201605859

(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 201605859 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103139448 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D487/10 (2006.01)*
C07D491/147(2006.01) *C07D491/20 (2006.01)*
A61K31/4985(2006.01) *A61K31/499 (2006.01)*

(30)優先權：2013/11/14 美國 61/904,116

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：維拉帕斯 阿潘德 VELAPARTHI, UPENDER (US)；達尼 奇坦 帕達美克 DARNE, CHETAN PADMAKAR (IN)；劉 佩尹 LIU, PEIYING (US)；瓦特曼 馬克D WITTMAN, MARK D. (US)；皮爾斯 布萊德利C PEARCE, BRADLEY C. (US)；雅羅喬 艾瑞卡 ARAUJO, ERIKA (US)；達斯古塔 畢瑞斯渥 DASGUPTA, BIRESHWAR (US)；奈爾 加拉斯 蘇瑞德瑞 NAIR, JALATHI SURENDRAN (IN)；賈納卡瑞曼 沙克希 庫馬瑞 JANAKIRAMAN, SAKTHI KUMARAN (IN)；瑞加瑞迪 錢德雷席克爾 瑞迪 RACHAMREDDY, CHANDRASEKHAR REDDY (IN)；萊歐 麥圖 馬立卡吉那 RAO, METTU MALLIKARJUNA (IN)；卡路琵雅 奧爾 莫希 塞爾凡 蘇比哈 KARUPPIAH, ARUL MOZHI SELVAN SUBBIAH (IN)；瑞迪 班迪瑞迪 索巴 REDDY, BANDREDDY SUBBA (IN)；那嘉拉許彌 波里奇拉 NAGALAKSHMI, PULICHARLA (IN)；寶拉 拉傑許 歐卡德斯 BORA, RAJESH ONKARDAS (IN)；馬赫斯瓦倫帕 席帕 荷利哈提 MAHESHWARAPPA, SHILPA HOLEHATTI (IN)；沙瓦庫瑪 庫瑪拉佛 SELVAKUMAR, KUMARAVEL (IN)；穆立克 迪巴卡 MULLICK, DIBAKAR (IN)；西斯特拉 拉米許 SISTLA, RAMESH (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 518 頁

(54)名稱

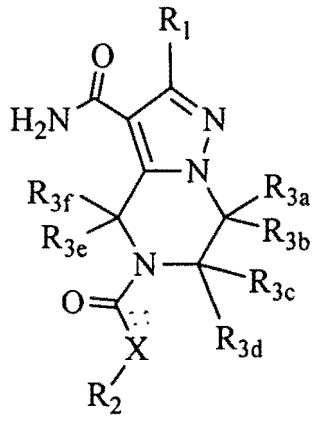
作為酪蛋白激酶１δ／ε抑制劑之新穎經取代之吡唑并－哌啉

NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO-PIPERAZINES AS CASEIN KINASE 1 δ/ε INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：

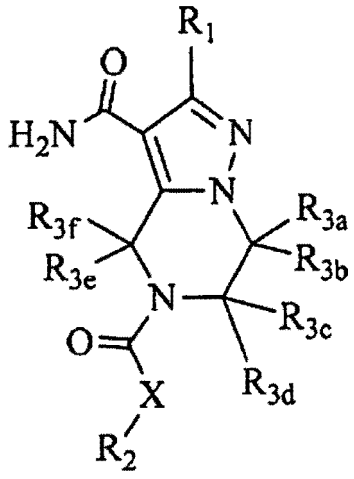
TW 201605859 A



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽。該等式(I)化合物抑制蛋白激酶活性，因此使其適用作抗癌劑。

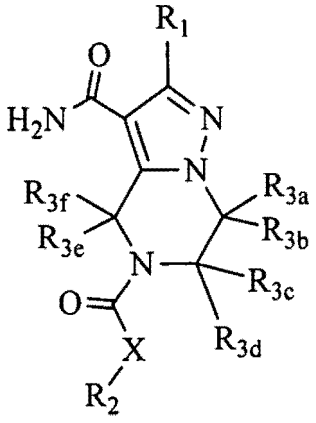
The invention provides compounds of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of Formula (I) inhibit protein kinase activity thereby making them useful as anticancer agents.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

作為酪蛋白激酶1δ/ε抑制劑之新穎經取代之吡唑并-哌

NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO-PIPERAZINES AS CASEIN KINASE 1 δ/ε INHIBITORS

[相關申請案之交叉參考]

本申請案遵循35 U.S.C. §119(e)授權以2013年11月14日申請之美國臨時專利申請案第61/904,116號的優先權,其全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於適用作蛋白激酶抑制劑之新穎經取代之吡唑。本發明亦係關於使用該等化合物治療增生性及其他類型疾病之方法及含有該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

本發明係關於抑制蛋白激酶之經取代之吡唑化合物、含有蛋白激酶抑制化合物之組合物及使用蛋白激酶抑制劑治療疾病之方法，該等疾病之特徵為蛋白激酶之過度表現或上調。蛋白激酶藉由實現由核苷三磷酸至與信號傳導路徑有關之蛋白質受體的磷醯基轉移來調節細胞內信號轉導。存在細胞外及其他刺激導致發生於細胞內之多種細胞反應之多種激酶及路徑。胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子之活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成之控制及細胞週期之調節相關的一或多個細胞反應。

許多疾病與由蛋白激酶介導之事件觸發之異常細胞反應相關。此等疾病包括自體免疫疾病、發炎性疾病、神經疾病及神經退化性疾

病、癌症、心血管疾病、過敏症及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或激素相關疾病。因此，已在藥物化學中進行了大量工作以尋找有效作為治療劑之蛋白激酶抑制劑。

絲胺酸/蘇胺酸激酶為一類作為最具前景之小分子抑制劑之藥物標靶之蛋白激酶。絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制可能與癌症、糖尿病及各種發炎性病症之治療有關。成功研發GLEEVEC®作為Bcr/Abl蛋白激酶抑制劑進一步表明蛋白激酶為潛在癌症療法之有效藥物標靶。

酪蛋白激酶1(CK1)屬於絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。在哺乳動物中，酶以七種同功酶形式存在：α、β、γ1、γ2、γ3、δ及ε。藉由使不同基質蛋白質磷酸化，此等同功異型物能夠使蛋白質之功能活化、不活化、穩定或不穩定，從而調整多個類型之不同有機體之功能。舉例而言，皆為控制異常細胞生長之重要蛋白質的腫瘤抑制因子p53及致癌基因mdm2為酪蛋白激酶1之基質。

哺乳動物酪蛋白激酶1δ及酪蛋白激酶1ε為包括信號傳導、DNA修復及晝夜節律之不同細胞生長及存活過程之關鍵調節劑。其具有與其他同功異型物類似之激酶域。然而，其N端及C端域不同於其他同功異型物。C端域具有複數個自體磷酸化位點，且其視為與調節自溶酶(autoenzyme)活性有關。藉由酪蛋白激酶1δ或酪蛋白激酶1ε使p53磷酸化導致p53與mdm2之間的相互作用隨之發生變化。亦已知酪蛋白激酶1ε或酪蛋白激酶1δ與形成細胞分裂期間作為中心體之軸相關之調節蛋白質有關，且酪蛋白激酶1δ或酪蛋白激酶1ε與藉由TRAIL(腫瘤壞死因子相關之細胞凋亡誘導因子)及Fas介導之細胞凋亡有關。此外報道藉由非選擇性酪蛋白激酶1抑制性化合物IC261抑制酪蛋白激酶1ε或酪蛋白激酶1δ會降低活體外及活體內胰腺腫瘤細胞生長(Brockschmidt等人, Gut, 57(6):799-806 (2008))。因此，預期抑制酪蛋白激酶1δ或酪蛋白激酶1ε功能之藥劑將在疾病、尤其癌症之顯現中發揮重要表型及治

療性作用。

本發明係關於有效抑制酪蛋白激酶1δ或酪蛋白激酶1ε之新穎類別之經取代之吡唑。此等新穎化合物適用作具有對於其可用藥性重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值之藥劑。

【發明內容】

本發明係針對式(I)-(VI)之經取代之吡唑化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其抑制蛋白激酶、尤其蛋白激酶CK1用以治療癌症。

本發明亦提供製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之方法及中間物。

本發明亦提供包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物。

本發明亦提供抑制蛋白激酶CK1之活性之方法，其包含向需要該治療之宿主投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供治療癌症之方法，其包含向需要此治療之主體投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥中之至少一者。

本發明亦提供用於治療中之本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之用途，其係用於製備用以治療人類患者之癌症、尤其易於經由抑制CK1酶來治療之癌症的藥劑。

本發明之此等及其他特徵將隨本發明之繼續而得以充分闡述。

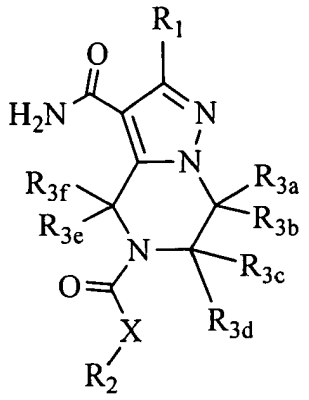
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明提供適用作治療劑之新穎的經取代之吡唑化合物、採用此類新穎化合物之醫藥組合物及使用此類化合物之方法。

根據本發明，揭示式(I)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，



(I)

其中：

X獨立地選自O及NH；

R_1獨立地選自經1-5個R_5取代之碳環基，及包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子且經1-5個R_5取代之雜環基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、-C(=O)NR_aR_a、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}及R_{3f}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)R_b、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-碳環基及經1-

3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_4獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$CN、-$(CH_2)_r$$OR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、-OR_b、-$(CH_2)_r$CN、-$(CH_2)_r$$OR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、-$C(=O)R_b$、-$CO(=O)R_b$、-$S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、-$(CR_dR_d)_r$CN、NO_2、-$(CR_dR_d)_r$$OR_b$、-$S(O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、-$OC(=O)NR_aR_a$、-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、-

$S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-$雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

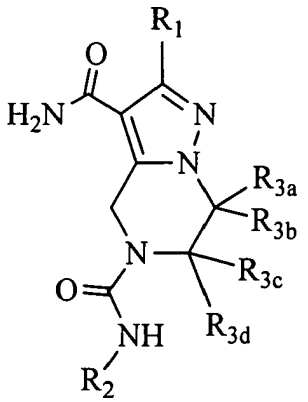
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_r-$芳基、$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H；視情況經F、Cl、Br取代之C_{1-5}烷基；C_{3-6}環烷基；及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，揭示式(II)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，



(II)

其中：

R_1獨立地選自經1-4個R_5取代之芳基，及包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子且經1-4個R_5取代之5至12員雜芳基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、-C(=O)NR_aR_a、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)R_b、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-碳環基及經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經0-5個R_e取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、

O、S之雜原子且經0-5個R_e取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連

同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、CO_2H、-$(CH_2)_r$$OR_f$、$SR_f$及-$(CH_2)_r$$NR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一實施例中，揭示式(II)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，其中：

R_1獨立地選自芳基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噠咔基、三咔基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基，各自經1-4個R_4及R_5取代；

R_4在每次出現時獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、-OR_b、-$S(O)_pR_c$、-CN、-OR_b、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-

$(CH_2)_rNHC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNHC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$、經0-3個R_e取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

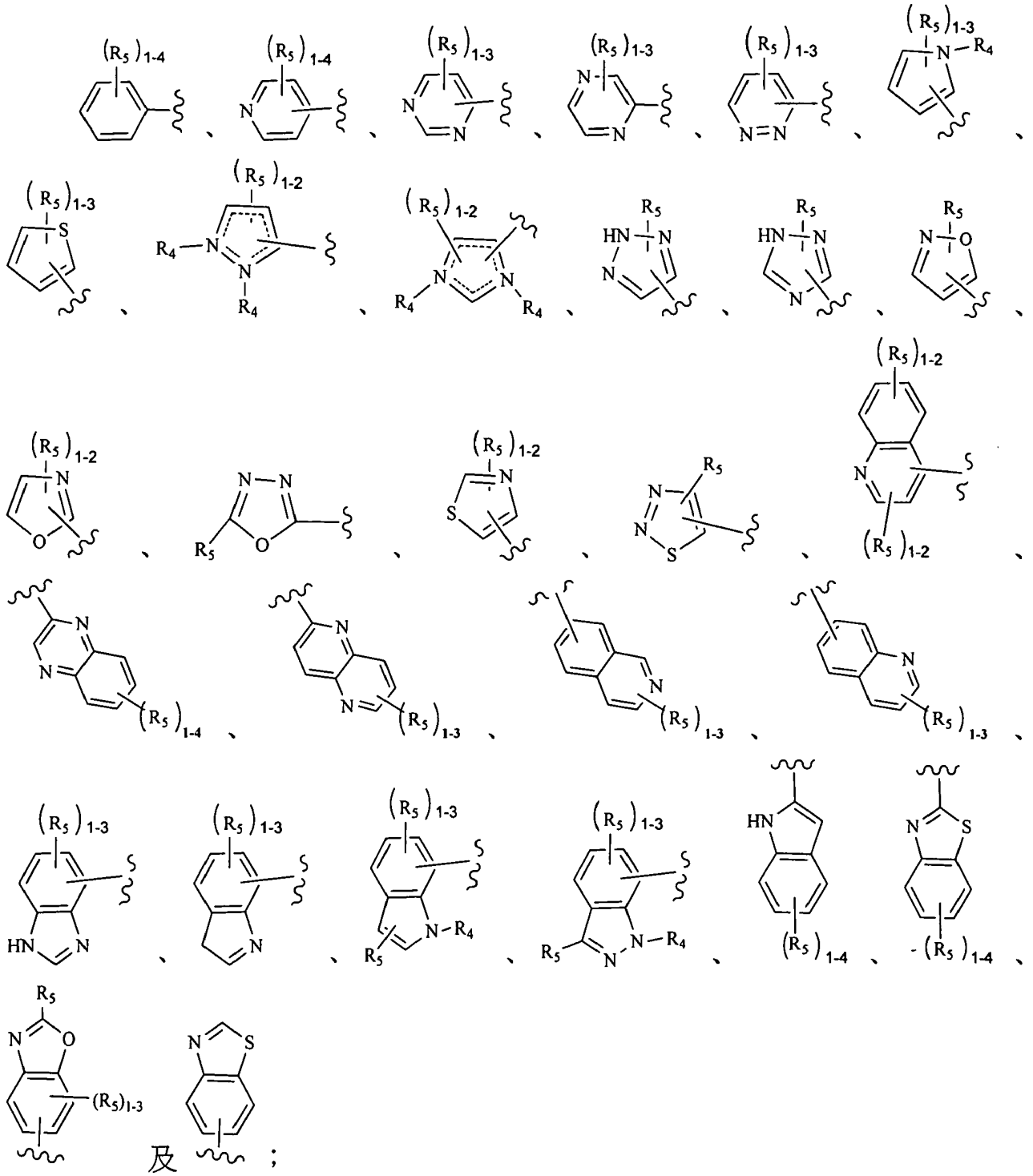
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

且其他變數係如以上式(II)中所定義。

在另一實施例中，揭示式(II)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，其中：

R_1獨立地選自：



R_4在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-CN$、$-OR_b$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNHC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、-

$(CH_2)_rNHS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$、$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基及經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

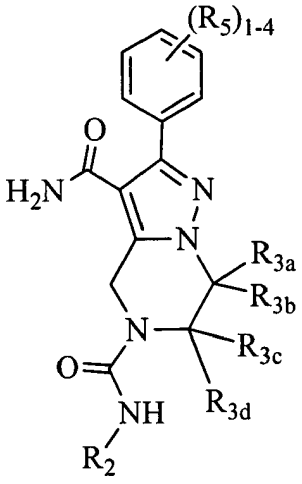
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基及CO_2H；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

且其他變數係如以上式(II)中所定義。

在另一態樣中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，



(III)

其中：

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、$-C(=O)NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$碳環基及經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}或R_{3c}及R_{3d}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷

基、經0-5個R_e取代之-$(CR_dR_d)_r$-C_{3-6}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_b$及-$(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_rOR_f$、SR_f及-$(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

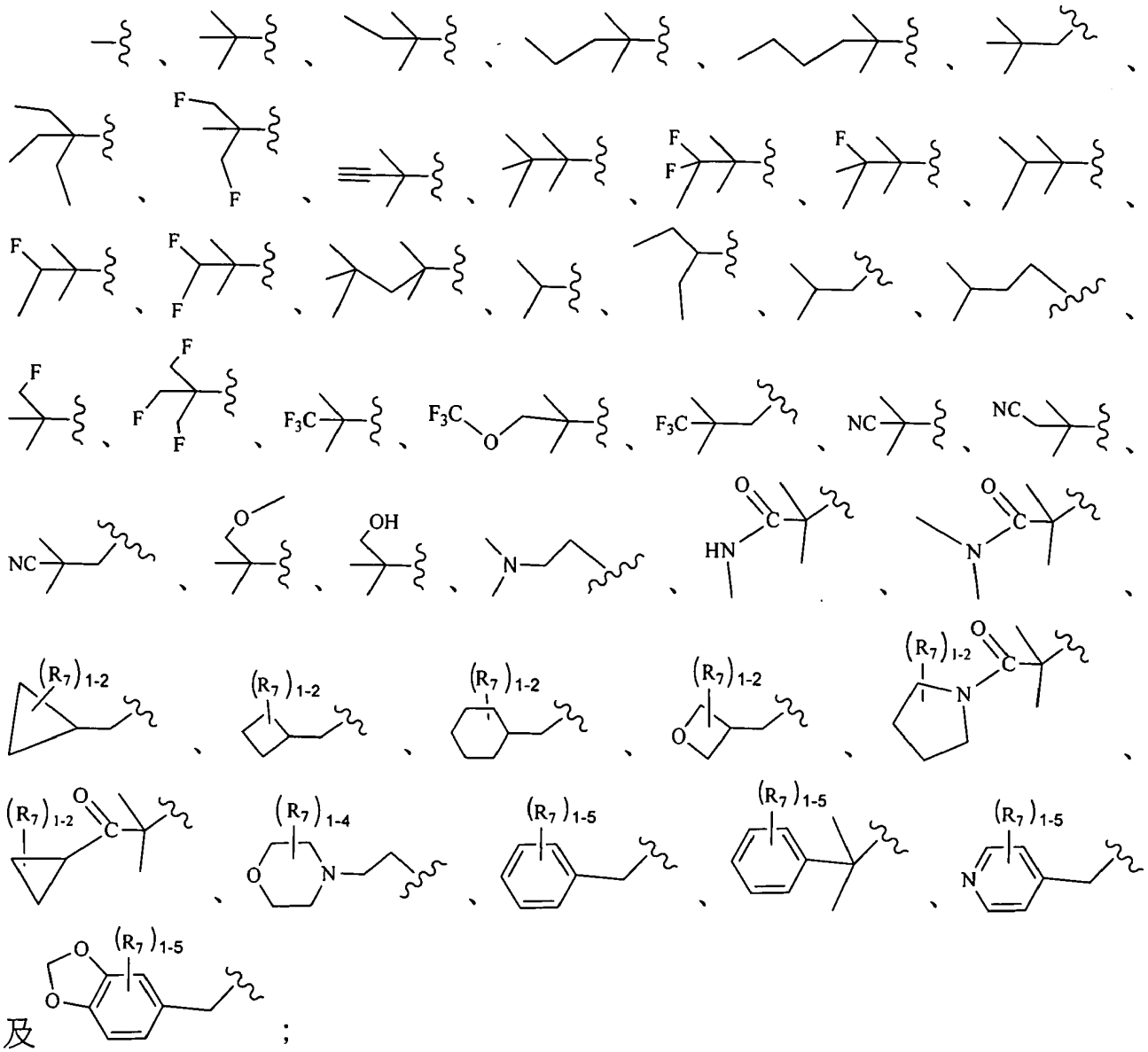
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一實施例中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑

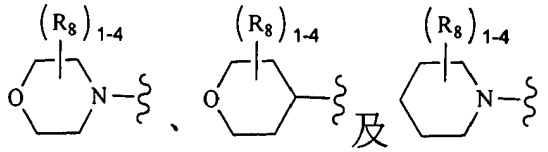
合物，其中：

R_2獨立地選自：



及 ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$、$C(CH_3)_2F$、C(=O)NH-C_{3-6}環烷基、C(=O)NH-雜環基及-CH_2-雜環基，其中該雜環基獨立地選自：



及 ；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基及經0-3個R_e取代之芳基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CH_2)_rCN$、NO_2、$-(CH_2)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)R_b$、$-NHC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NHS(O)_2NR_aR_a$、$-NHS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基；

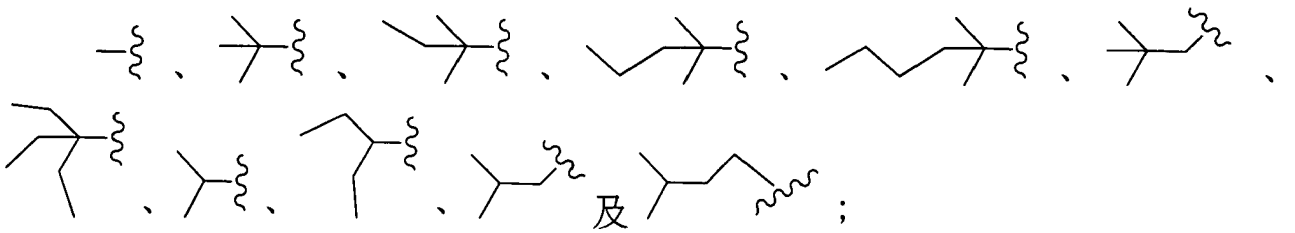
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

且其他變數係如以上式(III)中所定義。

在另一實施例中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，其中：

R_2獨立地選自：



R_{3a}及R_{3b}獨立地為H；

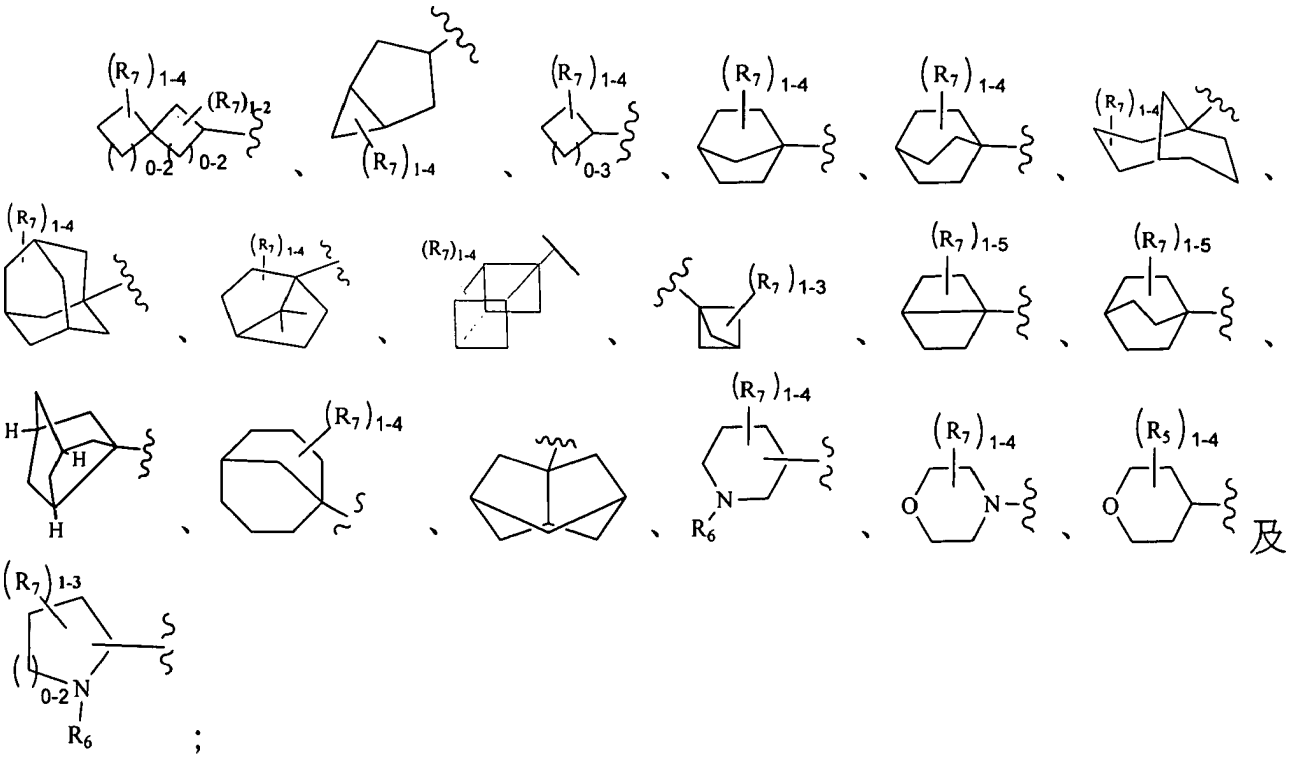
R_{3c}及R_{3d}獨立地為H；及

R_5在每次出現時獨立地選自H、F、Cl及Br；

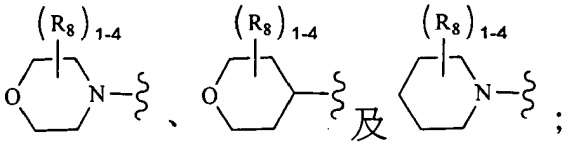
且其他變數係如以上式(III)中所定義。

在另一實施例中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，其中：

R_2獨立地選自：



R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$、$C(CH_3)_2F$、C(=O)NH-C_{3-6}環烷基、C(=O)NH-雜環基及-CH_2-雜環基，其中該雜環基獨立地選自：



；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、-$S(O)_pR_c$、-CN、-OR_b、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基及經0-3個R_e取代之芳基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、-$(CH_2)_rCN$、NO_2、-$(CH_2)_rOR_b$、-$S(O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-NR_aR_a、-$C(=O)NR_aR_a$、-$NHC(=O)R_b$、-$NHC(=O)OR_b$、-$OC(=O)NR_aR_a$、-$NHC(=O)NR_aR_a$、-$C(=O)OR_b$、-$S(O)_2NR_aR_a$、-$NHS(O)_2NR_aR_a$、-$NHS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_b$及-$(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳

基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基；

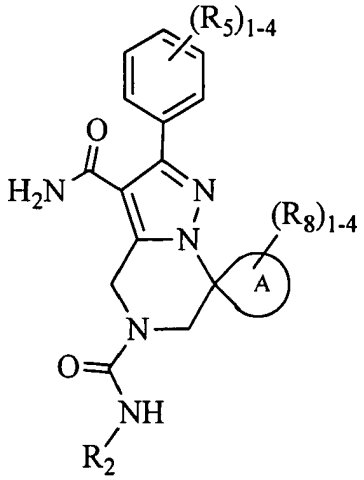
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

且其他變數係如以上式(III)中所定義。

在另一實施例中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶合物，其中R_{3a}及R_{3b}或R_{3c}及R_{3d}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；且其他變數係如以上式(III)中所定義。

在另一態樣中，揭示式(IV)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶合物，

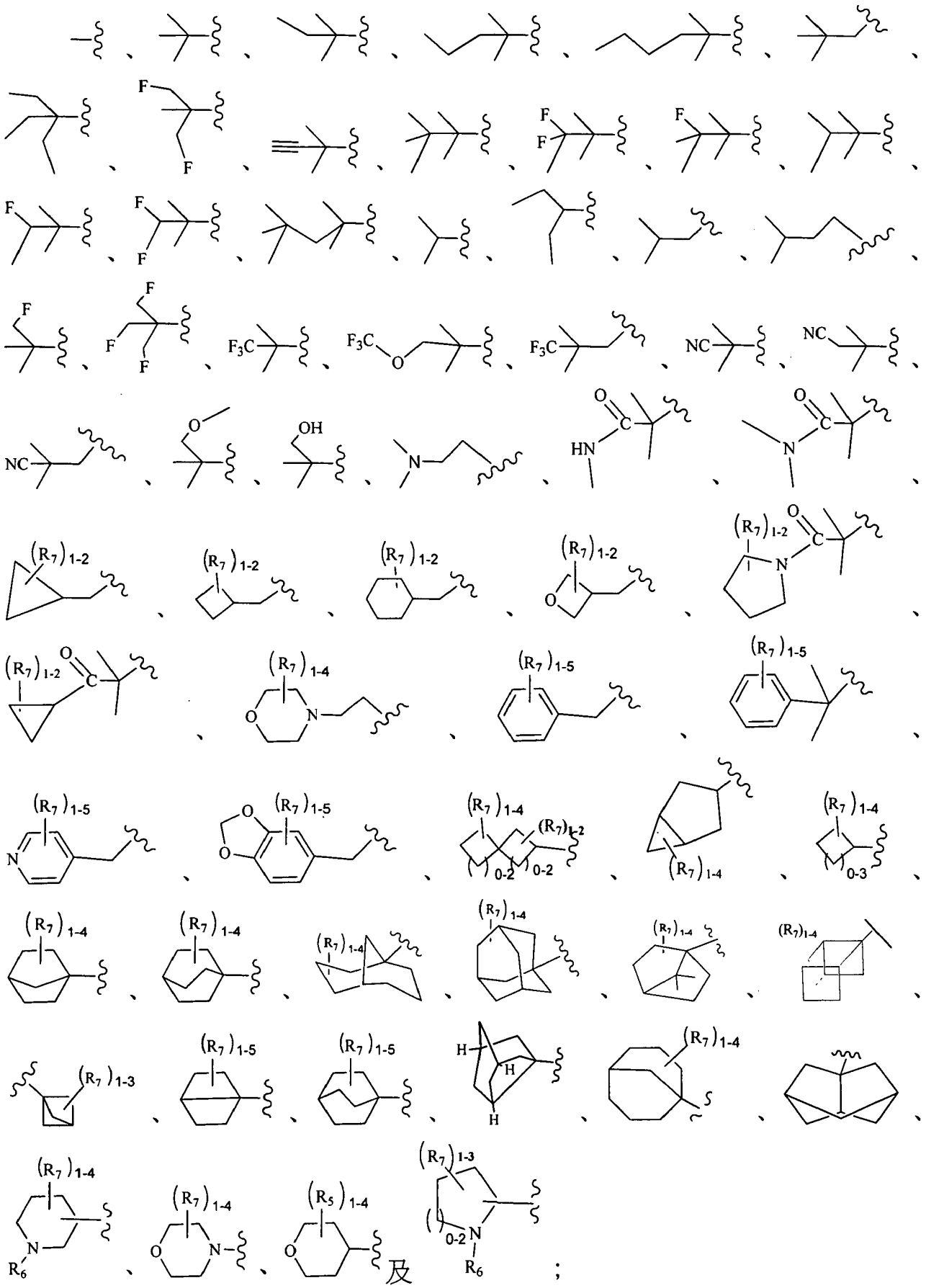


(IV)

其中：

環A為C_{3-6}環烷基或雜環基；

R_2獨立地選自：



R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、

Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)R_b$、$-NHC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O及CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

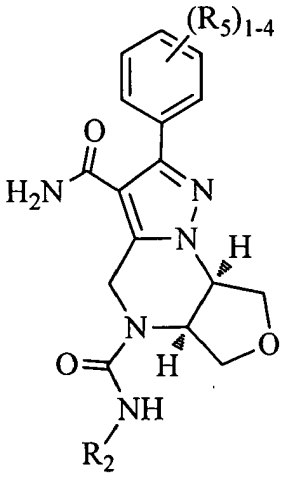
在另一實施例中，揭示式(III)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶劑合物，其中：

R_{3a}及R_{3c}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的碳環或雜環，其中該碳環或雜環經1-5個R_8取代；及

R_{3b}及R_{3d}獨立地選自H及C_{1-4}烷基；

且其他變數係如以上式(III)中所定義。

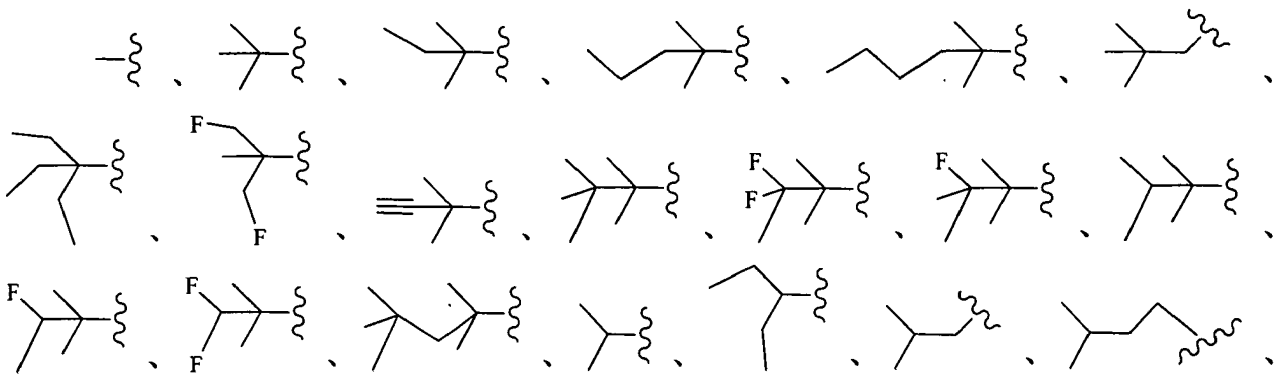
在另一態樣中，揭示式(V)化合物，包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶合物，

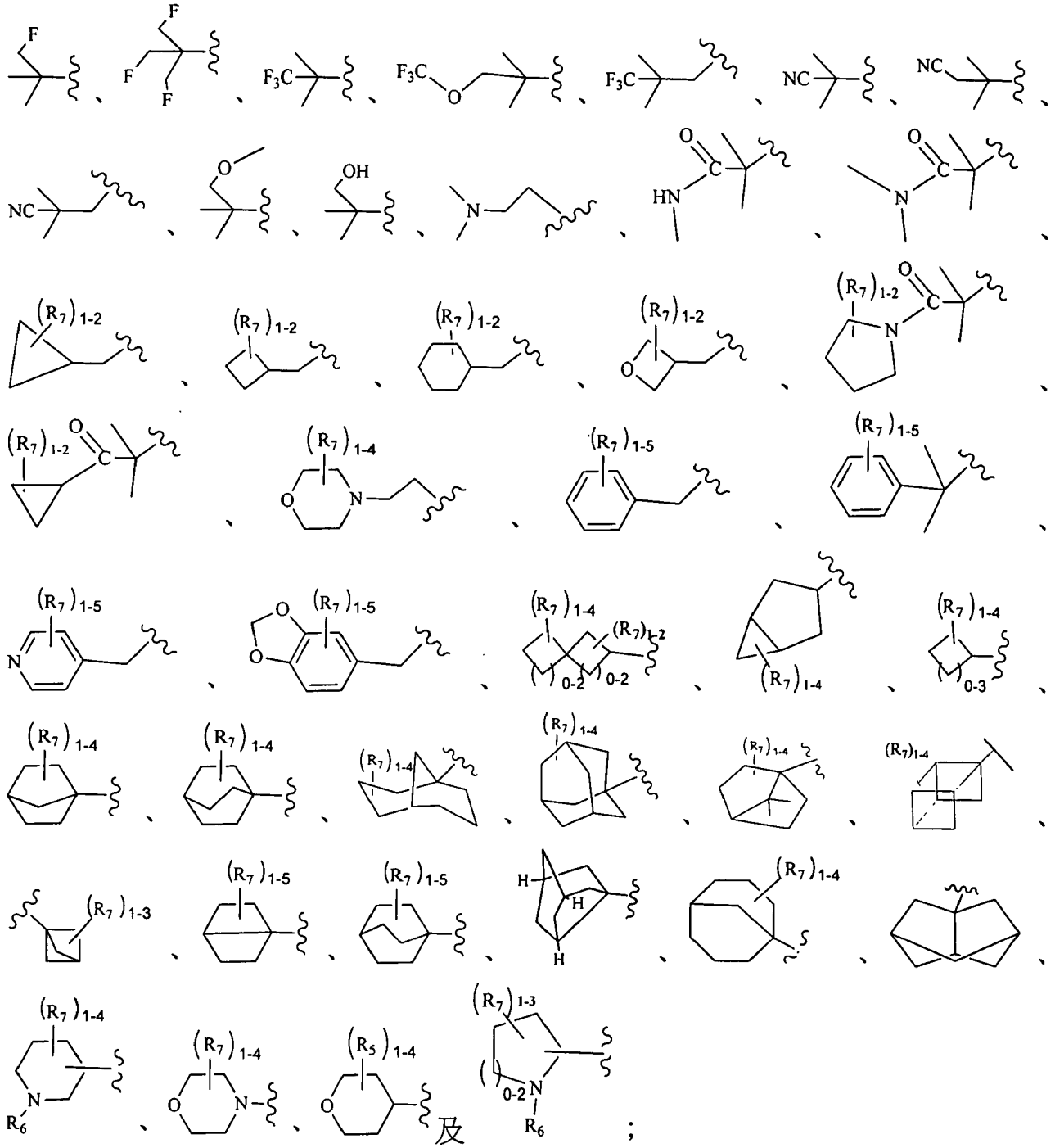


(V)

其中：

R_2獨立地選自：





及 ；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NO_2、$-OR_b$、-

$S(O)_pR_c$、-C(=O)R_b、-NR_aR_a、-C(=O)NR_aR_a、-NHC(=O)R_b、-NHC(=O)OR_b、-OC(=O)NR_aR_a、-NHC(=O)NR_aR_a、-C(=O)OR_b、-$S(O)_2NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

該等化合物之所有態樣(包括個別變數定義)可與其他態樣組合以形成額外化合物。舉例而言，在式(I)之一個實施例中，R_1為苯基且R_2為經取代之烷基。在另一實施例中，R_1為雜芳基且R_2為C_{3-12}環烷基。在另一實施例中，R_1為苯基且R_2為C_{3-12}環烷基。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2為視情況經F、Cl、Br、OH、CN及NR_aR_a取代之C_{1-6}烷基；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、

$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

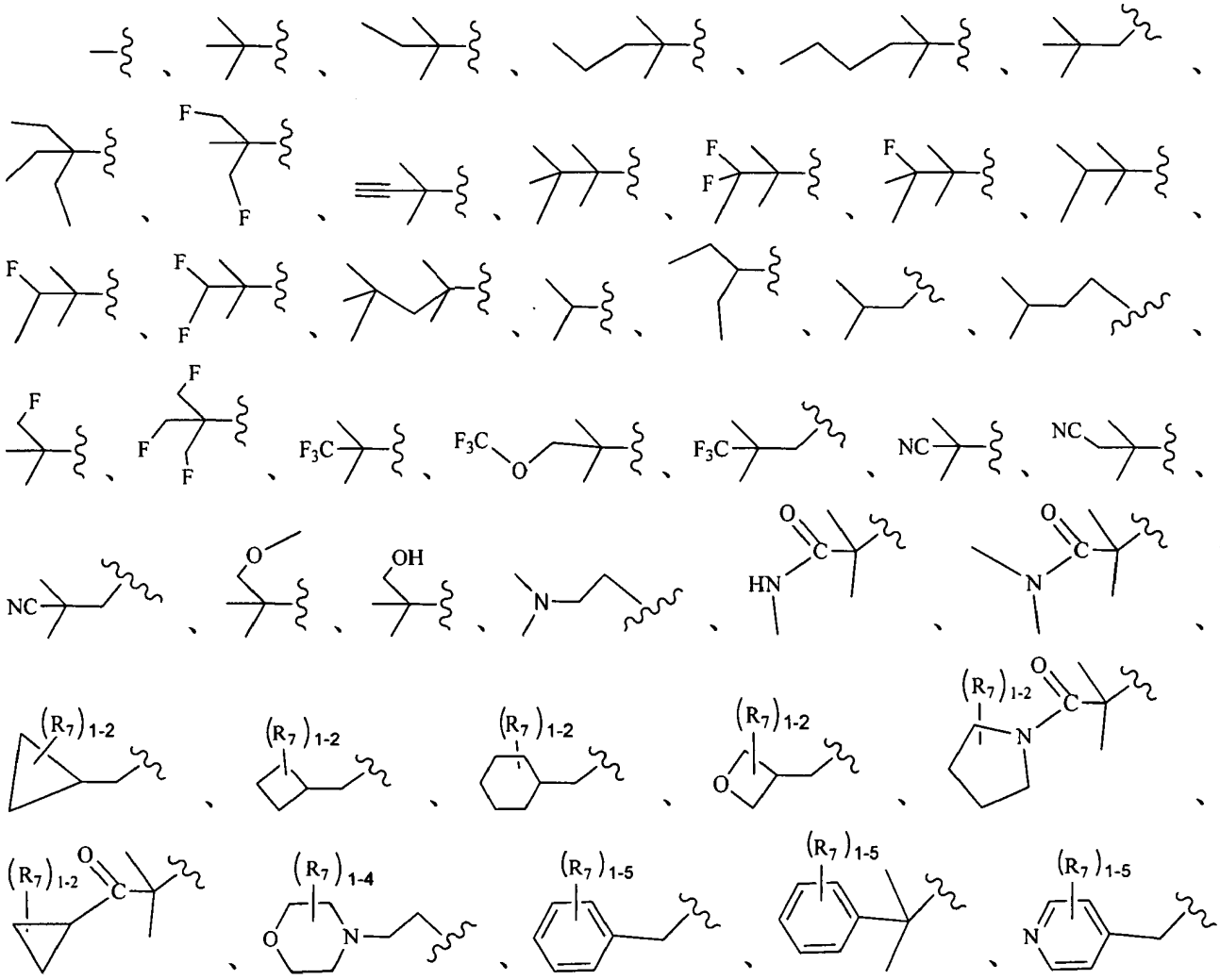
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

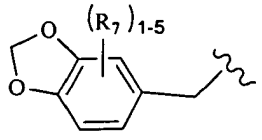
r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2獨立地選自：



及  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、經0-3個R_e取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-C_{3-6}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2為經1-5個R_7取代之環烷基；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、

$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

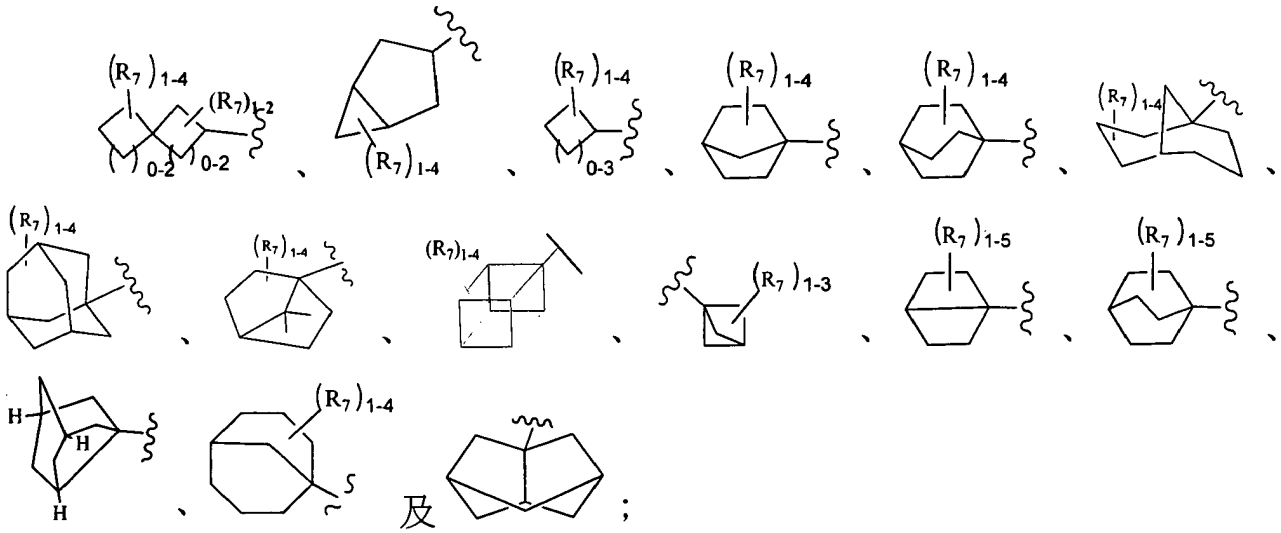
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2獨立地選自：



R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_r$$OR_f$、$SR_f$及-$(CH_2)_r$$NR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2為包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、

$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個

R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

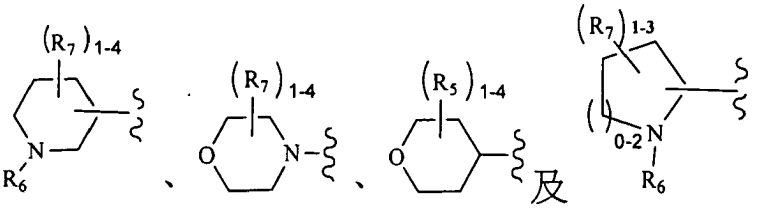
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2獨立地選自：



；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$及$C(CH_3)_2F$；

R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-

$(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜

環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之C_{1-8}烷基：F、Cl、Br、OH、CN、NR_aR_a、$C(=O)NR_aR_a$、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之C_{3-20}環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}及R_{3b}連同其共同連接之碳原子一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的碳環或雜環，其各自經0-5個R_e取代；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、-

$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-$雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為經1-4個R_5取代之苯基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之C_{1-8}烷基：F、Cl、Br、OH、CN、NR_aR_a、$C(=O)NR_aR_a$、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之C_{3-20}環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經0-5個R_e取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、-

$S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-$雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

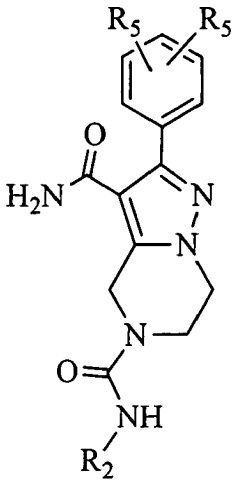
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

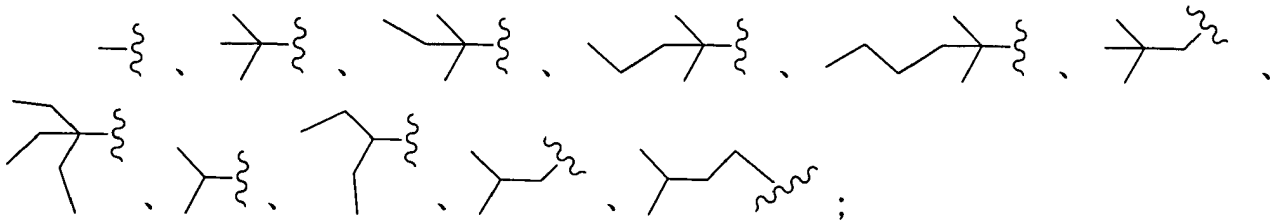
在另一實施例中，揭示式(VI)化合物：



(VI)

包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥、水合物或溶合物，其中：

R_2獨立地選自：



R_{3a}及R_{3b}獨立地為H；

R_{3c}及R_{3d}獨立地為H；

R_5在每次出現時獨立地選自H、F、Cl及Br。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子之雜芳基，其中該雜芳基經1-5個R_5取代且選自噻唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、異噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡哄基、噠哄基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基；

R_2為視情況經F、Cl、Br、OH、CN及NR_aR_a取代之C_{1-6}烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}及R_{3f}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取

代之C_{1-4}烷基、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r$-碳環基及經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-C_{3-6}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_r$$OR_f$、$SR_f$及-$(CH_2)_r$$NR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子之雜芳基，其中該雜芳基經1-5個R_5取代且選自噻唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、異噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡𠯿基、噠𠯿基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基；

R_2為經1-5個R_7取代之環烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}及R_{3f}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)R_b、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-碳環基及經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原

子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個

R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在某些實施例中，本發明包括式(II)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶合物或前藥，其中：

R_1為包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子之雜芳基，其中該雜芳基經1-5個R_5取代且選自噻唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、異噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡哄基、噠哄基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基；

R_2為包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}及R_{3f}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$碳環基及經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

式(I)-(VI)化合物可與鹼金屬(諸如鈉、鉀及鋰)、與鹼土金屬(諸如鈣及鎂)、與有機鹼(諸如二環己胺、三丁胺、吡啶)及胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及其類似物)形成鹽。此類鹽可如彼等熟習此技術者已知形成。

式(I)-(VI)化合物可與多種有機及無機酸形成鹽。此類鹽包括與氯化氫、溴化氫、甲烷磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、順丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸形成的鹽及各種其他鹽(例如硝酸鹽、磷酸鹽、硼酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、柳酸鹽及其類似物)。此類鹽可如彼等熟習此技術者已知形成。

此外，可形成兩性離子(「內鹽」)。

本發明亦意欲包括本發明化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數、但不同質量數之彼等原子。舉一般實例且不加以限制，氫同位素包括氘及氚。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法使用適當經同位素標記之試劑替代另外

使用之未經標記之試劑來製備。

式(I)-(VI)化合物亦可具有前藥形成。因為已知前藥會增強藥物之許多所要品質(例如溶解性、生物可用性、製造等)，所以本發明化合物可以前藥形式遞送。因此，本發明意欲涵蓋本發明所主張之化合物之前藥、其遞送方法及含有該等化合物之組合物。「前藥」意欲包括當將該前藥投與哺乳動物個體時活體內釋放本發明之活性母體藥物的任何共價鍵結之載劑。藉由修飾存在於化合物中之官能基以使得該等修飾在常規操作中或在活體內分解成母體化合物來製備本發明前藥。前藥包括羥基、胺基或硫氫基鍵結至當將本發明前藥投與哺乳動物個體時分解以分別形成游離羥基、游離胺基或游離硫氫基的任何基團之本發明化合物。前藥之實例包括(但不限於)本發明化合物中之醇及胺官能基的乙酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物。

各種形式之前藥在此項技術中為熟知的。關於此類前藥衍生物之實例，參見：

a)Bundgaard, H.編, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)及Widder, K.等人編, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b)Bundgaard, H., 第5章, 「Design and Application of Prodrugs」, *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191頁, Krogsgaard-Larsen, P.等人編, Harwood Academic Publishers (1991)；及

c)Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)。

此外，應瞭解式(I)-(VI)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明範圍內。溶劑化方法在此項技術中通常已知。本發明化合物可呈游離或水合物形式。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另外指示，否

則本發明化合物之所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式均包括於本發明中。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於化合物中，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。對本發明化合物之順式及反式幾何異構體加以描述且其可分離為異構體之混合物或個別異構。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。此項技術中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由將外消旋形式拆分或藉由自光學活性起始物質合成。除非特定地指示特定立體化學或異構體形式，否則意指某一結構的所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式及所有幾何異構體形式。當未特定提及化合物(或不對稱碳)之組態(順、反或R或S)時，則異構體中之任一者或一種以上異構體之混合物為所欲的。製備方法可使用外消旋體、對映異構體或非對映異構體作為起始物質。認為製備本發明化合物所使用之所有方法及其中所製備之中間物為本發明之一部分。當製備對映異構性或非對映異構性產物時，其可由例如層析或分步結晶之習知方法分離。本發明化合物及其鹽可以多種互變異構形式存在，其中氫原子換位至分子之其他部分且介於分子之原子之間的化學鍵因此而重排。應瞭解，所有互變異構形式只要其可存在即包括於本發明中。

定義

以下為本說明書及隨附申請專利範圍中使用之術語的定義。除非另外指示，否則為本文中之基團或術語提供之初始定義適用於本說明書及申請專利範圍通篇中之個別或作為另一基團之一部分的彼基團或術語。

根據在此項技術中使用之慣例，在本文中之結構式中用以描述作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

非兩文字或符號之間的短劃線「-」係用以表示取代基之連接

點。舉例而言，-$CONH_2$係經由碳原子連接。

如本文所用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數量之碳原子的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-10}烷基」(或伸烷基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。另外，舉例而言，「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代以使其氫中之一或多者經另一化學基團置換。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)、戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)及其類似基團。

「鹵烷基」意欲包括具有指定數目之碳原子之經一或多個鹵素取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括具有指定數目之碳原子之經一或多個氟原子取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。

術語「鹵素」或「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示具有指示數目之碳原子之經氧橋連接的如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C_{1-6}鹵烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基及其類似基團。類似地，「鹵烷硫基」或「硫鹵烷氧基」表示具有指示數目之碳原子之經硫橋連接的如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-、五氟乙基-S-及其類似基團。

如本文所用，「碳環」、「碳環基團」或「碳環基」欲意謂任何穩定3、4、5、6或7員單環或雙環或7、8、9、10、11、12或13員雙環或三環烴環，其中任一者可為飽和、部分不飽和、不飽和或芳族的。此

類碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、茚基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上所示，橋連環亦包括於碳環定義中(例如[2.2.2]雙環辛烷)。除非另有說明，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及二氫茚基。當使用術語「碳環」、「碳環基團」或「碳環基」時，意欲包括「芳基」。當一或多個碳原子連接兩個不相鄰碳原子時，出現橋連環。較佳橋為一或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉變成三環。當環經橋連時，對於該環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

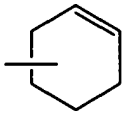
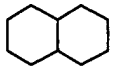
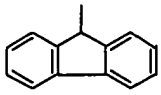
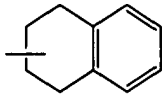
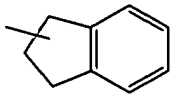
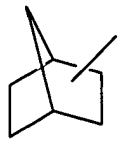
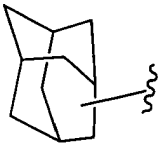
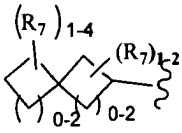
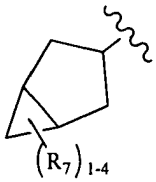
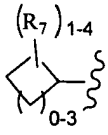
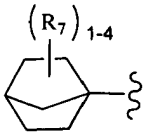
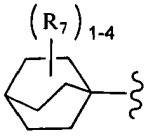
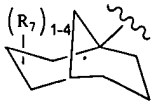
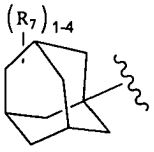
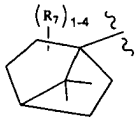
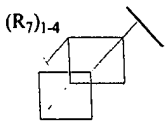
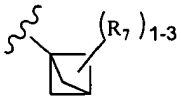
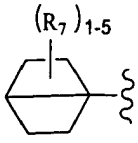
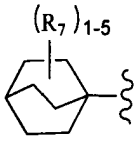
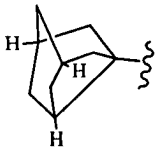
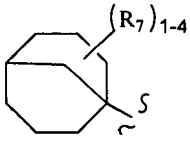
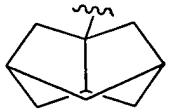
術語「芳基」係指在環部分中具有6至15個碳原子之單環、雙環、三環芳族烴基，諸如苯基、萘基、聯苯及二苯基，其各自可經取代。雙環或三環芳基必須包括至少一個完全芳族環但另外一或多個稠環可為芳族或非芳族環。當芳基經另一雜環取代時，該環可經由碳原子或雜原子與芳基連接且該環轉而在價數容許時視情況經一至兩個取代基取代。

術語「芳氧基」、「芳胺基」、「芳基烷胺基」、「芳基硫基」、「芳基烷醯基胺基」、「芳基磺醯基」、「芳基烷氧基」、「芳基亞磺醯基」、「芳基雜芳基」、「芳基烷硫基」、「芳基羰基」、「芳基烯基」或「芳烷基磺醯基」分別係指鍵結至下述基團之芳基或經取代芳基：氧；胺基；烷胺基；硫基；烷醯基胺基；磺醯基；烷氧基；亞磺醯基；雜芳基或經取代雜芳基；烷硫基；羰基；烯基；或烷基磺醯基。

術語「烯基」係指具有2至20個碳原子、較佳2至15個碳原子且最佳2至8個碳原子且具有一至四個雙鍵的直鏈或分支鏈烴基。

術語「炔基」係指具有2至20個碳原子、較佳2至15個碳原子且

最佳2至8個碳原子且具有一至四個參鍵的直鏈或分支鏈烴基。

術語「環烷基」係指較佳含有1至3個環且每環具有3至7個碳的視情況經取代之飽和環狀烴環系統。例示性基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二烷基及金剛烷基。例示性取代基包括一或多個如上所述之烷基，或一或多個以上描述為烷基取代基之基團。因此，在式(I)化合物中，術語「環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環辛基等，以及以下環系統：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及其類似基團，其視情況可在環之任何可用原子處經取代。較佳環烷基包括環丙基、環戊基、環己基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

術語「環雜烷基」或「雜環烷基」意謂具有指定數目之環碳原子之飽和或部分飽和4-12員環基團。環雜烷基或雜環烷基含有1至4個可相同或不同之選自N、O或S之雜原子雜原子。環雜烷基或雜環烷基環視情況含有一或多個雙鍵。其可為單環、雙環、三環、稠合、橋連或螺狀的。舉例而言，(C_{3-9})雜環烷基意謂含有3-9個環碳原子之環基

團。術語「環雜烷基」或「雜環烷基」意欲包括所有可能之異構形式。當雜原子為僅藉由單鍵連接至其他環原子之環氮原子時，其可經取代。除非另外指示，否則例示性取代基包括H、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基(較佳為H、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或C_{1-3}烷基羰基)，其各自可視情況經鹵素、羥基、烷氧基、鹵烷基、烷基等取代。當雜原子為S時，其可視情況經單或二氧化(亦即-S(O)-或-$S(O)_2$-)。

如本文中所用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環」欲意謂穩定的4、5、6或7員單環或雙環或7、8、9、10、11、12、13或14員雙環雜環，其為飽和、部分不飽和或完全不飽和或芳族環，且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自N、O及S之雜原子組成，且包括以上定義之雜環中之任一者稠合至苯環的任何雙環基團。氮及硫雜原子可視情況氧化(亦即N→O及$S(O)_p$)。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或另一取代基(若經定義))。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與其側基連接。若所得化合物穩定，則本文所述之雜環可在碳原子或氮原子上經取代。雜環中之氮原子可視情況四級銨化。較佳地，當雜環中之S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。雜環中S及O原子之總數較佳不超過1。當使用術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環(heterocyclic ring)」或「雜環基(heterocyclic group)」時，意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吖啶基、吖𠯿基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4a*H*-咔唑基、咔啉基、咵烷基、咵烯基、𠯿啉基、十氫喹啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻𠯿基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吲唑基、

吲哚烯基、吲哚啉基、吲吩基、吲哚基、3H-吲哚基、吲哚醌醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吮烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、啉啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、羥吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡吩基、啡噻噻基、啡噁噻基、啡噁吩基、酞吩基、哌吩基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吩基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、噠吩基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹吩基、喹喏啉基、喨啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二吩基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基(thienyl)、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基(thiophenyl)、三吩基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫基。亦包括含有例如上述雜環之稠環及螺化合物。

較佳5至10員雜環包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡吩基、哌啶基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二吩基、噻二唑基、噻唑基、三吩基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吲哚基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、吲哚醌醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基

及吡唑并吡啶基。

較佳5至6員雜環包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咔基、哌咔基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二咔基、噻二唑基、噻唑基、三咔基及三唑基。亦包括含有例如上述雜環之稠環及螺化合物。

橋連環亦包括於雜環之定義中。當一或多個原子(亦即C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，出現橋式環。較佳之橋包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環轉變成三環。當環經橋連時，對於該環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

術語「雜芳基」係指經取代及未經取代之芳族5或6員單環基團、9或10員雙環基團及11至14員三環基團，其在至少一個環中具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含雜原子環較佳具有1、2或3個選自O、S及N之雜原子。含雜原子雜芳基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子之總數為四個或四個以下且各環具有至少一個碳原子。雜芳基可經取代或未經取代。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或另一取代基(若經定義))。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即N→O及$S(O)_p$)且氮原子可視情況經四級銨化。

雙環或三環雜芳基須包括至少一個全芳族環，但其他已稠合環可為芳族或非芳族的。雜芳基可在任何環之任何可用氮或碳原子處連接。雜芳基環系統可含有0、1、2或3個取代基。

例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡咔基、嘧啶基、噠咔基、三咔基及其類似

基團。

例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、二氫異喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、苯并噁𠯿基、吲𠯿基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、𠰏啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基及其類似基團。

例示性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吖啶基、啡啶基、吩基及其類似基團。

術語「雜原子」應包括氧、硫及氮。

如本文中所提及，術語「經取代」意謂一或多個氫原子經非氫基團置換，其限制條件為保持正常價數且取代作用產生穩定化合物。當取代基為酮基(亦即，=O)時，則取代了原子上之2個氫。酮基取代基不存在於芳族部分上。當據稱環系統(例如碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，羰基或雙鍵意欲為環之一部分(亦即在環內)。如本文中所使用，環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如C=C、C=N或N=N)。

當任何變數在化合物之任何組分或式中出現一次以上時，其定義在每次出現時獨立於其在所有其他情況下出現時之定義。因此，舉例而言，若展示基團經0-3個R^e取代，則該基團可視情況經至多三個R^e基團取代且R^e在每次出現時獨立地選自R^e之定義。同樣，若此類組合產生穩定化合物，則可允許取代基及/或變數之組合。

效用

本發明化合物可用於調節激酶活性。

申請者已發現式(I)-(VI)化合物尤其有效用於治療與調節激酶活性，且尤其抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶活性相關之增生性病狀。本發明

化合物可用於治療與異常激酶活性相關之增生性病症。本文所用之術語「治療(treating或treatment)」涵蓋反應性及預防性量測法兩者或兩者之一，例如經設計以抑制或延緩疾病或病症發作，獲得症狀或疾病狀態完全或部分緩解，及/或減輕、改善、減弱或治癒疾病或病症及/或其症狀之量測法。

因此，本發明之一態樣為式(I)-(VI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以在溫血動物(諸如人類)中產生抗增生作用之藥劑。

根據本發明之另一特徵，提供在需要該治療之溫血動物(諸如人類)中產生抗增生作用之方法，其包含向該動物投與有效量之如本文中先前所定義之式(I)-(VI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文中先前定義之抗增生治療可作為唯一療法應用或除本發明化合物之外可涉及一或多種其他物質及/或治療。此類治療可以同時、依序或分別投與個別治療組分之方式達成。本發明化合物亦可適用於與已知抗癌及細胞毒性劑及治療(包括輻射)組合。當組合調配物不適當時，式(I)-(VI)化合物與已知抗癌或細胞毒素劑及治療(包括輻射)可依序使用。

術語「抗癌」劑包括適用於治療癌症之任何已知藥劑，其包括以下：17α-炔雌醇、二乙基己烯雌酚、睾固酮、潑尼松(prednisone)、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、睾內酯、乙酸甲地孕酮、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲基-睾固酮、潑尼龍(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、氯三芳乙烯、羥基孕酮、胺魯米特(aminoglutethimide)、雌氮芥、乙酸甲羥孕酮、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、ZOLADEX®；基質金屬蛋白酶抑制劑；VEGF抑制劑，諸如抗VEGF抗體(AVASTIN®)及小分子，諸如ZD6474及SU6668；凡塔藍尼

(Vatalanib)、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632及CEP-7055；HER 1及HER 2抑制劑，包括抗HER2抗體(HERCEPTIN®)；EGFR抑制劑，包括吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、ABX-EGF、EMD72000、11F8及西妥昔單抗(cetuximab)；Eg5抑制劑，諸如SB-715992、SB-743921及MKI-833；pan Her抑制劑，諸如卡奈替尼(canertinib)、EKB-569、CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb 2C4及GW-572016；Src抑制劑，例如，GLEEVEC®及達沙替尼(dasatinib)；CASODEX®(比卡魯胺(bicalutamide)、Astra Zeneca)、他莫昔芬(Tamoxifen)；MEK -1激酶抑制劑、MAPK激酶抑制劑、PI3激酶抑制劑；PDGF抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)；抗血管生成及抗血管藥劑，藉由中斷向實體腫瘤之血流剝奪其營養而使癌細胞靜止；閹割，其使得雄性素依賴性癌瘤不再增生；非受體及受體酪胺酸激酶之抑制劑；整合素信號傳導之抑制劑；微管蛋白作用劑，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春氟寧(vinflunine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、7-O-甲基硫代甲基太平洋紫杉醇、4-去乙醯基-4-甲基碳酸酯太平洋紫杉醇、3'-第三丁基-3'-N-第三丁氧基羰基-4-去乙醯基-3'-去苯基-3'-N-去苯甲醯基-4-O -甲氧甲醯基-太平洋紫杉醇、C-4甲基碳酸酯太平洋紫杉醇、埃坡黴素A (epothilone A)、埃坡黴素B、埃坡黴素C、埃坡黴素D、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4-氮雜至17氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(伊沙匹隆(ixabepilone))、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(胺基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-4-17-二氧雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮及其衍生物；其他CDK抑制劑、抗增生細胞週期抑制劑、表葉毒素(epidophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、

VM-26；抗腫瘤酶，例如，拓撲異構酶I抑制劑、喜樹鹼、拓朴替康、SN-38；丙卡巴肼(procarbazine)；米托蒽醌(mitoxantrone)；鉑配位錯合物，諸如順鉑、卡鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸；喃氟啶(tegafur)；抗代謝物，諸如嘌呤拮抗劑(例如6-硫代鳥嘌呤及6-巰基嘌呤)；麩醯胺酸拮抗劑，例如，DON(AT-125；d-側氧基-正白胺酸)；核糖核苷酸還原酶抑制劑；mTOR抑制劑；及造血生長因子。

其他細胞毒性劑包括環磷醯胺、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、米托蒽醌、美法侖(melphalan)、六甲基三聚氰胺、噻替派(thiotepa)、阿糖胞苷(cytarabin)、依達曲沙(idatrexate)、曲美沙特(trimetrexate)、達卡巴㗠(dacarbazine)、L-天冬醯胺酶、比卡魯胺、亮丙立德、吡啶并苯并吲哚衍生物、干擾素及介白素。

在醫學腫瘤學領域中，常規實務為使用不同治療形式之組合來治療各癌症患者。在內科腫瘤學中，除本文中定義之抗增生治療之外，此類治療之其他組分可為手術、放射線療法或化學療法。此類化學療法可涵蓋三類主要治療劑：

(i)抗血管生成劑，藉由來自本文中之前所定義之不同機制起作用(例如利諾胺(linomide)、整合素αvβ3功能之抑制劑、血管生長抑素、雷佐生(razoxane))；

(ii)細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(iodoxifene))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮)、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、硼㗠(borazole)、依西美坦(exemestane))、抗激素、抗孕激素、抗雄激素(例如氟他胺、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺、乙酸環丙孕酮)、LHRH促效劑及拮抗劑(例如乙酸戈舍瑞林(gosereline acetate)、亮丙立德)、睪固酮5α-二氫

還原酶之抑制劑(例如非那雄安(finasteride))、法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitors)、抗侵襲劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，諸如馬立馬司他(marimastat)，及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物受體功能之抑制劑)及成長因子功能之抑制劑(此類生長因子包括例如EGF、FGF、血小板衍生生長因子及肝細胞成長因子，此類抑制劑包括成長因子抗體、成長因子受體抗體，AVASTIN®(貝伐單抗(bevacizumab)及ERBITUX®(西妥昔單抗(cetuximab))；酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)；及

(iii)如在內科腫瘤學中使用之抗增生/抗贅生藥物及其組合，諸如抗代謝物(例如抗葉酸劑(諸如甲胺喋呤)、氟嘧啶(諸如5-氟尿嘧啶、嘌呤及腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖)；嵌入抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素，諸如小紅莓、柔紅黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素C、放線菌素D、光神黴素(mithramycin))；鉑衍生物(例如順鉑、卡鉑)；烷基化劑(例如氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、白消安(busulphan)、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、噻替派)；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼，如長春新鹼、長春瑞賓、長春鹼及長春氟甯)及紫杉烷類，諸如TAXOL®(太平洋紫杉醇)、克癌易(Taxotere)(多烯紫杉醇)及較新微管藥劑，諸如埃坡黴素類似物(伊沙匹隆)、迪斯德莫來(discodermolide)類似物及艾榴塞洛素(eleutherobin)類似物；拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼臼毒素，諸如依託泊苷及替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan))；細胞週期抑制劑(例如夫拉平度(flavopyridol))；生物反應調節劑及蛋白酶體抑制劑，諸如VELCADE®(硼替佐米(bortezomib))。

如上所述，關注本發明之式(I)-(VI)化合物之抗增生作用。此類本發明化合物預期適用於多種疾病病況，包括癌症、牛皮癬及類風濕

性關節炎。

更特定言之，式(I)-(VI)化合物適用於治療各種癌症，包括(但不限於)以下：

-癌瘤，包括前列腺癌、胰管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌及甲狀腺癌；

-中樞及周邊神經系統腫瘤，包括神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤及神經管胚細胞瘤；及

-其他腫瘤，包括黑素瘤及多發性骨髓瘤。

由於激酶通常在調節細胞增殖中之關鍵作用，抑制劑可充當可逆性細胞生長抑制劑，其可適用於治療以異常細胞增殖為特徵之任何疾病過程，例如良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病、神經纖維瘤、肺纖維化、關節炎、牛皮癬、絲球體腎炎、血管成形術或血管手術後之再狹窄、肥厚性疤形成及發炎性腸病。

式(I)-(VI)化合物尤其適用於治療絲胺酸/蘇胺酸激酶活性之發生率高之腫瘤，諸如前列腺腫瘤、結腸腫瘤、肺腫瘤、腦腫瘤、甲狀腺腫瘤及胰腺腫瘤。另外，本發明化合物可適用於治療肉瘤及兒科肉瘤。藉由投與本發明化合物之組合物(或組合)，減少哺乳動物主體之腫瘤發生。

式(I)-(VI)化合物亦可適用於治療可能與經由激酶(諸如DYRK1a、CDK及GSK3β)運作之信號轉導路徑相關之其他癌性疾病(諸如急性骨髓性白血病)。本發明組合物可含有上述其他治療劑且可根據諸如彼等醫藥調配物技術中已知之技術，例如藉由採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及適於所要投與方式之類型之醫藥添加劑(例如賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等)進行調配。

因此，本發明進一步包括包含一或多種式(I)-(VI)化合物及醫藥學上可接受之載劑的組合物。

「醫藥學上可接受之載劑」係指在此項技術中普遍認可用於將生物活性劑遞送給動物(尤其哺乳動物)的介質。醫藥學上可接受之載劑係根據完全處於一般熟習此項技術者之範圍內的多種因素進行調配。此等因素包括(但不限於)：所調配之活性劑之類型及性質、含有該藥劑之組合物所投與之受檢者、組合物之所欲投藥途徑及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性與非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。此類載劑除活性劑之外可包括許多不同成分及添加劑，此類額外成分出於一般熟習此項技術者所熟知之各種原因(例如使活性劑、黏合劑等穩定)而包括於調配物中。合適醫藥學上可接受之載劑及與其選擇有關之因素之描述可見於各種易於獲得之來源中，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*第17版(1985)，該參考文獻以全文引用的方式併入本文中。

含有活性成分之本發明醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性粉末或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊或糖漿劑或酏劑。意欲經口使用之組合物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且此類組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以便提供醫藥學上美觀且可口之製劑。

供經口使用之調配物亦可以硬明膠膠囊之形式存在，其中使活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合；或以軟明膠膠囊之形式存在，其中使活性成分與諸如聚乙二醇之水溶性載劑或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油介質混合。

醫藥組合物可以無菌可注射水溶液之形式存在。可採用之可接受媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。無菌可注射製劑亦可為其中活性成分溶解於油相中之無菌可注射水包油型微乳液。舉例而言，可首先將活性成分溶解於大豆油與卵磷

脂之混合物中。接著將油性溶液引入水與甘油之混合物中且經處理以形成微乳液。

可注射之溶液或微乳液可藉由局部快速注射引入患者血流內。或者，可有利地以此類方式投與溶液或微乳液，以便維持本發明化合物之恆定循環濃度。為了維持此類恆定濃度，可利用連續靜脈遞送裝置。此類裝置之實例為Deltec CADD-PLUS®5400型靜脈內泵。

醫藥組合物可以用於肌肉內及皮下投藥之無菌可注射水性或油性懸浮液之形式存在。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。

式(I)-(VI)化合物可藉由適合於待治療病況之任何方法投藥，其可視待傳遞藥物之特定部位治療或用量之需要而定。儘管已涵蓋其他遞送方式，但表面投藥通常對皮膚相關疾病為較佳的，且全身性治療對癌症或癌前病況較佳。舉例而言，該等化合物可以諸如錠劑、膠囊、顆粒劑、散劑或包括糖漿之液體調配物形式經口傳遞；諸如以溶液、懸浮液、凝膠或油膏形式表面傳遞；舌下傳遞；經頰內口腔傳遞；諸如藉由皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或浸潤技術(例如無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液)非經腸傳遞；諸如由吸入噴霧經鼻傳遞；諸如以乳膏或油膏形式表面傳遞；諸如以栓劑形式經腸道傳遞；或經脂質傳遞。可投與含有醫藥學上可接受之無毒媒劑或稀釋劑之單位劑量調配物。該等化合物可以適於即刻釋放或延時釋放之形式投與。可用合適醫藥組合物或(尤其在延時釋放狀況下)諸如皮下植入物或滲透泵之裝置來實現獲得即刻釋放或延時釋放。

表面投與之例示性組合物包括表面載劑，諸如Plastibase(用聚乙烯凝膠化之礦物油)。

供經口投與之例示性組合物包括懸浮液，其可含有例如用於增加體積之微晶纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增

強劑之甲基纖維素、及甜味劑或調味劑(諸如在此項技術中已知之甜味劑或調味劑)；及立即釋放錠劑，其可含有例如微晶纖維素、磷酸氫二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑(諸如在此項技術中已知之彼等者)。本發明化合物亦可藉由舌下及/或頰內投與，例如使用模製、壓縮或冷凍乾燥之錠劑經口遞送。例示性組合物可包括諸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精之速溶稀釋劑。此類調配物中亦可包括高分子量賦形劑，諸如纖維素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)；輔助黏膜黏附之賦形劑，諸如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)及/或順丁烯二酸酐共聚物(例如Gantrez)；及控制釋放之藥劑，諸如聚丙烯酸系共聚物(例如Carbopol 934)。亦可添加潤滑劑、助流劑、調味劑、著色劑及穩定劑以易於製造及使用。

供經鼻噴霧或吸入投藥用之例示性組合物包括可含有例如苯甲醇或其他合適防腐劑、增加吸收及/或生物可用性之吸收促進劑及/或諸如彼等此項技術中已知之其他助溶劑或分散劑的溶液。

供非經腸投藥用之例示性組合物包括可含有例如合適非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑(諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液)或包括合成單-或二甘油酯之其他合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑，以及包括油酸之脂肪酸的可注射溶液或懸浮液。

供直腸投藥用之例示性組合物包括栓劑，其可含有例如合適非刺激性賦形劑，諸如可可油、合成甘油酯或聚乙二醇，其在常溫下為固體但在直腸腔內將液化及/或溶解以釋放出藥物。

當將本發明化合物投與人類個體時，日劑量通常由主治醫師確定，且劑量通常根據個別患者之年齡、體重、性別及反應以及患者症狀之嚴重程度而變化。哺乳動物之例示性劑量可包括每日每公斤體重

約0.05至1000 mg、1-1000 mg、1-50 mg、5-250 mg、250-1000 mg之活性化合物，其可以單次劑量投與或以個別分次劑量之形式投與，諸如每日1至4次。應瞭解任何特定個體之特定劑量及給藥頻率可變化且將取決於各種因素，包括所採用之特定化合物之活性；該化合物之代謝穩定性及作用時間長度；個體之物種、年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥方式及時間；排泄速率；藥物組合；及特定病況之嚴重性。治療之較佳個體包括動物，最佳為哺乳動物物種，諸如人類，及家畜，諸如狗、貓、馬及其類似動物。因此，當本文中使用術語「患者」時，此術語意欲包括受蛋白激酶含量介導影響之所有個體，最佳為哺乳動物物種。

若調配為固定劑量，則組合產物可例如利用式(I)-(VI)化合物在如上所述之劑量範圍內之劑量及另一抗癌劑/治療在此類已知抗癌劑/治療之核准劑量範圍內之劑量。若組合產物不當，則式(I)-(VI)化合物及另一抗癌劑/治療可例如同時或依序投與。若依序投與，則本發明不限於任何特定投與順序。舉例而言，式(I)-(VI)化合物可在投藥已知抗癌劑或治療之前或之後投與。

生物分析

CK1ε及CK1δ激酶分析

在V形底384孔板中進行激酶分析。最終分析體積為30 μl，由15 μl酶、受質(螢光素化肽FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH及ATP)及測試化合物添加於分析緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.4)、30 mM $MgCl_2$、0.015% Brij35及4 mM DTT)來製備。在室溫下培育反應物22小時且藉由向各樣品中添加45 μl之35 mM EDTA來終止。在Caliper LABCHIP®3000(Caliper, Hopkinton, MA)上藉由電泳分離未磷酸化受質及磷酸化產物對反應混合物進行分析。抑制數據藉由比較100%抑制之無酶對照反應與0%抑制之僅媒劑反應來計算。分析中試劑之最

終濃度為200 pM CK1ε或CK1δ、50 μM ATP、1.5 μM FL-AHA-KRRRAL-PSER-VASLPGL-OH及1.6% DMSO。生成劑量反應曲線以測定抑制50%激酶活性所需之濃度(IC_{50})。將化合物以10 mM溶解於二甲亞碸(DMSO)中且在11種濃度下評估。藉由非線性回歸分析獲得IC_{50}值。

自上述分析獲得之一些代表性化合物之IC_{50}值示於表A中。

表A

實例編號	CK1ε (μM)	CK1δ (μM)
1	0.0903	0.0278
4	0.0381	0.0109
6	0.0072	0.0024
61	0.0050	0.0026
92	2.0000	0.4455
103	0.5406	0.0706
104	0.0013	0.0007
106	0.0293	0.0087
107	0.4001	0.1049
108	0.0024	0.0009
110	0.1556	0.0839
114	0.0430	0.0125
116	0.0798	0.0182
124	0.1177	0.1719
126	0.8441	0.4421
127	0.4439	0.3568
130	0.0895	0.0964
142	2.0000	0.8938
143	0.0333	0.0042
145	1.8160	1.0530
151	0.1791	0.1220
154	0.0277	0.0243
166	0.0003	0.0003
248	0.0004	0.0015
258	0.0007	0.0005
291	0.0014	0.0009
297	0.0003	0.0005
349	0.0201	0.0342
352	0.0198	0.0181
A30	0.0001	0.0003

藉由上述分析測定之例示之本發明化合物之生物活性示於表B中。針對CK1ε及CK1δ之IC_{50}範圍如下：A = 0.01 - 10 nM；B = 10.01 - 100 nM；C = 100.01 - 2000 nM。

表B

實例編號	CK1ε	CK1δ
1	B	B
2	B	B
3	B	A
4	B	B
5	B	B
6	A	A
7	B	B
8	B	B
9	A	A
10	A	A
11	B	B
12	C	B
13	B	A
14	B	B
15	C	B
16	A	A
17	B	A
18	C	B
19	A	A
20	B	B
21	A	A
22	A	A
23	A	-
24	B	B
25	B	A
26	B	B
27	B	B
28	B	B
29	B	A
30	B	B
31	A	A
32	B	B
33	B	A
34	B	A
35	A	A
36	B	A
37	A	A
38	A	A
39	B	A
40	C	B
41	A	A
42	C	B
43	B	B
44	B	A
45	A	A
46	B	A
47	C	B

實例編號	CK1ε	CK1δ
48	C	B
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	B	B
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	C	B
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	B	B
65	C	C
66	B	A
67	A	A
68	B	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	B	B
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	B	C
84	B	A
85	A	A
86	B	A
87	B	A
88	B	B
89	B	A
90	B	A
91	C	B
92	C	C
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	B	B

實例編號	CK1ε	CK1δ
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A
102	B	A
103	C	B
104	A	A
105	B	A
106	B	A
107	C	B
108	A	A
109	A	A
110	C	B
111	C	C
112	C	B
113	C	B
114	B	B
115	C	B
116	B	B
117	A	A
118	C	C
119	A	A
120	C	B
121	C	B
122	C	C
123	C	B
124	C	C
125	C	C
126	C	C
127	C	C
128	A	B
129	A	A
130	B	B
131	C	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	B	A
138	C	C
139	C	B
140	C	C
141	C	C
142	C	C
143	B	A
144	C	C
145	C	C

實例編號	CK1ε	CK1δ
146	C	C
147	C	C
148	A	A
149	C	B
150	B	A
151	C	C
152	A	A
153	C	C
154	B	B
155	C	C
156	A	A
157	A	A
158	A	A
159	A	A
160	A	A
161	A	A
162	A	A
163	A	A
164	A	A
165	A	A
166	A	A
167	A	A
168	A	A
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A

實例編號	CK1ε	CK1δ
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	B	B
214	B	B
215	B	A
216	C	B
217	C	B
218	B	A
219	B	B
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	A
241	A	A
242	A	A
243	A	A

實例編號	CK1ε	CK1δ
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A
253	A	A
254	A	A
255	A	A
256	A	A
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	-	A
269	A	A
270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	A	A
276	A	A
277	A	A
278	A	A
279	A	A
280	A	A
281	A	A
282	-	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	A	A
287	A	A
288	A	A
289	-	-
290	-	-
291	A	A
292	B	B

實例編號	CK1ε	CK1δ
293	A	A
294	A	A
295	A	A
296	A	A
297	A	A
298	A	A
299	A	A
300	A	A
301	A	A
302	-	-
303	A	A
304	A	A
305	A	A
306	A	A
307	A	A
308	A	A
309	A	A
310	A	A
311	A	A
312	A	A
313	A	A
314	A	A
315	A	A
316	A	A
317	A	A
318	A	A
319	A	A
320	A	A
321	A	A
322	A	A
323	A	A
324	A	A
325	A	A
326	A	A
327	A	A
328	A	A
329	A	A
330	A	A
331	A	A
332	A	A
333	A	A
334	A	A
335	A	A
336	-	-
337	-	A
338	A	A
339	A	A
340	B	A
341	A	B

實例編號	CK1ε	CK1δ
342	B	B
343	A	A
344	A	A
345	A	A
346	C	C
347	A	B
348	B	C
349	B	B
350	C	-
351	A	A
352	B	B
353	A	A
354	A	A
A1	A	A
A2	A	A
A3	A	A
A4	A	A
A5	A	A
A6	A	A
A7	A	A
A8	A	A
A9	A	A
A10	A	A
A11	A	A
A12	A	B
A13	A	A
A14	A	A
A15	A	A
A16	A	B
A17	B	B
A18	A	A
A19	B	B
A20	A	A
A21	A	B
A22	A	A
A23	B	C
A24	B	C
A25	A	A
A26	A	A
A27	A	A
A28	A	A
A29	A	A
A30	A	A
A31	B	B
A32	A	A
A33	A	A
A34	A	A
A35	A	A
A36	A	A

實例編號	CK1ε	CK1δ
A37	A	B
A38	A	A
A39	A	A
A40	A	A
A41	A	A
A42	A	A
A43	A	A
A44	A	A
A45	A	A
A46	A	A
A47	A	A
A48	A	A
A49	A	A
A50	A	A
A51	A	A
A52	A	A
A53	A	A
A54	A	A
A55	A	A
A56	A	A
A57	A	A
A58	A	A
A59	A	A
A60	A	A
A61	A	A
A62	A	A
A63	A	A
A64	A	A
A65	A	A
A66	A	A
A67	A	A
A68	A	A
A69	A	A
A70	A	A
A71	A	A
A72	A	A
A73	A	A
A74	A	A
A75	A	A
A76	A	A
A77	A	A
A78	A	A
A79	A	A
A80	A	A
A81	A	A
A82	A	A
A83	A	A
A84	A	A
A85	A	A

實例編號	CK1ε	CK1δ
A86	A	A
A87	A	A
A88	A	A
A89	A	A
A90	A	A
A91	A	A
A92	A	A
A93	A	A
A94	A	A
A95	B	A
A96	A	A
A97	-	A
A98	A	A
A99	-	A
A100	A	B
A101	A	A
A102	A	A
A103	A	A
A104	A	A
A105	-	A
A106	C	C
A107	A	A
A108	B	B
A109	A	A
A110	A	A
A111	A	A
A112	A	A
A113	A	A
A114	A	A
A115	A	A
A116	A	A
A117	B	C
A118	A	A
A119	B	B
A120	A	A
A121	B	C
A122	A	A
A123	-	B
A124	-	A
A125	B	B
A126	A	A
A127	B	C
A128	-	A
A129	A	A
A130	A	A
A131	B	B
A132	A	A
A133	A	A
A134	A	A

實例編號	CK1ε	CK1δ
A135	A	A
A136	A	A
A137	A	A
A138	A	A
A139	A	A
A140	A	A

製備方法

可藉由諸如在以下流程中說明之彼等方法來製備本發明化合物。可易於由一般熟習此項技術者選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。起始物質可購得或易於由一般熟習此項技術者製備。此等流程為說明性的且不欲限制熟習此項技術者可用於製造本文中揭示之化合物之可能技術。熟習此項技術者可知曉不同方法。另外，可以替代順序或次序執行合成中之各個步驟以得到所需化合物。本文中引用之所有文獻以全文引用的方式併入本文中。

一般而言，完成反應程序所花費之時間由執行程序者判斷，較佳借助於藉由用諸如HPLC或TLC之方法監測反應所獲得之資訊。反應無需進行至完成才能適用於本發明。用於本發明之各種雜環之製備方法可見於標準有機參考書中，例如Katritzky, A.R.等人編，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*，第1版，Pergamon Press, New York (1984)及Katritzky, A.R.等人編，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, New York (1996)。

除非另有說明，否則化合物之各種取代基係以與本發明之式(I)化合物相同之方式定義。

HPLC方法：報導用於各實例及中間物之分析型HPLC/LC-MS滯留時間使用一種以下通用分析型HPLC/LC-MS方法：

方法A：SunFire C18(4.6×150)mm，3.5 μ管柱；流動速率1 mL/min；；梯度時間15 min；10%溶劑B至100%溶劑B；在254 nm及220 nm下監測(溶劑A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法B：XBridge Phenyl(4.6×150)mm，3.5 μ管柱；流動速率1 mL/min；梯度時間15 min；10%溶劑B至100%溶劑B；在254 nm及220 nm下監測(溶劑A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法C：SunFire C18(4.6×150)mm，3.5 μ管柱；流動速率1 mL/min；梯度時間23 min；100%溶劑A至100%溶劑B且保持100%溶劑B 5 min。在254 nm及220 nm下監測(溶劑 A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法D：XBridge Phenyl(4.6×150)mm，3.5 μ管柱；流動速率1 mL/min；梯度時間23 min；100%移動相A至100%移動相B且保持100%溶劑B 5 min。在254 nm及220 nm下監測(溶劑 A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法E：管柱：Ascentis Express C18 (50×2.1)mm，2.7 μm；流動速率1.1 mL/min；梯度時間3 min；溫度：50℃，0%溶劑B至100%溶劑B；在220 nm下監測(溶劑A：95%水:5%乙腈；10 mM NH_4OAc；溶劑B：5%水:95%乙腈；10 mM NH_4OAc)。

方法F：SunFire C 18(4.6×150)mm，3.5 μ管柱，流動速率1 mL/min；梯度時間23 min；10%溶劑B至100%溶劑B；在254 nm至220 nm下監測(溶劑A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法G：XBridge Phenyl (4.6×150)mm，3.5 μ管柱，流動速率1 mL/min；梯度時間23 min；10%溶劑B至100%溶劑B；在254 nm至220

nm下監測(溶劑A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法H：管柱：Waters BEH C18，2.0×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：具有10 mM乙酸銨之5:95乙腈:水；移動相B：具有10 mM乙酸銨之95:5乙腈:水；溫度：40℃；梯度：保持在0%B下0.5 min，經4分鐘0至100%B，接著保持在100%B下0.5分鐘；流速：1 mL/min。

方法I：管柱：Waters BEH C18，2.0×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：具有10 mM乙酸銨之5:95乙腈:水；移動相B：具有10 mM乙酸銨之95:5乙腈:水；溫度：40℃；梯度：保持在0%B下0.5 min，經4分鐘0至100%B，接著保持在100%B下0.5分鐘；流速：0.5 mL/min。

方法J：管柱：Ascentis Express C18(50×4.6)mm，2.7 μm，流動速率4 mL/min；梯度：經4 min 0至100%溶劑B；溫度：50℃。在220 nm下監測(溶劑A：具有10 mM NH_4OAc之95:05水:CH_3CN及溶劑B：具有10 mM NH_4OAc之05:95水:CH_3CN)。

方法K：管柱：Ascentis Express C18(50×4.6)mm，2.7 μm，流動速率4 mL/min；梯度：經4 min 0至100%溶劑B；溫度：50℃。在220 nm下監測(溶劑A：具有0.1%TFA之95:05水:CH_3CN及溶劑B：具有0.1%TFA之05:95水:CH_3CN)。

方法L：管柱：Ascentis Express C18(50×2.1)mm，2.7 μm，流動速率1.1 mL/min；梯度：經3 min 0至100%溶劑B；溫度：50℃。在220 nm下監測(溶劑A：具有0.1%TFA之95:05水:CH_3CN及溶劑B：具有0.1%TFA之05:95水:CH_3CN)。

方法M：SunFire C18(4.6×150)mm，5 μ管柱；流動速率1 mL/min；梯度時間15 min；10%溶劑B至100%溶劑B；在254 nm及220 nm下監測(溶劑A：5%乙腈、95%水、0.05%TFA；溶劑B：95%乙腈、5%水、0.05%TFA)。

方法N：管柱：Lux纖維素-4 (250×4.6)mm，5 μ管柱；流動速率4 mL/min；等度：40%移動相B。溫度：環境溫度，在287 nm下(移動相A：CO_2，移動相B：含0.2%二乙胺之甲醇)，背壓：107巴，稀釋劑：甲醇。

方法O：管柱：WHELK-O®1(R,R) (250×4.6)mm，5 μ管柱；流動速率3 mL/min；等度：25%移動相B。溫度：環境溫度，在267 nm下(移動相A：CO_2，移動相B：含0.2%二乙胺之甲醇)，背壓：100巴，稀釋劑：甲醇。

方法P：管柱：CHIRALCEL®-OJH(250×4.6)mm，5 μ管柱；移動相B:移動相A(9:1)；移動相B：含0.2%二乙胺之正己烷；移動相A：異丙醇:甲醇(1:1)；流動速率：1.0 mL/min。

方法Q：管柱：CHIRALPAK®AD-H(4.6×250)mm，5 μ管柱；流動速率3 mL/min；等度：30%。溫度：環境溫度，在267 nm下(移動相A：CO_2，移動相B：含0.3%二乙胺之甲醇)，背壓：100巴，稀釋劑：甲醇。

縮寫

以下縮寫用於以下實例章節及本文其他地方：

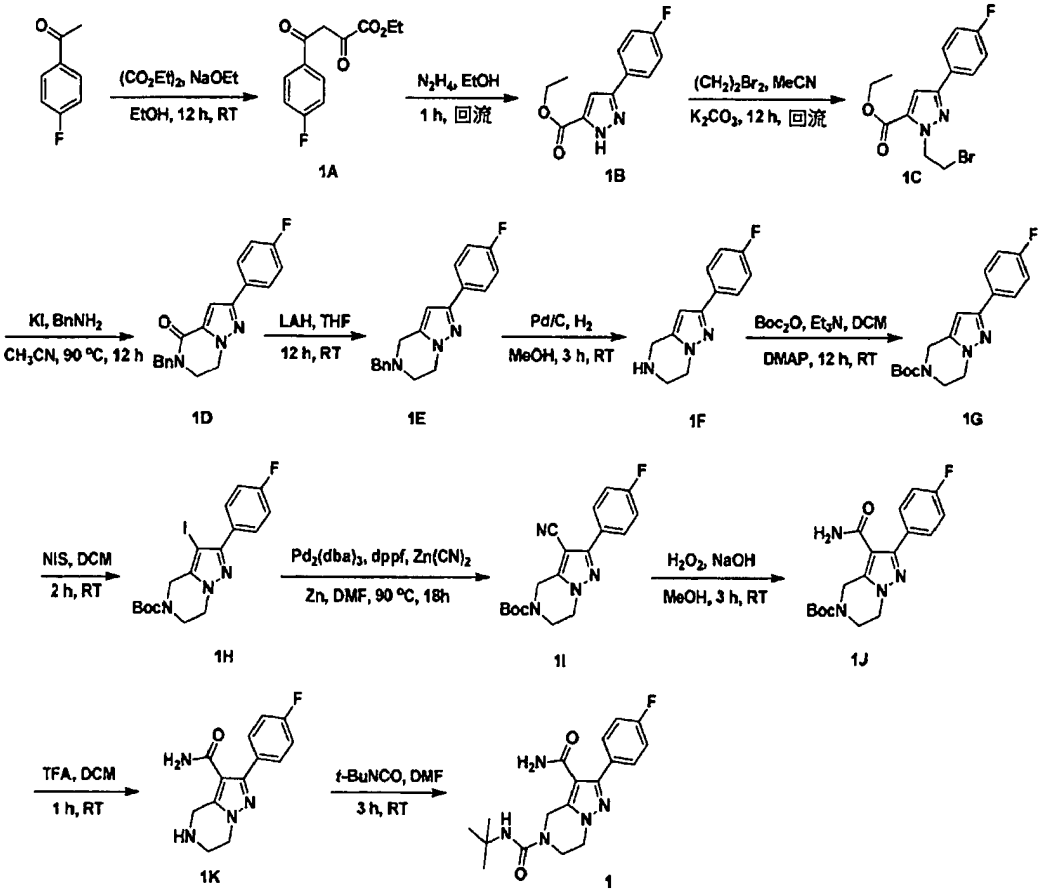
Ac	乙醯基
Aq.	水溶液
BAIB	雙(乙醯氧基)碘苯
BMS	甲硼烷二甲基硫醚
BH_3.THF	含甲硼烷之四氫呋喃
Bn	苯甲基
Boc_2O	二碳酸二第三丁酯
n-BuLi	正丁基鋰
t-BuNCO	2-異氰酸酯基-2-甲基丙烷

CAN	硝酸鈰銨
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	三氟化二乙基胺基硫
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烯
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DEOXO-FLUOR®	三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DTBAD	偶氮二甲酸二第三丁酯
diglyme	1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷
DIPEA或許尼希氏鹼(Hunig's base)	二異丙基乙基胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPA	二苯基磷醯基疊氮
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtI	碘乙烷
HATU	(六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基鎓)
HPLC	高效液相層析
KHDMS	雙(三甲基矽烷基)胺基鉀
LAH	二異丙胺基鋰

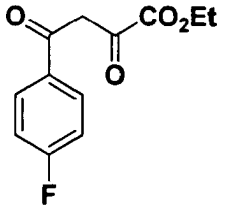
LDA	氫化鋰鋁
LHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
Ms	甲烷磺醯基
NBS	*N*-溴代丁二醯亞胺
NHDMS	雙(三甲基矽烷)胺基鈉
NIS	*N*-碘代丁二醯亞胺
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
PPh_3或TPP	三苯基膦
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
$Pd_2(dba)_3$	參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
PTSA	對甲苯磺酸
Py	吡啶
Ret. Time或r_t	滯留時間
RT	室溫
SFC	超臨界流體層析
SUPER-HYDRIDE®	三乙基硼氫化鋰
TBAF	氟化四丁基銨
TLC	薄層層析
TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶基氧基
TEA或Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf_2O	三氟甲烷磺酸酐
THF	四氫呋喃

TBSCl或TBDMS-Cl	氯化第三丁基二甲基矽烷
$TMSCF_3$	三氟甲基三甲基矽烷
TMSCN	氰化三甲基矽烷
TBAI	碘化四丁基銨
Ts-Cl	對甲苯磺醯氯

流程1



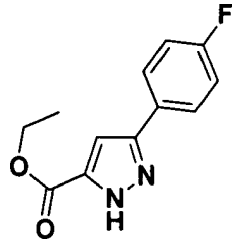
中間物**1A**：4-(4-氟苯基)-2,4-二側氧基丁酸乙酯



在0℃下在氮氣氛圍下向乙醇鈉之溶液(351 mL，21%乙醇溶液，1629 mmol)中添加含1-(4-氟苯基)乙酮(150 g，1086 mmol)之乙醇(100 mL)且在室溫下攪拌所得反應混合物10 min。添加含乙二酸二乙酯(156 mL，1140 mmol)之乙醇(100 mL)且在室溫下使反應物攪拌12 h。

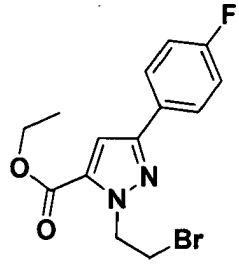
使反應混合物冷卻至0℃且用1.5 N HCl酸化，且過濾固體並用水稀釋濾液且用DCM(3×750 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到中間物**1A**(180 g，70%)，其未經進一步純化即進入下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 237 $[M-H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 15.2 (bs, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.15 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H)。

中間物**1B**：3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**1A**(120 g，504 mmol)於乙醇(1200 mL)中之溶液中緩慢添加單水合肼(25.7 mL，529 mmol)且使所得反應混合物回流1 h。使反應混合物冷卻至室溫，傾入冰冷水中且真空乾燥所得固體，得到中間物**1B**(80 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 235 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

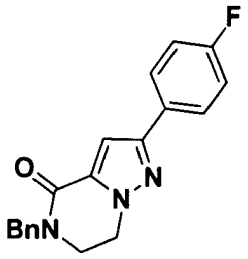
中間物**1C**：1-(2-溴乙基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**1B**(135 g，576 mmol)及碳酸鉀(159 g，1153 mmol)於乙腈(1400 mL)中之溶液中添加1,2-二溴乙烷(59.6 mL，692 mmol)且使所得反應混合物回流4 h。減壓移除乙腈且用水稀釋殘餘物。用DCM (2×500 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO使用880 g REDISEP®管柱及含1%甲醇之氯仿作

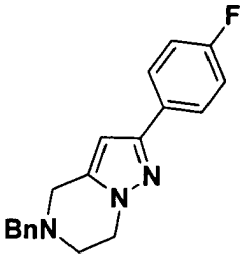
為溶離劑來純化殘餘物。濃縮合併之溶離份，得到中間物**1C**(90 g，45%)。MS(ES)：*m/z* = 343 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 4.96 (t, *J* = 6.34 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.11 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.34 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)。

中間物**1D**：5-苯甲基-2-(4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-4(5*H*)-酮



向中間物**1C**(80 g，234 mmol)及碘化鉀(78 g，469 mmol)於乙腈(800 mL)中之溶液中添加苯甲胺(28.2 mL，258 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物12 h。減壓移除乙腈，用水稀釋粗物質且用DCM(3×500 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含1-2%甲醇之氯仿溶離)來純化殘餘物。使收集之溶離份濃縮在一起，得到中間物**1D** (35 g，46%)。MS(ES)：*m/z* = 322 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 - 7.83 (m, 2H), 7.29 - 7.42 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 3.63 - 3.75 (m, 2H)。

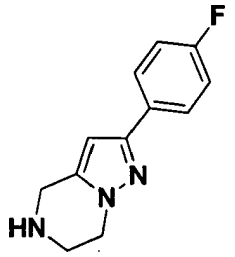
中間物**1E**：5-苯甲基-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡



在-10℃下在N_2下向中間物**1D**(23.00 g，71.6 mmol)於THF(230 mL)中之溶液中添加LAH(59.6 mL，2.4 M THF溶液，143 mmol)。在

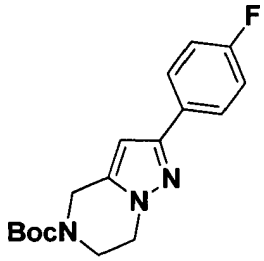
室溫下攪拌反應混合物12 h。用冰冷水淬滅反應混合物且經由CELITE®襯墊過濾且用氯仿(3×150 mL)萃取濾液。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用乙醚(2×150 mL)濕磨殘餘物且過濾所得固體，用乙醚沖洗且乾燥，得到中間物**1E**(17 g，77%)。MS(ES)：*m/z* = 308 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 - 7.82 (m, 2H), 7.31 - 7.47 (m, 5H), 7.01 - 7.14 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

中間物**1F**：2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡



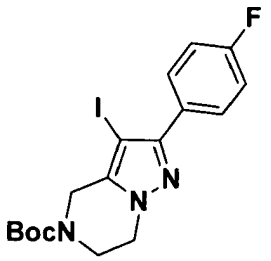
向脫氣之中間物**1E**(17 g，55.3 mmol)於甲醇(170 mL)中溶液中添加10%鈀/碳(2.94 g，2.77 mmol)且在大氣H_2壓力下攪拌3 h。經由CELITE®襯墊過濾反應混合物，用甲醇(500 mL)洗滌且濃縮。用乙醚(2×100 mL)濕磨殘餘物且過濾所得固體，用乙醚(200 mL)沖洗且真空乾燥，得到中間物**1F**(9 g，75%)。MS(ES)：*m/z* = 218 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 - 7.87 (m, 2H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.57 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.16 (t, *J* = 5.57 Hz, 2H)。

中間物**1G**：2-(4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



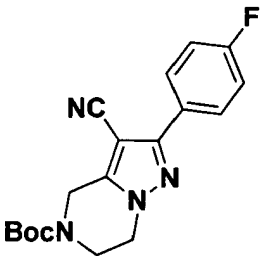
向中間物**1F**(9.50 g，43.7 mmol)及三乙胺(18.29 mL，131 mmol)於DCM(80 mL)中之攪拌溶液中添加Boc_2O(19.09 g，87 mmol)及DMAP(0.534 g，4.37 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓移除DCM且藉由ISCO使用120 g REDISEP®管柱及含1-2%甲醇之氯仿作為溶離劑來純化殘餘物。將收集之溶離份濃縮在一起，得到中間物**1G**(11 g，79%)。MS(ES)：*m/z* = 318 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.75 (m, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

中間物**1H**：2-(3-氟苯基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



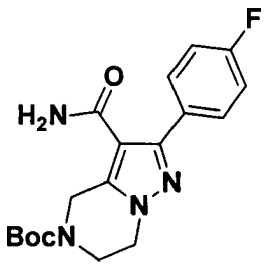
向中間物**1G**(5.0 g，15.76 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加NIS(5.32 g，23.63 mmol)且在室溫下攪拌1 h。用DCM稀釋反應混合物且用水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由ISCO使用40 g二氧化矽管柱使用含1-2%甲醇之氯仿作為溶劑來純化粗產物。將收集之溶離份濃縮在一起，得到呈白色固體狀之中間物**1H**(6 g，86%)。MS(ES)：*m/z* = 444 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.36 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.30 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

中間物**1I**：3-氰基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**1H**(6.0 g，13.54 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氰化鋅(2.066 g，17.60 mmol)及鋅(0.265 g，4.06 mmol)，得到棕色懸浮液。在氮氣下脫氣反應混合物15 min，添加$Pd_2(dba)_3$ (0.620 g，0.677 mmol)、dppf (0.750 g，1.354 mmol)，且在90℃下攪拌18 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。用氨水(2× 50 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色膠狀固體狀之粗中間物**1I**。藉由ISCO使用40 g REDISEP®矽膠管柱用含3% MeOH之氯仿溶離來純化殘餘物。將收集之溶離份濃縮在一起，得到呈白色固體狀之中間物**1I**(3 g，64%)。MS(ES)：*m/z* = 343 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 - 7.94 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.36 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.45 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

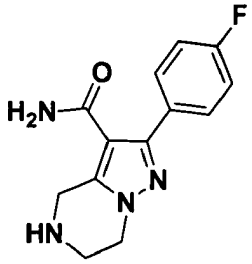
中間物**1J**：3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**1I** (3.0 g，8.76 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加NaOH(10 mL，10%NaOH溶液，25 mmol)及H_2O_2(2.5 mL，於H_2O中30% w/v，22 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。自反應混合物移除甲醇且用10 mL水稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。用水(15 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得

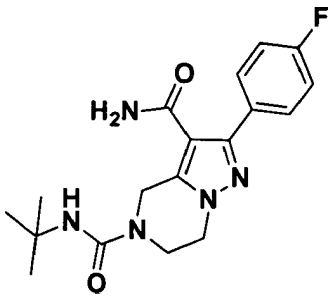
到灰白色固體狀之粗中間物**1J** (3 g，95%)，其未經進一步純化即進入下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 361 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 6.94 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.40 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.36 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

中間物**1K**：2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺



在0℃下向中間物**1J**(3.0 g，8.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (10.26 mL，133 mmol)且在室溫下攪拌3 h。移除揮發物且用10%$NaHCO_3$溶液淬滅殘餘物。過濾灰白色固體產物**1K**(2 g，92%)且真空乾燥，且未經進一步純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 261 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.22 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 3.98 - 4.05 (m, 4H), 3.13 (bs, 2H), 2.63 (s, 1H)。

化合物**1**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

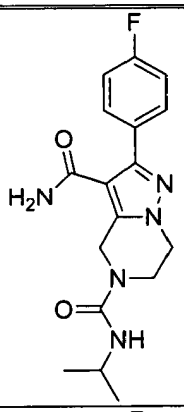
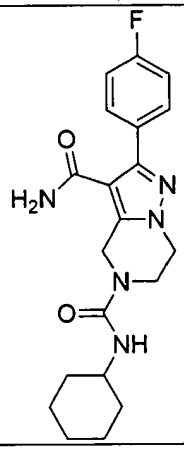


在0℃下向中間物**1K**(30 mg，0.115 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加異氰酸第三丁酯(28.6 mg，0.288 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用水(2×5

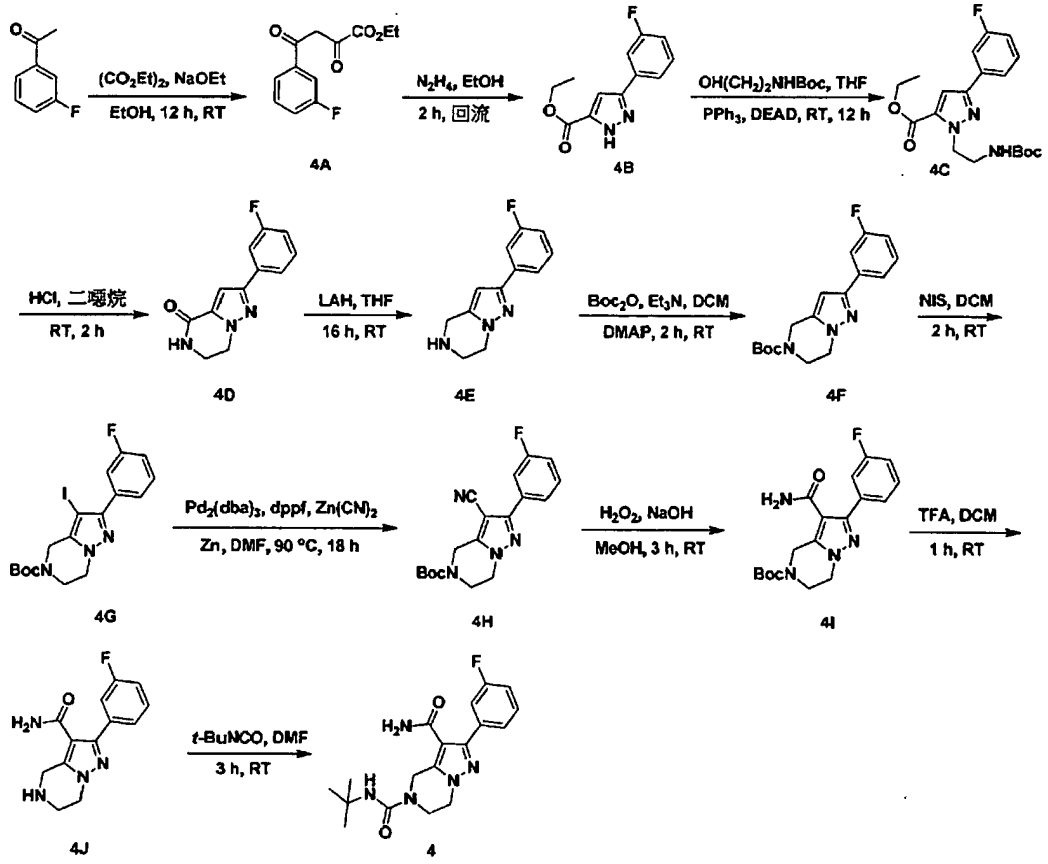
mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈棕色半固體狀之粗產物。將殘餘物溶解於乙腈與甲醇之混合物中且經由製備型HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份(0.01 g，24%)且真空乾燥。MS(ES)：*m/z* = 360 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為6.66 min及6.14 min (HPLC方法A及B)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.25 (bs, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。

與化合物**1**類似使用中間物**1K**及多種異氰酸酯製備表1中所示之化合物。

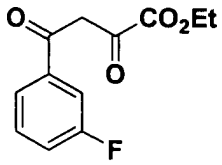
表1

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
2		2-(4-氟苯基)-N^5-異丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	345	6.606 6.184	A B
3		N^5-環己基-2-(4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	386	7.948 7.838	A B

流程2

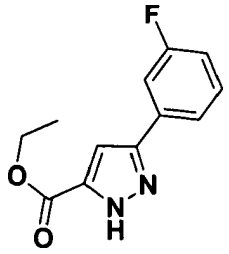


中間物**4A**：4-(3-氟苯基)-2,4-二側氧基丁酸乙酯



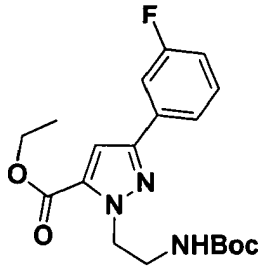
在0℃下向乙醇鈉(123 g，362 mmol)於乙醇(300 mL)中之溶液中添加乙二酸二乙酯(49.4 mL，362 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液且攪拌所得溶液10 min。添加含1-(3-氟苯基)乙酮(50 g，362 mmol)之乙醇(25 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。減壓餾出乙醇且用冰冷水淬滅獲得之殘餘物且過濾棕色產物。藉由ISCO使用220 g矽膠管柱及含20%乙酸乙酯之己烷作為溶離劑純化來此粗產物。濃縮合併之溶離份得到中間物**4A**(62.5 g，73%)。MS(ES)：*m/z* = 239 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 15.13 (bs, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.51 (td, *J* = 8.03, 5.48 Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.18 Hz, 2H), 1.40 - 1.47 (m, 3H)。

中間物**4B**：3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**4A**(100 g，420 mmol)於乙醇(250 mL)中之溶液中添加含肼(13.83 mL，441 mmol)之乙醇(250 mL)，得到棕色溶液。在80℃下攪拌反應混合物2 h。減壓移除乙醇且用水稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用水(2×100 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由ISCO使用含20%乙酸乙酯之己烷作為溶離劑純化由此獲得之棕色固體。濃縮合併之溶離份得到中間物**4B** (85 g，86%)。MS(ES)：*m/z* = 233 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.06 (bs, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.53 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.03 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.03 Hz, 3H)。

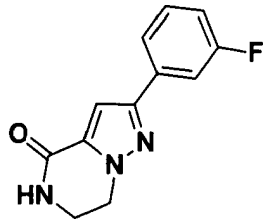
中間物**4C**：1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



在0℃下向**4B**(12 g，51.2 mmol)及PPh_3(20.16 g，77 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加含DIAD(14.94 mL，77 mmol)之THF(10 mL)且在相同溫度下攪拌所得反應混合物30 min。接著添加含(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(9.91 g，61.5 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。自反應混合物減壓蒸發揮發物且用冰淬滅所得殘餘物。用乙酸乙酯(3×1000 mL)萃取水性層。用1.5 N HCl(2×100 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由

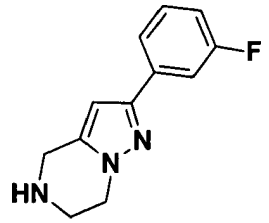
ISCO(5:1 Hex/EtOAc；120 g管柱)純化。使收集之溶離份濃縮在一起。得到淺黃色固體**4C**(16 g，83%)。MS(ES)：*m/z* = 378 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.36 (td, *J* = 8.03, 6.02 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 6.32 (bs, 1H), 4.98 (五重峰, *J* = 6.27 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.19 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 5.02 Hz, 2H), 1.39 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (s, 9H)。

中間物**4D**：2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-4(5*H*)-酮



250 mL圓底燒瓶中裝入**4C**(14 g，37.1 mmol)及含HCl之1,4-二噁烷(185 mL，185 mmol)，得到黃色溶液。在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓濃縮反應混合物且向此殘餘物中緩慢添加10% $NaHCO_3$，直至pH變為8.0。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層且用水(2×100 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物**4D**，其未經純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 231 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (bs, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.03, 6.53 Hz, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 3.65 (tt, *J* = 4.64, 3.14 Hz, 2H)。

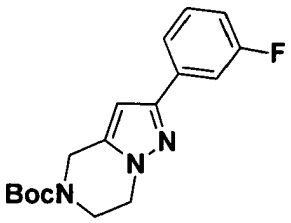
中間物**4E**：2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿



在-10℃下向中間物**4D**(4.5 g，19.46 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中逐滴添加LAH(16.22 mL，2.4 M THF溶液，38.9 mmol)。在室溫

下攪拌反應混合物16 h，在0℃下用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。用水(2×50 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經由CELITE®過濾，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到灰白色固體狀之粗化合物**4E**(4 g，90%)，其未經純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 218 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 10.29, 2.55, 1.51 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.93, 6.04 Hz, 1H), 6.99 (tdd, *J* = 8.40, 8.40, 2.64, 0.94 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.67 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 2H)。

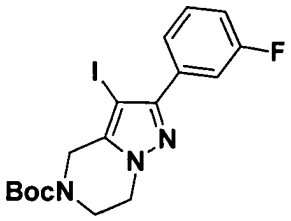
中間物**4F**：2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**4E**(4.0 g，20.71 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加三乙胺(7.70 mL，55.2 mmol)及DMAP(0.225 g，1.841 mmol)，得到無色溶液。使反應物冷卻至0℃且接著添加Boc_2O(4.82 g，22.10 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物，用水(2×100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗化合物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含30%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗產物。使收集之溶離份濃縮在一起，得到呈白色固體狀之中間物**4F**(5 g，86%)。MS(ES)：*m/z* = 318 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.53 (dt, *J* = 7.53, 1.25 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 10.54, 2.51, 1.51 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

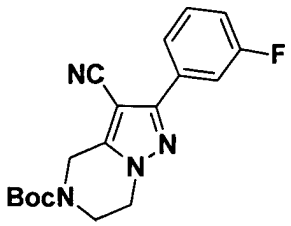
中間物**4G**：2-(3-氟苯基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸

第三丁酯



向中間物**4F**(5.0 g，15.76 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加NIS(5.32 g，23.63 mmol)且在室溫下攪拌2 h。用DCM稀釋反應混合物且用水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈無色半固體狀之中間物**4G**(6 g，86%)，其未經任何純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 444 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 10.04, 2.51, 1.51 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.03, 6.02 Hz, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

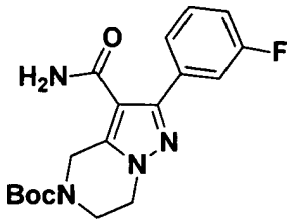
中間物**4H**：3-氰基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**4G**(5.0 g，11.28 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加氰化鋅(1.722 g，14.66 mmol)及鋅(0.221 g，3.38 mmol)，得到棕色懸浮液。在氮氣下使反應混合物脫氣15 min且添加$Pd_2(dba)_3$(0.516 g，0.564 mmol)及dppf(0.625 g，1.128 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物18 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。用氨水(2× 50 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色半固體狀之粗產物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含50% EtOAc之己烷)溶離來純化粗物質。使收集之溶離份濃縮在一起，得到呈白色固體狀之中間物**4H**(3 g，78%)。MS(ES)：*m/z*

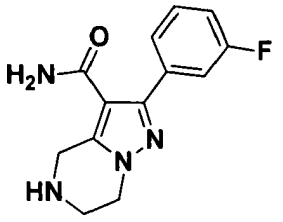
= 343 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.43 (td, *J* = 8.03, 5.52 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

中間物**4I**：3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**4H** (3.0 g，8.76 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加NaOH(10 mL，10%NaOH溶液，25 mmol)及H_2O_2(2.5 mL，於H_2O中30% w/v，22 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。自反應混合物移除甲醇且用10 mL水稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。用水(15 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到灰白色固體狀之粗中間物**4I** (3 g，95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 361 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (bs, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 1.41 - 1.49 (m, 8H)。

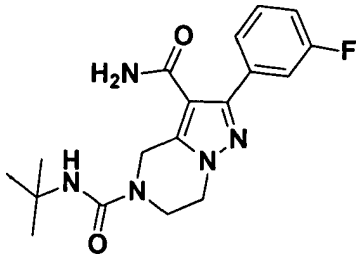
中間物**4J**：2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺



在0℃下向中間物**4I**(3.0 g，8.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (10.26 mL，133 mmol)且在室溫下攪拌1 h。自反應混合物移除TFA且用10% $NaHCO_3$溶液淬滅殘餘物。過濾固體，獲得

呈灰白色固體狀之中間物**4J**(2 g，92%)，其未經純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 261 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (bs, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.02 Hz, 4H), 3.13 (d, *J* = 5.02 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.02 Hz, 1H)。

化合物**4**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在0℃下向中間物**4J**(50 mg，0.192 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加異氰酸第三丁酯(38 mg，0.384 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h，用水淬滅且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用水(2×5 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色半固體狀之粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之純產物**4**(40 mg，57%)。MS(ES)：*m/z* = 360 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為7.35 min及7.33 min (HPLC方法A及B)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 1.45 - 1.48 (s, 9H)。

合成尿素之通用方法：

方法A：

在0℃下向中間物**4J**(30 mg，0.115 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加對應異氰酸酯(0.288 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用水(2×5 mL)、鹽

水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物。

方法B：

在0℃下向一級胺(0.192 mmol)及三乙胺(0.480 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加三光氣(0.096 mmol)且在相同溫度下攪拌反應混合物30 min。添加含中間物**4J**(25 mg，0.096 mmol)之THF且在室溫下攪拌溶液2 h。藉由TLC監測反應進程。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物。

方法C：

向酸(0.192 mmol)及TEA(0.288 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加二苯基磷醯疊氮(0.192 mmol)，得到無色溶液。在90℃下攪拌反應混合物1.5 h且冷卻至室溫。添加含中間物**4J**(25 mg，0.096 mmol)之THF且在60℃下攪拌反應混合物4 h。藉由TLC監測反應進程。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物。

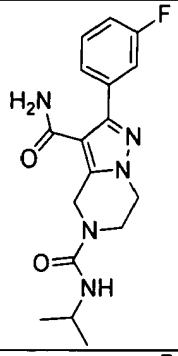
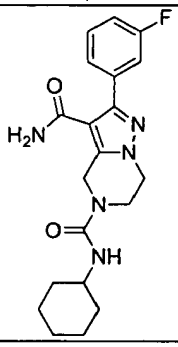
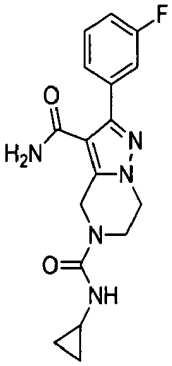
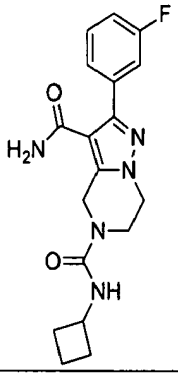
方法D：

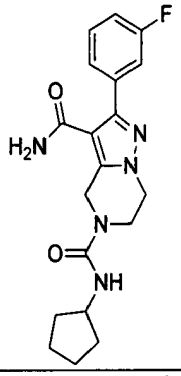
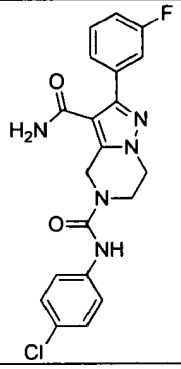
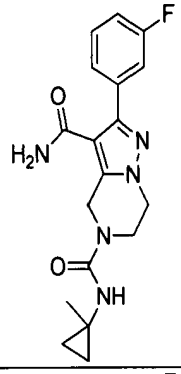
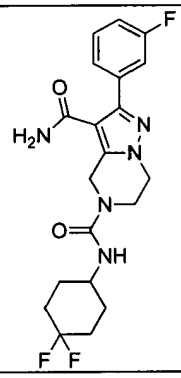
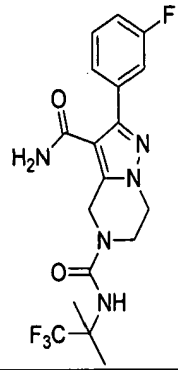
在0℃下向一級胺(0.192 mmol)及三乙胺(0.480 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.096 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物60 min。用水淬滅反應混合物且萃取形成之胺基甲酸苯酯，且將含中間物**4J**(25 mg，0.096 mmol)之THF添加至萃取物中且在室溫下攪拌所得溶液2 h。藉由TLC監測反應進程。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由

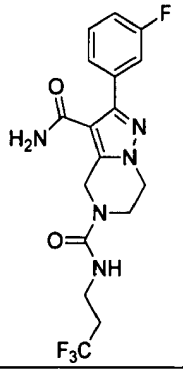
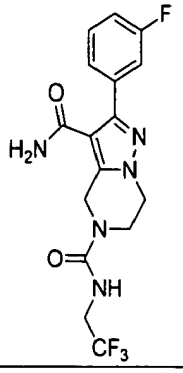
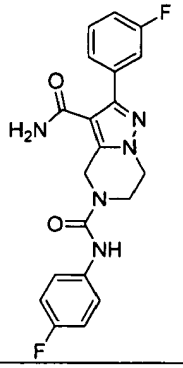
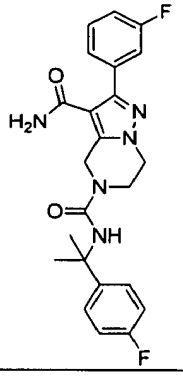
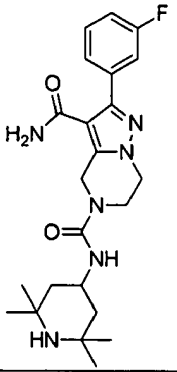
製備型HPLC進一步純化粗產物。

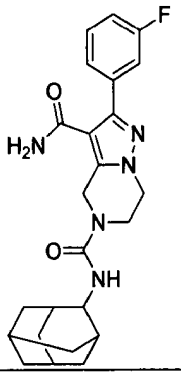
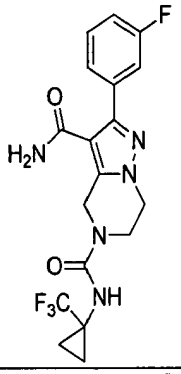
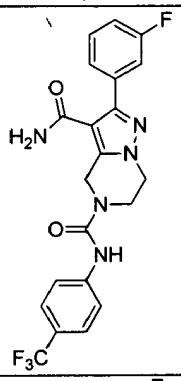
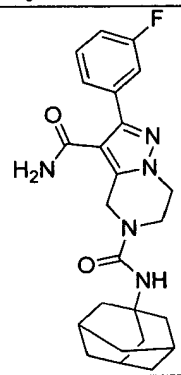
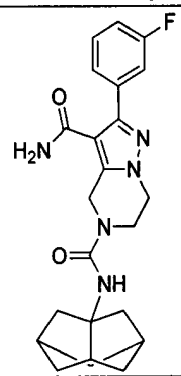
與化合物**4**類似藉由使中間物**4J**與對應試劑反應合成表2中所述之化合物。

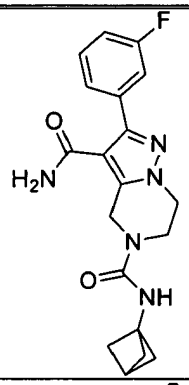
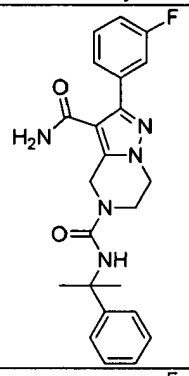
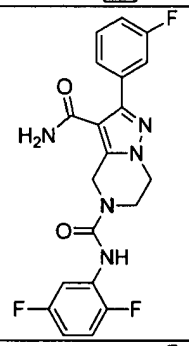
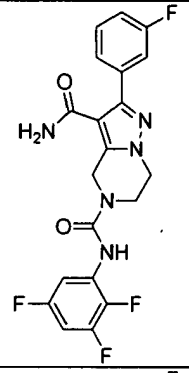
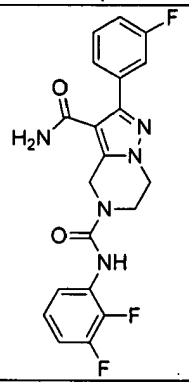
表2

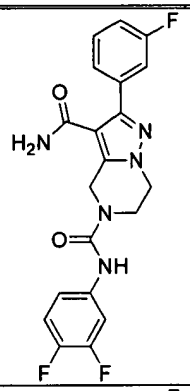
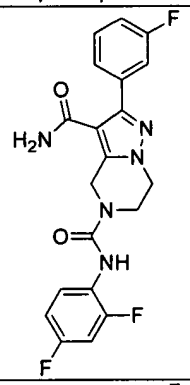
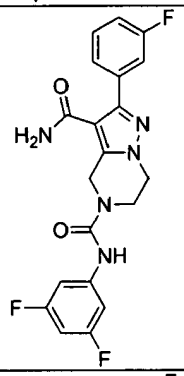
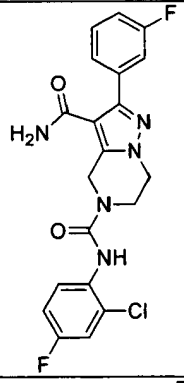
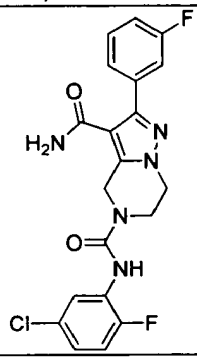
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
5		2-(3-氟苯基)-N^5-異丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	346	6.41 5.79	A B
6		N^5-環己基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	386	14.34 13.57	C D
7		N^5-環丙基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	344	6.06 5.39	A B
8		N^5-環丁基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	358	6.89 6.48	A B

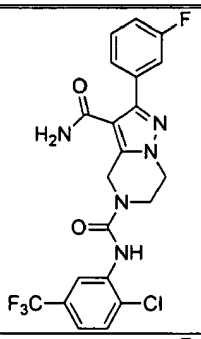
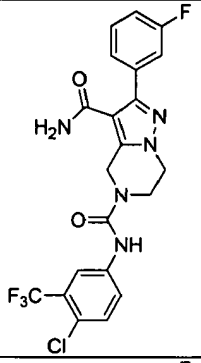
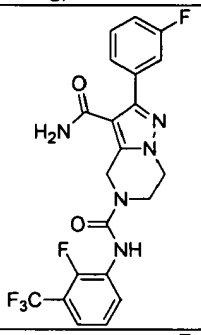
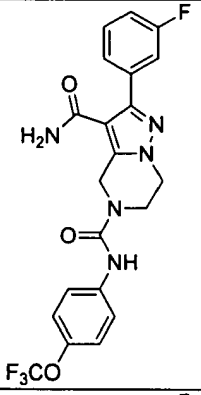
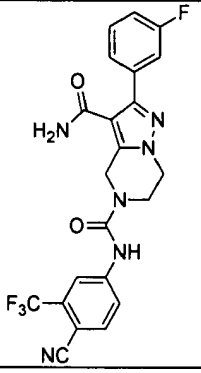
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
9		N^5-環戊基-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	372	7.43 6.95	A B
10		N^5-(4-環苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	414	8.87 8.36	A B
11		2-(3-氟苯基)-N^5-(1-甲基環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4H)-二甲醯胺	C	358	6.46 6.06	A B
12		N^5-(4,4-二氟環己基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	422	7.42 6.63	A B
13		2-(3-氟苯基)-N^5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	414	7.96 7.52	A B

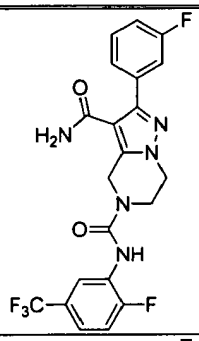
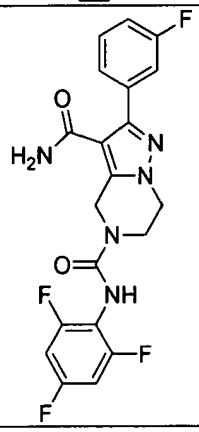
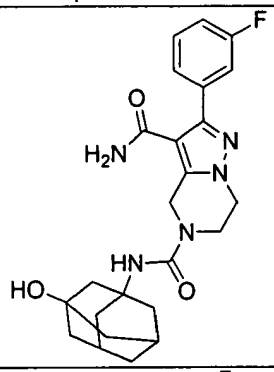
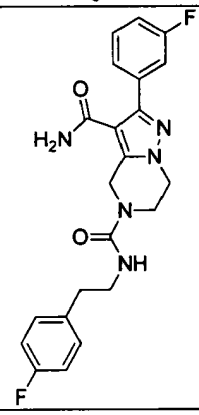
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
14		2-(3-氟苯基)-N^5-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	400	7.19 6.79	A B
15		2-(3-氟苯基)-N^5-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	386	7.00 6.58	A B
16		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	398	7.99 7.62	A B
17		2-(3-氟苯基)-N^5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	440	8.82 8.34	A B
18		2-(3-氟苯基)-N^5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	443	9.09 10.11	C D

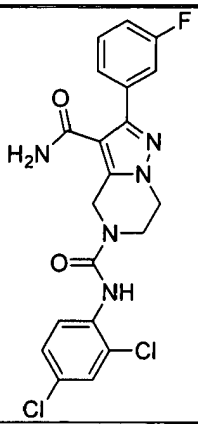
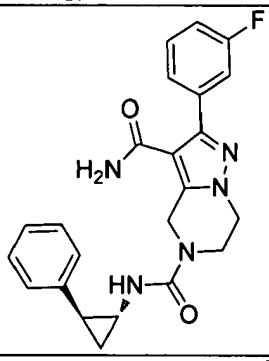
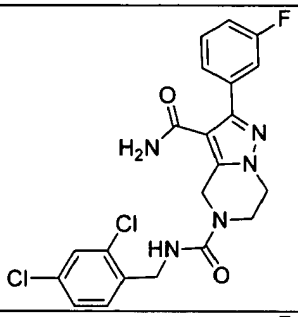
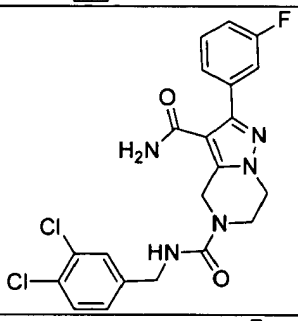
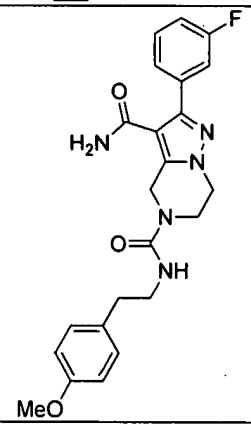
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
19		N^5-(金剛烷-2-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	348	9.70 8.89	A B
20		2-(3-氟苯基)-N^5-(1-(三氟甲基)環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	412	7.25 6.77	A B
21		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	448	9.55 8.88	A B
22		N^5-(金剛烷-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	438	9.93 9.17	A B
23		2-(3-氟苯基)-N^5-((2R,5S)-八氫-2,5-甲橋并環戊二烯-6a-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	424	9.30 8.62	A B

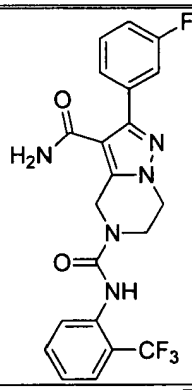
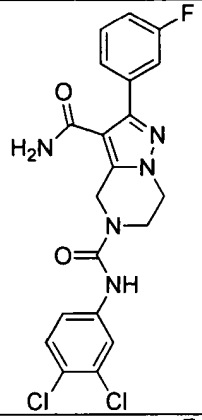
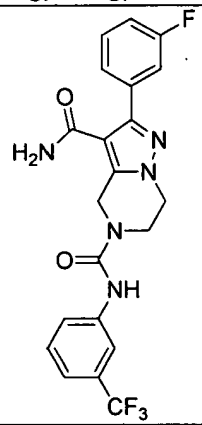
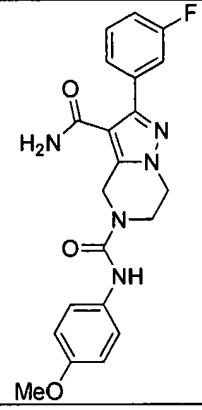
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
24		N^5-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	370	7.16 6.91	A B
25		2-(3-氟苯基)-N^5-(2-苯基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	422	8.53 8.10	A B
26		N^5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	416	8.21 7.87	A B
27		2-(3-氟苯基)-N^5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	434	9.69 9.03	A B
28		N^5-(2,3-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	416	8.05 7.76	A B

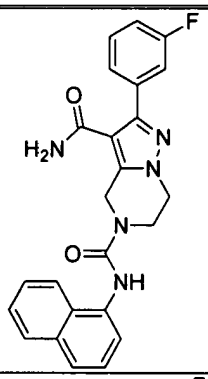
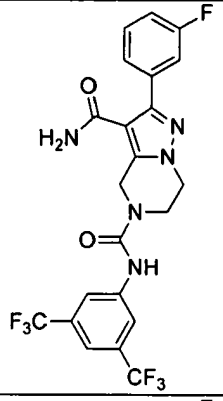
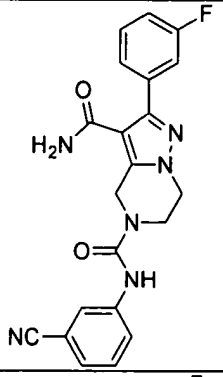
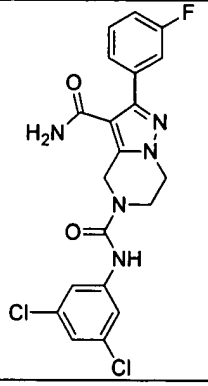
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
29		N^5-(3,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	416	8.72 8.25	A B
30		N^5-(2,4-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	416	7.88 7.55	A B
31		N^5-(3,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	416	9.04 8.54	A B
32		N^5-(2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	432	8.29 7.96	A B
33		N^5-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	432	8.79 8.41	A B

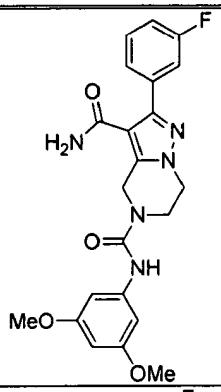
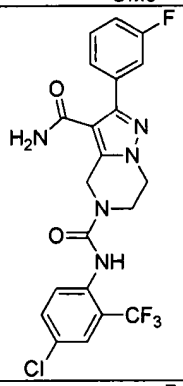
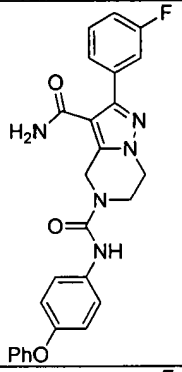
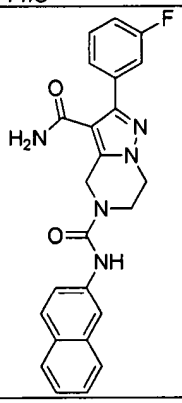
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
34		N^5-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	482	9.25 9.83	B A
35		N^5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	482	9.64 10.37	B A
36		N^5-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	466	8.79 9.26	B A
37		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	464	9.93 9.67	B A
38		N^5-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	473	9.03 9.49	B A

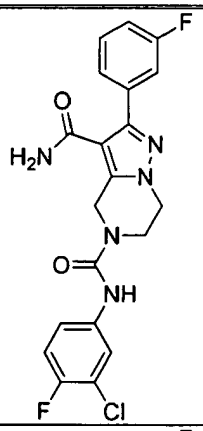
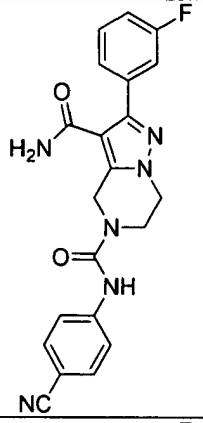
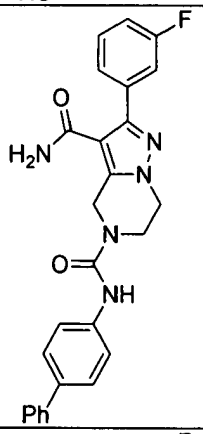
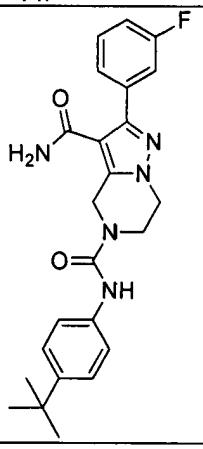
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
39		N^5-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	466	9.71 9.32	B A
40		2-(3-氟苯基)-N^5-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	434	8.39 7.76	B A
41		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-羥基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	454	7.22 6.70	B A
42		N^5-(4-氟苯乙基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	426	1.276	E

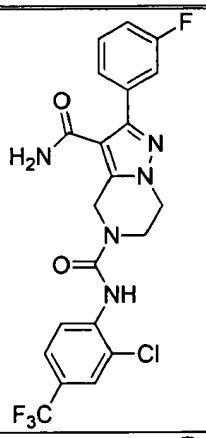
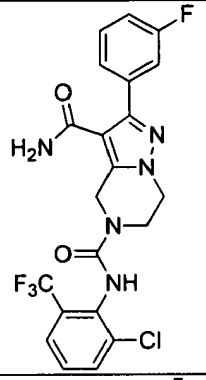
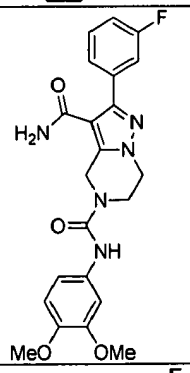
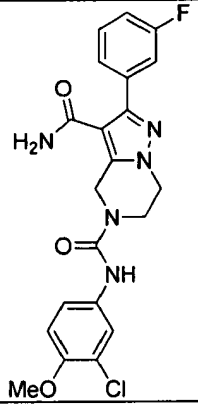
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
43		N^5-(2,4-二氯苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	449	1.441	E
44		2-(3-氟苯基)-N^5-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	420	1.325	E
45		N^5-(2,4-二氯苯甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	464	1.483	E
46		N^5-(3,4-二氯苯甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	463	1.484	E
47		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-甲氧基苯乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	438	1.230	E

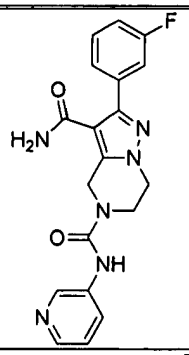
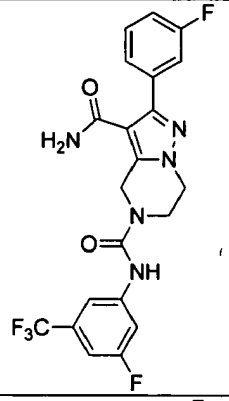
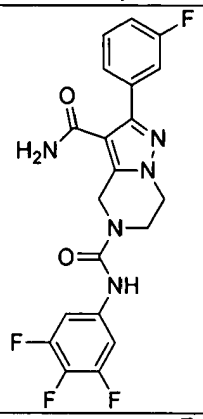
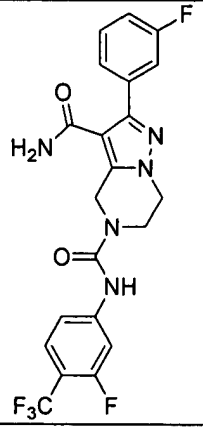
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
48		2-(3-氟苯基)-N^5-(2-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	448	1.269	E
49		N^5-(3,4-二氯苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	448	1.572	E
50		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	448	1.516	E
51		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	410	1.134	E

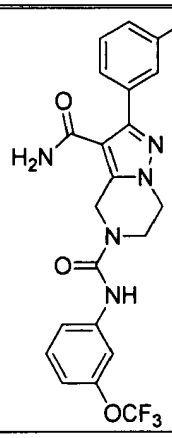
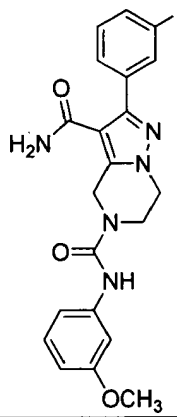
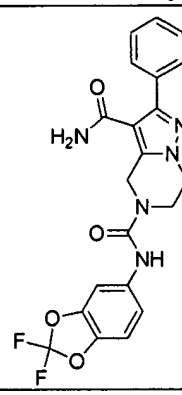
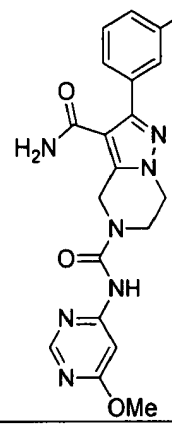
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
52		2-(3-氟苯基)-N^5-(萘-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	430	1.303	E
53		N^5-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	516	1.837	E
54		N^5-(3-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	405	1.190	E
55		N^5-(3,5-二氯苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	449	1.64	E

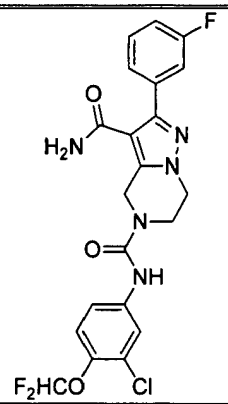
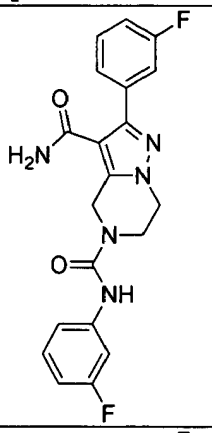
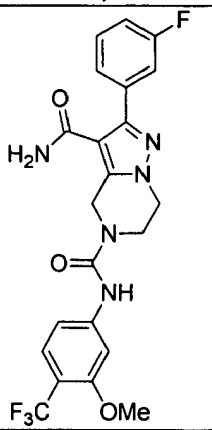
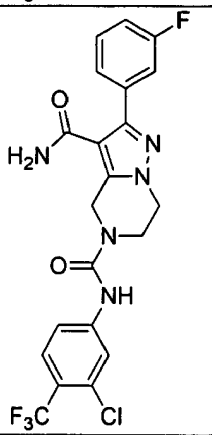
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
56		N^5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	440	1.248	E
57		N^5-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	482	1.466	E
58		2-(3-氟苯基)-N^5-(4-苯氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	472	1.613	E
59		2-(3-氟苯基)-N^5-(萘-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	430	1.459	E

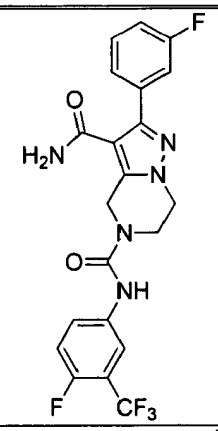
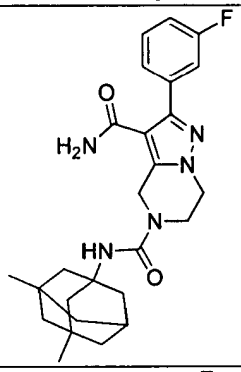
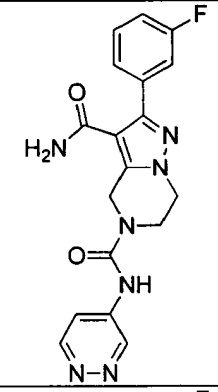
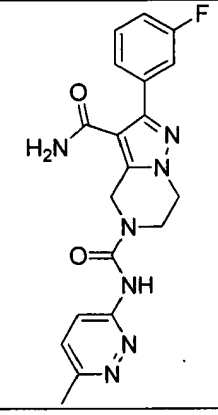
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
60		N^5-(3-氯-4-氟苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	432	1.424	E
61		N^5-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	405	1.186	E
62		N^5-([1,1'-聯二苯]-4-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	456	1.621	E
63		N^5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	436	1.657	E

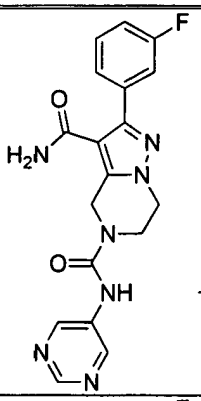
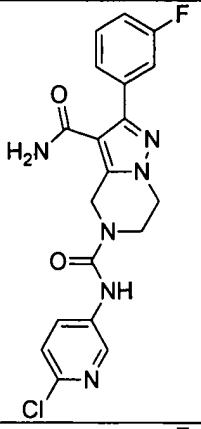
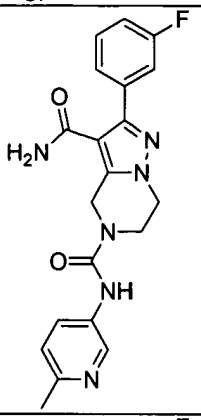
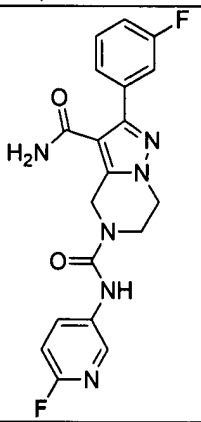
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
64		N^5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	482	1.610	E
65		N^5-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	482	1.259	E
66		N^5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	440	1.066	E
67		N^5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	444	1.310	E

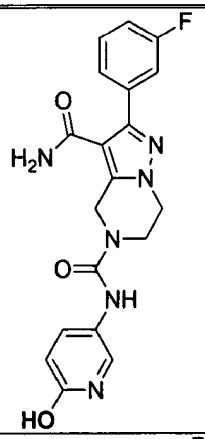
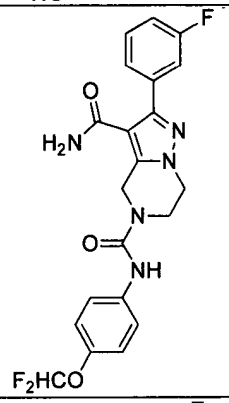
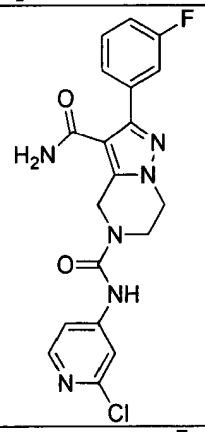
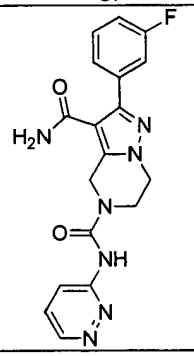
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
68		2-(3-氟苯基)-N^5-(吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	381	0.886	E
69		N^5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	466	1.631	E
70		2-(3-氟苯基)-N^5-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	434	14.7 13.49	F G
71		N^5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	466	16.11 14.73	F G

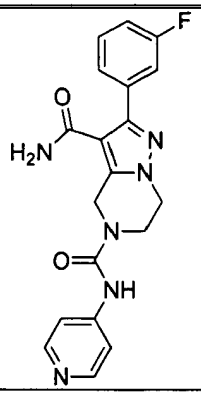
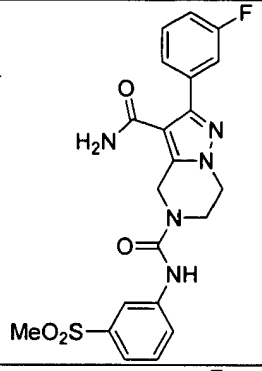
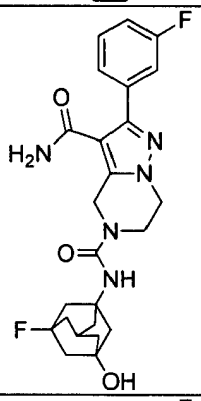
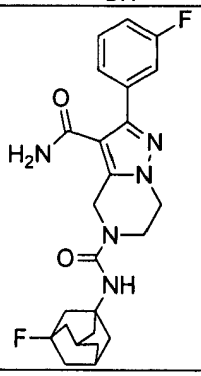
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
72		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	464	15.59 14.07	F G
73		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	410	11.76 11.05	F G
74		N^5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	460	14.82 13.56	F G
75		2-(3-氟苯基)-N^5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	412	12.78 12.18	C D

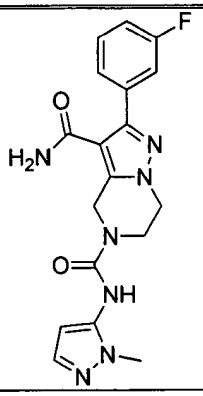
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
76		N^5-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	480	9.16 9.59	B A
77		N^5,2-雙(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	398	16,34 15.21	C D
78		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	478	14.53 13.53	F G
79		N^5-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	482	15.22 16.90	G F

實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
80		N^5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	466	15.43 13.97	F G
81		N^5-(3,5-二甲基金剛烷-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	466	18.48 16.03	C D
82		2-(3-氟苯基)-N^5-(噠𠯿-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	382	9.58 8.68	D C
83		2-(3-氟苯基)-N^5-(6-甲基噠𠯿-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	396	9.79 9.27	D C

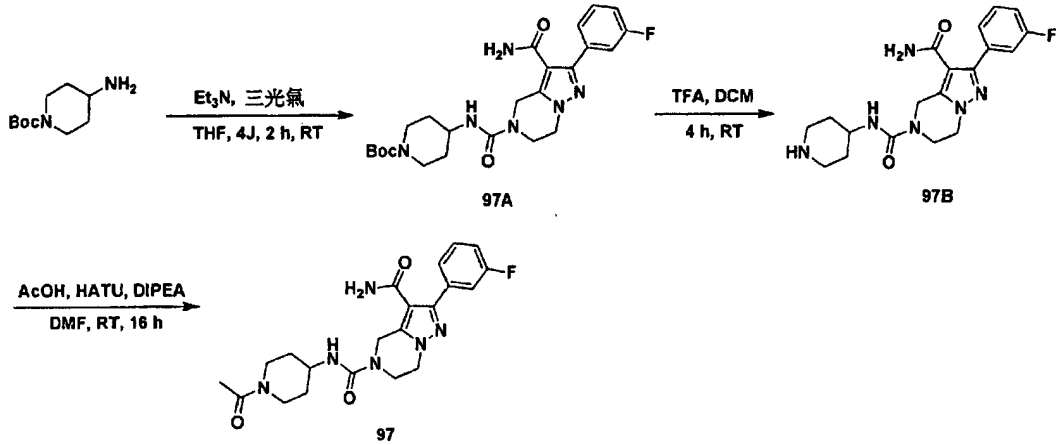
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
84		2-(3-氟苯基)-N^5-(嘧啶-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	382	10.43 10.80	D C
85		N^5-(6-氯吡啶-3-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	415	7.21 7.31	B A
86		2-(3-氟苯基)-N^5-(6-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	395	8.46 9.74	C D
87		2-(3-氟苯基)-N^5-(6-氟吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	399	6.79 6.71	A B

實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
88		2-(3-氟苯基)-N^5-(6-羥基吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	397	9.57 9.86	D C
89		N^5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	446	8.53 8.82	B A
90		N^5-(2-氯吡啶-4-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	415	7.22 7.10	A B
91		2-(3-氟苯基)-N^5-(噠啡-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	382	10.07 9.86	D C

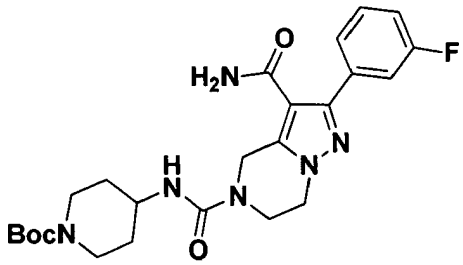
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
92		2-(3-氟苯基)-N^5-(吡啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	381	8.81 8.49	A B
93		2-(3-氟苯基)-N^5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	458	13.71 13.43	C D
94		N^5-(3-氟-5-羥基金剛烷-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	472	13.06 12.08	C D
95		N^5-(3-氟金剛烷-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	456	8.32 9.03	B A

實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
96		2-(3-氟苯基)-N^5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	384	10.41 10.56	D C

流程3



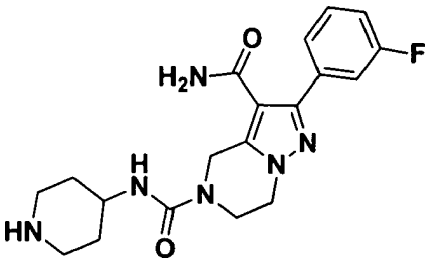
中間物**97A**：4-(3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-5-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(308 mg，1.537 mmol)及TEA(0.536 mL，3.84 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加三光氣(228 mg，0.768 mmol)且在相同溫度下攪拌30 min。添加中間物**4J**(200 mg，0.768 mmol)於THF中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物2 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用10%$NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。使用逆相HPLC方法純化粗產物，得到呈白色固體狀之中間

物**97A**(300 mg，80%)。MS(ES)：*m/z* = 487 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (bs, 1 H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (m, 2H)。

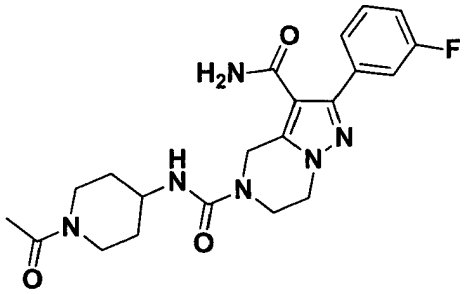
中間物**97B**：2-(3-氟苯基)-N^5-(哌啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在0℃下向中間物**97A**(300 mg，0.617 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加TFA(0.238 mL，3.08 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4 h。濃縮反應混合物且用10% $NaHCO_3$溶液鹼化所得殘餘物至pH約8.0。用DCM(3×5 mL)萃取水層且用水(2×5 mL)、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**97B**(200 mg，80%)。MS(ES)：*m/z* = 387 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (bs, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.32 (bs, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (bs, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。

化合物**97**：

方法AA (醯胺)：



向中間物**97B**(0.025 g，0.065 mmol)於無水DMF(0.8 mL)中之溶液中添加HATU(0.049 g，0.129 mmol)及DIPEA(0.034 mL，0.194 mmol)。向此溶液中添加乙酸(7 μL，0.129 mmol)且在室溫下攪拌反應物16 h。藉由TLC監測反應，其展示反應完成。真空移除DMF。用10%碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×30 mL)萃取。用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化進一步純化粗產物，得到呈白色固體狀之純產物**97**(9 mg，32%)。MS(ES)：*m/z* = 429 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為10.76 min及10.46 min (HPLC方法C及D)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 6.67 - 6.75 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 13.05 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 14.56 Hz, 1H), 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 11.29 Hz, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.72 - 1.86 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 1.34 (m, 1H)。

方法AB (磺醯胺)：

向中間物**97B**(0.025 g，0.065 mmol)及DIPEA(0.034 mL，0.194 mmol)於無水DCM(0.8 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(0.018 g，0.129 mmol)且在室溫下攪拌反應物16小時。用10%碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×30 mL)萃取。用碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化進一步純化粗產物。

方法AC(還原胺化)：

向中間物**97B**(0.025 g，0.065 mmol)於無水DCM(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中之溶液中添加3,3,3-三氟丙醛(0.014 g，0.129 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。向此混合物中添加氰基硼氫化鈉(8.13 mg，0.129 mmol)，在室溫下攪拌反應混合物3 h且減壓移除溶劑。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，分離各層且用EtOAc(3×10 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化進一步純化。

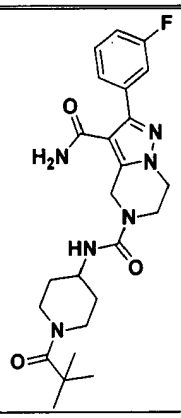
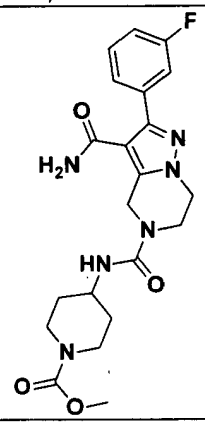
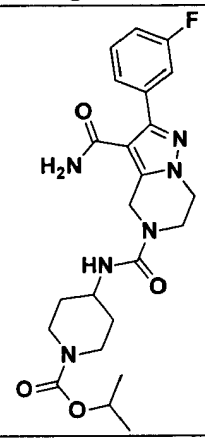
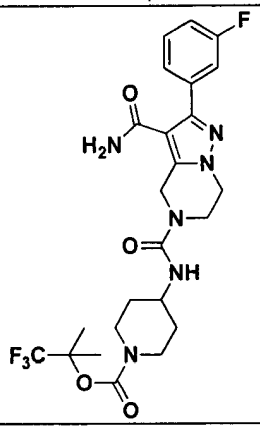
方法AD(胺基甲酸酯)：

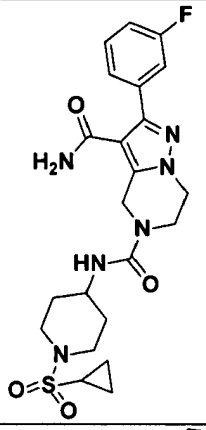
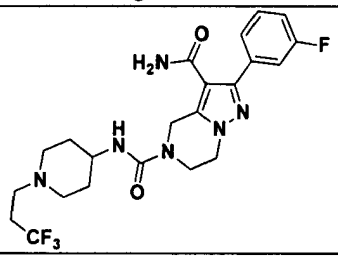
步驟1：(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)碳酸吡啶-2-酯：向二(吡啶-2-基)碳酸酯(250 mg，1.156 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中依序添加DMAP(706 mg，5.78 mmol)、DIPEA(0.202 mL，1.156 mmol)及1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(148 mg，1.156 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，濃縮且粗物質未經進一步純化即進入下一步驟中。

步驟2：向**97B**(0.015 g，0.039 mmol)於DCM(1.500 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA(0.020 mL，0.116 mmol)及(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)碳酸吡啶-2-酯(9.67 mg，0.039 mmol)且在25℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化來純化獲得之粗物質。

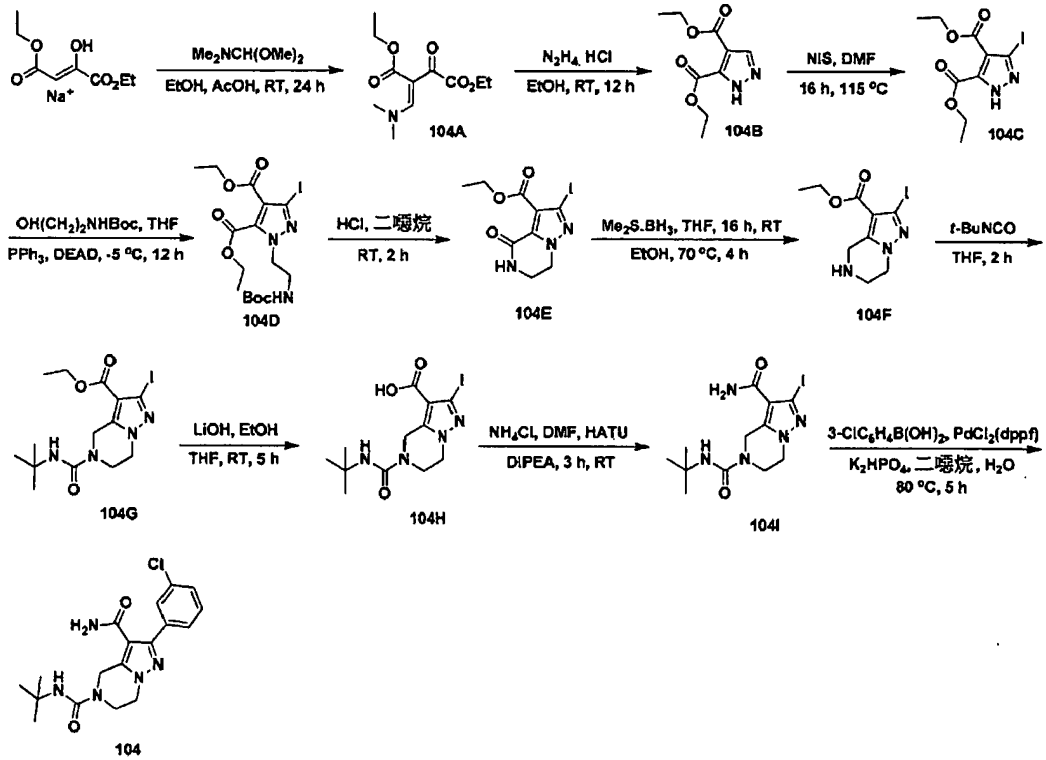
與化合物**97**類似藉由使中間物**97B**與對應酸、磺醯氯及醛反應來合成表3中所述之化合物。

表3

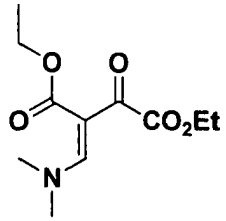
實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
98		2-(3-氟苯基)-N^5-(1-特戊醯基哌啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	AA	471	13.96 13.29	A B
99		4-(3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸甲酯	AB	445	6.88 6.39	A B
100		4-(3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸異丙酯	AB	473	8.01 7.40	A B
101		4-(3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-酯	AD	541	9.026 8.726	A B

實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
102		N^5-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	AB	491	7.38 6.96	A B
103		2-(3-氟苯基)-N^5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	AC	483	9.28 10.56	C D

流程4

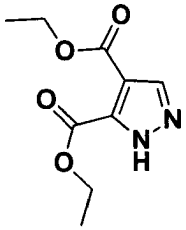


中間物**104A**：2-((二甲基胺基)亞甲基)-3-側氧基丁二酸二乙基酯



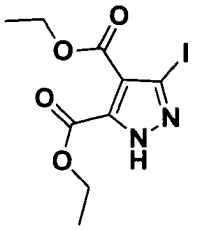
向草乙酸二乙酯鈉鹽(100 g，476 mmol)於乙醇(250.00 mL)中之溶液中添加1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(113 g，952 mmol)且在室溫下攪拌反應物30 min。經3 h時間段緩慢添加乙酸(54.5 mL，952 mmol)且在室溫下攪拌24 h。減壓蒸發揮發性組分且藉由矽膠層析(750 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之己烷溶離)純化油性殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**104A**(43 g，30.8%)。MS(ES)：*m/z* = 244 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

中間物**104B**：1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙基酯



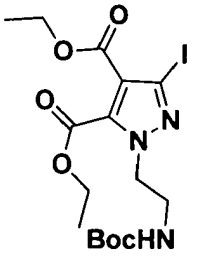
向**104A**(45 g，185 mmol)於乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加N_2H_4.HCl(12.67 g，185 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空蒸發揮發物且將粗殘餘物溶解於水中且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發。藉由ISCO使用EtOAc及己烷純化獲得之所得粗產物，得到**104B**(21.00 g，97 mmol，52.4%)。MS(ES)：*m/z* = 211 $[M-H]^+$；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 1H) 4.48 (q, *J* = 7.11 Hz, 2H) 4.36 (q, *J* = 7.18 Hz, 2H) 1.33 - 1.49 (m, 6H)。

中間物**104C**：3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



向**104B**(19 g，90 mmol)於DMF(50 mL)中之攪拌溶液中添加NIS(30.2 g，134 mmol)且在115℃下攪拌反應混合物16 h。LCMS指示反應完成。蒸發DMF，且將粗物質溶解於EtOAc中，用水、硫代硫酸鈉溶液洗滌，乾燥，過濾且真空蒸發，得到粗產物，其藉由ISCO使用EtOAc及己烷系統純化。蒸發在含18-20% EtOAc之己烷下收集之溶離份，得到**104C**(12.5 g，37.0 mmol，產率41.3%)。MS(ES)：*m/z* = 338 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.25 (bs, 1H), 4.27 (m, 4H), 1.26 (m, 6H)。

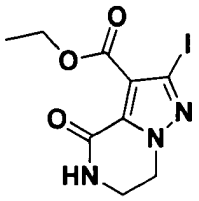
中間物**104D**：1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



向在-5℃下冷卻之中間物**104C**(10.000 g，29.6 mmol)於THF(100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三苯基膦(11.64 g，44.4 mmol)及DIAD(8.63 mL，44.4 mmol)且在相同溫度下攪拌30 min。在-5℃下添加(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(7.15 g，44.4 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且再繼續攪拌1.5 h。真空蒸發揮發物且藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含18% EtOAc之己烷溶離)來純化粗物質。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**104D**(8.2 g，57%)。MS(ES)：*m/z* = 482 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.79 (bs, 1H), 4.28 - 4.48 (m, 6H), 3.58 (d, *J* = 5.02 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33 - 1.40 (m,

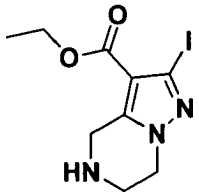
6H)。

中間物**104E**：2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



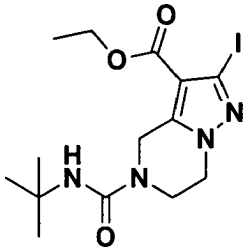
將中間物**104D**(7 g，14.54 mmol)溶解於HCl之二噁烷溶液(2.210 mL，4M溶液中，72.7 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。自反應混合物蒸發揮發物且將殘餘物溶解於冷水中且藉由添加固體$NaHCO_3$鹼化(pH=8-9)。用DCM(4×25 mL)萃取水層且乾燥合併之有機層，過濾且在60℃下真空蒸發2 h，得到**104E**(4.750 g，14.17 mmol，97%)。MS(ES)：*m/z* = 336 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (bs, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.11 Hz, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H)。

中間物**104F**：2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



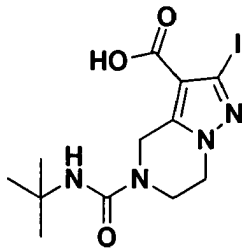
在室溫下向中間物**104E**(5 g，14.92 mmol)於THF(200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加甲硼烷二甲基硫醚複合物(15 mL，158mmol)。在室溫下攪拌所得混合物18 h。用乙醇(100 mL)緩慢淬滅反應混合物且在70℃下攪拌4 h。真空蒸發揮發物且藉由ISCO使用含甲醇(2%)之氯仿作為溶離劑純化粗物質，得到**104F**(2.9 g，60%)。MS(ES)：*m/z* = 321 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.25 - 4.34 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.46 Hz, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 1.38 (td, *J* = 7.12, 1.69 Hz, 3H)。

中間物**104G**：5-(第三丁基胺甲醯基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



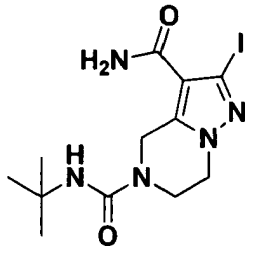
向中間物**104F**(2.4 g，7.47 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加2-異氰酸酯基-2-甲基丙烷(0.741 g，7.47 mmol)且攪拌反應混合物1.5 h。減壓蒸發揮發物。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含28% EtOAc之己烷溶離)純化粗物質。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**104G**(2.2 g，70%)。MS(ES)：*m/z* = 421 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.25 (s, 1 H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.24 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) 1.28 (s, 9H)。

中間物**104H**：5-(第三丁基胺甲醯基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸



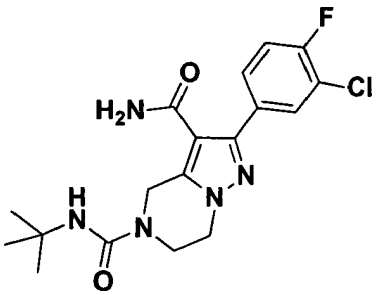
向中間物**104G**(2.1 g，5.00 mmol)於EtOH(10 mL)及THF(5 ml)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.718 g，30.0 mmol)於水(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌5 h。減壓蒸發溶劑且將粗物質溶解於水中且在0℃下用1.5 N HCl酸化。過濾所得沈澱且真空乾燥，得到中間物**104H**(1.8 g，81%)。MS(ES)：*m/z* = 393 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.26 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.26, 2H), 1.28 (s, 9H)。

中間物**104I**：N^5-(第三丁基)-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**104H**(1.800 g，4.59 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(1.473 g，27.5 mmol)、HATU(3.49 g，9.18 mmol)及DIPEA(3.21 mL，18.36 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物3 h。自反應混合物蒸發DMF，添加水且用EtOAc萃取。用冷水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到粗產物，其藉由ISCO使用含70%乙酸乙酯之己烷作為溶離劑來純化。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，得到中間物**104I**(1.5 g，85%)。MS(ES)：*m/z* = 392 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (bs, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H)。

化合物**104**：N^5-(第三丁基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

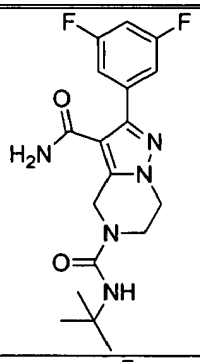
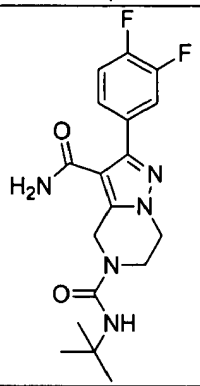


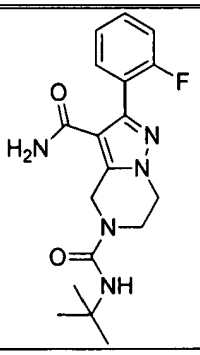
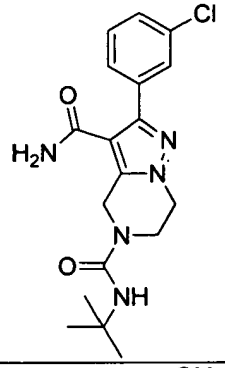
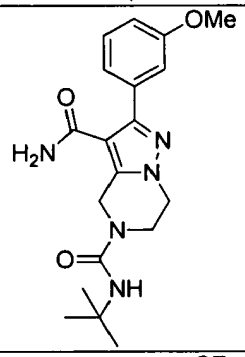
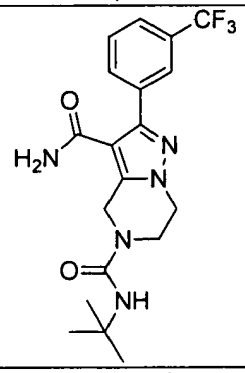
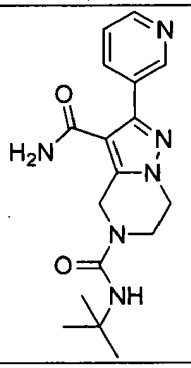
向**104I**(120 mg，0.307 mmol)及(3-氯-4-氟苯基)硼酸(107 mg，0.613 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.20 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸氫二鉀(160 mg，0.920 mmol)。用氮氣使反應混合物脫氣5 min，添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(12.52 mg，0.015 mmol)且在80℃下攪拌5 h。藉

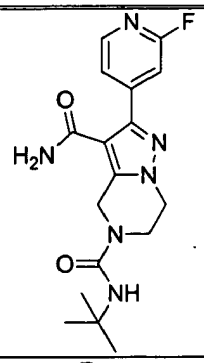
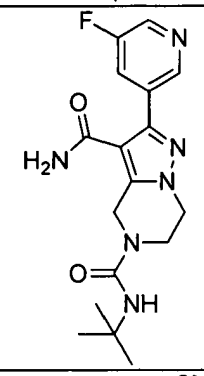
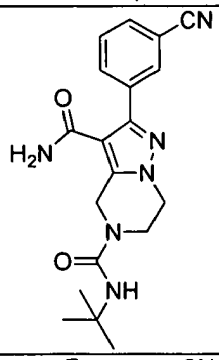
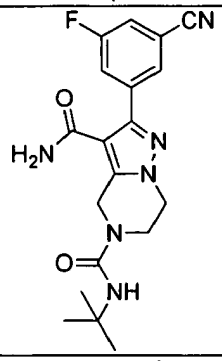
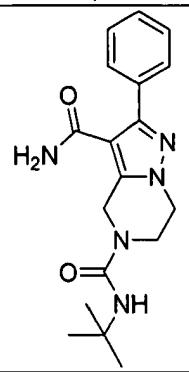
由LCMS監測反應進程。用水(15 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×15 mL)反萃取水層。用鹽水(2×25 mL)洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之化合物**104**(35 mg，29%)。HPLC滯留時間為8.42 min及7.94 min (分別為方法A及B)。MS(ES)：m/z = 394.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (dd, *J* = 7.31, 2.16 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.64, 4.78, 2.20 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.32 (br.s, 1H), 7.18 (br.s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.40 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.40 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。

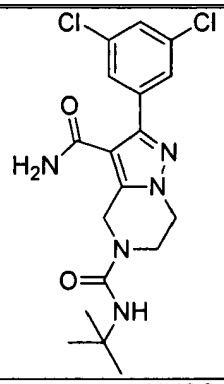
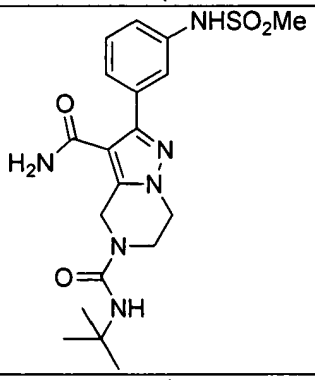
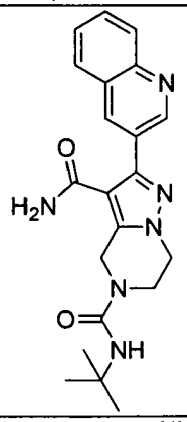
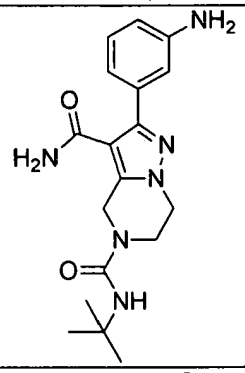
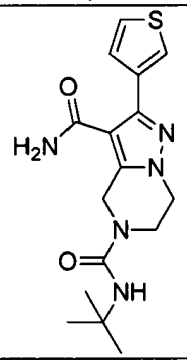
與化合物**104**類似藉由使中間物**104I**與對應醯酸反應合成表4中所述之化合物。

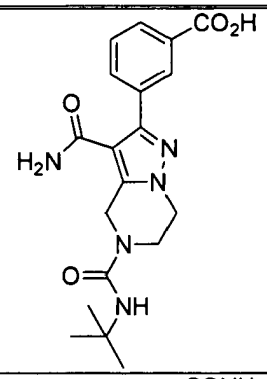
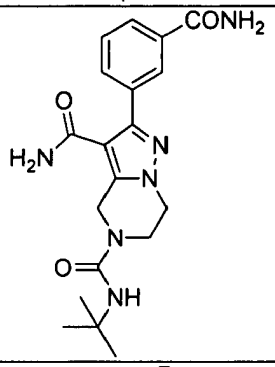
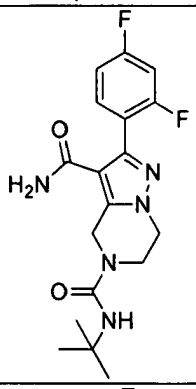
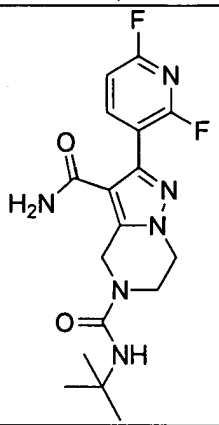
表4

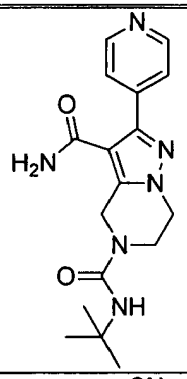
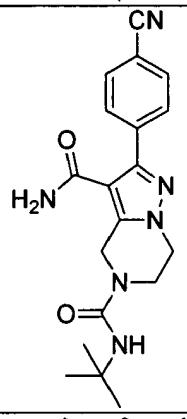
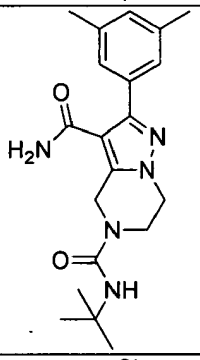
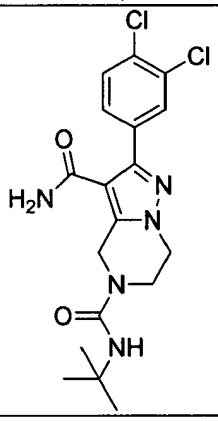
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
105		N^5-(第三丁基)-2-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	378	7.929 8.332	A B
106		N^5-(第三丁基)-2-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	378	7.811 8.249	A B

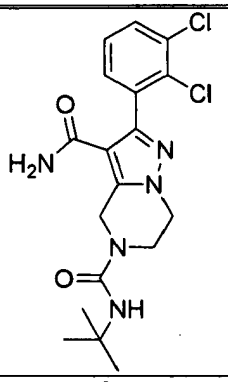
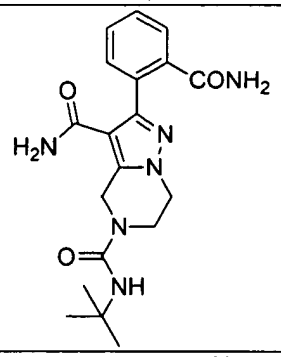
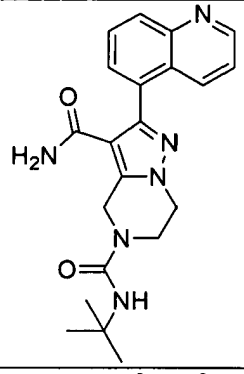
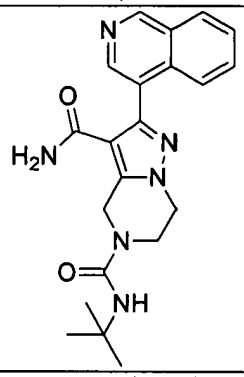
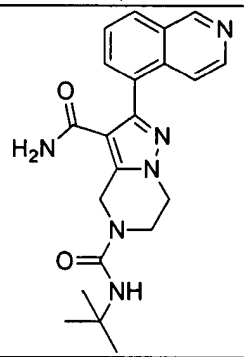
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
107		N^5-(第三丁基)-2-(2-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	360	7.23 7.50	A B
108		N^5-(第三丁基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	375	8.11 8.47	A B
109		N^5-(第三丁基)-2-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	372	13.92 13.02	C D
110		N^5-(第三丁基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	8.778 8.210	A B
111		N^5-(第三丁基)-2-(吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	343	7.373 7.996	C D

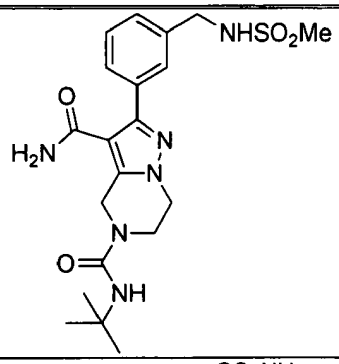
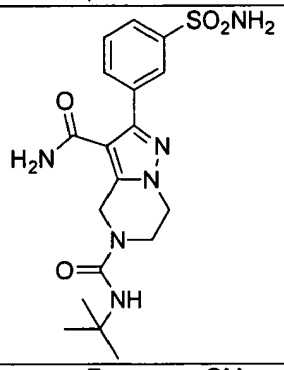
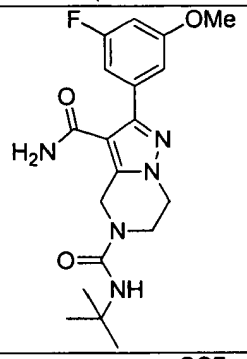
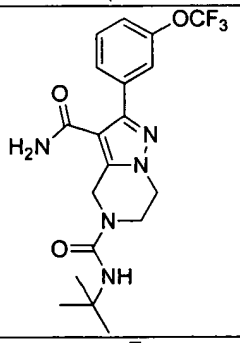
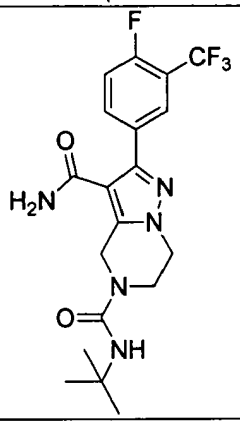
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
112		N^5-(第三丁基)-2-(2-氟吡啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	361	10.988	D
113		N^5-(第三丁基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	361	10.918 10.306	C D
114		N^5-(第三丁基)-2-(3-氰基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	367	13.465 12.598	C D
115		N^5-(第三丁基)-2-(3-氰基-5-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺		7.747 7.337	A B
116		N^5-(第三丁基)-2-苯基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	342	1.027	E

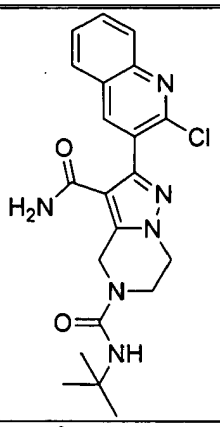
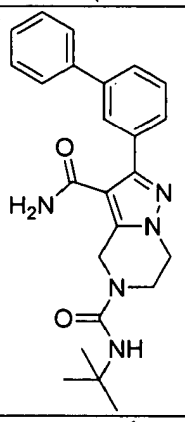
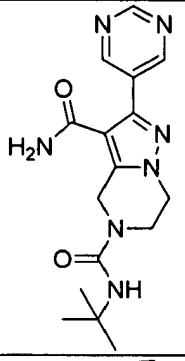
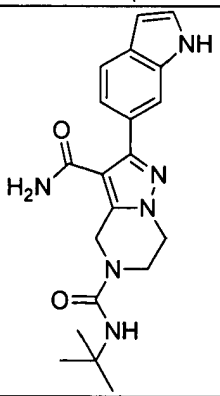
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
117		N^5-(第三丁基)-2-(3,5-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	1.47	E
118		N^5-(第三丁基)-2-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	435	0.929	E
119		N^5-(第三丁基)-2-(喹啉-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	393	1.051	E
120		2-(3-胺基苯基)-N^5-(第三丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	357	0.856	E
121		N^5-(第三丁基)-2-(噻吩-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	348	0.972	E

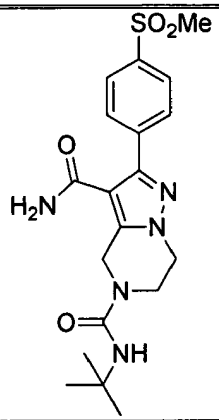
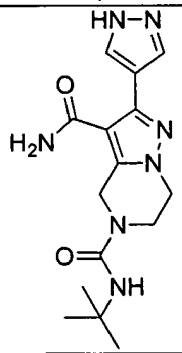
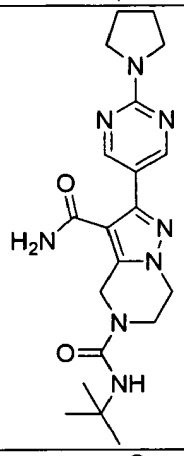
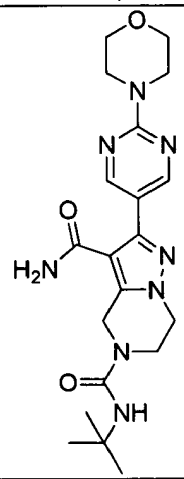
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
122		3-(5-(第三丁基胺甲醯基)-3-胺甲醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-2-基)苯甲酸	386	0.614	E
123		N^5-(第三丁基)-2-(3-胺甲醯基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	385	0.776	E
124		N^5-(第三丁基)-2-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	378	1.091	E
125		N^5-(第三丁基)-2-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	379	0.986	E

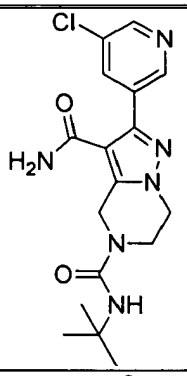
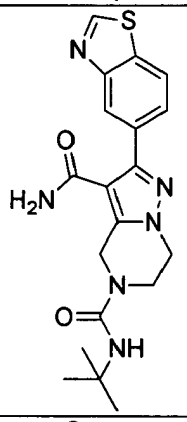
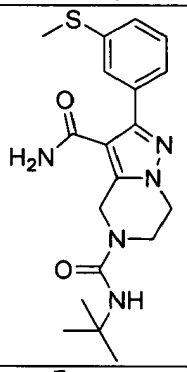
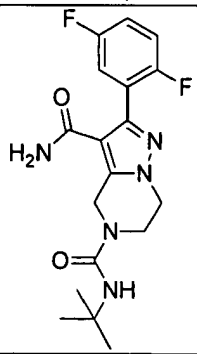
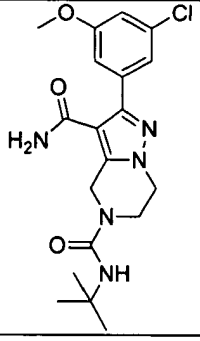
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
126		N^5-(第三丁基)-2-(吡啶-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	343	7.548 7.983	C D
127		N^5-(第三丁基)-2-(4-氰基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	376	13.058 12.571	C D
128		N^5-(第三丁基)-2-(3,5-二甲基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	370	1.307	E
129		N^5-(第三丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	1.423	E

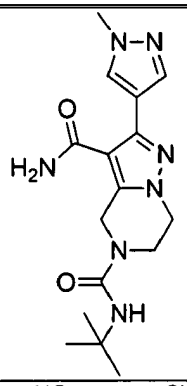
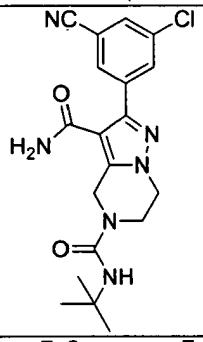
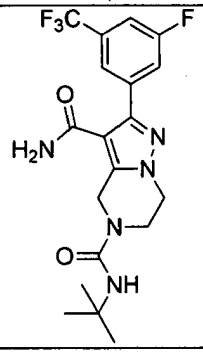
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
130		N^5-(第三丁基)-2-(2,3-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	1.266	E
131		N^5-(第三丁基)-2-(2-胺甲醯基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	385	0.733	E
132		N^5-(第三丁基)-2-(喹啉-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	393	0.918	E
133		N^5-(第三丁基)-2-(異喹啉-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	393	0.979	E
134		N^5-(第三丁基)-2-(異喹啉-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	393	0.916	E

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
135		N^5-(第三丁基)-2-(3-(甲磺醯胺基甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	449	0.922	E
136		N^5-(第三丁基)-2-(3-胺磺醯基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	421	0.822	E
137		N^5-(第三丁基)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	390	1.18	E
138		N^5-(第三丁基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	426	1.416	E
139		N^5-(第三丁基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	428	1.424	E

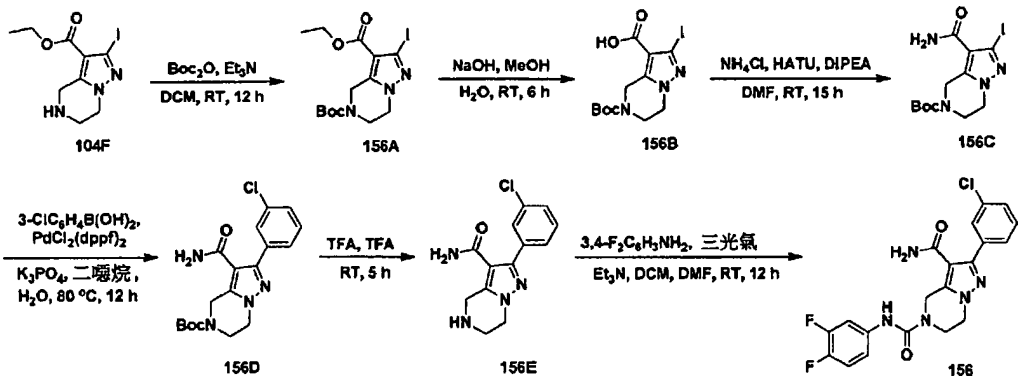
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
140		N^5-(第三丁基)-2-(2-氯喹啉-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	427	1.150	E
141		2-([1,1'-聯二苯]-3-基)-N^5-(第三丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	418	9.383 8.932	A B
142		N^5-(第三丁基)-2-(嘧啶-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	344	9.416 8.804	C D
143		N^5-(第三丁基)-2-(1*H*-吲哚-6-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	381	7.368 7.150	A B

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
144		N^5-(第三丁基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	420	6.356 6.183	A B
145		N^5-(第三丁基)-2-(1*H*-吡唑-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	332	9.380 8.760	C D
146		N^5-(第三丁基)-2-(2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	413	10.486 10.870	C D
147		N^5-(第三丁基)-2-(2-嗎啉并嘧啶-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	429	11.715 11.137	C D

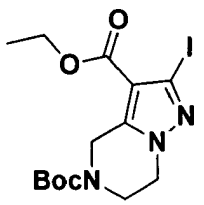
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
148		N^5-(第三丁基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	377	11.980 11.969	C D
149		2-(苯并[d]噻唑-5-基)-N^5-(第三丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	399	6.621 6.505	A B
150		N^5-(第三丁基)-2-(3-(甲硫基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	388	8.062 7.836	A B
151		N^5-(第三丁基)-2-(2,5-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	376	7.431 7.184	A B
152		N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-5-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	406	8.476 8.041	A B

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
153		N^5-(第三丁基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	346	9.716 9.562	C D
154		N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-5-氰基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	401	8.297 7.933	A B
155		N^5-(第三丁基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	428	9.239 8.535	A B

流程5

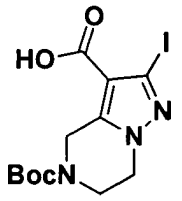


中間物**156A**：2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



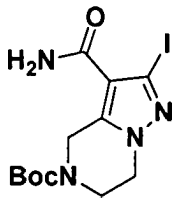
向**104F**(0.7 g，2.180 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.912 mL，6.54 mmol)及Boc_2O(0.952 g，4.36 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜且藉由LCMS監測反應進程。用二氯甲烷(20 mL)稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO(24 g矽膠管柱)使用石油醚及乙酸乙酯(9:1)混合物作為溶離劑純化獲得之粗產物。收集溶離份且濃縮，得到中間物**156A**(800 mg，87%)。MS(ES)：*m/z* = 422 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.86 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

中間物**156B**：5-(第三丁氧羰基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸



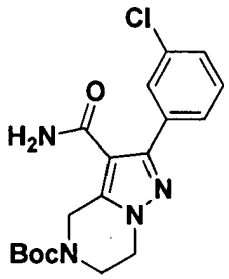
向**156A**(0.80 g，1.899 mmol)於甲醇(7 mL)中之攪拌溶液中添加含氫氧化鈉(0.760 g，1.899 mmol)之水(3 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物6 h。減壓移除甲醇且用1.5 N HCl溶液酸化水層。用二氯甲烷(3×25 mL)反萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到所需中間物**156B**(700 mg，94%)。MS(ES)：*m/z* = 394 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.89 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

中間物**156C**：3-胺甲醯基-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



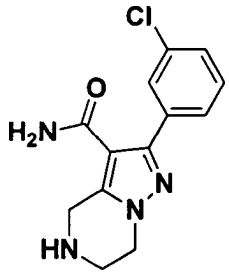
向**156B**(0.700 g，1.780 mmol)及氯化銨(0.190 g，3.56 mmol)於DMF(7 mL)中之攪拌溶液中添加HATU(1.354 g，3.56 mmol)及DIPEA(0.933 mL，5.34 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×30 mL)反萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由ISCO(24 g矽膠管柱)使用含2%甲醇之氯仿作為溶離劑純化粗產物，得到純中間物**156C**(670 mg，96%)。MS(ES)：*m/z* = $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 (bs, 1H), 6.86 (bs, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

中間物**156D**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



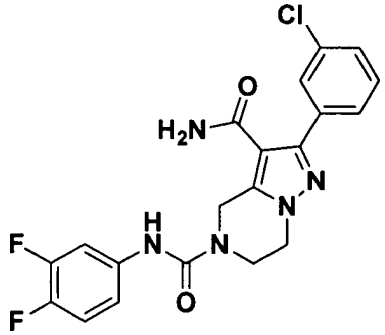
向中間物**156C**(500 mg，1.275 mmol)及(3-環苯基)硼酸(399 mg，2.55 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸三鉀(666 mg，3.82 mmol)。用氮氣吹掃反應混合物5 min。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(52.1 mg，0.064 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物12 h。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由ISCO(24 g 二氧化矽管柱)使用含2%甲醇之氯仿純化粗物質。收集溶離份且濃縮，得到中間物**156D**(380 mg，79%)。MS(ES)：*m/z* = 377 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 5.32 (bs, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。

中間物**156E**：2-(3-環苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺



在0℃下向**156D**(350 mg，0.929 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA(2 mL)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓移除TFA及DCM，用飽和氫氧化鈉溶液鹼化粗物質，過濾所得固體，用水洗滌，真空乾燥，得到**156E**(250 mg，97%)。MS(ES)：*m/z* = 277 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (dt, *J* = 7.04, 1.72 Hz, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.20 (bs, 1H), 7.10 (bs, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 4H), 3.12 (d, *J* = 4.83 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H)。

化合物**156**：2-(3-環苯基)-N5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在氮氣下向3,4-二氟苯胺(23.33 mg，0.181 mmol)於DCM(2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.025 mL，0.181 mmol)且使反應混合物冷卻至0℃，添加含三光氣(26.8 mg，0.090 mmol)之DCM(1 mL)且在相同溫度下攪拌10 min。逐滴添加**156E**(25 mg，0.090 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。用水稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)反萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之產物**156**(10 mg，25%)。MS(ES)：*m/z* = 432 $[M+H]^+$；

HPLC滯留時間為9.92 min及8.82 min (HPLC方法A及B)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 5.32, 3.47, 1.63 Hz, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 2H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 5.40 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.40 Hz, 2H)。

合成尿素之通用方法：

方法A：

在0℃向中間物**156E**(30 mg，0.115 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加對應異氰酸酯(0.288 mmol)。在室溫攪拌反應混合物3 h。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合併之有機層用水(2×5 mL)、鹽水溶液洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化。

方法B：

在0℃向一級胺(0.192 mmol)及三乙胺(0.480 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加三光氣(0.096 mmol)且在相同溫度攪拌反應混合物30 min。添加含中間物**156E**(25 mg，0.096 mmol)之DMF且在室溫攪拌溶液2 h。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合併之有機層用10% $NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC進一步純化。

方法C：

向羧酸(0.153 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.071 mL，0.509 mmol)、然後DPPA(0.044 mL，0.204 mmol)，得到澄清溶液且將反應混合物加熱至85℃且攪拌1h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**156E**(27 mg，0.102 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且在室溫攪拌12 h。反應混合物用EtOAc(10 mL)稀釋，用水、10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到粗

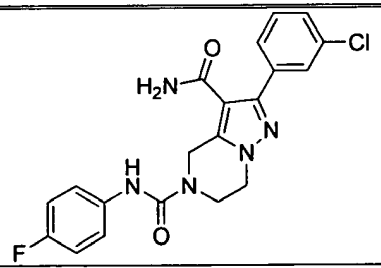
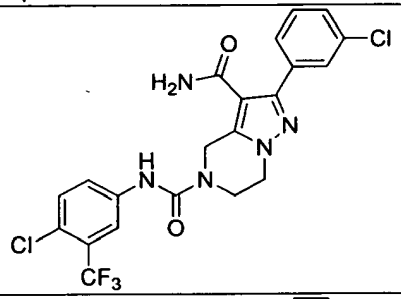
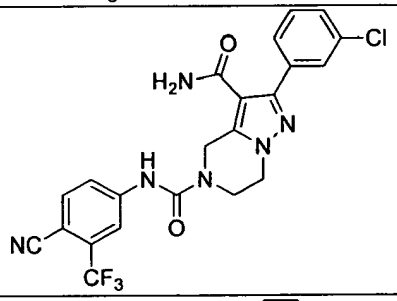
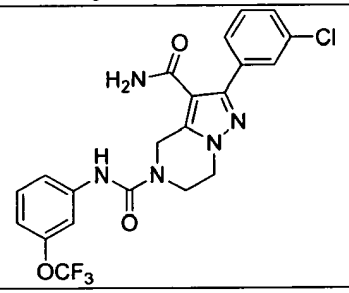
產物，其藉由製備型HPLC進一步純化。

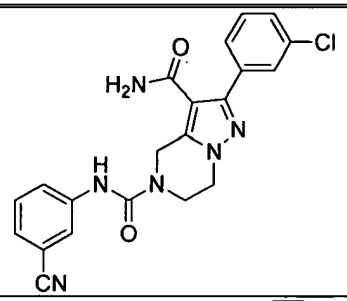
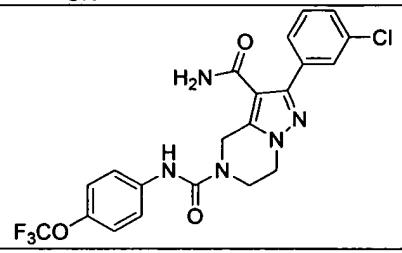
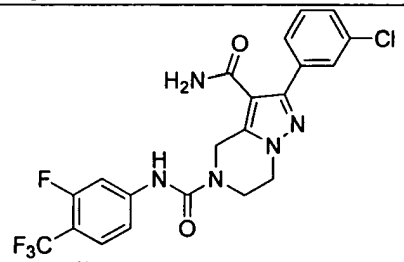
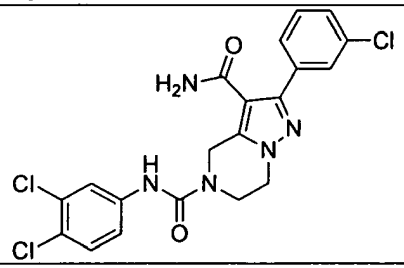
方法D：

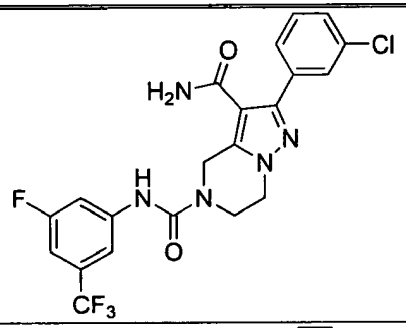
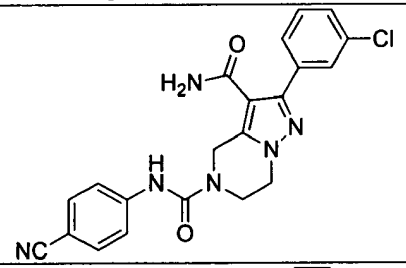
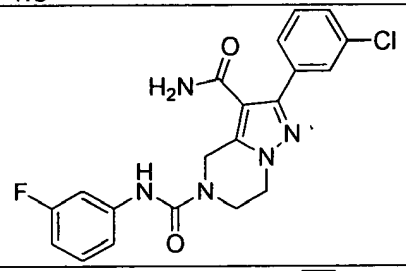
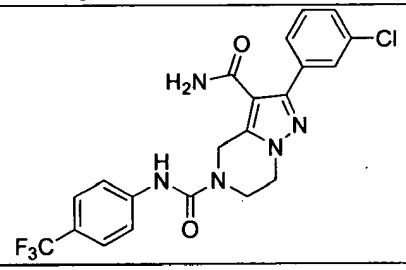
在0℃下向一級胺(0.192 mmol)及三乙胺(0.480 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.096 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物60 min。用水淬滅反應混合物且萃取形成之胺基甲酸苯酯，且將含中間物**156E**(25 mg，0.096 mmol)之THF添加至萃取物中且在室溫下攪拌所得溶液2 h。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$(2×5 mL)、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC進一步純化。

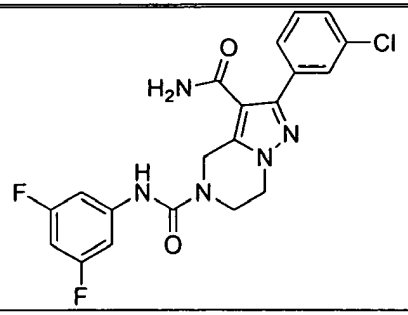
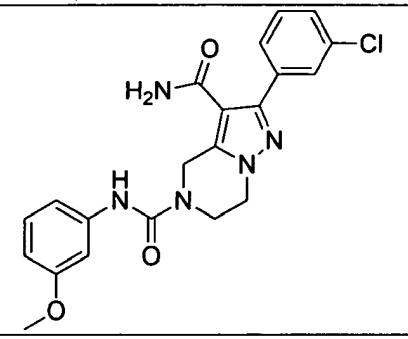
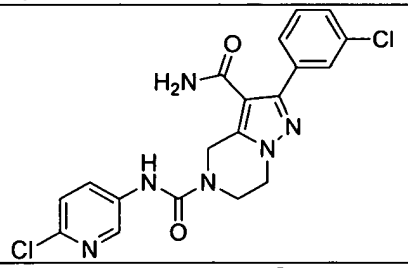
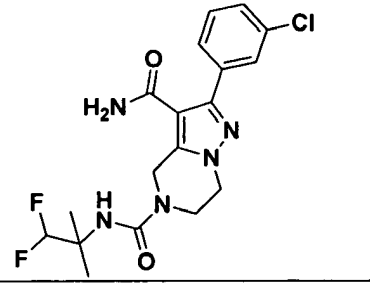
與化合物**156**類似藉由使中間物**156E**與對應試劑反應合成表5中所述之化合物。

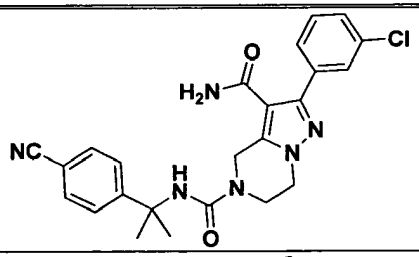
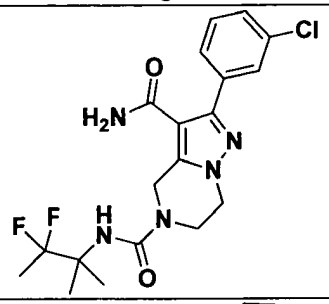
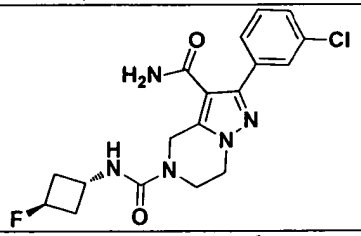
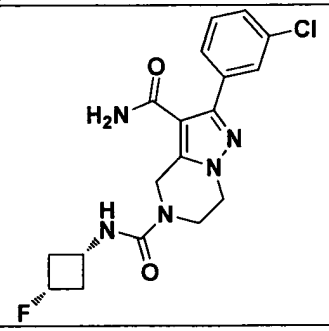
表5

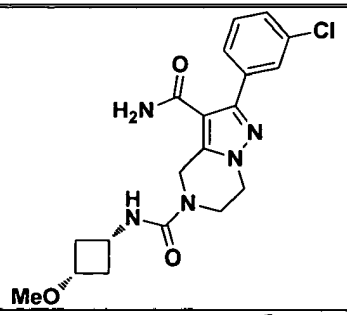
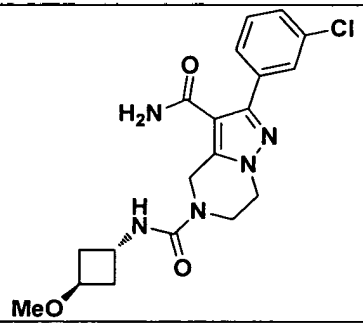
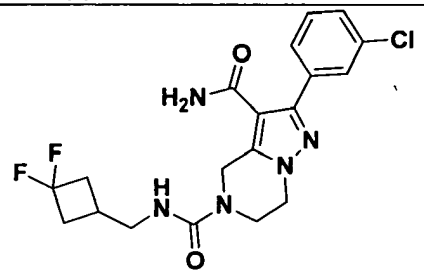
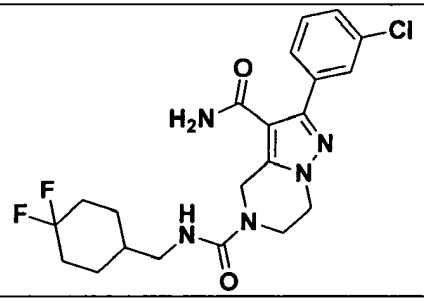
實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
157		2-(3-環苯基)-N^5-(4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	414	8.789 8.522	A B
158		N^5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	498	10.821 10.044	A B
159		2-(3-環苯基)-N^5-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	487	10.126 9.668	A B
160		2-(3-環苯基)-N^5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	480	10.292 9.665	A B

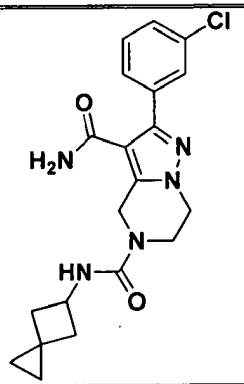
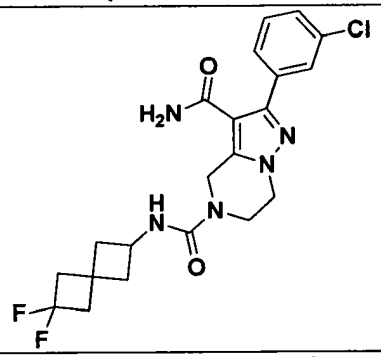
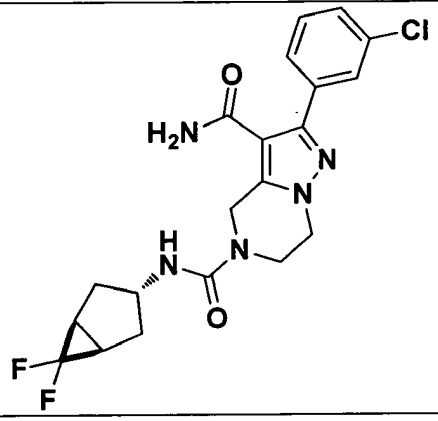
實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
161		2-(3-環苯基)-N^5-(3-氰基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	421	8.541 8.323	A B
162		2-(3-環苯基)-N^5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	480	10.148 9.559	A B
163		2-(3-環苯基)-N^5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	482	10.510 9.833	A B
164		2-(3-環苯基)-N^5-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	464	10.453 9.768	A B

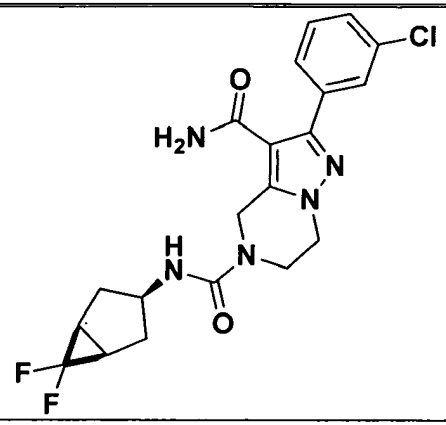
實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
165		2-(3-環苯基)-N^5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	482	10.696 9.888	A B
166		2-(3-環苯基)-N^5-(4-氰基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	A	421	8.576 8.300	A B
167		2-(3-環苯基)-N^5-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	414	8.971 8.618	A B
168		2-(3-環苯基)-N^5-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	464	10.253 9.605	A B

實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
169		2-(3-環苯基)-N^5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	432	9.478 9.190	A B
170		2-(3-環苯基)-N^5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	B	426	8.657 8.368	A B
171		2-(3-環苯基)-N^5-(6-氯吡啶-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	431	8.037 7.886	A B
172		2-(3-環苯基)-N^5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	412.0	1.952	K

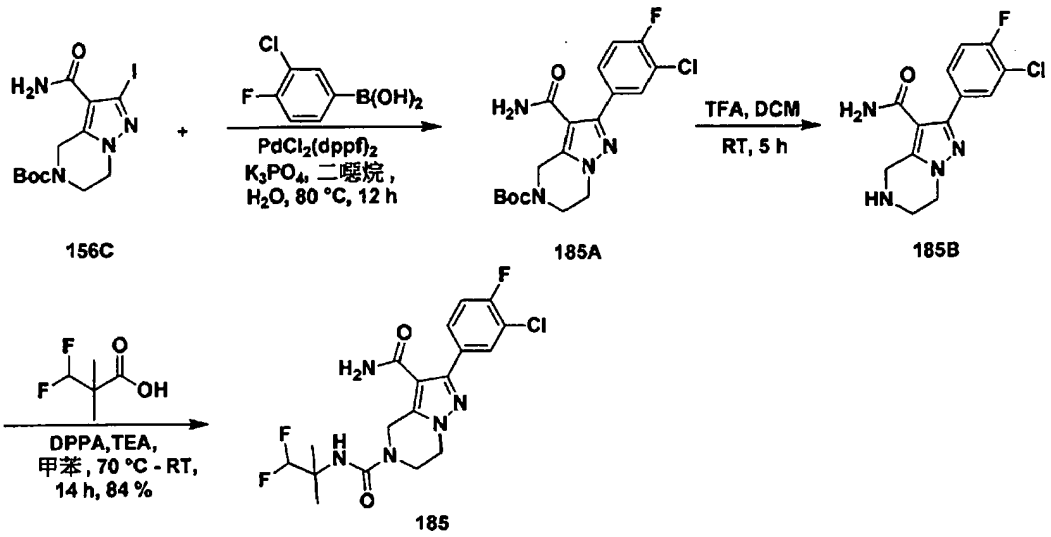
實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
173		2-(3-環苯基)-N^5-(2-(4-氰基苯基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	463	1.37 1.34	E L
174		2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	426	1.289 1.314	L E
175		2-(3-環苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	392	1.06 1.07	L E
176		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	392	7.484 7.133	A B

實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
177		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-甲氧基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	404	1.590 1.585	K J
178		2-(3-環苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-甲氧基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	404	1.009	E
179		2-(3-環苯基)-N^5-((3,3-二氟環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	424.2	1.261 1.278	E L
180		2-(3-環苯基)-N^5-((4,4-二氟環己基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	452	9.479 9.176	M B

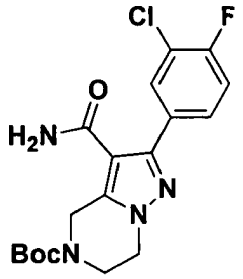
實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
181		2-(3-環苯基)-N^5-(螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	400.0	1.300 1.306	E L
182		2-(3-環苯基)-N^5-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	450.2	8.357 8.916	B A
183		2-(3-環苯基)-N^5-((1R,3s,5S)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	436.0	1.961 1.967	E L

實例編號	結構	名稱	方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
184		2-(3-環苯基)-N^5-((1*R*,3*r*,5*S*)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	C	436.0	2.048 2.030	E L

流程6



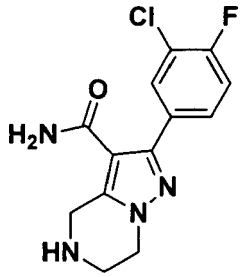
中間物**185A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**156C**(5 g，12.7 mmol)、(3-氯-4-氟苯基)硼酸(3.33 g，19.12 mmol)於1,4-二噁烷(75 mL)及水(7.5 mL)中之攪拌溶液中添加K_3PO_4 (8.12 g，38.2 mmol)且用氮氣吹掃反應混合物5 min。添加$PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$(0.521 g，0.637 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物12 h。用水(75 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(3×75 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 gREDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗反應混合物。收集溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之**185A**(4.2 g，78%)。MS(ES)：*m/z* = 395 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 - 7.37 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.80 - 3.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

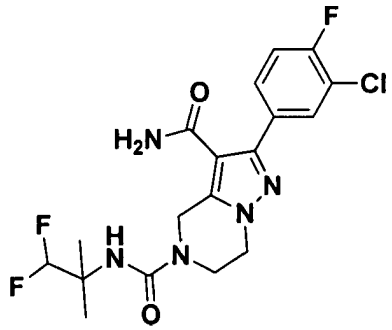
中間物**185B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲

醯胺



在0℃下向中間物**185A**(4.2 g，10.64 mmol)於DCM(15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA(12.29 mL，160 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓濃縮反應混合物且用飽和NaOH水溶液鹼化粗物質且攪拌10 min。過濾分離之固體產物，用水洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀之**185B**(2.8 g，87%)。MS(ES)：*m/z* = 295 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.53, 2.01 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.66, 4.89, 2.01 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 3.99 - 4.04 (m, 4H), 3.12 (d, *J* = 6.02 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H)。

化合物**185**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

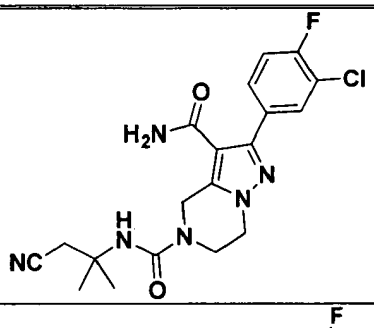
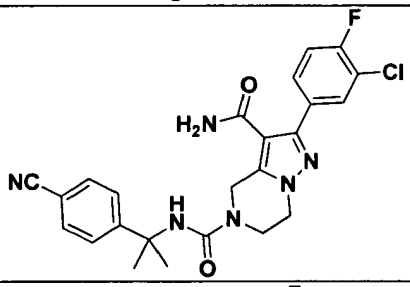
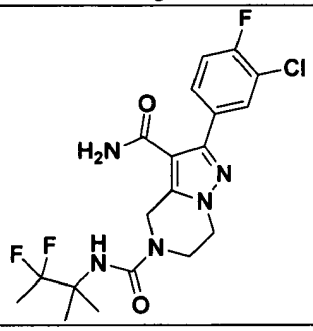


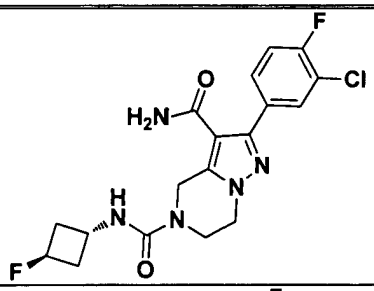
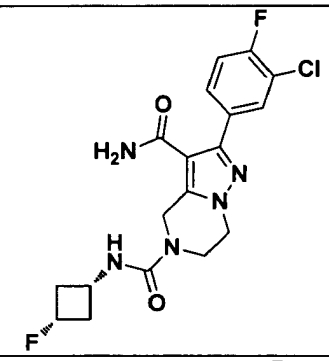
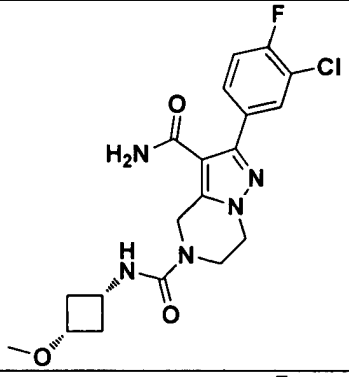
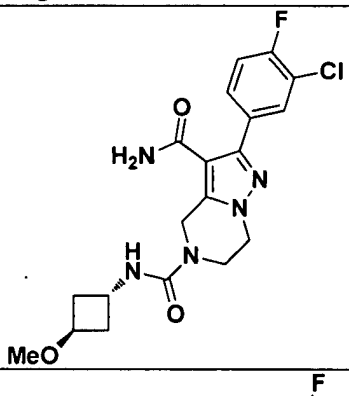
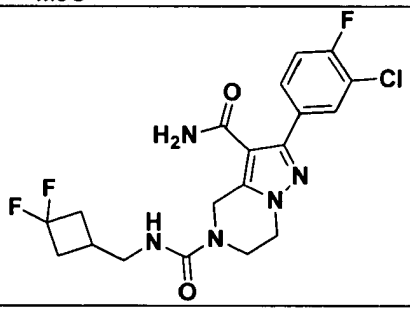
在室溫下向3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸(28.1 mg，0.204 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)及DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在70℃下攪拌溶液2 h。使反應混合物冷卻至室溫，向其中添加含中間物**185B**(30 mg，0.102mmol)之THF(1 mL)且攪拌12 h。用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應物質，分離有機層，用10% $NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且

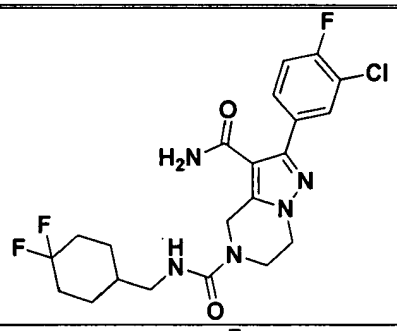
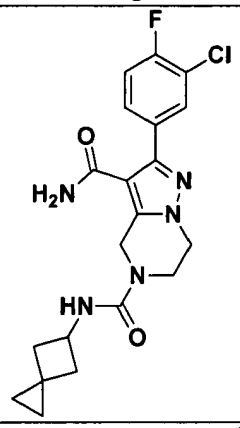
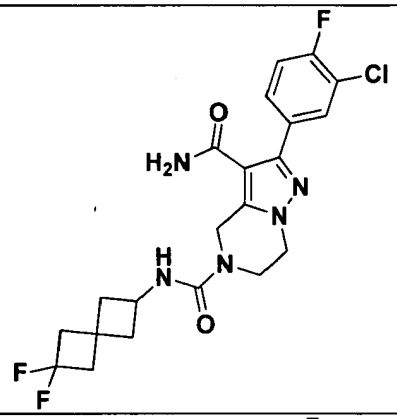
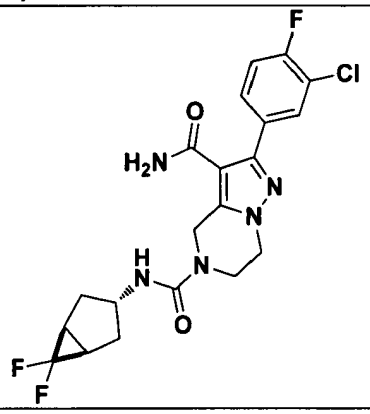
濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**185**(37 mg，產率84%)。HPLC滯留時間為2.020 min及2.030 min(分別為方法J及K)；MS(ES)：*m/z* = 430.2$[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H) 6.66 - 6.74 (m, 1H), 6.24 - 6.62 (m, 1H), 4.64 - 4.79 (m, 2H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 3.78 - 3.91 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。

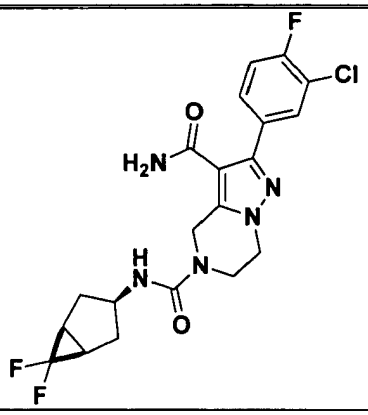
已與化合物**185**類似藉由使中間物**185B**與多種由不同羧酸就地產生之異氰酸酯偶合來製備表6中所示之化合物。

表6

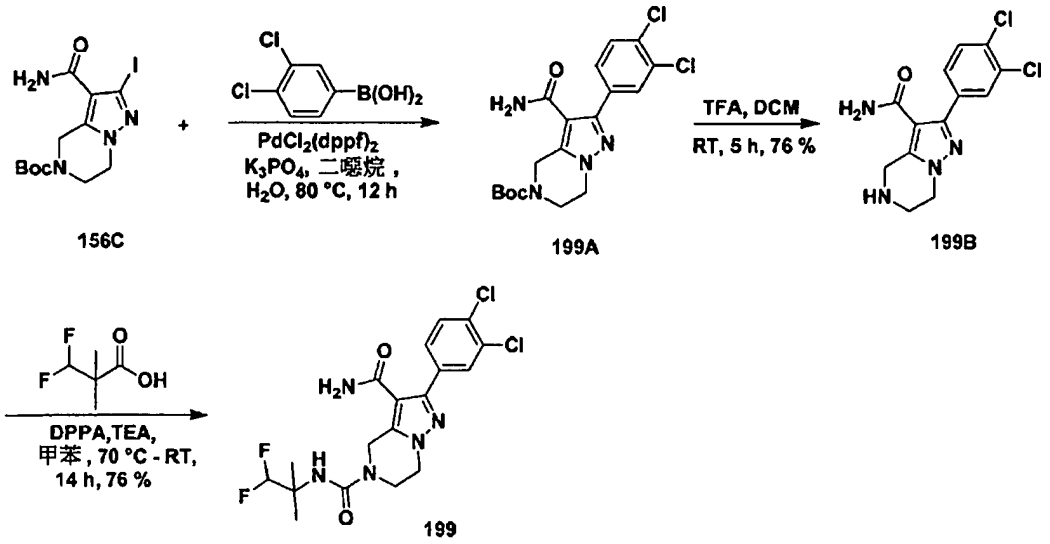
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
186		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	419	1.133 1.139	E L
187		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-(4-氰基苯基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	481	1.419 1.391	E L
188		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	444	9.037 8.358	A B

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
189		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	1.22 1.23	L E
190		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4H)-二甲醯胺	410	7.795 7.504	A B
191		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-甲氧基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	422	1.651 1.655	J K
192		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-甲氧基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	422	1.065	E
193		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((3,3-二氟環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	442.2	1.317 1.334	E L

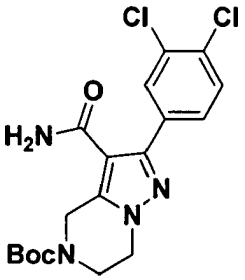
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
194		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((4,4-二氟環己基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	470	8.87 8.68	M B
195		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	418.0	1.362 1.374	E L
196		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	468.2	8.629 9.143	B A
197		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*R*,3*s*,5*S*)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	454	2.025 2.026	E L

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
198		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*R*,3*r*,5*S*)-6,6-二氟雙環[3.1.0]己-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	454	2.110 2.091	J K

流程7



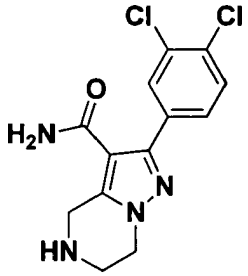
中間物**199A**：3-胺甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**156C**(9 g，23 mmol)、(3,4-二氯苯基)硼酸(6.57 g，34.4 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_3PO_4(14.61 g，68.8 mmol)且用氮氣吹掃反應混合物15 min。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(1.124 g，1.377 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物12 h。用水(300 mL)稀釋反應混合物，且用EtOAc(3×80 mL)萃取。用

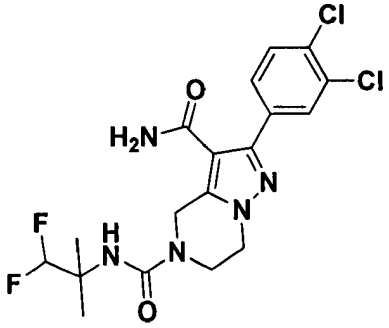
鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含65% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。收集溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之中間物**199A**(8 g，85%)。MS(ES)：*m/z* = 411.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.44 - 7.18 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 1.45 (s, 9H)。

中間物**199B**：2-(3,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



在0℃下向**199A**(9 g，21.88 mmol)於DCM(20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA(15 mL，21.88 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓移除揮發物且用10% NaOH水溶液鹼化粗產物且攪拌10 min。過濾分離之固體產物，用水洗滌且真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之**199B**(5.2 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 311.0 $[M+1]^+$；^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.12 (br. s., 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H)。

化合物**199**：2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

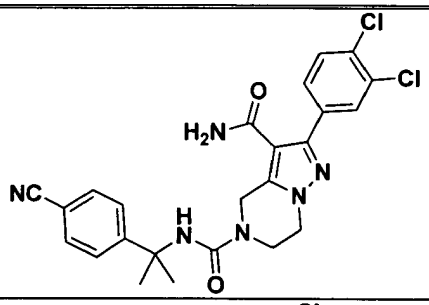
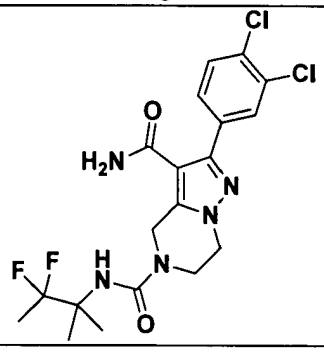


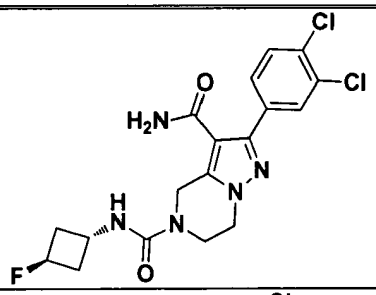
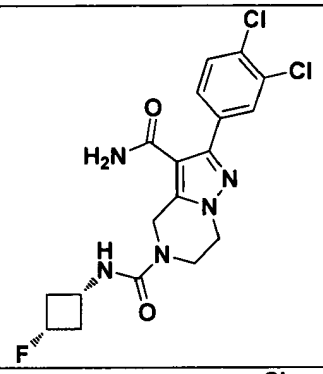
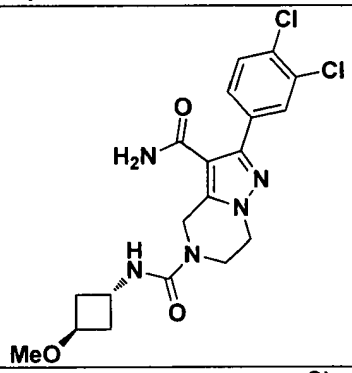
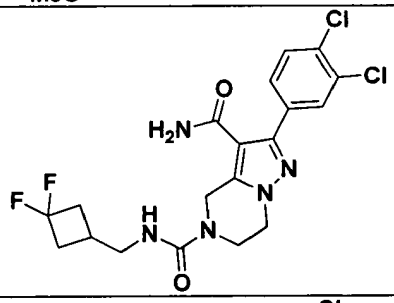
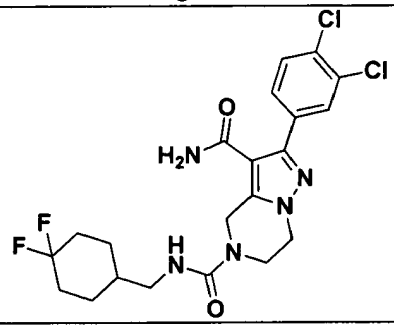
在室溫下向3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸(26.6 mg，0.193 mmol)於甲

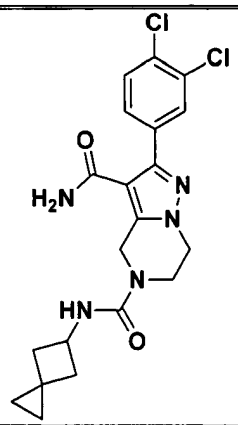
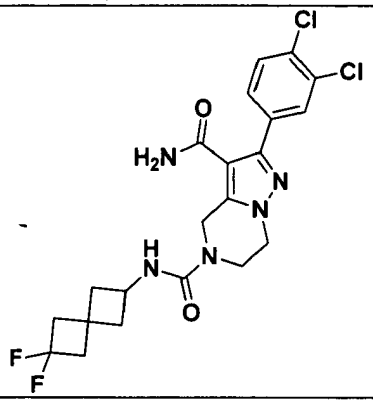
苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.040 mL，0.289 mmol)及DPPA(0.044 mL，0.193 mmol)且在70℃下攪拌溶液2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加溶解於THF(1 mL)中之中間物**199B**(30 mg，0.096 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應物質，分離有機層，用10% $NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**199**(33 mg，產率76%)。HPLC為2.173 min及2.179 min(分別為方法J及K)；MS(ES)：m/z = 446.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.70 (s, 1H) 6.24 - 6.61 (m, 1H) 4.74 (s, 2H) 4.08 - 4.20 (m, 2H) 3.81 - 3.89 (m, 2H) 1.31 (s, 6H)。

已與化合物**199**類似藉由使中間物**199B**與多種由不同羧酸就地產生之異氰酸酯偶合來製備表7中所示之化合物。

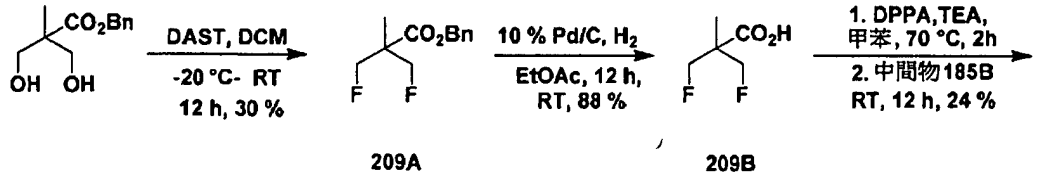
表7

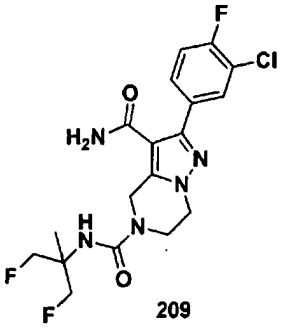
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
200		N^5-(2-(4-氰基苯基)丙-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	497	1.54 1.53	E L
201		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	460	1.536 1.528	L E

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
202		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	426	2.14 2.24	L E
203		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	426	8.470 8.080	A B
204		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-甲氧基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	438	1.200	E
205		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((3,3-二氟環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458.2	1.446 1.462	E L
206		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((4,4-二氟環己基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	486	8.628 8.480	M B

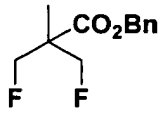
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
207		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	434.0	1.487 1.484	E L
208		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	484.0	9.095 9.676	B A

流程8





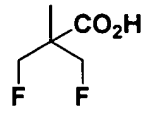
中間物**209A**：3-氟-2-(氟甲基)-2-甲基丙酸苯甲酯



向-20℃之3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙酸苯甲酯(1.0 g，4.5 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加DAST(1.767 mL，13.38 mmol)。接著使反應混合物升溫至室溫且攪拌12 h。藉由添加10% $NaHCO_3$水溶液

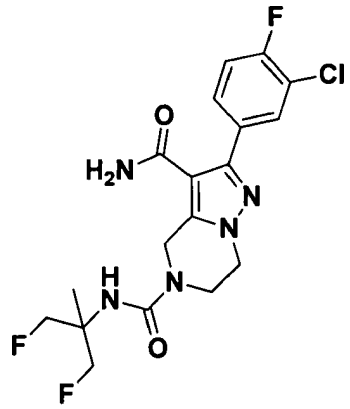
淬滅反應物且分離有機層。用DCM(2×25 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓蒸發。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)純化獲得之粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**209A**(300 mg，產率30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 - 7.43 (m, 5H), 5.04 - 5.22 (m, 2H), 4.45 - 4.71 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 1.76 Hz, 3H)。

中間物**209B**：3-氟-2-(氟甲基)-2-甲基丙酸



向中間物**209A**(0.300 g，1.314 mmol)於EtOAc(5 ml)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C(0.140 g，0.131 mmol)。在氫氣氛圍(15 psi)下攪拌反應混合物12 h。接著經由CELITE®襯墊過濾反應混合物且用EtOAc洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈黃色液體狀之中間物**209B**(160 mg，88%)。粗產物未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02 (bs, 1H), 4.40 - 4.66 (m, 4H), 1.06 - 1.20 (m, 3H)。

化合物**209**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1,3-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

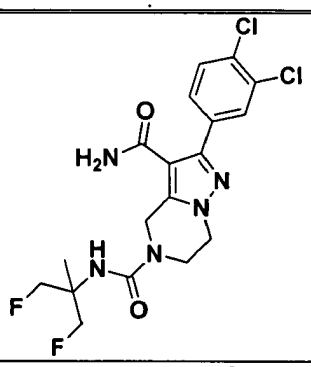
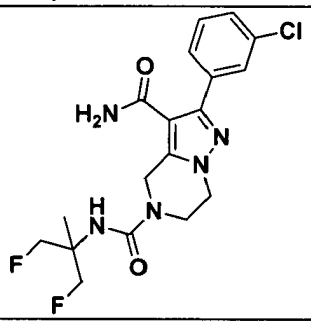


在室溫下在氮氣下向中間物**209B**(28.1 mg，0.204 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在70℃下攪拌溶液2 h。使反應物質冷卻至室溫且

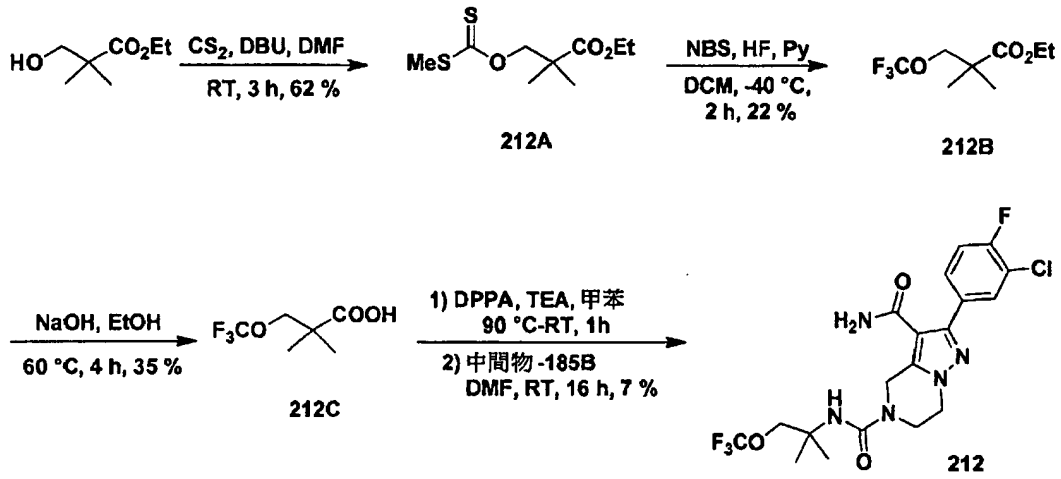
向其中添加含中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)之THF(1 mL)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。用乙酸乙酯(25 ml)稀釋反應物質，分離有機層，用10% $NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**209**(11 mg，產率24%)。HPLC滯留時間為1.963 min及1.968 min(分別為方法J及K)；MS(ES)：*m/z* = 430.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.31, 2.16 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (s, 2H),4.14 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.31 (t, *J* = 2.07 Hz, 3H)。

已與化合物**209**類似藉由使就地產生之**209B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表8中所示之化合物。

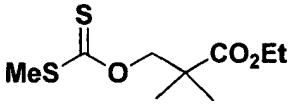
表8

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
210		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,3-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	446.0	2.132	E
211		2-(3-環苯基)-N^5-(1,3-二氟-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	412.0	1.171 1.294	E L

流程9

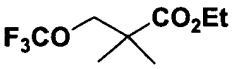


中間物**212A**：2,2-二甲基-3-(((甲硫基)碳硫醯基)乙基)丙酸乙酯



在室溫下經10分鐘時間段向3-羥基-2,2-二甲基丙酸乙酯(3.0 g，20.52 mmol)於DMF(15 mL)中之攪拌溶液中依序添加DBU(3.10 g，20.52 mmol)、CS_2(3.12 g，41.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30 min，接著冷卻至10℃，之後添加MeI(6.58 mL，103 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h，之後用冰水淬滅且用乙醚(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**212A**(3.0 g，62%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.59 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.23 - 1.29 (m, 9H)。

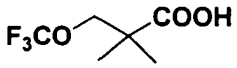
中間物**212B**：3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸乙酯



在-40℃下向NBS(1.899 g，10.67 mmol)於DCM(20 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡啶(1.0 mL，12.8 mmol)、70%HF於吡啶中之溶液(2.44 g，85 mmol)，接著在-40℃下攪拌10 min，隨後在室溫下攪拌5 min。使反應混合物冷卻至0℃，之後添加中間物**212A**(0.5 g，2.13 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液，接著在相同溫度下攪拌1 h。反應混合物變成紅棕色，接著用10% $NaHSO_3$水溶液淬滅。添加10% NaOH水溶液以將pH調節至10，接著用乙醚(2×25 mL)萃取水相。用1.5 N HCl

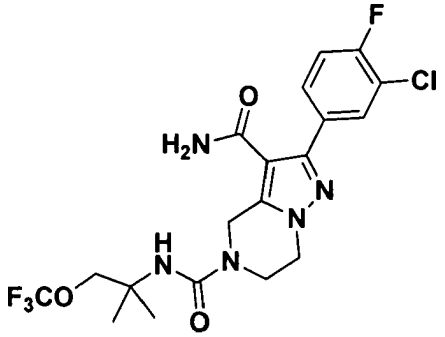
水溶液洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈淡棕色液體狀之中間物**212B**。其未經進一步純化即以皂化反應進行反應(100mg，產率22%)。

中間物**212C**：3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸



向中間物**212B**(0.10 g，0.47 mmol)於THF(5 ml)中之攪拌溶液中添加含NaOH(0.038 g，0.943 mmol)之水(1 mL)且在60℃下攪拌混合物4 h。用1.5 N HCl水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液，得到呈淡棕色液體狀之中間物**212C**(30 mg，產率35%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01-12.03 (b s, 1H), 3.34 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。

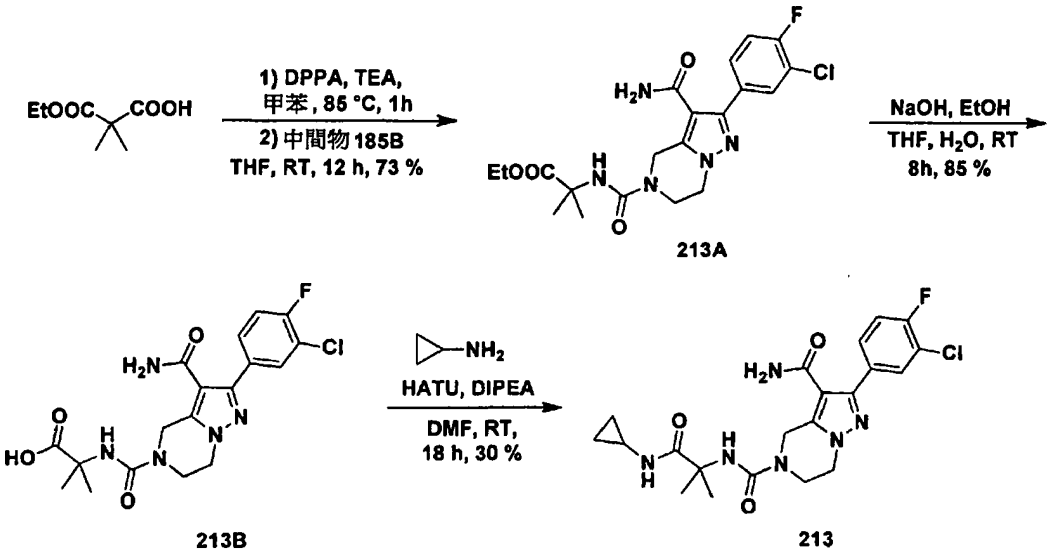
化合物**212**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-甲基-1-(三氟甲氧基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



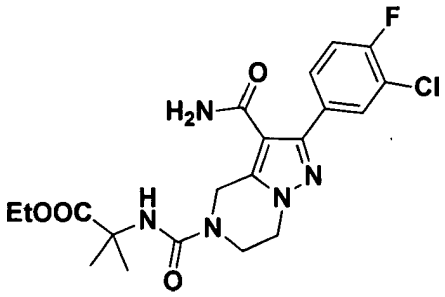
向中間物**212C**(95 mg，0.509 mmol)於甲苯(5 ml)中之攪拌溶液中添加TEA(0.118 mL，0.848 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(50 mg，0.170 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之化合物**212**(6 mg，產率7%)。HPLC滯留時間為9.95 min及9.08 min(分別為方法A及B)。

MS(ES)：*m/z* = 478 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_1) δ ppm 7.75 - 7.77 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.29-7.33 (t, *J* = 8.84 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.23(s, 2H), 4.18-4.21 (t, *J* = 5.24 Hz, 2H), 3.90 - 3.92 (t, *J* = 5.24 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H)。

流程10



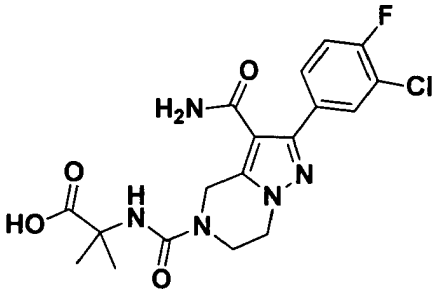
中間物**213A**：2-(3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5-甲醯胺基)-2-甲基丙酸乙酯



在室溫下在氮氣下向3-乙氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙酸(543 mg，3.39 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(1.182 mL，8.48 mmol)、DPPA(0.731 mL，3.39 mmol)且將反應混合物加熱至85℃且攪拌1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(500 mg，1.697 mmol)於THF(4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌12 h。濃縮反應物質且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取殘餘物。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。用乙醚濕磨粗產物，得到

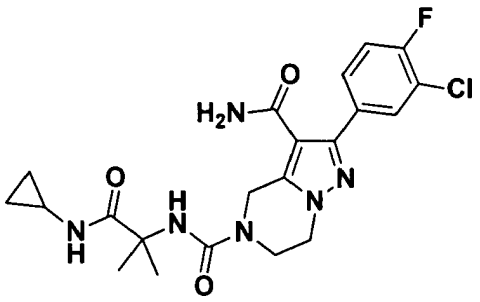
呈灰白色固體狀之中間物**213A**(550 mg，產率70%)。MS(ES)：*m/z* = 452 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

中間物**213B**：2-(3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5-甲醯胺基)-2-甲基丙酸



向中間物**213A**(500 mg，1.106 mmol)於乙醇(20 mL)及THF(20 mL)中之溶液中添加(89 mg，2.213 mmol)於水(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物8 h。反應混合物減壓濃縮至乾燥。將粗產物溶解於水中且使用1.5 N HCl水溶液將溶液之pH調節至4，接著攪拌10 min。過濾沈澱，乾燥且用乙醚濕磨，得到呈淡棕色固體狀之中間物**213B**(400 mg，85%)。MS(ES)：*m/z* = 424 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.99 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.93 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H)。

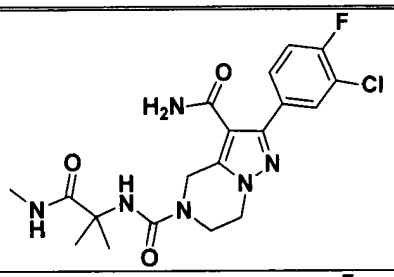
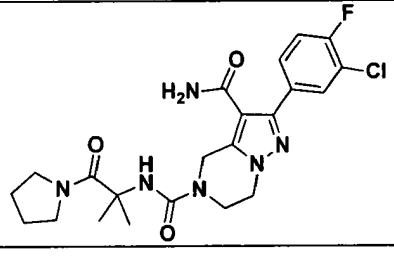
中間物**213**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-((環丙基胺基))-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

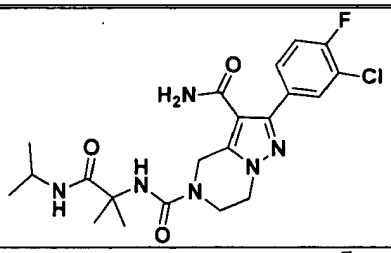
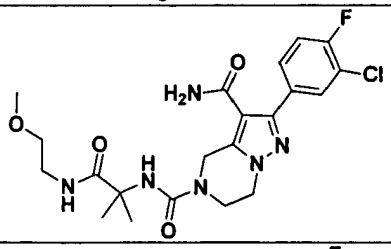
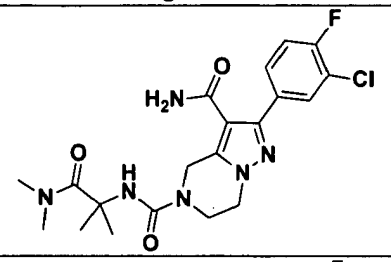
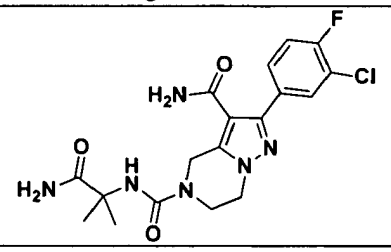


向中間物**213B**(40 mg，0.094 mmol)、HATU(71.8 mg，0.189 mmol)及DIPEA(0.082 mL，0.472 mmol)於DMF(6 mL)中之懸浮液中添加環丙胺(6.65 μL，0.094 mmol)且在室溫下攪拌混合物18 h。用冰冷水淬滅反應混合物且用EtOAc(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**213**(13.5 mg，30%)。HPLC滯留時間為6.9及6.75 min(分別為方法B及C)。MS(ES)：*m/z* = 463 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.14 - 7.37 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.52 - 0.60 (m, 2H), 0.31 - 0.40 (m, 2H)。

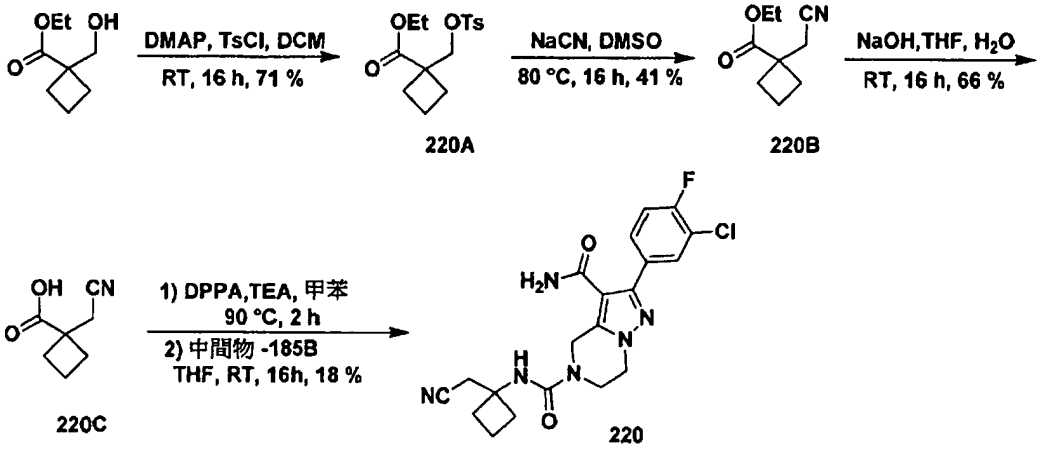
與化合物**213**類似藉由使中間物**213B**與多種胺偶合來製備表9中所示之化合物。

表9

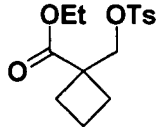
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
214		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-甲基-1-(甲胺基)-1-側氧基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	437	6.25 6.38	B C
215		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-甲基-1-側氧基-1-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	477	6.92 6.80	C B

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
216		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(異丙胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	465	7.22 6.89	B C
217		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	481	6.65 6.51	C B
218		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(二甲基胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	451	6.62 6.50	C B
219		N^5-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	423	6.12 6.27	B C

流程11



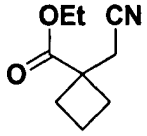
中間物**220A**：1-((甲苯磺醯氧基)甲基)環丁烷甲酸乙酯



向1-(羥甲基)環丁烷甲酸乙酯(0.5 g，3.16 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌冰冷溶液中添加DMAP(0.386 g，3.16 mmol)及p-TSCl(0.603

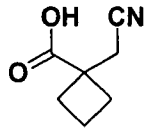
g，3.16 mmol)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。用水稀釋反應混合物且用DCM(2×30 mL)萃取。用1 N HCl水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀之中間物**220A**(0.7 g，產率71%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 5H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.73 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H)。

中間物**220B**：1-(氰基甲基)環丁烷甲酸乙酯



向中間物**220A**(0.5 g，1.601 mmol)於DMSO(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加NaCN(0.196 g，4.00 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物16 h。用水稀釋反應混合物且用乙醚(3×30 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈棕色油狀之中間物**220B**(0.110 g，產率41%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 4H), 1.25 - 1.18 (m, 3H)。

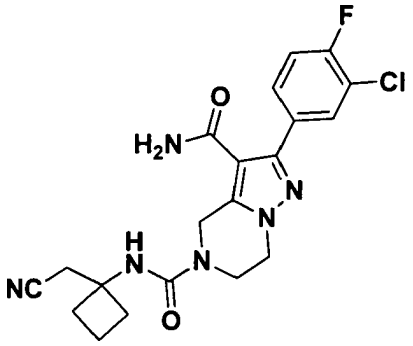
中間物**220C**：1-(氰基甲基)環丁烷甲酸



向中間物**220B**(0.110 g，0.658 mmol)於乙醇(3.5 mL)、THF(3.5 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(0.079 g，1.974 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。濃縮反應混合物且用水(3 mL)稀釋殘餘物用EtOAc(3×20 mL)萃取。使用1.5N HCl水溶液將水層之pH調節至3且用EtOAc(3×10 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。接著使殘基物質與甲苯共沸，獲得呈棕色油狀

之中間物**220C**(0.06 g，產率66%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.65 (br. s., 1H), 3.04 - 2.79 (m, 2H), 2.42 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.67 (m, 4H)。

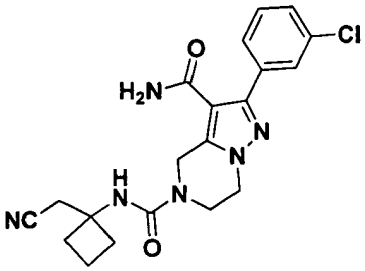
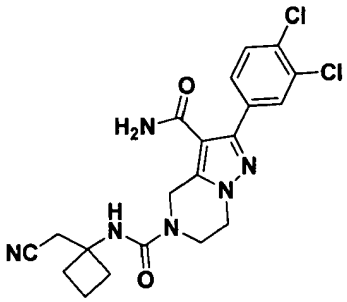
化合物**220**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(氰基甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



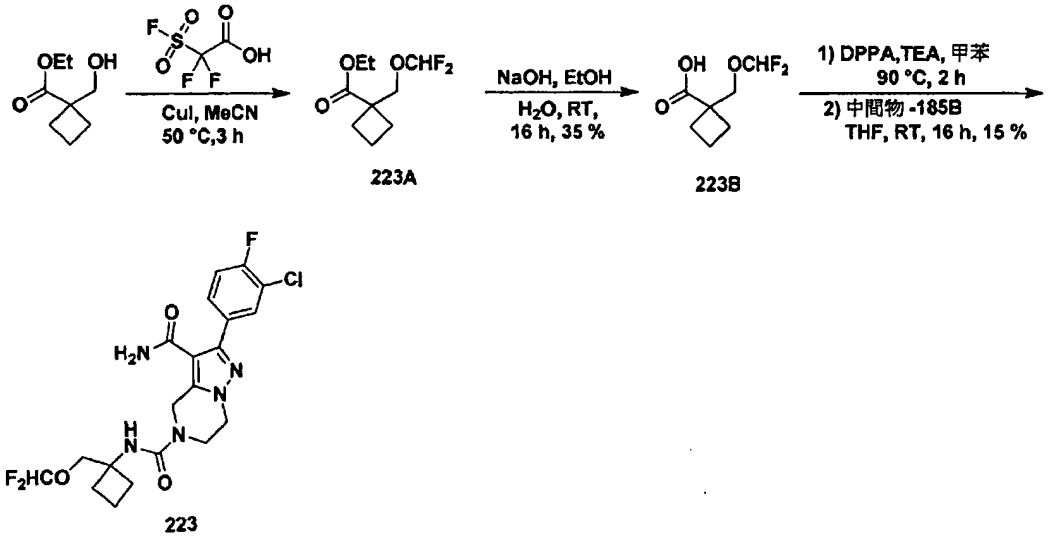
向中間物**220C**(0.020 g，0.145 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.081 mL，0.578 mmol)、DPPA(0.078 mL，0.361 mmol)且使反應混合物升溫至90℃且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(0.040 g，0.145 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(3×10 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**220**(20 mg，產率32%)。HPLC滯留時間為1.21 min及1.21 min(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 431 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.04 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.74 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 1.78 - 1.91 (m, 2H)。

與化合物**220**類似藉由使就地產生之**220C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表10中所示之化合物。

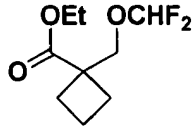
表10

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
221		2-(3-環苯基)-N^5-(1-(氰基甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	413	1.15 1.15	E L
222		N^5-(1-(氰基甲基)環丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	447	1.34 1.34	E L

流程12



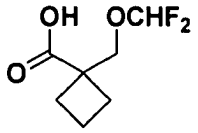
中間物**223A**：1-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸乙酯



向1-(羥甲基)環丁烷甲酸乙酯(0.2 g，1.264 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加CuI(0.120 g，0.632 mmol)且將反應物質加熱至50℃。將2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.196 mL，1.896 mmol)逐滴添加

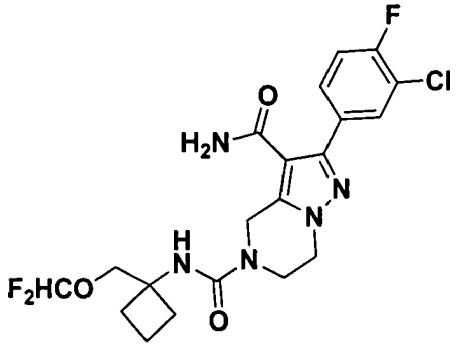
至溶液中且在50℃下攪拌反應混合物4 h。使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc(3×15 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$水溶液洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈棕色油狀之中間物**223A**(0.2 g，76%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.94 - 6.39 (m, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 4H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.73 (m, 4H), 1.26 - 1.09 (m, 3H)。

中間物**223B**：1-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸



向中間物**223A**(0.263 g，1.263 mmol)於乙醇(3.5 mL)、THF(3.5 mL)及水(3 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(0.152 g，3.79 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於水中且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。接著使用1.5 N HCl水溶液將水層酸化至pH 2-3且用EtOAc(3×15 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之中間物**223B**(0.08 g，產率35%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 (s, 1H), 6.97 - 6.40 (m, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 2H), 2.38 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.51 (m, 4H)。

化合物**223**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

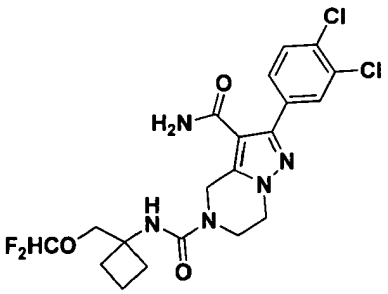
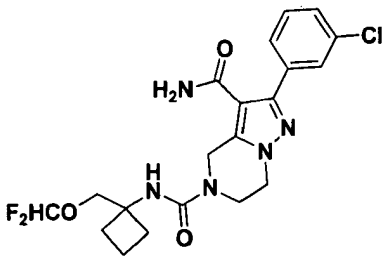


向中間物**223B**(0.024 g，0.136 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.076 mL，0.543 mmol)、DPPA(0.074 mL，0.339 mmol)

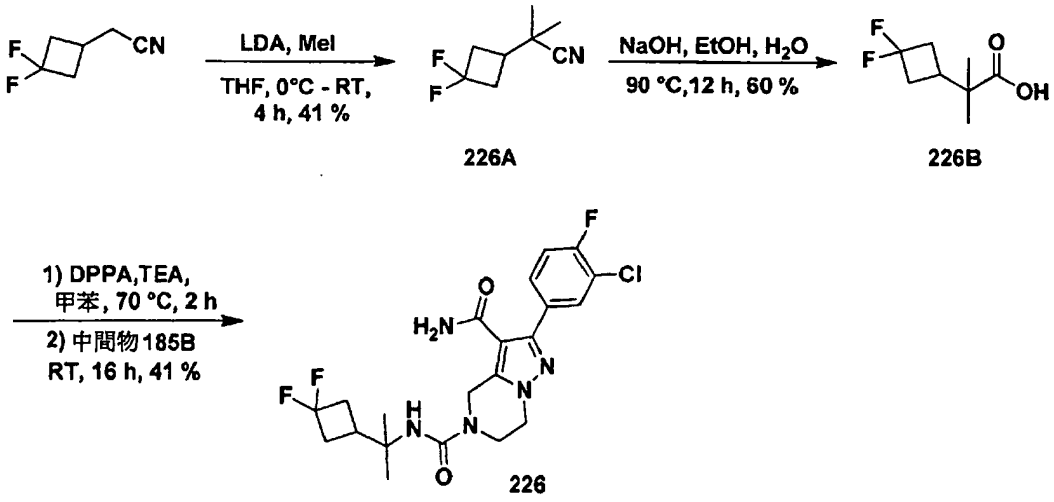
且將反應混合物加熱至90℃持續2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(0.040 g，0.136 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且攪拌12 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(3×10 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**223**(10 mg，15%)。HPLC滯留時間為2.35 min及2.35 min(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 472 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.47 - 6.87 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.09 - 4.14 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 4H), 1.80 (d, *J* = 9.04 Hz, 2H)。

已與化合物**223**類似藉由使就地產生之**223B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表11中所示之化合物。

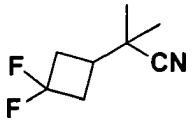
表11

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
224		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	488	2.48 2.50	L E
225		2-(3-環苯基)-N^5-(1-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	454	2.30 2.30	L E

流程13

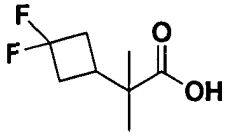


中間物**226A**：2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基丙腈



在0℃下向2-(3,3-二氟環丁基)乙腈(300 mg，2.288 mmol)於無水THF(5 ml)中之溶液中逐滴添加LDA之溶液(6.86 mL，6.86 mmol，1 M THF溶液)且在相同溫度下攪拌1 h。在0℃下逐滴添加MeI(0.715 mL，11.44 mmol)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。添加飽和NH_4Cl水溶液且用EtOAc(3×10 mL)萃取化合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之石油醚溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**226A**(150 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.42 - 2.76 (m, 4H), 2.14 (td, J = 8.66, 3.26 Hz, 1H), 1.317 (s, 6H)。

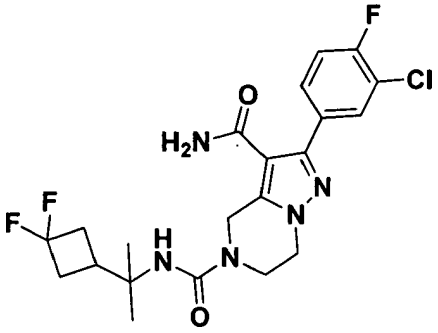
中間物**226B**：2-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基丙酸



向中間物**226A**(150 mg，0.942mmol)於乙醇(10 mL)及H_2O(10 mL)中之溶液中添加10% NaOH水溶液(10 mL，0.942 mmol)且在90℃下攪拌12 h。接著濃縮反應物且用1.5 N HCl水溶液將所得殘餘物之pH調

節至4，接著用EtOAc(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液。得到呈黃色黏性液體狀之中間物**226B**(100 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 12.30 (bs, 1H), 2.40 - 2.57 (m, 5H), 1.23 (s, 6H)。

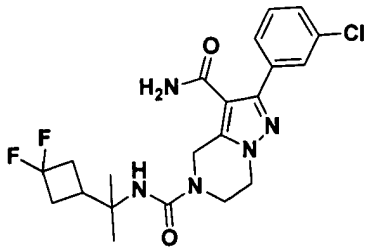
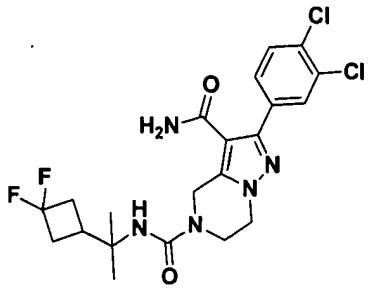
化合物**226**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-(3,3-二氟環丁基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



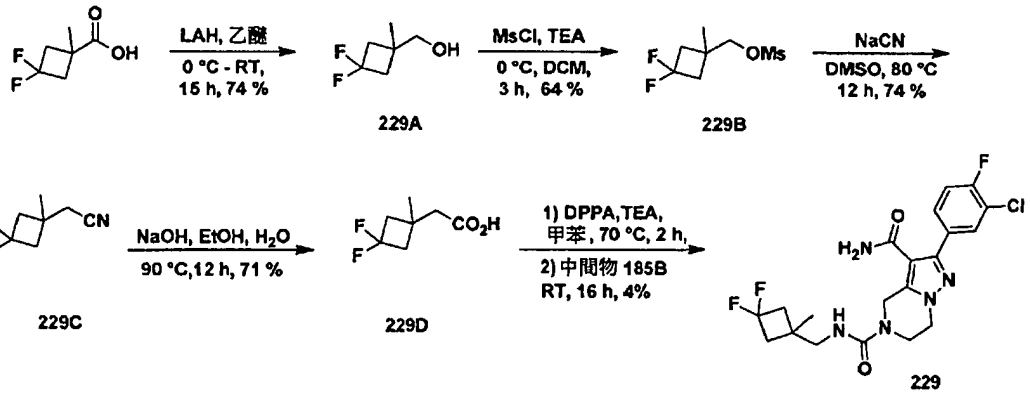
在室溫下在氮氣下向中間物**226B**(18.14 mg，0.102 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在70℃下加熱混合物2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌16 h。用EtOAc(5 ml)稀釋反應物質，分離有機層，相繼用10% $NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**226**(20 mg，產率41%)。HPLC滯留時間為1.528 min及1.525 min(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 470.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 7.12-7.4 (bs, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.79 (s, 2H) 2.65 - 2.83 (m,1H), 2.27 - 2.47 (m, 4H), 1.23 (s, 6H)。

已與化合物**226**類似藉由使就地產生之**226B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表12中所示之化合物。

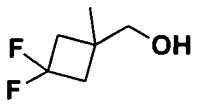
表12

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
227		2-(3-環苯基)-N^5-(2-(3,3-二氟環丁基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	452.2	1.477	L
228		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(2-(3,3-二氟環丁基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	486.2	1.652 1.597	E L

流程14



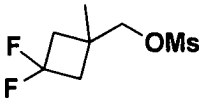
中間物**229A**：(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲醇



在-40℃下向3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸(150 mg，0.999 mmol)於乙醚(5 ml)中之溶液中添加LAH(2.198 mL，2.198 mmol，1 M THF溶液)於乙醚(2 mL)中之懸浮液。在-40℃下攪拌反應混合物1 h且使得升溫至室溫且攪拌15 h。使反應物質冷卻至-40℃且依序添加水(10 mL)、10% NaOH水溶液(10 mL)及水(10 mL)來淬滅。接著添加乙醚(15 mL)且攪拌溶液2 h。分離有機層且用乙醚(3×15 mL)萃取水相。合

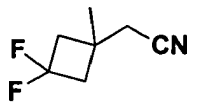
併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之石油醚溶離)來純化粗樣品。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色油狀之中間物**229A**(100 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.92 (t, *J* = 5.52 Hz, 1H) 3.27 (d, *J* = 4.02 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.07 - 2.21 (m, 2H), 1.07 - 1.17 (m, 3H)。

中間物**229B**：甲烷磺酸(3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲酯



在5℃下向中間物**229A**(100 mg，0.735 mmol)及TEA(0.102 mL，0.735 mmol)於DCM中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.059 mL，0.735 mmol)且攪拌反應混合物3 h。用DCM稀釋反應物質，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之石油醚溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**229B**(100 mg，63.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.27 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 - 2.69 (m, 2H), 2.06 - 2.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

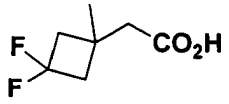
中間物**229C**：2-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)乙腈



在室溫下向中間物**229B**(200 mg，0.934 mmol)於DMSO(3 mL)中之溶液中添加NaCN(114 mg，2.334 mmol)且將反應混合物加熱至80℃且攪拌12 h。使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc(3×10 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之石油醚溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈棕色油狀之中間物**229C**(100 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

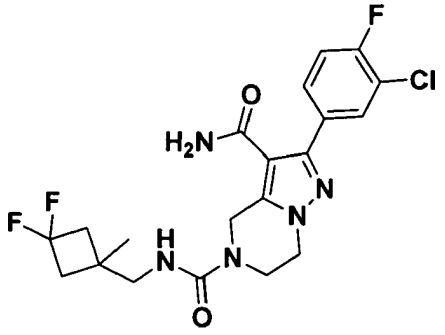
d_6) δ ppm 2.56 - 2.42 (m, 6H), 1.17 (s, 3H)。

中間物**229D**：2-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)乙酸



向中間物**229C**(100 mg，0.689 mmol)於乙醇(1 mL)及H_2O(1 mL)中之溶液中添加10% NaOH水溶液(2 mL，0.689 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且用1.5 N HCl水溶液將殘餘物之pH調節至4，且用EtOAc(3×10 mL)萃取化合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液，得到呈黃色黏性液體狀之中間物**229D**(80 mg，71%)。粗中間物未經純化即以原樣進入另一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.14 (brs, 1H), 2.11 - 2.39 (m, 6H), 1.15 (s, 3H)。

化合物**229**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

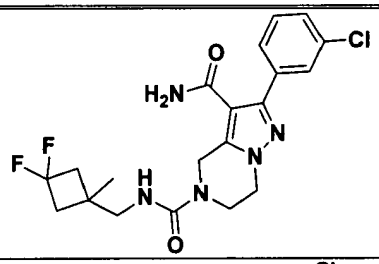
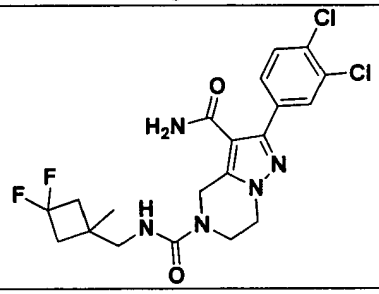


在室溫下在氮氣下向中間物**229D**(16.71 mg，0.102 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在70℃下加熱反應混合物2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應物質，分離有機層，相繼用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**229**(2 mg，4%)。HPLC滯留時間為

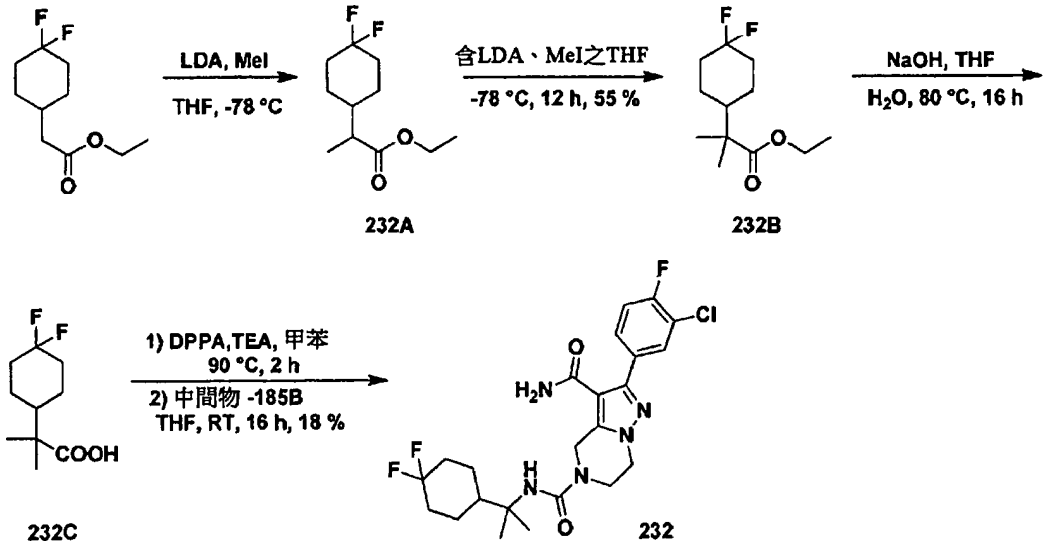
1.484 min及1.500 min(分別為方法E及L)；MS(ES)：*m/z* = 456.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.31, 2.16 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.67, 4.78, 2.16 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.18 (bs, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.30 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.33 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.90 Hz, 2H), 2.55 - 2.70 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 9.79 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H)。

已與化合物**229**類似使就地產生之**229D**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表13中所示之化合物。

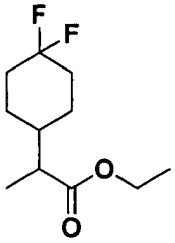
表13

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
230		2-(3-環苯基)-N^5-((3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	438.2	1.432 1.458	E L
231		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((3,3-二氟-1-甲基環丁基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	472.2	1.600 1.621	E L

流程15

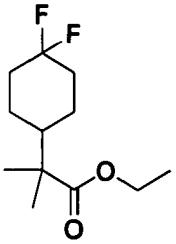


中間物**232A**：2-(4,4-二氟環己基)丙酸乙酯



在-78℃下向2-(4,4-二氟環己基)乙酸乙酯(0.500 g，2.424 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加LDA(2.424 mL，4.85 mmol，2M THF溶液)且在相同溫度下攪拌反應混合物45 min。接著在-78℃下添加MeI(0.606 mL，9.70 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌12 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含5% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**232A**(0.27 g，50%)。^{1}H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.22 - 4.08 (m, 1H), 2.32 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.51 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 4H), 1.20 - 1.11 (m, 3H)。

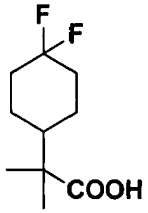
中間物**232B**：2-(4,4-二氟環己基)-2-甲基丙酸乙酯



在-78℃下向**232A**(0.27 g，1.226 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中逐滴添加LDA(1.226 mL，2.452 mmol，2M THF溶液)且在相同溫度下攪拌所得溶液45 min。接著在-78℃下添加MeI(0.307 mL，4.90 mmol)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌12 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，

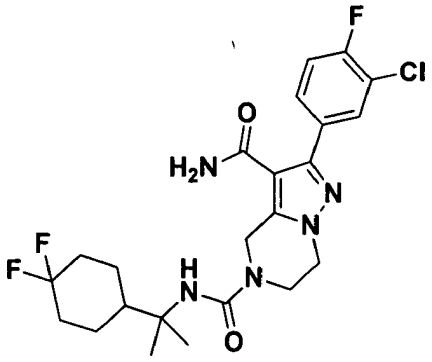
過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**232B**(0.15 g，55%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (br. s., 4H), 1.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H)。

中間物**232C**：2-(4,4-二氟環己基)-2-甲基丙酸



向中間物**232B**(0.15 g，0.640 mmol)於乙醇(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(0.256 g，6.40 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物12 h。減壓濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液酸化殘餘物且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之中間物**232C**(90 mg，68%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.20 (br. s., 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.55 (m, 5H), 1.34 - 1.14 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 6H)。

化合物**232**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-(4,4-二氟環己基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

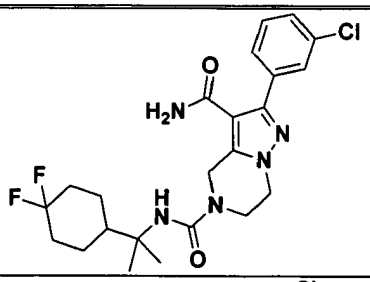
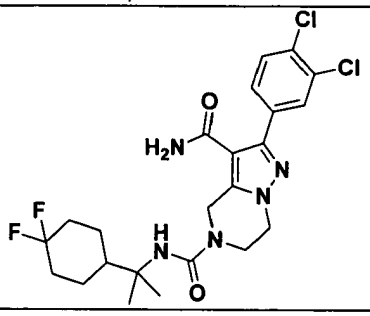


向中間物**232C**(56.0 mg，0.271 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.057 mL，0.407 mmol)、DPPA(0.078 mL，0.339 mmol)且將

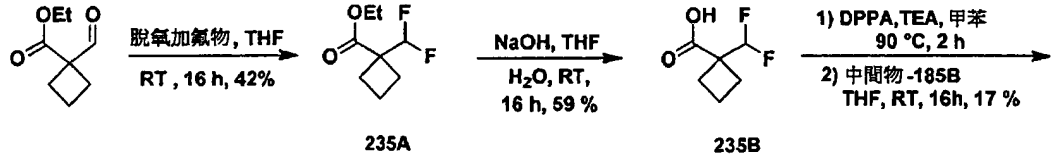
反應混合物加熱至80℃且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用水(15 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由逆相製備型HPLC純化粗化合物，得到化合物**232**(37 mg，52%)。HPLC滯留時間為1.70 min及1.70 min(分別為方法J及K)。MS(ES)：*m/z* = 498 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 7.85 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.21 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.30 - 1.13 (m, 8H)。

與化合物**232**類似使就地產生之**232C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表14中所示之化合物。

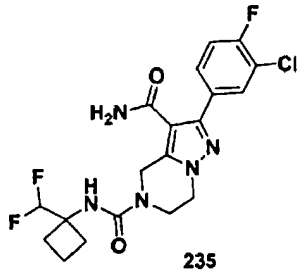
表14

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
233		2-(3-環苯基)-N^5-(2-(4,4-二氟環己基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	480.2	9.125 10.088	B M
234		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(2-(4,4-二氟環己基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	514.3	1.817 1.817	E L

流程16

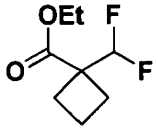


235A　　235B



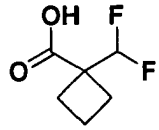
235

中間物**235A**：1-(二氟甲基)環丁烷甲酸乙酯



向1-甲醯基環丁烷甲酸乙酯之溶液(0.5 g，3.20 mmol)中添加DEOXO-FLUOR®(50% THF溶液)(2.36 mL，6.40 mmol)且在室溫下攪拌溶液16 h。使反應混合物冷卻至0℃且用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈棕色油狀之粗中間物**235A**(0.24 g，產率42%)。粗產物未經進一步純化即經歷皂化條件。

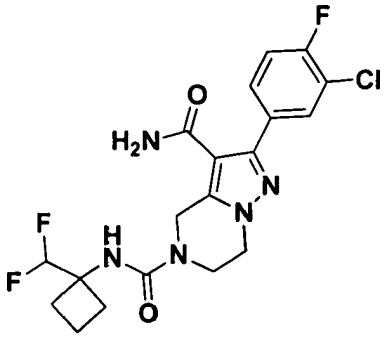
中間物**235B**：1-(二氟甲基)環丁烷甲酸



向中間物**235A**(0.24 g，1.347 mmol)於乙醇(3.5 mL)、THF(3.5 mL)中之攪拌溶液中添加含NaOH(0.162 g，4.04 mmol)之水(3 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。濃縮反應混合物且用水(3 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯萃取。接著使用1.5 N HCl水溶液使水層酸化至pH 3-4且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。接著使殘基物質與甲苯共沸，得到呈棕色固體狀之中間物**235B**(0.12 g，產率59%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.33 (s, 1H), 6.55 - 5.94 (m, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 2H), 2.41 -

2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.68 (m, 2H)。

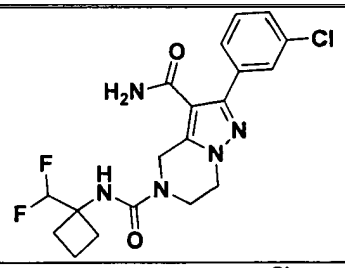
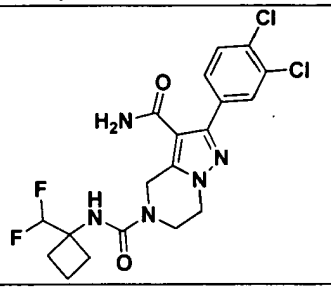
化合物**235**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



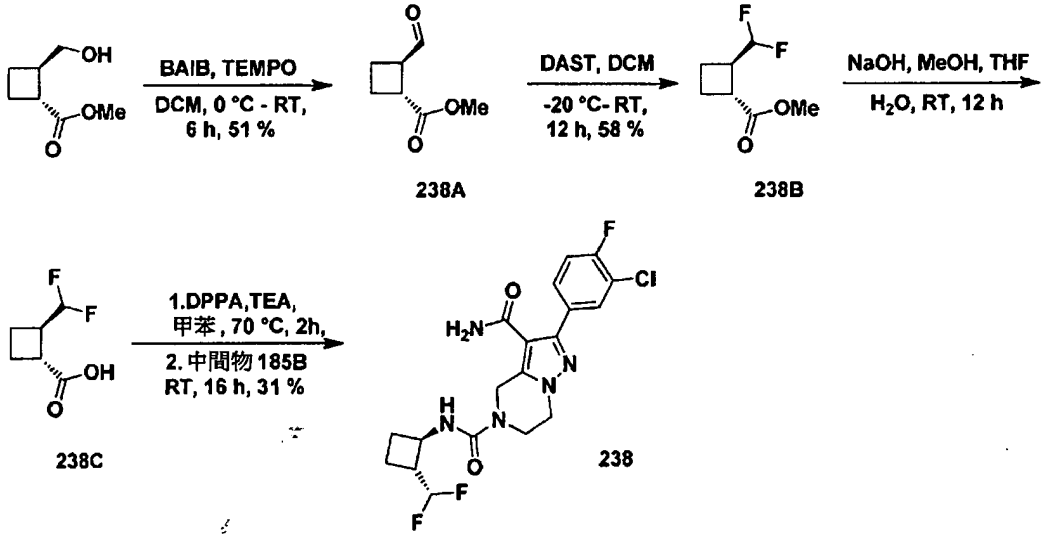
向中間物**235B**(0.082 g，0.543 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.076 mL，0.543 mmol)及DPPA(0.074 mL，0.339 mmol)且使反應物質升溫至90℃維持2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(0.04 g，0.136 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且攪拌12 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**235**(10 mg，產率17%)。HPLC滯留時間為1.40及1.41分鐘(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 442 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.53, 4.77, 2.26 Hz, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.04 - 6.34 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.28 - 2.35 (m, 3H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 1.71 - 1.97 (m, 2H)。

已與化合物**235**類似使就地產生之**235B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表15中所示之化合物。

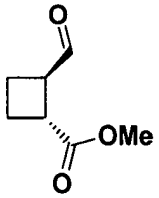
表15

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
236		2-(3-環苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424	1.43 1.41	E L
237		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458	1.54 1.54	E L

流程17



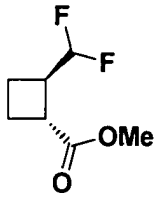
中間物**238A**：(1*R*,2*R*)-2-甲醯基環丁烷甲酸甲酯



在0℃下向(1S,2R)-2-(羥甲基)環丁烷甲酸甲酯(100 mg，0.694 mmol)於DCM(5 ml)中之攪拌溶液中添加雙(乙醯氧基)碘苯(335 mg，1.040 mmol)及TEMPO(10.84 mg，0.069 mmol)。使反應物之溫度緩慢升溫至室溫且攪拌6 h。將水添加至反應物質中且用DCM(3×10 mL)萃取化合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液。藉由矽膠

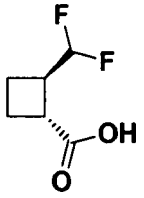
層析(12 g REDISEP®管柱，用含40% EtOAc之石油醚溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**238A**(50 mg，產率51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H) 3.71 (s, 3H), 3.69- 3.36 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 4H)。

中間物**238B**：(1*R*,2*R*)-2-(二氟甲基)環丁烷甲酸甲酯



在-20℃下向中間物**238A**(300 mg，2.110 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加DAST(0.697 mL，5.28 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌12 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之石油醚溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**238B**(200 mg，產率58%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.87 - 6.21 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.86 - 3.27 (m, 2H), 1.82 - 2.32 (m, 4H)。

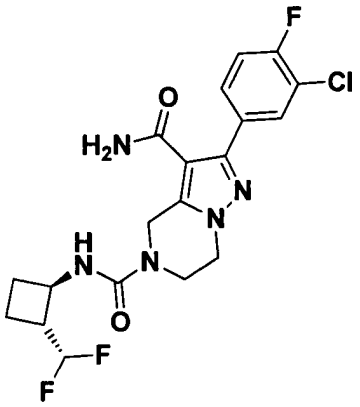
中間物**238C**：(1*R*,2R)-2-(二氟甲基)環丁烷甲酸



向中間物**238B**(200 mg，1.218 mmol)於THF(1 mL)、MeOH(0.3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(97 mg，2.437 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液12 h。減壓移除揮發物且向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取。使用1.5 N HCl水溶液將水層之pH調節至4，且用EtOAc(3×10 mL)萃取化合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且

減壓蒸發濾液。得到呈黏性液體狀之中間物**238C**(120 mg，產率65.6%)。粗產物未經任何純化即進一步採用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.24 (bs, 1H), 5.87 - 6.21 (m, 1H), 3.03 (q, *J* = 8.85 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 8.82, 4.05 Hz, 1H) 1.94 - 2.14 (m, 2H) 1.79 - 1.94 (m, 2H)。

化合物**238**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*R*,2*S*)-2-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

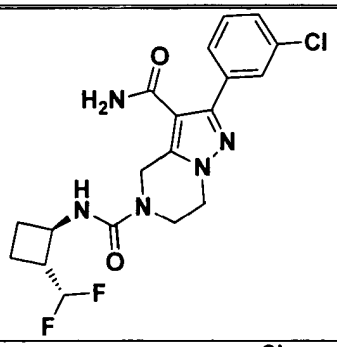
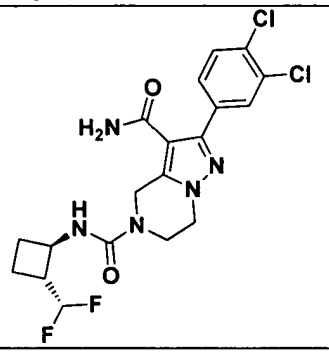


向中間物**238C**(15.28 mg，0.102 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且將反應混合物加熱至70℃維持2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用EtOAc(5 ml)稀釋反應混合物，分離有機層，用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗樣品，得到呈淺黃色固體狀之中間物**238**(14 mg，產率31%)。HPLC滯留時間為1.314 min及1.302 min(分別為E及L)；MS(ES)：*m/z* = 442.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (dd, *J* = 2.2, 7.3 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 2.2, 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 9.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.29 - 5.89 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 3H), 3.89 - 3.69 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 8.7, 12.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (t, *J*

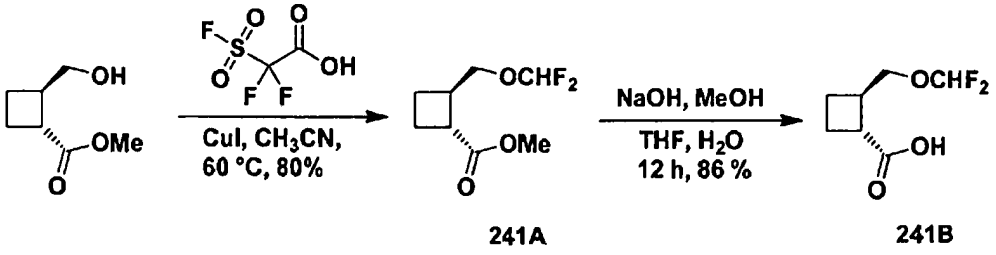
= 9.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 2H)。

已與化合物**238**類似使就地產生之**238C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表16中所示之化合物。

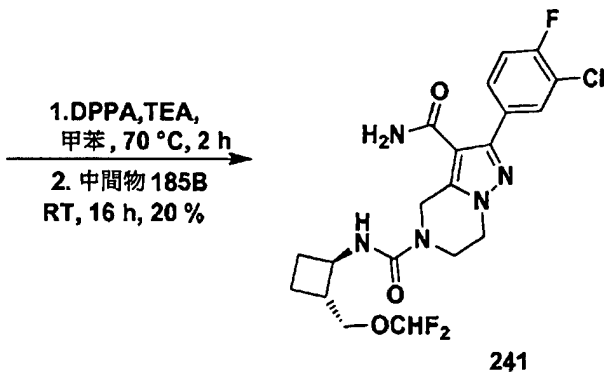
表16

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
239		2-(3-環苯基)-N^5-((1*R*,2*S*)-2-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424.2	1.257 1.245	E L
240		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*R*,2*S*)-2-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458.2	1.442 1.433	E L

流程18

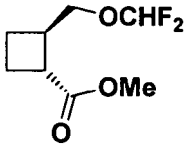


241A **241B**



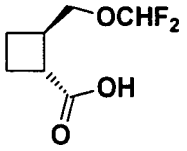
241

中間物**241A**：(1*R*,2*R*)-2-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸甲酯



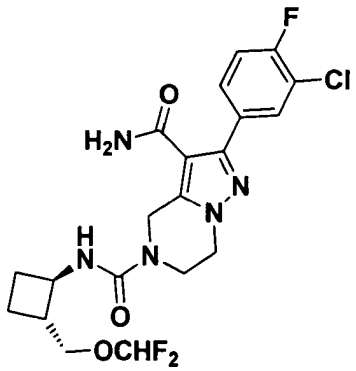
向(1R,2R)-2-(羥甲基)環丁烷甲酸甲酯(100 mg，0.694 mmol)於乙腈(5 ml)中之溶液中添加CuI(I)(66.1 mg，0.347 mmol)且將反應混合物加熱至60℃。向攪拌之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(124 mg，0.694 mmol)且在60℃下再攪拌反應混合物12 h。使反應混合物冷卻至0℃，添加$NaHCO_3$之飽和水溶液且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液，得到呈黃色油狀之中間物**241A**(100 mg，80%)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.92 - 6.56 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.29 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 8.88 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 10.15 Hz, 2H), 1.68 - 2.02 (m, 2H)。

中間物**241B**：(1*R*,2*R*)-2-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸



向中間物**241A**(100 mg，0.515 mmol)於1:0.3:1 THF:MeOH:水中之溶液中添加NaOH(41.2 mg，1.030 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液12 h。減壓移除揮發物且用乙酸乙酯洗滌水層。藉由添加1.5 N HCl之水溶液將水層之pH調節至4且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空蒸發，得到呈黃色黏性液體狀之中間物**241B**(80 mg，86%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 6.35 - 6.95 (m, 1H), 3.74 - 3.89 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 8.70 Hz, 1H) 2.63 - 2.77 (m, 1H) 1.95 - 2.10 (m, 4H)。

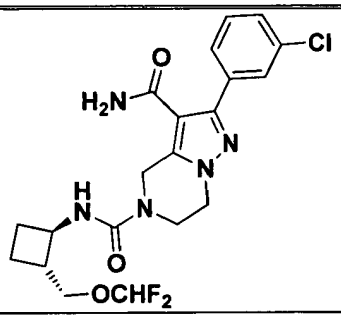
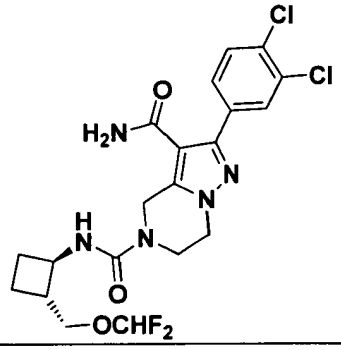
化合物**241**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1R,2R)-2-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



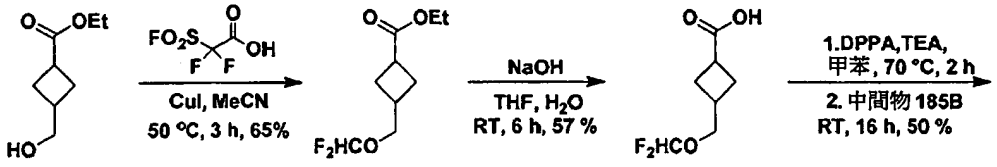
在室溫下在氮氣下向中間物**241B**(18.34 mg，0.102 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在70℃下加熱反應混合物2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌16 h。用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應物質且分離有機層。依序用10% $NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**241**(10 mg，產率20%)。HPLC滯留時間為1.453 min及1.467 min(分別為方法J及K)；MS(ES)：*m/z* = 472.2$[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.13 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.63, 4.80, 2.13 Hz, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 7.11- 7.33 (2bs, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 6.36 - 6.88 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.72 - 3.99 (m, 5H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 1.68 - 1.94 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 1H)。

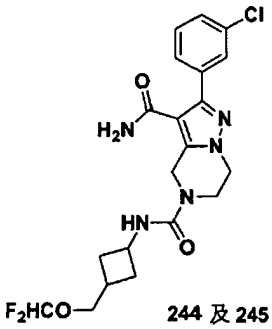
已與化合物**241**類似使就地產生之**241B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表17中所示之化合物。

表17

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
242		2-(3-環苯基)-N^5-((1*R*,2*R*)-2-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	454.2	1.405 1.420	E L
243		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*R*,2*R*)-2-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	488.2	1.565 1.576	E L

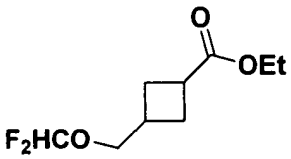
流程19





244 及 245

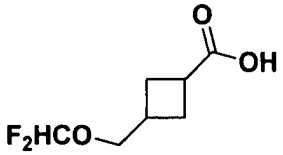
中間物**244A**：3-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸乙酯



在50℃溫熱下向CuI(0.120 g，0.632 mmol)及3-(羥甲基)環丁烷甲酸乙酯(0.2 g，1.264 mmol)於MeCN(5 ml)中之溶液中逐滴添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.195 mL，1.896 mmol)且攪拌反應混合物3 h。經由布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由矽

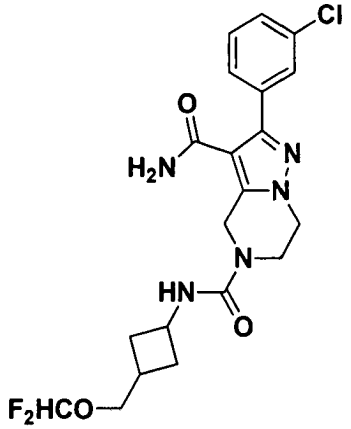
膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含2% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之**244A**中間物之順及反式混合物(0.3 g，55%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.93 - 6.50 (m, 1H), 4.07 - 4.24 (m, 2H), 3.59 - 3.76 (m, 2H), 2.95 - 3.19 (m, 1H), 2.47 - 2.58 (m, 1H), 2.21 - 2.43 (m, 2H), 1.98 - 2.16 (m, 2H), 1.19 - 1.35 (m, 3H)。

中間物**244B**：3-((二氟甲氧基)甲基)環丁烷甲酸



向中間物**244A**(0.3 g，1.441 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中添加含NaOH(0.144 g，3.60 mmol)之水(2 mL)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。減壓移除揮發物且用1.0 N HCl水溶液將pH調節至3且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色液體狀之中間物**244B**(0.15 g，57%，順及反式混合物)。粗產物未經進一步純化即在下一步驟中進行反應。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (br. s., 1H), 6.41 - 6.90 (m, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 3.11 (m, 1H), 2.06 - 2.34 (m, 3H), 1.83 - 2.04 (m, 2H)。

化合物**244**及**245**：2-(3-環苯基)-N^5-(3-((二氟甲氧基)甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

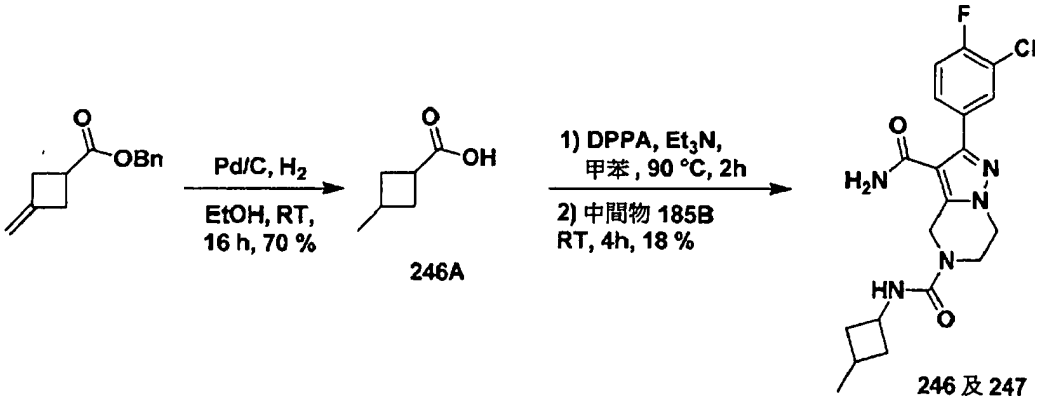


將中間物**244B**(52.1 mg，0.289 mmol)、TEA(0.081 mL，0.578 mmol)、DPPA(0.062 mL，0.289 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液加熱至90℃且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**156E**(60 mg，0.193 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌4 h。用水淬滅反應混合物且用EtOAc(3×5 mL)萃取水層。用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到粗產物。藉由製備型TLC純化粗反應混合物。將粗物質裝載於0.5 mm矽膠板上，使用含6% MeOH之$CHCl_3$顯影。分離含有所需產物之條帶且萃取至含10% MeOH之DCM中，接著過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物**244**與**245**之混合物。使用製備型SFC分離個別異構體。

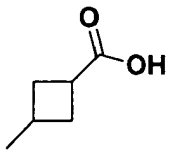
化合物**244**：滯留時間為4.22 min(HPLC方法Q)；MS(ES)：*m/z* = 454 $[M+H]^+$；產量= 8 mg，25%；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (dt, *J* = 6.65, 1.95 Hz, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.02 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 6.44 - 6.85 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 6.02 Hz, 2H), 2.13 - 2.31 (m, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 2H)。

化合物**245**：滯留時間為4.88 min (HPLC方法Q)；MS(ES)：*m/z* = 454 $[M+H]^+$；產量= 8 mg，25%；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (t, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.11 (s, 1H), 6.48 - 6.88 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 1.99 - 2.17 (m, 4H)。

流程20

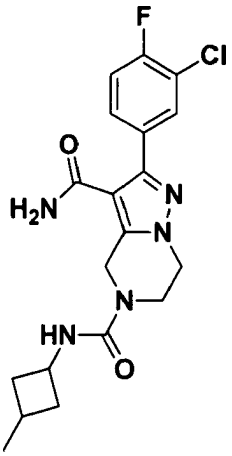


中間物**246A**：3-甲基環丁烷甲酸



在氫氣氛圍(1巴)下攪拌3-亞甲基環丁烷甲酸苯甲酯(1.0 g，4.94 mmol)及10% Pd/C(0.526 g，0.494 mmol)於乙醇(5 ml)中之溶液3 h。反應混合物經由布赫納漏斗過濾且減壓蒸發濾液，得到呈順及反式異構體之混合物狀之中間物**246A**(0.4 g，70%，無色液體)。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.70 - 3.05 (m, 1H), 2.13 - 2.45 (m, 3H), 1.61 - 1.84 (m, 2H), 1.08 (dd, *J* = 6.99, 3.59 Hz, 1.6H) 0.93 - 1.02 (m, 1.4 H)。

化合物**246**及**247**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在90℃下攪拌中間物**246A**(77 mg，0.679 mmol)、TEA(0.142 mL，1.018 mmol)及DPPA(0.146 mL，0.679 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶

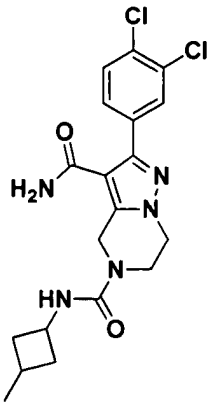
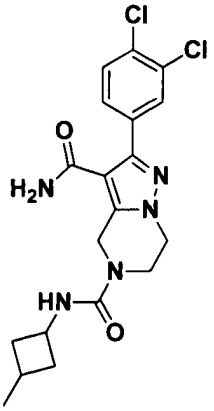
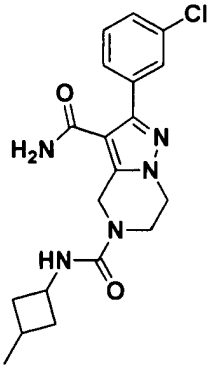
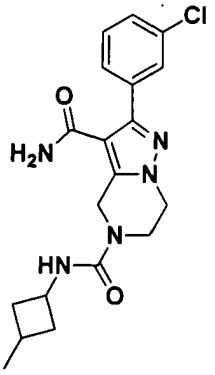
液2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(100 mg，0.339 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌4 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之粗產物。藉由製備型TLC純化粗物質。將粗物質裝載於0.5 mm矽膠板上，使用含6% MeOH之$CHCl_3$顯影。分離含有所需產物之條帶且萃取至含10% MeOH之DCM中，過濾且濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之順及反式異構體之混合物。使用製備型對掌性SFC純化分離個別異構體。

化合物**246**：滯留時間= 21.82 min (HPLC方法P)；MS(ES)：*m/z* = 406 $[M+H]^+$；產量= 13 mg，9%；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.96 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 3.81 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H)。

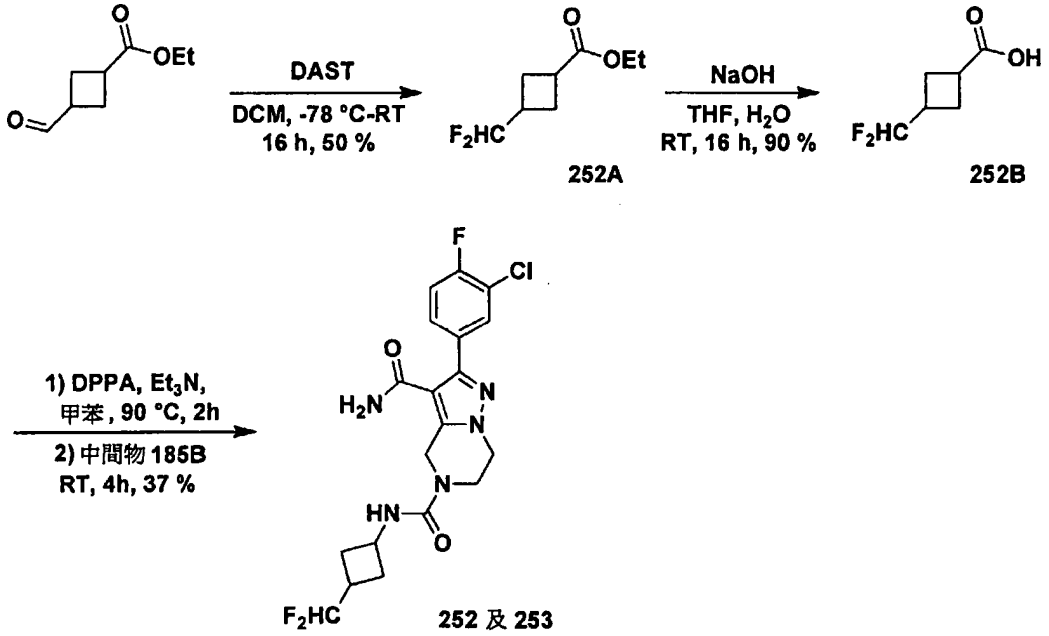
化合物**247**：滯留時間= 26.26 min (HPLC方法P)；MS(ES)：*m/z* = 406 $[M+H]^+$；產量= 13 mg，9%；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.96 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 1H), 2.068 - 2.14 (m, 2H), 1.80 - 1.85 (m, 2H), 1.09- 1.12 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H)。

已與化合物**246**及**247**類似藉由使就地產生之**246A**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表18中所示之化合物。

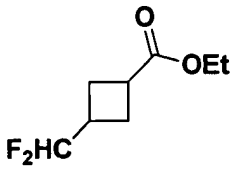
表18

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
248		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	422	14.52	P
249		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	422	17.37	P
250		2-(3-環苯基)-N^5-(3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	388	4.54	P
251		2-(3-環苯基)-N^5-(3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	388	5.34	P

流程21

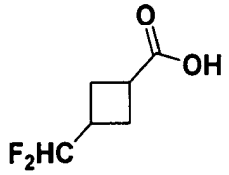


中間物**252A**：3-(二氟甲基)環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向3-甲醯基環丁烷甲酸乙酯(0.6 g，3.84 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加DAST(1.015 mL，7.68 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×10 mL)萃取水層。用1.5 N HCl水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**252A**(0.5 g，73%，順及反式異構體之混合物)。粗產物未經進一步純化即在下一步驟中進行反應。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.58 - 6.01 (m, 1H), 4.07 - 4.22 (m, 2H), 2.98 - 3.20 (m, 1H), 2.57 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.48 (m, 4H), 1.21 - 1.33 (m, 3H)。

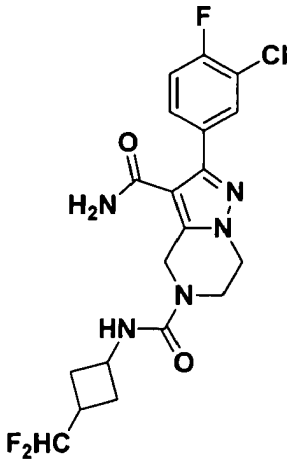
中間物**252B**：3-(二氟甲基)環丁烷甲酸



在室溫下向中間物**252A**(0.2 g，1.122 mmol)於THF(5 ml)中之攪

拌溶液中添加含NaOH(0.112 g，2.81 mmol)之水(2 mL)。在16 h之後，減壓移除THF且使用1.0 N HCl水溶液將水溶液之pH調節至3且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色液體狀之中間物**252B**(0.12 g，71%，順及反式異構體之混合物)。粗產物不經進一步純化即用於後續反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 - 12.22 (m, 1H), 5.84 - 6.32 (m, 1H), 2.97 - 3.13 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 1H), 2.06 - 2.32 (m, 4H)。

化合物**252**及**253**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在90℃下攪拌中間物**252B**(54.3 mg，0.361 mmol)、TEA(0.076 mL，0.542 mmol)及DPPA(0.078 mL，0.361 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液1.5 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(50 mg，0.181 mmol)於THF中之溶液且在室溫下攪拌4 h。用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型TLC純化粗產物。將粗物質裝載於0.5 mm矽膠板上，使用含6% MeOH之$CHCl_3$顯影。移除含有所需產物之條帶且萃取至含10% MeOH之DCM中，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物**252**及**253**(順及反式

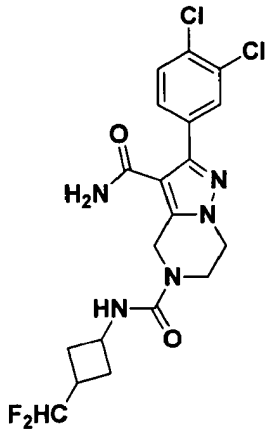
異構體之混合物)。藉由對掌性SFC分離兩種異構體。

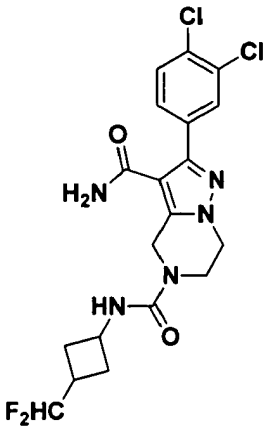
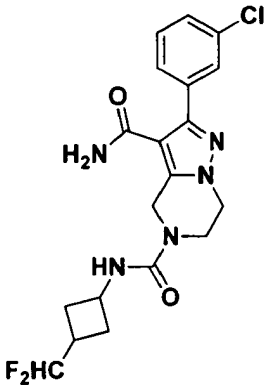
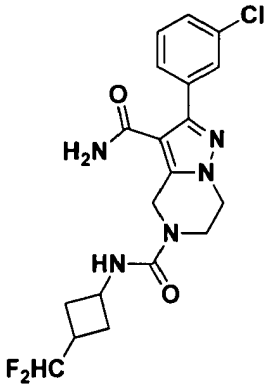
化合物**252**：(13 mg，21%)；滯留時間：5.48 min(HPLC方法N)；MS(ES)：*m/z* = 442 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (t, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.11 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 5.82 - 6.17 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06 - 4.20 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 18.07 Hz, 1H), 2.17 - 2.30 (m, 2H), 1.88 - 1.99 (m, 2H)。

化合物**253**：(10 mg，16%)；滯留時間：6.40 min (HPLC方法N)；MS(ES)：*m/z* = 442 [M+H]；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 7.16-7.17 (m, *J* = 7.03 Hz, 2H), 5.82 - 6.37 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.80 - 3.88 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 4H)。

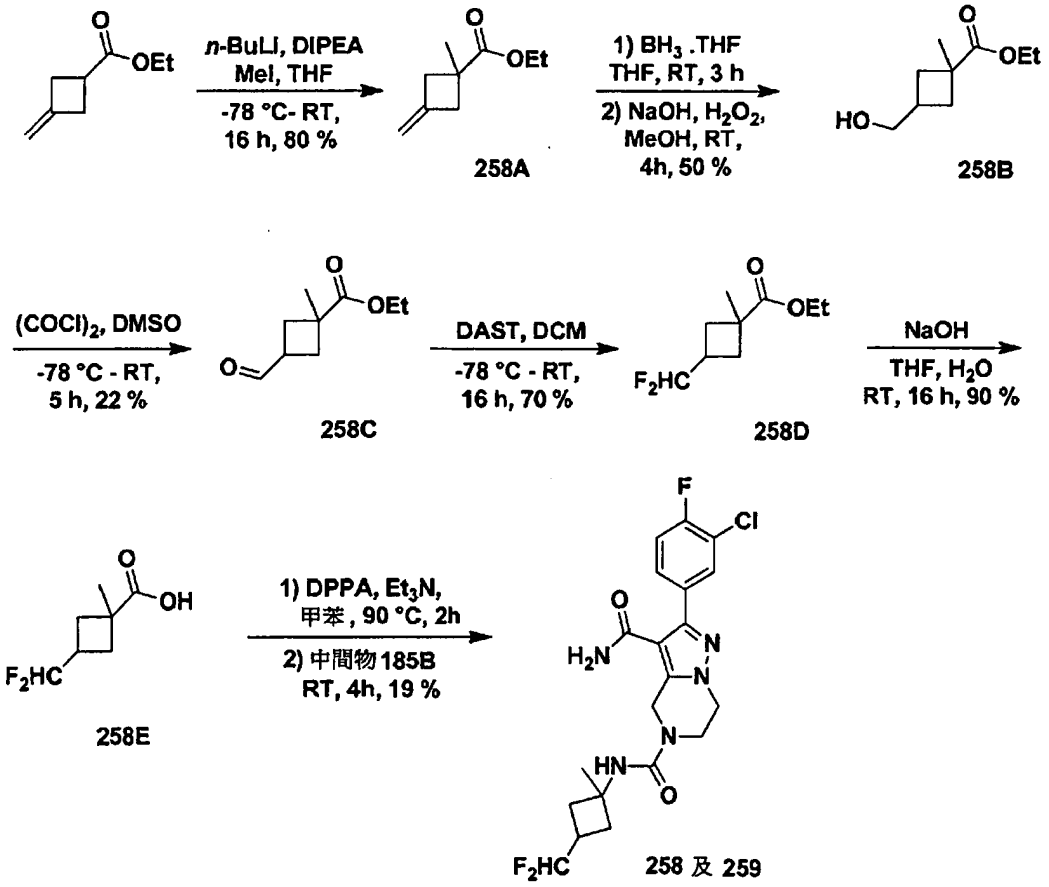
已與化合物**252**及**253**類似藉由使就地產生之**252B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表19中所示之化合物。

表19

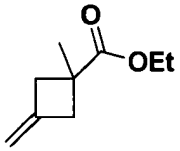
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
254		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	459	4.1	Q

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
255		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	459	5.79	Q
256		2-(3-環苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424	6.44	N
257		2-(3-環苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424	7.18	N

流程22



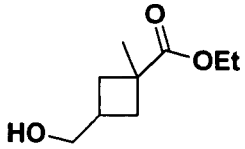
中間物**258A**：1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向LDA(60 mL，54 mmol，1.0 M THF溶液)於THF(150 mL)中之攪拌溶液中添加3-亞甲基環丁烷甲酸乙酯(5.0 g，35.7 mmol)且使反應混合物緩慢升溫至0℃且攪拌20 min。再使反應混合物冷卻至-78℃且添加MeI(8.92 mL，143 mmol)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用乙醚(3×5 mL)萃取水層。用1.5N HCl水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含1% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**258A**(3.5 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.83 - 4.93 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.18 Hz, 3.12 - 3.24 (m, 2H), 2.41 - 2.55 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.23 - 1.36

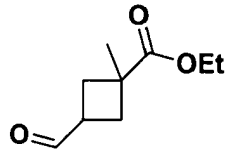
(m, 3H)。

中間物**258B**：3-(羥甲基)-1-亞甲基丁烷甲酸乙酯



在-10℃下向中間物**258A**(1.0 g，6.48 mmol)於無水THF(50 mL)中之溶液中逐滴添加BH_3.THF(3.24 mL，6.48mmol，2 M THF溶液)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌4 h。使反應混合物冷卻至-20℃，添加甲醇(5 ml)且攪拌15 min，隨後依序添加10% NaOH水溶液(1 mL，3.24 mmol)及H_2O_2(0.596 mL，9.73 mmol，30% v/v)且在室溫下攪拌所得反應混合物2 h。接著用1.5N HCl水溶液中和且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到粗產物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之己烷溶離)來純化粗物質。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**258B**(0.5 g，45%，順及反式異構體之混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.43 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 4.13 (m, 2H), 3.27 - 3.28 (m, 2H), 2.26 - 2.40 (m, 3H), 1.61 - 1.82 (m, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.13 - 1.22 (m, 3H)。

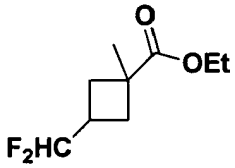
中間物**258C**：3-甲醯基-1-甲基環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向乙二醯氯(0.549 mL，6.27 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中緩慢添加DMSO(0.890 mL，12.54 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液。攪拌所得溶液30 min，之後逐滴添加中間物**258B**(0.5 g，3.14 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液。在-78℃下再攪拌所得混合物2 h。添加TEA(4.37 mL，31.4 mmol)至反應物中且在-78℃下攪拌反應混合物30

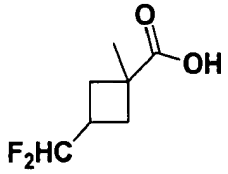
min。使混合物升溫至室溫且添加飽和NH_4Cl水溶液，且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**258C**(0.12 g，22%，順及反式異構體之混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 3.95 - 4.15 (m, 2H), 3.08 - 3.28 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.16 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 2.14 (m, 2H), 1.37 - 1.43 (s, 1H), 1.21 - 1.30 (s, 2H), 1.13 - 1.21 (m, 3H)。

中間物**258D**：3-(二氟甲基)-1-甲基環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向中間物**258C**(0.1 g，0.588 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加DAST(0.155 mL，1.175 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×10 mL)萃取水層。依序用1.5N HCl水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**258D**(0.08 g，70%，呈順及反式異構體之混合物)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.58 - 6.01 (m, 1H), 4.07 - 4.22 (m, 2H), 2.61-2.85 (m, 1H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.21 - 1.26 (m, 3H)。

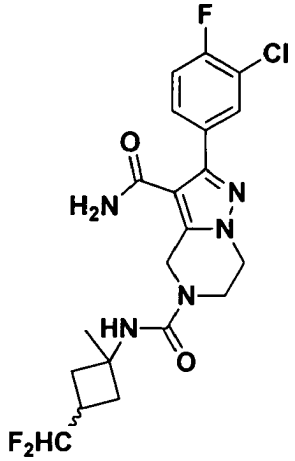
中間物**258E**：3-(二氟甲基)-1-甲基環丁烷甲酸



在室溫下攪拌中間物**258D**(0.07 g，0.364 mmol)及NaOH(0.036

g，0.910 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液16 h。減壓蒸發揮發物，用1.0N HCl水溶液將pH調節至約3，且用EtOAc(3×10 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**258E**(0.05 g，84%，順及反式異構體之混合物)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.20 - 12.36 (m, 1H), 5.86 - 6.24 (m, 1H), 2.57 - 2.86 (m, 1H), 2.27 - 2.46 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.27 (s, 2H)。

化合物**258**及**259**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-(二氟甲基)-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



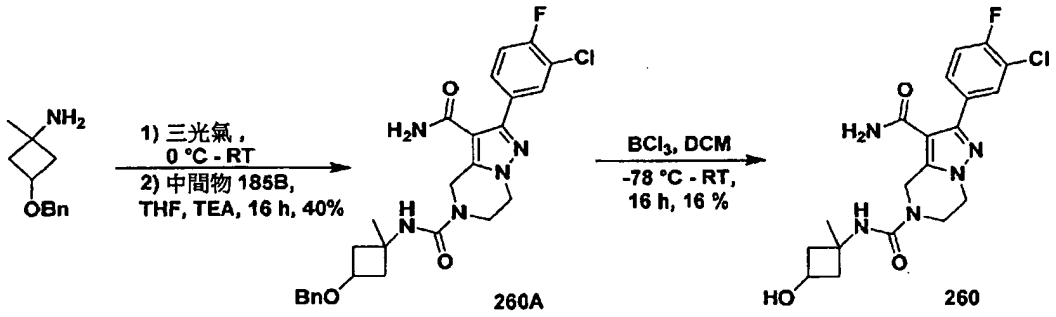
在90℃下攪拌中間物**258E**(84 mg，0.509 mmol)、TEA(0.142 mL，1.018 mmol)、DPPA(0.146 mL，0.679 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(100 mg，0.339 mmol)於THF(3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌4 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型TLC純化粗產物。將粗產物裝載於0.5 mm矽膠板上且使用含6% MeOH之$CHCl_3$顯影。移除含有所需產物之色帶且用含10% MeOH之DCM萃取，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物**258**及**259**，

即順及反式異構體之混合物。使用製備型SFC使化合物經歷對掌性分離，得到順及反式異構體。

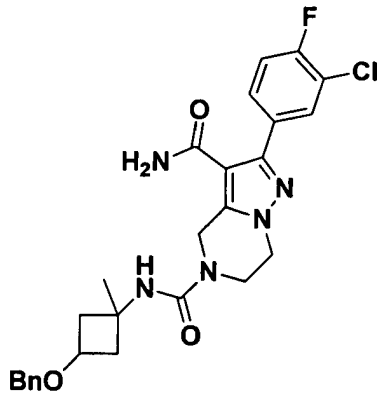
化合物**258**：滯留時間為8.64 min (方法O)；產量= 10 mg，6%；MS(ES)：*m/z* = 456 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.37, 2.08 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.69, 4.91, 2.27 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.44 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.85 (s, 1H), 5.87 - 6.29 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.29 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.10 Hz, 2H), 2.66 - 2.80 (m, 1H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 1.92 (dd, *J* = 13.22, 7.93 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H)。

化合物**259**：滯留時間為11.9 min (方法O)；產量= 21 mg，13%；MS(ES)：*m/z* = 456 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.66, 4.64, 2.26 Hz, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 6.85 (s, 1H), 5.90 - 6.22 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 2H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)。

流程23

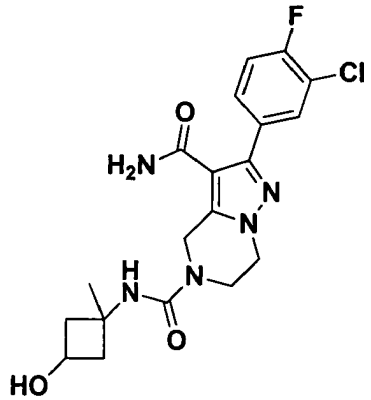


中間物**260A**：N^5-(3-(苯甲氧基)-1-甲基環丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在0℃下向3-(苯甲氧基)-1-甲基環丁胺(64.9 mg，0.339 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA(0.14 mL，1.357 mmol)、三光氣(100 mg，0.339 mmol)。在攪拌10 min之後，在0℃下添加中間物**185B**(100 mg，0.34 mmol)於THF(2 mL)中之溶液且使所得溶液升溫至室溫且攪拌16 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到粗反應混合物，藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)阿來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色固體狀之中間物**260A**(70 mg，產率40%)。MS(ES)：m/z = 512 $[M+H]^+$。

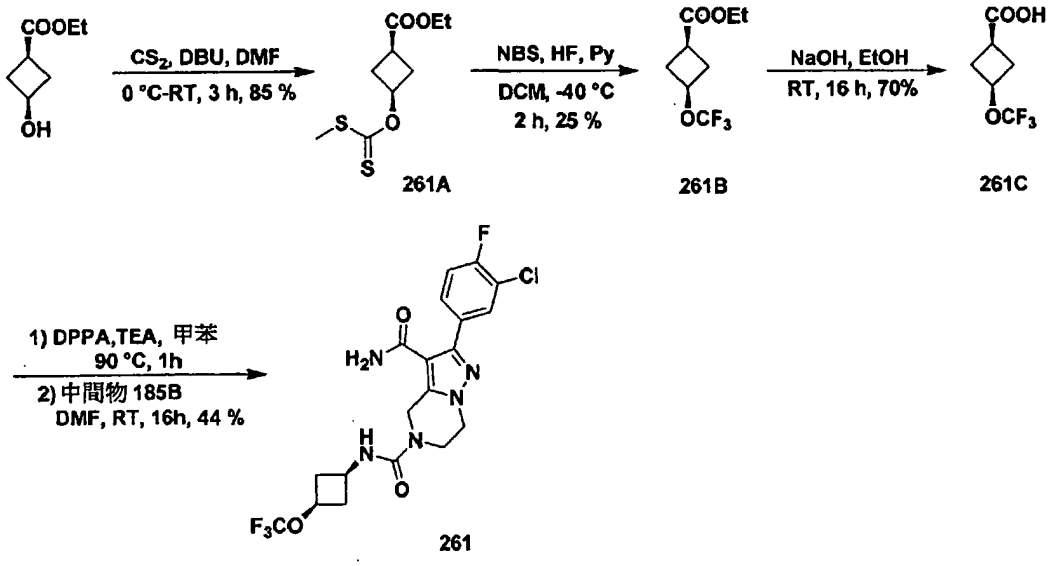
化合物**260**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-羥基-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



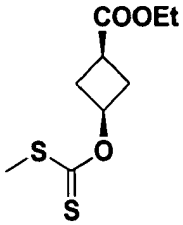
向冷卻至-78℃之中間物**260A**(70 mg，0.137 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中添加BCl_3(0.547 mL，0.547 mmol，1.0 M DCM溶液)且使所得混合物升溫至室溫且攪拌16 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且

蒸發。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之化合物**260**(9.0 mg，產率16%)。HPLC滯留時間為6.51 min及6.54 min (HPLC方法A及B)。MS(ES)：m/z = 422 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, J = 7.31, 2.16 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 6.24, 2.49 Hz, 1H), 7.43-7.48 (t, 1H), 7.11-7.41 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 10.42, 6.15 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.74 (s, 1.5H), 1.24 - 1.40 (s, 1.5H)。

流程24



中間物**261A**：(1*s*,3*s*)-3-(((甲硫基)碳硫醯基)乙基)環丁烷甲酸乙酯



在0℃下向(1s,3s)-3-羥基環丁烷甲酸乙酯(1.6 g，11.10 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加DBU(3.34 g，13.32 mmol)。攪拌所得混合物10 min，在0℃下之後依序添加二硫化碳(2.68 mL，44.4 mmol)、MeI(3.47 mL，55.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。用

冰冷水淬滅反應物且用乙醚(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**261A**(2.2 g，85%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm; 5.43 - 5.54 (m, 1H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 3H), 2.45 - 2.56 (m, 5H), 1.24 - 1.33 (m, 3H)。

中間物**261B**：(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸乙



在-40℃下向NBS(8.35 g，46.9 mmol)於DCM(20 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡啶(3.00 mL，37.6 mmol)、含70% HF之吡啶(10.73 g，376 mmol)且在相同溫度下攪拌10 min且升溫至0℃。之後，在0℃下將中間物**261A**(2.2 g，9.39 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液添加至以上攪拌溶液中且在相同溫度下攪拌1 h。反應混合物變為淡棕色。依序用10% $NaHSO_3$、10%NaOH溶液淬滅且使pH為鹼性達10且用DCM(2×50 ml)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**261B**(0.5 g，產率25%)，^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm; 4.52 - 4.62 (m, 1H), 4.11 - 4.19 (m, 2H), 2.56 - 2.79 (m, 5H), 1.24 - 1.30 (m, 3H)。

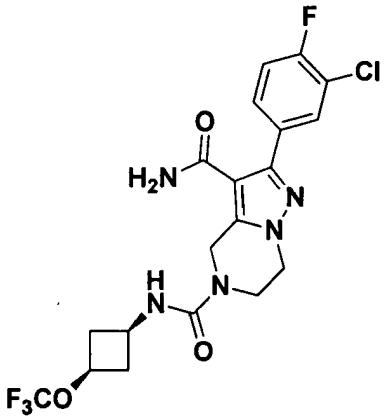
中間物**261C**：(1*s*,3*s*)-3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸



向中間物**261B**(0.5 g，2.357 mmol)於THF(10 mL)及乙醇(10 mL)

中之攪拌溶液中添加NaOH(0.189 g，4.71 mmol)於水(5 ml)中之溶液且在室溫下攪拌所得反應混合物16 h。在反應完成之後，蒸發揮發物且用1.5 N HCl水溶液淬滅粗反應混合物，接著用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈淡棕色液體狀之中間物**261C**，其未經任何純化即以庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)反應(0.3 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.34 (br. s., 1H), 4.75 (五重峰, J = 7.53 Hz, 1H), 2.53 - 2.75 (m, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 2H)。

化合物**261**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

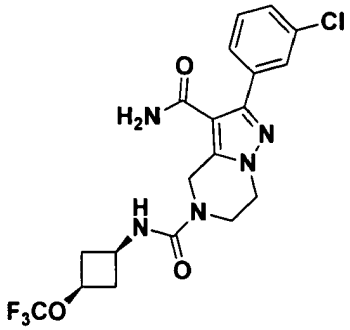
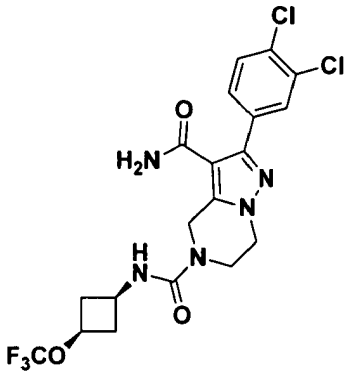


向中間物**261C**(50 mg，0.272 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.118 mL，0.848 mmol)及DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且在90℃下攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(50 mg，0.170 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌15 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**261**(17 mg，產率25%)。HPLC方法A及B：分別為9.40及8.70 min。MS(ES)：m/z = 476 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.85 (dd, J = 7.28, 2.20 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.04 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.78 Hz, 2H), 4.73

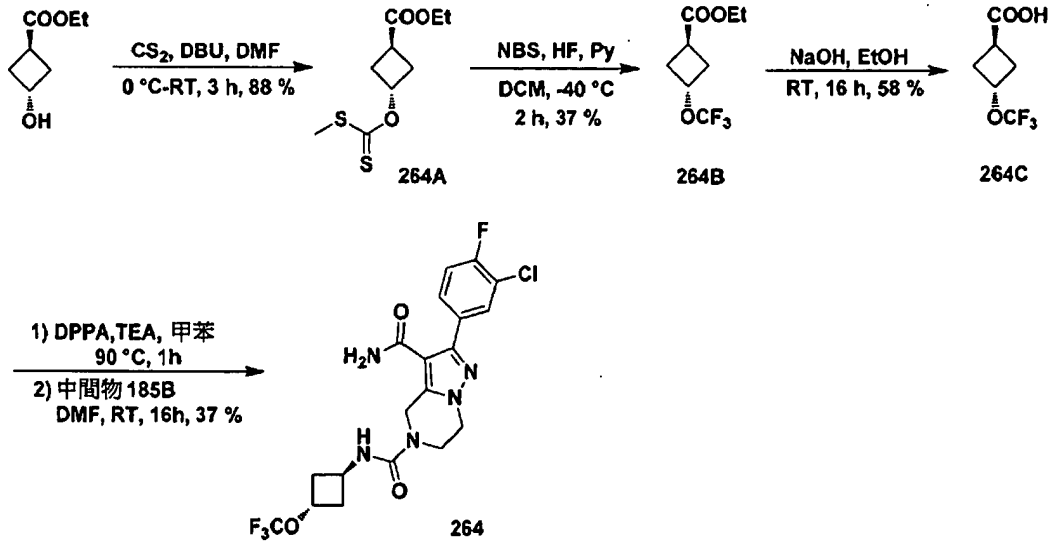
(s, 2H), 4.52 - 4.61 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.24 Hz, 2H), 3.80 - 3.91 (m, 3H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.18 - 2.27 (m, 2H)。

已與化合物**261**類似藉由使就地產生之**261C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表20中所示之化合物。

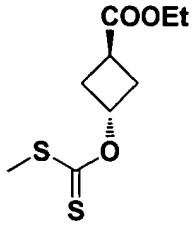
表20

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
262		2-(3-環苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458	9.20 8.50	A B
263		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	492	10.00 9.30	A B

流程25

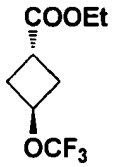


中間物**264A**：(1*r*,3*r*)-3-(((甲硫基)碳硫醯基)乙基)環丁烷甲酸乙酯



在0℃下向(1r,3r)-3-羥基環丁烷甲酸乙酯(2.8 g，19.42 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加DBU(5.85 g，23.31 mmol)且攪拌溶液10 min，之後在0℃下依序添加二硫化碳(4.68 mL，78 mmol)、MeI(6.07 mL，97 mmol)。在室溫下攪拌所得紅色溶液15 h。用水淬滅反應混合物且用乙醚(2×100 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈淡棕色液體狀之中間物**264A**(4.0 g，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.43 - 5.68 (m, 1H), 4.00 - 4.16 (t, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 2.55 - 2.78 (m, 3H), 1.93 - 2.43 (m, 2H), 0.98 - 1.38 (m, 3H)。

中間物**264B**：(1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸乙酯



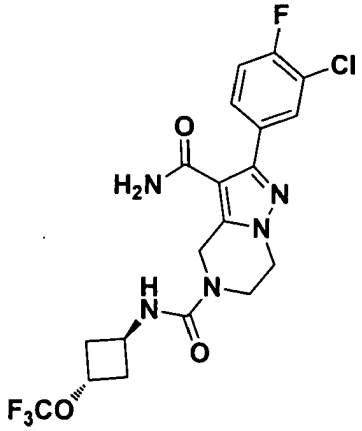
在-78℃下向1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(5.49 g，19.20 mmol)於DCM(30 mL)中之攪拌溶液中添加含70% HF之吡啶(6.65 mL，26 mmol)且在相同溫度下攪拌10，接著添加含中間物**264A**(1.5 g，6.4 mmol)之DCM(15 mL)且在0℃下攪拌2 h。反應混合物變為淡棕色。用乙醚稀釋反應混合物，用10% NaOH水溶液淬滅以調節至pH 10且用乙醚(2×100 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈淡棕色液體狀之中間物**264B**，未經任何純化即用於下一步驟中。(0.5 g，37%產率)。

中間物**264C**：(1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁烷甲酸



向中間物**264B**(0.5 g，2.36 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(0.189 g，4.71 mmol)於水(2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌16 h。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於水中且用EtOAc萃取。用HCl水溶液將水層之pH調節至3接著用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**264C**(0.25 g，產率58%)。粗化合物未經純化即直接用於庫爾提斯重排。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.42 (br. s., 1H), 4.91 (五重峰, J = 7.53 Hz, 1H), 3.05(m, 1H), 2.47 - 2.56 (m, 4H)。

化合物**264**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

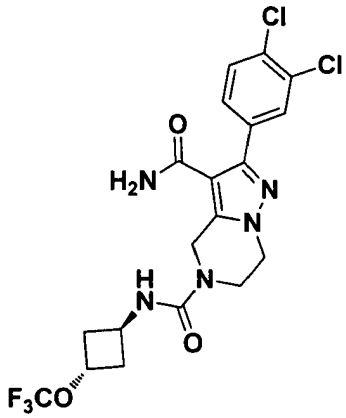


向中間物**264C**(30 mg，0.1 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.071 mL，0.51 mmol)、DPPA(0.028 mL，0.12 mmol)且在90℃下加熱1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.1 mmol)於DMF(1 ml)中之溶液且在室溫下攪拌15 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓蒸發。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**264**(17 mg，產率33%)。HPLC滯留時間為9.4 min及8.8 min(分別為方法A及B)。MS(ES)：m/z = 476

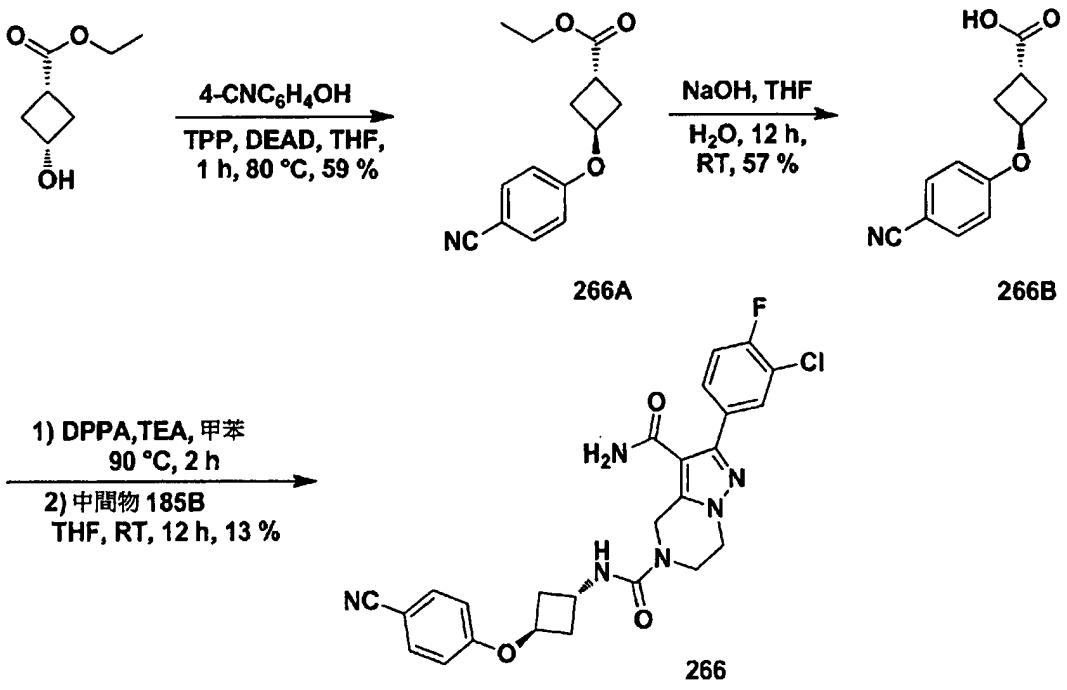
$[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H)。

已與化合物**264**類似藉由使就地產生之**264C**之異氰酸酯與**199B**偶合來製備表21中所示之化合物。

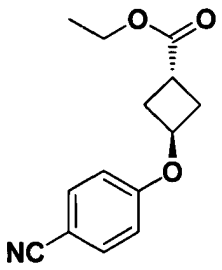
表21

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
265		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(三氟甲氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	492	9.82 9.25	A B

流程26

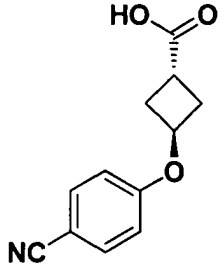


中間物**266A**：(1*r*,3*r*)-3-(4-氰基苯氧基)環丁烷甲酸乙酯



在室溫下向(1s,3s)-3-羥基環丁烷甲酸乙酯(0.9 g，6.24 mmol)、4-羥基苯甲腈(1.487 g，12.49 mmol)及三苯基膦(3.27 g，12.49 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中添加DEAD(2.451 mL，12.49 mmol)於THF中之溶液。接著在70℃下攪拌反應混合物3 h，之後移除揮發物。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色膠狀固體狀之中間物**266A**(0.1 g，14%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.59 (d, 2H), 7.14 - 6.84 (d, 2H), 5.04 - 4.78 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

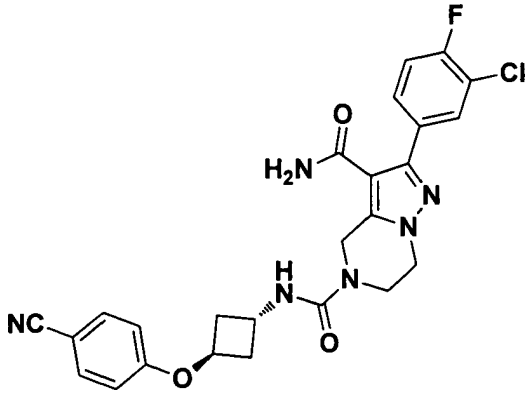
中間物**266B**：(1*r*,3*r*)-3-(4-氰基苯氧基)環丁烷甲酸



在室溫下向中間物**266A**(300 mg，1.223 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(147 mg，3.67 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液將殘餘物酸化至pH=2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O(2×10 mL)濕磨所得固體，得到呈灰白色固體狀之中間物**266B**(0.15 g，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 - 11.92 (br. s., 1H), 7.86 - 7.59 (d, 2H), 7.12 - 6.84 (d, 2H), 5.01 - 4.74

(m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H)。

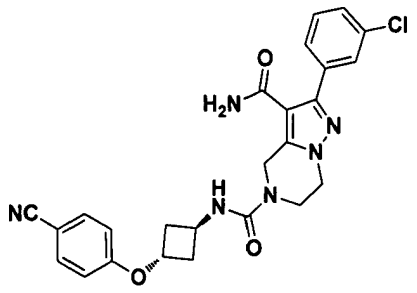
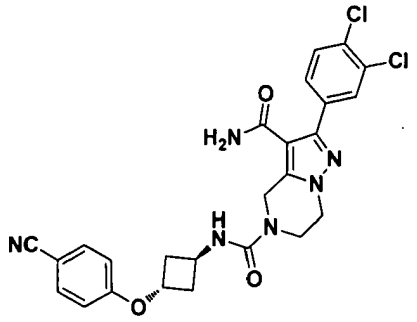
化合物**266**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(4-氰基苯氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



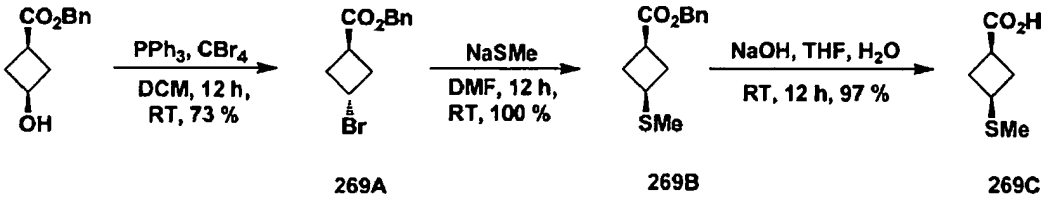
向中間物**266B**(44.2 mg，0.204 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.095 mL，0.679 mmol)、DPPA(0.058 mL，0.271 mmol)且將反應混合物加熱至90℃維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，用水及10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**266**(9 mg，13%)。HPLC滯留時間為1.555及1.547 min(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 472 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.74 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (br. s., 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H)。

已與化合物**266**類似藉由使就地產生之**266B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表22中所示之化合物。

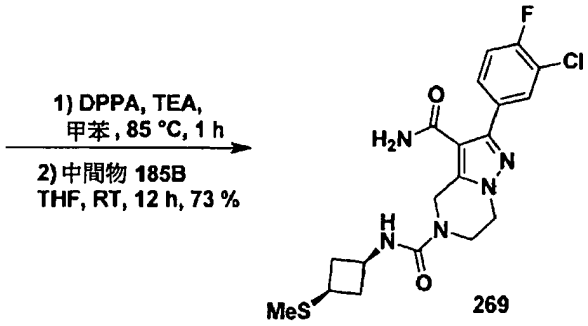
表22

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
267		2-(3-環苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-(4-氰基苯氧基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	491.2	1.511 1.504	E L
268		N^5-((1*r*,3*r*)-3-(4-氰基苯氧基)環丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	525.2	1.660 1.654	E L

流程27

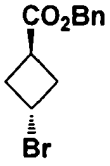


269A　　269B　　269C



269

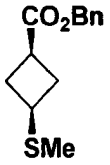
中間物**269A**：(1*r*,3*r*)-3-溴環丁烷甲酸苯甲酯



在0℃下向(1s,3s)-3-羥基環丁烷甲酸苯甲酯(2.0 g，9.7 mmol)於DCM(80 mL)中之攪拌溶液中依序逐份添加PPh_3(11.45 g，43.6 mmol)、CBr_4(12.86 g，38.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌

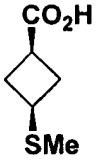
12 h。用水(10 mL)淬滅反應混合物且用DCM(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g EDISEP®管柱，用含5%EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**269A**(1.9 g，產率73%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.36 (s, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H)。

中間物**269B**：(1*s*,3*s*)-3-(甲硫基)環丁烷甲酸苯甲酯



向中間物**269A**(400 mg，1.486 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加NaSMe(208 mg，2.97 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。將反應混合物傾入水(50 mL)中且用Et_2O(3×30 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色液體狀之中間物**269B**(0.35 g，100%)。^{1}H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.43 - 7.30 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。

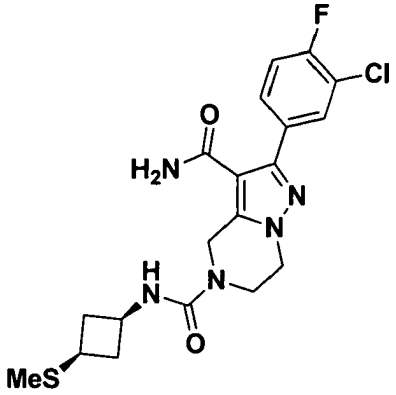
中間物**269C**：(1*s*,3*s*)-3-(甲硫基)環丁烷甲酸



向中間物**269B**(200 mg，0.846 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(102 mg，2.538 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物，用1.5 N HCl之水溶液酸化至pH 2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色膠狀之中間物**269C**(0.12 g，97%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (br. s., 1H), 3.06 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (s, 3H)。

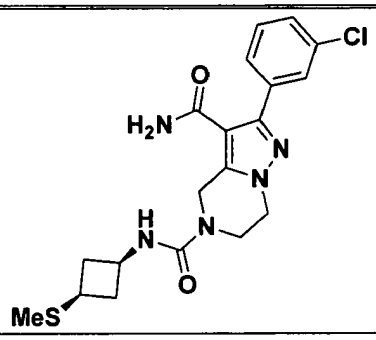
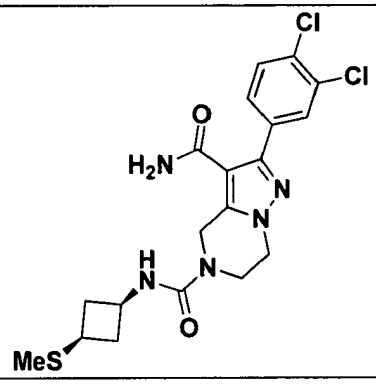
化合物**269**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲硫基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



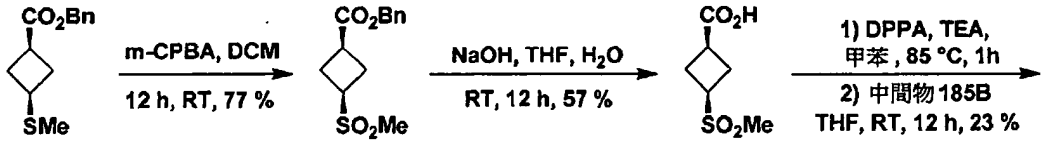
向中間物**269C**(74.4 mg，0.509 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.236 mL，1.697 mmol)、DPPA(0.146 mL，0.679 mmol)且在85℃下加熱澄清溶液且攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(100 mg，0.339 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物且相繼用水、10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**269**(0.015 g，10%)。HPLC滯留時間為1.303 min及1.307 min (分別為E及L)。MS(ES)：*m/z* = 438.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.53, 2.01 Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.04 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.17 (d, *J* = 10.04 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 3.96 - 4.07 (m, 1H), 3.79 - 3.88 (m, 2H), 3.03 (tt, *J* = 9.66, 7.40 Hz, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 2H), 2.01 - 2.05 (s, 3H), 1.89 - 2.00 (m, 2H)。

已與化合物**269**類似藉由使就地產生之**269C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表23中所示之化合物。

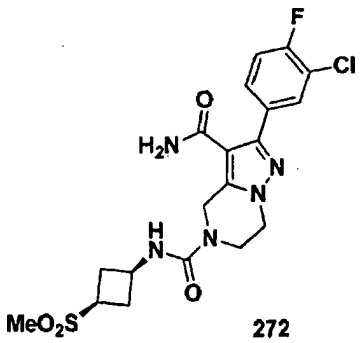
表23

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
270		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲硫基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	420.2	1.246 1.252	E L
271		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲硫基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	454.2	1.425 1.432	E L

流程28

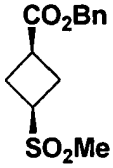


272A　　272B



272

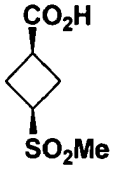
中間物**272A**：(1*s*,3*s*)-3-(甲基磺醯基)環丁烷甲酸苯甲酯



向(1s,3s)-3-(甲硫基)環丁烷甲酸苯甲酯(0.4 g，1.693 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中添加mCPBA(2.337 g，6.77 mmol)且在室

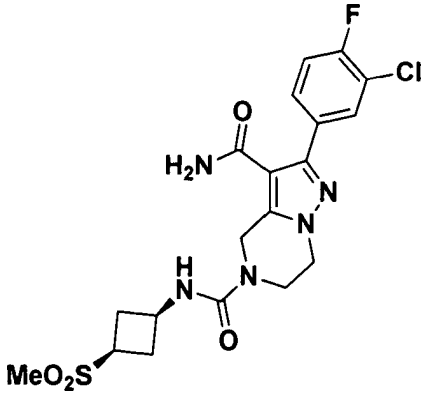
溫下攪拌反應混合物12 h。用DCM(40 mL)稀釋反應混合物且相繼用飽和$NaHSO_3$水溶液、10% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色半固體狀之中間物**272A**(0.35 g，77)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 2H)。

中間物**272B**：(1*s*,3*s*)-3-(甲基磺醯基)環丁烷甲酸



向中間物**272A**(400 mg，1.491 mmol)於THF(4 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(179 mg，4.47 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液將水溶液之pH調節至2，用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**272B**(150 mg，57%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.60 - 12.22 (br. s., 1H), 3.90 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 4H)。

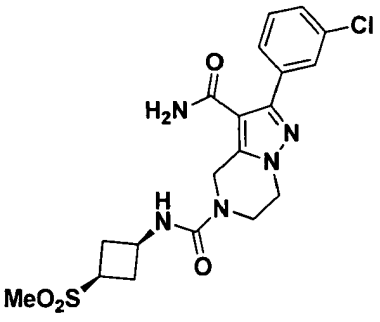
化合物**272**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲基磺醯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

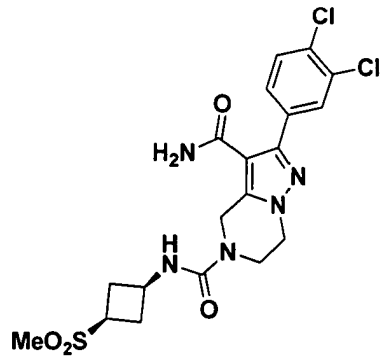


向中間物**272B**(24.19 mg，0.136 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.095 mL，0.679 mmol)、DPPA(0.058 mL，0.271 mmol)且在85℃下攪拌溶液1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，用水洗滌，鹽水，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**272**(0.015 g，產率23%)。HPLC滯留時間為0.999 min及0.999 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 470.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 3.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H)。

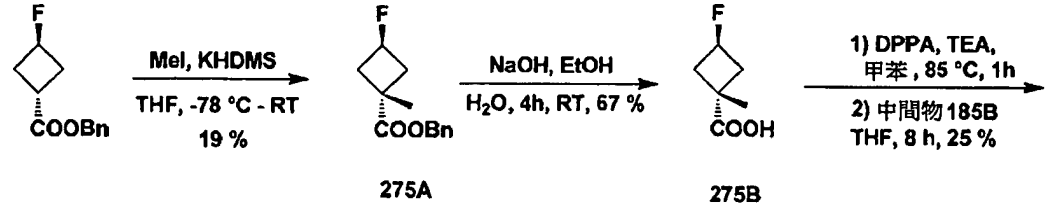
已與化合物**272**類似藉由使就地產生之**272B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表24中所示之化合物。

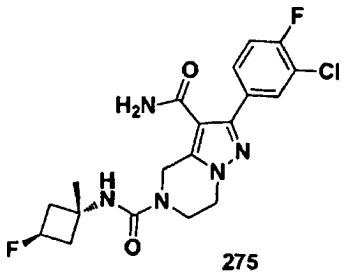
表24

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
273		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲基磺醯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	452.2	0.941 0.938	E L

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
274		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(甲基磺醯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	486.2	1.128 1.129	E L

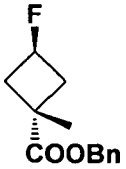
流程29





275

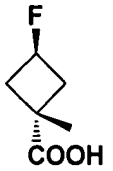
中間物**275A**：(1*r*,3*r*)-3-氟-1-甲基環丁烷甲酸苯甲酯



在-78℃下在氮氣下向3-氟環丁烷甲酸苯甲酯(0.5 g，2.4 mmol)及MeI(0.6 mL，9.60 mmol)於THF(12 mL)中之溶液中添加KHMDS溶液(19.21 mL，0.5 M甲苯溶液，9.6 mmol)且在-78℃下攪拌6 h。接著使反應物升溫至室溫且再攪拌16 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物質且用乙醚(2×25 mL)萃取。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含25% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**275A**(0.1 g，產率19%)。^1H NMR (400MHz, 氯

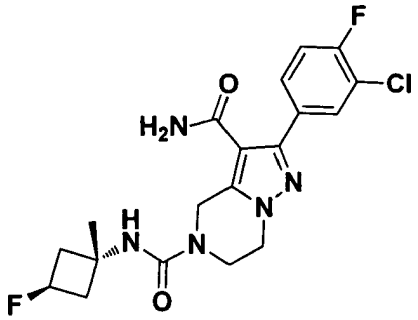
仿-d) δ ppm 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.14 (s, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.48 (s, 3H)。

中間物**275B**：(1*r*,3*r*)-3-氟-1-甲基環丁烷甲酸



向中間物**275A**(0.100 g，0.450 mmol)於乙醇(5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加5N NaOH水溶液(0.45 mL，2.250 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4 h。真空濃縮反應混合物；將殘餘物溶解於水中且用乙醚(2 ×10 mL)萃取。丟棄有機層；使用2N HCl水溶液將水層之pH調節至5且用DCM(2×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**275B**(40 mg，產率67%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.52 (br. s., 1H), 5.17 - 4.94 (m, 1H), 2.73 (dt, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H)。

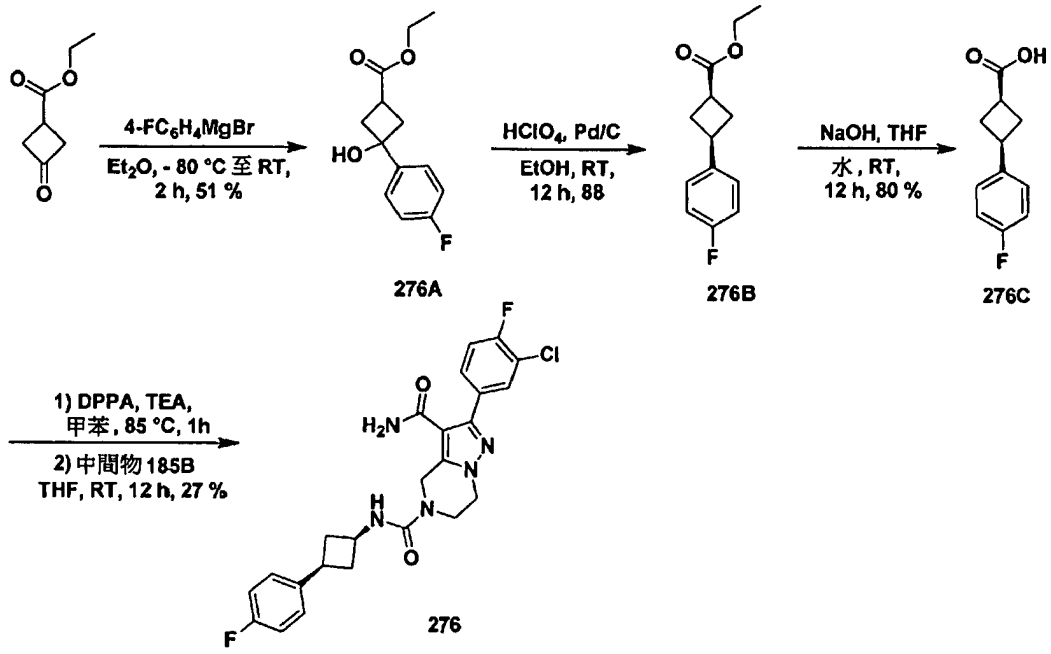
化合物**275**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*r*,3*r*)-3-氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



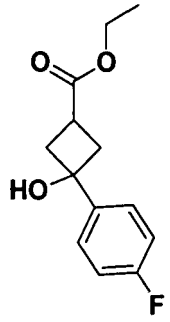
在室溫下在氮氣下向中間物**275B**(39.5 mg，0.299 mmol)於甲苯(5 ml)中之攪拌溶液中添加TEA(0.189 mL，1.357 mmol)、DPPA(0.125 mL，0.543 mmol)且在85℃下加熱1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(80 mg，0.271 mmol)於DMF中之溶液且在室溫下攪拌8 h。濃縮反應物質且使殘餘物分配於EtOAc與水之間。分離有機

層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含10% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之化合物**275**(29.66 mg，產率25%)。HPLC滯留時間為7.96及8.35 min (分別為方法B及C)。MS(ES)：*m/z* = 425 $[M+H]^+$；^1H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J* = 7.37, 2.08 Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.07 Hz, 1H), 7.16 - 7.39 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.94 - 5.26 (m, 1H)。

流程30



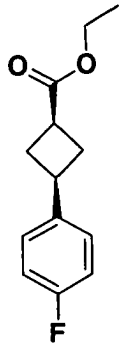
中間物**276A**：3-(4-氟苯基)-3-羥基環丁烷甲酸乙酯



向冷卻至-80℃之3-側氧基環丁烷甲酸乙酯(2 g，14.07 mmol)於無水Et_2O(30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴化4-氟苯基鎂(16.88 mL，16.88 mmol，1 M THF溶液)。接著使反應混合物升溫至室溫且再攪拌2 h。用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用

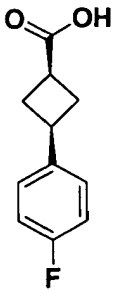
EtOAc(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含15% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**276A**(1.7 g，51%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (t, 3H)。

中間物**276B**：((1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁烷甲酸乙酯



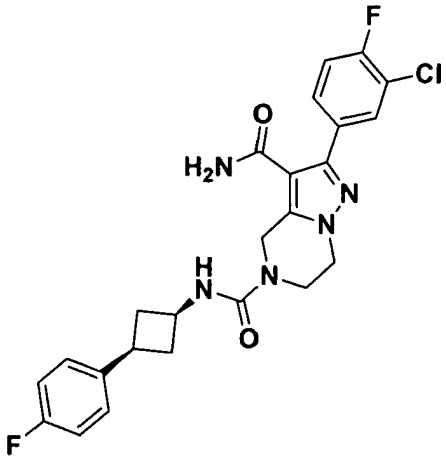
向中間物**276A**(1.7 g，7.14 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加過氯酸(0.429 mL，7.14 mmol)。也能夠N_2氛圍淨化反應混合物，之後添加Pd/C(600 mg)。將反應容器置於H_2氛圍(氣球壓力)下且在室溫下攪拌反應混合物12 h。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。使殘餘物分配於水與Et_2O之間。分離有機層且用Et_2O(3×30 mL)萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色液體狀之中間物**276B**(1.4 g，產率88%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

中間物**276C**：(1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁烷甲酸



向中間物**276B**(100 mg，0.450 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(54.0 mg，1.350 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液將殘餘物酸化至pH=2且用EtOAc(3×15 mL)萃取水溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色膠狀固體狀之中間物**276C**(70 mg，80%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.99 (br. s., 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H)。

化合物**276**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

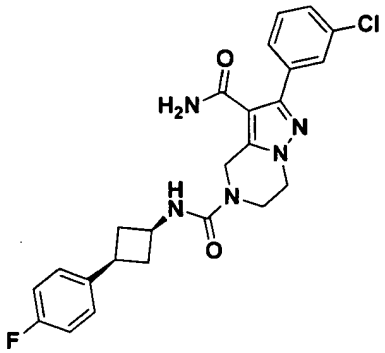
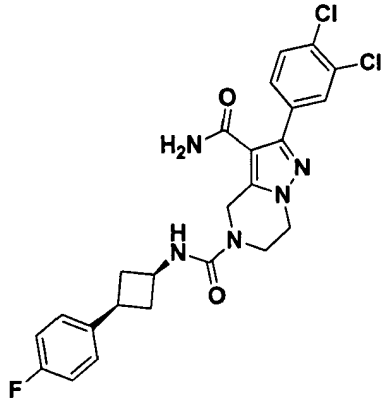


向中間物**276C**(26.4 mg，0.136 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.095 mL，0.679 mmol)、DPPA(0.058 mL，0.271 mmol)且在85℃下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(0.500 mL)中之溶液且在室溫下攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物且用水、10%$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化

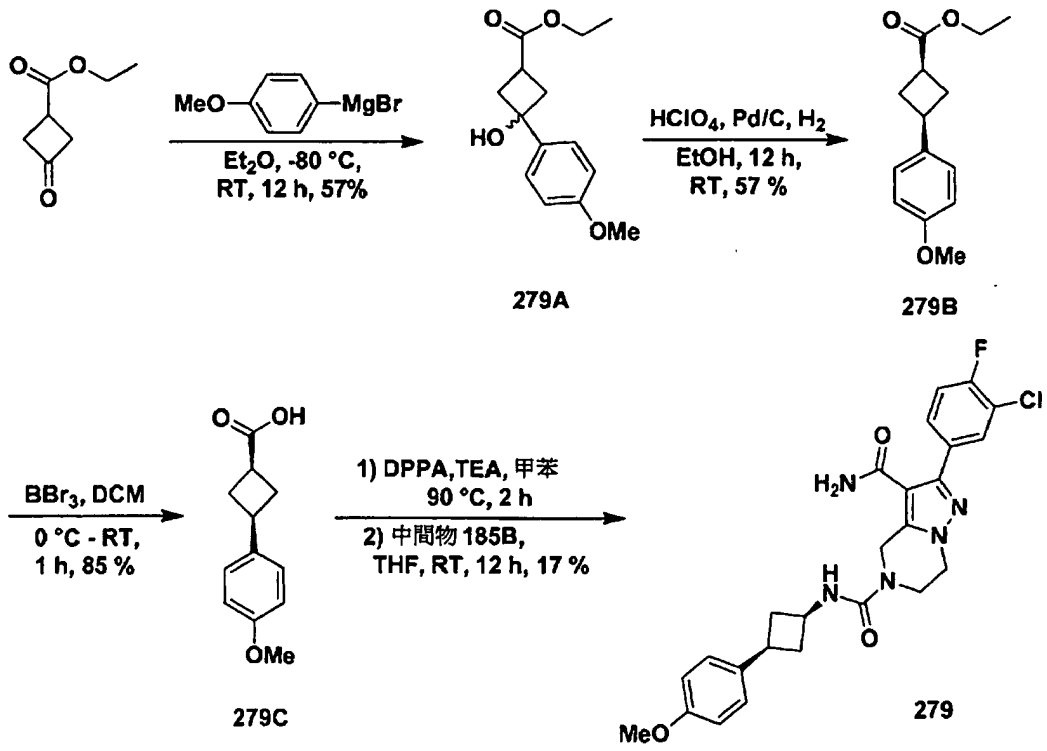
粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**276**(0.018 g，27%)。HPLC滯留時間為1.649 min及1.651 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 486.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.19 (br. s., 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H)。

已與化合物**276**類似藉由使就地產生之**276C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表25中所示之化合物。

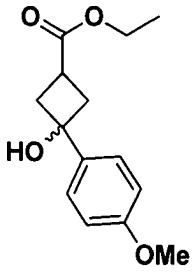
表25

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
277		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	468.3	1.606 1.608	E L
278		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	502.2	1.758 1.761	E L

流程31

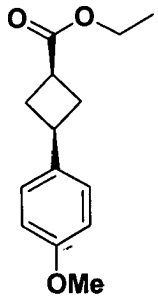


中間物**279A**：3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸乙酯



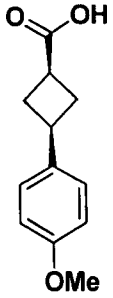
向冷卻至-80℃之3-側氧基環丁烷甲酸乙酯(3.0 g，21.1 mmol)於無水Et_2O(60 mL)中之溶液中逐滴添加溴化(4-甲氧基苯基)鎂之溶液(50.6 mL，25.3 mmol，2M THF溶液)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅反應混合物接著用EtOAc(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含15% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**279A**(3 g，57%)。^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 3H)。

中間物**279B**：(1*s*,3*s*)-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸乙酯



向中間物**279A**(3.0 g，12 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加過氯酸(0.721 mL，11.99 mmol)。用N_2氛圍淨化反應混合物，之後添加鈀/碳(1.020 g，0.959 mmol)。將反應容器置於H_2氛圍下(氣球壓力)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。經由CELITE®床過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含5% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色膠狀之中間物**279B**(1.6 g，57%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 - 6.81 (d, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (t, 3H)。

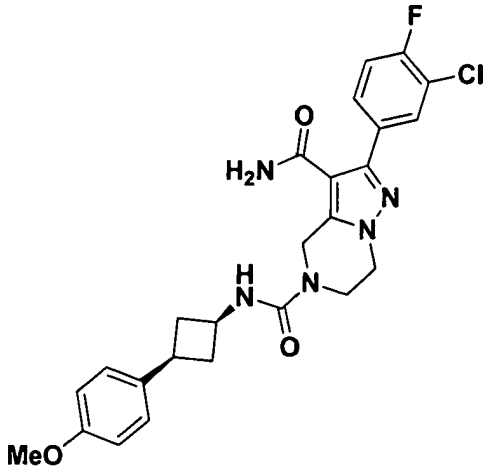
中間物**279C**：(1*s*,3*s*)-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸



在室溫下向中間物**279B**(200 mg，0.854 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(102 mg，2.56 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且用1.5N HC水溶液酸化殘餘物至pH為2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈無色膠狀之中間物**279C**(0.15 g，85%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 - 11.78 (br. s., 1H), 7.27 - 7.05 (d, 2H), 6.95 - 6.70 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.27 - 2.01 (m, 2H)。

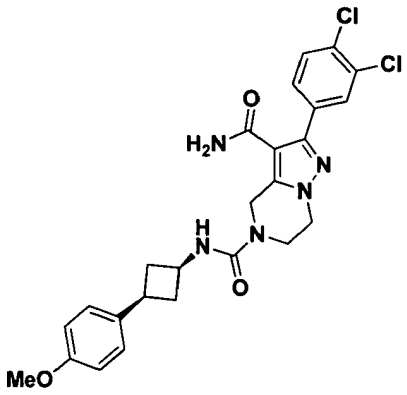
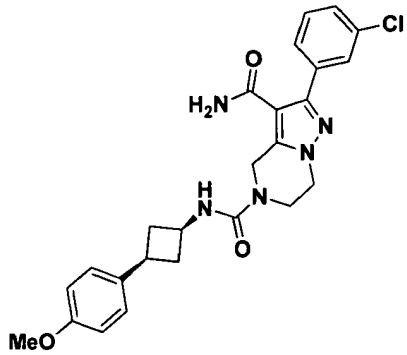
化合物**279**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-甲氧基苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



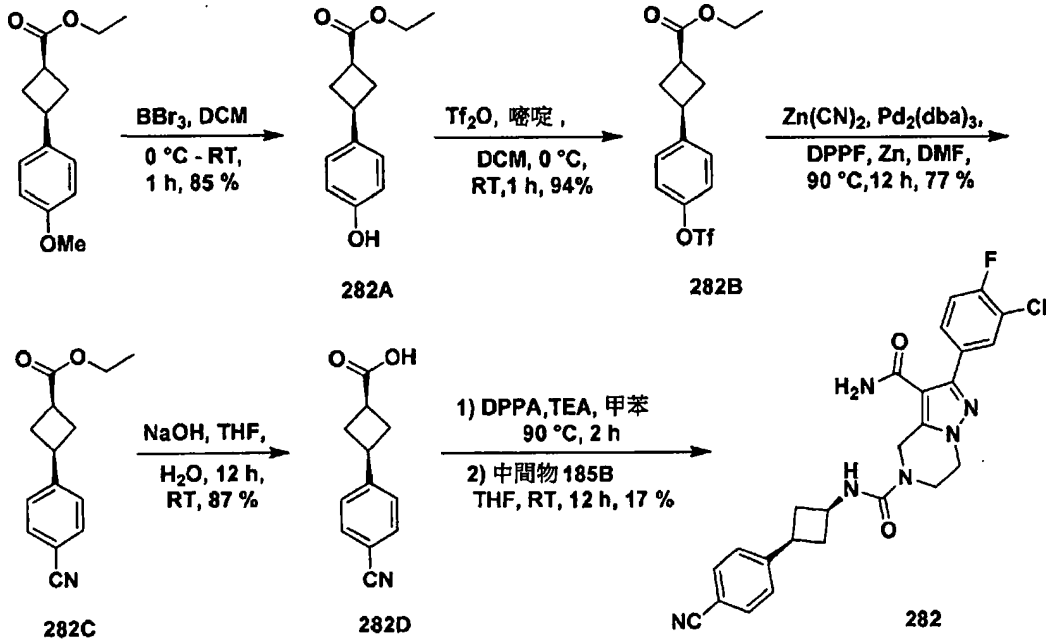
向中間物**279C**(52.5 mg，0.254 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.118 mL，0.848 mmol)、DPPA(0.073 mL，0.339 mmol)且將反應混合物加熱至90℃維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，用10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**279**(15 mg，17%)。HPLC滯留時間為1.655 min及1.663 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 498.3 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 2.3, 7.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 2.3, 4.8, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H)。

已與化合物**279**類似藉由使就地產生之**279C**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表26中所示之化合物。

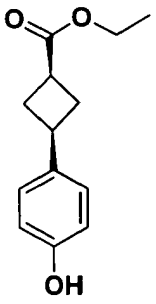
表26

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
280		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-甲氧基苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	514.2	1.751	L
281		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-甲氧基苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	480.3	1.611 1.620	E L

流程32

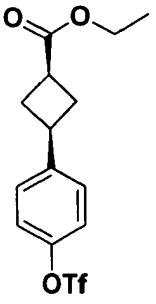


中間物**282A**：(1*s*,3*s*)-3-(4-羥苯基)環丁烷甲酸乙酯



在0℃下向(1s,3s)-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸乙酯(1.6 g，6.83 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液中逐滴添加BBr_3(20.49 mL，20.49 mmol)且使反應物質升溫至室溫且攪拌1 h。接著用DCM(30 mL)稀釋反應混合物，用水(20 mL)及10% $NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色膠狀之中間物**282A**(0.9 g，60%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

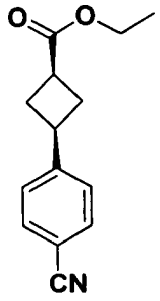
中間物**282B**：(1*s*,3*s*)-3-(4-(((三氟甲基)磺醯基)乙基)苯基)環丁烷甲酸乙酯



向中間物**282A**(0.2 g，0.908 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加吡啶(0.147 mL，1.816 mmol)且在0℃下隨後逐滴引入三氟甲烷磺酸酐(0.229 mL，1.362 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h，之後用DCM(30 mL)稀釋且依序用10% $NaHCO_3$水溶液(15 mL)、1.5N HCl

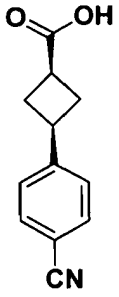
水溶液(10 mL)及鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色液體狀之中間物**282B**(0.3 g，94%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

中間物**282C**：(1*s*,3*s*)-3-(4-氰基苯基)環丁烷甲酸乙酯



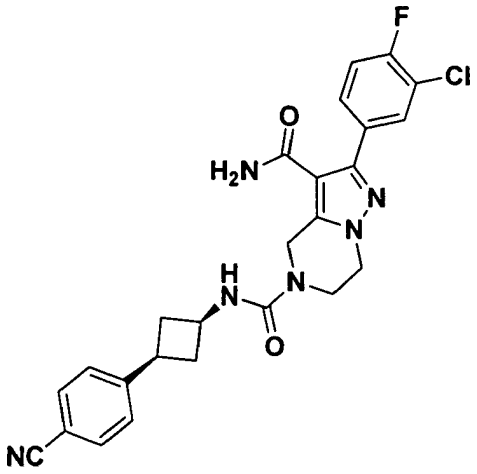
在室溫下向中間物**282B**(0.3 g，0.851 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加鋅(0.017 g，0.255 mmol)及氰化鋅(0.250 g，2.129 mmol)。用N_2使反應混合物脫氣15 min，之後添加(0.047 g，0.085 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.039 g，0.043 mmol)。再用N_2使所得溶液脫氣15 min。將反應混合物加熱至90℃且攪拌12 h。用水(40 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**282C**(0.15 g，77%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 - 7.68 (d, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.46 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.24 (m, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 3H)。

中間物**282D**：(1*s*,3*s*)-3-(4-氰基苯基)環丁烷甲酸



向中間物**282C**(0.17 g，0.741 mmol)於THF(2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH(0.036 g，1.483 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液將殘餘物酸化至pH 2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色液體狀之中間物**282D**(0.13 g，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.34 - 12.02 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 2H)。

化合物**282**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氰基苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

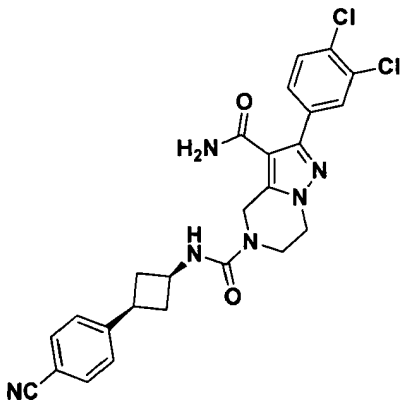
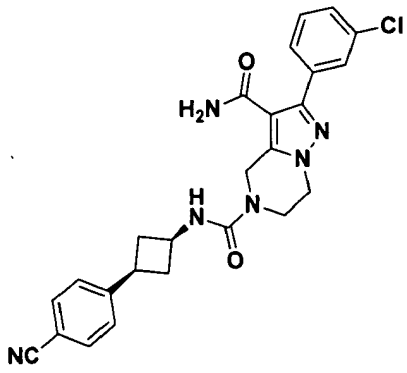


向中間物**282D**(41.0 mg，0.204 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.095 mL，0.679 mmol)、DPPA(0.058 mL，0.271 mmol)且將反應混合物加熱至90℃且攪拌維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且

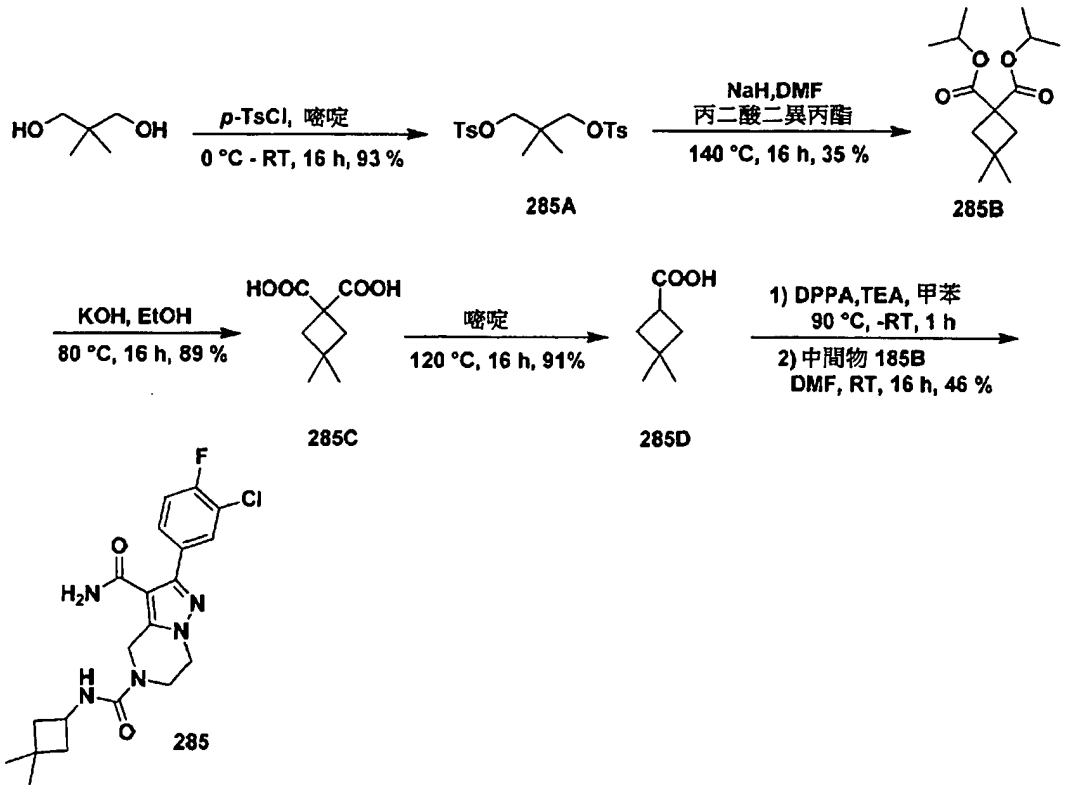
攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，相繼用10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**282**(28 mg，40%)。HPLC滯留時間為1.569及1.603 min(分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 493.2 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.68 (ddd, *J*=2.3, 4.8, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.11 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 3.84 (t, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H)。

已與化合物**282**類似藉由使就地產生之**282D**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表27中所示之化合物。

表27

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
283		N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氰基苯基)環丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	509.2	1.671 1.704	E L
284		2-(3-環苯基)-N^5-((1*s*,3*s*)-3-(4-氰基苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	475.3	1.546 1.553	E L

流程33

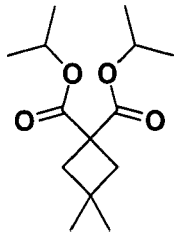


中間物**285A**：2,2-二甲基丙-1,3-二基雙(4-甲基苯磺酸酯)



在0℃下向對甲苯磺醯氯(16.47 g，86 mmol)於吡啶(20 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(3.0 g，28.8 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物16 h。在反應完成之後，用碎冰淬滅反應混合物且用EtOAc(2×100 mL)萃取。依序用1.5 N HCl水溶液、水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之中間物**285A**(11 g，產率93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.03 Hz, 4H), 3.72 (s, 4H), 2.42 (s, 6H), 0.77(s, 6H)。

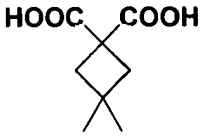
中間物**285B**：3,3-二甲基環丁-1,1-二甲酸二異丙酯



在室溫下向NaH(2.036 g，50.9 mmol，60wt%油狀懸浮液)於

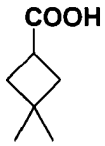
DMF(50 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加丙二酸二異丙酯(3.19 g，16.97 mmol)且攪拌反應混合物30 min。添加中間物**285A**(7.0 g，16.97 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液且在140℃下攪拌所得反應混合物16 h。使反應混合物冷卻至室溫，用碎冰淬滅且用乙醚(2×250 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**285B**(1.5 g，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.00 - 5.14 (m, 2H), 2.34 - 2.38 (m, 4H), 1.21 - 1.34 (m, 12H), 1.11 - 1.15 (m, 6H)。

中間物**285C**：3,3-二甲基環丁-1,1-二甲酸



向中間物**285B**(1.5 g，5.85 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加KOH(1.313 g，23.41 mmol)於水(10 mL)中之溶液。在80℃下攪拌所得溶液16 h。使反應混合物冷卻至室溫，用碎冰淬滅且用乙醚(2×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈黏性液體狀之中間物**285C**(0.9 g，產率89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.64 (br. s., 2H), 2.17 - 2.29 (m, 4H), 1.01-1.12 (m, 6H)。

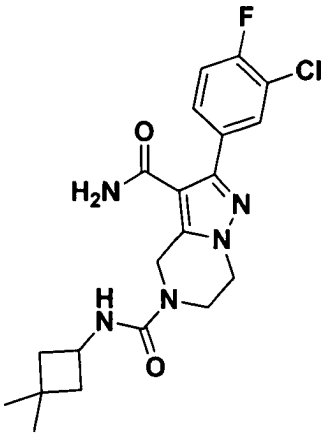
中間物**285D**：3,3-二甲基環丁烷甲酸



在120℃下攪拌中間物**285C**(250 mg，1.452 mmol)於吡啶(5 ml)中之溶液16 h。接著使反應混合物冷卻至室溫，在0℃下用1.5 N HCl水溶液淬滅，且用乙醚(2×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈黏性液體狀之中間物**285D**(170 mg，產率91%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.90 - 3.02 (m, 1H), 1.84 -

1.95 (m, 4H), 1.07 - 1.14 (m, 3H), 0.99 - 1.07 (m, 3H)。

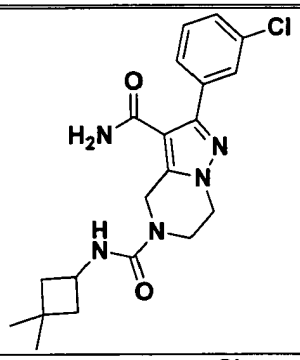
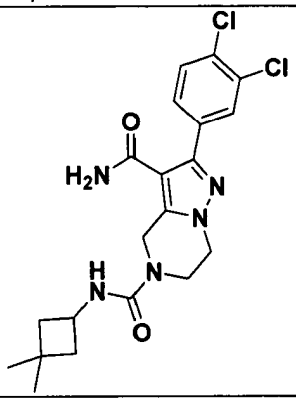
化合物**285**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



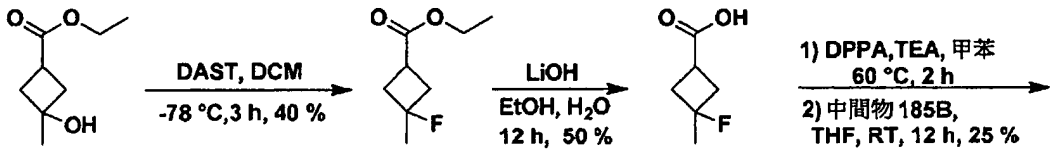
向中間物**285D**(13 mg，0.1 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.071 mL，0.509 mmol)、DPPA(0.028 mL，0.122 mmol)且將反應混合物加熱至90℃維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於DMF(1 ml)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用10% $NaHCO_3$淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓蒸發濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物得到化合物**285**(20 mg，46%)。HPLC滯留時間為9.40 min及8.50 min (分別為方法A及B)。MS(ES)：*m/z* = 420 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.90 (m, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.14 - 7.40 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06 - 4.20 (m, 3H), 3.82 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 7.53 Hz, 6H)。

已與化合物**285**類似藉由使就地產生之**285D**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表28中所示之化合物。

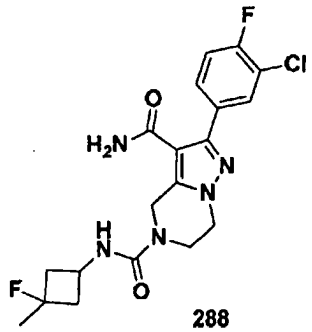
表28

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
286		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	402	9.14 8.24	A B
287		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	436	9.8 8.8	A B

流程34

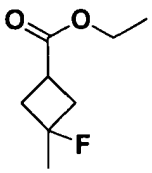


288A　　288B



288

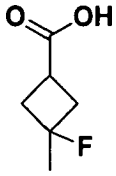
中間物**288A**：3-氟-3-甲基環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向3-羥基-3-甲基環丁烷甲酸乙酯(500 mg，3.16 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加DAST(0.626 mL，4.74 mmol)且使反應

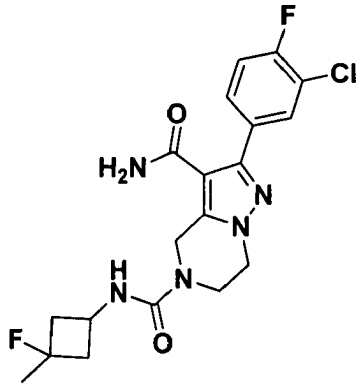
混合物緩慢升溫至室溫且攪拌3 h。用DCM(25 mL)稀釋反應混合物，用H_2O及飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含25% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**288A**(0.2 g，產率40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 18 Hz, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 3H)。

中間物**288B**：3-氟-3-甲基環錠玩甲酸



向中間物**288A**(0.2 g，1.249 mmol)於乙醇(2 mL)及H_2O(1 mL)中之溶液中添加LiOH(0.060 g，2.497 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓濃縮乙醇且用1.5N HCl水溶液酸化殘餘物且用DCM(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色液體狀之**288B**(80 mg，產率50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 1.44(d, *J* = 18 Hz, 3H)。

化合物**288**：2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-氟-3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺

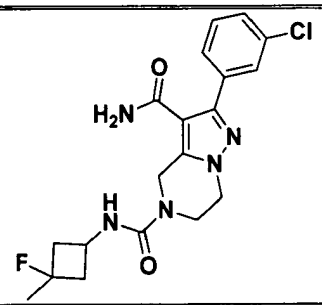
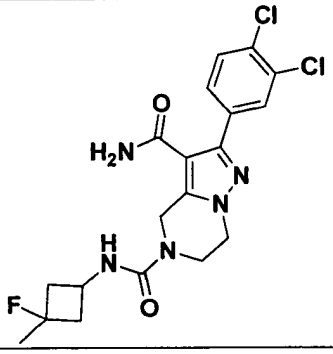


向中間物**288B**(76 mg，0.578 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添

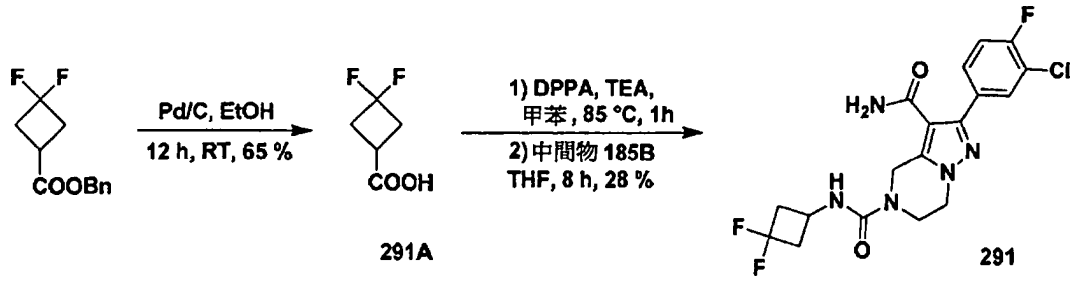
加TEA(0.121 mL，0.868 mmol)、DPPA(0.166 mL，0.723 mmol)且在60℃下攪拌反應混合物2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(90 mg，0.289 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用水(25 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**288**(15 mg，產率25%)。MS(ES)：*m/z* = 423 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.25 min及1.29 min (分別為方法E及L)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J* = 7.28, 2.13 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.64, 4.82, 2.16 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.04 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.07 (d, *J* = 6.53 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.33 Hz, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 1H), 2.07 - 2.22 (m, 2H), 1.37 - 1.48 (m, 3H)。

已與化合物**288**類似藉由使就地產生之**288B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表29中所示之化合物。

表29

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
289		2-(3-環苯基)-N^5-(3-氟-3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	406.2	7.609 7.955	B M
290		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3-氟-3-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	440.2	8.447 8.893	B M

流程35

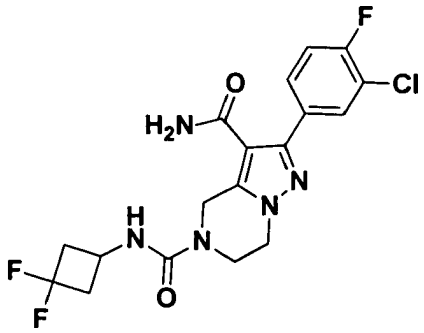


中間物**291A**：3,3-二氟環丁烷甲酸



向3,3-二氟環丁烷甲酸苯甲酯(1.4 g，6.2 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(500 mg)且在室溫下在氫氣氛圍(1 atm)下攪拌反應混合物12 h。反應混合物經由CELITE®襯墊過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**291A**(550 mg，產率65%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.97 - 12.76 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.64 (m, 4H)。

化合物**291**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺

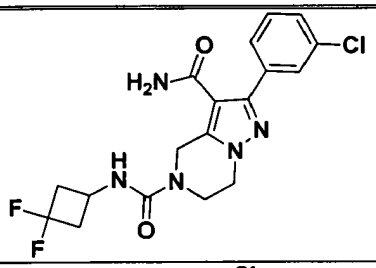
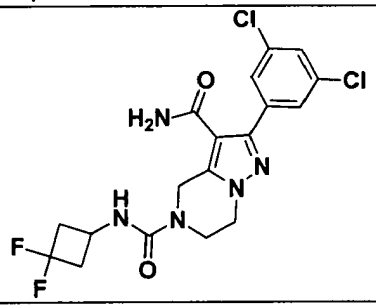
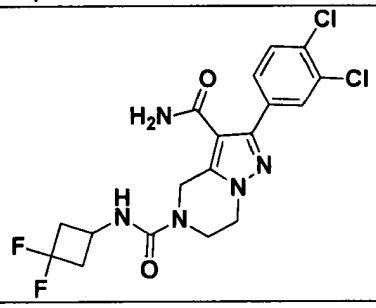


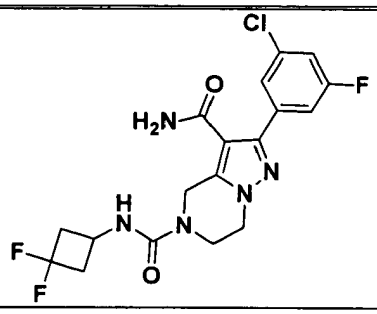
向中間物**291A**(236 mg，1.731 mmol)於甲苯(12 mL)中之攪拌溶液中添加茶(0.709 mL，5.09 mmol)、DPPA(0.467 mL，2.036 mmol)，且在85℃下加熱反應混合物1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(300 mg，1.018 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌8 h。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水層。

用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**291**(121 mg，27.5%)。HPLC滯留時間為7.98 min及5.58 min (分別為方法B及A)。MS(ES)：*m/z* = 428 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 4.71 - 4.76 (m, 2H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 3.95 - 4.07 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 2.78 - 2.90 (m, 2H), 2.54 - 2.70 (m, 2H)。

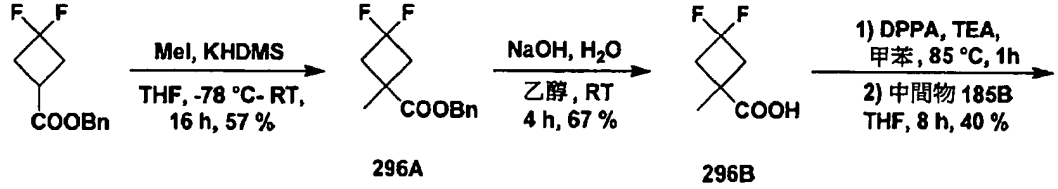
已與化合物**291**類似藉由使就地產生之**291A**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表30中所示之化合物。

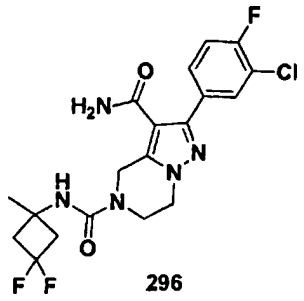
表30

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
292		2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410	1.18 1.16	L E
293		2-(3,5-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	444	1.39 1.39	L E
294		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	444	1.35 1.35	L E

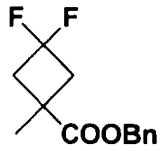
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
295		2-(3-氯-5-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	428	1.26 1.27	L E

流程36



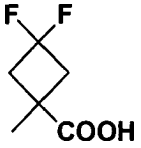


中間物**296A**：3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸苯甲酯



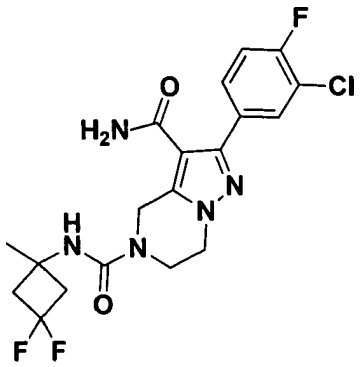
在-78℃下在N_2氛圍下向3,3-二氟環丁烷甲酸苯甲酯(2 g，8.84 mmol)及MeI(2.202 mL，35.4 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加KHMDS之溶液(35.4 mL，17.68 mmol，0.5 M甲苯溶液)。接著在-78℃下攪拌反應混合物6 h，之後使得升溫至室溫且攪拌隔夜。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物質且用乙醚(3×25 mL)萃取。用水洗滌合併之有機溶離份，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(40 g EDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**296A**(1.2 g，56.5%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.50 - 7.23 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.22 - 2.97 (m, 2H), 2.60 - 2.28 (m, 2H), 1.51 (s, 3H)。

中間物**296B**：3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸



向中間物**296A**(1.2 g，4.99 mmol)於乙醇(5 ml)中之溶液中添加5N NaOH水溶液(4.99 mL，24.97 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4 h。減壓濃縮反應混合物；將殘餘物溶解於水中且用乙醚(3×5 mL)萃取。使用2N HCl水溶液將水溶液之pH調節至7.0且用DCM(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色液體(500 mg，67%)狀之中間物**296B**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.73 - 12.70 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

化合物**296**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

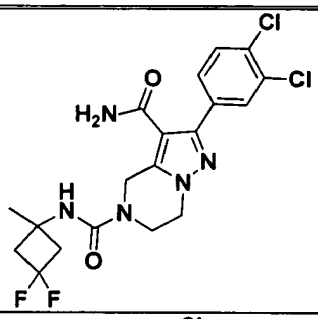
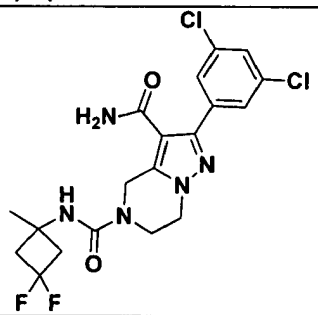
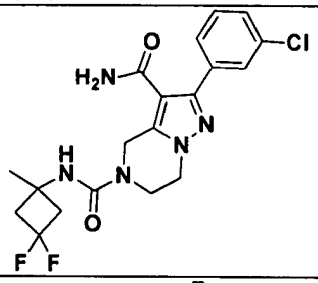
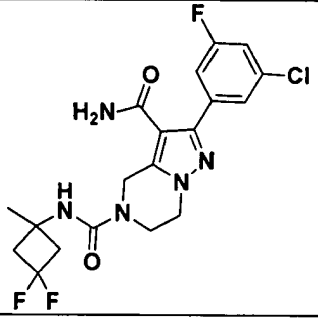


向中間物**296B**(30.6 mg，0.204 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加TEA(0.071 mL，0.509 mmol)、DPPA(0.047 mL，0.204 mmol)且將反應混合物加熱至85℃且攪拌1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。濃縮反應混合物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取殘餘物。用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**296**(16 mg，34.8%)。HPLC滯留時間為1.33 min及1.35 min (分別為方法J及K)。MS(ES)：*m/z* =

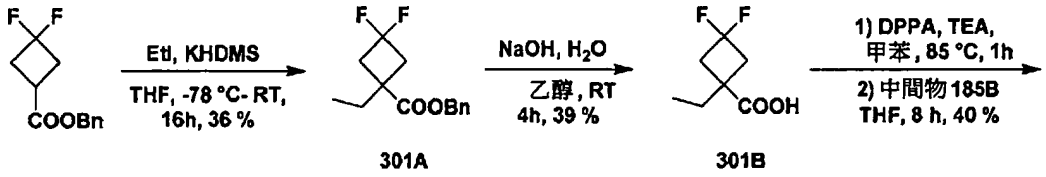
442 $[M+1]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 - 7.89 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.09 - 7.33 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 3.78 - 3.88 (m, 2H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 1.45 (s, 3H)。

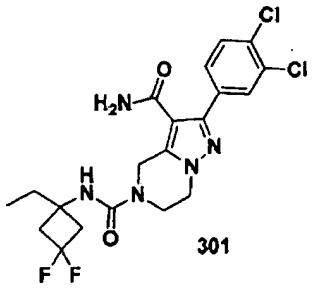
已與化合物**296**類似藉由使就地產生之**296B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表31中所示之化合物。

表31

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
297		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458	1.48 1.47	L E
298		2-(3,5-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458	1.52 1.50	L E
299		2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424	7.95 8.51	B C
300		2-(3-氯-5-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	442	1.35 1.44	E L

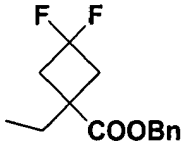
流程37





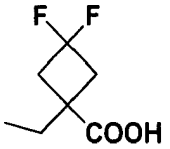
301

中間物**301A**：1-乙基-3,3-二氟環丁烷甲酸苯甲酯



在-78℃下在N_2氛圍下向3,3-二氟環丁烷甲酸苯甲酯(500 mg，2.210 mmol)及EtI(0.714 mL，8.84 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加KHMDS之溶液(8.84 mL，4.42 mmol，0.5 M甲苯溶液)。在-78℃下攪拌所得溶液6 h。接著使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物質且用乙醚(3×25 mL)萃取水層。用水洗滌合併之有機溶離份，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(4 g EDISEP®管柱，用含15%EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**301A**(200 mg，35.6%)。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.32 - 7.44 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 2.90 - 3.11 (m, 2H), 2.38 - 2.57 (m, 2H), 1.28 (dt, J = 8.97, 7.03 Hz, 2H), 0.79 - 0.93 (m, 3H)。

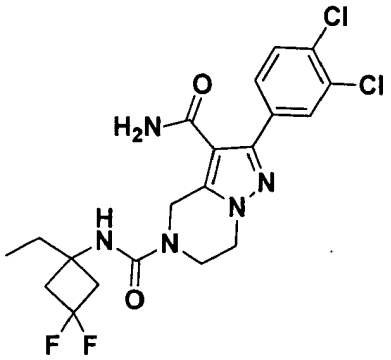
中間物**301B**：1-乙基-3,3-二氟環丁烷甲酸



向中間物**301A**(0.2 g，0.787 mmol)於乙醇(5 ml)及水(1 mL)中之溶液中添加5N NaOH水溶液(0.787 mL，3.93 mmol)且在室溫下攪拌反

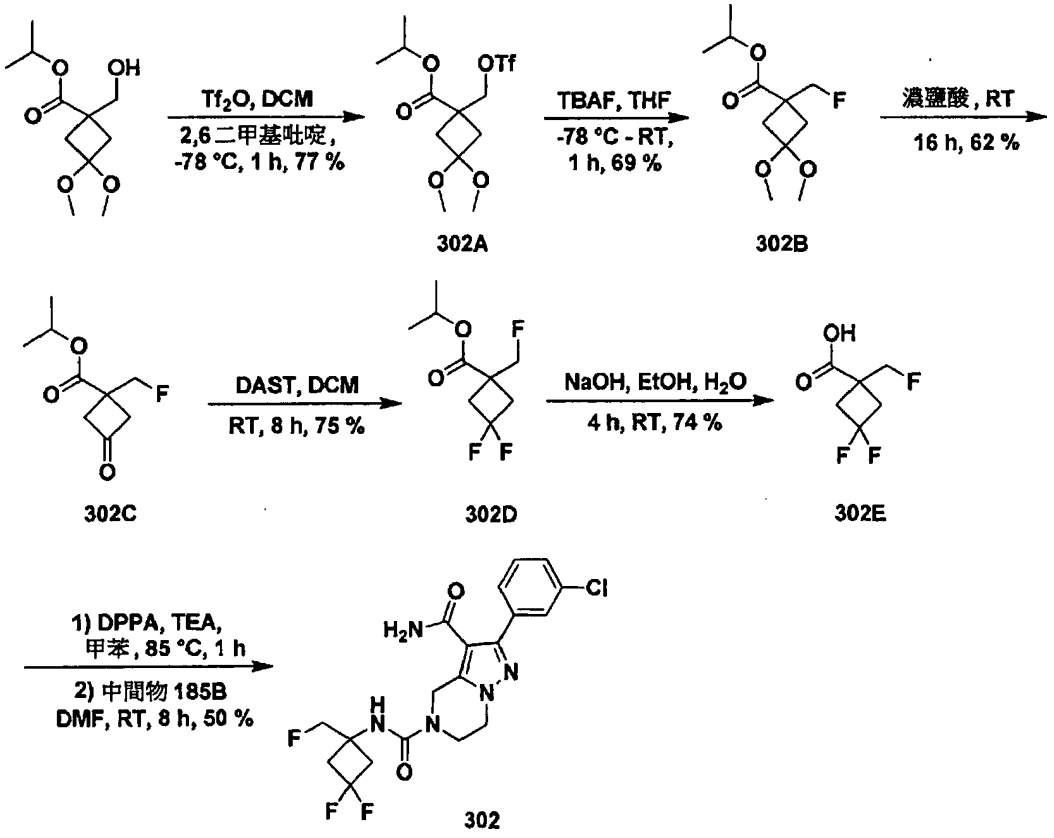
應混合物4 h。減壓濃縮反應混合物且用水稀釋殘餘物且用乙醚(3×5 mL)萃取。使用2N HCl水溶液將水溶液之pH調節至7.0且用DCM(3×10 mL)萃取水相。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色液體狀之中間物**301B**(50 mg，38.7%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.63 - 12.75 (m, 1H), 2.80 - 2.97 (m, 2H), 2.57-245 (m, 2H), 1.77 (q, *J* = 7.55 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.37 Hz, 3H)。

化合物**301**：2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1-乙基-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

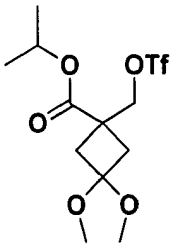


在室溫下在氮氣下向中間物**301B**(26.9 mg，0.164 mmol)於甲苯(4 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.067 mL，0.482 mmol)、DPPA(0.044 mL，0.193 mmol)且在85℃下加熱1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.096 mmol)於THF中之溶液且攪拌8 h。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**301**(18.1 mg，40%)。HPLC滯留時間為1.60 min及1.59 min (分別為方法L及E)。MS(ES)：*m/z* = 472 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.22 - 7.43 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.70 - 2.83 (m, 2H), 2.53 - 2.65 (m, 2H), 1.79 (q, *J* = 7.36 Hz, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H)。

流程38



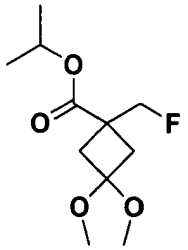
中間物**302A**：3,3-二甲氧基-1-((((三氟甲基)磺醯基)乙基)甲基)環丁烷甲酸異丙酯



向冷卻至-78℃之1-(羥甲基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸異丙酯(1.5 g，6.46 mmol)及2,6-二甲基吡啶(1.122 mL，9.69 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(1.309 mL，7.75 mmol)且攪拌所得溶液1 h。用水淬滅反應混合物且用DCM(3×25 mL)萃取。依序用飽和$NaHCO_3$水溶液、1N HCl水溶液及鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡棕色液體狀之中間物**302A**(1.8 g，77%)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.99 - 5.13 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.16

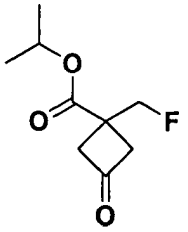
(d, J = 1.51 Hz, 6H), 2.62 (d, J = 13.55 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 14.05 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.53 Hz, 6H)。

中間物**302B**：1-(氟甲基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸異丙酯



在-78℃下向中間物**302A**(1.8 g，4.94 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加TBAF(5.93 mL，5.93 mmol，1 M THF溶液)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著用冰冷水淬滅且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含25%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**302B**(0.8 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.06 (s, 1H), 4.51 - 4.72 (m, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.56 (dd, J = 13.55, 2.01 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 14.06 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.02 Hz, 6H)。

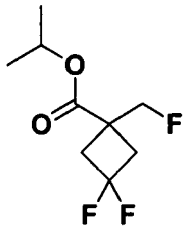
中間物**302C**：1-(氟甲基)-3-側氧基環丁烷甲酸異丙酯



向中間物**302B**(0.6 g，2.56 mmol)於中之攪拌溶液中添加濃HCl水溶液(1.576 mL，20.49 mmol)且在室溫下攪拌反應物質16 h。用DCM(3×10 mL)萃取反應物且用水及10% $NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色液體狀之中間物**302C**(0.3 g，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.12 (s, 1H), 4.67 - 4.87 (m, 2H), 3.44 - 3.64 (m, 2H), 3.12 - 3.31 (m, 2H), 1.29 (d, J

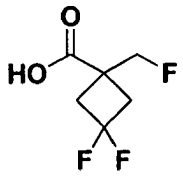
= 6.53 Hz, 6H)。

中間物**302D**：3,3-二氟-1-(氟甲基)環丁烷甲酸異丙酯



在氮氣下向中間物**302C**(0.3 g，1.594 mmol)於DCM(6 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(0.211 mL，1.594 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物8 h。用DCM(25 mL)稀釋反應物質，依序用10% $NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**302D**(0.25 g，75%)。粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.08 (s, 1H), 4.46 - 4.84 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 13.55 Hz, 2H), 2.58 - 2.79 (m, 2H), 1.15 - 1.32 (m, 6H)。

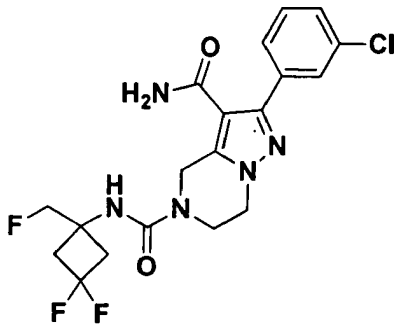
中間物**302E**：3,3-二氟-1-(氟甲基)環丁烷甲酸



向中間物**302D**(0.25 g，1.189 mmol)於乙醇(5 ml)中之溶液中添加NaOH(1.189 mL，5.95 mmol，5 M水溶液)且在室溫下攪拌反應混合物8 h。真空濃縮反應混合物，溶解於水中且用乙醚萃取。使用2N HCl水溶液將水溶液之pH調節至7且用DCM(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**302E**(0.12 g，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02 - 13.40 (br. s., 1H), 4.53 - 4.76 (m, 2H), 2.95 (q, *J* = 13.22 Hz, 2H), 2.59 - 2.78 (m, 2H)。

化合物**302**：2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡

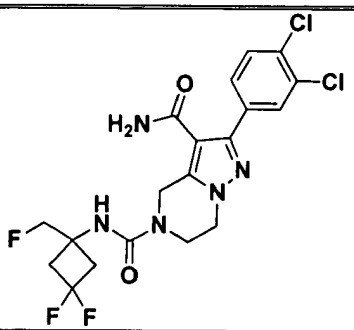
唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



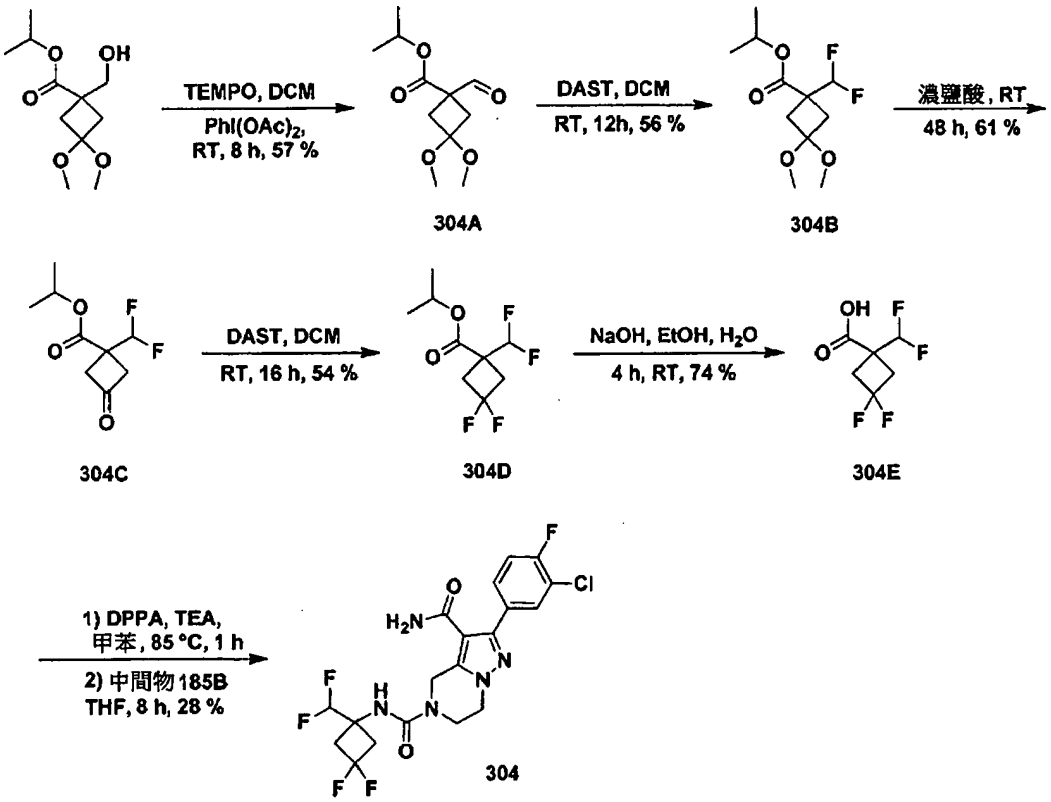
向中間物**302E**(26.7 mg，0.159 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.101 mL，0.723 mmol)、DPPA(0.066 mL，0.289 mmol)且將溶液加熱至85℃維持1 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**156E**(40 mg，0.145 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物8 h。接著濃縮且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**302**(32 mg，50%)。HPLC滯留時間為1.41 min及1.41 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 441 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (t, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 6.65, 1.95 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (br. s., 1H), 4.75 (s, 2H), 4.44 - 4.61 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 12.30 Hz, 4H)。

已與化合物**302**藉由使就地產生之**302E**之異氰酸酯與**199B**偶合類似來製備表32所示之化合物。

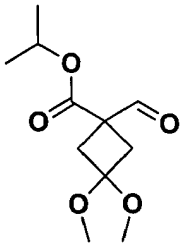
表32

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
303		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(氟甲基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	476	1.58 1.59	E L

流程39

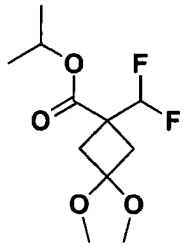


中間物**304A**：1-甲醯基-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸異丙酯



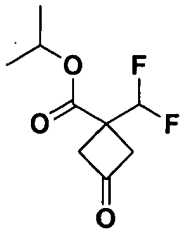
向1-(羥甲基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸異丙酯(2.3 g，9.90 mmol)於DCM(45 mL)中之溶液中添加二乙酸氧碘苯(4.78 g，14.85 mmol)及TEPO(0.155 g，0.990 mmol)及在室溫下攪拌混合物8 h。用DCM(25 mL)稀釋反應物質，用10% $NaHCO_3$水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含5% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**304A**(1.3 g，57%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.18 Hz, 6H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.42 Hz, 6H)。

中間物**304B**：1-(二氟甲基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸異丙酯



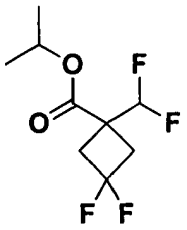
在氮氣下向中間物**304A**(1.3 g，5.65 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(1.492 mL，11.29 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。用DCM(25 mL)稀釋反應物質，用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅，用水、鹽水、Na_2SO_4洗滌，過濾且濃縮濾液，得到中間物**304B**(0.8 g，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.86 - 6.19 (m, 1H), 5.05 - 5.15 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 3.51 Hz, 6H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 13.55 Hz, 2H), 1.22 - 1.29 (m, 6H)。

中間物**304C**：1-(二氟甲基)-3-側氧基環丁烷甲酸異丙酯



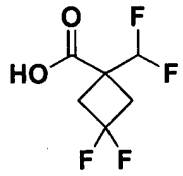
向中間物**304B**(300 mg，1.189 mmol)於中之攪拌溶液中添加濃HCl水溶液(0.457 mL，5.94 mmol)且在室溫下攪拌反應物質48 h。用水淬滅反應物且用DCM (2×25 mL)萃取。用水、10% $NaHCO_3$水溶液洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含25%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**304C**(150 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.40 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.33 - 3.51 (m, 4H), 1.23 - 1.33 (m, 6H)。

中間物**304D**：1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁烷甲酸異丙酯



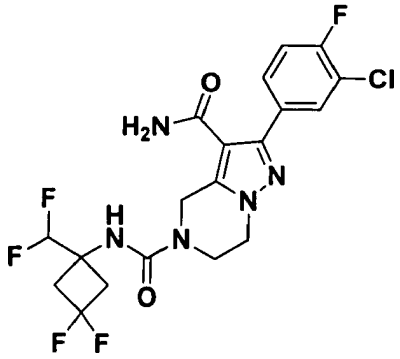
在氮氣下向中間物**304C**(150 mg，0.727 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(0.192 mL，1.455 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h，接著用DCM(15 mL)稀釋且用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機層，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含10%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**304D**(90 mg，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.16 (s, 1H), 5.03 - 5.18 (m, 1H), 2.89 - 3.06 (m, 4H), 1.22 - 1.35 (m, 6H)。

中間物**304E**：1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁烷甲酸



向中間物**304D**(500 mg，2.191 mmol)於乙醇(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加NaOH(2.191 mL，10.96 mmol，5 M水溶液)且在室溫下攪拌所得溶液4 h。減壓移除EtOH，且用1.5 N HCl水溶液酸化水溶液，接著用DCM(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**304E**(300 mg，產率74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.87 (br. s., 1H), 6.21 - 6.63 (m, 1H), 2.77 - 3.11 (m, 4H)。

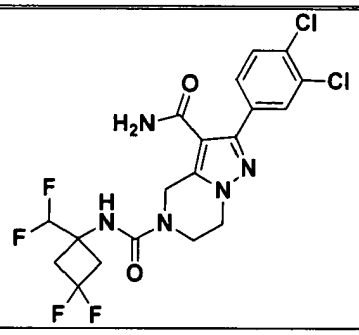
化合物**304**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

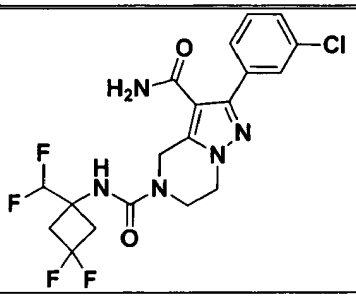


向中間物**304E**(26.3 mg，0.141 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加茶(0.090 mL，0.643 mmol)及DPPA(0.059 mL，0.257 mmol)且在85℃下加熱所得溶液1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.129 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌8 h。濃縮且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取殘餘物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**304**(18 mg，28%)。HPLC滯留時間為1.57 min及1.59 min (分別為方法E及L)。ES(MS): m/z = 478 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.45 - 7.21 (m, 2H), 6.47 - 6.11 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 2H)。

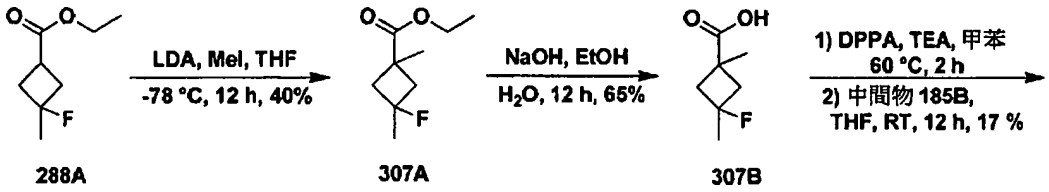
已與化合物**304**類似藉由使就地產生之**282E**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表33中所示之化合物。

表33

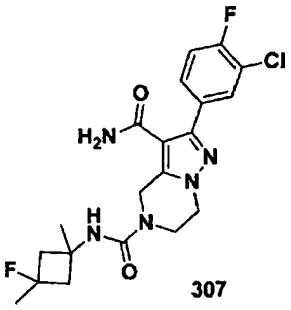
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
305		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	494	1.66 1.71	E L

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
306		2-(3-環苯基)-N^5-(1-(二氟甲基)-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	460	1.52 1.55	E L

流程40

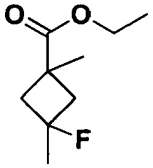


288A　307A　307B



307

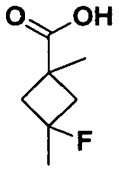
中間物**307A**：3-氟-1,3-二甲基環丁烷甲酸乙酯



在-78℃下向中間物**288A**(0.13 g，0.812 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中逐滴添加LDA(1.623 mL，1.623 mmol，1 M THF溶液)且在相同溫度下攪拌反應混合物45 min。接著在-78℃下添加MeI(0.203 mL，3.25 mmol)且使混合物緩慢升溫至室溫且對於12 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc(2×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**307A**(85 mg，60%)。粗產物未經進一步純化即在皂化條件進行反應。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 18 Hz, 3H), 1.36

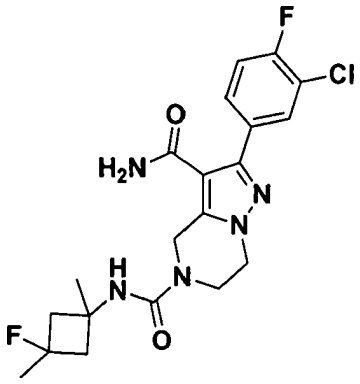
(s, 3H) 1.22 - 1.11 (m, 3H)。

中間物**307B**：3-氟-1,3-二甲基環丁烷甲酸



向中間物**307A**(85 mg，0.360 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加NaOH(0.144 mL，0.719 mmol，5M水溶液)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。減壓移除揮發物，且用水(15 mL)稀釋殘餘物且用乙醚(1×25 mL)萃取。接著用1.5N HCl水溶液酸化水層且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之中間物**307B**(30 mg，43%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 1.44 (d, J = 18 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H)。

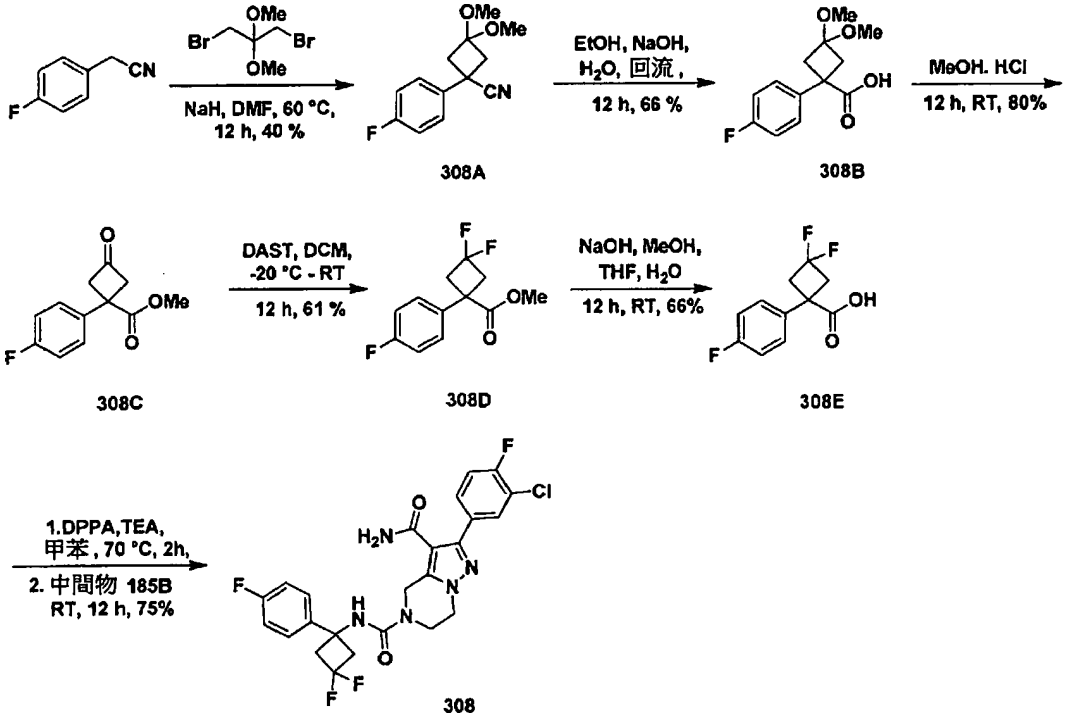
化合物**307**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-氟-1,3-二甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



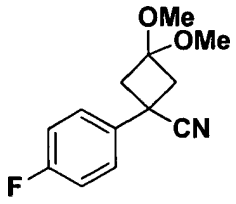
向中間物**307B**(29.8 mg，0.204 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.043 mL，0.305 mmol)、DPPA(0.058 mL，0.254 mmol)且在60℃下加熱反應混合物且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備

型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**307**(7.55 mg，17%)。HPLC滯留時間為5.901 min及8.366 min (分別為方法A及B)。MS(ES)：*m/z* = 438 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)。

流程41



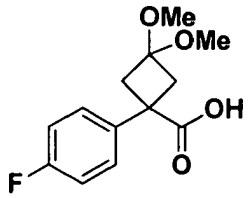
中間物**308A**：1-(4-氟苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲腈



向冷卻至0℃之NaH(1.302 g，32.6 mmol，於礦物油中60 wt%)於無水DMF(10 mL)中之溶液中逐滴添加2-(4-氟苯基)乙腈(2.0 g，14.8 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。接著在0℃下向攪拌懸浮液中添加1,3-二溴-2,2-二甲氧基丙烷(3.88 g，14.80 mmol)。接著將反應混合物

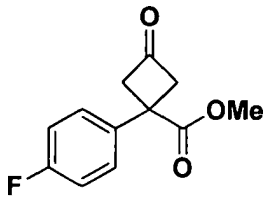
加熱至60℃且攪拌12 h。使反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅且用EtOAc(3×20 mL)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色液體狀之中間物**308A**(1.4 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.45 (dd, *J* = 8.94, 5.05 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.66 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.05 - 3.19 (m, 5H), 2.64 - 2.72 (m, 2H)。

中間物**308B**：1-(4-氟苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸



向中間物**308A**(1.4 g，5.95 mmol)於乙醇(20 mL)及H_2O(20 mL)中之溶液中添加10% NaOH溶液(10 mL，5.95 mmol)且在回流下加熱反應混合物12 h。減壓濃縮反應混合物，得到呈膠狀固體狀之中間物**308B**(1.0 g，產率66%)。粗產物未經純化即用於後續反應中。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.45 (dd, *J* = 8.94, 5.05 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.66 Hz, 2H), 2.82-3.0 (m, 8H), 2.64 - 2.72 (m, 2H)。

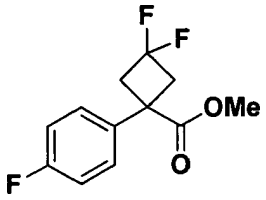
中間物**308C**：1-(4-氟苯基)-3-側氧基環丁烷甲酸甲酯



向中間物**308B**(1.0 g，3.93 mmol)於MeOH(15 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl水溶液(5 ml)且在室溫下攪拌溶液12 h。減壓移除揮發物且藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含20%EtOAc之己烷溶離)來純化所得殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀

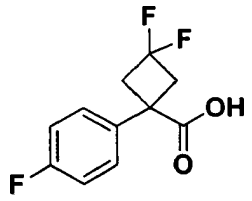
之中間物**308C**(700 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm7.45 (dd, *J* = 8.94, 5.05 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.66 Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 2H)。

中間物**308D**：3,3-二氟-1-(4-氟苯基)環丁烷甲酸甲酯



在-20℃下向中間物**308C**(600 mg，2.70 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加DAST(0.535 mL，4.05 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。藉由添加10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用DCM(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空蒸發。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗樣品。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**308D**(400 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.69 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 2.96 - 3.09 (m, 2H)。

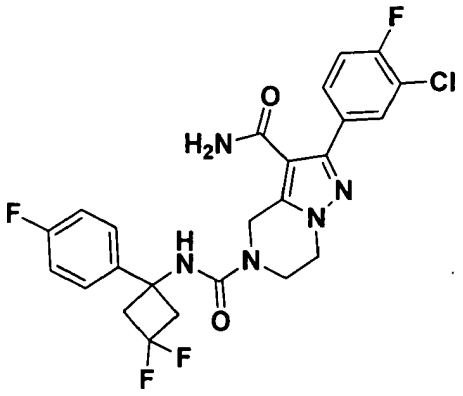
中間物**308E**：3,3-二氟-1-(4-氟苯基)環丁烷甲酸



向中間物**308D**(400 mg，1.638 mmol)於MeOH(5 ml)、水(2 mL)及THF(2 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(197 mg，4.91 mmol)且在室溫下攪拌12 h。真空濃縮反應混合物且使用1.5 N HCl將殘餘物之pH調節至2.0且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取化合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到中間物呈淺黃色固體狀之**308E**(250

mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.03 (bs, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.99 - 3.15 (m, 2H)。

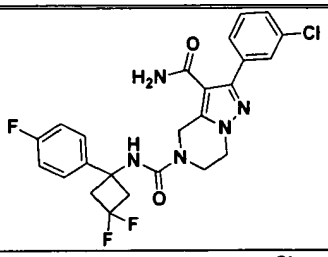
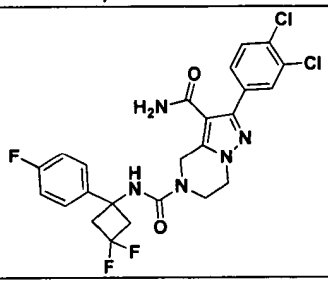
化合物**308**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



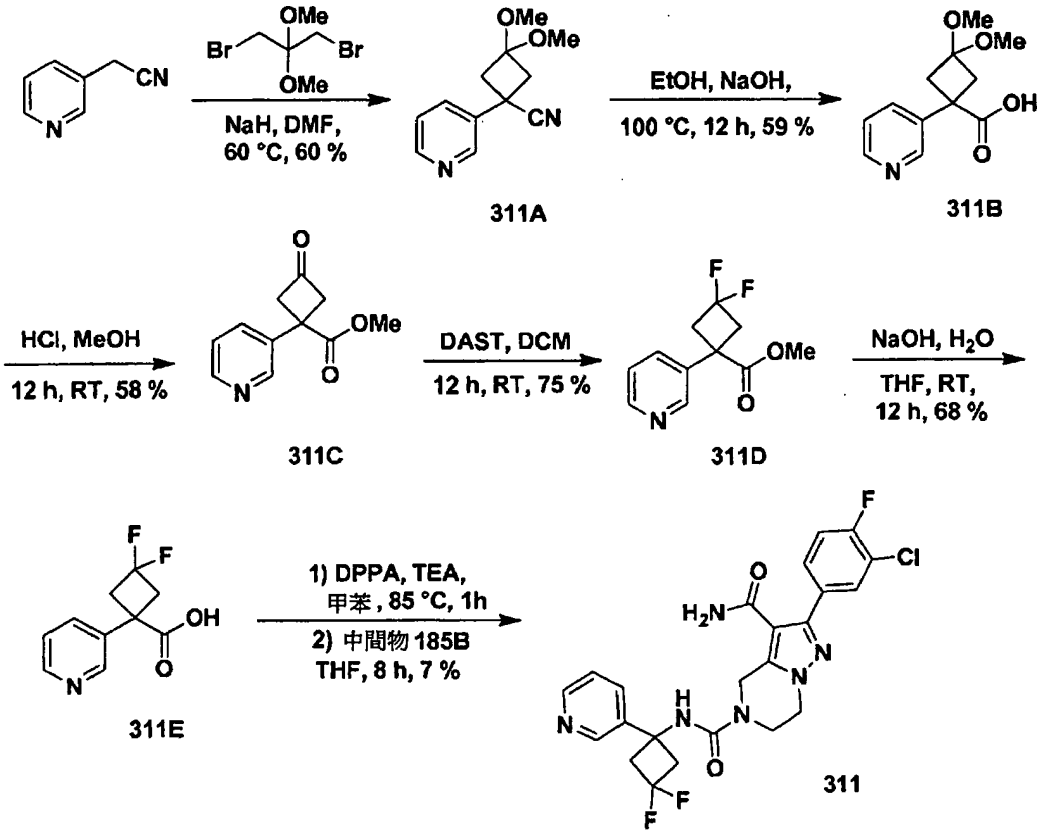
向中間物**308E**(62.5 mg，0.271 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.057 mL，0.407 mmol)、DPPA(0.062 mL，0.271 mmol)且將反應混合物加熱至70℃維持2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物12 h。用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應物質，分離有機層，用10% $NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**308**(54 mg，75%)。HPLC滯留時間為2.339 min及2.344 min (分別為方法J及K)；MS(ES):-*m/z* = 522 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 1H), 7.47 (s, 3H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.14 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.08 - 4.18 (m, 2H), 3.78 - 3.88 (m, 2H), 3.10 - 3.22 (m, 4H)。

已與化合物**308**類似藉由使就地產生之**308E**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表34中所示之化合物。

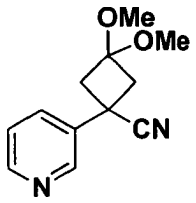
表34

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
309		2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	504.0	2.511 2.444	E L
310		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(4-氟苯基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	538.0	2.664 2.572	E L

流程42



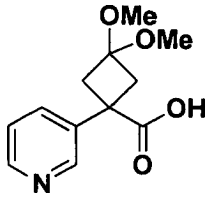
中間物**311A**：3,3-二甲氧基-1-(吡啶-3-基)環丁烷甲腈



向NaH(1.466 g，36.6 mmol，於礦物油中60%)於DMF(25 mL)中

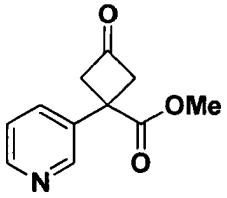
之攪拌懸浮液中依序添加2-(吡啶-3-基)乙腈(1.954 mL，18.32 mmol)、1,3-二溴-2,2-二甲氧基丙烷(4 g，15.27 mmol)且使反應混合物升溫至60℃且攪拌12 h。使反應混合物冷卻至室溫，傾入水(250 mL)中且用EtOAc(3×50 mL)萃取。分離有機層，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g EDISEP®管柱，用含50%EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**311A**(2 g，60%)。MS(ES)：*m/z* = 219.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (dd, *J* = 0.8, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 1.7, 4.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.73 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H)。

中間物**311B**：3,3-二甲氧基-1-(吡啶-3-基)環丁烷甲酸



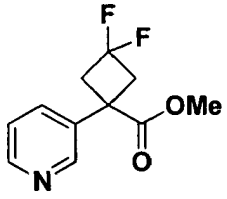
向中間物**311A**(2.2 g，10.08 mmol)於EtOH(10 mL)中之攪拌溶液中添加10% NaOH水溶液(10 mL，10 mmol)且在100℃下攪拌反應混合物12 h。減壓移除EtOH且用1.5N HCl水溶液將水溶液之pH調節至4且用EtOAc(5×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色半固體狀之中間物**311B**(1.4 g，59%)。MS(ES)：*m/z* = 238.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.35 (br. s., 1H), 8.56 - 8.42 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H)。

中間物**311C**：3-側氧基-1-(吡啶-3-基)環丁烷甲酸甲酯



向中間物**311B**之溶液中(1.4 g，5.9 mmol)添加甲醇HCl(10 mL，5.90 mmol，4M)且在室溫下攪拌12 h。減壓移除揮發物，接著使反應混合物分配於10% $NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間。分離有機層且用EtOAc (5×20 mL)萃取水相。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含50% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色半固體狀之中間物**311C**(0.7 g，58%)。MS(ES)：*m/z* = 206.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.19 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 4H), 3.64 (s, 3H)。

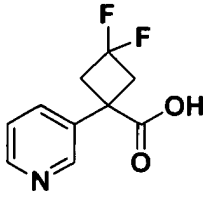
中間物**311D**：3,3-二氟-1-(吡啶-3-基)環丁烷甲酸甲酯



在0℃下向中間物**311C**(300 mg，1.462 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DAST(0.483 mL，3.65 mmol)。接著使所得溶液升溫至室溫且攪拌12 h。在0℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且分離有機層，且用DCM(2×10 mL)萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含50% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**311D**(250 mg，75%)。MS(ES)：*m/z* = 228.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

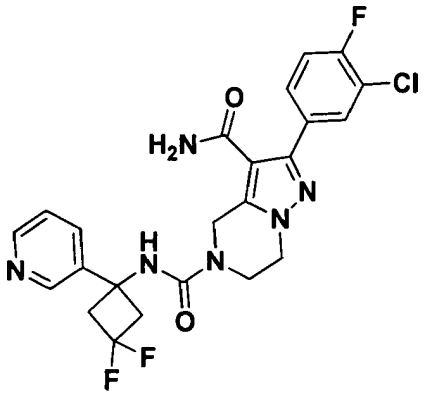
8.62 (dd, J = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (s, 2H)。

中間物**311E**：3,3-二氟-1-(吡啶-3-基)環丁烷甲酸



向中間物**311D**(250 mg，1.100 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(132 g，3.30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物；用1.5N HCl水溶液將殘餘物之pH調節至2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到呈無色半固體狀之中間物**311E**(160 mg，產率68%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.35 (br. s., 1H), 8.65 - 8.54 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H)。

中間物**311**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(吡啶-3-基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

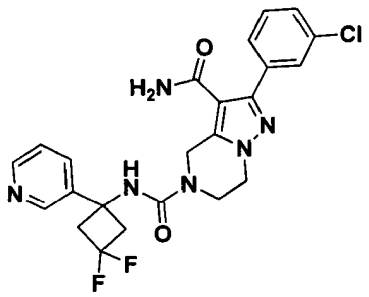
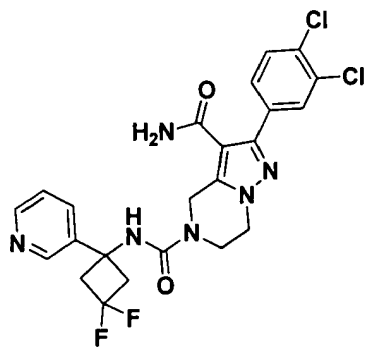


向中間物**311E**(43.4 mg，0.204 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.095 mL，0.679 mmol)、DPPA(75 mg，271 mmol)且將溶液加熱至85℃且攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物

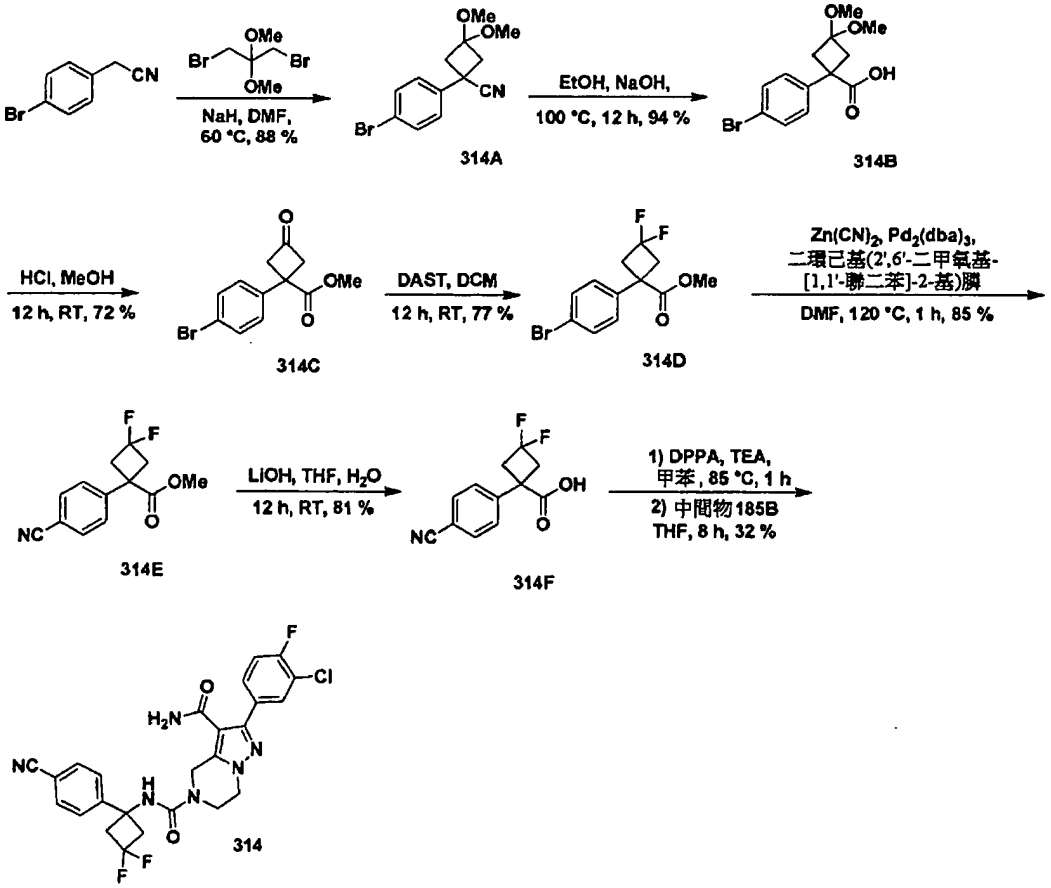
185B(40 mg，0.136 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，用水、10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**311**(0.005 g，7%)。HPLC滯留時間為1.242 min及1.014 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 505.2 $[M+H]^+$；^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (dd, *J* = 2.51, 1.00 Hz, 1H), 8.38 - 8.50 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.68 (ddd, *J* = 8.66, 4.89, 2.01 Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 4.74 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.09 - 3.29 (m, 4H)。

已與化合物**311**類似藉由使就地產生之**311E**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表35中所示之化合物。

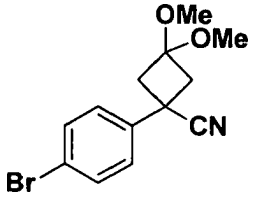
表35

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
312		2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(吡啶-3-基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	487.2	1.188 0.963	E L
313		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-(吡啶-3-基)環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	521.2	1.365 1.118	E L

流程43



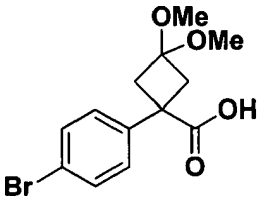
中間物**314A**：1-(4-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲腈



向NaH(0.733 g，18.32 mmol，於礦物油中60%)於DMF(14 mL)中之懸浮液中依序添加2-(4-溴苯基)乙腈(1.796 g，9.16 mmol)、1,3-二溴-2,2-二甲氧基丙烷(2.0 g，7.64 mmol)且將反應混合物加熱至60℃且攪拌12 h。使反應混合物冷卻至室溫，傾入水(150 mL)中且用EtOAc(3×40 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含5% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**314A**(2 g，88%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.70

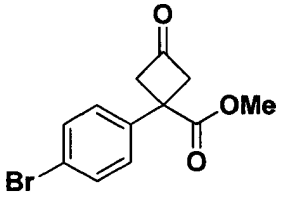
- 2.67 (m, 1H)。

中間物**314B**：1-(4-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸



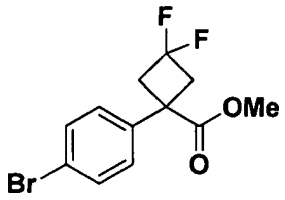
在室溫下向中間物**314A**(2 g，6.75 mmol)於EtOH(10 mL)中之攪拌溶液中添加10% NaOH水溶液(10 mL，6.75 mmol)且將反應混合物加熱至85℃維持12 h。減壓移除EtOH且用1.5N HCl水溶液將水溶液之pH調節至2且用EtOAc(5×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈淺黃色半固體狀之中間物**314B**(2 g，94%)。MS(ES)：*m/z* = 313.0 $[M-1]^+$；^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (br. s., 1H), 7.66 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.91 (s, 2H)。

中間物**314C**：1-(4-溴苯基)-3-側氧基環丁烷甲酸甲酯



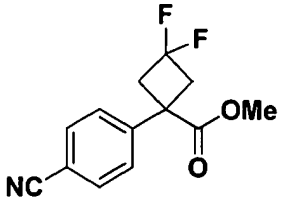
向裝入中間物**314B**(2.0 g，6.35 mmol)之燒瓶中添加甲醇HCl(10 mL，6.35 mmol，4 M)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含7% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**314C**(1.3 g，72%)。MS(ES)：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 5H)。

中間物**314D**：1-(4-溴苯基)-3,3-二氟環丁烷甲酸甲酯



在0℃下向中間物**314C**(1.2 g，4.24 mmol)於DCM(50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DAST(1.232 mL，9.32 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌12 h。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用DCM(3×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含8% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**314D**(1 g，77%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 2H)。

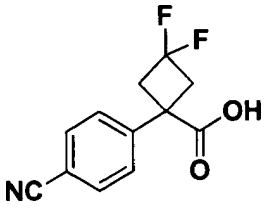
中間物**314E**：1-(4-氰基苯基)-3,3-二氟環丁烷甲酸甲酯



向中間物**314D**(500 mg，1.639 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加$Zn(CN)_2$(289 mg，2.458 mmol)且用N_2氣使反應混合物脫氣15 min。接著添加$Pd_2(dba)_3$ (75 mg，0.082 mmol)及二環己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-聯二苯]-2-基)膦(67.3 mg，0.164 mmol)且在120℃下加熱反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(3×40 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**314E**(350 mg，85%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.62

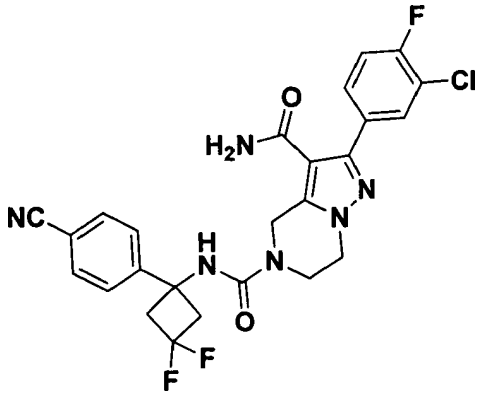
(s, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H)。

中間物**314F**：1-(4-氰基苯基)-3,3-二氟環丁烷甲酸



向中間物**314E**(300 mg，1.194 mmol)於THF(2 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH(57.2 g，2.388 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物以移除THF且用1.5N HCl水溶液將水層酸化至pH 2且用EtOAc(3×15 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈無色半固體狀之中間物**314F**(230 mg，81%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (br. s., 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 3.50 - 3.25 (m, 2H), 3.11 (d, J = 14.0 Hz, 2H)。

化合物**314**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(4-氰基苯基)-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

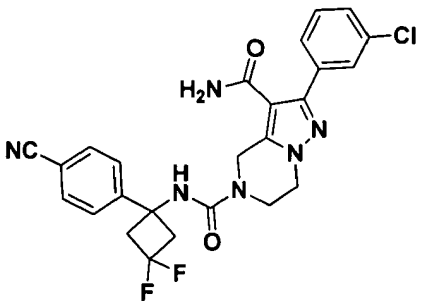
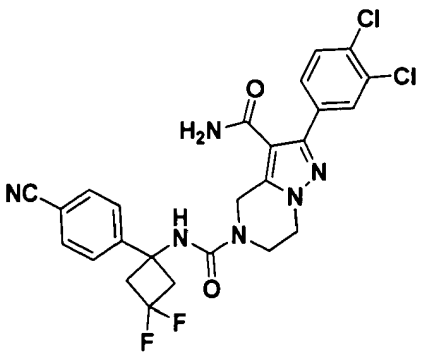


向中間物**314F**(36.2 mg，0.153 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.071 mL，0.509 mmol)、DPPA(0.044 mL，0.204 mmol)且將反應混合物加熱至85℃且攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液且在

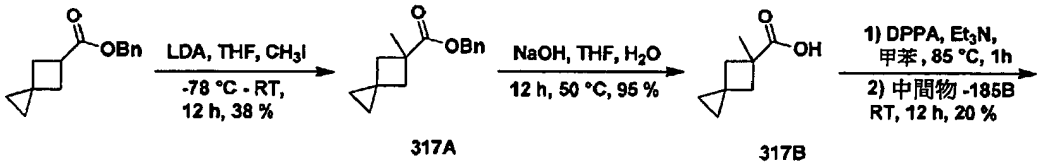
室溫下攪拌12 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物且相繼用水、10% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**314**(0.017 g，32%)。HPLC滯留時間為1.604 min及1.605 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 529.2 $[M+H]^+$；^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (ddd, *J* = 8.7, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 12.3 Hz, 4H)。

已與化合物**314**類似藉由使就地產生之**314F**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表36中所示之化合物。

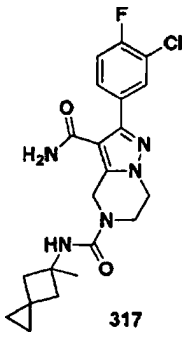
表36

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
315		2-(3-環苯基)-N^5-(1-(4-氰基苯基)-3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	511.3	1.570 1.567	E L
316		N^5-(1-(4-氰基苯基)-3,3-二氟環丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	545.2	1.644 1.648	E L

流程44

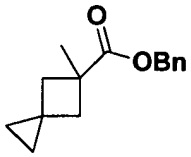


317A　　317B



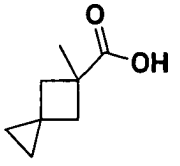
317

中間物**317A**：5-甲基螺[2.3]己烷-5-甲酸苯甲酯



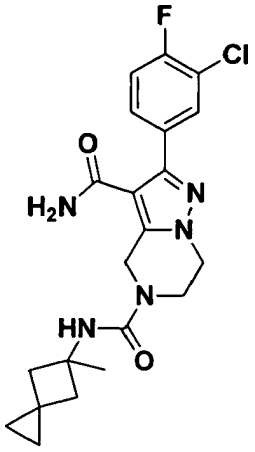
向冷卻至-78℃之LDA(3.47 mL，6.94 mmol，2M THF溶液)於THF(5 ml)中之溶液中逐滴添加螺[2.3]己烷-5-甲酸苯甲酯(0.5 g，2.312 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。攪拌所得溶液30 min，之後在-78℃下逐滴添加MeI(0.723 mL，11.56 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌12 h。用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc(3×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含5% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**317A**(200 mg，產率38%)。MS(ES)：*m/z* = 231.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.50 - 7.28 (m, 5H), 5.36 - 4.94 (s, 2H), 2.87 - 2.47 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (s, 3H), 0.60 - 0.22 (m, 4H)。

中間物**317B**：5-甲基螺[2.3]己烷-5-甲酸



在室溫下向中間物**317A**(200 mg，0.868 mmol)於THF(2 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(104 mg，2.61 mmol)且使反應混合物升溫至50℃且攪拌12 h。減壓濃縮反應混合物，用1.5 N HCl水溶液使殘餘物達到pH 2且用Et_2O(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈無色液體狀之中間物**317B**(0.12 g，99%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38 - 11.71 (m, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.62 - 0.19 (m, 4H)。

化合物**317**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

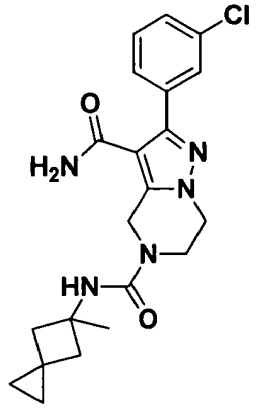
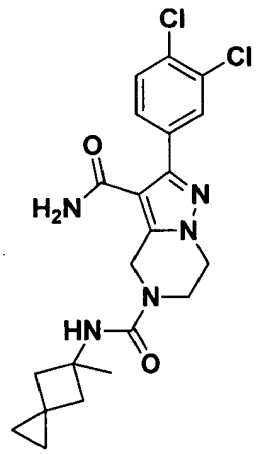


向中間物**317B**(28.5 mg，0.204 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加TEA(0.071 mL，0.509 mmol)、DPPA(0.044 mL，0.204 mmol)且將溶液升溫至85℃且攪拌1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.102 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌12 h。用(10 mL)稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**317**(0.009 g，產率20%)。HPLC滯留時間為1.448 min及1.553 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 432.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.66, 4.64, 2.26 Hz, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H),

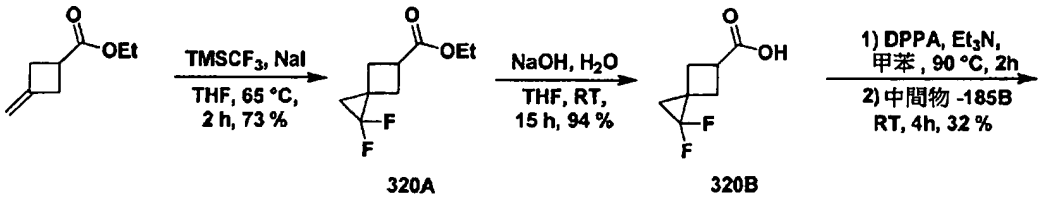
7.07 - 7.39 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 12.55 Hz, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.32 - 0.49 (m, 4H)。

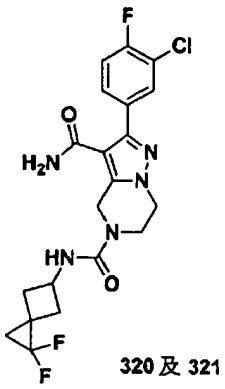
已與化合物**317**類似藉由使就地產生之**317B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表37中所示之化合物。

表37

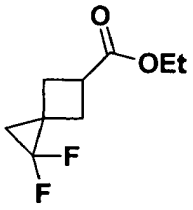
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
318		2-(3-環苯基)-N^5-(5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	414.0	1.459 1.449	E L
319		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	448.0	1.615 1.617	E L

流程45



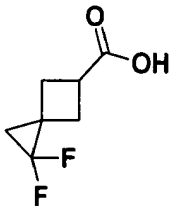


中間物**320A**：1,1-二氟螺[2.3]己烷-5-甲酸乙酯



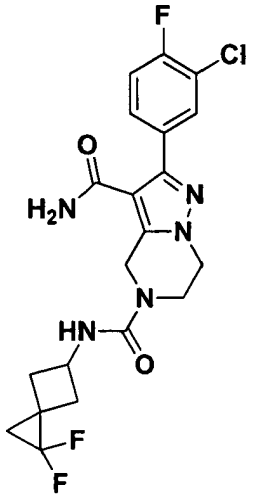
在65℃下攪拌3-亞甲基環丁烷甲酸乙酯(1 g，7.13 mmol)、NaI(0.214 g，1.427 mmol)及$TMSCF_3$(2.54 g，17.83 mmol)於THF(10 mL)中之溶液2 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用乙醚(3×10 mL)萃取水層。用依序10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗物質。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**320A**(1 g，73%，順及反式異構體之混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.13 - 4.24 (m, 2H) 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.01 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H) 1.16 - 1.45 (m, 5H)。

中間物**320B**：1,1-二氟螺[2.3]己烷-5-甲酸



向中間物**320A**(1.0 g，5.26 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加NaOH(0.526 g，13.14 mmol)於水(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物15 h。減壓移除揮發物，使用1 N HCl水溶液將水溶液之pH調節至約3且用EtOAc(3×10 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**323**(0.8 g，94%，順及反式混合物)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (br. s., 1H), 3.01-3.22 (m, 1H) 2.55 - 2.63 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 2H) 1.14 - 1.23 (m, 2H)。

化合物**320**及**321**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



將**320B**(83 mg，0.509 mmol)、TEA(0.142 mL，1.018 mmol)及DPPA(0.11 mL，0.509 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液加熱至90℃且攪拌2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(100 mg，0.339 mmol)於THF(3 mL)中之溶液且攪拌4 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。依序用10% $NaHCO_3$水溶液、水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化粗物質且裝載於0.5 mm矽膠板上且使用含6% MeOH之$CHCl_3$顯影。分離含有所需產物之色帶且萃取至含10% MeOH之DCM中，接著過濾且

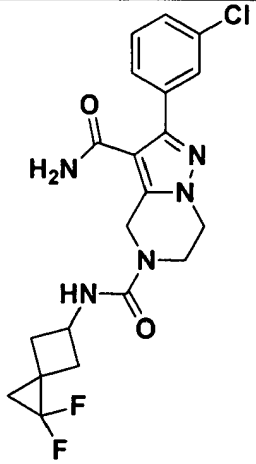
濃縮，得到呈灰白色固體狀之**320**及**321**之混合物。藉由製備型對掌性SFC分離個別異構體。

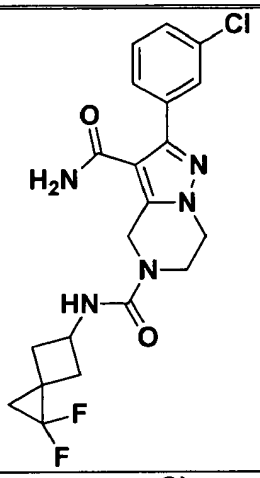
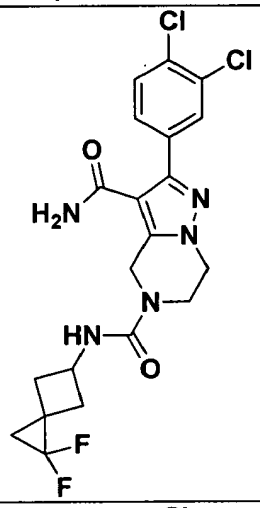
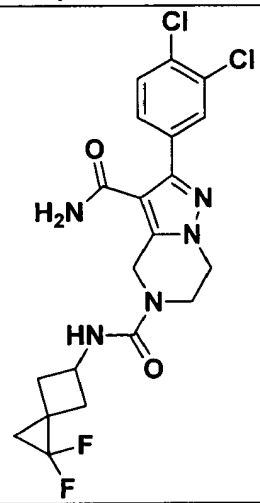
化合物**320**：滯留時間為3.22 min (HPLC方法O)；MS(ES)：*m/z* = 454 $[M+H]^+$；產量= 25 mg，16%；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.29 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 4.75 (s, 2H), 4.12 - 4.25 (m, 3H), 3.85 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 8.53 Hz, 2H)。

化合物**321**：滯留時間為3.79 min (HPLC方法O)；MS(ES)：*m/z* = 454 $[M+H]^+$；產量= 25 mg，16%；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.93 (m, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 - 4.31 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 8.53 Hz, 4H), 1.42-1.46 (t, *J* = 8.53 Hz, 2H)。

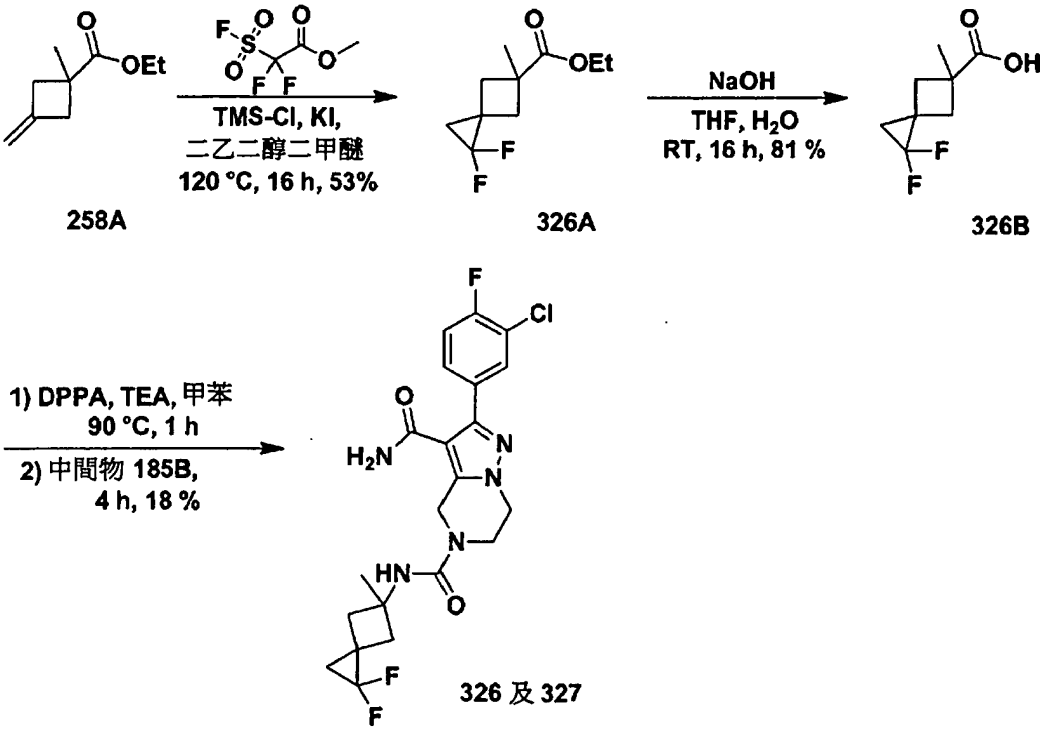
已與化合物**320**及**321**類似藉由使就地產生之**320B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表38中所示之化合物。

表38

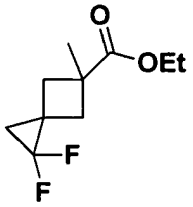
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
322		2-(3-環苯基)-N^5-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	436	4.92	N

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
323		2-(3-環苯基)-N^5-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	436	6.83	N
324		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	471	8.54	N
325		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	471	9.88	N

流程46



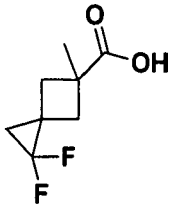
中間物**326A**：1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己烷-5-甲酸乙酯



將KI(1.211 g，7.30 mmol)、中間物**258A**(0.5 g，3.24 mmol)及二乙二醇二甲醚(0.046 mL，0.324 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液加熱至115℃且攪拌2 h。添加TMS-Cl(0.829 mL，6.48 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲鹽(1.246 g，6.48 mmol)且在115℃下攪拌所得混合物2 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用乙醚(3×10 mL)萃取水層。依序用10% $NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應物質。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**326**(0.35 g，53%，順及反式異構體之混合物)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.13 - 4.24 (m, 2H), 2.75 (d, J = 13.55 Hz, 1H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.01 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 1.42 - 1.51 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m,

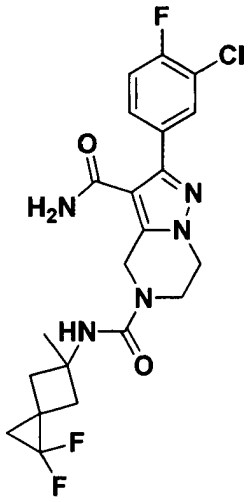
3H), 1.16 - 1.24 (m, 2H)。

中間物**326B**：1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己烷-5-甲酸



向中間物**326A**(0.5 g，2.448 mmol)於THF(10 mL)及水(5 ml)中之溶液中添加NaOH(0.245 g，6.12 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。自反應混合物移除揮發物且使用1.0 N HCl水溶液將所得殘餘物之pH調節至約3。用EtOAc (3×10 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色液體狀之中間物**326B**(0.35 g，81%，順及反式異構體之混合物)，其未經純化即直接用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39 (br. s., 1H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 2H), 1.34 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H)。

化合物**326**及**327**：2-(3-氯-4-氟苯基)-*N*5-(1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**326B**(90 mg，0.509 mmol)、TEA(0.142 mL，1.018 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加DPPA(0.110 mL，0.509 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物2 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添

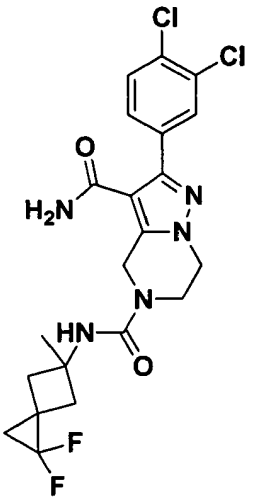
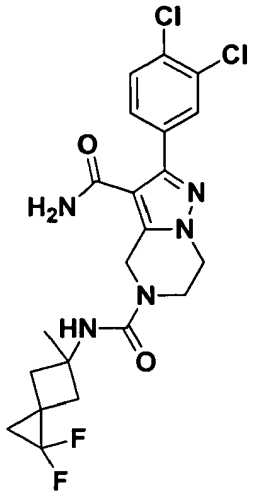
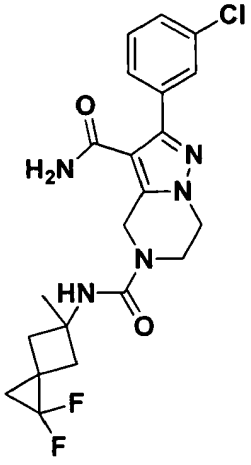
加中間物**185B**(100 mg，0.339 mmol)於THF(3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌4 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。用10% $NaHCO_3$水溶液及水洗滌合併之有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC純化粗反應物質且裝載於0.5 mm矽膠板上。使用含6% MeOH之$CHCl_3$將培養板顯影。分離含有所需產物之色帶且萃取至含10% MeOH之DCM中，接著過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物**326**及**327**之順及反式混合物。藉由製備型對掌性SFC分離個別異構體。

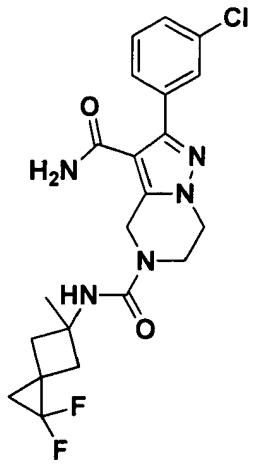
化合物**326**：滯留時間= 6.52 min (方法Q)；MS(ES)：*m/z* = 468 $[M+H]^+$；產量= 0.03 g，18%；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.18, 2.27 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.07 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.08 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.09 - 4.17 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.91 Hz, 2H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 13.22 Hz, 2H), 1.32 - 1.44 (m, 5H)。

化合物**327**：滯留時間= 7.49 min (方法Q)；MS(ES)：*m/z* = 468 $[M+H]^+$；產量= 0.03 g，18%；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 - 7.89 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 12.55 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 13.05 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 8.53 Hz, 2H)。

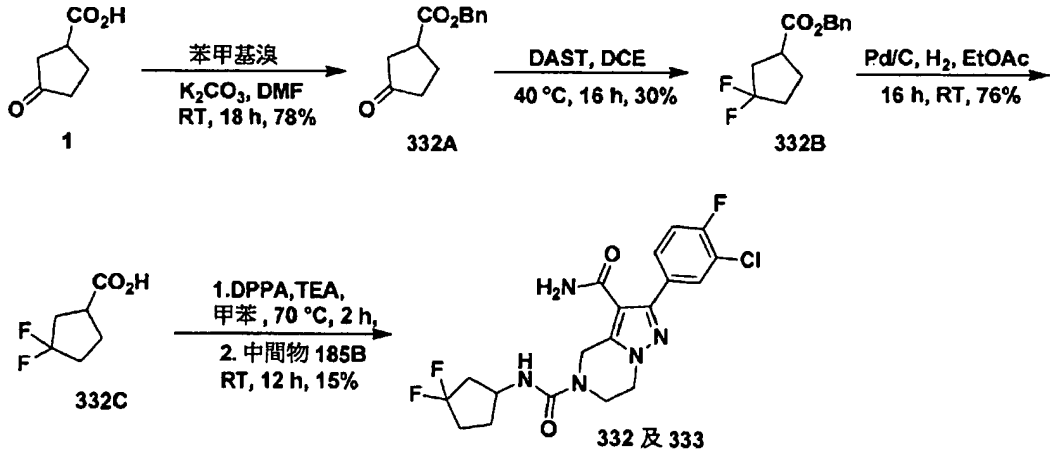
已與化合物**326**及**327**類似藉由使就地產生之**326B**之異氰酸酯與**185B**類似物偶合來製備表39中所示之化合物。

表39

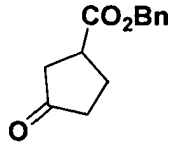
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
328		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	484	9.08	N
329		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	484	10.33	N
330		2-(3-環苯基)-N^5-(1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	450	6.59	N

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
331		2-(3-環苯基)-N^5-(1,1-二氟-5-甲基螺[2.3]己-5-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	450	7.62	N

流程47



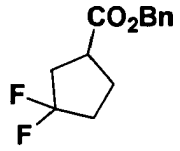
中間物**332A**：3-側氧基環戊烷甲酸苯甲酯



在氮氣下向3-側氧基環戊烷甲酸(1.5 g，11.71 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中依序添加K_2CO_3(1.780 g，12.88 mmol)、溴甲苯(1.360 mL，11.71 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物18 h。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈油狀之中間物**332A**(2.1

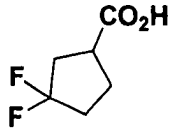
g，產率78%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 2H)。

中間物**332B**：3,3-二氟環戊烷甲酸苯甲酯



在氮氣下向中間物**332A**(0.2 g，0.916 mmol)於無水DCE(4 mL)中之攪拌之冰冷卻溶液中添加DAST(0.303 mL，2.291 mmol)。接著將反應混合物加熱至40℃且攪拌16 h。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物且用DCM(2×50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之中間物**332B**(0.07 g，產率30%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.41 - 7.31 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.26 - 2.00 (m, 4H)。

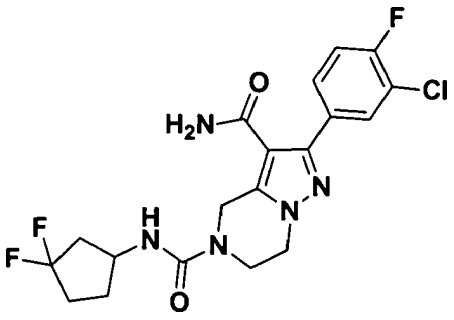
中間物**332C**：3,3-二氟環戊烷甲酸



向中間物**332B**(0.07 g，0.291 mmol)於EtOAc(2 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C(0.016 g，0.015 mmol)且在氫氣氛圍下攪拌所得混合物16 h(15 psi，氣球壓力)。經由CELITE®襯墊過濾反應混合物且用EtOAc洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液，得到呈無色油狀之中間物**332C**(0.035 g，產率76%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.41 (br. s., 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.01 (m,

3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H)。

化合物**332**及**333**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環戊基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



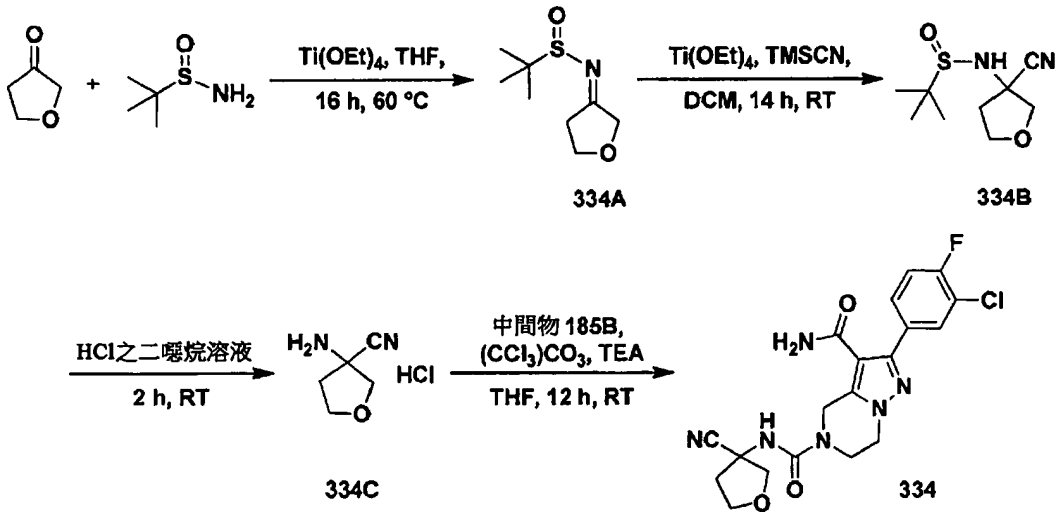
在室溫下在氮氣下向中間物**332C**(32.6 mg，0.217 mmol)於甲苯(1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA(0.045 mL，0.325 mmol)及DPPA(0.050 mL，0.217 mmol)且加熱至70℃維持2 h。使反應物質冷卻至室溫且向其中添加中間物**185B**(30 mg，0.108 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌16 h。用乙酸乙酯(25 mL)稀釋反應物質，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由製備型對掌性SFC分離個別異構體(管柱：WHELK-O®1(R,R)(250×4.6 mm)，5μ管柱，5共溶劑：0.2% DEA，管柱溫度：24.4，總流速：3 mL，CO_2流動速率：2.1，共溶劑流動速率：0.9，共溶劑百分比：30%，背壓：101巴。

化合物**332**：(滯留時間4.6 min)，(7 mg，16%)；MS(ES)：*m/z* = 424.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (dt, *J* = 6.65, 1.95 Hz, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.98 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.10 - 4.20 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 1.67 - 1.78 (m, 1H)。

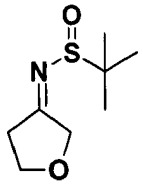
化合物**333**：(滯留時間4.92 min)，(6 mg，15%)；MS(ES)：*m/z* = 424.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (t, *J* = 1.76

Hz, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.99 (d, *J* = 15.56 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.52 Hz, 2H), 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.17 - 2.30 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 3H), 1.67 - 1.77 (m, 1H)。

流程48

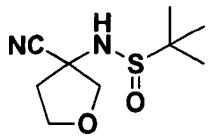


中間物**334A**：*N*-(二氫呋喃-3(2*H*)-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



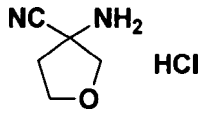
在室溫下在氮氣下向二氫呋喃-3(2*H*)-酮(0.901 mL，11.62 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加$Ti(OEt)_4$(4.87 mL，23.23 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.549 g，12.78 mmol)且在60℃下攪拌反應混合物8 h。在劇烈攪拌下用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物。過濾沈澱且用EtOAc洗滌，且用EtOAc萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含25%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之化合物**334A**(700 mg，32%)。粗化合物未經純化即用於下一步驟。

中間物**334B**：*N*-(3-氰基四氫呋喃-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



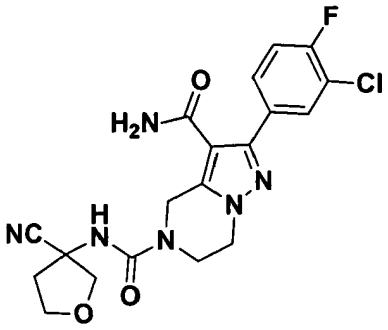
在室溫下向中間物**334A**(300 mg，1.585 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中依序逐滴添加TMSCN(198 μL，1.477 mmol)、$Ti(OEt)_4$(318 μL，1.426 mmol)。攪拌所得溶液12 h。藉由將其傾入劇烈攪拌之飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)中來淬滅反應物。濾出沈澱且用EtOAc萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用乙醚濕磨粗化合物，得到呈淡棕色固體狀之中間物**334B**(150 mg，產率44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.48 - 6.36 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 9H)。

中間物**334C**：3-胺基四氫呋喃-3-甲腈鹽酸鹽



向裝入中間物**334B**(80 mg，0.370 mmol))之燒瓶中添加4 M HCl之二噁烷溶液(925 μl，3.70 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。真空濃縮反應混合物且用乙醚濕磨粗產物，得到呈淺黃色固體狀之中間物**334C**(40 mg，72.8%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.18 - 9.06 (br. s., 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H)。

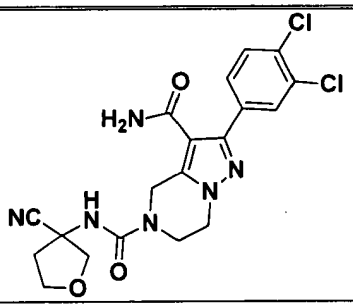
化合物**334**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-氰基四氫呋喃-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



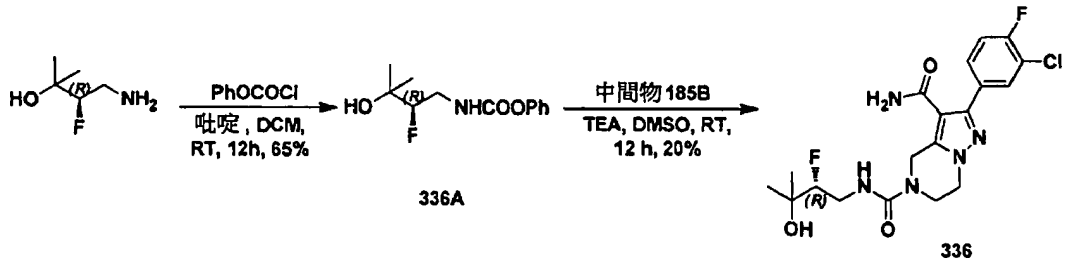
在0℃下向中間物**334B**(30.3 mg，0.204 mmol)及TEA(0.142 mL，1.018 mmol)於THF(8 mL)中之溶液中添加三光氣(54.4 mg，0.183 mmol)且在相同溫度下攪拌反應混合物30 min。添加中間物**185B**(60 mg，0.204 mmol)於THF(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物12 h。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**334**(20.6 mg，23%)。HPLC滯留時間為7.12及7.33 min (分別為方法B及C)。MS(ES)：*m/z* = 433 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.17 - 7.41 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.16 - 4.23 (m, 3H), 3.81 - 3.96 (m, 5H), 2.40 - 2.49 (m, 2H)。

已與化合物**334**類似藉由使就地產生之**334B**之異氰酸酯與**199B**偶合來製備表40中所示之化合物。

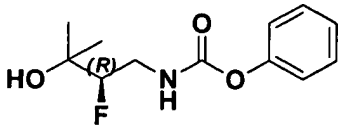
表40

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
335		N^5-(3-氰基四氫呋喃-3-基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	451	1.24 1.24	E L

流程49

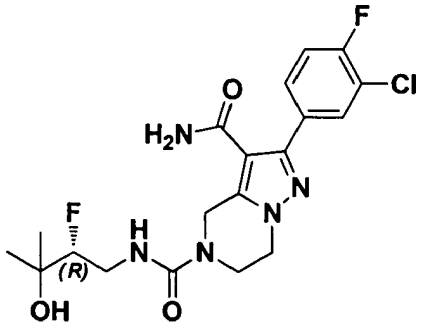


中間物**336A**：*(R)*-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基甲酸苯酯



在0℃下向(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(100 mg，0.825 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中依序添加氯甲酸苯酯(0.124 mL，0.990 mmol)、吡啶(0.100 mL，1.238 mmol)；在室溫下攪拌反應混合物12 h。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用1.5 N HCl水溶液洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空蒸發濾液，得到呈無色液體狀之中間物**336A**(130 mg，65%)。粗產物未經進一步純化即用於後續變換中。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.06 - 7.31 (m, 3H), 5.48 (bs, 1H), 4.30 - 4.56 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.33 - 3.51 (m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.32 (dd, *J* = 11.95, 1.23 Hz, 6H)。

化合物**336**：*(R)*-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

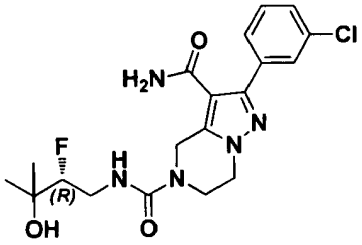
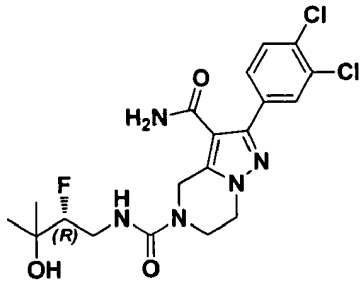


在氮氣下向**185B**(0.03 g，0.102 mmol)於DMSO(1 mL)中之攪拌溶液中添加中間物**336A**(0.025 g，0.102 mmol)及TEA(0.043 mL，0.305

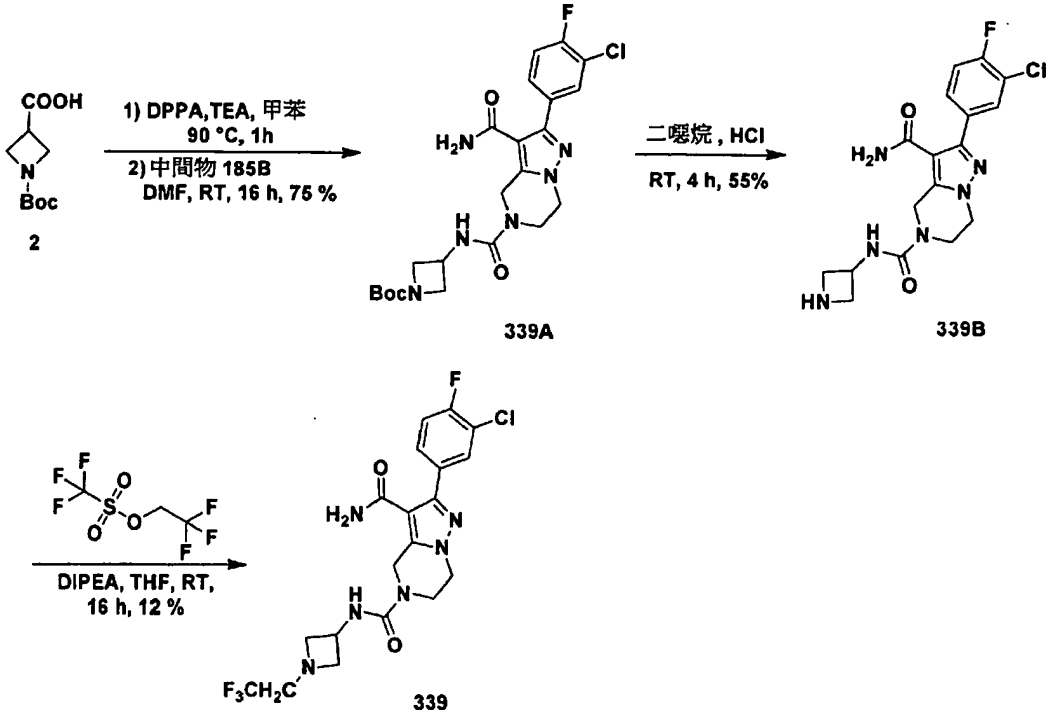
mmol)且在室溫下攪拌反應混合物12 h。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**336**(9 mg，20%)。HPLC滯留時間為1.168 min及1.209 min (分別為方法E及L)。MS(ES):-*m/z* = 442.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.28, 2.13 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.64, 4.82, 2.16 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.40-7.20 (2bs, 2H), 7.11 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 3H), 4.29 -4.10 (dd, *J* = 9.19, 1.85 Hz, 1H), 4.09 - 4.22 (m, 2H), 3.80 - 3.89 (m, 2H), 3.45 - 3.63 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 1.12 (dd, *J* = 5.08, 1.13 Hz, 6H)。

已與化合物**336**類似藉由使**336A**與**185B**類似物偶合來製備表41中所示之化合物。

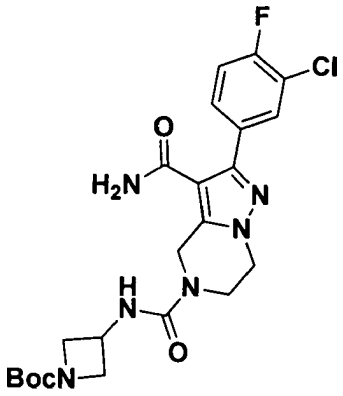
表41

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
337		(*R*)-2-(3-環苯基)-N^5-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	424.2	1.111 1.152	E L
338		(*R*)-2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458.2	1.247 1.230	E L

流程50



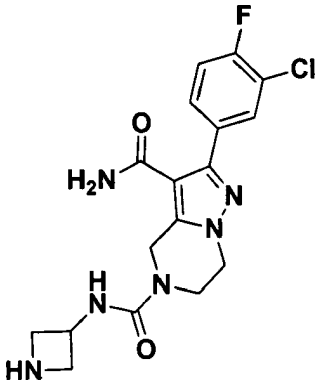
中間物**339A**：3-(3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5-甲醯胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向中間物1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸(273 mg，1.47 mmol)於甲苯(6 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA(0.472 mL，3.39 mmol)、DPPA(0.22 mL，1.0 mmol)且在90℃下攪拌混合物1 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加中間物**185B**(200 mg，0.679 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液且在室溫下持續攪拌16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應物，分離有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(4 g REDISEP®管柱，用含5% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淡黃色固體狀之中間物**339A**(250

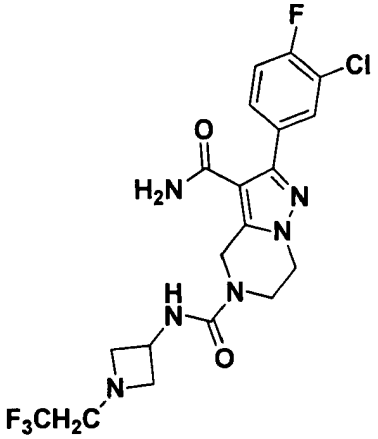
mg，產率75%)。MS(ES)：*m/z* = 493。

中間物**339B**：N^5-(氮雜環丁烷-3-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**339A**(0.25 g，0.50 mmol)於MeOH(5 ml)中之攪拌溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液(5 mL，20 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液4 h。接著濃縮反應混合物且用乙醚濕磨，得到中間物**339B**(0.2 g，55%)。MS(ES)：*m/z* = 393 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J* = 7.03, 2.01 Hz, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.45 (q, *J* = 8.70 Hz, 1 H), 7.18 - 7.39 (m, 2 H), 6.61 (d, *J* = 7.53 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 3.83 (br. s., 2H) 3.05 - 3.16 (m, 4H)。

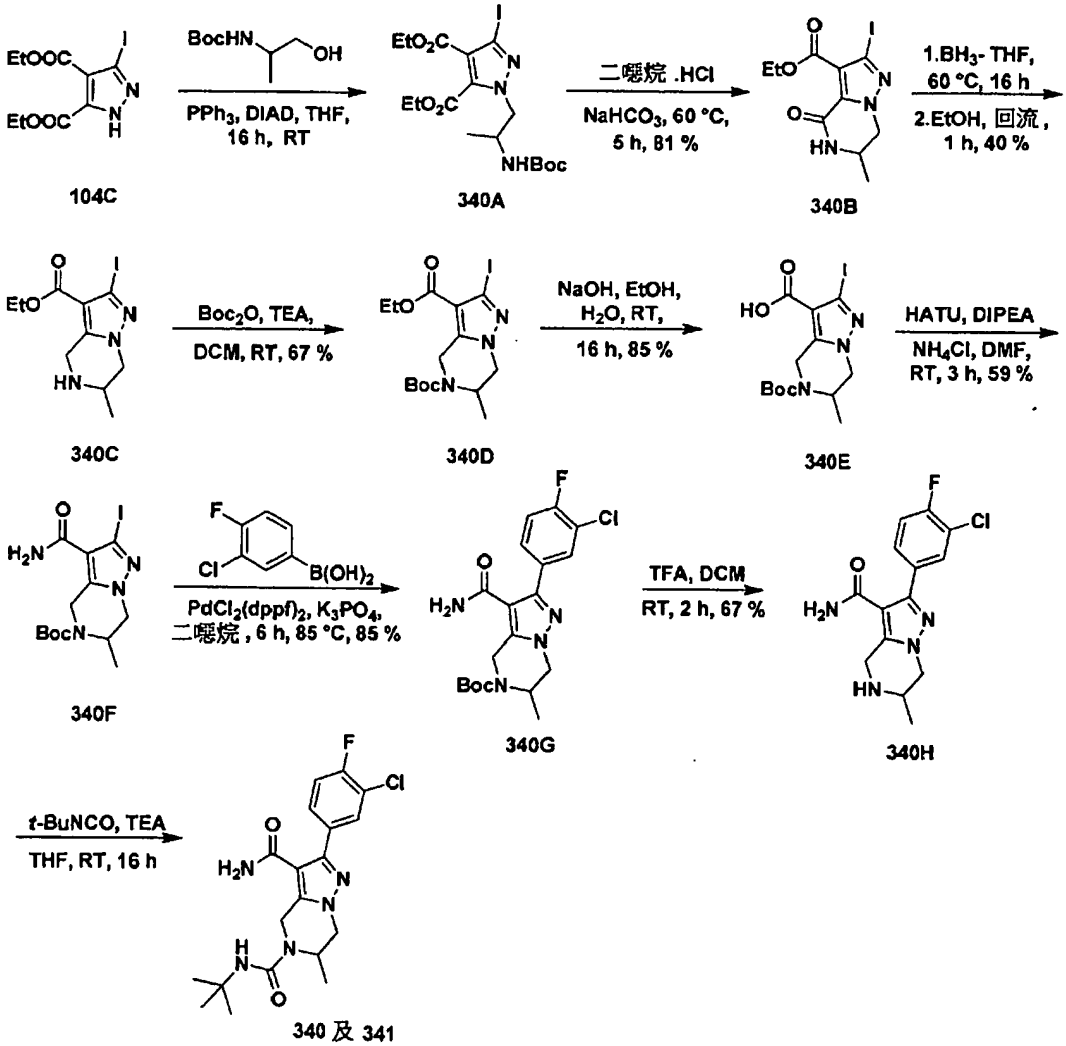
化合物**339**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-(2,2,2-三氟乙基)氧雜環丁烷-3-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



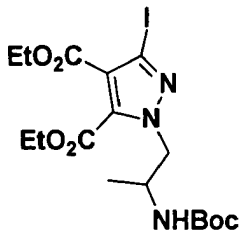
向中間物**339B**(100 mg，0.255 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液

中依序添加DIPEA(0.222 mL，1.273 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(118 mg，0.509 mmol)且在室溫下攪拌16 h。用10% $NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發濾液。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之化合物**339**(15 mg，12%)。HPLC滯留時間為10.73 min及11.90 min (方法C及D)。MS(ES)：*m/z* = 475 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J* = 7.37, 2.08 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.27 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.73 (s, 2H) 4.19 - 4.31 (m, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H), 3.57 - 3.69 (m, 2H), 3.09 - 3.23 (m, 4H)。

流程51

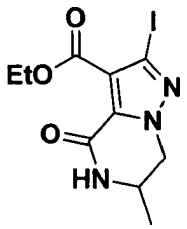


中間物**340A**：1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)丙基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



在-10℃下向PPh_3(12.41 g，47.3 mmol)於THF(100 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIAD(9.20 mL，47.3 mmol)且在0℃下攪拌0.5 h。在0℃下添加中間物**104C**(8.0 g，23.66 mmol)於THF(10 mL)中溶液且在室溫下攪拌45 min。再次使反應混合物冷卻至0℃且添加(1-羥基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(5.39 g，30.8 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌混合物16 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含15% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到受由偶合試劑產生之雜質污染之呈棕色液體狀之中間物**340A**(7.0 g)，MS(ES)：*m/z* = 496 $[M+H]^+$。粗中間物未經進一步純化即用於下一步驟中。

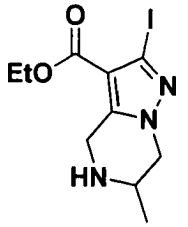
中間物**340B**：2-碘-6-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲酸乙酯



向中間物**340A**(7.0 g，14.13 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加4 M HCl二噁烷溶液(25 mL，100mmol)且在室溫下攪拌溶液2 h。濃縮反應混合物且用EtOAc(20 mL)稀釋殘餘物。依序用水、

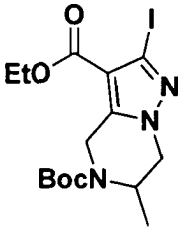
飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌EtOAc溶液。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。在60℃下在ROTAVAPOR®中加熱獲得之殘餘物5 h。用醚洗滌固體產物得到中間物**340B**(4.0 g，87%)。MS(ES)：*m/z* = 350 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 4.27 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 11.71 Hz, 2H), 1.06 - 1.39 (m, 6H)。

中間物**340C**：2-碘-6-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸乙酯



向中間物**340B**(4.0 g，11.46 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中添加BH_3·THF(40.1 mL，80 mmol，1 M THF溶液)且在70℃下攪拌反應混合物16 h。添加乙醇(10 mL)且將反應混合物加熱至回流維持1 h。濃縮反應混合物，得到呈淡棕色液體狀之中間物**340C**(1.9 g，產率40%)。MS(ES)：*m/z* = 336 $[M+H]^+$。粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

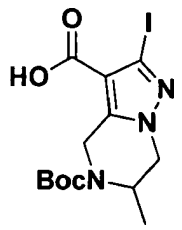
中間物**340D**：2-碘-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



向中間物**340C**(0.81 g，2.417 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA(0.404 mL，2.90 mmol)、Boc_2O(0.617 mL，2.66 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。接著用DCM(10 mL)稀釋，用水

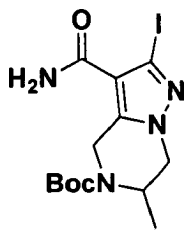
及鹽水洗滌。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含1% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色半固體狀之中間物**340D**(0.7 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 435 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.07 (d, *J* = 18.57 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.39 (d, *J* = 18.57 Hz, 1H), 4.06 - 4.28 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.23 - 1.34 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.03 Hz, 3H)。

中間物**340E**：5-(第三丁氧羰基)-2-碘-6-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸



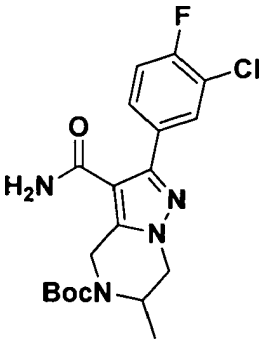
向中間物**340D**(0.85 g，1.953 mmol)於EtOH(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(0.391 g，9.76 mmol)於水(1.0 mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液16 h。濃縮反應混合物且藉由添加1N HCl水溶液(5 ml)酸化殘餘物，攪拌其10 min。過濾產生之沈澱且乾燥，得到呈白色固體狀之中間物**340E**(0.65 g，82%)。MS(ES)：*m/z* = 408 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.05 (d, *J* = 18.89 Hz, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.36 (d, *J* = 18.13 Hz, 1H), 4.13 - 4.25 (m, 1H), 3.93 - 4.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 6.99 Hz, 3H)。

中間物**340F**：3-胺甲醯基-2-碘-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**340E**(0.65 g，1.596 mmol)於DMF(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加NH_4Cl(0.427 g，7.98 mmol)、HATU(1.214 g，3.19 mmol)及DIPEA(0.836 mL，4.79 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液3 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**340F**(0.38 g，59%)。MS(ES)：*m/z* = 407 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.79 - 7.56 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 18.51 Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.39 (d, *J* = 18.13 Hz, 1H), 3.96 - 4.20 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。

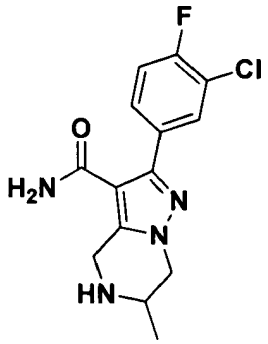
中間物**340G**：3-胺甲醯基-2-碘-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**340F**(0.32 g，0.788 mmol)於1,4-二噁烷(8.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.179 g，1.024 mmol)、K_3PO_4(1.292 g，2.58 mmol)且用N_2淨化燒瓶之內含物10 min。接著添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.042 g，0.052 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物6 h。使反應混合物冷卻至室溫；用乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**340G**(0.27

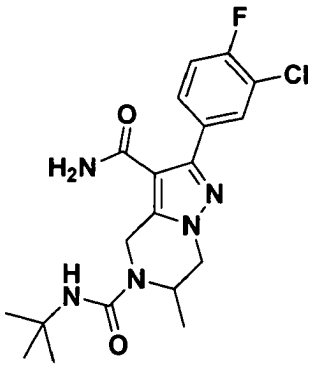
g，84%)。MS(ES)：*m/z* = 408 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 - 7.92 (m, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.69, 4.91, 2.27 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 17.75 Hz, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 17.75 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.44 (d, *J* = 17.75 Hz, 1H), 4.08 - 4.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (s, 3H)。

中間物**340H**：2-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咁-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



向中間物**340G**(0.09 g，0.220 mmol)於DCM(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA(0.017 mL，0.220 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。接著濃縮且用己烷濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物**340H**(0.1 g)。MS(ES)：*m/z* = 308 $(M+H)^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 2H), 7.13 - 7.27 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.06 Hz, 1H) 4.53 (dd, *J* = 13.55, 4.02 Hz, 2H), 3.90 - 4.11 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H)。

化合物**340**及**341**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咁-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**340H**(0.12 g，0.284 mmol)於THF(3.0 mL)中之攪拌懸浮液中依序添加TEA(0.198 mL，1.419 mmol)、2-異氰酸酯基-2-甲基丙烷(0.028 g，0.284 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。用EtOAc(10 mL)稀釋反應混合物，相繼用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)純化粗化合物，得到外消旋化合物。藉由製備型對掌性SFC分離個別異構體(管柱：Lux cellulose-4(250×4.6)mm，5μm，流動速率4 mL/min，移動相A：CO_2，移動相B：含0.3% DEA之甲醇，背壓：97巴。滯留時間：1.95 min及3.03 min，分別針對化合物**340**及**341**。

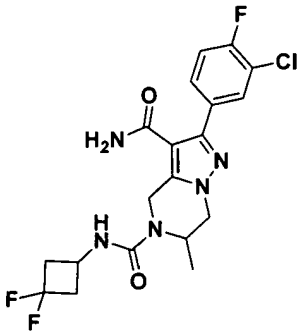
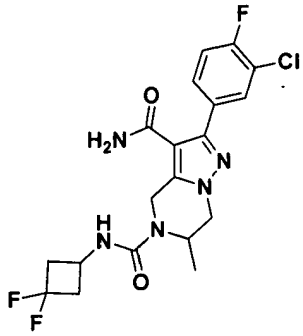
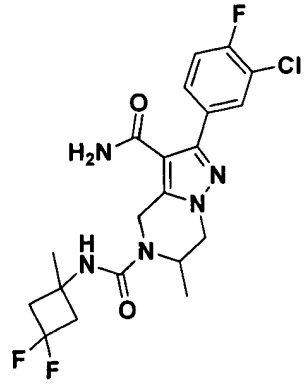
化合物**340**：(24.5 mg，20%，灰白色固體)；MS(ES)：*m/z* = 408 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 18.07 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 2H), 1.21 - 1.39 (m, 9H), 1.06 - 1.16 (m, 3H)。

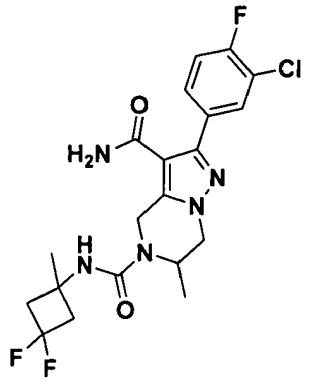
化合物**341**：(28 mg，24%，灰白色固體)；MS(ES)：*m/z* = 408 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 18.07 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 1H), 4.31 (d, *J*

= 17.57 Hz, 1H), 3.99 - 4.19 (m, 2H), 1.21 - 1.39 (m, 9H), 1.06 - 1.16 (m, 3H)。

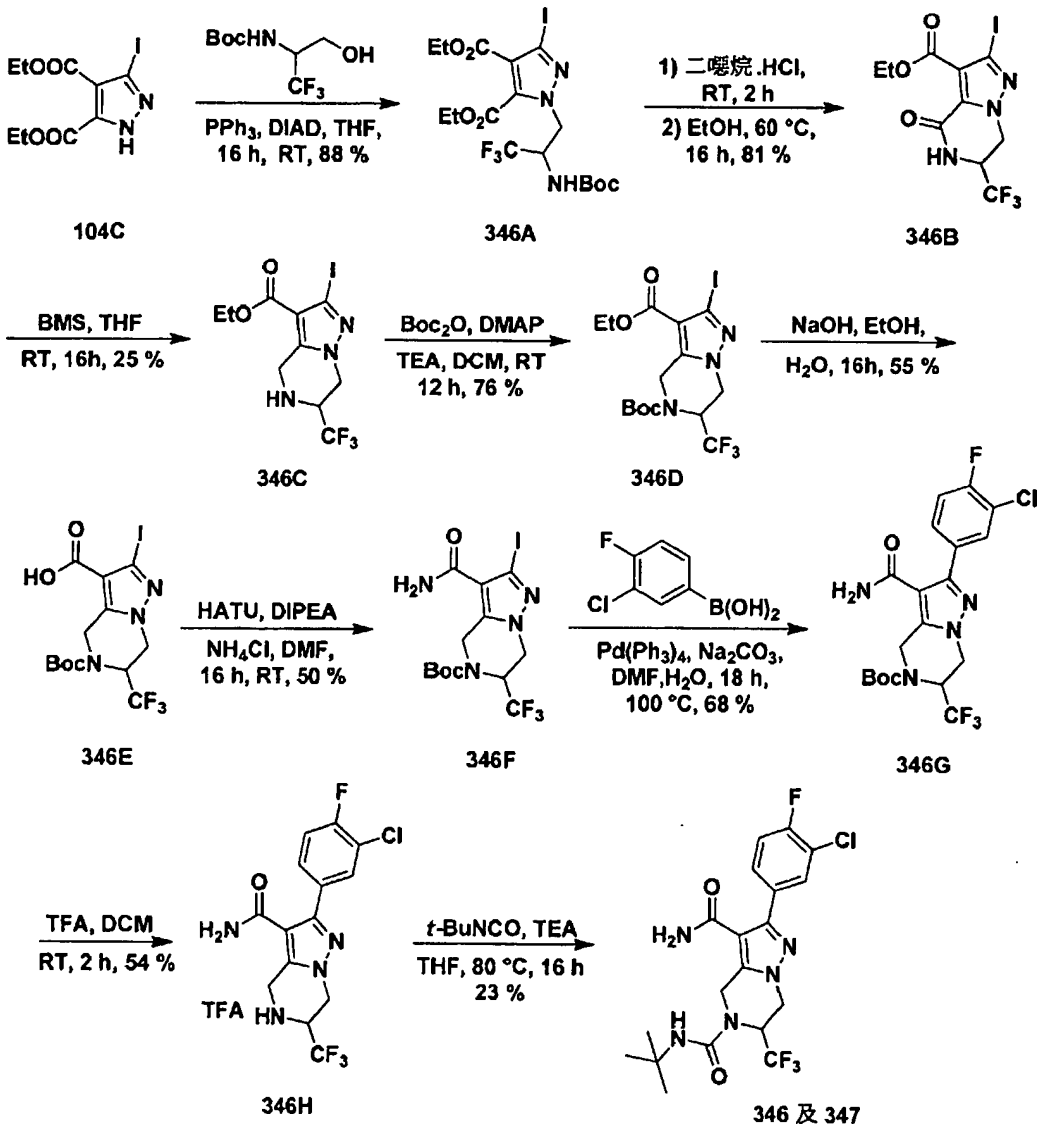
已與化合物**340**及**341**類似藉由使**340H**與不同異氰酸酯偶合來製備表42中所示之化合物。

表42

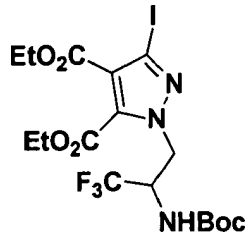
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
342		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	442	1.61	N
343		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	442	2.48	N
344		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	456	2.65	N

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
345		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	456	4.38	Q

流程52

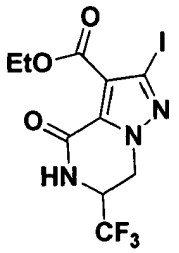


中間物**346A**：1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-3,3,3-三氟丙基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



在0℃下向PPh_3(3.10 g，11.83 mmol)於THF(50 mL)中之攪拌溶液中添加DIAD(2.300 mL，11.83 mmol)且攪拌混合物15 min，之後添加溶於THF(10 mL)中之中間物**104C**(2 g，5.92 mmol)，攪拌15 min。接著添加(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.763 g，7.69 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌溶液16 h。將反應混合物傾入水中且用EtOAc(2×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈油狀之中間物**346A**(3 g，88%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 - 7.84 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 6H)。

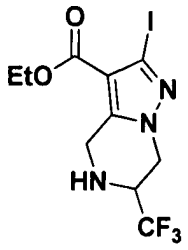
中間物**346B**：2-碘-4-側氧基-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸乙酯



將中間物**346A**(3 g，5.46 mmol)溶解於4 M 1,4-二噁烷之HCl溶液(50 mL)中且在室溫下攪拌2 h。減壓移除揮發物，且將粗殘餘物溶解於EtOAc (250 mL)中且用$NaHCO_3$水溶液洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。將粗物質溶解於EtOH(25 mL)中且在60℃下攪拌16 h。減

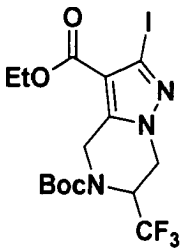
壓移除乙醇且將所得殘餘物與己烷一起攪拌15 min。過濾濕磨之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之中間物**346B**(0.96 g，41.4%)。MS(ES):-*m/z* = 404.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H)。

中間物**346C**：2-碘-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸乙酯



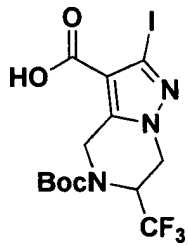
在氮氣下向中間物**346B**(0.1 g，0.248 mmol)於THF(1 mL)中之攪拌溶液中添加BH_3·DMS複合物(0.236 mL，2.481 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著使反應混合物冷卻至0℃，用甲醇(1 mL)淬滅且在室溫下攪拌15 min。減壓移除揮發物且藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含25% EtOAc之己烷溶離)純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**346C**(0.025 g，25%)。MS(ES)：-*m/z* = 390.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 3H)。

中間物**346D**：2-碘-6-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



向中間物**346C**(0.025 g，0.064 mmol)於DCM(5 ml)中之攪拌溶液中依序添加TEA(0.027 mL，0.193 mmol)及DMAP(0.785 mg，6.42 μmol)、Boc_2O(0.018 mL，0.077 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液12 h。接著用DCM(20 mL)稀釋反應混合物，用水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**346D**(0.025 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 490.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.55 - 5.38 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (br. s., 3H), 4.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

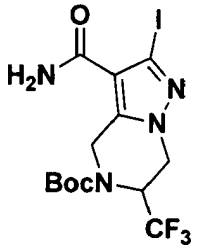
中間物**346E**：5-(第三丁氧羰基)-2-碘-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸



向中間物**346D**(0.22 g，0.450 mmol)於乙醇(2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加NaOH(0.036 g，0.899 mmol)且在室溫下攪拌溶液16 h。減壓濃縮反應混合物且用1.5N HCl水溶液將粗產物之pH調節至2且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之中間物**346E**(0.12 g，55%)。MS(ES)：*m/z* = 462.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.4 (br, s., 1H), 5.55 - 5.38 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。

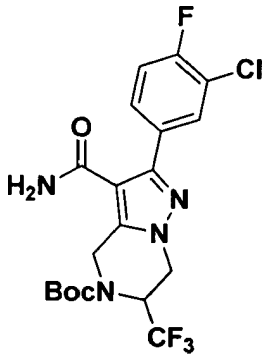
中間物**346F**：3-胺甲醯基-2-碘-6-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡

吡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



在氮氣下向中間物**346E**(0.12 g，0.260 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加NH_4Cl(0.028 g，0.520 mmol)、HATU(0.099 g，0.260 mmol)及DIPEA(0.136 mL，0.781 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。將反應混合物傾入水中且用EtOAc(2×25 mL)萃取水層。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含3% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**346F**(0.07 g，50%)。MS(ES)：m/z = 460.9 $[M+H]^+$。

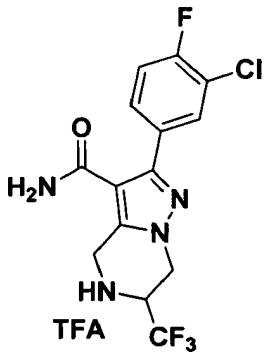
中間物**346G**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡吡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**346F**(0.35 g，0.761 mmol)及(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.215 g，0.837 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(0.242 g，2.282 mmol)於水(1 mL)中之溶液且用氮氣淨化反應混合物5 min。接著添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.044 g，0.038 mmol)且在100℃下攪拌反應混合物18 h。使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併之有機層

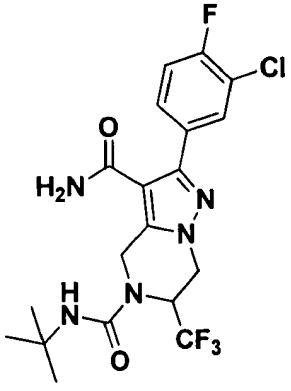
經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含5% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**346G**(0.25 g，68%)。MS(ES)：*m/z* = 464.5 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 2H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。

中間物**346H**：2-(3-氯-4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



在氮氣下向中間物**346G**(0.3 g，0.648 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加TFA(0.499 mL，6.48 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。減壓移除揮發物且用乙醚濕磨粗產物，得到呈白色固體狀之中間物**346H**(0.21 g，54%)。MS(ES)：*m/z* = 363.4 $[M+H]^+$；

化合物**346**及**347**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

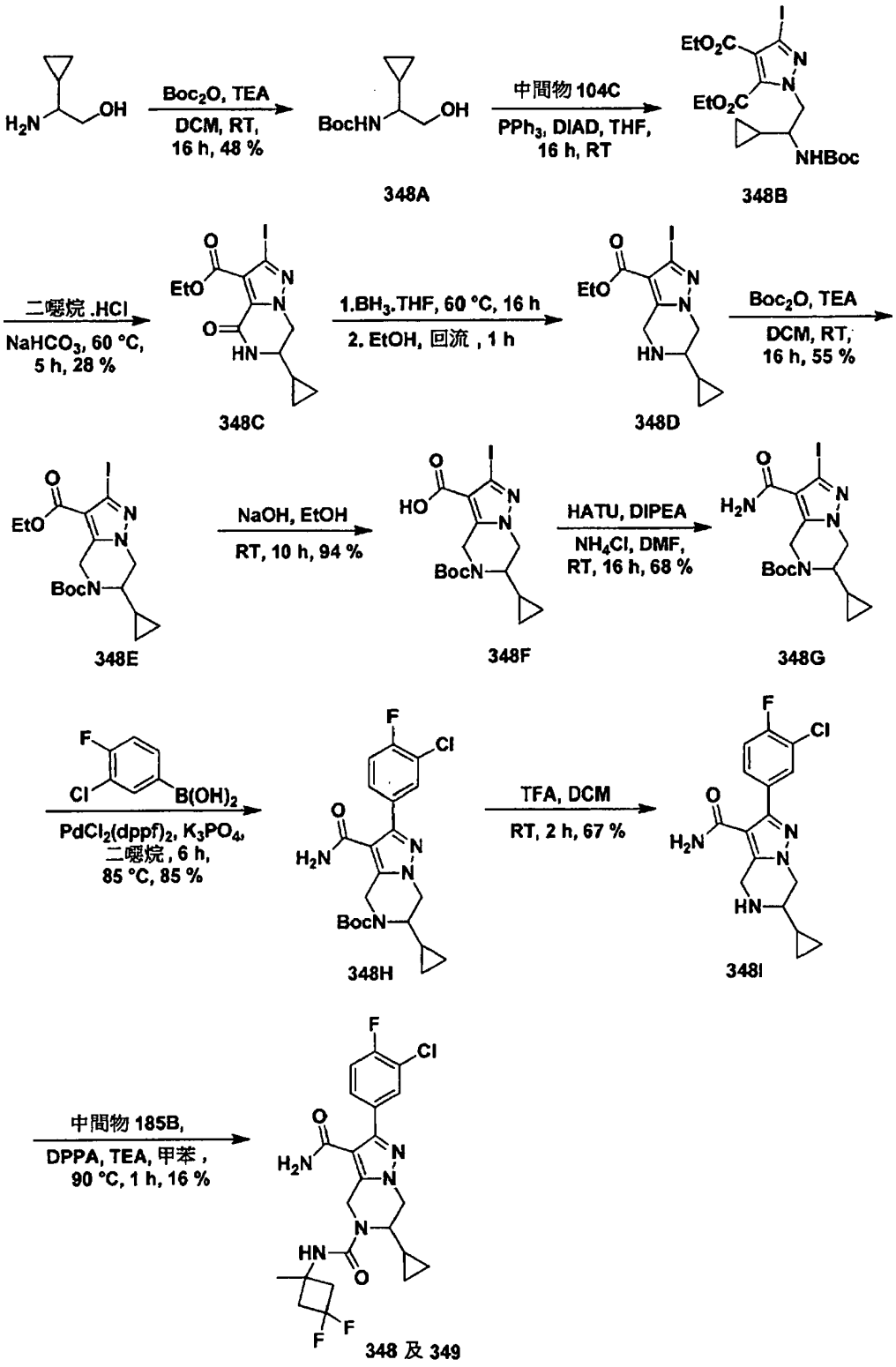


在氮氣下向中間物**346H**(50 mg，0.10 mmol)、2-異氰酸酯基-2-甲基丙烷(10.40 mg，0.105 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加TEA(0.044 mL，0.315 mmol)且在80℃下攪拌所得溶液16 h。使反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。將粗物質溶解於EtOAc(50 mL)中，用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。使用製備型SFC使化合物經歷對掌性分離，得到*R*及*S*對映異構體(管柱：Lux cellulose-4(250×4.6)mm，5μm，流動速率3 mL/min，移動相A：CO_2，移動相B：含0.3% DEA之甲醇，背壓：100巴。滯留時間為2.61 min及5.05 min，分別針對化合物**346**及**347**。

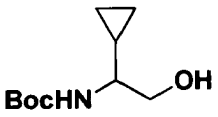
化合物**346**：(11.34 mg，23%)；MS(ES)：*m/z* = 462 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.53, 2.01 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.66, 4.89, 2.01 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.29 (br. s., 1H), 6.47 (s, 1H), 5.63 (br. s., 1H), 5.10 (d, *J* = 17.07 Hz, 1H), 4.46 - 4.55 (m, 3H), 1.31 (s, 9H)。

化合物**347**：(10.41 mg，21%)；MS(ES)：*m/z* = 462 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 7.25 - 7.42 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.47 - 4.55 (m, 3H), 1.31 (s, 9H)。

流程53



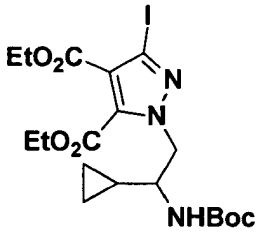
中間物**348A**：(1-環丙基-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯



向(1-環丙基-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯(6.5 g，64.3 mmol)於DCM(10.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA(10.75 mL，77mmol)、

Boc_2O(16.41 mL，70.7 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。濃縮反應混合物且用DCM(50 mL)萃取殘餘物。用水、鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(120 g EDISEP®管柱，用含20%EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**348A**(6.2 g，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.47 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 4.45 - 4.58 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 2.98 (br. s., 1H), 1.31 - 1.47 (m, 9H), 0.76 - 0.89 (m, 1H), 0.34 - 0.45 (m, 1H), 0.18 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.15 (m, 1H)。

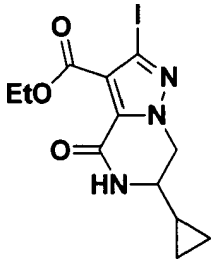
中間物**348B**：1-(2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



向冷卻至-10℃之PPh_3(15.52 g，59.2 mmol)於THF(40.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIAD(11.50 mL，59.2 mmol)且在0℃下攪拌所得溶液0.5 h。在0℃下添加中間物**104C**(10 g，29.6 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌45 min。在0℃下添加中間物**348A**(7.74 g，38.5 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物16 h。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(120 g EDISEP®管柱，用含15%EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**348B**以及由偶合試劑產生之雜質(8.01 g，84%)；粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：m/z = 522 $[M+H]^+$。

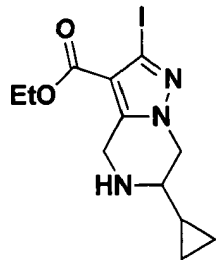
中間物**348C**：6-環丙基-2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡

咔-3-甲酸乙酯



向中間物**348B**(8.0 g，15.34 mmol)於1,4-二噁烷(10.0 mL)中之攪拌溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(40.0 mL，160 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。濃縮反應混合物且用EtOAc(50 mL)稀釋。相繼用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。在60℃下在ROTAVAPOR®中加熱獲得之殘餘物5 h。用乙醚濕磨固體產物，得到呈灰白色固體狀之中間物**348C**(1.6 g，28%)。MS(ES)：*m/z* = 376 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 13.22, 4.53 Hz, 1H), 4.17 - 4.33 (m, 3H), 3.15 (d, *J* = 9.07 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 8.69 Hz, 1H), 0.40 - 0.54 (m, 2H), 0.20 - 0.37 (m, 2H)。

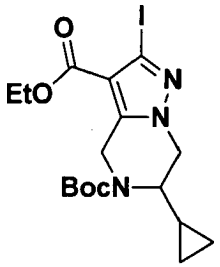
中間物**348D**：6-環丙基-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲酸乙酯



向中間物**348C**(1.3 g，3.47 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加BH_3.THF(6.06 mL，12.13 mmol，1 M THF溶液)且在60℃下攪拌所得溶液16 h。用乙醇(10 mL)淬滅反應混合物且加熱至回流維持1 h。減壓濃縮反應混合物，得到粗中間物**348D**(1.2 g)，其未經進一步純化即

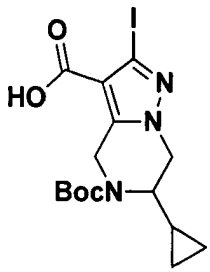
用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 362 $[M+H]^+$。

中間物**348E**：6-環丙基-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(*4H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



向中間物**348D**(1.2 g，3.32 mmol)於DCM(10.0 mL)中之溶液中依序添加TEA(0.556 mL，3.99 mmol)、Boc_2O(0.849 mL，3.65 mmol)且在室溫下攪拌溶液16 h。用DCM(15 mL)稀釋反應混合物且用水、鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含25% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色半固體狀之中間物**348E**(0.85 g，55%)。MS(ES)：*m/z* = 462 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.13 (d, *J* = 18.89 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 18.89 Hz, 1H), 4.13 - 4.31 (m, 4H), 3.84 (br. s., 1H), 1.38 - 1.47 (m, 9H), 1.31 (s, 3H), 0.84 - 0.96 (m, 1H), 0.46 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H), 0.38 (d, *J* = 4.91 Hz, 2H)。

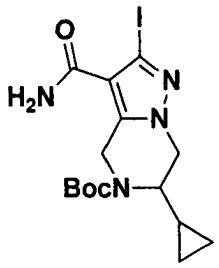
中間物**348F**：5-(第三丁氧羰基)-6-環丙基-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲酸



向中間物**348E**(0.85 g，1.843 mmol)於乙醇(2 mL)及水(1 mL)中之

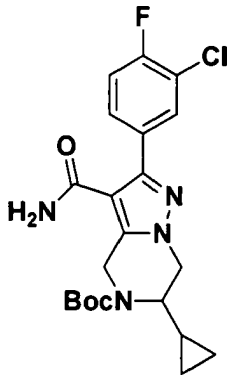
攪拌溶液中添加NaOH(0.369 g，9.21 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液10 h。用DCM(10 mL)稀釋反應混合物且相繼用1N HCl之水溶液、水及鹽水洗滌。有機層接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之中間物**348F**(0.75 g，94%)。MS(ES)：*m/z* = 434 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.6 (br. s., 1H), 5.11 (d, *J* = 18.89 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 18.51 Hz, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (br. s., 1H), 1.43 (s, 9H), 0.82 - 0.96 (m, 1H), 0.47 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H), 0.35 (dd, *J* = 6.80, 4.91 Hz, 2H)。

中間物**348G**：3-胺甲醯基-6-環丙基-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



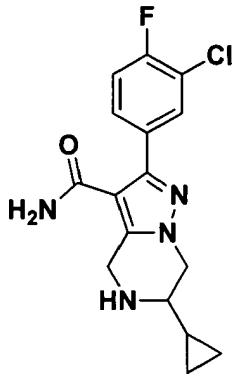
向中間物**348F**(0.75 g，1.731 mmol)於DMF(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加NH_4Cl(0.463 g，8.66 mmol)、HATU(1.316 g，3.46 mmol)及DIPEA(1.512 mL，8.66 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含65% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色液體狀之中間物**348G**(0.51 g，68%)。MS(ES)：*m/z* = 433 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.83 - 7.50 (m, 2H), 5.07 (d, *J* = 18.13 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 18.51 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 2.27 Hz, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 1.43 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 9.82 Hz, 1H), 0.47 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H), 0.27 - 0.40 (m, 2H)。

中間物**348H**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6-環丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



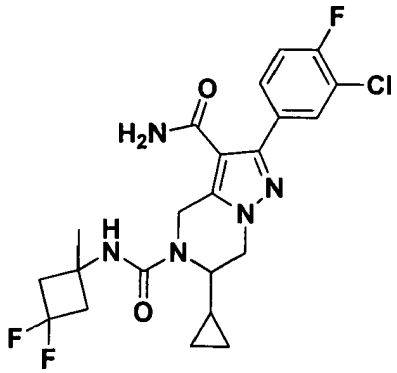
向中間物**348G**(0.47 g，1.087 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之攪拌懸浮液中添加K_3PO_4(1.631 mL，3.26 mmol)、(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.246 g，1.414 mmol)且用氮氣淨化反應混合物10 min。接著添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.053 g，0.065 mmol)且將反應混合物加熱至80℃且攪拌6 h。反應混合物經由CELITE®過濾且用乙酸乙酯(10 mL)稀釋濾液，且用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**348H**(0.4 g，85%)。MS(ES)：*m/z* = 435 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 - 7.95 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=9.07 Hz, 1H), 7.20 - 7.39 (m, 2H), 5.05 (d, *J* = 17.37 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.37 Hz, 1H), 4.24 (br. s., 2H), 3.89 (br. s., 1H), 1.45 (s, 9H), 0.87 - 1.05 (m, 1H), 0.31 - 0.55 (m, 4H)。

中間物**348I**：2-(3-氯-4-氟苯基)-6-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



向中間物**348H**(0.43 g，0.989 mmol)於DCM(8.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA(4.0 mL，51.9 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。濃縮反應混合物且用DCM(10 mL)萃取殘餘物，且相繼用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之中間物**348I**(0.3 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 335 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 1H), 7.02 - 7.29 (m, 2H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 16.56 Hz, 1H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 2.40 (br. s., 1H), 0.82 - 0.98 (m, 1H), 0.48 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 0.37 (d, *J* = 5.02 Hz, 2H)。

化合物**348**及**349**：2-(3-氯-4-氟苯基)-6-環丙基-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



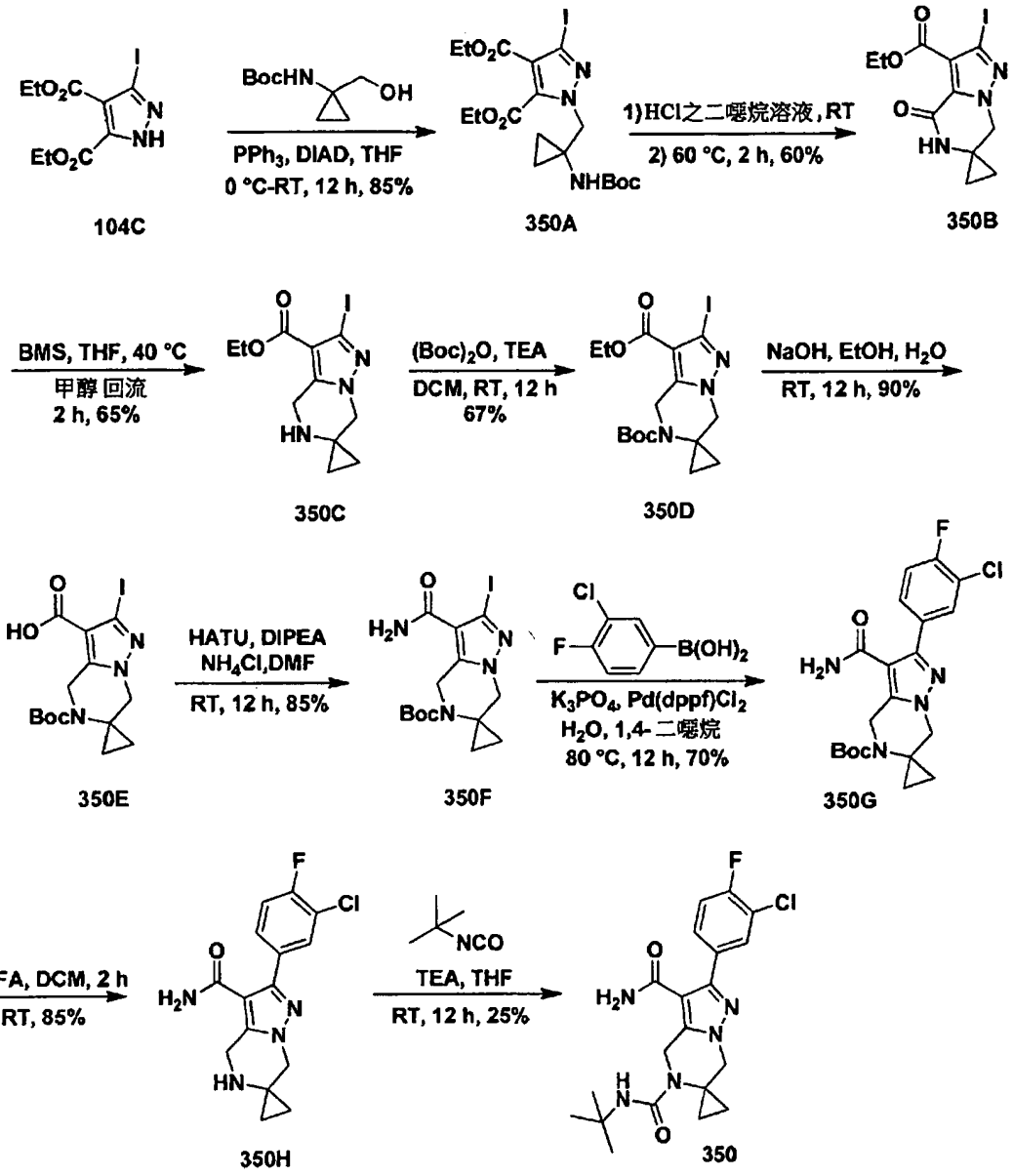
向3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸(0.047 g，0.311 mmol)於甲苯(2.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA(0.167 mL，1.195 mmol)、

DPPA(0.104 mL，0.478 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物1 h。使反應混合物冷卻至室溫且向其中添加中間物**348I**(0.08 g，0.239 mmol)於THF(1.0 mL)中之溶液且在室溫下攪拌14 h。用EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含1% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物，得到外消旋化合物。藉由製備型對掌性SFC分離個別異構體(管柱：Lux纖維素-4(250×4.6)mm，5 μm，流動速率4 mL/min，移動相A：CO_2，移動相B：含0.2% DEA之甲醇，背壓：100巴。滯留時間：3.84 min及8.08 min，分別針對化合物**348**及**349**。

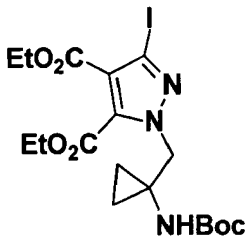
化合物**348**：(20 mg，16%，灰白色固體)；MS(ES)：*m/z* = 482 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 17.07 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.29, 3.76 Hz, 1H), 2.75 - 2.91 (m, 2H), 2.54 - 2.64 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.92 - 1.26 (m, 1H), 0.30 - 0.55 (m, 4H)。

化合物**349**：(21 mg，17%，灰白色固體)；MS(ES)：*m/z* = 482 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 17.07 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.29, 3.76 Hz, 1H), 2.75 - 2.91 (m, 2H), 2.54 - 2.64 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.92 - 1.26 (m, 1H), 0.30 - 0.55 (m, 4H)。

流程54



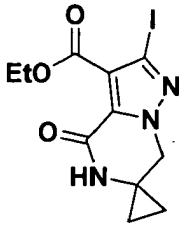
中間物**350A**：1-((1-((第三丁氧羰基)胺基)環丙基)甲基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



向冷卻至0℃之PPh_3(15.52 g，59.2 mmol)於THF(80.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIAD(11.50 mL，59.2 mmol)且在0℃下攪拌所得溶液0.5 h。在0℃下添加中間物**104C**(8.00 g，23.66 mmol)於THF(20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌45 min。在0℃下添加(1-(羥甲基)環丙基)胺基

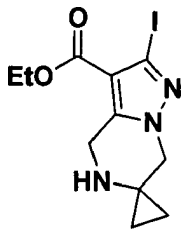
甲酸第三丁酯(5.32 g，28.4 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物16 h。用水(250 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(2×200 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**350A**(10 g，85%)。MS(ES)：*m/z* = 508 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.45 (s, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H)。

中間物**350B**：2'-碘-4'-側氧基-5',7'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3'-甲酸乙酯



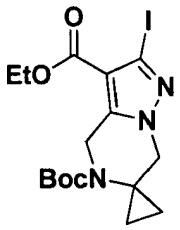
向中間物**350A**(2.1 g，4.14 mmol)於1,4-二噁烷(10.0 mL)中之攪拌溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(10 mL，41 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液1 h。濃縮反應混合物且用EtOAc(50 mL)稀釋。相繼用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機層，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。在60℃下在ROTAVAPOR®中加熱獲得之殘餘物5 h。用乙醚濕磨固體產物，得到呈淺黃色固體狀之中間物**350B**(1.1 g，60%)。MS(ES)：*m/z* = 362 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.93 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 - 0.85 (m, 4H)。

中間物**350C**：2'-碘-5',7'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3'-甲酸乙酯



向中間物**350B**(1.1 g，3.05 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加BH_3.DMS(0.578 mL，6.09 mmol，2M)且在40℃下攪拌所得溶液18 h。使反應混合物冷卻至室溫，用乙醇(10 mL)淬滅且加熱至回流維持1 h。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含2% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈膠狀固體狀之中間物**350C**(0.7 g，66%)。MS(ES)：*m/z* = 348 [M+H] +。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。

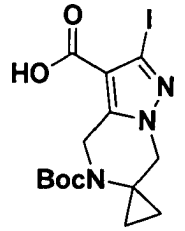
中間物**350D**：2'-碘-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(7'*H*)-二甲酸5'-第三丁酯3'-乙酯



向中間物**350C**(0.70 g，2.016 mmol)於DCM(10.0 mL)中之溶液中依序添加TEA(0.281 mL，2.016 mmol)、Boc_2O(0.702 mL，3.02 mmol)且在室溫下攪拌溶液16 h。用DCM(25 mL)稀釋反應混合物且用水、鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之石油醚溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**350D**(0.6 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 448 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.88 (br. s., 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (br. s.,

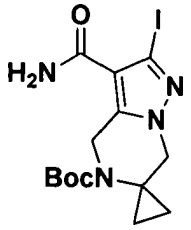
2H), 1.48 (m, 9H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H)。

中間物**350E**：5'-(第三丁氧羰基)-2'-碘-5',7'-二氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿]-3'-甲酸



向中間物**350D**(0.500 g，1.118 mmol)於乙醇(10 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH(0.369 g，9.21 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液12 h。減壓移除揮發物且用1.5 N HCl水溶液酸化殘餘物。分離之固體產物經由布赫納漏斗過濾且真空乾燥，得到呈白色固體狀之中間物**350E**(0.43 g，90%)。MS(ES)：m/z = 420 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.19 (br. s., 1H), 4.92 (br. s., 2H), 4.06 (br. s., 2H), 1.48 (s, 9H), 1.19 (br. s., 2H), 1.01 - 0.83 (m, 2H)。

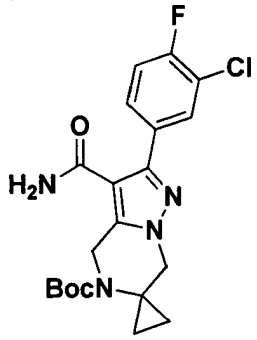
中間物**350F**：3'-胺甲醯基-2'-碘-4'H-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿]-5'(7'H)-甲酸第三丁酯



向中間物**350E**(0.43 g，1.026 mmol)於DMF(4 mL)中之攪拌溶液中添加NH_4Cl(0.274 g，5.13 mmol)、HATU(0.780 g，2.051 mmol)及DIPEA(0.537 mL，3.08 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。用乙醚濕磨殘餘物，過濾且乾燥，得到呈灰白色固體狀之中間物**350F**(0.4 g，89%)。MS(ES)：

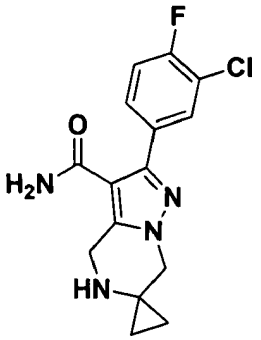
m/z = 419 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.56 (br. s., 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H)。

中間物**350G**：3'-胺甲醯基-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(7'*H*)-甲酸第三丁酯



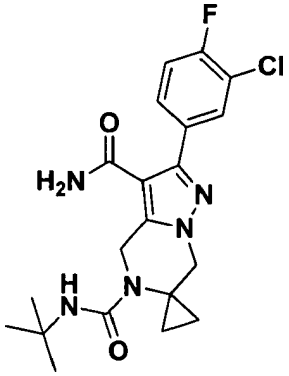
向中間物**350F**(0.400 g，0.956 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之攪拌懸浮液中添加K_3PO_4(0.500 mL，2.80 mmol)、(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.250 g，1.435 mmol)且用氮氣淨化反應混合物10 min。接著添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(0.047 g，0.057 mmol)且將反應混合物加熱至80℃且攪拌12 h。用水(25 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含3% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色液體狀之中間物**350G**(0.29 g，70%)。MS(ES)：*m/z* = 421 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.69 (dd, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.5, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 4.97 (br. s., 2H), 4.05 (br. s., 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 -1.24(m, 2H), 1.02 - 0.79 (m, 2H)。

中間物**350H**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-5',7'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3'-甲醯胺



向中間物**350G**(0.29 g，0.689 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加TFA(3 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2 h。減壓移除揮發物。用10% $NaHCO_3$水溶液鹼化殘餘物且用EtOAc(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之中間物**350H**(0.2 g，85%)。MS(ES)：*m/z* = 321 $[M+H]^+$；^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.71 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 2H), 0.80 - 0.59 (m, 2H)。

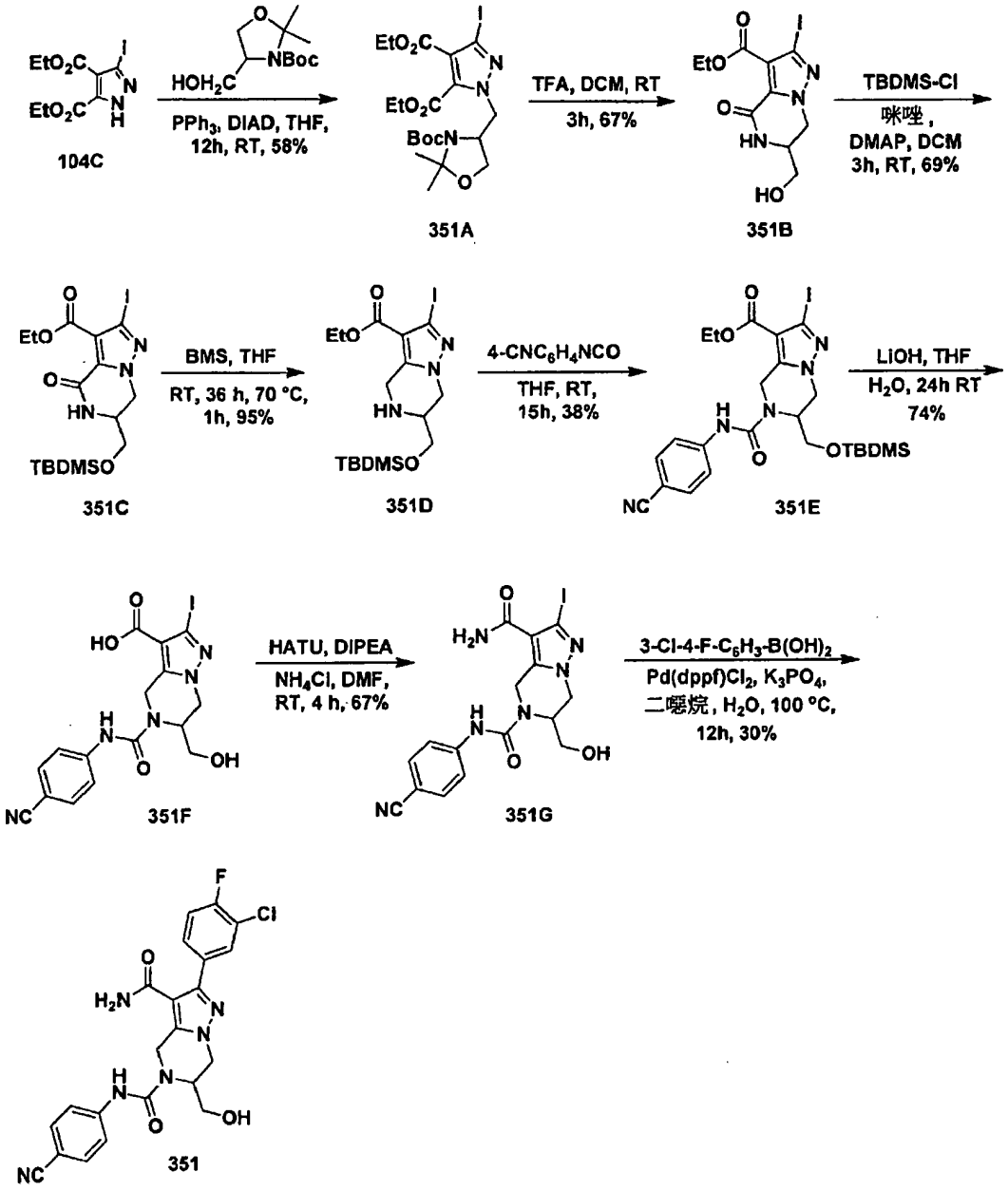
化合物**350**：N^5'-(第三丁基)-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,6'-吡唑并[1,5-*a*]吡咔]-3',5'(7'*H*)-二甲醯胺



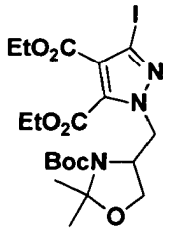
向中間物**350H**(30 mg，0.094 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.026 mL，0.187 mmol)及異氰酸第三丁酯(0.022 mL，0.187 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液12 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**350**(10 mg，25%)。HPLC滯留時間為9.363 min及13.023

min (分別為方法A及F)。MS(ES)：*m/z* = 420 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 7.31, 2.16 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.63, 4.80, 2.20 Hz, 1H), 7.45(t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.30 (br.s, 1H), 7.16 (br.s, 1H), 4.78(br.s, 2H), 4.10(br.s, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.09 (s, 4H)。

流程55

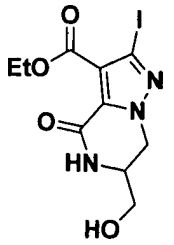


中間物**351A**：1-((3-(第三丁氧羰基)-2,2-二甲基噁唑啶-4-基)甲基)-3-碘-1H-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



在0℃下向三苯基膦(5.84 g，22.25 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIAD(4.50 g，22.25 mmol)且攪拌所得溶液15 min。在0℃下緩慢添加含中間物**104C**(3.0 g，8.90 mmol)之THF(20 mL)且在室溫下攪拌45 min。在0℃下添加含中間物4-(羥甲基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(2.470 g，10.68 mmol)之THF(20 mL)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。減壓移除揮發物且藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10-13%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色油狀之中間物**351A**(3.5 g，58.5%)。MS(ES)：*m/z* = 552 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.53 - 4.18 (m, 6H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 1.50 - 1.21 (m, 21H)。

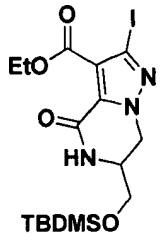
中間物**351B**：6-(羥甲基)-2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡咁-3-甲酸乙酯



向中間物**351A**(3.3 g，5.99 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(5 mL，5.99 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物3 h。濃縮反應混合物且用10%碳酸氫鈉水溶液鹼化粗產物且用EtOAc(3×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在60℃下使用旋轉式蒸發器緩慢濃縮(2至3 h)，獲得呈白色固體狀之中間物**351B**(1.6 g，67.4%)。MS(ES)：*m/z* = 366 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.46

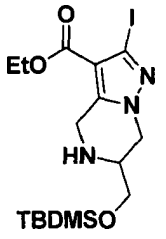
- 4.41 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

中間物**351C**：6-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



向中間物**351B**(1.2 g，3.29 mmol)於DCM(12 mL)中之溶液中添加咪唑(0.336 g，4.93 mmol)、TBDMS-CL(0.644 g，4.27 mmol)、DMAP(0.028 g，0.23 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×40 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含50%乙酸乙酯之己烷溶離)來純化獲得之粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**351C**(1.1 g，69%)。MS(ES)：*m/z* = 480.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 4.0, 10.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 6.0, 10.5 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.81 - 0.75 (m, 9H), -0.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H)。

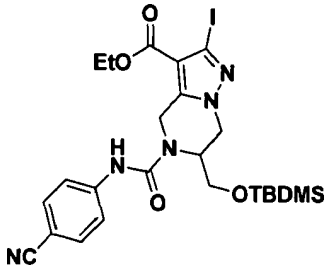
中間物**351D**：6-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



向中間物**351C**(1.2 g，2.503 mmol)於THF(120 mL)中之溶液中逐

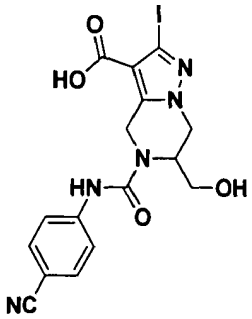
滴添加純甲硼烷二甲基硫醚複合物(0.713 mL，7.51 mmol)且在40下加熱所得溶液36 h。使反應混合物冷卻至室溫且逐滴添加乙醇(10 mL)。在70℃下攪拌反應混合物1 h且濃縮，得到呈白色半固體狀之中間物**351D**(1.23 g，95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS(ES)：*m/z* = 466 $[M+H]^+$。

中間物**351E**：6-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-5-((4-氰基苯基)胺甲醯基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲酸乙酯



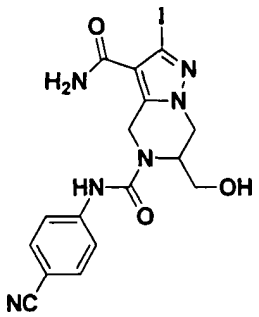
向中間物**351D**(1.2 g，2.58 mmol)於THF(12 mL)中之溶液中添加4-異氰酸酯基苯甲腈(0.446 g，3.09 mmol)且在室溫下攪拌溶液隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含16% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**351E**(0.6 g，38%)。MS(ES)：*m/z* = 610 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 5.24 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.76 - 0.71 (m, 9H), -0.04 (m, 6H)。

中間物**351F**：5-((4-氰基苯基)胺甲醯基)-6-(羥甲基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸



向中間物**351E**(0.7 g，1.148 mmol)於THF(10 mL)及水(5 ml)中之溶液中添加LiOH(0.083 g，3.45 mmol)且在室溫攪拌反應物質24 h。蒸發揮發物；殘餘物用水(10 mL)稀釋且用1.0 N HCl水溶液中和。過濾分離之固體產物且乾燥，得到呈灰白色固體之中間物**351F**(0.4 g，74%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 468 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.35-12.80 (br, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 5.10 - 5.19 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 18.51 Hz, 1H), 4.27 - 4.38 (m, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 2H)。

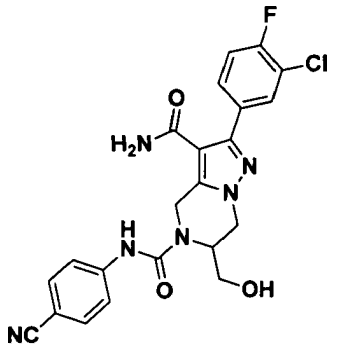
中間物**351G**：N^5-(4-氰基苯基)-6-(羥甲基)-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4H)-二甲醯胺



向中間物**351F**(0.12 g，0.257 mmol)於無水DMF(3 mL)中之溶液中添加HATU(0.195 g，0.512 mmol)、二異丙基乙胺(224 μL，1.128 mmol)及氯化銨(0.0687 g，1.128 mmol)且在室溫攪拌反應混合物4 h。將反應混合物完全濃縮至乾燥且使粗物質分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，用鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含3-5%甲醇之氯仿溶離)純化粗產物。合併含有產物之溶離份，得到呈灰白色固體之中間物**351G**(0.08 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 467 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 5.22 (d, *J* = 18.07 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.27

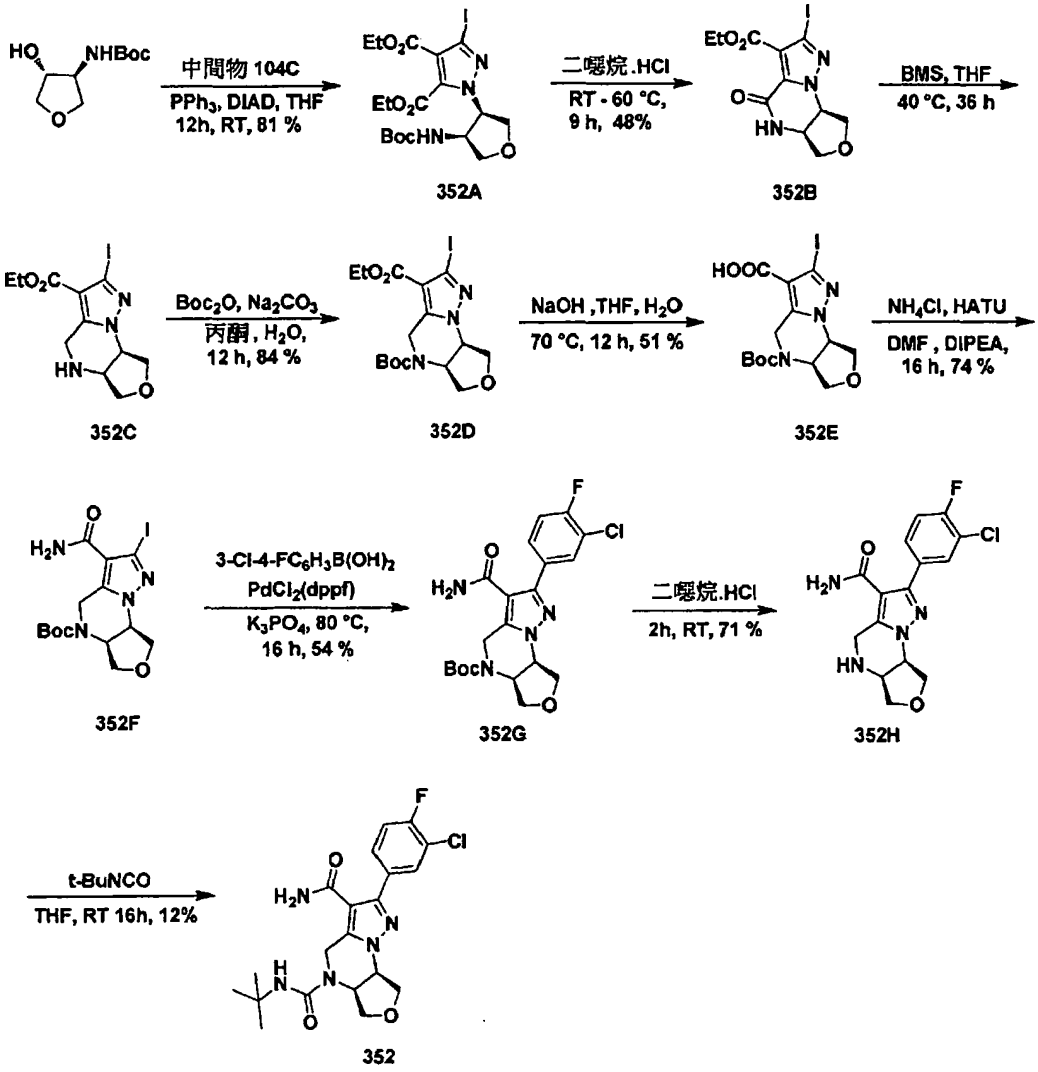
Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 18.57 Hz, 1H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H)。

化合物**351**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-氰基苯基)-6-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

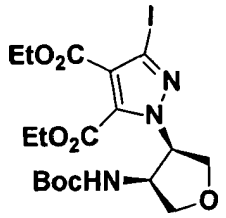


用氮氣使中間物**351G**(0.07 g，0.15 mmol)、(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.0393 g，0.225 mmol)及K_3PO_4(0.096，0.45 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.5 mL)中之溶液脫氣10 min。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(7.36 mg，9.01 μmol)且在80℃下攪拌反應混合物12 h。濃縮反應混合物且使粗物質分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮濾液。經由製備型HPLC純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之**351**(20 mg，30%)。HPLC滯留時間為8.10 min及7.95 min (方法A及B)；MS(ES)：*m/z* = 469 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (br. s., 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.28, 2.26 Hz, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 5 H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 17.57 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 5.02 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.57 Hz, 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.24 - 4.31 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.02 Hz, 2H)。

流程56



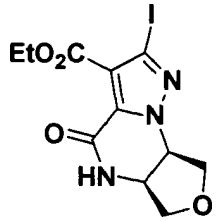
中間物**352A**：1-((3*R*,4*S*)-4-((第三丁氧羰基)胺基)四氫呋喃-3-基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



在0℃下向PPh_3(2.72 g，10.35 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加DIAD(2.013 mL，10.35 mmol)且攪拌15 min。將中間物**104C**(1.4 g，4.14 mmol)於THF(10 mL)中之溶液添加至以上反應混合物中且在0℃下攪拌45分鐘。在0℃下逐滴添加((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.683 g，8.28 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物12 h。接著濃縮反應混合物且藉由矽膠

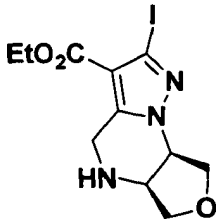
層析(24 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之己烷溶離)來純化反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**352A**(1.7 g，81%)。MS(ES)：*m/z* = 522 $[M-H]^+$；粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

中間物**352B**：(5a*S*,8a*R*)-2-碘-4-側氧基-4,5,5a,6,8,8a-六氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3-甲酸乙酯



向中間物**352A**(6.0 g，11.5 mmol)於二噁烷(20 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(100 mL，11.47 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4 h。濃縮反應混合物；用10% $NaHCO_3$水溶液將殘餘物之pH調節至8且在室溫下攪拌混合物30 min，接著用EtOAc(3×100 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且在60℃下維持真空6 h，獲得呈灰白色固體狀之中間物**352B**(2.1 g，48%)。MS(ES):-*m/z* = 378 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.45 (dq, *J* = 4.0, 6.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 4H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 3H)。

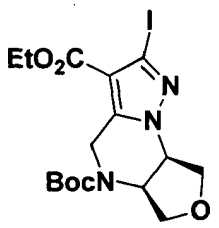
中間物**352C**：(5a*S*,8a*R*)-2-碘-4,5,5a,6,8,8a-六氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲酸乙酯



向中間物**352B**(0.5 g，1.33 mmol)於THF(1 mL)中之攪拌溶液中添加甲硼烷二甲基硫醚複合物(0.378 mL，3.98 mmol)且在40℃下攪拌反

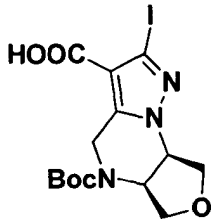
應混合物16 h。再添加一定量之甲硼烷二甲基硫醚複合物(0.126 mL，1.326 mmol)且再攪拌反應物16 h。藉由添加乙醇(3 mL)淬滅反應物且使溶液加熱至回流維持2 h。濃縮反應混合物得到呈灰白色半固體狀之粗中間物**352C**，其未經進一步純化即以原樣用於下一步驟中。

中間物**352D**：(5a*S*,8a*R*)-2-碘-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-e]吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



向中間物**352C**(1.0 g，2.75 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌溶液中添加茶(1.151 mL，8.26 mmol)且攪拌10 min，隨後添加Boc_2O(0.767 mL，3.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h，此時用水(50 mL)稀釋且用(3×50 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含50% EtOAc之己烷溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**352D**(0.56，產率44%)。MS(ES):-*m/z* = 464 $[M+H]^+$；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.30 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 3.0, 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 9H), 1.35 - 1.25 (m, 3H)。

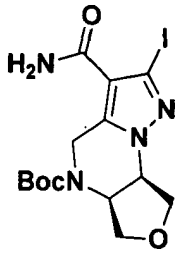
中間物**352E**：(5a*S*,8a*R*)-5-(第三丁氧羰基)-2-碘-4,5,5a,6,8,8a-六氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸



向中間物**352D**(0.85 g，1.835 mmol)於THF(5 ml)中之攪拌溶液中

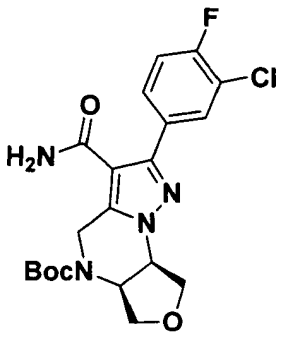
添加NaOH(0.220 g，5.50 mmol)於水(4 mL)中之溶液且將反應混合物加熱至70℃維持16 h。濃縮反應混合物且使用檸檬酸水溶液將殘餘物之pH調節至4-5。過濾形成之沈澱，用正己烷洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之中間物**352E**(0.48 g，51%)。MS(ES):-*m/z* = 434 [M-H]$^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.80 - 12.67 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 18.5 Hz, 2H), 4.87 (dd, *J* = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

中間物**352F**：(5a*S*,8a*R*)-3-胺甲醯基-2-碘-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



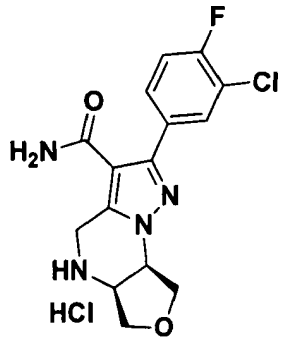
在室溫下向中間物**352E**(0.480 g，1.103 mmol)於DMF(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA(0.963 mL，5.51 mmol)、HATU(0.839 g，2.206 mmol)及NH_4Cl(0.295 g，5.51 mmol)。在攪拌12 h之後，水用稀釋反應混合物且用EtOAc(3×50 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈淺黃色油狀之中間物**352F**(0.39 g，74%)。MS(ES)：*m/z* = 435 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 2H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.86 (dd, *J* =3.4, 7.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* =6.6, 9.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

中間物**352G**：(5a*S*,8a*R*)-3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**352F**(0.370 g，0.852 mmol)及(3-氯-4-氟苯基)硼酸(0.297 g，1.704 mmol)於二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加K_3PO_4(0.543 g，2.56 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液且用氮氣淨化反應混合物10 min。接著添加$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(0.052 g，0.064 mmol)且將反應混合物加熱至80℃且攪拌16 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(3×30 mL)萃取。用水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含4% MeOH之$CHCl_3$溶離)來純化粗化合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**352G**(0.270 g，54%)。MS(ES)：*m/z* = 437 $[M+H]^+$。

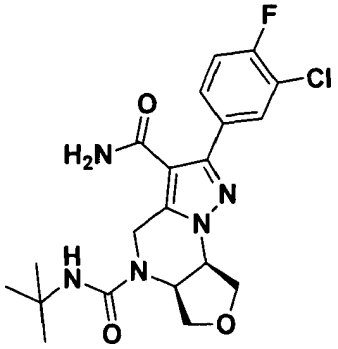
中間物**352H**：(5a*S*,8a*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,5a,6,8,8a-六氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺鹽酸鹽



向中間物**352G**(0.2 g，0.458 mmol)於二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加HCl之二噁烷之溶液(2 mL，8.0 mmol，4 M)。在室溫下攪拌2 h之後，濃縮反應混合物且用己烷濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之中間物**352H**(0.17 g，71%)。MS(ES)：-*m/z* = 337 $[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 14.3 Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 9.8 Hz, 1H), 5.10

(br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 - 3.98 (m, 4H), 3.57 (s, 1H)。

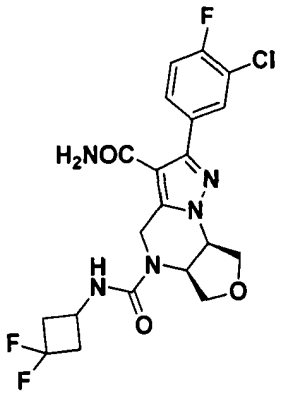
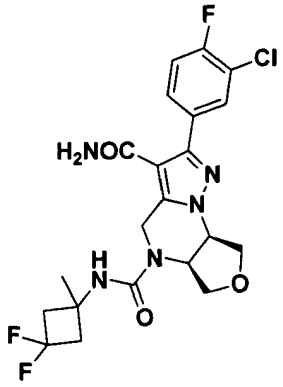
化合物**352**：(5a*S*,8a*R*)-N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



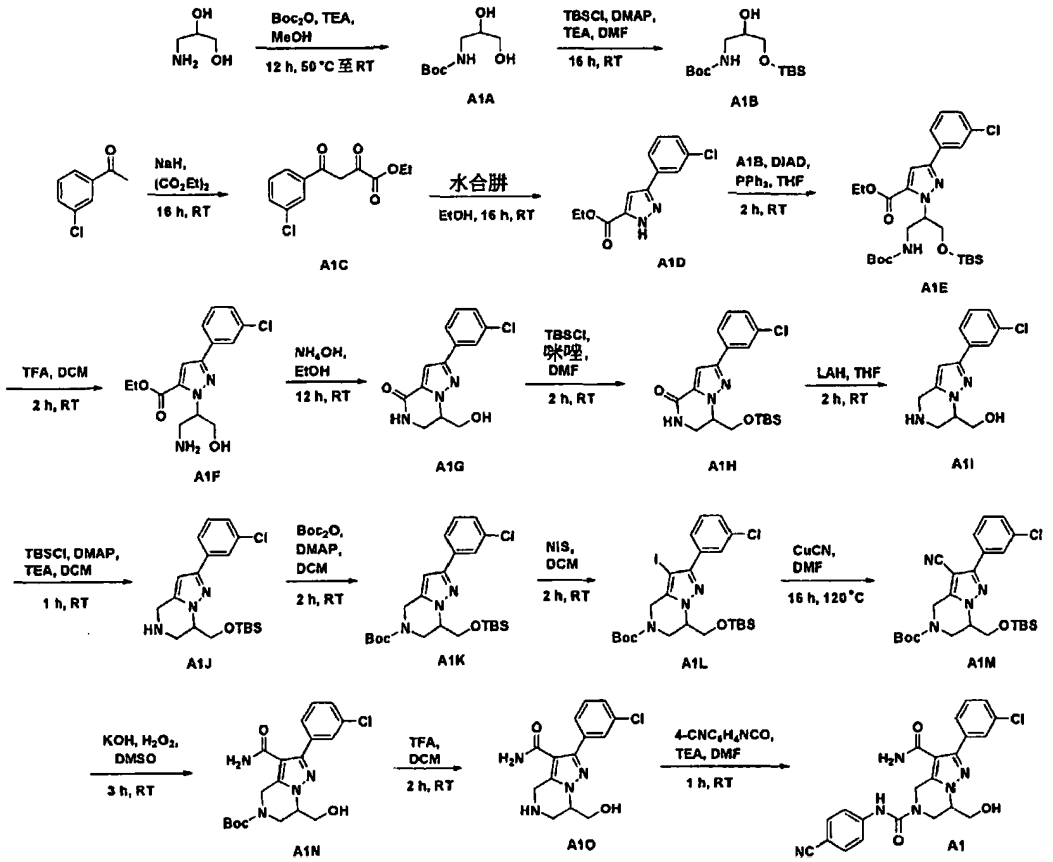
向**352H**(0.05 g，0.148 mmol)於THF中之攪拌溶液中添加2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.022 g，0.223 mmol)、TEA(0.062 mL，0.445 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液16 h。添加水(0.2 mL)且濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之化合物**352**(8 mg，12%)。HPLC滯留時間為1.37 min及1.46 min (分別為方法E及L)。MS(ES)：*m/z* = 436 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.7, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)。

已與化合物**352**類似藉由使**352H**與不同異氰酸酯偶合來製備表43中所示之化合物。

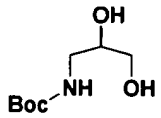
表43

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
353		(5a*S*,8a*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	470	1.39 1.46	E L
354		(5a*S*,8a*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-5a,6,8,8a-四氫呋喃并[3,4-*e*]吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	484	1.49 1.55	E L

流程57



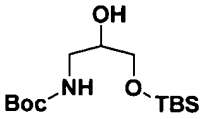
中間物**A1A**：(2,3-二羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯



以上中間物根據美國公開案第2006/69156 A1號(2006)中所報導之專利文獻程序合成。

向3-胺基丙烷-1,2-二醇(10.0 g，110 mmol)於MeOH(407 mL)中之溶液中添加Boc_2O(35.9 g，165 mmol)及TEA(55 mL，395 mmol)且在50℃下加熱反應混合物20 min，隨後在室溫下攪拌12 h。接著減壓濃縮反應物得到殘餘物。藉由矽膠層析(330 g REDISEP®管柱，用含5%MeOH之DCM溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色半固體狀之中間物**A1A**(20.14 g，96%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.61 (br. s., 1H), 4.63 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.47 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。

中間物**A1B**：(3-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)-2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁酯

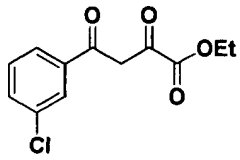


以上中間物根據美國公開案第2003/187026 A1號(2003)中所報導之專利文獻程序來合成。

向中間物**A1A**(20.14 g，105 mmol)於DCM(168 mL)中之溶液中添加TEA(17.62 mL，126 mmol)、TBSCl(18.00 g，116 mmol)及DMAP(0.515 g，4.21 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著用DCM(100 mL)稀釋混合物且用水(3×100 mL)、鹽水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析(330 g REDISEP®管柱，用含0至30%EtOAc之己烷梯度溶離)來純化。

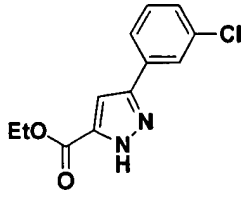
合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色油狀之中間物**A1B**(24.46 g，76%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.58 (br. s., 1H), 4.69 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.92 - 0.82 (m, 9H)。

中間物**A1C**：4-(3-環苯基)-2,4-二側氧基丁酸乙酯



經30 min向1-(3-環苯基)乙酮(16.79 mL，129 mmol)及乙二酸二乙酯(18.05 mL，136 mmol)於DMF(78.0 mL)中之冰冷溶液中逐份添加NaH(6.09 g，155 mmol，於礦物油中之60%分散液)且在該溫度下攪拌所得混合物20 min。接著在室溫下攪拌16 h。用水稀釋反應混合物且用1N HCl水溶液酸化至pH約4-5。再用大量水稀釋混合物。用EtOAc(4×100 mL)萃取水層且用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含0至15%EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物**A1C**(27.1 g，84%)。MS(ES)：*m/z* = 277.10 $[M+Na]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.99 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (ddd, *J*=8.0, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.43 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

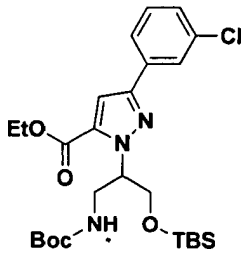
中間物**A1D**：3-(3-環苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**A1C**(14.57 g，57.2 mmol)於EtOH(191 mL)中之懸浮液中添加水合肼(5.57 mL，57.2 mmol，64%溶液)且在室溫下攪拌反應

混合物16 h。反應物隨時間推移變均勻，接著沈澱出固體。濾出粗沈澱。用少量EtOH洗滌濾餅。得到呈白色固體狀之產物。濾液旋轉蒸發至乾燥，得到呈黃色固體狀之粗產物。懸浮於少量EtOH或MeCN中且濾出，得到更多產物。再重複濾液旋轉蒸發至乾燥且使後續固體懸浮於EtOH或MeCN中之過程2-3次，在各過濾週期期間得到更多白色產物。真空乾燥合併之固體3 h，得到中間物**A1D**(10.9 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 273 $[M+Na]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.91 (br. s., 1H), 7.97 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 4H), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

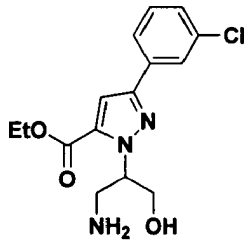
中間物**A1E**：3-(3-環苯基)-1-(2,2,3,3,11,11-六甲基-9-側氧基-4,10-二氧雜-8-氮雜-3-矽十二烷-6-基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**A1D**(7.0 g，27.9 mmol)及PPh_3(10.99 g，41.9 mmol)於THF(112 mL)中之冰冷懸浮液中添加DIAD(8.57 mL，41.9 mmol)於THF(15 mL)中之溶液。不久反應混合物變均勻。在該溫度下攪拌30 min，隨後添加中間物**A1B**(10.24 g，33.5 mmol)於THF(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得反應混合物2 h，接著用EtOAc(150 mL)稀釋。用鹽水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含0至15%EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黏稠糖漿狀之中間物**A1E**(12.5 g，83%)。MS(ES)：*m/z* = 438.1 $[M-Boc]^+$；^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.32 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.94

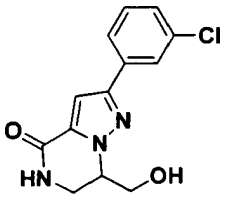
(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.39 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 12H), 0.74 (s, 9H)。

中間物**A1F**：1-(1-胺基-3-羥基丙-2-基)-3-(3-環苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯二鹽酸鹽



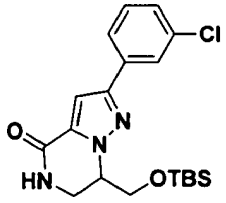
向中間物**A1E**(21 g，39 mmol)於1,4-二噁烷(156 mL)中之溶液中添加HCl之溶液(166 mL，663 mmol，4 M 1,4-二噁烷溶液)且在室溫下攪拌反應混合物6 h。濾出所產生之白色沈澱且用少量二噁烷洗滌濾餅。真空乾燥固體16 h，得到呈雙鹽酸鹽狀之中間物**A1F**(11.9 g，77%)。MS(ES)：*m/z* = 324.0 $[M+H]^+$。

中間物**A1G**：2-(3-環苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4(5*H*)-酮



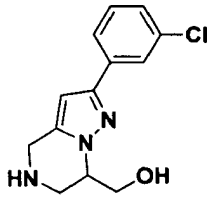
向中間物**A1F**(5.23 g，13.18 mmol)於EtOH(132 mL)中之懸浮液中添加NH_4OH(171 mL，1318 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。不久混合物變均勻且形成白色沈澱隔夜。濾出固體且減壓濃縮濾液，得到更多產物。將合併之白色固體乾燥隔夜得到中間物**A1G**(3.5 g，96%)。MS(ES)：*m/z* = 278.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (br. s., 1H), 7.94 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 5.29 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (dt, *J*=13.4, 4.1 Hz, 1H)。

中間物**A1H**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-4(5*H*)-酮



向中間物**A1G**(4.365 g，15.72 mmol)於DMF(157 mL)中之溶液中添加咪唑(1.380 g，20.28 mmol)及TBSCl(2.84 g，18.86 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓濃縮大多數DMF且用水稀釋殘餘物，產生白色沈澱。濾出此固體且真空乾燥濾餅4 h，得到中間物**A1H**(5.1 g，83%)。MS(ES)：*m/z* = 392.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 9H)。

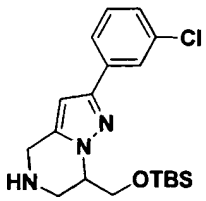
中間物**A1I**：(2-(3-環苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-7-基)甲醇



在-15℃下向中間物**A1H** (4.945 g，12.61 mmol)於THF(126 mL)中之溶液中逐滴添加1M LAH之THF溶液(31.5 mL，31.5 mmol)且在該溫度下攪拌反應混合物3 h。LC-MS展示大部分未反應之起始物質。因此，在-15℃下再逐滴添加1M LAH之THF溶液(6.31 mL，6.31 mmol，0.5當量)且RM逐漸升溫至室溫且再攪拌16 h。在-15℃下依序添加H_2O(31.5 mL)、NaOH(15%水溶液，31.5mL)及H_2O(92 mL)來小心淬滅反應混合物。接著在室溫下攪拌漿料約30 min，隨後添加無水$MgSO_4$。再攪拌混合物15 min。接著濾出無機物。用THF(150 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮兩相濾液以移除THF。用DCM(3×50 mL)萃取殘餘

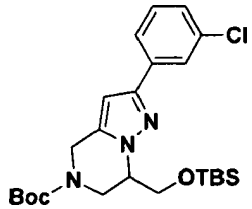
水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈略不純之黃色黏性固體狀之TBS裂解中間物**A1I**(3.1 g，93%)。MS(ES)：m/z = 264.0 $[M+H]^+$。

中間物**A1J**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-環苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡



向中間物**A1I**(2.37 g，8.97 mmol)於DCM(90 mL)中之溶液中添加TBSCl(2.57 mL，17.05 mmol)、DMAP(0.164 g，1.346 mmol)及TEA(3.75 g，26.9 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物6 h。接著用飽和溶液$NaHCO_3$水溶液稀釋且分離兩個層。用DCM(2×50 mL)反萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到油狀物。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含40-65% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之中間物**A1J**(3.194 g，94%)。MS(ES)：m/z = 378.1 $[M+H]^+$。

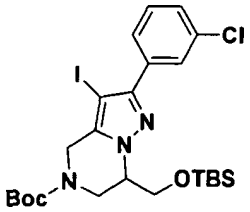
中間物**A1K**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1J**(3.194 g，8.45 mmol)於DCM(85 mL)中之溶液中添加Boc_2O(2.213 g，10.14 mmol)、DMAP(0.103 g，0.845 mmol)及TEA(3.53 g，25.4 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著用飽和溶液$NaHCO_3$水溶液淬滅且分離兩個層。用DCM(2×50 mL)反萃取水

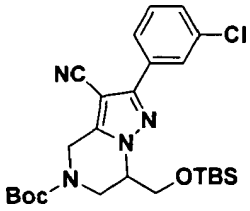
層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到固體。藉由矽膠層析(120 g EDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈油狀之中間物**A1K**(3.392 g，84%)。MS(ES)：m/z = 478.08 $[M+H]^+$。

中間物**A1L**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-環苯基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1K**(3.392 g，7.09 mmol)於DCM(37.8 mL)及MeOH(9.46 mL)中之溶液中添加NIS(7.66 g，34.1 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著減壓濃縮溶液，得到固體。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含10-15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈半固體狀之中間物**A1L**(4.28 g，>99%)。MS(ES)：m/z = 604.08 $[M+H]^+$。

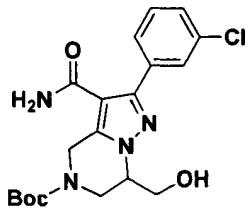
中間物**A1M**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-環苯基)-3-氰基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1L**(1.0 g，1.656 mmol)於DMF(16.56 mL)中之溶液中添加CuCN(0.371 g，4.14 mmol)且在油浴中在120℃下於密封管中加熱反應混合物16 h。接著濾出無機物且用EtOAc洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含10至15% EtOAc之己烷之梯度溶離)純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈油狀之中間物**A1M**(0.425 g，51%)。MS(ES)：m/z =

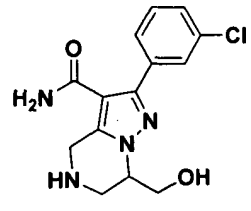
504.08 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 4.88 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.81 (br. s., 1H), 1.53 - 1.43 (m, 9H), 0.88 - 0.77 (m, 9H)。

中間物**A1N**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1M**(1.4 g，2.78 mmol)於DMSO(27 mL)中之溶液中添加5M KOH水溶液(2.78 mL，13.91 mmol)及H_2O_2(5.68 mL，55.7 mmol，於H_2O中30% w/v)且在室溫下攪拌反應混合物3 h。接著用大量水稀釋且用EtOAc(3×50 mL)萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗固體。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用100%EtOAc溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之TBS裂解中間物**A1N**(0.95 g，84%)。MS(ES)：*m/z* = 407 $[M+H]^+$。

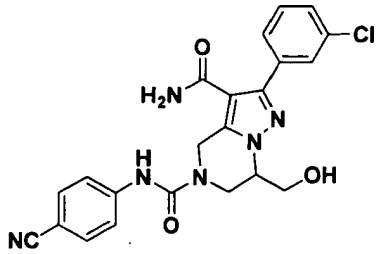
中間物**A1O**：2-(3-環苯基)-7-(羥甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



向中間物**A1N**(0.17 g，0.418 mmol)於DCM(4.18 mL)中之溶液中添加TFA(0.644 mL，8.36 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著減壓蒸發揮發物且用飽和$NaHCO_3$水溶液使殘餘物鹼化。分離兩個層且用DCM(3×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水

$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗固體。藉由矽膠層析(25 g REDISEP®管柱，用含35% MeOH之DCM溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A1O**(0.073 g，57%)。MS(ES)：m/z = 307 $[M+H]^+$。

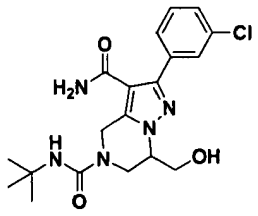
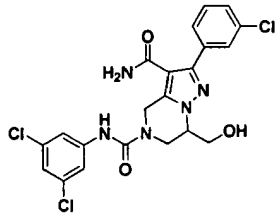
化合物**A1**：2-(3-環苯基)-N^5-(4-氰基苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



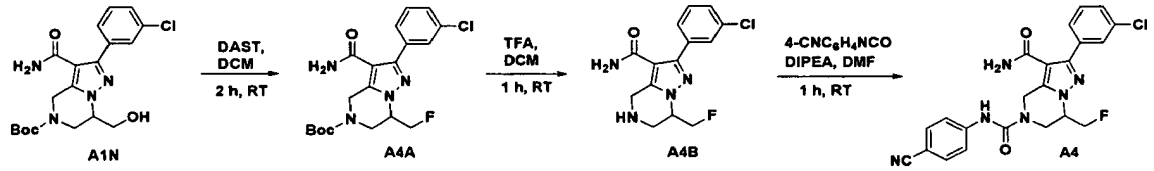
向中間物**A1O**(0.027 g，0.088 mmol)於DMF(1.76 mL)中之溶液中添加4-異氰酸酯基苯甲腈(0.019 g，0.132 mmol)及TEA(0.037 mL，0.264 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著濾出混合物且經由製備型LC/MS純化濾液。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，得到化合物**A1**(0.029 g，70%)。MS(ES)：m/z = 451 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.41 min及2.16 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 4.99 - 4.84 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (dd, *J*=11.0, 7.3 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H)。

與化合物**A1**類似藉由使中間物**A1O**與對應異氰酸酯反應合成表44中所述之化合物。

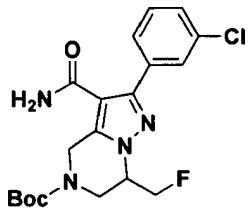
表44

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A2		N^5-(第三丁基)-2-(3-環苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	406.10	1.28 2.26	H I
A3		2-(3-環苯基)-N^5-(3,5-二氯苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	495.90	2.29 2.70	H I

流程58



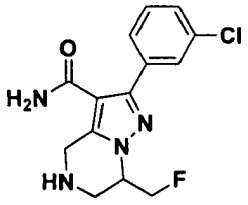
中間物**A4A**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向冷卻至-78℃之中間物**A1N**(0.15 g，0.369 mmol)於DCM(4.92 mL)中之懸浮液中添加DAST(0.073 mL，0.553 mmol)。不久反應混合物變均勻。在室溫下攪拌反應物2 h。用飽和溶液$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機層且用DCM(3×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(25 g REDISEP®管柱，用含55% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A4A**(0.054 g，35.8%)。MS(ES)：*m/z* = 409 $[M+H]^+$。

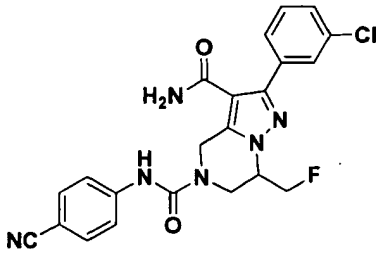
中間物**A4B**：2-(3-環苯基)-7-(氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-

3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽



向中間物**A4A**(0.054 g，0.132 mmol)於DCM(1.321mL)中之溶液中添加TFA(0.102 mL，1.321 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著減壓濃縮得到殘餘物。真空乾燥殘餘物，得到呈雙三氟乙酸鹽狀之中間物**A4B**(0.071 g，>99%)。MS(ES)：*m/z* = 309.0 $[M+H]^+$。

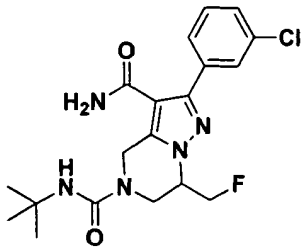
化合物**A4**：2-(3-環苯基)-N^5-(4-氰基苯基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



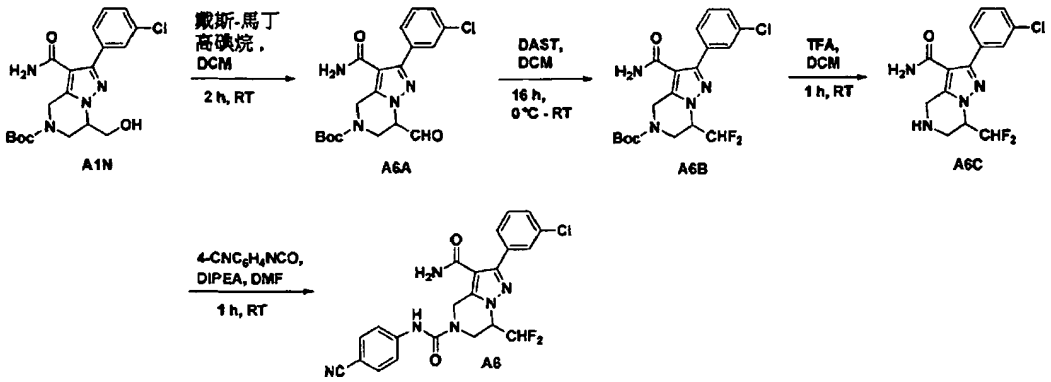
向中間物**A4B**(0.035 g，0.065 mmol)於DMF(0.65 mL)中之溶液中添加4-異氰酸酯基苯甲腈(0.019 g，0.130 mmol)及DIPEA(0.057 mL，0.326 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著濾出混合物且經由製備型LC/MS純化濾液。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，得到化合物**A4**(0.017 g，59%)。MS(ES)：*m/z* = 453.30 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.44 min及2.31 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.31 (br. s., 1H), 5.08 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 3H), 4.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.18 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J*=14.0, 6.4 Hz, 1H)。

與化合物**A4**類似藉由使中間物**A4B**與對應異氰酸酯反應來合成表45中所述之化合物。

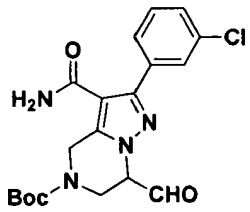
表45

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A5		N^5-(第三丁基)-2-(3-環苯基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	408.08	1.41 2.36	H I

流程59



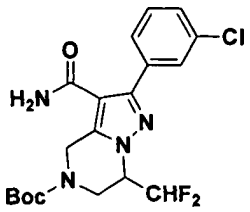
中間物**A6A**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-甲醯基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1N**(0.2 g，0.492 mmol)於DCM(4.92 mL)中之懸浮液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(0.271 g，0.639 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅混合物。分離兩個層且用DCM(2×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含75% EtOAc之己烷至100%EtOAc之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A6A**(0.054 g，35.8%)。MS(ES)：*m/z* = 409 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.65 - 7.54

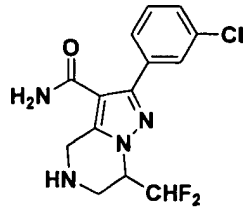
(m, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 5.50 (br. s., 1H), 4.96 (d, *J*=16.8 Hz, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.37 (m, 9H)。

中間物**A6B**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



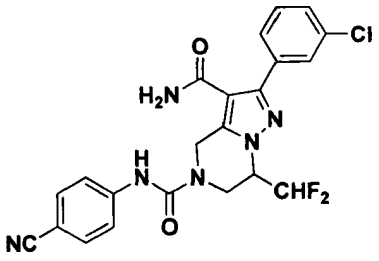
在0℃下向中間物**A6A**(0.105 g，0.259 mmol)於DCM(2.59 mL)中之溶液中添加DAST(0.103 mL，0.778 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離兩個層且水層用DCM (2×10 mL）萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(25 g REDISEP®管柱，用含55至65% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色固體狀之中間物**A6B**。MS(ES)：*m/z* = 427 $[M+H]^+$。

中間物**A6C**：2-(3-環苯基)-7-(二氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽



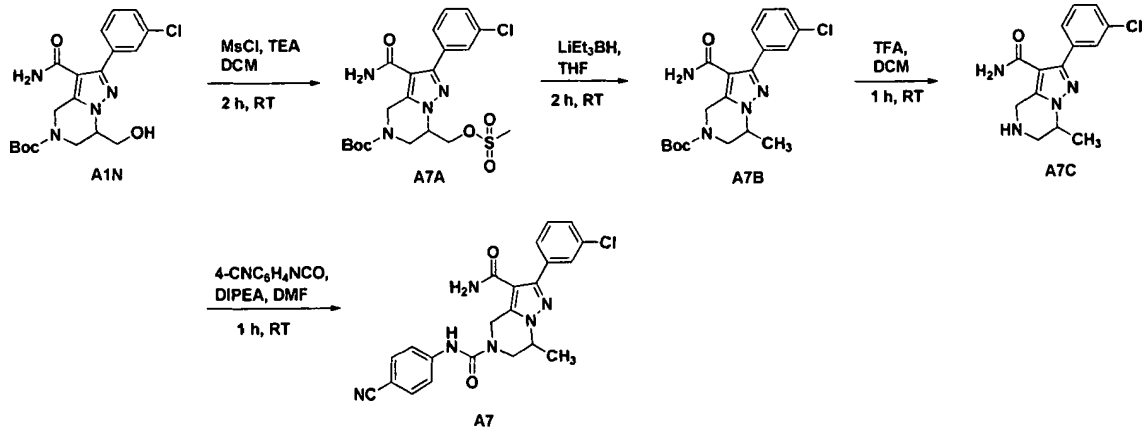
與中間物**A4B**(流程58)類似藉由使中間物**A6B**與TFA反應來合成中間物**A6C**。中間物**A6C**(0.029 g，其中20%)經歷類似過程呈雙三氟乙酸鹽形式。MS(ES)：*m/z* = 327 $[M+H]^+$。

化合物**A6**：2-(3-環苯基)-N^5-(4-氰基苯基)-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

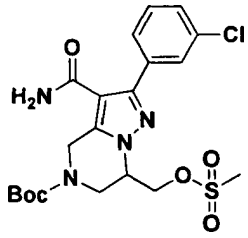


與化合物**A4**類似藉由使中間物**A6C**與4-異氰酸酯基苯甲腈反應來合成化合物**A6**。MS(ES)：*m/z* = 471.08 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.48 min及2.35 min (分別為HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.35 (br. s., 1H), 6.55 (br. s., 1H), 5.16 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J*=14.3, 3.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H)。

流程60



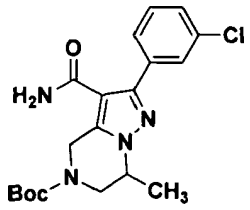
中間物**A7A**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-(((甲基磺醯基)乙基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A1N**(0.3 g，0.737 mmol)於DCM(7.37 mL)中之冰冷懸浮液中添加TEA(0.123 mL，0.885 mmol)，隨後逐滴添加甲烷磺醯氯

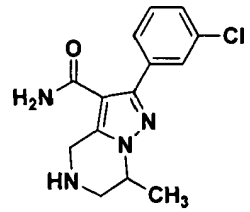
(0.063 mL，0.811 mmol)。在室溫下攪拌所得均勻反應混合物2 h。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離兩個層且用DCM(2×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®，用含75%至85%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A7A**(0.208 g，58.2%)。MS(ES)：*m/z* = 485 $[M+H]^+$。

中間物**A7B**：3-胺甲醯基-2-(3-環苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



在室溫下向中間物**A7A**(0.08 g，0.165 mmol)於THF(3.30 mL)中之溶液中逐滴添加1M $LiEt_3BH$之THF溶液(1.650 mL，1.650 mmol)且攪拌反應混合物2 h。接著用水小心淬滅且用DCM(3×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(25 g REDISEP®管柱，用含50% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A7B**(0.053 g，81%)。MS(ES)：*m/z* = 391.1 $[M+H]^+$。

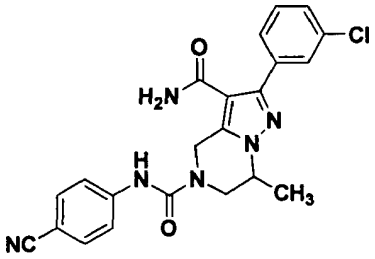
中間物**A7C**：2-(3-環苯基)-7-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽



與中間物**A4B**類似藉由使中間物**A7B**與TFA反應來合成中間物

A7C。使中間物**A7C**(0.07 g，>99%)經歷類似過程呈雙三氟乙酸鹽形式。MS(ES)：m/z = 291 $[M+H]^+$。

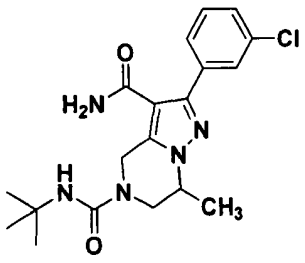
化合物**A7**：2-(3-環苯基)-N5-(4-氰基苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



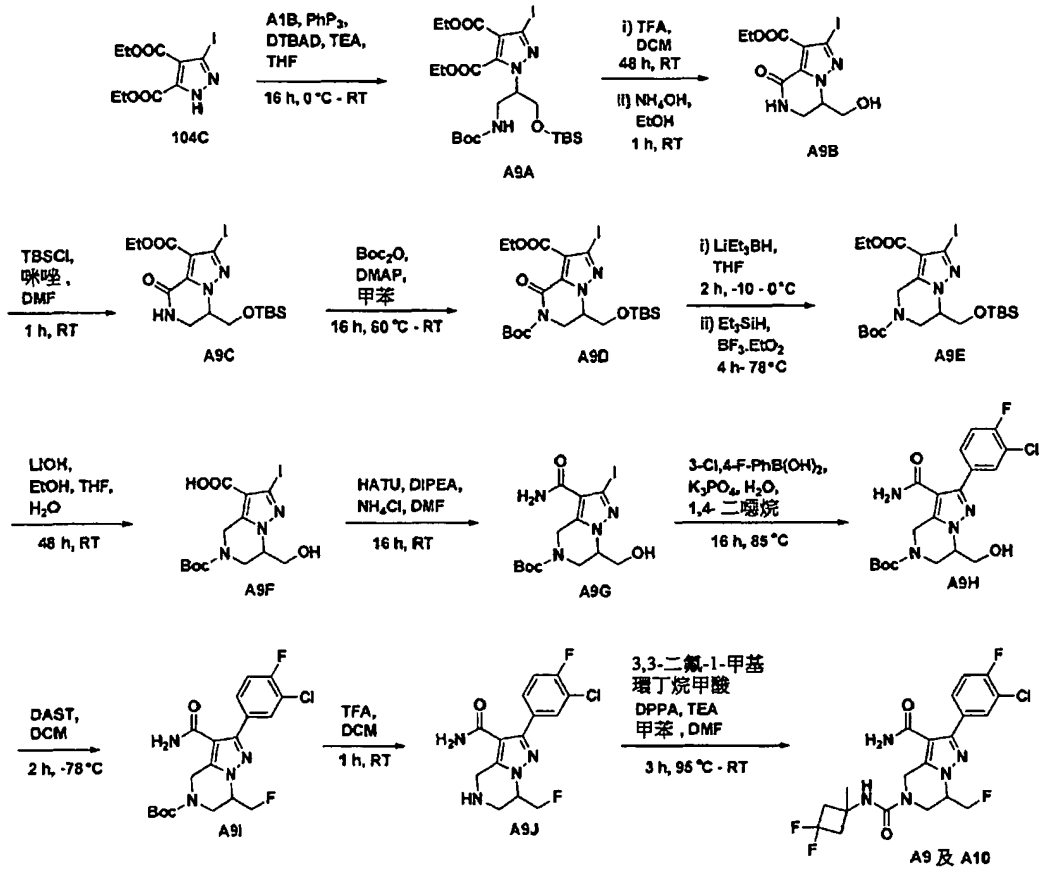
與化合物**A4**類似藉由使中間物**A7C**與4-異氰酸酯基苯甲腈反應來合成化合物**A7**。MS(ES)：m/z = 435.0 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.48 min及2.41 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 6H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 4.97 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.11 (dd, *J*=13.7, 3.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*=14.2, 6.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

與化合物**A7**類似藉由使中間物**A7C**與對應異氰酸酯反應來合成表46中所述之化合物。

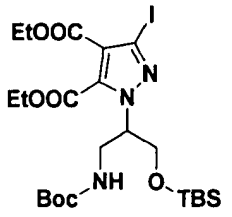
表46

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A8		N^5-(第三丁基)-2-(3-環苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	390.0	1.41 2.41	H I

流程61



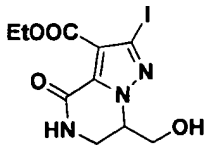
中間物**A9A**：1-(2,2,3,3,11,11-六甲基-9-側氧基-4,10-二氧雜-8-氮雜-3-矽十二烷-6-基)-3-碘-1*H*-吡唑-4,5-二甲酸二乙酯



使中間物**104C**(1.0 g，2.96 mmol)、中間物**A1B**(1.13 g，3.70 mmol)、三苯基膦(0.78 g，2.96 mmol)及TEA(0.41 mL，2.96 mmol)於THF(14.79 mL)中之溶液冷卻至0℃且向其中添加DTBAD(0.7 g，2.96 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物16 h，接著用水及EtOAc稀釋。分離兩個層且用EtOAc(2×20 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0至15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物

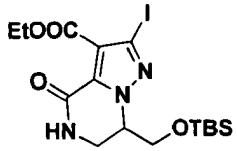
A9A(1.2 g，65%)。MS(ES)：*m/z* = 648.1 $[M+Na]^+$。

中間物**A9B**：7-(羥甲基)-2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲酸乙酯



向中間物**A9A**(21.5 g，34.4 mmol)於DCM(344 mL)中之溶液中添加TFA(47.7 mL，619 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物48 h。接著減壓濃縮揮發物。將由此獲得之殘餘物直接溶解於EtOH(75 mL)中且向其中添加氫氧化銨(581 mL，447 mmol，30%水溶液)。不久產生沈澱。在室溫下持續攪拌1 h。濾出產生之固體。用少量EtOH沖洗濾餅。部分減壓蒸發合併之濾液產生更多沈澱。將此固體與初始濾餅組合且風乾，得到呈白色固體狀之中間物**A9B**(18 g，71.6%)。MS(ES)：*m/z* = 365.8 $[M+H]^+$。

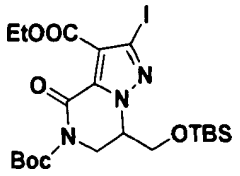
中間物**A9C**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-碘-4-側氧基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲酸乙酯



向中間物**A9B**(16.79 g，46.0 mmol)於DMF(230 mL)中之溶液中依序添加TBSCl(8.32 g，55.2 mmol)、咪唑(4.70 g，69.0 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著使混合物濃縮至乾燥，用水稀釋殘餘物且用DCM(2×200 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(REDISEP®330g，用含10至55% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物**A9C**(16 g，

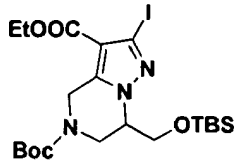
72.6%)。MS(ES)：m/z = 479.9 $[M+H]^+$。

中間物**A9D**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-碘-4-側氧基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯



向中間物**A9C**(11.74 g，24.49 mmol)於甲苯(188 mL)中之溶液中依序添加DMAP(4.49 g，36.7 mmol)、Boc_2O(6.41 g，29.4 mmol)且在油浴中在60℃下加熱反應混合物1 h，接著在室溫下加熱16 h。接著濃縮至乾燥，得到固體殘餘物，其藉由矽膠層析(REDISEP® 220g，用含5至25% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A9D**(13.7 g，96%)。MS(ES)：m/z = 580.1 $[M+H]^+$。

中間物**A9E**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯3-乙酯

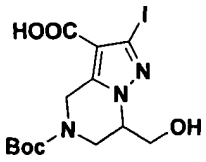


經30 min向-10℃之中間物**A9D**(1.0 g，1.726 mmol)於THF(4.31 mL)中之溶液中逐滴添加SUPER-HYDRIDE®(2.07 mL，2.071 mmol，1 M THF溶液)且在0℃下攪拌反應混合物2 h。接著用水淬滅且用EtOAc(2×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈泡沫狀之部分還原中間物。MS(ES)：m/z = 604.15 $[M+Na]^+$。其未經進一步純化即用於下一步驟中。

向-78℃之以上中間物於DCM(約8 mL)中之溶液中依序添加三乙基矽烷(0.85 mL，5.18 mmol)、$BF_3.OEt_2$(0.65 mL，5.18 mmol)且在該

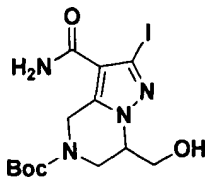
溫度下攪拌反應混合物1 h。其後，再添加三乙基矽烷(0.852 mL，5.18 mmol)及$BF_3.OEt_2$(0.656 mL，5.18 mmol)且在-78℃下持續攪拌3 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物，分離兩個層且用DCM(2×15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含5至15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A9E**(0.42 g，43%)。MS(ES)：*m/z* = 566.15 $[M+H]^+$。

中間物**A9F**：5-(第三丁氧羰基)-7-(羥甲基)-2-碘-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲酸



向中間物**A9E**(10.0 g，17.68 mmol)於乙醇(26.8 mL)及THF(53.6 mL)中之溶液中添加LiOH(6.05 g，248 mmol)於水(17.86 mL)中之懸浮液且在室溫下攪拌反應混合物48 h。減壓濃縮揮發物且用Et_2O萃取水性殘餘物。丟棄Et_2O層且用1N水溶液將水層酸化至pH=2。接著用DCM(4×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之中間物**A9F**(6.87 g，92%)，其中伴隨TBS基團缺失。MS(ES)：*m/z* = 446.1 $[M+Na]^+$。

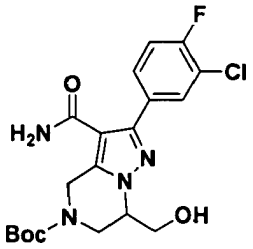
中間物**A9G**：3-胺甲醯基-7-(羥甲基)-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A9F**(6.87 g，16.23 mmol)於DMF(27.1 mL)中之溶液中

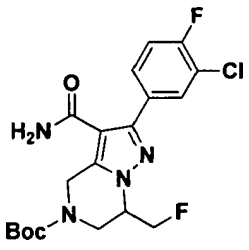
添加DIPEA(11.34 mL，64.9 mmol)及HATU(12.34 g，32.5 mmol)且在室溫下攪拌混合物30 min，隨後添加NH_4Cl(3.47 g，64.9 mmol)。接著在室溫下持續攪拌所得混合物16 h。用水(250 mL)稀釋且用DCM(3×70 mL)萃取。用大量水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(120 g EDISEP®管柱，用含5%EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物**A9G**(6.75 g，98%)。MS(ES)：m/z = 423.1 $[M+H]^+$。

中間物**A9H**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



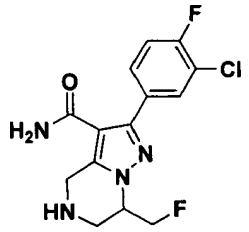
向中間物**A9G**(5.1 g，12.08 mmol)及(3-氯-4-氟苯基)硼酸(3.16 g，18.12 mmol)於2M K_3PO_4水溶液(18.12 mL，36.2 mmol)及1,4-二噁烷(121 mL)中之脫氣溶液中添加$PdCl_2$(dppf)(0.884 g，1.208 mmol)。使反應混合物再脫氣5 min，接著在油浴中在85℃下於密封管中加熱16 h。減壓濃縮混合物至幾乎乾燥，使殘餘物分配於DCM與水之間，分離兩個層且用DCM(2×40 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含65至90% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淡棕色固體狀之中間物**A9H**(5.08 g，>99%)。MS(ES)：m/z = 425.2 $[M+H]^+$。

中間物**A9I**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



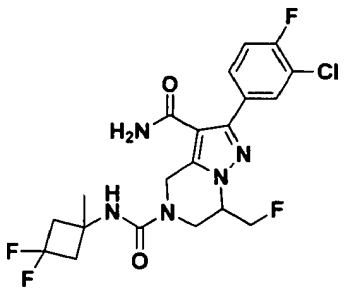
向-78℃之中間物**A9H**(1.84 g，4.33 mmol)於DCM(43.3 mL)中之溶液中逐滴添加DAST(0.57 mL，4.33 mmol)，接著在室溫下攪拌反應混合物2 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離有機層且用DCM(2×20 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到固體。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含10至55% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A9I**(0.56 g，30.2%)。MS(ES)：m/z = 427.2 $[M+H]^+$。

中間物**A9J**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



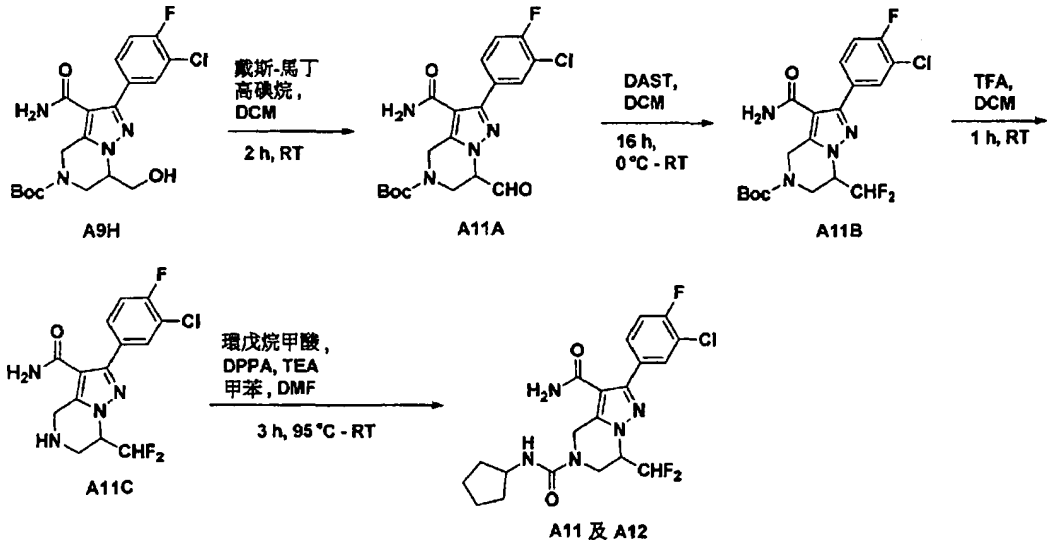
向中間物**A9I**(0.2 g，0.466 mmol)於DCM(4.66 mL)中之溶液中添加TFA(0.72 mL，9.32 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。蒸發揮發物且用飽和$NaHCO_3$水溶液將殘餘物鹼化，且用5% MeOH之DCM溶液(3×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之中間物**A9J**(0.15 g，100%)。MS(ES)：m/z = 327.2 $[M+H]^+$。

化合物**A9**及**A10**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

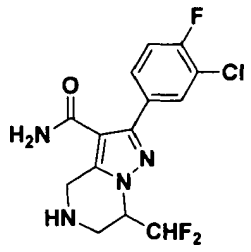


向3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸(0.029 g，0.191 mmol)於甲苯(2.040 mL)中之溶液中添加TEA(0.085 mL，0.612 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(0.043 mL，0.191 mmol)。在油浴中在95℃下加熱混合物2 h。接著冷卻至室溫，且向其中添加中間物**A9J**(0.05 g，0.153mmol)於DMF(1.02 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得反應混合物1 h。減壓濃縮揮發物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**A9**及**A10**之外消旋混合物。個別對映異構體**A9**及**A10**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100%EtOH，起始B%：30，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持20 min，在254 nm下UV監測來分離。在7.241 min溶離化合物**A9**(S)異構體(14.3 mg，100% ee，產率=19.7%)且在14.182 min溶離**A10**(R)異構體(14.9mg，100% ee，產率=20.5%)。MS: *m/z* = 473.9 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.594 min及2.865 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.20 (s, 1H), 5.01 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 3H), 4.58 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.01 (dd, *J*=13.9, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=14.5, 6.4 Hz, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 1.44 (s, 3H)。

流程62

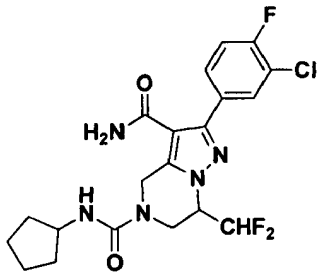


中間物**A11C**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(二氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



根據中間物**A9H**藉由遵循流程59中合成中間物**A6C**所示之合成次序來合成中間物**A11C**。MS(ES)：*m/z* = 345.0。

化合物**A11**及**A12**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-環戊基-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

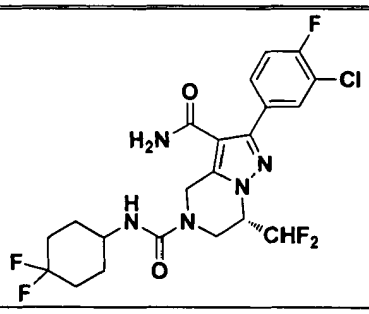
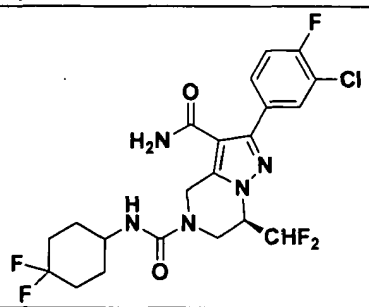


與化合物**A9**及**A10**(流程61)類似藉由使中間物**A11C**與3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸反應來合成**A11**及**A12**之外消旋混合物。個別對映異構體**A11**及**A12**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®AS製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：

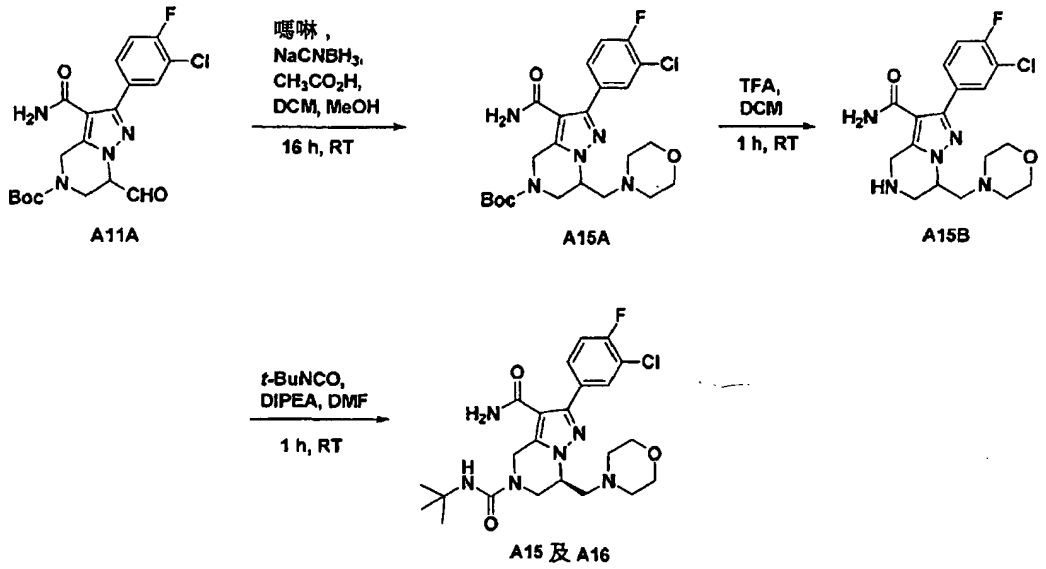
100%EtOH，起始B%：22，等濃度，流動速率15.0 mL/min，維持30 min，在254 nm下UV監測來分離。在8.523 min溶離化合物**A11**(S)異構體(6.9 mg，100% ee，產率=10.44%)且在10.878 min溶離**A12**(R)-異構體(7.2 mg，100% ee，產率=10.89%)。MS: *m/z* = 454.5 $[M-H]^+$；HPLC滯留時間為1.55 min及2.45 min (分別為方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 6.73 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.46 (br. s., 1H), 4.89 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.65 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.81 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.56 - 1.35 (m, 4H)。

與化合物**A11**及**A12**類似藉由使中間物**A11C**與對應甲酸反應來合成表47中所述之化合物。

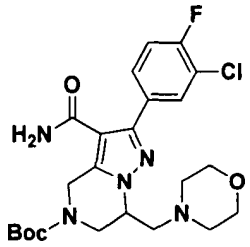
表47

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A13		(*S*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4,4-二氟環己基)-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	506.5	1.57 2.44	H I
A14		(*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4,4-二氟環己基)-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	506.5	1.63 2.44	H I

流程63

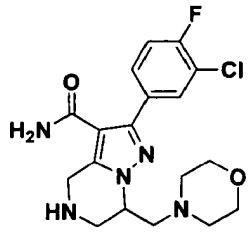


中間物**A15A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((N-嗎啉基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



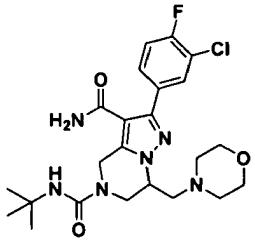
向中間物**A11A**(0.17 g，0.402 mmol)於DCM(5.36 mL)及MeOH(2.68 mL)中之溶液中依序添加嗎啉(0.088 mL，1.005 mmol)、氰基硼氫化鈉(0.076 g，1.21 mmol)及冰醋酸(0.023 mL，0.402 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物8 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離兩個層且用DCM(2×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含40至60% EtOAc之DCM之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色泡沫狀之中間物**A15A** (0.086 g，43.3%)。MS(ES)：*m/z* = 494.1 $[M+H]^+$。

中間物**A15B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((N-嗎啉基)甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽



向中間物**A15A**(0.086 g，0.174 mmol)於DCM(1.74 mL)中之溶液中添加TFA(0.134 mL，1.741 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著減壓濃縮至乾燥，得到呈雙三氟乙酸鹽狀之粗中間物**A15B**(0.105 g，>99%)。MS(ES)：*m/z* = 394.0。

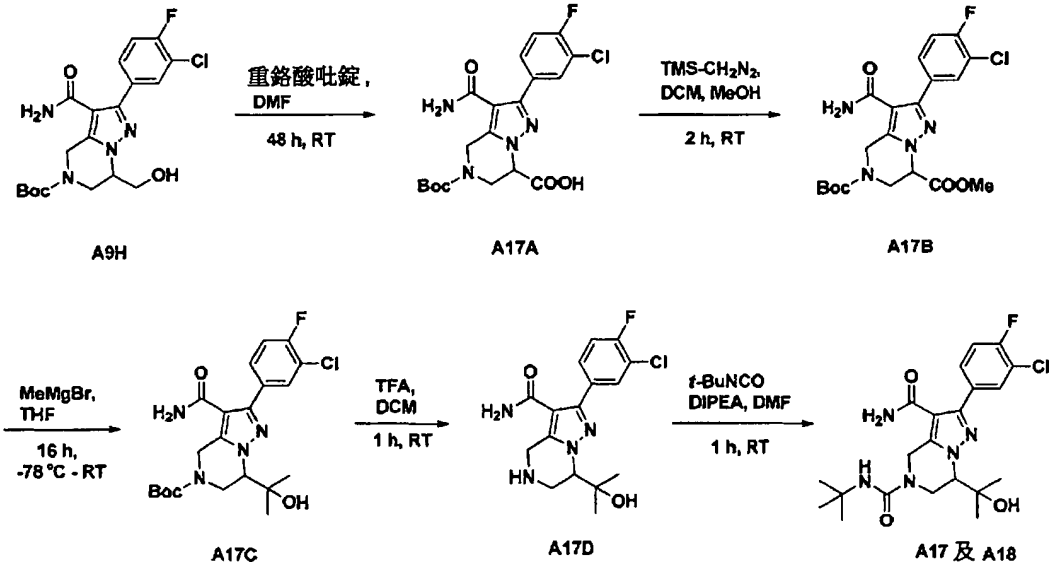
化合物**A15**及**A16**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((N-嗎啉基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



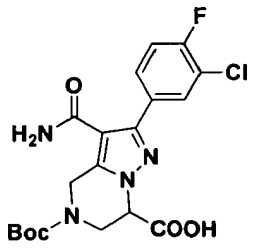
在室溫下攪拌中間物**A15B**(0.054 g，0.087 mmol)、DIPEA(0.091 mL，0.521 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.030 mL，0.260 mmol)於DMF(0.87 mL)中之溶液1 h。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A15**及**A16**之外消旋混合物。藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK® OD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100%EtOH，起始B%：7，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持53 min，在254 nm下UV監測來分離個別對映異構體**A15**及**A16**。在42.08 min溶離化合物**A15**(S)-異構體(9.1 mg，100% ee，產率=21%)且在35.463 min溶離**A16**(R)-異構體(9.5 mg，100% ee，產率=22%)。MS: *m/z* = 493.2 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.62 min及2.52 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (dd, *J*=7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H),

7.36 (br. s., 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.05 (s, 1H), 4.98 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=16.9 Hz, 2H), 4.14 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.58 (d, *J*=18.0 Hz, 2H), 2.40 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。

流程64



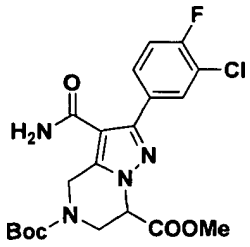
中間物**A17A**：5-(第三丁氧羰基)-3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-7-甲酸



向中間物**A9H**(2.0 g，4.71 mmol)於DMF(47.1 mL)中之溶液中添加重鉻酸吡錠(12.40 g，33.0 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物48 h。接著用水(250 mL)稀釋且用EtOAc(3×50 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之粗中間物**A17A**(1.47 g，71.2%)。MS(ES)：*m/z* = 439.3 $[M+H]^+$。

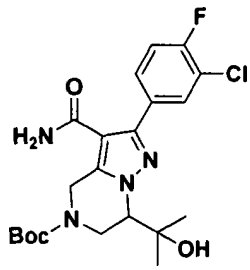
中間物**A17B**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡

咔-5,7(4*H*)-二甲酸5-第三丁酯7-甲酯



向粗中間物**A17A**(1.47 g，3.35 mmol)於DCM(16.75 mL)及MeOH(16.75 mL)中之溶液中添加TMS-重氮甲烷(5.02 mL，10.05 mmol，2M THF溶液)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著使混合物減壓濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含45至55% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色非晶形固體狀之中間物**A17B**(0.9 g，59.4%)。MS(ES)：*m/z* = 451.3 $[M-H]^+$。

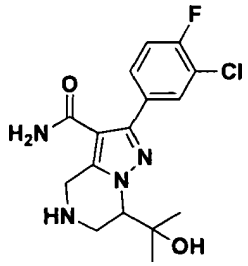
中間物**A17C**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向至78℃之中間物**A17B**(0.9 g，1.990 mmol)於THF(19.90 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂之溶液(3.32 mL，9.95 mmol，3M己烷溶液)。使反應混合物逐漸達到室溫且攪拌16 h。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅，分離兩個層且用EtOAc(2×60 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到油狀物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含60至70%EtOAc之DCM之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之

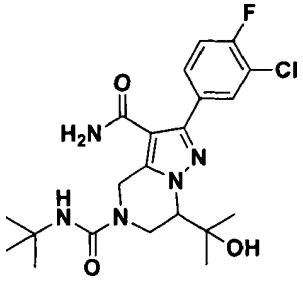
中間物**A17C**(0.84 g，93%)。(ES): *m/z* = 453.08 $[M-H]^+$。

中間物**A17D**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺



向中間物**A17C**(0.45 g，0.994 mmol)於DCM(10.0 mL)中之溶液中添加TFA(1.53 mL，19.87 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。減壓濃縮揮發物且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和殘餘物，用5% MeOH之DCM溶液(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈固體狀之中間物**A17D**(0.34 g，96%)。(ES): *m/z* = 375.02 $[M+Na]^+$。

化合物**A17**及**A18**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

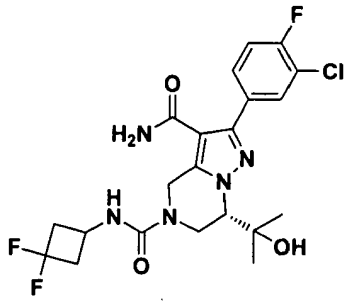
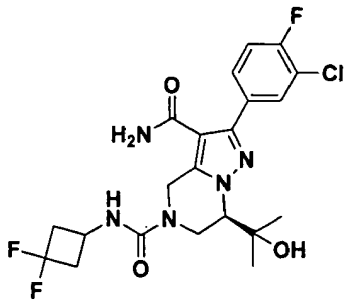


在室溫下攪拌中間物**A17D**(0.05 g，0.142 mmol)、2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.05 mL，0.425 mmol)及DIPEA(0.09 mL，0.5 mmol)於DMF(1.4 mL)中之溶液1 h。經由製備型HPLC純化反應混合物。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，得到**A17**及**A18**之外消旋混合物。個別對映異構體**A17**及**A18**藉由對掌性SFC分離使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，

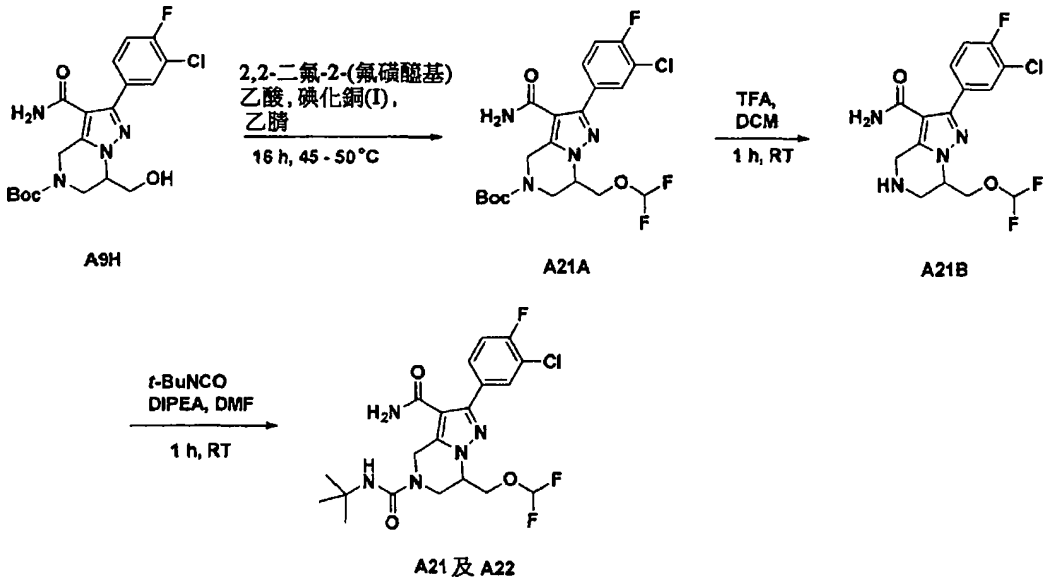
溶劑B：100%EtOH，起始B%：30，等濃度，流動速率15.0 mL/min，維持25 min，在254 nm下UV監測來分離。在5.011 min溶離化合物**A17**(S)-異構體(10.0 mg，100% ee，產率=16%)且在15.26 min溶離**A18**(R)-異構體(12.5 mg，100% ee，產率=19.5%)。MS: *m/z* = 452.4 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.50 min及2.49 min (分別為方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.21 (s, 1H), 4.83 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.55 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 13H), 1.23 (br. s., 1H), 0.97 (s, 3H)。

與化合物**A17**及**A18**類似藉由使中間物**A17D**與對應甲酸反應來合成表48中所述之化合物。

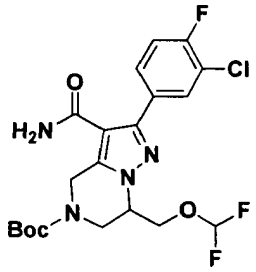
表48

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
A19		(*S*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	486.4	1.40 2.35	H I
A20		(*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	486.4	1.40 2.37	H I

流程65

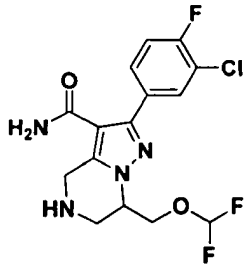


中間物**A21A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((二氟甲氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



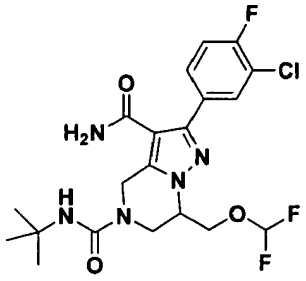
向中間物**A9H**(0.4 g，0.942 mmol)及碘化銅(I)(0.054 g，0.282 mmol)於乙腈(9.42 mL)中之脫氣混合物中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(0.117 mL，1.130 mmol)且在油浴中在45-50℃下加熱反應混合物16 h。接著濃縮至乾燥且將殘餘物溶解於EtOAc中。用水、鹽水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗固體。藉由矽膠層析(24 g，Premium管柱，用含35% EtOAc之DCM溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A21A**(0.06 g，13%)。MS(ES)：m/z = 475.04 $[M+H]^+$。

中間物**A21B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((二氟甲氧基)甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺雙三氟乙酸鹽



向中間物**A21A**(0.06 g，0.126 mmol)於DCM(1.26 mL)中之溶液中添加TFA(0.195 mL，2.53 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著濃縮至乾燥，獲得呈雙三氟乙酸鹽狀之粗中間物**A21B**(0.075 g，>99%)。MS(ES)：*m/z* = 375.0 $[M+H]^+$。

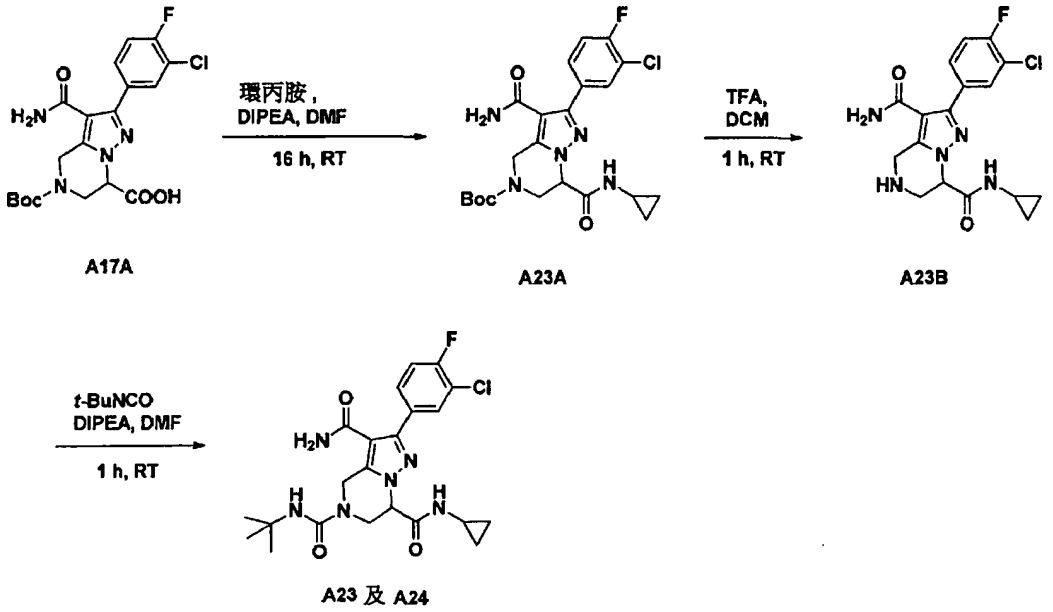
化合物**A21**及**A22**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((二氟甲氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在室溫下攪拌中間物**A21B**(0.076 g，0.126 mmol)、2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.043 mL，0.38 mmol)及DIPEA(0.13 mL，0.756 mmol)於DMF(1.26 mL)中之溶液1 h。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A21**及**A22**之外消旋混合物。個別對映異構體**A21**及**A22**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100%EtOH，起始B%：30，等濃度，流動速率15.0 mL/min，維持85 min，在254 nm下UV監測來分離。在40.51 min溶離化合物**A21**(S)-異構體(2.6 mg，100% ee，產率=5.1%)且在54.09 min溶離**A22**(R)-異構體(2.9 mg，100% ee，產率=5.7%)。MS: *m/z* = 474.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.71 min及2.54 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 -

7.83 (m, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.80 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 3.99 (dd, *J*=14.1, 3.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=14.3, 6.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 10H)。

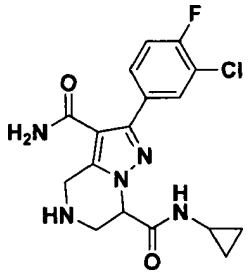
流程66



A17A　　A23A　　A23B

A23 及 A24

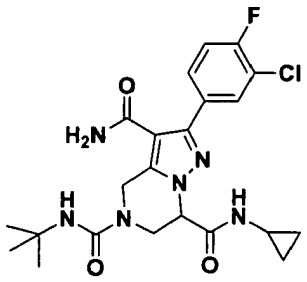
中間物**A23B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^7-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,7-二甲醯胺雙三氟乙酸鹽



在室溫下攪拌中間物**A17A**(0.103 g，0.235 mmol)、環丙胺(0.033 mL，0.469 mmol)、HATU(0.178 g，0.469 mmol)及DIPEA(0.164 mL，0.939 mmol)於DMF(2.0 mL)中之溶液16 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(2×10 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到中間物醯胺**A23A**。(ES): *m/z* = 478.1 $[M+H]^+$。未經純化即經歷脫除Boc基團保護。

向中間物環丙胺**A23A**於DCM(2 mL)中之溶液中添加TFA(0.362 mL，4.69 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。接著使混合物濃縮至乾燥，得到呈雙三氟乙酸鹽狀之粗中間物**A23B**(0.14 g，>99%)。MS(ES)：*m/z* = 378.0 $[M+H]^+$。

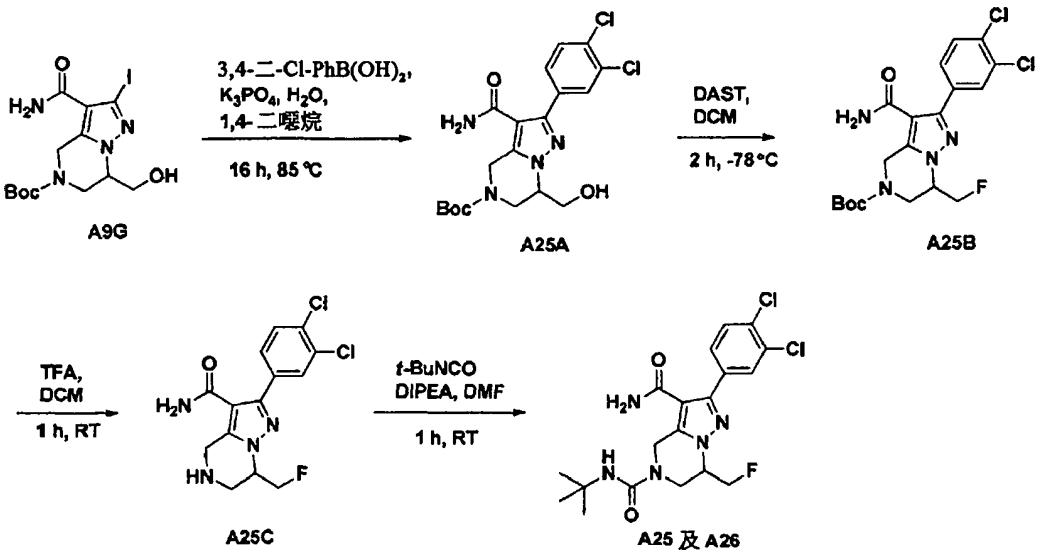
化合物**A23**及**A24**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^7-環丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5,7(4*H*)-三甲醯胺



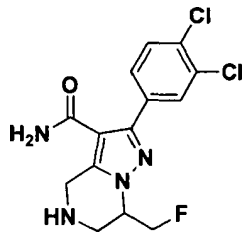
在室溫下攪拌中間物**A23B**(0.06 g，0.099 mmol)、2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.034 mL，0.297 mmol)及DIPEA(0.104 mL，0.594 mmol)於DMF(0.990 mL)中之溶液1 h。經由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A23**及**A24**之外消旋混合物。個別對映異構體**A23**及**A24**藉由對掌性SFC分離使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100%EtOH，起始B%：30，等濃度，流動速率15.0 mL/min，維持25 min，在254 nm下UV監測來分離。在7.651 min溶離化合物**A23**(S)-異構體(2.0 mg，100% ee，產率=4.7%)且在14.88 min溶離**A24** (R)-異構體(1.8 mg，100% ee，產率=3.8%)。MS(ES)：*m/z* = 477.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.57 min及2.30 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.28 (br. s., 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.00 (dd, *J*=14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.30 -

1.23 (m, 11H)。

流程67

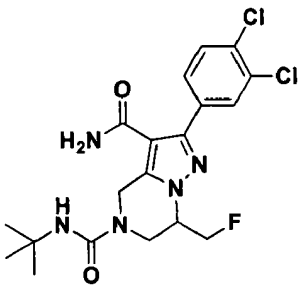


中間物**A25C**：2-(3,4-二氯苯基)-7-(氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺



與中間物**A9J**類似藉由首先使中間物**A9G**與3,4-二氯苯基硼酸偶合,隨後按流程61中所述之合成次序來合成中間物**A25C**。MS(ES)：*m/z* = 343.1 $[M+H]^+$。

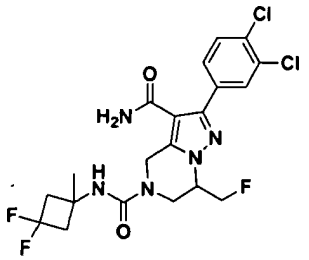
化合物**A25**及**A26**：N^5-(4-氰基苯基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在室溫下攪拌中間物**A25C**(0.05 g，0.146 mmol)、2-異氰醯基-2-

甲基丙烷(0.050 mL，0.437 mmol)及DIPEA(0.089 mL，0.510 mmol)於DMF(2.91 mL)中之溶液1 h。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A25**及**A26**之外消旋混合物。個別對映異構體**A25**及**A26**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®IA製備型管柱(30×250)mm，5 μm管柱，流動速率70.0 mL/min維持16 min；移動相：含40% MeOH之CO_2。溫度：35℃，在265 nm下UV監測，背壓：150巴來分離。在9.23 min溶離化合物**A25**(S)-異構體(9.0 mg，100% ee，產率=14%)且在12.89 min溶離**A26**(R)-異構體(8.3 mg，100% ee，產率=13%)。MS(ES)：*m/z* = 442.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.61 min及2.57 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.41 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.28 (s, 1H), 5.03 (dd, *J*=9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J*=9.7, 4.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J*=17.2 Hz, 2H), 4.73 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.02 (dd, *J*=14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

化合物**A27**及**A28**：2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟-1-甲基環丁基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

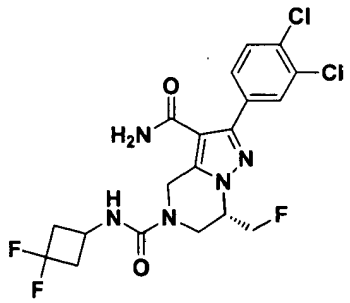
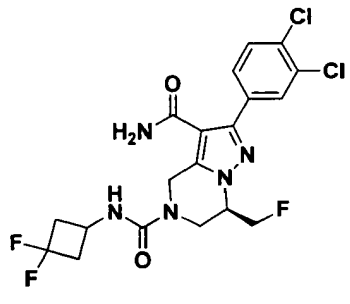


與化合物**A9**及**A10**(流程61)類似藉由使中間物**A25C**與3,3-二氟-1-甲基環丁烷甲酸反應來合成化合物**A27**及**A28**之外消旋混合物。個別對映異構體**A27**及**A28**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶

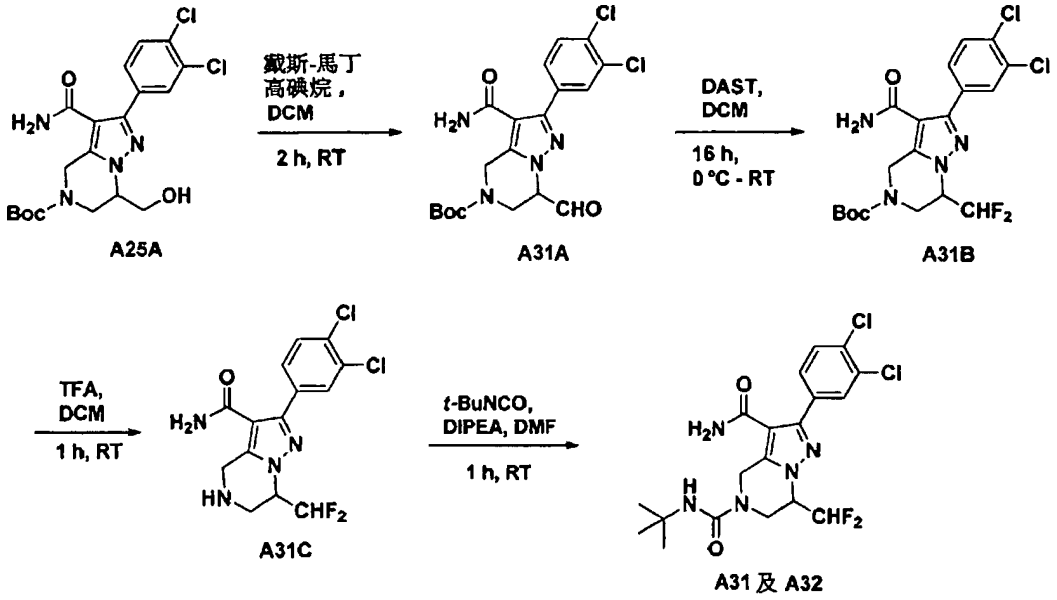
劑B：100% EtOH，起始B%：20，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持20 min，在254 nm下UV監測來分離。在8.853 min溶離化合物**A27**(S)-異構體(5.5 mg，100% ee，產率=11.3%)且在10.996 min溶離**A28**(R)-異構體(6.4 mg，100% ee，產率=13.2%)。MS(ES)：*m/z* = 489.9 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.717 min及3.017 min (分別為H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.21 (s, 1H), 5.02 (dd, *J*=9.7, 4.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J*=10.3, 4.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 3H), 4.59 (br. s., 1H), 4.54 (br. s., 1H), 4.01 (dd, *J*=14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)。

與化合物**A27**及**A28**類似藉由使中間物**A25C**與對應甲酸反應來合成表49中所述之化合物。

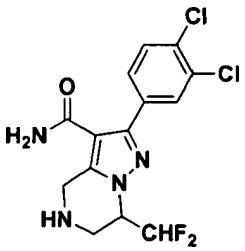
表49

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC方法
A29		(*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	476.4	1.55 2.44	H I
A30		(*R*)-2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	476.3	1.57 2.46	H I

流程68

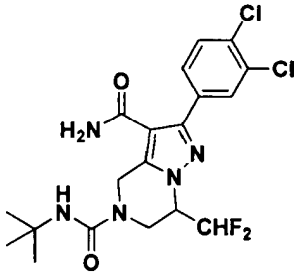


中間物**A31C**：2-(3,4-二氯苯基)-7-(二氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲醯胺



使用與製備中間物**A6C**(流程59)類似之合成次序由中間物**A25A**合成中間物**A31C**。MS(ES)：*m/z* = 361.2 $[M+H]^+$。

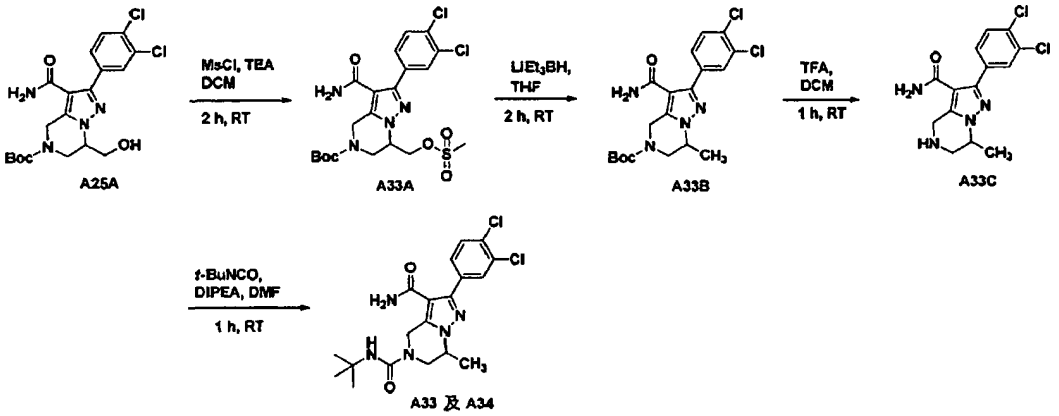
化合物**A31**及**A32**：N^5-(第三丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-(二氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



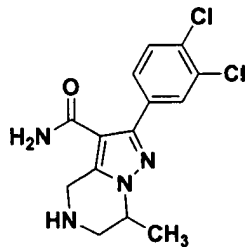
與化合物**A15**及**A16**類似藉由使中間物**A31C**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A31**及**A32**之外消旋混合物。經由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A31**及**A32**之外消旋混合物。個別對映異構體

A31及**A32**藉由對掌性SFC分離使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100% EtOH，起始B%：15，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持120 min，在254 nm下UV監測來分離。在12.428 min溶離**A31**(S)-異構體(0.8 mg，100% ee，產率=1.1%)且在21.622 min溶離**A32**(R)-異構體(1.1 mg，100% ee，產率=1.6%)。MS(ES)：*m/z* = 460.4 $[M+H]^+$。HPLC滯留時間為1.62 min及2.68 min (分別為方法H及I)。

流程69

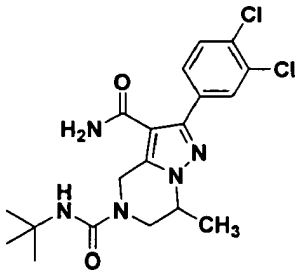


中間物**A33C**：2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺



使用與製備中間物**A7C**(流程60)類似之合成次序由中間物**A25A**合成中間物**A33C**。MS(ES)：*m/z* = 325.1 $[M+H]^+$。

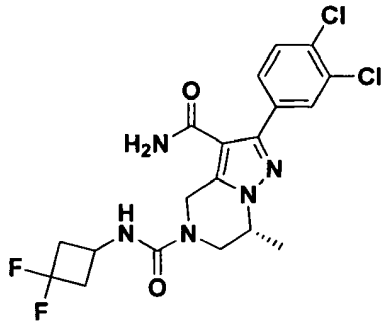
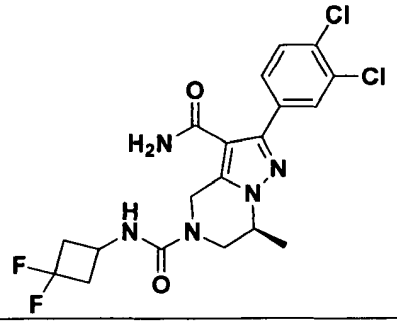
化合物**A33**及**A34**：N^5-(第三丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



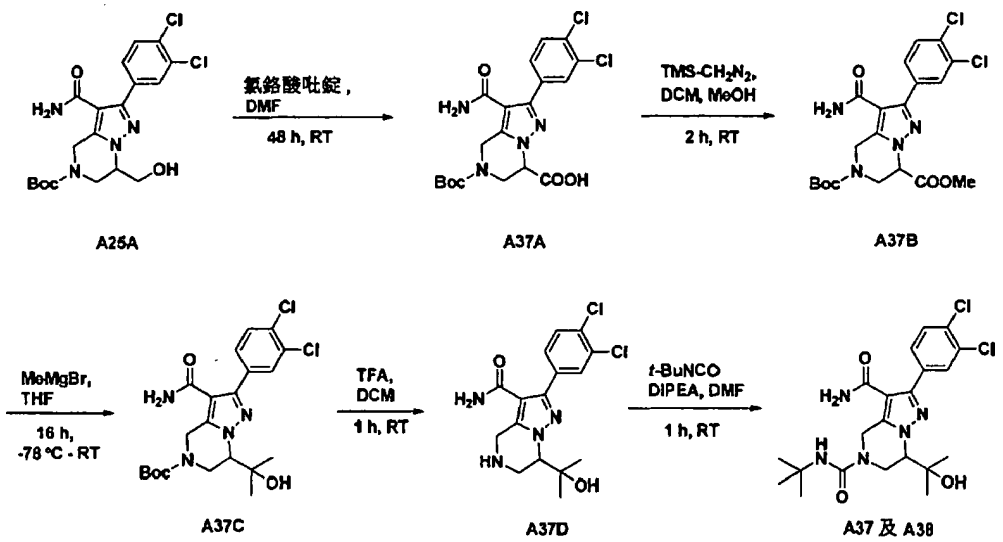
在室溫下攪拌中間物**A33C**(0.05 g，0.154 mmol)、2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.045 mL，0.384 mmol)及DIPEA(0.08 mL，0.461 mmol)於DMF(1.54 mL)中之溶液1 h。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**A33**及**A34**之外消旋混合物。個別對映異構體**A33**及**A34**藉由對掌性SFC純化使用CHIRALPAK®AD製備型管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100% EtOH，起始B%：5.0，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持70 min，在254 nm下UV監測來分離。在44.01 min溶離化合物**A33**(S)-異構體(14.2 mg，100% ee，產率=21.8%)且在33.14 min溶離**A34**(R)-異構體(14.6 mg，100% ee，產率=22.4%)。MS(ES)：*m/z* = 424.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.64 min及2.61 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 6.24 (s, 1H), 4.79 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 3.95 (dd, *J*=13.8, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J*=13.9, 7.3 Hz, 1H), 3.38 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H)。

與化合物**A33**及**A34**類似藉由使中間物**A33C**與對應甲酸反應來合成表50中所述之化合物。

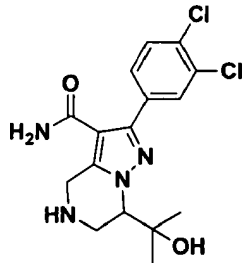
表50

實例編號	結構	名稱	合成方法	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A35		(*R*)-2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	458.4	1.57, 2.52	H I
A36		(*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	D	458.4	1.57, 2.52	H I

流程70

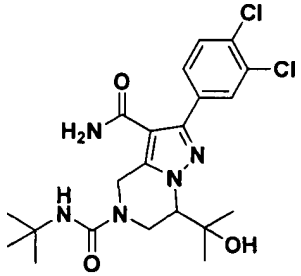


中間物**A37D**：2-(3,4-二氯苯基)-7-(2-羥基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3-甲醯胺



使用與製備中間物**A17D**(流程64)類似之合成次序由中間物**A25A**合成中間物**A37D**。MS(ES)：*m/z* = 369.1 $[M+H]^+$。

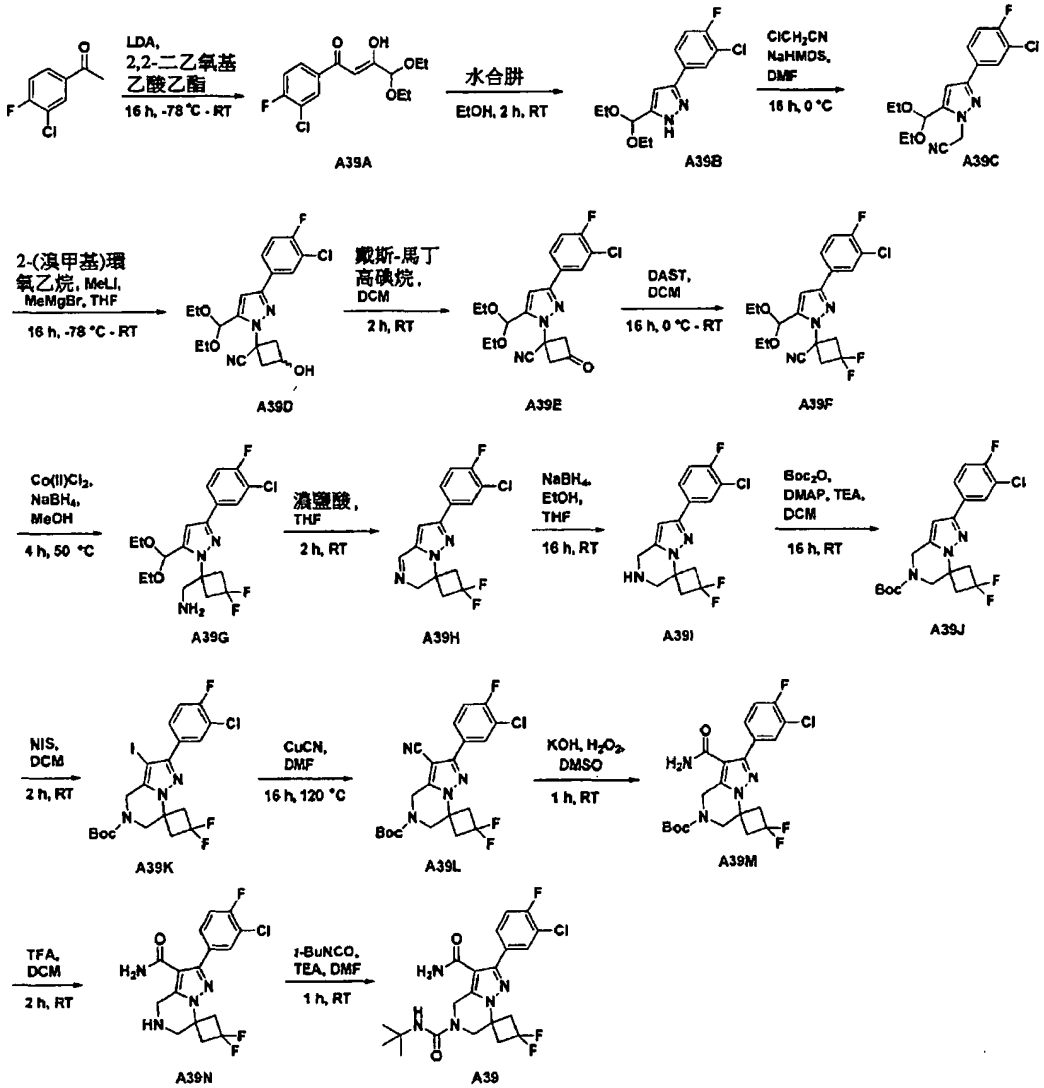
化合物**A37**及**A38**：N^5-(第三丁基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-(2-羥基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



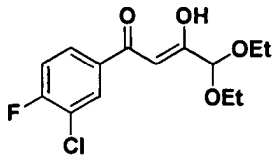
與化合物**A17**及**A18**(流程64)類似藉由使中間物**A37D**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A37**及**A38**之外消旋混合物。經由製備型HPLC純化反應混合物，得到**A37**及**A38**之外消旋混合物。個別對映異構體**A37**及**A38**藉由對掌性SFC分離使用CHIRALPAK®AD製備型

管柱(21×250)mm，10 μm管柱，溶劑A：含0.1%二乙胺之庚烷，溶劑B：100% EtOH，起始B%：30，等濃度，流動速率15.0 mL/min維持25 min，在254 nm下UV監測來分離。在5.078 min溶離化合物**A37**(S)-異構體(10.5 mg，100% ee，產率=16.6%)且在16.331 min溶離**A38**(R)-異構體(13.4 mg，100% ee，產率=21.1%)。MS(ES)：*m/z* = 468.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.61 min及2.60 min (分別為方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.34 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 4.82 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 12H), 0.96 (s, 3H)。

流程71

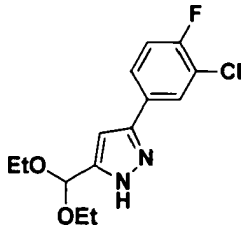


中間物**A39A**：(*Z*)-1-(3-氯-4-氟苯基)-4,4-二乙氧基-3-羥基丁-2-烯-1-酮



向-78℃之1-(3-氯-4-氟苯基)乙酮(16.25 g，94 mmol)及2,2-二乙氧基乙酸乙酯(20.73 mL，113 mmol)於(392 mL)中之溶液中逐滴添加LDA之溶液(51.8 mL，104 mmol，2M THF溶液)。使所得反應混合物逐漸達到室溫且持續攪拌16 h。用水小心淬滅反應物且用EtOAc稀釋。分離兩個層且用EtOAc(2×150 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(1500 g Commodity管柱，用含10% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物**A39A**(9.97 g，35%)。MS(ES)：m/z = 257 $[M\text{-}OEt]^+$。

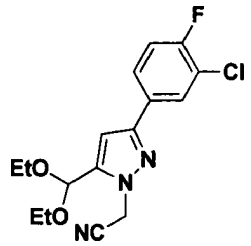
中間物**A39B**：3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑



向中間物**A39A**(19.37 g，64.0 mmol)於EtOH(128 mL)中之溶液中添加水合肼(4.9 mL，64.0 mmol，64%溶液)且在室溫下持續攪拌反應物2 h。減壓濃縮乙醇且使殘餘物分配於水與EtOAc之間。分離兩個層且用EtOAc(2×200 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(330 g REDISEP®管柱，用含0至20%EtOAc之己烷梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發。得到呈亮黃色糖漿狀之中間物**A39B**(17.08 g，89%)，其隨後固化。MS(ES)：m/z = 253 $[M\text{-}OEt]^+$；

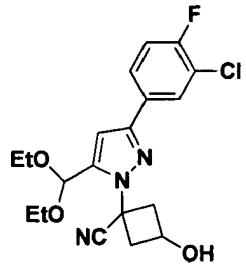
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.87 (dd, *J*=7.0, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J*=8.5, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 4H), 1.35 - 1.24 (m, 7H)。

中間物**A39C**：2-(3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)乙腈



向0℃之中間物**A39B**(1.21 g，4.04 mmol)於DMF(10.22 mL)中之溶液中添加NHMDS之溶液(4.24 mL，4.24 mmol，1M THF溶液)且在該溫度下持續攪拌反應物30 min，隨後添加2-氯乙腈(0.283 mL，4.44 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用EtOAc(3×25 mL)萃取水層。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，含20% EtOAc之己烷)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之**A39C**(1.0 g，73.3%)。MS(ES)：*m/z* = 338.2 $[M+H]^+$。

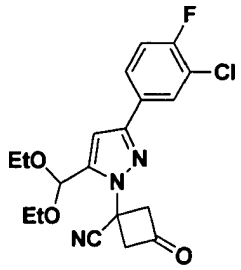
中間物**A39D**：1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-羥基環丁烷甲腈



向-78℃之中間物**A39C**(0.5 g，1.480 mmol)於THF(7.40 mL)中之溶液中逐滴添加1.6M甲基鋰溶液(0.925 mL，1.480 mmol)且在該溫度下攪拌反應物1 h。隨後，逐滴引入2-(溴甲基)環氧乙烷(0.125 mL，

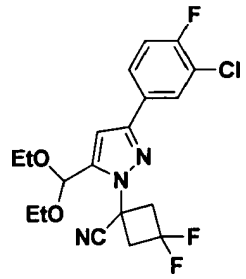
1.480 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌反應物1 h。接著，在-78℃下添加溴化甲基鎂(0.493 mL，1.480 mmol，3M己烷溶液)之溶液且使所得反應混合物升溫至室溫。在16 h之後，藉由添加飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，分離兩個層且用EtOAc(2×20 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0至20% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈固體狀之中間物**A39D**(0.197 g，33.8%)。MS(ES)：*m/z* = 394.1 $[M+H]^+$。

中間物**A39E**：1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-側氧基環丁烷甲腈



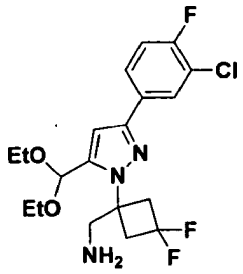
向中間物**A39D**(4.6 g，11.68 mmol)於DCM(58.4 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(7.43 g，17.52 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2 h。接著用添加飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和亞硫酸鈉水溶液來淬滅。分離兩個層且用DCM(2×70 mL)萃取水層，用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含0至15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色糖漿狀之中間物**A39E**(3.98 g，87%)。MS(ES)：*m/z* = 392.1 $[M+H]^+$。

中間物**A39F**：1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-3,3-二氟環丁烷甲腈



向0℃之中間物**A39E**(3.98 g，10.16 mmol)於DCM(67.7 mL)中之溶液中添加DAST(4.03 mL，30.5 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18 h。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離兩個層且用DCM(2×60 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到粗油。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含10至15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈淺黃色油狀之中間物**A39F**(3.075 g，73.2%)。MS(ES)：*m/z* = 414.17 $[M+H]^+$。

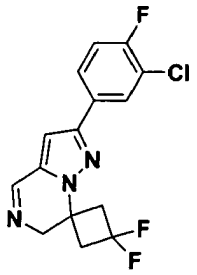
中間物**A39G**：(1-(3-(3-氯-4-氟苯基)-5-(二乙氧基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-3,3-二氟環丁基)甲胺



向0℃之中間物**A39F**(3.075 g，7.43 mmol)及氯化鈷(II)(2.96 g，22.29 mmol)於MeOH(74.3 mL)中之懸浮液中緩慢添加$NaBH_4$(2.81 g，74.3 mmol)。反應混合物即刻變為黑色且觀測到劇烈之氣體逸出。在油浴中在50℃下加熱反應物4 h，接著在室溫下攪拌16 h。接著經由CELITE®栓塞過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。使殘餘物懸浮於DCM中且濾出。濃縮濾液且藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含65至75%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之中間物**A39G**(1.1 g，35.4%)。^1H

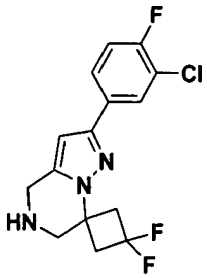
NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.86 (dd, *J*=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J*=8.6, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.75 - 3.45 (m, 7H), 3.21 (s, 2H), 3.01 (ddd, *J*=15.4, 13.1, 4.9 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

中間物**A39H**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-6'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]



向中間物**A39G**(1.017g，2.434 mmol)於THF(24.34 mL)中之溶液中添加濃HCl水溶液(0.61 mL，7.30 mmol)。形成沈澱且在室溫下持續攪拌反應物2 h。蒸發溶劑且用飽和$NaHCO_3$水溶液將殘餘物水溶液鹼化且用EtOAc(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗中間物**A39H**(0.79 g，100%)。MS(ES)：*m/z* = 326.0 $[M+H]^+$。

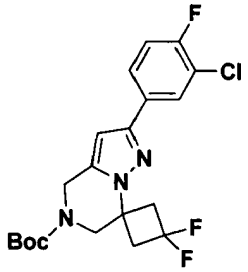
中間物**A39I**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]



在室溫下向中間物**A39H**(0.79 g，2.425 mmol)於EtOH(24.25 mL)及THF(24.25 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(0.459 g，12.13 mmol)且攪拌反應混合物16 h。用水稀釋且用DCM(3×25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層

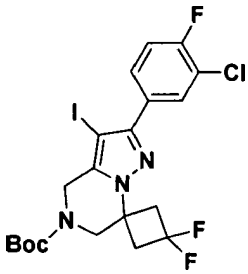
析(12 g REDISEP®管柱，用含55至100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A39I**(0.139 g，17.49%)。MS(ES)：*m/z* = 328.1 $[M+H]^+$。

中間物**A39J**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A39I**(0.137 g，0.418 mmol)於DCM(4.18 mL)中之溶液中添加TEA(0.175 mL，1.254 mmol)、DMAP(5.11 mg，0.042 mmol)及Boc_2O(0.109 g，0.502 mmol)且攪拌反應混合物16 h。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅，分離兩個層且用DCM(2×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含21% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A39J**(0.14 g，78%)。MS(ES)：*m/z* = 428.1 $[M+H]^+$。

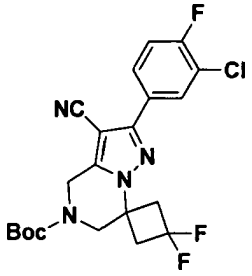
中間物**A39K**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-3'-碘-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A39J**(0.14 g，0.327 mmol)於DCM(2.62 mL)及MeOH(0.654 mL)中之溶液中添加NIS(0.221 g，0.982 mmol)且在室溫下持續攪拌反應混合物3 h。接著減壓濃縮且藉由矽膠層析(24 g

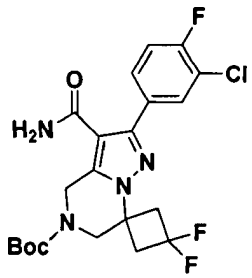
REDISEP®管柱，用含18% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A39K**(0.179 g，100%)。MS(ES)：m/z = 554.0 $[M+H]^+$。

中間物**A39L**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3'-氰基-3,3-二氟-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A39K**(0.148 g，0.267 mmol)於DMF(5.35 mL)中之脫氣溶液中添加氰化銅(I)(0.061 g，0.668 mmol)且用N_2使混合物再脫氣5 min，接著在油浴中在120℃下於密封管中加熱20 h。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到粗殘餘物，藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之己烷溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈灰白色固體狀之中間物**A39L**(0.095 g，52.59%)。MS(ES)：m/z = 478.3 $[M+Na]^+$。

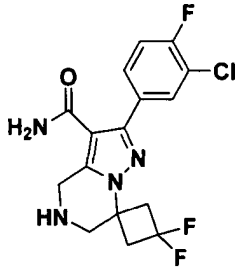
中間物**A39M**：3'-胺甲醯基-2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A39L**(0.095 g，0.210 mmol)於DMSO(2.1 mL)中之冰冷溶液中添加5M KOH水溶液(0.21 mL，1.049 mmol)，隨後逐滴添加30%H_2O_2水溶液(0.429 mL，4.20 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1

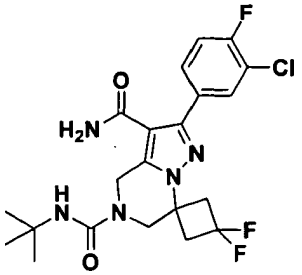
h。接著用水稀釋且用EtOAc(2×10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到黃色油狀物。藉由矽膠層析(12 g，REDISEP®管柱，用含30% EtOAc之DCM溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A39M**(0.073 g，73.9%)。MS(ES)：m/z = 471.1 $[M+H]^+$。

中間物**A39N**：2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3'-甲醯胺三氟乙酸鹽



向中間物**A39M**(0.073 g，0.155 mmol)於DCM(1.55 mL)中之溶液中添加TFA(0.24 mL，3.10 mmol)且在室溫下持續攪拌反應混合物2 h。接著濃縮至乾燥且真空乾燥殘餘物20 min，得到呈單三氟乙酸鹽狀之粗中間物**A39N**(0.073 g，>99%)。

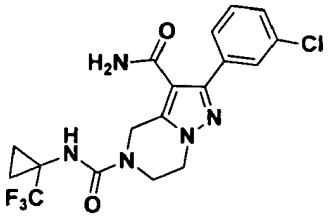
化合物**A39**：$N^{5'}$-(第三丁基)-2'-(3-氯-4-氟苯基)-3,3-二氟-4'*H*-螺[環丁烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺



向中間物**A39N**(0.037 g，0.076 mmol)及DIPEA(0.067 mL，0.382 mmol)於DMF(0.763 mL)中之溶液中添加2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.018 mL，0.153 mmol)且在室溫下持續攪拌反應混合物2 h。接著藉由製備型HPLC純化，得到化合物**A39**(16 mg，44.2%)。MS(ES)：m/z = 470.4

$[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.87 min及2.81 min (HPLC方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.45 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.33 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.32 (d, *J*=13.6 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=11.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H)。

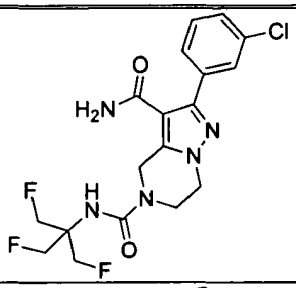
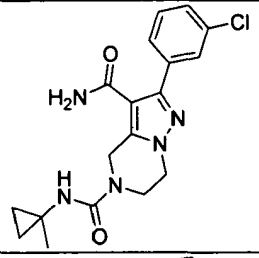
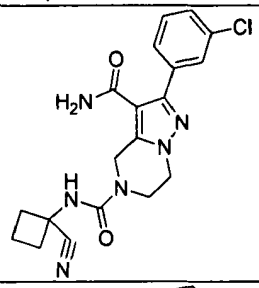
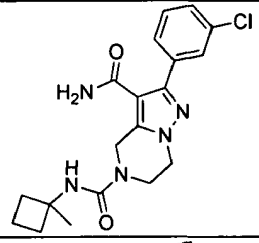
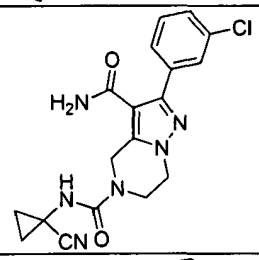
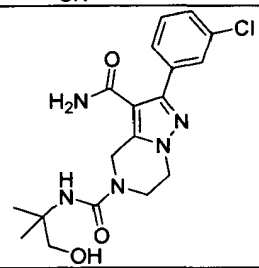
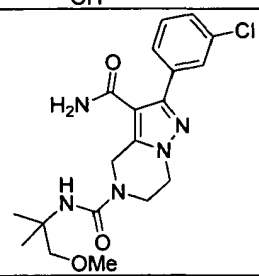
化合物**A40**：2-(3-環苯基)-N^5-(1-(三氟甲基)環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



在0℃下向1-(三氟甲基)環丙胺(22.60 mg，0.181 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加含TEA(0.063 mL，0.452 mmol)及三光氣(20.11 mg，0.068 mmol)之THF(2 mL)。在0℃下攪拌懸浮液30 min。接著添加中間物**156E**於DMF(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用MeOH淬滅反應混合物且濃縮。將殘餘物溶解於DMF中且藉由製備型HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份且真空乾燥，得到化合物**A40**(29 mg，75%)。MS(ES)：*m/z* = 547 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.23 min及2.16 min (HPLC方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (br. s., 1H), 4.60 (s, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m., 2H)。

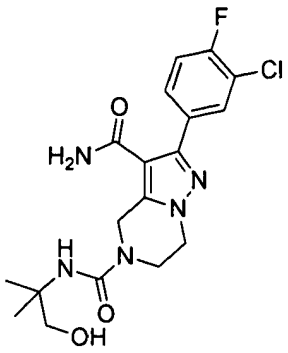
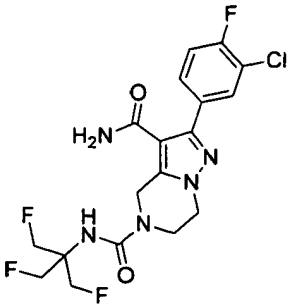
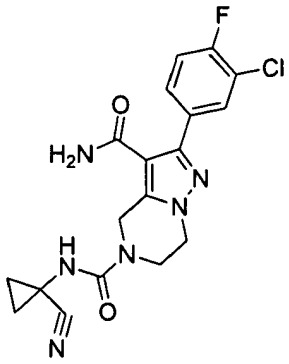
與化合物**A40**類似使用中間物**156E**及對應胺來合成表51中所述之化合物。

表51

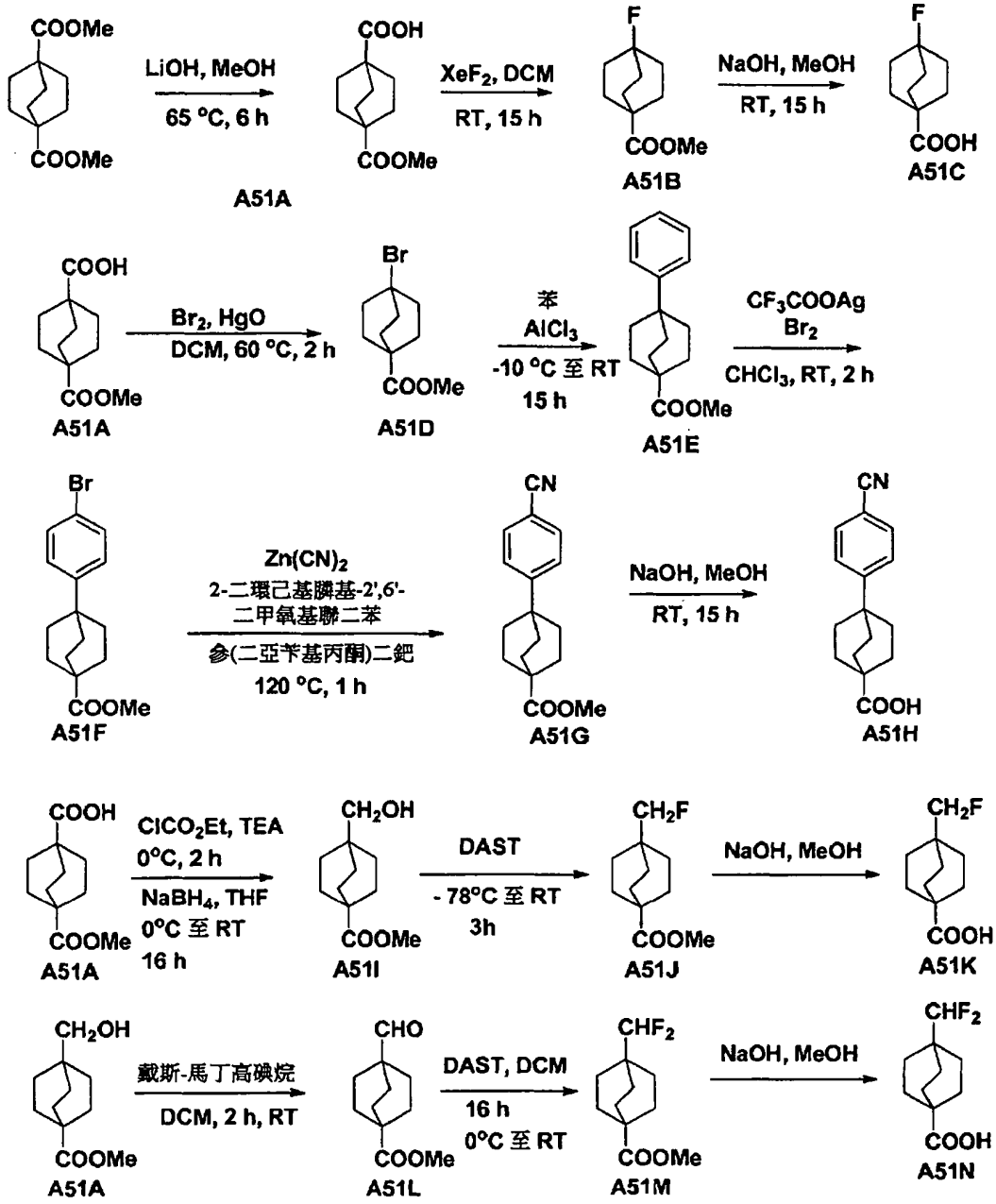
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A41		2-(3-環苯基)-N^5-(1,3-二氟-2-(氟甲基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	430.1	1.44 2.12	H I
A42		2-(3-環苯基)-N^5-(1-甲基環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	374.2	1.50 2.23	H I
A43		2-(3-環苯基)-N^5-(1-氰基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	399.2	1.43 2.15	H I
A44		2-(3-環苯基)-N^5-(1-甲基環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	387.1	1.54 2.42	H I
A45		2-(3-環苯基)-N^5-(1-氰基環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	385.2	1.03 1.87	H I
A46		2-(3-環苯基)-N^5-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	392.5	1.05 2.01	H I
A47		2-(3-環苯基)-N^5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	406.3	1.49 2.28	H I

與化合物**A40**類似使用中間物**185B**及對應胺來合成表52中所述之化合物。

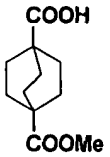
表52

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A48		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	410.1	1.18 2.10	H I
A49		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1,3-二氟-2-(氟甲基)丙-2-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	448.1	1.39 2.17	H I
A50		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(1-氰基環丙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	479.1	1.56 2.36	H I

流程72



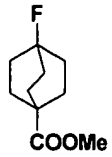
中間物**A51A**：4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



在室溫下向雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯(0.92 g，4.07 mmol)於MeOH(5 ml)中之溶液中添加含LiOH(0.102 g，4.27 mmol)之水(4 mL)。在65℃下加熱反應混合物6小時。接著冷卻至室溫且濃縮。用1N HCl將殘餘物酸化至pH約2。藉由過濾移除固體(假定副產物為二酸)。用EtOAc萃取濾液，且用鹽水洗滌合併之有機層，經

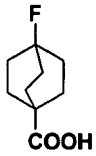
Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈白色固體狀之中間物**A51A**，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 213 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 12H)。

中間物**A51B**：4-氟雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



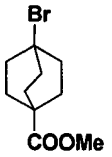
向中間物**A51A**(227 mg，1.070 mmol)於CH_2Cl_2(4 mL)中之懸浮液中添加二氟氙(272 mg，1.604 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-20% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51B**(80 mg，40.2%)。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.66 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.79 (m, 6H)。

中間物**A51C**：4-氟雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



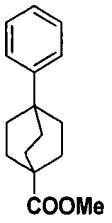
向中間物**A51B**(80 mg，0.430 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中逐滴添加1M NaOH溶液(1 mL，1.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且濃縮。用1N HCl將殘餘物酸化至pH約2，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到呈白色固體狀之中間物**A51C**(66 mg，89%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 2.10 - 1.95 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 6H)。

中間物**A51D**：4-溴雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



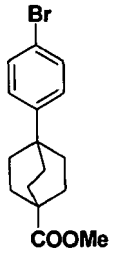
向中間物**A51A**(1.5 g，7.07 mmol)於CH_2Cl_2中之溶液中添加氧化汞(II)(2.60 g，12.01 mmol)。在回流條件下加熱懸浮液。在回流下向反應混合物中逐滴添加溴(0.473 mL，9.19 mmol)於CH_2Cl_2(5 ml)中之溶液。在回流下加熱反應混合物1.5 h且冷卻至室溫。使其流經CELITE®襯墊，用EtOAc洗滌。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51D**(1.2 g，68.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.65 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 6H)。

中間物**A51E**：4-苯基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



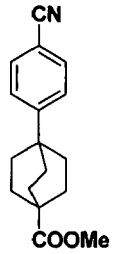
在-10℃下在氮氣下向三氯化鋁(809 mg，6.07 mmol)於苯(4 mL，1.214 mmol)中之懸浮液中添加中間物**A51D**(300 mg，1.214 mmol)於苯(2 mL)中之溶液。使反應混合物逐漸升溫至室溫且攪拌隔夜。小心地傾入冰水中，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到呈茶色固體狀之中間物**A51E**(250 mg，84%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 245 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.42 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (s, 3H), 2.07 - 1.80 (m, 12H)。

中間物**A51F**：4-(4-溴苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向中間物**A51E**(330 mg，1.351 mmol)及三氟乙酸銀(350 mg，1.585 mmol)於$CHCl_3$(15 mL)中之懸浮液中添加含Br_2(0.073 mL，1.418 mmol)之$CHCl_3$(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。使反應混合物流經CELITE®襯墊且用CH_2Cl_2洗滌。濃縮濾液且藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51F**(310 mg，71%)。MS(ES)：*m/z* = 323 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.46 - 7.35 (m, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 6H), 1.89 - 1.78 (m, 6H)。

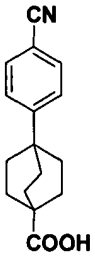
中間物**A51G**：4-(4-氰基苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向微波小瓶中添加中間物**A51F**(101 mg，0.312 mmol)、二氰基鋅(55.0 mg，0.469 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基(25.7 mg，0.062 mmol)、DMF(3 mL)及兩滴水。將氮氣鼓泡至反應混合物中2 min。向此混合物中添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(28.6 mg，0.031 mmol)且再鼓泡氮氣2 min。在微波中在120℃下加熱反應混合物1 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51G**(70 mg，83%)。

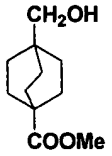
MS(ES)：*m/z* = 270 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.68 - 7.54 (m, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 12H)。

中間物**A51H**：4-(4-氰基苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



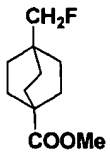
與中間物**A51C**類似藉由使中間物**A51G**與氫氧化鈉反應來製備中間物**A51H**。(ES): *m/z* = 247 $[M-H]^+$；HPLC滯留時間1.59 min。

中間物**A51I**：4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



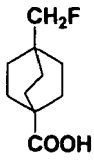
在0℃下向中間物**A51A**(1.0531 g，4.96 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中逐滴添加含TEA(1.729 mL，12.40 mmol)及氯甲酸乙酯(1.131 g，10.42 mmol)之THF(2 mL)。反應混合物變成懸浮液(Et_3N鹽酸鹽)。在0℃下攪拌反應混合物30 min。過濾懸浮液且用THF洗滌。在0℃下將濾液添加至硼氫化鈉(0.751 g，19.85 mmol)於水(2 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌反應混合物1 h。用EtOAc及水分配反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10-50% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51I**(0.9 g，91%)。(ES): *m/z* = 199 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.66 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 6H)。

中間物**A51J**：4-(氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



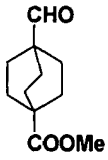
在-78℃下在氮氣下向中間物**A51I**(306 mg，1.543 mmol)於CH_2Cl_2(5 ml)中之溶液中添加DAST(0.245 mL，1.852 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h。使反應混合物冷卻至0℃且用飽和$NaHCO_3$溶液小心淬滅。分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10-50% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51J**(130 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.66 (s, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 4H), 1.94 - 1.22 (m, 10H)。

中間物**A51K**：4-(氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



向中間物**A51J**(70 mg，0.353 mmol)於MeOH中之溶液中添加1M NaOH溶液(1 mL，1.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物。用水稀釋殘餘物，用1 N HCl酸化至pH約2且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到呈白色固體狀之中間物**A51K**，其未經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.45 - 1.46 (m, 14H)。

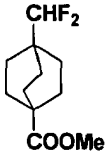
中間物**A51L**：4-甲醯基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向中間物**A51I**(540 mg，2.72 mmol)於CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1502 mg，3.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合

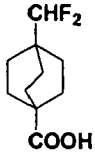
物隔夜。使反應混合物冷卻至0℃且用$NaHCO_3$溶液小心淬滅。分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10-50% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51L**(400 mg，74.8%)。(ES): *m/z* = 199 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.48 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 6H), 1.78 - 1.61 (m, 6H)。

中間物**A51M**：4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



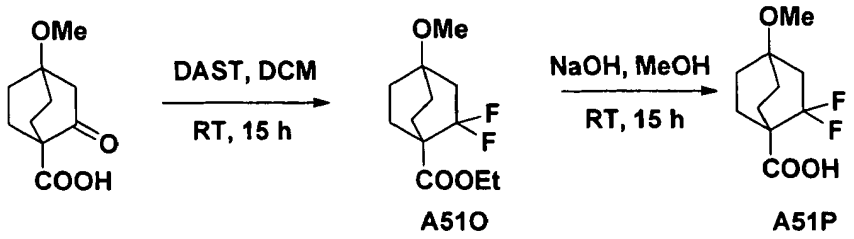
在0℃下向中間物**A51L**(400 mg，2.038 mmol)於CH_2Cl_2(8 mL)中之溶液中添加DAST(0.673 mL，5.10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至0℃且用$NaHCO_3$溶液小心淬滅。分離各層。用CH_2Cl_2萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-20% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51M**(280 mg，62.9%)。MS(ES)：*m/z* = 199 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.54 -5.26 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 6H), 1.65 - 1.50 (m, 6H)。

中間物**A51N**：4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



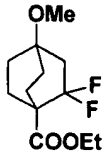
與中間物**A51C**類似藉由使中間物**A51M**與氫氧化鈉反應來製備中間物**A51N**。(ES): *m/z* = 205 $[M+H]^+$。

流程73



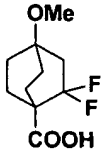
A51O　　A51P

中間物**A51O**：2,2-二氟-4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



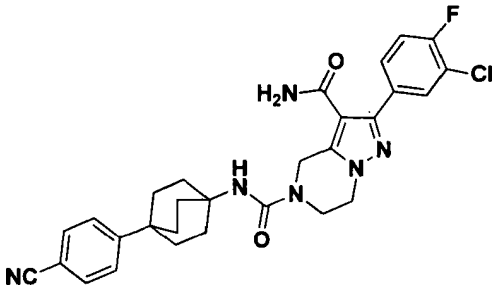
將純DEOXO-FLUOR®(1.956 mL，10.61 mmol)添加至4-甲氧基-3-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(1 g，4.42 mmol)於CH_2Cl_2中之冷(0℃)溶液中，隨後添加三滴EtOH(0.077 mL，1.326 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3 h，接著在60℃下加熱隔夜。再添加DEOXO-FLUOR®(1.956 mL，10.61 mmol)且在60℃下再加熱反應混合物16 h。在0℃下用$NaHCO_3$溶液小心淬滅。用CH_2Cl_2萃取反應混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含10-55% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A51T**(600 mg，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.32 - 1.20 (m, 15H)。

中間物**A51P**：2,2-二氟-4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



與中間物**A51C**類似藉由使中間物**A51O**與氫氧化鈉反應來製備中間物**A51P**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.22 (s, 3H), 2.32 - 1.20 (m, 15H)。

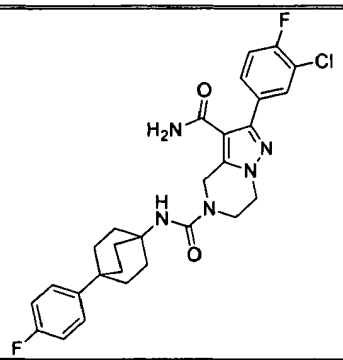
化合物**A51**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(4-氰基苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

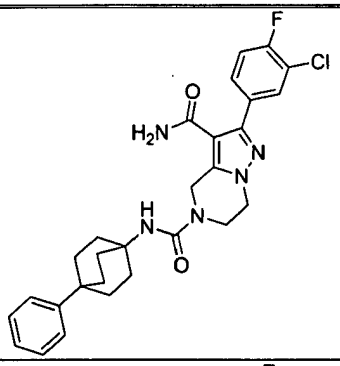
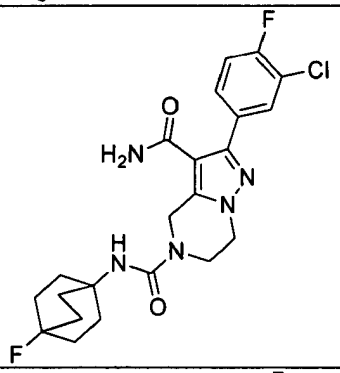
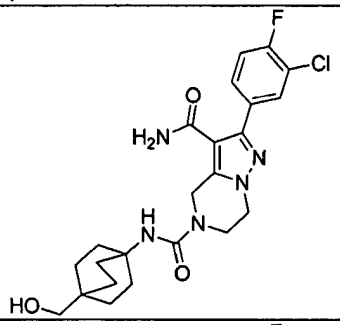
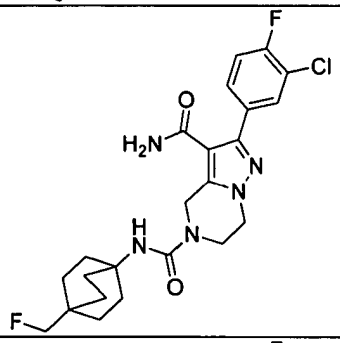
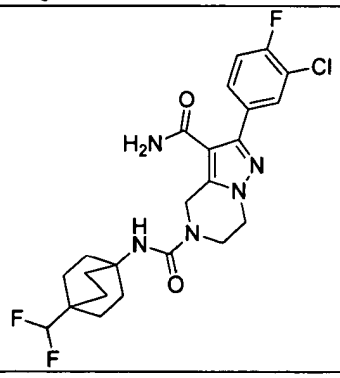


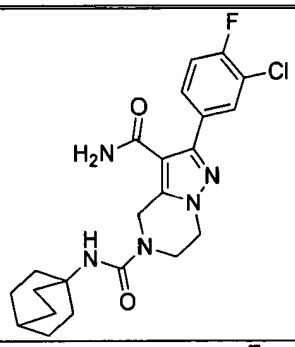
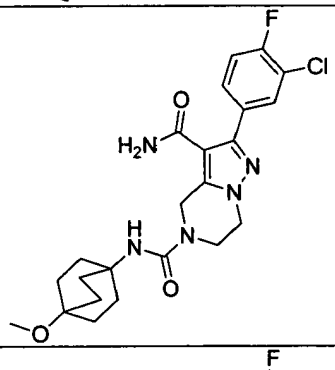
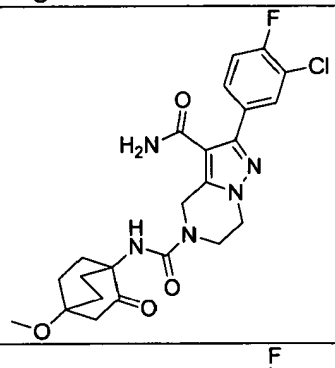
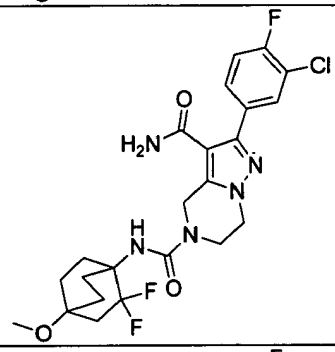
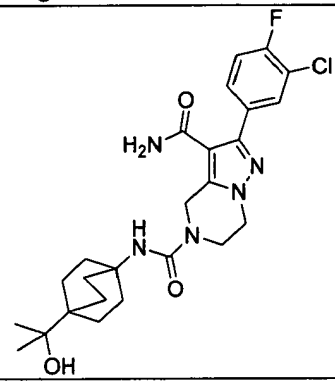
向中間物**A51K**(45 mg，0.176 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加TEA(0.11 mL，0.75 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(73 mg，0.265 mmol)。在90℃下加熱反應混合物2 h且冷卻至室溫。接著將2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺(25 mg，0.085 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液添加至以上反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有所需產物之溶離份且真空乾燥，得到化合物**A51**(24.5 mg，54.7%)。MS(ES)：*m/z* = 547 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.83 min及2.76 min(HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 3H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 6H)。

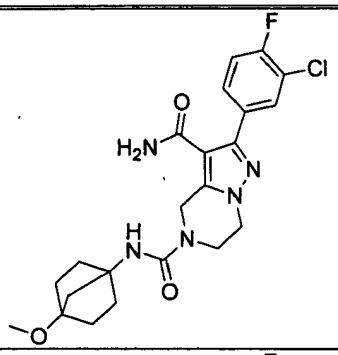
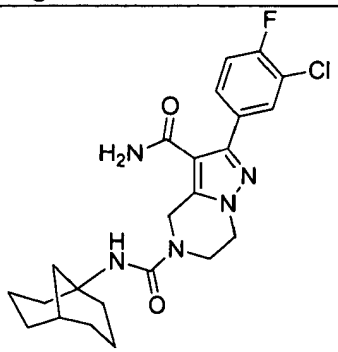
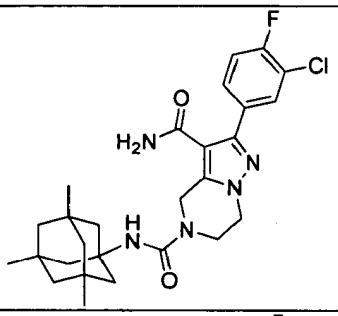
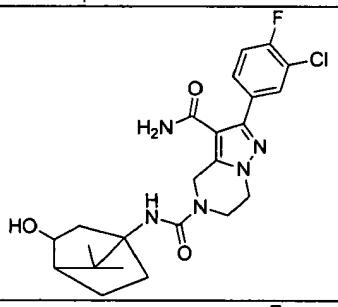
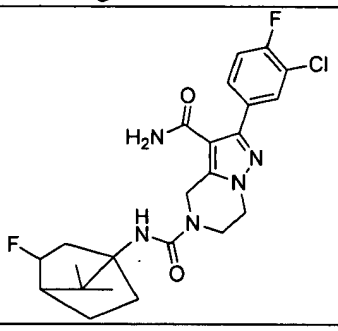
啡與化合物**A51**類似使用2-(3-氯-4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺及對應酸來合成表53中所述之化合物。

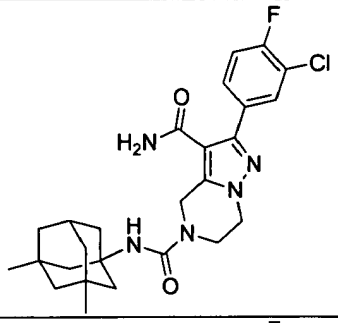
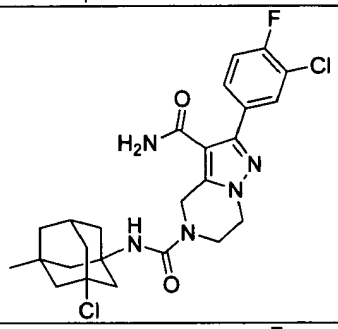
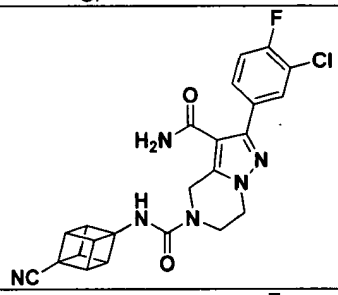
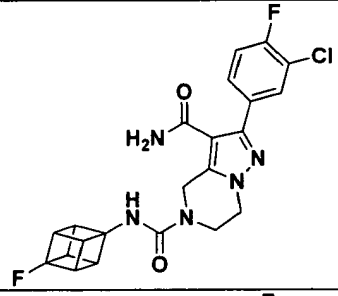
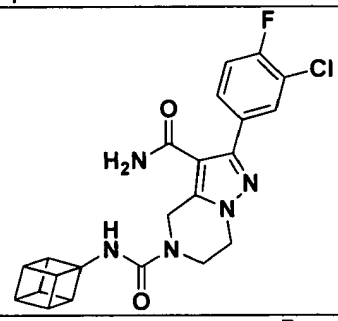
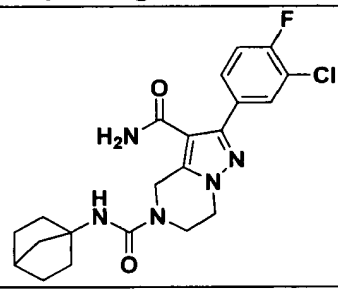
表53

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A52		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(4-氟苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	540.4	1.93 2.91	H I

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A53		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	522.5	2.90 1.92	H I
A54		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	464.3	1.49 2.45	H I
A55		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(羥甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	475.9	1.28 2.46	H I
A56		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(氟甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	478.3	1.49 2.50	H I
A57		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	496.3	1.58 2.55	H I

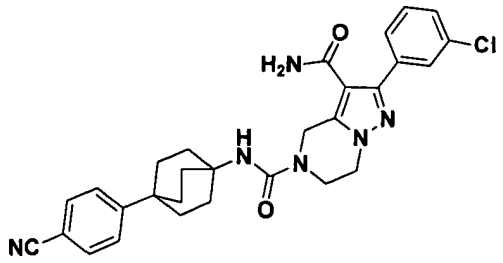
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A58		N^5-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	446.3	1.80 2.61	H I
A59		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	476.3	1.48 2.12	H I
A60		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-甲氧基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	490.3	1.20 2.11	H I
A61		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(2,2-二氟-4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	512.3	2.31 1.64	H I
A62		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(2-羥基丙-2-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	504.4	2.45 2.93	H I

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A63		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-甲氧基雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	462.4	1.30 2.29	H I
A64		N^5-((1r,5r)-雙環[3.3.1]壬-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	460.4	1.76 2.77	H I
A65		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((3s,5s,7s)-3,5,7-三甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	514.5	2.18 3.15	H I
A66		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-羥基-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	490.2	1.50 2.47	H I
A67		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3-氟-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	492.2	1.74 2.66	H I

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A68		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	500.4	2.02 3.00	H I
A69		2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-((1S,3R,5S,7R)-3-氯-5-甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	506.4	1.77 2.74	H I
A70		N^5-(4-氰基立方烷-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	465.22	1.30 2.22	H I
A71		N^5-(4-氟立方烷-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458.3	1.41 2.38	H I
A72		N^5-(立方烷-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	440.3	1.43 2.51	H I
A73		N^5-(雙環[2.2.1]庚-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	432.2	1.58 2.54	H I

化合物**A74**：2-(3-環苯基)-N^5-(4-(4-氰基苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-

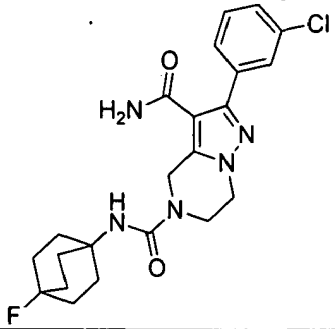
二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

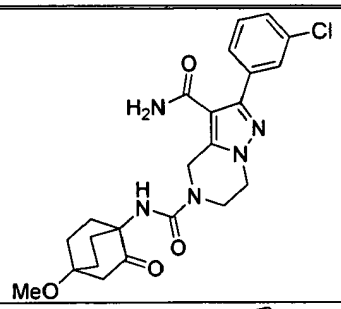
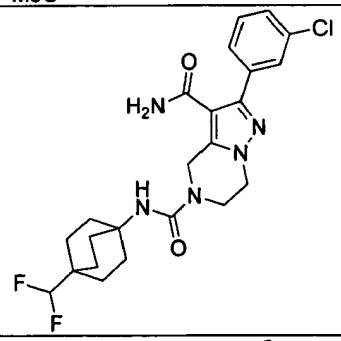
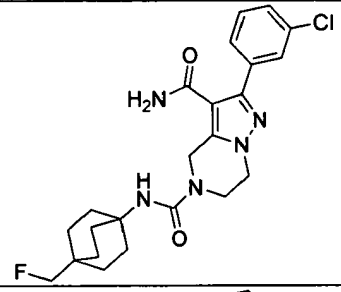
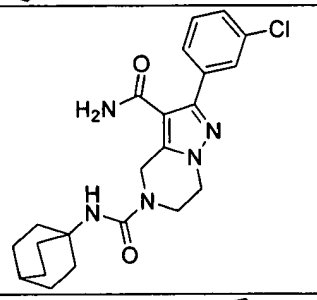
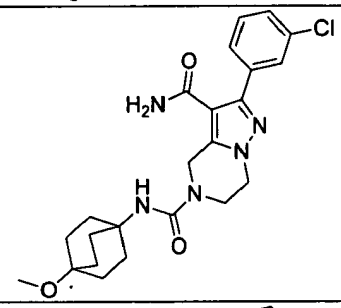
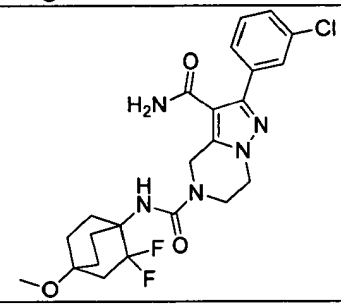


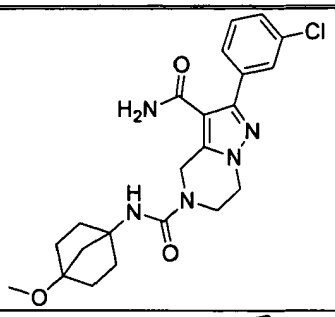
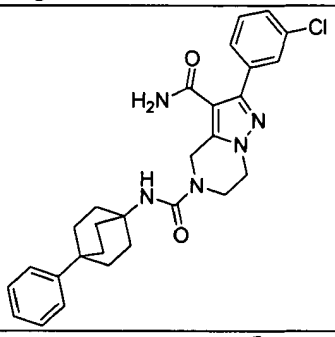
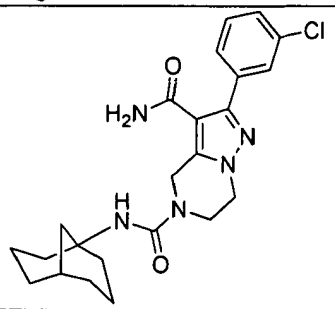
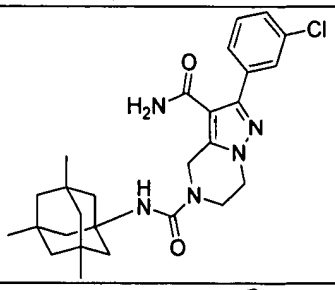
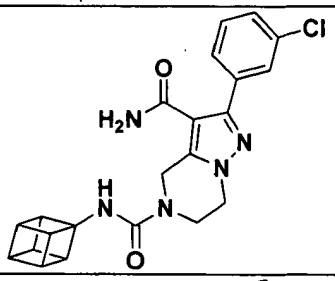
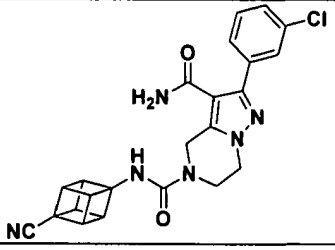
向中間物**A51K**(45 mg，0.176 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加TEA(0.11 mL，0.75 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(73 mg，0.265 mmol)。在90℃下加熱反應混合物2 h且冷卻至室溫。接著將2-(3-環苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3-甲醯胺(30 mg，0.108 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液添加至以上反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有所需產物之溶離份且真空乾燥，得到化合物**A74**(3.8 mg，6.6%)。MS(ES)：*m/z* = 529 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.76 min及2.71 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.81 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 6H)。

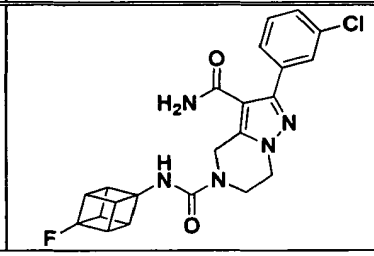
與化合物**A74**類似使用2-(3-環苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3-甲醯胺及對應酸來合成表54中所述之化合物。

表54

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A75		2-(3-環苯基)-N^5-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	446.4	1.43 2.42	H I

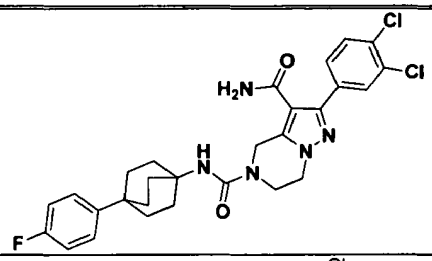
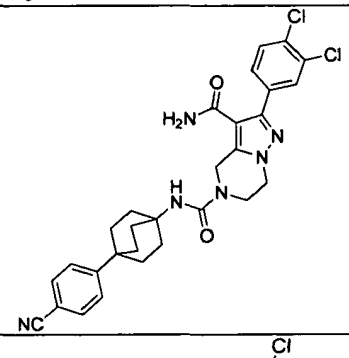
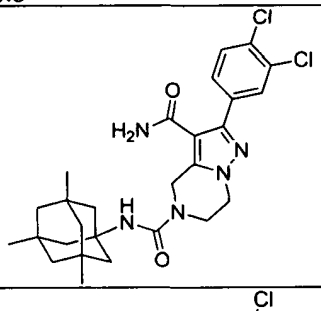
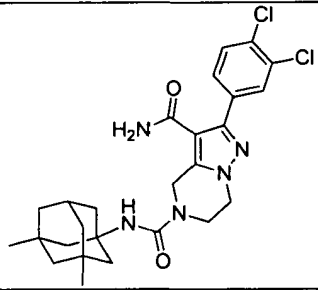
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A76		2-(3-環苯基)-N^5-(4-甲氧基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	472.3	1.13 2.07	H I
A77		2-(3-環苯基)-N^5-(4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	478.3	1.54 2.52	H I
A78		2-(3-環苯基)-N^5-(4-(氟甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	459.9	1.46 2.61	H I
A79		N^5-(雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	428.3	1.77 2.59	H I
A80		2-(3-環苯基)-N^5-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	458.3	1.44 2.25	H I
A81		2-(3-環苯基)-N^5-(2,2-二氟-4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	494.3	1.69 2.24	H I

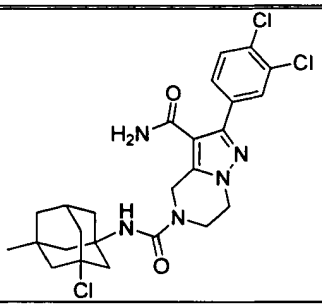
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A82		2-(3-環苯基)-N^5-(4-甲氧基雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	444.4	1.24 2.23	H I
A83		2-(3-環苯基)-N^5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(*4H*)-二甲醯胺	504.4	1.87 2.89	H I
A84		N^5-((1r,5r)-雙環[3.3.1]壬-1-基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	442.4	1.70 2.74	H I
A85		2-(3-環苯基)-N^5-((3s,5s,7s)-3,5,7-三甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	496.5	1.95 3.07	H I
A86		N^5-(立方烷-1-基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	422.3	1.66 2.43	H I
A87		N^5-(4-氰基立方烷-1-基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡 咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺	447.21	1.25 2.15	H I

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A88		N^5-(4-氟立方烷-1-基)-2-(3-環苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	440.3	1.37 2.34	H I

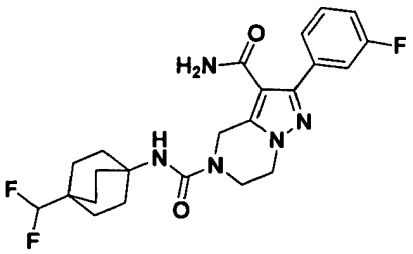
𠯿與化合物**A51**類似使用2-(3,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-3-甲醯胺及對應酸來合成表55中所述之化合物。

表55

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A89		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-(4-(4-氟苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	540.4	1.93 2.91	H I
A90		N^5-(4-(4-氰基苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	556.4	2.02 3.00	H I
A91		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((3*s*,5*s*,7*s*)-3,5,7-三甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	530.2	2.08 3.20	H I
A92		2-(3,4-二氯苯基)-N^5-((1*r*,3*R*,5*S*,7*r*)-3,5-二甲基金剛烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺	515.4	2.13 3.07	H I

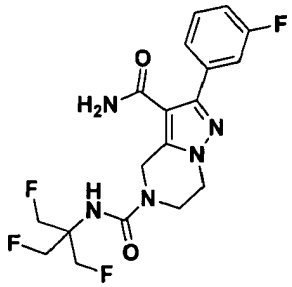
實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間 (min.)	HPLC 方法
A93		N^5-((1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-3- 氯 -5-甲基金剛烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺	522.1	1.94 2.92	H I

化合物**A94**：N^5-(4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



與化合物**A51**類似使用2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺及4-(二氟甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸來合成化合物**A94**。MS(ES)：*m/z* = 462.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.41 min及2.37 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (br. s., 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.68 (*t*, *J*=55 Hz t, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.62 - 1.49 (m, 6H)。

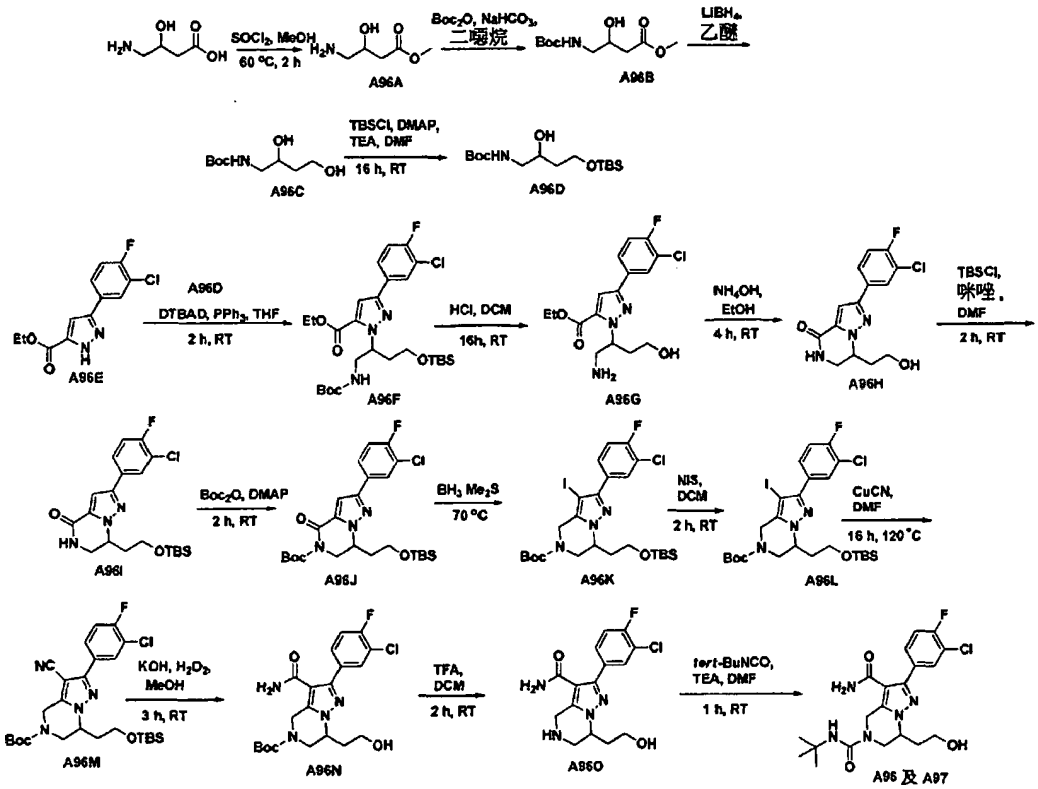
化合物**A95**：N^5-(1,3-二氟-2-(氟甲基)丙-2-基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



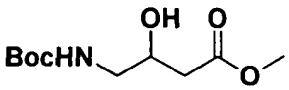
與化合物**A40**類似使用2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺及1,3-二氟-2-(氟甲基)丙-2-胺來合成化合物**A95**。

MS(ES)：*m/z* = 414.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.25 min及1.92 min (HPLC方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (br. s., 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.68 (*t*, *J*=55 Hz t, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.62 - 1.49 (m, 6H)。

流程74



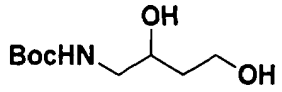
中間物**A96B**：4-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基丁酸甲酯



在0℃下經由滴液漏斗向4-胺基-3-羥基丁酸(17.8 g，149 mmol)於MeOH(150 mL)及DMF(2 mL)中之懸浮液中逐滴添加$SOCl_2$(23.99 mL，329 mmol)。反應混合物逐漸變成澄清溶液。在室溫下攪拌30 min接著在60℃下加熱2 h。冷卻至室溫，濃縮，懸浮於二噁烷(150 mL)中且添加至飽和碳酸氫鈉溶液(74.7 mL，149 mmol)。添加BOC酸酐(41.6 mL，179 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16 h。用EtOAc萃取反應混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃

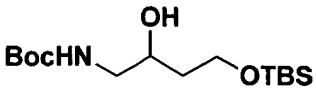
縮濾液。藉由矽膠層析(240 g REDISEP®管柱，用含30-70% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96B**(25 g，對於兩個步驟為71.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 9H)。

中間物**A96C**：(2,4-二羥丁基)胺基甲酸第三丁酯



在0℃下向中間物**A96B**(25 g，107 mmol)於乙醚(200 mL)及MeOH(7.59 mL，188 mmol)中之溶液中小心地逐份添加$LiBH_4$(3.50 g，161 mmol)。在室溫下攪拌反應物1 h且在60℃下加熱1 h。用MeOH小心淬滅且濃縮。用飽和NH_4Cl溶液稀釋殘餘物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之中間物**A96C**(19 g，86%)。其未經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.03 - 3.77 (m, 3H), 3.30 (ddd, *J*=14.1, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

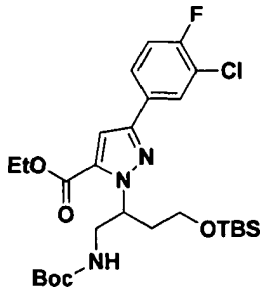
中間物**A96D**：(4-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)-2-羥丁基)胺基甲酸第三丁酯



向**A96C**(10 g，48.7 mmol)及TEA(2.55 mL，18.30 mmol)於CH_2Cl_2(80 mL)中之溶液中添加TBS-Cl(8.08 g，53.6 mmol)及DMAP(0.060 g，0.487 mmol)。在室溫下攪拌4 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(240 g REDISEP®管柱，用含10-50% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物

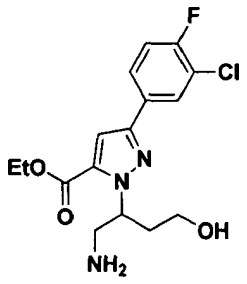
A96D(12 g，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.99 - 3.72 (m, 3H), 3.41 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.96 - 0.84 (m, 9H), 0.19 - 0.06 (m, 6H)。

中間物**A96F**：3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2,3,3,12,12-六甲基-10-側氧基-4,11-二氧雜-9-氮雜-3-矽十三烷-7-基)-*1H*-吡唑-5-甲酸乙酯



在0℃下向3-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(10.7 g，40 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加中間物**A96D**(15.25 g，48 mmol)、TEA(5.6 mL，40 mmol)、三苯基膦(10.5 g，40 mmol)及DTBAD(9.17 g，40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h且濃縮。用水及EtOAc稀釋殘餘物。分離各層。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(330 g REDISEP®管柱，用含10-40% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96F**(16.5 g，73%)。MS(ES)：m/z = 592.3 $[M+Na]^+$。

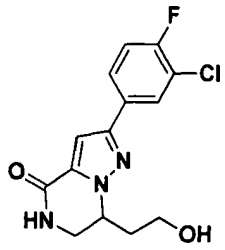
中間物**A96G**：1-(1-胺基-4-羥丁-2-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯雙鹽酸鹽



向中間物**A96F**於CH_2Cl_2(120 mL)中之溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液(10.70 mL，42.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由

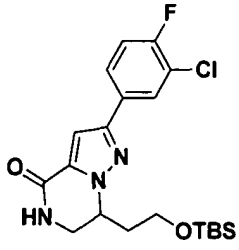
過濾收集固體中間物**A96G**。其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 356.1 $[M+H]^+$。

中間物**A96H**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4(5*H*)-酮



向中間物**A96G**(4.20 g，10.7 mmol)於乙醇(80 mL)中之懸浮液中添加30%氨之水溶液(80 mL，3697 mmol)。在室溫下攪拌2小時且過濾。藉由過濾收集固體，用水洗滌且乾燥。粗產物中間物**A96H**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 310.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (br. s., 1H), 8.07 (dd, *J*=7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.7, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.74 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.47 (m, 1H), 3.79 (ddd, *J*=13.3, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.50 (ddd, *J*=13.4, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J*=13.8, 6.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 1H)。

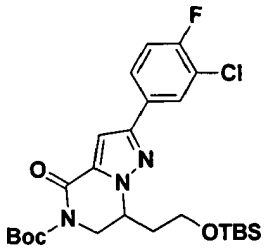
中間物**A96I**：7-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)乙基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4(5*H*)-酮



向中間物**A96H**於CH_2Cl_2(300 mL)及DMF(15 mL)中之懸浮液中添加 TEA(10.80 mL，77 mmol)、TBS-Cl(9.34 g，62.0 mmol)及DMAP(0.316 g，2.58 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。用水稀釋反應混合物，用CH_2Cl_2萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且過

濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(330 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之CH_2Cl_2溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96I**(17.8 g，81%)。MS(ES)：*m/z* = 446.2 $[M+Na]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.91 (dd, *J*=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J*=8.6, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 3H), 3.72 (ddd, *J*=13.1, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 1.96 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 9H), 0.18 - 0.05 (m, 6H)。

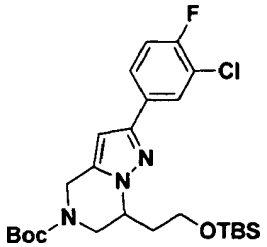
中間物**A96J**：7-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)乙基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-4-側氧基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(*4H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A96I**(13.64 g，32.2 mmol)於甲苯(120 mL)中之懸浮液中添加DMAP(5.90 g，48.3 mmol)及BOC酸酐(8.96 mL，38.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h且在添加之後約5 min變成澄清溶液。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(240 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之CH_2Cl_2溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96J**(17.8 g，81%)。MS(ES)：*m/z* = 524.4 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J*=8.5, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 3.79 (m, 2H), 2.51 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (dtd, *J*=14.4, 7.2, 2.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)。

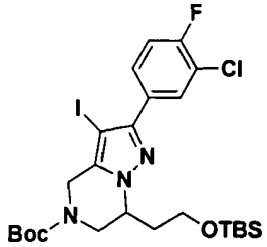
中間物**A96K**：7-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)乙基)-2-(3-氯-4-氟

苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(*4H*)-甲酸第三丁酯



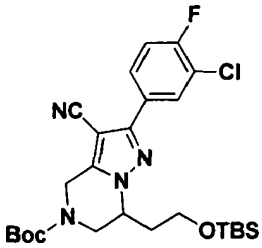
在室溫下向中間物**A96J**(1.5 g，2.86 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中逐滴添加2M $BH_3.Me_2S$於THF中溶液(4.29 mL，8.59 mmol)。將反應混合物加熱至回流維持4 h且冷卻至0℃。用MeOH小心淬滅。濃縮反應混合物。用NH_4Cl溶液稀釋殘餘物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到中間物**A96K**(1.2 g，82%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 510.3 $[M+H]^+$。

中間物**A96L**：7-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)乙基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



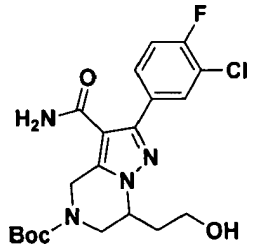
向中間物**A96K**(3.53 g，6.92 mmol)於CH_2Cl_2(25 mL)及MeOH(10 mL)中之溶液中添加NIS(1.868 g，8.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時且濃縮。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0至25% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96L**(3 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 636.2 $[M+H]^+$。

中間物**A96M**：7-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)乙基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-3-氰基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



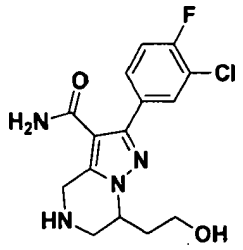
向中間物**A96L**(3 g，4.72 mmol)於DMF(12 mL)中之溶液中添加氰化銅(I)(1.056 g，11.79 mmol)。在120℃下加熱反應混合物隔夜。使冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，流經CELITE®襯墊，用EtOAc洗滌。濃縮濾液。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-35% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A96M**(1.2 g，48%)。MS(ES)：m/z = 557.2 $[M+Na]^+$。

中間物**A96N**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



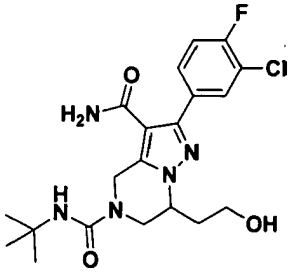
向中間物**A96M**(1.2 g，2.242 mmol)於乙醇(10 mL)及THF(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(2.242 mL，11.21 mmol)及30%H_2O_2(4.58 mL，44.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物兩天。濃縮反應混合物。用EtOAc萃取殘餘物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾。濃縮濾液。粗中間物**A96N**(820 mg，83%)未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：m/z = 439.1 $[M+1]^+$。

中間物**A96O**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺鹽酸鹽



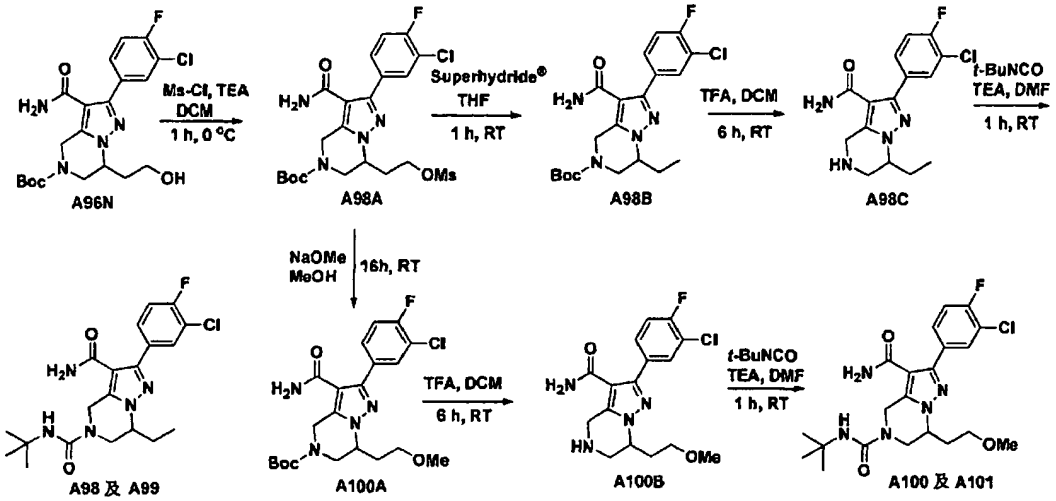
向中間物**A96N**(95 mg，0.216 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加4M HCl二噁烷溶液(0.5 mL，2.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h且濃縮。粗中間物**A96O**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 339.1 $[M+1]^+$。

化合物**A96**及**A97**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-羥乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺

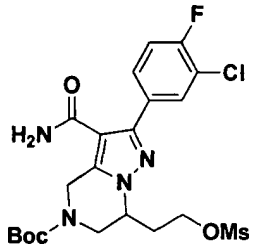


向中間物**A96N**(35 mg，0.093 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(Hunig's base)(0.033 mL，0.187 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(13.87 mg，0.140 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。藉由製備型HPLC純化，得到外消旋體化合物**A96**及**A97**。進一步藉由對掌性HPLC分離外消旋體，得到對映異構體**A96**(滯留時間為13.39 min，8.6 mg，21%)及對映異構體**A97**(滯留之間為16.87 min，9.0 mg，22%)。對掌性HPLC方法：管柱：CHIRALPAK®AD 21×250 mm，10 μm；移動相A：含0.1%二乙胺之庚烷；移動相B：乙醇；梯度：經31分鐘維持於12%-100% B；流動速率：15 mL/min；MS(ES)：*m/z* = 438.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.27及2.28 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.84 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 2.12 (dd, *J*=13.4, 5.7 Hz, 1H), 1.79 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

流程75

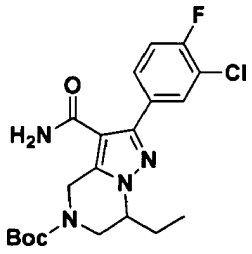


中間物**A98A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-((甲基磺醯基)乙基)乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



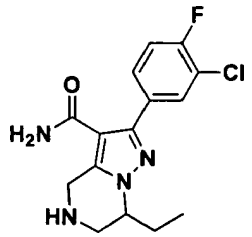
在0℃下在氮氣下向中間物**A96N**(500 mg，1.139 mmol)於CH_2Cl_2(12 mL)中之溶液中添加TEA(0.206 mL，1.481 mmol)及Ms-Cl(0.107 mL，1.367 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1 h，之後用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用CH_2Cl_2萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A98A**(380 mg，65%)。MS(ES)：*m/z* = 517.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.68 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 5.19 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 4.52 (t, *J*=6.0 Hz, 3H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.50 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 9H)。

中間物**A98B**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-乙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



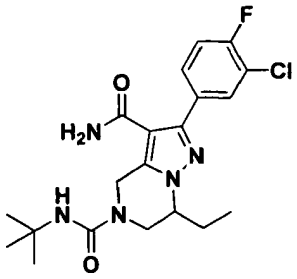
在0℃下在氮氣下向3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-((甲基磺醯基)乙基)乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡𠯿-5(4H)-甲酸第三丁酯(200 mg，0.387 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加1M THF之SUPER-HYDRIDE®溶液(1.934 mL，1.934 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h且用水淬滅。用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A98B**(128 mg，78%)。MS(ES)：*m/z* = 423.1 $[M+H]^+$。

中間物**A98C**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



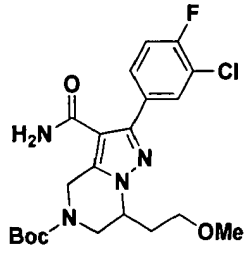
向中間物**A98B**(160 mg，0.378 mmol)於CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加TFA(2 mL，26.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且濃縮。呈三氟乙酸鹽形式之粗中間物**A97C**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 4323.1 $[M+H]^+$。

化合物**A98**及**A99**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-乙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**A98C**(40 mg，0.092 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.064 mL，0.366 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(13.62 mg，0.137 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。藉由製備型HPLC純化，得到外消旋體化合物**A98**及**A99**。進一步藉由對掌性HPLC分離外消旋體，得到對映異構體**A98**(滯留時間28.91 min，12.1 mg，31.3%)及對映異構體**A99**(滯留時間32.84 min，13.1 mg，33.9%)。對掌性HPLC方法：管柱：CHIRALPAK®AD 21×250 mm，10 μm；移動相A：含0.1%二乙胺之庚烷；移動相B：乙醇；梯度：經40分鐘維持於15%-100% B；流動速率：15 mL/min；MS(ES)：*m/z* = 422.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.65及2.62 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.46 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.22 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

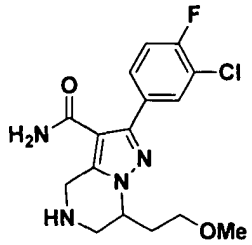
中間物**A100A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A98A**(170 mg，0.329 mmol)於MeOH(5 ml)中之溶液中

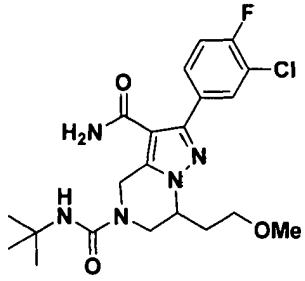
添加25%甲醇鈉之MeOH溶液(426 mg，1.973 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物。用水稀釋殘餘物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈中間物**A100A**(120 mg，81%)。MS(ES)：*m/z* = 453.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 1H), 4.79 (d, *J*=17.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (dd, *J*=13.8, 3.8 Hz, 1H), 3.62 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 1.98 (ddt, *J*=14.3, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 9H)。

中間物**A100B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



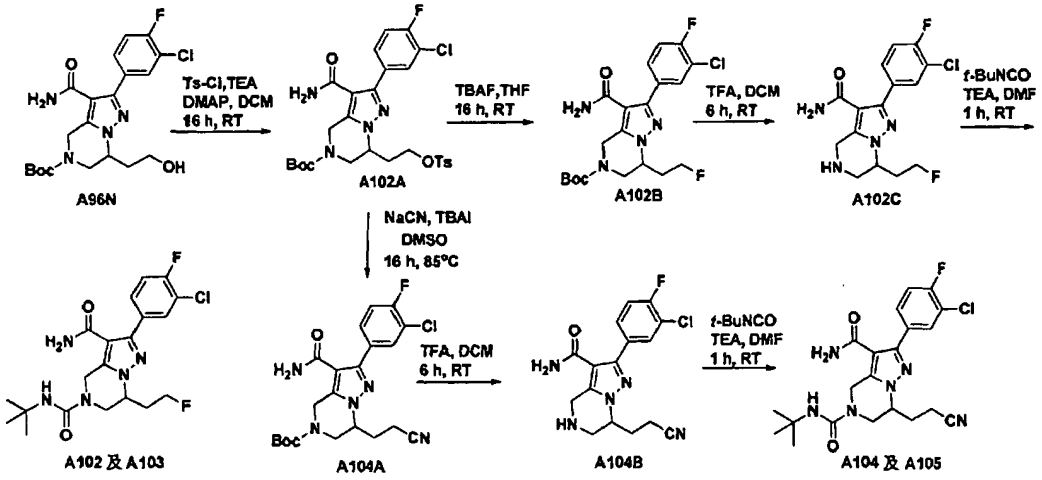
向中間物**A100A**(120 mg，0.265 mmol)於CH_2Cl_2(15 mL)中之溶液中添加TFA(1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6 h且濃縮。呈三氟乙酸鹽形式之粗中間物**A100B**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 353.0 $[M+H]^+$。

化合物**A100**及**A101**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

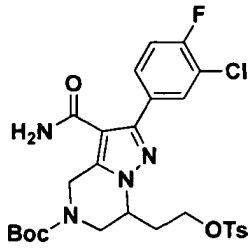


向中間物**A100B**(35 mg，0.075 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.026 mL，0.150 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(11.15 mg，0.112 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。藉由製備型HPLC純化得到外消旋體化合物**A100**及**A101**。進一步藉由對掌性HPLC分離外消旋體得到對映異構體**A100**(滯留時間為24.56 min，9.7 mg，28.6%)及對映異構體**A101**(滯留時間為30.65 min，9.8 mg，28.9%)。對掌性HPLC方法：管柱：CHIRALPAK®AD 21×250 mm，10 μm；移動相A：含0.1%二乙胺之庚烷；移動相B：乙醇；梯度：經40分鐘維持於12%-100% B；流動速率：15 mL/min；MS(ES)：*m/z* = 452.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.60及2.57 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (q, *J*=5.6 Hz, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 3H), 2.19 (dd, *J*=13.6, 5.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J*=13.8, 7.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。

流程76

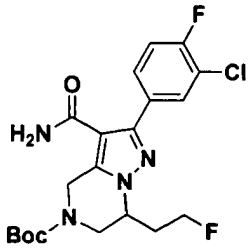


中間物**A102A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-(甲苯磺醯氧基)乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A96N**(0.76 g，1.732 mmol)於CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中添加TEA(0.483 mL，3.46 mmol)、Ts-Cl(0.220 mL，2.078 mmol)及DMAP(10.58 mg，0.087 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A102A**(0.76 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 593.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.64 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 3H), 5.12 (br. s., 1H), 4.73 (d, *J*=18.6 Hz, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.32 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J*=14.1, 3.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 9H)。

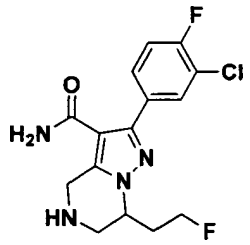
中間物**A102B**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氟乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



在0℃下在氮氣下向中間物**A102A**(260 mg，0.438 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加1M THF之氟化四丁基銨溶液(0.526 mL，0.526 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A102B**(140

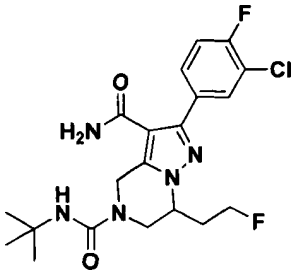
mg，72%)。MS(ES)：m/z = 441.1 $[M+H]^+$。

中間物**A102C**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氟乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



向得到之中間物**A102B**(140 mg，0.318 mmol)於CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液中添加TFA(1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h且濃縮。粗中間物**A102C**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：m/z = 341.1 $[M+H]^+$。

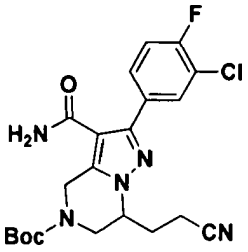
化合物**A102**及**A103**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氟乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向中間物**A102C**(40 mg，0.088 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.030 mL，0.173 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(13.08 mg，0.132 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。藉由製備型HPLC純化，得到外消旋體化合物**A102**及**A103**。進一步藉由對掌性HPLC分離外消旋體，得到對映異構體**A102**(滯留時間為19.38 min，8.5 mg，22%)及對映異構體**A103**(滯留時間為25.82 min，8.5 mg，22%)。對掌性HPLC方法：管柱：CHIRALPAK®AD 21×250 mm，10 μm；移動相A：含0.1%二乙胺之庚烷；移動相B：乙醇；梯度：經32

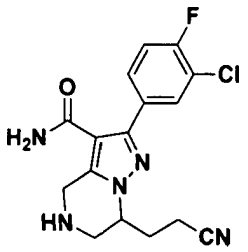
分鐘維持於13%-100% B；流動速率：15 mL/min；MS(ES)：*m/z* = 440.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.57及2.51 min (HPLC方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.23 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 2H), 4.71 - 4.61 (m, 2H), 4.38 (br. s., 1H), 3.81 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.42 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)。

中間物**104A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氰基乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



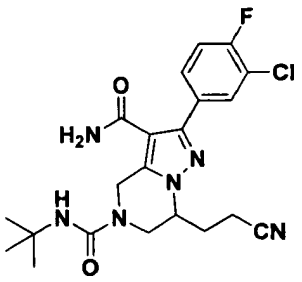
向中間物**A102A**(180 mg，0.304 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液中添加碘化四丁銨(11.21 mg，0.030 mmol)及氰化鈉(74.4 mg，1.518 mmol)。在85℃下加熱反應混合物16 h且冷卻至室溫。用水稀釋反應混合物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含35-80% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A104A**(80 mg，59%)。MS(ES)：*m/z* = 448.1 $[M+H]^+$。

中間物**104B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氰基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



向中間物**A104A**(80 mg，0.179 mmol)於CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液中添加TFA(1 mL，12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h且濃縮。粗中間物**A104B**未經進一步純化即用於下一步驟。MS(ES)：*m/z* = 348.1 $[M+H]^+$。

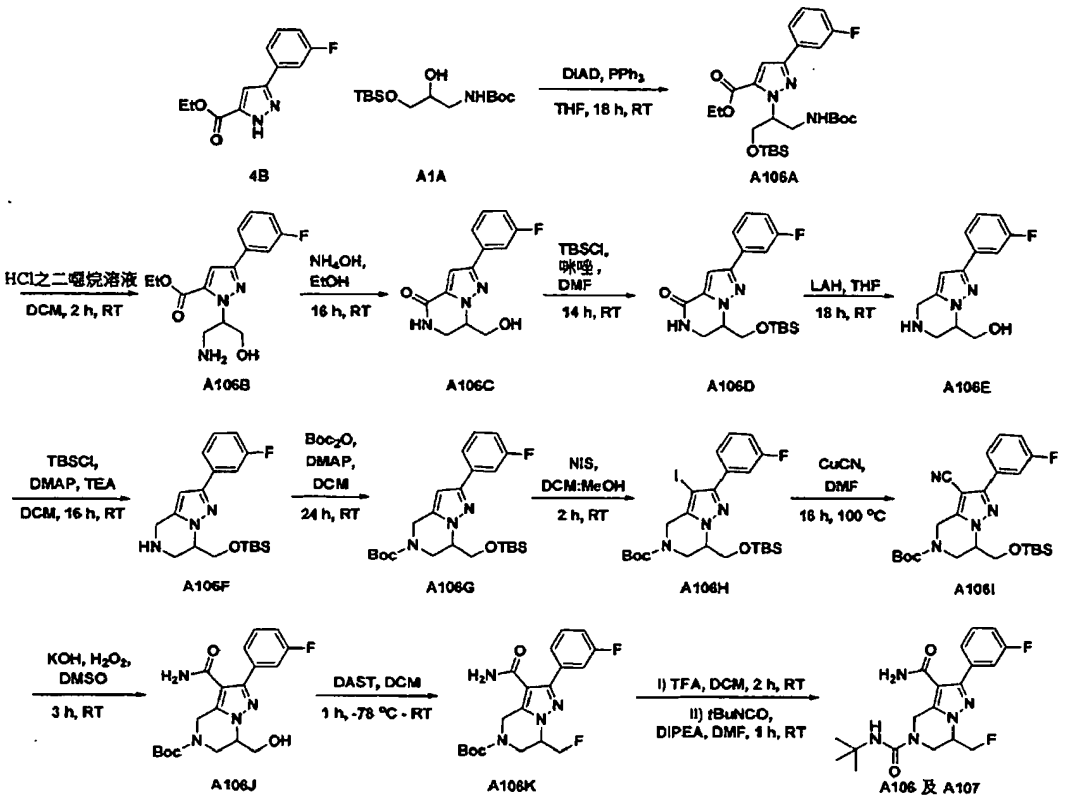
化合物**A104**及**A105**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-氰基乙基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡啡-3,5(4H)-二甲醯胺



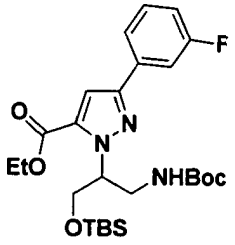
向中間物**A104B**(40 mg，0.087 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加許尼希氏鹼(0.030 mL，0.173 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(12.88 mg，0.130 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。藉由製備型HPLC純化，得到外消旋體化合物**A104**及**A105**。進一步藉由對掌性HPLC分離外消旋體，得到對映異構體**A104**(滯留時間為12.08 min，9.2 mg，24%)及對映異構體**A105**(滯留時間為15.60 min，9.7 mg，25%)。對掌性HPLC方法：管柱：CHIRALPAK®AD 21×250 mm，10 μm；移動相A：含0.1%二乙胺之庚烷；移動相B：乙醇；梯度：經20分鐘維持於15%-100% B；流動速率：15 mL/min；MS(ES)：*m/z* = 422.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.65及2.62 min (HPLC方法H及I)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.46 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.22 (s, 1H), 4.77 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.99 (t, J=7.5 Hz,

3H)。

流程77



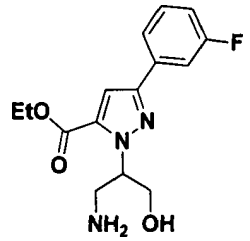
中間物**A106A**：3-(3-氟苯基)-1-(2,2,3,3,11,11-六甲基-9-側氧基-4,10-二氧雜-8-氮雜-3-矽十二烷-6-基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



經由注射器向裝入三苯基膦(2.93 g，11.16 mmol)，用隔膜密封且用無水氮氣氛圍淨化之燒瓶中添加THF(20 mL)且使反應混合物冷卻至0℃。接下來，經由注射器添加DIAD(2.170 mL，11.16 mmol)，產生黏稠乳黃色溶液。將中間物**A1A**(3.28 g，10.73 mmol)於THF(5.0 mL)中之溶液添加至冰冷溶液中。在15分鐘之後，添加吡唑**4B**(2.01 g，8.58mmol)於THF(5.0 mL)中之溶液。接著使反應物升溫至室溫。在18 h之後，用EtOAc(150 mL)稀釋反應混合物。用鹽水洗滌有機

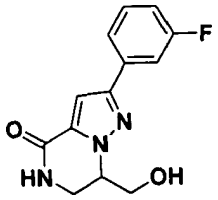
層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗油。藉由矽膠層析(220 g REDISEP®管柱，用含0至15% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黏稠糖漿狀之中間物**A106A**(4.5 g，80%)。MS(ES)：*m/z* = 522.09 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.49 - 7.60 (2 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.12 (1 H, s), 6.99 - 7.07 (1 H, m), 5.52 - 5.64 (1 H, m), 4.92 - 5.07 (1 H, m), 4.37 (2 H, q, *J*=7.28 Hz), 3.97 (2 H, d, *J*=6.53 Hz), 3.67 - 3.83 (2 H, m), 1.37 - 1.50 (9 H, m), 0.75 - 0.86 (9 H, m), 0.04 - 0.11 (2 H, m), -0.12 - 0.00 (6 H, m)。

中間物**A106B**：1-(1-胺基-3-羥基丙-2-基)-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



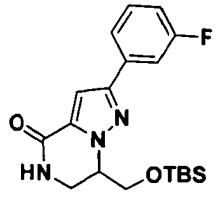
向中間物**A106A**(4.35 g，8.34 mmol)於DCM(50 mL)中之冰冷溶液中添加4M HCl之1,4-二噁烷溶液(12.5 mL，50.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。濾出所產生之白色沈澱且乙醚洗滌濾餅。真空乾燥固體16 h，得到呈鹽酸鹽狀之中間物**A106B**(2.56 g，>98%)。MS(ES)：*m/z* = 308.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (1 H, br. s.), 7.72 - 7.80 (1 H, m), 7.44 - 7.54 (1 H, m), 7.13 - 7.23 (1 H, m), 5.46 - 5.58 (1 H, m), 5.24 (1 H, br. s.), 4.35 (2 H, q, *J*=7.11 Hz), 3.58 - 3.80 (3 H, m), 3.40 (1 H, d, *J*=11.29 Hz), 1.31 - 1.40 (2 H, m)。

中間物**A106C**：2-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-4(5*H*)-酮



向中間物**A106B**(2.56 g，8.34 mmol)於EtOH(50 mL)中之懸浮液中添加NH_4OH(32.5 mL，334 mmol，40wt%)。一會兒之後，反應混合物變均質且在室溫下攪拌溶液16 h。真空濃縮粗反應混合物且用EtOAc稀釋。使用1.0 M HCl水溶液使水溶液平衡至pH=7。分離有機層，且用EtOAc萃取水層。接著用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**A106C**(2.1 g，96%)。MS(ES)：*m/z* = 261.97 $[M+H]^+$。NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.49 - 7.61 (2 H, m), 7.36 - 7.45 (1 H, m), 7.16 - 7.21 (1 H, s), 7.06 (1 H, tdd, *J*=8.41, 8.41, 2.51, 1.00 Hz), 6.28 (1 H, br. s.), 4.56 - 4.67 (1 H, m), 4.07 - 4.23 (2 H, m), 3.72 - 3.85 (2 H, m), 3.14 - 3.37 (1 H, m)。

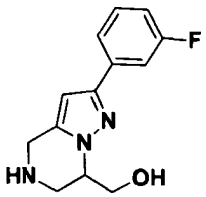
中間物**A106D**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-4(5*H*)-酮



向中間物**A106C**(11.5 g，44.1 mmol)於DMF(120 mL)中之溶液中添加咪唑(3.66 g，53.8 mmol)及TBSCl(7.64 g，50.7 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物14 h。濃縮溶液且用等份水及DCM(各250 mL)稀釋粗物質。分離有機層且再用水洗滌若干次，之後經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**A106D**(13.57 g，82%)。MS(ES)：*m/z* = 375.95 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.52 - 7.63 (1 H, m), 7.35 - 7.46 (1 H, m), 7.13 - 7.20 (1 H, m), 6.99 - 7.11 (1 H, m), 6.01

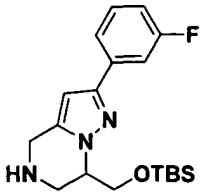
- 6.25 (1 H, m), 4.48 - 4.62 (1 H, m), 4.10 (1 H, dd, *J*=10.04, 4.27 Hz), 3.84 - 4.03 (3 H, m), 0.90 - 0.93 (9 H, m), 0.07 - 0.12 (6 H, m)。

中間物**A106E**：(2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-7-基)甲醇



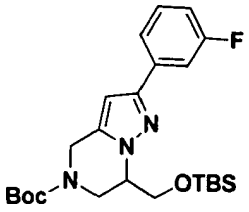
向冷卻至至-15℃之中間物**A106D**(5.162 g，13.75 mmol)於THF(125 mL)中之溶液中逐滴引入1 M LAH之THF溶液(38.5 mL，38.5 mmol)。使反應混合物逐漸達室溫且再攪拌18 h。在-15℃下依序添加H_2O(38.5 mL)、NaOH(15%水溶液，38.5mL)及H_2O(114 mL)小心淬滅反應混合物。接著在室溫下攪拌漿料30分鐘，隨後添加無水$MgSO_4$。攪拌混合物15分鐘接著濾出無機物。用DCM(150 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮兩相濾液以移除THF。接著用DCM(3×50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色黏性固體狀之中間物**A106E**(3.41 g，>98%)。MS(ES)：*m/z* = 247.94 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.55 (1 H, dt, *J*=7.84, 1.10 Hz), 7.48 (1 H, ddd, *J*=10.16, 2.51, 1.63 Hz), 7.31 - 7.40 (1 H, m), 6.96 - 7.04 (1 H, m), 6.32 (1 H, s), 4.26 - 4.35 (1 H, m), 4.07 - 4.15 (2 H, m), 4.01 - 4.07 (1 H, m), 3.91 - 3.98 (1 H, m), 3.41 (1 H, dd, *J*=13.30, 4.77 Hz), 3.12 (1 H, dd, *J*=13.18, 7.15 Hz)。

中間物**A106F**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡



向裝入中間物**A106E**(3.41 g，13.79 mmol)之燒瓶中添加DMAP(0.084 g，0.690 mmol)及三乙胺(2.307 mL，16.55 mmol)。將反應混合物溶解於DCM(125 mL)中且最終添加TBSCl(2.286 g，15.17 mmol)。接著在22℃下攪拌反應混合物16 h，其後用飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋混合物且分離兩個層。用DCM(2×50 mL)萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到淺黃色油狀物。發現粗中間物**A106F**(5.12 g，92%)純度為90%且未經進一步純化即繼續用Boc酸酐進行胺保護。MS(ES)：*m/z* = 361.94 $[M+H]^+$。

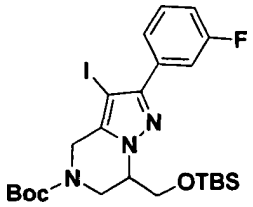
中間物**A106G**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A106F**(4.33 g，11.98 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(6.68 mL，47.9 mmol)及DMAP(0.073 g，0.599 mmol)。接著向無色溶液中添加二碳酸二第三丁酯(3.92 g，17.97 mmol)，致使氣體逸出。在22℃下攪拌反應混合物24 h，之後用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離各層且再用DCM萃取水層兩次。依序用水、鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠層析(120 g EDISEP®管柱，用含20% EtOAc之己烷溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之中間物**A106G**(4.87 g，

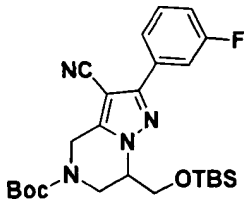
88%)。MS(ES)：*m/z* = 461.77 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.45-7.58 (1 H, m), 7.35 (1 H, td, *J*=8.03, 6.02 Hz), 6.95 - 7.05 (1 H, m), 6.29 - 6.39 (1 H, m), 4.55 - 4.79 (2 H, m), 4.33 (1 H, br. s.), 4.06 - 4.22 (2 H, m), 3.74 - 4.03 (2 H, m), 1.49 - 1.54 (9 H, m), 0.83 - 0.95 (9 H, m), -0.01 - 0.14 (6 H, m)。

中間物**A106H**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-氟苯基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



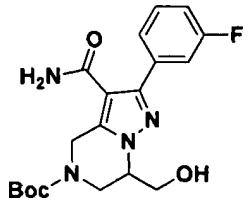
向中間物**A106G**(4.87 g，10.6 mmol)於DCM(56 mL)及MeOH(14 mL)中之溶液中添加NIS(7.12 g，31.6 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物90 min。接著減壓濃縮溶液，得到紅色油狀物。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含0-30%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黏性固體狀之中間物**A106H**(5.70 g，92%)。MS(ES)：*m/z* = 587.95 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.65 (1 H, dq, *J*=7.78, 0.84 Hz), 7.54 - 7.60 (1 H, m), 7.36 - 7.44 (1 H, m), 7.08 (1 H, tdd, *J*=8.44, 8.44, 2.57, 0.88 Hz), 4.50 - 4.71 (1 H, m), 4.41 - 4.49 (1 H, m), 4.02 - 4.40 (3 H, m), 3.83 - 3.99 (1 H, m), 3.75 - 3.82 (1 H, m), 1.53 (8 H, s), 0.84 - 0.93 (10 H, m), -0.01 - 0.15 (6 H, m)。

中間物**A106I**：7-(((第三丁基二甲基矽烷基)乙基)甲基)-2-(3-氟苯基)-3-氰基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A106H**(3.84 g，6.54 mmol)之燒瓶中添加DMF(43.6 mL)及氰化銅(I)(1.463 g，16.34 mmol)。用回流冷凝器裝備異質反應混合物裝且加熱至100℃維持18 h。使反應混合物冷卻至室溫且經由CELITE®襯墊過濾溶液。用EtOAc洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液得到呈暗綠色油狀之粗反應混合物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含5-30%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化產物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A106I**(1.441 g，45%)。MS(ES)：*m/z* = 431.0 $[M+H_2O-OtBu]^+$；^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.62 - 7.83 (2 H, m), 7.39 - 7.51 (1 H, m), 7.08 - 7.19 (1 H, m), 4.67 - 4.96 (2 H, m), 4.34 (1 H, br. s.), 3.84 - 4.19 (4 H, m), 1.47 - 1.54 (9 H, m), 0.79 - 0.91 (9 H, m), -0.02 - 0.10 (6 H, m)。

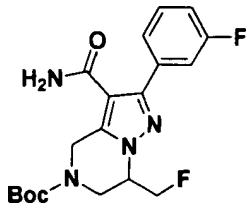
中間物**A106J**：3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A106I**(1.44 g，2.96 mmol)於DMSO(20 mL)中之冰冷溶液中添加5 M KOH水溶液(2.96 mL，14.8 mmol)及H_2O_2(6.05 mL，59.2 mmol，於H_2O中30% w/v)且在22℃下攪拌反應混合物3 h。接著使反應混合物分配於等份水與EtOAc之間且分離各層。再用EtOAc萃取水相兩次。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到白色固體。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用

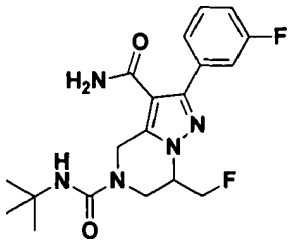
含75-100%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到受二甲碸污染之呈白色固體狀之中間物**A106J**(0.997 g，52%)。MS(ES)：m/z = 412.96 $[M+Na]^+$。

中間物**A106K**：3-胺甲醯基-7-(氟甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



使中間物**A106J**(131.5 mg，0.337 mmol)於DCM(5.5 mL)中之懸浮液冷卻至-78℃。將DAST(0.067 mL，0.505 mmol)逐滴添加至溶液中，接著升溫至室溫。在22℃下攪拌1 h之後，藉由在0℃下添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離兩個層且用DCM(3×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到橙色油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含75% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A106K**(52.8 mg，40%)。MS(ES)：m/z = 393.0 $[M+H]^+$。

化合物**A106**及**A107**：N^5-(第三丁基)-7-(氟甲基)-2-(3-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

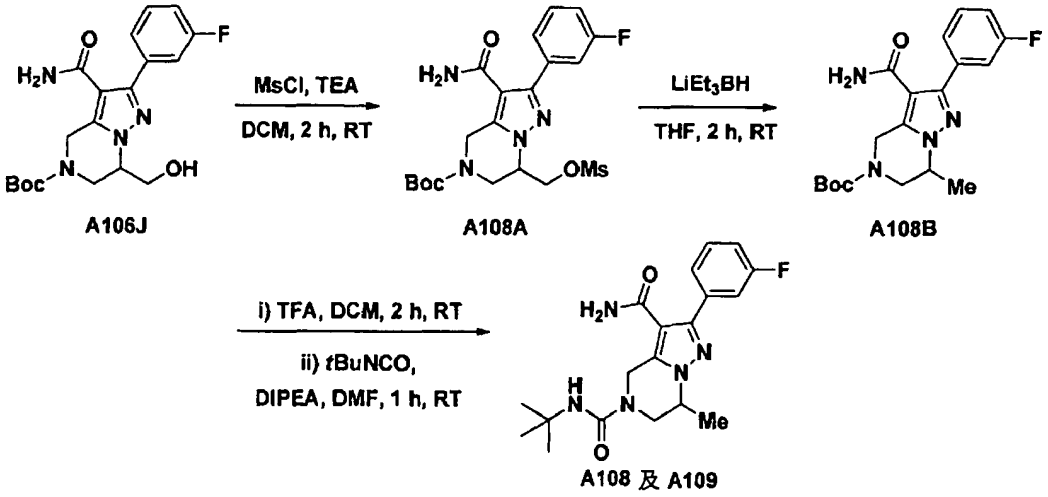


向中間物**A106K**(0.021 g，0.054 mmol)於DCM(1.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.041 mL，0.537 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混

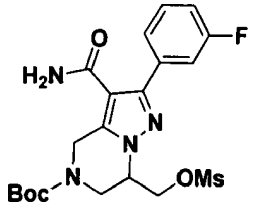
合物3 h，之後移除揮發物，得到粗雙三氟乙酸鹽。

接著將三氟乙酸鹽溶解於DMF(1.0 mL)中且用DIPEA(0.047 mL，0.269 mmol)處理。攪拌所得混合物5分鐘，之後添加2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.012 mL，0.105mmol)。攪拌反應物2 h，氣候過濾且經由製備型HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，得到外消旋混合物。進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之70%庚烷:30% EtOH溶離來純化化合物。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=6.8 min：**(S)-A106**(0.0068 g，65%)及第二溶離對映異構體，r_t=12.6 min：**(R)-A107**(0.0051 g，48%)。MS(ES), *m/z* = 392.2 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.38 min及2.22 min (HPLC方法H及I)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J=7.7 Hz), 7.42 - 7.51 (2 H, m), 7.39 (1H, br. s.), 7.17 - 7.23 (1H, m), 6.30 (1H, s), 4.90 - 5.05 (m, 1H), 4.70 - 4.85 (m, 2H), 4.62 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=13.8, 3.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

流程78

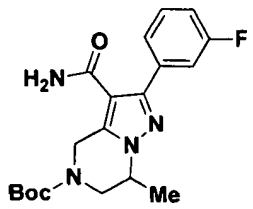


中間物**A108A**：3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-7-(((甲基磺醯基)側氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



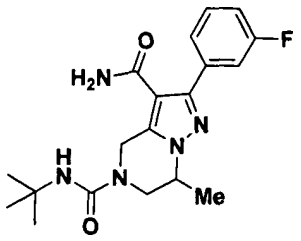
向中間物**A106J**(148.2 mg，0.380 mmol)於DCM(3.8 mL)中之冰冷懸浮液中添加三乙胺(0.063 mL，0.456 mmol)，隨後逐滴添加甲烷磺醯氯(0.032 mL，0.418 mmol)。使所得均質反應混合物升溫至室溫且再持續攪拌2 h。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離兩個層且用DCM(2×10 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到無色油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含60-85% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A108A** (0.0948 g，33%)。MS(ES)：m/z = 468.9 $[M+H]^+$。

中間物**A108B**：3-胺甲醯基-2-(3-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



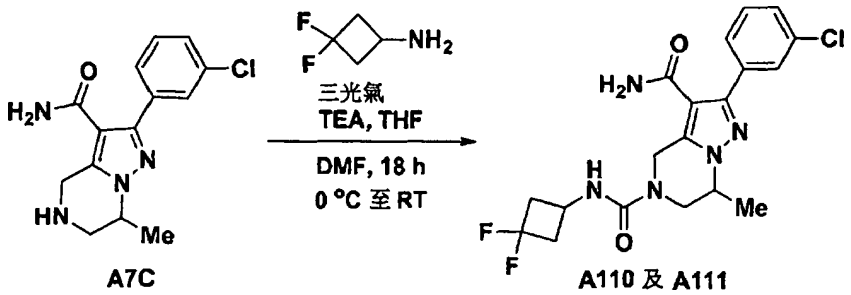
在室溫下向中間物**A108A**(0.0948 g，0.202 mmol)於THF(2.0 mL)中之溶液中逐滴添加1M $LiEt_3BH$之THF溶液(2.02 mL，2.02 mmol)，且攪拌反應混合物2 h。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液小心淬滅反應物。分離有機相且再用DCM萃取水層兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到淺黃色油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含50-90% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A108B**(0.029 g，81%)。MS(ES)：m/z = 375.08 $[M+H]^+$。

化合物**A108**及**A109**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺

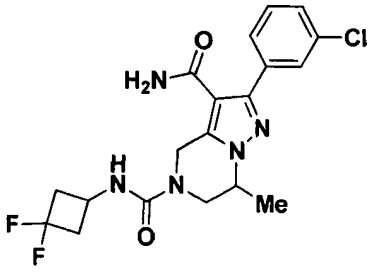


與化合物**A106**及**A107**類似藉由使脫除保護基之**A108B**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A108**及**A109**。藉由製備型HPLC純化化合物且進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之85%庚烷:15% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=10.0 min：**(R)-A108** (0.014 g，45%)及第二溶離對映異構體，r_t=18.0 min：**(S)-A109** (0.0146 g，47%)。MS(ES)：*m/z* = 374.2 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.46 min及2.26 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.39 - 7.49 (2 H, m), 7.34 (1 H, br. s.), 7.12 - 7.23 (2 H, m), 6.17 - 6.28 (1 H, m), 4.78 (1 H, d, *J*=16.87 Hz), 4.53 - 4.64 (1 H, m), 4.23 - 4.35 (1 H, m), 3.90 - 3.99 (1 H, m), 3.47 (1 H, dd, *J*=13.76, 7.15 Hz), 1.44 (3 H, d, *J*=6.24 Hz), 1.22 - 1.32 (9 H, s)。

流程79

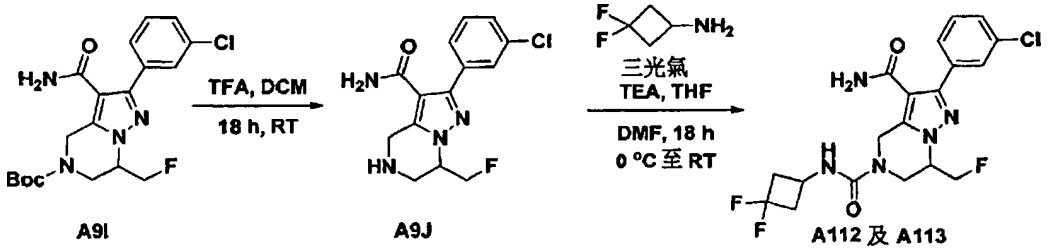


化合物**A110**及**A111**：2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



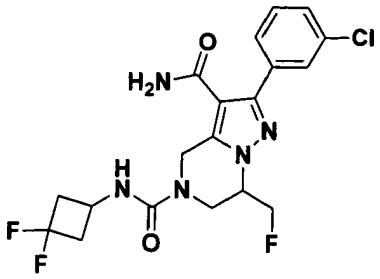
向三光氣(0.069 g，0.232 mmol)於THF(5 ml)中之冰冷溶液中添加3,3-二氟環丁胺(0.066 g，0.619 mmol)及TEA(0.173 mL，1.238 mmol)於THF(5 ml)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加含**A7C**(0.090 g，0.310 mmol)及TEA(0.173 mL，1.238mmol)之DMF(2.5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16 h，接著減壓濃縮。經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋化合物。進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化化合物。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=20.2 min：**(S)-A110**及第二溶離對映異構體，r_t=30.6 min：**(R)-A111**。MS(ES), *m/z* = 424 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.41 min及2.33 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 4.85 - 4.63 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.56 (dd, *J*=13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.85 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 1.45 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)。

流程80



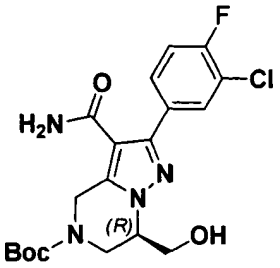
化合物**A112**及**A113**：2-(3-環苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(氟甲基)-

6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



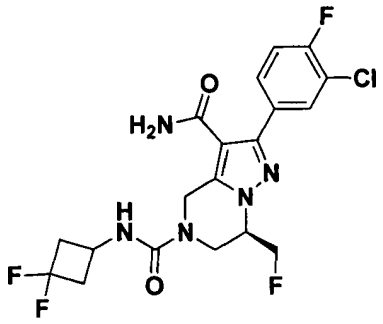
向三光氣(0.029 g，0.097 mmol)於THF(3 ml)中之冰冷溶液中添加3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(0.037 g，0.259 mmol)及TEA(0.072 mL，0.518 mmol)於THF(3 ml)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加**A9J**(0.04 g，0.130 mmol)及TEA(0.072 mL，0.518 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液。在RT下攪拌所得反應混合物16 h。濃縮且經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋化合物。進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化化合物。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=12.2 min：**(S)-A112**及第二溶離對映異構體，r_t=22.5 min：**(R)-A113**。MS(ES), *m/z* = 442 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.35 min及2.26 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (dd, *J*=14.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.64 (br. s., 2H)。

中間物**(*R*)-A9H**：(*R*)-3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



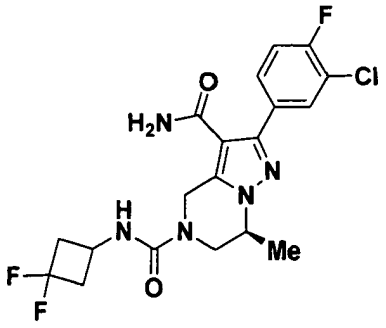
與如流程57中所述之中間物**A1N**類似來製備中間物**(R)-A9H**，用對映純中間體**(S)-A1A**取代外消旋中間物**A1A**且用中間物**A96E**取代中間物**A1D**。經由流程57中所述之相同合成次序由市售(S)-3-胺基丙烷-1,2-二醇獲得對掌性胺基醇中間物**(S)-A1A**。

化合物**A114**：(*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



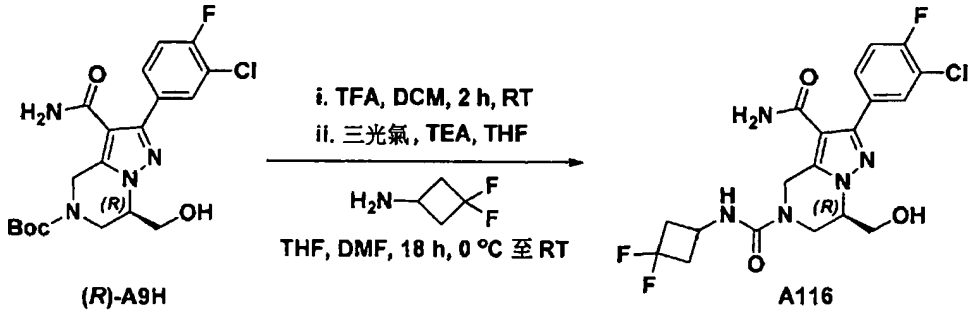
使用以上流程80中之相關化合物**A112**及**A113**所概述之合成次序將中間物**(R)-A9H**用於不對稱合成化合物**(R)**至**A114**。MS(ES) *m/z* = 460 $[M+H]^+$；滯留時間=1.44及2.33 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.47 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 3H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.84 (br. s., 2H), 2.64 (br. s., 2H)。

化合物**A115**：(*S*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

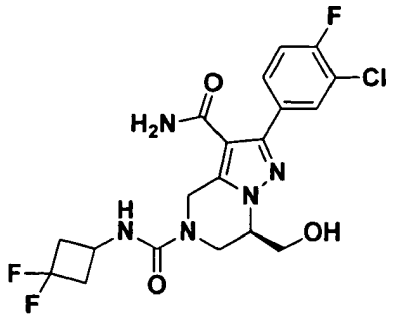


使用以上流程79中之相關化合物**A110**及**A111**所概述之合成次序將中間物**(R)-A9H**用於不對稱合成化合物**(S)-A115**。MS(ES) *m/z* = 442 $[M+H]^+$；滯留時間=1.48及2.48 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.56 (dd, *J*=13.8, 6.8 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.63 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.44 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

流程81



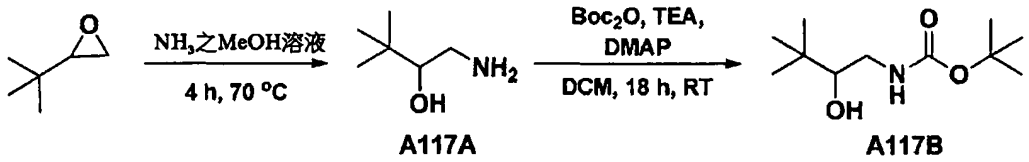
化合物**A116**：(*R*)-2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



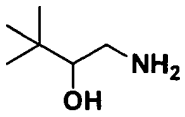
使用與化合物**A115**類似之合成次序將中間物**(R)-A9H**用於如流程81中所示之對映選擇性製備化合物**A116**。MS(ES) *m/z* = 458

$[M+H]^+$；滯留時間=1.23及2.24 min (分別為方法H及I)；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.47 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 4.85 - 4.60 (m, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.37 (br. s., 2H), 2.84 (br. s., 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H)。

流程82

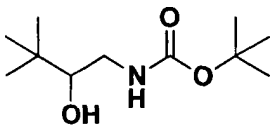


中間物**A117A**：1-胺基-3,3-二甲基丁-2-醇



在室溫下在密封壓力管中添加2-(第三丁基)環氧乙烷(1.0 g，9.98 mmol)及氨之甲醇溶液(7N)(4.28 mL，30.0 mmol)。將反應容器密封且在70℃下加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。粗中間物**A117A**(0.968，產率83%)未經進一步純化即以原樣使用。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.15 - 2.88 (m, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 1H), 0.88 - 0.73 (m, 9H)。

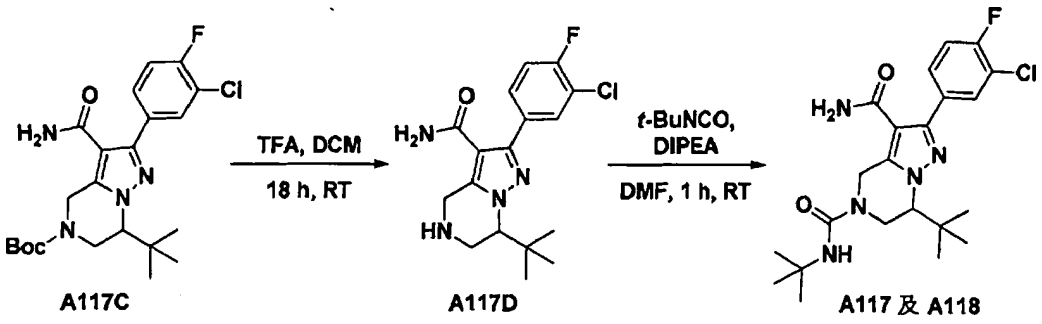
中間物**A117B**：(2-羥基-3,3-二甲基丁基)胺基甲酸第三丁酯



向中間物**A117A**(0.812 g，6.93 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加茶(2.414 mL，17.32 mmol)、DMAP(0.042 g，0.346 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.268 g，10.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc(500 mL)稀釋反應混合物且用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0至30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到

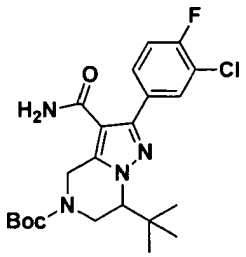
中間物**A117B**(1.2 g，80%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.62 (dd, *J*=10.3, 7.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.87 (s, 9H)。

流程83



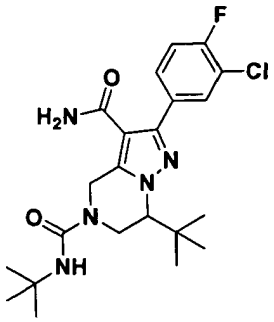
A117C　　A117D　　A117及A118

中間物**A117C**：7-(第三丁基)-3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



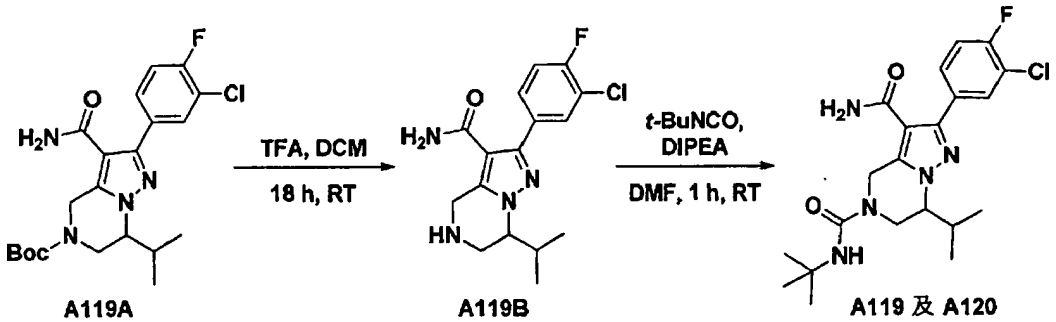
使用與用於製備中間物**A1N**(流程57中所概述)類似之合成策略來製備中間物**A117C**。在初始光延偶合反應(Mitsunobu coupling reaction)中使用中間物**A117B**取代中間物**A1B**。MS(ES) *m/z* = 451 $[M+H]^+$。

化合物**A117**及**A118**：N^5-7-二第三丁基-2-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

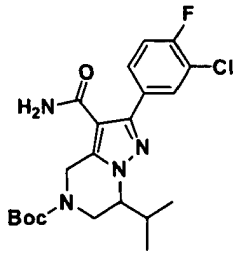


向中間物**A117C**(0.305 g，0.676 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加TFA(0.313 mL，4.06 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液18 h。接著減壓濃縮反應物且得到之粗雙三氟乙酸鹽中間物**A117D**(0.314 g，產率>98%)未經純化即用於後續反應中。在室溫下在氮氣下向中間物**A117D**(0.05 g，0.713 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中DIPEA(0.124 mL，0.713 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.041 g，0.413 mmol)。攪拌反應混合物1 h。過濾反應混合物且濃縮。經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋產物。進一步經由對掌性分離使用製備型SFC：CHIRALPAK®AD，30×250 mm，5 μm管柱，用含10% EtOH之CO_2溶離在70 mL/min及150巴下藉由254 nm下UV監測來純化化合物。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=9.3 min：**(R)-A117**及第二溶離對映異構體，r_t=11.2 min：**(S)-A118**。MS(ES) *m/z* = 450 $[M+H]^+$；滯留時間=1.98及2.86 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 6H), 5.19 - 4.72 (m, 2H), 4.60 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.42 (s, 1H), 1.02 (s, 9H)。

流程84

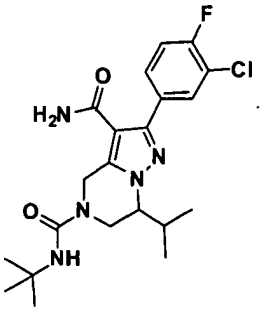


中間物**A119A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-異丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



使用與用於製備中間物**A117C**類似之合成策略來製備中間物**A119A**。與中間物**A117B**類似之胺基醇由2-(異丙基)環氧乙烷開始來製備且在初始光延偶合反應中用於取代中間物**A1B**。MS(ES) *m/z* = 437 $[M+H]^+$。

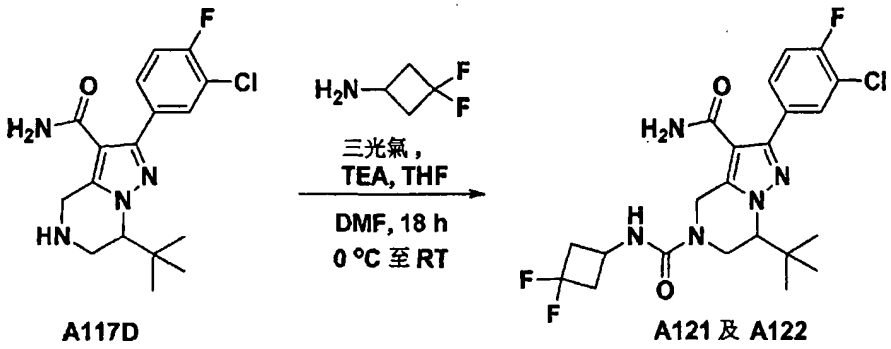
化合物**A119**及**A120**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-異丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



與化合物**A117**及**A118**類似使用中間物**A119A**來製備化合物**A119**及**A120**。獲自製備型HPLC之外消旋化合物進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=8.4 min：**(R)-A119**及第二溶離對映異構體，r_t=15.5 min：**(S)-A120**。MS(ES) *m/z* = 436 $[M+H]^+$；滯留時間=1.77及2.79 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (1 H, d, *J*=6.60 Hz), 7.66 - 7.72 (1 H, m), 7.41 - 7.49 (1 H, m), 7.15 - 7.38 (2 H, m), 6.08 - 6.21 (1 H, m), 4.62 - 4.77 (2 H, m), 4.08 (1 H, d, *J*=4.77 Hz), 3.85 - 3.97 (1 H, m), 3.61 (1 H, dd, *J*=13.76, 3.85 Hz), 3.28 - 3.37 (1 H, m), 2.29 - 2.43 (1 H, m), 1.21 - 1.32 (9 H, m),

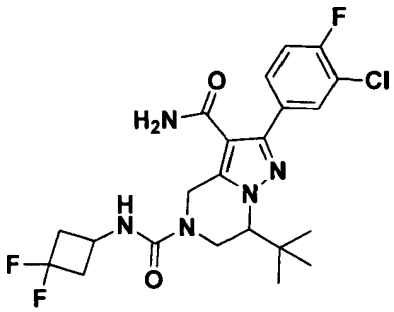
0.99 (3 H, d, *J*=6.97 Hz), 0.85 (3 H, d, *J*=6.97 Hz)。

流程85



A117D　　A121 及 A122

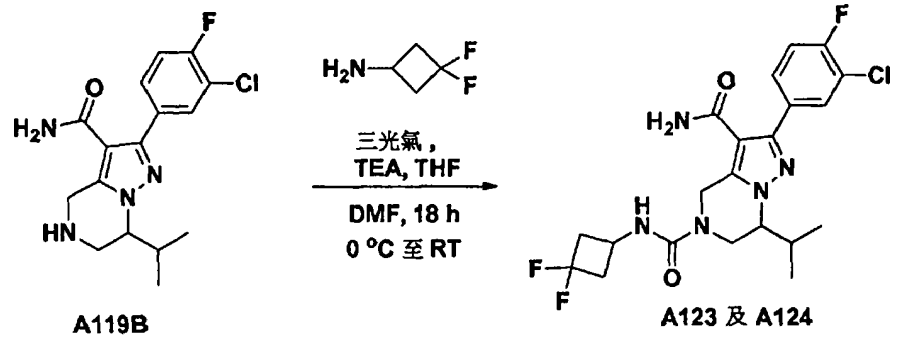
化合物**A121**及**A122**：7-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-*N5*-(3,3-二氟環丁基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



向三光氣(0.023 g，0.078 mmol)於THF(3 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(0.030 g，0.208 mmol)及TEA(0.085 mL，0.607 mmol)於THF(3 mL)及DMF(0.5 mL)中之溶液。攪拌反應混合物10 min，之後添加中間物**A117D**(0.035 g，0.104 mmol)及TEA(0.085 mL，0.607 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。濃縮且經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋化合物，其進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=11.5 min：**(R)-A121**及第二溶離對映異構體，r_t=21.9 min：**(S)-A122**。

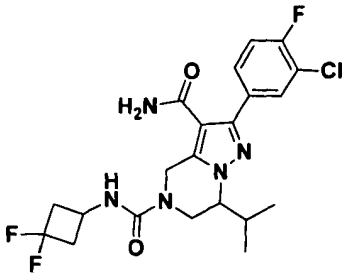
MS(ES) *m/z* = 484 $[M+H]^+$；滯留時間=1.81及2.80 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (1 H, dd, *J*=6.97, 1.83 Hz), 7.62 - 7.72 (1 H, m), 7.47 (1 H, t, *J*=9.17 Hz), 7.22 - 7.43 (2 H, m), 7.17 (1 H, d, *J*=6.60 Hz), 4.86 (1 H, d, *J*=17.24 Hz), 4.59 (1 H, d, *J*=17.24 Hz), 4.49 (1 H, d, *J*=14.30 Hz), 3.97 - 4.11 (2 H, m), 3.28 (1 H, dd, *J*=14.12, 3.85 Hz), 2.76 - 2.90 (3 H, m), 2.57 - 2.70 (2 H, m), 0.98 (9 H, s)。

流程86



A119B　　A123 及 A124

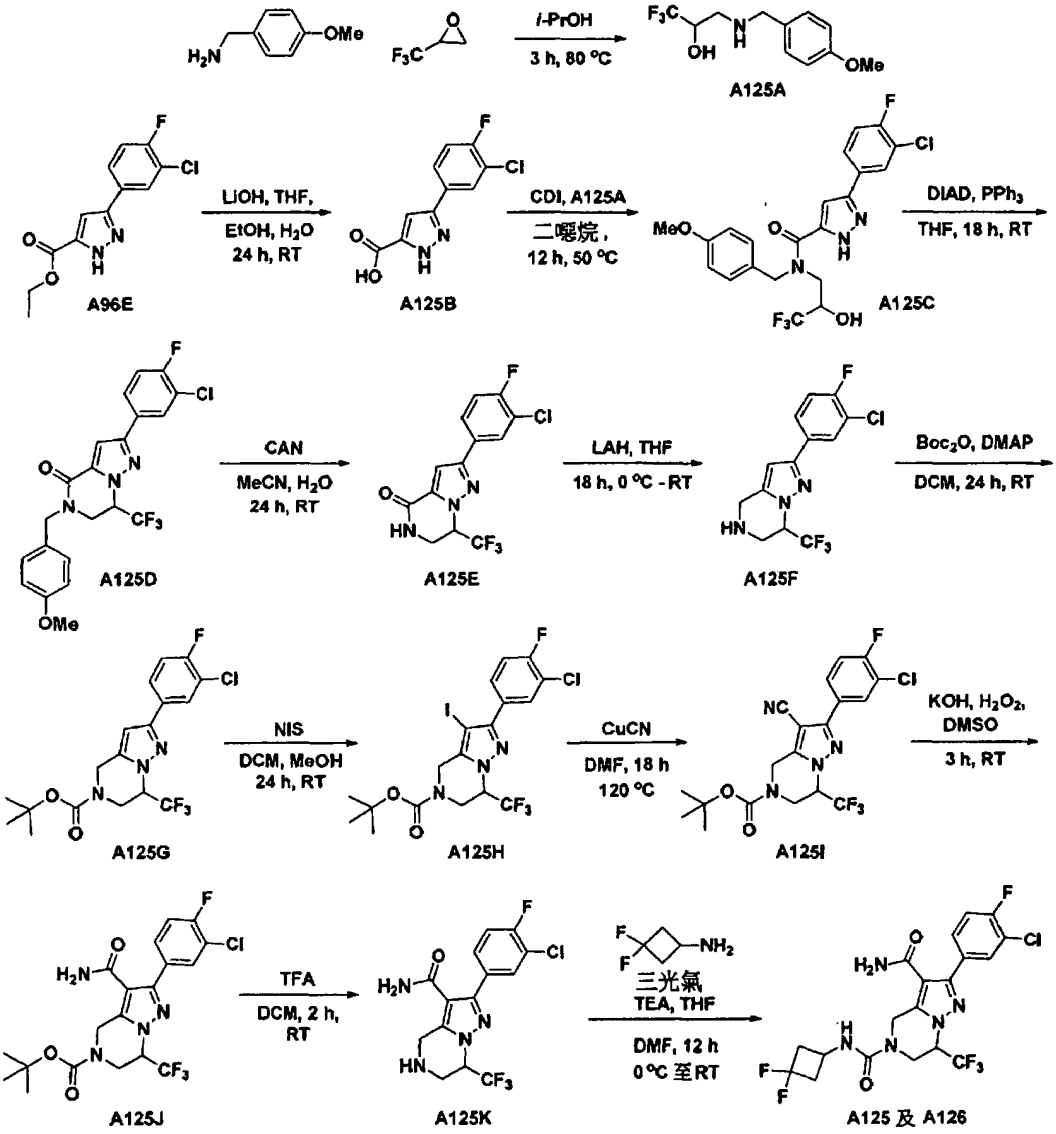
化合物**A123**及**A124**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-異丙基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺



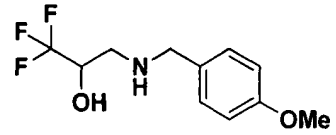
與化合物**A121**及**A122**類似使用中間物**A119B**來製備化合物**A123**及**A124**。獲自製備型HPLC之外消旋化合物進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=11.5 min：**(R)-A123**及第二溶離對映異構體，r_t=21.9 min：**(S)-A124**。MS(ES) *m/z* = 484 $[M+H]^+$；滯留時間=1.61及2.69 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 7.84 (1 H, d, *J*=6.97 Hz), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.47 (1 H, t, *J*=9.17 Hz), 7.23 - 7.41 (3 H, m), 4.68 - 4.83 (2 H, m), 4.11 (1 H, d, *J*=4.77 Hz), 3.96 - 4.07 (2 H, m), 3.64 (1 H, dd, *J*=13.75, 3.48 Hz), 2.59 - 2.72 (2 H, m), 2.35 (1 H, dd, *J*=13.39, 6.42 Hz), 0.95 - 1.02 (3 H, m), 0.85 (3 H, d, *J*=6.60 Hz)。

流程87



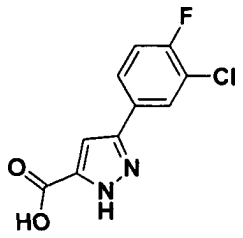
中間物**A125**：1,1,1-三氟-3-((4-甲氧基苯甲基)胺基)丙-2-醇



向於壓力管中之2-(三氟甲基)環氧乙烷(2.00 g，17.8 mmol)於異

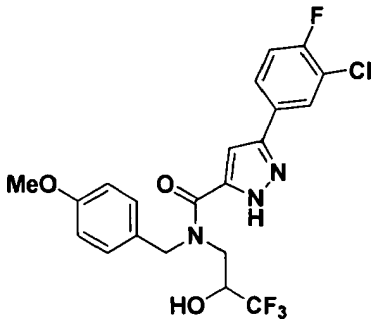
丙醇(20 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(7.35 g，53.5 mmol)。將反應容器密封且在80℃下加熱3 h。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-60% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。濃縮所需溶離份，獲得呈白色固體狀之中間物**A125A**(3.1 g，產率70.6%)。MS(ES) *m/z* = 287 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 4.04 (td, *J*=7.8, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.08 (br. s., 1H)。

中間物**A125B**：3-(3-氯-4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸



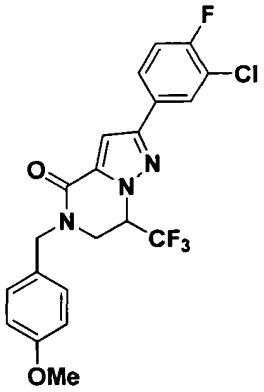
在室溫下向中間物**A96E**(5.0 g，18.6 mmol)於EtOH(10 mL)及THF(20 mL)中之溶液中添加LiOH(5.35 g，223mmol)於水(6.67 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且將所得殘餘物溶解於水(200 mL)中且用乙醚萃取。分離有機層且使用濃HCl水溶液將水層酸化至pH 2。用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，獲得中間物**A125B**(3.02 g，產率67.4%)。產物未經進一步純化即以原樣使用。MS(ES) *m/z* = 241 $[M+H]^+$。

中間物**A125C**：3-(3-氯-4-氟苯基)-*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



向在50℃下加熱之中間物**A125B**(0.8 g，3.32 mmol)於1,4-二噁烷中之溶液中添加CDI(0.593 g，3.66 mmol)。加熱反應物30 min且添加中間物**A125A**(0.911 g，3.66 mmol)。在50℃下再攪拌反應混合物30 min。一旦冷卻至室溫即用水稀釋反應混合物且用EtOAc(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125C** (1.015 g，產率64.7%)。MS(ES) m/z = 472 $[M+H]^+$。

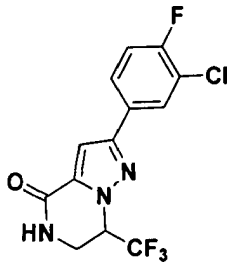
中間物**A125D**：2-(3-氯-4-氟苯基)-5-(4-甲氧基苯甲基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4(5*H*)-酮



向三苯基膦(0.733 g，2.80 mmol)於THF(30 mL)中之冰冷攪拌溶液中添加DIAD(0.544 mL，2.80 mmol)，從而產生黏稠乳黃色溶液。在10 min之後，添加中間物**A125C**(1.015 g，2.151 mmol)於THF(5.0 mL)中之溶液。接著使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用EtOAc(200 mL)稀釋反應混合物且用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且真空濃縮。藉由

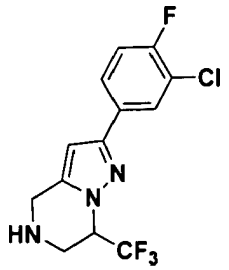
矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗黃色油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125D** (0.614 g，產率62.8%)。MS(ES) *m/z* = 454 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (dd, *J*=7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J*=8.6, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 4H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H)。

中間物**A125E**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4(5*H*)-酮



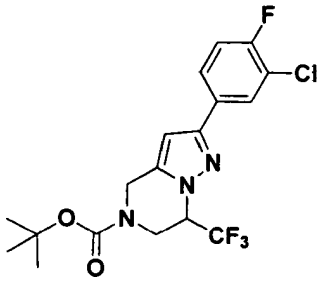
在室溫下向中間物**A125D**(0.405 g，0.892 mmol)於乙腈(5 ml)及水(0.556 mL)中之溶液中添加CAN(1.957 g，3.57 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24 h。濃縮反應混合物，將殘餘物溶解於甲醇中且藉由逆相製備型HPLC使用30×100 mm XTERRA®管柱及30-100% B，18分鐘梯度，20分鐘運作來純化。(溶劑A：90%水、10%甲醇、0.1%TFA；溶劑B：10%水、90%甲醇、0.1%TFA)。濃縮所需溶離份，獲得中間物**A125E**(0.1 g，產率34%)。MS(ES) *m/z* = 334 $[M+H]^+$。

中間物**A125F**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡



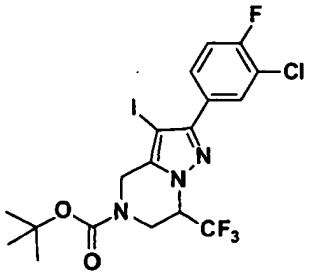
在0℃下在氮氣下向中間物**A125E**(0.1 g，0.300 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$之溶液(0.180 mL，0.360 mmol，2M THF溶液)。將反應混合物溫至室溫且攪拌4小時。使反應混合物冷卻至0℃且再添加一當量LAH，且使溶液升溫至室溫且攪拌5 h。使反應混合物再次冷卻至0℃且藉由緩慢添加飽和羅謝爾鹽(Rochelle's salt)水溶液來淬滅。用EtOAc萃取溶液(3次)且用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-80% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗殘餘物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125F** (0.06 g，產率63%，受15%脫氯副產物污染)。MS(ES) m/z = 320 $[M+H]^+$。

中間物**A125G**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



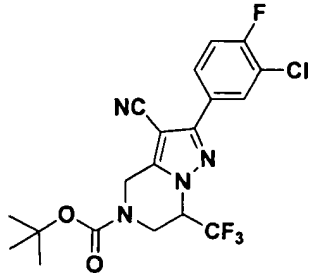
向中間物**A125F**(0.06 g，0.188 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TEA(0.065 mL，0.469 mmol)、DMAP(1.146 mg，9.38 μmol)及Boc_2O(0.061 g，0.282 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc(300 mL)稀釋反應混合物且用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析使用(24 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125G** (0.055 g，產率70%)。MS(ES) m/z = 420 $[M+H]^+$。

中間物**A125H**：2-(3-氯-4-氟苯基)-3-碘-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



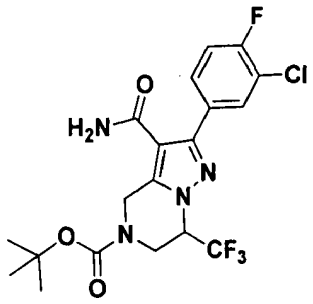
向中間物**A125G**(0.055 g，0.131 mmol)於CH_2Cl_2(10 mL)及MeOH(2.5 mL)之4:1混合物中之溶液中添加NIS(0.088 g，0.393 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。在90 min之後，再添加一當量NIS且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮反應混合物，得到呈紅色油狀之粗產物。藉由矽膠層析使用(24 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化產物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125H** (0.059 g，產率83%)。MS(ES) *m/z* = 546 $[M+H]^+$。

中間物**A125I**：2-(3-氯-4-氟苯基)-3-氰基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



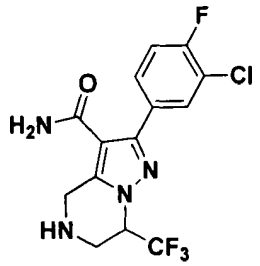
向中間物**A125H**(0.115 g，0.245 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加CuCN(0.055 g，0.613 mmol)。在密封管中加熱反應混合物至120 ℃維持16 h。經由CELITE®襯墊過濾反應混合物，用EtOAc洗滌濾餅且減壓濃縮合併之濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A125I** (0.075 g，產率83%)。MS(ES) *m/z* = 369 $[M+H]^+$。

中間物**A125J**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



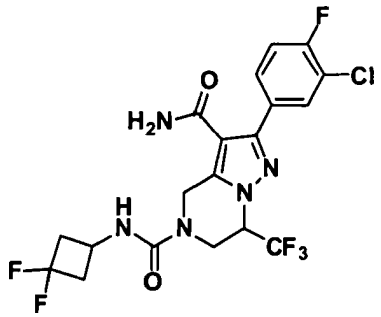
在室溫下向中間物**A125I**(0.061 g，0.137 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加5M KOH水溶液(0.137 mL，0.686 mmol)。使反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加過氧化氫(0.280 mL，2.74 mmol，於H_2O中30% w/v)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋殘餘物。用水、鹽水洗滌溶液，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-20% MeOH之DCM之梯度溶離)來純化粗產物。濃縮所需溶離份獲得中間物**A125J**(0.046 g，產率72%)。MS(ES) m/z = 463 $[M+H]^+$。

中間物**A125K**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



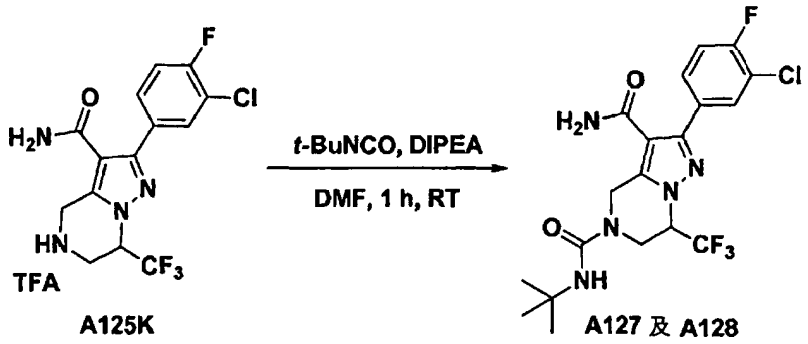
向中間物**A125J**(0.141 g，0.305 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TFA(0.141 mL，1.828 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物，獲得呈三氟乙酸鹽狀之粗中間物**A125K**(0.145 g，0.304 mmol，產率100%)。產物未經進一步純化以原樣使用。假定產率為定量的。MS(ES) m/z = 363 $[M+H]^+$。

化合物**A125**及**A126**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(3,3-二氟環丁基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-3,5(4*H*)-二甲醯胺



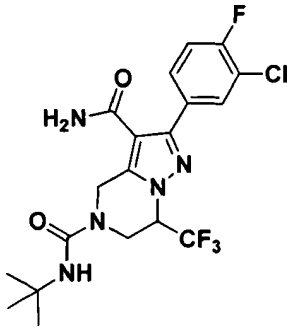
向三光氣(0.034 g，0.114 mmol)於THF(3 mL)中之冰冷攪拌懸浮液中添加3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(0.044 g，0.303 mmol)及TEA(0.085 mL，0.607 mmol)於THF(3 mL)及DMF(0.5 mL)中之溶液。攪拌反應混合物10 min，之後引入**A125K**(0.055 g，0.152 mmol)及TEA(0.085 mL，0.607 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。濃縮反應混合物且經由製備型HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，獲得呈外消旋體狀之產物，經由製備型HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋化合物，其進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=22.1 min：(S)-**A125**及第二溶離對映異構體，r_t=25.2 min：**(R)-A126**。MS(ES) *m/z* = 496 $[M+H]^+$；滯留時間=1.66及2.35 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.33 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.12 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.47 (m, 2H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.60 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H)。

流程88



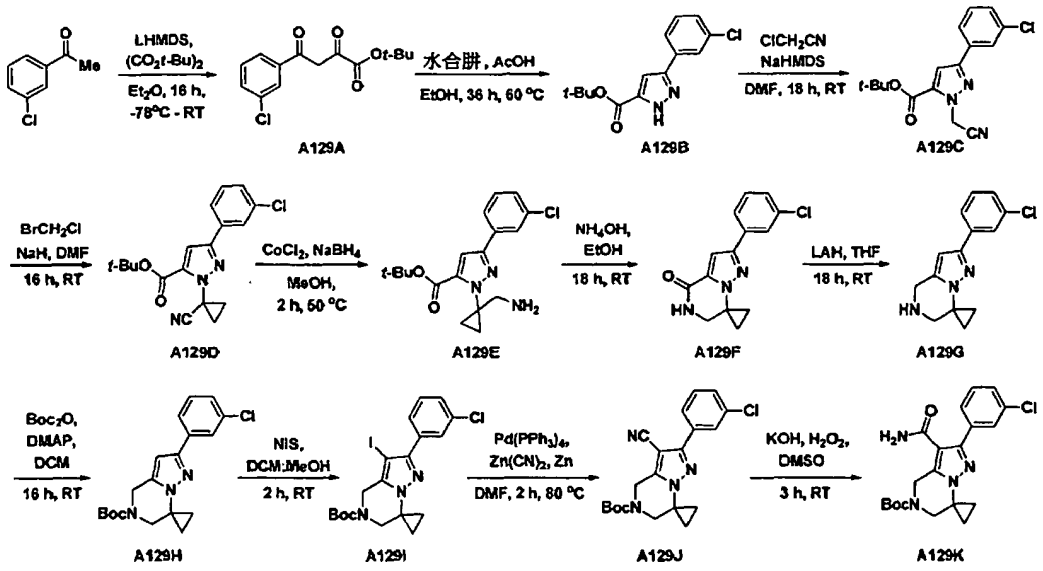
A125K　　A127 及 A128

化合物**A127**及**A128**：N^5-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-(三氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺

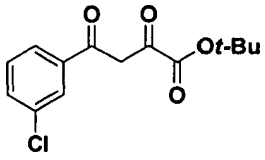


在室溫下在氮氣下向**A125K**(0.055 g，0.152 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.132 mL，0.758 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.030 g，0.303 mmol)。攪拌反應混合物1 h，接著過濾且濃縮。經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，獲得外消旋化合物，其進一步經由對掌性分離使用製備型HPLC：CHIRALPAK®AD，21×250 mm，10 μm管柱，在15 mL/min下用具有0.1%二乙胺之80%庚烷:20% EtOH溶離來純化。由此分離出第一溶離對映異構體，r_t=15.2 min：(S)-**A127**及第二溶離對映異構體，r_t=18.4 min：**(R)-A128**。MS(ES) *m/z* = 462 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間=1.71及3.02 min (分別為方法H及I)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.41 (br. s., 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H)。

流程89

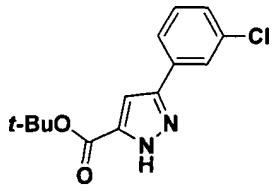


中間物**A129A**：4-(3-環苯基)-2,4-二側氧基丁酸第三丁酯



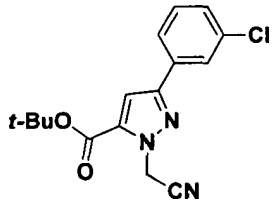
在氮氣氛圍下，使3'-氯苯丙酮(1.015 mL，7.82 mmol)於無水乙醚(50 mL)中之溶液冷卻至-78℃維持15分鐘，之後緩慢添加1.0 M LHMDS於THF中之溶液(8.60 mL，8.60 mmol)。在-78℃下攪拌烯醇化物形成物45分鐘，其後一次性添加乙二酸二第三丁酯(1.898 g，9.38 mmol)。使所得淺黃色反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。接著用50 mL 1.0 M HCl水溶液淬滅暗綠色溶液。分離兩個層且再用EtOAc萃取水層兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到橙色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用100%己烷至80:20己烷:EtOAc溶液之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色油狀之中間物**A129A**(2.17 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.94 - 7.99 (1 H, m), 7.86 (1 H, dt, *J*=7.78, 1.38 Hz), 7.58 (1 H, ddd, *J*=7.97, 2.20, 1.13 Hz), 7.43 - 7.49 (1 H, m), 6.94 - 6.99 (1 H, m), 1.58 - 1.63 (9 H, m)。

中間物**A129B**：3-(3-環苯基)-1H-吡唑-5-甲酸第三丁酯



向中間物**A129A**(2.17 g，7.68 mmol)於乙醇(80 mL)中之溶液中添加水合肼(0.471 mL，7.68 mmol，80wt%)。在室溫下攪拌溶液18 h。少量轉化為所需吡唑，因此此時添加乙酸(5 ml)且加熱反應混合物至60℃維持24 h。用EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物且藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離有機層且用鹽水(2× 100 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-60%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈黃色結晶固體狀之中間物**A129B**(1.82 g，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.70 - 14.15 (1 H, m), 7.93 (1 H, t, *J*=1.76 Hz), 7.83 (1 H, d, *J*=7.28 Hz), 7.22 - 7.53 (3 H, m), 1.51 - 1.59 (9 H, m)。

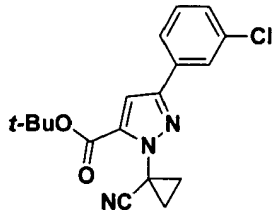
中間物**A129C**：3-(3-環苯基)-1-(氰基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A129B**(1.82 g，6.53 mmol)於DMF(15 mL)中之冰冷溶液燒瓶中逐滴添加2.0 M NHMDS之THF溶液(3.43 mL，6.86 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘且隨後移除冰浴，將新鮮流經CELITE®管柱之氯乙腈(0.456 mL，7.19 mmol)及碳酸氫鈉添加至反應混合物中。使反應物升溫至22℃且再攪拌18 h。藉由添加1.0 mL飽和氯化銨水溶液淬滅反應物。用等份水及EtOAc稀釋反應物且劇烈攪拌所得混合物15 min。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到橙色固體。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-50%EtOAc之

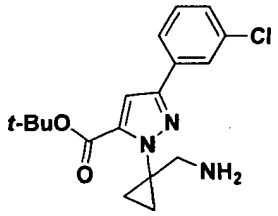
己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A129C**(1.87 g，90%)。MS(ES)：*m/z* = 261.91 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.78 - 7.83 (1 H, m), 7.66 - 7.73 (1 H, m), 7.31 - 7.40 (2 H, m), 7.08 - 7.15 (1 H, m), 5.50 - 5.60 (2 H, m), 1.59 - 1.69 (9 H, m)。

中間物**A129D**：3-(3-環苯基)-1-(1-氰基環丙基)-1*H*-吡唑-5-甲酸第三丁酯



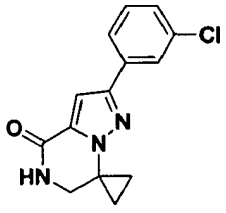
向中間物**A129C**(1.87 g，5.88 mmol)及1-溴-2-氯乙烷(0.844 mL，7.36 mmol)於DMF(20 mL)中之冰冷溶液中逐份添加氫化鈉(0.588 g，14.71 mmol)(於礦物油中之60%分散液)。經若干小時使橙色混濁溶液緩慢升溫至室溫。在室溫下攪拌反應物16 h，之後添加10 mL飽和NH_4Cl水溶液淬滅。藉由劇烈攪拌15分鐘接著使混合物分配於等份水及EtOAc(各250 mL)中。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到橙色油狀物。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-50% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A129D**(1.02 g，50%)。MS(ES)：*m/z* = 287.96 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.78 - 7.82 (1 H, m), 7.64 - 7.68 (1 H, m), 7.33 - 7.37 (2 H, m), 7.11 (1 H, s), 1.67 (9 H, s), 1.64 (2 H, s), 1.54 - 1.58 (2 H, m)。

中間物**A129E**：1-(1-(胺基甲基)環丙基)-3-(3-環苯基)-1H-吡唑-5-甲酸第三丁酯



向中間物**A129D**(0.211 g，0.613 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加氯化鈷(II)(0.239 g，1.838 mmol)。使亮紫色溶液冷卻至0℃，之後緩慢且小心謹慎添加硼氫化鈉(0.232 g，6.13 mmol)。在0℃下攪拌10分鐘之後，使反應混合物升溫至50℃。在攪拌2 h之後，使反應物冷卻至室溫且經由封裝有短CELITE®襯墊之燒結玻璃漏斗堵塞異質混合物。用EtOAc及100 mL 1.0 M HCl溶液稀釋濾液。酸性水溶液溶解所有鈷鹽(顏色由深棕色變為淺粉色)。用1.0 M NaOH水溶液將水層之pH調節至pH=7。接著分離有機層且用EtOAc萃取水相3次。用鹽水溶液洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到無色油狀物，呈白色泡沫狀之粗中間物**A129E**(0.213 g，100%)。MS(ES)：*m/z* = 273.9 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.74 - 7.85 (1 H, m), 7.59 - 7.69 (1 H, m), 7.21 - 7.34 (1 H, m), 6.98 - 7.06 (1 H, m), 3.06 (2 H, s), 1.54 - 1.63 (9 H, m), 1.29 - 1.42 (4 H, m), 1.08 - 1.16 (2 H, m)。

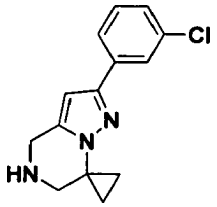
中間物**A129F**：2'-(3-環苯基)-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡咑]-4'-酮



向中間物**A129E**(0.213 g，0.612 mmol)於EtOH(5.0 mL)中之溶液中添加氫氧化銨(0.954 mL，24.5 mmol，40wt%)。在室溫下攪拌暗色溶液18 h。減壓濃縮粗反應混合物且用EtOAc稀釋。使用1.0 M HCl水溶液使水溶液平衡至pH=7。分離有機層且用EtOAc萃取水層2次。接

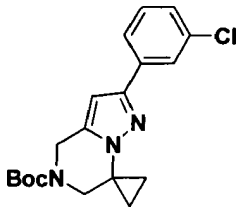
著用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**A129F**(0.118 g，69%)。MS(ES)：*m/z* = 273.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.80 - 7.84 (1 H, m), 7.65 (1 H, dt, *J*=7.34, 1.47 Hz), 7.28 - 7.37 (2 H, m), 7.15 - 7.19 (1 H, m), 6.59 (1 H, br. s.), 3.68 - 3.74 (2 H, m), 1.71 - 1.77 (2 H, m), 1.08 - 1.15 (2 H, m)。

中間物**A129G**：2'-(3-環苯基)-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]



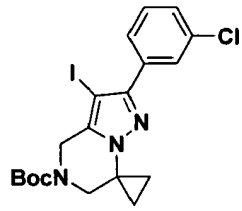
使置於N_2氛圍下之中間物**A129F**(0.166 g，0.606 mmol)於無水THF(6.1 mL)中之溶液冷卻至-5℃。逐滴添加1.0 M LAH(1.456 mL，1.456 mmol)於THF中之溶液。一旦鼓泡消退即移除冰浴。接著使反應物升溫至室溫且再攪拌18 h。使反應混合物冷卻至0℃且依序添加1.5 mL H_2O、1.5 mL15%NaOH水溶液及4.5 mL H_2O小心淬滅。移除冷浴且在室溫下攪拌兩相混合物30 min。將無水$MgSO_4$添加至混合物中且攪拌15 min。接著經由CELITE®襯墊過濾反應混合物。用DCM(2×20 mL)洗滌濾液兩次。分離濾液之有機層，用2×50 mL DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到淡綠色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含50-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A129G**(0.115 g，73%)。MS(ES)：*m/z* = 260.0 $[M+H]^+$。

中間物**A129H**：2'-(3-環苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A129G**(0.175 g，0.674 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液之20 mL反應瓶中添加三乙胺(0.376 mL，2.70 mmol)及DMAP(4.12 mg，0.034 mmol)。向所得均質溶液中添加二碳酸二第三丁酯(221 mg，1.011 mmol)。在室溫下攪拌16 h之後，藉由添加20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物。分離各層且再用DCM洗滌水層兩次。依序用水、鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0至40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈無色油狀之中間物**A129H**(0.240 g，99%)。MS(ES)：*m/z* = 360.08 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.75 (1 H, t, *J*=1.76 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=7.53 Hz), 7.21 - 7.34 (2 H, m), 6.35 (1 H, s), 4.80 (2 H, br. s.), 3.81 (2 H, s), 1.63 - 1.69 (2 H, m), 1.50 - 1.54 (9 H, m), 0.95 - 1.08 (2 H, m)。

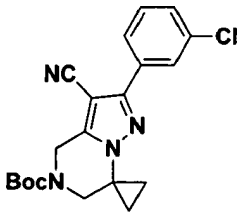
中間物**A129I**：2'-(3-環苯基)-3'-碘-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A129H**(241 mg，0.670 mmol)於DCM(5.4 mL)及MetOH(1.4 mL)之4:1溶液中之溶液之燒瓶中添加NIS(452 mg，2.009 mmol)且在22℃下攪拌溶液。在1 h之後，減壓移除揮發物且藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-25% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化紅色油狀物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀

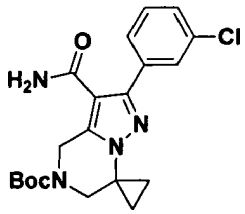
之中間物**A129I**(0.270 g，83%)。MS(ES)：*m/z* = 485.8 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.78 - 7.82 (1 H, m), 7.73 (1 H, dt, *J*=6.59, 1.98 Hz), 7.32 - 7.37 (2 H, m), 4.59 - 4.76 (2 H, m), 3.82 (2 H, br. s.), 1.65 (2 H, s), 1.52 (9 H, s), 1.04 (2 H, br. s.)。

中間物**A129J**：7'-(3-環苯基)-8'-氰基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-吡咯并[1,2-*a*]吡啡]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯



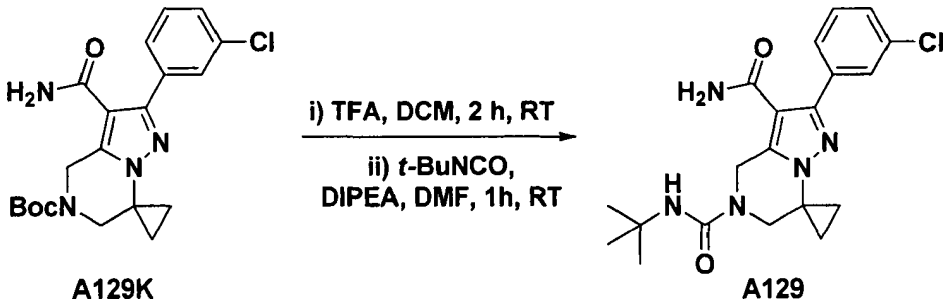
向裝入中間物**A129I**(267.4 mg，0.550 mmol)之燒瓶中添加$Pd(Ph_3P)_4$ (63.6 mg，0.055 mmol)、二氰基鋅(71.1 mg，0.606 mmol)及鋅(7.20 mg，0.110 mmol)。用隔膜密封燒瓶且用N_2脫氣內含物5 min。添加(2.4 mL)且使黃色溶液再脫氣5 min。接著使反應混合物加熱至80℃。在2 h之後，用等份水及EtOAc稀釋反應混合物。分離有機層且用EtOAc萃取(3×50 mL)水相。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含25-60% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A129J**(0.186 g，86%)。MS(ES)：*m/z* = 385.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.89 (1 H, d, *J*=1.00 Hz), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.29 - 7.40 (2 H, m), 4.92 (2 H, br. s.), 3.84 (2 H, s), 1.66 - 1.71 (2 H, m), 1.52 (9 H, s), 1.10 (2 H, d, *J*=2.51 Hz)。

中間物**A129K**：8'-胺甲醯基-7'-(3-環苯基)-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-吡咯并[1,2-*a*]吡啡]-2'(3'*H*)-甲酸第三丁酯



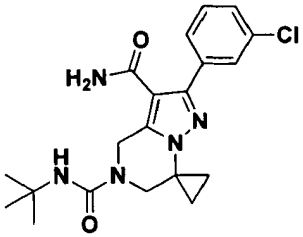
在室溫下向中間物**A129J**(0.145 g，0.377 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液中依序逐滴添加5 M KOH水溶液(0.38 mL，1.884 mmol)、30wt% H_2O_2溶液(0.77 mL，0.754 mmol)。在22℃下攪拌反應物3 h，其後使混合物分配於等份EtOAc與水之間。分離有機相且再用EtOAc萃取水層兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到白色固體。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含75-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A129K**(0.117 g，42%)。MS(ES)：*m/z* = 403.08 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.67 (2 H, br. s.), 7.35 - 7.58 (4 H, m), 5.31 - 6.03 (2 H, m), 4.96 - 5.15 (2 H, m), 3.82 (2 H, s), 1.59 - 1.69 (2 H, m), 1.42 - 1.57 (9 H, m), 0.94 - 1.17 (2 H, m)。

流程90



A129K　　A129

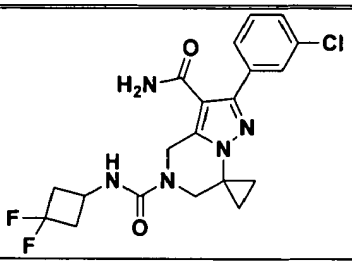
化合物**A129**：N^5-(第三丁基)-2'-(3-環苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺



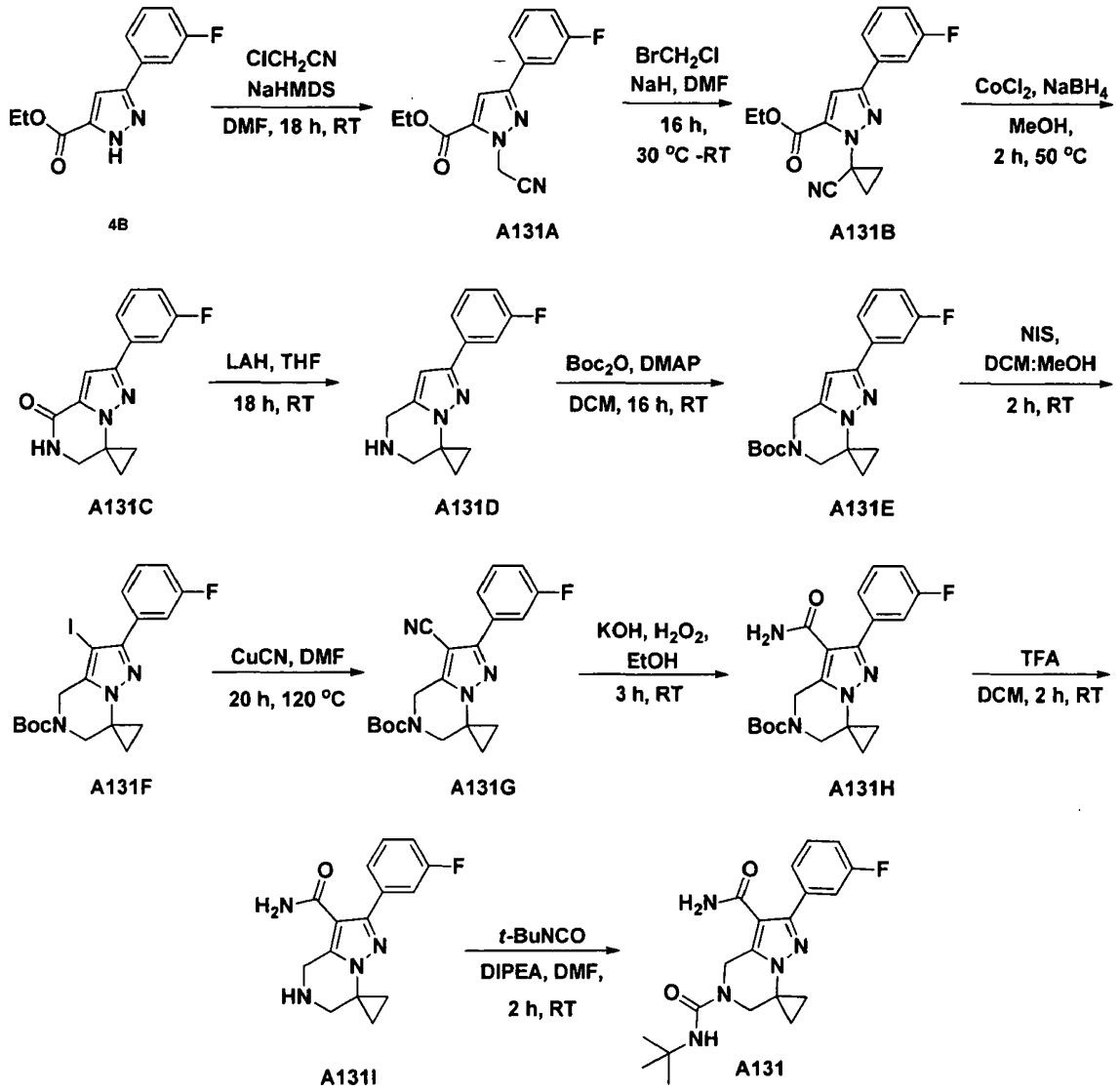
與化合物**A106**類似藉由使脫除保護基**A129K**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A129**。藉由製備型HPLC純化產物(0.0202 g，50%)：MS(ES)：*m/z* = 402.2 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.73 min及2.62 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (1 H, s), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.12 - 7.46 (4 H, m), 6.22 (1 H, s), 4.78 (2 H, s), 3.82 (2 H, s), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.23 - 1.32 (9 H, m), 1.03 - 1.10 (2 H, m)。

與化合物**A129**類似藉由使脫除保護基之中間物**A129K**與對應甲酸反應來合成表56中所述之化合物。

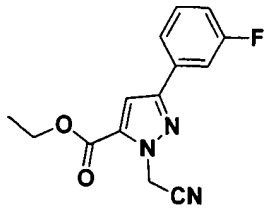
表56

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A130		2'-(3-環苯基)-$N^{5'}$-(3,3-二氟環丁基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺	436.4	1.54 2.60	H I

流程91



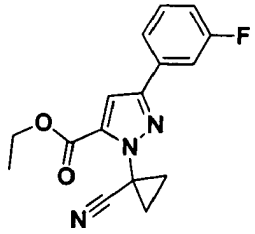
中間物**A131A**：1-(氰基甲基)-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**4B**(7.0 g，29.9 mmol)於DMF(45 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加LHMDS之溶液(31.4 mL，31.4 mmol，1 M THF溶液)。攪拌反應混合物5 min且隨後移除冰浴。將2-氯乙腈(2.482 g，32.9 mmol)添加至反應混合物中。使反應物升溫至室溫且攪拌18 h。藉由添加1.0 mL飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物。用等份水及EtOAc稀釋反應物且劇烈攪拌所得混合物15 min。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠層析(120 g REDISEP®管柱，用含0-40%EtOAc之己烷之

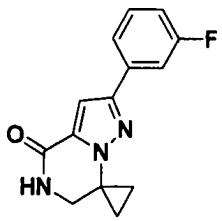
梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到呈白色固體狀之中間物**A131A** (6.15 g，75%) 。MS(ES) *m/z* = 274 $[M+H]^+$。

中間物**A131B**：1-(1-氰基環丙基)-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-甲酸乙酯



向中間物**A131A**(3.75 g，13.72 mmol)及1-溴-2-氯乙烷(2.362 g，16.47 mmol)於DMF(40 mL)中之冰冷溶液中逐份添加NaH(1.372 g，34.3 mmol)(於礦物油中之60%分散液)。接著使橙色混濁溶液緩慢升溫至室溫且攪拌16 h。藉由添加10 mL飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物。使混合物分配於水及EtOAc之混合物中。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗橙色油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到呈黃色固體狀之中間物**A131B** (0.51 g，12%)。MS(ES) *m/z* = 300 $[M+H]^+$。

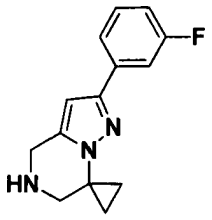
中間物**A131C**：2'-(3-氟苯基)-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-4'-酮



向中間物**A131B**(0.4 g，1.336 mmol)及氯化鈷(II)(0.521 g，4.01 mmol)於MeOH(50 mL)中之冰冷溶液中緩慢添加硼氫化鈉(0.506 g，13.36 mmol)。溶液即刻變為黑色伴隨劇烈氣體逸出。加熱反應物至50℃維持2小時。反應混合物經由CELITE®過濾且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)

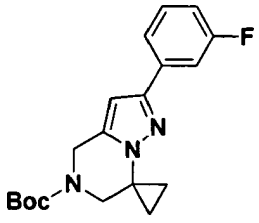
來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到中間物**A131C**(0.16 g，47%)。MS(ES) *m/z* = 258 $[M+H]^+$。

中間物**A131D**：2'-(3-氟苯基)-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿]



在-10℃下在氮氣惰性氛圍下向中間物**A131C**(0.16 g，0.622 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加1.0 M $LiAlH_4$於THF中之溶液(1.866 mL，1.866 mmol)。使反應物緩慢達到室溫。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著在50℃下加熱4 h。在0℃下藉由緩慢添加飽和溶液羅謝爾鹽淬滅反應物。用DCM稀釋混合物，分離有機層且用DCM(2×100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，獲得呈灰白色固體狀之中間物**A131D**(0.14 g，0.575 mmol，產率93%)。產物未經進一步純化以原樣使用。MS(ES) *m/z* = 244 $[M+H]^+$。

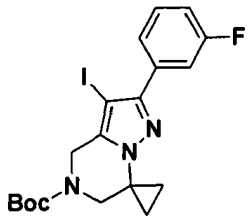
中間物**A131E**：2'-(3-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A131D**(0.14 g，0.575 mmol)於MeOH(5 ml)中之溶液中添加TEA(0.289 mL，2.072 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.188 g，0.863 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。濃縮且藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A131E** (0.156 g，產率79%)。

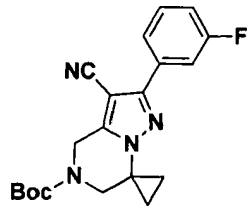
MS(ES) m/z = 344 $[M+H]^+$。

中間物**A131F**：2'-(3-氟苯基)-3'-碘-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A131E**(0.156 g，0.454 mmol)於CH_2Cl_2(5 ml)及MeOH(1.25 mL)之4:1溶液中之溶液中添加NIS(0.307 g，1.363 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物。在攪拌90 min之後，真空濃縮溶液，得到呈紅色油狀之粗產物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化產物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A131F** (0.14 g，產率66%)。MS(ES) m/z = 470 $[M+H]^+$。

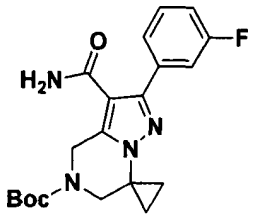
中間物**A131G**：3'-氰基-2'-(3-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A131F**(0.14 g，0.298 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氰化銅(0.067 g，0.746 mmol)。在密封管中加熱反應混合物至120℃維持16 h。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。用EtOAc洗滌濾餅且濃縮合併之濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且濃縮得到中間物**A131G** (0.091 g，產率83%)。MS(ES) m/z = 369 $[M+H]^+$。

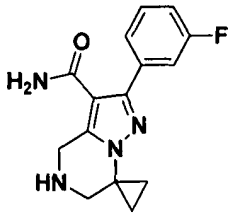
中間物**A131H**：3'-胺甲醯基-2'-(3-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并

[1,5-*a*]吡啡]-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



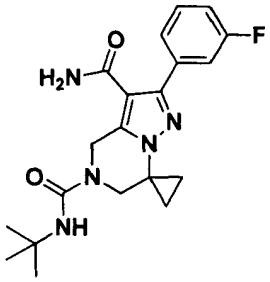
在室溫下向中間物**A131G**(0.091 g，0.247 mmol)於EtOH(20 mL)中之溶液中添加KOH(0.247 mL，1.235 mmol)。使反應混合物冷卻至0℃，之後逐滴添加過氧化氫(0.505 mL，4.94 mmol，30wt%)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於EtOAc中。用水、鹽水洗滌有機相，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含0-20% MeOH之DCM梯度溶離)來純化殘餘物。濃縮所需溶離份，獲得中間物**A131H**(0.075 g，產率79%)。MS(ES) m/z = 387 $[M+H]^+$。

中間物**A131I**：2'-(3-氟苯基)-5',6'-二氫-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3'-甲醯胺三氟乙酸鹽



在室溫下向中間物**A131H**(0.085 g，0.220 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加TFA(0.085 mL，1.100 mmol)且攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，獲得中間物**A131I**之三氟乙酸鹽(0.063 g，0.220 mmol，產率100%)。粗產物未經進一步純化即以原樣使用。假定產率為定量的。MS(ES) m/z = 287 $[M+H]^+$。

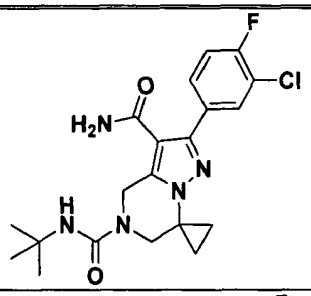
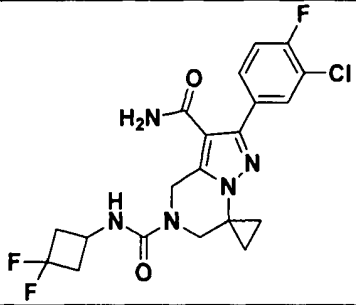
化合物**A131**：N^5'-(第三丁基)-2'-(3-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺



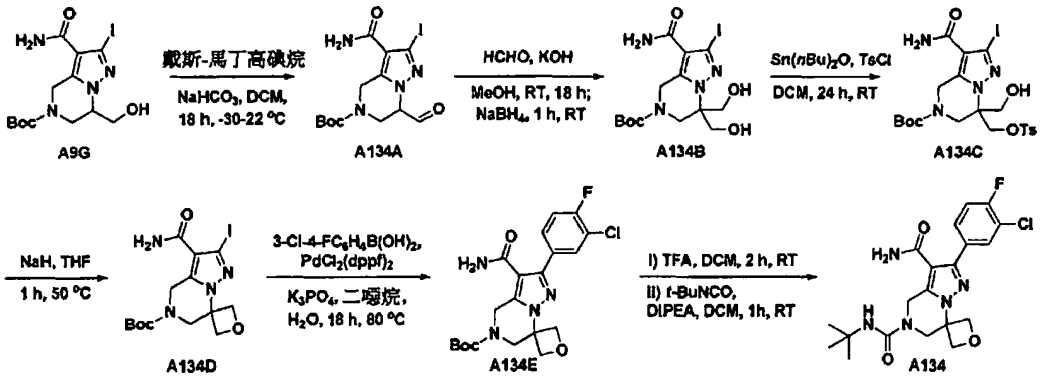
在室溫下在氮氣下向中間物**A131I**(0.085 g，0.297 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.259 mL，1.484 mmol)及2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.059 g，0.594 mmol)。攪拌反應混合物1 h。經由製備型HPLC純化粗物質。合併含有所需產物之溶離份且蒸發，獲得化合物**A131**(27.2 mg，產率23.7%)。MS(ES) *m/z* = 386 $[M+H]^+$；滯留時間=1.58及2.46 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.37 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.28 (s, 5H), 1.19 (s, 4H), 1.11 - 1.00 (m, 1H)。

遵循流程91中所概述之合成次序用中間物**A96E**取代中間物**4B**來製備表57中所述之化合物。

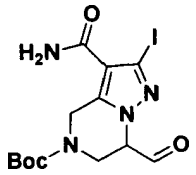
表57

實例編號	結構	名稱	$[M+H]^+$	滯留時間(min.)	HPLC方法
A132		N^5-(第三丁基)-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺	420.3	1.68 2.70	H I
A133		2'-(3-氯-4-氟苯基)-$N^{5'}$-(3,3-二氟環丁基)-4'*H*-螺[環丙烷-1,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺	436.4	1.58 2.60	H I

流程92

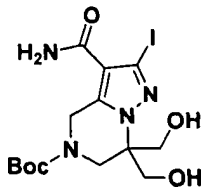


中間物**A134A**：3-胺甲醯基-7-甲醯基-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



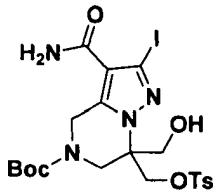
使中間物**A9G**(0.421 g，0.997 mmol)及$NaHCO_3$ (84 mg，0.997 mmol)於無水DCM(5.0 mL)中之溶液冷卻至-30℃若干分鐘，之後添加戴斯-馬丁高碘烷(0.508 g，1.197 mmol)。在-30℃下維持反應物2 h，其後使溫度逐漸達到22℃。在攪拌18 h之後，用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應物。分離有機層且用DCM(3×10 mL)萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含50-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A134A**(0.200 g，47%)。MS(ES)：*m/z* = 364.9 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.62 - 9.78 (1 H, m), 5.81 - 6.83 (2 H, m), 4.49 - 5.55 (4 H, m), 3.58 (1 H, d, *J*=11.80 Hz), 1.39 - 1.50 (9 H, m)。

中間物**A134B**：3-胺甲醯基-7,7-雙(羥甲基)-2-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



在室溫下向中間物**A134A**(0.200 g，0.476 mmol)於MeOH(4.0 mL)中之溶液中逐滴添加含85%KOH水溶液(2.380 mL，4.76 mmol)及37% w/w甲醛水溶液(0.886 mL，11.90 mmol)之MeOH(1 mL)。在室溫下攪拌反應物18 h，其後使混合物分配於等份EtOAc與水之間。分離有機相且再萃取水層兩次。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗β-羥基醛中間物。將粗物質溶解於MeOH(2.0 mL)中且用$NaBH_4$(0.036 g，0.952 mmol)處理。在室溫下攪拌1 h之後，使反應混合物分配於等份水與EtOAc之間。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗無色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含50-100%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A134B**(0.096 g，45%)。MS(ES)：*m/z* = 397.0 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.29 - 6.87 (1 H, m), 5.84 - 6.34 (1 H, m), 4.85 - 5.03 (2 H, m), 3.72 - 3.97 (5 H, m), 3.58 (2 H, br. s.), 1.42 - 1.52 (9 H, m)。

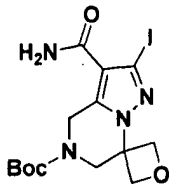
中間物**A134C**：3-胺甲醯基-7-(羥甲基)-2-碘-7-((甲苯磺醯氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A134B**(0.095 g，0.210 mmol)及氧化(二丁基)錫(0.0261 g，0.105 mmol)於DCM(1.0 mL)中之溶液中依序添加三乙胺(0.029

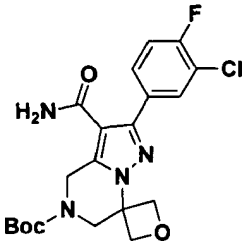
mL，0.210 mmol)、對甲苯磺醯氯(0.040 g，0.210 mmol)。在22℃下接著攪拌反應物。在24 h之後，過濾反應物質且濃縮濾液。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含50-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A134C**(0.033 g，26%)。MS(ES)：*m/z* = 550.9 [M+H_2O-O*t*Bu]$^+$。

中間物**A134D**：3'-胺甲醯基-2'-碘-4'*H*-螺[氧雜環丁烷-3,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



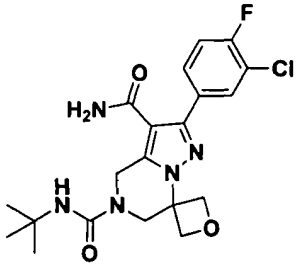
向中間物**A134C**(0.033 g，0.054 mmol)於THF(1.0 mL)中之冰冷溶液中添加NaH(0.005 g，0.136 mmol，於礦物油中之60%分散液)。在0℃下攪拌反應物30 min，之後加熱混合物至50℃維持1 h。使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅。分離有機層且用EtOAc萃取水相。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到油狀物，其藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含50至100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A134D**(0.018 g，76%)。MS(ES)：*m/z* = 379.0 [M+H_2O-O*t*Bu]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.43 - 6.90 (1 H, m), 5.38 - 5.70 (1 H, m), 5.19 - 5.29 (2 H, m), 4.87 - 4.99 (2 H, m), 4.61 (2 H, d, *J*=6.78 Hz), 4.07 - 4.23 (2 H, m), 1.41 - 1.55 (9 H, m)。

中間物**A134E**：3'-胺甲醯基-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[氧雜環丁烷-3,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向裝備有攪拌棒且裝入中間物**A134D**(0.018 g，0.041 mmol)之壓力小瓶中添加(3-氯-4-氟苯基)硼酸(10.8 mg，0.062 mmol)及$PdCl_2$(dppf)(3.03 mg，4.15 μmol)。將反應瓶封端且用無水N_2淨化5分鐘。添加無水1,4-二噁烷(1.0 mL)及2M K_3PO_4水溶液(0.062 mL，0.124 mmol)。在N_2氛圍下使所得紅色漿料加熱至80℃維持18 h。使反應物冷卻至室溫且藉由添加50 mL水淬滅，隨後用DCM稀釋。分離有機相且再用DCM萃取水相兩次。用鹽水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到無色油狀物。藉由矽膠層析(12 g REDISEP®管柱，用含30-100% EtOAc之己烷溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色泡沫狀之中間物**A134E**(0.017 g，84%)。MS(ES)：m/z = 437.0 $[M+H]^+$。

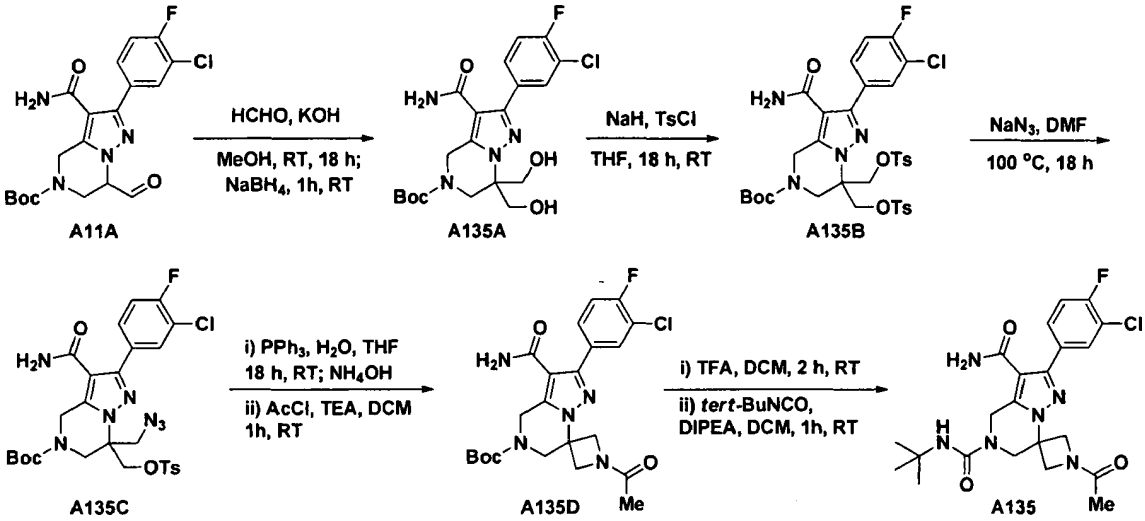
化合物**134**：$N^{5'}$-(第三丁基)-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[氧雜環丁烷-3,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺



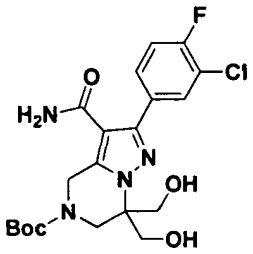
與化合物**A106**類似藉由使脫除保護基之**A134E**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A134**。藉由製備型HPLC純化產物。MS(ES)：m/z = 436.5 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.43 min及1.43 min (方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 - 7.93 (1 H, m), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 7.49 (1 H, t, *J*=8.99 Hz), 7.21 - 7.44 (2 H, m), 6.46

(1 H, d, *J*=15.77 Hz), 4.98 - 5.08 (2 H, m), 4.60 - 4.71 (4 H, m), 4.18 (2 H, s), 1.23 - 1.31 (9 H, s)。

流程93



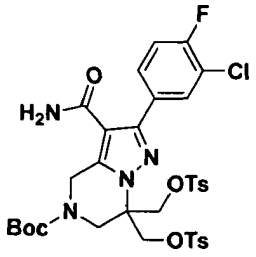
中間物**A135A**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



在室溫下向中間物**A9H**(0.425 g，1.005 mmol)於MeOH(5.0 mL)中之溶液中逐滴添加含85% KOH水溶液(5.03 mL，10.05 mmol)及37% w/w甲醛水溶液(1.871 mL，25.1 mmol)之MeOH(1 mL)。在室溫下攪拌反應物18 h，其後使混合物分配於等份EtOAc與水之間。分離有機相且再萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗β-羥基醛中間物。將粗物質溶解於MeOH(2.0 mL)中且用$NaBH_4$(0.076 g，2.010mmol)處理。在22℃下攪拌1 h之後，使反應混合物分配於等份水及EtOAc中。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到粗無色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含60-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗

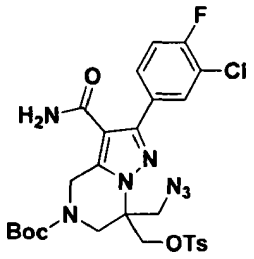
產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A135A**(0.210 g，46%)。MS(ES)：*m/z* = 399.0 $[M+H_2O-OtBu]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.64 (1 H, ddd, *J*=7.84, 7.09, 2.13 Hz), 7.40 - 7.52 (1 H, m), 7.23 - 7.32 (2 H, m), 5.33 - 5.61 (1 H, m), 4.97 (2 H, s), 4.70 - 4.82 (1 H, m), 3.70 - 4.06 (6 H, m), 3.26 - 3.52 (2 H, m), 1.50 - 1.56 (9 H, m)。

中間物**A135B**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙((甲苯磺醯氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



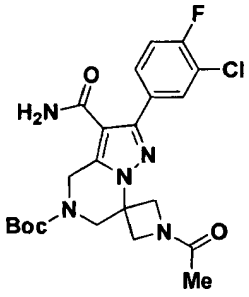
向中間物**A135A**(0.210 g，0.462 mmol)於THF(5.0 mL)中之冰冷溶液中逐份添加NaH(0.0739 g，0.210 mmol，於礦物油中之60%分散液)。在10分鐘之後，在0℃下逐滴添加對甲苯磺醯氯(0.264 g，1.385mmol)於THF中之溶液。接著使反應物升溫至22℃。在18 h之後，在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用EtOAc稀釋。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到無色油狀物。粗反應混合物藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含40-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化，以自單甲苯磺酸酯化產物分離雙苯磺酸酯。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A135B**(0.183 g，52%)。MS(ES)：*m/z* = 707.2 $[M+H_2O-OtBu]^+$。

中間物**A135C**：7-(疊氮基甲基)-3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7-((甲苯磺醯氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A135B**(0.092 g，0.121 mmol)於DMF(2.0 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(9.40 mg，0.145 mmol)。在80℃下加熱反應物18 h，隨後在100℃下加熱20 h。使混合物冷卻至室溫且分配於等份EtOAc與水之間。在用EtOAc萃取水層兩次且用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之粗物質。粗反應混合物藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化，以自未反應雙苯磺酸酯分離疊氮化物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A135C**(0.029 g，38%)。MS(ES)：m/z = 578.1 $[M+H_2O-OtBu]^+$。

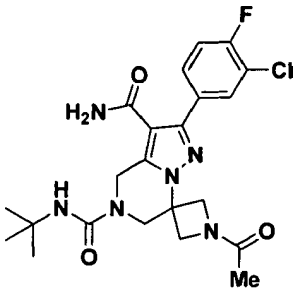
中間物**A135D**：1-乙醯基-3'-胺甲醯基-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'H-螺[氮雜環丁烷-3,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啉-5'(6'*H*)-甲酸第三丁酯



向裝備有攪拌棒且裝入中間物**A135C**(29 mg，0.046 mmol)於THF中之溶液之燒瓶中添加三苯基膦(13.20 mg，0.050 mmol)及水(0.824 μL，0.046 mmol)。在22℃下攪拌18 h之後，完全轉化成中間物膦亞胺。藉由用NH_4OH(0.030 mL，0.229 mmol，40wt%)處理粗反應混合物實現膦亞胺之水解。在22℃下攪拌2 h之後，使反應混合物加熱至40℃維持2 h，其後減壓移除揮發物。接著中間物粗氮雜環丁烷未經

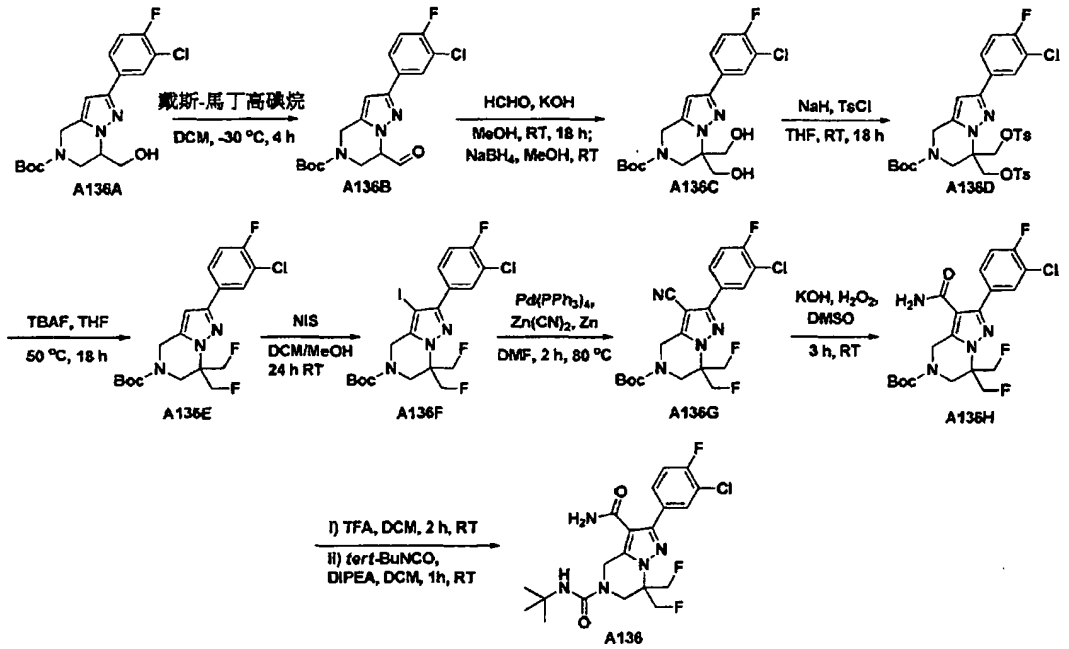
純化即進行醯基化。將粗油狀物溶解於DCM(0.50 mL)中且用TEA(0.024 mL，0.174 mmol)及1.0 M乙醯氯之DCM溶液(0.065mL，0.065mmol)處理。在室溫下攪拌反應物1 h，其後用等份EtOAc及水稀釋反應混合物，且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含20-90% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發得到呈白色固體狀之中間物**A135D**(0.0125 g，經3個步驟為48%)。MS(ES)：*m/z* = 422.1 $[M+H_2O-OtBu]^+$。

化合物**A135**：1-乙醯基-$N^{5'}$-(第三丁基)-2'-(3-氯-4-氟苯基)-4'*H*-螺[氮雜環丁烷-3,7'-吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3',5'(6'*H*)-二甲醯胺

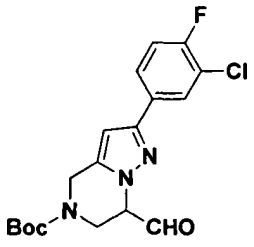


與化合物**A106**類似使脫除保護基之**A135D**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A135**。藉由製備型HPLC純化產物。MS(ES)：*m/z* = 476.9 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.28 min及2.27 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 (1 H, d, *J*=6.97 Hz), 7.64 - 7.77 (1 H, m), 7.14 - 7.51 (3 H, m), 6.33 - 6.43 (1 H, m), 4.61 - 4.79 (2 H, m), 4.54 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 4.19 - 4.35 (2 H, m), 4.00 - 4.16 (3 H, m), 1.80 - 1.92 (3 H, m), 1.29 (9 H, s)。

流程94



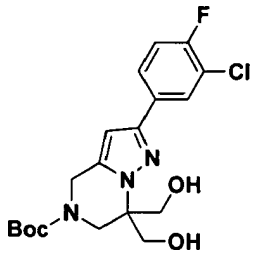
中間物**A136B**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲醯基-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A136A**(0.358 g，0.938 mmol)及碳酸氫鈉(79 mg，0.938 mmol)之燒瓶中添加無水DCM(6.0 mL)。使反應混合物冷卻至-30℃維持若干分鐘，之後添加戴斯-馬丁高碘烷(0.477 g，1.125 mmol)。反應物維持於-30℃下2 h，之後升溫至22℃。在18 h之後，用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應物。分離有機層且用DCM(3×10 mL)萃取水相。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到黃色泡沫。藉由矽膠層析(80 g REDISEP®管柱，用含0-50%EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136B**(0.311 g，87%)。MS(ES)：*m/z* = 378.2 $[M-H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.73 - 9.82 (1 H, m), 7.84 (1 H, dd, *J*=7.03,

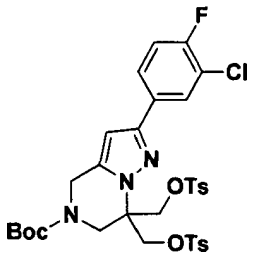
2.01 Hz), 7.59 - 7.68 (1 H, m), 7.14 - 7.22 (1 H, m), 6.41 - 6.48 (1 H, m), 4.62 - 5.16 (4 H, m), 4.35 - 4.52 (2 H, m), 3.64 - 3.78 (1 H, m), 1.58 (9 H, br. s.)

中間物**A136C**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(羥甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



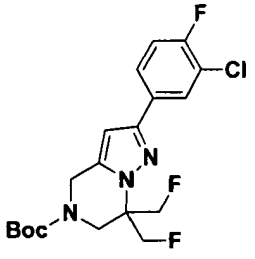
在室溫下向中間物**A136B**(0.311 g，0.818 mmol)於MeOH(5.0 mL)中之溶液中逐滴添加含85% KOH水溶液(0.459 mL，8.18 mmol)及37% w/w甲醛水溶液(1.523 mL，20.45 mmol)之MeOH(1 mL)。在室溫下攪拌反應物18 h，其後使混合物分配於等份EtOAc與水之間。分離有機相且再萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗β-羥基醛中間物。將粗物質溶解於(2.0 mL)中且用$NaBH_4$(0.062 g，1.636 mmol)處理。在室溫下攪拌1 h之後，使反應混合物分配於等份水與EtOAc之間。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到無色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-60% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136C**(0.287 g，77%)。MS(ES)：*m/z* = 412.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.78 (1 H, dd, *J*=7.03, 2.26 Hz), 7.51 - 7.63 (1 H, m), 7.11 - 7.21 (1 H, m), 6.33 (1 H, s), 4.67 - 4.78 (2 H, m), 3.96 - 4.06 (2 H, m), 3.73 - 3.94 (4 H, m), 3.42 - 3.61 (1 H, m), 1.52 (9 H, s)。

中間物**A136D**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙((甲苯磺醯氧基)甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A136C**(0.110 g，0.267 mmol)於THF(2.0 mL)中之冰冷溶液中以小份添加NaH(0.0427 g，1.068 mmol，於礦物油中之60%分散液)。在10分鐘之後，在0℃下逐滴引入對甲苯磺醯氯(0.153 g，0.801 mmol)於THF中之溶液。接著在22℃下攪拌反應物。在18 h之後，在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用EtOAc稀釋。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到淺黃色固體。藉由製備型HPLC(95% H_2O:5% MeCN與95% MeCN:5% H_2O之70:30 溶液，30 min等濃度)純化粗物質反應混合物，以自單甲苯磺酸化副產物分子所需雙甲苯磺酸酯。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136D**(0.129 g，67%)。MS(ES)：*m/z* = 720.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.55 - 7.70 (5 H, m), 7.42 (1 H, br. s.), 7.24 (4 H, d, *J*=8.03 Hz), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 6.22 - 6.25 (1 H, m), 4.54 - 4.74 (2 H, m), 4.18 - 4.48 (4 H, m), 3.97 - 4.11 (2 H, m), 2.35 - 2.44 (6 H, s), 1.49 (9 H, br. s.)。

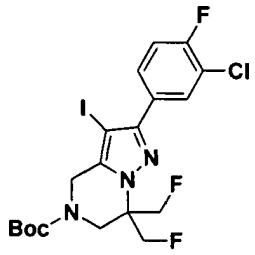
中間物**A136E**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A136D**(0.093 g，0.129 mmol)於THF(1.0 mL)中之溶液中

添加1.0 M氟化四丁基銨之THF溶液(0.646 mL，0.646 mmol)且在50℃下攪拌混合物。在18 h之後，使反應物冷卻至22℃且用等份EtOAc及水稀釋。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到無色油狀物。藉由矽膠層析(40 g REDISEP®管柱，用含0-60% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136E**(0.0312 g，58%)。MS(ES)：*m/z* = 416.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (1 H, dd, *J*=7.15, 2.13 Hz), 7.61 (1 H, ddd, *J*=8.53, 4.64, 2.13 Hz), 7.12 - 7.21 (1 H, m), 6.29 - 6.39 (1 H, m), 4.92 - 5.02 (1 H, m), 4.78 - 4.90 (2 H, m), 4.66 - 4.76 (3 H, m), 4.07 - 4.15 (2 H, m), 1.46 - 1.55 (9 H, m)。

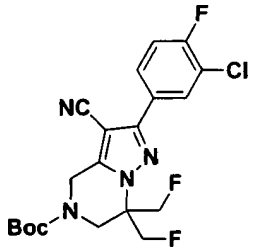
中間物**A136F**：2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(氟甲基)-3-碘-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡𠯿-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向中間物**A136E**(0.031 g，0.075 mmol)於DCM:MeOH之4:1溶液(0.75 mL)中之溶液中添加NIS(0.0503 g，0.224 mmol)且在22℃下攪拌混合物。在18 h之後，由於低反應性，再將3當量NIS(0.0503 g，0.224 mmol)添加至反應混合物中，接著加熱至50℃維持4 h。接著使反應物冷卻至室溫且減壓移除揮發物，得到紅色油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-40% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136F**(0.0394 g，8%)。MS(ES)：*m/z* = 542.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (1 H, dd, *J*=7.15, 2.13 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H,

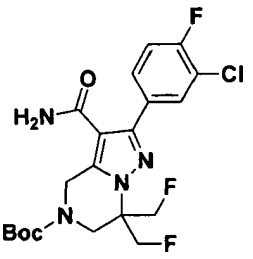
m), 7.21 (1 H, t, *J*=8.78 Hz), 4.94 - 5.01 (1 H, m), 4.75 - 4.89 (2 H, m), 4.52 - 4.71 (3 H, m), 4.06 - 4.16 (2 H, m), 1.51 - 1.56 (9 H, m)。

中間物**A136G**：2-(3-氯-4-氟苯基)-3-氰基-7,7-雙(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A136F**(39 mg，0.072 mmol)之燒瓶中添加$Pd(PPh_3)_4$(8.32 mg，7.20 μmol)、氰化鋅(9.30 mg，0.079 mmol)及鋅(1.0 mg，0.015 mmol)。燒瓶裝備有回流冷凝器且用無水N_2淨化且再填充三個循環。用隔膜密封冷凝器且用無水N_2將含量脫氣，之後添加DMF(1.0 mL)。接著將黃色反應混合物加熱至80℃。在24 h之後，使反應混合物冷卻至室溫且用等份水及EtOAc稀釋。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-60% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**A136G**(0.0211 g，46%)。MS(ES)：*m/z* = 439.3 $[M-H]^-$。

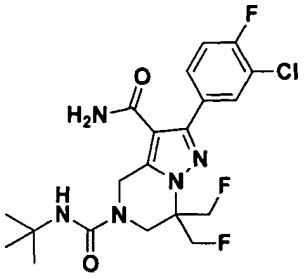
中間物**A136H**：3-胺甲醯基-2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-5(4*H*)-甲酸第三丁酯



向裝入中間物**A136G**(21 mg，0.048 mmol)於DMSO(1.0 mL)中之

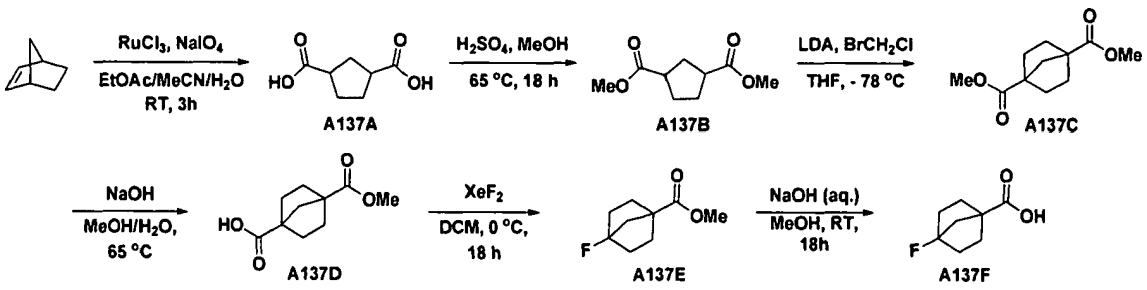
溶液之燒瓶中添加5.0 M KOH水溶液(0.048 mL，0.239 mmol)及30wt%之過氧化氫溶液(0.098 mL，0.957 mmol)。在室溫下攪拌反應物1 h，其後用等份水及EtOAc稀釋。分離有機層且再用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到淺黃色油狀物。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含20-100% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A136H**(0.011 g，50%)。MS(ES)：*m/z* = 403.0 $[M+H_2O-OtBu]^+$。

化合物**A136**：$N^{5'}$-(第三丁基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-7,7-雙(氟甲基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡]-3,5(4*H*)-二甲醯胺

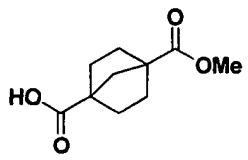


與化合物**A106**類似藉由使脫除保護基之**A136H**與2-異氰醯基-2-甲基丙烷反應來合成化合物**A136**。藉由製備型LCMS純化產物。MS(ES)：*m/z* = 458.2 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.63 min及2.60 min (方法H及I)；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (1 H, d, *J*=5.87 Hz), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.25 - 7.52 (3 H, m), 6.29 (1 H, s), 4.86 - 4.96 (1 H, m), 4.73 - 4.86 (4 H, m), 4.71 (1 H, d, *J*=9.54 Hz), 3.99 (2 H, s), 1.20 - 1.31 (9 H, m)。

流程95

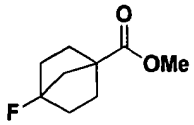


中間物**A137D**：4-(甲氧羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



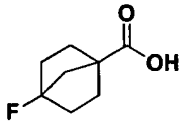
遵循流程95中所述之合成途徑來製備中間物**A137D**。遵循美國公開案第2007/0155738號(2007年7月5日)中所述之實驗程序。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.29 - 12.86 (1 H, m), 3.67 - 3.74 (1 H, m), 2.06 - 2.15 (2 H, m), 1.96 (1 H, s), 1.65 - 1.79 (2 H, m)。

中間物**A137E**：4-氟雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



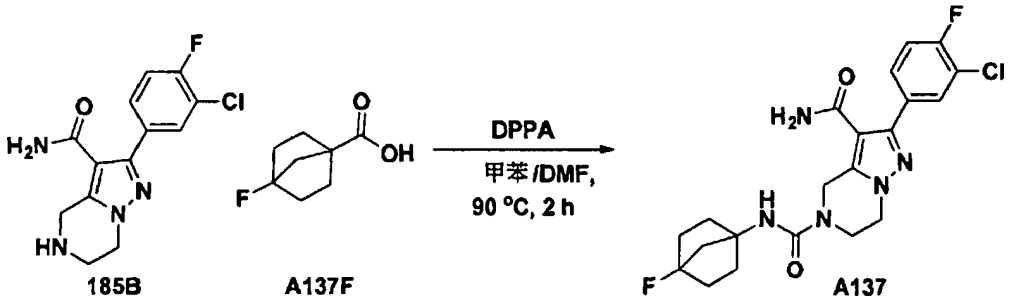
使中間物**A137D**轉化成對應氟中間物**A137E**，如*J. Org. Chem.*, 57:2850-2855 (1992)中所述。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.30 - 3.82 (3 H, m), 0.53 - 2.71 (10 H, m)。

中間物**A137F**：4-氟雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸

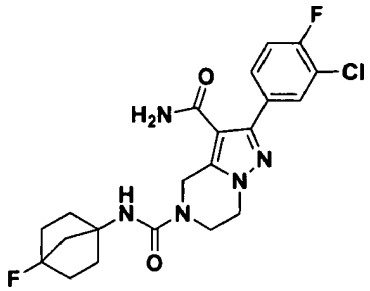


向中間物**A137E**(0.049 g，0.285 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中引入1.0 M NaOH水溶液(0.569 mL，0.569 mmol)。在室溫下攪拌反應物18小時。接著用等份EtOAc及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應物。分離有機相且使用濃HCl溶液酸化水相直至pH等於1。接著用EtOAc(3×50 mL)萃取酸性水層。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥且減壓濃縮，得到粗白色固體，其未經進一步純化即可使用。

流程96

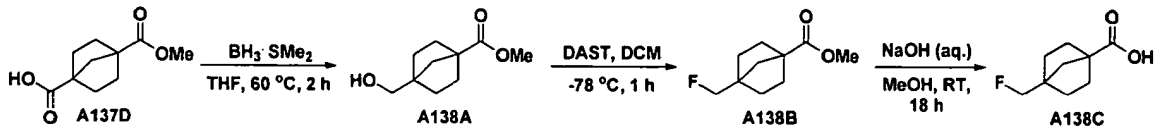


化合物**A137**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-氟雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

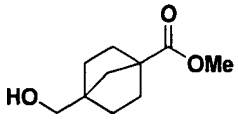


使用如流程96中所述之庫爾提斯重排程序合成化合物**A137**。向中間物**A137F**(50 mg，0.316 mmol)於甲苯(1.0 mL)中之溶液中依序添加TEA(0.126 mL，0.903 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(93 mg，0.339 mmol)。將反應混合物加熱至90℃維持2 h，其後使得冷卻至室溫。將中間物**185B**(66.5 mg，0.226 mmol)於DMF中之溶液添加至反應混合物中且攪拌所得溶液1 h。用MeOH稀釋混合物且濃縮，得到油狀物。藉由製備型HPLC純化產物。MS(ES)：*m/z* = 450.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.53 min及2.37 min (分別為方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (1 H, dd, *J*=7.3, 1.8 Hz), 7.67 (1 H, ddd, *J*=8.44, 4.77, 2.20 Hz), 7.46 (1 H, t, *J*=8.99 Hz), 7.14 - 7.40 (2 H, m), 6.91 (1 H, s), 4.70 (2 H, s), 4.08 - 4.17 (2 H, m), 3.81 (2 H, t, *J*=5.32 Hz), 1.70 - 2.06 (10 H, m)。

流程97

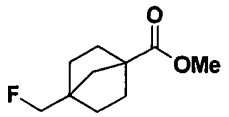


中間物**A138A**：4-(羥甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



遵循流程97中所述之合成途徑來製備中間物**A138A**。遵循*Eur. J. Med. Chem.*, 46:5728-5735 (2011)中所述之實驗程序。用隔膜密封裝入中間物**A137D**(316 mg，1.594 mmol)於THF(8 mL)中之溶液之燒瓶且用無水N_2淨化。使溶液冷卻至0℃，之後逐滴添加2.0 M甲硼烷甲硫醚複合物於THF中之溶液(0.996 mL，1.993mmol)。使反應混合物逐漸溫至室溫。在18 h之後，將MeOH(5 ml)添加至反應物中且將混合物加熱至回流維持2 h。接著使溶液冷卻至室溫，減壓濃縮且用等份EtOAc及水稀釋。分離有機相且再用EtOAc萃取水相兩次。用1 N HCl水溶液洗滌合併之有機層兩次，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，以得到呈白色固體狀之粗中間物**A138A**(0.296 g，產率>98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.69 - 3.72 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 2.58 - 3.20 (2 H, m), 2.08 - 2.11 (1 H, m), 1.95 - 2.03 (2 H, m), 1.60 - 1.76 (5 H, m), 1.57 (2 H, s), 1.34 - 1.46 (3 H, m)。

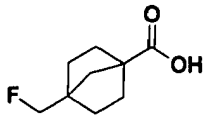
中間物**A138B**：4-(氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



使中間物**A138A**(0.155 g，0.841 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液冷卻至-78℃。添加DAST(0.111 mL，0.841 mmol)且在22℃下攪拌反應混合物1 h。在0℃下藉由小心添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應混合物。將反應混合物以DCM稀釋。分離有機層且再用DCM萃取水相兩次。合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-30% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之中間物

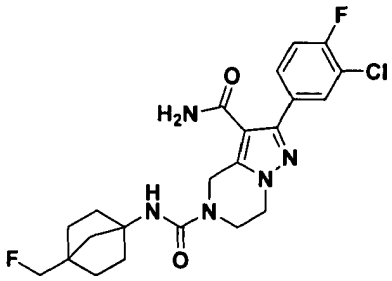
A138B(0.047 g，產率30%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.72 - 3.90 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 1.55 - 1.74 (7 H, m), 1.34 - 1.48 (2 H, m)。

中間物**A138C**：4-(氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



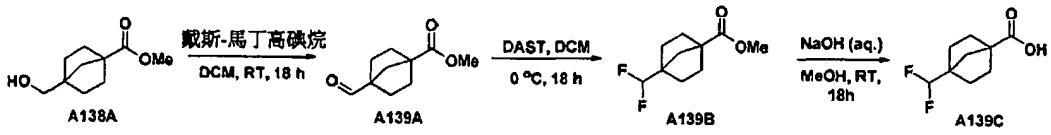
遵循得到中間物**A137F**之皂化程序來製備甲酸。獲得之粗白色固體未經進一步純化即用於庫爾提斯重排。

化合物**A138**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(氟甲基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡咔-3,5(4*H*)-二甲醯胺

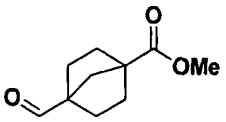


與化合物**A137**類似使用如流程96中所述之庫爾提斯重排程序由中間物**A138C**來合成化合物**A138**。MS(ES)：*m/z* = 464.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間為1.66 min及2.51 min (方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (1 H, dd, *J*=7.34, 1.83 Hz), 7.68 (1 H, ddd, *J*=8.53, 4.86, 2.02 Hz), 7.45 (1 H, t, *J*=8.99 Hz), 7.15 - 7.40 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 5.97 - 6.28 (1 H, m), 4.71 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, *J*=5.14 Hz), 3.82 (2 H, t, *J*=5.14 Hz), 1.65 - 1.92 (9 H, m), 1.35 - 1.48 (2 H, m)。

流程98

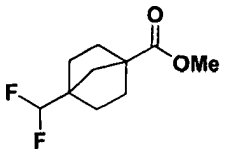


中間物**A139A**：4-甲醯基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



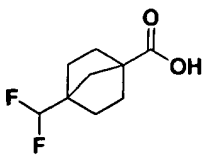
向中間物**A138A**(0.118 g，0.640 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(0.326 g，0.769 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18 h。用等份DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應物。分離有機相且再用DCM萃取水相兩次。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到白色固體。藉由矽膠層析(24 g REDISEP®管柱，用含0-15% EtOAc之己烷之梯度溶離)來純化粗反應混合物。合併含有產物之溶離份且蒸發，得到呈白色固體狀之中間物**A139A**(0.086 g，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.81 - 9.84 (1 H, m), 3.70 - 3.73 (3 H, m), 2.05 - 2.12 (4 H, m), 1.85 (2 H, s), 1.72 - 1.80 (2 H, m), 1.49 - 1.62 (2 H, m)。

中間物**A139B**：4-(二氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



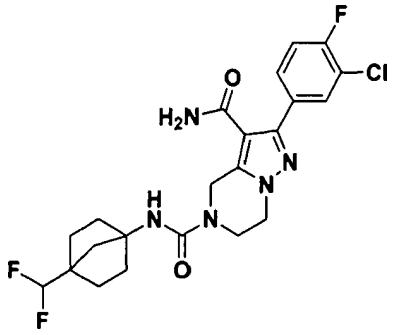
使中間物**A139A**(0.086 g，0.472 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液冷卻至0℃，之後逐滴引入DAST(0.187 mL，1.416 mmol)。在22℃下攪拌反應混合物18小時。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。分離有機層且再用DCM萃取水相兩次。合併之有機相經硫酸鎂乾燥且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之中間物**A139B**(0.085 g，88%)，其未經進一步純化即可使用。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.66 - 6.00 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 1.45 - 2.04 (10 H, m)。

中間物**A139C**：4-(二氟甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



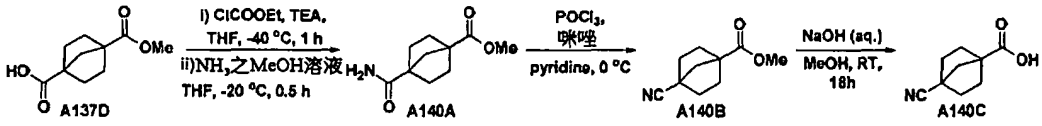
遵循得到中間物**A137F**之皂化程序來製備甲酸**A139C**。獲得之粗白色固體未經進一步純化即用於庫爾提斯重排。

化合物**A139**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-(二氟甲基)雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺

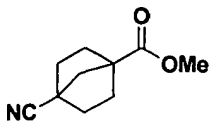


使用如流程96中所述之庫爾提斯重排程序使用中間物**A139C**來合成化合物**A139**。MS(ES)：*m/z* = 482.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.74 min及2.52 min (方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (1 H, dd, *J*=7.34, 1.83 Hz), 7.63 - 7.72 (1 H, m), 7.45 (1 H, t, *J*=8.99 Hz), 7.15 - 7.41 (2 H, m), 6.94 (1 H, s), 5.97 - 6.26 (1 H, m), 4.71 (2 H, s), 4.12 (2 H, t, *J*=5.14 Hz), 3.82 (2 H, t, *J*=5.14 Hz), 1.64 - 1.93 (9 H, m), 1.35 - 1.49 (2 H, m)。

流程99

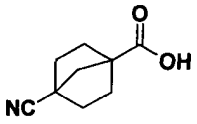


中間物**A140B**：4-氰基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



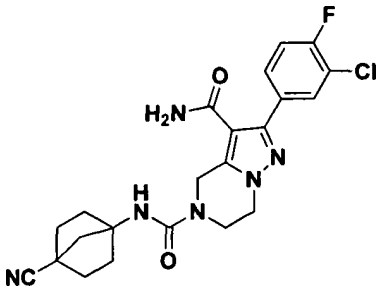
遵循流程99中所述之合成途徑來製備中間物**A140B**。遵循美國公開案第2007/0155738號(2007年7月5日)中所述之實驗程序。

中間物**A140C**：4-氰基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



遵循得到中間物**A137F**之皂化程序來製備甲酸**A140C**。獲得之粗白色固體未經進一步純化即用於庫爾提斯重排。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.04 - 2.15 (6 H, m), 1.68 - 1.93 (4 H, m)。

化合物**A140**：2-(3-氯-4-氟苯基)-N^5-(4-氰基雙環[2.2.1]庚-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啡-3,5(4*H*)-二甲醯胺



使用如流程96中所述之庫爾提斯重排程序使用中間物**A140C**來合成化合物**A140**。MS(ES)：*m/z* = 457.3 $[M+H]^+$；HPLC滯留時間1.43 min及2.20 min (方法H及I)；^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (1 H, dd, *J*=7.15, 2.02 Hz), 7.67 (1 H, ddd, *J*=8.53, 4.86, 2.02 Hz), 7.46 (1 H, t, *J*=8.99 Hz), 7.13 - 7.41 (2 H, m), 7.01 (1 H, s), 4.68 - 4.75 (2 H, m), 4.12 (2 H, t, *J*=5.14 Hz), 3.77 - 3.86 (2 H, m), 1.78 - 2.08 (8 H, m), 1.65 - 1.76 (2 H, m)。

【符號說明】

無

201605859 發明摘要

※ 申請案號：103139448

※ 申請日：103.11.13 ※IPC 分類：C07D 487/04, 487/10 (2006.01)
C07D 491/147, 491/30 (2006.01)
A61K 31/4985, 31/499 (2006.01)

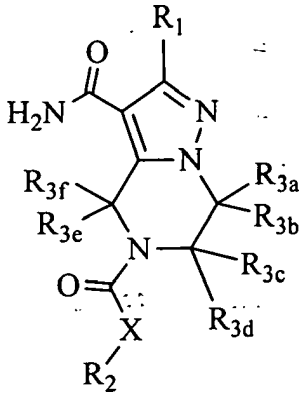
【發明名稱】

作為酪蛋白激酶1δ/ε抑制劑之新穎經取代之吡唑并-哌𠯿

NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO-PIPERAZINES AS CASEIN KINASE 1 δ/ε INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

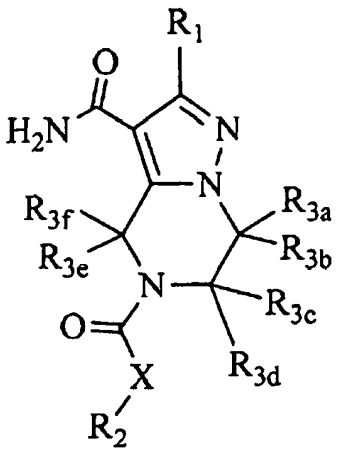


(I)

及其醫藥學上可接受之鹽。該等式(I)化合物抑制蛋白激酶活性，因此使其適用作抗癌劑。

【英文】

The invention provides compounds of Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of Formula (I) inhibit protein kinase activity thereby making them useful as anticancer agents.

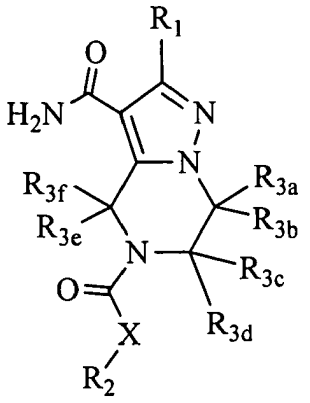
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

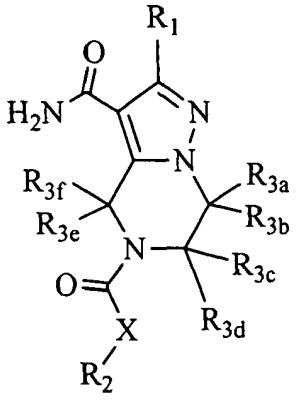
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X獨立地選自O及NH；

R_1獨立地選自經1-5個R_5取代之碳環基，及包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子且經1-5個R_5取代之雜環基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、$-C(=O)NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}及R_{3f}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$碳環基及經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_4獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之-

$(CR_dR_d)_r$-C_{3-6}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_b$及-$(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

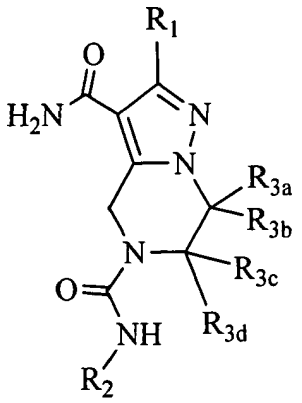
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_r$-芳基、-$(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_f$、SR_f及-$(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H；視情況經F、Cl、Br取代之C_{1-5}烷基；C_{3-6}環烷基；及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(II)：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_1獨立地選自經1-4個R_5取代之芳基，及包含碳原子及1至3個選自N、NR_4、O、S之雜原子且經1-4個R_5取代之5至12員雜芳基；

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、-C(=O)NR_aR_a、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)R_b、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-碳環基及經1-3個R_8取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}、或R_{3e}及R_{3f}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經0-5個R_e取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自

N、O、S之雜原子且經0-5個R_e取代之雜環；

R_4獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-(CH_2)_rCN$、$-(CH_2)_rOR_b$、$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、經0-3個$R_e$取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個$R_e$取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-

5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_f$、SR_f及-$(CH_2)_rNR_fR_f$；

R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

3. 如請求項2之化合物，其中：

R_1獨立地選自芳基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、噠咔基、三咔基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基，各經1-4個R_4及R_5取代；

R_4在每次出現時獨立地選自H及經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、-OR_b、-$S(O)_pR_c$、-CN、-OR_b、-

$(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNHC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$、經0-3個R_e取代之$(CH_2)_r$-碳環基及經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

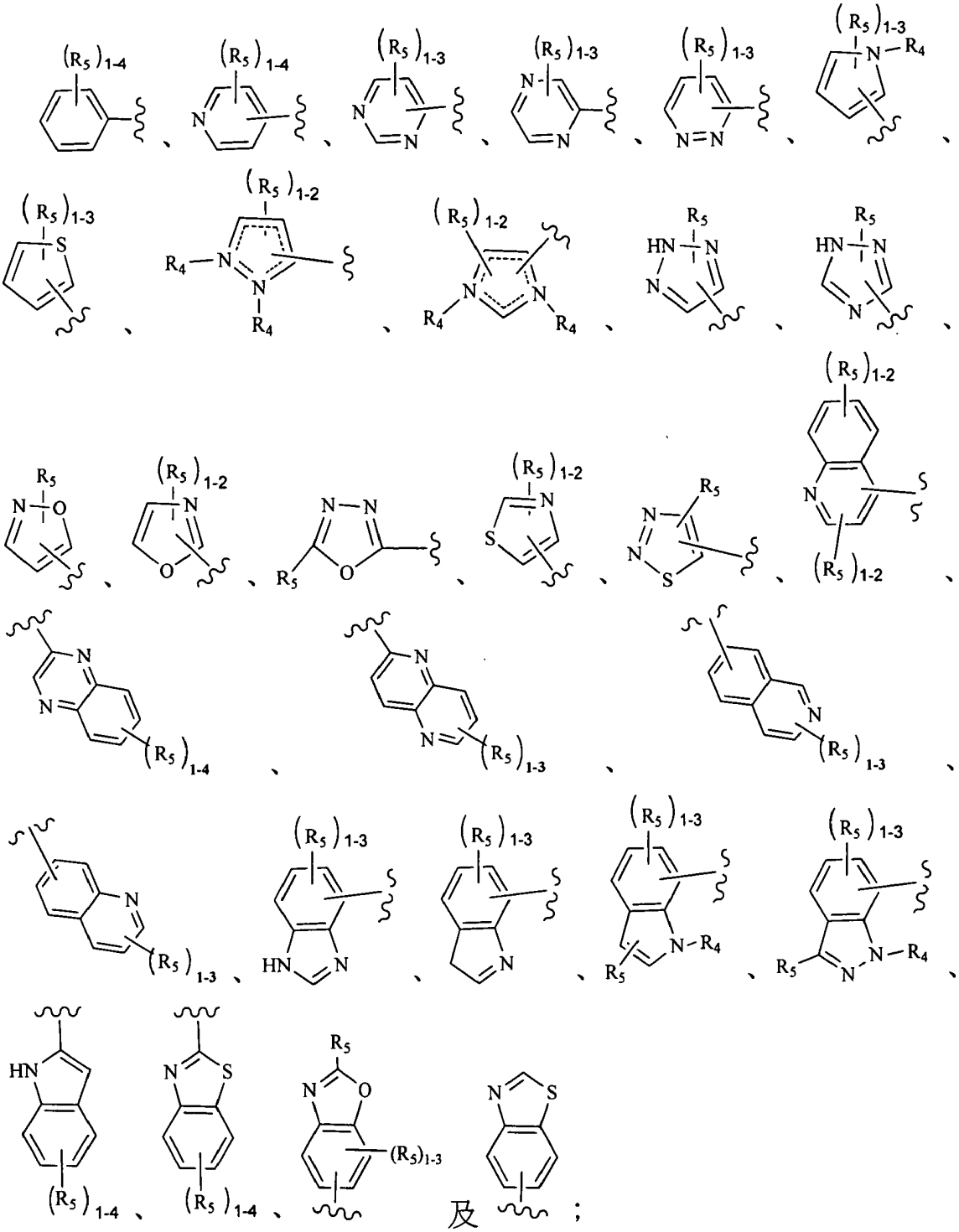
R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

4. 如請求項3之化合物，其中：

R_1獨立地選自：



R_4在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、=O、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNHC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$、-

$(CH_2)_rNHS(O)_2NR_aR_a$、$-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$、$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基及經0-3個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

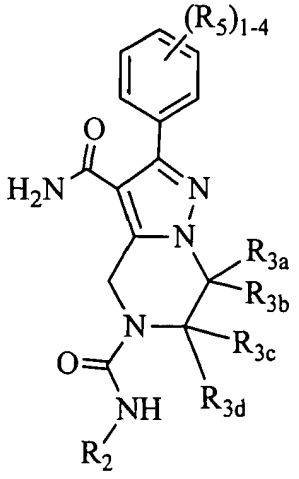
R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基及CO_2H；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

5. 如請求項4之化合物，其具有式(III)：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_2獨立地選自(i)視情況經以下取代之烷基：F、Cl、Br、OR_b、CN、NR_aR_a、$-C(=O)NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經1-8個R_7取代之碳環基，及包含碳原子及1至4個選自N、NR_6、O、S之雜原子且經1-8個R_7取代之雜環基，(ii)經1-8個R_7取代之環烷基，及(iii)經1-8個R_7取代之環雜烷基；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CN、經1-3個R_8取代之C_{1-4}烷基、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r$-碳環基及經1-3個R_8取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

或者，R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代；

或者，R_{3a}及R_{3c}或R_{3b}及R_{3d}一起形成包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子且經1-5個R_8取代之雜環；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_6獨立地選自H、$-C(=O)R_b$、$-CO(=O)R_b$、$-S(O)_pR_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CR_dR_d)_rCN$、NO_2、$-(CR_dR_d)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、-

$NR_aC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2NR_aR_a$、$-NR_aS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CR_dR_d)_r$-雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0-5個R_e取代之C_{1-4}烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、經0-5個R_f取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、$-(CH_2)_rOR_f$、SR_f及$-(CH_2)_rNR_fR_f$；

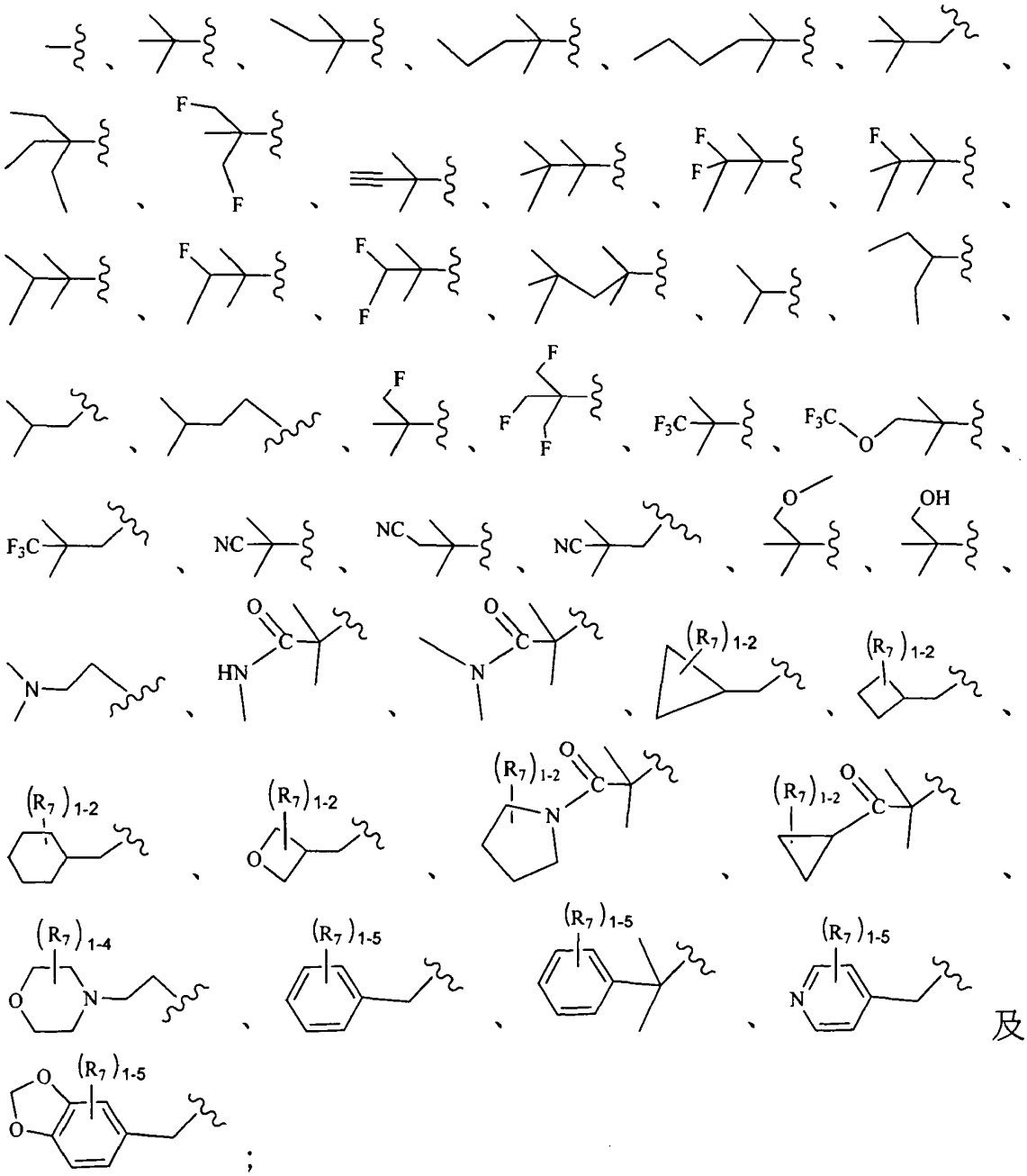
R_f在每次出現時獨立地選自H、C_{1-5}烷基、C_{3-6}環烷基及苯基，或R_f及R_f連同其共同連接之氮原子一起形成視情況經C_{1-4}烷基取代之雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

6. 如請求項5之化合物，其中：

R_2獨立地選自：

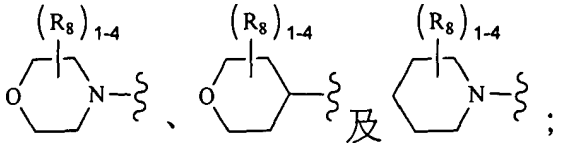


及

；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$、$C(CH_3)_2F$、$C(=O)NH$-C_{3-6}環

烷基、C(=O)NH-雜環基及-CH_2-雜環基，其中該雜環基獨立地選自：



R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、-$S(O)_pR_c$、-CN、-OR_b、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基及經0-3個R_e取代之芳基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、-$(CH_2)_rCN$、NO_2、-$(CH_2)_rOR_b$、-$S(O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-NR_aR_a、-$C(=O)NR_aR_a$、-$NHC(=O)R_b$、-$NHC(=O)OR_b$、-$OC(=O)NR_aR_a$、-$NHC(=O)NR_aR_a$、-$C(=O)OR_b$、-$S(O)_2NR_aR_a$、-$NHS(O)_2NR_aR_a$、-$NHS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、-$(CH_2)_rOR_b$及-$(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳環基及經0-5個R_e取代之-$(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

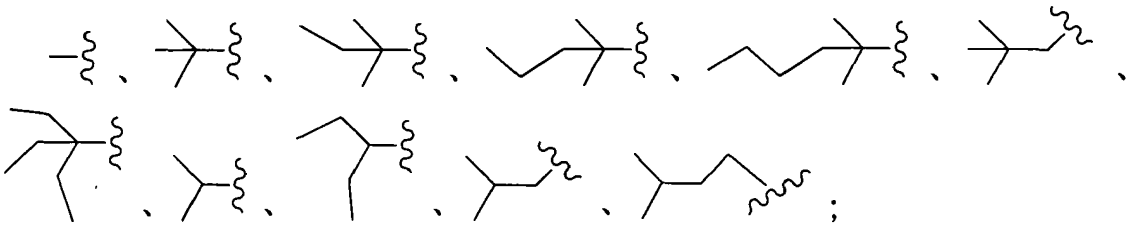
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

7. 如請求項6之化合物，其中：

R_2獨立地選自：



；

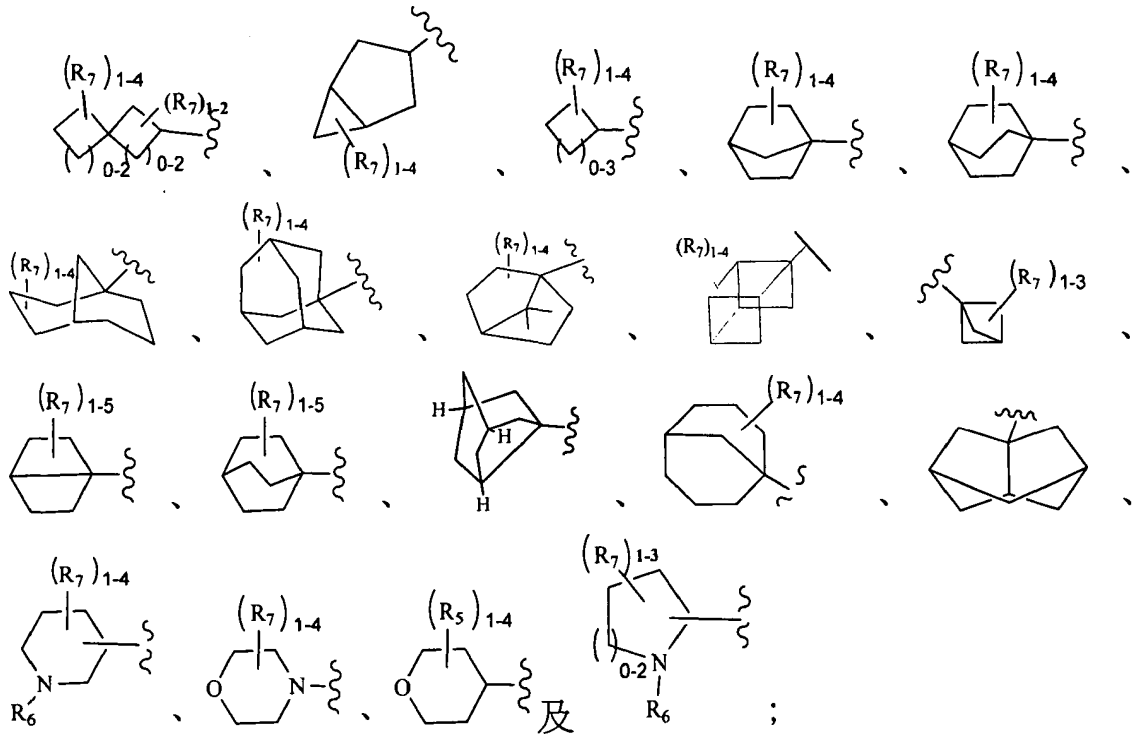
R_{3a}及R_{3b}獨立地為H；

R_{3c}及R_{3d}獨立地為H；

R_5在每次出現時獨立地選自H、F、Cl及Br。

8. 如請求項5之化合物，其中：

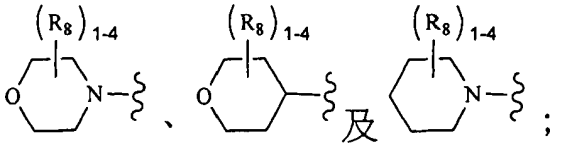
R_2獨立地選自：



及

；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自H、CH_2CH_3、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC_{1-4}$烷基、CH_2F、CHF_2、CH_2CH_2F、CF_3、CH_2OCHF_2、CH_2CN、CH_2CH_2CN、CH_2OC_{1-4}烷基、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$、$C(CH_3)_2F$、C(=O)NH-C_{3-6}環烷基、C(=O)NH-雜環基及-CH_2-雜環基，其中該雜環基獨立地選自：



R_{3c}及R_{3d}獨立地選自H、CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3及C_{3-6}環烷基；

R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基及經0-3個R_e取代之芳基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、=O、$-(CH_2)_rCN$、NO_2、$-(CH_2)_rOR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)R_b$、$-NHC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、$-NHS(O)_2NR_aR_a$、$-NHS(O)_2R_c$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r$-雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代

之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

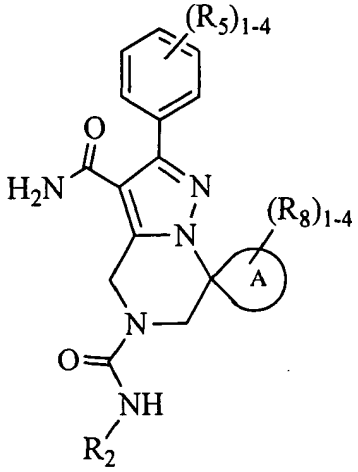
R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

9. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{3a}及R_{3b}、或R_{3c}及R_{3d}連同其共同連接之碳原子一起形成螺碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，各經1-5個R_8取代。

10. 如請求項9之化合物，其具有式(IV)：

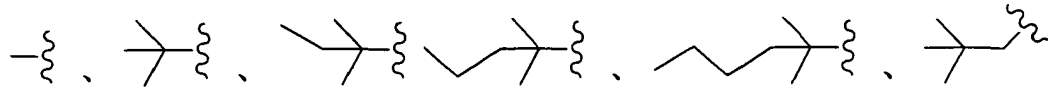


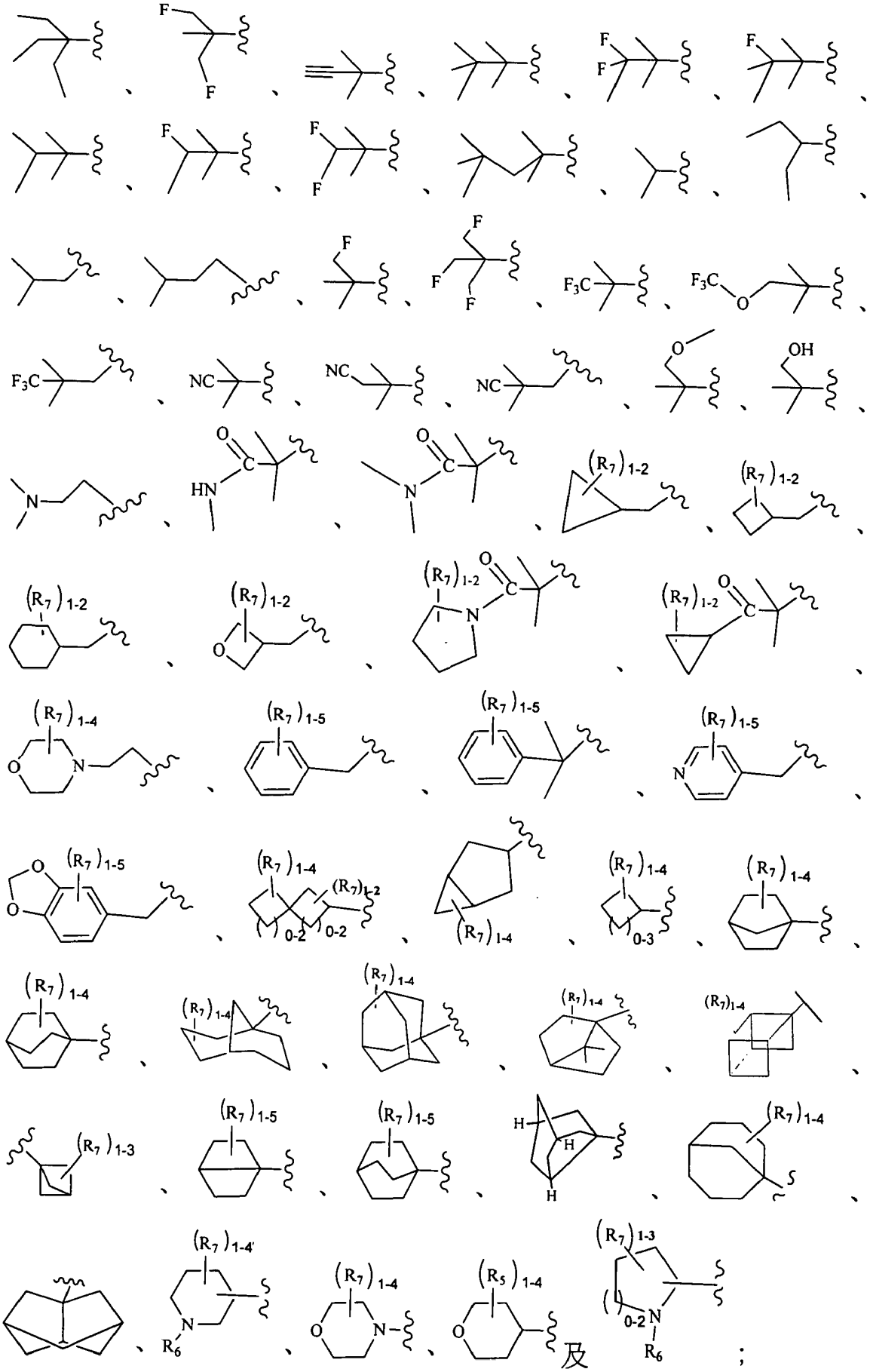
(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為C_{3-6}環烷基或雜環基；

R_2獨立地選自：





R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、

F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)R_b$、$-NHC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_8在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$芳基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基、CO_2H、$-(CH_2)_rOR_b$及$-(CH_2)_rNR_aR_a$；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及$-(CH_2)_r-C_{3-6}$環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

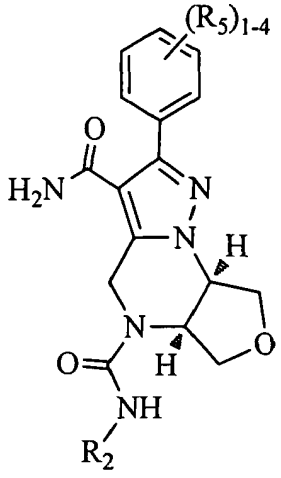
r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

11. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_{3a}及R_{3c}一起形成碳環或包含碳原子及1至4個選自N、O、S之雜原子的雜環，其中該碳環或雜環經1-5個R_8取代；及

R_{3b}及R_{3d}獨立地選自H及C_{1-4}烷基。

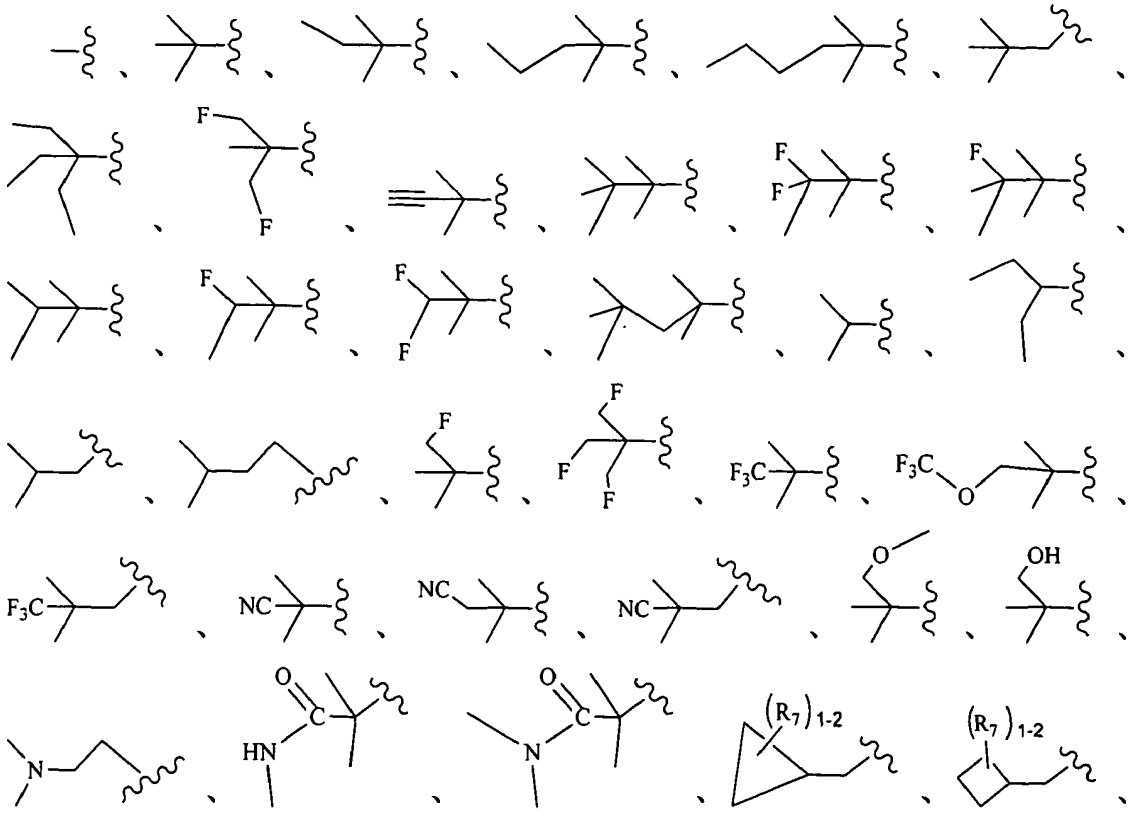
12. 如請求項11之化合物，其具有式(V)：

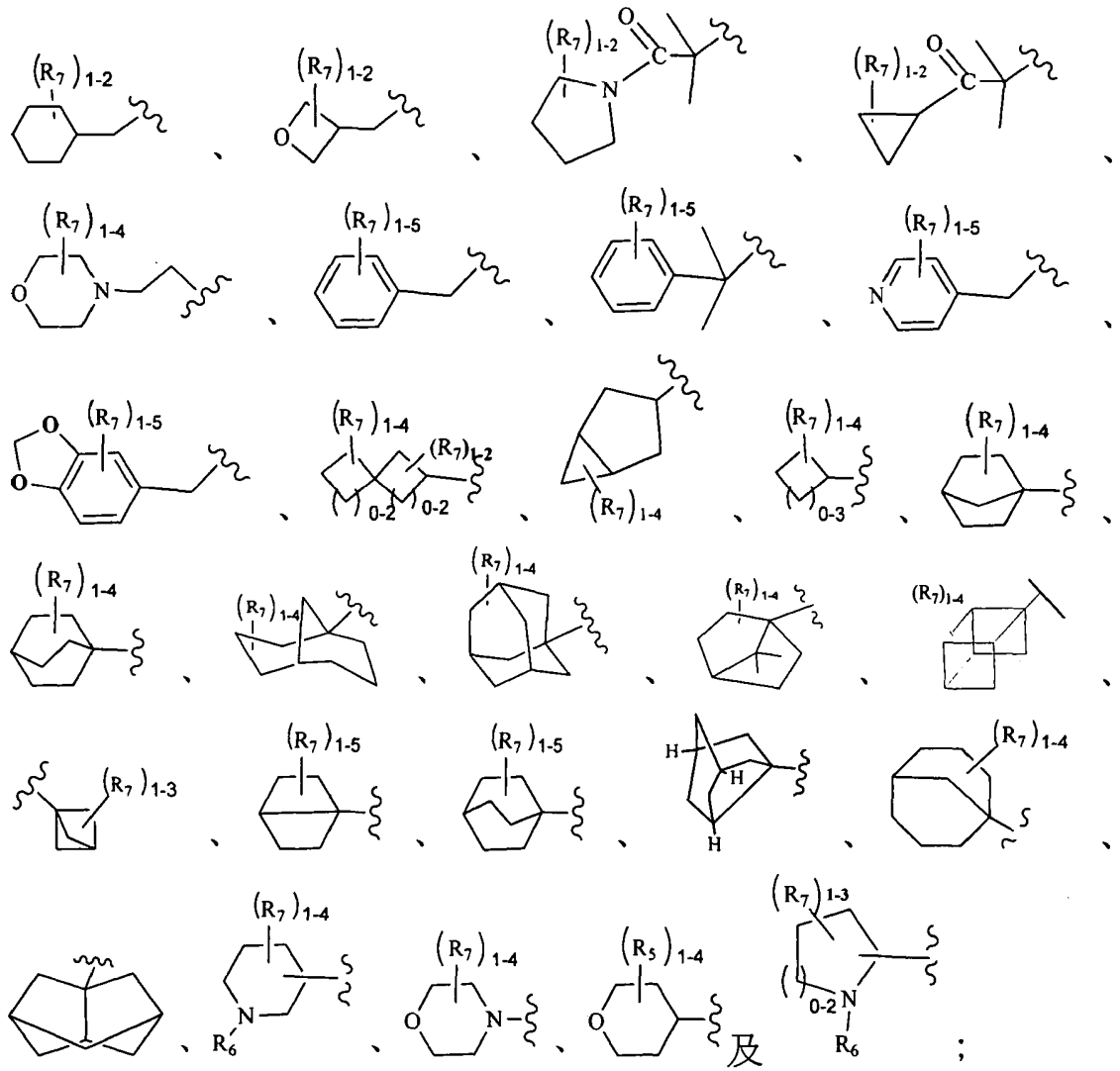


(V)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_2獨立地選自





R_5在每次出現時獨立地選自H、經0-3個R_e取代之C_{1-4}烷基、F、Cl、Br、$-S(O)_pR_c$、-CN、$-OR_b$、NR_aR_a、C_{3-6}環烷基、經0-3個R_e取代之芳基及經0-3個R_e取代之雜環基；

R_7在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NO_2、$-OR_b$、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)R_b$、$-NHC(=O)OR_b$、$-OC(=O)NR_aR_a$、$-NHC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_2NR_aR_a$、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_a在每次出現時獨立地選自H、CN、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳環基及經0-5個R_e取代之$-(CH_2)_r-$雜環

基；或R_a及R_a連同其共同連接之氮原子一起形成經0-5個R_e取代之雜環；

R_b在每次出現時獨立地選自H、經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}烯基、經0-5個R_e取代之C_{2-6}炔基、經0-5個R_e取代之芳基及經0-5個R_e取代之雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0-5個R_e取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳環基及雜環基；

R_e在每次出現時獨立地選自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、CO_2H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及-$(CH_2)_r$-C_{3-6}環烷基；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；及

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

13. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至12中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

14. 一種如請求項1至12中任一項之化合物之用途，其係用於製造用以抑制患者之酪蛋白激酶Iδ/ε活性之藥劑。

15. 一種如請求項13之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療病理病狀與酪蛋白激酶Iδ/ε之活化相關之疾病的藥劑。

16. 如請求項15之用途，其中該疾病係選自晝夜節律病症、神經退化性疾病及癌症。