



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217377 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099136022

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/407 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

比利時

(72)發明人：柴文英 CHAI, WENYING (US)；雷特維克 麥可 LETAVIC, MICHAEL A. (US)；
李瑞嬌 LY, KIEV S. (US)；派博 丹尼爾 PIPPEL, DANIEL J. (US)；魯道夫 達
爾 RUDOLPH, DALE A. (US)；沙裴 凱薩琳 SAPPEY, KATHLEEN C. (US)；沙
華爾 布列德 SAVALL, BRAD M. (US)；沙赫 陳德羅瓦丹 SHAH,
CHANDRAVADAN R. (US)；薛爾曼 布羅克 SHIREMAN, BROCK T. (US)；索
由德強森 艾奇諾拉 SOYODE-JOHNSON, AKINOLA (NG)；史托金 艾蜜莉
STOCKING, EMILY M. (US)；史瓦森 戴文 SWANSON, DEVIN M. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：1 共 445 頁

(54)名稱

做為食慾激素受體調控劑之經二取代八氫吡咯并 [3 , 4 - c] 吡咯

DISUBSTITUTED OCTAHYDROPYRROLO[3,4-C]PYRROLES AS OREXIN RECEPTOR
MODULATORS

(57)摘要

一種雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯化合物，係用於作為食慾激素受體調控劑。此等化合物可為
有用的醫藥組合物以及治療方法用於治療經食慾激素活性調控的疾病狀態、失調與狀態，例如失
眠。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於某些雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯化合物、包含該些化合物之醫藥組合物、製造該些化合物之方法以及利用該些化合物於調控食慾激素（orexin）受體與治療由食慾激素受體活性所調控之疾病、失調以及狀態之方法。

【先前技術】

食慾激素（或稱下丘腦泌素（hypocretin））訊號係由兩個受體與兩個胜肽促效劑所調控。在之後本文中的這兩個食慾激素胜肽（食慾激素 A 以及食慾激素 B）稱為食慾激素（orexin），結合至兩個高親和力受體，這兩個受體被稱為食慾激素-1 以及食慾激素-2 受體。該食慾激素-1 受體較易結合食慾激素 A，而食慾激素-2 受體結合至兩種食慾激素的親和力相當。食慾激素係同一基因（前食慾激素原（prepro-orexin））之裂解產物。在中樞神經系統中，表現前食慾激素原（產生食慾激素的前驅物）的神經元位於穹隆周圍神經核中、下視丘背側以及下視丘外側（C. Peyron et al., *J. Neurosci.*, 1998, 18(23), 9996-10015）。該些神經核中的食慾激素產生細胞突起延伸至腦的許多區域，其延伸範圍頭至嗅球而尾至脊髓（van den Pol, A.N. et al., *J. Neuroscience.*, 1999, 19(8), 3171-3182）。

食慾激素突起以及表現食慾激素受體的神經元之廣泛中樞神經系統分布，暗示食慾激素牽涉在一些生理

功能中，包含：飲食、醒覺、壓力、正向強化刺激、代謝及生殖(T. Sakurai, *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(3), 171-181)。

表現前食慾激素原之細胞的目標性壞死暗示食慾激素在生理上最重要的角色可能是影響醒覺、攝食以及代謝(J. Hara et al., *Neuron*, 2001, 30, 345-354)。經由迷走神經的顯著食慾激素神經性突起或許會調控中樞食慾激素對心臟參數的影響(W.K. Samson et al., *Brain Res.*, 1999, 831, 248-253; T. Shirasaka et al., *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R1780-R1785; C.-T. Chen et al., *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, R692-R697)、胃酸分泌及胃部蠕動(A.L. Kirchgeßner and M.-T. Liu, *Neuron*, 1999, 24, 941-951; N. Takahashi et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 254, 623-627)。

多項證據指出食慾激素系統是醒覺的一個重要調控劑。側腦室注射施予食慾激素的齧齒類動物清醒的時間較多(Piper et al., *J. Neurosci.* 2000, 12, 726-730)。食慾激素對醒覺的調控影響，已被指出與結節乳突核(tuberomammillary nucleus, TMN)中對組織胺性神經元的食慾激素神經性投射有關(Yamanaka et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002, 290, 1237-1245)。TMN神經元主要表現為食慾激素-2受體，表現為食慾激素-1受體的TMN神經元較少。前食慾激素原基因被剔除的或是食慾激素性神經元受損的齧齒類動物，表現出與嗜睡病相似的睡醒週期改變(Chemelli et al., *Cell* 1999, 98, 437-451; Hara et al., 2001, *supra*)。嗜睡病的狗

類模式中顯示出具有突變或非功能食慾激素-2 受體 (Lin et al., *Cell* 1999, 98, 365-376)。人類嗜睡病似乎與食慾激素訊息傳導缺失相關連，很可能與下視丘外側中的食慾激素性神經元之免疫切除有關 (Mignot et al., *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 68: 686-699; Minot & Thorsby, *New England J. Med.* 2001, 344, 692)，或在少數情況下與食慾激素-2 基因的突變有關 (Peyron et al., *Nature Med.* 2000, 6, 991-997)。該揭露文件中，以雙食慾激素-1/2 受體拮抗劑，ACT-078573 (Brisbare-Roch et al., *Nature Medicine*, 2007, 13, 150-155) 處理之大鼠、狗及人類顯示出警覺性降低與睡眠的臨床特徵和腦波 (EEG (electroencephalographic)) 訊號，提供證據支持食慾激素系統在醒覺、睡眠及清醒狀態的調節中扮演角色。EEG 數據指出食慾激素-2 在睡醒之調變中可能較食慾激素-1 更為重要 (P. Malherbe et al., *Molecular Pharmacology* (2009) 76(3):618-31; C. Dugovic et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 330(1), 142-151)。睡醒週期失調因此很可能為食慾激素-2 受體拮抗劑治療之目標。上述失調之實例包含睡-醒過渡期失調 (sleep-wake transition disorders)、失眠、肢體不安症候群、時差、睡眠型態紊亂及與精神科有關的睡眠失調 (例如：躁狂、抑鬱症、躁鬱症、精神分裂症及痛症候群 (例如：肌纖維痛症、神經病性疼痛))。

食慾激素系統亦與大腦多巴胺系統交互作用。側腦室注射食慾激素至小鼠中提升動作活性 (locomotor activity)、理毛行為 (grooming) 及刻板行為

(stereotypy); 該些行為效果可藉由施予 D_2 多巴胺受體拮抗逆轉 (Nakamura et al., *Brain Research*, 873(1), 181-7)。因此，食慾激素-2 調控劑可用於治療多種神經失調；例如：促效劑或調升劑 (up-regulators) 用以緊張症，拮抗劑或調降劑 (down-regulators) 用以治療帕金森氏症、妥瑞氏症候群、焦慮、妄想及癡呆。

近來證據指出食慾激素在阿茲海默症的致病機轉中占有一席之地 (Kang et al., *Science Express*, 2009, 1-10)。在人類及齧齒類動物中皆已證明在睡眠剝奪情況下，腦組織間質體液中的 β 類澱粉蛋白水平會有日間波動，在齧齒類動物中造成腦組織間質體液中的 β 類澱粉蛋白水平顯著上升。注入一雙重食慾激素拮抗劑至齧齒類動物體內，抑制腦組織間質體液中的 β 類澱粉蛋白水平並徹底破壞天然的 β 類澱粉蛋白日間變化。間質體液中 β 類澱粉蛋白水平的下降與類澱粉蛋白斑生成的減少相關聯，而類澱粉蛋白斑生成為阿茲海默症之特徵，且睡眠時間的調控結果有可能抑制 β 類澱粉蛋白聚集及減緩阿茲海默症的病程。

食慾激素神經元突起延伸至大腦中與迴饋功能有關的多個區域 (T. Sakurai, *supra*) 且聚焦於藥物吸收 (drug intake)、迴饋 (reward) 及復原 (reinstatement) 的動物模式研究，已擴展食慾激素系統與成癮之間的關聯。一組綜合資料暗示，藥物濫用活化食慾激素系統，轉而加強藥物迴饋或覓藥行為 (G. Aston-Jones et al., *Neuropharmacology*, 2009, 56 (Suppl 1) 112-121)。因此，菸鹼 (J. K. Kane et al., *Endocrinology*, 2000, 141(10),

3623-3629; J. K. Kane et al., *Neurosci. Lett.*, 2001, 298(1), 1-4), 嗎啡(D.Georgescu, et al., *J.Neurosci.*, 2003, 23(8), 3106-3111)與安非他命(amphetamine)之間的交互作用(C. J. Winrow et al., *Neuropharmacology*, 2010, 58(1),185-94)與食慾激素系統之間的交互作用已被證明。從數個實驗室的額外研究已證明一食慾激素系統與乙醇消耗之間的重要關係。例如，在一個酒精偏好品系的大鼠中，顯示出乙醇消耗向上調控下視丘外側(lateral hypothalamus)中的食慾激素信使 RNA，且食慾激素-1 受體拮抗劑減低對乙醇的操作性反應(Lawrence et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 148, 752-759)。以食慾激素-1 拮抗劑治療同時已顯示出降低對乙醇的操作性反應(Richards et al., *Psychopharmacology*, 2008, 199 (1), 109-117)。其於研究證明，對乙醇渴求脈絡復原(contextual reinstatement)之後，食慾激素神經元之 Fos 活化作用上升(Dayas et. al., *Biol. Psychiatry*, 2008, 63 (2), 152-157 and Hamlin et. al., *Neuroscience*, 2007, 146, 525-536)。數個研究亦顯示注入食慾激素至下視丘或下視丘外側之室旁核(paraventricular nucleus)中之後，乙醇消耗上升(Schneider et. al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, 31(11), 1858-1865)。該些研究提供食慾激素系統之調變影響酒精偏好的證據，因此食慾激素受體拮抗劑有用於治療酒精中毒之可能。

在腸道神經系統之腸肌神經叢及黏膜下神經叢皆曾發現食慾激素及其接受器，該處之食慾激素被證明可增加體外活動性(Kirchgessner & Liu, *Neuron* 1999, 24,

941-951) 並刺激體外胃酸分泌 (Takahashi et. al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 254, 623-627)。在腸道的由食慾激素所調控之影響可能是經由迷走神經所投射 (van den Pol, 1999, *supra*)，作為迷走神經切斷術或阿托品 (atropine) 來預防一腦室內注射食慾激素對於胃酸分泌造成的影響 (Takahashi et. al., 1999, *supra*)。食慾激素受體拮抗劑或其他食慾激素受體調控系統之調降劑因此成為對於潰瘍、刺激性腸症候群、腹瀉及胃食道回流之潛在的治療方法。

食慾激素調控之食慾和新陳代謝的調整也可能影響體重 (T. Sakurai et. al., *Cell*, 1998, 92(4), 573-585; T. Sakurai, *Reg. Pept.*, 1999, 85(1), 25-30)。食慾激素對於食慾和新陳代謝的一些影響可能在腸道中被調控，在該處，如上所述，食慾激素改變腸道活動性及胃酸分泌。食慾激素受體拮抗劑因此可能被用於治療超重或肥胖及超重或肥胖相關之情況，例如胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、絞痛症、高血壓、呼吸困難 (breathlessness)、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張及骨關節炎。相反地，食慾激素受體促效劑可能用於治療重量不足及相關情況，例如低血壓、心搏過緩、停經及相關不孕症，以及例如食慾缺乏及暴食症之飲食障礙症。

腦室內給予食慾激素已被證明能在自由活動 (清醒) 之動物中增加平均動脈壓及心率 (Samson et. al., *Brain Res.* 1999, 831, 248-253; Shirasaka et al., *Am. J. Physiol.* 1999, 277, R1780-R1785) 並在以胺甲酸乙酯麻

醉之動物中 (Chen et. al., *Am. J. Physiol.* 2000, 278, R692-R697) 有類似結果。食慾激素受體促效劑可能因此可作為治療低血壓、心搏過緩及相關之心衰竭之候選者，而食慾激素受體拮抗劑可能用於治療高血壓、心搏過速及其他心律不整、狹心症及急性心衰竭。

自前述討論可以看出，認明食慾激素受體調節子，在一實施例中為食慾激素-2 受體調節子，將在發展用於治療各種各樣經由這些受體系統調控之疾病的治療藥劑上具有極大優勢。

此處引文參考不應被解釋為本發明之一先前技術。此處提及的所有出版物皆以其全篇內容被納入參考。

有各種小分子食慾激素受體調控劑已被報導，例如：N-芳醯基環胺衍生物（國際公開號 WO2003002561，2003 年 1 月 9 日），乙二胺衍生物（國際公開號 WO2003051872，2003 年 6 月 26 日），磺醯胺-乙酸衍生物（國際公開號 WO2004033418，2004 年 4 月 22 日），N-芳基乙醯環胺衍生物（國際公開號 WO2004041791，2004 年 5 月 21 日），二氮雜環庚烷衍生物（國際公開號 WO2007126935，2007 年 11 月 8 日），醯胺基乙硫醚衍生物（國際公開號 WO2007126934，2007 年 11 月 8 日），2-取代脯胺酸雙胺衍生物（國際公開號 WO2008008551，2008 年 1 月 17 日），橋接二氮雜環庚烷衍生物（國際公開號 WO2008008517，2008 年 1 月 17 日），二氮雜經取代環庚烷衍生物（國際公開號 WO2008008518，2008 年 1 月 17 日；US20080132490、

WO2009058238), 測氧橋接二氮雜環庚烷衍生物 (國際公開號 WO2008143856, 2008 年 11 月 27 日), 1,2-二胺基乙烯衍生物 (國際公開號 WO2009022311, 2009 年 2 月 19 日), 雜芳雜基衍生物 (國際公開號 WO20090163485, 2009 年 6 月 25 日), 甲基取代哌啶衍生物 (國際公開號 WO2009124956, 2009 年 10 月 15 日), N,N-雙取代-1,4-二氮雜環庚烷衍生物 (Cox et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(11), 2997-3001), 食慾激素/下丘腦泌素 (hypocretin) 受體配體 (Boss, et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(4), 891-903) 3,9-二氮雜二環[4.2.1]壬烷 (Coleman et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(14), 4201-4205), 雙重食慾激素受體拮抗劑, [(7R)-4-(5-氯-1,3-苯并呋唑-2-基)-7-甲基-1,4-二氮雜環庚-1-基][5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]甲酮, (Cox, et. al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010 53(14) 5320-5332), 噻吡甲醯胺衍生物 (國際公開號 WO2010051238), 2,5-雙取代苯甲醯胺衍生物 (國際公開號 WO2010051237, 2010 年 5 月 6 日), 異菸醯胺 (國際公開號 WO2010051236), 雜環基苯甲醯基哌啶衍生物 (國際公開號 WO201048012), 經取代二氮雜庚烷衍生物 (國際公開號 WO2010048017), 經取代吡咯啉衍生物 (國際公開號 WO2010048014), 三唑基苯甲醯哌啶衍生物 (國際公開號 WO2010048010), 三唑基苯甲醯嗎福啉衍生物 (WO2010048013), 構型限制 N,N 雙取代 1,4-二氮雜庚烷衍生物 (Coleman et al, *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(7), 2311-2315), 三吡啶甲醯胺衍生物 (International Publication No WO2010017260), 咪唑吡啶基甲基取代哌啶衍生物 (國際公開號 WO2010072722), 咪唑并吡啶取代哌啶衍生物 (US2010160344, 2010 年 6 月 24 日; US20100160345, 2010 年 6 月 24 日; 國際公開號 WO2010060472, 2010 年 6 月 3 日), N-{[(1R,4S,6R)-3-(2-吡啶基羰基)-3-二氮雜二環[4.1.0]庚-4-基]甲基}-2-雜芳基胺衍生物 (國際公開號 WO2010063663), N-{[(1S,4S,6S)-3-(2-吡啶基羰基)-3-二氮雜二環[4.1.0]庚-4-基]甲基}-2-雜芳基胺衍生物 (國際公開號 WO2010063662), 咪唑啉衍生物 (國際公開號 WO2010060471), 及咪唑并吡啶衍生物 (國際公開號 WO2010060470)。然而, 對於具有理想藥物特性之有力的食慾激素受體調節子仍有其需要。

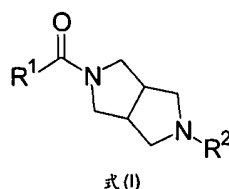
經取代之氮雜雙環化合物曾被報導作為活性中樞神經系統藥物 (國際公開號 WO2001081347, 2001 年 11 月 1 日; US2002/0019388, 2002 年 2 月 14 日)、 $\alpha 7$ 乙醯膽鹼受體調節子 (US2005/101602, 2005 年 5 月 12 日; US2005/0065178, 2005 年 5 月 24 日以及 Frost et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49(26), 7843-7853)、用於治療認知損傷之脯胺酸轉運蛋白抑制劑 (WO2008067121, 2008 年 6 月 5 日) 及用於提高認知 (WO 2006124897, 2006 年 11 月 23 日以及 US20060258672, 2006 年 11 月 16 日)、作為雄性素受體配體以用於治療雄性素受體相關之情況包括癌症 (WO2009081197, 2009 年 7 月 2 日)、以及作為組蛋

白去乙醯酶抑制劑用於治療癌症、神經變性疾病及自體免疫性疾病（WO20060123121，2009年11月23日）。

【發明內容】

某些雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯衍生物已被發現具有食慾激素調節活性。因此，本發明藉由所附之相關的獨立或附屬申請專利範圍，分別涉及一般及較佳實施例，上述所列的參考文獻全體皆引用作為本說明書的揭示內容。

在一般態樣中，本發明係涉及一式(I)化學個體：



其中：

R^1 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 經或未經一或兩個 R^a 員取代且在鄰位經 R^b 取代的苯基；

R^a 係獨立選自由以下所組成之群組： $-H$ 、鹵、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、及 $-NO_2$ ，其中兩相鄰之 R^a 員可結合以形成一六員芳香環；

R^b 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 鹵、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、或 $-CN$ ；

b) 含有一個氧員或硫員的 5 員雜芳環；

c) 含有一至三個氮員的 5-6 員雜芳環，視情況含有一個氧員，經或未經鹵或 $-C_{1-4}$ 烷基取代；及

d) 經或未經鹵、 $-CH_3$ 、或 $-CF_3$ 取代的苯基；

B) 經一或兩個 R^c 員取代或未被取代的吡啶，並經 R^d 取代，其中 R^d 位置係相鄰 R^1 連接點；

R^c 為 C_{1-4} 烷基；

R^d 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 5-6 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-吡唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶基、3-甲基吡啶-2-基；1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)、苯基及嘧啶-2-基；與

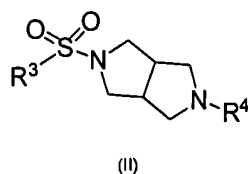
b) $-CF_3$ 、 $-Br$ 、及 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

C) 5 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：2-甲基-1,3-噻唑-基、1H-吡唑-5-基、噁唑、異噁唑基、噻吩-2-基及呋喃-2-基，各個被經或未經-F 取代的苯基所取代；與

D) 5-13 員芳香環或雜芳環，選自由以下所組成之群組：3-甲基呋喃-2-基、9H-芴、喹啉、吡啶；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁咩-5-基、1H-吲哚-7-基、4-氟萘-1-基及萘-1-基；

R^2 係選自由以下所組成之群組之一員：

- A) 含有兩個氮員之 6 員雜芳環，經或未經獨立選自由以下所組成之群組之一或多員取代：鹵、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CD_3$ 、 $-D$ 、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、環丙基、嗎福啉-2-基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡啶-4-基及吡咯啉-1-基；
- B) 經選自由鹵、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基及 $-CF_3$ 所組成的群組之一或多員取代的吡啶；
- C) 9 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：苯并噁唑-2-基、6-氟-1,3-苯并噻唑、1,3-苯并噻唑、6-甲氧基-1,3-苯并噻唑、6-甲基-1,3-苯并噻唑、6-氯-苯并噻唑-2-基、及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶；
- D) 10 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：喹啉-2-基、3-甲基喹啉-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲基)喹啉、喹啉、4-甲基喹啉、及 6-氟喹啉-2-基；與
- E) 4-甲基-1,3,5-三吡啶-2-基或 2-甲基嘧啶-4(3H)酮。
- 在另一個一般態樣中，本發明係涉及一式 (II) 化學個體：



其中

R^3 係苯基，經或未經獨立選自由以下所組成之群組取代： $-C_{1-4}$ 烷氧基、及苯基；以及

R^4 係選自由以下所組成之群組：(5-三氟甲基)-吡啶-2-基、(5-三氟甲基)-嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、及喹啉-2-基。

更進一步實施例係由式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受前藥及式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上活性代謝物提供。

某些實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係選自後面更詳細的說明中被描述或作為示範例之化合物。

在一進一步態樣中，本發明關於用以治療由食慾激素受體活性調控之疾病、失調或醫學狀態的醫藥組合物，包含至少一種選自式 (I) 或式 (II) 化合物、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受前藥及式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上活性代謝物的化學個體之有效劑量。

根據本發明之醫藥組合物可更進一步包含一個或多個藥學上可接受賦形劑。

在另一態樣中，本發明之化學實施例係作為食慾激素受體調控劑。因此，本發明涉及一種用以調控食慾激素受體活性之方法，包括當該受體係在一個體內，包含暴露食慾激素受體於至少一種選自式 (I) 或式 (II) 化合物、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受前藥及式 (I)

或式 (II) 化合物之藥學上活性代謝物的化學個體之有效劑量。

在另一態樣中，本發明涉及一種治療罹患或經診斷出患有由食慾激素受體活性調控之疾病、失調或醫學狀態的方法，包含向有需要該治療的個體施予包含有效劑量的至少一種選自式 (I) 或式 (II) 化合物、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類、式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受前藥及式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上活性代謝物的化學個體。治療方法之額外實施例於實施方式中提出。

在另一態樣中，在代謝研究中探討同位素標誌化合物之方法(較佳的是利用 ^{14}C)、反應動力學研究(利用，例如 ^2H 或 ^3H)、偵測或顯影技術(例如正電子發射斷層攝影術 (PET) 或單光子放射斷層攝影 (SPECT))，包含藥物或受質組織分佈檢定或病患之放射線治療。例如， ^{18}F 或 ^{11}C 標記化合物可能特別適用於 PET 或 ^{123}I 用於 SPECT 研究。

本發明之目的為克服或改善至少一個常規方法及/或先前技術的缺點，或提供一達成該目的有用替代方法。額外的實施例、特徵及本發明之優點將會由下列實施方式及本發明之實施顯現出來。

【實施方式】

藉由參照下列描述可更為周全地領會本發明，包含下列術語彙編及最後的實例。為了簡化目的，本說明書引述之公開揭露文件，包含專利，在此列為參考文獻。

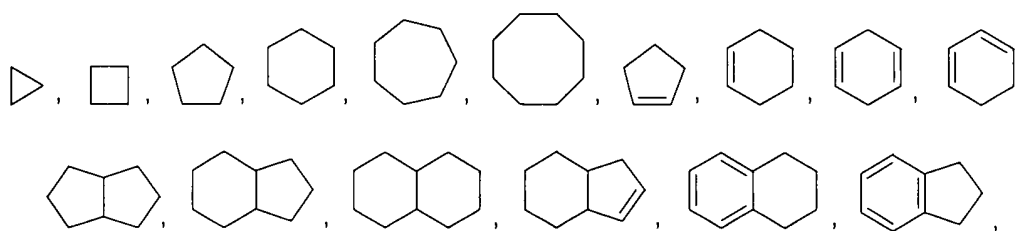
此處所用之術語「包含 (including)」、「含有 (containing)」及「包括 (comprising)」，係作為開放式、非限制意義用法。

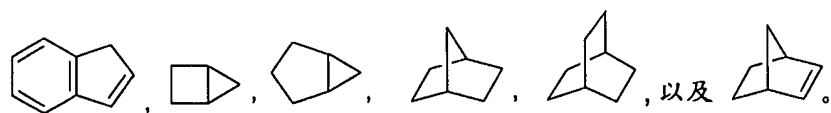
術語「烷基」代表在鏈中具有 1 至 12 個碳原子的直鏈或支鏈烷基團。烷基團之實例包括：甲基 (Me，亦可以「/」符號描繪結構)、乙基 (Et)、正-丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基 (tBu)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基及按照該技術領域中之通常知識及此處提供之教示將可被視為等同於前述例子之任一者的基團。

術語「烷氧基」包括具有以一終端氧原子連結至分子其餘部分之直鏈或支鏈烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基等等。「胺烷基」、「硫烷基」及「磺醯烷基」類似於烷氧基，分別以 NH (或 NR)、S 及 SO₂ 替代烷氧基的終端氧原子。

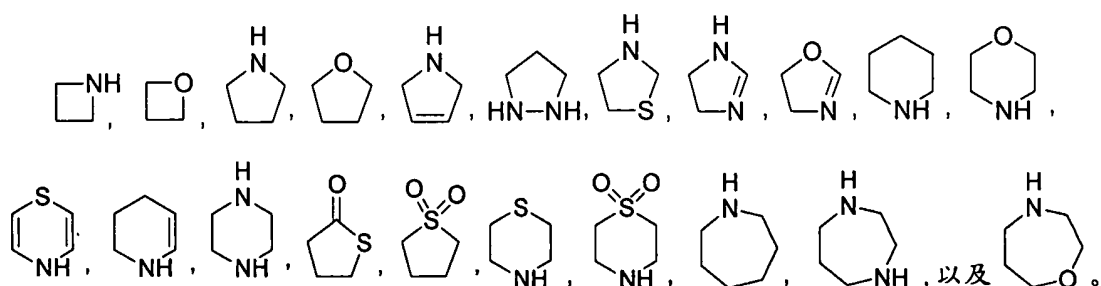
術語「氰基」代表-CN 基團。

術語「環烷基」代表飽和或部分飽和、單環、融合多環或螺旋多環碳環化合物，且各碳環化合物具有 3 至 12 環原子。環烷基團之說明性的實例包含下列個體，以正確鍵結之部分的形式呈現：

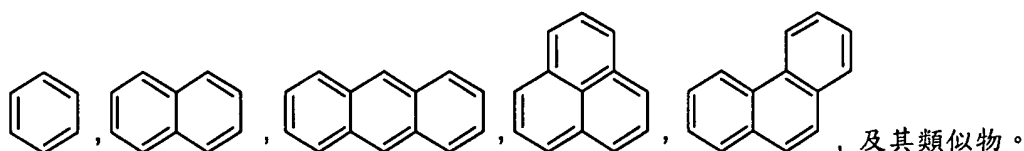




「雜環烷基」代表飽和或部分飽和之單環結構，且各環結構具有選自碳原子的 4 至 7 個環員子，及多達兩個選自氮、氧及硫的雜原子。該環結構可視情況在硫環員上含有多達兩個側氧基團。說明性的個體，以正確鍵結之部分的形式呈現，包含：

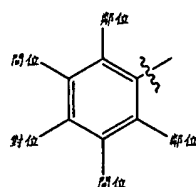


術語「芳基」代表單環或融合多環或螺旋多環之芳香族碳環（環結構具有全為碳之環員子），且各環具有 3 至 12 個環原子。（在芳基中的碳原子係 sp^2 混成軌域。）芳基之說明性的實例包括下列個體：



術語「雜芳基」代表單環、融合雙環或融合多環之芳香族碳環（環結構具有選自碳原子之環原子，及多達四個選自氮、氧及硫之雜原子），且各雜環具有 3 至 12

術語「對位」、「間位」及「鄰位」具有如在該技術領域中所理解之意義。因此，例如：一完全經取代之苯基如下列圖解，在兩個與該苯基之附著點相鄰的「鄰位」(*o*)、兩個「間位」(*m*)及一個由附著點橫越之「對位」(*p*)，皆具有取代基。



為提供更簡明敘述，於此提供之一些量化表示，以術語「約」表示，以表示未受限。且可瞭解者為，無論是否明確使用術語「約」，任何此處所給定之數值，除指實際給定數值，亦指該技術領域具通常技術之人，根據該給定數值可思及之約略值，其包含根據實驗與/或對於該數值之測量環境而得之當量或估計值。每當以百分比給定產量，該產量表示個體之質量，該產量之給定係關於在特定化學計量條件之下可得之相同個體的最大量。以百分比給定濃度，除非另有指明，其代表質量比率。

術語「有緩衝能力之 (buffered)」溶液或「緩衝 (buffer)」溶液，根據他們的標準含意在此可交互使用。有緩衝能力之溶液係用以控制培養基之 pH 值，且他們的選擇、使用及功能已為該技術領域具通常技術之人所習知。例如見於 G.D. Considine 所編輯之 *Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry*, p. 261, 5th ed.

(2005)，描述，由其，緩衝溶液及緩衝液組分之濃度與緩衝液之 pH 值之間的關聯。同時參照 *Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., pp. 8-37 至 8-44。例如：藉由在溶液中加入 10:1 重量比之 MgSO_4 及 NaHCO_3 得到一緩衝溶液，以將該溶液之 pH 值維持在約 7.5。

任何此處給定之化學式，意欲表示具有由該結構化學式描述之結構的化合物，及其某些變異或形式。特定而言，任何此處給定之化學式可具有不對稱中心，且因此以不同的鏡像異構物形式存在。通式之化合物的所有光學異構物、立體異構物及其混合物，於此被認定屬於該化學式之範疇。因此，任何此處給定之化學式，意欲表示外消旋物、一個或多個鏡像異構物形式、一個或多個非鏡像之異構物形式、一個或多個構形異構物形式及其混合物。此外，某些結構可以幾何異構物（亦即：順向及反向異構物）互變異構物或構形異構物存在。

符號  及  係用以表示此處所示之化學結構中相同的空間排列。相似地，符號  及  係用以表示此處所示之化學結構中相同的空間排列。

此外，任何此處給定之化學式，即使在該形式未明確列出時，同時意欲表示該化合物之水合物、溶合物、多形體及其混合物。某些式 (I) 或式 (II) 化合物或式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類可以溶合物形式得到。溶合物包括由本發明之化合物與一種或多種溶劑，無論在溶劑中或以固體或結晶體形式，的交互作用或複合作用得到之該些形式。在一些實施例中，該溶

劑係水，而該溶合物係水合物。此外，某些式 (I) 或式 (II) 化合物或式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類的結晶體可以共晶體的形式得到。在本發明之某些實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係以結晶體形式得到。在另一實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係之天然結晶體形式係立方體。在另一實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物之藥學上可接受鹽類係以結晶體形式得到。在尚有另一實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物係以數種同質異相形式之一種、一種結晶體形式之混合物、一種同質異相形式或一種非晶質形式得到。在另一實施例中，式 (I) 或式 (II) 化合物在溶液中於一或多個結晶體形式及/或同質異相形式之間轉換。

此處提及的一種化學個體代表提及下述任一種的：(a) 這種化學個體真正地被引述之型式，以及 (b) 這種化學個體在介質內可能產生之任一種型式。例如，像是 $R-COOH$ 的化合物，係包含，例如， $R-COOH_{(s)}$ 、 $R-COOH_{(sol)}$ 及 $R-COO^{-}_{(sol)}$ 中之任一種。此實例中， $R-COOH_{(s)}$ 代表固體化合物，其可為，例如在錠片中或一些其他固體藥學的組成物或製劑中者； $R-COOH_{(sol)}$ 代表化合物在溶劑內之未解離的型式；而 $R-COO^{-}_{(sol)}$ 代表化合物在溶劑內之解離的型式，例如化合物在一種水溶液環境中之解離型式，不管這樣的解離的型式係衍生自 $R-COOH$ 、衍生自其鹽、或衍生自可在此介質中經解離後產生 $R-COO^{-}$ 之任何其他實體均被考慮。另種實例中，解釋這樣的「曝露一種實體至式 $R-COOH$ 之化合物」係指將這樣的實體曝露至存在的化合物 $R-COOH$

之型式，或存在於這種曝露將會發生可接觸化合物之介質內。又另外的實例中，所謂「令一種實體與式 $R-COOH$ 的化合物反應」係指，令 (a) 存在的這種實體之化學相關的型式，或存在於這種反應將發生之介質的實體，與 (b) 存在的化合物 $R-COOH$ 之化學相關的型式，或存在於這種反應將發生之介質的化合物反應。有鑒於此，如果這樣的實體係，例如在一種水溶液的環境內時，可理解的，化合物 $R-COOH$ 係在這樣的相同之介質內並因此此實體係被曝露於這樣的 $R-COOH_{(aq)}$ 及/或 $R-COO^{-}_{(aq)}$ 之種類中，其中的下標「(aq)」代表化學及生化上傳統的「水溶液」之意義。在這些命名實例中選擇的是羧酸官能基；然而此選擇並非意圖作為限制，而僅是作為一種例證。可理解的，同類的實例可用其他的官能基術語來提供，包括但不限於羥基、鹼性氮成員，例如那些在胺類中之氮、及任何其他根據已知方法在含化合物之介質中可交互作用或轉形之基。該交互作用及轉換，包含但不限於：解離、締合作用、互變異構現象、溶劑分解，包括：水解，溶劑合作用，包括：水合作用、質子化作用及去質子化反應。因為在一給定介質中的該些交互作用及轉變，係為任何該領域中句通常技術者所習知，故本文中未就此點而言提出更多實例。

在另一實例中，本文中所包含之兩性離子化合物指涉一種習知會形成兩性離子之化合物，即使其未明確地以其兩性離子形式列舉。術語如「兩性離子 (zwitterion)」及其同義字「兩性離子化合物」為 IUPAC 認可之標準命名，係為已習知的且為標準定義之科學名稱的一部

分。就此點而言，該命名「兩性離子」係由化學個體辭典 Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) 指派一命名編號 CHEBI:27369。如一般所熟知，兩性離子或兩性離子化合物係為一種天然化合物，具有相對電性之正規單位電荷。有些時候該些化合物係由術語「內鹽」指涉。其他辭源以「偶極離子 (dipolar ions)」涉該些化合物，即使該術語因誤載而尚與其他辭源有關。最為一特定實例，甘胺酸 (aminoethanoic acid) (胺基酸甘胺酸) 具有化學式 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ ，且其在某些介質中 (本案例為在中性介質中)，其以兩性離子 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 形式存在。該領域中具有通常技術者無論如何將能察知，該些名詞：兩性離子 (Zwitterions)、兩性離子化合物 (zwitterionic compounds)、內鹽 (inner salts) 及偶極離子 (dipolar ions) 之所被習知且為大眾所接受的意義皆被包含在本發明之範疇內。因此無須列舉各個及每個該領域中具通常技術者將會認可之實施例，本文中未明確給定與本發明之化合物有關之兩性離子化合物的結構。然而，他們為本發明之實施例的一部分。因為在給定之介質中，形成一給定化合物之各種形式的交互作用及轉變，係為任何該領域中具通常技術者所習知，故未就此點而提供更進一步實例。

本文中給定的任何化學式同時意欲表示該化合物經或未經同位素標誌之形式。經同位素標誌化合物具有本文中給定之化學式所描述的結構，除了一個或多個原子由一個具有選定原子質量或質量數的的原子取代。可被納入本發明之化合物的同位素之實例包含：氫、碳、

氮、氧、磷、氟及氯的同位素，分別例如： ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。該經同位素標誌化合物對於代謝研究（較佳的是用 ^{14}C ）、反應動力學研究（利用，例如 ^2H 或 ^3H ）及偵檢或影像技術（例如：正電子發射斷層攝影術（PET）或單光子放射斷層攝影（SPECT）），包含藥物或受質組織分佈檢定或在病患之放射性治療，是有用的。特定而言， ^{18}F 或 ^{11}C 標記化合物可能特別適用於PET或 ^{123}I 用於SPECT研究。更進一步，利用較重同位素，例如：（意即： ^2H ）由較大代謝穩定性可造就支持某些治療優勢，例如：提高體內半生期或減少劑量需求。本發明之同位素標誌化合物及其前藥可廣泛地由執行在流程或實例中揭露之步驟製備，且下列描述之製備係藉由以容易取得的同位素標誌試劑取代無同位素標誌試劑。

當指涉任何本文中給定之化學式時，從特定變數之可能種類清單中做出的特定部分選擇，非意欲限定在別處出現該變數時，該種類之相同選擇。換而言之，當一變數出現次數多於一次，除非特別指明，否則在化學式中從特定清單為各處出現的相同種類選擇變數，所做出的種類選擇係為獨立的。

經由取代基用語的第一實例，若取代基 $S^1_{\text{實例}}$ 為 S_1 及 S_2 之一且取代基 $S^2_{\text{實例}}$ 為 S_3 及 S_4 之一，則該些選派指涉本發明根據該選擇給定之實施例 $S^1_{\text{實例}}$ 係 S_1 且 $S^2_{\text{實例}}$ 係 S_3 ； $S^1_{\text{實例}}$ 係 S_1 且 $S^2_{\text{實例}}$ 係 S_4 ； $S^1_{\text{實例}}$ 係 S_2 且 $S^2_{\text{實例}}$ 係 S_3 ； $S^1_{\text{實例}}$ 係 S_2 且 $S^2_{\text{實例}}$ 係 S_4 ；及該選擇之各相等物。因此本文中使用較短之用語「 $S^1_{\text{實例}}$ 係 S_1 及 S_2 之一，且 $S^2_{\text{實例}}$

實例係 S_3 及 S_4 之一」係為了簡潔而非限制方法。前述以上位名詞敘述之取代基用語第一實例，係為了說明本文中描述的多種取代基選派。本文中上述取代基的常規當適用時可延伸至像是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、及 R^k 的成員、及本文中所使用的任何其他一般取代基符號。

此外，當對於任何員或取代基給定多於一個選派時，本發明之實施例包含可獨立由列舉之指派而達成的各種編組，及其相等物。經由取代基用語的第二實例，若此處描述取代基 S 實例係 S_1 、 S_2 、及 S_3 之一，此列舉指涉本發明之實施例，其中 S 實例係 S_1 ； S 實例係 S_2 ； S 實例係 S_3 ； S 實例係 S_1 及 S_2 之一； S 實例係 S_1 及 S_3 之一； S 實例係 S_2 及 S_3 之一； S 實例係 S_1 、 S_2 及 S_3 之一；且 S 實例係該些選擇之各個的相等物。因此本文中使用較短之用語「 S 實例係 S_1 、 S_2 及 S_3 之一」係為了簡潔而非限制方法。前述以上位名詞敘述之取代基用語第二實例，係為了說明本文中描述的多種取代基選派。本文中上述取代基的常規當適用時可延伸至像是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、及 R^k 的成員、及本文中所使用的任何其他一般取代基符號。

命名「 C_{i-j} 」且 $j > i$ ，在此文中用於表示一種取代基，意為指涉本發明之實施例係分別地理解，從 i 至 j ，包含 i 及 j ，的各個及每一個碳員之標號。藉由實例，術語 C_{1-3} 獨立地指涉具有一個碳員之實施例（ C_1 ）、具有兩個碳員之實施例（ C_2 ）及具有三個碳員之實施例（ C_3 ）。

術語 C_{n-m} 烷基指涉一脂肪鏈，無論直鏈或支鏈，在鏈中具有滿足 $n \leq N \leq m$ 之整數 N 個碳員，其中 $m > n$ 。本文中指涉之任何雙取代基，意為包含當允許多於一個可能性時的多種附屬可能情形。例如，關於雙取代基 $-A-B-$ ，其中 $A \neq B$ ，於本文中指涉具有附屬於第一取代基員的 A 及附屬於第二取代基員的 B 的雙取代基，且其同時指涉具有附屬於第二取代基員的 A 及附屬於第一取代基員的 B 的雙取代基。

根據前述針對選派及命名的解釋性考量，其可被理解到本文中明確關於一組暗示；除非另有指明，化學上有意義地獨立關於該組暗示之實施例，並關於被明確指涉之組的次組別之各個及每個可能實施例。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^1 係經 R^a 取代的苯基，其中 R^a 係 $-F$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 或 $-NO_2$ 。

在其中的一些實施例中， R^1 係經取代的苯基，其中 R^b 係 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。

在其中的一些實施例中， R^1 係經 R^a 取代的苯基，其中 R^a 係 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、或 $-OCH_2CH_3$ ，且 R^b 係 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。

在其中的一些實施例中， R^1 係經取代的苯基，其中 R^b 係 2-噻吩-2-基或 2-呋喃-2-基。

在其中的一些實施例中， R^1 係經取代的苯基，其中 R^b 係苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-甲基苯基、或 4-三氟甲基苯基。

在其中的一些實施例中、 R^1 係經取代的苯基、其中 R^b 係 1H-吡咯-1-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2H-1,2,4-三唑-1-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基或 1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基。

在其中的一些實施例中， R^1 係經取代的苯基，其中 R^b 係吡啶-2-基、3-氯吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、2-吡啶-3-基、或 2-嘧啶-2-基。

在其中的一些實施例中， R^1 係經取代的苯基，其中 R^b 係 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或噁唑-2-基。

在其中的一些實施例中， R^1 係經 R^a 取代的苯基，其中 R^a 係鹵、 $-C_{1-4}$ 烷基、或 $-C_{1-4}$ 烷氧基，且 R^b 係三唑或嘧啶經或未經鹵或 $-C_{1-4}$ 烷基取代。

在其中的一些實施例中， R^1 係 (1-甲基乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基、2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基、2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基、2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基、2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基、3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基、3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基、3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基、3-

甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-1-基-苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基、5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]二𫓇唑-4-基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-碘-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、1-[1,2,3]三唑-2-基-萘-2-基、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基、2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基、2-(3-甲基-1,2,4-𫓇二唑-5-基)苯基、3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-𫓇二唑-5-基)苯基、2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-𫓇二唑-5-基)苯基、4,5-二氟-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基、2-氟-6-嘧啶-2-基-苯基、2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基、3-氟-2-嘧啶-2-基-苯基、4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基、5-氟-2-嘧啶-2-基-苯基、或5-甲基-2-嘧啶-2-基-苯基。

一些實施例係來自式(I)的化合物，其中 R^1 係經取代的吡啶，其中 R^d 係 $-CF_3$ 、 $-Br$ 、或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。

在其中的一些實施例中，其中 R^1 係經取代的吡啶， R^d 係 1H-吡啶-5-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、4H-1,2,3-三唑-1-基、1-(四氫-2H-哌喃-2-

基)-1H-吡唑-5-基、3-甲基吡啶-2-基、或 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基。

在其中的一些實施例中，其中 R^1 係經取代的吡啶， R^d 係 1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、或 2H-1,2,3-三唑-2-基。

在其中的一些實施例中，其中 R^1 係 1-苯基-1H-吡唑-5-基、3-苯基噻吩-2-基、3-苯基呋喃-2-基、5-苯基-1,3-噁唑-4-基、5-苯基異噁唑-4-基、5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基、2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基、或 5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^1 係 3-甲基呋喃-2-基、9H-芴、喹啉、吡啶；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-5-基、1H-吲哚-7-基、4-氟萘-1-基、及萘-1-基且 R^2 係選自由以下所組成之群組：4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-苯基嘧啶-2-基、喹啉、或 4-甲氧嘧啶-2-基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^2 係經 -F、-Cl、-D、-CD₃、-CH₃、乙基、異丙基、丙基、三級丁基、-CF₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-OH、-CH₂OH、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂H、-C(O)N(CH₃)₂、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、環丙基、吡咯啶-1-基、或嗎福啉-4-基取代的嘧啶。

在其中的一些實施例中， R^2 係 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4,5-二甲基嘧啶-2-基、4,6-二甲氧嘧啶-2-基、4-苯基嘧啶-2-基、4-呋喃-2-基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-甲氧嘧啶-2-基、4-噻吩-2-基嘧啶-2-基、N,N,6-三甲基-

嘧啶-4-胺、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5,6-三甲基嘧啶-2-基、4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯、4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸、5-硝基嘧啶-2-基、6-甲基嘧啶-4-羧酸、N,N-二甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醯胺、N,N,6-三甲基嘧啶-甲醯胺、6-甲基嘧啶-4-甲腈、4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基、6-甲基嘧啶-4-醇、4-(呋喃-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-乙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-異丙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-三級丁基-6-甲基嘧啶-2-基、4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-甲基-6-嗎福啉-4-基嘧啶-2-基、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、4,6-雙[(²H₃)甲基](²H)嘧啶-2-基、或 5-乙基-4,6-二甲基嘧啶-2-基。

在其中的一些實施例中，R² 係經一或多個 -Cl、-F、-CH₃、-CF₃、-N(CH₃)₂、-D、或 -CD₃ 取代的嘧啶。

在其中的一些實施例中，R² 係 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4,5-二甲基嘧啶-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-甲氧嘧啶-2-基、N,N,6-三甲基-嘧啶-4-胺、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5,6-三甲基嘧啶-2-基、4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基、6-甲基嘧啶-4-醇、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、或 4,6-雙[(²H₃)甲基](²H)嘧啶-2-基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R² 係吡啶或三吡啶經一或多個 -CH₃ 取代。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^2 係吡啶經一或多個 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、或 $-CF_3$ 取代。

在其中的一些實施例中， R^2 係苯并噁唑-2-基、2-甲基嘧啶-4(3H)-酮及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，且 R^1 係在鄰位經 R^b 取代的苯基，其中 R^b 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或 2-嘧啶-2-基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^2 係喹啉-2-基、3-甲基喹啉-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲基)喹啉、4-甲基喹啉、或 6-氟喹啉-2-基，且 R^1 係在鄰位經 R^b 取代的苯基，其中 R^b 係 2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或 2-嘧啶-2-基。

一些實施例係來自式 (II) 的化合物，其中 R^3 係聯苯基或 2-甲氧苯基，且 R^4 係(5-三氟甲基)-吡啶-2-基、(5-三氟甲基)-嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、或喹啉-2-基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^1 係 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、4-氟-2-(2H-1,2,3-三

唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、
 4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4,5-二甲氧基
 -2-[1,2,3]三唑-1-基-苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑
 -2-基-苯基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-氟
 -2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三
 唑-2-基)苯基、5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、
 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基、2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯
 基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基
 -1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯
 基、2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基、2-(3-甲基-1,2,4-噁二
 唑-5-基)苯基、3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、
 2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、4,5-二氟
 -2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)、2-氟-6-嘧啶-2-基苯基、
 2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基、3-氟-2-嘧啶-2-基苯基、4-氟
 -2-(嘧啶-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基、5-氟
 -2-嘧啶-2-基苯基、或 5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基，且 R^2
 係 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4,5-二甲基嘧啶-2-基、4,6-二甲
 氧基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-甲氧嘧啶-2-基、
 N,N,6-三甲基-嘧啶-4-胺、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5,6-
 三甲基嘧啶-2-基、4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基、6-甲基
 嘧啶-4-醇、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、4-
 甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟
 -4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-
 三氟甲基嘧啶-2-基、或 4,6-雙[(^2H 3)甲基](^2H)嘧啶-2-
 基。

一些實施例係來自式 (I) 的化合物，其中 R^1 係 3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、6-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、或 3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基，且 R^2 係 4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、或 5-氟-4-甲基嘧啶-2-基。

單獨或與一或多個額外的活性成分，使用式 (I) 及式 (II) 化合物及其藥學上可接受之鹽類製備醫藥組合物。其中醫藥組合物包含一有效量之至少一式 (I) 及式 (II) 化合物或一其藥學上可接受之鹽類。

本發明亦包括式 (I) 及式 (II) 化合物之藥學上可接受之鹽類，較佳係上述提及之鹽類和此處作為實例之特定化合物，和使用該鹽類之治療方法。

「藥學上可接受之鹽類」係指由式 (I) 及式 (II) 化合物之自由酸或鹼之鹽類，其係為無毒、可生物容忍或反之生物上適合用於給予個體。一般來說可見 G.S. Paulekuhn et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem.*, 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, 1977, 66:1-19 以及 *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。藥學上可接受之鹽類之實例係為那些藥學上有效並適合用於與病患組織接觸且無不適當的毒性、刺激性或過敏性反應之鹽類。式 (I) 及式 (II) 化合物可能具有一充分酸基、一

充分鹼基或兩種形式之官能基，並且據此與數個無機或有機鹼基及無機或有機酸基反應，以產生一藥學上可接受之鹽類。

鹼基及無機或有機酸基反應，以產生一藥學上可接受之鹽類。

藥學上可接受之鹽類之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸酯、甲酸酯、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、栓酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸、己炔-1,6-二酸、苯甲酸、氯苯甲酸、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸、羥苯甲酸、甲氧苯甲酸、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、萘磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸、苯丁酸、檸檬酸、乳酸、 γ -羥丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽以及杏仁酸鹽。

當式(I)或式(II)化合物包含一鹼性氮，可由任何本發明所屬技術領域中可得之合適方法製備該理想的藥學上可接受之鹽類，例如，將該自由鹼基加入一無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磺胺酸、硝酸、硼酸、磷酸與其等同物，或加入一有機酸，例如醋酸、苯醋酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、丁烯二酸、羥基丁烯二酸、羥乙磺酸、琥珀酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、羥乙酸、水楊酸、十八烯酸、十六酸、十二酸，一呱喃糖醛酸，例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、

一 α -羧酸，例如苯乙醇酸、檸檬酸或酒石酸、一胺基酸，例如天冬氨酸、戊二酸酐胺酸、一芳香酸，例如苯甲酸、2-鄰乙醯氧苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸、一磺酸，例如十二烷基磺酸、對甲基苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、任何於此處作為實例之酸的相容混合物以及任何被本發明所屬技術領域中具有通常知識視為等值或可接受的替代品之其他酸和其混合物。

當式 (I) 或式 (II) 化合物為一例如羧酸或磺酸之酸，可由任何合適的方法製備該理想的藥學上可接受之鹽類，例如，將自由酸加入一有機鹼或無機鹼、例如一胺類（一級、二級或三級）、一鹼性金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、任何於此處作為實例之鹼的相容混合物以及任何被本發明所屬技術領域中具有通常知識視為等值或可接受的替代品之其他鹼和其混合物。適合鹽類之示意實例包括得自例如 N-甲基-D-還原葡糖胺、離胺酸、膽鹼、甘胺酸及精胺酸之胺基酸、氨、碳酸鹽、重碳酸鹽、一級、二級和三級胺以及例如氨基丁三醇、苯甲胺、吡咯啉、哌啉、嗎福啉及哌啶之環狀胺類之有機鹽類，以及得自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽類。

本發明亦關於式 (I) 及式 (II) 化合物之藥學上可接受之前藥，以及使用該藥學上可接受之前藥之治療方法。術語「前藥」係指一指定化合物之前驅物，隨著給予至一個體，經由一例如溶解作用或酵素裂解之化學或物理過程，或者於生理條件下（例如，一使前藥轉換為式 (I) 或式 (II) 化合物之生理 pH）於活體內產生化

合物。一「藥學上可接受之前藥」係指一無毒、可生物容忍或反之生物上適合用於給予個體之前藥。選擇與製備合適前藥衍生物之示意過程描述於，例如，於「*Design of Prodrugs*」ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

前藥實例包括具有一具有一胺基酸殘基或一或多個（例如，二、三或四）胺基酸殘基之化合物，其經由一胺基或酯共價結合至式（I）或式（II）化合物之一自由氨基或羧酸基。胺基酸殘基實例包括二十個通常由三個字母符號劃定之天然胺基酸以及 4-羥吡咯胺酸、羥離胺酸、賴胺酸、異賴胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -胺基丙酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸同胱胺酸、類絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。甲硫胺酸。

其他的前藥類型可藉由如衍化式（I）或式（II）結構之游離羧基成醯胺類或烷基酯類而產生。醯胺實例包括得自胺、一級 C_{1-6} 烷基及二級雙(C_{1-6} 烷基)胺之醯胺。二級醯胺包括 5 或 6 員雜環烷基或雜芳基環部分。醯胺實例包括得自胺、 C_{1-3} 烷基一級胺及雙(C_{1-2} 烷基)胺之醯胺。本發明之酯實例包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 環烷基、苯基及苯基(C_{1-6} 烷基)酯。較佳酯類包括甲基酯。前藥也可衍生自游離羥基被製備，使用包括半琥珀酸鹽類、磷酸鹽酯類、二甲基胺基乙酸酯類、及磷醯氧基甲氧基羰基類，方法係根據那些在 Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130 中所概述。羥基與胺基之胺甲酸酯衍生物亦可提供前藥。甲酸酯衍生物、磺酸酯及羥基之硫酸酯亦可提供前藥。自羥基衍生為(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙醚亦可用來產生前藥，其中該醯基

為一視情況被一或多個酯、胺、羧酸之功能部份取代之烷基酯，或者該鹽基可為一如上所述之胺基酸酯。此類型前藥可如 Robinson et al., *J Med Chem.* 1996, 39 (I), 10-18。自由胺類亦可衍生為胺、磺胺或磷鹽胺。所有該前藥部份皆可與包括酯、胺、羧酸之功能部份結合。

本發明亦關於式 (I) 及式 (II) 化合物之藥學活性代謝物，其亦可被使用於本發明之方法中。「藥學活性代謝物」係指一式 (I) 或式 (II) 化合物或其鹽類於體內之藥學活性產物。可使用在本發明所屬技術領域中已知或常規之技術決定一化合物之前藥及活性代謝物。例如見 Bertolini et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); 以及 Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)。

本發明之式 (I) 或式 (II) 化合物及其藥學上可接受之鹽類、藥學上可接受之前藥及藥學活性代謝物於本發明之方法中可用作為食慾激素受體之調節子。作為此種調節子，該化合物可作為拮抗劑、促效劑或逆促效劑。術語「調節子」同時包括抑制劑及活化劑，其中「抑制劑」係指減少、預防、非活化、減敏或調降食慾激素受體之表現或活性之化合物，而「活化劑」係指增加、

活化、促進、致敏或調升食慾激素受體之表現或活性之化合物。

此處之術語「治療」係指以本發明之一活性劑或化合物給予一個體經由調節食慾激素受體之活性以達到治療或預防性效益。治療包括經由調控食慾激素受體之活性以翻轉、改善、減輕、抑制進展、減輕嚴重程度或預防一疾病、失調或狀況，或一或多種該疾病、失調或狀況的症狀。術語「個體」係指一需要該治療之哺乳類病人，例如人類。

因此，本發明關於一使用此處描述之化合物以治療一患有或被診斷有由食慾激素活性調控之疾病、失調或狀況之個體的方法，例如：睡醒週期失調、代謝失調、神經性疾病及其他失調（例如攝食、飲食、醒覺、壓力、代謝及生殖）。「疾病、失調或醫學狀態」之範圍意在包括症狀或疾病狀態。

睡眠失調包括但不限於睡-醒過渡期失調（sleep-wake transition disorders）、失眠、肢體不安症候群、時差、睡眠型態紊亂及睡眠失調的繼發神經性疾病（例如：躁狂、抑鬱症、躁鬱症、精神分裂症及痛症候群（例如：肌纖維痛症、神經病性疼痛））。

代謝失調包括但不限於超重或肥胖及有關超重或肥胖及之狀況，例如胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、絞痛症、高血壓、呼吸困難（breathlessness）、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張及骨關節炎。

神經性疾病包括但不限於帕金森氏病症、阿茲海默症、妥瑞氏症候群、緊張症、焦慮、妄想及癡呆。

其他疾病包括但不限於潰瘍、刺激性腸症候群、腹瀉及胃食道回流。

根據本發明之一治療方法，給予一患有或被診斷有該疾病、失調或狀況之個體根據本發明之一有效量藥劑。「有效量」係指對於一需要針對特定疾病、失調或狀況之治療的病人一足以帶來通常理想的治療或預防效益的量或劑量。本發明化合物之有效量或劑量可由例如模擬、劑量遞增研究或臨床試驗之常規方法確定，以及由考慮常規因素，例如治療或給藥的方式或途徑、化合物之藥物動力學、疾病、失調或狀況之嚴重度或進程、該個體之先前或正在進行之治療、該個體之健康狀況及對於藥物之反應，以及診斷的主治醫生劑量實例係介於每天每公斤個體體重自約 0.001 至約 200 毫克化合物之範圍，較佳約 0.05 至 100 毫克/公斤/天，或約 1 至 35 毫克/公斤/天，以單一劑量或分劑量單位（例如，BID、TID、QID）給予。對於一 70 公斤人類，一合適劑量之示意範圍係自約 0.05 至約 7 g/天，或約 0.2 至 2.5 g/天。

一旦該病人之疾病、失調或狀況改善，可調整該劑量以用於預防或維持治療。例如，可降低給予之劑量或頻率或者兩者至一維持該理想治療或預防效果的程度。當然，若症狀緩解至一適當程度可停止治療。然而，在任何症狀復發時病人可能在長期基礎上需要間歇性治療。

另外，本發明之活性劑可與額外的活性劑合併使用以治療上述情況。該額外的活性劑可分別與表 1 化合物之活性劑合併給予或根據本發明被包括於一醫藥組合物製劑中。在一示範實施例中，額外的活性成份係為已知或被發現對於由食慾激素活性調控之疾病、失調或狀況有治療效果，例如其他食慾激素調節子或一針對其他與特定疾病、失調或狀況相關之標的的活性化合物。該組合可能有助於增加效率（例如，藉由於該組合中包括一化合物以增強根據本發明之活性劑之強度或效力）增加一或多種副作用或減少根據本發明之活性劑所需劑量。

本發明之活性劑係單獨或與一或多個額外的活性成份合併使用以製備本發明之藥物組合物。本發明之醫藥組合物包含：(a) 一有效量之至少一根據本發明活性成份；以及 (b) 一藥學上可接受的賦形劑。

「藥學上可接受的賦形劑」係指一無毒、可生物容忍或反之生物上適合用於給予個體之物質，例如一可被加入一醫藥組合物或反之作為一媒劑、載體或稀釋劑以促進藥劑給予之情性物質於是便可相容。賦形劑實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種醣類及各種類型的澱粉、纖維素衍生物、膠質、植物油及聚乙二醇。

包含一或多劑量單位之活性劑之輸送形式可使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知之合適的藥學賦形藥及複合技術來製備。於本發明方法中之組合物可由一合適輸送路徑給予，例如口服、非經口的、直腸、局部或接目途徑或吸入。

可以片劑、膠膜、囊室、糖衣錠、粉末、顆粒、錠劑、用於重組之粉末、液體製劑或栓劑之形式製備。較佳的情況下，該組合物係被製備為用於靜脈滴注、局部給予或口服。

針對口服，本發明之化合物可以片劑、膠膜之形式提供，或以一溶液、乳液或懸浮液形式提供。為製備口服組合物，該化合物可被製備以產生一例如每天自約 0.05 至約 100 毫克/公斤，或者每天自約 0.05 至約 35 毫克/公斤，或者每天自約 0.1 至約 10 毫克/公斤之劑量。例如，一每天約 5 毫克至 5 克之每日總劑量可由每天服用一次、兩次、三次或四次來完成。

口服片劑可包括一與例如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及保藏劑之藥學上可接受的賦形劑混合之根據本發明之化合物。合適的惰性填料包括鈉和碳酸鈣、鈉和碳酸鈣磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、己六醇、山梨醇等。液態口服賦形劑包括乙醇、甘油、水等。澱粉、聚乙烯四氫咯酮（PVP）、羧甲基澱粉、微晶纖維素及褐藻酸係為合適的崩解劑。黏合劑可包括澱粉及膠質。若存有潤滑劑，其可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。如果需要，該片劑可塗附上一例如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯之材料以延遲在胃腸道的吸收，或者該片劑可塗附上一膠溶塗膜。

用於口服給予之膠囊包括硬式或軟式膠質膠囊。為製備硬式膠質膠囊，本發明之化合物可與一固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟式膠質膠囊可藉由使本發明化

合物與水、一例如花生油或橄欖油之油、石蠟油、短鏈脂肪酸之單或雙甘油酯、聚乙二醇 400 或丙二醇混合。

用於口服給予之液體在使用前可以懸浮液、溶液、乳液或糖漿之形式存在，或可被凍乾或以乾產物存在以用於與水或其他合適的媒劑重組。該液體組合物可視情況包含：例如懸浮劑（例如葡萄糖醇、甲基纖維素、海藻酸鈉、膠質、羥乙纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠等）藥學上可接受的賦形劑；非水性媒劑，例如油（例如杏仁油或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇或水；防腐劑（例如甲基或對羥苯甲酸丙酯或山梨酸）；例如卵磷脂之潤溼劑；如果需要的話，調味劑或著色劑。

本發明之活性劑亦可由非口服途徑給予。例如，該組合物可針對直腸給予被製備為一塞劑。針對腸胃外的使用，包括靜脈內、肌內、腹膜內或皮下途徑，本發明化合物可在無菌水溶液或懸浮液中被緩衝至一適當 pH 值及等張度或於一腸胃外接受的油中提供。合適的水性媒劑包括林格氏溶液及等滲氯化鈉。該形式可顯示於例如安瓿或一次性注射器之單位劑量形式，於可抽取適當劑量之例如小玻璃瓶之多劑形式，或於可被用來製備一注射劑型之固體形式或預濃縮形式。化合物之代表性注入劑量範圍可自約 1 至 1000 $\mu\text{g}/\text{公斤}/\text{分鐘}$ 並與一藥學載體摻合從幾分鐘到數天之一段時間。

針對局部給予，該化合物可於一約 0.1% 至約 10% 藥物濃度下與一藥學載體混合以賦形。另一給予本發明化合物之方法可利用貼片製劑來影響經皮傳遞。

本發明化合物於本發明之方法中另外亦可經由通過鼻腔或口腔路線吸入，例如在噴霧製劑中亦包含一合適的載體。

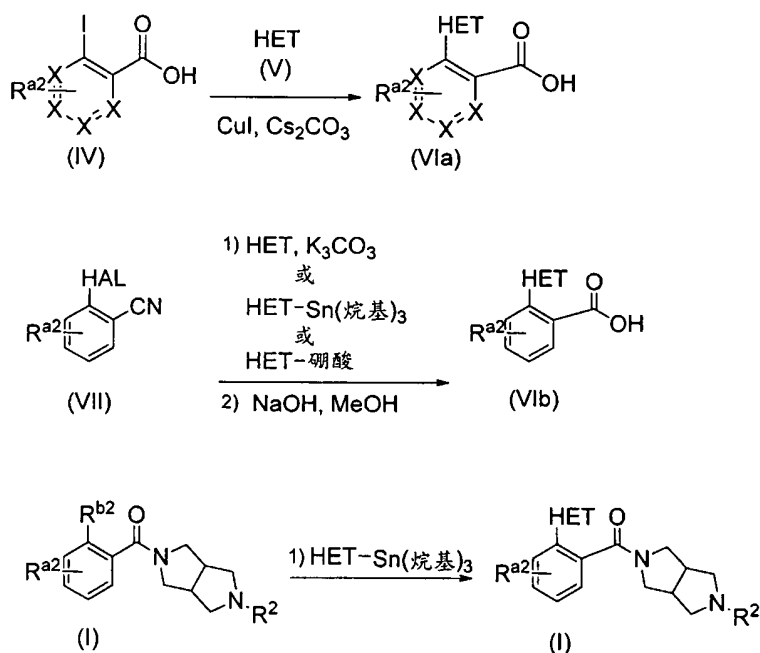
本發明將通過參考資料來描述於本發明方法中使用之示範化合物以說明其下述一般製備合成流程及後面的具體實例。熟知本發明所屬技術者能夠瞭解，為獲得此處之各種化合物，可適當地選擇起始材料以帶走最終理想取代物，在有或沒有適當的保護下通過反應流程以產生理想產物。另外，在該反應流程中可能需要或適宜地使用一適合基團作為一適當的理想取代物來取代最終理想取代物。如非另有說明，該變量參考係如上述式(I)之定義。反應可在介於熔點及溶劑之迴流溫度間進行，較佳係介於 0°C 至溶劑之迴流溫度間。可使用傳統加熱法或微波爐加熱來加熱反應。該反應亦可在高於溶劑之正常迴流溫度下於密封的壓力容器進行。

此處使用之簡稱與縮寫字包括下列：

名詞	縮寫字
高效能液相層析	HPLC
薄層層析	TLC
二異丙基乙胺	DIPEA
四氫呋喃	THF
三級胺甲醜基	BOC
苄氧羰基	CBz
二氯甲烷	DCM
三氟醋酸	TFA
醋酸	HOAc
<i>N,N</i> 二甲基甲醜胺	DMF
甲醇	MeOH
異丙醇	IPA

乙腈	EtOH
乙酸乙酯	ACN
三乙胺	EtOAc、或 EA
2-(1H-9-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯	TEA
1-羥基-7-氮雜苯并三唑	HATU
甲基第三丁基醚	HOAT
<i>N</i> -(3-二甲基胺丙基)- <i>N</i> -乙基碳二亞胺	MTBE
[1,1'-雙(二苯膦基)鐵萃]鈀(II)二氯二氯甲烷加成物	EDCI
	PdCl ₂ (dppf)-dcm adduct

流程 A



式(VIa)及(VIb)中間化合物可如流程 A 說明，從商業上可購得的或可合成的化學式(IV)說明，從商業上可購得的或可合成的化學式式(VIa)化合物係藉由式(IV)化合物（其中 R^{a2} 係-H、鹵、- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷氧基、- NO_2 、- $NHCOCH_3$ 、或兩個 R^{a2} 員可結合以形成 6 員芳環，其中 X 係 C 或 N (附帶條件為只有一 X 為 N)) 與

商業上可購得之式(V)HET 化合物(其中 HET 係一含有一至三個氮員的 5-6 員雜芳環),在如 DMF 或二噁烷的中反應獲得反應時存在碘化亞銅、 Cs_2CO_3 及 N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺,溫度在從 60°C 至 100°C 範圍內(利用一般或微波加熱)。熟習該領域之技藝人士將認可 1,2,3-三唑可以二互變異構體存在,界定如 2H-[1,2,3]三唑及 1H-[1,2,3]三唑,其解釋二位向異構物之形成。

另外,式(VIb)化合物係藉由式(VII)鹵苯甲腈化合物與 HET 在如 DMF 等等的溶劑中反應製備,其中 HET 係一選自由三唑或吡唑組成之群組的 5 員雜芳基環,反應時存在如 K_2CO_3 等等的無機鹼,溫度在從 100°C 至 130°C 範圍內。隨後,在如甲醇的溶劑中,利用如 NaOH 水溶液等等的鹼水解亞硝酸鹽得到式(VIb)化合物。

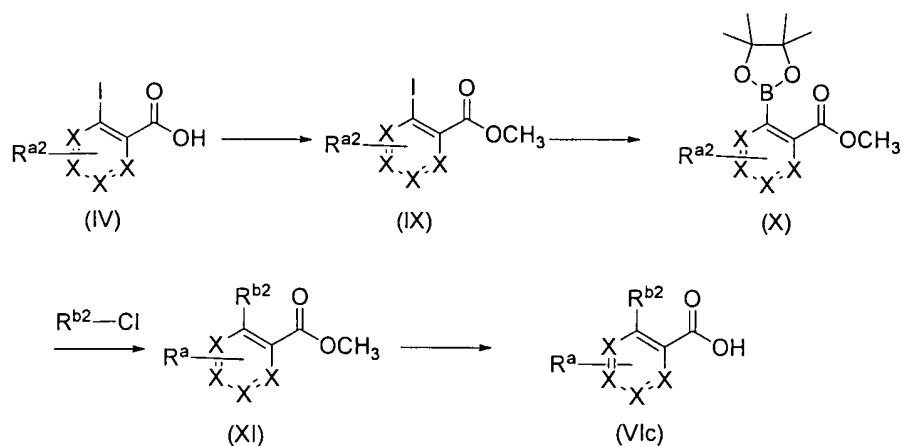
式(VIb)化合物亦係藉由式(VII)鹵苯甲腈化合物在如 DME 的溶劑中於如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的鈀觸媒存在時與 $\text{HET-Sn}(\text{烷基})_3$ 反應得到,其中 $\text{HET-Sn}(\text{烷基})_3$ 係商業上可購得或可合成的三烷基錫雜芳基化合物;反應時存在有或無碘化銅之催化劑量;溫度在從 100°C 至 160°C 範圍內,利用一般或微波加熱。隨後,在如甲醇的溶劑中,利用如 NaOH 水溶液等等的鹼水解亞硝酸鹽得到式(VIb)化合物。

式(VIb)化合物亦藉由式(VII)鹵苯甲腈化合物與 HET-亞硼酸,於如 NaHCO_3 的鹼存在時在如 DME 的溶劑中反應製備,其中 HET-亞硼酸係商業上可購得或可合成的雜芳基硼酸;鈀觸媒,例如: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;溫度

在從 80°C 至該溶劑的回流溫度之範圍內。隨後，在如甲醇的溶劑中，利用如 NaOH 水溶液等等的鹼水解得到式 (VIb) 化合物。

式 (I) 化合物，其中 R^{b2} 為 -I，係進一步修飾成其中 R^{b2} 為 HET 的式 (I) 化合物，其中 HET 為一 5-6 員含有一到三個氮原子並視情況含有一個氧原子的雜芳環。將式 (I) 化合物（其中 R^{b2} 係 -I）與 HET-Sn(alkyl)_3 （其中 HET-Sn(烷基)_3 係商業上可購得或可合成的三烷基錫雜芳基化合物），在如 DME 的溶劑中，於像是 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 的鈀觸媒存在時反應，反應時存在有或不存在一催化劑量之碘化銅；溫度範圍為 100°C 至 160°C，利用一般或微波加熱。

流程 B

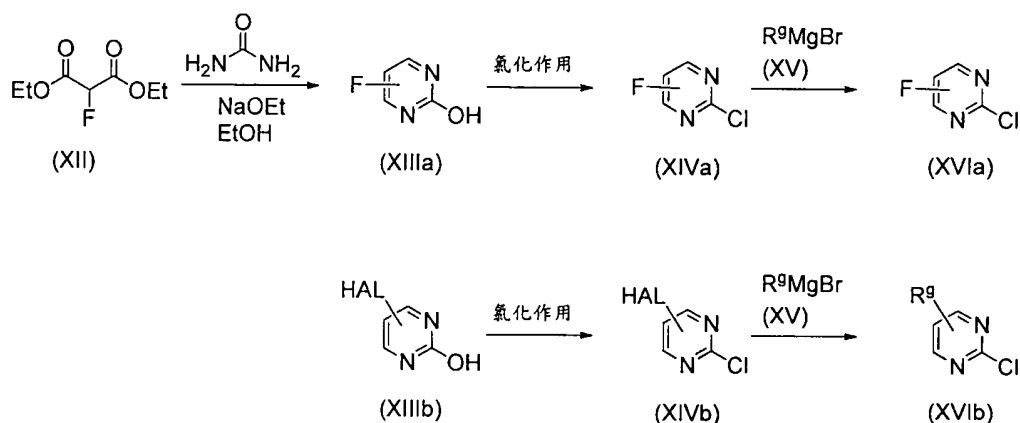


根據流程 B，式 (VIc) 化合物係從式 (IV) 化合物得到，藉由先於酯化條件下轉換一商業上可購得或可合成之式 (IV) 化合物為式 (IX)，其中 R^{a2} 係 -H、鹵基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ ，且其中 X

式 C 或 N (附帶條件為只有一 X 為 N)，例如藉由以酸處理式 (IV) 化合物之醇溶液。在一較佳方法中，該式 (IV) 化合物溶解在如 MeOH 的溶劑中，並以 H_2SO_4 處理以得到式 (IX) 化合物。一種式 (X) 化合物係在如 THF 溶劑中，於膦及鈀觸媒存在、於胺鹼存在時，以頻哪醇硼烷 (pinacol borane) 與適當的式 (IX) 化合物反應得到；溫度在從室溫至 70°C 範圍內。在較佳方法中，該膦係三(鄰甲苯)膦，該鈀觸媒係 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及該胺鹼係三乙胺。

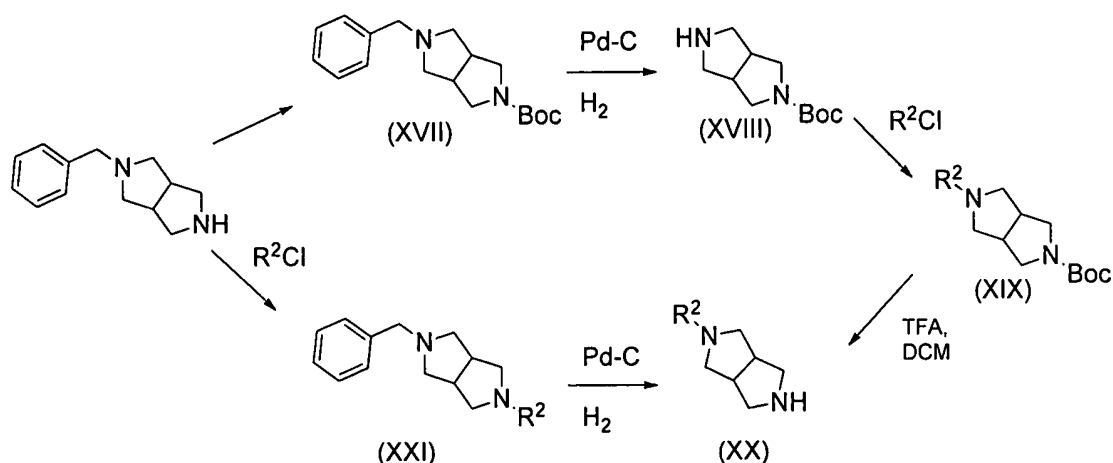
一種式 (VIc) 化合物係藉由於鈀觸媒、如 Na_2CO_3 的鹼等等存在時，在一種如 2-甲基-四氫呋喃 (2-甲基-THF) 等等的溶劑中以化合物 $\text{R}^{\text{b}2}\text{-Cl}$ 與式 (X) 化合物得到，其中 $\text{R}^{\text{b}2}\text{-Cl}$ 係一種適當的、商業上可購得或可合成的 6-員經氯取代雜芳基化合物，溫度在從室溫至 80°C 的範圍內。在一較佳方法中，該鈀觸媒係 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 加成物，該鹼係 Na_2CO_3 且該溶劑係 2-甲基-THF。一種式 (VIc) 化合物係從式 (XI) 化合物經由酯水解得到。在一較佳水解之方法中，以 NaOH 水溶液處理一種在甲基-THF 中的式 (XI) 化合物以得到式 (VIc) 化合物。

流程 C



根據流程 C，式 (XIVa) 及 (XVIb) 之取代雜芳基化合物 R^2Cl 係自可商業購得或可合成之式 (XIIIa) 或 (XIIIb) 化合物製備而成。式 (XIIIa) 或 (XIIIb) 嘧啶醇係可商業購得或由式 (XII) 之取代烷基丙二酸，其中 R^e 係為鹵基，在一例如乙醇鈉等的鹼性存在下與尿素反應製備而成。使用一例如草醯氯等的氯化劑氯化可商業購得之式 (XIIIb) 嘧啶醇或可合成之式 (XIIIb) 化合物；於一例如 CH_2Cl_2 之溶劑中，在一例如 N,N-二甲苯胺等的鹼性存在下；在介於室溫至溶劑迴流溫度範圍間的溫度下，提供式 (XIVa) 或 (XIVb) 之氯嘧啶。此外，式 (XIVa) 或 (XIVb) 之氯嘧啶係進一步闡述。將式 (XIVa) 或 (XIVb) 之氯嘧啶與烷基格林納試劑 (R^gMgBr) 反應；於一 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 催化量存在下，於一例如 Et_2O 之溶劑中於 0°C 下，提供式 (XVIa) 或 (XVIb) 烷基之氯嘧啶。

流程 D

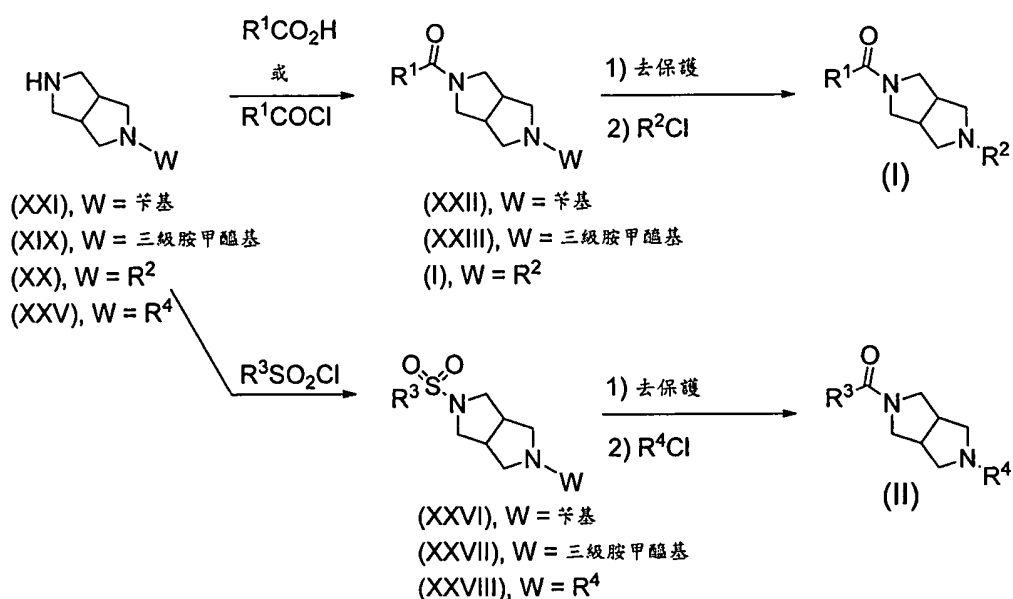


根據流程 D，式 (XX) 化合物係自可合成或可商業購得之 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯獲得，藉由保護 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯的二級氮作為胺甲酸甲酯。在一較佳實施例中，該胺甲酸甲酯為該胺甲酸三級丁酯(boc)，其藉由以二碳酸二(三級丁酯)處理 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯，在如 DCM 的溶劑中，以獲得式 (XVII) 化合物。在催化劑存在下，式 (XVIII) 化合物係以氫氣處理式 (XVII) 化合物獲得。在一特佳實施例中，該催化劑為鈀碳，在 AcOH 存在時，溶於如 MeOH 的溶劑中。藉由將式 (XVIII) 化合物加入式 R^2Cl 化合物以獲得式 (XIX) 化合物，其中 R^2 定義於式 (I)。在介於室溫及溶劑之迴流溫度間，使用傳統加熱或微波爐加熱，在一例如 DMF、二氯甲烷、THF、正丁醇等之溶劑中，一例如 CS_2CO_3 、 Na_2CO_3 、TEA 等之適當選擇的三級有機或無機鹼存在下，將可商業購得或可合成並適當取代的式 R^2Cl 之雜芳基化合物與式 (XVIII) 化合物反應以提供式 (XIX) 化合物。在一較佳實施例中，

該鹼為 Cs_2CO_3 且該溶劑為 DMF。藉由使用本發明所屬技術領域中習知方法，於一例如 CH_3OH 、二噁烷或 CH_2Cl_2 之溶劑中之例如 HCl、TFA 或對甲苯磺酸，移除式 (XIX) 化合物中之胺甲酸三級丁酯。在一較佳實施例中，將 DCM 中之 TFA 或 HCl 加入式 (XIX) 化合物以獲得式 (XX) 化合物。

式 (XX) 化合物亦自 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯獲得。參考流程 D，以 R^2Cl 處理 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯，其中 R^2 定義於式 (I)。在介於室溫及溶劑之迴流溫度間，使用傳統加熱或微波爐加熱，在一例如 DMF、二氯甲烷、THF 等之溶劑中，一例如 Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 、TEA 等之適當選擇的三級有機或無機鹼存在下，將可商業購得或可合成並適當取代的式 R^2Cl 之雜芳基化合物與化合物 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯反應以提供式 (XXI) 化合物。在一較佳實施例中，該鹼為 Cs_2CO_3 且該溶劑為 DMF。在一如 AcOH 之溶劑中，存在催化劑下，式 (XX) 化合物係以氫氣處理式 (XXI) 化合物而獲得。在一較佳實施例中，該催化劑為鈀碳。

流程 E

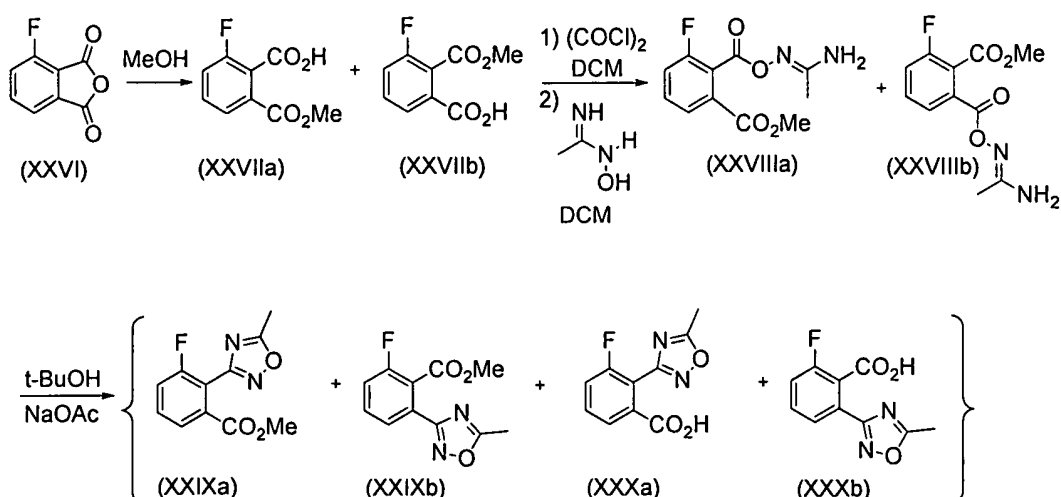


根據流程 E，一種式 (I) 化合物係由式 (XIX)、(XX)、或 (XXI) 化合物獲得，在形成胺化物的條件下，藉由式 (XIX)、(XX)、或 (XXI) 化合物與式 R¹CO₂H 反應而得。式 R¹CO₂H 化合物如同上述，係為可商業購得，或可以芳基或雜芳基羧酸適當取代而合成，其中 R¹ 係如同於式 (I) 中所定義。在式 (XIX)、(XX)、或 (XXI) 化合物之一較佳實施例中，在一例如 HOBt/EDAC、CDI、HATU、HOAT 之脫水劑；一例如 DIPEA、TEA 等之適當選擇的鹼類；於一例如甲苯、乙腈、DMF、THF、二氯甲烷等之有機溶劑或其混合物存在下，使一自由態鹼抑或一酸式鹽與式 R¹CO₂H 化合物反應以提供式 (XXII)、(XXIII)、或 (I) 化合物。在一特佳實施例中，該脫水劑係為 HATU 且該鹼類係為 DIPEA。

在另一種可供選擇的實施例中，式 R^1CO_2H 化合物（如上所述）可被先轉換成 R^1COCl ，或式 R^1COCl 化合物為一市面上可購得之經取代的芳基磺醯氯。在一較佳實施例中，以於一例如甲苯之溶劑中之氯化硫醯基加入式 R^1CO_2H 化合物以獲得式 R^1COCl 化合物。在介於室溫至溶劑迴流溫度範圍間的溫度下，於一例如二氯甲烷、THF 等之溶劑中，藉由將一式 R^1COCl 化合物以一例如 TEA 等適當選擇的三級有機鹼與式 (XIX)、(XX)、或 (XXI) 化合物處理以獲得式 (I) 化合物。在介於室溫至溶劑迴流溫度範圍間的溫度下，於一例如二氯甲烷、THF 等之溶劑中，一例如 TEA 等適當選擇的三級有機鹼存在下，藉由將一式 R^1SO_2Cl 化合物與一式 (XIX)、(XXI)、或 (XXV) 化合物處理以獲得式 (II) 化合物，其中 R^4 係(5-三氟甲基)-吡啶-2-基、(5-三氟甲基)-嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基、或喹啉-2-基；

根據流程 E，熟習該領域之技藝人士將認可流程 D 與 E 中，顯示該轉換次序可重新排列，使得醯胺鍵形成為得到式 (XXII) 與 (XXIII) 化合物的起始反應。自式 (XXII) 移除 N-苄基或自式 (XXIII) 移除胺甲酸酯後，與一 R^2Cl 化合物反應，其中 R^2Cl 係如上所述以得到一式 (I) 化合物。

流程 F

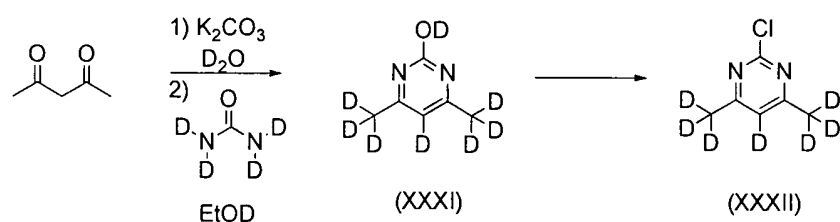


3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸及 2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸係根據流程 H 製備而成。於例如 MeOH 之溶劑中溶解 3-鄰苯二甲酸酐，在介於室溫至溶劑迴流溫度範圍間的溫度下，提供酸酯 (XXVIIa) 及 (XXVIIb)。在標準氯化情況下完成酸至酸氯的轉換。在一較佳方法中該酸係於一例如 DCM 之溶劑中與草醯氯加熱。隨後酸氯與 N-羥乙醯胺在一例如 CH_2Cl_2 之溶劑中的反應提供一酯 (XXVIIIa) 及 (XXVIIIb) 混合物。最後，在一較佳係 t-BuOH 之溶劑存在下，藉由加入一較佳係醋酸鈉之鹼類，使酯 (XXVIIIa) 及 (XXVIIIb) 轉換至酯 (XXIXa) 及 (XXIXb) 與酸 (XXXa) 及 (XXXb) 混合物。

另外，酸 (XXXa) 係藉著首先於一例如 DCM 之溶劑中，與一催化量之 DMF，在溫度為 0°C 下與例如草醯氯之氯化劑反應將 2-氟-6-鄰碘苯甲酸轉換為酸氯製

備而成。隨後酸氯於一例如 CH_2Cl_2 之溶劑中與 N-羥乙醯胺之反應提供 (Z)-N'-((2-氟-6-對碘苯甲醯)氧)乙醯胺。在溫度自 100°C 至 110°C 範圍下，於一例如三級丁醇之溶劑中，藉由使 (Z)-N'-((2-氟-6-對碘苯甲醯)氧)乙醯胺與醋酸鈉反應製備 5-(2-氟-6-碘苯基)-3-甲基-1,2,4-嘓二唑。在 -78°C 之溫度下，於一例如 THF 等的之合適溶劑中，藉由使 5-(2-氟-6-碘苯基)-3-甲基-1,2,4-嘓二唑與一例如 $i\text{-PrMgCl}$ 之格林納試劑反應製備 3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-嘓二唑-5-基)苯甲酸 (XXXa)。隨後於 -78°C 之溫度下加入 CO_2 氣體以提供 3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-嘓二唑-5-基)苯甲酸 (XXXa)。

流程 H



式 (XXXII) 氘化嘓啉化合物係根據流程 H 製備而成。在溫度自 100°C 至 120°C 範圍下，藉由使乙醯丙酮與一於氘化水中之例如 K_2CO_3 之有機鹼反應製備 1,1,1,3,3,3,5,5-八氘化戊烷-2,4-二酮。在溫度自 90°C 至 100°C 範圍下，於一例如於 D_2O 中為 35% 重量氘化乙醇之溶劑中，使 1,1,1,3,3,3,5,5-八氘化戊烷-2,4-二酮隨後與氘化尿素反應以提供式 (XXXI) 之氘化嘓啉酮。在

標準氯化情況下進行氯化作用提供式 (XXXII) 之氯化
氮化嘧啶化合物。

使用本發明所屬技術領域中習知方法可將式 (I)
化合物轉換為其相應鹽類。舉例來說，可於式 (I) 中
加入一例如二乙醚 (Et_2O)、 CH_2Cl_2 、四氫呋喃 (THF)
或甲醇 (MeOH) 之溶劑中之三氟醋酸 (TFA)、HCl、
丁烯二酸或檸檬酸以提供其相應鹽類形式。在一特佳實
施例中，該酸係為 HCl 且該溶劑係為異丙醇。

根據上述流程所製備之化合物可藉由鏡像-、非鏡
像-或位置特異性合成或解析，以單獨鏡像異構物、非
鏡像異構物或位向異構物形式獲得。根據上述流程製備
之化合物可替代性地以消旋性的 (1:1) 或非消旋性的
(非 1:1) 混合物或以非鏡像異構物或位向異構物混合
物獲得。當獲得消旋性或非消旋性鏡像異構物之混合
物，可使用例如掌性色層分析法、再結晶法、非鏡像異
構鹽結晶法、衍生化至非鏡像異構加成物、生物變換或
酵素轉化之本發明所屬技術領域中習知傳統分離方法
分離單獨鏡像異構物。當獲得位向異構物或非鏡像異構
物之混合物，可使用例如色層分析法或再結晶法之傳統
方法分離單獨異構物。

下述實例係用來進一步說明本發明和各種較佳的
實施例。

實例

化學：

除非另有指明，否則依循下列實驗及分析步驟，以獲得下列實例中所述的化合物及相對應的分析數據。

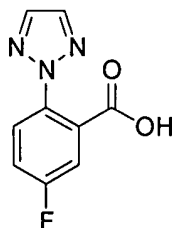
除非另有指定，反應混合物在一氮大氣壓下於室溫 (rt) 磁性攪拌。註明溶液被「乾燥 (dried)」之處，其一般係指經由一乾燥劑乾燥，例如： Na_2SO_4 或 MgSO_4 。註明混合物、溶液及萃取物被「濃縮 (concentrated)」之處，其通常係在旋轉蒸發器上、於減壓下濃縮。微波照射條件下的反應係在 Biotage Initiator 或 CEM Discover 儀器中執行。

正相快速管柱層析法 (FCC) 係利用預封裝之濾筒在矽凝膠 (SiO_2) 上實施，並以指定之溶劑洗提。製備逆向高效液相層析技術 (HPLC) 係以一 Xterra Prep RP₁₈ 或一 XBridge C18 OBD (5 μm , 30 $\times$ 100 mm, 或 50 $\times$ 150 mm) 管柱在 Gilson HPLC 上實施，且梯度為 10 至 99% 乙腈/水 (20 mM NH_4OH)，經 12 至 18 分鐘，且流速為 30 mL/min。質譜 (MS) 除非另有指明，係利用在正型態中的電噴灑離子化 (ESI)，於 Agilent series 1100 MSD 中得到。計算 (calcd.) 質量相對應於實際質量。

核磁共振 (NMR) 光譜係在 Bruker model DRX 光譜儀上得到。下列 ^1H NMR 數據的格式為：化學位移以 ppm 為單位且內部參考為甲基矽烷 (多重性，以 Hz 為單位的耦合常數 J，積分)。

化學名稱係利用 ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) 或 ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada) 產生。

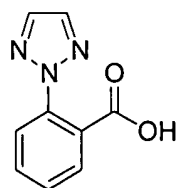
中間物 1：5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。將含有 5-氟-2-碘-苯甲酸(3.86 g, 14.65 mmol)、2H-[1,2,3]三唑(2.5 g, 36.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (8.62 g, 24.5 mmol)、反向-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(0.4 mL)、CuI (244 mg)與 DMF (13 mL)之溶液加入一可微波容器，在 100°C 下加熱 10 分鐘。該混合物冷卻後加水稀釋，並以 EtOAc 萃取。以 EtOAc 酸化並萃取水層。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。利用層析法(DCM 至 10% MeOH/1% HOAc/DCM)可得白色粉末產物(2.14 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H)。

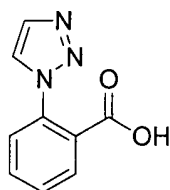
中間物 2-12 係以類似於製備中間物 1 的方式來製備。

中間物 2：2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



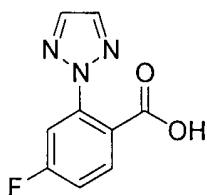
標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 2-碘苯甲酸取代 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。此反應生成兩個產物，2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸和 2-[1,2,3]三唑-1-基苯甲酸，為 1,2,3-三唑的互變異構體。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H)。

中間物 3：2-[1,2,3]三唑-1-基苯甲酸。



標題化合物由中間物 2 的合成中分離。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 6.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.24-6.18 (m, 1H), 6.17 -6.11(m, 1H), 6.01 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H)。

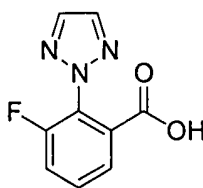
中間物 4：4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



201217377

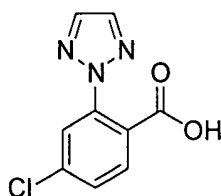
標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 4-氟-2-碘-苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘-苯甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H)。

中間物 5：3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 3-氯-2-碘-苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘-苯甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H)。

中間物 6：4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。

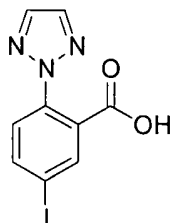


標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 4-氯-2-碘苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。¹H

201217377

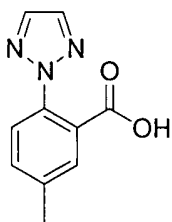
NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.93 (s, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H)。

中間物 7：5-碘-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 2-溴-5-碘苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.09 (d, $J = 2.0$, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$, 1H)。

中間物 8：5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。

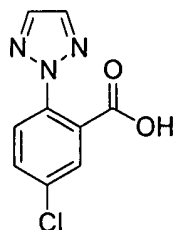


標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式製備，以 2-碘-5-甲基苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.87 (s 2H), 7.66 (d, $J =$

201217377

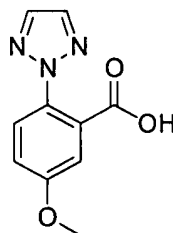
1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

中間物 9：5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 5-氯-2-碘苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (s, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 1H)。

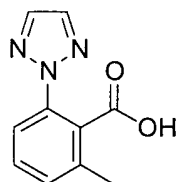
中間物 10：5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 2-碘-5-甲氧基苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.81 (s, $J = 6.4$, 2H),

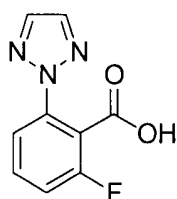
7.55 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.33 (d, $J = 2.9$, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.9$, 1H), 3.85 (s, 3H)。

中間物 11：2-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式製備，以 2-碘-6-甲基苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.89 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

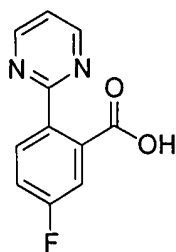
中間物 12：2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



方法 A：標題化合物係以類似於製備中間物 1 的方式，以 2-氟-6-碘苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (s, 2H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.70 (td, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 9.7, 8.4, 1.4$ Hz, 1H)。

方法 B：2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。在裝有頂置式機械攪拌器、熱電偶、加熱包、回流冷凝器與氮氣輸入口之 2 公升三頸瓶，加入 2-氟-6-碘苯甲酸(127.6 g, 480 mmol)、碘化亞銅(4.57 g, 24 mmol)、與 Cs_2CO_3 (312.6 g, 959 mmol)。在這些固體中依序加入二噁烷(640 mL)，水(2.6 mL, 144 mmol)，1H-1,2,3-三唑(55.6 mL, 959 mmol)，最後加入反向-1,2-二甲基-1,2-環己二胺(15.1 mL, 96 mmol)。將該混合物在 60°C 下加熱 30 分鐘，接著在 83°C 下加熱 30 分鐘，最後在 100°C 下加熱 3 小時。100°C 下加熱 3 小時後，待混合物冷卻後加入 1 L 的 MTBE 及 1 L 的水。劇烈混合使溶液分層，以約 148 mL 濃鹽酸將底部水層酸化至 pH 1.72。以 EtOAc 萃取水層兩次。將有機層結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮而得到深色油。將該油在 EtOAc(450 mL)內攪拌隔夜，利用過濾來去除生成之沈澱物。將母液濃縮成褐色固體(106.21 g, 75%重量百分比之定量 HPLC, 79.7 g, 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.22 – 8.13 (bs, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H)。

中間物 13：5-氟-2-嘓啶-2-基苯甲酸。



步驟 A：5-氟-2-碘苯甲酸甲酯。在 500 mL 圓底燒瓶中加入 5-氟-2-碘苯甲酸(23 g, 86.5 mmol)溶於甲醇(230 mL)中。在該溶液中加入濃硫酸(2.3 mL, 43.2 mmol)反應混合物加熱至 65°C 並攪拌 15 小時。將生成的混合物經減壓濃縮得到粗產物，接著加入 EtOAc (250 mL) 及半飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(aq)}$ 溶液(250 mL)中分層。徹底混合後使各層分離。將有機層以硫酸鎂乾燥、過濾並減壓濃縮得到黃油(23 g, 95%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.94 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

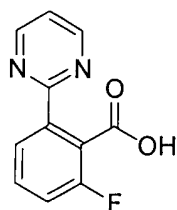
步驟 B：5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯。在裝有回流冷凝器、溫度計與氮線的 1L 圓底燒瓶中加入 5-氟-2-碘苯甲酸甲酯(23 g, 82 mmol)溶於無水 THF (250 mL)。加入無水三乙胺(34 mL, 246.4 mmol)並將生成之混合物通氮氣 5 分鐘以去除氣體。加入頻那醇硼烷(17.9 mL, 123.2 mmol)後反應混合物在除氣 5 分鐘。最後加入三(鄰甲苯基)膦(1.25 g, 4.1 mmol)及乙酸鈮(461 mg, 2.053 mmol)。反應混合物再次通氮氣以去除氣體。將混合物加熱至 65°C 並攪拌 1 小時。冷卻至室溫後以半飽和氯化銨溶液(250 mL)終止反應，各層因而分離。以額外的乙酸乙酯(250 mL)萃取水層，將有機層結合並以硫酸鎂乾燥。過濾和濃縮後，得到黃油(23 g)粗產物。粗產物在 25%EtOAc/己烷(250 mL)漿化。生成的固體並非所需產物，利用過濾將其去除。將生成的溶液濃縮成黃色油狀物(21 g, 75%重量百分比之

所需產物，16.1 g 實際產物，70%產率)，直接在下一步驟使用。藉由 ^1H -NMR，粗產物亦被發現含有 14%重量百分比之頻哪醇 (pinacol)、6.5%重量百分比之配體及 4%重量百分比之 des-iodo 起始物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.61 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.21 (td, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 12H)。

步驟 C：5-氟-2-嘧啶-2-基苯甲酸甲酯。在 250 mL 圓底燒瓶加入於 2-甲基-THF (50 mL) 中的 5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯 (5.9 克, 21.06 mmol)。在生成的溶液加入 2-氯嘧啶 (2.9 克, 25.28 mmol)、碳酸鈉 (6.7 克, 63.19 mmol) 及水 (17 mL)。將混合物除氣 30 分鐘。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 加成物 (CAS#72287-26-4) (0.688 克, 0.843 mmol) 並將該反應混合物除氣一次長於 30 分鐘。反應混合物加熱至 74°C 並攪拌隔夜。溶液加入乙醚 (100 mL) 及水 (100 mL)。徹底混合後使各層分離。以額外的乙醚 (100 mL) 萃取水層。在硫酸鎂中乾燥合併有機質、過濾，並減壓濃縮成一棕褐色粗物質 (5.85 克, 49%預期, 2.87 實際產物)。粗產物進一步以 10%EtOAc/己烷再結晶而純化。混合物加熱至 70°C 後緩慢冷卻至室溫。過濾後得到褐色固體為所需產物 (1.72 g 實際產物, 35%再結晶後總產率) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H)。

步驟 D：5-氟-2-嘧啶-2-基苯甲酸。在 5-氟-2-嘧啶-2-基苯甲酸甲酯(1.72 g, 7.407 mmol)溶於 2-甲基-THF (20 mL)溶液中加入氫氧化鈉(0.74 g, 18.517 mmol)及水 (20 mL)。混合物加熱至 72°C 並攪拌 2 小時。溶液分層後，以額外的 MTBE 萃取水層。然後將 50% HCl_(aq)溶液滴入水層直到 pH 到達 1。過濾生成之固體得到米白色固體為所需產物(1.34 g, 83%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H)。

中間物 14：2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸。



步驟 A：2-氟-6-碘苯甲酸甲酯。在 200 mL 圓底燒瓶加入 2-氟-6-碘苯甲酸(7.5 g, 28.2 mmol)、單水氫氧化鋰(1.42 g, 33.8 mmol)、與 THF(100 mL)。將混合物加熱至 50°C 並攪拌 2 小時。加入硫酸二甲酯(4.03 mL, 42.3 mmol)並將混合物加熱至 65°C。2 小時後，將混合物冷卻至室溫並加入 NH₄Cl_(aq) (50 mL, 13%重量百分比溶液)。將形成的兩層徹底混合然後分離。將有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾、並減壓濃縮得到亮褐色油狀物(7.79 g, 99%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)。

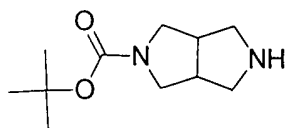
步驟 B：2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯。在 500 mL 圓底燒瓶中加入 2-氟-6-碘苯甲酸甲酯(7.29, 26.0 mmol)與無水 THF (150 mL)。混合物冷卻至 0°C 並將 *i*-PrMgCl (13.7 mL, 2 M 溶於 THF, 27.3 mmol) 逐滴加入。10 分鐘後，加入 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(5.58 mL, 27.3 mmol)。混合物回溫至室溫，30 分鐘後加入 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ (150 mL, 13% 重量百分比溶液)。混合後使各層分離，以 100 mL MTBE 萃取水層。將有機層結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至最終質量為 6.07 g(90%重量百分比，75% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

步驟 C：2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸甲酯在氮氣下，於 250 mL 圓底燒瓶中，加入溶於 2-甲基-THF (50 mL) 之 2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯(5.46 g, 19.5 mmol)、2-氯嘧啶(2.68 g, 23.4 mmol)與溶於水 (17 mL) 之碳酸鈉 (6.2 g, 58.5 mmol)。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 加成物(CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol)並將反應混合物加熱至 74°C 並攪拌 2.5 小時。冷卻後，將混合物加入 MTBE (50 mL)與水(80 mL)稀釋。徹底混合後使各層分離。以額外 MTBE (100 mL)萃取水層。將有機層結合以硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，並以快速層析術(0-25% EA/己烷)純化得到標題化合物(1.72 g, 72%重量百分比，30%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H),

7.51 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

步驟 D：2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸。在 2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸甲酯(1.36 g, 5.85 mmol)溶於 2-甲基-THF (20 mL)之溶液中，加入氫氧化鈉(2M 溶於水，9.3 mL，18.6 mmol)。混合物加熱至 72°C 並攪拌 9 小時。各層分離後，逐滴加入 50% $\text{HCl}_{(aq)}$ (3.1 mL)使水層酸化至 pH 2。生成之固體攪拌 1 小時、過濾、以水、MTBE、己烷清洗，接著乾燥得到白色固體為所需產物(1.12 g，88% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.4, 8.4, 1.0$ Hz, 1H)。

中間物 15：六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。



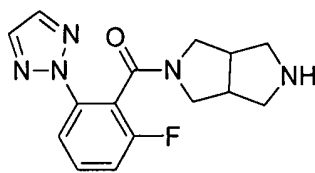
步驟 A：5-苄基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。在 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(5.62 g, 27.8 mmol)溶於 DCM(100 mL)之溶液中加入(Boc) $_2$ O (6.16 g, 28.2 mmol)。反應混合物攪拌在 23°C 下攪拌 24 小時。溶劑在真空中移除，產物在下一步驟使用時不需進一步純化。MS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量為 302.41； m/z 測得為 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36 –

201217377

7.20 (m, 5H), 3.61 – 3.46 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (s, 9H)。

步驟 B：六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。將 5-苄基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯 (19.85 g, 65.6 mmol)、MeOH (200 mL)、HOAc (3 mL) 與 10% Pd/C Degussa 型 (400 mg) 注入 Parr 振盪器樣品瓶中，於 70 psi 氫氣下震盪 3 天。生成物質以 Celite® 過濾並濃縮。粗混合物以快速管柱層析術 (FCC) 純化，DCM 至 10% MeOH/DCM 含有 1% NH_4OH ，得到該產物。MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 之質量為 212.29； m/z 測得為 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.60-3.55 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

中間物 16：(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫-[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



方法 A：

步驟 A：5-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酰基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。在 100 mL 三頸圓底燒瓶中加入甲苯 (8.5 mL)、碳酸鈉溶液 (1.42 g 溶於 10.7 mL 水中) 與中間物 15 (0.905 mg, 4.26 mmol)。該雙

相混合物冷卻至 0°C。冷卻至 0°C 後，將 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲醯氯倒入攪拌中之含胺與碳酸鈉水溶液的雙相混合物中。觀察放熱圖解。使混合物回溫至室溫。1 小時後，將一有機層樣本放入甲醇中終止反應，少量酸性氯化物仍存在(以其甲基酯形式)。加入額外的胺(~50 mg)，混合物在室溫下攪拌隔夜。在該階段結束時，將層分離並將 100 mL 的甲醇加入至有機層中。有機物利用快速管柱層析術(FCC)純化，10% MeOH 溶液之梯度為 5-50%，0.1% NH₄OH 溶於 DCM/DCM。將所需的部份混合並濃縮得到白色泡沫狀固體(1.327 g, 76.8%)。MS (ESI) C₂₀H₂₄FN₅O₃ 之質量為 401.44；m/z 測得為 346.2 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 – 7.73 (m, 3H), 7.53 – 7.39 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 4.00 – 2.76 (m, 10H), 1.52 – 1.33 (m, 9H)。

步驟 B：(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。5-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲醯基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(1.3 g, 3.21 mmol)以 DCM(6.0 mL)提取並加入 TFA(3.0 mL)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。移除溶劑然後再以二氯甲烷提取並鹼化 1N aq 氫氧化鈉。使各層分離。水層以 DCM (及少量 MeOH) 多萃取 2 次。將有機層結合、乾燥(以 Na₂SO₄)、過濾並濃縮以得到所需自由鹼基產物，(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮，其為一黏性/泡沫殘餘物且非常吸水(950.6 mg, 93.3%)。MS (ESI) C₁₅H₁₆FN₅O 之質量為 301.32；m/z 測得為 302.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

201217377

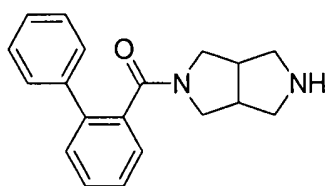
7.90 – 7.73 (m, 3H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 3.85 – 2.65 (m, 10H)。

方法 B：

步驟 A：將 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(0.97 g, 4.71 mmol)，六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(中間物 15，1.0 g，4.71 mmol)、HATU (2.68 g, 7.06 mmol) 溶於 DMF(18.8 mL)加入二異丙基乙胺(2.43 mL, 14.13 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。以 EtOAc 稀釋混合物並以水清洗。以 EtOAc 萃取水層，合併有機層，乾燥(以 Na_2SO_4)、過濾並濃縮得到粗產物。純化(FCC) (10% MeOH 溶液的 5-50%，0.1% NH_4OH 溶於 DCM/EtOAc 超過 25 分鐘，50-100% 25-35 分鐘)得到 5-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲醯基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(0.376 g, 19.5%)。

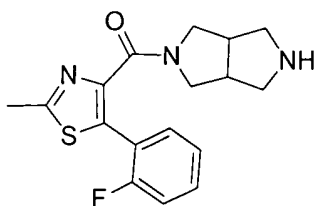
步驟 B：(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 A、步驟 B 的方式來製備。

中間物 17：聯苯-2-基-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



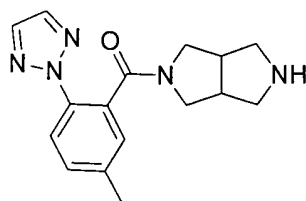
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以聯苯-2-羧酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。

中間物 18：[5-(2-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基]-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



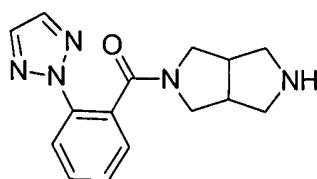
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 5-(2-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-羧酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{17}H_{18}FN_3OS$ 之質量為 331.41； m/z 測得為 332.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.85 – 2.45 (m, 8H)。

中間物 19：(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯基)甲酮。



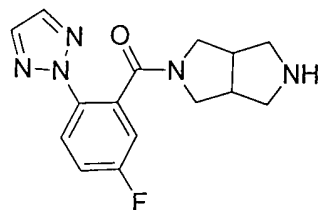
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{17}H_{19}N_5O$ 之質量為 297.36； m/z 測得為 298.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 – 7.76 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 3.81 – 2.59 (m, 10H), 2.42 (s, 3H)。

中間物 20：2(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2-[1,2,3]三唑-2-基苯基)甲酮。



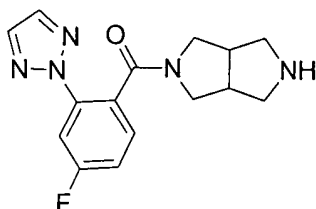
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{17}N_5O$ 之質量為 283.33； m/z 測得為 284.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 3.99 – 2.42 (m, 11H)。

中間物 21：(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



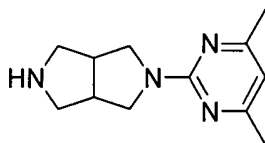
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(中間物 97)取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{16}FN_5O$ 之質量為 301.32； m/z 測得為 302.0 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.96 (dd, $J = 9.0, 4.8$, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 3.78 – 2.48 (m, 10H)。

中間物 22：(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{16}FN_5O$ 之質量為 301.32； m/z 測得為 302.0 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 – 7.72 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.39 – 2.56 (m, 8H)。

中間物 23：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



方法 A：

步驟 A：5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。將六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(1.20 g, 5.6 mmol)、2-氯-4,6-二甲基嘧啶(1.03 g, 7.2 mmol)，將 Cs_2CO_3 (2.12 g, 6.5 mmol)與 DMF(15 mL)混合並加熱至 100°C 加熱 24 小時。加水與 EtOAc 使反應物冷卻。將產物以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。所得之粗產物以快速管柱層析術(EA/hex)純化得到標題化合物(1.27 g, 71%)。MS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 之質量為 318.42; m/z 測得為 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.25 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 B：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。將 5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(0.92 g, 2.9 mmol)、DCM(10 mL)與 TFA(5 mL)在 23°C 下攪拌 2 小時。濃縮混合物以移除揮發物，以 EtOAc 和 1N NaOH 水溶液稀釋，並以 EtOAc

(3X) 萃取。將有機層乾燥並濃縮以得到標題產物(0.61 g, 96%)，其包含少量 DCM 且直接使用 DCM。MS (ESI) $C_{12}H_{18}N_4$ 之質量為 218.30； m/z 測得為 219.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.27 (s, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 2.29 (s, 6H)。

方法 B：

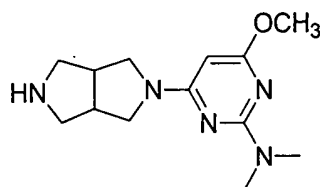
步驟 A：2-苄基-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。在裝有機械攪拌器、回流冷凝器、溫度計與氮氣輸入口的 3 L 三頸圓底燒瓶中，加入溶於 DMF(1.6 L)的 2-苄基-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(109 g, 538.8 mmol)。溶液加入 2-氯-4,6-甲基嘧啶(76.8 g, 538.8 mmol)及 Cs_2CO_3 (351.1 g, 1.08 mol)。將非勻相混合物加熱至 100°C 並攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，加入醋酸乙酯(1.5 L)及水(1.5 L)稀釋混合物。徹底混合並分離各層。以額外的醋酸乙酯萃取水層(1.5 L)。將有機層結合，以硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮以得到褐色固體(160 g, 96%產率)。MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_4$ 之質量為 308.20； m/z 測得為 309 $[M+H]^+$ 。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (s, 6H)。

步驟 B：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯·HOAc。在裝有機械攪拌器、溫度計、加熱套與氣

201217377

反應輸入口的 4 L 高壓釜中加入 5% Pd/C (66.9 g, Johnson Matthey 5R338, 56.8% H₂O, 3.45 mol%) 與 2-苄基-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(160 g, 519 mmol)和醋酸(30 mL, 519 mmol)溶於乙醇(3.2 L)之溶液。混合物在 50°C、50 psi H_{2(g)}下攪拌 4 小時。移除催化劑，將溶液減壓濃縮得到白色固體為所需產物(144 g, 定量產量)的 HOAc 鹽類。MS (ESI) C₁₂H₁₈N₄ 之質量為 218.15; m/z 測得為 219 [M+H]⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.30 (s, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.09 – 2.88 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.93 (s, 3H)。

中間物 24: [4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘧啶-2-基]-二甲基胺。

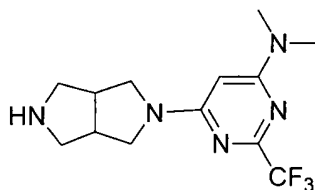


步驟 A: 中間物 24 係以類似於製備中間物 23、方法 A 的方式來製備，以(4-氯-6-甲氧基嘧啶-2-基)-二甲基胺取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備 5-(2-二甲基胺-6-甲氧基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。

步驟 B: [4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘧啶-2-基]-二甲基胺。5-(2-二甲基胺基-6-甲氧基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(700 mg)

與 TFA(10 mL)的混合物，在室溫下二噁烷(30 mL)中攪拌 18 小時。接著移除酸和溶劑以得到標題化合物的三氟乙酸鹽粗產物(1.3 g)。粗產物以快速管柱層析術(FCC)使用 0-10% MeOH (2 M NH₃)與二氯甲烷(梯度)純化，以得到純標題化合物(155 mg, 30.4%)。MS (ESI) C₁₃H₂₁N₅O 之質量為 263.34; m/z 以得到 264.1 [M+H]⁺。此中間物的使用不需再進一步純化。

中間物 25：[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-三氟甲基嘧啶-4-基]-二甲基胺。



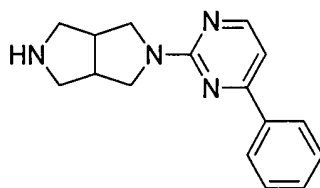
步驟 A：標題化合物係以類似於製備中間物 23、方法 A 的方式，以(6-氯-2-三氟甲基嘧啶-4-基)-二甲基胺取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備 5-(6-二甲基胺基-2-三氟甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯。

步驟 B：[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-三氟甲基嘧啶-4-基]-二甲基胺。5-(6-二甲基胺基-2-三氟甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯(600 mg)與 TFA (10.0 mL)的混合物在室溫下於二噁烷(30.0 mL)中攪拌 18 小時。將酸與溶劑去除，以得到標題化合物的三氟醋酸鹽粗產物(800 mg, 165%)。粗產物以快速

201217377

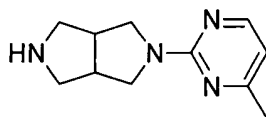
「B」柱層析術(FCC)使用 0-10% MeOH (2M NH₃)與 DCM (梯度)純化以得到純的標題化合物(260 mg, 53.5%)。MS (ESI) C₁₃H₁₈ F₃N₅ 之質量為 301.32；m/z 測得為 302.2 [M+H]⁺。在接下來的反應中使用像這樣的化合物。

中間物 26：2-(4-苯基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



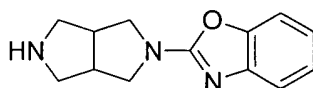
標題化合物係以類似於製備中間物 23、方法 A 的方式，以 2-氯-4-苯基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) C₂₉H₂₆N₄O 之質量為 266.35；m/z 測得為 267.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 6.78 – 6.70 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.97 – 5.82 (m, 3H), 5.60 – 5.47 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.42 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H)。

中間物 27：2-(4-甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



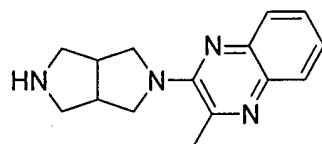
標題化合物係以類似於製備中間物 23、方法 A 的方式，以 2-氯-4-甲基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4$ 之質量為 204.28； m/z 測得為 205.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.43 – 6.33 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 5H), 2.33 (s, 3H)。

中間物 28：2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)苯并呋唑。



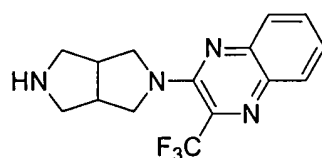
標題化合物係以類似於製備中間物 23、方法 A 的方式，以 2-氯苯并呋唑取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4$ 之質量為 229.28； m/z 測得為 230.15 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.120-7.13(m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H)。

中間物 29：2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-甲基喹啉。



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯-3-甲基喹啉取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{18}N_4$ 之質量為 254.34； m/z 測得為 255.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H)。

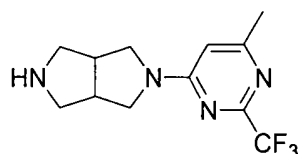
中間物 30：2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-3-三氟甲基喹啉。



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯-3-三氟甲基喹啉取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{15}F_3N_4$ 之質量為 308.31； m/z 測得為 309.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.00 – 7.89 (m, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.60-7.52(m, 1H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.61 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 2H),

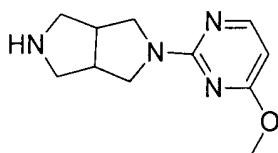
3.18-3.13 (m, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 11.6$, 4.1 Hz, 2H)。

中間物 31：2-(6-甲基-2-三氟甲基嘧啶-4-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 4-氯-6-甲基-2-三氟甲基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{12}H_{15}F_3N_4$ 之質量為 272.27； m/z 測得為 273.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 6.48 (s, 1H), 3.90 – 3.24 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3 H)。

中間物 32：2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

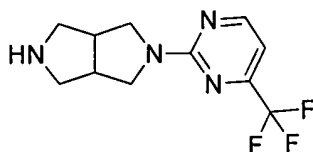


標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯-4-甲氧基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{11}H_{16}N_4O$ 之質量為 220.27； m/z 測得為

201217377

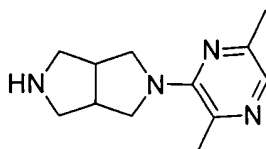
$221.2 [M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.00 (d, $J = 6.0$, 1H), 6.12 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 4H), 3.28 – 3.15 (m, 4H)。

中間物 33：2-(4-三氟甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



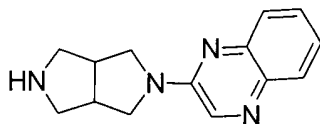
標題化合物係以類似於製備中間物 24 的方式，以 2-氯-4-三氟甲基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ 之質量為 258.25； m/z 測得為 259.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.52 (d, $J = 4.9$, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 3.94 – 3.54 (m, 6H), 3.29 – 3.11 (m, 4H)。

中間物 34：2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



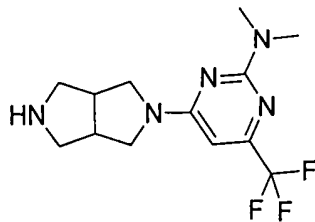
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 3-氯-2,5-二甲基吡咩取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基吡咩來製備。MS (ESI) $C_{12}H_{18}N_4$ 之質量為 218.30； m/z 測得為 219.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.13 – 9.85 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.71 – 3.40 (m, 6H), 3.17 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

中間物 35：2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-喹啉



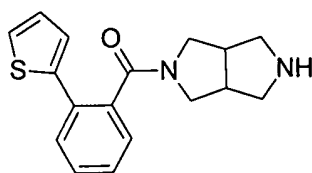
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯喹啉取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{14}H_{16}N_4$ 之質量為 240.31； m/z 測得為 241.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 2H)。

中間物 36：[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-三氟甲基嘧啶-2-基]-二甲基胺



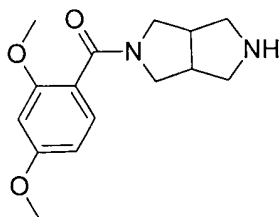
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以(4-氯-6-三氟甲基嘧啶-2-基)二甲基胺取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{34}H_{18}F_3N_5$ 之質量為 301.32； m/z 測得為 302.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.92 (s, 1H), 3.91 – 3.54 (m, 2H), 3.50 – 3.24 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 9H), 2.99 – 2.75 (m, 4H)。

中間物 37：(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2-噻吩-2-苯基)甲酮。



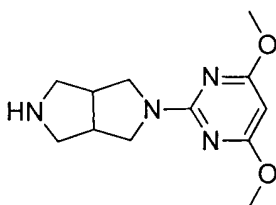
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 2-噻吩-2-基苯甲酸取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{17}H_{18}N_2OS$ 之質量為 298.41； m/z 測得為 299.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 4H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 4.06 – 1.63 (m, 10H)。

中間物 38: (2,4-二甲氧苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



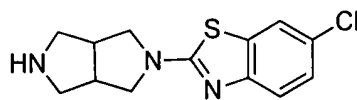
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 2,4-二甲氧苯甲酸、EDCI 取代步驟 A 之 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸、HATU 來製備。

中間物 39: 2-(4,6-二甲氧基嘓啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



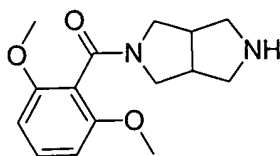
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，使用 2-氯-4,6-二甲氧基嘓啶與六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯作為起始原料。

中間物 40: 6-氯-2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-苯并噻唑。



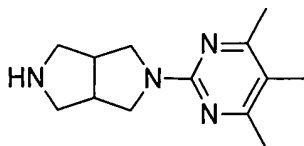
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，使用 2,6-二氯苯并噻唑與六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯作為起始原料。

中間物 41: (2,6-二甲氧苯基)-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 2,6-二甲基苯甲酸取代步驟 A 之 2-氯-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。

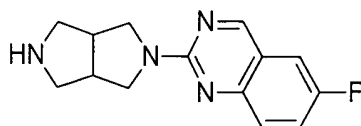
中間物 42: 2-(4,5,6-三甲基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於實例 23 的方式，以 2-氯-4,5,6-三甲基嘓啶（中間物 56）取代 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來

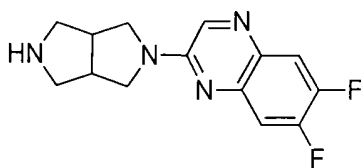
製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}FN_6O$ 之質量為 232.17； m/z 測得為 233.1 $[M+H]^+$ 。

中間物 43：6-氟-2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉。



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式製備，以 2-氯-6-氟喹啉取代步驟 A 中的 2-氯-4,6-二甲基吡啶。MS (ESI) $C_{24}H_{25}FN_6O$ 之質量為 258.13； m/z 測得為 259.1 $[M+H]^+$ 。

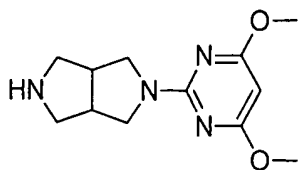
中間物 44：6,7-二氟-2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉。



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式製備，以 2-氯-6,7-二氟喹啉取代步驟 A 中的 2-氯-4,6-二甲基嘧啶。MS (ESI) $C_{24}H_{25}FN_6O$ 之質量為 276.12； m/z 測得為 277.1 $[M+H]^+$ 。

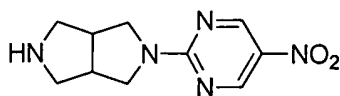
201217377

中間物 45: 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



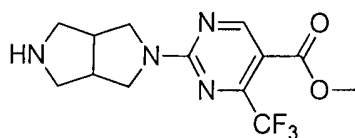
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式製備，以 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶取代步驟 A 中的 2-氯-4,6-二甲基嘧啶。MS (ESI) $C_{12}H_{18}N_4O_2$ 之質量為 250.14； m/z 測得為 251.2 $[M+H]^+$ 。

中間物 46: 2-(5-硝基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



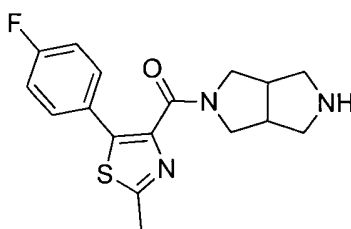
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式製備，以 2-氯-5-硝基嘧啶取代步驟 A 中的 2-氯-4,6-二甲基嘧啶。MS (ESI) $C_{10}H_{13}N_5O_2$ 之質量為 235.11； m/z 測得為 236.2 $[M+H]^+$ 。

中間物 47: 2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯。



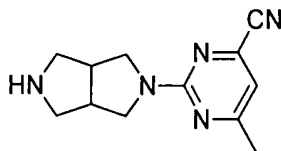
標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{13}H_{15}F_3N_4O_2$ 之質量為 316.11； m/z 測得為 317.2 $[M+H]^+$ 。

中間物 48：(5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



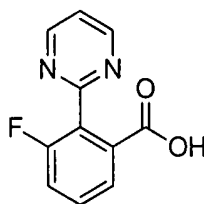
標題化合物係以類似於製備中間物 16、方法 B 的方式，以 5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-羧酸取代最後步驟之 3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{12}H_{18}N_4$ 之質量為 218.30； m/z 測得為 219.2 $[M+1]^+$

中間物 49：2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-甲腈。



標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{12}H_{15}N_5$ 之質量為 229.3； m/z 測得為 230.2 $[M+H]^+$ 。

中間物 50：3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸。

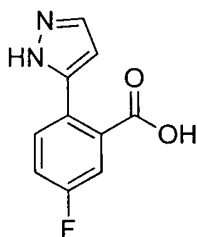


步驟 A：3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲腈。將 2-碘-3-氟苯甲腈(2.5 g, 10.3 mmol)與 2-三丁基錫烷嘧啶(3.7 g, 10.0 mmol)結合並溶解於除氣的 DME (18 ml)接著以 N_2 打氣沖洗 5 分鐘。反應加入 $Pd(PPh_3)_4$ (577 mg, 0.5 mmol)處理，然後在密封容器中以打氣沖洗 5 分鐘，之後在 160 $^{\circ}C$ 微波加熱 90 分鐘。待反應冷卻並以矽藻土過濾，濃縮至最小體積形成沈澱，以己烷(40 ml)稀釋沈澱物並冷卻至 0 $^{\circ}C$ 後過濾。形成之固體以(FCC) (20-100% EA / hex) 純化得到 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲腈。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.14 (dd, $J = 9.6, 2.7$

Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H)。

步驟 B：3-氟-2-(嘓啉-2-基)苯甲酸。3-氟-2-(嘓啉-2-基)苯甲腈(98 mg, 0.5 mmol)溶於 MeOH (3 mL)與 2M NaOH (aq, 1 mL)中。反應加熱回流 15 小時，接著冷卻至 23°C，以 1N HCl 水溶液酸化至 pH=1 並以 EtOAc (2 X)萃取。將有機物結合，以鹽水清洗，並以硫酸鈉乾燥得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H)。

中間物 51：5-氟-2-(1H-吡啶-5-基)苯甲酸。

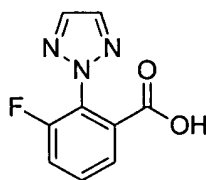


步驟 A：將 2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(1.0 g, 4.2 mmol)與(1H-吡啶-5-基)硼酸(485 mg, 4.6 mmol)結合並溶解於除氣的 DME(15 ml)中，加入 NaHCO₃ (706 mg, 8.4 mmol)，反應以 N₂ 打氣沖洗 5 分鐘。反應加入 Pd(PPh₃)₄ (243 mg (0.2 mmol)處理，然後在密封容器中以打氣沖洗 5 分鐘，加熱回流 2 小時。反應混合物冷卻至 23°C、過濾，固體以 EtOAc 潤洗。將有機層分離、乾燥並濃縮。

利用 FCC (乙酸乙酯/己烷, 0-30%) 純化可得到 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸甲酯(415 mg, 44%)。

步驟 B: 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸甲酯(415 mg, 1.9 mmol) 溶於 EtOH(10 ml) 的溶液中加入 4.0 eq 的 LiOH 並攪拌, 監控兩小時直到完全反應。將反應混合物調整至 pH = 5, 減壓濃縮該溶液直到產生沈澱。將溶液濃縮至最小體積並放入冰中冷卻, 過濾並以冰水清洗兩次以得到 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸(172 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13.03 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H)。

中間物 52: 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

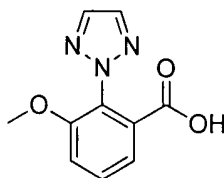


步驟 A: 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈與 3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈。將含有 2,3-二氟苯甲腈(4.0 g, 28.8 mmol)、2H-1,2,3-三唑(1.9 g, 28.8 mmol) 溶於 DMF(85.0 mL)及 K₂CO₃ (7.9 g, 57.5 mmol) 的混合物在 125°C 下加熱 1.5 小時。冷卻至室溫後, 加入水並以 EtOAc (2 X) 萃取該混合物。將有機物結合, 以鹽水清洗並乾燥 (以 Na₂SO₄)。以 FCC (10-100% EtOAc 溶於己烷) 純化而得到兩種產物。3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑

-2-基)苯甲腈(1.6 g, 29%), ^1H NMR (CDCl_3): 7.99 (s, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 6 H)及 3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈(2.0 g, 38%) ^1H NMR (CDCl_3): 7.97 (dd, $J = 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (tt, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H)。

步驟 B：3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。在 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈(1.5 g, 8.0 mmol)溶於 MeOH (30 mL)中，加入 2M NaOH 水溶液(10 mL)。將反應回流加熱 15 小時，接著冷卻至室溫，以 1N HCl 水溶液酸化至 pH=1，並以 DCM (2X)萃取。將有機物結合，以鹽水清洗並乾燥（以 Na_2SO_4 。經由 Agilent（反相 HPLC，鹼性條件）進行純化得到標題化合物（290 毫克，18%）。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.90 (s, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H)及 3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸（中間物 53，140 毫克，8%）。

中間物 53：3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

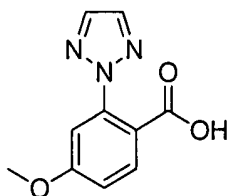


標題化合物係在合成中間物 52、步驟 B 過程中得到。
 ^1H NMR (CDCl_3): 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 7.9,$

201217377

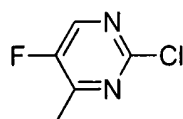
1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

中間物 54：4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 12 的方式，以 2-溴-4-甲氧基苯甲酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸來製備。純化中可得到兩個部份，一個包含純 4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(^1H NMR (CDCl_3): 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, $J = 17.6$ Hz, 3H)，以及另一包含 4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸與 4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸的混合物。

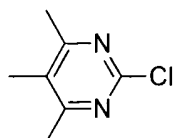
中間物 55：2-氯-5-氟-4-甲基嘓啶。



在 2,4-二氯-5-氟嘓啶(1.02 g, 6.08 mmol)溶於 THF/NMP (38 mL/3 mL)的溶液中加入 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (215 mg, 0.61 mmol)，將混合物冷卻至 0°C 。將溶於 Et_2O (3.04 mL, 9.12

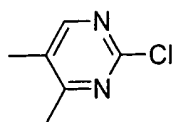
mmol)之 3.0 M 甲基溴化鎂逐滴加入。於 0°C 下 30 分鐘後，完成該反應並以飽和的 NH_4Cl 水溶液終止反應。加入 Et_2O 使各層分離，並將水層進一步以數份 Et_2O 萃取。將有機萃取物結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下濃縮。利用層析術(己烷至 10% EtOAc /己烷)得到蠟狀白色固體(430 mg, 48%)為所需產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.35 (s, 1H), 2.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)。

中間物 56：2-氯-4,5,6-三甲基嘓啶。



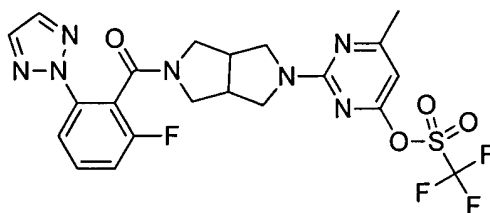
在 4,5,6-三甲基嘓啶-2-醇(3.69 g, 26.7 mmol)中加入 POCl_3 (21.7 mL, 26.7 mmol)，隨後將 Et_2NPh (2.17 mL, 13.6 mmol)逐滴滴入。混合物加熱回流 48 小時，然後逐滴滴入冰中。以 EtOAc (2x)萃取水層。大量沈澱物使得萃取變得困難。以 28% NH_4OH 將水層 pH 值調整至 pH 4-5 並利用 Celite®過濾。然後以 DCM 萃取該水層，將有機萃取物結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空中濃縮形成黃色固體。利用層析術(FCC) (0 至 30% EtOAc /Hex)以得到 2-氯-4,5,6-三甲基嘓啶(4.26 g, 100%)。

中間物 57：2-氯-4,5-二甲基嘓啶。



標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以 2,4-二氯-5-甲基嘧啶取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶來製備。MS (ESI) $C_6H_7ClN_2$ 之質量為 142.03； m/z 測得為 143.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.32 – 8.25 (m, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 3H)。

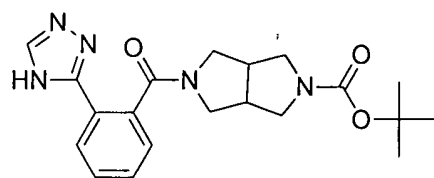
中間物 58：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-基三氟甲磺酸。



在 2-[5-{{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲基嘧啶-4-醇(1.02 g, 2.5 mmol)溶於 THF(12 mL)的溶液中加入 1.0 M KOtBu 溶於 THF(5 mL, 5 mmol)，接著加入 N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(0.893 g, 2.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，然後加入 2 M K_2CO_3 水溶液稀釋使各層分離。以 DCM 萃取水層，將有機層結合以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。利用層析術(FCC，己烷至 100% EtOAc)以得

到所需產物(1.07 g, 79%)加上因在嘧啶起始原料中殘留 MeOH 導致少量的 2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(55 mg, 5%)存在。MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O_4S$ 之質量為 541.12, m/z 測得為 542.1 $[M+1]^+$ 。

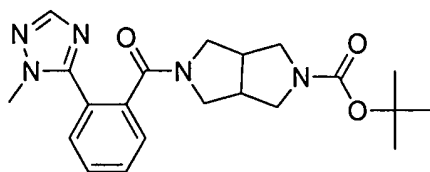
中間物 59：5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。



在中間物 15(1.0 g, 4.73 mmol)溶於 DCM (24 mL)的溶液中加入 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸(895 mg, 4.73 mmol), 再加入 EDCI (1.36 g, 7.09 mmol)、HOBT (959 mg, 7.09 mmol)及 TEA (1.97 mL, 14.19 mmol)。混合物在室溫下攪拌 14 小時, 然後以飽和 NH_4Cl 溶液清洗 2 次。有機層以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空中濃縮。利用層析術(DCM 至 8% 2M NH_3 溶於 MeOH/DCM)以得到所需產物為淺黃色泡沫(1.36 g, 75%)。MS (ESI): $C_{20}H_{25}N_5O_3$ 之質量為 383.45; m/z 測得為 384.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 12.62 (s, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 3.96 – 2.72 (m, 10H), 1.53 – 1.35 (m, 9H)。

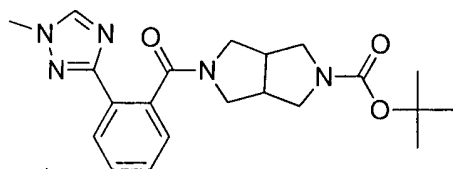
201217377

中間物 60: 5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。



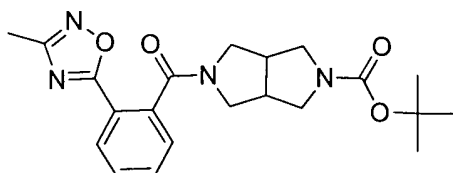
在含有 NaH (60%分散在礦物油中, 80 mg, 2 mmol)溶於 DMF(4 mL)的非勻相混合物中加入溶於 DMF(4 mL)的中間物 59(641 mg, 1.67 mmol)。30 分鐘後氣體停止逸出, 逐滴加入甲基碘(0.115 mL, 1.84 mmol)。加入 H₂O 稀釋混合物並以 EtOAc 萃取。將有機萃取物結合, 以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空下濃縮。利用層析術(DCM 至 8% 2 M NH₃ 溶於 MeOH/DCM), 因為 1,2,4-三唑的互變性質會得到兩種產物, 5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(120 mg, 18%)與 5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(454 mg, 68%)。MS (ESI): C₂₁H₂₇N₅O₃ 之質量為 397.21; m/z 測得為 398.2 [M+1]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.74 – 3.36 (m, 5H), 3.29 – 3.12 (m, 3H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

中間物 61: 5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。



標題化合物係從中間物 60 的合成中分離。MS (ESI) $C_{21}H_{27}N_5O_3$ 之質量為 397.21; m/z 測得為 398.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.15 – 8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 3H), 3.86 – 3.27 (m, 6H), 3.18 – 2.73 (m, 4H), 1.54 – 1.36 (m, 9H)。

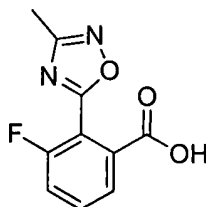
中間物 62: 5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。



標題化合物係以類似於製備中間物 59 的方式，以 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸取代 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_4$ 之質量為 398.20; m/z 測得為 399.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.56 – 3.33 (m,

3H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.51 – 1.41 (m, 9H)。

中間物 63：3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。



方法 A：

步驟 A：2-氟-6-(甲氧羰基)苯甲酸。將 3-氟酞酐(377 mg, 2.27 mmol)溶於 MeOH (6 mL)並加熱回流 15 小時。混合物在真空中濃縮，得到兩種產物(400 mg, 89%)，2-氟-6-(甲氧羰基)苯甲酸與 3-氟-2-(甲氧羰基)苯甲酸，帶至下一步驟使用而不需純化。

步驟 B：(Z)-2-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)-3-氟苯甲酸甲酯。在 0°C 下從步驟 A 得到兩種酸，溶於 DCM (5 mL)中之非勻相混合物(400 mg, 2 mmol)中加入草醯氯(0.244 mL, 2.32 mmol)，接著加入 DMF(0.05 mL)。氣體立即開始逸出，並且在 5 分鐘後移除冰浴。當氣體逸出停止且混合物為均質時，將一等分移除並以 MeOH 終止反應。藉由 HPLC 確認甲酯的形成並在真空中濃縮該混合物。此黏稠液體溶於新鮮 DCM (5 mL)中並在各部份加入 N-羥基乙脒固體(165 mg, 2.22 mmol)，接著加入 TEA (0.351 mL, 2.52 mmol)。攪拌 14 小時後，在環境溫度下將混合物在真空中濃縮。利用層

析術(Hex 至 100% EtOAc/Hex)得到兩種產物(477 mg, 94%)，(Z)-2-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)-3-氟苯甲酸甲酯與(Z)-2-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)-6-氟苯甲酸甲酯，兩者以混合物的形式帶至下一步驟。MS (ESI) $C_{11}H_{11}FN_2O_4$ 之質量為 254.07；m/z 測得為 255.0。

步驟 C：3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。步驟 B 產物之混合物(477 mg, 1.88 mmol)溶於 t-BuOH (9 mL)中，加入 NaOAc (156 mg, 1.88 mmol)。混合物在 90°C 下加熱 50 小時，並在真空中濃縮。生成四種產物。將殘渣溶於 1M K_2CO_3 水溶液並以 DCM 萃取以將 2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯、3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯，和未反應的(Z)-2-((((1-胺基)氧基)羰基))胺基)氧基)羰基)-3-氟苯甲酸甲酯分離。接著將水層以濃縮的 HCl 酸化並以 DCM 萃取。將萃取之中的有機層結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空中濃縮。於 Prep Agilent 系統以 XBridge C_{18} OBD 50×100 mm 管柱純化酸異構物，利用 5 至 99% 在 H_2O/ACN 中的 0.05% NH_4OH 洗提 17 分鐘，再以 Et_2O 中的 1M HCl 溶液酸化後得到呈白色固體的所欲產物 (63 毫克，15%)。10MS (ESI) $C_{10}H_7FN_2O_3$ 之質量為 222.04；m/z 測得為 223.0。

方法 B：

步驟 A：(Z)-N'-((2-氟-6-碘苯甲基)氧基)乙醯胺。在 0°C 下 2-氟-6-碘苯甲酸(1.51 g, 5.66 mmol)溶於 DCM

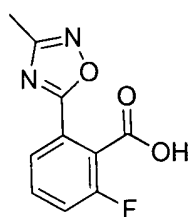
(28 mL)之非勻相混合物中加入草醯氯(0.635 mL, 7.36 mmol), 接著加入 DMF(0.15 mL)。氣體立即開始逸出, 並且在 5 分鐘後移除冰浴。當氣體逸出停止且混合物為均質時, 將一等分移除並以 MeOH 終止反應。藉由 HPLC 確認甲酯的形成並在真空下濃縮該混合物。在 0°C 下, 此黏稠液體溶於新鮮 DCM (28 mL)中並在各部份加入 N-羥基乙脒固體(503 mg, 6.79 mmol), 接著加入 TEA (1.2 mL, 8.49 mmol)。環境溫度下攪拌 14 小時, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液清洗混合物。將有機萃取物結合, 以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下濃縮。以層析術 Hex 至 100% EtOAc/Hex 得出一無色油狀的所需產物 (1.57 g, 86%)。MS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_8\text{FIN}_2\text{O}_2$ 質量為 321.96; m/z 測得為 323.0。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步驟 B: 5-(2-氟-6-碘苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑。在 t-BuOH (24 mL) 中的步驟 A 產物之非均質混合物中加入在 H_2O (0.9 mL) 中的 NaOAc (603 毫克, 7.27 mmol)。該混合物在 110°C 加熱 12 天。在真空中濃縮該反應混合物, 並溶解在甲苯中。過濾該甲苯以移除 NaOAc, 然後接著在真空中濃縮。以層析術(Hex 至 40% EtOAc/Hex) 得出一無色油狀的所欲產物 (1.21 克, 82%)。MS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_6\text{FIN}_2\text{O}$ 之質量為 303.95; m/z 測得為 304.9。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

步驟 C: 3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。在 THF (15 mL) 中加入在 THF (2.2 mL, 4.47 mmol)

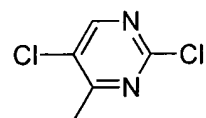
中的 2M *i*-PrMgCl。將混合物冷卻至 -78°C ，並將步驟 B（1.09 克，3.58 mmol）的產物逐滴加入 THF（20 mL）中。於 -78°C 將該混合物攪拌 30 min，然後當溫度緩緩上升的同時，將 CO_2 由氣閥瓶打氣至溶液中 3 小時。當溫度達到 -20°C ，以冰浴取代乾冰浴，停止 CO_2 打氣，使該混合物隔夜回溫至室溫。藉由加入 H_2O 及小量 Et_2O 淬熄該混合物。將該有機層以 2N NaOH 水溶液清洗 2 次並接著以 Et_2O 清洗合併的水層 3 次。接著將水層以濃縮的 HCl 酸化並以 DCM 萃取。在 Na_2SO_4 中乾燥合併有機層、過濾並在真空中濃縮，以得到呈白色固體的所欲產物（661 毫克，83%）。MS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_3$ 之質量為 222.04； m/z 測得為 223.0。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.96 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 3H)。

中間物 64：2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。



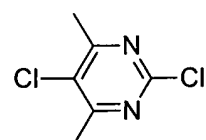
將標題化合物係從中間物 63、方法 A 的合成中分離出。MS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_3$ 之質量為 222.04； m/z 測得為 223.0。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.89 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

中間物 65：2,5-二氯-4-甲基嘧啶。



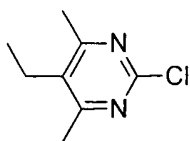
標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以 2,4,5-三氯嘧啶取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶來製備。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.47 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

中間物 66：2,5-二氯-4,6-二甲基嘧啶。



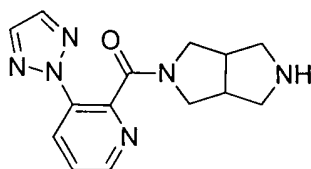
在 5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-醇(992 mg, 6.26 mmol)中加入 POCl₃ (2.22 mL, 23.77 mmol)，接著逐滴加入 Et₂NPh (0.75 mL, 4.69 mmol)。該混合物在 125°C 下加熱 2 小時。大約 2 小時後反應變為勻相，以 HPLC 鑑定所有起始原料均已完全反應。使混合物冷卻至室溫並逐滴加入冰中。冰融化之後，粉紅色液體中會有白色固體。將水層以 DCM 萃取，將有機層結合，以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空中濃縮。以層析術 (Hex 至 10% EtOAc/Hex) 得出一白色固體的所需產物 (915 mg, 83%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.57 (s, 6H)。

中間物 67：2-氯-5-乙基-4,6-二甲基嘓啶。



標題化合物係以類似於製備中間物 56 的方式，以 5-乙基-4,6-二甲基嘓啶-2-醇取代 4,5,6-三甲基嘓啶-2-醇來製備。MS (ESI) $C_8H_{11}ClN_2$ 之質量為 170.06； m/z 測得為 171.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

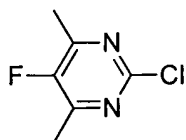
中間物 68：(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



步驟 A：5-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。5-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯係以類似於製備中間物 59 的方式，以 3-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-2-羧酸(中間物 72)取代 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸。MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_6O_3$ 之質量為 384.19； m/z 測得為 385.1。

步驟 B：(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。在 5-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(491 mg, 1.28 mmol)溶於 DCM (6 mL)溶液中加入 TFA (3 mL)。室溫下攪拌 2 小時使完全反應並在真空中濃縮。TFA 鹽類在 Prep Agilent 系統中利用 XBridge C₁₈ OBD 50×100 mm 管柱以 5 至 99% 0.05% NH₄OH 溶於 H₂O/ACN 之溶液洗提 17 分鐘以得到(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮之白色固體(306 mg, 84%)。MS (ESI) C₁₄H₁₆N₆O 之質量為 284.14；m/z 測得為 285.0。

中間物 69：2-氯-5-氟-4,6-二甲基嘓啶。



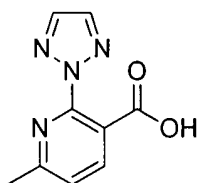
步驟 A：5-氟嘓啶-2,4,6-三醇。在脲(641 mg, 10.67 mmol)與氟代丙二酸二乙酯(1.96 g, 10.67 mmol)溶於 EtOH (11 mL)的非勻相混合物中加入 2.68 M NaOEt 溶於 EtOH (7.96 mL, 21.34 mmol)之溶液。該混合物加熱回流 60 小時後，使其冷卻至室溫。混合物過濾後，將濾泥以溫水溶解，生成之溶液以濃 HCl 酸化至 pH 2。使該混合物冷卻至室溫，過濾前冰浴冷卻。以水洗滌該

濾泥並乾燥以得到稍呈灰白之固態 5-氟嘧啶-2,4,6-三元醇 (1.45 克, 93%)。

步驟 B: 2,4,6-三氯-5-氟嘧啶。在 POCl_3 (4.49 mL, 48.15 mmol) 中分次加入 5-氟嘧啶-2,4,6-三元醇 (1.41 克, 9.63 mmol)。溫度上升 2°C 。然後將 N,N-二甲苯胺 (1.23 mL, 9.73 mmol) 逐滴加入混合物中, 並在 110°C 加熱 24 小時。使該反應混合物短暫地冷卻至常溫, 然後藉由逐滴加至冰上猝熄。當冰融化的時後, 以 Et_2O 多次萃取水相層。在 Na_2SO_4 中乾燥合併有機萃取物、過濾並在真空中濃縮為黃色固體, 之後在冷卻器中儲藏隔夜。此物質未經進一步純化, 但用於下一步驟中。

步驟 C: 2-氯-5-氟-4,6-二甲基嘧啶係以類似於製備中間物 55 的方式, 以 2,4,6-三氯-5-氟嘧啶取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶來製備。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 2.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H)。

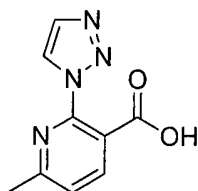
中間物 70: 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸。



6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸。在一含有 2-氯-6-甲基菸鹼酸 (3 克, 17.4 mmol)、碘化銅 (0.16 克, 0.5 mol%) 及碳酸銨 (11.4 克, 35 mmol) 100 ml 圓底燒瓶, 加入一種二氧陸園 (20 mL) 及 H_2O (0.1 ml, 5.25 mmol)

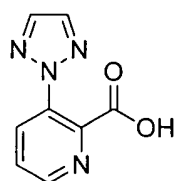
的混合物。接著加入三唑 (2.03 mL, 35 mmol)，而最後加入 (R,R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-二氨基環己烷配體 (0.56 mL, 3.5 mmol)。攪拌生成的塊狀黃色漿體至均勻地分散。反應混合物加熱至 100°C 後會從黃色漿液轉變為淡綠色。繼續加熱，漿液會變得較不黏稠而更溶液攪拌。淺綠色漿液在 100°C 下加熱 4 小時，之後在室溫下攪拌隔夜。此時該反應混合物呈現為鈷藍色漿體，然後以 20 mL 的乙醚及 20 mL H₂O 稀釋。將所生成的溶液充分攪拌並轉換至一分液漏斗，接著以各 20 mL 的乙醚及 H₂O 沖洗 RBF。將水層從有機層分離並以 6 mL 濃縮的 HCl 酸化至 pH 1。將現在的棕色/檸檬綠色水層以 EtOAc 萃取兩次。合併亮黃色有機層並以 Na₂SO₄ 乾燥，然後減壓濃縮成黃色粉末。加入 EtOAc 使黃色粉末形成黃色漿液。過濾固體並以 EtOAc 清洗以得到極淡的黃色粉末，藉由 ¹H NMR 測得其為中間物 71 (25% 產率)。濾液濃縮得到黃色固體，以 (FCC, 0-5% MeOH 溶於 DCM 與 0.5% AcOH) 純化得到標題產物，產率為 20%。MS (ESI) C₉H₈N₄O₂ 之質量為 204.18；m/z 測得為 205.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.21 – 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。

中間物 71：6-甲基 1-2-[1,2,3]三唑-1-基菸鹼酸。



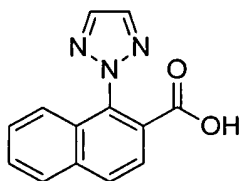
標題化合物係以副產物的形式，自製備中間物 70 的方法中分離，產率為 25%。MS (ESI) $C_9H_8N_4O_2$ 之質量為 204.18； m/z 測得為 205.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。

中間物 72：3-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-2-羧酸。



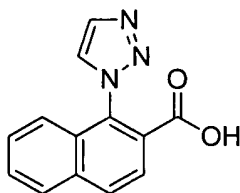
標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 3-溴-2-嘧啶羧酸取代 2-氯-6-甲菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_8H_6N_4O_2$ 之質量為 190.10； m/z 測得為 191.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.26 (dt, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H)。

中間物 73：1-[1,2,3]三唑-2-基萘-2-羧酸。



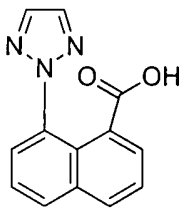
標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 1-溴-2-萘酸取代 2-氯-6-甲苊鹼酸來製備。得到標題化合物 (484 mg, 50%)。MS (ESI): $C_{13}H_9N_3O_2$ 之質量為 239.23； m/z 測得為 240.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 4H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)。

中間物 74：1-[1,2,3]三唑-1-基萘-2-羧酸。



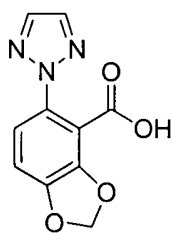
標題化合物係以副產物的形式，自製備中間物 73 的方法中分離，(25%產率)。MS (ESI) $C_{13}H_9N_3O_2$ 之質量為 239.23； m/z 測得為 240.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)。

中間物 75：8-[1,2,3]三唑-2-基萘-1-羧酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 8-溴-2-萘酸取代 2-氯-6-甲萘鹼酸來製備。得到所需的產物 8-[1,2,3]三唑-2-基萘-1-羧酸(474 mg, 16%)。MS (ESI) $C_{11}H_9N_3O_2$ 之質量為 239.20； m/z 測得為 240.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.13 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.95 – 7.91 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H)。

中間物 76：5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-羧酸。

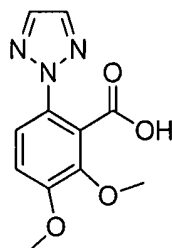


標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 5-溴-苯并[1,3]二呋喃-4-羧酸取代 2-氯-6-甲萘鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{10}H_7N_3O_4$ 之質量為 233.18； m/z 測得為 234.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.85 (s, 2H), 7.23

201217377

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H)。

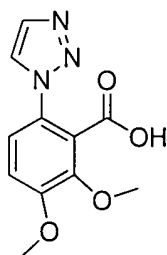
中間物 77：2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



在加有 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸(3 g, 11.5 mmol)、碘化銅(0.04 g, 0.5 mol%)、碳酸鉍(7.5 g, 23 mmol)、三唑(1.33 mL, 23 mmol)及(R,R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺配位體(0.36 mL, 2.3 mmol)的 20 ml 可微波樣品瓶中，加入 DMF(12 mL)。攪拌生成之塊狀黃色漿液直到均勻分散，接著以微波爐在 120°C 下加熱 10-20 分鐘。此時反應物為藍色漿液，加入 20 mL 的乙醚與 20 mL H₂O。徹底攪拌生成之溶液，轉移到分液漏斗，隨後分別以 20 mL 乙醚與 H₂O。將水層從有機層分離並以 6 mL 濃縮的 HCl 酸化至 pH 1。將現在的棕色/檸檬綠色水層以 EtOAc 萃取兩次。將亮黃色有機層結合，以 Na₂SO₄ 乾燥後，減壓濃縮形成黃色粉末，並以 FCC (0-5% MeOH 溶於 DCM 與 0.5% AcOH) 純化得到 2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(60%)與 2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-1-基苯甲酸(20%)。2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸之資料，MS (ESI) C₁₁H₁₁N₃O₄ 之質量

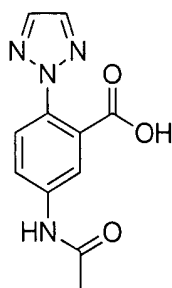
為 249.23; m/z 測得為 250.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

中間物 78：2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-1-基苯甲酸



將標題化合物自製備中間物 77 的方法中分離，產率為 20%。MS (ESI) $C_{11}H_{11}N_3O_4$ 之質量為 249.23; m/z 測得為 250.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

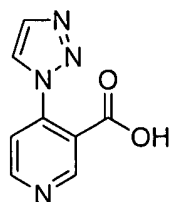
中間物 79：5-乙醯胺基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 5-乙醯胺基-2-溴苯甲酸取代 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸來製

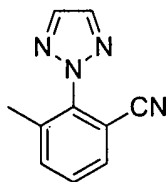
備。MS (ESI) $C_{11}H_{10}N_4O_3$ 之質量為 246.22； m/z 測得為 247.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 3H)。

中間物 80：4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)菸鹼酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 70 的方式，以 4-氯菸鹼酸取代 2-氯-6-甲菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{11}H_{10}N_4O_3$ 之質量為 246.22； m/z 測得為 247.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 3H)。

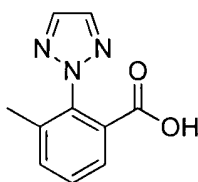
中間物 81：3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈。



在 2-氯-3-甲基苯甲腈(4.0 g, 29.6 mmol)與 2H-1,2,3-三唑(2.04 g, 29.6 mmol)溶於 DMF(80 mL)之混合物中，加

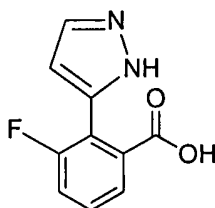
入碳酸鉀(8.26 g, 59.2 mmol)。該生成之混合物在 120°C 下加熱 2 小時。待混合物冷卻後，加水稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機層結合，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物以 FCC (SiO₂，乙酸乙酯/己烷，梯度 0-50%) 純化，得到標題化合物(1.5 g, 26%)。MS (ESI) C₁₀H₈N₄ 之質量為 184.2；m/z 測得為 185.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。

中間物 82：3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸



在 3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈(1.4 g, 7.82 mmol)溶於 MeOH (15 mL)之溶液中加入 4N NaOH 水溶液(10 mL)。生成之混合物加熱至 90°C 15 小時後，將反應混合物冷卻至環境溫度，接著加水(50 mL)稀釋。將水層酸化至 pH2 並以 EtOAc (50 mL)萃取三次。將有機層結合，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。殘餘物以 FCC (SiO₂，梯度 DCM 至 10% MeOH/1%HOAc/DCM)純化，得到標題化合物(1.3 g, 78%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90 (d, *J* = 7.7, Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H)。

中間物 83：3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸。



方法 A：

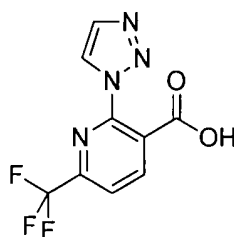
步驟 A：合併 2-溴-3-氟苯甲腈（1.0 克，5.0 mmol）及(1H-吡唑-5-基)硼酸（647 mg, 4.6 mmol）並溶解在經除氣之 DME(15 mL)中，然後以在水中的 NaHCO_3 (1260 mg, 8.4 mmol) 處理並打氣 N_2 以沖洗反應物 5 分鐘。以 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (288 mg, 0.2 mmol) 處理該反應物然後在密閉器皿中打氣沖洗 5 分鐘並接著加熱至回流 2 小時。將反應冷卻至 23°C 過濾，以 EtOAc 潤洗該固體，使各層分離。將有機層結合、乾燥並減壓濃縮。利用層析術(0-30%乙酸乙酯/己烷)以得到 3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲腈(178 mg, 19%)。

步驟 B：在 MeOH (3 mL) 中的 3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲腈中加入 2M NaOH 水溶液 (1 mL)。將反應回流加熱 15 小時，接著冷卻至室溫，以 1N HCl 水溶液酸化至 pH=1 並以 EtOAc 萃取以得出 3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸 (210 mg, 99%)，其使用時不再經過進一步純化。

方法 B：

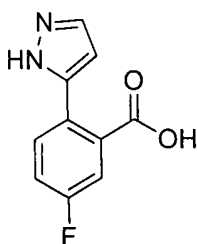
標題化合物係以類似於製備中間物 51 的方式，以 2-碘-3-氟苯甲酸甲酯取代步驟 A 之 2-溴-5-氟苯甲酸甲酯來製備。MS (ESI): $C_{10}H_7FN_2O_2$ 之質量為 206.05； m/z 測得為 207.0 $[M+1]^+$ 。

中間物 84: 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(三氟甲基)菸鹼酸。



該標題化合物係以類似於製備中間物 13 的方式來製備，以 2-氯-6-(三氟甲基)菸鹼酸取代步驟 A 中的 5-氟-2-碘苯甲酸，以及以 1,4-二噁烷取代 MeOH 作為溶劑，並有 0.3 當量的水作為添加劑。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H)。

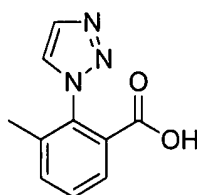
中間物 85: 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸。



步驟 A：將甲基-2-氟-溴苯甲酸酯(1.0 gram, 4.2 mmol)與(1H-吡唑-5-基)硼酸(485 mg, 4.6 mmol)混合並溶解於除氣的 DME(15 mL)中，接著加入 NaHCO_3 (706 mg, 8.4 mmol)水溶液，並以打氣 N_2 沖洗 5 分鐘。以 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (243 毫克, 0.2 mmol) 處理反應物然後在密閉器皿中打氣沖洗 5 分鐘，並在加熱至回流 2 小時。將反應混合物冷卻至 23°C 、過濾並以 EtOAc 潤洗該固體，使各層分離。將有機層結合、乾燥並濃縮。利用層析術(乙酸乙酯/己烷，0-30%)得到 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸甲酯(415 mg, 44%)。

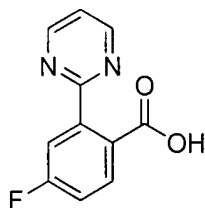
步驟 B：以 4.0 eq 的 LiOH 處理一種在 EtOH(10 mL) 中的甲基 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸酯 (415 毫克, 1.9 mmol) 溶液，攪拌並監控兩小時至反應完成。將反應調整至 $\text{pH} = 5$ ，減壓濃縮該溶液直到產生沈澱。將反應濃縮至最小體積，至於冰中冷卻，接著過濾並以冰水清洗得到 5-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸(172 mg, 44%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.03 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)。

中間物 86：3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸。



標題化合物係以類似於製備中間物 82 的方式，以 3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈取代 3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈來製備。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

中間物 87：4-氟-2-(嘓啖-2-基)苯甲酸。

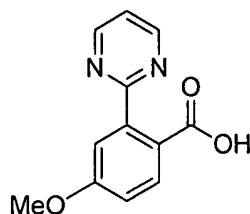


步驟 A：將 2-碘-4-氟苯甲腈(2.54 g, 10.3 mmol)與 2-三丁基錫烷嘓啖(3.69 g, 10.0 mmol)溶解於二甲氧基乙烷(18 mL)，加入四(三苯基膦)鈀(578 mg, 0.5 mmol)與碘化亞銅(95 mg, 0.5 mmol)。反應在微波爐中 160°C 下加熱 90 分鐘。反應物冷卻後，進行減壓濃縮。利用層析術(20-100% EA 溶於己烷)以得到所需產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H)。

步驟：加入 18 M H₂SO₄ (1 mL)使 4-氟-2-(嘓啖-2-基)苯甲腈(85 mg, 0.4 mmol)在水(1 mL)中水解成酸。反應在 100°C 下加熱 10 分鐘，接著冷卻至 23°C 並以 EtOAc (3 × 5 mL)萃取三次。將有機層結合並乾燥(以

Na₂SO₄)，進行減壓濃縮。在接下來的反應中使用該粗產物。

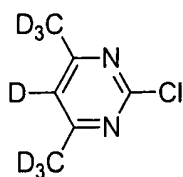
中間物 88：4-甲氧基-2-(嘓啶-2-基)苯甲酸。



步驟 A：4-甲氧基-2-(嘓啶-2-基)苯甲腈係以類似於製備中間物 87 的方式來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H)。

步驟 B：將 4-甲氧基-2-(嘓啶-2-基)苯甲腈(85 mg, 0.4 mmol)溶於 MeOH (20 mL)，加入 2M NaOH(15 mL)水溶液。將反應加熱回流隔夜後，冷卻至室溫，過濾以移除固體並以冰 MeOH 清洗。濃縮濾液至最小體積然後以 6N HCl 水溶液酸化至 pH=3，冷卻至 0°C 後過濾並以冰水清洗。在接下來的反應中使用該粗產物。

中間物 89：2-氯-4,4,4,5,6,6,6-七氘嘓啶。

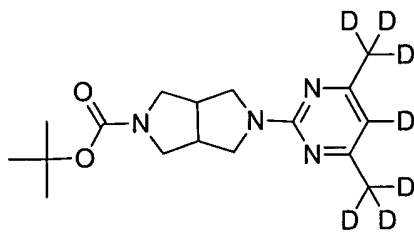


步驟 A：1,1,1,3,3,3,5,5-八氘戊烷-2,4-二酮。在乙醚丙酮(10 mL, 95.1 mmol)溶於 D₂O (90 mL)之溶液中，加入 K₂CO₃ (1.0 g, 7.29 mmol)。該混合物在 120°C 下加熱隔夜。以 DCM 萃取水層，將有機層結合以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空中濃縮形成橙色液體(Frediani et. al., *Catalysis Comm* 2, 2001, 125)。

步驟 B：2-氘羥-4,4,4,5,6,6,6-七氘嘧啶。在於 EtOD (7 mL) 中的 1,1,1,3,3,3,5,5-八氘戊烷-2,4-二酮 (步驟 A 之產物) (1.60 克, 14.82 mmol) 溶液加入脲-d₄ (0.95 克, 14.82 mmol)，接著加入在 D₂O (2 mL, 23.71 mmol) 中的 35% wt. DCl。混合物在 90°C 下加熱 36 小時，冷卻至室溫後置入冰浴，過濾後以 EtOD 清洗生成之白色固體以得到 DCl 之鹽(1.53 g, 61%)為所需產物。

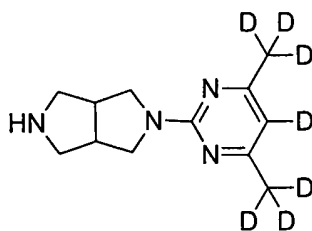
步驟 C：2-氯-4,4,4,5,6,6,6-七氘嘧啶。在 2-deuteriohydroxy-4,4,4,5,6,6,6-七氘嘧啶(步驟 B 產物)(1.53 g, 9.04 mmol)中加入 POCl₃ (7.9 mL, 9.04 mmol)，該混合物加熱回流 16 小時。將該混合物冷卻至常溫然後逐滴加入冰中。在冰浴中以 5 N NaOH 將水性混合物中和至 pH 6。以 DCM 萃取水層，將有機層結合以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空中濃縮，得到黃色固體(1.3 g, 96%)為所需產物。(ESI) C₆D₇ClN₂ 之質量為 149.07；m/z 測得為 150.1。

中間物 90：5-{4,6-雙[(²H₃)甲基](²H)嘧啶-2-基}六氘吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。



將中間物 15(294 mg, 1.38 mmol)、中間物 89(207 mg, 1.38 mmol)及 DIPEA (0.48 mL, 2.77 mmol)溶於 ACN (3.5 mL)之溶液在 150°C 下加熱 2 小時。混合物在真空中濃縮。將粗混合物以 FCC (Hex 至 50% EtOAc/Hex) 純化，以得到標題化合物(344 mg, 76%)。MS (ESI) $C_{17}H_{19}D_7N_4O_2$ 之質量為 325.25 : m/z 測得為 326.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 4H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

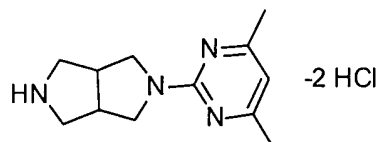
中間物 91：5-{4,6-雙[($^2H_3$)甲基](^2H)嘧啶-2-基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將中間物 90 (325 mg, 1 mmol)、DCM (5 mL)及 TFA (1 mL)在室溫下攪拌 2 小時。將混合物在真空中濃縮後，

直接使用。MS (ESI) $C_{12}H_{11}D_7N_4$ 之質量為 225.25； m/z 測得為 225.2 $[M+1]^+$ 。

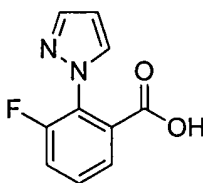
中間物 92：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯、雙 HCl 之鹽。



在裝有機械攪拌器、回流冷凝器及溫度寄的 150 mL 之 EasyMax 反應器中，加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶(7.10 g, 49.8 mmol)、碳酸鉀(9.77 g, 70.7 mmol)、N-三級胺甲醯基-3,7 二氮雜二環[3.3.0]辛烷(10.03 g, 47.3 mmol)及 2-丙醇(54.2 g)。反應在 20°C 下漿化 5 分鐘，接著以超過 30 分鐘的時間將溫度提高至 80°C。接著將反應在 80°C 下攪拌 8 小時，30 分鐘內冷卻至 20°C 並使其靜置隔夜。在該混合物中加入甲苯(15.8 g)，並在 30°C 下攪拌 30 分鐘後抽氣過濾移除所有鹽類。以甲苯(20.2 g)清洗反應器及濾泥，並將其濾液(~115 mL)加入 150 mL 之 EasyMax 反應器，使溫度固定在 20°C。將 5-6 N HCl 溶於 2-丙醇(25.90 g)之溶液在 30 分鐘以上的期間內逐滴加入。接著以 20 分鐘的時間將混合物加熱至 60°C 並攪拌 4 小時。約 1.5 小時後產物開始結晶，接著將黃色懸浮液冷卻至 0-5°C 再攪拌 1.5 小時。產物係以抽氣過濾分離，並以 2-丙醇(25.0 g)分兩次清洗。該生成之濕

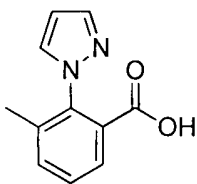
濾泥產物在 50°C 下真空乾燥隔夜，接著在 70°C 下乾燥 4 小時以得到米白色結晶固體之標題化合物(11.52 g, 77%)。以 HPLC 檢測純度(99.5%、99.7%及 99.5 面積 %)(分別於 254、235 及 280 nm)。HCl 含量為 25.26。

中間物 93：3-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸。



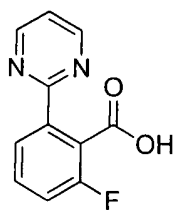
3-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸。在 3-氟-2-碘苯甲酸(1.4 g, 5.26 mmol)、1H-吡唑(0.72 g, 10.5 mmol)、反向-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.17 mL, 1.05 mmol)、CuI (50.1 mg, 0.26 mmol)、二噁烷(50 mL)及水(0.028 mL)之混合物中，加入 Cs₂CO₃(3.43 g, 10.5 mmol)。反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度並加水稀釋。將水層酸化至 pH2 並以 EtOAc (30 mL)萃取三次。將有機層結合，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。以(FCC)、(DCM 至 10% MeOH/1%HOAc/DCM)純化得到無色油狀之標題化合物(790 mg, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 – 7.73 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 6.55 (s, 1H)。

中間物 94：3-甲基-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸。



標題化合物係以製備中間物 93 的方式，以 3-甲基-2-碘苯甲酸取代 3-氟-2-碘苯甲酸。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)。

中間物 95：2-氟-6-(嘓啶-2-基)苯甲酸。



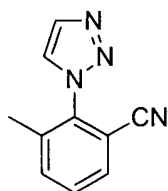
步驟 A：2-氟-6-碘-苯甲酸甲酯。在 200 mL 之圓底燒瓶中加入 2-氟-6-碘-苯甲酸 (7.5 g, 28.2 mmol)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.42 g, 33.8 mmol) 及 THF (100 mL)。將生成之混合物加熱至 50°C 並攪拌 2 小時。加入硫酸二甲酯 (4.03 mL, 42.3 mmol) 並使混合物加熱至 65°C 。2 小時後，將混合物冷卻至室溫，並加入 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ (50 mL, 13% 重量百分比之溶液)。徹底攪拌生成之兩層使其分離。將有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮至淺褐色油狀物 (7.79 g, 99% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟 B：2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯。在 500 mL 之圓底燒瓶中加入 2-氟-6-碘-苯甲酸甲酯(7.29, 26.0 mmol)及無水 THF(150 mL)。將反應物冷卻至 0°C 並逐滴加入 *i*-PrMgCl (13.7 mL, 2 M 溶於 THF, 27.3 mmol)。10 分鐘後，加入 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(5.58 mL, 27.3 mmol)。使混合物回溫至室溫，30 分鐘後加入 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(aq)}$ (150 mL, 13%重量百分比之溶液)。混合後使各層分離，以 100 mL 之 MTBE 萃取水層。將有機層結合，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至最終質量為 6.07 g (90%重量百分比, 75%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

步驟 C：2-氟-6-嘓啶-2-基苯甲酸甲酯。在氮氣下，於 250 mL 之圓底燒瓶中，加入溶於 2-甲基-THF(50 mL) 之 2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯(5.46 g, 19.5 mmol), 2-氯嘓啶(2.68 g, 23.4 mmol)及溶於水(17 mL)之碳酸鈉(6.2 g, 58.5 mmol)。接著加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-dcm}$ 加成物(CAS#72287-26-4) (1.27 g, 1.56 mmol)，將反應混合物加熱至 74°C 並攪拌 2.5 小時。冷卻後，加 MTBE (50 mL)及水(80 mL)稀釋混合物。充分混合使各層分離。以額外的 MTBE(100 mL)萃取水層。將有機層結合，以硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，然後以快速層析術(0-25% EA/己烷)純化得到標題化合物(1.72 g, 72%重量百分比, 30%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

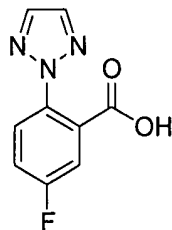
步驟 D：2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸。在 2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸甲酯(1.36 g, 5.85 mmol)溶於 2-甲基-THF (20 mL)之溶液中，加入氫氧化鈉(2M 溶於水，9.3 mL，18.6 mmol)。混合物加熱至 72°C 並攪拌 9 小時。各層分離後，逐滴加入 50% HCl_(aq) (3.1 mL)使水層酸化至 pH 2。生成之固體攪拌 1 小時、過濾、以水、MTBE、己烷清洗，接著乾燥得到白色固體為所需產物(1.12 g，88% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 9.4, 8.4, 1.0 Hz, 1H)。

中間物 96：3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈。



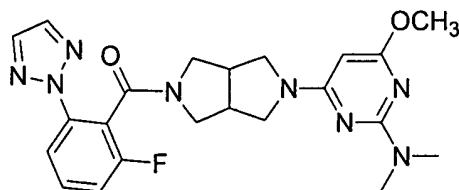
標題化合物為合成中間物 81(3.1 g, 56%)之副產物。MS (ESI) C₁₀H₈N₄ 之質量為 184.2；*m/z* 測得為 185.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)。

中間物 97：5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。



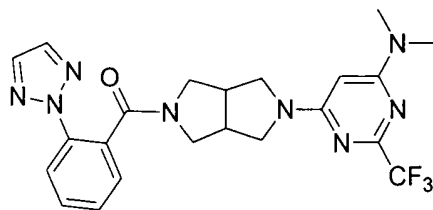
5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸。將含有 5-氟-2-碘苯甲酸 (3.86 g, 14.65 mmol)、2H-[1,2,3]三唑 (2.5 g, 36.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (8.62 g, 24.5 mmol)、反向-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.4 mL)、CuI (244 mg) 及 DMF (13 mL) 之溶液，加入可微波容器中並加熱至 100°C 10 分鐘。將混合物冷卻、加水稀釋並以 EtOAc 萃取。以 EtOAc 酸化並萃取水層。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物以 FCC(SiO_2 純化，梯度 DCM 至 10% MeOH/1% HOAc/DCM) 以得到白色粉末之產物 (2.14 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.9$, 4.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5$, 2.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H)。

實例 1：4-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲氧基-N,N-二甲基嘧啶-2-胺。



將含有[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘧啶-2-基]-二甲基胺(60.0 mg, 0.23 mmol)、2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(52.0 mg, 0.25 mmol)、HATU(130.0 mg, 0.34 mmol)及 DIPEA(0.12 mL, 0.68 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2 × 100 mL)。將有機相乾燥(以 Na₂SO₄)、過濾並濃縮至乾燥以得到粗標題化合物(354.0 mg, 343%)。利用 Agilent HPLC (基本系統) 純化該粗產物以產出純標題化合物 (84.0 mg, 81.5%)。MS (ESI) C₂₂H₂₅FN₈O₂ 之質量為 452.49；m/z 測得為 453.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.88-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 6.7, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.81-3.50 (m, 5H), 3.43-3.19 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 6H), 3.09-2.91 (m, 2H)。

實例 2: N,N-二甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。

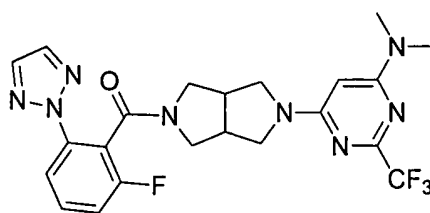


將含有[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-二甲基胺(50 mg, 0.17 mmol)、2-[1,2,3]三唑-2-基

201217377

本甲酸(34.5 mg, 0.18 mmol)、HATU(94.6 mg, 0.25 mmol)及 DIPEA(0.09 mL, 0.50 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(34.0 mg, 43.4%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 之質量為 472.47； m/z 測得 f 為 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 4H), 3.60-3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 3.02-2.89 (m, 2H)。

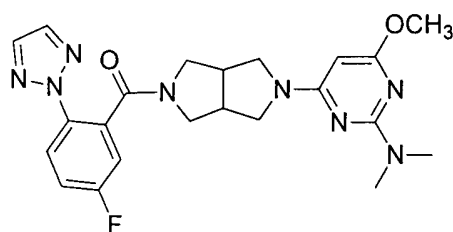
實例 3：6-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。



將含有[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-二甲基胺(50 mg, 0.17 mmol)、2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(37.8 mg, 0.18 mmol)、HATU(94.6 mg, 0.25 mmol)及 DIPEA(0.09 mL, 0.50 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機

相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化, 以得到純標題化合物(19.0 mg, 23.4%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$ 之質量為 490.46; m/z 測得為 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.89-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.37 (m, 1H), 7.21-7.05 (m, 1H), 5.25-5.09 (m, 1H), 4.25-3.51 (m, 6H), 3.50-2.95 (m, 10H)。

實例 4: 4-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲氧基-N,N-二甲基嘓啶-2-胺。

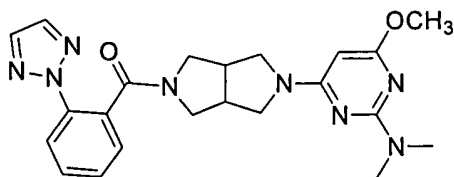


將含有[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘓啶-2-基]-二甲基胺(60.0 mg, 0.23 mmol)、5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(52.0 mg, 0.25 mmol)、HATU (130.0 mg, 0.34 mmol)及 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)之混合物, 在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化, 以得到純標題化合物(160.0 mg, 54%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$ 之質量為

201217377

452.49; m/z 測得為 453.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.95 (dd, $J = 9.0, 4.8, 1H$), 7.73 (s, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.76-3.25 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 6H), 3.05-2.86 (m, 3H)。

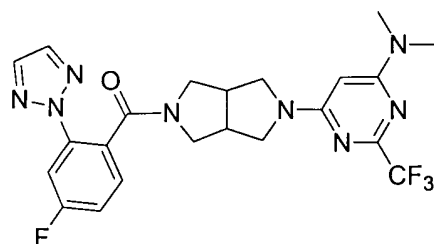
實例 5：4-甲氧基-N,N-二甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并-[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-2-胺。



將含有[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘧啶-2-基]-二甲基胺(60.0 mg, 0.23 mmol)、2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(47.4 mg, 0.25 mmol)、HATU(130.0 mg, 0.34 mmol)及 DIPEA(0.12 mL, 0.68 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(47.0 mg, 47.5%)。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O_2$ 之質量為 434.5; m/z 測得為 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1, 1H$), 7.73 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 5H),

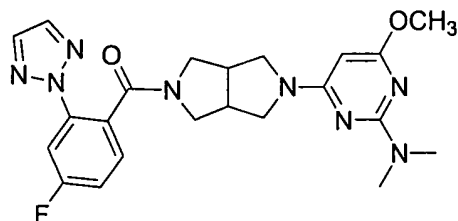
3.70 (dd, $J = 12.5, 3.9$, 2H), 3.60-3.29 (m, 4H), 3.19-3.04 (m, 8H)。

實例 6：6-[5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。



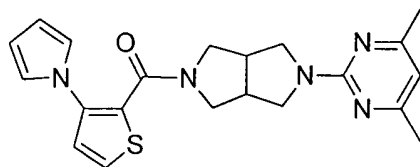
將含有[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-二甲基胺(50 mg, 0.17 mmol)、4-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(37.8 mg, 0.18 mmol)、HATU(94.6 mg, 0.25 mmol)及 DIPEA(0.09 mL, 0.50 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(42.0 mg, 51.6%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$ 之質量為 490.46； m/z 測得為 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.90-7.65 (m, 3H), 7.57-7.35 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 1H), 5.23-5.05 (m, 1H), 4.02-3.20 (m, 7H), 3.16-2.84 (m, 9H)。

實例 7：4-[5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲氧基-N,N-二甲基嘧啶-2-胺。



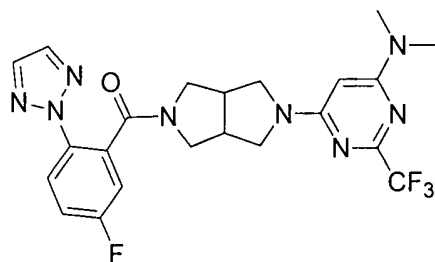
將含有[4-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-6-甲氧基嘧啶-2-基]-二甲基胺(60.0 mg, 0.23 mmol)、4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(52.0 mg, 0.25 mmol)、HATU(130.0 mg, 0.34 mmol)及 DIPEA(0.12 mL, 0.68 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2 × 100 mL)。將有機相乾燥(以 Na₂SO₄)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(52.0 mg, 50.5%)。MS (ESI) C₂₂H₂₅FN₈O₂ 之質量為 452.49；m/z 測得為[M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.83-7.66 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.77-3.19 (m, 6H), 3.17-2.82 (m, 9H)。

實例 8：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



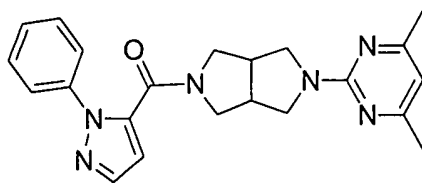
將含有 2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (60.0 mg, 0.28 mmol)、3-吡咯-1-基噻吩-2-羧酸(58.4 mg, 0.30 mmol)、HATU(156.8 mg, 0.41 mmol)及 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(5.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2 × 100 mL)。將有機相乾燥(以 Na₂SO₄)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(79.0 mg, 73%)。MS (ESI) C₂₁H₂₃N₅OS 之質量為 393.51；m/z 測得為 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃): 7.42-7.39 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 2.1, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 2.1, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 6H)。

實例 9：6-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘓啶-4-胺。



將含有[6-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-二甲基胺(50 mg, 0.17 mmol)、5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(37.8 mg, 0.18 mmol)、HATU(94.6 mg, 0.25 mmol)及 DIPEA(0.09 mL, 0.50 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(4.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(42.0 mg, 51.6%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$ 之質量為 490.46； m/z 測得為 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.96 (dd, $J = 9.0, 4.8$, 1H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.90-3.30 (m, 8H), 3.13-3.06 (m, 7H), 3.00 (s, 6H)。

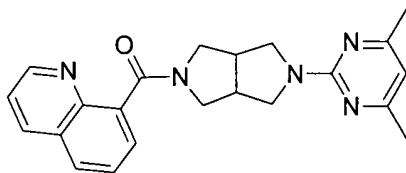
實例 10：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將含有 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(60.0 mg, 0.28 mmol)、2-苯基-2H-吡唑-3-羧酸(56.9 mg, 0.30 mmol)、HATU (156.8 mg, 0.41 mmol)及 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入

DMF(5.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化, 以得到純標題化合物(79.0 mg, 74%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 之質量為 388.47; m/z 測得為 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.67 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.50 (d, $J = 7.4$, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 1.7$, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 3H), 3.05-2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 6H)。

實例 11 : 8-{[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]羰基}-喹啉。



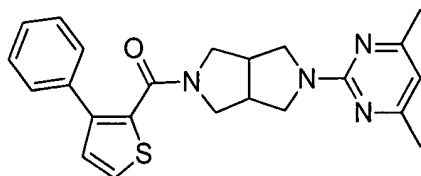
將含有 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (60.0 mg, 0.28 mmol)、喹啉-8-羧酸 (52.4 mg, 0.30 mmol)、HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 及 DIPEA (106.6 mg, 0.83 mmol) 之混合物, 在室溫下攪拌溶入 DMF(5.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2×100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化, 以得到純標題化合物(68.0 mg, 66.2%)。MS (ESI)

201217377

$C_{22}H_{23}N_5O$ 之質量為 373.46; m/z 測得為 374.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR ($CDCl_3$): 8.95 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 19.1$, 1H), 4.29-4.03 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 4H), 3.65-3.29 (m, 2H), 3.21-2.84 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 6H)。

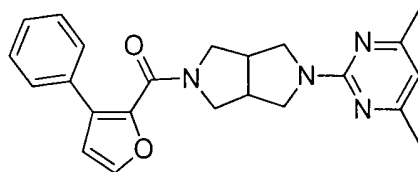
實例 12: 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-苯基噻吩-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將含有 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (60.0 mg, 0.28 mmol)、3-苯基噻吩-2-羧酸 (61.8 mg, 0.30 mmol)、HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 及 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol) 之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF (5.0 mL) 30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯 (60.0 mL) 稀釋並以水沖洗 (2×100 mL)。將有機相乾燥 (以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物 (30.0 mg, 27.0%)。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4OS$ 之質量為 404.54; m/z 測得為 405.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-(d, $J = 5.1$, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 5.0$, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.61-3.49 (m,

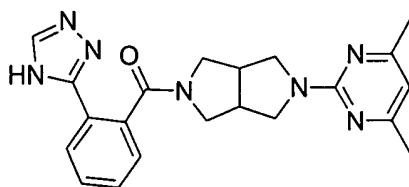
2H), 3.30 (dd, $J = 11.5, 5.1$, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 6H)。

實例 13：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-苯基呋喃-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



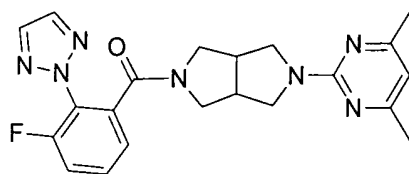
將含有 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (60.0 mg, 0.28 mmol)、3-苯基呋喃-2-羧酸(61.8 mg, 0.30 mmol)、HATU (156.8 mg, 0.41 mmol)及 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(5.0 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(60.0 mL)稀釋並以水沖洗(2 × 100 mL)。將有機相乾燥(以 Na_2SO_4)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Dionex HPLC 純化，以得到純標題化合物(30.0 mg, 28.0%)。MS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 之質量為 388.47； m/z 測得為 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.56-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 1.8$, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.51 (dd, $J = 11.6, 5.0$, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.6, 4.1$, 1H), 3.33 (dd, $J = 11.6, 5.4$, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 6H)。

實例 14：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將含有 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (60.0 mg, 0.28 mmol)、2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸 (57.2 mg, 0.30 mmol)、HATU (156.8 mg, 0.41 mmol) 及 DIPEA (107.0 mg, 0.83 mmol) 之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF (5.0 mL) 30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯 (60.0 mL) 稀釋並以水沖洗 (2 × 100 mL)。將有機相乾燥 (以 Na₂SO₄)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物 (60.0 mg, 56%)。MS (ESI) C₂₁H₂₃N₇O 之質量為 389.46；m/z 測得為 390.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.12 (d, *J* = 7.5, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 6H)。

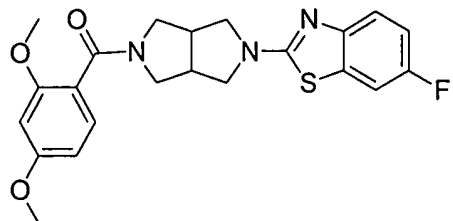
實例 15：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將含有 2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (437.3 mg, 2.0 mmol)、3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸 (415 mg, 2.0 mmol)、HATU (1.14 g, 3.0 mmol)及 DIPEA (777 mg, 6.0 mmol)之混合物，在室溫下攪拌溶入 DMF(20 mL)30 分鐘。將反應混合物加入醋酸乙酯(250 mL)稀釋並以水沖洗(2 × 500 mL)。將有機相乾燥(以 Na₂SO₄)、並濃縮至乾燥。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系統) 純化，以得到純標題化合物(458.0 mg, 56%)。MS (ESI) C₂₁H₂₂FN₇O 之質量為 407.45; m/z 測得為 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.79 (s, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.6, 7.5, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 4H), 3.13 (dd, *J* = 10.9, 5.2, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 6H)。

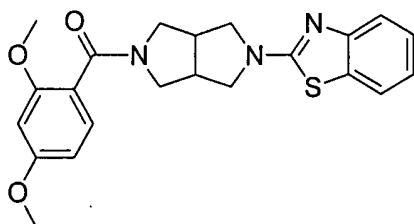
實例 16-106、108-214 係以類似於製備實例 15 的方式來製備。

實例 16 :2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-氟-1,3-苯并噻唑。



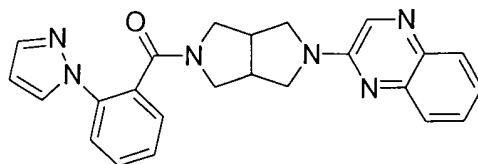
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-6-氟-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_3O_3S$ 之質量為 427.5； m/z 測得為 428.2 $[M+H]^+$ 。

實例 17: 2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑。



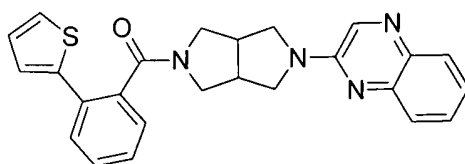
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_3O_3S$ 之質量為 409.51； m/z 測得為 410.2 $[M+H]^+$ 。

實例 18: 2-[5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



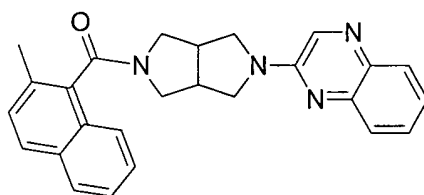
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-吡唑-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6O$ 之質量為 410.48； m/z 測得為 411.2 $[M+H]^+$ 。

實例 19: 2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-噻吩-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS$ ，之質量為 426.54； m/z 測得為 427.2 $[M+H]^+$ 。

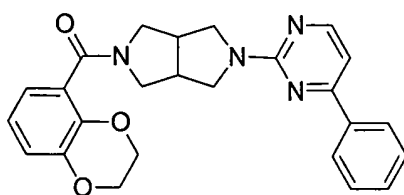
實例 20: 2-{5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



201217377

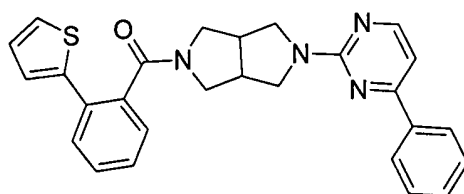
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS$ ，之質量為 426.54； m/z 測得為 427.2 $[M+H]^+$ 。

實例 21：2-(2,3-二氫-1,4-苯并二𫏓啉-5-基羰基)-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



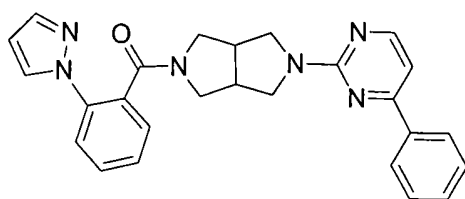
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2,3-二氫-苯并[1,4]二𫏓啉烷-5-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 428.50； m/z 測得為 429.2 $[M+H]^+$ 。

實例 22：2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



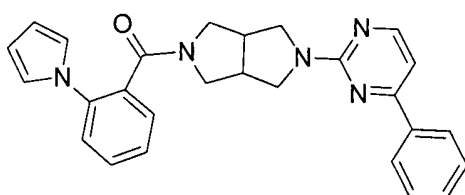
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-噻吩-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4OS$ 之質量為 452.58； m/z 測得為 453.2 $[M+H]^+$ 。

實例 23：2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



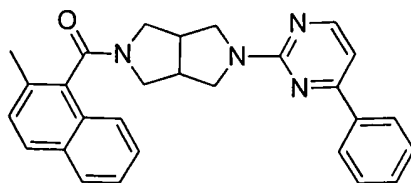
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-吡唑-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_6$ 之質量為 436.52； m/z 測得為 437.2 $[M+H]^+$ 。

實例 24：2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



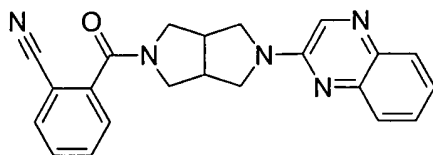
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-吡咯-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{25}N_5O$ 之質量為 435.53； m/z 測得為 436.3 $[M+H]^+$ 。

實例 25：2-[(2-甲基萘-1-基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



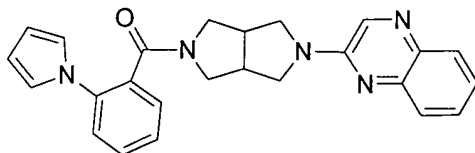
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{28}H_{26}N_4O$ 之質量為 434.51； m/z 測得為 435.3 $[M+H]^+$ 。

實例 26：2-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯甲腈。



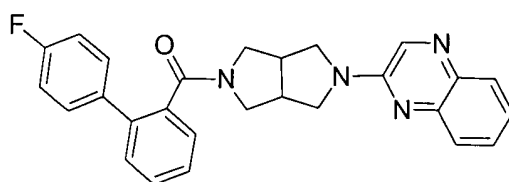
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-氰基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{19}N_5O$ 之質量為 369.43； m/z 測得為 370.3 $[M+H]^+$ 。

實例 27：2-[5-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



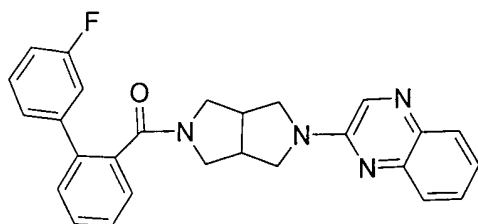
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-吡咯-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_5O$ 之質量為 409.49； m/z 測得為 410.2 $[M+H]^+$ 。

實例 28：2-{5-[(4'-氟聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 4'-氟-聯苯基-2-羧酸。MS (ESI) $C_{27}H_{23}FN_4O$ 之質量為 438.51； m/z 測得為 439.2 $[M+H]^+$ 。

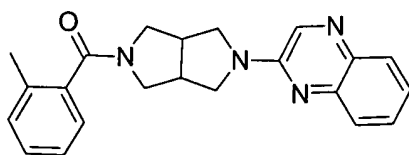
實例 29：2-{5-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



201217377

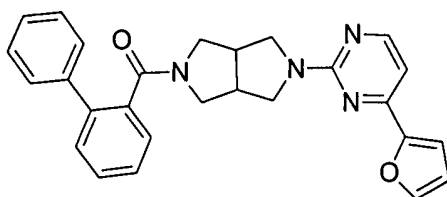
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 3'-氟聯苯-2-羧酸。MS (ESI) $C_{27}H_{23}FN_4O$ 之質量為 438.51； m/z 測得為 439.2 $[M+H]^+$ 。

實例 30：2-{5-[(2-甲基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



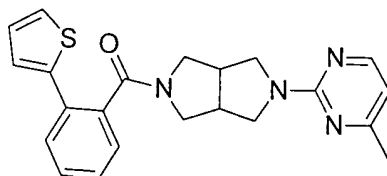
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-甲基苯甲酸。MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O$ 之質量為 358.45； m/z 測得為 359.2 $[M+H]^+$ 。

實例 31：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



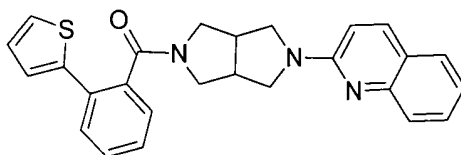
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-呋喃-2-基嘧啶。MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 之質量為 436.52； m/z 測得為 437.2 $[M+H]^+$ 。

實例 32: 2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



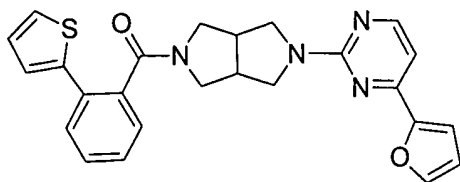
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-甲基嘧啶。MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4OS$ 之質量為 390.51； m/z 測得為 391.2 $[M+H]^+$ 。

實例 33: 2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



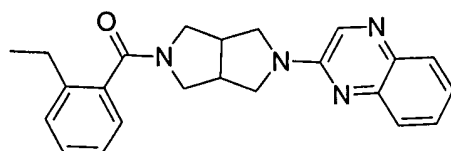
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_3OS$ 之質量為 425.56； m/z 測得為 426.2 $[M+H]^+$ 。

實例 34: 2-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



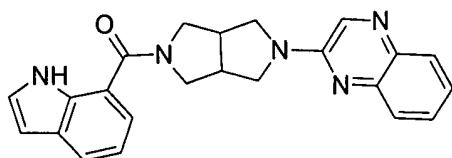
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-呋喃-2-基嘧啶。MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ 之質量為 442.50； m/z 測得為 443.2 $[M+H]^+$ 。

實例 35：2-{5-[(2-乙基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



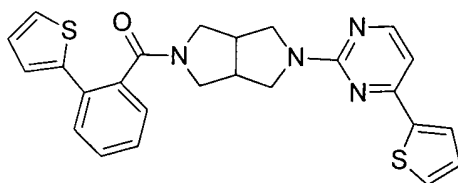
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-乙基苯甲酸。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 之質量為 372.46； m/z 測得為 373.2 $[M+H]^+$ 。

實例 36：2-[5-(1H-吲哚-7-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



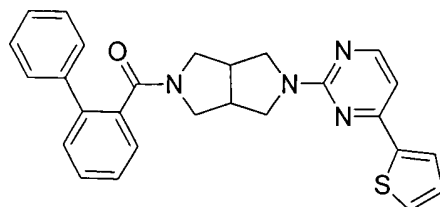
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 1H-噁吩-7-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_5O$ 之質量為 383.45； m/z 測得為 384.2 $[M+H]^+$ 。

實例 37：2-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]-5-(4-噁吩-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



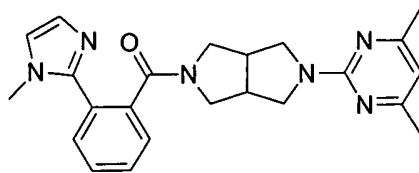
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-噁吩-2-基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{22}N_4OS_2$ 之質量為 458.60； m/z 測得為 459.1 $[M+H]^+$ 。

實例 38：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-噁吩-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



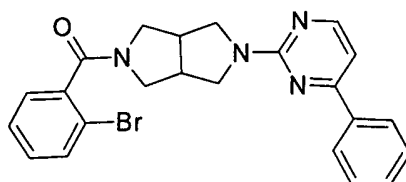
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-噁吩-2-基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4OS$ 之質量為 452.57； m/z 測得為 453.1 $[M+H]^+$ 。

實例 39：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基]甲酮。



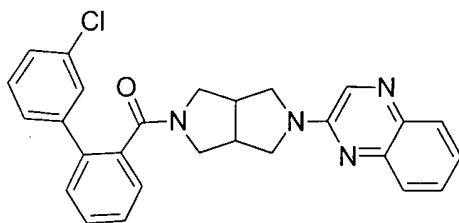
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O$ 之質量為 402.50； m/z 測得為 403.2 $[M+H]^+$ 。

實例 40：2-[(2-溴苯基)羰基]-5-(4-苯基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



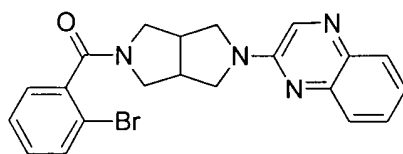
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-溴苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}BrN_4O$ 之質量為 449.34； m/z 測得為 449.1, 451.1 $[M+H]^+$ 。

實例 41：2-{5-[(3'-氯聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹喏啉。



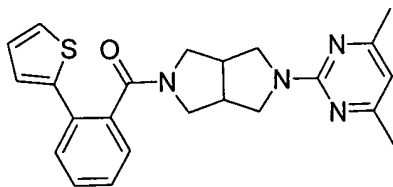
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 3'-氯-聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{23}ClN_4O$ 之質量為 454.95； m/z 測得為 455.1 $[M+H]^+$ 。

實例 42：2-{5-[(2-溴苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



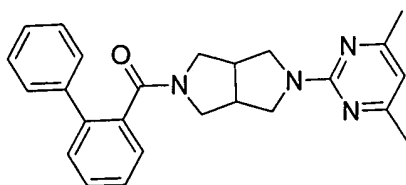
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-溴苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{19}BrN_4O$ 之質量為 423.31； m/z 測得為 423.0, 425.0 $[M+H]^+$ 。

實例 43：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



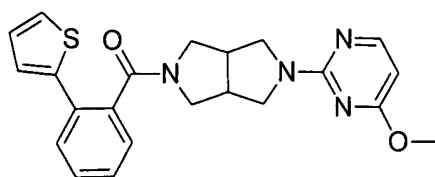
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4OS$ 之質量為 404.53; m/z 測得為 405.1 $[M+H]^+$ 。

實例 44：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



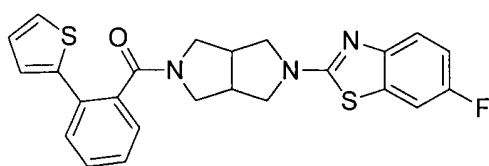
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O$ 之質量為 398.5; m/z 測得為 399.2 $[M+H]^+$ 。

實例 45：2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



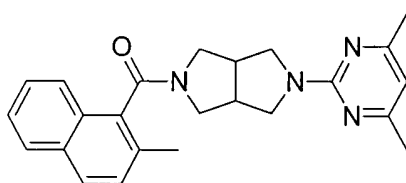
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ 之質量為 406.50； m/z 測得為 407.0 $[M+H]^+$ 。

實例 46：6-氟-2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-6-氟-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{20}FN_3OS_2$ 之質量為 449.57； m/z 測得為 450.0 $[M+H]^+$ 。

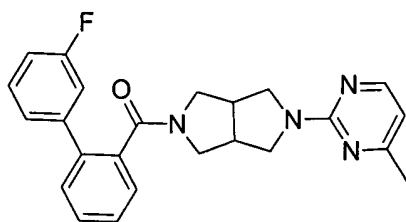
實例 47：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



201217377

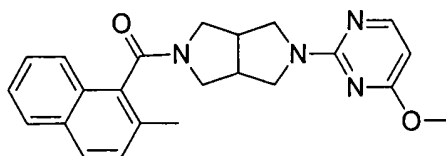
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O$ 之質量為 386.5； m/z 測得為 387.3 $[M+H]^+$ 。

實例 48：2-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



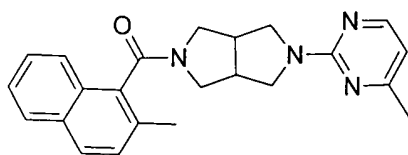
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 27 及 3'-氟聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O$ 之質量為 402.46； m/z 測得為 403.1 $[M+H]^+$ 。

實例 49：2-(4-甲氧基嘓啶-2-基)-5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



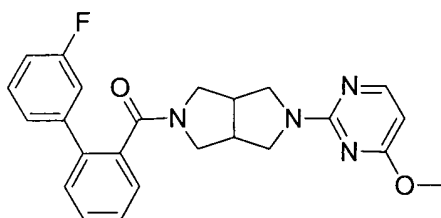
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 之質量為 388.46； m/z 測得為 389.1 $[M+H]^+$ 。

實例 50：2-[(2-甲基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



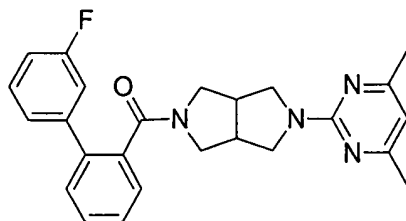
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 之質量為 372.46； m/z 測得為 373.1 $[M+H]^+$ 。

實例 51：2-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



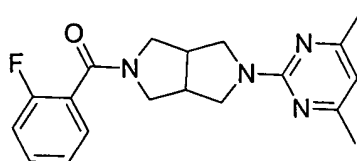
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 3'-氟-聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 之質量為 418.46； m/z 測得為 419.1 $[M+H]^+$ 。

實例 52：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



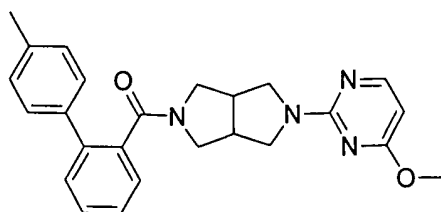
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3'-氟-聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{25}FN_4O$ 之質量為 416.49; m/z 測得為 417.1 $[M+H]^+$ 。

實例 53：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟苯基)甲酮。



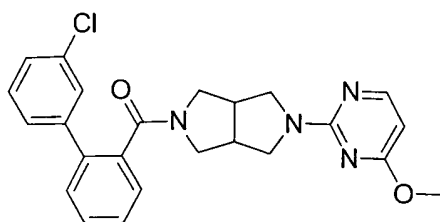
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-氟苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{21}FN_4O$ 之質量為 340.4; m/z 測得為 341.2 $[M+H]^+$ 。

實例 54：2-(4-甲氧基嘓啶-2-基)-5-[(4'-甲基聯苯-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



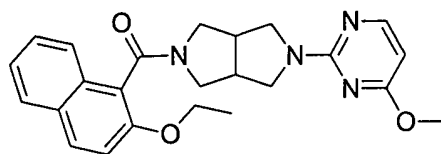
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 4'-甲基聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 414.50； m/z 測得為 415.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 3H)。

實例 55：2-[(3'-氯聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



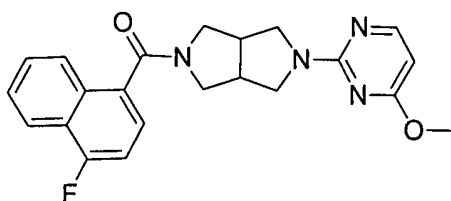
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 3'-氯-聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$ 之質量為 434.92； m/z 測得為 435.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 – 7.33 (m, 6H), 7.32 – 7.14 (m, 2H), 6.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 – 3.64 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.14 (br s, 3H), 2.91-2.55 (m, 3H)。

實例 56：2-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係根據製備實例 15 之步驟，使用中間物 32 及 2-乙氧基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 418.49； m/z 測得為 419.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：觀察到旋轉異構體，8.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.6H), 7.46 – 7.32 (m, 1.5H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 4.32 – 3.81 (m, 7.7H), 3.80-3.52 (m, 3.0H), 3.43 – 3.31 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 0.6H), 3.19-3.07 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1.5H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 1.3H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1.8H)。

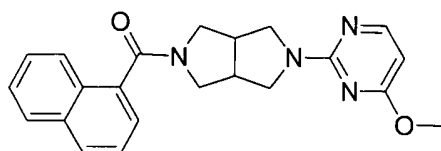
實例 57：2-[(4-氟萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 4-氟萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_4O_2$

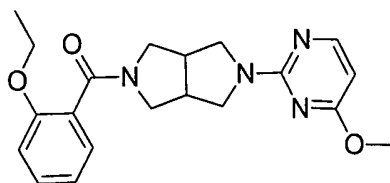
之質量為 392.43； m/z 測得為 393.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 5H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.57-3.39 m, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H)。

實例 58：2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-(萘-1-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



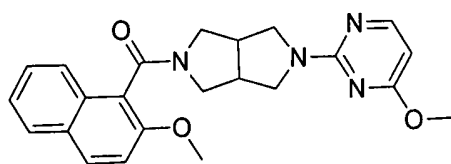
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_2$ 之質量為 374.44； m/z 測得為 375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 4H), 6.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 5H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1H)。

實例 59：2-[(2-甲氧基苯基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係根據製備實例 15 之步驟，使用 2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯及 2-乙氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 368.44； m/z 測得為 369.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 5H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.65 – 3.45 (m, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

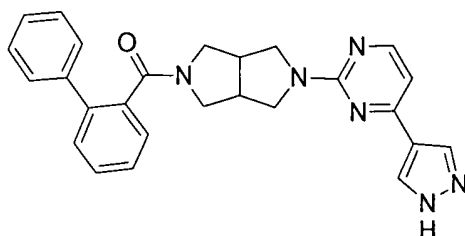
實例 60 : 2-[(2-甲氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 2-甲基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 404.46； m/z 測得為 405.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (觀察到旋轉異構體) 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$

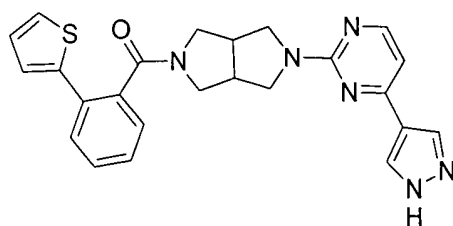
Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.6H), 7.45 – 7.23 (m, 3.4H), 6.06 – 5.97 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.99- 3.79 (m, 7H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)。

實例 61：2-(聯苯-2-基羰基)-5-[4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



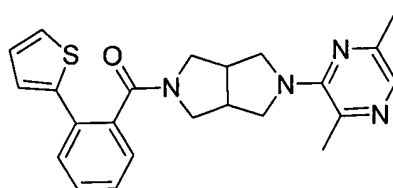
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_6O$ 之質量為 436.57; m/z 測得為 437.2 $[M+H]^+$ 。

實例 62：2-[4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



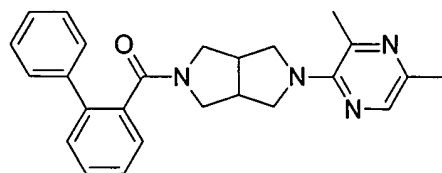
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6OS$ 之質量為 442.54; m/z 測得為 443.1 $[M+H]^+$ 。

實例 63：2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



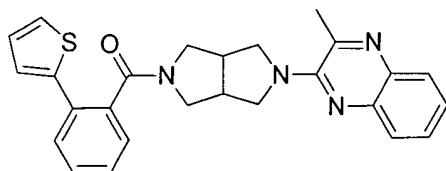
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 3-氯-2,5-二甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4OS$ 之質量為 404.54; m/z 測得為 405.2 $[M+H]^+$ 。

實例 64：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(3,5-二甲基吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



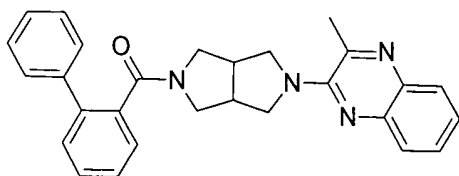
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-3,5-二甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O$ 之質量為 398.50; m/z 測得為 399.2 $[M+H]^+$ 。

實例 65：2-甲基-3-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



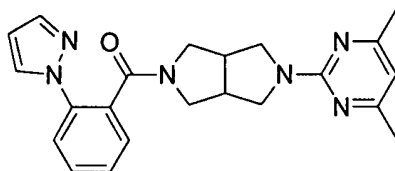
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-3-甲基喹啉來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_4OS$ 之質量為 440.56； m/z 測得為 441.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：觀察到旋轉異構體 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (br m, 1.3H), 3.58 – 3.40 (br m, 1.6H), 3.26 – 3.10 (m, 1.7H), 2.95-2.82 (br m, 1.7H), 2.76 (br m, 1.5H), 2.62 (s, 3H)。

實例 66：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-3-甲基喹啉。



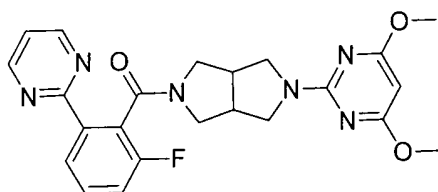
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-3-甲基喹啉來製備。MS (ESI) $C_{28}H_{26}N_4O$ 之質量為 434.53； m/z 測得為 435.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.85-7.72 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.53 – 7.30 (m, 9H), 7.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.80-3.54 (br m, 3.5H), 3.44 – 3.28 (br m, 1.5H), 3.15-2.90 broad (m, 2.5H), 2.85-2.70 (br m, 1.5H), 2.65-2.50(m, 4H)。

實例 67：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡啶-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



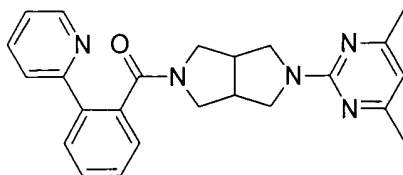
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-吡啶-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_6O$ 之質量為 388.47； m/z 測得為 389.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 觀察到旋轉異構體，7.73 (broad d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (broad d, $J = 7.9$ Hz, 1.6H), 7.48 – 7.39 (m, 1.3H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz, 1.4H), 3.38 broad (s, 7H), 3.27 (dd, $J = 11.7, 4.2$ Hz, 1.3H), 3.10 (br s, 1H), 2.90-2.65 (m, 3.3H), 2.23 (s, 6H)。

實例 68：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



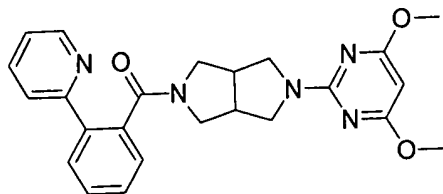
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 14 及中間物 39 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O_3$ 之質量為 450.47； m/z 測得為 451.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：觀察到旋轉異構體，8.75-8.65 (m, 2H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.96 – 3.41 (m, 12.4H), 3.32-2.27 (m, 0.7H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 3.06 – 2.86 (m, 2.4H)。

實例 69：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-吡啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



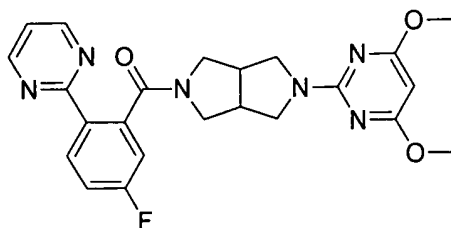
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-吡啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O$ 之質量為 399.49； m/z 測得為 400.1 $[M+H]^+$ 。

實例 70：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-吡啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 39 及 2-吡啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O_3$ 之質量為 431.49； m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.49 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.15-7.04 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.92 – 3.61 (m, 8H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.98 – 2.65 (m, 3H)。

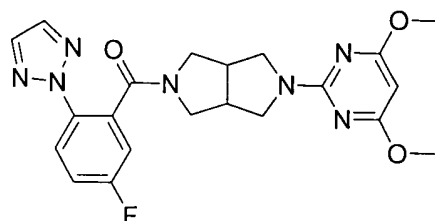
實例 71：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 39 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O_3$ 之質

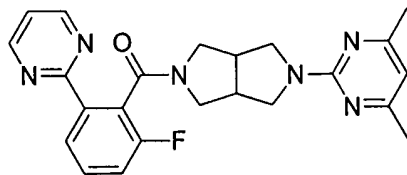
量為 450.18; m/z 測得為 451.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.25 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 7H), 3.63 – 3.33 (m, 5H), 3.13 – 2.86 (m, 4H)。

實例 72：2-(4,6-二甲氧基嘓啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



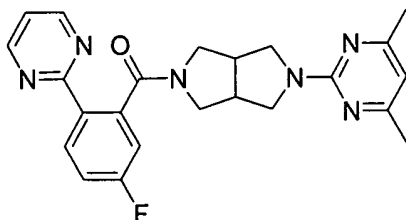
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 39 及中間物 1 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_7O_3$ 之質量為 439.18; m/z 測得為 440.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.89 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 – 7.01 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.77 (m, 8H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.26 (m, 3H), 3.01 – 2.78 (m, 3H)。

實例 73：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-[(2-氟-6-嘓啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 14 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.47; m/z 測得為 419.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.75-8.65 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 1.2H), 7.40 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1.2H), 7.24 – 7.08 (m, 2.7H), 7.08-7.00 (m, 0.8H), 6.22 (s, 1H), 4.00 – 3.39 (m, 7H), 3.34 – 3.14 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。

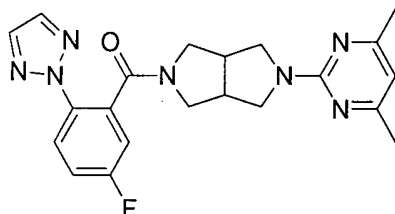
實例 74：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.47; m/z 測得為 419.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.36 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.14 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.98 –

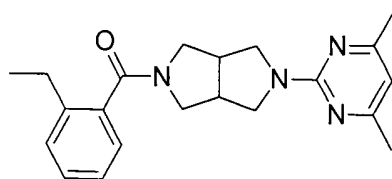
3.75 (m, 2H), 3.76 – 3.48 (m, 5H), 3.24 – 2.97 (m, 3H), 2.32 (s, 6H)。

實例 75：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



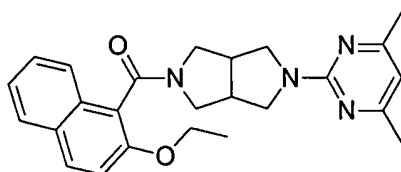
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 1 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45, m/z 測得為 408.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.90 – 3.80 (m, Hz, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 5.9 Hz, 4H), 3.53 – 3.46 (m, Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.08 – 2.87 (m, 4H), 2.30 (s, 6H)。

實例 76：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-乙基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



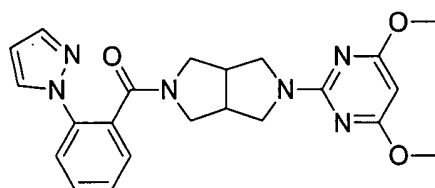
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-乙基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ ，之質量為 350.47； m/z 測得為 351.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.34 – 7.14 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

實例 77：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



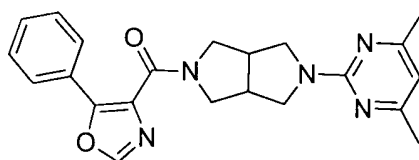
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-乙氧基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{28}N_4O_2$ 之質量為 416.53； m/z 測得為 417.2 $[M+H]^+$ 。

實例 78：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



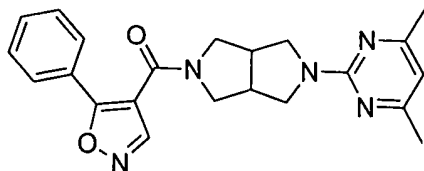
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 39 及 2-吡啶-1-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_3$ 之質量為 420.46； m/z 測得為 421.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.29 (m, 5H), 6.31 (br s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.90 – 3.64 (m, 7.8H), 3.61 – 3.41 (m, 2.2H), 3.40-3.05 (m, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H)。

實例 79：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



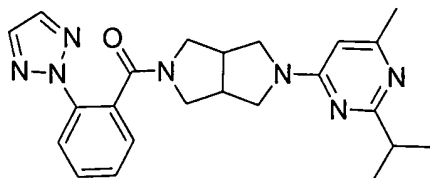
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-苯基噁唑-4-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_2$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.47 (m, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.29 (m, 6H)。

實例 80：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-苯基異噁唑-4-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



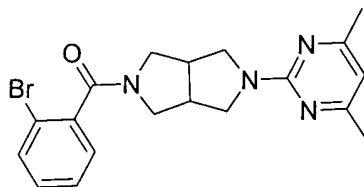
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-苯基異噁唑-4-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_5O_2$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.37 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.16 – 2.85 (m, 3H), 2.37 – 2.22 (s, 6H)。

實例 81：[5-(2-異丙基-6-甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



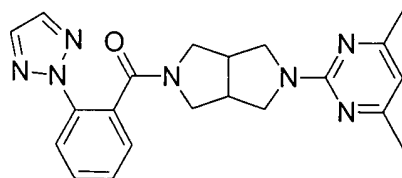
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 4-氯-2-異丙基-6-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 之質量為 417.51, m/z 測得為 418.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 3.97 – 2.85 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 6H)。

實例 82：2-[(2-溴苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



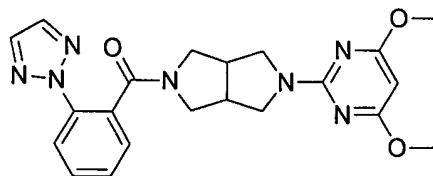
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-溴苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{21}BrN_4O$ 之質量為 401.31； m/z 測得為 401.1, 403.1 $[M+H]^+$ 。

實例 83：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



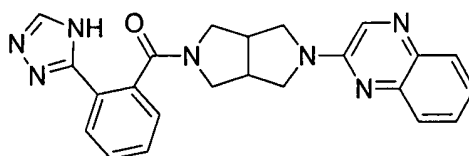
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 2 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 374.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 84：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O_3$ 之質量為 421.46； m/z 測得為 422.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。

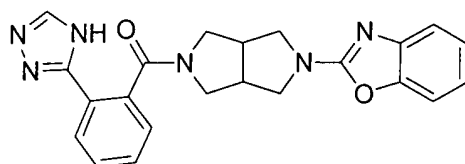
實例 85：2-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI)

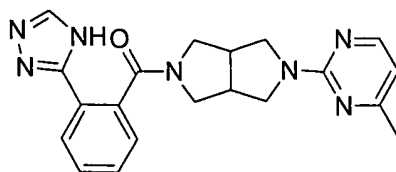
$C_{23}H_{21}N_7O$ 之質量為 411.47; m/z 測得為 412.2 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H)。

實例 86：2-[5-{[2-4H-1,2,4,-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-1,3-苯并噁唑。



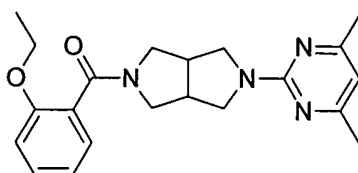
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 28 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{20}N_6O_2$ 之質量為 400.43； m/z 測得為 401.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.15-8.02 (m 2H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.347-7.30(m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 3.98 – 3.42 (m, 7H), 3.26 – 2.93 (m, 3H)。

實例 87：2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 27 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 之質量為 375.55； m/z 測得為 376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.18 – 8.04 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)。

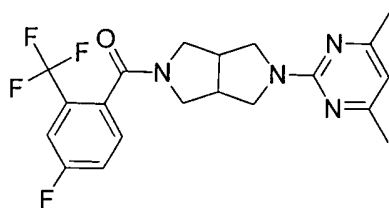
實例 88：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-[(2-乙氧基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-乙氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 366.46； m/z 測得為 367.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.37 – 7.21 (m, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 11.5, 7.3$

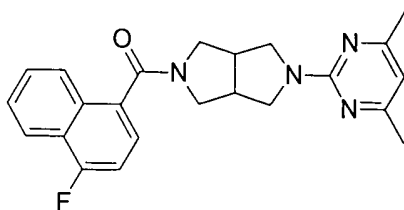
Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.12 – 2.89 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例 89：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



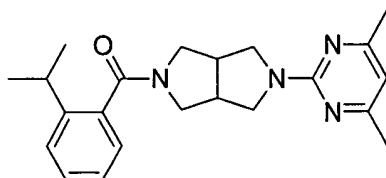
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-三氟甲基-4-氟苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}F_4N_4O$ 之質量為 408.4； m/z 測得為 409.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.46 – 7.27 (m, 3H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.82-3.76 (m 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 3.04-2.96 m, 1H), 2.31 (s 6H)。

實例 90：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(4-氟萘-1-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



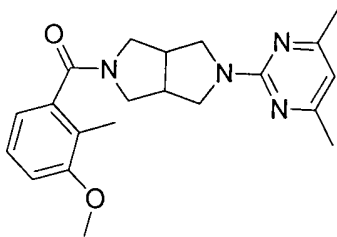
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 4-氟苯-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_4O$ 之質量為 390.45； m/z 測得為 391.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.16-8.10(m 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.403-7.36(m, 1H), 7.14 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 3H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 91：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基乙基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



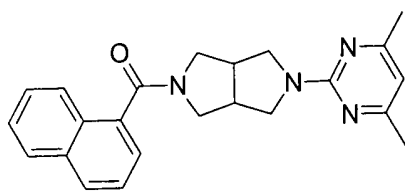
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-異丙基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{28}N_4O$ 之質量為 364.48； m/z 測得為 365.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19 – 2.89 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.29 – 1.17 (m, 6H)。

實例 92：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-甲氧基-2-甲基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3-甲氧基-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 366.47； m/z 測得為 367.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.19 (dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H)。

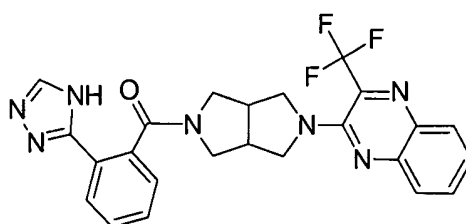
實例 93：2-(4,6-甲氧基嘓啶-2-基)-5-(萘-1-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O$ 之質量為 372.46； m/z 測得為 373.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.54 – 7.40 (m, 4H), 6.30 (s, 1H),

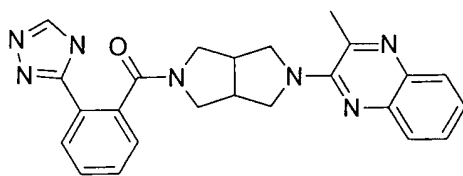
4.11 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.31 (s, 6H)。

實例 94：2-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-3-(三氟甲基)的喹啉。



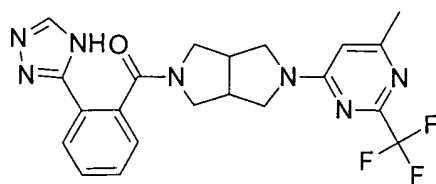
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 30 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) C₂₄H₂₀F₄N₇O 之質量為 479.47； m/z 測得為 480.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.12 – 7.93 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 23.0, 15.0$ Hz, 2H), 3.16 – 2.88 (m, 3H)。

實例 95：2-甲基-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



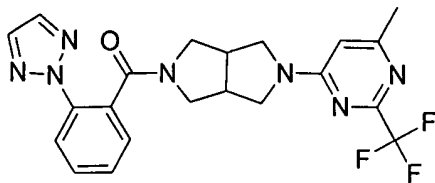
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 29 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}N_7O$ 之質量為 425.49； m/z 測得為 426.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 5H), 4.00 – 3.65 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.22 – 2.89 (m, 3H), 2.70 (s, 3H)。

實例 96：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘓啶-4-基]-5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



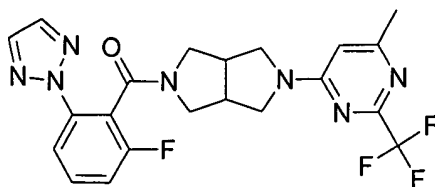
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 之質量為 443.43； m/z 測得為 444.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.92-3.39 (m, 7H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)。

實例 97：2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及中間物 2 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 之質量為 443.43； m/z 測得為 444.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.05 – 3.33 (m, 7H), 3.24 – 2.91 (m, 3H), 2.45 (s, 3H)。

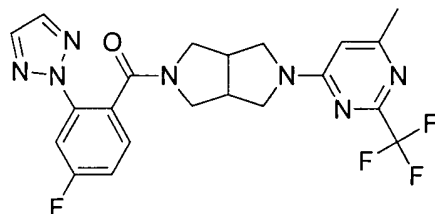
實例 98：2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 之質

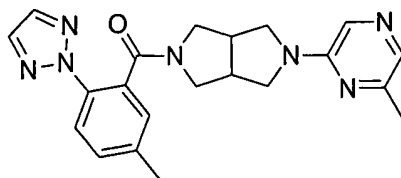
量為 461.42 ; m/z 測得為 462.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.30-6.20 (br m, 1H), 4.07 – 3.52 (m, 6H), 3.42 – 3.02 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 19.9$ Hz, 3H) 。

實例 99 : 2- $\{[4- \text{氟}-2-(2H-1,2,3- \text{三唑}-2- \text{基}) \text{苯基}] \text{羰基}\}-5-[6- \text{甲基}-2-(\text{三氟甲基}) \text{嘧啶}-4- \text{基}] \text{八氫吡咯并}[3,4-c] \text{吡咯}$ 。



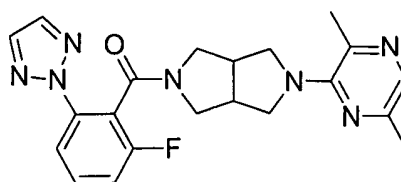
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及中間物 4 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 之質量為 461.42 ; m/z 測得為 462.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.76 (br s, 3H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.05 – 3.32 (m, 7H), 2.98 (dd, $J = 40.7, 34.8$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H) 。

實例 100 : 2-(6-甲基吡啶-2-基)-5- $\{[5- \text{甲基}-2-(2H-1,2,3- \text{三唑}-2- \text{基}) \text{苯基}] \text{羰基}\} \text{八氫吡咯并}[3,4-c] \text{吡咯}$ 。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 8 及 2-氯-6-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.75 – 7.53 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.30 (m, 3H), 3.12 – 2.90 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

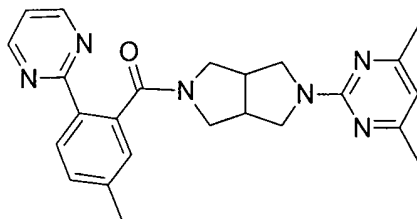
實例 101：2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-{[2-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 34 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m,

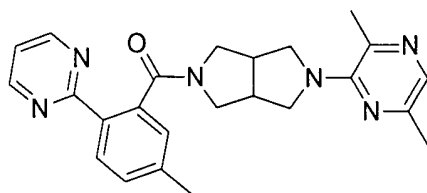
1H), 3.86 – 3.40 (m, 6H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 2.91 (m, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 3H), 2.39 – 2.33 (m, 3H)。

實例 102: 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



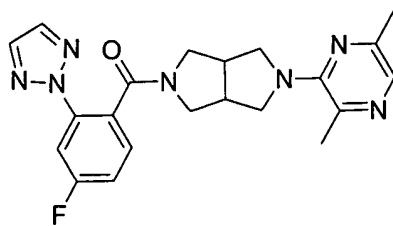
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-甲基-2-嘧啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O$ 之質量為 414.51; m/z 測得為 415.2 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.74 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.20 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m, 3H), 3.59 – 3.40 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 3.09 – 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 103 : 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 34 及 5-甲基-2-嘧啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O$ 之質量為 414.51; m/z 測得為 415.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.22 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 4.8$, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

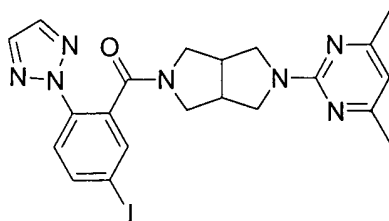
實例 104 : 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基} 八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 34 及中間物 4 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45; m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.5$, 5.8, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.5$, 7.8, 2.5, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H),

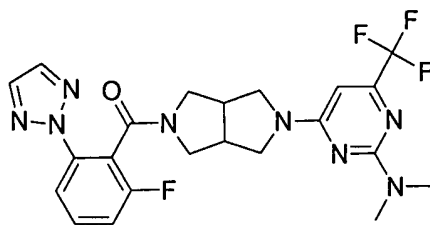
3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例 105：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[5-碘-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



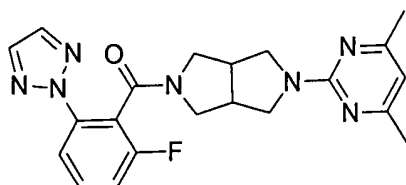
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}IN_7O$ 之質量為 515.36; m/z 測得為 516.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.74 – 3.56 (m, 3H), 3.53 – 3.30 (m, 2H), 3.13 – 2.85 (m, 3H), 2.29 (s, 6H)。

實例 106: 4-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘓啶-2-胺。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 之質量為 490.47； m/z 測得為 491.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.89 – 7.64 (m, 3H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.01 – 5.74 (m, 1H), 4.10 – 2.86 (m, 16H)。

實例 107：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



方法 A：

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。在裝有氮線、溫度計、加熱包、回流冷凝器、機械攪拌器及 1N NaOH 水溶液洗滌器中的 3 L 三頸圓底燒瓶中，加入 2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(中間物 12，120.98 g，75%重量百分比，實重 90.74 g，438 mmol)與甲苯(1 L)。將混

合物加熱至 50°C 攪拌 1 小時。接著將混合物冷卻至 25°C 並加入亞硫醯氯(47.9 mL, 657 mmol)。再次將混合物加熱至 50°C 並維持 1 小時。於此期間，在另一裝有機機械攪拌器與溫度計的 5 L 之夾套反應器中，加入甲苯(600 mL)、碳酸鈉水溶液(185.7 g, 1.75 mol 溶於 1.6 L 水中)及 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯•HOAc (中間物 23, 122 g, 438 mmol)。將此雙相混合物冷卻至 0°C。冷卻至 0°C 後，將原本的漿液經過濾器倒於此攪拌中之胺與碳酸水溶液的雙相混合物之上。使反應物回溫至室溫。2 小時後，加入額外的 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯•HOAc (4 g, 14 mmol)，將混合物再攪拌 30 分鐘。在該階段結束時，將層分離並將 100 mL 的甲醇加入至有機層中。將有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮成白色固體。以乙醇(1.4 L)提取此固體並加熱至 77°C。將混合物冷卻至 55°C，並以先前的結晶材料作為種晶(注意：在室溫下於 2-丙醇中將初產物漿化形成這些種晶[100 mg/mL])。混合物以每小時 5°C 的速率冷卻至室溫。在室溫下攪拌 14 小時後，將混合物過濾並乾燥以得到白色結晶固體之最終產物(136.84 g, 74%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.88 – 7.78 (m, 1.78H), 7.75 – 7.69 (s, 1.22H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.30 – 6.28 (m, 1H), 4.03 – 3.48 (m, 7H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.15 – 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。MS (ESI) C₂₁H₂₂FN₇O 之質量為 407.19；m/z 測得為 408 [M+H]⁺。分析計算 C₂₁H₂₂FN₇O C 之質量為

61.90, H, 5.44, N, 24.06; 測得為 C, 61.83, H, 5.42, N, 24.08。

方法 B:

步驟 A: 一單件 EasyMax 反應器裝有機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及 NaOH 洗滌器。在反應器中加入 2-氟-6-三唑-2-基苯甲酸(15.01 g, 72.5 mmol)與甲苯(150.0 g), 接著加入 N, N 二甲基甲醯胺(0.06 g, 0.26 mmol), 將反應維持在 20°C 後, 利用注射幫浦加入亞硫醯氯(11.31 g, 94.1 mmol)。接著以 15 分鐘的時間將反應混合物加熱至 50°C, 攪拌 1.5 小時。然後將反應物加熱至 55°C, 將 20.4 g 之溶劑在真空中蒸餾以得到 139.4 g 之氯酸溶液, 該溶液將被使用於步驟 C。

步驟 B: 在裝有機械攪拌器、溫度計及回流冷凝器之 500 mL 夾套反應器中, 加入 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯、雙鹽酸鹽(21.01 g, 72.1 mmol)及甲苯(60.1 g), 將該漿液在 0°C 下攪拌。接著將碳酸鈉(30.6 g, 288.7 mmol)分別溶解在水中(151.5 g), 以 15 分鐘的時間加入漿液中以得到粗胺溶液, 該溶液將直接在步驟 C 中使用。

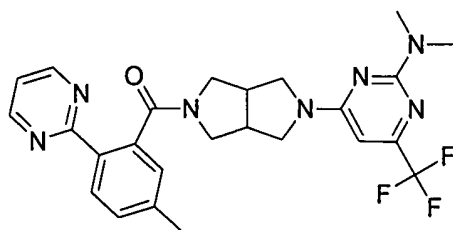
步驟 C: 在裝有來自步驟 B 之粗胺溶液, 維持在 0°C 之 500 mL 反應器中, 加入步驟 1 的粗氯酸溶液, 在 0°C 下再反應 15 分鐘, 接著以 30 分鐘的時間加熱至 30°C。於此期間, 產物開始沈澱, 而水層中也形成一漿液。接著以 30 分鐘的時間將反應冷卻至 20°C, 並在此溫度下攪拌隔夜。混合物以 40 分鐘的時間加熱至 75°C 並攪

拌 35 分鐘。攪拌終止 30 分鐘後移除水層。接著在有機層中加水(90.0 g)，混合物在 75°C 攪拌 20 分鐘，然後再次終止攪拌。10 分鐘後移除水層。剩下的有機層加水(90.0 g)，混合物在 75°C 下攪拌 15 分鐘，攪拌終止 10 分鐘後移除水層。蒸餾剩下的甲苯溶液(在 75°C, 350 mbar)以移除 70 mL 溶劑。接著將剩下的溶液冷卻至 50°C，攪拌 20 分鐘後加入實例 107 之化合物(0.04 g，作為晶種開始結晶)。將反應在 50°C 下攪拌 1.5 小時，將細懸浮液冷卻至 30°C 持續 1 小時以上，接著冷卻至 0°C 持續 1 小時以上。90 分鐘後以抽氣過濾分離產物，以環己烷(75 g)清洗濾泥，接著以水(85.0 g)清洗，將濕產物在 55°C 下隔夜真空乾燥以得到標題化合物(25.21 g, 83%)，利用 HPLC 檢驗純度(99.3%、99.6%及 99.3%面積百分比(分別在 254、235 及 280 nm 下))。

步驟 D：將步驟 C 之產物(20.0 g, 48.9 mmol)加入一單件 EasyMax 反應器中，接著加入活性炭(Norit CN1, 2.00 g)、乙醇(120.0 g)及 2-丙醇(20.0 g)。將混合物以 30 分鐘的時間加熱至 85°C，攪拌 45 分鐘後以 15 分鐘的時間冷卻至 75°C。將混合物以玻璃纖維過濾器過濾，接著以預先加熱至 70°C 之 2-丙醇(20.0 g)沖洗過濾器。接著將濾液置入裝有機械攪拌器、回流冷凝器及溫度計之 500 mL 夾套反應器中加熱至 85°C、攪拌 5 分鐘後以 20 分鐘的時間冷卻至 55°C，55°C 下 10 分鐘後，加入溶於 2-丙醇(0.20 g)之實例 107(0.02 g)懸浮液。生成之薄懸浮液在 55°C 攪拌 1 小時，接著以 1 小時的時間冷卻至 45°C，再以 3 小時的時間冷卻至 0°C，於冷卻至 0°C

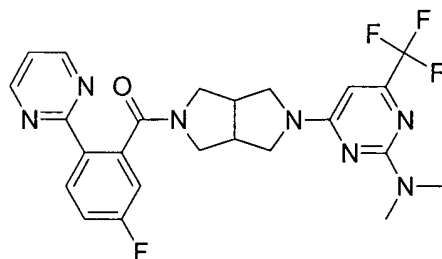
前攪拌 30 分鐘，最後在此溫度下隔夜攪拌。13 小時後，以抽氣過濾分離產物。透過反應器，以 2-丙醇(40.0 g, 10°C)清洗濾泥而得到濕濾泥產物。在 60°C 真空下乾燥濕濾泥隔夜，以得到白色至米白色結晶固體之標題化合物(18.18 g, 91.3%)。以 HPLC 來檢驗純度(99.7%、99.8%、及 99.6%面積百分比(分別於 254、235 及 280 nm)。檢測殘留溶劑呈現如下：乙醇 1089 ppm、2-丙醇 348 ppm、甲苯 202 ppm、環己烷<20 ppm。

實例 108：N,N-二甲基-4-{5-[(5-甲基-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-(三氟甲基)嘓啶-2-胺。



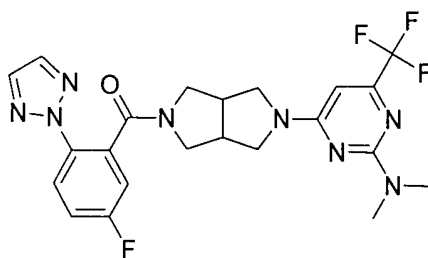
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及 5-甲基-2-嘓啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}F_3N_7O$ 之質量為 497.53； m/z 測得為 498.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.67 (dd, $J = 20.0$, 4.9, 2H), 8.20 (d, $J = 10.1$, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 3.98 – 2.83 (m, 16H), 2.42 (s, 3H)。

實例 109：4-{5-[(5-氟-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘓啶-2-胺。



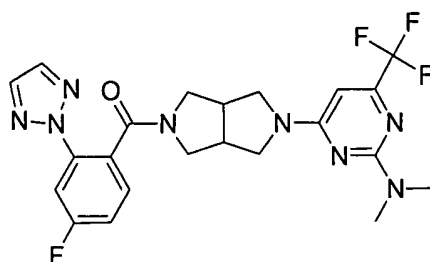
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_4N_7O$ 之質量為 501.49； m/z 測得為 502.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.70 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.06 – 2.78 (m, 16H)。

實例 110：4-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘓啶-2-胺。



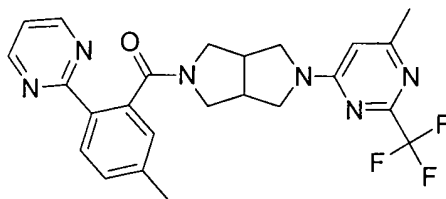
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及中間物 1 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 之質量為 490.46； m/z 測得為 490.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 3.96 – 2.87 (m, 16H)。

實例 111: [5-(2-二甲基氨基-6-三氟甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



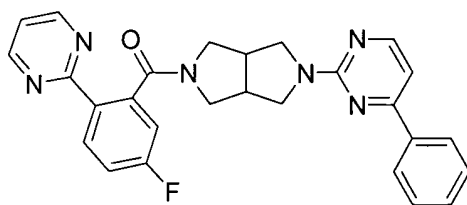
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及中間物 4 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}F_4N_8O$ 之質量為 490.46； m/z 測得為 490.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 – 7.64 (m, 3H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.04 – 2.79 (m, 16H)。

實例 112: 2-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



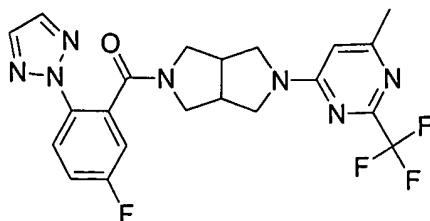
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及 5-甲基-2-嘧啶-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_3N_6O$ 之質量為 468.48； m/z 測得為 469.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.27 – 8.13 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.03 (m, 2H), 6.31 – 6.04 (m, 1H), 4.15 – 2.80 (m, 10H), 2.56 – 2.30 (m, 6H)。

實例 113：2-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



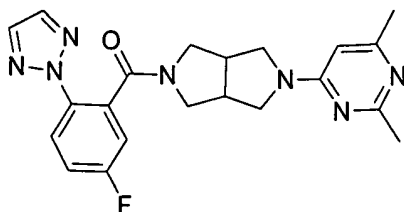
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{23}FN_6O$ 之質量為 466.52； m/z 測得為 467.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.72 – 8.66 (m, 2H), 8.44 – 8.29 (m, 2H), 8.16 – 8.02 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.05 – 3.50 (m, 7H), 3.31 – 2.98 (m, 3H)。

實例 114：2-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



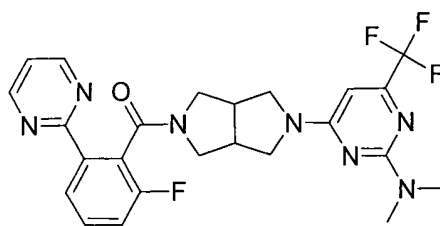
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 21 及 4-氯-6-甲基-2-三氟甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 之質量為 461.42； m/z 測得為 462.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.31 – 6.03 (m, 1H), 4.13 – 2.84 (m, 10H), 2.44 (s, 3H)。

實例 115：[5-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



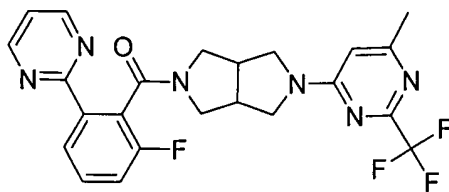
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 21 及 4-氯-2,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45, m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.97 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.95 – 2.88 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例 116：4-{5-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。



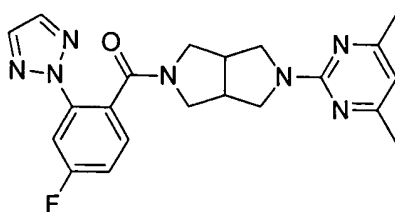
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 36 及中間物 14 來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501.49; m/z 測得為 502.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.86 – 8.63 (m, 2H), 8.22 – 8.05 (m, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.03 – 5.73 (m, 1H), 4.19 – 2.90 (m, 16H)。

實例 117：2-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 31 及中間物 14 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 之質量為 472.45； m/z 測得為 473.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.81 – 8.72 (m, 2H), 8.21 – 8.01 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.36 – 6.04 (m, 1H), 4.19 – 2.93 (m, 10H), 2.60 – 2.29 (m, 3H)。

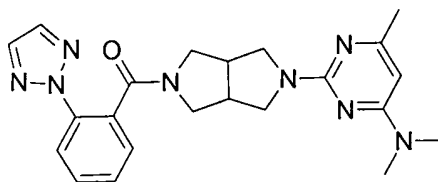
實例 118：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 1 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 408.45； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81 – 7.69 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.75 –

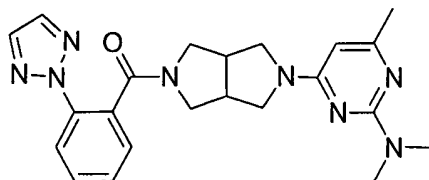
3.56 (m, 3H), 3.52 – 3.30 (m, 2H), 3.10 – 2.87 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 119：N,N,6-三甲基-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-4-胺。



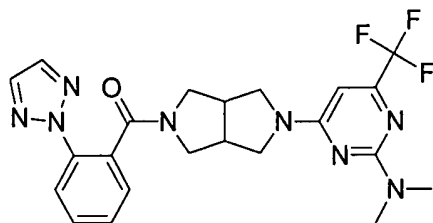
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)-二甲基胺來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O$ 之質量為 418.50； m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 3.01 – 2.80 (m, 3H), 2.24 (s, 3H)。

實例 120：N,N,4-三甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-2-胺。



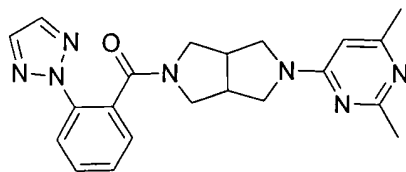
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及(4-氯-6-甲基嘧啶-2-基)二甲基胺來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O$ 之質量為 418.50； m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 3.91 – 2.85 (m, 19H)。

實例 121：N,N-二甲基-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。



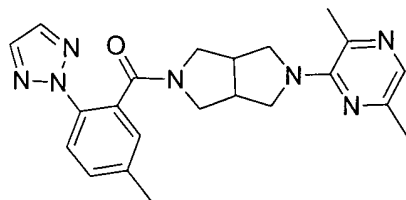
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及(4-氯-6-三氟甲基嘧啶-2-基)二甲基胺來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}F_3N_8O$ 之質量為 472.47； m/z 測得為 473.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 5.97 – 5.75 (m, 1H), 3.99 – 2.80 (m, 16H)。

實例 122：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 4-氯-2,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 408.45； m/z 測得為 389.46 $[M+H]^+$ ； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.56 – 7.37 (m, 3H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 3.99 – 2.86 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例 123：[5-(3,6-二甲基吡嗪-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。

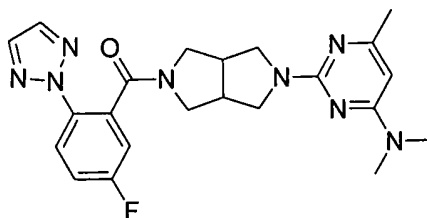


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 19 及 3-氯-2,5-二甲基吡嗪來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 413.49, m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。

201217377

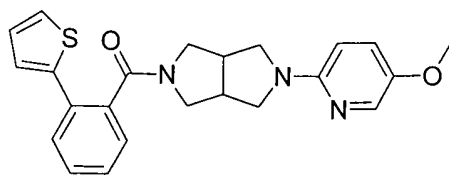
^1H NMR (CDCl_3) 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.45 – 3.23 (m, 1H), 3.04 – 2.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例 124：2-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N,6-三甲基嘓啶-4-胺。



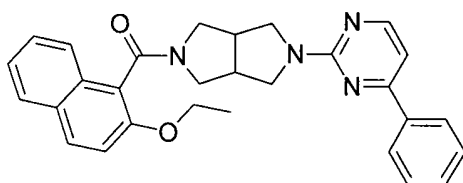
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 21 及(2-氯-6-甲基嘓啶-4-基)-二甲基胺來製備。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}$ 之質量為 435.49； m/z 測得為 437.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.49 – 3.32 (m, 2H), 3.15 – 2.83 (m, 9H), 2.24 (s, 3H)。

實例 125：2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-5-甲氧基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 之質量為 405.52； m/z 測得為 406.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, $J = 2.7$, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.06 – 6.88 (m, 1H), 6.30 – 6.13 (m, 1H), 3.94 – 2.47 (m, 13H)。

實例 126：2-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-苯基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

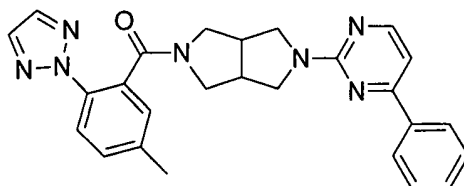


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-乙氧基萘-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{29}H_{28}N_4O_2$ 之質量為 464.57； m/z 測得為 465.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 – 8.33 (m, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 2H), 7.89 – 7.61 (m, 3H), 7.53 – 7.43 (m,

201217377

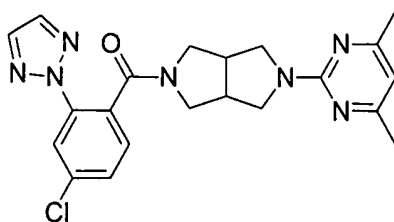
5H), 7.41 – 7.18 (m, 3H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.31 – 2.91 (m, 12H), 1.49 – 1.23 (m, 3H)。

實例 127：2-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



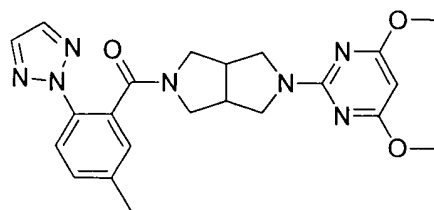
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 19 及 2-氯-4-苯基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{25}N_7O$ 之質量為 451.53； m/z 測得為 452.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.43 – 8.32 (m, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 2H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 4.09 – 2.87 (m, 10H), 2.41 (s, 3H)。

實例 128：(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



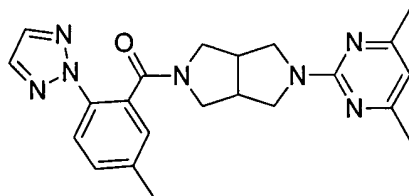
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 6 及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 之質量為 423.91； m/z 測得為 424.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 3H), 3.53 – 3.29 (m, 2H), 3.10 – 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 129：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



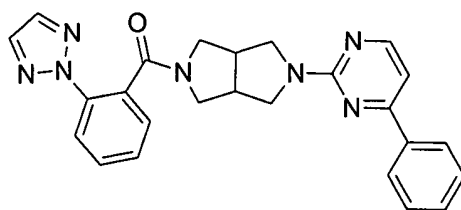
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 19 及 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_3$ 之質量為 435.49； m/z 測得為 436.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.99 – 3.60 (m, 10H), 3.57 – 3.27 (m, 3H), 3.08 – 2.82 (m, 3H), 2.41 (s, 3H)。

實例 130：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 19 及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.49； m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.54 (m, 3H), 3.50 – 3.24 (m, 2H), 3.07 – 2.81 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H)。

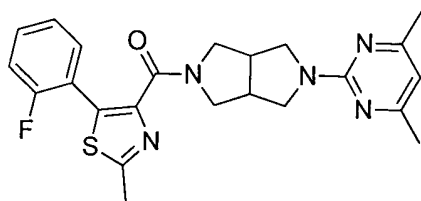
實例 131：2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及中間物 2 來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_7O$ 之質量

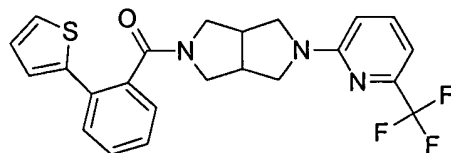
為 437.50; m/z 測得為 438.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.46 – 8.31 (m, 1H), 8.21 – 7.91 (m, 3H), 7.82 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.39 (m, 6H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 4.04 – 3.31 (m, 7H), 3.17 – 2.86 (m, 3H)。

實例 132：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



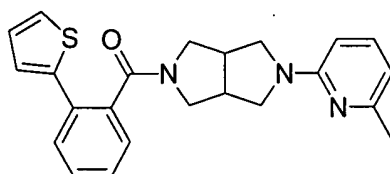
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 18 及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_5OS$ 之質量為 437.54； m/z 測得為 438.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 133：2-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



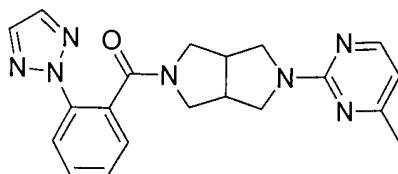
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-6-三氟甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$ 之質量為 443.49； m/z 測得為 444.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.62 – 7.33 (m, 5H), 7.29 – 7.05 (m, 2H), 7.04 – 6.80 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.01 – 2.47 (m, 10H)。

實例 134：2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



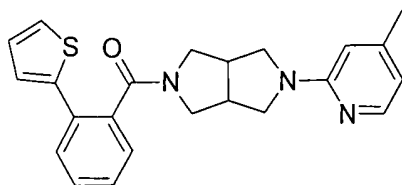
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-6-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_3OS$ 之質量為 389.52； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.10 (m, 6H), 7.07 – 6.91 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96 – 2.57 (m, 10H), 2.38 (s, 3H)。

實例 135：2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 之質量為 375.43； m/z 測得為 376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (d, $J = 5.0$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 5.0$, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.10 – 2.88 (m, 3H), 2.35 (s, 3H)。

實例 136：2-(4-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

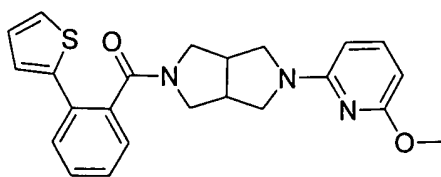


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_3OS$ 之質量為 389.52； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR

201217377

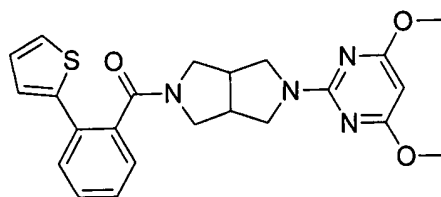
(400 MHz, CDCl₃): 8.00 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 6.90 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.98 – 2.59 (m, 10H), 2.27 (s, 3H)。

實例 137：2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



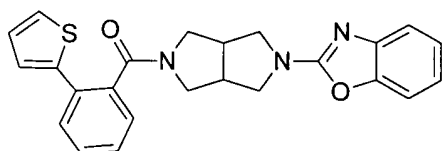
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-6-甲氧基吡啶來製備。MS (ESI) C₂₃H₂₃N₃O₂S 之質量為 405.52； m/z 測得為 406.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 6.90 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 – 2.59 (m, 10H)。

實例 138：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



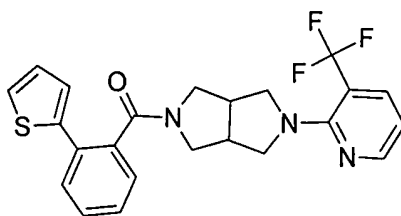
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-4,6-甲氧基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ 之質量為 436.54； m/z 測得為 437.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.97 – 2.60 (m, 16H)。

實例 139：2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并呿唑。



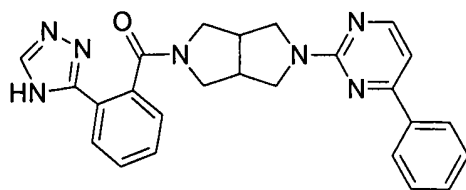
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-苯并呿唑來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{21}N_3O_2S$ 之質量為 415.52； m/z 測得為 416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83 – 6.68 (m, 11H), 4.20 – 2.47 (m, 10H)。

實例 140：2-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]-5-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 37 及 2-氯-3-三氟甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$ 之質量為 443.49； m/z 測得為 444.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.28 (dd, $J = 4.7$, 1.4, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8$, 1.8, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.7$, 4.7, 1H), 3.98 – 2.54 (m, 10H)。

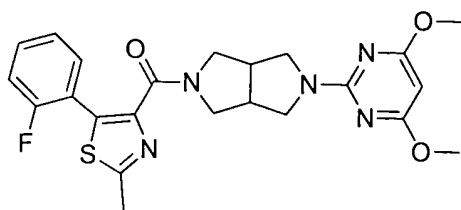
實例 141：[5-(4-苯基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_7O$ 之質量為 437.50； m/z 測得為 438.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.43 (br s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08-7.91 (m, 3H), 7.60 – 7.42 (m, 5H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 6.1$

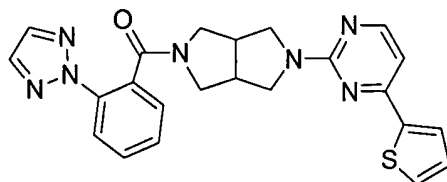
Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.65 (m, 3H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.28 – 2.89 (m, 3H)。

實例 142：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



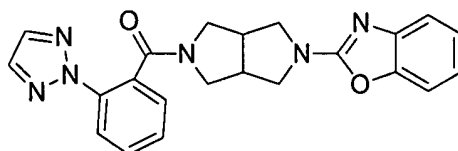
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 18 及 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$ 之質量為 469.54； m/z 測得為 470.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (td, $J = 7.6$, 1.7, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 8H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.8$, 4.3, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.4$, 5.4, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.72 (s, 3H)。

實例 143：2-(4-噻吩-2-基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4-噻吩-2-基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_7OS$ 之質量為 443.53； m/z 測得為 444.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.35 – 8.25 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 3H), 7.56 – 7.38 (m, 4H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.00 – 3.35 (m, 7H), 3.13 – 2.89 (m, 3H)。

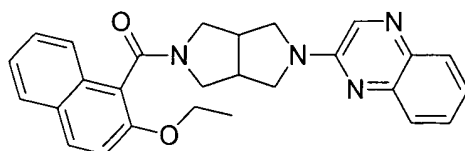
實例 144: 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-1,3-苯并呿唑。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-苯并呿唑來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{20}N_6O_2$ 之質量為 400.44； m/z 測得為 401.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.06 – 7.01

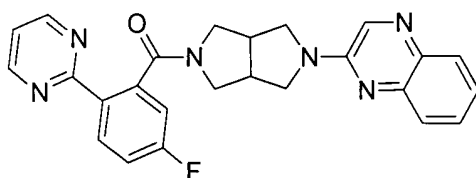
(m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 3H)。

實例 145：2-{5-[(2-乙氧基萆-1-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



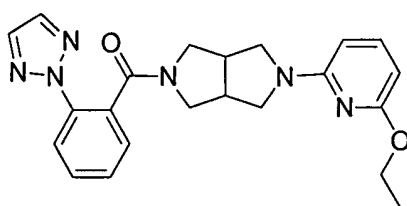
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用 2-(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-喹啉(中間物 35)與 2-乙氧基萆-1-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 438.53； m/z 測得為 439.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.95 – 7.55 (m, 6H), 7.52 – 7.17 (m, 4H), 4.34 – 2.94 (m, 12H), 1.49 – 1.19 (m, 3H)。

實例 146：2-{5-[(5-氟-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉。



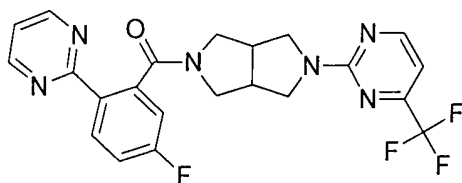
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{21}FN_6O$ 之質量為 440.48； m/z 測得為 441.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.71 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.37 – 8.30 (m, 2H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.87 – 3.70 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.03 (m, 3H)。

實例 147：2-(6-以氧基吡啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



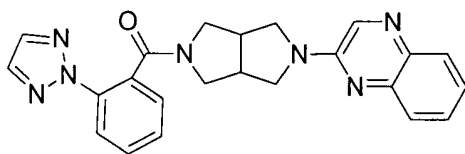
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-6-乙氧基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 之質量為 404.47； m/z 測得為 405.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 6.00 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.83 (d, $J = 7.9$, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 3.11 – 2.86 (m, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$, 3H)。

實例 148：2-[(5-氟-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]-5-[4-(三氟甲基)嘓啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 33 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 之質量為 459.42； m/z 測得為 459.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.74 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.60 – 8.28 (m, 2H), 7.23 – 7.04 (m, 3H), 6.84 – 6.75 (m, 1H), 4.03 – 2.97 (m, 10H)。

實例 149：2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。

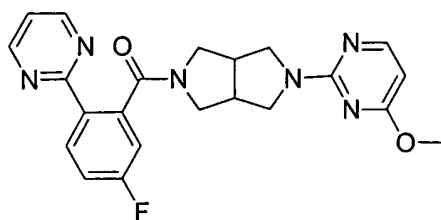


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯喹啉來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_7O$ 之質量為 411.47； m/z 測得為 412.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.92 –

201217377

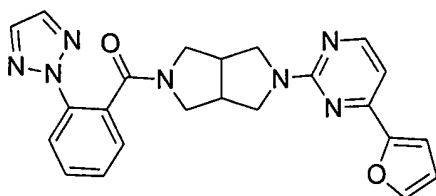
7.88 (m, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.62 – 7.32 (m, 5H),
4.01 – 3.35 (m, 7H), 3.22 – 2.98 (m, 3H)。

實例 150：2-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



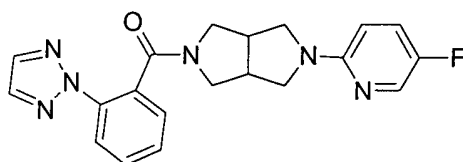
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 之質量為 420.45； m/z 測得為 421.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.73 (d, $J = 4.9$, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.8, 5.6$, 1H), 8.06 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 3H), 6.01 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.01 – 3.43 (m, 10H), 3.23 – 2.90 (m, 3H)。

實例 151：2-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



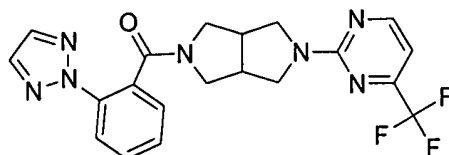
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4-呋喃-2-基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_7OS$ 之質量為 427.47； m/z 測得為 428.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.37 – 8.30 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.80 – 7.37 (m, 6H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 5.1$, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 3.99 – 3.30 (m, 7H), 3.12 – 2.91 (m, 3H)。

實例 152 : 2-(5-氟吡啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



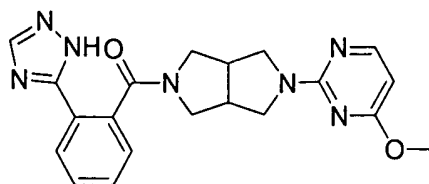
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2,5-二氟吡啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{19}FN_6O$ 之質量為 378.41； m/z 測得為 379.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (d, $J = 3.0$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.58 – 7.37 (m, 3H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 9.1$, 3.3, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.24 (m, 6H), 3.13 – 2.89 (m, 3H)。

實例 153 : 2-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



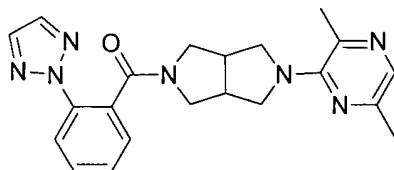
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4-三氟甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 之質量為 429.40； m/z 測得為 430.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.58 – 8.40 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 4.9$, 1H), 3.99 – 3.29 (m, 7H), 3.19 – 2.91 (m, 3H)。

實例 154：2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



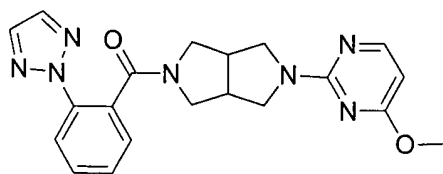
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 之質量為 391.44； m/z 測得為 392.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.16 – 7.92 (m, 3H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 5.8$, 1H), 4.02 – 3.33 (m, 10H), 3.20 – 2.83 (m, 4H)。

實例 155：2-(3,6-二甲基吡咩-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 3-氯-2,5-二甲基吡咩來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 之質量為 391.44； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 3H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 3.90 (dd, $J = 12.6$, 7.6, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.7$, 7.5, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.8$, 5.1, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例 156：2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

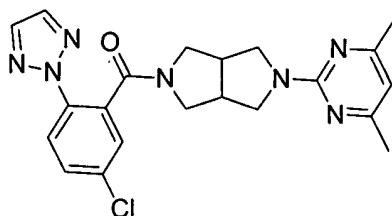


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI)

201217377

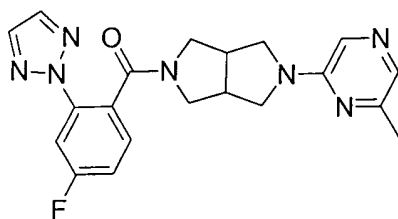
$C_{20}H_{21}N_7O_2$ 之質量為 391.43 ; m/z 測得為 392.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 5.7$, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 5H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.50 – 3.30 (m, 2H), 3.09 – 2.89, (m, 3H)。

實例 157 : 2- {[5- 氯 -2-(2H-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯基] 羰基} -5-(4,6-二甲基嘓啖-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



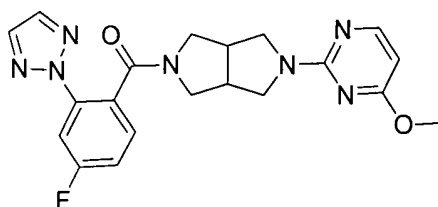
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 9 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 之質量為 423.91 ; m/z 測得為 424.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.95 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.7$, 2.3, 1H), 7.40 (d, $J = 2.3$, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 3H), 3.55 – 3.29 (m, 2H), 3.11 – 2.78 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 158 : 2- {[4- 氟 -2-(2H-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯基] 羰基} -5-(6-甲基吡啖-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 22 及 2-氯-6-甲基吡咩來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O$ 之質量為 393.43； m/z 測得為 394.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.82 – 7.69 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 5.8$, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.29 (m, 3H), 3.18 – 2.88 (m, 3H), 2.38 (s, 3H)。

實例 159：2-{[4-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

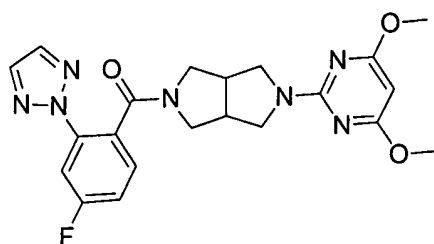


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 22 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 之質量為 409.43； m/z 測得為 388.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.88 – 7.62 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 5H), 3.70

201217377

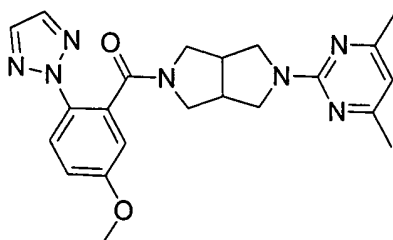
(dd, $J = 20.4, 8.4, 2\text{H}$), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.51 – 3.28 (m, 2H), 3.13 – 2.84 (m, 3H)。

實例 160：2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



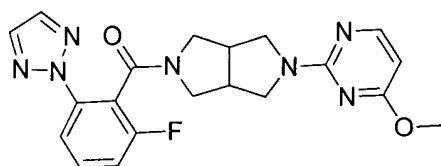
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 22 及 2-氟-4,6-二甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$ 之質量為 439.45； m/z 測得為 440.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.86 – 7.66 (m, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.98 – 3.77 (m, 8H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.29 (m, 2H), 3.09 – 2.84 (m, 3H)。

實例 161：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



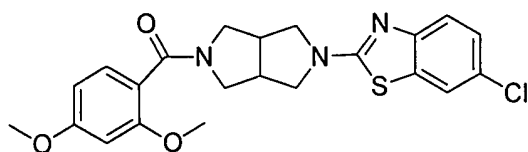
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 10 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 之質量為 419.49; m/z 測得為 420.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 6.27 (s, $J = 20.0$, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 5H), 3.73 – 3.25 (m, 5H), 3.08 – 2.81 (m, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 6H)。

實例 162: (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



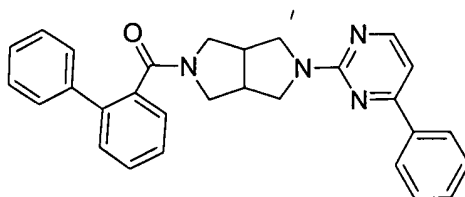
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 12 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 之質量為 409.42; m/z 測得為 410.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.10 – 8.01 (m, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 1H), 6.03 – 5.97 (m, 1H), 4.02 – 3.46 (m, 10H), 3.33 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.88 (m, 2H)。

實例 163 : 6-氯-2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑。



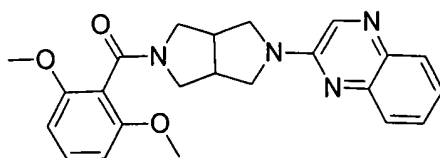
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 40 及 2,4-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$ 之質量為 443.96； m/z 測得為 444.2 $[M+H]^+$ 。

實例 164：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-苯基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



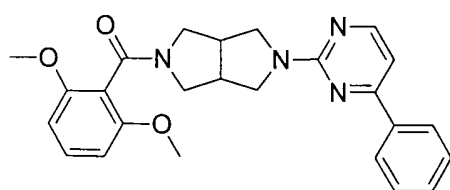
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{29}H_{26}N_4O$ 之質量為 446.56； m/z 測得為 447.3 $[M+H]^+$ 。

實例 165：2-{5-[(2,6-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹喏啉。



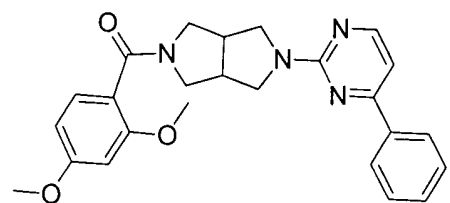
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2,6-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 404.47; m/z 測得為 405.3 $[M+H]^+$ 。

實例 166：2-[(2,6-二甲氧基苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



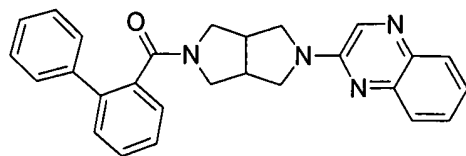
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2,6-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 430.51; m/z 測得為 431.2 $[M+H]^+$ 。

實例 167：2-[(2,4-二甲氧基苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



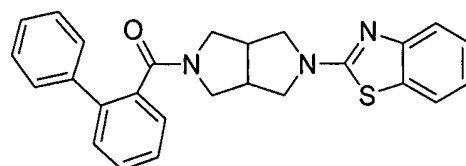
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 2,4-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 430.51; m/z 測得為 431.2 $[M+H]^+$ 。

實例 168：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



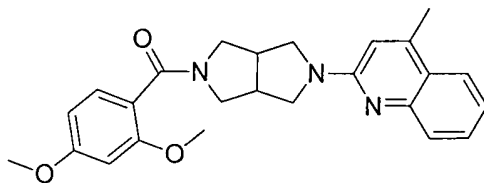
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{24}N_4O$ 之質量為 420.52； m/z 測得為 421.3 $[M+H]^+$ 。

實例 169：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-1,3-苯并噻唑。



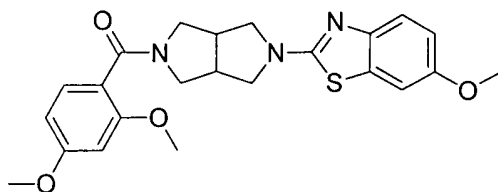
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-1,3-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_3OS$ 之質量為 425.56； m/z 測得為 426.2 $[M+H]^+$ 。

實例 170：2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-4-甲基喹啉。



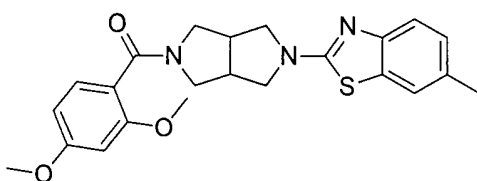
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-4-甲基喹啉來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{27}N_3O_3$ 之質量為 417.51； m/z 測得為 418.3 $[M+H]^+$ 。

實例 171：2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑。



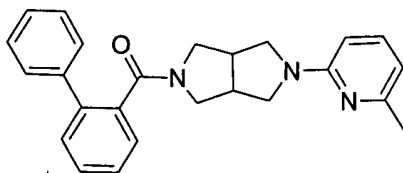
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-6-甲氧基-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_3O_4S$ 之質量為 439.54； m/z 測得為 440.2 $[M+H]^+$ 。

實例 172：2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-甲基-1,3-苯并噻唑。



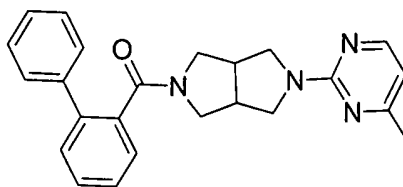
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-6-甲基苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_3O_3S$ 之質量為 423.54； m/z 測得為 424.2 $[M+H]^+$ 。

實例 173：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



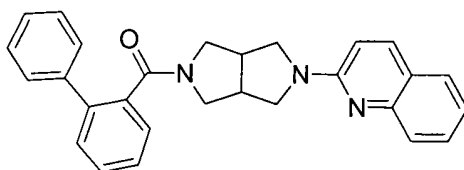
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-6-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_4O$ 之質量為 383.5； m/z 測得為 384.3 $[M+H]^+$ 。

實例 174：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



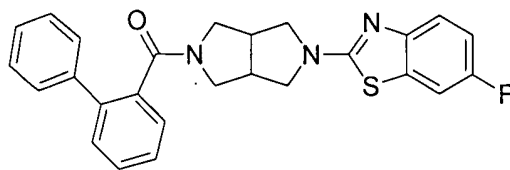
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_4O$ 之質量為 384.49； m/z 測得為 385.2 $[M+H]^+$ 。

實例 175：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉。



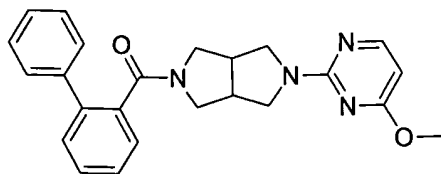
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯喹啉來製備。MS (ESI) $C_{28}H_{25}N_3O$ 之質量為 419.53； m/z 測得為 420.3 $[M+H]^+$ 。

實例 176：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-氟-1,3-苯并噻唑。



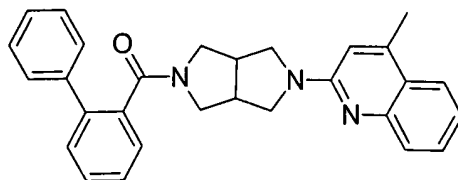
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-6-氟-苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{22}FN_3OS$ 之質量為 443.55； m/z 測得為 444.2 $[M+H]^+$ 。

實例 177：2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



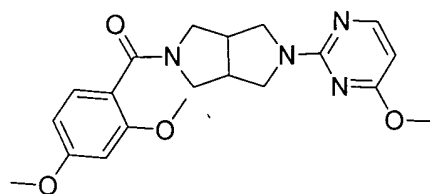
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{24}N_4O_2$ 之質量為 400.48； m/z 測得為 401.2 $[M+H]^+$ 。

實例 178：2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-4-甲基喹啉。



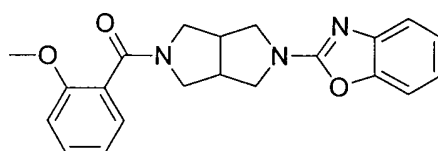
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-4-甲基喹啉來製備。MS (ESI) $C_{29}H_{27}N_3O$ 之質量為 433.56； m/z 測得為 434.3 $[M+H]^+$ 。

實例 179：(2,4-二甲氧苯基)-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



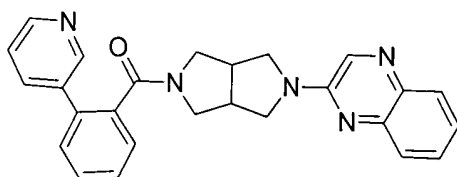
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-4-甲氧基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{24}N_4O_4$ 之質量為 384.43； m/z 測得為 385.2 $[M+H]^+$ 。

實例 180：(5-苯并呋唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 28 及 2-甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{21}N_3O_3$ 之質量為 363.42； m/z 測得為 364.2 $[M+H]^+$ 。

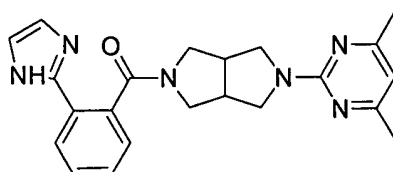
實例 181：(2-吡啶-3-基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



201217377

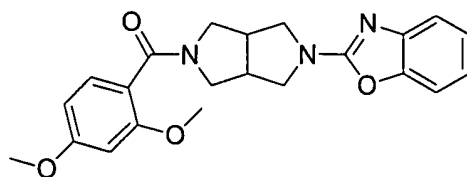
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2-吡啶-3-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_5O$ 之質量為 421.51； m/z 測得為 422.3 $[M+H]^+$ 。

實例 182：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-(1H-咪唑-2-基)-苯基]甲酮。



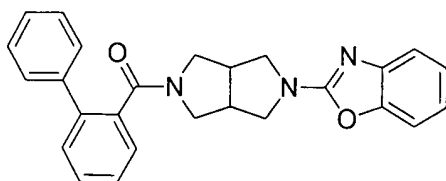
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(1H-咪唑-2-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O$ 之質量為 388.47； m/z 測得為 398.2 $[M+H]^+$ 。

實例 183：(5-苯并呋唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2,4-二甲氧基苯基)甲酮。



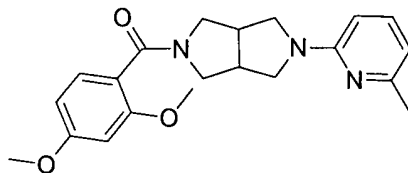
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 28 及 2,4-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_3O_4$ 之質量為 393.45； m/z 測得為 394.2 $[M+H]^+$ 。

實例 184：(5-苯并呋唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-聯苯-2-基甲酮。



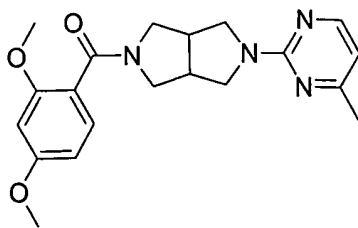
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-苯并呋唑來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{23}N_3O_2$ 之質量為 409.49； m/z 測得為 410.2 $[M+H]^+$ 。

實例 185：(2,4-二甲氧苯基)-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



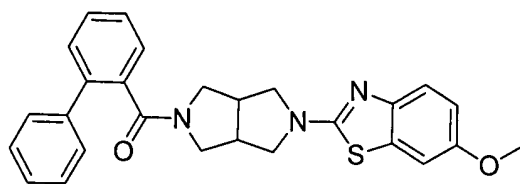
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-6-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 之質量為 367.45； m/z 測得為 368.3 $[M+H]^+$ 。

實例 186：(2,4-二甲氧苯基)-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



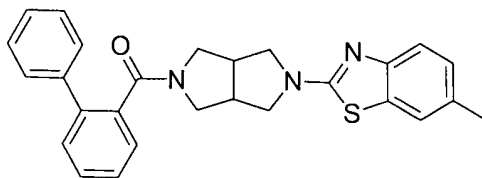
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 38 及 2-氯-4-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{24}FN_4O_3$ 之質量為 368.43； m/z 測得為 369.3 $[M+H]^+$ 。

實例 187：聯苯-2-基-[5-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



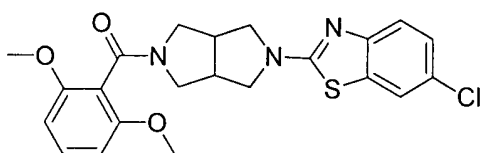
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-6-甲氧基苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{25}N_3O_2S$ 之質量為 455.57； m/z 測得為 456.2 $[M+H]^+$ 。

實例 188：聯苯-2-基-[5-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



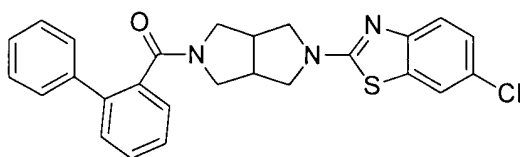
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 17 及 2-氯-6-甲基苯并噻唑來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{25}N_3OS$ 之質量為 439.57; m/z 測得為 440.2 $[M+H]^+$ 。

實例 189：[5-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2,6-二甲氧苯基)甲酮。



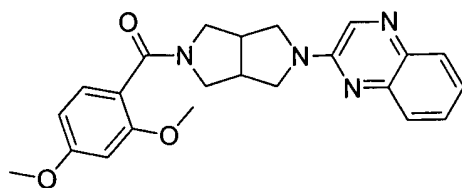
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 40 及 2,6-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$ 之質量為 443.96； m/z 測得為 444.2 $[M+H]^+$ 。

實例 190：聯苯-2-基-[5-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



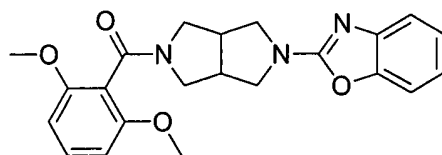
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 40 及聯苯基-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S$ 之質量為 459.99； m/z 測得為 $460.2 [M+H]^+$ 。

實例 191：(2,4-二甲氧苯基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



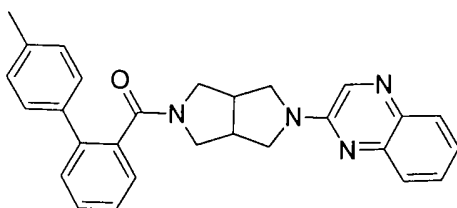
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 2,4-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 404.47； m/z 測得為 $405.3 [M+H]^+$ 。

實例 192：(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2,6-二甲氧苯基)甲酮。



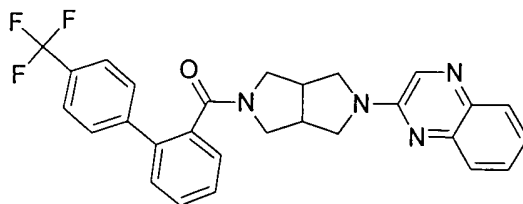
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 41 及 2-氯-苯并呋唑來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_3O_4$ 之質量為 393.45； m/z 測得為 $394.2 [M+H]^+$ 。

實例 193：(4'-甲基聯苯-2-基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



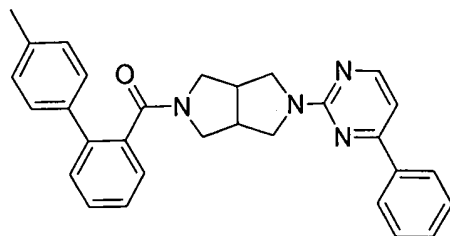
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 4'-甲基聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{28}H_{26}N_4O$ 之質量為 434.55； m/z 測得為 435.3 $[M+H]^+$ 。

實例 194：(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(4'-三氟甲基聯苯-2-基)甲酮。



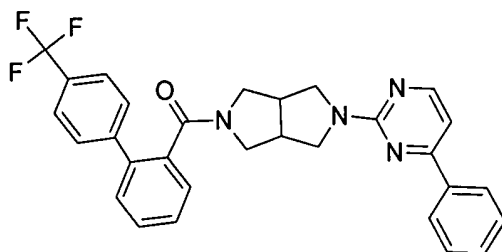
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 4'-三氟甲基聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{28}H_{23}F_3N_4O$ 之質量為 488.50； m/z 測得為 489.2 $[M+H]^+$ 。

實例 195：(4'-甲基聯苯-2-基)-[5-(4-苯基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



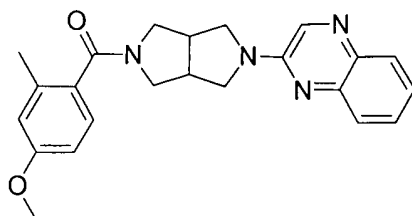
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 4'-甲基聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{30}H_{28}N_4O$ 之質量為 460.58； m/z 測得為 461.3 $[M+H]^+$ 。

實例 196：[5-(4-苯基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(4'-三氟甲基聯苯-2-基)甲酮。



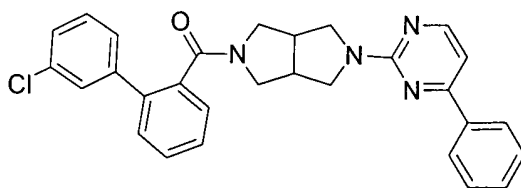
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 4'-三氟甲基聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{30}H_{53}F_3N_4O$ 之質量為 514.56； m/z 測得為 515.3 $[M+H]^+$ 。

實例 197：(4-甲氧基-2-甲基苯基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮。



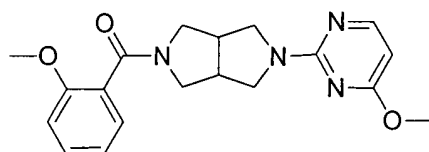
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 及 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 之質量為 388.47; m/z 測得為 389.2 $[M+H]^+$ 。

實例 198：(3'-氯-聯苯-2-基)-[5-(4-苯基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



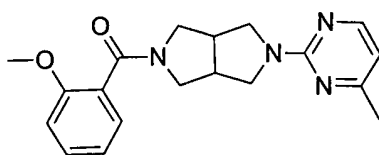
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 26 及 3'-氯-聯苯-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{29}H_{25}ClN_4O$ 之質量為 480.99； m/z 測得為 481.2 $[M+H]^+$ 。

實例 199：(2-甲氧苯基)-[5-(4-甲氧基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



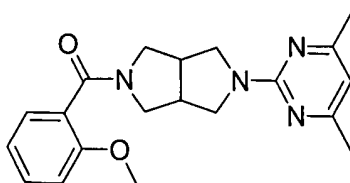
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 32 及 2-甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{22}N_4O_3$ 之質量為 354.41； m/z 測得為 355.2 $[M+H]^+$ 。

實例 200：(2-甲氧基)-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



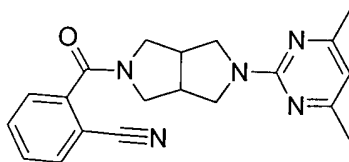
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 27 及 2-甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{22}N_4O_2$ 之質量為 338.41； m/z 測得為 339.3 $[M+H]^+$ 。

實例 201：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-甲氧基)甲酮。



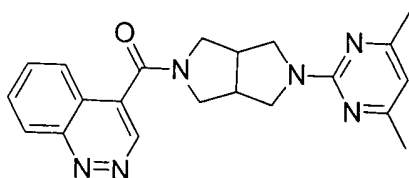
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{24}N_4O_2$ 之質量為 352.44； m/z 測得為 353.3 $[M+H]^+$ 。

實例 202：2-[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]苯甲腈。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-氰基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_5O$ 之質量為 347.42； m/z 測得為 348.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.51 – 8.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.06 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 3H), 3.48 – 3.33 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.69 – 2.27 (m, 10H), 1.68 – 1.50 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 3H)。

實例 203：吡啶-4-基-[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。

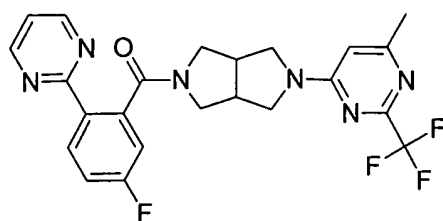


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及吡啶-4-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O$ 之質

201217377

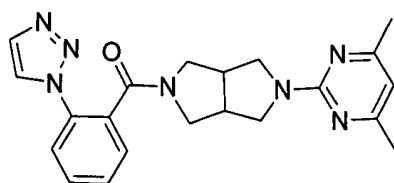
重為 374.45； m/z 測得為 375.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.26 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.78-3.68(m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.29 (s, 6H)。

實例 204：(5-氟-2-嘧啶-2-苯基)-[5-(6-甲基-2-三氟甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



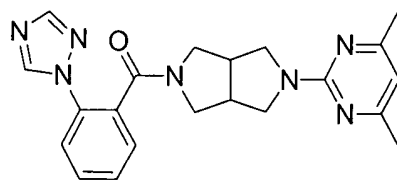
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 13 及中間物 31 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 之質量為 472.45； m/z 測得為 473.2 $[M+H]^+$ 。

實例 205：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-1-苯基)甲酮。



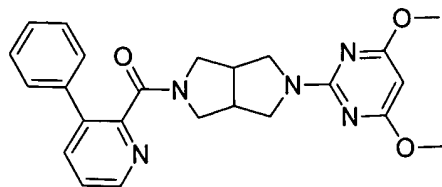
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 3 及中間物 15 作為起始物質來製備。在此情況下，首先將中間物 C 耦合至中間物 15，接著在加入 2-氯-4,6-甲基嘧啶前先移除甲酸三級丁酯。(ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.38 – 3.25 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 3H), 2.29 (s, 6H)。

實例 206：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,4]三唑-1-苯基)甲酮。



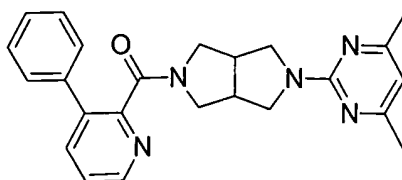
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。

實例 207：[5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-苯基吡啶-2-基)甲酮。



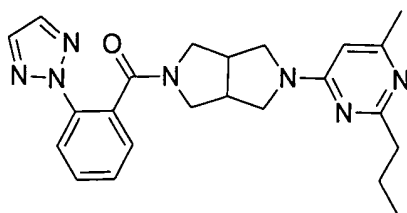
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 39 及 3-苯基吡啶-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O_3$ 之質量為 431.50; m/z 測得為 432.3 $[M+H]^+$ 。

實例 208：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-苯基吡啶-2-基)甲酮。



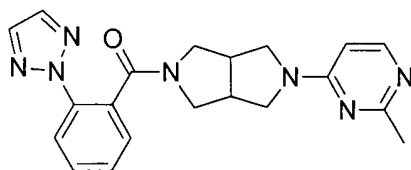
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3-苯基吡啶-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_5O$ 之質量為 399.5; m/z 測得為 400.3 $[M+H]^+$ 。

實例 209：[5-(6-甲基-2-丙基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



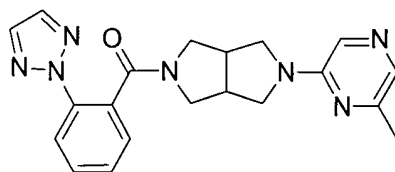
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 4-氯-6-甲基-2-丙基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 之質量為 417.51； m/z 測得為 418.2 $[M+H]^+$ 。

實例 210：[5-(2-甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



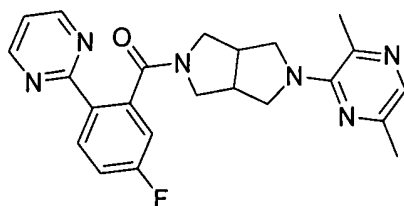
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 4-氯-2-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 之質量為 375.43； m/z 測得為 376.2 $[M+H]^+$ 。

實例 211：[5-(6-甲基吡啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



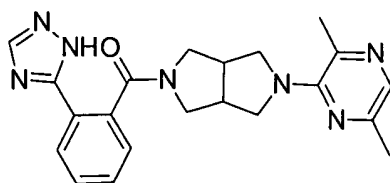
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 2-氯-6-甲基吡啶來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O$ 之質量為 375.43； m/z 測得為 376.2 $[M+H]^+$ 。

實例 212：[5-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-氟-2-嘧啶-2-苯基)甲酮。



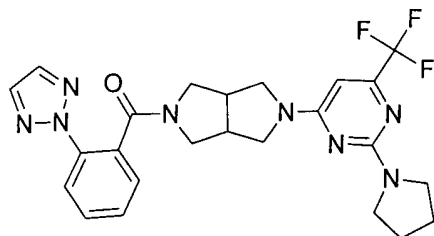
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 34 及中間物 13 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.47； m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。

實例 213：[5-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]甲酮。



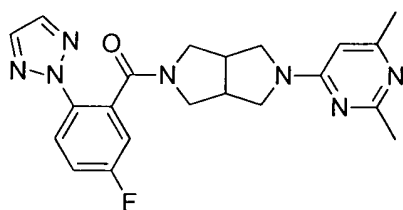
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 34 及 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}N_7O$ 之質量為 389.46； m/z 測得為 390.2 $[M+H]^+$ 。

實例 214：[5-(2-吡咯啶-1-基-6-三氟甲基嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 20 及 4-氯-2-吡咯啉-1-基-6-三氟甲基嘧啶酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}F_3N_8O$ 之質量為 498.51； m/z 測得為 499.2 $[M+H]^+$ 。

實例 215：2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

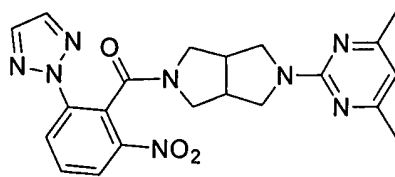


標題化合物係以類似於製備中間物 23 的方式，以(5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(中間物 21)取代六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧酸三級丁酯以及以 4-氯-2,6-二甲基嘧啶取代步驟 A 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.19； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。

預測實例 216-218 可利用上述之一般方式來合成。

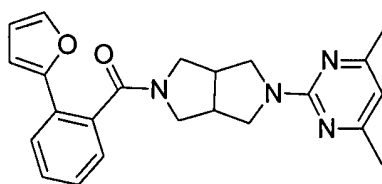
201217377

實例 216：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-硝基-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。



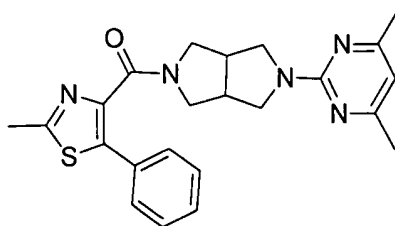
MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_8O_3$ 之質量為 434.45。

實例 217：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-呋喃-2-苯基)甲酮。



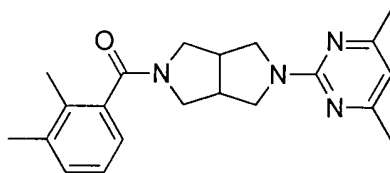
MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 之質量為 388.46。

實例 218：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)甲酮。



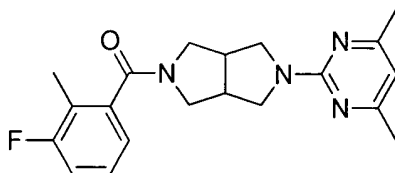
MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5OS$ 之質量為 419.54。

實例 219：2-[(2,3-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



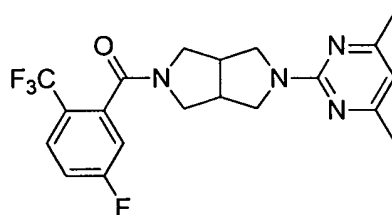
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,3-二甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ 之質量為 350.47； m/z 測得為 351.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

實例 220：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-氟-2-甲基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



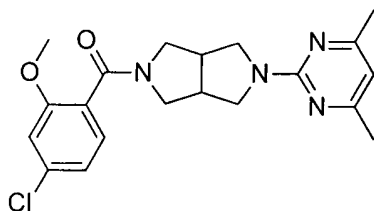
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3-氯-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{23}FN_4O$ 之質量為 354.4； m/z 測得為 355.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.19 – 3.02 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H)。

實例 221：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



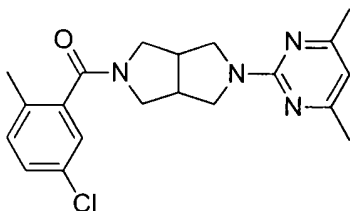
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}F_4N_4O$ 之質量為 408.4； m/z 測得為 409.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 222: 2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 4-氯-2-甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$ 之質量為 386.9； m/z 測得為 389.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.13 – 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 223: 2-[(5-氯-2-甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

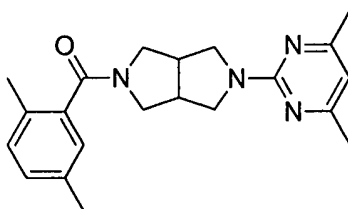


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-氯-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI)

201217377

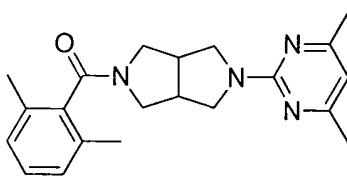
$C_{20}H_{23}N_4O$ 之質量為 370.9 ; m/z 測得為 371.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 3.17 – 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 3H) 。

實例 224 : 2-[(2,5-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



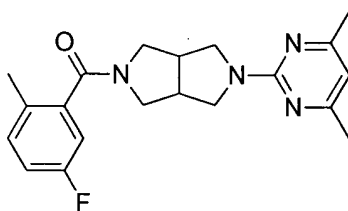
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,5-二甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ 之質量為 350.5 ; m/z 測得為 351.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) 。

實例 225 : 2-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,6-二甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ 之質量為 350.5; m/z 測得為 351.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.00 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.15-3.87 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.08 – 2.90 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

實例 226: 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-甲基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

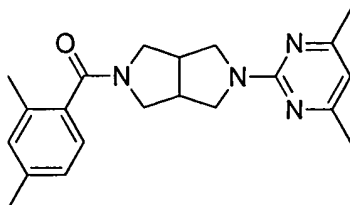


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 5-氟-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{23}FN_4O$ 之質量為 354.4; m/z 測得為 355.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98-3.87 (m 2H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz,

201217377

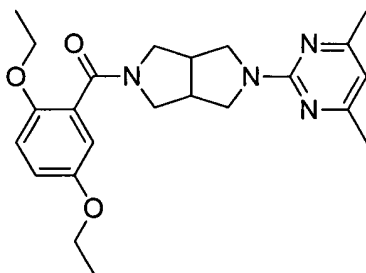
1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.16 – 2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H)。

實例 227：2-[(2,4-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



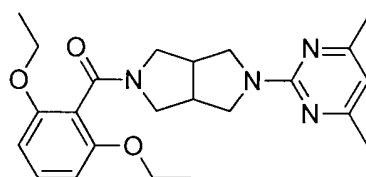
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,4-二甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O$ 之質量為 350.5; m/z 測得為 351.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.02 (s, 2H), 6.29 (s, 0H), 3.92 (ddd, $J = 19.2, 12.2, 7.7$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 0H), 3.63 (ddd, $J = 18.1, 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J = 50.9, 27.4, 6.2$ Hz, 0H), 2.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.28 – 2.24 (m, 3H)。

實例 228：2-[(2,5-二乙氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



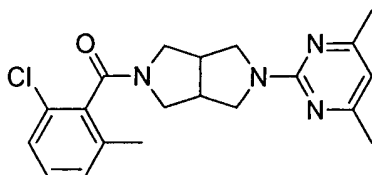
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,5-二乙氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 之質量為 410.5； m/z 測得為 411.3 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.89 – 6.77 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.04 – 3.83 (m, 6H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.70 – 3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 3.13 – 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.44 – 1.23 (m, 6H)。

實例 229：2-[(2,6-二乙氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



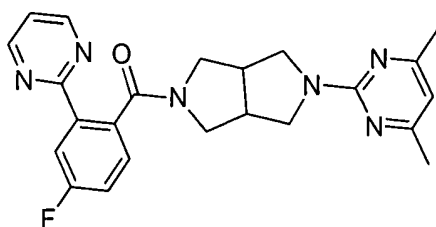
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,6-二乙氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 之質量為 410.5； m/z 測得為 411.3 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55-6.46 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.11 – 2.87 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 6H), 1.44 – 1.25 (m, 6H)。

實例 230: 2-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



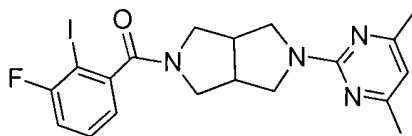
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-氯-6-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{23}ClN_4O$ 之質量為 370.9； m/z 測得為 371.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (觀察到旋轉異構體) 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.74-3.36 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 9H)。

實例 231: (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



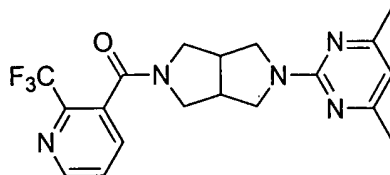
標題化合物係以類似於實例 15 的方式，以中間物 87 取代 3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.47; m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。

實例 232：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-碘苯基)甲酮。



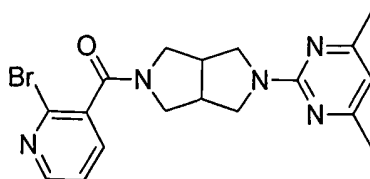
標題化合物係以類似於實例 15 的方式，以 2-碘-3-氟苯甲酸取代 3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{20}FIN_4O$ 之質量為 466.3; m/z 測得為 467.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 5.2$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.5, 7.7, 1.3$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.94 (ddd, $J = 20.9, 12.2, 7.6$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 3H), 2.29 (s, 6H)。

實例 233：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(三氟甲基)菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{20}F_3N_5O$ 之質量為 391.4； m/z 測得為 392.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (dd, $J = 4.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 12.4$, 6.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.8$, 7.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.7$, 7.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.6$, 7.3 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.34 (s, 5H)。

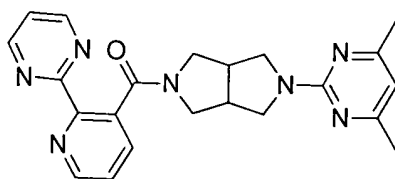
實例 234：2-溴吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 1 的方式，使用中間物 23 及 2-溴吡啶-3-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{18}H_{20}BrN_5O$ 之質量為 401.09； m/z 測得為 402.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (dd, $J = 4.7$, 1.8, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.4$, 4.8, 1H), 6.38 – 6.24 (m,

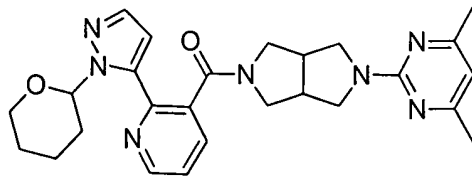
1H), 3.94 (dd, $J = 12.1, 7.6$, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.5, 7.3$, 1H), 3.74 – 3.46 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 6H)。

實例 235：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



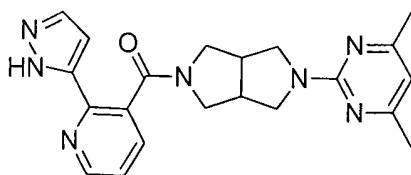
在 2-溴吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(實例 234)(50 mg, 0.14 mmol)、2-三丁基錫烷基嘧啶(50 mg, 0.14 mmol)及碘化亞銅(2.6 mg, 0.014 mmol)溶於 1,4 二噁烷(1 mL)之溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)。將該反應在 160 °C 下於微波反應器中照射一小時。生成之溶液以 Celite®過濾、以 DCM 清洗並濃縮。純化(FCC) (MeOH (NH_3)/DCM)以得到標題化合物(35 mg, 64%)。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 之質量為 401.20; m/z 測得為 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.85 (s, 3H), 7.70 (d, $J = 6.7$, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 4.4$, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 10.8, 5.0$, 1H), 3.09 – 2.88 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 6H)。

實例 236：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲酮。



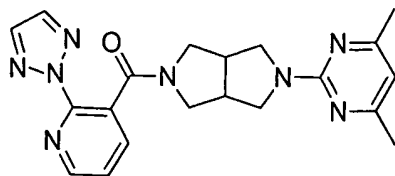
在 2-溴吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(實例 234)(50 mg, 0.12 mmol)、4-(四氫哌喃-2H-基)-1H吡唑-5 硼酸頻哪醇酯(35 mg, 0.12 mmol)、TBAB (4.0 mg, 0.012 mmol) 及 PdCl₂(dppf) (10 mg, 0.012 mmol)溶於甲苯(0.6 mL)之溶液中，加入 2N Na₂CO₃ 水溶液(0.12 ml, 0.25 mmol)。將該反應在 110°C 下於微波反應器中照射一小時。生成之溶液以 Celite®過濾、以 DCM 清洗並濃縮。純化(FCC) (MeOH (NH₃)/DCM)以得到標題化合物(52 mg, 88%)。MS (ESI) C₂₆H₃₁N₇O₂ 之質量為 473.25; m/z 測得為 474.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.72 (dd, *J* = 4.7, 1.8, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.7, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.5, 1H), 6.56 (dd, *J* = 18.2, 9.1, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 1H), 3.91 – 3.71 (m, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.53 – 3.36 (m, 2H), 3.36 – 3.06 (m, 3H), 2.98 – 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, *J* = 6.4, 1H), 2.51 (d, *J* = 10.0, 1H), 2.28 (d, *J* = 9.8, 6H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。

實例 237 : (2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



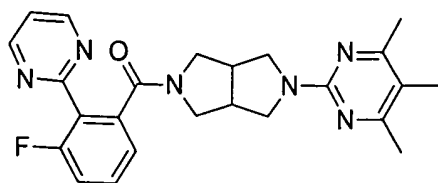
在(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲酮(實例 236)(210 mg, 0.43 mmol)溶於 THF (10 mL)與 H₂O (1 mL)之溶液中，加入 4 N HCl 水溶液(1 mL)。使該反應攪拌 2 小時，以 3 N NaOH 水溶液中中和，並以 DCM (3 × 20 mL)萃取。將有機層結，以 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。純化(FCC) (MeOH (NH₃)/DCM 以得到標題化合物(128 mg, 73%) (MS (ESI) C₂₁H₂₃N₇O 之質量為 389.20；m/z 測得為 390.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)：8.68 – 8.59 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.1, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.2, 1H), 6.33 – 6.19 (m, 1H), 3.92 – 3.55 (m, 5H), 3.54 – 2.78 (m, 5H), 2.37 – 2.24 (m, 6H)。

實例 238 : (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



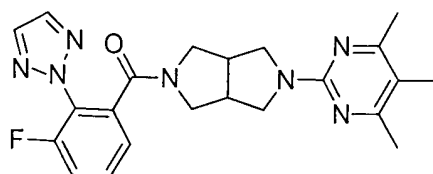
在 2-溴吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(實例 234)(150 mg, 0.37 mmol)、1H-1,2,3 三唑(43 μ L, 0.75 mmol)、CsCO₃ (247 mg, 0.75 mmol)溶於 H₂O (2 μ L)與 1,4 二噁烷(2 mL)之溶液中,加入(R,R)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-環己二胺(12 μ L, 0.75 mmol)與 CuI (3.5 mg, 0.86 mmol)。該反應在 160°C 下於微波反應器中照射 2 小時。生成之溶液以 Celite®過濾、以 DCM 清洗並濃縮。純化(FCC)(MeOH (NH₃)/DCM)以得到標題化合物(8 mg, 6%)。MS (ESI) C₂₀H₂₂N₈O 之質量為 390.19; *m/z* 測得為 391.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.65 (dd, *J* = 4.8, 1.8, 1H), 7.83 (dt, *J* = 13.3, 6.6, 2H), 7.43 (dt, *J* = 7.6, 4.5, 1H), 6.38 – 6.23 (m, 2H), 4.02 – 3.28 (m, 6H), 3.10 – 3.06 (m, 4H), 2.42 – 2.22 (m, 6H)。

實例 239: (3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



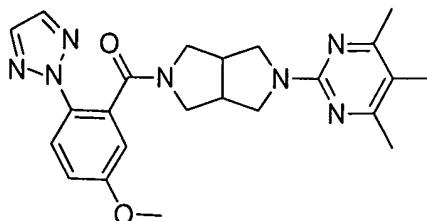
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 42 及 3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{25}FN_6O$ 之質量為 432.21； m/z 測得為 433.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (dd, $J = 4.7, 1.8, 2H$), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 4.8, 2H$), 3.94 (dd, $J = 12.1, 7.6, 2H$), 3.80 (dd, $J = 11.5, 7.3, 1H$), 3.74 – 3.46 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 3H), 2.40 – 2.13 (m, 9H)。

實例 240：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



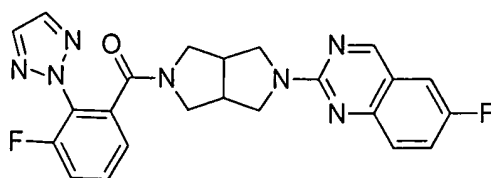
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 42 及 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_7O$ 之質量為 421.20； m/z 測得為 422.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J = 9.8, 8.4, 1.3, 1H$), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 3.86 – 3.60 (m, 3H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 3.14 (dd, $J = 10.9, 5.3, 1H$), 2.94 (dd, $J = 10.9, 7.1, 2H$), 2.38 – 2.27 (m, 6H), 2.07 (d, $J = 7.2, 3H$)。

實例 241：(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



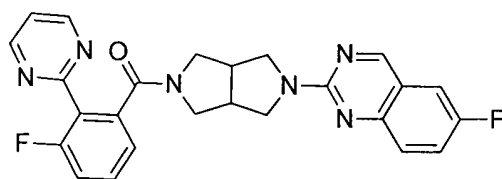
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 42 及 5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O_2$ 之質量為 433.22； m/z 測得為 434.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：7.84 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 2.8$, 1H), 6.91 (d, $J = 2.8$, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 5H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 11.4, 5.2$, 1H), 3.47 – 3.28 (m, 2H), 3.04 – 2.82 (m, 3H), 2.41 – 2.25 (m, 5H), 2.13 – 2.01 (m, 4H)。

實例 242：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(6-氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



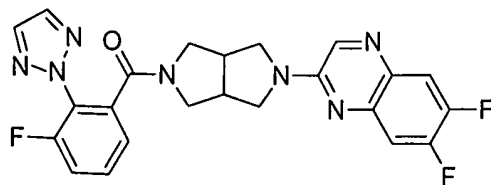
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 43 及 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{19}F_2N_7O$ 之質量為 447.16； m/z 測得為 448.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.99 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 15.8$, 2H), 7.61 (dd, $J = 11.0, 5.5$, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 9.9$, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.3, 7.4$, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 11.0, 5.3$, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H)。

實例 243：(3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)(5-(6-氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



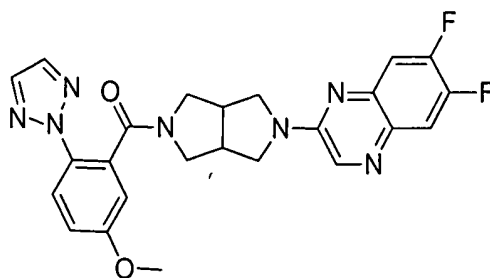
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 43 及 3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{20}F_2N_6O$ 之質量為 458.17； m/z 測得為 459.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.98 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.82 – 8.74 (m, 2H), 7.61 (dt, $J = 12.7, 6.4$, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (td, $J = 8.0, 2.7$, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 4.9$, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 3H), 3.68 – 3.52 (m, 3H), 3.36 (dd, $J = 10.9, 4.6$, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H)。

實例 244：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



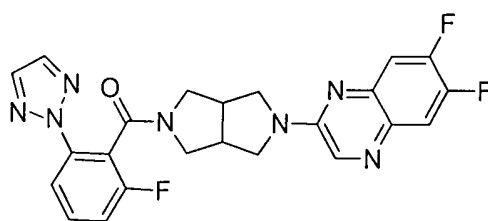
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 44 及 3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_3N_7O$ 之質量為 465.15； m/z 測得為 466.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.28 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 20.8$, 2H), 7.65 (dd, $J = 10.6$, 8.4, 1H), 7.50 (tt, $J = 9.6$, 4.8, 1H), 7.43 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 12.5$, 4.9, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.0$, 5.6, 2H), 3.66 – 3.49 (m, 4H), 3.32 – 3.16 (m, 3H)。

實例 245：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



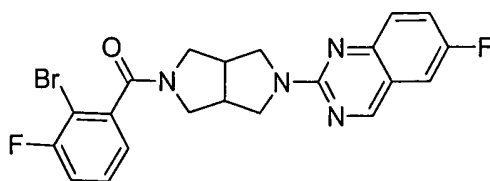
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 44 及 5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$ 之質量為 477.2； m/z 測得為 478.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.25 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.64 (dt, $J = 19.7$, 10.8, 3H), 7.42 (dd, $J = 11.4$, 8.0, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.0$, 2.8, 1H), 6.92 (d, $J = 2.8$, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 5H), 3.64 (dd, $J = 18.2$, 14.6, 5H), 3.12 (dd, $J = 19.8$, 8.6, 3H)。

實例 246：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



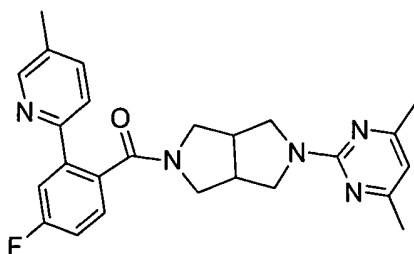
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 44 及 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_3N_7O$ 之質量為 465.2； m/z 測得為 466.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.32 – 8.24 (m, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, $J = 10.7$, 8.5, 4.2, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 4.13 – 3.48 (m, 7H), 3.40 – 3.05 (m, 3H)。

實例 247：(2-溴-3-氟苯基)(5-(6-氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 43 及 2-溴-3-氟苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{17}BrF_2N_4O$ 之質量為 458.1； m/z 測得為 459.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.95 (d, $J = 19.8$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (dt, $J = 13.3, 6.7$, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 4.01 (dt, $J = 12.8, 8.4$, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.80 – 3.48 (m, 4H), 3.27 – 3.04 (m, 3H)。

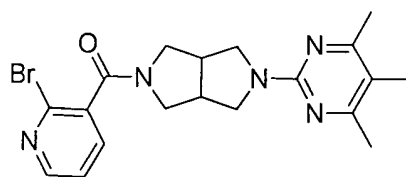
實例 248：(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(5-甲基嘓啶-2-基)苯基)甲酮。



(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(5-甲基嘓啶-2-基)苯基)甲酮。標題化合物係

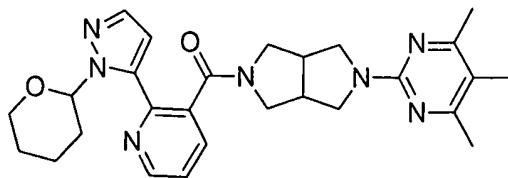
以類似於製備中間物 50、步驟 A 的方式，以(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-碘苯基)甲酮取代 2-碘-3-氟苯甲腈、5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 2-三丁基錫烷基嘓啶、二噶烷取代 DME 來製備，並在 130℃ 下加熱 60 分鐘。將反應物以矽藻土過濾、以 EtOAc 潤洗，接著濃縮後以 RP agilent HPLC 純化，凍乾部份組。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21； m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。

實例 249：(2-溴吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



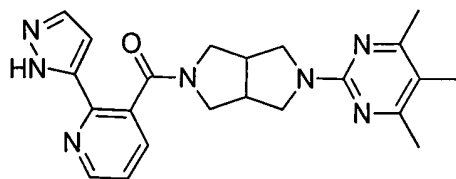
標題化合物係以類似於製備實例 1 的方式，使用中間物 42 及 2-溴吡啶-3-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{22}BrN_5O$ 之質量為 415.10； m/z 測得為 416.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (dd, $J = 4.7, 1.6, 1H$), 7.33 (dd, $J = 7.6, 4.7, 1H$), 6.38 – 6.24 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 3.74 – 3.50 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 6H), 2.12 – 2.06 (m, 3H)。

實例 250：(2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



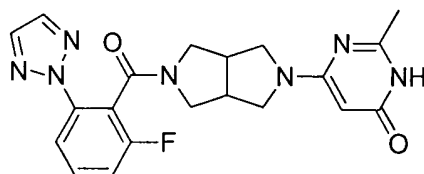
標題化合物係以類似於製備實例 236 的方式，使用實例 249 及 4-(四氫哌喃-2H-基)-1H 吡唑-5 硼酸頻哪醇酯來製備。MS (ESI) $C_{27}H_{33}N_7O_2$ 之質量為 487.27； m/z 測得為 488.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)：8.78 – 8.72 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.8, 1.5$, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.53 – 3.36 (m, 2H), 3.36 – 3.15 (m, 3H), 2.98 – 2.70 (m, 3H), 2.65 (d, $J = 6.8$, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 6H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。

實例 251：(2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 237 的方式，使用 (2-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(實例 250)來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{18}F_3N_7O$ 之質量為 403.21； m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11.90 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.7, 1.5, 1H$), 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.6, 1H$), 7.50 (d, $J = 7.0, 1H$), 7.34 – 7.21 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.66-3.60 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.39 – 2.25 (m, 6H), 2.09 (d, $J = 40.1, 3H$)。

實例 252: 6-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮。

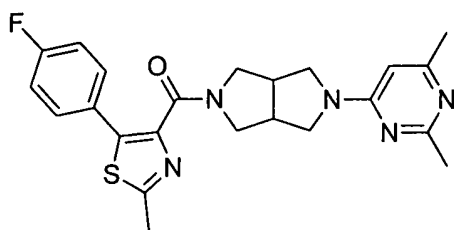


在中間物 16(35.3 mg, 0.117 mmol)溶於正丁醇(0.5 mL)之溶液中加入三乙基胺(0.065 mL, 0.47 mmol)及 6-氯-2-甲基嘧啶-4-醇。(33.9 mg, 0.234 mmol)。將混合物在 150 °C 下於微波爐中加熱 18 分鐘。反應物濃縮後以反相 HPLC 純化以得到標題產物(21.4 mg, 45%)。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 之質量為 409.4； m/z 測得為 $[M+H]^+$ 410.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.91 – 7.76 (m, 3H), 7.54 –

201217377

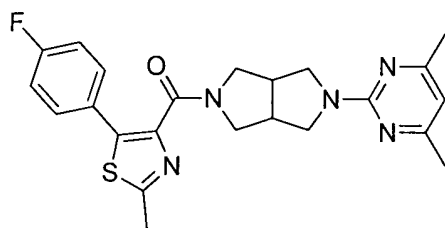
1.42 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.07 – 2.94 (m, 11H), 2.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H)。

實例 253 :2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[5-(4-氟苯甲腈苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



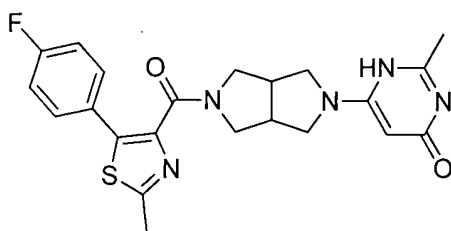
在中間物 48(15.8 mg, 0.048 mmol)之溶液中加入 DMF(0.4 mL)、4-氯-2,6-二甲基嘧啶(8.2 mg, 0.057 mmol)及碳酸鉍(38.8 mg, 0.119 mmol)。混合物在 100℃下加熱 18 小時，加水稀釋並以乙酸乙酯清洗。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。殘餘物以反相 HPLC 純化以得到標題產物(12.9 mg, 62%)。MS (ESI) C₂₃H₂₄FN₅OS 之質量為 437.5; m/z 測得為 $[M+H]^+$ 438.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.892-3.76 (m, 2H), 3.73 – 3.51 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.02 – 2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 20.0$ Hz, 6H)。

實例 254：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於實例 253 的方式，以 2-氯-4,6-二甲基嘧啶取代 4-氯-2,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_5OS$ 之質量為 437.5； m/z 測得為 $[M+H]^+$ 438.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 2H), 3.69 – 3.49 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H)。

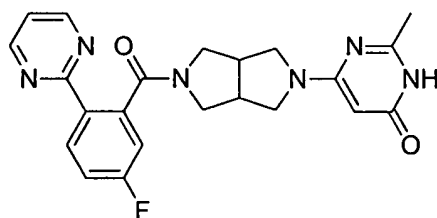
實例 255：6-[5-{[5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮。



201217377

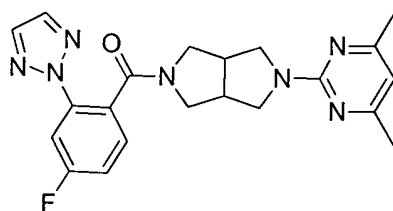
標題化合物係以類似於實例 252 的方式，以中間物 48 取代中間物 16 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2S$ 之質量為 439.5； m/z 測得為 440.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.77 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 – 3.49 (m, 4H), 3.29 – 2.82 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例 256：6-{5-[(5-氟-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-2-甲基嘓啶-4(3H)酮。



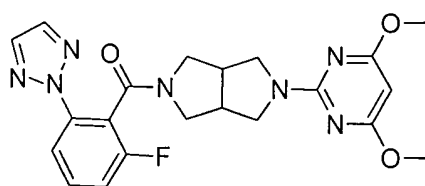
標題化合物係以類似於實例 252 的方式，以(5-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮取代中間物 16 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 之質量為 420.5； m/z 測得為 421.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.85 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.24 – 2.90 (m, 4H), 2.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H)。

實例 257：(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 4 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_5O$ 之質量為 407.19； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.80 – 7.68 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 5.8$, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.89 (dd, $J = 12.7, 7.6$, 2H), 3.69 (dd, $J = 12.8, 4.3$, 2H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 9.5, 5.0$, 2H), 1.25 (s, 6H)。

實例 258：(5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

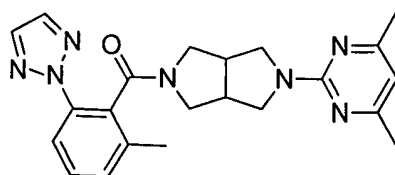


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 45 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O_3$ 之質量為 439.18； m/z 測得為 440.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 –

201217377

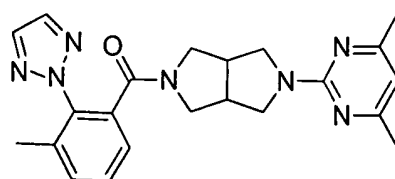
1.43 (m, 1H), 7.15 (tdd, $J = 8.4, 3.7, 0.9$, 1H), 5.39 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.02 – 3.48 (m, 13H), 3.31 – 2.89 (m, 3H)。

實例 259：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



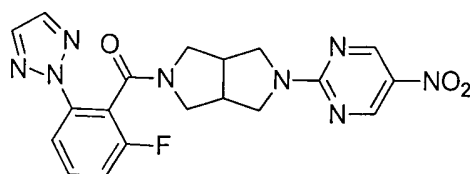
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及中間物 11 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.21; m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (td, $J = 7.9, 2.4$, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 3.8$, 1H), 3.98 – 3.30 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 11.5, 6.6$, 2H), 2.30 (d, $J = 3.6$, 3H), 1.57 (s, 6H)。

實例 260：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



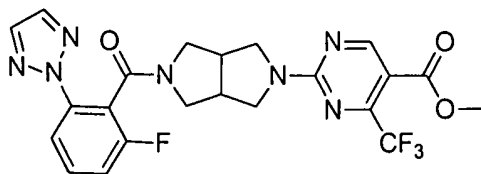
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中間物 82)來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.21； m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.76 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.88 – 3.40 (m, 8H), 3.23 (dd, $J = 11.0$, 4.9, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 16.1$, 3H), 1.63 (s, 3H)。

實例 261：(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(5-硝基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



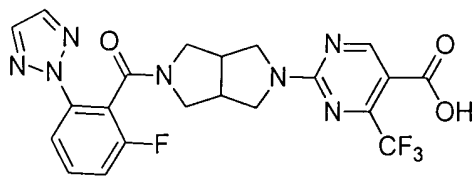
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 46 及中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{17}FN_8O_3$ 之質量為 424.14； m/z 測得為 425.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：9.10 (ddd, $J = 9.9$, 5.7, 3.3, 2H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 6.6$, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 4.13 – 3.60 (m, 7H), 3.40 – 3.07 (m, 3H)。

頁例 262：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯。



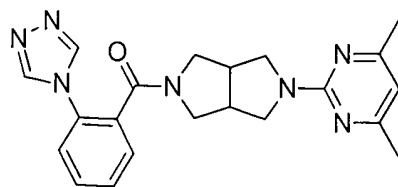
含有中間物 16(30 mg, 0.9 mmol)、2-氟-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯(22 mg, 0.09 mmol)、Cs₂CO₃ (92.4 mg, 0.28 mmol)溶於 DMA(1 mL)之混合物，在 100℃下加熱 72 小時。將混合物冷卻至室溫，加 H₂O 稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機層結合、乾燥並減壓濃縮。純化(FCC) (10% MeOH, 0.1% NH₄OH 溶於 DCM/DCM)以得到標題化合物(19 mg, 37%) MS (ESI) C₂₂H₁₉F₄N₇O₃ 之質量為 505.15；m/z 測得為 506.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.98 – 8.85 (m, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.15 (td, *J* = 8.4, 4.9, 1H), 4.15 – 3.45 (m, 11H), 3.41 – 2.95 (m, 3H)。以 1 N HCl 酸化水層並以 EtOAc 萃取。將有機層結合、乾燥並減壓濃縮。純化(FCC) (0-100% 5% MeOH 之溶液，0.5% HOAc 溶於 DCM/DCM)以得到 2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸(22 mg, 44%)。

實例 263：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸。



將標題化合物自實例 262 的合成中分離。MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_7O_3$ 之質量為 491.13； m/z 測得為 492.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)：8.90 (t, $J = 11.7$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.29 (dt, $J = 25.1, 12.6$, 1H), 4.05 – 3.50 (m, 7H), 3.18 (tdd, $J = 19.6, 13.8, 6.8$, 3H)。

實例 264：(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。

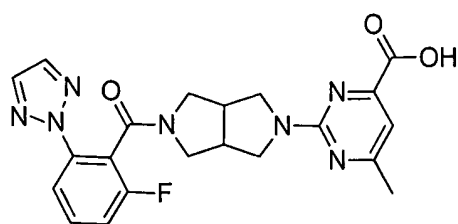


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。MS (ESI) $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$ 之質量為 505.15； m/z 測得為 506.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.49 (s, 2H), 7.54

201217377

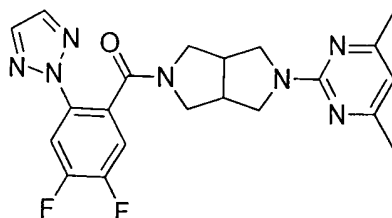
(dd, $J = 7.6, 1.9, 3\text{H}$), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 11.3, 1\text{H}$), 3.88 – 3.65 (m, 4H), 3.50 (dd, $J = 12.0, 4.4, 2\text{H}$), 3.33 (dt, $J = 11.2, 5.6, 1\text{H}$), 3.08 – 2.80 (m, 3H), 2.28 – 2.26 (m, 6H)。

實例 265：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸。



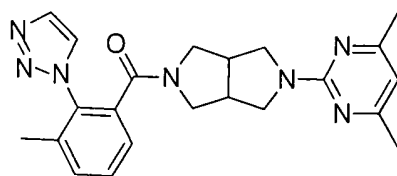
標題化合物係以類似於製備實例 262 的方式，以 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯取代 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯來製備。MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_3$ 之質量為 437.16； m/z 測得為 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (d, $J = 6.2, 1\text{H}$), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4, 1\text{H}$), 7.09 (s, 1H), 4.01 – 3.53 (m, 7H), 3.28 – 2.99 (m, 3H), 2.40 – 2.36 (m, 3H)。

實例 266：(4,5-二氟-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 4,5-二氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{21}F_2N_7O$ 之質量為 425.18； m/z 測得為 425.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 (dd, $J = 10.8, 7.0, 1H$), 7.74 (s, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.8, 7.6, 2H$), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.10 – 2.86 (m, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 6H)。

實例 267：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲酮。

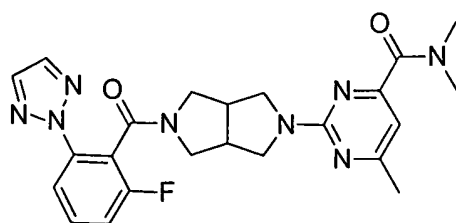


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.21； m/z 測得為 404.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 4.7, 2H$), 6.28 (s, 1H),

201217377

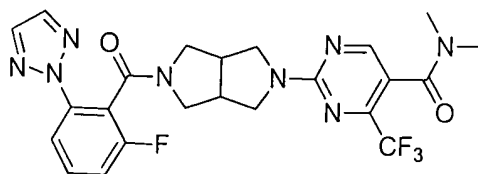
5.76 (dd, $J = 11.6, 7.2, 2H$), 3.65 – 3.29 (m, 6H), 3.12 (dd, $J = 11.1, 4.9, 1H$), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.15 (d, $J = 18.1, 3H$)。

實例 268：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-*N,N*,6-三甲基嘧啶-4-羧醯胺。



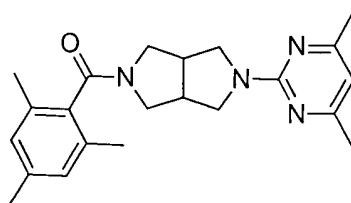
標題化合物係使用實例 265 以類似於製備實例 15 的方式，以二甲基胺取代 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯，及在最後步驟中以 EDCI 取代 HATU 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{25}FN_8O_2$ 之質量為 464.21； m/z 測得為 $464.4[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 9.8, 1H$), 4.05 – 3.48 (m, 8H), 3.31 – 2.91 (m, 10H), 2.38 (s, 4H), 1.60 (s, 3H)。

實例 269：2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-*N,N*-二甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧醯胺。



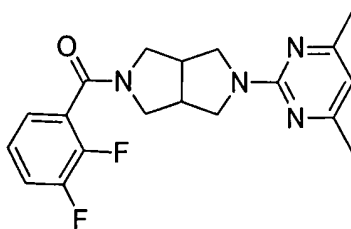
標題化合物係使用實例 263 以類似於製備實例實例 15 的方式，以二甲基胺取代 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯及在最後步驟中以 EDCI 取代 HATU 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{22}F_4N_8O_2$ 之質量為 518.18； m/z 測得為 518.2 $[M+H]^+$ 。

實例 270：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(三甲基苯基)甲酮。



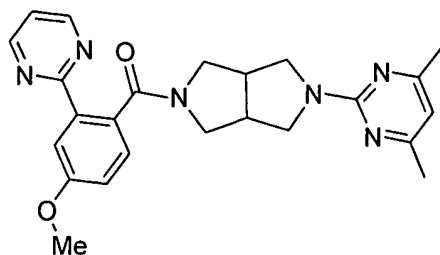
標題化合物係以類似於製備實例 15 標題化合物係以類似於製備中間物 23 及 2,4,6-三甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{28}N_4O$ 之質量為 364.23； m/z 測得為 365.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：6.82 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.03 – 3.29 (m, 8H), 3.11 – 2.89 (m, 2H), 2.35 – 2.11 (m, 15H)。

實例 271：(2,3-二氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,3-二氟苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{20}F_2N_4O$ 之質量為 358.16； m/z 測得為 358.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26 – 7.08 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.03 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.39 (dd, $J = 11.3, 5.0$, 2H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 6H)。

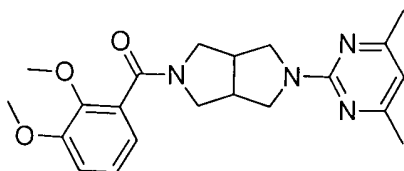
實例 272：(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(嘓啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物以類似於製備實例 15 的方式，以中間物 88 取代 3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O_2$ 之質量為 430.5； m/z 測得為 431.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.16 (q, $J =$

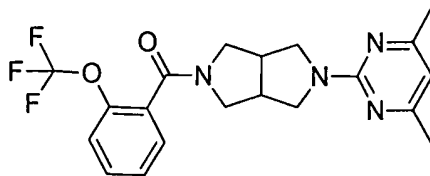
4.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.85 (ddd, $J = 11.7, 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。

實例 273：(2,3-二甲氧基苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



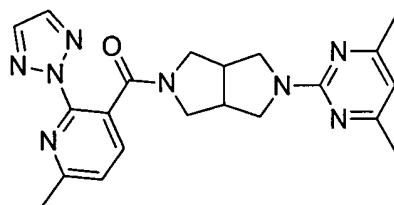
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,3-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 382.20； m/z 測得為 383.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.09 (dd, $J = 17.8, 9.7$, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.9, 1.4$, 2H), 6.33 – 6.19 (m, 1H), 4.02 – 3.43 (m, 13H), 3.32 – 2.83 (m, 3H), 2.39 – 2.21 (m, 6H)。

實例 274：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(三氟甲氧基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-(三氟甲氧基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$ 之質量為 406.16； m/z 測得為 407.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.49 – 7.27 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 4.08 – 3.36 (m, 8H), 3.28 – 2.80 (m, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 6H)。

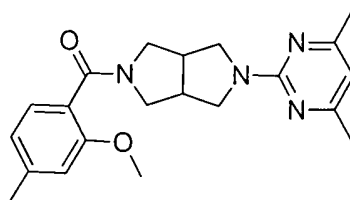
實例 275：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-3-基)甲酮。



在 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(中間物 23) (50 mg, 0.23 mmol)溶於 2 mL DMF 之淡黃色溶液中，加入 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸(中間物 70)(51 mg, 0.25 mmol)，接著加入 HATU(131 mg, 0.34 mmol)及 DIPEA(0.118 mL, 0.69 mmol)。生成之溶液在室溫下攪拌 1 小時，反應逐漸變成更明顯的亮黃色。透過 LCMS 監控反應，當不再觀察到起始物質時，以 H_2O 終止反應。將生成之雙相混合物以 EtOAc 萃取三次。

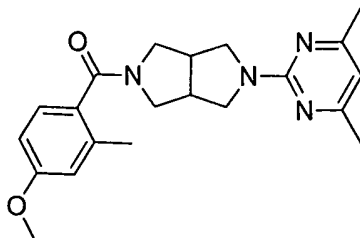
將有機層結合以鹽水沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮形成淡黃色油狀物。該黃色殘餘物以 FCC(5-50% 2M NH_3 / MeOH 溶於 DCM) 純化。由於仍有微量不純物，再次以 HPLC 0-99% CH_3N 純化以得到所需產物。MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ 之質量為 404.47; m/z 測得為 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.00 (ddd, $J = 38.4, 21.7, 7.2$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 276：(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-甲氧基-4-甲基苯基)甲酮。



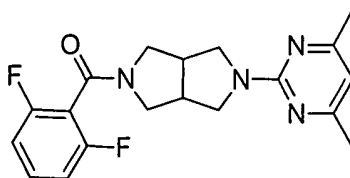
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 之質量為 366.21; m/z 測得為 367.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.13 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.00 – 3.40 (m, 11H), 3.27 – 2.85 (m, 3H), 2.41 – 2.19 (m, 9H)。

實例 277：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-甲基苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 366.21； m/z 測得為 367.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.11 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 3.46 (dt, $J = 11.9, 6.0$, 2H), 3.21 – 2.89 (m, 3H), 2.37 – 2.25 (m, 9H)。

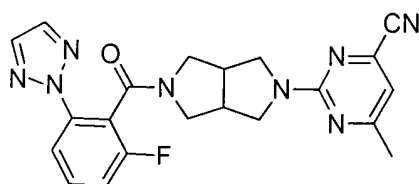
實例 278：(2,6-二氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2,6-二氟苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{20}F_2N_4O$

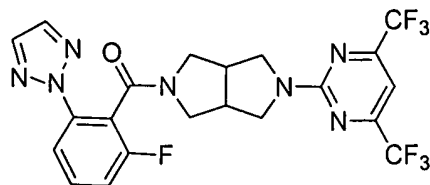
之質量為 358.16； m/z 測得為 359.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.34 (tt, $J = 8.4, 6.4$, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.12 – 3.76 (m, 3H), 3.75 – 3.45 (m, 4H), 3.36 – 2.88 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 279：2-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 12 及中間物 49 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_2N_8O$ 之質量為 418.44； m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 1H), 7.15 (ddd, $J = 8.4, 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.07 – 3.46 (m, 7H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.19 – 2.94 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

實例 280：2-[4,6-二(三氟甲基)嘧啶-2-基]-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



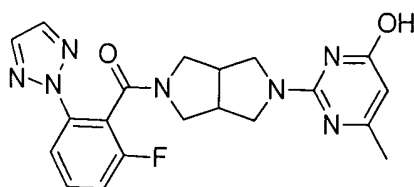
步驟 A：中間物 16(100 mg, 0.332 mmol)以 DCM (10 mL)稀釋，並加入 1,3-二-三級胺甲醯基-2-(三氟甲基磺醯基)胍(118.2 mg, 0.302 mmol)及三乙基胺(0.046 mL, 0.332 mmol)。反應在室溫下隔夜攪拌，然後以 DCM 及水稀釋，萃取並濃縮以得到粗(((三級丁氧羰基)亞胺基)(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(165 mg)，於步驟 B 使用。MS (ESI) $C_{26}H_{34}FN_7O_5$ 之質量為 543.60； m/z 測得為 544.3 $[M+H]^+$ 。

步驟 B：將粗(((三級丁氧羰基)亞胺基)(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯溶於戴奧辛(8 mL)中，加入及 TFA (3 mL)，使反應在室溫下隔夜攪拌以得到為 TFA 鹽之粗 5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲脒(214 mg)，直接於步驟 C 使用。

步驟 C：將粗 5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲脒-TFA 鹽(66 mg)以正丁醇(4 mL)稀釋並加入甲醇鈉(51.9 mg, 0.961 mmol)。反應加熱回流 1 小時，冷卻後加入 1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮(400 mg, 1.92 mmol)，再次將反應加熱回流 19 小時。接著使混合物冷卻並濃縮，加入 DCM

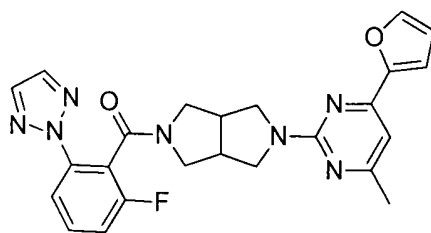
與飽和碳酸氫鈉稀釋。以 DCM 萃取並濃縮。以反相 HPLC 純化得到標題化合物 (4.6 mg)。MS (ESI) $C_{21}H_{16}F_7N_7O$ 之質量為 515.39； m/z 測得為 416.2 $[M+H]^+$ 。於 ^1H NMR 中觀察到旋轉異構體。

實例 281: 2-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲基嘧啶-4-醇。



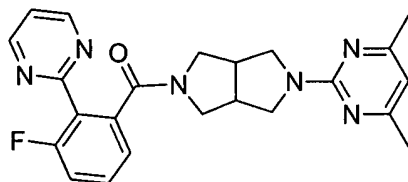
標題化合物係以類似於製備實例 280 的方式，以乙醯乙酸甲酯取代步驟 C 之 1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O_2$ 之質量為 409.42； m/z 測得為 410.2 $[M+H]^+$ 。於 ^1H NMR 中觀察到旋轉異構體。

實例 282: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4-(呋喃-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



六氟戊烷實例 280 的方式，以 1-(呋喃-2-基)丁烷-1,3-二酮取代步驟 C 之 1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{22}FN_7O_2$ 之質量為 459.49； m/z 測得為 460.2 $[M+H]^+$ 。由於旋轉異構體的關係使 ^1H NMR 的峰非常寬。

實例 283：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-[(3-氟-2-嘓啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

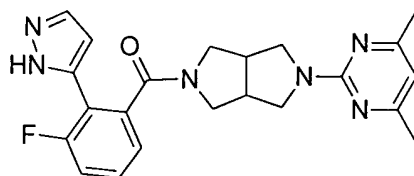


在含有 2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-八氫吡咯并[3,4-c]吡咯 (1.4 g, 6.5 mmol)、3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯甲酸 (1.4 g, 6.5 mmol) 及 TEA (1.3 mL, 9.7 mmol) 溶於 DMF (32.0 mL) 之混合物中，加入 HATU (2.7 g, 7.1 mmol)。

1 小時後，加入 EtOAc 稀釋反應混合物並以水清洗。接著以 EtOAc (1X) 萃取水層。將結合有機相 (以 Na_2SO_4) 乾燥、過濾並濃縮至完全乾燥。利用矽 [凝] 膠層析術 (0-5% MeOH 溶於 EtOAc) 純化粗產物，以得到純標題化合物 (1.2 g, 44%)。MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.48； m/z 測得為 419.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.91 – 8.56 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 9.0, 7.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.68 – 3.47 (m, 4H), 3.31

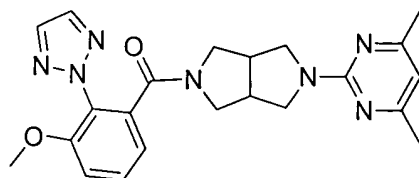
(dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。

實例 284 : 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



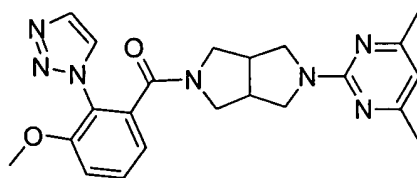
標題化合物以類似於製備實例 283 的方式，以中間物 86 取代 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O$ 之質量為 406.47； m/z 測得為 407.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 11.33 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 – 2.71 (m, 10H), 2.30 (s, 6H)。

實例 285 : 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 283 的方式，以 3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸取代 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 之質量為 419.49； m/z 測得為 420.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：7.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 4H), 3.66 (ddd, $J = 19.8, 12.1, 7.0$ Hz, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, $J = 20.1$ Hz, 6H)。

實例 286：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

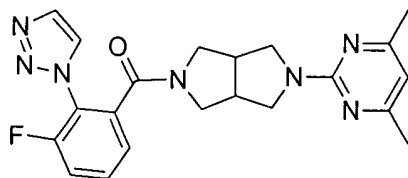


步驟 A：在 3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈(2.1 g, 11.2 mmol)溶於 MeOH(30 mL)之溶液中，加入 2 M NaOH 水溶液(10 mL)。反應加熱回流直到以 HPLC 完全確認，冷卻至室溫並以 1 N HCl 酸化至 pH=1，以 DCM (2X)萃取。將有機層結合以鹽水清洗並乾燥(以 Na_2SO_4)生成兩種產物之混合物，3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-

基)苯甲酸及 3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸，不需進一步純化可於下一步驟使用。

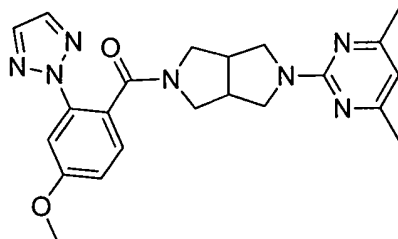
步驟 B：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。實例 286 以類似於製備實例 283 的方式，以 3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸與 3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸之混合物取代 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸來製備以得到兩種產物，實例 286 及實例 287。實例 286：MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_7O_2$ 之質量為 419.49； m/z 測得為 420.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：7.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.89–3.81 (m, 4H), 3.79–3.65 (m, 3H), 3.54–3.46 (m, 2H), 3.43–3.36 (m, 1H), 3.24 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.02–2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 287：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係自實例 286 之步驟 B 中分離。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45 ; m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 3H), 3.23 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 288 : 2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



步驟 A : (5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。在含有 2-苄基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(282 mg, 1.4 mmol)、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(306 mg, 1.4 mmol)及 TEA (0.21 mL, 1.5 mmol)溶於 DMF(7.5 mL)之混合物中，加入 HATU (583 mg, 1.5 mmol)。1 小時後，加入 EtOAc 稀釋反應混合物並以水清洗。接著以 EtOAc (1X) 萃取水層。將結合有機層乾燥(以 Na_2SO_4)並濃縮得到殘

餘物。透過 Agilent prep system (Basic) 純化以得到 327 mg (58%) 清澈油狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.79 (s, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 5H), 6.95 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.65 – 3.46 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.57 – 2.39 (m, 2H), 2.16 (dd, $J = 9.2$, 4.2 Hz, 1H)。

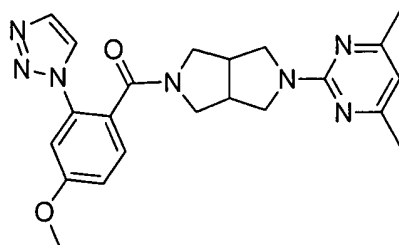
步驟 B: (六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮溶於 EtOH (20 mL) 與 AcOH (1 mL) 之溶液，使其在 50°C 下以 1 mL/min 的流速通過 20% 重量百分比之 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 裝置，連續流通 2 小時並在 50 bar 之下使用 H-cube 裝置。將反應物濃縮並以 5% Na_2CO_3 (aq) 中和，再以 CH_2Cl_2 (3X) 萃取。將有機層結合並乾燥(以 Na_2SO_4) 得到清澈油狀之(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮，其使用不需進一步純化。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.83 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.08 (dd, $J = 11.9$, 8.1 Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 11.4$, 5.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 17.8$, 14.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.4$, 3.9 Hz, 1H)。

步驟 C: 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。在(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基

201217377

-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(185 mg, 0.4 mmol)溶於 DMF(2.2 mL)之溶液中，加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶(61 mg, 0.4 mmol)。將燒瓶在 120°C 下加熱 18 小時。使燒瓶冷卻至室溫，加 EtOAc 稀釋並以 H₂O 清洗。水溶液再以 EtOAc (1X)萃取。將結合有機層以鹽水清洗並乾燥(以 Na₂SO₄)得到一油狀物。透過矽[凝]膠(15-75% EtOAc 溶於己烷)純化以得到 175 mg (97%)之標題化合物。MS (ESI) C₂₂H₂₅N₇O₂ 之質量為 419.49；m/z 測得為 420.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃)：7.73 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 5H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 3.39 – 3.28 (m, 1H), 3.05 – 2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H)。

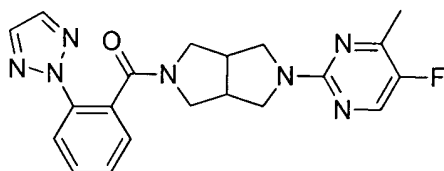
實例 289：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物以類似於製備實例 283 的方式，使用含有 4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸與從中間物 54

之合成得到的 4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸之混合物來製備。純化最終產物以得到油狀的標題化合物。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 之質量為 419.49； m/z 測得為 420.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (s, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.90 (s, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.83 – 3.66 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.99 – 2.76 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 16.2$ Hz, 6H)。

實例 290：2-(5-氟-4-甲基嘓啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

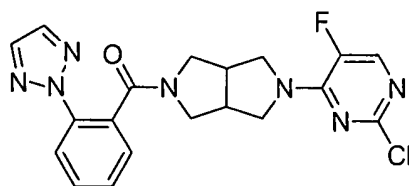


將中間物 20(86 mg, 0.30 mmol)、中間物 55(44 mg, 0.3 mmol)與 DIPEA (0.16 mL, 0.91 mmol)溶於 ACN (1 mL)之混合物在 200°C 下於微波爐加熱 2 小時。反應物在真空中濃縮並以層析術(Hex 至 100% EtOAc/Hex)純化以得到標題化合物(82 mg, 69%)。MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O$ 之質量為 393.17, m/z 測得為 394.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, $J =$

201217377

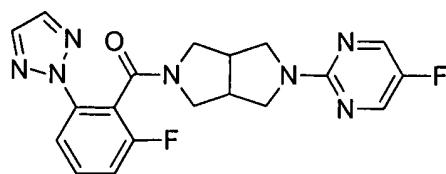
0.2 Hz, 2H), 3.93 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 3.09 – 2.88 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)。

實例 291：2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



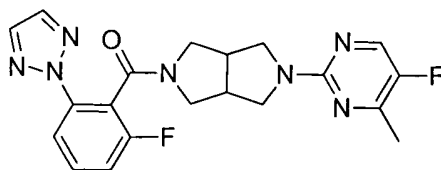
標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，使用中間物 20 並以 2,4-二氯-5-氟嘧啶取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ 之質量為 413.85； m/z 測得為 414.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.92 – 3.70 (m, 4H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.13 – 2.88 (m, 3H)。

實例 292：2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



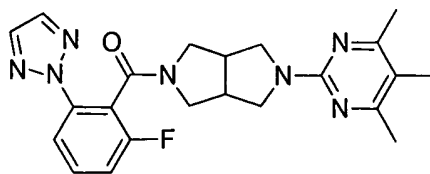
標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20 以及 2-氯-5-氟嘧啶取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{17}F_2N_7O$ 之質量為 397.39； m/z 測得為 398.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 4.02 – 3.45 (m, 7H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 2H)。

實例 293：2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



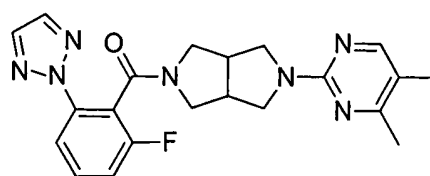
標題化合物以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20 來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_2N_7O$ 之質量為 411.42； m/z 測得為 412.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 4.01 – 3.45 (m, 7H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H)。

實例 294 : 2-{[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯基] 羰基 }-5-(4,5,6- 三 甲 基 嘧 啶 -2- 基) 八 氫 吡 咯 并 [3,4-c] 吡 咯 。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20 以及中間物 56 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_7O$ 之質量為 421.48； m/z 測得為 422.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 3.93 – 3.47 (m, 7H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。

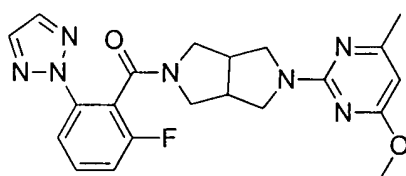
實例 295 : 2-(4,5- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基)-5-{[2- 氟 -6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20 以及中間物 57 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.45； m/z 測得為 408.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (s, 1H), 7.89 –

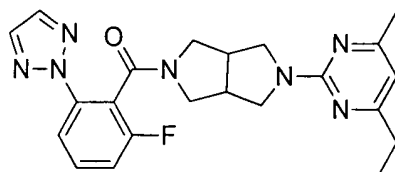
7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 4.02 – 3.46 (m, 7H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 296：2- {[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯 基] 羰 基 }-5-(4- 甲 氧 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -2- 基) 八 氫 吡 咯 并 [3,4-c] 吡 咯 。



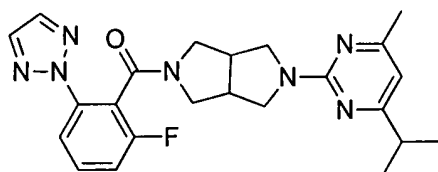
將標題化合物自中間物 58 的合成中分離。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O_2$ 之質量為 423.45； m/z 測得為 424.0。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 5.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.50 (m, 10H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

實例 297：2-(4- 乙 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -2- 基)-5- {[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯 基] 羰 基 } 八 氫 吡 咯 并 [3,4-c] 吡 咯 。



標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以中間物 58 取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶以及 1.0 M EtMgBr 溶於 THF 之溶液取代 3.0 M MeMgBr 溶於 Et₂O 之溶液來製備。MS (ESI) C₂₂H₂₄FN₇O 之質量為 421.48；m/z 測得為 422.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.50 (m, 7H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 2.94 (m, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 3H)。

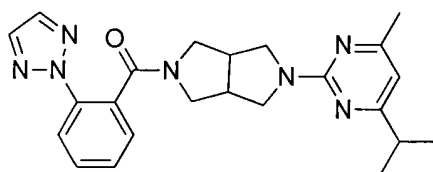
實例 298：2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以中間物 58 取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶以及 2.0 M iPrMgBr 溶於 THF 之溶液取代 3.0 M MeMgBr 溶於 Et₂O 之溶液來製備。此反應生成三種產物：2-([2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基)-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯、2-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯及 2-{[5-(1-甲基乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)]

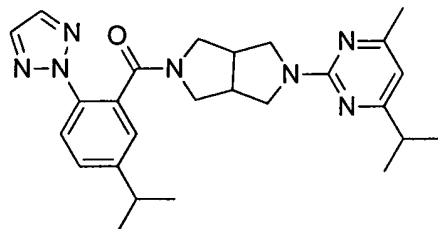
苯基]羰基}-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。MS (ESI) $C_{23}H_{26}FN_7O$ 之質量為 435.51; m/z 測得為 436.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.32 – 6.25 (m, 1H), 4.01 – 3.49 (m, 7H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 6H)。

實例 299：2-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



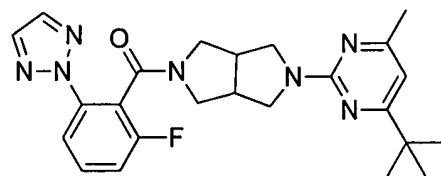
將標題化合物自實例 298 的合成中分離。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 之質量為 417.52; m/z 測得為 418.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.27 (m, 1H), 3.07 – 2.88 (m, 3H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 – 1.21 (m, 6H)。

實例 300：2-{[5-(1-甲基乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



將標題化合物自實例 298 的合成中分離。MS (ESI) $C_{26}H_{33}N_7O$ 之質量為 459.6； m/z 測得為 460.3。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 2H), 6.32 – 6.25 (m, 1H), 3.92 – 3.31 (m, 7H), 3.16 – 2.70 (m, 5H), 2.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.28 – 1.14 (m, 12H)。

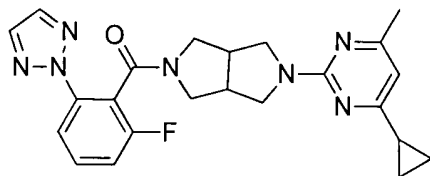
實例 301：2-(4-三級丁基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以中間物 58 取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶以及 1.0 M tBuMgBr 溶於 THF 之溶液取代 3.0 M MeMgBr 溶於 Et_2O 之溶液來製

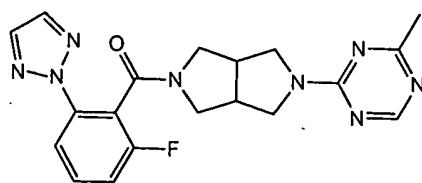
備。MS (ESI) $C_{24}H_{28}FN_7O$ 之質量為 449.54； m/z 測得為 450.3。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.93 – 7.72 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 4.23 – 3.60 (m, 7H), 3.38 – 3.06 (m, 3H), 2.67 – 2.43 (m, 3H), 1.29 (s, 9H)。

實例 302：2-(4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備中間物 55 的方式，以中間物 58 取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶以及 0.5 M 環丙基溴化鎂溶於 THF 之溶液取代 3.0 M MeMgBr 溶於 Et_2O 之溶液來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FNO$ 之質量為 433.49； m/z 測得為 434.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.31 – 6.26 (m, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.45 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.10 – 1.00 (m, 2H), 0.95 – 0.88 (m, 2H)。

實例 303：2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲基-1,3,5-三吡-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



步驟 A：5-(4-氯-1,3,5-三吡-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。在 2,4-二氯-1,3,5-三吡(150 mg, 0.953 mmol)溶於 ACN(5 mL)之溶液中，於 0°C 下逐滴加入含有中間物 15 (202 mg, 0.953 mmol)及 DIPEA (0.33 mL, 1.91 mmol)溶於 ACN (5 mL)之溶液。10 分鐘後，混合物加入飽和 NH₄Cl 水溶液。接著以 DCM 萃取水層，將有機萃取物結合並以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在真空中濃縮。利用層析術(己烷至 80% EtOAc/己烷)純化以得到白色固體之所需產物(137 mg, 44%)。MS (ESI) C₁₄H₂₀ClN₅O₂ 之質量為 325.13；m/z 測得為 326.1。

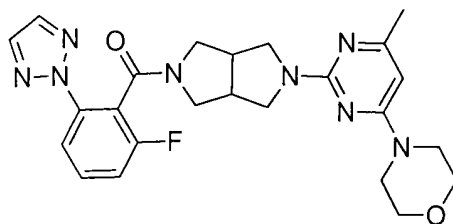
步驟 B：5-(4-甲基-1,3,5-三吡-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯。5-(4-甲基-1,3,5-三吡-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯係以類似於製備中間物 55 的方式，以步驟 A 之產物取代 2,4-二氯-5-氟嘧啶。MS (ESI) C₁₅H₂₃N₅O₂ 之質量為 305.18；m/z 測得為 306.0。

步驟 C：2-(4-甲基-1,3,5-三吡-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。將 5-(4-甲基-1,3,5-三吡-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯(43 mg, 0.142 mmol)、

DCM (1.4 mL)及 TFA (0.71 mL)在室溫下攪拌 2 小時。將混合物在真空中濃縮，不需進一步純化直接於下一步驟使用。

步驟 D：2- {[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯基] 羰基 }-5-(4- 甲基 -1,3,5- 三 吡 -2- 基) 八 氫 吡 咯 并 [3,4-c] 吡 咯。實例 303 係以類似於製備中間物 59 的方式以步驟 C 之產物取代中間物 15，以及中間物 12 取代 2-(4H-[1,2,4] 三 唑 -3- 基) - 苯 甲 酸 來 製 備。MS (ESI) $C_{19}H_{19}FN_8O$ 之質量為 394.41; m/z 測得為 395.0。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.51 – 8.42 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 4.02 – 3.51 (m, 8H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 3H)。

實例 304：2- {[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯基] 羰基 }-5-(4- 甲基 -6- 嗎 福 啉 -4- 基 嘧 啶 -2- 基) 八 氫 吡 咯 并 [3,4-c] 吡 咯。

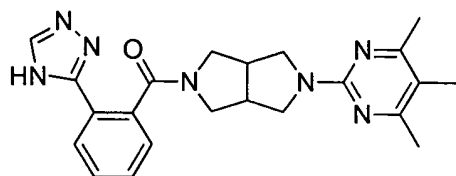


將中間物 58 (137 mg, 0.254 mmol) 及 嗎 福 啉 (1.3 mL) 的混合物在室溫下攪拌 14 小時。混合物在真空中濃縮。以層析術 (DCM 至 8% 2 M NH_3 溶於 MeOH/DCM) 純化

201217377

以得到淡黃色泡沫之所需產物(95 mg, 78%)。MS (ESI) $C_{24}H_{27}FN_8O_2$ 之質量為 478.53； m/z 測得為 479.3。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 3.99 – 3.47 (m, 13H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.09 – 2.91 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

實例 305：2-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

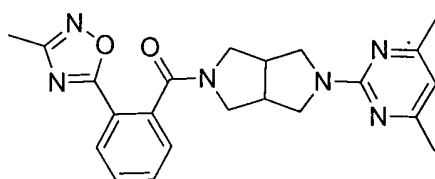


步驟 A：(2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。(2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮係以類似於製備實例 303 的方式，以中間物 59 取代步驟 C 中實例 303 之產物來製備。MS (ESI) $C_{15}H_{17}NO$ 之質量為 283.14； m/z 測得為 284.2。

步驟 B：2-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。將步驟 A 的產物(167 mg, 0.421 mmol)、中間物 56(66 mg, 0.421 mmol)及 DIPEA(0.29 mL, 1.68 mmol)溶於 ACN(1.4 mL)於微波爐中在 200°C 下加熱 2 小時。將混合物在真空中濃縮。將粗產物以 Agilent HPLC (基本系

統)純化，得到不純物質。此物質後續以正向層析術(DCM 至 8% 2M NH₃ 溶於 MeOH/DCM)純化以得到標題化合物(49 mg, 29%)。MS (ESI) C₂₂H₂₅N₇O 之質量為 403.49；m/z 測得為 404.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.05 (s, 3H)。

實例 306：2-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

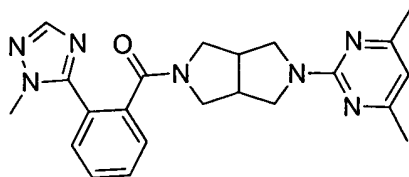


標題化合物係以類似於製備中間物 59 的方式，以中間物 23 取代中間物 15，以及 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸取代 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) C₂₂H₂₄N₆O₂ 之質量為 404.48；m/z 測得為 405.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.10 (dd, *J* = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m,

201217377

1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。

實例 307：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

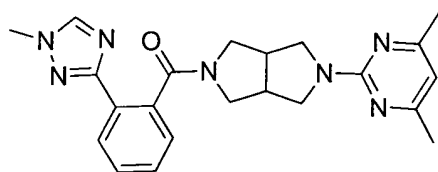


步驟 A：(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)甲酮。將中間物 60(100 mg, 0.252 mmol)、DCM (2.5 mL)及 TFA (0.5 mL)在室溫下攪拌 2 小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中並加入 Dowex 550 A 樹脂。攪拌 2 小時後利用過濾移除樹脂，將濾液在真空中濃縮至形成無色油狀物，不需進一步純化直接於下一步驟使用。MS (ESI) $C_{16}H_{19}N_5O$ 之質量為 297.16；m/z 測得為 298.0。

步驟 B：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。實例 307 係以類似於製備實例 290 的方式，以步驟 A 之產物取代中間物 20，以及 2-氯-4,6-二甲基嘧啶取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.21；m/z 測得為 404.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H),

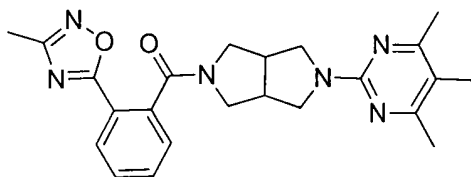
6.28 (s, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 4H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 308：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



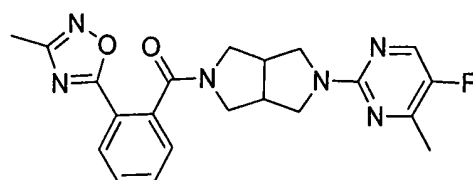
標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 403.21； m/z 測得為 404.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 5H), 3.78 – 3.60 (m, 3H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 6H)。

實例 309：2-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 62 取代步驟 A 之中間物 60，以及中間物 56 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 之質量為 418.21； m/z 測得為 419.3。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.06 (s, 3H)。

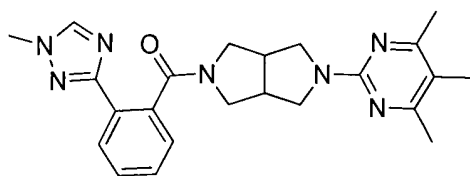
實例 310：2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 62 取代步驟 A 之中間物 60，以及中間物 55 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 之質量為 408.17； m/z 測得為 409.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, $J =$

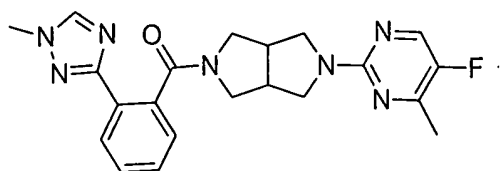
7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)。

實例 311：2-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



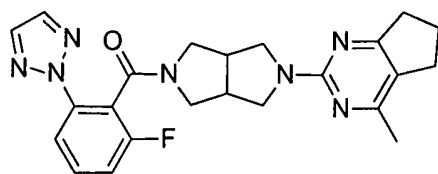
標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60，以及中間物 56 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O$ 之質量為 417.23； m/z 測得為 418.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 3.94 – 3.79 (m, 5H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.06 (s, 3H)。

實例 312：2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60，以及中間物 55 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之質量為 407.19； m/z 測得為 408.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 4H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)。

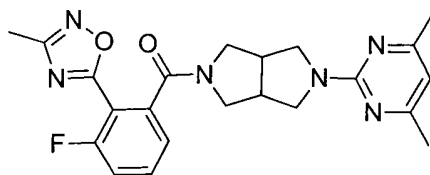
實例 313: 2-[5-{[2-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20，以及 2-氯-4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_7O$

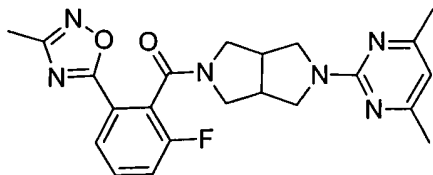
之質量為 433.20; m/z 測得為 434.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.49 (m, 5H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。

實例 314：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



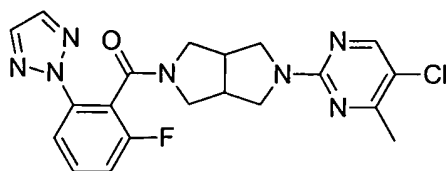
標題化合物係以類似於中間物 59 的方式，以中間物 23 取代中間物 15，以及中間物 63 取代 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ 之質量為 422.19; m/z 測得為 423.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。

實例 315：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於中間物 59 的方式，以中間物 23 取代中間物 15，以及中間物 64 取代 2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O_2$ 之質量為 422.19； m/z 測得為 423.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.32 – 6.23 (m, 1H), 3.99 – 3.46 (m, 7H), 3.27 – 2.95 (m, 3H), 2.49 – 2.37 (m, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 6H)。

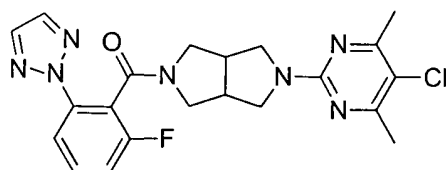
實例 316：2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20，以及中間物 65 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{19}ClFN_7O$ 之質量為 427.13； m/z 測得為 428.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H),

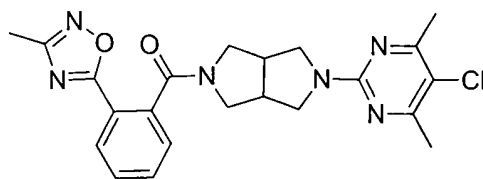
7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.00 - 3.54 (m, 7H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

實例 317：2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



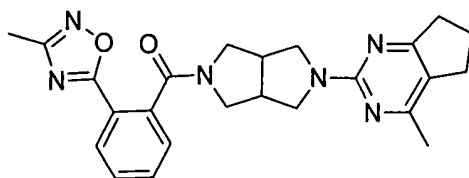
標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 16 取代中間物 20 以及中間物 66 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{21}ClFN_7O$ 之質量為 441.15； m/z 測得為 442.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.46 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.42 (s, 6H)。

實例 318：2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 62 取代步驟 A 之中間物 60，並以中間物 66 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}ClN_6O_2$ 之質量為 438.16； m/z 測得為 439.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.11 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 9H)。

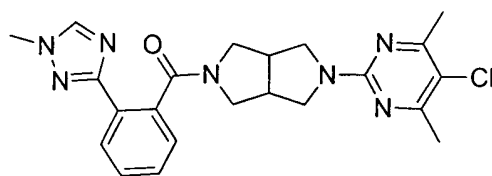
實例 319：4-甲基-2-[5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 62 取代步驟 A 之中間物 60，以及 2-氯-4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_6O_2$ 之質量為 430.21； m/z 測得為 431.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.10 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz,

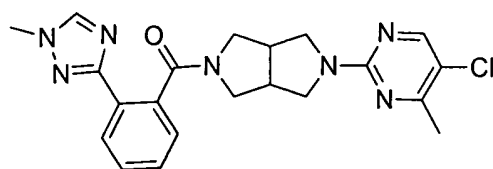
1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H)。

實例 320：2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



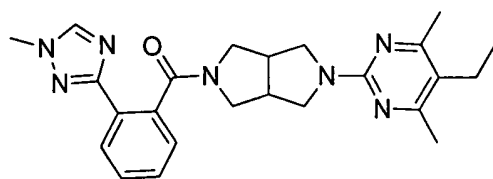
標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60，並以中間物 66 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}ClN_7O$ 之質量為 437.17； m/z 測得為 438.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 4H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.41 (s, 6H)。

實例 321：2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60，並以中間物 65 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O$ 之質量為 423.16； m/z 測得為 424.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 5H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

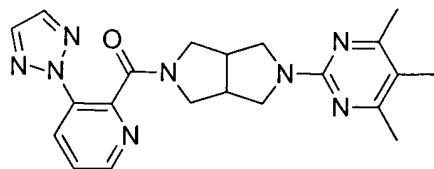
實例 322：2-(5-乙基-4,6-二甲基嘓啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 307 的方式，以中間物 61 取代步驟 A 之中間物 60，並以中間物 67 取代步驟 B 之 2-氯-4,6-二甲基嘓啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{29}N_7O$ 之質量為 431.24； m/z 測得為 432.2。 ^1H NMR (500 MHz,

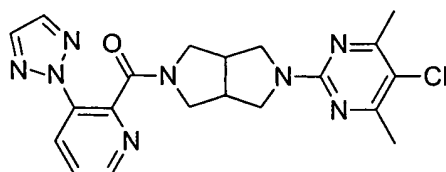
CDCl₃): 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 5H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

實例 323：2-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



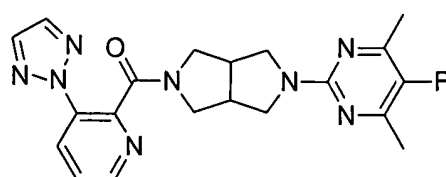
標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 68 取代中間物 20，並以中間物 56 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) C₂₁H₂₄N₈O 之質量為 404.21； m/z 測得為 405.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 4H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。

實例 324：2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 68 取代中間物 20，並以中間物 66 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}ClN_8O$ 之質量為 424.15； m/z 測得為 425.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.42 (s, 6H)。

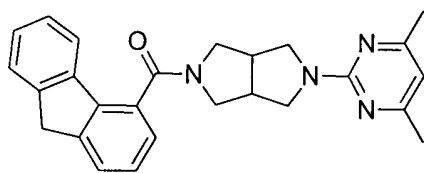
實例 325：2-(5- 氟 -4,6- 二 甲 基 嘓 啶 -2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 68 取代中間物 20 以及中間物 69 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_8O$ 之質量為 408.18； m/z 測得為 409.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s,

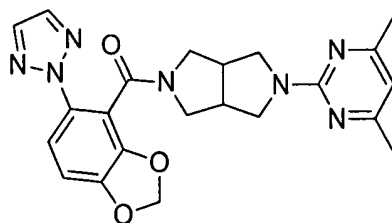
2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H)。

實例 326：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-(9H-蒽基-4-基羰基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



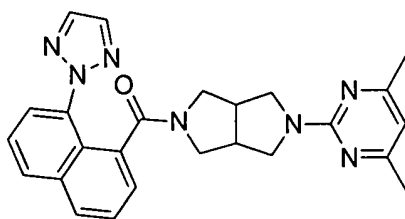
標題化合物係以類似於實例 15 的方式，以 9H-蒽-4-羧酸取代 3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{21}FN_8O$ 之質量為 410.52; m/z 測得為 411.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.8$, 7.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 12.8$, 5.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.11 (dtd, $J = 12.5$, 7.5, 4.9 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.28 (s, 6H)。

實例 327：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]二噁唑烷-4-基)甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]二噁唑烷-4-羧酸(中間物 76)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_7O_3$ 之質量為 433.47； m/z 測得為 434.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.13 – 5.99 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 3H), 3.74 – 3.50 (m, 5H), 3.26 (ddd, $J = 43.0, 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。

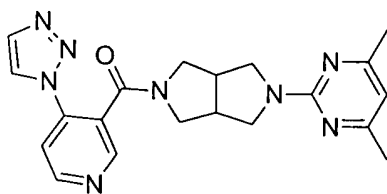
實例 328：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(8-[1,2,3]三唑-2-基萘基-1-基)甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 8-[1,2,3]三唑-2-基萘-1-羧酸(中間物 75)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O$ 之質量為 439.41； m/z 測得為 440.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) 8.00 (m, $J = 11.0, 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 7.80 (m, $J = 51.6$ Hz, 2H), 7.69 – 7.49 (m, 4H), 6.31 (m, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.91 (m, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.85 – 3.62 (m, 4H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.18 (m, $J = 10.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.30 (m, $J = 8.3$ Hz, 6H)。

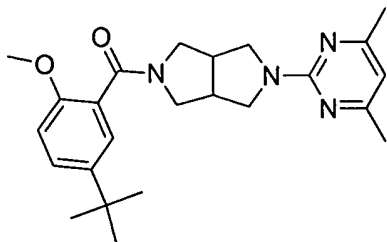
實例 329：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(4-[1,2,3]三唑-1-基吡啶-3-基)甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)菸鹼酸(中間物 81)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) C₂₀H₂₂N₈O 之質量為 390.40； m/z 測得為 391.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：8.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.86 (ddd, $J = 16.6, 12.3, 7.7$ Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.56 (ddd, $J = 16.5, 12.3, 4.8$ Hz, 2H), 3.35 (dt, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 2H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 6H)。

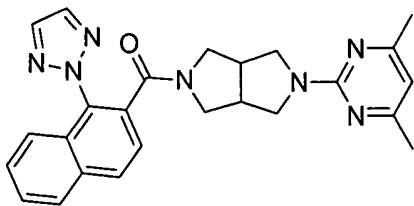
201217377

實例 330：(5-三級丁基-2-甲氧基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



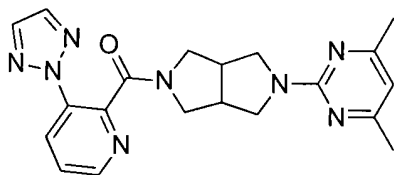
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 5-三級丁基-2-甲氧基苯甲酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{32}N_4O_2$ 之質量為 408.54； m/z 測得為 409.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.96 (dd, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 11.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.28 (s, 9H)。

實例 331：[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(1-[1,2,3]三唑-2-基萘基-2-基)甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 1-[1,2,3]三唑-2-基萘-2-羧酸(中間物 73)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_7O$ 之質量為 439.52； m/z 測得為 440.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (dddd, $J = 14.9, 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.6, 7.5$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 14.6, 12.2, 7.1$ Hz, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 4H), 3.19 (dd, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 3H), 2.31 (s, 6H)。

實例 332：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-2-基)甲酮。

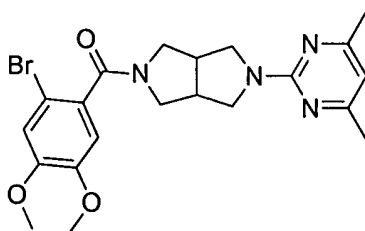


標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 3-[1,2,3]三唑-2-基萘-2-羧酸(中間物 72)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。來自純化酸(在前面步驟中)的過量醋酸仍然存在，以致於生成大的副產物乙醯胺，將其從標題化合物中分離。MS (ESI) $C_{20}H_{22}N_8O$ 之質量為 390.44； m/z 測得為 391.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.62 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H),

201217377

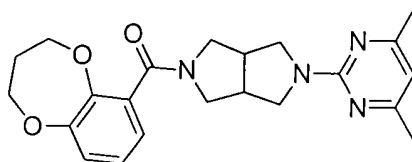
6.28 (s, 1H), 3.92 (td, $J = 12.5, 7.4$ Hz, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 5H), 3.26 (dd, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。

實例 333：(2-溴-4,5-二甲氧苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



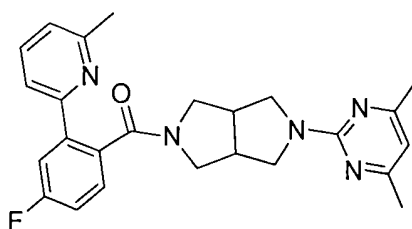
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 5-乙醯胺基-2-溴苯甲酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$ 之質量為 461.35； m/z 測得為 463.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：6.98 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 6H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 334：(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二雜環庚三烯-6-基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



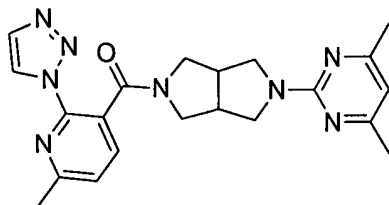
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 3,4-二氫-2H-1,5-苯并二雜環庚三烯-6-羧酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 394.47; m/z 測得為 395.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.99 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (ddd, $J = 19.1, 12.1, 7.6$ Hz, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 10.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.09 – 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H)。

實例 335：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



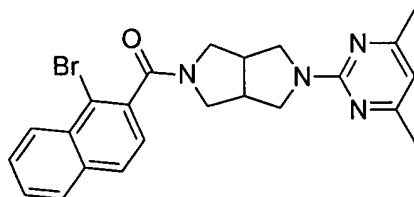
標題化合物係以類似於實例 248 的方式，以 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21; m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。

實例 336：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(6-甲基-2-[1,2,3]三唑-1-基吡啶-3-基)甲酮。



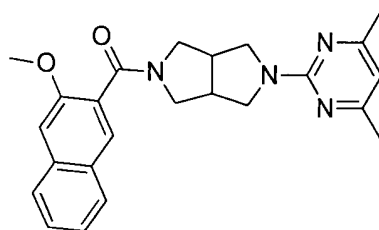
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-1-基菸鹼酸(中間物 71)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{24}N_8O$ 之質量為 404.47； m/z 測得為 405.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.51 (ddd, $J = 16.0, 11.1, 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (dt, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 337：(1-溴萘基-2-基)-[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 5-乙醯胺基-2-溴苯甲酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{23}BrN_4O$ 之質量為 451.36； m/z 測得為 451.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 (dt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 52.5$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J = 65.6$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 338：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-甲氧萘基-2-基)甲酮。

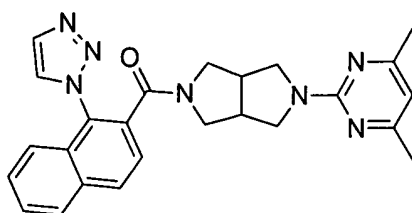


標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 3-甲氧基-2-萘甲酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 402.49； m/z 測得為 403.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.78 – 7.70 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.93 – 3.85

201217377

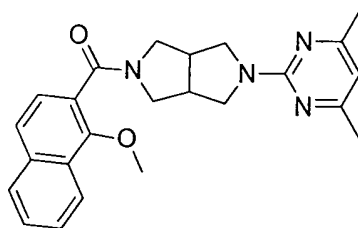
(m, 4H), 3.79 – 3.62 (m, 3H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 339：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(8-[1,2,3]三唑-2-基萘基-1-基)甲酮。



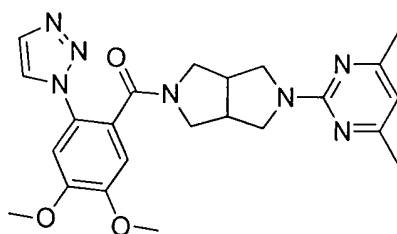
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 1-[1,2,3]三唑-1-基萘-2-羧酸(中間物 74)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基萘酸來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{25}N_7O$ 之質量為 439.52； m/z 測得為 440.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。

實例 340：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(1-甲氧基萘基-2-基)甲酮。



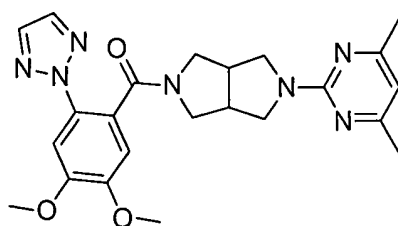
標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 1-甲氧基-2-萘甲酸取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 之質量為 402.49; m/z 測得為 403.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.84 (dt, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.80 – 3.55 (m, 4H), 3.48 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 341：(4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-1-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-1-基苯甲酸(中間物 78)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O_3$ 之質量為 449.51； m/z 測得為 450.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 3.74 (ddd, $J = 29.3, 15.1, 7.9$ Hz, 3H), 3.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H)。

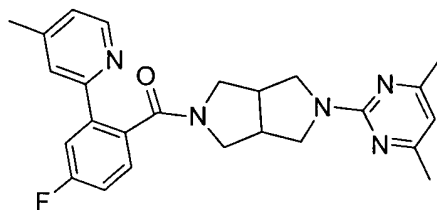
實例 342：(4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮。



標題化合物係以類似於實例 275 的方式，以 2,3-二甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸(中間物 77)取代 6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{27}N_7O_3$ 之質量為 449.51； m/z 測得為 450.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (dt, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 12.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.27 (s,

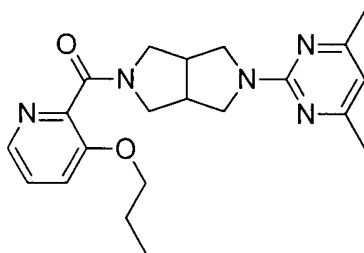
1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 24.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)。

實例 343：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於實例 248 的方式，以 4-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21； m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。

實例 344：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-丙氧基吡啶-2-基)甲酮。



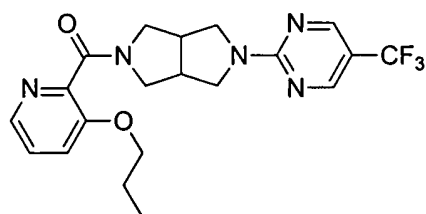
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 及 2-丙氧基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{27}N_5O_2$ 之質量為 381.48； m/z 測得為 382.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR

201217377

(CD₃OD) : 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

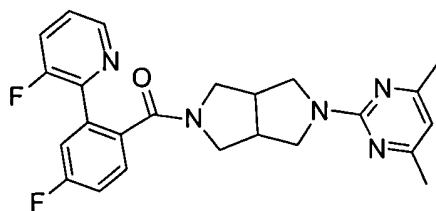
下列預測實例可利用前述實例的步驟來製備。

實例 345 : (3-丙氧基吡啶-2-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



MS (ESI) C₂₀H₂₃F₃N₅O₂ 之質量為 421.17。

實例 346 : (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮。

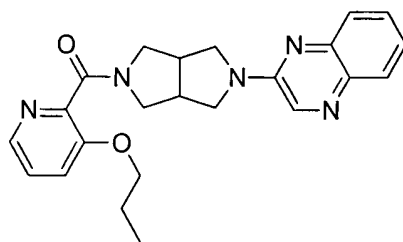


標題化合物係以類似於實例 248 的方式，以 3-氟-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來

製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 之質量為 435.19； m/z 測得為 436.2 $[M+H]^+$ 。

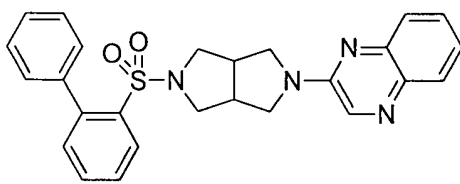
預測實例 347-348 可利用前述實例的步驟來製備。

實例 347：(3-丙氧基吡啶-2-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



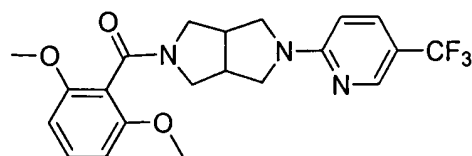
MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 之質量為 403.20。

實例 348：2-(5-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉。



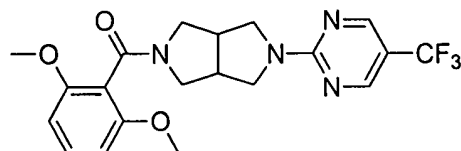
標題預測化合物可利用聯苯磺醯氯與中間物 35 來合成。MS (ESI) $C_{26}H_{24}N_4O_2S$ 之質量為 456.16。

實例 349：2-[(2,6-二甲氧苯基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



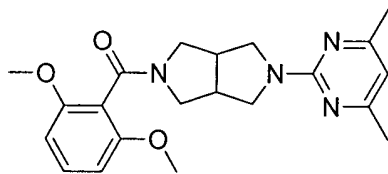
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用 5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯與 2,6-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ 之質量為 421.42； m/z 測得為 422.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)：8.23 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.72-6.66 (m, 2H), 4.03-3.48 (m, 14H), 3.28-3.22 (m, 2H)。

實例 350：(2,6-二甲氧基苯基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



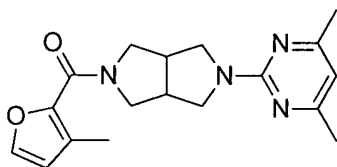
標題預測化合物可以類似於合成實例 15 的方式，使用 5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯與 2,6-二甲氧基苯甲酸來合成。MS (ESI) $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$ 之質量為 422.16。

實例 351：(2,6-二甲氧基苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



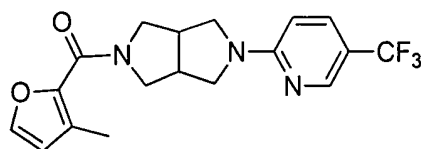
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 23 與 2,6-二甲氧基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 之質量為 382.47； m/z 測得為 383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): 7.38 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.55 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.53 (s, 6H)。

實例 352：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基呋喃-2-基)甲酮。



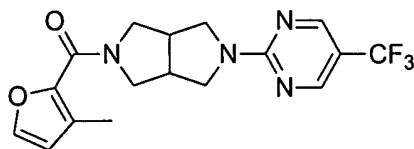
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，以 3-甲基呋喃-2-羧酸取代 3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基苯甲酸來製備。MS (ESI) $C_{18}H_{22}N_4O_2$ 之質量為 326.17。 m/z 測得為 327.2 $[M+H]^+$ 。

實例 353：2-[(3-甲基呋喃-2-基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，利用 2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯與 3-甲基呋喃-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ 之質量為 365.36； m/z 測得為 366.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：8.39 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.17 (brs, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.81 (brs, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H)。

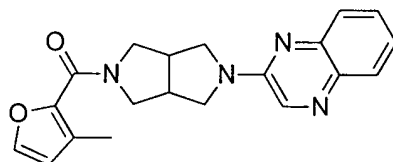
實例 354：(3-甲基呋喃-2-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



標題預測化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用 5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯與 3-甲

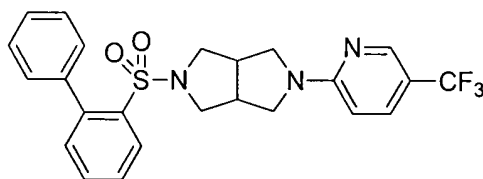
基呋喃-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ 之質量為 366.13。

實例 355：(3-甲基呋喃-2-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



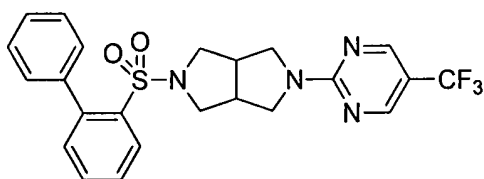
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用中間物 35 與 3-甲基呋喃-2-羧酸來製備。MS (ESI) $C_{20}H_{20}N_4O_2$ 之質量為 348.16； m/z 測得為 349.0 $[M+H]^+$ 。

實例 356：2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



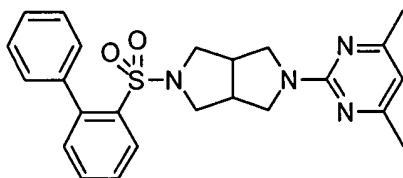
標題化合物可使用聯苯基磺醯氯與 5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2S$ 之質量為 473.14； m/z 測得為 474.1 $[M+H]^+$ 。

實例 357：2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



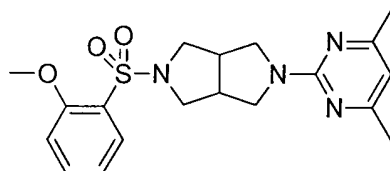
標題預測化合物可使用聯苯基磺醯氯與 5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$ 之質量為 474.13。

實例 358：2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



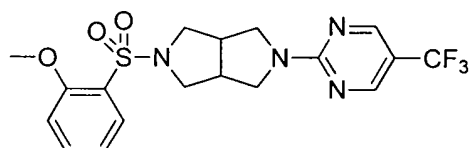
標題化合物係使用聯苯基磺醯氯與 4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_2S$ 之質量為 434.18；m/z 測得為 435.2 $[M+H]^+$ 。

實例 359：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-((2-甲氧苯基)磺醯基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



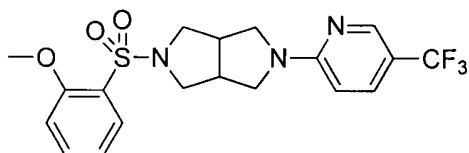
標題化合物係使用 2-甲氧苯基)磺醯氯與中間物 23 來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_4O_3S$ 之質量為 388.16； m/z 測得為 389.2 $[M+H]^+$ 。

實例 360：2-((2-甲氧苯基)磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題預測化合物可利用 2-甲氧苯基)磺醯基與 5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯來製備。MS (ESI) $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$ 之質量為 428.11。

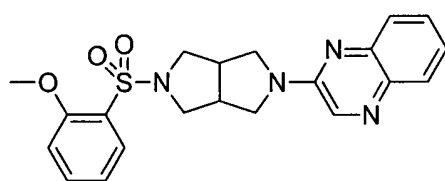
實例 361：2-((2-甲氧苯基)磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



201217377

標題化合物係使用 2-(甲氧苯基)磺醯氯與 5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯來製備。MS (ESI) $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$ 之質量為 427.12； m/z 測得為 428.2 $[M+H]^+$ 。

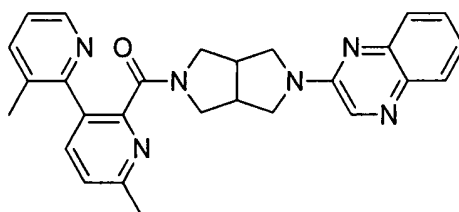
實例 362：2-(5-((2-甲氧苯基)磺醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉。



標題化合物係使用 2-(甲氧苯基)磺醯氯與中間物 35 來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ 之質量為 410.14； m/z 測得為 411.1 $[M+H]^+$ 。

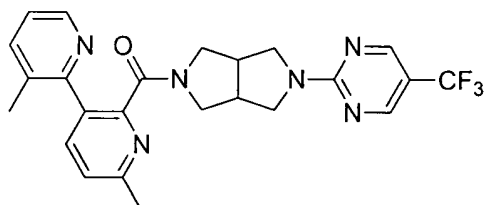
預測實例 363-365 可以前述的方式來製備。

實例 363：(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



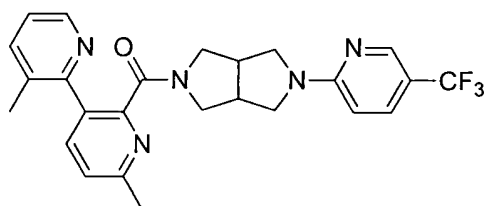
MS (ESI) $C_{27}H_{26}N_6O$ 之質量為 450.22。

實例 364：(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶 n]-2'-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



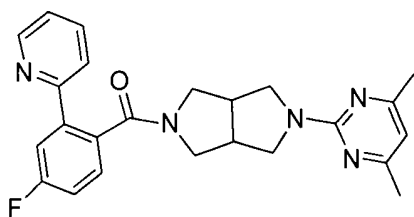
MS (ESI) $C_{27}H_{23}F_3N_6O$ 之質量為 468.19。

實例 365：(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



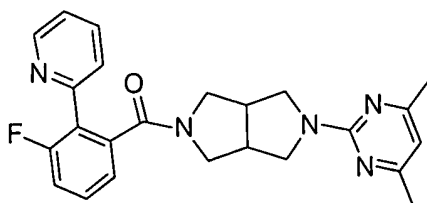
MS (ESI) $C_{25}H_{24}F_3N_5O$ 之質量為 467.19。

實例 366：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式，以(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-碘苯基)甲酮取代(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-碘苯基)甲酮，加入額外的催化劑 CuI，並以二噁烷取代 DME，在 130℃ 下於微波爐中加熱 60 分鐘來製備。反應物以矽藻土過濾、以 EtOAc 潤洗，接著濃縮並以 RP agilent HPLC 純化，凍乾部份組。MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 之質量為 417.20；m/z 測得為 418.2 $[M+H]^+$ 。

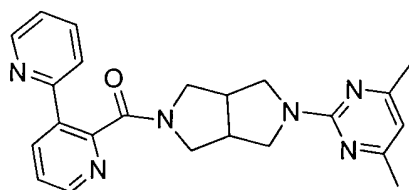
實例 367：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。將(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-碘苯基)甲酮(51 mg, 0.11 mmol)與 2-三丁基錫烷吡啶(57 mg, 0.13 mmol)結合並溶於除氣的 DME，接著以 N_2 打氣沖洗 5 分鐘。反應加入 $Pd(PPh_3)_4$ ，在密封容器中打氣沖洗 5 分鐘，接著在 160℃ 下於微波爐中加熱 90 分鐘。將反應以矽藻土過濾，濃縮並以 16 g SiO_2 加上 0-3.5% NH_3 MeOH / CH_2Cl_2 純化。MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 之質量

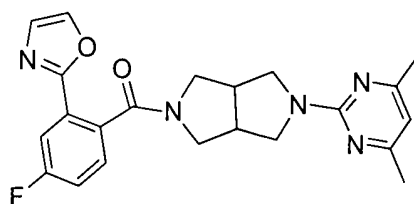
為 417.49; m/z 測得為 418.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (dddd, $J = 8.2, 5.6, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (ddd, $J = 9.0, 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 368：[2,3'-二吡啶]-2'-基(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



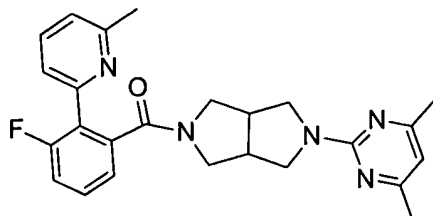
標題預測實例可根據前述的步驟來合成。MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_6O$ 之質量為 400.48

實例 369：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮。



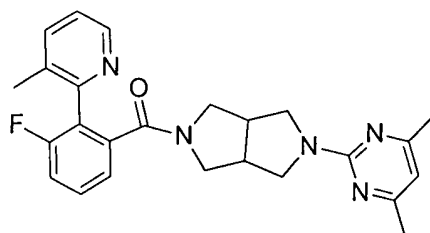
標題化合物係以類似於製備實例 248 的方式，以 2-(三正丁基錫烷)呋唑取代 2-三丁基錫烷嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 之質量為 407.18； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。

實例 370：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



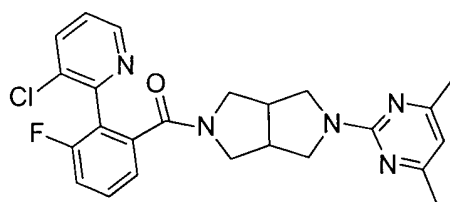
標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式，以 6-甲基-2-(三丁基錫烷)吡啶取代 2-三丁基錫烷嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.51； m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.84 – 3.73 (m, $J = 20.1, 12.0, 7.6$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 10.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 371：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式來製備。
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.51; m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.37 (d, $J = 40.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (td, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 7.23 – 7.04 (m, $J = 19.5, 9.7$ Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.96 – 3.45 (m, 6H), 3.46 – 3.19 (m, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)。

實例 372：(2-(3-氯吡啶-2-基)-3-氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。

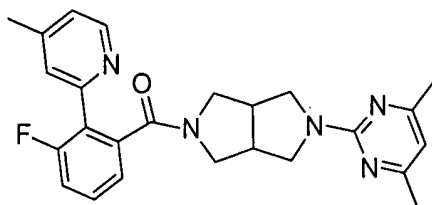


標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式來製備。
MS (ESI) $C_{24}H_{23}ClFN_5O$ 之質量為 451.93; m/z 測得為 452.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.51 (d, $J =$

201217377

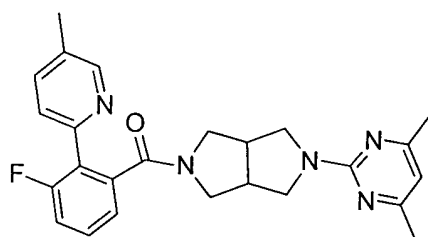
5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 28.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, $J = 10.6, 7.7$ Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 – 3.59 (m, $J = 23.3, 9.8$ Hz, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 33.2, 12.0$ Hz, 2H), 3.37 – 3.11 (m, $J = 59.6$ Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。

實例 373：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



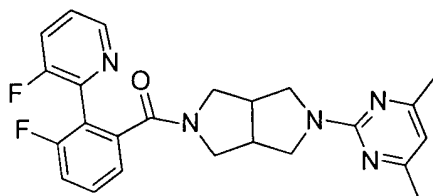
標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式來製備。
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.51; m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, $J = 2.7, 1.1$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 12.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。

實例 374：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式來製備。
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.51; m/z 測得為 432.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.42 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.67 (m, $J = 11.3, 7.2, 4.3$ Hz, 2H), 3.58 – 3.39 (m, 4H), 3.28 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.31 (s, 9H)。

實例 375：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮。

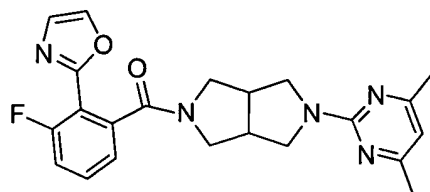


標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式，以 3-氟-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 2-三丁基錫烷基吡啶。MS

201217377

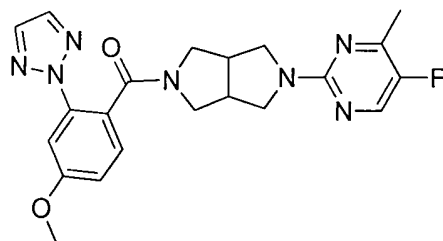
(ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 之質量為 435.48； m/z 測得為 436.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (dt, $J = 4.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.85 – 3.60 (m, 5H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 10.9$, 4.4 Hz, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。

實例 376：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮。



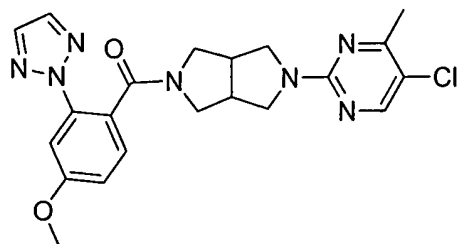
標題化合物係以類似於製備實例 367 的方式，以 2-(三正丁基錫烷)呋唑取代 2-三丁基錫烷吡啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 之質量為 407.45； m/z 測得為 408.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 3H), 3.52 (dd, $J = 11.6$, 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.9$, 7.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 10.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.30 (s, 6H)。

實例 377：2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



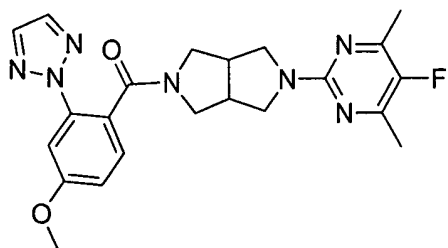
將(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(實例 288-步驟 B, 33 mg, 0.10 mmol)、2-氯-5-氟-4-甲基嘧啶(中間物 55, 15 mg, 0.10 mmol)與 DIPEA (54 μ L, 0.3 mmol)溶於 ACN (1 mL)在 200°C 下於微波反應器中加熱 2 小時。接著將反應混合物濃縮，透過製備型 HPLC(Agilent, 基本系統)純化以得到清澈油狀之標題混合物。MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O_2$ 之質量為 423.45； m/z 測得為 424.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 5H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.44 – 3.30 (m, 2H), 3.07 – 2.87 (m, 3H), 2.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H)。

實例 378：2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 377 的方式，使用 2,5-二氯-4-甲基嘧啶(中間物 65)取代 2-氯-5-氟-4-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{22}ClN_7O_2$ 之質量為 439.91； m/z 測得為 440.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 20.6, 10.3$ Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 5H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 3.08 – 2.87 (m, 3H), 2.44 (s, $J = 11.6$ Hz, 3H)。

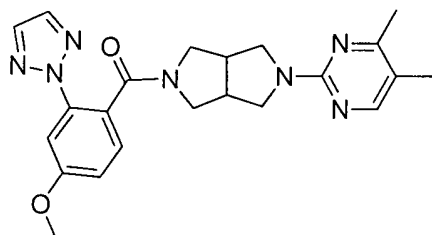
實例 379：2-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 377 的方式，使用 2-氯-5-氟-4,6-二甲基嘧啶(中間物 69)取代 2-氯-5-氟-4-甲

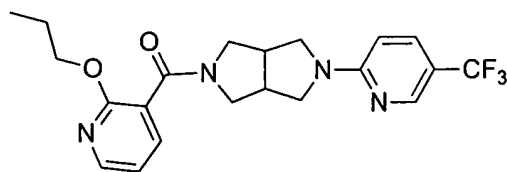
基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{24}FN_7O_2$ 之質量為 437.48； m/z 測得為 438.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：7.74 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 5H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 2H), 3.04 – 2.84 (m, 3H), 2.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

實例 380：2-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



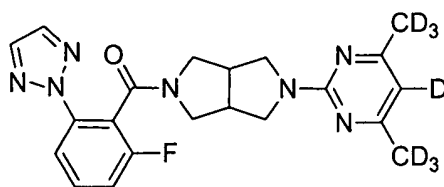
標題化合物係以類似於製備實例 377 的方式，使用 2-氯-4,5-二甲基嘧啶(中間物 57)取代 2-氯-5-氟-4-甲基嘧啶來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 之質量為 419.49； m/z 測得為 420.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)：7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 5H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.07 – 2.85 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

實例 381 : 2-[(3-丙氧基吡啶-2-基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，使用 5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯與 2-丙氧基菸鹼酸來製備。MS (ESI) $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$ 之質量為 420.40； m/z 測得為 421.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)：8.31 (s, 2H), 8.19 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

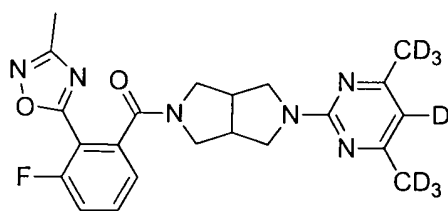
實例 382：2-{4,6-雙[($^2H_3$)甲基](^2H)嘓啶-2-基}-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



在中間物 91 (150 mg, 0.26 mmol)溶於 DCM(2.6 mL)之溶液中，加入中間物 12 (55 mg, 0.26 mmol)，接著加入

EDCI (76 mg, 0.4 mmol)、HOBt (54 mg, 0.4 mmol)及 TEA (0.15 mL, 1.06 mmol)。混合物在室溫下攪拌 14 小時，並加入額外量的 EDCI (76 mg, 0.4 mmol)與 TEA (0.15 mL, 1.06 mmol)。在室溫下置放 24 小時後，將混合物在真空中濃縮並以層析術(Hex 至 100%EtOAc/Hex)純化以得到無色泡沫之所需產物(63 mg, 58%)。MS (ESI) $C_{21}H_{15}D_7FN_7O$ 之質量為 414.23； m/z 測得為 415.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.01 - 3.50 (m, 7H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H)。

實例 383：2- $\{4,6$ -雙 $[(^2H_3)$ 甲基] (^2H) 嘧啶-2-基 $\}$ -5- $\{[3$ -氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基 $\}$ 八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。

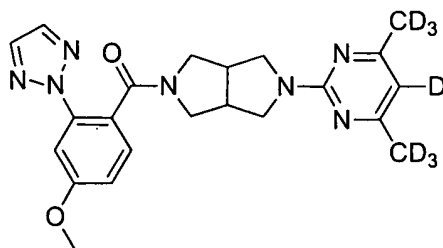


標題化合物係以類似於製備實例 382 的方式，以中間物 63 取代中間物 12 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{16}D_7FN_6O_2$ 之質量為 429.23； m/z 測得為 430.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m,

201217377

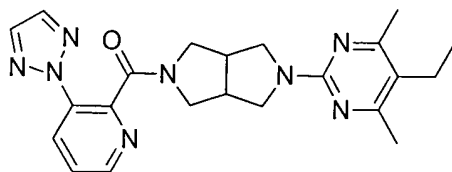
5H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

實例 384：2-{4,6-雙[(²H₃)甲基](²H)嘧啶-2-基}-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



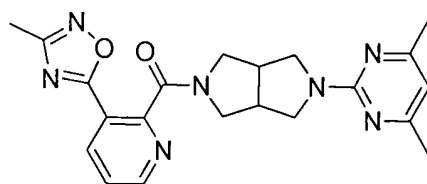
標題化合物係以類似於製備實例 382 的方式，以中間物 54 取代中間物 12 來製備。MS (ESI) C₂₂H₁₈D₇N₇O₂ 之質量為 426.25；m/z 測得為 427.3 [M+1]⁺。1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 5H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 3H)。

實例 385：2-(5-乙基-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



標題化合物係以類似於製備實例 290 的方式，以中間物 68 取代中間物 20，以及中間物 67 取代中間物 55 來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O$ 之質量為 418.22； m/z 測得為 419.2。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

實例 386：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。



步驟 A：2-(甲氧羰基)菸鹼酸。將 2,3-吡啶羧酸酐 (2.32 g, 15.55 mmol) 溶於 MeOH (11 mL) 並加熱回流 14 小時。混合物在真空中濃縮得到白色固體，其為 2-(甲氧羰基)菸鹼酸與 3-(甲氧羰基)吡啶羧酸之混合物。此混

合物可直接使用。MS (ESI) $C_8H_7NO_4$ 之質量為 181.04； m/z 測得為 181.9。

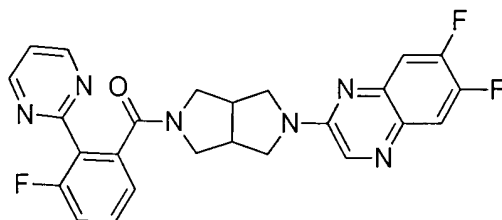
步驟 B：(E)-3-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)吡啶甲酸甲酯。將步驟 A 之產物(250 mg, 1.38 mmol)溶於 THF (7 mL)在 0°C 下加入乙基氯甲酸酯(0.17 mL, 1.38 mmol)，接著加入 TEA (0.29 mL, 2.07 mmol)。10 分鐘後移除冰浴，2 小時後在一部分中加入 N-羥基乙脒(102 mg, 1.38 mmol)。在室溫下 14 小時後，混合物減壓濃縮並以層析術(Hex 至 100% EtOAc/Hex)純化以得到所需的(E)-3-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)吡啶羧酸甲酯(200 mg, 70%)與(E)-2-((((1-胺基亞乙基)胺基)氧基)羰基)菸鹼酸甲酯(60 mg, 18%)。MS (ESI) $C_{10}H_{11}N_3O_4$ 之質量為 237.08； m/z 測得為 238.1。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.79 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

步驟 C：3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)胺基亞乙基。在步驟 B 之產物(180 mg, 0.76 mmol)中加入 t-BuOH (4 mL)，接著加入 NaOAc (94 mg, 1.14 mmol)，並使混合物在 100°C 加熱 14 小時。使混合物冷卻至室溫，過濾以得到白色固體之 3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶羧酸(60 mg, 39%)。

步驟 D：2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。在含有步驟 C 產物(60 mg, 0.30 mmol)溶於 DCM (3 mL)之溶液中，加入中間物 23 (65 mg, 0.30 mmol)，

接著加入 EDCI (85 mg, 0.44 mmol)、HOBt (60 mg, 0.44 mmol)與 TEA (0.08 mL, 0.59 mmol)。混合物在室溫下攪拌 14 小時，並在真空中濃縮。以層析術(DCM 至 8% 2M NH₃ 溶於 MeOH/DCM)純化以得到無色泡沫之所需化合物 (49 mg, 41%)。MS (ESI) C₂₁H₂₃N₇O₂ 之質量為 405.19；m/z 測得為 406.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.31 - 6.26 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 6H)。

實例 387：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)甲酮。

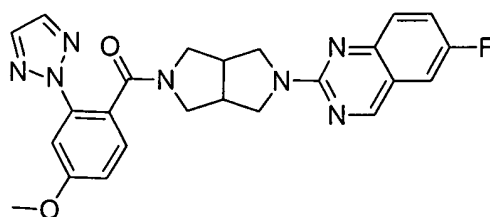


標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，在最後步驟使用中間物 44 與中間物 50 來製備。MS (ESI) C₂₅H₁₉F₃N₆O 之質量為 476.16；m/z 測得為 477.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.74 (t, J = 12.5, 2H), 8.25 (d, J = 20.5, 1H), 7.65 (dd, J = 10.5, 8.4, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 3.97 - 3.74 (m,

201217377

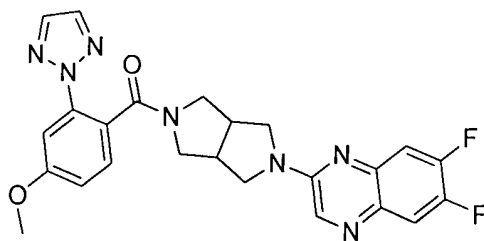
3H), 3.73 – 3.52 (m, 4H), 3.38 (dd, $J = 11.1, 4.6$, 1H), 3.22 – 3.02 (m, 2H)。

實例 388：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



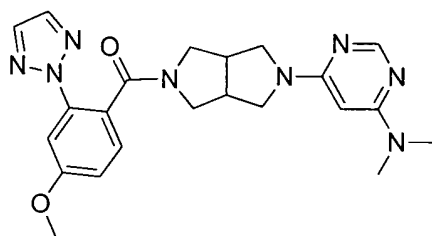
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，在最後步驟使用中間物 43 與中間物 54 來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{22}FN_7O_2$ 之質量為 459.18； m/z 測得為 460.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.97 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 (dd, $J = 9.0, 4.7$, 1H), 7.47 (ddd, $J = 17.7, 9.5, 2.6$, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 5H), 3.74 (ddt, $J = 17.0, 11.6, 8.8$, 3H), 3.64 – 3.33 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 3H)。

實例 389：(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



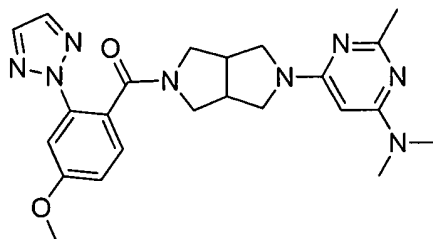
標題化合物係以類似於製備實例 15 的方式，在最後步驟使用中間物 44 與中間物 54 來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$ 之質量為 477.17； m/z 測得為 478.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.26 (d, $J = 14.7$, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.63 (dd, $J = 10.6, 8.5$, 1H), 7.49 (t, $J = 7.1$, 1H), 7.41 (dd, $J = 11.4, 8.0$, 1H), 7.33 (t, $J = 6.7$, 1H), 6.95 (dt, $J = 8.4, 4.2$, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 5H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.0, 3.5$, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 2H)。

實例 390：(5-(6-(二甲基胺基)嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係使用(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(實例 288, 步驟 B 之產物)與 6-氯-N,N-二甲基嘧啶-4-胺來製備。MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_8O_2$ 之質量為 434.49; m/z 測得為 435.2 $[M+H]^+$ 。

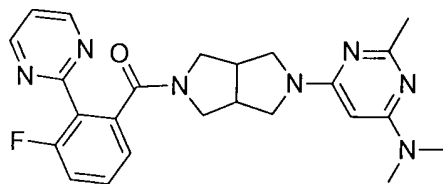
實例 391: (5-(6-(二甲基胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係使用(六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(實例 288, 步驟 B 之產物)與 6-氯-N,N,2-三甲基嘧啶-4-胺來製備。MS (ESI) $C_{23}H_{28}N_8O_2$ 之質量為 448.52; m/z 測得為 449.2 $[M+H]^+$ 。

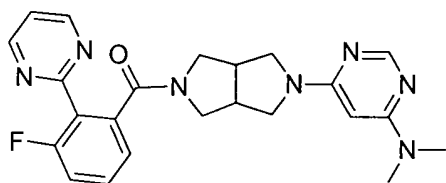
預測實例 392-398 可使用前述的步驟來製備。

實例 392: (5-(6-(二甲基胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



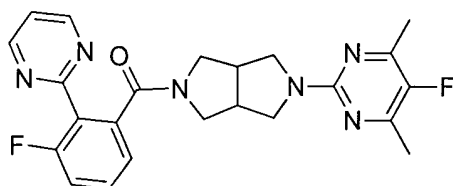
標題預測化合物可使用 6-氯-N,N,2-三甲基嘧啶-4-胺來合成。MS (ESI) $C_{24}H_{26}FN_7O$ 之質量為 447.51

實例 393：(5-(6-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



標題預測化合物可使用 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸與 6-氯-N,N-二甲基嘧啶-4-胺來合成。MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_7O$ 之質量為 433.48

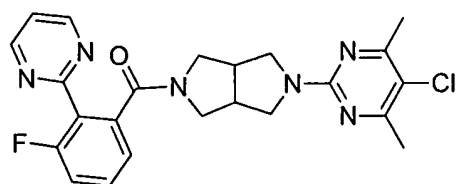
實例 394：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



201217377

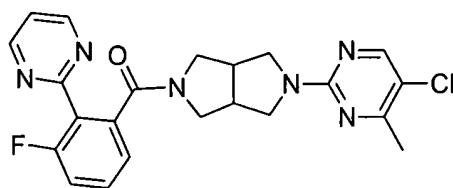
標題預測化合物可使用 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸與 2-氯-5-氟-4,6-二甲基嘧啶來合成。MS (ESI) $C_{23}H_{22}F_2N_6O$ 之質量為 436.46

實例 395：(5-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



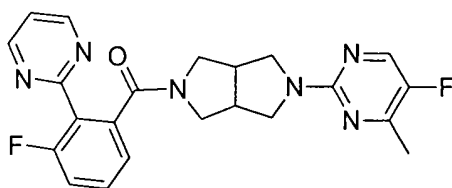
標題預測化合物可使用 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸與 2,5-二氯-4,6-二甲基嘧啶。MS (ESI) $C_{23}H_{22}Cl_2FN_6O_2$ 之質量為 452.91

實例 396：(5-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



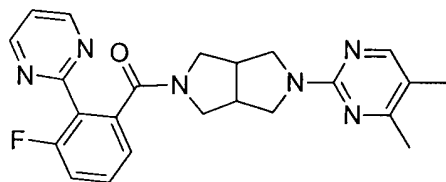
標題預測化合物可使用 3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸與 2,5-二氯-4-甲基嘧啶來合成。MS (ESI) $C_{22}H_{20}Cl_2FN_6O$ 之質量為 438.89。

實例 397：(3-氟-2-(嘓啉-2-基)苯基)(5-(5-氟-4-甲基嘓啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



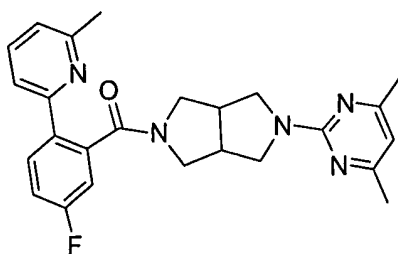
標題預測化合物可使用 3-氟-2-(嘓啉-2-基)苯甲酸與 2-氯-5-氟-4-甲基嘓啉來合成。MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_2N_6O$ 之質量為 434.49。

實例 398：(5-(4,5-二甲基嘓啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘓啉-2-基)苯基)甲酮。



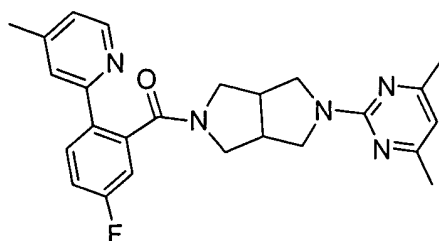
MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_6O$ 之質量為 418.47

實例 399：(5-(4,6-二甲基嘓啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(6-甲基吡啉-2-基)苯基)甲酮。



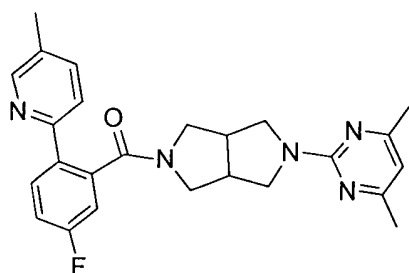
標題化合物係以類似於製備實例 248 的方式，以(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-碘苯基)甲酮取代(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-碘苯基)甲酮，以及 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 2-三丁基錫烷基嘧啶，並加入 CuI 來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21； m/z 測得為 $432.2 [M+1]^+$ 。

實例 400：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



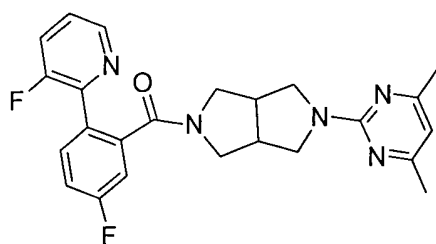
標題化合物係以類似於製備實例 399 的方式，以 4-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶為 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21； m/z 測得為 $432.2 [M+1]^+$ 。

實例 401：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



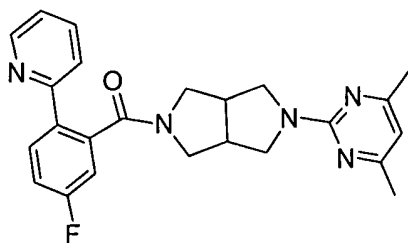
標題化合物係以類似於製備實例 399 的方式，以 5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21； m/z 測得為 432.2 $[M+1]^+$ 。

實例 402：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



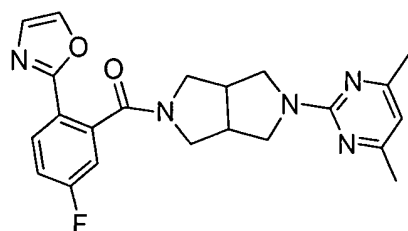
標題化合物係以類似於製備實例 399 的方式，以 3-氟-5-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶取代 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 之質量為 435.19； m/z 測得為 436.2 $[M+1]^+$ 。

實例 403：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



標題化合物係以類似於製備實例 399 的方式，以 2-三正丁基錫烷吡啶取代 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶來製備。MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 之質量為 417.20； m/z 測得為 418.2 $[M+1]^+$ 。

實例 404：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮。

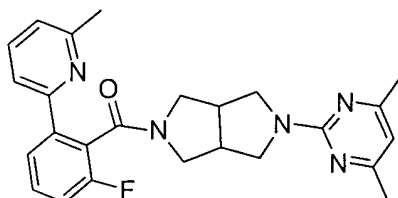


標題化合物係以類似於製備實例 399 的方式，以 2-(三正丁基錫烷)呋唑取代 6-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶。MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 之質量為 407.18； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H),

6.29 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 6H)。

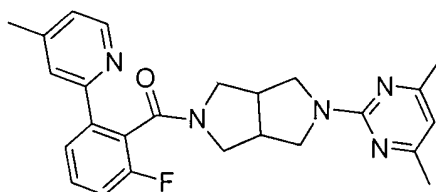
預測實例 405-410 可使用前述的步驟來製備。

實例 405：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



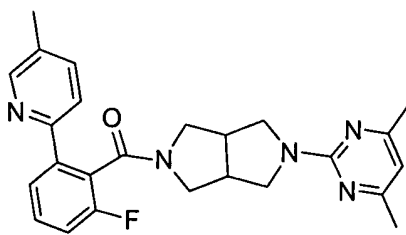
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21；

實例 406：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



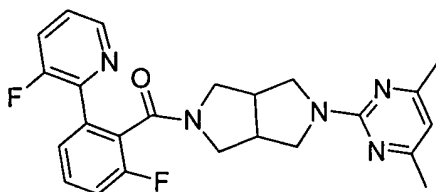
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21；

實例 407：(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮。



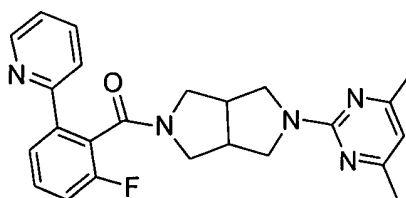
MS (ESI) $C_{25}H_{26}FN_5O$ 之質量為 431.21 ;

實例 408 : (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮。



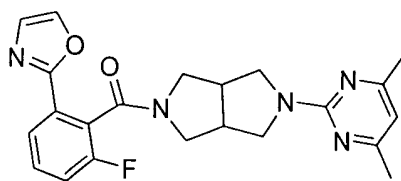
MS (ESI) $C_{24}H_{23}F_2N_5O$ 之質量為 435.19 ;

實例 409 : (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



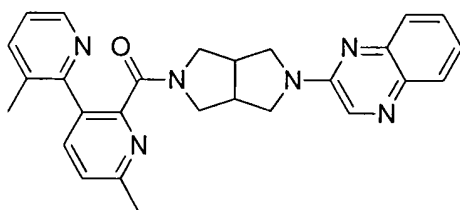
MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O$ 之質量為 417.20 ;

實例 410：(5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)甲酮。



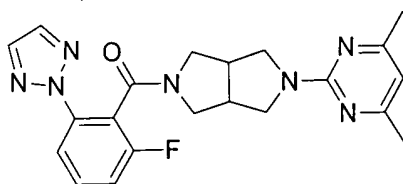
MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 之質量為 407.18;

實例 411:(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮。



MS (ESI) $C_{27}H_{26}N_6O$ 之質量為 450.22。

實例 412：[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮·HCl·1.65H₂O。



在含有[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮(200 mg, 0.47 mmol)與 IPA (1.5 mL)的混合物中，於室溫下加入 6 M $\text{HCl}_{(aq)}$ (83 μL , 0.5 mmol)。將混合物加熱至 75°C，然後緩慢冷卻至 35°C。混合物接著以先前生成之固體作為晶種晶[種晶形成如下：在含有[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮(200 mg, 0.47 mmol)與 IPA (2 mL)之混合物中，於室溫下加入 5 M HCl 溶於 IPA (100 μL , 0.5 mmol)之溶液。混合物變為勻相，並在室溫下攪拌 3 週。在環境溫度下，使溶劑蒸發以生成固體]。一旦種晶形成，將混合物冷卻至室溫並攪拌 3 天。過濾生成之固體並以 IPA (0.5 mL)清洗。在 45°C 下真空過濾該固體 2 小時，以得到白色固體之標題化合物(201.9 mg, 91%)。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8.16 (s, 0.8H), 8.05 (s, 1.2H), 7.83 (d, $J = 8.2$, 0.4H), 7.79 (d, $J = 8.2$, 0.6H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.0-3.4 (m, 7H), 3.25 - 2.96 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 6H)。分析 計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 1.65\text{H}_2\text{O}$ C, 53.25; H, 5.60; N, 20.70; Cl, 7.49; 測得為 C, 53.54; H, 5.64; N, 21.04; Cl, 7.10。水之計算值，6.28%；以 Karl-Fisher 滴定法測得為，6.32%。

生物分析法

分別使用 [^3H]SB SB674042(1-(5-(2-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡啶

-1-基)甲酮)(Langmead et al., *British Journal of Pharmacology* 2004, 141: 340-346.) 以及 [^3H]EMPA (N-乙基-2[(6-甲氧基吡啶-3-基)-(甲苯-2-磺醯基)-胺基]-N-吡啶-3-基甲基乙醯胺)(Malherbe et al., *British Journal of Pharmacology*, 2009 156(8), 1326-1341) 測定該化合物對於食慾激素-1 及食慾激素-2 受體之活體外親和力。使用基於螢光成像分析儀 (FLIPR) 之鈣離子濃度測定法測定該化合物對於食慾激素-1 及食慾激素-2 受體之活體外功能性拮抗作用。

人類食欲素 1 受體放射性配體結合研究

使持續表現人類食慾激素 1 受體之中國卵巢細胞 (CHO) (基因庫存取編號 NM_001526) 於 DMEM/F12 (Gibco, 目錄編號 #11039)、10%FBS、1X 青黴素/鏈黴素及 600 $\mu\text{g/mL}$ G418 培養液中於 150 cm^2 組織培養盤上生長至佔滿生長平面空間, 以於 PBS (HyClone Dulbecco's 之具有鈣和鎂之 1X 磷酸緩衝液, 目錄編號 #SH30264.01, 以下簡稱為 PBS) 中之 5 mM EDTA 洗滌並將其刮下至 50 ml 試管中。在離心後 (2K xG, 於 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 10 分鐘), 抽離上層液並冷凍和儲存沈澱物於 -80 $^{\circ}\text{C}$ 。以每 50 mL 存有 1 顆蛋白質分解酶抑制劑混合物 (Roche, 目錄編號 #11836145001) 之 PBS 再懸浮細胞。得自每一 15 cm 盤之細胞沈澱物以 10 mL 再懸浮, 儲存在冰上並在加至反應物前渦旋混合 45 sec。使用以 PBS 稀釋至 10 nM 濃度 (最終為 4 nM) 之 [^3H]-SB674042 (Moravsek Corporation, 活性比度 = 35.3 Ci/mmol) 於

於孔聚丙烯盤中進行競爭結合實驗。於 100% DMSO (Acros Organics, 目錄編號#61042-1000) 中溶解化合物並以 7 種濃度範圍 (自 0.1 nM 至 10 μ M) 進行測試。於該反應物中之 DMSO 最終濃度係等同於或少於 0.1%。在 10 μ M (1-(6,8-二氟-2-甲基喹啉-4-基)-3-[4-(二甲基胺基)苯基]甲醯二胺, CAS 登記編號# 288150-92-5) 缺乏和存在的情況下決定總結合與非特異性結合。每個反應總體積係 200 μ L (20 μ L 之稀釋化合物、80 μ L 稀釋於 PBS 之 [^{3} H]-SB674042 及 100 μ L 之細胞懸液)。於室溫下進行反應 60 分鐘, 並藉由經使用細胞收集器 (PerkinElmer Filtermate) 預先浸泡於 0.3% 聚乙烯亞胺之 GF/C 過濾盤 (PerkinElmer, 目錄編號#6005174) 過濾以終止反應。藉由抽吸 30 ml PBS 通過濾板將濾板清洗 3 次。於 55°C 下乾燥濾盤 60 分鐘, 加入訊號放大液 (scintillation fluid) 並於一放射線偵測儀 (Packard) 上計算放射性。

使用 GraphPad Prism 軟體 (GraphPad Prism Software Inc., 聖地亞哥, 加州) 與一適合之 S 形劑量反應曲線計算 IC₅₀ 值 (即爭奪放射性配體之 50% 特異性結合所需之未標記化合物濃度)。K_i 的表觀值以 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 計算, 其中 C 為放射性配體的濃度且 K_d = 4 nM。

人類食慾激素 2 受體放射性配體結合研究

使持續表現人類食慾激素-2 受體之 HEK293 (基因庫存取編號 NM_001526) 於 DMEM/F12 (Gibco, 目錄編號#11039)、10%FBS、1X 青黴素/鏈黴素、1X 鈉丙

酮酸鹽、1X HEPES 及 600 ug/ml 克 418 培養液中於 150 cm² 組織培養盤上生長至佔滿生長平面空間，以於 PBS (HyClone Dulbecco's 之具有鈣和鎂之 1X 磷酸緩衝液，目錄編號#SH30264.01，以下簡稱為 PBS) 中之 5 mM EDTA 洗滌並將其刮下至 50 ml 試管中。在離心後 (2K xG，於 4°C 下 10 分鐘)，抽離上層液並冷凍和儲存沈澱物於 -80°C。以每 50 mL 存有 1 顆蛋白質分解酶抑制劑混合物 (Roche，目錄編號#11836145001) 之 PBS 再懸浮細胞。得自每一 15 cm 盤之細胞沈澱物以 10 mL 再懸浮，儲存在冰上並在加至反應物前渦旋混合 45 sec。使用以 PBS 稀釋至 20 nM 濃度 (最終濃度為 5 nM) 之 [³H]-EMPA (Moravek Corporation，活性比度 = 27 Ci/mmol) 於 96 孔聚丙烯盤中進行競爭結合實驗。於 100% DMSO (Acros Organics，目錄編號#61042-1000) 中溶解化合物並以 7 種濃度範圍 (自 0.1 nM 至 10 μM) 進行測試。於該反應物中之 DMSO 最終濃度係等同於或少於 0.1%。在 10 μM (N-[2-(3,4-二甲氧苯基)乙基]-N-甲基萘-1-甲醯二胺，CAS 登記編號#1089563-88-1) 缺乏和存在的情況下決定總結合與非特異性結合。每個反應總體積係 200 μL (20 μL 之稀釋化合物、80 μL 稀釋於 PBS 之 [³H]-EMPA 及 100 μL 之細胞懸液)。於室溫下進行反應 60 分鐘，並藉由經使用細胞收集器 (PerkinElmer Filtermate) 預先浸泡於 0.3% 聚乙烯亞胺之 GF/C 過濾盤 (PerkinElmer，目錄編號#6005174) 過濾以終止反應。藉由抽吸 30 ml PBS 通過濾板將濾板清洗 3 次。於 55 °C 下乾燥濾盤 60 分鐘，加入訊號放大液 (scintillation

fluid) 並於一放射線偵測儀 (Packard) 上計算放射性。使用 GraphPad Prism 軟體 (GraphPad Prism Software Inc., 聖地亞哥, 加州) 與一適合之 S 形劑量反應曲線計算 IC_{50} 值(即爭奪放射性配體之 50% 特異性結合所需之未標記化合物濃度)。 K_i 的表觀值以 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 計算, 其中 C 為放射性配體的濃度且 $K_d = 2 \text{ nM}$ 。

人類食欲激素 1 受體 Ca^{2+} 流動分析法 (mobilization assay)

使持續以人類食欲激素 1 受體轉染之 CHO 細胞(基因庫存取編號 NM_001526) 於 DMEM/F12、10%FBS、1X 鈉丙酮酸鹽、1X 青黴素/鏈黴素及 400 $\mu\text{g/ml}$ 克 418 中生長至佔滿生長平面空間。將細胞以 50,000 細胞/孔之密度種至 96-孔 Packard viewplate 細胞培養多孔盤中並於 37°C、5% CO_2 下培養過夜。以 4 μM Ca^{2+} 染劑 Fluo-3AM 於具有 2.5 mM 二丙磺胺苯甲酸之無血清 DMEM/F-12 中於 37°C、5% CO_2 下染細胞一小時。在促效劑(食欲激素 A, 10 nM) 刺激前使細胞與化合物(稀釋於 DMEM/F-12 中) 預先培養 30 分鐘。利用螢光成像分析儀 (Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)) 測量配體誘導的 Ca^{2+} 釋放。功能反應的測量為螢光強度峰值減去基值。產生半最大反應 (half-maximal response) 的促效劑濃度表示為 EC_{50} 值。利用修正過的 Cheng-Prusoff 校正將拮抗效力值轉換為表觀 pK_B 值。表觀 $pK_B = -\log IC_{50}/1+[促效劑濃度/EC_{50}]$ 。以平均值 $\pm$ S.E.M 表示數據。

人類食欲素 2 受體 Ca^{2+} 流動分析法 (mobilization assay)

使持續內生性表現人類食欲素 2 受體之 PFSK 細胞於 RPMI1640、10% FBS 及 1X 青黴素/鏈黴素中生長至佔滿生長平面空間。將細胞以 50,000 細胞/孔之密度種至 96-孔 Packard viewplate 細胞培養多孔盤中並於 37 °C、5% CO_2 下培養過夜。以 4 μM Ca^{2+} 染劑 Fluo-3AM 於具有 2.5 mM 二丙磺胺苯甲酸之無血清 DMEM/F-12 中於 37°C、5% CO_2 下染細胞一小時。在促效劑（食欲素 B，100 nM）刺激前使細胞與化合物（稀釋於 DMEM/F-12 中）預先培養 30 分鐘。利用螢光成像分析儀（Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)）測量配體誘導的 Ca^{2+} 釋放。功能反應的測量為螢光強度峰值減去基值。產生半最大反應（half-maximal response）的促效劑濃度表示為 EC_{50} 值。利用修正過的 Cheng-Prusoff 校正將拮抗效力值轉換為表觀 pK_B 值。表觀 $\text{pK}_B = -\log \text{IC}_{50}/1+[\text{促效劑濃度}/\text{EC}_{50}]$ 。以平均值 $\pm$ S.E.M 表示數據，標示 NT 表示未測試。

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
1	37	10	100
2	33	16	189
3	42	14	127
4	65	32	447
5	14	5	63
6	67	25	154
7	42	13	139

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
193	1156	NT	814
194	10000	NT	NT
195	1099	NT	646
196	10000	NT	NT
197	1163	NT	NT
198	1312	NT	2012
199	3777	NT	NT

201217377

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
8	542	NT	10000
9	101	56	691
10	170	NT	6708
11	1438	NT	10000
12	46	32	4378
13	89	79	10000
14	28	9	2780
15	13	2	1824
16	300	NT	10000
17	730	NT	NT
18	519	NT	1264
19	24	31	77
20	92	129	263
21	352	NT	1091
22	70	158	303
23	364	NT	677
24	415	NT	1544
25	110	99	162
26	8999	NT	NT
27	740	NT	NT
28	575	NT	1787
29	135	NT	1009
30	790	NT	NT
31	425	NT	651
32	47	32	8999
33	250	NT	488
34	79	NT	143
35	722	NT	4370
36	449	NT	1459
37	181	NT	137
38	515	NT	887
39	8999	NT	10000
40	559	NT	1433
41	356	NT	2512
42	616	NT	5000
43	7	10	422
44	142	63	10000
45	36	10	723
46	132	NT	294
47	38	32	1124

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
200	10000	NT	10000
201	1372	NT	10000
202	5000	NT	10000
203	5000	NT	10000
204	50	20	169
205	3189	NT	10000
206	1266	NT	10000
207	8999	NT	10000
208	2100	NT	10000
209	8999	NT	10000
210	3000	NT	10000
211	44	25	10000
212	33	32	5000
213	56	50	10000
214	1227	NT	1077
215	5000	NT	10000
219	404	NT	10000
220	500	NT	10000
221	2211	NT	10000
222	3621	NT	10000
223	340	NT	10000
224	635	NT	10000
225	423	NT	10000
226	836	NT	10000
227	1472	NT	10000
228	184	NT	10000
229	319	NT	10000
230	254	NT	10000
231	68	7	1613
232	52	7	2078
233	2100	NT	10000
234	10000	NT	10000
235	560	NT	10000
236	10000	NT	10000
237	69	18	8247
238	243	NT	10000
239	7	4	173
240	7	3	460
241	17	7	978
242	39	13	633

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
48	716	NT	10000
49	78	32	1692
50	215	NT	10000
51	644	NT	10000
52	65	50	8999
53	5000	NT	10000
54	769	NT	5000
55	744	NT	8999
56	80	40	800
57	167	NT	2323
58	227	NT	5000
59	778	NT	8999
60	173	NT	2644
61	224	NT	2272
62	42	40	689
63	44	20	2171
64	579	NT	10000
65	228	NT	207
66	449	NT	415
67	119	NT	10000
68	13	16	225
69	17	8	3082
70	52	40	2630
71	1000	NT	10000
72	318	NT	8999
73	7	5	69
74	14	10	4275
75	119	32	9226
76	237	NT	10000
77	25	16	547
78	550	NT	10000
79	480	NT	8999
80	314	NT	8999
81	1223	NT	6708
82	379	NT	10000
83	12	4	1766
84	53	25	1322
85	98	63	1162
86	256	NT	2603
87	509	NT	10000

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
243	16	6	358
244	18	5	660
245	58	15	369
246	11	11	208
247	650	NT	4399
248	170	NT	1400
249	NT	NT	NT
250	NT	NT	NT
251	25	2	1470
252	10000	NT	10000
253	5000	NT	10000
254	2200	NT	10000
255	10000	NT	10000
256	10000	NT	10000
257	19	5	1843
258	46	25	927
259	8	3	335
260	90	16	8999
261	477	NT	10000
262	500	NT	10000
263	10000	NT	10000
264	10000	NT	10000
265	8999	NT	10000
266	127	NT	8999
267	10000	NT	10000
268	265	NT	10000
269	10000	NT	10000
270	1033	NT	10000
271	5000	NT	10000
272	33	7	598
273	5000	NT	10000
274	61	16	8999
275	487	NT	10000
276	2947	NT	10000
277	680	NT	10000
278	2274	NT	10000
279	23	10	1603
280	41	63	71
281	8999	NT	10000
282	858	NT	1436

201217377

EX #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
88	75	25	8999
89	452	NT	10000
90	38	25	1734
91	541	NT	10000
92	766	NT	8999
93	64	40	5000
94	551	NT	847
95	215	NT	774
96	68	50	2429
97	25	16	354
98	28	10	275
99	15	16	180
100	238	NT	10000
101	48	25	4234
102	17	6	463
103	38	32	2280
104	42	25	3604
105	20	20	2451
106	26	20	212
107	9	2	868
108	57	25	80
109	46	25	65
110	52	32	350
111	28	16	153
112	95	20	122
113	50	63	90
114	224	NT	3061
115	5000	NT	10000
116	22	13	61
117	24	8	42
118	19	5	1843
119	51	13	3568
120	71	13	2867
121	15	13	42
122	865	NT	10000
123	44	79	10000
124	422	NT	10000
125	901	NT	8999
126	95	100	75
127	55	20	40

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
283	10	2	978
284	8	2	587
285	1500	NT	10000
286	10000	NT	10000
287	1400	NT	10000
288	11	3	1606
289	1800	NT	10000
290	19	7	2150
291	266	NT	10000
292	428	NT	10000
293	19	79	2186
294	4	3	125
295	24	10	1100
296	9	3	235
297	6	NT	261
298	9	NT	160
299	15	NT	389
300	290	NT	2800
301	36	20	114
302	17	8	173
303	1700	NT	10000
304	3100	NT	10000
305	7	NT	775
306	39	13	2300
307	10000	NT	10000
308	26	5	1743
309	7	6	414
310	64	15	4996
311	7	3	312
312	79	11	3472
313	7	3	128
314	13	4	958
315	38	10	2837
316	10	8	306
317	3	3	34
318	5	3	89
319	18	7	537
320	4	2	54
321	29	10	816
322	10	5	378

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
128	18	4	1250
129	111	100	1538
130	32	16	3438
131	75	79	131
132	125	79	7071
133	291	NT	390
134	102	12	2722
135	90	40	10000
136	104	50	8999
137	50	25	891
138	30	40	231
139	63	63	83
140	119	NT	1538
141	1034	NT	415
142	315	NT	2318
143	81	79	150
144	87	63	537
145	45	32	70
146	27	16	137
147	85	63	2946
148	129	NT	947
149	173	NT	142
150	92	40	5000
151	184	NT	504
152	125	NT	10000
153	75	40	2645
154	241	NT	9654
155	33	16	8999
156	39	16	5000
157	69	16	5000
158	55	8	5000
159	45	8	2447
160	58	20	659
161	46	7	5317
162	43	5	5000
163	380	501	NT
164	289	200	722
165	852	NT	4637
166	465	NT	752
167	411	631	2803

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
323	25	4	2474
324	16	4	388
325	16	2	1662
326	8	4	151
327	103	50	5500
328	112	40	6345
329	10000	NT	10000
330	10000	NT	10000
331	81	32	3791
332	114	63	10000
333	10000	NT	10000
334	277	NT	10000
335	59	NT	3200
336	288	NT	10000
337	513	NT	10000
338	1604	NT	10000
339	8999	NT	10000
340	1521	NT	10000
341	10000	NT	10000
342	9486	NT	10000
343	36	NT	2900
344	1500	NT	10000
346	25	NT	1800
347	3100	NT	10000
349	10000	NT	10000
351	1200	NT	10000
352	10000	NT	3111
353	10000	NT	10000
355	10000	NT	10000
356	10000	NT	10000
358	230	NT	10000
359	180	NT	10000
361	4399	NT	10000
362	1800	NT	2700
366	23	NT	1900
367	15	3	839
369	19	NT	1200
370	84	7	7874
371	3400	NT	10000
372	109	NT	8000

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
168	66	126	851
169	595	NT	1784
170	945	NT	NT
171	780	NT	NT
172	450	NT	NT
173	950	NT	NT
174	729	NT	NT
175	669	NT	1391
176	236	158	923
177	339	NT	NT
178	123	126	762
179	8999	NT	NT
180	2300	NT	NT
181	3564	NT	8999
182	2198	NT	10000
183	5000	NT	NT
184	1037	NT	879
185	8999	NT	NT
186	10000	NT	NT
187	2283	NT	NT
188	2608	NT	NT
189	1600	NT	NT
190	1300	NT	5000
191	2658	NT	NT
192	1015	NT	NT

Ex #	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
373	42	5	10000
374	73	12	1049
375	21	4	3186
376	17	NT	1591
377	17	2	2186
378	10	2	508
379	9	5	202
380	15	5	2039
381	10000	NT	10000
382	14	3	854
383	13	4	920
384	10	5	1385
385	42	8	3688
386	940	NT	10000
387	16	9	437
388	30	NT	694
389	22	14	492
390	190	NT	10000
391	28	NT	1200
399	570	NT	10000
400	510	NT	10000
401	830	NT	10000
402	120	NT	10000
403	180	NT	10000
404	19	NT	1200

粉末 X 射線繞射

[5-(4,6-二甲基嘓啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮。

參考化合物之粉末 X 射線繞射，於 Philips X'PERT PRO 以及裝有即時多條紋 X 射線偵檢技術設備之 X'Celerator Cu 偵檢器上進行以得到圖 1 之 X 射線粉末圖譜。樣本自 4°至 40° 2θ 間掃描，步幅值為 0.0167° 2θ

與每步 29.8450 秒的時間。管電壓與電流分別為 45 kV 與 40 mA。將樣本置入零背景值支架並於旋轉台上進行分析。

【圖式簡單說明】

圖 1 為一例證化合物 X 之粉末 X 射線繞射

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99136022

※申請日： 2009.11.12

※IPC 分類：

C07D 487/04

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為食慾激素受體調控劑之經二取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯
咯

DISUBSTITUTED OCTAHYDROPYRROLO[3,4-c]

PYRROLES AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

二、中文發明摘要：

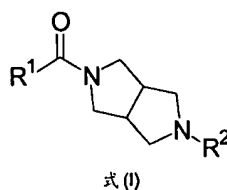
一種雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯化合物，係用於作為食慾激素受體調控劑。此等化合物可為有用的醫藥組合物以及治療方法用於治療經食慾激素活性調控的疾病狀態、失調與狀態，例如失眠。

三、英文發明摘要：

Disubstituted octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole compounds are described, which are useful as orexin receptor modulators. Such compounds may be useful in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of diseased states, disorders, and conditions mediated by orexin activity, such as insomnia.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物的化學個體，



其中：

R^1 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 經或未經一或兩個 R^a 成員取代且在鄰位經 R^b 取代的苯基；

R^a 係獨立選自由以下所組成之群組： $-H$ 、鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、及 $-NO_2$ ，其中兩相鄰之 R^a 成員可結合以形成六員芳香環；

R^b 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-CN$ ；

b) 含有一個氧員或硫員的 5 員雜芳環；

c) 含有一、二或三個氮員的 5-6 員雜芳環，視情況含有一個氧員，其經或未經鹵基或 $-C_{1-4}$ 烷基取代；及

d) 經或未經鹵基、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 取代的苯基；

B) 經或未經一或兩個 R^c 成員取代並經 R^d 取代的吡啶，其中 R^d 係相鄰於 R^1 連接點；

R^c 為 C_{1-4} 烷基；

R^d 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 5-6 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-吡唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶基、3-甲基吡啶-2-基；1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)、苯基及嘧啶-2-基；與

b) $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Br}$ 及 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基；

C) 5 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：2-甲基-1,3-噻唑基、1H-吡唑-5-基、噁唑、異噁唑基、噻吩-2-基及呋喃-2-基，各被經或未經-F 取代的苯基所取代；與

D) 5-13 員芳環或雜芳環，選自由以下所組成之群組：3-甲基呋喃-2-基、9H-芴、喹啉、吡啶；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁咭-5-基、1H-吡啶-7-基、4-氟萘-1-基及萘-1-基；

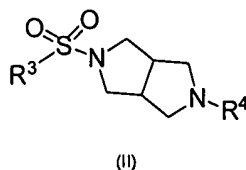
R^2 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 含有兩個氮員之 6 員雜芳環，經獨立選自由以下所組成之群組之一或多員取代：鹵基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、環丙基、嗎福啉-2-基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基及吡咯啉-1-基；

B) 經選自由以下所組成的群組之一員或多員所取代的吡啶：鹵基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基及 $-\text{CF}_3$ ；

- C) 9 員雜芳環，選自由苯并噁唑-2-基、6-氟-1,3-苯并噁唑、1,3-苯并噁唑、6-甲氧基-1,3-苯并噁唑、6-甲基-1,3-苯并噁唑、6-氟-苯并噁唑-2-基及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶所組成的群組；
- D) 10 員雜芳環，選自由喹啉-2-基、3-甲基喹啉-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲基)喹啉、喹啉、4-甲基喹啉及 6-氟喹啉-2-基所組成的群組；與
- E) 4-甲基-1,3,5-三吡-2-基或 2-甲基嘧啶-4(3H)酮；
- 及式 (I) 化合物之藥學上可接受之鹽類。

2. 一種式(II)化合物的化學個體，



其中

R^3 係苯基，經或未經獨立選自由以下所組成的群組之一員

取代：-C₁₋₄ 烷氧基及苯基；且

R^4 係選自由(5-三氟甲基)-吡啶-2-基、(5-三氟甲基)-嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基及喹啉-2-基所組成之群組之一員；

及式 (II) 化合物之藥學上可接受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^a 係獨立選自由 -F、-I、-Cl、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃ 及 -NO₂ 所組成的群組之一員。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 係選自由 -Br、-F、-I、-C₁₋₄ 烷基、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CN、-CF₃ 及 -OCF₃ 所組成的群組之一員。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^a 係選自由 -H、-F、-Cl、-CH₃、-C(CH₃)₃、-OCH₃ 及 -OCH₂CH₃ 所組成的群組，且 R^b 係選自由 -Br、-F、-I、-C₁₋₄ 烷基、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CN、-CF₃ 及 -OCF₃ 所組成的群組。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 為 2-噁吩-2-基或 2-呋喃-2-基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 係選自由苯基、3-氯苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-甲基苯基及 4-三氟甲基苯基所組成的群組。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 係選自由 1H-吡咯-1-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2H-1,2,4-三唑-1-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、

4H-1,2,4-三唑-3-基、4H-1,2,4-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基及 1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基所組成的群組之一員。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 係選自由吡啶-2-基、3-氯吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、2-吡啶-3-基及 2-嘧啶-2-基所組成的群組之一員。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^b 係選自由 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基與噁唑-2-基所組成的群組之一員。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為苯基，而 R^a 為鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基或 $-C_{1-4}$ 烷氧基，且 R^b 為經或未經鹵基或 $-C_{1-4}$ 烷基取代的三唑或嘧啶。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為(1-甲基乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、4-氟

-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-1-苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基、5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]二𫓧唑烷-4-基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-碘-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、1-[1,2,3]三唑-2-基-萘-2-基、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基、2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基、2-(3-甲基-1,2,4-𫓧二唑-5-基)苯基、3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-𫓧二唑-5-基)苯基、2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-𫓧二唑-5-基)苯基、4,5-二氟-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)、2-氟-6-嘧啶-2-基苯基、2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基、3-氟-2-嘧啶-2-基苯基、4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基、5-氟-2-嘧啶-2-基苯基及5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基。

13. 如申請專利範圍第1項之化學個體，其中 R^1 為吡啶，而 R^d 係選自由 $-CF_3$ 、 $-Br$ 及 $-OCH_2CH_2CH_3$ 所組成的群組之一員。

14. 如申請專利範圍第1項之化學個體，其中 R^1 為吡啶，而 R^d 係選自由 1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、4H-1,2,3-三唑-1-基、1-(四氫-2H-哌

喃-2-基)-1H-吡唑-5-基、3-甲基吡啶-2-基及 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基所組成的群組之一員。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為吡啶，而 R^d 係選自由 1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-1-基及 2H-1,2,3-三唑-2-基所組成的群組之一員。
16. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 為 1-苯基-1H-吡唑-5-基、3-苯基噻吩-2-基、3-苯基呋喃-2-基、5-苯基-1,3-噁唑-4-基、5-苯基異噁唑-4-基、5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基、2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基、或 5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基。
17. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 係選自由 3-甲基呋喃-2-基、9H-芴、喹啉、吡啶；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基-萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁吩-5-基、1H-吲哚-7-基、4-氟萘-1-基、及萘-1-基所組成的群組，且 R^2 係選自由 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4-苯基嘧啶-2-基、喹啉、及 4-甲氧基嘧啶-2-基所組成的群組。
18. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為嘧啶，經獨立選自由 -F、-Cl、-D、-CD₃、-CH₃、乙基、異丙基、丙基、第三丁基、-CF₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-OH、-CH₂OH、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂H、-C(O)N(CH₃)₂、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、環丙基、吡

咯啉-1-基、及嗎福啉-4-基所組成的群組之一或多員取代。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4,5-二甲基嘧啶-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4-苯基-嘧啶-2-基、4-呋喃-2-基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-甲氧基嘧啶-2-基、4-噻吩-2-基嘧啶-2-基、N,N,6-三甲基-嘧啶-4-胺、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5,6-三甲基嘧啶-2-基、4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸酯、4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸、5-硝基嘧啶-2-基、6-甲基嘧啶-4-羧酸、N,N-二甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧醯胺、N,N,6-三甲基嘧啶-羧醯胺、6-甲基嘧啶-4-甲脞、4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基、6-甲基-嘧啶-4-醇、4-(呋喃-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-乙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-異丙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-第三丁基-6-甲基嘧啶-2-基、4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基、4-甲基-6-嗎福啉-4-基嘧啶-2-基、5-氯-4-甲基嘧啶-2-基、5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、4,6-雙[(^2H)甲基](^2H)嘧啶-2-基、及 5-乙基-4,6-二甲基嘧啶-2-基。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為嘧啶，經獨立選自由 Cl、-F、-CH₃、-CF₃、-N(CH₃)₂、-D 及 -CD₃ 所組成的群組之一或多員取代。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為 4,6-二甲基嘧啶-2-基、4,5-二甲基嘧啶-2-基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-甲氧基嘧啶-2-基、N,N,6-三甲基-嘧啶-4-胺、4-(三氟甲基)嘧啶-2-基、4,5,6-三甲基嘧啶-2-基、4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基、6-甲基-嘧啶-4-醇、5-氟-4-甲基嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、5-氯-4-甲基嘧啶-2-基、5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基及 4,6-雙[($^2\text{H}_3$)甲基](^2H)嘧啶-2-基。
22. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為經一或多個 $-\text{CH}_3$ 取代的吡啶或三吡。
23. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 為經獨立選自由 $-\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ 所組成的群組之一員或多員取代的吡啶。
24. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 係選自由苯并嘧啶-2-基、2-甲基嘧啶-4(3H)酮及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶所組成的群組之一員，而 R^1 為在鄰位經 R^b 取代的苯基，其中 R^b 為 2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-嘧二唑-5-基或 2-嘧啶-2-基。
25. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^2 係選自由喹啉-2-基、3-甲基喹啉-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲基)喹啉、4-甲基喹啉及 6-氟喹啉-2-基所組

成的群組之一員，而 R^1 為在鄰位經 R^b 取代的苯基，其中 R^b 為 2H-1,2,3-三唑-2-基、2H-1,2,3-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或 2-嘧啶-2-基。

26. 如申請專利範圍第 2 項之化學個體，其中 R^3 為聯苯基或 2-甲氧基苯基，而 R^4 為(5-三氟甲基)-吡啶-2-基、(5-三氟甲基)-嘧啶-2-基、4,6-二甲基嘧啶-2-基或喹啉-2-基。

27. 如申請專利範圍第 1 項之化學個體，其中 R^1 係選自由 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基、4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-1-基-苯基、4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基、2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基、2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基、2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基、2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、

2- 氟 -6-(3- 甲基 -1,2,4- 噁 二 唑 -5- 基) 苯 基 、 4,5- 二 氟 -2-(4H-1,2,4- 三 唑 -4- 基) 苯 基) 、 2- 氟 -6- 嘧 啶 -2- 基 苯 基 、 2-(嘧 啶 -2- 基) 吡 啶 -3- 基 、 3- 氟 -2- 嘧 啶 -2- 基 苯 基 、 4- 氟 -2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 基 、 4- 甲 氧 基 -2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 基 、 5- 氟 -2- 嘧 啶 -2- 基 苯 基 及 5- 甲 基 -2- 嘧 啶 -2- 基 苯 基 所 組 成 的 群 組 之 一 員 ， 而 R^2 係 選 自 由 4,6- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 4,5- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 4,6- 二 甲 氧 基 嘧 啶 -2- 基 、 4- 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 4- 甲 氧 基 嘧 啶 -2- 基 、 N,N,6- 三 甲 基 嘧 啶 -4- 胺 、 4-(三 氟 甲 基) 嘧 啶 -2- 基 、 4,5,6- 三 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 4,6- 雙 (三 氟 甲 基) 嘧 啶 -2- 基 、 6- 甲 基 嘧 啶 -4- 醇 、 5- 氟 -4- 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 氟 嘧 啶 -2- 基 、 4- 甲 氧 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 氟 -4- 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 氟 -4,6- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 氟 -4,6- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 及 4,6- 雙 $[(^2\text{H}_3)\text{甲 基}](^2\text{H})$ 嘧 啶 -2- 基 所 組 成 的 群 組 之 一 員 。

28. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 學 個 體 ， 其 中 R^1 係 選 自 由 3- 氟 -2-(3- 甲 基 -1,2,4- 噁 二 唑 -5- 基) 苯 基 、 6- 氟 -2-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯 基 、 4- 甲 氧 基 -2-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯 基 、 及 3-[1,2,3] 三 唑 -2- 基 吡 啶 -2- 基 所 組 成 的 群 組 之 一 員 ， 而 R^2 係 選 自 由 4,6- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 5- 氟 -4,6- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 基 、 及 5- 氟 -4- 甲 基 嘧 啶 -2- 基 所 組 成 的 群 組 之 一 員 。

29. 一 種 化 學 個 體 ， 係 選 自 由 以 下 組 成 之 群 組 ：

4-[5-{[2- 氟 -6-(2H-1,2,3- 三 唑 -2- 基) 苯 基] 羰 基 } 六 氫 吡 咯 [3,4-c] 吡 咯 -2(1H)- 基]-6- 甲 氧 基 -N,N- 二 甲 基 嘧 啶 -2- 胺 ；

N,N-二甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

6-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

4-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲氧基-N,N-二甲基嘧啶-2-胺；

4-甲氧基-N,N-二甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并-[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-2-胺；

6-[5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

4-[5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲氧基-N,N-二甲基嘧啶-2-胺；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

6-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(1-苯基-1H-吡唑-5-基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

8-{[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]羰基}-喹啉；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-苯基噻吩-2-基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-苯基呋喃-2-基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-氟-1,3-苯并噻唑；

2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑；

2-[5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉；

2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-{5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-(2,3-二氢-1,4-苯并二𫏓-5-基羰基)-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2-甲基萘-1-基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯；-2-羰基)-苯甲腈；

2-[5-{[2-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉；

2-{5-[(4'-氟聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-{5-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-{5-[(2-甲基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{5-[(2-乙基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-[5-(1H-吡啶-7-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉；

2-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]-5-(4-噻吩-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-噻吩-2-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并
[3,4-c]吡咯；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-
基]-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基]-甲酮；

2-[(2-溴苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并
[3,4-c]吡咯；

2-{5-[(3'-氯聯苯-2-基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯
-2(1H)-基}喹啉；

2-{5-[(2-溴苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}
喹啉；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫
吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并
[3,4-c]吡咯；

2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡
咯并[3,4-c]吡咯；

6-氟-2-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡
咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]八氫吡
咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯
并[3,4-c]吡咯；

2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-甲基萘-1-基)羰基]八氫吡咯
并[3,4-c]吡咯；

2-[(2-甲基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并
[3,4-c]吡咯；

- 2-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3'-氟聯苯-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- [5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-苯基)甲酮；
- 2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(4'-甲基聯苯-2-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[(3'-氯聯苯-2-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[(4-氟萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-(萘-1-基羰基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[(2-乙氧基苯基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[(2-甲氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(聯苯-2-基羰基)-5-[4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

- 2-(聯苯-2-基羰基)-5-(3,5-二甲基吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-甲基-3-{5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；
- 2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-3-甲基喹啉；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡啶-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-吡啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-吡啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-乙基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-苯基異噁唑-4-基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

[5-(2-異丙基-6-甲基嘧啶-4-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；

2-[(2-溴苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉；

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-1,3-苯并噁唑；

2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(2-乙氧基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(4-氟苯-1-基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基乙基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-甲氧基-2-甲基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-(苯-1-基羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-3-(三氟甲基)喹啉；

2-甲基-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹啉；

2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-{[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-碘-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

4-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

N,N-二甲基-4-{5-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-{5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

4-[5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-[(5-甲基-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[5-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；

4-{5-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

2-[(2-氟-6-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-[6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

N,N,6-三甲基-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-4-胺；

N,N,4-三甲基-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]嘧啶-2-胺；

N,N-二甲基-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[5-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基苯基)甲酮；

2-[5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-N,N,6-三甲基嘧啶-4-胺；

2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-[(2-噻吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2- {[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5- {[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-苯基嘧啶-2-基)-5- {[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噁唑-4-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2- {5-[(2-噁吩-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并呋唑；

2-[2-(2-噻吩-2-基苯基)羰基]-5-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]八
氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

[5-(4-苯基-嘧啶-2-基)-六氮吡咯并[3,4-c]吡咯-2-
基]-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]甲酮；

2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[5-(2-氟苯基)-2-甲基-1,3-
噻唑-4-基]羰基}八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-噻吩-2-基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯
基]羰基}八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氮吡咯并
[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-1,3-苯并𠵽唑；

2-{5-[(2-乙氧基萘-1-基)羰基]六氮吡咯并[3,4-c]吡咯
-2(1H)-基}喹𠵽啉；

2-{5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氮吡咯并[3,4-c]吡
咯-2(1H)-基}喹𠵽啉；

2-(6-乙氧基吡啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]
羰基}八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-
基]八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氮吡咯并
[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹𠵽啉

2-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)
八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯
基]羰基}八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟吡啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}
八氮吡咯并[3,4-c]吡咯；

- 2-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-{[5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(6-甲基吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-5-{[4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- [5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；
- 6-氯-2-{5-[(2,4-二甲氧基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-1,3-苯并噻唑；
- 2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-{5-[(2,6-二甲氧基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}喹啉；

2-[(2,6-二甲氧苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯
[3,4-c]吡咯；

2-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]-5-(4-苯基嘧啶-2-基)八氫吡咯
并[3,4-c]吡咯；

2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹
喏啉；

2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
基]-1,3-苯并噻唑；

2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯
-2(1H)-基}-4-甲基喹喏啉；

2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯
-2(1H)-基}-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑；

2-{5-[(2,4-二甲氧苯基)羰基]六氫吡咯并[3,4-c]吡咯
-2(1H)-基}-6-甲基-1,3-苯并噻唑；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(6-甲基吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]
吡咯；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]
吡咯；

2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]喹
啉；

2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
基]-6-氟-1,3-苯并噻唑；

2-(聯苯-2-基羰基)-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)八氫吡咯并
[3,4-c]吡咯；

2-[5-(聯苯-2-基羰基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
基]-4-甲基喹喏啉；

(2,4-二甲氧苯基)-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(5-苯并噁唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2-甲氧苯基)甲酮；

(2-吡啶-3-苯基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-(1H-咪唑-2-基)-苯基]甲酮；

(5-苯并噁唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2,4-二甲氧苯基)甲酮；

(5-苯并噁唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-聯苯-2-基甲酮；

(2,4-二甲氧苯基)-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(2,4-二甲氧苯基)-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

聯苯-2-基-[5-(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

聯苯-2-基-[5-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

[5-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2,6-二甲氧苯基)甲酮；

聯苯-2-基-[5-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(2,4-二甲氧苯基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮；

(5-苯并呋唑-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2,6-二甲氧苯基)甲酮；

(4'-甲基-聯苯-2-基)-(5-喹啉-2-基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮；

(5-喹啉-2-基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(4'-三氟甲基聯苯-2-基)甲酮；

(4'-甲基聯苯-2-基)-[5-(4-苯基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

[5-(4-苯基-嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(4'-三氟甲基聯苯-2-基)甲酮；

(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-(5-喹啉-2-基-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮；

(3'-氯-聯苯-2-基)-[5-(4-苯基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(2-甲氧苯基)-[5-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(2-甲氧苯基)-[5-(4-甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-甲氧苯基)甲酮；

2-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯；-2-羰基]苯甲腈；

吡啶-4-基-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(5-氟-2-嘧啶-2-苯基)-[5-(6-甲基-2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

- [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-1-苯基)甲酮；
- [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,4]三唑-1-苯基)甲酮；
- [5-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-苯基吡啶-2-基)甲酮；
- [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-苯基吡啶-2-基)甲酮；
- [5-(6-甲基-2-丙基-嘧啶-4-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- [5-(2-甲基-嘧啶-4-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- [5-(6-甲基-吡啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- [5-(3,6-二甲基-吡啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-氟-2-嘧啶-2-苯基)甲酮；
- [5-(3,6-二甲基-吡啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基)甲酮；
- [5-(2-吡咯啶-1-基-6-三氟甲基-嘧啶-4-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- 2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-硝基-6-[1,2,3]三唑-2-苯基)甲酮；
- [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-呋喃-2-苯基)甲酮；

[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)甲酮；

2-[(2,3-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-氟-2-甲基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(5-氯-2-甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2,5-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(5-氟-2-甲基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2,4-二甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2,5-二乙氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2,6-二乙氧基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(2-氯-6-甲基苯基)羰基]-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-碘苯基)甲酮；；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-溴吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(1-(四氢-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲酮；

(2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(6-氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(6-氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(6,7-二氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6,7-二氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6,7-二氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(2-溴-3-氟苯基)(5-(6-氟喹唑啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(2-溴吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(2-(1-(四氢-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)(5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

6-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮；

2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-5-{[5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

6-[5-{[5-(4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-2-甲基嘧啶-4(3H)酮；

6-{5-[(5-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}-2-甲基嘧啶-4(3H)酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(5-硝基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸甲酯；

2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸；

(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸；

(4,5-二氟-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲酮；

2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N,6-三甲基嘧啶-4-羧酰胺；

2-(5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N,N-二甲基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酰胺；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(三甲基苯基)甲酮；

(2,3-二氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(2,3-二甲氧苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(三氟甲氧基)苯基)甲酮；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(6-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-3-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-甲氧基-4-甲基苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-甲基苯基)甲酮；

(2,6-二氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

2-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲基嘧啶-4-甲腈；

- 2-[4,6-雙(三氟甲基)嘧啶-2-基]-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-[5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6-甲基嘧啶-4-醇；
- (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-(4-(呋喃-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-[(3-氟-2-嘧啶-2-基苯基)羰基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(1H-吡唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；
- 2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-乙基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]-5-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[5-(1-甲基乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-[4-甲基-6-(1-甲基乙基)嘧啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-第三丁基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4-環丙基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲基-1,3,5-三吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}-5-(4-甲基-6-嗎福啉-4-基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2- {[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2- {[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2- {[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[5- {[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-4-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-氟-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5- {[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

4-甲基-2-[5-{[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-6,7-二氢-5H-環戊[d]嘧啶；

2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-乙基-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}-5-(4,5,6-三甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-(9H-芴-4-基羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(5-[1,2,3]三唑-2-基-苯并[1,3]二噁唑-4-基)甲酮；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(8-[1,2,3]三唑-2-基萘-1-基)甲酮；

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(4-[1,2,3]三唑-1-基吡啶-3-基)甲酮；
 (5-第三丁基-2-甲氧苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；
 [5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(1-[1,2,3]三唑-2-基萘-2-基)甲酮；
 [5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-[1,2,3]三唑-2-基吡啶-2-基)甲酮；
 (2-溴-4,5-二甲氧苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；
 (3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二雜環庚三烯-6-基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(6-甲基-2-[1,2,3]三唑-1-基吡啶-3-基)-甲酮；
 (1-溴-萘-2-基)-[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；
 [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(3-甲氧基萘-2-基)甲酮；
 [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(8-[1,2,3]三唑-2-基萘-1-基)甲酮；
 [5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(1-甲氧基萘-2-基)甲酮；
 (4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-1-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-苯基)-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-丙氧基吡啶-2-基)甲酮；

(3-丙氧基吡啶-2-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(3-丙氧基吡啶-2-基)(5-(喹啉-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

2-(5-([1,1'-联苯]-2-基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉；

2-[(2,6-二甲氧苯基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(2,6-二甲氧苯基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(2,6-二甲氧苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-甲基咪唑-2-基)甲酮；

2-[(3-甲基咪唑-2-基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(3-甲基咪唑-2-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3-甲基咪喃-2-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-([1,1'-聯苯]-2-基磺醯基)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-((2-甲氧基苯基)磺醯基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-((2-甲氧基苯基)磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-((2-甲氧基苯基)磺醯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-((2-甲氧基苯基)磺醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)喹啉；

(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮；

[2,3'-二吡啶]-2'-基(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并
 [3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 (2-(3-氯吡啶-2-基)-3-氟苯基)(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六
 氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮；
 (5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-
 基)(3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮；
 2-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑
 -2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；
 2-(5-氯-4-甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑
 -2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；
 2-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-
 三唑-2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；
 2-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑
 -2-基)苯基]羰基}八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-[(3-丙氧基吡啶-2-基)羰基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{4,6-雙[(2H3)甲基](2H)嘧啶-2-基}-5-{[2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{4,6-雙[(2H3)甲基](2H)嘧啶-2-基}-5-{[3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-{4,6-雙[(2H3)甲基](2H)嘧啶-2-基}-5-{[4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(5-乙基-4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-{[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]羰基}八氫吡咯并[3,4-c]吡咯；

(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6,7-二氟喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6-(二甲基胺基)嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6-(二甲基胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6-(二甲基氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(6-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(5-氟-4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(5-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；

(5-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(5-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(3-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮；

(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮；

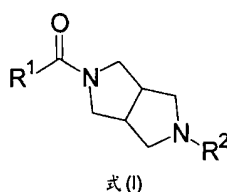
(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮；

(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)(5-(喹啉-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮；與

[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基)苯基)甲酮•HCl•1.65H₂O。

30. 一種用於治療由食慾激素 (orexin) 活性調控之疾病、失調或醫學狀態之醫藥組合物，包含：

(a) 有效量之至少一種選自式 (I) 化合物之化學個體：



其中：

R^1 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 經或未經一或兩個 R^a 成員取代且在鄰位經 R^b 取代的苯基；

R^a 係獨立選自由以下所組成的群組： $-H$ 、鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、及 $-NO_2$ ，其中兩相鄰之 R^a 成員可結合以形成六員芳香環；

R^b 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-CN$ ；

b) 含有一個氧員或硫員的 5 員雜芳環；

c) 5-6 員雜芳環，含有一至三個氮員，視情況含有一個氧員，經或未經鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基取代；與

d) 經或未經鹵基、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 取代的苯基；

B) 經一或兩個 R^c 成員取代或未被取代的吡啶，並經 R^d 取代，其中 R^d 係位於 R^1 連接點的旁邊；

R^c 為 C_{1-4} 烷基；

R^d 係選自由以下所組成之群組之一員：

a) 5-6 員雜芳環，選自由以下所組成之群組： $1H$ -1,2,3-三唑-1-基、 $2H$ -1,2,3-三唑-2-基、 $1H$ -吡唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶基、3-甲基吡啶-2-基；1-(四氫-2H-吡喃-2-基)- $1H$ -吡唑-5-基)、苯基及嘧啶-2-基；與

b) $-CF_3$ 、 $-Br$ 及 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

C) 5 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：2-甲基-1,3-噻唑-基、1H-吡唑-5-基、噁唑、異噁唑基、噻吩-2-基及呋喃-2-基，各被經或未經-F 取代的苯基所取代；與

D) 5-13 員芳香環或雜芳環，選自由以下所組成之群組：3-甲基呋喃-2-基、9H-蒽、喹啉、吡啉；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基-萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁咩-5-基、1H-吲哚-7-基、4-氟萘-1-基及萘-1-基；

R^2 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 含有兩個氮員之 6 員雜芳環，經或未經獨立選自由以下所組成之群組之一或多員取代：鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CD_3$ 、 $-D$ 、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、環丙基、嗎福啉-2-基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡唑-4-基、及吡咯啉-1-基；

B) 經選自由鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基及 $-CF_3$ 所組成的群組之一或多員取代的吡啉；

C) 9 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：苯并噁唑-2-基、2-甲基嘧啶-4(3H)酮、6-氟-1,3-苯并噻唑、1,3-苯并噻唑、6-甲氧基-1,3-苯并噻唑、6-甲基-1,3-苯并噻唑、6-氟-苯并噻唑-2-基、及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶；

D) 10 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：喹啉-2-基、3-甲基喹啉-2-基、6,7-二氟喹啉-2-

基、3-(三氟甲基)喹啉、喹啉、4-甲基喹啉、
及 6-氟喹啉-2-基；與

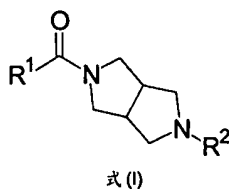
E) 4-甲基-1,3,5-三吡-2-基；

以及式 (I) 化合物在藥學上可接受的鹽類；與

(b) 至少一藥學上可接受的賦形劑。

31. 一種醫藥組合物，包含至少一種有效量之申請專利範圍
第 29 項之化學個體與至少一藥學上可接受之賦形劑。

32. 一種申請專利範圍第 1 項之化學個體於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療患有或經診斷出由食慾激素活性調節之疾病、失調或醫學狀態之個體，其中該藥劑包含至少一有效量的化學個體，選自式 (I) 化合物：



其中：

R¹ 係選自由以下所組成之群組之一員：

A) 經或未經一或兩個 R^a 成員取代且在鄰位經 R^b 取代的苯基；

R^a 係獨立選自由以下所組成之群組：-H、鹵基、
-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 烷氧基及 -NO₂，其中兩相鄰
之 R^a 成員可結合以形成六員芳香環；

R^b 係選自由以下所組成之群組之一員：

- a) 鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-CN$ ；
 - b) 含有一個氧員或硫員的 5 員雜芳環；
 - c) 5-6 員雜芳環，含有一至三個氮員，視情況含有一個氧員，經或未經鹵基或 $-C_{1-4}$ 烷基取代；與
 - d) 經或未經鹵基、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 取代的苯基；
- B) 經一或兩個 R^c 成員取代或未被取代的吡啶，並經 R^d 取代，其中 R^d 係位於 R^1 連接點的旁邊；
 R^c 為 C_{1-4} 烷基；
 R^d 係選自由以下所組成之群組之一員：
- a) 5-6 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-吡唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶基、3-甲基吡啶-2-基；1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)、苯基及嘓啶-2-基；與
 - b) $-CF_3$ 、 $-Br$ 及 $-C_{1-4}$ 烷氧基；
- C) 5 員雜芳環，選自由以下所組成之群組：2-甲基-1,3-噻唑-基、1H-吡唑-5-基、噁唑、異噁唑基、噻吩-2-基及呋喃-2-基，各個被經或未經-F 取代的苯基所取代；與
- D) 5-13 員芳香環或雜芳環，選自由以下所組成之群組：3-甲基呋喃-2-基、9H-芴、喹啉、吡啉；3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基、8-[1,2,3]-三唑-2-基

萘-1-基、2,3-二氫-1,4-苯并二𨮟𨮟-5-基、1H-𨮟𨮟-7-基、4-氟萘-1-基及萘-1-基；

R^2 係選自由以下所組成之群組之一員：

- A) 含有兩個氮員之 6 員雜芳環，經或未經獨立選自由以下所組成之群組之一或多員取代：鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CD_3$ 、 $-D$ 、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、環丙基、嗎福啉-2-基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、1H-吡啶-4-基、及吡咯啶-1-基；
- B) 經選自由以下所組成的群組之一員或多員所取代的吡啶：鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基及 $-CF_3$ ；
- C) 9 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：苯并𨮟𨮟-2-基、2-甲基嘧啶-4(3H)酮、6-氟-1,3-苯并噻𨮟、1,3-苯并噻𨮟、6-甲氧基-1,3-苯并噻𨮟、6-甲基-1,3-苯并噻𨮟、6-氟-苯并噻𨮟-2-基及 4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶；
- D) 10 員雜芳環，選自由以下所組成的群組：喹𨮟啉-2-基、3-甲基喹𨮟啉-2-基、6,7-二氟喹𨮟啉-2-基、3-(三氟甲基)喹𨮟啉、喹啉、4-甲基喹啉、及 6-氟喹𨮟啉-2-基；與
- E) 4-甲基-1,3,5-三𨮟-2-基；

以及式 (I) 化合物在藥學上可接受的鹽類，與至少一藥學上可接受的賦形劑。

33. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該疾病、失調或醫學狀態係選自由以下所組成之群組：睡醒週期失調、失眠、肢體不安症候群 (restless legs syndrome)、時差、睡眠型態紊亂 (disturbed sleep)、睡眠失調的繼發神經性疾病、躁狂、抑鬱症、躁鬱症、精神分裂症、痛症候群、肌纖維痛症、神經病性疼痛、緊張症、帕金森氏病症、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、焦慮、妄想、癡呆、超重或肥胖及有關超重或肥胖及之症狀、胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、絞痛症、高血壓、呼吸困難 (breathlessness)、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張、骨關節炎、高血壓、心搏過速、心律不整、狹心症、急性心衰竭、潰瘍、刺激性腸症候群、腹瀉及胃食道回流。

34. 如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該疾病、失調或醫學狀態為失眠。

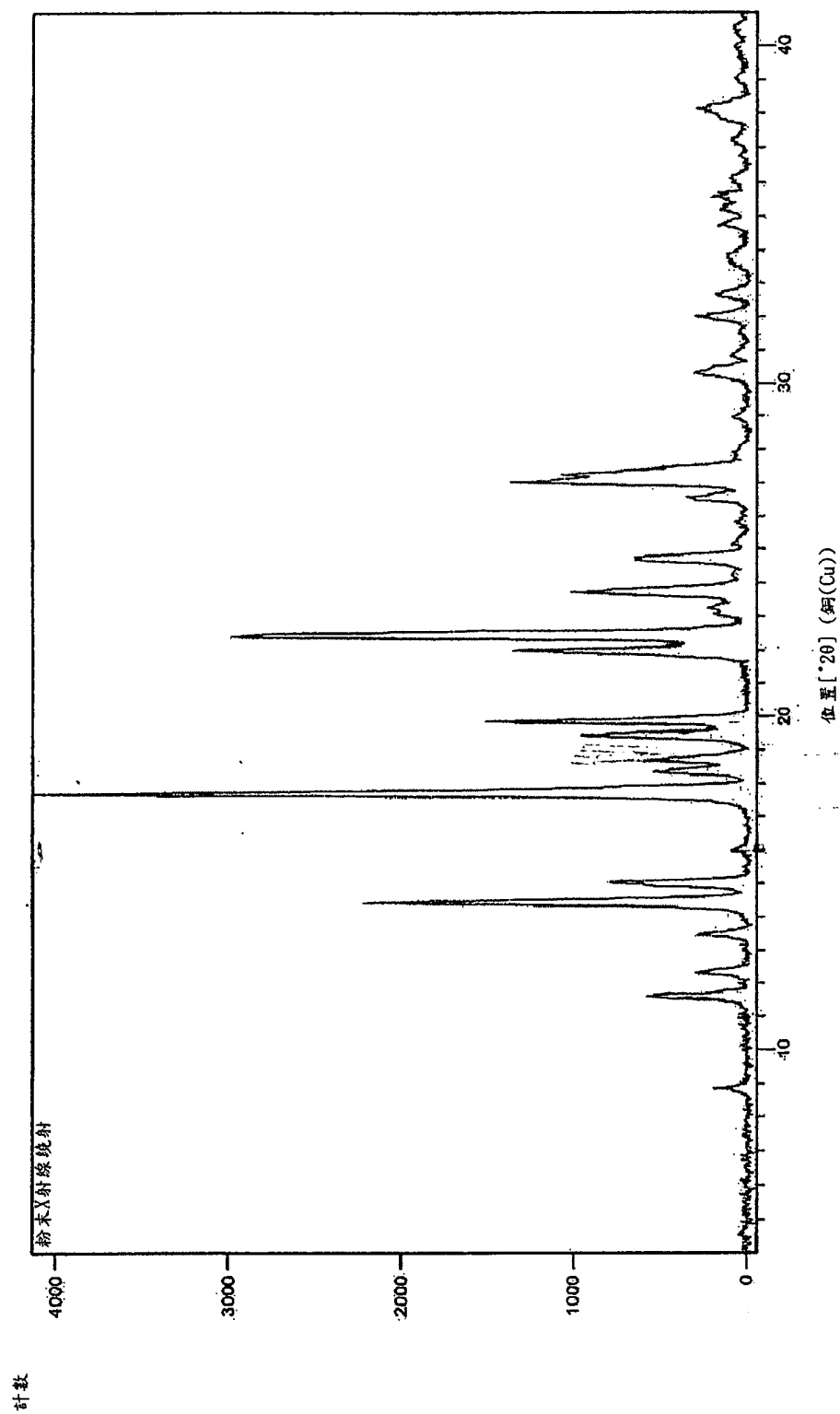


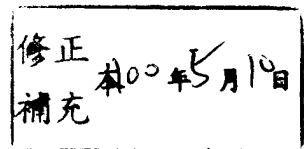
圖 1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：
無



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99136022

※申請日： 99.10.22

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

做為食慾激素受體調控劑之經二取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯

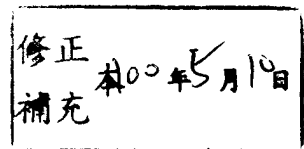
DISUBSTITUTED OCTAHYDROPYRROLO[3,4-c]
PYRROLES AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

二、中文發明摘要：

一種雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯化合物，係用於做為食慾激素受體調控劑。此等化合物可為有用的醫藥組合物以及治療方法用於治療經食慾激素活性調控的疾病狀態、失調與狀態，例如失眠。

三、英文發明摘要：

Disubstituted octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole compounds are described, which are useful as orexin receptor modulators. Such compounds may be useful in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of diseased states, disorders, and conditions mediated by orexin activity, such as insomnia.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99136022

※申請日： 99.10.22

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

做為食慾激素受體調控劑之經二取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯

DISUBSTITUTED OCTAHYDROPYRROLO[3,4-c]
PYRROLES AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

二、中文發明摘要：

一種雙取代八氫吡咯并[3,4-c]吡咯化合物，係用於做為食慾激素受體調控劑。此等化合物可為有用的醫藥組合物以及治療方法用於治療經食慾激素活性調控的疾病狀態、失調與狀態，例如失眠。

三、英文發明摘要：

Disubstituted octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole compounds are described, which are useful as orexin receptor modulators. Such compounds may be useful in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of diseased states, disorders, and conditions mediated by orexin activity, such as insomnia.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無