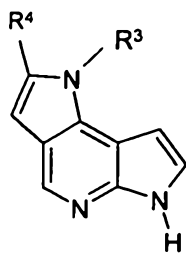
其限制條件為當 T 為 N，U 為 CR^4 ，X 為 NR^3 且 Y 為 C 時， R^1 為 H；

其限制條件為當該化合物為下式時



R^3 如上文所定義且 R^6 不經由氮或氧原子連接至吡唑環；且

其限制條件為當該化合物為下式時



若 R^3 為 H、 CH_3 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ，則 R^4 不為 H、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -視情況經取代之苯基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -視情況經取代之苯基或 $-\text{S}(\text{O})_2$ -苯基。

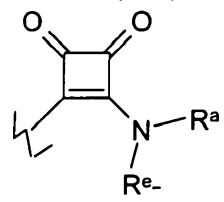
在第二實施例中，本發明提供第一實施例之化合物，其中 R^3 為 -A-D-E-G 且 A 為一鍵、視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 伸環烷基或視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸雜環基。

在第三實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^3 為 -A-D-E-G 且 D 為視情況經取代之 (C_1-C_8) 伸烷基、視情況經取代之 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 伸環烷基、視情況經取代之橋接 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 伸環烯基、視情況經取代之橋接 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 伸雜環基或視情況經取代之 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 伸雜環基。

在第四實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 D 為視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基、視情況經取代之 (C_3-C_6) 伸環烷基、視情況經取代之二環 [2.2.2] 辛烷-1-基、視情況經取代之 2,5-二氫雜二環 [2.2.1] 庚烷、視情況經取代之 2,6-二氫雜二環 [3.2.1] 辛烷、視情況經取代之八氫吡咯 [3,4-c] 吡咯、視情況經取代之八氫吡咯并 [3,2-b] 吡啶、視情況經取代之 1,4-二氫雜環庚烷、視情況經取代之立方烷 (cubane)、視情況經取代之 1,4-二噁烷-螺 [4.4] 壬

烷、視情況經取代之2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之哌嗪、視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之四氫呋喃或視情況經取代之四氫哌喃。

在第五實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^3 為-A-D-E-G且E為一鍵、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $=N-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、

$-R^e-C(O)O-R^e$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ ；或 ；其中

R^a 在每次出現時獨立地為氫、CN、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基；且

R^e 在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜芳基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜環基。

在第六實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^3 為-A-D-E-G且G為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基、

視情況經取代之 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、視情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$ 雜芳基、視情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$ 雜環基或視情況經取代之 $-(C_6-C_{10})$ 芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

R^a 獨立地為氫、CN、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基或視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基。

在第七實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中G為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、視情況經取代之 $-(C_1-C_4)$ 烷基、視情況經取代之 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、視情況經取代之氮雜環庚烷基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之苯并[d]異噁唑基、視情況經取代之4,5-二氮異噁唑基、視情況經取代之異噻唑啉基、視情況經取代之異噻唑基、視情況經取代之異噁唑基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之噁二唑基、視情況經取代之噁唑基、視情況經取代之氧雜環丁烷基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之吡唑基、視情況經取代之噻嗪基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之吡咯基、視情況經取代之四氫呋喃基、視

情況經取代之四氫吡喃基、視情況經取代之四氫硫吡喃基、視情況經取代之噻吩基、視情況經取代之硫代嗎啉基、視情況經取代之1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、視情況經取代之噻唑基或視情況經取代之三唑基。

在第八實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^3 為氫、視情況經取代之 (C_1-C_8) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基或視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基。

在第九實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^6 為-J-L-M-Q且J為一鍵、視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基或視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸烯基。

在第十實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^6 為-J-L-M-Q且L為一鍵或視情況經取代之 (C_1-C_8) 伸烷基。

在第十一實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^6 為-J-L-M-Q且M為一鍵、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 或 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ ；其中在所有情況下，M連接至L中之碳或氮原子。

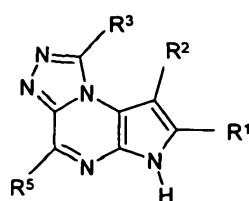
在第十二實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中 R^6 為-J-L-M-Q且Q為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、

$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之 (C_1-C_6) 烷基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 烯基、視情況經取代之 (C_3-C_6) 環烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜環基。

在第十三實施例中，本發明提供任一上述實施例之化合物，其中T為N，U為N，X為 CR^3 且Y為N，且形成式(Ia)化合物



式(Ia)。

在第十四實施例中，本發明提供第十三實施例之化合物，其中該化合物為

N-(1-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)環丁基)環丙烷磺醯胺；

N-(1-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)

甲基)環丁基)-2-氟基乙醯胺；

(*S*)-1-((1-(環丙基磺醯基)吡咯啉-3-基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-乙基-3-氟-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-乙基-3-氟-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-乙基-3-氟-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-乙基-3-氟-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

(1*S*,3*R*)-1-[3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-異噻唑啉-2-基-1,1-二氧化物]環戊烷；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-甲基環丙烷磺醯胺；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

(*S*)-5-(3-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)吡咯啉-1-基)吡嗪-2-甲腈；

N-(環丙基甲基)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(4-氟基苯基)乙醯胺；

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷甲醯胺；

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-環丙基乙醯胺；

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氟基苯甲醯胺；

N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺；

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-((氮雜環丁烷-1-基磺醯基)甲基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-((氮雜環丁烷-1-基磺醯基)甲基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((氮雜環丁烷-1-基磺醯基)甲基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-((氮雜環丁烷-1-基磺醯基)甲基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(7-甲基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-(2-羥基乙基)環丙烷磺醯胺；

5-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-甲基苯胺；

1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-吡咯-1-基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*]
[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡咯-3-甲腈；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)苯胺；

N-((1-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)
甲基)環丁基)甲基)-2-氰基乙醯胺；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-4-氟苯胺；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-4-氟苯胺；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-3,4-二氟苯胺；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-4-甲氧基苯胺；

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基)-4-甲氧基-*N*-(4-甲氧基苯基)苯胺；

3-((3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并
[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈；

1-甲基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]
三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡唑-4-磺醯胺；

3-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡
嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

4-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(苯甲氧基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

4-((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(苯甲氧基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

5-甲基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)異噁唑-4-磺醯胺；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丁烷磺醯胺；

6-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼腈；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺；

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

4-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

4-甲基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

4-氯-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈；

4-氟-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲脒；

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼脒；

6-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼脒；

6-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼脒；

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲脒；

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼脒；

2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

3-氟基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

5-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼腈；

6-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼腈；

2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈；

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺；

5-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)吡嗪-2-甲腈；

(*S*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3-二氟吡咯啉-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4,4-二氟哌啶-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1-甲基環丙烷-1-磺醯胺；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)-1-甲基環丙烷-1-磺醯胺；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺；

5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺；

((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲醇；

((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲醇；

5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈；

5-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-(3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)吡嗪-2-甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-甲基哌嗪-1-磺醯胺；

4-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)甲基)苯甲腈；

3-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)甲基)苯甲腈；

4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)甲基)苯甲腈；

4-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)甲基)苯甲腈；

1-乙基-*N*-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺；

N-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺；

4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)-2-氟苯甲腈；

4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)-3-氟苯甲腈；

3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-嗎啉基乙烷磺醯胺；

1-丁基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺；

2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺；

2-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)異菸鹼腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙烷磺醯胺；

2-(4,4-二氟哌啉-1-基)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)乙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙烷磺醯胺；

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-碘-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

(1*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基磺醯基)乙基)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺；

N-氟基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-甲基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-(羥基甲基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-氟基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙基甲氧基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙基甲氧基)-2-甲基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(環丙基甲氧基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

2-(4-氟基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-異丙氧基環戊基)-6*H*-吡咯并

[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((3*R*,5*R*)-1-乙基-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮；

1-((7*S*,8*R*)-8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)環戊胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 *O*-環丙基甲脞；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 *O*-2-(甲基磺醯基)乙脞；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 *O*-環丁基甲脞；

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4,4-二甲基環己基氧基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲氧基乙烷磺醯胺；

N-((3*R*,5*R*)-1-乙基-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺；

1-((3*S*,4*R*)-1-(環丙基甲基磺醯基)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸；

N-環丙基-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 *O*-四氫-2*H*-哌喃-4-基肟；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪；

二甲基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

{3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-氧雜環丁烷-3-基}-乙腈；

環丙烷磺酸氟基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

1-[(3*R*,4*S*)-4-乙基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-吡咯啉-3-基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

環丙烷磺酸[(3*R*,5*R*)-1-(2,2-二氟-乙基)-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-3-基]-醯胺；

1-[(3*R*,4*S*)-4-乙基-1-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺醯基)-吡咯啉-3-基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

3-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-丙腈；

1-[(3*R*,4*S*)-4-乙基-1-(3,3,3-三氟-丙基)-吡咯啉-3-基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

2-環丙基-1-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-乙酮；

1-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-2-(四氫-哌喃-4-基)-乙酮；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸環丙基甲基-醯胺；

環丙烷磺酸[(3*R*,5*R*)-1-乙基-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-3-基]-甲基-醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(四氫-哌喃-4-基甲基)-醯胺；

3,3-二氟-環丁烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,4*S*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*R*,4*R*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4,4-二氟-環己基氧基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-(4,4-二氟-環己基氧基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

6-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-菸鹼腈；

1-[(3*R*,4*S*)-1-(3,3-二氟-環丁烷磺醯基)-4-乙基-吡咯啉-3-基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-雙-(4,4,4-三氟-丁基)-胺；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(4-三氟甲基-環己基氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

4-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基甲基]-苯甲腈；

3-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-3-側氧基-丙腈；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(4-三氟甲基-環己基氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(4-三氟甲基-環己基氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(4-三氟甲基-環己基氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

{3-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-氧雜環丁烷-3-基}-乙腈；

3-[(1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-丙腈；

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-丙腈；

環丙烷磺酸(2-氰基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-環己烷甲腈；

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-環己烷甲腈；

1-((3*R*,4*S*)-1-環丙烷磺醯基-4-乙基-吡咯啉-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-*N*-(4,4,4-三氟-丁基)-乙醯胺；

環丙基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

氰基甲基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-*N*-(四氫-哌喃-4-基甲基)-乙醯胺；

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-1,1-二甲基-脲；

二甲基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-1-(嗎啉-4-磺醯基甲基)-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊醇；

(1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-1-(嗎啉-4-磺醯基甲基)-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊醇；

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-1-(嗎啉-4-磺醯基甲基)-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊醇；

N-環丙基甲基-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-乙醯胺；

1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

1-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-環

戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

氧雜環丁烷-3-基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

環丁基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

環丙烷磺酸[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

{3-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-氧雜環丁烷-3-基}-乙腈；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-胺基甲酸3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-異丙酯；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

1-((3*R*,4*S*)-1-苯甲基-4-異丙基-吡咯啉-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

3-氟-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-胺；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

胺甲醯基甲基-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-羥基-哌啶-1-甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2,2,2-三氟-乙基)-胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

戊烷-2-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

3-苯基-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

2-乙基-環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

2-甲基-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

2-苯基-乙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

C-環己基-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-甲烷磺醯胺；

丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

丙烷-2-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-C-苯基-甲烷磺醯胺；

丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

3-甲基-丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-C,C-二氟-甲烷磺醯胺；

4-氟基-丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

2-乙氧基-乙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-C-(四氫-呋喃-2-基)-甲烷磺醯胺；

四氫-呋喃-4-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

3-氟基-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-C-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲烷磺醯胺；

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-C-(四氫-哌喃-2-基)-甲烷磺醯胺；

2-吡啶-2-基-乙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-醯胺；

C-(2,2-二氯-環丙基)-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-甲烷磺醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸環丁基醯胺；

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-1-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊醇；

碳酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-[6-(甲苯-4-磺醯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基]-環戊酯 4-硝基苯酯；

環丁基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-羥基-哌啶-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

3-(環丙基甲基-胺基)-4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-環丁-3-烯-1,2-二酮；

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-環丁-3-烯-1,2-二酮；

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-4-(3,3,3-三氟-丙基胺基)-環丁-3-烯-1,2-二酮；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-甲基-氧雜環丁烷-3-基-胺；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲基)-胺；

3-環丙基胺基-4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基胺基]-環丁-3-烯-1,2-二酮；

氟基甲基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

環丙基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2,2,2-三氟-乙基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-氟基-哌啶-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啶-1-甲酸(1-氟基-環丙基)-鹽胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸環丁基醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸環丁基醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(3-甲基-異噻唑-5-基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(3-甲基-異噻唑-5-基)-醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸氰基甲基-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸氰基甲基-醯胺；

(2-環丙基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-
胺；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(3-甲基-氧雜環丁
烷-3-基)-胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(噁唑-4-基甲基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(噁唑-4-基甲基)-醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

(2-環丙基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊基]-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-胺；

3-氟基-氮雜環丁烷-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

苯甲基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

氧雜環丁烷-3-基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

(1-氟基-環丙基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

(*R*)-3-羥基-吡咯啉-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

(*S*)-3-羥基-吡咯啉-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-氟-哌啶-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2,2-二氟-乙基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯

并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-甲酮；

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(吡唑-1-基氧基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-[(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-甲酮；

{2-[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-4,5-二氫-噁唑-4-基}-甲醇；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸氧雜環丁烷-3-基醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸氧雜環丁烷-3-基醯胺；

3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(1-甲基-環丁基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(1-羥基-環丙基甲基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

甲基-氧雜環丁烷-3-基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊

酯；

(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

苯基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-((*R*)-3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮；

[(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-((*R*)-3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮；

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊烷甲腈；

[(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-((*S*)-3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮；

[(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-基]-((*S*)-3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮；

第三丁基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2,2-二甲基-丙基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2-甲氧基-乙基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(3,5-雙-三氟甲基-苯甲基)-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊

酯；

(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

苯甲基-異丙基-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(*R*)-3-羥基-哌啶-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-甲基-哌嗪-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

4-乙醯基-哌嗪-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

吡啶-2-基甲基-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

吡啶-3-基甲基-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟

乙酸形成之化合物；

吡啶-4-基甲基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

異丁基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

[(*S*)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

[(*R*)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2-氰基-乙基)-環丙基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

二異丁基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

氮雜環丁烷-1-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

嗎啉-4-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

硫代嗎啉-4-甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(2-二甲基氨基-乙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(2-吡咯啉-1-基-乙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(3-吡咯啉-1-基-丙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(2-哌啶-1-基-乙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(3-哌啶-1-基-丙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(2-嗎啉-4-基-乙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

(3-嗎啉-4-基-丙基)-氨基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-

吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；與三氟乙酸形成之化合物；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊氧基]-2-甲基-丙-2-醇；

(2-環丙基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

1-((7*S*,8*R*)-8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-(甲苯-4-磺醯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

乙酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊酯；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸環丙基甲基-醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸環丙基甲基-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(2-環丙基-乙基)-醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-甲酸(2-環丙基-乙基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸氧雜環丁烷-3-基醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸氧雜環丁烷-3-基醯胺；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-(4,4,4-三氟-丁基)-胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-環戊烷磺酸環丙基醯胺；

2-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊基]-乙醇；

2-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*])吡嗪-1-基)-環戊基]-乙醇；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸環丁基醯胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸環丁基醯胺；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(3-甲氧基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡

嗪-1-基；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸鹽胺；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸鹽胺；

4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-環戊基]-丁腈；

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-乙腈；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-乙腈；

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-氧雜環丁烷-3-基-胺；

{5-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并

[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-甲醇；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-吡唑-1-基)-2-乙基-環戊基]-

6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-環丙基-吡唑-1-基)-2-乙基-環戊基]-

6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

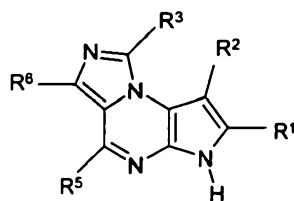
吡嗪-1-基)-吡咯啉-1-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-[1,2,4]三唑-1-基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-環丙基-[1,2,4]三唑-1-基)-2-乙基-環戊基]-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基；或

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-(3,3,3-三氟-丙基)-胺。

在第十五實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為CR⁶，U為N，X為CR³且Y為N，且形成式(Ib)化合物



式(Ib)

在第十六實施例中，本發明提供第十五實施例之化合物，其中該化合物為

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(2,4-二氟苯基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(嘧啶-5-基)甲酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-基)-2-環丙基乙酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-基)-2-環丁基乙酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-基)-3-環丁基丙-1-酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(1*H*-吡唑-4-基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-基)(1*H*-吡唑-3-基)甲酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-基)丙-1-酮；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(3-羥基丙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]

吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈；

3-((3*S*,4*S*)-4-乙基-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈；

3-((3*R*,4*R*)-4-乙基-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(羥基甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(2-羥基乙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲酮；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)乙酮；

6-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)噻嗪-3-甲腈；

5-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

2-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈；

6-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-

甲基哌啶-1-基)菸鹼脞；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯啉-1-基)甲酮；

1-((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)氮雜環丁烷-3-甲脞；

(順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-*N,N*,4-三甲基哌啶-1-甲醯胺；

1-((順)-1-(環丙基磺醯基)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

(順)-*N*-(氰基甲基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺；

((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(異噁唑-5-基)甲酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基丁-1-酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)戊-4-炔-1-酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-

基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)乙酮；

4-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)苯甲腈；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(3-氯異噁唑-5-基)丙-1-酮；

3-(2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)苯甲腈；

4-(2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)苯甲腈；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(1*H*-吡咯-2-基)乙酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(吡嗪-2-基)乙酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(嘧啶-2-基)乙酮；

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(3-烯丙基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺；

N-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啶-

3-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(3-丙基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)

二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺；

2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈；

N-(4-(3-(2,3-二羥基丙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)吡咯啶-3-甲腈；

(3*R*,4*R*)-*N*-(4-(氰基甲基)苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲磺胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(*N*-嗎啉基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮；

(3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-二氟苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲磺胺；

(3*R*,4*R*)-*N*-(3-氰基苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲磺胺；

(*R*)-1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)吡咯啶-2-甲腈；

(*S*)-1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-

基)-4-甲基哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-甲脞；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*S*)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)苯并[*d*]噁唑；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺酰胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(3*R*,4*R*)-*N*-(4-氟基苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲磺胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*R*)-3-氟吡咯啉-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯啉-1-基)甲酮；

1-((3*R*,4*R*)-4-甲基-1-(吡咯啉-1-基磺酰基)哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

(*R*)-*N*-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺酰胺；

(*S*)-*N*-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺；

3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啉-1-基)-3-側氧基丙腈；

3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啉-1-基)-3-側氧基丙腈；

N-(3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)-3-側氧基丙基)乙醯胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)(3-甲氧基環己基)甲酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)-3-羥基丙-1-酮；

1-((3*R*,4*R*)-1-苯甲基-4-甲基哌啉-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啉-1-基)(四氫-2*H*-哌喃-3-基)甲酮；

4-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-4-側氧基丁腈；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*R*)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(3-甲基吡咯啶-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*S*)-3-氟吡咯啶-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*R*)-2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)((*R*)-嗎啉-3-基)甲酮；

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-1-酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(1,4-二噁烷-2-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氫噻吩-3-基-1,1-二氧化物)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)苯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)苯胺；

3-溴-1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯啉-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮；

(*R*)-1-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)氮雜環丁烷-3-甲腈；

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-*N*-(嘧啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-*N*-(吡啶-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-*N*-(嘧啶-4-基)哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-*N*-(吡嗪-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

1-環己基-3-苯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

N-((3*S*,5*R*)-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-5-甲基吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(1-甲基吡咯啉-3-基)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮；

3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸(3*R*,4*R*)-苯酯；

((*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)甲酮；

(*R*)-1-(1-(吡咯啉-1-基磺酰基)哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(吡咯啉-1-基)甲酮；

3-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-3-基)丙酸；

(*S*)-1-((*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)吡咯啉-3-甲腈；

3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸(*R*)-環戊酯；

(*E*)-*N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯啉-1-基)亞甲基)氰胺；

4-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮；

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-溴-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(4,4-二氟環己基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)(3,3-二甲基吡咯啉-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮；

(*R*)-1-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-4-甲腈；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(硫代嗎啉基-1,1-二氧化物)甲酮；

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(氮雜環庚烷-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二甲基哌啶-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4-氯哌啶-1-基)甲酮；

5-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)吡嗪-2-甲腈；

1-((*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-3-甲腈；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-基)環丙烷磺醯胺；

1-(3,3-二氟環丁基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

N-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-基)環丙烷磺醯胺；

(*E*)-3-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-3-基)丙烯酸；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-氯-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺；

4-(((順)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環丁氧基)甲基)苯甲腈；

5-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-1-甲基環丙烷-1-磺醯胺；

1-((1*S*,4*S*)-5-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟吡咯啉-1-磺醯胺；

(*S*)-*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺；

N-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-1-乙基環丙烷-1-磺醯胺；

1-((3*aR*,6*aS*)-5-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-(6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

4-([4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)立方烷基]甲氧基)苯甲腈；

N-((3*R*,4*S*)-4-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)哌啉-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-胺；

1-(2-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-5-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-((3*aS*,7*aR*)-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)八氮-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-(7-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

N-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

1-((1*R*,5*S*)-2-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-6-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

1-環己基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪；

N-(4-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-3-基)苯基)甲烷磺酰胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)-3-氯苯磺酰胺；

環丙烷磺酸 [(1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-*as*-二環戊二烯并苯-1-基)-環戊基]-酰胺；

環丙烷磺酸 [(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-*as*-二環戊二烯并苯-1-基)-環戊基]-酰胺；

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-環丙烷磺酰基氨基-2-乙基-環戊基)-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-*as*-二環戊二烯并苯-3-甲酸；

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-環丙烷磺醯基胺基-2-乙基-環戊基)-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯-3-甲酸；

環丙烷磺酸 [(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯-1-基)-環戊基]-醯胺；

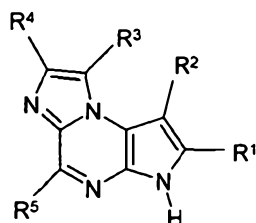
1-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯-1-基)-環戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

環丙烷磺酸 {(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯-1-基]-環戊基}-醯胺；

[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯-1-基)-環戊基]-乙酸乙酯或

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-(3-甲氧基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-環戊基]-3-三氟甲基-6*H*-2,5,6,8*b*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯。

在第十七實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為N，U為CR⁴，X為CR³且Y為N，且形成式(Ic)化合物



式(Ic)。

在第十八實施例中，本發明提供第十七實施例之化合物，其中該化合物為

3-((3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈；

5-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

(*S*)-1-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

(*S*)-6-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)菸鹼腈；

(*R*)-6-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)菸鹼腈；

(*S*)-2-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈；

(*R*)-2-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(*S*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯啉-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

((*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)甲酮；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺；

1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啉-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺；

N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

3-氟-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-4-氟苯磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]

吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]

吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]

吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)嗎啉-4-磺醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸[(2*S*,4*S*,5*R*)-4-甲基-5-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-四氫-呋喃-2-基甲基]-醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸[(2*R*,4*R*,5*S*)-4-甲基-5-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-四氫-呋喃-2-基甲基]-醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

氮雜環丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

{3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基胺基]-氧雜環丁烷-3-基}-乙腈；

3,3-二氟-環丁烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

8-[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-甲基-4-(四氫-呋喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-3,4,6,8*a*-四氮雜-*as*-二環戊二烯并苯；

8-[(1*R*,2*R*)-2-甲基-4-(四氫-呋喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-

3,4,6,8a-四氮雜-as-二環戊二烯并苯；

3-氟-氮雜環丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

3-氟-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(7-甲基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(7-甲基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

2-氟基-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-乙醯胺；

8-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-3,4,6,8a-四氮雜-as-二環戊二烯并苯；

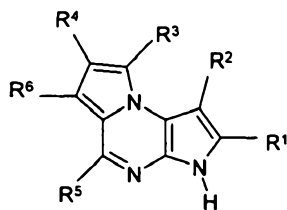
(2-環丙基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；或

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺。

在第十九實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為CR⁶，U為CR⁴，X為CR³且Y為N，且形成式(Id)化合物

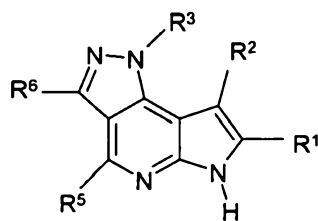


式 (Id)

在第二十實施例中，本發明提供第十九實施例之化合物，其中該化合物為

N-(4-(3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪-8-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺。

在第二十一實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為CR⁶，U為N，X為NR³且Y為C，且形成式(Ie)化合物



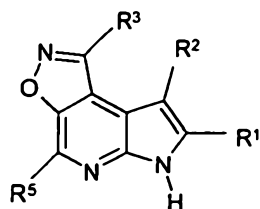
式 (Ie)

在第二十二實施例中，本發明提供第二十一實施例之化合物，其中該化合物為

(*R*)-1-(3-(吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈；或

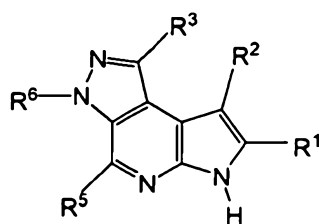
(*S*)-1-(3-(吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈。

在第二十三實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為O，U為N，X為CR³且Y為C，且形成式(I_f)化合物



式 (If) 。

在第二十四實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為NR⁶，U為N，X為CR³且Y為C，且形成式(Ig)化合物



式 (Ig) 。

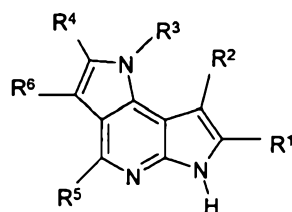
在第二十五實施例中，本發明提供第二十四實施例之化合物，其中該化合物為

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；或

N-(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺。

在第二十六實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為CR⁶，U為CR⁴，X為NR³且Y為C，且形成式(Ih)化合物



式 (Ih)

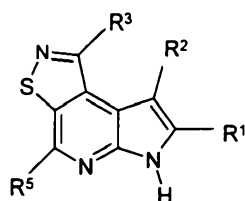
在第二十七實施例中，本發明提供第二十六實施例之化合物，其中該化合物為

1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；

1-環己基-2-甲基-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；或

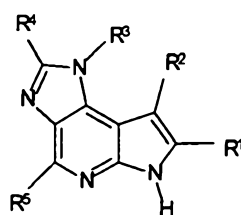
1-環己基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶。

在第二十八實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為S，U為N，X為CR³且Y為C，且形成式 (Ii) 化合物



式 (Ii)

在第二十九實施例中，本發明提供第一至第十二實施例之化合物，其中T為N，U為CR⁴，X為NR³且Y為C，且形成式 (Ij) 化合物



式 (Ij)

在第三十實施例中，本發明提供第二十九實施例之化合物，其中該化合物為

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-環丙基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(2-甲基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-環戊基]-醯胺；

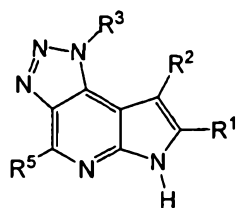
環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-二氟甲基-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-乙基-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2-甲基-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-胺基-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-乙基-環戊基]-醯胺。

根據第一至第十二實施例，其中T為N，U為N，X為NR³且Y為C，且形成式(Ik)化合物

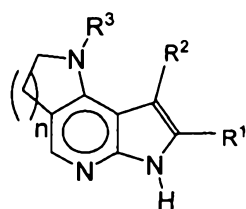


式 (Ik)。

在第三十二實施例中，本發明提供第三十一實施例之化合物，其中該化合物為

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)-環戊基]-醯胺。

在第三十三實施例中，本發明提供式(II)化合物，其中該化合物為



式 (II)

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^1 及 R^2 獨立地為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

R^3 為氮、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{12}) 環烷基、視情況經取代之橋接 (C_2-C_{10}) 雜環基、視情況經取代之 (C_1-C_8) 烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基、視情況經取代之 (C_3-C_8) 環烯基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 雜環基；或

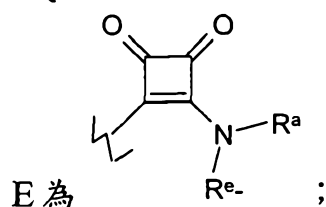
R^3 為 $-A-D-E-G$ ，其中：

A 為一鍵、 $-C(O)-$ 、視情況經取代之 (C_1-C_6) 伸烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸烯基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸炔基、視情況經取代之 (C_3-C_{12}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_2-C_6) 伸雜環基、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 或 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ ；

D 為視情況經取代之 (C_1-C_8) 伸烷基、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{12}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烷基、視情況經取代之橋接 (C_5-C_{10}) 伸環烯基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烯基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜芳基、視情況經取代之橋接 (C_2-C_{10}) 伸雜環基或視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 伸雜環基；

E 為一鍵、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(=NCN)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、

$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、
 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $=N-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、
 $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-$
 R^e 、 $-R^e-OC(O)-O-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、
 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 或 $-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$ ；
 或



其中在所有情況下，E連接至D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、
 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、
 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、
 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、
 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、視情況經取代
 之 $-(C_1-C_6)$ 烷基、視情況經取代之 $-(C_2-C_6)$ 烯基、視情況經
 取代之 $-(C_2-C_6)$ 炔基、視情況經取代之 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、視
 情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$ 雜芳基、視情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$
 雜環基、視情況經取代之 $-(C_6-C_{10})$ 芳基；

其中在含有 $-N(R^a)(R^b)$ 的部分中，氮、 R^a 及 R^b 可形成
 環，因此 $-N(R^a)(R^b)$ 表示經由氮連接的視情況經取代
 之 (C_2-C_{10}) 雜環基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 雜芳基；

R^a 及 R^b 各自獨立地為氫、氘、 CN 、視情況經取代之
 (C_1-C_{10}) 烷基、視情況經取代之 (C_2-C_{10}) 烯基、視情況經取

代之(C₂-C₁₀)炔基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)烷基-O-(C₁-C₁₀)烷基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)環烷基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基、視情況經取代之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₃-C₁₀)環烷基、視情況經取代之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₁-C₁₀)雜芳基或視情況經取代之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₁-C₁₀)雜環基；及

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸烷基、視情況經取代之(C₂-C₁₀)伸烯基、視情況經取代之(C₂-C₁₀)伸炔基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)伸烷基-O-(C₁-C₁₀)伸烷基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)伸環烷基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸雜芳基或視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸雜環基。

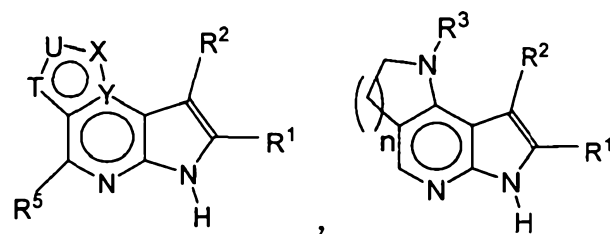
在第三十四實施例中，本發明提供第三十三實施例之化合物，其中該化合物為

1-環己基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3,6,7,8-四氫-3,4,9-三氮雜-環戊二烯并[*a*]萘-9-基)-環戊基]-醯胺；或

環丙烷磺酸[(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,6-二氫-2*H*-二吡咯并[2,3-*b*; 2',3'-*d*]吡啶-1-基)-4-乙基-環戊基]-醯胺。

在第三十五實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含如任一上述實施例中所定義之式(I)或式(II)化合物



式(I) 式(II)

醫藥學上可接受之載劑及賦形劑及第二種治療劑，第二種治療劑係選自由以下組成之群：細胞激素抑制性消炎藥；其他人類細胞激素或生長因子IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGF、CTLA或其配位體(包括CD154)之抗體或拮抗劑HUMIRATM、REMICADETM、SIMPONITM(golimumab(戈利木單抗))、CIMZIATM、ACTEMRATM、CDP 571、可溶性p55或p75 TNF受體、ENBRELTM、來那西普(Lenercept)、TNF α 轉化酶抑制劑、IL-1抑制劑、介白素11、IL-18拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-12抗體、可溶性IL-12受體、IL-12結合蛋白、非耗乏性抗CD4抑制劑FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID、布洛芬(ibuprofen)、皮質類固醇、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷激動劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、IL-1 β 轉化酶抑制劑、T細胞信號傳導激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、衍生物p75TNFRIgG、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、塞內昔布

(celecoxib)、羥氯喹硫酸鹽(hydroxychloroquine sulfate)、羅非考昔(rofecoxib)、英利昔單抗(infliximab)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺吡啶、美洛昔康(meloxicam)、乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉(gold sodium thiomalate)、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、丙氧芬萘磺酸鹽/乙醯胺苯酚(propoxyphene napsylate/apap)、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普嗪(oxaprozin)、羥考酮鹽酸鹽(oxycodone HCl)、重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚(hydrocodone bitartrate/apap)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(diclofenac sodium/misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、曲馬多鹽酸鹽(tramadol HCl)、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺/fa/吡哆醇(cyanocobalamin/fa/pyridoxine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、葡萄糖胺硫酸鹽/軟骨素(glucosamine sulf/chondroitin)、阿米曲替林鹽酸鹽(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、羥考酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚(oxycodone HCl/acetaminophen)、奧洛他定鹽酸鹽(olopatadine HCl)、米索前列醇(misoprostol)、萘普生鈉(naproxen sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1

TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、
 VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、
 S1P1激動劑、FTY720、PKC家族抑制劑、魯伯斯塔素
 (Ruboxistaurin)、AEB-071、麥索普蘭(Mesopram)、甲胺
 喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、皮質類固
 醇、布替耐德(budenoside)、地塞米松(dexamethasone)、
 柳氮磺吡啶、5-氨基水楊酸、奧沙拉嗪(olsalazine)、IL-1 β
 轉化酶抑制劑、IL-1ra、T細胞信號傳導抑制劑、酪胺酸激
 酶抑制劑、6-巰基嘌呤、IL-11、美沙拉嗪(mesalamine)、
 潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巰基嘌呤
 (mercaptopurine)、英利昔單抗、甲潑尼龍琥珀酸酯鈉
 (methylprednisolone sodium succinate)、狄芬諾西萊硫酸
 阿托品(diphenoxylate/atrop sulfate)、洛哌丁胺鹽酸鹽
 (loperamide hydrochloride)、奧美拉唑(omeprazole)、葉酸
 鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、氫可酮
 (hydrocodone)、酒石酸氫鹽/乙醯胺苯酚、鹽酸四環素
 (tetracycline hydrochloride)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、
 甲硝噻唑(metronidazole)、硫柳汞/硼酸、消膽胺/蔗糖
 (cholestyramine/sucrose)、環丙沙星鹽酸鹽(ciprofloxacin
 hydrochloride)、硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)、鹽酸
 麥啉(meperidine hydrochloride)、咪達唑倫鹽酸鹽
 (midazolam hydrochloride)、羥考酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚、
 鹽酸異丙嗪(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺
 甲異噁唑/甲氧苄啶(sulfamethoxazole/trimethoprim)、聚卡

波非 (polycarbophil)、丙氧芬荼磺酸鹽 (propoxyphene napsylate)、氫化可體松 (hydrocortisone)、多種維生素 (multivitamins)、巴柳氮二鈉 (balsalazide disodium)、磷酸可待因/乙醯胺苯酚 (codeine phosphate/apap)、考來維侖鹽酸鹽 (colesevelam HCl)、氟鈷胺、葉酸、左氧氟沙星 (levofloxacin)、那他珠單抗 (natalizumab)、干擾素 γ 、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、環磷醯胺、環孢素、甲胺喋呤、4-胺基吡啶、替紫尼定 (tizanidine)、干擾素- β 1a、AVONEX®、干擾素- β 1b、BETASERON®、干擾素 α -n3、干擾素 α 、干擾素 β 1A-IF、聚乙二醇化干擾素 α 2b、共聚物1、COPAXONE®、高壓氧、靜脈內免疫球蛋白、克拉屈濱 (cladribine)、環孢素、FK506、徽酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID、皮質類固醇、潑尼龍 (prednisolone)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷激動劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、抗炎性細胞激素、干擾素 β 、IFN β 1a、IFN β 1b、克帕松 (copaxone)、皮質類固醇、卡斯蛋白酶抑制劑 (caspase inhibitor)、卡斯蛋白酶-1抑制劑、針對CD40配位體及CD80之抗體、阿來珠單抗 (alemtuzumab)、屈大麻酚 (dronabinol)、達利珠單抗 (daclizumab)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、紫利羅登鹽酸鹽 (xaliproden hydrochloride)、胺吡啶 (fampridine)、格拉默乙酸鹽 (glatiramer acetate)、那他珠單抗、大麻二酚 (sinnabidol)、 α 免疫因子 NNSO3、ABR-215062、

AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉瓜林 (calagualine)、CPI-1189、脂質體囊封米托蒽醌、THC.CBD、類大麻酚激動劑 (cannabinoid agonist)、MBP-8298、麥索普蘭、MNA-715、抗 IL-6 受體抗體、留羅瓦 (neurovax)、吡非尼酮阿羅普 1258 (pirfenidone allotrap 1258) (RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈 (talampanel)、特立氟胺 (teriflunomide)、TGF- β 2、替利莫肽 (tiplimotide)、VLA-4 拮抗劑、干擾素 γ 拮抗劑、IL-4 激動劑、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、米諾環素 (minocyclin)、潑尼松、依那西普、羅非考昔、柳氮磺吡啶、萘普生、來氟米特、甲潑尼龍乙酸鹽 (methylprednisolone acetate)、吲哚美辛、羥氯喹硫酸鹽、潑尼松、舒林酸、增強型二丙酸倍他米松 (betamethasone diprop augmented)、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、雙氯芬酸、二甲亞砒、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、酮洛芬 (ketoprofen)、美洛昔康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美汀鈉 (tolmetin sodium)、鈣泊三醇 (calcipotriene)、環孢素、雙氯芬酸鈉 / 米索前列醇、醋酸氟輕鬆、葡萄糖胺硫酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、重酒石酸二氫可待因酮 / 乙醯胺苯酚、利塞膦酸鈉 (risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫烏嘌呤、伐地考昔、阿法賽特 (alefacept) 及艾法珠單抗 (efalizumab)、雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛、COX2 抑制劑、羅非

考昔、伐地考昔、羥氯喹、類固醇、潑尼龍、布替耐德、地塞米松、細胞毒素類、硫唑嘌呤、環磷醯胺、徵酚酸嗎啉乙酯、PDE4抑制劑、嘌呤合成抑制劑、柳氮磺吡啶、5-氨基水楊酸、奧沙拉嗪、Imuran[®]、CTLA-4-IgG、抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體、抗細胞激素抗體、馮托珠單抗(fonotolizumab)、抗IFN γ 抗體、抗受體受體抗體、抗IL-6受體抗體、抗B細胞表面分子抗體、LJP 394、利妥昔單抗、抗CD20抗體及里福斯特-B(lymphostat-B)。

【實施方式】

蛋白激酶為一類廣泛且多種多樣的酶(逾500種)，包括致癌基因、生長因子受體、信號轉導中間物、細胞凋亡相關激酶及細胞週期素依賴性激酶。其引起磷酸基轉移至特定酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸胺基酸殘基，且因其受質特異性而廣泛分類為酪胺酸及絲胺酸/蘇胺酸激酶。

Jak家族激酶(Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2)為與結合膜之細胞激素受體相關的細胞質酪胺酸激酶。細胞激素結合至其受體可引發Jak激酶活化(經由轉磷酸化及自磷酸化過程活化)。活化的Jak激酶使細胞激素受體上的殘基磷酸化，產生磷酸化酪胺酸結合位點以用於含有SH2域的蛋白，諸如轉錄信號轉導活化劑(STAT)因子及其他信號轉導調節劑，諸如細胞激素信號傳導抑制劑(SOCS)蛋白及含有SH2域的肌醇5'-磷酸酶(SHIP)。STAT因子經由此過程活化可引起其二聚、核轉移及新mRNA轉錄，導致免疫細胞增殖及存活因子以及促進細胞傳遞之其他細胞激素、趨化因子及分子

之表現(參見 *Journal of Immunology*, 2007, 178, 第 2623 頁)。Jak 激酶轉導用於多種不同細胞激素家族的信號且因此包括(但不限於)以下實例之廣泛不同病理中潛在地起作用。Jak1 與 Jak3 均控制所謂常見 γ 鏈細胞激素(IL2、IL4、IL7、IL9、IL15 及 IL21)之信號傳導，因此可預測，同時抑制 Jak1 或 Jak3 可經由阻斷 IL2、IL7 及 IL15 信號傳導來影響 Th1 介導之疾病，諸如類風濕性關節炎。另一方面，最近已顯示 IL2 信號傳導對 T 調節細胞之發育及穩定為必要的(Malek TR 等人，*Immunity*, 2002, 17(2), p. 167-78)。因此，根據遺傳資料，預測阻斷單獨 IL2 信號傳導會導致自體免疫(Yamanouchi J 等人，*Nat Genet.*, 2007, 39(3), 第 329-37 頁；及 Willerford DM 等人，*Immunity*, 1995, 3(4), 第 521-30 頁)。經由 IL4 及 IL9 信號傳導阻斷，Th2 介導諸如哮喘或異位性皮炎之疾病。Jak1 及 Tyk2 介導 IL13 信號傳導(參見 *Int. Immunity*, 2000, 12, 第 1499 頁)。因此，亦可預測阻斷此等信號傳導可對哮喘具有治療作用。亦認為此等兩種激酶可介導 I 型干擾素信號傳導；因此可預測其阻斷可減輕全身性紅斑狼瘡(SLE)之罹患度。Tyk2 及 Jak2 介導 IL12 及 IL23 之信號傳導。實際上，使用單株抗體阻斷此等細胞激素已有效治療牛皮癬。因此可預測使用此等激酶之抑制劑阻斷此路徑亦可有效治療牛皮癬。總而言之，本發明描述抑制、調控及/或調節對多種機制起關鍵作用之 Jak 家族激酶活性的小分子化合物，此等機制被認為是自體免疫疾病進展的關鍵，包括(但不限於)類

風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化(MS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬及哮喘。

多種在病理學上重要的細胞激素係經由單獨Jak1進行信號傳導(Guschin D等人, *EMBO J.* 1995年4月3日; 14(7): 1421-9; Parganas E等人, *Cell.* 1998年5月1日; 93(3):385-95; Rodig S.J.等人, *Cell.* 1998年5月1日; 93(3):373-83)。已顯示使用IL6R中和抗體阻斷此等激酶之一IL6可明顯改善人類類風濕性關節炎患者的疾病分數(Nishimoto N.等人, *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66(9), 第1162-7頁)。類似地, 使用中和單株抗體或靶基因缺失來阻斷亦由單獨Jak1介導的GCSF信號傳導可防止小鼠患實驗性關節炎(Lawlor K.E.等人, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2004, 101(31), 第11398-403頁)。因此, 鑑別可抑制、調控及/或調節激酶(Jak1)信號轉導的小分子化合物為預防或治療自體免疫疾病或與異常Jak1功能相關之其他疾病的理想方式。

Jak2亦在多種人類癌症中活化, 諸如前列腺癌、結腸癌、卵巢癌及乳癌、黑色素瘤、白血病及其他血液惡性疾病。此外, 已鑑別Jak2基因之體細胞點突變與典型骨髓增生病(MPD)高度相關, 而在其他骨髓病症中很少發生。在血液惡性疾病中, 染色體易位亦引起Jak2活性之組成性活化。亦已顯示, 抑制Jak/STAT路徑(詳言之, 抑制Jak2活性)因抑制STAT磷酸化而產生抗增生性及促細胞凋亡作用。此外, 藥物調節或抑制Jak2活性可有效地阻斷腫瘤生長且藉由減少STAT磷酸化而在細胞培養物及活體內人類

腫瘤異種移植物中誘導細胞凋亡。因此，鑑別可抑制、調控及/或調節激酶(尤其Jak2)信號轉導的小分子化合物為治療或預防與癌症相關之疾病及病狀的理想方式。

Jak激酶亦傳遞調控主要生理過程的信號，其抑制可為不合乎需要。舉例而言，Jak2介導紅血球生成素(Epo)及粒細胞/單核細胞群落刺激因子(GM-CSF)之信號傳導。此等信號傳導路徑中具有遺傳、先天性或獲得性缺陷的個體會呈現潛在危急生命的併發症，諸如貧血及嗜中性白血球功能障礙。因此，本發明之一非限制性態樣亦關於一種鑑別因選擇性避免抑制Jak2而可具有良好安全概況之化合物的方法。

蛋白激酶C家族為一組絲胺酸/蘇胺酸激酶，其包含12種相關同功異構酶。其成員係由不同基因編碼且根據其活化需要分成子類。典型酶(cPKC)需要二醯基甘油(DAG)、磷脂醯絲胺酸(PS)及鈣用於活化。新穎PKC(nPKC)需要DAG及PS，但不依賴於鈣。非典型PKC(aPKC)不需要鈣或DAG。

PKC θ 為nPKC亞家族成員(Baier, G.等人, *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 4997)。其具有受限制之表現模式，主要存在於T細胞及骨骼肌中(Mischak, H.等人, *FEBS Lett.*, 1993, 326, 第51頁)，據報導在肥大細胞(Liu, Y.等人, *J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, 第831頁)及內皮細胞(Mattila, P.等人, *Life Sci.*, 1994, 55, 第1253頁)中存在一些表現。

T細胞活化後，超分子活化複合物(SMAC)在T細胞與抗

原呈遞細胞(APC)之間的接觸點形成。PKC θ 為已發現之位於SMAC上的唯一PKC同功異型物(Monks, C.等人, *Nature*, 1997, 385, 83), 此定位使其與介導T細胞活化過程之其他信號傳導酶接近。

在另一研究(Baier-Bitterlich, G.等人, *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842)中, 證明PKC θ 在AP-1(一種在IL-2基因活化中具有重要作用的轉錄因子)活化中的作用。在未經刺激之T細胞中, 組成性活性PKC θ 刺激AP-1活性, 而在具有顯性陰性PKC θ 的細胞中, PMA活化未誘導AP-1活性。

其他研究顯示, PKC θ 經由活化I κ B激酶 β 來介導T由細胞受體/CD28共刺激所誘導之NF- κ B活化(N. Coudronniere等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97, 第3394頁; 及Lin, X.等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2000, 20, 第2933頁)。

與野生型小鼠的T細胞相比, PKC θ 基因剔除之小鼠的周邊T細胞回應於T細胞受體(TCR)/CD28刺激的增殖大大減少。此外, T細胞所釋放之IL-2的量亦大大減少(Sun, Z.等人, *Nature*, 2000, 404, 第402頁)。亦已顯示, 在Th2依賴性鼠類哮喘模型中, 缺乏PKC θ 的小鼠顯示減弱之肺炎及氣管過度反應(AHR), 在病毒清除及Th1依賴性細胞毒性T細胞功能方面無缺陷(Berg-Brown, N.N.等人, *J. Exp. Med.*, 2004, 199, 第743頁; Marsland, B.J.等人, *J. Exp. Med.*, 2004, 200, 第181頁)。減弱之Th2細胞反應引起IL-4及免疫球蛋白E(IgE)含量降低, 導致AHR及發炎病理生理現象。否則, PKC θ 基因剔除小鼠似乎正常且能生育。

亦存在證據證明，PKC θ 參與IgE受體(Fc ϵ eRI)介導之肥大細胞反應(Liu, Y.等人，*J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, 第831頁)。在經培養之人類肥大細胞(HCMC)中，已顯示繼FceRI交聯之後，PKC激酶活性快速定位於膜(Kimata, M.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257(3), 第895頁)。檢查來源於野生型小鼠及PKC θ 缺乏小鼠之骨髓肥大細胞(BMMC)之活體外活性的最新研究顯示，與野生型小鼠的BMMC相比，FceRI交聯之後，PKC θ 缺乏小鼠之BMMC的IL-6、腫瘤壞死因子 α (TNF α)及IL-13含量降低，說明PKC θ 除活化T細胞外、亦在肥大細胞細胞激素產生中具有潛在作用(Ciarletta, A.B.等人，2005年美國胸腔科協會國際會議海報展(poster presentation at the 2005 American Thoracic Society International Conference))。

以上所引述之研究及其他研究證明PKC θ 在T細胞活化中及在肥大細胞(MC)信號傳導中的關鍵性作用。因此，PKC θ 抑制劑在治療免疫病症及由T細胞不當活化及MC信號傳導所介導之其他疾病中會具有治療效益。

已發現許多激酶(不論受體或非受體酪胺酸激酶或S/T激酶)牽涉細胞信號傳導路徑，此等路徑牽涉多種病原性病狀，包括免疫調節病症、炎症或增生性病狀，諸如癌症。

多種自體免疫疾病及與慢性炎症相關的疾病以及急性反應已與一或多種細胞激素之過量或失調產生或活性相關。

本發明化合物亦適用於治療心血管病症，諸如急性心肌梗塞、急性冠狀症候群、慢性心臟衰竭、心肌梗塞、動脈

粥樣硬化、病毒心肌炎、心臟同種異體移植排斥、及與敗血症相關的心臟功能障礙。此外，本發明化合物亦適用於治療中樞神經系統病症，諸如腦膜炎球菌性腦膜炎、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 及帕金森氏病 (Parkinson's disease)。

本發明化合物亦適用於治療眼病、癌症、實體腫瘤、肉瘤、纖維肉瘤、骨瘤、黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、畸胎瘤、過敏性反應、過動型運動障礙、過敏性肺炎、高血壓、運動不足型運動障礙、主動脈及周邊動脈血管瘤 (aortic and peripheral aneurysms)、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、主動脈解剖、動脈高壓、動脈硬化、動靜脈瘤、共濟失調、脊髓小腦退化、鏈球菌性肌炎、小腦結構損害、亞急性硬化性全腦炎、昏厥、心血管系統之梅毒、全身性過敏性反應、全身性發炎反應症候群、幼年型類風濕性關節炎全身性發作、T細胞或FAB ALL、毛細血管擴張病、血栓閉塞性脈管炎、移植、外傷/出血、III型過敏性反應、IV型過敏症、不穩定心絞痛、尿毒癥、尿膿毒病、蕁麻疹、瓣膜性心臟病、靜脈曲張、脈管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、與病毒相關的噬血症候群、韋尼科-高沙考夫氏症候群 (Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病 (Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植物排斥反應、心髒移植排斥反應、血色素沉著、血液透析、溶血性

尿毒癥症候群/血栓溶解性血小板減少性紫癥、出血、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、衰弱、嬰兒脊髓性肌萎縮、主動脈炎症、A型流行性感冒、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、幼年脊髓性肌萎縮、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、惡性腹水、血癌、糖尿病病狀(諸如胰島素依賴性糖尿病性青光眼、糖尿病性視網膜病或微血管病)、鐮狀細胞貧血症、慢性炎症、絲球體腎炎、移植物排斥反應、萊姆病(Lyme disease)、馮希伯-林島氏病(von Hippel Lindau disease)、類天疱瘡、帕格特氏病(Paget's disease)、纖維化、肉狀瘤病、肝硬化、甲狀腺炎、高黏稠度症候群、奧斯勒-韋伯-朗迪病(Osler-Weber-Rendu disease)、慢性阻塞性肺病、燒傷後哮喘或水腫、外傷、輻射、中風、缺氧、局部缺血、卵巢過度刺激症候群、灌注後症候群、泵後症候群、心肌梗塞後心切開術症候群、先兆子癇、月經過多、子宮內膜異位症、肺循環血壓過高、嬰兒血管瘤或單純性疱疹、帶狀疱疹、人類免疫缺乏性病毒、副痘病毒、原生動物或弓形體病毒之感染、進行性核上性麻痺、原發性肺動脈高壓、放射治療、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、雷諾氏病、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、規則窄QRS波心動過速(regular narrow QRS tachycardia)、腎血管的高血壓、限制性心肌病、肉瘤、老年性舞蹈病、路易體型(Lewy body type)老年性癡呆、皮膚同種異體移植、皮膚變化症候群、眼或黃斑水腫、眼新生血管病、鞏膜炎、徑向角膜切開術、葡萄

膜炎、玻璃體炎、近視、視窩、慢性視網膜剝離、雷射後治療併發症、結膜炎、斯特格氏病(Stargardt's disease)、伊爾斯病(Eales disease)、視網膜病、黃斑變性、再狹窄、局部缺血/再灌注損傷、缺血性中風、血管閉塞、頸動脈阻塞病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、糖尿病、糖尿病症、胰島素依賴型糖尿病、過敏性疾病、皮炎硬皮病、移植植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應(包括(但不限於)骨髓及實體器官排斥反應)、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、散播性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨諾-絲奇恩賴紫癍(Henoch-Schoenlein purpura)、腎顯微性血管炎(microscopic vasculitis of the kidneys)、慢性活動性肝炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血症症候群、惡病質、傳染病、寄生蟲病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性疾病、艾迪森氏病(Addison's disease)、特發性艾迪森氏病(Addison's disease)、I型及II型偶發性多腺體缺陷、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑形脫髮、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、衣原體、耶爾森氏菌及沙門氏菌相關關節病(yersinia and salmonella associated arthropathy)、動

脈粥瘤病/動脈硬化、異位性過敏、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、線性IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天性惡性貧血、青少年惡性貧血、周邊血管病、腹膜炎、惡性貧血、肌痛腦炎/皇家自由疾病(Royal Free Disease)、慢性黏膜與皮膚念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發硬化性肝炎、原因不明性自體免疫肝炎、後天性免疫缺乏病症候群、後天性免疫缺乏相關疾病、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、希氏束心律失常(His bundle arrhythmias)、HIV感染/HIV神經病變、常見變異性免疫缺陷(常見變異性低 γ 球蛋白血症)、擴張型心肌病、雌性不孕症、卵巢功能衰竭、卵巢早衰、纖維變性肺病、慢性傷口癒合、原因不明性纖維性肺泡炎、發炎後間質肺病、間質肺炎、卡氏肺囊蟲病、肺炎、結締組織疾病相關之間質肺病、混合結締組織病、相關性肺病、全身性硬化相關之間質肺病、類風濕性關節炎相關之間質肺病、全身性紅斑狼瘡相關之肺病、皮肌炎/多發性肌炎相關之肺病、休格連氏病(Sjögren's disease)相關之肺病、僵直性脊椎炎相關之肺病、血管炎擴散性肺病、含鐵血黃素沈積症(haemosiderosis)相關之肺病、藥物誘發性間質肺病、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球肺炎、淋巴球浸潤性肺病、感染後間質肺病、痛風性關節炎、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型自體免疫或類狼瘡肝炎)、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導

之低血糖症、伴有黑色棘皮症之B型胰島素抗性、副甲狀腺低能症、與器官移植相關之急性免疫疾病、與器官移植相關之慢性免疫疾病、骨關節炎、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少病、自體免疫嗜中性球減少症、NOS型腎病、絲球體腎炎、腎顯微性血管炎、萊姆病(Lyme disease)、盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS型男性不育症、精子自體免疫、多發性硬化(所有亞型)、交感性眼炎、結締組織疾病繼發性肺循環血壓過高、急性及慢性疼痛(各種疼痛)、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎之肺表現形式、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病(Still's disease)、全身性硬化、休格連氏症候群、高安氏病/動脈炎(Takayasu's disease/arteritis)、自體免疫血小板減少、中毒、移植、及牽涉不當血管化的疾病，例如糖尿病性視網膜病、早產兒視網膜病、因年齡相關性黃斑變性所致之脈絡膜新血管生成、及人類中之嬰兒血管瘤。此外，此等化合物可適用於治療諸如腹水、滲出及滲出液之病症，包括例如黃斑水腫、腦水腫、急性肺損傷、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、增生性病變(諸如再狹窄)、纖維變性病變(諸如肝硬化及動脈粥樣硬化)、系膜細胞增殖性病變，諸如糖尿病性腎病變、惡性腎硬變、血栓性微血管病變症候群、及腎絲球病、心肌血管生成、冠心病和腦側支循環(coronary and cerebral collaterals)、局部缺血性四肢血管生成、局部缺血/再灌注損傷、消化性潰瘍幽門螺桿菌相

關疾病(peptic ulcer Helicobacter related diseases)、病毒誘發性血管生成病症、先兆子癇、月經過多、貓抓熱、發紅、新生血管性青光眼及視網膜病，諸如與糖尿病性視網膜病、早產兒視網膜病或年齡相關性黃斑變性相關的視網膜病。此外，此等化合物可用作針對過度增生性病症的活性劑，諸如甲狀腺過度增生(尤其格雷夫斯氏病(Grave's disease))、及囊腫(諸如以高血管性卵巢基質為特徵的多囊卵巢症候群(斯坦-利文撒爾症候群))及多囊腎病，因為此等疾病需要血管細胞增殖以便生長及/或轉移之故。

本發明式(I)或式(II)化合物可單獨或與另一種藥劑(例如治療劑)組合使用，該另一種藥劑由熟習此項技術人員根據其預定目的選擇。舉例而言，該另一種藥劑可為此項技術已接受之適用於治療由本發明化合物治療之疾病或病狀的治療劑。該另一種藥劑亦可為賦予治療組合物有利特性的藥劑，例如影響組合物黏度的藥劑。

此外應瞭解，本發明所包括的組合為適用於其預定目的的彼等組合。下述藥劑具說明性目的且不限於此。作為本發明之一部分的組合可為本發明化合物及至少一種選自以下清單的其他藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其預定功能，則組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他藥劑。

較佳組合為非類固醇消炎藥，亦稱作NSAIDS，包括諸如布洛芬之藥物。其他較佳組合為皮質類固醇，包括潑尼龍；當與本發明化合物組合治療患者時，使用類固醇的熟

知副作用可藉由消滅類固醇劑量來減少或甚至排除。可與本發明之式(I)或式(II)化合物組合之用於類風濕性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；其他人類細胞激素或生長因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)的抗體或拮抗劑。本發明化合物可與抗細胞表面分子的抗體組合，細胞表面分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154(gp39或CD40L)。

治療劑之較佳組合可在自體免疫及隨後發炎級聯之不同點干預；較佳實例包括TNF拮抗劑，諸如嵌合抗體、人類化或人類TNF抗體D2E7(美國專利6,090,382，HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、SIMPONITM(戈利木單抗)、CIMZIATM、ACTEMRATM、CDP 571及可溶性p55或p75TNF受體、其衍生物(p75TNFR1gG(ENBRELTM)或p55TNFR1gG(來那西普)及TNF α 轉化酶(TACE)抑制劑；同樣，IL-1抑制劑(白介素-1轉化酶抑制劑IL-1RA等)可有效用於相同原因。其他較佳組合包括白介素11。其他較佳組合為自體免疫反應之其他關鍵作用者，其所起的作用可與IL-18功能平行、依賴於IL-18功能或與IL18功能一致；尤其較佳為IL-12拮抗劑，包括IL-12抗體或可溶性IL-12受體或IL-12結合蛋白。已顯示，IL-12及IL-18具有重疊、但不同的功

能，且針對兩者之拮抗劑之組合可為最有效。另一較佳組合為非耗乏性抗CD4抑制劑。其他較佳組合包括共刺激路徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗性配位體。

本發明之式(I)或式(II)化合物亦可與以下藥劑組合，諸如甲胺喋呤、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺吡啶、美色拉秦、奧沙拉嗪、氯喹/羥氯喹、青黴胺、硫代蘋果酸鈉(aurothiomalate)(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼(cochicine)、皮質類固醇(口服、吸入及局部注射)、 β -2腎上腺素受體激動劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol))、黃嘌呤(茶鹼(theophylline)、胺茶鹼(aminophylline))、色甘酸鹽、奈多羅米(nedocromil)、酮替酚(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托銨(oxitropium)、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷激動劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性藥劑、干擾經由促發炎細胞激素(諸如TNF α 或IL-1)之信號傳導的藥劑(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1 β 轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶、6-巰基嘌呤、血管緊張素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(EnbrelTM)及p55TNFRIgG(來那西普)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、

抗發炎細胞激素(例如 IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 及 TGF β)、塞內昔布、葉酸、羥氯喹硫酸鹽、羅非考昔、依那西普、英利昔單抗、萘普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲潑尼龍、美洛昔康、甲潑尼龍乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹林、曲安奈德、丙氧芬萘磺酸鹽/乙醯胺苯酚、葉酸鹽、萘丁美酮、雙氯芬酸、吡羅昔康、依託度酸、雙氯芬酸鈉、奧沙普嗪、羥考酮鹽酸鹽、重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、芬太尼、阿那白滯素、曲馬多鹽酸鹽、雙水楊酸酯、舒林酸、氟鈷胺/fa/吡哆醇、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉、潑尼龍、硫酸嗎啡、鹽酸利多卡因、吲哚美辛、葡萄糖胺硫酸鹽/軟骨素、阿米曲替林鹽酸鹽、磺胺嘧啶、羥考酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚、奧洛他定鹽酸鹽、米索前列醇、萘普生鈉、奧美拉唑、環磷醯胺、利妥昔單抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗 IL-12、抗 IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1激動劑(諸如 FTY720)、PKC 家族抑制劑(諸如魯伯斯塔素或 AEB-071)及麥索普蘭。較佳組合包括甲胺喋呤或來氟米特，且在中度或重度類風濕性關節炎情況下，包括如上所述之環孢素及抗 TNF 抗體。

可與本發明之式(I)或式(II)化合物組合之用於發炎性腸病之治療劑的非限制性實例包括以下：布替耐德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素、柳氮磺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噻唑；脂肪氧合酶抑制

劑；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1 β 單株抗體；抗IL-6單株抗體；生長因子；彈性酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；其他人類細胞激素或生長因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑；細胞表面分子，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體；甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷激動劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導性藥劑；干擾經由促發炎細胞激素(諸如TNF α 或IL-1)之信號傳導的藥劑(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制劑)；IL-1 β 轉化酶抑制劑；TNF α 轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管緊張素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及抗發炎細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGF β)。可與式(I)或式(II)化合物組合之用於克羅恩氏病之治療劑的較佳實例包括以下：TNF拮抗劑，例如抗TNF抗體D2E7(美國專利6,090,382，HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFR1IgG(ENBRELETM)及p55TNFR1IgG(LENERCEPTTM)抑制劑及PDE4抑制劑。式(I)或式(II)化

物可與以下藥劑組合：皮質類固醇，例如布替耐德及地塞米松；柳氮磺吡啶、5-胺基水楊酸；奧沙拉嗪；及干擾促發炎細胞激素(諸如IL-1)之合成或作用的藥劑，例如IL-1 β 轉化酶抑制劑及IL-1ra；T細胞信號傳導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑；6-巰基嘌呤；IL-11；美沙拉嗪；潑尼松；硫唑嘌呤；巰基嘌呤；英利昔單抗；甲基潑尼松龍琥珀酸酯鈉；狄芬諾西萊硫酸阿托品；洛哌丁胺鹽酸鹽；甲胺喋呤；奧美拉唑；葉酸鹽；環丙沙星/右旋糖-水；重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚；鹽酸四環素；醋酸氟輕鬆；甲硝噻唑；硫柳汞/硼酸；消膽胺/蔗糖；環丙沙星鹽酸鹽；硫酸莨菪鹼；鹽酸嘜啶；咪達唑侖鹽酸鹽；羥考酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚；鹽酸異丙嗪；磷酸鈉；磺胺甲異噁唑/甲氧苄啶；塞內昔布；聚卡波非；丙氧芬茶磺酸鹽；氫化可體松；多種維生素；巴柳氮二鈉；磷酸可待因/乙醯胺苯酚；考來維侖鹽酸鹽；氟鈷胺；葉酸；左氧氟沙星；甲潑尼龍；那他珠單抗及干擾素 γ 。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於多發性硬化之治療劑的非限制性實例包括以下：皮質類固醇；潑尼龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢素；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紫尼定；干擾素- β 1a(AVONEX®；Biogen)；干擾素 β 1b(BETASERON®；Chiron/Berlex)；干擾素 α -n3(Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素 α (Alfa Wassermann/J & J)、干擾素 β 1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干擾素 α 2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1；

COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉屈濱；其他人類細胞激素或生長因子及其受體(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體或拮抗劑。式(I)或式(II)化合物可與抗細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體)的抗體組合。式(I)或式(II)化合物亦可與以下藥劑組合：諸如甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、S1P1激動劑、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷激動劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性藥劑、干擾經由促發炎細胞激素(諸如TNF α 或IL-1)之信號傳導的藥劑(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1 β 轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管緊張素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及抗發炎細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-13及TGF β)。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於多發性硬化之治療劑的較佳實例包括干擾素 β ，例如IFN β 1a及IFN β 1b；克帕松、皮質類固醇、卡斯蛋白酶抑制劑(例如卡斯蛋白酶-1抑

制劑)、IL-1抑制劑、TNF抑制劑、及針對CD40配位體及CD80的抗體。

式(I)或式(II)化合物亦可與以下藥劑組合：諸如阿來珠單抗、屈大麻酚、達利珠單抗、米托蒽醌、紫利羅登鹽酸鹽、胺吡啶、格拉默乙酸鹽、那他珠單抗、大麻二酚、 α 免疫因子NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉瓜林、CPI-1189、LEM(脂質體囊封之米托蒽醌)、THC.CBD(類大麻酚激動劑)、MBP-8298、麥索普蘭(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、留羅瓦、吡非尼酮阿羅普1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈、特立氟胺、TGF- β 2、替利莫肽、VLA-4拮抗劑(例如TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素 γ 拮抗劑及IL-4激動劑。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於強直性脊椎炎之治療劑的非限制性實例包括以下：布洛芬、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺吡啶、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、米諾環素、潑尼松、及抗TNF抗體D2E7(美國專利6,090,382；HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFR1IgG(ENBRELTM)及p55TNFR1IgG(LENERCEPTTM))。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於哮喘之治療劑的非限制性實例包括以下：舒喘甯、沙美特羅 / 氟替卡松、孟魯司特鈉、氟替卡松丙酸酯、布地奈德、潑尼松、沙美特

羅羥茶甲酸鹽、左沙丁胺醇鹽酸鹽(levabuterol HCl)、舒喘寧硫酸鹽/異丙托銨、潑尼龍磷酸鈉、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、異丙托溴銨、阿奇黴素、吡布特羅乙酸鹽、潑尼龍、無水茶鹼、甲基潑尼松龍琥珀酸酯鈉、克拉黴素、紮魯司特、福莫特羅反丁烯二酸鹽、流感病毒疫苗、三水合阿莫西林、氟尼縮松、過敏症注射劑、色甘酸鈉、鹽酸菲索特非那定、氟尼縮松/薄荷腦、阿莫西林/棒酸鹽、左氧氟沙星、吸入器輔助裝置、哌芬那辛、地塞米松磷酸鈉、莫西沙星鹽酸鹽、鹽酸多西環素、哌芬那辛/右美沙芬(guaifenesin/d-methorphan)、對麻黃鹼/可待因/氯非涅槃(p-ephedrine/cod/chlorphenir)、加替沙星、西替利嗪鹽酸鹽、糠酸莫米他松、沙美特羅羥茶甲酸鹽、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢力新、對麻黃鹼/氫可酮/氯非涅槃(pe/hydrocodone/chlorphenir)、西替利嗪鹽酸鹽/假麻黃素(cetirizine HCl/pseudoephed)、苯腎上腺素/可待因/異丙嗪、可待因/異丙嗪、頭孢丙烯、地塞米松、哌芬那辛/假麻黃鹼、氯芬尼拉明/氫可酮、奈多羅米鈉、特布他林硫酸鹽、腎上腺素、甲潑尼龍、抗IL-13抗體及羥異丙腎上腺素硫酸鹽。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於COPD之治療劑的非限制性實例包括以下：舒喘寧硫酸鹽/異丙托銨、異丙托溴銨、沙美特羅/氟替卡松、舒喘甯、沙美特羅羥茶甲酸鹽、氟替卡松丙酸酯、潑尼松、無水茶鹼、甲基潑尼松龍琥珀酸酯鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、福莫特羅反丁烯二

酸鹽、曲安奈德、左氧氟沙星、哌芬那辛、阿奇黴素、二丙酸倍氯米松、左沙丁胺醇鹽酸鹽、氟尼縮松、頭孢曲松鈉、三水合阿莫西林、加替沙星、紫魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷腦、氯芬尼拉明/氫可酮、羥異丙腎上腺素硫酸鹽、甲潑尼龍、糠酸莫米他松、對麻黃鹼 / 可待因/氯非涅、吡布特羅乙酸鹽、對麻黃鹼 / 洛拉他定、特布他林硫酸鹽、噻托溴銨、(R,R)-福莫特羅((R,R)-formoterol)、TgAAT、西洛司特及羅氟司特。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於HCV之治療劑的非限制性實例包括以下：干擾素 α -2 α 、干擾素 α -2 β 、干擾素 α con1、干擾素 α -n1、聚乙二醇化干擾素 α -2 α 、聚乙二醇化干擾素 α -2 β 、病毒唑(ribavirin)、聚乙二醇化干擾素 α -2b+病毒唑、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)、甘草酸(glycyrrhizic acid)、胸腺法新(thymalfasin)、二鹽酸組胺(Maxamine)、VX-497及經由干預以下標靶而用於治療HCV的任何化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV解螺旋酶及HCV IRES(內部核糖體入口位點)。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於特發性肺纖維化之治療劑的非限制性實例包括以下：潑尼松、硫唑嘌呤、舒喘甯、秋水仙鹼、舒喘寧硫酸鹽、地高辛(digoxin)、 γ 干擾素、甲基潑尼松龍琥珀酸酯鈉、勞拉西泮(lorazepam)、呋喃苯胺酸(furosemide)、賴諾普利(lisinopril)、硝酸甘油、螺內酯、環磷醯胺、異丙托溴銨、放線菌素D(actinomycin d)、阿替普酶(alteplase)、氟替卡松丙酸酯

(fluticasone propionate)、左氧氟沙星(levofloxacin)、羧異丙腎上腺素硫酸鹽、硫酸嗎啡、羧考酮鹽酸鹽、氯化鉀、曲安奈德、無水他克莫司(tacrolimus anhydrous)、鈣、干擾素 α 、甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯及干擾素 γ -1 β 。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於心肌梗塞之治療劑的非限制性實例包括以下：阿司匹林(aspirin)、硝酸甘油、美托洛爾酒石酸鹽(metoprolol tartrate)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉、克羅匹多硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、卡維地洛(carvedilol)、阿替洛爾(atenolol)、硫酸嗎啡、美托洛爾丁二酸酯(metoprolol succinate)、華法林鈉(warfarin sodium)、賴諾普利(lisinopril)、單硝酸異山梨酯、地高辛、呋喃苯胺酸、辛伐他汀(simvastatin)、雷米普利(ramipril)、替奈普酶(tenecteplase)、依那普利順丁烯二酸鹽(enalapril maleate)、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、喹那普利鹽酸鹽/碳酸鎂(quinapril hydrochloride/magnesium carbonate)、布美他尼(bumetanide)、阿替普酶(alteplase)、依那普利拉(enalaprilat)、胺碘酮鹽酸鹽(amiodarone hydrochloride)、多水合替羅非班鹽酸鹽(tirofiban HCl m-hydrate)、地爾硫卓鹽酸鹽(diltiazem hydrochloride)、卡托普利(captopril)、依貝沙坦(irbesartan)、缬沙坦(valsartan)、普萘洛爾鹽酸鹽(propranolol hydrochloride)、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、埃替菲

巴肽(eptifibatide)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、胺基己酸、螺內酯、干擾素、索他洛爾鹽酸鹽(sotalol hydrochloride)、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、多巴酚丁胺鹽酸鹽(dobutamine HCl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、咪達唑侖鹽酸鹽(midazolam hydrochloride)、鹽酸麥啉、硝酸異山梨酯、腎上腺素、多巴胺鹽酸鹽、比伐盧定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、依澤替米貝/辛伐他汀(ezetimibe/simvastatin)、阿伐麥布(avasimibe)及卡立泊來德(cariporide)。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於牛皮癬之治療劑的非限制性實例包括以下：鈣泊三醇(calcipotriene)、丙酸氯氟美松(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸氯倍他索(halobetasol propionate)、他紫羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、醋酸氯輕松、增強型二丙酸倍他米松、氯輕松、阿曲汀、焦油洗髮精、倍他米松戊酸鹽、糠酸莫米他松、酮康唑、普莫卡因/膚輕松、氫化可體松戊酸鹽、氯氫縮松、尿素、倍他米松、丙酸氯氟美松潤膚劑、氯替卡松丙酸酯、阿奇黴素、氫化可體松、增濕配方、葉酸、地奈德、吡美莫司、煤焦油、二氟拉松雙乙酸鹽、依那西普葉酸鹽、乳酸、甲氧沙林、hc/鹼式沒食子酸鉍(bismuth subgal)/znox/resor、甲潑尼龍乙酸鹽、潑尼松、防曬霜、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚(anthralin)、氯可

托龍特戊酸鹽(clocortolone pivalate)、煤萃取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、醋酸氟輕松/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、肥皂/三溴沙侖(soap/tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布(celecoxib)、英利昔單抗、環孢素、阿法賽特(alefacept)、艾法珠單抗、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874及烏太克單抗(ustekinumab)。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於牛皮癬性關節炎之治療劑的非限制性實例包括以下：甲胺喋呤、依那西普、羅非考昔、塞內昔布、葉酸、柳氮磺吡啶、萘普生、來氟米特、甲潑尼龍乙酸鹽、吲哚美辛、羥氯喹硫酸鹽、潑尼松、舒林酸、增強型二丙酸倍他米松、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞砷、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬、美洛昔康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美汀鈉、鈣泊三醇、環孢素、雙氯芬酸鈉 / 米索前列醇、醋酸氟輕松、葡糖胺硫酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫烏嘌呤、伐地考昔、阿法賽特、D2E7(美國專利6,090,382, HUMIRATM)及艾法珠單抗。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於再狹窄之治療劑的非限制性實例包括以下：西羅莫司、太平洋紫杉醇、依維

莫司、他克莫司、ABT-578及乙醯胺苯酚。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於坐骨神經痛之治療劑的非限制性實例包括以下：重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚、羅非考昔、環苯紫平鹽酸鹽(cyclobenzaprine HCl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、羥考酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、甲潑尼龍乙酸鹽、潑尼松、磷酸可待因/乙醯胺苯酚、曲馬多鹽酸鹽/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美洛昔康、美索巴莫、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松、肌安寧(carisoprodol)、酮咯酸緩血酸胺、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定、萘丁美酮、羥考酮鹽酸鹽、替紫尼定鹽酸鹽(tizanidine HCl)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、丙氧芬萘磺酸鹽/乙醯胺苯酚、乙醯水楊酸/羥考酮/對苯二甲酸羥考酮(asa/oxycod/oxycodone ter)、布洛芬/酸式酒石酸氫可酮(ibuprofen/hydrocodone bit)、曲馬多鹽酸鹽、依託度酸、丙氧芬鹽酸鹽、阿米曲替林鹽酸鹽(amitriptyline HCl)、肌安寧/磷酸可待因/乙醯水楊酸、硫酸嗎啡、多種維生素、萘普生鈉、奧芬那君檸檬酸鹽(orphenadrine citrate)及替馬西洋(temazepam)。

可與式(I)或式(II)化合物組合之用於SLE(狼瘡)之治療劑的較佳實例包括以下：NSAIDS，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非考昔、伐地考昔；抗瘡疾藥，例如羥氯喹；類固醇，例如潑尼松、潑尼龍、布替耐德、地塞米

松；細胞毒素，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、徽酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如Cellcept®。式(I)或式(II)化合物亦可與以下藥劑組合：諸如柳氮磺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、咪唑硫嘌呤®、及干擾促發炎細胞激素(諸如IL-1)之合成、產生或作用的藥劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1 β 轉化酶抑制劑及IL-1ra。式(I)或式(II)化合物亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)或靶向T細胞活化分子之分子(例如CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體)一起使用。式(I)或式(II)化合物可與IL-11或抗細胞激素抗體(例如馮托珠單抗(抗IFN γ 抗體))或抗受體受體抗體(例如抗IL-6受體抗體及抗B細胞表面分子之抗體)組合。式(I)或式(II)化合物亦可與以下藥劑一起使用：LJP 394(阿貝莫司(abetimus))、耗乏B細胞或使B細胞失活的藥劑(例如利妥昔單抗(抗CD20抗體))、里福斯特-B(抗BlyS抗體)、TNF拮抗劑(例如抗TNF抗體)D2E7(美國專利6,090,382；HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、CDP 571、TNFR-Ig構築體(p75TNFR1IgG(ENBRELTM)及p55TNFR1IgG(LENERCEPTTM))。

在本發明中，以下定義可為適用的：

「治療有效量」為可完全或部分抑制病狀之進展或至少部分地緩解病狀之一或多種症狀的式(I)或式(II)化合物之量或兩種或兩種以上此等化合物之組合之量。治療有效量亦可為預防有效量。治療有效量將視患者體型及性別、待

治療之病狀、病狀罹患度及所尋求之結果而定。對於指定患者而言，治療有效量可依據熟習此項技術者已知的方法判定。

「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性且藉由與以下酸反應所獲得的彼等鹽：無機酸，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸，或有機酸，諸如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丁二酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、酒石酸(例如(+)或(-)-酒石酸或其混合物)、胺基酸(例如(+)或(-)-胺基酸或其混合物)、及其類似酸。此等鹽可依據熟習此項技術者已知的方法製備。

具有酸性取代基的某些式(I)或式(II)化合物可呈與醫藥學上可接受之鹼所形成的鹽形式存在。本發明包括此等鹽。此等鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、離胺酸鹽及精胺酸鹽。此等鹽可依據熟習此項技術者已知的方法製備。

某些式(I)或式(II)化合物及其鹽可呈一種以上結晶形式存在且本發明包括各種結晶形式及其混合物。

某些式(I)或式(II)化合物及其鹽亦可呈溶劑合物形式存在，例如水合物，且本發明包括各種溶劑合物及其混合物。

某些式(I)或式(II)化合物可含有一或多個對掌性中心，且呈不同的光活性形式存在。當式(I)或式(II)化合物含有一個對掌性中心時，該化合物係呈兩種對映異構體形式存在且本發明包括對映異構體與對映異構體混合物，諸如外

消旋混合物。對映異構體可依據熟習此項技術者已知的方法解析，例如形成可利用例如結晶法分離的非對映異構體鹽；形成可利用結晶、氣-液或液相層析法分離的非對映異構體衍生物或其複合物；使一種對映異構體與對映異構體特異性試劑發生選擇性反應，例如酶促酯化反應；或在對掌性環境中(例如在結合有對掌性配位體的對掌性支撐物(例如二氧化矽)上或在對掌性溶劑存在下)進行氣-液或液相層析。應瞭解，在利用上述分離程序之一將所要對映異構體轉化為另一種化學個體的情況下，需要釋放所要對映異構體形式的另一步驟。或者，特定對映異構體可依據不對稱合成、使用光學活性試劑、基質、催化劑或溶劑合成，或利用不對稱轉化、藉由將一種對映異構體轉化成另一種對映異構體來合成。

當式(I)或式(II)化合物含有一個以上對掌性中心時，其可呈非對映異構體形式存在。非對映異構體化合物可依據熟習此項技術者已知的方法分離，例如層析法或結晶法，且個別對映異構體可如上所述分離。本發明包括式(I)或式(II)化合物之各種非對映異構體、及其混合物。

某些式(I)或式(II)化合物可呈不同互變異構體形式或作為不同幾何異構體存在，且本發明包括式(I)或式(II)化合物之各種互變異構體及/或幾何異構體及其混合物。

某些式(I)或式(II)化合物可呈可分離的不同穩定構形形式存在。扭轉不對稱現象(由於圍繞不對稱單鍵之旋轉受到限制，例如由於空間位阻或環應力)可容許分離不同構

象異構體。本發明包括式(I)或式(II)化合物之各種構象異構體、及其混合物。

某些式(I)或式(II)化合物可呈兩性離子的形式存在且本發明包括式(I)或式(II)化合物之各種兩性離子的形式及其混合物。

如本文中所使用，術語「前藥」係指藉由一些生理化學過程而活體內轉化為母體藥物的藥劑(例如前藥在達成生理pH值條件下可轉化為所要藥物形式)。前藥在一些情況下因投藥比母體藥物更容易而通常適用。舉例而言，其可藉由經口投與而被生物利用，而母體藥物則不能。相較於母體藥物，前藥在醫藥組合物中亦可具有改良之溶解度。前藥之實例(不限於此)為本發明化合物，其中其呈酯形式(「前藥」)投與以便跨越細胞膜(其中水溶性無益)傳遞，但接著其在細胞內(其中水溶性有益)代謝水解為羧酸。

前藥具有多種適用特性。舉例而言，前藥水溶性可比最終藥物更大，從而有利於靜脈內投與藥物。前藥的口服生物可用度亦可高於最終藥物。投與之後，前藥酶促分裂或化學分裂以在血液或組織中傳遞最終藥物。

例示性前藥在分裂後釋放相應游離酸，本發明化合物之可水解酯所形成的此等殘基包括(但不限於)羧酸取代基，其中游離氫已置換為(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₁₂)烷酯氧基甲基、具有5至10個碳原子的(C₄-C₉)1-(烷酯氧基)乙基、1-甲基-1-(烷酯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子的烷氧基羰氧基甲基、具有4至7個碳原子的1-(烷氧基羰氧基)乙基、具

有5至8個碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3至9個碳原子的N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(諸如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲鹽基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)-烷基胺甲鹽基-(C₁-C₂)烷基、及N-哌啶基-、N-吡咯啶基-或N-嗎啉基(C₂-C₃)烷基。

其他例示性前藥釋放式(I)或式(II)之醇，其中羥基取代基(例如R基團含有羥基)之游離氫已置換為(C₁-C₆)烷鹽氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷鹽氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷鹽氧基)乙基、(C₁-C₁₂)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基-甲基、丁二鹽基、(C₁-C₆)烷鹽基、 α -胺基(C₁-C₄)烷鹽基、芳基乙鹽基及 α -胺基鹽基或 α -胺基鹽基- α -胺基鹽基，其中該等 α -胺基鹽基部分獨立地為蛋白質中所發現之任一種天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由碳水化合物之半縮醛之羥基拆分所產生的基團)。

如本文中所使用，術語「橋接(C₅-C₁₂)環烷基」意謂具有兩個或三個C₃-C₁₀環烷基環的飽和或不飽和二環或多環橋接烴基。非橋接環烷基排除在外。橋接環烴可包括諸如二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]辛基、二環[3.2.1]辛基、二環[4.3.1]癸基、二環[3.3.1]壬基、蒎基、蒎烯基、降蒎基、降蒎烯基、6,6-二甲基二環[3.1.1]庚基、三環丁基及金剛烷基。

如本文中所使用，術語「橋接(C₂-C₁₀)雜環基」意謂二環或多環氮雜橋接烴基且可包括氮雜降苈基、吡啶基、異吡啶、草烷基、氮雜二環[3.2.1]辛基、氮雜二環[2.2.1]、2-氮雜二環[3.2.1]辛基、氮雜二環[3.2.1]辛基、氮雜二環[3.2.2]壬基、氮雜二環[3.3.0]壬基、及氮雜二環[3.3.1]壬基。

如本文中所使用的術語「雜環」、「雜環基」或「伸雜環基」包括非芳族環系統，包括(但不限於)單環、二環、三環及螺環，其可完全飽和或可含有一或多個不飽和單元(為避免疑問，芳族環系統中不產生不飽和度)且具有5至12個原子，包括至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫。為舉例說明(其不應理解為限制本發明之範圍)之目的，以下為雜環實例：氮呋基、氮雜環丁烷基、吡啶基、異吡啶基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、吡啶基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、硫代嗎啉基及草烷基。

如本文中所使用的術語「雜芳基」或「伸雜芳基」包括芳族環系統，包括(但不限於)單環、二環及三環，且具有5至12個原子，包括至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫。為舉例說明(其不應理解為限制本發明範圍)之目的，實例為：氮雜吡啶基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、

哌喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、噻二唑基或噻吩基。

如本文中所使用的「雜環烷基」為雜環基團經具有一個至約八個碳原子的脂族基團連接至化合物 舉例而言，雜環烷基為N-嗎啉基甲基。

如本文中所使用，「烷基」、「伸烷基」或諸如「(C₁-C₈)」之符號包括完全飽和的直鏈或分支鏈烴。烷基實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、己基及其異構體。如本文中所使用，「烯基」、「伸烯基」、「伸炔基」及「炔基」意謂C₂-C₈且包括含有一或多個不飽和單元、一或多個雙鍵(對於烯基)及一或多個參鍵(對於炔基)的直鏈或分支鏈烴。


如本文中所使用，「芳族」基團(或「芳基」或「伸芳基」)包括芳族碳環系統(例如苯基)及稠合的多環芳族環系統(例如萘基、聯苯及1,2,3,4-四氫萘基)。

如本文中所使用，「環烷基」或「伸環烷基」意謂完全飽和或具有一或多個不飽和鍵、但不為芳基的C₃-C₁₂單環或多環(例如二環、三環、螺環等)烴。環烷基實例為環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基。

如本文中所使用，多個部分或取代基被稱為「經取代」或「視情況經取代」。當一個部分由此等術語之一修飾時，除非另有說明，否則其表示，熟習此項技術者已知之

可用於取代之該部分的任一部分可經取代，包括一或多個取代基，其中若存在一個以上取代基，則各取代基係獨立地選擇。取代之此含義在此項技術中已熟知且/或依據本發明教示。為舉例說明(其不應理解為限制本發明範圍)之目的，作為取代基之基團之一些實例為：(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₁₀)環烷基、鹵素(F、Cl、Br或I)、鹵化(C₁-C₈)烷基(例如但不限於-CF₃)、-O-(C₁-C₈)烷基、-OH、-S-(C₁-C₈)烷基、-SH、-NH(C₁-C₈)烷基、-N((C₁-C₈)烷基)₂、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₈)烷基、-C(O)N((C₁-C₈)烷基)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)(C₁-C₈)烷基、-NHC(O)(C₃-C₈)環烷基、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)H、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)(C₁-C₈)烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C₁-C₈)烷基、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)NH₂、-NHC(O)N((C₁-C₈)烷基)₂、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)N((C₁-C₈)烷基)₂、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)NH((C₁-C₈)烷基)、-C(O)H、-C(O)(C₁-C₈)烷基、-CN、-NO₂、-S(O)(C₁-C₈)烷基、-S(O)₂(C₁-C₈)烷基、-S(O)₂N((C₁-C₈)烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₈)烷基、-S(O)₂NH(C₃-C₈)環烷基、-S(O)₂NH₂基團、-NHS(O)₂(C₁-C₈)烷基、-N((C₁-C₈)烷基)S(O)₂(C₁-C₈)烷基、-(C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)烷基、-O-(C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₈)烷基、NHOH、NHO(C₁-C₈)烷基、-O-鹵化(C₁-C₈)烷基(例如但不限於-OCF₃)、-S(O)₂-鹵化(C₁-C₈)烷基(例如但不限於-S(O)₂CF₃)、-S-鹵化(C₁-C₈)烷基(例如但不限於-SCF₃)、-(C₁-C₆)雜環(例如但不限於吡

咯啉、四氫呋喃、哌喃或嗎啉)、 $-(C_1-C_6)$ 雜芳基(例如但不限於四唑、咪唑、呋喃、吡嗪或吡唑)、-苯基、 $-NHC(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N((C_1-C_6)烷基)C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NH)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=NOH)-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-C(=N-O-(C_1-C_6)烷基)-(C_1-C_6)$ 烷基。

式(I)中之「」表示芳族環。

本發明之一或多種化合物可單獨或以醫藥組合物形式(其中其以可治療或改善如本文中所述之疾病或病狀的劑量與生物學上適合之載劑或賦形劑混合)投與人類患者。此等化合物之混合物亦可作為單一混合物或以經調配之適合醫藥組合物形式投與患者。治療有效劑量係指足以預防或減弱如本文中所述之疾病或病狀的該或該等化合物之量。本案之化合物之調配及投與技術可見於一般技術者熟知的參考文獻中，諸如「Remington's Pharmaceutical Sciences」，Mack Publishing Co., Easton, PA，最新版。

適合的投藥途徑可包括例如經口、滴眼、直腸、經黏膜、局部或小腸投與；非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、髓內注射、以及鞘內、直接心室內、靜脈內、腹膜內、鼻內或眼內注射。

或者，化合物可以局部、而非全身性方式投與，例如經由將化合物(通常以儲槽或持續釋放調配物形式)直接注射於水腫部位。

此外，藥物可於靶向藥物傳遞系統(例如塗有內皮細胞特異性抗體的脂質體)中投與。

本發明之醫藥組合物可以本身已知的方式製備，例如利用習知混合、溶解、造粒、製丸、水磨、乳化、囊封、截留或凍乾製程。

可根據本發明使用的醫藥組合物因此可以習知方式、使用一或多種生理學上可接受之載劑調配而成，該等載劑包含賦形劑及助劑且有助於將活性化合物加工成可在醫藥學上使用的製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。

對於注射而言，本發明之藥劑可於水溶液中調配，較佳在生理學上相容之緩衝液(諸如漢克氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中調配。對於經黏膜投與而言，調配物中使用適於透過障壁的穿透劑。此等穿透劑在此項技術中一般已知。

對於經口投與而言，化合物可輕易地藉由將活性化合物與此項技術中熟知的醫藥學上可接受之載劑合併在一起來調配。此等載劑使本發明化合物能夠調配為錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠劑、糖漿、漿液、懸浮液及其類似劑型，以便所治療之患者經口攝入。經口使用的醫藥製劑可如下獲得：將活性化合物與固體賦形劑合併、視情況研磨所得混合物、及加工顆粒混合物(需要時，在添加適合助劑之後)，以獲得錠劑或糖衣丸核心。適合賦形劑特定而言為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮

(PVP)。需要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙炔基吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸，或其鹽，諸如海藻酸鈉。

糖衣丸核心可具備適合包衣。為此目的，可使用濃縮糖溶液，其視情況可含有阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙炔基吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液、及適合有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣丸中添加染料或顏料以便鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用的醫藥製劑包括由明膠製成的配合插入型膠囊，以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的密封軟膠囊。配合插入型膠囊可含有活性成分與以下者之混合：填充劑，諸如乳糖；黏合劑，諸如澱粉；及/或潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；及視情況選用之穩定劑。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外可添加穩定劑。經口投與的所有調配物皆以適於此投藥的劑量給藥。

對於頰內投與而言，組合物可呈以習知方式調配而成的錠劑或口含劑形式。

對於吸入投藥而言，根據本發明使用的化合物宜呈自加壓包或噴霧器呈遞之氣溶膠噴霧形式、使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)傳遞。在加壓的氣溶膠情況下，劑量單位可藉由提供定量傳遞閥來確定。可用於吸入器或吹入器中之例如明膠膠囊及藥筒可調配成含有化合物與適合

粉末基質(諸如乳糖或澱粉)的粉末混合物。

化合物可調配成供非經腸注射(例如快速注射或連續輸注)投藥。用於注射的調配物可以添加有防腐劑的單位劑型提供，例如安瓿或多劑量容器。組合物可採用諸如含於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

用於非經腸投藥的醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物水溶液。另外，活性化合物之懸浮液可製備為適當的油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯，或脂質體。水性注射懸浮液可含有提高懸浮液黏度的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。懸浮液視情況亦可含有適合穩定劑或提高化合物溶解度以便製備高濃度溶液的藥劑。

或者，活性成分可呈粉末形式以便在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原水)復原。

化合物亦可於直腸組合物(諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯)中調配。

除前述調配物外，化合物亦可調配為儲槽式製劑。此等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌內或藉由肌肉內注射)投與。因此，例如，化合物可用適合聚合物或疏水性物質(例如調配為含於可接受油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或調配為微溶衍生物，例如微溶鹽。

用於本發明之疏水化合物之醫藥載劑的實例為共溶劑系統，其包含苯甲醇、非極性界面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相。共溶劑系統可為VPD共溶劑系統。VPD為3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非極性界面活性劑聚山梨醇酯80及65% w/v 聚乙二醇300之溶液(餘量以無水乙醇補足)。VPD共溶劑系統(VPD:5W)係由經5%葡萄糖水溶液1:1稀釋的VPD組成。此共溶劑系統充分溶解疏水化合物，且在全身性投藥後產生的毒性本身很低。當然，共溶劑系統之比例可大大改變而無損於其溶解度及毒性特徵。此外，共溶劑組分之身分可改變：例如，可使用其他低毒性非極性界面活性劑，而非聚山梨醇酯80；聚乙二醇部分尺寸可改變；其他生物相容性聚合物可置換聚乙二醇，例如聚乙基吡咯啶酮；及其他糖或多糖可取代右旋糖。

或者，可使用用於疏水性醫藥化合物的其他傳遞系統。脂質體及乳液為用於疏水性藥物之傳遞載劑或載劑的熟知實例。亦可使用某些有機溶劑，諸如二甲亞砜，但是一般以更大毒性為代價。另外，化合物可使用維持釋放系統傳遞，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半透性基質。多種維持釋放物質已形成且為熟習此項技術者所熟知。維持釋放膠囊可視其化學性質而定，使化合物釋放數小時直至逾數天。視治療試劑之化學性質及生物學穩定性而定，可使用蛋白質穩定化的其他策略。

醫藥組合物亦可包含適合固體或膠體相載劑或賦形劑。此等載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸

鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠、及聚合物，諸如聚乙二醇。

本發明之許多化合物可呈具有醫藥學上相容之抗衡離子的鹽形式提供。醫藥學上相容之鹽可使用多種酸形成，包括(但不限於)鹽酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、丁二酸等。與相應游離鹼形式相比，鹽更易溶於水性或其他質子性溶劑中。

適用於本發明中的醫藥組合物包括含有有效量之活性成分以達成其預定目的的組合物。更特定而言，治療有效量意謂有效預防所治療之個體之現有症狀的發展或緩解所治療之個體之現有症狀。有效量之判定完全屬於熟習此項技術者之技能範圍內。

用於本發明方法中之任何化合物的治療有效劑量可先利用細胞檢定估算。舉例而言，可用細胞及動物模型調配劑量以達成循環濃度範圍，包括如細胞檢定中所測定的 IC_{50} (亦即，達成指定蛋白激酶活性之一半最大抑制性時的測試化合物濃度)。在有些情況下，宜在3至5%血清白蛋白存在下測定 IC_{50} ，因為此測定方式接近血漿蛋白質對化合物之結合作用。此資訊可用於更準確測定適用於人類之劑量。此外，適用於全身投藥的最佳化合物可在達到安全血漿濃度下，有效抑制完整細胞中之蛋白激酶信號傳導。

治療有效劑量係指可以改善患者症狀的化合物用量。此等化合物之毒性及療效可依據細胞培養或實驗動物之標準醫藥程序測定，例如測定最大耐受劑量(MTD)及 ED_{50} (50%

最大反應之有效劑量)。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可依MTD與ED₅₀之間的比率表示。以展現高治療指數的化合物較佳。獲自此等細胞培養檢定及動物研究的資料可用於調配供人類用的劑量範圍。此等化合物之劑量較佳在循環濃度範圍內，包括具有很小毒性或無毒性的ED₅₀。視所用劑型及所用投藥途徑而定，劑量可在此範圍內變化。確切的配方、投藥途徑及劑量可由個別醫師考慮患者病狀來選擇(參見例如Fingl等人，1975，於「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，第1章第1頁)。在危急治療中，可能需要投與急性注射或輸注(接近MTD)以獲得快速反應。

劑量及間隔時間可個別地調節以提供足以維持激酶調節作用之活性部分之血漿含量，或最小有效濃度(MEC)。MEC將隨各種化合物而變，但可利用活體外資料估算；例如為達成所用蛋白激酶之50-90%抑制所需的濃度(使用本文中所述之檢定)。為達成MEC所需的劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定測定血漿濃度。

給藥間隔時間亦可使用MEC值測定。化合物應使用維持當時血漿含量比MEC高10-90%、較佳30-90%之間且最佳50-90%之間的方案投與，直至達成症狀之所要改善。在局部投藥或選擇吸收的情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

組合物投藥量當然視以下而定：所治療之個體、個體體

重、罹患度、投藥方式及處方醫師之判斷。

需要時，組合物可於包裝或分配器裝置中提供，其可含有一或多個含有活性成分的單位劑型。包裝可包含例如金屬或塑膠箔，諸如發泡包裝。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。亦可製備包含調配於相容醫藥載劑中之本發明化合物的組合物，安置於適當容器中，且標明用於治療指定病狀。

在一些調配物中，使用呈極小尺寸之粒子形式(例如，如使用流體能研磨機所獲得)的本發明化合物可為有益。

以下描述說明使用本發明化合物製備醫藥組合物。在此描述中，術語「活性化合物」表示本發明之任何化合物，尤其作為以下實例之一之最終產物的任何化合物。

a) 膠囊

在膠囊製備中，可將10重量份之活性化合物及240重量份之乳糖解聚集且摻合。混合物可填入硬明膠膠囊中，各膠囊含有活性化合物之單位劑量或活性化合物之單位劑量的一部分。

b) 錠劑

錠劑可利用例如以下成分製備。

重量份

活性化合物 10

乳糖 190

玉米澱粉 22

聚乙烯吡咯啶酮 10

硬脂酸鎂

3

可將活性化合物、乳糖及一些澱粉解聚集，摻合且所得混合物可用聚乙烯吡咯啉酮之乙醇溶液造粒。可將乾顆粒與硬脂酸鎂及其餘澱粉摻合。混合物接著於製錠機中壓縮，得到各含有活性化合物之單位劑量或活性化合物之單位劑量之一部分的錠劑。

c) 腸溶衣錠劑

錠劑可利用上文(b)所述方法製備。錠劑可使用20%鄰苯二甲酸乙酸纖維素及3%鄰苯二甲酸二乙酯於乙醇:二氯甲烷(1:1)中之溶液、以習知方式進行腸溶包衣。

d) 栓劑

在栓劑製備中，例如，可將100重量份之活性化合物併入1300重量份之三酸甘油酯栓劑基質中且混合物形成各含有治療有效量之活性成分的栓劑。

在本發明之組合物中，需要時，活性化合物可與其他藥理學上相容的活性成分組合。舉例而言，本發明化合物可與已知可治療本文中所述之疾病或病狀的另一種治療劑組合投藥。舉例而言，在一或多種抑制或防止VEGF或血管生成素之產生的其他藥劑存在下，可減少對VEGF或血管生成素的細胞內反應，阻斷細胞內信號轉導，抑制血管高通透性，減少發炎，或抑制或防止水腫形成或新血管生成。本發明化合物可先於、後於或與其他藥劑同時投與，只要投藥過程適當。其他藥劑包括(但不限於)消水腫類固醇、NSAIDS、ras抑制劑、抗TNF藥劑、抗IL1藥劑、抗組

胺劑、PAF拮抗劑、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑、NO合成酶抑制劑、Akt/PTB抑制劑、IGF-1R抑制劑、PKC抑制劑、PI3激酶抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑及免疫抑制劑。本發明化合物與其他藥劑可起相加作用或協同作用。因此，投與可抑制血管生成、血管高通透性及/或抑制水腫形成之此物質組合比投與單獨物質可更大程度地緩解過度增生性病徵、血管生成、血管高通透性或水腫之有害影響。在惡性病徵治療中，本發明範圍包括與抗增生性或細胞毒性化學療法或放射之組合。

本發明亦包含式(I)或式(II)化合物用作藥物的用途。

本發明之另一態樣提供式(I)或式(II)化合物或其鹽的用途，係用於製備供治療哺乳動物、尤其人類之血管高通透性、血管生成依賴性病徵、增生性疾病及/或免疫系統病症的藥物。

本發明亦提供一種治療血管高通透性、不當新血管生成、增生性疾病及/或免疫系統病症的方法，其包含向有需要之哺乳動物、尤其人類投與治療有效量之式(I)或式(II)化合物。

縮寫

aa	胺基酸
Ac ₂ O	乙酸酐
AcOH	冰乙酸
ATP	三磷酸腺苷
b.p.	沸點

BArF	肆-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]硼酸酯
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧羰基
BOP-Cl	雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)磷酰氯
BSA	牛血清白蛋白
BuOH	丁醇
CAN	硝酸鈾鉍
Cbz	羧基苯甲基
CDI	1,1'-羧基二咪唑
COD	1,5-環辛二烯
concd	濃縮
CT	電腦斷層攝影
cym	對-甲-異丙苯(4-異丙基甲苯)
CyPFt-Bu	1-二環己基磷基-2-二-第三丁基磷基乙 基二茂鐵
d	二重峰
DAST	三氟化二乙基胺基硫
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二環己基碳二亞胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷(氯化亞甲)
dd	雙二重峰
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯

DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMEM	杜貝科氏修改之伊格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMS	二甲基硫醚
DMSO	二甲亞碸
DNP-HSA	二硝基苯基-人類血清白蛋白
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
dppf	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
dr	非對映異構體比率
DTT	二硫蘇糖醇
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇四乙酸
equiv	當量
er	對映異構體比率
Et ₂ NH	二乙胺
EtOAc	乙酸乙酯

Et ₂ O	乙 醚
EtOH	乙 醇
FBS	胎 牛 血 清
FLAG	DYKDDDDK 肽 序 列
g	公 克
GST	谷 胱 甘 肽 S-轉 移 酶
h	小 時
H ₂ SO ₄	硫 酸
HATU	六 氟 磷 酸 <i>O</i> -(7-氮 雜 苯 并 三 唑 -1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四 甲 基 鎂 尿
HEPES	<i>N</i> -2-羥 基 乙 基 哌 嗪 - <i>N'</i> -2-乙 烷 磺 酸
HOBt	羥 基 苯 并 三 唑
HPLC	高 壓 液 相 層 析
Hz	赫 茲 (Hertz)
IBCF	氯 甲 酸 異 丁 酯
i.d.	皮 內
IFA	不 完 全 弗 氏 佐 劑 (Incomplete Freund's Adjuvant)
IPA	異 丙 醇
KHMDS	六 甲 基 二 矽 氮 烷 鉀
LAH	氫 化 鋰 鋁
LC	液 相 層 析
LDA	二 異 丙 基 胺 基 鋰
LHMDS	雙 (三 甲 基 矽 烷 基)胺 基 鋰

LiBH ₄	硼氫化鋰
LiOH	氫氧化鋰
m	多重峰
M	莫耳濃度
<i>m</i> -CPBA	間氯過苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
mmHg	毫米汞柱
mmol	毫莫耳
MOPS	3-(<i>N</i> -嗎啉基)-丙烷磺酸
MOPSO	3-(<i>N</i> -嗎啉基)-2-羥基丙烷磺酸
MS	質譜法
MTBE	甲基第三丁基醚
<i>n</i> -	正(未分枝)
<i>n</i> -Buli	正丁基鋰
N	標準
NaHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鈉
NaOAc	乙酸鈉
Na(OAc) ₃ BH	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOt-Bu	第三丁醇鈉
NBS	<i>N</i> -溴丁二醯亞胺
NCS	<i>N</i> -氯丁二醯亞胺

ND	未測定
NH ₄ OAc	乙酸銨
NIS	<i>N</i> -碘丁二醯亞胺
NMM	<i>N</i> -甲基嗎啉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
OD	光學密度
or	旋光度
OVA	卵白蛋白
<i>p</i> -	對
PBS	磷酸鹽緩衝生理食鹽水
PFPA	2,2,3,3,3-五氟丙酸酐
pH	$-\log[\text{H}^+]$
PMB	對甲氧基苯甲基
pNAG	硝基苯基- <i>N</i> -乙酰基-β-D-胺基葡萄糖苷
P(<i>n</i> -Bu) ₃	三正丁基膦
POCl ₃	氧氯化磷
PPh ₃	三苯膦
ppm	百萬分率
PrOH	丙醇
psi	磅/平方英吋
rcf	相對離心力
RP-HPLC	逆相高壓液相層析
R _t	滯留時間

rt	室溫
s	單峰
SEM	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
SEM-Cl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物
SFC	超臨界流體層析
SLM	標準公升/分鐘
t	三重峰
<i>t</i> -	第三
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TBDMSCl	第三丁基二甲基矽烷基氯化物
TBAB	溴化四正丁基銨
TBAF	氟化四正丁基銨
TBAI	碘化四正丁基銨
TEA	三乙胺
<i>tert</i> -	第三
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TIPS	三異丙基矽烷基
TLC	薄層層析
TMA	三甲基鋁
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基偶氮二甲醯胺或1,1'- 偶氮雙(<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺)或二醯胺 [Sigma®]

TMOF	原甲酸三甲酯
TMS	三甲基矽烷基
TPP	2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]三氧雜三磷雜 環己烷2,4,6-三氧化物
TsCl	對甲苯磺醯氯
TsOH	對甲苯磺酸
USP	美國藥典
UV	紫外線
wt%	重量%
w/v	重量/體積

檢定

利用時間解析螢光共振能量傳遞法(trFRET)活體外量測
Jak1激酶活性

將不同濃度之抑制劑添加至含有以下的檢定孔中：Jak1
酶(aa 845-1142；以GST融合蛋白形式表現於SF9細胞中且
利用谷胱甘肽親和層析純化；4 nM)、肽受質(生物
素-TYR2，序列：生物素-(Ahx)-AEEEEYFFLFA-醯胺；2
μM)、MOPSO pH 6.5(50 mM)、MgCl₂(10 mM)、MnCl₂ (2
mM)、DTT(2.5 mM)、BSA(0.01% w/v)、Na₃VO₄(0.1 mM)
及ATP(0.001 mM)。在室溫下培育約60分鐘之後，反應物
藉由添加EDTA(最終濃度：100 mM)淬滅且藉由添加顯示
試劑(最終近似濃度：30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、
0.006% Tween-20、0.24 M KF、80 ng/ml PT66K(銷標記之
抗磷酸化酪胺酸抗體，目錄號61T66KLB Cisbio, Bedford,

MA)及 3.12 $\mu\text{g/mL}$ SAXL(Phycolink 抗生蛋白鏈菌素-別藻藍素受體，目錄號PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA))顯色。所顯色之反應物在暗處、在約4°C下培育約14小時或在室溫下培育約60分鐘，接著經時間解析螢光偵測器(Rubystar, BMG)、使用337 nm激發波長及665 nm發射波長之雷射讀取。在檢定之線性範圍內，在665 nm下所觀測之信號與磷酸化產物直接相關且用於計算IC₅₀值。

利用時間解析螢光共振能量傳遞法(trFRET)活體外量測 Jak3 激酶活性

將不同濃度之抑制劑添加至含有以下的檢定孔中：Jak3 酶(aa 811-1103；以GST融合蛋白形式表現於SF9細胞中且利用谷胱甘肽親和層析純化；3 nM)、肽受質(生物素-TYR2，序列：生物素-(Ahx)-AEEEEYFFLFA-醯胺；2 μM)、MOPSO pH 6.5(50 mM)、MgCl₂(10 mM)、MnCl₂(2 mM)、DTT(2.5 mM)、BSA(0.01% w/v)、Na₃VO₄(0.1 mM)及ATP(0.001 mM)。在室溫下培育約60分鐘之後，反應物藉由添加EDTA(最終濃度：100 mM)淬滅且藉由添加顯示試劑(最終近似濃度：30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、80 ng/ml PT66K(銷標記之抗磷酸化酪胺酸抗體，目錄號61T66KLB Cisbio, Bedford, MA)及0.8 $\mu\text{g/mL}$ SAXL(Phycolink 抗生蛋白鏈菌素-別藻藍素受體，目錄號PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA))顯色。所顯色之反應物在暗處、在約4°C下培育約14小時或在室溫下培育約60分鐘，接著經時間解析螢光偵測器

(Rubystar, BMG)、使用 337 nm 激發波長及 665 nm 發射波長之雷射讀取。在檢定之線性範圍內，在 665 nm 下所觀測之信號與磷酸化產物直接相關且用於計算 IC_{50} 值。

利用時間解析螢光共振能量傳遞法 (trFRET) 活體外量測 Syk 激酶活性

在不同濃度之抑制劑存在下，在反應物緩衝液 (50 mM MOPSO pH 6.5、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM $MnCl_2$ 、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4 及 0.001 mM ATP) 中，使 0.3 nM Syk 催化域 (aa 356-635，已在阿博特生物研究中心 (Abbott Bioresearch Center) 內部純化) 與 0.1 μ M 肽受質 (生物素-TYR1，序列：生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH) 混合。在室溫下培育約 60 分鐘之後，反應物藉由添加 EDTA (最終濃度：100 mM) 淬滅且藉由添加顯示試劑 (最終近似濃度：30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、90 ng/mL PT66K (銷標記之抗磷酸化酪胺酸抗體，目錄號 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) 及 0.6 μ g/mL SAXL (Phycolink 抗生蛋白鏈菌素-別藻藍素受體，目錄號 PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)) 顯色。所顯色之反應物在暗處、在約 4°C 下培育約 14 小時或在室溫下培育約 60 分鐘，接著經時間解析螢光偵測器 (Rubystar, BMG)、使用 337 nm 激發波長及 665 nm 發射波長之雷射讀取。在檢定之線性範圍內，在 665 nm 下所觀測之信號與磷酸化產物直接相關且用於計算 IC_{50} 值。

利用時間解析螢光共振能量傳遞法 (trFRET) 量測的其他活

體外激酶檢定

使用相似方案進行其他激酶檢定。其他純化酶Tyk2(具有N末端組胺酸標籤及C末端FLAG標籤的aa 880-1185；利用固著式金屬離子親和層析法內部純化)、RET(具有N末端組胺酸標籤的aa 711-1072；利用固著式金屬離子親和層析法純化)、Syk(具有C末端組胺酸標籤的aa 356-635；利用固著式金屬離子親和層析法純化)、及KDR(具有N末端組胺酸標籤的aa 792-1354；利用固著式金屬離子親和層析及離子交換層析法純化)表現於SF9細胞中，且Aurora 1/B(具有N末端組胺酸標籤的aa1-344，且利用固著式金屬離子親和層析法純化)表現於大腸桿菌中。所用其他酶可獲自商業來源。在不同濃度之抑制劑存在下，在不同反應物緩衝液中，使酶與生物素標記之受質混合(參見表A)。在室溫下培育約60分鐘之後，反應物藉由添加EDTA淬滅與藉由添加顯示試劑(最終近似濃度：30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、不同量之供體銻標記抗體及受體抗生蛋白鏈菌素標記別藻藍素(SAXL))顯色。所顯色之反應物在暗處、在約4°C下培育約14小時或在室溫下培育約60分鐘，接著用如上所述之時間解析螢光偵測器(Rubystar, BMG)讀取。

表A：各種酶之特定條件(以40 μ L酶反應物計)詳述如下：

酶	構巢體	受質	檢定 緩衝液	酶濃度 (奈克/孔)	受質 濃度	ATP 濃度 (mM)	DMSO 濃度 (%)	反應 時間 (分鐘)	偵測 條件
Jak1	aa 845-1142	生物素- TYR2	MOPSO	5	2 μ M	0.001	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.39微克/孔 SAXL
Jak2	Millipore目 錄號14-640	生物素- TYR1	MOPSO	2.5	2 μ M	0.001	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.078微克/孔 SAXL
Jak3	aa 811-1103	生物素- TYR2	MOPSO	4.5	2 μ M	0.001	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.078微克/孔 SAXL
Tyk2	aa880-1185	生物素- TYR1	MOPSO	9	2 μ M	0.001	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.078微克/孔 SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0.5 μ M	0.1	5	60	15奈克/孔Eu- STK-Ab, 0.34微克/孔 SAXL
KDR	aa789-1354	生物素- TYR2	HEPES	10	2 μ M	0.1	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.078微克/孔 SAXL
JNK1	Millipore目 錄號14-327	生物素- ATF2-pep	MOPS	10	1 μ M	0.01	5	60	2.58奈克/孔抗 pATF2-Eu, 0.6微克/孔 SAXL
JNK2	Millipore目 錄號14-329	生物素- ATF2-pep	MOPS	5	0.5 μ M	0.01	5	60	2.58奈克/孔抗 pATF2-Eu, 0.6微克/孔 SAXL
RET	aa711-1072	生物素- poly GluTyr	HEPES	4	10奈克/ 孔	0.01	5	60	8奈克/孔 PT66K, 0.078微克/孔 SAXL
P70 S6 激酶	Millipore目 錄號14-486	KinEASE S3	MOPS	0.5	0.25 μ M	0.01	5	60	15奈克/孔Eu- STK-Ab, 0.34微克/孔 SAXL
PKN2	Invitrogen 目錄號 PV3879	KinEASE S3	MOPS	0.7	0.5 μ M	0.001	5	60	15奈克/孔Eu- STK-Ab, 0.34微克/孔 SAXL
Syk	aa356-635	生物素- TYR1	MOPSO	0.4	0.1 μ M	0.001	5	60	6.8奈克/孔 PT66K, 0.045微克/孔 SAXL
CDK2/ 週期素A	Millipore目 錄號14-448	生物素- MBP	MOPS	50	2 μ M	0.1	5	60	15奈克/孔抗 pMBP-Eu; 0.34 微克/孔SAXL

反應物緩衝液：

MOPSO緩衝液含有：50 mM MOPSO pH 6.5、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、2.5 mM DTT、0.01% BSA及0.1 mM Na₃VO₄

HEPES緩衝液含有：50 mM HEPES pH 7.1、2.5 mM DTT、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、0.01% BSA及0.1 mM Na₃VO₄

MOPS緩衝液含有：20 mM MOPS pH 7.2、10 mM MgCl₂、5 mM EGTA、5 mM β-磷酸甘油、1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100及1mM DTT

受質：

生物素-ATF2-肽序列：生物素-(Ahx)-AGAGDQTPTRFLKRPR-醯胺

生物素-TYR1-肽序列：生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH

生物素-TYR2-肽序列：生物素-(Ahx)-AEEYFFLFA-醯胺

生物素-MBP-肽序列：生物素-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPS QGKGAEGQR-醯胺

生物素-polyGluTyr肽購自 Cisbio(目錄號 61GT0BLA, Bedford, MA)

KinEASE S2及S3肽購自 Cisbio(目錄號 62ST0PEB, Bedford, MA)

偵測試劑：

抗pATF2-Eu常由 Cisbio(Bedford, MA)標記

抗pMBP-Eu常由 Cisbio(Bedford, MA)標記

PT66K購自 Cisbio(目錄號 61T66KLB, Bedford, MA)

SAXL購自 Prozyme(目錄號 PJ25S, San Leandro, CA)

人類 T 母細胞 IL-2 pSTAT5 細胞檢定

材料：

植物血球凝集素 T 母細胞係用購自 Biological Specialty Corporation, Colmar, PA 18915 的 Leukopack 製備，且在檢定之前，於 5% DMSO/培養基中低溫保存。

對於此檢定而言，細胞於具有以下組成的檢定培養基中解凍：具有 2 mM L-麩胺鹽胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 µg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)及 10% 熱失活 FBS(Gibco 10438026)的 RPMI 1640 培養基(Gibco 11875093)。檢定中使用的其他材料：DMSO (Sigma D2650)、96 孔稀釋板(聚丙稀)(Corning 3365)、96 孔檢定板(白色，½ 區域)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R & D 202-IL-10 (10 µg))、Alphascreen pSTAT5 套組 (Perkin Elmer TGRS5S10K) 及 Alphascreen 蛋白質 A 套組 (Perkin Elmer 6760617M)

方法：

檢定之前，將 T 母細胞解凍且在 IL-2 不存在的情況下培養約 24 小時。測試化合物或對照物於 100% DMSO 中溶解且連續稀釋。DMSO 儲備液隨後於細胞培養基中 1:50 稀釋以產生 4 倍化合物儲備液(含有 2% DMSO)。使用 Corning 白色 96 孔 ½ 區域板將細胞以 2×10^5 /10 微升/孔接種於 10 µL 培養

基中，隨後添加5 μ L之4倍測試化合物，一式兩份。細胞在約37°C下用化合物培育約0.5小時。接著，添加5 μ L之IL-2儲備液，最終濃度為20 ng/mL。依照製造商所說明，IL-2以4 μ g/mL儲備溶液、在約-20°C下、以等分樣品儲存，且在臨用前用檢定培養基1:50稀釋(至80 ng/mL)。藉由小心地敲打板側若干次來使孔內含物混合，隨後在約37°C下培育約15分鐘。藉由添加5 μ L之5倍AlphaScreen細胞緩衝液且在室溫下在環繞式振盪器上搖振約10分鐘來終止檢定。依照Perkin Elmer方案將Alphascreen受體珠粒混合物復原。添加30微升/孔經復原之Alphascreen受體珠粒混合物，用箔覆蓋，接著在環繞式振盪器上、在高速下搖振約2分鐘，接著在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案將供體珠粒混合物復原；添加12微升/孔，用箔覆蓋，接著在高速下搖振約2分鐘且在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明書、在EnVision讀取器上讀取分析板數據。

TF-1 IL-6 pSTAT3細胞檢定

材料：

TF-1細胞(ATCC #CRL-2003)。培養基：DMEM培養基(Gibco 11960-044)，其具有2 mM L-麩胺鹽胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 μ g/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)、1.5 g/L 碳酸氫鈉(Gibco 25080-094)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco 11360-070)、10%熱失活FBS(Gibco 10437-028)、及2 ng/mL GM-CSF(R&D 215-

GM-010)。此檢定中所用的其他材料：DMSO(Sigma D2650)、96孔稀釋板(聚丙烯)(Corning 3365)、96孔檢定板(白色， $\frac{1}{2}$ 區域，96孔)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-6(R&D 206-IL/CF-050(50 μ g))、Alphascreen pSTAT3套組(Perkin Elmer TGRS3S10K)及Alphascreen蛋白質A套組(Perkin Elmer 6760617M)、

方法：

檢定之前，細胞於不含GM-CSF的培養基中培養約18小時。測試化合物或對照物使用100% DMSO溶解且連續稀釋。DMSO儲備液隨後於細胞培養基中1:50稀釋，產生4倍化合物儲備液(含有2% DMSO)。使用Corning白色96孔 $\frac{1}{2}$ 區域板，將細胞依 2×10^7 /10微升/孔接種於10 μ L培養基中，隨後添加5 μ L之4倍測試化合物，一式兩份。細胞在約37°C下與化合物培育約0.5小時，隨後添加5 μ L之400 ng/mL IL-6。IL-6以10 μ g/mL等分樣品(使用不含內毒素的D-PBS(0.1% BSA))、在約-20°C下儲存。檢定之前，IL-6於培養基中稀釋至400 ng/ml且施加於(5微升/孔)所有孔中，陰性對照孔除外，其中添加5微升/孔之培養基。藉由敲打板側若干次來小心地使孔內含物混合。板在約37°C下培育約30分鐘。藉由向所有孔中添加5微升之5倍AlphaScreen細胞溶解緩衝液來使細胞溶解，在室溫下搖振約10分鐘，接著檢定。或者，檢定板可在約-80°C下冷凍且隨後在室溫下解凍。使用pSTAT3 SureFire檢定套組(Perkin Elmer #TGRS3S10K)，依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明

書將受體珠粒混合物復原。每孔添加30 μ L，接著用箔覆蓋蓋板且在室溫下、在環繞式振盪器上、在高速下搖振約2分鐘，接著在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明書將供體珠粒混合物復原。每孔添加12 μ L，接著用箔覆蓋，且在約37°C下、在環繞式振盪器上、在高速下搖振約2分鐘，接著在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明書、在室溫下、在EnVision讀取器上讀取分析板數據。

UT7/EPO pSTAT5細胞檢定

材料：

UT7/EPO細胞用紅血球生成素(EPO)繼代，每週分裂兩次且使新鮮培養基解凍且在分裂時添加。培養基：DMEM培養基(Gibco 11960-044)，其具有2 mM L-麩胺鹽胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 U/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)、10% 熱失活 FBS(Gibco 10437-028)、EPO(5 μ L/mL=7.1 μ L之7 μ g/mL儲備液/毫升培養基)。檢定培養基：DMEM、2 mM L-麩胺鹽胺、5% FBS、10 mM HEPES。檢定中所用的其他材料：DMSO(Sigma D2650)、96孔稀釋板(聚丙烯)(Corning 3365)、96孔檢定板(白色， $\frac{1}{2}$ 區域，96孔)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R&D 202-IL-10(10 μ g))、Alphascreen pSTAT5套組(Perkin Elmer TGRS5S10K)及Alphascreen蛋白質A套組(Perkin Elmer 6760617M)。

方法：

執行檢定之前，在EPO不存在的情況下培養細胞約16小時。測試化合物或對照物使用100% DMSO溶解且連續稀釋。DMSO儲備液隨後於細胞培養基中1:50稀釋，產生4倍化合物儲備液(含有2% DMSO)。使用Corning白色96孔 $\frac{1}{2}$ 區域板將細胞，依 2×10^5 /10微升/孔接種於10 μ L培養基中，隨後添加5 μ L之4倍測試化合物儲備液，一式兩份。細胞在約37°C下用化合物培育約0.5小時。培育之後，添加5 μ L EPO，得到1 nM EPO之最終濃度。藉由小心地敲打板側若干次來使孔內含物混合，隨後在約37°C下培育約20分鐘。添加5 μ L之5倍AlphaScreen溶胞緩衝液，隨後在室溫下、在環繞式振盪器上搖振約10分鐘。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案復原之後，添加30微升/孔之受體珠粒，用箔覆蓋且在環繞式振盪器上、在高速下搖振約2分鐘，在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明書將供體珠粒復原，隨後每孔添加12微升，用箔覆蓋在環繞式振盪器上、在高速下搖振約2分鐘、在低速下搖振約2小時。依照Perkin Elmer's AlphaScreen方案說明書，在EnVision讀取器上讀取分析板數據。

抗原誘導之RBL-2H3細胞脫粒：

RBL-2H3細胞維持於T75燒瓶中，約37°C及5% CO₂下，且每3-4天繼代一次。為收穫細胞，使用20 mL PBS將燒瓶沖洗一次，接著添加3 mL胰島素-EDTA且在約37°C下培育約2分鐘。細胞隨20 mL培養基一起轉移至管中，在室溫下以1000 RPM短暫離心約5分鐘且依 1×10^6 個細胞/毫升再懸

浮。藉由添加DNP特異性小鼠IgE直至最終濃度為0.1 $\mu\text{g/mL}$ 來致敏細胞。將50 μL 細胞添加至96孔平底板之各孔(50×10^3 個細胞/孔)中且在約37°C下、在5% CO_2 中培育隔夜。次日，化合物於100% DMSO中製成10 mM。各種化合物接著於100% DMSO中1:4連續稀釋六次。各種化合物稀釋液接著1:20稀釋，接著1:25稀釋，兩次稀釋均於替羅德緩衝液(Tyrode's buffer)中進行。自細胞板中抽出培養基且用100 μL 之替羅德緩衝液(預溫熱至約37°C)將細胞沖洗兩次。向各孔中添加50 μL 於替羅德緩衝液中稀釋的化合物，且將板在約37°C下、在5% CO_2 中培育約15分鐘。接著向各孔中添加50 μL 含於替羅德緩衝液中的0.2 $\mu\text{g/mL}$ DNP-HSA且將板在約37°C下、在5% CO_2 中培育約30分鐘。各種組分於培育混合物中的最終濃度為0.002-10 μM 化合物、0.1% DMSO及0.1 $\mu\text{g/mL}$ DNP-HSA。作為一種對照物，向一組孔中添加含於替羅德緩衝液中的0.2% DMSO(無化合物)，以測定最大刺激釋放。作為第二對照物，向一組含有0.2% DMSO、但無化合物的孔中添加不含DNP-HSA的替羅德緩衝液，以測定未被刺激之釋放。在三重複孔中建立各種條件(化合物及對照物)。30分鐘培育結束時，將50 μL 上清液轉移至新的96孔板中。將細胞板中的剩餘上清液抽出，且替換為50 μL 含於替羅德緩衝液中的0.1% Triton X-100以溶解細胞。接著向上清液及細胞溶胞液之各孔中添加50 μL 新鮮製備的1.8 mM 4-硝基苯基N-乙醯基- β -D-胺基葡萄糖苷(pNAG)且將板在約37°C下、在5% CO_2 中培育

約60分鐘。向各孔中添加100 μ L之7.5 mg/mL碳酸氫鈉以中止反應。接著在405 nm下、在Molecular Devices SpectraMax 250讀取器上讀取分析板數據。

結果計算

1)自含有上清液或溶胞液之各孔之OD₄₀₅讀數減去獲自含有替羅德緩衝液及pNAG(無上清液或溶胞液)之孔的板本底OD₄₀₅。

2)各孔之釋放係以該孔佔總釋放之百分比表示，其中總釋放為上清液中之釋放加細胞溶胞液中之釋放的兩倍。此計算係對各孔中之可變細胞數目進行校正。

3)最大反應為含有DNP-HSA、但無化合物之孔的平均反應。

4)最小反應為不含DNP-HSA及化合物之孔的平均反應。

5)各化合物孔中之反應係以最大反應之百分比(以對照%表示)計算，其中最大反應為100%且最小反應為0%。

6)產生各種化合物的劑量反應曲線且使用Prism GraphPad軟體及非線性最小二乘回歸分析法計算曲線之IC₅₀。

使用以下量測化合物抑制JAK之急性活體內量測結果：
刀豆球蛋白A(Con A)誘導路易斯大鼠(Lewis Rat)中產生細胞激素

測試化合物於惰性媒劑(例如(但不限於)含於水中的0.5% 羥丙基甲基纖維素(Sigma，目錄號H3785)/0.02% Tween 80(Sigma，目錄號4780))中依所要濃度調配，以達成0.01-

100 mg/kg範圍內的劑量。在零時(0分鐘)將化合物經口給予六週齡雄性路易斯大鼠(125 g-150 g)(Charles River Laboratories)。約30分鐘之後，向大鼠靜脈內注射10 mg/kg溶於PBS(Invitrogen，目錄號14190)中的刀豆球蛋白A(Con A，AmershamBioscience，目錄號17-0450-01)。約4小時後，經由心臟穿刺將大鼠放血且分析其血漿中IL-2(ELISA套組：R & D Systems目錄號R2000)及IFN- γ (ELISA套組：R & D Systems目錄號RIF00)的含量。

使用以下量測化合物抑制Fcr受體信號傳導之急急性活體內量測結果：

反向被動式Arthus模型

在第0日，藉由輕緩搖動、以17.5 mg/mL之濃度配製含於PBS中的OVA，直至形成溶液。接著添加2%伊文思藍溶液(Evans Blue solution)(Sigma Aldrich，目錄號E2129)直至體積為兩倍，最終濃度為8.75 mg/mL OVA及1%伊文思藍染料。將抗OVA抗體(Abazyme)(儲備液濃度10 mg/mL)解凍且用PBS配製400 μ g/100 μ L溶液。化合物如下配製：添加媒劑具有0.02% Tween80的0.5% HPMC且渦旋約15秒，隨後在28,000 rpm下均質化最少約2分鐘，直至存在不含化合物叢的精細顆粒懸浮液。將大鼠稱重且根據藥物動力學研究、依預定之t-max給予化合物。動物接著在全身麻醉下置於5%異氟烷及氧混合物中且剃毛。使用1/2 mL胰島素注射器向兩個部位皮內(i.d.)注射，1個部位注射100 μ L之400 μ g/100 μ L抗OVA抗體且1個部位注射100 μ L無菌

PBS。各部位接著用永久性標記標出圓形以便隨後移出。就在皮內注射後，使用 1/2 mL 胰島素注射器向動物靜脈內注射 200 μ L OVA(10 mg/kg)/伊文思藍混合物。注射後約 4 小時，將動物無痛處死，經由心臟穿刺放血且使用血漿分離管收集血液。血液樣品於冰上儲存直至離心(收集約 2 小時內)。用拋棄式活組織檢查鑽孔(Acuderm Acu-拋棄式鑽 12 mm)移除各注射部位，切成 4 片且安置於預標記之 2 mL 艾彭道夫管(eppendorf tube)中。向各活組織檢查管中添加 1 mL DMF 且於加熱塊中、在約 50°C 下置放約 24 小時。培育之後約 24 小時，向 96 孔平底板中添加 100 μ L 各樣品。在使用 Softmax 軟體的讀板器上、在 620 nm 下讀取樣品以便量測伊文思藍染料之含量。藉由自各個別動物之抗 OVA 注射部位之 OD 減去 PBS 注射部位之 OD 來移除本底。血漿樣品於微量離心管中以 16.1 rcf 短暫離心約 5 分鐘。將 200 μ L 血漿置放於 1.7 mL 艾彭道夫管中用於量測藥物含量且管在 -80°C 下儲存直至評估。

使用以下量測化合物對anc關節炎疾病模型的慢性活體內作用：

佐劑誘導路易斯大鼠之關節炎(AIA)

雌性路易斯大鼠(6週齡，重 125 g-150 g，獲自 Charles River Laboratories)在右後爪底用 100 μ L 具有礦物油(Sigma，目錄號 M5905)且含有 200 μ g 結核分枝桿菌(M. tuberculosis)H37RA(Difco，目錄號 231141)的懸浮液皮內(i.d.)免疫。首次免疫之後七天，反側(左)後爪中出現發

炎。免疫後七天，化合物於惰性媒劑(例如(但不限於)含於水中的0.5%羥丙基甲基纖維素(Sigma，目錄號H3785)/0.02% Tween 80(Sigma，目錄號4780))中調配且經口給予，每天一或兩次，至少10天。在第0日使用排水式體積描記器(Vgo Basile North America Inc. PA 19473，型號7140)獲得基線爪體積。大鼠用吸入性麻醉劑(異氟烷)輕微麻醉且將反側(左)後爪浸入體積描記器中且記錄爪體積。免疫之後直至第17天，每隔一天對大鼠評分。免疫之後第17天，在異氟烷麻醉下利用心臟穿刺將所有大鼠放血，且收集左後爪，使用體元尺寸為18 μm 、臨限值為400、sigma-高斯0.8(gauss 0.8)、支撐物-高斯1.0的micro-CT掃描(SCANCO Medical, Southeastern, PA，型號 μCT 40)評估對骨腐蝕的影響。測定360 μm (200切片)垂直切片(涵蓋爪之跗骨切片)的骨體積及密度。自蹠骨底部至脛骨頂部分析360 μm 切片，其中較低參考點固定於脛距關節處。藥物於血漿中的暴露量係使用LC/MS測定。

或者：

膠原蛋白誘發路易斯大鼠之關節炎(CIA)

第1天，對每隻大鼠稱取600 μg II劑量之型膠原蛋白(CII)(可溶，獲自牛鼻隔)(Elastin Products，目錄號CN276)，添加0.01 M乙酸(150 μL HOAc USP級，J.T.Baker，訂單號9522-03，及250 mL Milli Q Water)至濃度為4 mg/mL。小瓶用鋁箔覆蓋且在約4°C下、在震盪器上置放隔夜。第0日，使用Hamilton可換針頭型玻璃注射器

(glass Hamilton luer lock syringe)(SGE Syringe Perfection VWR, 目錄號 007230)、用不完全弗氏佐劑(IFA)(Difco labs, 目錄號 263910)1:1稀釋膠原蛋白儲備溶液, 最終濃度為 2 mg/mL。免疫時重約 150 g、已適應 7 天的雌性路易斯大鼠(Charles River Laboratories)於麻醉室中使用異氟烷(5%)及氧麻醉。大鼠完全麻醉後, 將其轉移至錐形罩中在注射期間維持麻醉。將大鼠尾根部剃毛, 在大鼠臀部皮內注射 300 μ L 膠原蛋白(每組 $n=9$)。使用 500 μ L 可換針頭型注射器及 27 g 針在三個部位各注射 100 μ L。IFA 對照大鼠以相同方式注射($n=6$)。IFA 為具有 0.01 M 乙酸的 1:1 乳液。研究第 6 日進行強化免疫。該日不剃毛且注射方式與免疫相同。首次免疫之後 10 天, 兩後爪均出現發炎。免疫後 10 天, 化合物於惰性媒劑(例如(但不限於)含於水中的 0.5% 羥丙基甲基纖維素(Sigma, 目錄號 H3785)/0.02% Tween 80(Sigma, 目錄號 4780))中調配且經口給予, 每天一或兩次, 至少 9 天。第 7 日使用排水式體積描記器(Vgo Basile North America Inc. PA 19473, 型號 7140)獲得基線爪體積。大鼠用吸入性麻醉劑(異氟烷)輕微麻醉且將兩後爪浸入體積描記器中且記錄爪體積。免疫之後一週至 18 天, 對大鼠評分 2 至 3 次。免疫之後第 18 天, 在異氟烷麻醉下利用心臟穿刺將所有大鼠放血, 且收集後爪, 使用體元尺寸為 18 μ m、臨限值為 400、sigma-高斯 0.8、支撐物-高斯 1.0 的 micro-CT 掃描(SCANCO Medical, Southeastern, PA, 型號 μ CT 40)評估對骨腐蝕的影響。測定 360 μ m(200 切片)垂直

切片(涵蓋爪之跗骨切片)的骨體積及密度。自蹠骨底部至脛骨頂部分析360 μm 切片，其中較低參考點固定於脛距關節處。藥物於血漿中的暴露量係使用LC/MS測定。

使用以下量測化合物對哮喘疾病模型的慢性活體內作用：

OVA誘發大鼠哮喘模型

雌性褐色挪威大鼠(Norway rat)(7-9週齡)在第0及7日用含於20 mg/ml Alum Imject(Pierce, Rockford, IL)溶液中的40 μg 卵白蛋白(OVA)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)致敏。大鼠隨後在第19及20日以氣管內方式、用含於50 μL PBS中的1.5 μg OVA攻擊。抑制劑給藥始於第18日且持續給藥直至第22日。第22天，第二次攻擊之後48小時，對大鼠進行麻醉及約束之肺功能測試。使用整體式體積描記法評估氣管過度反應(AHR)。簡而言之，利用60 mg/kg氯胺酮及5 mg/kg甲苯噻嗪(Henry Schein, Inc., Melville, NY)之腹膜內注射誘發外科麻醉平面。以外科方式將氣管插管插入第三與第四氣管軟骨環之間。藉由頸靜脈注射0.12 mg/kg泮庫溴銨(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)防止自發呼吸。將動物置放於整體式體積描記器(Buxco Electronics, Inc., Wilmington, NC)中且使用體積控制型通風機(Harvard Apparatus, Framingham, MA)、以每分鐘150次呼吸、使其與0.2 mL室內空氣進行機械式通風。肺內壓力及體積描記器內之流量係使用轉導器量測且肺阻力係使用Biosystem Xa軟體(Buxco Electronics)、以壓力/流量計算。量測基線

氣管阻力，隨後用3、10及30 mg/mL乙醯甲膽鹼(methacholine) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)攻擊，乙醯甲膽鹼係用管線內超音波霧化器傳遞。完成肺功能測試之後，用1 mL無菌PBS將肺灌洗3次。第一次洗滌後的體積在2000 rpm下離心5分鐘，且儲存上清液用於隨後分析。第2至3次洗滌之體積添加至來源於第一次洗滌的集結粒中，隨後處理以便利用流動式細胞測量術評估細胞滲透。自抽自腔靜脈的血液中收集血漿且用於評估藥物濃度。

所有參考文獻(包括期刊論文、專利及公開的專利申請案)之教示內容皆以全文引用的方式併入本文中。

以下實例用於說明性目的且不應理解為限制本發明範圍。

一般合成流程

本發明化合物可使用流程I-XXVIII中所說明的合成轉化來製備。起始物質可市購，可依據本文中所述的程序、依據文獻程序或依據熟習有機化學技術者熟知的程序製備。製備本發明之吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪化合物的方法說明於流程I中。在流程I步驟a中，使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#1或WO2006058120A1)，經由菌頭菌頭交叉偶合反應(Sonogashira cross coupling)，使市購的3,5-二溴吡嗪-2-胺1與(三甲基矽烷基)乙炔反應，得到炔2。炔2可使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#1或WO2006058120A1)環化(流程I步驟b)，得到經保護之吡咯并[2,3-*b*]吡嗪3。在流程I步驟c中，藉由在Buchwald-

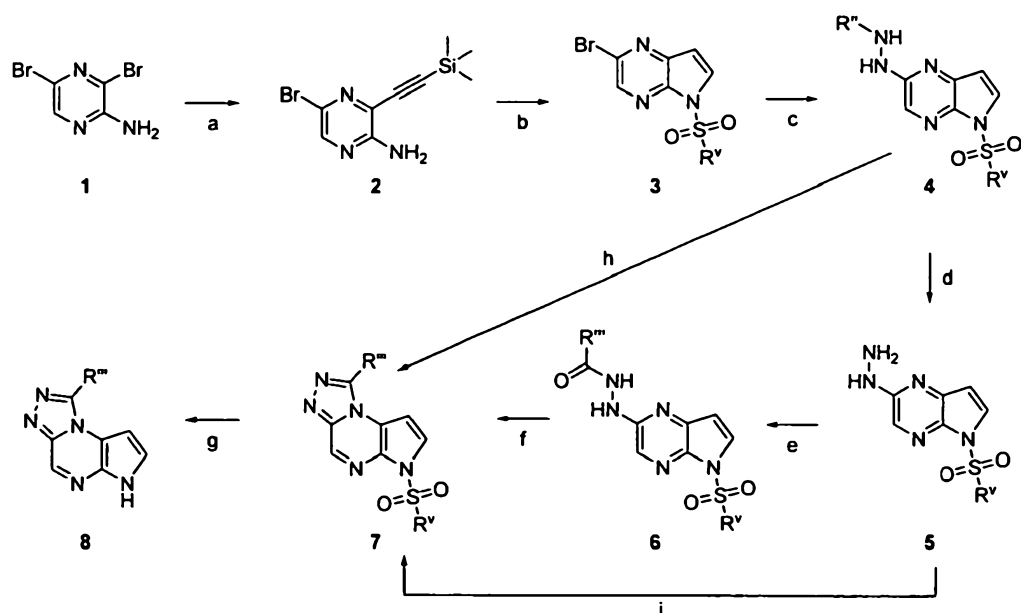
Hartwig胺化條件下與吡咯并吡嗪3反應來引入經取代之肼(例如實例#1或Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626), 得到吡咯并吡嗪4。若R"可使吡咯并吡嗪4含有醯肼($R''=-C(O)R'''$), 則該物質可使用諸如一般程序B或ZZZZ所述之條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(12), 3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(9), 2326-2334)直接環化為吡咯并三唑并吡嗪7(流程I步驟h)。

若R"為保護基, 則可使用諸如一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB所述之條件; 或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版」, 1999, Wiley-Interscience所述的條件脫除化合物4之保護基(流程I步驟d)以產生肼基吡咯并吡嗪5。舉例而言, 諸如第三丁氧羰基(Boc)之保護基可使用實例#1、一般程序E及E.1中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如Larock, R.C.之書籍「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版」, 1999, Wiley-VCH; 或上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)、用酸移除。由肼基吡咯并吡嗪5形成醯肼6(流程I步驟e)可利用熟習此項技術者已知的多種方法完成, 包括現場條件, 諸如實例#1、一般程序A中所述的彼等條件, 或藉由標準肽偶合方法完成, 諸如上文所提及之Larock, R.C.所發現的彼等方法。醯肼6可使用諸如實例#1、一般程序B、OO、OO.1或ZZZZ中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的

方法(例如 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(12), 3373-3377 或 *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(9), 2326-34)環化為吡咯并三唑并吡嗪7。需要時，可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及的 Larock, R.C.)使醯肼6或吡咯并三唑并吡嗪7進一步官能化。舉例而言，形成的醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由含有一級或二級胺的吡咯并三唑并吡嗪7製備(例如一般程序 **G**、**H**、**I**、**J**、**J.1**、**XXX**、**EEEE**、**K**、**K.1**、**L**、**DD**、**QQ**、**RR**、**YY**、**ZZ**，隨後進行 **AAA**、**CCC**、**YYY**、**X**、**X.1**、**TTTT** 或 **EEEE**)。此外，可使用諸如上文所提及的 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 或一般程序 **E**、**E.1**、**F**、**F.1** 或 **BB** 中所述的條件將含有受保護之一級或二級胺之醯肼6或吡咯并三唑并吡嗪7的保護基脫除。舉例而言，對於含有諸如苯甲氧羰基(Cbz)之保護基的 **R'''** 而言，可移除保護基以產生未保護的胺(例如一般程序 **F**、**F.1** 及 **DDDDD**)且脫除保護基的化合物7接著可如上所述進一步反應。在有些情況下，在不分離初始吡咯并三唑并吡嗪7的情況下亦可發生加成反應，如一般程序 **C** 所示。或者，肼基吡咯并吡嗪5可使用諸如一般程序 **BBBBB** 中所述的條件直接環化為吡咯并三唑并吡嗪7(流程 **I** 步驟 **i**)。吡咯并三唑并吡嗪7之磺醯胺保護基可使用諸如實例#1、一般程序 **D**、**XXX**、**AAAA**、**BBBB** 或 **CCCC** 中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之 Larock, R.C. 或 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 之書籍)

移除，得到吡咯并三唑并吡嗪**8**(流程I步驟g)。需要時，吡咯并三唑并吡嗪**8**中之R'''基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及的Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由R'''含有一級或二級胺的吡咯并三唑并吡嗪**8**製備(例如實例#8-9或一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，可使用上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件將吡咯并三唑并吡嗪**8**中之R'''基團的保護基脫除以產生未保護的化合物。舉例而言，可將經保護之胺中的保護基(諸如苯甲氧羰基(Cbz))移除以產生未保護的胺(例如一般程序F、F.1及DDDDD)且脫除保護基的化合物**8**接著可如上所述進一步反應。

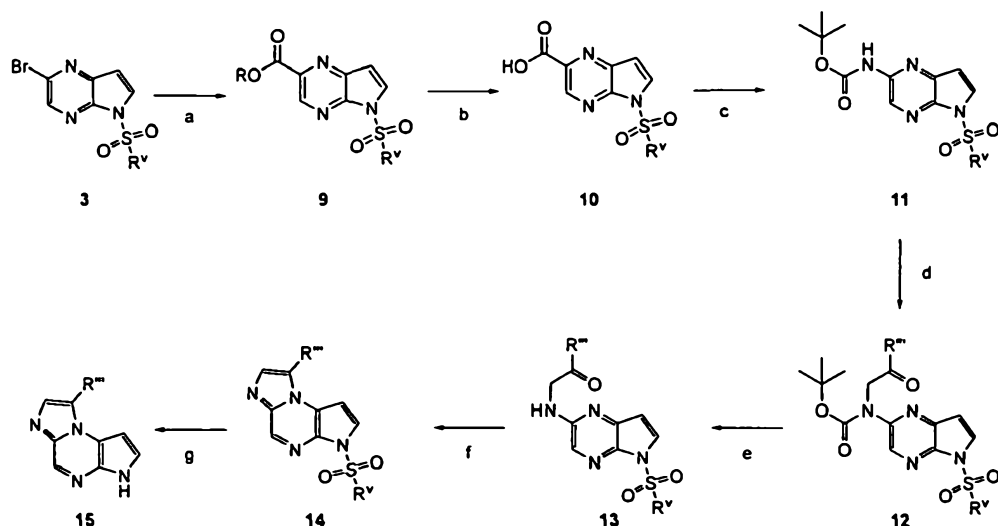
流程 I



製備本發明之咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法說明於流程II中。在步驟a中，使用熟習此項技術者已知的方法（諸如實例#3；美國專利申請公開案US 2007293509；或美國專利申請公開案US 2008248537中所述的方法）使吡咯并吡嗪3在Pd介導下發生羰基化反應，得到酯9。酯9使用熟知條件（諸如實例#3或一般程序Z中所述的條件）水解，得到酸10（流程II步驟b）。如流程II步驟c所示，柯替絲重排（Curtius rearrangement）係用於製備胺基甲酸酯11，此製備係使用實例#3中所述的條件或Li, J.J. 「Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms，第2版」，2003, Springer: New York中所述的條件達成。用經適當取代之2-鹵甲基酮（其可經諸如一般程序R及LLLL；*Tetrahedron Letters*, 1992,(33), 309-312中所述的程序製備）、利用熟習此項技術者已知的方法（例如一般程序S或S.1；*Tetrahedron Letters*, 2006, 47(34), 6113-6115；或*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(14), 4535-4546）將吡咯并吡嗪-2-基胺基甲酸酯11烷基化產生吡咯并吡嗪12（流程II步驟d）。吡咯并吡嗪12脫除保護基變為吡咯并吡嗪13（流程II步驟e）係使用一般程序E及E.1或上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.中所述的條件完成。如流程II步驟f所示，吡咯并吡嗪13環化為咪唑并吡咯并吡嗪14可利用熟習此項技術者已知的方法（例如一般程序T或KKKK；實例#3, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 36(3), 255-264；或*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(5), 1233-1237）完成。需要時，

咪唑并吡咯并吡嗪14中之R'''基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及的Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言, 醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由R'''基團含有一級或二級胺的咪唑并吡咯并吡嗪14製備(例如實例#3、實例#7或一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ, 隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEEEE)。此外, 可使用上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件將咪唑并吡咯并吡嗪14中之R'''基團的保護基脫除, 以產生脫除保護基的化合物14, 且脫除保護基的化合物14接著可如上所述進一步反應。咪唑并吡咯并吡嗪14之磺醯胺保護基可使用諸如實例#3、一般程序D、XXX、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)移除, 得到咪唑并吡咯并吡嗪15(流程II步驟g)。

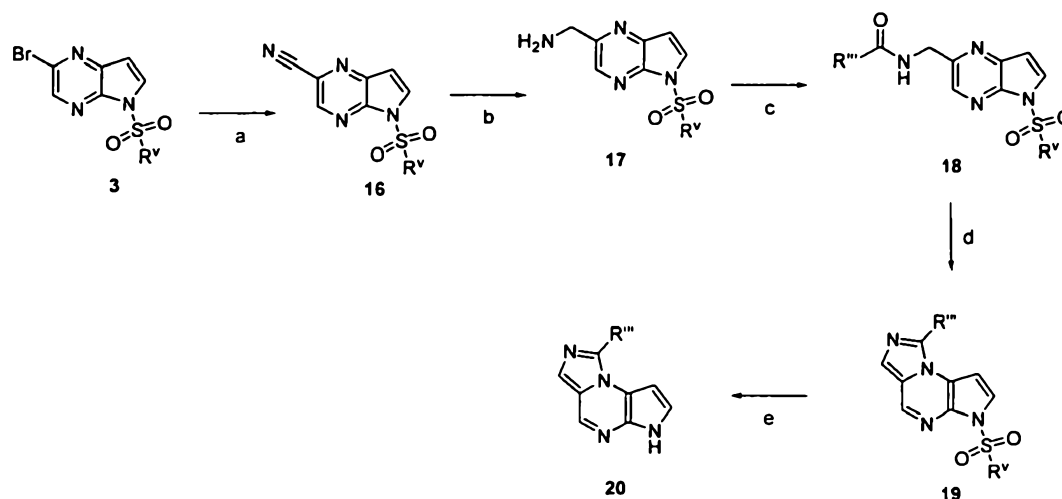
流程 II



製備本發明之咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法說明於流程III中。在步驟a中，鈀介導之溴化物3氰化得到相應腈16(例如實例#5或 *Tetrahedron Letters* 1999, 40(47), 8193-8195)。隨後使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#5或 *Journal of Medicinal Chemistry* 2003, 46(4), 461-473)還原腈16，得到胺17(流程III步驟b)。胺17與酸使用熟知條件(諸如實例#5或一般程序H中所述的條件)偶合，得到醯胺18(流程III步驟c)。如流程III步驟d所示，醯胺18可如下完成環化：轉化為硫醯胺，隨後用活化劑(諸如汞鹽、銀鹽或銅鹽)處理，得到咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪19(例如實例#5或一般程序Q)。或者，若R'''含有氮，以使得化合物18為脲，而不為醯胺，則可如一般程序OO或OO.1中所述、使用POCl₃將化合物18環化為咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪19。可使用諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第三版」，1999，Wiley-Interscience；一般程序D、XXX、AAAA、BBBB或CCCC或實例#5中所述的條件將化合物19之磺醯胺保護基脫除以產生咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪20(流程III步驟e)。需要時，咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪19或咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪20中之R'''基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及的Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，形成的醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或脲可由R'''基團含有一級或二級胺的化合物19或20製備(例如實例#6或一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、

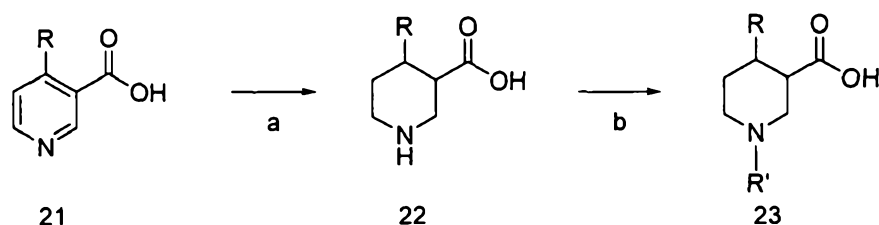
EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，可使用諸如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F或F.1中所述的條件將化合物19或20中之R'''基團的保護基脫除以產生未保護的化合物，且脫除保護基的化合物接著可如上所述進一步反應。

流程 III



製備本發明之4位經取代之吡啶-3-甲酸化合物的方法說明於流程IV中。在步驟a中，4位經取代之菸鹼酸**21**可使用熟習此項技術者已知的方法(例如一般程序O或*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*(17), 4453-4459)完全飽和。所得吡啶**22**可用適合胺保護基保護(流程IV步驟b)，諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「*Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版」，1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C.「*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*，第2版」，1999, Wiley-VCH或一般程序M、M.1或N中所述，得到經保護之吡啶**23**。

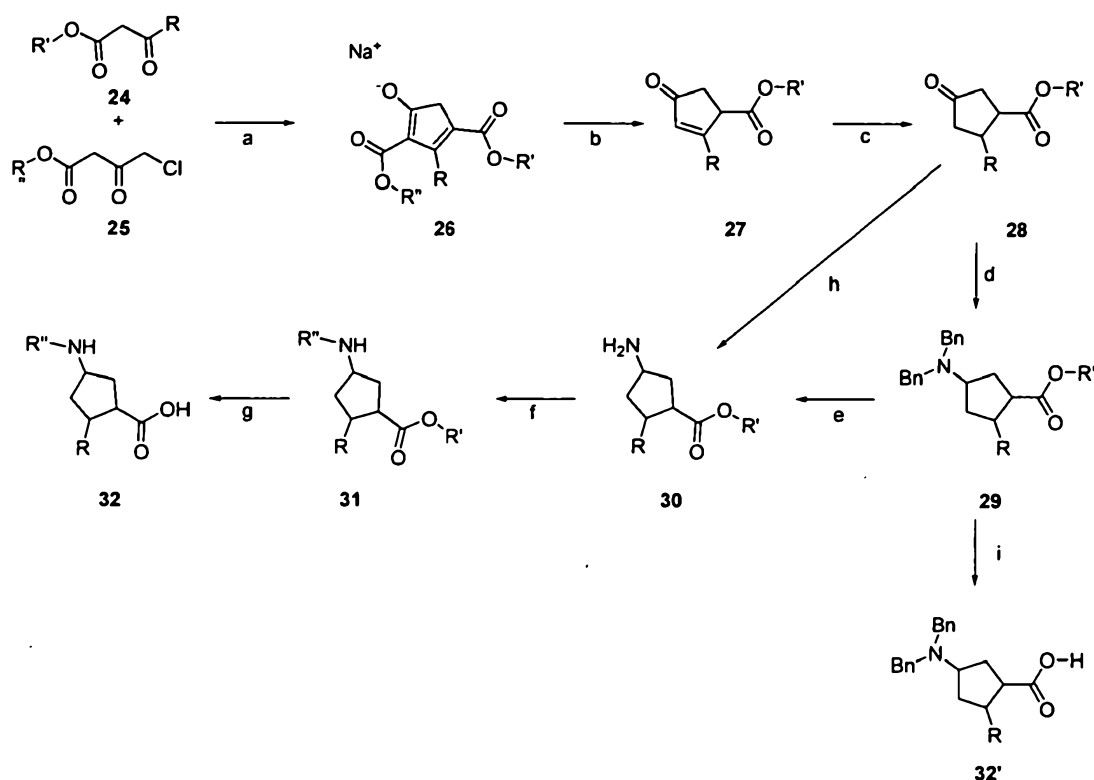
流程 IV



製備經胺基取代之環戊基甲酸**32**的方法說明於流程V中，經胺基取代之環戊基甲酸**32**可用於製備本發明化合物。在步驟a中， β -酮酯**24**可與4-氯乙醯乙酸烷酯**25**縮合，得到環狀 β -酮酯烯醇鹽**26**(例如一般程序U)。化合物**26**可利用熟習此項技術者已知的標準方法(例如一般程序V)脫除羧基，得到 α,β -不飽和酮**27**(流程V步驟b)。如步驟c所示， α,β -不飽和酮**27**氫化得到飽和酮**28**(例如一般程序W或W.1)。使用諸如一般程序X或X.1中所述的條件、用二苯甲基胺將酮**28**還原性胺化，產生化合物**29**(流程V步驟d)。化合物**29**可藉助於如一般程序Y中所述的氫化反應脫除苯甲基，得到胺**30**(流程V步驟e)。可使用替代條件、自酮**28**獲得胺**30**，如例如 Larock, R.C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版」, 1999, Wiley-VCH所述(流程V步驟h)。胺**30**可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及的 Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由胺**30**製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEEEE)，得到化合物**31**(流程V步驟f)。化合物**31**之酯可使用諸如一般程序Z或

TT或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件、在鹼或酸水溶液條件下水解，得到所要羧酸32(流程V步驟g)。或者，化合物29之酯可如流程V步驟i所示，使用鹼或酸水溶液條件水解，得到中間物羧酸32'(例如製備#TT.1)。

流程 V



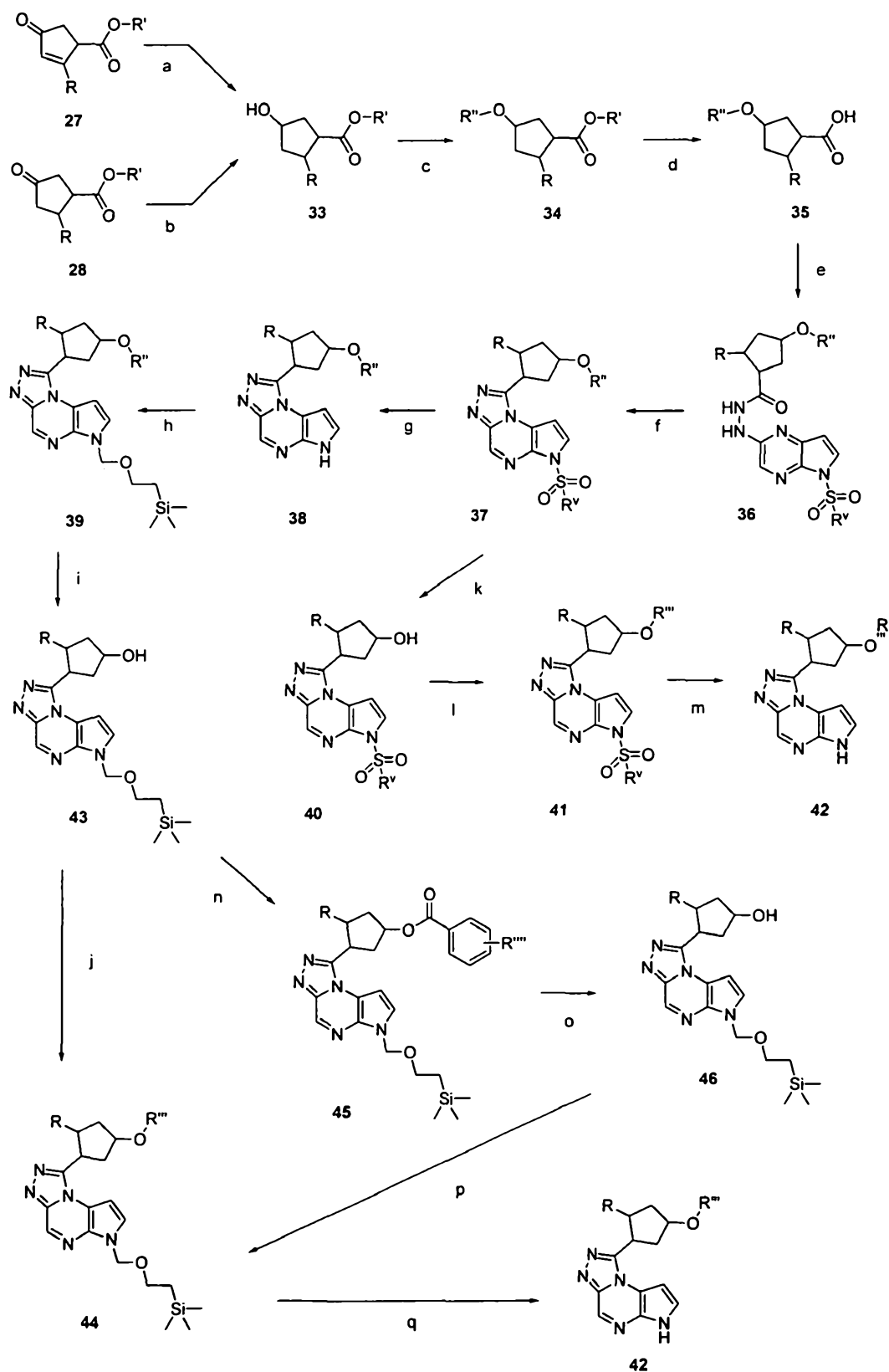
製備本發明之經醚取代之1-環戊基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪化合物的方法說明於流程VI中。如步驟a中所示，利用對酮之伴隨還原作用將 α,β -不飽和酮27還原，得到飽和醇33(例如實例#4中所述的對掌性還原條件)。可使用替代條件、藉助於還原作用、自酮28獲得醇33(流程VI步驟b)，如一般程序P或Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第二版」，1999，Wiley-VCH中所述。醇33可使用諸如一般程序EE(其可能需要首

先製備 2,2,2-三氯醯亞胺酯，如一般程序 UU 中所述)、II、JJ 或 VV、隨後一般程序 FFF 中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如 *Tet. Lett.* 1983, 24(48), 5363 或 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 「Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版」, 1999, Wiley-Interscience)反應，得到醚 34(流程 VI 步驟 c)。化合物 34 之酯可使用諸如一般程序 Z 或 TT 或上文所提及之 Larock, R.C. 中所述的條件、在鹼或酸水溶液條件下水解，得到所要羧酸 35(流程 VI 步驟 d)。可利用熟習此項技術者已知的多種方法(諸如一般程序 A 中所述的方法)或標準肽偶合方法(諸如上文所提及之 Larock, R.C. 中所發現的方法)、由胼基吡咯并吡嗪 5 及羧酸 35 形成醯胼 36(流程 VI 步驟 e)。醯胼 36 可使用諸如一般程序 B 或 ZZZZ 中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(12), 3373-3377 或 *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(9), 2326-2334)環化為吡咯并三唑并吡嗪 37(流程 VI 步驟 f)。吡咯并三唑并吡嗪 37 之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序 D、AAAA、BBBB 或 CCCC 中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之 Larock, R.C. 或 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 的書籍)移除，得到作為最終產物或中間物的吡咯并三唑并吡嗪 38(流程 VI 步驟 g)。吡咯并三唑并吡嗪 38 可使用諸如一般程序 KK 中所述的條件或如上文所提及之 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 中所述經 SEM 保護(流程 VI 步驟 h)。若吡咯并三唑并吡嗪 37 或 39 中之 R" 基團為保護基，則其可使用諸如上文所提及之 Greene,

T.W.及 Wuts, P.G.M.中所述的條件脫除保護基，分別產生醇**40**(流程VI步驟k)或**43**(流程VI步驟i)。舉例而言，可自PMB-醚移除諸如對甲氧基苯甲基(PMB)之保護基，產生未保護的醇(例如一般程序FF)且脫除保護基的化合物**40**或**43**可接著進一步反應。可使用諸如一般程序II中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(諸如上文所提及之Larock, R. C.中所發現的方法)、利用醇**40**或**43**之三信反應(Mitsunobu reaction)製備醚或酯**41**(流程VI步驟l)、**44**(流程VI步驟j)或**45**(流程VI步驟n)，其中反應中心處存在翻轉。另外，可使用諸如一般程序HHHH中所述的條件、藉助於烷基化作用、由醇**43**製備醚**44**。或者，醇**40**或**43**可使用熟知條件(諸如一般程序OOO、WWW及PPPP中所述的條件)轉化為胺基甲酸酯**41**或**44**。吡咯并三唑并吡嗪**41**之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、AAAA、BBBB、CCCC或PPPP中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.的書籍)移除，得到吡咯并三唑并吡嗪**42**(流程VI步驟m)。酯**45**之酯基可使用諸如一般程序SS中所述的條件分裂，產生未保護的醇**46**(流程VI步驟o)。醇**46**可藉助於三信化學反應(如流程VI步驟j所述之方式)或利用諸如一般程序EE(其可能需要首先製備2,2,2-三氯醯亞胺酯，如一般程序UU中所述)或JJ中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.的書籍)進一步反應，形成醚**44**(流程VI步驟p)。吡咯并三唑并吡嗪**44**之SEM保護基可利用諸如一般程序LL及LL.1中所述的方法或使

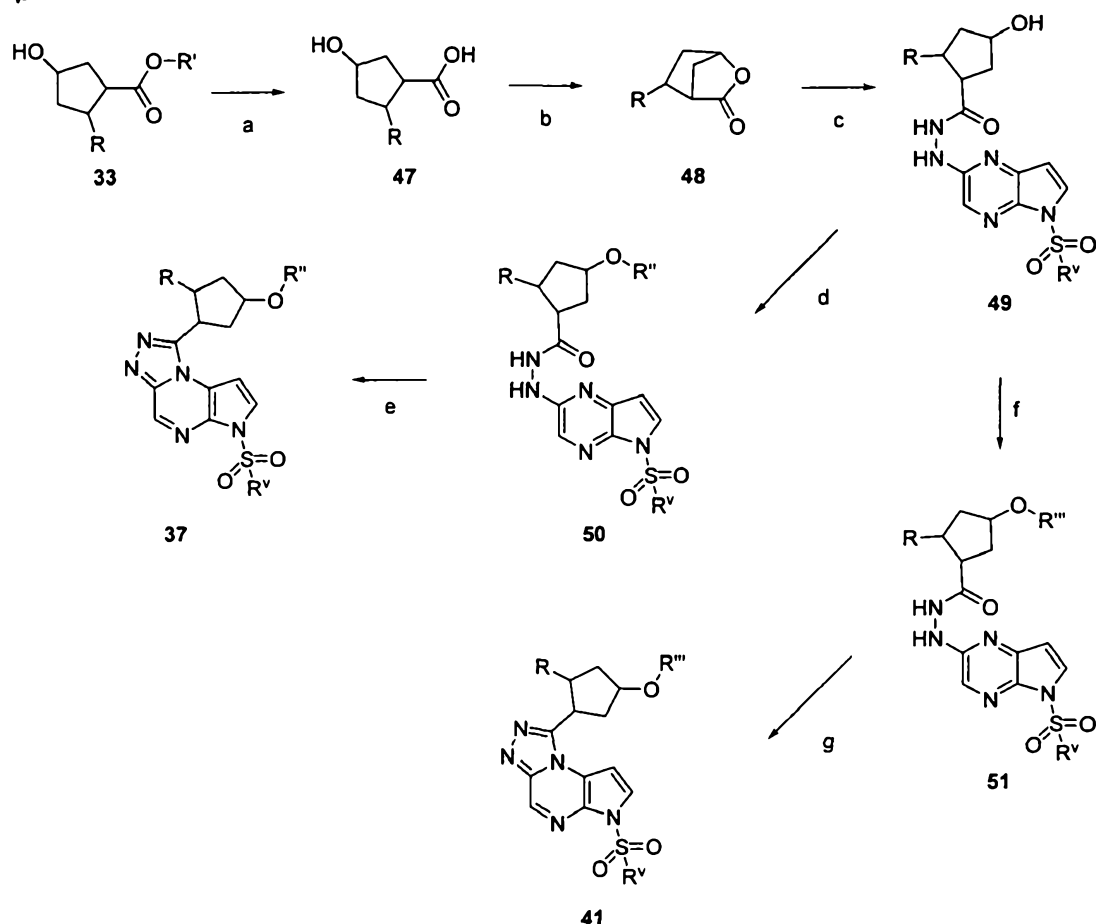
用諸如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.中所述的條件移除，得到吡咯并三唑并吡嗪**42**(流程VI步驟q)。

流程VI



製備本發明之經醚取代之1-環戊基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪化合物的替代方法說明於流程VII中。如步驟a中所示，化合物33之酯可使用諸如一般程序Z或TT或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件、在鹼或酸水溶液條件下水解，得到所要羧酸47。可利用實例#4、一般程序GG中所述的方法或利用熟習此項技術者已知的方法(諸如上文所提及之Larock, R.C.中所發現的方法)、由羧酸47形成內酯48(流程VII步驟b)。可利用熟習此項技術者已知的多種方法(諸如實例#4或一般程序HH中所述的方法)、由胍基吡咯并吡嗪5及內酯48形成醯胍49(流程VII步驟c)。醇49可使用諸如一般程序VV(其可能需要首先製備2,2,2-三氯醯亞胺酯，如一般程序UU中所述)或JJ中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如 *Tet. Lett.* 1983, 24(48), 5363)反應而形成醚50(流程VII步驟d)。可使用諸如實例#4、一般程序II中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(諸如上文所提及之Larock, R. C.中所發現的方法)、利用醇49之三信反應製備醚51(流程VII步驟f)，其中在反應中心處存在翻轉。醯胍50或51可使用諸如實例#4、一般程序B或ZZZZ中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(12), 3373-3377 或 *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(9), 2326-2334)環化為吡咯并三唑并吡嗪37(流程VII步驟e)或41(流程VII步驟g)。37或41可如流程VI中所述進一步加工。

流程 VII



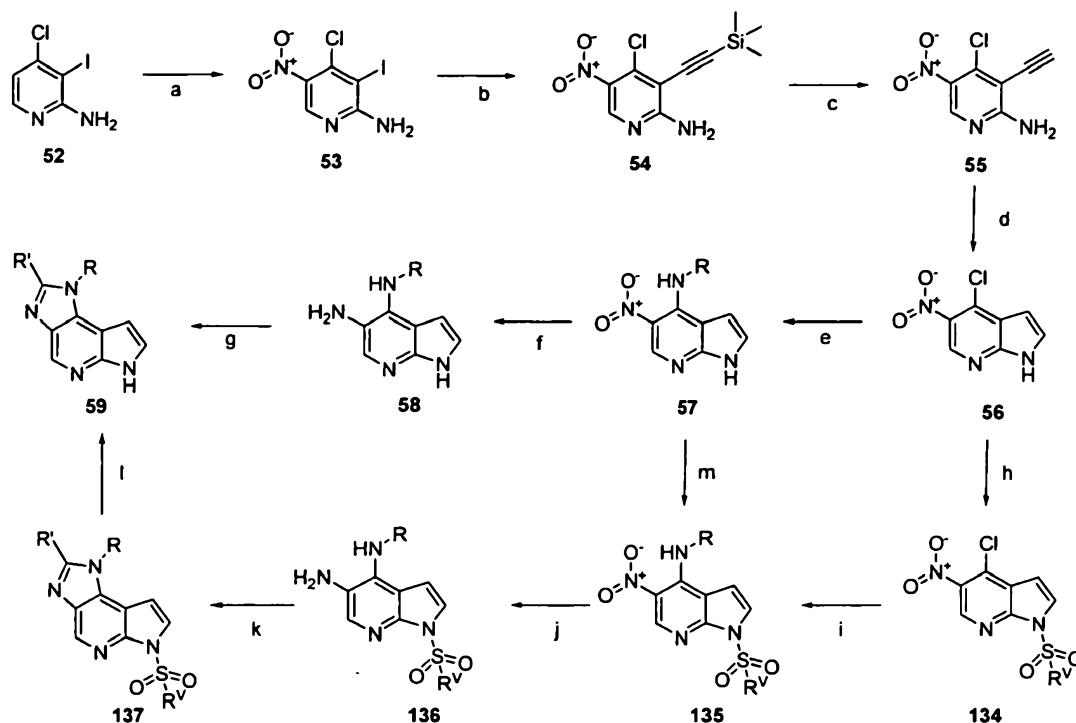
製備本發明之1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物的方法說明於流程VIII中。如步驟a中所示，4-氯-3-碘吡啶-2-胺**52**可硝化得到4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺**53**，如實例#21或Larock, R.C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版」, 1999, Wiley-VCH中所述。使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#21或WO 2006058120A1)、藉助於菌頭交叉偶合反應、使4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺**53**與(三甲基矽烷基)乙炔反應，得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺**54**(流程VIII步驟b)。如步驟c中所示，4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺**54**如實例

#21中所述或使用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版」, 1999, Wiley-Interscience或Larock, R.C.之書籍)脫除保護基, 得到4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺**55**。如步驟d中所示, 4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺**55**如實例#21中所述或利用熟習此項技術者已知的方法(例如, 如WO2008004117中所述)環化, 得到4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**56**。如步驟e中所示, 使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#21或上文所提及之Larock, R.C.)製備經胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**57**。使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#21、一般程序BBB或上文所提及的Larock, R.C.)、利用含有硝基之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**57**的還原反應製備經二胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**58**(流程VIII步驟f)。如步驟g中所示, 經二胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**58**可如實例#21或一般程序DDD中所述環化, 得到1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**59**。需要時, 1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**59**中之R基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言, 醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由R基團含有一級或二級胺的1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**59**製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、

DD、**QQ**、**RR**、**YY**、**ZZ**，隨後進行**AAA**、**CCC**、**YYY**、**X**、**X.1**、**TTTT**或**EEEE**)。此外，1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**59**中之R基團可使用諸如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序**E**、**E.1**、**F**、**F.1**、**Y**或**BB**中所述的條件脫除保護基，產生未保護的化合物。舉例而言，可將經保護之胺中的保護基(諸如苯甲氧羰基(**Cbz**))移除以產生未保護的胺(例如一般程序**F**、**F.1**或**Y**)且脫除保護基的化合物**59**接著可如上所述進一步反應。或者，中間物**56**或**57**可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序**K.1**)經磺醯胺保護，分別得到磺醯胺**134**及**135**(流程VII步驟h及m)。如步驟i中所示，亦可使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#23或上文所提及之Larock, R.C.)、由經氯取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**134**製備經胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**135**。使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#23、一般程序**BBB**或上文所提及之Larock, R.C.)、利用含有硝基之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**135**的還原反應製備經二胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**136**。如步驟k中所示，經二胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**136**可如實例#23或一般程序**DDD**中所述環化，得到經磺醯胺保護之1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**137**。可使用諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第三版」，1999, Wiley-Interscience；

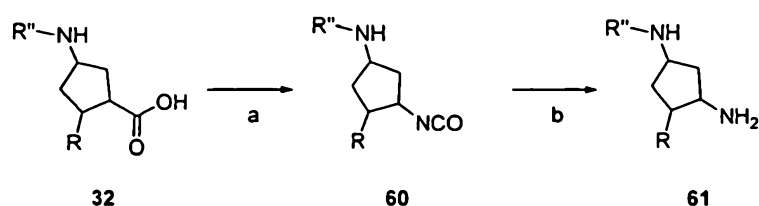
一般程序 D、XXX、AAAA、BBBB 或 CCCC 或 實例 #23 中所述的條件將化合物 137 之磺醯胺保護基脫除以產生 1,6-二氫咪唑并 [4,5-*d*] 吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶 59 (流程 VIII 步驟 1)。

流程 VIII



製備經取代之環戊基胺 61 的方法說明於流程 IX 中，經取代之環戊基胺 61 可用於製備本發明化合物。在步驟 a 中，羧酸 32 如一般程序 NNN 中所述進行柯替絲重排反應，形成異氰酸酯 60。異氰酸酯 60 水解產生胺 61 (例如一般程序 OOO)。

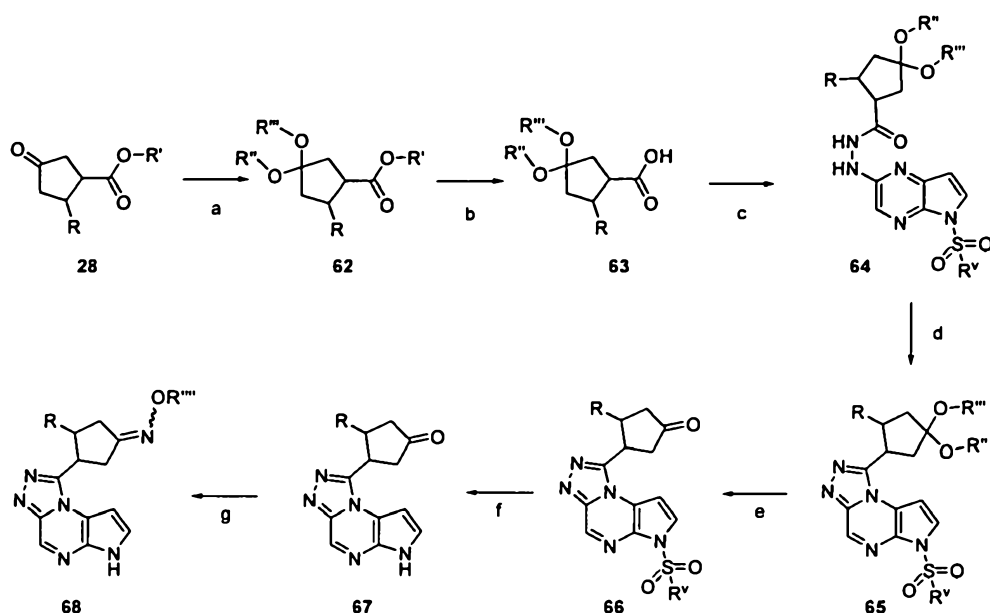
流程 IX



製備作為本發明化合物之 4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三

唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮及其衍生物的方法說明於流程X中。在步驟a中，使用如一般程序WW中所述的條件或如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.中所述的條件將酮28以縮酮62形式加以保護。化合物62之酯可使用諸如一般程序Z或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件、在鹼水溶液條件下水解，得到所要羧酸63(流程X步驟b)。可利用熟習此項技術者已知的多種方法(諸如一般程序A中所述的方法)或標準肽偶合方法(諸如上文所提及之Larock, R.C.中所發現的方法)、由胼基吡咯并吡嗪5及羧酸63形成醯胼64(流程X步驟c)。醯胼64可使用諸如一般程序B或ZZZZ中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(12), 3373-3377或*Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(9), 2326-2334)環化為吡咯并三唑并吡嗪65(流程X步驟d)。縮酮65可如製備#25或上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.中所述脫除保護基，產生酮66。吡咯并三唑并吡嗪66之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)脫除保護基，得到作為最終產物或中間物的吡咯并三唑并吡嗪67(流程X步驟f)。舉例而言，步驟g說明由酮67形成肟醚68，此可使用諸如一般程序PPP或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件完成。

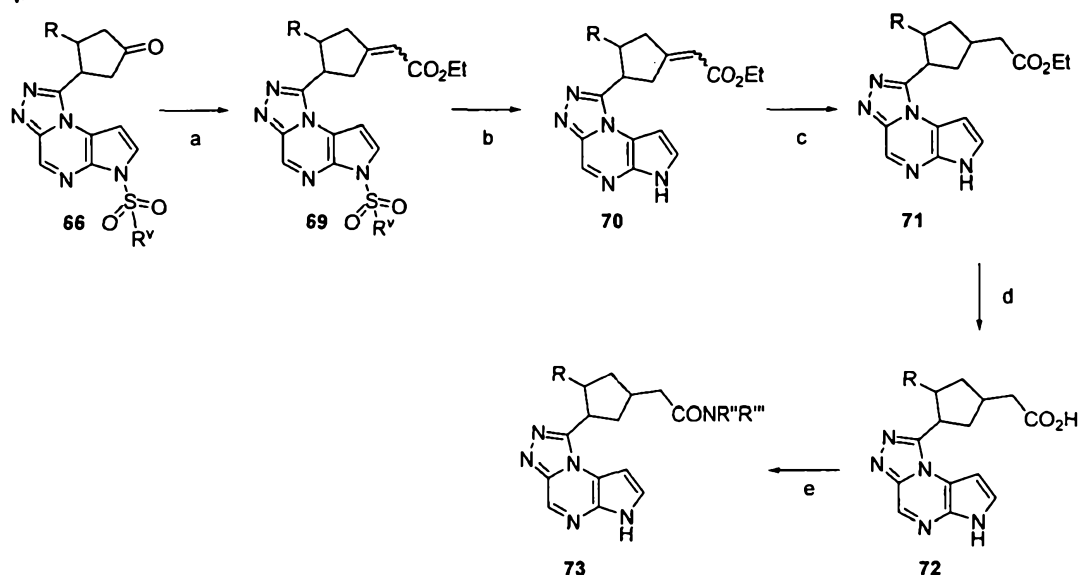
流程 X



由作為本發明化合物之4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮製備乙酸及乙醯胺衍生物的方法說明於流程XI中。如步驟a中所示，酮**66**可使用熟習此項技術者已知的程序(諸如一般程序III中所述的程序)發生霍勒-瓦茲沃斯-恩蒙反應(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)，得到烯烴**69**。吡咯并三唑并吡嗪**69**之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)脫除保護基，得到吡咯并三唑并吡嗪**70**(流程XI步驟b)。烯烴**70**如一般程序W或W.1中所述氫化，產生吡咯并三唑并吡嗪**71**(流程XI步驟c)。酯**71**使用熟知條件(諸如一般程序Z中所述的條件)水解，得到酸**72**(流程XI步驟d)。酸**72**可使用諸如一般程序H中所述之條件進一步反應，得到醯胺**73**，如步驟e中所

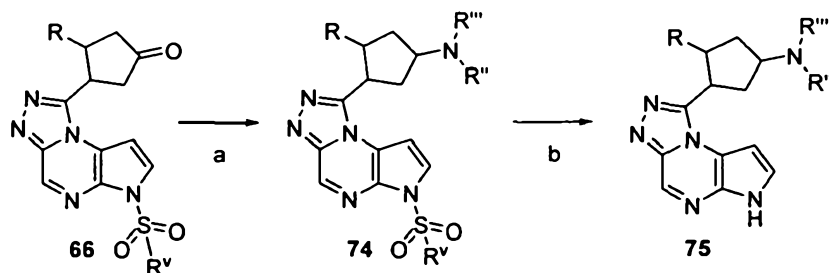
示。

流程 XI



製備作為本發明化合物之4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺的方法說明於流程XII中。如步驟a中所示，酮**66**可使用熟知條件(諸如一般程序X或X.1中所述的條件)還原性胺化，得到胺**74**。吡咯并三唑并吡嗪**74**之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)脫除保護基，得到吡咯并三唑并吡嗪**75**(流程XII步驟b)。

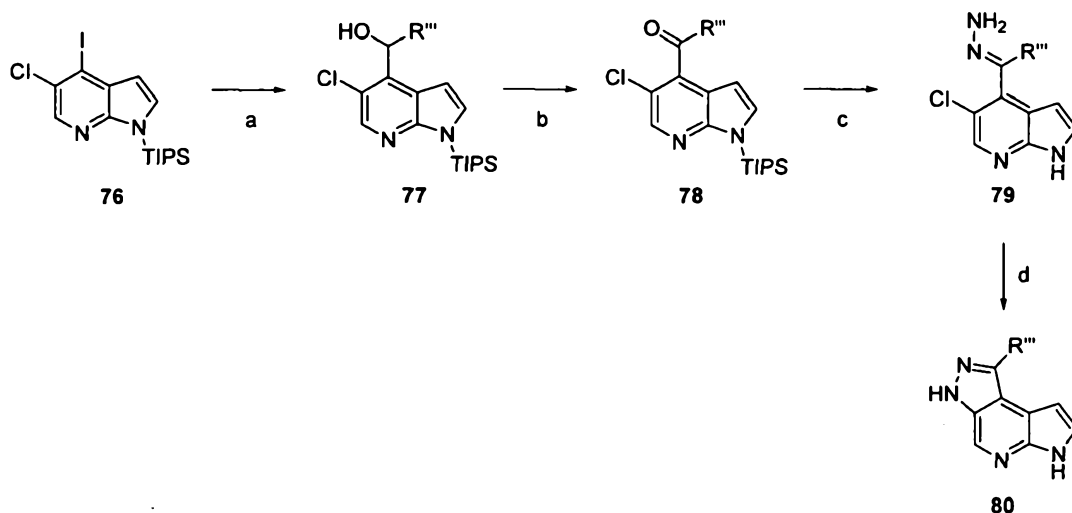
流程 XII



製備本發明之二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物的方法說明於流程XIII中。在步驟a中，使用諸如實例

#29、實例#30或WO2009152133中所述的程序使5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶76與經取代之醛反應，得到醇77。可利用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#29、實例#30或上文所提及之Larock, R.C.)、藉由氧化劑處理醇77來製備酮78(步驟b)。酮78接著可使用諸如實例#29、實例#30或一般程序XXXX中所述的條件、經由與肼反應、失去TIPS保護基來轉化為脒79。脒79可藉助於分子內布奇沃-哈特維環化反應(intramolecular Buchwald-Hartwig cyclization)環化，得到二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶80(例如一般程序XX或*Organic Letters*, 2008, 10(18), 4109-4112)。需要時，二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶80中之R'''基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，鹽胺、脲、磺鹽胺、芳基胺、雜芳基胺、磺鹽脲、經取代之胺、方鹽胺或胍可由R'''基團含有一級或二級胺的二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶80製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，可使用上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件將二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶80中之R'''基團的保護基脫除，以產生脫除保護基的化合物80，且脫除保護基的化合物80接著可如上述進一步反應。

流程 XIII

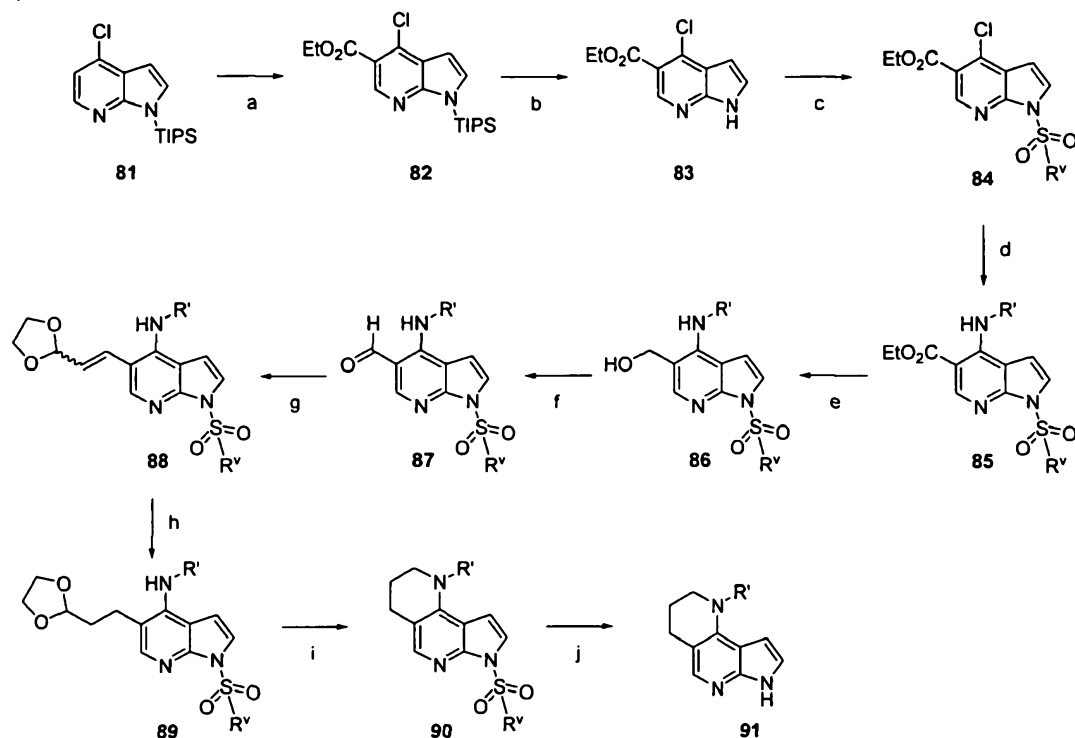


製備本發明之2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶化合物的方法說明於流程XIV中。在步驟a中，使用實例#28中所述的條件對4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**81**進行鄰位鋰化，隨後用氯甲酸乙酯截留陰離子，產生4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯**82**。**82**之TIPS基團可如步驟b中所示、使用文獻中熟知的條件(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或實例#28)移除，得到4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯**83**。在步驟c中，經磺醯胺保護的化合物**84**係使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或實例#28)製備。如步驟d中所示，經胺基取代之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶**85**係使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#28或上文所提及之Larock, R.C.)製備。酯**85**可使用文獻中熟知的條件(例如實例#28或上文所提及之Larock, R.C.)還原為醇**86**(流程XIV步驟e)。在步驟f中，醇**86**係使用熟習此項技術者已知的方法(例如實例#28或上

文所提及之Larock, R.C.)氧化為醛**87**。使用諸如實例#28中所述的條件使醛**87**與溴化((1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)三苯基磷發生維蒂希反應(Wittig reaction)(流程XIV步驟g)，產生烯烴**88**。烯烴**88**可使用實例#28或一般程序W或W.1中所述的條件還原(流程XIV步驟h)。使用實例#28中所述的條件使胺基乙縮醛**89**環化，得到經保護之2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**90**(流程XIV步驟i)。2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**90**之磺醯胺保護基可諸如一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)脫除，得到2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**91**(流程XIV步驟j)。需要時，2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**91**中之R'基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由R'基團含有一級或二級胺的2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**91**製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，可使用上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件將2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉**91**中之R'基團的保護基脫除，以產生脫除保護基的化合物**91**，且脫除保護基的化合物**91**接著可

如上所述進一步反應。

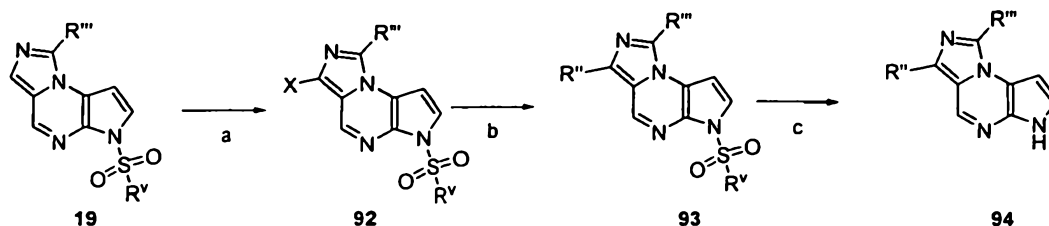
流程 XIV



製備本發明之經取代之咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法說明於流程XV中。如步驟a中所示，咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**19**可使用諸如一般程序MM中所述的條件鹵化，得到3-鹵基-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**92**。3-鹵基-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**92**可進行熟習此項技術者已知的多種反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)，包括(但不限於)氰化反應，如一般程序HHH中所述(流程XVI步驟c)，或鈴木偶合反應，諸如一般程序UUU或VVV中所述的反應(流程XV步驟b)。咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**93**之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、UUU、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及

Wuts, P.G.M.)脫除，得到咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪
94(流程XV步驟c)。

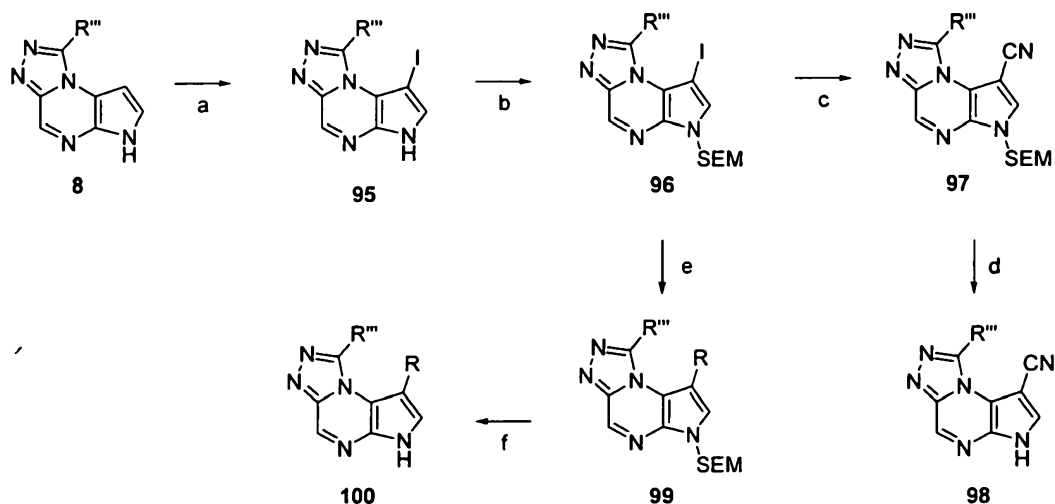
流程 XV



製備本發明之吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪化
合物的方法說明於流程XVI中。吡咯并三唑并吡嗪8可使用
諸如一般程序GGG或GGG.1中所述的條件鹵化，得到8-鹵
基吡咯并三唑并吡嗪95(流程XVI步驟a)。在步驟b中，8-
鹵基吡咯并三唑并吡嗪95可使用文獻中已知的條件(諸如
上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序KK
中所發現的條件)經SEM基團保護。所得經SEM保護的8-鹵
基吡咯并三唑并吡嗪96可進行熟習此項技術者已知的多種
反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)，包括(但不限於)氬
化反應，如一般程序HHH中所述(流程XVI步驟c)；鈴木偶
合反應，如製備#23中所述；形成羧酸酯，如一般程序
AAAAA中所述；或斯蒂爾偶合反應(Stille coupling
reaction)，如一般程序CCCCC中所述(流程XVI步驟e)。所
得產物97或99可使用諸如一般程序LL、LL.1中所述的條
件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之
Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)脫除保護基，得到吡咯并[2,3-
e][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪98或100(分別為流程XV步驟d
及f)。另外，需要時，化合物99及100可使用熟習此項技術

者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進行進一步官能化。舉例而言，若 $R=CO_2Et$ ，則化合物可使用諸如一般程序D中所述的條件水解且接著如一般程序H中所述進行醯胺鍵形成。

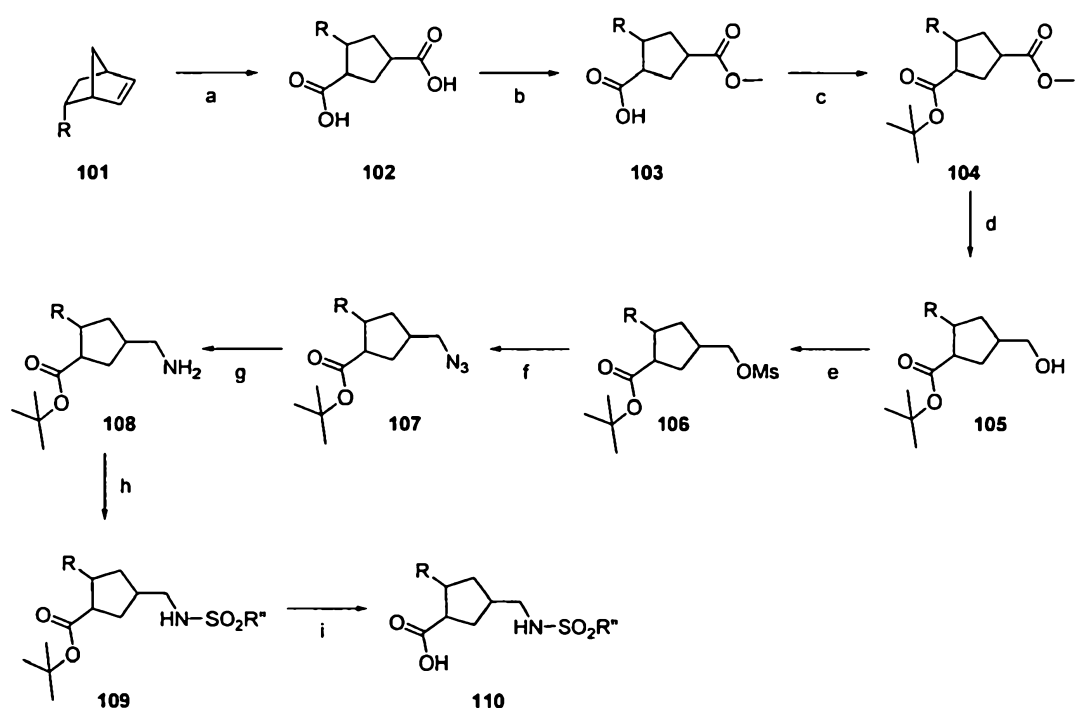
流程 XVI



製備經取代之4-(磺醯胺基甲基)環戊烷甲酸**110**的方法說明於流程XVII中，經取代之4-(磺醯胺基甲基)環戊烷甲酸**110**可用於製備本發明化合物。在步驟a中，5位經取代之二環[2.2.1]庚-2-烯**101**係使用已知條件(諸如製備#11、*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15, 7581或*Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58, 4745中所述的條件)氧化為二羧酸**102**。如製備#11中所述，經環酸酐形成單酯**103**(流程XVII步驟b)。第三丁酯**104**係於步驟c中使用標準條件(諸如製備#11或上文所提及之Larock, R.C.)製備。化合物**104**之甲酯係使用熟知條件(諸如製備#21中所發現的條件)還原為醇**105**(流程XVII步驟d)。甲磺酸酯**106**係如製備#21中所述或利用熟習此項技術者已知的方法製

備(流程XVII步驟e)。如步驟f中所示，可使用熟知條件(諸如製備#21或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件)、使用甲磺酸酯106形成疊氮化物107(流程XVII步驟f)。疊氮化物107還原為胺108為標準轉化反應，其可如製備#21中所述或使用諸如一般程序TTT或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件完成(流程XVII步驟g)。步驟h顯示，可如一般程序K或K.1中所述或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)、由胺108形成磺醯胺109。使用一般程序QQQ中所述的條件或使用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)可使第三丁酯109發生酸式分裂，得到4-(磺醯胺基甲基)環戊烷甲酸110(流程XVII步驟i)。

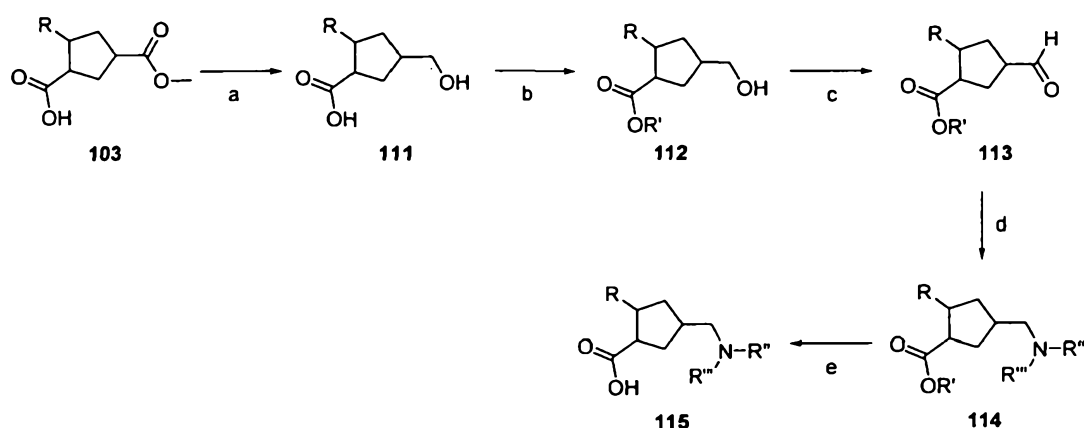
流程 XVII



製備2位經取代之4-((二苯甲基胺基)甲基)-環戊烷甲酸

115的方法說明於流程XVIII中，2位經取代之4-((二苯甲基氨基)甲基)-環戊烷甲酸115可用於製備本發明化合物。化合物103之甲酯可使用熟知條件(諸如製備#22或上文所提及之Larock, R.C.中所發現的條件)還原為醇111(流程XVIII步驟a)。步驟b說明酯112之形成，此如製備#22或上文所提及之Larock, R.C.中所述達成。在步驟c中，使用已知條件(諸如製備#22或上文所提及之Larock, R.C.中所述的條件)將醇112氧化為醛113。醛113使用諸如一般程序X或X.1中所述的條件還原性胺化，得到胺114(流程XVIII步驟d)。在步驟e中，使用諸如一般程序Z或TT中所述的條件或熟習此項技術者已知的條件(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)將酯114水解，得到2位經取代之4-((二苯甲基氨基)甲基)-環戊烷甲酸115。

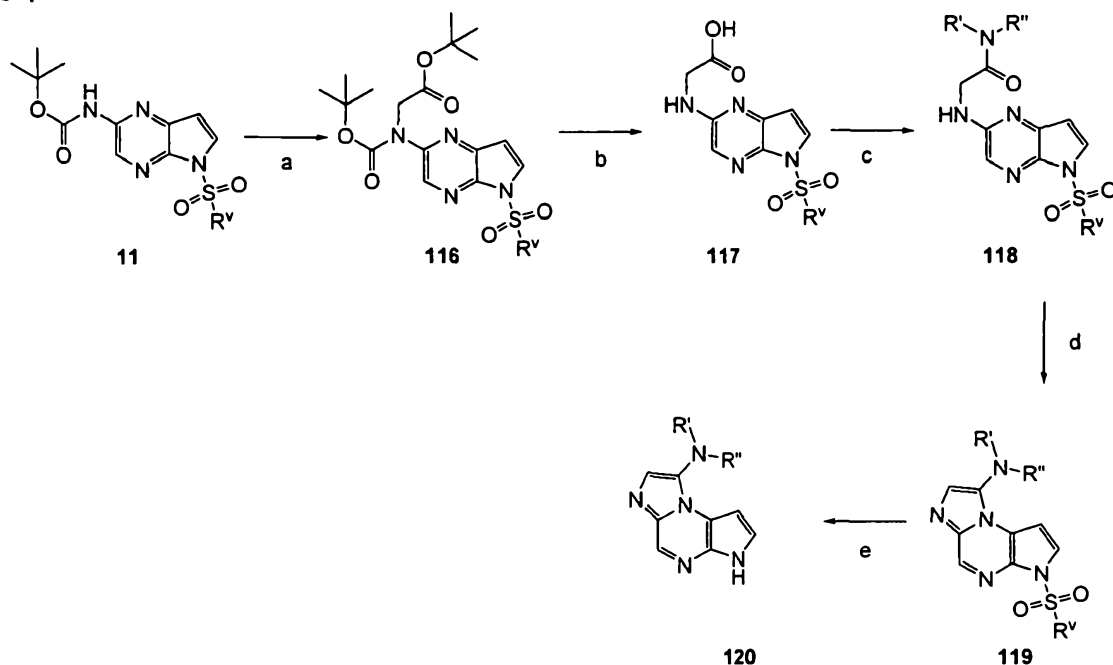
流程XVIII



製備本發明之3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-胺化合物的方法說明於流程XIX中。利用熟習此項技術者已知的方法(例如一般程序S或S.1)、用2-溴乙酸第三丁酯將吡咯并吡嗪-2-基胺基甲酸酯11烷基化，得到吡咯并吡嗪

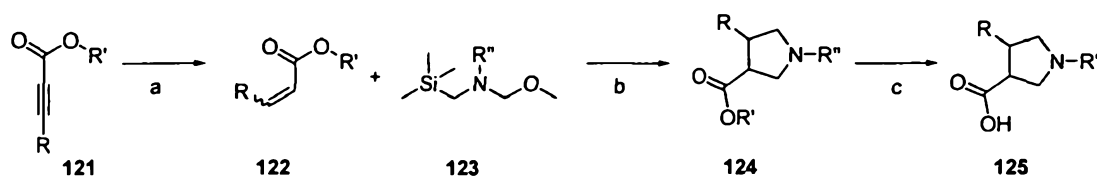
116(流程XIX步驟a)。可使用諸如一般程序E、E.1或QQQ中所述的條件將吡咯并吡嗪116的兩個保護基脫除，得到胺基乙酸117(流程XIX步驟b)。使用熟知條件(諸如一般程序H或上文所提及之Larock R.C.中所提供的條件)使酸117與胺偶合，得到醯胺118(流程XIX步驟c)。如步驟d中所示，醯胺118可使用諸如一般程序OO或OO.1中所述的條件環化為咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119。需要時，咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119中之R'或R"基團可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可由R'或R"基團含有一級或二級胺的咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119中之R'或R"基團可使用諸如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件脫除保護基，產生脫除保護基的化合物119，且脫除保護基的化合物119接著可如上所述進一步反應。咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119之磺醯胺保護基可使用諸如一般程序D、XXX、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)移除，得到咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺120(流程XIX步驟e)。

流程 XIX



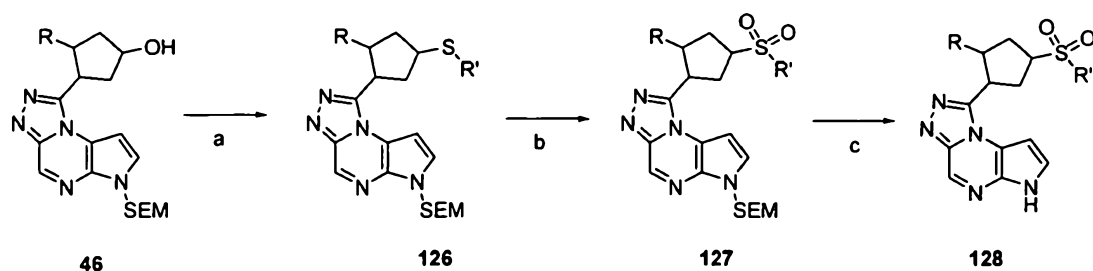
製備吡咯啉-3-甲酸 **125** 的方法說明於流程 XX 中，吡咯啉-3-甲酸 **125** 可用於製備本發明化合物。在步驟 a 中，如一般程序 RRR 中所述或使用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之 Larock, R.C.)將炔 **121** 還原成烯烴 **122**。可利用熟習此項技術者已知的方法(例如一般程序 SSS 或 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(24), 7946-7949)使烯烴 **122** 與 N 經取代之-1-甲氧基-N-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺 **123** 發生 1,3-偶極環加成反應，得到吡咯啉 **124**(流程 XX 步驟 b)。化合物 **124** 之酯可使用諸如一般程序 Z 或 TT 或上文所提及之 Larock, R.C. 中所述的條件、在鹼或酸水溶液條件下水解，得到羧酸 **125**(流程 XX 步驟 c)。

流程 XX



製備本發明之經碘取代之1-環戊基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪化合物的方法說明於流程XXI中。如步驟a中所示，使用諸如一般程序MMM中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.)、使醇46與適當硫醇發生三信反應，得到硫化物126。如一般程序LLL中所述或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.)使硫化物126氧化為碘127(流程XXI步驟b)。吡咯并三唑并吡嗪127之SEM保護基可利用諸如一般程序LL及LL.1中所述的方法或使用諸如上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.中所述的條件移除，得到吡咯并三唑并吡嗪128(流程XXI步驟c)。

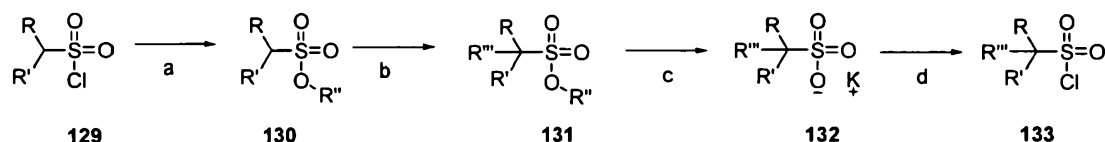
流程XXI



製備磺醯氯133的方法說明於流程XXII中，磺醯氯133可用於製備本發明化合物。在步驟a中，使用已知反應條件(諸如製備#6步驟A、WO 2007014011或WO 2009018238中所述的反應條件)、由磺醯氯129製備磺酸酯130。如一般程序KKK、WO 2007014011或WO 2009018238中所述，藉助於烷基化將另一種取代基添加至磺酸酯130中，得到磺酸酯131(流程XXII步驟b)。在步驟c中，使用諸如一般程

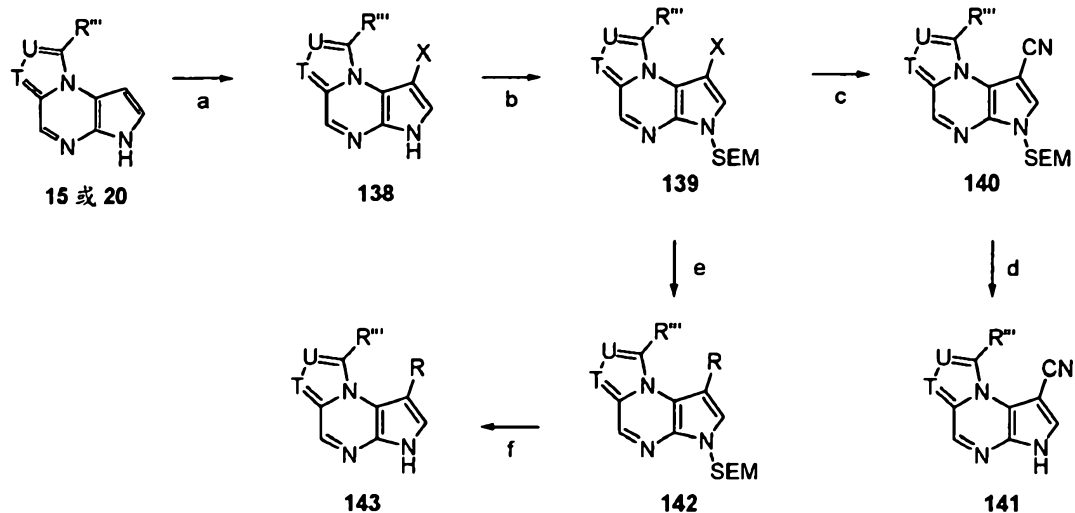
序 JJJ、WO 2007014011 或 WO 2009018238 中的條件、使用氯酸鉀水溶液、由磺酸酯 131 製備磺酸鉀 132。如一般程序 EEE、WO 2007014011 或 WO 2009018238 中所述，使用亞硫醯氯將磺酸鉀 132 轉化為磺醯氯 133 (流程 XXII 步驟 d)。

流程 XXII



製備本發明之咪唑并吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法說明於流程 XXIII 中。咪唑并吡咯并吡嗪 15 [T=N, U=CH] 或 20 [T=CH, U=N] 可使用諸如一般程序 GGG 或 GGG.1 中所述的條件鹵化，得到 8-鹵基咪唑并吡咯并吡嗪 138 (流程 XXIII 步驟 a)。在步驟 b 中，8-鹵基咪唑并吡咯并吡嗪 138 可使用文獻中已知的條件 (諸如上文所提及之 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M. 或一般程序 KK 中所發現的條件) 經 SEM 基團保護。所得經 SEM 保護之 8-鹵基咪唑并吡咯并吡嗪 139 可進行熟習此項技術者已知的多種反應 (例如上文所提及之 Larock, R.C.)，包括 (但不限於) 氰化反應，如一般程序 HHH 中所述 (流程 XXIII 步驟 c)；或鈴木偶合反應，如一般程序 VVV 中所述；或斯蒂爾偶合反應，如一般程序 CCCCC 中所述 (流程 XXIII 步驟 e)。所得產物 140 或 142 可使用諸如一般程序 LL 及 LL.1 中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法 (例如上文所提及之 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M.) 脫除保護基，得到咪唑并吡咯并[2,3-*e*]吡嗪 141 或 143 (分別為流程 XXIII 步驟 d 及 f)。

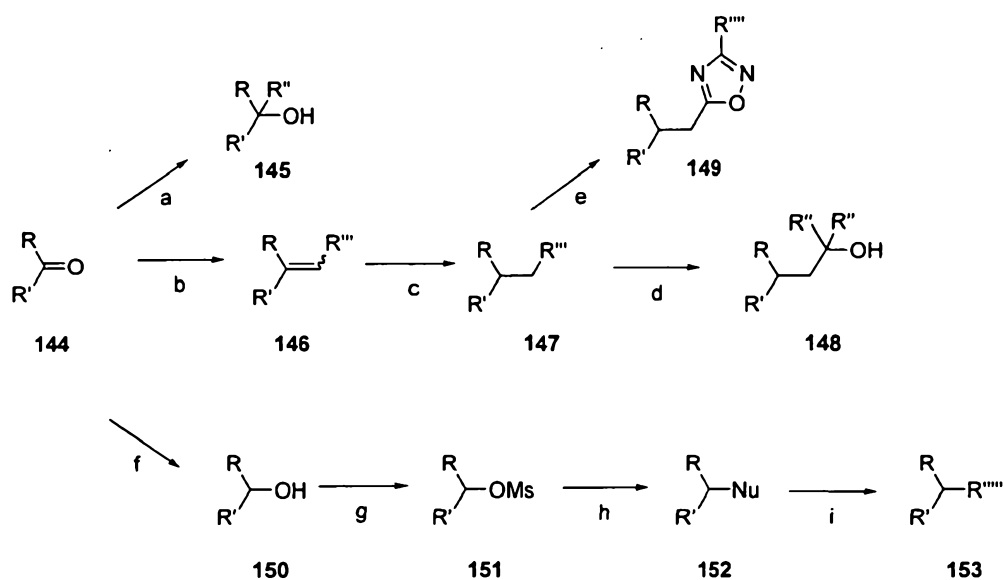
流程 XXIII



由常見酮中間物製備本發明化合物的方法說明於流程 XXIV 中。如流程 XXIV 步驟 a 中所示，可使用熟習此項技術者已知的條件(例如上文所提及之 Larock, R.C. 或一般程序 ZZZ)使酮 144 與烷基鋰或格林納試劑(Grignard reagent)反應，得到醇 145。或者，如一般程序 III 中所述，酮 144 可與諸如 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯 ($R''' = \text{CO}_2\text{Et}$) 或氰基甲基膦酸二乙酯 ($R''' = \text{CN}$) 進行霍勒-瓦茲沃斯-恩蒙反應，得到烯烴 146 (流程 XXIV 步驟 b)。烯烴 146 可使用熟知條件(諸如一般程序 W 及 W.1 中所述的條件)氫化為烷烴 147 (流程 XXIV 步驟 c)。R''' 基團可使用各種反應(諸如上文所提及之 Larock, R.C. 中所述的反應)進一步官能化。舉例而言，對於 $R''' = \text{CO}_2\text{Et}$ ，醇 148 可如一般程序 ZZZ 中所述製備(流程 XXIV 步驟 d)或噁二唑 149 可如一般程序 DDDD 中所述製備(流程 XXIV 步驟 e)。如流程 XXIV 步驟 f 中所示，酮 144 亦可還原成醇 150，如一般程序 P 或上文所提及之 Larock, R.C. 中所述。使用熟習此項技術者已知的條件(諸如一般程序

III中所述的條件)由醇**150**形成甲磺酸酯**151**(流程XXIV步驟g)，且甲磺酸酯**151**可如一般程序JJJJ中所述與多種親核試劑(Nu)反應(流程XXIV步驟h)，得到化合物**152**。視所用親核試劑而定，可進一步官能化，得到化合物**153**(流程XXIV步驟i)。此等官能化可使用諸如上文所提及之Larock, R.C.或一般程序QQQQ或UUUU中所述的方法完成。

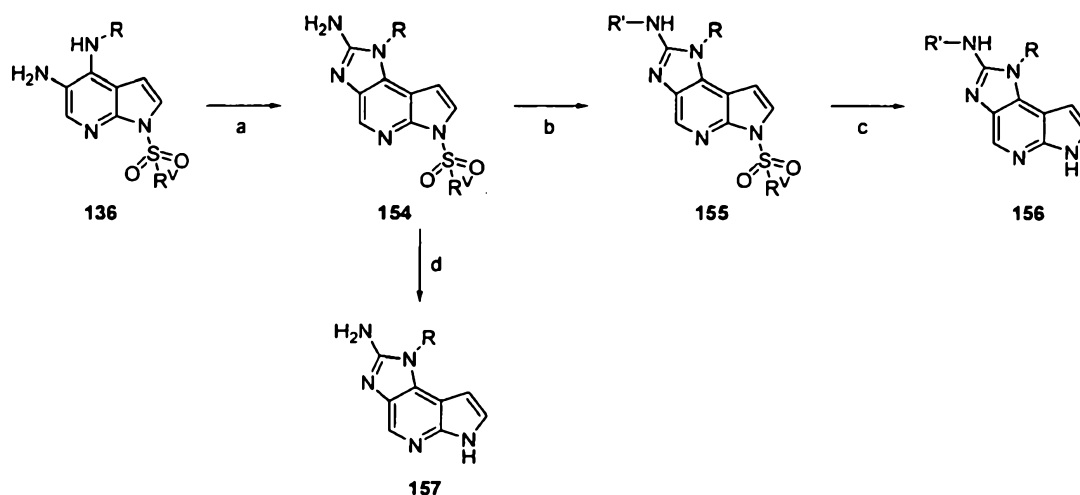
流程XXIV



製備本發明之1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺化合物的方法說明於流程XXV中。二胺**136**(流程XVIII)可如一般程序RRRR中所述與溴化氰反應(流程XXV步驟a)。需要時，所得1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺**154**可使用熟習此項技術者已知的反應(參見例如上述Larock, R.C.)進一步官能化，得到1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺**155**(流程XXV步驟b)。1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺**155**或**154**之磺醯

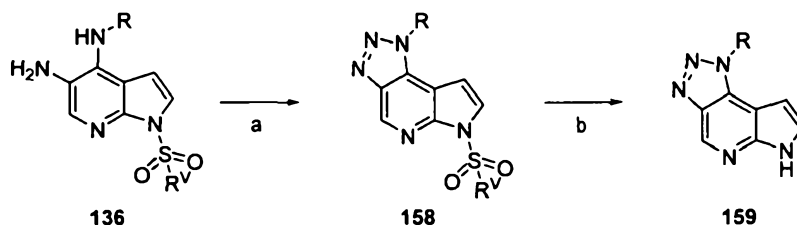
胺保護基可使用一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)移除，分別得到1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺156或157(流程XXV步驟c及d)

流程XXV



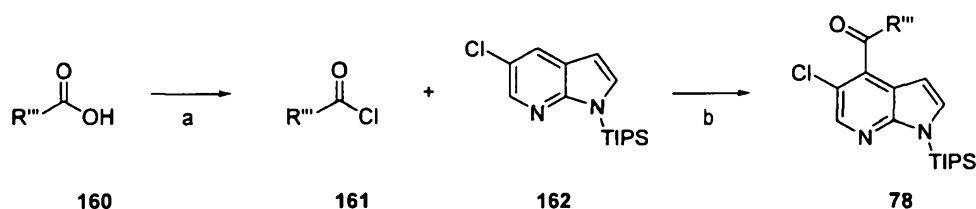
製備本發明之1,6-二氫吡咯并[2,3-*b*][1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡啶化合物的方法說明於流程XXV中。二胺136(流程XVIII)可如一般程序SSSS中所述與亞硝酸鈉反應，得到1,6-二氫吡咯并[2,3-*b*][1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡啶158(流程XXVI步驟a)。1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺158之磺醯胺保護基可使用一般程序D、AAAA、BBBB或CCCC中所述的條件或利用熟習此項技術者已知的方法(例如上文所提及之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.之書籍)移除，分別得到1,6-二氫吡咯并[2,3-*b*][1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡啶159(流程XXV步驟b)

流程XXVI



製備酮中間物的替代方法說明於流程XXVII中，該酮中間物用於製備本發明之二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物。在步驟a中，使用熟習此項技術者廣泛已知的條件(諸如一般程序WWWW中所述的條件)將羧酸160轉化為相應酸氯化物161。酸氯化物161可如一般程序VVVV中所述與5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶162反應(流程XXVII步驟b)，得到酮78，酮78可如流程XIII中所述進一步反應。

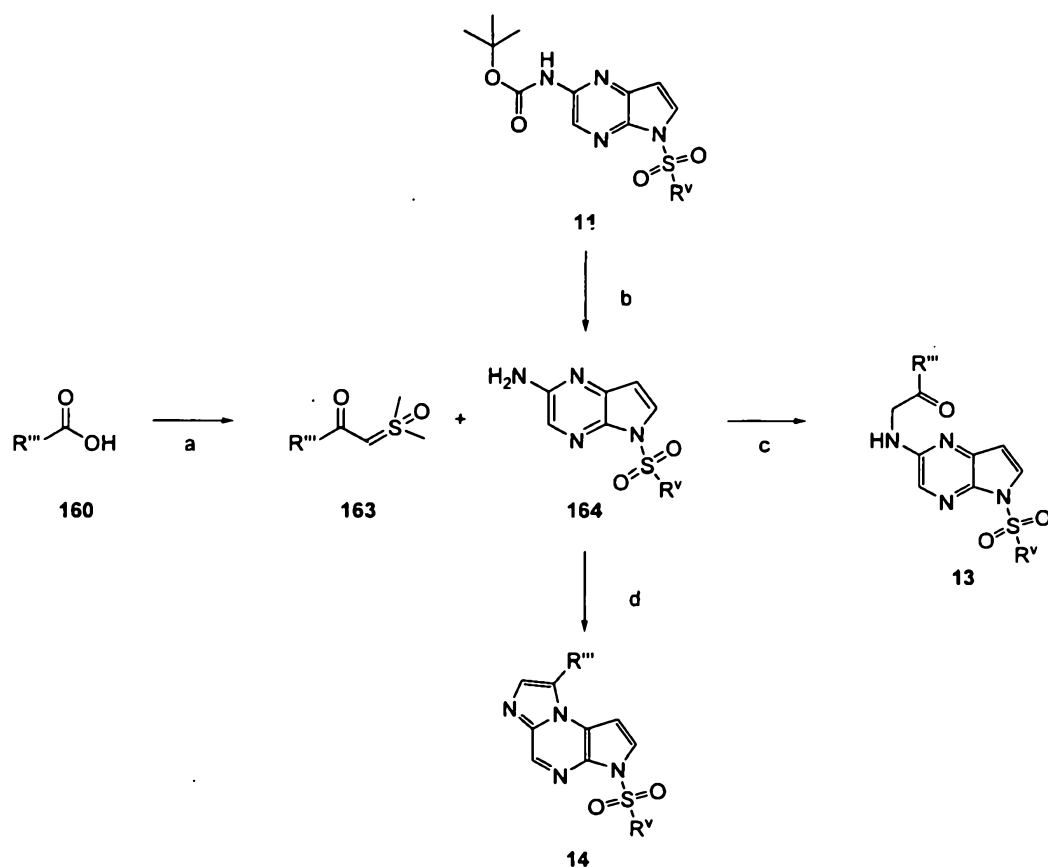
流程XXVII



製備本發明之咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的替代方法說明於流程XXVIII中。在步驟a中，使用諸如一般程序FFFFF或*J. Org. Chem.* 2004, 69, 1629中所述的條件將羧酸160轉化為相應氧化鎢鎢鹽163。可使用熟習此項技術者已知的條件(諸如一般程序E或上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.)、由吡咯并吡嗪-2-基胺基甲酸酯11(流程II)製備吡咯并吡嗪-2-胺164(流程XXVIII步驟b)。使用諸如一般程序GGGGG或*Org. Lett.* 2009, 11, 3566中所述的條件使氧化鎢鎢鹽163與吡咯并吡嗪-2-胺164反應，得到吡咯

并吡嗪13，吡咯并吡嗪13可如流程II中所述進一步反應(流程XXVIII步驟c)。或者，如步驟d中所示，可使用諸如一般程序YYYY中所提供的條件使吡咯并吡嗪-2-胺164與 α -鹵基醛反應，得到咪唑并吡咯并吡嗪14，咪唑并吡咯并吡嗪14可如流程II中所述進一步反應。

流程XXVIII



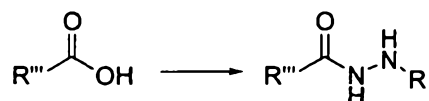
需要時，可使用熟習此項技術者已知的方法(諸如對掌性製備型HPLC或對掌性SFC(例如一般程序AA)或如實例#5中所述之非對映異構體鹽結晶)對流程I-XXVIII中之任一種對掌性化合物進行對掌性分離。需要時，任一上述R基團(例如R、R''、R'''、R''''及R''''')可使用熟習此項技術者已知的反應(例如上文所提及之Larock, R.C.)進一步官能化。舉例而言，形成的醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺、雜芳基

胺、磺醯脲、經取代之胺、方醯胺或胍可在R基團含有一級或二級胺的情況下製備(例如一般程序G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ，隨後進行AAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT或EEEE)。此外，可使用上文所提及之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或一般程序E、E.1、F、F.1、Y或BB中所述的條件脫除R基團的保護基，且脫除保護基的化合物接著可如上所述進一步反應。

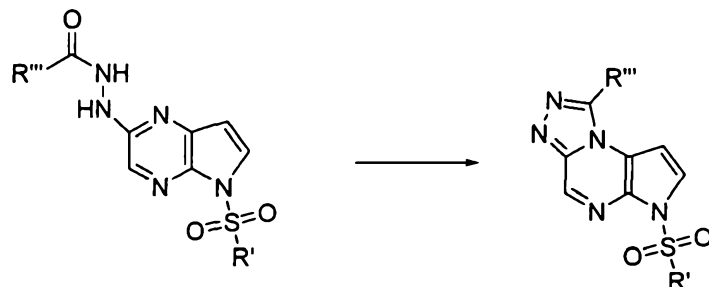
一般程序及實例

用於建構本案所揭示之大部分化合物的一般合成流程如下描述於流程1-111中。提供此等流程僅用於說明性目的，且不應理解為限制本發明之範圍。

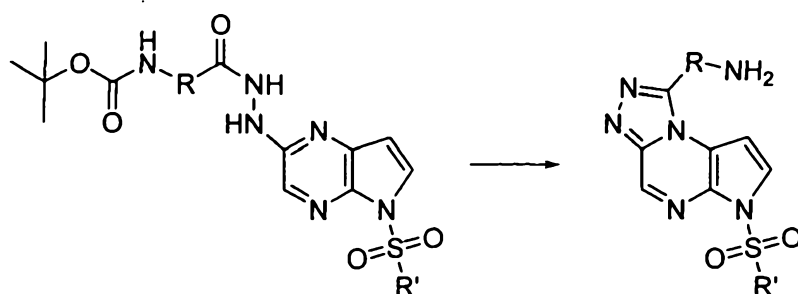
流程1：由羧酸形成醯肼(一般程序A)



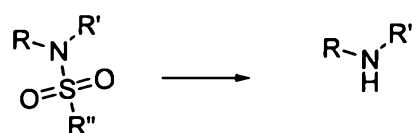
流程2：醯肼環化(一般程序B)



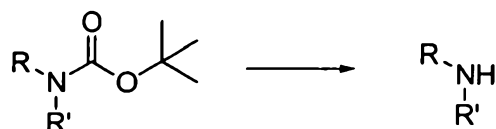
流程3：醯肼在失去Boc保護基的情況下環化(一般程序C)



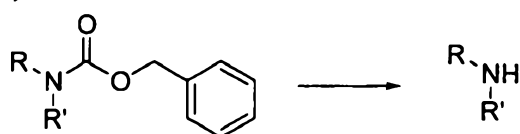
流程 4：磺醯胺水解(一般程序 D)



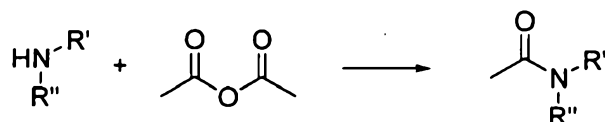
流程 5：經 Boc 保護之胺的酸式分裂(一般程序 E 及 E.1)



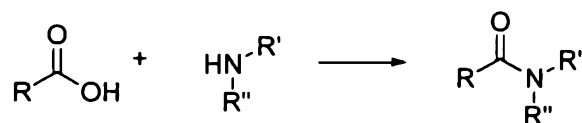
流程 6：使用含有 HBr 的乙酸脫除經 Cbz 保護之胺的保護基
(一般程序 F 及 F.1)



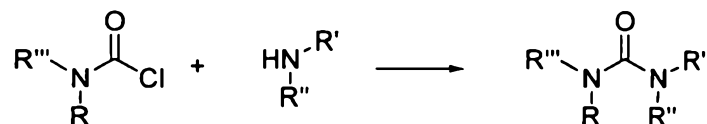
流程 7：形成乙醯胺(一般程序 G)



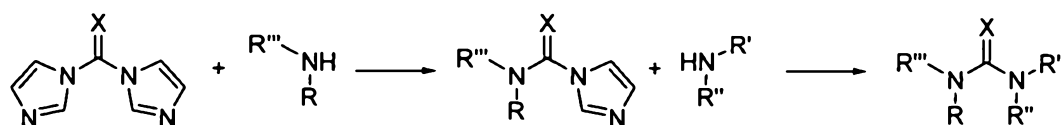
流程 8：由羧酸及胺形成醯胺(一般程序 H)



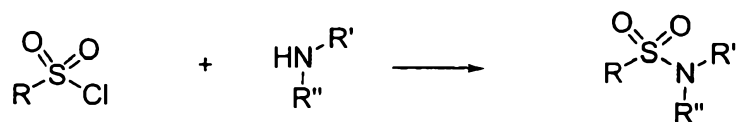
流程 9：由胺及胺甲醯氯形成脲(一般程序 I)



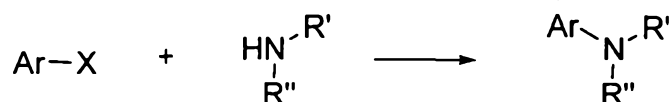
流程 10：分別使用 CDI 或 硫羰基二咪唑形成脲(X=O)或硫脲(X=S)(一般程序 J 及 J.1)



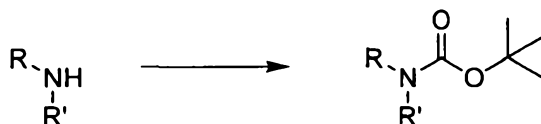
流程 11：由胺形成磺醯胺(一般程序 K 及 K.1)



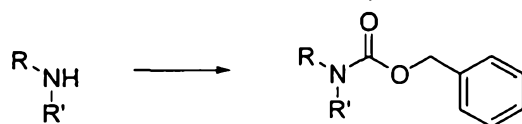
流程 12：用胺置換芳基或雜芳基鹵化物(一般程序 L)



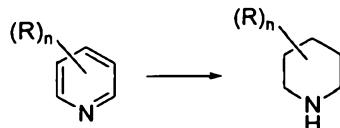
流程 13：胺經 Boc 保護(一般程序 M 及 M.1)



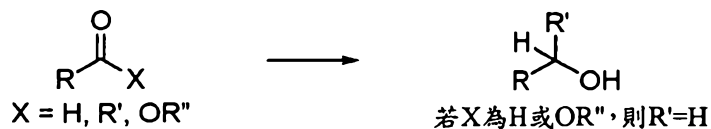
流程 14：胺經 Cbz 保護(一般程序 N)



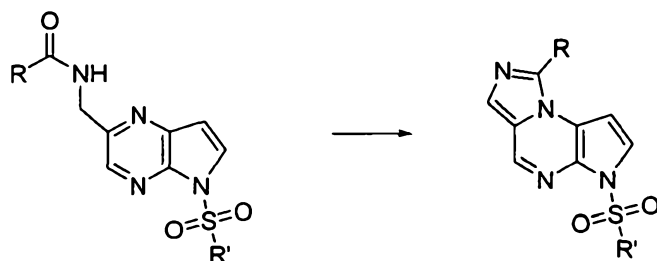
流程 15：還原吡啶(一般程序 O)



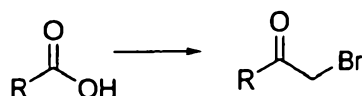
流程 16：羰基還原為醇(一般程序 P)



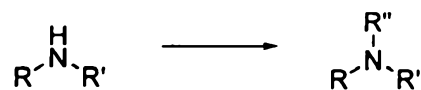
流程 17：使用二硫磷雜環丁烷試劑使醯胺環化(一般程序 Q)



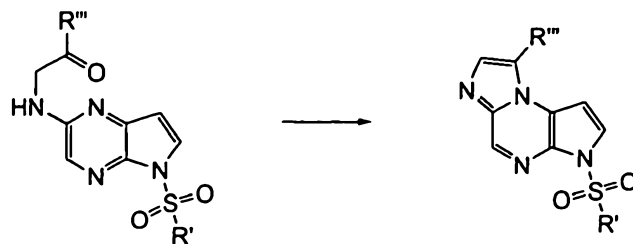
流程 18：由酸形成溴甲基酮(一般程序 R)



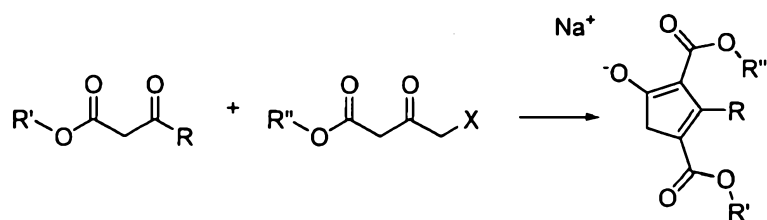
流程 19：使用烷基鹵化物、 α -鹵基酮或 α -鹵基醯胺進行 N-烷基化(一般程序 S 及 S.1)



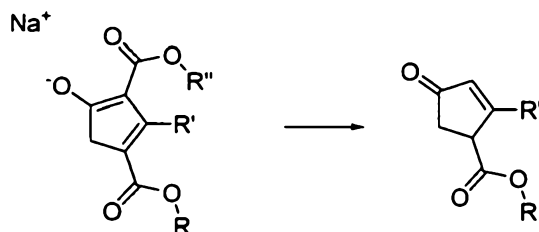
流程 20：使用二硫磷雜環丁烷試劑使酮環化(一般程序 T)



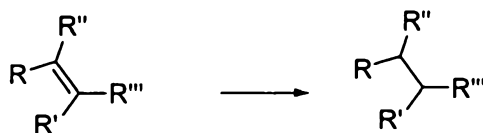
流程 21：克諾維納蓋爾縮合反應(Knoevenagel condensation)
形成經取代之環戊二烯(一般程序 U)



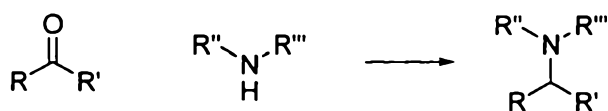
流程 22：脫除β-酮酯烯醇鹽之羧基(一般程序 V)



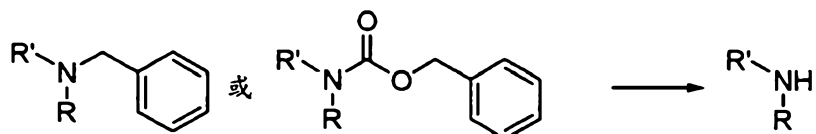
流程 23：烯烴氫化(一般程序 W 及 W.1)



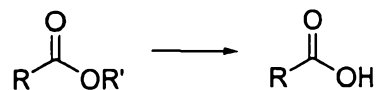
流程 24：酮或醛(R'=H)還原性胺化(一般程序 X 及 X.1)



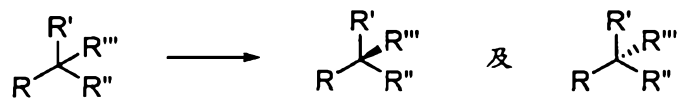
流程 25：經苯甲基保護或經Cbz保護之胺的氫化反應(一般程序 Y)



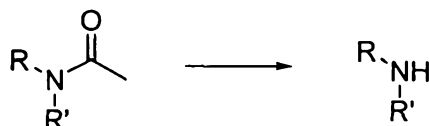
流程 26：酯鹼性水解為羧酸(一般程序 Z)



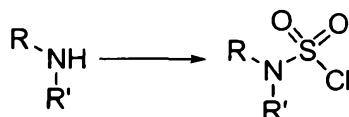
流程 27：對掌性製備型 HPLC 分離立體異構體(一般程序 AA)



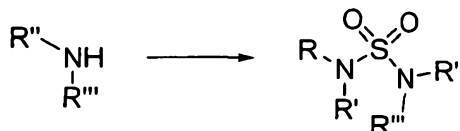
流程 28：經乙醯基保護之胺的酸性水解(一般程序 BB)



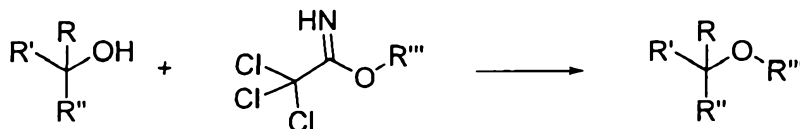
流程 29：形成胺磺醯氯(一般程序 CC)



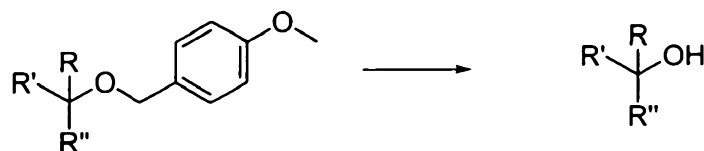
流程 30：形成磺醯脲(一般程序 DD)



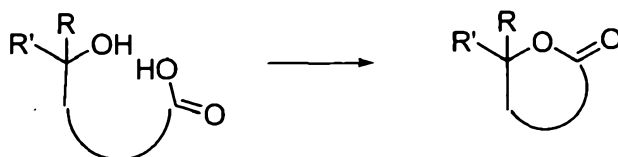
流程 31：由三氯乙醯亞胺酯衍生物形成醚(一般程序 EE)



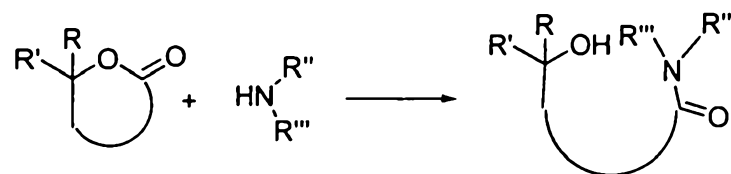
流程 32：脫除經 PMB 保護之醇的保護基(一般程序 FF)



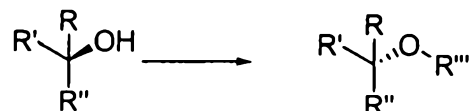
流程 33：形成內酯(一般程序 GG)



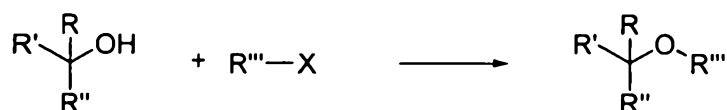
流程 34：用胺或肼將內酯開環(一般程序 HH)



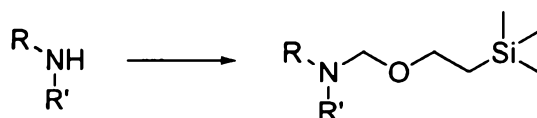
流程 35：醇之三信反應(一般程序 II)



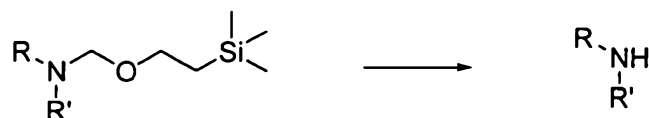
流程 36：用醇置換鹵化物(一般程序 JJ)



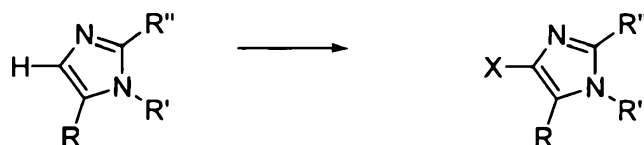
流程 37：氮經 SEM 保護(一般程序 KK)



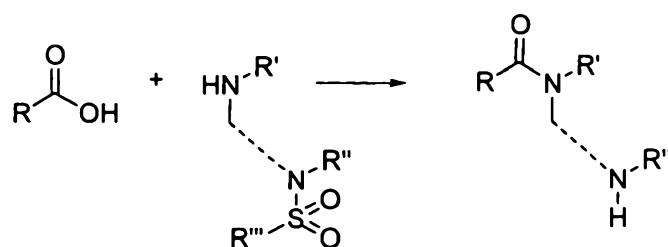
流程 38：脫除氮的 SEM 保護基(一般程序 LL 及 LL.1)



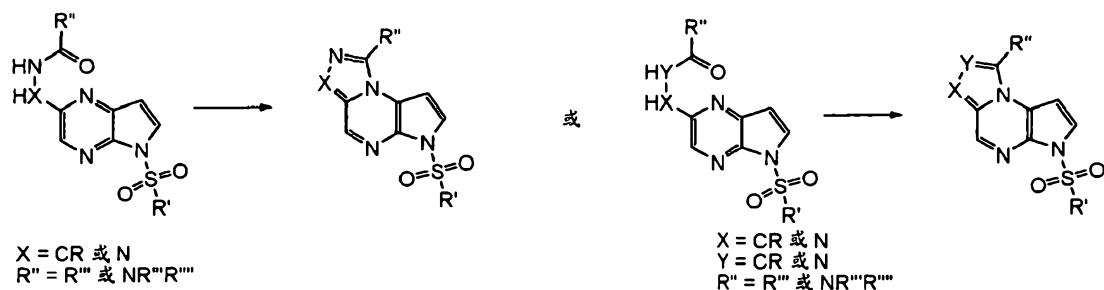
流程 39：咪唑鹵化(一般程序 MM)



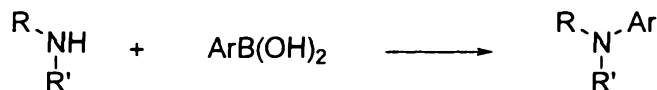
流程 40：由羧酸及胺在失去磺醯胺保護基的情況下形成醯胺(一般程序 NN)



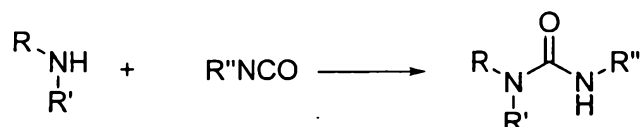
流程 41：用 POCl_3 環化(一般程序 OO 及 OO.1)



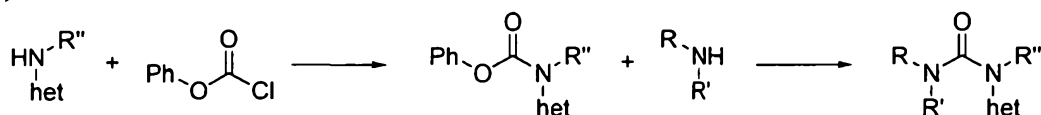
流程 42：胺與芳基碳酸反應(一般程序 PP)



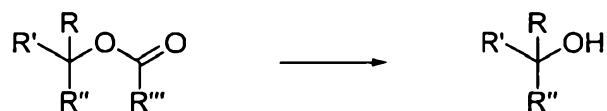
流程 43：由胺及異氰酸酯形成脲(一般程序 QQ)



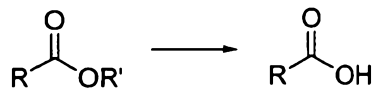
流程 44：由胺、雜芳基胺及氯甲酸苯酯形成脲(一般程序 RR)



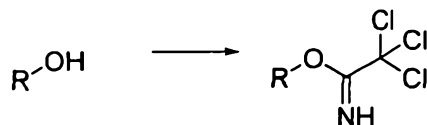
流程 45：酯水解為醇(一般程序 SS)



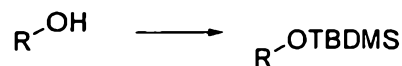
流程 46：酯經酸介導而轉化為羧酸(一般程序 TT)



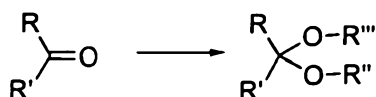
流程 47：形成 2,2,2-三氯乙醯亞胺酯(一般程序 UU)



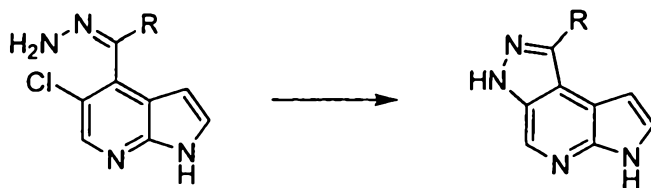
流程 48：形成經 TBDMS 保護的醇(一般程序 VV)



流程 49：形成縮酮(一般程序 WW)



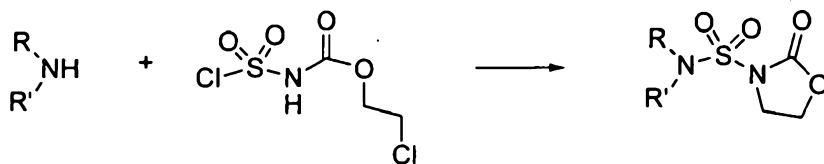
流程 50：脞經鈀催化偶合(一般程序 XX)



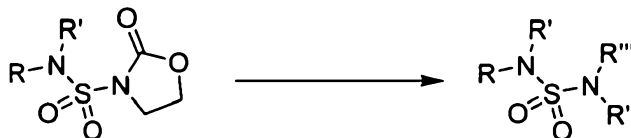
流程 51：胺與 α,β -不飽和磺醯胺之邁克爾加成(Michael addition)(一般程序 YY)



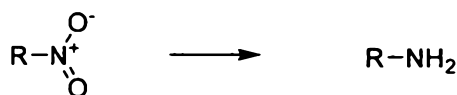
流程 52：形成噁唑啉酮磺醯脲(一般程序 ZZ)



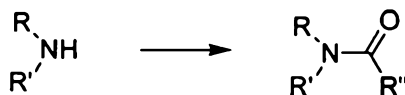
流程 53：由噁唑啉酮磺醯脲形成磺醯脲(一般程序 AAA)



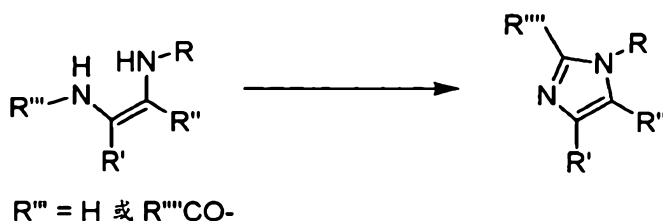
流程 54：還原硝基(一般程序 BBB)



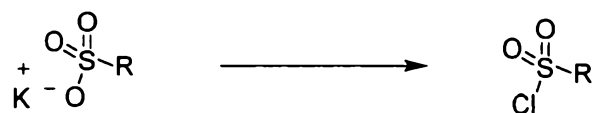
流程 55：形成醯胺(一般程序 CCC)



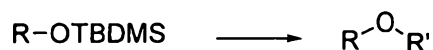
流程 56：環化形成稠合之咪唑(一般程序 DDD)



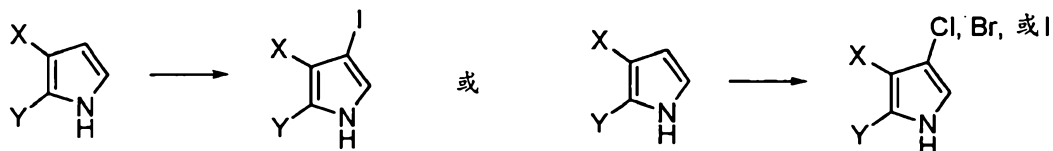
流程 57：形成磺醯氯(一般程序 EEE)



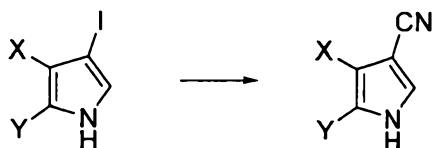
流程 58：在還原性條件下產生醚(一般程序 FFF)



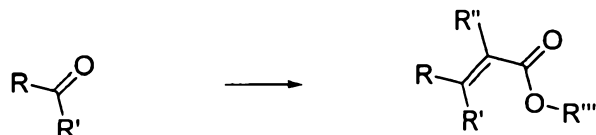
流程 59：雜環碘化、氯化或溴化或雜環鹵化(一般程序 GGG 及 GGG.1)



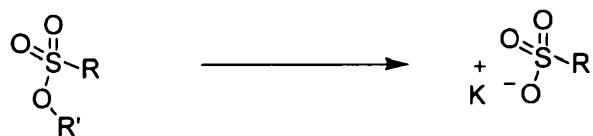
流程 60：雜環氰化(一般程序 HHH)



流程 61：酮之霍勒-瓦茲沃斯-恩蒙反應(一般程序 III)



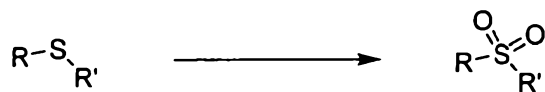
流程 62：形成磺酸鉀(一般程序 JJJ)



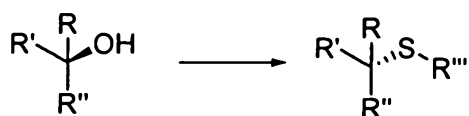
流程 63：磺酸酯烷基化(一般程序 KKK)



流程 64：硫醚氧化為砜(一般程序 LLL)



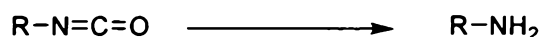
流程 65：使用硫醇之三信反應(一般程序 MMM)



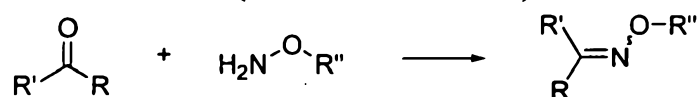
流程 66：形成異氰酸酯的柯替絲反應(一般程序 NNN)



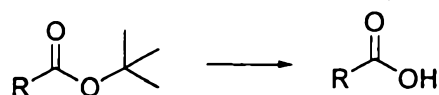
流程 67：異氰酸酯水解(一般程序 OOO)



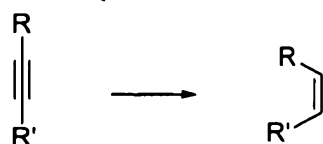
流程 68：由酮形成肟醚(一般程序 PPP)



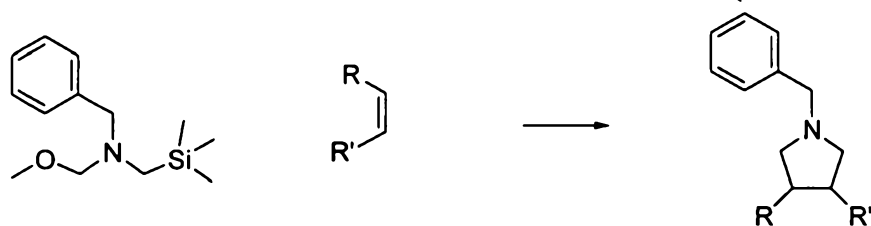
流程 69：酯經 TFA 介導而轉化為羧酸(一般程序 QQQ)



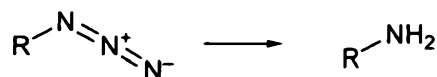
流程 70：炔烴還原為烯烴(一般程序 RRR)



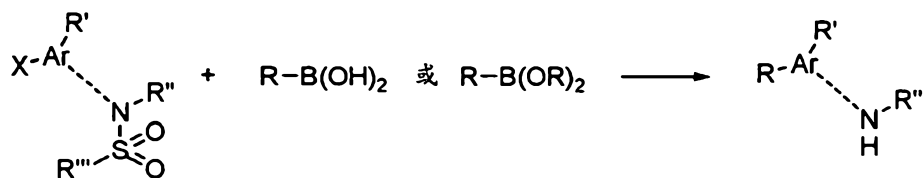
流程 71：形成吡咯啉的 1,3-偶極環加成反應(一般程序 SSS)



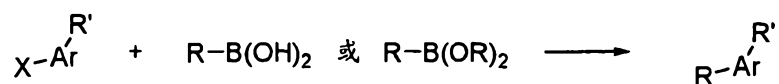
流程 72：疊氮化物氮化為胺(一般程序 TTT)



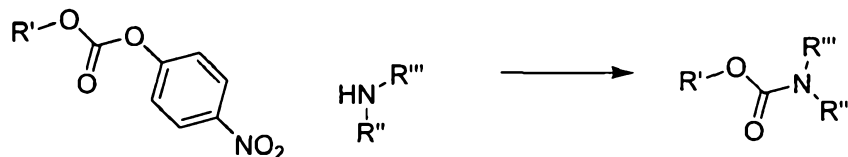
流程 73：芳基或雜芳基鹵化物與酰胺或酰胺酯反應，隨後脫除甲磺基保護基(一般程序 UUU)



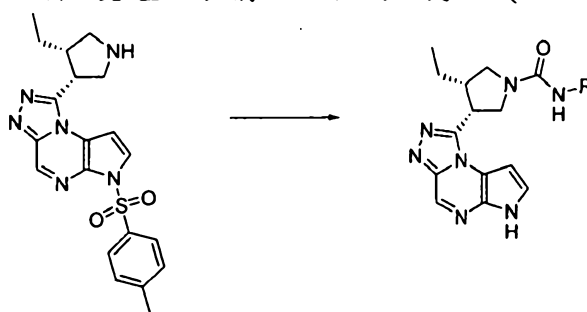
流程 74：芳基或雜芳基鹵化物與酞酸或酞酸酯反應(一般程序 VVV)



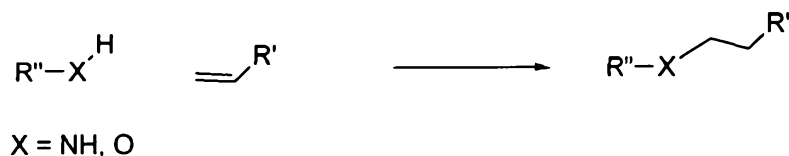
流程 75：形成胺基甲酸酯(一般程序 WWW)



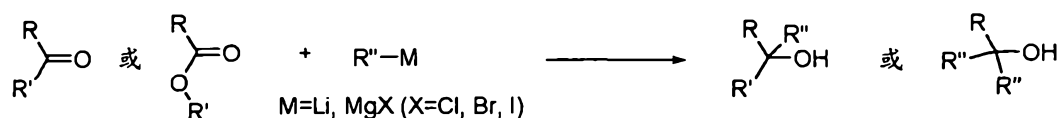
流程 76：在失去保護基的情況下形成脲(一般程序 XXX)



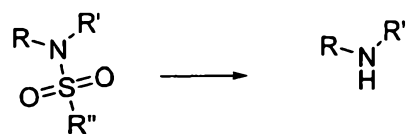
流程 77：邁克爾加成(一般程序 YYY)



流程 78：與含羰基化合物之格林納或烷基鋰加成(一般程序 ZZZ)



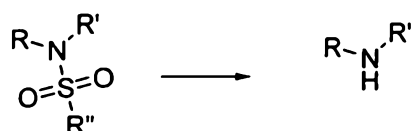
流程 79：用 DBU 脫除磺醯胺保護基(一般程序 AAAA)



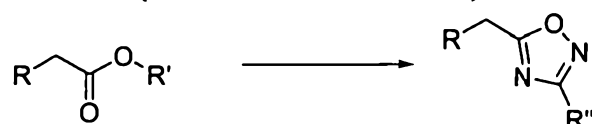
流程 80：用 TBAF 脫除磺醯胺保護基(一般程序 BBBB)



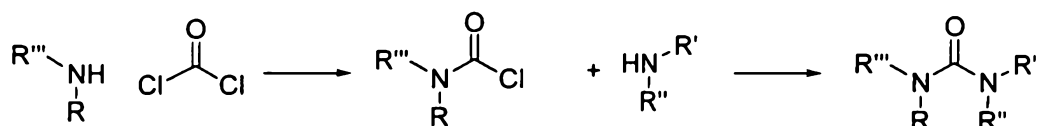
流程 81：用 KCN 脫除磺醯胺保護基(一般程序 CCCC)



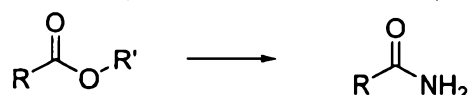
流程 82：形成噁二唑(一般程序 DDDD)



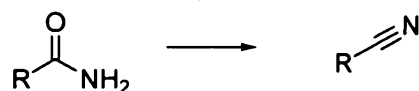
流程 83：使用光氣形成脲(一般程序 EEEE)



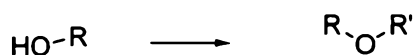
流程 84：由酯形成醯胺(一般程序 FFFF)



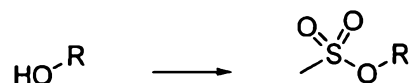
流程 85：由一級醯胺形成腈(一般程序 GGGG)



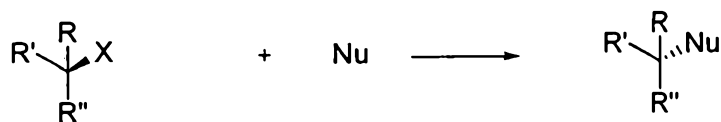
流程 86：用 KOH 或 NaOH 及 TBAB 進行之 O-烷基化(一般程序 HHHH)



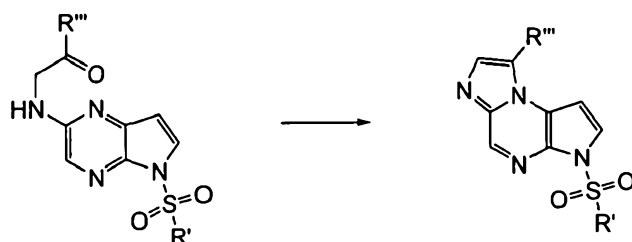
流程 87：形成甲磺酸酯(一般程序 IIII)



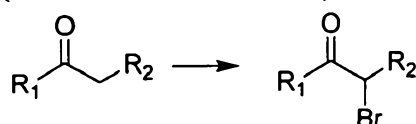
流程 88：用親核試劑置換烷基甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或鹵化物(一般程序 JJJJ)



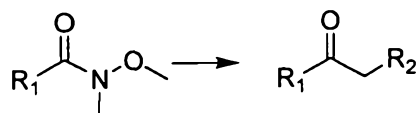
流程 89：使用 TFAA 或 PFPAA 使酮環化(一般程序 KKKK)



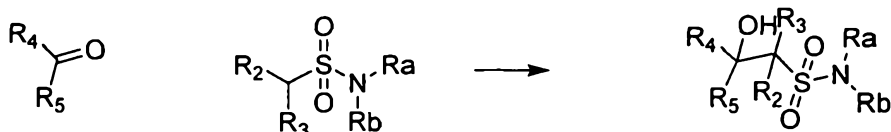
流程 90：形成溴酮(一般程序 LLLL)



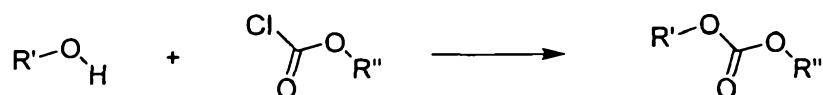
流程 91：由韋涅伯醯胺(Weinreb amide)形成酮(一般程序 MMMM)



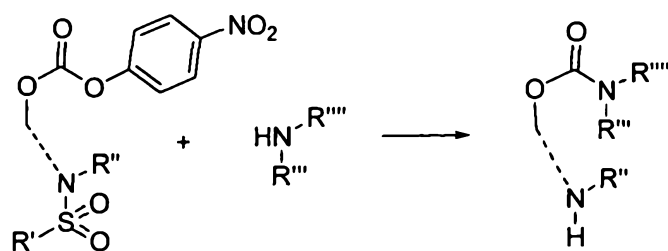
流程 92：由酮形成β-羥基磺醯胺(一般程序 NNNN)



流程 93：形成碳酸二苯酯(一般程序 OOOO)



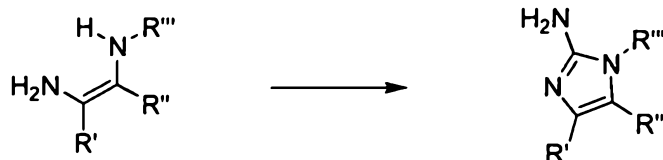
流程 94：形成胺基甲酸酯，隨後磺醯胺水解(一般程序 PPPP)



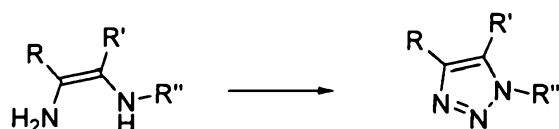
流程 95：硫代乙酸烷酯氧化為烷基磺酸(一般程序 QQQQ)



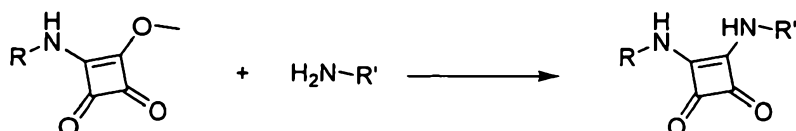
流程 96：用溴化氰使二胺環化(一般程序 RRRR)



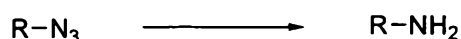
流程 97：用 NaNO_2 使二胺環化(一般程序 SSSS)



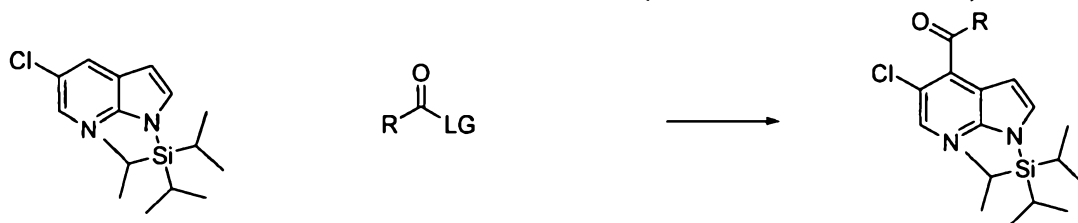
流程 98：形成方醯胺(一般程序 TTTT)



流程 99：疊氮化物還原為胺(一般程序 UUUU)



流程 100：由雜芳基鹵化物形成酮(一般程序 VVVV)



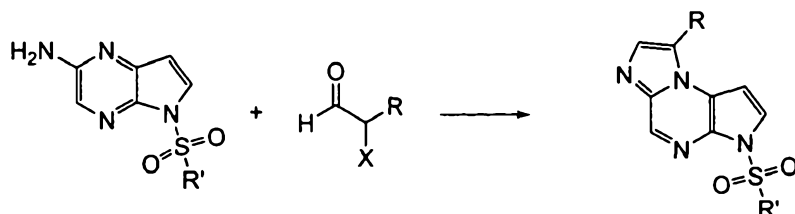
流程 101：形成酸氯化物(一般程序 WWWW)



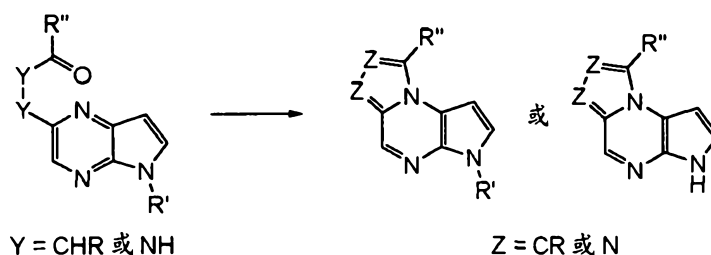
流程 102：形成脞(一般程序 XXXX)



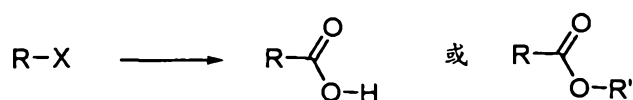
流程 103：與 α -鹵基醛發生環化(一般程序 YYYYY)



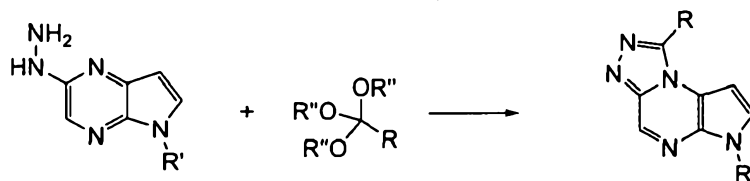
流程 104： 醯肼環化，隨後磺醯胺水解(一般程序 ZZZZ)



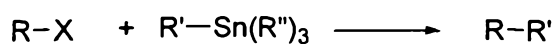
流程 105： 由芳基鹵化物形成羧酸或酯(一般程序 AAAAA)



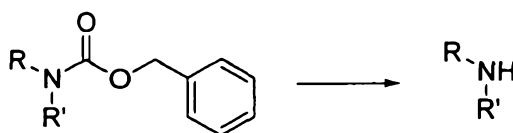
流程 106： 與原甲酸酯發生環化(一般程序 BBBB)



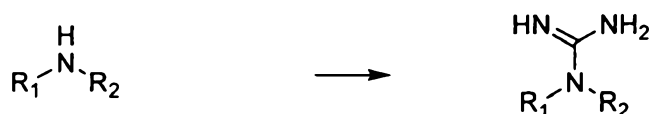
流程 107： 芳基或雜芳基鹵化物之斯蒂爾偶合反應(一般程序 CCCCC)



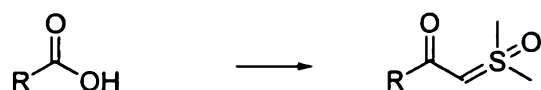
流程 108： 使用三乙基矽烷脫除經 Cbz 保護之胺的保護基(一般程序 DDDDD)



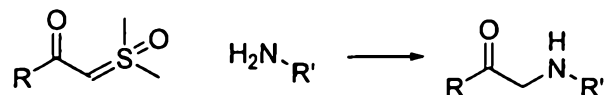
流程 109： 形成胍(一般程序 EEEEE)



流程 110： 形成氧化鎢鎘鹽(一般程序 FFFFF)



流程 111：氧化硫鎗鹽與胺反應(一般程序 GGGGG)



一般程序之清單

一般程序 A	由羧酸形成醯肼
一般程序 B	醯肼環化
一般程序 C	醯肼在失去 Boc 保護基的情況下環化
一般程序 D	磺醯胺水解
一般程序 E	經 Boc 保護之胺的酸性分裂
一般程序 E.1	經 Boc 保護之胺的酸性分裂
一般程序 F	使用含有 HBr 的 AcOH 脫除經 Cbz 保護之胺的保護基
一般程序 G	形成乙醯胺
一般程序 H	由羧酸及胺形成醯胺
一般程序 I	由胺及胺甲醯氯形成脲
一般程序 J	分別使用 CDI 或硫羰基二咪唑形成脲或硫脲
一般程序 K	由胺形成磺醯胺
一般程序 K.1	由胺或含氮雜環形成磺醯胺
一般程序 L	用胺置換芳基或雜芳基鹵化物
一般程序 M	胺經 Boc 保護
一般程序 M.1	含氮化合物經 Boc 保護
一般程序 N	胺經 Cbz 保護

一般程序 O	還原吡啶
一般程序 P	羰基還原為醇
一般程序 Q	使用二硫磷雜環丁烷試劑使醯胺環化
一般程序 R	由酸形成溴甲基酮
一般程序 S	使用烷基鹵化物或 α -鹵基酮進行 N-烷基化
一般程序 T	使用二硫磷雜環丁烷試劑使酮環化
一般程序 U	形成經取代之環戊二烯的克諾維納蓋爾縮合反應
一般程序 V	脫除 β -酮酯烯醇鹽的羧基
一般程序 W	烯烴氫化
一般程序 W.1	烯烴氫化
一般程序 X	酮或醛還原性胺化
一般程序 X.1	酮或醛還原性胺化
一般程序 Y	經苯甲基保護或經 Cbz 保護之胺的氫化
一般程序 Z	酯鹼性水解為羧酸
一般程序 AA	對掌性製備型 HPLC 分離立體異構體
一般程序 BB	經乙醯基保護之胺的酸性水解
一般程序 CC	形成胺磺醯氯
一般程序 DD	形成磺醯脲
一般程序 EE	由三氯乙醯亞胺酯衍生物形成醚
一般程序 FF	脫除經 PMB 保護之醇的保護基
一般程序 GG	形成內酯

一般程序 HH	用胺或肼使內酯開環
一般程序 II	醇之三信反應
一般程序 JJ	用醇置換鹵化物
一般程序 KK	氮經 SEM 保護
一般程序 LL	脫除氮的 SEM 保護基
一般程序 MM	咪唑鹵化
一般程序 NN	在失去磺醯胺保護基的情況下由羧酸及胺形成醯胺
一般程序 OO	用 POCl ₃ 環化
一般程序 OO.1	用 POCl ₃ 環化
一般程序 PP	胺與芳基醯酸反應
一般程序 QQ	由胺及異氰酸酯形成脲
一般程序 RR	由胺、雜芳基胺及氯甲酸苯酯形成脲
一般程序 SS	酯水解為醇
一般程序 TT	酯經酸介導而轉化為羧酸
一般程序 UU	形成 2,2,2-三氯乙醯亞胺酯
一般程序 VV	形成經 TBDMS 保護之醇
一般程序 WW	形成縮酮
一般程序 XX	經鈀催化之胺偶合
一般程序 YY	胺與 α,β -不飽和磺醯胺之邁克爾加成
一般程序 ZZ	形成噁唑啉酮磺醯脲
一般程序 AAA	由噁唑啉酮磺醯脲形成磺醯脲
一般程序 BBB	硝基還原
一般程序 CCC	形成醯胺

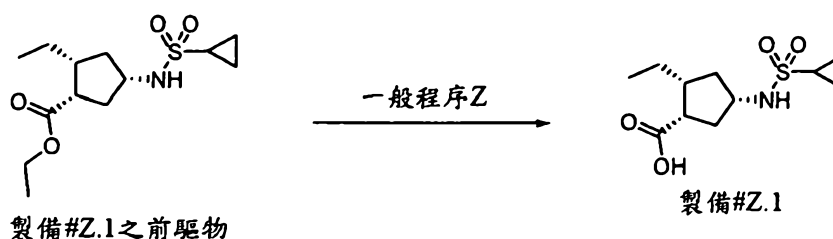
一般程序 DDD	形成稠合之咪唑的環化反應
一般程序 EEE	形成磺醯氯
一般程序 FFF	在還原性條件下產生醚
一般程序 GGG	雜環碘化、氯化或溴化，或雜環鹵化
一般程序 GGG.1	雜環碘化或雜環鹵化
一般程序 HHH	雜環氯化
一般程序 III	酮之霍勒-瓦茲沃斯-恩蒙反應
一般程序 JJJ	形成磺酸鉀
一般程序 KKK	磺酸酯烷基化
一般程序 LLL	硫醚氧化為磺
一般程序 MMM	使用硫醇之三信反應
一般程序 NNN	形成異氰酸酯的柯替絲反應
一般程序 OOO	異氰酸酯水解
一般程序 PPP	由酮形成肟醚
一般程序 QQQ	第三丁酯經 TFA 介導而轉化為羧酸
一般程序 RRR	炔烴還原為烯烴
一般程序 SSS	形成吡咯啉的 1,3-偶極環加成
一般程序 TTT	疊氮化物氫化為胺
一般程序 UUU	芳基或雜芳基鹵化物與酞酸或酞酸酯反應，隨後脫除甲苯磺醯基保護基
一般程序 VVV	芳基或雜芳基鹵化物與酞酸或酞酸酯反應
一般程序 WWW	形成胺基甲酸酯
一般程序 XXX	在失去保護基的情況下形成脲

一般程序 YYY	邁克爾加成
一般程序 ZZZ	與含羰基化合物之格林納或烷基鋰 加成
一般程序 AAAA	用 DBU 脫除磺醯胺保護基
一般程序 BBBB	用 TBAF 脫除磺醯胺保護基
一般程序 CCCC	用 KCN 脫除磺醯胺保護基
一般程序 DDDD	形成噁二唑
一般程序 EEEE	使用光氣形成脲
一般程序 FFFF	由酯形成醯胺
一般程序 GGGG	由一級醯胺形成腈
一般程序 HHHH	用 KOH 或 NaOH 及 TBAB 進行 O-烷基化
一般程序 IIII	形成甲磺酸酯
一般程序 JJJJ	用親核試劑置換烷基甲磺酸酯、甲 苯磺酸酯或鹵化物
一般程序 KKKK	使用 TFAA 或 PFPAA 使酮環化
一般程序 LLLL	由酮或醛形成溴酮
一般程序 MMMM	由韋涅伯醯胺形成酮
一般程序 NNNN	由酮形成 β -羥基磺醯胺
一般程序 OOOO	形成碳酸二苯酯
一般程序 PPPP	形成胺基甲酸酯，隨後磺醯胺水解
一般程序 QQQQ	硫代乙酸烷酯氧化為烷基磺酸
一般程序 RRRR	二胺與溴化氰發生環化
一般程序 SSSS	二胺與 NaNO_2 發生環化
一般程序 TTTT	形成方醯胺

一般程序 UUUU	疊氮化物還原為胺
一般程序 VVVV	由雜芳基鹵化物形成酮
一般程序 WWWW	形成酸氯化物
一般程序 XXXX	形成脎
一般程序 YYYY	與 α -鹵基醛發生環化
一般程序 ZZZZ	醯肼環化，隨後磺醯胺水解
一般程序 AAAAA	由芳基鹵化物形成羧酸或酯
一般程序 BBBBB	與原甲酸酯發生環化
一般程序 CCCCC	芳基或雜芳基鹵化物之斯蒂爾偶合
一般程序 DDDDD	使用三乙基矽烷脫除經Cbz保護之 胺的保護基
一般程序 EEEEE	形成脲
一般程序 FFFFF	形成氧化銻鎘鹽
一般程序 GGGGG	氧化銻鎘鹽與胺反應

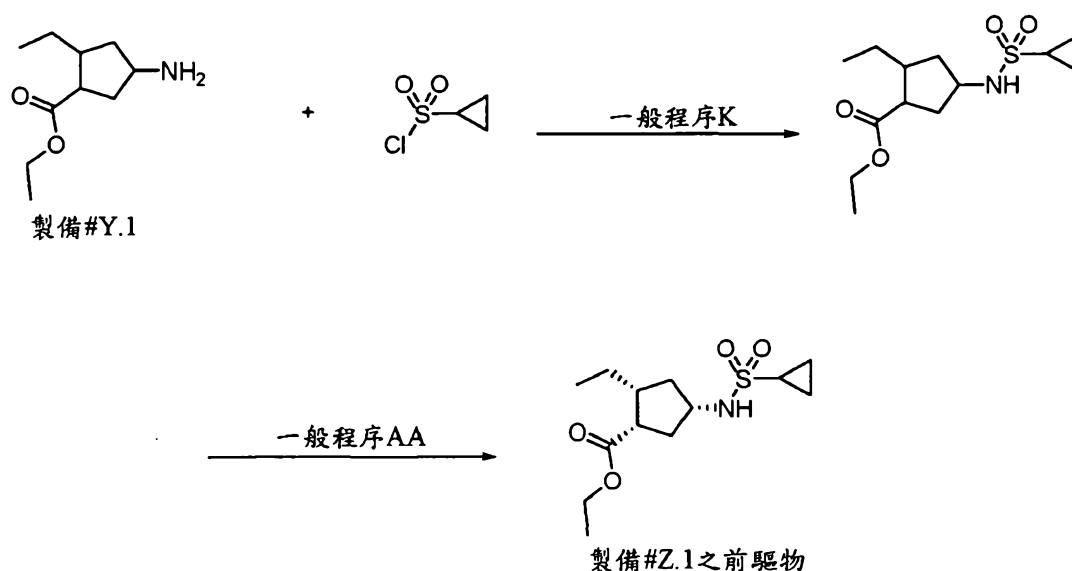
以下實例係根據用於其製備的最終一般程序指定。任何新穎中間物的合成路線係藉由在其名稱之後的括弧中依序列舉一般程序(字母碼)以及(適當時)其他反應物或試劑來詳述。下文使用製備#Z.1作為非限制性說明，提供此方案之運作實例。製備#Z.1為(1S,2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸，其係使用如流程A中所述之一般程序Z、由(1S,2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯製備。

流程 A



製備#Z.1之前驅物(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯製法如下(如流程B中所示)：首先利用一般程序K中所提供的條件使4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(製備#Y.1)與市購環丙烷磺醯氯反應，得到呈立體異構體混合物形式的4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯。此立體異構體混合物係使用表2中之方法1的條件、如一般程序AA中所述加以分離，得到製備#Z.1之前驅物：呈單一對映異構體形式的(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯，其具有9.5分鐘之滯留時間及負旋光度。合成製備#Z.1之前驅物(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯的反應順序(如上所詳述)在製備及實例章節中因此轉換為：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(使用製備#Y.1之K及環丙烷磺醯氯、AA所製備[表2，方法1， R_t =9.5分鐘， α =負])。因此製備#Z.1寫為：製備#Z.1係使用一般程序Z、由(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(使用製備#Y.1之K及環丙烷磺醯氯、AA所製備[表2，方法1， R_t =9.5分鐘， α =負])製備。

流程B



分析方法

分析資料包括於以下程序、一般程序之說明或實例之表中。除非另有說明，否則所有 ^1H NMR 資料皆在 Varian Mercury Plus 400 MHz 或 Varian Inova 600 MHz 儀器上收集且化學位移係以百萬分率 (ppm) 引述。LC/MS 及 HPLC 資料可參考 LC/MS 及 HPLC 條件之表 (使用表 1 中所提供的小寫方法字母)。

表 1：LC/MS 及 HPLC 方法

方法	條件
a	LC/MS：梯度為 5-60% B (1.5 分鐘內)，接著為 60-95% (至 2.5 分鐘)，在 95% B 時保持 1.2 分鐘 (1.3 mL/min 流速)。流動相 A 為 10 mM NH_4OAc ，流動相 B 為 HPLC 級 MeCN。用於層析的管柱為 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C18 管柱 (2.7 μm 粒子)。偵測方法為二極體陣列 (DAD) 及蒸發光散射 (ELSD) 偵測以及正/負電噴霧電離。
b	LC/MS：梯度為 5-60% B (1.5 分鐘內)，接著為 60-95% (至 2.5 分鐘)，在 95% B 時保持 1.2 分鐘 (1.3 mL/min 流速)。流動相 A 為 10 mM NH_4OAc ，流動相 B 為 HPLC 級 MeCN。用於層析的管柱為 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 管柱 (2.7 μm 粒子)。偵測方法為二極體陣列 (DAD) 及蒸發光散射 (ELSD) 偵測以及正/負電噴霧電離。

方法	條件
c	LC/MS：梯度為5-60% B(0.75分鐘內)，接著為60-95%(至1.15分鐘)，在95% B時保持0.75分鐘(1.3 mL/min流速)。流動相A為10 mM NH ₄ OAc，流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8管柱(2.7 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負電噴霧電離。
d	HPLC：梯度為5-100% B歷經40分鐘，在100%保持5分鐘，2分鐘恢復為5% B，在5% B保持4分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV。
e	HPLC：梯度為1-5% B歷經3分鐘，接著為5-55% B歷經6分鐘，在55% B時保持0.10分鐘，接著為55-95% B歷經1.5分鐘(22.5 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm粒子)，偵測方法為光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
f	HPLC：梯度為10-75% B歷經9分鐘，在75% B時保持0.10分鐘，接著為75%-100% B歷經1.5分鐘(22.5 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm粒子)，偵測方法為光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
g	HPLC：梯度為10% B歷經2.5分鐘，接著為10-15% B歷經0.50分鐘，接著為15-75% B歷經3分鐘，接著為75-85% B歷經3.10分鐘，接著為85%-100% B歷經1.5分鐘(22.5 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm粒子)，偵測方法為Waters 2996光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
h	HPLC：梯度為10-85% B歷經9.00分鐘，接著為85-95% B歷經0.10分鐘，接著在95% B保持1.50分鐘(25.0 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm粒子)，偵測方法為Waters 2996光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
i	HPLC：梯度為10-35% B歷經45分鐘(25 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV。
j	HPLC：梯度為5-75% B歷經25分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV。
k	HPLC：梯度為20-40% B歷經30分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV。

方法	條件
l	HPLC：梯度為0-100% B歷經30分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 µm粒子)。偵測方法為UV。
m	HPLC：梯度為5% B保持5分鐘，5-100% B歷經40分鐘，在100%保持5分鐘，2分鐘恢復為5% B，在5% B保持4分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 µm粒子)。偵測方法為UV。
n	LC/MS：梯度為5-60% B(0.60分鐘內)，接著為60-95%(至1.0分鐘)，在95% B時保持0.30分鐘(1.25 mL/min流速)。流動相A為10 mM NH ₄ OAc，流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為2.1×30 mm Acquity UPLC HSS T3管柱(1.8 µm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負電噴霧電離。
o	LC/MS：梯度為60-95% B(1.15分鐘內)，在95% B保持3分鐘(1.3 mL/min流速)。流動相A為10 mM NH ₄ OAc，流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8管柱(2.7 µm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負電噴霧電離。
p	LC/MS：梯度為5% B保持0.2分鐘，5-95% B歷經1.7分鐘，在95%保持1.3分鐘，0.01分鐘內恢復為5% B(2.3 mL/min流速)。流動相A為水(0.05% TFA)且流動相B為HPLC級MeCN(0.05% TFA)。用於層析的管柱為4.6×50 mm XBridge C18管柱(3.5 µm粒子)。溫度50℃。偵測方法為UV。
q	HPLC：梯度為10-75% B歷經10分鐘(22.5 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 µm粒子)，偵測方法為光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
r	LC/MS：梯度為80-65% B(1.80分鐘內)，接著為65-40% B(至2.80分鐘)，在40%另保持1.20分鐘(1.3 mL/min流速)。用於層析的管柱為4.6×50 mm XBridge hilic管柱(3.5 µm粒子)。流動相A為10 mM 乙酸銨，流動相B為HPLC級乙腈。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負電噴霧電離。
s	HPLC：梯度為0-100% B歷經15分鐘，在100%保持15分鐘(21 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 µm粒子)。偵測方法為UV。
t	HPLC：梯度為24% B歷經2分鐘，接著為24-55% B歷經7.6分鐘，接著為55-98% B歷經1分鐘(25 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH ₄ OAc(pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN，用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 µm粒子)，偵測方法為Waters 2996光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。

方法	條件
u	LC/MS: 梯度為0-0.1分鐘10% A, 0.1-1.1分鐘10-100% A, 1.1-1.3分鐘100% A, 接著為1.3-1.4分鐘100-10% A。流速為1 mL/min。流動相A為HPLC級乙腈且流動相B為0.1%三氟乙酸水溶液。所用管柱為Waters BEH C8, 1.7 μm (2.1mm×30mm), 溫度為55°C。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正APCI電離。
v	梯度為0-0.1分鐘10% A, 0.1-2.6分鐘10-100% A, 2.6-2.9分鐘100% A, 2.9-3.0分鐘100-10% A, 接著為0.5分鐘操作後延遲。流速為2 mL/min。流動相A為HPLC級乙腈且流動相B為0.1%三氟乙酸水溶液。用於層析的管柱為Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)5 μm 100Å(2.1 mm×50 mm), 溫度為55°C。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正APCI電離。
w	HPLC: 梯度為15% B歷經3.5分鐘, 接著為15-46% B歷經6.1分鐘, 接著為46-98% B歷經1.2分鐘(25 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH_4OAc (pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN, 用於層析的管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm 粒子), 偵測方法為Waters 2996光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
x	HPLC: 梯度為0-80% B歷經5分鐘, 在80%保持4分鐘, 在90% B保持0.1分鐘, 接著為90至0% B歷時2.9分鐘, 在0% B保持2分鐘(1 mL/min流速)。流動相A為0.1% H_3PO_4 水溶液且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為4.6×150 mm Ascentis Express管柱(2.8 μm 粒子)。偵測方法為UV。
y	HPLC: 梯度為0-50% B歷經45分鐘(25 mL/min流速)。流動相A為50 mM NH_4OAc (pH 4.5)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm 粒子)。偵測方法為UV。

表 2：對掌性 HPLC 方法

方法	條件
1	等濃度50% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物, 流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm 粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
2	等濃度100% EtOH(200標準強度)歷時13分鐘(10 mL/min流速)。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm 粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
3	等濃度20% A歷時10-23分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度), 流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm 粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。

方法	條件
4	等濃度70% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
5	等濃度50% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
6	等濃度25% A歷時18分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
7	等濃度30% A歷時18分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
8	梯度為15-54% A(16分鐘內)，接著在0.5分鐘內增至90% A，在90%保持4.3分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
9	梯度為10-70%(16分鐘內)，接著在10% A再平衡9分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為UV， $\lambda=315\text{ nm}$ 。
10	梯度為10-50% A(19分鐘內)，在50%保持2分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
11	等濃度60% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為UV， $\lambda=300\text{ nm}$ 。
12	等濃度30% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。

方法	條件
13	等濃度20% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
14	等濃度100% EtOH(200標準強度)歷時20分鐘(13 mL/min流速)。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
15	等濃度50% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
16	等濃度30% A歷時18分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
17	梯度為10-50% A(19分鐘內)，在50%保持2分鐘，接著在10% A再平衡11分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
18	梯度為10-50% A(19分鐘內)，在50%保持1.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
19	梯度為10-50% A(19分鐘內)，接著在10% A再平衡6分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
20	等濃度40% A歷時16分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
21	等濃度40% A歷時15-25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。

方法	條件
22	梯度為10-40% A(19分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
23	梯度為15-70% A(19分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
24	等濃度15% A歷時14分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
25	等濃度30% A歷時10分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
26	等濃度40% A歷時5分鐘，接著為梯度40至95% A(2分鐘內)，在95%保持11分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
27	梯度為10-50% A(19分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
28	等濃度15% A歷時35分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
29	梯度為10-50% A(19分鐘內)，在50%保持3分鐘，接著在10% A再平衡13分鐘(1 mL/min流速)。流動相A為IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 4.6×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
30	等濃度20% A歷時20分鐘(1 mL/min流速)。流動相A為IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 4.6×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=230 nm以及正電噴霧電離。

方法	條件
31	等濃度20% A歷時10分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
32	梯度為10-70%(19分鐘內)，接著在10% A再平衡11分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為ELSD及旋光度。
33	等濃度30% A歷時20-30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
34	等濃度40% A歷時10-30分鐘(10 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
35	等濃度15% A歷時22.5分鐘，接著增加至60% A且保持5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=325 nm。
36	等濃度40% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
37	梯度為10-70% A(19分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
38	等濃度35% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
39	等濃度70% A歷時7分鐘，接著為梯度70-95% A(3分鐘內)且在95% A保持12分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。

方法	條件
40	等濃度25% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV， $\lambda=325$ nm。
41	等濃度10% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV， $\lambda=320$ nm。
42	等濃度20% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
43	等濃度15% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
44	等濃度25% A歷時25分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
45	梯度為10-60% A(20分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
46	梯度為10-50% A(13分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
47	梯度為10-50% A(17分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
48	梯度為15-60% A(17分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
49	等濃度25% A歷時17分鐘，接著增加至60% A且保持10分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV， $\lambda=340$ nm。

方法	條件
50	等濃度20% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.1%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
51	等濃度10% A歷時60分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
52	等濃度50% A歷時20分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
53	梯度為30-70% A(18分鐘內)，在70%保持4分鐘，接著在30% A再平衡13分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光度。
54	等濃度30% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
55	等濃度30% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為(R,R)Whelk-O1, 21×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
56	等濃度35% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
57	等濃度30% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級MeOH與EtOH(200標準強度)之50:50混合物，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
58	等濃度15% A歷時11分鐘，接著增加至50% A(0.5分鐘內)且保持4.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。

方法	條件
59	梯度為10-95% A(17分鐘內)，在95%保持2分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
60	等濃度20% A歷時10分鐘，接著增加至60% A(0.5分鐘內)且在60%保持5.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
61	梯度為10-20% A(28分鐘內)，在20%保持2分鐘，接著為20-70% A(5分鐘內)(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
62	等濃度22% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
63	等濃度25% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IB, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
64	等濃度65% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為(R,R)Whelk-O1, 21×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
65	等濃度65% A歷時6分鐘，接著增加至90% A(0.5分鐘內)且在90%保持6.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為乙醇(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為(R,R)Whelk-O1, 21×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
66	等濃度30% A歷時30分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
67	等濃度55% A歷時8分鐘，接著增加至90 A(1分鐘內)且在90%保持7分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。

方法	條件
68	梯度為60-90% A(4分鐘內)，在90%保持6分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
69	等濃度20% A歷時12分鐘，接著增加至50% A(0.5分鐘內)且在50%保持3.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為EtOH(200標準強度)，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IA, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。
70	梯度為20-50% B歷經10分鐘(0.6 mL/min流速)。流動相A為10 mM KH ₂ PO ₄ 緩衝液(pH=6.9)且流動相B為HPLC級MeCN。用於層析的管柱為4.6×150 mm Chiralpak AS-RH, Diacel col。偵測方法為UV。
71	梯度為15-85% A(37分鐘內)，在85% A保持0.5分鐘(20 mL/min流速)。流動相A為HPLC級IPA，流動相B為添加有0.12%二乙胺的HPLC級庚烷。用於層析的管柱為Daicel IC, 20×250 mm管柱(5 µm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測、及/或UV(可變波長)以及旋光度。

純化方法

對於一般程序而言，中間物及最終化合物可利用熟習此項技術者已知的任何技術或技術組合加以純化。一些非限制性實例包括急驟層析，其使用固相(例如矽膠、氧化鋁等)及溶離所要化合物的溶劑(或溶劑組合)(例如庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等)；製備型TLC，其使用固相(例如矽膠、氧化鋁等)及溶離所要化合物的溶劑(或溶劑組合)(例如庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等)；逆相HPLC(參見表1中之一些非限制性條件)；自適當溶劑或溶劑組合(例如MeOH、EtOH、IPA、EtOAc、甲苯、等)或溶劑組合(例如EtOAc/庚烷、EtOAc/MeOH等)中再結晶；對掌性LC，其使用固相及溶離所要化合物的適當溶劑(參見表2中之一些非限制性條件)；對掌性SFC，其使

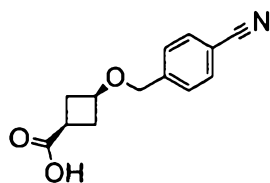
用固相及含有適當調節劑(例如 MeOH、EtOH、IPA，具有或不具有其他調節劑，諸如二乙胺、TFA等)之 CO₂；自溶劑組合(例如 DMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/庚烷等)中沈澱；用適當溶劑(例如 EtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、IPA、n-IPA等)濕磨；藉由將化合物溶解於液體中且用適當不混溶液體(例如 DCM/水、EtOAc/水、DCM/飽和 NaHCO₃水溶液、EtOAc/飽和 NaHCO₃水溶液、DCM/10%鹽酸水溶液、EtOAc/10%鹽酸水溶液等)洗滌來萃取；蒸餾(例如簡單蒸餾、分餾、Kugelrohr蒸餾等)；使用適當溫度、載氣及流速的氣相層析；在適當溫度與壓力下的昇華；使用溶劑(例如庚烷、己烷、EtOAc、DCM、MeOH等)或溶劑組合、經由介質(例如 Florosil[®]、氧化鋁、Celite[®]、矽膠等)過濾；與或不與固體支撐物(基於例如離子交換的樹脂)形成鹽。所關注之化合物可作為鹽分離，而無需使用特定鹽形成純化方法。舉例而言，在使用逆相 HPLC、使用 TFA 水性緩衝液完成純化的情形下，可分離 TFA 鹽。此等技術之一些說明可見於以下參考文獻中：Gordon, A. J. 及 Ford, R. A. 「The Chemist's Companion」，1972；Palleros, D. R. 「Experimental Organic Chemistry」，2000；Still, W. C., Kahn 及 M. Mitra, A. J. *Org. Chem.* 1978, 43, 2923；Yan, B. 「Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry」，2003；Harwood, L. M., Moody, C. J. and Percy, J. M. 「Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale，第 2 版」，1999；

Stichlmair, J. G.及Fair, J. R. 「Distillation; Principles and Practices」, 1998 ; Beesley, T. E. 及 Scott, R. P. W. 「Chiral Chromatography」, 1999 ; Landgrebe, J. A. 「Theory and Practice in the Organic Laboratory, 第4版」, 1993 ; Skoog, D. A.及Leary, J. J. 「Principles of Instrumental Analysis, 第4版」, 1992 ; G. Subramanian, 「Chiral Separation Techniques, 第3版」, 2007 ; Y. Kazakevich, R. Lofbrutto, 「HPLC for Pharmaceutical Scientists」, 2007。

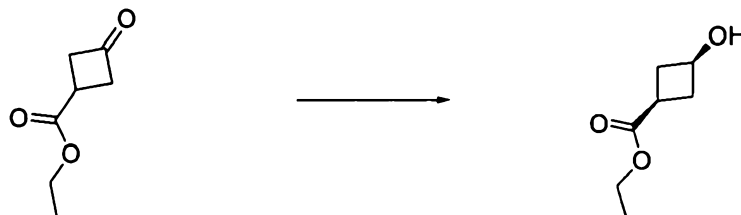
製備及實例

各一般程序中所用的一般合成方法係依循且包括化合物之說明, 該化合物係使用所指定的一般程序合成。本文中所指出之特定條件及試劑不應理解為限制本發明範圍且僅為說明性目的而提供。所有起始物質可購自Sigma-Aldrich(包括Fluka及Discovery CPR), 除非化學名稱之後另有附注。所給試劑/反應物名稱係依照商業瓶上或依據IUPAC協定、CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7、CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127或AutoNom命名。指定為鹽(例如鹽酸鹽、乙酸鹽)的化合物可含有一莫耳當量以上之鹽。其中絕對立體化學構型已藉由使用市購對映異構純起始物質或立體化學構型已定義之中間物或依據X射線繞射法測定的本發明化合物用實例編號之後的星號表示。

製備#1: 順-3-(4-氟基苯甲氧基)環丁烷甲酸

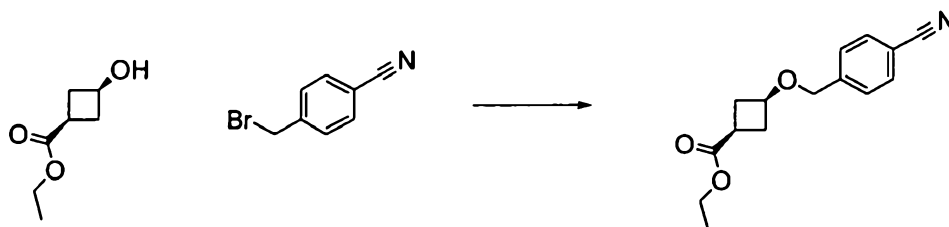


步驟A：順-3-羥基環丁烷甲酸乙酯



3-側氧基環丁烷甲酸乙酯(2.90 g, 20.4 mmol, Parkway)於EtOH(30 mL)中的溶液在周圍溫度下用 NaBH_4 (0.77 g, 20 mmol)處理。反應物攪拌約1小時，接著添加2 N HCl水溶液，將pH調節為約2。真空濃縮反應物。反應物用DCM(50 mL)與鹽水(50 mL)分配。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，接著真空濃縮。所得殘餘物在矽膠(80 g)上使用含於DCM中的20-40% EtOAc純化，得到呈透明油狀之順-3-羥基環丁烷甲酸乙酯(2.75 g, 66%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.17 (d, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.17 (m, 3H)。

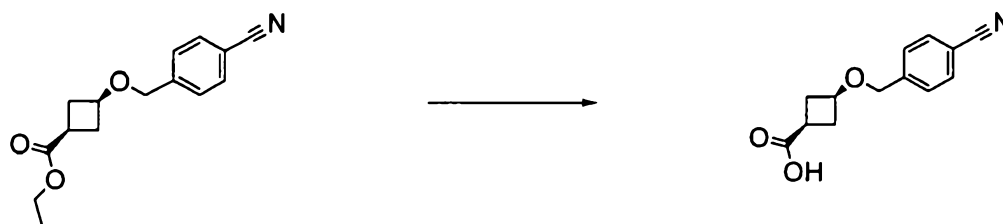
步驟B：順-3-(4-氰基苯甲氧基)環丁烷甲酸乙酯



向順-3-羥基環丁烷甲酸乙酯(0.17 g, 1.2 mmol)於DMF(4 mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (0.24 g, 1.8 mmol)，隨後添加4-(溴甲基)苯甲腈(0.28 g, 1.4 mmol)。反應物在約

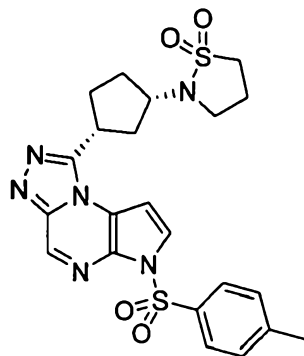
25℃下攪拌約16小時。反應物分配於EtOAc(50 mL)與鹽水(50 mL)之間。分離各層且有機層再用鹽水(50 mL)洗滌。有機層接著經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈油狀之順-3-(4-氰基苯甲氧基)-環丁烷甲酸乙酯(0.29 g, 95%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.20-1.08 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟C：順-3-(4-氰基苯甲氧基)環丁烷甲酸

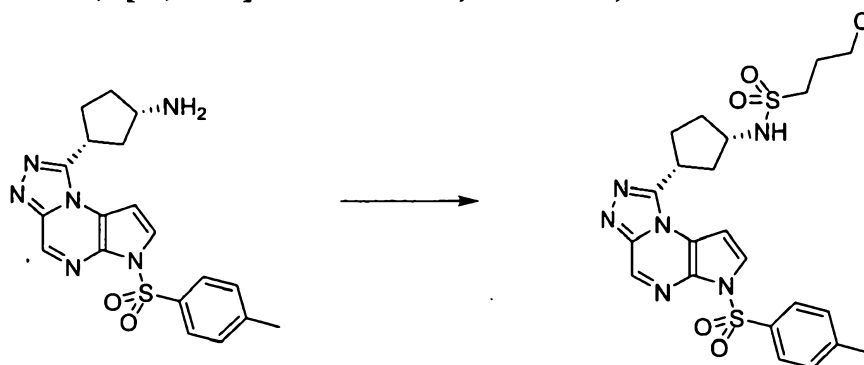


向順-3-(4-氰基苯甲氧基)環丁烷甲酸乙酯(0.44 g, 1.70 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(1 N, 2.0 mL)。反應物在約25℃下攪拌約16小時。反應物分配於10% AcOH水溶液(20 mL)與EtOAc(25 mL)之間。分離各層且水層用額外EtOAc(25 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮，得到順-3-(4-氰基苯甲氧基)-環丁烷甲酸(0.24 g, 60%)：LC/MS(表1，方法b) *R*_t=1.67 min; MS *m/z*: 232 (M+H)⁺。

製備#2*：(1*S*,3*R*)-1-[3-(6-甲苯磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-異噻唑啉-2-基-1,1-二氧化物]環戊烷



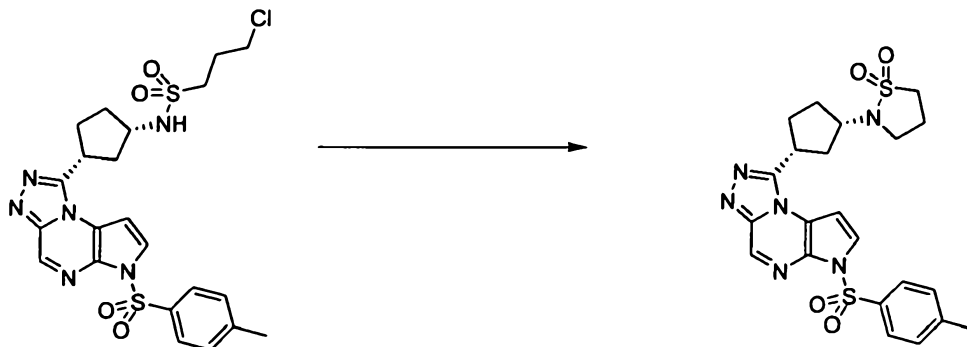
步驟 A：3-氯-N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 基)丙 烷-1-磺 醯 胺



在約 0℃ 下向 (1*S*,3*R*)-3-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 胺 鹽 酸 鹽 (0.05 g, 0.11 mmol, 使用 製 備 #B.1 之 E 及 HCl 所 製 備) 及 TEA (0.03 mL, 0.21 mmol) 於 DCM (5 mL) 中的 懸 浮 液 中 逐 滴 添 加 3-氯 丙 烷-1-磺 醯 氯 (0.02 g, 0.11 mmol)。反 應 混 合 物 在 約 0℃ 下 攪 拌 約 1.5 小 時。反 應 混 合 物 用 5% 檸 檬 酸 水 溶 液 (10 mL) 稀 釋, 且 分 離 各 層。有 機 層 用 飽 和 NaHCO₃ 水 溶 液 (10 mL)、水 (10 mL)、鹽 水 (10 mL) 洗 滌, 經 無 水 MgSO₄ 乾 燥, 過 濾, 且 在 減 壓 下 濃 縮, 得 到 呈 褐 色 殘 餘 物 狀 之 3-氯-N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 基)丙 烷-1-磺 醯 胺 (0.052 g, 91%)：LC/MS (表 1, 方 法 a) R_t=2.18 min; MS *m/z*: 537 (M+H)⁺。

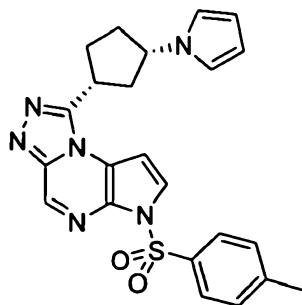
步 驟 B：(1*S*,3*R*)-1-[3-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-異噻唑啉-2-基-1,1-二氧化物]環戊烷



向 3-氯-N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(0.11 g, 0.21 mmol)於DMF(5 mL)中的溶液中添加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(0.04 mL, 0.27 mmol粗物質)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑，得到(1*S*,3*R*)-1-[3-(6-甲磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-異噻唑啉-2-基-1,1-二氧化物]環戊烷(0.106 g, 99%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.04$ min; MS m/z : 501 ($M+H$)⁺。

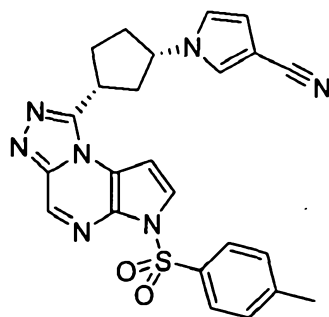
製備#3*：1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-吡咯-1-基)環戊基)-6-甲磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



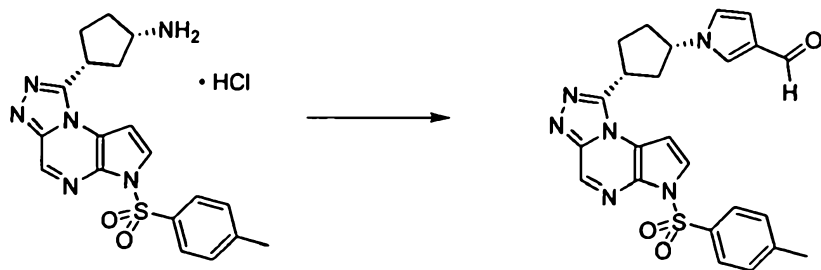
2,5-二甲氧基四氫呋喃(0.14 g, 1.1 mmol)於水(3 mL)中的溶液在約100℃下加熱約1.5小時。溶液冷卻至周圍溫

度。向該水溶液中添加(1*S*,3*R*)-3-(6-甲 苯磺 醯基 -6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1-基)環 戊 胺 鹽 酸 鹽 (0.10 g, 0.21 mmol, 使用 製 備 #B.1之 E及 HCl所 製 備)及 NaOAc(0.05 g, 0.61 mmol)於 DCM(5 mL)中的 懸 浮 液。反 應 混 合 物 在 周 圍 溫 度 下 攪 拌 約 1小 時，隨 後 再 添 加 2,5-二 甲 氧 基 四 氫 呋 喃 (0.14 g, 1.1 mmol)。反 應 混 合 物 加 熱 至 約 40°C維 持 約 15小 時。再 添 加 2,5-二 甲 氧 基 四 氫 呋 喃 (0.14 g, 1.1 mmol)且 反 應 混 合 物 在 約 40°C下 攪 拌 約 8小 時，接 著 在 約 35°C下 攪 拌 約 48小 時。反 應 物 用 DCM(10 mL)及 水 (10 mL)稀 釋。分 離 各 層 且 有 機 層 用 水 (2×10 mL)及 鹽 水 (10 mL)洗 滌，經 無 水 MgSO₄乾 燥，過 濾，且 在 減 壓 下 移 除 溶 劑，得 到 呈 黃 色 殘 餘 物 狀 之 1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-吡 咯 -1-基)環 戊 基)-6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 (0.095 g, 99%)：LC/MS(表 1，方 法 a) R_t=2.42 min; MS *m/z*: 447 (M+H)⁺。

製 備 #4*：1-((1*S*,3*R*)-3-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1-基)環 戊 基)-1*H*-吡 咯 -3-甲 腈

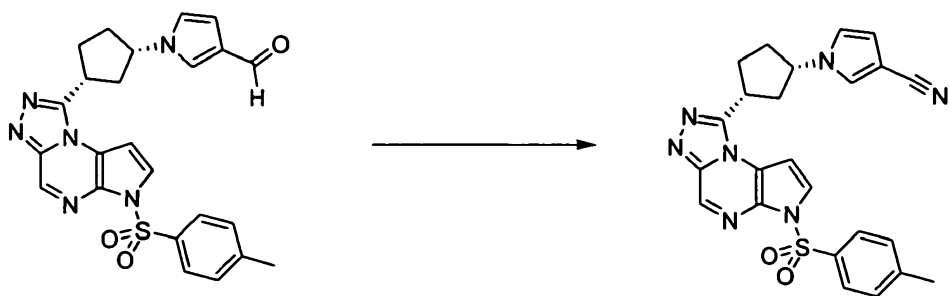


步 驟 A：1-((1*S*,3*R*)-3-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1-基)環 戊 基)-1*H*-吡 咯 -3-甲 醛



向(1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(0.175 g, 0.373 mmol, 使用製備#B.1之E及HCl所製備)及NaOAc(0.100 g, 1.22 mmol)於DCM(3 mL)及水(2 mL)中的懸浮液中添加2,5-二甲氧基四氫呋喃-3-甲醛(0.600 g, 3.37 mmol)。反應物加熱至約40℃維持約24小時。反應混合物用DCM(30 mL)稀釋且用水(4×20 mL)洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下移除溶劑, 得到褐色殘餘物。粗物質用含於DCM中之20-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 得到呈黃色非晶形固體狀之1-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡咯-3-甲醛(0.059 g, 33%): LC/MS(表1, 方法a) *R*_t=2.10 min; MS *m/z*: 475 (M+H)⁺。

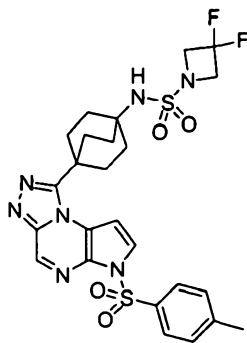
步驟B: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡咯-3-甲腈



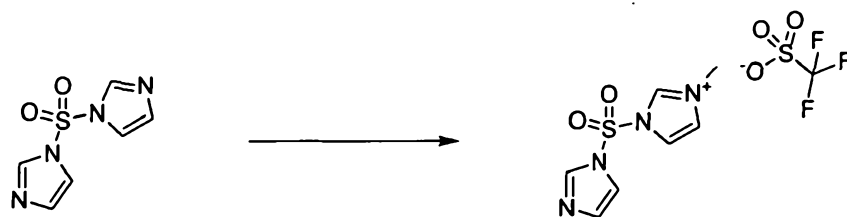
向1-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]

三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡咯-3-甲醛(0.050 g, 0.105 mmol)於THF(2 mL)中的溶液中添加碘(0.083 g, 0.327 mmol)及NH₄OH水溶液(28-30% w/v, 0.733 mL, 5.27 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約24小時。反應混合物用飽和Na₂SO₃水溶液(30 mL)及EtOAc(30 mL)稀釋。將各層分配且有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下移除溶劑, 得到1-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1*H*-吡咯-3-甲腈(0.05 g, 100%): LC/MS(表1, 方法a) *R*_t=2.33 min; MS *m/z*: 472 (M+H)⁺。

製備#5: 3,3-二氟-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺



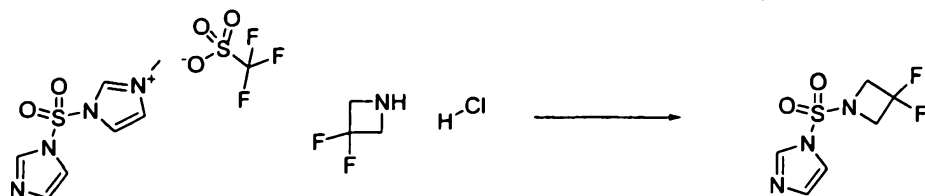
步驟A: 1-(1*H*-咪唑-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽



在約0°C下向1,1'-磺醯基二咪唑(3.50 g, 17.7 mmol)於DCM(75 mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸甲酯(1.94 mL,

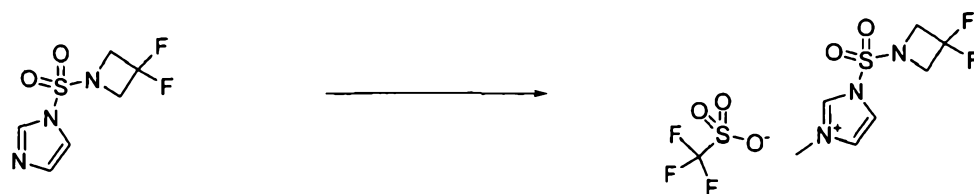
17.7 mmol)。反應混合物在約0°C下攪拌約1小時，接著溫熱至周圍溫度且攪拌約5小時。藉由真空過濾收集固體且用DCM(10 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之1-(1*H*-咪唑-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽(6.35 g，98%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=0.082$ min; MS m/z 213 ($M+H$)⁺。

步驟B：1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-1*H*-咪唑



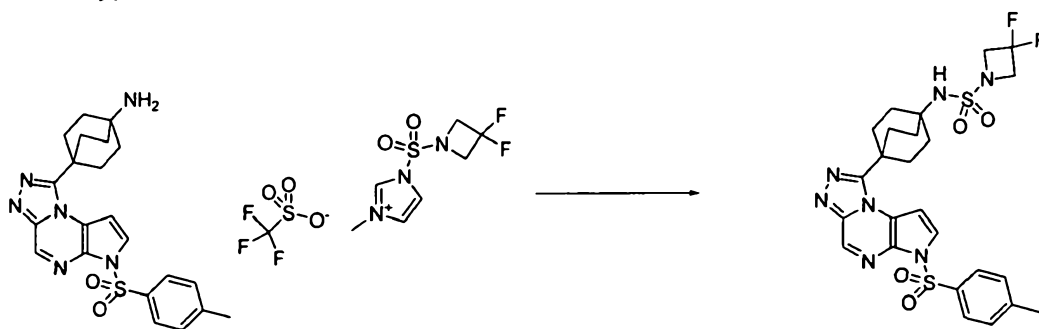
將3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.00 g，7.72 mmol)及DIEA(1.5 mL，8.6 mmol)於MeCN(5 mL)中的溶液攪拌約5分鐘，接著在約0°C下添加至1-(1*H*-咪唑-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽(4.20 g，11.6 mmol)於MeCN(10 mL)中之溶液中。反應混合物在約0°C下攪拌約1小時，接著溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。反應混合物接著在減壓下濃縮。粗物質用含於DCM中之5-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到呈黃色固體狀之1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-1*H*-咪唑(0.95 g，55%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.16$ min; MS m/z 224 ($M+H$)⁺。

步驟C：1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽



在約0℃下，歷經約3分鐘向1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-1*H*-咪唑(0.500 g, 2.24 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸甲酯(0.27 mL, 2.46 mmol)。反應混合物在約0℃下攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體，用DCM(10 mL)洗滌，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽(0.79 g, 90%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.12$ min; MS m/z 238 ($M+H$)⁺。

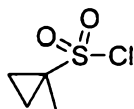
步驟D：3,3-二氟-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺



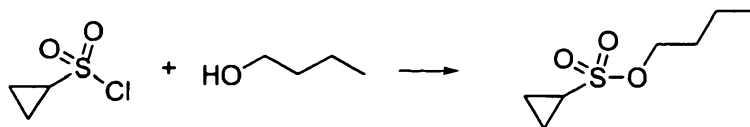
向4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]-辛-1-胺(0.20 g, 0.46 mmol, 實例#9，步驟F)於MeCN(5 mL)中之溶液中添加1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲烷磺酸鹽(0.19 g, 0.50 mmol)。反應混合物加熱至約70℃維持約24小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於EtOAc(30 mL)與

水(10 mL)之間。分離各層且有機層用水(10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下移除溶劑。粗物質用含於DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到3,3-二氯-N-(4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(0.119 g，38%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=2.32 min; MS *m/z* 592 (M+H)⁺。

製備#6：1-甲基環丙烷-1-磺醯氯



步驟A：環丙烷磺酸丁酯



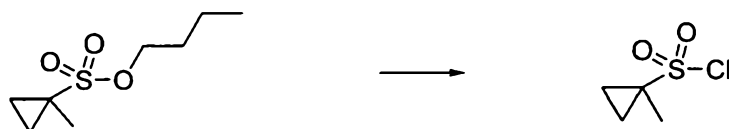
在-20℃下，向環丙烷磺醯氯(5.00 g，35.6 mmol)於*n*-BuOH(20 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶(5.75 mL，71.1 mmol)。所得混合物攪拌約16小時，同時緩慢溫熱至周圍溫度。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於DCM與水之間(各50 mL)。有機相進一步用鹽水(40 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色油狀之環丙烷磺酸丁酯(4.7 g，74%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.2 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。

步驟B：1-甲基環丙烷-1-磺酸丁酯



在約 -78°C 下，向環丙烷磺酸丁酯 (1.5 g, 8.4 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液中同時添加 *n*-BuLi (1.6 M, 含於己烷中, 5.26 mL, 8.42 mmol) 及碘甲烷 (0.684 mL, 10.9 mmol)，且所得混合物在約 -78°C 下攪拌約 2 小時，接著在周圍溫度下攪拌約 2 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (7 mL) 淬滅反應且分離各層。水層用 EtOAc (15 mL) 反萃取且合併的有機萃取物經無水 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠管柱層析 (庚烷中之 5 至 25% EtOAc 歷經 30 分鐘)，產生呈無色油狀之 1-甲基環丙烷-1-磺酸丁酯 (0.8 g, 49%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

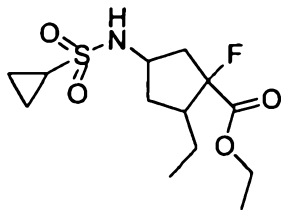
步驟 C：1-甲基環丙烷-1-磺醯氯



1-甲基環丙烷-1-磺酸丁酯 (0.80 g, 4.2 mmol) 與硫氰酸鉀 (0.404 g, 4.16 mmol) 於 1,4-二噁烷/水 (1:1, 10 mL) 中的混合物在回流下加熱約 8 小時。反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮溶劑，產生粗 1-甲基環丙烷-1-磺酸鉀，懸浮於亞硫醯氯 (7 mL) 中。添加 DMF (0.05 mL) 且混合物在回流下加熱約 8 小時，接著冷卻。在減壓下移除揮發物且將殘餘物溶於 DCM (20 mL) 中，用水 (15 mL) 洗滌，經無水

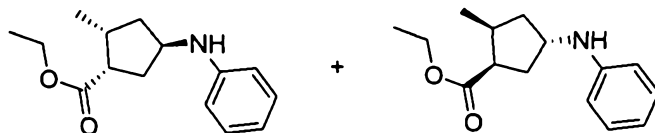
MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色油狀之1-甲基環丙烷-1-磺醯氯(0.56 g, 86%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.82 (br s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (m, 2H)。

製備#7：4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基-1-氟環戊烷甲酸乙酯



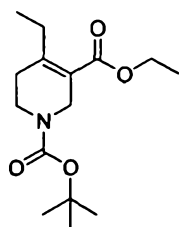
4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(0.630 g, 2.18 mmol, 使用製備#Y.1之K及環丙烷磺醯氯所製備)於THF(14.5 mL)中的溶液冷卻至約-78°C，接著歷經約30分鐘向反應混合物中逐滴添加LDA(1.8 M, 含於THF/己烷中, 3.63 mL, 6.53 mmol)。反應混合物在約-78°C下攪拌約50分鐘，隨後歷經約30分鐘逐滴添加*N*-氟-*N*-(苯磺醯基)苯磺醯胺(2.06 g, 6.53 mmol)於THF(7.3 mL)中之溶液。反應混合物在約-78°C下攪拌約1小時，接著溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。添加飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)。反應混合物用EtOAc(50 mL)分配。水層進一步用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併的有機層在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之0-60% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈透明油狀之4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基-1-氟環戊烷甲酸乙酯(0.41 g, 46%)：LC/MS(表1, 方法b) *R*_t=2.12 min; MS *m/z*: 306 (M-H)⁻。

製備#8：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(苯基胺基)環戊烷甲酸乙酯及(1*R*,2*S*,4*S*)-2-甲基-4-(苯基胺基)環戊烷甲酸乙酯

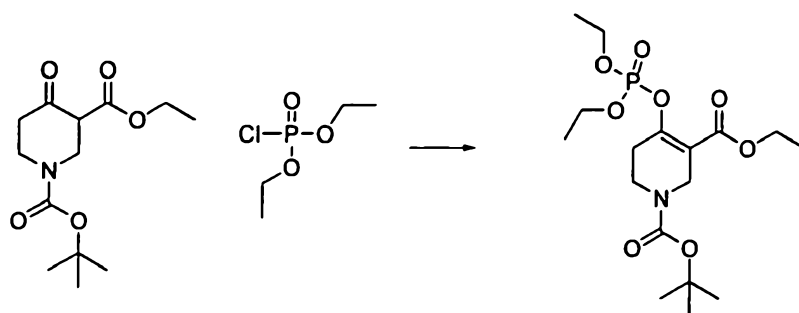


將 4-羥基-2-甲基環戊烷甲酸乙酯 (1.81 g, 10.5 mmol, 使用實例 #7 步驟 G 之 P 及 NaBH₄ 所製備) 及吡啶 (1.28 mL, 15.8 mmol) 於 THF (52.5 mL) 中的溶液冷卻至約 0°C。逐滴添加甲烷磺醯氯 (0.90 mL, 12 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 16 小時, 接著分配於水 (50 mL) 與 DCM (30 mL) 之間。分離各層且水層用 DCM (2×30 mL) 萃取。合併的有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮, 得到白色固體。所得固體與苯胺 (78.0 g, 841 mmol) 混合且在約 90°C 下加熱約 16 小時。反應混合物在減壓下濃縮且用 DCM 中之 20-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 產生呈黑色油狀之 (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-甲基-4-(苯基胺基)環戊烷甲酸乙酯及 (1*R*, 2*S*, 4*S*)-2-甲基-4-(苯基胺基)環戊烷甲酸乙酯 (2.73 g, 75%) (以 29 mol% 苯胺作為賦形劑): LC/MS (表 1, 方法 b) R_t=2.67 min; MS *m/z*: 248 (M+H)⁺。

製備 #9: 4-乙基-5,6-二氫吡啶-1,3(2*H*)-二甲酸 1-第三丁酯 3-乙酯

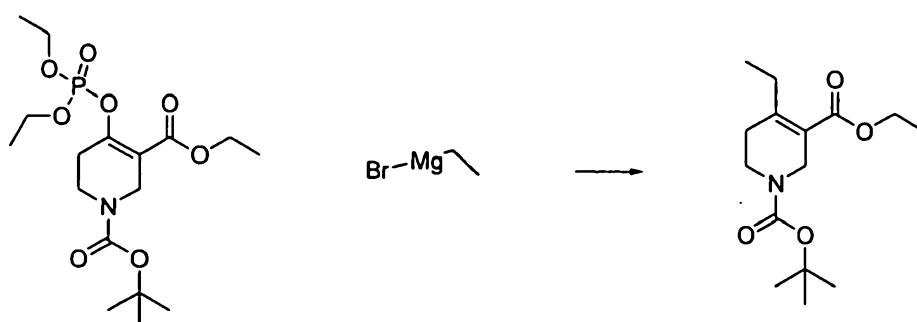


步驟 A: 4-(二乙氧基磷醯氧基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2*H*)-二甲酸 1-第三丁酯 3-乙酯



在約 -78°C 下，向4-側氧基吡啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-乙酯(11.50 g, 42.4 mmol, ASDI)於MTBE(500 mL)中的溶液中添加NaHMDS(1 M, 含於THF中, 53.0 mL, 53.0 mmol)。約1小時之後，向反應混合物中添加氯磷酸二乙酯(7.62 mL, 53.0 mmol)。約30分鐘之後，將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。反應混合物分配於飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)與EtOAc(50 mL)之間。分離各層。水層進一步用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用庚烷中之0-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈黃色油狀之4-(二乙氧基磷醯氧基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-乙酯(8.55 g, 49%)：LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.35$ min; MS m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

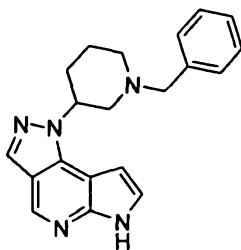
步驟B：4-乙基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-乙酯



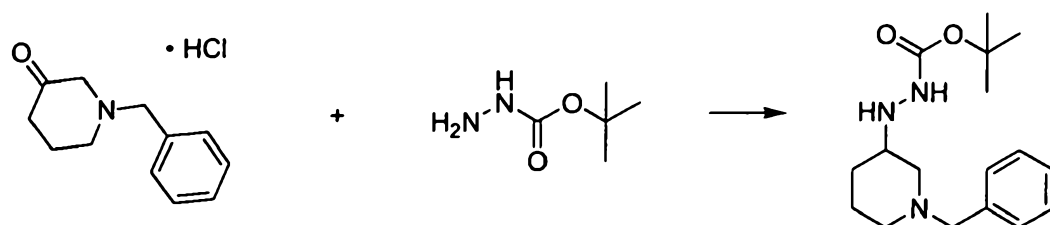
在約 0°C 下，向CuI(4.21 g, 22.12 mmol)於THF(61.4 mL)

中之漿液中逐滴添加溴化乙基鎂(1.0 M，含於THF中，44.2 mL，44.2 mmol)。約30分鐘之後，將反應混合物冷卻至約-78°C且緩慢添加4-(二乙氧基磷醯氧基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2*H*)-二甲酸1-第三丁酯3-乙酯(7.51 g，18.43 mmol)於THF(61 mL)中之溶液。反應混合物在約-78°C下攪拌約1小時，接著溫熱至約0°C。反應混合物在約0°C下攪拌約1.5小時，接著溫熱至周圍溫度且攪拌約1小時。將反應混合物冷卻至約-78°C且緩慢添加飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。混合物用Et₂O(100 mL)萃取。水層進一步用Et₂O(2×50 mL)萃取。合併有機層，用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮且用庚烷中之0-30% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈透明油狀之4-乙基-5,6-二氫吡啶-1,3(2*H*)-二甲酸1-第三丁酯3-乙酯(0.785 g，15%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.48 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.52 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.28 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

製備#10：1-(1-苯甲基哌啶-3-基)-1,6-二氫吡啶并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

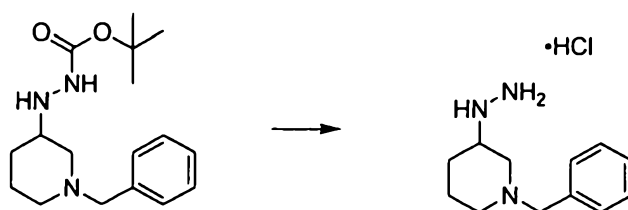


步驟A：2-(1-苯甲基哌啶-3-基)肼甲酸第三丁酯



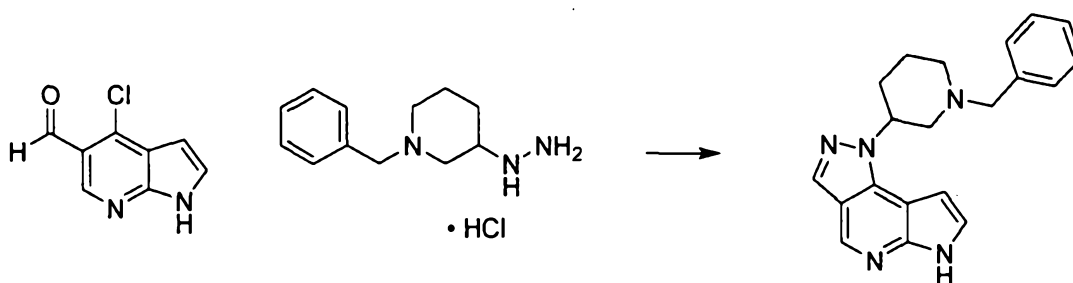
1-苯甲基哌啶-3-酮鹽酸鹽(1.00 g, 4.10 mmol)、肼甲酸第三丁酯(0.596 g, 4.51 mmol)及 AcOH(0.470 mL, 8.21 mmol)於 DCE(20 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌約1小時，接著添加 NaCNBH₃(0.258 g, 4.10 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。反應混合物藉由添加飽和 NaHCO₃水溶液(50 mL)來淬滅。分離有機層，在減壓下濃縮且藉由 RP-HPLC 純化(表1，方法 h)，得到呈透明油狀之 2-(1-苯甲基哌啶-3-基)肼甲酸第三丁酯(1.25 g, 100%)：LC/MS(表1，方法 b) R_t=1.66 min; MS *m/z*: 306 (M+H)⁺。

步驟B：1-苯甲基-3-肼基哌啶鹽酸鹽



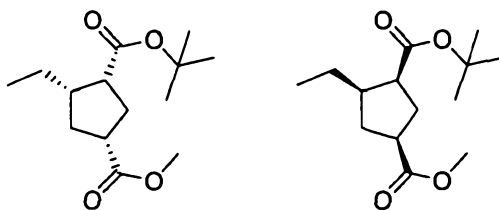
2-(1-苯甲基哌啶-3-基)肼甲酸第三丁酯(1.25 g, 4.10 mmol)於 HCl 水溶液(6 N, 6.83 mL, 41.0 mmol)中的溶液在周圍溫度下攪拌約8小時。在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之粗 1-苯甲基-3-肼基哌啶鹽酸鹽(1.45 g, 112%)，其無需進一步純化便可使用：LC/MS(表1，方法 b) R_t=0.66 min; MS *m/z*: 206 (M+H)⁺。

步驟C：1-(1-苯甲基哌啶-3-基)-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

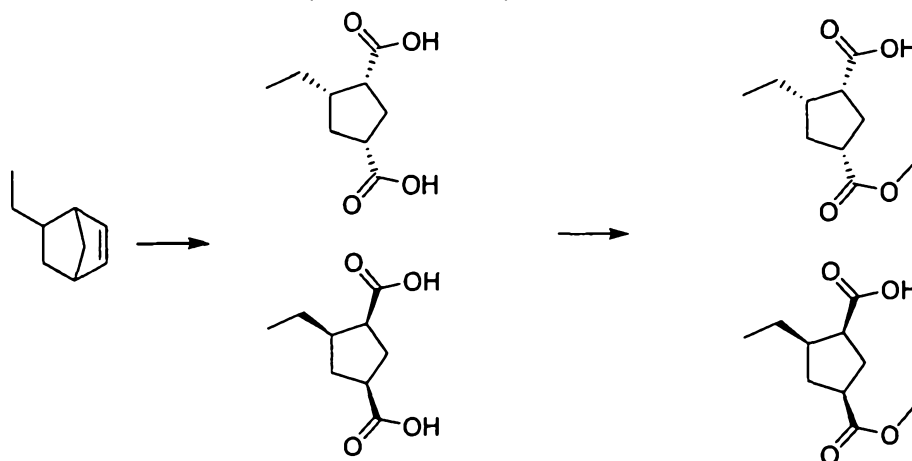


將 4-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛 (0.40 g, 2.21 mmol, Adesis) 及 1-苯甲基-3-胍基哌啶鹽酸鹽 (1.39 g, 4.43 mmol) 懸浮於 *n*-BuOH (11.1 mL) 中。混合物在約 90°C 下加熱約 3 小時，接著在約 120°C 下加熱約 5 小時。反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。殘餘物用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈褐色油狀之 1-(1-苯甲基哌啶-3-基)-1,6-二氫吡啶并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (0.105 g, 14%)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t = 1.53$ min; MS m/z : 332 ($M+H$)⁺。

製備 #11：順-4-乙基環戊烷-1,3-二甲酸 3-第三丁酯 1-甲酯

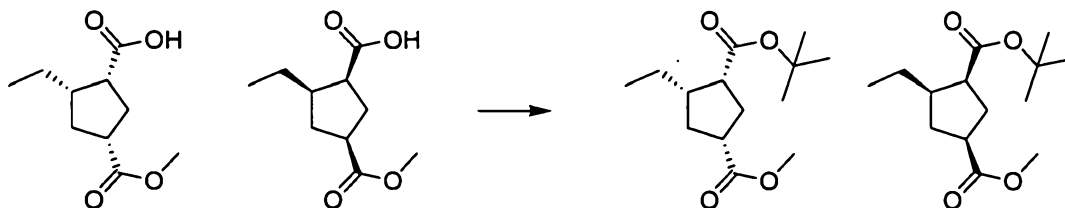


步驟 A：順-2-乙基-4-(甲氧羰基)環戊烷甲酸



將水合氯化釕(III)(0.203 g, 0.900 mmol)添加至5-乙基二環[2.2.1]庚-2-烯(5.00 g, 40.9 mmol, ChemSampCo)及過碘酸鈉(35.0 g, 164 mmol)於水(117 mL)、MeCN(78 mL)及EtOAc(78 mL)中的混合物中。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。過濾反應混合物，用Et₂O(2×100 mL)萃取。水層進一步用Et₂O(3×100 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於Ac₂O(20 mL, 24 mmol)中且在回流下加熱約4小時。反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。添加MeOH(40 mL)且反應混合物在回流下加熱約6小時。在減壓下移除溶劑，產生呈褐色油狀之順-2-乙基-4-(甲氧羰基)環戊烷甲酸(4.84 g, 59%)：LC/MS(表1，方法b) R_t=1.91 min; MS *m/z*: 201 (M+H)⁺。

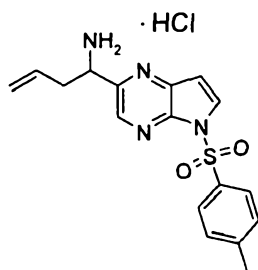
步驟B：順-4-乙基環戊烷-1,3-二甲酸3-第三丁酯1-甲酯



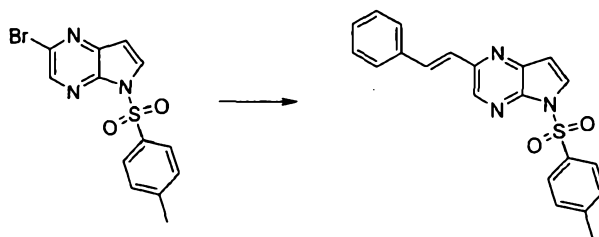
順-2-乙基-4-(甲氧羰基)環戊烷甲酸(4.50 g, 22.47 mmol)於SOCl₂ (8.20 mL, 112 mmol)中的混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑。所得殘餘物溶於*t*-BuOH(22.5 mL)中。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於水(50 mL)及DCM(100 mL)中。分離有機層，用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，

得到呈暗褐色油狀之順-4-乙基環戊烷-1,3-二甲酸3-第三丁酯1-甲酯(3.94 g, 68%)。LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.86$ min; MS m/z : 257 ($M+H$)⁺。

製備#12: 1-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽



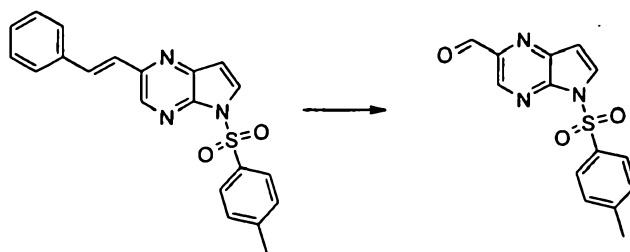
步驟A: (*E*)-2-苯乙烯基-5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-溴-5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(3.1 g, 8.8 mmol, 實例#1, 步驟B)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.719 g, 0.880 mmol)及(*E*)-苯乙烯基酮酸(2.60 g, 17.6 mmol)於THF(3 mL)及水(2 mL)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (2.33 g, 22.0 mmol)。反應混合物用氫氣脫氣約5分鐘。反應混合物在約50°C下加熱。約24小時之後, 向反應混合物中再添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.719 g, 0.880 mmol)、(*E*)-苯乙烯基酮酸(2.60 g, 17.6 mmol)及 Na_2CO_3 (2.33 g, 22.0 mmol)。在約50°C下加熱約48小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且用DCM(200 mL)及水(200 mL)稀釋。分離有機層, 經

無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。用含有 5% DCM 之庚烷中之 20-60% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之 (*E*)-2-苯乙烯基-5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (1.2 g, 36%)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=2.99$ min; MS m/z : 376 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

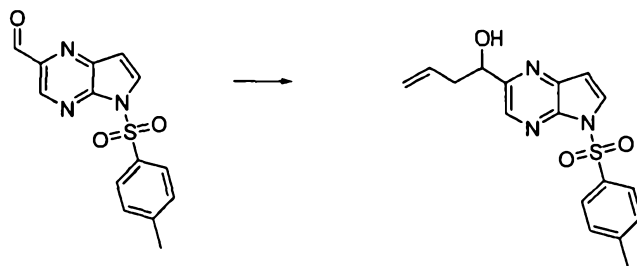
步驟 B：5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛



向 (*E*)-2-苯乙烯基-5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (1.2 g, 3.2 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及水 (2.0 mL) 中的溶液中添加過碘酸鈉 (2.73 g, 12.8 mmol)，隨後添加四氧化鐵 (2.5 wt%，含於 *t*-BuOH 中，4.01 mL, 0.320 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1 天，接著再添加過碘酸鈉 (2.73 g, 12.78 mmol) 及四氧化鐵 (2.5 wt%，含於 *t*-BuOH 中，4.01 mL, 0.320 mmol)。攪拌約 2 天之後，添加 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100 mL) 與 EtOAc (100 mL) 之溶液。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到固體，用庚烷濕磨，移除苯甲醛。所得固體真空乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛 (0.77 g, 80%)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=2.01$ min; MS m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

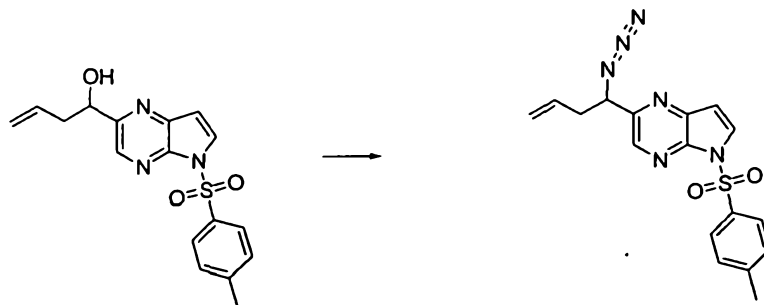
步驟 C：1-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丁-

3-烯-1-醇



向5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(5.1 g, 17 mmol)於THF(100 mL)及水(33.3 mL)中之溶液中添加3-溴丙-1-烯(2.86 mL, 33.9 mmol), 隨後添加鈦(3.89 g, 33.9 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約15小時, 接著添加HCl水溶液(1 N, 150 mL)及EtOAc(150 mL)。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 真空濃縮且用庚烷中之20-60% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈稠油狀之1-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-醇(4 g, 69%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =2.30 min; MS m/z : 344 (M+H)⁺。

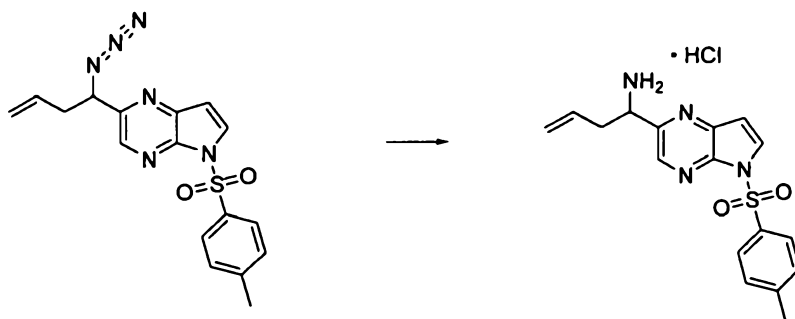
步驟D: 2-(1-疊氮基丁-3-烯基)-5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向1-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-醇(0.14 g, 0.41 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加亞硫醯氯(0.045 mL, 0.61 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約8小時, 接著添加EtOAc及飽和NaHCO₃水溶液(各10

mL)。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。將粗氯化物溶於DMF(10 mL)中且向反應混合物中添加疊氮化鈉(0.159 g, 2.45 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約15小時，接著向反應混合物中添加EtOAc及飽和NaHCO₃水溶液(各10 mL)。分離有機層，真空濃縮，且用庚烷中之10-60% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈油狀之2-(1-疊氮基丁-3-烯基)-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.153 g, 87%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=2.84 min; MS *m/z*: 369 (M+H)⁺。

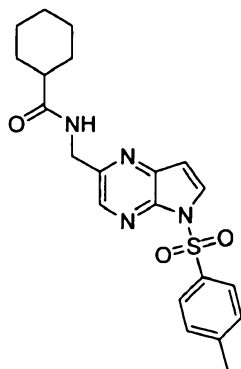
步驟E：1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽



向2-(1-疊氮基丁-3-烯基)-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.90 g, 10.6 mmol)於THF(60 mL)及水(30 mL)中的溶液中添加三苯膦(3.33 g, 12.7 mmol)。將反應混合物加熱至約50°C維持約15小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(30 mL)中且添加HCl(氣體)直至維持約1之pH值，隨後添加Et₂O以誘發沈澱物形成。攪拌約15小時之後，藉由過濾收集沈澱物，得到呈黃褐色固體狀之1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽(2.5 g, 62%)：LC/MS(表1，方法a)

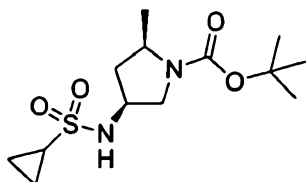
$R_t=1.80$ min; MS m/z : 343 ($M+H$)⁺。

製備#13：*N*-((5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺



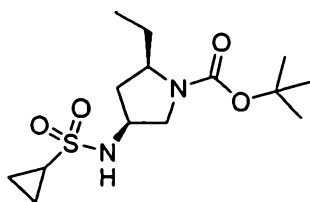
向(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(0.50 g, 1.476 mmol, 實例#5, 步驟C)於DCM(10 mL)中的漿液中添加環己烷甲醯氯(0.221 mL, 1.623 mmol), 隨後添加DIEA(0.644 mL, 3.69 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約4小時, 接著向反應混合物中添加飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)及DCM(20 mL)。分離有機層, 真空濃縮, 且用DCM中之20-80% EtOAc溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化, 得到呈無色固體狀之*N*-((5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺(0.49 g, 80%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.40$ min; MS m/z : 413 ($M+H$)⁺。

製備#14*：*(2R,4S)*-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向 20 wt% Pd(OH)₂/C(0.605 g, 0.862 mmol)於 EtOH(75 mL)中的漿液中添加 (2R,4S)-4-疊氮基-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (3.9 g, 17 mmol, 如 Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611中所合成)於 EtOH(25 mL)中之溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時，接著過濾且真空濃縮。將殘餘物溶於 DCM(100 mL)中，冷卻至約 0°C 且添加 TEA(6.01 mL, 43.1 mmol)，隨後添加環丙烷磺醯氯(2.67 g, 19.0 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 15 小時，向反應混合物中添加飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 且分離有機層，真空濃縮，且用庚烷中之 20-80% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析 (80 g) 純化，得到呈油狀之 (2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (2.55 g, 48%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t=1.98 min(ELSD); MS *m/z*: 305 (M+H)⁺。

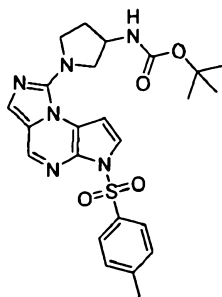
製備 #15*：(2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向 20 wt% Pd(OH)₂/C(0.044 g, 0.062 mmol)於 EtOH(30 mL)中的漿液中添加 (2R,4S)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啉-1-甲

酸第三丁酯 (1.5 g, 6.2 mmol, 如 Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611 中所述合成) 於 EtOH (10 mL) 中之溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 4 小時，接著過濾且真空濃縮。將殘餘物溶於吡啶 (30 mL) 中且添加環丙烷磺醯氯 (1.05 g, 7.49 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 15 小時，接著分配於 EtOAc (50 mL) 與飽和 CuSO₄ 水溶液 (50 mL) 之間。分離有機層，用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，真空濃縮，且用庚烷中之 20-80% EtOAc 溶離、藉由矽膠 (80 g) 層析純化，得到呈油狀之 (2*R*, 4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.95 g, 48%)：LC/MS (表 1，方法 a) R_t = 2.12 min (ELSD); MS m/z : 319 (M+H)⁺。

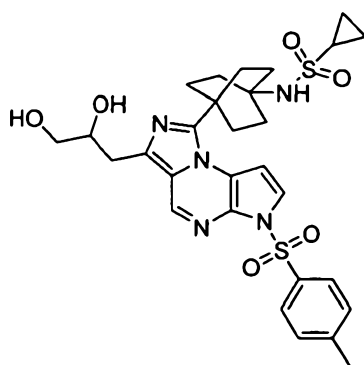
製備 #16：1-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-1-基) 吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯



向 1-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡嗪-2-基) 甲基胺基)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (0.54 g, 1.0 mmol, 製備 #J.1) 於 THF (15 mL) 中的溶液中添加

DIEA(0.444 mL, 2.54 mmol), 隨後添加三氟乙酸汞(II)(0.478 g, 1.12 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時, 接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) 及 EtOAc(30 mL)。分離有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且真空濃縮。粗物質用 DCM 中之 10-40% EtOAc 溶離、藉由矽膠 (40 g) 層析純化, 得到呈黃色玻璃狀之 1-(6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.411 g, 81%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.50$ min; MS m/z : 497 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

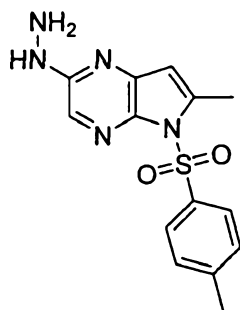
製備 #17: *N*-(4-(3-(2,3-二羥基丙基)-6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



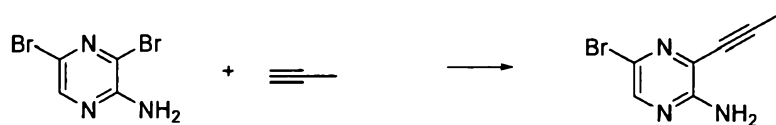
向 *N*-(4-(3-烯丙基-6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)二環-[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺 (0.27 g, 0.47 mmol, 使用 E 與 4-(第三丁氧羰基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸 [Prime Organics]; K 與環丙基磺醯氯; 製備 #12 之 H、HATU 及 DIEA; Q 與勞森試劑 (Lawesson's reagent) 及三氟乙酸汞 (II) 所製備) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液中添加 *N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物 (0.22 g,

1.8 mmol)，隨後添加四氧化鐵(4 wt%水溶液，0.36 mL，0.047 mmol)。攪拌反應混合物約15小時，接著向反應混合物中添加DCM(20 mL)及水(10 mL)。分離有機層，真空濃縮，且用DCM中之10-50% MeCN溶離、藉由矽膠層析純化，得到*N*-(4-(3-(2,3-二羥基丙基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(0.009 g，3%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.90$ min; MS m/z : 612 (M-H)⁻。

製備#18：2-胼基-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



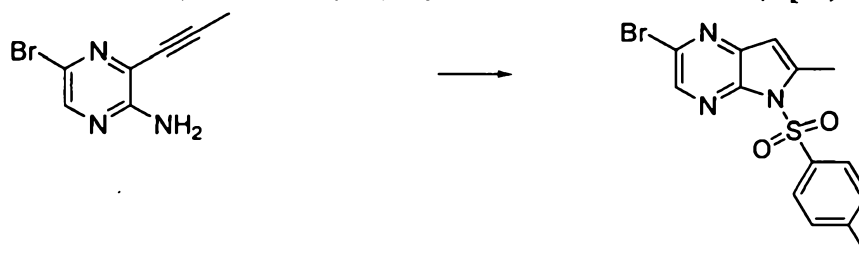
步驟A：5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(10.0 g，39.5 mmol)於THF(200 mL)中的溶液中添加碘化銅(I)(0.377 g，1.98 mmol)、二氯化雙(三苯膦)鉀(II)(1.39 g，1.98 mmol)及TEA(16.5 mL，119 mmol)。將反應混合物冷卻至約0℃且用Ar脫氣。攪拌反應混合物約5分鐘，接著用丙炔噴射反應混合物，且藉助於氣球維持丙炔氛圍。反應混合物在約0℃下攪拌約30分鐘，接著溫熱至周圍溫度。攪拌反應混合物約2小時，

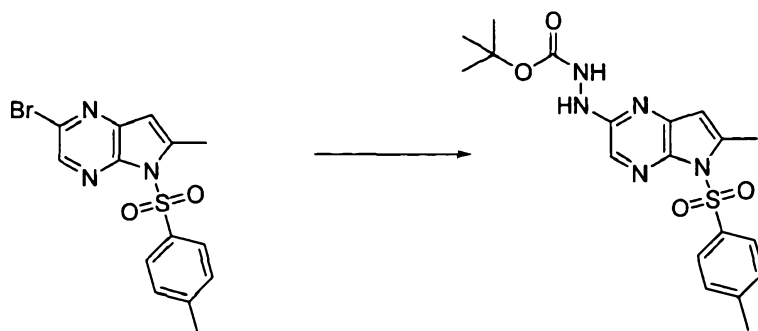
接著向反應混合物中添加EtOAc(100 mL)及水(100 mL)。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。粗混合物用DCM中之10-60% EtOAc溶離、藉由矽膠(120 g)層析純化(乾燥加載)，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺(7.05 g, 84%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.79$ min; MS m/z : 212, 214 (1:1) (M+H)⁺。

步驟B：2-溴-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



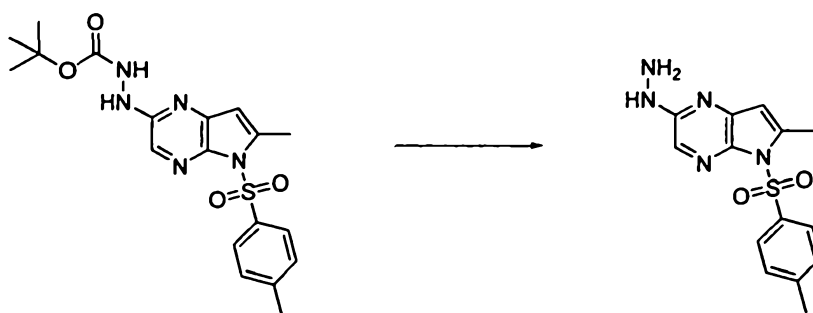
向NaH(60%於礦物油中之分散液，2.00 g, 49.9 mmol)於NMP(100 mL)中的漿液中緩慢添加5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺(7.05 g, 33.2 mmol)於NMP(20 mL)中的溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約20分鐘，接著添加對甲苯磺醯氯(6.97 g, 36.6 mmol)於NMP(20 mL)中之溶液。反應混合物在周圍溫度攪拌約20小時，接著向反應混合物中添加HCl水溶液(1 N, 100 mL)。藉由過濾收集所得固體。褐色固體用DCM/EtOAc(1:1, 30 mL)濕磨且藉由過濾收集，得到呈褐色固體狀之2-溴-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(9.0 g, 74%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.68$ min; MS m/z : 366, 368 (1:1) (M+H)⁺。

步驟C：2-(6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



將參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(0.250 g, 0.273 mmol)與2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.232 g, 0.546 mmol)合併於1,4-二噁烷(15 mL)中。將燒瓶抽真空，其中溶劑中存在一些氣泡，接著小心地用氮氣回填(3次)。接著將氮氣直接鼓入反應混合物中。混合物接著在約80°C下加熱約10分鐘，接著自熱源移除。添加2-溴-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.0 g, 2.73 mmol)、膦甲酸第三丁酯(0.541 g, 4.10 mmol)及NaOt-Bu(0.501 mL, 4.10 mmol)，且反應物在約80°C下加熱約1小時。反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。接著將黑色殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中且過濾。濾液用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)、EDTA(1.0 M水溶液, 50 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)洗滌。溶液經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質用庚烷中之25-100% EtOAc溶離、藉由矽膠(80 g)層析純化，得到呈褐色油狀之2-(6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)膦甲酸第三丁酯(0.160 g, 14%)：LCMS(表1，方法a) R_t=2.51 min; MS *m/z*: 418 (M+H)⁺。

步驟D：2-膦基-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

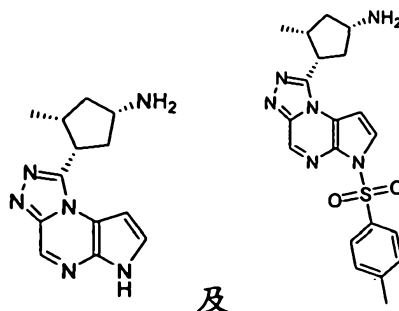


在密封瓶中，2-(6-甲基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(0.16 g，0.38 mmol)於1,4-二噁烷(1.9 mL)中攪拌，得到褐色溶液。添加HCl(4 M，含於1,4-二噁烷中，0.958 mL，3.83 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物約20小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)與EtOAc(10 mL)之間。分離各層且水層用EtOAc(2×10 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到2-肼基-6-甲基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.089 g，73%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.92$ min; MS m/z : 318 (M+H)⁺。

製備#19：

製備#19.1：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺

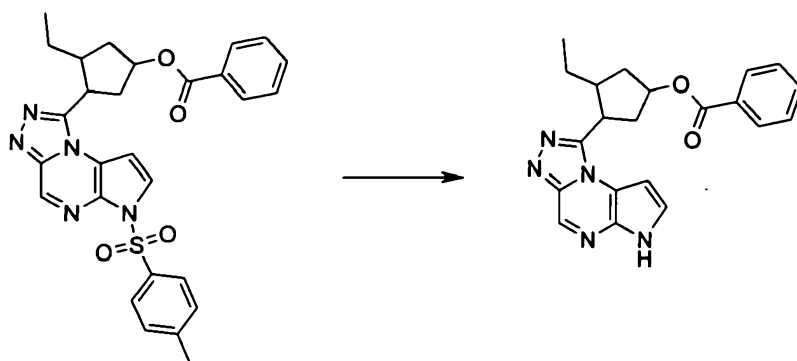
製備#19.2：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺



向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3- 甲 基 -4-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1- 基) 環 戊 基) 乙 醯 胺 (1.52 g, 3.36 mmol, 使用實例#7步驟H之Y及Pd/C; G、AA[表2, 方法3, R_t =6.1 min, or=ND]; Z與NaOH; A與實例#1步驟D、HATU及TEA; 以及B與TEA所製備)與1,4-二噁烷 (25 mL)之混合物中添加HCl水溶液 (6 N, 25 mL, 150 mmol)。反應物在約100°C下加熱約14小時, 接著冷卻至周圍溫度, 且在減壓下濃縮。向所得褐色殘餘物中添加MeOH(30 mL)且溶液在減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加MeOH(5 mL), 隨後緩慢添加Et₂O(20 mL)。首先形成混濁溶液, 接著形成黑色油/膠狀物, 且在減壓下濃縮混合物。向所得褐色殘餘物中添加MeOH(30 mL)、獲自分離反應之(1*S*,3*R*,4*S*)-3- 甲 基 -4-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1- 基) 環 戊 胺 (1.35 g, 2.50 mmol, UV純度75%)、及矽膠(7 g)。混合物在減壓下濃縮且用DCM中之0-100%(DCM/[含有2 M NH₃之MeOH](9:1))梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 管柱進一步用MeOH、接著用MeOH/NH₄OH水溶液(9:1)沖洗, 得到呈黑褐色固體狀之(1*S*,3*R*,4*S*)-3- 甲 基 -4-(6*H*- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1- 基) 環 戊 胺 [製備#19.1](0.092 g, 5%); LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.35 min; MS m/z : 257 (M+H)⁺, 及2.9 g褐色殘餘物, 將其分配於DCM與飽和NaHCO₃水溶液(各50 mL)之間。分離各層且水層再用DCM(2×50 mL)萃取。合併的有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過

濾，且在減壓下濃縮，得到呈灰褐色泡沫狀之(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲苄磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺[製備#19.2](1.94 g, 78%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.80 min; MS m/z : 411 ($M+H$)⁺。

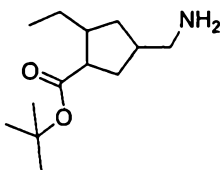
製備#20：苯甲酸3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



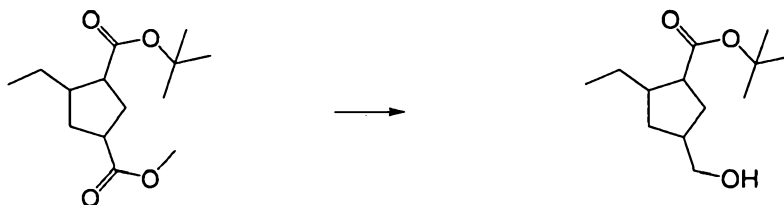
向苯甲酸3-乙基-4-(6-甲苄磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(5.00 g, 7.84 mmol，由實例#4步驟J使用II與苯甲酸及B所製備)於MeOH(16 mL)中之混合物中添加氰化鉀(0.74 mL, 17.2 mmol)於MeOH(16 mL)中的溶液。反應物在周圍溫度下攪拌約16小時。反應混合物在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物分配於水(20 mL)與DCM(20 mL)之間。分離各層且水層用DCM(3×10 mL)萃取。萃取物接著用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗油狀物。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度分離、藉由矽膠層析純化，得到呈淺紅色固體狀之苯甲酸3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(2.30 g, 78%) LC/MS(表1，方法a) R_t =2.08 min;

MS m/z : 376 (M+H)⁺。

製備#21：4-(胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸第三丁酯

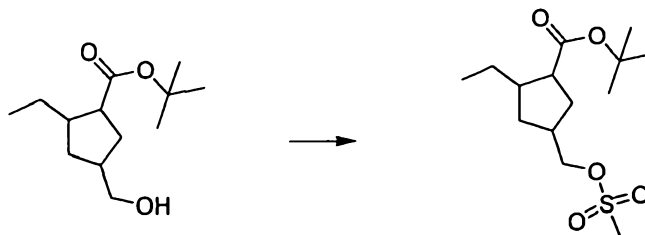


步驟A：2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸第三丁酯



將4-乙基環戊烷-1,3-二甲酸3-第三丁酯1-甲酯(3.88 g, 15.1 mmol, 製備#11, 步驟B)於Et₂O(150 mL)中的溶液冷卻至約-40℃。逐滴添加LAH(2 N, 含於THF中, 8.32 mL, 16.6 mmol)。反應混合物在約-40℃下攪拌約1小時。反應混合物分配於飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)與EtOAc(3×50 mL)之間。合併的有機萃取物在減壓下濃縮。粗物質用0-100% EtOAc/庚烷梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈褐色油狀之2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸第三丁酯(1.00 g, 29%)：LC/MS(表1, 方法a) R_t=2.37 min; MS m/z : 229 (M+H)⁺。

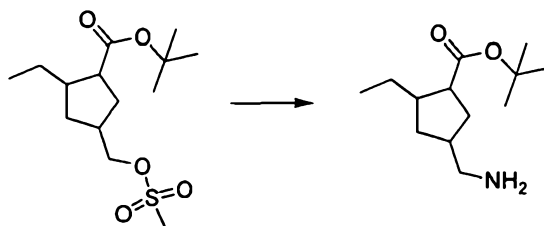
步驟B：2-乙基-4-(甲基磺醯氧基)甲基)環戊烷甲酸第三丁酯



在約0℃下向2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸第三丁酯(0.220 g, 0.964 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中添加

TEA(0.16 mL, 1.15 mmol)及甲磺醯氯(0.083 mL, 1.06 mmol)。將反應混合物溫熱至約25°C且在約25°C下攪拌約16小時。將反應混合物分配於水(20 mL)與DCM(20 mL)之間。水溶液用DCM(2×20 mL)洗滌。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到2-乙基-4-((甲基磺醯氧基)甲基)環戊烷甲酸第三丁酯(0.295 g, 100%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.55$ min; MS m/z : 307 ($M+H$)⁺。

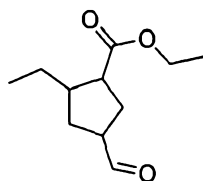
步驟C：4-(胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸第三丁酯



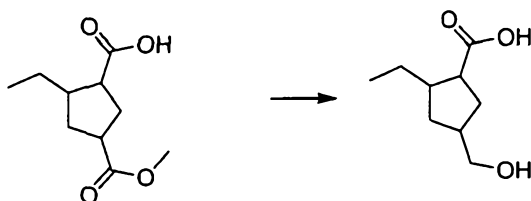
向2-乙基-4-((甲基磺醯氧基)甲基)環戊烷甲酸第三丁酯(0.295 g, 0.964 mmol)於DMF(5 mL)中的溶液添加疊氮化鈉(0.313 g, 4.82 mmol)。反應物在約50°C下加熱約16小時，接著冷卻至約15-20°C。向反應混合物中添加水(40 mL)。水溶液用DCM(3×30 mL)萃取。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物。將褐色油狀物溶於THF(6.5 mL)及水(3.5 mL)中。添加三苯膦(0.316 g, 1.205 mmol)。反應混合物在約25°C下攪拌約15小時。在減壓下移除有機溶劑且將殘餘物分配於飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)與DCM(20 mL)之間。在減壓下濃縮有機相。所得殘餘物用DCM中之0-20%(MeOH中之20%(7 N銨MeOH溶液))梯度溶離、使用矽膠層析純化，得

到呈褐色油狀之4-(胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸第三丁酯 (0.102 g, 46%) : LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.72$ min; MS m/z : 228 (M+H)⁺。

製備#22: 2-乙基-4-甲醯基環戊烷甲酸乙酯

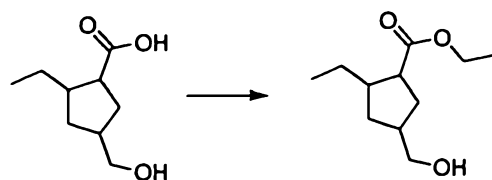


步驟A: 2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸



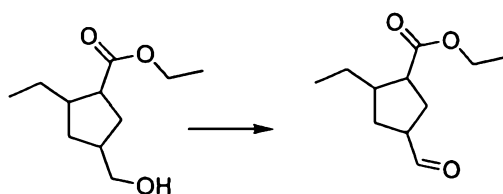
在約-20℃下，向2-乙基-4-(甲氧羰基)環戊烷甲酸(8.34 g, 41.7 mmol, 製備#11, 步驟A)於THF(208 mL)中的溶液中添加LiBH₄ (0.907 g, 41.7 mmol)。反應混合物在約-20℃下攪拌約1小時。將反應混合物溫熱至約25℃，接著在約25℃下攪拌約16小時。再添加LiBH₄ (0.907 g, 41.7 mmol)。反應混合物在約25℃下攪拌約4小時。緩慢添加水(10 mL)以淬滅反應。藉由真空過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物分配於水(50 mL)與DCM(3×50 mL)之間。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸(7.29 g, 100%) : LC/MS(表1, 方法n) $R_t=0.44$ min; MS m/z : 173 (M+H)⁺。

步驟B: 2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸乙酯



在約25℃下，使HCl氣體鼓泡通過2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸(7.29 g, 42.3 mmol)於EtOH(60 mL)中之溶液維持約10分鐘。反應混合物在約25℃下攪拌約72小時。在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物分配於水(30 mL)與DCM(3×30 mL)之間。合併的有機萃取物在減壓下濃縮。粗物質用0-100% EtOAc/庚烷梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸乙丁酯(4.89 g, 58%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.02 (m, 2H), 3.74-3.47 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 5H), 1.04-0.82 (m, 3H)。

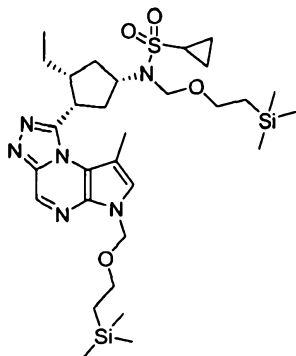
步驟C：2-乙基-4-甲醯基環戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-(羥甲基)環戊烷甲酸乙酯(4.84 g, 24.2 mmol)於DCM(100 mL)中的溶液中添加氯鉻酸吡錠(10.42 g, 48.3 mmol)。反應混合物在約25℃下攪拌約3小時。添加矽膠(1 g)。混合物在約25℃下攪拌約30分鐘。固體藉由真空過濾移除，同時用DCM(100 mL)沖洗。在減壓下濃縮濾液。所得殘餘物用0-40% EtOAc/庚烷梯度溶離、使用矽

膠層析純化，得到呈透明油狀之2-乙基-4-甲醯基環戊烷甲酸乙酯(3.03 g, 63%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.66-9.47 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 2.94-2.73 (m, 2H), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.23-1.06 (m, 4H), 0.96-0.82 (m, 3H)。

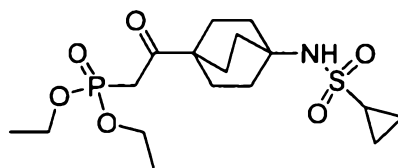
製備#23：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)環丙烷磺醯胺



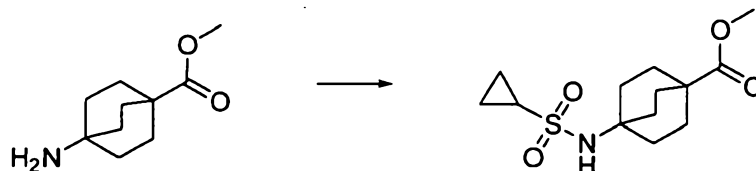
向*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-碘-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)環丙烷磺醯胺(0.32 g, 0.421 mmol, 使用製備#GGG.1之KK所製備)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(0.274 g, 0.841 mmol)、三環己膦(20 wt%於甲苯中之溶液, 0.094 g, 0.067 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.039 g, 0.042 mmol)及硼酸三甲酯(0.069 g, 0.547 mmol)。將混合物脫氣且在約85°C下加熱約2小時。移除溶劑且將殘餘物分配於EtOAc與水之間(各20 mL)。有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾

燥，過濾且濃縮。所得混合物藉由矽膠急驟層析(庚烷中之40至100% EtOAc)純化，產生呈黃色非晶形固體狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)環丙烷磺醯胺(0.21 g, 77%)。LC/MS(表1，方法a) $R_t=3.39$ min; MS m/z : 650 ($M+H$)⁺。

製備#24：2-(4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛-1-基)-2-側氧基乙基膦酸二乙酯



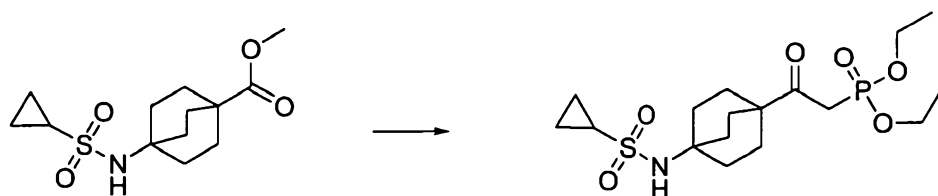
步驟A：4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



在室溫下向4-氨基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(500 mg, 2.73 mmol)(Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Madar, D.; Patel, J. R.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Wang, J.; Jacobson, P.; Sham, H. L.; Link, J. T. *Bioorg. and Med. Chem. Let*, 2006, 第16卷, #20, 第5408–5413頁)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TEA(0.76 mL, 5.46 mmol)及DMAP(50 mg, 0.41 mmol)。藉由注射器逐滴添加環丙烷磺醯氯(764 mg, 5.46 mmol, Matrix)。反應混合物在室溫下攪拌約15小時。混合物用水(10 mL)洗滌，

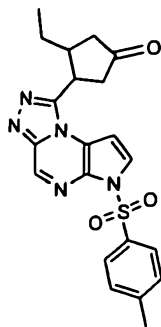
且水層用 DCM(2×10 mL) 萃取，合併有機層且經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質用己烷中之 20-35% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(410 mg，52% 產率)。LC/MS(表 1，方法 p) R_t=1.68 min; MS *m/z*: 288 (M+H)⁺。

步驟 B：(4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛-1-基)甲基膦酸二乙酯

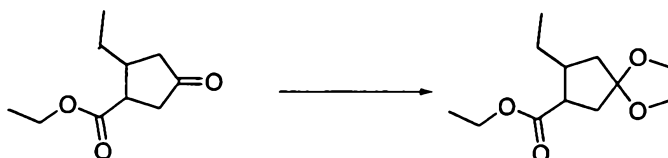


將甲基膦酸二乙酯(1.27 g，8.36 mmol)溶液溶於 THF(20 mL)中且在氮氣下、在乾冰-丙酮浴中冷卻至約 -78°C。接著歷經約 5 分鐘逐滴添加 *n*-BuLi(9.77 mmol，3.9 mL，2.5 M，含於己烷中)。攪拌反應混合物約 3 小時，使溫度保持在約 -70°C 以下。接著添加 4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(800 mg，2.79 mmol)於 THF(10 mL)中的溶液，使溫度保持在約 -78°C。攪拌溶液約 15 小時，使溫度緩慢上升至室溫。向反應混合物中添加飽和 NH₄Cl 水溶液(30 mL)且用 EtOAc(3×30 mL)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮，得到 (4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛-1-基)甲基膦酸二乙酯(1.30 g，100% 產率)。粗產物不經進一步純化使用於下一步驟。LC/MS(表 1，方法 p) R_t=1.62 min; MS *m/z*: 408 (M+H)⁺。

製備 #25：3-乙基-4-(6-甲苄磺醯胺基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮

步驟A：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



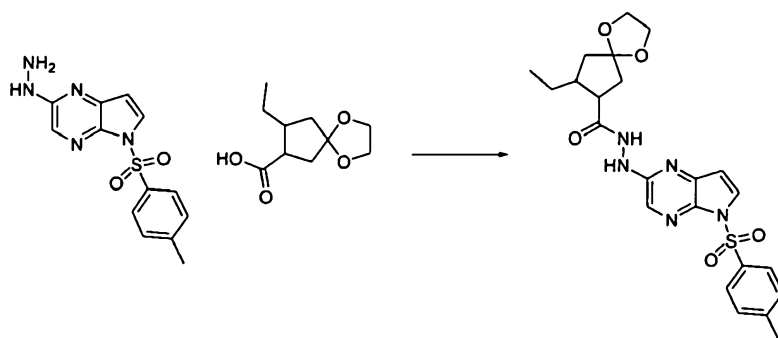
向圓底燒瓶中饋入含於DCM(22 mL)中的2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(1.5 g, 8.1 mmol, 實例#22, 步驟B)。向燒瓶中添加乙二醇(0.91 mL, 16 mmol)、原甲酸三乙酯(2.0 mL, 12 mmol)及單水合對甲苯磺酸(0.31 g, 1.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌約24小時。溶液在減壓下濃縮, 得到褐色油狀物, 溶於EtOAc中, 且用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由急驟矽膠層析(Silicycle 25 g管柱)純化。將含有產物的溶離份合併且在減壓下濃縮至乾, 得到呈淡黃色油狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(1.6 g, 83%): LC/MS(表1, 方法c)MS m/z 229 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。

步驟B：8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸



向圓底燒瓶中饋入8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32 g, 1.4 mmol)及1 N氫氧化鈉水溶液(14.0 mL, 14.0 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。向溶液中添加DCM(30 mL)，隨後添加20%檸檬酸水溶液(約20 mL)以達到約2之pH值。分離各層且水溶液用DCM(2×30 mL)及DCM/EtOAc(1:1, 30 mL)萃取。合併的萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈透明無色油狀之8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27 g, 96%)：LC/MS(表1，方法c) R_t=1.20 min; MS *m/z*: 201 (M+H)⁺。

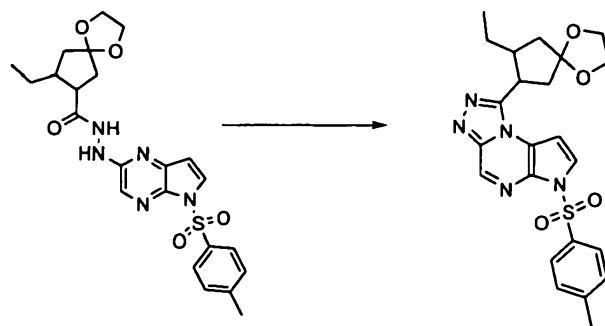
步驟C：8-乙基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼



向50 mL圓底燒瓶中饋入2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.350 g, 1.16 mmol，實例#1，步驟D)、8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250 g, 1.25 mmol)及DCM(6.0 mL)。向反應混合物中添加HATU(0.483 g, 1.27 mmol)及TEA(0.64 mL, 4.6 mmol)且所得黃色懸浮液

在室溫下攪拌約3小時。向反應溶液中添加DCM(25 mL)且溶液用水及鹽水(各20 mL)洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到褐色油狀物。粗產物用DCM中之0-10% MeOH梯度(歷經25分鐘)溶離、藉由急驟矽膠層析(25 g Silicycle管柱)純化。含有產物的溶離份在減壓下濃縮，得到呈泡沫狀之8-乙基-*N'*-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(0.50 g, 89%)：LC/MS(表1，方法c) R_t =1.49 min; MS m/z : 486 (M+H)⁺。

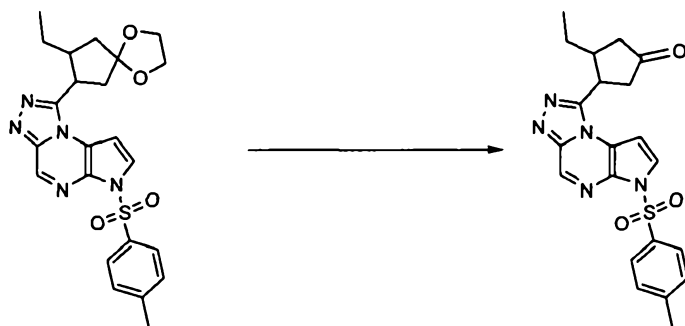
步驟D：1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中饋入8-乙基-*N'*-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(4.90 g, 10.1 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。向燒瓶中添加DIEA(8.81 mL, 50.5 mmol)，隨後添加亞硫醯氯(0.770 mL, 10.6 mmol)。將混合物加熱至約75°C維持約90分鐘。再添加亞硫醯氯(0.074 mL, 1.0 mmol)且連續加熱約1小時。將反應物冷卻至室溫且攪拌隔夜。溶液用DCM(75 mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。分離各層且有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀

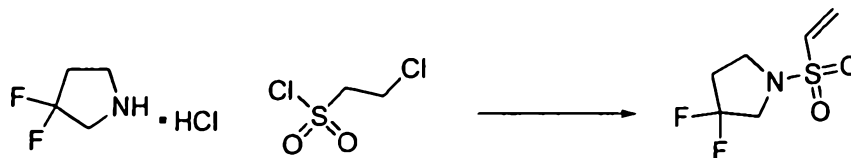
物。粗產物用庚烷中之0-60%丙酮梯度(在庚烷中之丙酮為60%時保持)溶離、藉助於急驟矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且濃縮，得到物質，用庚烷中之0-60%丙酮梯度溶離、負載於第二管柱(Silicycle, 40 g管柱)上。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮，得到呈黃褐色粉末狀之1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.0 g, 64%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.44$ min; MS m/z : 468 ($M+H$)⁺。

步驟E：3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮

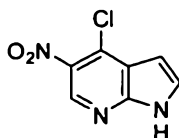


向圓底燒瓶中饋入1-((7*S*,8*R*)-8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.56 g, 7.61 mmol)及THF(20 mL)。向溶液中添加HCl水溶液(6 N, 3.81 mL, 22.8 mmol)且在室溫下攪拌混合物約2小時。在減壓下移除溶劑且添加DCM(75 mL)及水(50 mL)。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈褐色泡沫狀之3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]-1-基)環戊酮(2.99 g, 93%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.40$ min; MS m/z : 424 ($M+H$)⁺。

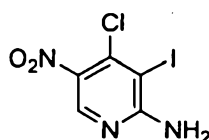
製備 #26：3,3-二氟-1-(乙烯基磺醯基)吡咯啉



3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽 (0.3 g, 2.1 mmol, Matrix) 與 DIEA (0.37 mL, 2.1 mmol) 於 MeCN (5 mL) 中的溶液在約 50°C 下攪拌約 30 分鐘。反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。固體溶於 MeCN (2 mL) 中且在約 -78°C 下添加 2-氯乙烷磺醯氯 (0.22 mL, 2.1 mmol) 於 Et₂O (3 mL) 中的溶液且攪拌約 2 小時。向反應混合物中添加 DIEA (0.6 mL, 3.4 mmol) 且攪拌約 1 小時。反應物溫熱至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於 DCM (5 mL) 與水 (2×2 mL) 之間。合併的有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗 3,3-二氟-1-(乙烯基磺醯基)吡咯啉 (0.11 g, 27%)，其不經進一步純化便使用：LC/MS (表 1，方法 b) R_t=2.04 min; MS *m/z*: 198 (M+H)⁺。

製備 #27：4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶

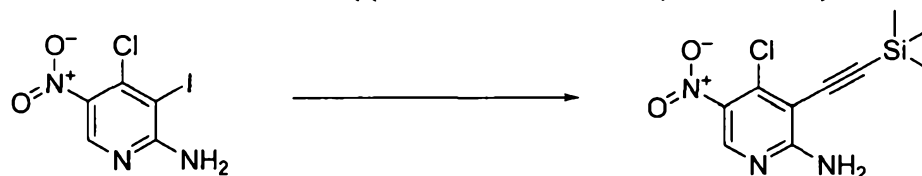
步驟 A：4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



將 4-氯-3-碘吡啶-2-胺 (0.25 g, 0.982 mmol, Boa Pharma) 於濃 H₂SO₄ (1.95 mL) 中的溶液冷卻至約 0°C，隨後歷經 10 分鐘逐份添加硝酸鉀 (0.21 g, 2.2 mmol)。反應物在

約0℃下攪拌約4小時。反應混合物緩慢吸移至冰浴中之氫氧化銨溶液與碎冰(10 mL)上。藉由遞增式添加氫氧化銨維持反應物之pH高於9。過濾所得沈澱物且乾燥，得到呈淺綠色固體狀之4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(0.085 g，29%)。LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.64$ min; MS m/z : 298 (M-H)⁻。

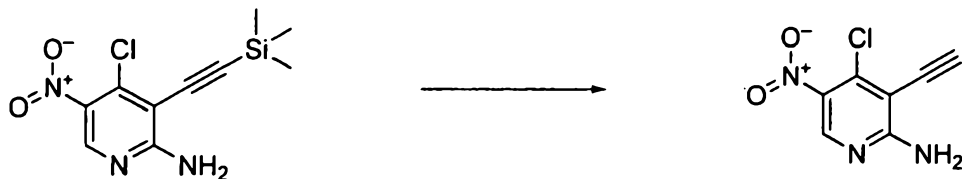
步驟B：4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



向4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(5.30 g，17.7 mmol)於THF(90 mL)中的溶液中添加TEA(15.0 mL，108 mmol)。將反應混合物脫氣且用氮氣沖洗3次。向反應混合物中添加二氯化雙(三苯膦)鉀(II)(0.62 g，0.88 mmol，Strem)、碘化亞銅(I)(0.17 g，0.89 mmol)及三甲基矽烷基乙炔(5.4 mL，39 mmol)。將混合物脫氣且用氮氣沖洗3次。反應物在約60℃下加熱約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。過濾反應混合物且用THF(200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。向殘餘物中添加DCM(100 mL)且將所形成的沈澱物過濾且收集，得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.77 g)。剩餘濾液在減壓下濃縮且粗物質用DCM中之0-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化。將經純化的物質與0.77 g沈澱物合併，得到呈黃色固體狀之4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.22 g，47%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.62$ min; MS m/z

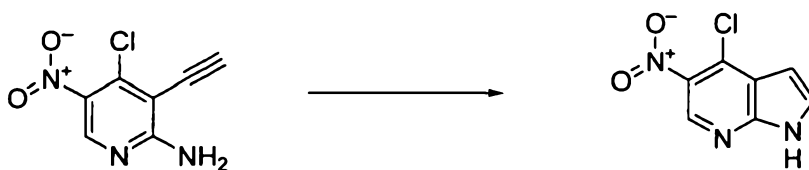
268 (M-H)⁻。

步驟 C：4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



向4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(1.98 g, 7.34 mmol)於DMF(25 mL)中的溶液中添加負載於氧化鋁上之氟化鉀(40 wt%, 2.67 g, 18.35 mmol)。懸浮液在周圍溫度下攪拌約1小時。添加活性炭(0.3 g)且懸浮液經由Celite[®]過濾，用DMF(150 mL)洗滌。在減壓下移除溶劑且粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(1.03 g, 71%)：LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.59$ min; MS m/z : 196 (M-H)⁻。

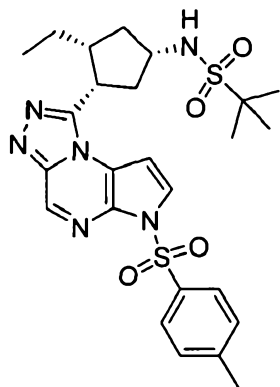
步驟 D：4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



向4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(0.16 g, 0.81 mmol)於DMF(3 mL)中的溶液中添加氯(1,5-環辛二烯)銻(I)二聚物(0.02 g, 0.04 mmol)及參(4-氟苯基)膦(0.128 g, 0.405 mmol)。藉由鼓入氫氣15分鐘將反應混合物脫氣。反應混合物在約80°C下加熱約45分鐘。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑且將殘餘物懸浮於乙醚(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物且乾燥，得到呈褐色固體狀之4-氯-5-

硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.132 g, 83%, 含有約6% mol之DMF及約3% mol之參(4-氟苯基)膦): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.05$ min; MS m/z 198 ($M+H$)⁺。

製備 #28*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺

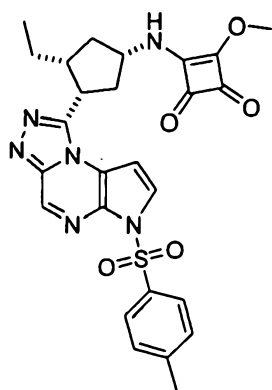


向(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(115 mg, 0.271 mmol, 製備 #BB.1*)於DCM(1.5 mL)中的溶液中添加DIEA(0.071 mL, 0.406 mmol), 隨後添加2-甲基丙烷-2-亞磺酸氯化物(0.037 mL, 0.298 mmol)。約4小時之後, 反應混合物用EtOAc(10 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。將粗殘餘物溶於DCM(1.5 mL)中且添加新鮮製備的間氯過苯甲酸溶液(0.271 mL, 0.271 mmol, 1 M, 含於DCM中)。約2小時之後, 反應混合物用EtOAc(10 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。粗殘餘物用EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈油狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-

甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(95 mg, 64%產率)。

LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.40$ min; MS m/z : 545 ($M+H$)⁺。

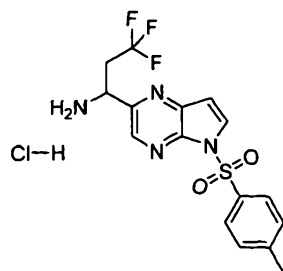
製備#29*: 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-甲氧基環丁-3-烯-1,2-二酮



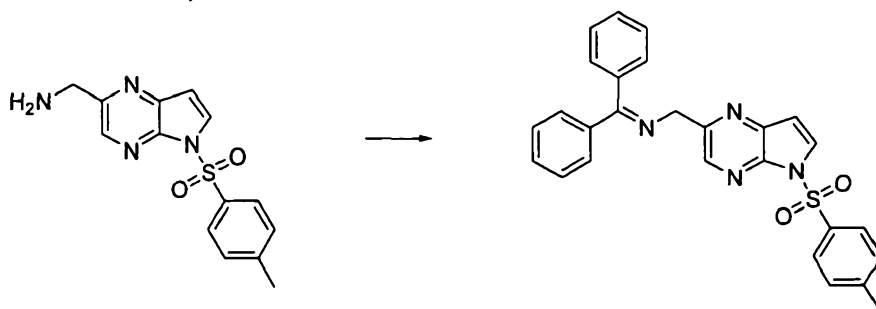
向(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.40 g, 0.942 mmol, 實例#8步驟M)於MeOH(3 mL)中的溶液中添加3,4-二甲氧基環丁-3-烯-1,2-二酮(0.14 g, 0.98 mmol)及DIEA(0.18 mL, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物約16.5小時。接著,藉助於真空過濾收集反應混合物中的固體,同時用冷MeOH(約4°C, 10 mL)洗滌,且在真空烘箱中、在約60°C下乾燥,得到粗3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-甲氧基環丁-3-烯-1,2-二酮(0.36 g, 73%, 90%純度): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.13$ min; MS m/z : 535 ($M+H$)⁺。

製備#30: 3,3,3-三氟-1-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]

吡嗪-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽

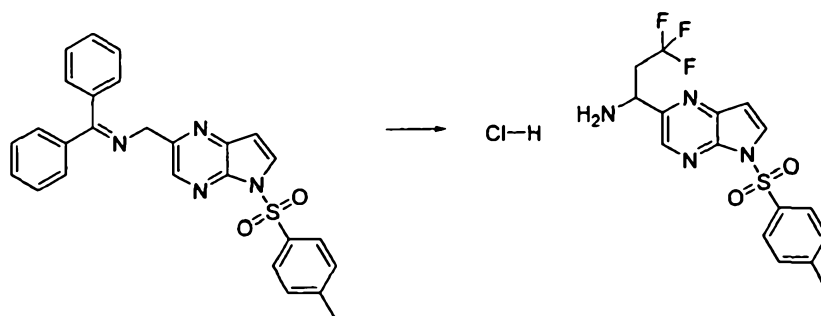


步驟A：*N*-(二苯基亞甲基)-1-(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺



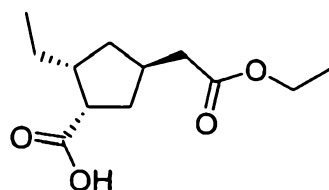
向(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺(2.00 g, 6.61 mmol, 實例#5步驟C)於DCM(30 mL)中的溶液添加二苯基甲亞胺(1.16 mL, 6.61 mmol)。約2天之後，真空濃縮反應混合物，得到呈泡沫狀之*N*-(二苯基亞甲基)-1-(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺(2.75 g, 89%)，其不經進一步純化便使用。LC/MS(表1，方法a) $R_t=3.02$ min; MS m/z : 467 ($M+H$)⁺。

步驟B：3,3,3-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽

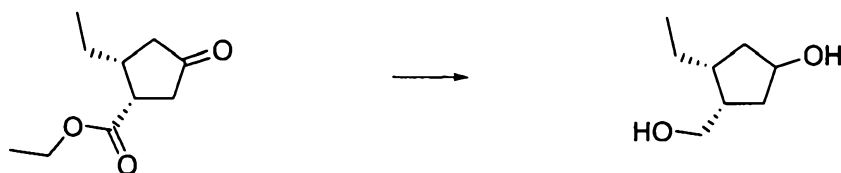


在約 -78°C 下向 *N*-(二苯基亞甲基)-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺 (0.722 g, 1.55 mmol) 於 THF (3 mL) 中的溶液中添加 NaHMDS (0.5 M, 含於 THF 中, 1.55 mL, 1.55 mmol)。約 30 分鐘之後, 向反應混合物中添加 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (1.51 mL, 15.5 mmol)。約 4 小時之後, 將反應混合物緩慢溫熱至室溫隔夜。約 15 小時之後, 添加 EtOAc (30 mL) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL)。分離有機層, 真空濃縮且用 EtOAc/庚烷 (20-50%) 溶離、藉由矽膠層析純化, 得到粗烷基化亞胺。將亞胺溶於乙酸異丙酯 (30 mL) 中且添加濃 HCl (0.50 mL)。反應混合物在旋轉式蒸發器上旋轉 1 小時, 隨後部分濃縮至約 10 mL。再添加乙酸異丙酯 (30 mL) 且在真空中部分地移除溶劑, 直至剩餘約 10 mL。添加 Et_2O (30 mL) 且使溶液老化約 30 分鐘。所得固體藉由過濾收集且真空乾燥, 得到呈無色固體狀之 3,3,3-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽 (0.150 g, 23%)。LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t=1.88$ min; MS m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備 #31: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-乙基環戊烷甲酸

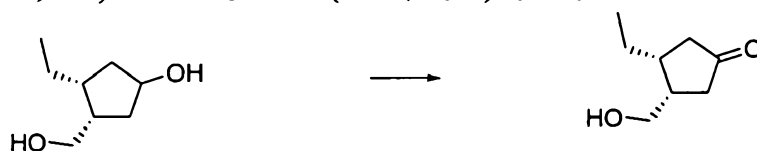


步驟 A: (3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊醇



在約 -78°C 下，向(1*S*,2*R*)-2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(5 g, 27.1 mmol, 實例#22步驟B)於THF(100 mL)中的溶液中添加LAH(2 M, 含於THF中, 54.3 mL, 109 mmol)。約1小時之後，將反應混合物緩慢溫熱至室溫。約4小時之後，向反應混合物中添加水(4.8 mL)，隨後添加NaOH水溶液(15% w/v, 4.8 mL)，隨後添加水(9.6 mL)。約15小時之後，添加無水 Na_2SO_4 且將漿液過濾且真空濃縮，得到呈油狀之粗(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊醇(3.9 g, 100%)，其不經進一步純化便使用。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.40$ min; MS m/z : 145 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

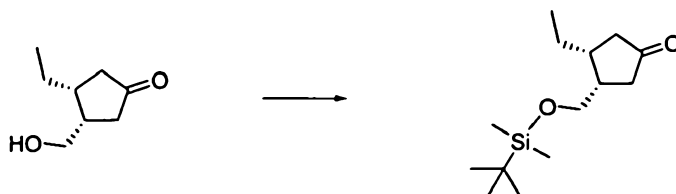
步驟B：(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊酮



向(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊醇(4.00 g, 27.7 mmol)於MeCN(70 mL)及水(30.0 mL)中的溶液中添加溴酸鉀(1.487 mL, 29.1 mmol)及CAN(0.760 g, 1.387 mmol)。將反應混合物加熱至約 80°C 。約2小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且添加 Et_2O (100 mL)。分離有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，真空濃縮且用EtOAc/庚烷(20-60%)溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈油狀之(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊酮(2.4 g, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (dd, $J=10.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=10.5, 6.5$ Hz, 1H),

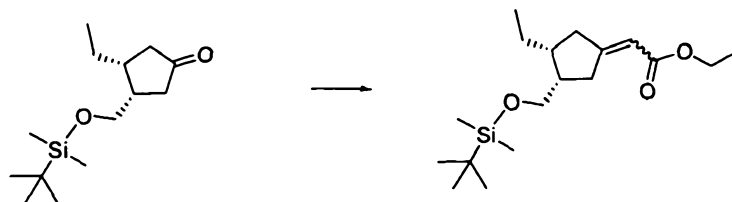
2.55-2.44 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟 C：(3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基環戊酮



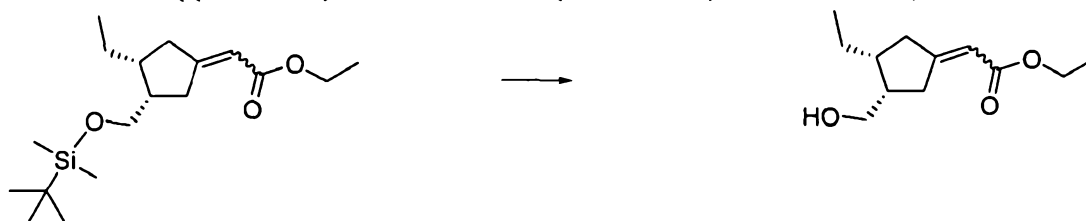
向(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊酮(2.60 g, 18.3 mmol)於DMF(30 mL)中的溶液中添加咪唑(1.87 g, 27.4 mmol)，隨後添加第三丁基氯二甲基矽烷(3.03 g, 20.1 mmol)。約4小時之後，添加庚烷(50 mL)。移除庚烷層且用鹽水洗滌。將鹽水層與DMF層合併且用EtOAc/庚烷(1:1, 30 mL)萃取。將庚烷與EtOAc層合併，真空濃縮且用EtOAc/庚烷(0-30%)溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之(3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基環戊酮(3.5 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, $J=10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=10.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.43 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

步驟 D：2-((3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基亞環戊基)乙酸乙酯



向NaH(60%於礦物油中之分散液，0.608 g，15.2 mmol)於THF(50 mL)中的漿液中添加2-(二乙氧基磷鹽基)乙酸乙酯(3.25 mL，16.2 mmol)。約30分鐘之後，向已饋入(3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基環戊酮(2.6 g，10.14 mmol)的燒瓶內添加磷酸酯溶液。約20小時之後，添加EtOAc(20 mL)及飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)。移除有機層，真空濃縮，且用EtOAc/庚烷(20-60%)溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈油狀之2-((3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基亞環戊基)乙酸乙酯(3.3 g，100%)。LC/MS(表1，方法a) R_t =3.91, 3.96 min; MS m/z : 327 (M+H)⁺。

步驟E：2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)亞環戊基)乙酸乙酯



向2-((3*S*,4*R*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-4-乙基亞環戊基)乙酸乙酯(1.00 g，3.06 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加TBAF(1M，含於THF中，4.59 mL，4.59 mmol)。6小時之後，添加EtOAc及水。分離有機層，真空濃縮且用EtOAc/庚烷溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈油狀之2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)亞環戊基)乙酸乙酯

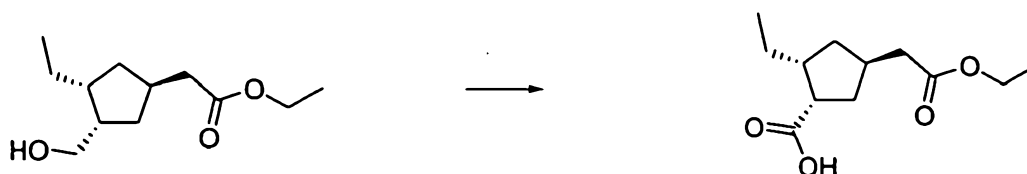
(0.620 g, 95%)。LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.96, 2.08$ min; MS m/z : 213 ($M+H$)⁺。

步驟 F: 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊基)乙酸乙酯



向 2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)亞環戊基)乙酸乙酯 (0.160 g, 0.754 mmol) 於 DCM (3 mL) 中的溶液中添加克拉伯特催化劑 (Crabtree's catalyst) (0.030 g, 0.038 mmol)。用氫氣噴射反應混合物約 5 分鐘且藉助於氣球維持氫氛圍。約 24 小時之後，真空濃縮反應混合物且用 EtOAc/庚烷 (30-80%) 溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈油狀之 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊基)乙酸乙酯 (0.140 g, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71-3.64 (dd, $J=10.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=10.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.32 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.22-1.07 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

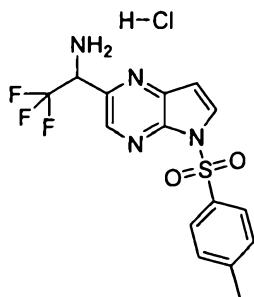
步驟 G: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-乙基環戊烷甲酸



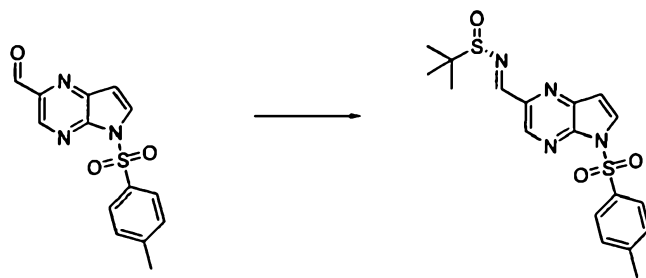
向 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(羥甲基)環戊基)乙酸乙酯 (0.140 g, 0.653 mmol) 於 MeCN (2 mL)、水 (4 mL) 及

EtOAc(2 mL) 中的溶液中過碘酸鈉 (0.349 g, 1.633 mmol), 隨後添加水合氯化鈮(III)(0.0015 g, 0.0065 mmol)。約2小時之後, 反應混合物用EtOAc(20 mL)及水(10 mL)稀釋。分離有機層且用NaOH水溶液(1 N, 10 mL)萃取。用濃HCl將水層之pH調節至約1且用EtOAc(20 mL)萃取。有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮, 得到呈油狀之(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-乙基環戊烷甲酸(0.150 g, 101%), 其不經進一步純化便使用。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.68 (bs, 1H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.31 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.24 (ddd, *J*=13.5, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.81 (dt, *J*=13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

製備#32: 2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽

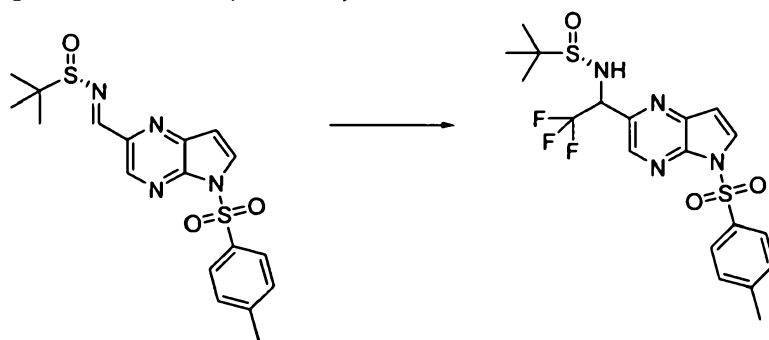


步驟A: (S,*E*)-2-甲基-*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺



在周圍溫度下向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(8.66 g, 28.7 mmol, 製備#12步驟B)及(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.18 g, 34.5 mmol)於DCM(20 mL)中的溶液中添加粉狀無水硫酸銅(II)(13.8 g, 86 mmol)。約20小時之後, 將反應混合物過濾且在真空中部分濃縮。向溶液中添加庚烷且藉由過濾收集所得固體且真空乾燥, 得到呈固體狀之(*S,E*)-2-甲基-*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(11.5 g, 99%)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.50$ min; MS m/z : 405 ($M+H$)⁺。

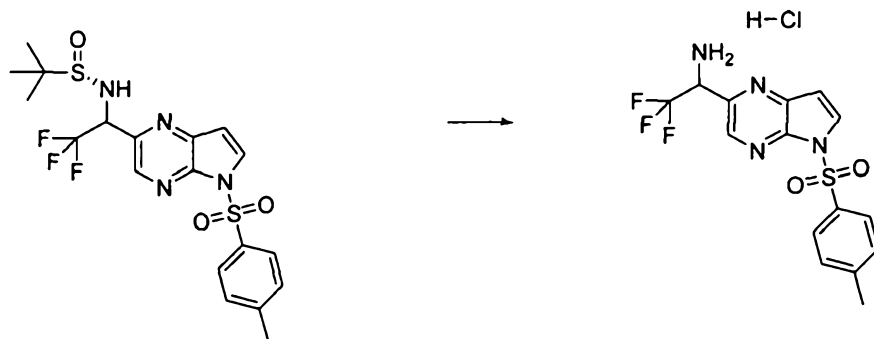
步驟B: (*S*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺



向鑽入4 Å分子篩(5 g)及氟化四甲基銨(0.553 g, 5.93 mmol)的乾燥燒瓶內添加THF(20 mL)。攪拌反應混合物約30分鐘, 隨後冷卻至約-78°C, 且添加(*S,E*)-2-甲基-*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.20 g, 2.97 mmol)於THF(10 mL)中的溶液。約15

分鐘之後，向反應混合物中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.877 mL, 5.93 mmol)。將混合物溫熱至-35至-45°C。約3小時之後，將反應混合物冷卻至-78°C且添加NH₄Cl水溶液。將反應混合物溫熱至室溫。添加EtOAc(30 mL)及鹽水(30 mL)。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈磺醯胺泡沫狀之粗(*S*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.4 g, 99%)，其不經進一步純化便使用。LC/MS(表1，方法a) *R*_t=2.49 min; MS *m/z* 475 (M+H)⁺。

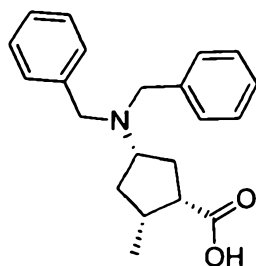
步驟C：2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽



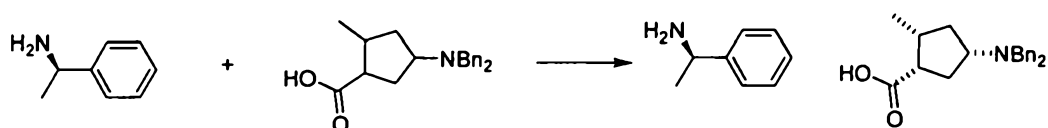
向(*S*)-2-甲基-*N*-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.40 g, 2.95 mmol)於MeOH(20 mL)中的溶液中添加HCl(4 N，含於1,4-二噁烷中，7.38 mL, 29.5 mmol)。約2小時之後，反應混合物在真空中部分濃縮且用Et₂O稀釋直至固體開始形成。約30分鐘之後，所得固體藉由過濾收集且真空乾燥，得到呈固體狀之2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽(0.840 g, 70%)。LC/MS(表1，方法

a) $R_t=2.16$ min; MS m/z 371 ($M+H$)⁺。

製備#33：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸

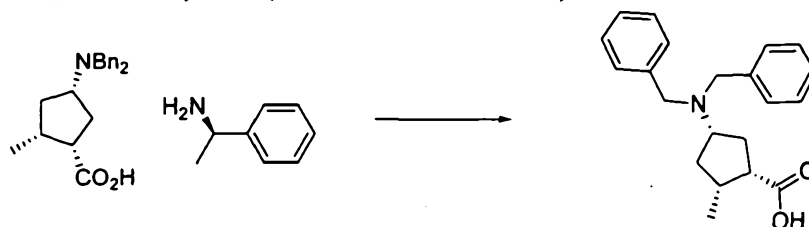


步驟 A：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸酯·(*R*)-1-苯基乙胺



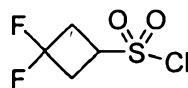
向4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(1240 g，1499 mmol，使用X與實例#24步驟H及二苯甲基胺及TT所製備)於THF(8.0 L)中的溶液中添加(*R*)-(+)-1-苯基乙基胺(0.193 L，1499 mmol)。將混合物溫熱至回流以溶解固體，接著冷卻至周圍溫度。約15小時之後，過濾反應混合物，用THF(800 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸酯·(*R*)-1-苯基乙胺(565 g，85%，97.5% ee)：LC/MS(表2，方法70) $R_t=8.49$ min。濃縮母液。殘餘物溶於THF(1 L)中，加熱以溶解固體，且冷卻至周圍溫度。約15小時之後，過濾反應混合物，用THF(800 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸酯·(*R*)-1-苯基乙胺(78.5 g，12%，95.2% ee)：HPLC(表2，方法70) $R_t=8.57$ min。

步驟B：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



向含有水(500 mL)的燒瓶中添加膦酸(11.40 mL, 196 mmol)。攪拌溶液約5分鐘。(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸酯·(*R*)-1-苯基乙胺(83 g, 187 mmol)以小份添加至溶液中。添加MTBE(500 mL)且將內含物充分混合，從而溶解固體。使各相沈積且分離。水層用MTBE(150 mL)反萃取。合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈油狀之(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(60 g, 99%)：HPLC(表1，方法x) $R_t=4.57$ min。

製備#34：3,3-二氟環丁烷-1-磺酰氯



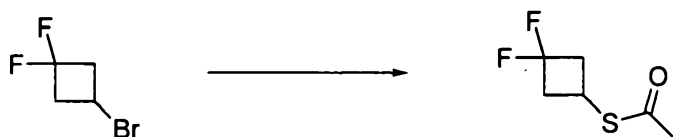
步驟A：3-溴-1,1-二氟環丁烷



在約0°C下，歷經約1小時、藉助於添加漏斗DAST(36.9 mL, 279 mmol)逐滴添加3-溴環丁酮(18.0 g, 121 mmol，如 J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2481 中所述製備)於DCM(375 mL)中的經劇烈攪拌之溶液。反應混合物在約0°C下連續攪拌約2小時且在周圍溫度下連續攪拌約14小

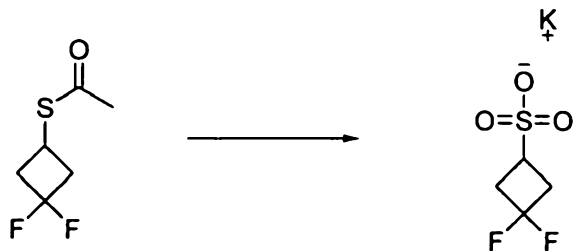
時。反應物於冰/丙酮浴中冷卻至約 -5°C 且藉助於添加漏斗逐滴添加 NaHCO_3 飽和水溶液(400 mL)。雙層保持劇烈攪拌約1小時。分離各層且水層用DCM(4×200 mL)萃取。合併的有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓(最大180 mm Hg， 30°C 水浴)下移除溶劑，得到呈淺褐色油狀之產物3-溴-1,1-二氟環丁烷(15.3 g，59%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28-4.14 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 2H), 3.06-2.87 (m, 2H)。

步驟B：硫乙酸S-3,3-二氟環丁酯



向3-溴-1,1-二氟環丁烷(13.8 g，64.7 mmol)於DMSO(24.6 mL)中的溶液中添加硫乙酸鉀(22.2 g，194 mmol)。在約 45°C 下加熱溶液約16小時。添加水(20 mL)及 Et_2O (50 mL)。分離各層且水層用 Et_2O (7×50 mL)萃取。合併的有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓(最大60 mm Hg， 30°C 水浴)下移除溶劑，得到呈油狀之粗硫乙酸S-3,3-二氟環丁酯(13.09 g，78%)： ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.84-3.69 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J=13.0, 7.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

步驟C：3,3-二氟環丁烷-1-磺酸鉀



向粗硫乙酸 S-3,3-二氟環丁酯 (13.0 g, 39.1 mmol) 於乙酸 (100 mL) 中的溶液中添加 H_2O_2 (24.0 mL, 235 mmol, 30%, 含於水中)。約 4 小時之後，記錄到放熱，其產生的熱足以使反應混合物回流。約 20 小時之後，反應混合物用甲苯 (500 mL) 稀釋且在真空中部分濃縮。重複此過程 (5 次)。溶液用 EtOH (約 500 mL) 稀釋且向反應混合物中添加 KOH (4.4 g, 78 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且丟棄。向濾液中再添加 KOH (4.4 g, 78 mmol) 且藉由過濾收集沈澱物。溶液在真空中部分濃縮。溶液用 EtOH (約 500 mL) 稀釋且再次部分濃縮 (3 次)。藉由過濾收集沈澱物。將最後 2 次收集的固體真空乾燥且合併，得到 3,3-二氟環丁烷-1-磺酸鉀 (3.5 g, 42.6%)。再添加 KOH (4.39 g, 78 mmol) 且溶液在真空中部分濃縮。溶液用 EtOH (約 500 mL) 稀釋且再次濃縮 (3 次)。所得固體藉由過濾收集，得到 3,3-二氟環丁烷-1-磺酸鉀 (1.6 g, 19%)： ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.01 (ddd, $J=13.5, 6.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 4H)。

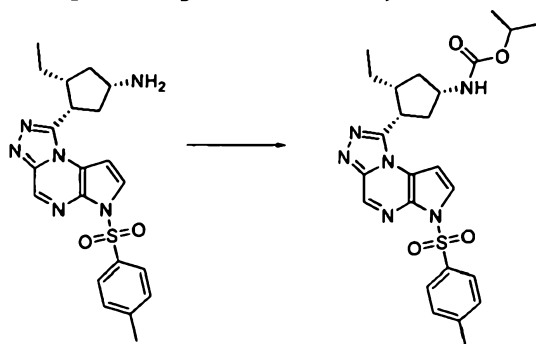
步驟 D：3,3-二氟環丁烷-1-磺酰氯



向 3,3-二氟環丁烷-1-磺酸鉀 (0.250 g, 1.189 mmol) 於亞硫酰氯 (2.60 mL, 35.7 mmol) 中的懸浮液中添加 DMF (3 滴)。將反應物加熱至約 60°C 維持約 21 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物不經進一步處理或純化使用於下一個反應，得到粗 3,3-二氟環丁烷-1-磺酰氯 (0.227 g, 100%) 作為

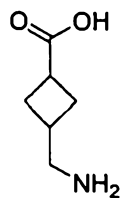
產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.33-4.17 (m, 1H), 3.28 (dd, $J=11.1, 7.6$ Hz, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H)。

製備 #35：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸異丙酯



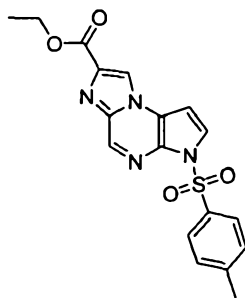
向(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.080 g, 0.19 mmol, 製備 #BB.1*)於THF(2 mL)中的溶液中添加TEA(0.079 mL, 0.565 mmol)且在周圍溫度下攪拌溶液約10分鐘。向反應物中添加氯甲酸異丙酯(1 M, 含於甲苯中, 0.18 mL, 0.18 mmol)且將反應混合物攪拌約1小時。在減壓下移除溶劑且添加DCM(5 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(2 mL)。分離各層且有機層用鹽水(2 mL)洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到粗(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸異丙酯(0.080 g, 60%), 其不經進一步純化便使用: LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.33$ min; MS m/z : 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

製備 #36：3-(胺基甲基)環戊烷甲酸



向饋入10%鈀/碳(0.20 g, 0.19 mmol)的燒瓶內添加3-(疊氮基甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(2.00 g, 8.15 mmol, 使用 **IIII** 由3-(羥甲基)環丁烷甲酸苯甲酯製備, 使用 **JJJJ** 與疊氮化鈉製備)於MeOH(100 mL)中的溶液。用氮氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氮氛圍。反應混合物在周圍溫度下攪拌約4小時, 接著經由Celite[®]墊過濾, 用MeOH洗滌且真空濃縮, 得到粗3-(胺基甲基)環戊烷甲酸(1.08 g, 100%), 其不經進一步純化便使用: LC/MS(表1, 方法 r) $R_t=2.41$ min(ELSD); MS m/z : 130 ($M+H$)⁺。

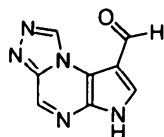
製備#37: 3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-7-甲酸乙酯



在氮氣下, 向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡嗪-2-胺(0.180 g, 0.624 mmol, 使用實例#3步驟E之E及HCl所製備)與1,4-二噁烷(3.5 mL)之混合物中添加3-溴-2-側氧基-丙酸乙酯(0.090 mL, 0.72 mmol)。約3天之後, 在減壓下移除揮發物。殘餘物於Et₂O(5 mL)中製成漿液, 接著過濾, 得到黃褐色粉末。在氮氣下, 固體於MeCN(3.50 mL)中製

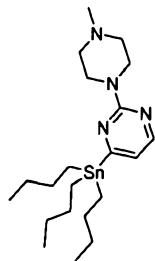
成漿液。添加 PFPAA (0.40 mL, 2.1 mmol)。約 30 分鐘之後，在減壓下移除揮發物。將殘餘物溶於 DCM (20 mL) 中且用飽和 NaHCO_3 水溶液 / 水 (2:1, 20 mL) 洗滌。水層用 DCM (20 mL) 萃取。合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 20-100% EtOAc/庚烷梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 3- 甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-7- 甲酸乙酯 (0.181 g, 75%)：LC/MS (表 1, 方法 n) $R_t=0.70$ min; MS m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備 #38：6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-8- 甲醛



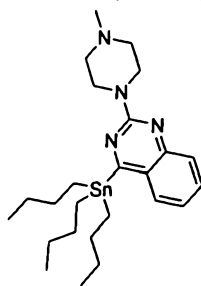
將水 (1.0 mL) 添加至 6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪 (0.200 g, 1.26 mmol, 使用製備 #BBBBB.1 之 D 及 NaOH 所製備) 與六亞甲基四胺 (0.264 g, 1.89 mmol) 之混合物中。添加乙酸 (0.5 mL)。密封反應容器且將混合物溫熱至約 100°C。約 8 小時之後，將溶液冷卻至周圍溫度。靜置約 13 小時之後，混合物冷卻至約 0°C。所得混合物用水 (1 mL) 稀釋，接著過濾，用水沖洗。將固體乾燥，得到 6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-8- 甲醛 (0.041 g, 18%)：LC/MS (表 1, 方法 n) $R_t=0.23$ min; MS m/z 188 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備 #39：2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)嘧啶

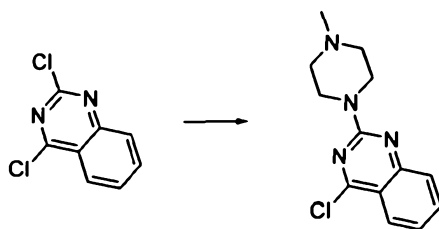


在氮氣下，向 2-(甲基磺醯基)-4-(三丁基錫烷基)嘧啶 (0.250 g, 0.481 mmol, 如 Majeed, A. J. 等人 *Tetrahedron* **1989**, 45, 993-1006 中所述合成) 及 1,4-二噁烷 (1.0 mL) 之溶液中添加 1-甲基哌嗪 (0.160 mL, 1.44 mmol)。約 2 小時之後，將溶液溫熱至約 50°C。約 30 分鐘之後，將溶液溫熱至約 80°C。約 30 分鐘之後，連接回流冷凝器且將溶液溫熱至約 100°C。約 16 小時之後，將褐色溶液冷卻至周圍溫度。添加水 (5 mL)。混合物用 EtOAc (2×5 mL) 萃取。合併的有機物經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物用 2-10% MeOH/DCM 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)嘧啶 (0.127 g, 56%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.70-1.43 (m, 6H), 1.42-1.20 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 6H), 0.88 (t, *J*=7.3 Hz, 9H)。

製備 #40：2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)喹啉

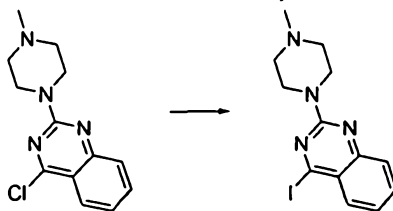


步驟 A：4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉



2,4-二氯喹唑啉 (2.00 g, 10.1 mmol, 如 Prasad, M. 等人, *Org. Process Res. Dev.* 2004, 8, 330-340 中所述製備) 於 1,4-二噁烷 (20.0 mL) 中製成漿液。添加 1,4-二甲基哌嗪 (1.44 mL, 10.6 mmol)。混合物於 CEM 微波中、在約 150°C 下加熱約 5 分鐘。將物質傾注入飽和 NaHCO₃ 水溶液/水 (1:1, 150 mL) 中。混合物用 EtOAc (5×100 mL) 萃取。向合併的有機物中添加 20 g 矽膠且在減壓下移除揮發物。所得固體用 2-10% MeOH/DCM 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到 4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉 (1.36 g, 52%): LC/MS (表 1, 方法 n) R_t=0.51 min; MS *m/z* 263 (M+H)⁺。

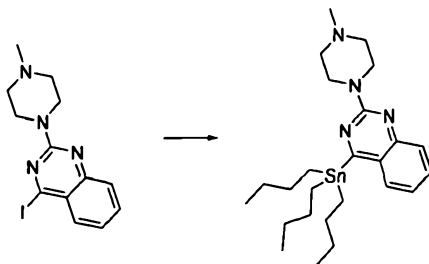
步驟 B: 4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉



在空氣下, 向 4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉 (1.36 g, 5.18 mmol) 中緩慢添加碘化氫 (55% 水溶液, 4.00 mL, 29.3 mmol), 同時於周圍溫度水浴中冷卻。約 5 分鐘之後, 移除水浴, 將反應容器包裹於鋁箔中, 且在周圍溫度下攪拌混合物約 5 小時。添加 DCM (4.0 mL) 且將混合物攪拌約 39 小時。添加碘化氫 (55% 水溶液, 8.0 mL, 110 mmol) 且將混合物攪拌約 71 小時。將混合物緩慢添加至 NaHCO₃ 飽和水

溶液(200 mL)及EtOAc(200 mL)中。完成淬滅之後，分離各層。有機物用飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1, 200 mL)洗滌。有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用2-5% MeOH/DCM梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉與4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉之3:1混合物(1.18 g, 69%)。4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉：LC/MS(表1, 方法n) R_t=0.55 min; MS *m/z* 355 (M+H)⁺。

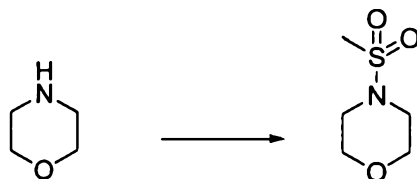
步驟C：2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)喹唑啉



在氮氣下，向4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉之3:1混合物(0.300 g)中添加乙酸雙(三苯膦)鈹(II)(0.063 g, 0.085 mmol)。添加雙(三丁基錫)(0.855 mL, 1.69 mmol)。添加TBAF(1.0 M於THF中之溶液, 2.54 mL, 2.54 mmol)。混合物用氮氣沖洗約20分鐘，接著在氮氣下、在周圍溫度下攪拌約7小時。添加飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1, 20 mL)及EtOAc(50 mL)。混合物經由針筒過濾器過濾，分離各層且有機物用水(2×10 mL)洗滌。有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用5-10% MeOH/DCM梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到黏性褐色固體。將物質溶於EtOAc(10 mL)中

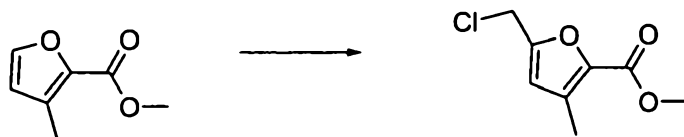
且用水(2×5 mL)洗滌。有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮，得到2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)喹唑啉:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉之1:1混合物(0.058 g, 17%)。2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)喹唑啉：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66-1.48 (m, 6H), 1.37-1.18 (m, 12H), 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 9H)。

製備#41：4-(甲基磺醯基)嗎啉



在約-20℃下，向嗎啉(2.00 mL, 22.96 mmol)於DCM(40 mL)中的溶液中添加TEA(3.20 mL, 22.96 mmol)，接著在約-20℃下逐滴添加甲烷磺醯氯(2.68 mL, 34.4 mmol)。反應混合物在約-20℃下攪拌約2小時，接著溫熱至室溫。將混合物分配於飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)與DCM(3×50 mL)之間。將合併的有機層濃縮且用0-100% EtOAc/庚烷梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之4-(甲基磺醯基)嗎啉(3.95 g, 100%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.70-3.60 (m, 4H), 3.12-3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 3H)。

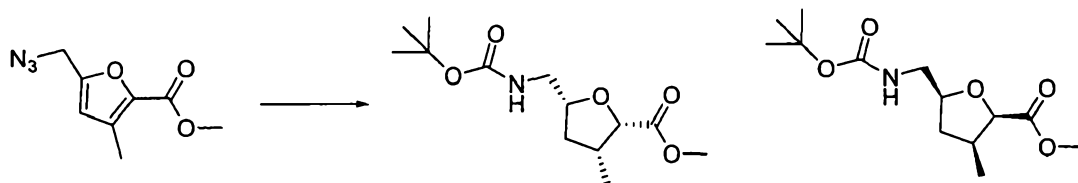
製備#42：5-(氯甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯



向3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯(8.00 g, 57.1 mmol)於

DCM(285 mL)中之溶液中添加氯化鋅(2.14 g, 15.7 mmol)及三聚甲醛(2.2 mL, 82 mmol)。溶液溫熱至約35℃。將HCl氣體鼓泡通過反應混合物約20分鐘。混合物分配於水(50 mL)與DCM(3×30 mL)之間。將合併的有機層濃縮且用0-50% EtOAc/庚烷梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之5-(氮甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯(8.24 g, 77%)：LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.69$ min; MS m/z : 189 (M+H)⁺。

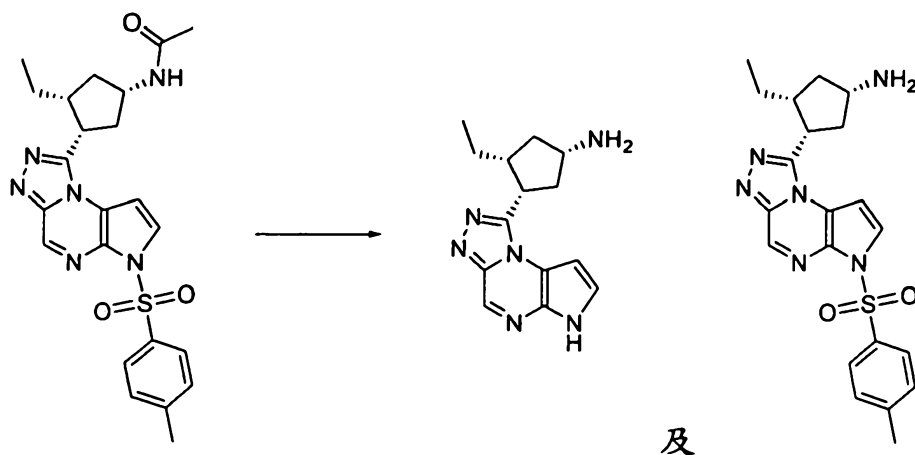
製備#43：順-5-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-甲酸甲酯



在50 mL耐壓瓶中，向5% Rh/C(0.31 g, 3.01 mmol)與二碳酸二-第三丁酯(4.16 g, 19.06 mmol)之懸浮液中添加5-(疊氮基甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯(3.10 g, 15.88 mmol，使用製備#42之一般程序JJJJ與疊氮化鈉所製備)於MeOH(50 mL)中之溶液。反應混合物在40 psi之氫氣下、在約50℃下攪拌約3.5天。混合物經由耐綸膜過濾。在減壓下濃縮有機溶劑，得到呈褐色油狀之順-5-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-甲酸甲酯(4.19 g, 81%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 5.70 (s, 1H), 4.43-4.46 (d, 1H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 1H), 1.45

(s, 9H), 1.03-0.97 (d, 3H)。

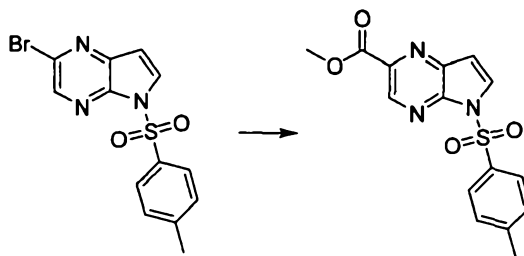
製備#44：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺與(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲
苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)
環戊胺



向 N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲
苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三
唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙
醯胺 (5.0 g, 10.7 mmol, 實例#8步驟L)
與 THF (110 mL) 之混合物中
添加 HCl 水溶液 (6 N, 63 mL, 375
mmol)。反應物在約 95℃ 下加
熱約 20 小時，接著冷卻至周圍溫
度，且在減壓下濃縮。向所得褐色
殘餘物中添加 DCM (100 mL)，且
溶液用飽和 NaHCO₃ (3×50 mL)
洗滌。含水部分用 DCM (3×50 mL)
萃取。合併的有機層用鹽水 (100
mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾
燥，過濾，且在減壓下濃縮。物
質用 0-100% DCM/MeOH/NH₄OH
(950:45:5) 溶離、藉由矽膠層
析純化，得到 1:10 比率之 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙
基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三
唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺與
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲
苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三
唑并[4,3-*a*]

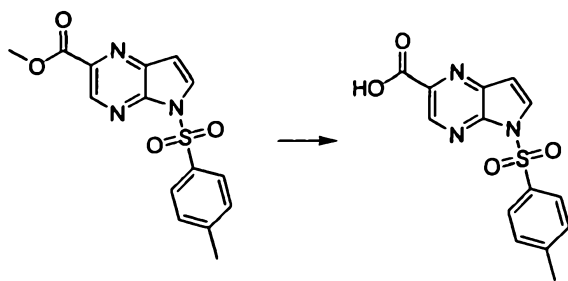
吡嗪-1-基)環戊胺(3.2 g, 70%)之混合物(根據H-NMR), 該混合物呈灰白色固體狀: LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.75$ min; MS m/z : 425 ($M+H$)⁺。

製備#45: 5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



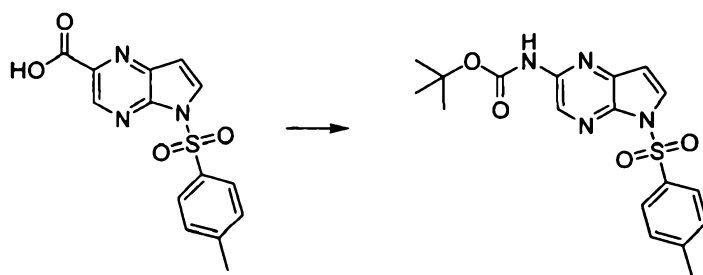
將CO鼓入5 L圓底燒瓶內之2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50.0 g, 142 mmol, 實例#7, 步驟B)於DMF(2.50 L)中的橙色溶液中維持約2分鐘。添加二氯化雙(三苯膦)鈀(II)(9.96 g, 14.2 mmol)、TEA(59 mL, 423 mmol)及MeOH(173.0 mL, 4259 mmol)且燒瓶配備有CO氣球。混合物在約95℃下、在CO氛圍下(1個大氣壓)加熱。攪拌隔夜之後, 反應混合物冷卻至周圍溫度隔夜且傾注入冰水(3.2 L)中。攪拌混合物約10分鐘且藉由過濾收集沈澱物, 同時用水洗滌, 且乾燥1小時。將粗物質溶於DCM中, 與殘餘水分離, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 添加矽膠, 且在減壓下濃縮以備層析之用。粗物質用DCM中之0-5% MeOH溶離、藉由矽膠管柱層析純化, 產生含有5 mol% DCM作為賦形劑的5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7 g, 86%, 93%純度): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.35$ min; MS m/z 332 ($M+H$)⁺。

製備#46: 5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸



在 2 L 圓底燒瓶中，向 5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-甲 酸 甲 酯 (17.8 g, 53.6 mmol, 製 備 #45) 於 1,4-二 噁 烷 (715 mL) 中的 黃 色 溶 液 中 添 加 HCl (6 N 水 溶 液, 714 mL), 且 混 合 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 16 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度。在 減 壓 下 移 除 有 機 溶 劑, 且 收 集 沉 澱 物, 用 水 洗 滌, 且 乾 燥, 產 生 呈 黃 色 固 體 狀 之 5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-甲 酸 (14.4 g, 85%): LC/MS (表 1, 方 法 a) $R_t=1.63$ min; MS m/z 316 ($M-H$)⁻。

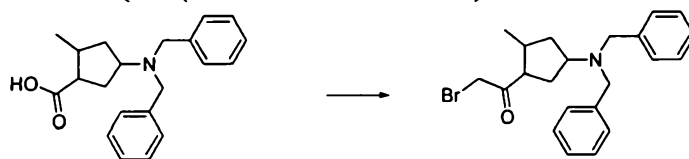
製 備 #47: 5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-基 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯



在 500 mL 圓底燒瓶中，添 加 含 於 *t*-BuOH (200 mL) 中 之 5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-甲 酸 (14.4 g, 45.3 mmol, 製 備 #46)、疊 氮 化 磷 酸 二 苯 酯 (9.78 mL, 45.3 mmol) 及 TEA (13.9 mL, 100 mmol), 得 到 橙 色 懸 浮 液。混 合 物 在 約 70°C 下 加 熱 約 16 小 時, 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 將 不 溶 性 物 質 濾 出。在 減 壓 下 移 除 溶 劑 且 粗 物 質 用 庚 烷 中 之 25-60% EtOAc (歷 經 30 分 鐘) 溶 離、藉 由 矽 膠 管 柱 層 析 純 化,

產生呈灰白色固體狀之5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(9.75 g, 54%)：LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.79$ min; MS m/z 389 ($M+H$)⁺。

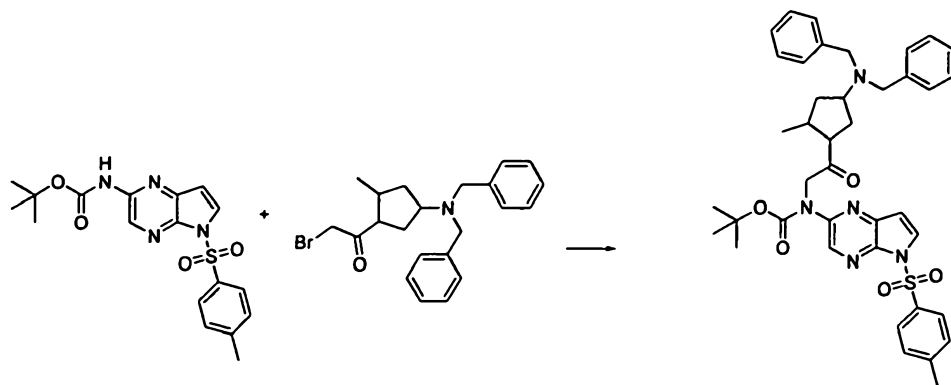
製備#48：2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮



向4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(7.34 g, 22.7 mmol, 實例#7, 步驟I)於DCM(100 mL)中的溶液中緩慢添加乙二醯氯(4.37 mL, 49.9 mmol)(注意：有輕微氣體逸出), 隨後逐滴添加DMF(0.26 mL, 3.41 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約14小時。在減壓下移除溶劑, 產生米色非晶形固體, 溶於THF及MeCN(1:1, 100 mL)中且在約0°C下添加至三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M, 含於Et₂O中, 39.7 mL, 79 mmol)於THF與MeCN(1:1, 100 mL)中之溶液中。所得混合物在約0°C下攪拌約3小時, 接著藉由逐滴添加HBr(48%水溶液, 25 mL, 221 mmol)淬滅。所得混合物藉由逐滴添加飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)中和, 且分離各層。有機層經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之5%至45% EtOAc溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 產生呈黃色油狀之2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(6.3 g, 69%)：LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.90$ min; MS m/z 400, 402 ($M+H$)⁺。

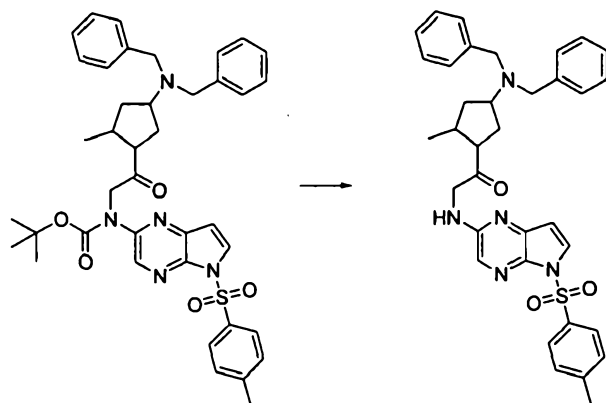
製備#49：2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第

三丁酯



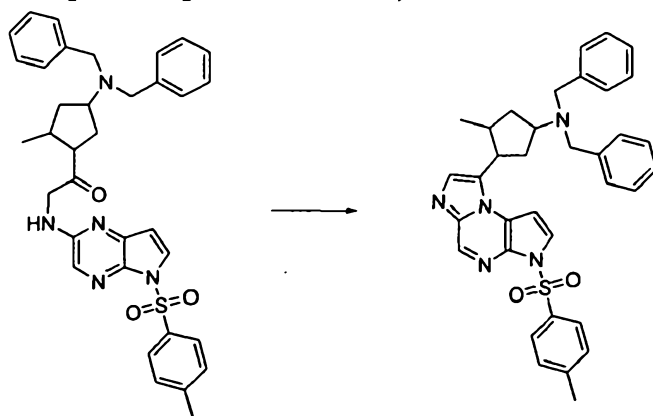
在約 0°C 下，向 NaH(60% 於礦物油中之分散液，0.058 g，1.45 mmol) 於 DMF(5 mL) 中的懸浮液中逐滴添加 5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.59 g，1.519 mmol，實例 #7，步驟 C) 於 DMF(5 mL) 中的溶液中。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 30 分鐘，接著在約 0°C 下逐滴添加至 2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(0.73 g，1.8 mmol) 於 DMF(10 mL) 中的溶液中。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 1 小時，且在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於飽和 NaHCO₃ 水溶液與 EtOAc(各 100 mL) 之間。分離有機相，經無水 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色非晶形固體狀之 2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.04 g，97%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t=3.30 min; MS *m/z* 708 (M+H)⁺。

製備 #50：1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙酮



將2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(6.19 g, 8.75 mmol, 製備#49)溶於HCl(4 N, 含於1,4-二噁烷中, 25 mL)中。反應混合物在周圍溫度下攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於飽和NaHCO₃水溶液與EtOAc(各100 mL)之間。有機相用鹽水(80 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮, 產生呈褐色非晶形固體狀之1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮(5.2 g, 98%): LC/MS(表1, 方法a) R_t=3.00 min; MS *m/z* 608 (M+H)⁺。

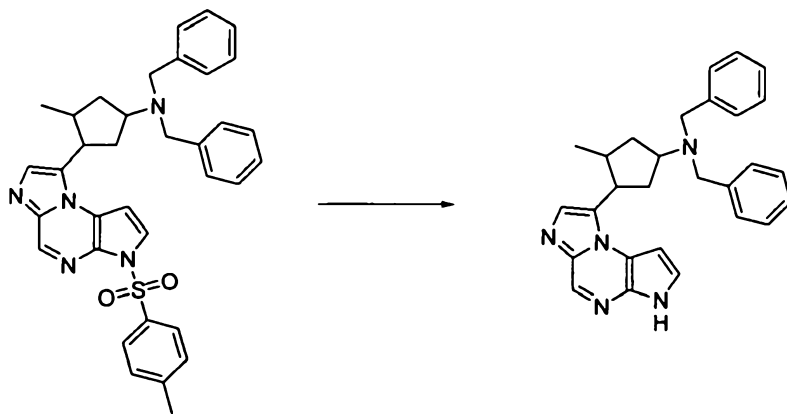
製備#51: *N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺



1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-

5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮(5.32 g, 8.75 mmol, 製備#50)與勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)之混合物在約60℃下加熱約2小時。添加勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)。反應混合物在約60℃下攪拌約1小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用DCM中之0-8% MeOH梯度、藉由矽膠急驟層析純化, 產生呈褐色非晶形固體狀之*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 87%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.99$ min; MS m/z 590 ($M+H$)⁺。

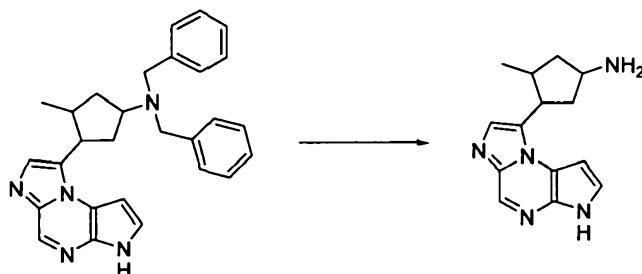
製備#52: *N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺



將*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 7.58 mmol, 製備#51)溶於1,4-二噁烷(40 mL)中。添加NaOH(2 N水溶液, 4 mL)且反應混合物在約90℃下加熱約80分鐘。在減壓下移除有機溶劑且殘餘物用飽和NH₄Cl水溶液(70 mL)處理且用DCM(2×60 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(70 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 且在減壓下濃縮。用DCM中之0-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化,

產生呈黃色油狀之 *N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺 (1.84 g, 56%) : LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.31$ min; MS m/z 436 ($M+H$)⁺。

製備 #53 : 3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺



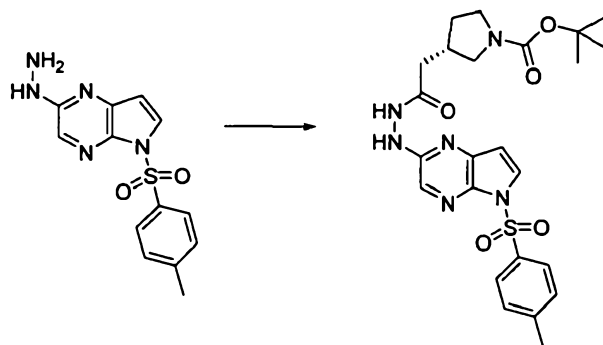
向 *N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺 (1.84 g, 4.22 mmol, 製備 #52) 於 EtOH(50 mL) 中的混合物中添加 20 wt% Pd(OH)₂/C(0.43 g, 0.61 mmol) 且所得混合物在約 50°C 下、在約 50 psi 之氫氣壓力下、在 Parr 振盪器上搖振約 2 小時。使用 Celite[®] 墊濾出催化劑，添加 20 wt% Pd(OH)₂/C(0.43 g, 0.61 mmol)，且混合物在約 50°C 下、在約 50 psi 之氫氣壓力下、在 Parr 振盪器上搖振約 16 小時。使用 Celite[®] 墊濾出催化劑，添加 20 wt% Pd(OH)₂/C(0.43 g, 0.61 mmol)，且混合物在約 50°C 下、在約 50 psi 之氫氣壓力下、在 Parr 振盪器上搖振約 4 小時。使用 Celite[®] 墊濾出催化劑，且在減壓下濃縮濾液，產生呈灰白色非晶形固體狀之 3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺 (0.88 g, 82%) : LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=0.75$ min 及 0.87 min; MS m/z 256 ($M+H$)⁺。

一般程序 A : 由羧酸形成醯肼

在有機鹼(諸如 TEA 或 DIEA, 2-5 當量, 較佳 3-4 當量)存在或不存在下, 向 2-胍基吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳 1 當量)與羧酸(1-2 當量, 較佳 1.1-1.3 當量)於有機溶劑(諸如 DCM, DMF 或 THF, 較佳 DMF)中之混合物中添加偶合劑, 諸如 EDC·HCl 或 HATU(1.0-2.0 當量, 較佳 1.2-1.6 當量)。在約 20-60°C(較佳約周圍溫度)下歷經約 1-72 小時(較佳 2-16 小時)之後, 使用以下方法之一處理反應物。若 DMF 為溶劑, 則首先在減壓下濃縮反應物。方法 1: 添加水且分離各層。分離各層之前, 混合物視情況可經由 Celite® 過濾。水層接著用諸如 EtOAc 或 DCM 之有機溶劑萃取。合併的有機層視情況用鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥, 過濾或傾析, 且在減壓下濃縮。方法 2: 反應物用諸如 EtOAc 或 DCM 之有機溶劑稀釋且用水或鹽水或兩者洗滌。水層視情況進一步用諸如 EtOAc 或 DCM 之有機溶劑萃取。接著, 有機層或合併的有機層視情況用鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥, 過濾或傾析, 且在減壓下濃縮。方法 3: 反應物用諸如 EtOAc 或 DCM 之有機溶劑稀釋且添加水。分離各層且有機層在減壓下濃縮且藉由層析直接純化。

一般程序 A 之說明

製備 #A.1*: (S)-3-(2-側氧基-2-(2-(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-)-胍基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向(*S*)-3-羧甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.756 g, 3.30 mmol, AstaTech)與2-胍基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(1.0 g, 3.3 mmol, 實例#1, 步驟D)於DMF(33 mL)中的溶液中添加TEA(1.38 mL, 9.89 mmol), 隨後添加HATU(1.25 g, 3.30 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約15小時, 接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且用水(100 mL)洗滌。分離有機部分, 用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到呈黏性褐色固體狀之(*S*)-3-(2-側氧基-2-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胍基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.90 g, 100%)。此物質不經進一步純化便使用: LC/MS(表1, 方法c) *R*_t=1.38 min; MS *m/z*: 515 (M+H)⁺。

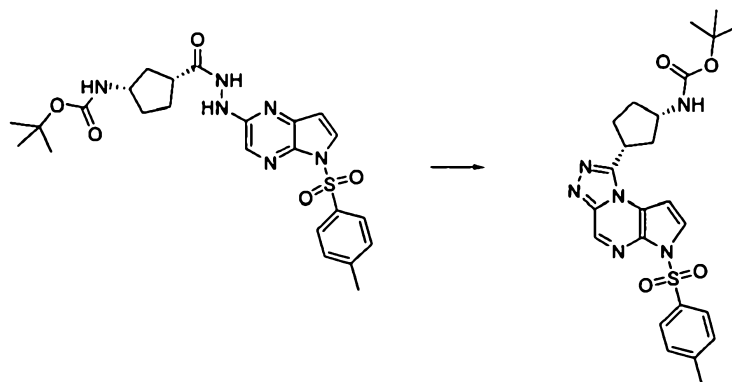
一般程序B: 醯胍環化

向2-醯胍基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)於有機溶劑(例如1,4-二噁烷)中的溶液中添加鹼(諸如TEA或DIEA, 1-5當量, 較佳2-4當量)及SOCl₂ (1-5當量, 較佳1-2當量)。混合物在約60-100°C(較佳約80°C)下加熱約1-16小時(較佳約1-2小時)。反應混合物冷卻至周圍溫度且使用以下方法

之一處理。方法1：添加有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)及水。分離各層且水層視情況再用有機溶劑萃取。合併的有機層視情況可用鹼水溶液(諸如 NaHCO_3)及/或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。方法2：添加有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)且有機層視情況用鹽水或水洗滌，經無水 MgSO_4 或 Na_2SO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法3：反應混合物分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)與 NaHCO_3 飽和水溶液或鹽水之間，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。

一般程序 B 之說明

製備 #B.1*：(1*S*,3*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲第三丁酸酯(9.30 g, 18.1 mmol, 使用實例#1步驟D之A與(1*R*,3*S*)-3-第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Peptech]所製備)於1,4-二噁烷(100 mL)中的溶液中添加TEA(10.0 mL, 72.3 mmol)及 SOCl_2 (2.11 mL, 28.9 mmol)。混合物在約80°C下加熱約1.5小時。將反應混合物

冷卻至周圍溫度，添加 EtOAc(200 mL)及水(200 mL)且分離各層。含水部分用 EtOAc(2×100 mL)萃取且合併的有機萃取物用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 25-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 (1*S*,3*R*)-3-(6-甲苄磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(7.65 g, 85%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t =2.37 min; MS m/z : 497 (M+H)⁺。

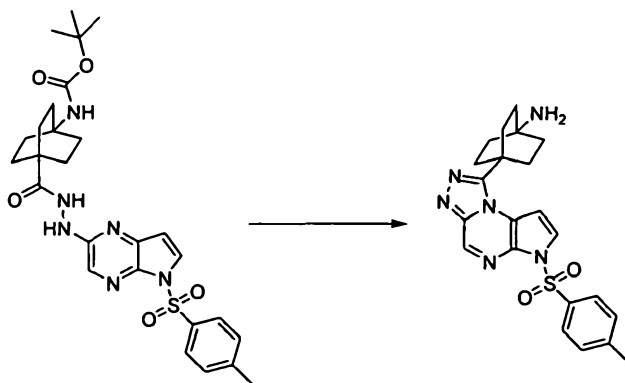
一般程序 C：醯肼在失去 Boc 保護基的情況下環化

向含有 Boc 保護基之經適當取代之 2-醯肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳 1 當量)與 TEA 或 DIEA(0-6 當量，較佳 4 當量)於有機溶劑(諸如 1,4-二噁烷或 DCM，較佳 1,4-二噁烷)中的溶液中添加 SOCl₂ (2.0-6.0 當量，較佳 2.5 當量)。反應物在約 60-120°C(較佳約 80-90°C)下加熱約 1-8 小時(較佳約 2-4 小時)，接著使用以下方法之一處理。方法 1：過濾反應混合物且用適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)洗滌，得到目標化合物，無需進一步純化。方法 2：粗物質用適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)稀釋且添加 NaHCO₃ 飽和水溶液，分離各層且有機部分經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。方法 3：反應混合物用鹼性水溶液(較佳飽和 NaHCO₃ 水溶液)洗滌且過濾，得到脫除 Boc 保護基的目標化合物，其無需進一步純化。若部分脫除 Boc 保護基，則濾液用適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)萃取，

分離各層且有機部分經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到剩餘的經 Boc 保護之化合物。將如上所得之經 Boc 保護之粗物質或部分經 Boc 保護之粗物質溶於 1,4-二噁烷或 DCM (較佳 1,4-二噁烷) 中且添加至 HCl 於有機溶劑中之溶液 (1-6 N，較佳 4 N HCl 於 1,4-二噁烷中之溶液) 中且加熱至約 30-60°C (較佳約 50°C) 維持約 1-5 小時 (較佳約 3 小時)。若形成沈澱物，則收集且接著溶於適合有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 中且用鹼性水溶液 (較佳飽和 NaHCO_3 水溶液) 洗滌。若無沈澱物形成，則反應混合物用鹼性水溶液 (較佳飽和 NaHCO_3 水溶液) 洗滌。在任一情況下，分離各層且有機部分經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 C 之說明

製備 #C.1：4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-1-基) 二環 [2.2.2] 辛-1-胺



向 4-(2-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并 [2,3-*b*] 吡嗪-2-基) 肼羰基)-二環 [2.2.2] 辛-1-基胺基甲酸第三丁酯 (6.1 g, 11.0 mmol，實例 #9，步驟 E) 與 TEA (6.1 mL, 44.0 mmol) 於 1,4-二噁烷 (110 mL) 中的溶液中添加 SOCl_2 (2.0 mL, 27.5

mmol)。反應混合物在約80℃下加熱約2小時，接著冷卻至周圍溫度。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液洗滌(3×50 mL)。分離各層且過濾含水部分，得到呈褐色固體狀之4-(6-甲氧羰基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]-辛-1-胺(1.17 g, 24%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺。剩餘濾液用EtOAc(10 mL)萃取。合併的有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗4-(6-甲氧羰基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(3.5 g)。將經Boc保護的粗物質溶於1,4-二噁烷(38 mL)中且添加HCl(4 N，含於1,4-二噁烷中，8 mL)。反應混合物加熱至約50℃維持約3小時。藉由過濾收集所形成之沈澱物。將固體溶於DCM(50 mL)中，且用NaHCO₃飽和水溶液(3×20 mL)洗滌。分離各層且有機部分經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，再得到呈褐色固體狀之4-(6-甲氧羰基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺(2.3 g, 50%，經2個步驟)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺。

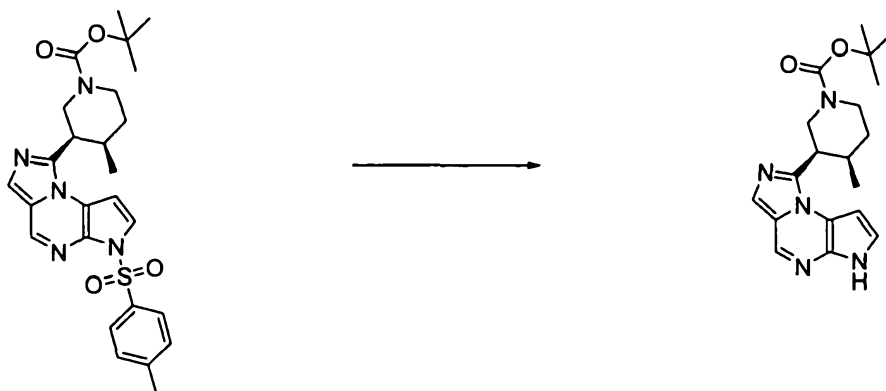
一般程序D：磺醯胺水解

向含有磺醯胺(例如經磺醯基保護之吡咯)(較佳1當量)於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH，較佳1,4-二噁烷)中的燒瓶中，添加鹼水溶液(諸如Na₂CO₃水溶液或NaOH水溶液，1-30當量，對於NaOH水溶液較佳為2-3當

量，對於 Na_2CO_3 水溶液較佳為15-20當量)。混合物在約25-100°C(較佳約60°C)下攪拌約1-72小時(較佳約1-16小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，再添加鹼水溶液(諸如 Na_2CO_3 水溶液，10-20當量，較佳10當量；或 NaOH 水溶液，1-5當量，較佳1-2當量)及/或共溶劑(諸如 EtOH)。反應在約25-100°C(較佳約60°C)下持續約0.25-3小時(較佳約1-2小時)。在存在其他鹼不穩定基團(例如酯、三氟甲基或氰基)的任何情況下，此基團亦可水解。反應物使用以下方法之一處理。方法1：視情況在減壓下移除有機溶劑且隨添加適合酸水溶液(諸如 HCl 水溶液)來中和水溶液。添加適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)及水，分離各層，且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法2：視情況在減壓下移除有機溶劑，添加適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)及水，分離各層，且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法3：反應混合物在減壓下濃縮且藉由後續方法之一直接純化。

一般程序D之說明

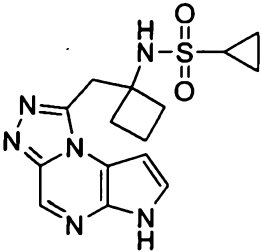
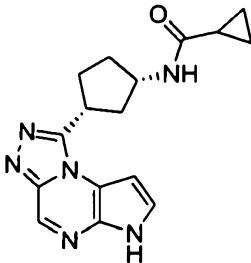
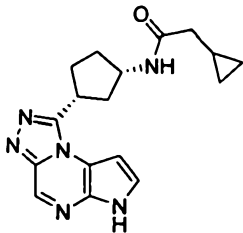
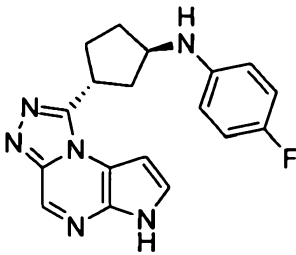
製備#D.1*：(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

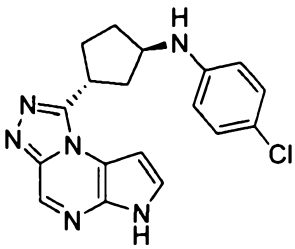
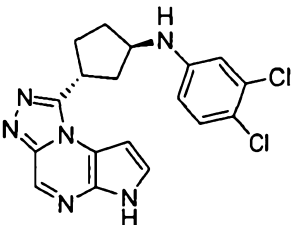
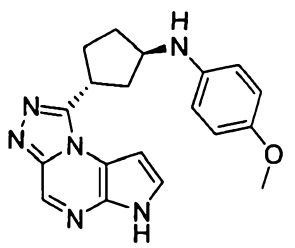
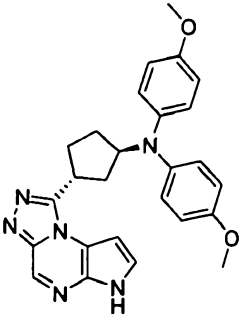
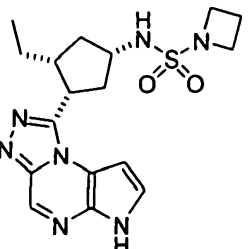


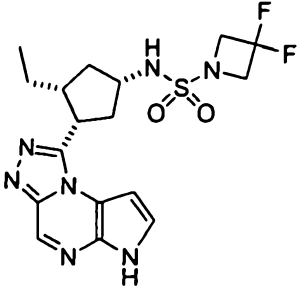
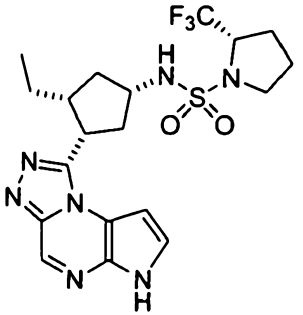
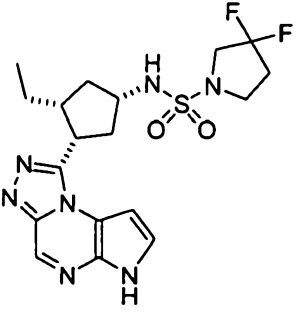
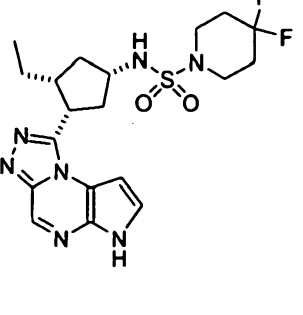
向(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 g, 78 mmol, 實例#5步驟H)於1,4-二噁烷(160 mL)中的溶液中添加NaOH(1 N水溶液, 157 mL)。反應物在約60°C下加熱約1小時。將反應物冷卻至周圍溫度。用HCl水溶液(4 N, 50 mL)中和反應物。分離各層且用DCM(2×300 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(400 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 接著真空濃縮。產物使用DCM中之1-5% MeOH、藉由矽膠(330 g)層析純化, 得到(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(30 g, 99%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =2.00 min; MS m/z : 356 (M+H)⁺。

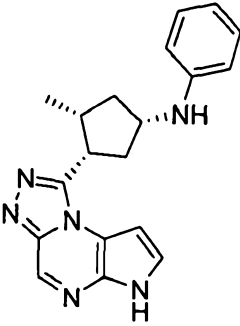
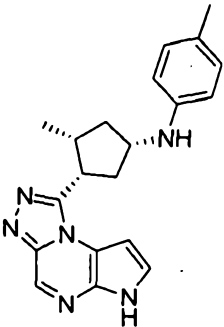
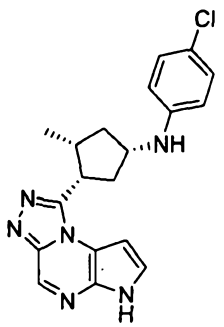
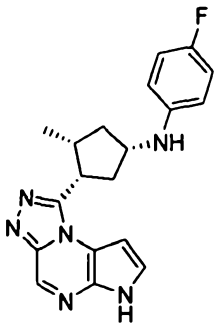
表D.1: 使用一般程序D與NaOH所製備之實例

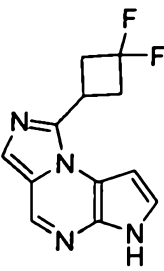
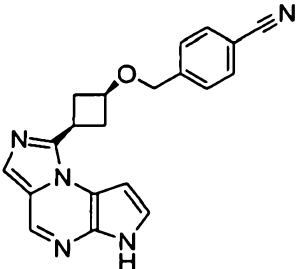
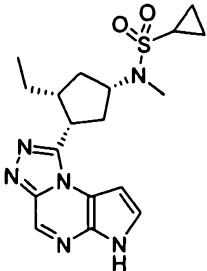
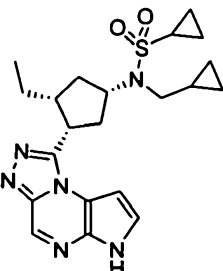
磺醯胺	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
(<i>S</i>)-1-(((1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用C、利用製備#A.1, K與環丙烷磺醯氯及TEA所製備)		D.1.1*	1.34 (a)	347

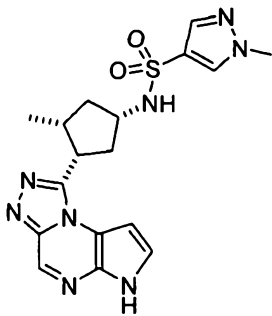
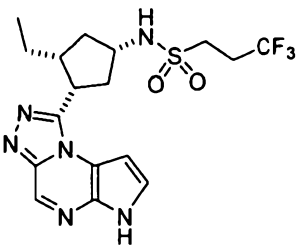
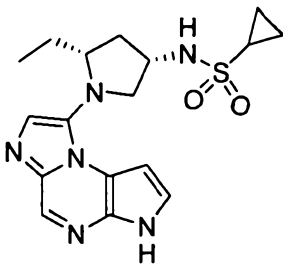
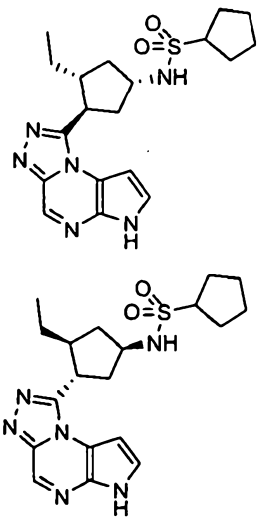
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(1-((6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)甲基)環丁基)-環丙烷磺醯胺 (使用A、利用實例#1步驟D及2-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丁基)乙酸[如 <i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1999, 34, 363中所述製備]與EDC·HCl, B與TEA, E與HCl, K與環丙烷磺醯氯及DIEA所製備)		D.1.2	1.60 (a)	347
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷甲磺醯胺 (使用E、利用製備#B.1與HCl, H與環丙烷甲酸、EDC及DIEA所製備)		D.1.3*	1.15 (c)	311
2-環丙基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙磺醯胺 (使用E、利用製備#B.1與HCl, H與環丙基乙酸[Lancaster]、EDC及DIEA所製備)		D.1.4*	1.17 (c)	325
4-氟- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺 (使用PP與實例#2步驟F、4-氟苯基胺及DIEA所製備)		D.1.5*	1.91 (a)	337

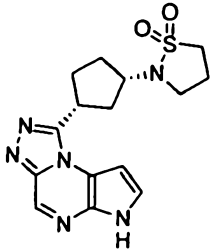
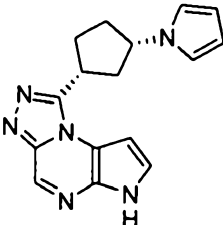
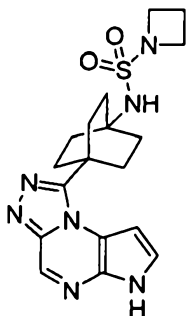
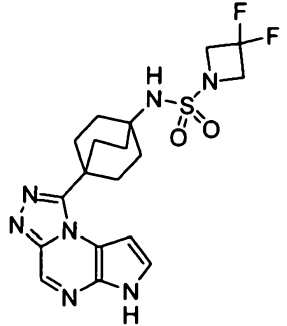
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-氯-N-((1R,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP與實例#2步驟F、4-氯苯基醯酸及DIEA所製備)		D.1.6*	2.07 (a)	353
3,4-二氯-N-((1R,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP與實例#2步驟F、3,4-二氯苯基醯酸及DIEA所製備)		D.1.7*	2.24 (a)	387
4-甲氧基-N-((1R,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP與實例#2步驟F、4-甲氧基苯基醯酸及DIEA所製備)		D.1.8*	1.74 (a)	349
4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-N-((1R,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP與實例#2步驟F、4-甲氧基苯基醯酸及DIEA所製備)		D.1.9*	2.30 (a)	455
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(製備#DD.1)		D.1.10*	1.81 (a)	390

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用DD與實例#8步驟M、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯氯[利用CC與3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽[Matrix]及DIEA製備]及TEA所製備)		D.1.11*	1.97 (a)	426
(<i>S</i>)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用DD與實例#8步驟M、(<i>S</i>)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯氯[利用CC與(<i>S</i>)-(-)-2-(三氟甲基)吡咯啉及DIEA製備]及TEA所製備)		D.1.12*	2.13 (a)	472
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3-二氟吡咯啉-1-磺醯胺(使用DD與實例#8步驟M、3,3-二氟吡咯啉-1-磺醯氯[利用CC與3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽及DIEA製備]及TEA所製備)		D.1.13*	1.98 (a)	440
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-4,4-二氟哌啶-1-磺醯胺(使用DD與實例#8步驟M、4,4-二氟哌啶-1-磺醯氯[利用CC與4,4-二氟哌啶鹽酸鹽及DIEA製備]及TEA所製備)		D.1.14*	2.01 (a)	454

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP、利用製備#19.2、苯基醯酸及DIEA所製備)		D.1.15*	2.01 (a)	333
4-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP、利用製備#19.2、對甲苯基醯酸及DIEA)		D.1.16*	2.08 (a)	347
4-氯-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP、利用製備#19.2、4-氯苯基醯酸、及DIEA所製備)		D.1.17*	2.25 (a)	367
4-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用PP、利用製備#19.2、4-氟苯基醯酸、及DIEA所製備)		D.1.18*	2.05 (a)	351

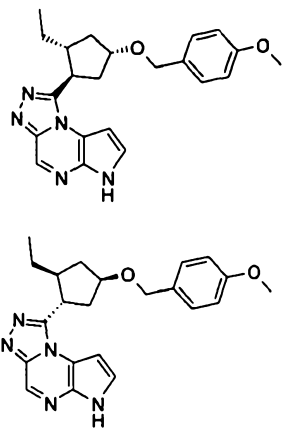
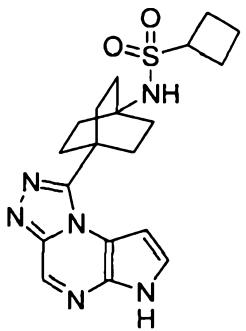
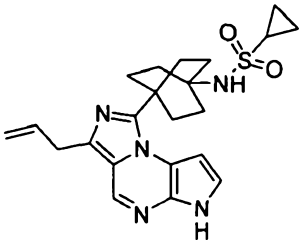
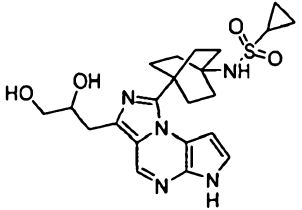
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(3,3-二氟環丁基)-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用H、利用實例#5步驟C及3,3-二氟環丁烷甲酸[Waterstone]、HATU及DIEA; Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)		D.1.19	1.63 (b)	249
4-((順-3-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環丁氧基)甲基)苯甲腈(使用H、利用實例#5步驟C及製備#1與HATU及DIEA; Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)		D.1.20	1.81 (b)	344
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-N-甲基環丙烷磺醯胺(使用A、利用實例#1步驟D及製備#Z.1與HATU及TEA、B與TEA、S與碘甲烷及NaH所製備)		D.1.21*	1.75 (a)	389
N-(環丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用A、利用實例#1步驟D及製備#Z.1與HATU及TEA、B與TEA、S與(溴甲基)-環丙烷及NaH所製備)		D.1.22*	1.98 (a)	429

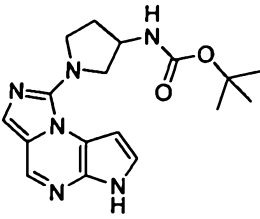
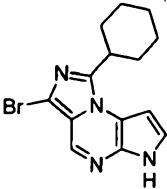
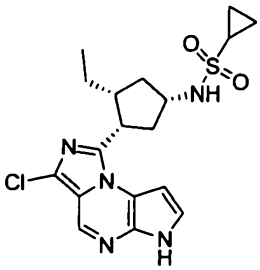
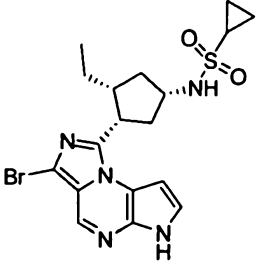
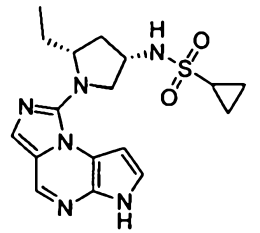
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-甲基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2、1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺醯氯[Oakwood]及DIEA所製備)		D.1.23*	1.60 (a)	401
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用K、實例#8步驟M及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯[Matrix]及DIEA所製備)		D.1.24*	2.05 (a)	431
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-乙基-1-(3-甲苯磺醯基-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用S、利用實例#3步驟E及溴乙酸第三丁酯、E與HCl、H與製備#E.1、OO所製備)		D.1.25*	1.60 (a)	375
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用K、利用製備#Y.1及環丙烷磺醯氯、Z與NaOH、A與實例#1步驟D、HATU及TEA、B與TEA所製備)		D.1.26	1.77 (a)	403

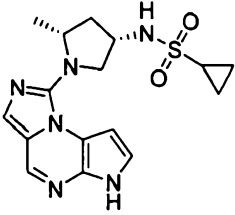
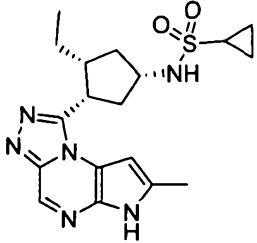
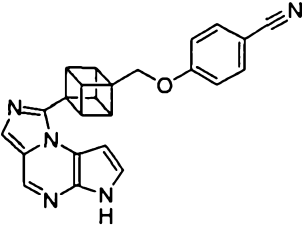
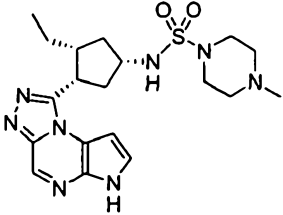
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-[3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)-異噻唑啉-2-基]-1,1-二氧化物環丙烷(製備#2)		D.1.27*	1.47 (a)	347
1-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(1 <i>H</i> -吡咯-1-基)環戊基)-6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(製備#3)		D.1.28*	1.82 (a)	293
<i>N</i> -(4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用DD與實例#9、步驟F及製備#CC.1所製備)		D.1.29	1.44 (a)	402
3,3-二氟- <i>N</i> -(4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(製備#5)		D.1.30	1.61 (a)	438

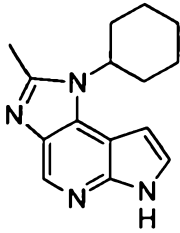
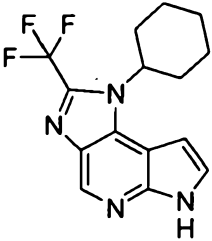
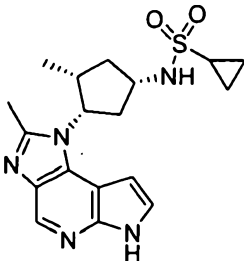
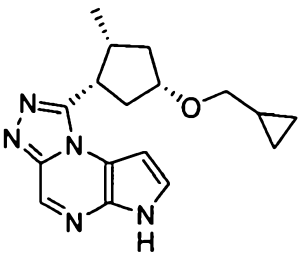
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲 苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基) 環戊基)環丙烷磺醯胺基)乙酸乙 酯(使用A、利用製備#Z.1、實例 #1步驟D、HATU及TEA、B與 TEA、S與乙酸2-溴乙酯所製備)		D.1.31*	1.54 (a)	419
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-乙基-4-(4-甲氧基 苯甲氧基)環戊基)-6-甲苯磺醯基- 6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并 [4,3- <i>a</i>]吡嗪及1-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-乙 基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊 基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡 嗪(使用Z、利用製備#EE.1；使用 A、利用實例#1步驟D、HATU及 TEA；B與DIEA所製備)		D.1.32	2.02 (b)	392
1-甲基- <i>N</i> -(4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> - 吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環 丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製 備#C.1及製備#6所製備)		D.1.33	1.48 (a)	401
4-甲基- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲苯磺醯 基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑 并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺 (使用PP、利用實例#2步驟F及對 甲苯基碳酸所製備)		D.1.34*	1.89 (b)	333

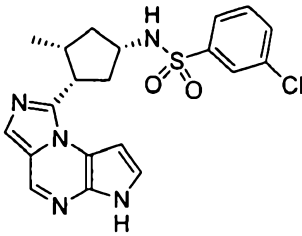
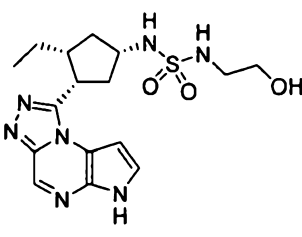
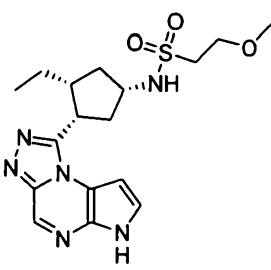
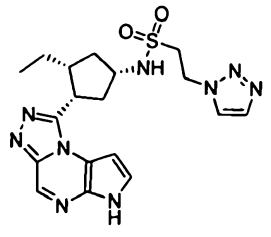
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基1-4-(6-甲 磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- 1-甲基環丙烷-1-磺醯胺(使用 K、利用實例#8步驟M及製備#6 所製備)		D.1.35*	1.66 (a)	389
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(苯甲氧基)-2-乙 基環戊基)-6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡 咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡 嗪及1-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(苯甲氧基)- 2-乙基環戊基)-6-甲磺醯基- 6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并 [4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用EE、2,2,2-三氯 乙醯亞胺酸苯甲酯及製備#FF.1 所製備)		D.1.36	2.15 (b)	362
<i>N</i> -(4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪- 1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉- 1-甲醯胺(使用I、4-胺基二環 [2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽 [Prime Organics]、吡咯啉-1-甲醯 氯及TEA；Z與NaOH；A、實例 #1步驟D、HATU及TEA；B與 TEA所製備)		D.1.37	1.65 (a)	380

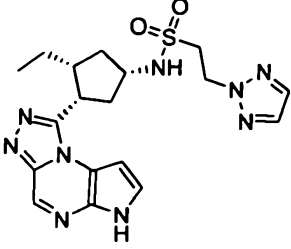
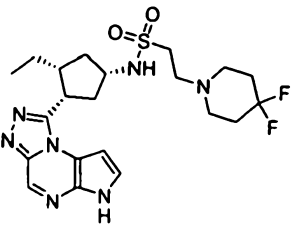
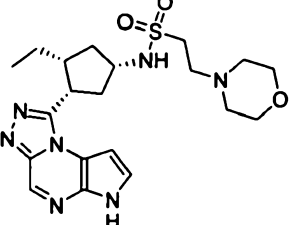
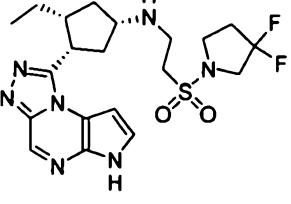
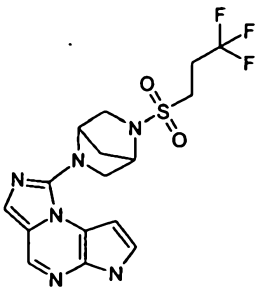
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
1-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪及1-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用 <i>Z</i> 、利用製備#EE.1； <i>A</i> 、實例#1步驟D、HATU及TEA； <i>B</i> 與DIEA所製備)		D.1.38	2.14 (b)	392
<i>N</i> -(4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丁烷磺醯胺(使用 <i>K</i> 、4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽[Prime Organics]、環丁烷磺醯氯[Hande]及TEA； <i>Z</i> 與NaOH； <i>A</i> 、實例#1步驟D、HATU及TEA； <i>B</i> 與TEA所製備)		D.1.39	1.71 (a)	401
<i>N</i> -(4-(3-烯丙基-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(使用 <i>E</i> 與4-(第三丁氧基羰基胺基)-二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]； <i>K</i> 與環丙基磺醯氯； <i>H</i> 、製備#12、HATU及DIEA； <i>Q</i> 與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)		D.1.40	1.89 (a)	426
<i>N</i> -(4-(3-(2,3-二羥基丙基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(製備#17)		D.1.41	1.37 (a)	460

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(製備#16)		D.1.42	1.78 (a)	343
3-溴-1-環己基-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(製備#MM.1)		D.1.43	2.38 (a)	319, 321 (1:1)
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3-氯-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)-環丙烷磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#Z.1、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；MM與NCS所製備)		D.1.44*	2.01 (a)	408
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(3-溴-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)-環丙烷磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#Z.1、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；MM與NBS所製備)		D.1.45*	2.05 (a)	452, 454 (1:1)
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-乙基-1-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用E、製備#15；J、實例#5步驟C與CDI；OO所製備)		D.1.46*	1.63 (a)	375

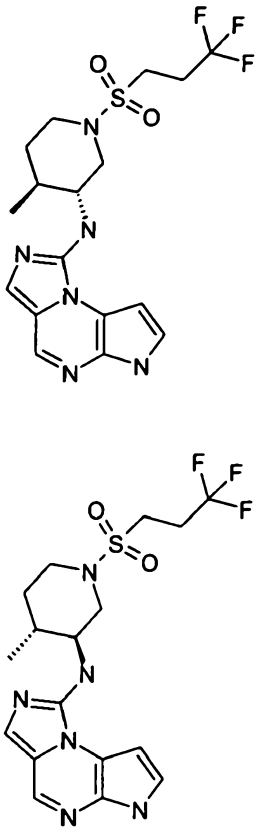
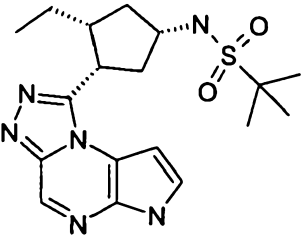
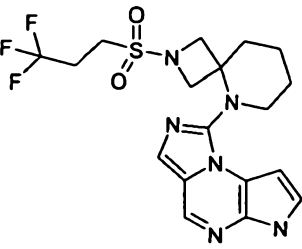
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-甲基-1-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用E、製備#14; J、實例#5步驟C與CDI; OO所製備)		D.1.47*	1.31 (a)	359
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(7-甲基-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用A與製備#18及製備#Z.1; B與亞硫酸氯及TEA所製備)		D.1.48*	1.74 (a)	389
4-((4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)立方烷基)甲氧基)苯甲腈(使用H、(5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)及4-甲氧基羰基立方烷甲酸[Boron Molecular]與EDC•HCl及DIEA; P與DIBAL-H; II與4-羥基苯甲腈、三苯膦及DIAD; Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)		D.1.49	2.05 (b)	392
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-4-甲基哌嗪-1-磺醯胺(使用ZZ、製備BB.1; AAA與1-甲基哌嗪所製備)		D.1.50*	1.32 (a)	433

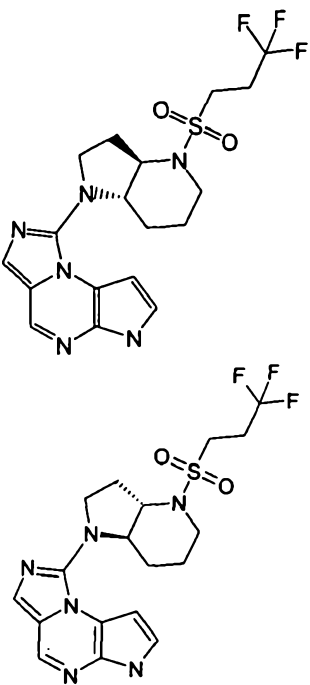
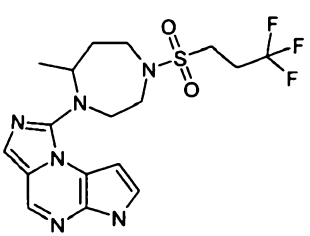
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-環己基-2-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(使用K.1、實例#21步驟E與4-甲基苯-1-磺醯氯；L與環己胺；BBB、G與乙酸酐及OO所製備)		D.1.51	1.86 (a)	255
1-環己基-6-甲苯磺醯基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(使用K.1、實例#21步驟E與4-甲基苯-1-磺醯氯；L與環己胺；BBB、G與三氟乙酸酐；DDD與2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物所製備)		D.1.52	2.37 (a)	309
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(2-甲基-6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(利用製備#27及製備#OOO.1、使用L及DIEA；K.1與TsCl及NaH；BBB、H與乙酸酐；及DDD與POCl ₃ 所製備)		D.1.53*	1.59 (a)	374
1-((1S,2R,4S)-4-(環丙基甲氧基)-2-甲基環戊基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(使用P、實例#24步驟H及NaBH ₄ ；VV、FFF與2-環丙基乙醛；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與SOCl ₂ 及DIEA所製備)		D.1.54	1.73 (a)	312

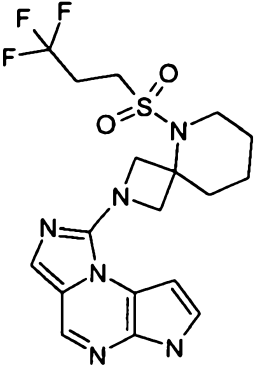
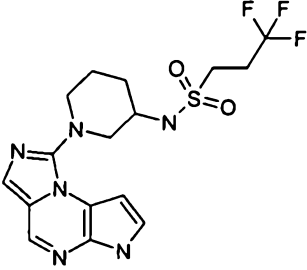
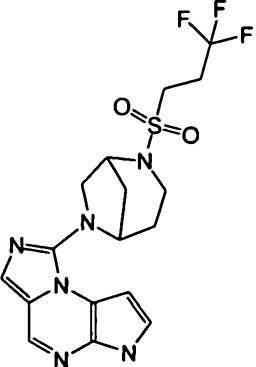
磺酰胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-甲基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺酰胺(利用5-甲苯磺酰基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙磺胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2，方法3，R _t =6.1 min，or=ND]及Z製備]、使用H、OO、BB、及K與3-氯苯磺酰氯所製備)		D.1.55*	2.17 (a)	430
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-羥基乙基胺基-1-磺酰胺(製備#ZZ.1)		D.1.56*	1.33 (a)	394
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-甲氧基乙烷-1-磺酰氯[Focus Synthesis]與TEA所製備)		D.1.57*	1.53 (b)	393
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)乙烷磺酰胺(使用K.1、實例#8步驟M及2-氯乙烷磺酰氯與TEA；YY與1 <i>H</i> -1,2,3-三唑及DIEA所製備)		D.1.58*	1.45 (b)	430

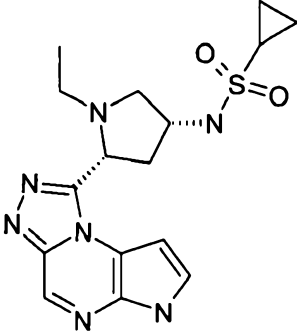
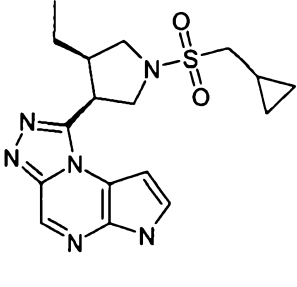
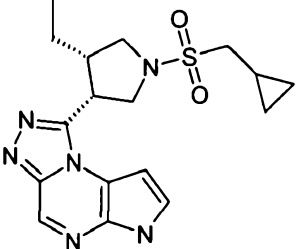
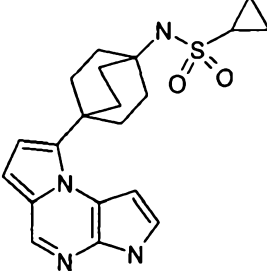
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)乙烷磺醯胺(使用K.1、實例#8步驟M及2-氯乙烷磺醯氯與TEA；YY與1 <i>H</i> -1,2,3-三唑及DIEA所製備)		D.1.59*	1.58 (b)	430
2-(4,4-二氟哌啶-1-基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺(使用K.1、實例#8步驟M及2-氯乙烷磺醯氯與TEA；YY與4,4-二氟哌啶鹽酸鹽及DIEA所製備)		D.1.60*	1.76 (b)	482
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(<i>N</i> -嗎啉基)乙烷磺醯胺(使用K.1、實例#8步驟M及2-氯乙烷磺醯氯與TEA；YY與嗎啉所製備)		D.1.61*	1.35 (b)	448
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基磺醯基)乙基)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊胺(使用YY、利用製備#26及實例#8步驟M與DIEA所製備)		D.1.62*	1.53 (b)	468
(<i>順</i>)-6-甲苯磺醯基-1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用K、(<i>順</i>)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(US2003/225268)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與HCl；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.63	1.85	415

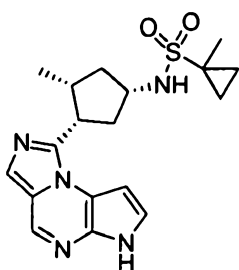
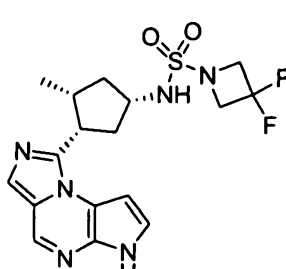
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順)-6-甲苯磺醯基-1-(5-(3,3,3-三 氟丙基磺醯基)六氫吡咯并[3,4- <i>c</i>] 吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用K、 (順)-六氫吡咯并[3,4- <i>c</i>]吡咯-2 (1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯及3,3,3-三氟 丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與 HCl；J與CDI及(5-甲苯磺醯基- 5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺 鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、 OO所製備)		D.1.64	1.80	429
1-(6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯 基)-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-6-甲 苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯 并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用K、6-氟-1,4- 二氫雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 (WO2007/126935)及3,3,3-三氟丙 烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與HCl； J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡 咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸 鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO 所製備)		D.1.65	1.86	435

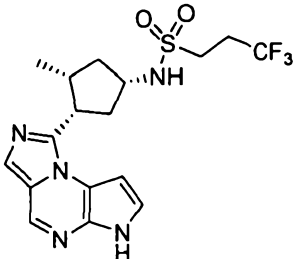
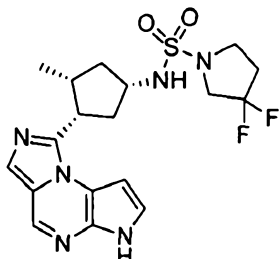
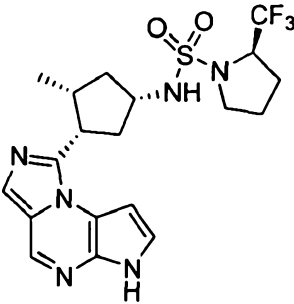
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
反- <i>N</i> -(4-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)哌啶-3-基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-胺(使用K、反-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(WO2009/140320)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與HCl；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.66	1.89	431
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(製備#28)		D.1.67*	1.76	391
6-甲苯磺醯基-1-(2-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-5-基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用K、5-苯甲基-2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷(WO2008/60767)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；Y與Pd(OH) ₂ ；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.68	2.07	443

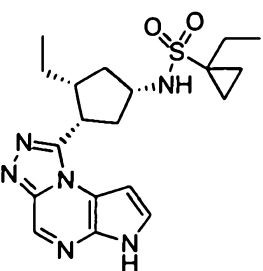
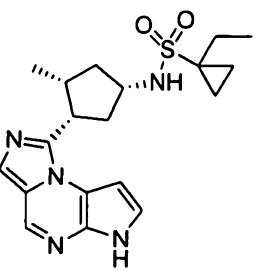
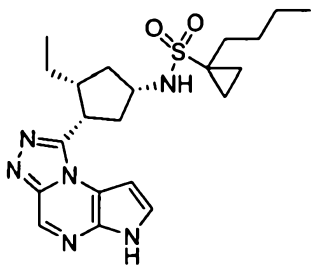
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>6-甲苯磺醯基-1-((反)-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用K、(反)-八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(WO2009/140320)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix); E與HCl; J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)</p>		D.1.69	1.94	443
<p>1-(7-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用K、7-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-甲酸苯甲酯鹽酸鹽(Wlodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. <i>Tet. Let.</i>, 2007, 第48卷, #14, 第2583-2586頁)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix); Y與Pd(OH)₂; J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)</p>		D.1.70	1.97	431

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-甲苯磺醯基-1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用K、2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(WO2008/60767)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與HCl；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.71	2.03	443
3,3,3-三氟-N-(1-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3B-Scientific Corp.)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；E與HCl；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.72	1.76	417
6-甲苯磺醯基-1-(2-(3,3,3-三氟丙基磺醯基)-2,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-6-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用K、2,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-6-甲酸苯甲酯(Pharmabridge)及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)；Y與Pd(OH) ₂ ；J與CDI及(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(實例#5步驟C)與DIEA、OO所製備)		D.1.73	1.91	429

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-乙基-5-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用K與4-胺基吡咯啉-1,2-二甲酸(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-第三丁酯2-甲酯鹽酸鹽(Acesys Pharmatech Corp)及環丙基磺醯氯及TEA; Z與NaOH; A與實例#8步驟M; B、E與HCl; X與乙醛所製備)		D.1.74*	1.32	376
(<i>順</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(使用SSS、 <i>N</i> -苯甲基-1-甲氧基- <i>N</i> -((三甲基矽烷基)甲基)甲胺及(<i>Z</i>)-戊-2-烯酸乙酯(Lee, R. D.; Kassahun, K.; Abbott, F. S. J. of Pharm. Sci., 1989, 第78卷, #8第667-671頁); TT、Y、M、A、B、E及K與環丙基甲烷磺醯氯及TEA所製備)	 	D.1.75	1.66	375
<i>N</i> -(4-(3-甲苯磺醯基-3 <i>H</i> -二吡咯并[1,2- <i>a</i> :2',3'- <i>e</i>]吡嗪-8-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(使用III、5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-甲醛(製備#12:步驟B)及2-(4-(環丙烷磺醯胺基)二環[2.2.2]辛-1-基)-2-側氧基乙基膦酸二乙酯(製備#24)、W、T與勞森試劑)		D.1.76	1.97	385

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-甲基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(利用5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙醯胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2，方法3，R _t =6.1 min，or=ND]及Z製備]、使用H、OO、BB及K、利用製備#6及TEA所製備)		D.1.77*	1.87 (a)	374
3,3-二氟- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(利用5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙醯胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2，方法3，R _t =6.1 min，or=ND]及Z製備]、使用H、OO、BB、ZZ及AAA與3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽及TEA所製備)		D.1.78*	1.99 (a)	411

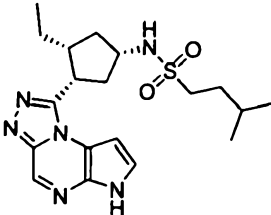
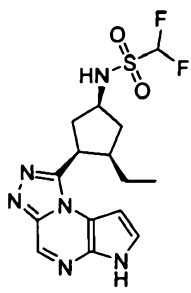
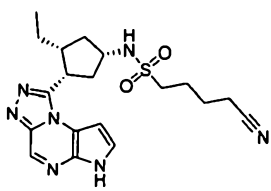
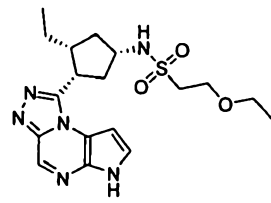
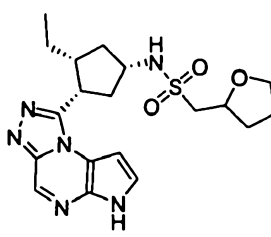
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3-三氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(利用5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1S,2R,4S)-4-乙醯胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2, 方法3, R _t =6.1 min, or=ND]及Z製備]、使用H、OO、BB及K、由3,3,3-三氟-丙烷-1-磺醯氯[Matrix]及TEA製備)		D.1.79*	2.00 (a)	416
3,3-二氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)吡咯啉-1-磺醯胺(利用5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1S,2R,4S)-4-乙醯胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2, 方法3, R _t =6.1 min, or=ND]及Z製備]、使用H、OO、BB、ZZ及AAA與3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽及TEA所製備)		D.1.80*	2.01 (a)	425
(R)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯胺(製備#AAA.1)		D.1.81*	2.16 (a)	457

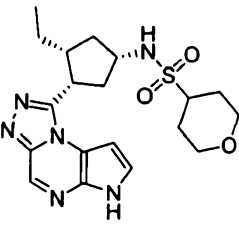
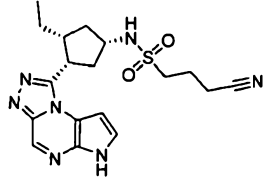
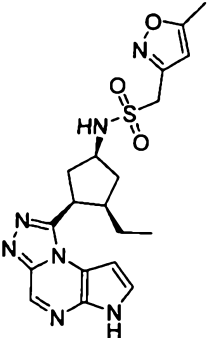
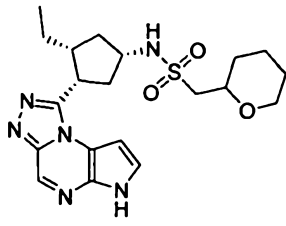
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-乙基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基1-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(利用實例#8步驟M及製備#EEE.1、使用K及TEA所製備)		D.1.82*	1.90 (a)	403
1-乙基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(利用5-甲苯磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙醯胺基-2-甲基環丙烷甲酸[利用4-胺基-2-甲基-環丙烷甲酸乙酯(WO2009152133)、使用G、AA[表2，方法3，R _t =6.1 min，or=ND]，及Z製備]、使用H、OO、BB及K、使用製備#EEE.1及TEA所製備)		D.1.83*	1.96 (a)	388
1-丁基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基1-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(利用實例#8步驟M及1-丁基環丙烷-1-磺醯氯利用製備#6步驟A及1,1,1-三氟-2-碘乙烷；KHMDS、使用KKK、JJJ及EEE與TEA所製備]、使用K及TEA所製備)		D.1.84*	2.13 (a)	431

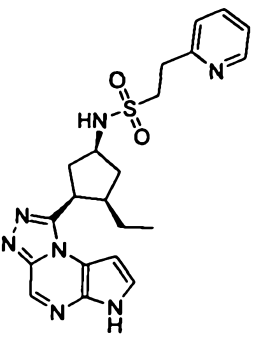
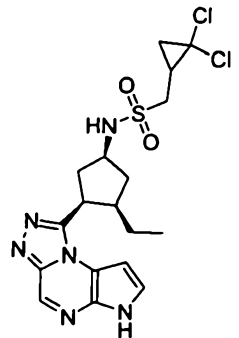
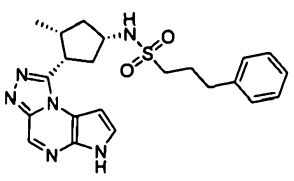
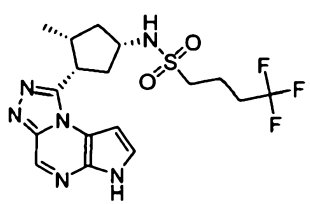
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(製備#DDD.1)		D.1.85*	1.65 (a)	360
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-環丙基-6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺(利用製備#27及製備#OOO.1、使用L及DIEA；K.1與TsCl及NaH；BBB、H與環丙烷甲酸、HATU及TEA；及DDD與POCl ₃ 所製備)		D.1.86*	1.74 (a)	400
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基吡咯并[2,3- <i>b</i>][1,2,3]三唑并[4,5- <i>d</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(製備#SSSS.1)		D.1.87*	1.82 (a)	375
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)戊烷-2-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及戊烷-2-磺醯氯)		D.1.88	1.88 (b)	405
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-3-苯基丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及3-苯基丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.89*	1.98 (b)	453

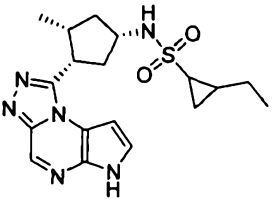
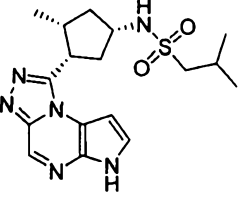
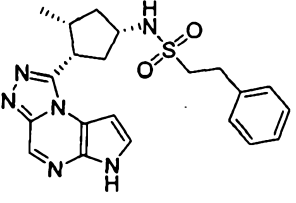
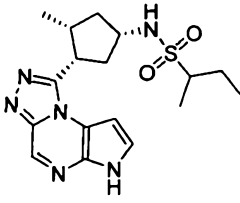
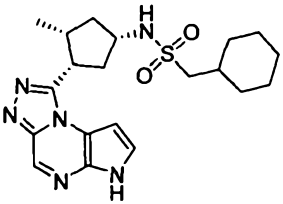
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.90*	1.85 (b)	445
2-乙基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-乙基環丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.91	1.81 (b)	403
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-甲基丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.92*	1.77 (b)	391
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-2-苯基乙烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-苯基乙烷磺醯氯所製備)		D.1.93*	1.92 (b)	439
1-環己基-N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及環己基甲烷磺醯氯所製備)		D.1.94*	2.04 (b)	431

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.95*	1.78 (b)	391
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-2-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及丙烷-2-磺醯氯所製備)		D.1.96*	1.61 (b)	377
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-1-苯基甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及苯基甲烷磺醯氯所製備)		D.1.97*	1.82 (b)	425
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.98*	1.64 (b)	377

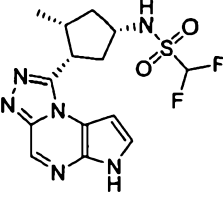
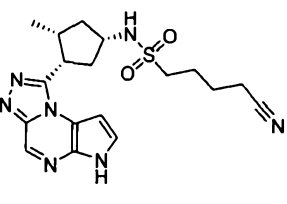
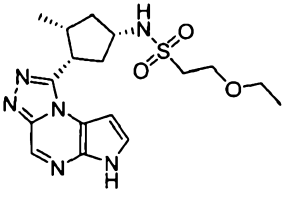
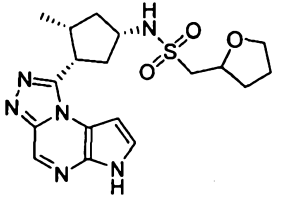
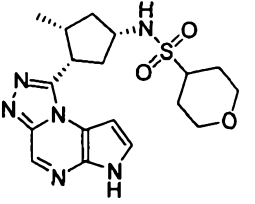
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲基丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及3-甲基丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.99*	1.90 (b)	405
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1,1-二氟甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及二氟甲烷磺醯氯所製備)		D.1.100*	1.75 (b)	385
4-氟基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及4-氟基丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.101*	1.56 (b)	416
2-乙氧基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-乙氧基乙烷磺醯氯所製備)		D.1.102*	1.62 (b)	407
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1-(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.103	1.58 (b)	419

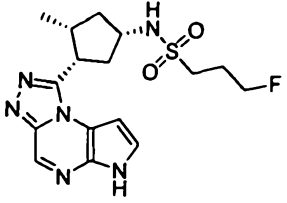
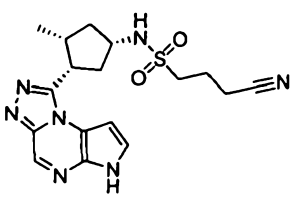
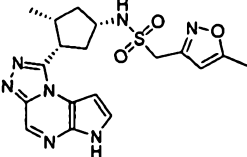
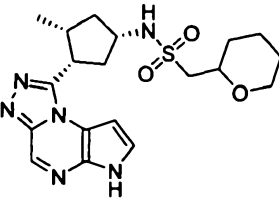
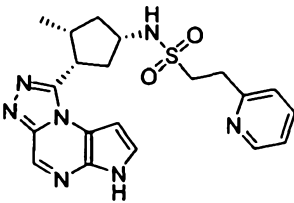
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-磺醯氯所製備)		D.1.104*	1.50 (b)	419
3-氰基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及3-氰基丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.105*	1.51 (b)	402
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1-(5-甲基異噁唑-3-基)甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及(5-甲基異噁唑-3-基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.106*	1.66 (b)	430
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1-(四氫-2 <i>H</i> -呋喃-2-基)甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及(四氫-2 <i>H</i> -呋喃-2-基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.107	1.73 (b)	433

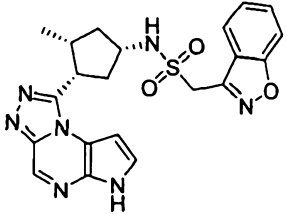
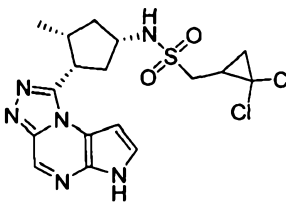
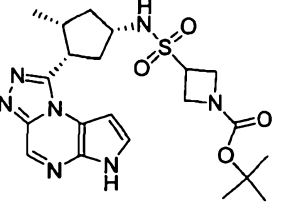
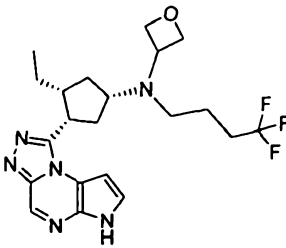
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(吡啶-2-基)乙烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及2-(吡啶-2-基)乙烷磺醯氯所製備)		D.1.108*	1.58 (b)	440
1-(2,2-二氯環丙基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及(2,2-二氯環丙基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.109	1.91 (b)	457
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-3-苯基丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及3-苯基丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.110*	1.90 (b)	439
4,4,4-三氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.111*	1.76 (b)	431

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲基磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-乙基環丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.112	1.70 (b)	389
2-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲基磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-甲基丙烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.113*	1.67 (b)	377
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲基磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-2-苯基乙烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-苯基乙烷磺醯氯所製備)		D.1.114*	1.83 (b)	425
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲基磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-2-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-(甲基磺醯基)丁烷所製備)		D.1.115	1.63 (b)	377
1-環己基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲基磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及環己基甲烷磺醯氯所製備)		D.1.116*	1.94 (b)	417

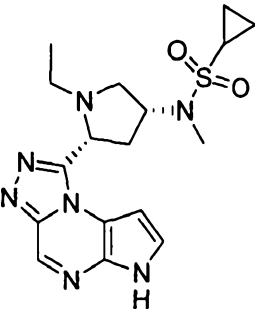
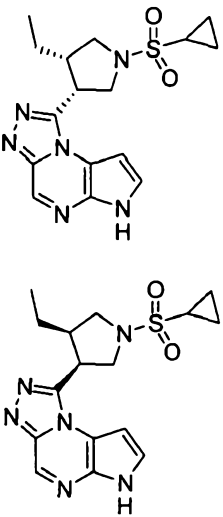
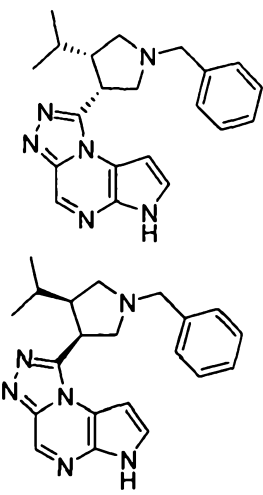
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.117*	1.67 (b)	377
2-甲氧基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-甲氧基乙烷磺醯氯所製備)		D.1.118*	1.38 (b)	379
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-2-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及丙烷-2-磺醯氯所製備)		D.1.119*	1.50 (b)	363
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-1-苯基甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及苯基甲烷磺醯氯)		D.1.120*	1.72 (b)	411
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及丙烷-1-磺醯氯)		D.1.121*	1.53 (b)	363
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲基丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及3-甲基丁烷-1-磺醯氯)		D.1.122*	1.80 (b)	391

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1,1-二氟甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及二氟甲烷磺醯氯所製備)		D.1.123*	1.64 (b)	371
4-氰基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)丁烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及4-氰基丁烷-1-磺醯氯所製備)		D.1.124*	1.45 (b)	402
2-乙氧基- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及2-乙氧基乙烷磺醯氯所製備)		D.1.125*	1.50 (b)	393
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1-(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及(四氫呋喃-2-基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.126	1.46 (b)	405
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氮-2 <i>H</i> -呋喃-4-磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及四氮-2 <i>H</i> -呋喃-4-磺醯氯所製備)		D.1.127*	1.39 (b)	405

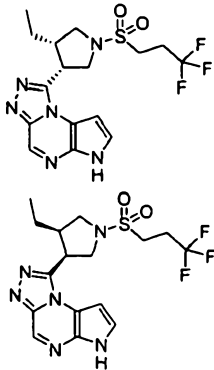
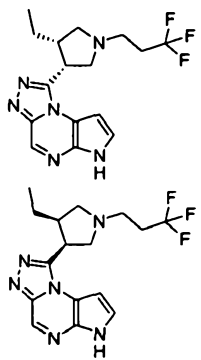
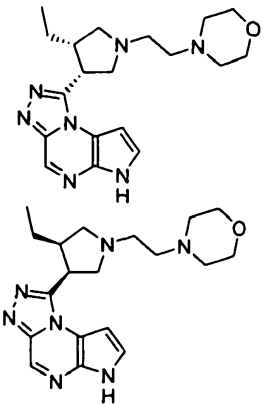
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6- 甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基) 環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、 利用製備#19.2及3-氟丙烷-1-磺 醯氯所製備)		D.1.128*	1.48 (b)	381
3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6- 甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基) 環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用K、 利用製備#19.2及3-氰基丙烷-1- 磺醯氯所製備)		D.1.129*	1.39 (b)	388
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺 醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三 唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-1- (5-甲基異噁唑-3-基)甲烷磺醯胺 (使用K、利用製備#19.2及(5-甲 基異噁唑-3-基)甲烷磺醯氯所製 備)		D.1.130*	1.55 (b)	416
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺 醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三 唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-1- (四氫-2H-呋喃-2-基)甲烷磺醯胺 (使用K、利用製備#19.2及(四氫- 2H-呋喃-2-基)甲烷磺醯氯所製 備)		D.1.131	1.63 (b)	419
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺 醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三 唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-2- (吡啶-2-基)乙烷磺醯胺(使用K、 利用製備#19.2及2-(吡啶-2-基)乙 烷磺醯氯所製備)		D.1.132*	1.47 (b)	426

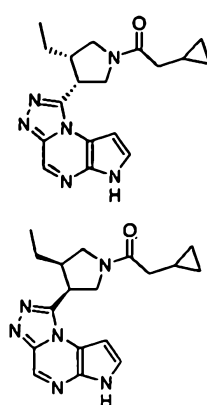
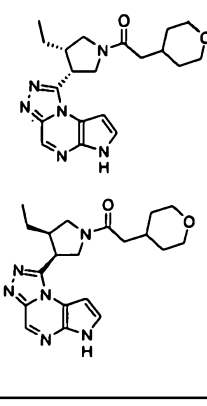
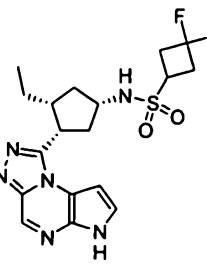
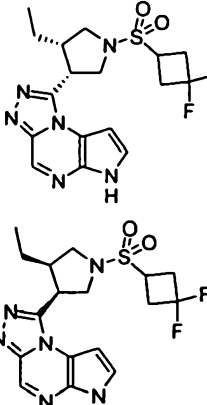
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(苯并[d]異噁唑-3-基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及苯并[d]異噁唑-3基甲烷磺醯氯所製備)		D.1.133*	1.77 (b)	452
1-(2,2-二氯環丙基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用K、利用製備#19.2及(2,2-二氯環丙基)甲烷磺醯氯所製備)		D.1.134	1.81 (b)	443
第三-丁基 3-(N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)胺磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(使用K、利用製備#19.2及3-(氯磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯所製備)		D.1.135*	1.78 (b)	476
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-N-(4,4,4-三氟丁基)氧雜環丁-3-胺(使用X、利用實例#8步驟M與氧雜環丁-3-酮[PharmaBlock R&D]; X與4,4,4-三氟丁醛[Matrix]所製備)		D.1.136*	1.75 (a)	437

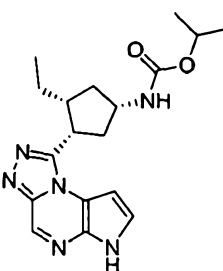
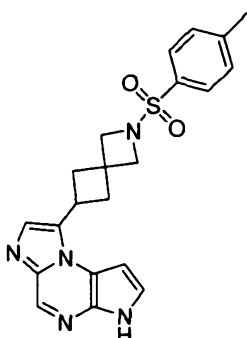
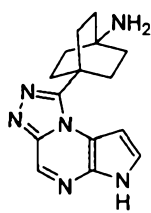
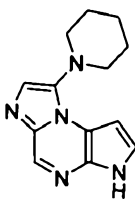
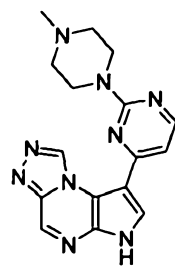
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-胺基-6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(製備#RRRR.1)		D.1.137*	1.30 (a)	389
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -(3,3,3-三氟丙基)氧雜環丁-3-胺(使用X、利用實例#8步驟M與氧雜環丁-3-酮[PharmaBlock],及X與3,3,3-三氟丙醛[Apollo Sci]所製備)		D.1.138*	1.91 (b)	423
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -環丙基-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環丙烷-1-磺醯胺(使用EEE、利用製備#QQQQ.1; K與環丙基胺所製備)		D.1.139	1.53 (b)	375
<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(2,2-二氟乙基)-5-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用K、利用(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-第三丁基-4-胺基吡咯啉-1,2-二甲酸酯鹽酸鹽(Acesys Pharmatech Corp)及環丙基磺醯氯、TEA; Z與NaOH; A與實例#1步驟D、HATU及TEA; B與SOCl ₂ 及TEA; E與HCl; S與1,1-二氟-2-碘乙烷所製備)		D.1.140*	1.46 (a)	412

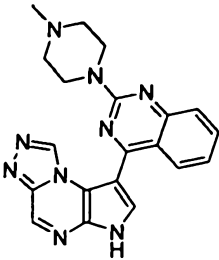
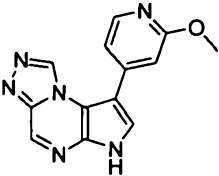
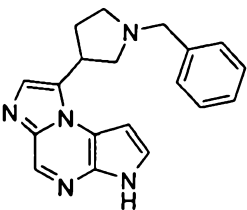
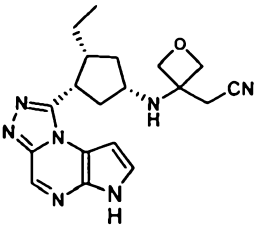
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>N-((3R,5R)-1-乙基-5-(6-甲苯磺醯基-6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)-<i>N</i>-甲基環丙烷磺醯胺</p> <p>(使用 K與(2<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-第三丁基-4-胺基吡咯啉-1,2-二甲酸酯鹽酸鹽 (Acesys Pharmatech Corp)、環丙基磺醯氯及TEA；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B、E與HCl；X與乙醛；S與碘甲烷所製備)</p>		D.1.141*	1.44 (a)	390
<p>1-((<i>順</i>)-1-(環丙基磺醯基)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪</p> <p>(使用K與實例#36步驟F及環丙基磺醯氯(Matrix)及TEA所製備)</p>		D.1.142	1.50 (a)	361
<p>1-((<i>順</i>)-1-苯甲基-4-異丙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪</p> <p>(使用A與(實例#1步驟D)及(<i>順</i>)-1-苯甲基-4-異丙基吡咯啉-3-甲酸鹽酸鹽(使用SSS與(<i>Z</i>)-4-甲基戊-2-烯酸乙酯及<i>N</i>-苯甲基-1-甲氧基-<i>N</i>-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺 (Aldrich)製備)；B與TEA所製備)</p>		D.1.143	0.47 (a)	361

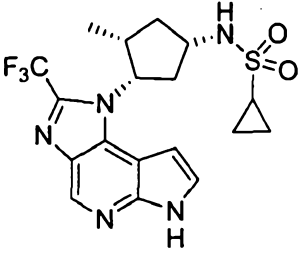
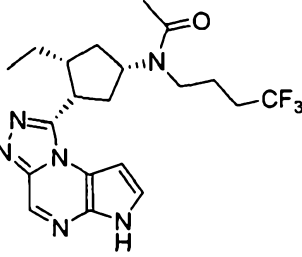
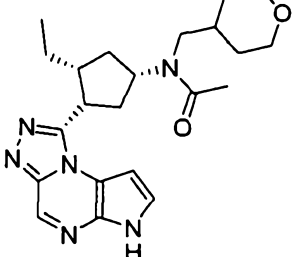
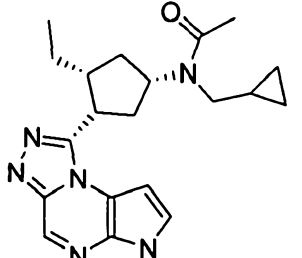
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用H與製備#32及製備#Z.1、OO所製備)		D.1.144*	2.12 (a)	442
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用H與製備#32及製備#Z.1、OO所製備)		D.1.145*	1.59 (a)	418
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用H與製備#32及製備#Z.1、OO所製備)		D.1.146*	1.45 (a)	418
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用Y、實例#24步驟J；K與環丙基磺醯氯(Matrix)；H、製備#32及OO所製備)		D.1.147*	2.03 (a)	428

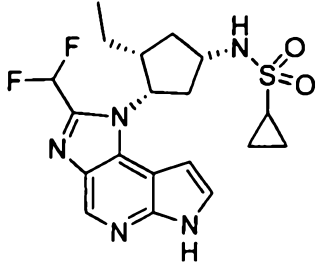
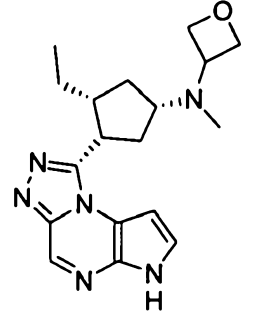
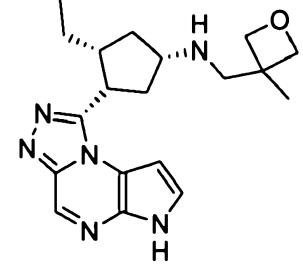
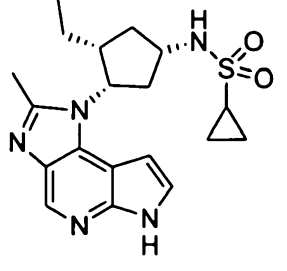
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用K、利用實例#36步驟F, 3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯[Matrix] 及TEA所製備)		D.1.148	1.86 (a)	417
1-((順)-4-乙基-1-(3,3,3-三氟丙基) 吡咯啉-3-基)-6-甲磺醯基-6H- 吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a] 吡嗪(使用X、利用實例#36步驟 F、3,3,3-三氟丙醛[Alfa Aesar]、 三乙醯氧基硼氫化鈉及DIEA所 製備)		D.1.149	1.54 (a)	353
4-(2-((順)-3-乙基-4-(6-甲磺醯 基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑 并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基) 乙基)嗎啉(使用X、利用實例 #36、步驟F、2-(N-嗎啉基)乙醛 [Matrix]、三乙醯氧基硼氫化鈉 及DIEA所製備)		D.1.150	1.35 (a)	370

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-環丙基-1-((順)-3-乙基-4-(6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基) 吡咯啉-1-基)乙酮(使用H、利用 實例#36步驟F、2-環丙基乙酸、 HATU[Novabiochem]及DIEA所 製備)		D.1.151	1.54 (a)	339
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用H、利用實例#36步驟F、 2-(四氫-2H-呋喃-4-基)乙酸 [Astatech]、HATU[Novabiochem] 及DIEA所製備)		D.1.152	1.54 (a)	383
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三 唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)- 3,3-二氟環丁烷-1-磺醯胺(使用 K、利用實例8步驟M、製備#34 及DIEA所製備)		D.1.153	1.75 (a)	425
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用K、利用實例#36步驟F、 製備#34及DIEA所製備)		D.1.154	1.90 (a)	411

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸磺醯胺異丙酯(製備#35)		D.1.155*	1.74 (b)	357
3-甲苯磺醯基-8-(2-甲苯磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(製備#KKKK.1)		D.1.156	1.99 (a)	294 (M-H) ⁻
4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺(實例#9步驟F)		D.1.157	2.72 (r)	283
8-(哌啶-1-基)-3-甲苯磺醯基-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用S、利用實例#3,步驟E及1-(溴乙醯基)哌啶[ChemBridge], E與HCl、OO.1所製備)		D.1.158	1.78 (a)	242
8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(製備#CCCCC.1)		D.1.159	1.00 (a)	336

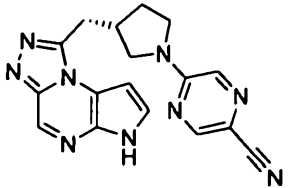
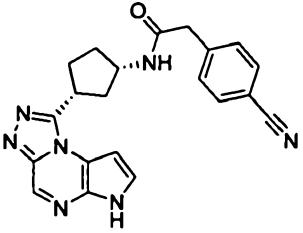
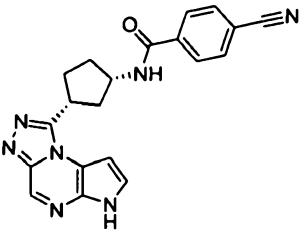
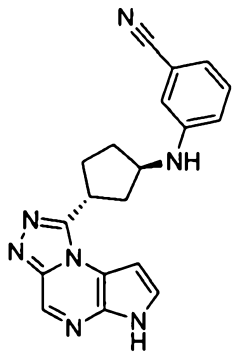
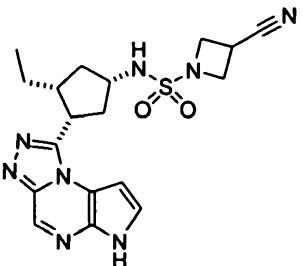
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-4-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用D、製備#BBBBB.1及NaOH；GGG.1與NBS；K.1與TsCl及NaH；CCCCC與製備#40、肆(三苯膦)鉀(0)、LiCl、CsF及CuI所製備)		D.1.160	1.16 (a)	386
8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用D、利用製備#BBBBB.1及NaOH；GGG.1與NBS；K.1與TsCl及NaH；CCCCC與2-甲氧基-4-(三丁基錫烷基)吡啶[Synthonix]、肆(三苯膦)鉀(0)、LiCl、CsF及CuI所製備)		D.1.161	1.28 (a)	267
8-(1-苯甲基吡咯啉-3-基)-3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用R、利用1-苯甲基吡咯啉-3-甲酸；S、利用實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與PFPAAs所製備)		D.1.162	1.40 (b)	317
2-(3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)氧雜環丁-3-基)乙腈 (使用YYY、利用製備#BB.1*及2-(氧雜環丁-3-亞基)乙腈(J. Med. Chem, 2010, 53 (8)3227-3246)與漢尼氏鹼(Hunig's base)所製備)		D.1.163*	1.35 (a)	366

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-2-(三氟甲基)咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用L、利用製備#27及製備#000.1及DIEA; K與TsCl及NaH; BBB、CCC與TFAA; DDD與HCl所製備)		D.1.164	1.95 (a)	428
<i>N</i> -(3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -(4,4,4-三氟丁基)乙醯胺(使用X、利用實例#8步驟M及4,4,4-三氟丁醛[Matrix]; CCC與Ac ₂ O所製備)		D.1.165*	1.85 (a)	423
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -((四氫-2 <i>H</i> -呔喃-4-基)甲基)乙醯胺(使用X、利用實例#8步驟M及四氫-2 <i>H</i> -呔喃-4-甲醛[Pharmacore]、CCC與Ac ₂ O所製備)		D.1.166*	1.61 (a)	411
<i>N</i> -(環丙基甲基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺(使用X、利用實例#8步驟M及環丙烷甲醛、CCC與Ac ₂ O所製備)		D.1.167*	1.73 (a)	367

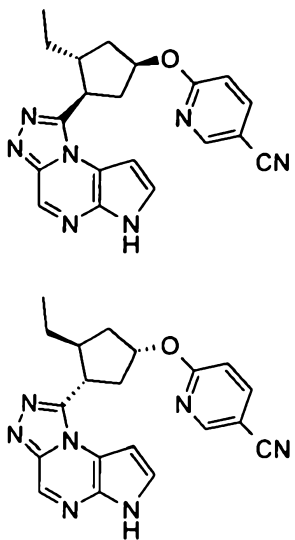
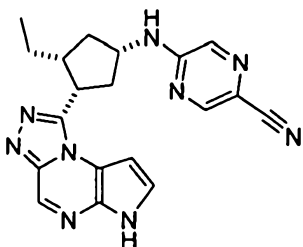
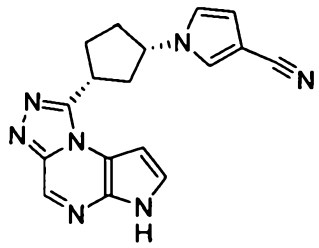
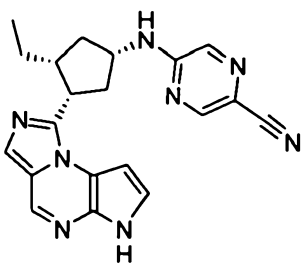
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(2-(二氟甲基)-6- 甲苯磺醯基咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯并 [2,3- <i>b</i>]吡啶-1 (6 <i>H</i>)-基)-4-乙基環 戊基)環丙烷磺醯胺(使用H、利 用實例#23步驟I、二氟乙酸、 HATU及TEA；DDD與TPP所製 備)		D.1.168	1.76 (a)	424
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺 醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> - 甲基氧雜環丁-3-胺(使用X、利 用製備#25及 <i>N</i> -甲基氧雜環丁-3- 胺[Synthonix]所製備)		D.1.169	1.02 (a)	341
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基- <i>N</i> -((3-甲基氧 雜環丁-3-基)甲基)-4-(6-甲苯磺醯 基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊胺(使用 X、利用製備#25及(3-甲基氧雜 環丁-3-基)甲胺[Synthonix]所製 備)		D.1.170	1.11 (a)	355
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(2-甲基- 6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5- <i>d</i>]吡咯 并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1 (6 <i>H</i>)-基)環戊基) 環丙烷磺醯胺(使用CCC、實例 #23步驟I及Ac ₂ O；DDD與TPP所 製備)		D.1.171	1.53 (a)	358

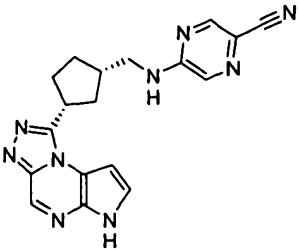
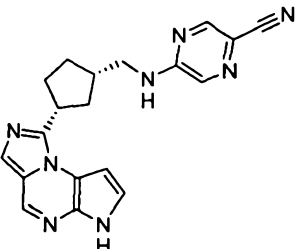
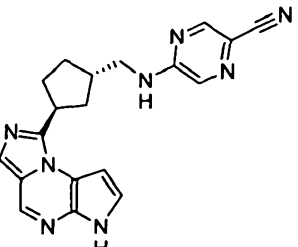
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(環丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲基氧雜環丁-3-胺(使用X、利用製備#25及3-甲基氧雜環丁-3-胺[Synthonix]; X、使用環丙烷甲醛所製備)		D.1.172	1.23 (a)	395
N-(2-環丙基乙基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲基氧雜環丁-3-胺(使用X、利用製備#25及3-甲基氧雜環丁-3-胺[Synthonix]; X、使用2-環丙基乙醛[Anichem]所製備)		D.1.173	1.40 (a)	409
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-2-(三氟甲基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用CCC、利用實例#23步驟I及TFAA; DDD與HCl所製備)		D.1.174	1.95 (a)	442
3-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊氧基)丙腈(使用YYY、利用實例#41步驟I及丙烯腈; Z與NaOH; A與實例#1步驟D、HATU及TEA; B與亞硫醯氯及TEA所製備)		D.1.175	1.72 (b)	325

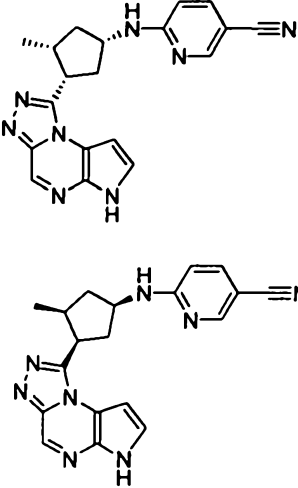
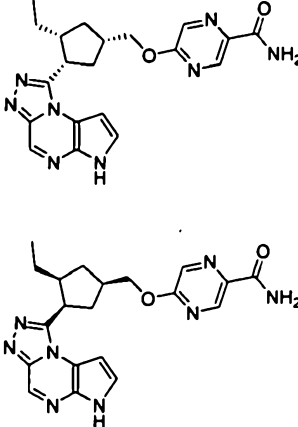
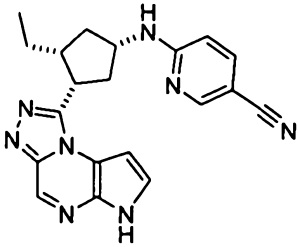
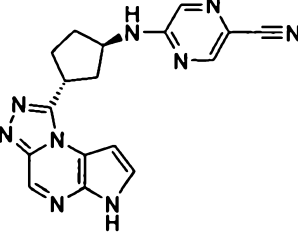
表 D.2：使用一般 D 與 Na₂CO₃ 所製備之實例

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-5-(3-((6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)吡咯啉-1-基)吡嗪-2-甲腈(製備#L.1)		D.2.1*	1.46 (a)	346
2-(4-氰基苯基)-N-((1S,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺(使用E、利用製備#B.1與HCl,及H與4-氰基苯基乙酸、EDC及DIEA所製備)		D.2.2*	1.20 (c)	386
4-氰基-N-((1S,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯甲醯胺(使用E、利用製備#B.1與HCl; H與4-氰基苯甲酸、EDC及DIEA所製備)		D.2.3*	1.16 (c)	372
3-((1R,3R)-3-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈(使用PP與實例#2步驟F、3-氰基苯基醯胺及DIEA所製備)		D.2.4*	1.91 (a)	344
3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用DD與實例#8步驟M、3-氰基氮雜環丁烷-1-磺醯氯[利用CC與氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽(Astatech)及DIEA製備]及TEA所製備)		D.2.5*	1.82 (a)	415

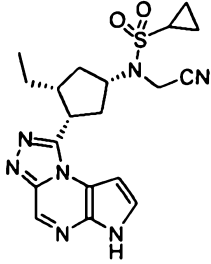
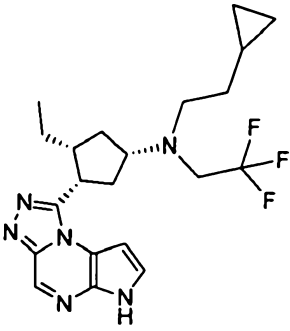
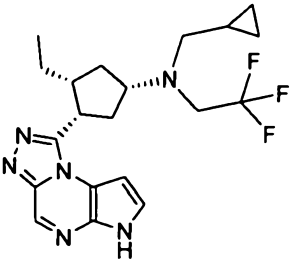
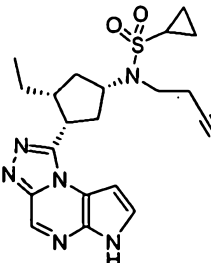
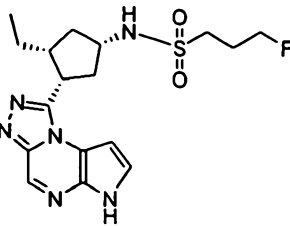
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-苯甲腈(使用PP、利用製備#19.2、3-氰基苯基酮酸及DIEA所製備)		D.2.6*	2.04 (a)	358
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#19.2、2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.7*	1.89 (a)	360
6-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-菸鹼腈(使用L、利用製備#19.2、5-氰基-2-氟吡啶[Matrix]及DIEA所製備)		D.2.8*	1.81 (a)	359
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-噻唑-5-甲腈(使用L、利用製備#19.2、2-氯噻唑-5-甲腈[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.9*	1.89 (a)	365

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊氧基)菸鹼腈及6-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊氧基)-菸鹼腈(使用II、利用6-羥基菸鹼腈[Asta Tech]、製備#FF.1及DEAD所製備)		D.2.10	2.01 (b)	374
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-吡嗪-2-甲腈(使用L、利用實例#8步驟M及2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.11*	1.94 (a)	374
1-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲腈(製備#4)		D.2.12*	1.92 (a)	318
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用H、利用實例#8步驟K、實例#5步驟C、HATU及TEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；BB與HCl；L與2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.13*	2.10 (a)	373

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)吡嗪-2-甲腈(使用M、利用(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(胺基甲基)環戊烷甲酸(AFID)；A、利用實例#1步驟D、HATU及TEA；C與TEA；L與2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.14*	1.79 (a)	360
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)吡嗪-2-甲腈及5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)吡嗪-2-甲腈(使用M、利用(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(胺基甲基)環戊烷甲酸(AFID)；H、利用實例#5步驟C、HATU及TEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；E與HCl；L與5-氯吡嗪-2-甲腈[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.15*	1.84 (a)	359
5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)吡嗪-2-甲腈及5-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)吡嗪-2-甲腈(使用M、利用(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(胺基甲基)環戊烷甲酸(AFID)；H、利用實例#5步驟C；HATU及TEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；L與5-氯吡嗪-2-甲腈[ArkPharm]及DIEA所製備)		D.2.16*	1.73 (a)	359

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(順-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-菸鹼腈(使用Y、利用製備#46與Pd(OH) ₂ /C; Z與NaOH; M、A、利用實例#1,步驟D、HATU及TEA; C與TEA; L與6-氟菸鹼腈[Matrix]及DIEA所製備)		D.2.17	1.74 (a)	359
5-((順-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈(使用P、利用製備#11與LAH; JJ與2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]; TT與HCl; A、利用實例#1步驟D與HATU及TEA; B與TEA所製備)		D.2.18	1.81 (a)	407
6-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-菸鹼腈(使用L、利用實例#8步驟M及6-氟菸鹼腈[Matrix]及DIEA所製備)		D.2.19*	2.02 (a)	373
5-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-吡嗪-2-甲腈(使用L、利用實例#2步驟F、5-氟吡嗪-2-甲腈[Ark Pharm]及DIEA所製備)		D.2.20*	1.57 (b)	346

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基氨基)吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#19.2、2-氯吡嗪-2-甲腈[Ark Pharm]及DIEA所製備)		D.2.21*	1.97 (b)	359
6-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊氧基)-菸鹼腈及6-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊氧基)-菸鹼腈(使用II、利用6-羥基菸鹼腈[Asta Tech]、製備#FF.1及DEAD所製備)		D.2.22	1.99 (b)	374
2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基氨基)異菸鹼腈(使用A、利用實例#1步驟D、製備#M.1、HATU及TEA；B與TEA；L與2-氯異菸鹼腈所製備)		D.2.23*	1.69 (a)	359
4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊氧基)苯甲腈(利用5-甲磺醯基-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(WO2009152133)及製備#GG1；使用HH與TMA及DIEA；II與4-氯基苯酚、DEAD、PPh ₃ 及TEA；及Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)		D.2.24	2.28 (a)	372

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(氰基甲基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用S.1、利用 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺[WO2009152133A1]及2-碘乙腈所製備)		D.2.25*	1.74 (a)	414
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-環丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)環戊胺(使用X、利用製備#25與2,2,2-三氟乙胺；X與2-環丙基乙醛[Anichem]所製備)		D.2.26*	2.49 (a)	421
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -(環丙基甲基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)環戊胺(使用X、利用製備#25與2,2,2-三氟乙胺；X與環丙烷甲醛所製備)		D.2.27*	2.31 (a)	407
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用K、利用實例#8步驟M及環丙烷磺醯氯；YYY、利用丙烯腈與DBU所製備)		D.2.28*	1.70 (b)	428
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊胺(使用K、利用實例#8步驟M及3-氟丙烷-1-磺醯氯[Hande]所製備)		D.2.29*	1.59 (b)	395

磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用L、利用實例#36步驟F、 6-氟菸鹼腈[Matrix]及TEA所製 備)		D.2.30	1.81 (a)	359
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用X、利用實例#36步驟F、 4-甲醯基苯甲腈、三乙醯氧基硼 氫化鈉及DIEA所製備)		D.2.31	1.53 (a)	372
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·鹽酸 鹽(使用H、利用實例#36步驟F、 2-氰基乙酸, HATU[Novabiochem]及DIEA所 製備)		D.2.32	1.49 (a)	324
1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪鹽酸鹽 (使用YYY、利用實例#36步驟 F、2-(氧雜環丁-3-亞基)乙腈[J. Med. Chem, 2010, 53, 3227-3246], 及DIEA所製備)		D.2.33	1.55 (a)	352

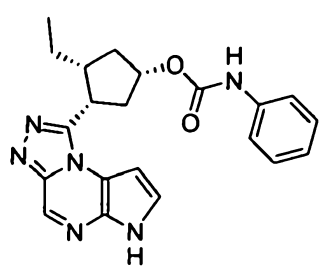
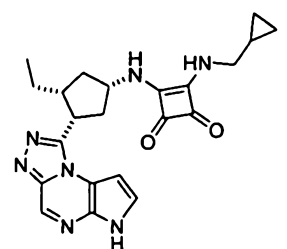
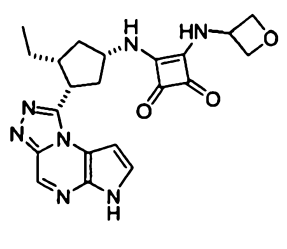
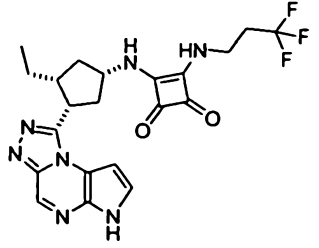
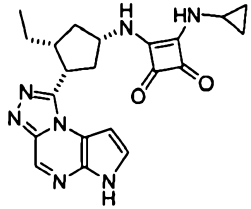
磺醯胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基苯基胺基甲酸酯(使用WWW、利用實例#42步驟N及苯胺所製備)		D.2.34*	2.04 (b)	391

表 D.3：使用一般程序 D、依次使用 Na₂CO₃、NaOH 所製備之實例

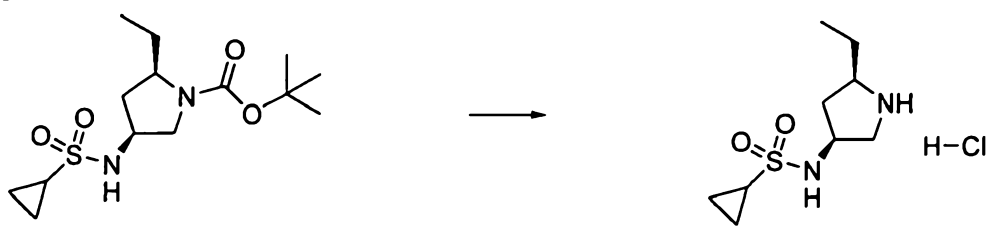
磺醯胺	產物	Ex #	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(環丙基甲基胺基)-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-環丁-3-烯-1,2-二酮(使用TTTT、利用製備#29及環丙基甲胺所製備)		D.3.1*	1.71 (a)	420
3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(使用TTTT、利用製備#29及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]所製備)		D.3.2*	1.55 (a)	422
3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-(3,3,3-三氟丙基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(製備#TTTT.1)		D.3.3*	1.58 (a)	462

磺醯胺	產物	Ex #	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(環丙基胺基)-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基1-4-(6-甲苯磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(使用TTTT、利用製備#29及環丙基胺所製備)		D.3.4*	1.65 (a)	406

一般程序 E：經 Boc 保護之胺的酸性分裂

向經 Boc 保護之胺(較佳 1 當量)於有機溶劑(例如 DCM、1,4-二噁烷或 MeOH)中的溶液中添加 TFA 或 HCl(較佳為 4 N HCl 含於 1,4-二噁烷中，2-35 當量，較佳 2-15 當量)。反應物在約 20-100°C(較佳周圍溫度至約 60°C)下攪拌約 1-24 小時(較佳約 1-6 小時)。在任何情況下，若存在另一種酸不穩定基團(例如、第三丁酯)，則該基團亦可在反應期間分裂。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下，可視情況向反應混合物中再添加 TFA 或 HCl(較佳 4 N HCl 含於 1,4-二噁烷溶液中，2-35 當量，較佳 2-15 當量)。一旦反應已進行至可接受的程度，則可將反應混合物真空濃縮，得到呈鹽形式之胺。或者，反應物可分配於有機溶劑(例如 EtOAc、DCM 或 1,4-二噁烷)與鹼水溶液(例如 NaHCO₃ 飽和水溶液或 Na₂CO₃ 飽和水溶液，較佳為 NaHCO₃ 飽和水溶液)之間。水層視情況可再用有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮，得到目標化合物。

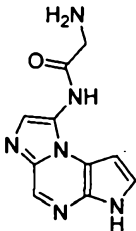
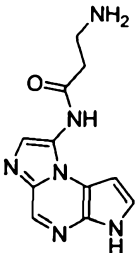
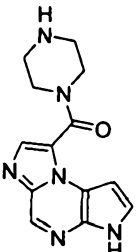
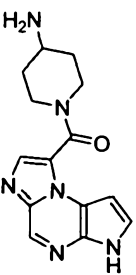
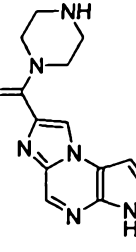
製備 #E.1：N-((3*S*,5*R*)-5-乙基吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽

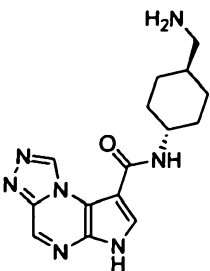
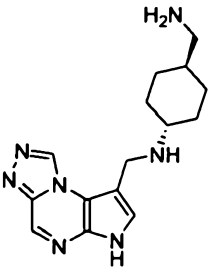
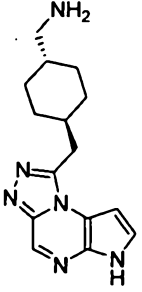
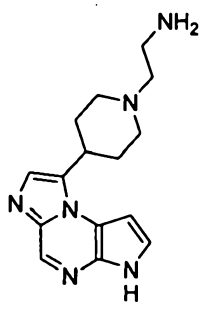
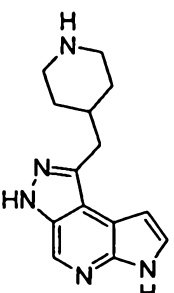


向 (2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.95 g，2.98 mmol，製備 #15) 於 1,4-二噁烷 (7.5 mL) 中的溶液中添加 HCl (4 N，含於 1,4-二噁烷中，7.46 mL，29.8 mmol)。反應混合物加熱至約 60℃。約 4 小時之後，反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮，得到呈褐色殘餘物狀之粗 N-((3*S*,5*R*)-5-乙基吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽 (0.38 g，50%)：LC/MS (表 1，方法 a) R_t = 0.63 min; MS m/z : 219 ($M+H$)⁺。

表 E.1：使用一般程序 E 與 HCl 製備的實例

經 Boc 保護之胺	產物	實例 #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
(<i>R</i>)-3-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (使用 H、利用實例 #5 步驟 J 及 (<i>R</i>)-4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-甲酸 [Tyger] 與 EDC·HCl 及 DIEA 所製備)		E.1.1*	1.16 (b)	369

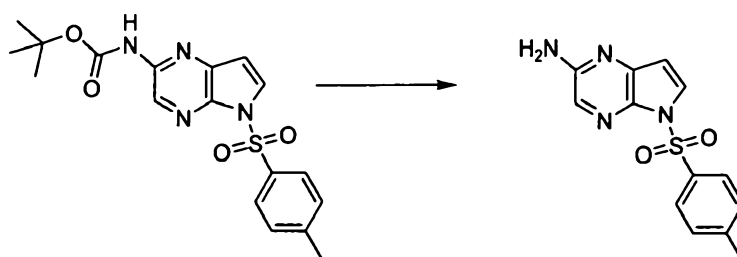
經Boc保護之胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(使用H、利用製備#OO.1.1、第三丁氧基羰基胺基乙酸[TCI]、HATU及TEA；D與NaOH所製備)		E.1.2	1.72 (r)	231
3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基胺基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯(使用H、利用製備#OO.1.1、3-第三丁氧基羰基胺基丙酸、HATU及TEA；D與NaOH所製備)		E.1.3	2.09 (r)	245
4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(使用D、利用製備#YYYY.1及NaOH；H與哌啶-4-基-胺基甲酸第三丁酯[Tyger]、EDC、HOBt及TEA所製備)		E.1.4	2.75 (r)	271
1-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(使用D、利用製備#YYYY.1及NaOH；H與哌嗪-1-甲酸第三丁酯、EDC、HOBt及TEA所製備)		E.1.5	2.81 (r)	285
4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-7-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(使用D、利用製備#37及NaOH；H與哌嗪-1-甲酸第三丁酯、EDC、HOBt及TEA所製備)		E.1.6	2.68 (r)	271

經Boc保護之胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(反-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲醯胺基)環己基) 甲基胺基甲酸第三丁酯(製備 #LL.1.1)		E.1.7	0.74 (a)	314
(反-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)甲基胺基)環己基) 甲基胺基甲酸第三丁酯(製備 #X.1.1)		E.1.8	2.66 (r)	300
(反-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)環己基) 甲基胺基甲酸第三丁酯(製備 #ZZZZ.1)		E.1.9	1.01 (a)	285
2-(4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(使用R、1-(苯甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix)；S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與PFPA；D與NaOH；F、X與2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯所製備		E.1.10	2.28 (r)	285
4-((3,6-二氫吡嗪并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用XX、依據製備 #XXXX.1所製備)		E.1.11	1.30 (a)	256

一般程序 E.1：經 Boc 保護之胺的酸性分裂

向經 Boc 保護之胺(較佳 1 當量)於有機溶劑(例如 DCM、1,4-二噁烷、MeOH 或 THF)中的溶液中添加酸(例如 TFA、HCl 或 H_3PO_4 (較佳 H_3PO_4 ，1-50 當量，較佳 5-10 當量))。反應物在約 20-100°C(較佳周圍溫度至約 65°C)下攪拌約 1-24 小時(較佳約 1-6 小時)。在任何情況下，若存在另一種酸不穩定基團(例如、第三丁酯)，則該基團亦可在反應期間分裂。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下，可視情況向反應混合物中再添加 TFA、HCl 或 H_3PO_4 。一旦反應已進行至可接受的程度，則可將反應混合物真空濃縮，得到呈鹽形式之胺。或者，可將反應物冷卻至約 -10-25°C，隨後添加鹼水溶液(例如 NaHCO_3 飽和水溶液、 Na_2CO_3 飽和水溶液或 K_3PO_4 水溶液，較佳為 K_3PO_4 水溶液)，且視情況分配於有機溶劑(例如 EtOAc、DCM、THF 或 1,4-二噁烷之間)。水層可視情況用其他有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮，得到目標化合物。

製備 #E.1.1：5-甲苯磺醯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺



向 5-甲苯磺醯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三

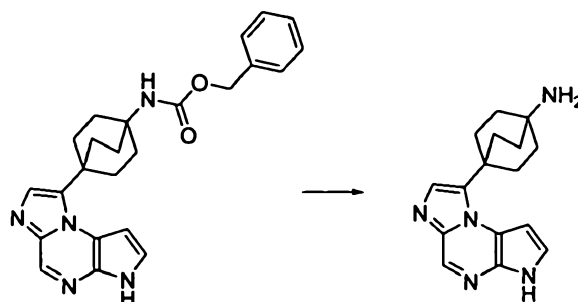
丁酯 (12.35 g, 31.8 mmol, 實例 #3 步驟 E) 於 THF (35 mL) 中的溶液中添加 H_3PO_4 (20.16 mL, 350 mmol)。反應混合物加熱至約 65°C 。約 90 分鐘之後，將反應混合物冷卻至約 0°C 且添加 K_3PO_4 (29.0 mL, 350 mmol) 於水 (100 mL) 中之溶液。藉由過濾移除白色沈澱物。分離有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，且真空濃縮，得到呈黃褐色固體狀之粗 5-甲
 苯磺醯-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-胺 (8.58 g, 94%)：
 LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t=1.85$ min; MS m/z : 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

一般程序 F：利用 HBr 之 AcOH 溶液脫除經 Cbz 保護之胺的保護基

在約 0°C 至 40°C 下 (較佳在周圍溫度下)，向經 Cbz 保護之胺 (較佳 1 當量) 中添加含 HBr 之 AcOH 溶液 (40-400 當量，較佳 70-90 當量之 33% HBr 之 AcOH 溶液)，且混合物在此溫度下攪拌約 5-45 分鐘 (較佳約 10 分鐘)。藉由過濾收集沈澱物且用有機溶劑 (例如 Et_2O 、 EtOAc 、1,4-二噁烷、THF 或 MeCN (較佳 EtOAc 或 MeCN)) 大範圍洗滌，產生目標化合物。

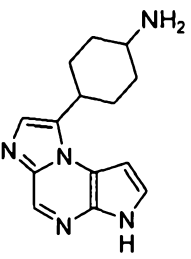
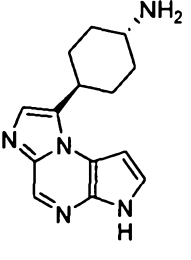
一般程序 F 之說明

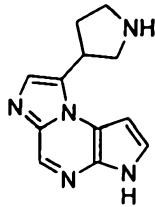
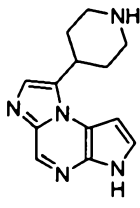
製備 #F.1：4-(3H-咪唑并 [1,2-a] 吡咯并 [2,3-e] 吡嗪-8-基) 二環 [2.2.2] 辛-1-胺氫溴酸鹽



將 4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)二環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸苯甲酯(0.22 g, 0.529 mmol, 使用 Z、利用製備#N.1及 NaOH; R與重氮甲烷; S、實例#3步驟 E; T與勞森試劑; 以及 D與 NaOH所準備)溶於 HBr(33%, 含於 AcOH 中, 10 mL), 且混合物在周圍溫度下攪拌約 10 分鐘。反應物接著用 EtOAc(30 mL)稀釋, 且藉由過濾收集沈澱物, 用 MeCN 大範圍洗滌且乾燥, 產生呈黃色固體狀之 4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)二環[2.2.2]辛-1-胺氫溴酸鹽(0.16 g, 83%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.67$ min; MS m/z 282 ($M+H$)⁺。

表 F.1: 使用一般程序 F 與含於 AcOH 中之 HBr 製備的實例

經 Cbz 保護之胺	產物	實例#	R_t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
苯甲基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環己基胺基甲酸酯 (使用 N、(順)-4-胺基環己烷甲酸與苯甲基 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基碳酸酯及 Na ₂ CO ₃ ; R 與 (三甲基矽烷基)重氮甲烷; S 與實例#3 步驟 E; E 與 HCl; T 與勞森試劑; D 與 NaOH 所製備)		F.1.1	0.48 及 0.69 (a)	256
苯甲基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環己基胺基甲酸酯 (使用 N、(順)-4-胺基環己烷甲酸與苯甲基 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基碳酸酯及 Na ₂ CO ₃ ; R 與 (三甲基矽烷基)重氮甲烷; S 與實例#3 步驟 E; E 與 HCl; T 與勞森試劑; D 與 NaOH 所製備)		F.1.2	2.77 (r)	256

經Cbz保護之胺	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(使用 R、1-(苯甲氧基羰基)吡咯啉-3-甲酸 (Astatech)；S、實例#3步驟E；E與 TFA；KKKK與PFPAAs所製備)		F.1.3	2.83 (r)	228
4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(使用R、 1-(苯甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (Matrix)；S、實例#3步驟E；E與 TFA；KKKK與PFPAAs所製備)		F.1.4	2.82 (r)	242

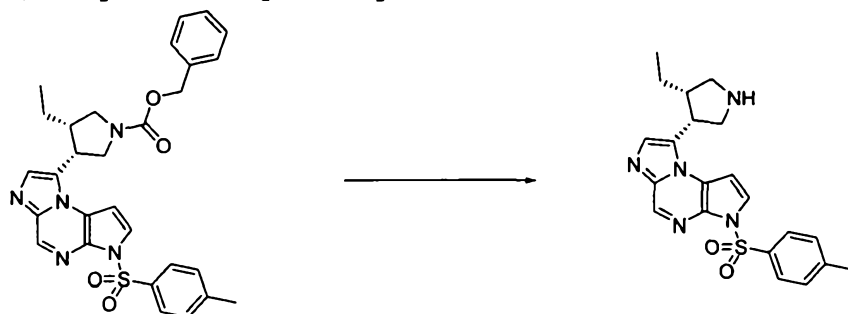
一般程序 F.1：利用 HBr 之 AcOH 溶液脫除經 Cbz 保護之胺 的保護基

在約 0℃ 至 40℃ 下(較佳在周圍溫度下)，向經 Cbz 保護之
胺(較佳 1 當量)中添加含 HBr 之乙酸溶液(5-400 當量，33%
HBr 之 AcOH 溶液)，且混合物在此溫度下攪拌約 0.5-5 小時
(較佳約 1 小時)。反應物使用下列方法之一處理。方法 1：
藉由過濾收集沈澱物且用有機溶劑(例如 Et₂O、EtOAc、
1,4-二噁烷、THF 或 MeCN(較佳 EtOAc 或 MeCN))大範圍洗
滌，產生目標化合物。方法 2：反應混合物用水及適合有
機溶劑(例如 Et₂O)稀釋。各層短暫攪拌且傾析有機層。重
複此過程(3-10 次)且丟棄有機層。水層用鹼水溶液(例如
NaHCO₃ 飽和水溶液或 Na₂CO₃ 飽和水溶液，較佳 NaHCO₃ 飽
和水溶液)鹼化且用適合有機溶劑(例如 EtOAc、DCM 或
Et₂O)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌且真空濃
縮或經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，接著傾析或過濾，隨後

在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 F.1 之說明

製備 #F.1.1：8-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-3-甲苯磺醯-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



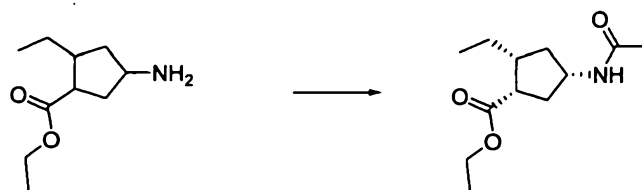
向(順)-3-乙基-4-(3-甲苯磺醯-3H咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-1-甲酸苯甲酯(0.838 g, 1.541 mmol, 使用 E、實例 #36 步驟 D 與 TFA; N、R、S.1 與實例 #3 步驟 E; 以及 T 與勞森試劑所製備)溶液中添加 HBr(2.50 mL, 15.19 mmol, 33%, 含於乙酸中)溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1 小時。反應物用 Et₂O(50 mL)及水(20 mL)稀釋。各層攪拌約 3 分鐘且傾析有機層，接著重複該程序 5 次。水層冷卻至約 0°C，用 NaHCO₃ 飽和水溶液(10 mL)鹼化至約 pH 7。水層用 EtOAc(3×50 mL)萃取，合併，且經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到褐色固體。將固體溶於 DCM(50 mL)中且用水(3×20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈褐色殘餘物狀之 8-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-3-甲苯磺醯-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.453, 61%): LC/MS(表 1, 方法 a) R_t=1.73 min; MS m/z: 410 (M+H)⁺。

一般程序 G：形成乙醯胺

在約 0-25℃(較佳約 0℃)下，向胺(較佳 1 當量)於吡啶(5-25 當量，較佳 10 當量)中的溶液中添加 Ac_2O (2-10 當量，較佳 5 當量)。若反應物冷卻，則在較低溫度下連續攪拌約 5-30 分鐘(較佳 10-15 分鐘)，接著溫熱至周圍溫度。約 1-24 小時(較佳 2-16 小時)之後，反應物在減壓下濃縮且分配於有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM(較佳 EtOAc))與酸水溶液(例如 HCl 水溶液(1-6 N，較佳 1 N))之間。分離各層且有機層視情況用酸水溶液(例如 HCl 水溶液(1-6 N，較佳 1 N))、鹼水溶液(例如 NaHCO_3 水溶液或 Na_2CO_3 水溶液(較佳 NaHCO_3 飽和水溶液))及鹽水洗滌。有機層接著經無水 MgSO_4 乾燥，經由 Florisil[®] 墊過濾(同時再用有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM(較佳 EtOAc))洗滌)，且在減壓下濃縮。

一般程序 G 之說明

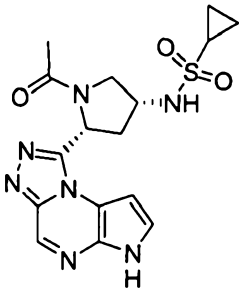
製備 #G.1*：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



將 4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(49.0 g，264 mmol，實例 #8 步驟 I)於吡啶(214 mL，2645 mmol)中的溶液冷卻至約 0℃。添加 Ac_2O (125 mL，1322 mmol)且在約 0℃ 下連續攪拌約 15 分鐘。所得溶液溫熱至周圍溫度且攪拌約 12 小時。反應物在減壓下濃縮且添加 EtOAc(500 mL)及 HCl 水溶液(1 N，200 mL)。分離各層且有機層用 HCl 水溶液(1 N，200 mL)、 NaHCO_3 飽和水溶液(2×200 mL)及鹽水(150 mL)洗

滌，經無水 MgSO_4 乾燥，經由 Florisil[®] 墊過濾(同時用 EtOAc(600 mL)洗滌)且在減壓下濃縮，得到白色固體(52 g)，使用一般程序 AA(表 2，方法 24， $R_t=8.2$ min，or=正)純化，得到 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸酯(20.3 g，34%)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=1.82$ min; MS m/z : 228 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

表 G.1：使用一般程序 G 製備的實例

胺	產物	實例#	R_t min (表 1， 方法)	m/z ESI+ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
N-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(使用 K、(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-第三丁基-4-胺基吡咯啉-1,2-二甲酸酯鹽酸鹽(Acesys Pharmatech Corp)及環丙基磺醯氯、TEA；Z 與 NaOH；A 與 HATU 及 TEA；B 與 SOCl_2 及 TEA；E 與 HCl 所製備)		G.1.1*	1.13	390

一般程序 H：由羧酸及胺形成醯胺

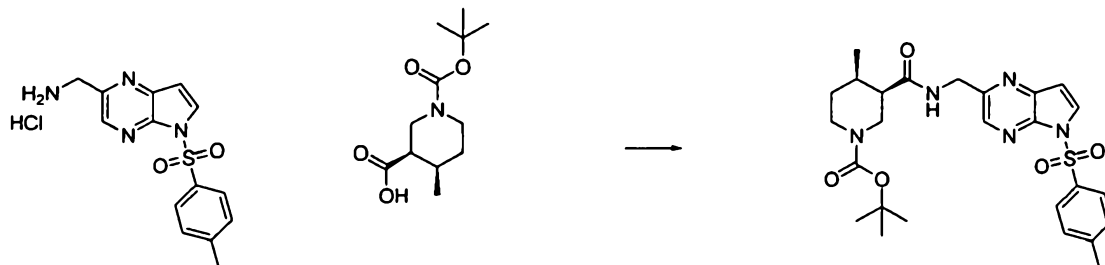
向羧酸(1-5 當量，較佳 1.0 當量)及胺或胺鹽(1-5 當量，較佳 1 當量)於有機溶劑(例如 DCM、DCE、THF 或 1,4-二噁烷，較佳 DCM)中的溶液或懸浮液中添加肽偶合試劑(例如 BOP-Cl、IBCF、HATU 或 EDC·HCl，較佳 HATU，1-10 當量，較佳 1-1.5 當量)、鹼(例如 TEA、DIEA 或吡啶，較佳 DIEA，0-20 當量，較佳 3 當量)。反應混合物接著在周圍溫度下攪拌約 15 分鐘至 24 小時(較佳約 45 分鐘-16 小時)。反應混合物接著使用下列方法之一處理。方法 1：反應混合物用水或 NaHCO_3 飽和水溶液稀釋。分離各層。水層視情況

再用有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)萃取。有機層(或合併的層)視情況用水、 NaHCO_3 飽和水溶液及/或鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 或 Na_2SO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。

方法 2：粗反應混合物經由矽膠墊過濾，用適合溶劑(例如 EtOAc、MeOH 或 DCM，較佳 MeOH)洗滌，且在減壓下濃縮。方法 3：粗反應混合物直接藉由層析法純化而無需處理。

一般程序 H 之說明

製備 #H.1*：(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

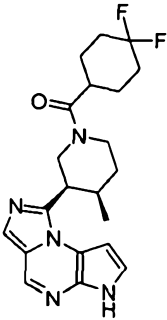
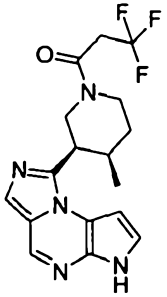
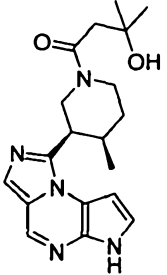
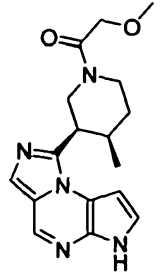


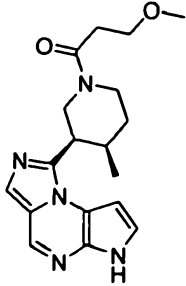
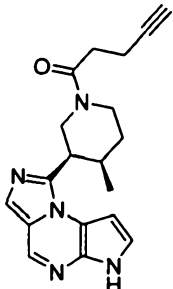
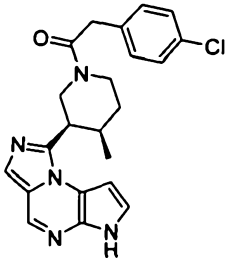
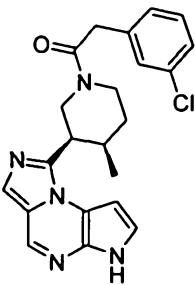
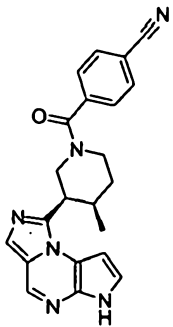
向(5-甲苯磺醯-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(34.0 g, 100 mmol, 實例#5, 步驟C)、(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43 g, 100 mmol, 實例#5, 步驟F)及 HATU(38.2 g, 100 mmol)於 DCM(700 mL)中的漿液中添加 DIEA(52.6 mL, 301 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約 45 分鐘。反應物用 NaHCO_3 飽和水溶液(300 mL)洗滌。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且真空濃縮。所得殘餘物使用庚烷中之 33-100% EtOAc 溶離、藉由矽膠(330 g)層析純化，得到呈淺黃色泡沫狀之(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-

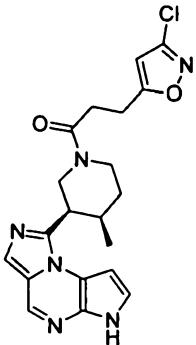
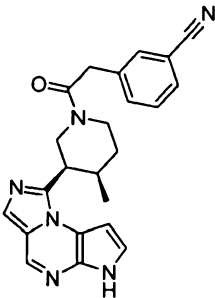
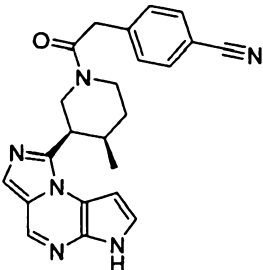
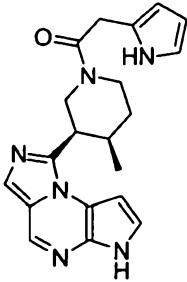
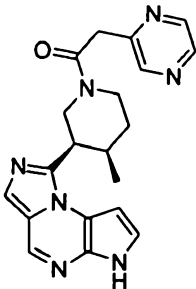
基) 甲基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(53 g, 96%) :

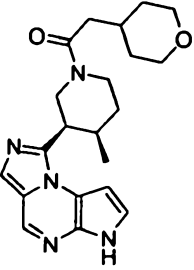
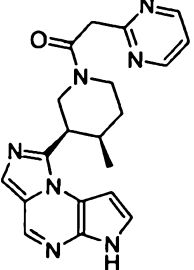
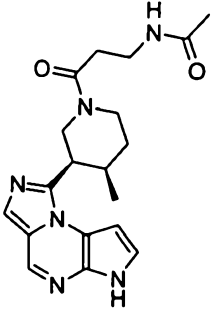
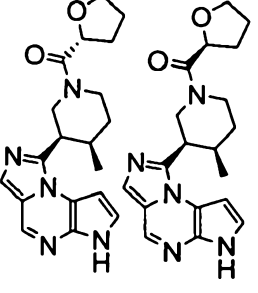
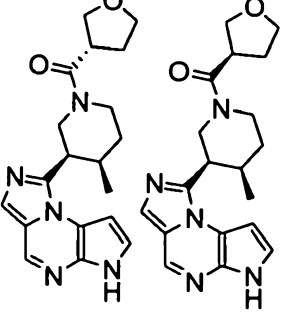
LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.40$ min; MS m/z : 528 (M+H)⁺。

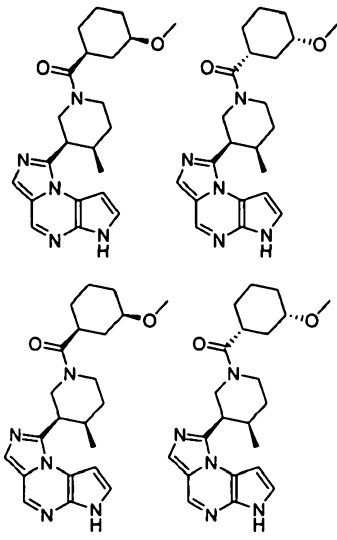
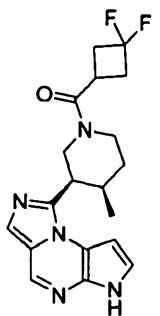
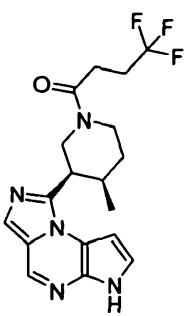
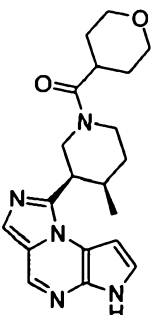
表 H.1 : 使用一般程序 H 與 EDC·HCl 及 DIEA、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例#5, 步驟J)製備之實例

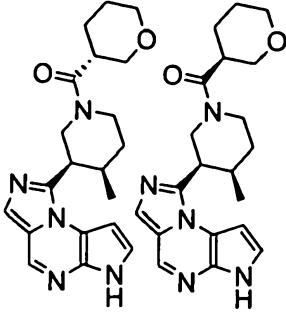
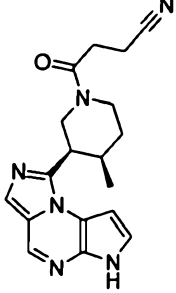
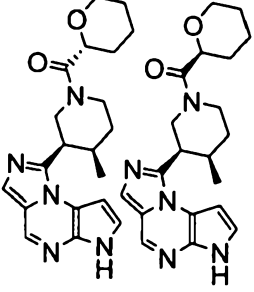
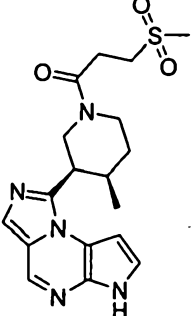
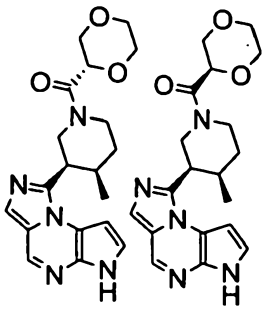
羧酸	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI ⁺ (M+H) ⁺
4,4-二氟環己烷甲酸		H.1.1*	1.82 (b)	402
3,3,3-三氟丙酸		H.1.2*	1.68 (b)	366
3-羥基-3-甲基丁酸 (Fluka)		H.1.3*	1.49 (b)	356
2-甲氧基乙酸		H.1.4*	1.39 (b)	328

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-甲氧基丙酸		H.1.5*	1.44 (b)	342
戊-4-炔酸(Fluka)		H.1.6*	1.59 (b)	336
2-(4-氯苯基)乙酸		H.1.7*	1.90 (b)	408
2-(3-氯苯基)乙酸		H.1.8*	1.91 (b)	408
4-氰基苯甲酸		H.1.9*	1.68 (b)	385

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(3-氯異噁唑-5-基)丙 酸(Matrix)		H.1.10*	1.78 (b)	413
2-(3-氰基苯基)乙酸		H.1.11*	1.71 (b)	399
2-(4-氰基苯基)乙酸		H.1.12*	1.70 (b)	399
2-(1 <i>H</i> -吡咯-2-基)乙酸 (Tyger)		H.1.13*	1.62 (b)	363
2-(吡嗪-2-基)乙酸 (Astatech)		H.1.14*	1.37 (b)	376

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(四氫-2H-呋喃-4-基) 乙酸(Astatech)		H.1.15*	1.49 (b)	382
2-(嘧啶-2-基)乙酸 (Caymen Chemical)		H.1.16*	1.56 (b)	376
3-乙醯胺基丙酸		H.1.17*	1.29 (b)	369
四氫呋喃-2-甲酸		H.1.18*	1.45 (b)	354
四氫呋喃-3-甲酸		H.1.19*	1.43 (b)	354

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-甲氧基環己烷甲酸		H.1.20*	1.62, 1.69 (b)	396
3,3-二氟環丁烷甲酸 (Waterstone)		H.1.21*	1.75 (b)	374
4,4,4-三氟丁酸 (Matrix)		H.1.22*	1.78 (b)	380
四氫-2H-嘓喃-4-甲酸 (Matrix)		H.1.23*	1.75 (b)	368

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
四氫-2H-哌喃-3-甲酸 (Chem Impex)		H.1.24*	1.74 (b)	368
3-氰基丙酸(Tyger)		H.1.25*	1.65 (b)	337
四氫-2H-哌喃-2-甲酸 (Acella Chembio Co.)		H.1.26*	1.76 (b)	368
3-(甲磺酰基)丙酸 (Enamine)		H.1.27*	1.36 (b)	390
1,4-二噁烷-2-甲酸 (Enamine)		H.1.28*	1.41 (b)	370

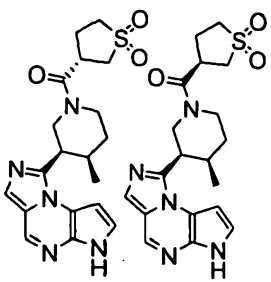
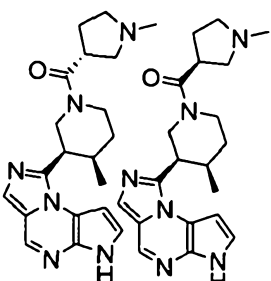
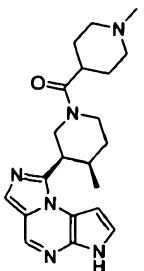
羧酸	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
四氫噻吩-3-甲酸-1,1- 二氧化物		H.1.29*	1.41 (b)	402
1-甲基吡咯啉-3-甲酸 (Chembridge)		H.1.30*	1.18 (b)	367
1-甲基哌啶-4-甲酸 (Astatech)		H.1.31*	1.19 (b)	381

表 H.2 : 使用一般程序 H 與 EDC·HCl 及 DIEA、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(使用 A、利用實例#1 步驟 D 及實例#5 步驟 F、HATU 及 DIEA；B 與 DIEA；D 與 NaOH；E 與 HCl 所製備)製備之實例

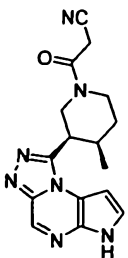
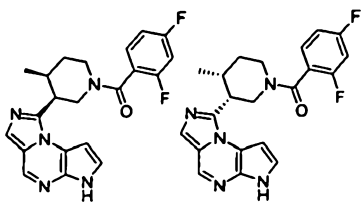
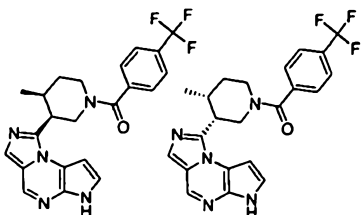
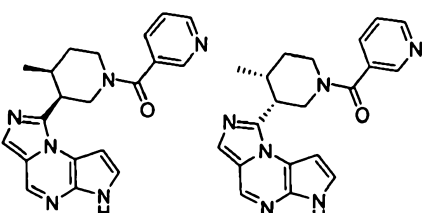
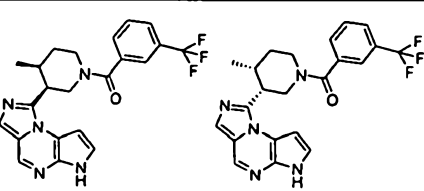
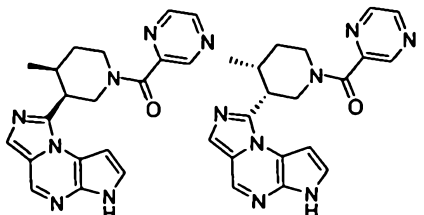
羧酸	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-氰基乙酸		H.2.1*	1.23 (b)	324

表 H.3：使用一般程序 H 與 HATU 及 DIEA、由 1-(順)-4-甲基
哌啶-3-基)-6H-咪唑并 [1,5-a] 吡咯并 [2,3-e] 吡嗪鹽酸鹽 (使
用 D、製備 #Q.1 與 NaOH；及 E 與 4 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液
所製備) 製備之實例

羧酸	產物	實例#	R _t min (表 1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,4-二氟苯甲酸		H.3.1	1.79 (b)	396
4-(三氟甲基)苯甲酸		H.3.2	1.96 (b)	428
菸鹼酸		H.3.3	1.41 (b)	361
3-(三氟甲基)苯甲酸		H.3.4	1.97 (b)	428
吡嗪-2-甲酸		H.3.5	1.40 (b)	362

羧酸	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
嘧啶-5-甲酸 [Frontier Scientific]		H.3.6	1.37 (b)	362
2-環丙基乙酸 [Lancaster]		H.3.7	1.62 (b)	338
苯甲酸		H.3.8	1.69 (b)	360
2-環丁基乙酸 [Beta Pharmaceuticals]		H.3.9	1.78 (b)	352
3-環丁基丙酸 [ChemBridge]		H.3.10	1.91 (b)	366
1H-吡唑-4-甲 酸		H.3.11	1.32 (b)	350
1H-吡唑-3-甲 酸[Oakwood]		H.3.12	1.34 (b)	350

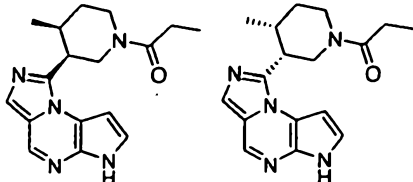
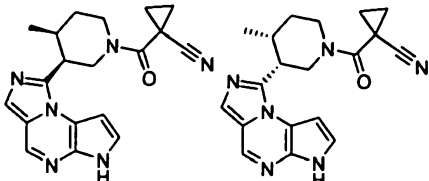
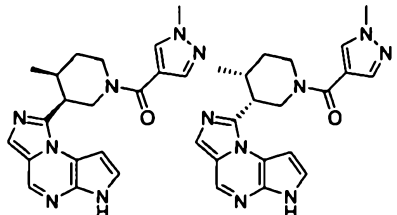
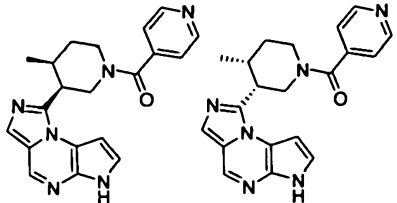
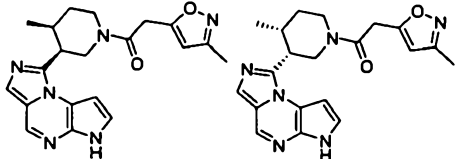
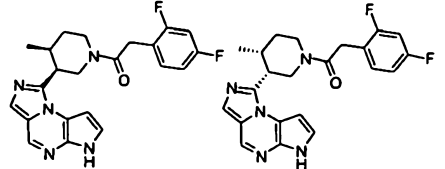
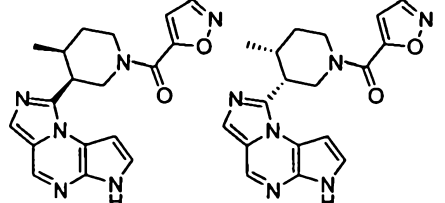
羧酸	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
丙酸		H.3.13	1.49 (b)	312
1-氰基環丙烷 甲酸		H.3.14	1.60 (b)	349
1-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-4-甲酸		H.3.15	1.37 (b)	364
異菸酸		H.3.16	1.44 (b)	361
2-(3-甲基異噁 唑-5-基)乙酸		H.3.17	1.52 (b)	379
2-(2,4-二氟苯 基)乙酸		H.3.18	1.84 (b)	410
異噁唑-5-甲酸		H.3.19	1.52 (b)	351

表 H.4：使用一般程序 H 與 EDC·HCl 及 DIEA、由 (R)-1-(嘧啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a][2,3-e]吡嗪鹽酸鹽(實例 #6，步驟 H)製備之實例

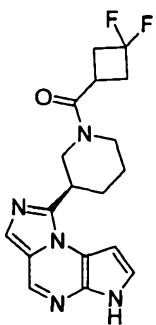
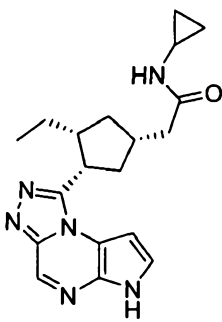
羧酸	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-二氟環丁烷甲酸 (Waterstone)		H.4.1*	1.86 (b)	360

表 H.5：使用一般程序 H 與 HATU 及 TEA、由環丙胺 (Aldrich)製備之實例

羧酸	產物	實例#	R _t min (表2， 方法a)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸(實例W.1.2)		H.5.1	1.45	353

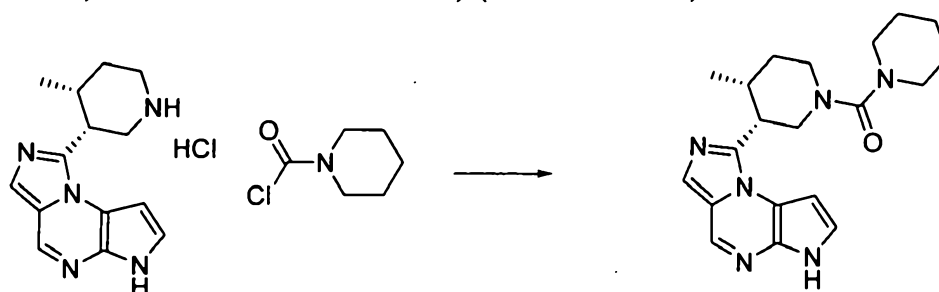
一般程序 I：由胺及胺甲醯氯形成脲

向含有胺或胺鹽(1當量)於有機溶劑(例如 THF 或 1,4-二噁烷，較佳 THF)中的燒瓶中添加鹼(例如 DIEA 或 TEA，較佳 TEA[3-5 當量，較佳 4 當量])且在周圍溫度下攪拌約 0-30 分鐘(較佳約 5 分鐘)，接著添加胺甲醯氯(0.5-2 當量，較佳

0.75當量)。混合物在約0-90℃(較佳約45℃)下攪拌約2-24小時(較佳約18小時)。使反應混合物達到周圍溫度。視情況在減壓下移除有機溶劑。粗物質可分配於有機溶劑(例如EtOAc或DCM)與水、鹼水溶液(例如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序I之說明

實例#I.1.1*：((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮



圓底燒瓶中饋有THF(1.6 mL)中之1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.050 g, 0.17 mmol, 實例#5, 步驟J)、TEA(0.10 mL, 0.69 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約5分鐘，接著添加哌啶-1-甲醯氯(0.019 g, 0.13 mmol)。反應物在約45℃下加熱約18小時，冷卻至周圍溫度，且在減壓下濃縮。將粗產物溶於DCM(5 mL)中且用水(3 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質藉由RP-HPLC(表1, 方法f)純化，得到((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮。

[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮(0.018 g, 8%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =1.80 min; MS m/z 367 (M+H)⁺。

表 I.1: 使用一般程序 I 與 TEA、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例 #5, 步驟 J)製備之實例

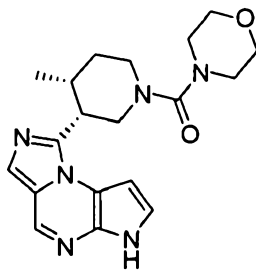
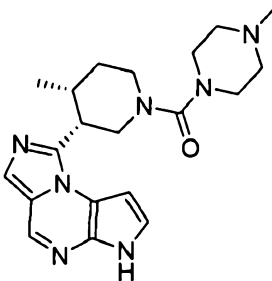
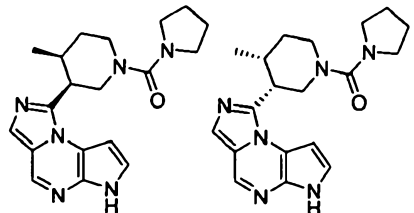
胺甲鹽氣	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
嗎啉-4-甲鹽氣		I.1.2*	1.48 (b)	369
4-甲基-1-哌嗪甲鹽氣鹽酸鹽		I.1.3*	1.22 (b)	382

表 I.2: 使用一般程序 I 與 TEA、由 1-(順-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(使用 D、製備 #Q.1 與 NaOH; 及 E 與 4 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液所製備)製備之實例

胺甲鹽氣	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-吡咯啉甲鹽氣		I.2.1	1.63 (b)	353

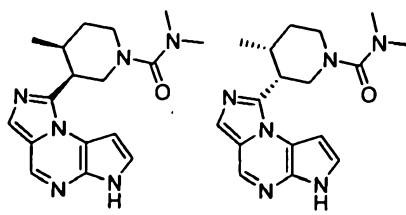
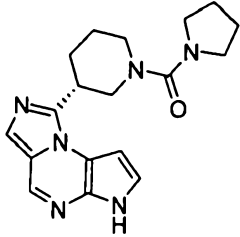
胺甲鹽氣	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
二甲基胺甲鹽氣		I.2.2	1.52 (b)	327

表 I.3：使用一般程序 I 與 TEA、由 (R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并 [1,5-a][2,3-e] 吡嗪鹽酸鹽 (實例 #6，步驟 H) 製備之實例

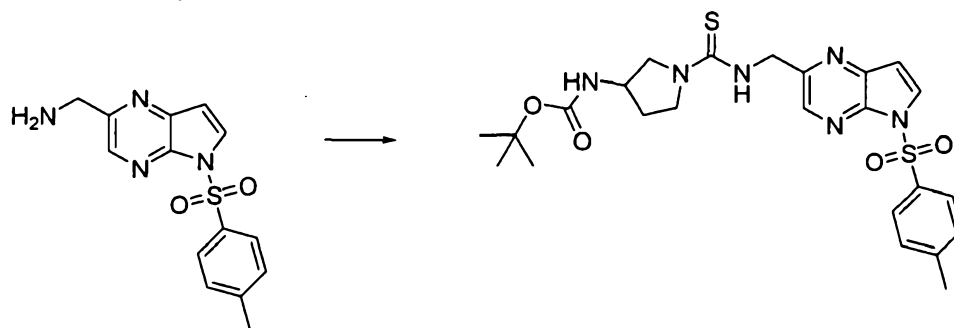
胺甲鹽氣	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-吡咯啉甲鹽氣		I.3.1*	1.53 (b)	339

一般程序 J：分別使用 CDI 或 硫羰基二咪唑形成脲或硫脲

在約 -20-40℃ (較佳約 0℃) 下，向胺或胺鹽 (1-3 當量，較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 DCM、THF 或 DMF (較佳 DCM)) 中的溶液或漿液中添加有機鹼，諸如 TEA、DIEA、吡啶 (較佳 TEA) (1-10 當量，較佳 1-3 當量)，隨後添加 CDI 或 1,1'-硫羰基二咪唑 (0.5-2 當量，較佳 1 當量)。約 0.5-24 小時 (較佳約 0.5-1 小時) 之後，將第二胺或胺鹽 (1-10 當量，較佳 3 當量) 以純物質或以含於有機溶劑 (諸如 DCM、THF 或 DMF (較佳 DCM)) 中的溶液或漿液形式添加。反應物在約 0℃ 下保持約 10-60 分鐘 (較佳約 15-30 分鐘)，接著將反應物溫熱至周圍溫度。約 1-48 小時 (較佳約 12-16 小時) 之後，將反應混合物分配於有機溶劑 (諸如 EtOAc、DCM 或 1,4-二噁

烷)與鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液或Na₂CO₃飽和水溶液，較佳NaHCO₃飽和水溶液)之間。視情況將反應混合物在減壓下濃縮且如上分配殘餘物。在任一情況下，水層接著視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌且真空濃縮或經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮，得到目標化合物。中間物及藉助於此一般程序所製備的最終化合物視情況可使用一個或多種如上所述的純化法純化。

製備#J.1：1-((5-甲苯磺醯-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲醯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯



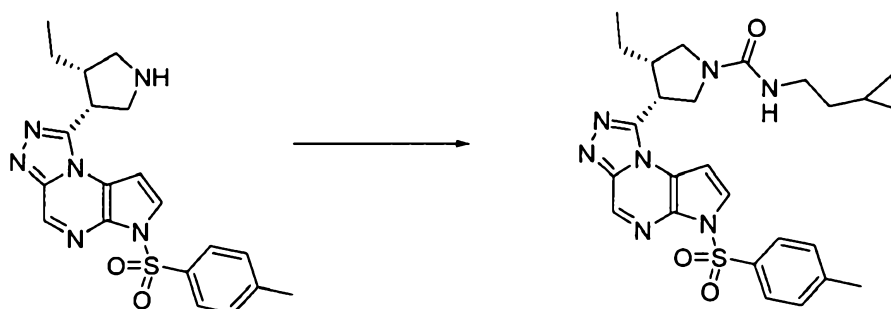
在約0℃下，向(5-甲苯磺醯-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(0.50 g，1.5 mmol，實例#5，步驟C)於DCM(10 mL)之漿液中添加TEA(0.226 mL，1.62 mmol)。向均質反應混合物中添加1,1'-硫羰基二咪唑(0.29 g，1.6 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液。約30分鐘之後，向反應混合物中添加吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.83 g，4.4 mmol，TCI)於DCM(10 mL)中的漿液。攪拌約20分鐘之後，將反應混合物溫熱至周圍溫度。攪拌約15小時之後，向反應混合物中添加NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)。分離有機層，真空濃縮且用DCM中之20-40% EtOAc溶離、藉由

矽膠層析純化，得到呈黃色玻璃狀之1-((5-甲氧磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲酰基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.54 g, 69%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.37$ min; MS m/z : 531 (M+H)⁺。

一般程序J.1：分別使用CDI或硫羰基二咪唑形成脲或硫脲在約20-80℃(較佳約65℃)下，向胺或胺鹽(1-3當量，較佳1-2當量)於有機溶劑(諸如DCM、THF或DMF(較佳DMF))中的溶液或漿液中添加有機鹼，諸如TEA、DIEA、吡啶(較佳TEA)(1-10當量，較佳1-5當量)，隨後添加CDI或1,1'-硫羰基二咪唑(0.5-2當量，較佳1當量)。約0.5-24小時(較佳約1-3小時)之後，將第二胺或胺鹽(1-10當量，較佳1-3當量)以純物質或以於有機溶劑(諸如DCM、THF或DMF(較佳DMF))中的溶液或漿液形式添加。反應物在約20-80℃(較佳約65℃)下保持約2-24小時(較佳約3小時)。若加熱反應混合物，則將其冷卻至周圍溫度。反應混合物分配於有機溶劑(例如EtOAc、DCM或1,4-二噁烷)與鹼水溶液(例如NaHCO₃飽和水溶液或Na₂CO₃飽和水溶液，較佳為NaHCO₃飽和水溶液)之間。視情況將反應混合物在減壓下濃縮且如上分配殘餘物。在任一情況下，水層接著視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌且真空濃縮或經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮，得到目標化合物。視情況在減壓下濃縮反應混合物且直接純化殘餘物。

一般程序J.1之說明

製備#J.1.1：(順)-*N*-(2-環丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺



向 2-環丙基乙胺 (0.068 g, 0.804 mmol, Oakwood) 於 DMF (3 mL) 中的溶液中添加 CDI (0.150 g, 0.926 mmol)。溶液在約 65°C 下攪拌約 2 小時。

添加 1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.250 g, 0.609 mmol, 實例#36, 步驟F) 且反應混合物在約 65°C 下連續加熱。約 2 小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度。在減壓下移除溶劑。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到 (順)-*N*-(2-環丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺 (0.238 g, 64%) 作為產物: LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 2.17$ min; MS m/z : 522 ($M+H$)⁺。

表 J.1: 使用一般程序 J 與 CDI、由 1-(順)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽 (使用 D、製備#Q.1 與 NaOH; 及 E 與 4 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液所製備) 製備之實例

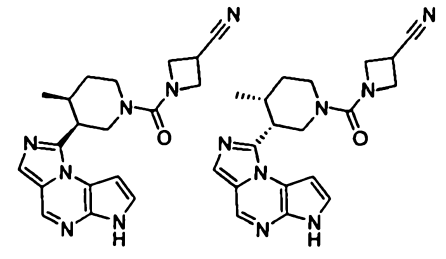
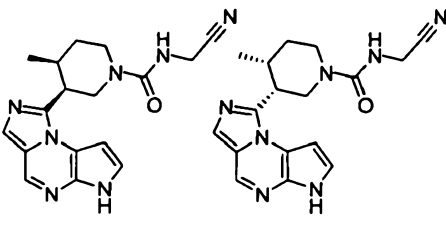
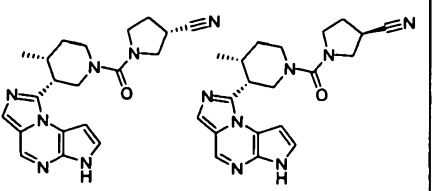
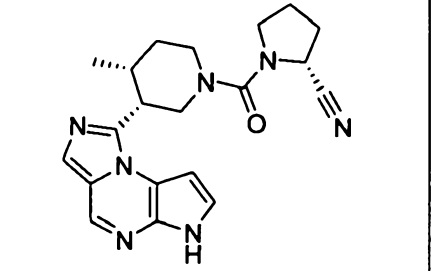
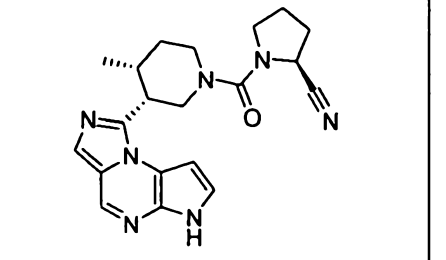
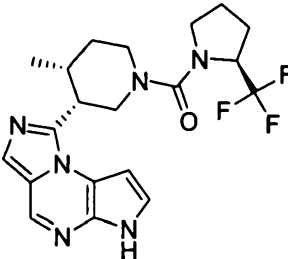
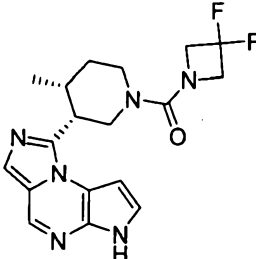
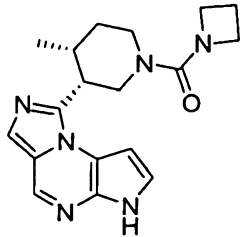
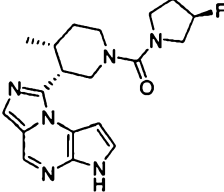
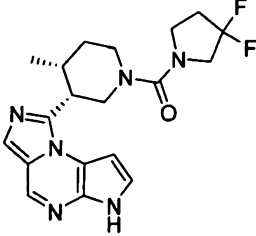
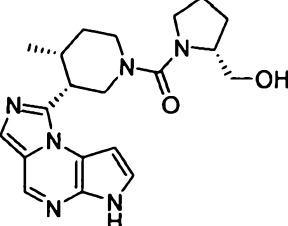
胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
氮雜環丁烷-3- 甲腈鹽酸鹽 [AstaTech Inc]		J.1.1	1.48 (b)	364
2-氨基乙腈		J.1.2	1.37 (b)	338

表 J.2：使用一般程序 J 與 CDI、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽 (實例 #5, 步驟 J) 製備之實例

胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
吡咯啉-3-甲腈 鹽酸鹽 [Tyger]		J.2.1*	1.51 (b)	378
(<i>R</i>)-吡咯啉-2-甲 腈鹽酸鹽 [AstaTech Inc]		J.2.2*	1.61 (b)	378
(<i>S</i>)-吡咯啉-2-甲 腈鹽酸鹽 [AstaTech Inc]		J.2.3*	1.63 (b)	378

胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-2-(三氟甲基) 吡咯啉		J.2.4*	1.99 (b)	421
3,3-二氟氮雜環 丁烷鹽酸鹽		J.2.5*	1.71 (b)	375
氮雜環丁烷		J.2.6*	1.51 (b)	339
(R)-3-氟吡咯啉 鹽酸鹽		J.2.7*	1.59 (b)	371
3,3-二氟吡咯啉 鹽酸鹽		J.2.8*	1.71 (b)	389
(R)-吡咯啉-2-基 甲醇		J.2.9*	1.45 (b)	383

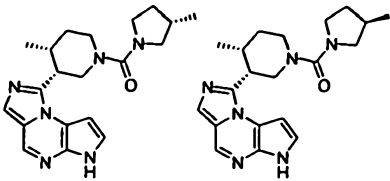
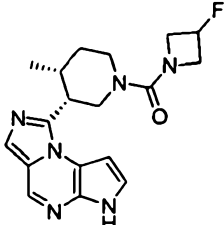
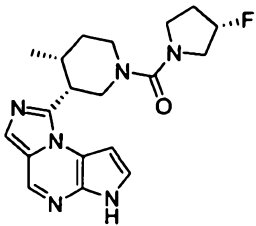
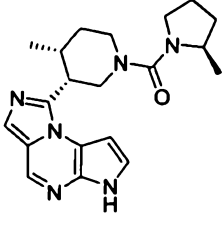
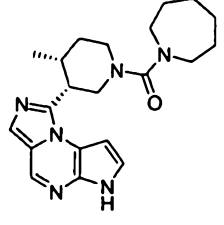
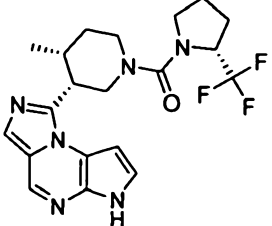
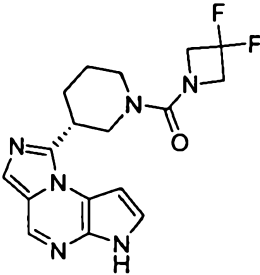
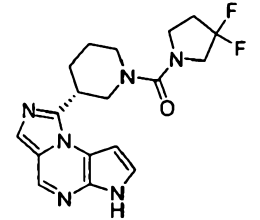
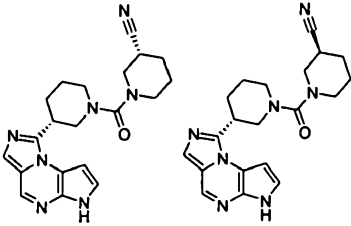
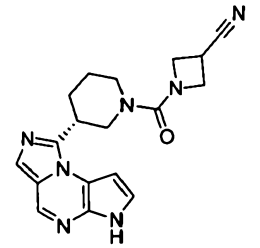
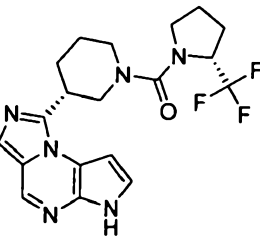
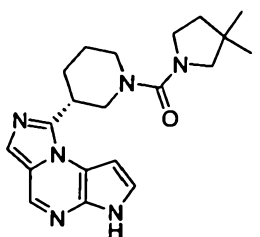
胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-甲基吡咯啉 [Tyger]		J.2.10*	1.75 (b)	367
3-氟氮雜環丁烷 鹽酸鹽 [Parkway Scientific]		J.2.11*	1.53 (b)	357
(S)-3-氟吡咯啉 鹽酸鹽		J.2.12*	1.56 (b)	371
(R)-2-甲基吡咯啉		J.2.13*	1.74 (b)	367
六亞甲基亞胺		J.2.14*	1.87 (b)	381
(R)-2-(三氟甲 基)吡咯啉		J.2.15*	2.03 (b)	421

表 J.3：使用一般程序 J 與 CDI 及吡啶、由 (R)-1-(吡啶-3-基)-6H-咪唑并 [1,5-a][2,3-e] 吡嗪鹽酸鹽 (實例 #6，步驟 H) 製備之實例

胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-二氟氮雜環 丁烷鹽酸鹽		J.3.1*	1.56 (b)	361
3,3-二氟吡咯啉 鹽酸鹽		J.3.2*	1.60 (b)	375
哌啶-3-甲腈 [ChemBridge- BB]		J.3.3*	1.55 (b)	378
氮雜環丁烷-3- 甲腈鹽酸鹽 [AstaTech Inc]		J.3.4*	1.36 (b)	350
(R)-2-(三氟甲 基)吡咯啉		J.3.5*	1.76 (b)	407
3,3-二甲基吡咯 啉鹽酸鹽[Matrix Scientific]		J.3.6*	1.75 (b)	367

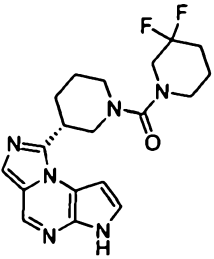
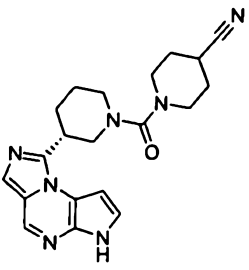
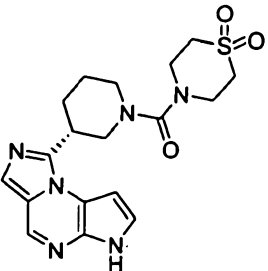
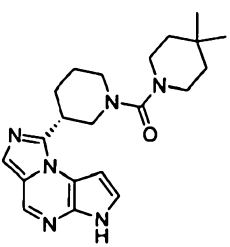
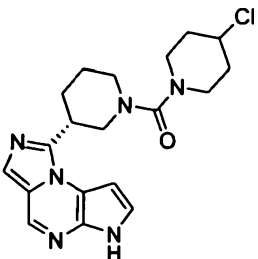
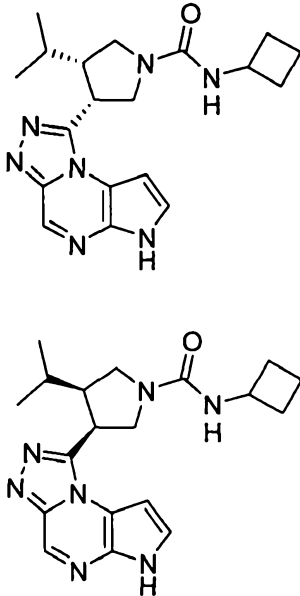
胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3-二氟哌啶鹽 酸鹽		J.3.7*	1.71 (b)	389
哌啶-4-甲腈 [Oakwood]		J.3.8*	1.48 (b)	378
硫代嗎啉1,1-二 氧化物[TCI- Europe]		J.3.9*	1.31 (b)	403
4,4-二甲基哌啶 鹽酸鹽[Matrix Scientific]		J.3.10*	1.93 (b)	381
4-氯哌啶鹽酸鹽 [AstaTech Inc]		J.3.11*	1.72 (b)	387

表 J.4：使用一般程序 J 與 CDI、由 1-((3R,4S)-4-異丙基吡咯啶-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用 Y、依據實例#D.1.143 製備)製備的實例

胺或胺鹽酸鹽	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
環丁胺 (Aldrich)		J.4.1	1.58 (a)	368

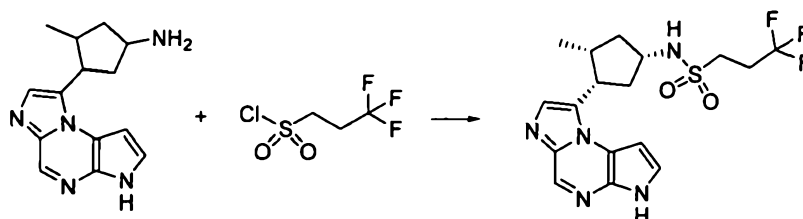
一般程序K：由胺形成磺醯胺

向胺或胺鹽(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、DMA、DCM或DMF(較佳DMF))中的混合物中添加有機鹼，諸如TEA或DIEA(1-10當量，較佳2-4當量)，或鹼水溶液，諸如NaHCO₃飽和水溶液(5-20當量，較佳5-10當量)(較佳為有機鹼)，及磺醯氯(0.9-3當量，較佳1-1.5當量)。反應混合物在約-10-25℃下(較佳在周圍溫度下)攪拌約0.5-150小時(較佳約144小時)。視情況可在反應時間期間的任何時刻再添加鹼(1-10當量)及/或磺醯氯(0.4-2當量)。反應物使用下列方法之一處理。方法1：反應物用水稀釋且用諸如DCM或EtOAc之有機溶劑萃取。合併的有機層視情況用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法2：粗反應混合物藉由製備型HPLC直接純化，或在首先減壓濃縮或不濃縮混合物的情況下，在添加

諸如 MeOH 或 DMF 之有機溶劑或諸如 50 mM NH_4OAc 之水性緩衝液之後純化。方法 3：在減壓下移除溶劑且殘餘物分配於有機溶劑(諸如 DCM 或 EtOAc(較佳 EtOAc))與水之間。分離各層且有機層視情況用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法 4：反應物用水稀釋且所得固體藉由真空過濾收集。

一般程序 K 之說明

實例 #K.1：N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺



向 TEA (0.31 mL, 2.2 mmol) 與 3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺 (0.28 g, 1.1 mmol, 製備 #53) 於 DMF (10 mL) 中的溶液中逐滴添加 3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯 (0.194 g, 0.987 mmol, Matrix)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 144 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於 EtOAc 與水 (各 20 mL) 之間。分離各層且有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。使用一般程序 AA (表 2, 方法 9, $R_t=17.7$ 分鐘, $\text{or}=\text{負}$) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺 (0.021 g, 4.6%)：LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t=1.79$ min; MS m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

表 K.1：使用一般程序 K、由 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-1-基) 環戊胺 (製備 #19.1) 製備的實例

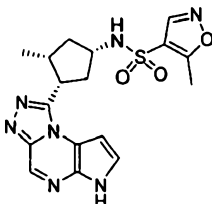
磺醯氯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-甲基異噁唑-4-磺醯氯 [Maybridge]		K.1.1*	1.91 (a)	402

表 K.2：使用一般程序 K、由 1-((順)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪鹽酸鹽 (使用 D、製備 #Q.1 與 NaOH；及 E 與 4 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液所製備) 製備之實例

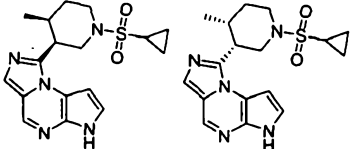
磺醯氯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
環丙烷磺醯氯		K.2.1	1.66 (b)	360

表 K.3：使用一般程序 K、由 4-(3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-8-基) 二環 [2.2.2] 辛-1-胺氫溴酸鹽 (製備 #F.1) 製備的實例

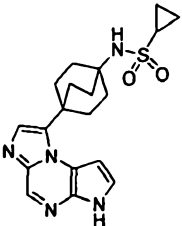
磺醯氯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
環丙烷磺醯氯		K.3.1	1.59 (a)	386

表 K.4：使用一般程序 K、由 (3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并 [1,2-*a*]吡咯并 [2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啉-3-胺 (製備 #TTT.1) 製備的實例

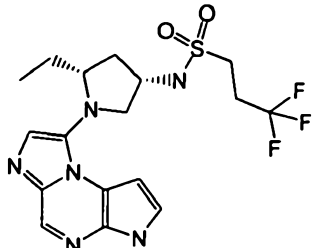
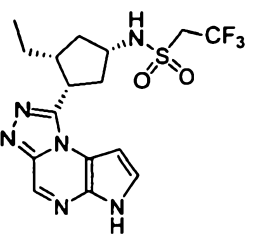
磺醯氯	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)		K.4.1*	1.86 (a)	431

表 K.5：使用一般程序 K、由 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4]三唑并 [4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺 (使用 D、依據實例 #8 步驟 M 所製備) 製備的實例

磺醯氯	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,2,2-三氟乙烷-1-磺醯氯		K.5.1	1.89 (a)	417

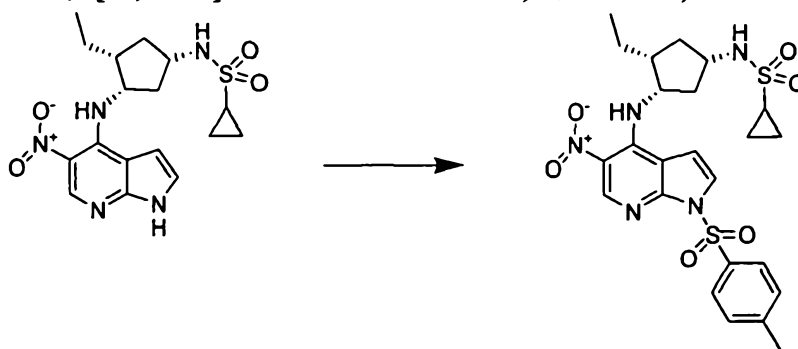
一般程序 K.1：由胺或含氮雜環形成磺醯胺 (其他條件)

向胺或含氮雜環 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 THF、DMA、DCM 或 DMF (較佳 DMF)) 中的混合物中添加有機鹼，諸如 TEA 或 DIEA (1-10 當量，較佳 2-4 當量)，或鹼水溶液，諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液 (5-20 當量，較佳 5-10 當量)，或無機鹼，諸如 NaH (1-10 當量，較佳 1-3 當量)，及磺醯氯

(0.9-3 當量，較佳 1-1.5 當量)。反應混合物在約 -10-25°C 下 (較佳在約 0°C 下) 攪拌約 5 分鐘-150 小時 (較佳約 90 分鐘)。視情況可在反應時間期間的任何時刻再添加鹼 (1-10 當量) 及 / 或磺醯氯 (0.4-2 當量)。在存在鹵素的情況下，可除去鹵素且可獲得烯烴。反應物使用下列方法之一處理。方法 1：反應物用水稀釋且用諸如 DCM 或 EtOAc 之有機溶劑萃取。合併的有機層視情況用飽和鹼水溶液及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法 2：粗反應混合物藉由製備型 HPLC 直接純化，或在首先減壓濃縮或不濃縮混合物的情況下，在添加諸如 MeOH 或 DMF 之有機溶劑或諸如 50 mM NH_4OAc 之水性緩衝液之後純化。方法 3：在減壓下移除溶劑且殘餘物分配於有機溶劑 (諸如 DCM 或 EtOAc (較佳 EtOAc)) 與水之間。分離各層且有機層視情況用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法 4：反應物用水稀釋且所得固體藉由真空過濾收集。

一般程序 K.1 之說明

製備 #K.1：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)環戊基)環丙烷磺醯胺



在約 0°C 下向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)環戊基)環丙烷磺醯胺(實例#23, 步驟 G)(0.123 g, 0.314 mmol)於 DMF(3.0 mL)中的溶液中添加 NaH(60%, 含於礦物油中, 0.015 g, 0.37 mmol)。攪拌反應混合物約 5 分鐘。添加 4-甲基苯-1-磺醯氯(0.060 g, 0.314 mmol)且攪拌反應混合物約 30 分鐘。添加 NaH(60%, 含於礦物油中, 0.007 g, 0.18 mmol)且攪拌反應混合物約 10 分鐘。添加 NaH(60%, 含於礦物油中, 0.005 g, 0.12 mmol)且攪拌反應混合物約 15 分鐘。添加 4-甲基苯-1-磺醯氯(0.012 g, 0.063 mmol)且攪拌反應混合物約 40 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於 EtOAc(25 mL)中且用水(15 mL)洗滌。分離有機層, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈橙紅色油狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)環戊基)-環丙烷磺醯胺(0.218 g), 其含有 40 mol% DMF 及 1 當量 EtOAc: LC/MS(表 1, 方法 n) *R*_t=0.88 min; MS *m/z* 548 (M+H)⁺。

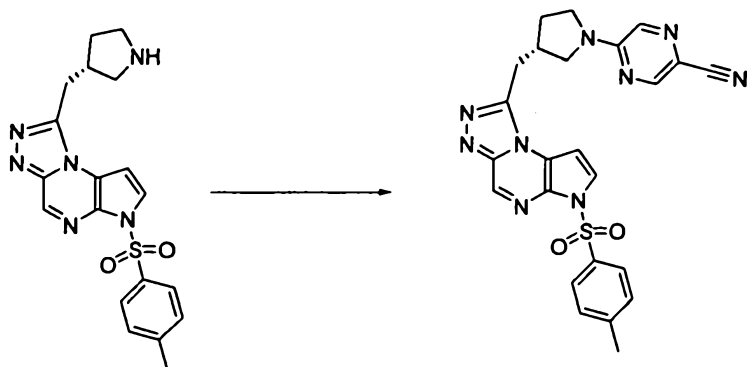
一般程序 L: 用胺置換芳基或雜芳基鹵化物

向微波容器或圓底燒瓶中添加胺或胺鹽(較佳 1 當量)、芳基或雜芳基鹵化物(1-10 當量, 較佳 1.5 當量)、溶劑(諸如 MeCN、*n*-PrOH、*n*-BuOH、甲苯、DMSO、DMF 或 EtOH, 較佳 *n*-PrOH[微波]或 DMF[熱方法加熱])及鹼(諸如 K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA 或 DIEA, 較佳 TEA、DIEA 或 K₂CO₃, 1-5 當量, 較佳 2-4 當量)。反應混合物在約 40-

220°C (較佳約 65°C) 下以熱方法加熱約 0.5-16 小時 (較佳約 8.5 小時) 或在約 100-200°C (較佳約 130-150°C) 下微波加熱約 0.5-8 小時 (較佳約 0.5-2 小時)。在反應未完成 (如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測) 的情況下，可將反應物在約 40-220°C (較佳約 65°C) 下再以熱方法加熱約 0.5-8 小時 (較佳約 1-2 小時) 或在約 120-200°C (較佳約 130-150°C) 下再微波加熱約 1-8 小時 (較佳約 0.5-2 小時)，可視情況再添加芳基或雜芳基鹵化物 (1-10 當量，較佳 1.5 當量) 及 / 或鹼 (諸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、TEA 或 DIEA，較佳 TEA、DIEA 或 K_2CO_3 ，1-5 當量，較佳 2-4 當量)。重複此過程直至反應不再進行。冷卻至周圍溫度之後，使用下列方法之一處理反應物。方法 1：在減壓下濃縮反應物。方法 2：可過濾含有沈澱物的反應混合物以收集目標化合物，同時視情況用諸如 Et_2O 、DCM 及 / 或石油醚之有機溶劑或溶劑洗滌。方法 3：反應混合物用諸如 MeOH 之有機溶劑稀釋，添加矽膠，且在減壓下濃縮混合物以準備藉由使用固體負載之層析法進行分離。方法 4：在減壓下濃縮反應混合物，隨後添加有機溶劑，諸如 EtOAc 或 DCM，接著視情況用水及 / 或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 $MgSO_4$ 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。方法 5：在視情況添加水或鹽水的情況下添加有機溶劑，諸如 EtOAc 或 DCM，且分離各層。視情況接著再用有機溶劑 (例如 EtOAc 或 DCM) 萃取水層。合併的有機層視情況用鹽水或水洗滌，經無水 $MgSO_4$ 或 Na_2SO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。

一般程序L之說明

製備 #L.1 : (S)-5-(3-((6- 甲 苯 磺 醯 基 -6H- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪 -1-基) 甲 基) 吡 咯 啉 -1-基) 吡 嗪 -2- 甲 腈



(S)-1-((3-((6- 甲 苯 磺 醯 基 -6H- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪 -1-基) 甲 基) 吡 咯 啉 -1-基) 吡 嗪 -2- 甲 腈 (0.160 g, 0.404 mmol, 使用 B、製備 #A.1 及 E 與 HCl 所製備)、2- 氯 -5- 氟 基 吡 嗪 (0.084 g, 0.60 mmol, ArkPharm) 及 DIEA (0.28 mL, 1.6 mmol) 於 n-PrOH (2.0 mL) 中的混合物在 CEM 微波中、在約 150°C 下加熱約 30 分鐘 (250 psi 最高壓力, 10 分鐘最大溫度變化, 200 最大瓦特)。反應混合物冷卻至周圍溫度且添加 DCM (20 mL)。溶液用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌。分離有機層, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。殘餘物溶解於 DCM (10 mL) 中, 吸附於矽膠 (1 g) 上, 且用 100% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析法純化, 得到粉紅色固體。物質用 EtOAc (10 mL) 與 10% MeOH 於 DCM (10 mL) 中之混合物濕磨。不溶性物質藉由過濾收集, 得到呈灰白色固體狀之 (S)-5-(3-((6- 甲 苯 磺 醯 基 -6H- 吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪 -1-基) 甲 基) 吡 咯 啉 -1-基) 吡 嗪 -2- 甲 腈 :

LC/MS(表 1，方法 c) $R_t=1.34$ min; MS m/z : 500 (M+H)⁺。

表 L.1：使用一般程序 L、由 1-((順)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪鹽酸鹽(使用 D、製備#Q.1 與 NaOH；及 E 與 4 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液所製備)製備之實例

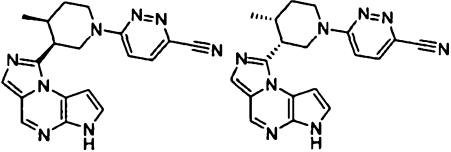
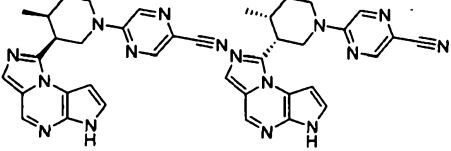
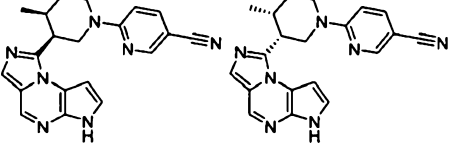
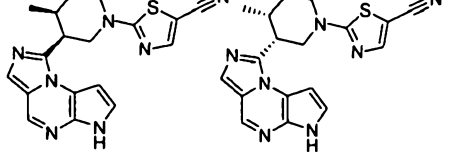
雜芳基鹵化物	產物	實例#	R_t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-氯噻嗪-3-甲腈[ArkPharm]		L.1.1	1.68 (b)	359
2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]		L.1.2	1.81 (b)	359
6-氯菸鹼腈		L.1.3	1.88 (b)	358
2-氯噻唑-5-甲腈[ArkPharm]		L.1.4	1.84 (b)	364

表 L.2：使用一般程序 L、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪鹽酸鹽(實例#5，步驟 J)製備之實例

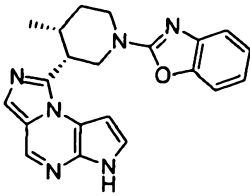
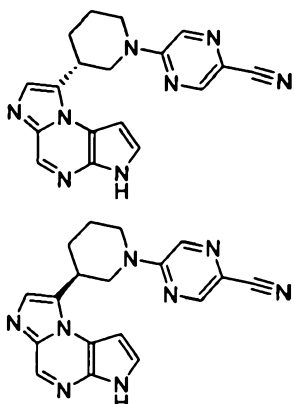
雜芳基鹵化物	產物	實例#	R_t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-氯苯并噁唑[TCI America]		L.2.1*	1.94 (b)	373

表 L.3：使用一般程序 L、由 (R)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并 [1,2-*a*]吡咯并 [2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽及 (S)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并 [1,2-*a*]吡咯并 [2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽 (實例 #3，步驟 G) 製備的實例

芳基氯化物	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
2-氯-5-氟基吡嗪 [ArkPharm]		L.3.1	1.71 (a)	345

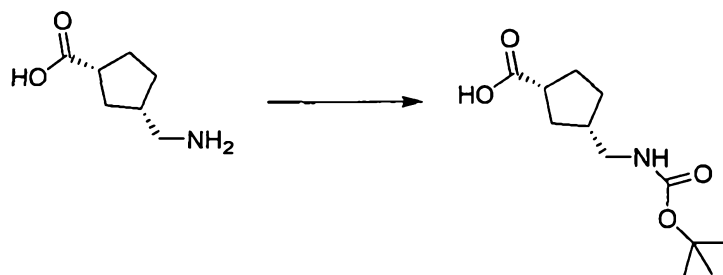
一般程序 M：胺經 Boc 保護

向胺或胺鹽 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (例如 MeCN、1,4-二噁烷或 THF，較佳 THF) 中的溶液中添加鹼水溶液，諸如 Na₂CO₃、NaOH、K₂CO₃ 或 NaHCO₃ (2-20 當量，較佳 2-10 當量之 Na₂CO₃)，或有機鹼，諸如 TEA 或 DIEA (1-5 當量，較佳 1-2 當量之 TEA)，隨後添加二碳酸二-第三丁酯 (1-3.0 當量，較佳 1.2 當量)。若不使用胺鹽，則視情況添加鹼。反應物在約 10-40°C (較佳周圍溫度) 下攪拌約 2-24 小時 (較佳約 2-6 小時) 且使用下列方法之一處理。方法 1：添加有機溶劑 (諸如 Et₂O、EtOAc 或 DCM) 及水且分離各層。水層再用有機溶劑萃取且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。方法 2：反應混合物分配於有機溶劑 (諸如 Et₂O、

EtOAc或DCM)與酸水溶液(諸如HCl)之間。酸性層再用有機溶劑萃取且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌。有機層視情況經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。

一般程序M之說明

製備#M.1*：(1R,3S)-3-((第三丁氧基羰基氨基)甲基)環戊烷甲酸



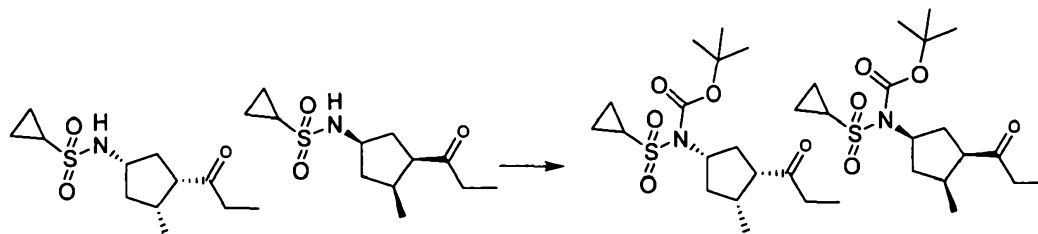
向(1R,3S)-3-(氨基甲基)環戊烷甲酸(0.500 g, 3.49 mmol, AFID)於THF(4 mL)及水(4 mL)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (1.11 g, 10.5 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(0.915 g, 4.19 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約4小時。添加EtOAc(15 mL)及HCl水溶液(1 N, 15 mL)且分離各層。水層用EtOAc(2×10 mL)萃取且合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到(1R,3S)-3-((第三丁氧基羰基氨基)甲基)環戊烷甲酸(0.300 g, 35%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.89-2.86 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.19 (m, 2H)。

一般程序M.1：含氮化合物經Boc保護

向含有含氮化合物(較佳1當量)的有機溶劑(例如DCM、MeCN、1,4-二噁烷或THF, 較佳DCM)中添加鹼水溶液, 諸如 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 或 NaHCO_3 (較佳 Na_2CO_3 , 2-20當量, 較佳2-10當量), 或有機鹼, 諸如TEA或DIEA(較佳TEA, 1-5當量, 較佳1-2當量), 隨後添加二碳酸二-第三丁酯(1-3當量, 較佳1.2當量)。視情況向反應混合物中添加DMAP(0.1-2當量, 較佳0.1當量)。反應物在約10-40°C(較佳室溫)下攪拌約0.5-24小時(較佳約1小時)且使用下列方法之一。方法1: 添加有機溶劑(諸如 Et_2O 、 EtOAc 或DCM)及水且分離各層。水層視情況再用有機溶劑萃取且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 接著傾析或過濾, 隨後在減壓下濃縮。方法2: 反應混合物分配於有機溶劑(諸如 Et_2O 、 EtOAc 或DCM)與酸水溶液(諸如 HCl)之間。酸性層再用有機溶劑萃取且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌。有機層視情況經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 接著傾析或過濾, 隨後在減壓下濃縮。方法3: 添加水或水溶液(諸如鹽水)且分離各層。水層視情況再用有機溶劑(諸如 Et_2O 、 EtOAc 或DCM)萃取且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 接著傾析或過濾, 隨後在減壓下濃縮。

一般程序M.1之說明

製備#M.1.1: 環丙基磺醯基(順-3-甲基-4-丙醯基環戊基)胺基甲酸第三丁酯



向 *N*-(順-3-甲基-4-丙醯基環戊基)環丙烷磺醯胺 (2.70 g, 10.4 mmol, 使用 H、由順-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸 (WO2009152133) 與 *N,O*-二甲基羥基胺鹽酸、MMMM 與氯化乙基鎂所 prepared) 於 DCM (52 mL) 中的溶液中添加 TEA (1.60 mL, 11.5 mmol)、二碳酸二-第三丁酯 (2.90 mL, 12.5 mmol) 及 DMAP (0.127 g, 1.04 mmol)。反應物在室溫下攪拌約 1 小時。添加水 (50 mL) 且分離各層。水層用 DCM (3×30 mL) 萃取且合併的有機層在減壓下濃縮。產物用庚烷中之 0-50% EtOAc 梯度溶離、藉由純矽膠層析化，得到呈白色固體狀之環丙基磺醯基(順-3-甲基-4-丙醯基環戊基)胺基甲酸第三丁酯 (3.71 g, 99%)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t = 2.62$ min; MS m/z : 360 ($M+H$)⁺。

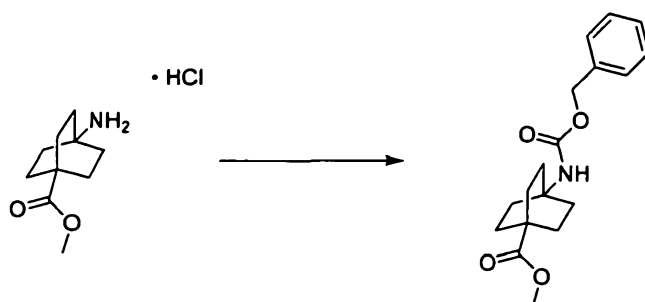
一般程序 N：胺經 Cbz 保護

胺或胺鹽 (較佳 1 當量) 及鹼 (例如 Na_2CO_3 或 NaOH , 1-3 當量, 較佳 Na_2CO_3 , 1.6 當量) 於水或有機溶劑水溶液 (例如水/1,4-二噁烷或水/MeCN, 較佳水/1,4-二噁烷) 中的溶液在周圍溫度下攪拌約 1-10 分鐘 (較佳 5 分鐘)。向反應物中添加 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基碳酸苯甲酯 (1-2 當量, 較佳 1.0 當量) 於有機溶劑 (諸如 1,4-二噁烷或 MeCN) 中的溶液。反應物在周圍溫度下攪拌約 8-144 小時 (較佳約 72 小時)。反應混

合物視情況在減壓下濃縮。所得水溶液用有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)稀釋。有機萃取物視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。或者，所得水溶液藉由添加酸(諸如 NH_4Cl 或 HCl 水溶液)酸化，接著用有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)萃取。

一般程序 N 之說明

製備 #N.1：4-(苯甲氧基羰基氨基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



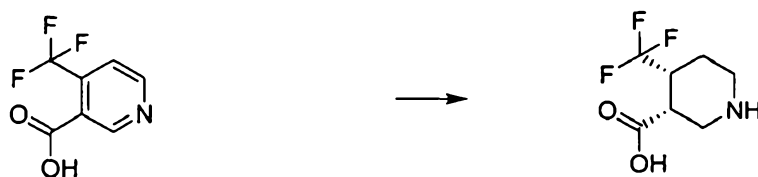
向 4-氨基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(1.16 g, 5.29 mmol, Prime Organics)於 1,4-二噁烷(15 mL)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (0.90 g, 8.49 mmol)於水(15 mL)中的溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 5 分鐘。添加 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基碳酸苯甲酯(1.32 g, 5.29 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 72 小時。反應混合物用 EtOAc(50 mL)稀釋。分離各層且水層用 EtOAc(2×20 mL)萃取。合併的有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到 4-(苯甲氧基羰基氨基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(1.68 g, 95%)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=2.44$ min; MS m/z : 318 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

一般程序 O：吡啶還原

將經取代之吡啶(較佳1當量)溶於有機溶劑(諸如AcOH、EtOH或MeOH；較佳為AcOH(若使用Parr振盪器)或EtOH(若使用H-cube™))。使用適合催化劑(諸如氧化鉑(IV)或Pd/C(0.05-0.20當量，較佳0.05-0.10當量氧化鉑(IV)(對於Parr振盪器反應)，或ThalesNano CatCart® 10 wt% Pd/C催化劑筒(對於H-Cube™))、在約15-1450 psi(較佳約220 psi(對於Parr振盪器)或較佳1305 psi(對於H-Cube™))之氬氛圍下還原。對於Parr振盪器，反應在約20-100°C(較佳約25°C)下進行約1-10天(較佳約3-5天)；或對於H-Cube™，反應在約25-100°C(較佳約80°C)下，以約1-3 mL/min(較佳1 mL/min)進行約1-10小時(較佳約3小時)。反應混合物經由Celite®過濾(若在Parr振盪器中操作)且兩種情況均在減壓下濃縮。

一般程序O之說明

製備#O.1：順-4-(三氟甲基)哌啶-3-甲酸



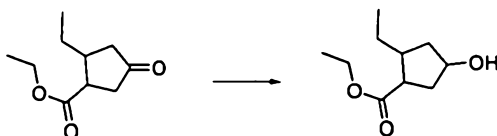
在約80°C下，在約1305 psi氬氣下，使4-(三氟甲基)煙酸(1.50 g，7.85 mmol)於EtOH(78 mL)中的溶液以1.0 mL/min通過裝備有ThalesNano CatCart® 10 wt% Pd/C催化劑筒的H-cube™。約3小時之後，溶劑在減壓下移除，得到順-4-(三氟甲基)哌啶-3-甲酸(1.55 g，100%粗)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=0.54$ min; MS m/z : 198 ($M+H$)⁺。

一般程序 P：羰基還原為醇

在約 -40 - 50°C (較佳周圍溫度) 下，向羰基化合物 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 THF、 Et_2O 、 EtOH 或 MeOH ，較佳 MeOH) 中的溶液中逐份添加呈固體狀之還原劑 (1.0-3.0 當量，較佳 1.25 當量)，諸如 LAH，DIBAL-H、 NaBH_4 或 LiBH_4 (較佳 DIBAL-H)，或逐滴添加該還原劑於有機溶劑 (諸如 THF、 Et_2O 、 EtOH 或 MeOH ，較佳 THF) 中的溶液。攪拌反應混合物約 1-20 小時 (較佳約 16 小時)，隨後用水溶液 (諸如 NH_4Cl 或 NaHCO_3 ，較佳為 NH_4Cl 飽和水溶液) 淬滅。攪拌反應物約 10 分鐘-3 小時 (較佳約 20-30 分鐘)，接著用有機溶劑 (諸如 EtOAc 、 Et_2O 或 DCM ，較佳 Et_2O) 分配溶液。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 P 之說明

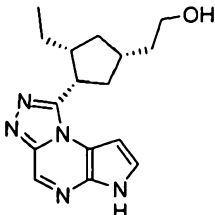
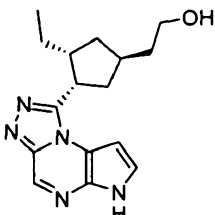
製備 #P.1：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



向含有 2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯 (10 g，54.3 mmol，實例 #8，步驟 G) 的 MeOH (143 mL) 中逐份添加 NaBH_4 (2.57 g，67.8 mmol)。所得懸浮液在周圍溫度下攪拌約 16 小時，接著添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (240 mL)。攪拌反應混合物約 20 分鐘，接著用 Et_2O (300 mL) 分配溶液。分離有機層且水層用 Et_2O (2×150 mL) 洗滌。合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓

下濃縮。產物用庚烷中之30-70% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析(220 g)純化，得到呈透明油狀之2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(8.51 g, 84%，主要為(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯及(1*R*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.02 min; MS m/z : 187 ($M+H$)⁺。

表 P.1：使用一般程序 P 與 DIBAL-H 製備的實例

羧基化合物	產物	實例#	R_t min (表1，方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(製備#W.1.2)		P.1.1	1.47 (b)	300
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(製備#W.1.1)		P.1.2	1.47 (b)	300

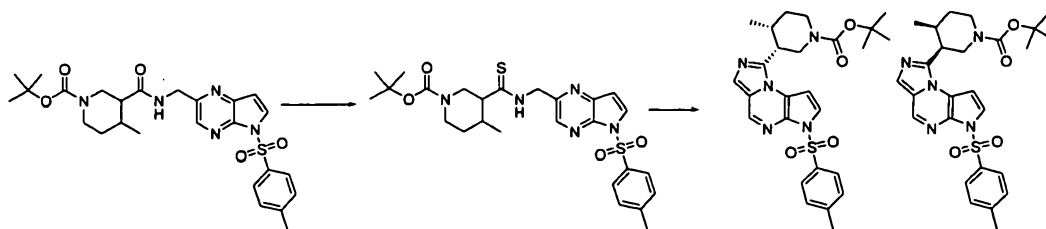
一般程序 Q：使用二硫雜二磷雜環丁烷試劑使醯胺環化

向醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(較佳1,4-二噁烷)中的溶液中添加二硫雜二磷雜環丁烷試劑，諸如勞森試劑或貝涅試劑(Belleau's reagent)(2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物)(較佳為勞森試劑)(0.5-2.0當量，較佳0.6當量)。反應物在約25-120°C(較佳約80°C)下加熱約0.5-10小時(較佳約1小時)。反應混合物冷卻至周圍溫度且視情況在減壓下濃縮，得到殘餘物。反應混合物或

殘餘物分配於有機溶劑(例如 DCM 或 EtOAc, 較佳 EtOAc)與水、鹼水溶液(例如 NaHCO_3 飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液)及/或鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 及/或 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到硫醯胺。向硫醯胺(較佳 1 當量)於有機溶劑(較佳 1,4-二噁烷)中的溶液中添加路易斯酸, 諸如二乙醯氧基汞、二氯化汞、三氟乙酸汞(II)、三氟乙酸銀、硝酸銀、溴化銅(較佳為二乙醯氧基汞或三氟乙酸汞(II))(1-3 當量, 較佳 1 當量)。反應混合物在約 $20-60^\circ\text{C}$ (較佳周圍溫度)下攪拌約 0.5-4 小時(較佳約 1 小時)。視情況再添加路易斯酸(較佳二乙醯氧基汞或三氟乙酸汞(II))(0.2-1.0 當量, 較佳 0.6 當量)且連續反應約 10 分鐘-3 小時(較佳約 15 分鐘)。反應混合物視情況用飽和硫代硫酸鈉、水及/或有機溶劑(較佳 EtOAc)稀釋且過濾, 較佳經由 Celite[®] 墊過濾。Celite[®] 墊可再用有機溶劑(較佳 EtOAc 或 DCM)沖洗。在減壓下濃縮濾液。粗物質視情況分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)之間且用飽和硫代硫酸鈉及/或水、鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液)及/或鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。

一般程序 Q 之說明

製備 #Q.1: 順-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



圓底燒瓶中饋有含於1,4-二噁烷(100 mL)中的順-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.62 g, 10.6 mmol, 使用 **O** 與 4-甲基煙酸; **M**、**H** 與實例#5步驟C、HATU及DIEA所製備)及勞森試劑(3.0 g, 7.4 mmol)。反應物在約80°C下加熱約1小時, 冷卻至周圍溫度, 且在減壓下濃縮。將粗產物溶於EtOAc(200 mL)中且用NaHCO₃飽和水溶液(3×100 mL)洗滌。分離有機層, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到順-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.2 g, 90%): LC/MS(表1, 方法b) R_t=2.65 min; MS *m/z*: 544 (M+H)⁺。圓底燒瓶中饋有1,4-二噁烷(72 mL)中之順-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.6 g, 4.8 mmol)及三氟乙酸汞(II)(2.1 g, 4.8 mmol)且在周圍溫度下攪拌約1小時。反應混合物經由Celite[®]墊過濾。Celite[®]墊用DCM(30 mL)及EtOAc(30 mL)沖洗。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶於DCM(50 mL)中且用硫代硫酸鈉飽和水溶液(10 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(25 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶

離、藉由矽膠層析純化，得到順-4-甲基-3-(6-甲基磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.2 g, 90%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.57$ min; MS m/z : 510 ($M+H$)⁺。

一般程序R：由酸形成溴乙基酮

向羧酸(較佳1當量)於有機溶劑(DCM或DCE，較佳DCM)中的溶液中緩慢添加乙二醯氯(1.2-3.0當量，較佳2.2當量)，隨後逐滴添加DMF(0.01-0.20當量，較佳約0.15當量)。反應物在約0-40°C(較佳周圍溫度)下攪拌約3-24小時(較佳約14小時)，隨後在減壓下濃縮至恆重，得到粗酸氯化物。在約-20-20°C(較佳約0°C)下，將粗酸氯化物(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、MeCN、Et₂O或THF/MeCN，較佳THF/MeCN)中的溶液添加至含於適合有機溶劑(諸如THF、MeCN、Et₂O或THF/MeCN(較佳為THF/MeCN))中的三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M，含於Et₂O中)或溶於Et₂O中的重氮甲烷(由DiazaId[®]根據Aldrich方案或*J. Chromatogr. Sci.* 1991, 29, 8製備)(2-10當量，較佳3.5當量之三甲基矽烷基重氮甲烷)。反應混合物在約-20-20°C(較佳約0°C)下攪拌約0.5-5小時(較佳約3小時)，隨後逐滴添加48% HBr水溶液(5-40當量，較佳約10當量)。約0-30分鐘(較佳約5分鐘)之後，可將反應混合物濃縮至乾，得到所要產物，藉由逐滴添加NaHCO₃飽和水溶液中和，或在視情況添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)之後視情況用鹽水洗滌。在對反應混合物進行水處理的情況下，有機層經無水

Na₂SO₄ 或 MgSO₄ (較佳 MgSO₄) 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序 R 之說明

製備 #R.1：2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮



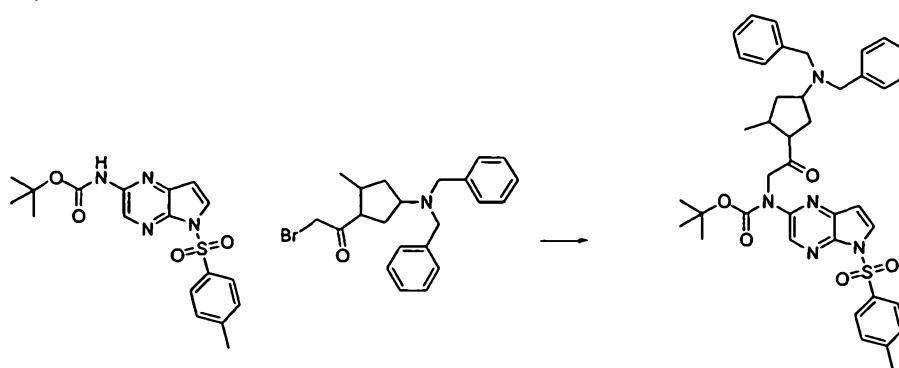
向 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸 (7.34 g, 22.7 mmol, 製備 #TT.1) 於 DCM (100 mL) 中的溶液中緩慢添加乙二醯氯 (4.37 mL, 49.9 mmol)，隨後逐滴添加 DMF (0.26 mL, 3.4 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約 14 小時且在減壓下移除溶劑，產生呈米色固體狀之 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲醯氯。在約 0°C 下將固體溶於 THF 及 MeCN (1:1, 100 mL) 中且添加至三甲基矽烷基重氮甲烷 (2 M, 含於 Et₂O 中, 39.7 mL, 79.4 mmol) 於 THF 與 MeCN 之 1:1 混合物 (100 mL) 中。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 3 小時，接著藉由逐滴添加 48% HBr 水溶液 (25 mL, 221 mmol) 淬火。所得混合物藉由逐滴添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (300 mL) 中和且分離各層。有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之 5-45% EtOAc 梯度分離、藉由矽膠急驟層析純化，產生呈黃色油狀之 2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮 (6.3 g, 69%)：LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=2.90 min; MS *m/z* 400, 402 (1:1) (M+H)⁺。

一般程序 S：使用烷基鹵或 α-鹵基酮 *N*-烷基化

圓底燒瓶中饋有鹼，諸如 NaH(60%於礦物油中之分散液)、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 (較佳 NaH(60%於礦物油中之分散液)、0.9-1.5 當量，較佳 0.95 當量)及有機溶劑(諸如 DMF 或 NMP，較佳 DMF)。將混合物冷卻至約 $-10^\circ C$ 至 $10^\circ C$ (較佳約 $0^\circ C$) 且添加經適當取代之胺(較佳 1 當量)於有機溶劑(諸如 DMF)中的溶液。反應混合物在約 $-10^\circ C$ 至周圍溫度(較佳約 $0^\circ C$) 下攪拌約 5-90 分鐘(較佳約 15-30 分鐘)，隨後添加烷基鹵或 α -鹵基酮(1-2 當量，較佳 1.2 當量)。或者，可在約 $0^\circ C$ 下向烷基鹵或鹵基酮於有機溶劑中的溶液中添加胺及鹼於有機溶劑中的溶液。反應混合物在約 $-10^\circ C$ 至周圍溫度(較佳周圍溫度)下攪拌約 0.5-2 小時(較佳約 1 小時)。在減壓下移除有機溶劑。粗混合物視情況可用水及有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)稀釋。分離各層且水層再用有機溶劑(諸如 EtOAc 及 / 或 DCM)萃取。合併的有機層視情況用鹽水洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 S 之說明

製備 #S.1：2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在約 0°C 下，向 NaH(60% 於礦物油中的分散液，0.058 g，1.45 mmol) 於 DMF(5 mL) 中的懸浮液中逐滴添加 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯 (0.59 g，1.519 mmol，實例 #3 步驟 E) 於 DMF(5 mL) 中的溶液。所得混合物在此溫度下攪拌約 30 分鐘，接著逐滴添加至 2-溴 -1-(4-(二 苯 甲 基 胺 基) -2-甲 基 環 戊 基) 乙 酮 (0.73 g，1.823 mmol，製備 #R.1) 於 DMF(10 mL) 中的溶液。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 1 小時，且在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於 NaHCO₃ 飽和水溶液與 EtOAc(各 100 mL) 之間。有機相經無水 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色非晶形固體狀之 2-(4-(二 苯 甲 基 胺 基) -2-甲 基 環 戊 基) -2-側 氧 基 乙 基 (5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯 (1.04 g，97%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t=3.30 min; MS *m/z* 708 (M+H)⁺。

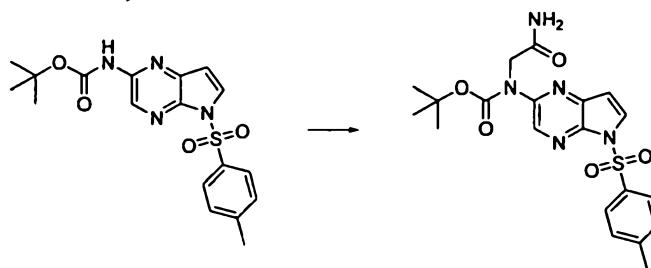
一般程序 S.1：使用烷基鹵、 α -鹵基酮或 α -鹵醯胺進行 N-烷基化

圓底燒瓶中饋有鹼，諸如 NaH(60% 於礦物油中之分散液)、K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ (較佳 NaH(60% 於礦物油中之分散液)，0.9-1.5 當量，較佳 0.95 當量) 及有機溶劑(諸如 DMF、DCM、1,4-二噁烷或 NMP，較佳 DMF)。將混合物冷卻至約 -10°C 至周圍溫度(較佳為約 0°C) 且添加經適當取代之胺(較佳 1 當量) 於有機溶劑(諸如 DMF) 中的溶液。或者，可在約 0°C 至周圍溫度下，將鹼逐份添加至胺與有機溶劑之溶液中。反應混合物在約 -10°C 至周圍溫度(較佳約 0°C) 下攪

拌約5-90分鐘(較佳約15-30分鐘)，隨後添加烷基鹵、 α -鹵基酮或 α -鹵醯胺(1-2當量，較佳1.2當量)。或者，胺與鹼於有機溶劑中的溶液可在約0°C下添加至烷基鹵、 α -鹵基酮或 α -鹵醯胺於有機溶劑中的溶液中。反應混合物在約-10°C至周圍溫度(較佳周圍溫度)下攪拌約0.5-24小時(較佳約1小時)。視情況可在減壓下移除有機溶劑。反應混合物或殘餘物視情況可用水、NH₄Cl水溶液或NaHCO₃水溶液稀釋。若形成沈澱物，則視情況可藉助於真空過濾收集固體，得到目標化合物。或者，向含水混合物中添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)且分離各層。水層視情況可再用有機溶劑(諸如EtOAc及/或DCM)萃取。合併的有機層視情況再用水溶液(諸如鹽水)洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序S.1之說明

製備#S.1.1：2-胺基-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在約0°C下，在氮氣下，將NaH(60%於礦物油中之分散液，0.113 g，2.83 mmol)以一份添加至5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g，2.57 mmol，實例#3步驟E)及DMF(13 mL)之溶液中。約30分鐘

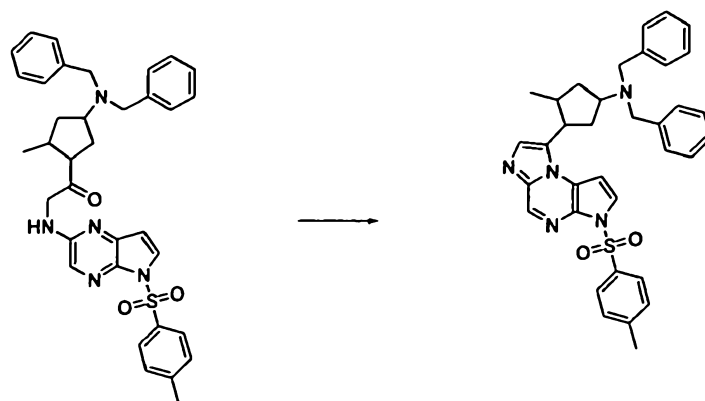
之後，以一份添加2-溴乙醯胺(0.391 g, 2.83 mmol)。約30分鐘之後，移除冰浴且溶液在周圍溫度下攪拌約2小時。添加NH₄Cl飽和水溶液/水(1:1, 100 mL)。攪拌約10分鐘之後，過濾混合物，使用水洗滌濾餅。水相用EtOAc(50 mL)萃取。將濾餅溶於EtOAc中且添加至有機層中。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質用20-100% EtOAc/庚烷之梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-胺基-2-側氧基乙基(5-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.980 g, 82%)：LC/MS(表1，方法n) R_t=0.70 min; MS *m/z* 446 (M+H)⁺。

一般程序T：使用二硫雜磷雜環丁烷試劑使酮環化

向酮(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF或1,4-二噁烷(較佳1,4-二噁烷))中的溶液中添加硫醇化試劑，諸如勞森試劑或貝涅試劑(2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物)(0.5-2.0當量，較佳為勞森試劑，較佳0.5-0.6當量)。反應物在約30°C至120°C(較佳約60-70°C)下加熱約0.5-10小時(較佳約1-2 h)。視情況可向反應混合物中再添加硫醇化試劑(0.5-2.0當量，較佳0.5-0.6當量)且可連續加熱約0.5-10小時(較佳約1-2小時)。在減壓下濃縮反應混合物。

一般程序T之說明

製備#T.1：N,N-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲氧基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺



1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮 (5.32 g, 8.75 mmol, 製備#50) 與勞森試劑 (1.88 g, 4.64 mmol) 於 1,4-二噁烷 (60 mL) 中的混合物在約 60°C 下加熱約 2 小時。添加勞森試劑 (1.88 g, 4.64 mmol) 且在約 60°C 下連續攪拌約 1 小時。移除溶劑且對殘餘物進行矽膠急驟層析 (用 DCM 中之 0-8% MeOH 梯度溶離), 產生呈褐色非晶形固體狀之 *N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺 (4.47 g, 87%): LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 2.99$ min; MS m/z 590 ($M+H$)⁺。

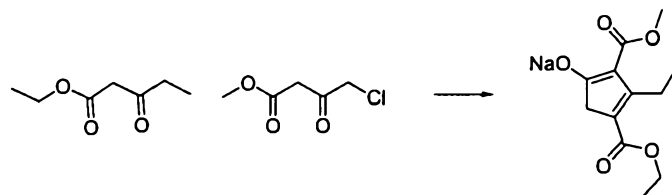
一般程序 U: 形成經取代之環戊二烯的克諾維納蓋爾縮合反應

向圓底燒瓶中饋入有機溶劑 (例如 THF 或二乙二醇二甲醚; 較佳 THF), 隨後逐份添加 NaH (60% 於礦物油中之分散液, 較佳 1 當量)。視情況可添加有機溶劑。反應混合物冷卻至約 -15-5°C (較佳約 -10-0°C)。以一定速率逐滴添加 β -酮酯 (較佳 1 當量) 以使內部溫度保持在約 10°C 以下。所得混合物在約 0-60°C (較佳約 25°C) 下攪拌約 0.1-2 小時 (較佳約 0.5 小時), 隨後逐滴添加經適當取代之鹵基酮 (較佳 0.45-0.55 當

量)。所得混合物加熱至約40-80℃(較佳約50℃)維持約3-24小時(較佳約19小時)。在減壓下移除有機溶劑，且所得粗物質與水一起攪拌，同時在冰浴中冷卻。約0.5-3小時(較佳約2小時)之後，過濾所得懸浮液，且濾餅用水洗滌且在真空下乾燥約1-3小時(較佳約1小時)。將所得固體懸浮於有機溶劑(較佳Et₂O)中，藉由真空過濾收集，用有機溶劑(較佳Et₂O)洗滌，且在真空下乾燥，得到所要產物，其為烯醇鹽之鈉鹽形式。視情況添加甲苯且與水共沸蒸餾。所得固體再懸浮於有機溶劑(較佳Et₂O)中，藉由真空過濾收集，用有機溶劑(較佳Et₂O)洗滌，接著在真空下乾燥。

一般程序U之說明

製備#U.1：4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加NaH(60%於礦物油中的分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約-10℃。歷經約1小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.80 mol)，以便使內部溫度保持在約10℃以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約0.5小時，得到透明黃色溶液，接著歷經約5分鐘逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。所得混合物在約50℃下加熱約19小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物

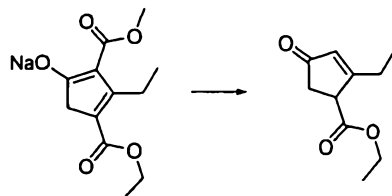
冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約1小時。固體懸浮於Et₂O(1.5 L)中，過濾，用Et₂O(1.5 L)洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯(1 L)共沸，得到固體，再懸浮於Et₂O(1 L)中且藉由真空過濾收集。濾餅用Et₂O(500 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鹽(204.2 g, 89%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

一般程序 V：β-酮酯烯醇鹽之脫羧基

向圓底燒瓶中饋入適當的β-酮酯或其烯醇鈉(較佳1當量)、有機溶劑(例如二乙二醇二甲醚或甲苯，較佳甲苯)、AcOH(2-5當量，較佳3.5當量)、NaI或KCl(1-5當量，較佳1.4-1.5當量之KCl)(存在或不存在水，較佳存在水)。反應物加熱至回流維持約1-10小時(較佳約3-6小時)。反應物冷卻至周圍溫度且逐滴添加至NaHCO₃水溶液(較佳8-10% NaHCO₃)中。所得混合物用有機溶劑(諸如Et₂O或MTBE(較佳MTBE))萃取。合併的有機層經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 V之說明

製備#V.1：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



向5公升圓底燒瓶中饋入4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol, 製備#U.1)、KCl(126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯(1850 mL)及水(130 mL)。反應物在回流下加熱約6小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至8% NaHCO₃水溶液(3.5 L)中。所得雙相混合物用MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到191 g粗物質，藉由真空蒸餾(97-99°C, 0.600 mm Hg)純化，得到2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160 g, 69%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

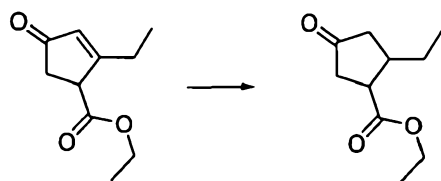
一般程序W：烯烴氫化

向圓底燒瓶中饋入10 wt% Pd/C(約0.005-0.05當量，較佳0.02當量)。將燒瓶抽真空，接著用氮氣沖洗2-5次(較佳3次)，視情況接著冷卻至約-10-10°C(較佳約0°C)，隨後在氮氛圍下添加有機溶劑或溶劑混合物(諸如EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH，較佳EtOAc或MeOH)。移除冷卻浴且向混合物中添加烯烴(較佳1當量)，此烯烴呈純淨物形式或視情況呈含於有機溶劑或溶劑混合物(諸如EtOAc、

MeOH、EtOH或MeOH/AcOH，較佳EtOAc或MeOH)中的溶液形式。將氫氣鼓泡通過反應混合物約1-20分鐘(較佳約5分鐘)且混合物在氫氛圍下攪拌約12-60小時(較佳約48小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，移除氫氣源，反應混合物用氫氣鼓泡約1-20分鐘(較佳約5分鐘)，接著經由Celite®墊過濾，且濾液在減壓下濃縮。粗物質再經受上述反應條件約2-20小時(較佳約5小時)。移除氫氣源且混合物用氫氣鼓泡約1-20分鐘(較佳約5分鐘)，接著經由Celite®墊過濾。濾餅用有機溶劑(諸如EtOAc、MeOH或EtOH，較佳反應溶劑)沖洗且濾液在減壓下濃縮，得到粗產物。

一般程序W之說明

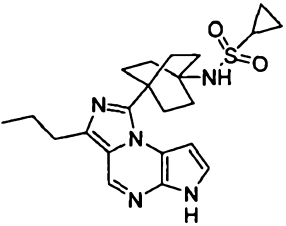
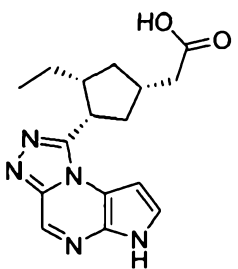
製備#W.1：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10 wt% Pd/C(10 g，9.4 mmol)。將燒瓶冷卻至約0°C且在氫氛圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g，263 mmol，製備#V.1)。使氫氣鼓泡通過混合物約5分鐘且混合物接著在氫氛圍下攪拌約48小時。移除氫氣源且混合物用氫氣鼓泡約5分鐘且經由Celite®墊過濾。濾餅用EtOAc(400 mL)沖洗。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色液體狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(順式:反式約9:1混合物)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m,

1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H).

表 W.1：用一般程序 W 製備的實例

烯烴	產物	Ex. #	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(4-(3-烯丙基-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(實例#D.1.40)		W.1.1	1.95 (a)	428
2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸(依據製備#25、使用III與亞磷羧基乙酸三乙酯；Z與NaOH；D與NaOH所製備)		W.1.2	1.47	314

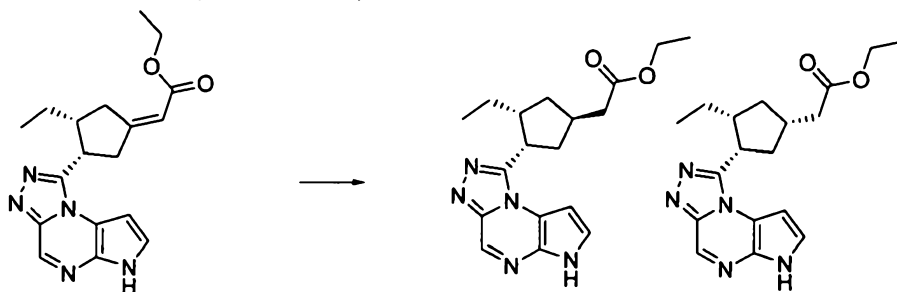
一般程序 W.1：烯烴氫化

在氮氬圍下，向圓底燒瓶中饋入 Pd(OH)₂/碳或 Pd/C(約 0.005-0.10 當量，較佳 0.05 當量)於有機溶劑或溶劑混合物(諸如 THF、EtOAc、MeOH、EtOH 或 MeOH/AcOH，較佳 THF)中的漿液。將混合物添加至烯烴(較佳 1 當量)中，此烯烴呈純淨物形式或視情況呈含於有機溶劑或溶劑混合物(諸如 THF、EtOAc、MeOH、EtOH 或 MeOH/AcOH，較佳 THF)中的溶液形式，或視情況將烯烴添加至 Pd 混合物中。用氫氣噴射反應混合物。混合物在約大氣壓至 60 psi(較佳大氣壓)下、在約 20-60°C(較佳周圍溫度)下攪拌或搖振(使

用大氣壓氫氣時，較佳為攪拌；使用高壓氫氣時，較佳為搖振)約0.5-5天(較佳約3天)。反應混合物經由Celite®墊過濾。濾餅用有機溶劑(諸如THF、EtOAc、DCM、MeOH或EtOH，較佳為反應溶劑)沖洗且濾液在減壓下濃縮，得到粗產物。

一般程序 W.1 之說明

製備 #W.1.1 及 W.1.2：2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯，及 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯



向 20 wt% Pd(OH)₂/碳 (0.134 g, 0.192 mmol) 於 THF (20 mL) 中的漿液中添加 (E)-2-((順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯 (1.3 g, 3.83 mmol, 實例 #38 步驟 G) 於 THF (5 mL) 中的溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。約 3 天之後，反應混合物經由 Celite® 過濾，在減壓下濃縮且用 EtOAc 溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到暗褐色/黑色固體。化合物進一步藉由對掌性層析 (表 2, 方法 47) 純化，得到呈白色固體狀之 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯

[W.1.1]($R_t=12.0$ min, or=負)(0.400 g, 31%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.85$ min; MS m/z : 342 ($M+H$)⁺, 及 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯[W.1.2]($R_t=13.7$ min, or=負)(0.420 g, 32%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.85$ min; MS m/z : 342 ($M+H$)⁺。

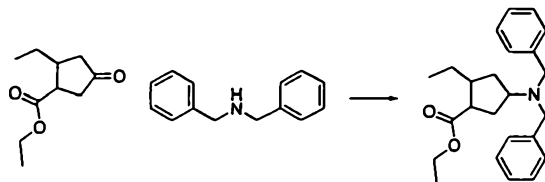
一般程序 X: 酮或醛之還原性胺化

向圓底燒瓶中饋入含有酮或醛(1-40當量; 較佳1當量)的有機溶劑(諸如 DCE、MeCN、MeOH 或 MeCN/MeOH; 較佳 DCE)。混合物視情況冷卻至約 -10-10°C(較佳約 0°C)且逐滴添加 AcOH(1-3當量; 較佳1.5當量)及胺(1-3當量, 較佳1當量), 隨後逐份添加適合還原劑, 諸如 NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄, 較佳為 NaBH(OAc)₃ (1-6當量, 較佳1.5當量)。或者, 向胺(1-3當量, 較佳1當量)於有機溶劑(諸如 DCE、MeCN 或 MeOH; 較佳 DCE)中的溶液中添加酮或醛(1-40當量; 較佳1當量), 隨後逐份添加適當還原劑, 諸如 NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄, 較佳為 NaBH(OAc)₃ (1-6當量, 較佳1.5當量)。攪拌混合物約 5-20 分鐘(較佳約 15分鐘), 隨後逐滴添加 AcOH(1-3當量; 較佳1.5當量)。若反應混合物變得太黏稠而無法自由攪拌, 則視情況再添加有機溶劑(諸如 DCE、MeCN、MeOH 或 MeCN/MeOH 混合物; 較佳 DCE)以有助於攪拌。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1-48 小時(較佳約 20 小時)。將反應混合物緩慢傾注入鹼水溶液(諸如 NaHCO₃飽和水溶液)中,

隨後視情況添加固體 NaHCO_3 ，且攪拌約 0.5-3 小時(較佳約 2 小時)。分離各層且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 X 之說明

製備 #X.1：4-(二苯甲基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入 2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯 (95.9 g, 521 mmol, 製備 #W.1) 及 DCE (1.8 L)。將溶液冷卻至約 0°C 且逐滴添加 AcOH (45 mL, 780 mmol) 及二苯甲基胺 (120 mL, 625 mmol)，形成稠懸浮液。將反應混合物溫熱至約 10°C 且再添加 DCE (500 mL)。逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166 g, 781 mmol) 且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 20 小時。將反應混合物緩慢傾注入經攪拌之 NaHCO_3 飽和水溶液 (1.5 L) 中，隨後逐份添加固體 NaHCO_3 (175 g)。攪拌混合物約 2 小時且分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮至乾。粗黃色油狀物用庚烷中之 0-20% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈白色固體狀之 4-(二苯甲基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (136.6 g, 72%)：LC/MS (表 1，方法 a) $R_t=3.26$ min; MS m/z : 366 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

表 X.1：使用一般程序 X 與 NaBH_3CN 、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪鹽酸鹽 (實

例#5，步驟J)製備的實例

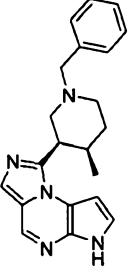
醛	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
苯甲醛		X.1.1*	1.51 (b)	346

表 X.2：使用一般程序 X 與 NaBH₃CN、由乙醛製備的實例

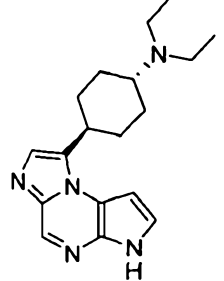
胺	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(反)-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環己胺(實例#F.1.2)		X.2.1	0.97 (a)	312

表 X.3：使用一般程序 X 與 Na(OAc)₃BH、由 4,4,4-三氟丁醛 [Matrix] 製備的實例

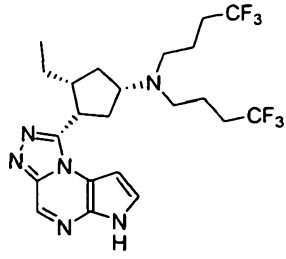
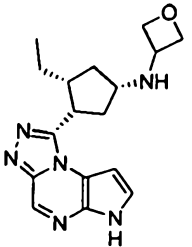
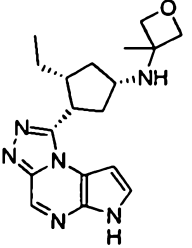
胺	產物 ^t	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺(製備#44)		X.3.1	1.90 (a)	491

表 X.4：利用 (3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊酮(使用 D、依據使用 D 之製備 #25 所製備)及一般程序 X 與 Na(OAc)₃BH 製備的實例

胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
氧雜環丁-3-胺 [Synthonix]		X.4.1	1.01 (a)	327
3-甲基氧雜環丁-3-胺[Synthonix]		X.4.2	1.06 (a)	341

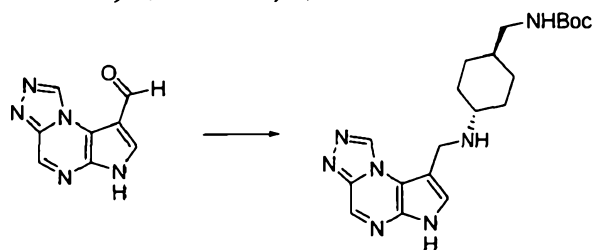
一般程序 X.1：酮或醛之還原性胺化

視情況將酮或醛(1-40當量；較佳1當量)於有機溶劑或溶劑(諸如 DCE、MeCN、MeOH、MeCN/MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOH或DCM(較佳DCE))溶解或製成漿液。混合物視情況冷卻至約-10-10°C較佳約0°C)。視情況添加AcOH(1-3當量；較佳1.5當量)。胺(1-3當量，較佳1當量)呈純物質形式或呈含於有機溶劑或溶劑(諸如DCE、MeCN、MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOH或DCM(較佳DCE))中之溶液形式添加。或者，可向胺或胺溶液中添加酮或醛，或酮或醛之溶液。視情況可添加脫水試劑，諸如分子篩或四異丙醇鈦(IV)，或可使用迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)。視情況在減壓下移除溶劑且可添加有機溶劑或溶劑，諸如DCE、MeCN、MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOH或DCM。在0°C至100°C(較佳周圍溫度)下攪拌約5分鐘至24小時(較佳15分鐘)之後，逐份添加適合還原

劑，諸如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 NaBH_4 ，較佳為 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1-10當量，較佳1.5當量)。若反應混合物變得太黏稠而無法自由攪拌，則視情況再添加有機溶劑以有助於攪拌。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1-72小時(較佳約20小時)。反應混合物視情況可用水處理，接著過濾，或可在減壓下移除揮發物。將反應混合物緩慢傾注入鹼水溶液、水或酸水溶液(較佳為 NaHCO_3 飽和水溶液)中，或者向反應混合物中緩慢添加水溶液。視情況可再添加固體 NaHCO_3 。混合物劇烈攪拌約0.5-20小時(較佳約2小時)。分離各層且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序X.1之說明

製備#X.1.1：(反-4-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)甲基胺基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯



向6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-甲醛(0.0403 g, 0.215 mmol, 製備#38)及THF(1.0 mL)之混合物中添加反-4-胺基環己基甲基胺基甲酸第三丁酯(0.059 g, 0.258 mmol, AMRI)。混合物在周圍溫度下攪拌約90分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.068 g, 0.32 mmol)。約3小時之後，添加DMF(0.500 mL)。約15小時之後，添加 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.091 g, 0.43 mmol)。約24小時之後，添加

Na(OAc)₃BH(0.091 g, 0.43 mmol)。將混合物溫熱至約40℃。約22小時之後，將混合物冷卻至周圍溫度。添加NaHCO₃飽和水溶液/水(1:1, 2 mL)。劇烈攪拌約1小時之後，溶液用水(3 mL)稀釋，接著用EtOAc(6×10 mL)萃取。合併的有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用10-100%[含有(1% 7 N NH₃-MeOH溶液)之10% MeOH/DCM]/DCM梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到(反-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)甲基胺基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.0476 g, 53%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.24 min; MS m/z 400 (M+H)⁺。

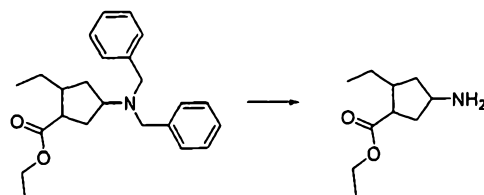
一般程序Y：經苯甲基保護或經Cbz保護之胺的氫化

向饋有經苯甲基保護或經Cbz保護之胺(較佳1當量)的容器中添加鈀催化劑(例如Pd(OH)₂/C或Pd/C；較佳為Pd(OH)₂/C)(0.01-0.2當量，較佳0.02-0.15當量)及有機溶劑(諸如MeOH或EtOH，較佳EtOH)。混合物在約25-60℃(較佳約50℃)下、在約15-60 psi氫氣(較佳約30-50 psi氫氣)下搖振或攪拌約1-96小時(較佳約1.5-3小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，移除氫氣源，將氫氣鼓入反應混合物約5-20分鐘(較佳約5分鐘)，接著經由Celite[®]墊過濾，且在減壓下濃縮濾液。粗物質再經受上述反應條件約2-20小時(較佳約3-5小時)。當反應完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)時，移除氫氣源，引入氮氣圍，且反應混合物經由Celite[®]墊過濾。濾液在減壓下濃

縮，得到所要產物。

一般程序 Y 之說明

製備 #Y.1：4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向含有 20 wt% Pd(OH)₂/C(12.9 g, 18.4 mmol) 於 EtOH(1.0 L)中之漿液的容器中添加 4-(二苯甲基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(129 g, 352 mmol, 製備 #X.1)。反應物在約 50°C 下、在約 30 psi 氫氣下搖振約 90 分鐘。移除氫氣源且引入氮氛圍之後，所得混合物經由 Celite® 墊過濾且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色糖漿狀之 4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(64.5 g, 99%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H)。

表 Y.1：使用一般程序 Y 製備的實例

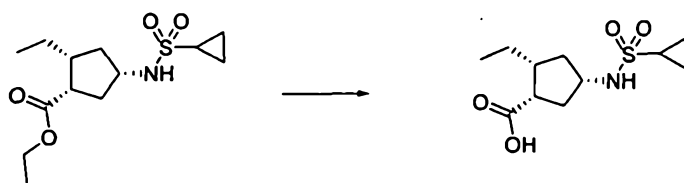
二苯甲基胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
反-1-(4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環己基)-N,N-二苯甲基甲胺(使用 S、利用 4-(胺基乙基)環己烷甲酸甲酯[如 <i>Molecules</i> 2008, 13, 1111-1119 所述製備]及苯甲基溴化物；Z 與 NaOH；R、S 與實例 #3 步驟 E；E 與 TFA；KKKK 與 PFPA 與 NaOH 所製備)		Y.1.x	1.27 (a)	270

一般程序 Z：酯鹼性水解為羧酸

向含有純物質形式或含於有機溶劑(諸如 1,4-二噁烷、MeOH 或 THF/MeOH，較佳 1,4-二噁烷)之酯(較佳 1 當量)的燒瓶中添加鹼水溶液(諸如 NaOH 或 LiOH 水溶液，1-10 當量，較佳 2-6 當量)。混合物在約 0-100°C(較佳周圍溫度)下攪拌約 1-48 小時(較佳約 4-8 小時)。接著藉由添加適合酸水溶液(諸如 HCl 水溶液)酸化反應混合物。分離各層且水層視情況再用有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM，較佳 DCM)萃取。有機層或層視情況經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到粗目標化合物。或者，反應混合物在減壓下濃縮，得到呈甲酸酯鹽形式之粗目標化合物。

一般程序 Z 之說明

製備 #Z.1*：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸



向含有(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(11.1 g，38.4 mmol，使用 K、利用製備 #Y.1、環丙烷磺醯氯及 TEA、AA[表 2，方法 1，R_t=9.5 min，or=負]所製備)的燒瓶中添加 NaOH 水溶液(1 N，210 mL，210 mmol)。在周圍溫度下攪拌約 8 小時之後，使用 6 N HCl 水

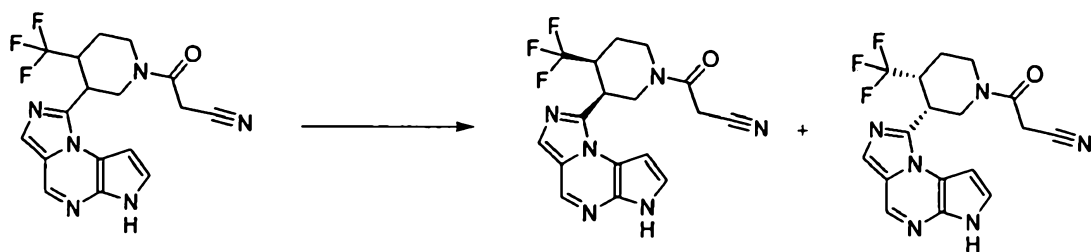
溶液將反應物酸化至約 pH 1 且用 DCM(3×150 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到含有 25 mol% DCM 作為賦形劑的 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸(10.7 g, 99%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t=1.71 min; MS *m/z*: 260 (M-H)⁻。

一般程序 AA：對掌性製備型 HPLC 純化

使用 Varian 218 LC 泵、Varian CVM 500 (具有開關閥及加熱器，以便自動控制溶劑、管柱及溫度) 及 Varian 701 分離份收集器執行對掌性純化。偵測方法包括 Varian 210 可變波長偵測器、用於定性量測旋光度(+/-)的管線內旋光計 (PDR 對掌性高級雷射旋光計，ALP2002 型)，及使用 100:1 分流的蒸發光散射偵測器 (ELSD)(PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories))。ELSD 設定如下：蒸發器：46°C，噴霧器：24°C 且氣體流量：1.1 SLM。經純化化合物之絕對立體化學構型任意指定且照此繪製。已藉由使用市購對映異構純起始物質或立體化學構型已定義之中間物或 X 射線繞射法測定絕對立體化學構型的本發明化合物用實例編號之後的星號表示。

一般程序 AA 之說明

實例 #AA.1.1 及 AA.1.2：3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈及 3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈

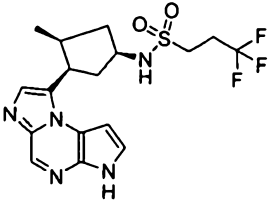
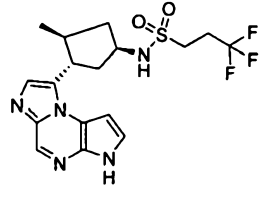
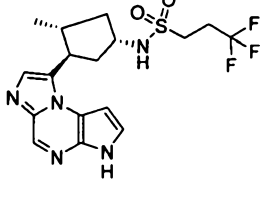
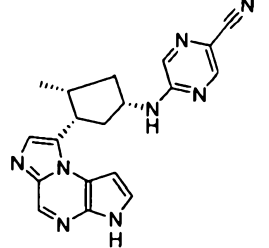
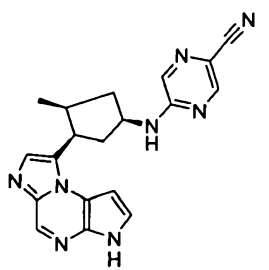
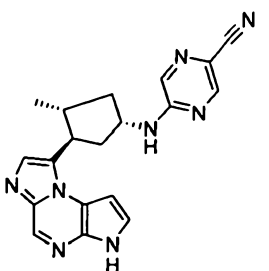


將 3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈之混合物 (0.067 g, 0.18 mmol, 使用 **O**、利用 4-(三氟甲基)菸鹼酸；**N**、**H**與實例#5 步驟 C、HATU 及 DIEA；**Q**與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；**D**與 NaOH；**F**、**H**與 2-氟基乙酸、HATU 及 DIEA 所製備) 溶於 DMSO:MeOH(2:1, 3 mL) 中。使用 Varian 218 LC 泵、Varian CVM 500 (具有開關閥及加熱器，以便自動控制溶劑、管柱及溫度) 及 Varian 701 溶離份收集器、使用方法 4 (表 2) 分離混合物，得到 3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(R_t =12.2 min, or=負)(0.0284 g, 15%)[AA.1.1], 及 3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(R_t =5.3 min, or=負)(0.0282 g, 15%)[AA.1.2]: LC/MS(表 1, 方法 **b**) R_t =1.55 min; MS m/z : 377 ($M+H$)⁺。

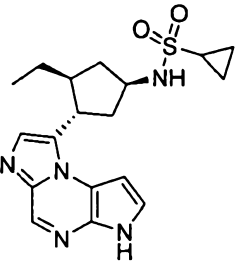
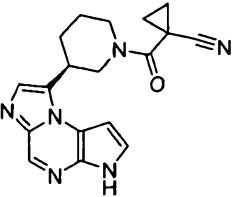
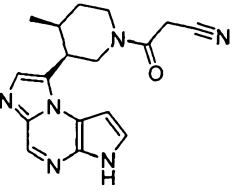
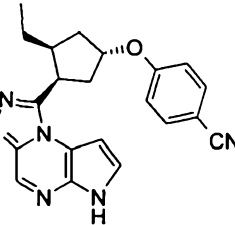
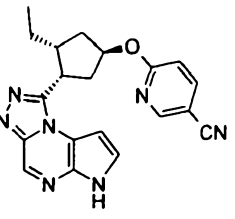
表 AA.1：使用一般程序 AA 製備的實例

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -吡唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈及4-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -吡唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈(使用H、實例#5步驟C及(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Acros]、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；E與HCl；PP、4-氟基苯基酮酸；D與NaOH所製備) [表2，方法18，R _t =14.5 min，or=ND]		AA.1.3*	1.84 (b)	343
N-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)-(環戊基)環丙烷磺醯胺(使用A、實例#1步驟D及製備#Z.1與HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法2，R _t =10.4 min，or=負]		AA.1.4*	1.76 (a)	375
N-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)-環戊基)環丙烷磺醯胺(使用A、實例#1步驟D及製備#Z.1與HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法2，R _t =11.3 min，or=正]		AA.1.5*	1.86 (a)	375
(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲酮(使用J、實例#3步驟G及3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽與CDI所製備) [表2，方法12，R _t =11.4 min，or=正]		AA.1.6*	1.58 (b)	361

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮雜環 丁-1-基)甲酮(使用J、實例#3步驟G 及3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽與CDI 所製備) [表2, 方法12, R_t =7.4 min, or=負]		AA.1.7*	1.58 (b)	361
(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯啉- 1-基)甲酮(使用J、實例#3步驟G及 3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽與CDI所製備) [表2, 方法8, R_t =11.5 min, or=正]		AA.1.8*	1.64 (b)	375
(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1- 基)甲酮(使用J、利用實例#3步驟G 及4,4-二氟哌啶鹽酸鹽與CDI所製備) [表2, 方法13, R_t =15.6 min, or=正]		AA.1.9*	1.72 (b)	389
(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡 嗪-8-基)哌啶-1-基)((<i>R</i>)-2-(三氟甲基) 吡咯啉-1-基)甲酮(使用J、利用實例 #3步驟G及(<i>R</i>)-2-(三氟甲基)吡咯啉 與CDI所製備) [表2, 方法9, R_t =10.4 min, or=正]		AA.1.10 *	1.87 (b)	407
2-(3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>] 吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5- 甲腈(使用L、利用實例#5步驟J及2- 氣噻唑-5-甲腈[ArkPharm]所製備) [表2, 方法15, R_t =13.4 min, or=正]		AA.1.11 *	1.89 (b)	364
1-((<i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并 [2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)吡咯 啉-3-甲腈(使用J、利用實例#6步驟 H及吡咯啉-3-甲腈[Tyger]與CDI所製 備) [表2, 方法14, R_t =16.9 min, or=正]		AA.1.12 *	1.41 (b)	364

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#53及3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]所製備) [表2, 方法9, R_t =14.3 min, or=正]		AA.1.13	1.79 (a)	416
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#53及3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]所製備) [表2, 方法9, R_t =12.4 min, or=正]		AA.1.14	1.79 (a)	416
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用K、利用製備#51及3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]所製備) [表2, 方法9, R_t =11.9 min, or=負]		AA.1.15	1.79 (a)	416
5-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#53及2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]所製備) [表2, 方法8, R_t =18.6 min, or=負]		AA.1.16	1.69 (a)	359
5-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#51及2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]所製備) [表2, 方法8, R_t =14.8 min, or=正]		AA.1.17	1.69 (a)	359
5-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#53及2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]所製備) [表2, 方法8, R_t =11.5 min, or=正]		AA.1.18	1.69 (a)	359

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基氨基)吡嗪-2-甲腈(使用L、利用製備#51及2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]所製備) [表2, 方法8, R_t =9.5 min, or=負]		AA.1.19	1.69 (a)	359
6-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)菸鹼腈(使用L、利用實例#3步驟G及2-氯-5-氟基吡啶所製備) [表2, 方法7, R_t =14.9 min, or=正]		AA.1.20 *	1.81 (a)	344
6-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)菸鹼腈(使用L、利用實例#3步驟G及2-氯-5-氟基吡啶所製備) [表2, 方法7, R_t =11.9 min, or=負]		AA.1.21 *	1.81 (a)	344
2-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈(使用L、利用實例#3步驟G及2-氯-5-氟基噻唑[ArkPharm]所製備) [表2, 方法5, R_t =12.5 min, or=正]		AA.1.22 *	1.74 (a)	350
2-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈(使用L、利用實例#3步驟G及2-氯-5-氟基噻唑[ArkPharm]所製備) [表2, 方法5, R_t =9.4 min, or=負]		AA.1.23 *	1.74 (a)	350
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用TT、製備#X.1與HCl; R與三甲基矽烷基重氮甲烷; S與實例#3步驟E; E與4 <i>N</i> HCl之1,4-二噁烷溶液; T(使用勞森試劑); D與NaOH; Y與Pd(OH) ₂ /C; 及K、環丙基磺醯基所製備) [表2, 方法6, R_t =8.2 min, or=負]		AA.1.24	1.64 (a)	374

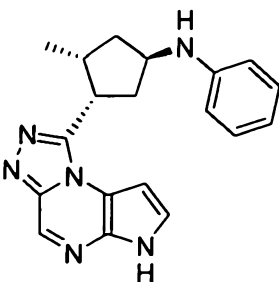
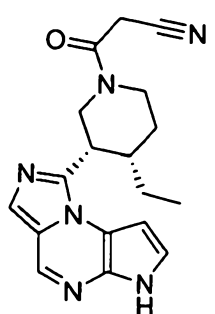
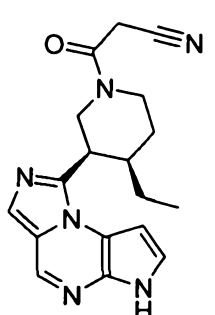
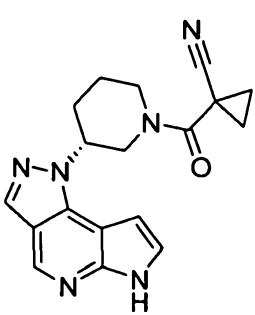
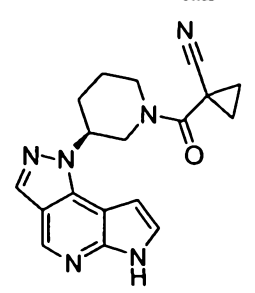
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用TT、製備#X.1與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與4 N HCl之1,4-二噁烷溶液；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；Y與Pd(OH) ₂ /C；及K、環丙基磺醯氯所製備) [表2，方法6， R_t =13.0 min，or=正]		AA.1.25	1.64 (a)	374
1-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈(使用H、利用實例#3步驟G及1-氰基-1-環丙烷-甲酸所製備) [表2，方法5， R_t =7.3 min，or=負]		AA.1.26 *	1.46 (a)	335
3-(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(使用N、實例#5步驟D與 <i>N</i> -(苯甲氧基羰基氧基)丁二醯亞胺；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與4 N HCl之1,4-二噁烷溶液；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；Y與Pd/C；及H、氰基乙酸、EDC及DIEA所製備) [表2，方法4， R_t =15.9 min，or=負]		AA.1.27	1.36 (a)	323
4-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-苯甲腈(使用II、4-羥基苯甲腈及製備#FF.1；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法17， R_t 20.8 min，or=正]		AA.1.28	2.12 (b)	373
6-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-菸鹼腈(使用II、6-羥基菸鹼腈及製備#FF.1；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法18， R_t 14.6 min，or=負]		AA.1.29	2.07 (b)	374

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-菸鹼腈(使用II、利用6-羥基菸鹼腈及製備#FF.1；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法18， R_t 16.9 min，or=正]		AA.1.30	2.04 (b)	374
1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄甲氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用Z、製備#EE.1；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法19， R_t 17.1 min，or=負]		AA.1.31	2.23 (b)	392
1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄甲氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用Z、製備#EE.1；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法19， R_t 19.1 min，or=正]		AA.1.32	2.22 (b)	392
5-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-吡嗪-2-甲腈(製備#LL.1) [表2，方法20， R_t 8.1 min，or=負]		AA.1.33	2.04 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-吡嗪-2-甲腈(製備#LL.1) [表2，方法20， R_t 13.9 min，or=正]		AA.1.34	2.04 (b)	375
6-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-菸鹼腈甲腈(使用II、6-羥基菸鹼腈及製備#FF.1；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法21， R_t 10.9 min，or=負]		AA.1.35	2.03 (b)	374

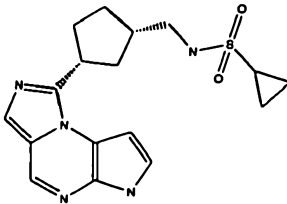
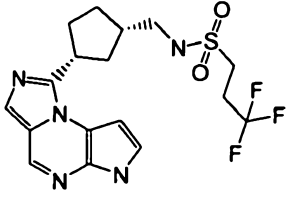
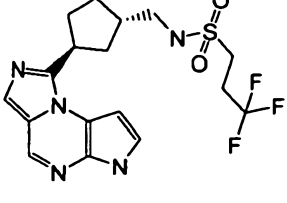
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)菸鹼腈甲腈(使用II、利用6-羥基菸鹼腈及製備#FF.1；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法21， R_t 7.4 min，or=正]		AA.1.36	2.02 (b)	374
5-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(使用LL、依據製備#JJ.1所製備) [表2，方法22， R_t 15.5 min，or=負]		AA.1.37	1.99 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(使用LL、依據製備#JJ.1所製備) [表2，方法22， R_t 16.4 min，or=正]		AA.1.38	1.97 (b)	375
<i>N</i> -(1-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(實例#15) [表2，方法16， R_t =15.3 min，or=負]		AA.1.39	1.42 (a)	347
<i>N</i> -(1-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(實例#15) [表2，方法16， R_t =12.5 min，or=正]		AA.1.40	1.42 (a)	347
5-((順-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈(使用P、製備#11與LAH；JJ與2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]；TT與HCl；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法11， R_t =7.5 min，or=ND]		AA.1.41	1.99 (a)	389

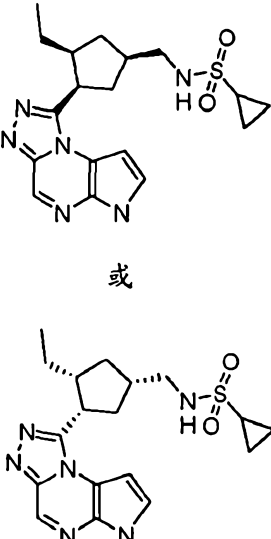
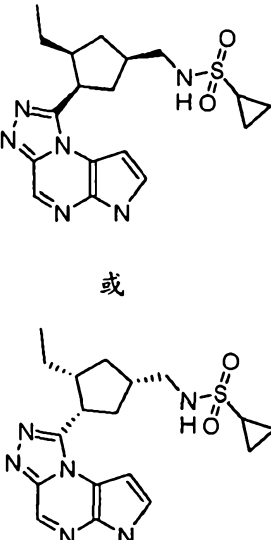
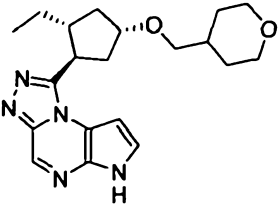
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p>5-((順-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈(使用P、製備#11與LAH；JJ與2-氯-5-氟基吡嗪[ArkPharm]；TT與HCl；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na₂CO₃所製備)</p> <p>[表2，方法11，R_t=16.1 min，or=ND]</p>		AA.1.42	1.99 (a)	389
<p>N-(順-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用Z、製備#7與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na₂CO₃所製備)</p> <p>[表2，方法10，R_t=18.3 min，or=負]</p>		AA.1.43	1.71 (a)	393
<p>N-(順-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用Z、製備#7與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na₂CO₃所製備)</p> <p>[表2，方法10，R_t=14.9 min，or=正]</p>		AA.1.44	1.74 (a)	393
<p>N-(順-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用Z、製備#7與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na₂CO₃所製備)</p> <p>[表2，方法10，R_t=15.5 min，or=正]</p>		AA.1.45	1.73 (a)	393
<p>N-(順-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用Z、製備#7與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與Na₂CO₃所製備)</p> <p>[表2，方法10，R_t=16.5 min，or=負]</p>		AA.1.46	1.75 (a)	393

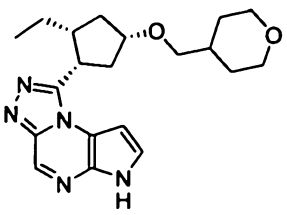
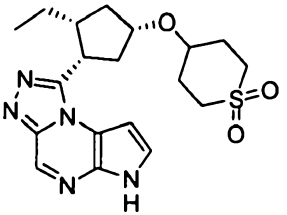
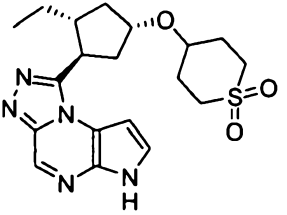
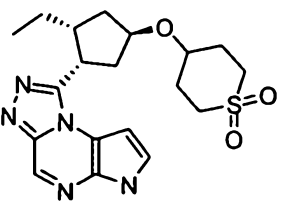
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(順-4-((氮雜環丁-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用實例#1步驟K中所述之條件、用氮雜環丁烷取代二乙胺； Z 與NaOH； A 、實例#1步驟D、HATU及TEA； B 與TEA； D 與NaOH所製備) [表2，方法27，R _t =14.3 min，外消旋]		AA.1.47	1.70 (a)	389
1-(順-4-((氮雜環丁-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用實例#1步驟K中所述條件、用氮雜環丁烷取代二乙胺； Z 與NaOH； A 、實例#1步驟D、HATU及TEA； B 與TEA； D 與NaOH所製備) [表2，方法27，R _t =15.5 min，or=正]		AA.1.48	1.70 (a)	389
<i>N</i> -(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)苯胺(使用 TT 、製備#8與HCl； H 、實例#5步驟C、HATU及TEA； Q 與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)； D 與NaOH所製備) [表2，方法25，R _t =8.0 min，or=負]		AA.1.49	2.27 (a)	332
<i>N</i> -(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)苯胺(使用 TT 、製備#8與HCl； H 、實例#5步驟C、HATU及TEA； Q 與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)； D 與NaOH所製備) [表2，方法25，R _t =7.1 min，or=正]		AA.1.50	2.24 (a)	332
<i>N</i> -(3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(使用 TT 、製備#8與HCl； A 、實例#1步驟D、HATU及TEA； B 與TEA； D 與NaOH所製備) [表2，方法19，R _t =17.1 min，or=負]		AA.1.51	1.99 (a)	333

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(3-甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺 (使用TT、製備#8與HCl；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法19， R_t =18.7 min，or=正]		AA.1.52	2.02 (a)	333
3-(順-4-乙基-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(使用W、製備#9與Pd(OH) ₂ /C；TT與HCl；M、H、實例#5步驟C、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；D與NaOH；E與HCl；H、氰基乙酸、EDC及DIEA所製備) [表2，方法26， R_t =8.9 min，or=負]		AA.1.53	1.73 (a)	337
3-(順-4-乙基-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(使用W、製備#9與Pd(OH) ₂ /C，TT與HCl；M、H、實例#5步驟C、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；D與NaOH；E與HCl；H、氰基乙酸、EDC及DIEA所製備) [表2，方法26， R_t =16.1 min，or=正]		AA.1.54	1.73 (a)	337
1-(3-(吡唑并[3,4- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲酸(使用Y、製備#10與Pd(OH) ₂ /C；H、1-氯基環丙烷甲酸、HATU及DIEA所製備) [表2，方法10， R_t =18.6 min，or=負]		AA.1.55	1.81 (a)	335
1-(3-(吡唑并[3,4- <i>d</i>]吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1(6 <i>H</i>)-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲酸(使用Y、製備#10與Pd(OH) ₂ /C；H、1-氯基環丙烷甲酸、HATU及DIEA所製備) [表2，方法10， R_t =21.6 min，or=正]		AA.1.56	1.83 (a)	335

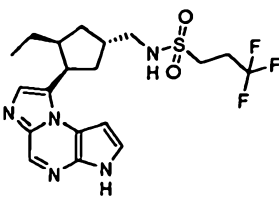
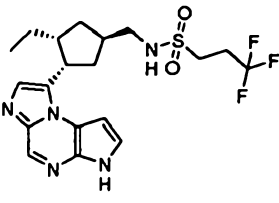
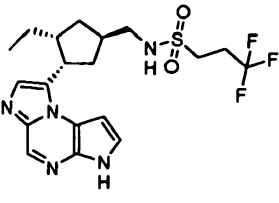
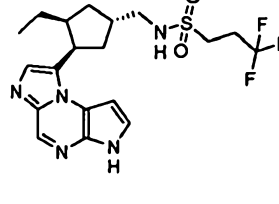
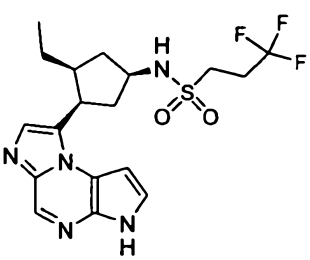
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-乙基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D與2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醛(Biofine)；Z、A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =11.2 min，or=負]		AA.1.57	1.85 (a)	384
1-(2-乙基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D與2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醛(Biofine)；Z、A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =5.2 min，or=負]		AA.1.58	1.90 (a)	384
3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊酮(使用D與製備#25及NaOH所製備) [表2，方法34， R_t =9.7 min，or=負]		AA.1.59	1.34 (a)	270
N-(((1S,3S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺及N-(((1S,3R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#M.1、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；K與環丙烷磺醯氯[Matrix]；D與NaOH所製備) [表2，方法21， R_t =9.3 min，or=ND]		AA.1.60 *	1.67 (a)	360

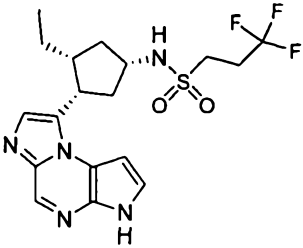
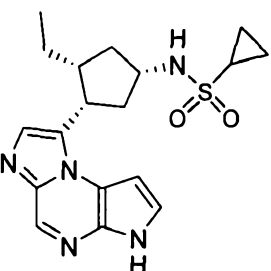
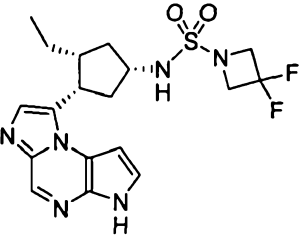
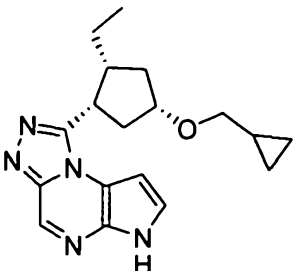
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	<i>R</i> _t min (方法)	<i>m/z</i> ESI+ (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺及 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#M.1、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；K與環丙烷磺醯氯[Matrix]；D與NaOH所製備) [表2，方法21， <i>R</i> _t =11.6 min，or=ND]		AA.1.61 *	1.70 (a)	360
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺及 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#M.1，HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；D與NaOH所製備) [表2，方法33， <i>R</i> _t =11.8 min，or=負]		AA.1.62 *	1.90 (a)	416
<i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺及 <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用H、實例#5步驟C及製備#M.1、HATU及DIEA；Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；D與NaOH所製備) [表2，方法33， <i>R</i> _t =9 min，or=負]		AA.1.63 *	1.93 (a)	416

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<p><i>N</i>-((3-乙基-4-(6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺(使用K與製備#21步驟C及環丙烷磺醯氯[Matrix]；QQQ與TFA；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備)</p> <p>[表2，方法5，R_t=5.8 min，or=正]</p>	 <p>或</p>	AA.1.64	1.61 (a)	389
<p><i>N</i>-((3-乙基-4-(6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺(使用K與製備#21步驟C及環丙烷磺醯氯[Matrix]；QQQ與TFA；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備)</p> <p>[表2，方法5，R_t=11.4 min，or=負]</p>	 <p>或</p>	AA.1.65	1.61 (a)	389
<p>1-(2-乙基-4-((四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡嗪(使用FFF、實例22步驟D及四氫-2<i>H</i>-呋喃-4-甲醛[J & W PharmLab]；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備)</p> <p>[表2，方法47，R_t=8.7 min，or=負]</p>		AA.1.66	1.83 (a)	370

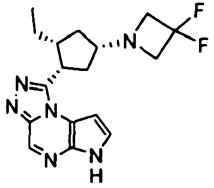
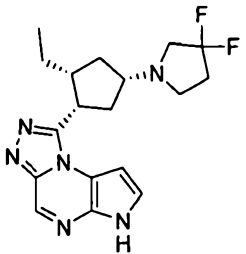
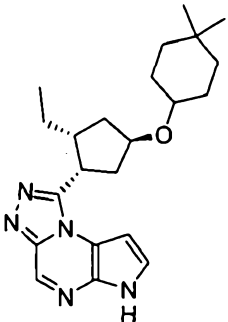
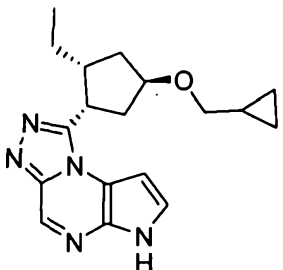
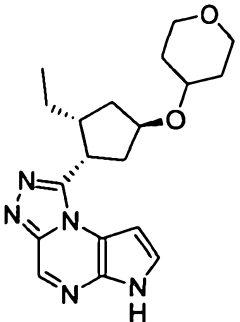
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-乙基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D及四氫-2H-哌喃-4-甲醛[J & W PharmLab]；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與TEA；D與NaOH所製備) [表2，方法47， R_t =13.8 min，or=負]		AA.1.67	1.79 (a)	370
1-(2-乙基-4-(四氫-2H-硫哌喃1,1-二氧化物-4-基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D及二氫-2H-硫哌喃-4 (3H)-酮；LLL與mCPBA；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法48， R_t =17.1 min，or=負]		AA.1.68	1.67 (a)	404
1-(2-乙基-4-(四氫-2H-硫哌喃 1,1-二氧化物-4-基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D及二氫-2H-硫哌喃-4 (3H)-酮；LLL與mCPBA；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法48， R_t =11.6 min，or=負]		AA.1.69	1.69 (a)	404
1-(2-乙基-4-(四氫-2H-硫哌喃1,1-二氧化物-4-基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS；VV；FFF與二氫-2H-硫哌喃-4 (3H)-酮；LLL與mCPBA；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法32， R_t =17.3 min，or=負]		AA.1.70	1.66 (a)	404

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-乙基-4-異丙氧基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪 (使用II、實例22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS；VV；FFF與丙酮；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法28， R_t =7.1 min，or=負]		AA.1.71	1.85 (a)	314
<i>N</i> -((3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、製備#22步驟C與二苯甲胺及NaBH(OAc) ₃ ；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；KK；Y與Pd(OH) ₂ /C；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；LL與NH ₄ OH所製備) [表2，方法49， R_t =24.9 min，接著50， R_t =8.6 min，or=負]	 或 	AA.1.72	1.96 (a)	444
<i>N</i> -((3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、製備#22步驟C與二苯甲胺及NaBH(OAc) ₃ ；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；KK；Y與Pd(OH) ₂ /C；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；LL與NH ₄ OH所製備) [表2，方法49， R_t =15 min，接著50， R_t =8.7 min，or=正]	 或 	AA.1.73	1.96 (a)	444

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	<i>R_t</i> min (方法)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、製備#22步驟C與二苯甲胺及NaBH(OAc) ₃ ；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；KK；Y與Pd(OH) ₂ /C；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；LL與NH ₄ OH所製備) [表2，方法49， <i>R_t</i> =20.7 min，接著50， <i>R_t</i> =9.5 min，or=正]	 或 	AA.1.74	1.96 (a)	444
<i>N</i> -((3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、製備#22步驟C與二苯甲胺及NaBH(OAc) ₃ ；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T(使用勞森試劑)；D與NaOH；KK；Y與Pd(OH) ₂ /C；K與3,3,3-三氟丙基磺醯氯[Matrix]；LL與NH ₄ OH所製備) [表2，方法49 <i>R_t</i> =26.5 min，接著50 <i>R_t</i> =9 min，or=負]	 或 	AA.1.75	1.97 (a)	444
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、實例#22步驟B與二苯甲胺；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH；Y、K與3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix)及DIEA所製備) [表2，方法31， <i>R_t</i> =16.9 min，or=正]		AA.1.76	1.94 (a)	430

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用X、實例#22步驟B與二苯甲胺；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH；Y、K與3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氣(Matrix)及DIEA所製備) [表2，方法31， R_t =24 min，or=負]		AA.1.77	1.94 (a)	430
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用X、實例#22步驟B與二苯甲胺；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH；Y、K與環丙烷磺醯氣(Matrix)及DIEA所製備) [表2，方法12， R_t =15 min，or=負]		AA.1.78	1.73 (a)	374
<i>N</i> -(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用X、實例#22步驟B與二苯甲胺；TT與HCl；R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH；Y、ZZ、AAA與3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽及TEA所製備) [表2，方法40， R_t =15.8 min，or=負]		AA.1.79	1.84 (a)	425
1-(4-(環丙基甲氧基)-2-乙基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用FFF、實例#22步驟D及環丙烷甲醛；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法38， R_t =13.1 min，or=負]		AA.1.80	1.90 (a)	326

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-2-羥基乙基胺基-1-磺醯胺(使用D、實例#25步驟R與NaOH；LL所製備) [表2，方法32，R _t =20.2 min，or=負]		AA.1.81	1.21	379
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-2-甲基-2-羥基丙基胺基-1-磺醯胺(使用AAA、實例#25步驟R及2-甲基-2-羥基丙基胺，D與NaOH；LL所製備) [表2，方法36，R _t =12.4 min，or=負]		AA.1.82	1.38	407
<i>N</i> -(3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)嗎啉-4-磺醯胺(使用AAA、實例#25步驟R及嗎啉；LL所製備) [表2，方法37，R _t =16.4 min，or=負]		AA.1.83	1.53	405
<i>N</i> -3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3-胺基-1- <i>N</i> -甲基氮雜環丁烷-1-磺醯脲(使用AAA、實例#25步驟R及3-胺基-1- <i>N</i> -甲基氮雜環丁烷；LL所製備) [表2，方法37，R _t =16.9 min，or=負]		AA.1.84	1.14	404
1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用D、製備#25 步驟D及NaOH所製備) [表2，方法12，R _t =9.9 min，or=負]		AA.1.85	1.52 (a)	314
3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)環戊胺(使用X、製備#25及2,2,2-三氟乙胺；D與NaOH所製備) [表2，方法31，R _t =16.9 min，or=負]		AA.1.86	1.62 (a)	353

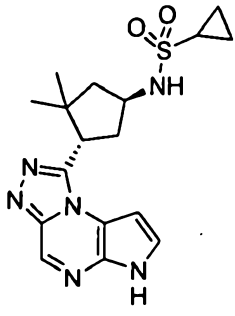
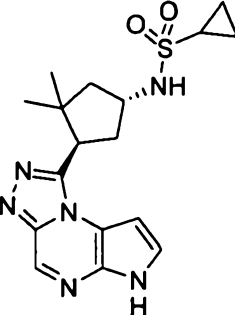
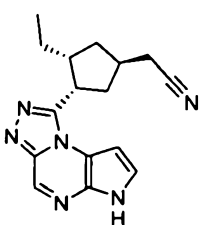
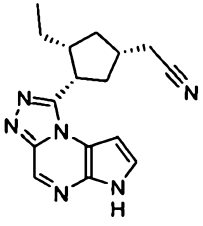
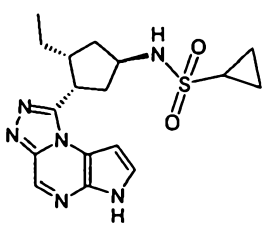
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-乙基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用X、製備#25及3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽[Matrix]；D與NaOH所製備) [表2，方法21， R_t =9.4 min，or=負]		AA.1.87	1.57 (a)	347
1-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-2-乙基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用X、製備#25及3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽；D與NaOH所製備) [表2，方法20， R_t =9.5 min，or=負]		AA.1.88	1.60 (a)	361
1-(4-(4,4-二甲基環己基氧基)-2-乙基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4,4-二甲基環己酮；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法41， R_t =10.5 min，or=負]		AA.1.89	2.45 (b)	382
1-(4-(環丙基甲氧基)-2-乙基環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與環丙烷甲醛；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法42， R_t =6.8 min，or=負]		AA.1.90	1.89 (b)	326
1-(2-乙基-4-(四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與四氫-4 <i>H</i> -呋喃-4-酮；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =7.6 min，or=負]		AA.1.91	1.63 (b)	356

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-氯-N-(3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)-4-氯 苯磺醯胺(使用X、實例#22步驟B與 二苯甲胺；TT與HCl；R與三甲基 矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟 E；E與TFA；T與勞森試劑；D與 NaOH；Y、K與3-氯-4-氯苯磺醯氯 [Lancaster]及DIEA所製備) [表2，方法19，R _t =24.2 min，or=負]		AA.1.92	2.11 (a)	462
4-(3-甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基) 苯甲腈(使用P、實例#7步驟G；EE 與4-甲氧基苯甲基-2,2,2-三氯乙醯亞 胺酯；Z與NaOH；A與實例#1步驟 D、HATU,及TEA；B與DIEA；FF 與2,3-二氯-5,6-二氯基-對苯醌；II與 羥基苯甲腈；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法17，R _t =25.7 min，or=正]		AA.1.93	1.94 (b)	430
4-(3-甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基) 苯甲腈(使用P、實例#7步驟G；EE 與4-甲氧基苯甲基-2,2,2-三氯乙醯亞 胺酯；Z與NaOH；A與實例#1步驟 D、HATU及TEA；B與DIEA；FF與 2,3-二氯-5,6-二氯基-對苯醌；II與羥 基苯甲腈；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法17，R _t =14.7 min，or=負]		AA.1.94	1.94 (b)	430
1-(2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基 氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用II、 5-(三氟甲基)吡啶-2-酚及製備 #FF.1；D與NaOH所製備) [表2，方法21，R _t =8 min，or=負]		AA.1.95	2.33 (b)	417

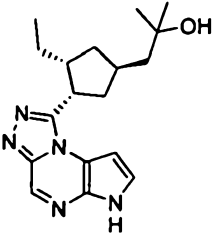
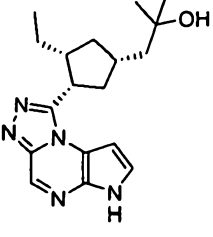
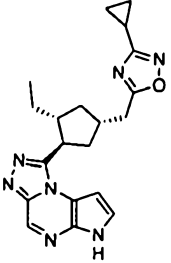
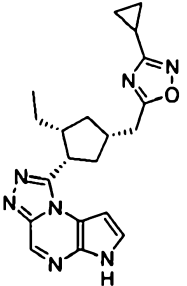
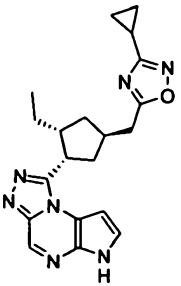
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
1-(2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基 氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、 5-(三氟甲基)吡啶-2-酚及製備 #FF.1；D與NaOH所製備) [表2，方法21， R_t =5.3 min，or=正]		AA.1.96	2.33 (b)	417
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基氧基) 吡嗪-2-甲腈(使用LL、依據製備 #JJ.1所製備) [表2，方法43， R_t =19.9 min，or=負]		AA.1.97	1.99 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基氧基) 吡嗪-2-甲腈(使用LL、依據製備 #JJ.1所製備) [表2，方法43， R_t =18.3 min，or=正]		AA.1.98	2.01 (b)	375
3-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊 基氧基)甲基)苯甲腈(使用JJ、3-(溴 甲基)苯甲腈及製備#SS.1；LL與 TFA及氫氧化銨所製備) [表2，方法34， R_t =11.9 min，or=負]		AA.1.99	2.05 (b)	387
3-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊 基氧基)甲基)苯甲腈(使用JJ、3-(溴 甲基)苯甲腈及製備#SS.1；LL與 TFA及氫氧化銨所製備) [表2，方法34， R_t =15.1 min，or=正]		AA.1.100	2.05 (b)	387
4-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊 基氧基)甲基)苯甲腈(使用JJ、4-(溴 甲基)苯甲腈及製備#SS.1；LL與 TFA及氫氧化銨所製備) [表2，方法34， R_t =13.4 min，or=負]		AA.1.101	2.04 (b)	387

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-((3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)甲基)苯甲腈(使用JJ、4-(溴甲基)苯甲腈及製備#SS.1, LL與TFA及氫氧化鉍所製備) [表2, 方法34, R_t =16.9 min, or=正]		AA.1.102	2.04 (b)	387
4-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-2-氟苯甲腈(使用II、2-氟-4-羥基苯甲腈及實例#4步驟J; B與DIEA; D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2, 方法5, R_t =7.7 min, or=負]		AA.1.103	2.08 (b)	391
4-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-3-氟苯甲腈(使用II、3-氟-4-羥基苯甲腈及實例#4步驟J; B與DIEA; D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2, 方法44, R_t =12.5 min, or=負]		AA.1.104	2.12 (b)	391
3-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈(使用II、3-羥基苯甲腈及實例#4 步驟J; B與DIEA; D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2, 方法33, R_t =12.1 min, or=負]		AA.1.105	2.09 (b)	373
3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊醇(使用II、苯甲酸及實例#4步驟J; B與DIEA; D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2, 方法45, R_t =9.1 min, or=負]		AA.1.106	1.46 (b)	272

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(2-乙基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用EE、製備#UU.1與3,3,3-三氟丙醇；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU,及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法46， R_t =8.1 min]		AA.1.107	2.04 (b)	368
1-(2-乙基-4-((四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基)甲氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用FFF、實例#22 步驟D及四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-甲醛[Pharmacore]；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法47， R_t =10 min，or=負]		AA.1.108	1.79 (b)	370
1-(2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用FFF、實例#22 步驟D及2-甲氧基乙醛[BBB Scientific]；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA、B與DIEA、D與NaOH所製備) [表2，方法44， R_t =11.7 min，or=負]		AA.1.109	1.67 (b)	330
1-(2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)環戊基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用FFF、實例#22 步驟D及2-甲氧基乙醛[BBB Scientific]；Z與NaOH；A、實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法44， R_t =5.6 min，or=負]		AA.1.110	1.70 (b)	330

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,3-二甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,3-二甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(如WO2009152133A1中所述製備) [表2，方法54， R_t =12.4 min，or=負]		AA.1.111	1.59 (b)	375
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,3-二甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及 <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,3-二甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(如WO2009152133A1中所述製備) [表2，方法54， R_t =16.9 min，or=正]		AA.1.112	1.59 (b)	375
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙腈(使用III、製備#25步驟E及二乙基氰基甲基膦酸酯；BBBB；W.1所製備) [表2，方法33， R_t =9.6 min，or=負]		AA.1.113	1.58 (b)	295
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙腈(使用III、製備#25步驟E及二乙基氰基甲基膦酸酯；BBBB；W.1所製備) [表2，方法33， R_t =11.8 min，or=負]		AA.1.114	1.58 (a)	295
<i>N</i> -(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用D、製備#25及NaOH；KK、P與NaBH ₄ ；III、JJJJ與NaN ₃ ；UUUU、K與環丙基磺醯氯[Matrix]；LL所製備) [表2，方法56， R_t =12.2 min，or=負]		AA.1.115	1.43 (a)	375

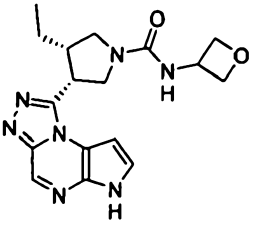
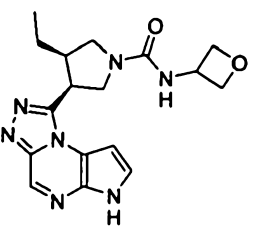
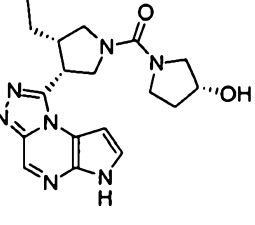
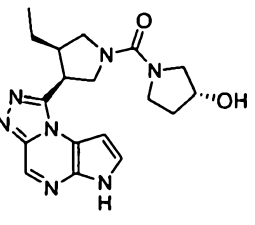
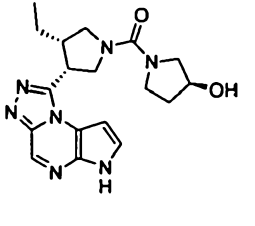
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(3-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氨基)氧雜環丁-3-基)乙腈(使用D、製備#25及NaOH；KK、P與NaBH ₄ ；III、JJJ與NaN ₃ ；UUUU、YYY與2-(氧雜環丁-3-亞基)乙腈[如 <i>J. Med. Chem.</i> , 2010, 53(8)3227-3246中所述製備]；LL所製備) [表2，方法5， R_t =17.2 min，or=負]		AA.1.116	1.27 (a)	366
3-乙基-1-甲基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊醇(使用ZZZ、實例#35步驟G及MeLi；LL所製備) [表2，方法33， R_t =7.6 min，or=負]		AA.1.117	1.59 (a)	286
3-(3-乙基-4-(6-甲磺酰基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)丙腈(使用YYY、實例#22步驟C、丙烯腈及DBU；Z與NaOH；A與實例#1步驟D；B與SOCl ₂ 及TEA；及D與NaOH所製備) [表2，方法60， R_t =10.9 min，or=負]		AA.1.118	1.70 (a)	325
3-(3-乙基-4-(6-甲磺酰基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)丙腈(使用YYY、實例#22步驟C、丙烯腈及DBU；Z與NaOH；A與實例#1步驟D；B與SOCl ₂ 及TEA；及D與NaOH所製備) [表2，方法60， R_t =15.0 min，or=負]		AA.1.119	1.69 (a)	325
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及ZZZ與CH ₃ MgCl ₂ 所製備) [表2，方法40， R_t =6.0 min，or=負]		AA.1.120	1.75 (a)	328

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及ZZZ與CH ₃ MgCl ₂ 所製備) [表2，方法40，R _t =10.3 min，or=負]		AA.1.121	1.72 (a)	328
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及ZZZ與CH ₃ MgCl ₂ 所製備) [表2，方法40，R _t =14.8 min，or=負]		AA.1.122	1.72 (a)	328
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及DDDD與(Z)-N'-羥基環丙烷甲脒[Tyger Scientific]所製備) [表2，方法61，R _t =27.5 min，or=nd]		AA.1.123	1.95 (a)	378
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及DDDD與(Z)-N'-羥基環丙烷甲脒[Tyger Scientific]所製備) [表2，方法61，R _t =29.4 min，or=nd]		AA.1.124	1.95 (a)	378
2-(3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用W、製備#AAAA.1及PdOH ₂ /C；及DDDD與(Z)-N'-羥基環丙烷甲脒[Tyger Scientific]所製備) [表2，方法61，R _t =32.8 min，or=nd]		AA.1.125	1.95 (a)	378

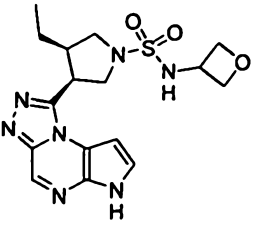
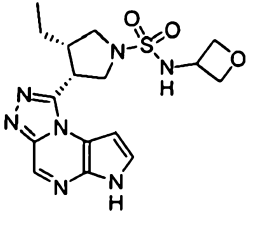
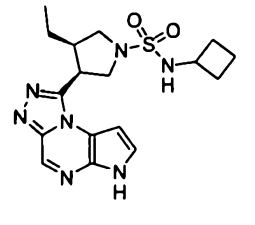
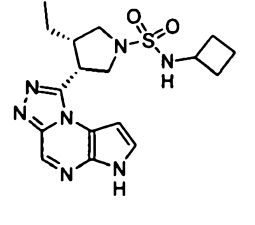

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順)-N-(1-氰基環丙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及1-胺基環丙烷甲腈·鹽酸鹽[Astatech]；及D與Na ₂ CO ₃) [表2，方法62， R_t =11.2 min，or=負]		AA.1.126	1.47 (a)	365
(順)-N-(1-氰基環丙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及1-胺基環丙烷甲腈·鹽酸鹽[Astatech]；及D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法62， R_t =13.7 min，or=正]		AA.1.127	1.45 (a)	365
(順)-N-環丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36，步驟F、CDI及環丁胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法34， R_t =8.6 min，or=正]		AA.1.128	1.58 (a)	354
(順)-N-環丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及環丁胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法34， R_t =11.2 min，or=負]		AA.1.129	1.60 (a)	354
(順)-3-乙基-N-(3-甲基異噻唑-5-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及3-甲基異噻唑-5-胺·鹽酸鹽；及D與NaOH所製備) [表2，方法63， R_t =10.5 min，or=負]		AA.1.130	1.56 (a)	397

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順)-3-乙基-N-(3-甲基異噻唑-5-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺 (使用J.1、實例#36步驟F、CDI及3-甲基異噻唑-5-胺·鹽酸鹽；及D與NaOH所製備) [表2，方法63，R _t =13.4 min，or=正]		AA.1.131	1.56 (a)	397
(順)-N-(氰基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2-胺基乙腈,及D.2與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法64，R _t =11.0 min，or=負]		AA.1.132	1.42 (a)	339
(順)-N-(氰基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2-胺基乙腈；及D.2與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法64，R _t =13.3 min，or=正]		AA.1.133	1.42 (a)	339
(順)-3-乙基-N-(噁唑-4-yl甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及噁唑-4-基甲胺·鹽酸鹽[J & W Pharmlab]；及D與NaOH所製備) [表2，方法65，R _t =10.6 min，or=負]		AA.1.134	1.44 (a)	381
(順)-3-乙基-N-(噁唑-4-基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及噁唑-4-基甲胺·鹽酸鹽[J & W Pharmlab]；及D與NaOH所製備) [表2，方法65，R _t =11.8 min，or=正]		AA.1.135	1.44 (a)	381

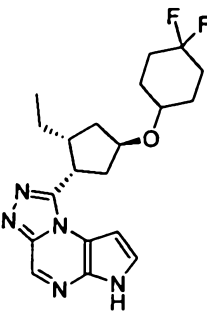
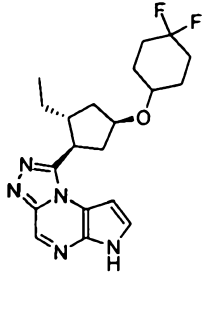
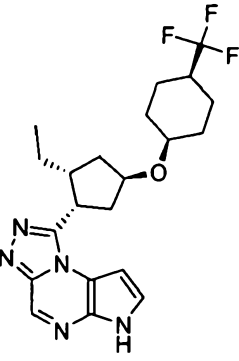
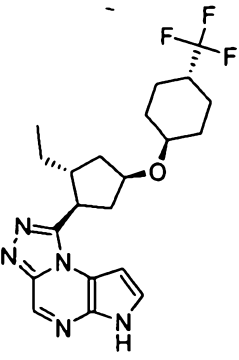
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(<i>順</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2,2,2-三氟乙胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法55， R_t =14.5 min，or=負]		AA.1.136	1.62 (a)	382
(<i>順</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2,2,2-三氟乙胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法55， R_t =17.3 min，or=正]		AA.1.137	1.62 (a)	382
(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)((<i>順</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)甲酮(使用D與製備#EEEE.1及NaOH所製備) [表2，方法64， R_t =11.4 min，or=負]		AA.1.138	1.65 (a)	376
(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)((<i>順</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)甲酮(使用D與製備#EEEE.1及NaOH所製備) [表2，方法64， R_t =12.9 min，or=正]		AA.1.139	1.65 (a)	376
(<i>順</i>)-3-乙基- <i>N</i> -(氧雜環丁-3-基)-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]；及D與NaOH所製備) [表2，方法65， R_t =7.1 min，or=racemic]		AA.1.140	1.34 (a)	356

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順)-3-乙基-N-(氧雜環丁-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]；及D與NaOH所製備) [表2，方法65，R _t =11.7 min，or=負]		AA.1.141	1.43 (a)	356
(順)-3-乙基-N-(氧雜環丁-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]；及D與NaOH所製備) [表2，方法65，R _t =13.3 min，or=正]		AA.1.142	1.42 (a)	356
((順)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲醯(使用EEEE、實例#36步驟F與(R)-吡咯啉-3-醇；及D與NaOH所製備) [表2，方法64，R _t =10.1 min，or=負]		AA.1.143	1.44 (a)	370
((順)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲醯(使用EEEE、實例#36步驟F、(R)-吡咯啉-3-醇；及D與NaOH所製備) [表2，方法64，R _t =11.8 min，or=正]		AA.1.144	1.42 (a)	370
((順)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲醯(使用EEEE、實例#36步驟F與(S)-吡咯啉-3-醇；及D與NaOH所製備) [表2，方法67，R _t =11.9 min，or=負]		AA.1.145	1.40 (a)	370

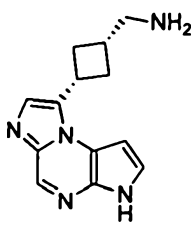
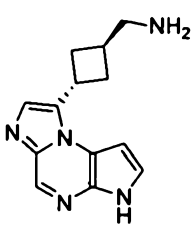
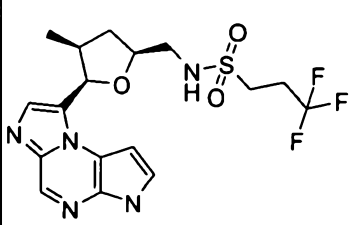
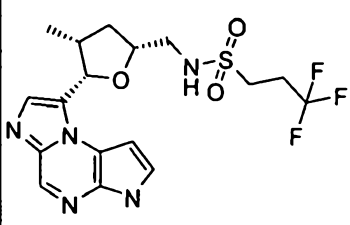
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
((順)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)((<i>S</i>)-3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮 (使用EEEE、實例#36步驟F、(<i>S</i>)-吡咯啉-3-醇；及D與NaOH所製備) [表2，方法67， R_t =13.9 min，or=正]		AA.1.146	1.42 (a)	370
(順)- <i>N</i> -(環丙基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、環丙基甲胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =10.0 min，or=正]		AA.1.147	1.80 (a)	390
(順)- <i>N</i> -(環丙基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、環丙基甲胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =14.0 min，or=負]		AA.1.148	1.78 (a)	390
(順)- <i>N</i> -(2-環丙基乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2-環丙基乙胺[Oakwood]；及D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =6.8 min，or=正]		AA.1.149	1.69 (a)	368
(順)- <i>N</i> -(2-環丙基乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1、實例#36步驟F、CDI及2-環丙基乙胺[Oakwood]；及D與NaOH所製備) [表2，方法33， R_t =9.3 min，or=負]		AA.1.150	1.70 (a)	368

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順)-3-乙基-N-(氧雜環丁-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、氧雜環丁-3-胺[Synthonix]及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法11，R _t =6.6 min，or=正]		AA.1.151	1.58 (a)	392
(順)-3-乙基-N-(氧雜環丁-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、氧雜環丁-3-胺[Synthonix]及TEA；AAA與實例#36步驟F,及D與NaOH所製備) [表2，方法11，R _t =10.8 min，or=負]		AA.1.152	1.58 (a)	392
(順)-N-環丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、環丁胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法33，R _t =9.5min，or=正]		AA.1.153	1.79 (a)	390
(順)-N-環丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、環丁胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法33，R _t =12.7 min，or=負]		AA.1.154	1.79 (a)	390
(順)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、2-氨基乙腈及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法68，R _t =4.9 min，or=正]		AA.1.155	1.48 (a)	336

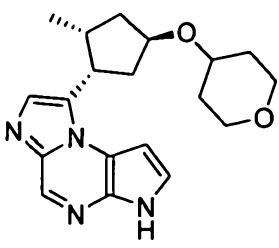
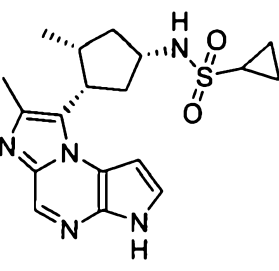
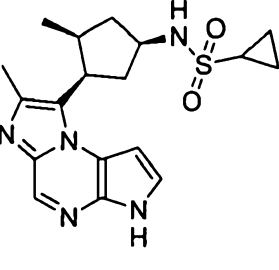
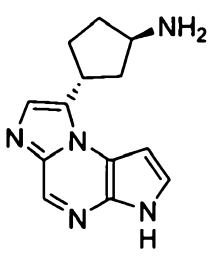
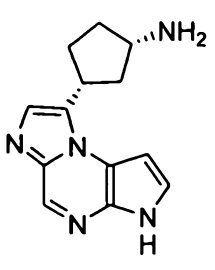
立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
(順)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、2-氨基乙腈及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法68， R_t =10.4 min，or=負]		AA.1.156	1.48 (a)	336
(順)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、2,2,2-三氟乙胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法66， R_t =12.9 min，or=負]		AA.1.157	1.85 (a)	418
(順)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-磺醯胺(使用ZZ、2,2,2-三氟乙胺及TEA；AAA與實例#36步驟F；及D與NaOH所製備) [表2，方法66， R_t =15.8 min，or=正]		AA.1.158	1.85 (a)	418
(順)-3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1與製備#F.1.1及2,2,2-三氟乙胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法69， R_t =11.2 min，or=正]		AA.1.159	1.52 (a)	381
(順)-3-乙基-4-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺(使用J.1與製備#F.1.1及2,2,2-三氟乙胺；及D與NaOH所製備) [表2，方法69， R_t =15.5 min，or=負]		AA.1.160	1.52 (a)	381

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((1,2,4)-4-(4,4-二氟環己基氧基)-2-乙基環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22 步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4,4-二氟環己酮 [Small Molecule]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法28， R_t =10.1 min，or=負]		AA.1.161	2.07 (b)	390
1-((1,2,4)-4-(4,4-二氟環己基氧基)-2-乙基環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22 步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4,4-二氟環己酮 [Small Molecule]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D；HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法28， R_t =15.1 min，or=負]		AA.1.162	2.05 (b)	390
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)環己基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22 步驟C與4-硝基苯甲酸、SS與NaOH；VV、FFF與4-三氟甲基環己酮[Matrix]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法58， R_t =7.8 min，or=負]		AA.1.163	2.34 (b)	422
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)環己基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸、SS與NaOH；VV、FFF與4-三氟甲基環己酮[Matrix]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法51， R_t =14.6 min，or=負]		AA.1.164	2.22 (b)	422

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)環己基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4-三氟甲基環己酮[Matrix]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D；HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法58， R_t =14.6 min，or=負]		AA.1.165	2.29 (b)	422
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)環己基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4-三氟甲基環己酮[Matrix]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法51， R_t =15.8 min，or=負]		AA.1.166	2.22 (b)	422
(1,4)-4-((1,3,4)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基氧基)環己烷甲腈(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4-側氧基環己烷甲腈[Beta Pharma]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法57， R_t =14.3 min，or=負]		AA.1.167	1.80 (b)	379
(1,4)-4-((1,3,4)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基氧基)環己烷甲腈(使用II、實例#22步驟C與4-硝基苯甲酸；SS與NaOH；VV、FFF與4-側氧基環己烷甲腈[Beta Pharma]；Z與NaOH；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA；D與NaOH所製備) [表2，方法57， R_t =19.5 min，or=負]		AA.1.168	1.80 (b)	379

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(順-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環丁基)甲胺(依據製備#36使用N、R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與2,2,3,3,3-五氟丙酸酐；D與NaOH；F.1與HBr之AcOH溶液所製備) [表2，方法71，R _t =29.8 min]		AA.1.169	2.10 (r)	242
(反-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環丁基)甲胺(依據製備#36使用N、R與三甲基矽烷基重氮甲烷；S與實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與2,2,3,3,3-五氟丙酸酐；D與NaOH、F.1與HBr之AcOH溶液所製備) [表2，方法71，R _t =27.9 min]		AA.1.170	2.10 (r)	242
<i>N</i> -((5-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用E與HCl、製備#43；K與3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基(Matrix)；Z與NaOH；H與 <i>N,O</i> -二甲基羥基胺、鹽酸；MMMM與溴化甲基鎂；M.1、LLLL、S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與TFA及TFAA；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法51，R _t =46.2 min，or=正]		AA.171	1.72 (a)	432
<i>N</i> -((5-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(使用E與HCl、製備#43；K與3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基(Matrix)；Z與NaOH；H與 <i>N,O</i> -二甲基羥基胺、鹽酸；MMMM與溴化甲基鎂；M.1、LLLL、S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與TFA及TFAA；D與Na ₂ CO ₃ 所製備) [表2，方法51，R _t =41.2 min，or=負]		AA.172	1.72 (a)	432

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-乙基-1-(N-嗎啉基磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊醇(使用NNNN與製備#41及實例35步驟G；LL所製備) [表2，方法52, R_t =12 min, or=負]		AA.173	1.63 (a)	435
3-乙基-1-(N-嗎啉基磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊醇(使用NNNN與製備#41及實例35步驟G；LL所製備) [表2，方法52, R_t =8.9 min, or=負]		AA.174	1.60 (a)	435
3-乙基-1-(N-嗎啉基磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊醇(使用NNNN與製備#41及實例35步驟G；LL所製備) [表2，方法53, R_t =18.7 min, or=負]		AA.175	1.56 (a)	435
8-(2-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)環戊基)-3H-咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用P、實例#24步驟H；VV、FFF與二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮；Z與NaOH；R、S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與PFPA；D與NaOH所製備) [表2，方法21, R_t =17.6 min, or=負]		AA.176	1.60 (a)	341
8-(2-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)環戊基)-3H-咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用P、實例#24步驟H；VV、FFF與二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮；Z與NaOH；R、S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與PFPA；D與NaOH所製備) [表2，方法21, R_t =5.1 min, or=負]		AA.177	1.65 (a)	341

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	<i>R_t</i> min (方法)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
8-(2-甲基-4-(四氫-2 <i>H</i> -呋喃-4-基氧基)環戊基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用P、實例#24步驟H；II與4-硝基苯甲酸；SS、VV、FFF與二氫-2 <i>H</i> -呋喃-4(3 <i>H</i>)-酮；Z與NaOH；R、S、實例#3步驟E；E與TFA；KKKK與PFPA；D與NaOH所製備) [表2，方法28， <i>R_t</i> =18.6 min，or=負]		AA.178	1.85 (a)	341
<i>N</i> -(3-甲基-4-(7-甲基-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用LLLL、製備#M.1.1；S、實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH所製備) [表2，方法6， <i>R_t</i> =14.2 min，or=負]		AA.179	1.66 (a)	374
<i>N</i> -(3-甲基-4-(7-甲基-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用LLLL、製備#M.1.1；S、實例#3步驟E；E與TFA；T與勞森試劑；D與NaOH所製備) [表2，方法6， <i>R_t</i> =9.3 min，or=正]		AA.180	1.66 (a)	374
<i>N,N</i> -二苯甲基-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊胺(使用X、3-側氧基環戊烷甲酸及二苯胺；FFFFF、GGGGG與製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；Y與Pd(OH) ₂ 所製備) [表2，方法59， <i>R_t</i> =10.5 min，or=ND]		AA.1.181	1.18 (b)	242
<i>N,N</i> -二苯甲基-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊胺(使用X、3-側氧基環戊烷甲酸及二苯胺；FFFFF、GGGGG與製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；Y與Pd(OH) ₂ 所製備) [表2，方法59， <i>R_t</i> =12.0 min，or=ND]		AA.1.182	1.17 (b)	242

立體異構體 [對掌性分離方法]	結構	實例#	R_t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N,N</i> -二苯甲基-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊胺(使用X、3-側氧基環戊烷甲酸及二苯甲胺；FFFFF、GGGGG與製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；Y與Pd(OH) ₂ 所製備) [表2，方法59， R_t =13.5 min，or=ND]		AA.1.183	1.11 (b)	242
<i>N,N</i> -二苯甲基-3-(3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊胺(使用X、3-側氧基環戊烷甲酸及二苯甲胺；FFFFF、GGGGG與製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；Y與Pd(OH) ₂ 所製備) [表2，方法59， R_t =17.1 min，or=ND]		AA.1.184	1.17 (b)	242
<i>N</i> -(2-環丙基乙基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)氧雜環丁-3-胺(使用X、製備#25及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]；X，使用2-環丙基乙醛[Anichem]；及D與NaOH所製備) [表2，方法55， R_t =22.7 min，or=負]		AA.1.185 *	1.38 (a)	395
<i>N</i> -(環丙基甲基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)氧雜環丁-3-胺(使用X、製備#25及氧雜環丁-3-胺[Synthonix]；X，使用環丙烷甲酸；及D與NaOH所製備) [表2，方法6， R_t =15.9 min，or=負]		AA.1.186 *	1.21 (a)	381

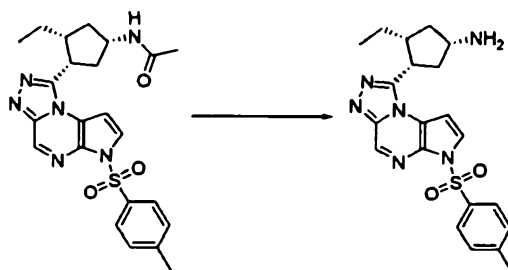
一般程序BB：經乙醯基保護之胺的酸性水解

向*N*-乙醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷)中的溶液中添加酸，諸如6 N HCl水溶液(3-100當量，較佳

30-40當量)。反應混合物在約60-100°C(較佳約90-100°C)下加熱約1-24小時(較佳約16小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後將其分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與鹼水溶液(諸如NaHCO₃、Na₂CO₃或NaOH，較佳NaHCO₃)之間，且水層視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取。有機層經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序BB之說明

製備#BB.1*：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺



向N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺(6.0 g, 12.86 mmol, 實例#8步驟L)於1,4-二噁烷(78 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(6 N, 75 mL, 450 mmol)。反應混合物在約95°C下加熱約16小時。反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。殘餘物用DCM(50 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)洗滌。含水部分再用DCM(3×50 mL)萃取且合併的有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-100% DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)梯度溶離、藉由矽膠層析純

化，得到呈黃褐色固體狀之(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(3.05 g, 56%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.85$ min; MS m/z : 425 (M+H)⁺。

一般程序CC：形成胺磺醯氯

圓底燒瓶中饋有含有胺或胺鹽(較佳1當量)的有機溶劑(例如DCM或甲苯或甲苯/DCM)。若使用胺鹽，則添加鹼，諸如TEA或DIEA，較佳DIEA(1-10當量，較佳2.5當量)，且攪拌反應物約1-20分鐘(較佳約5分鐘)。反應混合物接著冷卻至約-50-20°C(較佳約-30°C)維持約1-10分鐘(較佳約5分鐘)。向反應混合物中逐滴添加磺醯氯或磺醯氯(諸如1 M磺醯氯)於DCM中的溶液，較佳磺醯氯(1-10當量，較佳3.5當量)。反應混合物在約-50-0°C(較佳約-30°C)下攪拌約0.5-4小時(較佳約1小時)，接著溫熱至周圍溫度且攪拌約1-24小時(較佳約5小時)。反應物接著用有機溶劑(諸如DCM、EtOAc或甲苯)稀釋，且用HCl水溶液(諸如0.1-6 M，較佳1 M)洗滌。反應物視情況傾注於碎冰上且分離各層。有機萃取物視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。

一般程序CC之說明

製備#CC.1：氮雜環丁烷-1-磺醯氯



向烘乾的燒瓶中饋入氮雜環丁烷鹽酸鹽(2.00 g, 21.38 mmol)、DIEA(5.60 mL, 32.10 mmol)及DCM(50 mL)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約5分鐘，接著於乾冰/MeCN浴中冷卻至約-30°C維持約5分鐘。歷經約5分鐘逐滴添加硫醯氯(4.30 mL, 53.60 mmol, Acros)。反應混合物在約-30°C下攪拌約1小時，接著在周圍溫度攪拌約5小時。反應混合物用HCl水溶液(1 N, 15 mL)稀釋。分離各層且水層用DCM(10 mL)萃取。合併的有機層用HCl水溶液(1 N, 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下移除溶劑，得到氮雜環丁烷-1-磺醯氯(1.86 g, 56%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.25-4.01 (m, 4H), 2.51-2.29 (m, 2H)。

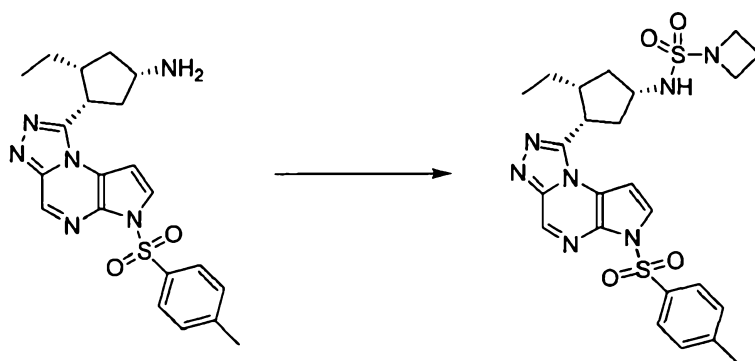
一般程序DD：形成磺醯脲

在約-10°C至周圍溫度(較佳約0°C)下，向胺(較佳1當量)及鹼(諸如TEA、DIEA、Na₂CO₃或K₂CO₃ (1-20當量，較佳2.5當量之TEA))於有機溶劑(諸如DMF、DMA、DCM、THF或1,4-二噁烷，較佳DMF)中的溶液中添加胺磺醯氯(1-5當量，較佳2.2當量)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1-48小時(較佳約2-4小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，約每12-72小時(較佳約每24小時)向反應混合物中再逐份添加胺磺醯氯(總計1-20當量，較佳每次添加3當量)，直至反應已停止進展，如TLC、LC/MS或HPLC所監測。反應混合物在減壓下濃縮至乾，且/或用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水稀釋。合併

的有機萃取物視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。反應物視情況用水稀釋且藉由真空過濾收集固體，再用水洗滌，且在真空下乾燥。

一般程序 DD 之說明

製備 #DD.1* : *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺



向燒瓶中饋入(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.200 g, 0.471 mmol, 實例#8, 步驟M)及DMF(4 mL)。溶液冷卻至約0°C，隨後添加TEA(0.16 mL, 1.2 mmol)及氮雜環丁烷-1-磺醯氯(0.165 g, 1.06 mmol, 製備#CC.1)。反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑且向所得殘餘物中添加DCM(10 mL)。有機溶液用水及鹽水(各5 mL)洗滌。合併的有機物經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到褐色油狀物。粗物質用DCM中之0-70% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡

咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(0.20 g, 77%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.39$ min; MS m/z : 544 (M+H)⁺。

表 DD.1: 使用一般程序 DD、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例#5, 步驟J)製備的實例

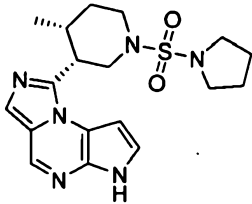
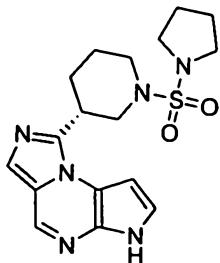
磺醯氯	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
吡咯啉-1-磺醯氯 [ChemBridge-BB]		DD.1.1*	1.79 (b)	389

表 DD.2: 使用一般程序 DD、由 (R)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例#6, 步驟H)製備的實例

磺醯氯	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
吡咯啉-1-磺醯氯 [ChemBridge-BB]		DD.2.1*	1.67 (b)	375

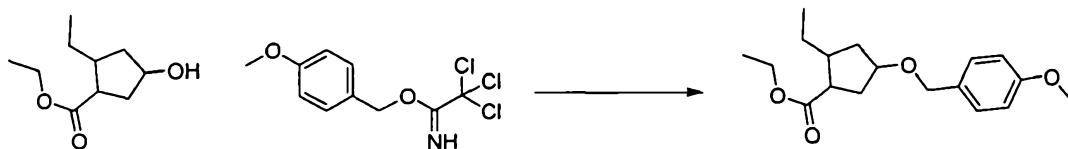
一般程序 EE: 由三氯乙醯亞胺酯衍生物形成醚

在約 -10-5°C(較佳約 0°C)下, 向含於有機溶劑混合物(諸如 DCM 及環己烷(1:1 至 1:5, 較佳 1:2))中之醇(較佳 1 當量)中添加 2,2,2-三氯乙醯亞胺酯衍生物(1-3 當量, 較佳 1.6 當

量)，隨後緩慢添加酸，諸如對甲苯磺酸或三氟甲磺酸(0.05-1 當量，較佳 0.08-0.1 當量)。反應混合物在 $-10-5^{\circ}\text{C}$ (較佳約 0°C) 下攪拌約 5-60 分鐘(較佳約 30 分鐘)。移除冰浴且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2-24 小時(較佳約 16 小時)。將懸浮液傾注入冰水中且攪拌約 5-60 分鐘(較佳約 30 分鐘)。過濾懸浮液，同時用諸如 DCM 之有機溶劑洗滌，或用諸如 DCM 之有機溶劑稀釋。分離各層且水層用諸如 DCM 之有機溶劑萃取。合併的有機層用水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序 EE 之說明

製備 #EE.1：2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸乙酯



在約 0°C 下，向 2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸酯 (37.78 g，203 mmol，製備 #P.1) 於 DCM (100 mL) 及環己烷 (200 mL) 中的混合物中添加 2,2,2-三氯乙醯亞胺 4-甲氧基苯甲酯 (93.58 g，331 mmol)，隨後歷經約 35 分鐘逐滴添加三氟甲磺酸 (1.6 mL，18.0 mmol)。反應混合物在約 0°C 下攪拌約 30 分鐘。移除冰浴且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。將懸浮液傾注入冰水 (500 mL) 中且攪拌約 30 分鐘。藉由過濾移除固體，同時用 DCM (100 mL) 洗滌。分離濾液中的各層且水層用 DCM (3×200 mL) 萃取。合併的有機層用水 (200 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-100% DCM:EtOAc (95:5) 溶離、使用

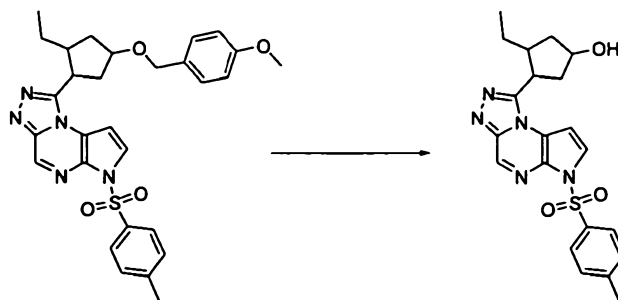
矽膠層析純化，得到2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸乙酯(39.80 g，64%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.90$ min; MS m/z : 307 ($M+H$)⁺。

一般程序FF：脫除經PMB保護之醇的保護基

向含於溶劑混合物(諸如DCM與水(1:1至7:1，較佳5:1))中之經PMB保護之醇(較佳1當量)中添加2,3-二氯-5,6-二氟基-對苯醌(1-2當量，較佳1.2當量)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約8-24小時(較佳約16小時)。藉由過濾移除固體，同時用諸如DCM之有機溶劑洗滌。分離濾液中之各層且有機層用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序FF之說明

製備#FF.1：3-乙基-4-(6-甲苄磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇



向含於DCM(18 mL)及水(3.5 mL)中的2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6-甲苄磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(1.153 g，2.11 mmol，使用Z與製備#EE.1；A與實例#1步驟D、HATU及TEA；B與DIEA所製備)中添加2,3-二氯-5,6-二氟基-對苯醌(0.576 g，2.54 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。藉由過

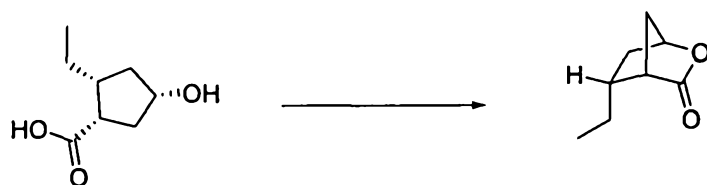
濾移除固體，同時用 DCM(150 mL)洗滌。分離有機層且用 NaHCO_3 飽和水溶液 (2×40 mL) 及鹽水 (40 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 30-100% EtOAc 梯度溶離、使用矽膠層析 (40 g) 純化，得到 3-乙基-4-(6-甲苄磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊醇 (0.672 g, 75%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.09$ min; MS m/z : 426 ($M+H$)⁺。

一般程序 GG：形成內酯

向含於有機溶劑(諸如 DCM)中之 γ -醇羧酸(較佳 1 當量)中添加鹼(諸如 TEA, 3-5 當量, 較佳 3 當量)及 BOP-Cl (1-2 當量, 較佳 1.2 當量)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1-5 小時(較佳約 2 小時)。反應混合物傾注入有機溶劑(較佳 Et_2O)中。藉由過濾移除固體，同時用諸如 Et_2O 之有機溶劑洗滌。在減壓下濃縮濾液。或者，濾液用 NaHCO_3 飽和水溶液、1 N 檸檬酸水溶液及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 GG 之說明

製備 #GG.1*：(1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮



向含於 DCM (60 mL) 中之 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸 (0.943 g, 5.96 mmol, 實例 #4, 步驟 H) 中添加 TEA (2.5 mL, 18 mmol) 及 BOP-Cl (1.82 g, 7.15 mmol)。反

應混合物在周圍溫度下攪拌約2小時，接著傾注入Et₂O(350 mL)中。藉由過濾移除固體，同時用Et₂O(50 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到黃色油狀物，溶於DCM(5 mL)中且添加Et₂O，得到固體。傾析上清液且固體再用Et₂O洗滌。合併的有機萃取物在減壓下濃縮，得到含有約15 mol% TEA的(1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮(0.912 g, 99%粗物質)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, *J*=5.4, 3H)。

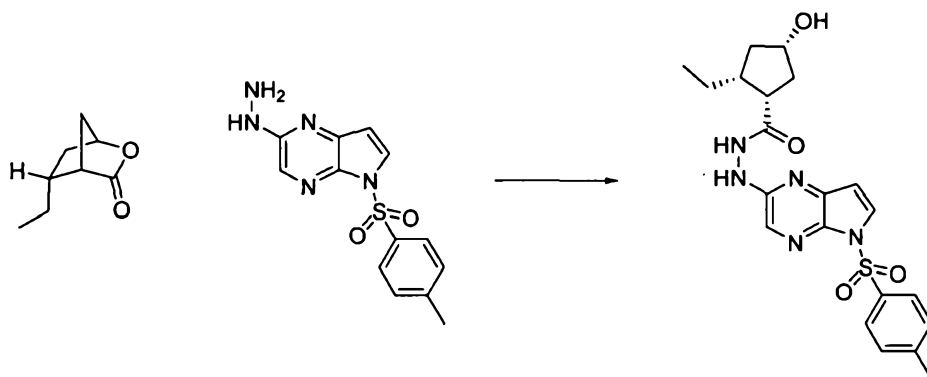
一般程序HH：用胺或胍使內酯開環

向含於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷或DCM(較佳1,4-二噁烷))中的內酯(較佳1當量)中添加胍(1-1.5當量，較佳1當量)。或者，將內酯(較佳1當量)添加至胺及DIEA之鹽酸鹽(1-1.5當量，較佳1當量)於有機溶劑或溶劑混合物(諸如1,4-二噁烷、DCM或DCM/DMF，較佳DCM)中的溶液中。反應混合物在周圍溫度下攪拌或在約40-100°C(使用1,4-二噁烷時，較佳為約80°C；使用DCM時，較佳為回流)下加熱約1-24小時(較佳約16小時)。若加熱，則將反應混合物冷卻至周圍溫度。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，三甲基鋁(1-8當量，較佳3當量)以純物質形式添加或以視情況添加有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、DCM或DMF，較佳1,4-二噁烷)之後的溶液形式(諸如2 M含於氯苯中、2 M含於庚烷中或2 M含於甲苯中，較佳為2 M含於甲苯中)添加，且反應混合物在周圍溫度下攪拌約

0.25-16小時(較佳約0.5小時)。如上所述之呈純物質或溶液形式的三甲基鋁視情況可在反應開始時添加。逐滴添加HCl水溶液(1 N, 3-10當量, 較佳8當量)且攪拌反應混合物約10-60分鐘(較佳約30分鐘)。分離各層且水層用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM(較佳EtOAc))萃取。合併的有機部分用水、NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。

一般程序HH之說明

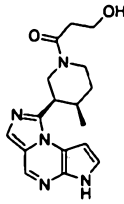
製備#HH.1* : (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-N'-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



向含於1,4-二噁烷(12 mL)中之(1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮(0.835 g, 5.96 mmol, 製備#GG.1)中添加2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(實例#1, 步驟D, 1.81 g, 5.96 mmol)。反應混合物在約80°C下加熱約16小時, 接著冷卻至周圍溫度。依序添加1,4-二噁烷(25 mL)及三甲基鋁(2 N, 含於甲苯中, 9 mL, 18 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約30分鐘。逐滴添加HCl水溶液(1 N, 50 mL)且攪拌反應混合物約30分鐘。分離各層。含水部分用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併的有機萃取物用

水 (10 mL)、NaHCO₃飽和水溶液 (15 mL)、鹽水 (15 mL)洗滌且經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 100% EtOAc 溶離、使用矽膠層析 (40 g) 純化，得到 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-N'-(5-甲苄磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷-甲磺肼 (1.887 g，53%)：LC/MS(表 1，方法 b) R_t=2.05 min; MS m/z: 444 (M+H)⁺。

表 HH.1：使用一般程序 HH 與 DIEA、由 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽 (實例 #5，步驟 J) 製備的實例

內酯	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
β-丙內酯		HH.1.1*	1.02 (b)	328

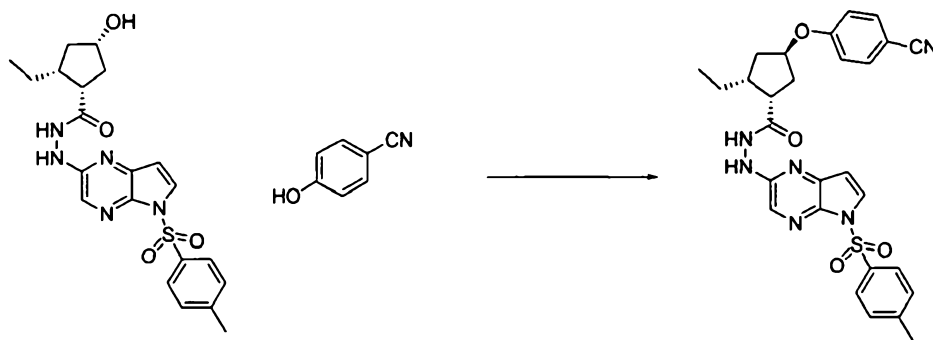
一般程序 II：醇之三信反應

向含於有機溶劑(諸如 THF、苯、甲苯或 1,4-二噁烷(較佳 THF))中之醇(較佳 1 當量)中添加適合酸性反應物(諸如羧酸、苯酚或雜芳基醇，1-3 當量，較佳 1.5 當量)，隨後添加三正丁基膦、三苯膦或結合聚合物之三苯膦(較佳為結合聚合物之三苯膦，1-3 當量，較佳 1.5 當量)，及 TEA(1-6 當量，較佳 4.5 當量)。逐滴添加 TMAD、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、DIAD 或 DEAD(較佳為 DEAD，1-3 當量，較佳 1.5 當量)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 5-48 小時(較佳約 16 小時)。或者，約 0.1-24 小時(較佳約 1 小時)之後，再添加

膦試劑(0.2-2當量，較佳0.75當量)及TMAD、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、DIAD或DEAD(0.2-1當量，較佳0.75當量)以驅動反應完成。使用結合聚合物之試劑時，過濾反應混合物且用溶劑混合物(諸如DCM、EtOAc及MeOH(較佳DCM，接著MeOH))洗滌。在減壓下濃縮濾液。不使用結合聚合物的試劑時，反應混合物用諸如DCM或EtOAc之有機溶劑稀釋，接著用水、NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序II之說明

製備#II.1*：(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲磺酰基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



向含於THF(15 mL)中之(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-N'-(5-甲磺酰基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼(0.885 g, 1.99 mmol, 實例#4, 步驟J)中添加4-羥基苯甲腈(0.357 g, 2.99 mmol)、三苯膦(0.998 g, 2.99 mmol, 結合聚合物之三苯膦, 3 mmol/g)及TEA(1.3 mL, 9 mmol)。逐滴添加DEAD(0.47 mL, 2.99 mmol)。攪拌反應混合物約1小時，接著再添加三苯膦(0.50 g, 1.50 mmol, 結合聚合物之三苯膦, 3 mmol/g)及DEAD(0.2 mL, 1.3 mmol)，且

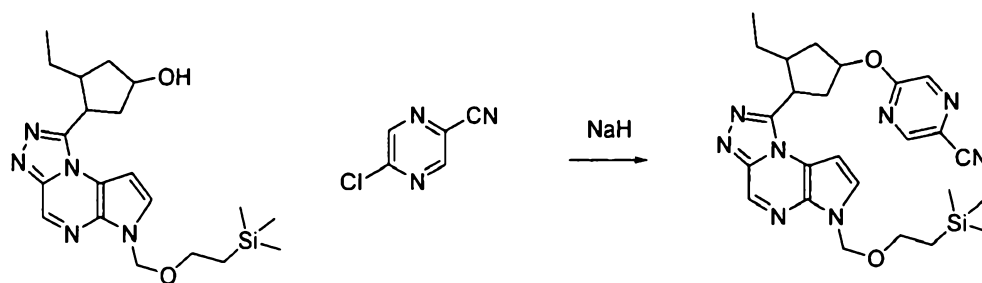
反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。藉由過濾移除固體，同時用DCM(5×5 mL)洗滌，接著用MeOH(4×5 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，且殘餘物用DCM中之0-40% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析(40 g)純化，得到呈黃色泡沫狀之(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-氟基苯氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲磺酰肼(0.958 g, 88%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.56 min; MS m/z : 545 ($M+H$)⁺。

一般程序JJ：用醇置換鹵化物

在約0-25°C(較佳周圍溫度)下，向含於有機溶劑(諸如DMF、THF或1,4-二噁烷(較佳DMF))中的醇(較佳1當量)中以多份添加NaH(60%於礦物油中之分散液，1-4當量，較佳1.2當量)。約2-60分鐘(較佳約5分鐘)之後，添加鹵化物(1-30當量，較佳1.1當量)。反應混合物在約60-80°C(較佳約70°C)下加熱約1-16小時(較佳約2小時)。冷卻至周圍溫度之後，向反應混合物中添加冰水或將反應混合物傾注入冰水中，接著用諸如DCM或EtOAc(較佳DCM)之有機溶劑萃取。合併的有機部分在減壓下濃縮。或者，合併的有機部分用水、NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，且經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序JJ之說明

製備#JJ.1：5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈



向含於DMF(1 mL)中之3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(0.098 g, 0.24 mmol, 使用FF、依據製備#KK.1所製備)中逐份添加NaH(0.012 g, 0.29 mmol, 60%於礦物油中之分散液)。約5分鐘之後, 添加2-氯-5-氰基吡嗪(0.039 g, 0.28 mmol, ArkPharm)。反應混合物在約70°C下加熱約2小時。冷卻至周圍溫度之後, 添加冰水(2 mL)且混合物用DCM(3×5 mL)萃取 合併有機層且在減壓下移除溶劑。殘餘物用DCM中之20-80% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析(12 g)純化, 得到5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.085 g, 69%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =2.84 min; MS m/z : 505 ($M+H$)⁺.

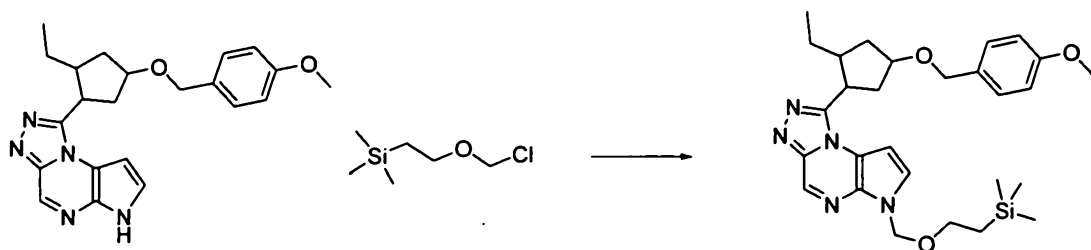
一般程序KK: SEM保護

在約0-40°C(較佳周圍溫度)下, 向含於有機溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷或DMF(較佳1,4-二噁烷))中的吡咯衍生物(較佳1當量)中以多份添加NaH(60%於礦物油中之分散液)(1-3當量, 較佳1.05當量)。攪拌反應混合物約1-60分鐘(較佳約30分鐘)。接著添加SEM-Cl(1-3當量, 較佳1.5當量)。約15分鐘至24小時(較佳約30分鐘)之後, 移除溶劑且

殘餘物分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 與水)之間。分離各層且在減壓下移除有機溶劑，得到目標化合物。或者，在攪拌下將反應混合物緩慢傾注入冰水中，得到懸浮液。可藉由過濾收集固體且乾燥，得到目標化合物。此外，濾液可分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)與鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液或 Na₂SO₄ 飽和水溶液，較佳為 NaHCO₃ 飽和水溶液)之間。分離有機部分且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 KK 之說明

製備 #KK.1：1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向 1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]-三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.323 g, 0.825 mmol，使用 Z 與製備 #EE.1；A 與實例 #1 步驟 D、HATU 及 TEA；B 與 DIEA；D 與 NaOH 所製備) 於 1,4-二噁烷 (2.5 mL) 中的懸浮液中以多份添加 NaH (0.035 g, 0.866 mmol, 60% 於礦物油中之分散液)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 30 分鐘。添加 SEM-Cl (0.15 mL, 0.83 mmol)。約 30 分鐘之後，移除溶劑且殘餘物分配於 EtOAc (12 mL) 與水 (2 mL) 之間。分離有機層且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-60% EtOAc

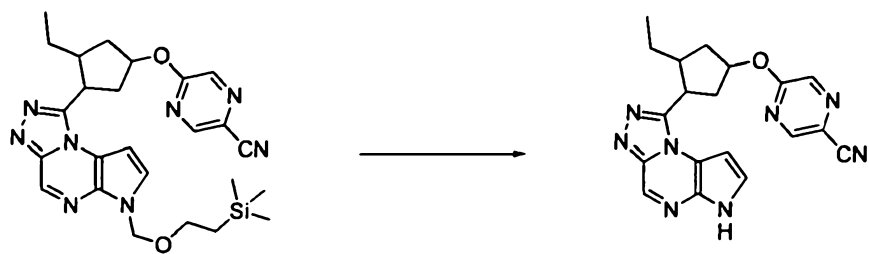
梯度溶離、使用矽膠層析(40 g)純化，得到 1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.372 g, 86%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.96$ min; MS m/z : 522 ($M+H$)⁺。

一般程序 LL：脫除 SEM 保護基

向 N 經 SEM 保護之化合物(較佳 1 當量)於有機溶劑(諸如 DMF、1,4-二噁烷或 DCM，較佳 DCM)中的溶液中添加 TFA(5-70 當量，較佳 50 當量)且反應混合物在約 0-40°C(較佳周圍溫度)下攪拌約 1-20 小時(較佳約 1-4 小時)。可再添加 TFA(5-20 當量，較佳 10 當量)。所得混合物在減壓下濃縮且將殘餘物溶於有機溶劑中，諸如 1,4-二噁烷、MeOH 或 EtOH(較佳 1,4-二噁烷)。添加鹼水溶液(諸如 NaOH 或 NH₄OH，較佳 NH₄OH，30-200 當量，較佳 120 當量)且反應混合物在約 30-100°C(較佳約 60°C)下加熱約 30 分鐘-10 小時(較佳約 30 分鐘)。反應混合物冷卻至周圍溫度，添加水且藉由過濾分離產物。或者，混合物可分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)與鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液或 Na₂SO₄ 飽和水溶液，較佳為 NaHCO₃ 飽和水溶液)之間。分離有機部分且在減壓下濃縮，得到目標化合物。在有些情況下，可分離中間物羥基甲基磺醯胺。

一般程序 LL 之說明

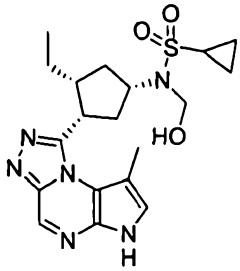
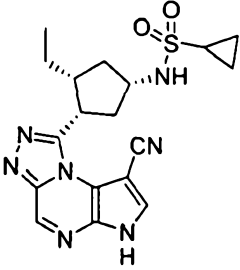
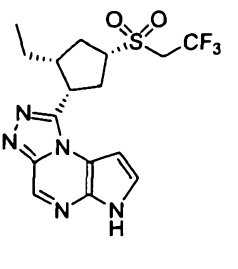
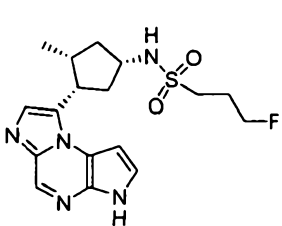
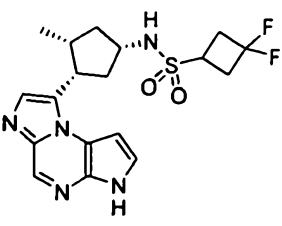
製備 #LL.1：5-(3 乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈

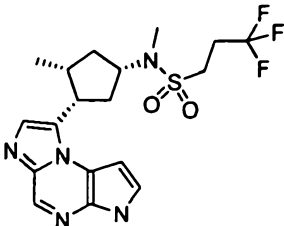
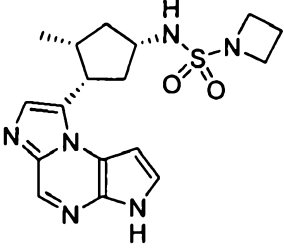
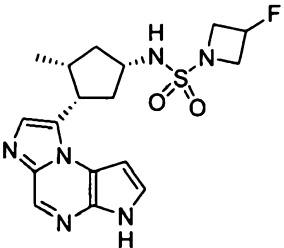
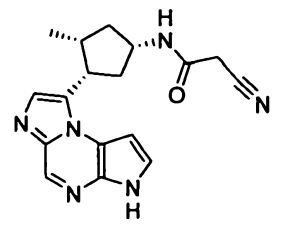


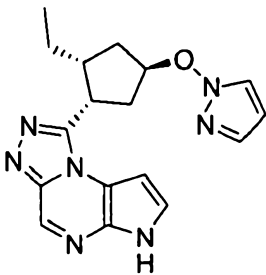
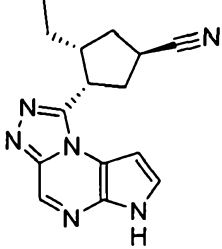
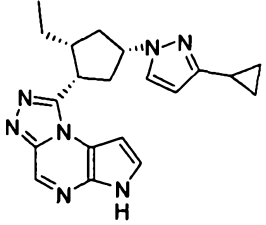
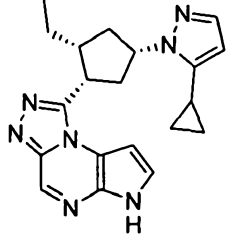
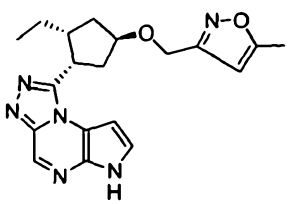
向含於 DCM(2.5 mL)中之 5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.097 g, 0.19 mmol, 製備#JJ.1)中添加 TFA(0.7 mL, 10 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1.5 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶於 1,4-二噁烷(1.3 mL)中。添加氫氧化銨(28-30%氨水, 2.5 mL, 24 mmol)且反應混合物在約 60℃下加熱約 30 分鐘, 接著冷卻至周圍溫度。添加水(4 mL)且藉由過濾收集沈澱物, 得到 5-(3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.0628 g, 87%): LC/MS(表 1, 方法 b) R_t =1.99 min; MS m/z : 375 ($M+H$)⁺。

表 LL.1：使用一般程序 LL 所製備之實例

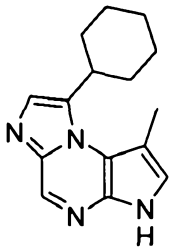
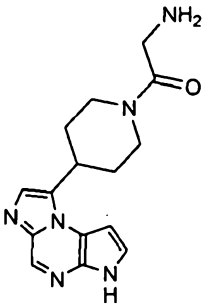
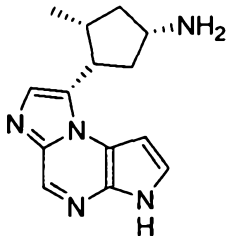
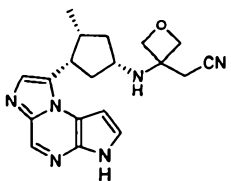
經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R_t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)環丙烷磺醯胺(製備#23)		LL.1.1*	1.71 (a)	389

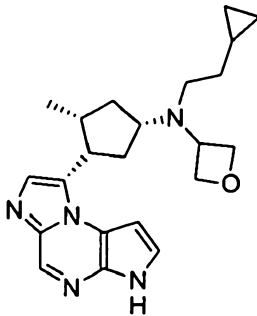
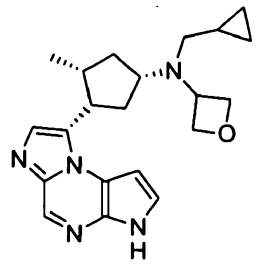
經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)環丙烷磺醯胺(製備#23)		LL.1.2*	1.96 (a)	419
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(8-氟基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(製備#HHH.1)		LL.1.3*	1.64 (b)	400
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙磺醯基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(製備#LLL.1)		LL.1.4	1.81 (a)	402
3-氟- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺 (使用FFFFF、製備#33； GGGGG與製備#E.1.1；KKKK 與PFPA；D與NaOH；KK、 Y；K與3-氟丙烷-1-磺醯氯 [Hande]所製備)		LL.1.5*	1.53 (b)	380
3,3-二氟- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)環丁烷-1-磺醯胺(使用FFFFF與製備#33； GGGGG與製備#E.1.1；KKKK 與PFPA；D與NaOH；KK、 Y、K與製備#34及DIEA所製備)		LL.1.6*	1.84 (a)	410

經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3,3,3-三氟-N-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用FFFFF與製備#33; GGGGG與製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y、K與3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(Matrix); S與碘甲烷所製備)		LL.1.7*	2.04	429
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用FFFFF與製備#33; GGGGG與製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y、ZZ、AAA與氮雜環丁烷所製備)		LL.1.8*	1.53	375
3-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(使用FFFFF與製備#33; GGGGG與製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y、ZZ、AAA與3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽[Parkway]所製備)		LL.1.9*	1.73	393
2-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)乙醯胺(使用FFFFF與製備#33; GGGGG與製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y、H與氰基乙酸所製備)		LL.1.10*	1.61	323

經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基氧基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(依據實例#35步驟H、使用III及JJJJ與 <i>N</i> -羥基吡唑(根據 <i>Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic & Bio-Organic Chemistry</i> (1995), (3), 243-7製備)所製備)		LL.1.11	1.87	338
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊烷甲腈(依據實例#35步驟H、使用III及JJJJ與氰化鈉製備)		LL.1.12	1.75	281
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用JJJJ、實例#35步驟I與氫化鈉及5-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑(ChemBridge)所製備)		LL.1.13	1.98	362
1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(依據實例#35步驟I、使用JJJJ與氫化鈉及5-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑(ChemBridge)所製備)		LL.1.14	2.02	362
3-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)甲基)-5-甲基異噁唑(製備#HHHH.1)		LL.1.15	1.71 (b)	367

經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(2-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)乙基)嗎啉(使用 HHHH 、實例#35步驟H及4-(2-氯乙基)嗎啉[Beta Pharma]與 KOH所製備)		LL.1.16	1.16 (b)	385
1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用 HHHH 、實例#35步驟H及2-溴-1,1-二氟乙烷[Lancaster]與KOH所製備)		LL.1.17	1.78 (b)	336
1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪(使用 HHHH 、實例#35, 步驟H及2-溴-1,1-二氟乙烷[Lancaster]與KOH所製備)		LL.1.18	1.62 (b)	314
1-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基氧基)-2-甲基丙-2-醇(使用 HHHH 、實例#35步驟H及1-氯-2-甲基-2-丙醇與KOH所製備)		LL.1.19	1.61 (b)	344
4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒(使用 R 、1-(苯甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix)； S 與實例#3步驟 E ； E 與TFA； KKKK 與PFPA； D 與NaOH； KK 、 DDDDD 、 EEEEEE 所製備)		LL.1.20	2.04 (r)	284

經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
8-環己基-1-甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(使用GGG與8-環己基-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪(WO2009152133A1); KK、VVV與2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜硼吡所製備)		LL.1.21	2.21 (a)	255
2-側氧基-2-(4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(使用R、1-(苯甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix); S、實例#3步驟E; E與TFA; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、DDDD、H、2-(第三丁氧羰基胺基)乙酸所製備)		LL.1.22	2.84 (r)	299
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊胺(使用X、實例#24步驟H及二苯甲基胺; FFFFF、GGGGG、製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y所製備)		LL.1.23	1.39 (a)	256
2-(3-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基胺基)氧雜環丁-3-基)乙腈(製備YYY.1)		LL.1.24	1.49 (a)	351

經矽烷基保護之吡咯	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
<i>N</i> -(2-環丙基乙基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)氧雜環丁-3-胺(使用X、實例#24步驟H及二苯甲基胺；FFFFF、GGGGG、製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；KK、Y、X與氧雜環丁-3-酮[PharmaBlock]；X與2-環丙基乙醛[Anichem]所製備)		LL.1.25	1.55 (a)	380
<i>N</i> -(環丙基甲基)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-8-基)環戊基)氧雜環丁-3-胺(使用X、實例#24步驟H及二苯甲基胺；FFFFF、GGGGG、製備#E.1.1；KKKK與PFPA；D與NaOH；KK、Y、X與氧雜環丁-3-酮[PharmaBlock]；X與環丙烷甲醛所製備)		LL.1.26	1.40 (a)	366

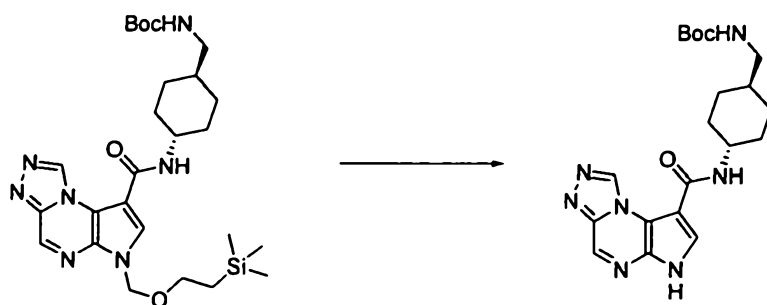
一般程序 LL.1：脫除 SEM 保護基

將 N 經 SEM 保護之化合物溶解或懸浮於有機溶劑(諸如 DMF、1,4-二噁烷、THF、MeOH 或 DCM，較佳 DCM)中。可添加 TFA、樟腦磺酸或 HCl，較佳 TFA(5-70 當量，較佳 50 當量)且反應混合物在約 0-40℃(較佳周圍溫度)下攪拌約 1-20 小時(較佳約 1-4 小時)。視情況可再添加 TFA(5-20 當量，較佳 10 當量)。所得混合物在減壓下濃縮。或者，經 SEM 保護之物質的溶液或懸浮液可用氟化物源(諸如 TBAF 或 LiBF₄，較佳 TBAF(1-20 當量，較佳 6 當量))處理。視情

況可添加鹼，諸如 NaOH 水溶液、乙二胺或 NH_4OH 水溶液 (1-200 當量，較佳乙二胺，2 當量)。反應混合物在約 30-100°C (較佳約 60°C) 下加熱約 30 分鐘至 72 小時 (較佳約 24 小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度。視情況在減壓下移除揮發物。反應混合物使用以下方法之一處理。方法 1：將殘餘物溶於有機溶劑中，諸如 1,4-二噁烷、MeOH 或 EtOH (較佳 1,4-二噁烷)。添加鹼，諸如 NaOH 水溶液、乙二胺或 NH_4OH 水溶液 (較佳為 NH_4OH 水溶液，1-200 當量，較佳 120 當量) 且反應混合物在約 30-100°C (較佳約 60°C) 下加熱約 5 分鐘至 10 小時 (較佳約 30 分鐘)。反應混合物冷卻至周圍溫度，添加水且藉由過濾分離產物。方法 2：混合物分配於有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 與鹼水溶液 (諸如 NaHCO_3 飽和水溶液或 Na_2SO_4 飽和水溶液，較佳為 NaHCO_3 飽和水溶液) 之間。分離有機部分且在減壓下濃縮，得到目標化合物。方法 3：視情況添加水、 NaHCO_3 水溶液或 NH_4Cl 水溶液 (較佳為水)。產物可藉由過濾分離或混合物可用有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 萃取。有機物經 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。在有些情況下，可分離中間物羥基甲基磺醯胺。

一般程序 LL.1 之說明

製備 #LL.1.1：(反-4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-8-甲醯胺基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯



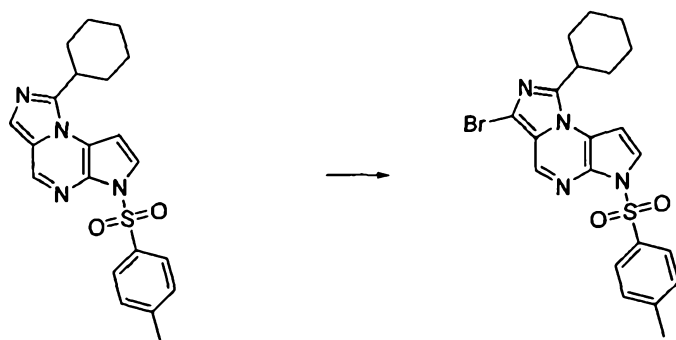
將乙二胺(0.011 mL, 0.16 mmol)添加至(反-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-甲醯胺基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.043 g, 0.079 mmol, 使用Z與製備#AAAAA.1及KOH; H與反-4-胺基環己基甲基胺基甲酸第三丁酯[AMRI]、HATU及TEA所製備)於THF(1 mL)中的溶液中。TBAF(1.0於THF中之溶液, 0.470 mL, 0.470 mmol)以一份添加。混合物在約60°C下加熱。約24小時之後, 將溶液冷卻至周圍溫度且攪拌約40小時。在減壓下移除揮發物。殘餘物於水(10 mL)中製成漿液且用EtOAc(4×20 mL)萃取。合併的有機部分用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。殘餘物用2-10% MeOH/DCM梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到(反-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-甲醯胺基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.0094 g, 29%): LC/MS(表1, 方法n) *R*_t=0.55 min; MS *m/z*: 414 (M+H)⁺。

一般程序MM: 咪唑鹵化

向咪唑(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCM、MeOH或THF, 較佳THF)中的溶液中添加鹵化試劑(諸如溴、過溴化吡錠氫溴酸鹽、NCS、NBS或NIS)(0.9-1.1當量, 較佳1

當量)。反應物在約 -20 - 150°C (較佳約 0 - 60°C)下攪拌約10分鐘至48小時(較佳約30分鐘)。接著將反應混合物分配於有機溶劑(諸如EtOAc、DCM或1,4-二噁烷,較佳為EtOAc)與鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液或 Na_2CO_3 飽和水溶液,較佳為 NaHCO_3 飽和水溶液)之間。水層視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌且真空濃縮或經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥,接著傾析或過濾,隨後在減壓下濃縮,得到目標試劑,且在約 0°C 下向NBS(0.12 g, 0.672 mmol)於THF(2 mL)中的溶液中添加THF(10 mL)中的乙酸汞(II)。約30分鐘之後,反應混合物用EtOAc(20 mL)及 NaHCO_3 飽和水溶液(20 mL)稀釋。分離有機層,真空濃縮,且用EtOAc:DCM:庚烷(1:1:2)分離、藉由矽膠(40 g)層析純化,得到呈黃褐色固體狀之3-溴-1-環己基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.27 g, 83%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=3.12$ min; MS m/z 473, 475 (1:1) ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

製備 #MM.1: 3-溴-1-環己基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



在約 0°C 下,向1-環己基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]

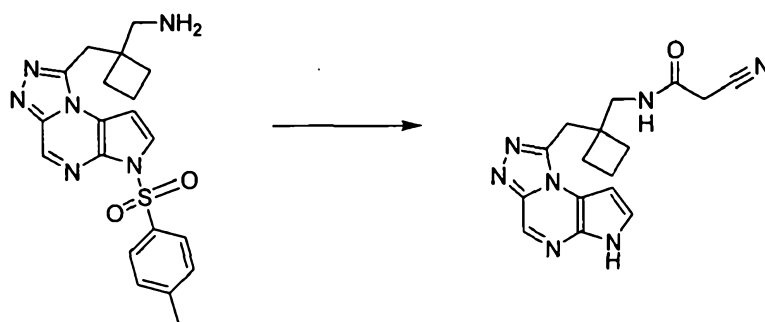
吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.27 g, 0.67 mmol, 使用Q、利用製備#13、勞森試劑及乙酸汞(II)所製備)於THF(10 mL)中的溶液中添加NBS(0.12 g, 0.672 mmol)於THF(2 mL)中的溶液。約30分鐘之後, 反應混合物用EtOAc(20 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)稀釋。分離有機層, 真空濃縮, 且用EtOAc:DCM:庚烷(1:1:2)溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化, 得到呈黃褐色固體狀之3-溴-1-環己基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.27 g, 83%): LC/MS(表1, 方法a) R_t=3.12 min; MS *m/z* 473, 475 (1:1) (M+H)⁺。

一般程序NN: 在失去磺醯胺保護基的情況下由羧酸及胺形成醯胺

向具有側接胺基之1位經取代之6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(較佳1當量)與羧酸(1-2當量, 較佳1.5當量)於溶劑(諸如DMF或THF, 較佳DMF)中的混合物中添加偶合劑, 諸如EDC·HCl或HATU(1.0-2.0當量, 較佳1.2當量), 及有機鹼(諸如TEA或DIEA, 1-5當量, 較佳2當量)。若EDC·HCl用作偶合試劑, 則添加HOBT(1-3當量, 較佳1.2當量)。在約20-60°C(較佳周圍溫度)下約1-72小時(較佳約18小時)之後, 添加水且水層用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取。合併的有機層經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾或傾析, 且在減壓下濃縮。中間物及藉助於此一般程序所製備的最終化合物視情況可使用一或多種上述純化方法純化。

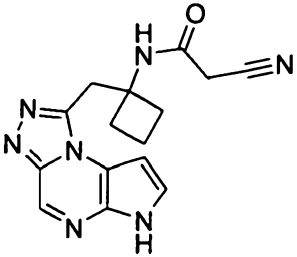
一般程序 NN 之說明

實例 #NN.1.1 : N-((1-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)環丁基)甲基)-2-氰基乙醯胺



向 (1-((6- 甲苯磺醯基 -6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)-環丁基)甲胺 (0.225 g, 0.548 mmol)(使用 A、實例 #1 步驟 D、2-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丁基)乙酸 [如 WO9921824A1 所述製備] ; EDC·HCl ; B 與 TEA ; E 與 4.0 M HCl 之 1,4-二噁烷溶液所製備) 於 DMF (10 mL) 中的溶液中添加 氰基乙酸 (0.070 g, 0.822 mmol)、HOBt (0.101 g, 0.658 mmol)、EDC·HCl (0.126 g, 0.658 mmol) 及 DIEA (0.190 mL, 1.096 mmol), 得到褐色溶液。混合物在周圍溫度下攪拌約 18 小時。添加水 (20 mL) 且混合物用 EtOAc (3×25 mL) 萃取。合併的有機層經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且真空濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 得到呈灰白色固體狀之 N-((1-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)環丁基)甲基)-2-氰基乙醯胺 (0.030 g, 17%) : LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=1.48 min; MS *m/z*: 324 (M+H)⁺。

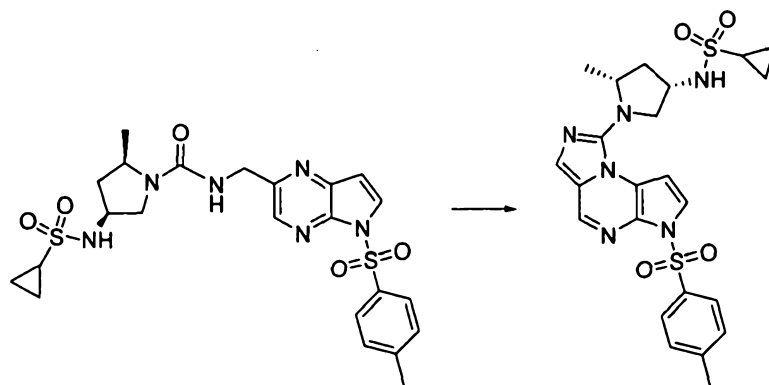
表 NN.1：使用一般程序 NN 與 氰基乙酸所製備的實例

胺	產物	實例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-((6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)環丁胺(使用 A、實例#1 步驟 D 及 2-(1-(第三丁氧羰基氨基)環丁基)乙酸[如 <i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1999, 34, 363 中所述製備]EDC·HCl; B 與 TEA; E 與 HCl 所製備)		NN.1.2	1.40 (a)	310

一般程序 OO：用 POCl₃ 環化

向脲、醯胺或醯肼(1-3 當量，較佳 2 當量)純物質或於有機溶劑(例如 1,4-二噁烷)中之溶液中添加 POCl₃(10-200 當量，較佳 100 當量)。混合物在約 25-100°C(較佳約 60°C)下加熱約 1-16 小時(較佳約 1-3 小時)。反應混合物冷卻至周圍溫度且添加冰。溶解之後，用鹼(諸如 NaOH 水溶液)將混合物之 pH 值調節至約 7。若產物自反應混合物中沈澱，則其可藉由過濾收集。或者，可將產物萃入有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)中且有機層視情況可用鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液)及/或鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。

製備 #OO.1：N-((3*S*,5*R*)-5-甲基-1-(6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺



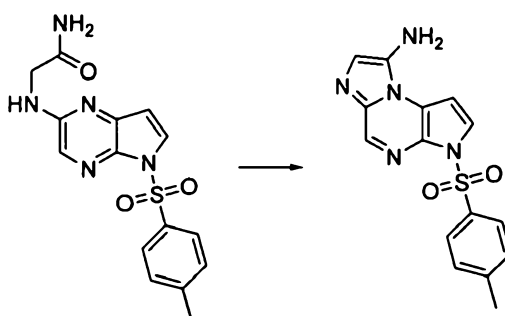
向燒瓶中饋入(2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基-N-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)吡咯啉-1-甲醯胺(0.11 g, 0.207 mmol, 使用E、製備#14及J、實例#5步驟C及CDI所製備)及POCl₃(1.9 mL, 21 mmol)。反應混合物加熱至約60°C, 產生均質混合物。約2小時之後, 反應混合物冷卻至周圍溫度且添加碎冰。冰融化之後, 添加2 N NaOH水溶液, 直至獲得約7之pH值。所得沈澱物藉由過濾收集且真空乾燥, 得到呈黃褐色固體狀之N-((3S,5R)-5-甲基-1-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(0.10 g, 94%): LC/MS(表1, 方法a) R_t=2.14 min; MS *m/z*: 515 (M+H)⁺。

一般程序OO.1: 用POCl₃環化

向呈純物質形式或含於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、DCE或甲苯)中的脲、醯胺或醯肼中添加POCl₃(3-200當量, 較佳100當量)。混合物在約25-110°C(較佳約100°C)下加熱約1-16小時(較佳約1-3小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度。反應混合物可添加至冰中或可添加冰。或者, 可在減壓下移除揮發物。視情況添加DCM, 隨後緩慢添加

MeOH，接著在減壓下濃縮混合物。添加水層(諸如水或HCl水溶液)且可添加有機溶劑(諸如1,4-二噁烷)且溶液可溫熱至約30-110°C(較佳約100°C)維持約0.5-6小時(較佳約3小時)。在減壓下濃縮之後，可用鹼(諸如NaOH或NaHCO₃水溶液)調節混合物之pH(較佳調節至約pH 7)且添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)。產物可藉由過濾收集或萃入有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)中。有機層視情況可用鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)及/或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。

製備#00.1.1：3-甲磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-胺



在氮氣下，向2-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基胺基)乙醯胺(0.845 g, 2.45 mmol，使用E、利用製備#S.1.1及HCl所製備)中添加POCl₃(5.0 mL, 54 mmol)。約15分鐘之後，連接回流冷凝器且將混合物溫熱至約100°C。約2小時之後，將溶液冷卻至周圍溫度。在減壓下濃縮混合物。殘餘物於DCM(10 mL)中製成漿液且用MeOH(10 mL)緩慢處理。攪拌反應混合物約5分鐘，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶於MeOH(20 mL)中，接著在減

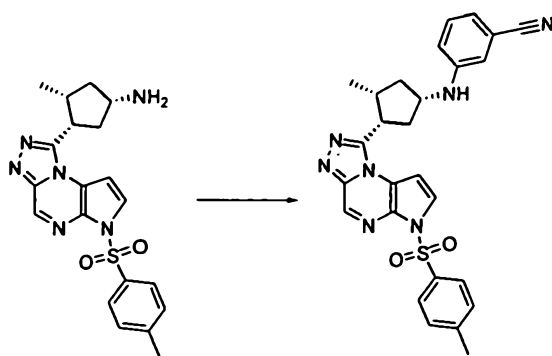
壓下濃縮。將殘餘物溶於1,4-二噁烷(5 mL)及2 N HCl水溶液(5 mL)中。溶液溫熱至約100°C維持約3小時。將溶液冷卻至周圍溫度且在減壓下移除揮發物。含水混合物於NaHCO₃飽和水溶液/水(1:1, 100 mL)及DCM(50 mL)中製成漿液。藉由過濾收集固體，用水及DCM沖洗，且乾燥，得到3-甲 苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-胺(0.343 g, 43%)：LC/MS(表1, 方法n) R_t =0.56 min; MS m/z : 328 (M+H)⁺。

一般程序PP：胺與芳基醯酸反應

向醯酸(較佳1-3當量)於有機溶劑(諸如DCM或MeCN)中的溶液中添加有機鹼(諸如DIEA(1-5當量, 較佳1當量))、無機催化劑(諸如單水合乙酸銅(II)(0.1至0.5當量, 較佳0.25當量))、胺(較佳1當量)及乾燥試劑(諸如4 Å分子篩)。反應混合物用氧氣沖洗(1-5次, 較佳3次)且在氧氛圍下、在約20-60°C(較佳約40-50°C)下加熱約1-24小時(較佳約18小時)。若反應未完成，則可再添加無機催化劑(諸如單水合乙酸銅(II)(0.1至0.5當量, 較佳0.25當量))。將反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後在減壓下濃縮。

一般程序PP之說明

製備#PP.1*：3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲 苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈



向3-氰基苯基醯酸(0.143 g, 0.974 mmol)於DCM(4 mL)中的溶液中添加單水合乙酸銅(II)(0.013 g, 0.122 mmol)及4 Å分子篩。反應混合物用氧氣沖洗3次。添加(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]-三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.20 g, 0.48 mmol, 製備#19.2)及DIEA(0.085 mL, 0.487 mmol)於MeCN(1 mL)中的溶液, 且反應混合物在約45°C下加熱約18小時。再添加單水合乙酸銅(II)(0.013 g, 0.122 mmol)且攪拌反應混合物約4小時。反應混合物經由Celite[®]墊過濾且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-60% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈暗褐色固體狀之3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈(0.16 g, 48%): LC/MS(表1, 方法c) R_t =1.54 min; MS m/z : 512 ($M+H$)⁺。

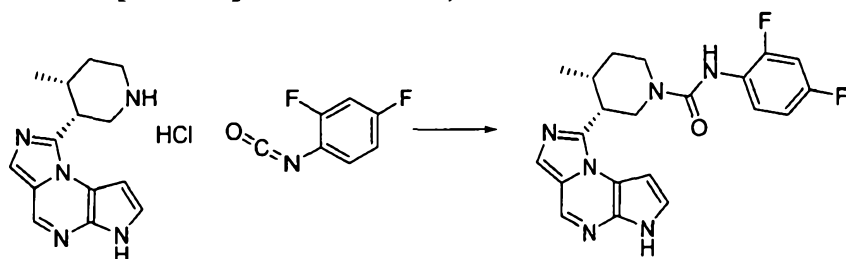
一般程序QQ: 由胺及異氰酸酯形成脲

向含有胺或胺鹽(1當量)於有機溶劑(諸如THF、DCM或MeCN, 較佳DCM)中的燒瓶中視情況添加鹼(諸如DIEA或TEA, 較佳DIEA, 1-3當量, 較佳1當量)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約0-30分鐘(較佳約5分鐘)。添加異氰酸酯

(1-5當量，較佳1當量)且混合物在約10-60°C(較佳周圍溫度)下攪拌約1-24小時(較佳約18小時)。視情況在減壓下移除有機溶劑，使用MeCN除外，在此情況下，溶劑較佳在減壓下移除。粗物質可分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且水層視情況用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)洗滌。合併的有機萃取物經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序QQ之說明

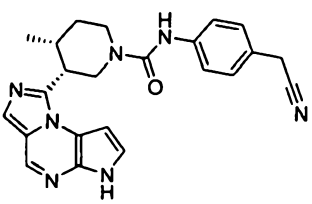
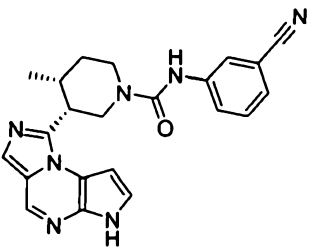
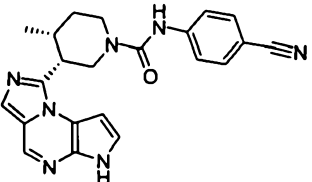
實例#QQ.1.1*：(3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-二氟苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺



圓底燒瓶中饋有含於DCM(1.6 mL)中的1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.05 g, 0.17 mmol, 實例#5步驟J)及DIEA(0.03 mL, 0.17 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約5分鐘，接著添加2,4-二氟-1-異氰酸酯基苯(0.02 mL, 0.17 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約18小時。反應混合物用DCM(5 mL)稀釋且用水(2 mL)洗滌。水層用DCM(2 mL)反萃取。合併的有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質藉由RP-HPLC(表1，方法e)純化，得到(3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-二氟苯基)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-

1-基)-4- 甲基哌啶-1- 甲醯胺(0.014 g， 20%)：LC/MS(表 1，方法 j) $R_t=1.77$ min; MS m/z 411 (M+H)⁺。

表 QQ.1：使用一般程序 QQ、由 1-((3*R*,4*R*)-4- 甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并 [1,5-*a*]吡咯并 [2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例 #5，步驟 J)製備的實例

異氰酸酯	產物	實例#	R_t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-(4-異氰酸酯基苯基)乙腈		QQ.1.2*	1.69 (b)	414
3-異氰酸酯基苯甲腈		QQ.1.3*	1.76 (b)	400
4-異氰酸酯基苯甲腈		QQ.1.4*	1.74 (b)	400

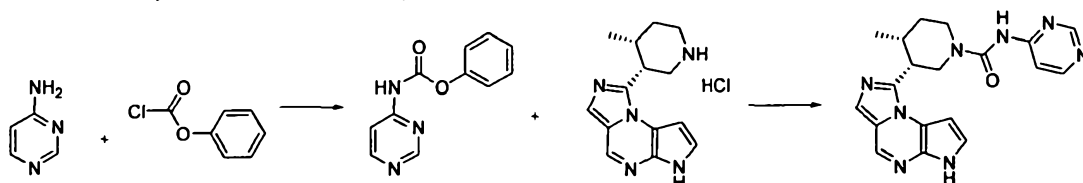
一般程序 RR：由胺、雜芳基胺及氯甲酸苯酯形成脲

在約 -5-25℃(較佳約 0℃)下，向含有雜芳基胺(1-6當量，較佳 2.1當量)於有機溶劑或溶劑混合物(諸如 THF/MeCN、THF、DCM或 MeCN，較佳 MeCN)中的燒瓶中添加鹼，諸如吡啶、DIEA或 TEA，較佳 TEA(1-6當量，較佳 2當量)及 DMAP(0.1-0.6當量，較佳 0.2當量)，以及氯甲酸苯酯(1-6當量，較佳 2.0當量)。反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約 1-4 小時(較佳約 3 小時)。視情況在減壓下移除有機溶

劑。粗物質可分配於有機溶劑(諸如 EtOAc、DCM 或 Et₂O(較佳 Et₂O))與水或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水或鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗胺基甲酸酯。將粗胺基甲酸酯溶於有機溶劑(諸如 MeCN、THF 或 DMF(較佳 MeCN))中且添加至胺或胺鹽(1-2 當量，較佳 1 當量)及鹼(諸如吡啶、TEA 或 DIEA(較佳 DIEA，1-2 當量，較佳 1 當量))於有機溶劑(諸如 MeCN、THF 或 DMF(較佳 MeCN))中的溶液中，且在約 25-80°C(較佳約 70°C)下攪拌約 0.5-48 小時(較佳約 2-18 小時)。視情況在減壓下移除溶劑。粗物質可分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)與水、鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液)及/或鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 RR 之說明

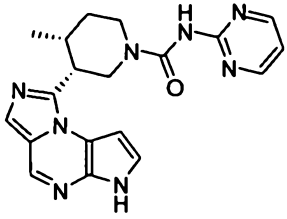
實例 #RR.1.1*：(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-*N*-(嘓啶-4-基)哌啶-1-甲醯胺

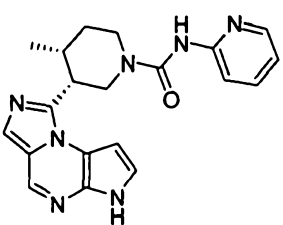
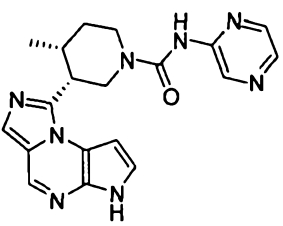


在約 0°C 下，向 4-胺基嘓啶(0.04 g，0.43 mmol)、TEA(0.07 mL，0.47 mmol)及 DMAP(0.006 g，0.05 mmol)於 MeCN(1 mL)中的溶液中氯甲酸苯酯(0.05 mL，0.41

mmol)。反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約3小時。向反應混合物中添加水(2 mL)及Et₂O(5 mL)。分離有機層，用水(2 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗胺基甲酸酯。將胺基甲酸酯溶於MeCN(1 mL)中，且向其中添加1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.06 g，0.21 mmol，實例#5步驟J)與DIEA(0.04 mL，0.21 mmol)於MeCN(1 mL)中的溶液。反應混合物在約70°C下加熱約2小時。在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物溶於DCM(5 mL)中且用水(2 mL)、鹽水(3 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質藉由RP-HPLC(表1，方法e)純化，得到(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基*N*-(嘧啶-4-基)哌啶-1-甲醯胺(0.007 g，9%)：LC/MS(表1，方法b) *R*_t=1.40 min; MS *m/z* 377 (M+H)⁺。

表RR.1：使用一般程序RR、由1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例#5，步驟J)製備的實例

雜芳基胺	產物	實例#	<i>R</i> _t min (表1，方法)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
嘧啶-2-胺		RR.1.2*	1.29 (b)	377

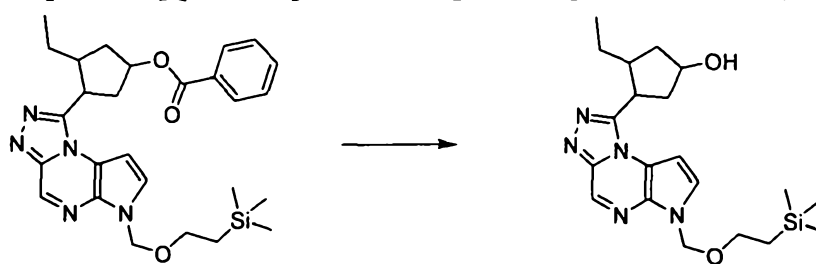
吡啶-2-胺		RR.1.3*	1.95 (b)	376
吡嗪-2-胺		RR.1.4*	1.41 (b)	377

一般程序 SS：酯水解為醇

向含於有機溶劑中之鹼(諸如含於 MeOH 中之 NaOH)或鹼水溶液(諸如 Na₂CO₃ 或 NaOH)(1-20 當量, 較佳 2-10 當量)中添加酯(較佳 1 當量)於有機溶劑(諸如 THF、MeOH 或 EtOH(較佳 MeOH))中的溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1-16 小時(較佳約 3 小時)。混合物分配於有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)與鹼水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液或 Na₂CO₃ 飽和水溶液, 較佳為 NaHCO₃ 飽和水溶液)之間。分離有機層, 經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到目標化合物。

一般程序 SS 之說明

製備 #SS.1：3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇



向 NaOH(0.088 g, 2.20 mmol)於 MeOH(8 mL)中的溶液中

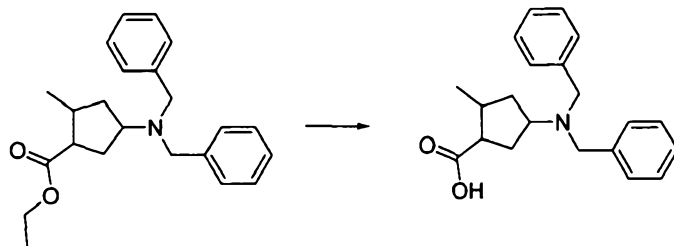
添加 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基苯甲酸酯 (0.158 g, 0.312 mmol, 使用 KK、依據製備#20.2所製備) 於 MeOH (2 mL) 中的溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 3 小時。在減壓下移除溶劑且添加 DCM (150 mL)。有機層用水 (5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌，且經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈透明油狀之 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇 (0.123 g, 98%)：LC/MS (表 1，方法 b) R_t = 2.34 min; MS m/z : 402 (M+H)⁺。

一般程序 TT：酯經酸介導而轉化為羧酸

向酯 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 1,4-二噁烷或 THF (較佳 1,4-二噁烷)) 中的溶液中添加 HCl (0.5-12 N, 較佳 1-6 N 水溶液; 5-100 當量, 較佳 10-20 當量)。反應物在約 30-120°C (較佳約 60°C) 下加熱約 12-120 小時 (較佳約 36-72 小時)。在其他酸不穩定基團 (例如 Boc 基團) 存在的任何情況下，此基團亦可在反應期間分裂。在減壓下濃縮反應混合物且用無機鹼水溶液 (諸如 NaHCO₃ 或 Na₂CO₃ (較佳 NaHCO₃ 飽和水溶液)) 將 pH 調節至約 8，且水相用有機溶劑 (諸如 DCM 或 EtOAc (較佳 EtOAc)) 萃取。有機萃取物視情況用鹽水洗滌，經乾燥劑 (諸如無水 MgSO₄ 或 Na₂SO₄ (較佳為無水 MgSO₄)) 乾燥且在減壓下濃縮，產生目標化合物。

一般程序 TT 之說明

製備#TT.1：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



將4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(3.65 g, 10.38 mmol, 實例#7, 步驟H)溶於HCl(6 N水溶液, 20 mL)及1,4-二噁烷(50 mL)中且所得混合物在約60°C下加熱約72小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由添加NaHCO₃飽和水溶液(40 mL)來中和且用EtOAc(50 mL)萃取。有機相用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮, 產生呈白色非晶形固體狀之4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(3.3 g, 98%): LC/MS(表1, 方法a) R_t=1.66 min; MS *m/z* 324 (M+H)⁺。

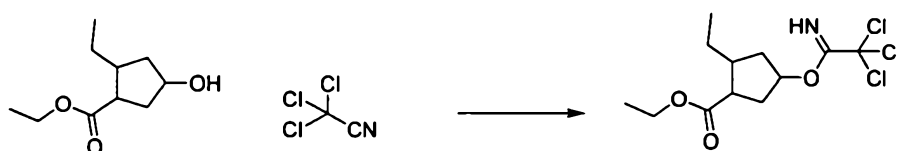
一般程序UU：形成2,2,2-三氯乙醯亞胺酯

在約-20°C至30°C(較佳約0°C)下向醇(較佳1當量)於有機溶劑(諸如Et₂O、庚烷或DCM, 較佳DCM)中的混合物中添加鹼水溶液(諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液, 較佳為氫氧化鉀水溶液, 1-20當量, 較佳10當量)。添加催化量之相轉移試劑(較佳為四丁基銨硫酸氫鹽, 0.01-0.5當量, 較佳0.1當量), 隨後添加2,2,2-三氯乙腈(1-10當量, 較佳5當量)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且在約15-60°C(較佳周圍溫度)下攪拌約5-48小時(較佳約14小時)。分離各層且水層用有機溶劑(諸如Et₂O、EtOAc或DCM, 較佳DCM)萃取。合併的有機層用水、鹼水溶液(諸如Na₂CO₃或NaHCO₃

飽和水溶液)或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。或者，此反應可使用有機鹼(諸如DBU)作為鹼。在此情況下，在約 -20°C 至 30°C (較佳約 0°C)下，向醇(較佳1當量)於有機溶劑(諸如 Et_2O 、庚烷或DCM，較佳DCM)中的混合物中添加2,2,2-三氯乙腈(1-10當量，較佳5當量)，隨後添加有機鹼，較佳DBU(0.2-1當量，較佳約0.4當量)。反應混合物在約 -20 - 30°C (較佳約 0°C)下攪拌約0.5至10小時(較佳約1小時)，接著濃縮。

一般程序UU之說明

製備#UU.1：2-乙基-4-(2,2,2-三氯-1-亞胺基乙氧基)環戊烷甲酸乙酯



在約 0°C 下，向含於DCM(21 mL)中之2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(3.52 g, 18.9 mmol, 製備#P.1)中添加氫氧化鉀水溶液(50%, 21 mL, 189 mmol)、四丁基銨硫酸氫鹽(0.64 g, 1.891 mmol)及2,2,2-三氯乙腈(9.5 mL, 95 mmol)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且在周圍溫度下攪拌約14小時。分離各層且水層用DCM(4×60 mL)萃取。合併的有機層用水(2×50 mL)、鹽水(60 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。物質用庚烷中之15-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之2-乙基-4-(2,2,2-三氯-1-亞胺基乙氧基)環戊烷甲酸乙

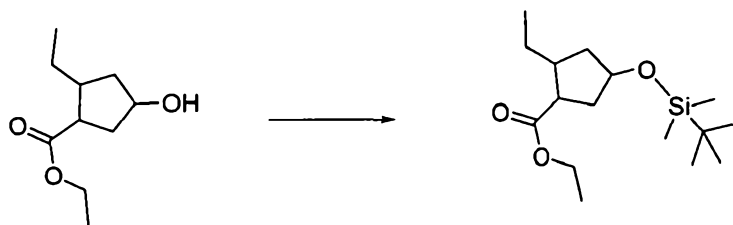
酯(2.80 g, 45%)：LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.91$ min; MS m/z : 330 ($M+H$)⁺。

一般程序VV：醇經TBDMS保護

向醇(較佳1當量)於有機溶劑(較佳DMF)中的混合物中添加TBDMS-Cl(1-5當量, 較佳1.2當量)及咪唑(1-10當量, 較佳2.5當量)。反應混合物在約10-60°C(較佳周圍溫度)下攪拌約1-24小時(較佳約3小時)。添加有機溶劑(諸如庚烷、己烷或戊烷, 較佳庚烷)。分離各層且底層(DMF層)用有機溶劑(諸如戊烷、己烷或庚烷, 較佳庚烷)萃取。合併的萃取物用水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。

一般程序VV之說明

製備#VV.1：4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(4.97 g, 26.7 mmol, 使用II、製備#P.1; SS與NaOH所製備))於DMF(9 mL)中的溶液中添加TBDMS-Cl(4.83 g, 32.1 mmol)及咪唑(4.55 g, 66.8 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約3小時。添加庚烷(30 mL)。分離各層且底層(DMF層)用庚烷(3×30 mL)

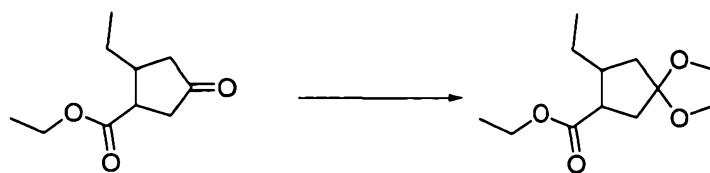
萃取。合併的有機萃取物用水(2×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。物質用庚烷中之0-15% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(5.16 g, 64%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

一般程序WW：形成縮酮

視情況向酮(較佳1當量)、有機溶劑(諸如DCM、DCE或甲苯，較佳DCM)、二醇(諸如乙二醇(1-3當量，較佳2當量))及酸(諸如單水合對甲苯磺酸(0.1-0.5當量，較佳0.2當量))之溶液中添加脫水劑，諸如原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯(較佳為原甲酸三乙酯，1-4當量，較佳1.5當量)。反應混合物在室溫至約110℃下(較佳在室溫下，在諸如原甲酸三乙酯之脫水劑存在下；或較佳為約110℃，在脫水劑不存在下)攪拌約16-96小時(較佳約24小時)。若加熱，則將反應混合物冷卻至室溫。反應混合物使用以下方法之一處理。方法1：向反應混合物中添加水，分離各層，且有機溶液視情況用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。方法2：反應混合物在減壓下濃縮且直接純化。

一般程序WW之說明

製備#WW.1：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



圓底燒瓶中饋有含於DCM(22 mL)中的2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(1.5 g, 8.1 mmol, 實例#22, 步驟B)。向燒瓶中添加乙二醇(0.91 mL, 16 mmol)、原甲酸三乙酯(2.0 mL, 12 mmol)及單水合對甲苯磺酸(0.31 g, 1.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌約24小時。溶液在減壓下濃縮, 得到褐色油狀物, 溶於最小量EtOAc中且用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析(Silicycle 25 g 管柱)純化, 得到呈淡黃色油狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(1.6 g, 83%): LC/MS(表1, 方法c)MS m/z 229 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。

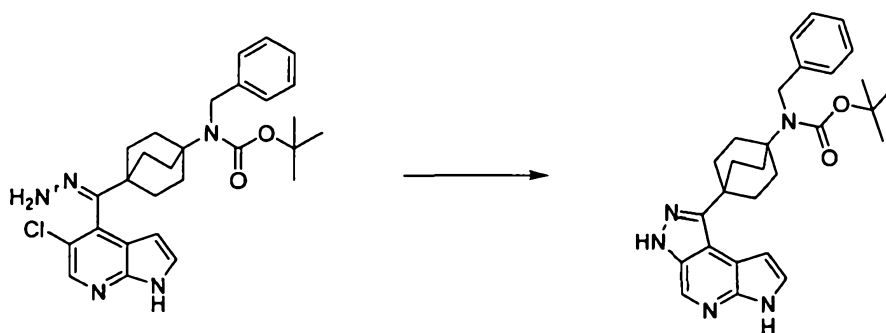
一般程序XX：鈰催化之脬偶合

向經取代之5-氯-4-(亞肼基甲基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1當量)於有機溶劑(較佳NMP)中的混合物中添加鹼(諸如K₂CO₃或第三丁醇鈉, 較佳第三丁醇鈉[1-4當量, 較佳2.5當量])、鈰催化劑(較佳乙酸鈰[0.01-0.2當量, 較佳0.1當量])及配位體(較佳(R)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基])

乙基-二-第三丁基膦[0.01-0.2當量，較佳0.1當量])。反應混合物以熱方法或在微波中(較佳在微波中)、在約100-165°C(較佳150°C)下加熱約10分鐘至6小時(較佳約2小時)。反應混合物經由Celite[®]墊過濾，用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)洗滌，且在減壓下濃縮，以移除洗滌溶劑。粗物質視情況再經受反應條件。粗物質接著分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)與水之間，且水相用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)萃取，用水及/或鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序XX之說明

製備#XX.1：苯甲基(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



向微波反應瓶中饋入苯甲基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-)(亞胼基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.700 g, 1.38 mmol, 實例#29步驟G)及NMP(11 mL)。依序各自添加第三丁醇鈉(0.331 g, 3.44 mmol)、乙酸鈹(0.031 g, 0.138 mmol)及(R)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二-第三丁基膦(0.076 g, 0.138 mmol)。反應混

合物在Biotage微波中、在約150℃下加熱約2小時(250 psi最高壓力，1分鐘溫變，150最大瓦特)。反應混合物經由Celite®墊過濾，用EtOAc(約15 mL)洗滌，且在減壓下移除EtOAc。剩餘物質移入微波瓶中且添加第三丁醇鈉(0.331 g，3.44 mmol)、乙酸鈮(0.031 g，0.138 mmol)及(R)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二-第三丁基膦(0.076 g，0.138 mmol)。反應混合物在Biotage微波中、在約160℃下加熱約2小時(250 psi最高壓力，1分鐘溫變，150最大瓦特)。反應混合物經由Celite®墊過濾，用EtOAc(約20 mL)洗滌。添加水(15 mL)且分離各層。水層用EtOAc(2×10 mL)萃取且合併的有機物用水(3×10 mL)及鹽水(5×15 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。剩餘黑色殘餘物用庚烷中之10-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈淺褐色固體狀之苯甲基(4-(3,6-二氫吡啶并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.281 g，39.5%)，其含有0.5當量EtOAc作為賦形劑：LC/MS(表1，方法b) R_t=2.57 min; MS *m/z*: 472 (M+H)⁺。

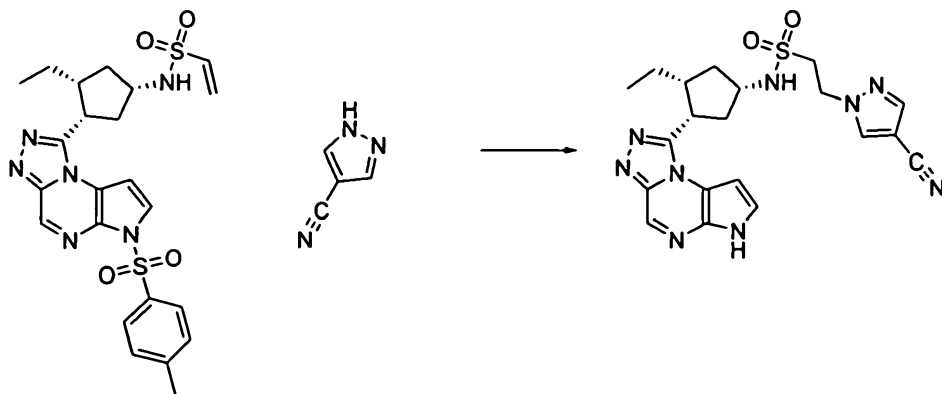
一般程序YY：胺、胺鹽或雜環與 α,β -不飽和磺醯胺之邁克爾加成

視情況向 α,β -不飽和磺醯胺(1-3當量，較佳1.0當量)及胺、胺鹽或雜環(1-10當量，較佳4當量)於有機溶劑或溶劑混合物(諸如THF、n-PrOH、水、EtOH、THF/PrOH、THF/EtOH，較佳n-PrOH)中的混合物中添加鹼(諸如DIEA

或 TEA 0-25 當量，較佳 DIEA 10-20 當量)。混合物在約 25-100°C (較佳約 60-80°C) 下攪拌約 2-72 小時 (較佳約 18-20 小時)。在反應未完成 (如 LC/MS、HPLC 及 / 或 TLC 所監測) 的情況下，可再添加胺、胺鹽或雜環 (1-10 當量，較佳 2 當量) 及 / 或共溶劑 (諸如 EtOH)。反應在約 25-100°C (較佳約 80°C) 下持續約 1-24 小時 (較佳約 1-2 小時)。在鹼不穩定保護基 (例如 甲 苯 磺 醯 基) 存在的情況下，可脫除化合物的保護基。使反應混合物達到周圍溫度且有機溶劑視情況在減壓下移除。粗物質可分配於有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 與水、鹼水溶液 (諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液) 或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液 (諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液) 及 / 或鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 YY 之說明

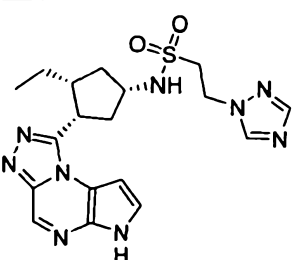
實例 #YY.1.1*：2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺



N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲 苯 磺 醯 基 -6H-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪 -1-基)環 戊 基)乙 烷 磺 醯 胺 (0.065

g, 0.13 mmol, 使用 K.1、實例 #8 步驟 M 及 2-氯乙烷磺醯氯與 TEA 所製備)、DIEA (0.30 mL, 1.7 mmol) 及 1H-吡唑-4-甲腈 (0.047 g, 0.51 mmol, American Custom Chemicals Corp) 於 n-PrOH (2.0 mL) 中的混合物在約 60°C 下攪拌約 2 小時, 接著在約 80°C 下攪拌約 18 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶於 DCM (10 mL) 中, 用飽和 NaHCO₃ (5 mL) 洗滌, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到 2-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺 (0.024 g, 42%): LC/MS (表 1, 方法 b) R_t=1.63 min; MS m/z: 454 (M+H)⁺。

表 YY.1: 使用一般程序 YY、由 N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烷磺醯胺 (使用 K.1、實例 #8 步驟 M 及 2-氯乙烷磺醯氯與 TEA 所製備) 製備的實例

胺	結構	實例#	(表 1, 方法) R _t min (方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1H-1,2,4-三唑		YY.1.2*	1.41 (b)	430

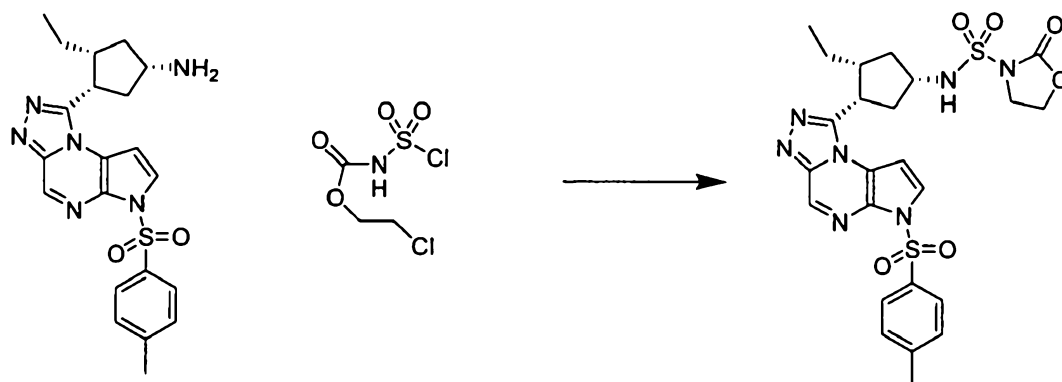
一般程序 ZZ: 形成噁唑啉酮磺醯脲

向胺或胺鹽 (1 當量) 及氯磺醯基胺基甲酸 2-氯乙酯 (如

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 16, 3367-3370 中所述製備)(1-3當量，較佳1當量)於有機溶劑(較佳DCM)中的混合物中添加鹼(諸如DIEA或TEA，較佳TEA[2-5當量，較佳3當量])且視情況添加DMAP(1-3當量，較佳1當量)，且在周圍溫度下攪拌約10分鐘至6小時(較佳約1小時)。在減壓下移除溶劑。在使用DMAP的情況下，可將粗物質分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與水或鹽水之間，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序ZZ之說明

製備#ZZ.1*：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-側氧基噁唑啉-3-磺醯胺



向氯磺醯基胺基甲酸2-氯乙酯(如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006 16, 3367-3370 中所述製備；0.052 g，0.236 mmol)及(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.100 g，0.236 mmol，實例#8步驟M)於DCM(2.4 mL)中的混合物中添加TEA(0.098 mL，0.71 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。反應混合物在減壓下濃縮，得到呈淺褐

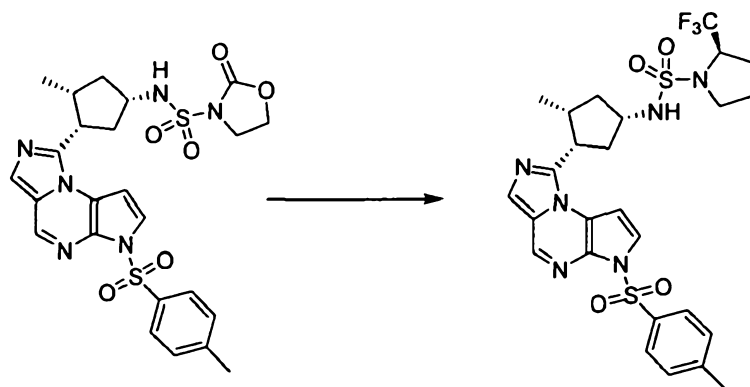
色固體狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-側氧基噁唑啉-3-磺醯胺(0.098 g, 65%) : LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.18$ min; MS m/z 574 (M+H)⁺。

一般程序 AAA：由噁唑啉酮磺醯脲形成磺醯脲

向噁唑啉酮(較佳 1 當量)於有機溶劑(較佳 MeCN)中的溶液中添加胺或胺鹽酸鹽(1-2 當量, 較佳 1.5 當量)及有機鹼, 諸如 TEA 或 DIEA(1-4 當量, 較佳 2 當量)。反應物在約 100-150°C(較佳 120°C)下微波照射約 0.5-1 小時(較佳 0.5 小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且視情況在減壓下濃縮, 得到殘餘物。反應混合物或殘餘物視情況分配於有機溶劑(諸如 DCM 或 EtOAc, 較佳 EtOAc)、水、水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液或氯化銨飽和水溶液(較佳為氯化銨飽和水溶液))或鹽水之間。分離各層且有機層經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到磺醯脲。

一般程序 AAA 之說明

製備 #AAA.1* : (R)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-磺醯胺



向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3- 甲 基 -4-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*- 咪 唑 并 [1,5-*a*] 吡 咯 并 [2,3-*e*] 吡 嗪 -1-基)環 戊 基)-2-側 氧 基 噁 唑 啉 -3-磺 醯 胺 (0.200 g, 0.261 mmol, 使用 **H**、**OO**、**BB**及 **ZZ**、由 5- 甲 苯 磺 醯 基 -5*H*- 吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基)甲 胺 鹽 酸 鹽 (WO2009152133)及 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙 醯 胺 基 -2-甲 基 環 戊 烷 甲 酸 [使用 **G**、**AA**及 **Z**、由 4-胺 基 -2-甲 基 -環 戊 烷 甲 酸 乙 酯 (WO2009152133)製 備]製 備)及 (*R*)-2-三 氟 甲 基 吡 咯 啉 (0.055 g, 0.392 mmol)於 MeCN(1.4 mL)中的 溶 液 中 添 加 TEA(0.073 mL, 0.523 mmol)。反 應 物 在 CEM 微 波 中、在 約 120°C 下 照 射 約 0.5 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 在 減 壓 下 濃 縮，得 到 殘 餘 物。粗 物 質 用 DCM 中 之 0-70% EtOAc 梯 度 溶 離、藉 由 矽 膠 層 析 純 化，得 到 呈 灰 白 色 固 體 狀 之 (*R*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3- 甲 基 -4-(6- 甲 苯 磺 醯 基 -6*H*- 咪 唑 并 [1,5-*a*] 吡 咯 并 [2,3-*e*] 吡 嗪 -1-基)環 戊 基)-2-(三 氟 甲 基)吡 咯 啉 -1-磺 醯 胺 (0.12 g, 75%, 72% 純 度)：LC/MS(表 1，方 法 a) $R_t=2.79$ min; MS m/z : 611 ($M+H$)⁺。

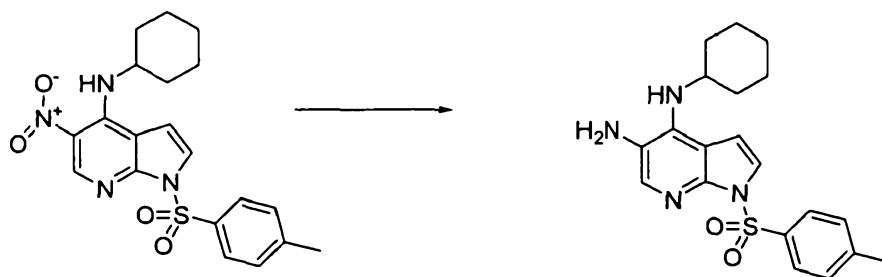
一 般 程 序 BBB：硝 基 還 原

向 含 硝 基 化 合 物 (較 佳 1 當 量)於 有 機 溶 劑 (較 佳 EtOH)中 的 溶 液 中 添 加 二 水 合 氯 化 錫 (II)(1-3 當 量，較 佳 1 當 量)且 反 應 物 在 約 25-80°C 下 (較 佳 在 約 75°C 下)攪 拌 約 0.5-24 小 時 (較 佳 約 1-2 小 時)。視 情 況 可 向 反 應 混 合 物 中 添 加 額 外 份 之 二 水 合 氯 化 錫 (II)(1-5 當 量，較 佳 2 當 量)且 可 連 續 加 熱 約 0.5-24 小 時 (較 佳 約 5-14 小 時)。在 減 壓 下 濃 縮 反 應 混 合 物。粗 混 合 物 可 用 有 機 溶 劑 (例 如 EtOAc 或 DCM)及 鹼 水 溶 液 (諸 如

1 N NaOH或NaHCO₃飽和水溶液)稀釋。分離各層且水層用萃取用有機溶劑(諸如EtOAc及/或DCM)萃取。合併的有機層視情況用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序BBB之說明

製備#BBB.1：N-4-環己基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺



向N-環己基-5-硝基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺(0.111 g, 0.268 mmol, 使用K.1、實例#21步驟D與4-甲基苯-1-磺醯氯；L與環己胺所製備)於EtOH(2.5 mL)中的混合物中添加二水合氯化錫(II)(0.060 g, 0.268 mmol)。反應混合物在約75°C下加熱約75分鐘。添加二水合氯化錫(II)(0.030 g, 0.134 mmol)且反應混合物在約75°C下加熱約5小時。再添加二水合氯化錫(II)(0.060 g, 0.268 mmol)且反應混合物在約75°C下加熱約14小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物用EtOAc(25 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。分離有機部分。含水部分用EtOAc(3×25 mL)萃取。將有機萃取物合併，經MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之N-4-環己基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺(0.081

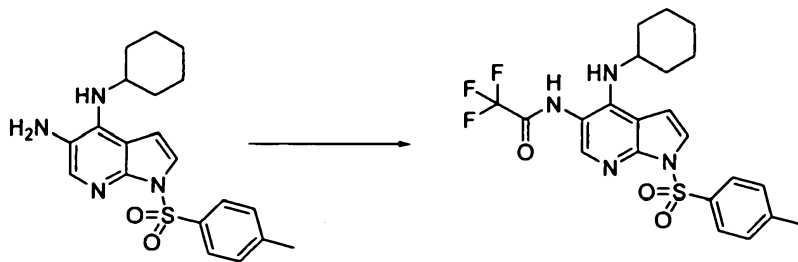
g, 79%): LC/MS(表 1, 方法 n) $R_t=0.82$ min; MS m/z 385 $(M+H)^+$ 。

一般程序 CCC：形成醯胺

在約 0-25°C(較佳 0°C)下，向胺或胺鹽(1當量)於有機溶劑(例如 DCM 或 THF，較佳 DCM)中的混合物中添加有機鹼(TEA 或 DIEPA，較佳 TEA)(純物質或含於有機溶劑(較佳 DCM)中之溶液)(1-3 當量(較佳 1 當量))及醯化劑(例如酸酐或酸氯化物)(較佳酸酐)(純物質或含於有機溶劑(較佳 DCM)中之溶液)(1-3 當量(較佳 1 當量))。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 5 分鐘至 6 小時(較佳約 10 分鐘)。反應混合物視情況用 NaHCO_3 飽和水溶液、水或鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 CCC 之說明

製備 #CCC.1：N-(4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



向 N-4-環己基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺(製備 #BBB.1, 0.080 g, 0.208 mmol)於 DCM(2.0 mL)中的 0°C 溶液中添加 TEA(2 M, 含於 DCM 中, 0.104 mL, 0.208 mmol)及 TFAA(2 M, 含於 DCM 中, 0.104 mL, 0.208 mmol)。攪拌反應混合物約 10 分鐘。反應混合物用 NaHCO_3

飽和水溶液(2 mL)及水(2 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色固體狀之*N*-(4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.089 g, 83%, 90%純度)，其含有40 mol%二氯甲烷作為賦形劑：LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.88$ min; MS m/z 481 ($M+H$)⁺.

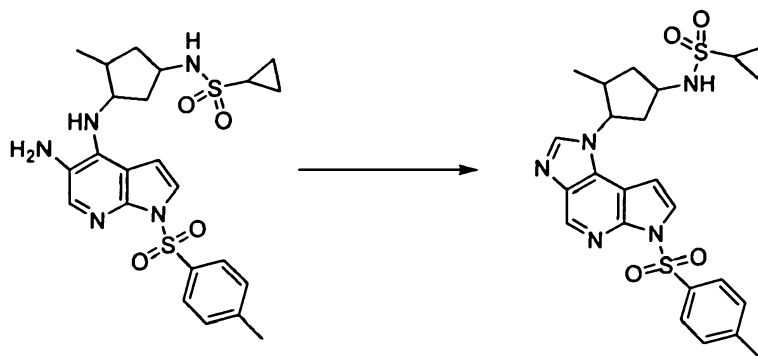
一般程序DDD：形成稠合之咪唑的環化

向二胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DMF、DCM、1,4-二噁烷或MeOH(較佳MeOH))中的溶液中添加相應環化試劑，諸如TMOF(1-10當量，較佳1-2當量)。(使用TMOF時，視情況向反應混合物中添加催化量之酸，諸如TsOH(0.005-0.5當量，較佳0.01當量))。或者，使用脫水劑(諸如TPP、POCl₃或HCl)(5-100當量，較佳10當量之TPP)使溶於有機溶劑(諸如DMF或THF)的鄰位經取代之醯胺基胺基芳基或雜芳基化合物(較佳1當量)環化。反應混合物在約25-120°C(較佳約65°C)下加熱約1-24小時(較佳約12-16小時)，冷卻至周圍溫度且視情況在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc，較佳為EtOAc)、水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)及/或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)及/或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序DDD之說明

製備#DDD.1：*N*-(3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡

咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向 *N*-(3-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.095 g, 75%純度, 0.142 mmol, 使用 **L**、製備#27及製備#000.1與 DIEA; **K.1** 與 TsCl 及 NaH; 及 **BBB** 所製備)及 TMOF(0.016 mL, 0.147 mmol)於 MeOH(3.09 mL)中的溶液中添加水合甲苯-4-磺酸(0.0003 g, 0.0015 mmol)。反應物在約 65°C 下加熱約 14 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮, 得到粗固體。將固體溶於 EtOAc(10 mL)中且用 NaHCO₃ 飽和水溶液(5 mL)、水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。分離有機部分且經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之 *N*-(3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.075 g, 99%): LC/MS(表 1, 方法 a) R_t =2.15 min; MS m/z : 514 (M+H)⁺。

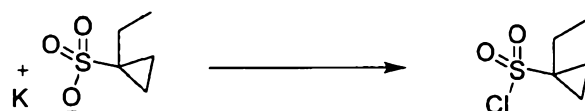
一般程序 EEE: 形成磺醯氯

向磺酸或磺酸鉀鹽(較佳 1 當量)於亞硫醯氯(2-30 當量, 較佳 20-25 當量)中的溶液中添加 DMF(0.01-0.10 當量, 較佳 0.09 當量)。反應物在約 50-100°C(較佳約 80°C)下加熱約 8-

24小時(較佳約12-16小時)。將反應混合物冷卻至0-25°C(較佳約0°C)且用水稀釋。反應混合物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)與水或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄及/或MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序EEE之說明

製備#EEE.1：1-乙基環丙烷-1-磺酰氯



向1-乙基環丙烷-1-磺酸鉀(0.420 g, 2.23 mmol, 製備#JJJ.1)於亞硫酰氯(3.58 mL, 49.1 mmol)中的混合物中添加DMF(0.016 mL, 0.20 mmol)。反應物在約80°C下加熱約16小時。將反應物冷卻至0°C，隨後緩慢添加水(10 mL)。反應混合物用DCM(20 mL)稀釋。分離各層且含水部分用DCM(3×10 mL)萃取。分離合併的有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之粗1-乙基環丙烷-1-磺酰氯(0.52 g, 83%產率, 60%純度)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.09 (q, J=7.4, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.5, 3H)。

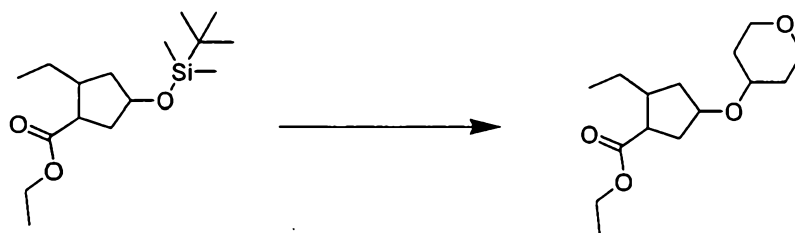
一般程序FFF：在還原性條件下產生醚

在周圍溫度下，向TBDMS醚(1.0當量)於MeCN中的溶液中添加三乙基矽烷(1-2當量，較佳1.5當量)及溴化銻(III)(0.05-0.2當量，較佳0.06當量)。反應物在約25-60°C(較佳約25°C)下攪拌約0.5-5分鐘(較佳1-3分鐘)。向

反應混合物中添加醛或酮(1-6當量，較佳1.5當量)，視情況可經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥。在反應未完成(如TLC所監測)的情況下，可再添加三乙基矽烷(1-2當量，較佳1.5當量)及/或溴化鉍(III)(0.05-0.2當量，較佳0.06當量)及/或醛或酮(1-6當量，較佳1.5當量)。反應在約25-60°C(較佳約25°C)下持續約15分鐘至24小時(較佳約1小時)。反應物使用以下方法之一處理。方法1：反應混合物經由Celite®墊過濾。Celite®墊可再用有機溶劑(較佳庚烷或MeCN)沖洗且在減壓下濃縮濾液。方法2：反應混合物經由Acrodisc®過濾且在減壓下濃縮濾液。

一般程序 FFF 之說明

製備#FFF.1：2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸乙酯



向4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(0.200 g, 0.666 mmol, 實例#22步驟D)於MeCN(4.5 mL)中的溶液中添加三乙基矽烷(0.160 mL, 1.00 mmol)及溴化鉍(III)(0.020 g, 0.045 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1分鐘，隨後逐滴添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮(0.100 g, 0.998 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘。反應物經由Acrodisc®過濾且在減壓下移除溶劑。粗物質使用庚烷中之10-100% EtOAc梯度、藉由矽膠層析純

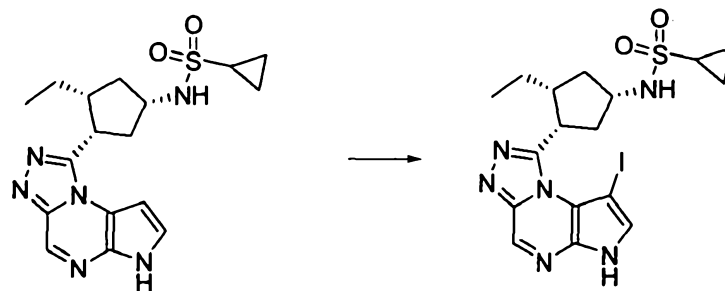
化，得到呈無色油狀之2-乙基-4-(四氫-2H-嘓喃-4-基氧基)環戊烷甲酸乙酯(0.253 g, 94%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, J=7.1, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.80 (q, J=8.5, 1H), 2.16 (dt, J=13.3, 7.7, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, J=11.1, 7.4, 5.2, 1H), 1.33-1.22 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

一般程序GGG：基於吡咯之雜環的碘化

在約0°C至40°C下(較佳在周圍溫度下)，向含於有機溶劑(諸如DMF)中之基於吡咯之雜環(較佳1當量)中添加鹼，諸如KOH(1-10當量，較佳3當量)，且攪拌混合物約2-45分鐘(較佳約5分鐘)。碘(0.95-1.2當量，較佳1.0當量)以數小份添加且攪拌混合物10-100分鐘(較佳約30分鐘)。混合物逐滴添加至氯化銨飽和水溶液(每1 mL DMF使用10 mL)中且藉由過濾收集目標化合物，再用水洗滌且乾燥。

一般程序GGG之說明

製備#GGG.1：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-碘-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.396 g, 1.06

mmol，如 WO2009152133 中詳述製備)於 DMF(20 mL)中的溶液中添加 KOH(0.190 g，3.38 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。碘(0.268 g，1.058 mmol)以小份添加且反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。混合物逐滴添加至氯化銨飽和水溶液(200 mL)中。藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌，且乾燥，得到呈灰白色固體狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-碘-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.494 g，93%)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=1.83$ min; MS m/z 501 ($M+H$)⁺。

一般程序 GGG.1：基於吡咯之雜環的碘化、氯化或溴化

在約 0-40°C 下(較佳在 0°C 下)，向含於有機溶劑(諸如 DMF、THF、MeCN、MeOH、AcOH、CHCl₃ 或 DCM(較佳 DMF))中之基於吡咯之雜環(較佳 1 當量)中視情況添加鹼，諸如 TEA、NaOAc、K₂CO₃ 或 KOH(1-10 當量)，且攪拌混合物約 2-45 分鐘(較佳約 5 分鐘)。以純物質形式或以含於溶劑(諸如 DMF)中之溶液形式逐份、逐滴添加鹵素源，諸如 I₂、Br₂、NBS、三溴化吡錠、NCS 或 NIS(0.95-1.2 當量，較佳 1.0 當量)。若冷卻，則移除冰浴且混合物在室溫下攪拌約 0.1-2 小時(較佳約 40 分鐘)。諸如硫代硫酸鈉或亞硫酸氫鈉之試劑視情況可以水溶液形式添加，或向溶液中添加反應混合物，且攪拌反應混合物約 5-60 分鐘(較佳約 30 分鐘)。混合物可用水或 NH₄Cl 飽和水溶液稀釋或添加至水或 NH₄Cl 飽和水溶液中(較佳每 1 mL DMF 使用 10 mL 水)。目標化合物可藉由過濾收集或使用諸如 EtOAc 或 DCM 之有機

溶劑萃取，經Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 GGG.1 之說明

製備 #GGG.1.1：8-碘-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在氮氣下，將6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.500 g, 3.14 mmol, 使用 **D**、利用製備 #BBBBB.1 及 NaOH 所製備) 及 DMF (16 mL) 之溶液冷卻至約 0°C。攪拌混合物 5 分鐘。添加 N-碘丁二醯亞胺 (0.707 g, 3.14 mmol)。約 40 分鐘之後，添加 5% 硫代硫酸鈉水溶液 (10 mL)。移除冷浴。攪拌約 30 分鐘之後，添加水 (15 mL)。藉由過濾收集固體。濾餅用水 (2×5 mL) 洗滌。水層用 EtOAc (4×50 mL) 萃取。合併的有機物經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物於水 (10 mL) 中製成漿液，接著過濾，用水 (2×1 mL) 沖洗。真空乾燥固體，得到含有約 4:1 比率之單碘化物質與二碘化物質的褐色固體 (0.689 g)。8-碘-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.506 g, 57%)：LC/MS (表 1，方法 n) R_t=0.39 min; MS *m/z* 286 (M+H)⁺。

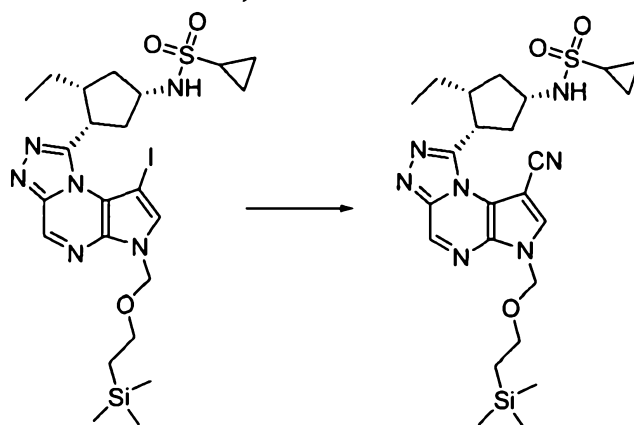
一般程序 HHH：雜環氰化

向雜芳基鹵化物 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 1,4-二噁烷、NMP 或 DMF，較佳 DMF) 中的溶液中添加氰化鉀 (1-4 當量，較佳 2.5 當量)、碘化亞銅(I) (1-4 當量，較佳 2.5 當量)、

肆(三苯膦)鉀(0)(0.01-0.05當量，較佳0.01當量)及18-冠-6(0.01-1.0當量，較佳0.06-0.07當量)。反應物在約25-120℃(較佳約110℃)下加熱約0.5-10小時(較佳約4小時)。將反應物冷卻至室溫且視情況在減壓下移除有機溶劑。粗物質可分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且水層視情況用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)洗滌。合併的有機萃取物經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。

一般程序HHH之說明

製備#HHH.1*：N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-氟基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



向N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(8-碘-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.1 g, 0.16 mmol，使用KK、依據製備#GGG.1所製備)於DMF(1.2 mL)中的溶液中添加氰化鉀(0.03 g, 0.40 mmol)、碘化亞銅(I)(0.076 g, 0.40

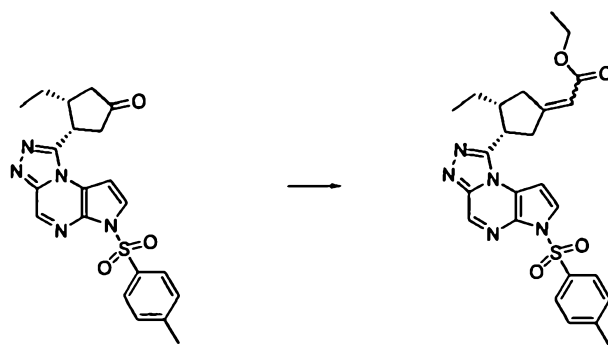
mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(0.002 g, 0.002 mmol)及18-冠-6 (0.003 g, 0.01 mmol)。反應混合物在約110°C下攪拌約4小時且冷卻至周圍溫度。在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於EtOAc(15 mL)與水(8 mL)之間。水層進一步用EtOAc(15 mL)萃取。合併的有機層用MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-氟基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.069 g, 82%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =2.50 min; MS m/z : 530 (M+H)⁺。

一般程序III: 酮之霍勒-瓦茲沃斯-恩蒙反應

在約0-50°C(較佳室溫)下, 向饋有含於有機溶劑(較佳THF)中之鹼(較佳NaH)(1-5當量, 較佳1.2當量)的燒瓶內添加β-酮基膦酸鹽(1-5當量, 較佳1.25當量)。氫氣停止放出之後, 添加酮(較佳1當量)於有機溶劑(較佳THF)中的溶液。約1-20小時(較佳約4小時)之後, 將反應混合物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc, 較佳EtOAc)與水相(諸如NaHCO₃飽和水溶液)之間。分離有機層且視情況用鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。

一般程序III之說明

製備#III.1: (E)-2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯



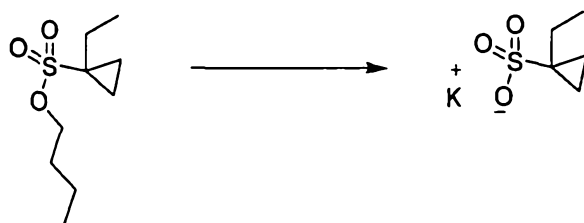
在室溫下向NaH(0.034 g, 0.85 mmol)於THF(5 mL)中的漿液中添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(0.177 mL, 0.886 mmol)。約30分鐘之後，添加(3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(0.300 g, 0.708 mmol, 製備#25)於THF(1 mL)中的溶液。約4小時之後，添加EtOAc(20 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)。分離有機層，真空濃縮，且用EtOAc/庚烷/DCM(2:1:1)溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化，得到(*E*)-2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(0.260 g, 74%)。LC/MS(表1, 方法a) R_t =2.54 min; MS m/z : 494 (M+H)⁺。

一般程序JJJ：形成磺酸鉀

向磺酸鹽(較佳1當量)於有機溶劑(較佳1,4-二噁烷)及水中的溶液中添加硫氰酸鉀(1-3當量, 較佳1當量)。反應物在約80-100°C(較佳約100°C)下加熱約5-24小時(較佳約16小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。

一般程序JJJ之說明

製備#JJJ.1：1-乙基環丙烷-1-磺酸鉀



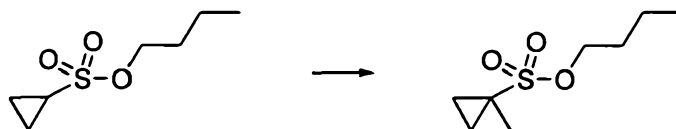
向1-乙基環丙烷-1-磺酸丁酯(0.46 g, 2.23 mmol, 利用製備#6步驟A及乙基碘、使用KKK所製備)於1,4-二噁烷(2.79 mL)及水(2.79 mL)中的溶液中添加硫氰酸鉀(0.12 mL, 2.23 mmol)。反應物加熱至約100°C維持約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮，得到呈白色結晶固體狀之1-乙基環丙烷-1-磺酸鉀(0.42g, 100%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.70-1.58 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.5, 3H), 0.80 (q, J=3.8, 2H), 0.32 (q, J=3.8, 2H)。

一般程序KKK：磺酸酯之烷基化

向磺酸酯(較佳1當量)於有機溶劑(較佳THF)中之冷卻至約-78-0°C(較佳-78°C)的溶液中添加有機鹼，諸如*n*-BuLi、KHMDs或LDA(較佳*n*-BuLi)(1-3當量，較佳1當量)，及烷基化試劑，諸如碘甲烷、碘乙烷或三氟碘乙烷(1-5當量，較佳1.2當量)。反應物在約-78-25°C(較佳-78°C)下攪拌約1-24小時(較佳2小時)。視情況將反應物溫熱至周圍溫度且攪拌約1-24小時(較佳2小時)。藉由添加氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物。將反應混合物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)與水或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄及/或MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序KKK之說明

製備 #KKK.1：1-甲基環丙烷-1-磺酸丁酯



在約 -78°C 下，向環丙烷磺酸丁酯(1.5 g, 8.4 mmol, 製備#6步驟A)於THF(8 mL)中的溶液中同時添加 $n\text{-BuLi}$ (1.6 M, 含於己烷中, 5.26 mL, 8.42 mmol)及碘甲烷(0.684 mL, 10.9 mmol)。所得混合物在約 -78°C 下攪拌約2小時，接著在周圍溫度下攪拌約2小時。藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液(7 mL)淬滅反應物且分離各層。水層用 EtOAc (15 mL)萃取且合併的有機萃取物經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之5至25% EtOAc 溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈無色油狀之1-甲基環丙烷-1-磺酸丁酯(0.8 g, 49%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.17 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

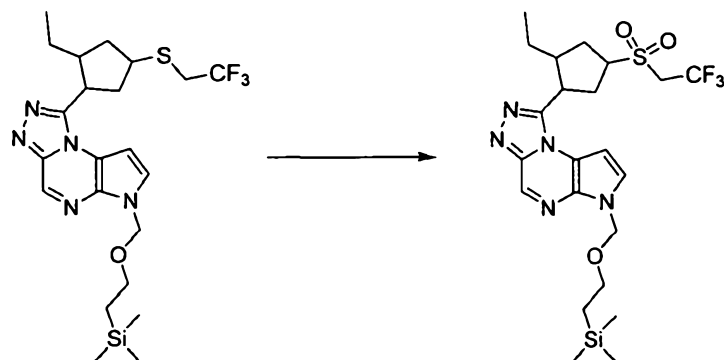
一般程序 LLL：硫醚氧化為磺

向硫醚(較佳1當量)於有機溶劑(較佳DCM)中的溶液中添加氧化劑(諸如 $m\text{-CPBA}$ 、過硫酸氫鉀，較佳為 $m\text{-CPBA}$)(1-4當量，較佳2當量)。反應物在周圍溫度下攪拌約0.25-24小時(較佳約0.5小時)。視情況過濾反應混合物，再用DCM洗滌，且濾液在減壓下濃縮。反應混合物視情況經由添加鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液)來淬滅，且分配於有機溶劑(諸如DCM或 EtOAc ，較佳DCM)之間。分離各層且視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 及/或 MgSO_4 乾

燥，過濾且在減壓下濃縮，得到礬。

一般程序 LLL 之說明

製備 #LLL.1：1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙磺基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



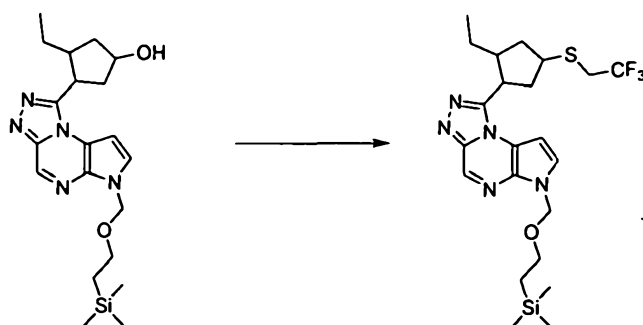
向 1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙硫基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.100 g, 0.200 mmol, 製備 #MMM.1) 於 DCM (0.667 mL) 中的混合物中添加 *m*-CPBA (0.090 g, 0.400 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約 0.5 小時。反應混合物藉由添加飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 來淬滅。含水部分用 DCM (2×10 mL) 萃取。分離合併的有機層，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-60% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈透明油狀之 1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙磺基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.095 g, 89%, 93% 純度)：LC/MS (表 1, 方法 a) *R*_t=2.63 min; MS *m/z*: 532 (M+H)⁺。

一般程序 MMM：使用硫醇進行三信反應

向偶氮二甲酸酯(諸如 DIAD、DEAD 或 TMAD(較佳 DIAD))(1-2 當量, 較佳 1.2 當量)於有機溶劑(較佳 THF)中的溶液中添加磷試劑, 諸如 PPh_3 或 $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ (較佳 $\text{P}(\text{n-Bu})_3$)(1-2 當量, 較佳 1.2 當量); 醇(較佳 1 當量); TEA(1-2 當量, 較佳 1.2 當量); 及硫醇(1-1.5 當量, 較佳 1.2 當量)。反應物在周圍溫度下攪拌約 1-24 小時(較佳 16 小時)。反應混合物視情況在減壓下濃縮, 得到殘餘物。將反應混合物或殘餘物分配於有機溶劑(諸如 DCM 或 EtOAc, 較佳 EtOAc)與水、鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水、鹼水溶液(諸如 NaHCO_3 飽和水溶液)及/或鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到硫醚。

一般程序 MMM 之說明

製備 #MMM.1: 1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙硫基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向烘乾的燒瓶中饋入 DIAD(0.177 mL, 0.896 mmol)及 THF(3.74 mL)。將反應燒瓶冷卻至 0°C , 隨後添加 $\text{P}(\text{n-Bu})_3$ (0.221 mL, 0.896 mmol)、3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪

乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(0.300 g, 0.747 mmol, 使用KK及SS、依據製備#20所製備)、TEA(0.125 mL, 0.896 mmol)及2,2,2-三氟乙硫醇(0.080 mL, 0.896 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約16小時。將反應混合物分配於水(10 mL)與EtOAc(10 mL)之間。水層用EtOAc(3×10 mL)萃取。合併的有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到粗油狀物。粗物質用DCM中之0-60% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈橙色固體狀之1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙硫基)環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.165 g, 44%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =3.02 min; MS m/z : 500 (M+H)⁺。

一般程序NNN: 形成異氰酸酯的柯替絲重排

向羧酸(較佳1當量)於有機溶劑(諸如*t*-BuOH或甲苯(較佳*t*-BuOH))中的溶液中添加DPPA(1-3當量, 較佳1-1.1當量)及有機鹼, 諸如TEA(2-4當量, 2.2當量)。反應物在約25-110°C(對於*t*-BuOH而言較佳為約70°C且對於甲苯而言較佳為110°C)下攪拌約0.5-16小時(較佳約2小時)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且視情況在減壓下濃縮, 得到殘餘物。視情況將反應混合物或殘餘物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)與水、鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液)或鹽水之間。分離各層且有機層經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。

一般程序 NNN 之說明

製備 #NNN.1：N-(3-異氰酸酯基-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺



向 4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸 (4.10 g, 16.58 mmol, 使用 Y、K 及 Z、依據實例 #24 步驟 I 所製備) 及 DPPA (3.58 mL, 16.58 mmol) 於 t-BuOH (55 mL) 中的溶液中添加 TEA (5.0 mL, 36.5 mmol)。反應物加熱至約 70°C 維持約 2 小時，接著冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之 N-(3-異氰酸酯基-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 (3.25 g, 80%)：LC/MS (表 1, 方法 n) $R_t=0.49$ min; MS m/z : 245 ($M+H$)⁺。

一般程序 OOO：異氰酸酯水解

向異氰酸酯 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (較佳 THF) 中的混合物中添加鹼或酸水溶液 (諸如 NaOH、LiOH 或 HCl 水溶液) (10-50 當量, 較佳 20 當量)。反應物在約 30-100°C 下加熱約 5-36 小時 (較佳在約 50°C 下加熱約 16 小時)。將反應物冷卻至周圍溫度且將反應混合物分配於有機溶劑 (諸如 DCM 或 EtOAc) 與水、鹼水溶液 (諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液) 或鹽水之間。分離各層且有機層視情況用水及及 / 或鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序 OOO 之說明

製備#000.1：N-(3-胺基-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺



向 N-(3-異氰酸酯基-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 (1.00 g, 4.09 mmol, 製備#NNN.1) 於 THF (2.0 mL) 中的混合物中添加 LiOH 水溶液 (4 N, 20.5 mL, 82 mmol)。反應物加熱至約 50°C 維持約 16 小時，冷卻至周圍溫度且分配於水 (5 mL) 與 EtOAc (10 mL) 之間。分離有機部分且含水部分用 DCM (3×20 mL) 萃取。合併的有機萃取物經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗 N-(3-胺基-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.66 g, 74%)：LC/MS (表 1, 方法 n) R_t=0.020 min; MS *m/z*: 219 (M+H)⁺。

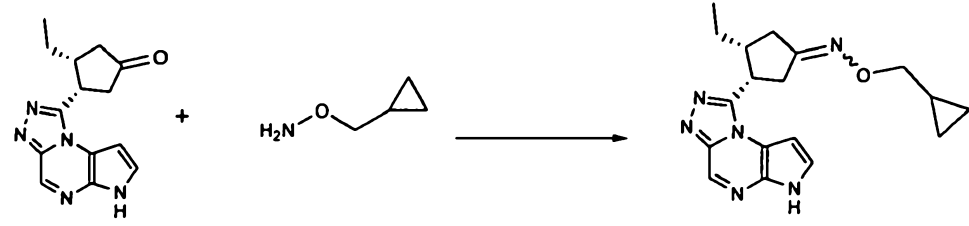
一般程序 PPP：由酮形成肟醚

向酮 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (較佳 EtOH) 中的溶液中添加 *O*-烷基羥胺 (1-10 當量, 較佳約 1 當量)。若 *O*-烷基羥胺為鹽酸鹽，則添加有機鹼，諸如 TEA 或 DIEA (較佳 TEA, 1-5 當量, 較佳約 1.5 當量)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 12-24 小時 (較佳約 18 小時)。在反應未完成 (如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測) 的情況下，可再添加 *O*-烷基羥胺 (1-10 當量, 較佳約 1 當量)。反應物在周圍溫度下攪拌約 1-24 小時 (較佳約 5 小時)。在減壓下移除溶劑。

一般程序 PPP 之說明

實例 #PPP.1.1：(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4])

三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 *O*-環丙基甲基肼



向(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(0.05 g, 0.19 mmol, 實例#AA.1.59)於EtOH(1 mL)中的溶液中添加TEA(0.04 mL, 0.28 mmol)及*O*-(環丙基甲基)脢胺鹽酸鹽(0.02 g, 0.19 mmol, Huhu Technologies)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約18小時。再添加*O*-(環丙基甲基)脢胺鹽酸鹽(0.02 g, 0.19 mmol, Huhu Technologies)。反應物在周圍溫度下攪拌約5小時。在減壓下移除溶劑。粗物質用DCM中之1-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮*O*-環丙基甲基肼(0.051 g, 80%) : LC/MS(表1, 方法 a) *R*_t=1.94 min; MS *m/z*: 339 (*M*+*H*)⁺。

表 PPP.1 : 使用 PPP 及 (3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(實例#AA.1.59)製備的實例

脢胺	結構	實例#	<i>R</i> _t min (表1方法)	<i>m/z</i> ESI+ (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
<i>O</i> -(2-(甲基磺醯基)乙基)脢胺(Huhu Technologies)		PPP.1.2	1.63 (a)	391

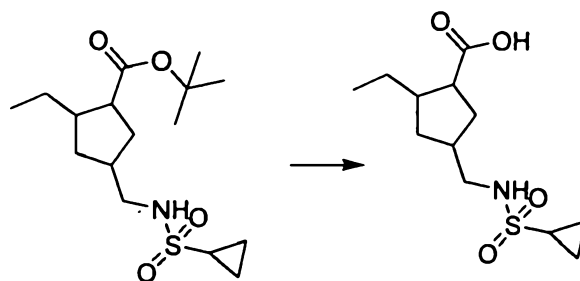
羥胺	結構	實例#	R_t min (表1方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
O-(環丁基甲基)羥胺 (Huhu Technologies)		PPP.1.3	2.15-2.12 (a)	353
O-(四氫-2H-嘓喃-4-基) 羥胺(Huhu Technologies)		PPP.1.4	1.72 (a)	369

一般程序QQQ：使用TFA使第三丁酯經酸介導而轉化為羧酸

向第三丁酯(較佳1當量)中添加TFA(10-400當量，較佳200-250當量)。反應物在約-20-60℃(較佳約25℃)下維持約0.5至16小時(較佳約1小時)。在其他酸不穩定基團(例如Boc基團)存在的任何情況下，此基團亦可在反應期間分裂。在減壓下濃縮反應混合物。所得殘餘物可不經進一步純化便使用，或溶於有機溶劑中，諸如DCM或EtOAc(較佳DCM)，且用無機鹼水溶液(諸如NaHCO₃或Na₂CO₃(較佳為NaHCO₃飽和水溶液))洗滌。有機層視情況用鹽水洗滌，經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，產生目標化合物。

一般程序QQQ之說明

製備#QQQ.1：4-(環丙烷磺醯胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸



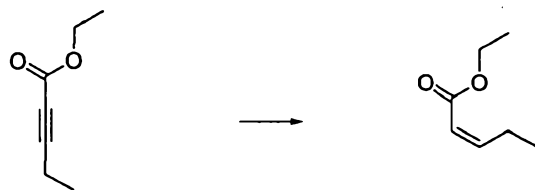
含於 TFA (4 mL, 51.9 mmol) 中的 4-(環丙烷磺醯胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸第三丁酯 (0.080 g, 0.241 mmol, 使用 K、利用製備 #21 及環丙基磺醯氯所製備) 在約 25°C 下攪拌約 1 小時。在減壓下移除有機溶劑，產生粗 4-(環丙烷磺醯胺基甲基)-2-乙基環戊烷甲酸 (0.066 g, 100%)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t = 1.81$ min; MS m/z : 276 ($M+H$)⁺。

一般程序 RRR：炔烴還原為烯烴

向饋有氫化催化劑 (較佳 Lindlar 催化劑) (0.001 至 1 當量，較佳 0.01 當量) 的燒瓶內，以 5:1 至 20:1 (較佳 10:1) 之比率添加溶劑 (較佳 THF) 及添加劑以防止還原過度 (諸如吡啶或喹啉，較佳吡啶)，隨後添加炔烴 (1 當量)。用氫氣噴射反應混合物約 5-30 分鐘 (較佳約 10 分鐘) 且藉助於氣球維持氫氛圍。約 1-40 小時 (較佳約 15 小時) 之後，過濾反應混合物，用有機溶劑 (較佳 Et₂O) 稀釋且用 CuSO₄ 飽和水溶液洗滌，隨後用水洗滌。分離有機層，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 RRR 之說明

製備 #RRR.1：(Z)-戊-2-烯酸乙酯



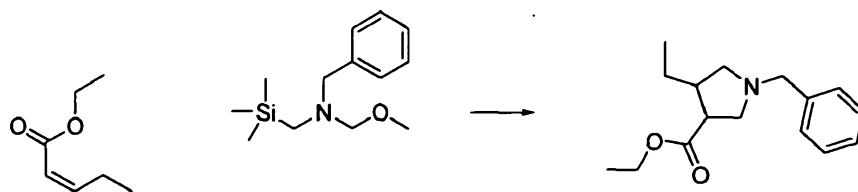
向 Lindlar 催化劑 (0.844 g, 0.396 mmol) 於 THF (100 mL) 及吡啶 (10.00 mL) 中的漿液中，添加戊-2-炔酸乙酯 (5.22 mL, 39.6 mmol)。用氫氣噴射反應混合物約 10 分鐘且藉助於氣球維持氫氛圍。約 15 小時之後，反應混合物經由 Celite[®] 墊過濾，用 Et₂O (30 mL) 稀釋且用 CuSO₄ 飽和水溶液 (40 mL) 洗滌，隨後用水 (40 mL) 洗滌。分離有機層，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且真空濃縮，得到粗 (Z)-戊-2-烯酸乙酯 (5 g, 98%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2 H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H)。

一般程序 SSS：形成吡咯啉的 1,3-偶極環加成

在約 0-45°C (較佳室溫) 下，向 1,3-偶極前驅物 (0.5-3 當量，較佳 1 當量) 及親偶極體 (0.5-3 當量，較佳 1 當量) 於有機溶劑 (較佳 DCM) 中的溶液中添加酸 (較佳 TFA) (0.001-1 當量，較佳 0.01 當量)。約 1-60 小時 (較佳約 48 小時) 之後，真空濃縮混合物，得到粗環加合物。

一般程序 SSS 之說明

製備 #SSS.1：順-1-苯甲基-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯



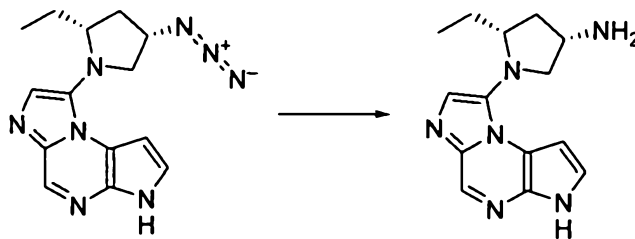
在室溫下向 *N*-苯甲基-1-甲氧基-*N*-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺 (9.98 mL, 39.0 mmol) 及 (Z)-戊-2-烯酸乙酯 (5 g, 39.0 mmol, 製備 #RRR.1) 於 DCM (50 mL) 中的溶液中添加 TFA (0.030 mL, 0.390 mmol)。約 2 天之後，真空濃縮反應混合物，得到呈油狀之粗順-1-苯甲基-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯 (9.8 g, 96%)。LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 0.51$ min; MS m/z : 262 ($M+H$)⁺。

一般程序 TTT：疊氮化物氮化為胺

向含於 EtOH、MeOH、EtOAc 或 THF (較佳 EtOH) 中之疊氮化物 (較佳 1 當量) 中，添加催化劑，諸如 20 wt% 氮氧化鈮/碳或 10% wt 鈮/碳 (較佳氮氧化鈮/碳，0.05-0.5 當量，較佳 0.15 當量)，且混合物在周圍溫度下、在大氣壓之氮氣下攪拌 1-24 小時，較佳約 2 小時。催化劑藉由 Celite[®] 墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，產生所要產物。

一般程序 TTT 之說明

製備 #TTT.1：(3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-8-基) 吡咯啉-3-胺



向 8-((2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啉-1-基)-3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪 (0.136 g, 0.459 mmol, 使用以下製備：S、實例 #3 步驟 E 及溴乙酸第三丁酯；E 與 HCl；H 與 (2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-甲基吡咯啉 (使用 (2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-

甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯，如Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.; Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611所述，接著使用E與HCl製備)、**OO**、**D**與NaOH)於EtOH(15 mL)中的溶液中添加20%氫氧化鈣/碳(0.05 g, 0.071 mmol)，且反應混合物在大氣壓之氫氣下攪拌2小時。催化劑藉由Celite®墊過濾來移除且在減壓下移除溶劑，產生呈灰白色非晶形固體狀之(3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啉-3-胺(0.11 g, 89%)。LC/MS(表1，方法a) R_t =1.00 min; MS m/z 271 ($M+H$)⁺。

一般程序UUU：芳基或雜芳基鹵化物與酞酸或酞酸酯反應，隨後脫除甲苯磺醯基保護基

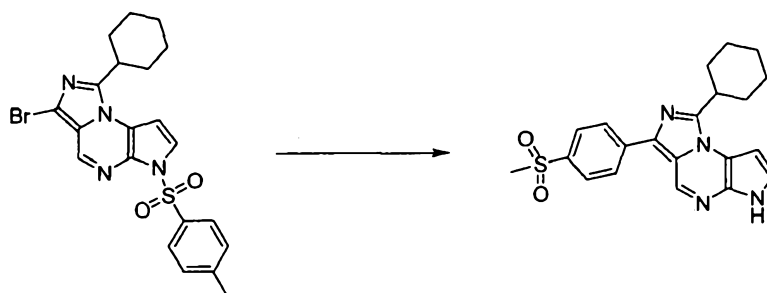
向芳基鹵化物(較佳1當量)、酞酸或酞酸酯(1-1.75當量，較佳1.1當量)及無機鹼(例如氟化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀，較佳為碳酸鉀(2-16當量，較佳2.5當量)於溶劑(例如THF、DME、DMF、1,4-二噁烷、DME/水、1,4-二噁烷/水、甲苯/EtOH/水、1,4-二噁烷/EtOH/水、水；較佳為1,4-二噁烷/EtOH/水)中的混合物中添加鈣催化劑(例如參(亞苄基丙酮)二鈣(0)、肆(三苯膦)鈣(0)、雙(乙酸根)三苯膦鈣(II)、結合聚合物之FibreCat™ 1032、(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈣(II)與DCM之錯合物，或二氯雙(三苯膦)鈣(II)；較佳為二氯雙(三苯膦)鈣(II)，(0.01-0.20當量，較佳0.1當量)。反應混合物以熱方法在約40-120°C(較佳約60°C)下加熱約1-24小時(較佳約6小時)，或在微波中、在約100-200°C(較

佳約120℃)下加熱約5-60分鐘(較佳為5分鐘溫變時間, 300瓦特最大功率, 250 psi最大壓力)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且使用以下方法之一處理。方法1: 對於含有水的反應物, 反應混合物可用有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)稀釋。分離各層, 有機溶液視情況用水及/或鹽水洗滌, 經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下移除溶劑, 得到中間物。方法2: 在減壓下濃縮反應混合物且視情況使用一或多種上述純化方法純化, 得到中間物。向中間物中添加有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH, 較佳1,4-二噁烷)及鹼水溶液(諸如Na₂CO₃水溶液或NaOH水溶液, 1-30當量, 對於NaOH水溶液而言較佳為2-3當量, 對於Na₂CO₃水溶液而言較佳為15-20當量)。混合物以熱方法、在約25-100℃(較佳約60℃)下攪拌約1-72小時(較佳約1-16小時)或在微波中、在約80-200℃(較佳約100℃)下攪拌約10-60分鐘(較佳約15分鐘)(較佳5分鐘溫變時間, 300瓦最大功率, 250 psi最大壓力)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下, 再添加鹼水溶液(諸如Na₂CO₃水溶液, 10-20當量, 較佳10當量; 或NaOH水溶液, 1-5當量, 較佳1-2當量)及/或共溶劑(諸如EtOH)。反應物以熱方法、在約25-100℃(較佳約60℃)下持續約0.25-3小時(較佳約1-2小時)或在微波中、在約80-100℃(較佳約100℃)下持續約10-60分鐘(較佳約15分鐘)。在存在其他鹼不穩定基團(例如酯或氰基)的任何情況下, 此基團亦可水解。反應物使用以下方法之一處理。方

法1：視情況在減壓下移除有機溶劑且隨添加適合酸水溶液(諸如HCl水溶液)來中和水溶液。添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水，分離各層，且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法2：視情況在減壓下移除有機溶劑，添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水，分離各層，且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法3：反應混合物在減壓下濃縮且藉由後續方法之一直接純化以得到目標化合物。

一般程序UUU之說明

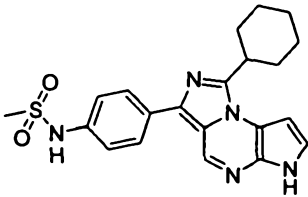
實例#UUU.1：1-環己基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



向微波瓶中饋入3-溴-1-環己基-6-甲基磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.050 g, 0.11 mmol, 製備#MM.1)、4-(甲基磺醯基)苯基酮酸(0.023 g, 0.12 mmol, Acros)、碳酸鉍(0.086 g, 0.26 mmol)、二氯雙(三苯膦)鉀(II)(0.0066 g, 0.0000094 mmol)及1,4-二噁烷(0.42 mL)、EtOH(0.42 mL)及水(0.21 mL)。將瓶蓋蓋上且混合物在微波中加熱至約120°C維持約20分鐘(5分鐘溫變時間, 300瓦最大功率, 250 psi最大壓力)。反應混合物在減壓下濃

縮，得到固體，溶於1,4-二噁烷(1.0 mL)中且轉移至微波瓶中。添加2 N NaOH水溶液(0.11 mL, 0.21 mmol)且將瓶蓋蓋上。溶液在微波中加熱至約100°C維持約15分鐘(300 W最大功率，250 psi最大壓力，5分鐘溫變時間)。向反應溶液中添加DCM(10 mL)及NH₄Cl飽和水溶液(5 mL)。分離各層且水溶液再用DCM(5 mL)萃取。合併的萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到淺褐色固體。添加DCM(1 mL)後，形成黃色沈澱物，藉由真空過濾收集且在布氏漏斗(Buchner funnel)上乾燥隔夜，得到1-環己基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.017 g, 41%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=2.39 min; MS *m/z*: 395 (M+H)⁺。

表UUU.1：使用一般程序UUU、由3-溴-1-環己基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(製備#MM.1)製備的實例

醕酸或醕酸酯	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲烷磺醯胺		UUU.1.1	2.25 (a)	410

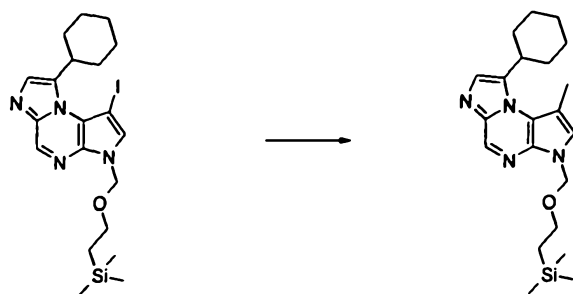
一般程序VVV：芳基或雜芳基鹵化物與醕酸或醕酸酯反應

向芳基鹵化物(較佳1當量)、醕酸或醕酸酯(1-1.75當量，較佳1.1當量)及無機鹼(例如氟化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀，較佳為碳酸鉀(1.1-16當量，較佳2當量)於溶劑(例如THF、

DME、DMF、1,4-二噁烷、DME/水、1,4-二噁烷/水、甲苯/EtOH/水、1,4-二噁烷/EtOH/水或水；較佳為1,4-二噁烷)中的混合物中添加鈀催化劑(例如參(亞苄基丙酮)二鈀(0)、肆(三苯膦)鈀(0)、雙(乙酸根)三苯膦鈀(II)、結合聚合物之FibreCat™ 1032、(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈀(II)與DCM之錯合物，或二氯雙(三苯膦)鈀(II)；較佳為參(亞苄基丙酮)二鈀(0))，0.01-0.20當量，較佳0.1當量)，且視情況添加配位體(例如三環己膦、三-第三丁基膦；較佳為三環己膦(0.01-1.0當量，較佳0.16當量))。反應混合物以熱方法、在約40-120°C(較佳約85°C)下加熱約1-24小時(較佳約2小時)，或在微波中、在約100-200°C(較佳約120°C)下加熱約5-60分鐘(較佳約20分鐘)(較佳5分鐘溫變時間，300瓦最大功率，250 psi最大壓力)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且使用以下方法之一處理。方法1：對於含有水的反應物，反應混合物可用有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)稀釋。分離各層，有機溶液視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下移除溶劑，得到所要化合物。方法2：在減壓下濃縮反應混合物且視情況使用一或多種上述純化方法純化，得到所要化合物。方法3：藉由過濾移除催化劑且濾液在減壓下濃縮。

一般程序 VVV 之說明

製備#VVV.1：8-環己基-1-甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



向 8-環己基-1-碘-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (0.100 g, 0.201 mmol, 使用 GGG 與 8-環己基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 [WO2009152133A1]、KK 所製備) 於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中的溶液中添加碳酸鉍 (0.131 g, 0.403 mmol)、三環己膦 (20 wt% 於甲苯中之溶液, 0.045 g, 0.032 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.018 g, 0.020 mmol) 及硼酸三甲酯 (0.033 g, 0.262 mmol)。將混合物脫氣且在約 85°C 下加熱約 2 小時。將催化劑濾出。濃縮濾液且藉由 RP-HPLC (表 1, 方法 s) 純化, 得到呈透明油狀之 8-環己基-1-甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (0.032 g, 41%): LC/MS (表 1, 方法 b) R_t=3.41 min; MS *m/z*: 385 (M+H)⁺。

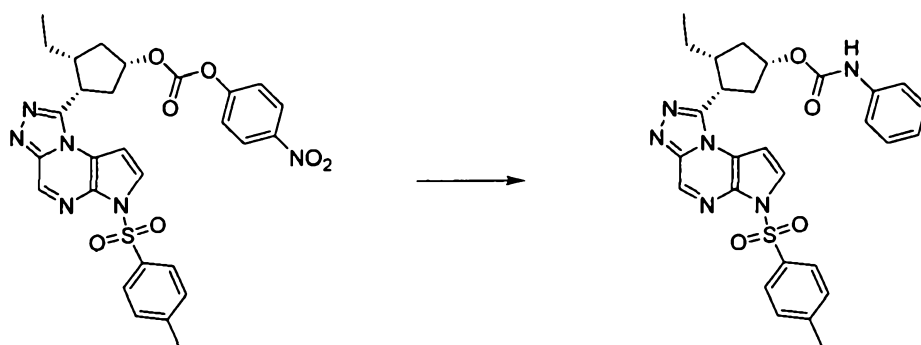
一般程序 WWW: 形成胺基甲酸酯

在約 -20°C 至 80°C (較佳約 40°C) 下, 向含於有機溶劑 (諸如 THF 或 1,4-二噁烷, 較佳 1,4-二噁烷) 中的胺 (2-10 當量, 較佳 5 當量) 及 DMAP (0-5 當量, 較佳 2 當量) 中添加碳酸酯或碳酸酯 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 THF 或 1,4-二噁烷, 較佳為 1,4-二噁烷) 中的溶液。約 1-16 小時 (較佳約 2 小時) 之後, 反應混合物在減壓下濃縮或視情況用有機溶劑 (諸如

Et₂O、EtOAc或DCM，較佳EtOAc)稀釋，用水及鹼水溶液(諸如Na₂CO₃或NaHCO₃飽和水溶液及鹽水)洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 WWW 之說明

製備#WWW.1：苯基胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



在約40℃下，向含於1,4-二噁烷(1 mL)中之苯胺(0.063 g，0.677 mmol)及DMAP(0.033 g，0.271 mmol)中添加(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基4-硝基苯基碳酸酯(0.080 g，0.135 mmol，依據實例#42步驟N製備)於1,4-二噁烷(1 mL)中的溶液。約2小時之後，移除溶劑且殘餘物用DCM中之0-40% EtOAc溶離、藉由矽膠層析(12 g)純化，得到苯基胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.0468 g，63%)：LC/MS(表1，方法b) *R*_t=2.58 min; MS *m/z*: 545 (M+H)⁺。

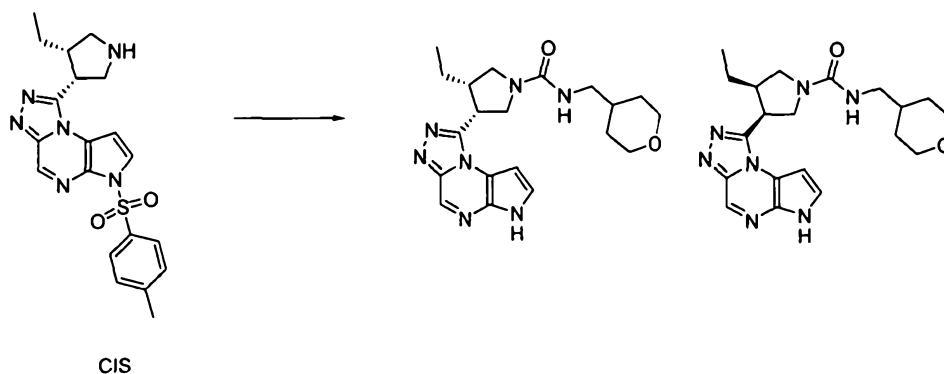
一般程序 XXX：在失去保護基的情況下形成脲

在約20-80℃(較佳約20℃)下，向胺或胺鹽(1-3當量，較佳1-2當量)於有機溶劑(諸如DCM、THF或DMF(較佳THF))中的溶液或漿液中視情況添加有機鹼，諸如TEA、DIEA、吡啶(較佳DIEA)(1-10當量，較佳1-5當量)，隨後添加CDI(1-5當量，較佳1當量)。約0.5-24小時(較佳約1-3小時)之後，以純物質形式或含於有機溶劑(諸如DCM、THF或DMF(較佳THF))中之溶液或漿液形式添加第二胺或胺鹽(1-10當量，較佳1-3當量)。反應在約20-80℃下保持約2-24小時(較佳約16小時)。若反應未完成，則可在約40-80℃(較佳55℃)下加熱反應物。此外，可再添加胺或胺鹽(1-50當量，較佳20當量)及/或DMAP(1-10當量，較佳1當量)。反應在約20-80℃下保持約24-96小時(較佳約72小時)。若反應未完成(依據TLC、LC/MS或HPLC)，則可重複此操作。將反應混合物冷卻至周圍溫度。反應混合物視情況分配於有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與鹼水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液或Na₂CO₃飽和水溶液，較佳為NaHCO₃飽和水溶液)之間。或者，在減壓下濃縮反應混合物且如上分配殘餘物。在任一種情況下，水層視情況接著再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取。合併的有機層視情況可用鹽水洗滌且真空濃縮或經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。反應混合物視情況在減壓下濃縮且直接純化殘餘物。

一般程序XXX之說明

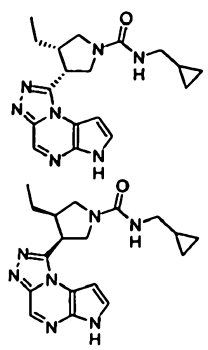
製備#XXX.1：(順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑

并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)吡咯啉-1-甲醯胺



向1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪·鹽酸鹽(0.075 g, 0.168 mmol, 實例#36, 步驟F)於THF(1.00 mL)中的溶液中添加DIEA(0.150 mL, 0.861 mmol)及CDI(0.027 g, 0.168 mmol)。約1小時之後, 添加4-胺基甲基四氫哌喃(0.020 g, 0.17 mmol, Acros)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。反應混合物在約55°C下加熱約24小時。添加DMAP(0.021 g, 0.168 mmol)且在約55°C下持續攪拌約48小時。添加4-胺基甲基四氫哌喃(0.400 g, 3.47 mmol, Acros)且在約55°C下持續攪拌約24小時。在減壓下移除溶劑。粗物質藉由RP-HPLC(表1, 方法m)純化, 得到作為產物的(順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)吡咯啉-1-甲醯胺(0.007 g, 10%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.32 min; MS m/z : 398 ($M+H$)⁺。

表XXX.1: 在失去保護基(依據實例#36步驟F製備)的情況下、使用一般程序XXX形成脲

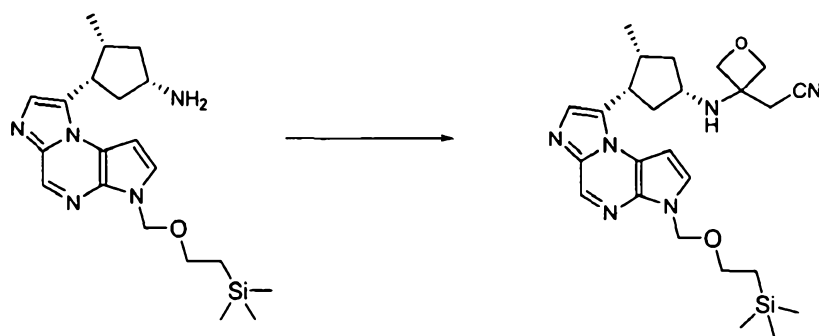
起始物質胺	產物	實例#	R _t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
環丙基甲胺		XXX.1	1.62 (a)	354

一般程序YYY：邁克爾加成

向親核試劑(諸如胺或醇，較佳1當量)及邁克爾受體(0.5-30當量，較佳2-5當量)視情況於有機溶劑(諸如DMF、EtOH或MeCN，較佳DMF)中的混合物中視情況添加有機鹼(諸如TEA、DIEA或DBU，較佳DBU，1-5當量，較佳1-2當量)。反應混合物在約20-120℃(較佳約80℃)下加熱約2-60小時(較佳約12-16小時)。視情況再添加邁克爾受體(0.5-30當量，較佳2-5當量)，隨後視情況添加有機鹼(諸如TEA、DIEA或DBU，較佳DBU，1-5當量，較佳1-2當量)且反應混合物在約20-120℃(較佳約80℃)下加熱約2-60小時(較佳約2-5小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，使反應混合物再經受上述條件。接著將反應混合物冷卻至周圍溫度。視情況添加DCM且過濾懸浮液。反應混合物或視情況選用之濾液在減壓下濃縮。

一般程序YYY之說明

製備 #YYY.1：2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)氧雜環丁-3-基)乙腈



向(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(0.605 g, 1.569 mmol, 使用FFFFF、製備#33; GGGGG與製備#E.1.1; KKKK與PFPA; D與NaOH; KK、Y所製備)於DMF(6 mL)中的溶液中添加2-(氧雜環丁-3-亞基)乙腈(0.298 g, 3.14 mmol, *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (8), 3227), 且反應混合物在約80°C下加熱約15小時。添加2-(氧雜環丁-3-亞基)乙腈(0.149 g, 1.569 mmol)且反應混合物在約80°C下加熱約3.5小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度, 真空濃縮且殘餘物用DCM中之0%至10% MeOH溶離、藉由矽膠層析純化。用庚烷中之50%至100% EtOAc、隨後用DCM中之10% MeOH溶離、藉由矽膠層析第二次純化, 產生呈黏性褐色固體狀之2-(3-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基胺基)氧雜環丁-3-基)乙腈(0.262 g, 33%); LC/MS(表1, 方法n) $R_t=0.75$ min; MS m/z 481 ($M+H$)⁺。

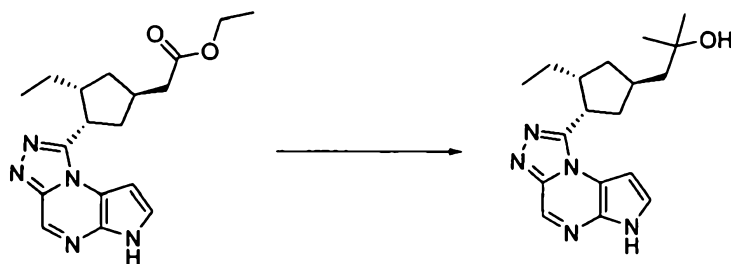
一般程序ZZZ: 與含羰基化合物進行格林納或烷基鋰加成

將含羰基化合物(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷、Et₂O, 較佳THF)中的溶液冷卻至約-78°C-50°C(較佳約0°C), 隨後視情況添加添加劑, 諸如含於有機溶劑(諸

如 THF 或 Et₂O，較佳 THF) 中的氯化鋰 (1-10 當量，較佳 4 當量)。向反應溶液中添加格林納試劑或烷基鋰於有機溶劑 (諸如 THF 或 Et₂O，較佳 Et₂O) 中的溶液且所得混合物在約 -78°C - 50°C 下攪拌約 15 分鐘至 2 小時 (較佳在約 0°C 下攪拌約 20 分鐘)，視情況接著溫熱至周圍溫度且攪拌約 2-16 小時 (較佳約 4 小時)。在反應未完成的情況下，添加額外份之格林納試劑或烷基鋰於有機溶劑 (諸如 THF 或 Et₂O，較佳 Et₂O) 中的溶液，以驅動反應完成。反應混合物視情況接著冷卻至約 -78°C - 0°C (較佳約 -78°C) 且經由添加 NH₄Cl 飽和水溶液來淬滅。混合物視情況攪拌約 5-30 分鐘 (較佳約 5 分鐘)，隨後添加有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM)。分離各層且有機溶液經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 ZZZ 之說明

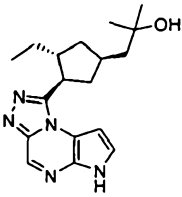
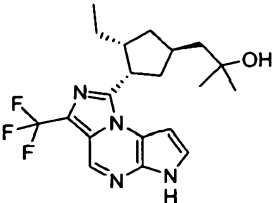
實例 #ZZZ.1：1-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙-2-醇



在約 0°C 下，向 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (0.166 g，0.486 mmol，實例 #38，步驟 H) 於 THF (4 mL) 中的溶液中添加含有氯化鋰的 THF (0.5 M，3.9 mL)，隨後添加含有溴化甲基鎂的 Et₂O (3.0 M，0.65 mL)。約 20 分鐘之後，將反應

混合物溫熱至室溫。約4小時之後，將反應混合物冷卻至約-78℃且添加NH₄Cl飽和水溶液(約5 mL)。約5分鐘之後，將反應混合物溫熱至室溫且添加EtOAc(約10 mL)。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用EtOAc/MeOH溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈泡沫狀之1-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-甲基丙-2-醇(0.118 g, 74%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.64 min; MS m/z 328 (M+H)⁺。

表 ZZZ.1：使用一般程序 ZZZ 與溴化甲基鎂製備的實例

酯	產物	實例#	R_t min (表1，方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-乙基-4-(6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(依據製備#BBBB.1*、使用W.1、製備#BBBB.1、AA、表2方法3所製備)		ZZZ.1.1*	1.63 (a)	328
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(實例#BBBB.1.1*)		ZZZ.1.2*	2.33 (a)	395

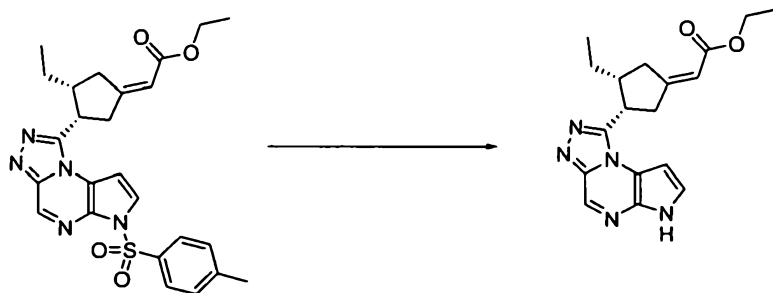
一般程序 AAAA：用 DBU 脫除磺醯胺保護基

向含有磺醯胺(例如經磺醯基之吡咯(較佳1當量))於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH、MeCN，較佳MeCN)中的燒瓶中添加DBU(1-30當量，較佳5-6當量)。混合物在約20-100℃(較佳約室溫)下攪拌約1-72小時(較佳約24小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)

的情況下，反應物在約30-100℃(較佳約45℃)下加熱約1-48小時(較佳約12-24小時)。在反應未完成(如TLC、LC/MS或HPLC所監測)的情況下，再添加DBU(1-20當量，較佳1當量)。若反應未完成(依據TLC、LC/MS或HPLC)，則可重複此操作。將反應物冷卻至室溫且使用以下方法之一處理。方法1：視情況在減壓下移除有機溶劑，添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水或鹽水，分離各層，且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法2：反應混合物在減壓下濃縮且藉由後續方法之一直接純化。

一般程序AAAA之說明

製備 #AAAA.1：(E/Z)-2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯



向(E/Z)-2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(2.00 g, 4.05 mmol, 製備#III.1)於MeCN(20 mL)中的溶液中添加DBU(3.70 mL, 24.51 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌約16小時。反應混合物在約45℃下加熱約24小時。添加DBU(1.00 mL, 6.63 mmol)且在約45℃下持續加熱約24小時。再添加DBU(1.00 mL, 6.63 mmol)且在約45℃下持

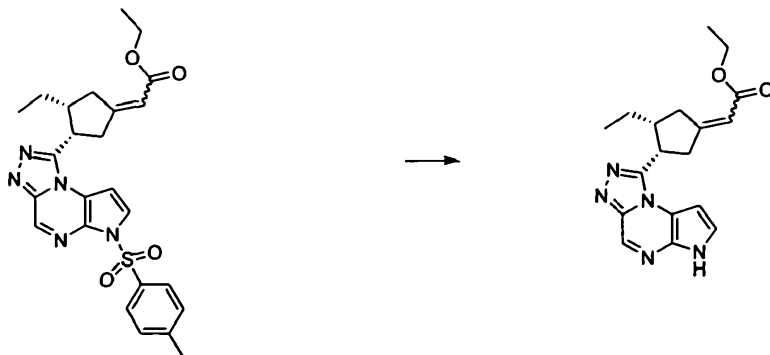
續加熱約24小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉助於矽膠急驟層析純化，得到呈褐色泡沫狀之(*E/Z*)-2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(0.70 g, 51%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =1.90-1.95 min; MS m/z : 340 ($M+H$)⁺。

一般程序BBBB：TBAF脫除磺醯胺保護基

在約-30至65℃(較佳0℃)下，向磺醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(較佳THF)中的溶液中添加TBAF(1-10當量，較佳3當量)。可再添加TBAF(1-10當量，較佳3當量)以驅動反應完成。反應一旦進行至可接受的程度，則將反應混合物分配於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc，較佳EtOAc)與水相(諸如水或鹽水)之間。分離有機層且視情況用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，且/或過濾，隨後在減壓下濃縮。

一般程序BBBB之說明

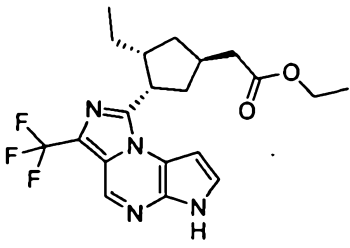
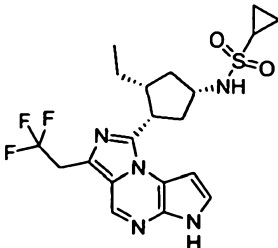
製備#BBBB.1*：2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯



在約0℃下，向2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-

吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(1.9 g, 3.85 mmol, 製備#III.1)於THF(30 mL)中的溶液中添加TBAF(11.55 mL, 11.55 mmol, 1 M, 含於THF中)溶液。約30分鐘之後, 再添加TBAF(7.70 mL, 7.70 mmol, 1 M, 含於THF中)。約1小時之後, 向反應混合物中添加EtOAc及鹽水。分離有機層, 真空濃縮且用EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈立體異構體混合物形式的2-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(1.3 g, 100%)。LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.86及1.90 min.; MS m/z : 340 ($M+H$)⁺。

表BBBB.1: 使用一般程序BBBB製備的實例

磺醯胺	產物	實例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(使用H與製備#32、製備#31、HATU及DIEA、以及OO所製備)		BBBB.1.1	2.62 (a)	409
N-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-3-(2,2,2-三氟乙基)-6 <i>H</i> -咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用H與製備#30及製備#Z.1、以及OO所製備)		BBBB.1.X	2.04 (a)	456

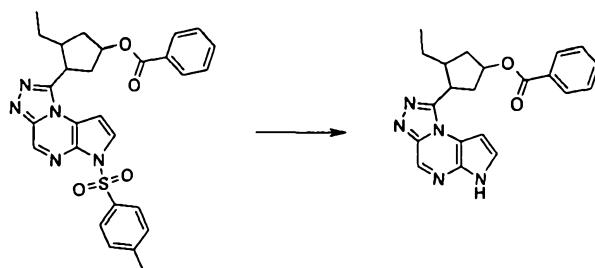
一般程序CCCC: 用KCN脫除磺醯胺保護基

向含有磺醯胺(例如經磺醯基保護之吡咯(較佳1當量))於

有機溶劑(諸如 1,4-二噁烷、MeOH 或 THF，較佳 MeOH)中的燒瓶中添加溶於有機溶劑(諸如 1,4-二噁烷、MeOH 或 THF，較佳 MeOH)中或呈固體狀之 KCN(1-3 當量，較佳 2.2 當量)。混合物在周圍溫度下攪拌約 1-18 小時(較佳約 16 小時)。視情況在減壓下移除有機溶劑且添加適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)及水。分離各層且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮至乾，且藉由後續方法之一直接純化。

一般程序 CCCC 之說明

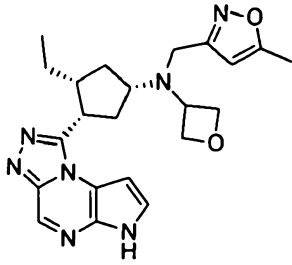
製備 #CCCC.1：苯甲酸 3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



向苯甲酸 3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯 (5.00 g, 7.84 mmol，使用 II、利用實例 #4 步驟 J 與苯甲酸及 B 所製備)於 MeOH(16 mL)中的混合物中添加氯化鉀 (0.74 mL, 17 mmol)於 MeOH(16 mL)中的溶液。反應物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。反應混合物在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物分配於水(20 mL)與 DCM(20 mL)之間。分離各層且水層用 DCM(3×10 mL)萃取。萃取物接著用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，

得到粗油狀物。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之苯甲酸 3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯 (2.30 g, 78%)。LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.08$ min; MS m/z : 376 ($M+H$)⁺。

表 CCCC.1：使用一般程序 D 與 KCN 所製備的實例

磺醯胺	產物	實例#	R_t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲基磺醯基-6 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>e</i>][1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡嗪-1-基)環戊基)- <i>N</i> -((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)氧雜環丁-3-胺(使用 X、利用實例 #8 步驟 M 與氧雜環丁-3-酮 [PharmaBlock]、以及 X 與 5-甲基異噁唑-3-甲醛所製備)		CCCC.1.1*	1.57 (a)	422

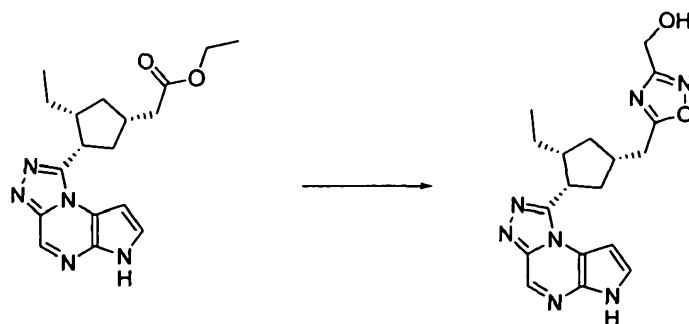
一般程序 DDDD：形成噁二唑

向羧酸酯(較佳 1 當量)於有機溶劑(諸如 DMF、NMP、THF、MeOH/甲苯、對二噁烷或 MeOH, 較佳 MeOH/甲苯)中的溶液中添加鹼(諸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 , 2-10 當量, 較佳 2-4 當量)及乙醯肼(1-20 當量, 較佳 4-10 當量)。反應混合物在微波照射下、在約 100-160°C(較佳約 130°C)下加熱約 15 分鐘至 2 小時(較佳約 45 分鐘)。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下, 可再添加乙醯肼(1-20 當量, 較佳 3-10 當量)及/或鹼(諸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 , 2-10 當量, 較佳 2-4 當量)。反應混合物在微波照射下、在約 100-160°C(較佳約 130-140°C)下加熱約 15 分鐘至 2 小時(較佳約 45 分鐘)。在添加或不添加乙醯肼及/或鹼的情況下, 視

情況重複額外加熱。或者，向乙醯脲(1-20當量，較佳4-10當量)於有機溶劑(諸如THF或對二噁烷，較佳THF)中的溶液中添加鹼(諸如NaH，1-5當量，較佳3當量)。約0.5-2小時(較佳約0.5小時)的之後，添加羧酸酯(較佳1當量)。約0.25-3小時(較佳約0.25小時)之後，反應混合物在約40-120°C(較佳約70°C)下加熱約1-48小時(較佳約4小時)。若加熱反應物，則將反應混合物冷卻至周圍溫度。反應物使用以下方法之一處理。方法1：視情況在減壓下移除有機溶劑，添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水、鹽水或飽和NH₄Cl，分離各層。有機溶液用水、鹽水或飽和NH₄Cl洗滌，且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到目標化合物。方法2：反應混合物在減壓下濃縮且直接純化。

一般程序DDDD之說明

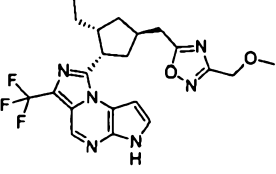
製備#DDDD.1：(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇



向2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯(0.195 g，0.571 mmol，實例#38，步驟H)於甲苯(1.00 mL)及MeOH(1.000

mL)中的溶液中添加(Z)-N',2-二羥基乙醯脲(0.515 g, 5.71 mmol, Tyger)及K₂CO₃(0.195 g, 1.41 mmol)。反應物在CEM微波中、在約130°C下加熱兩次，每次各加熱約45分鐘(250 psi最大壓力，1分鐘溫變，300最大瓦特)。添加(Z)-N',2-二羥基乙醯脲(0.200 g, 2.22 mmol, Tyger)且反應混合物在CEM微波中、在約140°C下加熱約45分鐘(250 psi最大壓力，1分鐘溫變，300最大瓦特)。添加(Z)-N',2-二羥基乙醯脲(0.200 g, 2.22 mmol, Tyger)及K₂CO₃(0.100 g, 0.725 mmol)，且反應混合物在CEM微波中、在約140°C下加熱約45分鐘(250 psi最大壓力，1分鐘溫變，300最大瓦特)。在減壓下移除溶劑。用水(20 mL)及EtOAc(50 mL)溶解殘餘物。水層用EtOAc(5×50 mL)萃取。合併的有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮，得到黃色殘餘物。粗物質用EtOAc中之0-10% MeOH梯度溶離，藉助於矽膠急驟層析純化，得到呈黃色固體狀之(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇(0.042 g, 20%)：LC/MS(表1，方法a) *R*_t=1.67 min; MS *m/z*: 368 (M+H)⁺。

表 DDDD.1：使用一般程序 DDDD 與 (Z)-N'-羥基-甲氧基乙醯脲製備的實例

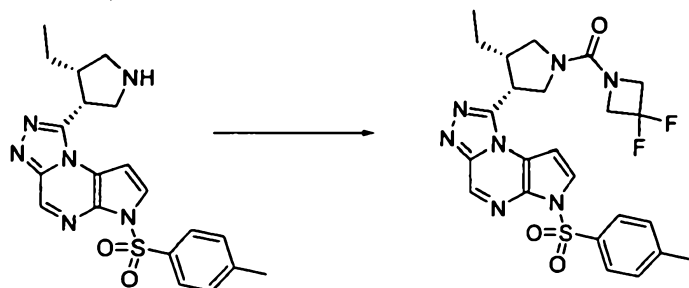
酯	產物	實例#	R _t min (表1， 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-乙基-4-(6-甲 苯磺醯基-3-(三氟甲基)-6 <i>H</i> - 咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡咯并[2,3- <i>e</i>] 吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (實例#BBBB.1.1*)		DDDD.1.1*	2.41 (a)	449

一般程序EEEE：使用光氣形成脲

在約0℃下，在惰性氛圍下，向光氣(1-1.5當量，較佳1.2當量，20%含於甲苯中之溶液)於有機溶液(諸如DCM)中的溶液中添加胺或胺鹽(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCM、THF或1,4-二噁烷，較佳DCM)及有機鹼(諸如TEA、DIEA、吡啶，1-10當量，較佳5當量，較佳TEA)中的溶液或漿液。在約0℃下約0.5-24小時(較佳約40分鐘)之後，添加呈純物質形式或呈含於有機溶劑(諸如DCM、THF或DMF，較佳DCM)及有機鹼(諸如TEA、DIEA、吡啶，1-10當量，較佳5當量，較佳TEA)中之溶液或漿液形式的第二胺或胺鹽(1-10當量，較佳1-3當量)。反應混合物在約0℃下攪拌0.5-24小時(較佳45分鐘)。在視情況添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)的情況下添加鹼水溶液(諸如NH₄OH水溶液或Na₂CO₃飽和水溶液)。視情況接著再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取水層。合併的有機層視情況可用水或鹽水洗滌且真空濃縮或經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 EEEE 之說明

製備 #EEEE.1：(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)((順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)甲酮



在約 0℃ 下，在 N_2 氣球下，向光氣 (0.400 mL，0.761 mmol，20%，含於甲苯中) 於 DCM (1.5 mL) 中的溶液中添加 1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.250 g，0.609 mmol，實例 #36，步驟 F) 於 DCM (5.0 mL) 及 TEA (0.430 mL，3.08 mmol) 中的溶液。約 40 分鐘之後，在約 0℃，逐滴添加 3,3-二氟氮雜環丁烷·鹽酸鹽 (0.095 g，0.731 mmol，Matrix) 及 TEA (0.430 mL，3.08 mmol) 於 DCM (5.0 mL) 中的溶液且在約 0℃ 下攪拌約 45 分鐘。添加碳酸氫鈉飽和水溶液 (2 mL) 且分離各層。水層用 DCM (2×30 mL) 萃取。合併的有機層用水 (25 mL) 洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且濃縮，得到褐色殘餘物。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉助於矽膠急驟層析純化，得到呈褐色殘餘物狀之 (3,3-二氟氮雜環丁-1-基)((順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啉-1-基)甲酮 (0.208 g，65%)：LC/MS (表 1，方法 a) R_t = 2.17 min; MS

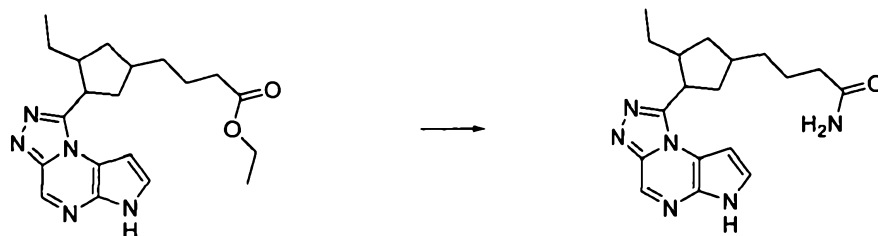
m/z : 530 ($M+H$)⁺。

一般程序FFFF：由酯形成醯胺

向饋有酯(較佳1當量)的壓力反應器中添加氨於質子性溶劑(諸如乙醇、甲醇或水，較佳甲醇)中的溶液。密封反應器且將溫度維持在約周圍溫度至約200°C(較佳約85°C)。約1至10天(較佳約2天)之後，將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮反應混合物，得到粗醯胺。

一般程序FFFF之說明

製備#FFFF.1：4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁醯胺



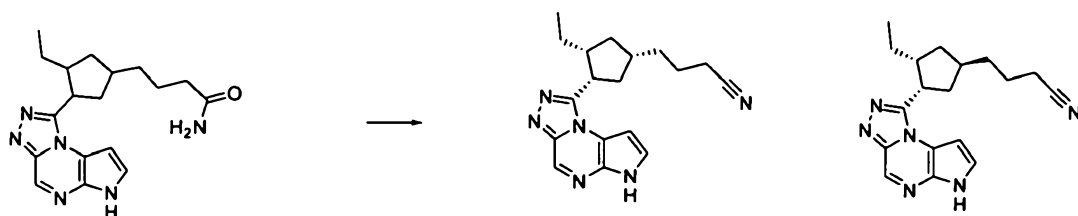
添加4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁酸乙酯(0.080 g, 0.217 mmol, 使用III、利用製備#25及(E)-4-(二乙氧基磷醯基)丁-2-烯酸乙酯、W所製備)及氨(7 N, 含於MeOH中, 6.2 mL, 43.3 mmol)。密封反應容器且加熱至約85°C。約2天之後，將管冷卻至室溫且真空濃縮反應混合物，得到呈固體狀之4-((3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁醯胺(0.074 g, 100%)，其不經進一步純化便使用：LC/MS(表1，方法c) R_t =0.50 min.; MS m/z : 341 ($M+H$)⁺。

一般程序GGGG：由一級醯胺形成腈

向一級醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCM、THF、DCE，較佳DCM)中的溶液中添加脫水試劑(諸如TFAA或SOCl₂，較佳TFAA)(1-20當量，較佳10當量)。在10至60°C(較佳周圍溫度)下歷經約1-20小時(較佳約4小時)之後，真空濃縮反應混合物。

一般程序GGGG之說明

實例#GGGG.1：4-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁腈及4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁腈



向4-(3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁醯胺(0.090 g，0.264 mmol，實例#FFFF.1)於DCM(3 mL)中的溶液中添加TFAA(0.373 mL，2.64 mmol)。在周圍溫度下歷經約4小時之後，真空濃縮反應混合物且藉由對掌性製備型HPLC(表2，方法33)純化，得到呈固體狀之4-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁腈(0.013 g，15%)(rt=16.1 min，or=負)，LC/MS(表1，方法a) R_t =1.79 min；MS m/z : 323 ($M+H$)⁺，以及4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丁腈(0.010 g，12%)(rt=13.7 min，or=負)，LC/MS(表1，

方法 a) $R_t=1.79$ min; MS m/z : 323 ($M+H$)⁺。

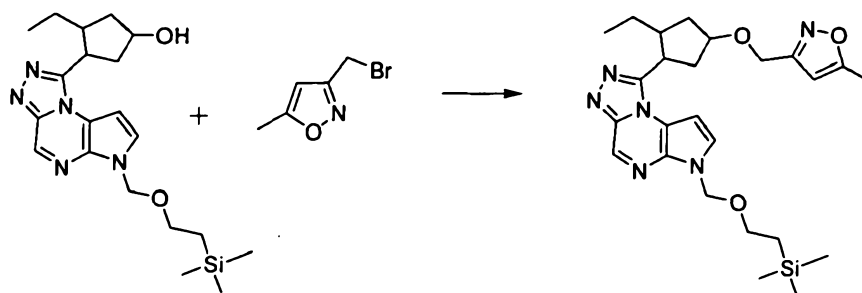
一般程序 HHHH：用 KOH 或 NaOH 及 TBAB 進行 *O*-烷基化

向醇(較佳 1 當量)中添加鹼水溶液(諸如 50% w/v KOH 或 50% w/v NaOH, 1-60 當量, 較佳 11-24 當量)及溶劑(諸如 1,4-二噁烷或 THF, 較佳 1,4-二噁烷), 且反應混合物加熱至約 45-100°C (較佳約 70°C)。向反應混合物中添加烷基鹵化物或甲磺酸酯 (1-30 當量, 較佳 8-16 當量), 及 TBAB (0.05-2 當量, 較佳 0.08-1.6 當量) 且攪拌約 8-48 小時 (較佳約 24 小時)。或者, 可顛倒添加次序。在反應未完成 (如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測) 的情況下, 反應物可在約 25-100°C (較佳約 70°C) 下再加熱約 2-48 小時 (較佳約 8-24 小時), 其中視情況再添加鹼 (諸如 50% w/w KOH 水溶液或 50% w/w NaOH 水溶液, 1-60 當量, 較佳 11-24 當量)、溶劑 (諸如 1,4-二噁烷或 THF, 較佳 1,4-二噁烷)、烷基鹵化物或甲磺酸酯 (1-30 當量, 較佳 8-16 當量), 及 / 或 TBAB (0.05-2 當量, 較佳 0.08-1.5 當量)。重複此過程直至反應不再進行為止。冷卻至周圍溫度之後, 反應物使用以下方法之一處理。方法 1: 在視情況添加水或鹽水的情況下添加諸如 EtOAc 或 DCM 之有機溶劑, 且分離各層。視情況接著再用有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 萃取水層。合併的有機層視情況用鹽水或水洗滌, 經無水 $MgSO_4$ 或 Na_2SO_4 乾燥, 過濾或傾析, 且在減壓下濃縮。方法 2: 可過濾含有沈澱物的反應混合物。在視情況添加水或鹽水的情況下, 向濾液中添加有機溶劑, 且分離各層。視情況接著再用有機溶劑

(諸如 EtOAc 或 DCM) 萃取水層。合併的有機層視情況用鹽水或水洗滌，經無水 MgSO_4 或 Na_2SO_4 乾燥，過濾或傾析，且在減壓下濃縮。

一般程序 HHHH 之說明

製備 #HHHH.1：3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)甲基)-5-甲基異噁唑



將 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇 (0.072 g, 0.179 mmol, 實例 #35, 步驟 H)、KOH 水溶液 (50% w/v 0.118 g, 2.10 mmol) 及 1,4-二噁烷 (0.1 mL) 之混合物加熱至約 70°C。向反應混合物中添加 3-(溴甲基)-5-甲基異噁唑 (0.063 g, 0.359 mmol, Maybridge) 及 TBAB (0.004 g, 0.01 mmol) 且攪拌反應混合物約 24 小時。向反應混合物中添加 3-(溴甲基)-5-甲基異噁唑 (0.063 g, 0.36 mmol, Maybridge) 及 KOH 水溶液 (50% w/v 0.118 g, 2.10 mmol) 且持續攪拌約 24 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且添加 EtOAc (10 mL) 及水 (5 mL)。分離各層且水層用 EtOAc (10 mL) 萃取。合併的有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉

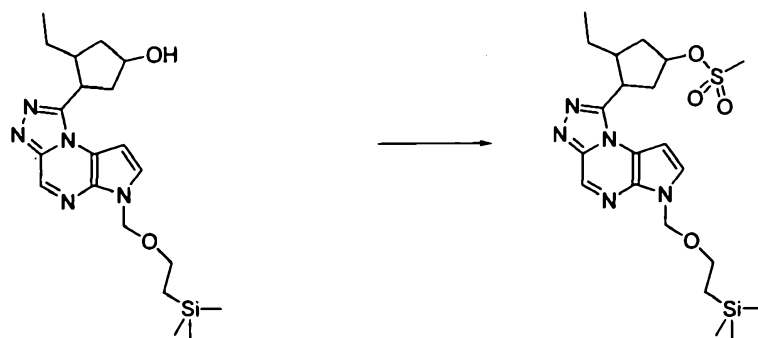
由矽膠層析純化，得到 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)甲基)-5-甲基異噁唑(0.064 g, 72%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.58$ min; MS m/z : 497 ($M+H$)⁺。

一般程序 IIII：形成甲磺酸酯

在約 0-40°C(較佳室溫)下，向醇(較佳 1 當量)於有機溶劑(諸如 DCM)中的溶液中添加有機鹼(諸如 TEA 或漢尼氏鹼)(1-4 當量，較佳 2 當量)，隨後在此溫度下逐滴添加甲磺醯氯(1-2 當量，較佳 1.1 當量)。在將反應混合物冷卻至低於室溫的情況下，將其在此溫度下攪拌約 1-3 小時(較佳約 2 小時)，接著視情況溫熱至周圍溫度，同時攪拌隔夜。產物可利用以下方法之一處理。1)濃縮反應混合物。2)反應混合物用 NaHCO₃ 飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。

一般程序 IIII 之說明

製備 #IIII.1：甲磺酸 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



將甲磺醯氯(0.067 mL, 0.866 mmol)逐滴添加至 3-乙

基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(0.316 g, 0.787 mmol, 實例 #35 步驟 H)及 TEA(0.219 mL, 1.57 mmol)於 DCM(8 mL)中的溶液中, 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM 中之 0 至 60% EtOAc)純化, 產生呈白色非晶形固體狀之甲磺酸 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.29 g, 77%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.53$ min; MS m/z 480 ($M+H$)⁺。

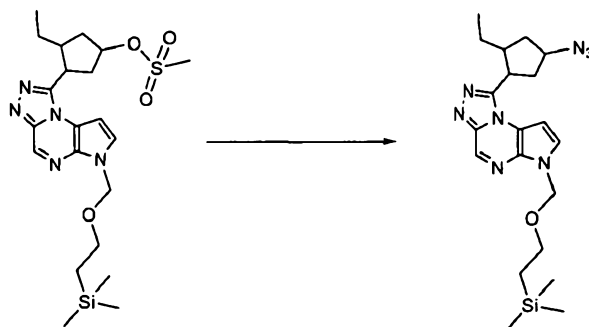
一般程序 JJJJ: 用親核試劑置換烷基甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或鹵化物

向圓底燒瓶中饋入烷基甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或鹵化物(較佳 1 當量)及有機溶劑, 諸如 DMF、DMA、NMP 或 DMSO(較佳 DMF)。向反應燒瓶中以多份添加親核試劑之鈉或鉀鹽(較佳鈉鹽), 諸如(但不限於)疊氮化物、氰化物、硫乙酸鹽、吡唑及三唑(1-10 當量, 較佳 5.0 當量)。若親核試劑已不為鈉或鉀鹽, 則添加鹼, 諸如含於礦物油中之 60% NaH(1-10 當量, 較佳與所用親核試劑等莫耳量)。混合物在約 10-100°C(較佳周圍溫度)下攪拌約 1-24 小時(較佳約 20 小時)。若反應未完成(如 HPLC、LC/MS 或 TLC 所監測), 則再使用親核試劑及/或鹼(初始用量之 5-300%, 較佳 10%), 且反應持續約 0.5-24 小時(較佳約 2 小時)。將反應物分配於有機溶劑諸如 EtOAc 或 DCM(較佳 EtOAc)與水之

間。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序JJJJ之說明

製備#JJJJ.1：1-((1S,2R,4R)-4-疊氮基-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中饋入甲磺酸3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.83 g, 1.7 mmol, 製備#IIII.1)及DMF(7.0 mL)。向反應燒瓶中添加疊氮化鈉(0.56 g, 8.6 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約20小時。添加另一份疊氮化鈉(0.056 g, 0.86 mmol)且攪拌反應物約2小時。將反應物分配於EtOAc(20 mL)與水(20 mL)之間。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之1-(4-疊氮基-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.65 g, 88%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.85 min; MS m/z : 427 (M+H)⁺。

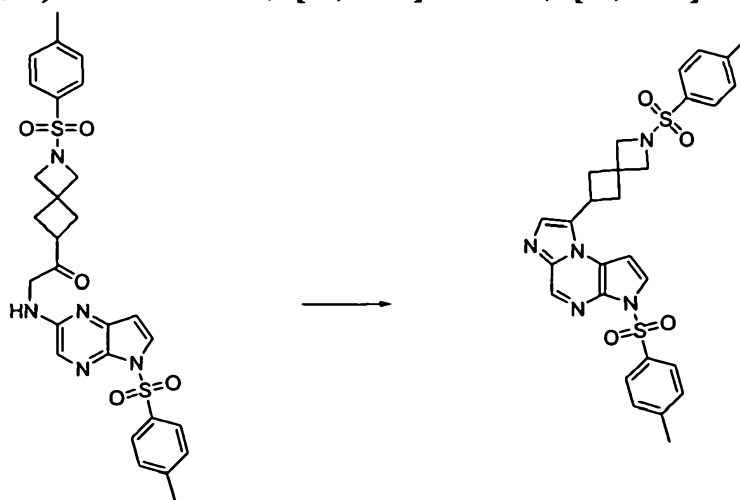
一般程序KKKK：使用TFAA或PFPA使酮環化

在約0°C至50°C(較佳周圍溫度)下，向視情況溶於有機溶

劑(諸如乙腈或DCM(較佳乙腈))中的酮(較佳1當量)中添加TFA/TFAA(2-100當量/10-60當量, 較佳2當量/10當量)或PFPA(2-30當量, 較佳10當量)或2,2,3,3,3-五氟丙酸/PFPA(1-10當量/5-50當量, 較佳2當量/10當量)。溫熱反應物且在約0℃至約80℃(較佳約60℃)下攪拌約0.5-48小時(較佳約2-4小時)。可再添加TFAA或PFPA(2-10當量)以完成反應。視情況添加MeOH以淬滅反應物。在減壓下濃縮反應混合物。或者, 視情況可濃縮粗混合物, 隨後分配於無機鹼水溶液(例如NaHCO₃或K₂CO₃水溶液)與有機溶劑(例如EtOAc或DCM)之間。分離各層且水層進一步用有機溶劑(諸如EtOAc及/或DCM)萃取。合併的有機層視情況用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮至乾。

一般程序KKKK之說明

製備#KKKK.1: 3-甲苯磺酰基-8-(2-甲苯磺酰基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)-1-(2-甲苯磺酰基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酮(0.631 g, 1.089

mmol，使用 **R** 與 2-甲 苯 磺 醯 基 -2-氮 雜 螺 [3.3] 庚 烷 -6-甲 酸 [如 J. Org. Chem, 2010, 75, 5941 中 所 述 製 備] 及 三 甲 基 矽 烷 基 重 氮 甲 烷；S 與 實 例 #3 步 驟 E；E 與 TFA 所 製 備) 於 MeCN (5 mL) 中 的 溶 液 中 添 加 PFPA (2.15 mL, 10.9 mmol)。混 合 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 2 小 時。將 反 應 混 合 物 分 配 於 DCM (30 mL) 與 NaHCO₃ 飽 和 水 溶 液 (50 mL) 之 間。分 離 各 層 且 水 層 進 一 步 用 DCM (2×30 mL) 萃 取。合 併 的 有 機 層 經 無 水 MgSO₄ 乾 燥，過 濾，且 在 減 壓 下 濃 縮 至 乾。粗 物 質 用 庚 烷 中 之 50-100% EtOAc 梯 度 溶 離，使 用 矽 膠 急 驟 層 析 純 化，得 到 呈 白 色 固 體 狀 之 3-甲 苯 磺 醯 基 -8-(2-甲 苯 磺 醯 基 -2-氮 雜 螺 [3.3] 庚 -6-基) -3H-咪 唑 并 [1,2-*a*] 吡 咯 并 [2,3-*e*] 吡 嗪 (0.467 g, 76%)：LC/MS (表 1，方 法 b) R_t=2.53 min; MS *m/z* 562 (M+H)⁺。

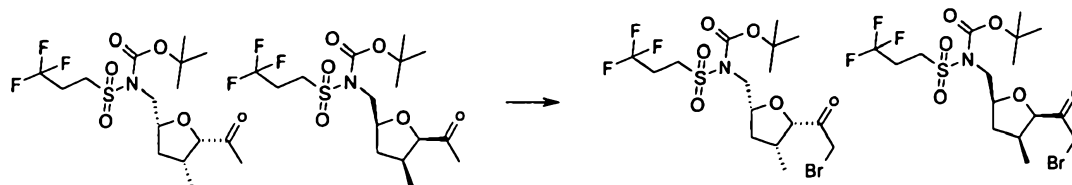
一 般 程 序 LLLL：由 酮 或 醛 形 成 溴 酮

在 約 -20 至 20°C (較 佳 約 0°C) 下，向 含 於 有 機 溶 劑 (DCM 或 DCE，較 佳 DCM) 中 之 酮 或 醛 (較 佳 1 當 量) 中 添 加 有 機 鹼，諸 如 TEA 或 DIEA (較 佳 DIEA，1-20 當 量，較 佳 5-10 當 量)，隨 後 添 加 三 氟 甲 烷 磺 酸 三 甲 基 矽 烷 酯 (1-8 當 量，較 佳 4.5 當 量)。反 應 物 在 相 同 溫 度 下 攪 拌 約 0.5 至 6 小 時 (較 佳 約 1 小 時)。視 情 況 添 加 適 合 有 機 溶 劑 (諸 如 EtOAc 或 DCM)。添 加 水 溶 液 (諸 如 NaHCO₃ 飽 和 水 溶 液 或 水)。分 離 各 層，水 層 視 情 況 再 用 有 機 溶 劑 (諸 如 EtOAc 或 DCM) 萃 取，且 有 機 層 或 合 併 的 有 機 層 經 無 水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾 燥，過 濾，且 在 減 壓 下 濃 縮，得 到 經 TMS 保 護 的 烯 醇 中 間 物。在 約 -20 至

60°C(較佳室溫)下，將中間物溶於有機溶劑(DCM或DCE，較佳DCM)中，且添加無機鹼，諸如NaHCO₃或Na₂CO₃(較佳NaHCO₃，1-20當量，較佳4當量)，及NBS(1-3當量，較佳1當量)。反應物在相同溫度下攪拌約1-48小時(較佳約18小時)。添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水溶液(諸如NaHCO₃飽和水溶液或水)，分離各層，且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序LLLL之說明

製備#LLLL.1：(順-5-(2-溴乙醯基)-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基(3,3,3-三氟丙磺醯基)胺基甲酸第三丁酯



在約0°C下，向(順-5-乙醯基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基(3,3,3-三氟丙磺醯基)胺基甲酸第三丁酯(0.54 g，1.3 mmol，使用M.1、依據製備#MMMM.1所製備)於DCM(5 mL)中的溶液中添加DIEA(2.03 mL，11.6 mmol)及三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(1.06 mL，5.82 mmol)。反應物在約0°C下攪拌約1小時。添加NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)且將各層分離。水層用DCM(2×10 mL)萃取。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於DCM(5 mL)中且添加NaHCO₃(0.435 g，5.17 mmol)及NBS(0.230 g，1.294 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約18小時。將反應混合物分配於水(30 mL)與DCM(30 mL)之

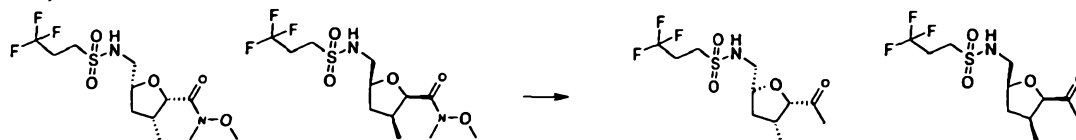
間。水層用 DCM(2×30 mL)萃取。合併的有機萃取物經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。產物用庚烷中之 0-30% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之 (順-5-(2-溴乙醯基)-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲基(3,3,3-三氟丙磺醯基)胺基甲酸第三丁酯(0.472 g, 73%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.76$ min; MS m/z : 494, 496 (M-H^-)。

一般程序 MMMM：由韋涅伯醯胺形成酮

在約 -30 至 40°C (較佳約 -10°C) 下，向含於有機溶劑(例如 DCM、MeCN、1,4-二噁烷或 THF，較佳 THF) 中的韋涅伯醯胺(較佳 1 當量)中添加格林納或烷基鋰試劑(1-10.0 當量，較佳 6 當量)。反應混合物在約 -30 至 40°C (較佳約 -10°C) 下攪拌約 1-24 小時(較佳約 5 小時)。反應混合物用酸水溶液(諸如 HCl 水溶液)、接著用水淬滅，分配於有機溶劑(諸如 Et_2O 、EtOAc 或 DCM)與水之間。分離各層且水層再用有機溶劑萃取，且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌。有機層視情況經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。

一般程序 MMMM 之說明

製備 #MMMM.1：N-((順-5-乙醯基-4-甲基四氫呋喃-2-基) 甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺



在約 -10°C 下，向順-N-甲氧基-N,3-二甲基-5-((3,3,3-三

氟丙磺醯胺基)甲基)四氫呋喃-2-甲磺胺(0.70 g, 1.9 mmol, 使用 E、製備 #43 與 HCl; K 與 3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基(Matrix); Z 與 NaOH; H 與 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽所製備)於 THF(5 mL)中的溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3 N, 含於 Et₂O 中, 3.86 mL, 11.6 mmol)。反應混合物在約 -10°C 下攪拌約 5 小時。添加 HCl 水溶液(1 N, 9.66 mL, 9.66 mmol)以淬滅反應物。將反應混合物分配於水(10 mL)與 DCM(20 mL)之間。分離各層且水層用 DCM(2×20 mL)萃取。合併的有機萃取物在減壓下濃縮。產物用庚烷中之 0-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈透明油狀之 *N*-((順-5-乙磺基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(0.57 g, 93%): LC/MS(表 1, 方法 b) R_t=2.02 min; MS *m/z*: 318 (M+H)⁺。

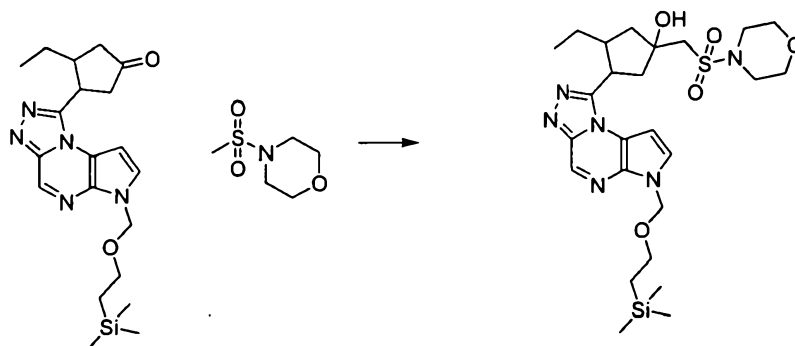
一般程序 NNNN: 由酮形成 β-羥基磺醯胺

在約 -20 至 20°C (較佳約 0°C) 下, 向含於有機溶劑(DCM 或 THF, 較佳 THF)中的視情況經取代之甲基磺醯胺(1-8 當量, 較佳 1.5 當量)中添加烷基鋰試劑(例如 *n*-BuLi、*t*-BuLi 或 LDA(較佳 *n*-BuLi, 1-20 當量, 較佳 1-2 當量))。反應物在約 -20 至 20°C (較佳約 0°C) 下攪拌約 0.5-72 小時(較佳約 1 小時)。在約 -20 至 20°C (較佳約 0-5°C) 下, 將所得溶液逐滴添加至酮(較佳 1.0 當量)於有機溶劑(DCM 或 THF, 較佳 THF)中的溶液中。反應物在約 -20 至 20°C (較佳約 0-5°C) 下攪拌約 1-72 小時(較佳約 48 小時)。添加適合有機溶劑(諸如 EtOAc 或 DCM)及水溶液(諸如 NaHCO₃ 飽和水溶液或水),

分離各層，且有機溶液經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

一般程序 NNNN 之說明

製備 #NNNN.1：3-乙基-1-(N-嗎啉基磺醯基甲基)-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇



在約 0°C 下，向 4-(甲基磺醯基)嗎啉 (0.217 g, 1.314 mmol, 製備 #41) 於 THF (4 mL) 中的溶液中添加 *n*-BuLi (2.5 M, 含於己烷中, 0.53 mL, 1.3 mmol)。反應混合物在約 0°C 下攪拌約 1 小時。在約 0°C 下，將所得溶液逐滴添加至 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮 (0.350 g, 0.876 mmol, 實例 #35 步驟 G) 於 THF (4 mL) 中的溶液中。反應混合物在冰箱中、在約 4°C 下維持約 48 小時。將反應混合物分配於水 (5 mL) 與 DCM (5 mL) 之間。分離各層且水溶液用 DCM (2×5 mL) 萃取。合併的有機萃取物在減壓下濃縮。產物用 0-2% MeOH/DCM 之梯度溶離、藉由矽膠層析純化，接著藉由 RP-HPLC (表 1, 方法 I) 純化，得到呈黃色油狀之 3-乙基-1-(N-嗎啉基磺醯基甲基)-4-(6-((2-(三甲基矽

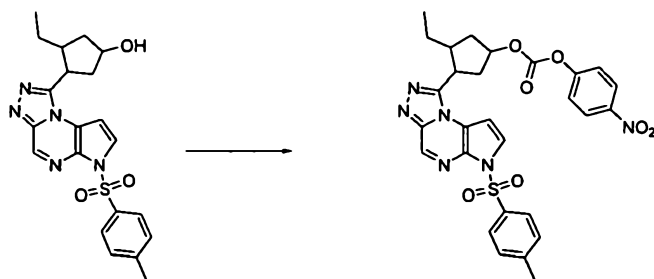
烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(0.17 g, 34%): LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.32$ & 2.42 min; MS m/z : 565 (M+H)⁺。

一般程序 OOOO: 形成碳酸酯

在約 -20°C 至 80°C (較佳周圍溫度)下, 向含於有機溶劑 (較佳吡啶)中之醇 (較佳 1 當量)中添加 DMAP (0.1-5 當量, 較佳 0.3 當量)及氯甲酸酯 (1-10 當量, 較佳 2 當量)。反應混合物在約 -20 - 80°C (較佳周圍溫度)下攪拌約 1-16 小時 (較佳約 1 小時)。反應混合物在減壓下濃縮或視情況過濾, 用有機溶劑 (較佳 EtOAc)稀釋, 用水及鹼水溶液 (諸如 Na_2CO_3 或 NaHCO_3 飽和水溶液)或飽和鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。

一般程序 OOOO 之說明

製備 #OOOO.1: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基 4-硝基苯基碳酸酯



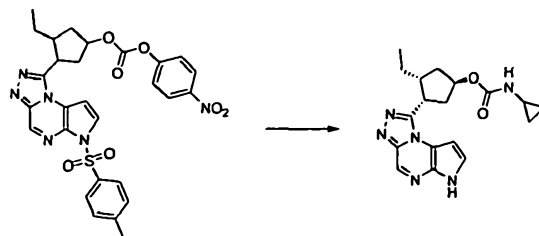
向含於吡啶 (10 mL)中之富含 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇的非外消旋混合物 (1.20 g, 2.82 mmol, 實例 #41, 步驟 N)中添加 DMAP (0.103 g, 0.846 mmol)及氯甲酸 4-硝

基苯酯 (0.853 g, 4.23 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。濃縮反應混合物且用DCM中之0-30% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基4-硝基苯基碳酸酯的非外消旋混合物(0.72 g, 43%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.64 min; MS m/z : 591 ($M+H$)⁺。

一般程序PPPP：形成胺基甲酸酯，隨後為磺醯胺水解

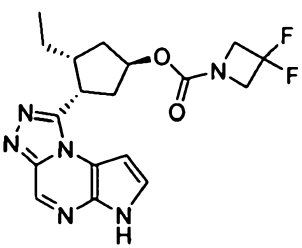
在約-20至60℃(較佳在周圍溫度)下，向含於有機溶劑(較佳1,4-二噁烷)中之碳酸酯(較佳1當量)中添加胺(2-10當量，較佳5當量)且視情況添加DMAP(0-5當量，較佳0當量)。約1-16小時(較佳約1小時)之後，添加氫氧化鈉水溶液(1-2 N，較佳1 N；1-10當量，較佳4當量)。反應混合物在約25-100℃(較佳約60℃)下攪拌約10分鐘至5小時(較佳約30分鐘)，且若加熱反應物，則冷卻至周圍溫度。反應混合物在減壓下濃縮，或分離各層且水層用有機溶劑(較佳DCM)萃取。合併的有機萃取物用水、鹼水溶液(諸如Na₂CO₃或NaHCO₃飽和水溶液)或飽和鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，接著在減壓下濃縮。

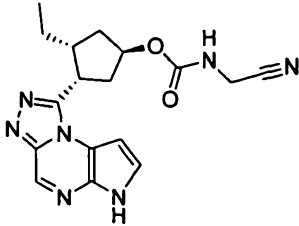
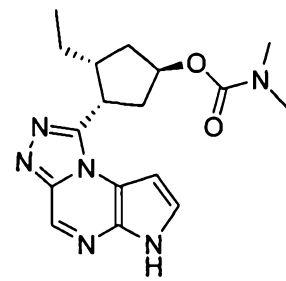
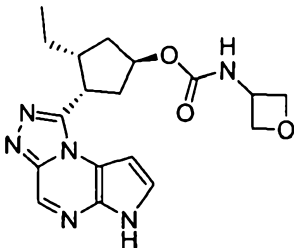
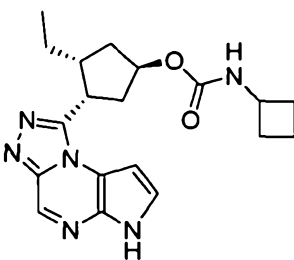
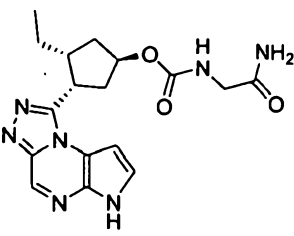
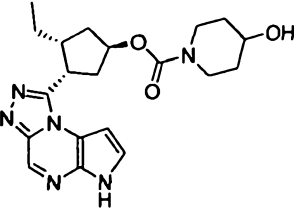
製備#PPPP.1：環丙基胺基甲酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



向含於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之富含(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 基 4-硝 基 苯 基 碳 酸 酯 之 非 外 消 旋 混 合 物 (實 例 #41步 驟 O, 0.211 g, 0.357 mmol)中 添 加 環 丙 胺 (0.102 g, 1.79 mmol)。約 1小 時 之 後, 添 加 1 N氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (1.5 mL, 1.5 mmol)且 反 應 混 合 物 在 約 60℃下 加 熱 約 30分 鐘, 接 著 冷 卻 至 周 圍 溫 度。分 離 各 層 且 水 層 用 DCM(3×5 mL)萃 取。合 併 的 有 機 層 在 減 壓 下 濃 縮。殘 餘 物 用 EtOAc中 之 0-10% MeOH溶 離、藉 由 矽 膠 層 析 純 化, 得 到 環 丙 基 胺 基 甲 酸 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙 基-4-(6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 酯 (0.085 g, 67%): LC/MS(表 1, 方 法 b) R_t =1.73 min; MS m/z : 355 ($M+H$)⁺。

表 PPPP.1 : 由 富 含 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙 基-4-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三 唑 并 [4,3-*a*]吡 嗪-1-基)環 戊 基 4-硝 基 苯 基 碳 酸 酯 (實 例 #41步 驟 O)之 非 外 消 旋 混 合 物 製 備 的 實 例

胺	產物	實例#	R_t min (表2, 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
3,3-二氟氮雜環丁烷 鹽酸鹽 [Matrix]		PPPP.1.1	1.94 (b)	391

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-胺基乙腈		PPPP.1.2	1.64 (b)	354
二甲胺		PPPP.1.3	1.75 (b)	343
氧雜環丁-3-胺		PPPP.1.4	1.54 (b)	371
環丁胺		PPPP.1.5	1.89 (b)	369
2-胺基乙腈		PPPP.1.6	1.42 (b)	372
哌啶-4-醇		PPPP.1.7	1.39 (b)	399

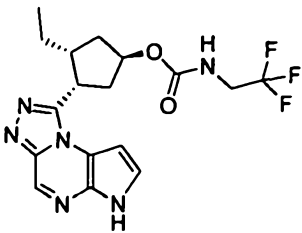
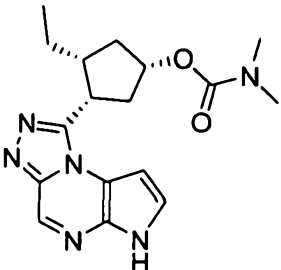
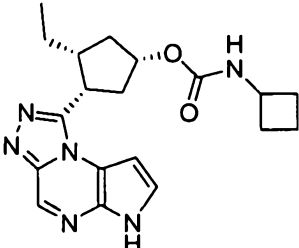
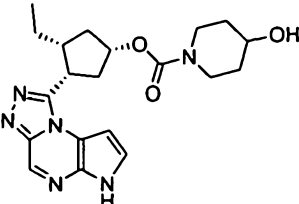
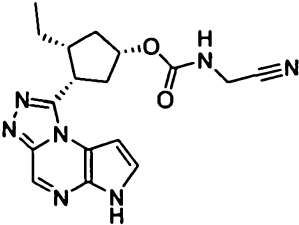
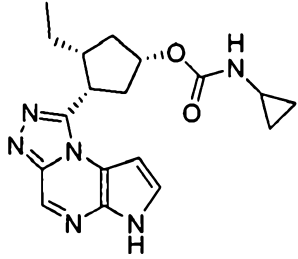
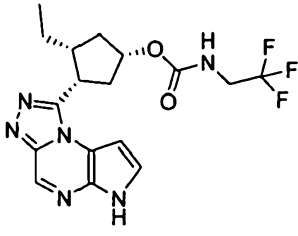
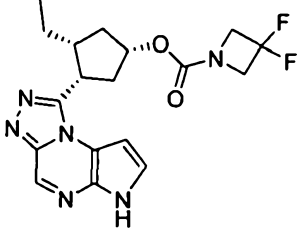
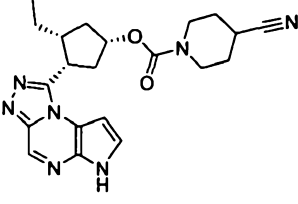
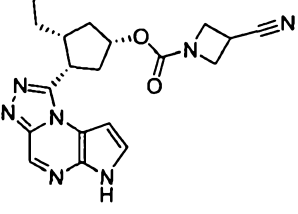
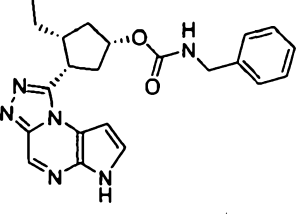
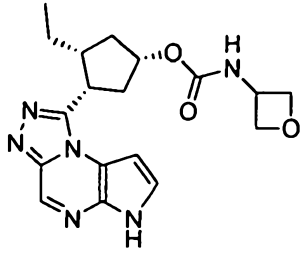
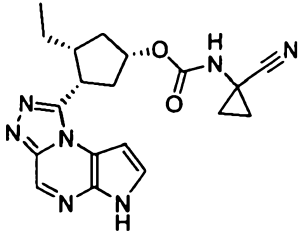
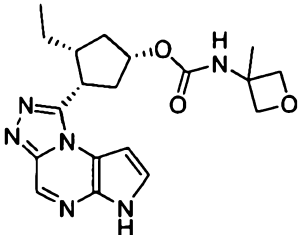
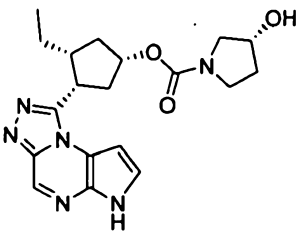
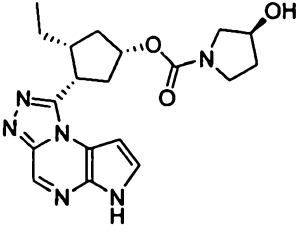
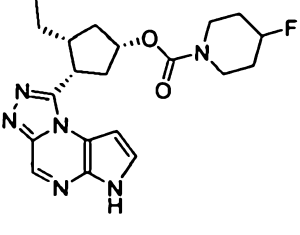
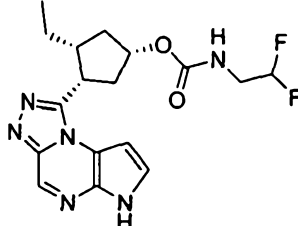
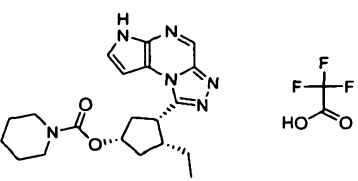
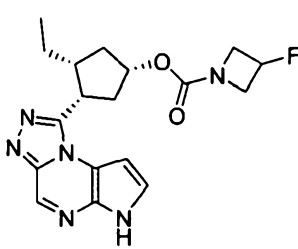
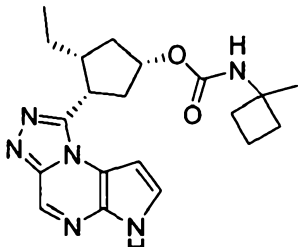
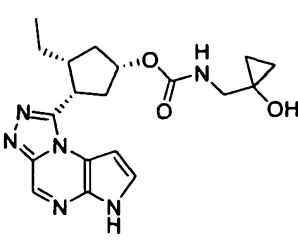
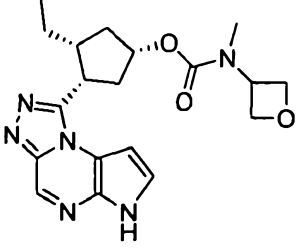
胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,2,2-三氟乙胺		PPPP.1.8	1.80 (b)	397

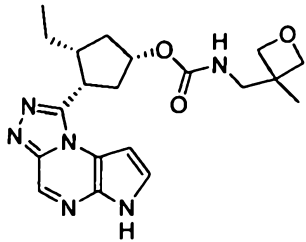
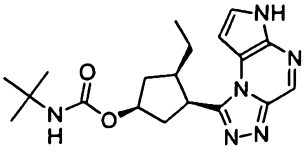
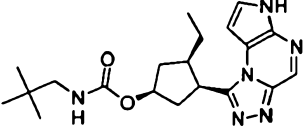
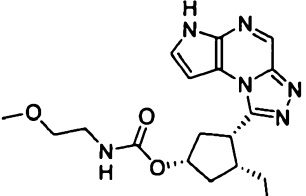
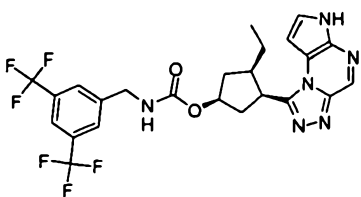
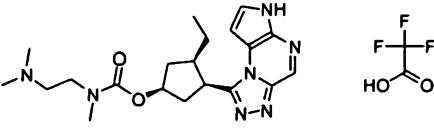
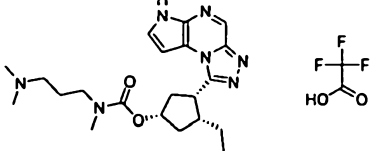
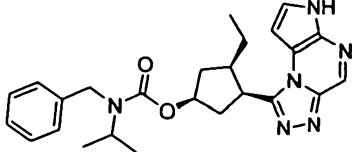
表 PPPP.2：由富含環丁基胺基甲酸 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯 (實例#42步驟N)之非外消旋混合物製備的實例

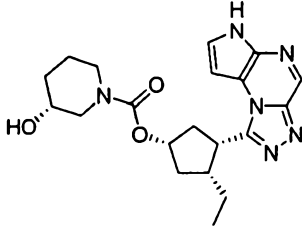
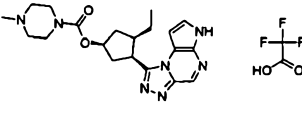
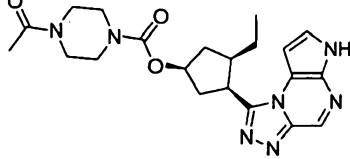
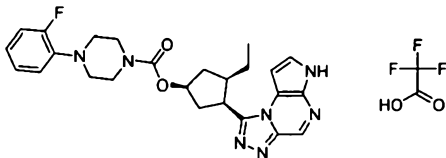
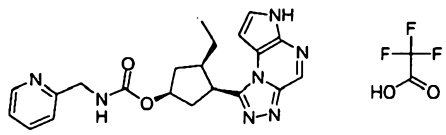
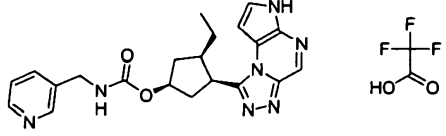
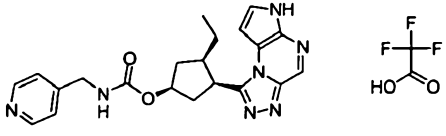
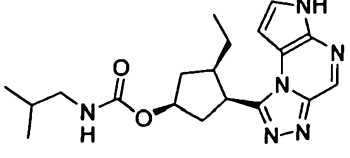
胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
二甲胺		PPPP.2.1	1.66 (b)	343
環丁胺		PPPP.2.2	1.17 (c)	369
哌啶-4-醇		PPPP.2.3	1.63 (b)	399
2-氨基乙腈		PPPP.2.4	1.67 (b)	354

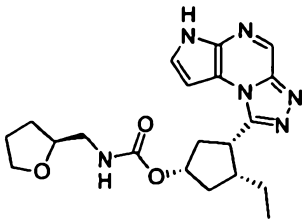
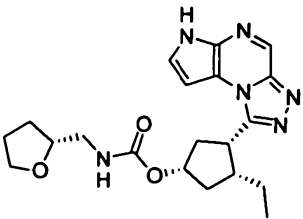
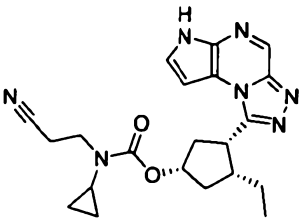
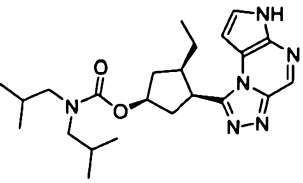
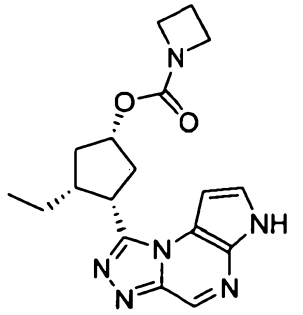
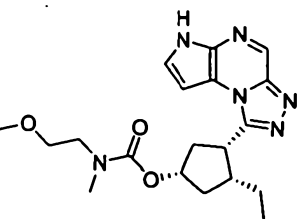
胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
環丙胺		PPPP.2.5	1.75 (b)	355
2,2,2-三氟乙胺		PPPP.2.6	1.90 (b)	397
3,3-二氟氮雜環 丁烷鹽酸鹽 [Matrix]		PPPP.2.7	1.91 (b)	391
哌啶-4-甲腈		PPPP.2.8	1.81 (b)	408
氮雜環丁烷-3-甲 腈鹽酸鹽 [Astatech]		PPPP.2.9	1.76 (b)	380
苯甲胺		PPPP.2.10	2.01 (b)	405

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
氧雜環丁-3-胺		PPPP.2.11	1.62 (b)	371
1-胺基環丙烷甲 脞鹽酸鹽 [Astatech]		PPPP.2.12	1.77 (b)	380
3-甲基氧雜環丁- 3-胺[Synthonix]		PPPP.2.13	1.69 (b)	385
(R)-吡咯啉-3-醇		PPPP.2.14	1.62 (b)	385
(S)-吡咯啉-3-醇		PPPP.2.15	1.61 (b)	385
4-氟哌啶鹽酸鹽		PPPP.2.16	1.92 (b)	401

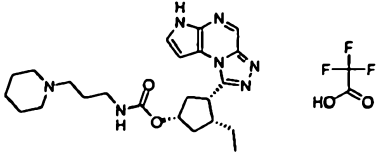
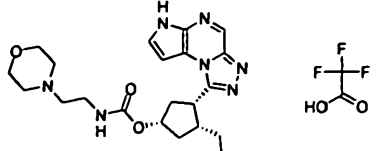
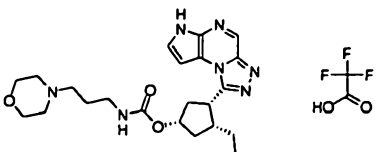
胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2,2-二氟乙胺 [Matrix]		PPPP.2.17	1.82 (b)	379
哌啶		PPPP.2.18	1.41 (v)	383
3-氟氮雜環丁烷 鹽酸鹽 [Acesys]		PPPP.2.19	1.81 (b)	373
1-甲基環丁胺 [Matrix]		PPPP.2.20	1.98 (b)	383
1-(胺基甲基)環 丙醇 [ChemPacific]		PPPP.2.21	1.72 (b)	385
N-甲基氧雜環丁- 3-胺[Synthonix]		PPPP.2.22	1.68 (b)	385

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(3-甲基氧雜環 丁-3-基)甲胺 [Synthonix]		PPPP.2.23	1.68 (b)	399
2-甲基丙-2-胺		PPPP.2.24	0.81 (u)	371
2,2-二甲基丙-1- 胺		PPPP.2.25	0.84 (u)	385
2-甲氧基乙胺		PPPP.2.26	0.66 (u)	373
(3,5-雙(三氟甲 基)苯基)甲胺		PPPP.2.27	0.96 (u)	541
N1,N1,N2-三甲基 乙烷-1,2-二胺		PPPP.2.28	0.56 (u)	400
N1,N1,N3-三甲基 丙烷-1,3-二胺		PPPP.2.29	0.59 (u)	414
N-苯甲基丙-2-胺		PPPP.2.30	0.92 (u)	447

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-哌啶-3-醇		PPPP.2.31	0.70 (u)	399
1-甲基哌嗪		PPPP.2.32	0.53 (u)	398
1-(哌嗪-1-基)乙 酮		PPPP.2.33	0.66 (u)	426
1-(2-氟苯基)哌嗪		PPPP.2.34	0.89 (u)	478
吡啶-2-基甲胺		PPPP.2.35	0.54 (u)	406
吡啶-3-基甲胺		PPPP.2.36	0.54 (u)	406
吡啶-4-基甲胺		PPPP.2.37	0.54 (u)	406
2-甲基丙-1-胺		PPPP.2.38	0.80 (u)	371

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-(四氫呋喃-2-基)甲胺		PPPP.2.39	0.71 (u)	399
(R)-(四氫呋喃-2-基)甲胺		PPPP.2.40	0.71 (u)	399
3-(環丙基胺基) 丙腈		PPPP.2.41	0.72 (u)	408
二異丁胺		PPPP.2.42	0.97 (u)	427
氮雜環丁烷		PPPP.2.43	0.72 (u)	355
2-甲氧基-N-甲基 乙胺		PPPP.2.44	0.72 (u)	387

胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
嗎啉		PPPP.2.45	0.70 (u)	385
硫代嗎啉		PPPP.2.46	0.78 (u)	401
N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺		PPPP.2.47	0.53 (u)	386
N1,N1-二甲基丙烷-1,3-二胺		PPPP.2.48	0.54 (u)	400
2-(吡咯啉-1-基)乙胺		PPPP.2.49	0.55 (u)	412
3-(吡咯啉-1-基)丙-1-胺		PPPP.2.50	0.56 (u)	426
2-(哌啶-1-基)乙胺		PPPP.2.51	0.57 (u)	426

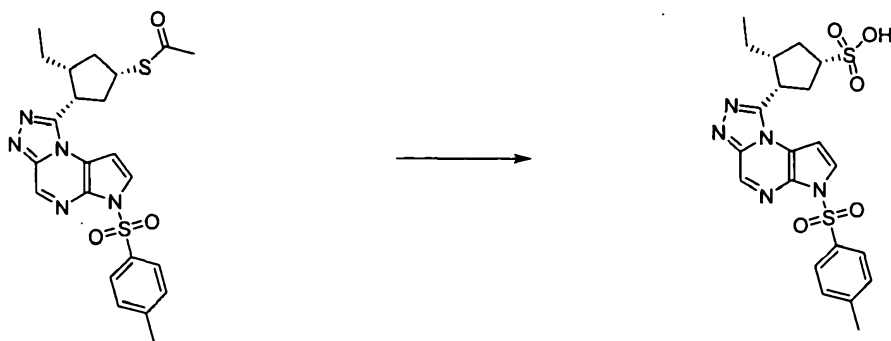
胺	產物	實例#	R _t min (表2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-(哌啶-1-基)丙-1-胺		PPPP.2.52	0.58 (u)	440
2-N-嗎啶基乙胺		PPPP.2.53	0.54 (u)	428
3-N-嗎啶基丙-1-胺		PPPP.2.54	0.55 (u)	442

一般程序 QQQQ：硫乙酸烷酯氧化為烷基磺酸

逐滴添加硫乙酸烷酯(較佳1當量)及甲酸(30-100當量，較佳36當量)及H₂O₂水溶液(約30%，3-10當量，較佳5當量)之混合物。反應物在周圍溫度下攪拌約1-8小時(較佳約2小時)。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液淬滅且用諸如DCM之有機溶劑萃取。在減壓下濃縮有機萃取物。所得殘餘物視情況分配於諸如EtOAc之有機溶劑與鹽水之間。含水萃取物在減壓下濃縮且所得殘餘物視情況於有機溶劑或有機溶劑混合物(諸如MeOH、DCM或MeOH/DCM(較佳MeOH/DCM))中濕磨且過濾。濾液在減壓下濃縮且視情況純化。

一般程序 QQQQ之說明

製備#QQQQ.1：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊烷-1-磺酸



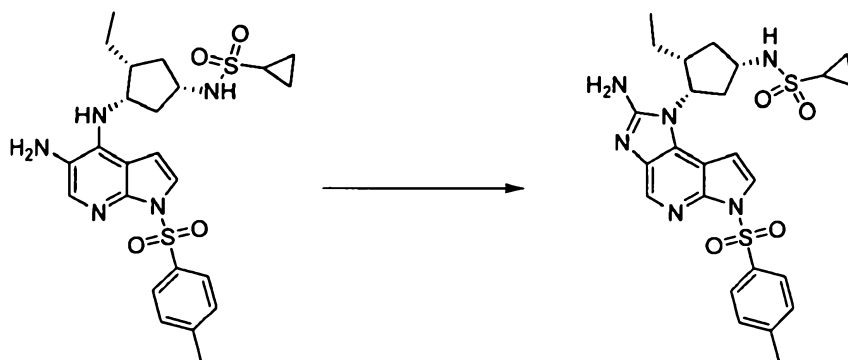
向硫乙酸 S-(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯 (0.28 g, 0.58 mmol, 使用 **P**、利用製備 #25 步驟 E 及 DIBAL-H; **IIII**、及 **JJJJ** 與硫乙酸鉀所製備) 與甲酸 (0.80 mL, 20.8 mmol) 之混合物中逐滴添加 H₂O₂ 水溶液 (約 30%, 0.30 mL, 2.9 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約 2 小時。反應物用 Na₂S₂O₃ 飽和水溶液 (25 mL) 淬滅且用 DCM (2×25 mL) 萃取。合併的萃取物在減壓下濃縮。將所得殘餘物分配於 EtOAc 與鹽水 (各 25 mL) 之間。含水萃取物在減壓下濃縮。將所得殘餘物部分地溶於 MeOH/DCM (1:1, 50 mL) 中, 過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由 RP-HPLC (表 1, 方法 y) 純化, 得到呈灰白色固體狀之 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊烷-1-磺酸 (0.058 g, 20%): LC/MS (表 1, 方法 b) R_t=1.60 min; MS *m/z*: 490 (M+H)⁺。

一般程序 RRRR: 用溴化氰使二胺環化

向經取代之二胺 (1 當量) 於有機溶劑 (例如 MeOH 或 EtOH, 較佳 MeOH) 中的混合物中添加溴化氰或含有溴化氰的 MeCN (1-10 當量, 較佳 8.0 當量)。混合物在周圍溫度下攪拌約 1-24 小時 (較佳約 16 小時) 且在減壓下移除溶劑。

一般程序RRRR之說明

製備#RRRR.1*：N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-胺基-6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



向 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.200 g, 0.301 mmol, 實例#23步驟I) 於 MeOH (3.0 mL) 中的溶液中逐滴添加溴化氰 (5 M, 含於 MeCN 中, 0.482 mL, 2.41 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈褐色固體狀之 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-胺基-6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.11 g, 67%)：LC/MS (表 1, 方法 a) R_t = 2.00 min; MS m/z : 543 ($M+H$)⁺。

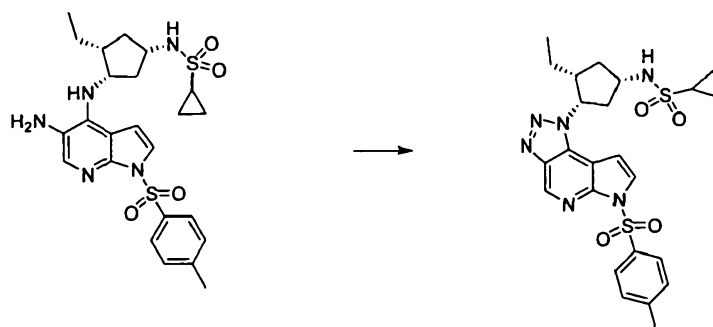
一般程序SSSS：用NaNO₂使二胺環化

將二胺 (較佳 1 當量) 與酸性水溶液 (諸如 6 M HCl 水溶液) 之混合物冷卻至約 0°C。接著添加 NaNO₂ (1-5 當量, 較佳 1-2 當量) 水溶液，且使反應在約 0°C 下維持約 1-6 小時 (較佳約 2-3 小時)，接著緩慢溫熱至室溫，或在添加之後直接緩

慢溫熱至室溫。約1-18小時(較佳約12-16小時)之後，過濾反應物，同時用水洗滌，收集固體。

一般程序SSSS之說明

製備#SSSS.1*：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基吡咯并[2,3-*b*][1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



將 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-胺基-1-甲磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.15 g, 0.23 mmol, 實例#23步驟I) 與 HCl 水溶液 (6 N, 1.0 mL, 6.00 mmol) 之混合物冷卻至約 0°C。添加 NaNO₂ (0.022 g, 0.32 mmol) 於水 (0.2 mL) 中之溶液且在約 0 下攪拌反應物。約 3 小時之後，將反應物溫熱至室溫。約 15.5 小時之後，過濾反應物，藉由真空過濾收集黃色固體，同時用水 (10 mL) 洗滌。粗固體用 DCM 中之 0-20% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析純化，得到 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基吡咯并[2,3-*b*][1,2,3]三唑并[4,5-*d*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.088 g, 74%)：LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=2.44 min; MS *m/z*: 529 (M+H)⁺。

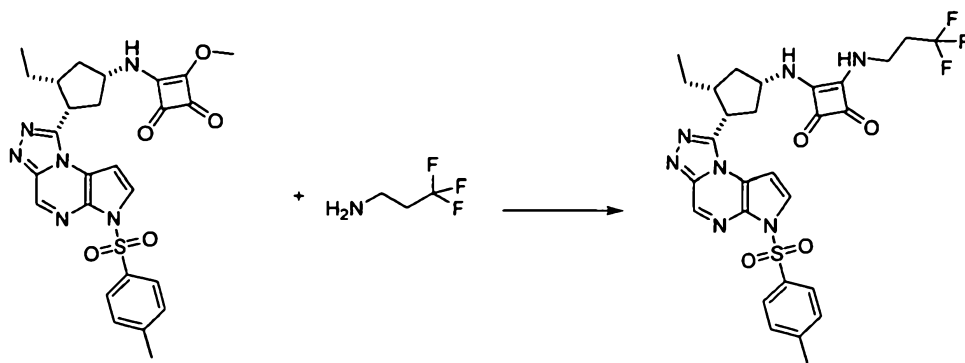
一般程序TTTT：形成方醯胺

在約 40 至 65°C (較佳約 50°C) 下，加熱 3-胺基-4-甲氧基環

丁-3-烯-1,2-二酮(較佳1當量)、胺(1-5當量, 較佳2當量)、有機鹼(諸如 DIEA 或 TEA(1-10當量, 較佳5-6當量之 DIEA))及適合有機溶劑(諸如 MeOH 或 DCE(較佳 MeOH))之混合物。約1-24小時(較佳約12-18小時)之後, 過濾反應物, 同時用水洗滌, 收集固體。

一般程序 TTTT 之說明

製備 #TTTT.1* : 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-(3,3,3-三氟丙基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮



在約 50°C 下, 加熱 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-甲氧基環丁-3-烯-1,2-二酮(0.090 g, 0.17 mmol, 製備 #29)、3,3,3-三氟丙-1-胺鹽酸鹽(0.050 g, 0.337 mmol, Fluorochem Limited)、DIEA(0.18 mL, 1.0 mmol)及 MeOH(1.2 mL)之混合物。約18小時之後, 將反應物冷卻至室溫。藉助於真空過濾收集固體, 同時用 MeOH(約3-5 mL)洗滌, 接著在真空烘箱中、在約60°C下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺

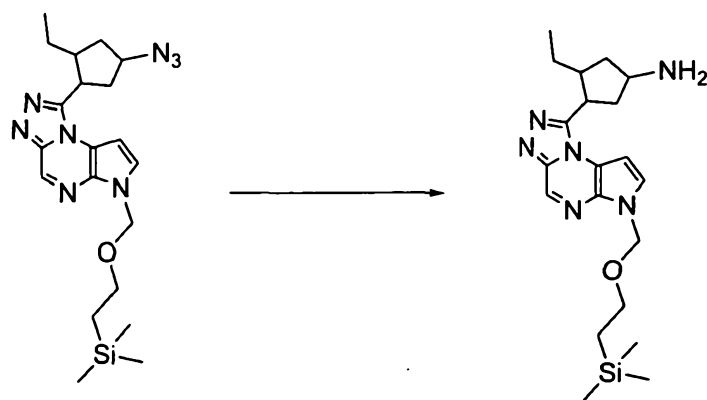
基)-4-(3,3,3-三氟丙基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(0.083 g, 79%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.27$ min; MS m/z : 616 $(M+H)^+$ 。

一般程序UUUU：疊氮化物還原為胺

向疊氮化物(較佳1當量)於適合有機溶劑(諸如THF或1,4-二噁烷，較佳THF)及水中的溶液中添加三苯膦(1-2當量，較佳1.2當量)。反應混合物在約室溫至80°C(較佳約45°C)下攪拌約1-24小時(較佳約7小時)。若加熱，則將反應混合物冷卻至室溫。反應混合物使用以下方法之一處理。方法1：反應混合物於有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)中稀釋且添加水。分離各層且有機溶液視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水MgSO₄或Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。方法2：在減壓下濃縮反應混合物。

一般程序UUUU之說明

製備#UUUU.1：3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺



向圓底燒瓶中饋入1-(4-疊氮基-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.650 g, 1.52 mmol，使用D、製備#25與

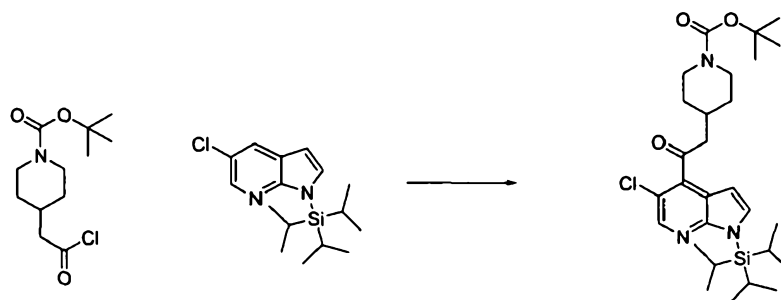
NaOH ; **KK**、**P**與NaBH₄ ; **IIII**、**JJJJ**與NaN₃所製備)、THF(8.0 mL)及水(1.6 mL)。向燒瓶中添加三苯膦(0.480 g, 1.83 mmol)。反應混合物在約45°C下加熱約7小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加EtOAc(20 mL)及水(15 mL)。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到油狀物，攪置後固化。粗物質用DCM中之1-10% DCM/MeOH/DEA(900:90:10)梯度溶離、藉助於急驟矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮，得到油狀物，經真空泵乾燥隔夜，得到呈黏油狀之3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.49 g, 80%)：LC/MS(表1，方法b) R_t=1.85 min; MS *m/z* 401 (M+H)⁺。

一般程序VVVV：由雜芳基鹵化物形成酮。

在約-100°C至0°C(較佳約-78°C)下，向雜芳基鹵化物(較佳1當量)於有機溶劑(例如THF)中的溶液中逐滴添加烷基鋰鹼(1-2當量)(較佳為第二丁基鋰，1.3當量)。反應混合物在約-100°C至0°C(較佳約-78°C)下攪拌約15分鐘至5小時(較佳約1小時)。添加鹼化劑(諸如酸鹵化物、韋涅伯鹼胺或鹼基咪唑，較佳為酸鹵化物，1-3當量，較佳1.5當量)之溶液。使反應混合物達到周圍溫度且添加水。分離各層，接著水層用有機溶劑(諸如DCM及/或EtOAc)萃取。合併的有機層接著用水及/或鹽水洗滌，經無水MgSO₄或NaSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

一般程序 VVVV 之說明：

製備 #VVVV.1：4-(2-(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在約 -78°C 下，向 5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.338 g, 1.09 mmol, Adesis) 於 THF (5.5 mL) 中的溶液中逐滴添加第二丁基鋰 (1.015 mL, 1.421 mmol)。反應混合物在約 -78°C 下攪拌約 1 小時，接著添加 4-(2-氯-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.429 g, 1.64 mmol, 製備 #WWW.1) 於 THF (2 mL) 中的懸浮液。反應混合物在約 -78°C 下攪拌約 1 小時，接著使其達到周圍溫度。添加水 (5 mL) 且將產物萃入 DCM (3×10 mL) 中。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質用庚烷中之 0-30% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之 4-(2-(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.147 g, 25%)：LC/MS (表 1, 方法 r) $R_t=3.97$ min; MS m/z : 534/536 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

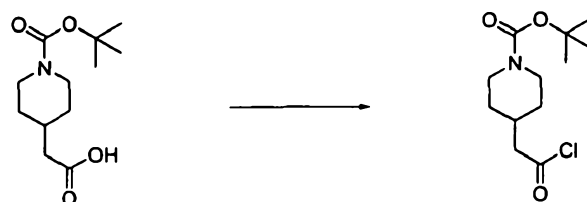
一般程序 WWW：形成酸氯化物。

向羧酸 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (例如 DCM 或 DCE, 較佳 DCM) 中的溶液中添加乙二醯氯 (1-5 當量, 較佳 1-2 當量) 及

N,N-二甲基甲醯胺(0.05-0.5當量，較佳0.1當量)。反應混合物在約0至50℃(較佳周圍溫度)下攪拌約30分鐘至15小時(較佳3小時)。在減壓下移除溶劑且殘餘物不經進一步純化使用於下一步驟。

一般程序 WWW 之說明：

製備 #WWW.1：4-(2-氯-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在周圍溫度下，向2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)乙酸(3.84 g，15.78 mmol)(使用 M、利用2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯(Oakwood)、Z所製備)於DCM(79 mL)中的溶液中添加乙二醯氯(1.658 mL，18.94 mmol)及DMF(0.115 g，1.58 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約3小時。在減壓下移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之4-(2-氯-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.13 g，100%)。產物不經進一步純化使用於下一步驟。

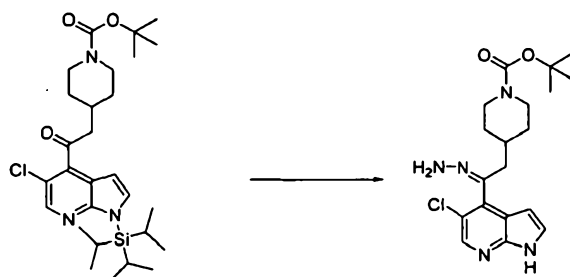
一般程序 XXXX：形成脬。

向酮(較佳1當量)於有機溶劑(較佳EtOH)中的混合物中添加脬(5-100當量，較佳45-55當量)及乙酸(1-10當量，較佳4-6當量)。反應混合物在周圍溫度至回流(較佳在回流)下攪拌約1-24小時(較佳約16小時)。在減壓下移除溶劑且將粗物質溶解於有機溶劑(諸如DCM)中且經無水MgSO₄或

Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。

一般程序XXXX之說明：

製備#XXXX.1：4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-亞肼基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向4-(2-(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 1.87 mmol)於EtOH(6.4 mL)中的懸浮液中添加無水肼(2.94 mL, 94.0 mmol)及AcOH(0.536 mL, 9.36 mmol)。反應混合物在回流下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑且將粗物質溶解於DCM中且經無水MgSO₄乾燥。移除溶劑且添加DCM(3 mL)。藉由過濾移除固體且濾液用DCM中之0-10% MeOH溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-亞肼基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.324 g, 44%)，其由*E/Z*異構體之1/1混合物組成：LC/MS(表1，方法r) *R*_t=1.46及1.53 min; MS *m/z*: 392/394及392/394 (M+H)⁺。

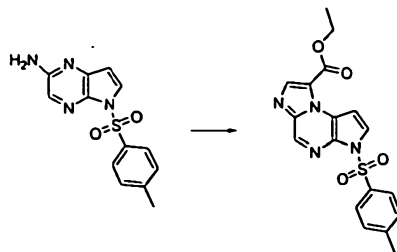
一般程序YYYY：用α-鹵基醛進行環化

在酸催化劑(諸如TsOH或硫酸(0.05-0.2當量))存在或不存在下，向α-鹵基醛(1-20當量，較佳1.5當量)及經保護之2-胺基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)中視情況添加有

機溶劑，諸如 DCE、DMF、1,4-二噁烷、EtOH、正丁醇或甲苯(較佳為正丁醇或 1,4-二噁烷)。反應混合物在約室溫至 150°C(較佳約 90°C)下攪拌約 30 分鐘至 72 小時(較佳約 48 小時)。反應混合物視情況可在約 100-150°C(較佳約 130°C)下進行微波加熱約 30 分鐘至 15 小時(較佳約 9 小時)。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下，在視情況添加下，反應物可在約 25-100°C(較佳約 70°C)下再加熱約 2-48 小時(較佳約 8-24 小時)。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下，可添加額外份之含於有機溶劑(諸如 1,4-二噁烷)中之 α -鹵基醛(1-20 當量，較佳 2.5 當量)，且反應物在約室溫至 150°C(較佳約 125°C)下連續進行。在減壓下移除揮發物。粗混合物視情況用水、NH₄Cl 水溶液或 NaHCO₃ 水溶液稀釋。可藉由過濾分離產物或可添加有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)。分離各層且水層可進一步用有機溶劑(諸如 EtOAc 及/或 DCM)萃取。合併的有機層視情況再用水溶液(諸如 NH₄Cl 水溶液、NaHCO₃ 水溶液、水及/或鹽水)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 YYYYY 之說明

製備 #YYYYY.1：3-甲苄磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-甲酸乙酯



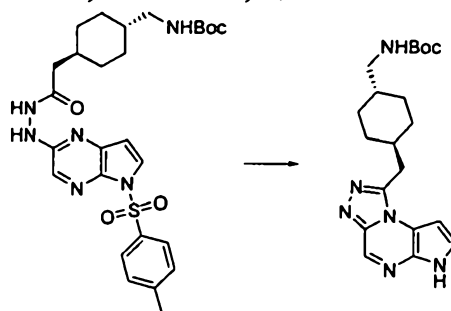
在氮氣下，將2-氯-3-側氧基丙酸乙酯(1.60 g，7.65 mmol，如US2009005359A1中所述製備)及1,4-二噁烷(10.0 mL)之溶液添加至5-甲氧基羰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-胺(1.45 g，5.03 mmol，製備#E.1.1)中。添加無水丁-1-醇(30.0 mL)，連接回流冷凝器，且將系統密封。約30分鐘之後，將混合物溫熱至約80°C。將溶液冷卻至周圍溫度。添加2-氯-3-側氧基丙酸乙酯(2.78 g，13.3 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)之溶液。約30分鐘之後，將反應混合物溫熱至約80°C。約30分鐘之後，將混合物溫熱至約125°C。約48小時之後，將褐色溶液冷卻至周圍溫度。在減壓下移除揮發物。殘餘物用庚烷中之5-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到3-甲氧基羰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-甲酸乙酯(1.16 g，60%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.52$ min; MS m/z 385 ($M+H$)⁺。

一般程序ZZZZ：用SOCl₂進行環化

向呈純物質形式或呈含於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、DCE或甲苯(較佳1,4-二噁烷))中之溶液(視情況含有緩衝性共溶劑，諸如吡啶或TEA(較佳TEA))形式的醯胺、脲、醯肼或酮(較佳1當量)中逐滴添加SOCl₂ (1.3-200當量，較佳3當量)，SOCl₂呈純物質形式或呈含於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、DCE或甲苯)中之溶液形式。視情況在添加期間將反應容器冷卻至約-10至25°C(較佳約0°C)。或者，可顛倒添加次序。將反應混合物溫熱至約30至100°C(較佳約80°C)維持約0.5至24小時(較佳約2小時)。將反應混合物冷卻至

周圍溫度。視情況在減壓下移除揮發物且添加有機溶劑，諸如DCM、1,4-二噁烷或EtOAc(較佳EtOAc)。在視情況冷卻下，有機層用水溶液洗滌，諸如HCl水溶液、NaOH水溶液、NaHCO₃水溶液、NH₄Cl水溶液、Na₂CO₃水溶液或水(較佳Na₂CO₃水溶液)，且使用一或多種上述純化方法分離產物。視情況可使用上列一般程序隨後移除保護基。

製備 #ZZZZ.1：(反-4-((6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)甲基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯



在氮氣下，將亞硫醯氯(0.030 mL, 0.41 mmol)逐滴添加至(反-4-(2-側氧基-2-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼基)乙基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.127 g, 0.228 mmol, 使用M、反-(4-胺基甲基環己基)乙酸鹽酸鹽[AstaTech]；H、實例#1步驟D、HATU、TEA所製備)、TEA(0.160 mL, 1.15 mmol)及1,4-二噁烷(2.3 mL)之溶液中。連接回流冷凝器且將反應混合物溫熱至約80℃。約2小時之後，將溶液冷卻至周圍溫度且添加Na₂CO₃水溶液(2 M, 3.4 mL, 6.8 mmol)且將雙相混合物溫熱至約80℃。約2小時之後，因脫除保護基速率緩慢而添加NaOH水溶液(2 M, 0.570 mL, 1.14 mmol)。約17小時之後，將混合物冷卻至周圍溫度。反應溶液用水(5 mL)稀

釋，接著用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併的有機物經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 2-8% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到(反-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)環己基)甲基氨基甲酸第三丁酯(0.0565 g, 63%): LC/MS(表 1, 方法 a) R_t=1.85 min; MS *m/z*: 385 (M+H)⁺。

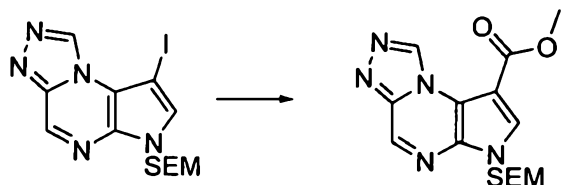
一般程序 AAAAA: 由芳基鹵化物形成羧酸或酯

將芳基或雜芳基鹵化物(較佳 1 當量)溶解或懸浮於有機溶劑(諸如 DMF、1,4-二噁烷、THF、Et₂O 或甲苯(較佳 DMF 或 THF))中。鹵化物可使用鹼(諸如正丁基鋰、第三丁基鋰或第二丁基鋰(1-3 當量)或格林納試劑，諸如溴化異丙基鎂(1-3 當量))進行金屬轉移反應，接著用 CO₂ 截留，繼酸處理之後，得到羧酸。或者，芳基或雜芳基鹵化物之溶液可用諸如 Cs₂CO₃、K₂CO₃ 或 TEA 之鹼(1-10 當量，較佳 TEA, 2 當量)處理。視情況添加 MeOH(1-200 當量，較佳 50 當量)。添加鈣源，諸如 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)-CH₂Cl₂ 加合物、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)、雙(三苯膦)二氯鈣或肆(三苯膦)鈣(0)(0.02-1 當量，較佳為 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)-CH₂Cl₂ 加合物，0.1 當量)。將混合物置於 CO 氛圍下，接著溫熱至約 40-120°C(較佳約 100°C)維持約 0.5-24 小時(較佳約 4.5 小時)。反應物視情況使用甲醇鈉或 NaOH 水溶液(1-100 當量)淬滅，且添加有機溶劑(例如 EtOAc 或 DCM)。分離各層且水層可進一步用有機溶劑(諸如 EtOAc 及/或 DCM)萃取。合

併的有機層視情況再用水溶液(諸如鹽水)洗滌，經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 AAAAA 之說明

製備 #AAAAA.1：6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-甲酸甲酯



向 8-碘-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪 (0.050 g, 0.12 mmol, 使用 **KK**、製備 #GGG.1.1 及 NaH 所製備)、 TEA (0.034 mL, 0.24 mmol)、 MeOH (0.25 mL, 6.2 mmol) 及 DMF (0.6 mL) 之經氮氣沖洗之溶液中添加 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.0098 g, 0.012 mmol)。混合物用 CO 沖洗且將 CO 氣球連接至反應容器。將混合物溫熱至約 100°C 。約 4.5 小時之後，將溶液冷卻至周圍溫度。添加水 (5 mL) 且混合物用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。合併的有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 25-75% EtOAc /庚烷梯度(歷經 30 分鐘)溶離、藉由矽膠層析純化，得到 6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-甲酸甲酯 (0.0311 g, 74%)：LC/MS(表 1，方法 **n**) R_t = 0.74 min; MS m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

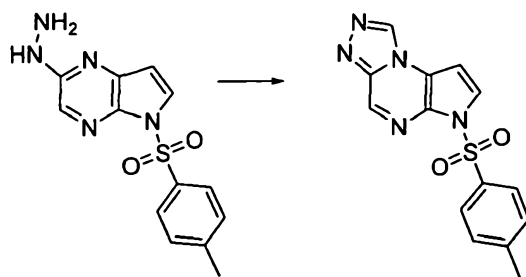
一般程序 BBBB 之說明：用原酸酯進行環化

在酸催化劑(諸如 TsOH 或硫酸 (0.05-0.2 當量))存在或不

存在下，向原酸酯(1-20當量，較佳10當量)及經保護之2-胼基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)中視情況添加有機溶劑，諸如DCE、DMF、1,4-二噁烷或甲苯(較佳為DMF)。混合物可在周圍溫度下攪置或在約30-100°C(較佳約100°C)下溫熱約0.5-24小時(較佳約17小時)。可在減壓下移除揮發物。粗混合物視情況可用水、NH₄Cl水溶液或NaHCO₃水溶液稀釋。可藉由過濾分離產物且可添加有機溶劑(例如EtOAc且DCM)。或者，可向含水混合物中直接添加有機溶劑。分離各層且水層可進一步用有機溶劑(諸如EtOAc及/或DCM)萃取。合併的有機層視情況再用水溶液(諸如NH₄Cl水溶液、NaHCO₃水溶液、水及/或鹽水)洗滌，經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序BBBBB之說明

製備#BBBBB.1：6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在氮氣下，將原甲酸三乙酯(76.0 mL，456 mmol)添加至2-胼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(13.8 g，45.4 mmol，實例#1步驟D)與DMF(45 mL)之混合物中。連接回流冷凝器且將混合物溫熱至約100°C。約17小時之後，將

溶液冷卻至周圍溫度。在減壓下移除揮發物。殘餘物於水 (100 mL) 中製成漿液，接著過濾，用水沖洗。水相用 EtOAc (200 mL) 萃取。有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。將物質與沈澱物合併，接著用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 6-甲 苯磺醯基 -6*H*-吡咯并 [2,3-*e*][1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪 (10.4 g, 73%)：LC/MS (表 1，方法 n) $R_t=0.59$ min; MS m/z 314 ($M+H$)⁺。

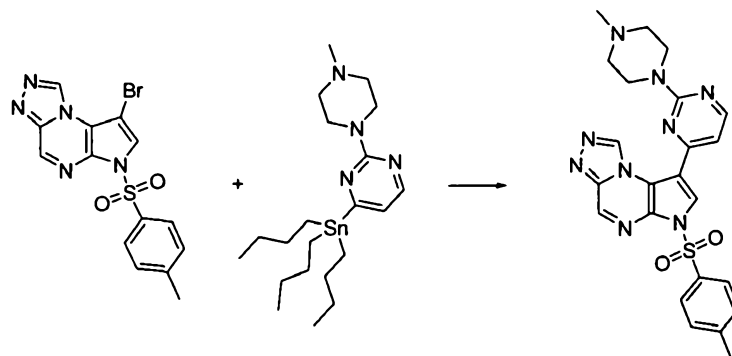
一般程序 CCCCC：芳基或雜芳基鹵化物之斯蒂爾偶合

可向芳基、雜芳基或乙烯基錫烷 (較佳 1.3 當量) 及芳基、雜芳基或烯基鹵化物 (較佳 1 當量) 於有機溶劑 (諸如 DMF、1,4-二噁烷或甲苯 (較佳 DMF)) 中之經脫氣溶液中添加鹼，諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 或 TEA (1-10 當量)。視情況可添加添加劑，諸如 LiCl (1-10 當量，較佳 3 當量)、CsF (1-10 當量，較佳 1.5 當量) 及 / 或 CuI (0.05-0.5 當量，較佳 0.2 當量)。添加鈀 (0) 源，諸如 肆 (三苯膦) 鈀 (0)、雙 (二亞苄基丙酮) 鈀；或鈀 (II) 源，諸如 氯化雙 (三苯膦) 鈀 (II) 或 乙酸鈀 (0.01-0.2 當量，較佳為 肆 (三苯膦) 鈀 (0)，較佳 0.1 當量)。混合物以熱方法或使用微波、在約 40 至 150°C (較佳約 80°C) 下溫熱約 0.5 至 72 小時 (較佳約 4 小時)。將溶液冷卻至室溫且可在減壓下移除揮發物且粗混合物用水、 NH_4Cl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液及有機溶劑 (諸如 EtOAc 或 DCM) 稀釋。若存在固體，則過濾所得反應混合物以將其移除。分離濾液之所得層，且水層可再用有機溶劑萃取。合併的有機層視情況再

用水溶液(諸如鹽水)洗滌，接著經無水 Na_2SO_4 或 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。

一般程序 CCCCC 之說明

製備 #CCCCC.1：8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲
苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



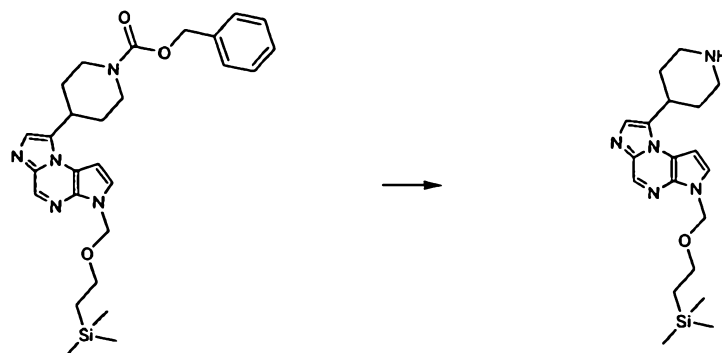
在氮氣下，將含有 8-溴-6-甲 苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.030 g, 0.076 mmol, 使用 **D**、利用製備 #BBBBB.1 及 NaOH；**G**GG.1 與 NBS；**K**.1 與 TsCl 及 NaH 所製備)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基錫烷基)嘧啶(0.054 g, 0.12 mmol, 製備 #39)、LiCl(0.010 g, 0.24 mmol)、CuI(0.003 g, 0.02 mmol)、CsF(0.017 g, 0.12 mmol)及 肆(三苯膦)鈀(0)(0.009 g, 0.008 mmol)的小瓶抽真空，接著回填氮氣。添加 1,4-二噁烷(0.5 mL)且使氮氣鼓泡通過混合物約 30 分鐘。密封反應容器且將混合物溫熱至約 80°C。約 4 小時之後，將混合物冷卻至周圍溫度。混合物用水(5 mL)及 EtOAc(5 mL)稀釋，接著經由針筒過濾器過濾。分離各層且水相用 EtOAc(5 mL)萃取。合併的有機物在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度(歷經 40 分鐘)溶離、藉由矽膠層析純化，得到 8-(2-(4-甲基

哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苄磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.026 g, 69%): LC/MS(表1, 方法n) $R_t=0.56$ min; MS m/z 490 ($M+H$)⁺。

一般程序 DDDDD: 使用矽烷脫除經Cbz保護之胺的保護基
向經Cbz保護之胺(較佳1當量)及矽烷(例如三乙基矽烷、*t*-BuMe₂SiH(較佳為乙基矽烷, 10-500當量, 較佳100當量))之溶液中添加有機鹼, 諸如TEA或DIEA(較佳TEA, 0.1-10當量, 較佳0.2當量)、及鈣催化劑(例如氯化鈣(II)、乙酸鈣(II)、參(亞苄基丙酮)二鈣(0)、雙(乙酸根)三苯膦鈣(II)或二氯雙(三苯膦)鈣(II); 較佳氯化鈣(II), 0.01-0.20當量, 較佳0.1當量)。反應物在約40至180°C(較佳約120°C)下加熱約1至48小時(較佳約8小時)。藉由過濾移除催化劑且濾液在減壓下濃縮。視情況藉由添加適合有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水來處理反應混合物。分離各層, 且有機溶液經無水Na₂SO₄或MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到目標化合物。

一般程序 DDDDD之說明

製備#DDDDD.1: 8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(0.580 g, 1.15 mmol, 使用 **R**、1-(苯甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix); **S**、實例 #3 步驟 E; **E** 與 TFA; **KKKK** 與 PFPAA; **D** 與 NaOH; **KK** 所製備)、TEA(0.03 mL, 0.229 mmol)、氯化鈹(II)(0.020 g, 0.115 mmol)於三乙基矽烷(18.3 mL, 115 mmol)中的溶液在約 120°C 下加熱約 8 小時。藉由過濾移除催化劑且濾液在減壓下濃縮。產物用 DCM 中之 0-10%(90:9:1)(MeOH/DCM/DEA)梯度、藉由矽膠層析純化, 得到呈褐色油狀之 8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.234 g, 55%): LC/MS(表 1, 方法 b) R_t =1.93 min; MS m/z : 372 (M+H)⁺。

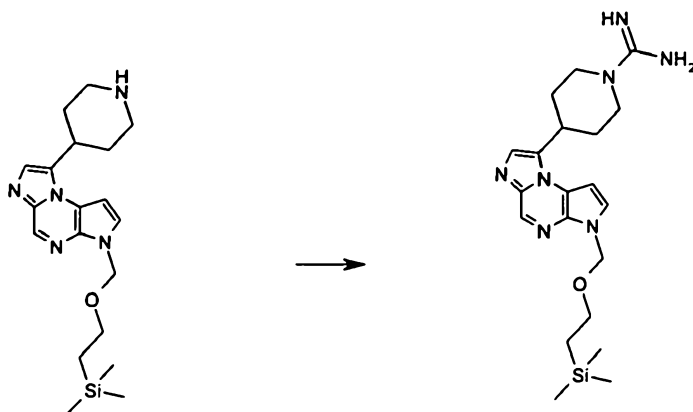
一般程序 EEEEE: 形成脬

向含於有機溶劑(例如 DMF、MeCN、1,4-二噁烷或 THF, 較佳 DMF)中之胺(較佳 1 當量)中添加鹼水溶液(例如 Na₂CO₃、NaOH、K₂CO₃ 或 NaHCO₃ 水溶液(較佳為 Na₂CO₃, 2-20 當量, 較佳 2-10 當量))或有機鹼(諸如 TEA 或 DIEA(較佳 DIEA, 1-5 當量, 較佳 4 當量))且添加 1*H*-吡唑-1-甲脒鹽酸鹽(1-10.0 當量, 較佳 3 當量)。反應物在約 10-40°C(較佳室溫)下攪拌約 2-90 小時(較佳約 72 小時)且使用以下方法之一處理。方法 1: 添加有機溶劑(諸如 Et₂O、EtOAc 或 DCM)及水, 且分離各層。水層再用有機溶劑萃取, 且合併的有機層視情況可用鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄

或MgSO₄乾燥，接著傾析或過濾，隨後在減壓下濃縮。方法2：直接純化反應混合物。

一般程序EEEE之說明

製備#EEEE.1：4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒



8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.100 g, 0.269 mmol, 製備#DDDDD.1)、1*H*-咪唑-1-甲脒鹽酸鹽(0.118 g, 0.807 mmol)及DIEA(0.188 mL, 1.08 mmol)於DMF(2 mL)中的溶液在室溫下攪拌約72小時。反應混合物藉由RP-HPLC(表1, 方法1)純化, 得到呈褐色油狀之4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒(0.037 g, 33%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.82$ min; MS m/z : 414 ($M+H$)⁺。

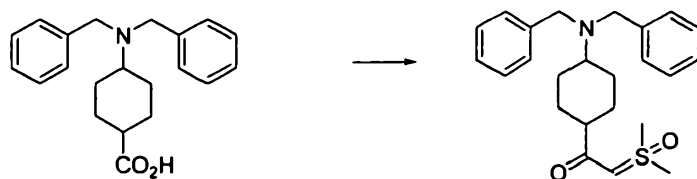
一般程序FFFF：形成氧化鎢鎘鹽

向羧酸(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、2-甲基四氫呋喃或MTBE, 較佳THF)中的懸浮液中添加有機鹼, 諸如漢尼氏鹼或TEA(較佳TEA)(1.2-3.5當量, 較佳3.5當量),

及活化劑，諸如 DCC 或 HATU(較佳 HATU)(1-1.5 當量，較佳 1.01 當量)。反應物在 10 至 40°C(較佳周圍溫度)下攪拌約 1-20 小時(較佳約 1-2 小時)。在分離燒瓶中，將三甲基氧化鎂(1.25-5 當量，較佳 3 當量)添加至鹼(諸如第三丁醇鈉或第三丁醇鉀(3-5 當量，較佳 3.15 當量))於有機溶劑(諸如 THF、2-甲基四氫呋喃或 MTBE，較佳 THF)中之懸浮液中。反應物在約 60 至 70°C(較佳 65°C)下攪拌約 2-4 小時(較佳約 3 小時)。將懸浮液冷卻至約 -5 至 5°C 且歷經約 20-60 分鐘逐滴添加上述活化酯溶液。反應混合物在約 -5 至 5°C 下攪拌約 1-20 小時(較佳約 1-2 小時)。在約 0 至 40°C(較佳周圍溫度)下，歷經約 2-50 分鐘用水逐滴淬滅反應混合物且在周圍溫度下攪拌約 0.2-20 小時(較佳約 18 小時)。可在減壓下濃縮反應物以移除揮發物，接著分配於有機溶劑(諸如 EtOAc)與水之間。水層視情況可再用諸如 EtOAc 之有機溶劑萃取。合併的有機層用水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到目標化合物。

一般程序 FFFFF 之說明

製備 #FFFFF.1：2-(4-(二苯甲基胺基)環己基)-二甲基氧化鎂-2-側氧基-乙基鎂鹽



向 250 mL 燒瓶中，添加 4-(二苯甲基胺基)環己烷甲酸 (5.6 g, 17.3 mmol)、HATU(6.75 g, 17.4 mmol) 及

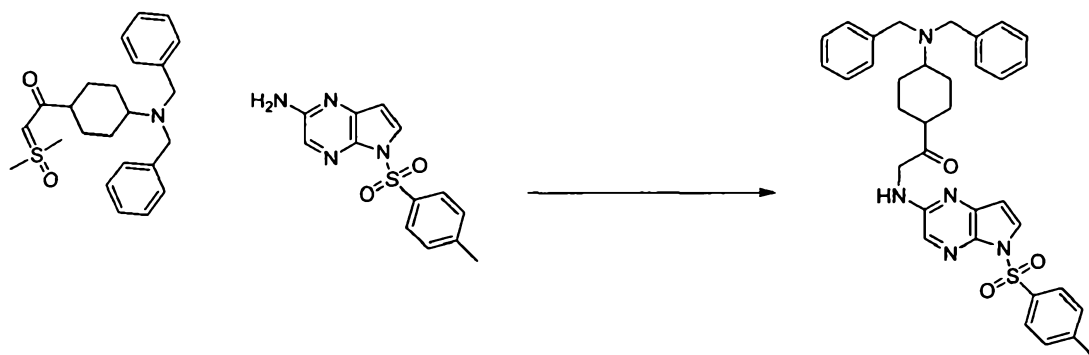
TEA(8.45 mL, 60.6 mmol)於THF(60 mL)中，得到白色懸浮液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。向500 mL燒瓶中之THF(60 mL)中添加三甲基氧化鎢氯(6.82 g, 51.9 mmol)及第三丁醇鉀(6.44 g, 54.5 mmol)，得到另一白色懸浮液。反應混合物在約65°C下攪拌約3小時。將反應混合物冷卻至約5°C。歷經約50分鐘逐滴添加上述活化酯溶液。反應混合物在約0-5°C下攪拌約90分鐘。藉由在約0-5°C下歷經約25分鐘逐滴添加水(120 mL)來淬滅反應混合物。反應混合物在約0-5°C下攪拌約30分鐘，接著在周圍溫度下攪拌約18小時。在減壓下濃縮混合物，得到白色懸浮液。將懸浮液分配於EtOAc(300 mL)與水(200 mL)之間。水層用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併的有機層用水(50 mL)及鹽水(3×40 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於熱MeOH(100 mL)中且在減壓下濃縮。將油狀物溶於熱MeOH(60 mL)中且濃縮，得到白色固體。在約55°C下，將固體溶於MeOH(36 mL)及水(12 mL)中。將溶液冷卻至周圍溫度，接著冷卻至約5°C。向懸浮液中再添加3:1 MeOH/水(40 mL)。過濾懸浮液，用1:1 MeOH/水(20 mL)洗滌，接著用庚烷(20 mL)洗滌。所收集之濕濾餅在加熱之真空烘箱中、在約60°C下乾燥約72小時，得到呈白色固體狀之2-(4-(二苯甲基胺基)環己基)-二甲基氧化鎢-2-側氧基-乙基鎢鹽(5.44 g, 79%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.42, 1.45 min; MS *m/z* 398 (M+H)⁺。

一般程序GGGGG：氧化鎢鎢鹽與胺反應

向氧化銦鎔鹽(較佳 1 當量)與胺(0.7-2 當量, 較佳 1.2 當量)之混合物中添加催化劑(諸如 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $[(\text{COD})\text{Ir}(\text{OMe})]_2$ 、 $(\text{COD})\text{Ir}(\text{acac})$ 、 $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BArF}$ 、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$ 、 $[\text{Ru}(\text{cym})\text{Cl}_2]_2$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$, 較佳為 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.01-0.1 當量, 較佳 0.04 當量))。添加經脫氣之有機溶劑(諸如 DCM、DCE、MeCN、THF、2-甲基四氫呋喃、 CHCl_3 、甲苯或 DMF, 較佳 DCE)。反應物用 N_2 沖洗約 10-20 分鐘且在約 20-90°C (較佳約 70°C) 下攪拌約 1-96 小時 (較佳約 3-6 小時)。在反應未完成(如 TLC、LC/MS 或 HPLC 所監測)的情況下, 視情況可向反應混合物中再添加催化劑(較佳 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$ 等效物)。反應一旦已進行至可接受的程度, 則可真空濃縮反應混合物, 以得到產物。

一般程序 GGGGG 之說明

製備 #GGGGG.1: 1-(4-(二苯甲基胺基)環己基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮



向 100 mL 2 頸圓底燒瓶中添加 2-(4-(二苯甲基胺基)環己基)-二甲基氧化銦-2-側氧基-乙基鎔鹽 (5.4 g, 13.6 mmol, 製備 #FFFFF.1)、5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-胺

(4.7 g, 16.3 mmol, 製備#E.1.1)及 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.365 g, 0.543 mmol, Alfa Aesar)。反應容器用 N_2 沖洗約10分鐘。藉助於注射器向反應容器中添加經脫氣之DCE(25 mL)。反應混合物用 N_2 沖洗約10分鐘，且在 N_2 氛圍下、在約70°C下攪拌約3小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。在減壓下移除溶劑。殘餘物用庚烷中之5-70% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，產生呈玻璃質固體狀之1-(4-(二苯甲基胺基)環己基)-2-(5-甲氧羰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙酮(5.8 g, 65%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =3.24及3.26 min; MS m/z 608 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例#1：

實例#1.1：*N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺，

實例#1.2：*N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺，

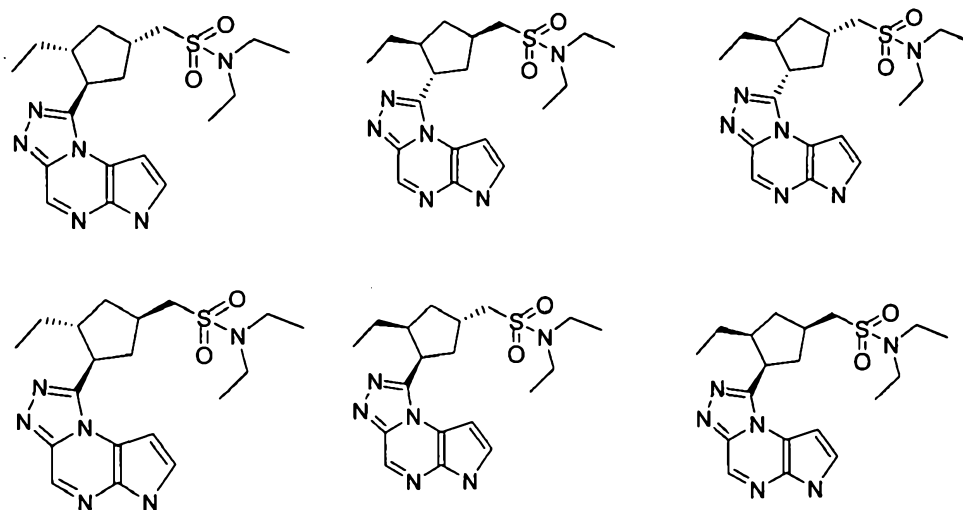
實例#1.3：*N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺，

實例#1.4：*N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺，

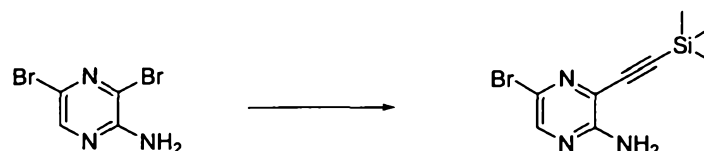
實例#1.5：*N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯

并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺，及

實例 #1.6： *N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺



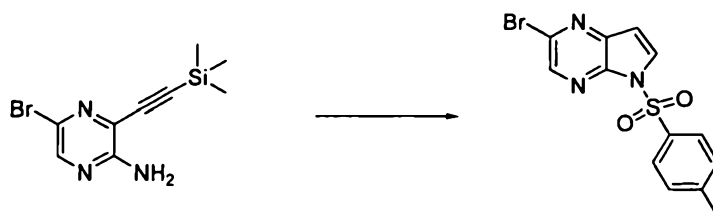
步驟 A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA (207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至產物不進一步溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油

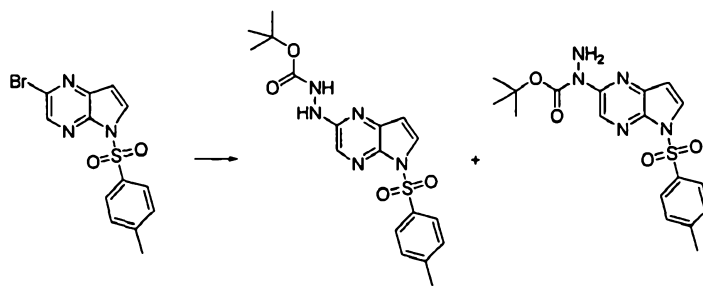
醚(b.p. 30-60°C, 400 mL)進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚(b.p. 30-60°C; 2×60 mL)洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g, 93%, 93%純度)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0°C下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g, 11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g, 14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

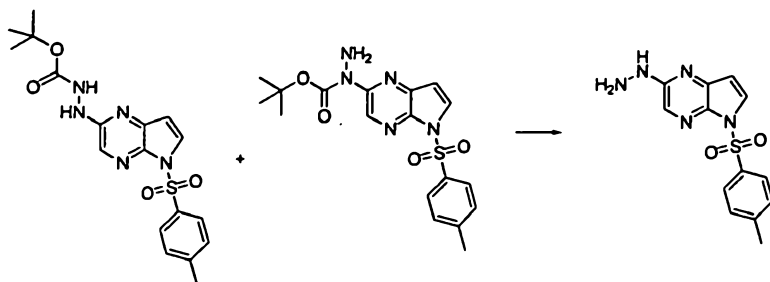
步驟C：2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g, 8.52 mmol)及1,4-二噁烷(453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗(3次)來脫氣且在約80°C下加熱約10分鐘且冷卻至周圍溫度。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0 g, 85 mmol)、胼甲酸第三丁酯(16.9 g, 128 mmol)及NaOt-Bu(12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約80°C下加熱反應物。約50分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由Celite[®](1 cm高度×6 cm直徑)覆蓋的矽膠墊(6 cm高度×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。向濾液中添加水(300 mL)且分離有機層。水層再用EtOAc(3×200 mL)萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物(45 g)。將褐色油狀物溶於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸第三丁

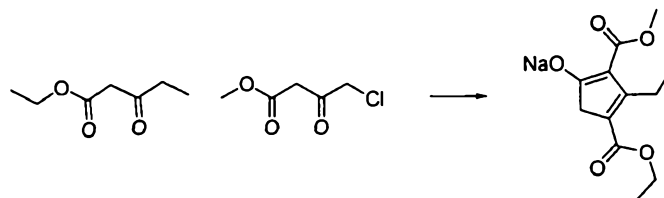
酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%): LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 ($M+H$)⁺。

步驟 D: 2-胥基-5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



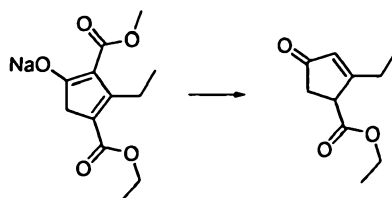
向 2-(5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯與 1-(5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯(49.2 g, 122 mmol)於 1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加 HCl(4 M, 含於 1,4-二噁烷中, 226 mL, 902 mmol)。反應物在約 60°C 下加熱約 2.5 小時, 接著冷卻至約 15-20°C。藉由真空過濾收集固體, 用 EtOAc(3×50 mL)洗滌, 接著用 Et₂O(60 mL)濕磨, 藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重, 產生 35.6 g 固體。固體隨 NaHCO₃ 飽和水溶液與 EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約 1 小時之後, 藉由真空過濾收集固體, 用冰冷水(3×30 mL)及 EtOAc(3×30 mL)洗滌, 且在真空烘箱中乾燥至恆重, 得到呈黃褐色固體狀之 2-胥基-5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(21.2 g, 57%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.88$ min; MS m/z : 304 ($M+H$)⁺。

步驟 E: 4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



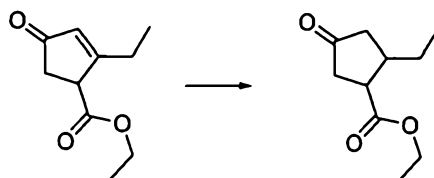
向圓底燒瓶中饋入 THF(1.5 L)，隨後逐份添加 NaH(60% 含於礦物油中之分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加 THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約 -10°C 且經約 1 小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.80 mol)以便使內部溫度保持在約 10°C 以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 0.5 小時，得到透明黃色溶液，且經約 5 分鐘逐滴添加 4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。所得混合物在約 50°C 下加熱約 19 小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約 2 小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約 1 小時。固體懸浮於 Et_2O (1.5 L)中，過濾，用 Et_2O (1.5 L)洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯(1 L)共沸蒸餾，得到固體，再懸浮於 Et_2O (1 L)中且藉由真空過濾收集。濾餅用 Et_2O (500 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之 4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(204.2 g，89%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟 F：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



向5公升圓底燒瓶中饋入4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol)、KCl(126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯(1850 mL)及水(130 mL)。反應物在回流下加熱約6小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至NaHCO₃(8%水溶液, 3.5 L)中。所得雙相混合物用MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到191 g粗物質，藉由真空蒸餾(97-99°C, 0.600 mm Hg)純化，得到2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160 g, 69%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

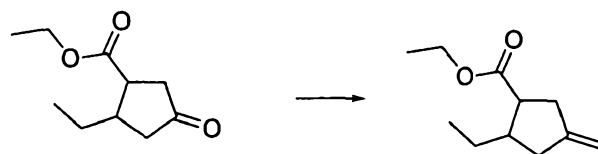
步驟G：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10 wt% Pd/C(10 g, 9.4 mmol)。將燒瓶冷卻至約0°C且在氮氣圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g, 263 mmol)。使氫氣鼓泡通過混合物約5分鐘，且混合物接

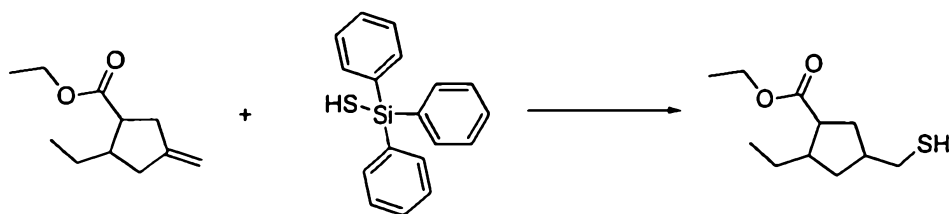
著在氬氛圍下攪拌約48小時。移除氬氣源且用氮氣鼓入混合物約5分鐘且經由Celite®墊過濾。濾餅用EtOAc(400 mL)沖洗。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色液體狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(順:反約9:1混合物)(48.0 g, 99%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H)。

步驟H：2-乙基-4-亞甲基環戊烷甲酸乙酯



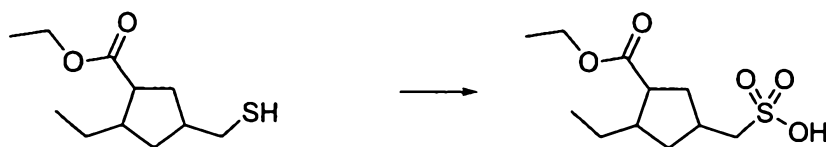
將KOt-Bu(3.65 g, 32.6 mmol)與溴化甲基三苯基鏷(11.6 g, 32.6 mmol)於THF(69.5 mL)中的溶液冷卻至約-10°C。逐滴添加2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(4.00 g, 21.7 mmol)於THF(17.4 mL)中的溶液，同時使溫度保持在約0°C。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。藉由過濾移除不溶性物質。在減壓下濃縮濾液。所得物質用庚烷中之0-20% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠(120 g)層析純化，得到呈無色液體狀之2-乙基-4-亞甲基環戊烷甲酸乙酯(2.55 g, 64%)：¹H NMR (*d*-DMSO) δ 4.88-4.78 (m, 2H), 4.16-3.96 (m, 2H), 2.66-2.31 (m, 4H), 2.24-1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.85 (m, 3H)。

步驟I：2-乙基-4-(巰基甲基)環戊烷甲酸乙酯



含於甲苯 (3.95 mL) 中之 2-乙基-4-亞甲基環戊烷甲酸乙酯 (0.720 g, 3.95 mmol)、三苯基矽烷硫醇 (1.329 g, 4.54 mmol) 及 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (0.195 g, 1.185 mmol) 在回流下加熱約 6 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，接著在減壓下濃縮。物質用庚烷中之 0-10% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠 (40 g) 層析純化，得到無色油狀物。所得油狀物溶於 DCM (4 mL) 中且添加 TFA (1.52 mL, 19.7 mmol)。在周圍溫度下攪拌約 1 小時之後，在減壓下移除溶劑。物質用庚烷中之 0-15% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠 (40 g) 層析純化，得到呈無色油狀之 2-乙基-4-(巰基甲基)環戊烷甲酸乙酯 (0.620 g, 72%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.13-4.01 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.15-1.87 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.83 (m, 3H)。

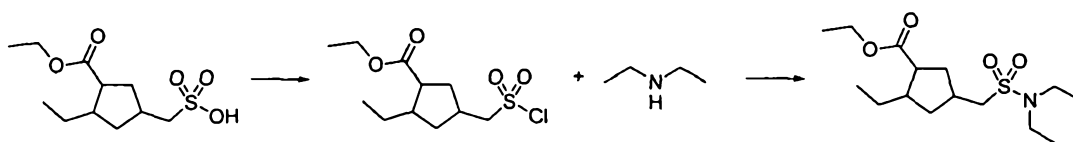
步驟J：(3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊基)甲烷磺酸



在約 0°C 下，向 2-乙基-4-(巰基甲基)環戊烷甲酸乙酯 (2.50 g, 11.6 mmol) 於 DCM (50.7 mL) 中的經攪拌之溶液中

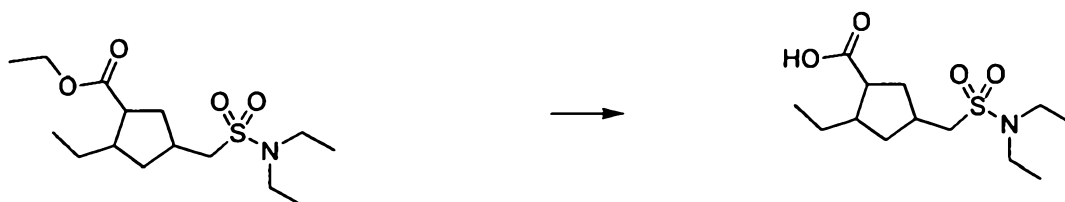
逐滴添加過氧乙酸 (7.29 mL, 34.7 mmol)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。在減壓下濃縮溶液，產生呈暗褐色油狀之粗 (3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊基) 甲烷磺酸 (3.18 g, 104%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=1.39$ min; MS m/z : 265 ($M+H$)⁺。

步驟K：4-((*N,N*-二乙基胺磺醯基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



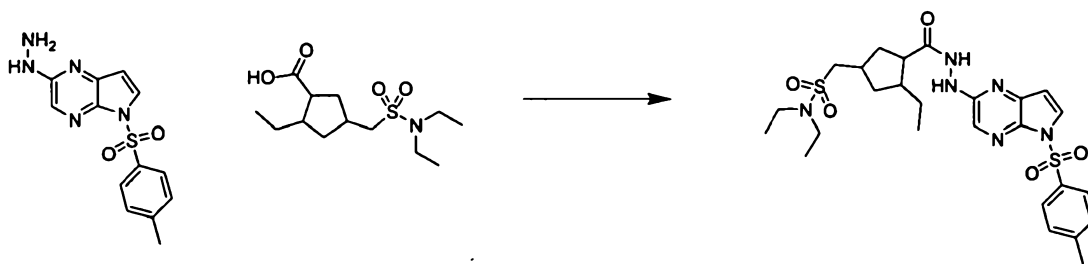
將 (3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊基) 甲烷磺酸 (3.18 g, 12.03 mmol) 於 DCM (10 mL) 及 DMF (10 mL) 中的溶液冷卻至約 0°C。逐滴添加乙二醯氯 (24.1 mL, 48.1 mmol)，同時使溫度保持在約 0°C。添加完成之後，將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約1小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於 DMF (10 mL) 中，接著在約 0°C 下逐滴添加至 TEA (2.51 mL, 18.03 mmol) 與二乙胺 (0.937 mL, 9.02 mmol) 於 DMF (10 mL) 中的溶液中。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑。物質用庚烷中之10-60% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠 (120 g) 層析純化，得到呈黃色油狀之 4-((*N,N*-二乙基胺磺醯基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (0.570 g, 30%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.60$ min; MS m/z : 320 ($M+H$)⁺。

步驟L：4-((*N,N*-二乙基胺磺醯基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸



4-((*N,N*-二乙基胺磺鹽基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (0.570 g, 1.784 mmol) 於 NaOH (1 N 水溶液, 10 mL, 10 mmol) 中的混合物在周圍溫度下攪拌約 72 小時。混合物用 DCM (10 mL) 分配。藉由添加 6 N HCl 水溶液將水相酸化至約 pH=4。溶液用 DCM (10 mL) 分配。水相用 DCM (2×10 mL) 洗滌。合併有機層, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 且在減壓下濃縮, 得到呈黃色油狀之 4-((*N,N*-二乙基胺磺鹽基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸 (0.375 g, 72%) : LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=1.95$ min; MS m/z : 292 ($M+H$)⁺。

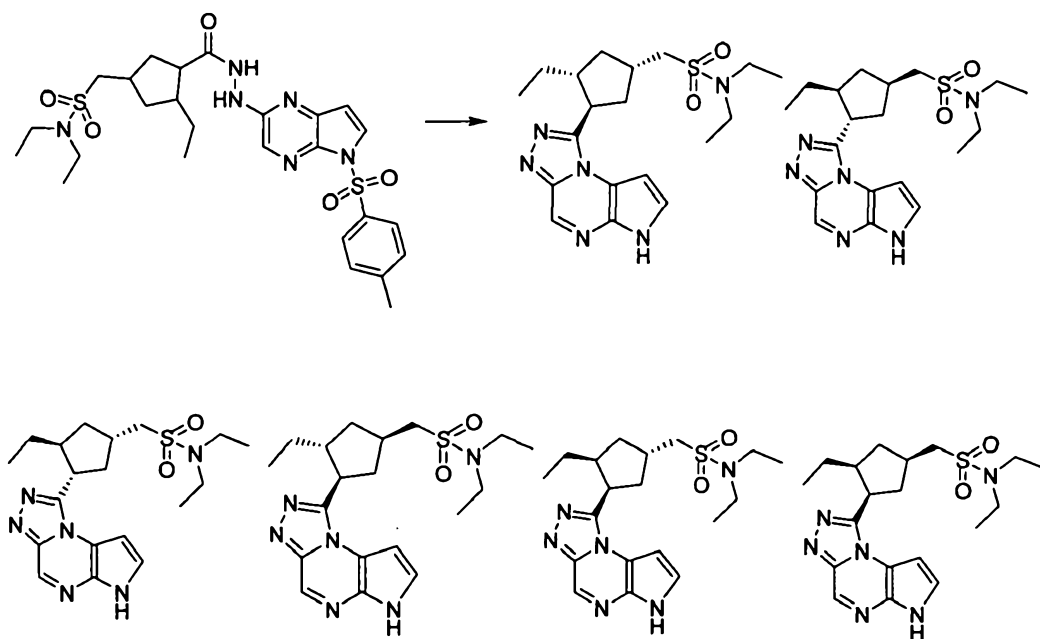
步驟 M : *N,N*-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺鹽基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)甲烷磺鹽胺



向 2-肼基-5-甲苯磺鹽基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (0.390 g, 1.287 mmol, 實例 #1 步驟 D)、4-((*N,N*-二乙基胺磺鹽基)甲基)-2-乙基環戊烷甲酸 (0.375 g, 1.287 mmol) 及 HATU (0.538 g, 1.416 mmol) 於 DCM (6.4 mL) 中的懸浮液中添加 TEA (0.538 mL, 3.86 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1 小時。將反應混合物分配於水 (50 mL) 與

DCM(50 mL)之間。水層用DCM(2×50 mL)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮。物質用DCM中之20-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠(120 g)層析純化，得到呈褐色固體狀之N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)甲烷磺醯胺(0.730 g, 98%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.39$ min; MS m/z : 577 ($M+H$)⁺。

步驟N：N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺

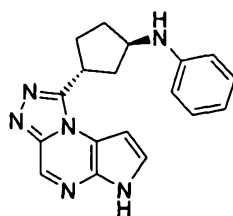


向N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)甲烷磺醯胺(0.730 g, 1.27 mmol)與TEA(0.529 mL, 3.80 mmol)於1,4-二噁烷(12.7 mL)中的混合物中添加SOCl₂(0.185 mL, 2.53 mmol)。反應混合物在約80℃下加熱約2小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且分配於NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)與DCM(30 mL)之間。水層用DCM(2×30 mL)洗滌。合併有機

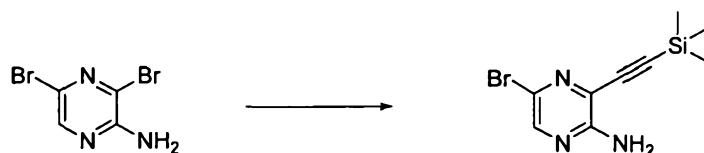
層，在減壓下濃縮，且用 DCM 中之 0-60% MeOH 梯度分離、藉由矽膠 (80 g) 層析純化，得到褐色固體。所得固體懸浮於 Na_2CO_3 (2 M 水溶液，2 mL)、EtOH (2 mL) 及 1,4-二噁烷 (2 mL) 中。反應混合物在約 60°C 下加熱約 16 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且藉由 RP-HPLC (表 1，方法 d) 純化，得到呈黃褐色固體狀之 *N,N*-二乙基-1-(3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (0.300 g，58%)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t=1.89$ min; MS m/z : 405 ($M+H$)⁺。固體藉由使用一般程序 AA 進一步純化，得到 *N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 27， $R_t=11.8$ min，or=負) (0.021 g，7%) [實例 #1.1]；*N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 27， $R_t=11.1$ min，or=正) (0.018 g，6%) [實例 #1.2]；*N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 27， $R_t=10.7$ min，or=正) (0.018 g，6%) [實例 #1.3]；*N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 28， $R_t=20.1$ min，or=負) (0.031 g，11%) [實例 #1.4]；*N,N*-二乙基-1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 27， $R_t=12.8$ min，or=正) (0.002 g，1%) [實例

#1.5]；及 *N,N*-二乙基-1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺 (表 2，方法 27， $R_t=12.8$ min， $or=正$)(0.001 g，1%)[實例 #1.6]。

實例 #2*：N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺



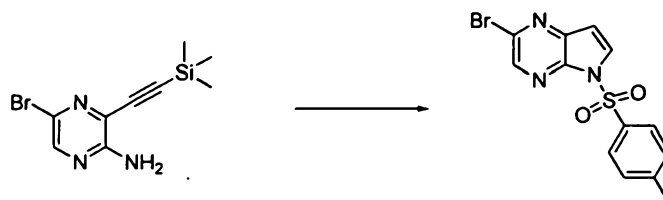
步驟 A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g，494 mmol)、TEA(207.0 mL，1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g，4.94 mmol)於 THF(1255 mL)中的溶液中添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.47 g，4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}C$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基)乙炔 (65.0 mL，470 mmol) 於 THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}C$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}C$ ，400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}C$ ； 2×60 mL) 洗滌，且乾

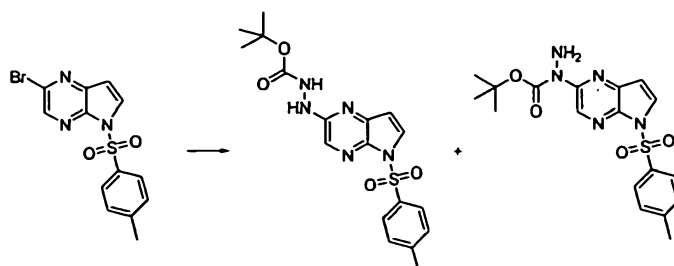
燥，得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g，93%，93%純度)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



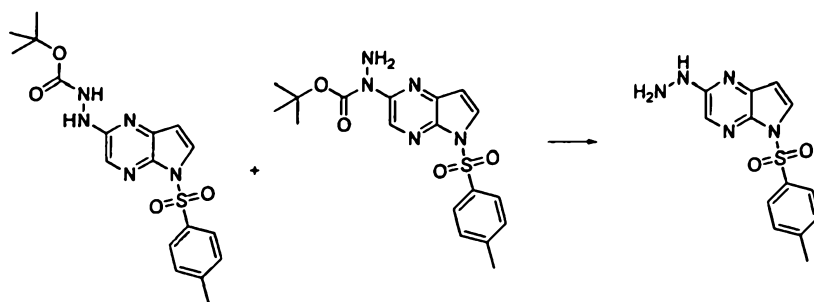
在約0℃下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g，11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g，14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g，14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g，52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟C：2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯



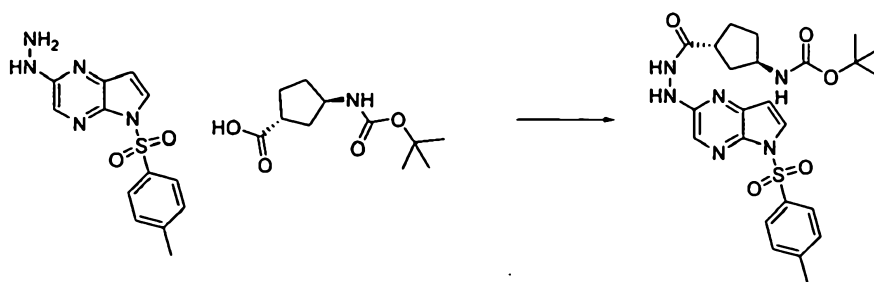
向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g, 8.52 mmol)及1,4-二噁烷(453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗(3次)來脫氣且在約80°C下加熱約10分鐘。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g, 85 mmol)、胼甲酸第三丁酯(16.9 g, 128 mmol)及NaOt-Bu(12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約80°C下加熱反應物。約50分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由Celite®(1 cm高度×6 cm直徑)覆蓋的矽膠墊(6 cm高度×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。向濾液中添加水(300 mL)且分離有機層。水層再用EtOAc(3×200 mL)萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物(45 g)。將褐色油狀物溶於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胼甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胼甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟D：2-胼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



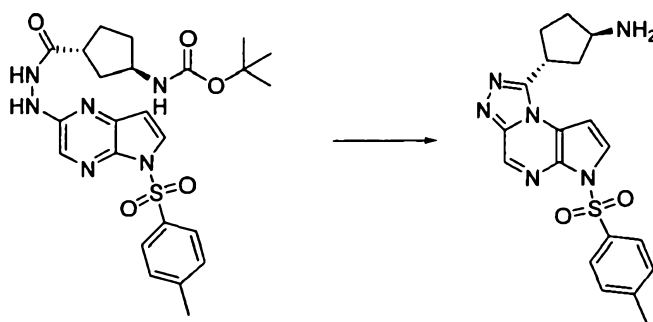
向 2-(5-甲 苯 磺 酰 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 -2-基)肼 甲 酸 第三 丁 酯 與 1-(5-甲 苯 磺 酰 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 -2-基)肼 甲 酸 第三 丁 酯 (49.2 g, 122 mmol) 於 1,4-二 噁 烷 (290 mL) 中之 混 合 物 中 添 加 HCl (4 M, 含 於 1,4-二 噁 烷 中, 226 mL, 902 mmol)。反 應 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 2.5 小 時, 接 著 冷 卻 至 約 15-20°C。藉 由 真 空 過 濾 收 集 固 體, 用 EtOAc (3×50 mL) 洗 滌, 接 著 用 Et₂O (60 mL) 濕 磨, 藉 由 真 空 過 濾 收 集 且 在 真 空 下 乾 燥 至 恆 重, 產 生 35.6 g 固 體。固 體 隨 NaHCO₃ 飽 和 水 溶 液 與 EtOAc (1:1, 400 mL) 之 混 合 物 一 起 攪 拌。約 1 小 時 之 後, 藉 由 真 空 過 濾 收 集 固 體, 用 冰 冷 水 (3×30 mL) 及 EtOAc (3×30 mL) 洗 滌, 且 在 真 空 烘 箱 中 乾 燥 至 恆 重, 得 到 呈 黃 褐 色 固 體 狀 之 2-肼 基 -5-甲 苯 磺 酰 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 (21.2 g, 57%): LC/MS (表 1, 方 法 a) *R*_t=1.88 min; MS *m/z*: 304 (M+H)⁺。

步 驟 E: (1*R*,3*R*)-3-(2-(5-甲 苯 磺 酰 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 -2-基)肼 羧 基)環 戊 基 胺 基 甲 酸 第三 丁 酯



向含於 DCM(98 mL) 中之 (1*R*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸 (2.25 g, 9.81 mmol, Acros) 中添 加 2-胼基-5-甲 苯 磺 醯 基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 (2.98 g, 9.81 mmol)、HATU(3.73 g, 9.81 mmol) 及 TEA(5.5 mL, 39 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 4 小時，接著用 DCM(300 mL) 稀釋。反應混合物用水(2×80 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液(80 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 50-100% EtOAc 梯度溶離、使用矽膠(220 g)層析純化，得到呈褐色固體狀之 (1*R*,3*R*)-3-(2-(5-甲 苯 磺 醯 基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪-2-基)胼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯 (5.03 g, 100%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.18$ min; MS m/z : 513 (M-H)⁻。

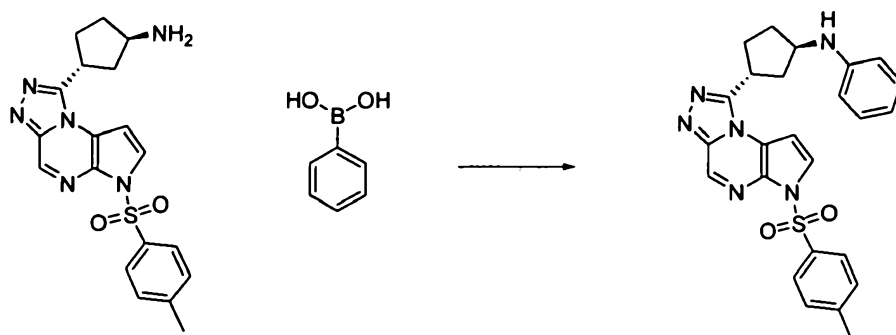
步驟 F：(1*R*,3*R*)-3-(6-甲 苯 磺 醯 基-6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4]三唑并 [4,3-*a*] 吡 嗪-1-基)環戊胺



向含於 1,4-二噁烷(103 mL)中之 (1*R*,3*R*)-3-(2-(5-甲 苯 磺 醯 基-5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪-2-基)胼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯 (5.03 g, 9.78 mmol) 中添 加 DIEA(7.2 mL, 41 mmol) 及 SOCl₂(2.3 mL, 31 mmol)。反應混合物在約 80℃ 下加熱約 1 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用 DCM 中之

0-20% MeOH梯度溶離、使用矽膠(330 g)層析純化，得到(1*R*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(2.65 g, 68%)：LC/MS(表1，方法 b) $R_t=1.55$ min; MS m/z : 397 ($M+H$)⁺。

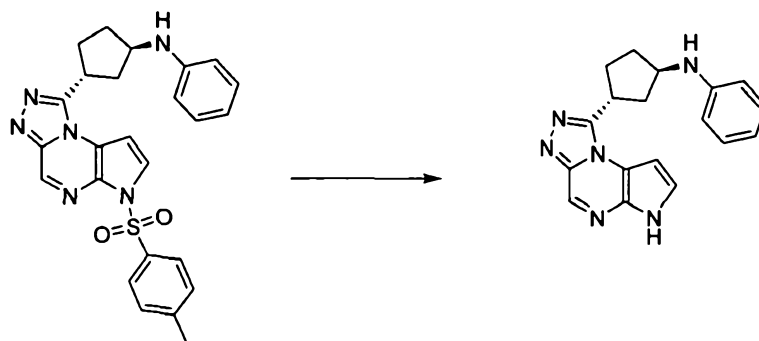
步驟 G：N-((1*R*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺



向100 mL圓底燒瓶中依序饋入苯基硼酸(0.123 g, 1.01 mmol)、單水合二乙醯氧基銅(0.010 g, 0.05 mmol)、粉狀4Å分子篩(0.375 g)及DCM(4 mL)。反應混合物攪拌約10分鐘，接著添加(1*R*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.20 g, 0.50 mmol)於DCM(2 mL)及MeCN(2 mL)中的懸浮液。燒瓶配備有氧氣球。用氧氣沖洗燒瓶，接著在約40℃下加熱約18小時。再添加單水合二乙醯氧基銅(0.010 g, 0.05 mmol)且反應混合物在約45℃下、在氧氛圍下加熱約3天。添加DCM(50 mL)且反應混合物經由Celite[®]墊過濾，同時用DCM(20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液且殘餘物用DCM中之30-80% EtOAc梯度溶離、使用矽膠(20 g)層析純化，得到N-((1*R*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺。

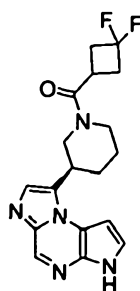
[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(0.106 g, 45%) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.39$ min; MS m/z : 473 ($M+H$)⁺。

實例 H : N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺

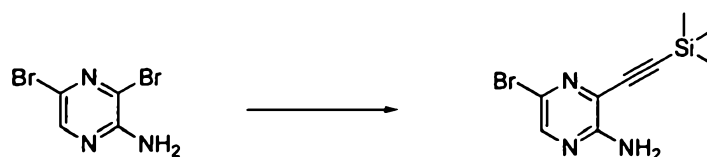


向含於1,4-二噁烷(1 mL)中之N-((1*R*,3*R*)-3-(6-甲苯磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(0.106 g, 0.224 mmol)中添加NaOH(1 N水溶液, 1.12 mL, 1.12 mmol)。反應混合物在約60°C下加熱約1小時。添加AcOH(0.5 mL)且粗反應混合物藉由RP-HPLC(表 1, 方法 j)純化, 得到呈淡黃色固體狀之N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯胺(0.053 g, 74%) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=1.84$ min; MS m/z : 319 ($M+H$)⁺。

實例 #3* : (*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮

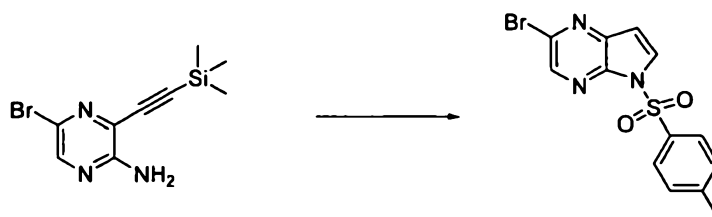


步驟A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA (207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

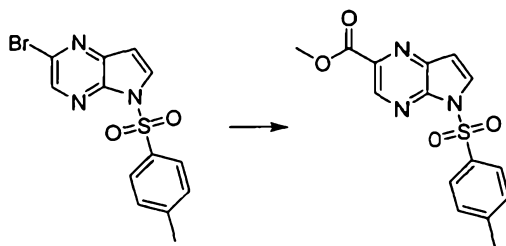
步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加

NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g，14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g，14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g，52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

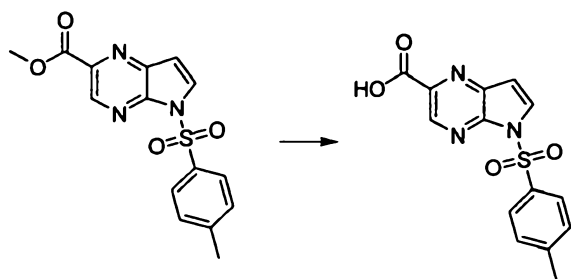
步驟C：5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



將CO鼓入5 L圓底燒瓶內之2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(50.0 g，142 mmol)於DMF(2.50 L)中的橙色溶液中維持約2分鐘。添加二氯化雙(三苯膦)鉀(II)(9.96 g，14.2 mmol)、TEA(59 mL，423 mmol)及MeOH(173.0 mL，4259 mmol)且燒瓶配備有CO氣球。混合物在約95°C下、在CO氛圍下(1個大氣壓)加熱。攪拌隔夜之後，反應混合物冷卻至周圍溫度隔夜且傾注入冰水(3.2 L)中。攪拌混合物約10分鐘且藉由過濾收集沈澱物，同時用水洗滌，且乾燥1小時。將粗物質溶於DCM中，與殘餘水分離，經無水MgSO₄乾燥，過濾，添加矽膠，且在減壓下濃縮以備層析之用。粗物質用DCM中之0-5% MeOH溶離、藉由矽膠

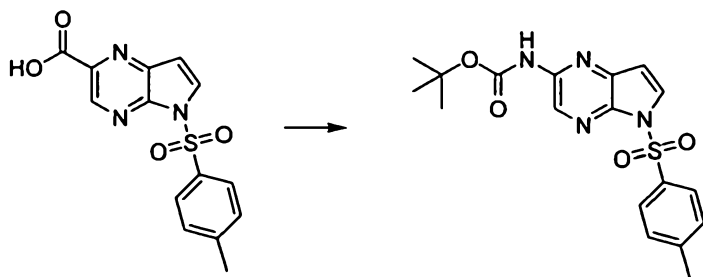
管柱層析純化，產生含有 5 mol% DCM 作為賦形劑的 5-甲
 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7 g，
 86%，93%純度)：LC/MS(表 1，方法 a) $R_t=2.35$ min; MS
 m/z 332 (M+H)⁺。

步驟 D：5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸



在 2 L 圓底燒瓶中，向 5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡
 嗪-2-甲酸甲酯(17.8 g，53.6 mmol)於 1,4-二噁烷(715 mL)
 中的黃色溶液中添加 HCl(6 N 水溶液，714 mL)，且混合物
 在約 60℃ 下加熱約 16 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫
 度。在減壓下移除有機溶劑，且收集沈澱物，用水洗滌，
 且乾燥，產生呈黃色固體狀之 5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并
 [2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸(14.4 g，85%)：LC/MS(表 1，方法 a)
 $R_t=1.63$ min; MS m/z 316 (M-H)⁻。

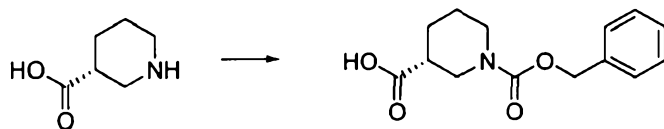
**步驟 E：5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲
 酸第三丁酯**



在 500 mL 圓底燒瓶中，添加 5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并

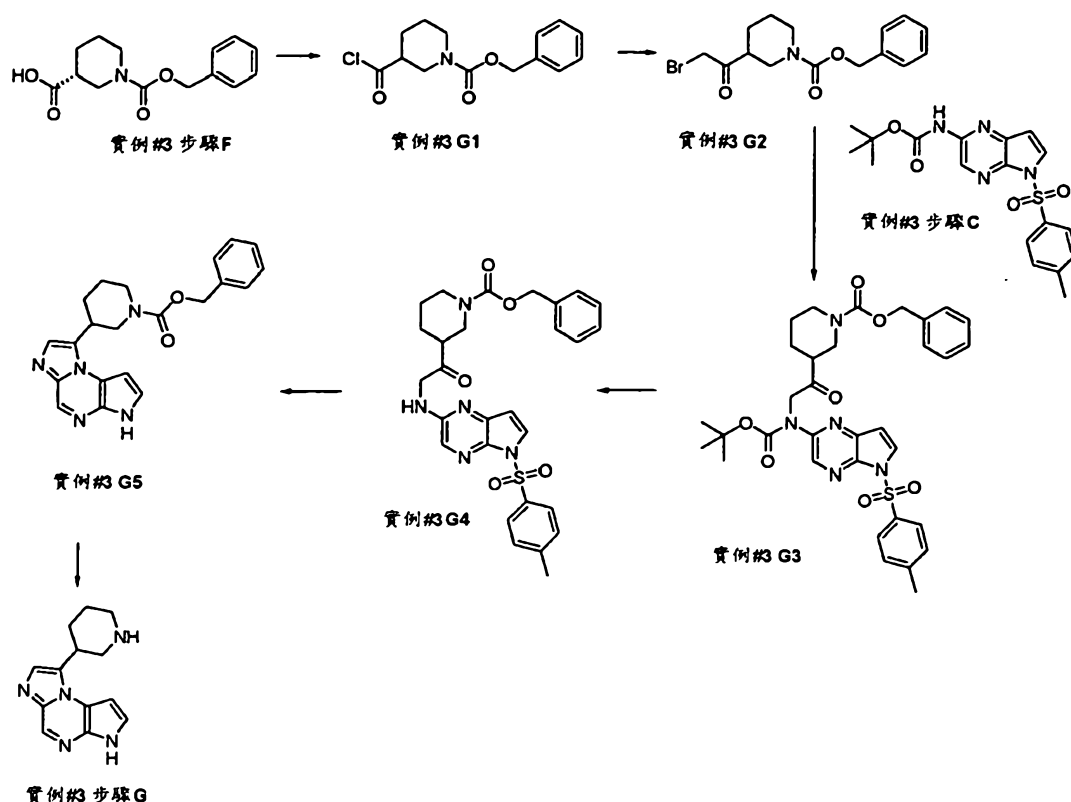
[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸(14.4 g, 45.3 mmol)、疊氮化磷酸二苯酯(9.78 mL, 45.3 mmol)及TEA(13.9 mL, 100 mmol)於t-BuOH(200 mL)中，得到橙色懸浮液。混合物在約70℃下加熱約16小時，冷卻至周圍溫度且藉由過濾移除不溶性物質。在減壓下移除溶劑且粗物質用庚烷中之25-60% EtOAc溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈灰白色固體狀之5-甲氧羰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(9.75 g, 54%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =2.79 min; MS m/z 389 (M+H)⁺。

步驟F：(*R*)-1-(苯甲氧羰基)哌啶-3-甲酸



在周圍溫度下，(*R*)-哌啶-3-甲酸(3.0 g, 23 mmol)、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基碳酸苯甲酯(5.79 g, 23.2 mmol)及Na₂CO₃(6.15 g, 58.1 mmol)於水及1,4-二噁烷(1:1, 200 mL)中攪拌約96小時。在減壓下移除有機溶劑。水層用1 N HCl水溶液酸化且用EtOAc(2×100 mL)萃取。有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，產生呈白色固體狀之(*R*)-1-(苯甲氧羰基)-哌啶-3-甲酸(11.6 g, 191%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.80 min; MS m/z 264 (M+H)⁺。

步驟G：(*R*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽及(*S*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽

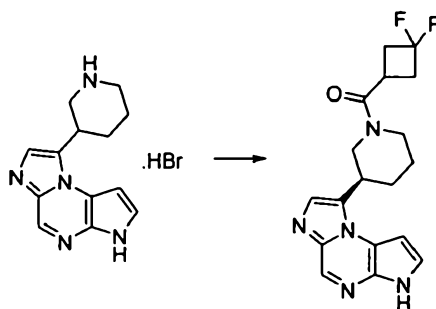


向(*R*)-1-(苯甲氧羰基)哌啶-3-甲酸(11.5 g, 43.7 mmol, 實例#3, 步驟F)於DCM(120 mL)中的溶液中添加乙二醯氯(8.41 mL, 96 mmol), 隨後逐滴添加DMF(0.5 mL, 6.55 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約14小時。在減壓下移除溶劑, 產生呈黃色半固體狀之粗酸氯化物(實例#3 G1), 溶於THF及MeCN(1:1, 160 mL)中且在約0°C下添加至三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M, 含於Et₂O中, 78 mL, 155 mmol)於THF與MeCN(1:1, 160 mL)中之溶液中。添加完成之後, 反應混合物在約0°C下攪拌約2小時。接著藉由逐滴添加HBr(48%水溶液, 40 mL, 354 mmol)來淬滅反應混合物。在減壓下移除有機溶劑且殘餘物溶於EtOAc(100 mL)中。有機相用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)及鹽水(25 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。殘餘

物用庚烷中之5至45% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈無色油狀之粗3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例#3 G2)。在約0°C下，向NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.55 g，14 mmol)於DMF(20 mL)中的混合物中逐滴添加5-甲氧基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(實例#3步驟F)(5.00 g，12.9 mmol)於DMF(20 mL)中的溶液。反應混合物在此溫度下攪拌約30分鐘，接著在約0°C下逐滴添加至粗3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(實例#3 G2)(5.26 g，15.5 mmol)於DMF(40 mL)中的溶液中。攪拌混合物約3小時，同時溫熱至周圍溫度。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於NH₄Cl飽和水溶液與EtOAc(各70 mL)之間。有機相進一步用鹽水(60 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，產生呈黃色油狀之經Boc保護之粗胺基甲基酮(實例#3 G3)，其不經進一步純化使用於下一步驟。將油狀物溶於HCl(4 N，含於1,4-二噁烷中，40 mL)且溶液在周圍溫度下攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於NaHCO₃飽和水溶液與DCM(各200 mL)之間。有機相用鹽水(150毫升)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，產生呈褐色非晶形固體狀之粗胺基甲基酮(實例#3 G4)。將其溶於1,4-二噁烷(100 mL)中且添加勞森試劑(1.94 g，4.80 mmol)。混合物在約60°C下加熱約2小時。添加NaOH(2 N水溶液，3 mL)且在約90°C下連續加熱約4小時。在減壓下移除有機溶劑且添加NH₄Cl飽和水溶液(120 mL)。水相用DCM(2×100

mL)萃取且合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-10% MeOH溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈黃色非晶形固體狀之粗咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(實例#3 G5)。將其懸浮於HBr(33%，含於AcOH中，10 mL)中。所得混合物攪拌約10分鐘，接著用EtOAc(80 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱物且用EtOAc澈底洗滌，產生呈黃色固體狀之(*R*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽及(*S*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽[er=80:20](2.61 g，62.9%總產率)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=0.63$ min; MS m/z 242 ($M+H$)⁺；對掌性分析LC(表1，方法29) $R_t=17.75$ min, or=負，及 $R_t=20.33$ min, or=正。

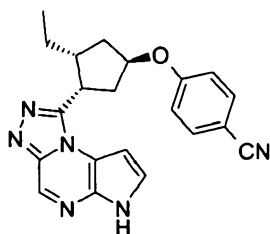
步驟H：(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮



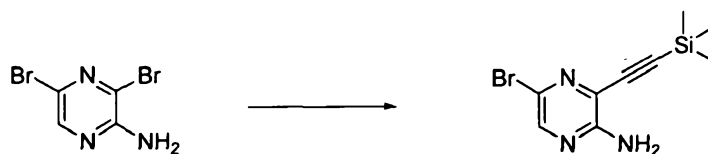
向(*R*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽及(*S*)-8-(哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪氫溴酸鹽[er=80:20](0.30 g，0.93 mmol)、DIEA(0.52 mL，3.0 mmol)及3,3-二氟環丁烷甲酸(0.35 g，3.1 mmol，Waterstone)於DMF(4 mL)中的溶液中添加

EDC•HCl(0.21 g, 1.1 mmol)。反應物在約 25℃ 下攪拌約 4 小時。反應物分配於 Na₂CO₃ 水溶液 (2 M, 25 mL) 與 DCM(25 mL) 之間。分離有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且真空濃縮。所得殘餘物在使用 DCM 中之 0-5% MeOH 的矽膠 (12 g) 上純化，隨後使用一般程序 AA(表 2, 方法 23, Rt=16.4 min, or=正) 純化，得到 (*R*)-(3-(3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-8-基) 哌啶-1-基)(3,3-二氟環丁基)-甲酮(0.10 g, 30%)：LC/MS(表 1, 方法 b) R_t=1.85 min; MS *m/z*: 360 (M+H)⁺。

實例 #4*：4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4]三唑并 [4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈



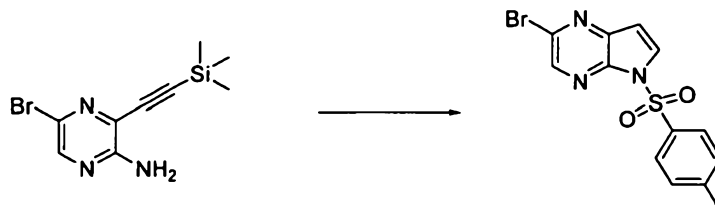
步驟 A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF(1255 mL) 中的溶液中添加 PdCl₂(PPh₃)₂(3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 -5-0℃ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於

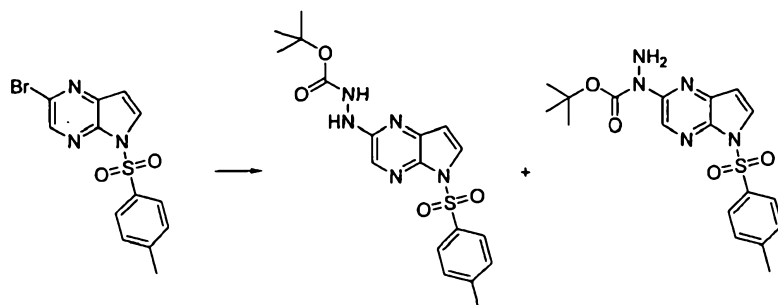
THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌約1.5小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由Celite®墊過濾且用THF洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚(b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$ ，400 mL)進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚(b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$ ； 2×60 mL)洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g，93%，93%純度)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g，11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g，14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g，14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g，52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

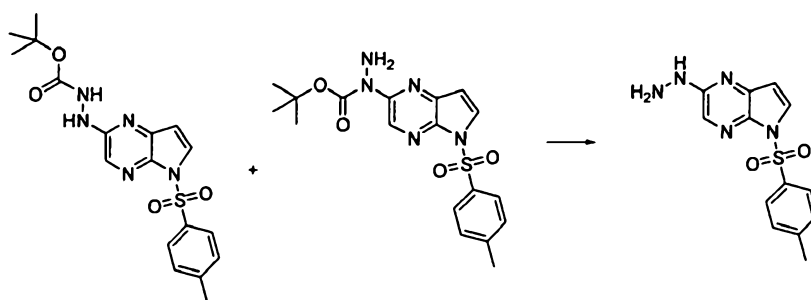
步驟 C：2-(5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 -2-基)胥 甲 酸 第三 丁 酯 及 1-(5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 -2-基)胥 甲 酸 第三 丁 酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 (3.62 g, 8.52 mmol) 及 1,4-二噁烷 (453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗 (3 次) 來脫氣且在約 80°C 下加熱約 10 分鐘。接著添加 2-溴-5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪 (30.0 g, 85 mmol)、胥 甲 酸 第三 丁 酯 (16.9 g, 128 mmol) 及 NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約 80°C 下加熱反應物。約 50 分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由 Celite[®] (1 cm 高度 \times 6 cm 直徑) 覆蓋的矽膠墊 (6 cm 高度 \times 6 cm 直徑) 過濾，同時用 EtOAc (3 \times 150 mL) 洗滌。向濾液中添加水 (300 mL) 且分離有機層。水層再用 EtOAc (3 \times 200 mL) 萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水 (各 400 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物 (45 g)。將褐色油狀物溶於 DCM (250 mL) 中，添加矽膠 (200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物

用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺。

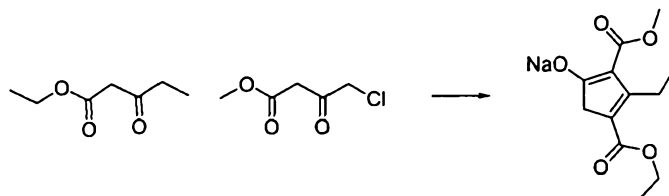
步驟D：2-胥基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯(49.2 g, 122 mmol)於1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加HCl(4 M, 含於1,4-二噁烷中, 226 mL, 902 mmol)。反應物在約60℃下加熱約2.5小時，接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用EtOAc(3×50 mL)洗滌，接著用Et₂O(60 mL)濕磨，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重，產生35.6 g固體。固體隨NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約1小時之後，藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×30 mL)及EtOAc(3×30 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到呈黃褐色固體狀之2-胥基-5-甲苯磺醯

基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(21.2 g, 57%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.88$ min; MS m/z : 304 ($M+H$)⁺。

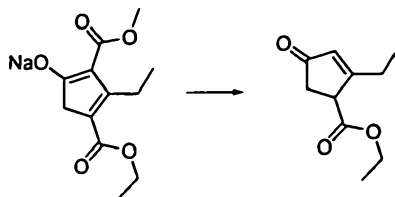
步驟E：4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約-10℃且經約1小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.80 mol)以便使內部溫度保持在約10℃以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約0.5小時，得到透明黃色溶液，且經約5分鐘逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。所得混合物在約50℃下加熱約19小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約1小時。固體懸浮於Et₂O(1.5 L)中，過濾，用Et₂O(1.5 L)洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯(1 L)共沸蒸餾，得到固體，再懸浮於Et₂O(1 L)中且藉由真空過濾收集。濾餅用Et₂O(500 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(204.2 g，89%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (q, $J=7.1$ Hz,

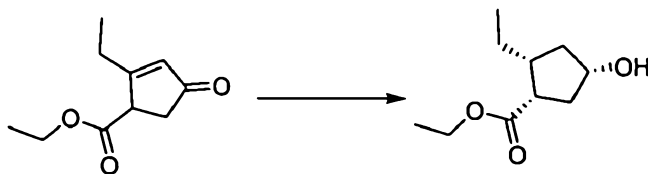
2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟 F：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



向 5L 圓底燒瓶中饋入 4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol)、KCl(126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯(1850 mL)及水(130 mL)。反應物在回流下加熱約 6 小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至 NaHCO₃(8% 水溶液, 3.5 L)中。所得雙相混合物用 MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，得到 191 g 粗物質，藉由真空蒸餾(97-99°C, 0.600 mm Hg)純化，得到 2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160 g, 69%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

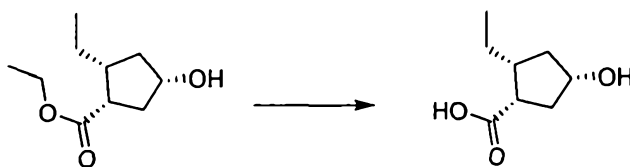
步驟 G：(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



氯化亞銅(I)(0.136 g, 1.37 mmol)、(*S*)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(0.854 g, 1.37 mmol)及 NaOt-Bu(0.132 g,

1.37 mmol)於甲苯(50 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘，接著冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(12 mL, 55 mmol)。反應混合物在約5°C下攪拌約40分鐘，接著冷卻至約-12°C。2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(5.00 g, 27.4 mmol)及t-BuOH(14 mL, 148 mmol)於甲苯(50 mL)中的溶液以一份添加且反應混合物在約-12°C下攪拌約16小時。藉由添加MeOH(50 mL)淬滅反應混合物。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於MeOH(35 mL)中且經由Celite®墊過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用EtOAc(100 mL)濕磨且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用庚烷中之0-10% EtOAc梯度溶離、使用矽膠(280 g)層析純化，得到(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(1.11 g, 22%)：
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 2.88 (td, *J*=2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J*=7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

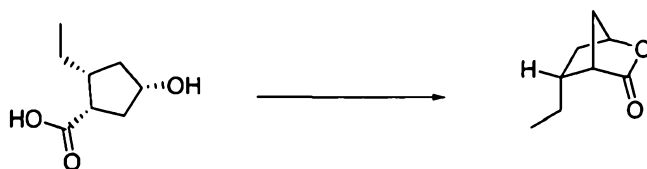
步驟H：(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸



向(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(1.11 g, 5.96 mmol)中添加NaOH(1 N水溶液, 12 mL, 12 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約3天，接著用Et₂O(3×25 mL)萃取。丟棄Et₂O萃取物且將含水部分冷卻至約0°C。緩

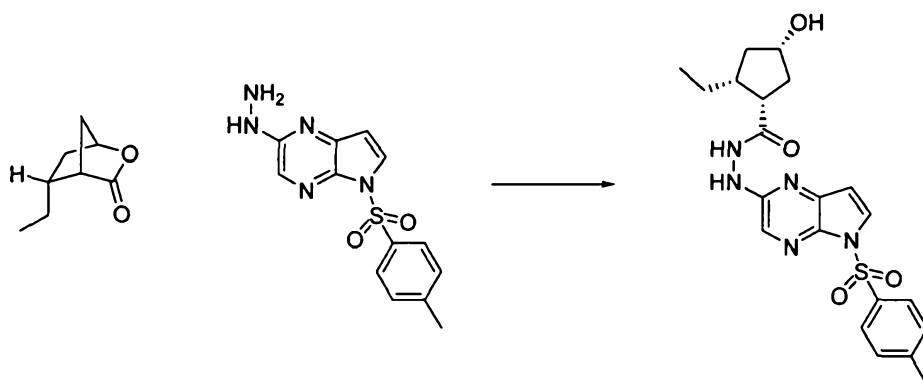
慢添加 HCl(5 N 水溶液)，使 pH 達成約 2。所得水性懸浮液用 EtOAc(3×40 mL)萃取。合併的有機層用鹽水(2×80 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈透明油狀之 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸(0.943 g, 100%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, *J*=2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, *J*=2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, *J*=7.7, 14.1, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.65-1.49 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.96 (q, *J*=7.4, 3H)。

步驟 I：(1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮



向含於 DCM(60 mL)中之 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸(0.943 g, 5.96 mmol)中添加 TEA(2.5 mL, 18 mmol)及 BOP-Cl(1.821 g, 7.15 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時，接著傾注入 Et₂O(350 mL)中。藉由過濾移除固體，同時用 Et₂O(50 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到黃色油狀物，溶於 DCM(5 mL)中且添加 Et₂O，得到固體。傾析上清液且固體再用 Et₂O 洗滌。合併的有機萃取物在減壓下濃縮，得到含有約 15 mol% TEA 的 (1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮(0.912 g, 99%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, *J*=5.4, 3H)。

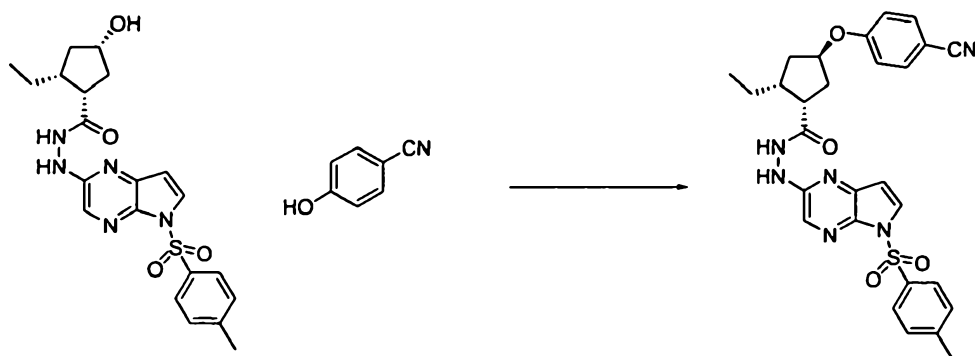
步驟 J：(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



向含於1,4-二噁烷(12 mL)中之(1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮(0.835 g, 5.96 mmol)中添加2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(步驟D, 1.810 g, 5.96 mmol)。反應混合物在約80℃下加熱約16小時，接著冷卻至周圍溫度。依序添加1,4-二噁烷(25 mL)及三甲基鋁(2 N, 含於甲苯中, 9 mL, 18 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約30分鐘，接著逐滴添加HCl(1 N水溶液, 50 mL)且反應混合物攪拌約30分鐘。分離各層，且含水部分用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(10 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌且經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用100% EtOAc溶離、使用矽膠(40 g)層析純化，得到(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼(1.887 g, 71%)：LC/MS(表1, 方法b) R_t =2.05 min; MS m/z : 444 ($M+H$)⁺。

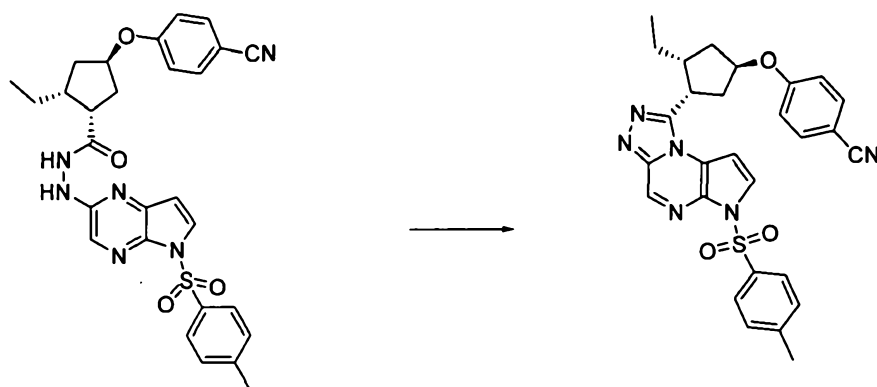
步驟 K：(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-氟基苯氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲苯

磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



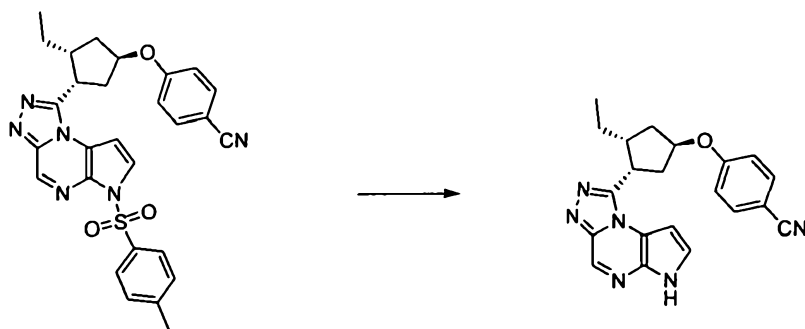
向含於 THF (15 mL) 中之 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基-*N*'-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼 (0.885 g, 1.99 mmol) 中添加 4-羥基苯甲腈 (0.357 g, 2.99 mmol)、三苯膦 (0.998 g, 2.99 mmol, 結合聚合物之三苯膦, 3 mmol/g) 及 TEA (1.3 mL, 9 mmol)。逐滴添加 DEAD (0.47 mL, 2.99 mmol)。攪拌反應混合物約 1 小時, 接著再添加三苯膦 (0.50 g, 1.5 mmol, 結合聚合物之三苯膦, 3 mmol/g) 及 DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol), 且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。藉由過濾移除固體, 同時用 DCM (5×5 mL) 洗滌, 接著用 MeOH (4×5 mL) 洗滌。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用 DCM 中之 0-40% EtOAc 梯度溶離、使用矽膠 (40 g) 層析純化, 得到呈黃色泡沫狀之 (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-*N*'-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼 (0.958 g, 88%): LC/MS (表 1, 方法 b) R_t = 2.56 min; MS m/z : 545 ($M+H$)⁺.

步驟 L: 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈



向含於1,4-二噁烷(18 mL)中之(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲苯磺酰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼(0.958 g, 1.76 mmol)中添加DIEA(1.2 mL, 7.0 mmol)及亞硫醯氯(0.4 mL, 5.3 mmol)。反應混合物在約80°C下加熱約2小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用DCM中之20-80% EtOAc梯度溶離、使用矽膠(80 g)層析純化，得到4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈(0.620 g, 67%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.65 min; MS m/z : 527 ($M+H$)⁺。

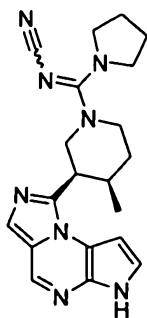
步驟M：4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈



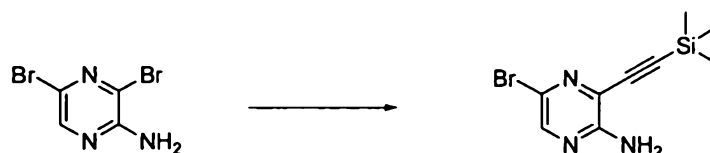
向含於1,4-二噁烷(16 mL)中之4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-

1-基)環戊氧基)苯甲腈(0.826 g, 1.57 mmol)中添加 Na_2CO_3 (2 N水溶液, 16 mL, 31 mmol)。反應混合物在約 80°C 下加熱約16小時。分離各層, 且含水部分用EtOAc(3×40 mL)萃取。合併的有機層用 NaHCO_3 飽和水溶液(2×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌, 經無水 MgSO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。使用一般程序AA(表2, 方法17, $R_t=19.2$ min, or=負)純化殘餘物, 得到4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*] [1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氧基)苯甲腈(0.298 g, 51%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.07$ min; MS m/z : 373 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 #5* : N-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯啶-1-基)亞甲基)氰胺



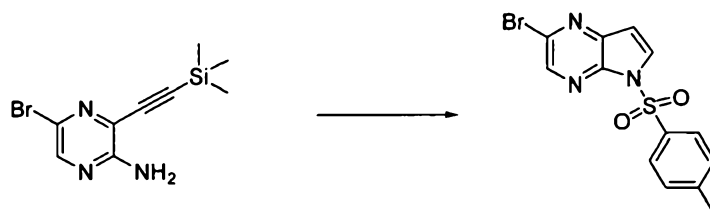
步驟A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於THF(1255 mL)中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94

mmol)。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下冷卻，且歷經約15分鐘逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(65.0 mL, 470 mmol)於THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌約1.5小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由Celite[®]墊過濾且用THF洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚(b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$, 400 mL)進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚(b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$; 2×60 mL)洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g, 93%, 93%純度): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

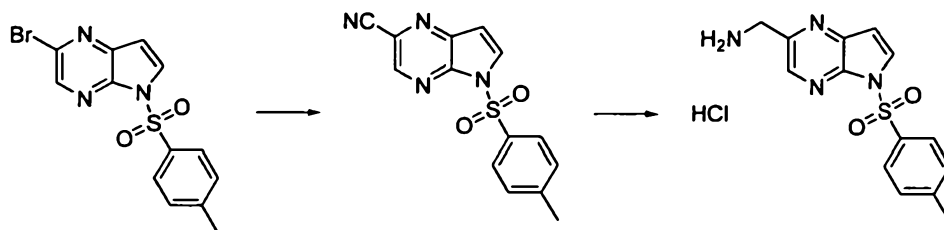
步驟B: 2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g, 11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪

嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟 C：(5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 甲 胺 鹽 酸 鹽



向 5 L 反應器中饋入 2-溴 -5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 (98.8 g, 281 mmol)、鋅粉 (3.50 g, 53.3 mmol)、三 氟 乙 酸 鈹 (II) (4.0 g, 12 mmol) 及 外 消 旋 -2-(二 -第 三 丁 基 膦 基) -1,1'-聯 萘 (9.8 g, 24.7 mmol)。燒 瓶 裝 備 有 粉 末 添 加 裝 置，其中置有在後續步驟添加的氰化鋅 (10.0 g, 157 mmol)。容器用氫氣沖洗不超過約 30 分鐘，接著向反應器中添加經氫氣噴射之 DMA (2 L)。攪拌混合物且加熱至約 50°C，同時維持氫氛圍。所得暗褐色溶液進一步加熱至約 95°C，同時利用粉末添加裝置、經約 15 分鐘逐份添加氰化鋅。達到約 95°C 後，再攪拌褐色混合物約 16 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，引起鹽沈澱。混合物經由含有助濾劑的布氏漏斗過濾且濾餅用 DMA (20 mL) 洗滌。將粗產物於 DMA 中的溶液添加至冷 (<10°C) 水 (16 L) 中且攪拌約 30 分鐘。過濾所得懸浮液且濾餅再次用水 (1 L) 沖洗。所得濕濾餅於真空烘箱中在約 50°C 下乾燥。將粗固體溶於 DCM (1.5 L) 中且進一步經無水 $MgSO_4$ 乾燥。過濾後，使溶

液通過二氧化矽墊(140 g)(使用DCM作為溶離劑)，直至偵測到溶離出墊的主要僅為雜質。在減壓下移除溶劑且粗固體在周圍溫度下用MeOH/DCM(4:1，每公克粗固體10個體積溶劑)濕磨約5小時。過濾固體且用MeOH(300 mL)洗滌。產物於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(58.8 g，70%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。向2 L 316不鏽鋼壓力反應器中饋入5 wt% Pd/C(15.4 g之63.6 wt%水濕性物質，5.6 g乾基，2.6 mmol，Johnson Matthey A503032-5)、5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55 g，184 mmol)、THF(1.1 L)、去離子水(165 mL)、HCl(37 wt%水溶液，30 mL，369 mmol)及喹啉(1.1 mL，9.0 mmol)。沖洗容器，加壓，且用高壓儲槽供應的氫氣維持於40 psi。混合物在約25°C下劇烈攪拌。約5小時之後，打開反應器排放孔且用氫氣沖洗以移除大部分溶解氫，且過濾反應混合物以移除催化劑。反應器及催化劑餅用THF:水(1:1，2×40 mL)沖洗。將合併的濾液及沖洗液濃縮且添加EtOH(500 mL)，接著在減壓下移除。使用EtOH(2×500 mL)兩次進一步共沸之後，粗殘餘物在減壓下濃縮，得到殘餘物(76 g)，懸浮於EtOH(550 mL)中且在周圍溫度下攪拌約4小時。藉由過濾收集固體且用冷EtOH(50 mL)洗滌。濕濾餅於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-

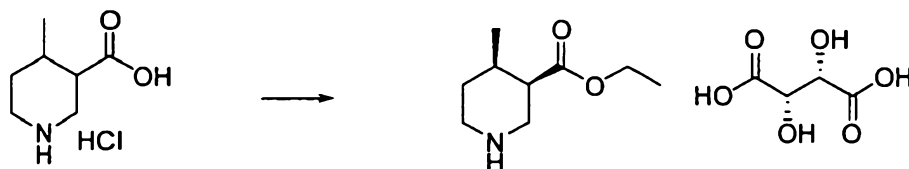
基) 甲胺鹽酸鹽 (51.2 g, 82%) : LC/MS(表 1, 方法 a)
 $R_t=1.44$ min; MS m/z : 303 ($M+H$)⁺。

步驟 D: 4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽



向 600 mL 不鏽鋼反應器中之 4-甲基菸鹼酸鹽酸鹽 (50.5 g, 291 mmol, Maybridge) 及 PtO_2 (5.05 g, 22.2 mmol, Johnson Matthey) 中添加 AcOH (380 mL)。混合物在 220 psi 之氫氣下、在周圍溫度下攪拌約 14 小時。上清液溶液經由耐綸膜過濾且用足夠的 AcOH 沖洗直至僅剩餘催化劑。濾液在減壓下濃縮，得到透明油狀物，冷卻至周圍溫度後固化，得到含有 AcOH 作為賦形劑的粗 4-甲基哌啶-3-甲酸 (88.94 g, 170% 粗物質) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=0.44$ min; MS m/z : 144 ($M+H$)⁺。

步驟 E: (3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯 (2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯

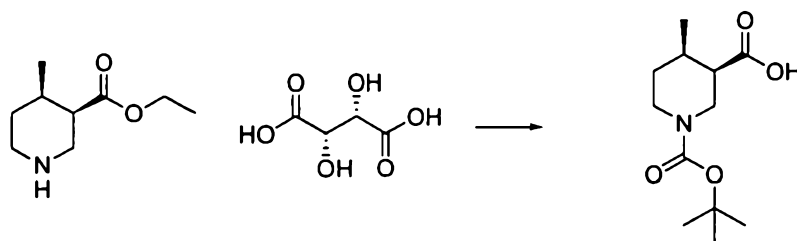


將含於 AcOH (2:1, 300 g) 中之粗外消旋 4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽 (約 70% 化學純度, 順:反 約 15:1) 溶於 EtOH (1500 mL) 中且用 HCl (氣體) 噴射約 15 分鐘。反應混合物配備有可膨脹的氣球，接著加熱至約 85°C。約 48 小時之後，將反應

混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮，得到含有外消旋4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(260 g)的稠漿液。向此酯中添加 CHCl_3 (1000 mL)，隨後添加 NaHCO_3 飽和水溶液(500 mL)及 NH_4OH (15%水溶液，500 mL)。分離有機層且水層進一步用 CHCl_3 (1000 mL)萃取。合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，接著真空濃縮，得到呈油狀之粗4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200 g)。向(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸(150 g，1001 mmol)於 MeOH (200 mL)中的漿液中添加粗4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200 g，1168 mmol)於 EtOAc (3000 mL)中的溶液。快速攪拌混合物約3小時且所得固體藉由過濾收集，得到呈白色固體狀之(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯鹽(245 g)(順:反約15:1，對於順式立構異構體而言， $er=48:52$)。將固體溶於 MeOH (1000 mL)中且緩慢添加 EtOAc (3000 mL)直至固體開始形成。約30分鐘之後，藉由過濾收集固體且在真空中部分乾燥，得到呈白色固體狀之含有(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯之富立體異構體混合物(145 g)(順:反約15:1，對於(3*R*,4*R*): (3*S*,4*S*)對映異構體而言， $er=60:40$)。將上述固體溶於 MeOH (1000 mL)中且分成4批。每批(250 mL)用 MeOH (500 mL)稀釋且向溶液中緩慢添加 EtOAc (3000 mL)直至固體形成。約4-15小時之後，藉由過濾收集固體且真空乾燥，得到多批部分解析之(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯，合併此等物質且溶於 MeOH (1000 mL)中且緩慢添加 EtOAc (4000 mL)。攪拌約1

小時之後，藉由過濾收集固體，得到(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯(4.5 g)(順:反約15:1，對於(3*R*,4*R*): (3*S*,4*S*)對映異構體而言，er=98:2)，對掌性分析LC(表2，方法30)次要異構體 R_t =12.2 min；MS m/z : 343 ($M+(2S,3S)$ -2,3-二羥基丁二酸酯+Na) $^+$ ；主要異構體 R_t =10.6 min；MS m/z : 343 ($M+(2S,3S)$ -2,3-二羥基丁二酸酯+Na) $^+$ 。

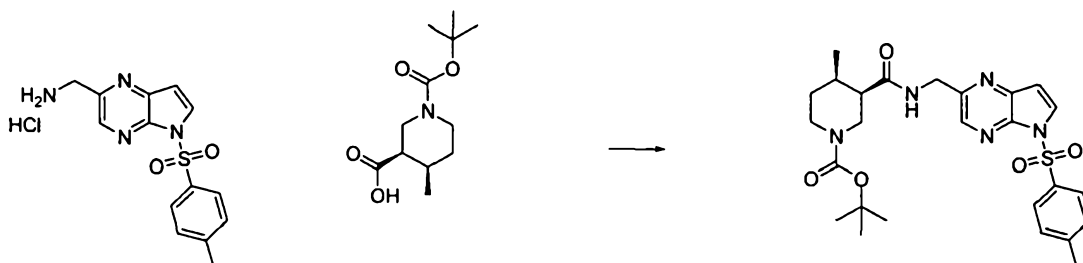
步驟F：(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



向饋有(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯(36.9 g，115 mmol)的燒瓶中添加HCl溶液(6 N水溶液，191 mL)。將反應混合物加熱至約60℃。約2小時之後，將反應混合物加熱至約90℃。約4小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮。向殘餘物中添加NaHCO₃(122 g，1148 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(37.6 g，172 mmol)，隨後添加1,4-二噁烷(500 mL)與水(500 mL)之混合物。約2小時之後，向反應混合物中添加Et₂O(500 mL)及水(500 mL)。用1 N HCl水溶液將pH調節至約4。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到白色固體。固體於庚烷中製成漿液且過濾，得到呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-

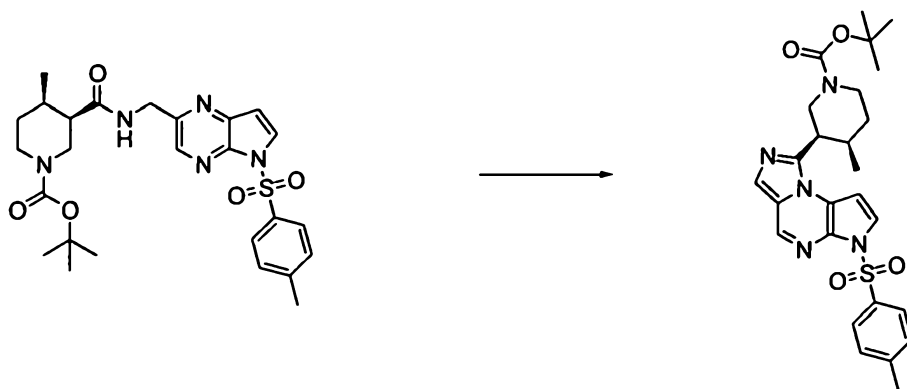
甲酸(25 g, 89%) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=1.90$ min; MS m/z : 244 (M+H)⁺。

步驟 G : (3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



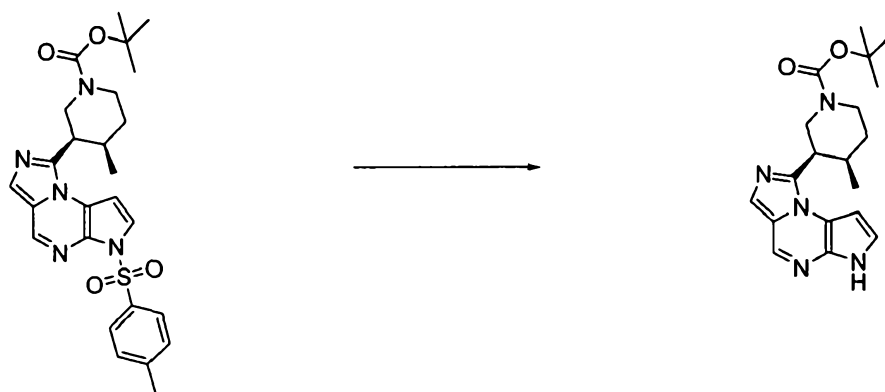
向(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(34.0 g, 100 mmol, 實例#5, 步驟C)、(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43 g, 100 mmol)及HATU(38.2 g, 100 mmol)於DCM(700 mL)中的漿液中添加DIEA(52.6 mL, 301 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約45分鐘。反應物用NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)洗滌。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 接著真空濃縮。所得殘餘物使用庚烷中之33-100% EtOAc、藉由矽膠(330 g)層析純化, 得到呈淺黃色泡沫狀之(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(53 g, 100%) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.40$ min; MS m/z : 528 (M+H)⁺。

步驟 H : (3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



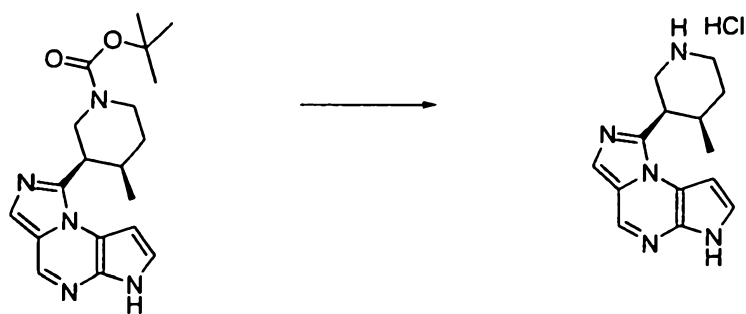
(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(53 g, 100 mmol)及勞森試劑(22.4 g, 55.2 mmol)於1,4-二噁烷(500 mL)中的混合物在約80℃下加熱約1小時。將反應物冷卻至周圍溫度，接著分配於EtOAc(1000 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(700 mL)之間。有機層再用NaHCO₃飽和水溶液(700 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。將所得殘餘物溶於1,4-二噁烷(500 mL)中，接著添加三氟乙酸汞(II)(54.0 g, 127 mmol)。反應物在約25℃下攪拌約1小時。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液(500 mL)/水(500 mL)與DCM(1000 mL)分配。各層經由Celite[®]過濾且Celite[®]墊用DCM(500 mL)洗滌。分離合併的層，接著用NaHCO₃飽和水溶液(800 mL)洗滌有機層。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。所得殘餘物使用DCM中之0-40% EtOAc、在矽膠(330 g)上純化，得到呈黃色泡沫狀之(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40.5 g, 79%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.62 min; MS m/z : 510 (M+H)⁺。

步驟 I：(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



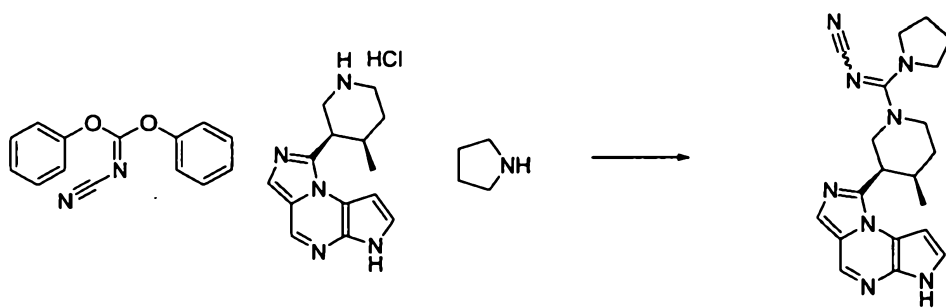
向(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 g, 78 mmol)於1,4-二噁烷(160 mL)中的溶液中添加NaOH(1 N水溶液, 157 mL)。混合物在約60℃下加熱約1小時。將混合物冷卻至周圍溫度。混合物用HCl(4 N水溶液, 50 mL)分配且用DCM(2×300 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(400 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 接著真空濃縮。產物使用DCM中之1-5% MeOH、在矽膠(330 g)上純化, 得到(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(30 g, 99%) : LC/MS(表1, 方法b) *R*_t=2.00 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺。

步驟 J：1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽



向(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(27.9 g, 78 mmol)於1,4-二噁烷(400 mL)中的溶液中添加HCl(4 N, 含於1,4-二噁烷中, 58.9 mL, 235 mmol)。所得懸浮液在約60℃下加熱約1小時。將反應物冷卻至周圍溫度, 接著過濾, 用1,4-二噁烷(100 mL)、隨後用Et₂O(100 mL)洗滌, 得到呈黃褐色固體狀之1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(20.6 g, 89%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.27$ min; MS m/z : 256 (M+H)⁺。

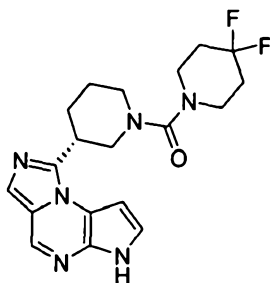
步驟K: N-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯啶-1-基)亞甲基)氰胺



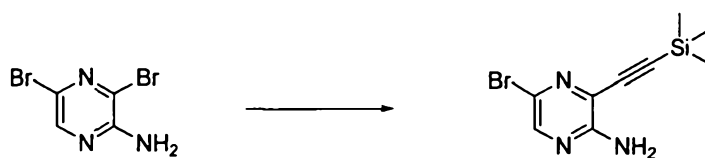
向氰基羰亞胺二苯酯(0.163 g, 0.685 mmol)及DIEA(0.239 mL, 1.371 mmol)於MeCN(5 mL)中的溶液中添加1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.20 g, 0.68 mmol)。反應物在約80℃下加熱

約2小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶於吡咯啉(1.0 mL, 12 mmol)中且轉移至密封的微波容器中。反應物在CEM微波中、在約120°C下加熱約30分鐘。真空濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC(表1, 方法i)純化, 得到*N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯啉-1-基)-亞甲基)氟胺(0.030 g, 11%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =1.62 min; m/z : 377 ($M+H$)⁺。

實例#6*: (*R*)-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮



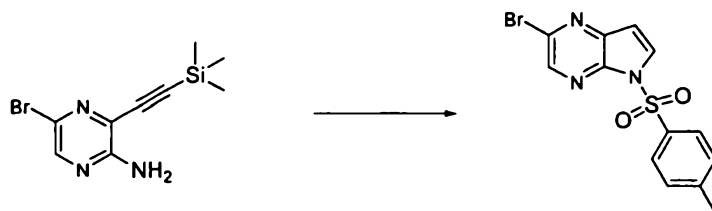
步驟A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於THF(1255 mL)中的溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂(3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約-5-0°C下冷卻, 且歷經約15分鐘逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(65.0 mL, 470 mmol)於THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約-5-0°C下攪拌約

1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite® 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. 30-60°C, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. 30-60°C; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

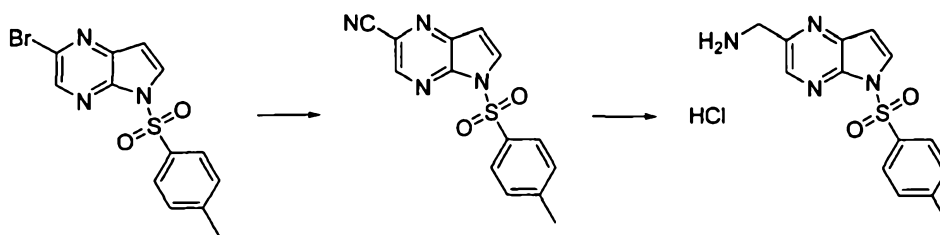
步驟 B：2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約 15 分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol) 且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約 16 小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水 (120 mL) 上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於 DCM (15 mL) 中且用 DCM 溶離、藉由矽膠層析純化，得到 2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (2.16 g, 52%)：LC/MS (表 1, 方法 c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟 C：(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺

鹽 酸 鹽

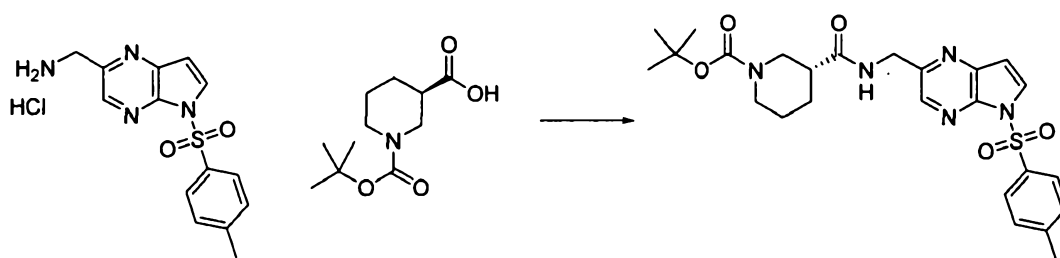


向 5 L 反應器中饋入 2-溴-5-甲 苯磺 基-5*H*-吡 咯并 [2,3-*b*] 吡 嗪 (98.8 g, 281 mmol)、鋅粉 (3.50 g, 53.3 mmol)、三 氟 乙 酸 鈣 (II) (4.0 g, 12 mmol) 及 外 消 旋 -2-(二 -第 三 丁 基 膦 基)-1,1'-聯 萘 (9.8 g, 24.7 mmol)。燒 瓶 裝 備 有 粉 末 添 加 裝 置，其中置有隨後添加的氰化鋅 (10.0 g, 157 mmol)。容 器 用 氫 氣 沖 洗 不 超 過 約 30 分 鐘，接 著 向 反 應 器 中 添 加 經 氫 氣 噴 射 之 DMA (2 L)。攪 拌 混 合 物 且 加 熱 至 約 50℃，同 時 維 持 氫 氣 氛 圍。所 得 暗 褐 色 溶 液 進 一 步 加 熱 至 約 95℃，同 時 利 用 粉 末 添 加 裝 置、經 約 15 分 鐘 逐 份 添 加 氰 化 鋅。達 到 約 95℃ 後，再 攪 拌 褐 色 混 合 物 約 16 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度，引 起 鹽 沈 澱。混 合 物 經 由 含 有 助 濾 劑 的 布 氏 漏 斗 過 濾 且 濾 餅 用 DMA (20 mL) 洗 滌。將 粗 產 物 於 DMA 中 的 溶 液 添 加 至 冷 (<10℃) 水 (16 L) 中 且 攪 拌 約 30 分 鐘。過 濾 所 得 懸 浮 液 且 濾 餅 再 次 用 水 (1 L) 沖 洗。所 得 濕 濾 餅 於 真 空 烘 箱 中 在 約 50℃ 下 乾 燥。將 粗 固 體 溶 於 DCM (1.5 L) 中 且 進 一 步 經 無 水 MgSO₄ 乾 燥。過 濾 後，使 溶 液 通 過 二 氧 化 矽 墊 (140 g)，再 用 溶 劑 洗 滌，直 至 偵 測 到 溶 離 出 墊 的 主 要 僅 為 雜 質。在 減 壓 下 移 除 溶 劑 且 粗 固 體 在 周 圍 溫 度 下 用 MeOH/DCM (4:1，每 公 克 粗 固 體 10 個 體 積 溶 劑) 濕 磨 約 5 小

時。過濾固體且用 MeOH(300 mL)洗滌。產物於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之 5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈(58.8 g, 70%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。向 2 L 316 不鏽鋼壓力反應器中饋入 5 wt% Pd/C(15.4 g 之 63.6 wt% 水濕性物質，5.6 g 乾基，2.6 mmol, Johnson Matthey A503032-5)、5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈(55 g, 184 mmol)、THF(1.1 L)、去離子水(165 mL)、HCl(37 wt% 水溶液，30 mL, 369 mmol)及喹啉(1.1 mL, 9.0 mmol)。沖洗容器，加壓，且用高壓儲槽供應的氬氣維持於 40 psi。混合物在約 25°C 下劇烈攪拌。約 5 小時之後，打開反應器排放孔且用氬氣沖洗以移除大部分溶解氬，且過濾反應混合物以移除催化劑。反應器及催化劑餅用 THF:水(1:1, 2×40 mL)沖洗。將合併的濾液及沖洗液濃縮且添加 EtOH(500 mL)。使用 EtOH(2×500 mL)進行另外兩次溶劑轉移之後，粗殘餘物在減壓下濃縮，得到殘餘物(76 g)，懸浮於 EtOH(550 mL)中且在周圍溫度下攪拌約 4 小時。藉由過濾收集固體且用冷 EtOH(50 mL)洗滌。濕濾餅於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(51.2 g, 82%)：LC/MS(表 1, 方法 a) *R*_t=1.44 min; MS *m/z*: 303 (M+H)⁺。

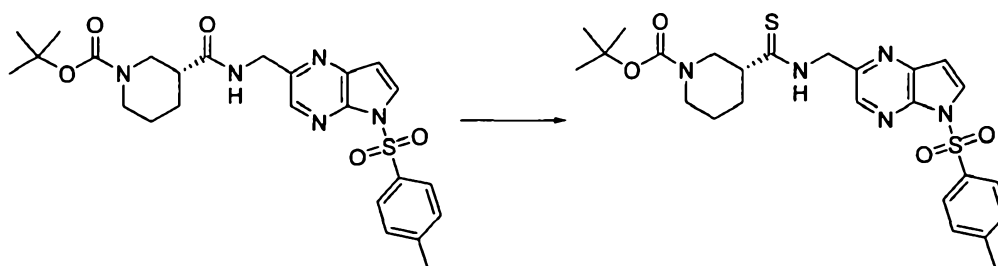
步驟 D：(*R*)-3-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-

基)甲基胺甲磺基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯



向(5-甲基磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(5 g, 14.7 mmol)於DCM(78 mL)中的溶液中添加DIEA(7.7 mL, 44.3 mmol)且在周圍溫度下攪拌約10分鐘,隨後添加(R)-N-Boc-吡啶-3-甲酸(3.38 g, 14.7 mmol, CNH-Technologies)及HATU(5.61 g, 14.7 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約1小時且向其中添加水(30 mL)且分離各層。有機層用NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌,經無水MgSO₄乾燥,過濾,且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化,得到粗(R)-3-((5-甲基磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺甲磺基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯(7.58 g, 94%) : LC/MS(表1, 方法b) R_t=2.30 min; MS *m/z*: 514 (M+H)⁺。

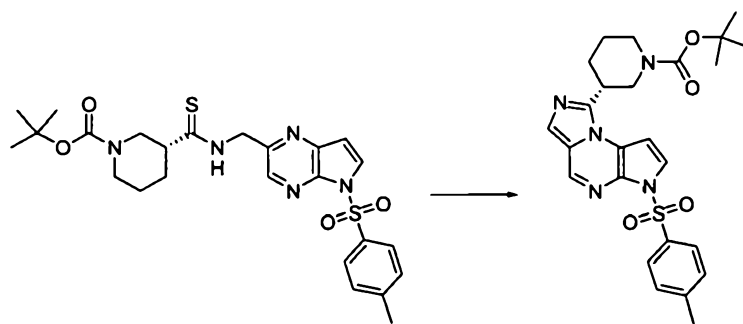
步驟E: (R)-3-((5-甲基磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲磺基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯



向(R)-3-((5-甲基磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲

基胺甲磺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.58 g, 13.8 mmol)於1,4-二噁烷(130 mL)中的溶液中添加勞森試劑(3.37 g, 8.32 mmol)且將反應混合物加熱至約60°C維持約2小時，接著冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。粗殘餘物用EtOAc(40 mL)溶解且用NaHCO₃飽和水溶液(3×40 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到(R)-3-((5-甲苯磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲磺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.6 g, 74%, UV純度97%)：LC/MS(表1，方法b) R_t=2.60 min; MS *m/z*: 530 (M+H)⁺。

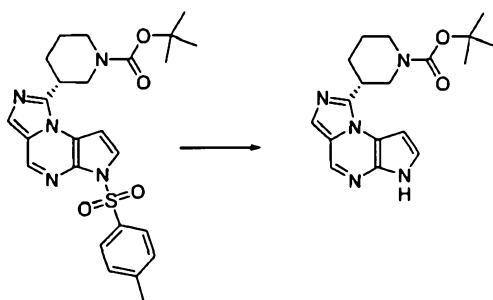
步驟F：(R)-3-(6-甲苯磺基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向(R)-3-((5-甲苯磺基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲磺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.61 g, 10.3 mmol)於1,4-二噁烷(96 mL)中的溶液中添加三氟乙酸汞(II)(4.38 g, 10.3 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約2小時，接著經由Celite[®]墊過濾。Celite[®]墊用EtOAc(50 mL)沖洗且在減壓下濃縮濾液。將粗殘餘物溶於EtOAc(40 mL)中且有

機相用 NaHCO_3 飽和水溶液 (2×40 mL)、鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 (*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4.4 g, 87%)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t=2.49$ min; MS m/z : 496 ($M+H$)⁺。

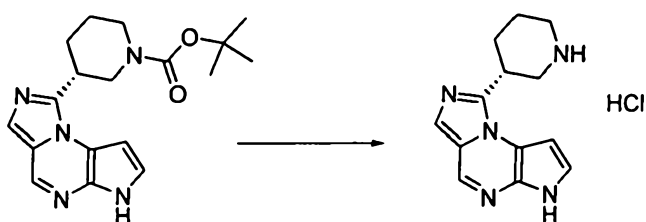
步驟 G：(*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向 (*R*)-3-(6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4.44 g, 8.96 mmol) 於 1,4-二噁烷 (54 mL) 中的溶液中添加 NaOH (2 N 水溶液, 8.9 mL, 18 mmol)，且所得混合物在約 60°C 下加熱約 3 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且添加 EtOAc (30 mL) 及 NH_4Cl 飽和水溶液 (20 mL)。分離有機層且水層進一步用 EtOAc (40 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到 (*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (2.80 g, 92%)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t=1.85$ min; MS

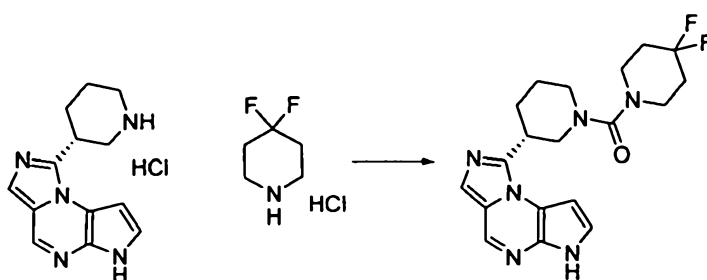
m/z : 342 ($M+H$)⁺。

步驟 H：(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪鹽酸鹽



向圓底燒瓶中饋入(R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.8 g, 8.20 mmol)、1,4-二噁烷(24 mL)及HCl(4 N, 含於1,4-二噁烷中, 6.2 mL, 24.6 mmol)。反應混合物在約60℃下加熱約18小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度, 添加Et₂O(40 mL)且攪拌混合物約15分鐘。藉由真空過濾收集固體且用Et₂O(50 mL)洗滌, 接著在真空烘箱中、在約60℃下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪鹽酸鹽(2.4 g, 94%): LC/MS(表1, 方法b) R_t=0.81 min; MS m/z 242 ($M+H$)⁺。

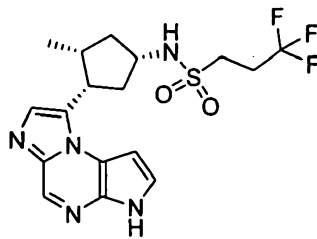
步驟 I：(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮



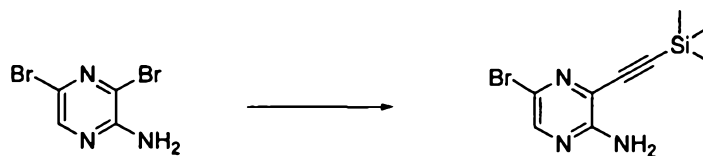
向(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪

鹽酸鹽 (0.24 g, 0.76 mmol) 於吡啶 (7.2 mL) 中的溶液中添加 CDI (0.14 g, 0.87 mmol), 且反應混合物在約 50°C 下攪拌約 2 小時。再添加 CDI (0.02 g, 0.14 mmol) 且攪拌反應混合物約 1 小時。向反應混合物中添加 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽 (0.12 g, 0.76 mmol)。將反應混合物加熱至約 55°C 維持約 1 小時, 冷卻至周圍溫度, 且攪拌約 2 天。在減壓下移除溶劑且粗殘餘物用 DCM (5 mL) 溶解且用水 (2 mL) 洗滌。水層用 DCM (2 mL) 反萃取。合併的有機萃取物用鹽水 (3 mL) 洗滌, 經無水 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈灰白色固體狀之 (*R*)-(3-(6*H*-咪唑并 [1,5-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-1-基) 哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基) 甲酮 (0.146 g, 49%): LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=1.70$ min; MS m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 #7: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并 [1,2-*a*] 吡咯并 [2,3-*e*] 吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺

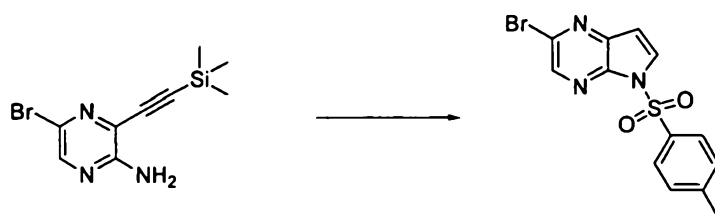


步驟 A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA (207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

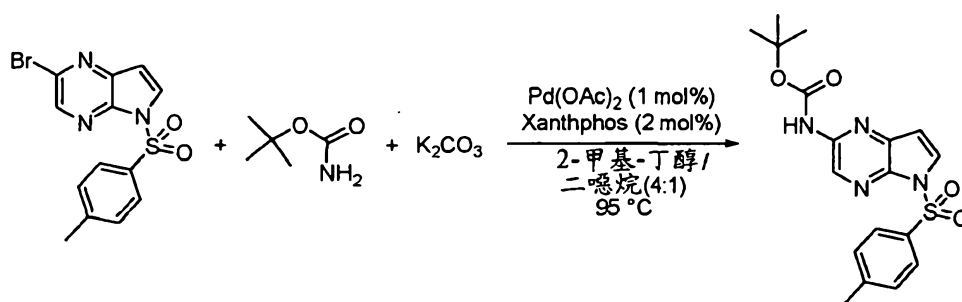
步驟 B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約 15 分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol) 且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約 16 小時之後，將反應混

合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

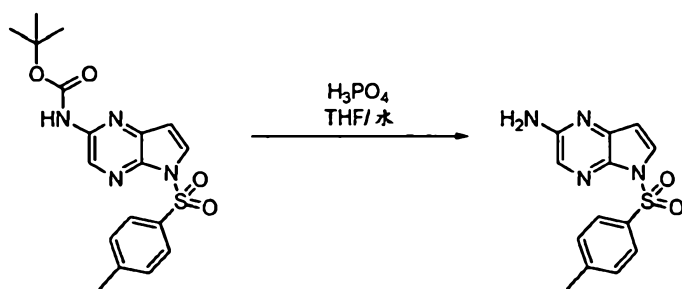
步驟C：5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



將2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g, 85 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(14.9 g, 128 mmol)、325目碳酸鉀(35.3 g, 256 mmol)、乙酸鈹(0.19 g, 0.85 mmol)及9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并呋喃(Xantphos)(0.99 g, 1.70 mmol)饋入1 L三頸圓筒形反應器中，該反應器配備有頂置式攪拌器、熱電偶及回流冷凝器。固體用氬氣沖洗不少於120分鐘。將2-甲基-1-丁醇(240 mL)及1,4-二噁烷(60 mL)饋入各別的500 mL圓底燒瓶中且用氬氣沖洗不少於60分鐘。在正壓力之氬氣下，使用插管將溶劑混合物轉移至1 L燒瓶中，將溫度升高至約95°C且反應混合物在正壓力之氬氣下攪拌約3小時。將反應混合物冷卻至約40°C，添加THF(100 mL)且經由2吋celite墊過濾。將反應

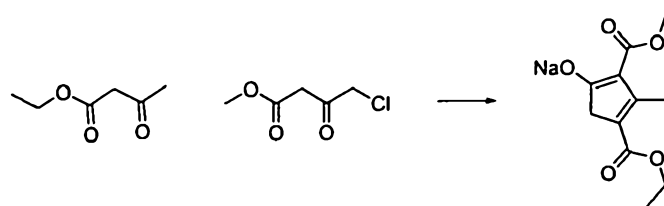
混合物分成相等2批(約200 mL)且各批分別純化。各批用 THF(250 mL)稀釋且轉移至配備有磁力攪棒的1 L圓筒形燒瓶中。將L-半胱胺酸(0.76 g)、碳酸氫鉀(1.52 g)及氯化鈉(0.76 g)於水(250 mL)中的溶液添加至上述燒瓶中且攪拌約2-4小時。分離水層。觀測到界面層(rag layer)形成，其與有機層保持在一起。有機層用氯化鈉飽和溶液(100 mL)洗滌且分離水層。向燒瓶中添加炭(0.76 g)，攪拌約2-4小時，經由2吋celite墊過濾，用THF(30 mL)沖洗且在約60℃下真空濃縮，獲得油/固體漿液。向油/固體漿液中添加異丙醇(50 mL)與庚烷(15 mL)之混合物且真空濃縮，獲得淡黃色固體。將異丙醇(90 mL)添加至固體上，加熱至約60℃且混合約1小時。在攪拌下，將混合物冷卻至室溫，濾出固體，用庚烷(40 mL)沖洗且在真空烘箱中、在約50℃下乾燥隔夜。合併2批料，獲得呈淡黃色固體狀之5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(12.87 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=4.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

步驟D：5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺



向含有磁性攪棒的 500 mL 圓底燒瓶中饋入 5-甲氧羰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (14.0 g, 36.0 mmol) 及四氫呋喃 (28 mL)。藉助於針及注射器、經約 5 分鐘添加磷酸 (10 當量, 85%, 20.8 ml, 360 mmol)。添加後, 存在起泡且形成固體。所得漿液加熱至約 65°C (浴溫); 達到溫度後, 所有固體皆溶解。約 1 小時之後, 不存在起始物質。熱反應混合物用四氫呋喃 (115 mL) 稀釋; 接著將溶液冷卻至室溫。製備磷酸三鉀 (35.3 g, 360 mmol) 於水 (145 mL) 中的溶液且在劇烈攪拌下經約 20 分鐘添加至混合物中。使用 THF 及水將雙相混合物轉移至分液漏斗中。分離各層且有機層轉移至 500 mL 圓底燒瓶中。向燒瓶中添加水 (100 mL) 且在減壓下移除有機物。由此使固體懸浮於水中, 使漿液維持約 30 分鐘。藉由真空過濾分離固體且安置於真空烘箱中乾燥 (烘箱溫度約 50°C) 約 16 小時。分離出呈灰白色固體形式的 5-甲氧羰基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-胺 (10.1 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.88-7.84 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.4, 2H), 6.55 (d, *J*=4.0, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

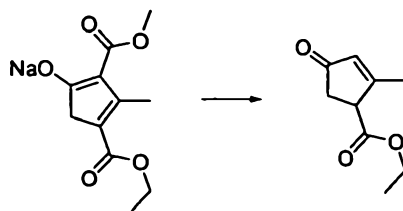
步驟 E: 4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉



在 12 L 圓底燒瓶中, NaH (60% 含於礦物油中之分散液,

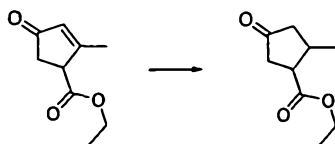
159 g, 3985 mmol)以多份添加至經攪拌的無水THF(4004 mL)中，得到灰色懸浮液。混合物於冰/鹽浴中冷卻至約5°C，隨後藉助於加料漏斗、經約1小時逐滴添加含於無水THF(200 mL)中之乙醯乙酸乙酯(506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar)，在此期間，溫度逐漸遞增至約18°C。添加完成之後，反應物在周圍溫度下攪拌約1小時，接著藉助於加料漏斗、經約1小時逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(230 mL, 1993 mmol, Oakwood)於無水THF(200 mL)中的溶液。所得混合物在周圍溫度下攪拌約2小時，接著在約50°C下加熱約16小時。真空濃縮反應混合物。將橙色固體冷卻至約5°C且添加冰/水混合物(2 L)。懸浮液藉由在無真空的旋轉蒸發器(rotovap)上旋轉約30分鐘來混合。藉由過濾收集固體且用冰冷水(750 mL)洗滌。一旦大部分溶劑(約90%)已移除，則用MeCN(750 mL)濕磨濕固體，攪拌約30分鐘，接著藉由過濾收集固體，同時用Et₂O(2×500 mL)洗滌。固體於空氣中乾燥約16小時，接著在約55°C下真空乾燥，得到4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(485 g, 98%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟F：2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



在 5 L 圓底燒瓶中，含於甲苯(1200 mL)及水(1200 mL)中的 4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(485 g, 1954 mmol)、KCl(204 g, 2736 mmol, JT Baker)及 AcOH(392 mL, 6839 mmol, JT Baker)在回流下加熱約 6 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度維持約 16 小時。接著將反應混合物傾注入 12 L 燒瓶中且用水(3 L)稀釋。在攪拌下，經約 1 小時小心地逐份添加固體 NaHCO₃(450 g, 5.3 mol)。再攪拌約 30 分鐘之後，分離鹼性水相且進一步用 Et₂O(4×400 mL)萃取。合併的有機層用水(4×500 mL)及飽和鹽水(500 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，產生黃色油狀物，藉由真空蒸餾(約 92-94°C，約 0.4 mmHg)純化，得到呈黃色油狀之 2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(229 g, 69%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04-6.01 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32-1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

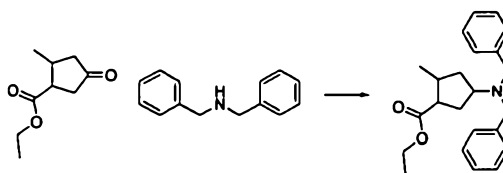
步驟 G：2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



在約 0°C 下，在氮氬圍下，將 EtOAc(580 mL)添加至饋有 10 wt% Pd/C(7.6 g, 7.1 mmol)的圓底燒瓶中。移除冷卻浴且添加 2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(60.0 g, 357 mmol)。使氫氣鼓泡通過混合物約 5 分鐘，且混合物接著在

氬氣圍(1個大氣壓)下攪拌約48小時。移除氬氣源且用氬氣鼓入混合物約5分鐘且經由 Celite[®] 墊過濾。濾餅用 EtOAc(500 mL)沖洗。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色液體狀之 2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(59.9 g, 99%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.14 (m, 2H), 3.18 (ddd, *J*=5.6, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J*=1.7, 5.5, 18.7 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15 (ddd, *J*=1.7, 7.9, 18.3 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

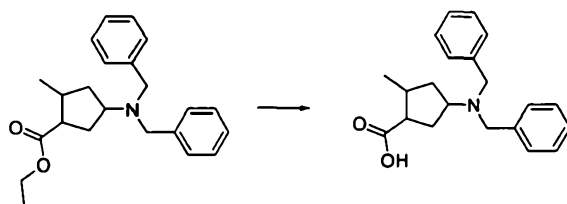
步驟H：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入 2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(10.0 g, 58.8 mmol)及 DCE(180 mL)。將溶液冷卻至約 0°C 且逐滴添加 AcOH(5.7 mL, 100 mmol)及二苯甲基胺(11.3 mL, 58.8 mmol)，形成稠懸浮液。將反應混合物溫熱至約 10°C 且逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21.2 g, 100 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 20 小時。將反應混合物緩慢傾注入經攪拌之 NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)中且攪拌約 20 分鐘。分離各層且水相用 DCM(3×100 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。粗黃色油狀物用庚烷中之 0-30% EtOAc 梯度溶離、藉助於急驟管柱層析純化，得到呈無色油狀之 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(15.5 g，

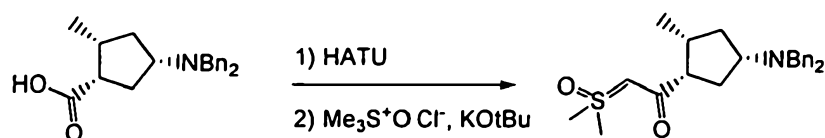
75%) : ^1H NMR (吡啶- d_5) δ 7.53 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=7.9, 16.6$ Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=10.5, 22.5$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

步驟I：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



將4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(3.65 g, 10.38 mmol)溶於HCl(6 N水溶液, 20 mL)與1,4-二噁烷(50 mL)之混合物中且所得混合物在約60°C下加熱約72小時。在減壓下移除有機溶劑。藉由添加NaHCO₃飽和水溶液(40 mL)中和水相且用EtOAc(50 mL)萃取。有機相用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮, 產生呈白色非晶形固體狀之4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(3.3 g, 98%) : LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.66$ min; MS m/z 324 ($M+H$)⁺。

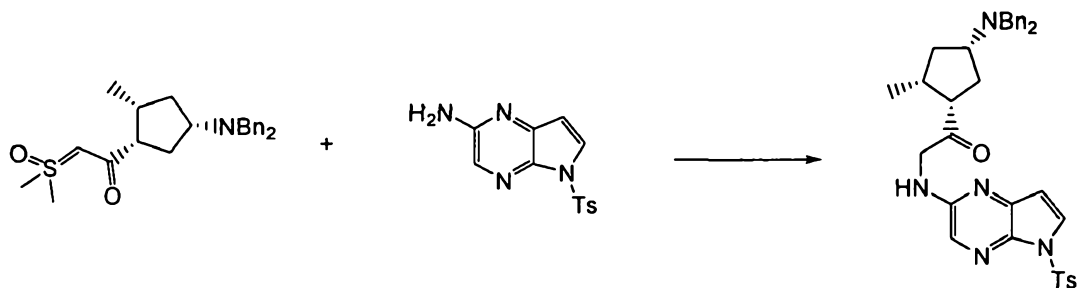
步驟J：2-(2-甲基-4-(二苯甲基胺基)環戊基)-二甲基氧化鎂-2-側氧基-乙基鎂鹽



在氮氣層下，將三甲基氧化鎢氯(26.1 g, 198 mmol)、THF(202 ml)及第三丁醇鉀(23.35 g, 202 mmol)添加至500 mL夾套式燒瓶中。懸浮液在約65℃下攪拌約2小時，隨後冷卻至約0℃。在各別燒瓶中，將(1S,2R,4S)-4-(二苯甲基氨基)-2-甲基環戊烷甲酸(21.4 g, 66.2 mmol)溶於THF(134 ml)中。添加HATU(31.4 g, 83 mmol)及三乙胺(11.53 ml, 83 mmol)且將溶液混合約4小時。在將硫鎢鹽懸浮液維持於約0℃與-5℃之間的情況下，過濾活化的酯溶液，接著經約3小時逐滴添加至鎢鹽懸浮液中。所得鮮黃色懸浮液在約5℃下攪拌約8小時。添加水(340 mL)及THF(30 mL)，且混合物在約25℃下攪拌約30分鐘。向溶液中添加氯化鈉水溶液(15% w/v, 60 mL)且分離各層。水層用EtOAc(60 mL)萃取。合併的有機層用NaCl水溶液(15% w/v, 3×100 mL)洗滌。濃縮溶液且將粗油狀物溶於甲醇(150 mL)中且向漿液中添加水(150 mL)，在周圍溫度下攪拌約1小時，隨後冷卻至約10℃且攪拌隔夜。過濾白色固體且用冷1:1 MeOH/H₂O(20 mL)及水(60 mL)洗滌。固體於真空烘箱中乾燥，得到2-(2-甲基-4-(二苯甲基氨基)環戊基)-二甲基氧化鎢-2-側氧基-乙基鎢鹽(23.8 g, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 (ddd, *J*=15.0, 10.7, 4.6 Hz, 8H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.71-3.52 (m, 4H), 3.39 (d, *J*=3.9 Hz, 6H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.05-

1.84 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

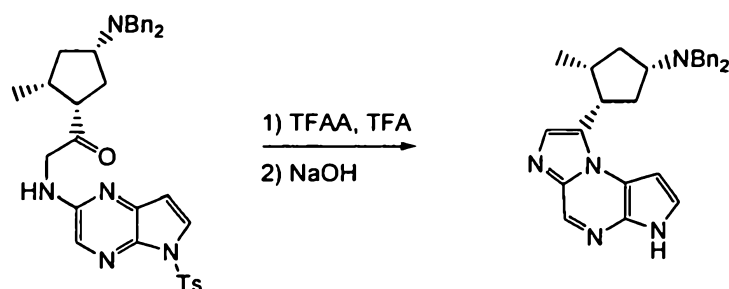
步驟 K：1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮



向 40 mL 小瓶中添加 2-(2-甲基-4-(二苯甲基胺基)環戊基)-二甲基氧化硫-2-側氧基-乙基鎘鹽 (4.02 g, 10.1 mmol)、5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-胺 (2.92 g, 10.1 mmol) 及氯(1,5-環辛二烯)鉍(I)二聚物 (0.17 g, 0.3 mmol, Alfa Aesar)。反應容器用 N_2 沖洗約 10 分鐘。藉助於注射器向反應容器中添加經脫氣的 CH_3Cl (13 mL)。反應混合物用 N_2 沖洗約 10 分鐘，且在 N_2 氛圍下、在約 $70^\circ C$ 下攪拌約 68 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。反應混合物用庚烷中之 0-25% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，產生呈黃褐色泡沫狀之 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮 (8.61 g, 56%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91-7.80 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 9H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.52 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 4H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.94-1.71

(m, 3H), 1.37-1.23 (m, 1H), 0.86 (d, $J=7.8$ Hz, 3H)。

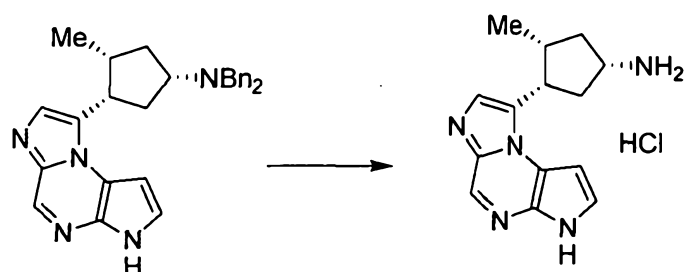
步驟 L：(1*S*,3*S*,4*R*)-*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺



向 250 mL 圓底燒瓶中添加含於乙腈 (60 mL) 中之 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基氨基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基氨基)乙酮 (11.2 g, 17.51 mmol)。混合物用冰浴冷卻且添加 TFA (2.70 mL, 35.0 mmol) 及 TFAA (24.46 mL, 175 mmol)。將所得混合物溫熱且在約 40°C 下攪拌約 42 小時。反應物接著於冰浴中冷卻且用甲醇 (7 mL) 淬滅。溫熱至周圍溫度且攪拌約 1 小時之後，將其傾注入乙酸乙酯 (100 mL) 及碳酸鈉水溶液 (10% w/v, 200 mL) 中。分離各層且濃縮有機層。將殘餘物溶於 THF (120 mL) 中且添加 2 N 氫氧化鈉 (35.0 mL, 70.0 mmol)。將反應混合物溫熱至約 60°C 且攪拌約 16 小時。冷卻至周圍溫度之後，添加 2-甲基-四氫呋喃 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 且分離各層。水層用 2-甲基-四氫呋喃 (50 mL) 萃取且合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌。濃縮有機層，溶於 EtOH (100 mL) 中且用炭 (500 mg) 處理約 1 小時。濾出炭且在減壓下移除乙醇。將殘餘物溶解於 CHCl₃ (50 mL) 中，溫熱至約 50°C 且添加庚烷 (50 mL)。冷卻至周圍溫度之後，

收集產物，用1:2 CHCl₃：庚烷(30 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈黃褐色固體狀之(1*S*,3*S*,4*R*)-*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(5.1 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 8H), 7.22 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=17.6, 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.59 (m, 4H), 3.41-3.17 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.32-2.06 (m, 3H), 1.49-1.30 (m, 1H), 0.40 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

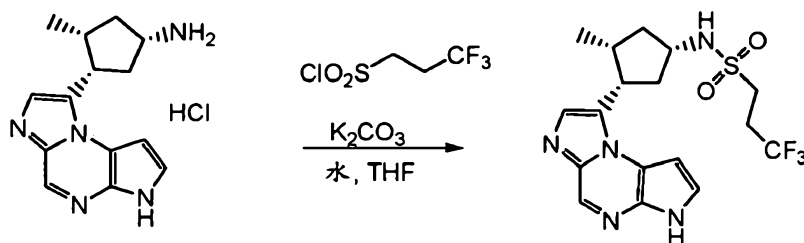
步驟M：(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺鹽酸鹽



在氮氣下，向1.8 L不鏽鋼耐壓瓶中添加(1*S*,3*S*,4*R*)-*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(49 g, 112 mmol)、10% Pd(OH)₂/C(20 g, Johnson Mathey)及乙醇(750 mL)。反應器用氮氣沖洗，接著用氮氣沖洗。用氮氣將容器加壓至約30 psig。混合物在約50°C下攪拌約22小時。冷卻至周圍溫度之後，反應物經由含有玻璃纖維過濾器的布氏漏斗過濾以移除催化劑。添加濃HCl(12 M, 16.7 mL)且在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於乙醇(100 mL)及EtOAc(100 mL)中，藉由過濾收集固

體，用 1:1 EtOAc:EtOH(30 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈灰白色固體狀之(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺鹽酸鹽(33.3 g，86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65-8.42 (m, 4H), 7.88 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.20 (dd, $J=17.3, 8.6$ Hz, 1H), 3.75-3.52 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J=31.4, 17.8, 8.8$ Hz, 2H), 1.54 (dt, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H), 0.50 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

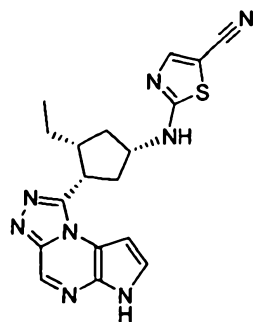
步驟 N：N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺



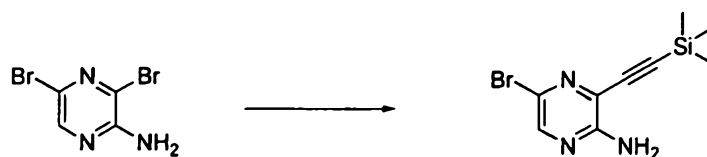
向 2 L 燒瓶中添加(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺鹽酸鹽(248.0 g，733 mmol)、水(1240 ml)、THF(124 ml)及活性碳(24.12 g)且攪拌約10分鐘。所得混合物經由celite過濾，用水(100 mL)與THF(24 mL)之混合物沖洗。添加碳酸鉀(668 g，4836 mmol)及THF(1736 ml)且經約1小時添加3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(315 g，1524，Matrix)於THF(620 ml)中的溶液。冷卻至周圍溫度之後，分離各層且水層用THF(500 mL)萃取。合併的有機層用氯化銨水溶液(3×100 mL)洗滌且濃縮

至約1 L。在約50℃下緩慢添加水(1770 mL)且將漿液冷卻至約23℃。藉由過濾收集固體，用含於水(750 mL)中的35% THF洗滌且在真空烘箱中乾燥。將粗物質溶於MeOH(4.5 L)中且用活性碳(28.3 g)處理。經由celite過濾且用MeOH(500 mL)沖洗之後，溶液在減壓下濃縮至約1 L且在約50℃下緩慢添加水(800 mL)，接著冷卻至35℃，此時再添加水(360 mL)。藉由過濾收集產物，用1:1 MeOH:水(2×350 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈白色結晶固體狀之*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(215.3 g, 71%)(熔點225℃)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 1H), 6.62 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J*=10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.23 (dd, *J*=13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.20-0.99 (m, 1H), 0.17 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

實例 #8* : 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基氨基)噻唑-5-甲腈

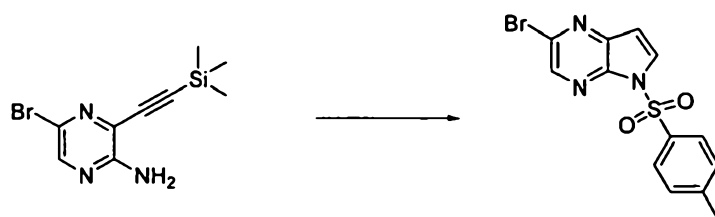


步驟A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA (207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

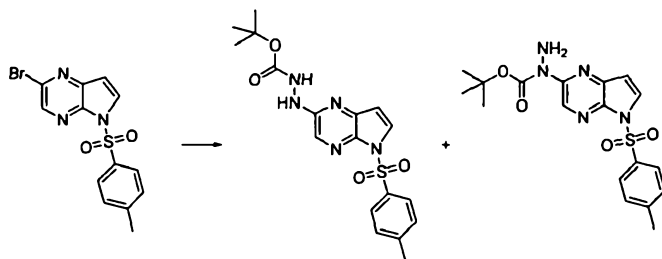
步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加

NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g，14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g，14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g，52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

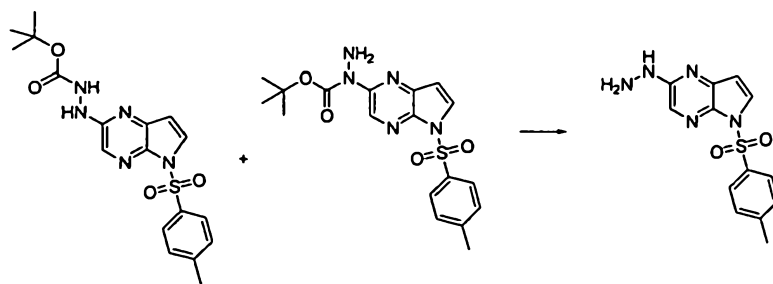
步驟C：2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g，4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及1,4-二噁烷(453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗(3次)來脫氣且在約80°C下加熱約10分鐘。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaOt-Bu(12.28 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約80°C下加熱反應物。約50分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由Celite[®](1 cm高度×6 cm直徑)覆蓋的矽膠墊(6

cm高度×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。向濾液中添加水(300 mL)且分離有機層。水層再用EtOAc(3×200 mL)萃取。合併的有機萃取物用NH₄Cl飽和水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物(45 g)。將褐色油狀物溶於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表1，方法c) R_t=1.47 min; MS *m/z*: 404 (M+H)⁺。

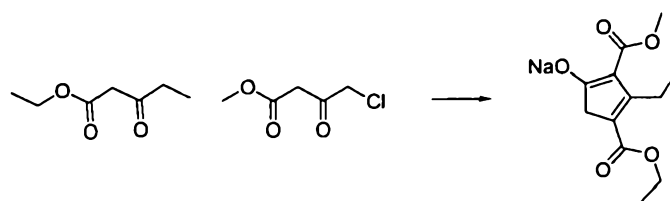
步驟D：2-胥基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯(49.2 g，122 mmol)於1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加HCl(4 M，含於1,4-二噁烷中，226 mL，902 mmol)。反應物在約60℃下加熱約2.5小時，接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用

EtOAc(3×50 mL)洗滌，接著用Et₂O(60 mL)濕磨，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重，產生35.6 g固體。固體隨NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約1小時之後，藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×30 mL)及EtOAc(3×30 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到呈黃褐色固體狀之2-胛基-5-甲氧羰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2 g, 57%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.88 min; MS *m/z*: 304 (M+H)⁺。

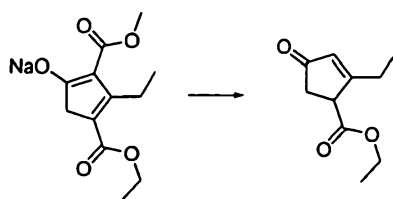
步驟E：4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，70.0 g, 1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約-10℃且經約1小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL, 1.80 mol)以便使內部溫度保持在約10℃以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約0.5小時，得到透明黃色溶液，且經約5分鐘逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL, 0.88 mol)。所得混合物在約50℃下加熱約19小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約

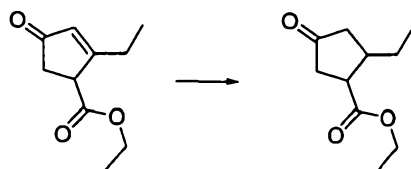
1 小時。固體懸浮於 Et_2O (1.5 L) 中，過濾，用 Et_2O (1.5 L) 洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯 (1 L) 共沸蒸餾，得到固體，再懸浮於 Et_2O (1 L) 中且藉由真空過濾收集。濾餅用 Et_2O (500 mL) 洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之 4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉 (204.2 g, 89%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟 F：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



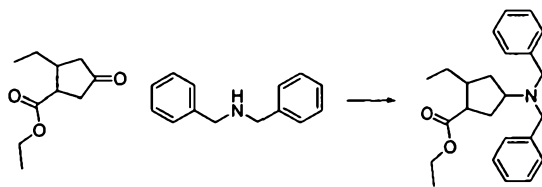
向 5L 圓底燒瓶中饋入 4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉 (316 g, 1205 mmol)、KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯 (1850 mL) 及水 (130 mL)。反應物在回流下加熱約 6 小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至 NaHCO_3 (8% w/v 水溶液, 3.5 L) 中。所得雙相混合物用 MTBE (2×1.5 L) 萃取。合併的有機層用鹽水 (1 L) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到 191 g 粗物質，藉由真空蒸餾 (97-99°C, 0.600 mm Hg) 純化，得到 2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯 (160 g, 69%)： ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

步驟G：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10 wt% Pd/C(10 g, 9.4 mmol)。將燒瓶冷卻至約0°C且在氮氛圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g, 263 mmol)。使氫氣鼓泡通過混合物約5分鐘，且混合物接著在氮氛圍下攪拌約48小時。移除氫氣源且用氮氣鼓入混合物約5分鐘且經由Celite[®]墊過濾。濾餅用EtOAc(400 mL)沖洗。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色液體狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(順:反約9:1混合物)(48.0 g, 99%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H)。

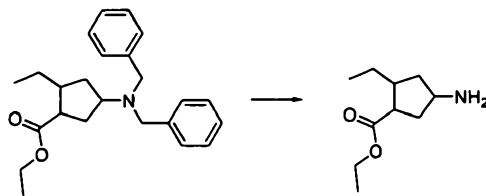
步驟H：4-(二苯甲基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(95.9 g, 521 mmol)及DCE(1.8 L)。將溶液冷卻至約0°C且逐滴添加AcOH(45 mL, 780 mmol)及二苯甲基胺(120 mL, 625 mmol)，形成稠懸浮液。將反應混合物溫熱至約

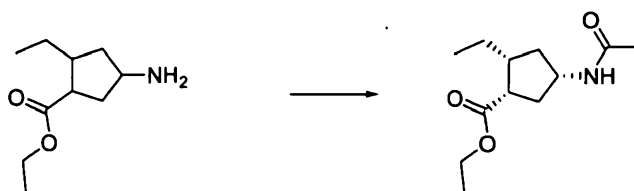
10°C 且再添加 DCE (500 mL)。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (166 g, 781 mmol) 且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 20 小時。將反應混合物緩慢傾注入經攪拌之 NaHCO_3 飽和水溶液 (1.5 L) 中，隨後逐份添加固體 NaHCO_3 (175 g)。攪拌混合物約 2 小時且分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。粗黃色油狀物用庚烷中之 0-20% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈白色固體狀之 4-(二苯甲基氨基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (136.6 g, 72%)：LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 3.26$ min; MS m/z : 366 ($M+H$)⁺。

步驟 I：4-氨基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



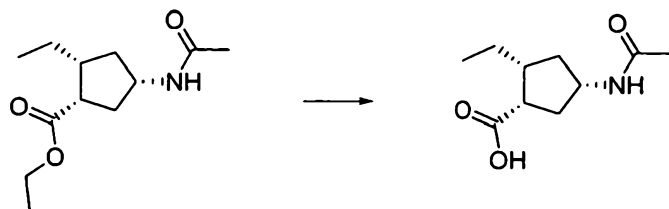
向含有 20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12.9 g, 18.4 mmol) 於 EtOH (1.0 L) 中之漿液的容器中添加 4-(二苯甲基氨基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (129 g, 352 mmol)。反應物在約 50°C 下、在約 30 psi 氫氣下搖振約 90 分鐘。移除氫氣源之後，引入氮氛圍，且所得混合物經由 Celite® 墊過濾且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色糖漿狀之 4-氨基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (64.5 g, 99%)： ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H)。

步驟 J：(1S,2R,4S)-4-乙醯氨基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



將4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(49.0 g, 264 mmol)於吡啶(214 mL, 2645 mmol)中的溶液冷卻至約0°C。添加乙酸酐(125 mL, 1322 mmol)且在約0°C下連續攪拌約15分鐘。將所得溶液溫熱至周圍溫度且攪拌約12小時。反應物在減壓下濃縮且添加EtOAc(500 mL)及HCl(1 N水溶液, 200 mL)。分離各層且有機層用HCl(1 N水溶液, 200 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(2×200 mL)及鹽水(150 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 經由Florisil[®]墊過濾, 同時用EtOAc(600 mL)洗滌, 且在減壓下濃縮, 得到灰白色固體(52 g), 使用一般程序AA(表2, 方法24, R_t=8.2 min, or=正)純化, 得到(1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(20.3 g, 34%); LC/MS(表1, 方法a) R_t=1.82 min; MS *m/z*: 228 (M+H)⁺。

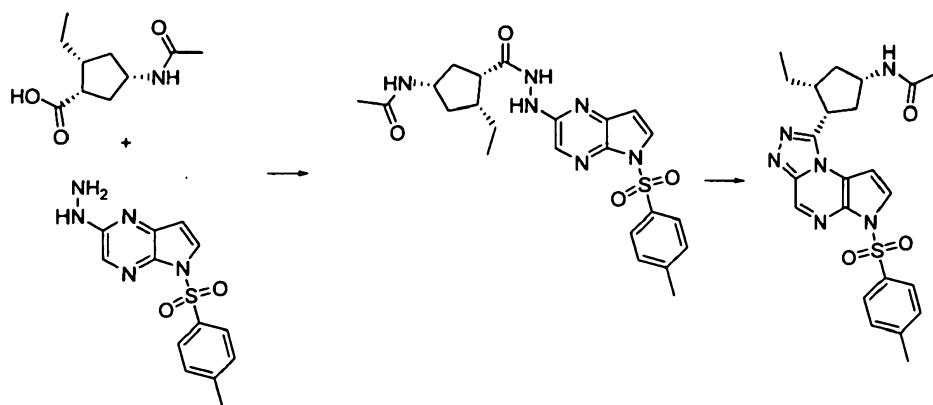
步驟K: (1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸



向含有(1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(9.44 g, 41.5 mmol)的燒瓶中添加NaOH(2 N水溶液, 141 mL, 282 mmol)。在周圍溫度下攪拌約12小時之後, 藉由

添加 6 N HCl 水溶液 (50 mL) 將反應物酸化至約 pH 1 且用 EtOAc (3×500 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸 (7.25 g, 88%)：LC/MS (表 1，方法 a) R_t = 1.51 min; MS m/z : 200 (M-H)⁺。

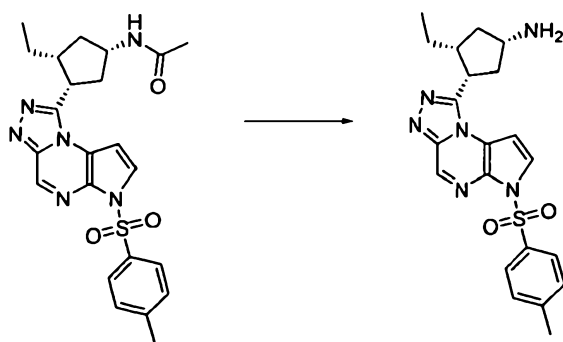
步驟 L：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苄磺醯基-6*H*-吡咯并 [2,3-*e*] [1,2,4] 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺



向 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-乙醯胺基-2-乙基環戊烷甲酸 (3.03 g, 15.2 mmol) 於 DCM (90 mL) 中的混合物中添加 2-胍基-5-甲苄磺醯基-5*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡嗪 (4.20 g, 13.8 mmol, 實例 #4, 步驟 D)、HATU (5.53 g, 14.5 mmol) 及 TEA (7.72 mL, 55.4 mmol)。在周圍溫度下攪拌約 2 小時之後，用水 (60 mL) 稀釋反應物。分離各層且水層用 DCM (3×50 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃褐色泡沫狀之 N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2-(5-甲苄磺醯基-5*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡嗪-2-基)胍基)環戊基)乙醯胺 (7.0 g, 90%, 87% 純

度) : LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.96$ min; MS m/z : 485 $(M+H)^+$ 。向不純 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)-環戊基)乙醯胺(9.40 g, 19.4 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中的溶液中添加 TEA(8 mL, 58 mmol)及亞硫醯氯(1.9 mL, 27.1 mmol)。反應混合物在約80°C下加熱約2小時, 接著冷卻至約0°C且添加NaHCO₃飽和水溶液及EtOAc(各100 mL)。分離各層, 且水層再用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗物質用EtOAc中之50-100% EtOAc/MeOH/Et₂NH(90:9:1)梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺(6.00 g, 66%) : LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.03$ min; MS m/z : 467 $(M+H)^+$ 。

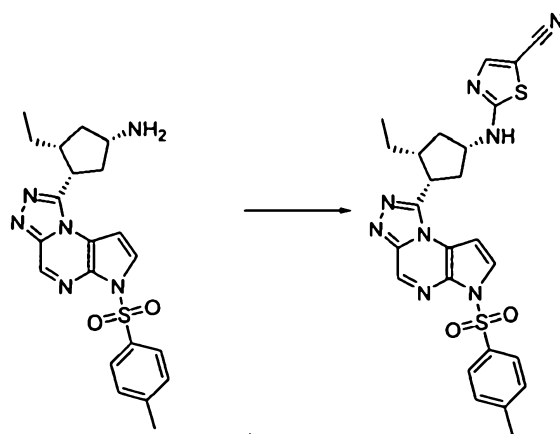
步驟 M : (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺



向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并

[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙醯胺(6.0 g, 12.86 mmol, 實例#8步驟L)於1,4-二噁烷(78 mL)中之溶液中添加HCl(6 N水溶液, 75 mL, 450 mmol)。反應混合物在約95°C下加熱約16小時。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。殘餘物用DCM(50 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)洗滌。含水部分再用DCM(3×50 mL)萃取且合併的有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-100% DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈黃褐色固體狀之(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(3.05 g, 56%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.85 min; MS m/z : 425 (M+H)⁺。

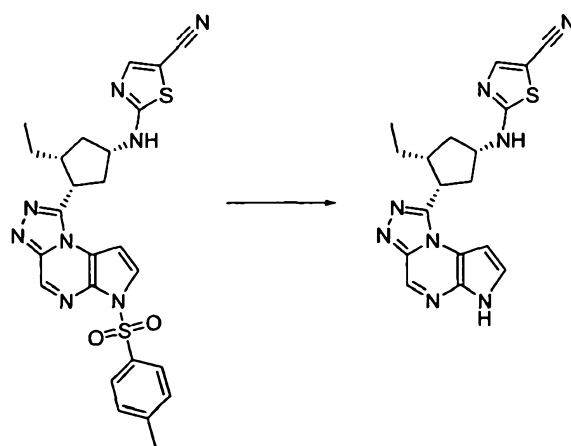
步驟N: 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈



(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.20 g, 0.47 mmol)、EtOH(1.3 mL)、DIEA(0.33 mL, 1.88 mmol)及2-噻唑-5-甲腈(0.082 g, 0.56 mmol, Ark Pharm)之混合物於CEM微波中、在約150℃下加熱約30分鐘(250 psi最大壓力, 5分鐘最大溫變, 300最大瓦特)。將反應混合物物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。將粗油狀物溶於DCM(10 mL)中且用水(2×10 mL)洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗混合物用DCM中之0-70% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈(0.21 g, 84%): LC/MS(表1, 方法c) *R*_t=1.53 min; MS *m/z*: 533 (M+H)⁺。

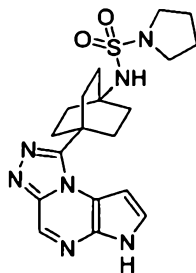
步驟O: 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈



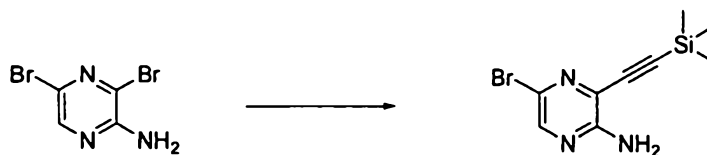
2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈

(0.21 g, 0.39 mmol)、1,4-二噁烷(4.5 mL)、EtOH(3.5 mL)及Na₂CO₃ (2 N水溶液, 5.8 mL, 15.7 mmol)之混合物在約50°C加熱約12小時。藉由添加AcOH(0.3 mL)將反應混合物中和至pH 7, 用水(2×5 mL)洗滌且用DCM(3×5 mL)萃取。有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噻唑-5-甲腈(0.09 g, 60%): LC/MS(表1, 方法c) R_t=1.95 min; MS *m/z*: 379 (M+H)⁺。

實例#9: *N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺



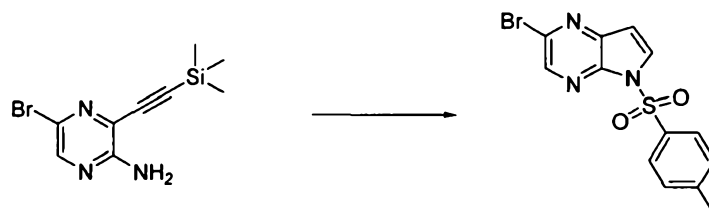
步驟A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於THF(1255 mL)中的溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂(3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約-5-0°C下冷卻, 且歷經約15分鐘

逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(65.0 mL, 470 mmol)於THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約-5-0°C下攪拌約1.5小時, 接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由Celite®墊過濾且用THF洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮, 得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚(b.p. 30-60°C, 400 mL)進行超音波處理, 冷卻至室溫, 收集, 用石油醚(b.p. 30-60°C; 2×60 mL)洗滌, 且乾燥, 得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g, 93%, 93%純度): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺.

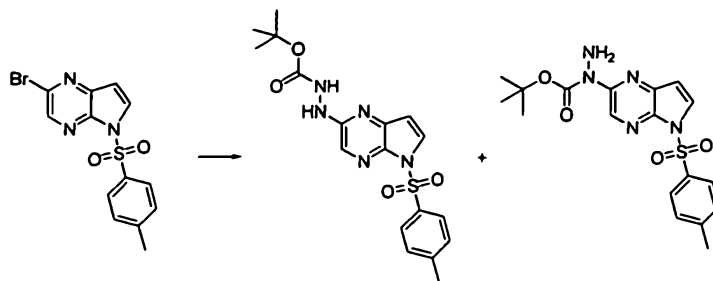
步驟B: 2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0°C下, 向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g, 11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約15分鐘之後, 添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後, 將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化, 得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g, 52%): LC/MS(表1, 方法c) $R_t=1.58$ min; MS

m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

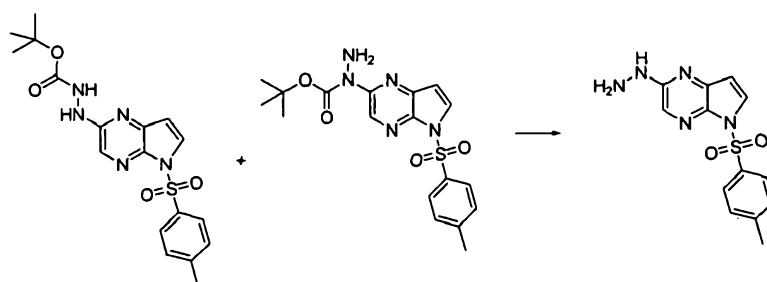
步驟 C：2-(5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 胥 甲 酸 第 三 丁 酯 及 1-(5-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 胥 甲 酸 第 三 丁 酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 (3.62 g, 8.52 mmol) 及 1,4-二噁烷 (453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗 (3 次) 來脫氣且在約 80°C 下加熱約 10 分鐘。接著添加 2-溴-5-(4-甲 苯磺 醯基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 (30.0 g, 85 mmol)、胥 甲 酸 第 三 丁 酯 (16.9 g, 128 mmol) 及 NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約 80°C 下加熱反應物。約 50 分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由 Celite® (1 cm 高度 × 6 cm 直徑) 覆蓋的矽膠墊 (6 cm 高度 × 6 cm 直徑) 過濾，同時用 EtOAc (3 × 150 mL) 洗滌。向濾液中添加水 (300 mL) 且分離有機層。水層再用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水 (各 400 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物 (45 g)。將褐色油狀物溶於 DCM (250 mL) 中，添加矽膠 (200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物

用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 ($M+H$)⁺。

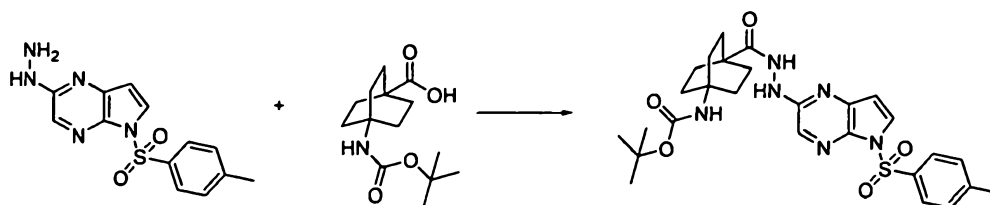
步驟D：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(49.2 g, 122 mmol)於1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加HCl(4 M, 含於1,4-二噁烷中, 226 mL, 902 mmol)。反應物在約60℃下加熱約2.5小時，接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用EtOAc(3×50 mL)洗滌，接著用Et₂O(60 mL)濕磨，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重，產生35.6 g粗固體。固體隨NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約1小時之後，藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×30 mL)及EtOAc(3×30 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到呈黃褐色固體狀之2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(21.2 g, 57%)：LC/MS(表1，方

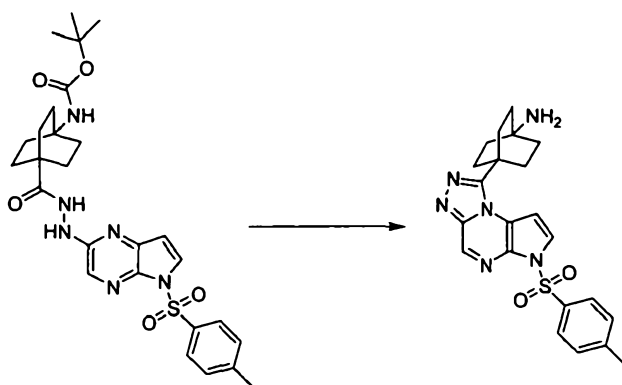
法 a) $R_t=1.88$ min; MS m/z : 304 ($M+H$)⁺。

步驟 E: 4-(2-(5-甲 苯 磺 醯 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 胍 羰 基) 二 環 [2.2.2] 辛 -1-基 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯



向圓底燒瓶中饋入2-胍基-5-甲 苯 磺 醯 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 (3.75 g, 11.1 mmol)、4-(第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基) 二 環 [2.2.2] 辛 烷 -1- 甲 酸 (3.0 g, 11 mmol, Prime Organics)、HATU(4.23 g, 11.1 mmol)、TEA(6.2 mL, 44 mmol)及 DCM(65 mL)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。反應混合物用水(30 mL)稀釋且分離所形成的初始層。剩餘水性乳液經由 Celite[®]過濾。分離濾液層且水層再用 DCM(60 mL)萃取。有機層用水(3×50 mL)洗滌，經無水 MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈褐色非晶形固體狀之 4-(2-(5-甲 苯 磺 醯 基 -5*H*-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 胍 羰 基) 二 環 [2.2.2] 辛 -1-基 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯 (5.38 g, 87%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.40$ min; MS m/z 555 ($M+H$)⁺。

步驟 F: 4-(6-甲 苯 磺 醯 基 -6*H*-吡 咯 并 [2,3-*e*][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-*a*] 吡 嗪 -1-基) 二 環 [2.2.2] 辛 -1-胺

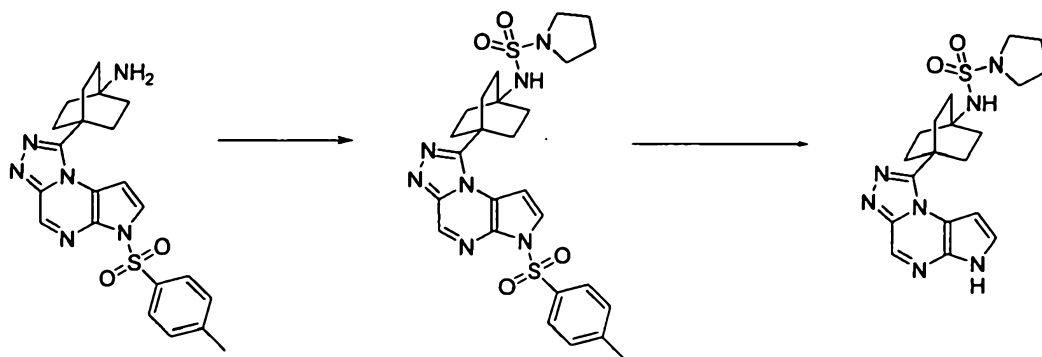


向4-(2-(5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胍羰基)-二環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(6.1 g, 11.0 mmol)、TEA(6.1 mL, 44.0 mmol)於1,4-二噁烷(110 mL)中的溶液中添加SOCl₂(2.0 mL, 27.5 mmol)。反應混合物在約80℃下加熱約2小時，接著冷卻至周圍溫度。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液洗滌(3×50 mL)。過濾含水部分，得到呈褐色固體狀之4-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]-辛-1-胺(1.17 g, 24%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.28 min; MS *m/z*: 437 (M+H)⁺。剩餘濾液用EtOAc(10 mL)萃取。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗4-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(3.5 g)。將經Boc保護的粗物質溶於1,4-二噁烷(38 mL)中且添加HCl(4 N，含於1,4-二噁烷中，8 mL)。反應混合物在約50℃下加熱約3小時。過濾所形成的沈澱物，溶於DCM(50 mL)中，且用NaHCO₃飽和水溶液(3×20 mL)洗滌。分離各層且有機部分經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，再得到呈褐色固體狀之4-(6-甲 苯磺 醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]

吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺(2.3 g, 50%, 經2個步驟):

LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.28$ min; MS m/z : 437 ($M+H$)⁺。

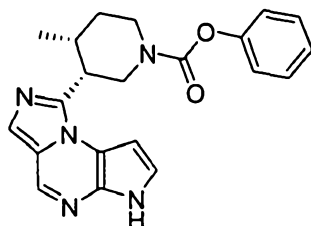
步驟G: N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺



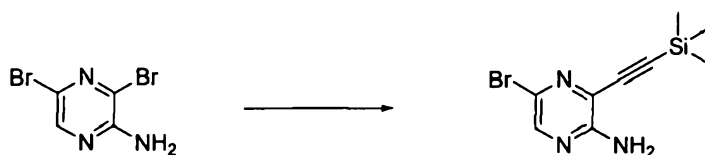
圓底燒瓶中饋有含於DMA(2.75 mL)中之4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺(0.12 g, 0.28 mmol)、DIEA(0.48 mL, 2.8 mmol)。逐滴添加吡咯啉-1-磺醯氯(0.07 g, 0.41 mmol, Matrix)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。添加K₂CO₃(0.190 g, 1.37 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。在減壓下移除溶劑。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 得到N-(4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺, 溶於NaOH(1 N水溶液, 1.10 mL, 1.10 mmol)及1,4-二噁烷(1 mL)中且在約50°C下加熱約1小時。粗物質藉由製備型逆相HPLC(表2, 方法1)純化, 得到呈白色固體狀之N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)吡咯啉-1-磺醯胺(0.042 g, 37%): LC/MS(表1, 方法a)

$R_t=1.81$ min; MS m/z 416 ($M+H$)⁺。

實例 #10* : (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苯酯

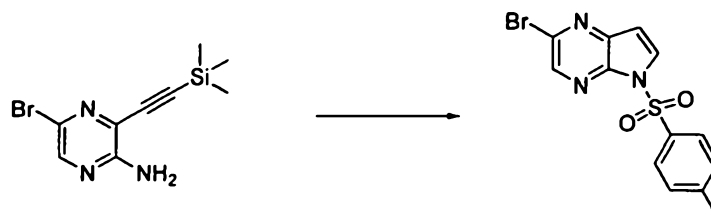


步驟 A : 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



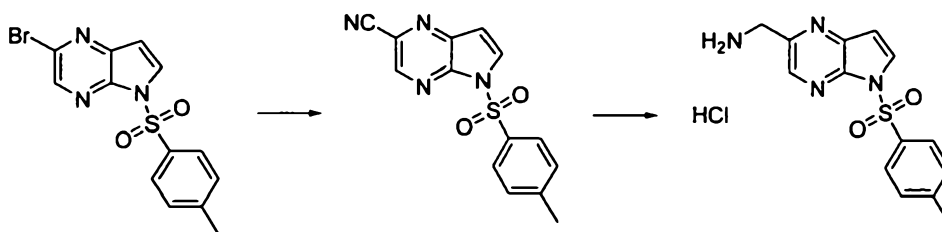
向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於 THF(1255 mL)中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基)乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite® 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度) : LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

步驟 B：2-溴-5-甲 苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0℃ 下，向 5-溴-3-((三 甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約 15 分鐘之後，添加對 甲 苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol) 且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約 16 小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水 (120 mL) 上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於 DCM (15 mL) 中且用 DCM 溶離、藉由矽膠層析純化，得到 2-溴-5-甲 苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (2.16 g, 52%)：LC/MS (表 1, 方法 c) $R_t = 1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟 C：(5-甲 苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽

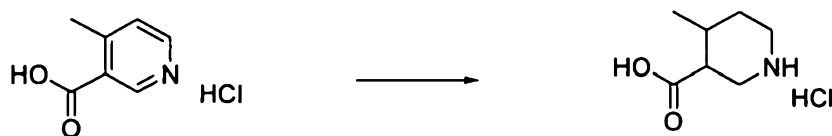


向 5 L 反應器中饋入 2-溴-5-甲 苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (98.8 g, 281 mmol)、鋅粉 (3.50 g, 53.3 mmol)、三 氟乙酸鈣 (II) (4.0 g, 12 mmol) 及外消旋-2-(二-第三丁基膦基)-1,1'-聯萘 (9.8 g, 24.7 mmol)。燒瓶裝備有粉末添加裝

置，其中置有在後續步驟添加的氰化鋅(10.0 g，157 mmol)。容器用氫氣沖洗不超過約30分鐘，接著向反應器中添加經氫氣噴射之DMA(2 L)。攪拌混合物且加熱至約50°C，同時維持氫氛圍。所得暗褐色溶液進一步加熱至約95°C，同時利用粉末添加裝置、經約15分鐘逐份添加氰化鋅。達到約95°C後，再攪拌褐色混合物約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，引起鹽沈澱。混合物經由含有助濾劑的布氏漏斗過濾且濾餅用DMA(20 mL)洗滌。將粗產物於DMA中的溶液添加至冷(<10°C)水(16 L)中且攪拌約30分鐘。過濾所得懸浮液且濾餅再次用水(1 L)沖洗。所得濕濾餅於真空烘箱中、在約50°C下乾燥。將粗固體溶於DCM(1.5 L)中且進一步經無水MgSO₄乾燥。過濾後，使溶液通過二氧化矽墊(140 g)(使用DCM作為溶離劑)，直至偵測到溶離出墊的主要僅為雜質。在減壓下移除溶劑且粗固體在周圍溫度下用MeOH/DCM(4:1，每公克粗固體10個體積溶劑)濕磨約5小時。過濾固體且用MeOH(300 mL)洗滌。產物於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈(58.8 g，70%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。向2 L 316不鏽鋼壓力反應器中饋入5 wt% Pd/C(15.4 g之63.6 wt%水濕性物質，5.6 g乾基，2.6 mmol，Johnson Matthey A503032-5)、5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈(55 g，184 mmol)、THF(1.1 L)、

去離子水(165 mL)、HCl(37 wt%水溶液, 30 mL, 369 mmol)及喹啉(1.1 mL, 9.0 mmol)。沖洗容器, 加壓, 且用高壓儲槽供應的氬氣維持於40 psi。混合物在約25°C下劇烈攪拌。約5小時之後, 打開反應器排放孔且用氬氣沖洗以移除大部分溶解氬, 且過濾反應混合物以移除催化劑。反應器及催化劑餅用THF:水(1:1, 2×40 mL)沖洗。將合併的濾液及沖洗液濃縮且添加EtOH(500 mL), 接著在減壓下移除。使用EtOH(2×500 mL)兩次進一步共沸之後, 粗殘餘物在減壓下濃縮, 得到殘餘物(76 g), 懸浮於EtOH(550 mL)中且在周圍溫度下攪拌約4小時。藉由過濾收集固體且用冷EtOH(50 mL)洗滌。濕濾餅於真空烘箱中乾燥, 得到呈白色固體狀之(5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(51.2 g, 82%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.44$ min; MS m/z : 303 ($M+H$)⁺。

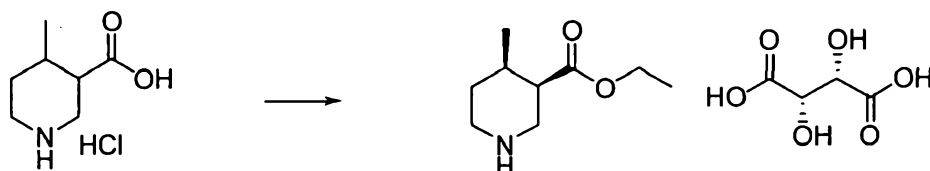
步驟D: 4-甲基吡啶-3-甲酸鹽酸鹽



向600 mL不鏽鋼反應器中之4-甲基菸鹼酸鹽酸鹽(50.5 g, 291 mmol, Maybridge)及PtO₂ (5.05 g, 22.2 mmol, Johnson Matthey)中添加AcOH(380 mL)。混合物在220 psi之氬氣下、在周圍溫度下攪拌約14小時。上清液溶液經由耐綸膜過濾且用足夠的AcOH沖洗直至僅剩餘催化劑。濾液在減壓下濃縮, 得到透明油狀物, 冷卻至周圍溫度後固

化，得到含有 AcOH 作為賦形劑的粗 4-甲基哌啶-3-甲酸 (88.94 g, 170%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=0.44$ min; MS m/z : 144 ($M+H$)⁺。

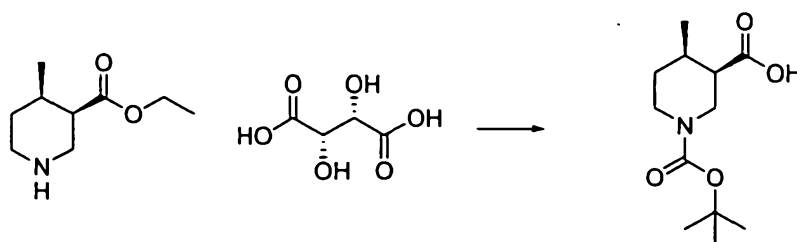
步驟 E：(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯 (2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯



將含於 AcOH(2:1, 300 g)中之粗外消旋 4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽(約 70%化學純度，順:反約 15:1)溶於 EtOH(1500 mL)中且用 HCl(氣體)噴射約 15 分鐘。反應混合物配備有可膨脹的氣球，接著加熱至約 85℃。約 48 小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮，得到含有外消旋 4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(260 g)的稠漿液。向此酯中添加 CHCl₃(1000 mL)，隨後添加 NaHCO₃ 飽和水溶液(500 mL)及 NH₄OH(15%水溶液，500 mL)。分離有機層且水層進一步用 CHCl₃ (1000 mL)萃取。合併的有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，接著真空濃縮，得到呈油狀之粗 4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200 g)。向 (2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸(150 g, 1001 mmol)於 MeOH(200 mL)中的漿液中添加粗 4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200 g, 1168 mmol)於 EtOAc(3000 mL)中的溶液。快速攪拌混合物約 3 小時且所得固體藉由過濾收集，得到呈白色固體狀之 (2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯鹽(245 g)(順:反約 15:1，對於順式立構異構體而言，

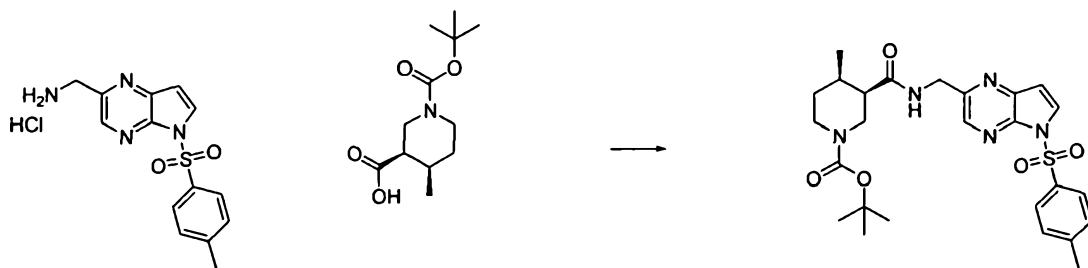
er=48:52)。將固體溶於 MeOH(1000 mL) 中且緩慢添加 EtOAc(3000 mL) 直至固體開始形成。約 30 分鐘之後，藉由過濾收集固體且在真空中部分乾燥，得到呈白色固體狀之含有 (3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯之富立體異構體混合物(145 g)(順:反約 15:1，對於 (3*R*,4*R*):(3*S*,4*S*) 對映異構體而言，er=60:40)。將上述固體溶於 MeOH(1000 mL) 中且分成 4 批。每批 (250 mL) 用 MeOH(500 mL) 稀釋且向溶液中緩慢添加 EtOAc(3000 mL) 直至固體形成。約 4-15 小時之後，藉由過濾收集固體且真空乾燥，得到多批部分解析之 (3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯，合併此等物質且溶於 MeOH(1000 mL) 中且緩慢添加 EtOAc(4000 mL)。攪拌約 1 小時之後，藉由過濾收集固體，得到 (3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯(4.5 g)(順:反約 15:1，對於 (3*R*,4*R*):(3*S*,4*S*) 對映異構體而言，er=98:2)，對掌性分析 LC(表 2，方法 30) 次要異構體 R_t =12.2 min; MS m/z : 343 ($M+(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯+Na)^+$; 主要異構體 R_t =10.6 min; MS m/z : 343 ($M+(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯+Na)^+$ 。

步驟 F: (3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



向饋有(3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(2*S*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸酯(36.9 g, 115 mmol)的燒瓶中添加HCl溶液(6 N水溶液, 191 mL)。將反應混合物加熱至約60°C。約2小時之後, 將反應混合物加熱至約90°C。約4小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮。向殘餘物中添加NaHCO₃(122 g, 1148 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(37.6 g, 172 mmol), 隨後添加1,4-二噁烷(500 mL)與水(500 mL)之混合物。約2小時之後, 向反應混合物中添加Et₂O(500 mL)及水(500 mL)。用1 N HCl水溶液將pH調節至約4。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮, 得到白色固體。固體於庚烷中製成漿液且過濾, 得到呈白色固體狀之(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(25 g, 89%): LC/MS(表1, 方法b) R_t=1.90 min; MS *m/z*: 244 (M+H)⁺。

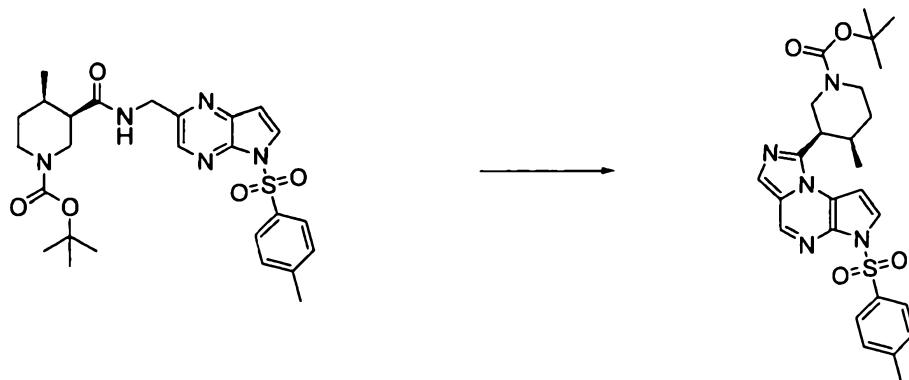
步驟G: (3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(34.0 g, 100 mmol, 實例#5, 步驟C)、(3*R*,4*R*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43 g, 100 mmol)及HATU(38.2 g, 100 mmol)於DCM(700 mL)中的漿液中添加

DIEA(52.6 mL, 301 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約45分鐘。反應物用NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)洗滌。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。所得殘餘物使用庚烷中之33-100% EtOAc、藉由矽膠(330 g)層析純化，得到呈淺黃色泡沫狀之(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(53 g, 96%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.40 min; MS m/z : 528 (M+H)⁺。

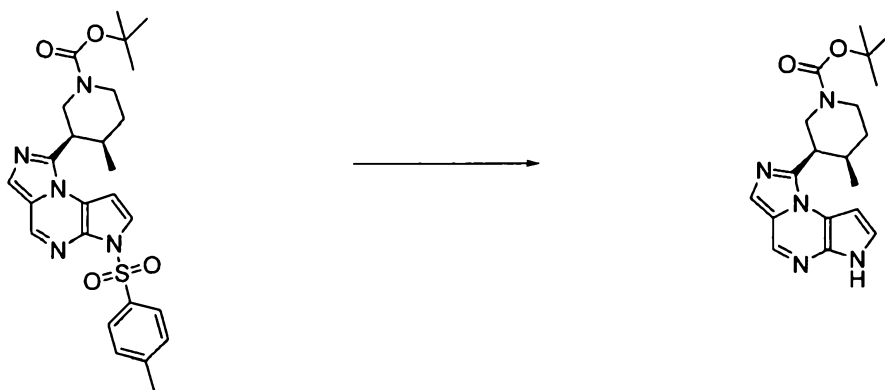
步驟H：(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基-胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(53 g, 100 mmol)及勞森試劑(22.4 g, 55.2 mmol)於1,4-二噁烷(500 mL)中的混合物在約80℃下加熱約1小時。將反應物冷卻至周圍溫度，接著分配於EtOAc(1000 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(700 mL)之間。有機層再用NaHCO₃飽和水溶液(700 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。將所得殘餘物溶於1,4-二噁烷(500 mL)中，接著添加三氟乙

酸汞(II)(54.0 g, 127 mmol)。反應物在約25℃下攪拌約1小時。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液(500 mL)/水(500 mL)與DCM(1000 mL)分配。各層經由Celite®過濾且Celite®墊用DCM(500 mL)洗滌。分離合併的層，接著用NaHCO₃飽和水溶液(800 mL)洗滌有機層。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。所得殘餘物使用DCM中之0-40% EtOAc、在矽膠(330 g)上純化，得到呈黃色泡沫狀之(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40.5 g, 79%)：LC/MS(表1，方法b) *R*_T=2.62 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺。

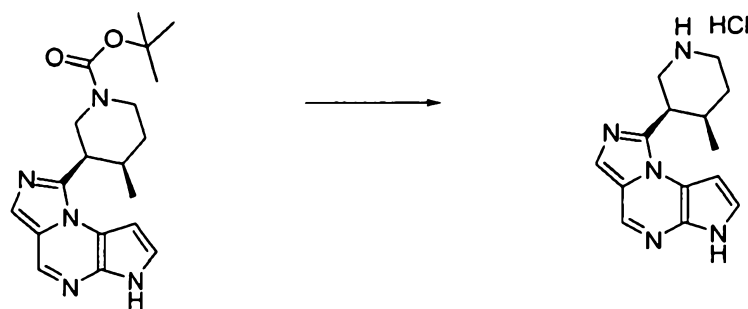
步驟I：(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



向(3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 g, 78 mmol)於1,4-二噁烷(160 mL)中的溶液中添加NaOH(1 N水溶液, 157 mL)。混合物在約60℃下加熱約1小時。將混合物冷卻至周圍溫度。混合物用HCl(4 N水溶液, 50 mL)分

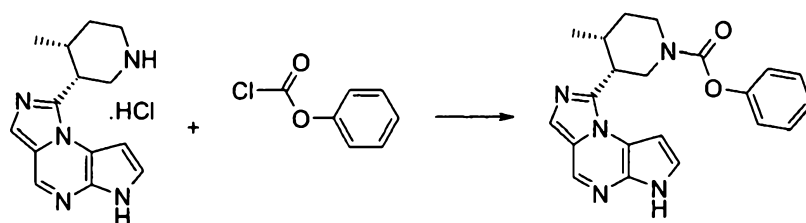
配且用 DCM(2×300 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(400 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾，接著真空濃縮。產物使用 DCM 中之 1-5% MeOH、在矽膠(330 g)上純化，得到 (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(30 g，99%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.00$ min; MS m/z : 356 (M+H)⁺。

步驟 J：1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽



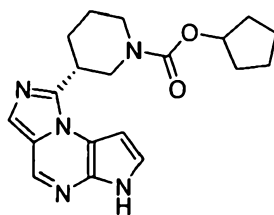
向 (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(27.9 g，78 mmol)於 1,4-二噁烷(400 mL)中的溶液中添加 HCl(4 N，含於 1,4-二噁烷中，58.9 mL，235 mmol)。所得懸浮液在約 60℃ 下加熱約 1 小時。將反應物冷卻至周圍溫度，接著過濾，用 1,4-二噁烷(100 mL)、隨後用 Et₂O(100 mL)洗滌，得到呈黃褐色固體狀之 1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(20.6 g，89%)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=1.27$ min; MS m/z : 256 (M+H)⁺。

實例 K：(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苯酯

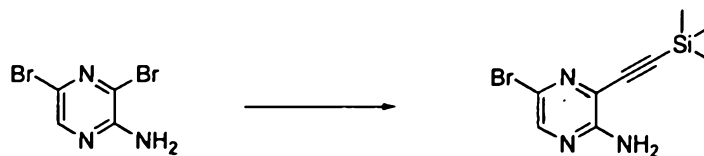


在約0℃下，向1-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.06 g, 0.21 mmol)於MeCN(1 mL)中的溶液中添加TEA(0.06 mL, 0.41 mmol)、THF(0.6 mL)及DMAP(0.006 g, 0.050 mmol)，接著添加氯甲酸苯酯(0.026 mL, 0.206 mmol)且攪拌約1小時。將反應混合物溫熱至周圍溫度且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶於DCM(3 mL)且用水(2 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶於DCM(5 mL)中且用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由RP-HPLC(表1，方法g)純化物質，得到(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苯酯(0.010 g, 11%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =1.95 min; MS m/z 376 (M+H)⁺。

實例#11*：(R)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸環戊酯

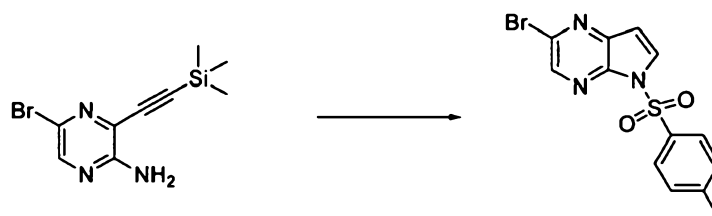


步驟A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於 THF(1255 mL)中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基)乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite® 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS(表 1，方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

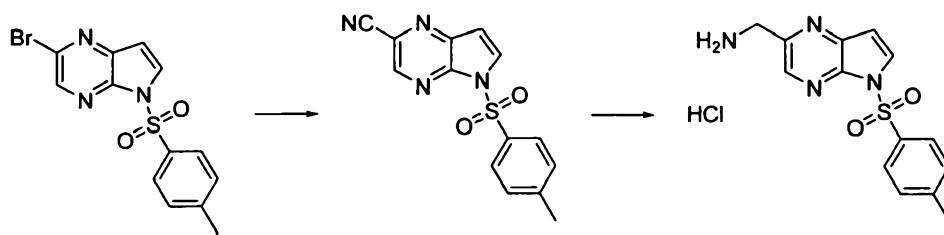
步驟 B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF(60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH(60% 含於礦物油中之分散液，0.577 g, 14.4 mmol)。

約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟C：(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽

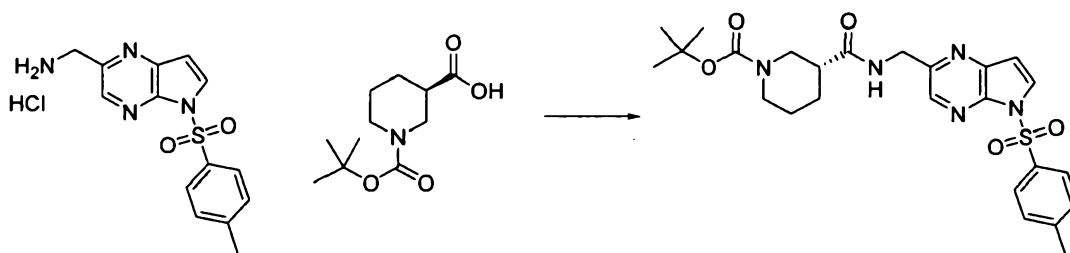


向5 L反應器中饋入2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(98.8 g, 281 mmol)、鋅粉(3.50 g, 53.3 mmol)、三氟乙酸鈹(II)(4.0 g, 12 mmol)及外消旋-2-(二-第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(9.8 g, 24.7 mmol)。燒瓶裝備有粉末添加裝置，其中置有在後續步驟添加的氯化鋅(10.0 g, 157 mmol)。容器用氫氣沖洗不超過約30分鐘，接著向反應器中添加經氫氣噴射之DMA(2 L)。攪拌混合物且加熱至約50℃，同時維持氫氛圍。所得暗褐色溶液進一步加熱至約95℃，同時利用粉末添加裝置、經約15分鐘逐份添加氯化鋅。達到約95℃後，再攪拌褐色混合物約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，引起鹽沈澱。混合物經由含有助

濾劑的布氏漏斗過濾且濾餅用DMA(20 mL)洗滌。將粗產物於DMA中的溶液添加至冷($<10^{\circ}\text{C}$)水(16 L)中且攪拌約30分鐘。過濾所得懸浮液且濾餅再次用水(1 L)沖洗。所得濕濾餅於真空烘箱中在約 50°C 下乾燥。將粗固體溶於DCM(1.5 L)中且進一步經無水 MgSO_4 乾燥。過濾後，使溶液通過二氧化矽墊(140 g)，再用溶劑洗滌，直至偵測到溶離出墊的主要僅為雜質。移除溶劑且粗固體在周圍溫度下用MeOH/DCM(4:1，每公克粗固體10個體積溶劑)濕磨約5小時。過濾固體且用MeOH(300 mL)洗滌。產物於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(58.8 g，70%)： ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。向2 L 316不鏽鋼壓力反應器中饋入5 wt% Pd/C(15.4 g之63.6 wt%水濕性物質，5.6 g乾基，2.6 mmol，Johnson Matthey A503032-5)、5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55 g，184 mmol)、THF(1.1 L)、去離子水(165 mL)、HCl(37 wt%水溶液，30 mL，369 mmol)及喹啉(1.1 mL，9.0 mmol)。沖洗容器，加壓，且用高壓儲槽供應的氮氣維持於40 psi。混合物在約 25°C 下劇烈攪拌。約5小時之後，打開反應器排放孔且用氮氣沖洗以移除大部分溶解氮，且過濾反應混合物以移除催化劑。反應器及催化劑餅用THF:水(1:1， 2×40 mL)沖洗。將合併的濾液及沖洗液濃縮且添加EtOH(500 mL)。使用

EtOH(2×500 mL)進行另外兩次溶劑轉移之後，粗殘餘物在減壓下濃縮，得到殘餘物(76 g)，懸浮於EtOH(550 mL)中且在周圍溫度下攪拌約4小時。藉由過濾收集固體且用冷EtOH(50 mL)洗滌。濕濾餅於真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(51.2 g, 82%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.44$ min; MS m/z : 303 ($M+H$)⁺。

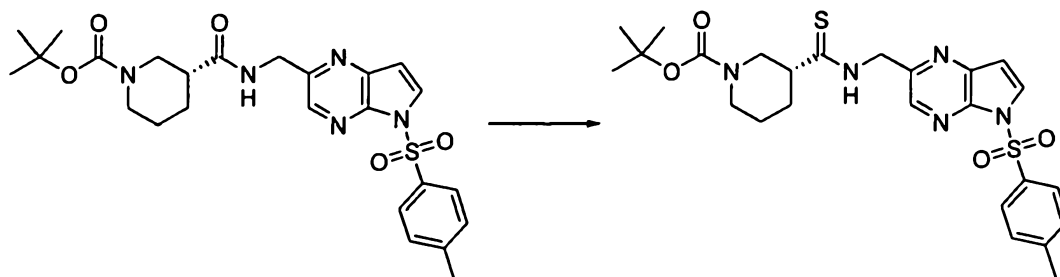
步驟D：(R)-3-((5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



向(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(5 g, 14.7 mmol)於DCM(78 mL)中的溶液中添加DIEA(7.7 mL, 44.3 mmol)且反應物在周圍溫度下攪拌約10分鐘，隨後添加(R)-*N*-Boc-哌啶-3-甲酸(3.38 g, 14.7 mmol, CNH-Technologies)及HATU(5.61 g, 14.7 mmol)。攪拌混合物約1小時，接著添加水(30 mL)，且分離各層。有機層用NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到粗(R)-3-((5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.58 g, 94%)：LC/MS(表

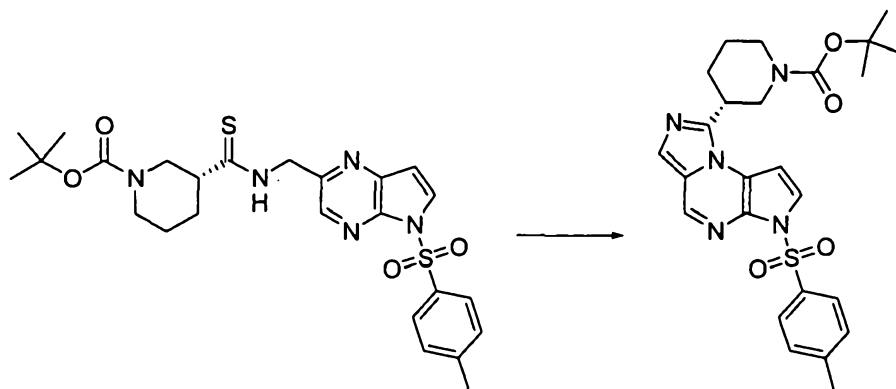
1, 方法 b) $R_t=2.30$ min; MS m/z : 514 (M+H)⁺。

步驟 E: (R)-3-((5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 甲 基 胺 硫 甲 醯 基)-哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯



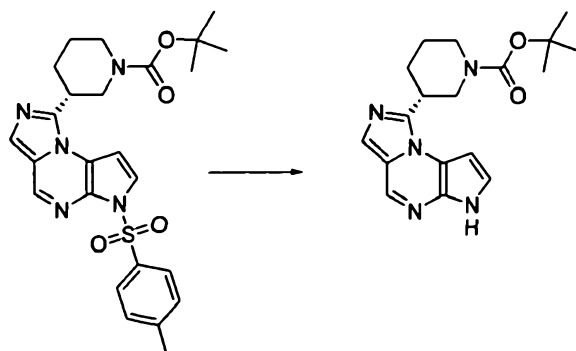
向 (R)-3-((5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 甲 基 胺 甲 醯 基)-哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯 (7.58 g, 13.8 mmol) 於 1,4-二 噁 烷 (130 mL) 中 的 溶 液 中 添 加 勞 森 試 劑 (3.37 g, 8.32 mmol) 且 將 反 應 混 合 物 加 熱 至 約 60°C 維 持 約 2 小 時, 接 著 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 在 減 壓 下 濃 縮。將 粗 殘 餘 物 溶 於 EtOAc (40 mL) 中 且 用 NaHCO₃ 飽 和 水 溶 液 (3×40 mL)、鹽 水 (30 mL) 洗 滌, 經 無 水 MgSO₄ 乾 燥, 過 濾, 且 在 減 壓 下 濃 縮。粗 物 質 用 DCM 中 之 0-5% MeOH 梯 度 溶 離、藉 由 矽 膠 層 析 純 化, 得 到 (R)-3-((5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基) 甲 基 胺 硫 甲 醯 基) 哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯 (5.6 g, 74%, UV 純 度 97%): LC/MS (表 1, 方 法 b) $R_t=2.60$ min; MS m/z : 530 (M+H)⁺。

步驟 F: (R)-3-(6-甲 苯 磺 醯 基 -6H-咪 唑 并 [1,5-*a*] 吡 咯 并 [2,3-*e*] 吡 嗪 -1-基) 哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯



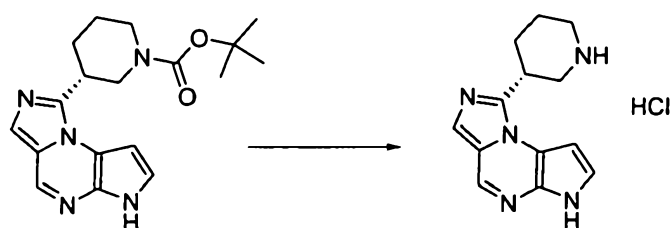
向(*R*)-3-((5-甲基磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺硫甲醯基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯(5.61 g, 10.3 mmol)於1,4-二噁烷(96 mL)中的溶液中添加三氟乙酸汞(II)(4.38 g, 10.3 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約2小時，接著經由Celite[®]墊過濾。Celite[®]墊用EtOAc(50 mL)沖洗且在減壓下濃縮濾液。將粗殘餘物溶於EtOAc(40 mL)中且有機相用NaHCO₃飽和水溶液(2×40 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到(*R*)-3-(6-甲基磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(4.4 g, 87%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.49 min; MS m/z : 496 ($M+H$)⁺。

步驟G：(*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



向(*R*)-3-(6-甲 苯磺 醯基 -6*H*-咪 唑 并 [1,5-*a*]吡 咯 并 [2,3-*e*]吡 嗪 -1-基)哌 啶 -1-甲 酸 第三 丁 酯 (4.44 g, 8.96 mmol)於 1,4-二 噁 烷 (54 mL)中的 溶液 中 添 加 NaOH(2 N 水 溶液, 8.9 mL, 18 mmol), 且 所 得 混 合 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 3 小 時。將 反 應 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 添 加 EtOAc(30 mL)及 NH₄Cl飽 和 水 溶 液 (20 mL)。分 離 有 機 層 且 水 層 進 一 步 用 EtOAc(40 mL)萃 取。合 併 的 有 機 層 用 鹽 水 (40 mL)洗 滌, 經 無 水 MgSO₄乾 燥, 過 濾, 且 在 減 壓 下 濃 縮。物 質 用 DCM 中 之 0-10% MeOH梯 度 溶 離、藉 由 矽 膠 層 析 純 化, 得 到 (*R*)-3-(6*H*-咪 唑 并 [1,5-*a*]吡 咯 并 [2,3-*e*]吡 嗪 -1-基)哌 啶 -1-甲 酸 第三 丁 酯 (2.80 g, 92%): LC/MS(表 1, 方 法 b) R_t =1.85 min; MS m/z : 342 (M+H)⁺。

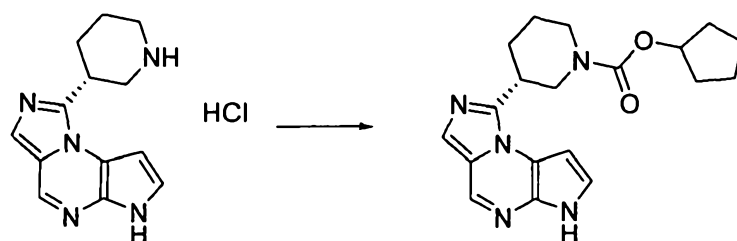
步 驟 H: (*R*)-1-(哌 啶 -3-基)-6*H*-咪 唑 并 [1,5-*a*]吡 咯 并 [2,3-*e*]吡 嗪 鹽 酸 鹽



向 圓 底 燒 瓶 中 饋 入 (*R*)-3-(6*H*-咪 唑 并 [1,5-*a*]吡 咯 并 [2,3-*e*]吡 嗪 -1-基)哌 啶 -1-甲 酸 第三 丁 酯 (2.8 g, 8.20 mmol)、1,4-二 噁 烷 (24 mL)及 HCl(4 N, 含 於 1,4-二 噁 烷 中, 6.2 mL, 24.6 mmol)。反 應 混 合 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 18 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 添 加 Et₂O(40 mL)且 攪 拌 混 合 物 約 15 分 鐘。藉 由 真 空 過 濾 收 集 固 體, 同 時 用 Et₂O(50

mL)洗滌，接著於真空烘箱中、在約60°C下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(2.4 g, 94%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=0.81$ min; MS m/z 242 ($M+H$)⁺。

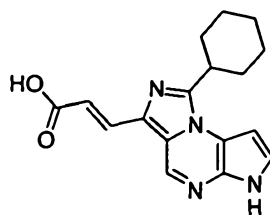
步驟I: (*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸環戊酯



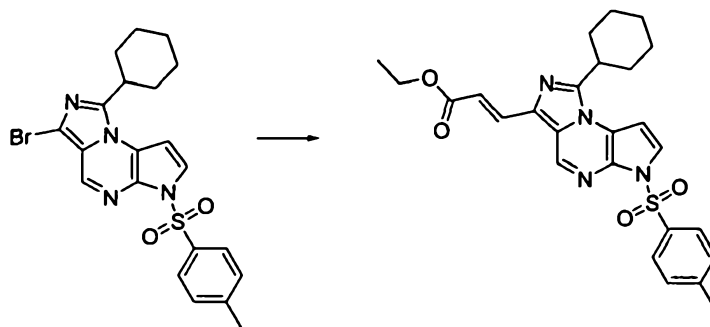
向(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(0.06 g, 0.19 mmol)於THF(1 mL)中的溶液中添加TEA(0.08 g, 0.57 mmol)，且反應物在周圍溫度下攪拌約10分鐘。向反應混合物中氯甲酸環戊酯(0.02 mL, 0.15 mmol, Waterstone)且混合物在約45°C下攪拌約18小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。將粗物質溶於DCM(5 mL)且用水(2 mL)洗滌。分離有機層且水層用DCM(2 mL)反萃取。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。物質用DCM中之0-5% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到(*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸環戊酯(0.015 g, 21%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.87$ min; MS m/z : 354 ($M+H$)⁺。

實例#12: (*E*)-3-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]

吡嗪-3-基)丙烯酸



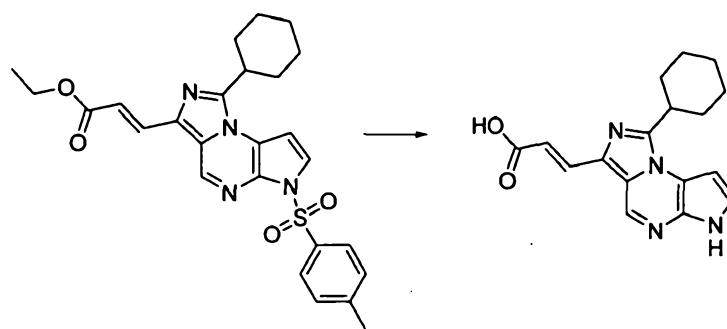
步驟A：(E)-3-(1-環己基-6-甲磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸乙酯



向3-溴-1-環己基-6-甲磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.026 g, 0.056 mmol, 製備#MM.1)及PdCl₂(dppf)•DCM加合物(0.005 g, 0.006 mmol)於THF(1 mL)中的溶液中添加(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)丙烯酸乙酯(0.052 g, 0.23 mmol)及Na₂CO₃(0.021 g, 0.20 mmol), 隨後添加水(0.25 mL)。將反應混合物加熱至約65℃。約15小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且用庚烷中之20-80% EtOAc:DCM(1:1)溶離、藉由矽膠(12 g)層析純化, 得到呈黃色固體狀之(E)-3-(1-環己基-6-甲磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸乙酯(0.045 g, 70%): LC/MS(表1, 方法a) R_t=3.15 min; MS m/z: 493 (M+H)⁺。

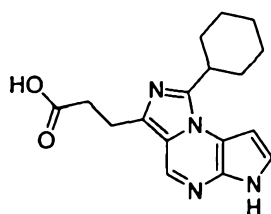
步驟B：(E)-3-(1-環己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡

噻-3-基)丙烯酸



向(*E*)-3-(1-環己基-6-甲苯磺酰基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]噻-3-基)丙烯酸乙酯(0.064 g, 0.13 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液中添加NaOH(2 N水溶液, 1.30 mL, 2.60 mmol)。將反應混合物加熱至約65°C。約15小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且用濃HCl將反應混合物之pH調節至約pH 1。混合物於真空中部分濃縮以移除1,4-二噁烷且所得黃色固體藉由過濾收集且真空乾燥, 得到(*E*)-3-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]噻-3-基)丙烯酸(0.015 g, 37.2%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.85 min; MS m/z : 311 ($M+H$)⁺。

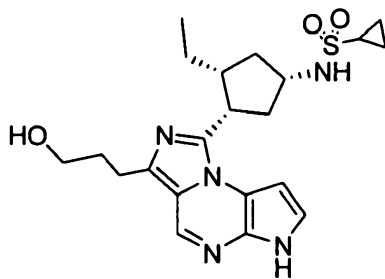
實例#13: 3-(1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]噻-3-基)丙酸



向3-(1-環己基-6-甲苯磺酰基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]噻-3-基)丙酸乙酯(0.031 g, 0.063 mmol, 使用W、依據實例#12步驟所製備)於1,4-二噁烷(3 mL)中的溶

液中添加NaOH(2 N水溶液, 1.57 mL, 3.13 mmol)。將反應混合物加熱至約65°C。約2小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且1 NHCl水溶液將混合物之pH調節至約1。真空濃縮反應混合物且用DCM中之2-10% MeOH溶離、藉由矽膠(12 g)層析純化, 得到呈黃褐色固體狀之3-(1-環己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙酸(0.005 g, 26%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.68 min; MS m/z : 313 ($M+H$)⁺。

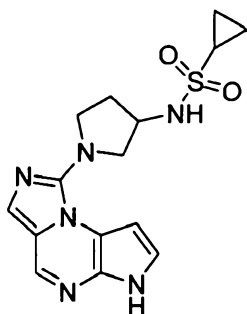
實例#14 * : *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(3-羥丙基)-6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



在約0°C下, 向*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-烯丙基-6-甲磺醯基-6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.090 g, 0.16 mmol, 使用H與製備#12、製備#Z.1、HATU及DIEA, 以及Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)於THF(3 mL)中的溶液中添加BH₃•DMS(2 M, 含於THF中, 0.040 mL, 0.079 mmol)。約2小時之後, 向反應混合物中再添加BH₃•DMS(2 M, 含於THF中, 0.040 mL, 0.079 mmol)。總計約6小時之後, 向反應混合物中添加H₂O₂ (30%水溶液, 0.324 mL, 3.17 mmol)與NaOH(2 N水溶液, 0.793 mL, 1.58 mmol)之預混

合溶液。攪拌約15小時之後，向反應混合物中添加EtOAc(20 mL)及水(20 mL)。分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，且真空濃縮。粗殘餘物用EtOAc溶離、藉由矽膠(12 g)層析純化，得到呈白色固體狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(3-羥基丙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.025 g, 37%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.70 min; MS m/z : 432 ($M+H$)⁺。

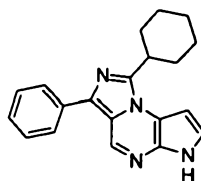
實例#15：*N*-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺



向1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.175 g, 0.511 mmol, 實例#D.1.42)於DCM(10 mL)中的溶液中添加HCl(4 N, 含於1,4-二噁烷中, 1.28 mL, 5.11 mmol)。在周圍溫度下約4小時之後，真空濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於DCM(10 mL)中且向反應混合物中添加DIEA(0.446 mL, 2.56 mmol)，產生幾乎均質的混合物。向混合物中添加環丙烷磺醯氯(0.079 g, 0.56 mmol)。在周圍溫度下約2小時之後，再添加環丙烷磺醯氯(0.079 g, 0.56 mmol)。在周圍溫度下約6小時之後，向反應混合物中添加NaHCO₃飽和水

溶液(10 mL)。分離有機層且水層用DCM(3×10 mL)萃取。合併的有機層真空濃縮且用DCM中之50-90% MeCN溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化，得到呈黃褐色固體狀之*N*-(1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)環丙烷磺醯胺(0.125 g, 70%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.42 min; MS m/z : 347 ($M+H$)⁺。

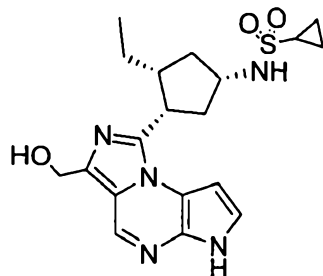
實例#16：1-環己基-3-苯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



向3-溴-1-環己基-6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.27 g, 0.056 mmol, 製備#MM.1)及PdCl₂(dppf)·DCM加合物(0.0046 g, 0.0056 mmol)於THF(1 mL)中的溶液中添加苯基硼酸(0.12 g, 0.098 mmol)及Na₂CO₃(0.009 g, 0.084 mmol)於水(0.25 mL)中的溶液。將反應混合物加熱至約60℃。約6小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(5 mL)及鹽水(5 mL)稀釋。分離有機層且真空濃縮。將殘餘物溶於1,4-二噁烷(5 mL)中且添加NaOH(2 N水溶液, 1 mL)。將反應混合物加熱至約65℃。約15小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且添加HCl(1 N水溶液, 3 mL)及EtOAc(5 mL)。分離有機層，真空濃縮，且殘餘物用DCM中之20-80% EtOAc溶離、藉由矽膠(12 g)層析純化，得到呈固體狀之1-環己基-3-苯基-6*H*-咪

唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.005 g, 28%): LC/MS(表1, 方法a) R_t =2.75 min; MS m/z : 317 ($M+H$)⁺。

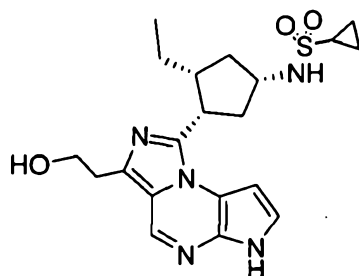
實例 #17* : *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(羥甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.17 g, 0.299 mmol, 使用H與製備#12、製備#Z.1、HATU及DIEA, 以及Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1.7 mL)中的溶液中添加過碘酸鈉(0.26 g, 1.2 mmol), 隨後添加四氧化錳(4 wt%水溶液, 0.117 mL, 0.015 mmol)。在周圍溫度下約48小時之後, 反應混合物用水(約50 mL)及EtOAc(30 mL)稀釋。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。將粗醛溶於EtOH(10 mL)中及向反應混合物中添加NaBH₄(0.023 g, 0.599 mmol)。在周圍溫度下約2小時之後, 添加HCl(1 N水溶液, 約3 mL)。攪拌約30分鐘之後, 真空濃縮反應混合物。將殘餘物分配於EtOAc(30 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(30 mL)之間。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且真空濃縮。將粗醇溶於1,4-二噁烷(10 mL)中且添加NaOH(2 N水溶液, 1.5 mL, 2.99 mmol)。將反應混

合物加熱至約80℃。約4小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(30 mL)及NH₄Cl飽和水溶液(30 mL)稀釋。分離有機層，真空濃縮且用DCM中之10-50% MeCN溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(羥甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.007 g, 6%)：LC/MS(表1，方法a) *R*_t=1.59 min; MS *m/z*: 404 (M+H)⁺。

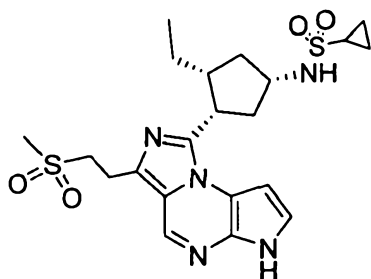
實例#18*：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(2-羥基乙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-烯丙基-6-甲磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.170 g, 0.299 mmol，使用H與製備#12、製備#Z.1、HATU及DIEA，以及Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1.67 mL)中的溶液中添加過碘酸鈉(0.26 g, 1.198 mmol)，隨後添加四氧化錳(4 wt%水溶液，0.12 mL, 0.015 mmol)。在周圍溫度下約4小時之後，反應混合物用水(約50 mL)稀釋且所得沈澱物藉由過濾收集。將粗醛溶於EtOH(10 mL)中且向反應混合物中添加NaBH₄(0.023 g, 0.60 mmol)。在周圍溫度下約2小時之後，向反應混合物中添加HCl(1 N水溶液，約3 mL)。攪拌

約30分鐘之後，真空濃縮反應混合物。將殘餘物分配於EtOAc(20 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)之間。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且真空濃縮。將粗醇溶於1,4-二噁烷(10 mL)中且添加NaOH(2 N水溶液，1.50 mL，2.99 mmol)。將反應混合物加熱至約80°C。約4小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(30 mL)及NH₄Cl飽和水溶液(30 mL)稀釋。分離有機層，真空濃縮且用DCM中之5% MeOH溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化，得到呈黃色固體狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(2-羥基乙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.025 g，20%)：LC/MS(表1，方法a) *R*_t=1.67 min; MS *m/z*: 418 (M+H)⁺。

實例#19*：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺

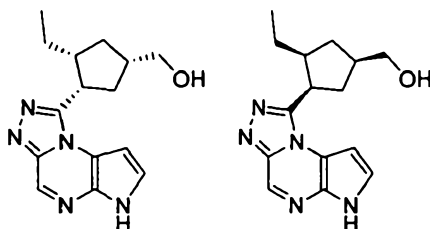


向*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.28 g，0.48 mmol，使用H與製備#12、製備#Z.1、HATU及DIEA，以及Q與勞森試劑及三氟乙酸汞(II)所製備)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1.5 mL)中的溶液中添加過碘

酸鈉(0.21 g, 0.97 mmol), 隨後添加四氧化鐵(4 wt%水溶液, 0.19 mL, 0.024 mmol)。約4小時之後, 反應混合物用DCM(10 mL)及水(10 mL)稀釋, 分離有機層且真空濃縮。將粗醛溶於EtOH(5 mL)中且向反應混合物中添加NaBH₄(0.18 g, 4.8 mmol)。約4小時之後, 向反應混合物中添加HCl(1 N水溶液, 10 mL)及DCM(20 mL)。分離有機層且真空濃縮。殘餘物用DCM中之EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化, 得到粗醇(0.061 g)。向粗醇於DCM(1 mL)中的溶液中添加DIEA(0.047 mL, 0.27 mmol), 隨後添加甲烷磺醯氯(0.0092 mL, 0.12 mmol)。約2小時之後, 反應混合物用DCM(10 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)稀釋。分離有機層, 真空濃縮, 且用DMF(1.0 mL)稀釋。向反應混合物中添加甲烷硫醇鈉(0.075 g, 1.1 mmol)。在周圍溫度攪拌約15小時之後, 將反應混合物加熱至約50°C。約4小時之後, 將反應混合物冷卻至周圍溫度且用DCM(10 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)稀釋。分離有機層, 真空濃縮, 且用DCM中之20-80% MeCN溶離、藉由矽膠(40 g)層析純化。合併含有硫醚的溶離份且真空濃縮。將粗硫醚溶於DCM(1 mL)中且用OXONE[®]四丁銨鹽(0.114 g, 0.320 mmol)處理。約4小時之後, 反應混合物用DMSO(1 mL)稀釋且在真空中部分濃縮以移除DCM。藉由RP-HPLC(表1, 方法k)純化粗混合物。合併含有所要礬的溶離份且真空濃縮。殘餘物用DCM中之5% MeOH溶離、藉由矽膠(12 g)層析進一步純化, 得到呈固體狀之*N*-((1*S*, 3*R*, 4*S*)-3-乙基-4-

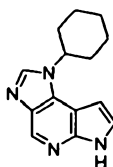
(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.002 g, 1.4%) :
LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.82$ min; MS m/z : 480 (M+H)⁺。

實例#20：(順-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲醇

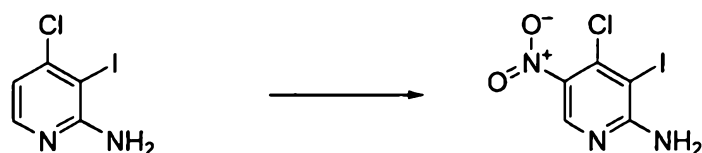


向 5-((順-3-乙基-4-(6-甲基磺醯基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈(0.145 g, 0.267 mmol, 使用 P、製備#11與 LAH; JJ與 5-氯吡嗪-2-甲腈 [ArkPharm]; TT與 TFA; A、實例#1步驟 D、HATU及 TEA; B與 TEA所製備)於 1,4-二噁烷(2.7 mL)中的溶液中添加 Na₂CO₃(2 N水溶液, 2.7 mL)。反應物在約 50°C下加熱約 16小時。向反應混合物中添加 EtOH(2 mL)。使反應物在約 50°C下保持約 16小時, 接著冷卻至周圍溫度。藉由 RP-HPLC(表1, 方法d)純化物質, 得到作為產物的(順-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲醇(0.024 g, 31%): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.63$ min; MS m/z 286 (M+H)⁺。

實例#21：1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶

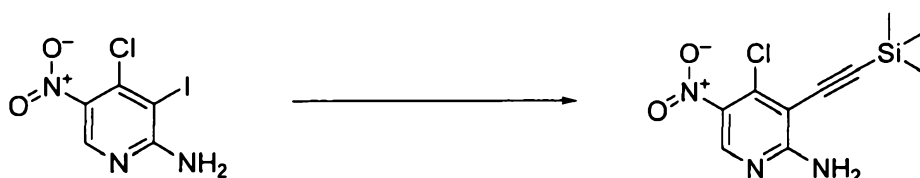


步驟 A：4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



4-氯-3-碘吡啶-2-胺 (4.00 g, 15.7 mmol, Adesis) 於濃 H_2SO_4 (45 mL) 中的溶液於冰浴中冷卻至約 0°C 。經約 10 分鐘、以 4 份添加硝酸鉀 (3.50 g, 34.6 mmol)。所得溶液在約 0°C 下攪拌約 1 小時，接著在周圍溫度下攪拌約 4 小時。將反應混合物緩慢傾注於碎冰 (總體積 1 L) 上，形成固體，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之 4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺 (2.2 g, 47%)：LC/MS (表 1，方法 c) $R_t=1.48$ min; MS m/z 298 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

步驟 B：4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



向 4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺 (5.30 g, 17.7 mmol) 於 THF (90 mL) 中的溶液中添加 TEA (15.0 mL, 108 mmol)。將反應混合物脫氣且用氮氣沖洗 3 次。向反應混合物中添加二氯化雙(三苯膦)鉀(II) (0.62 g, 0.88 mmol, Strem)、碘化亞銅(I) (0.17 g, 0.89 mmol) 及三甲基矽烷基乙炔 (5.4 mL, 39 mmol)，脫氣，且用氮氣沖洗 3 次。反應物在約 60°C 下加熱約 16 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。過濾反應混合物且用 THF (200 mL) 洗滌。在減壓下濃縮濾

液。向殘餘物中添加DCM(100 mL)且將所形成的沈澱物過濾且收集，得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.77 g)。剩餘濾液在減壓下濃縮且粗物質用DCM中之0-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化。將經純化的物質與0.77 g沈澱物合併，得到呈黃色固體狀之4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.22 g，47%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.62$ min; MS m/z 268 (M-H)⁻。

步驟C：4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



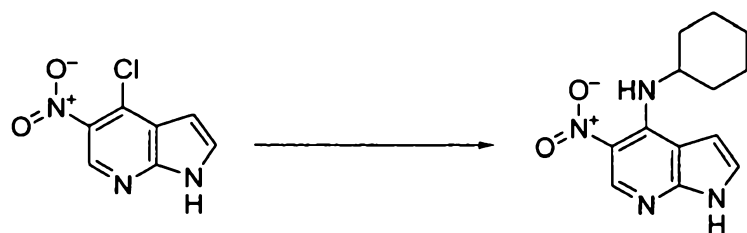
向4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.36 g，8.76 mmol)於DMF(30 mL)中的溶液中添加負載於氧化鋁上之氯化鉀(40 wt%，3.2 g，22 mmol)。懸浮液在周圍溫度下攪拌約2小時。添加活性炭(0.23 g)且懸浮液經由Celite[®]過濾，用DMF(200 mL)洗滌。在減壓下移除溶劑且殘餘物用石油醚(50 mL，沸點30-60℃)濕磨。過濾固體，用石油醚(4×25 mL，沸點30-60℃)洗滌，且真空乾燥，得到呈褐色固體狀之4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(2.12 g，89%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.32$ min; MS m/z 196 (M-H)⁻。

步驟D：4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



向 4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺 (0.16 g, 0.81 mmol) 於 DMF (3 mL) 中的溶液中添加氯(1,5-環辛二烯)鉍(I)二聚物 (0.02 g, 0.04 mmol) 及 參(4-氟苯基)膦 (0.128 g, 0.405 mmol)。藉由鼓入氫氣 15 分鐘將反應混合物脫氣。反應混合物在約 80°C 下加熱約 45 分鐘。在減壓下移除溶劑且將殘餘物懸浮於乙醚 (10 mL) 中。藉由過濾收集沈澱物且乾燥，得到呈褐色固體狀之 4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (0.132 g, 83%，含有約 6% mol 之 DMF 及約 3% mol 之 參(4-氟苯基)膦)：LC/MS (表 1，方法 a) $R_t = 2.05$ min; MS m/z 198 ($M+H$)⁺。

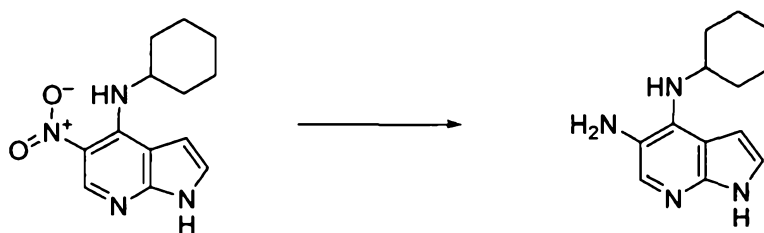
步驟 E：N-環己基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺



向 4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (0.182 g, 0.921 mmol) 於 DMF (5 mL) 中的溶液中添加環己胺 (0.55 g, 5.5 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時。在減壓下移除溶劑且添加 EtOAc (100 mL) 及水 (20 mL)。分離各層且有機層用水 (3×25 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈褐色殘餘物狀之 N-環己基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺 (0.20, 57%)：LC/MS (表

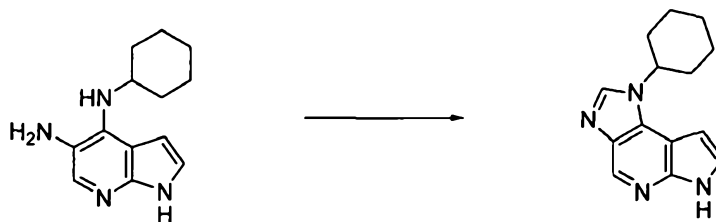
1, 方法 c) $R_t=1.53$ min; MS m/z 261 ($M+H$)⁺。

步驟 F: *N*-環己基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺



向 *N*-環己基-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺 (0.15 g, 0.57 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中的溶液中添加二水合氯化錫(II) (0.65 g, 2.9 mmol)。反應混合物在約 55°C 下加熱約 1 小時。在減壓下移除溶劑且添加 EtOAc (75 mL) 及 NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL)。藉由真空過濾收集所形成的固體，用 EtOAc (25 mL) 洗滌，且丟棄。濾液用 NaHCO₃ 飽和水溶液 (3×20 mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈褐色殘餘物狀之 *N*-環己基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺 (0.107 g, 87%)：LC/MS (表 1, 方法 c) $R_t=1.21$ min; MS m/z 231 ($M+H$)⁺。

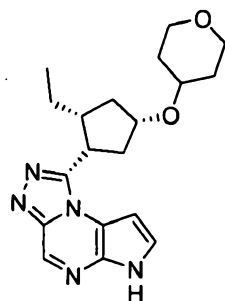
步驟 G: 1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



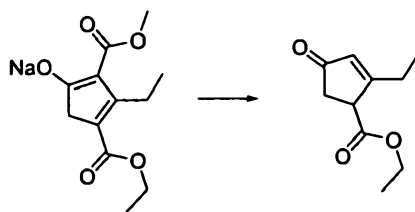
向 *N*-環己基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺 (0.084 g, 0.36 mmol) 於原甲酸三乙酯 (1 mL, 6 mmol) 中的溶液中添加單水合對甲苯磺酸 (0.002 g, 0.011 mmol)。反應混合物在約 80°C 下加熱約 1 小時。添加單水合對甲苯磺酸 (0.002

g, 0.011 mmol)且在約80°C下攪拌反應混合物。約1小時之後，添加單水合對甲苯磺酸(0.002 g, 0.011 mmol)且反應混合物在約80°C下攪拌約2小時。將反應混合物物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。反應物藉由RP-HPLC(表1，方法m)純化，得到呈褐色固體狀之1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.002 g, 2%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.90$ min; MS m/z 241 ($M+H$)⁺。

實例#22：1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(四氫-2*H*-呋喃-4-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



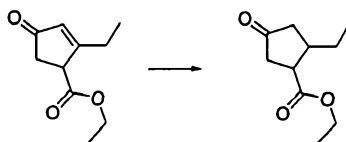
步驟A：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



在5 L圓底燒瓶中，含於甲苯(1850 mL)及水(130 mL)中的4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol, [實例#1步驟E])、KCl(126 g, 1687 mmol)及AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT Baker)在回流下加熱約6小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度維持16小時。向NaHCO₃水溶液(3.5 L, 8%)中逐滴添加反應混合物。水

層用 MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質藉由真空蒸餾(80-98°C，0.6 mmHg)純化，得到2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160.4 g，69%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05-6.02 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.75 (m, J=0.9, 1.8, 3.8, 6.7, 1H), 2.69 (dd, J=3.1, 18.4, 1H), 2.61 (dd, J=6.9, 18.4, 1H), 2.52 (dq, J=7.4, 24.2, 1H), 2.40 (dq, J=7.4, 16.1, 1H), 1.30 (t, J=7.2, 3H), 1.21 (t, J=7.4, 3H)。

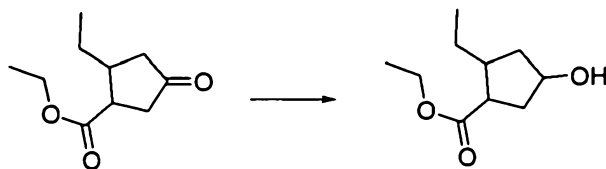
步驟B：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



在1 L夾套式圓底燒瓶中，添加氯化亞銅(I)(0.679 g，6.86 mmol)、(S)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(4.27 g，6.86 mmol)及第三丁醇鈉(0.659 g，6.86 mmol)於甲苯(250 mL)中，得到褐色溶液。混合物在周圍溫度下攪拌15分鐘，隨後溶液變成褐色。將溶液冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(18.29 mL，274 mmol)且反應混合物在約5°C下攪拌約40分鐘。將溶液冷卻至約-15°C且以一份添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(25.00 g，137 mmol)及第三丁醇(69.9 mL，741 mmol)於甲苯(250 mL)中的溶液且反應物在約-15°C下攪拌約120小時。藉由添加1:1乙醇/甲苯(350 mL)及Celite[®] 545 (25 g)淬滅反應混合物。攪拌混合

物約3小時，且溫熱至周圍溫度。真空濃縮反應混合物(用庚烷補充)。向殘餘物中添加庚烷(350 mL)且藉由過濾移除固體。真空濃縮濾液且粗產物使用7個柱體積之庚烷中之10至50% EtOAc梯度、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(其為非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*)-2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯)(13.68 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (qd, *J*=7.1, 1.5, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.55 (m, *J*=4.7, 3.5, 1.7, 1H), 2.46-2.29 (m, 3H), 2.21 (m, *J*=11.6, 9.8, 1.3, 1H), 1.53 (m, *J*=14.8, 7.4, 6.1, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.27 (t, *J*=7.1, 3H), 0.98 (t, *J*=7.4, 3H)。

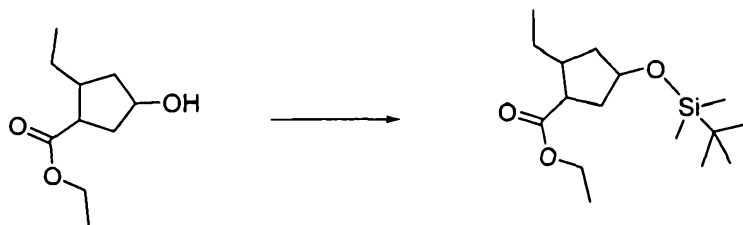
步驟C：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(12.82 g, 69.6 mmol, 86% ee, 主要為1*S*,2*R*)於MeOH(183 mL)中的溶液中逐份添加硼氫化鈉(3.29 g, 87 mmol)。懸浮液在周圍溫度下攪拌約16小時。添加NH₄Cl飽和水溶液(200 mL)且攪拌反應物約3小時。過濾所形成的白色沈澱物且用Et₂O(100 mL)洗滌。將濾液傾注入Et₂O(300 mL)中。過濾固體且用Et₂O(50 mL)洗滌。分離各層且水層用Et₂O(2×150 mL)萃取。合併的有機層用鹽水(2×150 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮(保持浴溫約25℃及真空

度 >50 psi)，得到呈淡黃色稠油狀之粗產物。油狀物用戊烷(5×80 mL)洗滌。合併的戊烷層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，使用1:1 EtOAc:戊烷、藉由矽膠層析純化，得到呈透明油狀之2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(其為非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯)(12.38 g，96%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.34-4.25 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.43-3.17 (m, 1H), 2.88 (td, $J=7.1, 2.2$, 1H), 2.40 (dt, $J=14.0, 7.8$, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.95 (t, $J=7.4$, 3H)。

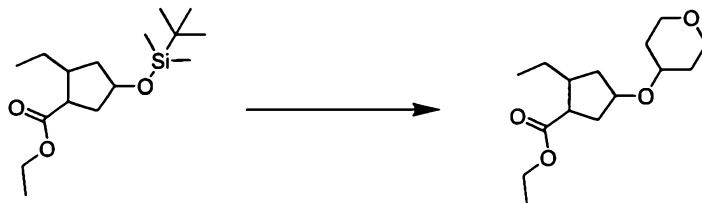
步驟D：4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(10.0 g，53.7 mmol)於DMF(18 mL)中的溶液中添加TBDMSCl(9.72 g，64.5 mmol)及咪唑(9.15 g，134 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約3小時。向反應物中添加庚烷(50 mL)且分離各層。底層用庚烷(2×30 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(2×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(15.87 g，52.8 mmol，98%)；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.50-1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 12H), 0.05 (s, 6H)。

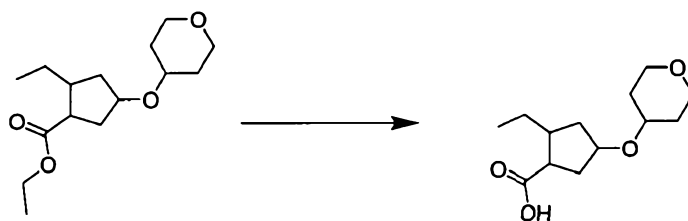
步驟E：2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸乙酯



向4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (0.100 g, 0.333 mmol) 於 MeCN (2.2 mL) 中的溶液中添加三乙基矽烷 (0.080 mL, 0.499 mmol) 及溴化鉍 (III) (0.010 g, 0.022 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1分鐘，隨後逐滴添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (0.050 g, 0.499 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘。反應物經由 Acrodisc[®] 過濾且在減壓下移除溶劑。向4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯 (0.200 g, 0.666 mmol) 於 MeCN (4.5 mL) 中的溶液中添加三乙基矽烷 (0.160 mL, 1.00 mmol) 及溴化鉍 (III) (0.020 g, 0.045 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1分鐘，隨後逐滴添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (0.100 g, 0.998 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘。反應物經由 Acrodisc[®] 過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物各溶於 DCM (2 mL) 中，合併，且粗物質使用庚烷中之 10-100% EtOAc 梯度、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之 2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸乙酯 (0.253 g, 98%)； ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, $J=7.1$, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.80 (q, $J=8.5$, 1H), 2.16 (dt, $J=13.3$, 7.7, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.43 (ddd, $J=11.1$, 7.4, 5.2, 1H), 1.33-1.22 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

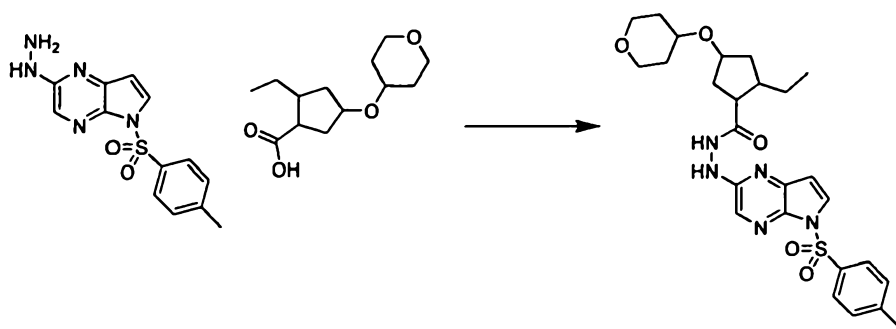
步驟F：2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸



向2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸(0.250 g, 0.925 mmol)於對二噁烷(15 mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(1 M, 5.00 mL, 5.00 mmol)，得到無色溶液。反應物在約70℃下加熱約8小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。在減壓下移除溶劑。溶液用Et₂O(30 mL)稀釋。分離各層且水層用Et₂O(30 mL)萃取。擱置有機層。水層用5 N HCl(2 mL)酸化至約pH 2。溶液用Et₂O(30 mL)稀釋。分離各層且水層用Et₂O(3×30 mL)萃取。合併的有機萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)環戊烷甲酸，其含有6 mol%之1,4-二噁烷作為賦形劑(0.194 g, 85%)；LC/MS(表1，方法b) $R_t=1.71$ min; MS m/z : 243 (M+H)⁺。

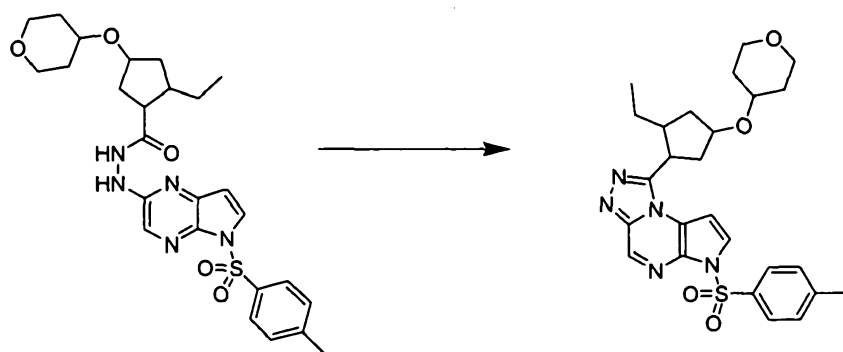
步驟G：2-乙基-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-N'-(5-甲苯磺

醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



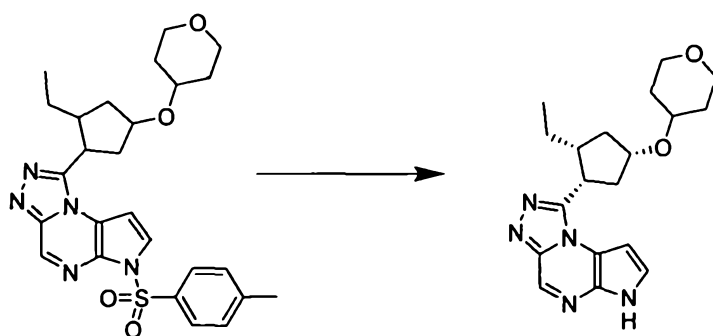
向 2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (0.233 g, 0.767 mmol, WO2009152133 製備 #9) 及 2-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)環戊烷甲酸 (0.190 g, 0.767 mmol) 於 DCM (8.00 mL) 中的溶液中添加 HATU (0.350 g, 0.920 mmol, Novabiochem) 及 TEA (0.43 mL, 3.07 mmol)。所得懸浮液在周圍溫度下攪拌約 4 小時。將反應物分配於 DCM (50 mL) 與水 (25 mL) 之間且分離各層。有機層用水 (2×25 mL) 及鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到褐色殘餘物。粗物質使用 DCM 中之 1-10% MeOH 梯度、藉由矽膠層析純化，得到 2-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼 (0.300 g, 74%)；LC/MS (表 1, 方法 b) R_t = 2.20 min; MS m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 H: 1-(2-乙基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)環戊基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向 2-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-N'-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼(0.150 g, 0.284 mmol)於對二噁烷(5.00 mL)中的溶液中添加 DIEA(0.200 mL, 1.146 mmol)及亞硫醯氯(0.031 mL, 0.426 mmol)。反應混合物在約 80°C 下加熱約 1 小時，接著冷卻至周圍溫度。反應混合物用 EtOAc(50 mL)稀釋，用 H₂O(3×25 mL)及鹽水(2×25 mL)洗滌。水層用 EtOAc(2×30 mL)反萃取。合併的有機層用無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到 1-(2-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.145 g, 100%)；LC/MS(表 1，方法 b) R_t=2.26 min; MS *m/z*: 510 (M+H)⁺。

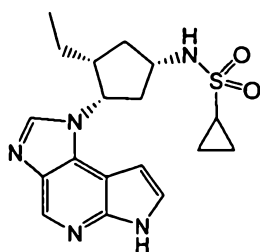
步驟 I：1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



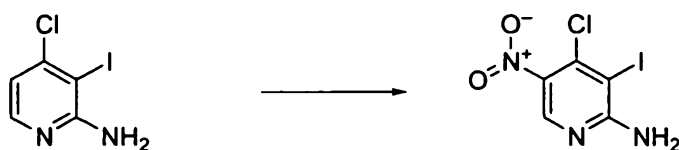
向 1-(2-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6-甲苯

磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.145 g, 0.285 mmol)於對二噁烷(6.00 mL)中的溶液中添加 NaOH水溶液(1 N, 1.50 mL, 1.50 mmol)。反應混合物在約55°C下攪拌約45分鐘，接著冷卻至周圍溫度。藉由添加 HCl水溶液(1 N, 6 mL)將反應混合物酸化至約pH 2。水層用 DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮，得到褐色殘餘物。粗物質使用 DCM 中之 1-10% MeOH 梯度、藉由矽膠層析純化。使用 AA(表 2，方法 32，*R*_t=15.5 min，*or*=負)使用立體異構體，得到 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基)環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.048 g, 48%)：LC/MS(表 1，方法 a) *R*_t=1.70 min; MS *m/z*: 356 (M+H)⁺。

實例 #23：N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



步驟 A：4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



將 4-氯-3-碘吡啶-2-胺(0.25 g, 0.982 mmol, Boa

Pharma)於濃 H_2SO_4 (1.95 mL) 中的溶液冷卻至約 0°C ，隨後歷經10分鐘逐份添加硝酸鉀 (0.21 g, 2.2 mmol)。反應物在約 0°C 下攪拌約4小時。反應混合物緩慢吸移至冰浴中之氫氧化銨溶液與碎冰 (10 mL) 上。藉由遞增式添加氫氧化銨維持反應物之 pH 高於9。過濾所得沈澱物且乾燥，得到呈淺綠色固體狀之 4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺 (0.085 g, 29%)。LC/MS(表 1, 方法 n) $R_t=0.64$ min; MS m/z : 298 $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

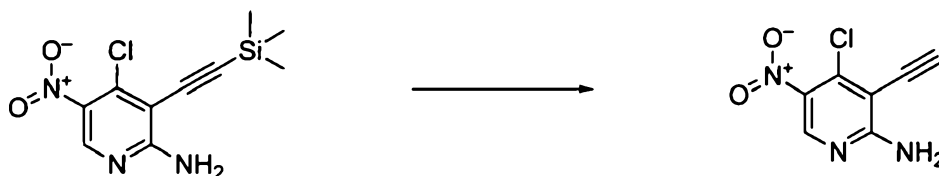
步驟 B: 4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



向 4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺 (5.30 g, 17.7 mmol) 於 THF (90 mL) 中的溶液中添加 TEA (15.0 mL, 108 mmol)。將反應混合物脫氣且用氮氣沖洗3次。向反應混合物中添加二氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.62 g, 0.88 mmol, Strem)、碘化亞銅(I) (0.17 g, 0.89 mmol) 及三甲基矽烷基乙炔 (5.4 mL, 39 mmol)，脫氣，且用氮氣沖洗3次。反應物在約 60°C 下加熱約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度。過濾反應混合物且用 THF (200 mL) 洗滌。在減壓下濃縮濾液。向殘餘物中添加 DCM (100 mL) 且將所形成的沈澱物過濾且收集，得到 4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺 (0.77 g)。剩餘濾液在減壓下濃縮且粗物質用 DCM 中之 0-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化。將

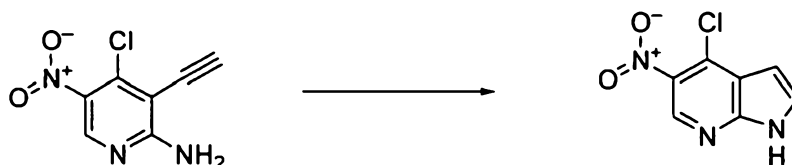
經純化的物質與 0.77 g 沈澱物合併，得到呈黃色固體狀之 4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺 (2.22 g, 47%)：LC/MS(表 1，方法 c) $R_t=1.62$ min; MS m/z 268 (M-H)⁻。

步驟 C：4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



向 4-氯-5-硝基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-2-胺 (1.98 g, 7.34 mmol) 於 DMF (25 mL) 中的溶液中添加負載於氧化鋁上之氟化鉀 (40 wt%, 2.67 g, 18.35 mmol)。懸浮液在周圍溫度下攪拌約 1 小時。添加活性炭 (0.3 g) 且懸浮液經由 Celite[®] 過濾，用 DMF (150 mL) 洗滌。在減壓下移除溶劑且粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色固體狀之 4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺 (1.03 g, 71%)：LC/MS(表 1，方法 n) $R_t=0.59$ min; MS m/z : 196 (M-H)⁻。

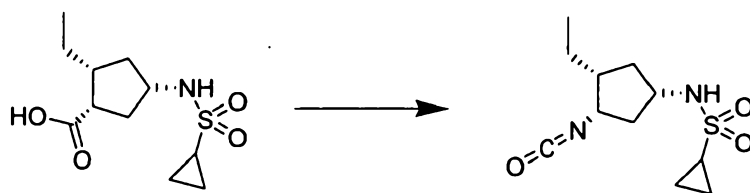
步驟 D：4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



向 4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺 (0.16 g, 0.81 mmol) 於 DMF (3 mL) 中的溶液中添加氯(1,5-環辛二烯)鉍(I)二聚物 (0.02 g, 0.04 mmol) 及參(4-氯苯基)膦 (0.128 g, 0.405

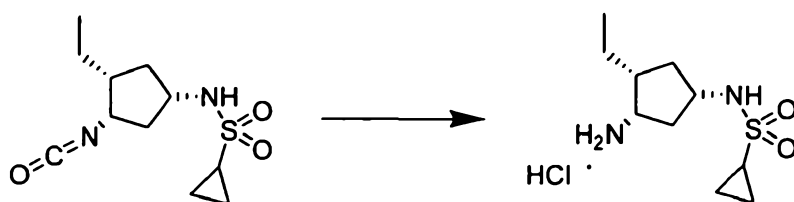
mmol)。藉由鼓入氫氣15分鐘將反應混合物脫氣。反應混合物在約80℃下加熱約45分鐘。在減壓下移除溶劑且將殘餘物懸浮於乙醚(10 mL)中。藉由過濾收集沈澱物且乾燥，得到呈褐色固體狀之4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.132 g, 83%，含有約6% mol之DMF及約3% mol之參(4-氟苯基)膦)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.05$ min; MS m/z 198 ($M+H$)⁺。

步驟E：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-異氰酸酯基環戊基)環丙烷磺醯胺



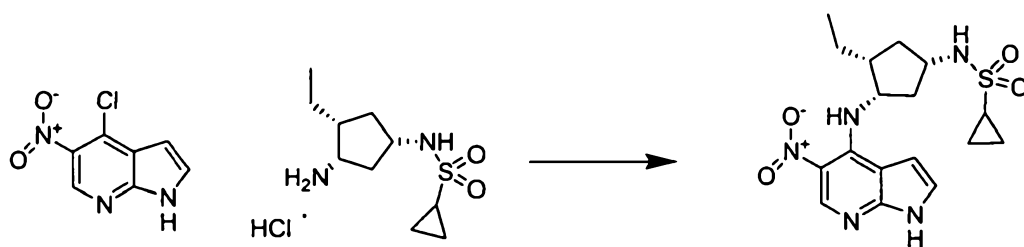
向(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸(製備#Z.1, 1.00 g, 3.83 mmol)於*t*-BuOH(19.1 mL)中的混合物中添加DPPA(0.826 mL, 3.83 mmol)及TEA(1.17 mL, 8.42 mmol)。反應混合物在約70℃下加熱約45分鐘。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化。物質在減壓下乾燥，得到呈無色油狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-異氰酸酯基環戊基)環丙烷磺醯胺(含有30 mol% *t*-BuOH作為賦形劑)(0.97 g, 98%)：LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.56$ min; MS m/z 259 ($M+H$)⁺。

步驟F：*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-胺基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽



N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-異氰酸酯基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.972 g, 3.76 mmol) 與 HCl 水溶液 (6 N, 31.4 mL, 188 mmol) 之混合物在約 100°C 下加熱約 60 小時。添加 HCl 水溶液 (12 N, 5 mL) 且反應混合物在約 100°C 下加熱約 18 小時。將反應混合物物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。殘餘物用 Et₂O (10 mL) 及 EtOAc (10 mL) 處理。在減壓下濃縮混合物。添加水 (5 mL) 且將樣品凍乾，得到呈白色固體狀之 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-胺基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽 (0.859 g, 85%)：LC/MS (表 1, 方法 a) *R*_t=1.28 min; MS *m/z* 233 (M+H)⁺。

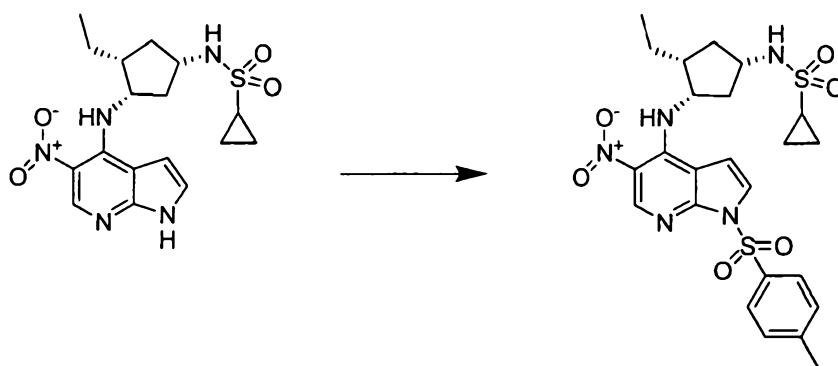
步驟 G： *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基胺基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向 4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶 (0.158 g, 0.800 mmol) 於 DMF (8.7 mL) 中的混合物中添加 DIEA (0.419 mL, 2.399 mmol) 及 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-胺基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺·鹽酸鹽 (0.215 g, 0.800 mmol)。反應混合物在約 60°C 下加熱約 60 小時。將溫度增至約 70°C 維持約 2 小時，

接著添加 DIEA(0.279 mL, 1.599 mmol)及 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-氨基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽(0.093 g, 0.346 mmol)。反應混合物在約 70°C 下加熱約 2 小時。再添加 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-氨基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺鹽酸鹽(0.060 g, 0.223 mmol)且反應混合物在約 70°C 下加熱約 30 分鐘。再添加 DIEA(0.279 mL, 1.599 mmol)且反應混合物在約 70°C 下加熱約 1 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc(25 mL)中且用水(20 mL)洗滌。分離有機層，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用 DCM 中之 0-5% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈橙色固體狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基氨基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.134 g, 41%)：LC/MS(表 1，方法 n) *R*_t=0.66 min; MS *m/z* 394 (M+H)⁺。

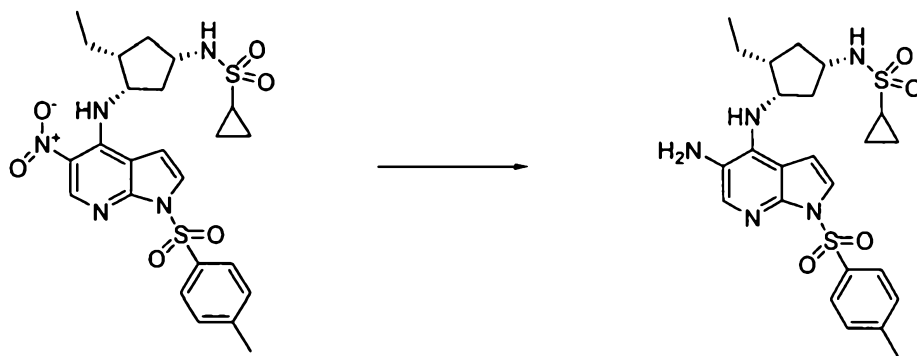
步驟 H： *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基氨基)環戊基)環丙烷磺醯胺



在約 0°C 下，向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基氨基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.123 g, 0.314 mmol)於 DMF(3.0 mL)中的溶液中添加 NaH(60%，含

於礦物油中，0.015 g，0.37 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘。添加4-甲基苯-1-磺醯氯(0.060 g，0.314 mmol)且攪拌反應混合物約30分鐘。再添加NaH(60%，含於礦物油中，0.007 g，0.18 mmol)且攪拌反應混合物約10分鐘。再添加NaH(60%，含於礦物油中，0.005 g，0.12 mmol)且攪拌反應混合物約15分鐘。再添加4-甲基苯-1-磺醯氯(0.012 g，0.063 mmol)且攪拌反應混合物約40分鐘。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於EtOAc(25 mL)中且用水(15 mL)洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙紅色油狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)環戊基)-環丙烷磺醯胺(0.218 g)，其含有40 mol% DMF及1當量EtOAc：LC/MS(表1，方法n) $R_t=0.88$ min; MS m/z 548 (M+H)⁺。

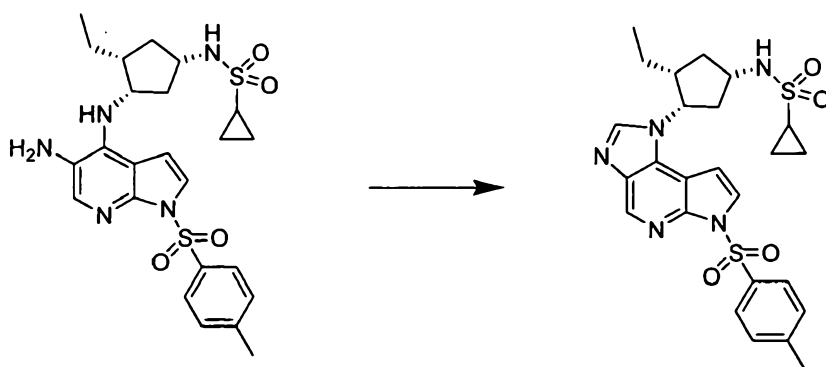
步驟I：*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



向*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.172 g，0.314 mmol)於EtOH(6 mL)中的懸浮液中添加二水合氯

化錫(II)(0.142 g, 0.628 mmol)。反應混合物在約75°C下加熱約15小時。添加二水合氯化錫(II)(0.128 g, 0.565 mmol)且反應混合物在約70°C下加熱約40分鐘，接著在約80°C下加熱約3小時。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。反應混合物用EtOAc(20 mL)稀釋且用1 N NaOH水溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。添加EtOH(10 mL)且混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.160 g, 98%)：LC/MS(表1，方法n) R_t =0.75 min; MS m/z 518 (M+H)⁺。

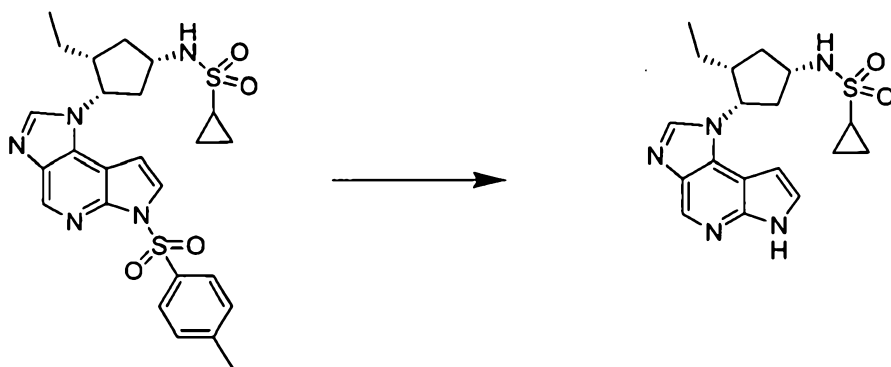
步驟J：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-胺基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.160 g, 0.309 mmol)、原甲酸三甲酯(3.42 mL, 30.9 mmol)及甲苯-4-磺酸水合物(0.006 g, 0.031 mmol)於MeOH(3.1 mL)中的混合物在約65°C下加熱約1小時，接著在約60°C下加熱約

14小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(10 mL)中且用NaHCO₃飽和水溶液(5 mL)、水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.130 g, 76%)：LC/MS(表1，方法n) R_t =0.76 min; MS m/z 528 (M+H)⁺。

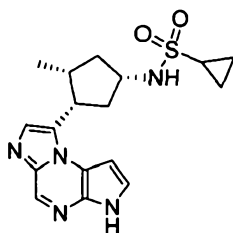
步驟 K：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



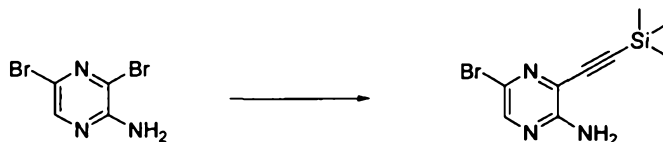
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.119 g, 0.214 mmol)及1 N NaOH水溶液(0.428 mL, 0.428 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中的混合物在約80°C下加熱約40分鐘。添加NaOH水溶液(1 N, 0.428 mL, 0.428 mmol)且反應混合物在約80°C下加熱約3.5小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於EtOAc(10 mL)及水(10 mL)中。藉由添加1 N HCl水溶液將pH調節至約5。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘

餘物用 Et₂O (5 mL) 濕磨且藉由吸移移除溶劑。殘餘物在減壓下乾燥，得到鮮黃色固體，藉由對掌性層析法 [表 2，方法 39，R_t=16.6 min，or=負] 純化，得到 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.036 g，45%)：LC/MS (表 1，方法 a) R_t=1.71 min; MS *m/z* 374 (M+H)⁺。

實例 #24：*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺



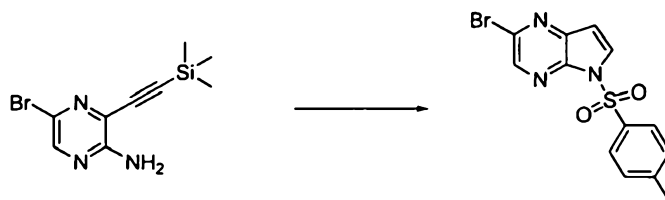
步驟 A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g，494 mmol)、TEA (207.0 mL，1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g，4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g，4.94 mmol)。反應混合物在約 -5-0°C 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL，470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 -5-0°C 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石

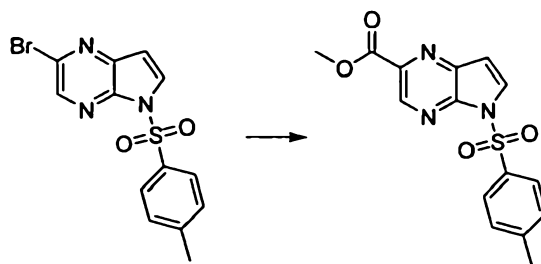
油醚(b.p. 30-60°C, 400 mL)進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚(b.p. 30-60°C; 2×60 mL)洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124 g, 93%, 93%純度)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



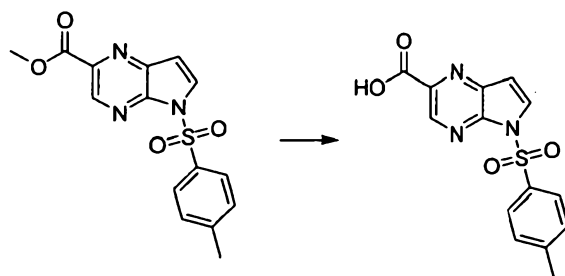
在約0°C下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g, 11.1 mmol)於DMF(60 mL)中的溶液中以三份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.577 g, 14.4 mmol)。約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用100%DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

步驟C：5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



將CO鼓入5 L圓底燒瓶內之2-溴-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(50.0 g, 142 mmol)於DMF(2.50 L)中的橙色溶液中維持約2分鐘。添加二氯化雙(三苯膦)鉀(II)(9.96 g, 14.2 mmol)、TEA(59 mL, 423 mmol)及MeOH(173.0 mL, 4259 mmol)且燒瓶配備有CO氣球。混合物在約95°C下、在CO氛圍下(1個大氣壓)加熱。攪拌隔夜之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度隔夜且傾注入冰水(3.2 L)中。攪拌混合物約10分鐘且藉由過濾收集沈澱物，同時用水洗滌，且乾燥1小時。將粗物質溶於DCM中，與殘餘水分離，經無水MgSO₄乾燥，過濾，添加矽膠，且在減壓下濃縮以備層析之用。粗物質用DCM中之0-5% MeOH溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生含有5 mol% DCM作為賦形劑的5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7 g, 86%, 93%純度)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.35$ min; MS m/z 332 ($M+H$)⁺。

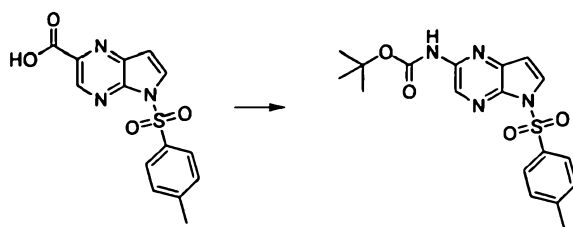
步驟D：5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸



在2 L圓底燒瓶中，向5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯(17.8 g, 53.6 mmol)於1,4-二噁烷(715 mL)中的黃色溶液中添加HCl(6 N水溶液，714 mL)，且混合物在約60°C下加熱約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫

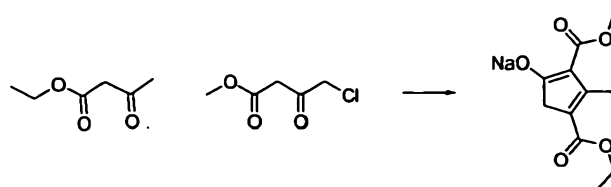
度。在減壓下移除有機溶劑，且收集沈澱物，用水洗滌，且乾燥，產生呈黃色固體狀之5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4 g, 85%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.63$ min; MS m/z 316 (M-H)⁻。

步驟E：5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



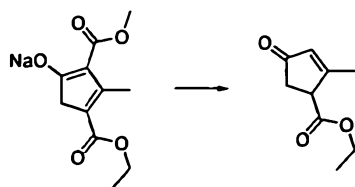
在500 mL圓底燒瓶中，添加5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4 g, 45.3 mmol)、DPPA(9.78 mL, 45.3 mmol)及TEA(13.9 mL, 100 mmol)於t-BuOH(200 mL)中，得到橙色懸浮液。混合物在約70℃下加熱約16小時，冷卻至周圍溫度且過濾不溶性物質。在減壓下移除溶劑且粗物質用庚烷中之25-60% EtOAc(歷經30分鐘)溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈灰白色固體狀之5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(9.75 g, 54%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.79$ min; MS m/z 389 (M+H)⁺。

步驟F：4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉



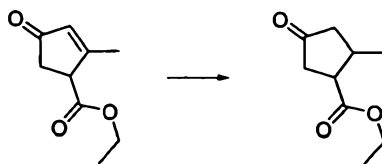
在 12 L 圓底燒瓶中，NaH(60% 含於礦物油中之分散液，159 g，3985 mmol) 以多份添加至經攪拌的無水 THF(4004 mL) 中，得到灰色懸浮液。混合物於冰/鹽浴中冷卻至約 5°C，隨後藉助於加料漏斗、經約 1 小時逐滴添加含於無水 THF(200 mL) 中之乙醯乙酸乙酯(506 mL，3985 mmol，Alfa Aesar)，在此期間，溫度逐漸遞增至約 18°C。添加完成之後，反應物在周圍溫度下攪拌約 1 小時，接著藉助於加料漏斗、經約 1 小時逐滴添加 4-氯乙醯乙酸甲酯(230 mL，1993 mmol，Oakwood) 於無水 THF(200 mL) 中的溶液。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時，接著在約 50°C 下加熱約 16 小時。真空濃縮反應混合物。將橙色固體冷卻至約 5°C 且添加冰/水混合物(2 L)。懸浮液藉由在無真空的旋轉蒸發器上旋轉約 30 分鐘來混合。藉由過濾收集固體且用冰冷水(750 mL)洗滌。一旦大部分溶劑(約 90%)已移除，則用 MeCN(750 mL)濕磨濕固體，攪拌約 30 分鐘，接著藉由過濾收集固體，同時用 Et₂O(2×500 mL)洗滌。固體於空氣中乾燥約 16 小時，接著在約 55°C 下真空乾燥，得到 4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(485 g，98%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟 G：2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



在 5 L 圓底燒瓶中，含於甲苯 (1200 mL) 及水 (1200 mL) 中的 4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉 (485 g, 1954 mmol)、KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker) 及 AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) 在回流下加熱約 6 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度維持約 16 小時。接著將反應混合物傾注入 12 L 燒瓶中且用水 (3 L) 稀釋。在攪拌下，經約 1 小時小心地逐份添加固體 NaHCO_3 (450 g, 5.3 mol)。再攪拌約 30 分鐘之後，分離鹼性水相且進一步用 Et_2O (4×400 mL) 萃取。合併的有機層用水 (4×500 mL) 及飽和鹽水 (500 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，產生黃色油狀物，藉由真空蒸餾 (約 92-94°C, 約 0.4 mmHg) 純化，得到呈黃色油狀之 2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯 (229 g, 69%)： ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.04-6.01 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32-1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

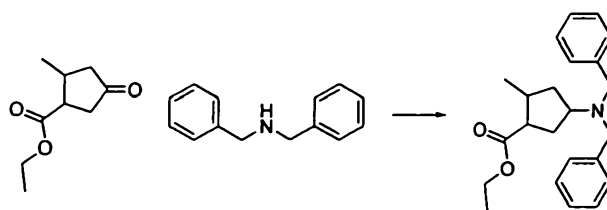
步驟 H：2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



在 1 L 夾套式圓底燒瓶中，添加氯化亞銅(I) (0.736 g, 7.43 mmol)、(S)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘 (4.63 g,

7.43 mmol)及第三丁醇鈉(0.714 g, 7.43 mmol)於甲苯(250 mL)中，得到黃色溶液。混合物在周圍溫度下攪拌15分鐘，隨後溶液變成褐色。將溶液冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(14.86 mL, 223 mmol)且溶液在約5°C下攪拌約40分鐘。將溶液冷卻至約-15°C且以一份添加2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(25.00 g, 149 mmol)及第三丁醇(61.7 mL, 654 mmol)於甲苯(250 mL)中的溶液。反應物在-15°C下攪拌144小時。藉由添加1:1乙醇/甲苯(350 mL)及Celite® 545 (25 g)淬滅反應混合物。攪拌混合物且溫熱至周圍溫度。真空濃縮反應混合物(用庚烷補充)。向殘餘物中添加庚烷(350 mL)且藉由過濾移除固體。真空濃縮濾液且粗產物使用7個柱體積之庚烷中之10至50% EtOAc梯度、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*)-2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯)(11.2 g, 42%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (qd, *J*=7.1, 0.6, 2H), 3.17 (ddd, *J*=8.1, 6.8, 5.6, 1H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.67-2.46 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.16 (ddd, *J*=18.3, 7.8, 1.7, 1H), 1.29 (t, *J*=7.2, 3H), 1.06 (d, *J*=7.0, 3H)。

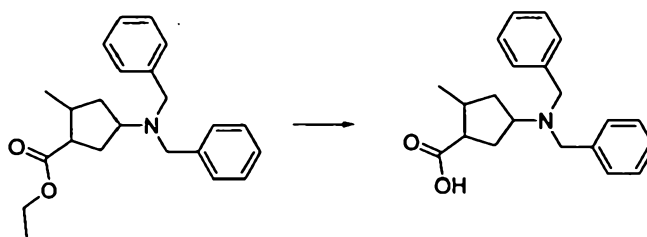
步驟I：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯

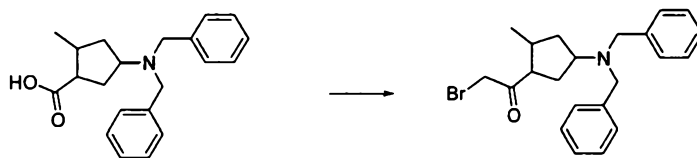
(10.0 g, 58.8 mmol)及DCE(180 mL)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加AcOH(5.7 mL, 100 mmol)及二苯甲基胺(11.3 mL, 58.8 mmol)，形成稠懸浮液。將反應混合物溫熱至約10℃且逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21.2 g, 100 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約20小時，接著緩慢傾注入經攪拌之NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)中且攪拌約20分鐘。分離各層且水相用DCM(3×100 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。粗黃色油狀物用庚烷中之0-30% EtOAc梯度溶離、藉助於矽膠層析純化，得到呈無色油狀之4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯)(15.5 g, 75%)：¹H NMR (吡啶-*d*₅) δ 7.53 (dd, *J*=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, *J*=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, *J*=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟J：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



將 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯 (3.65 g, 10.38 mmol) 溶於 HCl (6 N 水溶液, 20 mL) 與 1,4-二噁烷 (50 mL) 之混合物中且所得混合物在約 60°C 下加熱約 72 小時。在減壓下移除有機溶劑。藉由添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (40 mL) 中和水相且用 EtOAc (50 mL) 萃取。有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌, 經無水 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮, 產生呈白色非晶形固體狀之 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸 (3.3 g, 98%): LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=1.66 min; MS *m/z* 324 (M+H)⁺。

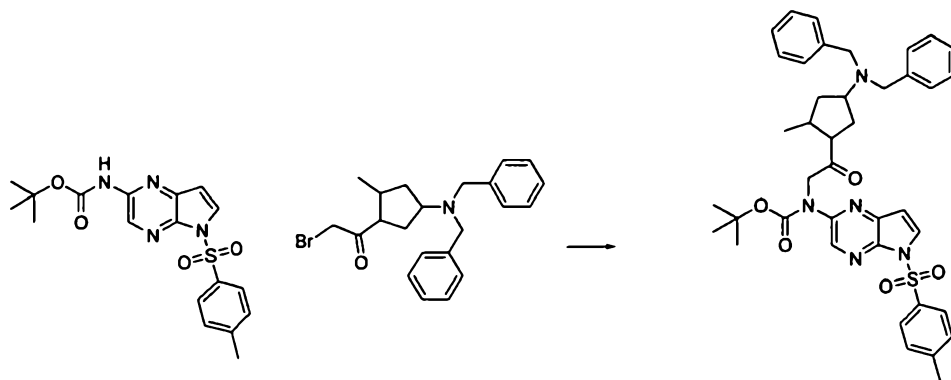
步驟 K: 2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮



向 4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸 (7.34 g, 22.7 mmol) 於 DCM (100 mL) 中的溶液中緩慢添加乙二醯氯 (4.37 mL, 49.9 mmol) (注意: 有輕微氣體逸出), 隨後逐滴添加 DMF (0.26 mL, 3.41 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約 14 小時。在減壓下移除溶劑, 產生米色非晶形固體, 溶於 THF 及 MeCN (1:1, 100 mL) 中。所得溶液在約 0°C 下添加至三甲基矽烷基重氮甲烷 (2 M, 含於 Et₂O 中, 39.7 mL, 79 mmol) 於 THF 及 MeCN (1:1, 100 mL) 中之溶液中。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 3 小時, 接著藉由逐滴添加 HBr (48% 水溶液, 25 mL, 221 mmol) 來淬滅。所得混合物藉由逐滴添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (300 mL) 中和, 且分離各層。有機

層經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之5%至45% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈黃色油狀之2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(6.3 g, 69%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=2.90 min; MS *m/z* 400, 402 (M+H)⁺。

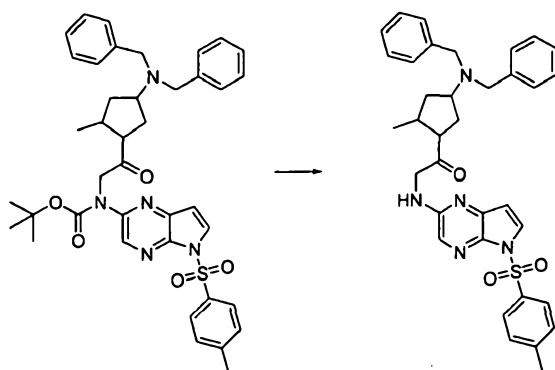
步驟L：2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在約0°C下，向NaH(60%於礦物油中之分散液，0.058 g, 1.45 mmol)於DMF(5 mL)中的懸浮液中逐滴添加5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.59 g, 1.519 mmol，實例#3步驟E)於DMF(5 mL)中的溶液。所得混合物在約0°C下攪拌約30分鐘，接著在約0°C下逐滴添加至2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(0.73 g, 1.8 mmol)於DMF(10 mL)中的溶液中。所得混合物在約0°C下攪拌約1小時，且在減壓下移除溶劑。將殘餘物分配於NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(各100 mL)之間。分離有機相，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色非晶

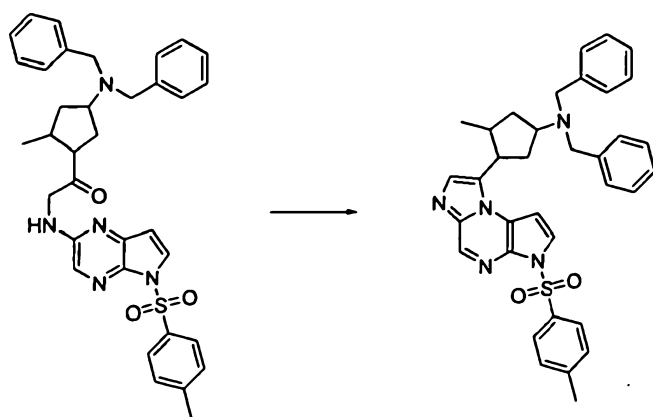
形固體狀之2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.04 g, 97%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=3.30$ min; MS m/z 708 ($M+H$)⁺。

步驟M: 1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙酮



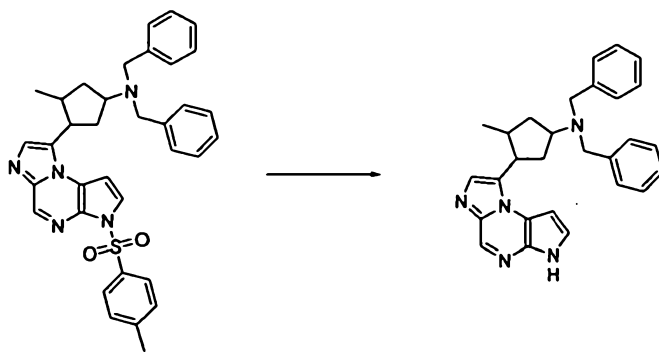
將2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(6.19 g, 8.75 mmol)溶於HCl(4 N, 含於1,4-二噁烷中, 25 mL)中。反應混合物在周圍溫度下攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(各100 mL)之間。有機相用鹽水(80 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮, 產生呈褐色非晶形固體狀之1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙酮(5.2 g, 98%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=3.00$ min; MS m/z 608 ($M+H$)⁺。

步驟N: N,N-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺



1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮(5.32 g, 8.75 mmol) 與勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)之混合物在約60°C下加熱約2小時。添加勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)。反應混合物在約60°C下攪拌約1小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用DCM中之0-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈褐色非晶形固體狀之*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 87%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =2.99 min; MS m/z 590 ($M+H$)⁺。

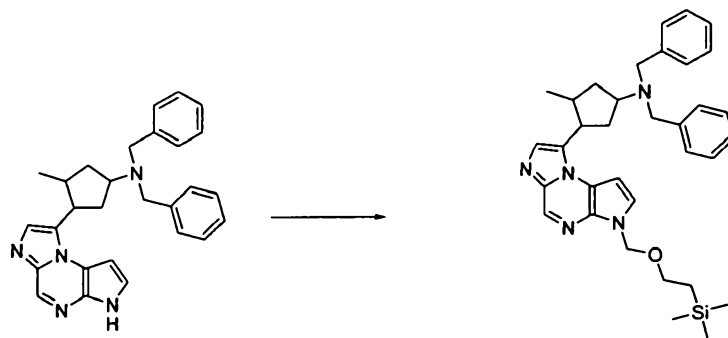
步驟O：*N,N*-二苯甲基-3-(3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺



將*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并

[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 7.58 mmol)溶於1,4-二噁烷(40 mL)中。添加NaOH(2 N水溶液, 4 mL)且反應混合物在約90°C下加熱約80分鐘。在減壓下移除有機溶劑且殘餘物用NH₄Cl飽和水溶液(70 mL)處理且用DCM(2×60 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(70 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM中之0-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 產生呈黃色油狀之*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(1.84 g, 56%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.31$ min; MS m/z 436 (M+H)⁺。

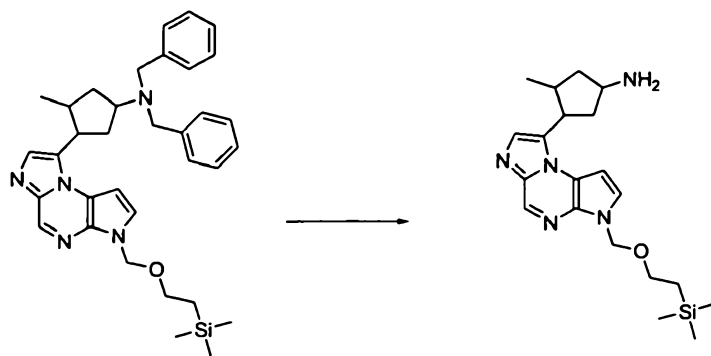
步驟P: *N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺



在0°C下, 向氫化鈉(60%含於礦物油中之分散液, 0.382 g, 9.55 mmol)於DMF(50 mL)中的懸浮液中逐滴添加*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(3.96 g, 9.09 mmol)於DMF(50 mL)中的溶液。所得溶液在周圍溫度下攪拌約10分鐘。逐滴添加SEM氯化物(1.774 mL, 10.0 mmol)且攪拌溶液約1小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於水與EtOAc之間(各200 mL)。

有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用DCM中之10-80% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈灰白色非晶形固體狀之*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(3.1 g, 60%產率)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=3.32$ min; MS m/z 566 (M+H)⁺。

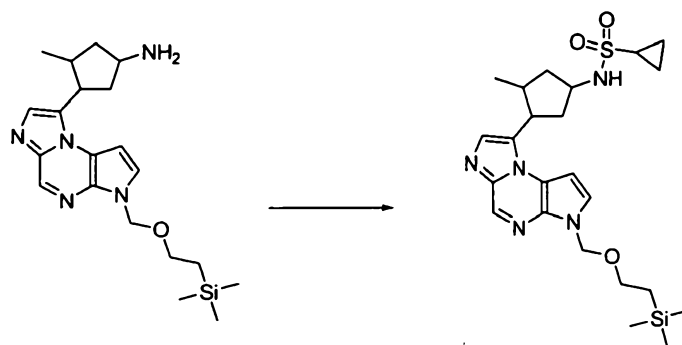
步驟Q：3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺



向*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(3.0 g, 5.30 mmol)於三氟乙醇(200 mL)中的溶液中添加20%濕氫氧化鈣/碳(0.6 g, 4.27 mmol)。混合物在40 psi之氫氣下、在約50℃下攪拌約90分鐘。藉由Celite[®]墊過濾來移除催化劑，且濾液在減壓下濃縮，產生呈褐色非晶形固體狀之3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(2.0 g, 98%產率)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.86$ min; MS m/z 386 (M+H)⁺。

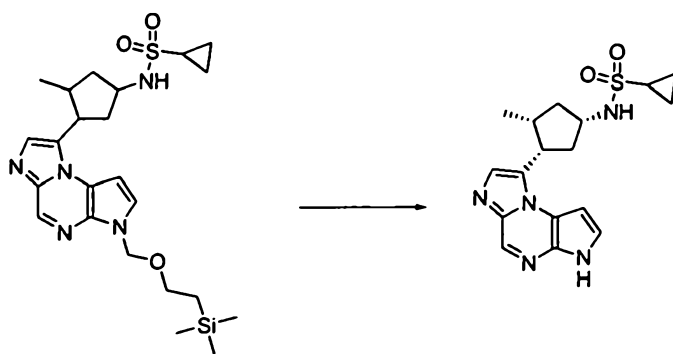
步驟R：N-(3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-

3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



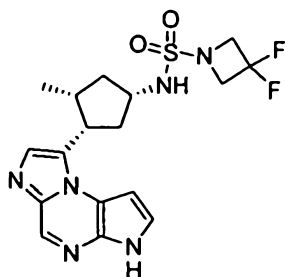
向 3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺 (0.27 g, 0.7 mmol) 及 DIEA (0.18 mL, 1.05 mmol) 於 DCM (5 mL) 中的溶液中逐滴添加環丙烷磺醯氯 (0.098 g, 0.7 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 1 小時。再添加 0.18 mL DIEA 及 0.098 g 環丙烷磺醯氯且連續反應約 3 小時。移除溶劑且將殘餘物分配於氯化銨飽和水溶液與 EtOAc (各 20 mL) 之間。有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析 (100% DCM 維持 5 分鐘，接著經下一個 30 分鐘至 DCM 中之 6% MeOH) 純化，產生呈灰白色固體狀之 *N*-(3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.18 g, 52% 產率)。LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 2.45$ min; MS m/z 490 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

步驟 S： *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺

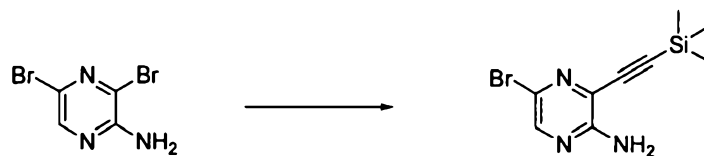


向 3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.18 g, 0.368 mmol) 於 DCM (2.5 mL) 中的溶液中添加 TFA (0.9 mL)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物在高度真空下乾燥。將殘餘物溶於 1,4-二噁烷 (3 mL) 及 28% 氫氧化銨水溶液 (2.5 mL) 中。混合物在約 60°C 下加熱約 2 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用一般程序 AA (表 2, 方法 32, $R_t=20.9$ min, or=負) 純化, 產生呈白色固體狀之 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.088 g, 66% 產率)。LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t=1.52$ min; MS m/z 360 ($M+H$)⁺。

實例 #25: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺

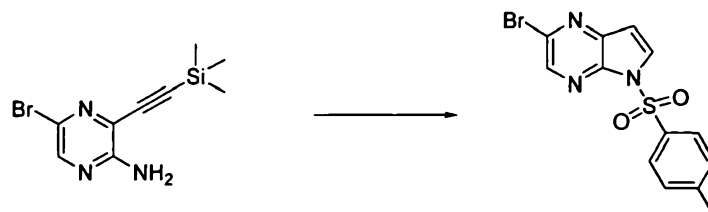


步驟 A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於 THF(1255 mL)中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94 mmol)。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基)乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF(157 mL)中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^\circ\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite[®] 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^\circ\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1，方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

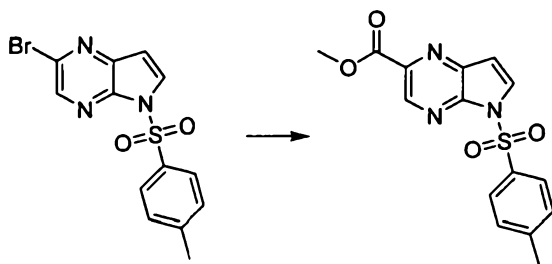
步驟 B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。

約15分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g, 14.4 mmol)且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約16小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於DCM(15 mL)中且用DCM溶離、藉由矽膠層析純化，得到2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

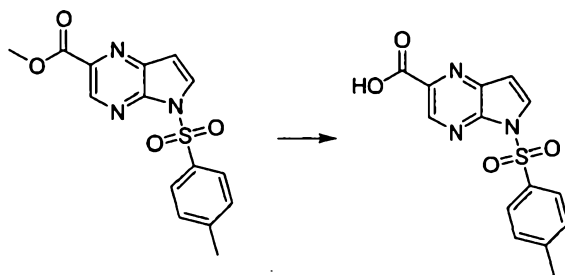
步驟C：5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



將CO鼓入5 L圓底燒瓶內之2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(50.0 g, 142 mmol)於DMF(2.50 L)中的橙色溶液中維持約2分鐘。添加二氯化雙(三苯膦)鉀(II)(9.96 g, 14.2 mmol)、TEA(59 mL, 423 mmol)及MeOH(173.0 mL, 4259 mmol)且燒瓶配備有CO氣球。混合物在約95℃下、在CO氛圍下(1個大氣壓)加熱。攪拌隔夜之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度隔夜且傾注入冰水(3.2 L)中。攪拌混合物約10分鐘且藉由過濾收集沈澱物，同時用水洗滌，且乾燥1小時。將粗物質溶於DCM中，與殘餘水分離，經無水MgSO₄乾燥，過濾，添加矽膠，且在減壓下濃縮以備層析之用。粗物質用DCM中之0-5% MeOH溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生含有5 mol% DCM作為賦形劑

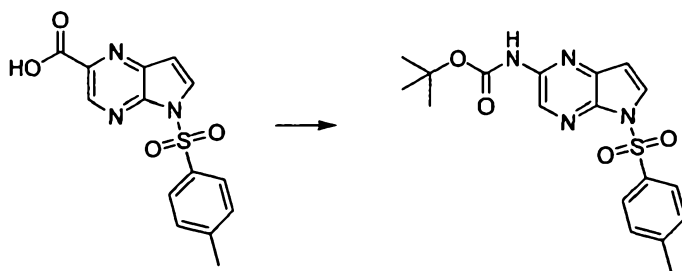
的 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-甲 酸 甲 酯 (40.7 g, 86%, 93% 純 度) : LC/MS(表 1, 方 法 a) $R_t=2.35$ min; MS m/z 332 ($M+H$)⁺。

步 驟 D : 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-甲 酸



在 2 L 圓 底 燒 瓶 中，向 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-甲 酸 甲 酯 (17.8 g, 53.6 mmol) 於 1,4-二 噁 烷 (715 mL) 中的 黃 色 溶 液 中 添 加 HCl (6 N 水 溶 液, 714 mL)，且 混 合 物 在 約 60°C 下 加 熱 約 16 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度。在 減 壓 下 移 除 有 機 溶 劑，且 收 集 沉 澱 物，用 水 洗 滌，且 乾 燥，產 生 呈 黃 色 固 體 狀 之 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-甲 酸 (14.4 g, 85%) : LC/MS(表 1, 方 法 a) $R_t=1.63$ min; MS m/z 316 ($M-H$)⁻。

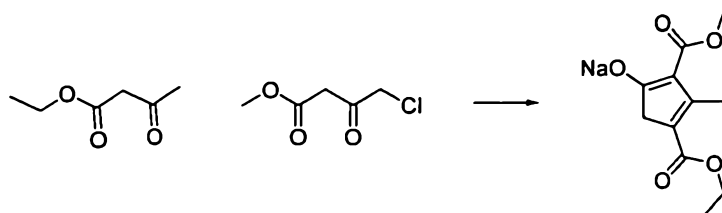
步 驟 E : 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯



在 500 mL 圓 底 燒 瓶 中，添 加 5-甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-甲 酸 (14.4 g, 45.3 mmol)、DPPA (9.78 mL，

45.3 mmol)及TEA(13.9 mL, 100 mmol)於t-BuOH(200 mL)中，得到橙色懸浮液。混合物在約70°C下加熱約16小時，冷卻至周圍溫度且過濾不溶性物質。在減壓下移除溶劑且粗物質用庚烷中之25-60% EtOAc(歷經30分鐘)溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈灰白色固體狀之5-甲氧羰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(9.75 g, 54%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.79$ min; MS m/z 389 ($M+H$)⁺。

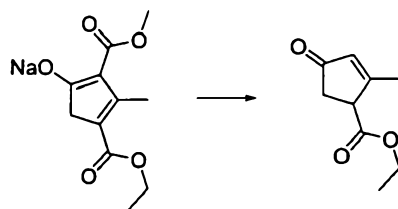
步驟F：4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉



在12 L圓底燒瓶中，NaH(60%含於礦物油中之分散液，159 g, 3985 mmol)以多份添加至經攪拌的無水THF(4004 mL)中，得到灰色懸浮液。混合物於冰/鹽浴中冷卻至約5°C，隨後藉助於加料漏斗、經約1小時逐滴添加含於無水THF(200 mL)中之乙醯乙酸乙酯(506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar)，在此期間，溫度逐漸遞增至約18°C。添加完成之後，反應物在周圍溫度下攪拌約1小時，接著藉助於加料漏斗、經約1小時逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(230 mL, 1993 mmol, Oakwood)於無水THF(200 mL)中的溶液。所得混合物在周圍溫度下攪拌約2小時，接著在約

50°C下加熱約16小時。真空濃縮反應混合物。將橙色固體冷卻至約5°C且添加冰/水混合物(2 L)。懸浮液藉由在無真空的旋轉蒸發器上旋轉約30分鐘來混合。藉由過濾收集固體且用冰冷水(750 mL)洗滌。一旦大部分溶劑(約90%)已移除，則用MeCN(750 mL)濕磨濕固體，攪拌約30分鐘，接著藉由過濾收集固體，同時用Et₂O(2×500 mL)洗滌。固體於空氣中乾燥約16小時，接著在約55°C下真空乾燥，得到4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(485 g, 98%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (q, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

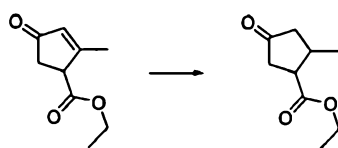
步驟G：2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



在5 L圓底燒瓶中，含於甲苯(1200 mL)及水(1200 mL)中的4-(乙氧羰基)-2-(甲氧羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(485 g, 1954 mmol)、KCl(204 g, 2736 mmol, JT Baker)及AcOH(392 mL, 6839 mmol, JT Baker)在回流下加熱約6小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度維持16小時。接著將反應混合物傾注入12 L燒瓶中且用水(3 L)稀釋。在攪拌下，經約1小時小心地逐份添加固體NaHCO₃(450 g, 5.3 mol)。再攪拌約30分鐘之後，分離鹼性水相且進一步用Et₂O(4×400 mL)萃取。合併的有機層用水(4×500 mL)及飽

和鹽水(500 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，產生黃色油狀物，藉由真空蒸餾(約92-94°C，約0.4 mmHg)純化，得到呈黃色油狀之2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(229 g，69%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.04-6.01 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.32-1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

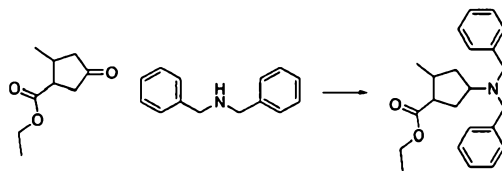
步驟H：2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



在1 L夾套式圓底燒瓶中，添加氯化亞銅(I)(0.736 g，7.43 mmol)、(S)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(4.63 g，7.43 mmol)及第三丁醇鈉(0.714 g，7.43 mmol)於甲苯(250 mL)中，得到黃色溶液。混合物在周圍溫度下攪拌15分鐘，隨後溶液變成褐色。將溶液冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(14.86 mL，223 mmol)且溶液在約5°C下攪拌約40分鐘。將溶液冷卻至約-15°C且以一份添加2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(25.00 g，149 mmol)及第三丁醇(61.7 mL，654 mmol)於甲苯(250 mL)中的溶液。反應物在-15°C下攪拌144小時。藉由添加1:1乙醇/甲苯(350 mL)及Celite[®] 545 (25 g)淬滅反應混合物。攪拌混合物且溫熱至周圍溫度。真空濃縮反應混合物(用庚烷補充)。向殘餘物中添加庚烷(350 mL)且藉由過濾移除固體。真空濃縮濾

液且粗產物使用7個柱體積之庚烷中之10至50% EtOAc梯度、藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀之2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(其為非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*)-2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯)(11.2 g，42%產率)。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (qd, $J=7.1, 0.6, 2H$), 3.17 (ddd, $J=8.1, 6.8, 5.6, 1H$), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.67-2.46 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.16 (ddd, $J=18.3, 7.8, 1.7, 1H$), 1.29 (t, $J=7.2, 3H$), 1.06 (d, $J=7.0, 3H$)。

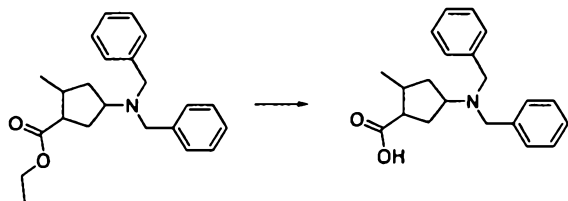
步驟I：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(10.0 g，58.8 mmol)及DCE(180 mL)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加AcOH(5.7 mL，100 mmol)及二苯甲基胺(11.3 mL，58.8 mmol)，形成稠懸浮液。將反應混合物溫熱至約10℃且逐份添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(21.2 g，100 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約20小時，接著緩慢傾注入經攪拌之NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)中且攪拌約20分鐘。分離各層且水相用DCM(3×100 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。粗黃色油狀物用庚烷中之0-30% EtOAc梯度溶離、藉助於矽膠層析純化，得到呈無色油狀

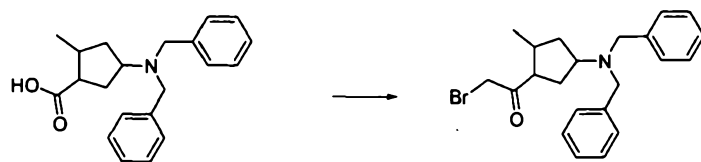
之4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(非對映異構體之非外消旋混合物，主要為(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯)(15.5 g, 75%)：¹H NMR (吡啶-*d*₅) δ 7.53 (dd, *J*=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, *J*=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, *J*=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟J：4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



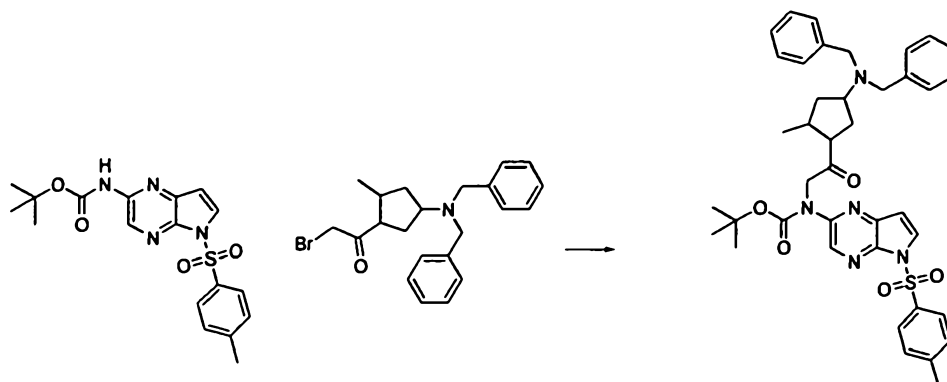
將4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(3.65 g, 10.38 mmol)溶於HCl(6 N水溶液, 20 mL)與1,4-二噁烷(50 mL)之混合物中且所得混合物在約60°C下加熱約72小時。在減壓下移除有機溶劑。藉由添加NaHCO₃飽和水溶液(40 mL)中和水相且用EtOAc(50 mL)萃取。有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮，產生呈白色非晶形固體狀之4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(3.3 g, 98%)：LC/MS(表1，方法a) *R*_t=1.66 min; MS *m/z* 324 (M+H)⁺。

步驟K：2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮



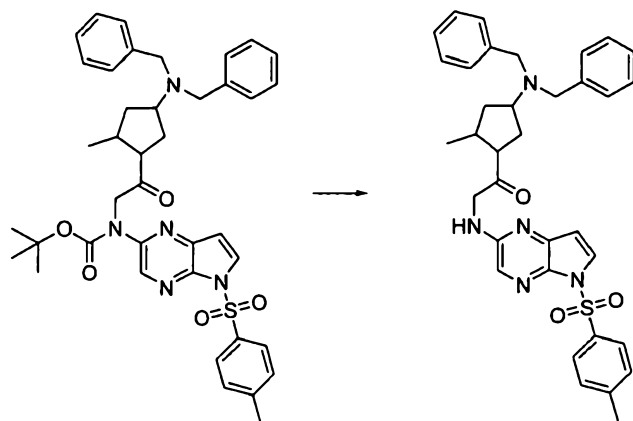
向4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(7.34 g, 22.7 mmol)於DCM(100 mL)中的溶液中緩慢添加乙二醯氯(4.37 mL, 49.9 mmol)(注意：有輕微氣體逸出)，隨後逐滴添加DMF(0.26 mL, 3.41 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約14小時。在減壓下移除溶劑，產生米色非晶形固體，溶於THF及MeCN(1:1, 100 mL)中。所得溶液在約0°C下添加至三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M, 含於Et₂O中, 39.7 mL, 79 mmol)於THF及MeCN(1:1, 100 mL)中之溶液中。所得混合物在約0°C下攪拌約3小時，接著藉由逐滴添加HBr(48%水溶液, 25 mL, 221 mmol)來淬滅。所得混合物藉由逐滴添加NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)中和，且分離各層。有機層經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之5%至45% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈黃色油狀之2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(6.3 g, 69%)：LC/MS(表1, 方法a) R_t=2.90 min; MS *m/z* 400, 402 (M+H)⁺。

步驟L：2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲氧基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



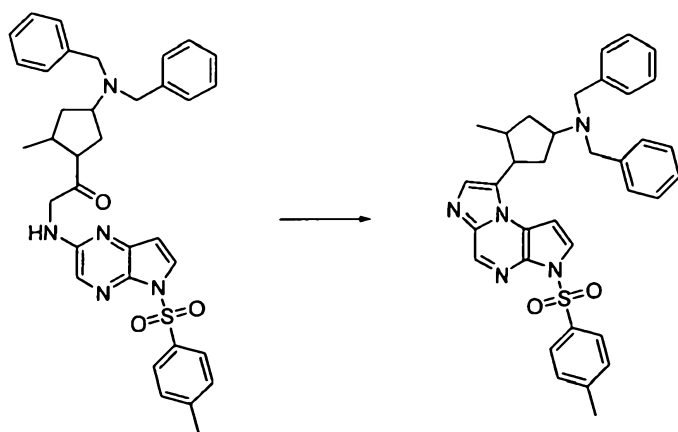
在約 0°C 下，向 NaH(60% 於礦物油中之分散液，0.058 g，1.45 mmol) 於 DMF(5 mL) 中的懸浮液中逐滴添加 5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.59 g，1.519 mmol，實例 #3 步驟 E) 於 DMF(5 mL) 中的溶液。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 30 分鐘，接著在約 0°C 下逐滴添加至 2-溴-1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)乙酮(0.73 g，1.8 mmol) 於 DMF(10 mL) 中的溶液中。所得混合物在約 0°C 下攪拌約 1 小時，且在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於飽和 NaHCO₃ 水溶液與 EtOAc(各 100 mL) 之間。分離有機相，經無水 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮，產生呈黃色非晶形固體狀之 2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.04 g，97%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t=3.30 min; MS *m/z* 708 (M+H)⁺。

步驟 M：1-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲基磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙酮



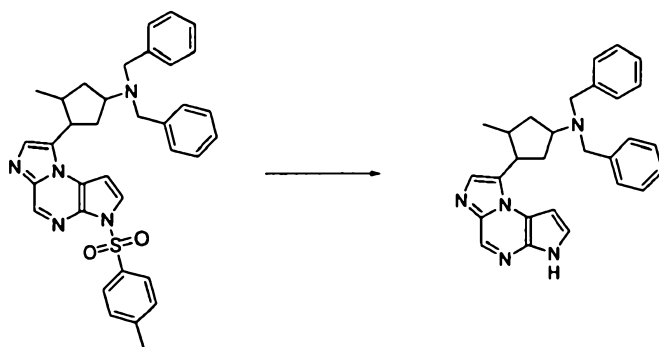
將2-(4-(二苯甲基胺基)-2-甲基環戊基)-2-側氧基乙基(5-
 甲 苯 磺 醯 基 -5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基)胺 基 甲 酸 第 三 丁
 酯 (6.19 g, 8.75 mmol) 溶 於 HCl (4 N, 含 於 1,4-二 噁 烷 中 ,
 25 mL) 中 。 反 應 混 合 物 在 周 圍 溫 度 下 攪 拌 約 2 小 時 。 在 減
 壓 下 移 除 溶 劑 且 將 殘 餘 物 分 配 於 NaHCO₃ 飽 和 水 溶 液 與
 EtOAc (各 100 mL) 之 間 。 有 機 相 用 鹽 水 (80 mL) 洗 滌 , 經 無
 水 MgSO₄ 乾 燥 且 在 減 壓 下 濃 縮 , 產 生 呈 褐 色 非 晶 形 固 體 狀
 之 1-(4-(二 苯 甲 基 胺 基)-2-甲 基 環 戊 基)-2-(5-甲 苯 磺 醯 基 -
 5H-吡 咯 并 [2,3-*b*] 吡 嗪 -2-基 胺 基) 乙 酮 (5.2 g, 98%) :
 LC/MS (表 1, 方 法 a) R_t=3.00 min; MS *m/z* 608 (M+H)⁺。

步 驟 N: *N,N*-二 苯 甲 基 -3-甲 基 -4-(3-甲 苯 磺 醯 基 -3H-咪 唑
 并 [1,2-*a*] 吡 咯 并 [2,3-*e*] 吡 嗪 -8-基) 環 戊 胺



1-(4-(二苯甲基氨基)-2-甲基環戊基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.32 g, 8.75 mmol)與勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)之混合物在約60℃下加熱約2小時。再添加勞森試劑(1.88 g, 4.64 mmol)。反應混合物在約60℃下攪拌約1小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用DCM中之0-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，產生呈褐色非晶形固體狀之*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 87%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.99$ min; MS m/z 590 (M+H)⁺。

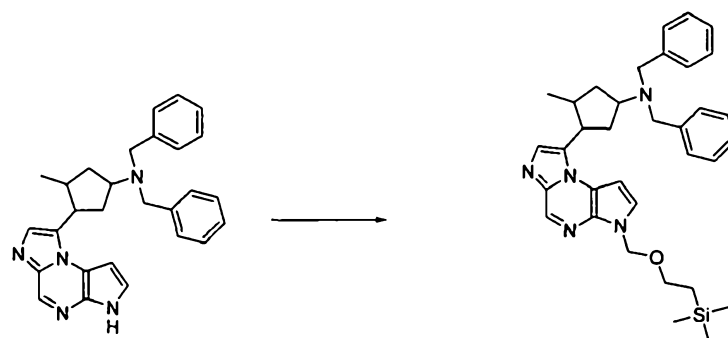
步驟O：*N,N*-二苯甲基-3-(3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺



將*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(4.47 g, 7.58 mmol)溶於1,4-二噁烷(40 mL)中。添加NaOH(2 N水溶液, 4 mL)且反應混合物在約90℃下加熱約80分鐘。在減壓下移除有機溶劑且殘餘物用NH₄Cl飽和水溶液(70 mL)處理且用DCM(2×60 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(70 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM

中之0-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，產生呈黃色油狀之*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(1.84 g, 56%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.31$ min; MS m/z 436 ($M+H$)⁺。

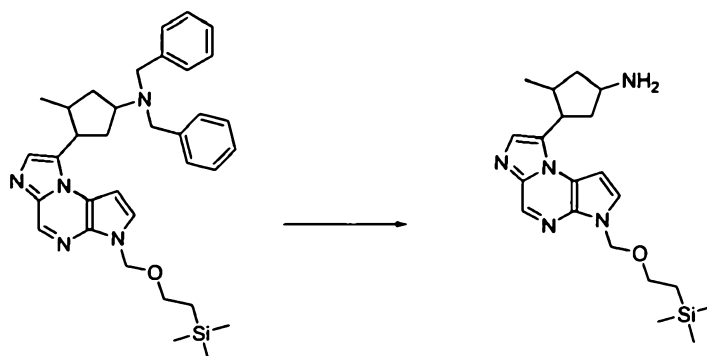
步驟P：*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺



在0℃下，向氫化鈉(60%含於礦物油中之分散液，0.382 g, 9.55 mmol)於DMF(50 mL)中的懸浮液中逐滴添加*N,N*-二苯甲基-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺(3.96 g, 9.09 mmol)於DMF(50 mL)中的溶液。所得溶液在周圍溫度下攪拌約10分鐘。逐滴添加SEM氯化物(1.774 mL, 10.0 mmol)且攪拌溶液約1小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於水與EtOAc之間(各200 mL)。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用DCM中之10-80% EtOAc溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈灰白色非晶形固體狀之*N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺(3.1 g, 60%產率)。LC/MS(表1，方法a) $R_t=3.32$ min; MS m/z 566

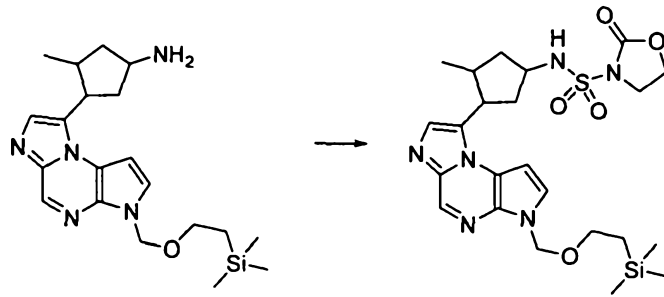
$(M+H)^+$ 。

步驟 Q：3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺



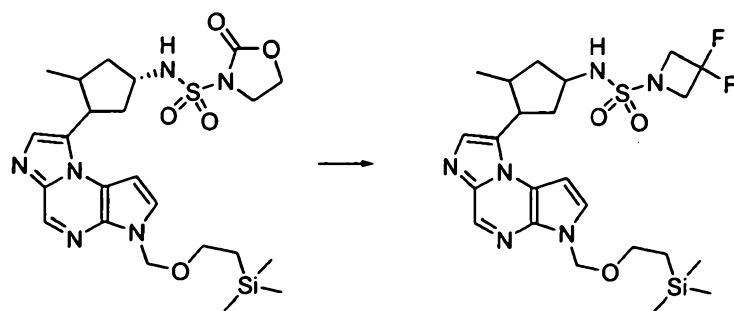
向 *N,N*-二苯甲基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺 (3.0 g, 5.30 mmol) 於三氟乙醇 (200 mL) 中的溶液中添加 20% 濕氫氧化鈣/碳 (0.6 g, 4.27 mmol)。混合物在 40 psi 之氫氣下、在約 50℃ 下攪拌約 90 分鐘。藉由 Celite® 墊過濾來移除催化劑，且濾液在減壓下濃縮，產生呈褐色非晶形固體狀之 3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊胺 (2.0 g, 98% 產率)。LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t=1.86$ min; MS m/z 386 $(M+H)^+$ 。

步驟 R：*N*-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)環戊基)-2-側氧基噁唑啉-3-磺醯胺



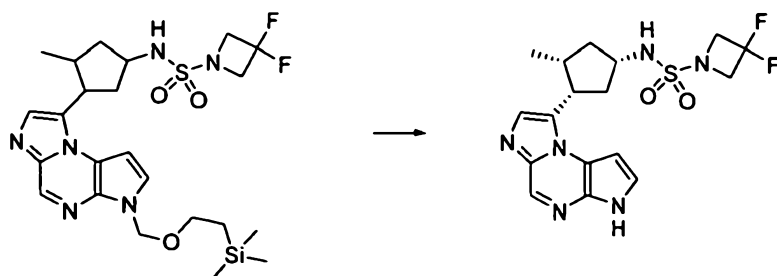
向 3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊胺 (0.50 g, 1.3 mmol) 與 氯磺醯基胺基甲酸 2-氯乙酯 (0.288 g, 1.297 mmol, 如 Biorg. Med. Chem. Lett, 2006 16, 3367-3370 中所述製備) 於 DCM (16 mL) 中的溶液中逐滴添加 TEA (0.542 mL, 3.89 mmol)。混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於水與 EtOAc 之間 (各 30 mL)。有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析 (0% DCM 維持 5 分鐘, 接著經下一個 30 分鐘至 DCM 中之 6% MeOH) 純化, 產生呈灰白色固體狀之 *N*-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-2-側氧基噁唑啉-3-磺醯胺 (0.24 g, 35% 產率)。LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=2.42 min; MS *m/z* 535 (M+H)⁺。

步驟 S：3,3-二氟-N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺



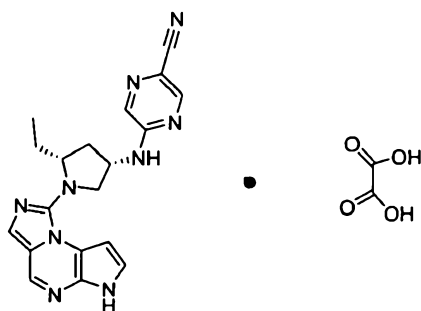
向 3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-2-側氧基噁唑啉-3-磺醯胺(0.24 g, 0.449 mmol)於 MeCN(1.5 mL)中的溶液中添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.07 g, 0.539 mmol, Matirx Scientific)及 DIEA(0.196 mL, 1.122 mmol)。混合物在微波中、在約 120℃ 下加熱約 30 分鐘。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於氯化銨飽和水溶液與 EtOAc(各 20 mL)之間。有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾且濃縮, 產生呈灰白色非晶形固體狀之 3,3-二氟-*N*-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)氮雜環丁烷-1-磺醯胺(0.2 g, 82% 產率)。LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=2.61$ min; MS m/z 541 ($M+H$)⁺。

步驟 T: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺



向 3,3-二氟-*N*-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲

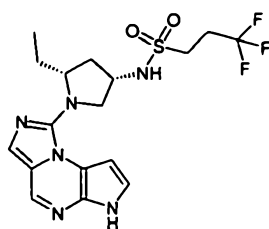
實例 #26* : 5-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基氨基)吡嗪-2-甲脞乙二酸鹽



向氫氧化鈣/碳(20 mol%，0.082 g，0.582 mmol)於EtOH(5 mL)中的漿液中添加1-((2R,4S)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啶-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.115 g，0.388 mmol，使用E、(2R,4S)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(如*J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611所述合

成)與HCl；J與實例#5步驟C；OO、D與NaOH所製備)於EtOH(2 mL)中的溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。約2小時之後，過濾反應混合物且添加5-氯吡嗪-2-甲腈(0.013 g, 0.019 mmol, ArkPharm)。在約70°C下加熱反應混合物。約7小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用水(5 mL)稀釋。所得沈澱物藉由過濾收集，得到呈游離鹼形式的產物。將固體溶於EtOAc(5 mL)中且添加二水合乙二酸(0.054 g, 0.43 mmol)。在輕緩加熱下，對固體進行短暫地超音波處理。冷卻至周圍溫度之後，藉由過濾收集固體且真空乾燥，得到呈黃褐色固體狀之5-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基胺基)吡嗪-2-甲腈乙二酸鹽(0.100 g, 56%)：LC/MS(表1，方法a) R_t =1.80 min; MS m/z : 374 ($M+H$)⁺。

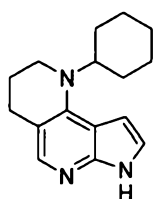
實例#27*：N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺



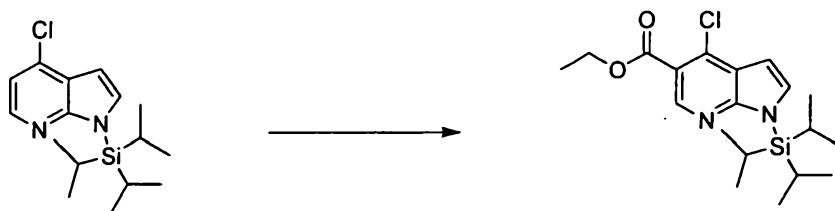
向氫氧化鈣/碳(20 mol%，0.013 g, 0.019 mmol)於EtOH(5 mL)中的漿液中添加1-((2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啉-1-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.110 g, 0.371 mmol，使用E、(2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-乙基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(如*J. Med. Chem.* 1988, 31, 1598-1611所述合

成)與HCl；J與實例#5步驟C；OO、D與NaOH所製備)於EtOH(2 mL)中的溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。約2小時之後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於DCM(5 mL)中且添加3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(0.080 g, 0.41 mmol, Matrix)。約15小時之後，再添加3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(80 mg, 0.408 mmol, Matrix)。約2天之後，將反應混合物分配於EtOAc(10 mL)與鹽水(10 mL)之間。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗產物用EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈褐色固體狀之*N*-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)吡咯啉-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(0.025 g, 16%)：LC/MS(表1，方法a) *R*_t=1.81 min; MS *m/z*: 431 (M+H)⁺。

實例#28：1-環己基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶



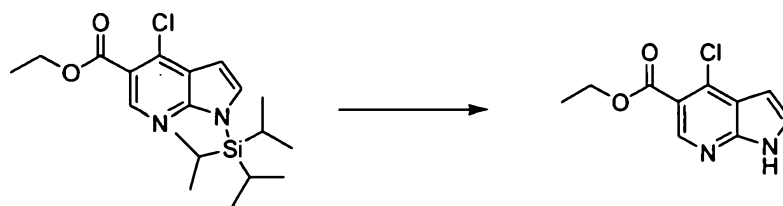
步驟A：4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯



在約-78℃下，向4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并

[2,3-*b*]吡啶(3.03 g, 9.81 mmol, Adesis)於THF(49 mL)中的溶液中逐滴添加sec-BuLi(1.4 M, 含於環己烷中, 15.4 mL, 21.6 mmol)。反應物在約-78°C下攪拌約1小時, 隨後快速添加氯甲酸乙酯(2.36 mL, 24.5 mmol)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約40分鐘。反應物用NH₄Cl飽和水溶液(25 mL)淬滅。添加EtOAc(50 mL)及水(50 mL)且分離各層。水層用EtOAc(2×20 mL)萃取且合併的有機層用鹽水(2×20 mL)洗滌。有機物經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮至乾, 得到黃色油狀物。油狀物用庚烷中之0-10% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈黃色油狀之4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯(3.78 g, 98%): LC/MS(表1, 方法b) *R*_t=3.98 min; MS *m/z*: 381 (M+H)⁺。

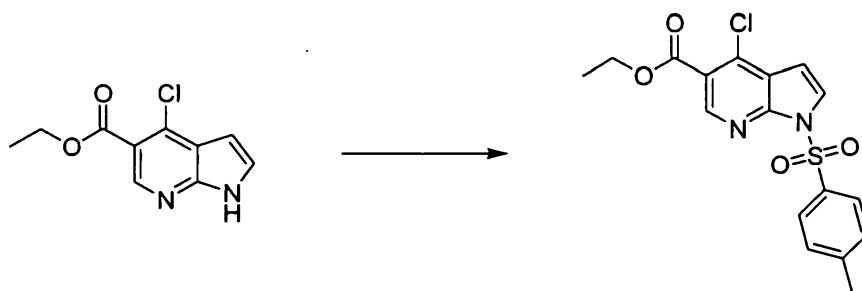
步驟B: 4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯



在約0°C下, 向4-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯(4.30 g, 11.3 mmol)於THF(57 mL)中的溶液中逐滴添加TBAF(1.0 M, 含於THF中, 12.6 mL, 12.6 mmol)且反應混合物在約0°C下攪拌約1小時。將反應物溫熱至室溫且攪拌約30分鐘。在減壓下移除溶劑且將所得油狀物分配於EtOAc與鹽水(各100 mL)之間。有機層經無水

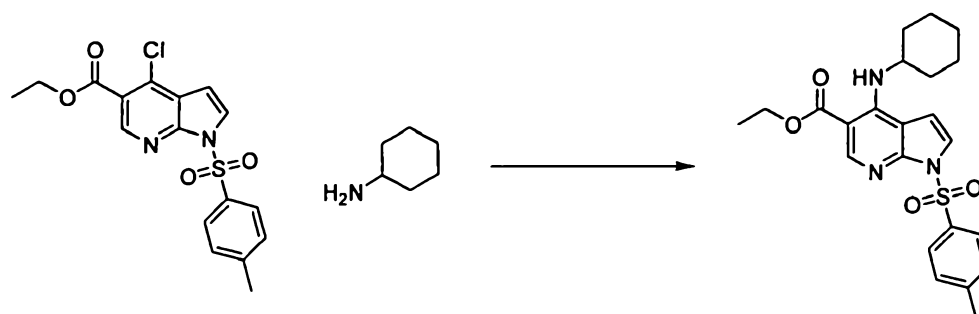
Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM濕磨且過濾，得到呈灰白色固體狀之4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯(1.32 g，52%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.07 min; MS m/z : 225 (M+H)⁺。

步驟C：4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯



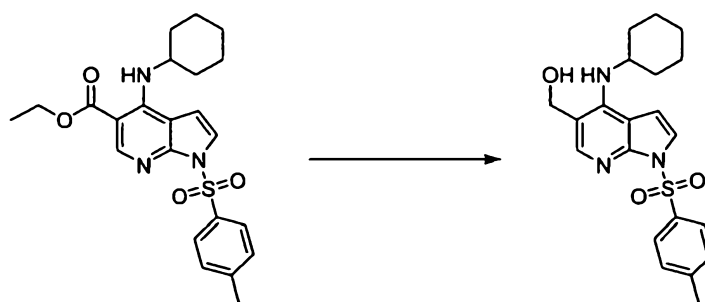
在約0℃下，向4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯(1.32 g，5.88 mmol)於DMF(39 mL)中的溶液中添加氫化鈉(60%含於礦物油中之分散液，0.400 g，10.00 mmol)且反應混合物在此溫度下攪拌約15分鐘。逐滴添加4-甲基苯-1-磺醯氯(2.24 g，11.8 mmol)於DMF(17 mL)中的溶液且反應混合物溫熱至周圍溫度維持約2小時。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物分配於EtOAc與水之間(各25 mL)。水層用EtOAc(2×25 mL)萃取且合併的有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。固體用庚烷濕磨，且過濾沈澱物，得到呈白色固體狀之4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯(2.28 g，102%，90%純度)：LCMS(表1，方法c) R_t =1.64 min; MS m/z : 379 (M+H)⁺。

步驟 D：4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯



向 4-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯 (2.28 g, 5.42 mmol) 於 n-BuOH (21 mL) 中的溶液中添加環己胺 (1.24 mL, 10.8 mmol)。所得溶液在約 110°C 下加熱約 18 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且用水及 DCM (各 50 mL) 稀釋。分離各層且有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。殘餘物用庚烷濕磨且過濾沈澱物，得到呈淡黃色固體狀之 4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯 (1.74 g, 73%)：LC/MS (表 1，方法 b) R_t=3.18 min; MS *m/z*: 442 (M+H)⁺。

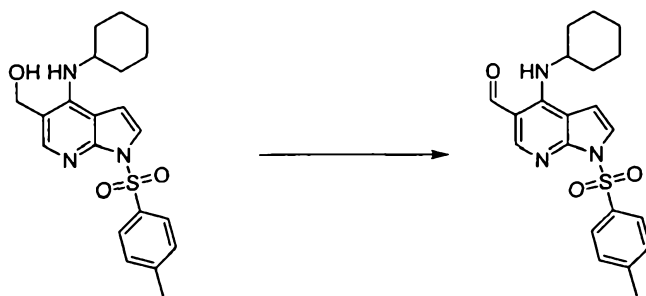
步驟 E：(4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇



在約 -78°C 下，向 4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯 (1.71 g, 3.88 mmol) 於甲苯 (43.1

mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1 M, 含於己烷中, 6.60 mL, 6.60 mmol)。反應物在約-78℃下攪拌約1小時且將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約1小時。反應物用酒石酸鈉鉀飽和水溶液(15 mL)淬滅且攪拌混合物約1小時。添加EtOAc(25 mL)且分離各層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥, 經由矽膠墊過濾, 同時用EtOAc(20 mL)洗滌, 且在減壓下濃縮濾液。殘餘物用DCM中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈灰白色固體狀之(4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇(1.24 g, 80%): LC/MS(表1, 方法b) *R*_t=2.51 min; MS *m/z*: 400 (M+H)⁺。

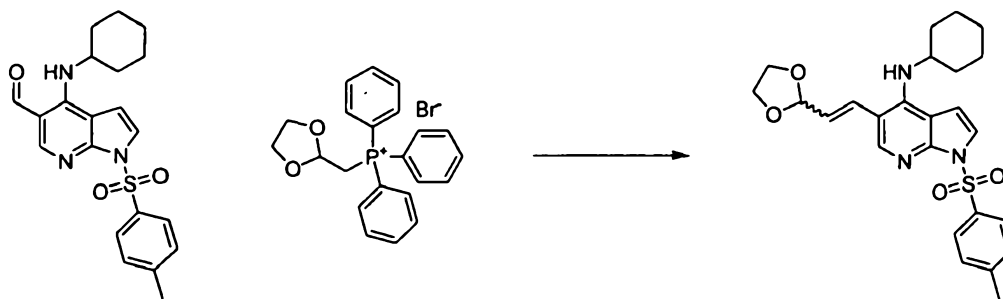
步驟F: 4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛



(4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇(1.12 g, 2.80 mmol)與二氧化錳(5.48 g, 63.1 mmol)於三氯甲烷(70 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌約18小時。反應混合物用三氯甲烷(100 mL)稀釋且反應混合物經由Celite[®]墊過濾, 同時用三氯甲烷(50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液, 得到呈灰白色固體狀之4-(環己基胺基)-

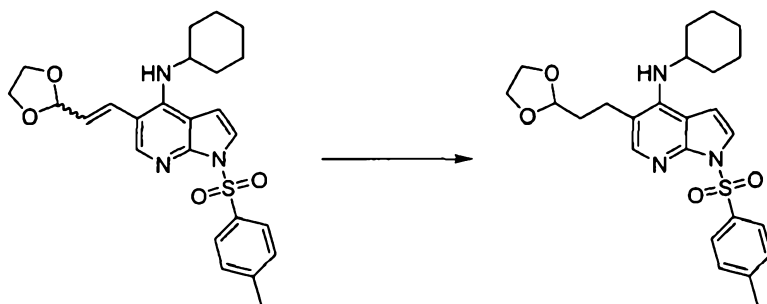
1- 甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5- 甲醛(0.975 g, 87%) : LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.70$ min; MS m/z : 398 ($M+H$)⁺。

步驟 G : (*E/Z*)-5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-*N*-環己基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺



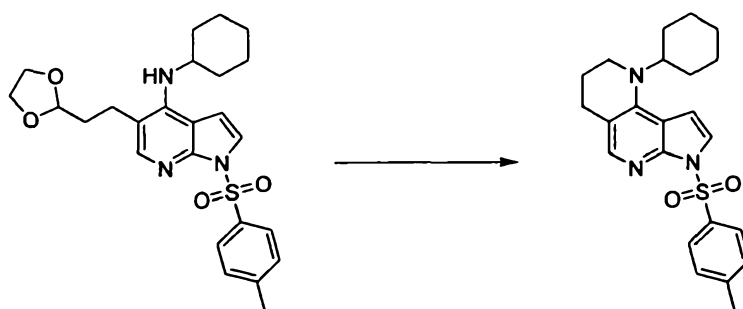
在氮氣下，向烘乾的燒瓶中饋入溴化((1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)三苯基磷(2.23 g, 5.19 mmol)及 THF(14 mL)。燒瓶於冰浴中冷卻至約 0°C 且添加第三丁醇鉀(0.591 g, 5.00 mmol)。混合物在約 0°C 下攪拌約 30 分鐘且經約 10 分鐘逐滴添加 4-(環己基胺基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5- 甲醛(0.750 g, 1.89 mmol)於 THF(4 mL)中的溶液。將反應物溫熱至周圍溫度且攪拌約 16 小時。添加水(10 mL)且反應混合物用 Et₂O(3×10 mL)萃取。合併的有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗油狀物用 DCM 中之 0-50% EtOAc 溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈 *E* 與 *Z* 異構體之混合物形式的 5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-*N*-環己基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺(0.590 g, 67%) : LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.69$ min, 1.73 min; MS m/z : 468 ($M+H$)⁺, 468 ($M+H$)⁺。

步驟H：5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-*N*-環己基-1-
 甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺



向 (*E/Z*)-5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-*N*-環己基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺 (0.512 g, 1.10 mmol) 於 EtOAc (19 mL) 中的溶液中添加鈀/碳 (10 mol%, 0.092 g, 0.086 mmol)。反應混合物用氫氣沖洗且在使用氣球的氫氛圍下攪置約 1.5 小時。反應混合物經由 Celite® 墊過濾，同時用 EtOAc (10 mL) 洗滌，且在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色泡沫狀之 5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-*N*-環己基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺 (0.499 g, 97%)：LC/MS (表 1，方法 b) R_t = 2.84 min; MS m/z : 470 ($M+H$)⁺.

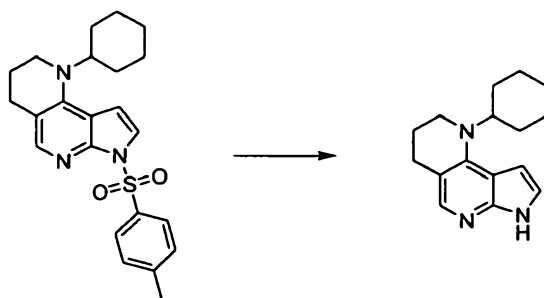
步驟I：1-環己基-7-甲苯磺醯基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*]-[1,6]噻啶



向 5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-*N*-環己基-1-甲苯

磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺(0.209 g, 0.445 mmol)於EtOH(2 mL)中的溶液中逐滴添加HCl水溶液(12 N, 0.186 mL, 2.23 mmol)。混合物在約40℃下加熱約2小時，接著於冰浴中冷卻至約0℃。逐份添加硼氫化鈉(0.118 g, 3.12 mmol)且將混合物溫熱至周圍溫度。約2小時之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和水溶液(各10 mL)之間。水相用EtOAc(2×5 mL)萃取且合併的有機物用水及鹽水(各5 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之0-50% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之1-環己基-7-甲苯磺醯基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-*h*]-[1,6]嘧啶(0.138 g, 75%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=3.01$ min; MS m/z : 410 (M+H)⁺。

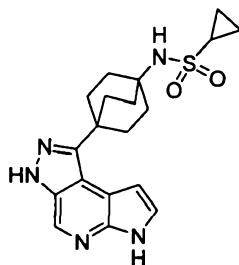
步驟J：1-環己基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶



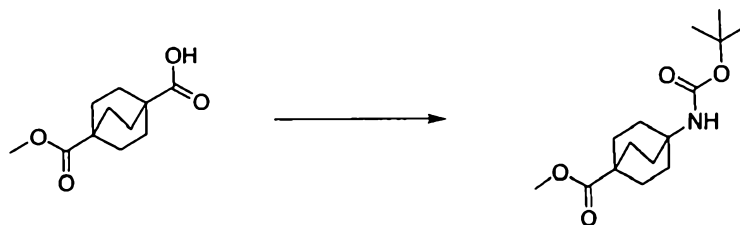
向1-環己基-7-甲苯磺醯基-2,3,4,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶(0.132 g, 0.323 mmol)於1,4-二噁烷(2.2 mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(2 N, 0.32 mL, 0.65 mmol)。反應物在約80℃下加熱約96小時。添加NaOH水溶液(5 N, 0.129 mL, 0.646 mmol)且在約80℃下連續反應約18小時。

添加 NaOH 水溶液 (5 N, 0.065 mL, 0.323 mmol) 且反應混合物在約 100°C 下加熱約 4 小時。將反應物冷卻至周圍溫度，添加 EtOAc 及水 (各 5 mL) 且分離各層。水層用 EtOAc (2×5 mL) 萃取且合併的有機物用水及鹽水 (各 5 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-100% (95/4.5/0.5) DCM/MeOH/DEA 梯度分離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃褐色固體狀之 1-環己基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶 (0.052 g, 64%)：LC/MS (表 1, 方法 b) *R*_t=1.88 min; MS *m/z*: 256 (M+H)⁺。

實例 #29：N-(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



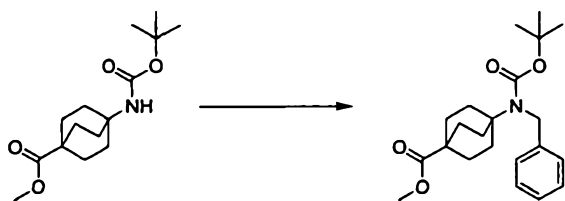
步驟 A：4-(第三丁氧基羰基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向 4-(甲氧羰基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸 (7.25 g, 34.2 mmol, Prime Organics) 於甲苯 (150 mL) 中的溶液中添加 DPPA (7.37 mL, 34.2 mmol) 及 TEA (4.76 mL, 34.2 mmol) 且

反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。反應混合物接著在約110°C下加熱約1小時且添加第三丁醇(16.1 mL, 171 mmol)且反應物在約110°C下加熱約14小時。將反應物冷卻至周圍溫度且用NaHCO₃飽和水溶液(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之4-(第三丁氧基羰基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(4.18 g, 43%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 12H), 1.42 (s, 9H)。

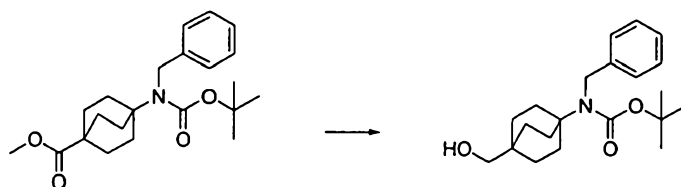
步驟B：4-(苯甲基(第三丁氧基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



在約0°C下，向4-(第三丁氧基羰基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(2.50 g, 8.82 mmol)於DMF(42 mL)中的溶液中添加氫化鈉(60%含於礦物油中的分散液，0.706 g, 17.6 mmol)。反應混合物在約0°C下攪拌約30分鐘且添加TBAI(0.652 g, 1.76 mmol)及溴化苄(2.10 mL, 17.7 mmol)。將反應物溫熱至周圍溫度且連續攪拌約5小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)及水(30 mL)中。分離各層且有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得油狀物用庚烷中

之 0-30% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈透明無色油狀之 4-(苯甲基(第三丁氧羰基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯 (2.71 g, 82%)：LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=3.09$ min; MS m/z : 374 (M+H)⁺。

步驟 C：苯甲基(4-(羥甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



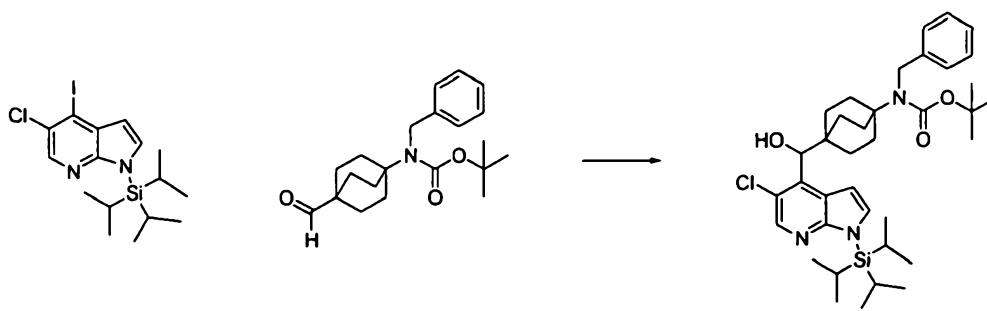
在約 0℃ 下，向 4-(苯甲基(第三丁氧羰基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯 (2.70 g, 7.23 mmol) 於 THF (24 mL) 中的溶液中添加硼氫化鋰 (0.350 g, 14.46 mmol)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約 16 小時。將反應物冷卻至約 0℃ 且小心地添加水 (15 mL)。將反應混合物溫熱至周圍溫度且用 EtOAc (20 mL) 稀釋。分離各層且有機層用鹽水 (2×20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色黏性泡沫狀之苯甲基(4-(羥甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯 (2.31 g, 92%)：LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.67$ min; MS m/z : 346 (M+H)⁺。

步驟 D：苯甲基(4-甲醯基二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



向苯甲基(4-(羥甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(2.30 g, 6.66 mmol)於DCM(17 mL)中的溶液中添加 Dess-Martin 高碘烷(4.24 g, 9.99 mmol)。約4小時之後，反應混合物用DCM(20 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液(2×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得油狀物用庚烷中之0-40% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈透明無色油狀之苯甲基(4-甲醯基二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(1.10 g, 48%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.97 min; MS m/z : 344 (M+H)⁺。

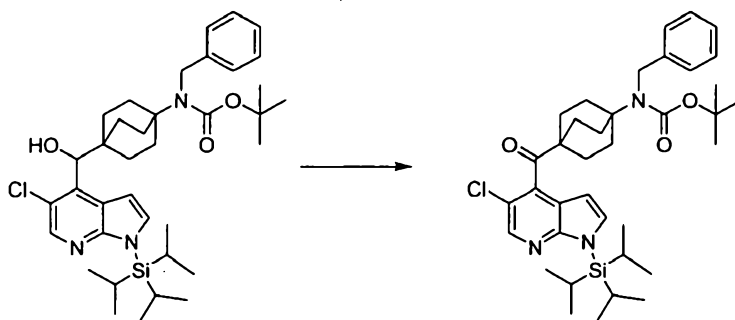
步驟E：苯甲基(4-((5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(羥基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



在約-78℃下，向5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.33 g, 3.06 mmol, Adesis)於THF(25 mL)中的溶液中添加*n*-BuLi(1.6 M含於己烷中之溶液，2.00 mL, 3.20 mmol)，添加速率應使得內部溫度不超過約-70℃。攪拌反應混合物約45分鐘且逐滴添加苯甲基(4-甲醯基二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(1.05 g, 3.06

mmol)於THF(6 mL)中的溶液。反應混合物在約 -78°C 下攪拌約1小時且緩慢溫熱至周圍溫度且攪拌約1小時。添加 NH_4Cl 飽和水溶液及EtOAc(各10 mL)且分離各層。水相用EtOAc(2×10 mL)萃取且合併的有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘油狀物用庚烷中之0-40% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈透明無色油狀之苯甲基(4-((5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(羥基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(1.27 g, 64%)：LC/MS(表1，方法o) $R_t=3.78$ min; MS m/z : 652 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

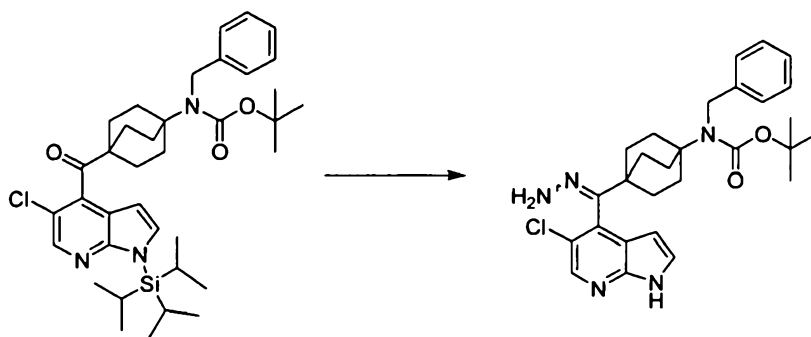
步驟F：苯甲基(4-(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-羧基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



向苯甲基(4-((5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(羥基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(1.26 g, 1.93 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加Dess-Martin高碘烷(1.64 g, 3.86 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約3小時且用DCM(10 mL)稀釋。混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液(2×15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得油狀物用庚烷中

之 0-25% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之苯甲基(4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.965 g, 77%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.23-7.08 (m, 3H), 6.23 (d, J=3.5, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.13-2.03 (m, 6H), 1.95-1.83 (m, 6H), 1.81-1.74 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.12-1.06 (m, 18H)。

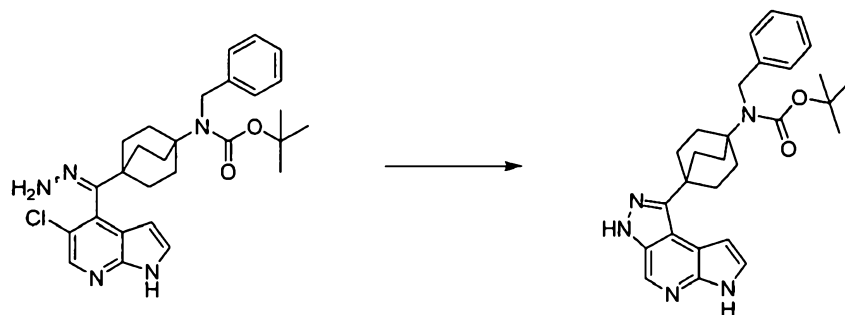
步驟 G：苯甲基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-(亞胼基)-甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



向苯甲基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-(亞胼基)-甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.765 g, 1.18 mmol)於 EtOH(4 mL)中的溶液中添加胼(1.85 g, 58.8 mmol)及 AcOH(0.337 mL, 5.88 mmol)。混合物在約 80°C 下加熱約 6 天。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。添加 EtOAc 及水(各 5 mL)且分離各層。有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。油狀物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈灰白色固體狀之苯甲基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-(亞胼基)-甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基

甲酸第三丁酯(0.631 g, 84%, 95%純度): LC/MS(表1, 方法 b) $R_t=2.72$ min, MS m/z : 508 ($M+H$)⁺。

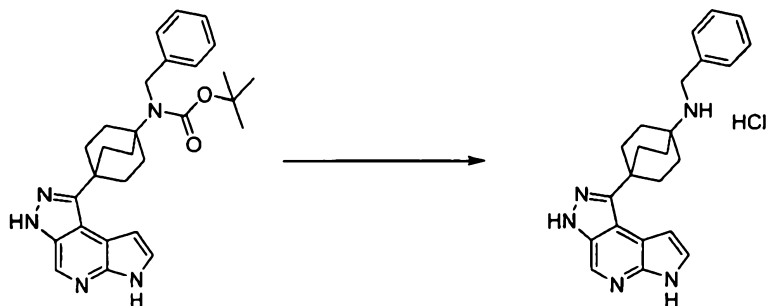
步驟H: 苯甲基(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯



向微波反應瓶中饋入苯甲基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-)(亞胼基)甲基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.700 g, 1.38 mmol)及NMP(11 mL)。第三丁醇鈉(0.331 g, 3.44 mmol)、乙酸鈮(0.031 g, 0.14 mmol)及(R)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二-第三丁基膦(0.076 g, 0.14 mmol)各自以一份依序添加至溶液中。反應混合物在Biotage微波中、在約150°C下加熱約2小時(250 psi最大壓力, 1分鐘溫變, 150最大瓦特)。反應混合物經由Celite[®]墊過濾, 同時用EtOAc(約15 mL)洗滌, 且濾液在減壓下濃縮。剩餘物質移入微波瓶中且添加第三丁醇鈉(0.331 g, 3.44 mmol)、乙酸鈮(0.031 g, 0.138 mmol)及(R)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二-第三丁基膦(0.076 g, 0.138 mmol)。反應混合物在Biotage微波中、在約160°C下加熱約2小時(250 psi最大壓力, 1分鐘溫變, 150最大瓦特)。反應混合物經由Celite[®]墊過濾, 同時用EtOAc(20

mL)洗滌。添加水(15 mL)且分離各層。水層用EtOAc(2×10 mL)萃取且合併的有機層用水(3×10 mL)及鹽水(5×15 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。暗色殘餘物用庚烷中之10-100% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈淺褐色固體狀之苯甲基(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.281 g, 40%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.57 min; MS m/z : 472 (M+H)⁺。

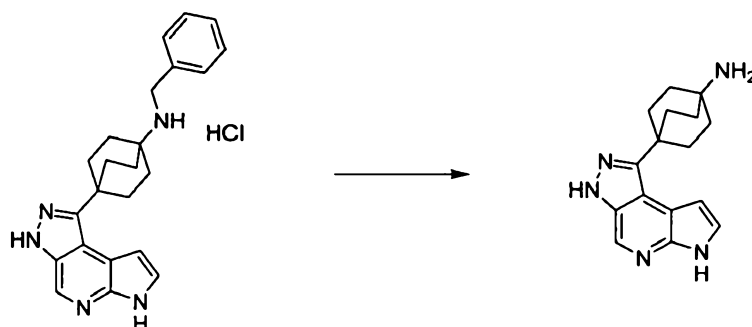
步驟I：N-苯甲基-4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽



向苯甲基(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.280 g, 0.543 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中的溶液中添加HCl水溶液(4 M，含於1,4-二噁烷中，0.58 mL, 2.3 mmol)且反應混合物在約60℃下攪拌約2小時。將反應物冷卻至周圍溫度且過濾沈澱物，同時用最少量Et₂O洗滌。固體在真空下乾燥，得到呈黃褐色固體狀之N-苯甲基-4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽(0.216 g, 98%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =1.46 min; MS

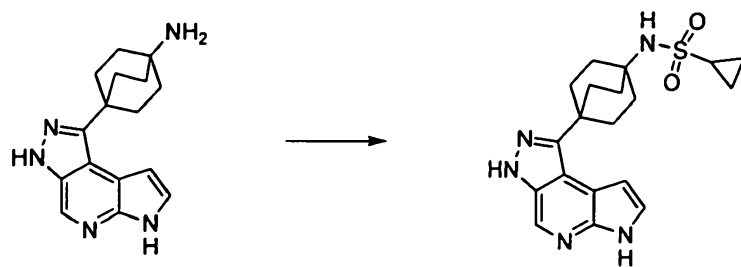
m/z : 372 (M+H)⁺。

步驟 J：4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺



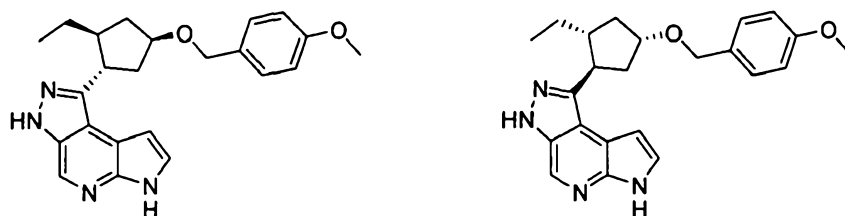
向 N-苯甲基-4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽 (0.150 g, 0.368 mmol) 於 MeOH (6 mL) 中的溶液中添加甲酸銨 (0.116 g, 1.84 mmol) 及 20% PdOH₂/碳 (0.039 g, 0.055 mmol)。反應混合物在約 65°C 下加熱約 2 小時。反應混合物經由 Celite[®] 墊過濾，同時用 EtOAc (約 10 mL) 洗滌，且在減壓下移除溶劑。添加水及 EtOAc (各 10 mL) 且分離各層。水層用 EtOAc (5×5 mL) 萃取且合併的有機物經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色泡沫狀之 4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺 (0.073 g, 71%)：LC/MS (表 1，方法 b) R_t =1.08 min; MS m/z : 282 (M+H)⁺。

步驟 K：N-(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺

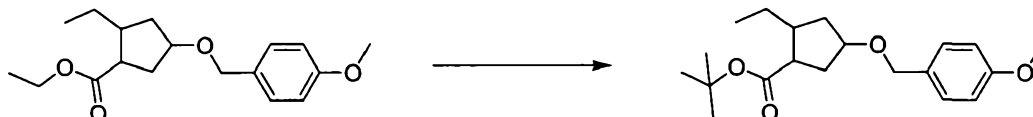


向 4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-胺(0.075 g, 0.267 mmol)於 DMF(2.5 mL)中的混合物中添加 TEA(0.06 mL, 0.40 mmol)及環丙烷磺醯氯(0.027 mL, 0.27 mmol, Matrix)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。向反應混合物中添加環丙烷磺醯氯(0.014 mL, 0.133 mmol, Matrix)且反應物在周圍溫度下連續攪拌約 4 小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用 DCM(3×10 mL)萃取。合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之 *N*-(4-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)二環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(0.015 g, 15%)：LC/MS(表 1，方法 b) *R*_t=1.72 min; MS *m/z*: 386 (M+H)⁺。

實例 #30 及 31：1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶及 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



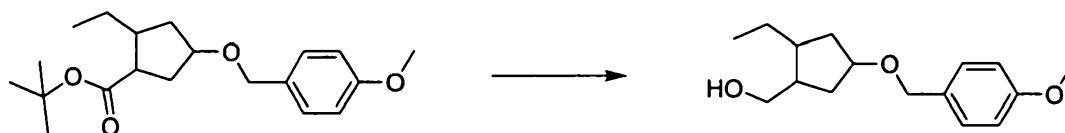
步驟A：2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸第三丁酯



向2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸乙酯(39.8 g, 130 mmol, 製備#EE.1, 主要為1*S*,2*R*,4*S*及1*R*,2*S*,4*R*)於EtOH(286 mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(2 N, 572 mL, 1140 mmol)。反應混合物在約50°C下攪拌約16小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除有機溶劑。水層用Et₂O(2×300 mL)洗滌, 於冰浴中冷卻至約0°C且用HCl水溶液(5 N)酸化至約pH 1。水性懸浮液用EtOAc(2×400 mL)萃取。合併的有機物用鹽水(200 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且濃縮, 得到34.5 g粗固體。向粗羧酸(15.0 g, 53.9 mmol)於DMF(216 mL)中的溶液中添加碘甲烷(6.71 mL, 108 mmol)及K₂CO₃ (14.9 g, 108 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約48小時。添加水及EtOAc(各250 mL)且分離各層。水層用EtOAc(2×250 mL)萃取且合併的有機物用水(250 mL)、鹽水(3×250 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。油狀物用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈黃色油狀之甲酯(14.1 g, 48.1 mmol)。向甲酯(14.1 g, 48.1 mmol)於THF(160 mL)中的溶液中添加第三丁醇鉀

(16.2 g, 144 mmol)且反應混合物在周圍溫度下攪拌約18小時。添加NH₄Cl飽和水溶液(100 mL)且反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋。分離各層且有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘油狀物用庚烷中之0-40% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈透明無色油狀之2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸第三丁酯(11.7 g, 73%，主要為1*R*,2*R*,4*S*及1*S*,2*S*,4*R*)：LC/MS(表1，方法c) *R*_t=1.95 min; MS *m/z*: 335 (M+H)⁺。

步驟B：2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲醇



在約0℃下，向2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲酸第三丁酯(11.7 g, 35.0 mmol)於THF(175 mL)中的溶液中逐滴添加LAH(2 M，含於THF中，17.5 mL, 35.0 mmol)，且將反應混合物緩慢溫熱至周圍溫度且攪拌約1.5小時。反應物於冰浴中冷卻至約0℃且藉由依序添加水(150 mL，逐滴)、NaOH水溶液(1 N, 150 mL)及水(100 mL)來淬滅。將所得混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約30分鐘。混合物經由Celite[®]墊過濾，同時用Et₂O(500 mL)洗滌。分離濾液層。有機層用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲醇(8.62 g, 93%)：LC/MS(表

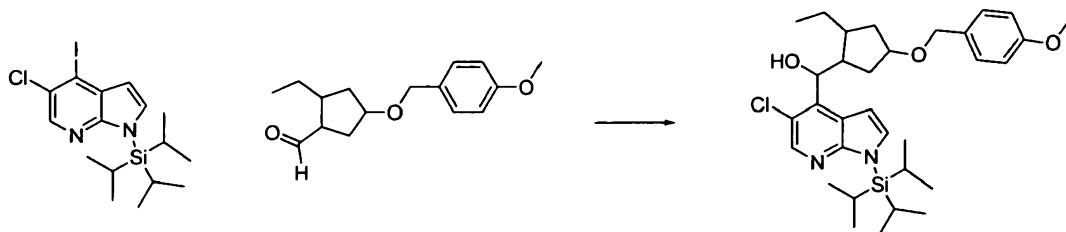
1, 方法 b) $R_t=2.29$ min; MS m/z : 265 ($M+H$)⁺。

步驟 C: 2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲醛



向 2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲醇 (8.60 g, 32.5 mmol) 於 DCM (163 mL) 中的溶液中添加 Dess-Martin 高碘烷 (20.7 g, 48.8 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2.5 小時。反應混合物用 DCM (100 mL) 稀釋，用 NaHCO₃ 飽和水溶液 (2×150 mL) 及鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得油狀物用庚烷中之 0-50% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之 2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲醛 (6.93 g, 81%)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=2.59$ min; MS m/z : 263 ($M+H$)⁺。

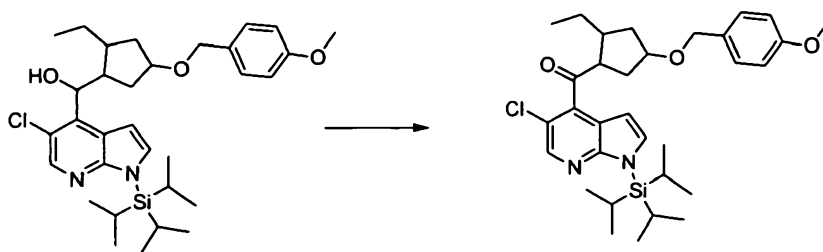
步驟 D: (5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲醇



在約 -78°C 下，向 5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶 (4.99 g, 11.5 mmol, Adesis) 於 THF (90 mL) 中的溶液中添加 *n*-BuLi (1.6 M 含於己烷中之溶液, 10.7 mL, 17.2 mmol)，添加速率應使得內部溫度不超過

約 -70°C 。在約 -78°C 下攪拌約 45 分鐘之後，逐滴添加 2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊烷甲醛 (3.00 g, 11.4 mmol) 於 THF (22 mL) 中的溶液且反應混合物在約 -78°C 下攪拌約 1 小時。將反應物緩慢溫熱至周圍溫度且攪拌約 0.5 小時。將反應混合物冷卻至約 -78°C ，添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (40 mL)，且將混合物溫熱至室溫。添加水 (10 mL) 且分離各層。水相用 EtOAc (3×50 mL) 萃取。合併的有機物用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗油狀物用庚烷中之 0-40% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之 (5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基) 甲醇 (4.47 g, 68%, 92% 純度)：LC/MS (表 1，方法 o) $R_t=2.64$ min; MS m/z : 571 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

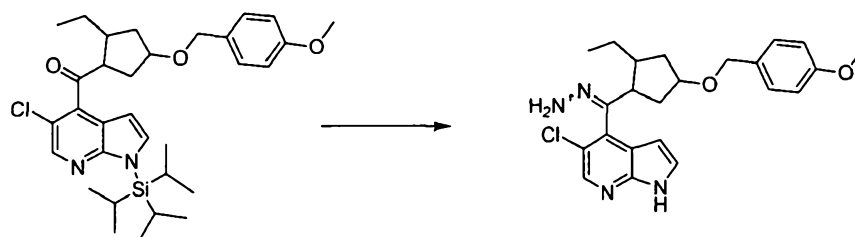
步驟 E：(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基) 甲酮



向 (5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基) 甲酮 (4.47 g, 7.20 mmol) 於 DCM (40 mL) 中的溶液中添加 Dess-Martin 高碘烷 (4.58 g, 10.8 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 90 分鐘。反應物用 DCM (40 mL) 稀釋，用 NaHCO_3 飽和水

溶液(2×60 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗物質用庚烷中之0-40% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲酮(3.32 g, 81%)：LC/MS(表1，方法o) R_t =3.04 min; MS m/z : 569 (M+H)⁺。

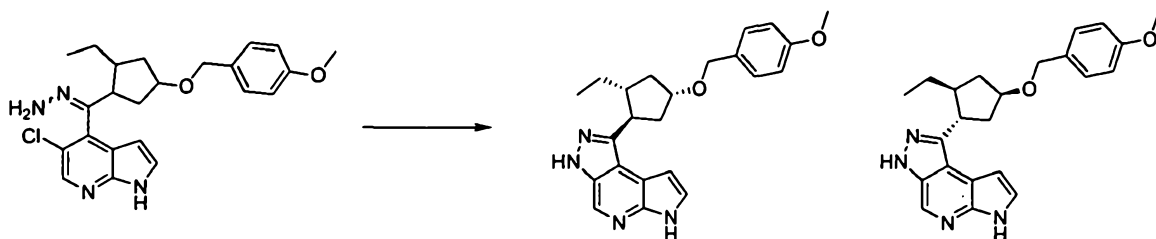
步驟F：5-氯-4-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-(亞胼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



向(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)甲酮(1.01 g, 1.77 mmol)於EtOH(5.5 mL)中的溶液中添加胼(2.78 mL, 89.0 mmol)及AcOH(0.508 mL, 8.87 mmol)。反應混合物在約80℃下加熱約18小時。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。添加水(20 mL)及EtOAc(25 mL)且分離各層。有機層用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水(各15 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗油狀物用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色泡沫狀之5-氯-4-((2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-(亞胼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.354 g, 47%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.40 min, MS m/z : 427

(M+H)⁺。

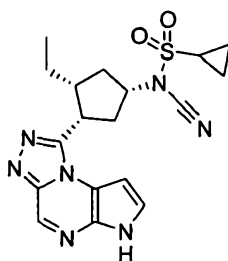
步驟 G：1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶及 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



向微波反應瓶中饋入 5-氯-4-((2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)(亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.900 g, 2.11 mmol)及 NMP(14.1 mL)。依序添加第三丁醇鈉(0.506 g, 5.27 mmol)、乙酸鈮(II)(0.047 g, 0.211 mmol)及(R)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二-第三丁基膦(0.117 g, 0.211 mmol)，且混合物在微波中、在約 150℃ 下加熱約 1 小時(250 psi 最大壓力，1 分鐘溫變，150 最大瓦特)。添加 EtOAc(20 mL)且混合物經由 Celite[®] 墊過濾，同時用 EtOAc(20 mL)洗滌。添加水(15 mL)且分離各層。水層用 EtOAc(2×10 mL)萃取，合併的有機物用水(3×10 mL)、鹽水(5×10 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之 40-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，隨後使用一般程序 AA 純化，得到 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶或 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙

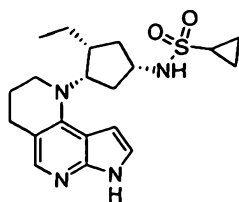
基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.065 g, 8%, 表2, 方法35, $R_t=20.0$ min, or=正)及1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶或1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-(4-甲氧基苯甲氧基)環戊基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.058 g, 7%, 表2, 方法35, $R_t=23.4$ min, or=負): LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.26$ min; MS m/z : 391 ($M+H$)⁺。

實例#32: *N*-氰基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺

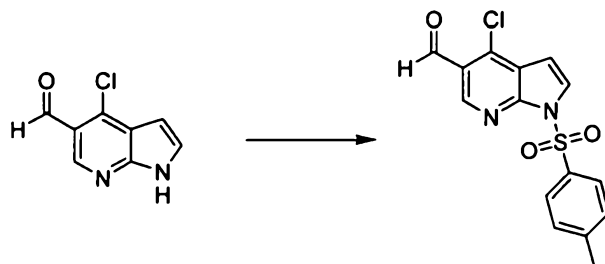


向*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.05 g, 0.134 mmol, WO2009152133)於DMF(4 mL)中的溶液中添加KOH(0.022 g, 0.401 mmol)且混合物在室溫下攪拌約5分鐘。添加甲苯磺醯氯(0.024 g, 0.134 mmol)且連續攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由製備型HPLC(表1, 方法q)純化, 產生呈灰白色固體狀之*N*-氰基-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.0025 g, 5%): LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.84$ min; MS m/z : 400 ($M+H$)⁺。

實例 #33* : *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺

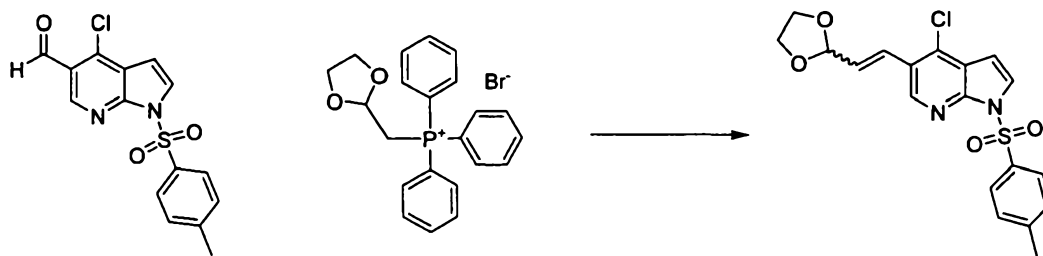


步驟 A : 4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛



向 4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛 (2.00 g, 11.1 mmol, Adesis) 於 DMF (30 mL) 中的懸浮液中添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.500 g, 12.5 mmol), 形成黃色溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 30 分鐘, 接著添加 4-甲基苯-1-磺醯氯 (2.40 g, 12.6 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 30 分鐘且傾注入冰水 (約 50 mL) 中。藉助於真空過濾收集固體, 同時用水 (約 15 mL) 洗滌, 且在真空烘箱中乾燥, 得到呈灰白色固體狀之 4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛 (3.22 g, 87%) : LC/MS (表 1, 方法 b) R_t = 2.56 min; MS m/z : 335 ($M+H$)⁺。

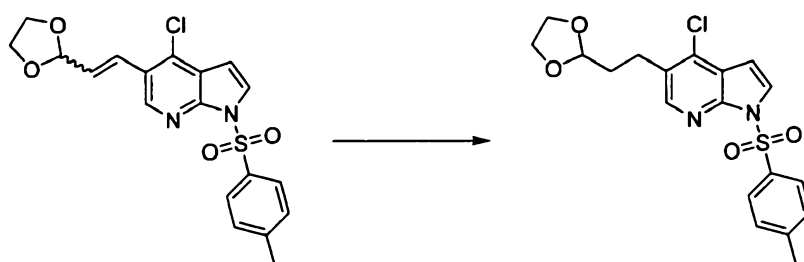
步驟 B : (*E/Z*)-5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



向圓底燒瓶中饋入(溴化(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)三苯基磷(5.29 g, 12.3 mmol)及THF(29.0 mL)。燒瓶於冰浴中冷卻至約0°C且添加第三丁醇鉀(1.38 g, 12.3 mmol)。混合物在約0°C下攪拌約30分鐘且逐滴添加4-氯-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(1.50 g, 4.48 mmol)於THF(8.30 mL)中的懸浮液。將反應物溫熱至周圍溫度且攪拌約16小時。添加氫氧化鈉水溶液(2 M, 4.50 mL, 9.00 mmol)且將反應混合物加熱至約55°C維持約1小時。添加水及乙醚(各10 mL)且分離各層。水相用乙醚(3×10 mL)萃取，合併的有機物經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在減壓下移除約50%溶劑且殘餘有機物經由矽膠過濾，用乙醚(約15 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用DCM中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到白色固體。將固體溶於DMF(12 mL)中且添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，0.179 g, 4.49 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約30分鐘，接著添加4-甲基苯-1-磺醯氯(0.684 g, 3.59 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約30分鐘且傾注入冰水(約30 mL)中。添加EtOAc(30 mL)且分離各層。水相進一步用EtOAc(2×30 mL)萃取且合併的有機物用鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。所得油狀物用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈灰白色泡沫狀之(*E/Z*)-5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.90 g, 50%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.65 min; MS m/z : 405 ($M+H$)⁺及 R_t =2.70 min; MS m/z : 405 ($M+H$)⁺。

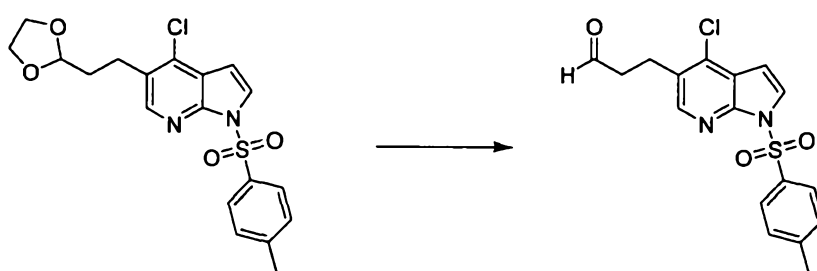
步驟C：5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



(*E/Z*)-5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.900 g, 2.22 mmol)與10 wt% Pd/C(0.118 g, 0.111 mmol)之混合物用N₂沖洗且在真空下抽真空(3次)。第三次抽真空之後，添加EtOAc(23 mL)。燒瓶用N₂沖洗且在真空下抽真空(3次)。第三次抽真空之後，將燒瓶在氫氣圍下置放約1小時。用N₂置換氫氣圍且反應混合物經由Celite[®]墊過濾，用EtOAc(約10 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液，得到呈稠油狀之5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.530 g, 59%)，其靜置後固化：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.71 min; MS m/z : 407 ($M+H$)⁺。

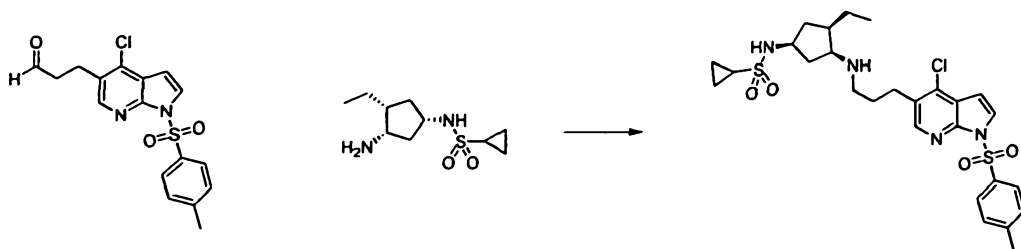
步驟D：3-(4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-

基)丙醛



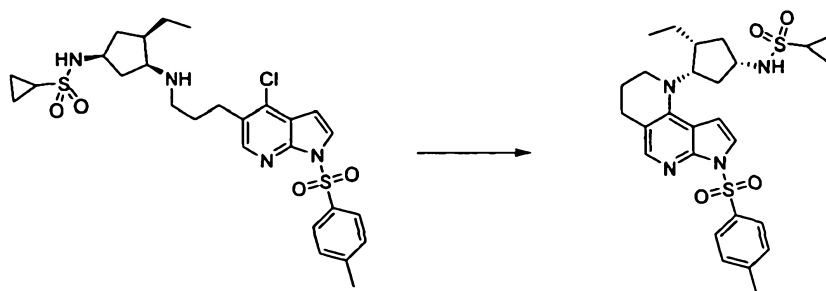
向 5-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.520 g, 1.28 mmol)於 THF(4.2 mL)中的溶液中添加 HCl 水溶液(6 M, 0.639 mL, 3.83 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時且加熱至約 50°C 維持約 1 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且添加水(0.64 mL)且將反應物攪拌約 16 小時。用 NaHCO₃ 飽和水溶液將 pH 調節至約 7 且添加 EtOAc(約 10 mL)。分離各層且水相用 EtOAc(10 mL)萃取。合併的有機物經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。添加丙酮(12 mL)及吡啶對甲苯磺酸鹽(0.096 g, 0.383 mmol)。反應物在回流下加熱約 2 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-50% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈灰白色泡沫狀之 3-(4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙醛(0.44 g, 84%, 90% 純度): LC/MS(表 1, 方法 b) *R*_t=2.50 min; MS *m/z*: 363 (M+H)⁺。

步驟 E: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



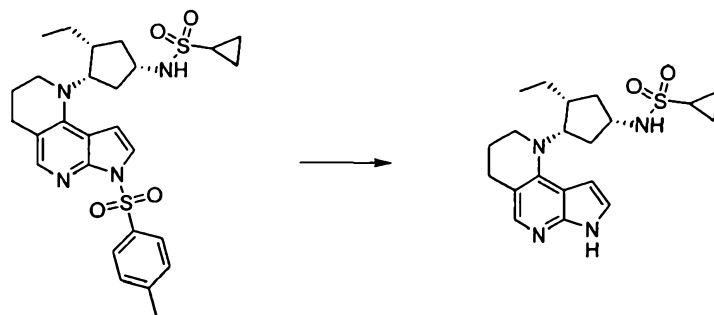
向 3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙醛 (0.420 g, 1.04 mmol) 及 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-胺基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.290 g, 1.25 mmol, 使用 **000**、實例 #23 步驟 E 與 NaOH 所製備) 於 DCE (4.00 mL) 中的混合物中添加冰乙酸 (0.089 mL, 1.6 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 15 分鐘且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.331 g, 1.56 mmol)。反應物在周圍溫度下攪拌約 72 小時。緩慢添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (約 5 mL)，隨後添加 DCM (5 mL)。分離各層且水相用 DCM (2×5 mL) 萃取。合併的有機物經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘黃色油狀物用庚烷中之 0-50% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色泡沫狀之 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.330 g, 55%)：LC/MS (表 1，方法 b) R_t = 2.10 min; MS m/z : 579 (M+H)⁺。

步驟 F： *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向微波瓶中鑽入 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)丙基胺基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.200 g, 0.345 mmol)於1-丙醇(1.70 mL)中的溶液。添加DIEA(0.180 mL, 1.04 mmol)及碘化鉀(0.057 g, 0.345 mmol)且反應混合物於Biotage[®]微波中、在約150°C下加熱約30分鐘。反應物在約180°C下再進行微波加熱約1小時。反應物在約180°C下再進行微波加熱約10小時。將反應混合物轉移至圓底燒瓶中且添加矽膠(約1 g)。在減壓下移除溶劑且所得矽膠混合物用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈黃色泡沫狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(7-甲苯磺醯基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.050 g, 27%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.52 min; MS m/z : 543 (M+H)⁺。

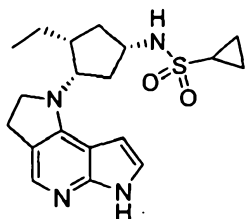
步驟G：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



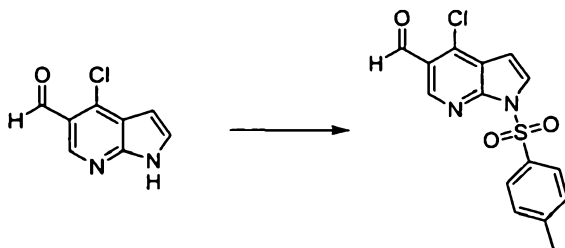
向 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(7-甲苯磺醯基-2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]噻啉-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.041 g, 0.076 mmol)於1,4-二噁烷中的溶液中添加NaOH

水溶液(5 N, 0.106 mL, 0.529 mmol)。反應物加熱至約 80°C 維持約 16 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且添加水(5 mL)及 EtOAc(10 mL)。分離各層且水相用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併的有機物經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之 *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氫-1*H*-吡咯并[2,3-*h*][1,6]嘧啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(0.02 g, 72%)：LC/MS(表 1，方法 a) R_t =1.48 min; MS m/z : 389 (M+H)⁺。

實例 #34*：*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



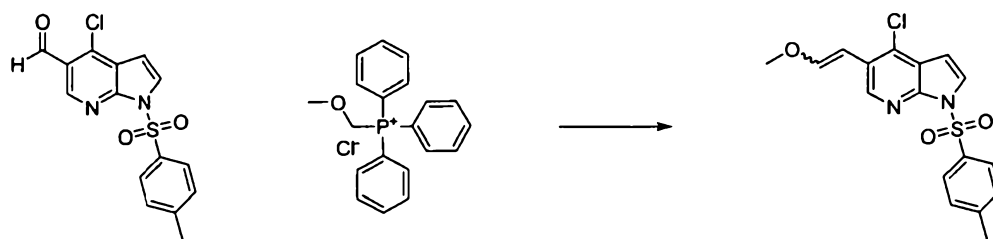
步驟 A：4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛



向 4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(2.00 g, 11.1 mmol, Adesis)於 DMF(30 mL)中的懸浮液中添加 NaH(60% 含於礦物油中之分散液, 0.500 g, 12.5 mmol)，形成黃色溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 30 分鐘，接著添加

4-甲基苯-1-磺醯氯(2.40 g, 12.6 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約30分鐘且傾注入冰水(約50 mL)中。藉助於真空過濾收集固體，同時用水(約15 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(3.22 g, 87%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.56 min; MS m/z : 335 ($M+H$)⁺。

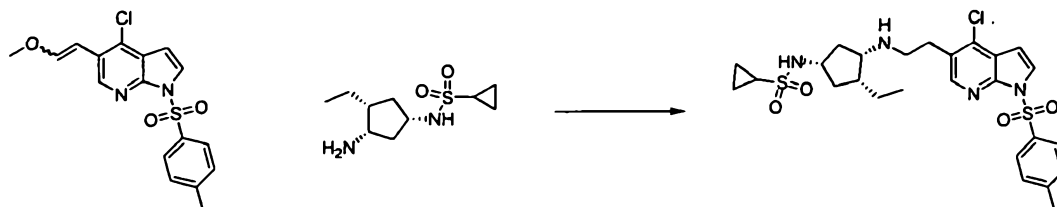
步驟B：(*E/Z*)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



在約0°C下，向氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.28 g, 3.73 mmol)於THF(14.8 mL)中的懸浮液中逐滴添加第三丁醇鉀(1 M含於THF中之溶液，3.70 mL, 3.70 mmol)。反應混合物在約0°C下攪拌約30分鐘且添加4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(1.00 g, 2.99 mmol)於THF(1.80 mL)中的懸浮液。將反應混合物溫熱至周圍溫度且攪拌約4小時。反應物用1 M HCl水溶液中中和，接著添加EtOAc及水(各10 mL)。分離各層且水相用EtOAc(2×10 mL)萃取。合併的有機物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘固體用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化，得到呈灰白色固體狀之(*E/Z*)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.96 g,

89%) : LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.83$ min; MS m/z : 363 $(M+H)^+$ 及 $R_t=2.86$ min; MS m/z : 363 $(M+H)^+$ 。

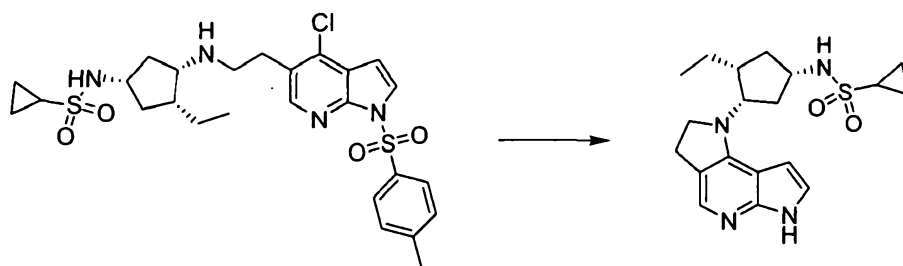
步驟 C : *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-氯-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)乙基氨基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



向 (*E/Z*)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (0.95 g, 2.62 mmol) 於 THF (26 mL) 中的混合物中添加 HCl 水溶液 (1 M, 6.55 mL, 6.55 mmol)。反應混合物在回流下加熱約 16 小時。將反應物冷卻至周圍溫度且用 NaHCO₃ 飽和水溶液將 pH 調節至約 7。添加 DCM (約 30 mL) 且分離各層。水相用 DCM (2×20 mL) 萃取。合併的有機物經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCE (13 mL) 中且添加 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-氨基-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺 (0.608 g, 2.62 mmol, 使用 **000**、實例 #23 步驟 E 與 NaOH 所製備) 及冰乙酸 (0.150 mL, 2.62 mmol)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.832 g, 3.93 mmol) 且反應物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。反應物用 DCM (20 mL) 稀釋且添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)。分離各層且水相用 DCM (2×10 mL) 萃取。合併的有機物用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之 25-100% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純

化，得到呈灰白色固體狀之 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-氯-1-甲
 苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)乙基胺基)-4-乙基環
 戊基)環丙烷磺醯胺(0.45 g, 30%)：LC/MS(表 1，方法 a)
 $R_t=1.87$ min; MS m/z : 565 ($M+H$)⁺。

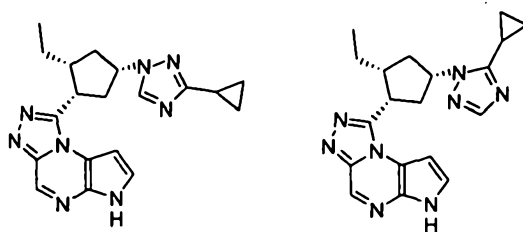
步驟 D： *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]
 吡啶-1 (6*H*)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺



向微波瓶中饋入 *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-氯-1-甲
 苯磺醯基-1*H*-吡咯并[2,2-*b*]吡啶-5-基)乙基胺基)-4-乙基環戊基)環丙
 烷磺醯胺(0.350 g, 0.619 mmol)於 1-丙醇(3.2 mL)中的溶
 液。添加 DIPEA(0.324 mL, 1.86 mmol)及碘化鉀(0.154
 g, 0.929 mmol)且反應物於 Biotage[®]微波中、在約 180°C 下
 加熱約 10 小時。向反應混合物中添加 EtOAc 及水(各 10 mL)
 且分離各層。水相用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併的有機物
 經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用
 DCM 中之 0-100% DCM/MeOH/Et₂NH(950/45/5)梯度溶離、
 藉由矽膠層析純化，且在減壓下移除溶劑。固體進一步藉
 由製備型 HPLC(表 1，方法 w)純化，得到呈白色固體狀之
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]
 吡啶-1 (6*H*)-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(0.099 g, 38%)，其
 含有 30 mol% 乙酸銨作為賦形劑：LC/MS(表 1，方法 a)

$R_t=1.70$ min; MS m/z : 375 ($M+H$)⁺。

實例 #35 及 #35.1 : 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪及 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



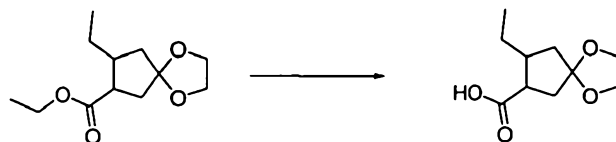
步驟 A : 8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯



圓底燒瓶中饋有含於 DCM (22 mL) 中的 2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯 (1.5 g, 8.1 mmol, 實例 #22, 步驟 B)。向燒瓶中添加乙二醇 (0.91 mL, 16 mmol)、原甲酸三乙酯 (2.0 mL, 12 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (0.31 g, 1.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌約 24 小時。在減壓下濃縮溶液，得到褐色油狀物，溶於 EtOAc 中且用庚烷中之 0-50% EtOAc 梯度溶離、藉由矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮至乾，得到呈淡黃色油狀之 8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯 (1.6 g, 83%) : LC/MS (表 1, 方法 c) MS m/z 229 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1

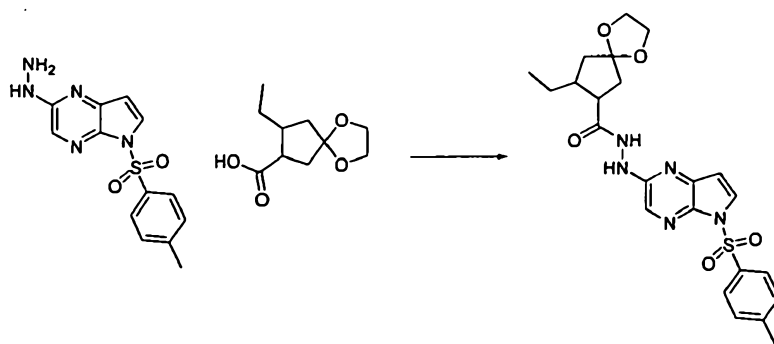
H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。

步驟B：8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸



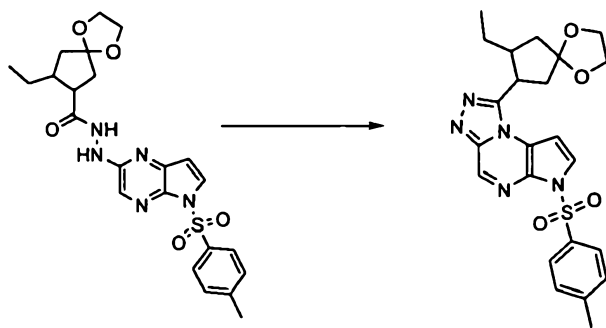
向圓底燒瓶中饋入8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32 g, 1.4 mmol)及氫氧化鈉(1 N水溶液, 14.0 mL, 14.0 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。向溶液中添加DCM(30 mL), 隨後添加20%檸檬酸水溶液(約20 mL)以達到約2之pH值。分離各層且水溶液用DCM(2×30 mL)及DCM/EtOAc(1:1, 30 mL)萃取。合併的萃取物經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到呈透明無色油狀之8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27 g, 96%): LC/MS(表1, 方法c) R_t=1.20 min; MS *m/z*: 201 (M+H)⁺。

步驟C：8-乙基-N'-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼



向 50 mL 圓底燒瓶中饋入 2-胍基-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.350 g, 1.16 mmol, 實例#1, 步驟D)、8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250 g, 1.25 mmol)及 DCM(6.0 mL)。向反應混合物中添加 HATU(0.483 g, 1.27 mmol)及 TEA(0.64 mL, 4.6 mmol)且所得黃色懸浮液在室溫下攪拌約3小時。向反應溶液中添加 DCM(25 mL)且溶液用水及鹽水(各 20 mL)洗滌。有機層經無水 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到褐色油狀物。粗產物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠層析純化。含有產物的溶離份在減壓下濃縮, 得到呈泡沫狀之 8-乙基-*N'*-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(0.50 g, 89%): LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.49$ min; MS m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

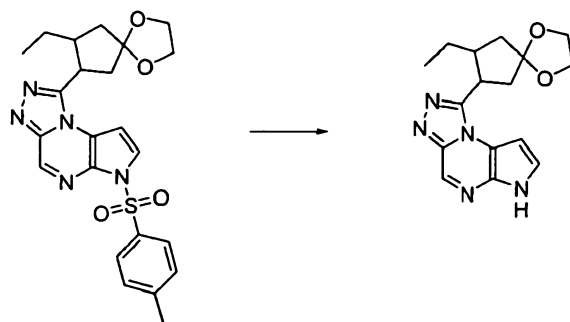
步驟 D: 1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中饋入 8-乙基-*N'*-(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(4.90 g, 10.1 mmol)及 1,4-二噁烷(50 mL)。向燒瓶中添加 DIEA(8.81 mL, 50.5 mmol), 隨後添加亞硫醯氯(0.770

mL, 10.6 mmol)。將混合物加熱至約75°C維持約90分鐘。再添加亞硫醯氯(0.074 mL, 1.0 mmol)且連續加熱約1小時。將反應物冷卻至室溫且攪拌隔夜。溶液用DCM(75 mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。分離各層且有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到黑褐色油狀物。粗產物用庚烷中之0-60%丙酮梯度溶離、藉助於急驟矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且濃縮，得到物質，用庚烷中之0-60%丙酮梯度溶離、負載於第二管柱上。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮，得到呈黃褐色粉末狀之1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.0 g, 64%)：LC/MS(表1，方法c) R_t=1.44 min; MS *m/z*: 468 (M+H)⁺。

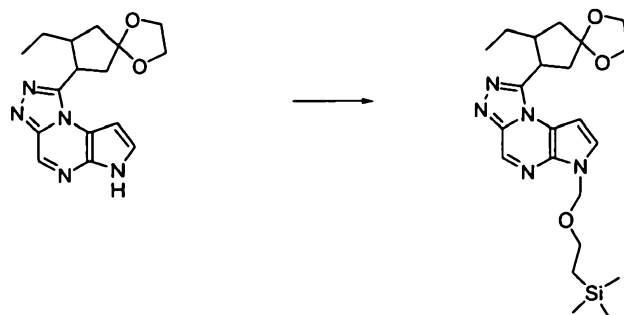
步驟E：1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.76 g, 8.04 mmol)於1,4-二噁烷(55 mL)中的溶液中添加氫氧化鈉水溶液(2 N, 12 mL)且反應混合物在約60°C下加熱約90分鐘。

移除溶劑且將殘餘物分配於氯化銨飽和水溶液與EtOAc(各75 mL)之間。水相進一步用EtOAc(60 mL)洗滌；合併的有機萃取物用鹽水(65 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮，產生褐色固體。固體於乙醚(20 mL)中濕磨且沈澱物藉由過濾收集且乾燥，產生呈米色固體狀之1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(2.22 g, 88%)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.71$ min; MS m/z : 314 ($M+H$)⁺。

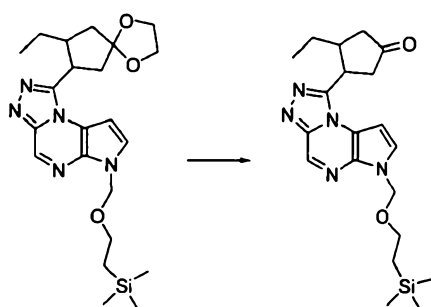
步驟F: 1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在約0°C下，向氫化鈉(60%含於礦物油中之分散液，0.355 g, 8.87 mmol)於DMF(45 mL)中的懸浮液中逐滴添加1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(2.78 g, 8.87 mmol)於DMF(45 mL)中的溶液且所得溶液在此溫度下攪拌約20分鐘。逐滴添加SEM Cl(1.75 mL, 8.87 mmol)且攪拌所得混合物隔夜，同時逐漸溫熱。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於EtOAc與水之間(各120 mL)。水相進一步用EtOAc(50 mL)

洗滌；合併的有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，產生呈褐色非晶形固體狀之1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.87 g, 98%)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.49$ min; MS m/z : 444 ($M+H$)⁺。

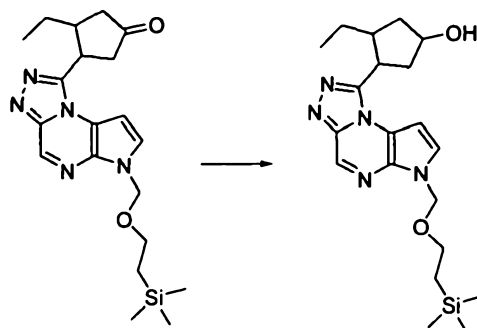
步驟G：3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮



在約0℃下，向1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.87 g, 8.72 mmol)於THF(30 mL)中的溶液中添加HCl水溶液(1 N, 26.2 mL)。移除冰浴且反應物在周圍溫度下攪拌約6小時。在減壓下移除THF。藉由添加NaHCO₃飽和水溶液來中和水相且用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用DCM中之20至80% EtOAc溶離、藉由矽膠管柱層析純化，產生呈黃色非晶形固體狀之3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮

酮(2.84 g, 81%)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.44$ min; MS m/z : 400 ($M+H$)⁺。

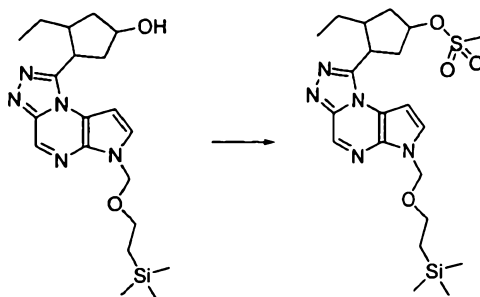
步驟H: 3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮



將3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(0.296 g, 0.741 mmol)於THF(2.96 mL)中的溶液冷卻至約0°C且向其中添加DIBAL-H(1 M, 含於環己烷中, 1.482 mL, 1.482 mmol)。攪拌反應物約45分鐘。反應物用MeOH(3 mL)淬滅。向反應混合物中添加NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)及EtOAc(10 mL)。收集有機層且用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到粗物質。粗物質使用0-5% MeOH/CH₂Cl₂溶離、藉由矽膠管柱層析純化, 得到富含(1*S*, 3*R*, 4*S*)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(148 mg, 0.369 mmol, 50%)的非外消旋混合物及富含(1*R*, 3*R*, 4*S*)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(60 mg, 0.149 mmol, 20%)的非外消旋混合物, 兩

者均呈非晶形固體狀。LC/MS(表1, 方法a)分別為 $R_t=2.37$ min; MS m/z : 402 ($M+H$)⁺及 $R_t=2.16$ min; MS m/z : 402 ($M+H$)⁺。

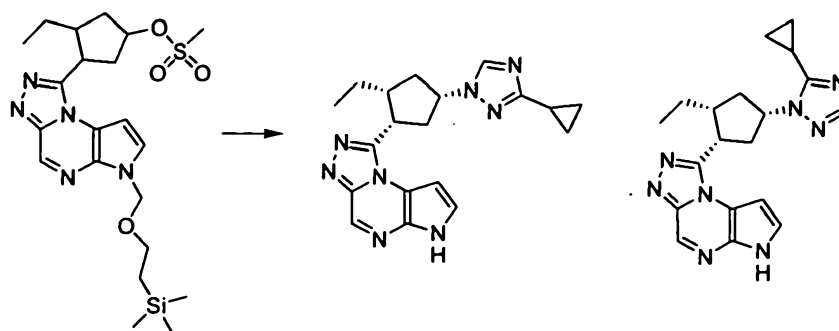
步驟I: 甲磺酸3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



向富含(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇(0.5 g, 1.245 mmol)之非外消旋混合物及TEA(0.347 mL, 2.49 mmol)於DCM(13 mL)中的溶液中逐滴添加MsCl(0.107 mL, 1.37 mmol), 且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用DCM中之10至70% EtOAc溶離、藉由矽膠管柱層析純化, 產生呈白色非晶形固體狀之甲磺酸3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.48 g, 80%)。LC/MS(表1, 方法a) $R_t=2.54$ min; MS m/z : 480 ($M+H$)⁺。

步驟J: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪及1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環

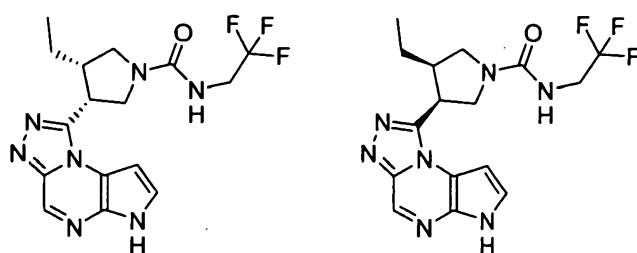
戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



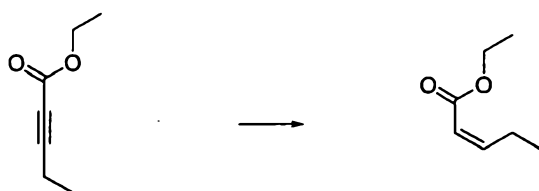
在約0℃下，向3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑(0.054 g，0.494 mmol)於DMF(3 mL)中的溶液中添加氫化鈉(0.019 g，0.486 mmol，60%含於礦物油中之分散液)且攪拌反應混合物約10分鐘。使溫度升高至約50℃且添加甲磺酸3-乙基-4-(6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.079 g，0.165 mmol)。反應混合物在約75℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且將殘餘物分配於水與EtOAc之間(各10 mL)。水相進一步用EtOAc(7 mL)洗滌；合併的萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，產生1-(4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪與1-(4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪之混合物。將此混合物溶於DCM(3 mL)中且添加2 mL三氟乙酸。所得混合物在周圍溫度下攪拌約2小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於1,4-二噁烷(3 mL)中；添加2 mL濃NH₄OH(4 mL)水溶液。

混合物在約60℃下加熱約2小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由HPLC(表2, 方法32)純化, 產生1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.028 g, 25%產率)[實例#35]及1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基環戊基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.013 g, 12%產率)[實例#35.1], 兩者均呈白色固體狀。LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.74 min; MS m/z : 363 ($M+H$)⁺及LC/MS(表1, 方法a) R_t =1.73 min; MS m/z : 363 ($M+H$)⁺。

實例#36及#37: (3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺及(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺



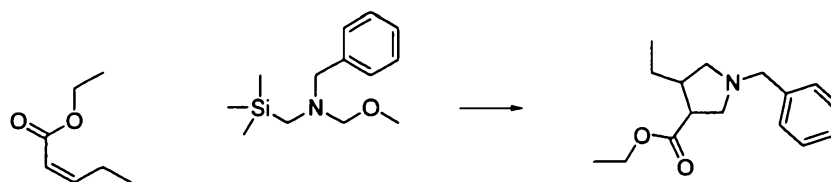
步驟A: (Z)-戊-2-烯酸乙酯



向Lindlar催化劑(0.844 g, 0.396 mmol)於THF(100 mL)及吡啶(10.00 mL)中的漿液中, 添加戊-2-炔酸乙酯(5.22

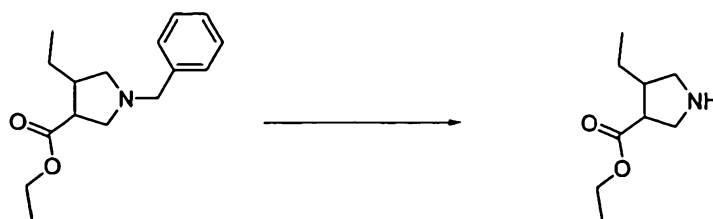
mL, 39.6 mmol)。用氫氣噴射反應混合物約10分鐘且藉助於氣球維持氫氛圍。約15小時之後，反應混合物經由 Celite® 墊過濾，用 Et₂O (30 mL) 稀釋且用 CuSO₄ 飽和水溶液 (40 mL) 洗滌，隨後用水 (40 mL) 洗滌。分離有機層，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且真空濃縮，得到粗 (Z)-戊-2-烯酸乙酯 (5 g, 98%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2 H), 5.72 (m, 1H), 6.21 (m, 1H)。

步驟B：(順)-1-苯甲基-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯



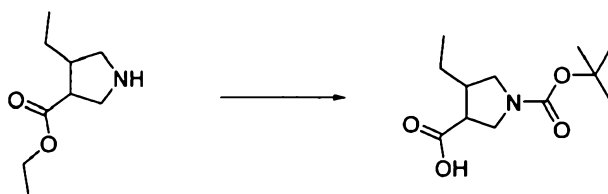
在室溫下向 *N*-苯甲基-1-甲氧基-*N*-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺 (9.98 mL, 39.0 mmol) 及 (Z)-戊-2-烯酸乙酯 (5 g, 39.0 mmol) 於 DCM (50 mL) 中的溶液中添加 TFA (0.030 mL, 0.390 mmol)。約2天之後，真空濃縮反應混合物，得到呈油狀之粗 (順)-1-苯甲基-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯 (9.8 g, 96%)。LC/MS (表 1, 方法 a) *R*_t = 1.62 min; MS *m/z*: 262 (M+H)⁺。

步驟C：(順)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯



向 parr 振盪器中饋入 PdOH₂/碳 (2.243 g, 3.19 mmol) 及 (順)-1-苯甲基-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯 (16.7 g, 63.9 mmol)，隨後饋入 EtOH (100 mL)。將反應混合物脫氣且用氮氣沖洗且在 parr 振盪器上、在 60 psi 下、在周圍溫度下搖振約 4 天。將反應混合物脫氣且用氮氣沖洗。懸浮液經由 Celite[®] 墊過濾，用 EtOH (約 900 mL) 洗滌。在減壓下移除溶劑，得到呈油狀之 (順)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯 (8.69 g, 79%)：LC/MS (表 1, 方法 a) R_t = 1.11 min; MS m/z: 172 (M+H)⁺。

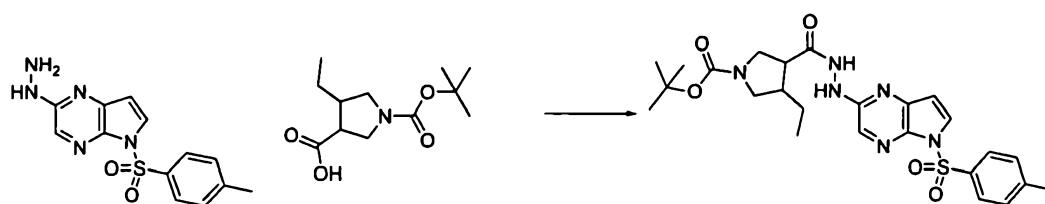
步驟 D：(順)-1-(第三丁氧羰基)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸



向饋有 (順)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸乙酯 (8.69 g, 50.7 mmol) 的燒瓶內添加 HCl 水溶液 (6 N, 130 mL, 782 mmol)。溶液在約 75°C 下加熱約 12 小時。添加 HCl 水溶液 (6 N, 100 mL, 599 mmol) 且在約 80°C 下攪拌約 20 小時。添加 HCl 水溶液 (6 N, 100 mL, 599 mmol) 且在約 80°C 下連續攪拌約 20 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下移除溶劑。添加 1,4-二噁烷 (275 mL) 及水 (50 mL)，隨後逐份添加 Na₂CO₃ (13.5 g, 127 mmol)。添加二碳酸二-第三丁酯 (13.3 g, 60.9 mmol) 且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 16 小時。過濾固體且用 EtOAc (250 mL) 洗滌。水層用 HCl 水溶液 (1 N) 酸化至約 pH 3-4。分配各層，且水層用

EtOAc(3×100 mL)萃取。合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下移除。當有機層幾乎完全濃縮(剩餘約10 mL)時，固體沈澱。添加庚烷(30 mL)且過濾固體，用庚烷洗滌，得到呈灰白色固體狀之產物(順)-1-(第三丁氧羰基)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸(3.9 g, 32%)：LC/MS(表1，方法c) R_t=0.57 min; MS *m/z*: 242 (M-H)⁻。

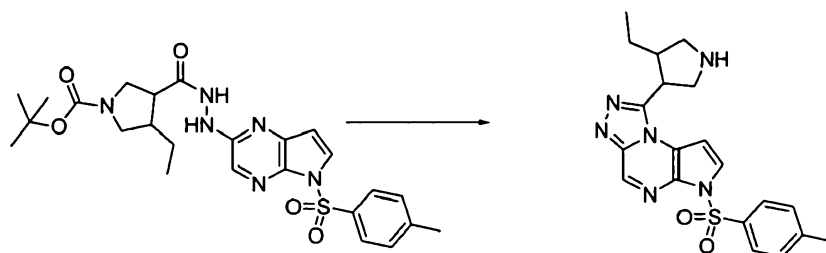
步驟E：(順)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥羰基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向2-胥基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(5.00 g, 16.48 mmol, 實例1，步驟D)及(順)-1-(第三丁氧羰基)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸(4.01 g, 16.48 mmol)於DCM(70 mL)中的懸浮液中添加TEA(5.75 mL, 41.2 mmol)及HATU(6.90 g, 18.15 mmol, Novabiochem)。所得懸浮液在約25℃下攪拌約2小時。將反應混合物轉移至分離漏斗中且用NaHCO₃飽和水溶液(4×30 mL)洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且真空濃縮，得到褐色泡沫。藉由將化合物乾燥負載於管柱上且用DCM/石油醚(1:1)中之50-100% EtOAc溶離、藉助於矽膠急驟層析純化粗物質，得到呈黃褐色泡沫狀之(順)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥羰基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(9.41 g, 100%)，其含有EtOAc作為賦形劑：LC/MS(表1，方法a) R_t=2.45

min; MS m/z : 529 ($M+H$)⁺。

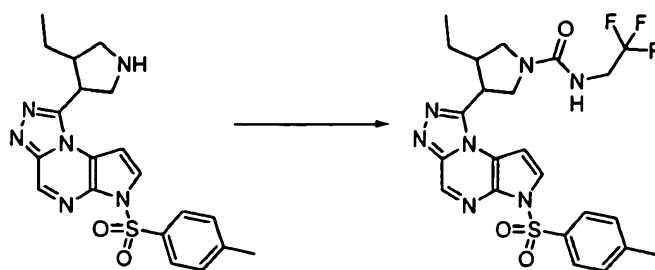
步驟 F：1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向(順)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(9.4 g, 16.41 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中的溶液中，以一份各自依序添加TEA(7.00 mL, 50.2 mmol)及亞硫醯氯(1.80 mL, 24.6 mmol)至該溶液中。反應物在約70℃下加熱約18小時。在減壓下移除溶劑。以一份添加HCl溶液(4 M, 含於1,4-二噁烷中, 41.0 mL, 164 mmol)，且攪拌反應物約3小時。添加Et₂O(100 mL)且過濾固體。將固體與母液合併且在減壓下移除溶劑。將固體部分溶於EtOAc(650 mL)中且用NaHCO₃飽和水溶液(150 mL)洗滌。形成乳液且經由Celite[®]過濾，用EtOAc洗滌。Celite[®]層上之固體為產物。將Celite[®]上之固體刮去且溶於10% MeOH於DCM(150 mL)中之溶液中。有機層用水(2×30 mL)洗滌。合併的有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液(4×150 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈褐色泡沫狀之1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(5.88 g, 80%)：LC/MS(表1，方法a)

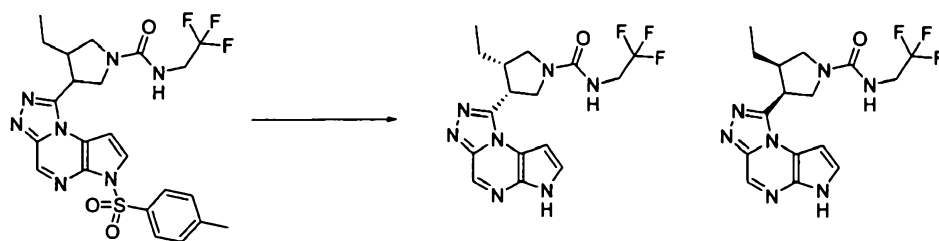
$R_t=1.55$ min; MS m/z : 411 ($M+H$)⁺。

步驟 G：(順)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺



向2,2,2-三氟乙胺(0.080 g, 0.804 mmol)於DMF(3 mL)中的溶液中添加CDI(0.150 g, 0.926 mmol)。所得溶液在約65°C下攪拌約2小時。添加1-((順)-4-乙基吡咯啉-3-基)-6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.250 g, 0.609 mmol)且反應物在約65°C下連續攪拌約2小時。將反應物冷卻至約周圍溫度。在減壓下移除溶劑。粗物質用0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到呈褐色殘餘物狀之(順)-3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺(0.306 g, 94%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.19$ min; MS m/z : 536 ($M+H$)⁺。

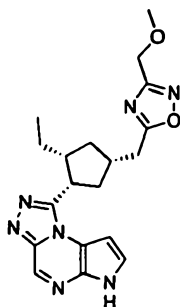
步驟 H：(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺及(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺



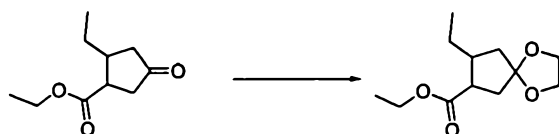
向(順)-3-乙基-4-(6-甲磺酰基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲酰胺(0.306 g, 0.571 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(1 N, 1.50 mL, 1.50 mmol)。反應混合物在約50°C下加熱約1小時。將各層分配於DCM(25 mL)與水(10 mL)之間。水層用20%檸檬酸水溶液酸化至約pH 4且用DCM(4×25 mL)萃取。合併的有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到褐色殘餘物。粗物質用DCM中之0-10% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化, 得到產物之外消旋混合物, 其為褐色殘餘物。化合物進一步使用對掌性製備型HPLC(表2, 方法55)純化, 得到(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲酰胺(*R*_t=14.5 min, or=負)(0.031 g, 14%)[實例#36]: LC/MS(表1, 方法a) *R*_t=1.62 min; MS *m/z*: 382 (M+H)⁺, 及(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲酰胺(*R*_t=17.3 min, or=正)(0.033 g, 15%)[實例#37]: LC/MS(表1, 方法a) *R*_t=1.62 min; MS *m/z*: 382 (M+H)⁺。

實例 #38 : 5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*e*]

[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑

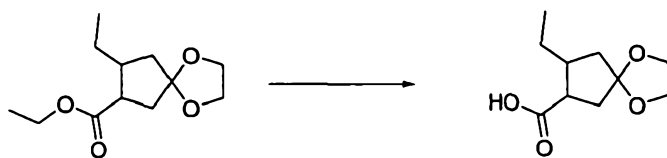


步驟A：8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯



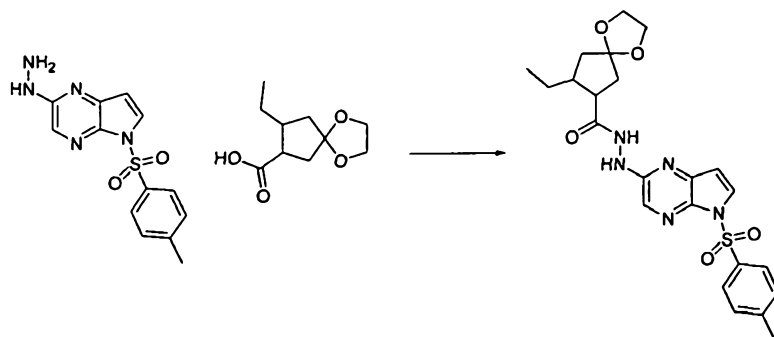
圓底燒瓶中饋有含於DCM(22 mL)中的2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(1.5 g, 8.1 mmol, 實例#22, 步驟B)。向燒瓶中添加乙二醇(0.91 mL, 16 mmol)、原甲酸三乙酯(2.0 mL, 12 mmol)及單水合對甲苯磺酸(0.31 g, 1.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌約24小時。在減壓下濃縮溶液, 得到褐色油狀物, 溶於EtOAc中且用庚烷中之0-50% EtOAc梯度溶離、藉由矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮至乾, 得到呈淡黃色油狀之8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(1.6 g, 83%)：LC/MS(表1, 方法c)MS m/z 229 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 2.99 (q, 1 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.11 (m, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.31-1.24 (m, 1 H), 1.26 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)。

步驟B：8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸



向圓底燒瓶中饋入8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32 g, 1.4 mmol)及氫氧化鈉水溶液(1 N, 14.0 mL, 14.0 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。向溶液中添加DCM(30 mL)，隨後添加20%檸檬酸水溶液(約20 mL)以達到約2之pH值。分離各層且水溶液用DCM(2×30 mL)及DCM/EtOAc(1:1, 30 mL)萃取。合併的萃取物經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈透明無色油狀之8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27 g, 96%)：LC/MS(表1，方法c) R_t =1.20 min; MS m/z : 201 (M+H)⁺。

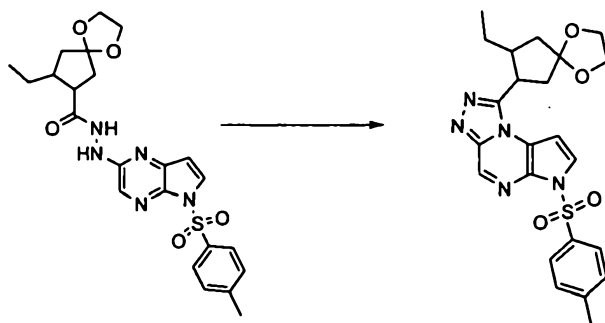
步驟C：8-乙基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼



向50 mL圓底燒瓶中饋入2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.350 g, 1.16 mmol，實例#1，步驟D)、8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250 g, 1.25 mmol)

及 DCM(6.0 mL)。向反應混合物中添加 HATU(0.483 g, 1.27 mmol)及 TEA(0.64 mL, 4.6 mmol)且所得黃色懸浮液在室溫下攪拌約3小時。向反應溶液中添加 DCM(25 mL)且溶液用水及鹽水(各 20 mL)洗滌。有機層經無水 MgSO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到褐色油狀物。粗產物用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度(歷經 25 分鐘)溶離、藉由矽膠層析純化, 得到呈泡沫狀之 8-乙基- N' -(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(0.50 g, 89%): LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.49$ min; MS m/z : 486 ($M+H$)⁺。

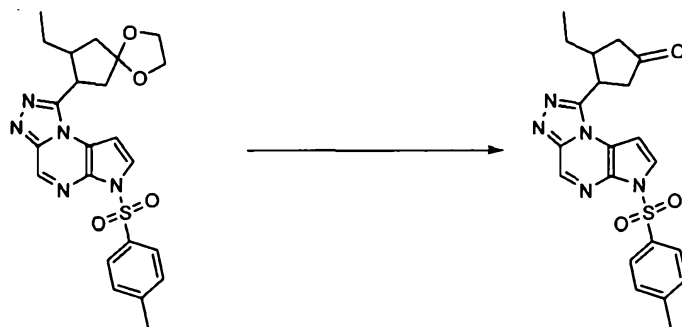
步驟 D: 1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中饋入 8-乙基- N' -(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)-1,4-二氧雜螺[4.4]壬烷-7-甲醯肼(4.90 g, 10.1 mmol)及 1,4-二噁烷(50 mL)。向燒瓶中添加 DIEA(8.81 mL, 50.5 mmol), 隨後添加亞硫醯氯(0.770 mL, 10.6 mmol)。將混合物加熱至約 75°C 維持約 90 分鐘。再添加亞硫醯氯(0.074 mL, 1.0 mmol)且連續加熱約 1 小時。將反應物冷卻至室溫且攪拌隔夜。溶液用 DCM(75

mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。分離各層且有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油狀物。粗產物用庚烷中之0-60%丙酮梯度溶離、藉助於急驟矽膠層析純化。合併含有產物的溶離份且濃縮，得到物質，用庚烷中之0-60%丙酮梯度溶離、負載於第二管柱上。合併含有產物的溶離份且在減壓下濃縮，得到呈黃褐色粉末狀之1-(8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.0 g, 64%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.44$ min; MS m/z : 468 (M+H)⁺。

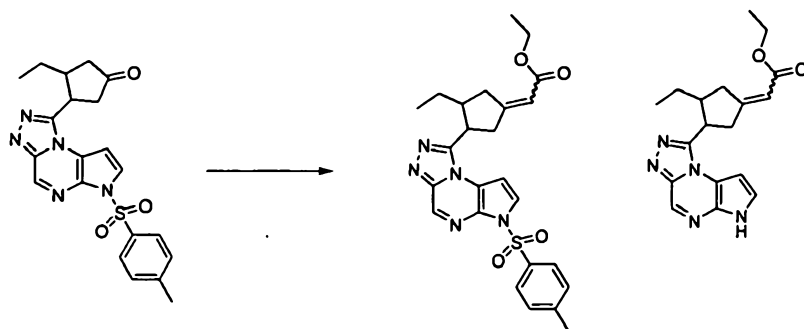
步驟E：3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮



向圓底燒瓶中饋入1-((7*S*,8*R*)-8-乙基-1,4-二氧雜螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(3.56 g, 7.61 mmol)及THF(20 mL)。向溶液中添加HCl水溶液(6 N, 3.81 mL, 22.8 mmol)且在室溫下攪拌混合物約2小時。在減壓下移除溶劑且添加DCM(75 mL)及水(50 mL)。分離各層且有機溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈褐色泡沫狀之3-乙基-4-(6-

甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]-1-基)環戊酮(2.99 g, 93%): LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.40$ min; MS m/z : 424 ($M+H$)⁺。

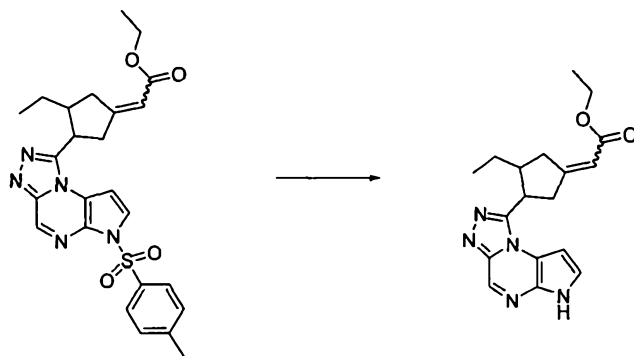
步驟 F: 2-((順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯



向氫化鈉(0.227 g, 5.67 mmol, 60%含於油中之分散液)於THF(30 mL)中的漿液中添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1.18 mL, 5.90 mmol)。約30分鐘之後, 添加(順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酮(2.00 g, 4.72 mmol)於THF(1.0 mL)中的溶液。約4小時之後, 添加EtOAc及飽和NaHCO₃。分離有機層, 真空濃縮, 且用DCM中之20-100% EtOAc溶離、藉由急驟層析純化, 得到呈非對映異構體混合物形式之2-((順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(2.08 g, 89%): LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=2.52$ - 2.56 min; MS m/z : 494 ($M+H$)⁺ 及呈非對映異構體混合物形式之2-((順)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯(0.150 g, 9%): LC/MS(表 1, 方法 a) $R_t=1.85$ -

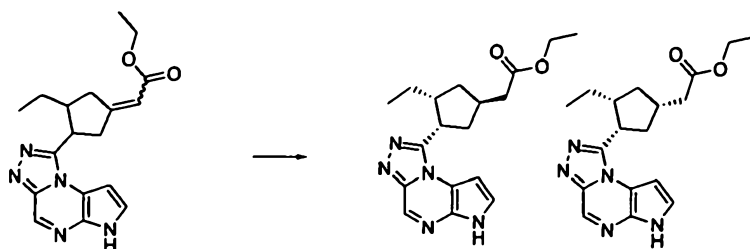
1.89; MS m/z : 340 ($M+H$)⁺。

步驟 G：2-((順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯



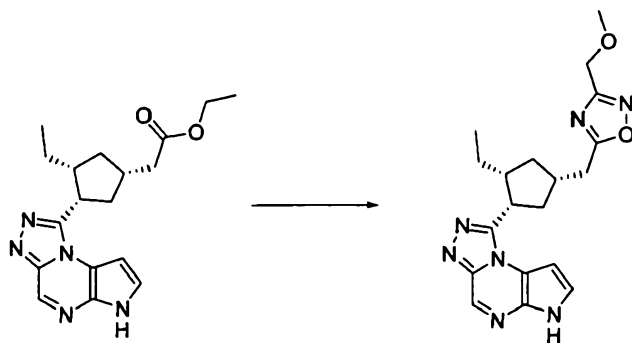
在約 0℃ 下，向 2-((順)-3-乙基-4-(6-甲磺酰基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯 (1.9 g, 3.85 mmol) 於 THF (30 mL) 中的溶液中添加 TBAF (11.55 mL, 11.55 mmol, 1 M, 含於 THF 中) 溶液。約 10 分鐘之後，添加 TBAF (7.70 mL, 7.70 mmol, 1 M, 含於 THF 中)。約 1 小時之後，向反應混合物中添加 EtOAc 及鹽水。約 1 小時之後，分離有機層，真空濃縮且用 EtOAc 溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到呈非對映異構體混合物形式的 2-((順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯 (1.3 g, 100%)。LC/MS (表 1, 方法 a) R_t = 1.86-1.90 min; MS m/z : 340 ($M+H$)⁺。

步驟 H：2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯及 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯



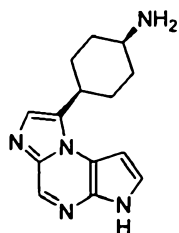
向 PdOH₂/碳 (0.134 g, 0.192 mmol) 於 THF (20 mL) 中的漿液中添加 2-((順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)亞環戊基)乙酸乙酯 (1.3 g, 3.83 mmol) 於 THF (5 mL) 中的溶液。用氫氣噴射反應混合物且藉助於氣球維持氫氛圍。約 3 天之後，反應混合物經由 Celite[®] 過濾，真空濃縮且用 EtOAc 溶離、藉由矽膠急驟層析純化，得到呈暗褐色/黑色固體狀之 2-((順)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (1.3 g, 99% 產率)。化合物進一步藉由對掌性製備型 HPLC (表 2, 方法 47) 純化，得到呈白色固體狀之 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (*R*_t=12.0 min, or=負) (0.400 g, 31%)：LC/MS (表 1, 方法 a) *R*_t=1.85 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺ 及 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (*R*_t=13.7 min, or=負) (0.420 g, 32%)：LC/MS (表 1, 方法 a) *R*_t=1.84 min; MS *m/z*: 342 (M+H)⁺。

步驟 I：5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑

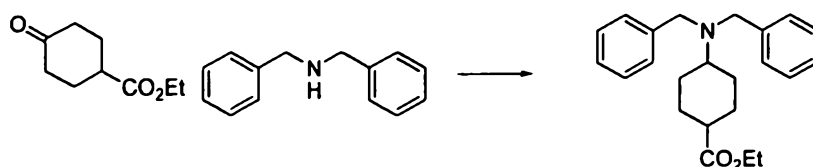


向 2-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙酸乙酯 (0.100 g, 0.293 mmol) 於甲苯 (0.20 mL) 及 MeOH (0.20 mL) 中的溶液中添加 (Z)-*N*'-羥基-2-甲氧基乙醯肼 (0.300 g, 2.89 mmol, Tyger) 及 K₂CO₃ (0.100 g, 0.726 mmol)。溶液在 CEM 微波中、在約 130°C 下加熱約 1 小時 (250 psi 最大壓力, 1 分鐘溫變, 300 最大瓦特)。在減壓下移除溶劑。殘餘物用 DCM (3 mL) 及少量 MeOH 稀釋。粗物質用 DCM 中之 0-10% MeOH 梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化。將殘餘物溶於 EtOAc 中且添加庚烷。濃縮溶劑。固體於熱真空烘箱 (約 70°C) 中乾燥約 20 小時, 得到呈白色固體狀之 5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑 (0.062 g, 56%) : LC/MS (表 1, 方法 a) R_t=1.79 min; MS *m/z*: 382 (M+H)⁺。

實例 #39 : 順-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺

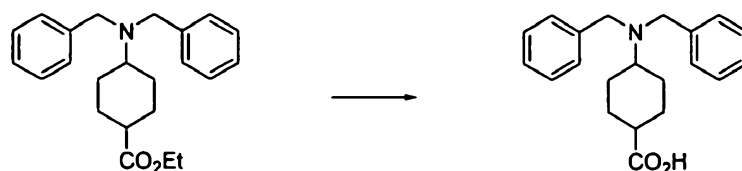


步驟A：4-(二苯甲基胺基)環己烷甲酸乙酯



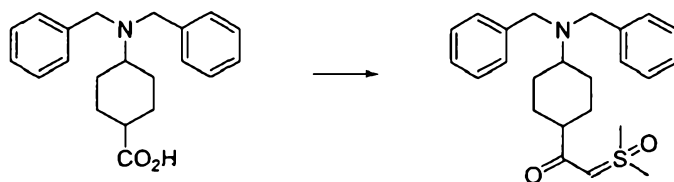
向 250 mL 燒瓶中饋入 4-氧環己烷甲酸乙酯 (5 g, 28.5 mmol, Alfa Aesar) 及 THF (75 mL)。將溶液冷卻至約 0°C 且逐滴添加 AcOH (2.28 mL, 39.9 mmol) 及二苯甲基胺 (6.18 g, 31.3 mmol) (TCI)，形成稠懸浮液。逐份添加 Na(OAc)₃BH (14.3 g, 64.1 mmol) 且反應混合物在周圍溫度下攪拌約 72 小時。將反應混合物冷卻至約 10°C。添加水 (25 mL) 且攪拌反應混合物約 15 分鐘。添加庚烷 (50 mL)。分離各層且有機層用 10% AcOH 水溶液 (25 mL) 洗滌，接著用水 (10 mL) 洗滌。有機層用 4% HCl 溶液萃取兩次 (40 mL 及 20 mL)。合併的水層用庚烷 (20 mL) 洗滌。向水層中緩慢添加 30% K₂CO₃ 水溶液 (30 g) 以將 pH 調節至 10。水溶液用庚烷萃取兩次 (75 mL 及 15 mL)。合併的有機層用水 (30 mL) 洗滌。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈油狀之 4-(二苯甲基胺基)環己烷甲酸乙酯 (7.2 g, 72%)，其靜置後固化：LC/MS (表 1，方法 a) R_t=3.18 及 3.23 min; MS *m/z*: 352 (M+H)⁺。

步驟B：4-(二苯甲基胺基)環己烷甲酸



向 250 mL 燒瓶中，添加 4-(二苯甲基氨基)環己烷甲酸乙酯 (7.2 g, 20.5 mmol) 及濃 H_2SO_4 (7.64 mL, 143 mmol) 於水 (80 mL) 中的溶液。反應混合物在約 90°C 下攪拌約 18 小時，冷卻至約 5°C 且隨添加 50% NaOH 水溶液將 pH 調節至約 7。水溶液用乙醚 (300 mL) 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且用乙醚洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈固體狀之 4-(二苯甲基氨基)環己烷甲酸 (5.6 g, 85%)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t = 1.65$ min; MS m/z : 324 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

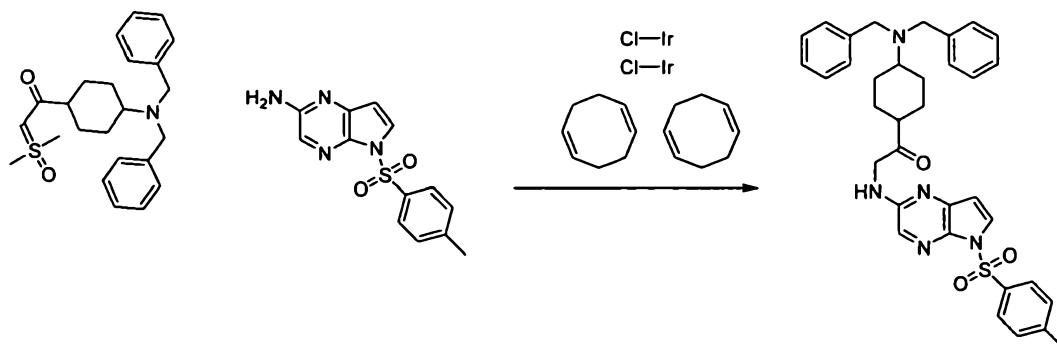
步驟 C：二甲基氧化鎢 2-(4-(二苯甲基氨基)環己基)-2-側氧基乙基鎢鹽



向 250 mL 燒瓶中，添加 4-(二苯甲基氨基)環己烷甲酸 (5.6 g, 17.3 mmol)、HATU (6.75 g, 17.4 mmol) 及 TEA (8.45 mL, 60.6 mmol) 於 THF (60 mL) 中，得到白色懸浮液。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 1 小時。向 500 mL 燒瓶中，添加三甲基氧化鎢氯 (6.82 g, 51.9 mmol) 及第三丁醇鉀 (6.44 g, 54.5 mmol) 於 THF (60 mL) 中，得到白色懸浮液。反應混合物在約 65°C 下攪拌約 3 小時。將反應混合物冷卻至約 5°C 。歷經約 50 分鐘逐滴添加上述活化酯溶液。反應混合物在約 $0-5^\circ\text{C}$ 下攪拌約 90 分鐘。藉由在約 $0-5^\circ\text{C}$ 下歷經約 25 分鐘逐滴添加水 (120 mL) 來淬滅反應混合物。經淬滅的反應混合物在約 $0-5^\circ\text{C}$ 下攪拌約 30 分鐘，接

著在周圍溫度下攪拌約18小時。在減壓下移除THF，得到白色懸浮液。將懸浮液分配於EtOAc(300 mL)與水(200 mL)之間。水層用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併的有機層用水(50 mL)及鹽水(3×40 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物溶於熱MeOH(100 mL)中且在減壓下濃縮。將油狀物溶於熱MeOH(60 mL)中且在減壓下濃縮，得到白色固體。在約55℃下，將固體溶於MeOH(36 g)及水(12 g)中。將溶液冷卻至周圍溫度，接著冷卻至約5℃。向懸浮液中再添加3:1 MeOH/水(40 mL)。過濾懸浮液，用1:1 MeOH/水(20 mL)及庚烷(20 mL)洗滌。所收集之濕濾餅在真空烘箱中、在約60℃下乾燥約72小時，產生呈白色固體狀之二甲基氧化銻，2-(4-(二苯甲基氨基)環己基)-2-側氧基-乙基鎘鹽(5.44 g，79%)：LC/MS(表1，方法a) R_t=1.42, 1.45 min; MS *m/z* 398 (M+H)⁺。

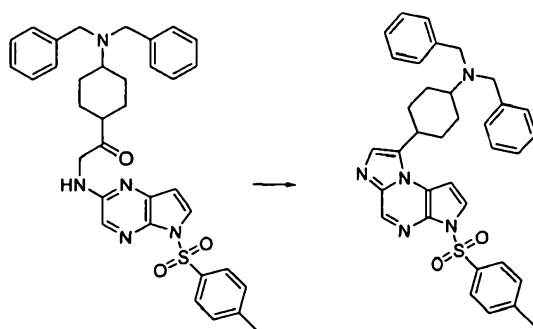
步驟D：1-(4-(二苯甲基氨基)環己基)-2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基氨基)乙酮



向100 mL 2頸圓底燒瓶中，添加二甲基氧化銻2-(4-(二苯甲基氨基)環己基)-2-側氧基乙基鎘鹽(5.4 g，13.6

mmol)、5-甲 苯磺 醯基-5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-胺 (4.7 g, 16.3 mmol, 製 備 #E.1.1)及 [Ir(COD)Cl]₂ (0.365 g, 0.543 mmol, Alfa Aesar)。反應 容 器 用 N₂沖 洗 約 10分 鐘。藉 助 於 注射 器 向 反應 容 器 中 添 加 經 預 脫 氣 的 DCE(25 mL)。反應 混 合 物 用 N₂沖 洗 約 10分 鐘, 且 在 N₂下、在 約 70°C下 攪 拌 約 3小 時。將 反應 混 合 物 冷 卻 至 周 圍 溫 度 且 在 減 壓 下 濃 縮。殘 餘 物 用 5-70% EtOAc:庚 烷 梯 度 溶 離、藉 由 矽 膠 急 驟 層 析 純 化, 產 生 呈 玻 璃 質 固 體 狀 之 1-(4-(二 苯 甲 基 胺 基)環 己 基)-2-(5-甲 苯 磺 醯 基-5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-基 胺 基)乙 酮 (5.8 g, 65%): LC/MS(表 1, 方 法 a) R_t=3.24及 3.26 min; MS *m/z* 608 (M+H)⁺。

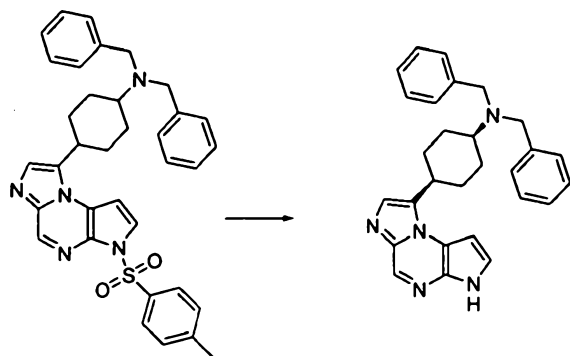
步 驟 E: *N,N*-二 苯 甲 基-4-(3-甲 苯 磺 醯 基-3H-咪 唑 并 [1,2-*a*]吡 咯 并 [2,3-*e*]吡 嗪-8-基)環 己 胺



1-(4-(二 苯 甲 基 胺 基)環 己 基)-2-(5-甲 苯 磺 醯 基-5H-吡 咯 并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-基 胺 基)乙 酮 (5.8 g, 9.54 mmol)及 PFPAA(23.7 g, 76 mmol)於 MeCN(70 mL)中 之 混 合 物 在 約 50°C下 加 熱 約 17小 時。添 加 PFPAA(4.73 g, 15.2 mmol)且 反應 混 合 物 在 約 60°C下 加 熱 約 7小 時 且 在 周 圍 溫 度 下 加 熱 約 72小 時。在 減 壓 下 移 除 溶 劑, 產 生 呈 泡 沫 狀 之 *N,N*-二 苯

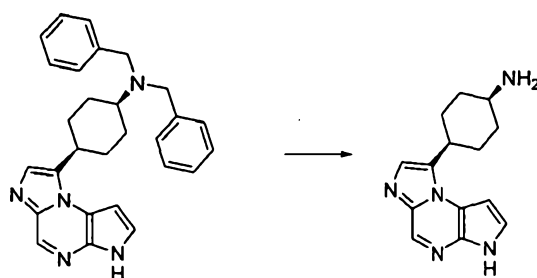
甲基-4-(3- 甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺(11.3 g粗物質，但假定為5.6 g，100%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=3.03$ 及 3.09 min; MS m/z 590 ($M+H$)⁺。

步驟F：(順)-*N,N*-二苯甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺



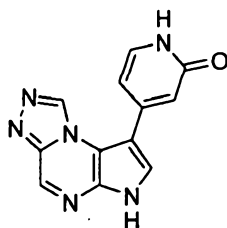
將*N,N*-二苯甲基-4-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺(5.6 g，9.5 mmol)溶於1,4-二噁烷(80 mL)中。添加NaOH水溶液(2 N，47.5 mL，95 mmol)且反應混合物在約60℃下加熱約120分鐘。在減壓下移除有機溶劑且殘餘物用2-甲基四氫呋喃(300 mL)萃取。水層用2-甲基四氫呋喃(3×50 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮。向殘餘物中添加EtOAc(500 mL)。藉由過濾移除固體且濾液經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。用EtOAc中之1-8% MeOH梯度溶離、藉由矽膠急驟層析純化，產生(順)-*N,N*-二苯甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺(1.0 g，24%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=2.48$ min; MS m/z 436 ($M+H$)⁺。

步驟 G：(順)-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺



向(順)-*N,N*-二苯甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺(1.0 g, 2.3 mmol)於EtOH(30 mL)中的混合物中添加Pd(OH)₂/碳(0.64 g, 0.46 mmol)且所得混合物在約50℃下、在約30 psi之氫氣壓力下、在Parr振盪器上搖振約7小時。催化劑使用Celite[®]墊濾出且濾液在減壓下濃縮。物質藉由對掌性層析(表2, 方法34)純化。合併所收集的溶離份, 在減壓下濃縮且用EtOH(20 mL)補充。所得固體於熱真空烘箱中、在約60℃下乾燥, 產生呈白色固體狀之(順)-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環己胺(0.353 g, 60%)：LC/MS(表1, 方法a) *R*_t=0.85 min; MS *m/z* 256 (M+H)⁺。

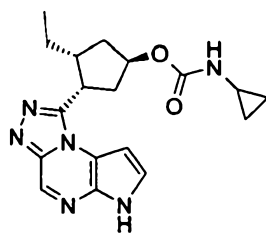
實例#40：4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)吡啶-2(1*H*)-酮



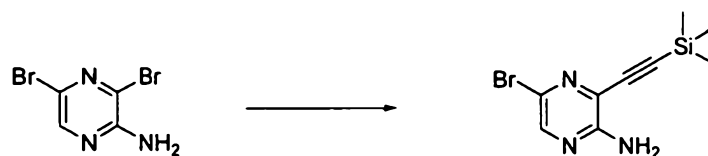
向8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑

并[4,3-*a*]吡嗪 (0.016 g, 0.060 mmol, 使用 **D**、製備 #BBBBB.1 及 NaOH; **GGG.1** 與 NBS; **K.1** 與 TsCl 及 NaH; **CCCCC** 與 2-甲氧基-4-(三丁基錫烷基)吡啶 [Synthonix]、肆(三苯膦)鉀(0)、LiCl、CsF 及 CuI; **D** 與 NaOH 所製備) 於 EtOH (0.500 mL) 及水 (0.050 mL) 中的漿液中添加鹽酸 (4 M, 含於 1,4-二噁烷中, 0.300 mL, 1.20 mmol)。密封反應容器且將混合物溫熱至約 80°C。約 15 小時之後, 將混合物溫熱至約 90°C。約 65 小時之後, 將溶液冷卻至周圍溫度。在減壓下移除揮發物, 得到 4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)吡啶-2 (1*H*)-酮 (0.0153 g, 94%): LC/MS (表 1, 方法 a) $R_t = 0.73$ min; MS m/z 253 ($M+H$)⁺。

實例 #41: 環丙基胺基甲酸 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



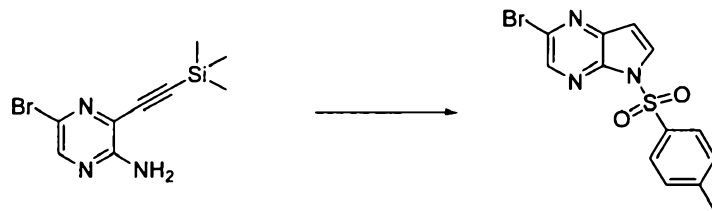
步驟 A: 5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (125 g, 494 mmol)、TEA (207.0 mL, 1483 mmol) 及碘化亞銅(I) (0.941 g, 4.94 mmol) 於 THF (1255 mL) 中的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.47 g, 4.94

mmol)。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite® 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t=2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

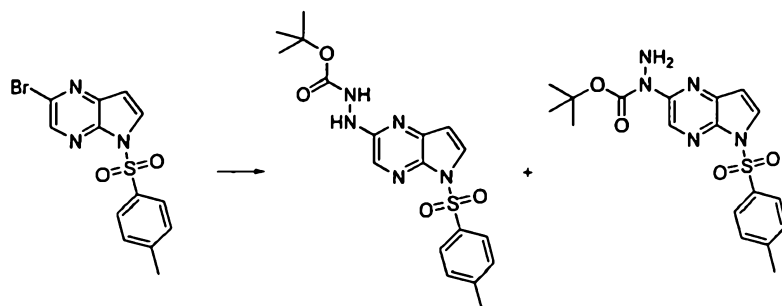
步驟 B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約 15 分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol) 且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約 16 小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水 (120 mL) 上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於 DCM (15 mL) 中且用 DCM 溶離、藉由矽膠層析純化，得到 2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪

嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表 1, 方法 c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

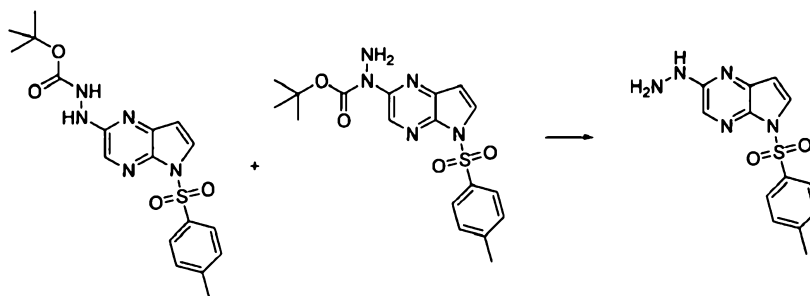
步驟 C：2-(5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-基)胥 甲 酸 第 三 丁 酯 及 1-(5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯并 [2,3-*b*]吡 嗪-2-基)胥 甲 酸 第 三 丁 酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 (3.62 g, 8.52 mmol) 及 1,4-二噁烷 (453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗(3次)來脫氣且在約 80°C 下加熱約 10 分鐘。接著添加 2-溴-5-甲 苯磺 醯基-5*H*-吡 咯并 [2,3-*b*]吡 嗪 (30.0 g, 85 mmol)、胥 甲 酸 第 三 丁 酯 (16.9 g, 128 mmol) 及 NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約 80°C 下加熱反應物。約 50 分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由 Celite[®] (1 cm 高度×6 cm 直徑) 覆蓋的矽膠墊 (6 cm 高度×6 cm 直徑) 過濾，同時用 EtOAc (3×150 mL) 洗滌。向濾液中添加水 (300 mL) 且分離有機層。水層再用 EtOAc (3×200 mL) 萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水 (各 400 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油

狀物(45 g)。將褐色油狀物溶於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 ($M+H$)⁺。

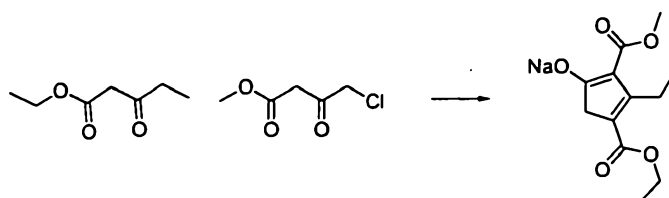
步驟D：2-胥基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯與1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯(49.2 g, 122 mmol)於1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加HCl(4 M，含於1,4-二噁烷中，226 mL, 902 mmol)。反應物在約60°C下加熱約2.5小時，接著冷卻至約15-20°C。藉由真空過濾收集固體，用EtOAc(3×50 mL)洗滌，接著用Et₂O(60 mL)濕磨，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重，產生35.6 g固體。固體隨NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約1小時之後，藉由真空過濾收集固體，用冰

冷水(3×30 mL)及EtOAc(3×30 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到呈黃褐色固體狀之2-胼基-5-甲氧羰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2 g, 57%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.88$ min; MS m/z : 304 (M+H)⁺。

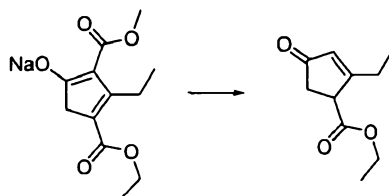
步驟E：4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約-10℃且經約1小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.80 mol)以便使內部溫度保持在約10℃以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約0.5小時，得到透明黃色溶液，且經約5分鐘逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。所得混合物在約50℃下加熱約19小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約1小時。將固體懸浮於Et₂O(1.5 L)中，過濾，用Et₂O(1.5 L)洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯(1 L)共沸蒸餾，得到固體，再懸浮於Et₂O(1 L)中且藉由真空過濾收集。濾餅用Et₂O(500 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體

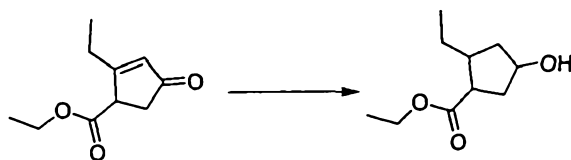
狀之4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉 (204.2 g, 89%) : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟F：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



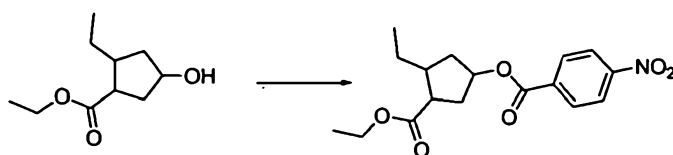
向5 L圓底燒瓶中饋入4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol)、KCl(126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯(1850 mL)及水(130 mL)。反應物在回流下加熱約6小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至 NaHCO_3 (8%水溶液, 3.5 L)中。所得雙相混合物用MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到191 g粗物質，藉由真空蒸餾($97-99^\circ\text{C}$, 0.600 mm Hg)純化，得到2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160 g, 69%) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

步驟G：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



氯化亞銅(I)(0.136 g, 1.37 mmol)、(S)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(0.854 g, 1.37 mmol)及NaOt-Bu(0.132 g, 1.37 mmol)於甲苯(50 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘，接著冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(12 mL, 55 mmol)。反應混合物在約5°C下攪拌約40分鐘，接著冷卻至約-12°C。2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(5.00 g, 27.4 mmol)及t-BuOH(14 mL, 148 mmol)於甲苯(50 mL)中的溶液以一份添加且反應混合物在約-12°C下攪拌約16小時。藉由添加MeOH(50 mL)來淬滅反應混合物。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於MeOH(35 mL)中且經由Celite®墊過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用EtOAc(100 mL)濕磨且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用庚烷中之0-10% EtOAc梯度溶離、使用矽膠(280 g)層析純化，得到富含(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯的非外消旋混合物(1.11 g, 22%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 2.88 (td, *J*=2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J*=7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

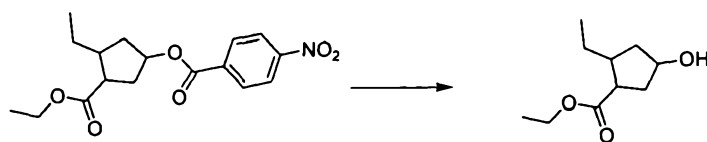
步驟H：4-硝基苯甲酸3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊酯



在約0°C下，經由加料漏斗向含於THF(150 mL)中之三苯膦(34.9 g, 133 mmol)中添加DIAD(26.2 mL, 133 mmol)於

THF(20 mL)中的溶液。約30分鐘之後，添加4-硝基苯甲酸(22.26 g, 133 mmol)於THF(150 mL)中的溶液，隨後添加富含(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯(16.54 g, 89 mmol)之非外消旋混合物於THF(20 mL)及三乙胺(55.7 mL, 400 mmol)中的溶液。約1小時之後，移除冰水浴且反應混合物在周圍溫度下攪拌約16小時。反應混合物用庚烷(800 mL)稀釋，用水(200 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。移除約300 mL溶劑之後，濾出固體且用庚烷(25 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用庚烷中之10-40% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含(1*R*,3*S*,4*R*)-4-硝基苯甲酸3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊酯的非外消旋混合物(26.77g, 90%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=2.84$ min; MS m/z : 394 (M-H)⁻。

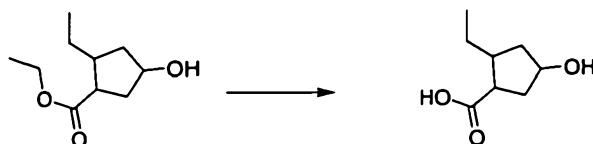
步驟I：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



向2 L燒瓶中饋入經新鮮研磨的氫氧化鈉(9.55 g, 239 mmol)。添加乙醇(500 mL)且攪拌混合物直至所有固體皆溶解。經由加料漏斗添加富含(1*R*,3*S*,4*R*)-4-硝基苯甲酸3-(乙氧羰基)-4-乙基環戊酯(16.02 g, 47.8 mmol)之非外消旋混合物於乙醇(120 mL)中的溶液。反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。濾出固體，同時用DCM(100 mL)洗滌。向濾

液中添加 NaHCO_3 飽和水溶液 (800 mL) 且攪拌混合物約 30 分鐘。濾出所形成的固體，同時用 DCM (500 mL) 洗滌。濾液用 NaHCO_3 飽和水溶液 (2×200 mL) 及鹽水 (300 mL) 洗滌。有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 0-60% EtOAc 溶離、使用矽膠層析純化，得到呈無色油狀之富含 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯的非外消旋混合物 (5.49 g, 62%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (t, 3H)。

步驟 J：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸



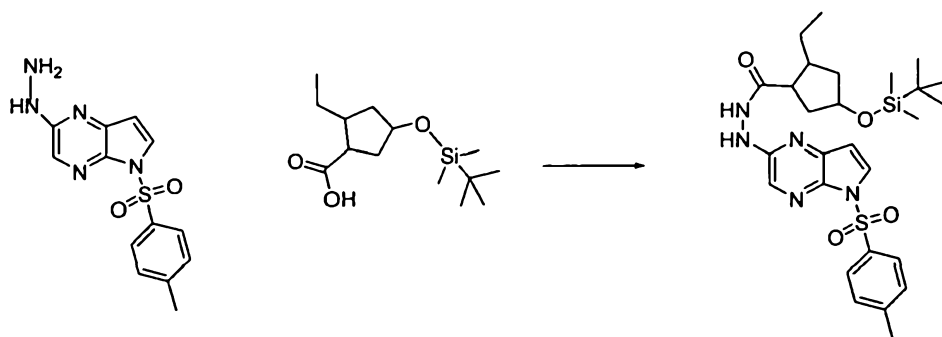
向富含 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯之非外消旋混合物 (3.02 g, 16.21 mmol) 中添加氫氧化鈉水溶液 (1 N, 32.4 mL, 32.4 mmol) 且反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。添加乙醚 (15 mL) 且分離各層。將水層冷卻至約 0°C。緩慢添加 HCl 水溶液 (5 N) 以使 pH 達成約 1。水性懸浮液用 EtOAc (4×40 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到富含 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸之非外消旋混合物 (2.56 g, 100%)：LC/MS (表 1, 方法 b) R_t = 1.36 min; MS m/z : 157 (M-H) $^-$ 。

步驟K：4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸



向含於DMF(10.81 mL)中之富含(1*S*,2*R*,4*R*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸的非外消旋混合物(2.56 g, 16.21 mmol)中添加TBDMSCl(2.93 g, 19.45 mmol)及咪唑(2.76 g, 40.5 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約2天，接著用戊烷(3×25 mL)萃取。合併的戊烷層用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用庚烷中之20-100% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸之非外消旋混合物(1.13 g, 26%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =3.03 min; MS m/z : 273 ($M+H$)⁺。

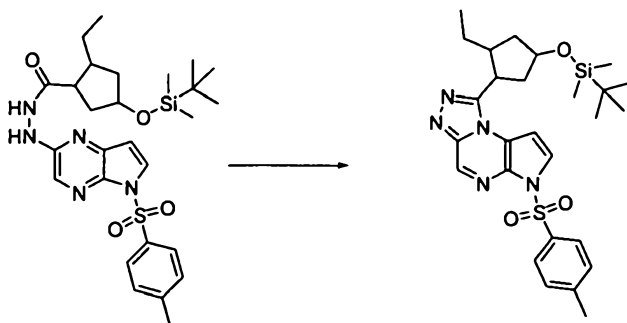
步驟L：4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲
苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



向含於DCM(60 mL)中之富含(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊烷甲酸的非外消旋混合物(1.62 g, 5.96 mmol)中添加2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯

并[2,3-*b*]吡嗪(實例#1, 步驟D, 1.86 g, 6.13 mmol)、HATU(2.38 g, 6.26 mmol)及TEA(3.32 mL, 23.8 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。反應混合物用DCM(200 mL)稀釋, 用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM中之0-30% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化, 得到呈褐色固體狀之富含(1*S*, 2*R*, 4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼的非外消旋混合物(2.64 g, 79%): LC/MS(表1, 方法b) R_t =3.20 min; MS m/z : 558 (M+H)⁺。

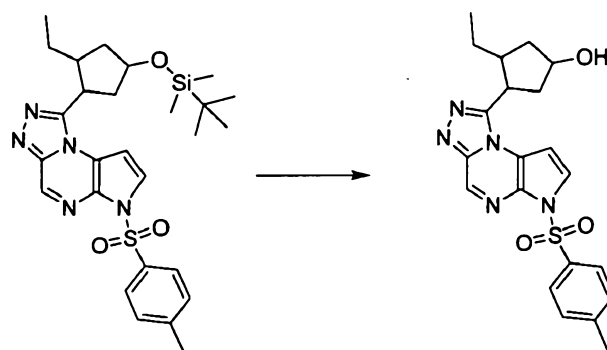
步驟M: 4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向含於1,4-二噁烷(46.6 mL)中之富含(1*S*, 2*R*, 4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼的非外消旋混合物(2.6 g, 4.66 mmol)中添加二異丙基乙胺(3.26 mL, 18.65 mmol), 隨後逐滴添加亞硫醯氯(0.680 mL, 9.32 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時, 接著在約70°C下加熱約1小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且添加

EtOAc(300 mL)。混合物用水(80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM中之0-50% EtOAc溶離、藉由矽膠層析純化，得到富含1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪的非外消旋混合物(1.56 g, 62%)：LC/MS(表1，方法b) $R_t=3.36$ min; MS m/z : 540 (M+H)⁺。

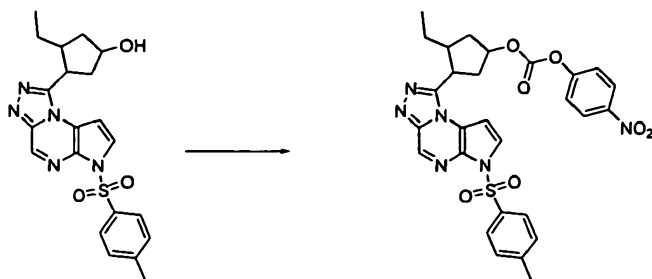
步驟N：3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇



將富含1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪的非外消旋混合物(1.55 g, 2.87 mmol)懸浮於乙醇(30 mL)中。逐滴添加濃HCl(0.3 mL, 3.65 mmol)。約1小時之後，對懸浮液進行超音波處理直至所有固體皆溶解。添加EtOAc(250 mL)且有機物用NaHCO₃飽和水溶液(2×30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM中之30-80% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-

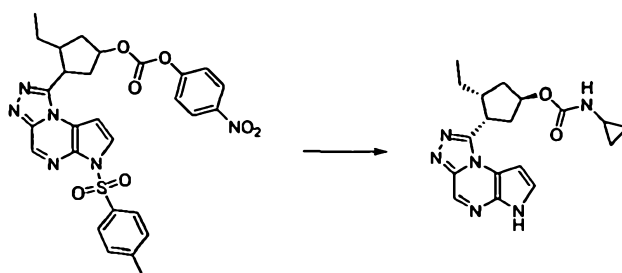
1-基)環戊醇的非外消旋混合物(1.09 g, 90%)：LC/MS(表1, 方法b) $R_t=1.99$ min; MS m/z : 426 ($M+H$)⁺。

步驟O：碳酸3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯4-硝基苯酯



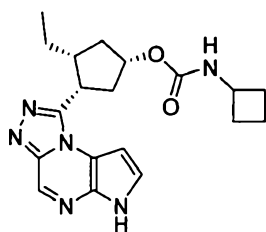
向含於吡啶(10 mL)中之富含(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇的非外消旋混合物(1.20 g, 2.82 mmol)中添加DMAP(0.103 g, 0.846 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(0.853 g, 4.23 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約1小時。反應混合物用DCM中之0-30% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含碳酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯4-硝基苯酯的非外消旋混合物(0.72 g, 43%)：LC/MS(表1, 方法b) $R_t=2.64$ min; MS m/z : 591 ($M+H$)⁺。

步驟P：(1*R*,3*R*,4*S*)-環丙基胺基甲酸3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯

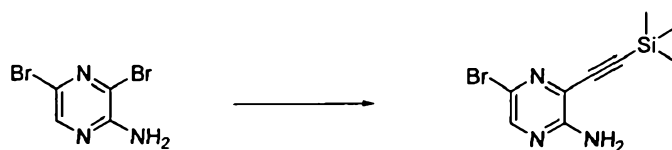


向含於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之富含碳酸(1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苄磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯4-硝基苯酯之非外消旋混合物(0.211 g, 0.357 mmol)中添加環丙胺(0.102 g, 1.786 mmol)。約1小時之後，添加NaOH水溶液(1 N, 1.5 mL, 1.5 mmol)且反應混合物在約60°C下加熱約30分鐘，接著冷卻至周圍溫度。反應混合物用DCM(3×5 mL)萃取。合併的有機溶劑在減壓下濃縮。殘餘物用EtOAc中之0-100% EtOAc:MeOH (9:1)溶離、使用矽膠層析純化，得到(1*R*,3*R*,4*S*)-環丙基胺基甲酸 3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯(0.0847 g, 67%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =1.73 min; MS m/z : 355 ($M+H$)⁺。

實例#42：環丁基胺基甲酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



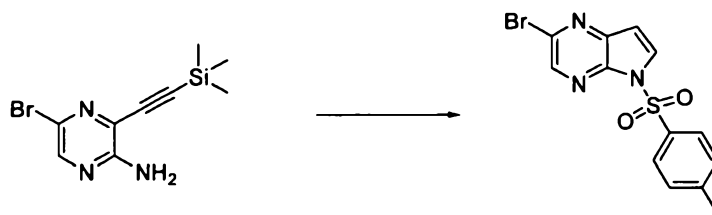
步驟A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125 g, 494 mmol)、TEA(207.0 mL, 1483 mmol)及碘化亞銅(I)(0.941 g, 4.94 mmol)於THF(1255 mL)中的溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂(3.47 g, 4.94

mmol)。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下冷卻，且歷經約 15 分鐘逐滴添加 (三甲基矽烷基) 乙炔 (65.0 mL, 470 mmol) 於 THF (157 mL) 中之溶液。反應混合物在約 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌約 1.5 小時，接著溫熱至室溫隔夜。反應混合物接著經由 Celite® 墊過濾且用 THF 洗滌直至無進一步之產物溶離。濾液在減壓下濃縮，得到橙褐色固體。濕磨固體且隨溫熱石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$, 400 mL) 進行超音波處理，冷卻至室溫，收集，用石油醚 (b.p. $30-60^{\circ}\text{C}$; 2×60 mL) 洗滌，且乾燥，得到呈褐色固體狀之 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (124 g, 93%, 93% 純度)：LC/MS (表 1, 方法 b) $R_t = 2.51$ min; MS m/z : 270, 272 ($M+H$)⁺。

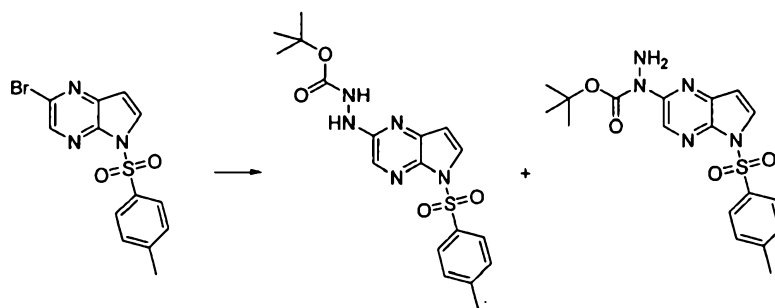
步驟 B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約 0°C 下，向 5-溴-3-((三甲基矽烷基) 乙炔基) 吡嗪-2-胺 (3.00 g, 11.1 mmol) 於 DMF (60 mL) 中的溶液中以三份添加 NaH (60% 含於礦物油中之分散液, 0.577 g, 14.4 mmol)。約 15 分鐘之後，添加對甲苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol) 且將反應物緩慢溫熱至周圍溫度。約 16 小時之後，將反應混合物傾注於冰冷水 (120 mL) 上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶於 DCM (15 mL) 中且用 DCM 溶離、藉由矽膠層析純化，得到 2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡

嗪(2.16 g, 52%)：LC/MS(表1, 方法c) $R_t=1.58$ min; MS m/z : 352, 354 ($M+H$)⁺。

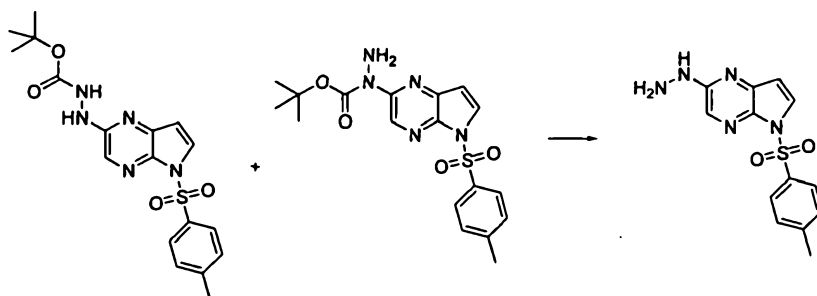
步驟C：2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胥甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g, 4.26 mmol)、二-第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 (3.62 g, 8.52 mmol) 及 1,4-二噁烷 (453 mL)。催化劑-配位體混合物藉助於真空/氮氣沖洗(3次)來脫氣且在約 80°C 下加熱約10分鐘。接著添加 2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (30.0 g, 85 mmol)、胥甲酸第三丁酯 (16.9 g, 128 mmol) 及 NaOt-Bu (12.28 g, 128 mmol)。再進行真空/氮氣沖洗後，在約 80°C 下加熱反應物。約50分鐘之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由 Celite[®] (1 cm高度×6 cm直徑) 覆蓋的矽膠墊 (6 cm高度×6 cm直徑) 過濾，同時用 EtOAc (3×150 mL) 洗滌。向濾液中添加水 (300 mL) 且分離有機層。水層再用 EtOAc (3×200 mL) 萃取。合併的有機萃取物用 NH_4Cl 飽和水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水 (各 400 mL) 洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到暗褐色油

狀物 (45 g)。將褐色油狀物溶於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)，且混合物在減壓下濃縮。所得二氧化矽混合物用庚烷中之25-65% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯[主要區位異構體]與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯[次要區位異構體]之混合物(18.8 g, 50%)：LC/MS(表1，方法c) $R_t=1.47$ min; MS m/z : 404 (M+H)⁺。

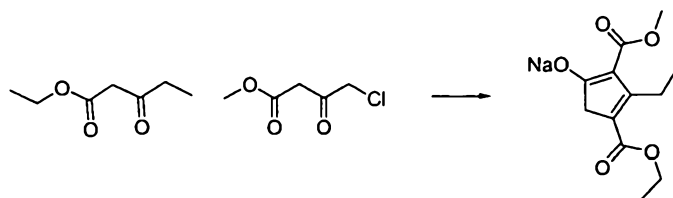
步驟D：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯與1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(49.2 g, 122 mmol)於1,4-二噁烷(290 mL)中之混合物中添加HCl(4 M, 含於1,4-二噁烷中, 226 mL, 902 mmol)。反應物在約60℃下加熱約2.5小時，接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用EtOAc(3×50 mL)洗滌，接著用Et₂O(60 mL)濕磨，藉由真空過濾收集且在真空下乾燥至恆重，產生35.6 g固體。固體隨NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc(1:1, 400 mL)之混合物一起攪拌。約1小時之後，藉由真空過濾收集固體，用冰

冷水(3×30 mL)及EtOAc(3×30 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥至恆重，得到呈黃褐色固體狀之2-胛基-5-甲氧羰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2 g, 57%)：LC/MS(表1，方法a) $R_t=1.88$ min; MS m/z : 304 (M+H)⁺。

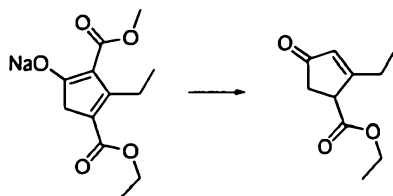
步驟E：4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加NaH(60%含於礦物油中之分散液，70.0 g, 1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且所得混合物冷卻至約-10℃且經約1小時逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL, 1.80 mol)以便使內部溫度保持在約10℃以下。所得混合物在周圍溫度下攪拌約0.5小時，得到透明黃色溶液，且經約5分鐘逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL, 0.88 mol)。所得混合物在約50℃下加熱約19小時，得到紅橙色懸浮液。反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中且用水(350 mL)稀釋。混合物於冰浴中攪拌約2小時。藉由真空過濾收集固體且濾餅用水(150 mL)沖洗且在真空下乾燥約1小時。將固體懸浮於Et₂O(1.5 L)中，過濾，用Et₂O(1.5 L)洗滌，且在真空下乾燥。所得固體與甲苯(1 L)共沸蒸餾，得到固體，再懸浮於Et₂O(1 L)中且藉由真空過濾收集。濾餅用Et₂O(500 mL)洗滌且在真空下乾燥，得到呈米色固體

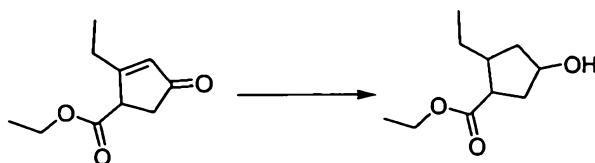
狀之4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉 (204.2 g, 89%) : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟F：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



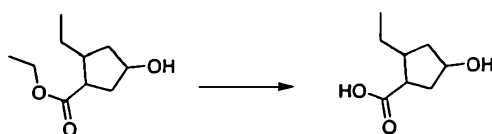
向5 L圓底燒瓶中饋入4-(乙氧羰基)-3-乙基-2-(甲氧羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(316 g, 1205 mmol)、KCl(126 g, 1687 mmol, JT-Baker)、AcOH(241 mL, 4218 mmol, JT-Baker)、甲苯(1850 mL)及水(130 mL)。反應物在回流下加熱約6小時，接著冷卻至周圍溫度且逐滴添加至 NaHCO_3 (8%水溶液, 3.5 L)中。所得雙相混合物用MTBE(2×1.5 L)萃取。合併的有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到191 g粗物質，藉由真空蒸餾($97-99^\circ\text{C}$, 0.600 mm Hg)純化，得到2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(160 g, 69%) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

步驟G：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯



氯化亞銅(I)(0.136 g, 1.37 mmol)、(S)-(-)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(0.854 g, 1.37 mmol)及NaOt-Bu(0.132 g, 1.37 mmol)於甲苯(50 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌約15分鐘，接著冷卻至約5°C且添加聚甲基氫矽氧烷(12 mL, 55 mmol)。反應混合物在約5°C下攪拌約40分鐘，接著冷卻至約-12°C。2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(5.00 g, 27.4 mmol)及t-BuOH(14 mL, 148 mmol)於甲苯(50 mL)中的溶液以一份添加且反應混合物在約-12°C下攪拌約16小時。藉由添加MeOH(50 mL)來淬滅反應混合物。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於MeOH(35 mL)中且經由Celite®墊過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用EtOAc(100 mL)濕磨且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用庚烷中之0-10% EtOAc梯度溶離、使用矽膠層析純化，得到富含(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯的非外消旋混合物(1.11 g, 22%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.30 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 2.88 (td, *J*=2.1, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J*=7.8, 14.0 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 3H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

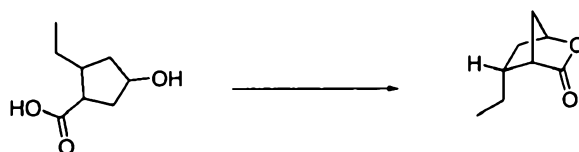
步驟H：2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸



向富含(1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸乙酯的非外消旋混合物(1.11 g, 5.96 mmol)中添加NaOH水溶液(1 N,

12 mL, 12 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約3天，接著用 Et₂O(3×25 mL)萃取。丟棄 Et₂O 萃取物且將含水部分冷卻至約 0℃。緩慢添加 HCl 水溶液 (5 N)，使 pH 達成約 2。所得水性懸浮液用 EtOAc(3×40 mL)萃取。合併的有機層用鹽水(2×80 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈透明油狀之富含 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸的 非外消旋混合物 (0.943 g, 100%)：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.36 (tdd, *J*=2.6, 4.9, 7.4, 1H), 2.95 (td, *J*=2.4, 7.3, 1H), 2.41 (dt, *J*=7.7, 14.1, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.65-1.49 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.96 (q, *J*=7.4, 3H)。

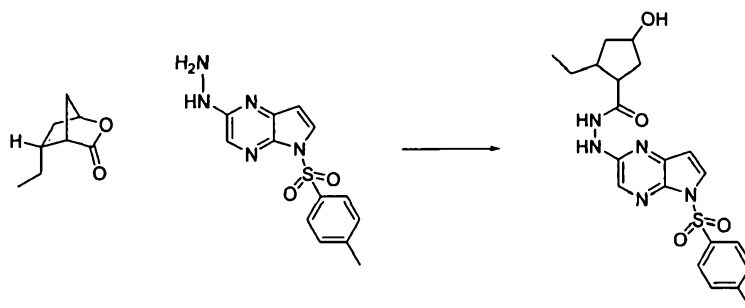
步驟 I：5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮



向含於 DCM(60 mL)中之富含 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基環戊烷甲酸的 非外消旋混合物 (0.943 g, 5.96 mmol) 中添加 TEA(2.5 mL, 18 mmol) 及 BOP-Cl(1.821 g, 7.15 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 2 小時，接著傾注入 Et₂O(350 mL) 中。藉由過濾移除固體，同時用 Et₂O(50 mL) 洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到黃色油狀物，溶於 DCM(mL) 中且添加 Et₂O，得到固體。傾析上清液且固體再用 Et₂O 洗滌。合併的有機萃取物在減壓下濃縮，得到富含 (1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮的 非外消旋混

合物 (0.912 g, 99%), 其含有約 15 mol% TEA: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.85 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.97 (t, $J=5.4$, 3H)。

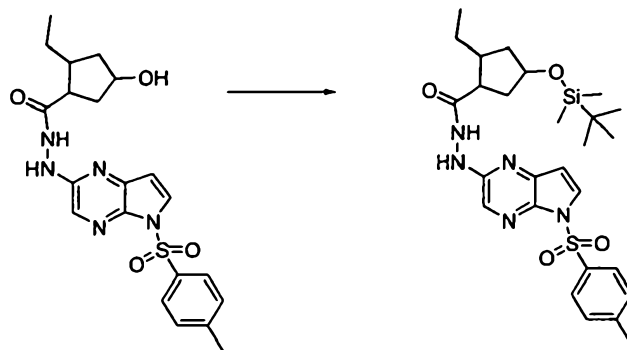
步驟 J: 2-乙基-4-羥基- N' -(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



向含於 1,4-二噁烷 (12 mL) 中之富含 (1*S*,4*S*,5*R*)-5-乙基-2-氧雜二環[2.2.1]庚-3-酮 (0.835 g, 5.96 mmol) 的非外消旋混合物中添加 2-肼基-5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪 (步驟 D, 1.810 g, 5.96 mmol)。反應混合物在約 80°C 下加熱約 16 小時，接著冷卻至周圍溫度。依序添加 1,4-二噁烷 (25 mL) 及三甲基鋁 (2 N, 含於甲苯中, 9 mL, 18 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約 30 分鐘，接著逐滴添加 HCl 水溶液 (1 N, 50 mL) 且反應混合物攪拌約 30 分鐘。分離各層，且水層再用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。合併的有機萃取物用水 (10 mL)、 NaHCO_3 飽和水溶液 (15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌且經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物用 100% EtOAc 溶離、使用矽膠層析純化，得到富含 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥基- N' -(5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷-甲醯肼的非外消旋混合物。

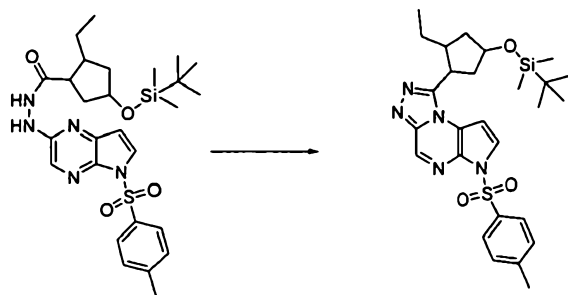
(1.887 g, 53%): LC/MS(表 1, 方法 b) $R_t=2.05$ min; MS m/z : 444 (M+H)⁺。

步驟 K: 4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲
苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼



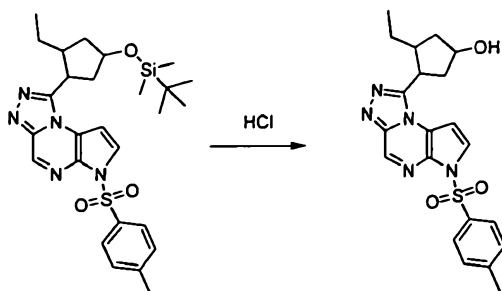
向含於 DMF(40.9 mL)中之富含 (1*S*,2*R*,4*S*)-2-乙基-4-羥
基-N'-(5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷
甲醯肼的非外消旋混合物(9.06 g, 20.43 mmol)中添加
TBDMSCl(3.69 g, 24.51 mmol)及咪唑(3.48 g, 51.1
mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約4小時。在減壓下
移除溶劑。殘餘物用 EtOAc(200 mL)稀釋,過濾,且用
EtOAc(20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用 DCM 中
之 0-50% EtOAc 溶離、使用矽膠層析純化,得到呈橙色固
體狀之富含 (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-
乙基-N'-(5-甲 苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊
烷甲醯肼的非外消旋混合物(11.37 g, 100%): LC/MS(表
1, 方法 b) $R_t=3.14$ min; MS m/z : 558 (M+H)⁺。

步驟 L: 4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-
甲 苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



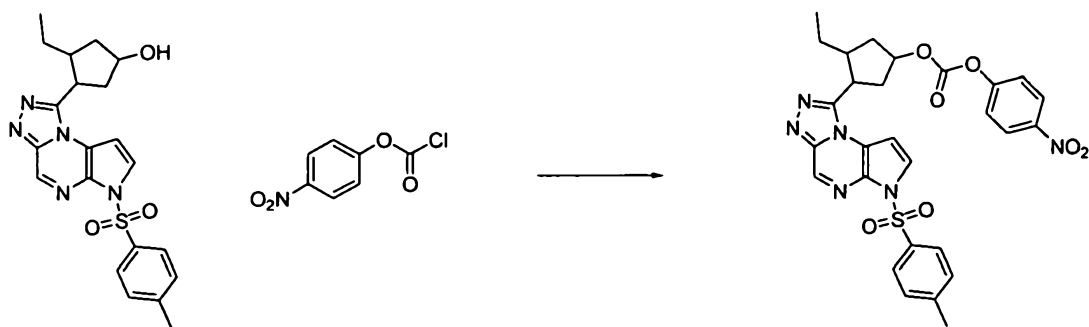
向含於1,4-二噁烷(204 mL)中之富含(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基-*N'*-(5-甲磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環戊烷甲醯肼的非外消旋混合物(11.37 g, 20.38 mmol)中添加DIEA(14.24 mL, 82 mmol), 隨後經約25分鐘逐滴添加亞硫醯氯(2.98 mL, 40.8 mmol)。反應混合物在周圍溫度下攪拌約1小時, 接著在約70°C下加熱約1小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度且添加EtOAc(600 mL)。有機混合物用水(80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM中之0-50% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化, 得到富含1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪的非外消旋混合物(9.58 g, 87%): LC/MS(表1, 方法b) *R*_t=3.24 min; MS *m/z*: 540 (M+H)⁺。

步驟M: 3-乙基-4-(6-甲磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇



將富含 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-乙基環戊基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪的非外消旋混合物(9.58 g, 17.8 mmol)溶於乙醇(177 mL)中。逐滴添加濃 HCl(1.75 mL, 21.3 mmol)。約 1 小時之後，添加 EtOAc(700 mL)。有機混合物用 NaHCO₃ 飽和水溶液(2×120 mL)、鹽水(120 mL)洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用 DCM 中之 30-100% EtOAc 溶離、使用矽膠層析純化，得到富含 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇的非外消旋混合物(6.73 g, 89%)：LC/MS(表 1，方法 b) R_t =2.11 min; MS m/z : 426 (M+H)⁺。

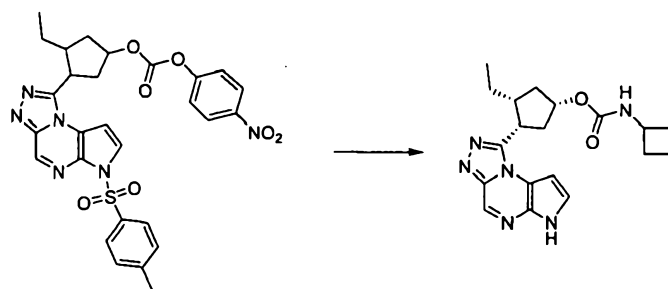
步驟 N：碳酸 3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯 4-硝基苯酯



向含於吡啶(100 mL)中之富含 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊醇的非外消旋混合物(6.11 g, 14.4 mmol)中添加 DMAP(1.93 g, 15.8 mmol)及氯甲酸 4-硝基苯酯(4.34 g, 21.5 mmol)。所得混合物在周圍溫度下攪拌約 3.5 小時，且

在約33℃下加熱約1小時。濾出固體且用EtOAc(30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用庚烷中之0-30% EtOAc溶離、使用矽膠層析純化，得到富含碳酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯4-硝基苯酯的非外消旋混合物(6.63, 78%)：LC/MS(表1，方法b) R_t =2.65 min; MS m/z : 591 ($M+H$)⁺。

步驟O：(1*S*,3*R*,4*S*)-環丁基胺基甲酸3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯



向環丁胺(0.090 g, 1.27 mmol)於1,4-二噁烷(0.2 mL)中的溶液中添加富含碳酸(1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊酯4-硝基苯酯之非外消旋混合物(0.150 g, 0.254 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中的溶液。約1小時之後，添加NaOH水溶液(1 N, 1.5 mL, 1.50 mmol)且反應混合物在約60℃下加熱約2小時，隨後冷卻至室溫。在減壓下移除有機溶劑。所得水層混合物用AcOH酸化至約pH 5且用DCM(3×5 mL)萃取。合併的有機萃取物在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC(表1，方法d)純化，得到(1*S*,3*R*,4*S*)-環丁基胺基甲酸

3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊酯(0.0468 g, 50%): LC/MS(表1, 方法c) $R_t=1.17$ min; MS m/z : 369 (M+H)⁺。

表4: 所選化合物之Jak3酶資料

實例#	JAK3酶IC ₅₀	AA.1.49	A
A.1.105	B	AA.1.5	B
A.1.65	B	AA.1.54	B
A.1.78	A	AA.1.6	A
AA.1.10	B	AA.1.60	B
AA.1.100	C	AA.1.61	B
AA.1.101	A	AA.1.62	B
AA.1.102	C	AA.1.63	C
AA.1.103	A	AA.1.64	C
AA.1.104	A	AA.1.66	C
AA.1.106	C	AA.1.67	C
AA.1.107	A	AA.1.76	C
AA.1.11	A	AA.1.77	A
AA.1.12	A	AA.1.79	A
AA.1.16	B	AA.1.8	A
AA.1.18	A	AA.1.80	C
AA.1.22	A	AA.1.81	A
AA.1.25	A	AA.1.9	B
AA.1.29	C	AA.1.90	B
AA.1.3	B	AA.1.91	B
AA.1.32	B	AA.1.92	A
AA.1.33	B	AA.1.93	C
AA.1.37	B	AA.1.94	B
AA.1.42	C	AA.1.95	C
AA.1.43	A	AA.1.96	C
AA.1.44	B	AA.1.97	C

AA.1.98	A	D.1.64	C
AA.1.99	B	D.1.65	C
D.1.10	B	D.1.66	C
D.1.11	B	D.1.67	B
D.1.12	B	D.1.69	C
D.1.13	B	D.1.70	B
D.1.21	B	D.1.71	C
D.1.22	B	D.1.72	B
D.1.24	B	D.1.73	C
D.1.25	A	D.1.76	B
D.1.29	B	D.1.77	B
D.1.30	B	D.1.78	A
D.1.31	A	D.1.79	A
D.1.33	C	D.1.80	A
D.1.35	A	D.1.81	A
D.1.38	B	D.1.82	B
D.1.39	B	D.1.83	A
D.1.45	A	D.1.84	B
D.1.46	A	D.2.10	C
D.1.47	B	D.2.11	B
D.1.49	B	D.2.13	A
D.1.50	C	D.2.15	B
D.1.51	C	D.2.19	B
D.1.52	B	D.2.21	B
D.1.54	C	D.2.22	B
D.1.56	B	D.2.23	C
D.1.58	B	D.2.24	A
D.1.59	B	D.2.5	B
D.1.60	C	D.2.6	C
D.1.61	C	DD.1.1	A
D.1.62	C	實例#29	A
D.1.63	C	實例#30	B

實例#31	B	I.2.1	A
實例#14	A	I.2.2	A
實例#17	A	I.3.1	B
實例#18	B	J.1.1	A
實例#21	B	J.2.1	A
實例#22	C	J.2.10	A
實例#23	A	J.2.11	A
實例#24	A	J.2.12	A
實例#25	A	J.2.13	A
實例#26	B	J.2.14	A
實例#27	C	J.2.15	A
實例#28	C	J.2.2	A
實例#3	A	J.2.3	A
實例#32	B	J.2.5	A
實例#4	A	J.2.6	A
實例#5	B	J.2.7	A
實例#6	B	J.2.8	A
實例#8	B	J.2.9	A
實例#9	B	J.3.1	A
H.1.1	A	J.3.10	A
H.1.10	A	J.3.11	A
H.1.2	A	J.3.2	A
H.1.21	A	J.3.4	A
H.1.25	A	J.3.6	B
H.1.29	A	J.3.7	B
H.1.6	A	J.3.8	B
H.3.14	B	K.3.1	B
H.4.1	B	K.4.1	A
I.1.1	A	K.5.1	A
I.1.2	A	L.1.2	A
		L.1.4	A
		LL.1.1	B

LL.1.2	C	UUU.1.1	A
LL.1.3	C	UUU.1.1	A
LL.1.4	C	YY.1.1	C
製備 #GGG.1	B	YY.1.2	C
QQ.1.4	A		

說明：

- A<0.1 μM
- B 0.1-1 μM
- C>1 μM

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，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

99141954

※申請日：

99.12.1

※IPC 分類：

C07D; A61K

C07D 487/14
3/1025

(2006.02)

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎三環化合物

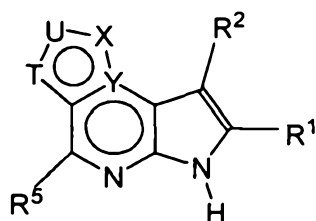
NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

A61P 35/00

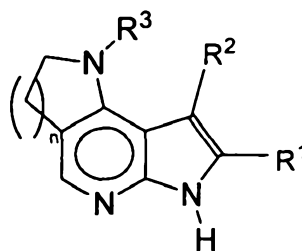
(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物及式(II)化合物



式(I)

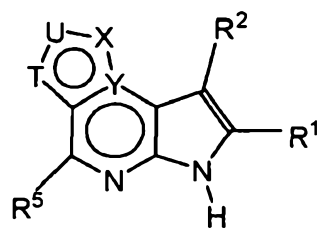


式(II)

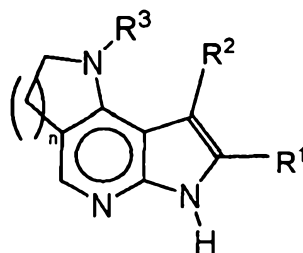
其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中變數如本文中所定義。本發明化合物適用於治療免疫及腫瘤病狀。

三、英文發明摘要：

The invention provides compounds of Formula (I) and Formula (II)



Formula (I)



Formula (II)

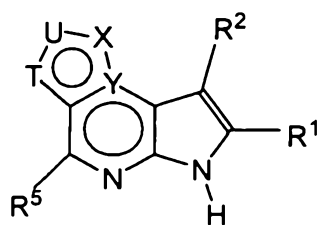
pharmaceutically acceptable salts, pro-drugs, biologically active metabolites, stereoisomers and isomers thereof wherein the variable are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological and oncological conditions.

四、指定代表圖：

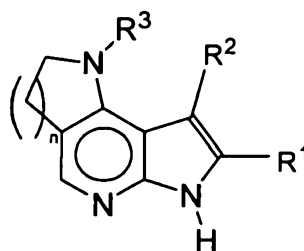
(一)本案指定代表圖為：(無)

(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)



式 (II)

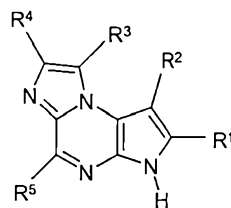
22. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為牛皮癬性關節病。

23. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為僵直性脊椎炎相關之肺病。

24. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為潰瘍性結腸炎。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(Ic)化合物



式(Ic)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

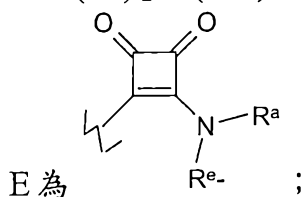
R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 各自獨立地選自由H、氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 (C_1-C_6) 烷基所組成之群組；

R^3 為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵；

D為視情況經取代之吡咯啶；

E為一鍵、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(=N-CN)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $=N-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ 、 $-R^e-OC(O)-O-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 或 $-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$ ；或



其中在所有情況下，E連接至D中之碳或氮原子；

G為氫、氫、 $-N(R^a)(R^b)$ 、鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、

-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、
 -N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、
 -C(O-R^a)(R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、
 -S(O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代
 之-(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之-(C₂-C₆)烯基、視情況
 經取代之-(C₂-C₆)炔基、視情況經取代之-(C₃-C₁₀)環烷
 基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之-
 (C₁-C₁₀)雜環基、視情況經取代之-(C₆-C₁₀)芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)的部分中，氮、R^a及R^b可形
 成環，因此-N(R^a)(R^b)表示經由氮連接的視情況經
 取代之(C₂-C₁₀)雜環基或視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜
 芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、CN、視情況經取代之
 (C₁-C₁₀)烷基、視情況經取代之(C₂-C₁₀)烯基、視情況經
 取代之(C₂-C₁₀)炔基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)烷
 基-O-(C₁-C₁₀)烷基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)環烷基、視
 情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜
 芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜環基、視情況經取代
 之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₃-C₁₀)環烷基、視情況經取代
 之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₆-C₁₀)芳基、視情況經取代
 之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₁-C₁₀)雜芳基或視情況經取代
 之-(C₁-C₆)伸烷基-(C₁-C₁₀)雜環基；及

R^c在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之
 (C₁-C₁₀)伸烷基、視情況經取代之(C₂-C₁₀)伸烯基、視情

況經取代之 (C_2-C_{10}) 伸炔基、視情況經取代之 $-(C_1-C_{10})$ 伸烷基、 $-O-(C_1-C_{10})$ 伸烷基、視情況經取代之 (C_3-C_{10}) 伸環烷基、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜芳基或視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 伸雜環基；

其中該等視情況之取代基係獨立地選自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、鹵化 (C_1-C_8) 烷基、 $-O-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-S-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-NH(C_1-C_8)$ 烷基、 $-N((C_1-C_8)烷基)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_8)烷基$ 、 $-C(O)N((C_1-C_8)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_8)烷基$ 、 $-NHC(O)(C_3-C_8)環烷基$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)C(O)H$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)C(O)(C_1-C_8)烷基$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_8)烷基$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)N((C_1-C_8)烷基)_2$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)C(O)N((C_1-C_8)烷基)_2$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH((C_1-C_8)烷基)$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_8)烷基$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)(C_1-C_8)烷基$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_8)烷基$ 、 $-S(O)_2N((C_1-C_8)烷基)_2$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_8)烷基$ 、 $-S(O)_2NH(C_3-C_8)環烷基$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_8)烷基$ 、 $-N((C_1-C_8)烷基)S(O)_2(C_1-C_8)烷基$ 、 $-(C_1-C_8)烷基-O-(C_1-C_8)烷基$ 、 $-O-(C_1-C_8)烷基-O-(C_1-C_8)烷基$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_8)烷基$ 、 $NHOH$ 、 $NHO(C_1-C_8)烷基$ 、 $-O-$ 鹵化 $(C_1-C_8)烷基$ 、 $-S(O)_2-$ 鹵化 $(C_1-C_8)烷基$ 、 $-S-$ 鹵化 $(C_1-C_8)烷基$ 、 $-(C_1-C_6)$ 雜環、 $-(C_1-C_6)$ 雜芳基、 $-苯基$ 、 $-NHC(O)O-(C_1-C_6)烷$

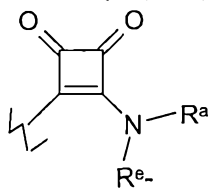
基、 $-N((C_1-C_6)\text{烷基})C(O)O-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $-C(=NH)-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $-C(=NOH)-(C_1-C_6)\text{烷基}$ 或 $-C(=N-O-(C_1-C_6)\text{烷基})-(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，

其中

該雜環、雜環基或伸雜環基包括非芳族環系統，其包括單環、二環、三環或螺環，其可為飽和或含有一或多個不飽和單元，且具有5至12個原子，包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子，且

該雜芳基或伸雜芳基包括芳族環系統，其包括單環、二環及三環，且具有5至12個原子，包括至少一個選自氮、氧或硫之雜原子。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為 $-A-D-E-G$ 且 E 為一鍵、 $-R^e$ 、 $-R^e-C(O)-R^e$ 、 $-R^e-O-R^e$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e$ 、 $=N-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ 、 $-R^eC(O)N(R^a)R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ ；或



；其中

R^a 在每次出現時獨立地為氫、CN、視情況經取代之 (C_1-C_{10}) 烷基或視情況經取代之 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基；且

R^e 在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之

(C₁-C₁₀)伸烷基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)伸環烷基、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸雜芳基或視情況經取代之(C₁-C₁₀)伸雜環基。

3. 如請求項1之化合物，其中R³為-A-D-E-G且G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-S(O)₂R^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-CF₃、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、視情況經取代之-(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之-(C₃-C₁₀)環烷基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)雜芳基、視情況經取代之-(C₁-C₁₀)雜環基或視情況經取代之-(C₆-C₁₀)芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)的部分中，氫、R^a及R^b可形成環，因此-N(R^a)(R^b)表示經由氮連接的視情況經取代之(C₂-C₁₀)雜環基或視情況經取代之(C₁-C₁₀)雜芳基；

R^a獨立地為氫、CN、視情況經取代之(C₁-C₁₀)烷基、視情況經取代之(C₃-C₁₀)環烷基或視情況經取代之(C₆-C₁₀)芳基。

4. 如請求項3之化合物，其中G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-S(O)₂R^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-CF₃、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、視情況經取代之-(C₁-C₄)烷基、視情況經取代之-(C₃-C₆)環烷基、視情況經取代之氮雜環庚烷基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之苯并[d]異噁唑基、視情況經取代之4,5-二氫異噁唑基、視情況經取代之異噻唑啉基、視情況經取代之異噻唑基、視情況經取代之異噁唑基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之噁二唑基、視情況經取代之噁

唑基、視情況經取代之氧雜環丁烷基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之吡唑基、視情況經取代之噻嗪基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之吡咯基、視情況經取代之四氫呋喃基、視情況經取代之四氫哌喃基、視情況經取代之四氫硫哌喃基、視情況經取代之噻吩基、視情況經取代之硫代嗎啉基、視情況經取代之1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、視情況經取代之噻唑基或視情況經取代之三唑基。

5. 一種選自以下之化合物或其藥學上可接受之鹽：

3-((3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈；

5-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

(*S*)-1-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

(*S*)-6-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)菸鹼腈；

(*R*)-6-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌

啖-1-基)菸鹼腈；

(*S*)-2-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌

啖-1-基)噻唑-5-甲腈；

(*R*)-2-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌

啖-1-基)噻唑-5-甲腈；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啖-

1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(*S*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啖-

1-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-

基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-

8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-

8-基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-

基)-4-甲基環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)二環

[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啖-

1-基)(3,3-二氟環丁基)甲酮；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啖-

1-基)(3,3-二氟吡咯啖-1-基)甲酮；

(*R*)-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啖-

1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

((*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)((*R*)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲酮；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啶-3-基)環丙烷磺醯胺；

1-環己基-1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶；

N-((3*S*,5*R*)-5-乙基-1-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)吡咯啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊胺；

N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)環丙烷磺醯胺；

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

3-氯-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)-4-氟苯磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)-3,3-二氟氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)環戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺；

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基環戊基)嗎啉-4-磺醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸[(2*S*,4*S*,5*R*)-4-甲基-5-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-四氫-呋喃-2-基甲基]-醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸[(2*R*,4*R*,5*S*)-4-甲基-5-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-四氫-呋喃-2-基甲基]-醯胺；

3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酸甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

氮雜環丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

{3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基胺基]-氧雜環丁烷-3-基}-乙腈；

3,3-二氟-環丁烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

8-[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-甲基-4-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-3,4,6,8*a*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯；

8-[(1*R*,2*R*)-2-甲基-4-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-3,4,6,8*a*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯；

3-氟-氮雜環丁烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

3-氟-丙烷-1-磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(7-甲基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

環丙烷磺酸[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(7-甲基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-醯胺；

2-氰基-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-乙醯胺；

8-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊基]-3*H*-3,4,6,8*a*-四氮雜-as-二環戊二烯并苯；

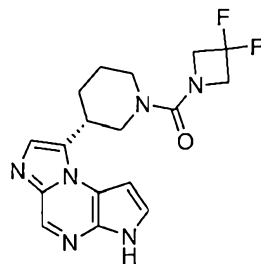
(2-環丙基-乙基)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

環丙基甲基-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-環戊基]-氧雜環丁烷-3-基-胺；

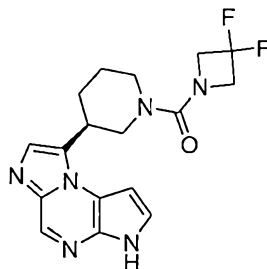
(3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；或

(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-吡咯啉-1-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺。

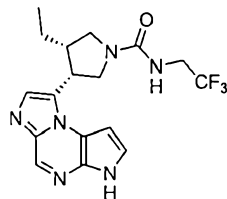
6. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



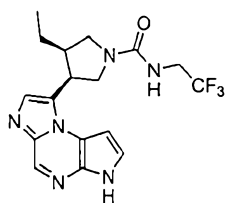
7. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



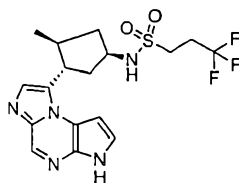
8. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



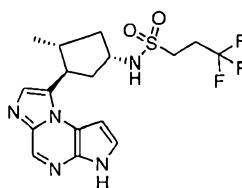
9. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



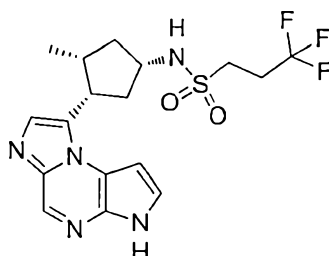
10. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



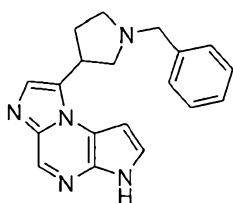
11. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



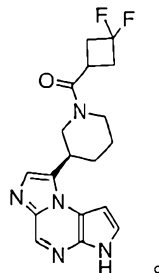
12. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



13. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



14. 一種由下式表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，



15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任1項所定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑及賦形劑。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含選自由以下組成之群的第二治療劑：細胞激素抑制性消炎藥；其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑、介白素 1(IL-1)、介白素 2(IL-2)、介白素 3(IL-3)、介白素 4(IL-4)、介白素 5(IL-5)、介白素 6(IL-6)、介白素 7(IL-7)、介白素 8(IL-8)、介白素 12(IL-12)、介白素 15(IL-15)、介白素 16(IL-16)、介白素 21(IL-21)、介白素 23(IL-23)、干擾素、粒細胞/單核細胞群落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、CTLA 或其配位體、阿達姆單抗 (adalimumab)、戈利木單抗 (golimumab)、培瑟妥珠單抗 (certolizumab pegol, CDP870)、妥西珠單抗 (tocilizumab)、可溶性 p55 或 p75 腫瘤壞死因子 (TNF) 受體、來那西普 (Lenercept)、TNF α 轉化酶抑制劑、IL-1抑制劑、介白素 11、IL-18拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-12抗體、可溶性 IL-12 受體、IL-12 結合蛋白、雷帕黴素 (rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、來氟米特 (leflunomide)、非類固醇消炎藥 (NSAIDs)、布洛芬 (ibuprofen)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷激動劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導劑、IL-1 β 轉化酶抑

制劑、T細胞信號傳導激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、塞內昔布(celecoxib)、羥氯喹硫酸鹽(hydroxychloroquine sulfate)、羅非考昔(rofecoxib)、英利昔單抗(infliximab)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、美洛昔康(meloxicam)、乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉(gold sodium thiomalate)、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、丙氧芬萘磺酸鹽/乙醯胺苯酚(propoxyphene napsylate/apap)、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普嗪(oxaprozin)、羥考酮鹽酸鹽(oxycodone HCl)、重酒石酸二氫可待因酮/乙醯胺苯酚(hydrocodone bitartrate/apap)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(diclofenac sodium/misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、曲馬多鹽酸鹽(tramadol HCl)、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺/葉酸/吡哆醇(cyanocobalamin/folic acid/pyridoxine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、葡萄糖胺硫酸鹽/軟骨素(glucosamine sulf/chondroitin)、阿米曲替林鹽酸鹽(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、羥考

酮鹽酸鹽/乙醯胺苯酚(oxycodone HCl/acetaminophen)、奧洛他定鹽酸鹽/米索前列醇(olopatadine HCl/misoprostol)、萘普生鈉(naproxen sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1 TRAP、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、普那卡生(pralnacasan)、羅氟司特(Roflumilast)、神經胺醇-1-磷酸鹽受體 1(S1P1)激動劑、芬戈莫德(Fingolimod)、蛋白質激酶C(PKC)家族抑制劑、魯伯斯塔素(Ruboxistaurin)、索唑陶林(sotrastaurin)、麥索普蘭(Mesopram)、甲胺喋呤(methotrexate)、布替耐德(budenoside)、地塞米松(dexamethasone)、5-氨基水楊酸、奧沙拉嗪(olsalazine)、IL-1ra、T細胞信號傳導抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、美沙拉嗪(mesalamine)、潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲潑尼龍琥珀酸酯鈉(methylprednisolone sodium succinate)、狄芬諾西萊/硫酸阿托品(diphenoxylate/atrop sulfate)、洛哌丁胺鹽酸鹽(loperamide hydrochloride)、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、甲硝噻唑(metronidazole)、硫柳汞/硼酸(thimerosal/boric acid)、消膽胺/蔗糖(cholestyramine/sucrose)、環丙沙星鹽酸鹽(ciprofloxacin hydrochloride)、硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)、鹽酸

嗎啉 (meperidine hydrochloride)、咪達唑侖鹽酸鹽 (midazolam hydrochloride)、鹽酸異丙嗪 (promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲異噁唑/甲氧苄啶 (sulfamethoxazole/trimethoprim)、聚卡波非 (polycarbophil)、丙氧芬荼磺酸鹽 (propoxyphene napsylate)、氫化可體松 (hydrocortisone)、多種維生素 (multivitamins)、巴柳氮二鈉 (balsalazide disodium)、磷酸可待因/乙醯胺苯酚 (codeine phosphate/apap)、考來維侖鹽酸鹽 (colesevelam HCl)、氰鈷胺、葉酸、左氧氟沙星 (levofloxacin)、那他珠單抗 (natalizumab)、干擾素 γ 、環孢素、4-胺基吡啶、替紮尼定 (tizanidine)、干擾素- $\beta 1a$ 、干擾素- $\beta 1b$ 、干擾素 $\alpha-n3$ 、干擾素 α 、干擾素 $\beta 1A-IF$ 、聚乙二醇化干擾素 $\alpha 2b$ 、高壓氧、靜脈內免疫球蛋白、克拉屈濱 (cladribine)、非耗乏性抗CD4抑制劑 FK506、潑尼龍、抗炎性細胞激素、干擾素 β 、卡斯蛋白酶抑制劑 (caspase inhibitor)、卡斯蛋白酶-1抑制劑、針對分化抗原簇40(Cluster of Differentiation 40, CD40)配位體及分化抗原簇80(Cluster of Differentiation 80, CD80)之抗體、阿來珠單抗 (alemtuzumab)、屈大麻酚 (dronabinol)、達利珠單抗 (daclizumab)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、紮利羅登鹽酸鹽 (xaliproden hydrochloride)、胺吡啶 (fampridine)、格拉默乙酸鹽 (glatiramer acetate)、大麻二酚 (sinnabidol)、 α 免疫因子 NNSO3、拉喹莫德 (laquinimod)、趨化因子受體拮抗

劑、匹杉瓊(pixantrone)、卡拉瓜林(calagualine)、脂質體囊封米托蒽醌、四氫大麻酚、大麻酚、類大麻酚激動劑(cannabinoid agonist)、德羅寇太(dirucotide)、(2Z)-2-[羥基-[4-(四氟甲基)苯胺基]伸甲基]-3-側氧基庚-6-炔腈、抗IL-6受體抗體、留羅瓦(neurovax)、吡非尼酮阿羅普1258 (pirfenidone allotrap 1258, RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、轉變生長因子- β 2(Transforming growth factor- β 2, TGF- β 2)、替利莫肽(tiplimotide)、晚期整合素-4(Very Late Antigen-4, VLA-4)拮抗劑、干擾素 γ 拮抗劑、IL-4激動劑、米索前列醇、米諾環素(minocyclin)、依那西普(etanercept)、增強型二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、二甲亞砷、酮洛芬(ketoprofen)、托美汀鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇(calcipotriene)、葡萄糖胺硫酸鹽、利塞膦酸鈉(risedronate sodium)、硫鳥嘌呤、阿法賽特(alefacept)、艾法珠單抗(efalizumab)、COX2抑制劑、羥氯喹、類固醇、細胞毒素類、磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制劑、嘌呤合成抑制劑、細胞毒性T-淋巴細胞-關聯蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)、抗B7家族抗體、抗細胞程序性死亡蛋白-1(anti-programmed cell death protein-1, 抗PD-1)家族抗體、抗細胞激素抗體、馮托珠單抗(fonotolizumab)、抗干擾素 γ 抗體、抗受體受體抗體、抗B細胞表面分子抗體、阿貝莫司鈉(abetimus sodium)、抗CD20抗體及里福

斯特-B(lymphostat-B)。

17. 一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其係用於製造治療或減緩與Jak激酶活性異常或調節異常相關之疾病或病症的醫藥品，其中該疾病或病症係選自類風濕性關節炎(RA)、幼年型類風濕性關節炎(JRA)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬、牛皮癬性關節病、僵直性脊椎炎相關之肺病及潰瘍性結腸炎。
- 18 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為類風濕性關節炎(RA)。
19. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為幼年型類風濕性關節炎(JRA)。
20. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為克羅恩氏病(Crohn's disease)。
21. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為牛皮癬。
22. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為牛皮癬性關節病。
23. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為僵直性脊椎炎相關之肺病。
24. 如請求項17之用途，其中該疾病或病症為潰瘍性結腸炎。