



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I725004 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：104140878

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 04 日

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

A61K31/4985(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/05 美國

62/088,068

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

美國

美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：艾倫 雪莉 ALLEN, SHELLEY (US)；波義斯 馬克 勞倫斯 BOYS, MARK LAURENCE (US)；琦卡艾莉 馬克 J CHICARELLI, MARK J. (US)；菲爾 傑布萊德福特 FELL, JAY BRADFORD (US)；費雪兒 約翰 P FISCHER, JOHN P. (US)；高狄諾 約翰 GAUDINO, JOHN (US)；希肯 艾瑞克 詹姆斯 HICKEN, ERIK JAMES (US)；漢克林 羅蘭德 傑 HINKLIN, RONALD JAY (US)；凱雷瑟 克里斯多夫 F KRASER, CHRISTOPHER F. (US)；賴爾德 伊連恩 LAIRD, ELLEN (US)；羅賓森 約翰 E ROBINSON, JOHN E. (US)；唐 托尼 P TANG, TONY P. (US)；伯吉斯 羅倫斯 E BURGESS, LAURENCE E. (US)；雷傑 羅柏特 安德魯 RIEGER, ROBERT ANDREW (US)；潘尼格 傑德 PHENEGER, JED (US)；佐藤嘉高 SATOH, YOSHITAKA (JP)；雷夫索里 卡特琳娜 LEFOTHERIS, KATERINA (US)；萊希哲 萊吉 K RAHEJA, RAJ K. (US)；班奈特 布萊登 L BENNETT, BRYDON L. (NZ)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/055645A1

審查人員：陳世芹

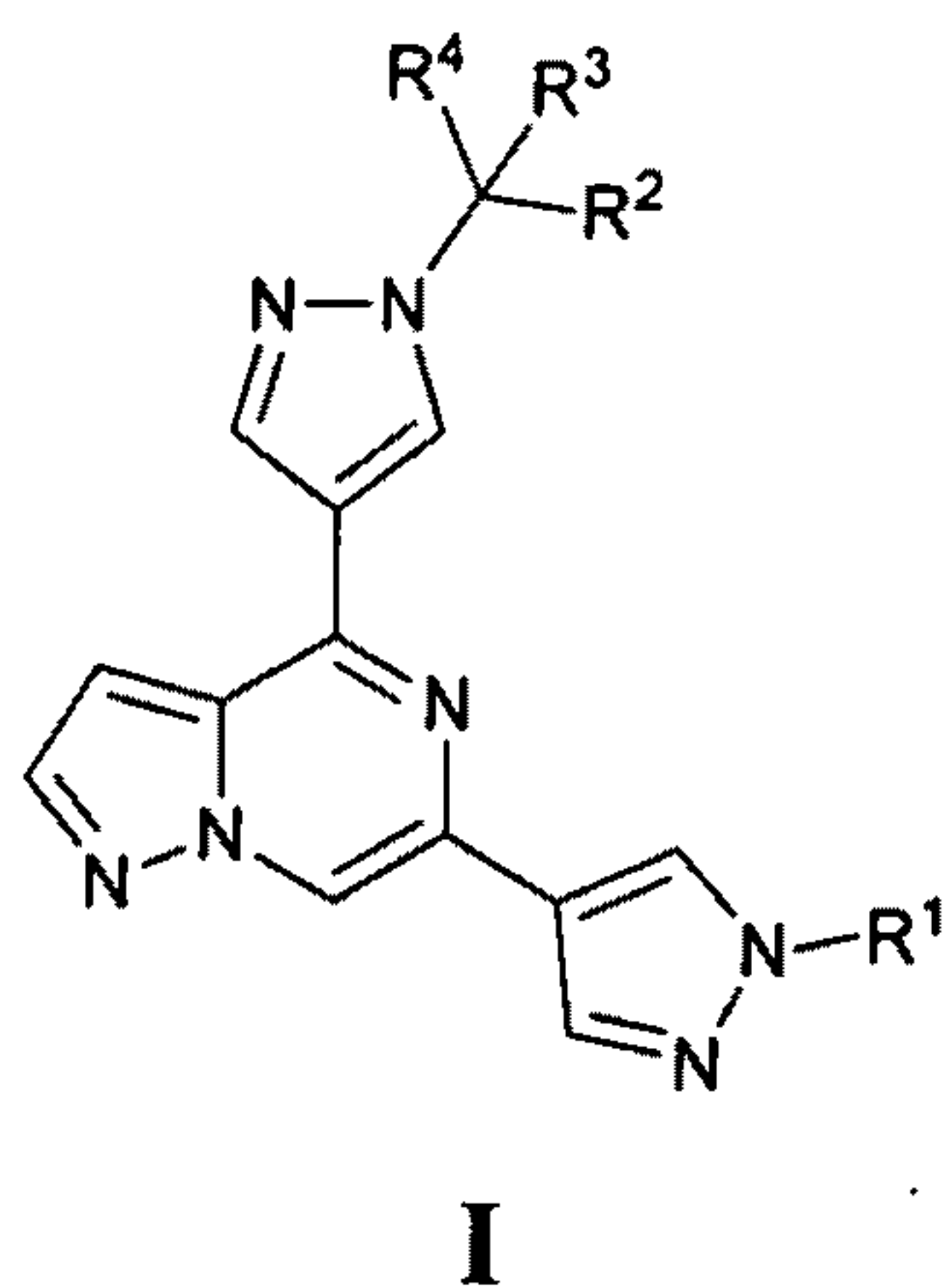
申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 264 頁

(54)名稱

4,6-經取代之吡唑并〔1,5-a〕吡嘧

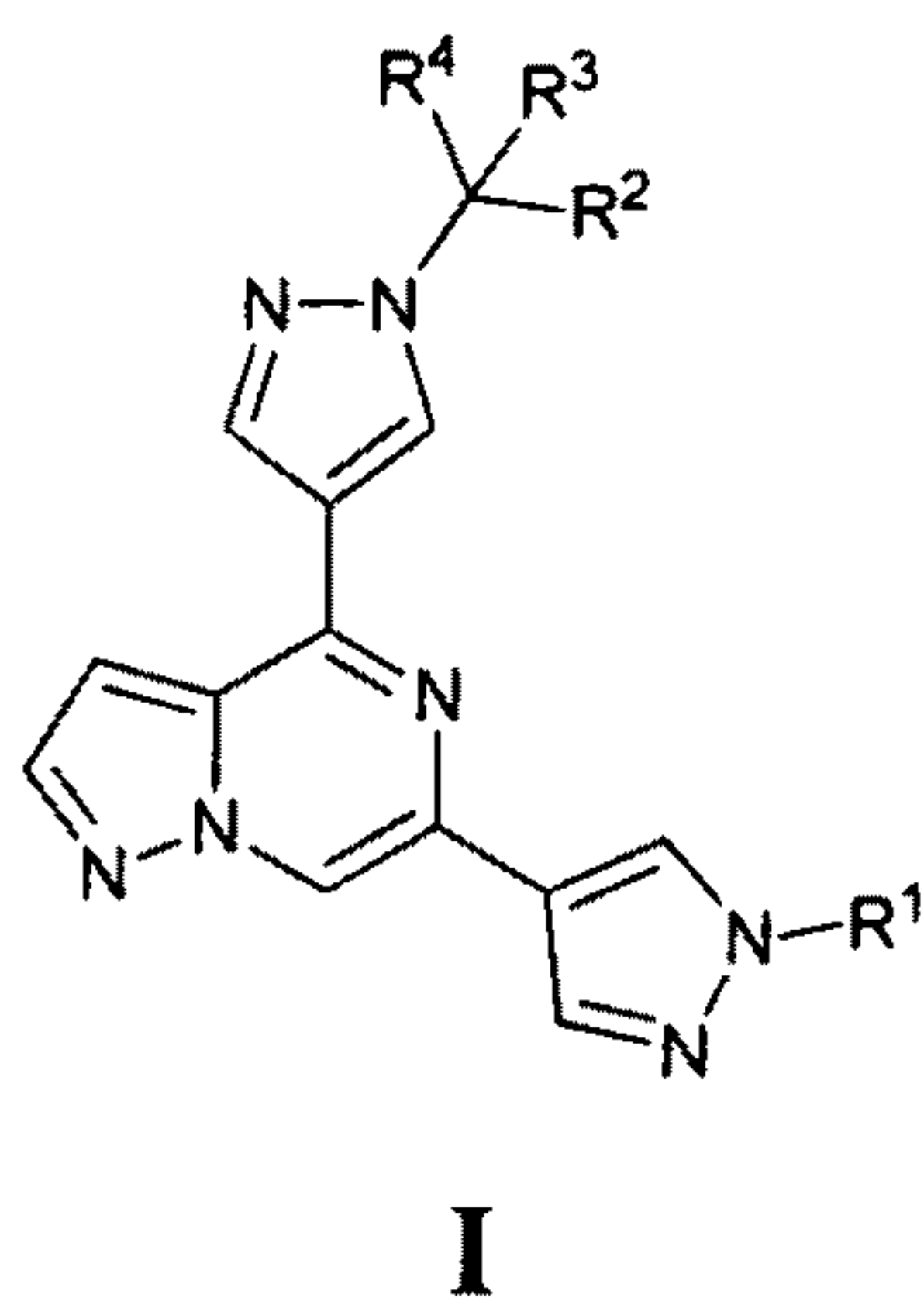
(57)摘要

式 I 化合物：



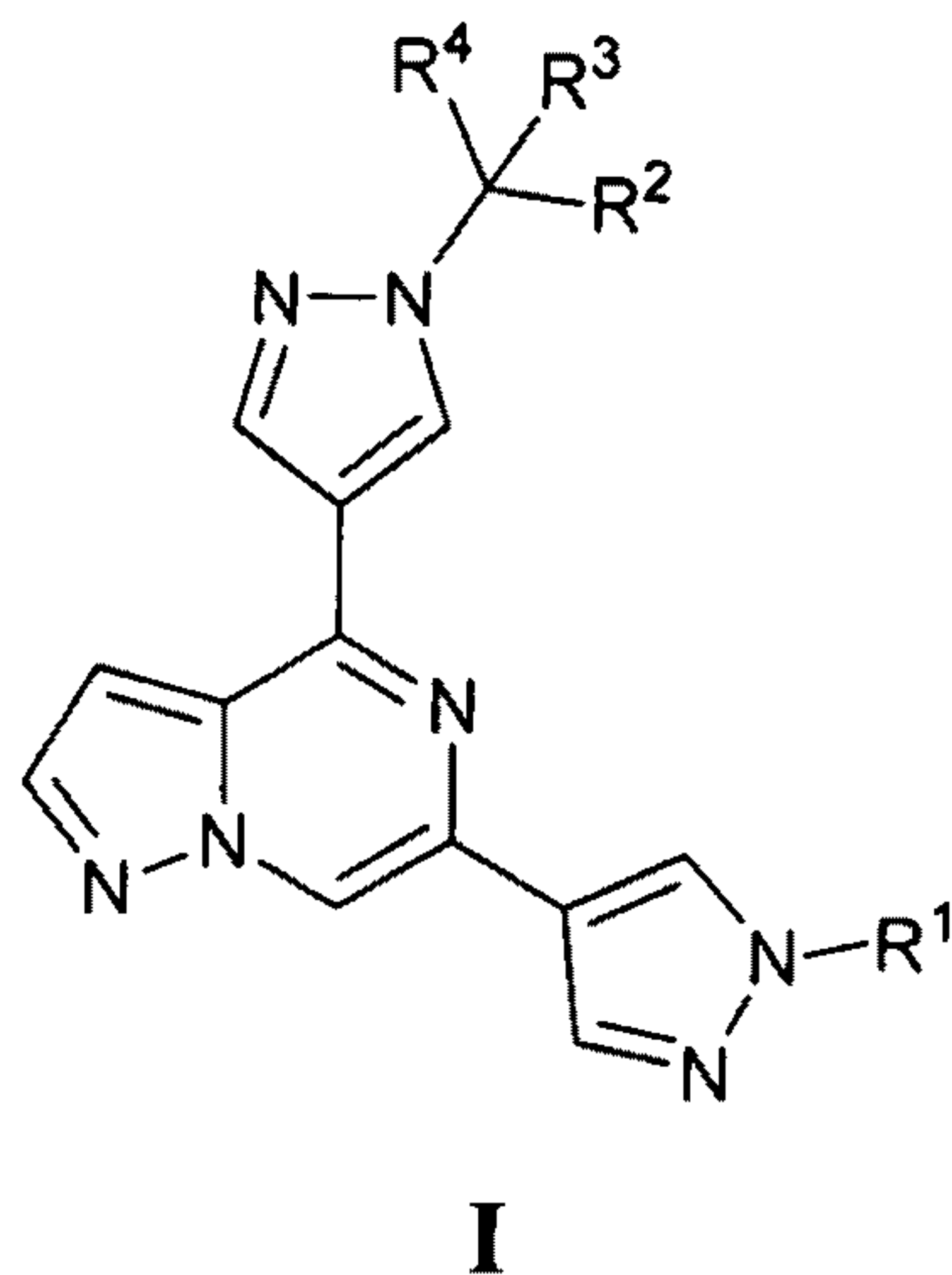
及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物為一或多種 JAK 激酶之抑制劑且適用於治療 JAK 激酶相關疾病及病症，諸如自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞排斥以及血液學病症及惡性病及其共發病，其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 具有本說明書中所提供之含義。

Compounds of Formula I:



and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof in which R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the specification, are inhibitors of one or more JAK kinases and are useful in the treatment of JAK kinase-associated diseases and disorders, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, rejection of transplanted organs, tissues and cells, as well as hematologic disorders and malignancies and their co-morbidities.

特徵化學式：



I725004

發明摘要

※ 申請案號：104140878

※ 申請日：104年12月4日

※IPC 分類：**C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

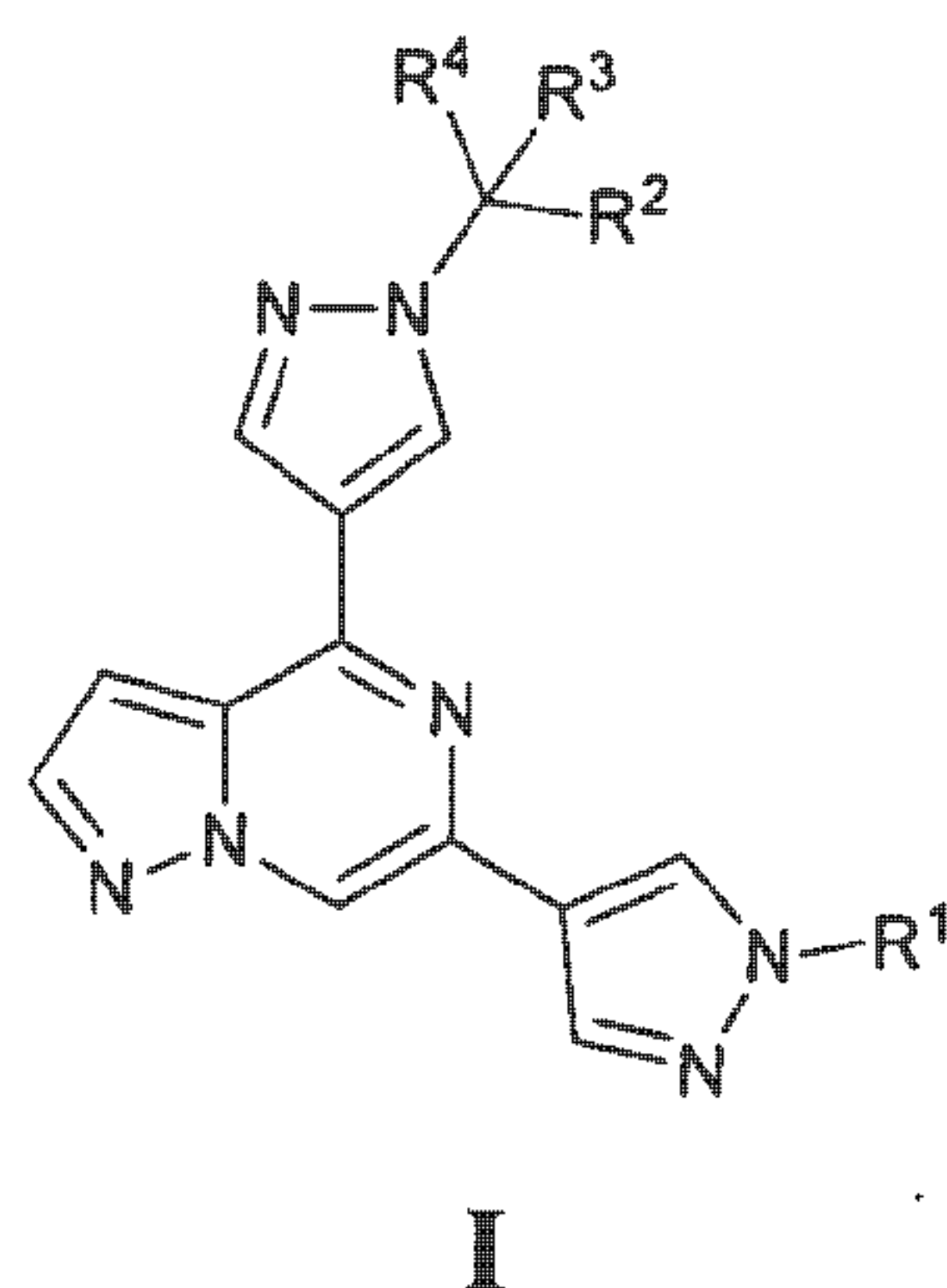
【發明名稱】（中文/英文）

4,6-經取代之吡唑并[1,5-a]吡嘧

4,6-SUBSTITUTED-PYRAZOLO[1,5-a]PYRAZINES

【中文】

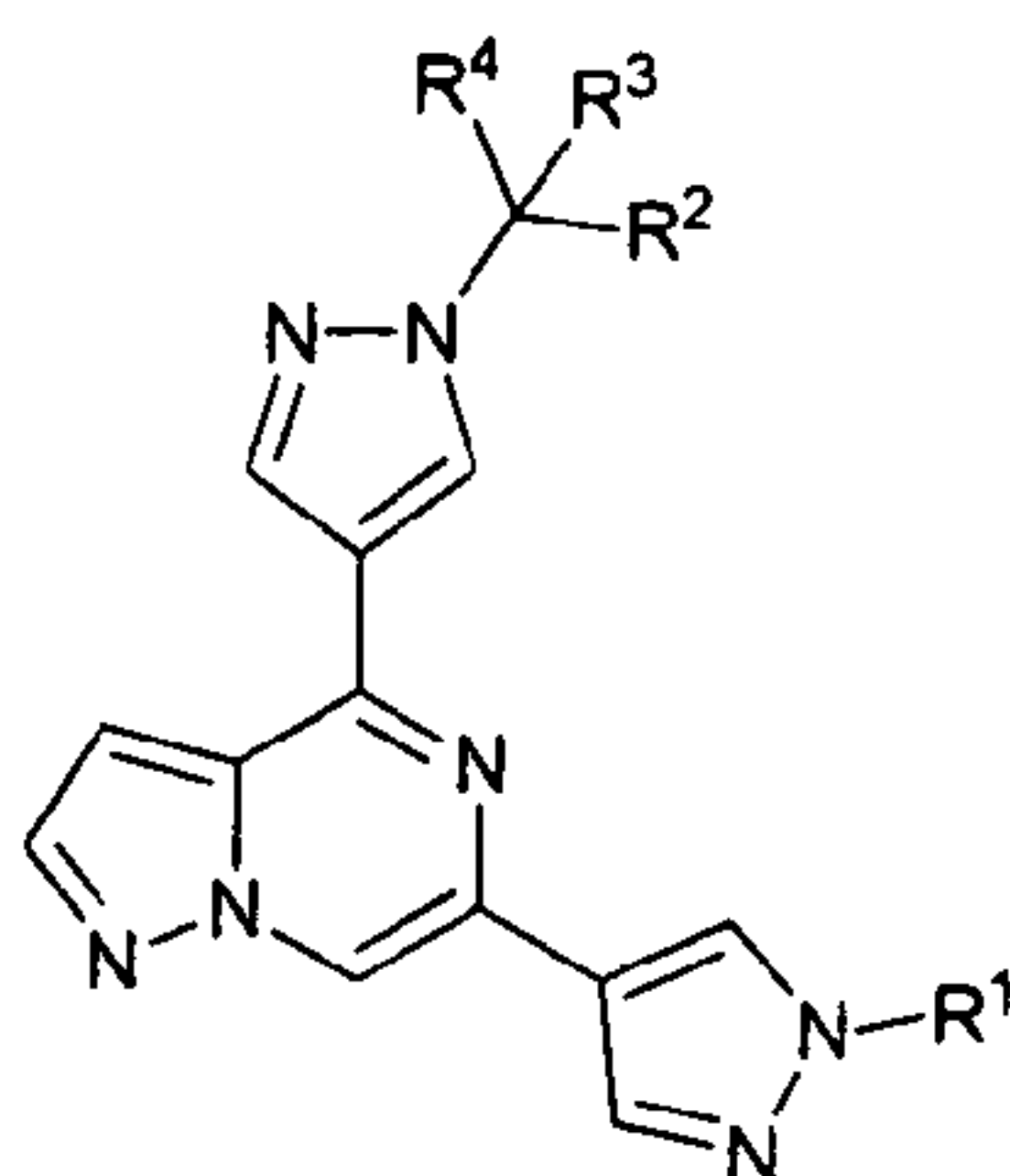
式 I 化合物：



及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物為一或多種 JAK 激酶之抑制劑且適用於治療 JAK 激酶相關疾病及病症，諸如自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞排斥以及血液學病症及惡性病及其共發病，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 具有本說明書中所提供之含義。

【英文】

Compounds of Formula I:



I

and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof in which R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the specification, are inhibitors of one or more JAK kinases and are useful in the treatment of JAK kinase-associated diseases and disorders, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, rejection of transplanted organs, tissues and cells, as well as hematologic disorders and malignancies and their co-morbidities.

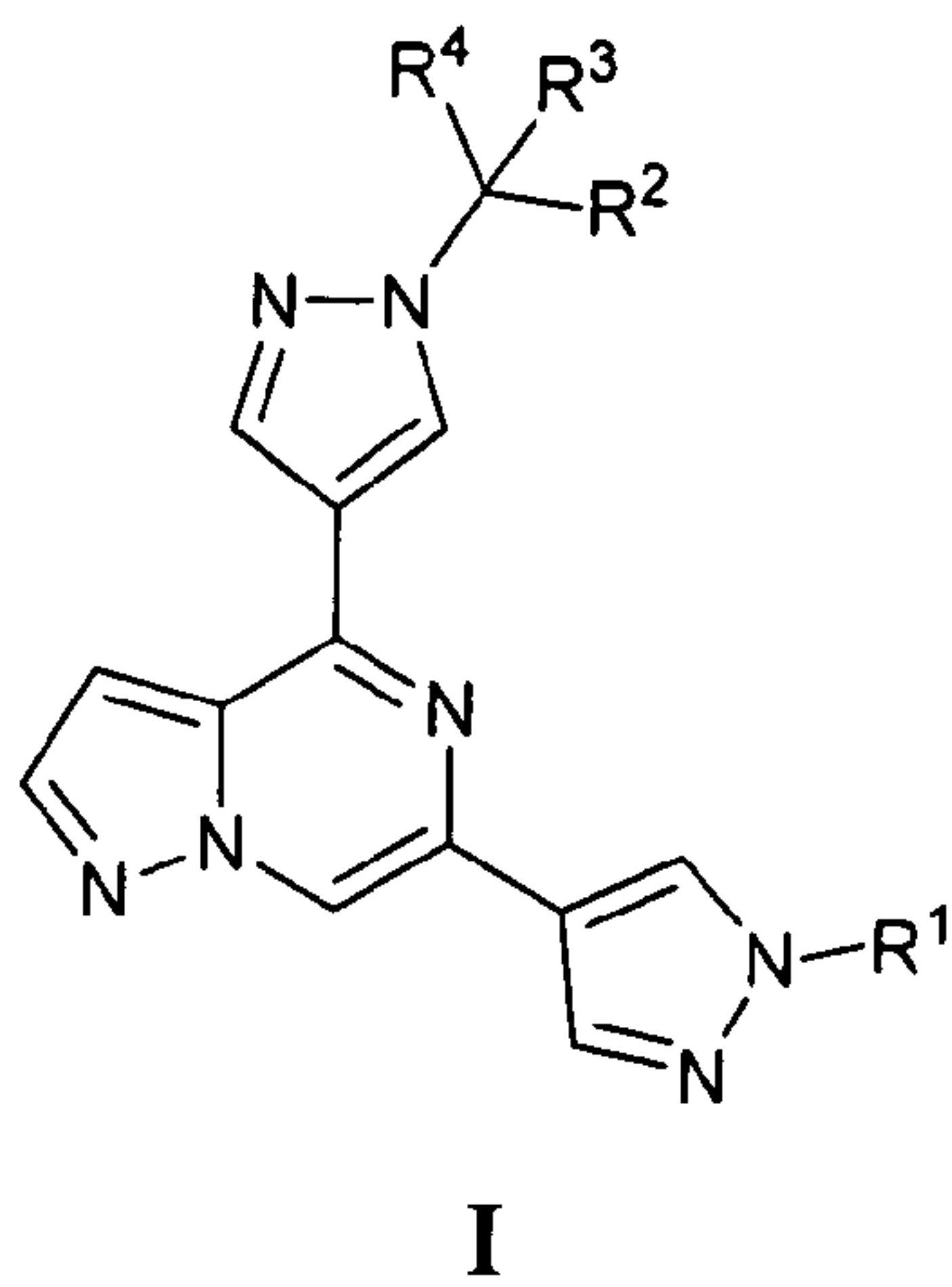
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【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】：



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】(中文/英文)

4,6-經取代之吡唑并[1,5-a]吡啶

4,6-SUBSTITUTED-PYRAZOLO[1,5-a]PYRAZINES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、用於製造該等化合物之方法及該等化合物在治療中之用途。更特定言之，本發明係關於 4,6-經取代之吡唑并[1,5-a]吡啶化合物，其為 JAK 激酶抑制劑。特定言之，該等化合物為 Tyk2、JAK1、JAK2 及/或 JAK3 之抑制劑，且適用於治療 JAK 激酶相關疾病，諸如自體免疫性疾病、炎性疾病、器官、組織及細胞移植排斥反應，以及血液學病症及惡性病。

【先前技術】

【0002】 非受體細胞內酪胺酸激酶之 Janus 激酶(JAK)家族之成員為細胞因子信號轉導之組件。已鑑別四個家族成員：JAK1、JAK2、JAK3 及 Tyk2。該等 JAK 在由 I 型及 II 型細胞因子受體介導之細胞內信號傳遞中起關鍵作用。特定細胞因子受體鏈與特定 JAK 激酶締合(綜述於 O'Sullivan 等人, Mol. Immunol., 2007, 44:2497；Murray J., Immunol., 2007, 178:2623 中)。在細胞因子與其受體結合後，JAK 得以活化且使該等受體磷酸化，從而在信號轉導因子及轉錄活化因子(STAT)家族之特定成員中產生針對其他信號傳遞分子的對接位點。在磷酸化後，STAT 二聚，易位至細胞核且使參與多種細胞類型之發育、生長、分化及維持的基因的表現活化。由 JAK 激酶介導之細胞因子誘導之反應在宿主防禦中非常重要，且當失調時在免疫性或炎性疾病、免疫缺乏及惡性病之發病中起作用(O'Sullivan 等人, Mol. Immunol., 2007, 44:2497)。利用 JAK/STAT 之細胞因子之水平升高或降低已牽涉許多疾病狀態。另外，多種疾病中已報導 I 型及 II 型細胞因子受體、JAK 激酶、STAT 蛋白及諸如磷酸酪胺酸磷酸酶、SOCS 蛋白、PIAS 蛋白之 JAK/STAT 調節蛋白的突變或多形性。當失調時，JAK 介導之反應可正面或負面影響細胞，從而分別導致過度活化以及惡性病或免疫及造血缺陷，

且表明使用 JAK 激酶抑制劑之效用。JAK/STAT 信號傳遞途徑涉及多種過度增殖及癌症相關過程，包括細胞週期進展、細胞雕亡、血管生成、侵襲、轉移及逃避免疫系統(Haura 等人, *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(6), 315-324；Verna 等人, *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003, 22, 423-434)。另外，JAK/STAT 信號傳遞途徑在造血細胞起源及分化以及調節促炎性及消炎性及免疫反應中非常重要(O'sullivan 等人, *Molecular Immunology* 2007, 44:2497)。由於細胞因子利用不同類型的 JAK 激酶(O'Sullivan 等人, *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497；Murray J., *Immunol.*, 2007, 178:2623)，故在與特定細胞因子相關之疾病中或在與 JAK/STAT 途徑中之突變或多形性相關之疾病中具有不同的家族內選擇性輪廓的 JAK 激酶的拮抗劑可能有效用。

【0003】 JAK3 缺乏小鼠展現嚴重聯結性免疫缺乏症候群(scid)。否則將健康之動物中的淋巴細胞發育障礙支持靶向 JAK3 對於與淋巴細胞活化相關之疾病的效用。

【0004】 除 JAK3 缺乏小鼠之 scid 表型以外，經由 JAK3 相關之 γ 共用鏈在炎性及免疫反應中進行信號傳遞之細胞因子的表現升高表明 JAK3 抑制劑可阻止 T 細胞活化且預防移植手術後之移植物排斥反應或對罹患自體免疫性或炎性病之患者提供治療效益(綜述於 O'Sullivan 等人, *Mol. Immunol.*, 2007, 44:2497；Murray J., *Immunol.*, 2007, 178:2623 中)。

【0005】 已描述酪胺酸激酶 JAK3 之抑制劑適用作免疫抑制劑(參見例如美國專利 6,313,129；Borie 等人, *Curr. Opin. Investigational Drugs*, 2003, 4:1297)。JAK3 亦顯示在肥大細胞介導之過敏反應及炎性疾病中起作用。

【0006】 JAK1 缺乏及/或 JAK2 缺乏動物無法存活。研究已確定獲得性活化 JAK2 突變(JAK2V617F)在諸如真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及特發性骨髓纖維化之骨髓增殖性病中高度盛行且在若干種其他疾病中的程度較低。突變 JAK2 蛋白能够在不存在細胞因子刺激之情況下活化下游信號傳遞，從而引起自發性生長及/或對細胞因子之過敏反應，且據信在驅動此等疾病方面起作用(Percy, M.J.及 McMullin, M.F., *Hematological Oncology*, 2005, 23(3-4), 91-93)。其他惡性病中已描述引起 JAK2 功能失調之其他突變或易位(Ihle J.N.及 Gilliland D.G., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2007,

17:8; Sayyah J.及 Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117)。已描述 JAK2 抑制劑適用於骨髓增殖性疾病(Santos 等人, Blood, 2010, 115:1131; Barosi G. 及 Rosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129; Atallah E.及 Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663)。更罕見地，血液學惡性病中已報導 JAK1 及 JAK3 中之突變(Vainchecker 等人, Semin. Cell Dev. Biol., 2008, Aug. 1; 9(4):385-93)。JAK 家族激酶抑制劑可能適用於此等情形(Sayyah J.及 Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117)。另外，利用 JAK2 進行信號傳遞之細胞因子的過度表現已牽涉諸多疾病狀態(利用 JAK2 之細胞因子綜述於 O'Sullivan 等人, Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623 中)。

【0007】 已報導 JAK1 與其他 JAK1 分子一起或與 JAK2 或 JAK3 協作進行信號傳遞，視細胞因子輸入而定(利用 JAK1 之細胞因子綜述於 O'Sullivan 2007, Murray 2007 中)。經由 JAK1 進行信號傳遞之細胞因子的水平升高已牽涉許多免疫性及炎性疾病。JAK1 或 JAK 家族激酶拮抗劑可能適用於調節或治療此種疾病。

【0008】 Tyk2 缺乏動物對若干類型病原體展現遲鈍免疫反應且對一些自體免疫性疾病之敏感性較低。此表型支持抑制 Tyk2 在特定疾病情形中之效用。特定言之，靶向 Tyk2 對於治療 IL-12、IL-23 或 1 型 IFN 介導之疾病而言看似為一種有前景之策略。此等包括但不限於變形性關節炎、多發性硬化、狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病、葡萄膜炎及類肉瘤病(Shaw, M.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann, R.A.,及 Shevach, E.M., Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118; Watford 等人, Immunol. Rev., 2004, 202:139)。

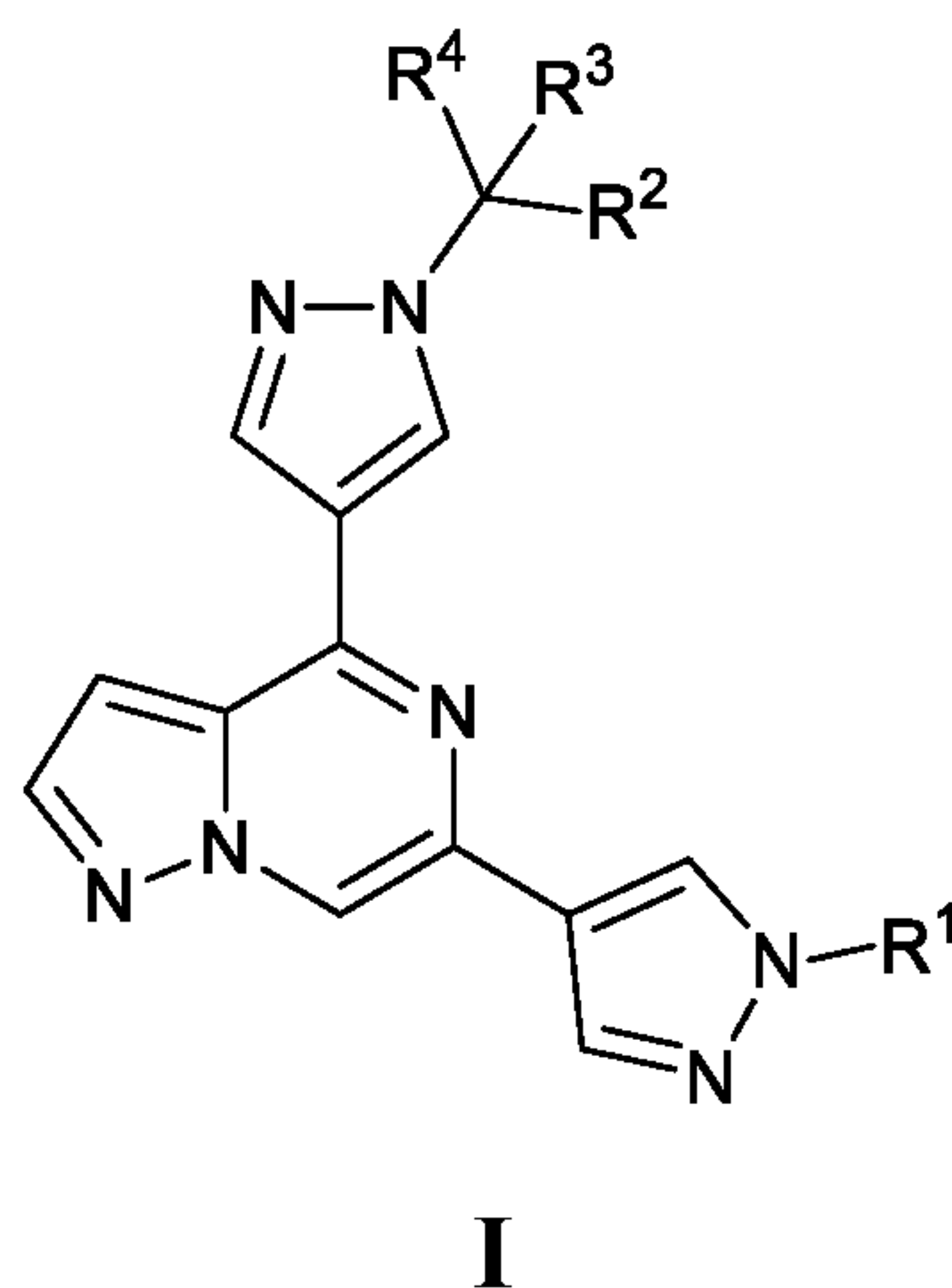
【0009】 國際公開案第 WO 2011/130146 號(Array BioPharma Inc.)及第 WO 2013/055645 號(Array BioPharma Inc.)揭示作為一或多種 JAK 激酶之抑制劑的 5,7-經取代之咪唑并[1,2-c]嘧啶，其適用於治療自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞之排斥反應以及血液學病症及惡性病及其共發病。

【0010】 仍需要用於治療自體免疫性疾病、炎性疾病、器官、組織及細胞移植排斥反應以及血液學病症及惡性病的化合物及方法。

【發明內容】

【0011】 現已發現 4,6-經取代之吡唑并[1,5-a]吡啶化合物為一或多種 JAK 激酶之抑制劑且適用於治療 JAK 激酶相關疾病及病症，包括自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞排斥反應，以及血液學病症及惡性病及其共發病。

【0012】 更特定言之，本文中提供通式 **I** 化合物：



及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文中所定義。

【0013】 本文中亦提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0014】 本文中亦提供治療由一或多種 JAK 激酶介導(亦即，與其相關)之疾病或病症的方法，該等方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0015】 在一個實施例中，本文中提供一種治療自體免疫性疾病或炎性疾病之方法，該方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0016】 在一個實施例中，本文中提供一種預防自體免疫性疾病或炎症性疾病之方法，該方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0017】 在一個實施例中，本文中提供一種治療器官、組織或細胞移植排斥反應之方法，該方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0018】 在一個實施例中，本文中提供一種預防器官、組織及細胞移植排斥反應之方法，該方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及其醫藥組合物。

【0019】 在另一個實施例中，本文中提供一種治療血液學病症及惡性病之方法，該方法包括向需要此種治療之個體投與治療有效量之如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0020】 本文中亦提供如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於治療，例如用於治療 JAK 激酶相關疾病或病症。

【0021】 本文中亦提供如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於治療自體免疫性疾病及炎症性疾病。

【0022】 本文中亦提供如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於治療器官、組織及細胞移植排斥反應。

【0023】 本文中亦提供如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於治療血液學病症及惡性病。

【0024】 本文中亦提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於製造藥劑以治療 JAK 激酶相關疾病或病症，諸如自體免疫性疾病、炎性疾病，以及器官、組織及細胞移植物排斥反應，以及血液學病症及惡性病。

【0025】 本文中亦提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於製造藥劑以治療血液學病症及惡性病。

【0026】 本文中亦提供一種用於抑制細胞中之 JAK 激酶活性的方法，該方法包括使該細胞與式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物接觸，其中該接觸係在試管內或活體內。在一個實施例中，該細胞為哺乳動物細胞。

【0027】 本文中亦提供一種用於在有需要的個體中治療 JAK 激酶相關疾病或病症之醫藥組合，其包含(a)通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)額外治療劑；及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便同時、單獨或相繼用於治療 JAK 激酶相關病症，其中通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及附加治療劑之量可共同有效地治療 JAK 激酶相關疾病或病症。本文中亦提供包含此種組合之醫藥組合物。本文中亦提供此種組合用於製備藥劑以治療 JAK 激酶相關病症之用途。本文中亦提供包含此種組合以供同時、單獨或相繼使用之商業包裝或產品。

【0028】 本文中亦提供用於製備通式 **I** 化合物之中間物。

【0029】 本文中亦提供本發明化合物之製備方法、分離方法及純化方法。

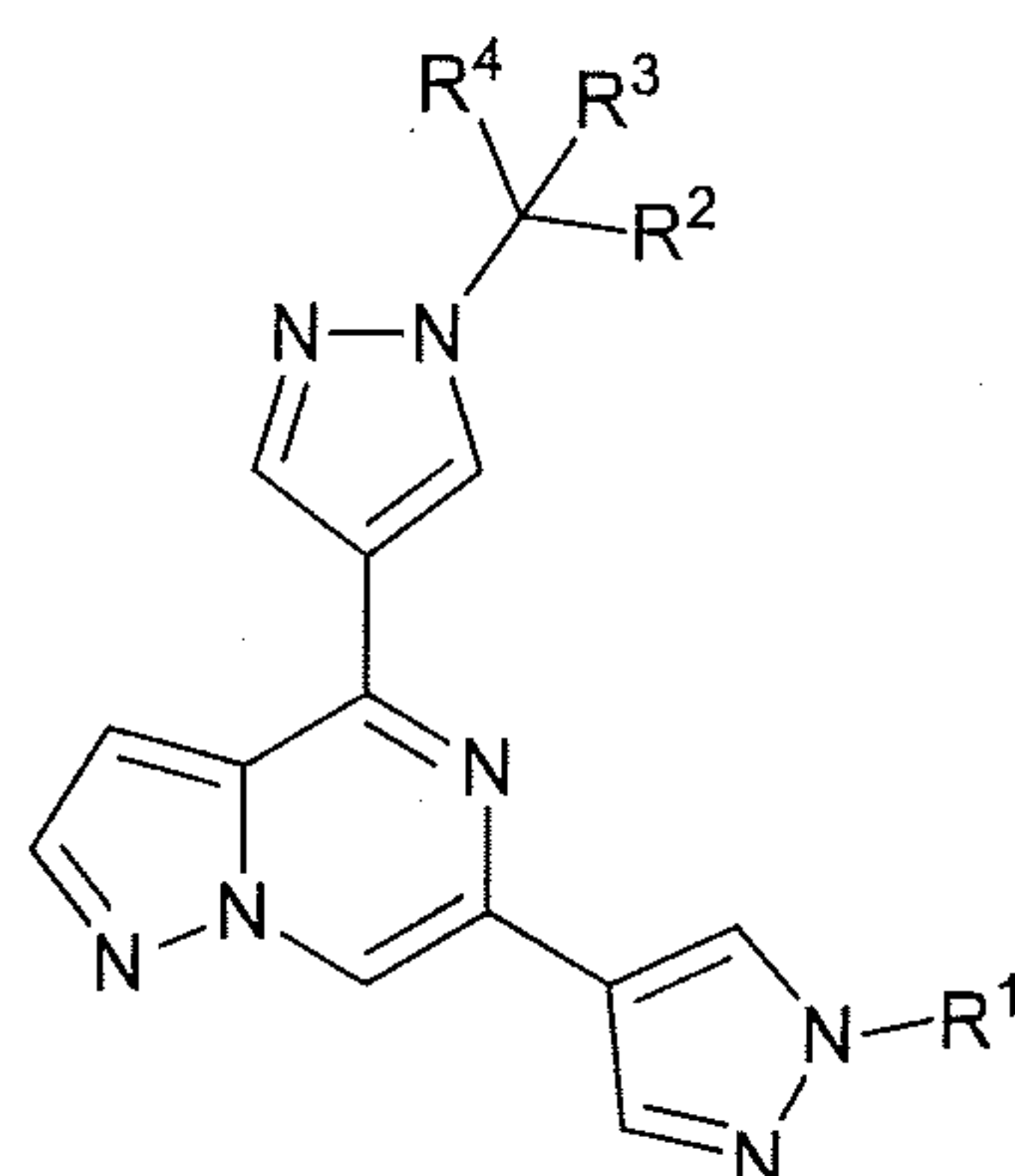
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0030】 本文中提供適用於治療 JAK 激酶相關疾病或病症，例如自體免疫性疾病、炎性疾病、器官、組織及細胞移植物排斥反應，以及血液學病症及惡性病之化合物及其醫藥組合物。

【0031】 相應地，本發明之一個實施例提供一種通式 I 化合物



I,

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、hetCyc¹、hetCyc² CH_2 -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、hetCyc^{3a}(1-3C)烷基、hetCyc^{3b}(2-3C)羥基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基、hetCyc⁴、(1-6C)烷基或 CH_3SO_2 (1-6C)烷基；

Cyc¹ 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc¹ 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環視情況經選自由 OH、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代；

hetCyc² 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 及 hetCyc^{3b} 獨立地為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH₂-取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)SO₂-、hetCyc^a 或(3-6C)環烷基；

hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環；

hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-或 Y-C(=O)-取代之氮雜環丁基；

Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)₂NC(=O)-、(1-3C)烷基 SO₂-或(1-3C)烷基；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；

Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基；

R² 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH₂-、HOC(=O)-或苯基；且

R³ 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

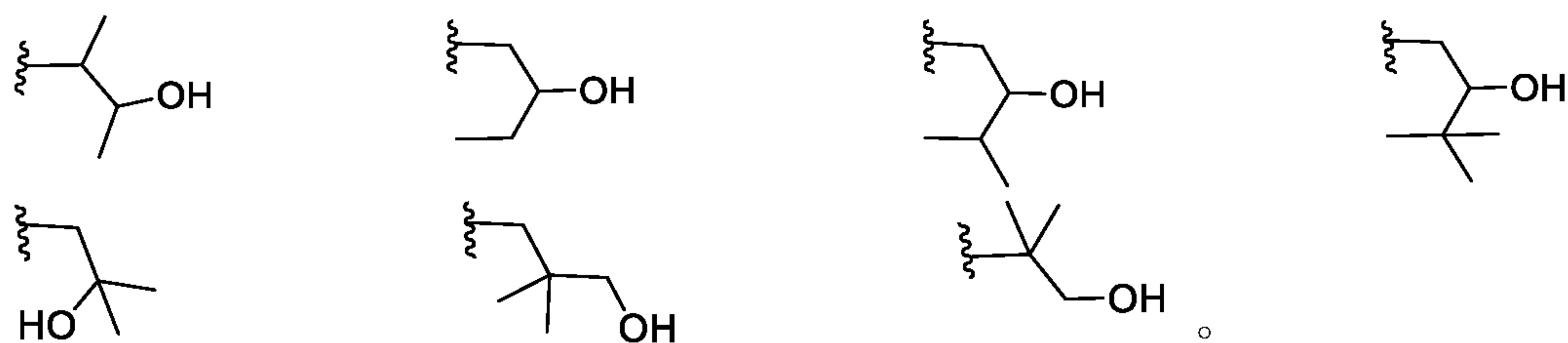
R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之取代基取代的 3 至 7 員環烷基環；或

R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成經 SO₂CF₃ 取代之 4 員飽和氮雜環；且

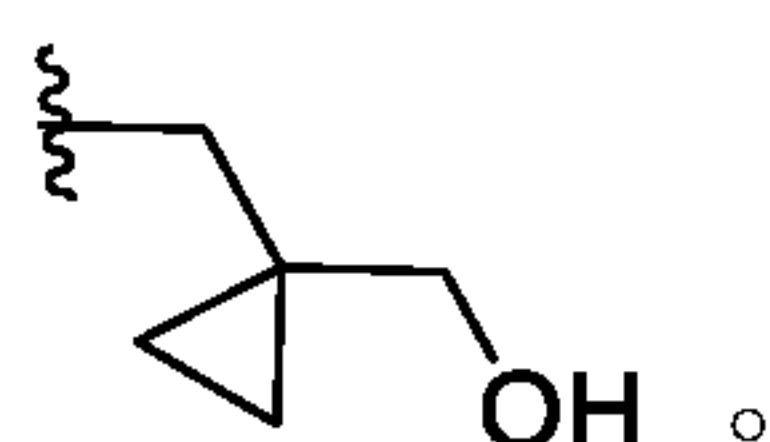
R⁴ 為氫或(1-6C)烷基。

【0032】 在式 I 之一個實施例中，R¹ 為羥基(1-6C)烷基。非限制性實例包括以下結構：

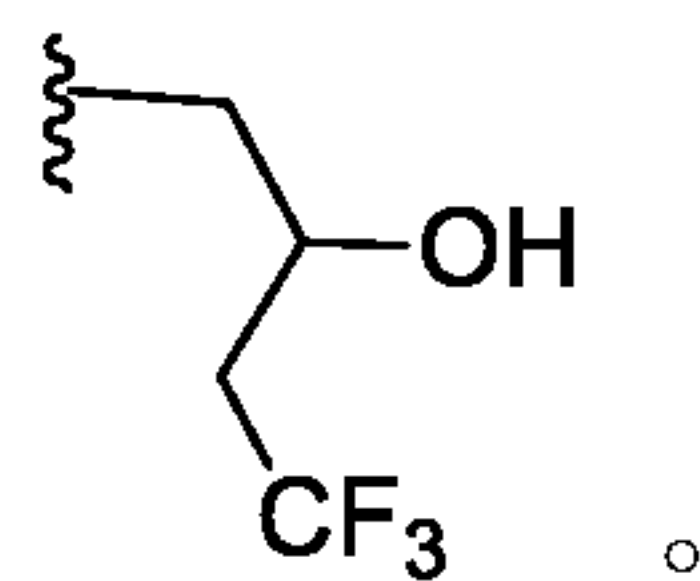




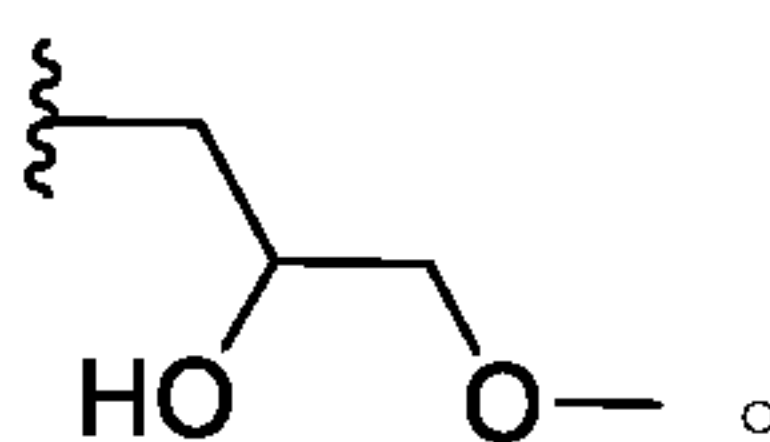
【0033】 在一個實施例中， R^1 為具有以下結構之 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -：



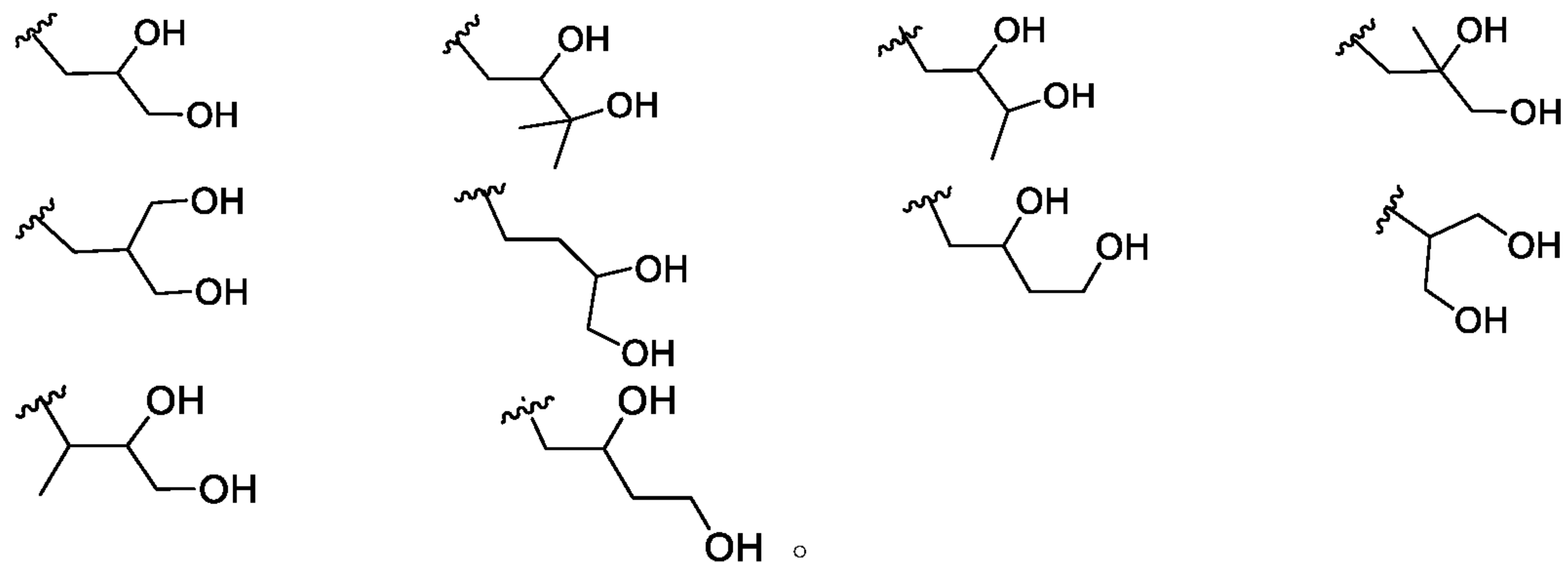
【0034】 在一個實施例中， R^1 為(羟基)三氟(1-6C)烷基，亦即，如本文中所定義之(1-6C)烷基，其中一個氫原子經羟基置換，且三個氫原子經氟置換。非限制性實例為以下結構：



【0035】 在一個實施例中， R^1 為(1-4C 烷氧基)(1-6C)羟基烷基，亦即，如本文中所定義之(1-6C)烷基，其中一個氫原子經羟基置換，且一個氫原子經(1-4C 烷氧基)置換。非限制性實例為以下結構：

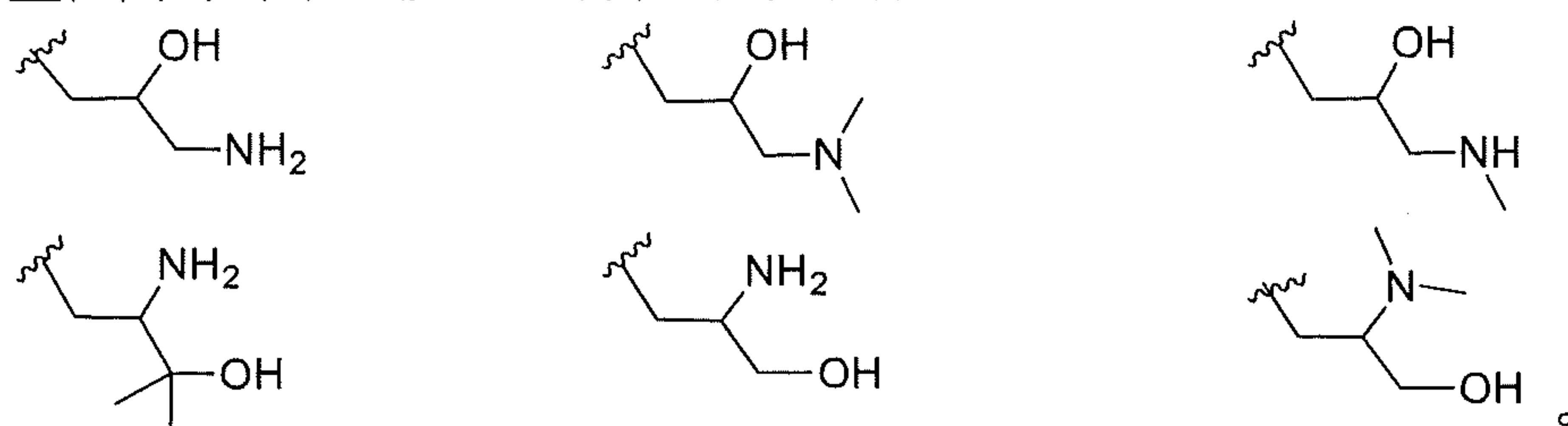


【0036】 在一個實施例中， R^1 為二羟基(2-6C)烷基，即如本文中所定義之(2-6C)烷基，其中兩個氫原子經 OH 基團置換，其限制條件為該兩個 OH 基團不在同一碳上。非限制性實例包括以下結構：

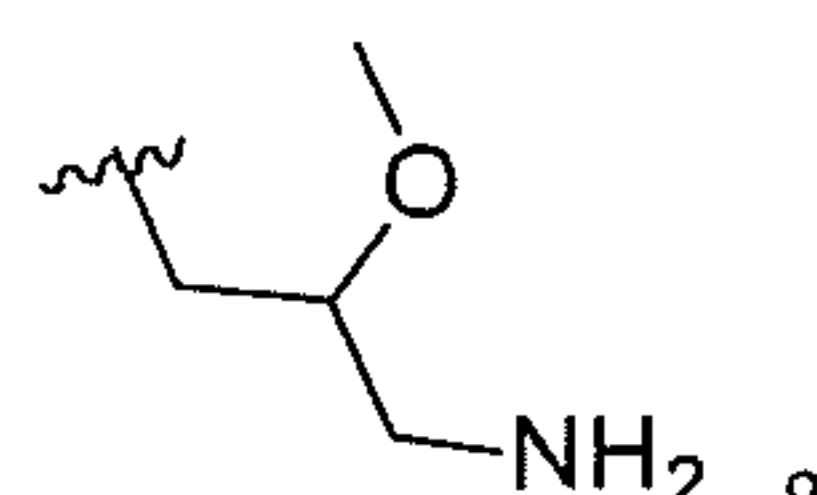


【0037】 在一個實施例中， R^1 為 H_2N (3-6C)羟基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羟基烷基或(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羟基烷基，亦即，如本文中所

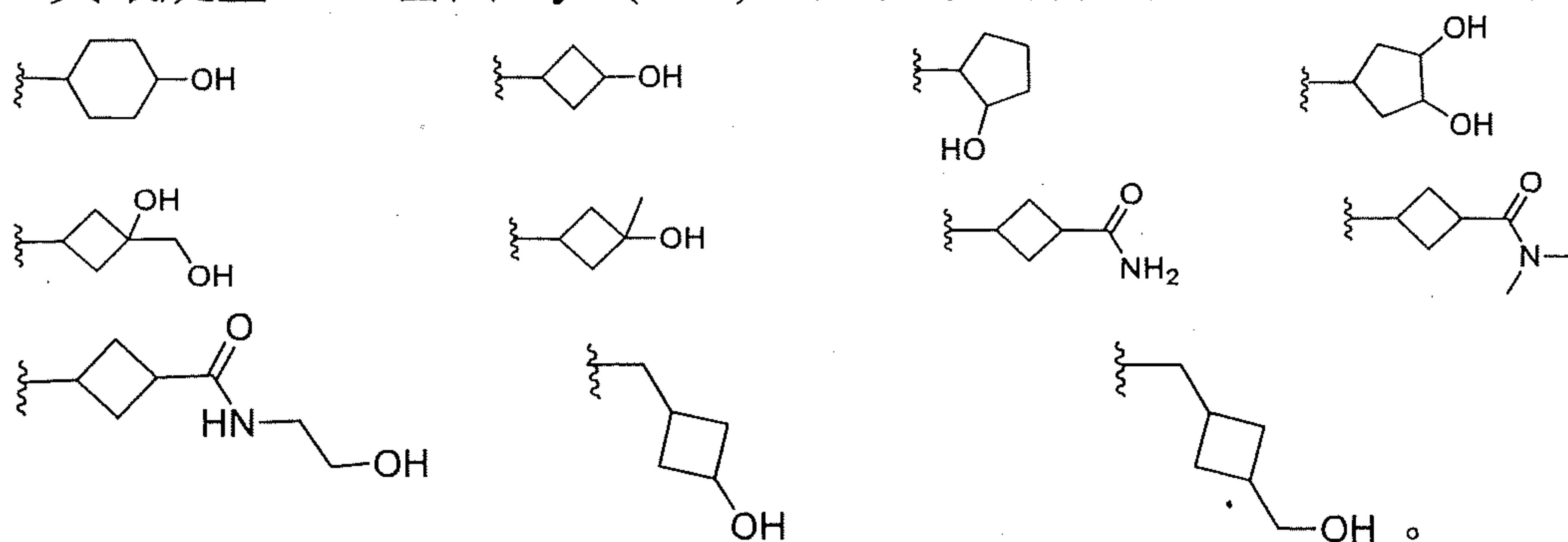
定義之(3-6C)烷基，其中一個氫原子經羥基置換，且另一氫原子分別經 H_2N -、(1-3C 烷基)NH-或(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ -基團置換，其限制條件為該羥基及該含胺基團不在同一碳上。非限制性實例包括以下結構：



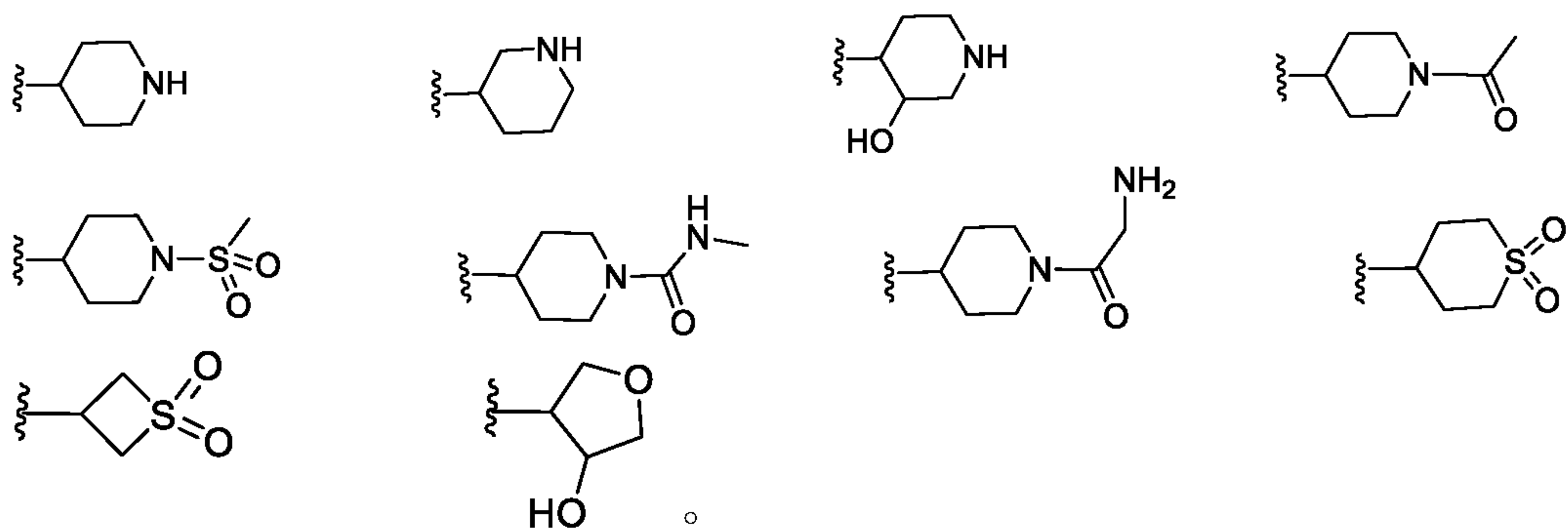
【0038】 在一個實施例中， R^1 為 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基，亦即，(3-6C)烷基，其中一個氫原子經 H_2N -基團置換，且另一氫原子經(1-4C)烷氧基置換，其限制條件為該 H_2N -基團及(1-4C)烷氧基不在同一碳上。非限制性實例為以下結構：



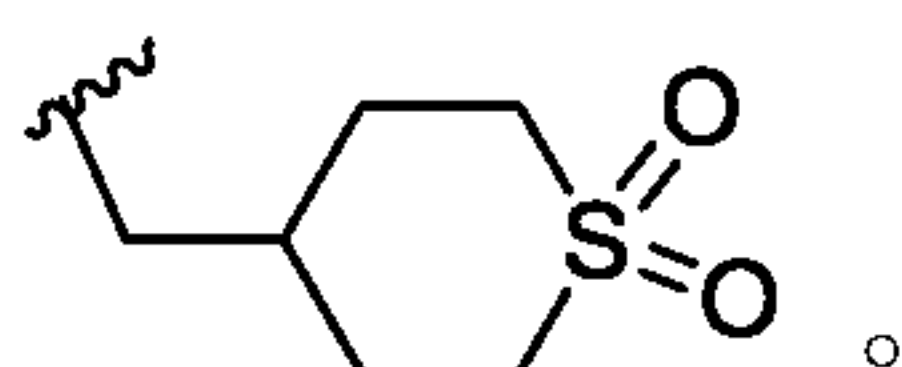
【0039】 在一個實施例中， R^1 為 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ ，其中 m 為 0 或 1 且 Cyc^1 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO 、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基。 R^1 當由 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -表示時之非限制性實例包括以下結構：



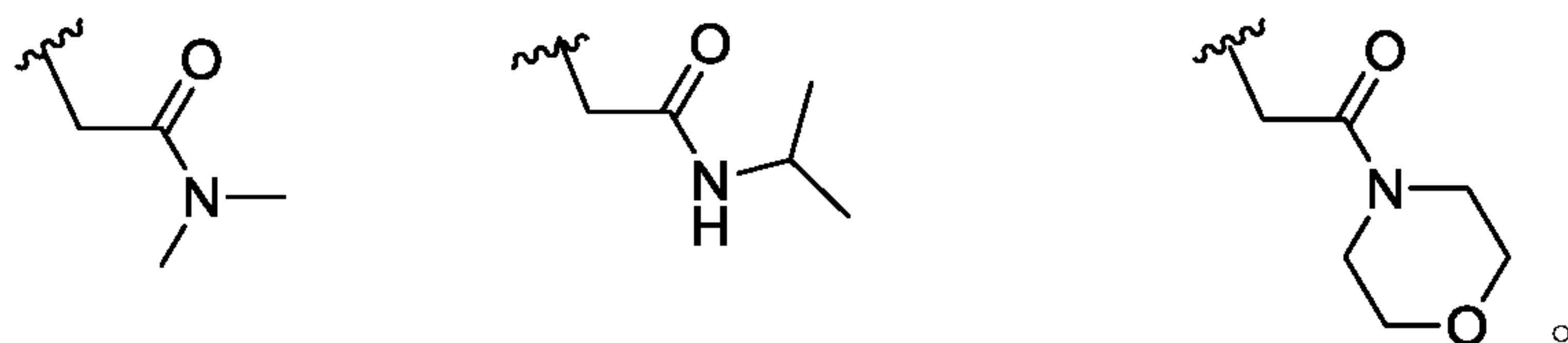
【0040】 在一個實施例中， R^1 為 hetCyc^1 ，其中 hetCyc^1 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環視情況經選自由 OH 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代。 R^1 當由 hetCyc^1 表示時之非限制性實例包括以下結構：



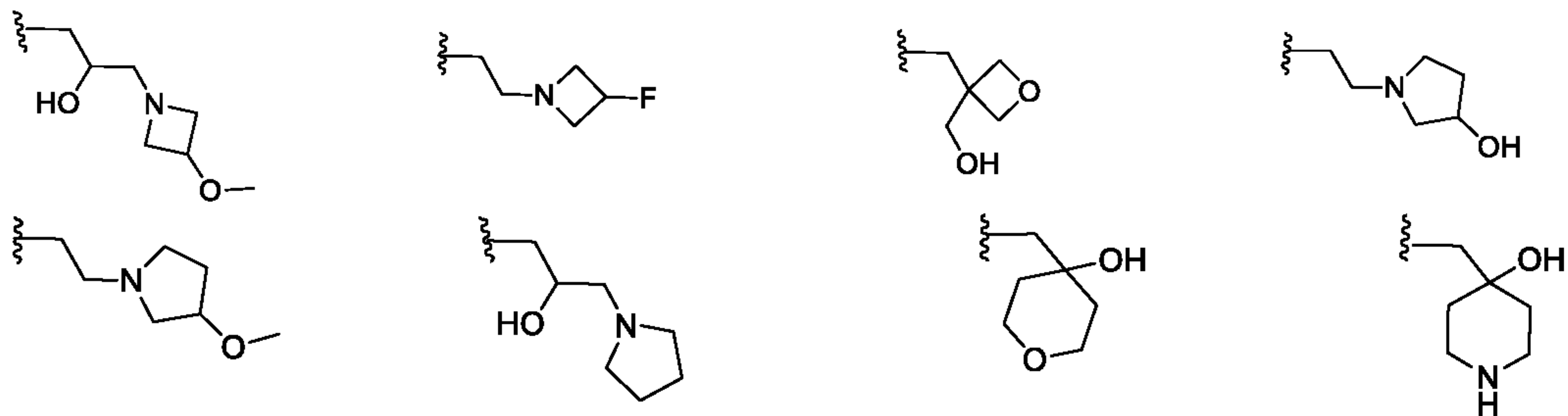
【0041】 在一個實施例中， R^1 為 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2-$ ，其中 hetCyc^2 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 。 R^1 當由 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2-$ 表示時之非限制性實例包括以下結構：

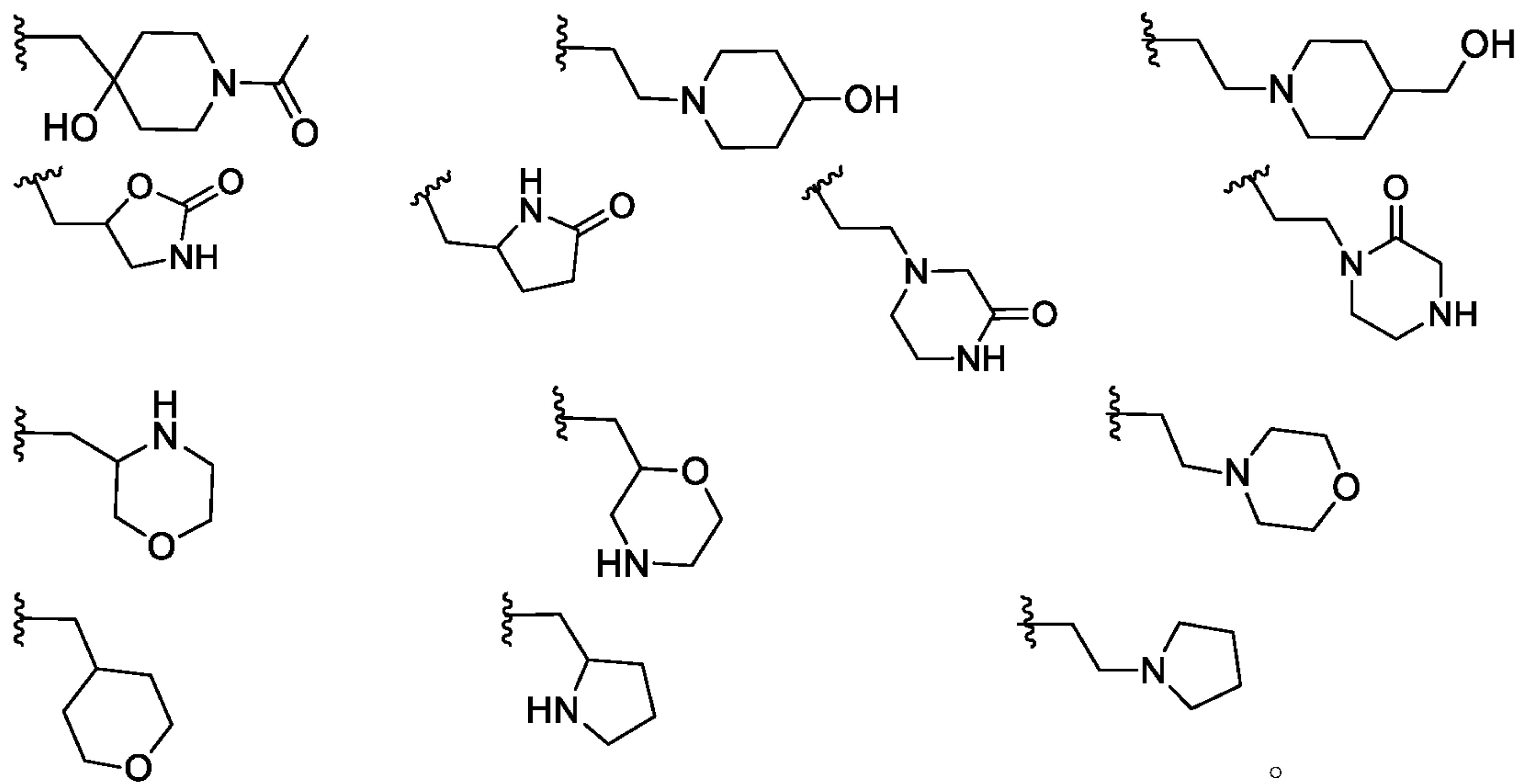


【0042】 在一個實施例中， R^1 為 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ ，其中 R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環。 R^1 當由 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ 表示時之非限制性實例包括以下結構：

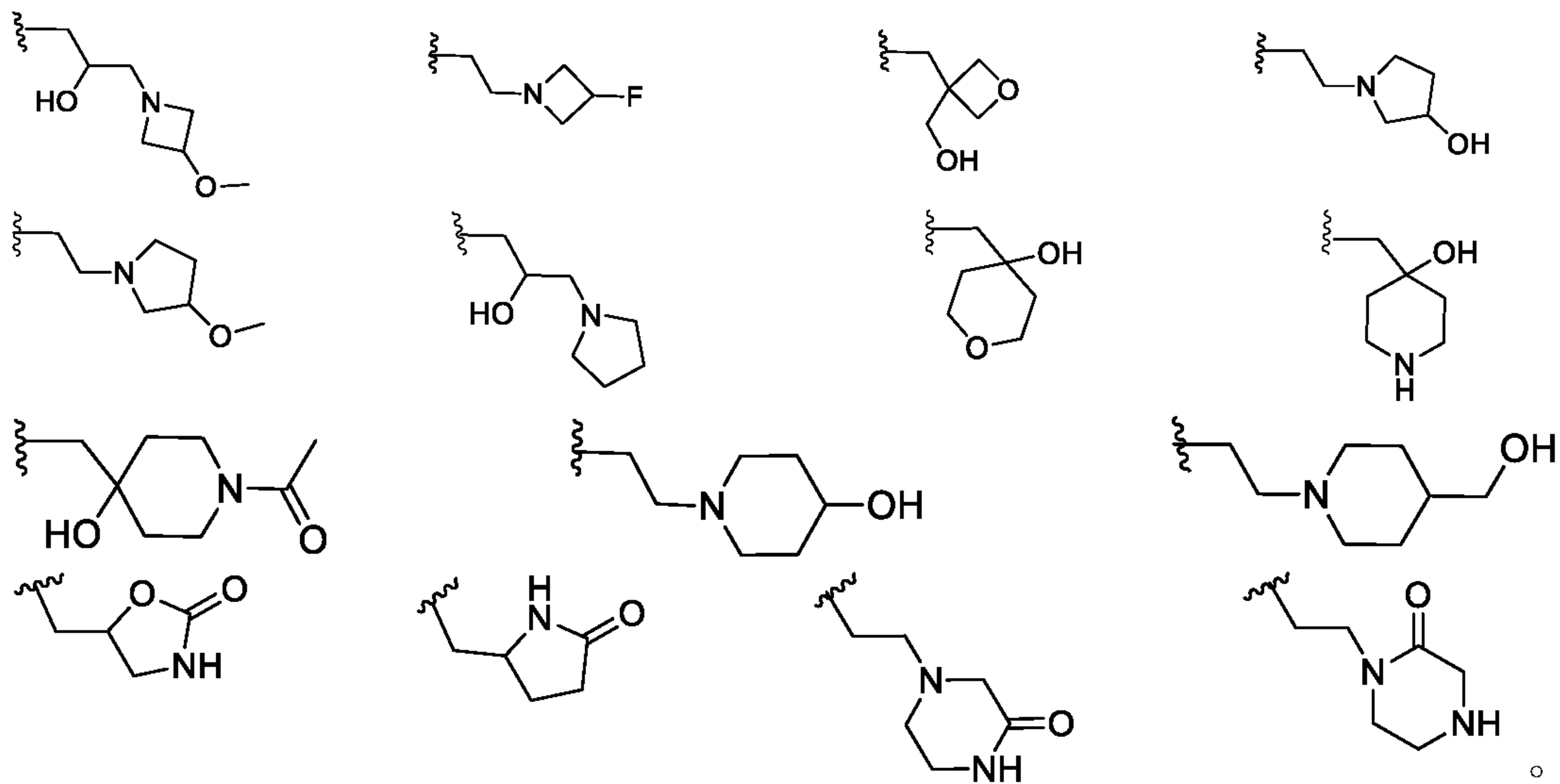


【0043】 在一個實施例中， R^1 為 hetCyc^{3a}(1-3C)烷基(亦即，如本文中所定義之 1-3C 烷基，其中一個氫原子經 hetCyc^{3a} 置換)或 hetCyc^{3b}(2-3C)經基烷基(亦即，如本文中所定義之 2-3C 烷基，其中一個氫原子經經基置換且另一氫原子經 hetCyc^{3b} 置換)，其中 hetCyc^{3a} 及 hetCyc^{3b} 獨立地為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-(1-3C 烷基)C(=O)- 及側氧基組成之群的取代基取代。 R^1 當由 hetCyc^{3a}(1-3C)烷基或 hetCyc^{3b}(2-3C)經基烷基表示時之非限制性實例包括以下結構：



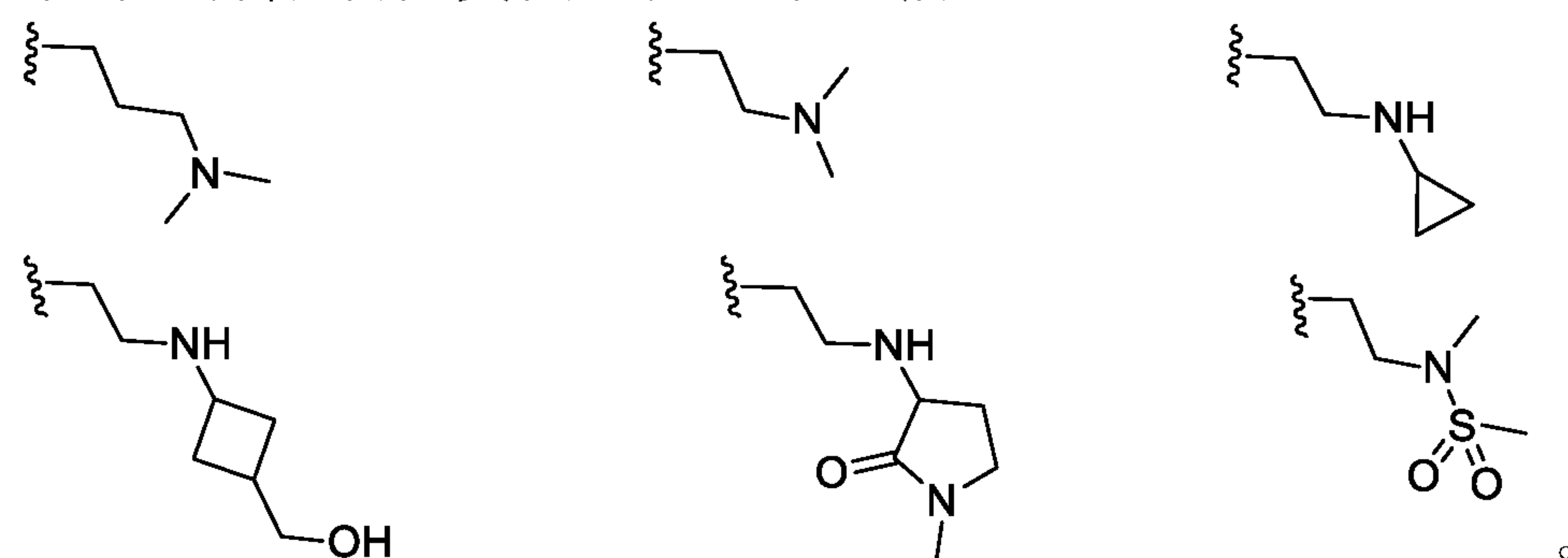


【0044】 在一個實施例中， R^1 為 $\text{hetCyc}^{3a}(1-3C)$ 烷基或 $\text{hetCyc}^{3b}(2-3C)$ 經基烷基，其中 hetCyc^3 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C) 烷氧基、 $\text{HOCH}_2-(1-3C \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ -及側氧基組成之群的取代基取代，且 hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C) 烷氧基、 $\text{HOCH}_2-(1-3C \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ -及側氧基組成之群的取代基取代。 R^1 當由 $\text{hetCyc}^{3a}(1-3C)$ 烷基或 $\text{hetCyc}^{3b}(2-3C)$ 經基烷基表示時之非限制性實例包括以下結構：

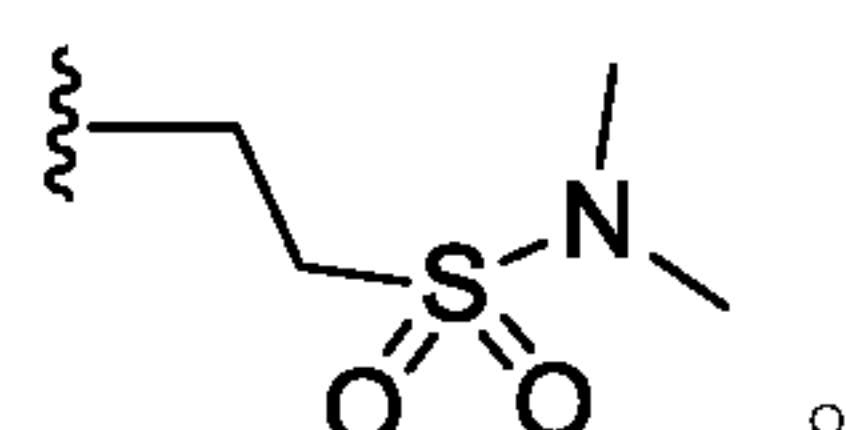


【0045】 在一個實施例中， R^1 為 $R^cR^dN(2-3C)$ 烷基，亦即，如本文中
所定義之(2-3C)烷基，其中一個氫原子經 R^cR^dN -基團置換，其中 R^c 為 H 或
(1-3C)烷基； R^d 為視情況經 $HOCH_2$ -取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基) SO_2 -、
hetCyc^a 或(3-6C)環烷基；且 hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基

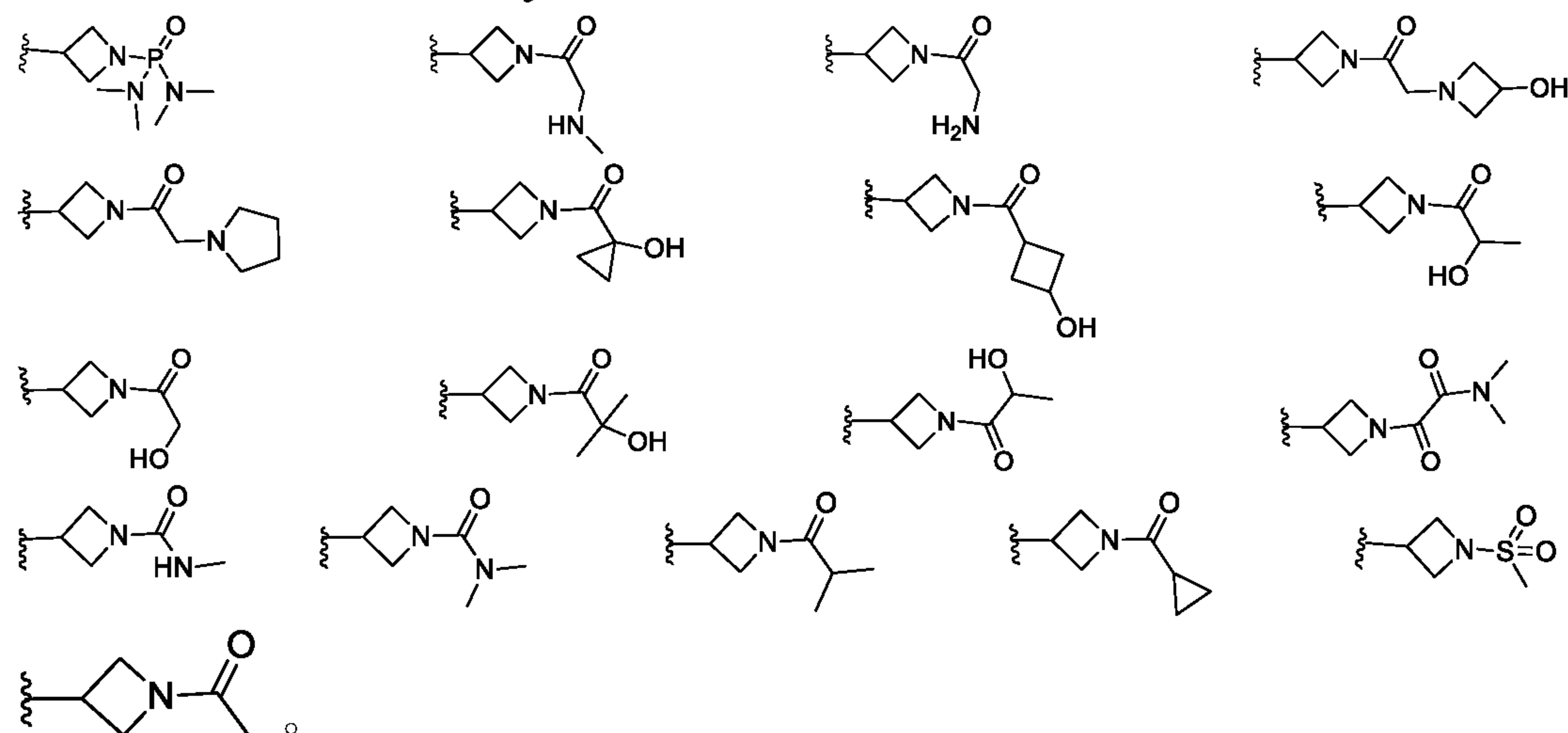
及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環。R¹ 當由 R^eR^fN(2-3C)烷基表示時之非限制性實例包括以下結構：



【0046】 在一個實施例中，R¹ 為(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C)烷基，亦即，如本文中所定義之(2-3C)烷基，其中一個氫原子經(1-3C 烷基)₂NSO₂-基團置換。非限制性實例為以下結構：

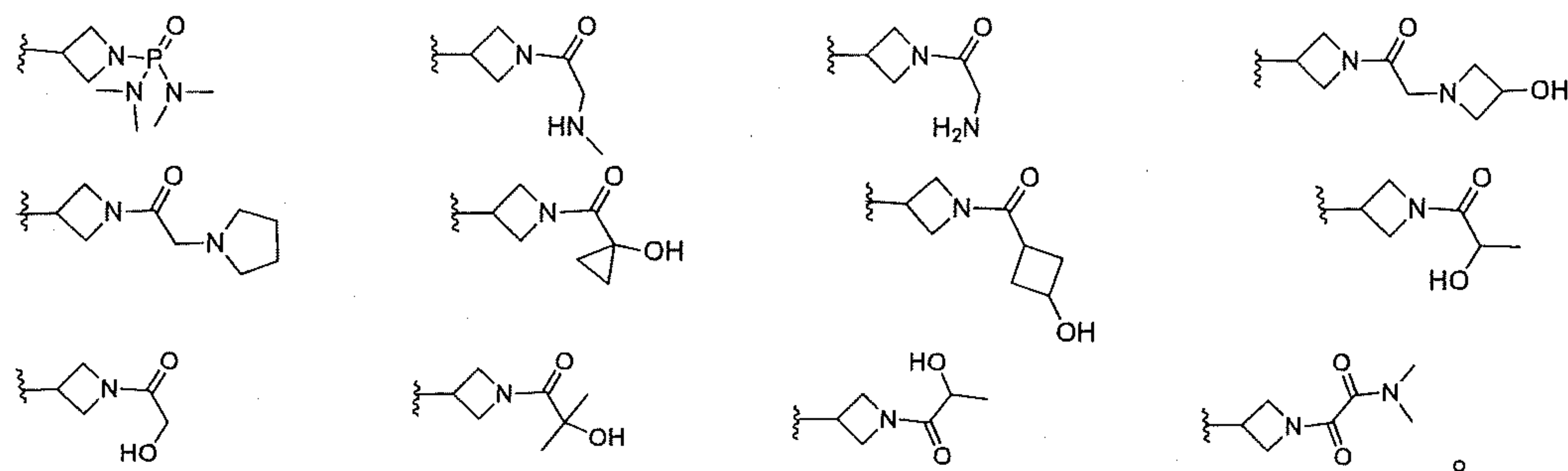


【0047】 在一個實施例中，R¹ 為 hetCyc⁴，其中 hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-、Y-C(=O)-或(1-3C)烷基 SO₂ 取代之氮雜環丁基環；Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)₂NC(=O)-或(1-3C)烷基；n 為 0 或 1；R^e及 R^f獨立地為 H 或(1-3C)烷基；hetCyc^b為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；且 Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基。R¹ 當由 hetCyc⁴ 表示時之非限制性實例包括以下結構：



【0048】 在一個實施例中，R¹ 為 hetCyc⁴，其中 hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-或 Y-C(=O)-取代之氮雜環丁基環；Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-；n 為 1；R^e及

R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；且 Cyc² 為經 OH 取代之(3-6C)環烷基。 R^1 當由 hetCyc⁴ 表示時之非限制性實例包括以下結構：



【0049】 在一個實施例中， R^1 為(1-6C)烷基。在一個實施例中， R^1 為甲基。

【0050】 在一個實施例中， R^1 為 CH_3SO_2 (1-6C)烷基。在一個實施例中， R^1 為 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -或 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -。

【0051】 在通式 I 之一個實施例中， R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)₂ N (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、Cyc¹(CH_2)_m-、hetCyc¹、hetCyc² CH_2 -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、hetCyc^{3a}(1-3C)烷基、hetCyc^{3b}(2-3C)羥基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基)₂ NSO_2 (2-3C)烷基或 hetCyc⁴；

Cyc¹ 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基)₂ $\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc¹ 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環經選自由 OH、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代；

hetCyc² 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、 HOCH_2- 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})-$ 及側氧基組成之群的取代基取代；

hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、 HOCH_2- 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})-$ 及側氧基組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH_2- 取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基) SO_2- 、 hetCyc^a 或(3-6C)環烷基；

hetCyc^4 為經 $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})-$ 或 $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-$ 取代之氮雜環丁基；

Y 為 $R^e R^f \text{N}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{hetCyc}^b \text{CH}_2-$ 、 Cyc^2 、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})-$ ；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；且

Cyc^2 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基。

【0052】 在通式 I 之一個實施例中， R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2- 、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m-$ 、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2 \text{CH}_2-$ 、 $R^a R^b \text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 hetCyc^{3a} (1-3C)烷基、 hetCyc^{3b} (2-3C)羥基烷基、 $R^c R^d \text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基或 hetCyc^4 ；

Cyc^1 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO、 HOCH_2- 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})-$ 及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc¹ 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO₂，其中該雜環經選自由 OH、(1-3C 烷基)C(=O)-、(1-3C 烷基)SO₂-、(1-3C 烷基)NHC(=O)-及 H₂NCH₂C(=O)-組成之群的取代基取代；

hetCyc² 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO₂；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH₂-取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)SO₂-、hetCyc^a 或(3-6C)環烷基；

hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-或 Y-C(=O)-取代之氮雜環丁基；

Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；且

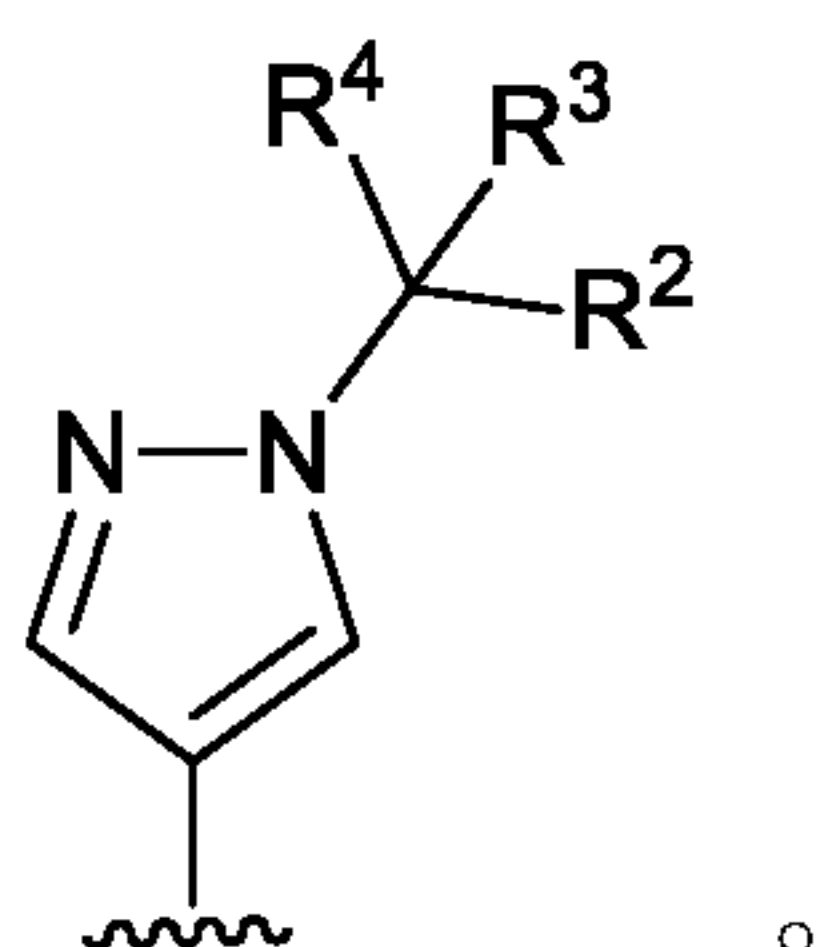
Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基。

【0053】 在通式 I 之一個實施例中，R¹ 為羥基(1-6C)烷基、HOCH₂(亞環丙基)CH₂-、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、H₂N(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基或 H₂N(1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基。

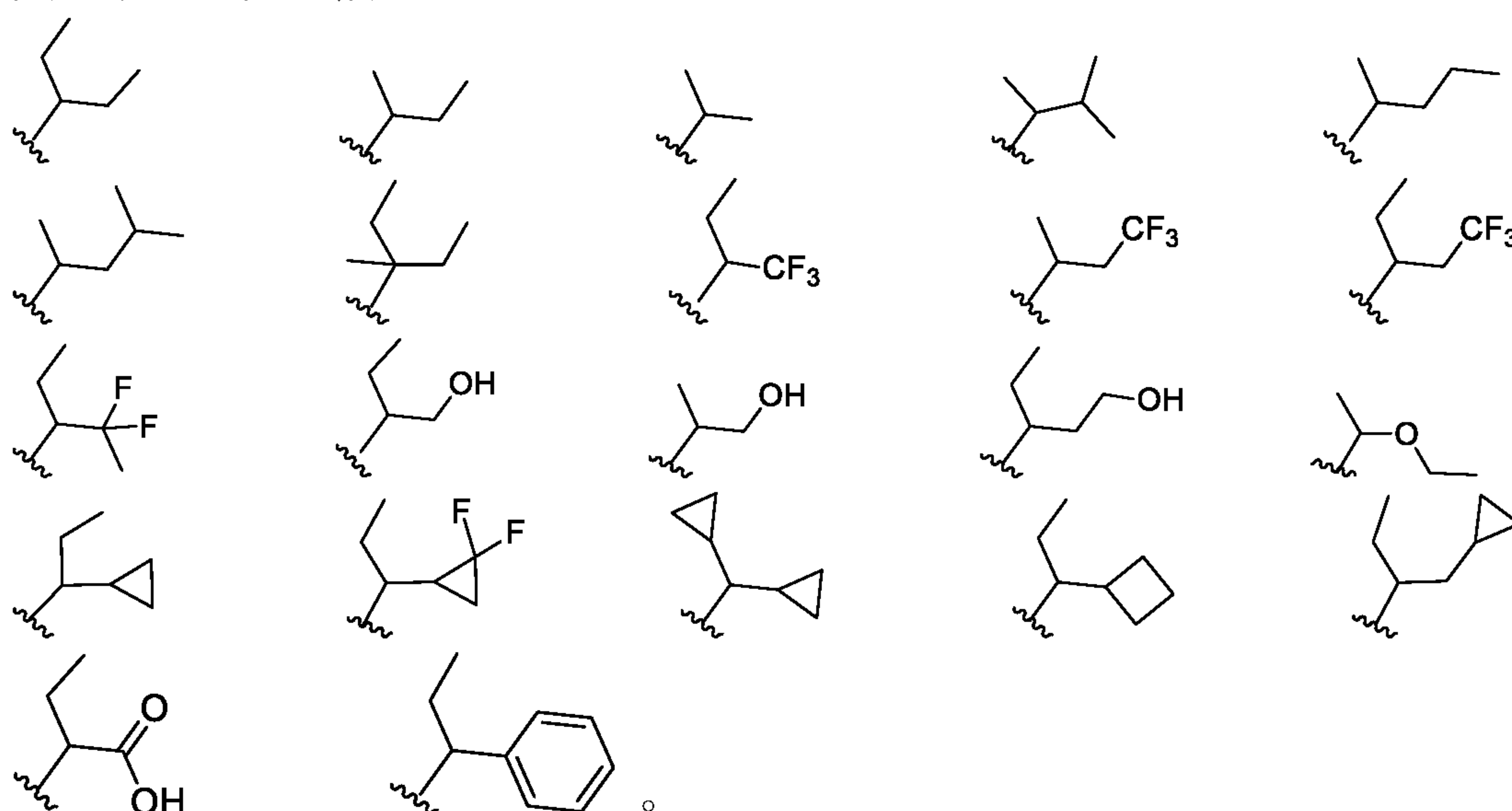
【0054】 在通式 I 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基、 $H_2N(3-6C)$ 羥基烷基、(1-3C 烷基) $NH(3-6C)$ 羥基烷基或(1-3C 烷基) $_2N(3-6C)$ 羥基烷基。

【0055】 在通式 I 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基。

【0056】 現將參考具有以下結構之式 I 部分：

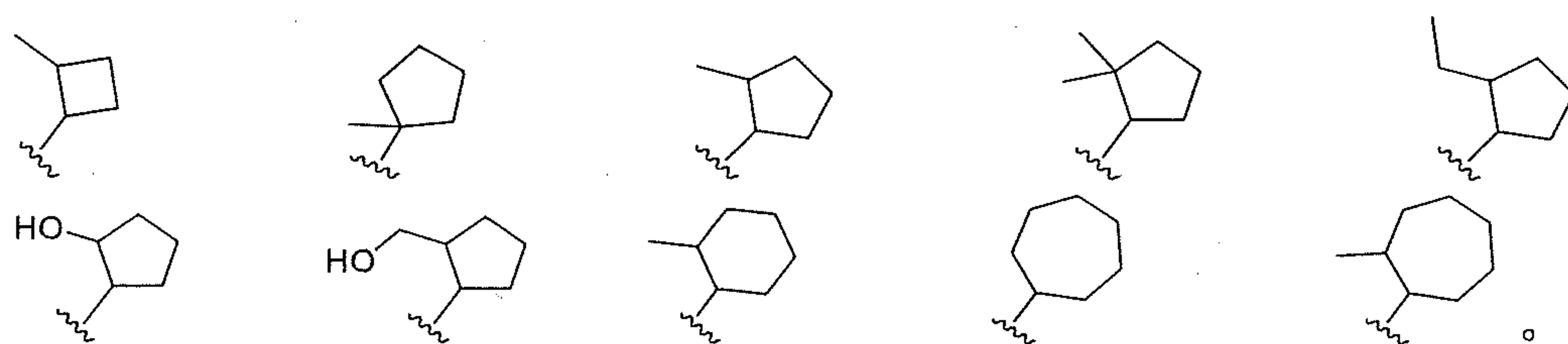


【0057】 在通式 I 之一個實施例中， R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2- 、 $HOC(=O)-$ 或苯基； R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；且 R^4 為氫或(1-6C)烷基。非限制性實例包括以下結構：

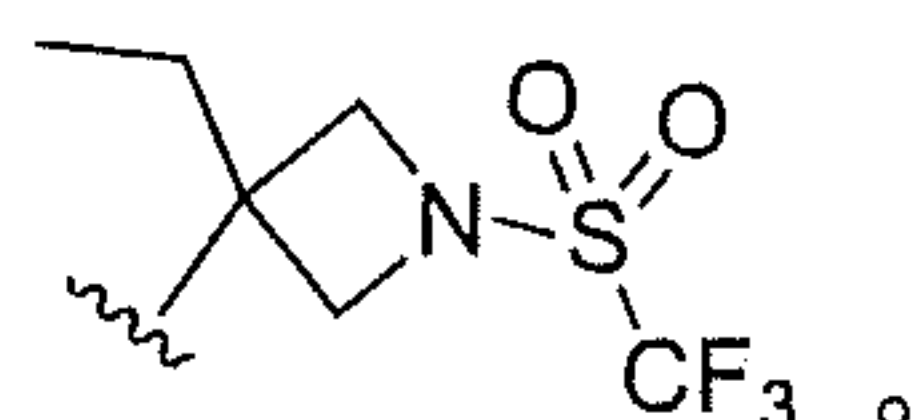


【0058】 在通式 I 之一個實施例中， R^2 為(1-6C)烷基； R^3 為(1-6C)烷基；且 R^4 為氫。

【0059】 在通式 I 之一個實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH 、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之基團取代的 3 至 7 員環烷基環；且 R^4 為氫或(1-6C)烷基。在一個實施例中， R^4 為氫或甲基。非限制性實例包括以下結構：



【0060】 在通式 I 之一個實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員飽和氮雜環；且 R^4 為氫或(1-6C)烷基。非限制性實例為以下結構：



【0061】 在一個實施例中，通式 I 包含式 IA 化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、 hetCyc^{3a} (1-3C 烷基)-、 hetCyc^{3b} (2-3C)羥基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基或 hetCyc^4 ；

Cyc^1 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO 、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc^1 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環經選自由 OH 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代；

hetCyc^2 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH₂-取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)SO₂-、hetCyc^a或(3-6C)環烷基；

hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環；

hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-或 Y-C(=O)-取代之氮雜環丁基；

Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；

Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基；

R² 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH₂-、HOC(=O)-或苯基；且

R³ 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之基團取代的 3 至 7 員環烷基環；或

R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成經 SO₂CF₃ 取代之 4 員飽和氮雜環；且

R⁴ 為氫或(1-6C)烷基。

【0062】 在式 IA 之一個實施例中，R¹ 為二羥基(2-6C)烷基。

【0063】 在一個實施例中，通式 **I** 包含式 **IB** 化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基或 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基；

R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2 -、 $\text{HOC}(=\text{O})$ -或苯基；且

R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH 、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之基團取代的 3 至 7 員環烷基環；或

R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員飽和氮雜環；且

R^4 為氫或(1-6C)烷基。

【0064】 在式 **IB** 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基。

【0065】 在式 **IB** 之一個實施例中， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0066】 在式 **IB** 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0067】 在一個實施例中，通式 **I** 包含式 **IC** 化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基或 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基；

R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2 -、 $\text{HOC}(=\text{O})$ -或苯基；

R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；且

R^4 為氫或(1-6C)烷基。

【0068】 在式 IC 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基。

【0069】 在式 IC 之一個實施例中， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0070】 在式 I 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0071】 在一個實施例中，通式 I 包含式 ID 化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、hetCyc¹、hetCyc² CH_2 -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、hetCyc^{3a}(1-3C 烷基)-、hetCyc^{3b}(2-3C)羥基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基或 hetCyc⁴；

Cyc¹ 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO、 HOCH_2 -、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc¹ 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環經選自由 OH、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -組成之群的取代基取代；

hetCyc² 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、HOCH₂-、(1-3C 烷基)C(=O)-及側氧基組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH₂-取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基)SO₂-、hetCyc^a或(3-6C)環烷基；

hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環；

hetCyc⁴ 為經((CH₃)₂N)₂P(=O)-或 Y-C(=O)-取代之氮雜環丁基；

Y 為 R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；

Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基；

R² 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH₂-、HOC(=O)-或苯基；且

R³ 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之基團取代的 3 至 7 員環烷基環；或

R² 及 R³ 與其所連接之碳原子一起形成經 SO₂CF₃ 取代之 4 員飽和氮雜環；且

R⁴ 為氫或(1-6C)烷基。

【0072】 在式 ID 之一個實施例中，R¹ 為二羥基(2-6C)烷基。

【0073】 在式 **ID** 之一個實施例中， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0074】 在式 **ID** 之一個實施例中， R^1 為二羥基(2-6C)烷基， R^2 為(1-6C)烷基， R^3 為(1-6C)烷基，且 R^4 為氫。

【0075】 在一個實施例中，通式 **I** 包含式 **IE** 化合物及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1 為 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -或(1-6C)烷基；

Cyc^1 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自由(1-3C)烷基組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2 -、 $\text{HOC}(=\text{O})$ -或苯基；且

R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH 、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之取代基取代的 3 至 7 員環烷基環；或

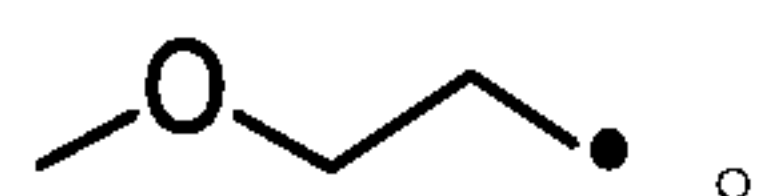
R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員飽和氮雜環；且

R^4 為氫或(1-6C)烷基。

【0076】 應瞭解，根據本發明之某些化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此可作為異構體混合物(諸如外消旋或非對映異構混合物)或以對映異構或非對映異構純形式加以製備及分離。意欲本發明化合物之所有立體異構形式，包括但不限於非對映異構體、對映異構體及阻轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物，均形成本發明之一部分。

【0077】 在本文中所示之結構中，在未說明任何特定手性原子之立體化學性質的情況下，則涵蓋所有立體異構體且作為本發明化合物包括在內。在藉由表示特定構形之實心楔形或短劃線說明立體化學之情況下，則如此說明並定義該立體異構體。

【0078】 當字組用於描述取代基時，取代基之最右方所描述之組分為具有自由價之組分。為了說明，(1-4C 烷氧基)(1-6C)烷基係指烷基基團，其中該基團處於如所示之(1-6C)烷基的第一碳原子上。一實例為 2-甲氧基乙基，其可由以下結構表示：



【0079】 如本文中所使用，處於名詞前之字組「一」表示一或多個該特定名詞。

【0080】 如本文中所使用之術語「(1-3C)烷基」、「(2-3C)烷基」、「(1-4C)烷基」、「(1-6C)烷基」、「(2-6C)烷基」及「(3-6C)烷基」分別係指具有一至三個碳原子、二至三個碳原子、一至四個碳原子、一至六個碳原子、二至六個碳原子及三至六個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基。實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、異丙基、1-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-甲基-2-丙基、戊基及己基。

【0081】 如本文中所使用之術語「(1-6C)烷氧基」分別係指具有一至六個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烷氧基，其中該基團處於氧原子上。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基。

【0082】 如本文中所使用之術語「三氟(1-6C)烷基」、「二氟(1-6C)烷基」及「氟(1-6C)烷基」係指具有一至六個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價基團，其中三個氫原子分別經三個、兩個或一個氟原子置換。實例包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基及 2,2-二氟乙基。

【0083】 在使用術語「雜環」之情況下，該術語意欲指飽和雜環。

【0084】 亦應瞭解，某些通式 I 化合物可用作中間物以用於製備其他通式 I 化合物。

【0085】 通式 I 化合物包括其鹽。在某些實施例中，該等鹽為醫藥學上可接受之鹽。另外，通式 I 化合物包括此種化合物之其他鹽，其未必為醫藥學上可接受之鹽且可適用作中間物以用於製備及/或純化式 I 化合物及/或用於分離通式 I 化合物之對映異構體。鹽之特定實例包括三氟乙酸鹽及鹽酸鹽。

【0086】 術語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物在化學上及/或在毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0087】 如本文中所使用之術語「JAK 激酶相關疾病或病症」係指與異常 JAK 激酶活性(包括該激酶之過度表現或突變)相關之疾病或病症及由參與信號傳遞途徑之 JAK 激酶介導之疾病。JAK 激酶相關疾病及病症之非限制性實例包括本文中所描述之任何病症。

【0088】 術語「JAK 激酶」係指非受體細胞內酪胺酸激酶之 Janus 激酶(JAK)家族之四個家族成員，亦即，Tyk2、JAK1、JAK2 及 JAK3。

【0089】 如本文中所使用，術語「JAK 激酶抑制劑」當用於指通式 **I** 化合物時意謂通式 **I** 化合物為 Tyk2、JAK1、JAK2 及/或 JAK3 中之一或多者的抑制劑。

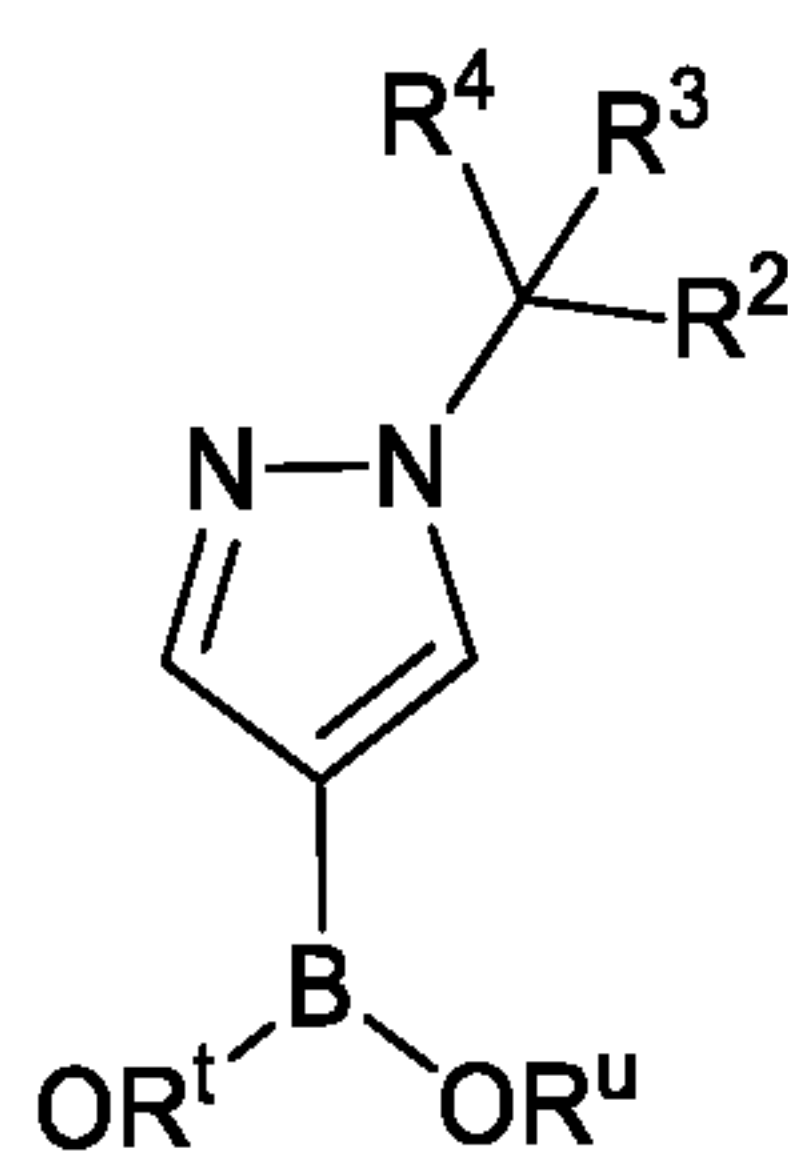
【0090】 應進一步瞭解，通式 **I** 化合物及其鹽可呈溶劑合物形式分離，且相應地，任何此種溶劑合物均包括在本發明之範疇內。舉例而言，通式 **I** 化合物及其鹽可以非溶劑合物形式以及與諸如水、乙醇及類似物之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑合物形式存在。

【0091】 通式 **I** 化合物亦可在構成此種化合物之一或多個原子上含有非天然比例之原子同位素。亦即，原子，特定言之，當關於根據通式 **I** 之化合物提及時包含該原子之所有同位素及同位素混合物，其係天然存在或合成產生，具有天然豐度或呈同位素增濃形式。舉例而言，當提及氫時，應理解其係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物；當提及碳時，應理解其係指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物；當提及氮時，應理解其係指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物；當提及氧時，應理解其係指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物；且當提及氟時，應理解其係指 ^{18}F 、 ^{19}F 或其混合物。通式 **I** 化合物因此亦包括具有一或多個原子之一或多種同位素的化合物及其混合物，包括放射性化合物，其中一或多個非放射性原子已經其放射性增濃同位素之一置換。放射性標記化合物適用作治療劑、研究試劑(例如分析試劑)及診斷劑(例如活體內成像劑)。通式 **I** 化合物之所有同位素變化形式無論是否具放射性均意欲涵蓋在本發明之範疇內。

【0092】 通式 **I** 化合物亦包括本文中所描述之實例 1 至 218 之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。在一個實施例中，通式 **I** 化合物係選自由實例 1 至 218 之化合物之游離鹼、實例 1 至 218 之化合物之三氟乙酸鹽及實例 1 至 218 之化合物之鹽酸鹽組成之群。

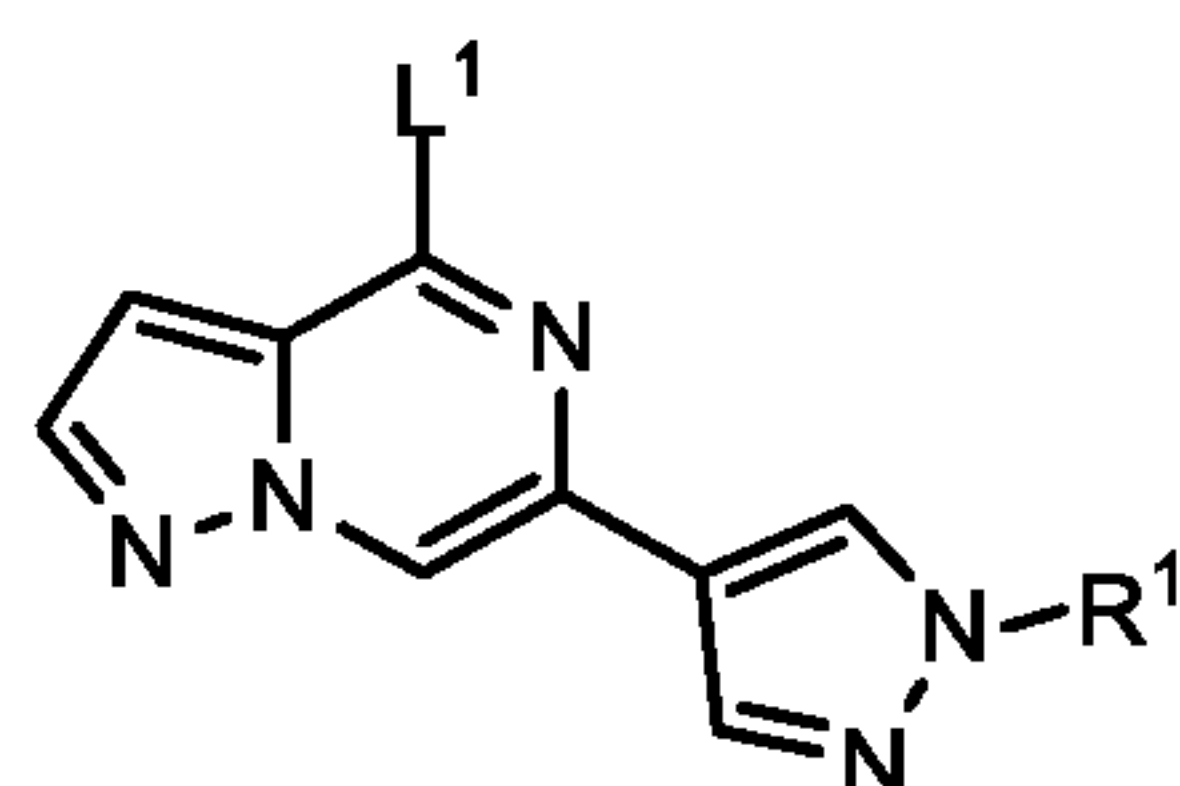
【0093】 本發明進一步提供一種用於製備如本文中所定義之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包括：

(a) 使具有式 **II** 之相應化合物：



II

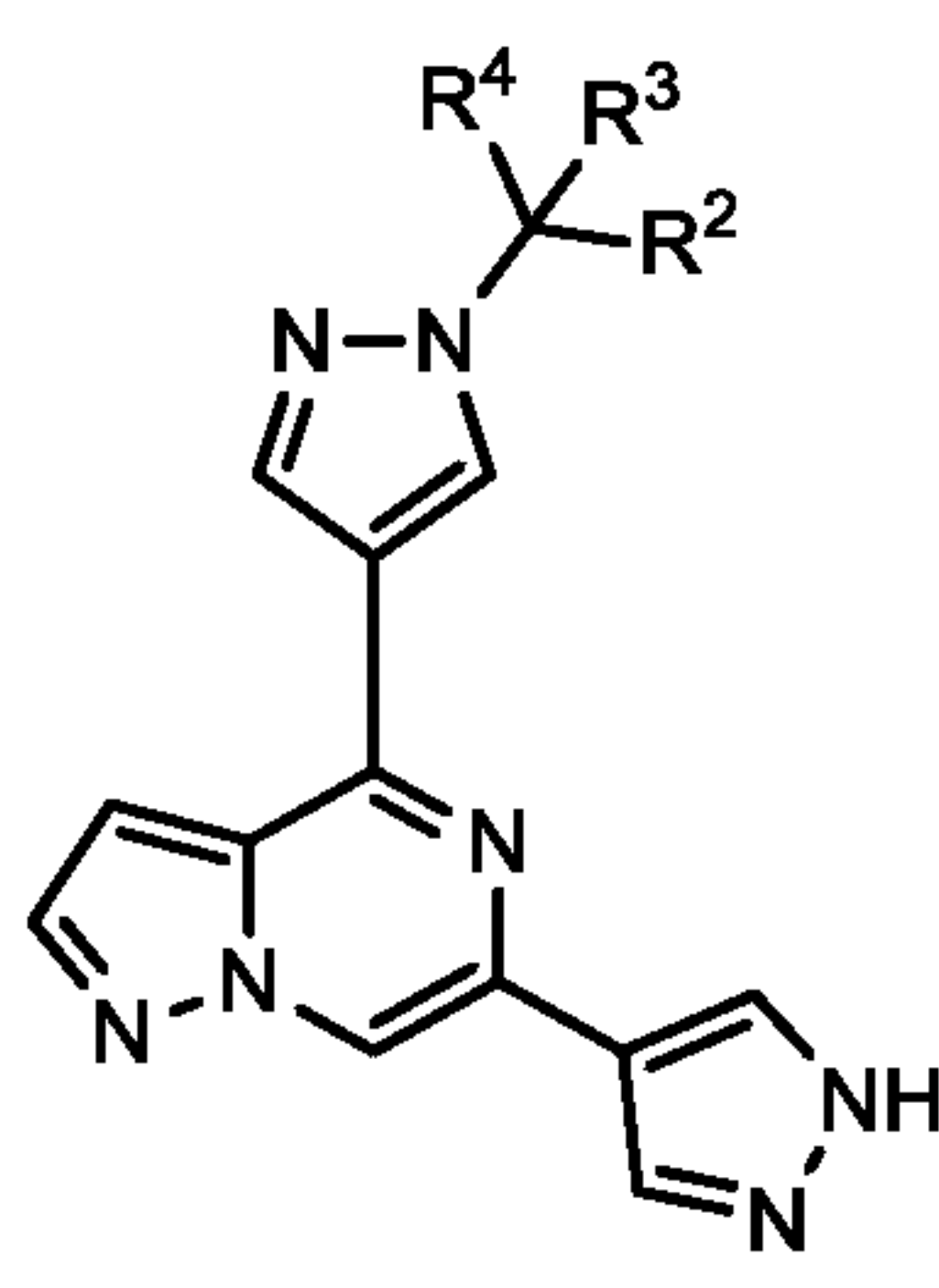
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 **I** 所定義，且 R^t 及 R^u 為 H 或(1-6C)烷基，或 R^t 及 R^u 與其所連接之原子一起形成視情況經 1 至 4 個選自(1-3C 烷基)之取代基取代的 5 至 6 員環，與具有式 **III** 之相應化合物



III

其中 R^1 如針對通式 **I** 所定義且 L^1 為鹵素、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基，在鈀催化劑及鹼存在下且視情況在配位體存在下進行反應；或

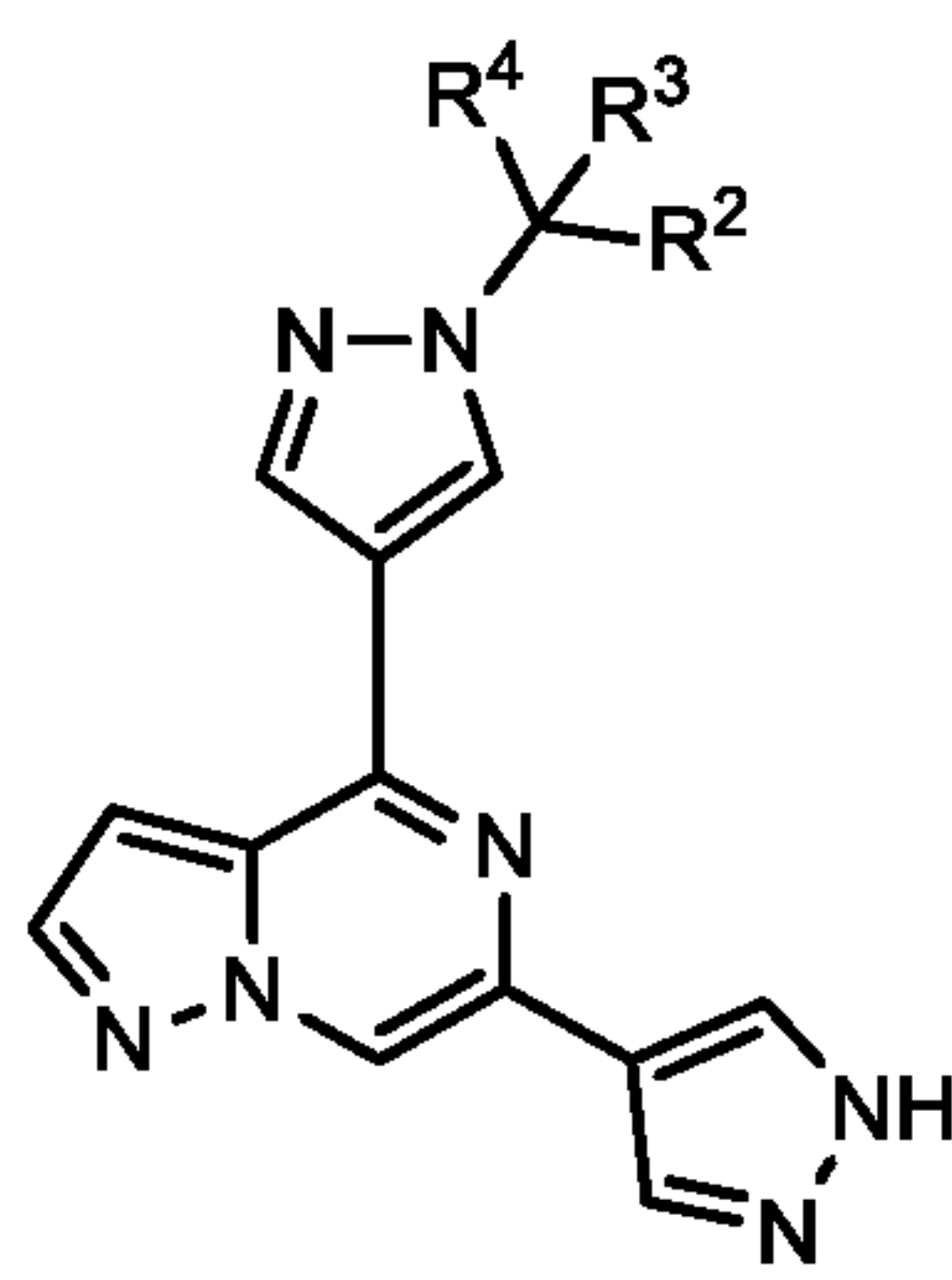
(b) 對於 R^1 為(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、hetCyc¹、hetCyc²CH₂-、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、hetCyc^{3a}(1-3C 烷基)-、 $R^cR^dN(2-3C 烷基)$ -、(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C 烷基)-或 CH₃SO₂(1-6C)烷基之通式 **I** 化合物，使具有式 **IV** 之相應化合物



IV

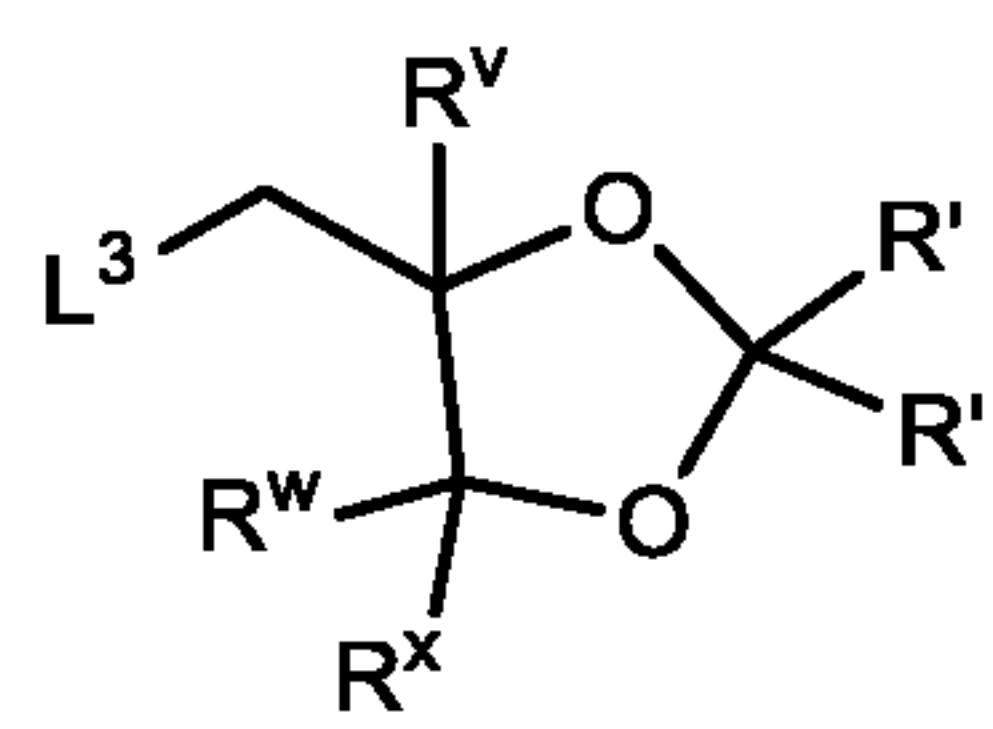
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 **I** 所定義，與(1-6C)烷基- L^2 、羥基(1-6C) 烷基- L^2 、hetCyc¹- L^2 、hetCyc²CH₂- L^2 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-L^2$ 、hetCyc^{3a}(1-3C 烷基)- L^2 、 $R^cR^dN(2-3C \text{ 烷基})-L^2$ 、(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C 烷基)- L^2 或 CH₃SO₂(1-6C)烷基- L^2 且 L^2 為鹵素、烷基磺酸酯基或芳基磺酸酯基，在鹼存在下進行反應，其中 hetCyc¹、 R^a 、 R^b 、hetCyc^{3a}、 R^c 及 R^d 如針對式 **I** 所定義；或

(c) 對於 R^1 為二羥基(2-6C)烷基之通式 **I** 化合物，使具有式 **IV** 之相應化合物

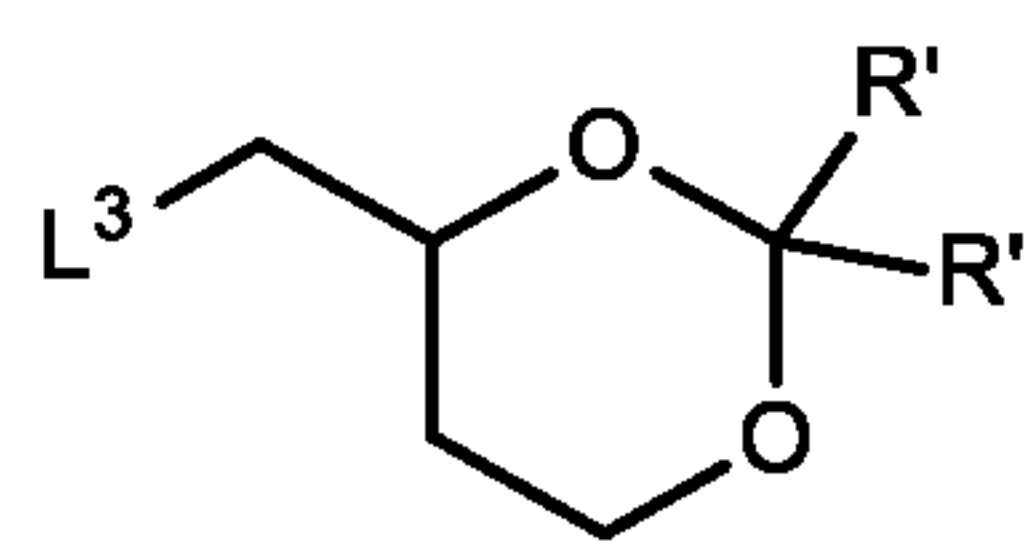


IV

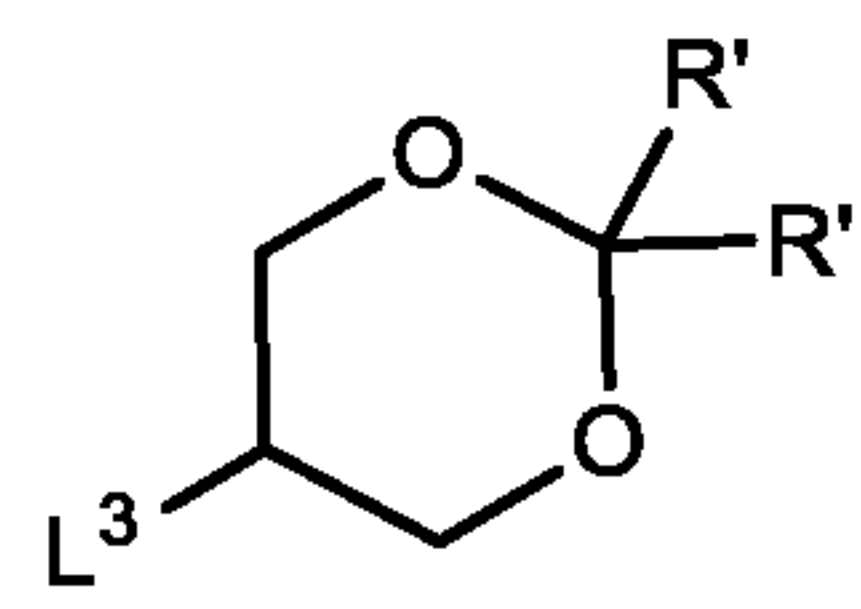
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，與具有式 **V**、**VI** 或 **VII** 之化合物



V



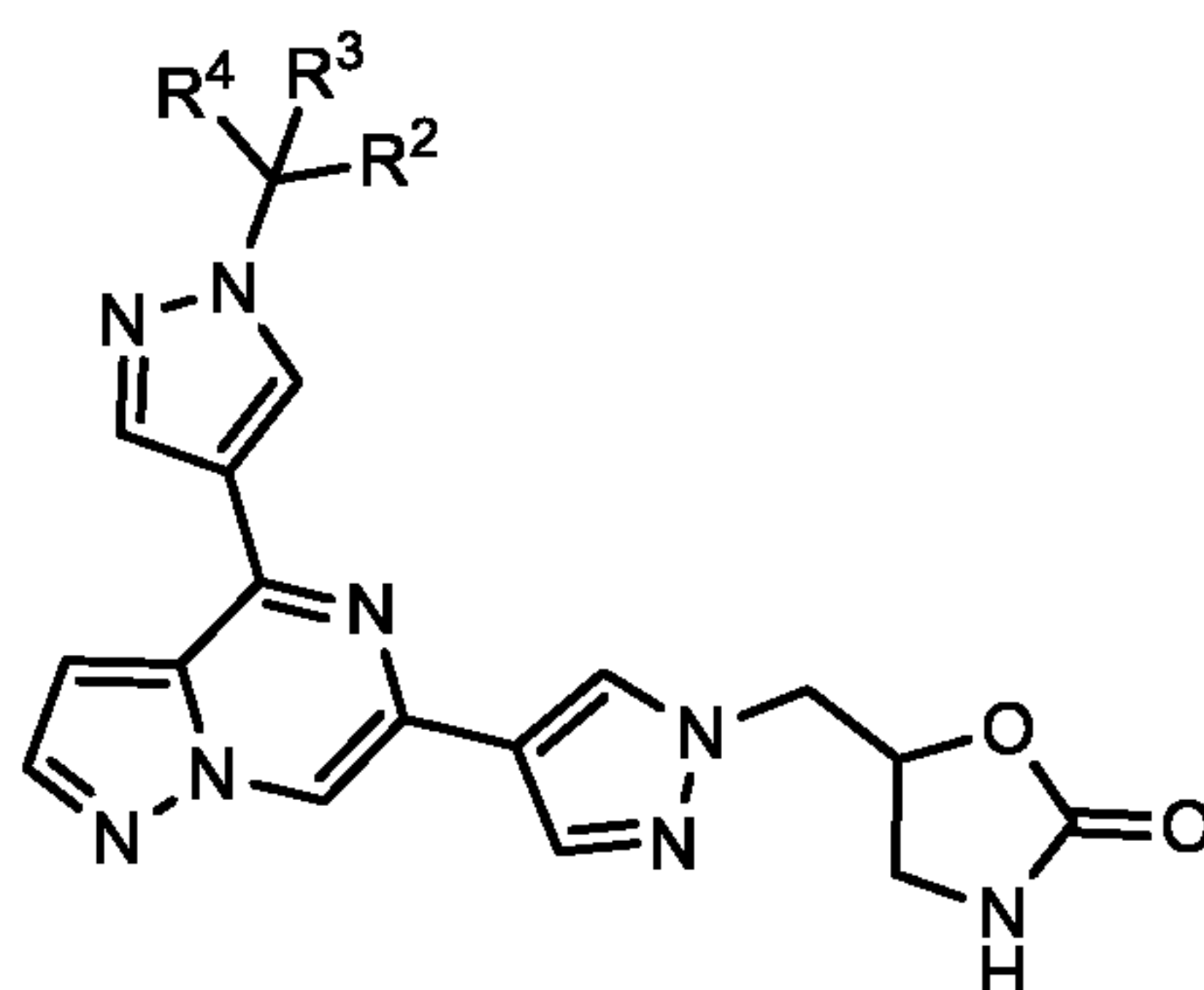
VI



VII

其中各 R' 為甲基， R^v 、 R^w 及 R^x 獨立地為 H 或甲基，且 L^3 為鹵素、烷基磺酸酯基或芳基磺酸酯基，在鹼存在下進行反應，隨後用鹽酸處理；或

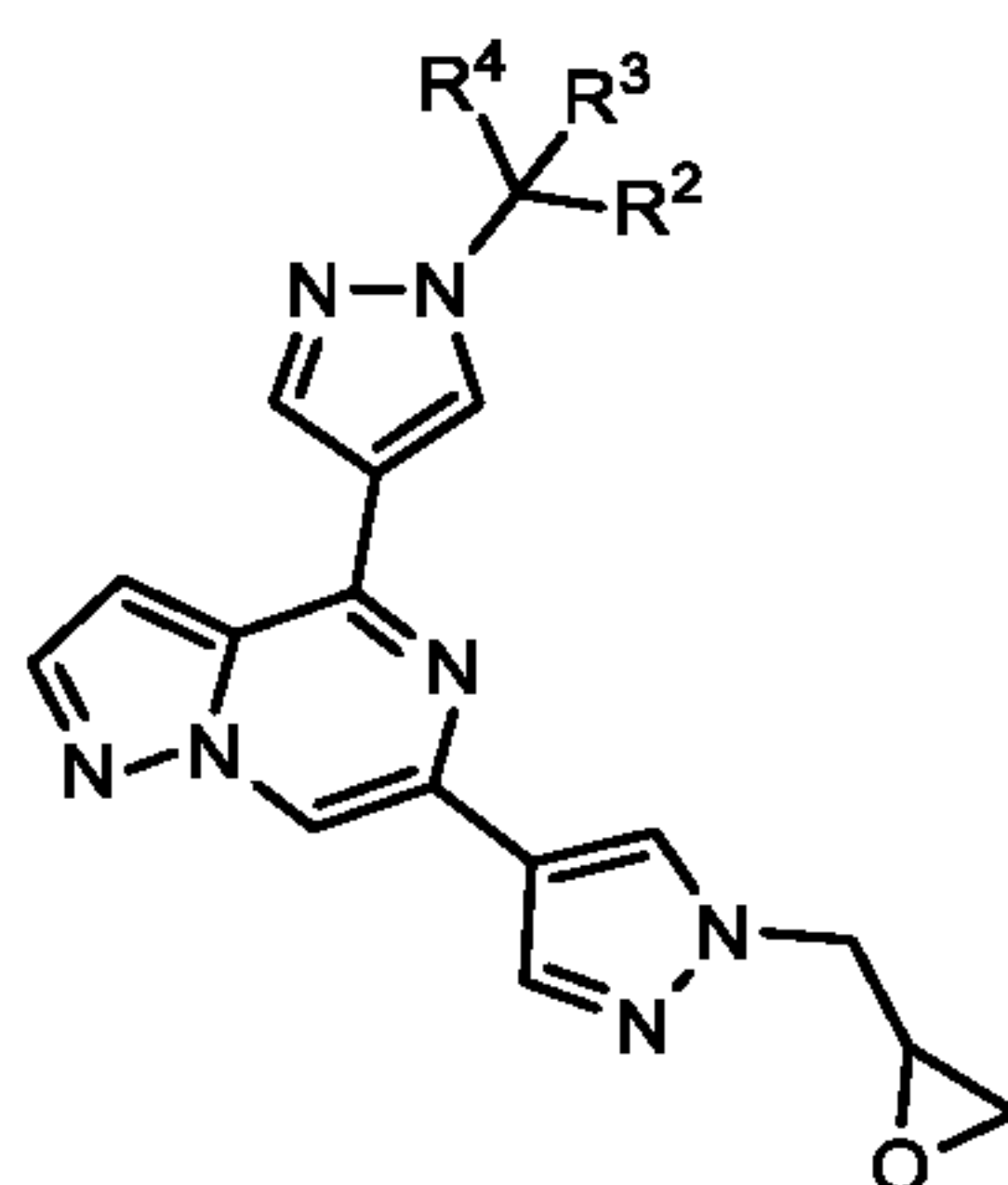
(d) 對於 R^1 為 $H_2NCH_2CH(OH)CH_2-$ 之通式 **I** 化合物，使具有式 **VIII** 之相應化合物



VIII

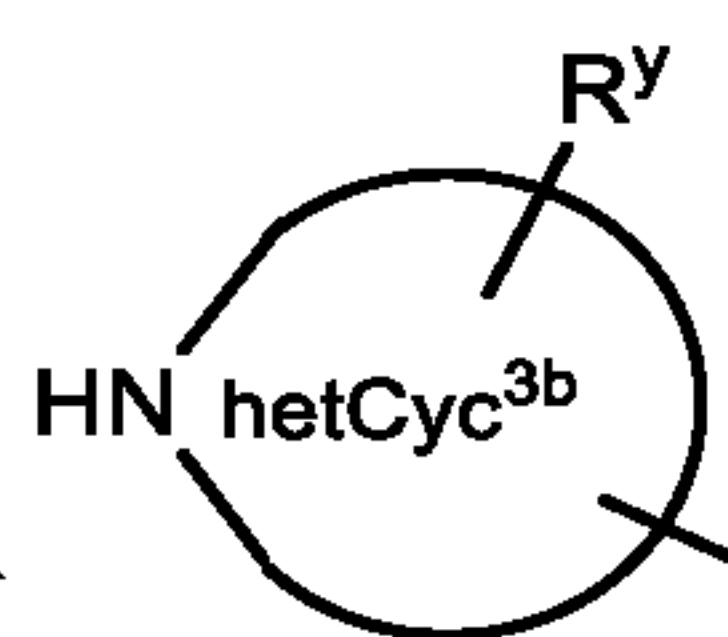
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 I 所定義，與鹼反應；或

(e) 對於 R^1 為(1-3C 烷基)NH(3-6C)羟基烷基、(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羟基烷基或 hetCyc^{3b}(2-3C)羟基烷基-之通式 **I** 化合物，其中 hetCyc^{3b} 為具有環氮原子之 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素或 (1-4C)烷氧基組成之群的取代基取代，使具有式 **IX** 之相應化合物



IX

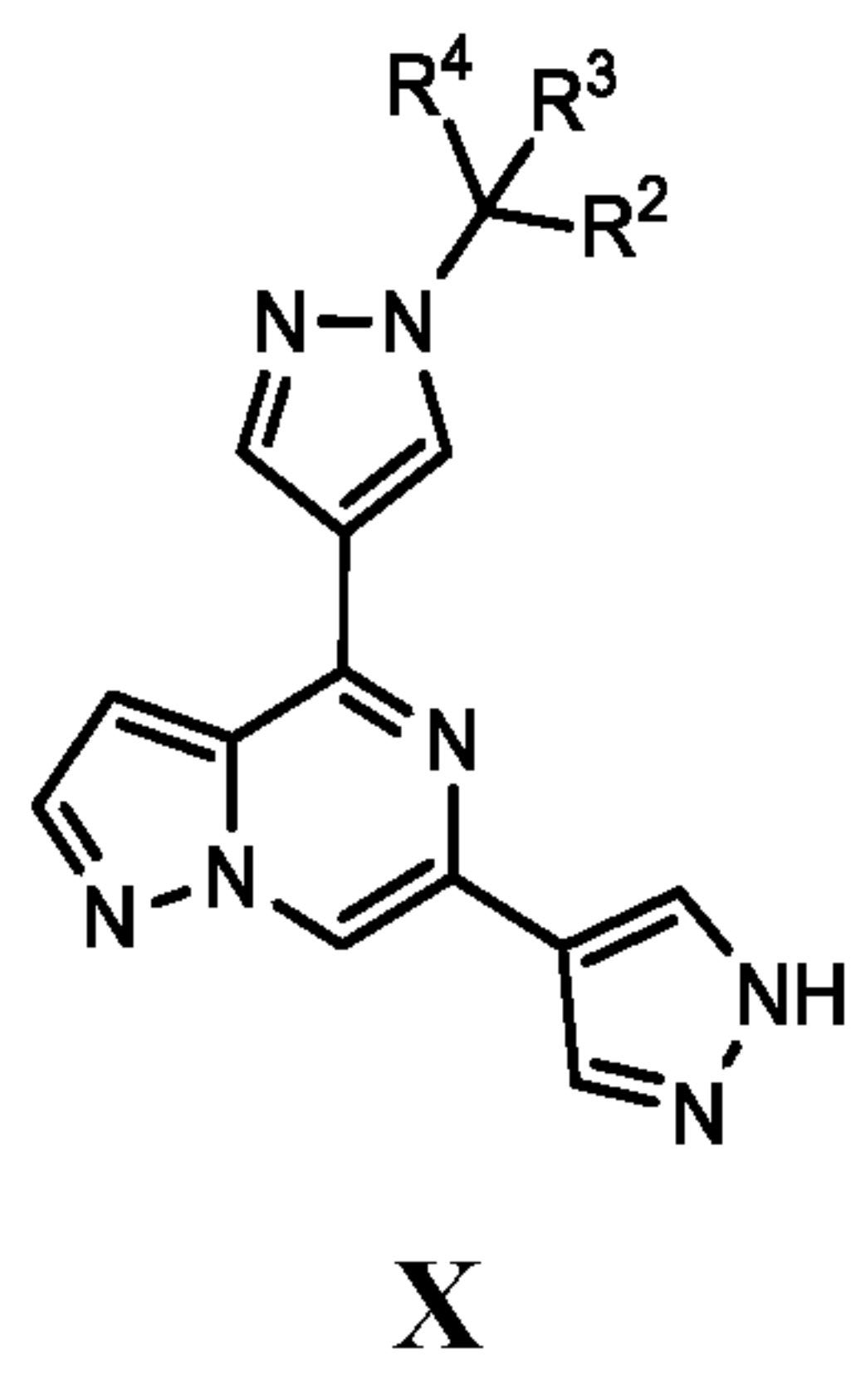
其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對通式 I 所定義，與具有式(1-3C 烷基)NH₂、(1-3C



烷基)₂NH 或  之試劑進行反應，

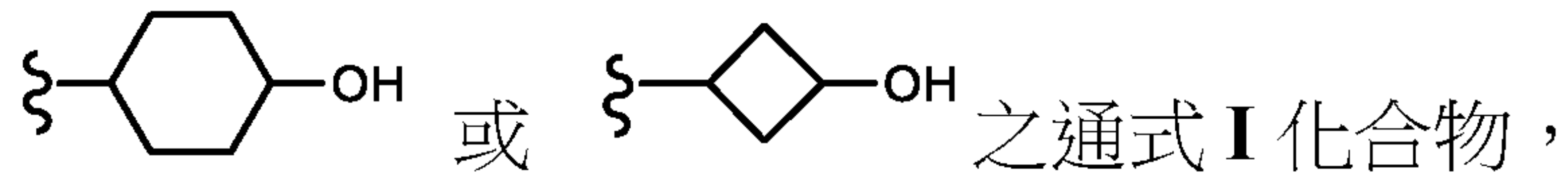
其中 R^y 及 R^z 獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群且 hetCyc^{3b} 為具有環氮原子之 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群的取代基取代；或

(f) 對於 R^1 為羥基(1-6C)烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基或(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基之通式 **I** 化合物，使具有式 **X** 之相應化合物

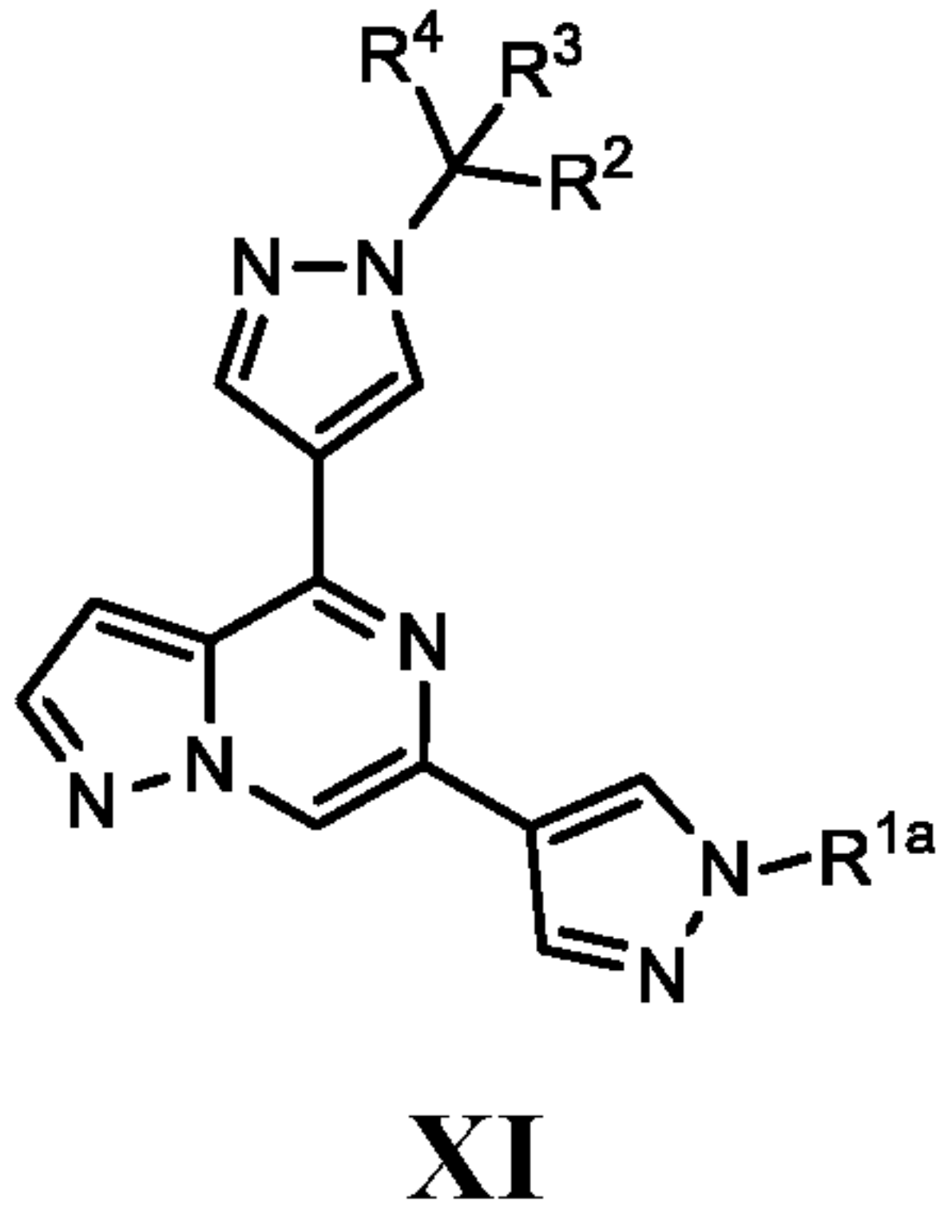


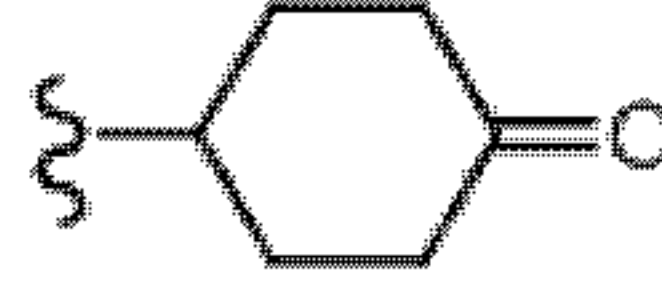
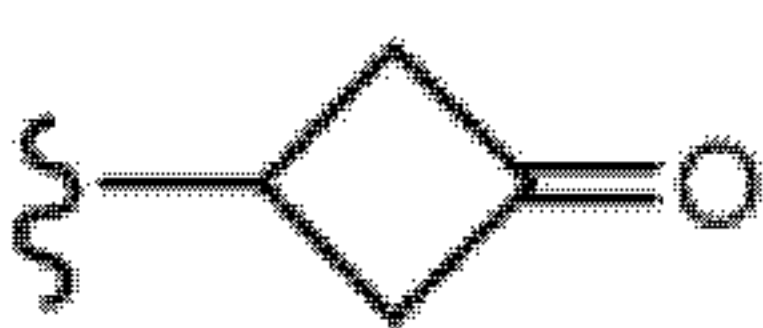
其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對通式 **I** 所定義，與具有式 -G 之試劑進行反應，其中 G 為(1-4C)烷基、三氟(1-4C)烷基或(1-4C 烷氧基)(1-4C)烷基；或

(g) 對於 R¹ 為



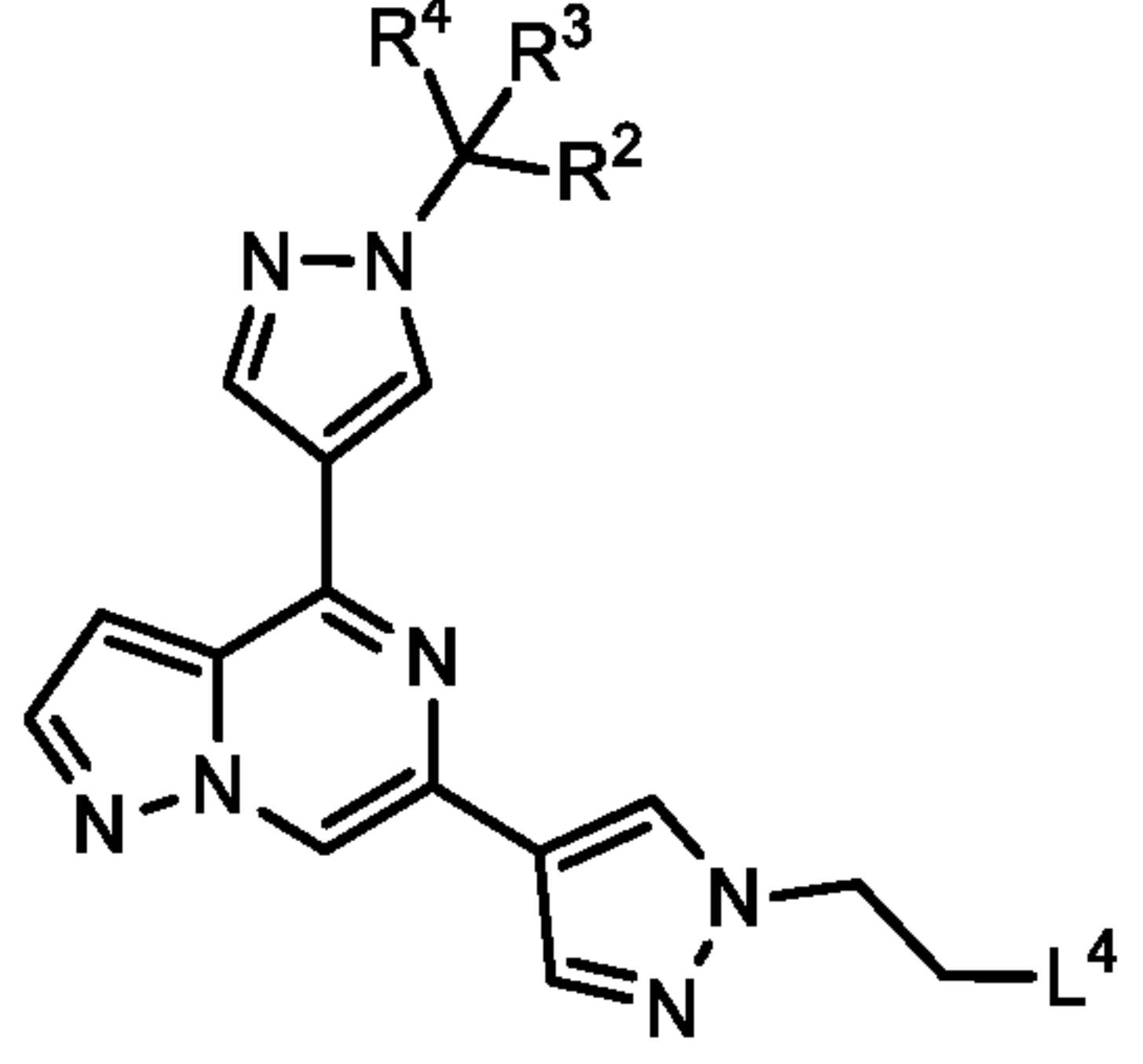
使具有式 **XI** 之相應化合物



其中 R²、R³ 及 R⁴ 分別如針對通式 **I** 所定義且 R^{1a} 為  或 ，與還原劑反應；或

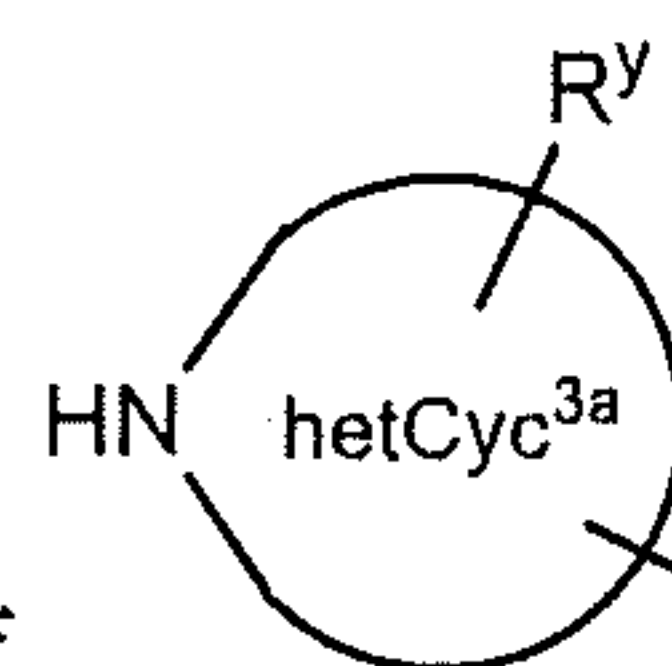
(h) 對於 R¹ 為羥基(1-6C)烷基之式 **I** 化合物，使其中羥基(1-6C)烷基經保護呈烷基酯形式之相應化合物與鹼反應；或

(i) 對於 R¹ 為 R^cR^dN(CH₂CH₂)-或 hetCyc^{3a}(CH₂CH₂)-之通式 **I** 化合物，其中 R^c、R^d 及 hetCyc^{3a} 如針對通式 **I** 所定義，使具有式 **XII** 之相應化合物



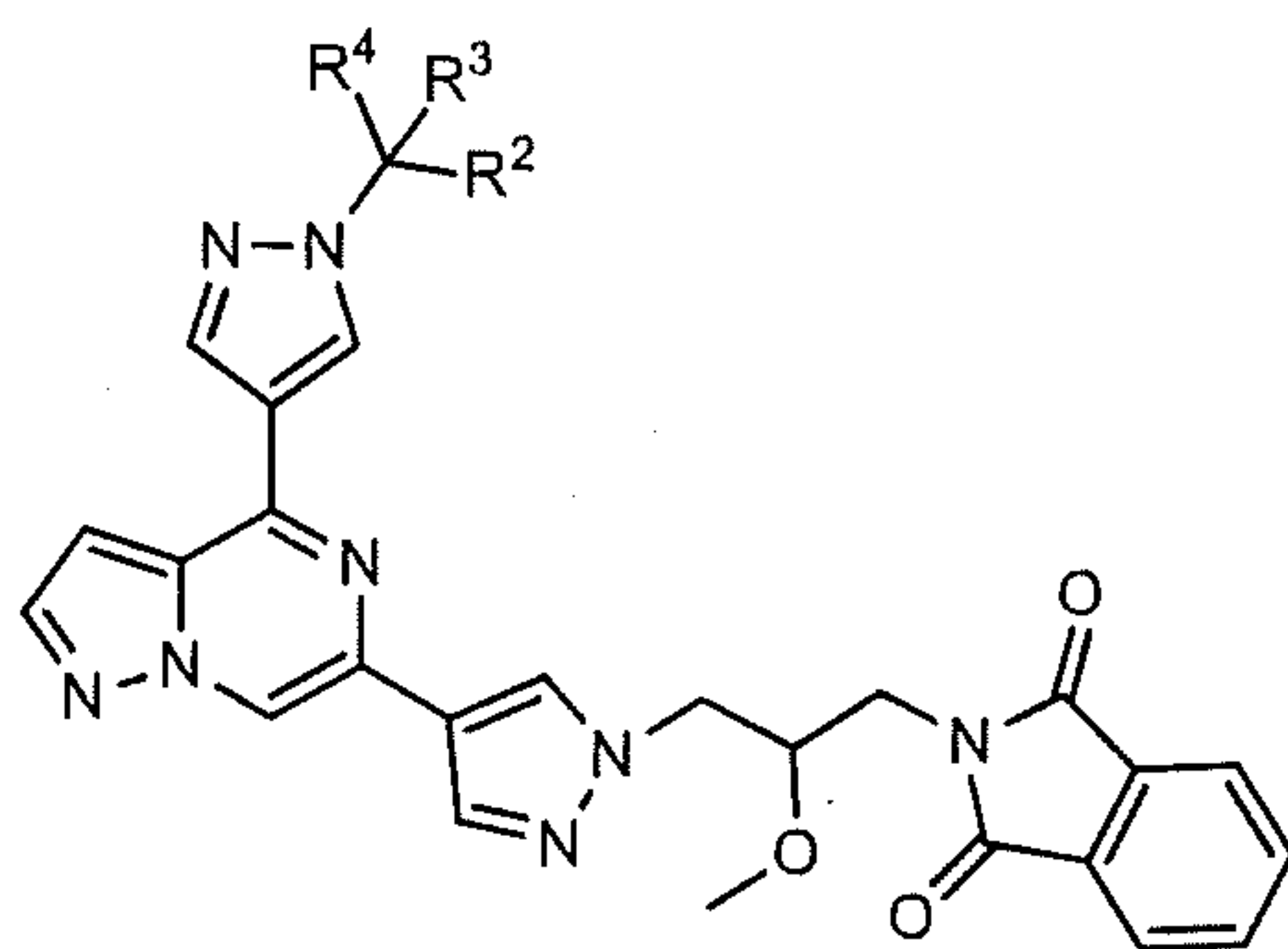
XII

其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 I 所定義且 L^4 為鹵素、烷基磺酸酯基或



芳基磺酸酯基，與具有式 $R^c R^d NH_2$ 或如針對通式 I 所定義；或

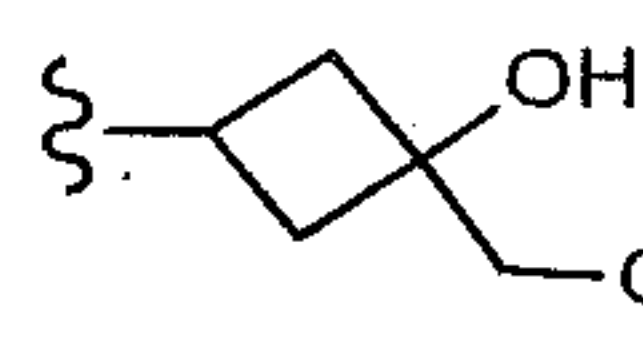
(j) 對於 R^1 為 $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2-$ 之式 I 化合物，使具有式 XIII 之相應化合物



XIII

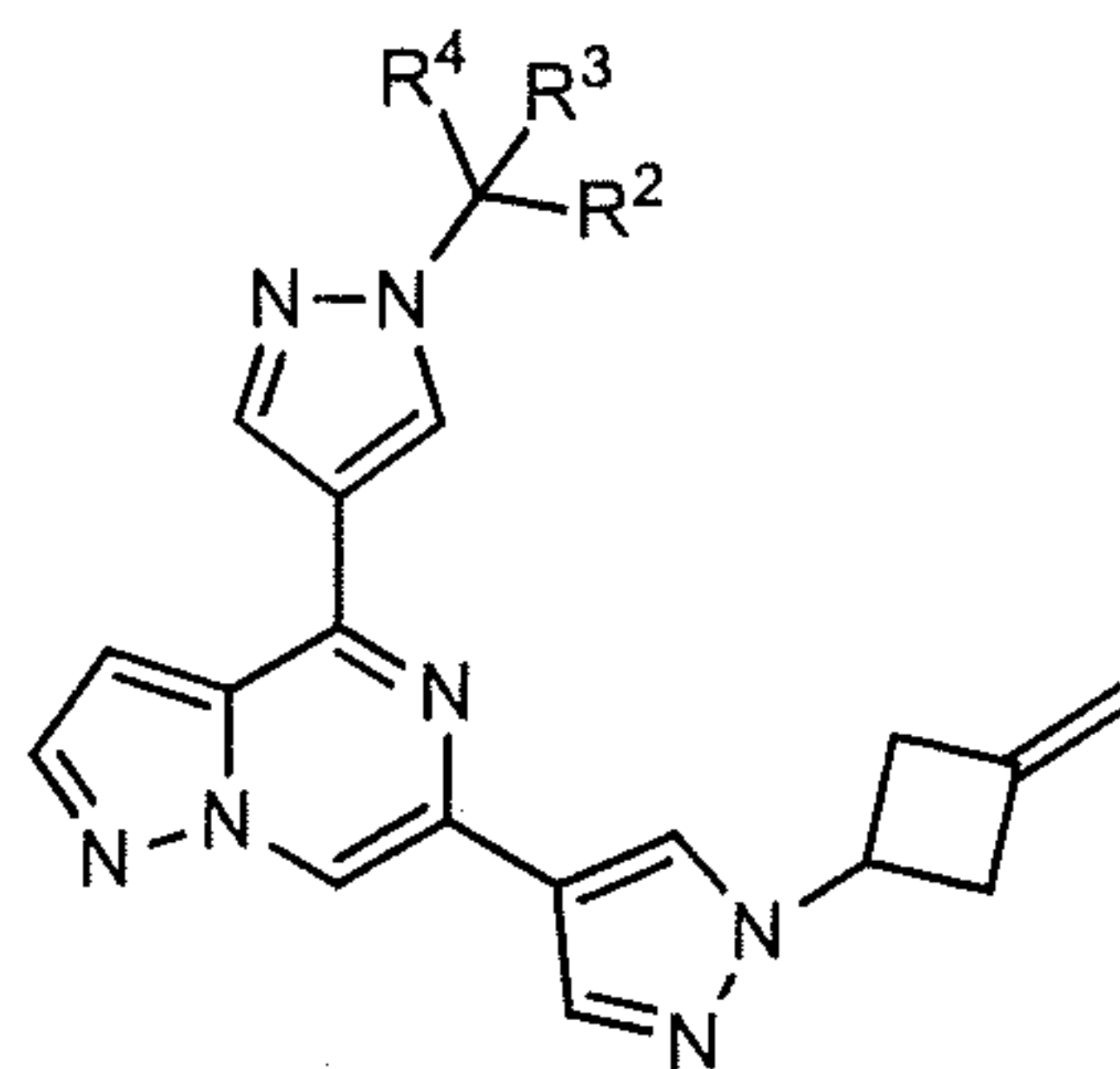
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 I 所定義，與肼反應；或

(k) 對於 R^1 為



之式 I 化合物，

使具有式 XIV 之相應化合物

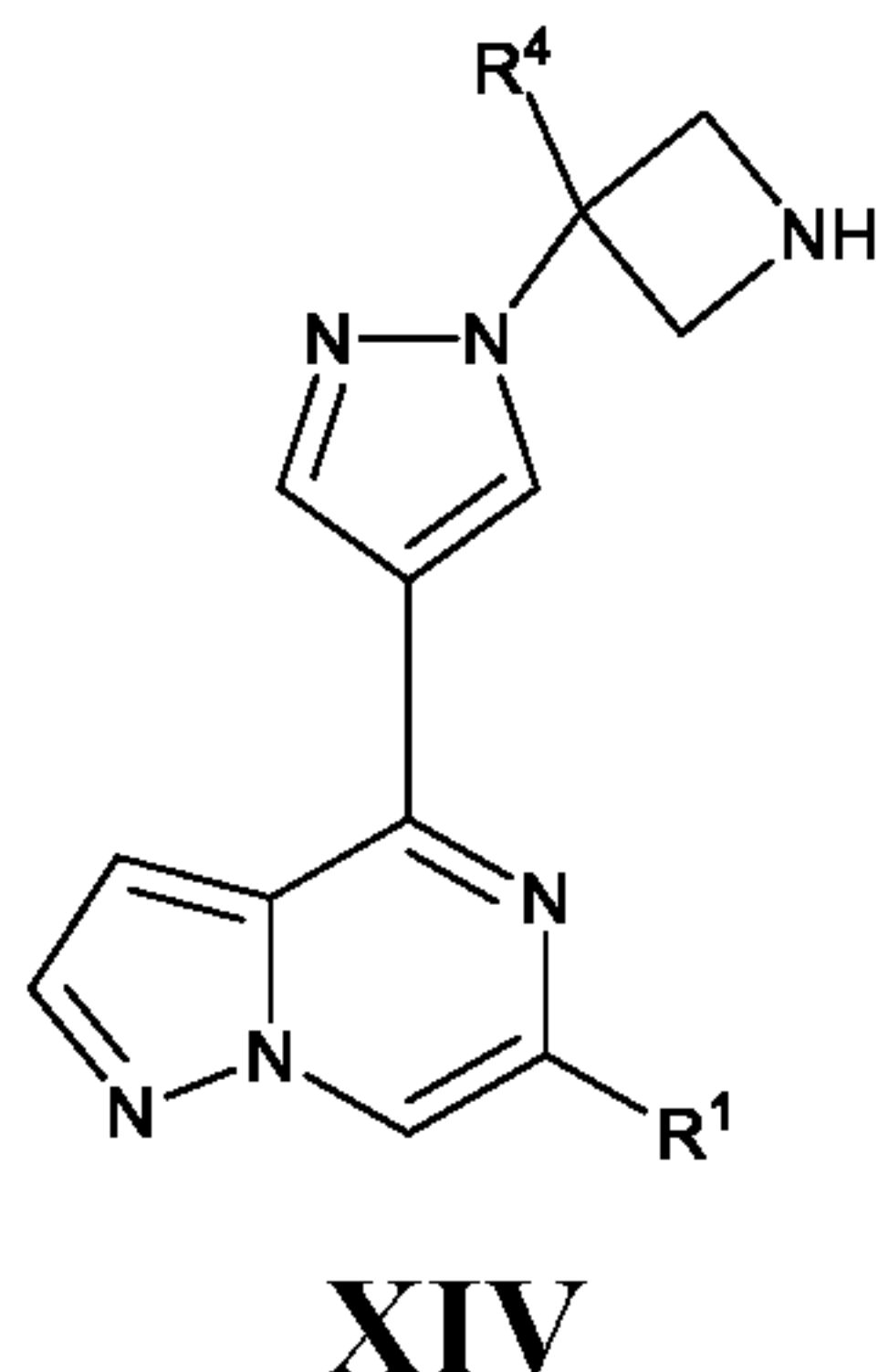


XIV

其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對通式 I 所定義，與氧化劑反應；或

(l) 對於 R^1 為 $Cyc^1(CH_2)_m-$ 、 Cyc^1 為經 $H_2NC(=O)-$ 或 $(1-3C \text{ 烷基})_2NC(=O)-$ 取代之 4 至 6 員環烷基且 m 為 0 之通式 I 化合物，使 R^1 為 $Cyc^1(CH_2)_m-$ 、 Cyc^1 為經 $CH_3C(=O)O-$ 取代之 4 至 6 員環烷基且 m 為 0 之具有通式 I 之相應化合物與氨或 $(1-3C \text{ 烷基})NH-$ 反應；或

(m) 對於 R^2 與 R^3 形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員氮雜環且 R^1 及 R^4 如針對通式 **I** 所定義之通式 **I** 化合物，使具有式 **XIV** 之化合物



其中 R^1 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，在鹼存在下與三氟甲磺酸酐反應；且視情況移除任何保護基且視情況製備其醫藥學上可接受之鹽。

【0094】 在以上製程(a)、(b)、(c)及(i)中，烷基磺酸酯之實例包括磺酸甲酯，且芳基磺酸酯之實例為 4-甲苯磺酸酯基(亦即，甲苯磺醯基)。

【0095】 關於製程(a)，適合之鈀催化劑包括 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 與 CH_2Cl_2 之複合物及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。適合之配位體包括 XPHOS (二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)、DIPHOS (1,2-雙(二苯基膦)乙烷或外消旋 BINAP (外消旋-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘)。鹼可為例如鹼金屬碳酸鹽、氫氧化物、醇鹽或乙酸鹽，舉例而言，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉、第三丁醇鈉或乙酸鉀。適宜之溶劑包括非質子性溶劑，諸如醚(例如四氫呋喃或對二噁烷)、甲苯、DMF 或 DME。該反應可能宜在介於環境溫度至 120°C ，例如 80°C 至 110°C 範圍內之溫度下進行。

【0096】 關於製程(b)，鹼可為例如鹼金屬氫化物或碳酸鹽，諸如氫化鈉、氫化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。適合之溶劑包括非質子性溶劑，諸如二甲基乙醯胺(DMA)。

【0097】 關於製程(c)，鹼可為例如鹼金屬氫化物或碳酸鹽，諸如氫化鈉、氫化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。適合之溶劑包括非質子性溶劑，諸如醚(例如四氫呋喃或對二噁烷)、DMF 或 DME。

【0098】 關於製程(d)，適合之鹼包括鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋰。適合之溶劑包括非質子性溶劑，諸如醚(例如四氫呋喃或對二噁烷)、甲苯或 DMF。

【0099】 關於製程(g)，適合之還原劑包括硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁及氫化鋰鋁。

【0100】 關於製程(h)，鹼可為例如鹼金屬氫化物或碳酸鹽，諸如氫化鈉、氫化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨。

【0101】 關於製程(k)，適合之氧化劑包括 N-甲基嗎啉-N-氧化物與四氧化鐵之組合。

【0102】 關於製程(m)，適合之鹼包括胺鹼，諸如二異丙基乙胺(DIEA)或三乙胺。適合之溶劑包括中性溶劑，諸如二氯甲烷及二氯乙烷。該反應宜在介於 0°C 與環境溫度之間的溫度下進行。

【0103】 任何以上方法中所描述之化合物中的胺基均可用任何適宜之胺保護基加以保護。胺保護基之實例包括醯基及烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基(Boc)及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。同樣，羧基可用任何適宜之羧基保護基加以保護。羧基保護基之實例包括(1-6C)烷基，諸如甲基、乙基及第三丁基。醇基可用任何適宜之醇保護基加以保護。醇保護基之實例包括苯甲基、三苯甲基、矽烷基醚及類似基團。

【0104】 亦提供適用作中間物以製備通式 I 化合物之式 III、IV、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 及 XV 之化合物作為本發明之其他態樣。

【0105】 通式 I 化合物表示一或多種 JAK 激酶之新穎抑制劑。特定言之，該等化合物為 Tyk2、JAK1、JAK2 及/或 JAK3 之抑制劑，且適用於治療細胞因子或 JAK 激酶相關疾病，諸如自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞之排斥反應，以及血液學病症及惡性病及其共發病。

【0106】 本發明化合物充當 Tyk2 抑制劑之能力可藉由實例 A 中所描述之分析法來顯示。

【0107】 本發明化合物充當 JAK1 抑制劑之能力可藉由實例 B 中所描述之分析法來顯示。

【0108】 本發明化合物充當 JAK2 抑制劑之能力可藉由實例 C 中所描述之分析法來顯示。

【0109】 本發明化合物充當 JAK3 抑制劑之能力可藉由實例 D 中所描述之分析法來顯示。

【0110】 通式 I 化合物可適用於治療 JAK 激酶相關疾病及病症，諸如自體免疫性疾病及炎性疾病。相應地，本文中提供一種在有需要的個體中治療 JAK 激酶相關疾病或病症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 I 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。本文中亦提供一種在有需要的個體中預防 JAK 激酶相關疾病或病症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 I 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一個非限制性實施例中，自體免疫性疾病或炎性疾病係選自以下群組：

(i) 關節炎，包括變形性關節炎、青少年關節炎、牛皮癬關節炎、反應性關節炎、強直性脊椎炎、骨關節炎及血清陰性關節病；

(ii) 腸炎，包括克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、炎性腸病、乳糜瀉病、直腸炎及嗜酸性腸胃炎；

(iii) 呼吸道疾病，包括哮喘及其他阻塞性呼吸道疾病，包括嚴重難治性哮喘、慢性哮喘、呼吸道高反應性、支氣管炎、過敏性哮喘及慢性阻塞性肺病；

(iv) 過敏反應，包括嚴重過敏反應(包括過敏症)；

(v) 眼部疾病、病症或病狀，包括眼部自體免疫性疾病、葡萄膜炎(包括與白塞氏病(Behcet's disease)相關之葡萄膜炎、透鏡誘導之葡萄膜炎)及視神經炎；

(vi) 皮膚疾病、病狀或病症，包括牛皮癬、特應性皮炎、嚴重皮炎、濕疹、硬皮病、瘙癢及其他瘙癢病狀、斑形脫髮及肥大細胞病；

(vii) 敗血病、全身性炎性反應症候群及嗜中性白血球低下發燒；

(viii) 纖維化，包括肝纖維化、特發性肺纖維化、骨髓纖維化及硬皮病；

(ix) 痛風(痛風石之消退)；

(x) 狼瘡(亦稱為全身性紅斑狼瘡)，包括諸如皮膚狼瘡、狼瘡性腎炎、神經精神性狼瘡及其他表現之表現；

(xi) 神經退化性疾病，包括脫髓鞘病，諸如多發性硬化、運動神經元疾病、阿爾茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化及中風中之缺血性再灌注損傷；

(xii) 糖尿病，包括 I 型糖尿病及糖尿病併發症、代謝症候群及肥胖；

(xiii) 軸心型脊椎關節病(軸心型 SpA)；及

(xiv) 1 型干擾素活化病症，諸如全身性紅斑狼瘡、Aicardi-Goutieres 症候群、肌炎及牙周炎。

【0111】 自體免疫性疾病及炎性疾病之其他實例包括腎病、類肉瘤病、胰臟炎、自體免疫性甲狀腺炎、纖維肌痛、動脈粥樣硬化、自身免疫性溶血性貧血、惡性貧血之自體免疫性萎縮性胃炎、自體免疫性腦脊髓炎、自體免疫性睪丸炎、古帕斯捷氏病(Goodpasture's disease)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症肌無力、格雷夫斯氏病、原發性膽汁性肝硬變、慢性侵襲性肝炎、膜腎小球病、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、萊特爾氏症候群、全身性硬化、多發性結節性動脈炎、大疱性類天疱瘡、柯幹氏症候群(Cogan's syndrome)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、囊性纖維化、混合型結締組織病、抗磷脂症候群、多發性肌炎、皮膚肌炎、膜腎炎、原發性硬化性膽管炎、嚴重慢性蕁麻疹、巨細胞性動脈炎、嗜酸性食管炎及嗜酸性胃炎。

【0112】 在一個實施例中，本文中提供一種在有需要的個體中治療自體免疫性或炎性疾病之方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 I 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，其中該疾病或病症係選自(i) 關節炎，包括變形性關節炎、青少年關節炎、牛皮癬關節炎、反應性關節炎、強直性脊椎炎、骨關節炎及血清陰性關節病；(ii) 腸炎，包括克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、炎性腸病、乳糜瀉病、直腸炎及嗜酸性腸胃炎；(vi) 皮膚疾病、病狀或病症，包括牛皮癬、特應性皮炎、嚴重皮炎、濕疹、硬皮病、瘙癢及其他瘙

癢病狀、斑形脫髮及肥大細胞病；及(x) 狼瘡(亦稱為全身性紅斑狼瘡)，包括諸如皮膚狼瘡、狼瘡性腎炎、神經精神性狼瘡及其他表現之表現。

【0113】 在一個實施例中，本文中提供一種在有需要的個體中治療自體免疫性或炎性疾病之方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，其中該疾病或病症係選自狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、變形性關節炎、多發性硬化及炎性腸病。

【0114】 在一個實施例中，本文中提供一種在有需要的個體中預防疾病及病症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，其中該疾病或病症係選自：

(i) 關節炎，包括變形性關節炎、青少年關節炎、牛皮癬關節炎、反應性關節炎、強直性脊椎炎、骨關節炎及血清陰性關節病；

(ii) 腸炎，包括克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、炎性腸病、乳糜瀉病、直腸炎及嗜酸性腸胃炎；

(vi) 皮膚疾病、病狀或病症，包括牛皮癬、特應性皮炎、嚴重皮炎、濕疹、硬皮病、瘙癢及其他瘙癢病狀、斑形脫髮及肥大細胞病；及

(x) 狼瘡(亦稱為全身性紅斑狼瘡)，包括諸如皮膚狼瘡、狼瘡性腎炎、神經精神性狼瘡及其他表現之表現。

【0115】 通式 **I** 化合物亦可適用於在有需要的個體中治療器官、組織或細胞移植物排斥反應，包括骨髓移植，及用於治療自體免疫性及炎性疾病以及其併發症，包括向該個體投與治療有效量之至少一種式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0116】 相應地，本文中提供一種在有需要的個體中治療器官、組織或細胞移植物排斥反應之方法，其包括向該個體投與治療有效量之至少一種通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0117】 本文中亦提供一種在有需要的個體中預防器官、組織或細胞移植物排斥反應之方法，其包括向該個體投與治療有效量之至少一種通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0118】 式 **I** 化合物亦可適用於治療某些惡性病，包括實體腫瘤、皮膚癌(例如黑素瘤)及血液學惡性病，諸如淋巴瘤及白血病，且此外可適用於治療其併發症，包括血液學惡性病之後遺症(例如，用於治療骨髓纖維化中之脾腫大)，以及實體腫瘤患者之惡病質。

【0119】 相應地，本文中提供一種在個體中治療惡性病之方法，其包括向該個體投與治療有效量之式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一個實施例中，該惡性病係選自實體腫瘤、皮膚癌(例如黑素瘤)及血液學惡性病。

【0120】 在一些實施例中，本文中提供一種用於對經診斷患有 JAK 激酶相關病症(例如，如本文中所描述之 JAK 激酶相關病症)之個體進行治療的方法，其包括向該個體投與治療有效量之通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0121】 在一些實施例中，本發明化合物適用於與藉由相同或不同的作用機制起作用的一或多種額外治療劑或療法組合來治療 JAK 相關疾病(例如，如本文中所描述之 JAK 激酶相關病症)。

【0122】 在一些實施例中，額外治療劑係選自以下群組：環孢菌素 A (例如 Sandimmune®或 Neoral®)、雷帕黴素、FK-506 (他克莫司)、來氟米特、脫氧精胍菌素、麥考酚酸酯(例如 Cellcept®)、咪唑硫嘌呤(例如 Imuran®)、達利珠單抗(例如 Zenapax®)、OKT3 (例如 Orthocolone®)、AtGam、阿司匹靈、醋胺酚、布洛芬、萘普生、吡羅昔康、消炎類固醇(例如潑尼松龍或地塞米松)、胺甲蝶呤、他汀類、抗 TNF 劑(例如 Enbrel® (依那西普)或 Humira® (阿達木單抗))、Orencia® (阿巴西普)、環磷醯胺、黴酚酸、羥氯奎及二甲雙胍。

【0123】 在一些實施例中，該額外治療劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、反義 DNA 或 RNA、插入抗生素、生長因子抑制劑、信號轉導抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、類視黃醇受體調節劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑、細胞抑制劑、抗雄激素、靶向抗體、HMG-CoA 還原酶抑制劑及異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑。

【0124】 在一些實施例中，該額外治療劑或療法為手術或放射療法，包括例如放射性碘療法、外部束輻射及鐳 223 療法。

【0125】 在一些實施例中，本文中提供一種在有需要的個體中治療 JAK 激酶相關疾病或病症(例如，如本文中所描述之疾病或病症)之方法，其包括向該個體投與通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物與至少一種額外療法或治療劑的組合，該至少一種額外療法或治療劑係選自環孢菌素 A (例如 Sandimmune®或 Neoral®)、雷帕黴素、FK-506 (他克莫司)、來氟米特、脫氧精脈菌素、麥考酚酸酯(例如 Cellcept®、咪唑硫嘌呤(例如 Imuran®)、達利珠單抗(例如 Zenapax®)、OKT3 (例如 Orthocolone®)、AtGam、阿司匹靈、醋胺酚、布洛芬、萘普生、吡羅昔康、消炎類固醇(例如潑尼松龍或地塞米松)、胺甲蝶呤、他汀類、抗 TNF 劑(例如 Enbrel® (依那西普)或 Humira® (阿達木單抗))、Orencia® (阿巴西普)、環磷醯胺、黴酚酸、羥氯奎、二甲雙胍、有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、反義 DNA 或 RNA、插入抗生素、生長因子抑制劑、信號轉導抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、類視黃醇受體調節劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑、細胞抑制劑、抗雄激素、靶向抗體、HMG-CoA 還原酶抑制劑、異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑、放射性碘療法、外部束輻射及鐳 223 療法，其中通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物與該額外療法或治療劑的組合的量可有效治療該 JAK 激酶相關疾病或病症。在一個實施例中，該 JAK 激酶相關疾病或病症為上文所描述之任何疾病或病症。

【0126】 額外治療劑可呈一或多個劑量形式與作為同一劑型之一部分或作為單獨劑型的一或多個劑量的通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物一起根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實務藉由相同或不同的投與途徑且按照相同或不同的投與時程投與。

【0127】 本文中亦提供(i)一種用於在有需要的個體中治療 JAK 激酶相關疾病或病症之醫藥組合，其包含(a) 通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、(b) 額外治療劑及(c) 視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑(例如用於同時、單獨或依序用於治療 JAK 激酶相關疾病或病症)，其中通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及額外治療劑之量一起有效治療該 JAK 激酶相關疾病或病症；(ii) 一種醫藥組合物，其包括此種組合；(iii) 此種組合用於製備藥劑以治療 JAK 激酶相關疾病或病症之用途；及(iv) 包括此種組合以供同時、單獨或相繼使用之商業包裝或產品。

【0128】 如本文中所使用之術語「醫藥組合」意謂由混合或組合超過一種活性成分，例如(a)通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及(b)另一治療劑而產生且包括活性成分之固定及非固定組合的產物。術語「固定組合」意謂活性成分，例如(a)通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及(b)另一治療劑，呈單一實體或劑量形式同時投與個體。術語「非固定組合」意謂活性成分，例如(a)通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及(b)另一治療劑，呈單獨實體形式同時、併行或相繼投與個體而無特定時間限制，其中此種投與在個體之體內提供兩種化合物之治療上有效之濃度。對於非固定組合，該組合之個別活性成分可在治療過程中之不同時間分開投與或以分開或單一組合形式併行投與。

【0129】 如本文中所使用，術語「治療」意謂完全或部分減輕與疾病或病症或病狀(例如，JAK 激酶相關疾病或病症，諸如本文中所描述之任何疾病及病症，包括自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞之排斥反應，以及血液學病症及惡性病及其共發病)相關之症狀，或者減緩或停止彼等症狀之進一步進展或惡化。

【0130】 如本文中所使用，如本文中所使用之術語「預防」意謂完全或部分預防疾病或病症或病狀(例如，JAK 激酶相關疾病或病症，諸如本文中所描述之任何疾病及病症，包括自體免疫性疾病、炎性疾病、移植器官、組織及細胞之排斥反應，以及血液學病症及惡性病及其共發病)或其症狀之發作、復發或傳播。

【0131】 術語「有效量」及「治療有效量」係指當投與需要此種治療之個體時足以實現以下各項之化合物用量：(i)治療特定疾病、病狀或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；(iii)延遲特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀之發作；或(iv)完全或部分預防本文中所描述之疾病或病狀之發作、復發或傳播。將對應於此種用量之通式 I 化合物用量將視諸如特定化合物、疾病病狀及其嚴重程度及需要治療之個體的特性(例如體重)之因素而變化，但仍可由熟習此項技術者以常規方式確定。

【0132】 如本文中所使用，可互換使用之術語「個體」、「個人」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現欲治療及/或預防之疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷為患有 JAK 激酶相關疾病或病症。在一些實施例中，個體為兒科患者(亦即，在診斷或治療時年齡不滿 21 歲之患者)。術語「兒科」可進一步分成不同的亞群，包括：新生兒(自出生至生命之前 28 天)；嬰兒(第 29 天至小於兩歲)；兒童(兩歲至小於 12 歲)；及青少年(12 歲至 21 歲(直至但不包括第二十二個生日))。

【0133】 如本文中所使用，術語「哺乳動物」係指患有或處在發展本文中所描述之疾病的風險下的溫血動物，且包括但不限於靈長類(包括人類)、豚鼠、狗、貓、大鼠、小鼠及倉鼠。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0134】 通式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可藉由任何適宜之途徑投與，例如投與胃腸道(例如經直腸或經口)、鼻、肺、肌肉組織或血管結構或局部(例如透皮、皮膚、經眼及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)。通式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可以任何適宜之投與形式投與，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖

漿、噴霧、栓劑、凝膠、乳液、貼片、軟膏、乳膏等。此種組合物可含有醫藥製劑中之習知組分，例如稀釋劑、載劑、pH 值調節劑、甜味劑、增量劑及其他活性劑。若需要非經腸投與，則組合物將為無菌的且呈適合於注射或輸注之溶液或懸浮液形式。此種組合物形成本發明之另一態樣。

【0135】 藉由混合本文中所描述之化合物與載劑或賦形劑來製備典型調配物。適合之載劑及賦形劑對於熟習此項技術者為眾所周知的。

【0136】 包含如本文中所提供之通式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為活性成分的組合物可調配成單位劑量形式，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。術語「單位劑量形式」係指適合作為整體劑量以投與有需要之個體的物理離散單元，各單位含有經計算可產生所要治療效應且與適合之醫藥賦形劑締合之預定量之活性成分。

【0137】 在一些實施例中，本文中所提供之組合物含有約 5 mg 至約 50 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 5 mg 至約 10 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 15 mg 至約 20 mg、約 20 mg 至約 25 mg、約 25 mg 至約 30 mg、約 30 mg 至約 35 mg、約 35 mg 至約 40 mg、約 40 mg 至約 45 mg 或約 45 mg 至約 50 mg 活性成分之化合物或組合物。

【0138】 在一些實施例中，本文中所提供之組合物含有約 50 mg 至約 500 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 150 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 300 mg、約 350 mg 至約 400 mg 或約 450 mg 至約 500 mg 活性成分之化合物或組合物。

【0139】 在一些實施例中，本文中所提供之組合物含有約 500 mg 至約 1,000 mg 活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此包括含有約 500 mg 至約 550 mg、約 550 mg 至約 600 mg、約 600 mg 至約 650 mg、約 650 mg 至約 700 mg、約 700 mg 至約 750 mg、約 750 mg 至約 800 mg、約 800 mg 至約 850 mg、約 850 mg 至約 900 mg、約 900 mg 至約 950 mg 或約 950 mg 至約 1,000 mg 活性成分之化合物或組合物。

【0140】 活性成分可在較寬劑量範圍內有效且一般以醫藥學有效量投與。然而，應理解，實際投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情形決定，包括欲治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似因素。

【0141】 相應地，在此提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之通式 **I** 化合物(例如本文中所描述之任何例示性化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，該醫藥組合物經調配以便經口投與。在一個實施例中，該醫藥組合物係調配為錠劑或膠囊。

【0142】 本文中亦提供一種通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於治療。在一個實施例中，本文中提供一種通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以用於在個體中治療細胞因子或 JAK 激酶相關疾病。

【0143】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於在個體中治療自體免疫性疾病及炎性疾病。

【0144】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於在個體中預防自體免疫性疾病及炎性疾病。

【0145】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於在個體中治療移植物排斥反應。

【0146】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於在個體中預防移植物排斥反應。

【0147】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物以用於在個體中治療血液學病症及惡性病。

【0148】 根據另一態樣，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於在個體中治療細胞因子或 JAK 激酶相關疾病。

【0149】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於治療自體免疫性疾病及炎性疾病。

【0150】 在一個實施例中，本發明提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於在個體中治療器官、組織或細胞移植物排斥反應。

【0151】 在一個實施例中，本文中提供通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之用途，其係用於在個體中治療惡性病。

【0152】 本文中亦提供用於在細胞中抑制 JAK 激酶活性之方法，該方法包括使該細胞與式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物接觸。在一個實施例中，該細胞為哺乳動物細胞。在一個實施例中，該接觸在試管內發生。在一個實施例中，該接觸在活體內發生。

【0153】 如本文中所使用，術語「接觸」係指在試管內系統或活體內系統中使所指示之部分在一起。舉例而言，使 JAK 激酶與本文中所提供之化合物「接觸」包括向具有 JAK 激酶之個體或患者(諸如人類)投與本文中所提供之化合物，以及例如將本文中所提供之化合物引入含有含 JAK 激酶之細胞或經純化製劑之樣品中。

【0154】 本文中提供適用於例如治療 JAK 激酶相關疾病或病症之醫藥套組，其包括含有本文中所提供之包含治療有效量之通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物的一或多個容器。如熟習此項技術者應顯而易見，該等套組可視需要進一步包括多種習知醫藥套組組件其中之一或多種，舉例而言，諸如含一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外容器等。套組中亦可包括呈插頁形式或呈標籤形式之說明書，其指示欲投與之組分之量、關於投藥之指導及/或關於混合組分之指導。

【0155】 熟習此項技術者應認識到，使用適合之已知及普遍接受的細胞及/或動物模型的活體內及試管內試驗預示通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物治療或預防指定疾病或病症之能力。

【0156】 熟習此項技術者應進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中眾所周知的方法來完成利用通式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物在健康患者及/或罹患指定病症之患者中進行的人類臨床試驗，包括人類首用、劑量範圍及效力試驗。

實例

【0157】 以下實例說明本發明。在以下所描述之實例中，除非另有指示，否則所有溫度均以℃加以闡述。除非另有指示，否則試劑係購自市面供應商且不經進一步純化即使用。

一般酶抑制分析法

【0158】 實例 A、B、C 及 D 中所描述之分別用於測定 Tyk2、JAK1、JAK2 及 JAK3 激酶活性之分析法利用基於 Omnia[®] 激酶螢光肽受質之技術 (Invitrogen)。分析混合物之特定組分描述於實例 A、B、C 及 D 中。在此等分析法中，Mg²⁺ 在 Omnia 肽由激酶磷酸化後螯合以便在螯合增強螢光團 Sox 與磷酸酯基之間形成橋，從而增加在 360 nM 下受刺激時在 485 nM 下之螢光發射。因此在刺激 360 nm 下讀取反應，且使用 PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader 每 50 秒在 485 nm 下量測發射持續 45 分鐘。

【0159】 Tyk2、JAK1、JAK2 及 JAK3 分析法之最終緩衝條件如下：25 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100 及 1 mM DTT。

IC₅₀ 測定：

【0160】 在 DMSO 中藉由自 500 μM 中間稀釋進行 3 倍連續稀釋而以 50×最終濃度製備化合物，得到具有 10 μM 之高劑量的 10 點劑量曲線。將此等之 2 μL 等分試樣轉移至新鮮培養板以使用分析緩衝液進行十倍中間稀釋。隨後將經稀釋之化合物的 5 μL 等分試樣轉移至 20 μL 實例 A、B、C 及 D 中所描述之分析混合物中達 2%DMSO 最終濃度。各分析板上典型地包括標準或參考化合物以驗證該板。對於各板，根據以下等式計算各孔之對照(POC)值百分比：

$$POC = \frac{\text{樣品} - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}} \times 100 ,$$

其中 $\bar{X}_{max}$ = 平均未抑制對照

$\bar{X}_{min}$ = 平均背景

使用標準四參數邏輯模型由 POC 估計 IC₅₀：

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D} ,$$

其中 A = 最小 Y (下漸近線)

B = 最大 Y (上漸近線)

C = EC₅₀

D = 斜率因子

X = 化合物濃度(nM)

Y = POC

IC₅₀ 定義為擬合曲線中 POC 等於 50 時之抑制劑濃度。

實例 A

Tyk2 抑制分析

【0161】 使用一般酶抑制分析法篩選式 **I** 化合物抑制 Tyk2 之能力，其中分析混合物含有 1 mM ATP、8 μM Omnia[®] Y12 肽(目錄號 IVGN KPZ3121C；Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA)及 1 nM Tyk2，總體積為 25 μL。在 Array BioPharma Inc. (Boulder，CO)由自製桿狀病毒表現並純化包含胺基酸 886 至 1187(其中 10 個額外組胺酸殘基(組氨酸標籤)處於羧基末端)之人類 Tyk2 激酶結構域。在使用標準條件進行純化之後使組胺酸標籤裂解。

實例 B

JAK1 抑制分析

【0162】 使用一般酶抑制分析法篩選式 **I** 化合物抑制 JAK1 之能力，其中分析混合物含有 1 mM ATP、8 μM Omnia[®] Y12 肽(目錄號 IVGN KPZ3121C；Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA)及 12.5 nM JAK1，總體

積為 25 μL。JAK1 係購自 Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA (目錄號 IVGN PV4775)。

實例 C

JAK2 抑制分析

【0163】 使用一般酶抑制分析法篩選式 I 化合物抑制 JAK2 之能力，其中分析混合物含有 1 mM ATP、10 μM Omnia® Y7 肽(目錄號 IVGN KNZ3071C，Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA)及 4 nM JAK2，總體積為 25 μL。JAK2 係購自 Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA (目錄號 IVGN PV4288)。

實例 D

JAK3 抑制分析

【0164】 使用一般酶抑制分析法篩選式 I 化合物抑制 JAK3 之能力，其中分析混合物含有 1 mM ATP、10 μM Omnia® Y7 肽(目錄號 IVGN KNZ3071C，Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA)及 2 nM JAK3，總體積為 25 μL。JAK3 係購自 Invitrogen Corporation，Carlsbad，CA (目錄號 IVGN PV4080)。

【0165】 表 1 提供實例中所描述之化合物在實例 A、B、C 及 D 中所描述之分析法中加以測試時的平均 IC₅₀ 範圍。對於表 1 中所示之各 IC₅₀ 值，「A」表示 IC₅₀ 值小於 10 nM，「B」表示 IC₅₀ 值大於 10 nM 且小於 100 nM，「C」表示 IC₅₀ 值大於 100 nM 且小於 1000 nM，且「D」表示 IC₅₀ 值大於 1000 nM 且小於或等於 10,000 nM。

表 1

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
1	D	D	D	D
2	C	D	C	D
3	B	D	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
4	B	C	B	D
5	B	C	C	D
6	B	B	B	D
7	B	D	B	D
8	B	B	B	D
9	B	C	B	D
10	B	D	B	D
11	B	D	B	D
12	C	D	C	D
13	B	C	A	D
14	B	B	B	D
15	B	B	B	D
16	B	B	B	D
17	B	C	B	D
18	B	B	B	D
19	D	D	D	D
20	B	B	B	D
21	C	D	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
22	B	C	B	D
23	B	C	B	D
24	B	C	B	D
25	B	C	B	D
26	C	D	C	D
27	B	D	B	D
28	B	D	B	D
29	B	C	B	D
30	B	C	B	D
31	B	C	A	D
32	A	B	A	D
33	A	C	A	D
34	B	B	A	D
35	B	C	B	D
36	A	C	A	D
37	B	C	A	D
38	B	C	B	D
39	B	B	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
40	B	C	B	D
41	B	C	B	D
42	B	D	B	D
43	B	D	B	D
44	B	D	D	D
45	D	D	D	D
46	N/T	N/T	N/T	N/T
47	D	D	D	D
48	A	B	A	D
49	C	D	D	D
50	D	D	C	C
51	C	D	D	D
52	B	C	B	D
53	C	D	C	D
54	B	C	B	D
55	B	C	C	D
56	B	D	B	D
57	B	C	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
58	B	C	B	D
59	B	C	B	D
60	B	D	B	D
61	B	C	B	D
62	B	C	B	D
63	B	C	B	D
64	B	C	B	D
65	B	C	B	D
66	B	B	B	C
67	C	C	B	C
68	B	C	B	D
69	C	D	C	D
70	B	C	B	D
71	C	D	C	D
72	C	C	C	D
73	B	D	B	D
74	B	D	C	D
75	C	D	C	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
76	C	D	C	D
77	C	D	C	D
78	C	D	C	D
79	B	B	B	D
80	C	D	C	D
81	B	C	B	D
82	C	C	B	D
83	B	D	B	D
84	B	B	B	D
85	C	D	A	D
86	A	C	B	D
87	C	D	C	D
88	C	D	C	D
89 峰 A	B	C	B	D
90 峰 B	B	C	B	D
91 峰 A	B	C	B	D
92 峰 B	B	C	B	D
93 峰 A	B	D	C	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
94 峰 B	B	C	B	D
95 峰 A	D	D	D	N/T
96 峰 B	D	D	C	D
97	B	C	C	D
98	B	D	B	D
99	B	D	B	D
100	B	D	B	D
101	B	D	B	D
102	C	D	B	D
103	B	D	B	D
104	B	D	B	D
105	C	D	C	D
106	C	D	C	D
107	B	C	B	D
108	B	C	B	D
109	C	D	D	D
110	B	C	B	D
111	B	C	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
112	C	D	C	D
113	B	D	C	D
114	B	C	B	D
115	B	C	B	D
116	B	D	B	D
117	C	C	C	D
118	B	B	A	D
119	A	C	B	D
120	B	C	B	D
121	B	C	B	D
122	B	B	B	D
123	B	C	B	D
124	B	C	B	D
125	B	D	C	D
126	B	C	B	D
127	C	D	C	D
128	C	D	C	D
129	B	C	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
130	B	D	B	D
131	B	C	B	D
132 峰 A	B	C	B	D
133 峰 B	B	B	A	D
134	B	B	B	D
135	B	D	B	D
136	B	C	B	D
137	B	C	B	D
138	B	D	B	D
139	B	C	C	D
140	B	D	B	D
141	B	D	B	D
142	B	D	B	D
143	C	D	B	D
144	B	C	B	D
145	C	C	B	D
146	B	D	B	D
147	B	D	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
148 峰 A	C	D	C	D
149 峰 B	B	D	B	D
150 峰 A	B	D	B	D
151 峰 B	B	C	B	D
152 峰 B	B	D	B	D
153 峰 A	B	C	B	D
154 峰 B	B	C	B	D
155 峰 A	B	C	B	D
156 峰 B	B	C	B	D
157 峰 A	B	C	B	D
158 峰 B	B	B	B	D
159 峰 A	B	C	B	D
160 峰 B	B	D	B	D
161	B	C	B	D
162	A	C	B	D
163 峰 A	B	C	A	D
164 峰 B	C	D	C	D
165	B	C	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
166	B	C	B	D
167	B	C	B	D
168	B	D	B	D
169	C	D	C	D
170	B	C	B	D
171	B	C	B	D
172	B	B	B	D
173	B	C	B	D
174	B.	C	B	D
175	C	D	B	D
176	A	C	C	D
177	A	C	B	D
178	B	D	B	D
179	B	D	B	D
180	C	D	C	D
181	B	C	B	D
182	B	C	B	D
183	B	D	B	D

實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
184	C	D	C	D
185	C	C	C	D
186	B	D	B	D
187	B	C	B	D
188	B	D	B	D
189 峰 A	B	D	B	D
190 峰 B	C	D	C	D
191	B	B	B	D
192	B	B	B	D
193	C	D	C	D
194 峰 A	C	D	C	D
195 峰 B	C	D	C	D
196 峰 A	C	D	C	D
197 峰 B	B	C	B	D
198 峰 A	C	D	C	D
199 峰 B	C	D	C	D
200 峰 A	B	C	B	D
201 峰 B	B	D	B	D

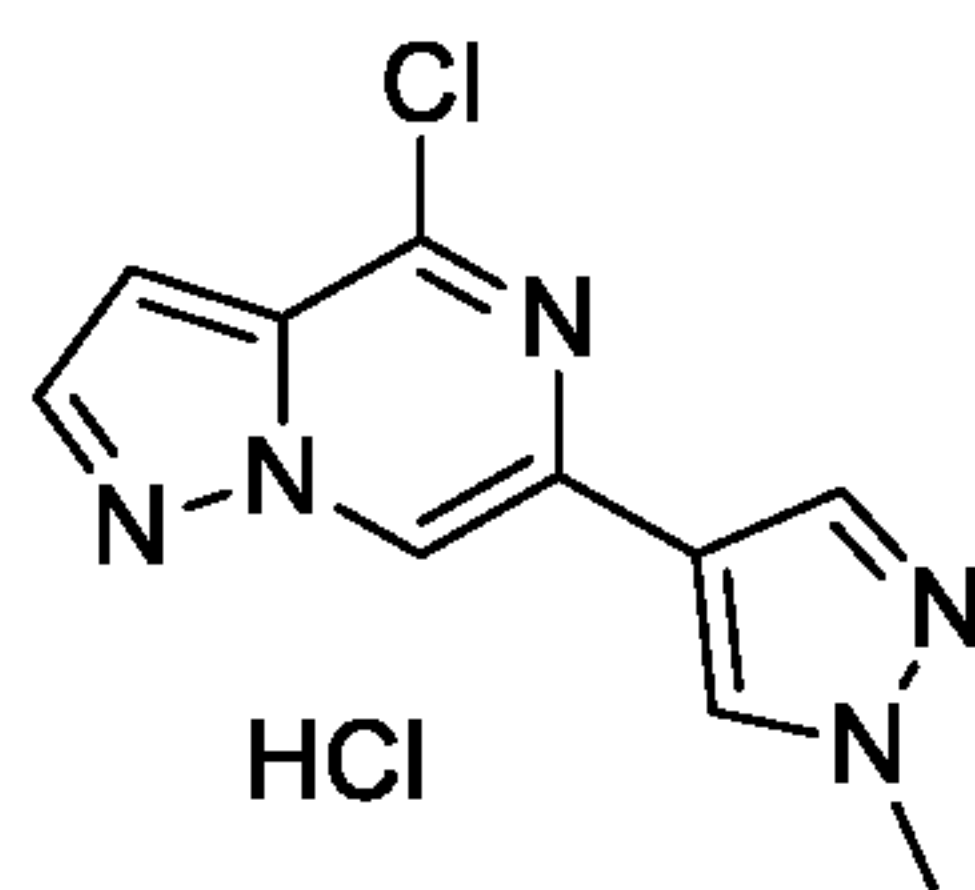
實例 編號	TYK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酶 IC ₅₀ 1 mM ATP
202 峰 A	B	C	B	D
203 峰 B	B	C	B	D
204 峰 A	C	D	C	D
205 峰 A	B	C	B	D
206 峰 B	C	D	C	D
207 峰 A	B	C	A	C
208 峰 B	C	D	B	D
209 峰 A	B	C	B	D
210 峰 B	C	D	C	D
211 峰 A	B	C	B	D
212 峰 B	C	D	C	D
213 峰 B	B	C	B	D
214 峰 A	B	C	C	D
215 峰 B	B	C	B	D
216	C	D	C	D
217	C	D	C	D
218	B	C	B	D

N/T=在實例 A、B、C 及 D 中所描述之分析法中未測試但當在替代 Tyk2、JAK1、JAK2 及 JAK3 酶分析方案中加以測試時發現具有活性。

合成中間物之製備

製備 1

4-氯-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽



【0166】 步驟 A：在 250 mL 乙腈中溶解 2-氯-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酮(18.3 g, 115 mmol)及 1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(24.5 g, 115 mmol)，隨後一次性添加經精細研磨之 K_2CO_3 (31.9 g, 231 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌隔夜。過濾反應混合物且用乙腈(100 mL)洗滌濾餅。在真空中將濾液濃縮成稠油。將該油溶解於 EtOAc (80 mL)中，且隨攪拌緩慢添加庚烷(200 mL)。將所得固體攪拌 2 小時，隨後過濾且用庚烷洗滌。在真空烘箱中乾燥固體，得到 1-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(26.4 g, 77.4 mmol, 67.1%產率)。

【0167】 步驟 B：在 500 mL 玻璃壓力容器中將 1-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(8.0 g, 23.9 mmol)及 NH_4OAc (55.3 g, 718 mmol)合併在 320 mL 乙酸中。密封該容器並且將反應混合物加熱至 120°C 隔夜，隨後在 160°C 下加熱 48 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，隨後傾入 2 L 燒瓶中。緩慢添加水(960 mL)且在冷卻下攪拌混合物 2 小時。藉由真空過濾來收集攪拌隔夜後所產生之精細粉紅色懸浮液。收集固體且在真空烘箱中乾燥，得到 4-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(5.45 g, 6.26 mmol, 26.2%產率)與 4-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(5.45 g, 13.9 mmol, 58.0%產率)之 2:1 混合物。

【0168】 步驟 C：將粗製 4-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(10.00 g, 34.81 mmol)裝入配備有機械攪拌、熱電偶及配備有氮氣球之回流冷凝器的 500 mL 燒瓶中。添加 6 N HCl (100 mL)並且將反應混合物加熱至 65°C 後維持 32 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度隔夜且

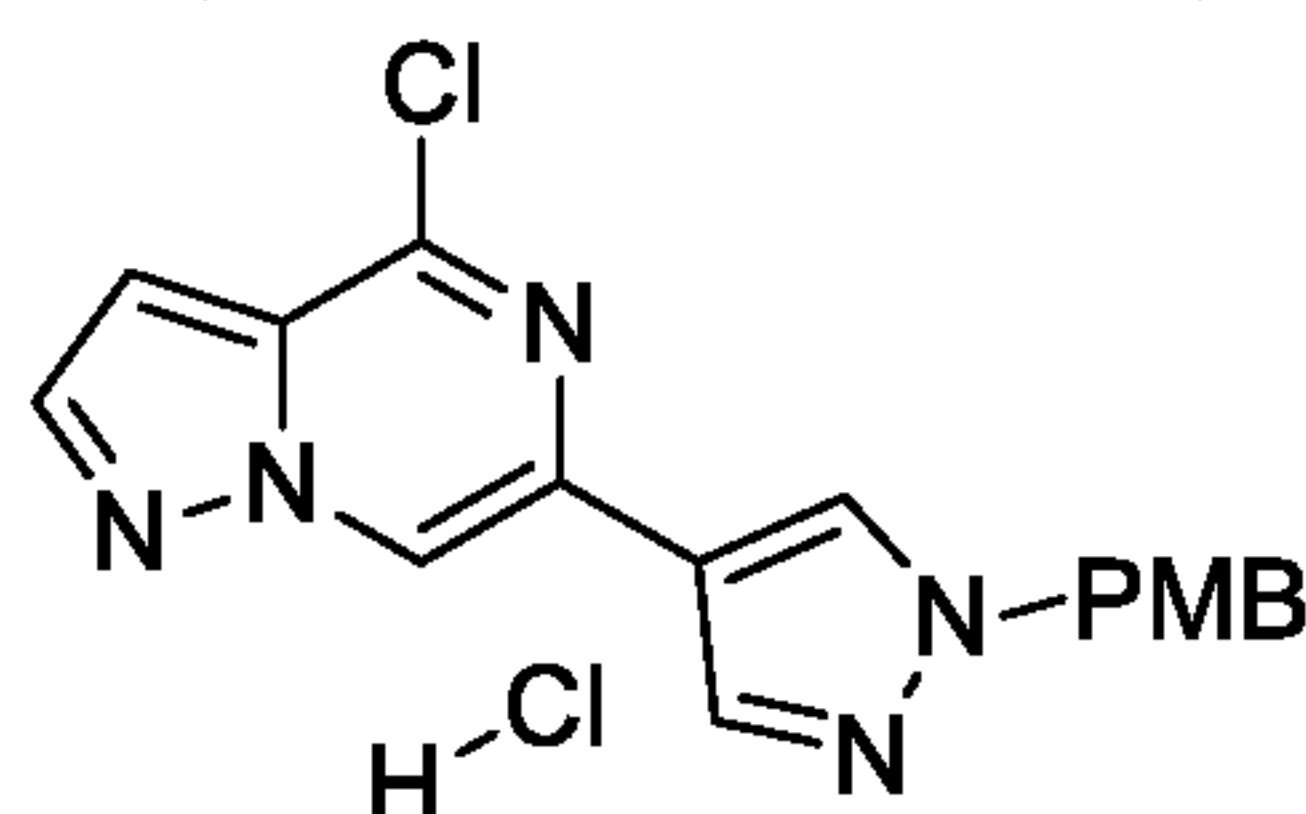
添加水(100 mL)。將反應混合物攪拌 1 小時，隨後過濾。用水沖洗所得固體且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(8.8 g, 33.95 mmol, 97.5%產率)。

【0169】 步驟 D：將 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(10.0 g, 38.6 mmol)添加至配備有機械攪拌、熱電偶、回流冷凝器及靜態氮氣壓力之 500 mL 燒瓶中。添加 Cu(OAc)₂ (3.5 g, 19.3 mmol)、1,10-啡啉(3.5 g, 19.3 mmol)及 N-甲基吡咯啉酮(100 mL)。將反應混合物加熱至 165°C 隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，且添加 3 M HCl (200 mL)，得到漿液，將其攪拌隔夜。藉由真空過濾收集產物，用會沖洗，且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮(8.0 g, 37.2 mmol, 96.4%產率)。

【0170】 步驟 E：向配有磁性攪拌棒、內部溫度探測器及回流冷凝器之 100 mL 3 頸燒瓶中添加 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮(5.0 g, 23.2 mmol)，隨後添加磷醯三氯(34.6 mL, 371 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至 80°C 後維持 7 小時。將反應混合物冷卻至 50 °C，隨後裝入 40 mL 乙腈且冷卻至環境溫度。過濾所得固體，用 20 mL 乙腈洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到 2.65 g 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽。用 80 mL 甲基第三丁基醚稀釋濾液且在環境溫度下將反應混合物攪拌隔夜。過濾所得固體並乾燥，再得到 2.97 g 產物。4-氯-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽之總產量為 4.55 g (16.8 mmol, 72.5%產率)。

製備 2

4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽



【0171】 步驟 A：將 4-碘-1H-吡啶(5.0 g, 25.8 mmol)溶解於 DMF (50 mL)中，且依序添加 K₂CO₃ (4.27 g, 30.9 mmol)及 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(3.86 mL, 28.4 mmol)。在環境溫度下將反應混合物攪拌隔夜。隨後將反應混合

物傾入水中且用 Et₂O 萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到 4-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶(8.3 g, 26.4 mmol, 103%產率)。

【0172】 步驟 B：將 4-碘-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶(8.1 g, 26 mmol) 溶解於 THF (50 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加異丙基氯化鎂(2.9 M, 8.9 mL, 26 mmol)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後藉由注射器緩慢添加溶解於 THF (15 mL)中之 2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(3.5 g, 26 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌 1 小時。使反應混合物分配在 EtOAc 與 1 N HCl 之間，並且使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈琥珀色油狀之粗製 2-氯-1-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)乙酮(7.1 g, 27 mmol, 104%產率)，其緩慢固化。

【0173】 步驟 C：將粗製 2-氯-1-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)乙酮(7.1 g, 21 mmol)溶解於乙腈(100 mL)中。添加 1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(4.6 g, 21 mmol)，隨後添加 K₂CO₃ (5.9 g, 43 mmol)，並且在 45°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用 EtOAc 稀釋，過濾並濃縮。經矽膠純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(8.7 g, 20 mmol, 92%產率)。

【0174】 步驟 D：將 1-(2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(8.2 g, 18.6 mmol)溶解於 HOAc (100 mL) 中且添加 NH₄OAc (43.1 g, 559 mmol)。在密封管中在 120°C 下將反應混合物加熱 48 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，傾入水(200 mL)中，過濾並乾燥，得到呈白色固體狀之 4-羥基-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(5.65 g, 14.4 mmol, 77.1%產率)。

【0175】 步驟 E：使 4-羥基-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(5.4 g, 14 mmol)懸浮於 THF (60 mL)中且添加 1 M 氫氧化鋰(30 mL, 30 mmol)。將反應混合物加熱至 50°C 後維持 30 分鐘。利用在強烈攪拌下緩慢添加 1 M HCl (35 mL)來淬滅反應混合物。再添加水 (10 mL)以有助於攪拌。在 50°C 下將混合物強烈攪拌 15 分鐘，隨後冷卻並過濾。用水洗滌所分離之固體且真空烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之 4-

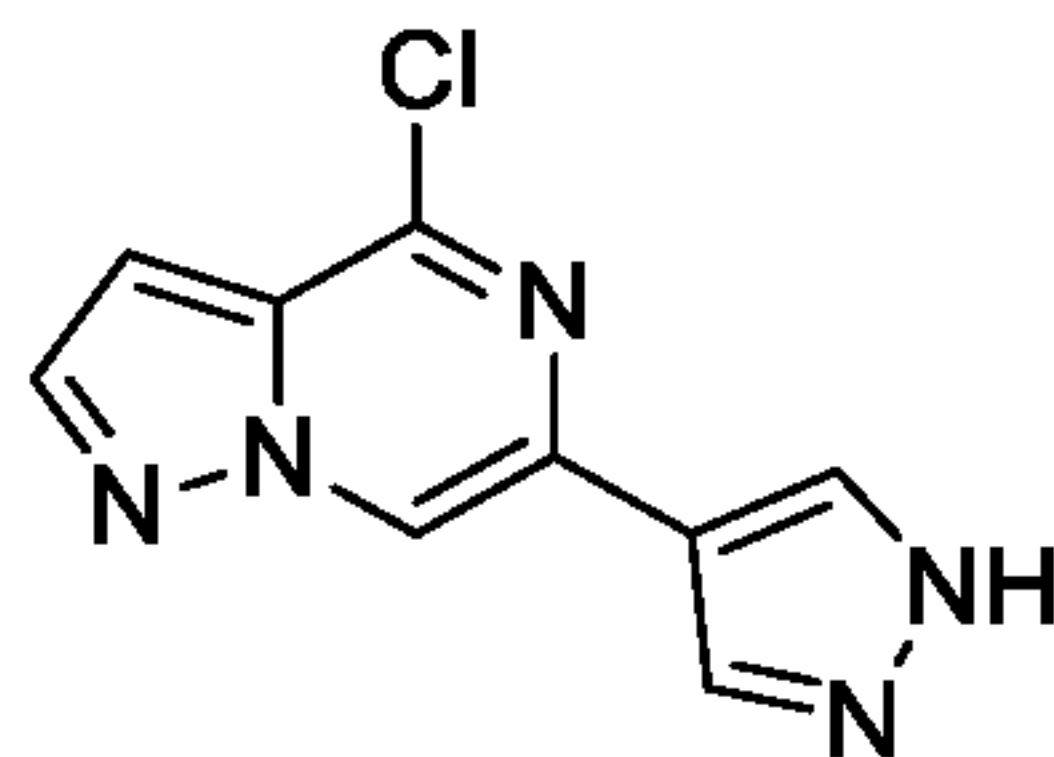
經基-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4.6 g, 13 mmol, 92%產率)。

【0176】 步驟 F：將 4-經基-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(4.6 g, 13 mmol)裝入 25 mL 燒瓶且添加 1,10-啡啉(1.00 g, 5.5 mmol)及二乙醯氧基銅(1.0 g, 5.5 mmol)。用 N-甲基吡咯啉酮(12 mL)稀釋反應混合物，隨後在氮氣下加熱至 165°C 後維持 6 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度隔夜，轉移至含 1 N HCl (20 mL)之燒瓶且在 50°C 下攪拌 45 分鐘。隨後過濾反應混合物，且用水洗滌所分離之固體並在真空烘箱中乾燥，得到 4.7 g 暗棕色固體。使經乾燥之固體懸浮於 1 N HCl (60 mL)中，且添加 N-甲基吡咯啉酮(10 mL)以有助於潤濕。在 65°C 下將混合物攪拌 1 小時。過濾混合物且用水洗滌所分離之固體直至所得濾液無色。在真空烘箱中乾燥所分離之固體，得到呈棕色固體狀之 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-醇(3.7 g, 12 mmol, 91%產率)。

【0177】 步驟 G：使 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-醇(3.7 g, 11.5 mmol)懸浮於磷醯基三氯(10.6 mL, 115 mmol)中且在氮氣下加熱至 80°C 後維持 3 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且在強烈攪拌下傾入甲基第三丁基醚(80 mL)中。將混合物攪拌 10 分鐘，隨後過濾。用甲基第三丁基醚洗滌所分離之固體且在真空烘箱中乾燥，得到 2.7 g 呈褐色固體狀之所要產物。靜置 2 天之後，濾液亦具有固體。過濾此等固體並乾燥，再得到 1.2 g 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(總產量：3.9 g, 10.4 mmol, 90.0%產率)。

製備 3

4-氯-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶

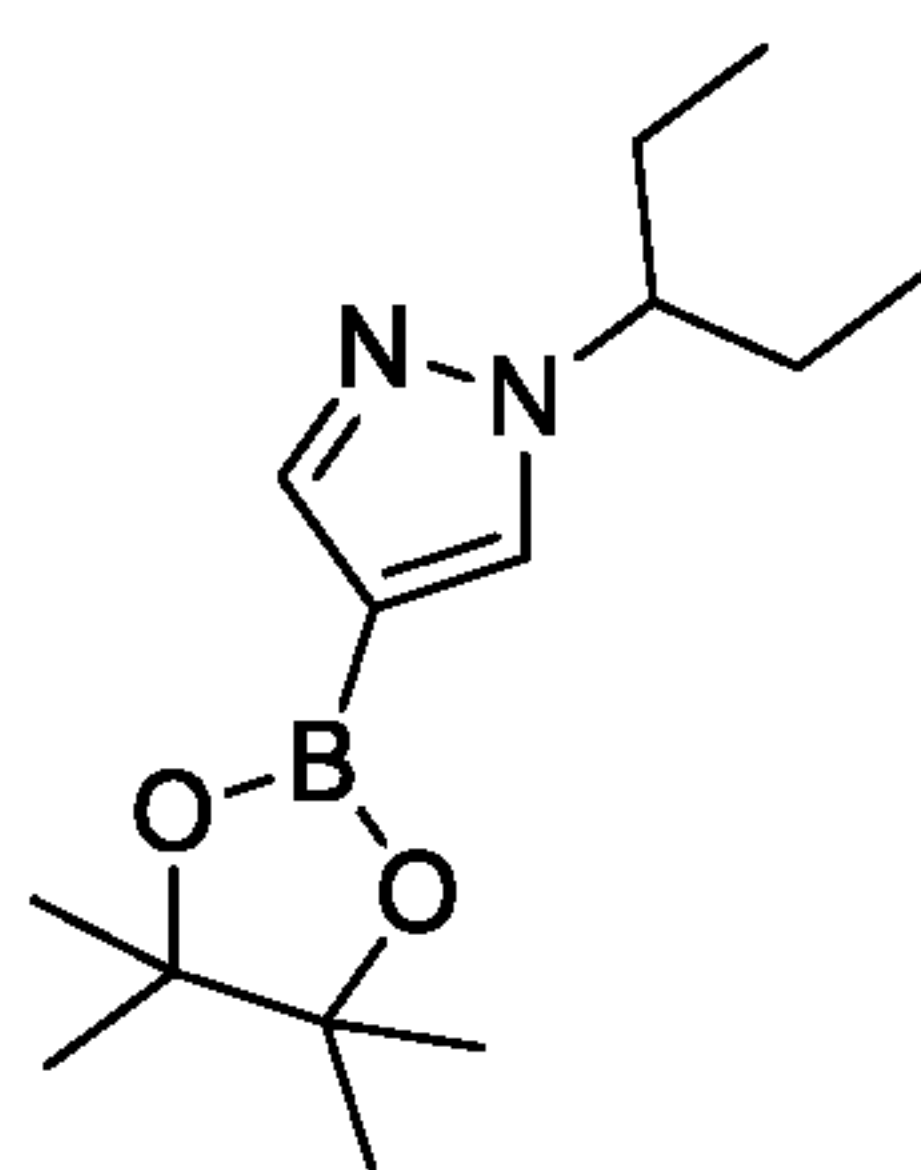


【0178】 向 150 mL 玻璃彈狀容器中添加 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(10.0 g, 29.4 mmol)，合併苯甲醚(16.0 mL, 147 mmol)、2,2,2-三氟乙酸(45.3 mL, 589 mmol)及三氟甲磺酸(5.26 mL,

58.9 mmol)且密封，並加熱至 75℃後維持 4 小時。用 CH₃CN 稀釋反應混合物且在減壓下濃縮。立即用飽和碳酸氫鈉將所得溫熱油淬滅且用 EtOAc 萃取。使所合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於 100 mL CH₂Cl₂ 中且超聲處理 2 小時，攪拌 1 小時並進行超聲處理，隨後在接下來之 30 min 內間歇性攪拌，以產生精細懸浮液。藉由真空過濾收集固體並乾燥，得到 4-氯-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(6.99 g，28.6 mmol，97.3%產率)。

製備 4

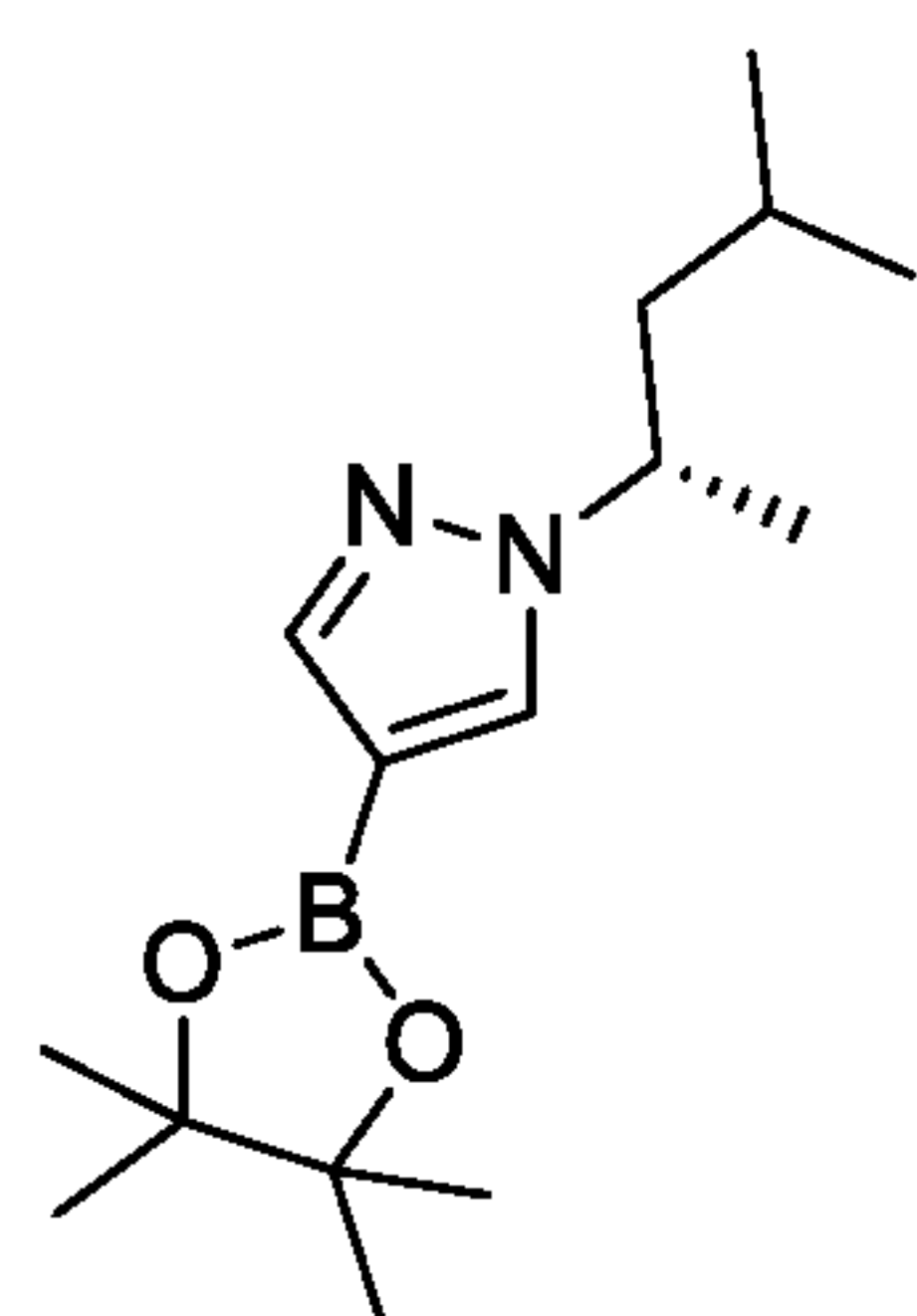
1-(戊-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



【0179】 使 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (4.0 g，20.61 mmol)、3-溴戊烷(5.121 mL，41.23 mmol)及 Cs₂CO₃ (8.060 g，24.74 mmol)懸浮於 DMF (8 mL)中且密封在玻璃加壓容器中，並且加熱至 100℃隔夜。冷卻至環境溫度之後，緩慢移除蓋帽[壓力釋放]，分配在水(20 mL)與 EtOAc (100 mL)之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(15% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之 1-(戊-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(3.8 g，14.38 mmol，69.78%產率)。

製備 5

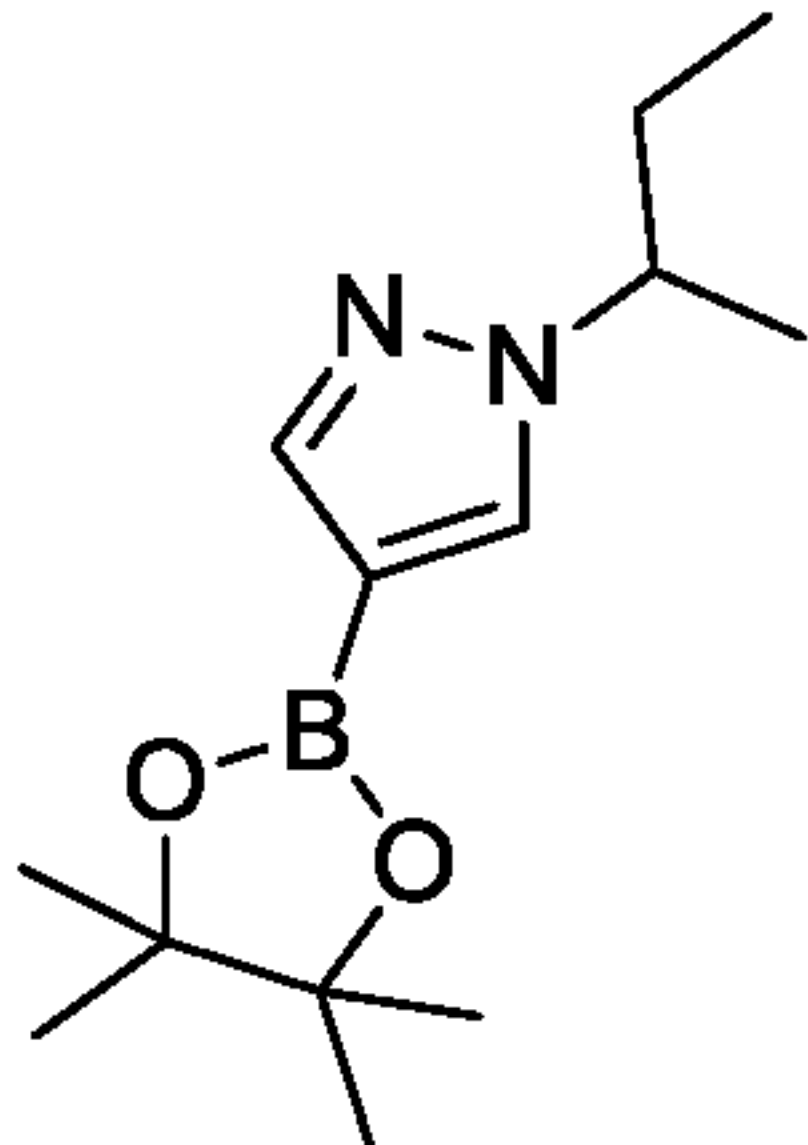
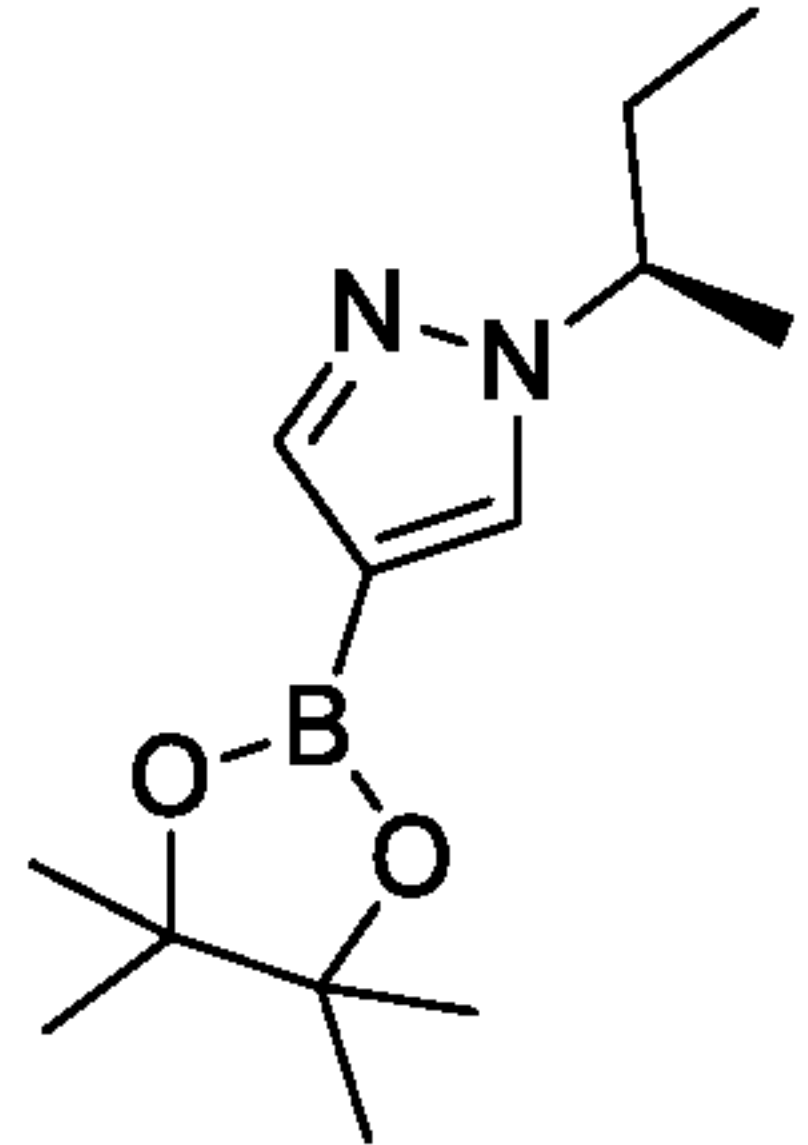
(S)-1-(4-甲基戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



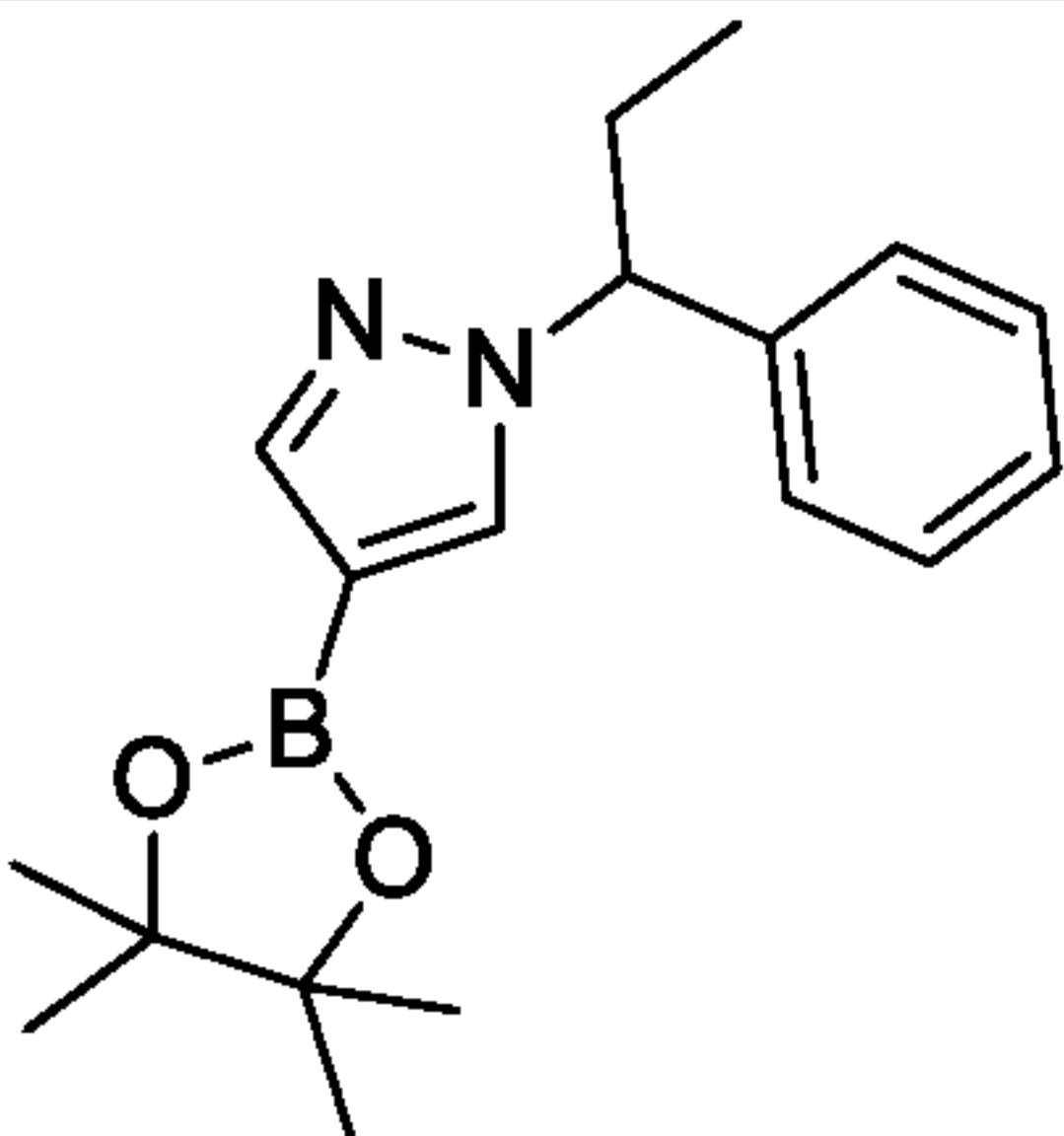
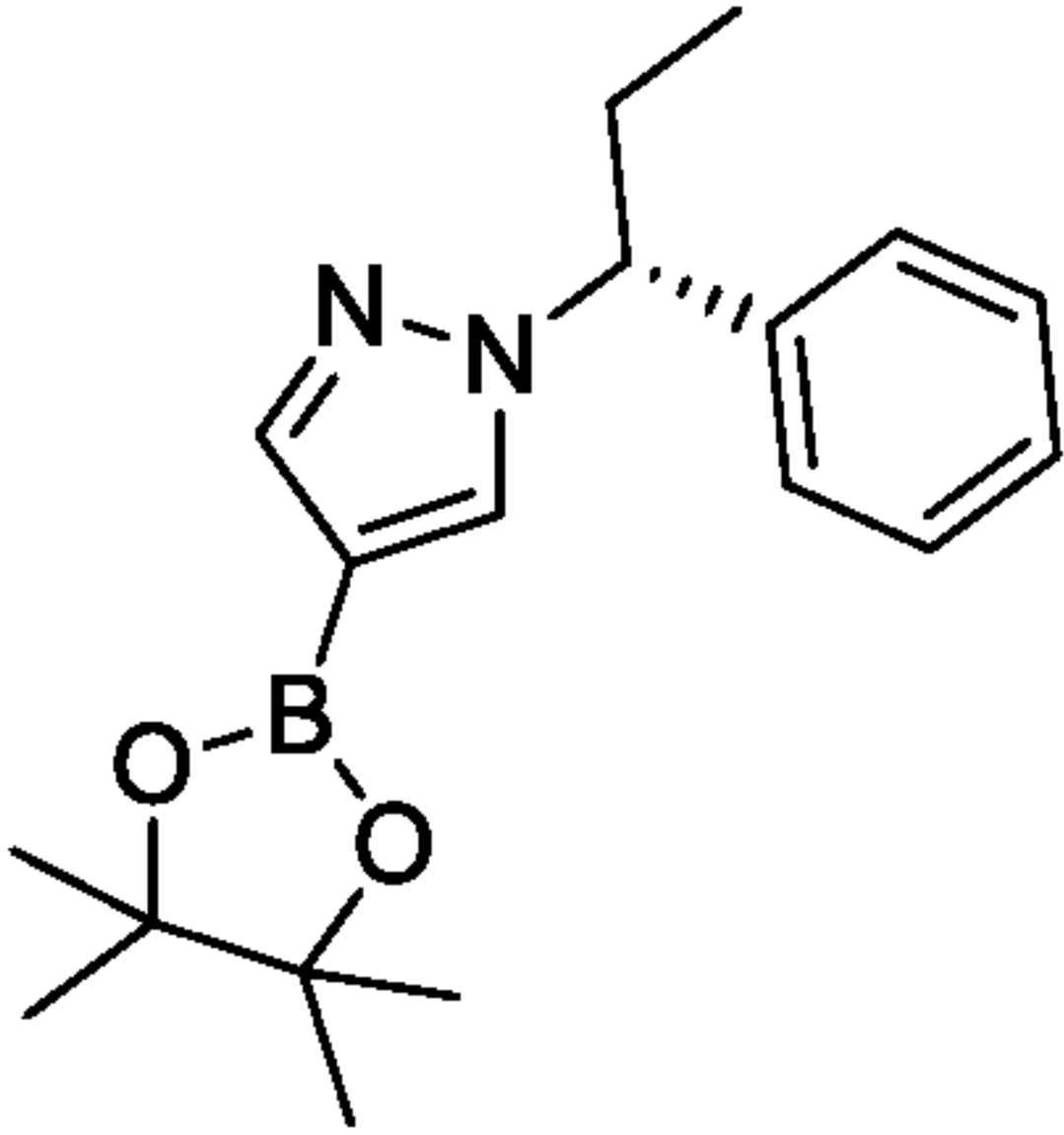
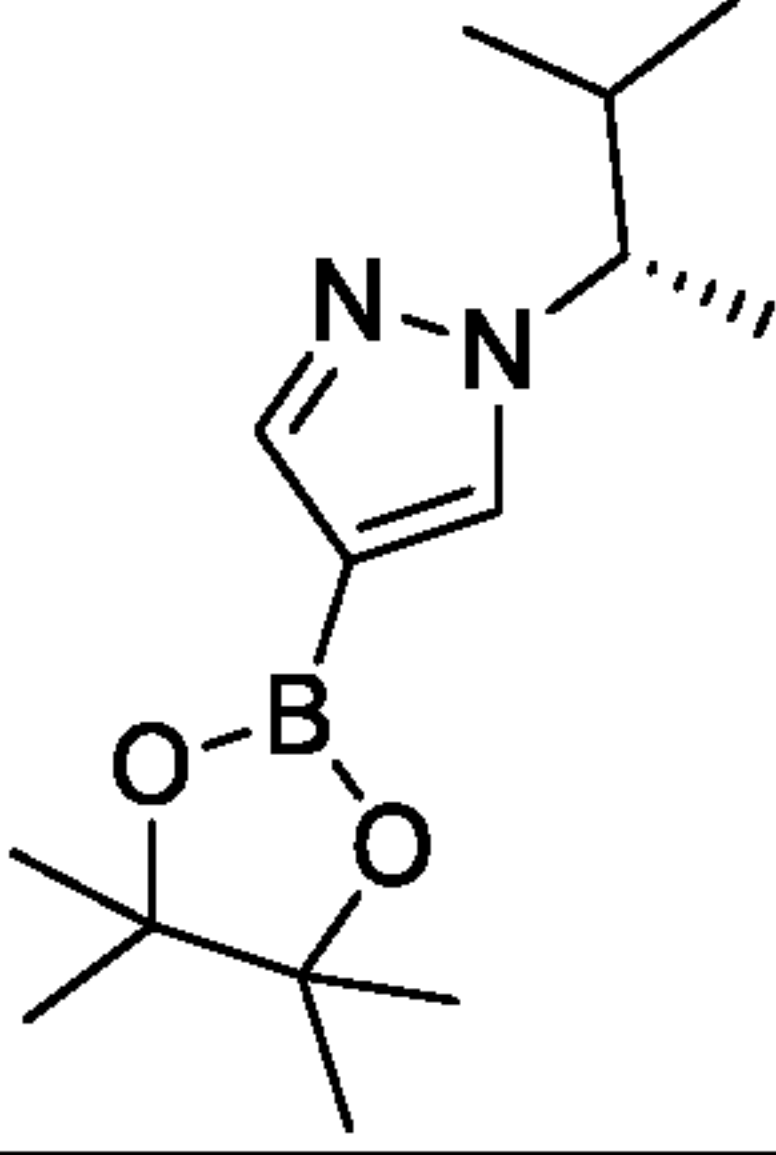
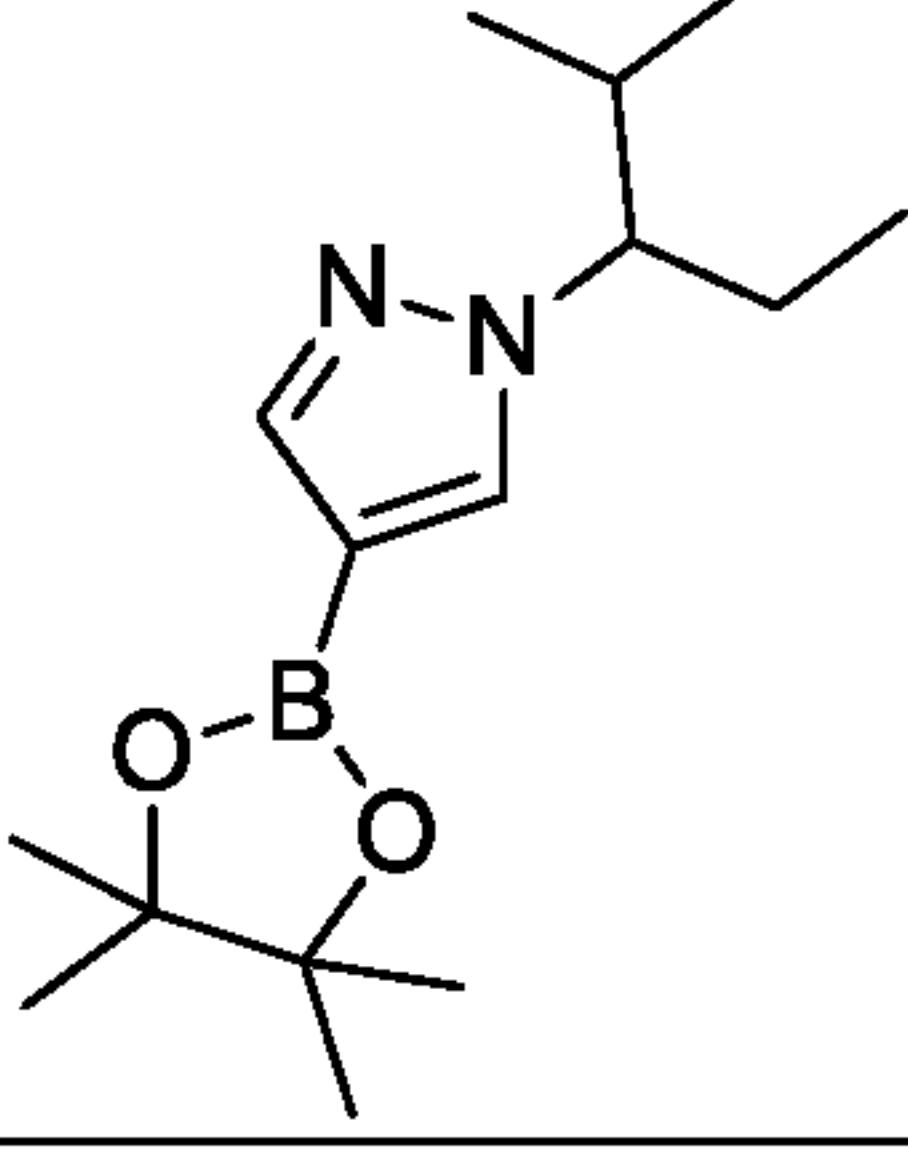
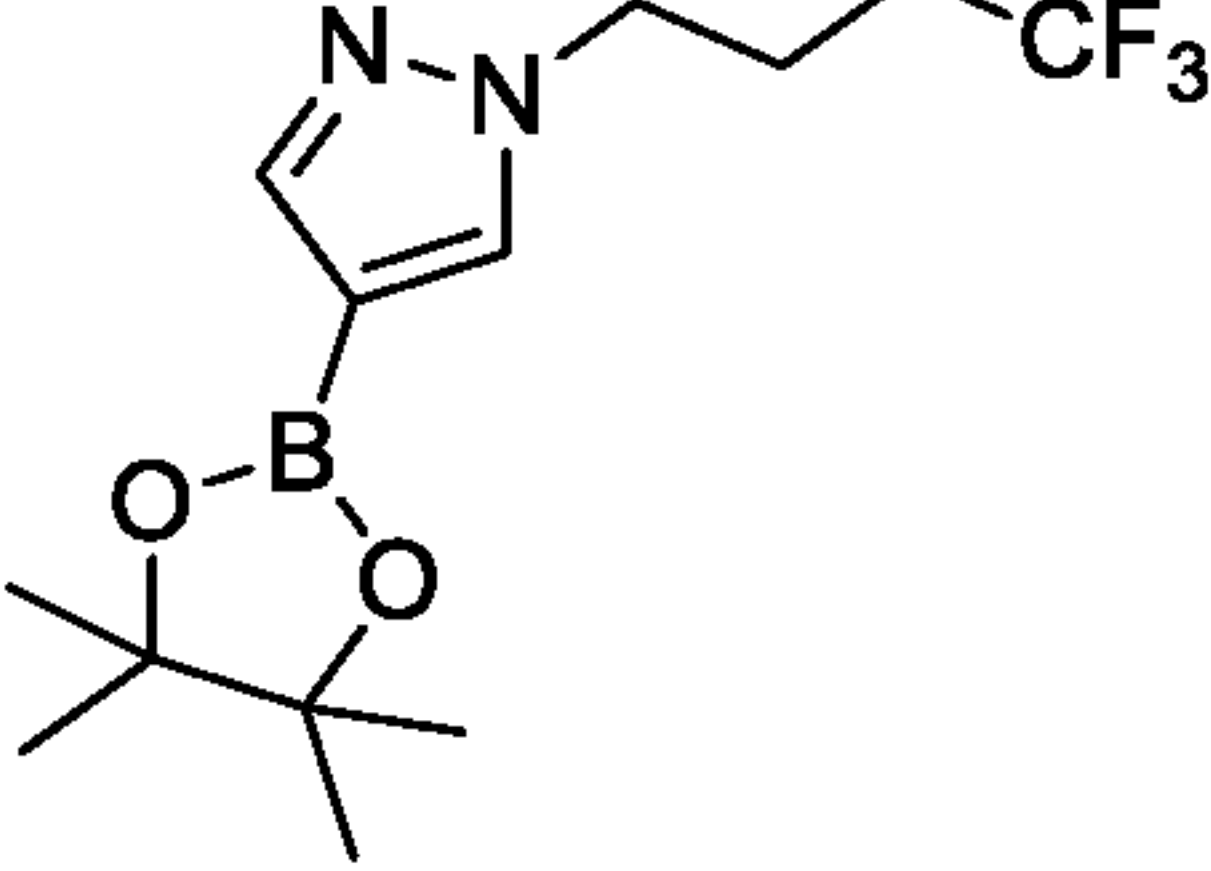
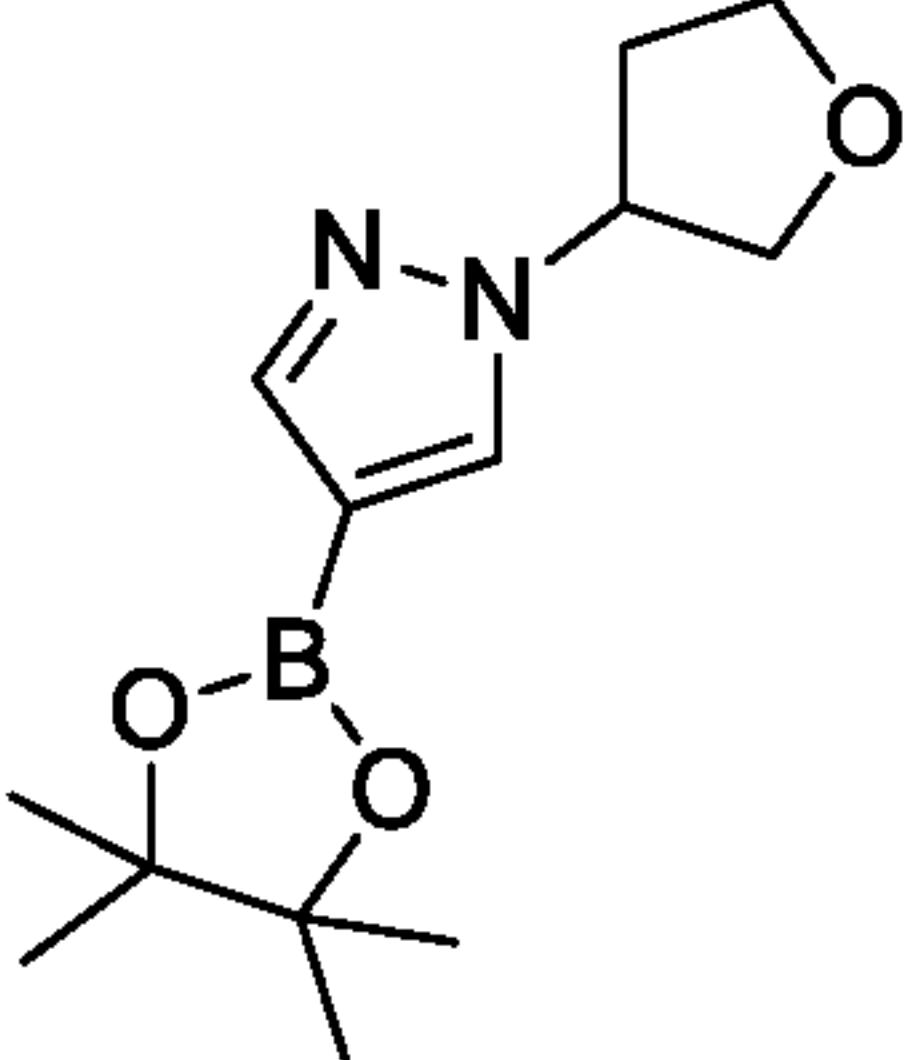
【0180】 步驟 A：將(R)-4-甲基戊-2-醇(3.74 mL，29.4 mmol)於無水 CH₂Cl₂ (30 mL)中之 0℃溶液用二異丙基乙胺(10.3 mL，7.59 mmol)處理，隨後逐滴添加甲磺醯氯(2.5 mL，32.3 mmol)。將混合物攪拌 2 小時且分配在飽和 NaHCO₃ 水溶液(50 mL)與 CH₂Cl₂ (50 mL)之間，並且用 CH₂Cl₂ (2×30 mL)萃取水層。用鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈棕色油狀之甲磺酸(R)-4-甲基戊-2-基酯，其不經純化即直接用於下一步驟中。

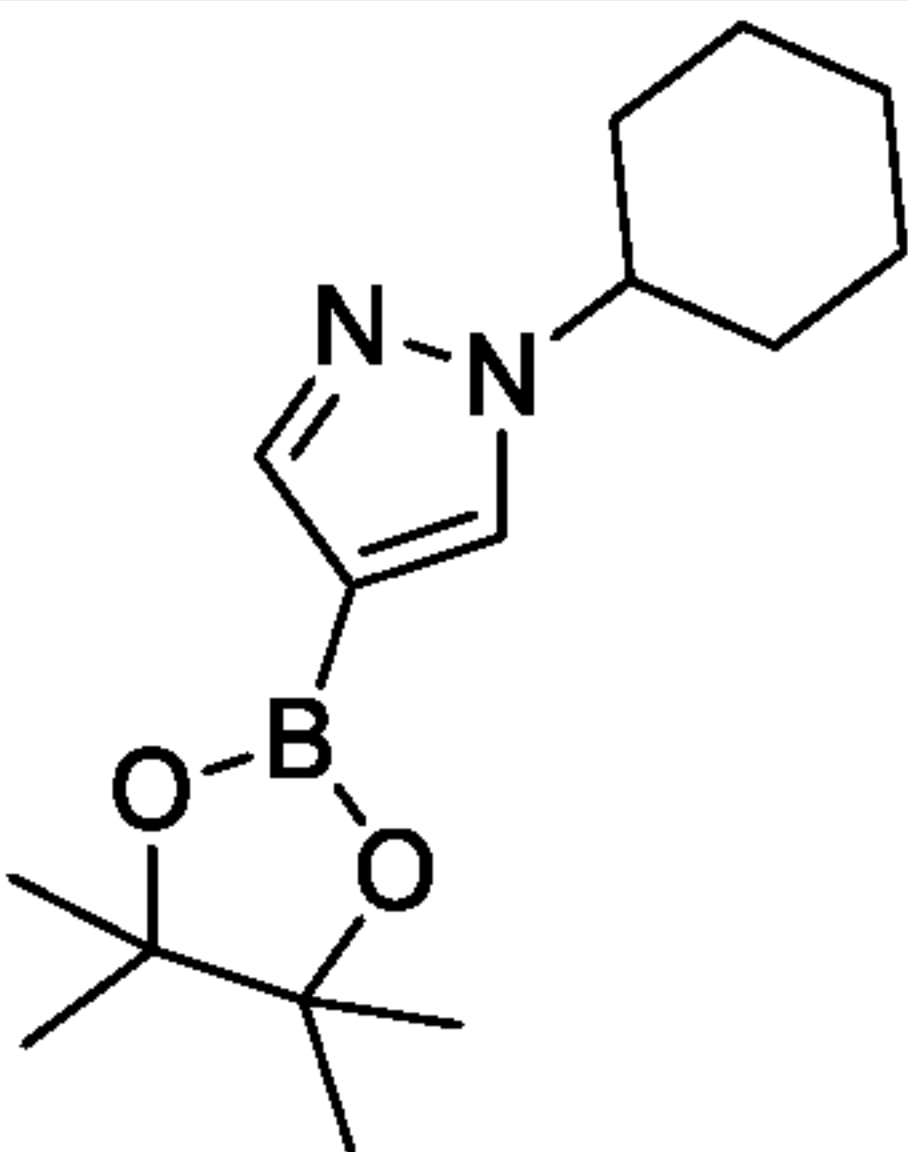
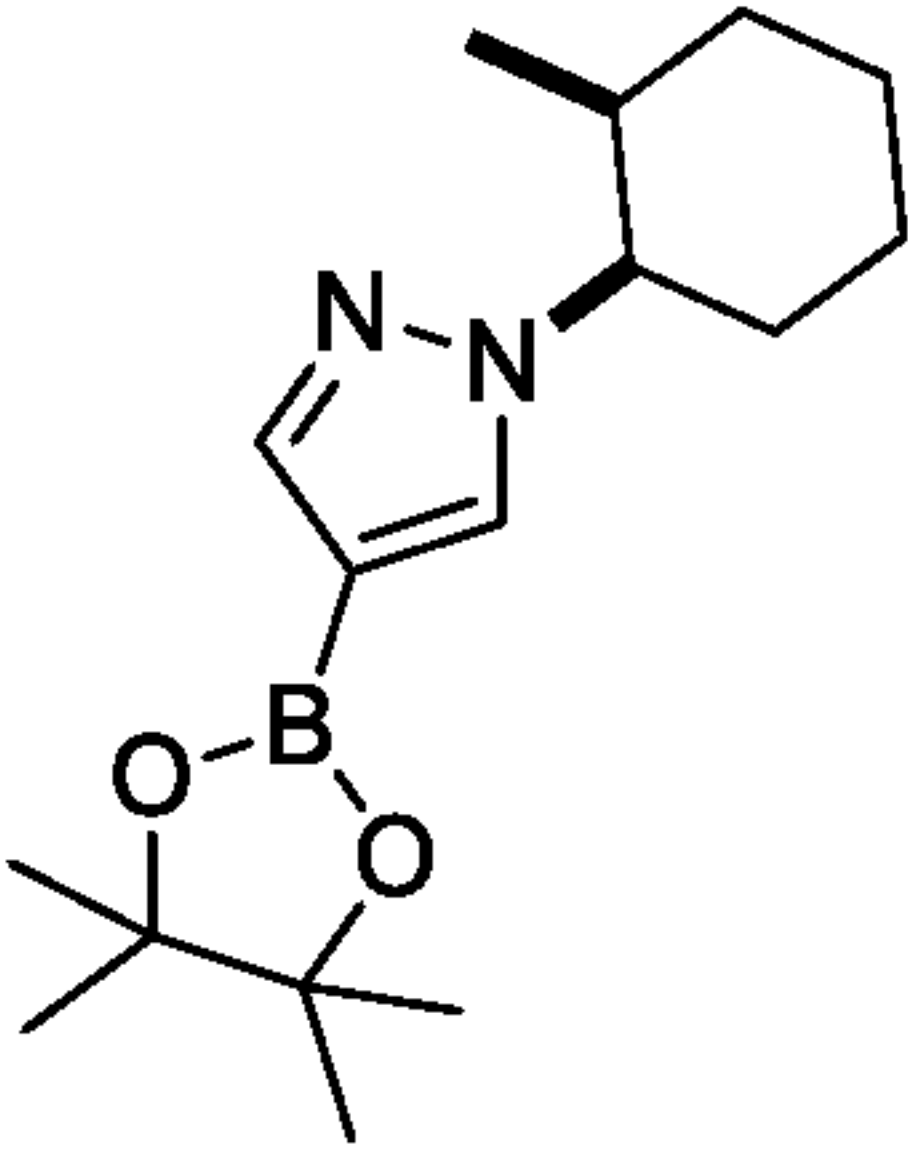
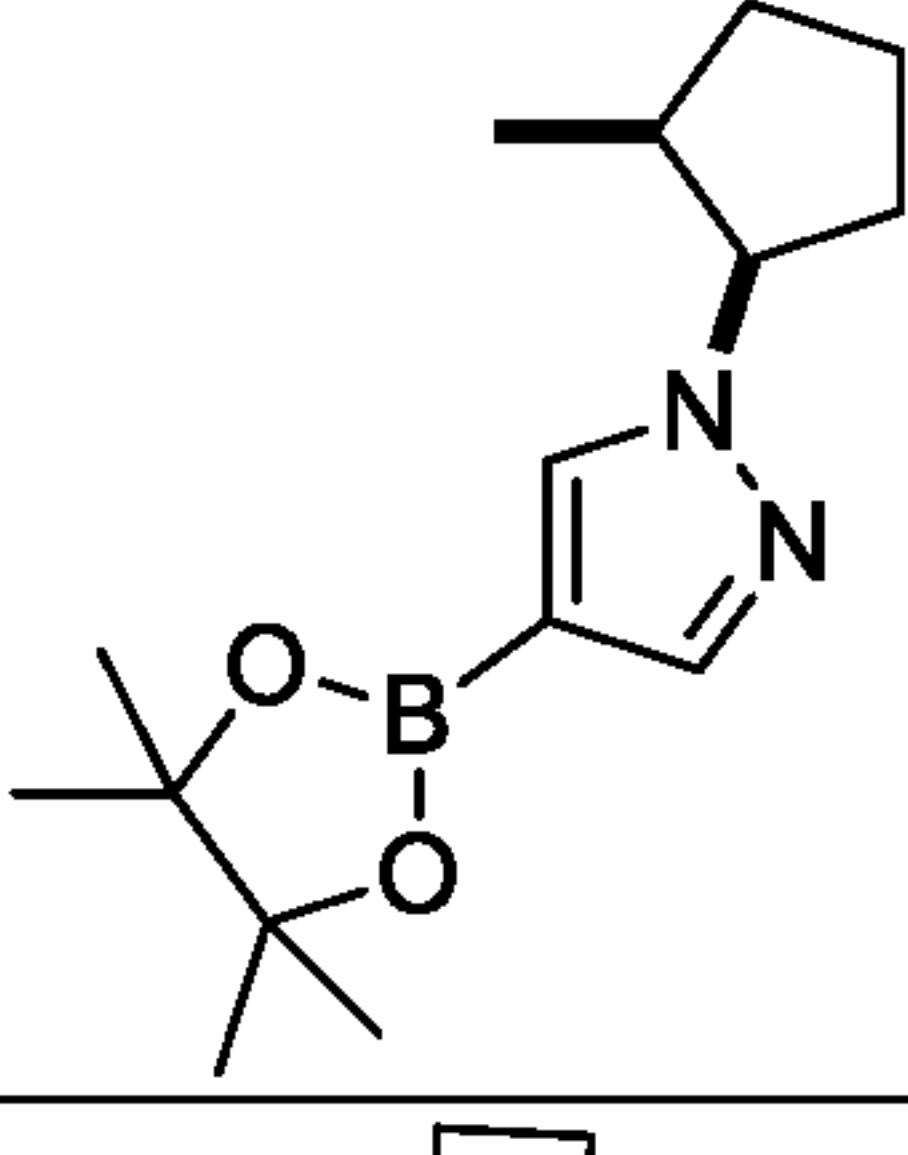
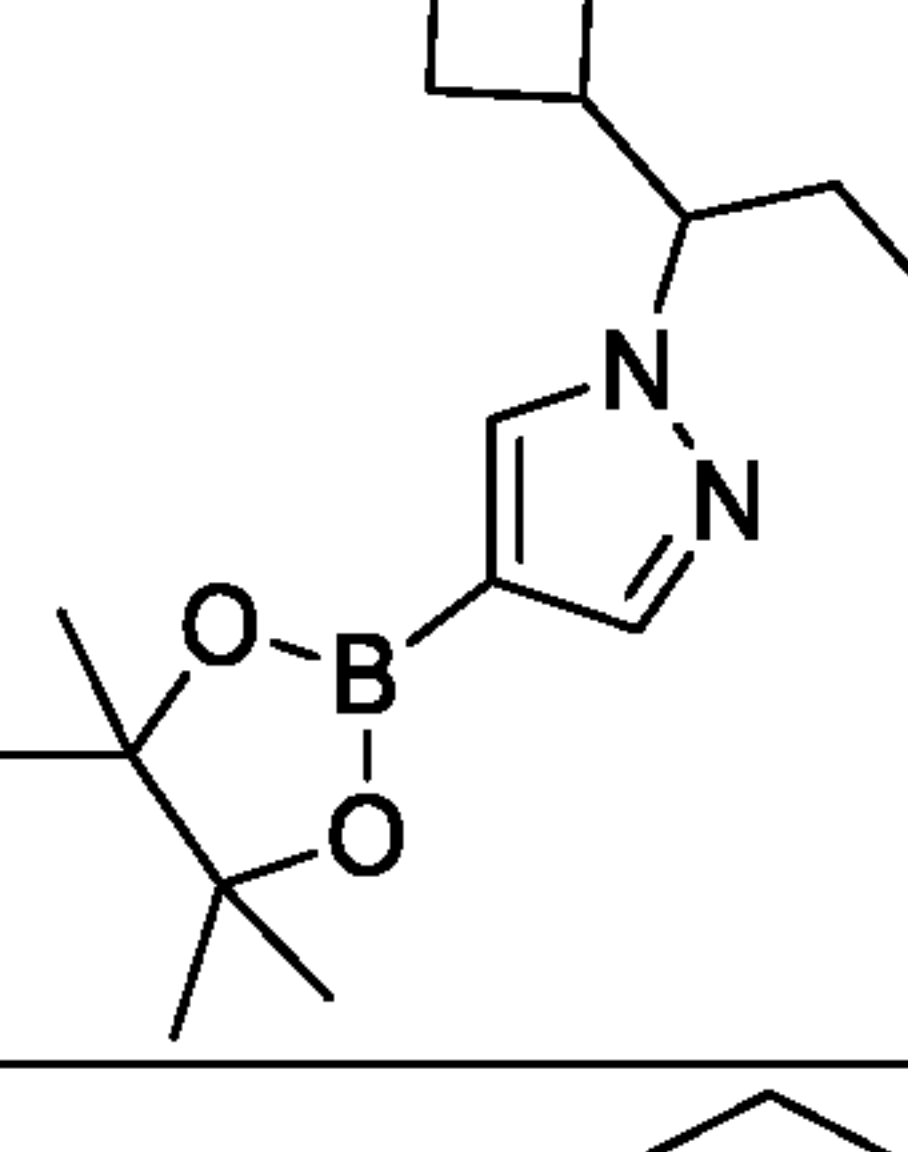
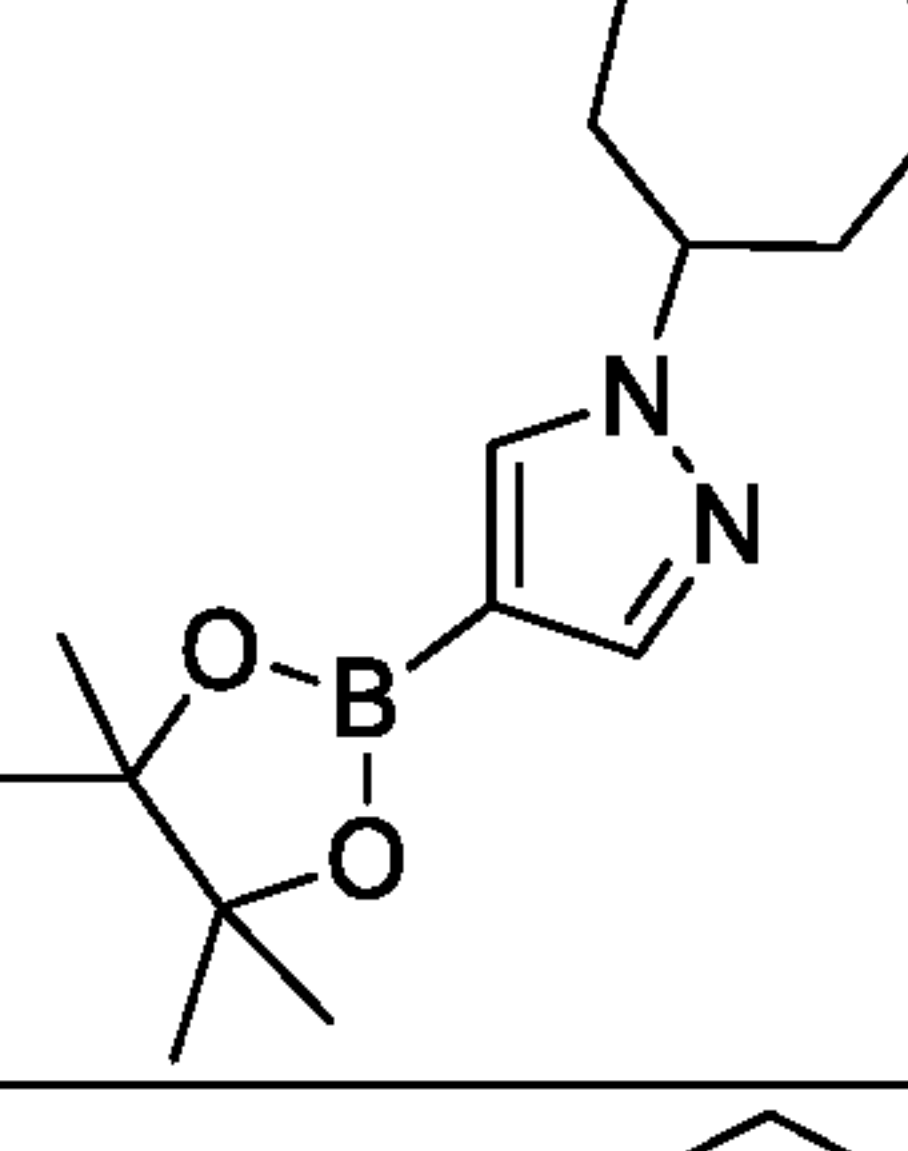
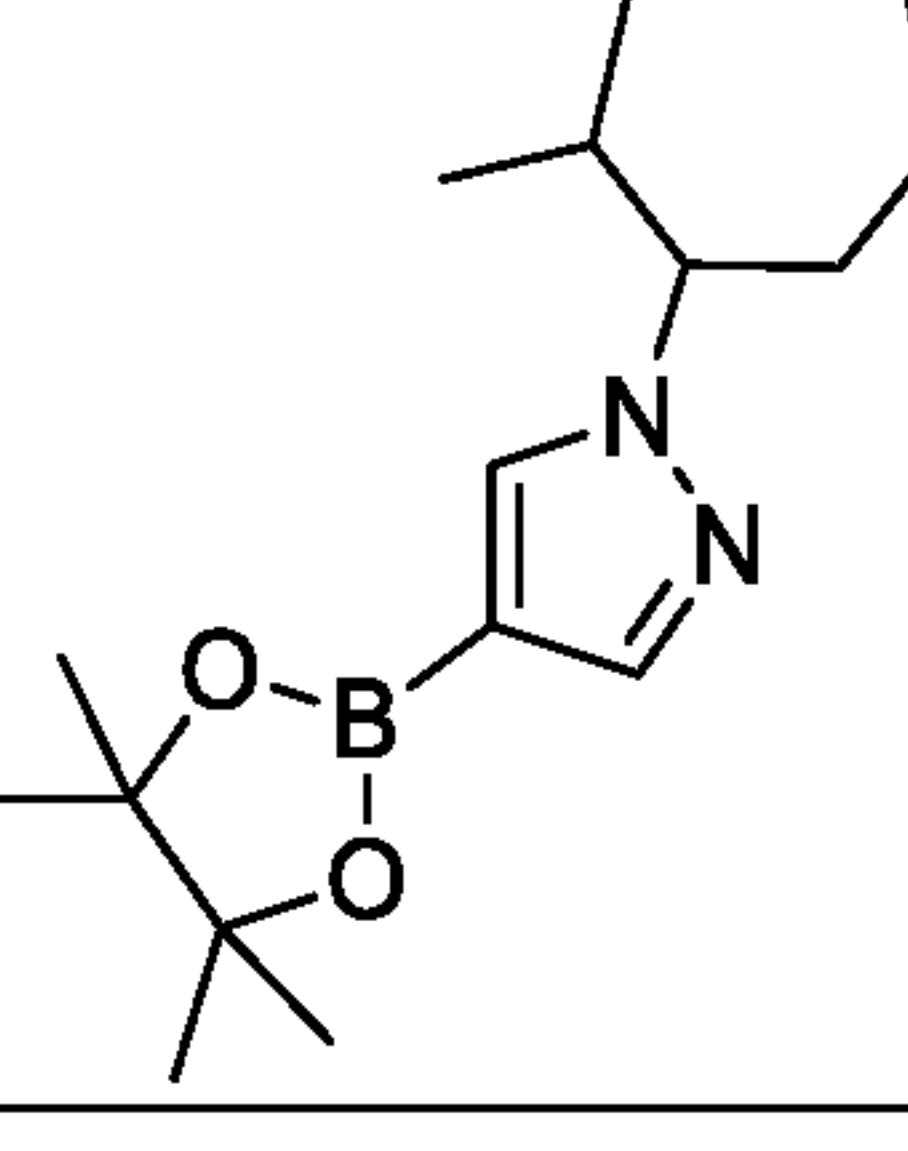
【0181】 步驟 B：向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(3.59 g，18.5 mmol)於無水 DMA (10 mL)中之溶液中依序添加甲磺酸(R)-4-甲基戊-2-基酯(5.0 g，27.7 mmol)及碳酸銨(12.0 g，37.0 mmol)。在密封容器中在 80℃下將混合物攪拌隔夜。使混合物分配在水(100 mL)與 EtOAc (50 mL)之間，且用 EtOAc (2×50 mL)萃取水層。用水(5×30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌所合併之有機相，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到棕色油。經矽膠(9:1 己烷:EtOAc)純化該油，得到呈淺黃色油狀之(S)-1-(4-甲基戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(3.21 g，62.4%產率)。

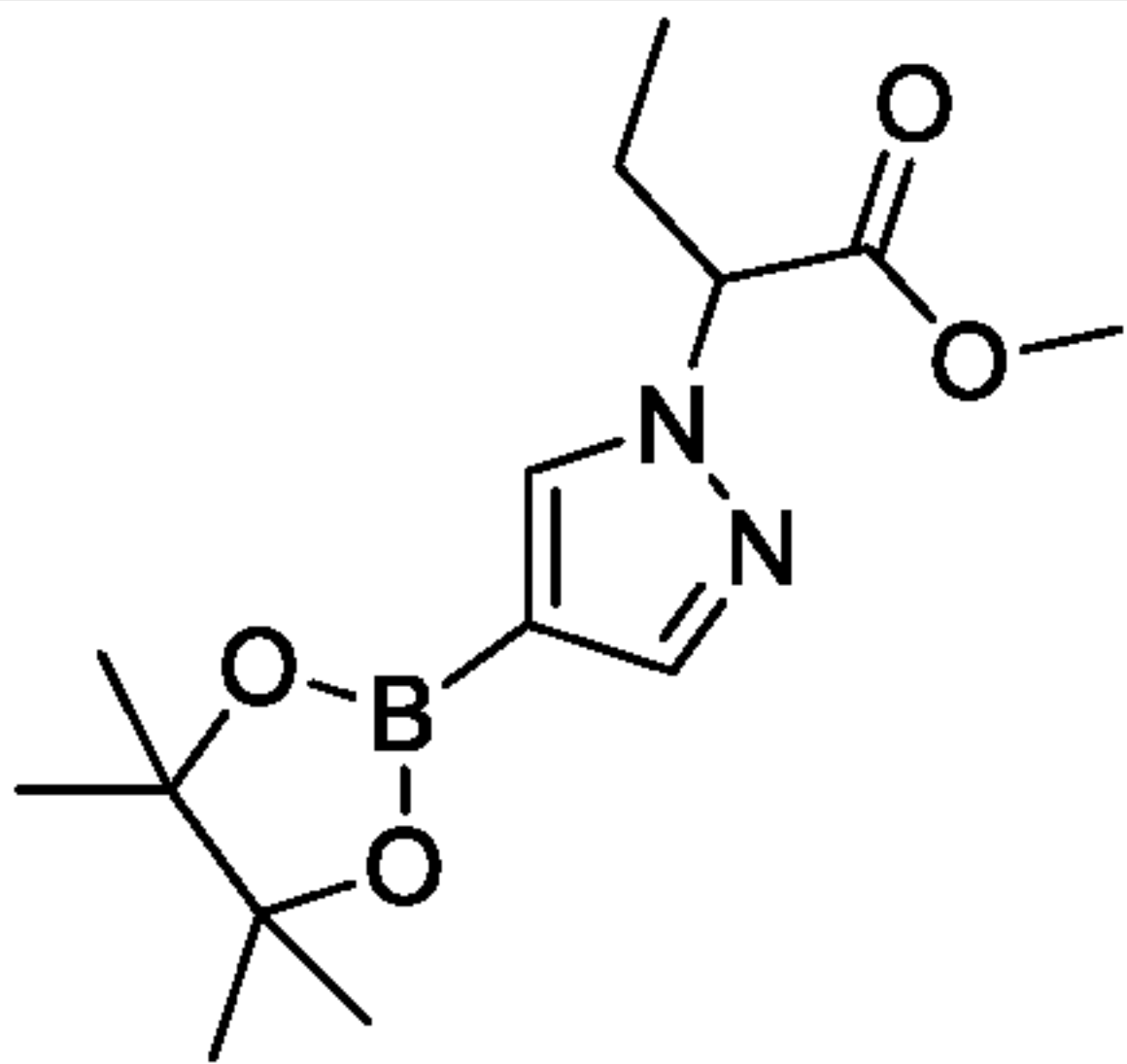
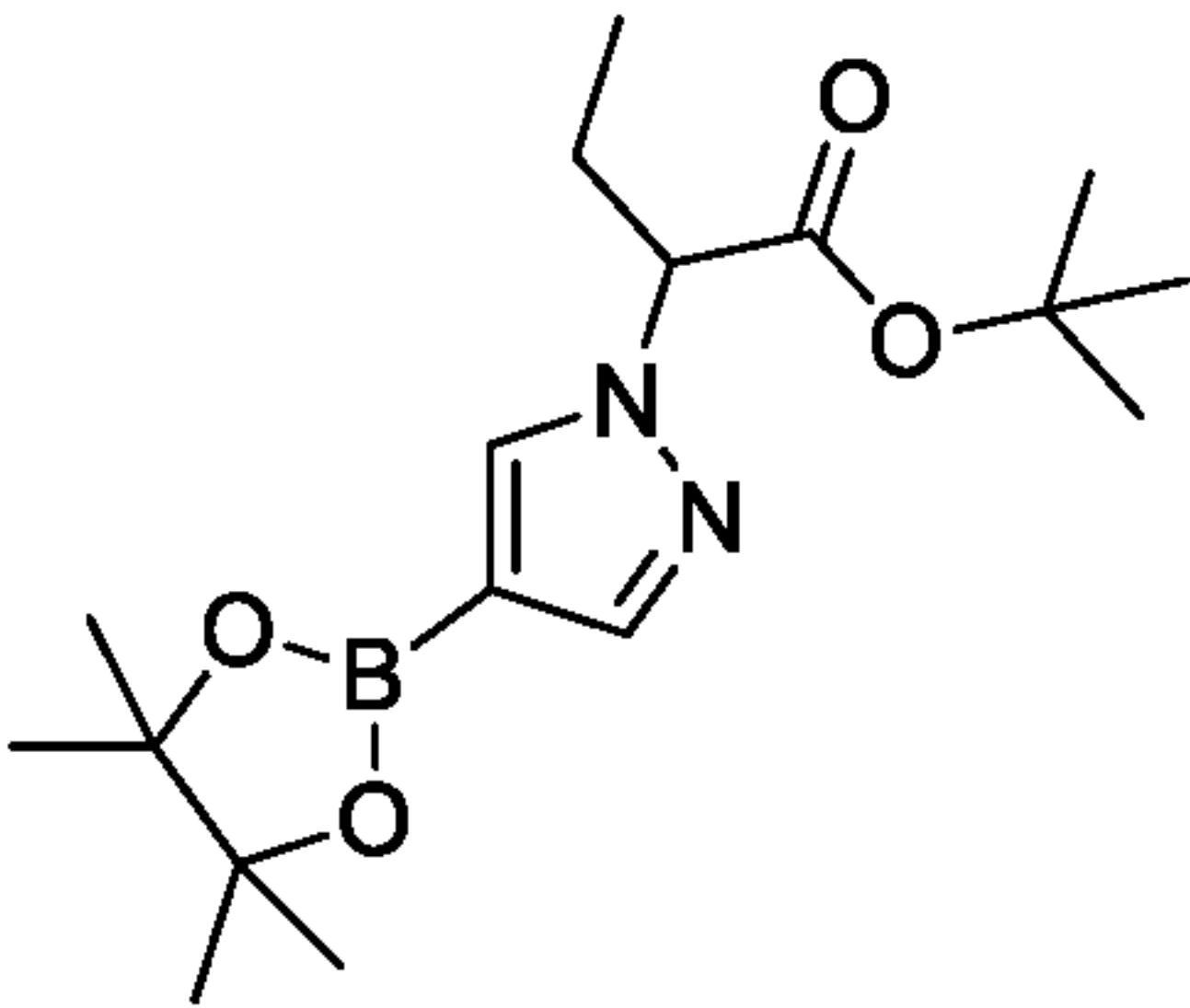
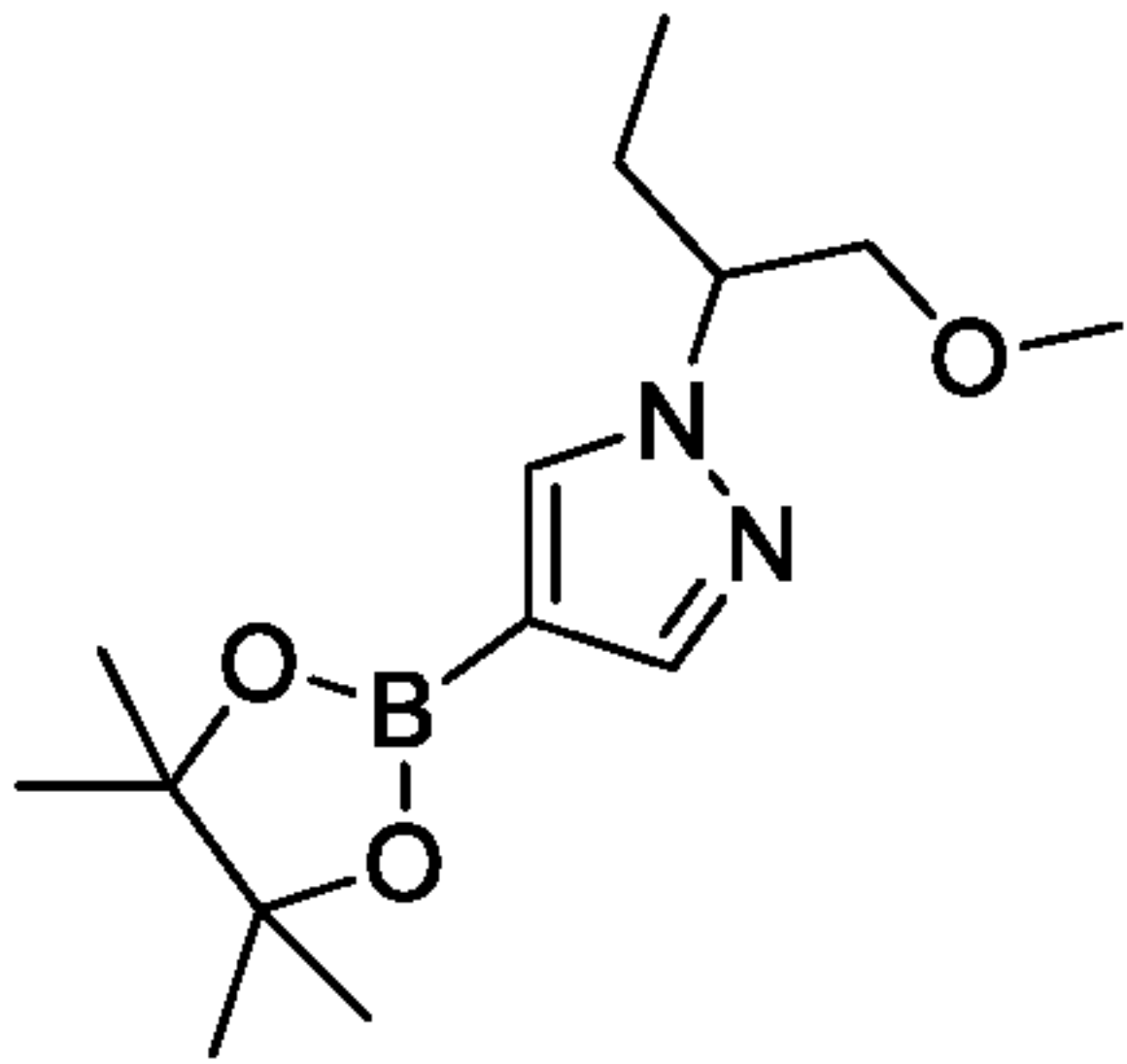
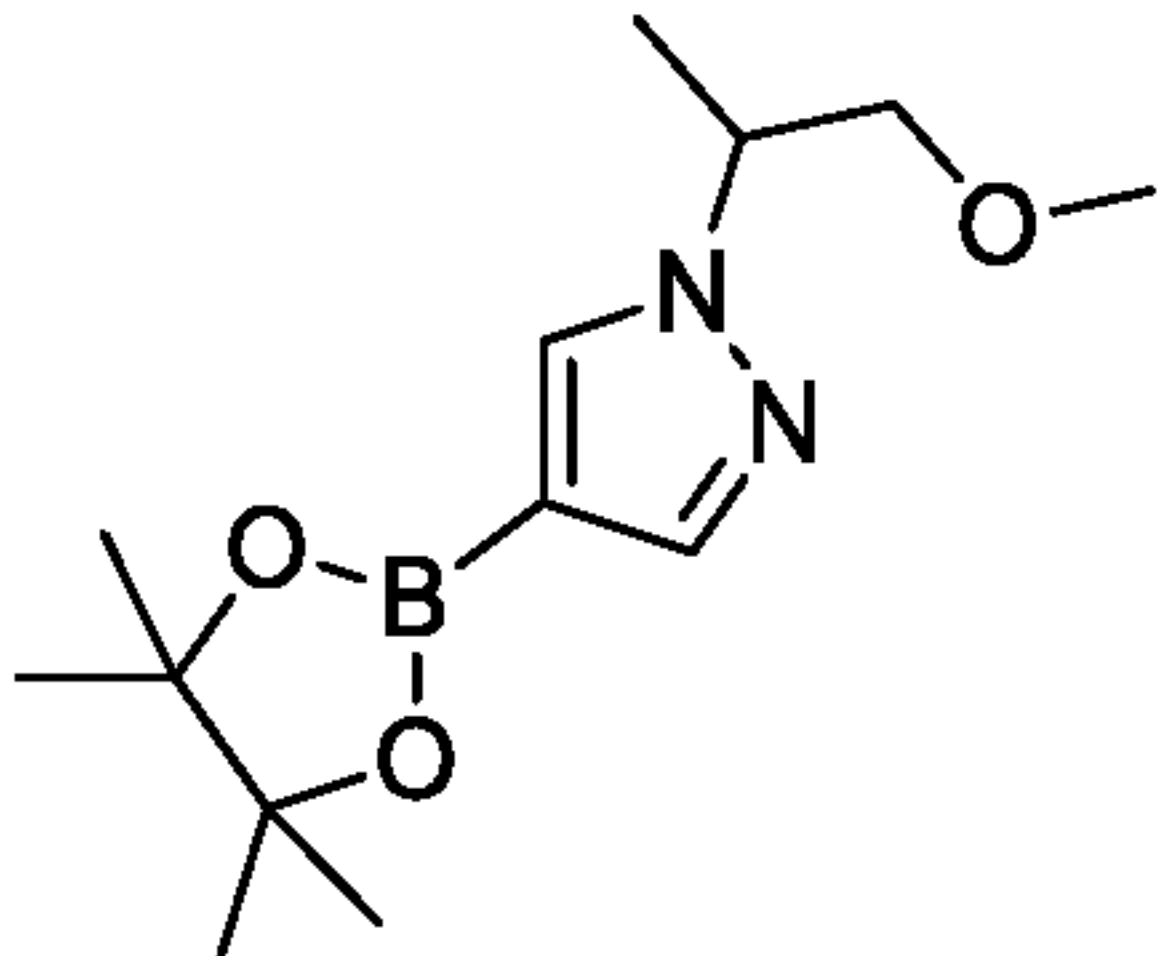
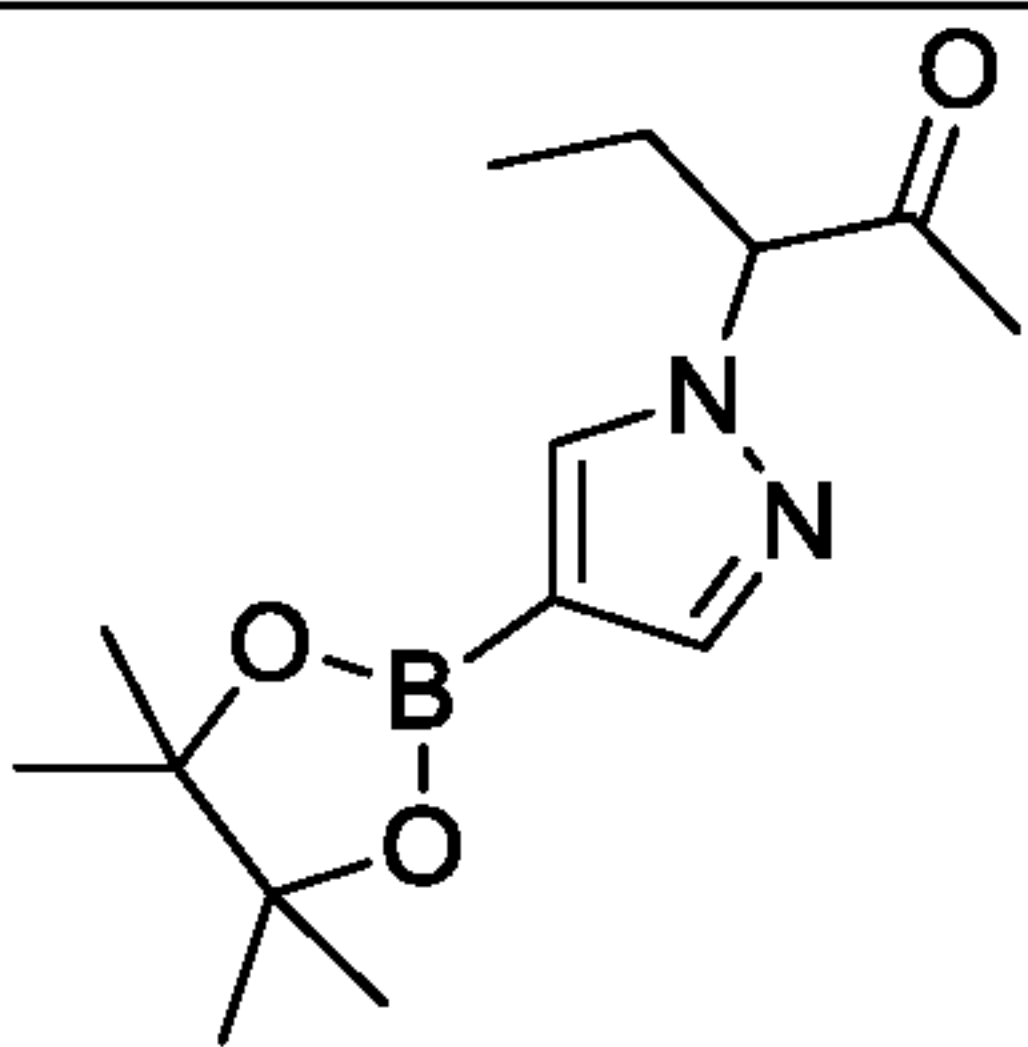
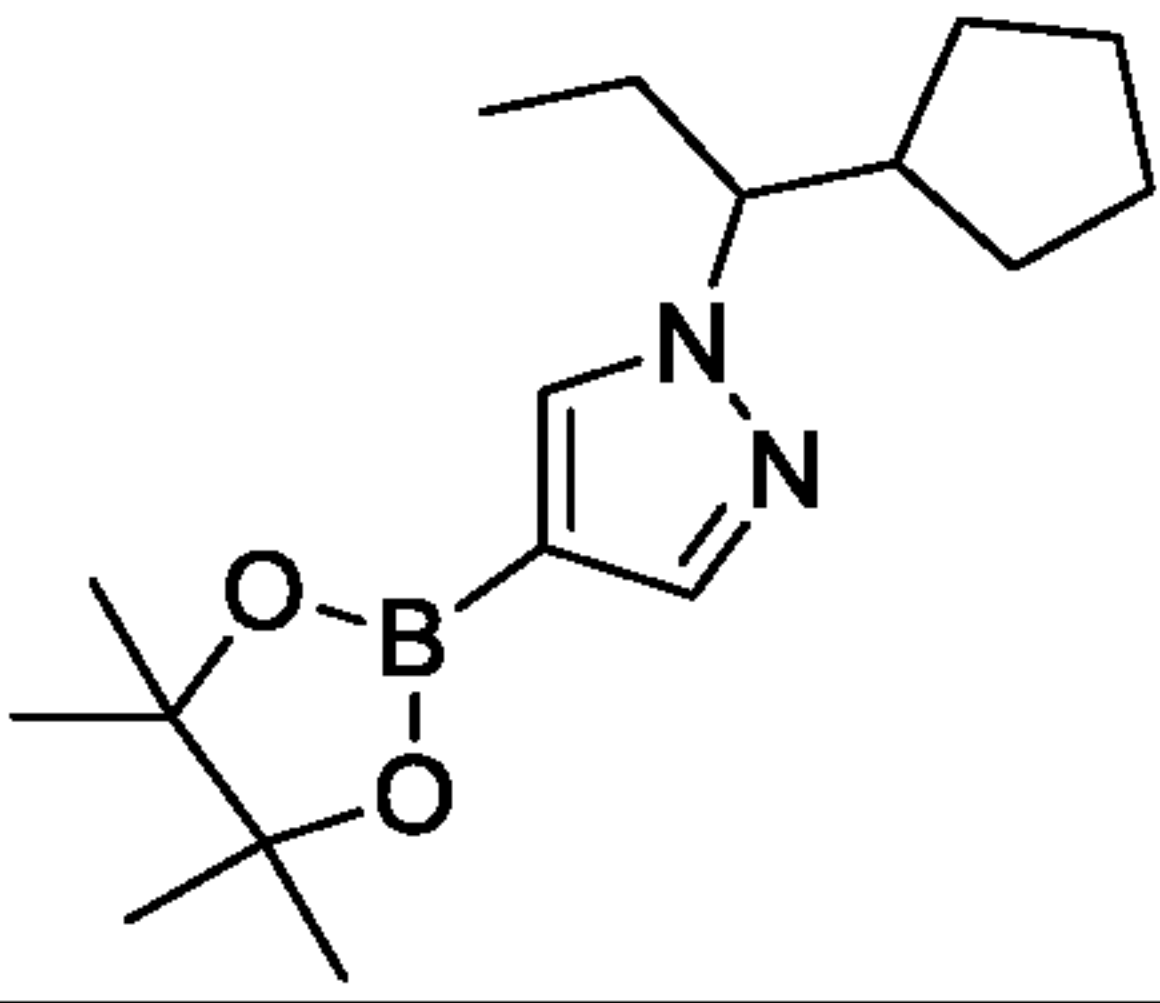
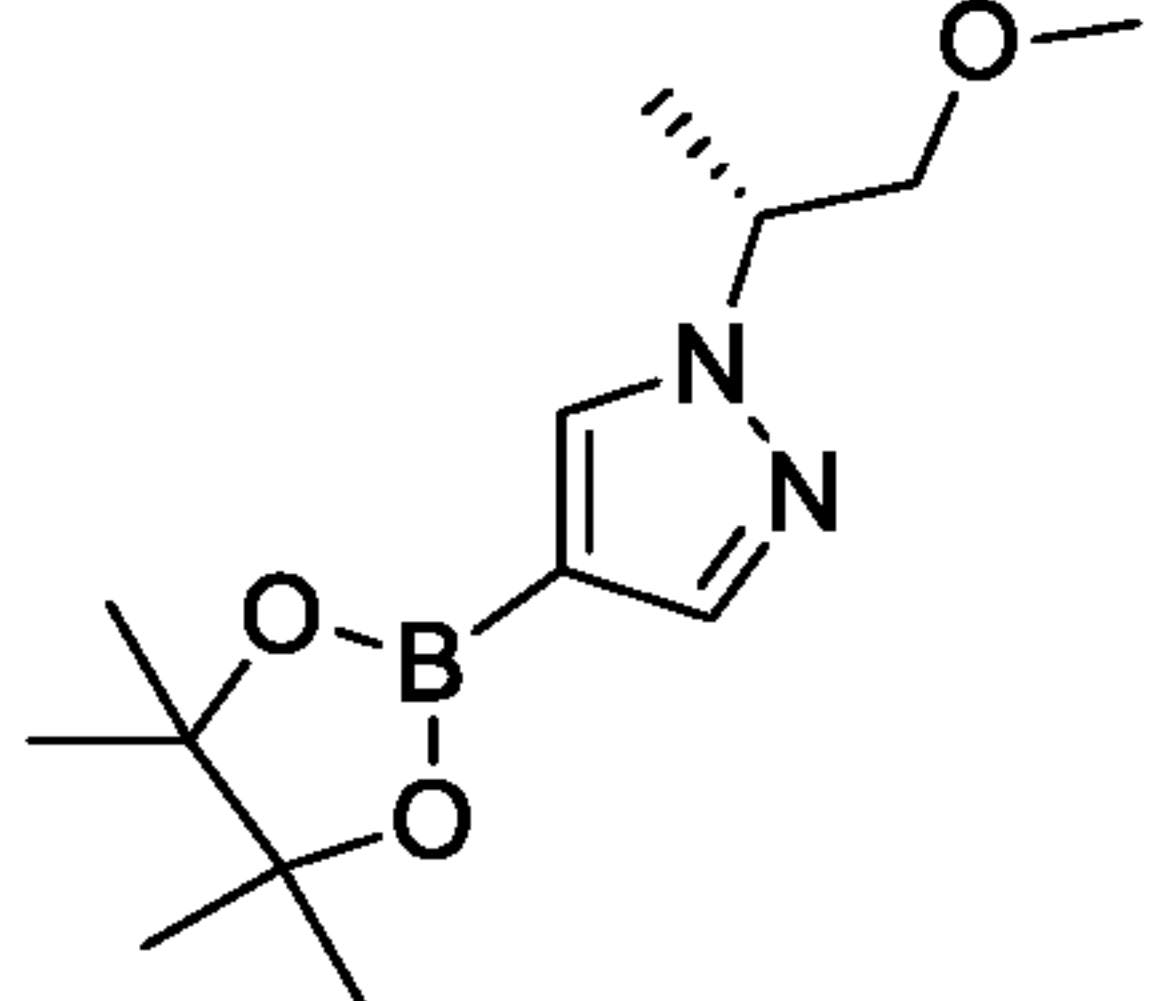
【0182】 使用製備 3 或 4 中所描述之程序來合成以下化合物。

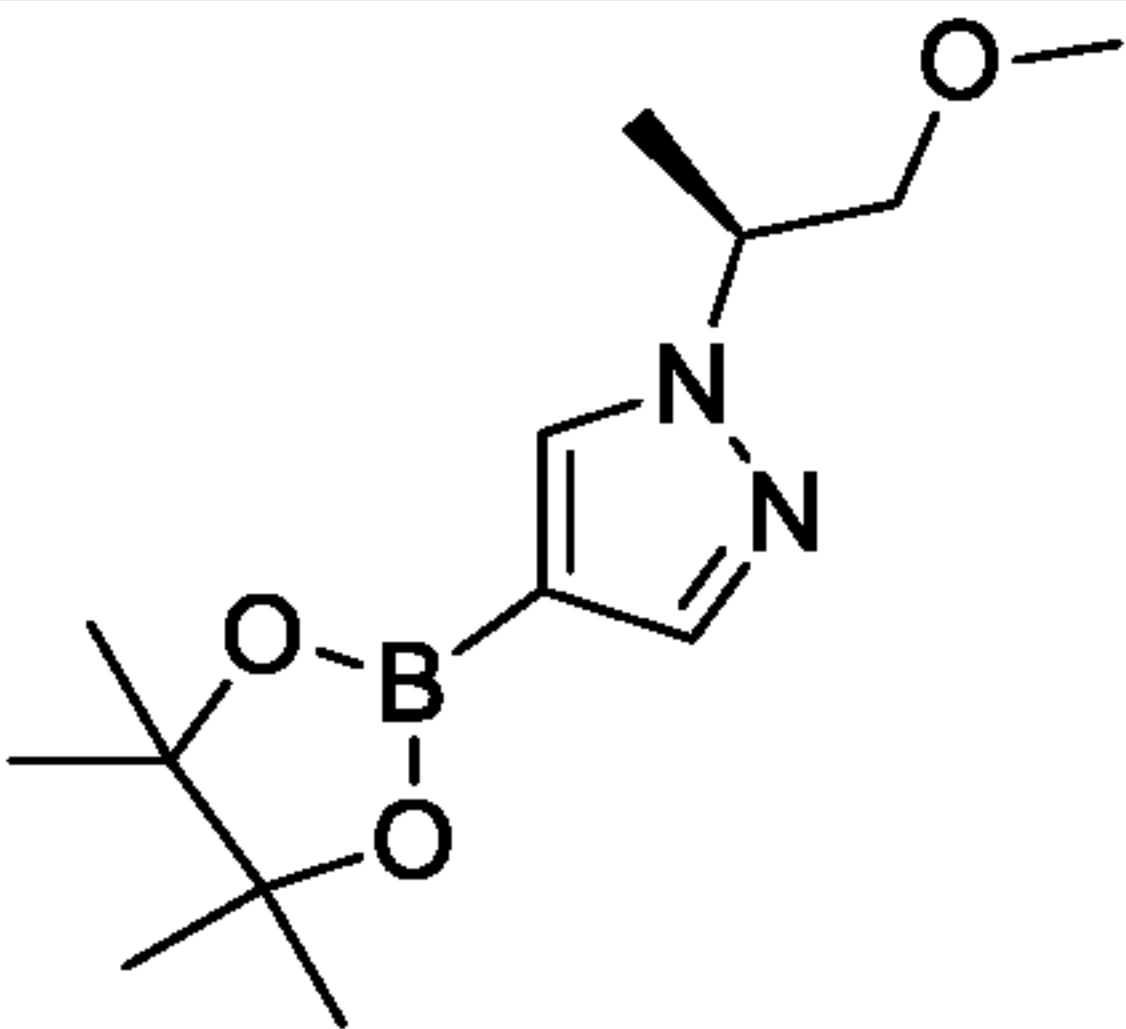
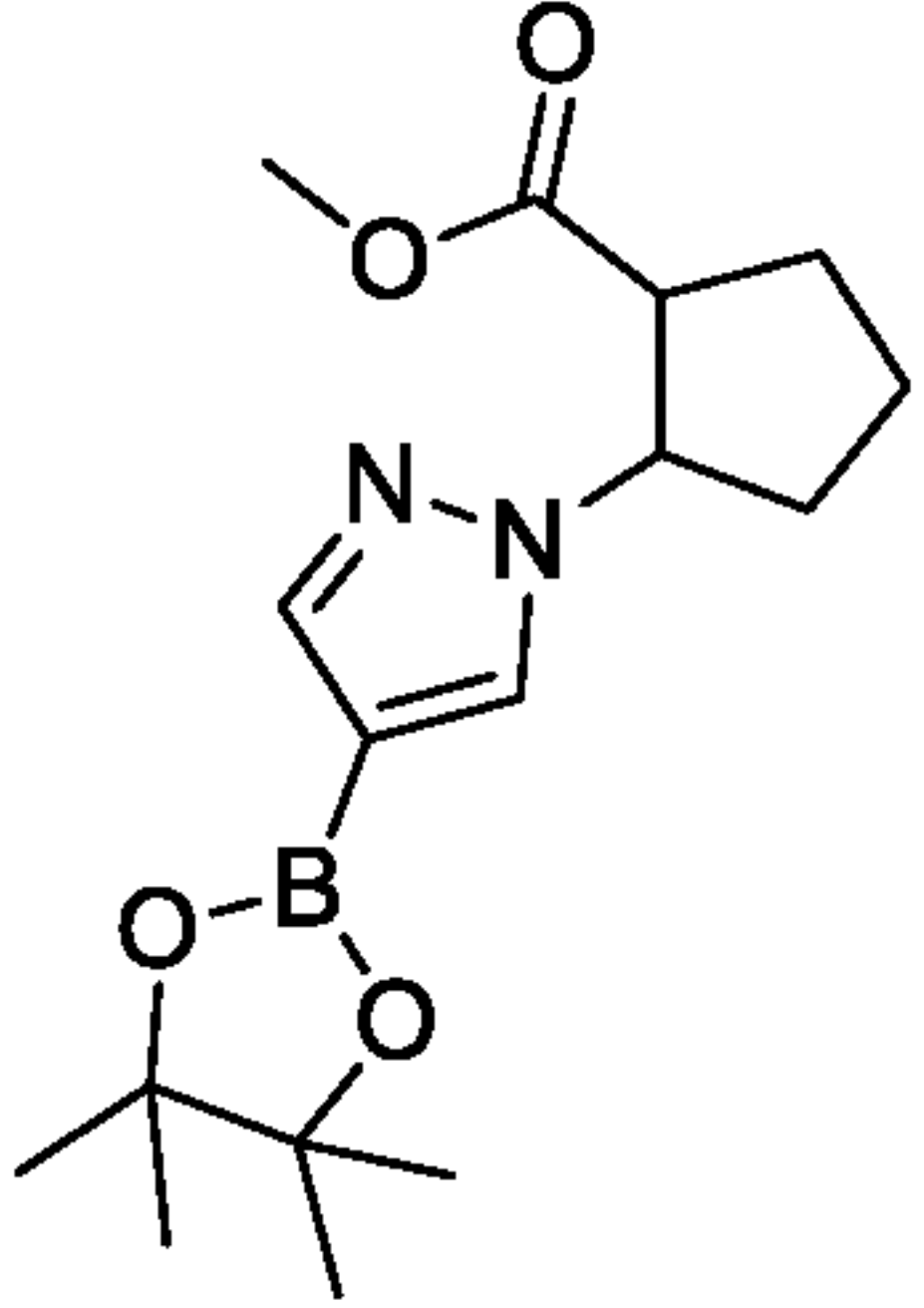
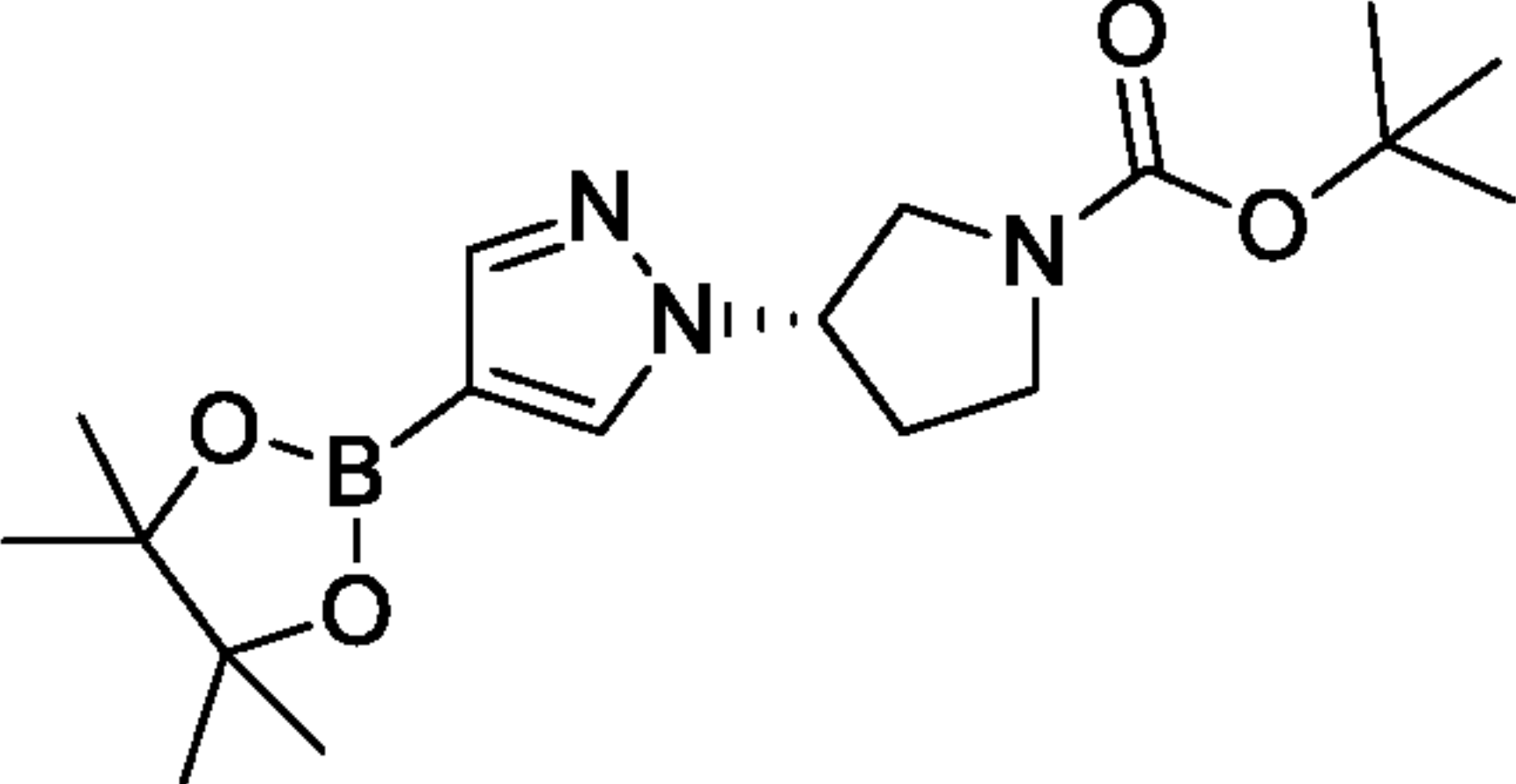
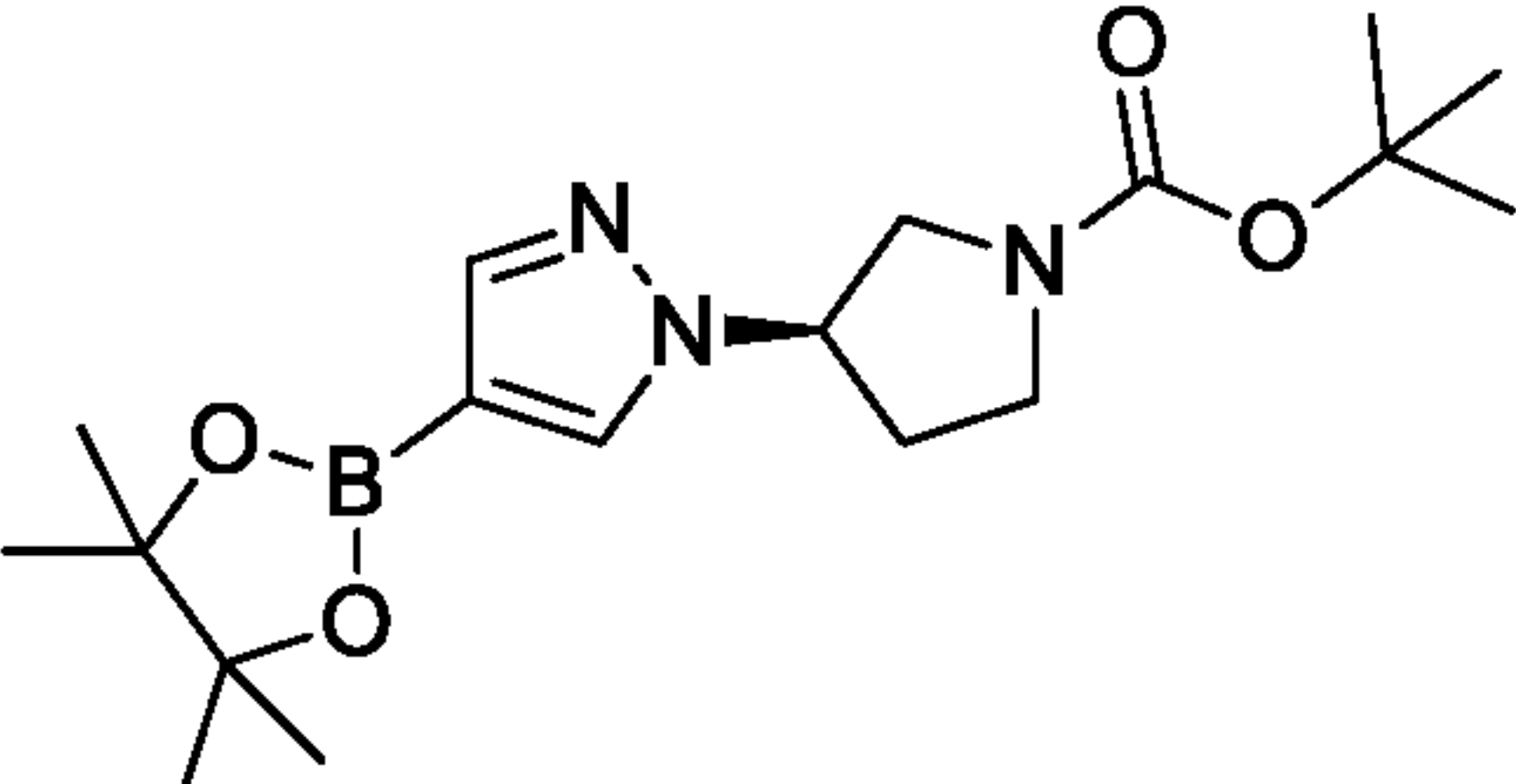
製備	結構	名稱
6		1-(第二丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
7		(R)-1-(第二丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

製備	結構	名稱
8		(S)-1-(第二丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
9		1-(戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
10		(R)-1-(戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
11		(S)-1-(戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
12		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑
13		(R)-1-(4-甲基戊-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

製備	結構	名稱
14		1-(1-苯基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
15		(R)-1-(1-苯基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
16		(S)-1-(3-甲基丁-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
17		1-(2-甲基戊-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
18		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡唑
19		1-(四氫呋喃-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

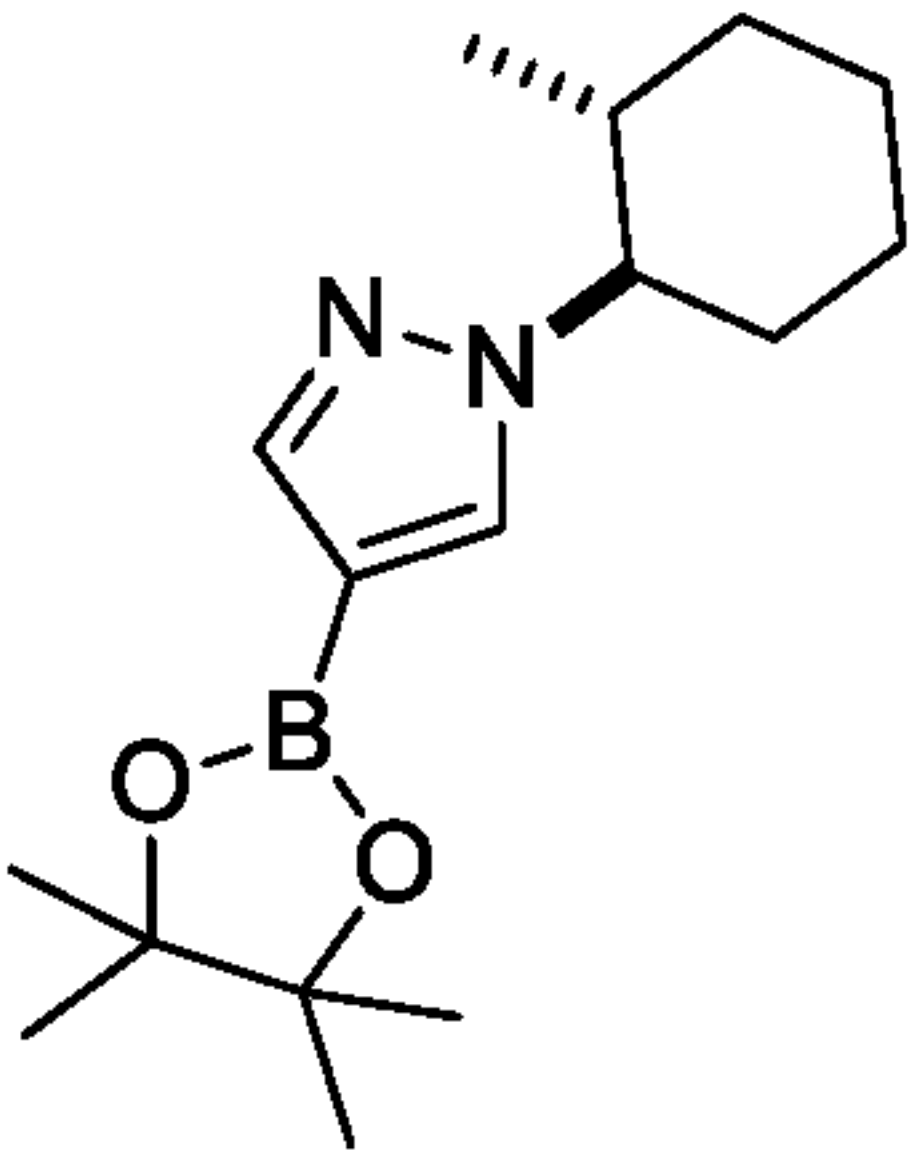
製備	結構	名稱
20		1-環己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
21		1-(順-2-甲基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
22		1-(順-2-甲基環戊基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
23		1-(1-環丁基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
24		1-環庚基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
25		1-(2-甲基環庚基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

製備	結構	名稱
26		2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯
27		2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸第三丁酯
28		1-(1-甲氧基丁-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
29		1-(1-甲氧基丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
30		3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)戊-2-酮
31		1-(1-環戊基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
32		(R)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

製備	結構	名稱
33		(S)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
34		2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)環戊烷甲酸甲酯
35		(S)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯
36		(R)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

製備 37

1-(反-2-甲基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



【0183】 步驟 A：將 2-甲基環己酮(5.41 mL，44.6 mmol)及肼甲酸第三丁酯(6.19 g，46.8 mmol)溶解於 EtOH (50 mL)中且在環境溫度下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且懸浮於 1:1 水:乙酸(30 mL)中。逐份添加 NaCNBH₃ (2.94 g，46.8 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。將混合物緩慢傾入 EtOAc (120 mL)及 2 M K₂CO₃ (40 mL)中。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。經矽膠(10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 2-(順

-2-甲基環己基)肼甲酸第三丁酯(3.0 g) (具有較高 R_f)及 2-(反-2-甲基環己基)肼甲酸第三丁酯(4.1 g，18.0 mmol，40.3%產率) (具有較低 R_f)。

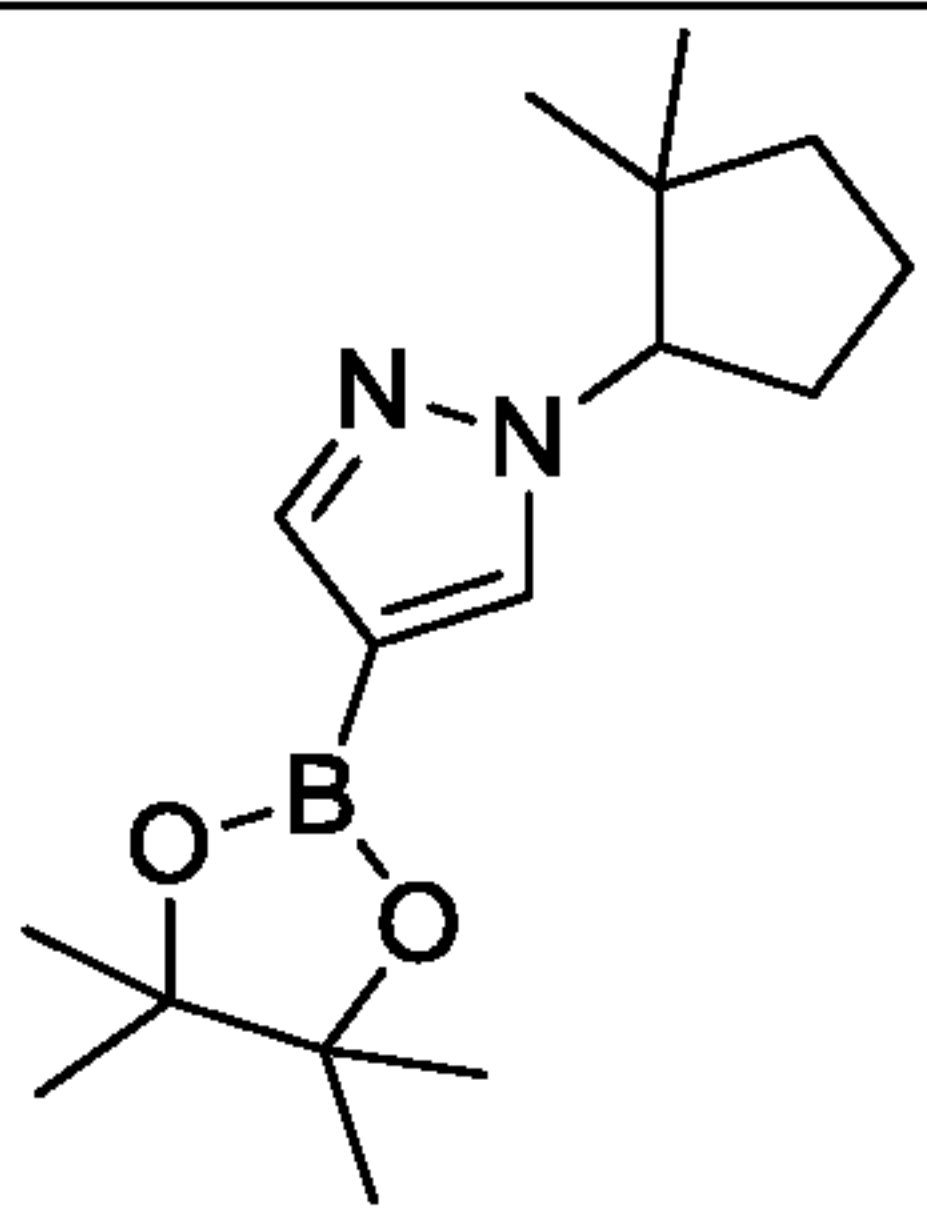
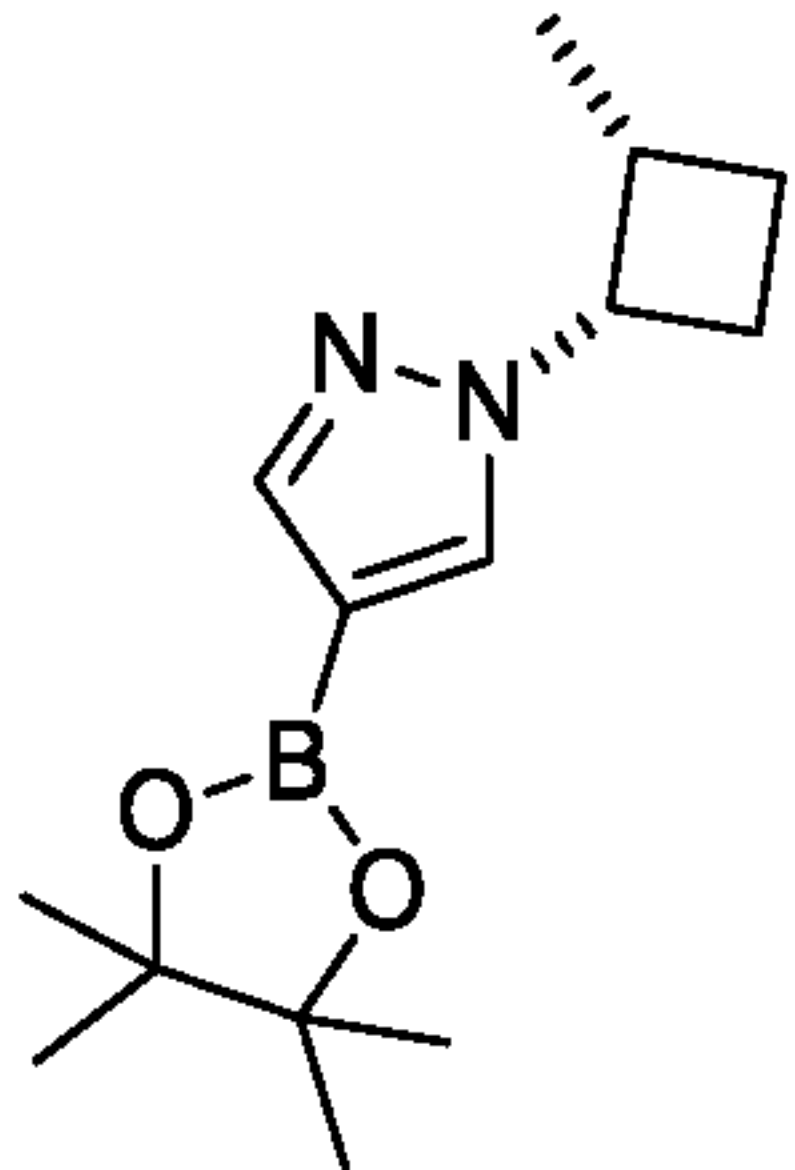
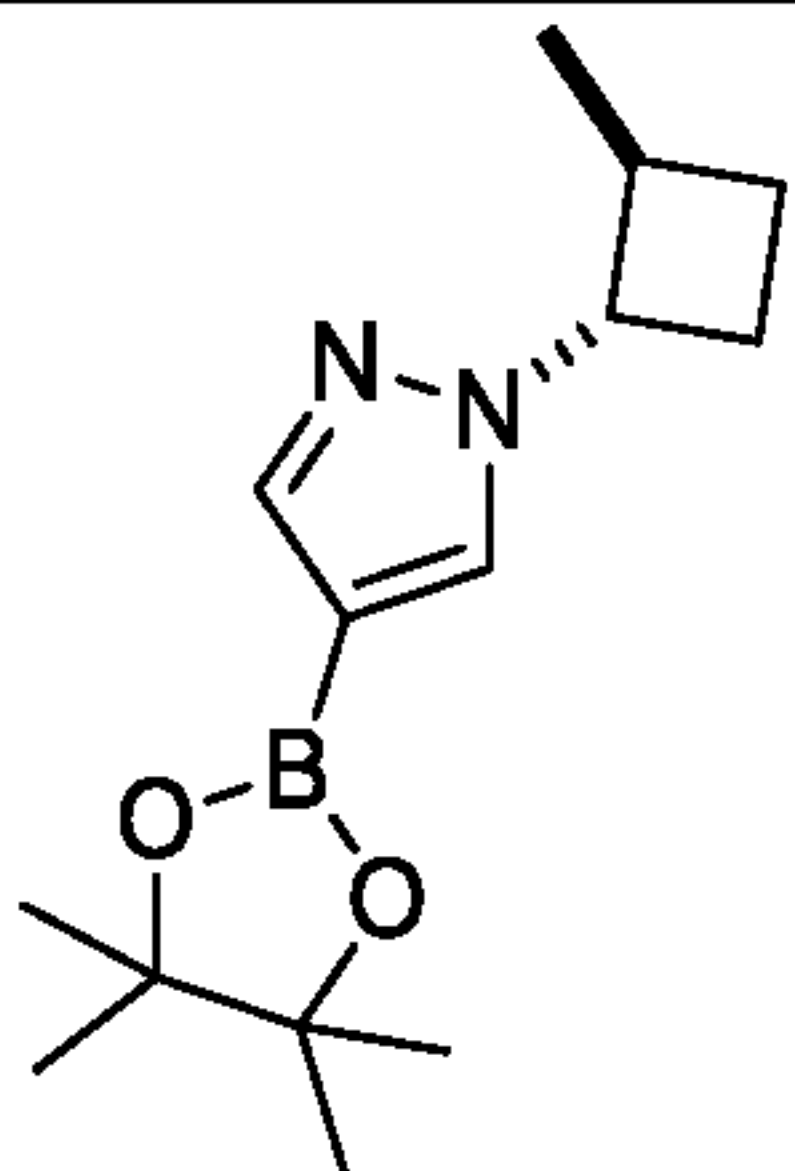
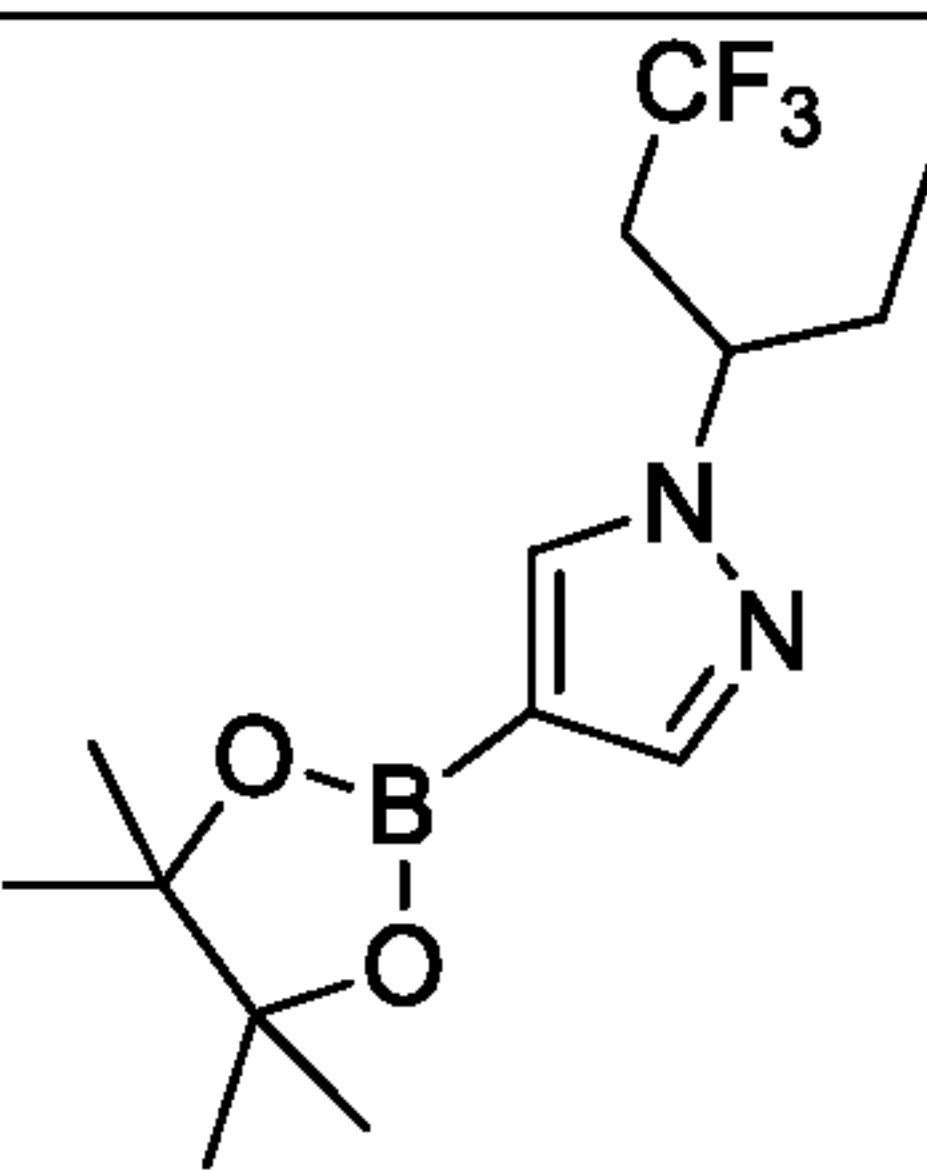
【0184】 步驟 B：將 2-(反-2-甲基環己基)肼甲酸第三丁酯(4.1 g，18.0 mmol)溶解於 EtOH (25 mL)中。添加氯化氫(10 M，3.59 mL，35.9 mmol)並且將反應混合物加熱至 75°C 後維持 10 分鐘。添加 1,1,3,3-四甲氧基丙烷(2.96 mL，18.0 mmol)並且將反應混合物加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，分配在 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡唑(1.5 g，9.13 mmol，50.9%產率)。

【0185】 步驟 C：將 1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡唑(1.5 g，9.1 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (30 mL)中且添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(2.0 g，11 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 3.5 小時。使反應混合物分配在 CH_2Cl_2 與水之間，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之 4-溴-1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡唑(2.0 g，8.2 mmol，90%產率)。

【0186】 步驟 D：將 4-溴-1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡唑(2.0 g，8.23 mmol)溶解於二噁烷(80 mL)中且用 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (2.30 g，9.05 mmol)及乙酸鉀(2.42 g，24.7 mmol)處理。使氬氣鼓泡通過反應混合物 1 分鐘。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.672 g，0.823 mmol)且使氬氣鼓泡通過反應混合物 1 分鐘。密封反應混合物且加熱至 95 °C 隔夜。用 EtOAc 稀釋反應混合物，經由 Celite®過濾並濃縮。經矽膠(5% 至 10% EtOAc/hex)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(反-2-甲基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.35 g，4.65 mmol，56.6%產率)。

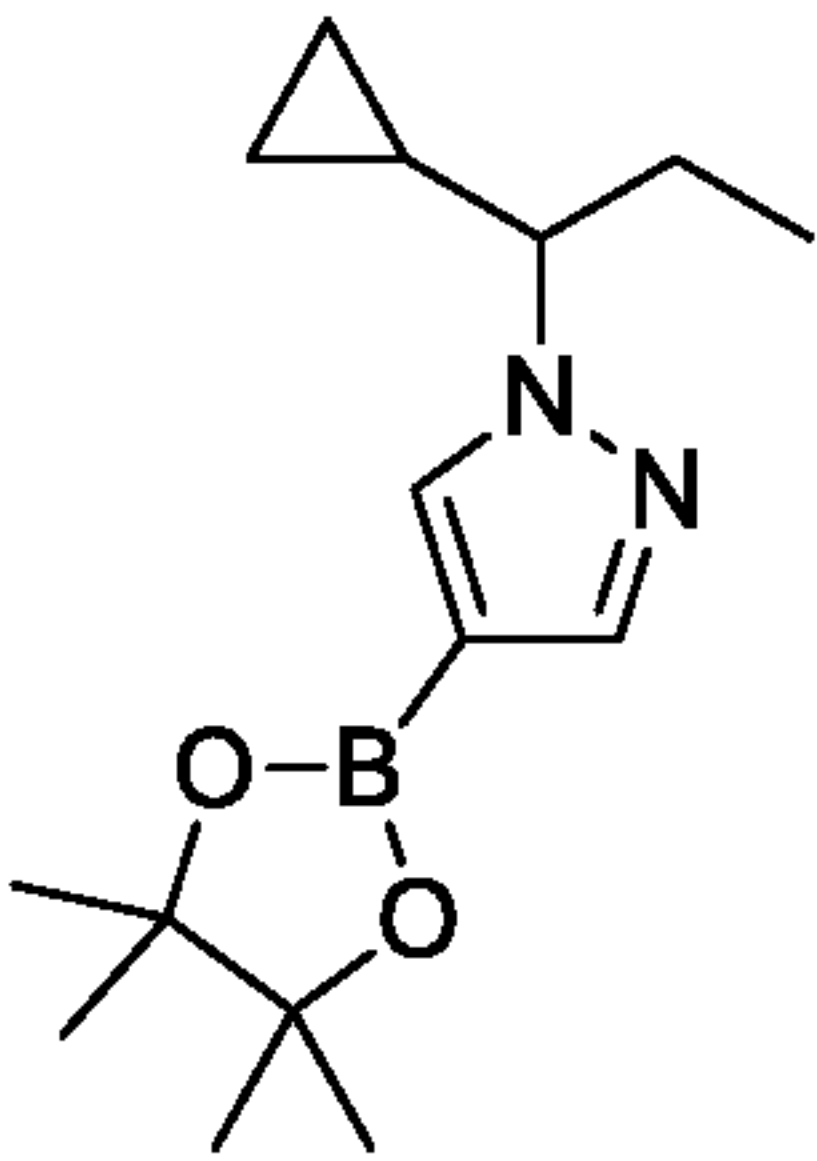
【0187】 根據製備 37 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
----	----	----

38		1-(2,2-二甲基環戊基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
39		1-(順-2-甲基環丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
40		1-(反-2-甲基環丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
41		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(1,1,1-三氟丙-3-基)-1H-吡唑

製備42

1-(1-環丙基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



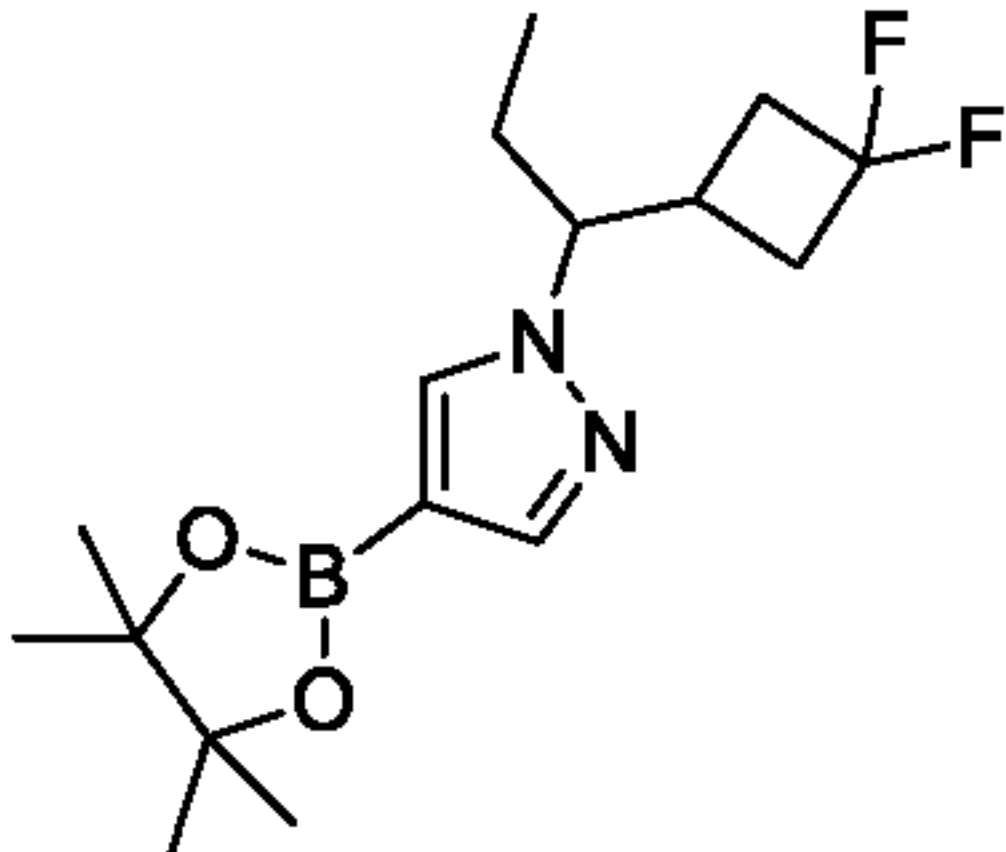
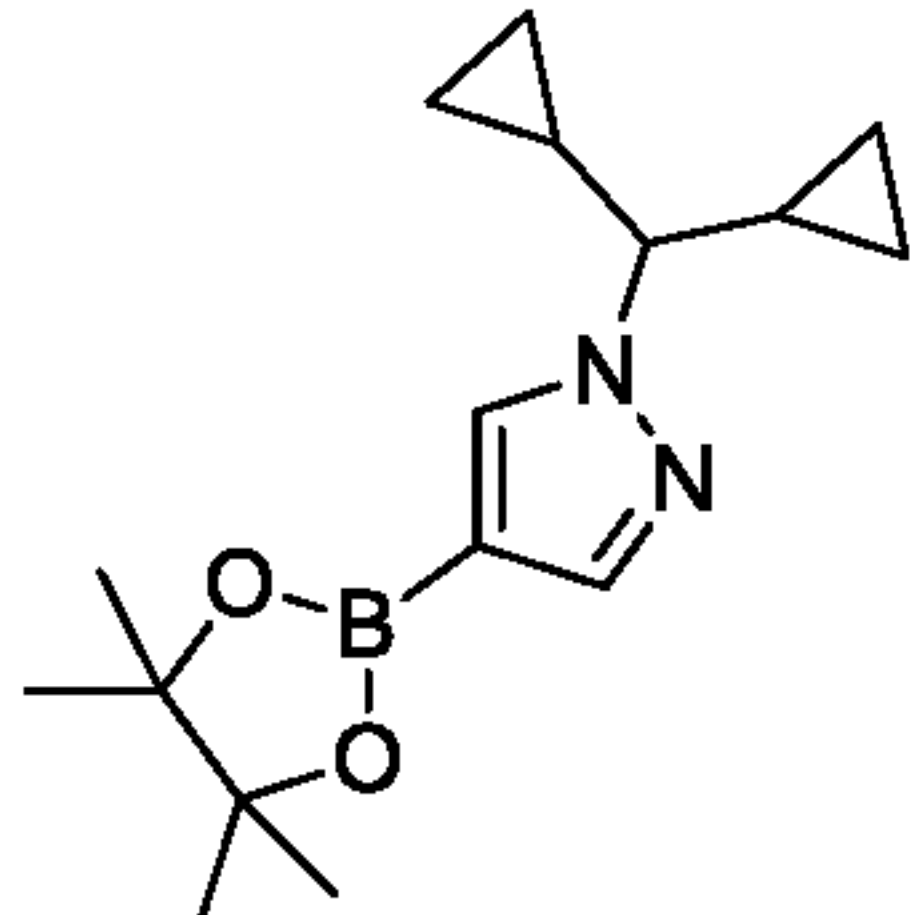
【0188】 步驟 A：將乙基氯化鎂(8.20 mL，16.4 mmol)添加至 50 mL THF 中，隨後冷卻至 0℃。經 10 分鐘將含環丙烷甲醛(1.00 g，14.3 mmol)之 10 mL THF 逐滴添加至格林納溶液中。在 0℃下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用 NH₄Cl 淬滅。用 Et₂O 反萃取反應混合物，經硫酸鎂乾燥，且在真空中濃縮(19℃浴溫)，得到呈淡褐色油狀之所要加合物 1-環丙基丙-1-醇

(0.998 g , 9.96 mmol , 69.8%產率)。

【0189】 步驟 B：將配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 4-碘-1H-吡唑(0.50 g , 2.58 mmol)及 25 mL 無水 CH₂Cl₂。向此中添加 1-環丙基丙-1-醇(0.31 g , 3.09 mmol)及樹脂結合之三苯基膦(1.36 g , 3.09 mmol , 2.27 mmol/g)。在室溫下將該混合物攪拌 10 分鐘，隨後冷激至 0℃。藉由注射器添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.607 mL , 3.09 mmol)且允許混合物在 0℃下攪拌 10 分鐘，隨後允許升溫至室溫後維持 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。使所得物質通過 40 g Redi Sep 管柱，用 15%乙酸乙酯:己烷溶離，得到呈油狀之 1-(1-環丙基丙基)-4-碘-1H-吡唑(0.140 g , 0.507 mmol)。

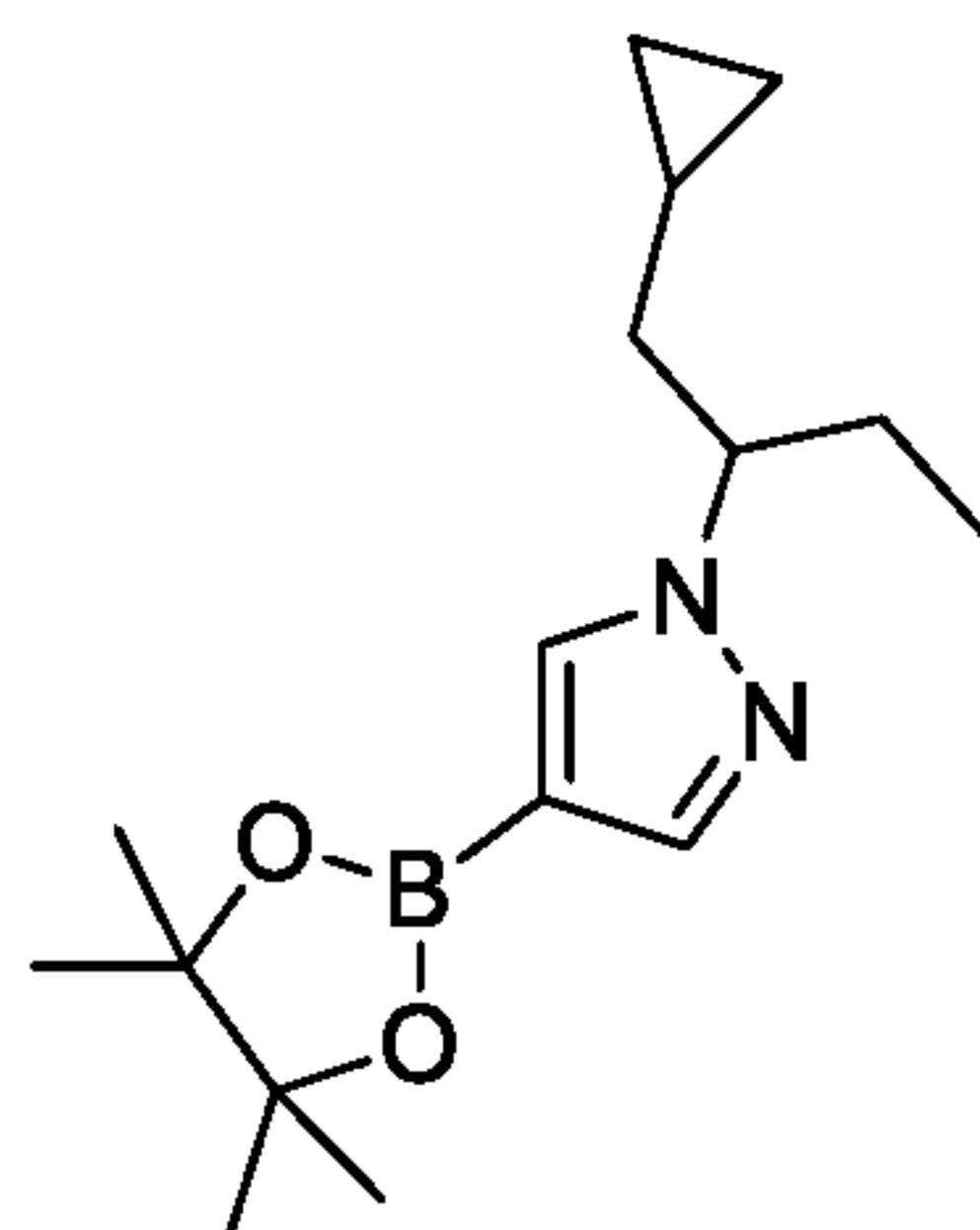
【0190】 步驟 C:將配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 1-(1-環丙基丙基)-4-碘-1H-吡唑(0.140 g , 0.507 mmol)、無水 THF (5 mL)及 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(0.283 g , 1.52 mmol)。將反應混合物冷激至 0℃且藉由注射器添加異丙基氯化鎂鋰(1.06 mL , 1.01 mmol , 0.96 M)。將混合物攪拌 1 小時，用飽和氯化銨溶液淬滅且允許升溫至室溫。添加水且用 EtOAc 萃取混合物。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈油狀之 1-(1-環丙基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.120 mg , 85.7%產率)。

【0191】 根據針對製備 42 所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
43		1-(1-(3,3-二氟環丁基)丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
44		1-(二環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

製備45

1-(1-環丙基丁-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



【0192】 步驟 A：將配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 2-環丙基乙酸(3.00 g，30.0 mmol)及 120 mL 無水 CH₂Cl₂。將反應混合物冷激至 0℃且向此中添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(3.51 g，36.0 mmol)、EDCI (6.89 g，36.0 mmol)、HOBt (4.86 g，36.0 mmol)及二異丙基乙胺(3.87 g，36.0 mmol)。允許反應混合物升溫至室溫隔夜，隨後用 CH₂Cl₂ 稀釋，用 10% K₂CO₂ 水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到 3.77 g 呈油狀之 2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺。

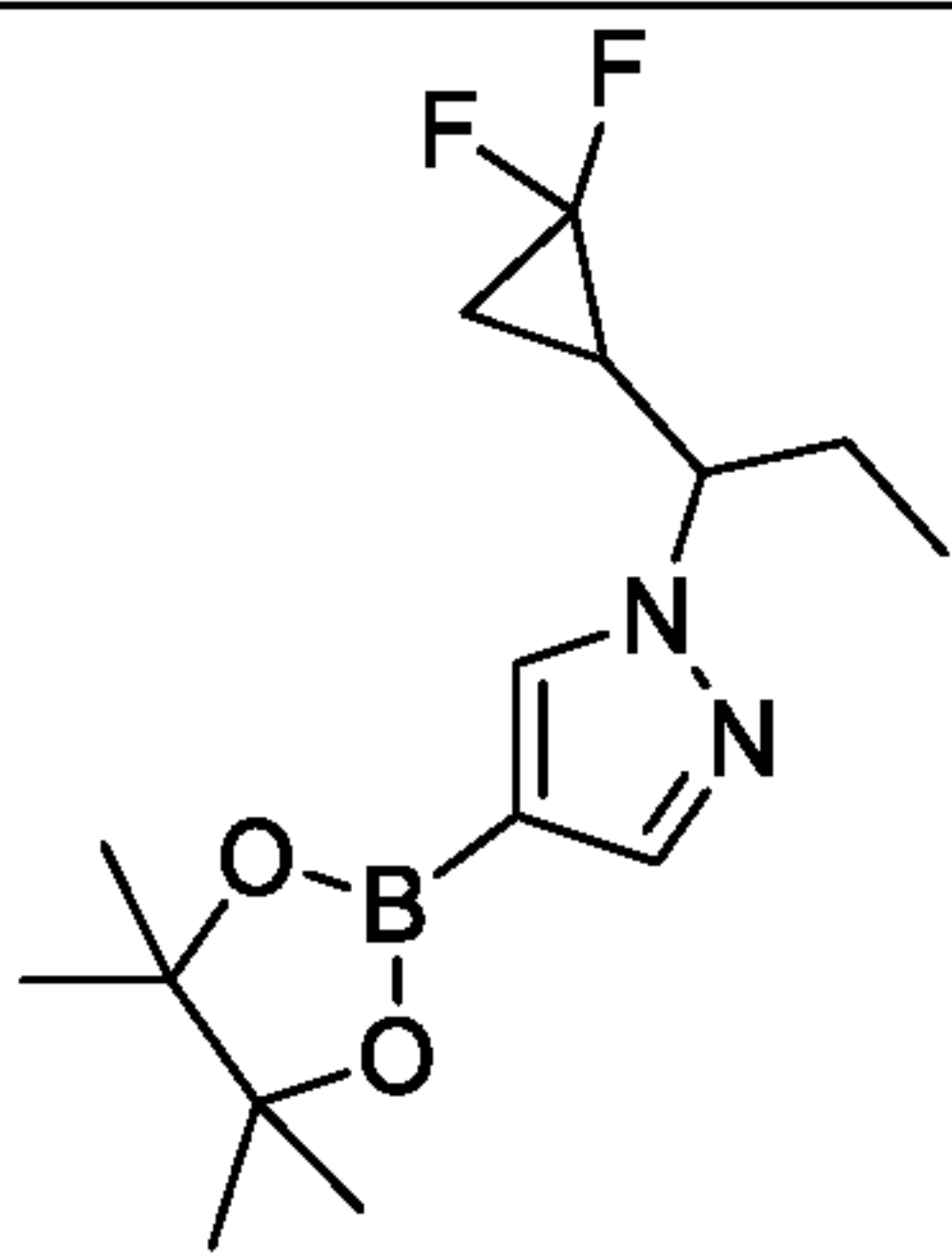
【0193】 步驟 B：將含有 2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(3.7 g，26 mmol)及 130 mL Et₂O 之圓底燒瓶冷激至-78℃。向此中添加乙基溴化鎂 (78 mL，78 mmol，1 M，於 THF 中)且在-78℃下將反應混合物攪拌 20 分鐘，隨後允許升溫至室溫且藉由緩慢添加 1 M HCl 水溶液將其淬滅。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到 1 g 呈油狀之 1-環丙基丁-2-酮。

【0194】 步驟 C：將含有 1-環丙基丁-2-酮(1.0 g，8.92 mmol)之圓底燒瓶中裝入 90 mL 甲醇且冷激至 0℃。向此中添加硼氫化鈉(0.675 g，17.8 mmol)且在 0℃下將混合物攪拌 10 分鐘，隨後允許升溫至室溫。在減壓下濃縮混合物且用飽和氯化銨溶液淬滅。添加水且用 EtOAc 萃取混合物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到 543 mg 呈油狀之-環丙基丁-2-醇。

【0195】 步驟 D 及 E：按照製備 42 步驟 B 及 C 中所描述之程序，將 1-環丙基丁-2-醇轉化成 1-(1-環丙基丁-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。

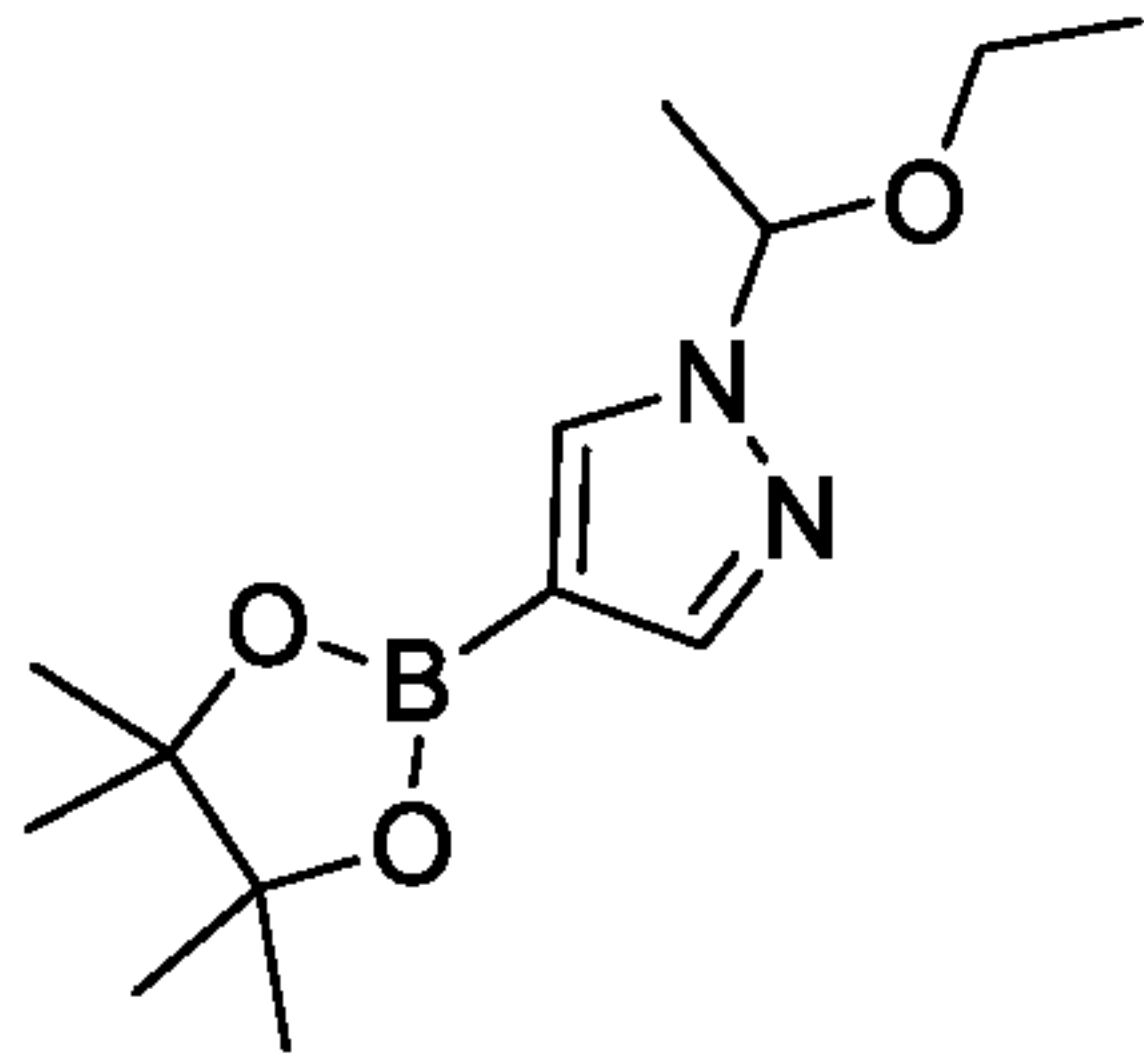
【0196】 按照製備 45 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
----	----	----

46		1-(1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑
----	--	---

製備47

1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

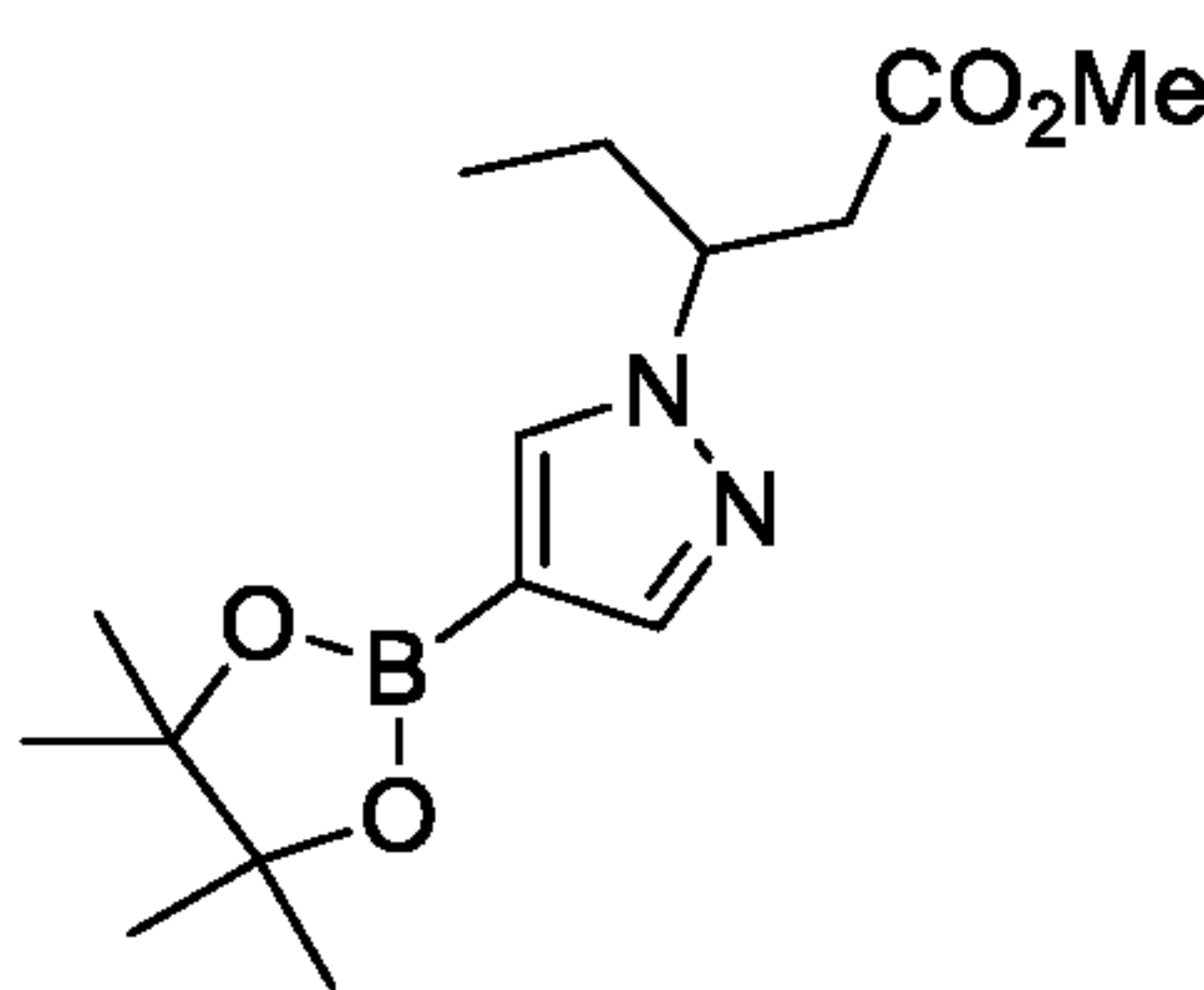


【0197】 步驟 A：使 4-碘-1H-吡唑(5.0 g，25.8 mmol)懸浮於甲苯(50 mL)中且添加乙氧基乙烯(3.70 mL，38.7 mmol)。向該懸浮液中添加 HCl [4 M，於二噁烷中] (0.161 mL，0.644 mmol)且將反應混合物加熱至 35℃後維持 1 小時。用固體 NaHCO₃ 將反應混合物淬滅並且攪拌 1 小時。過濾反應混合物並濃縮。藉由庫氏蒸餾對殘餘物進行純化，得到呈淺黃色油狀之 1-(1-乙氧基乙基)-4-碘-1H-吡唑(7.1 g，26.7 mmol，104%產率)。

【0198】 步驟 B：將 1-(1-乙氧基乙基)-4-碘-1H-吡唑(4.0 g，15 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(5.7 g，23 mmol)、KOAc (4.4 g，45 mmol)及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(0.61 g，0.75 mmol)合併在 15 mL DMSO 中。攪拌反應混合物且用氫氣鼓泡 10 分鐘，隨後密封燒瓶且將反應混合物加熱至 70℃隔夜。向反應混合物中添加 200 mL 1:1 飽和碳酸氫鈉:水且用 EtOAc 萃取混合物。用 150 mL 鹽水洗滌所合併之有機層。用 EtOAc (300 mL)反萃取所合併之水洗滌物。使所合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.9 g，11 mmol，72%產率)。

製備48

3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)戊酸甲酯



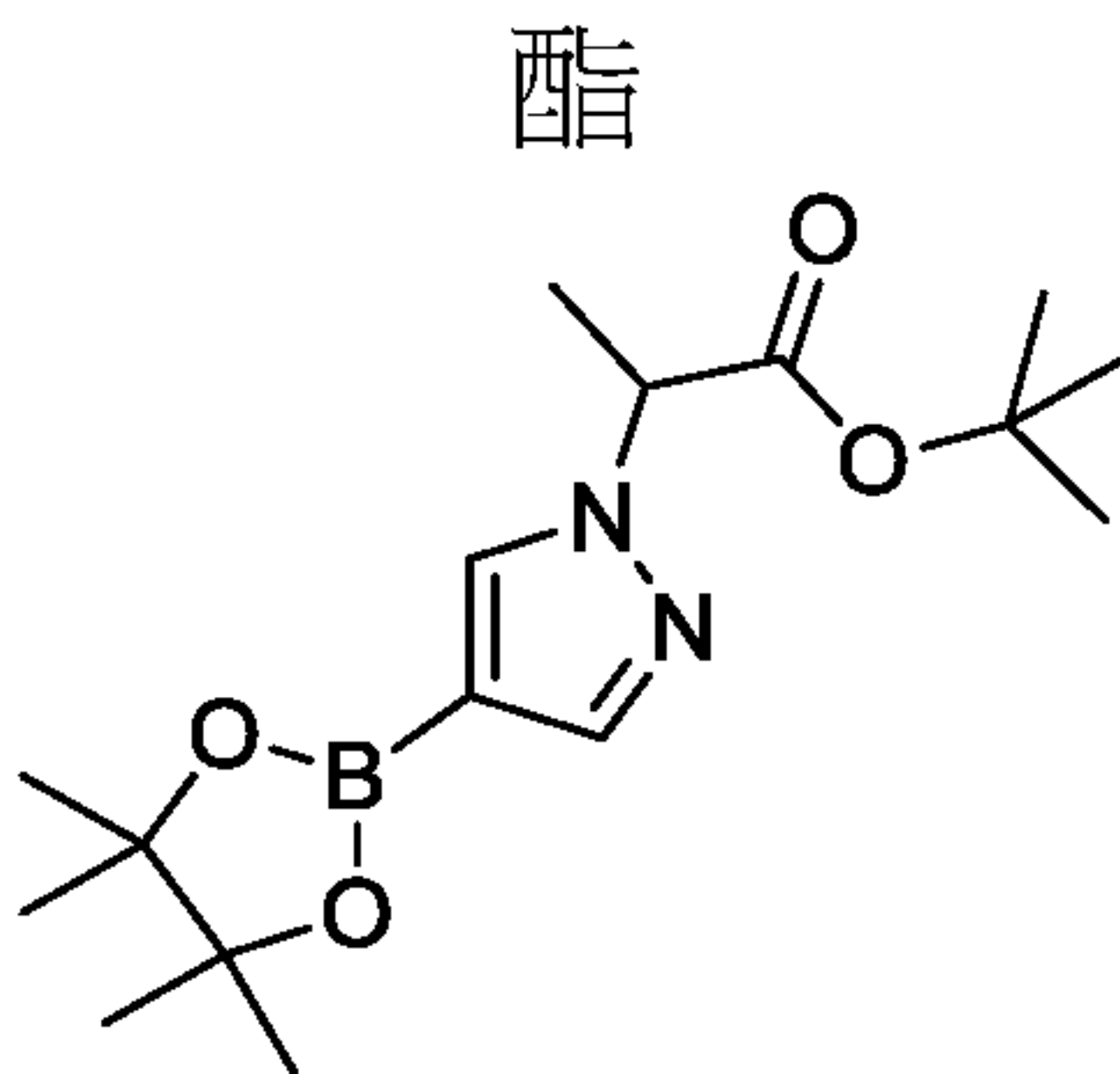
【0199】 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(4 g , 21 mmol)於 CH₃CN (30 mL)中之溶液中添加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并 [1,2-a]氮呋(0.31 g , 2.1 mmol)及(E)-戊-2-酸甲酯(3.3 g , 29 mmol)並且在 60 °C下將反應混合物攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌所合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。經矽膠 (20% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)戊酸甲酯。

【0200】 使用製備 48 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
49		3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯

製備50

2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁

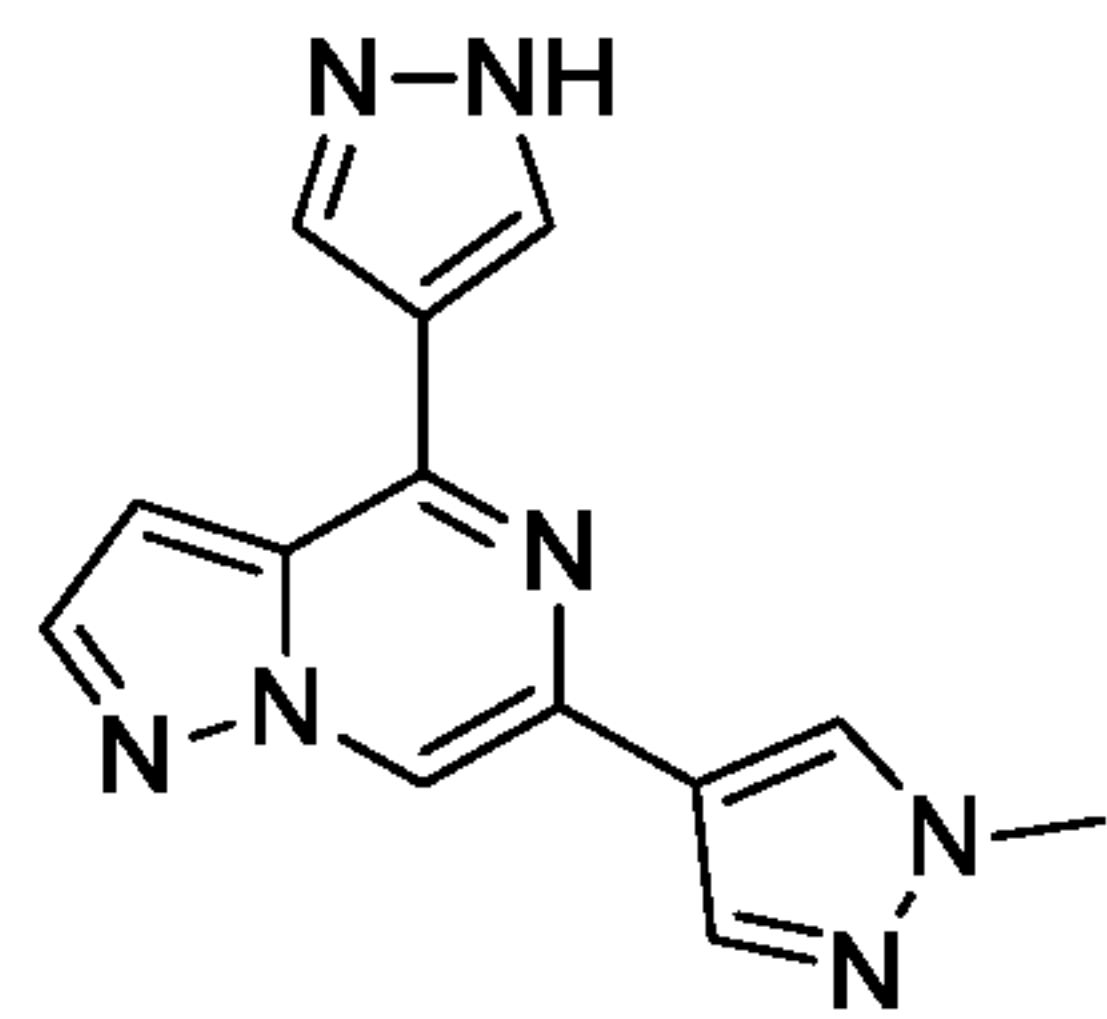


【0201】 在氮氣流下以小份向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.0 g , 5.2 mmol)於 DMF (25 mL)中之溶液中添加氫化鈉 (0.33 g , 8.2 mmol)。添加 2-溴丙酸第三丁酯(2.2 g , 10 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取水層。用水、鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 MgSO₄ 乾燥，且在真空中濃縮。經矽膠

(0 至 30% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯(0.30 g，17.6%產率)。

製備51

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶



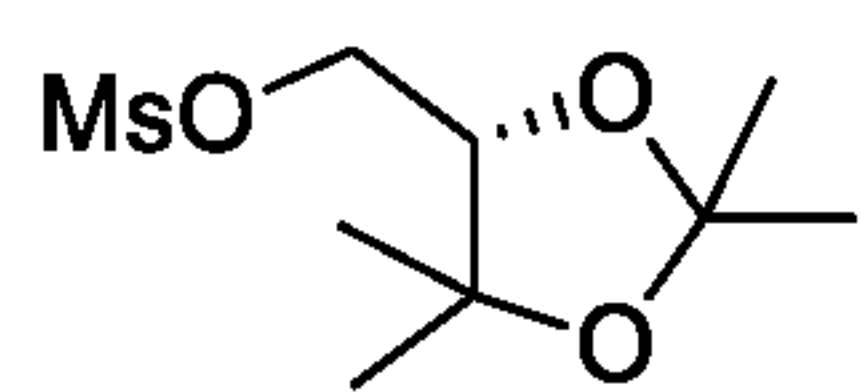
【0202】 將 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(2.10 g，7.77 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.74 g，9.33 mmol)、XPHOS (0.741 g，1.55 mmol)及 Pd₂(dba)₃ (0.356 g，0.389 mmol)合併在 30 mL THF 中。將反應混合物用氬氣鼓泡 1 分鐘，隨後藉由注射器添加 2 M K₂CO₃ 水溶液(15.5 mL，31.1 mmol)。鼓泡持續 5 分鐘，隨後密封反應混合物並且經週末加熱至 80℃。向反應混合物中添加 100 mL EtOAc 及 20 mL 水且進行層分離。用 EtOAc 洗滌水層且使所合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。用 CH₂Cl₂ 稀釋殘餘物且攪拌 5 分鐘，過濾並乾燥，得到 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(1.37 g，4.91 mmol，63.1%產率)。

【0203】 根據製備 51 中所描述之程序來合成以下化合物

製備	結構	名稱
52		6-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

製備53

甲磺酸(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯



【0204】 步驟 A：將(S)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸甲酯(4.6 mL，32 mmol)溶解於 THF (125 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加甲基溴化

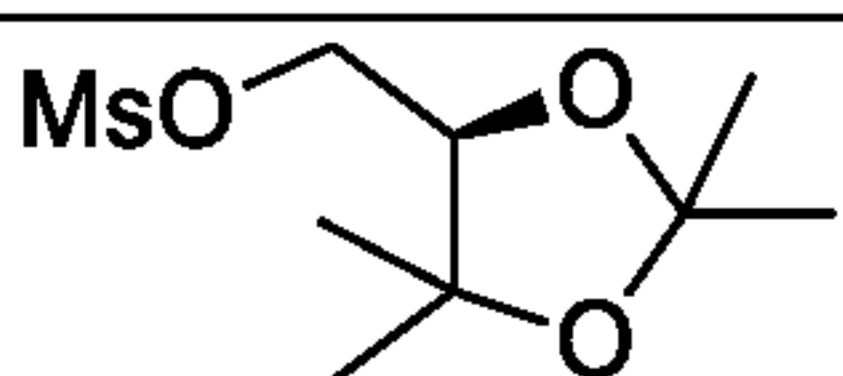
鎂(23 mL，70 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘。小心地添加飽和 NH₄Cl 水溶液。用 EtOAc 萃取反應混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)丙-2-醇(4.2 g，26 mmol，82%產率)。

【0205】 步驟 B：將無水 4-甲基苯磺酸(0.226 g，1.31 mmol)部分溶解於 CH₂Cl₂ (50 mL)中，且添加(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)丙-2-醇(4.2 g，26.2 mmol)。在室溫下 1 小時之後，添加乙酸丙-1-烯-2-基酯(3.32 mL，30.1 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 NaHCO₃ 水溶液將反應混合物淬滅並且攪拌 1 小時。分配混合物，且使有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。經矽膠(10% EtOAc/己烷)純化所得油，得到呈澄清無色油狀之乙酸(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(4.0 g，19.8 mmol，75.4%產率)。

【0206】 步驟 C：將乙酸(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(4.0 g，20 mmol)溶解於 THF (60 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加 LiAlH₄ (9.9 mL，9.9 mmol) [1 M，於 THF 中]且在 0°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘。添加十水合硫酸鈉且在室溫下將反應混合物強烈攪拌 20 分鐘。使所得懸浮液通過 Celite®過濾並濃縮，得到呈澄清無色油狀之粗製(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇(3.3 g，21 mmol，104%產率)。

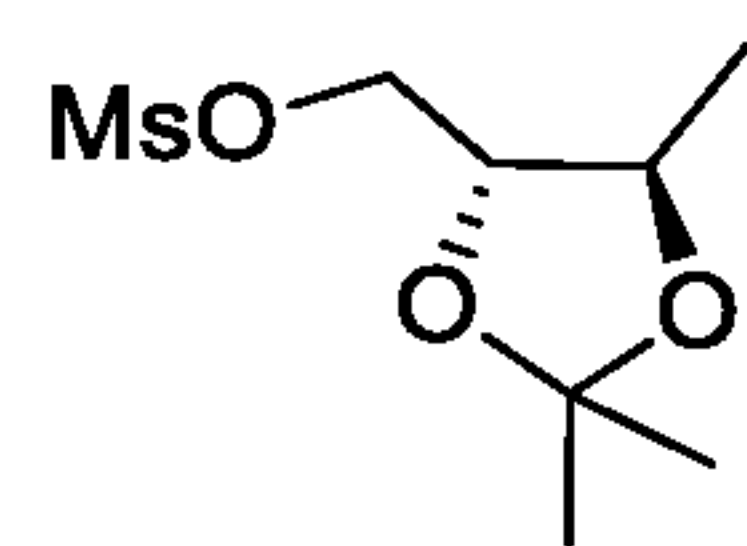
【0207】 步驟 D：將(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇(3.3 g，20.6 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL)中且在冰浴中冷卻。添加三乙胺(4.31 mL，30.9 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(1.75 mL，22.7 mmol)。移除冰浴且使反應混合物升溫至室溫。45 分鐘之後，使反應混合物分配在水與 CH₂Cl₂ 之間。使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之甲磺酸(S)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(3.6 g，15.1 mmol，73.3%產率)。

【0208】 根據製備 53 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
54		甲磺酸(R)-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯

製備55

甲磺酸((4R,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯



【0209】 步驟 A：將(4S,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸甲酯 (5.0 g，29 mmol)溶解於 THF (100 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加 LiAlH₄ (14 mL，14 mmol)且在冰浴中攪拌 30 min。小心地添加十水合硫酸鈉且在室溫下攪拌 20 分鐘。使混合物通過 Celite®過濾並濃縮，得到呈澄清無色油狀之((4R,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇(4.2 g，29 mmol，100%產率)。

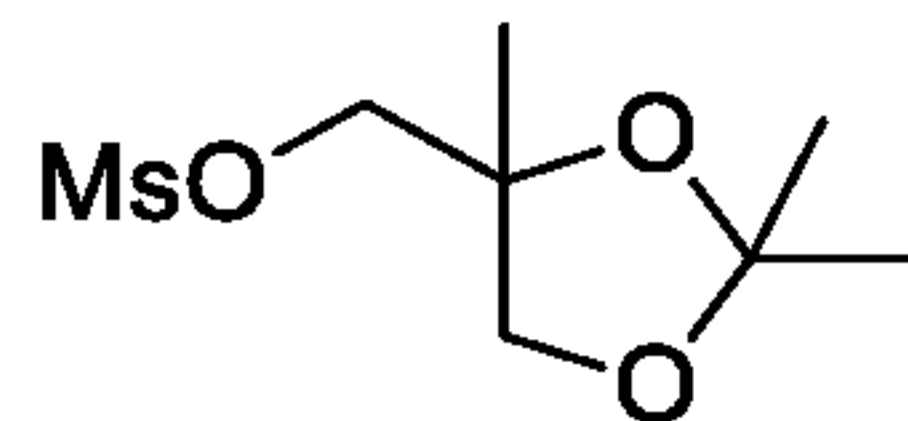
【0210】 步驟 B：將((4R,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇 (4.2 g，28.7 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL)中且在冰浴中冷卻。添加三乙胺 (6.01 mL，43.1 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(2.45 mL，31.6 mmol)。移除冰浴且使反應混合物升溫至室溫。45 min 之後，使反應混合物分配在水與 CH₂Cl₂ 之間，並且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(30% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之甲磺酸((4R,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(4.8 g，21.4 mmol，74.5%產率)。

【0211】 根據製備 55 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
56		4-甲基苯磺酸((4S,5S)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯

製備 57

甲磺酸(2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯



【0212】 步驟 A：將氧化鐵(VIII) (2.0 mL，0.327 mmol)添加至 4-甲基嗎啉 4-氧化物(8.44 g，72.1 mmol)、水(10 mL)、丙酮(7.5 mL)及 tBuOH (6.7 mL)之溶液中。逐滴添加含甲基丙烯酸第三丁酯(5.71 mL，35.2 mmol)之丙酮(10 mL)且在室溫下攪拌反應混合物經週末。用稀 NaHSO₃ 水溶液淬滅反應混合物。分離各相且使有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗製 2,3-二羥基-2-甲基丙酸第三丁酯(6.2 g，35.2 mmol，100%產率)，其不經進一步純化即進入下一步。

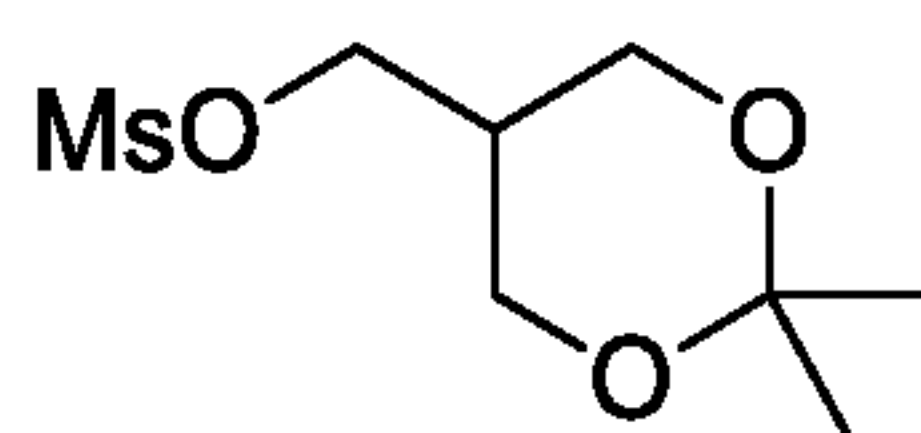
【0213】 步驟 B：將粗製 2,3-二羥基-2-甲基丙酸第三丁酯(6.2 g, 35.2 mmol)溶解於 2,2-二甲氧基丙烷(43.2 mL, 352 mmol)中，且添加 4-甲基苯磺酸(0.909 g, 5.28 mmol)並且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應混合物且用 EtOAc 稀釋。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈澄清無色油狀之 2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸第三丁酯(5.3 g, 24.5 mmol, 69.6%產率)

【0214】 步驟 C：將 2,2,4-三甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸第三丁酯(5.3 g, 25 mmol)溶解於 THF (100 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加 LiAlH_4 (15 mL, 15 mmol)且在冰浴中攪拌 30 min。小心地添加十水合硫酸鈉，且使反應混合物升溫至室溫，攪拌 20 min，通過 Celite®過濾並濃縮，得到呈澄清無色油狀之(2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇(3.1 g, 21 mmol, 87%產率)。

【0215】 步驟 D：將(2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲醇(3.11 g, 21.3 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL)中且在冰浴中冷卻。添加三乙胺(3.85 mL, 27.7 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(1.81 mL, 23.4 mmol)。移除冰浴且將反應混合物攪拌 30 min。使反應混合物分配在 CH_2Cl_2 與水之間，並且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之甲磺酸(2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(4.0 g, 17.8 mmol, 83.8%產率)。

製備58

甲磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧陸環-5-基)甲酯



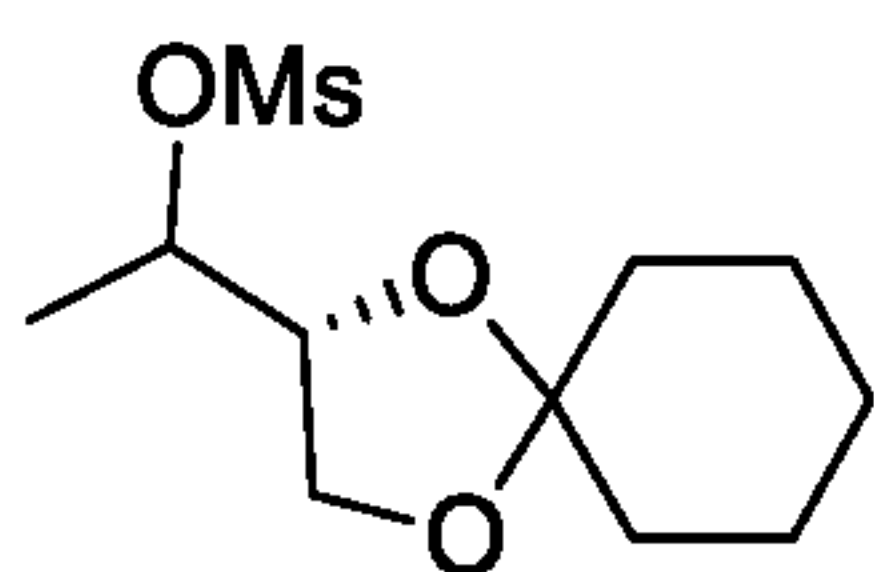
【0216】 將(2,2-二甲基-1,3-二氧陸環-5-基)甲醇(1.0 g, 6.84 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (30 mL)中且在冰浴中冷卻。添加三乙胺(1.14 mL, 8.21 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(0.586 mL, 7.52 mmol)且使反應混合物升溫至室溫。用 0.1 N HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌反應混合物，且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈澄清無色油狀之甲磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧陸環-5-基)甲酯(1.5 g, 6.69 mmol, 97.8%產率)。

【0217】 使用製備 58 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
59		甲磺酸順-2-苯基-1,3-二氧陸園-5-基酯
60		甲磺酸 2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基酯
61		甲磺酸(S)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)乙酯
62		甲磺酸(R)-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)乙酯
63		2,2-二甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)丙酸甲酯
64		1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙烷甲酸乙酯
65		(R)-3-((甲苯磺醯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯
66		(S)-3-((甲苯磺醯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯
67		3-((甲苯磺醯氧基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯
68		甲磺酸 1,1,1-三氟丁-2-基酯

製備69

甲磺酸1-((R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙酯



【0218】 步驟 A：將(R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-2-甲醛(1.0 g，5.9 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液冷卻至 0℃且逐滴添加甲基溴化鎂(4.2 mL，5.9 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時，用水淬滅且用 CH₂Cl₂ 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到甲磺酸 1-((R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙酯。該物質不經純化即用於下一步驟。

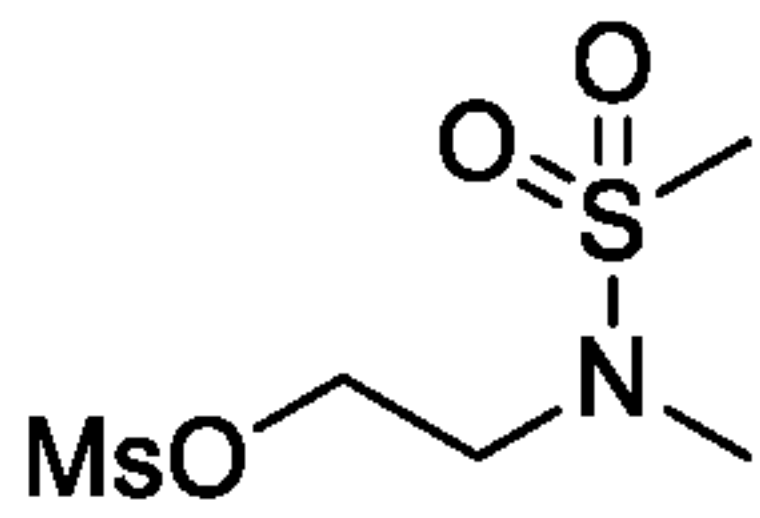
【0219】 步驟 B：將 1-((R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙醇(0.90 g，4.83 mmol)於 CH₂Cl₂ (30 mL)中之溶液冷卻至 0℃且添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.30 mL，7.25 mmol)。添加 DMAP (1 片)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(0.420 mL，5.32 mmol)。將反應混合物攪拌 3 小時。用水將反應混合物淬滅且進行層分離。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮，得到甲磺酸 1-((R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙酯。

【0220】 使用製備 69 中所描述之程序來合成以下化合物。

製備	結構	名稱
70		甲磺酸 1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)乙酯

製備71

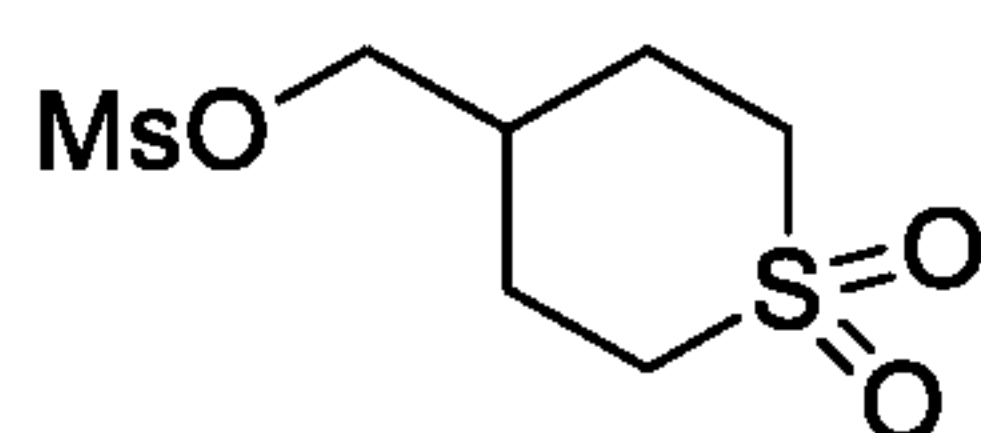
甲磺酸2-(N-甲基甲基磺醯胺基)乙酯



【0221】 將 2-(甲基胺基)乙醇(2.1 mL，26.6 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (200 mL)中並且將燒瓶置於水浴中。添加三乙胺(9.3 mL，66.6 mmol)，隨後緩慢添加甲磺醯氯(4.6 mL，58.6 mmol)。1 小時之後，用 0.1 M HCl 及飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌反應混合物。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈油狀之甲磺酸 2-(N-甲基甲磺醯胺基)乙酯(5.2 g，22.48 mmol，84.43% 產率)。

製備72

甲磺酸(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻哌喃-4-基)甲酯



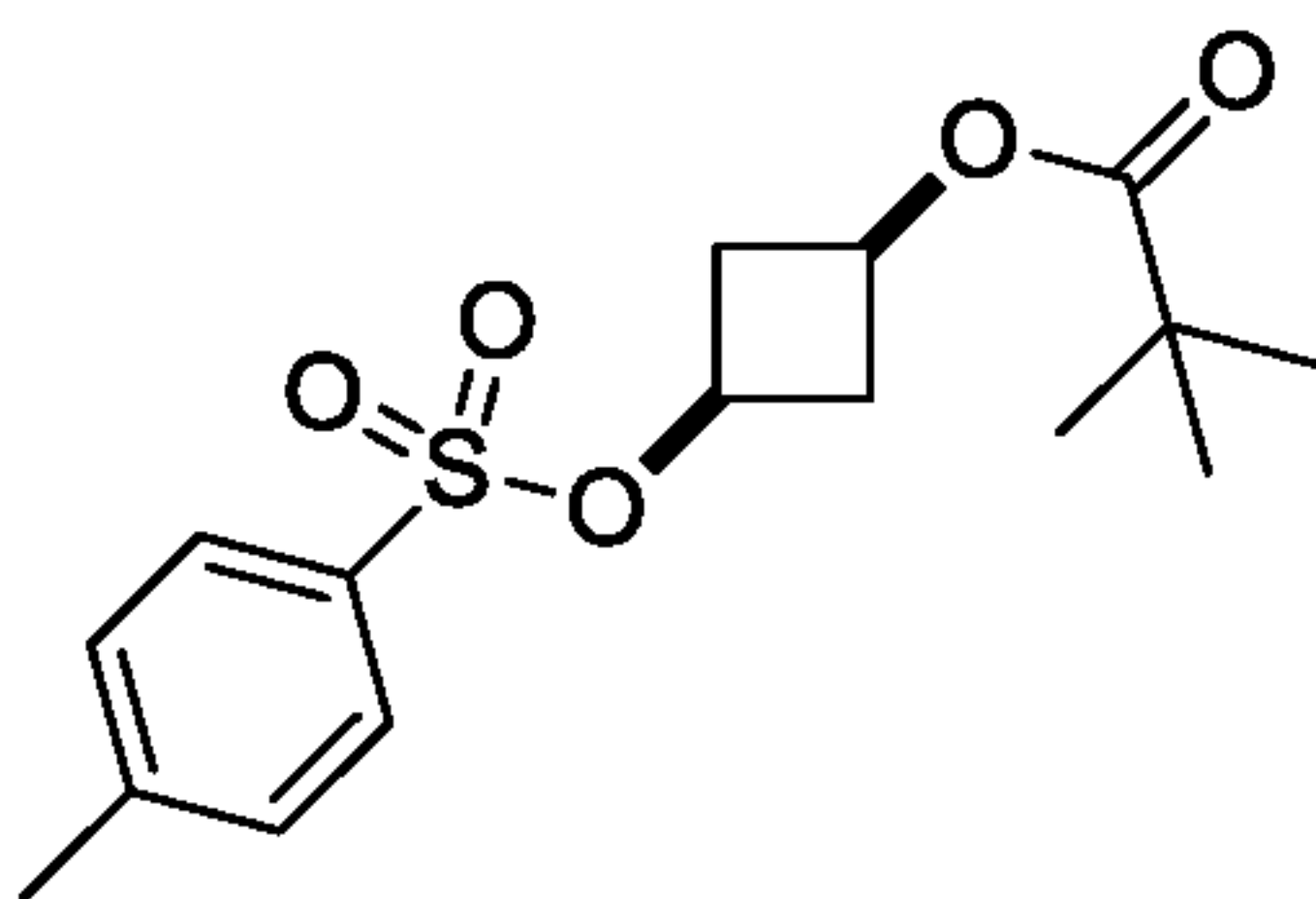
【0222】 步驟 A：將四氫噻哌喃-4-甲酸甲酯(1.0 g，6.2 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (50 mL)中且在冰浴中冷卻。逐份添加 3-氯過氧苯甲酸(3.4 g，14 mmol)且允許反應混合物升溫至室溫隔夜。用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物且用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，並且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之四氫-2H-噻哌喃-4-甲酸甲酯 1,1-二氧化物(1.1 g，5.7 mmol，92%產率)。

【0223】 步驟 B：將四氫-2H-噻哌喃-4-甲酸甲酯 1,1-二氧化物(1.1 g，5.7 mmol)溶解於 THF (50 mL)中且在冰浴中冷卻。緩慢添加 LiAlH_4 (3.4 mL，3.4 mmol)且允許反應混合物在冰浴中攪拌 30 分鐘。逐份添加十水合硫酸鈉。允許反應混合物升溫至室溫，隨後通過 Celite®過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之 4-(羥基甲基)四氫-2H-噻哌喃 1,1-二氧化物(.96 g，5.8 mmol，102%產率)。

【0224】 步驟 C：將 4-(羥基甲基)四氫-2H-噻哌喃 1,1-二氧化物(0.90 g，5.480 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (25 mL)中且在冰浴中冷卻。添加三乙胺(1.146 mL，8.221 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(0.5111 mL，6.576 mmol)並移除冰浴。1 小時之後，用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物且用 0.1 M HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀之甲磺酸(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻哌喃-4-基)甲酯(1.04 g，4.292 mmol，78.32%產率)。

製備73

三甲基乙酸順-3-(甲磺醯氧基)環丁酯



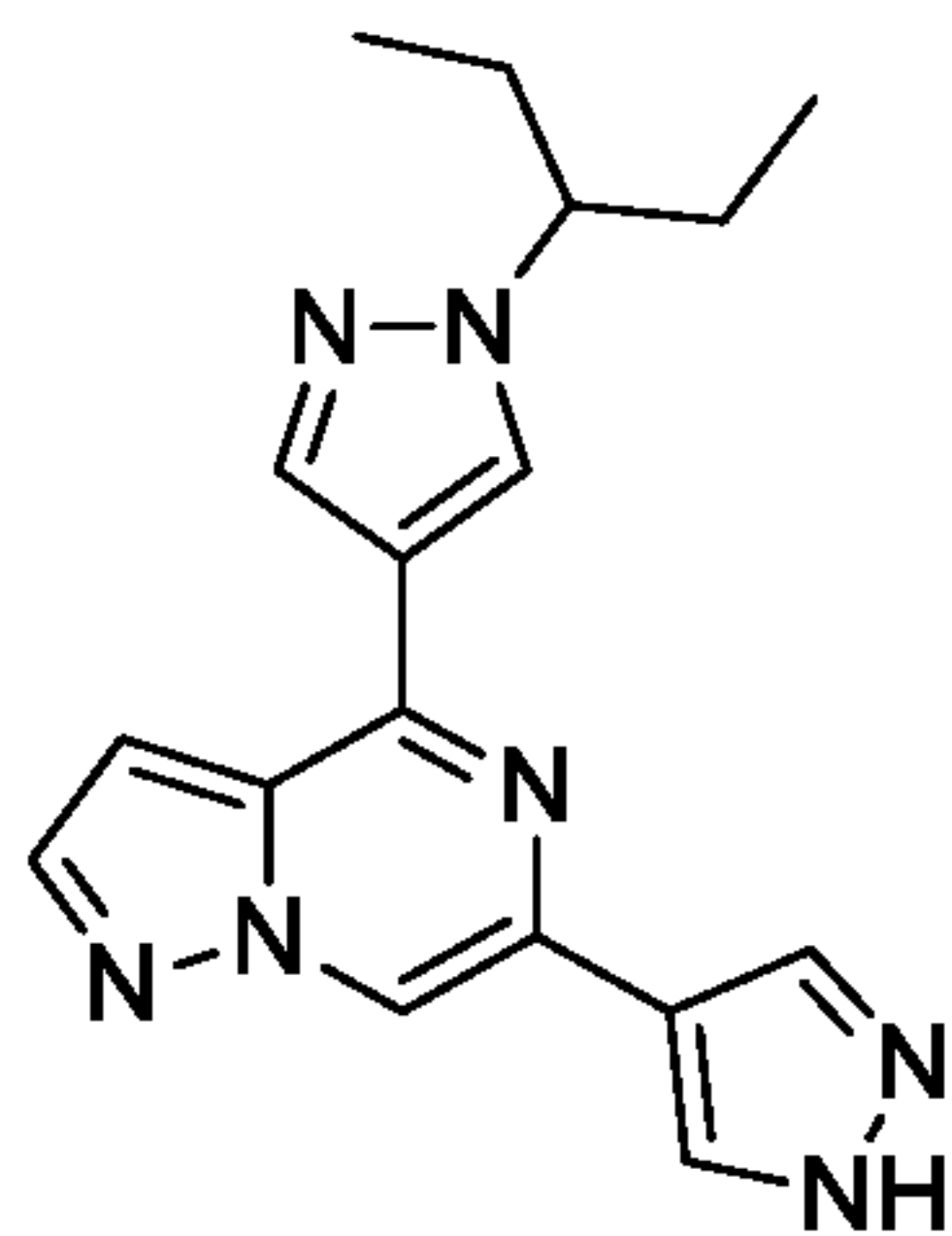
【0225】 步驟 A：向三甲基乙酸 3-側氧基環丁酯(1.0 g，5.88 mmol)於 EtOH (7.34 mL，5.88 mmol)中之 0°C 溶液中小心地添加 NaBH_4 (0.333 g，8.81 mmol)。將反應混合物攪拌 60 分鐘，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)

緩慢淬滅。用 CH_2Cl_2 (3×15 mL) 萃取反應混合物。用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色油狀之三甲基乙酸順-3-羥基環丁酯。

【0226】 步驟 B：在 0°C 下向三甲基乙酸順-3-羥基環丁酯(0.830 g，4.82 mmol)於吡啶(12.0 mL，4.82 mmol)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(1.84 g，9.64 mmol)。將反應混合物攪拌 18 小時，同時冰浴在 2 小時內升溫至環境溫度。濃縮混合物，用水稀釋且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘黃色油溶解於最少 EtOAc (5 mL) 中且用己烷(90 mL)稀釋混合物並在冷凍器中冷卻至 -2°C 後維持 3 小時。藉由真空過濾分離所得固體且用己烷洗滌固體並且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之三甲基乙酸順-3-(甲苯磺醯氧基)環丁酯(600 mg，38%產率)。

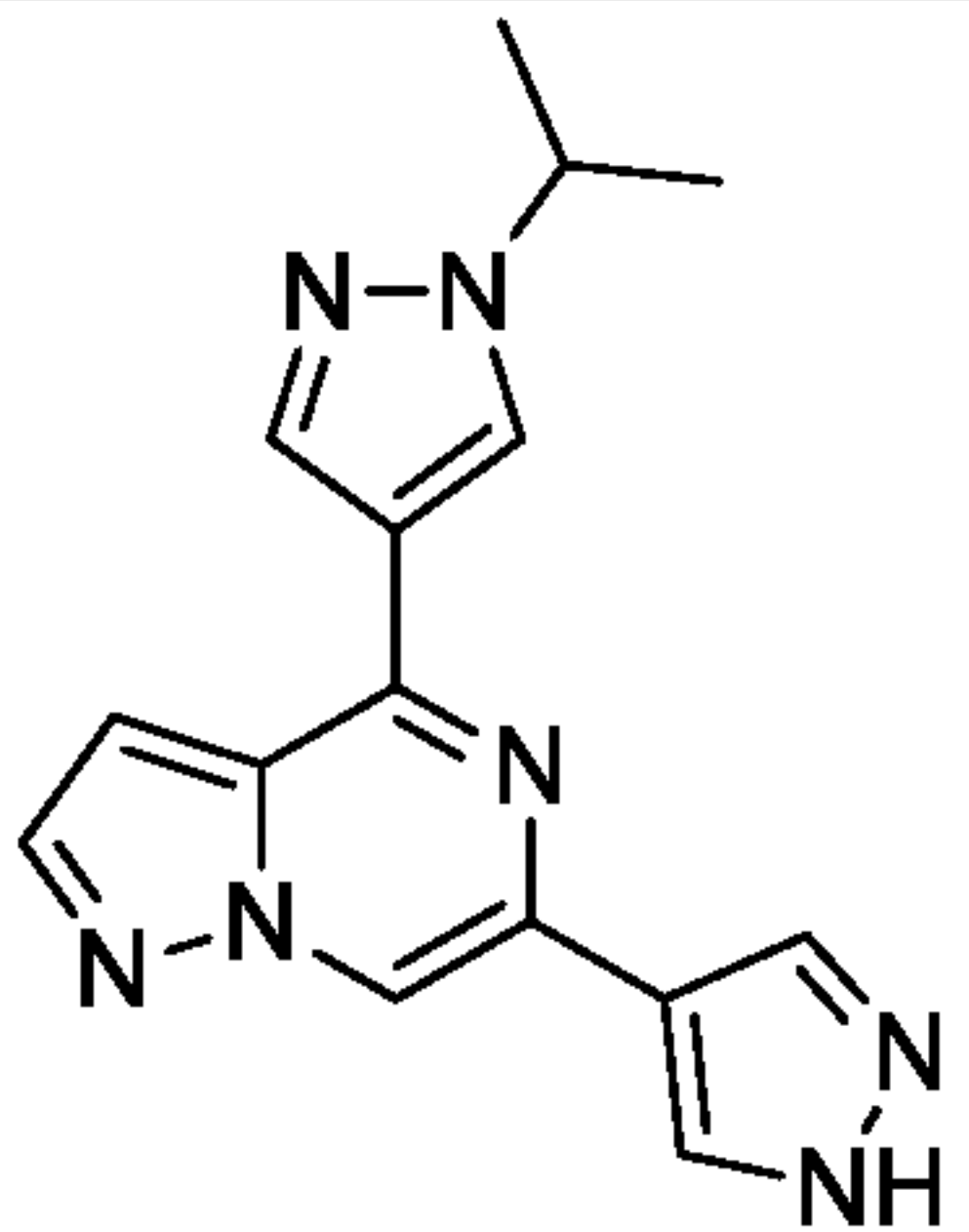
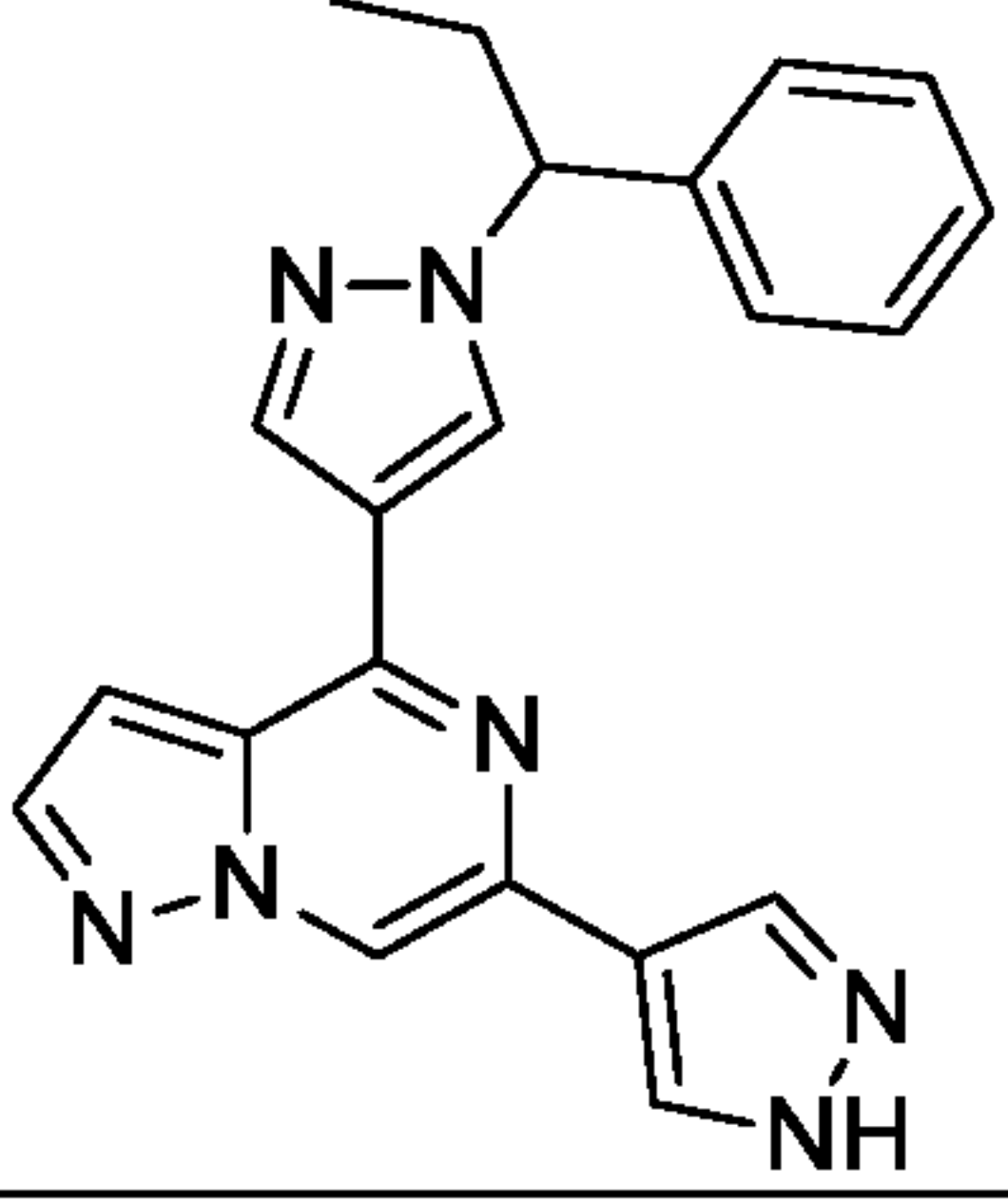
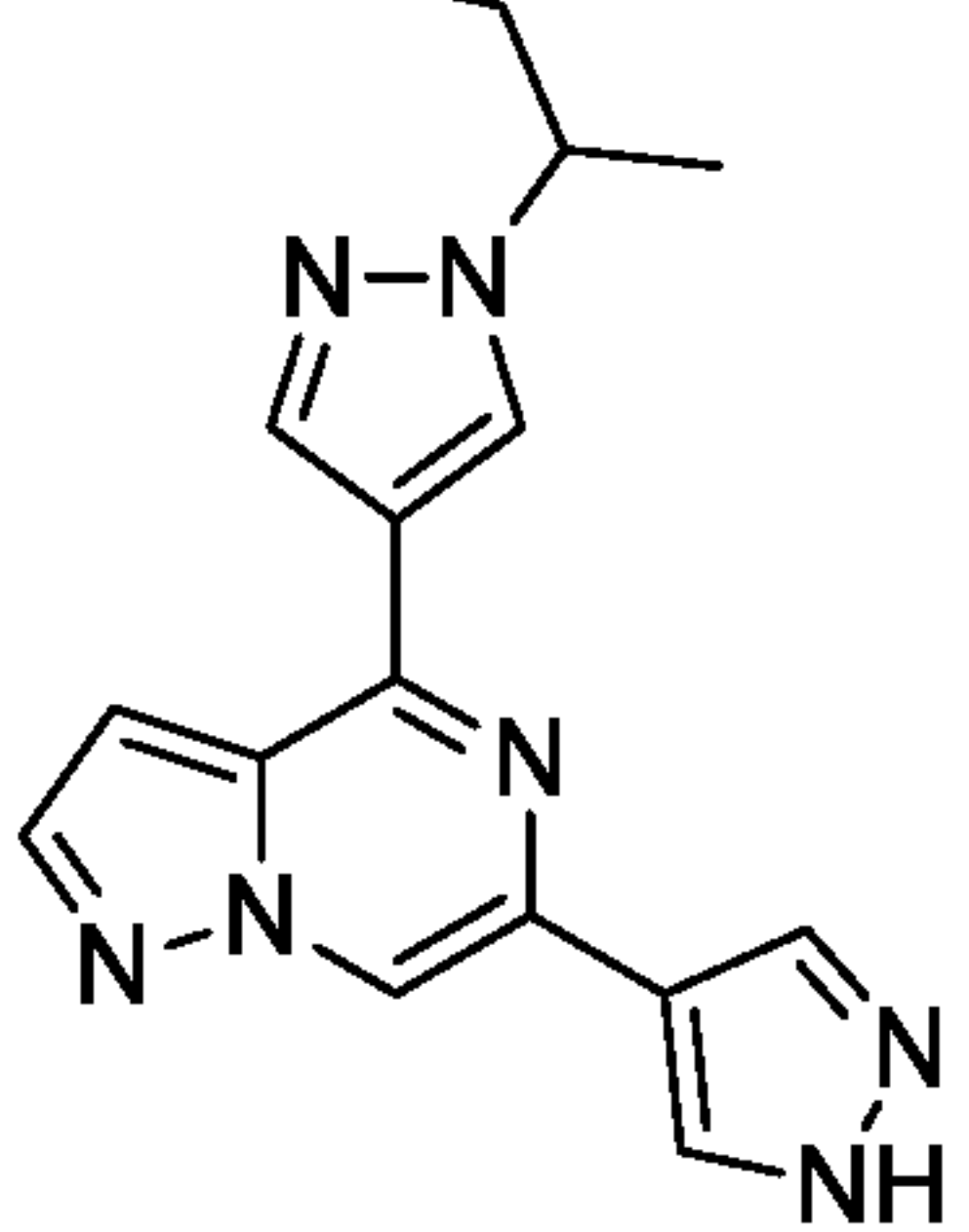
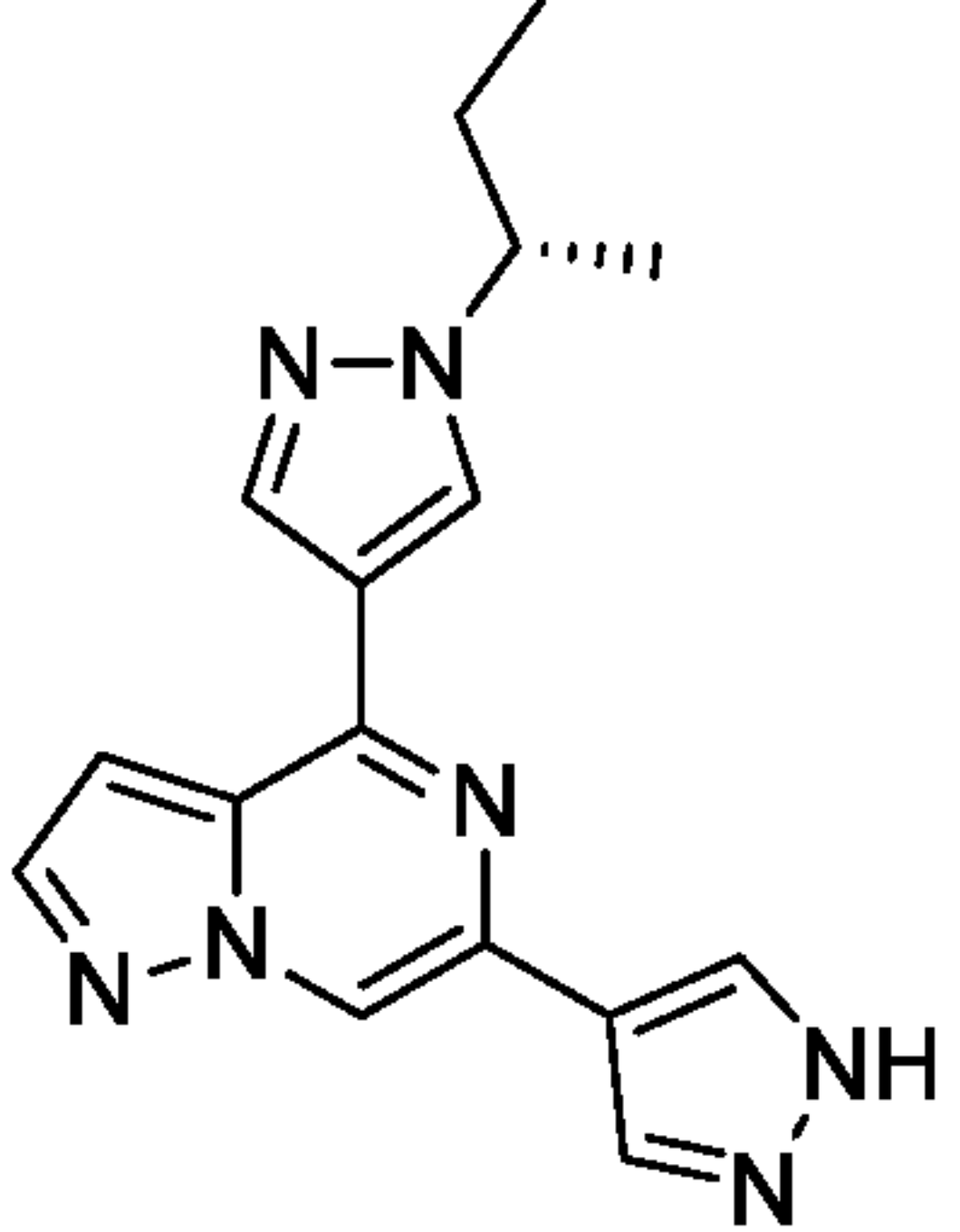
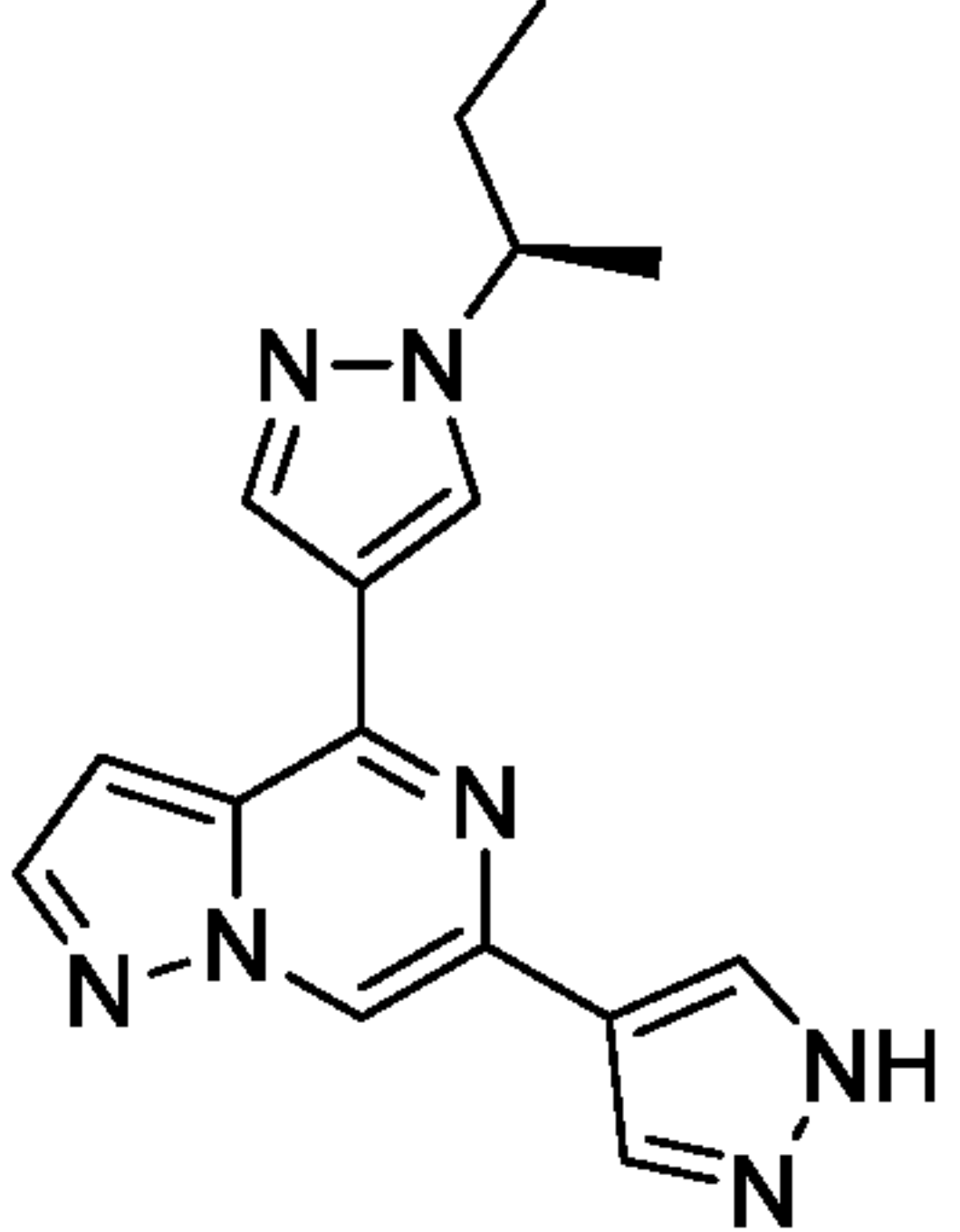
製備74

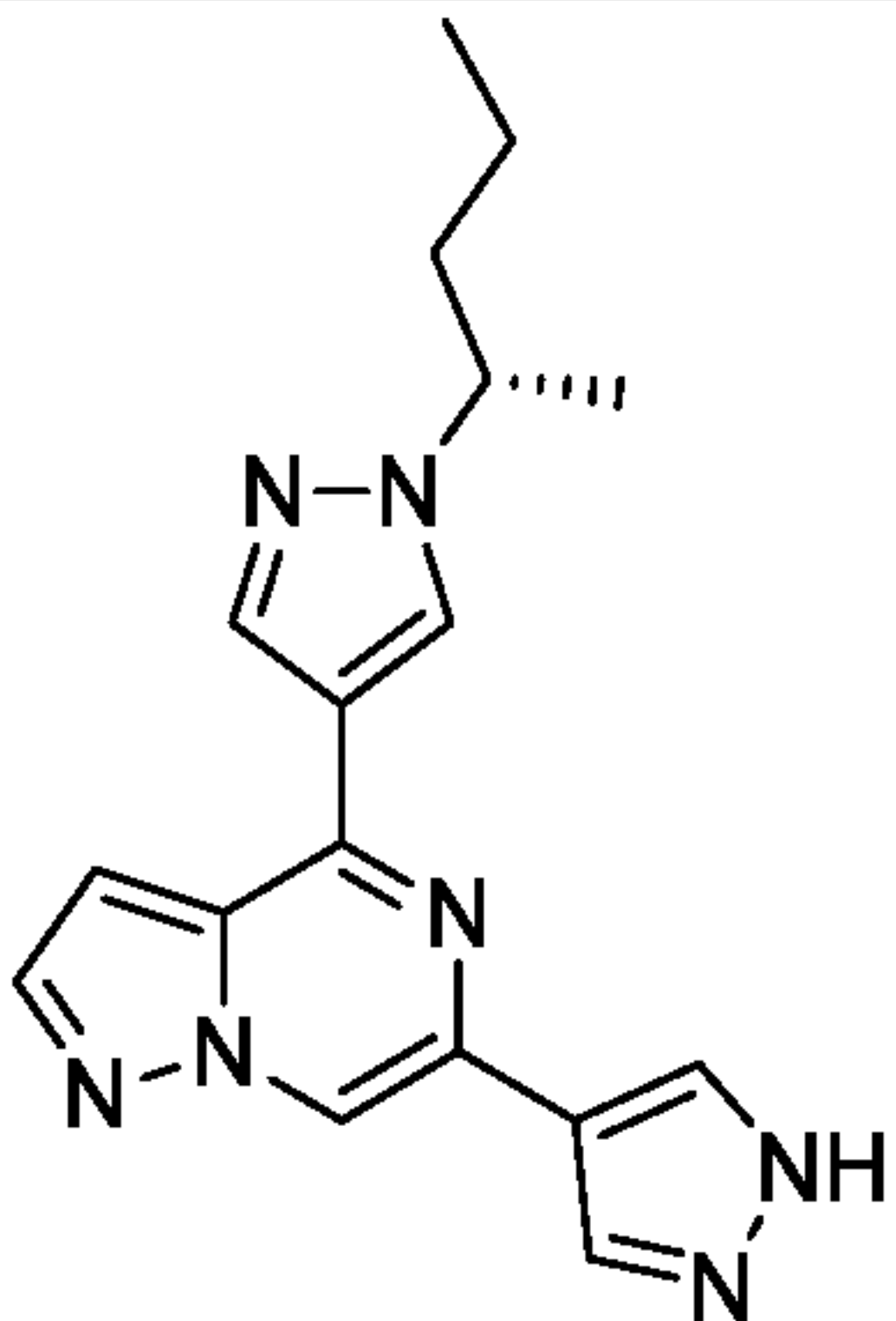
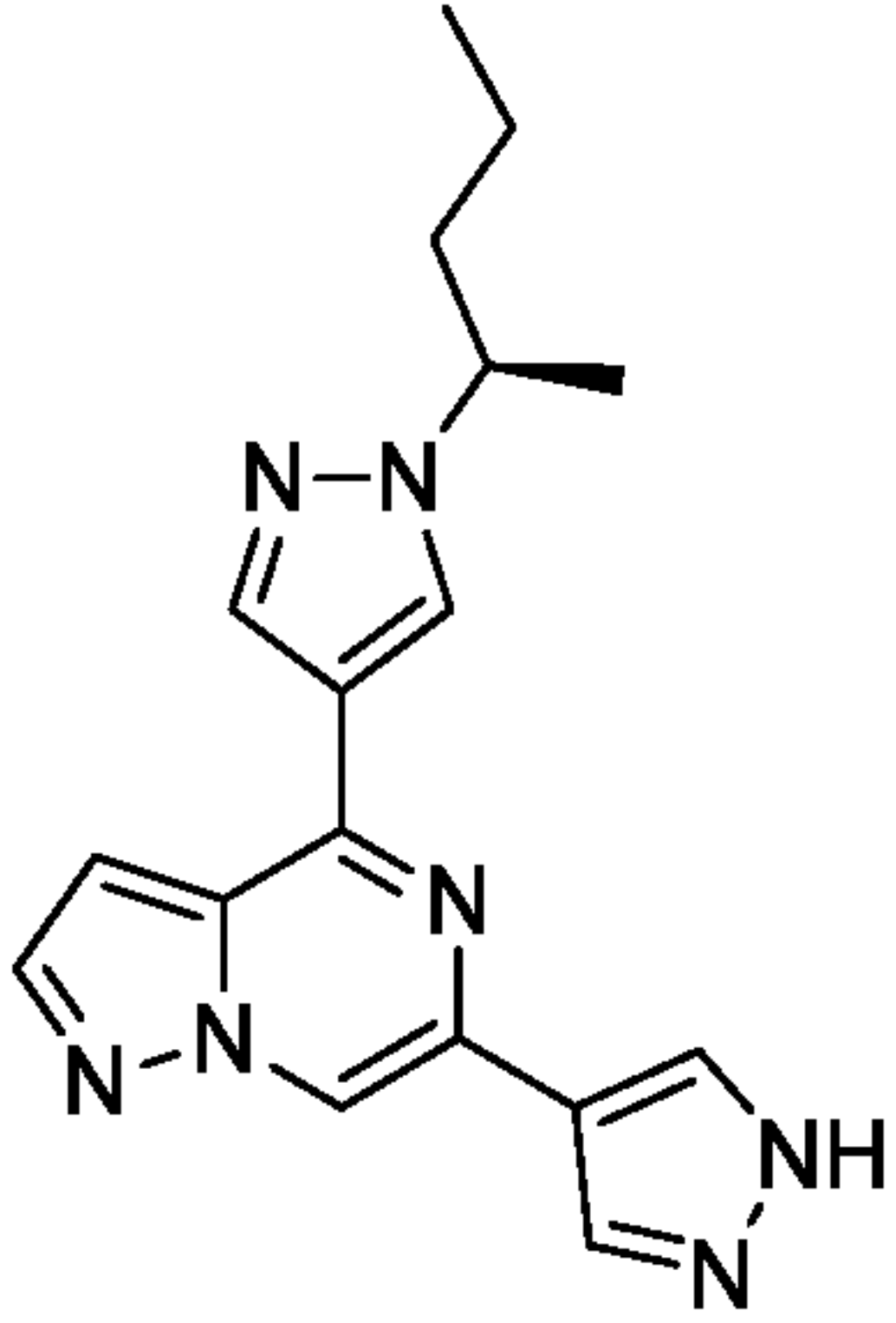
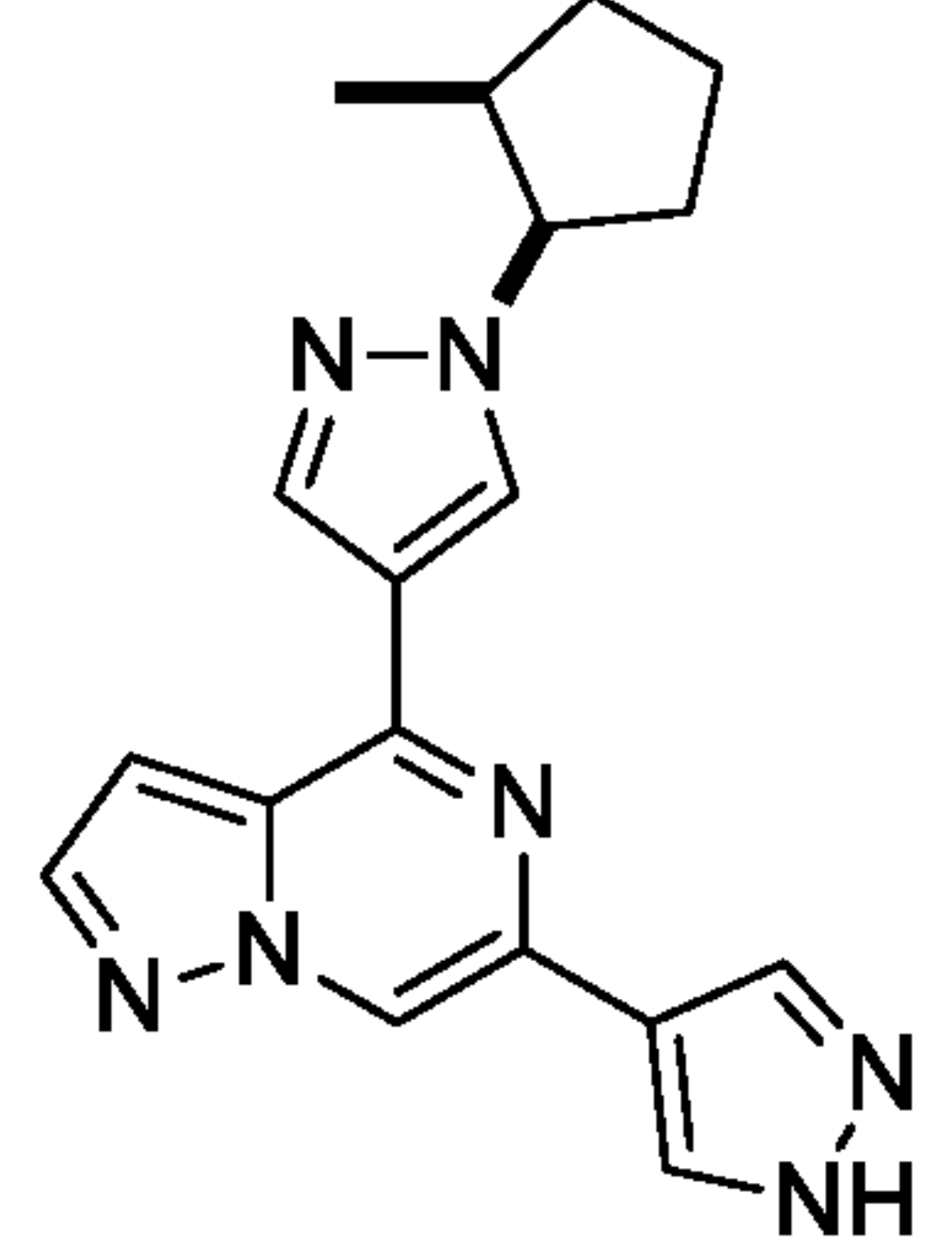
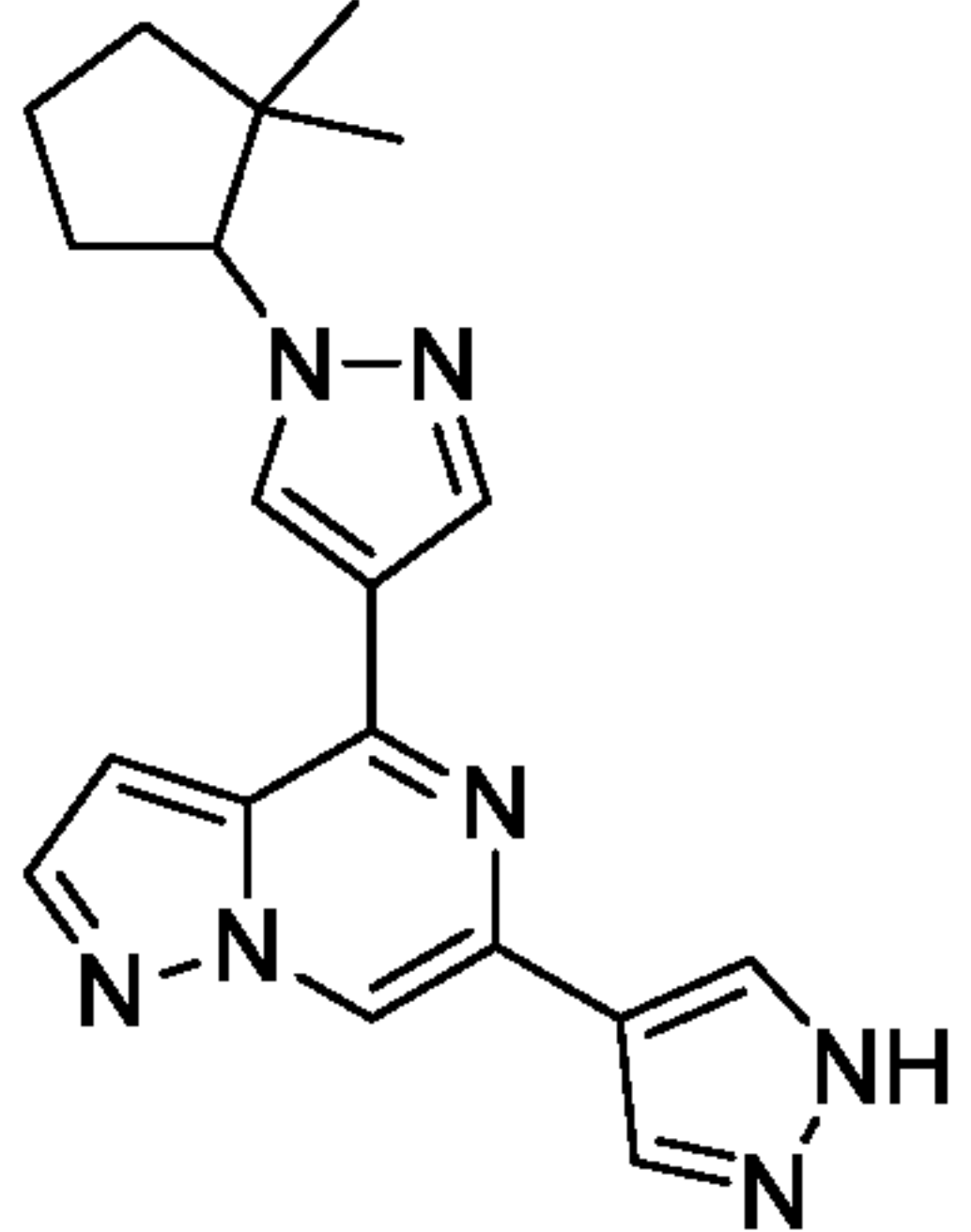
4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶



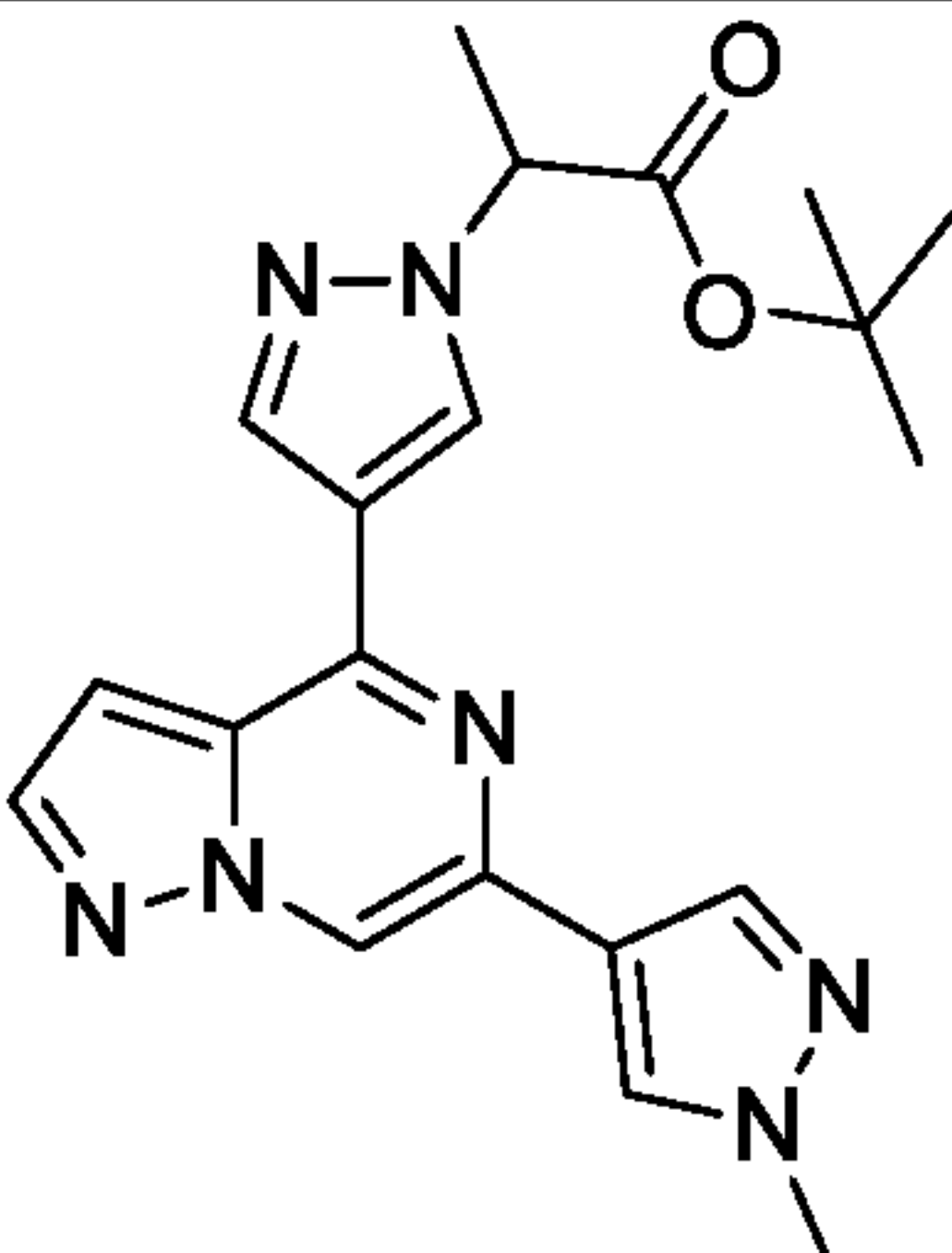
【0227】 向 6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.80 g，1.8 mmol)中添加 TFA (4.1 g，36 mmol) 且在 70°C 下將反應混合物攪拌 4 小時。藉由在真空中濃縮移除 TFA。使殘餘物在水中形成漿液且藉由添加 1 M NaOH 將水層鹼化。用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到呈固體狀之 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.4 g，1.2 mmol，69%產率)。質譜(apci) $m/z = 322.1$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

【0228】 根據針對製備 74 所描述之程序來製備以下化合物。

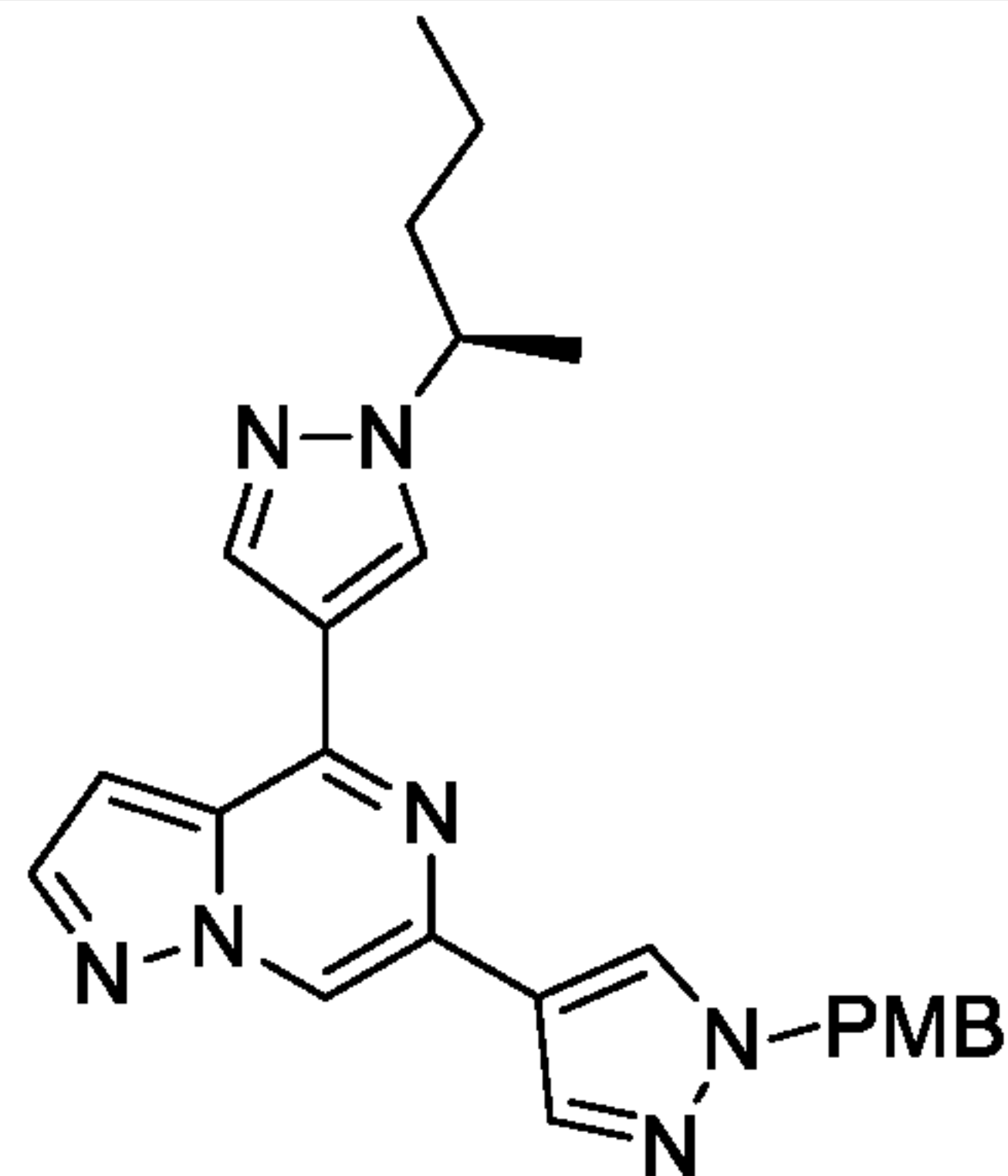
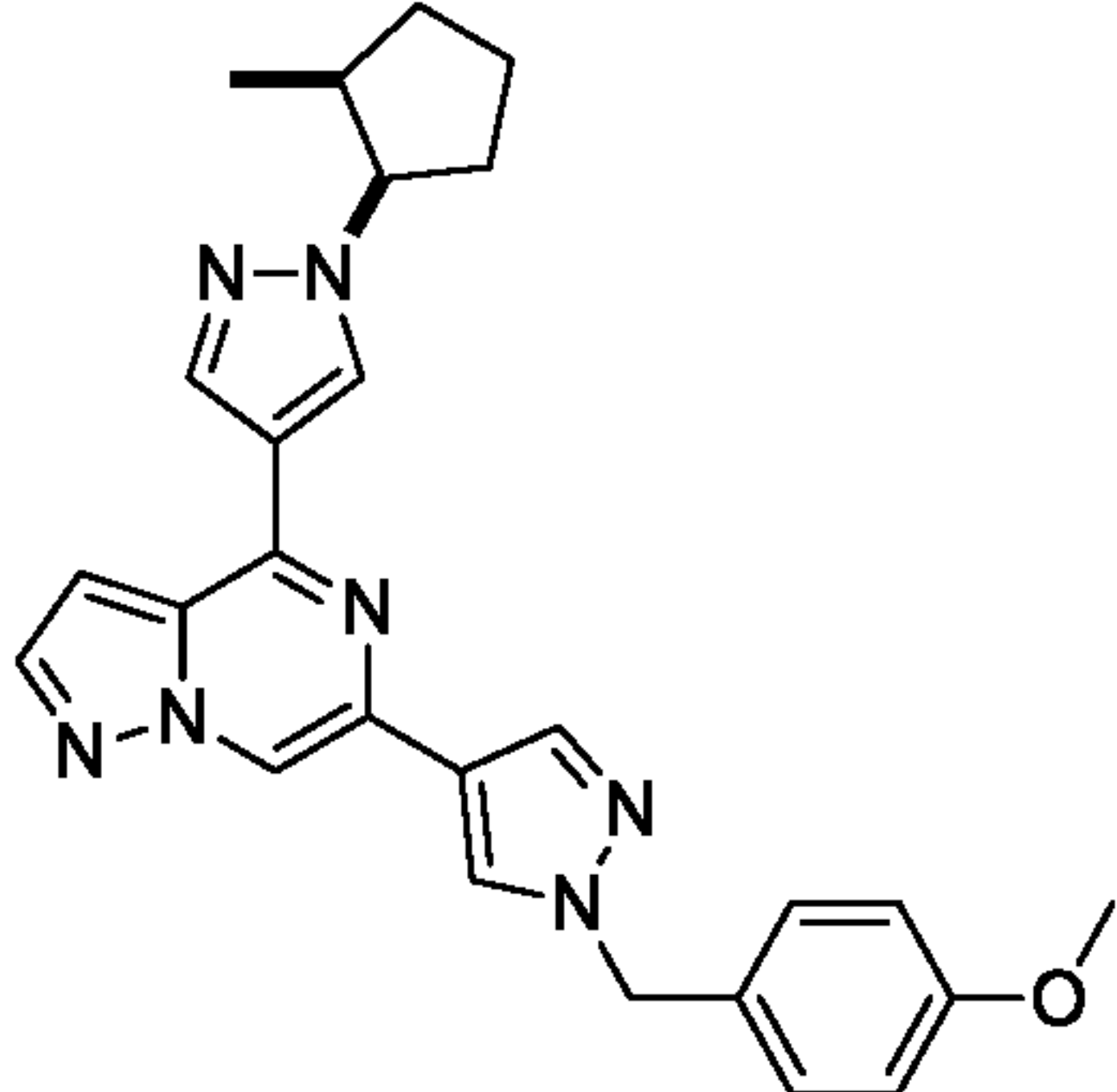
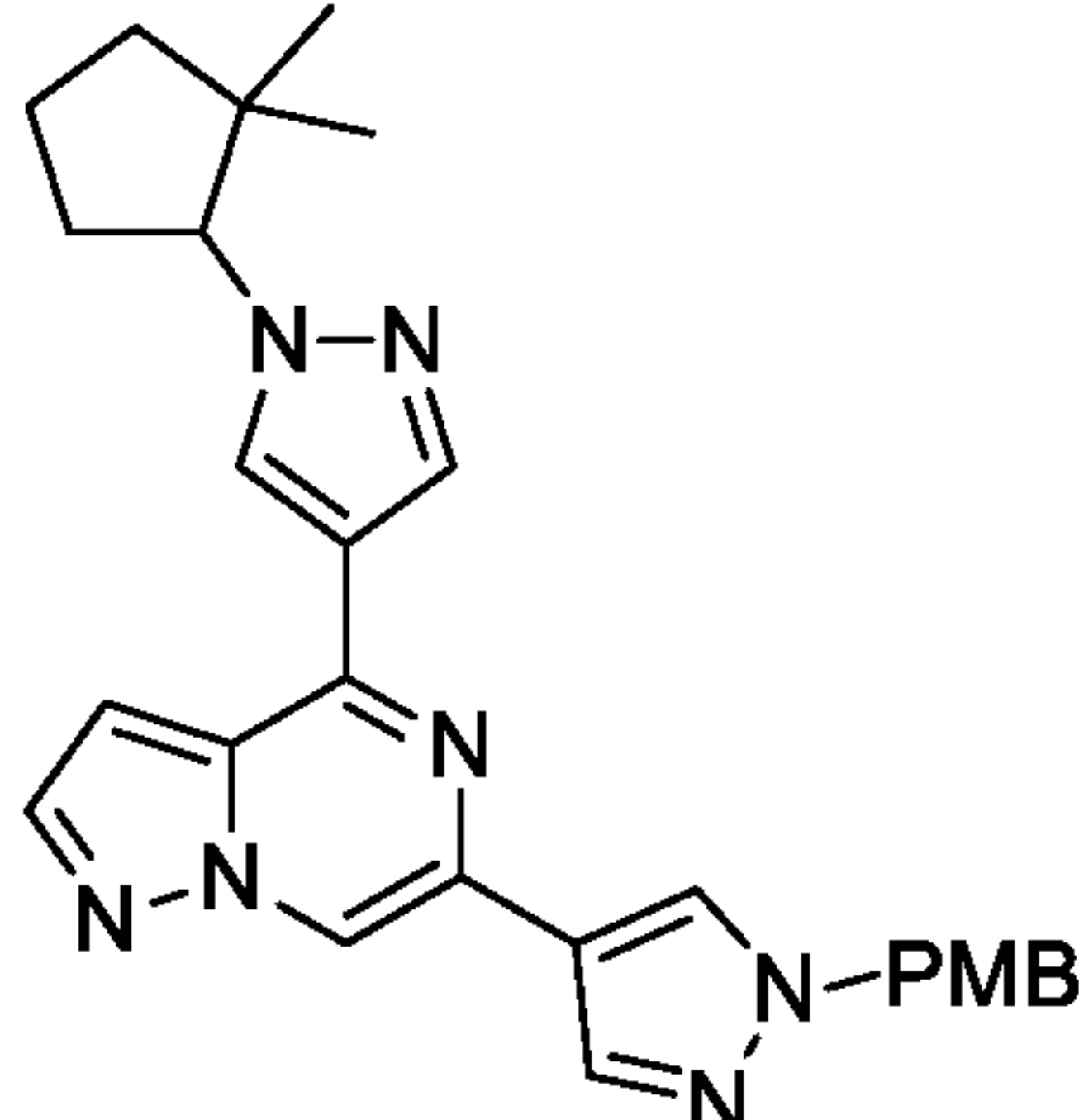
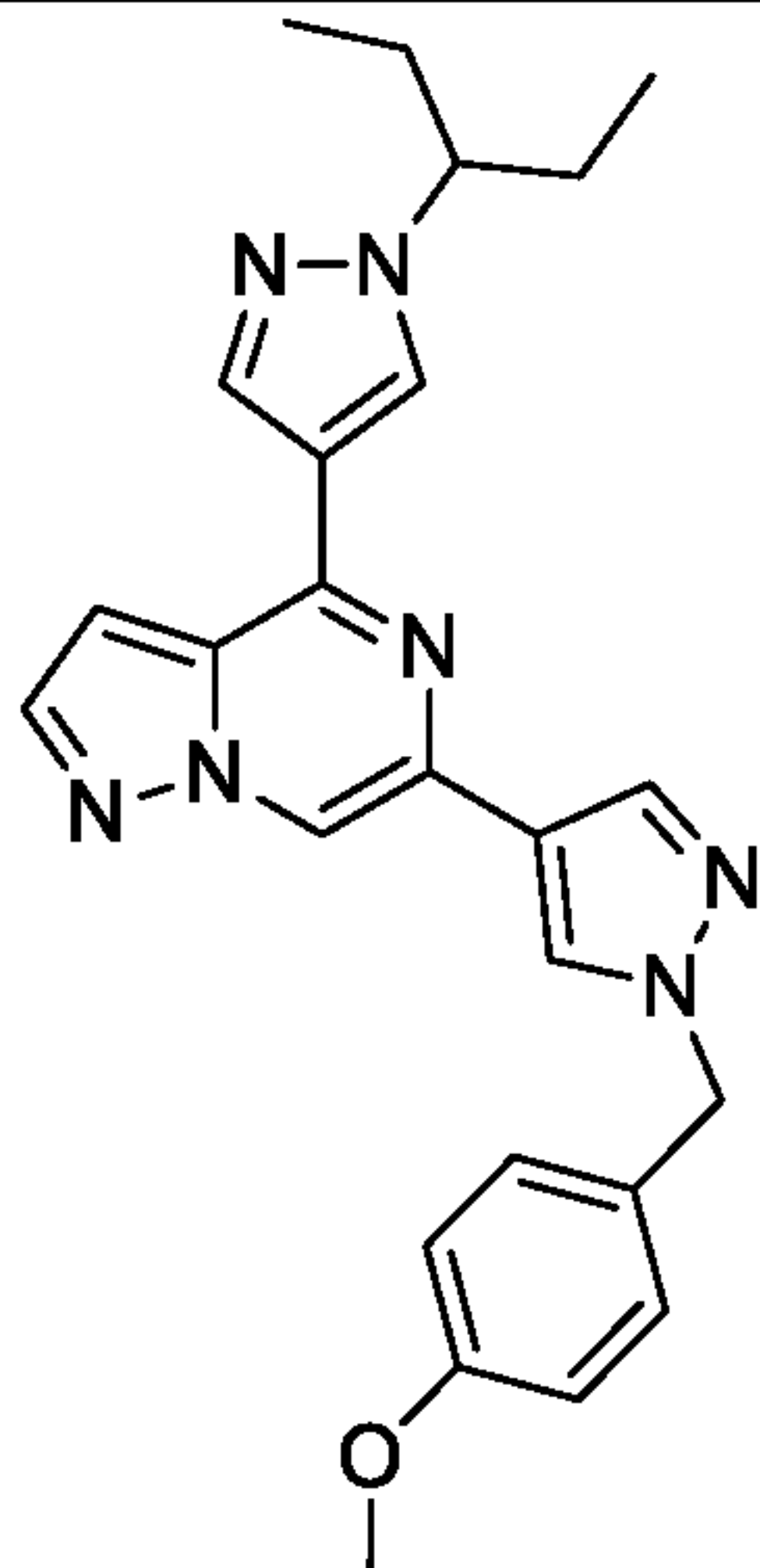
製備	結構	名稱	資料
75		4-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘰	質 譜 (apci) m/z = 294.1 (M+H)
76		4-(1-(1- 苯 基 丙 基)-1H- 吡 唑 -4- 基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘰	質 譜 (apci) m/z = 370.2 (M+H)
77		4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘰	質 譜 (apci) m/z = 308.1 (M+H)
78		(S)-4-(1-(第 二 丁 基)-1H- 吡 唑 -4- 基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘰	質 譜 (apci) m/z = 308.1 (M+H)
79		(R)-4-(1-(第 二 丁 基)-1H- 吡 唑 -4- 基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘰	質 譜 (apci) m/z = 308.1 (M+H)

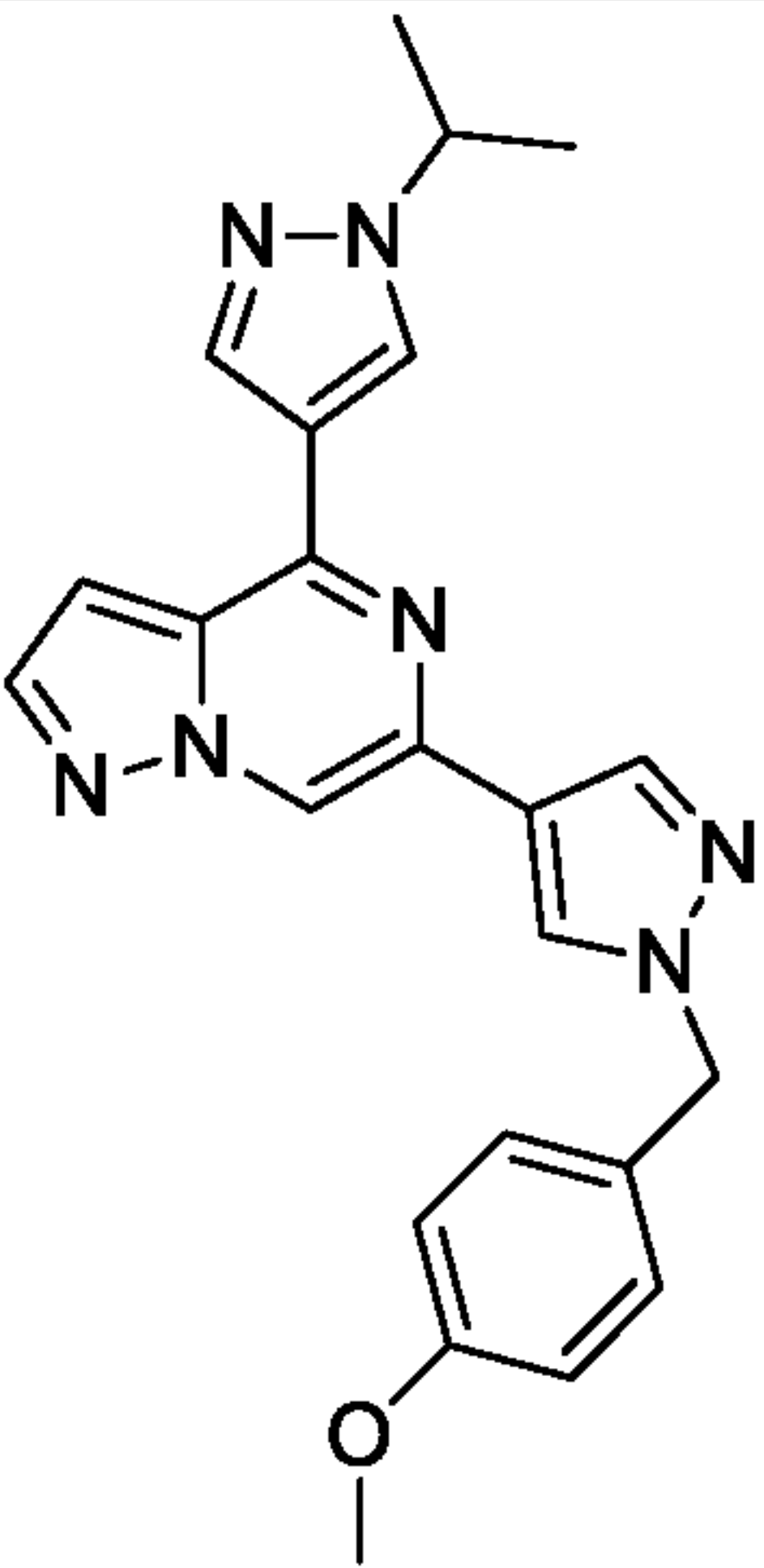
製備	結構	名稱	資料
80		(S)-4-(1-(戊 -2- 基)-1H- 吡 啶 -4- 基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧	質 譜 (apci) m/z = 322.1 (M+H)
81		(R)-4-(1-(戊 -2- 基)-1H- 吡 啶 -4- 基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧	質 譜 (apci) m/z = 322.1 (M+H)
82		4-(1-(順-2-甲基環戊基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧	質 譜 (apci) m/z = 334.1 (M+H)
83		4-(1-(2,2-二甲基環戊基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧	質 譜 (apci) m/z = 348.2 (M+H)

【0229】 根據針對以下實例 1 所描述之程序來製備以下化合物。

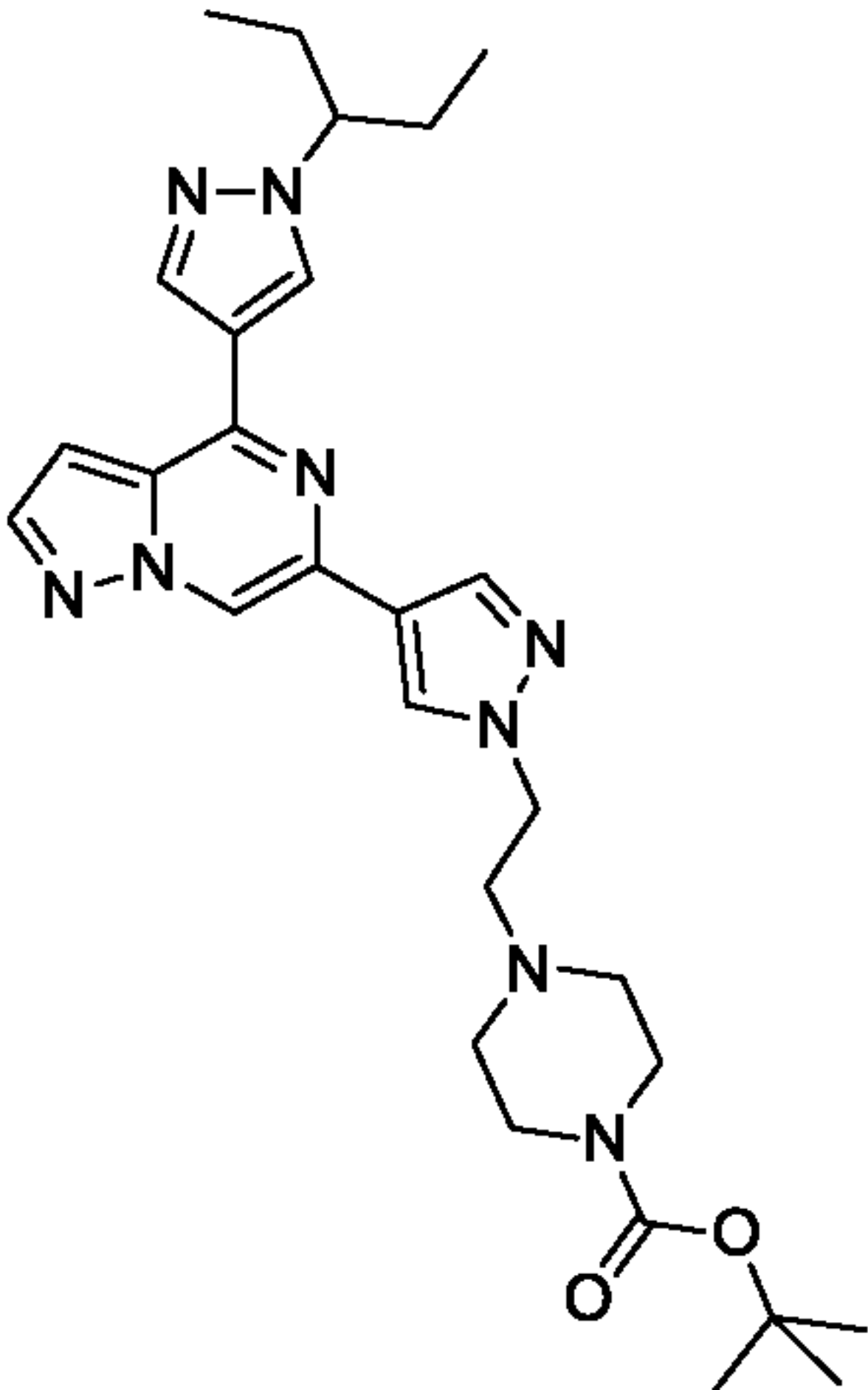
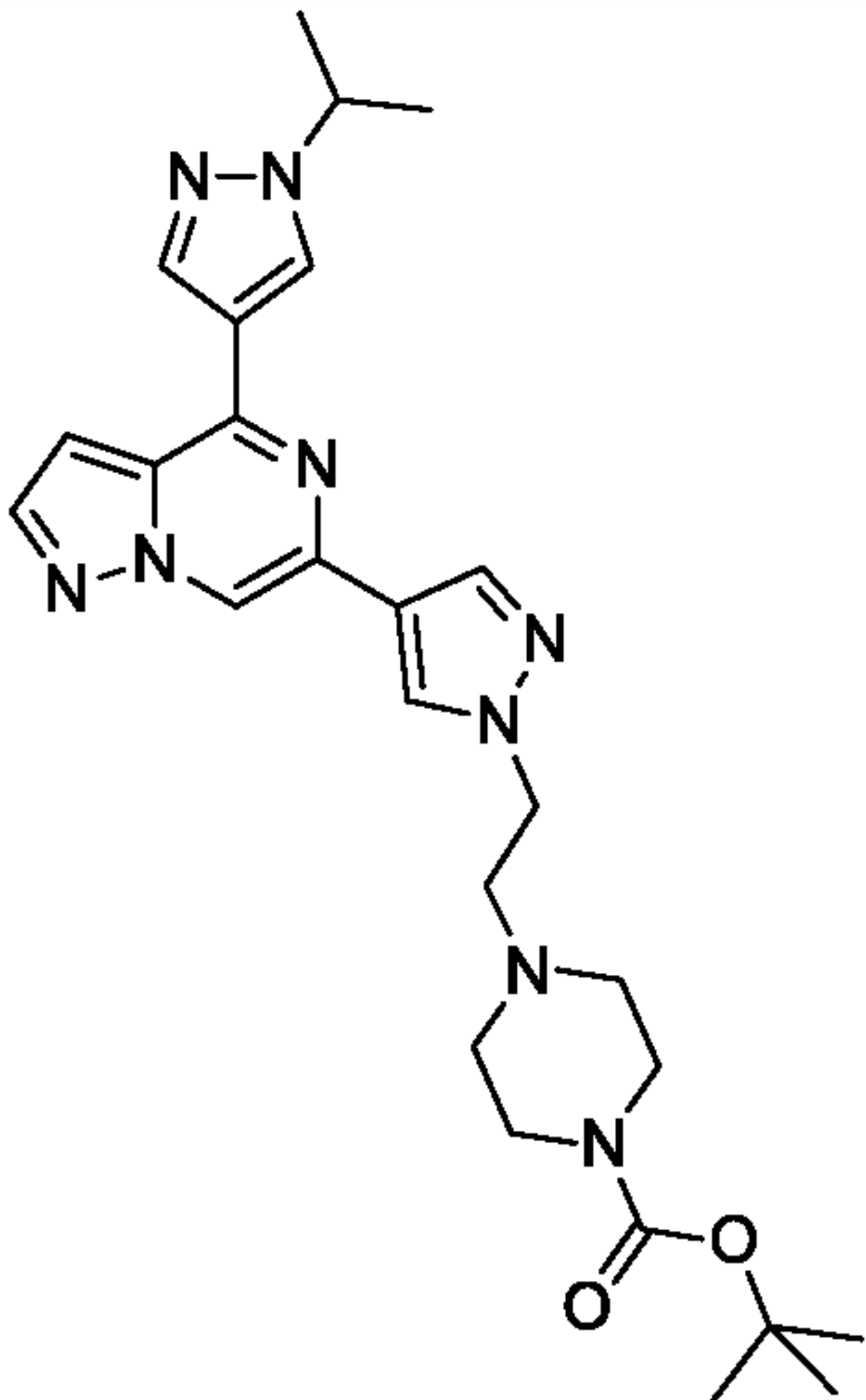
製備	結構	名稱	資料
84		2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯	質 譜 (apci) m/z = 394.1 (M+H)

製備	結構	名稱	資料
85		6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(1-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 490.2 (M+H)
86		4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 428.2 (M+H)
87		(S)-4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 428.2 (M+H)
88		(R)-4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 428.2 (M+H)
89		(S)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 442.2 (M+H)

製備	結構	名稱	資料
90		(R)-6-(1-(4- 甲 氧 基 苯 甲 基)-1H- 吡 唑 -4- 基)-4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 442.2 (M+H)
91		6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(順-2-甲基環戊基)-1H-吡 唑 -4- 基) 吡 唑 并 [1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 454.2 (M+H)
92		4-(1-(2,2- 二 甲 基 環 戊 基)-1H- 吡 唑 -4- 基)-6-(1-(4- 甲 氧 基 苯 甲 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 468.2 (M+H)
93		6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 442.2 (M+H)

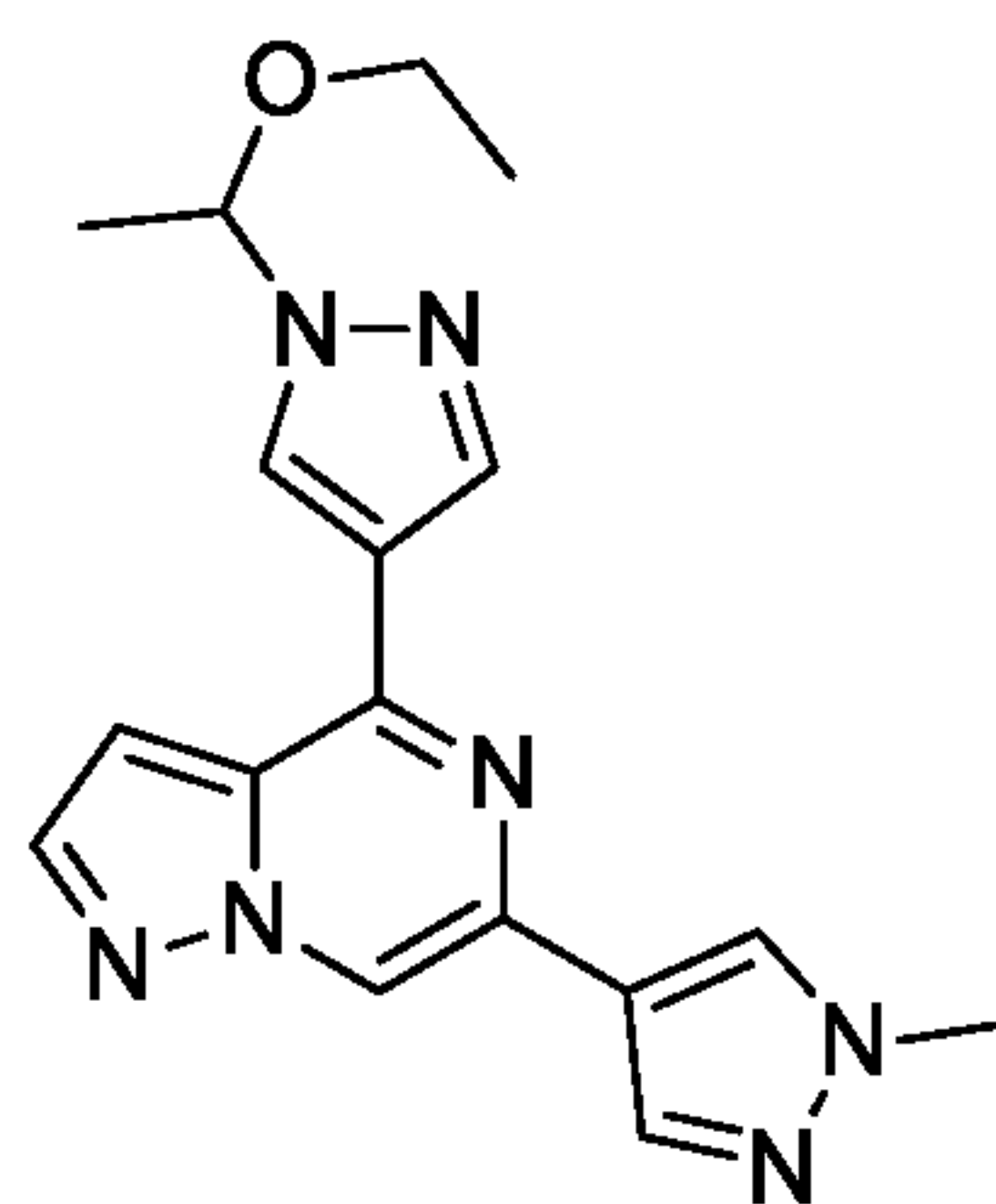
製備	結構	名稱	資料
94		4-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 414.2 (M+H)

【0230】 根據以下實例 31 來製備以下化合物。

製備	結構	名稱	資料
95		4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	質譜(apci) m/z = 534.3 (M+H)
96		4-(2-(4-(4-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	質譜(apci) m/z = 506.3 (M+H)

合成實例
實例1

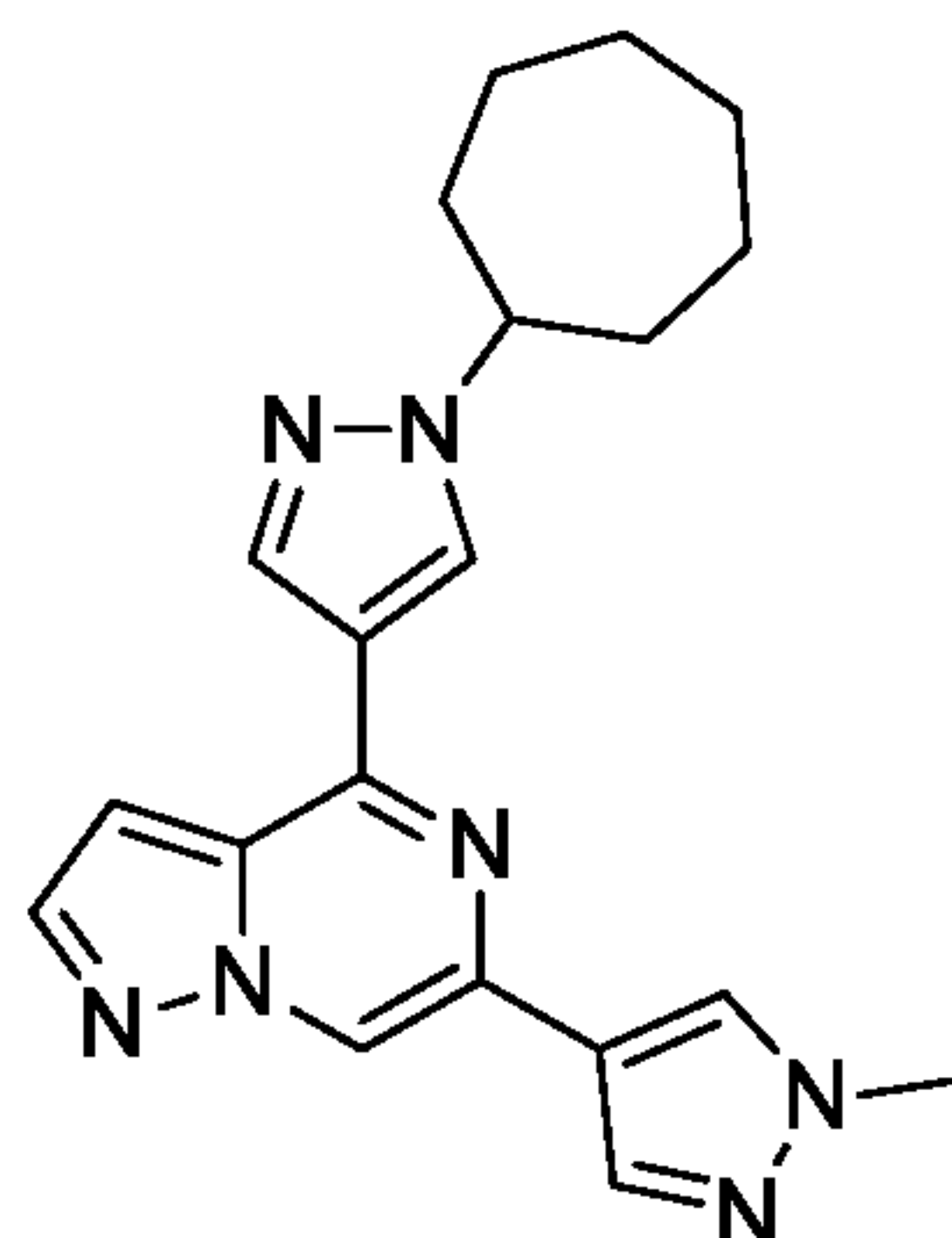
4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡



【0231】 將 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽 (0.750 g, 2.78 mmol)、1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.887 g, 3.33 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.397 g, 0.833 mmol)及 Pd₂dba₃ (0.127 g, 0.139 mmol)合併在 30 mL 二噁烷中。用氫氣將反應混合物鼓泡 5 分鐘，隨後在攪拌下添加碳酸鉀(4.16 mL, 8.33 mmol)。鼓泡再持續 2 分鐘，隨後密封反應容器，且隨後加熱至 75°C 隔夜。用 200 mL EtOAc 稀釋反應混合物且用 20 mL 鹽水洗滌。使有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下移除。經矽膠(80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.340 g, 0.957 mmol, 34.5%產率)。質譜(apci) m/z = 338.1 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例2

4-(1-環庚基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

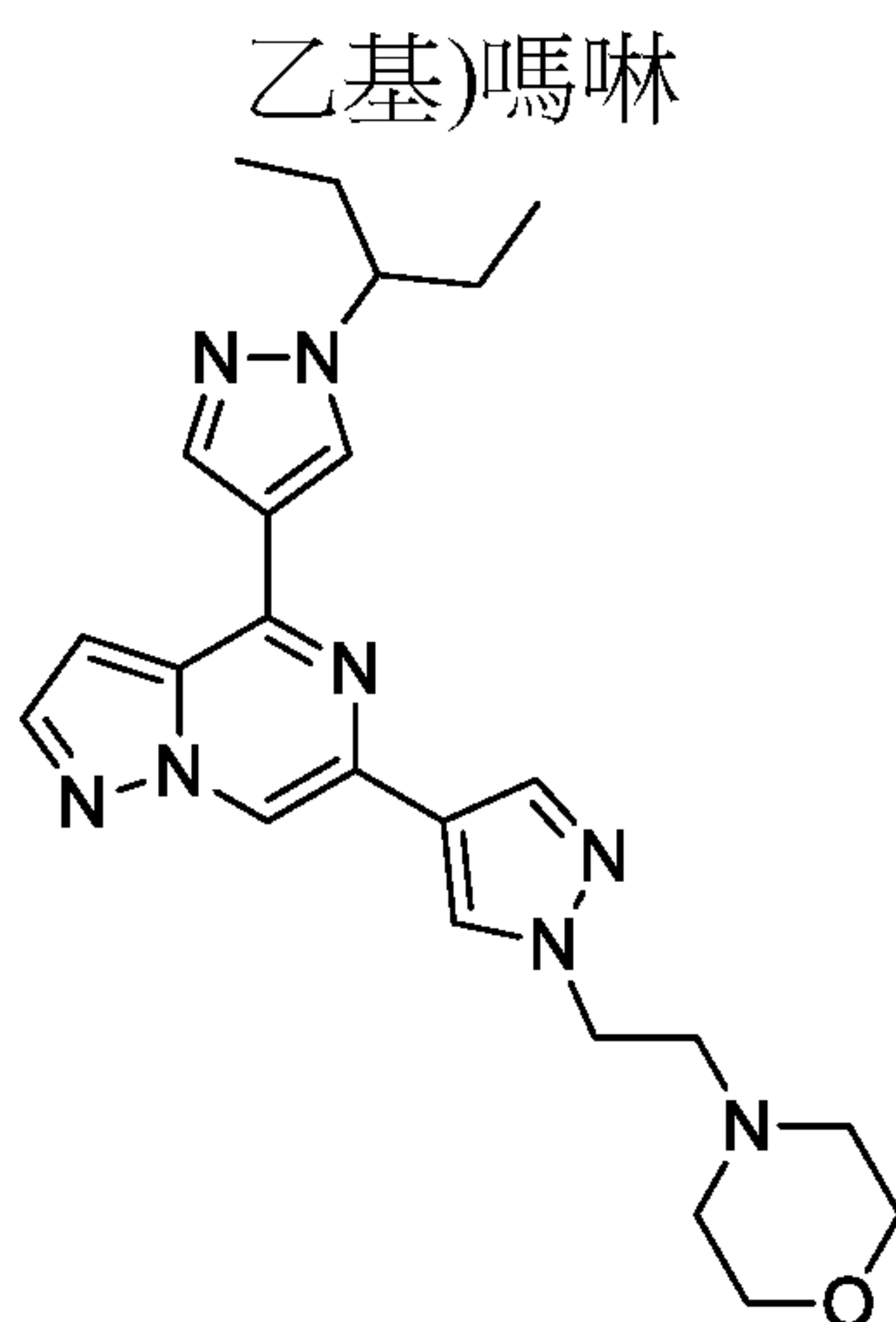


【0232】 將 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽 (30 mg, 0.11 mmol)及 1-環庚基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(64 mg, 0.22 mmol)溶解於 K₂CO₃ (167 μL, 0.33 mmol)及 THF (1

mL)中。添加 Pd_2dba_3 (2.5 mg, 0.0028 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(5.3 mg, 0.011 mmol)。密封小瓶並加熱至 70°C 隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，傾析，濃縮並經矽膠(80% EtOAc/己烷)純化，得到呈褐色蠟狀固體狀之 4-(1-環庚基-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(33 mg, 0.091 mmol, 82%產率)。質譜(apci) $m/z = 362.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 6H)。

實例3

4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)嗎啉

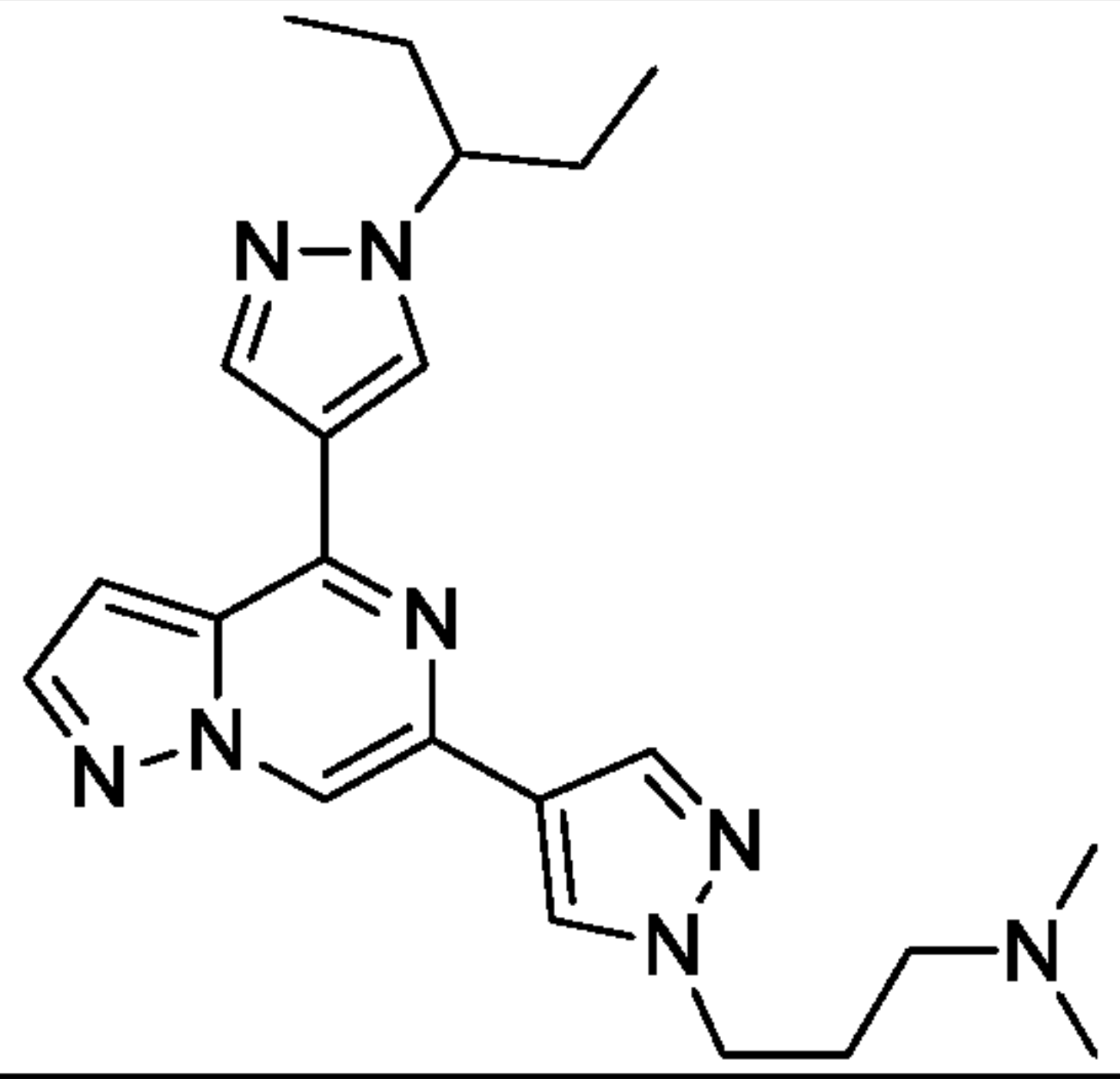
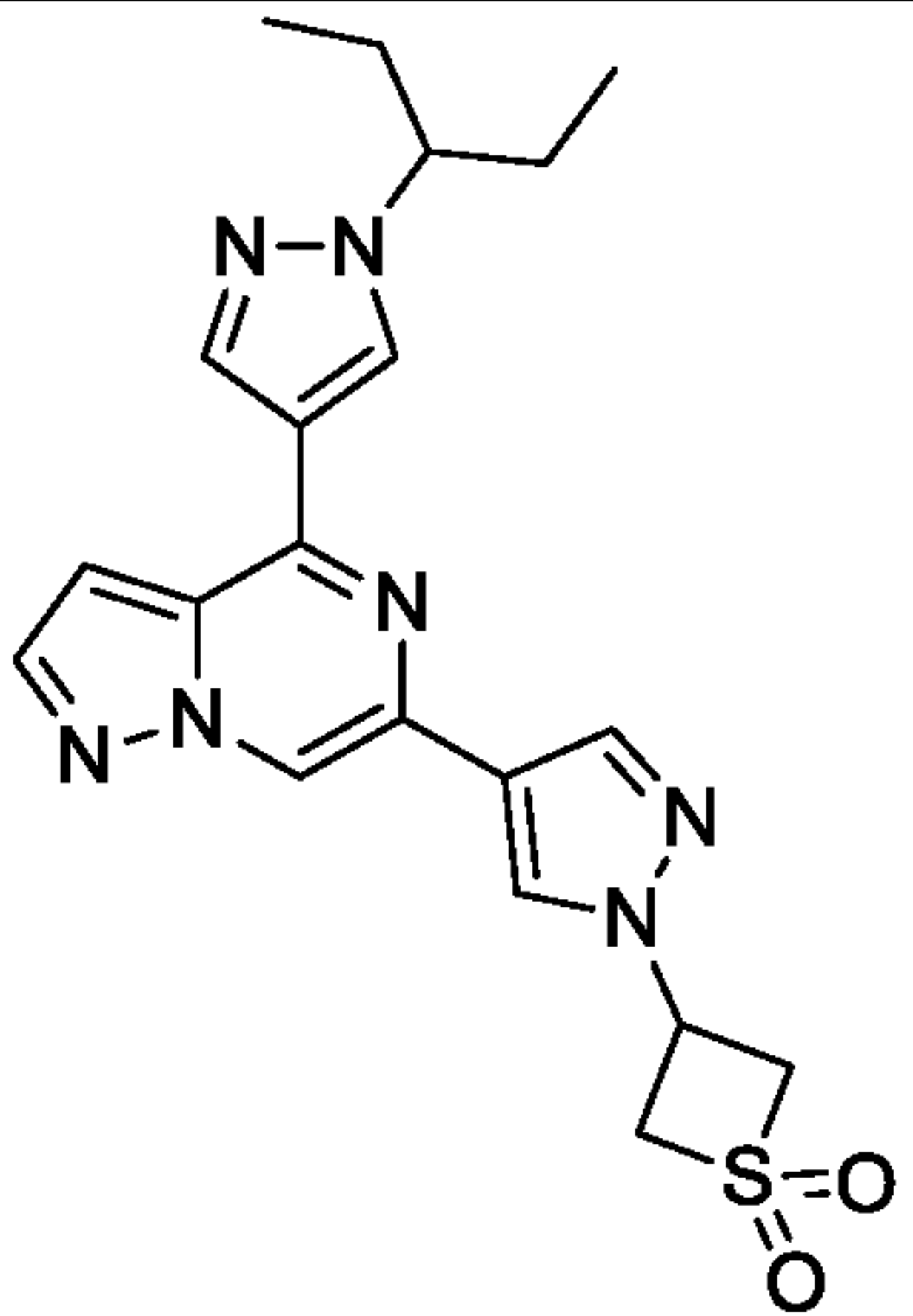
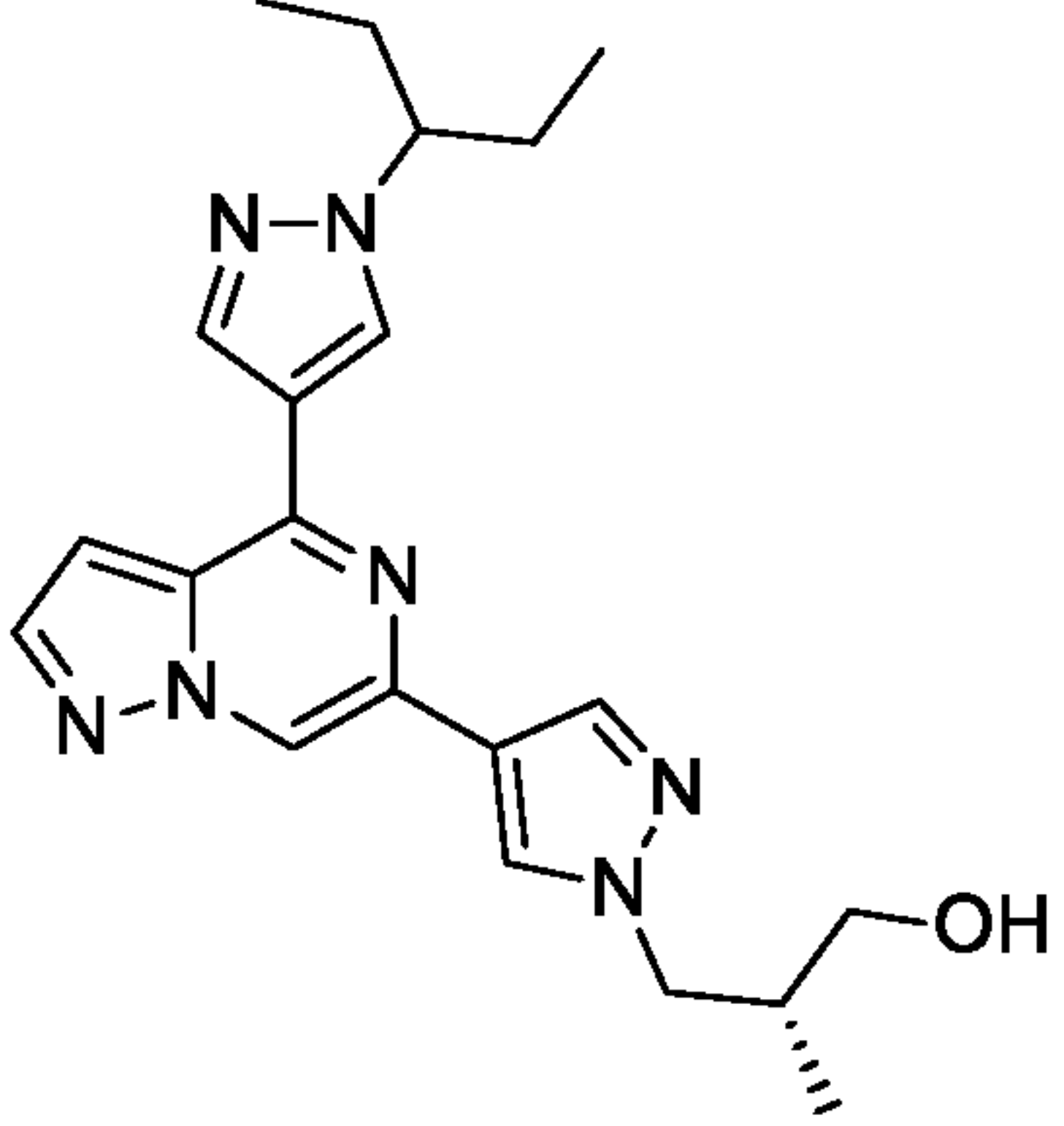
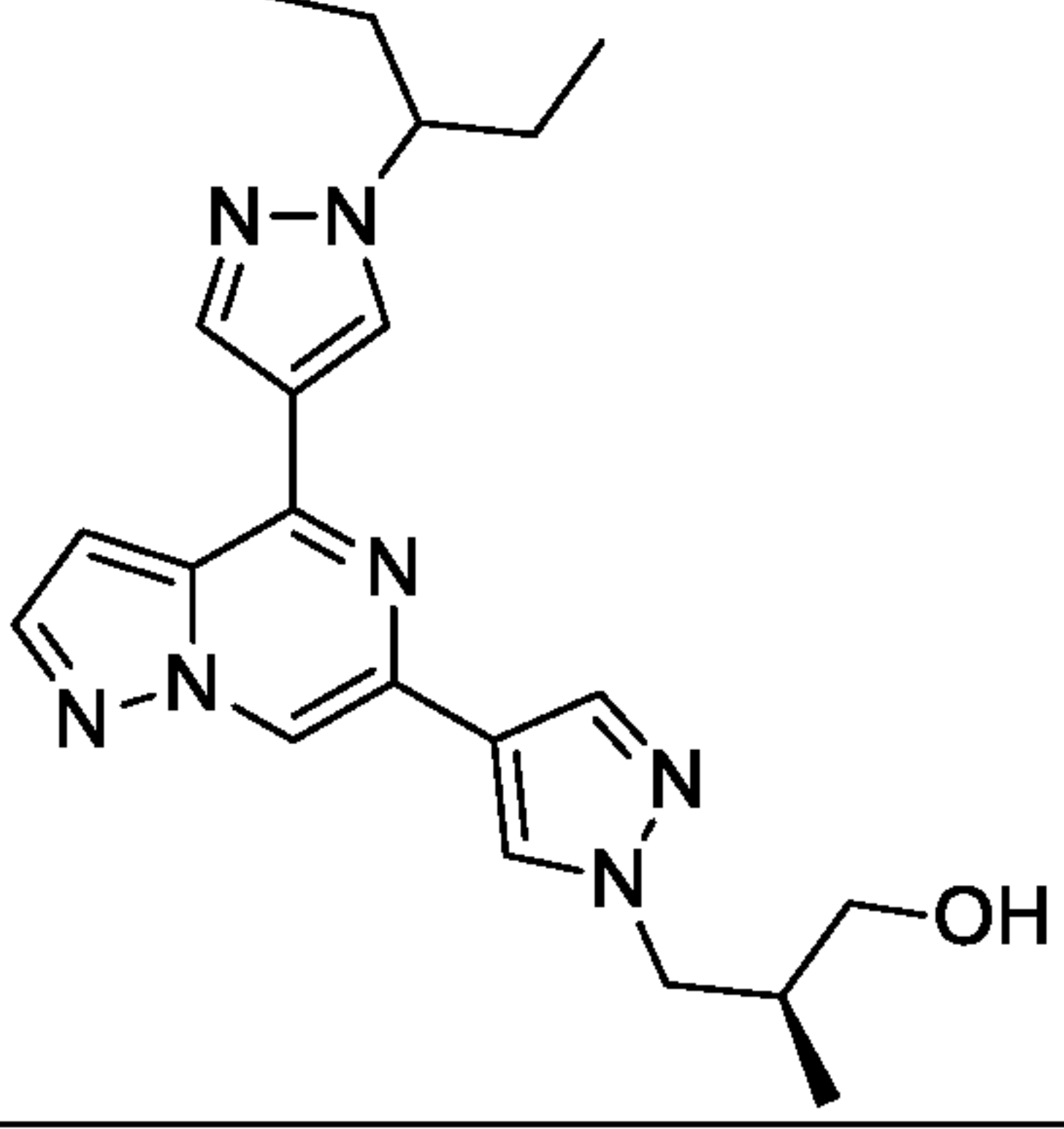


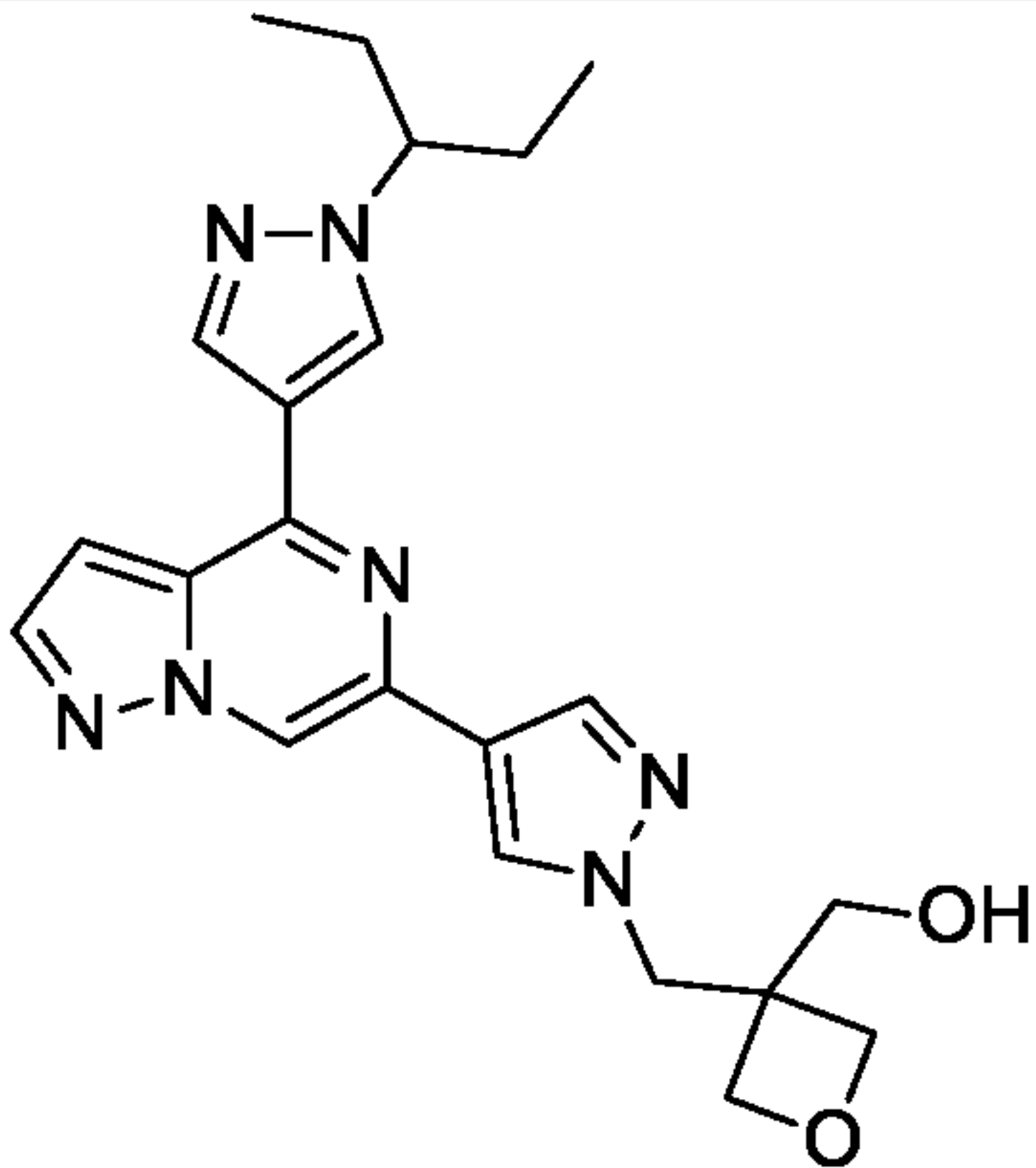
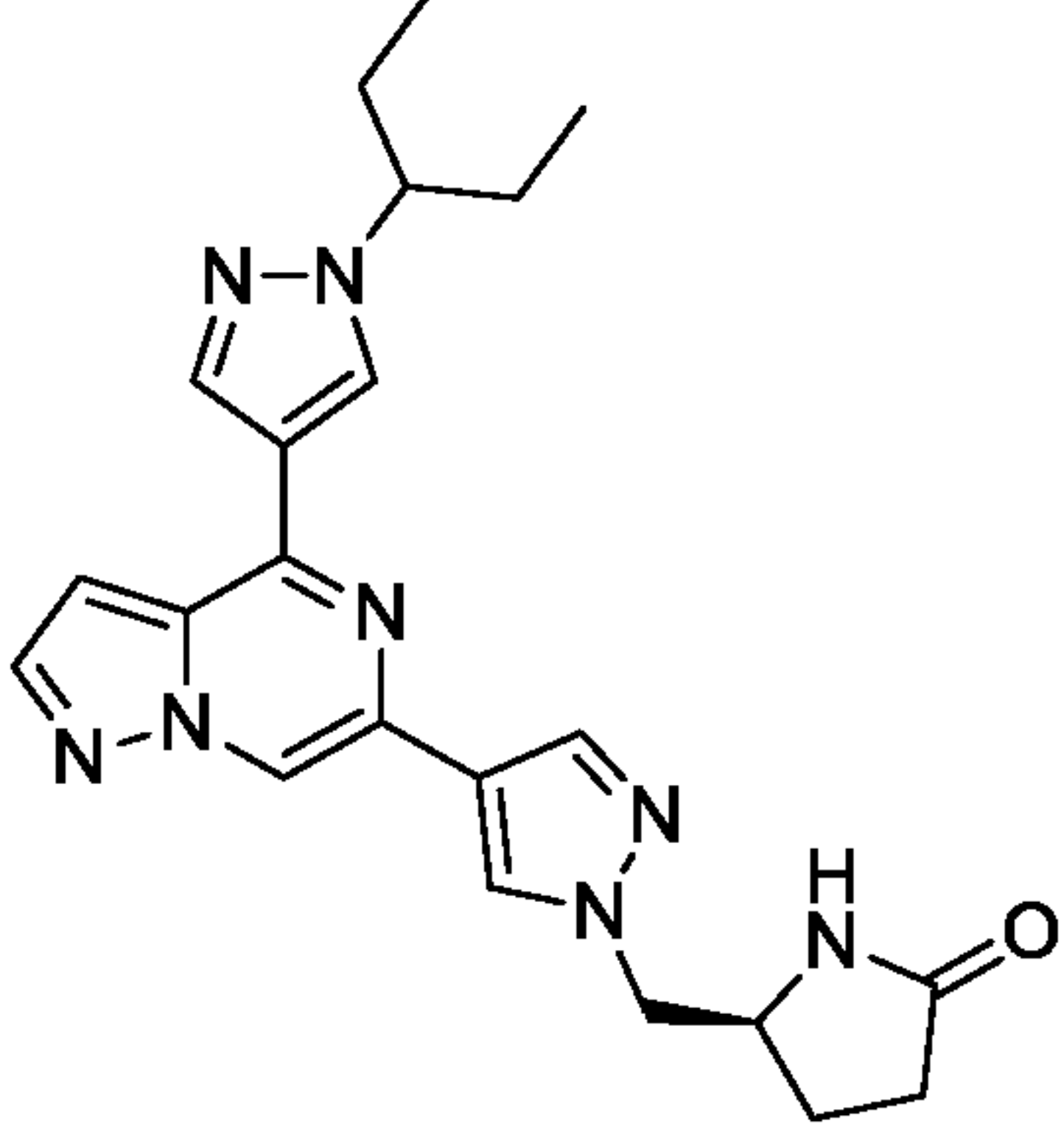
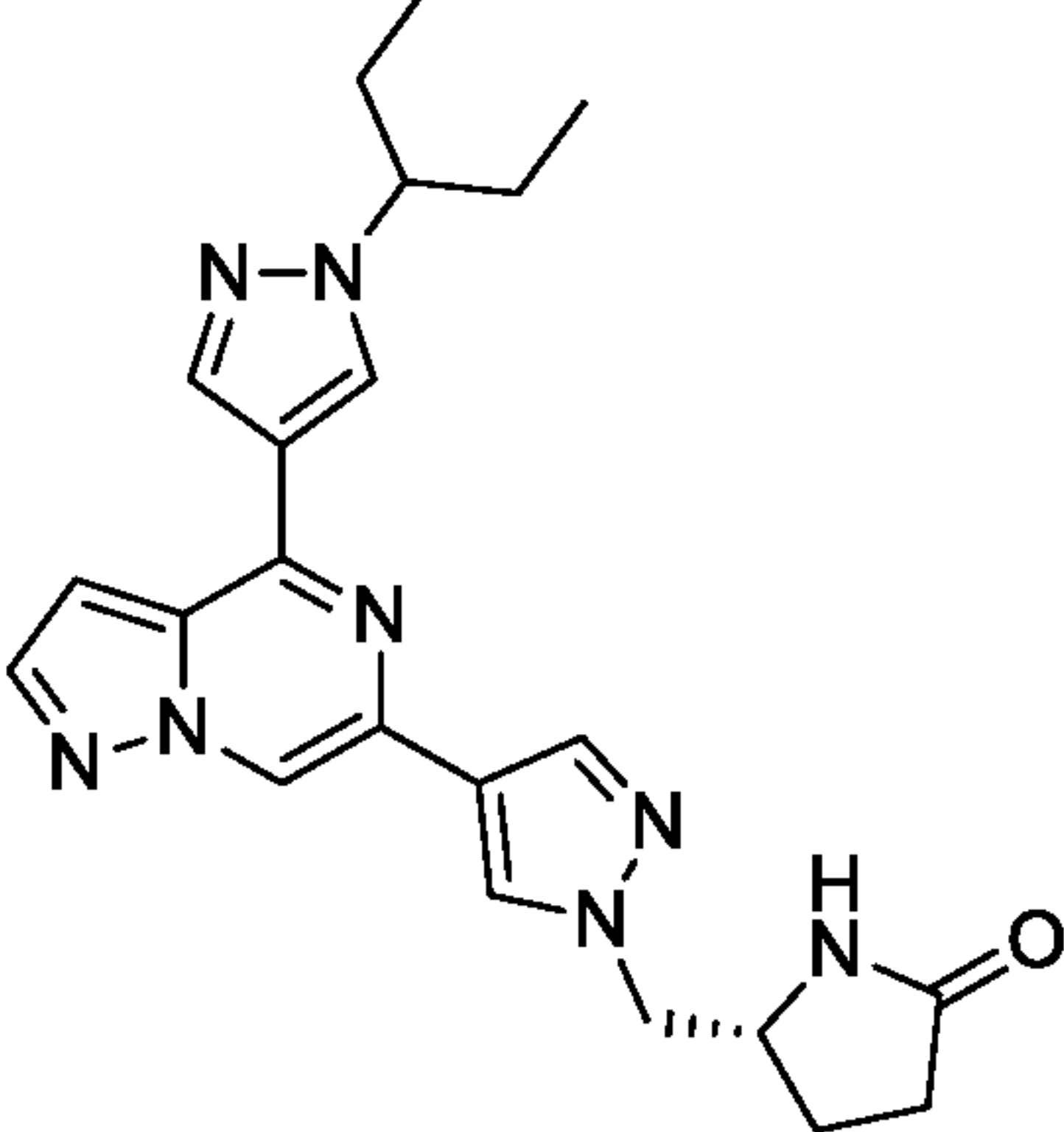
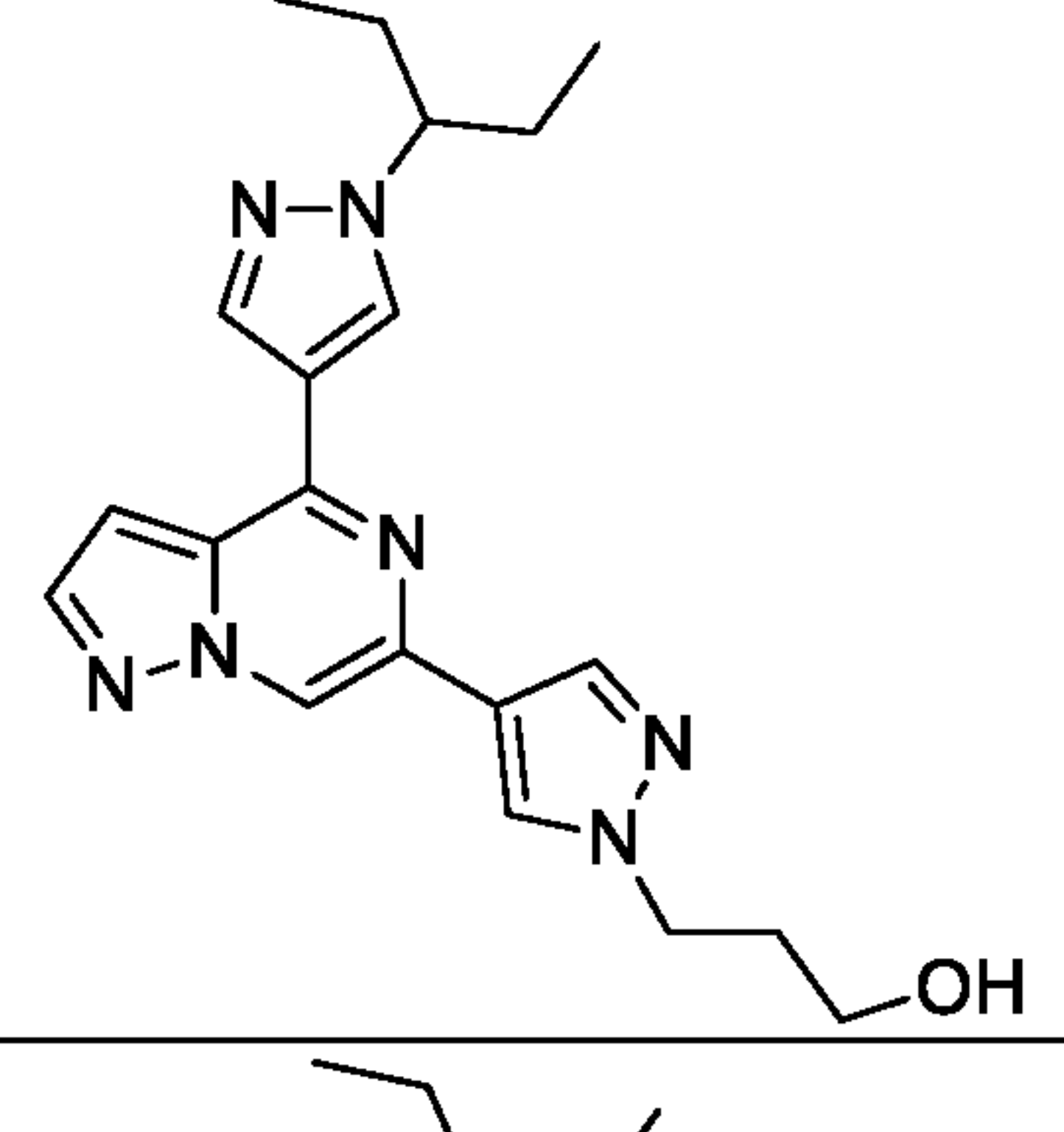
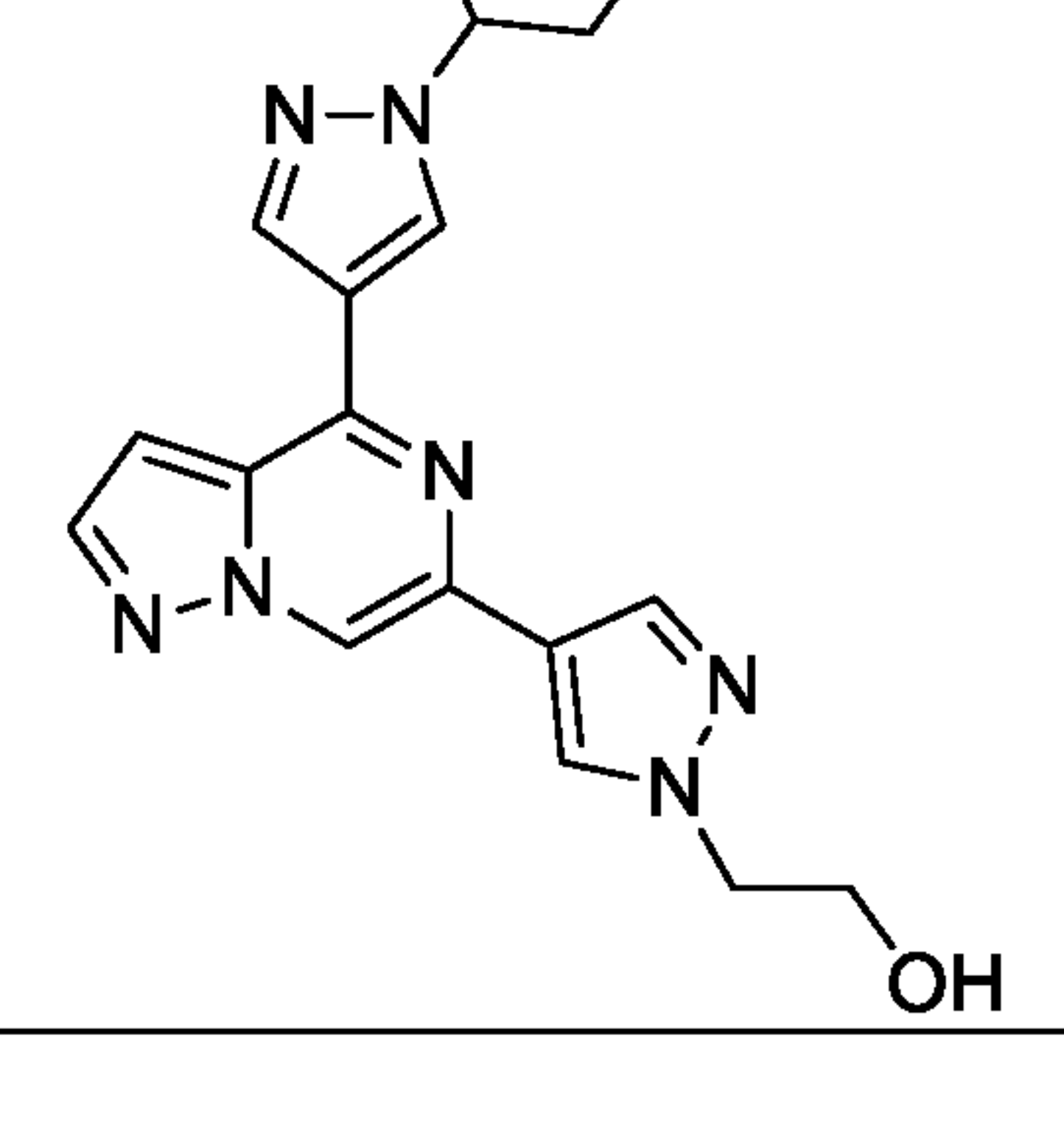
【0233】 向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.042 g, 0.131 mmol)於 1 mL DMA 中之溶液中添加 4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(0.0486 g, 0.261 mmol)及碳酸鉀(0.170 g, 0.523 mmol)，並且在 70°C 下將反應混合物攪拌隔夜。藉由逆相層析法(C18, 0 至 50% CH_3CN /水)純化反應混合物，得到 4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)嗎啉(0.0222 g, 0.0511 mmol, 39.1%產率)。質譜(apci) $m/z = 435.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

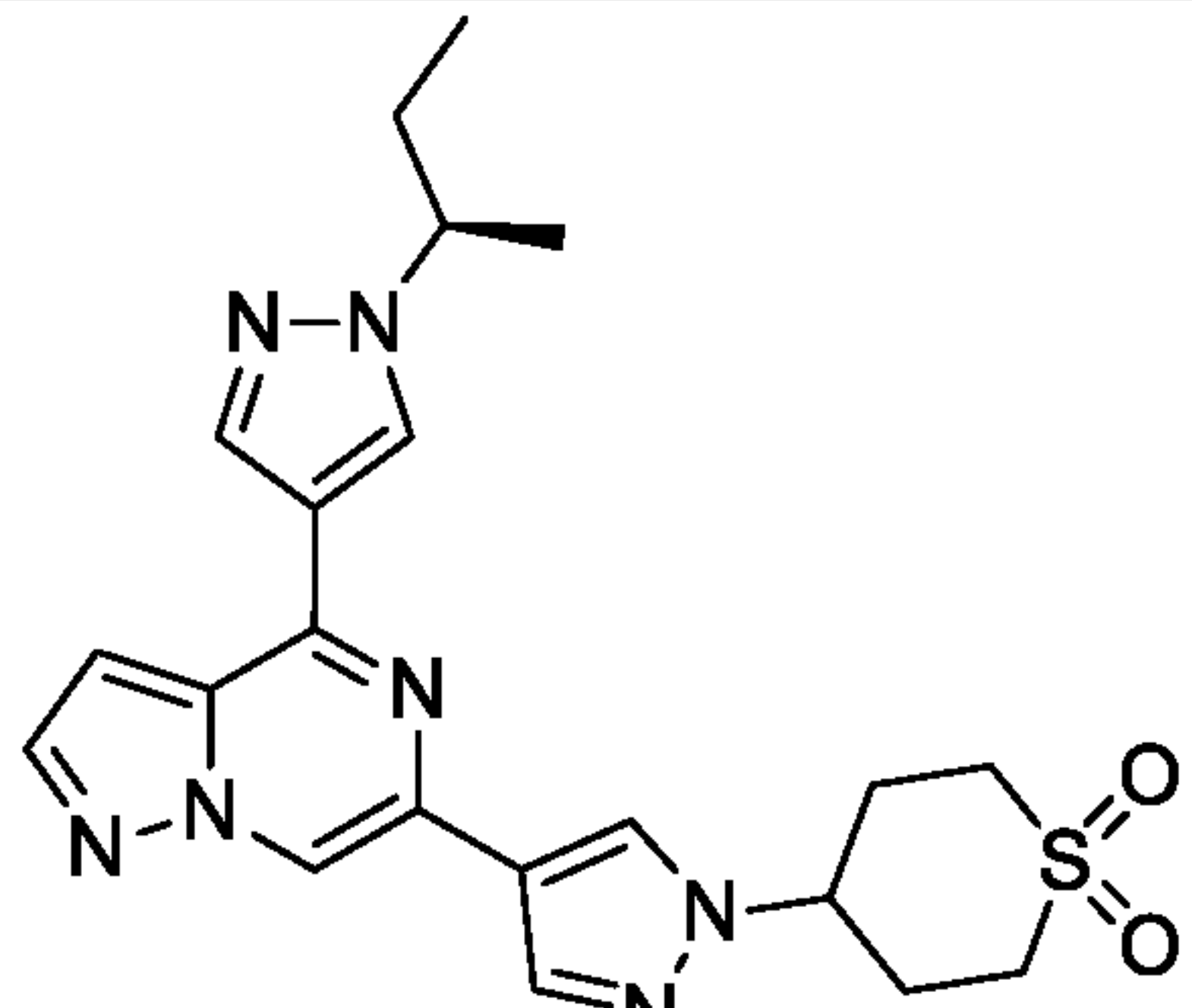
【0234】 根據針對實例 3 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
4		4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-((四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 420.2 (M+H)
5		N,N-二甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺	質譜 (apci) m/z = 407.2 (M+H)
6		1-嗎啉基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酮	質譜 (apci) m/z = 449.2 (M+H)
7		6-(1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) m/z = 442.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
8		5-((4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶 -6- 基)-1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑啉 -2-酮	質 譜 (apci) m/z = 421.2 (M+H)
9		N- 甲 基 -N-(2-(4-(4-(1-(戊 -3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶 -6- 基)-1H-吡唑-1-基)乙基)甲磺醯胺	質 譜 (apci) m/z = 457.2 (M+H)
10		N,N- 二 甲 基 -2-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶 -6- 基)-1H-吡唑-1-基)乙胺	質 譜 (apci) m/z = 393.2 (M+H)
11		4-((4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶 -6- 基)-1H-吡唑-1-基)甲基)四氫 -2H-噻哌喃 1,1-二氧化物	質 譜 (apci) m/z = 468.2 (M+H)

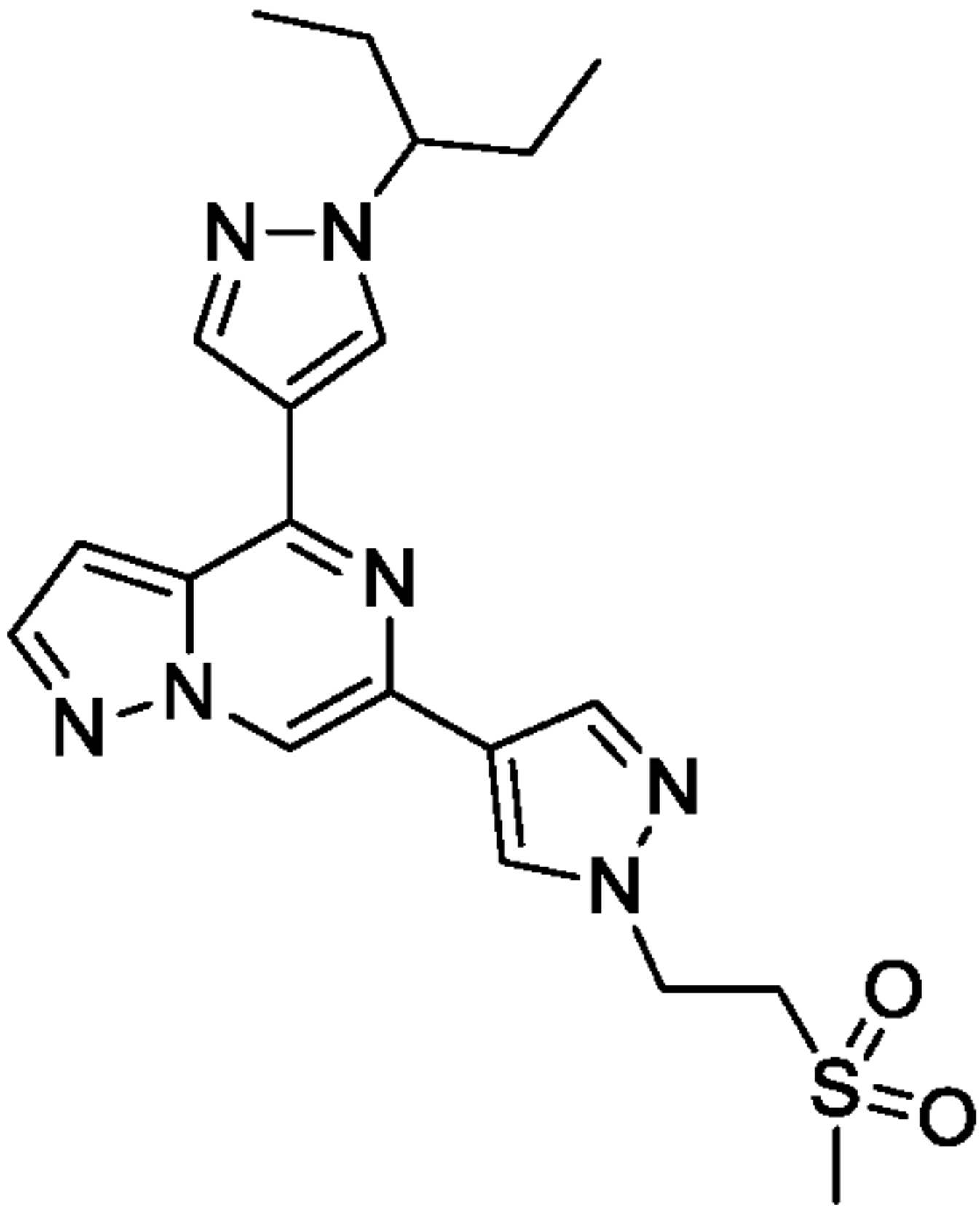
實例	結構	名稱	資料
12		N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺	質譜 (apci) m/z = 407.3 (M+H)
13		3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)硫環丁烷 1,1-二氧化物	質譜 (apci) m/z = 426.2 (M+H)
14		(R)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜 (apci) m/z = 394.9 (M+H)
15		(S)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
16		(3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧環丁-3-基)甲醇	質譜 (apci) m/z = 422.2 (M+H)
17		(S)-5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啉-2-酮	質譜 (apci) m/z = 419.2 (M+H)
18		(R)-5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啉-2-酮	質譜 (apci) m/z = 419.2 (M+H)
19		3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜 (apci) m/z = 380.2 (M+H)
20		2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇	質譜 (apci) m/z = 366.1 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
21		(R)-4-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)四氫-2H-噻哌喃 1,1-二氧化物	質譜 (apci) m/z = 440.2 (M+H)

實例22

6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶



【0235】 向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.042 g，0.131 mmol)於 1 mL CH₃CN 中之溶液中添加(甲基磺醯基)乙烯(0.00139 g，0.0131 mmol)及 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呋(0.00 mmol)，並且在 70℃下將反應混合物攪拌隔夜。藉由逆相層析法(C18，0 至 50% CH₃CN/水)純化反應混合物，得到 6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.0397 g，0.0929 mmol，71.1%產率)。質譜(apci) m/z = 428.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1h), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

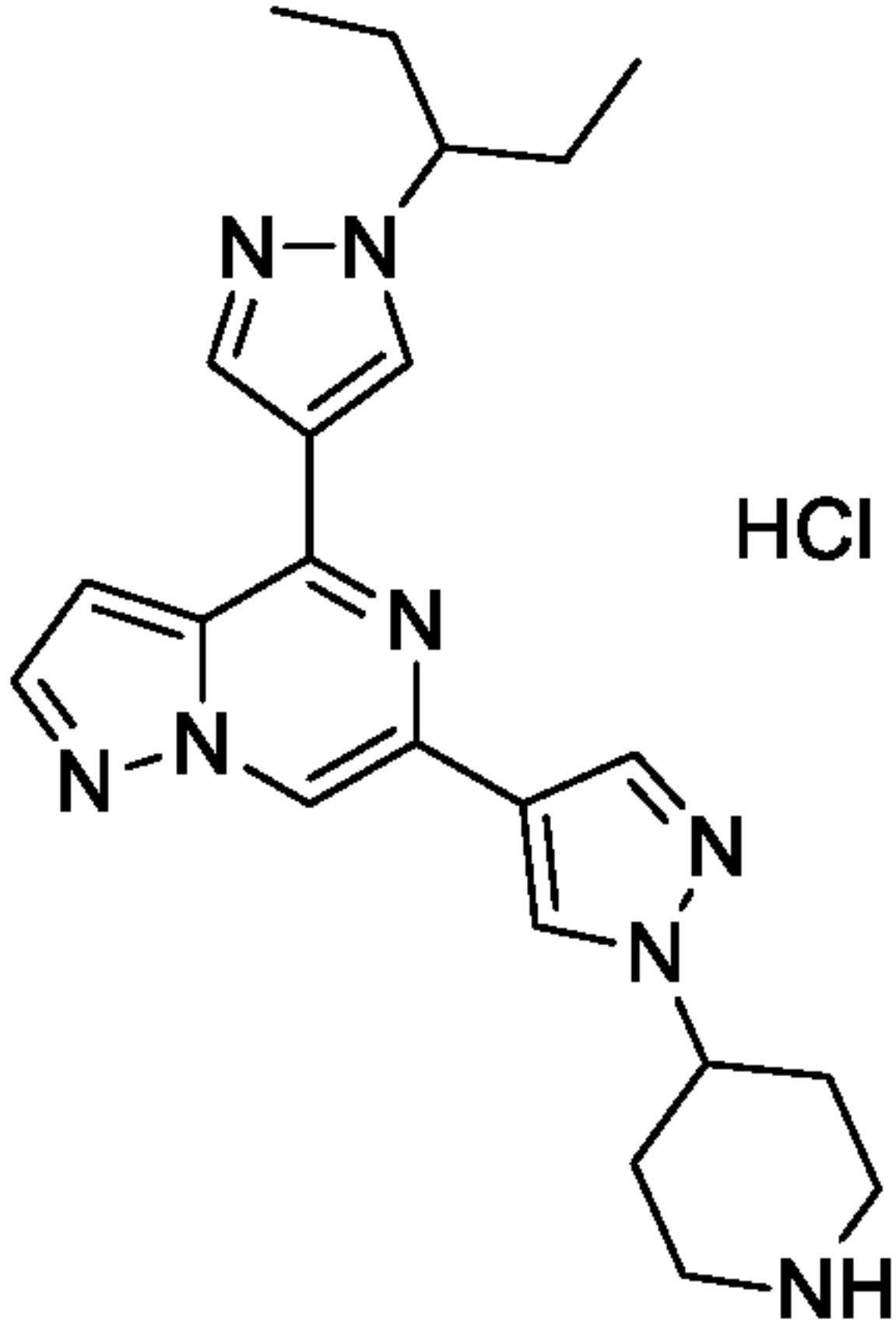
【0236】 根據針對實例 57 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
----	----	----	----

實例	結構	名稱	資料
23		N,N-二甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙磺醯胺	質譜(apci) m/z = 457.2 (M+H)
24		2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙磺醯胺	質譜(apci) m/z = 429.1 (M+H)

實例25

4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽



【0237】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.080 g，0.25 mmol)於 1 mL DMA 中之溶液中添加 4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.21 g，0.75 mmol)及碳酸鉀(0.32 g，1.00 mmol)，並且在 70℃下將反應混合物攪拌隔夜。經矽膠(20%至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化反應混合物，得到 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.065 g，0.13 mmol，52%產率)。

【0238】 步驟 B：向 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.060 g，0.119 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中添加氯化氫(0.00434 g，0.119 mmol) (1 mL 5 M 異丙醇溶液)，並且將反應混合物攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，得到 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(39.8 mg，83%產率)。質譜(apci) $m/z = 405.2$ (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

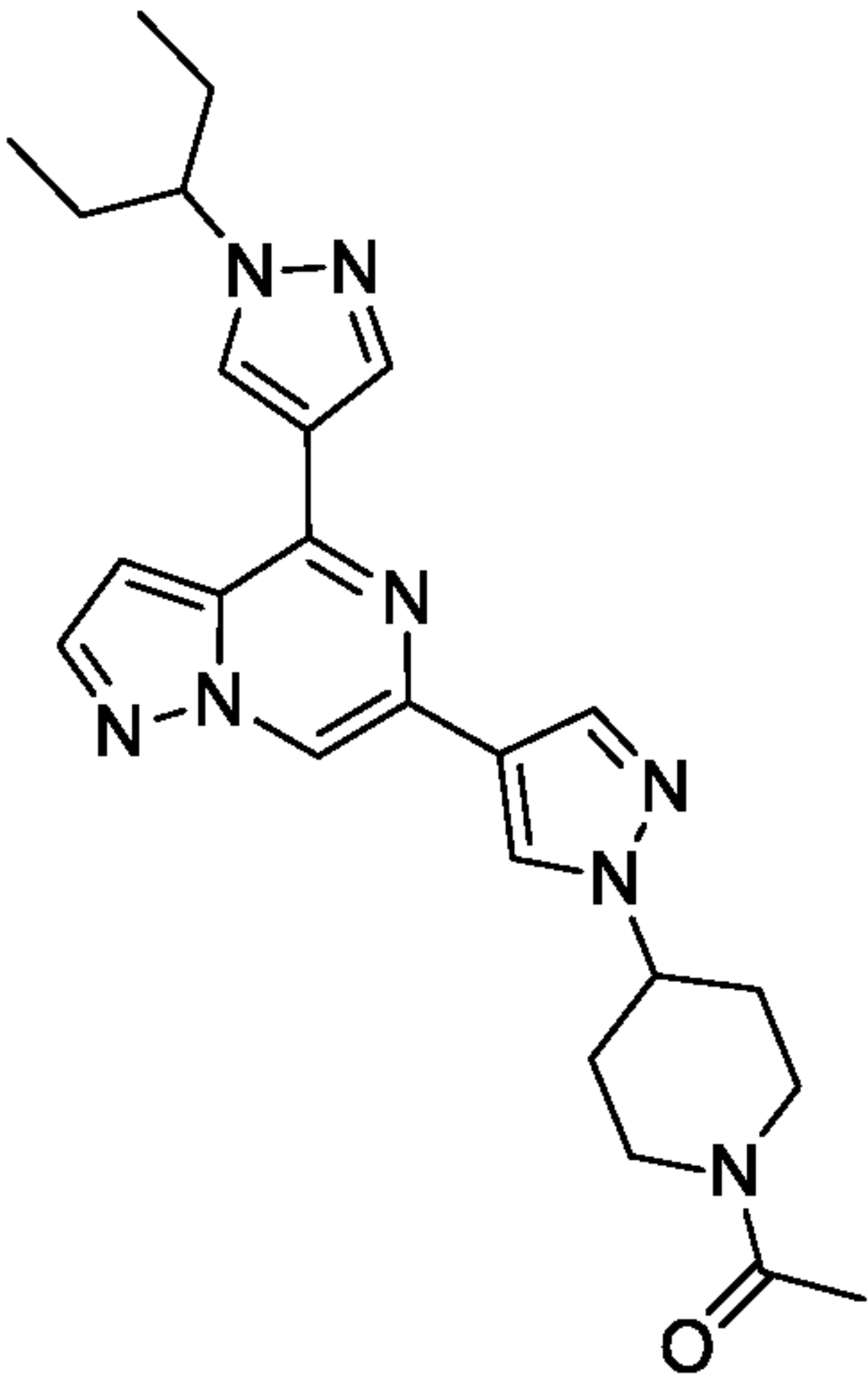
【0239】 根據針對實例 61 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
26		4-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) $m/z = 377.2$ (M+H)
27		(R)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) $m/z = 405.2$ (M+H)
28		(S)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質譜 (apci) $m/z = 405.2$ (M+H)

實例	結構	名稱	資料
29		(R)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 405.2 (M+H)
30		(S)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)嗎啉	質 譜 (apci) m/z = 421.2 (M+H)

實例31

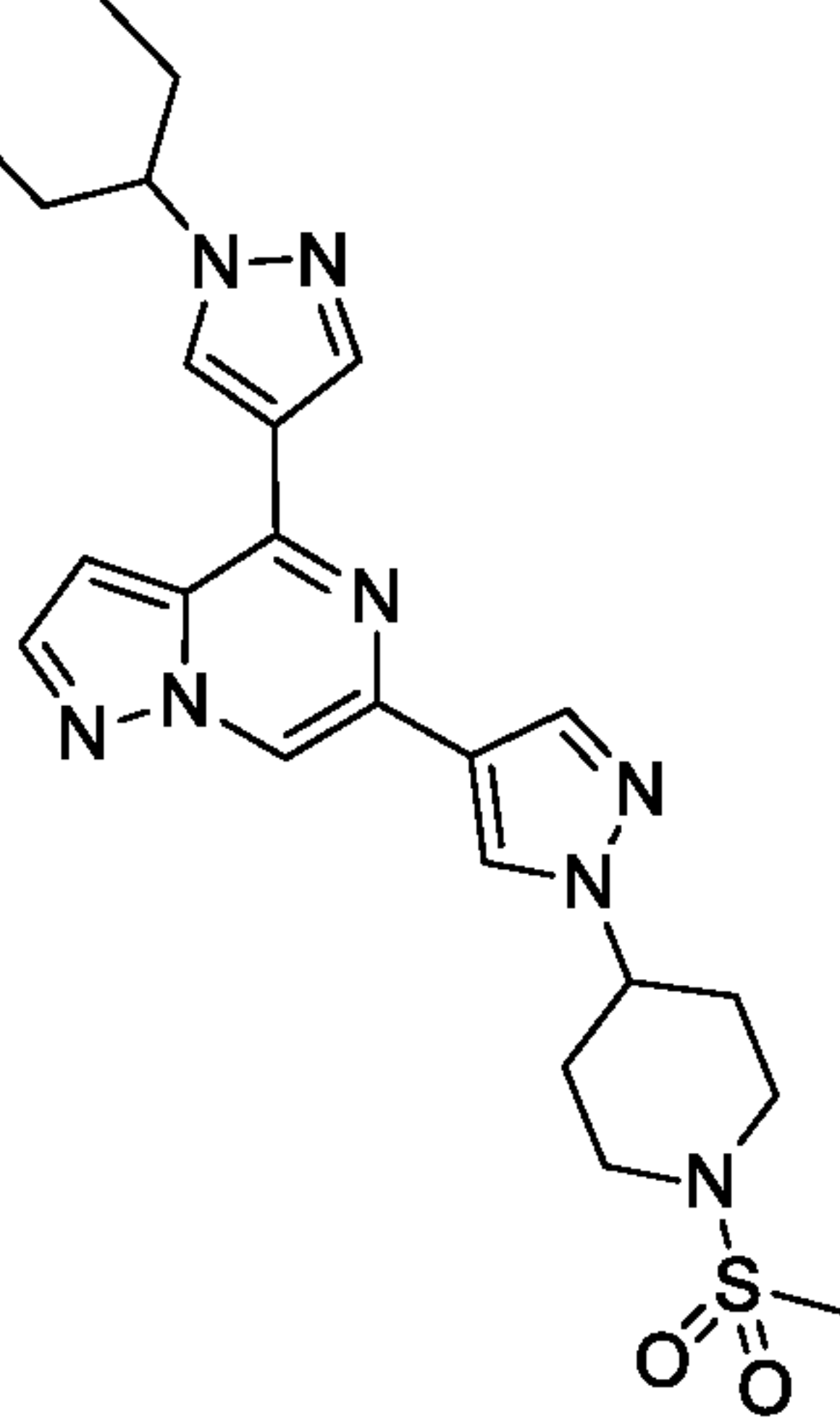
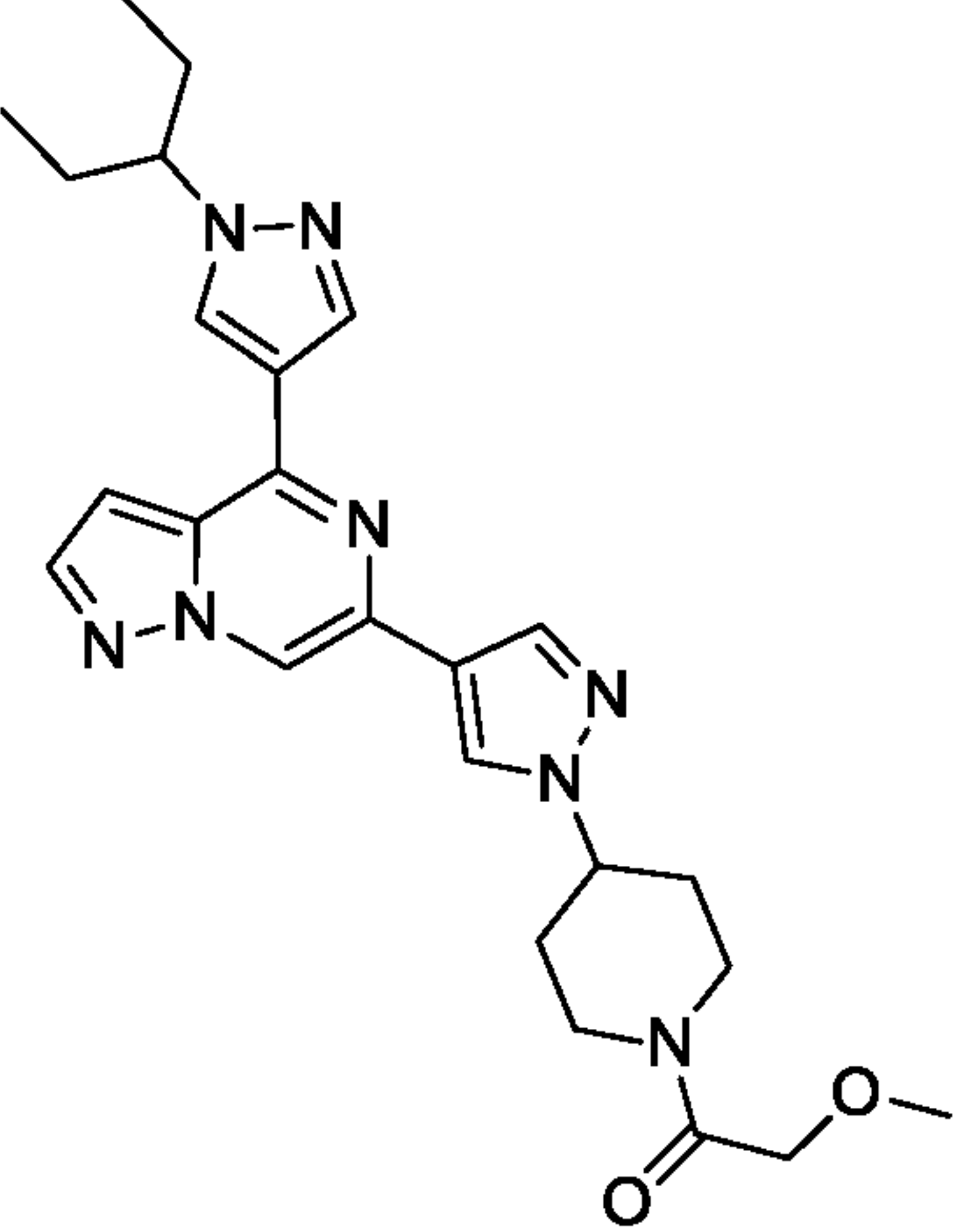
1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮

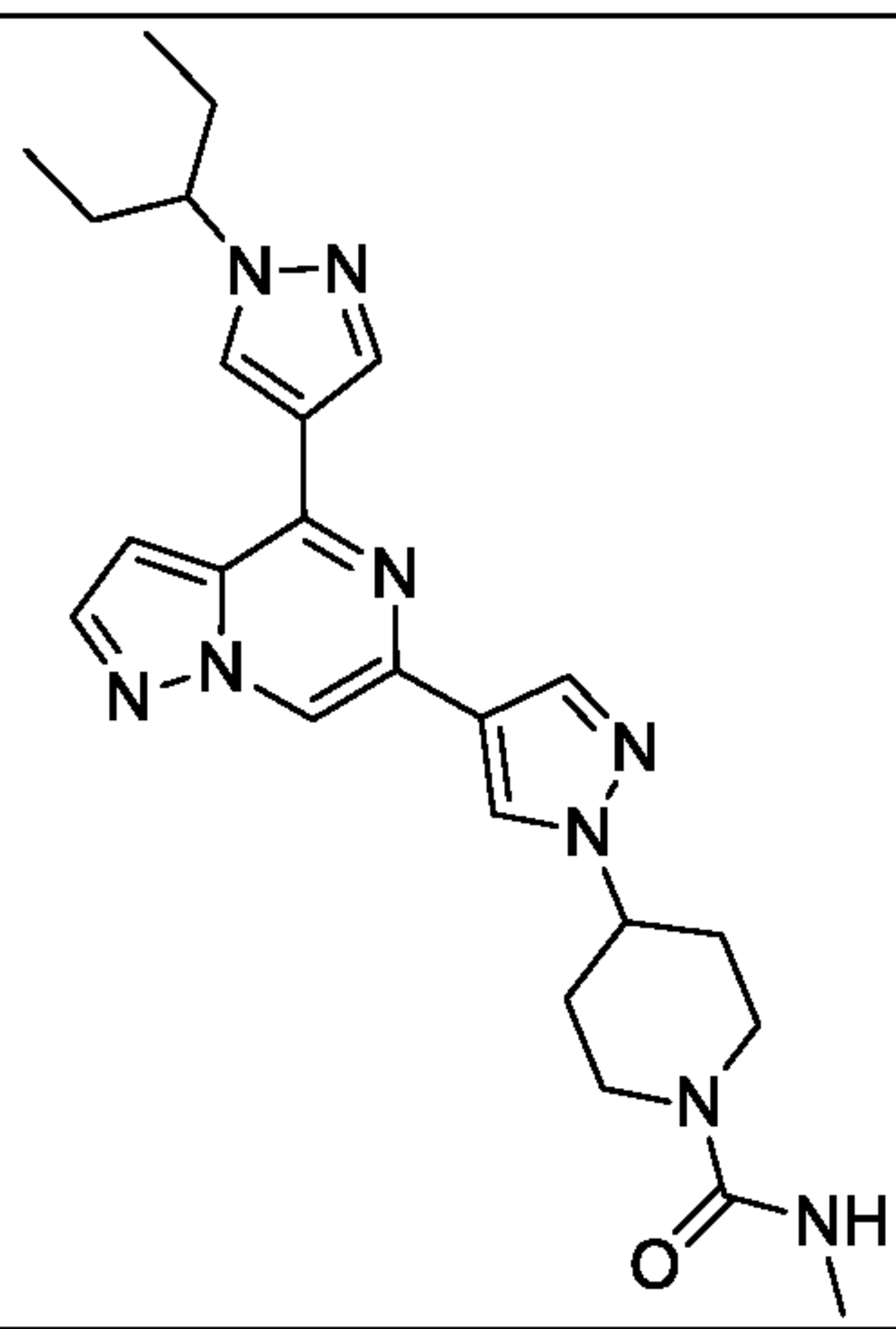
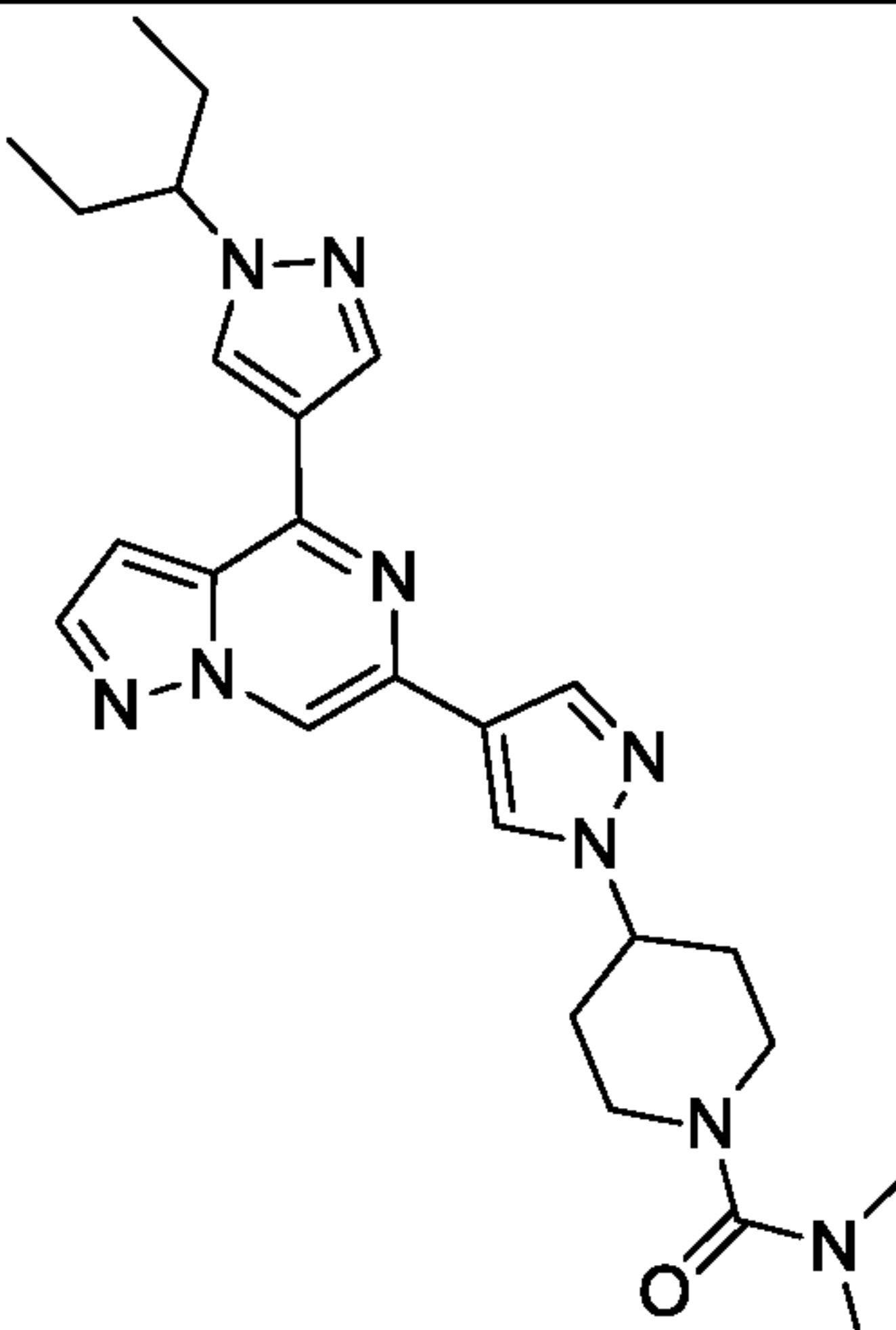


【0240】 將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol)在 CH₂Cl₂ (1 mL)中攪拌且在冰浴中冷卻。添加三乙胺(23 μL，0.16 mmol)，隨後添加乙酸酐(5.9 μL，0.06 mmol)。在冰浴中將反應混合物攪拌 15 分鐘，隨後用水淬滅。進行層分離，且乾燥有機層，過濾並濃縮。經矽膠純化殘餘物，得到 1-(4-(4-(4-(1-(戊

-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮 (9 mg , 48%產率)。質譜(apci) m/z = 447.3 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.75 (td, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 6H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

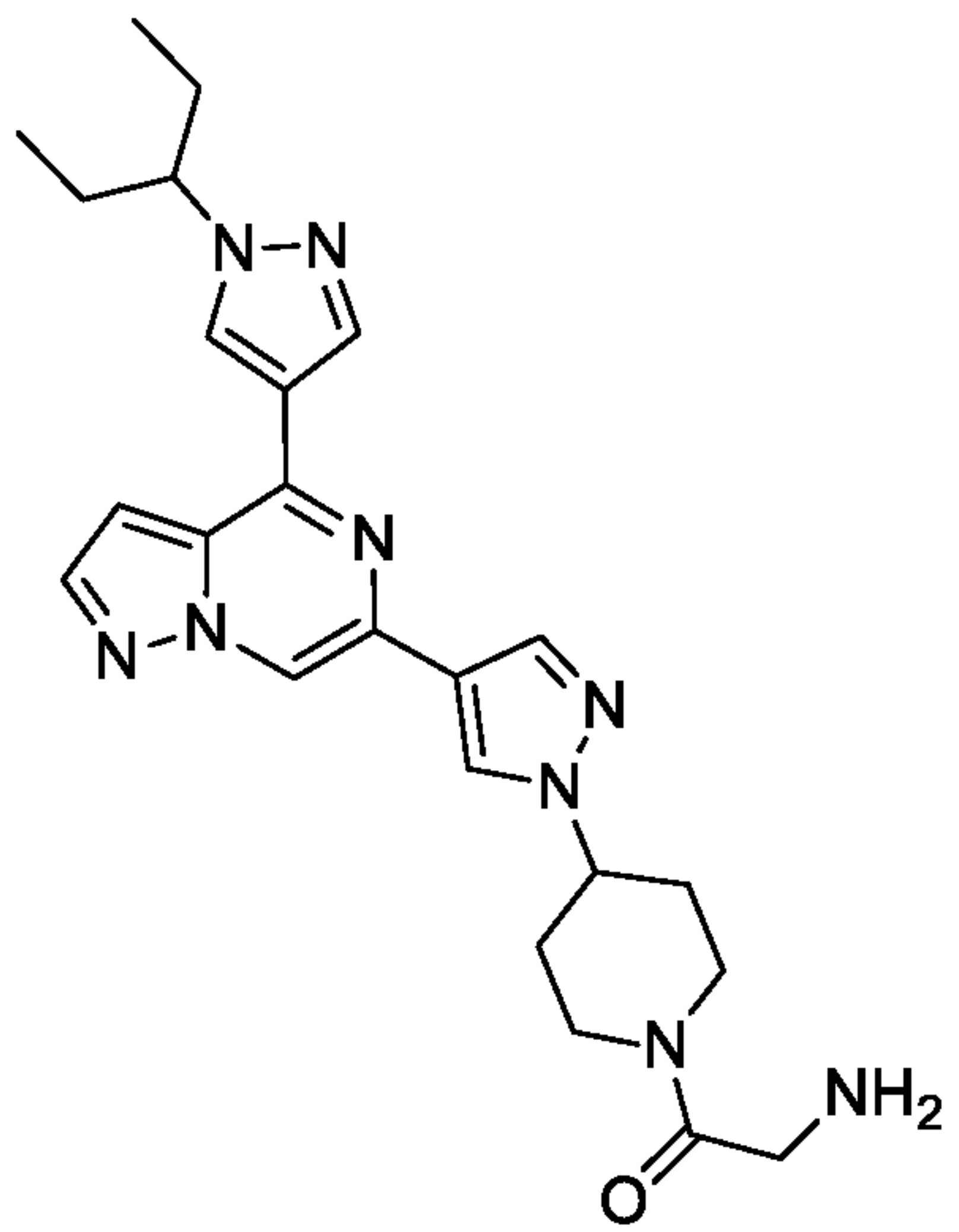
【0241】 根據針對實例 31 所描述之程序，使用適當之酸酐、烷基磺酸酯或芳基磺酸酯來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
32		6-(1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶	質 譜 (apci) m/z = 483.2 (M+H)
33		2- 甲 氧 基-1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮	質 譜 (apci) m/z = 477.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
34		N-甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲醯胺	質 譜 (apci) m/z = 462.3 (M+H)
35		N,N- 二 甲 基-4-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲醯胺	質 譜 (apci) m/z = 476.3 (M+H)

實例36

2-胺基-1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮



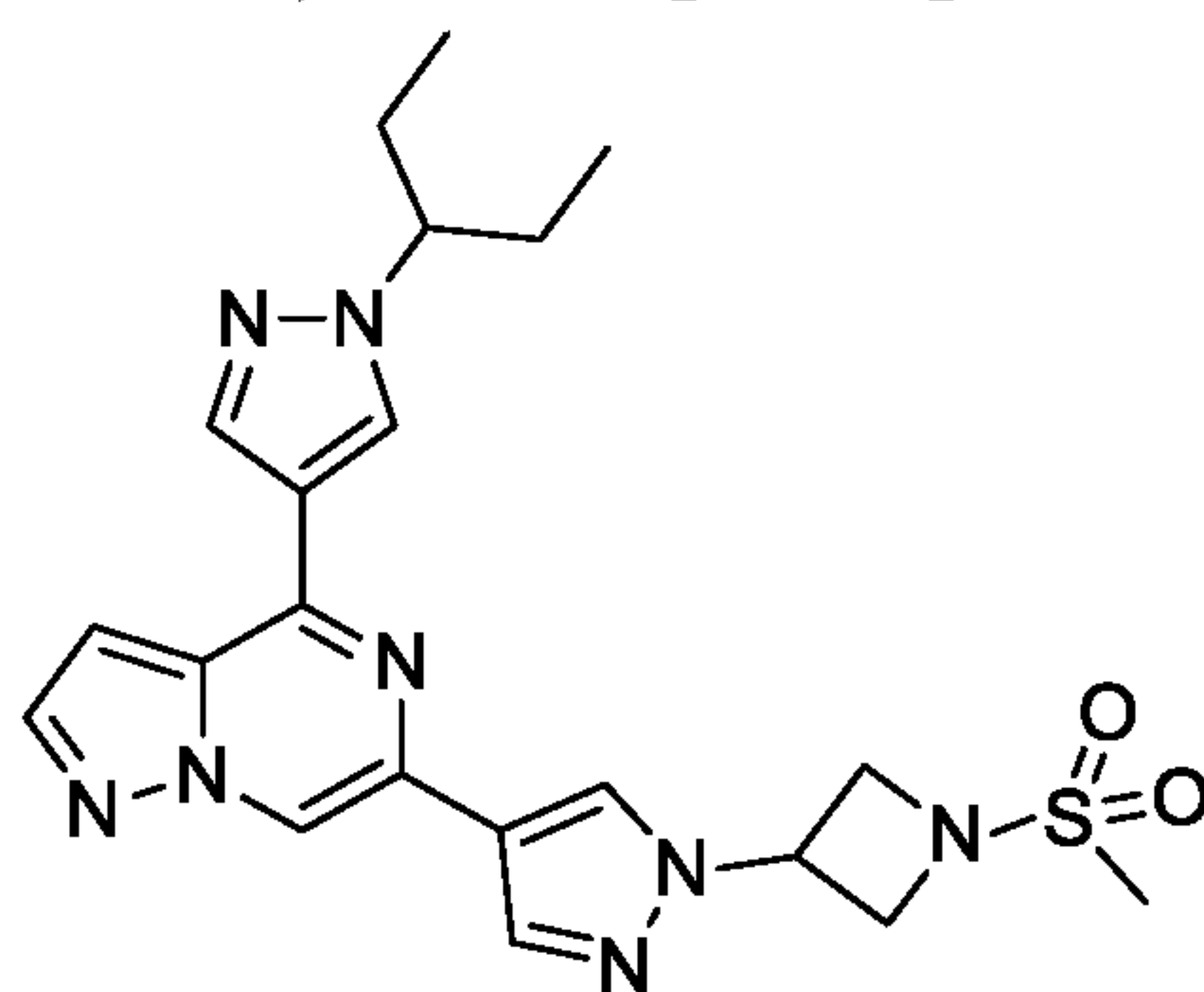
【0242】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶二鹽酸鹽(30 mg，0.063 mmol)在 CH₂Cl₂ (1 mL)中攪拌且添加 Et₃N (52 μL，0.38 mmol)，隨後添加 2-((第三丁氧基羰

基)胺基)乙酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(34 mg, 0.13 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。添加水(0.1 mL)且濃縮反應混合物。藉由逆相層析法(5%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物，得到(2-側氧基-2-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(25 mg, 71%產率)。

【0243】 步驟 B：將(2-側氧基-2-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(24 mg, 0.042 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (2 mL)中且添加 5.5 M HCl 之異丙醇溶液(155 μL, 0.85 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。蒸發溶劑，得到 2-胺基-1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮(21.5 mg, 94%產率)。質譜(apci) m/z = 462.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (tt, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

實例37

6-(1-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶



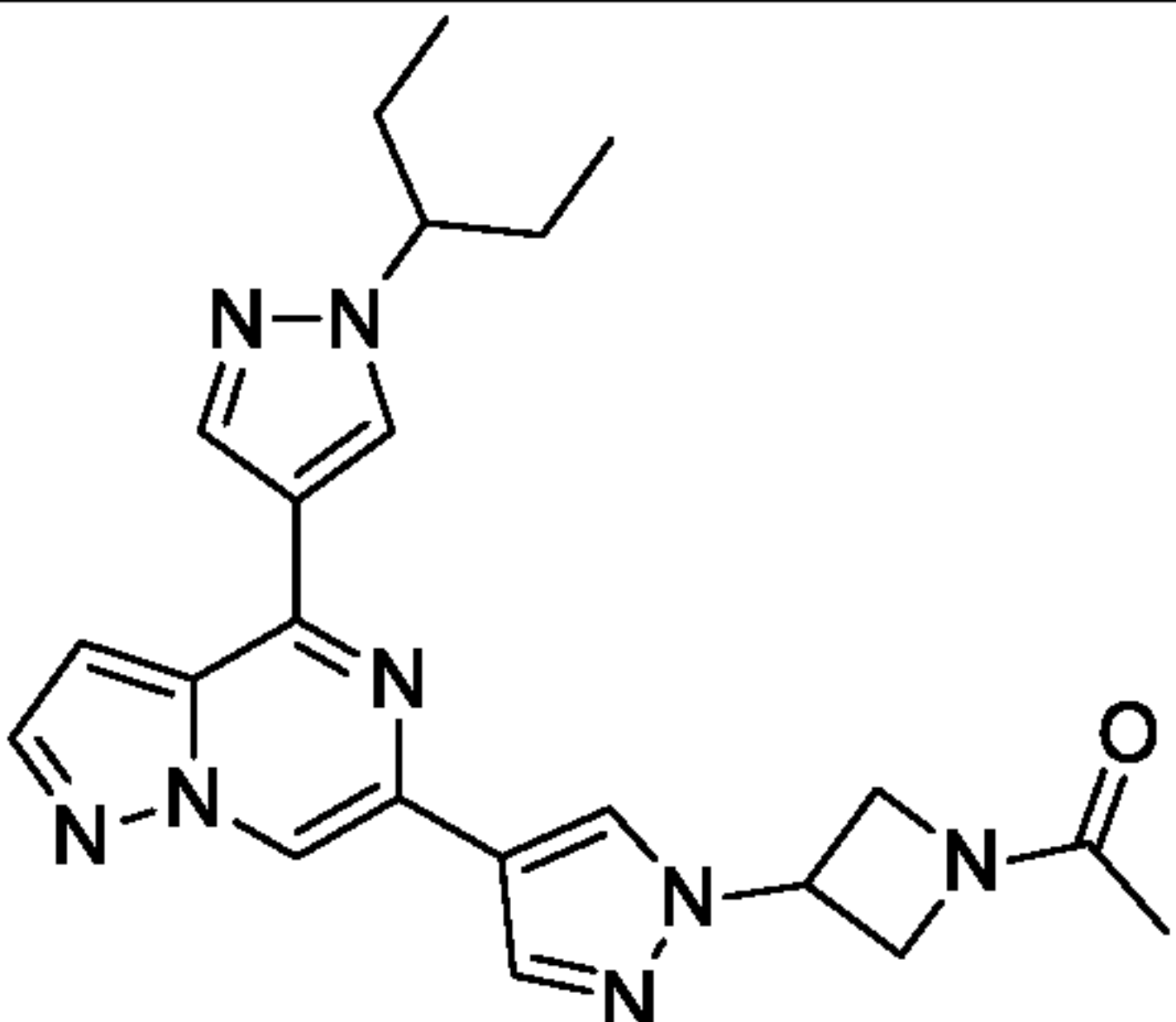
【0244】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.50 g, 1.6 mmol)溶解於 DMF (8 mL)中。添加 3-((甲基磺醯基)氧基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(0.39 g, 1.6 mmol)及 Cs₂CO₃ (1.01 g, 3.1 mmol)且將反應混合物加熱至 70℃隔夜。將反應混合物傾入水(100 mL)中且用 EtOAc 萃取。用水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾

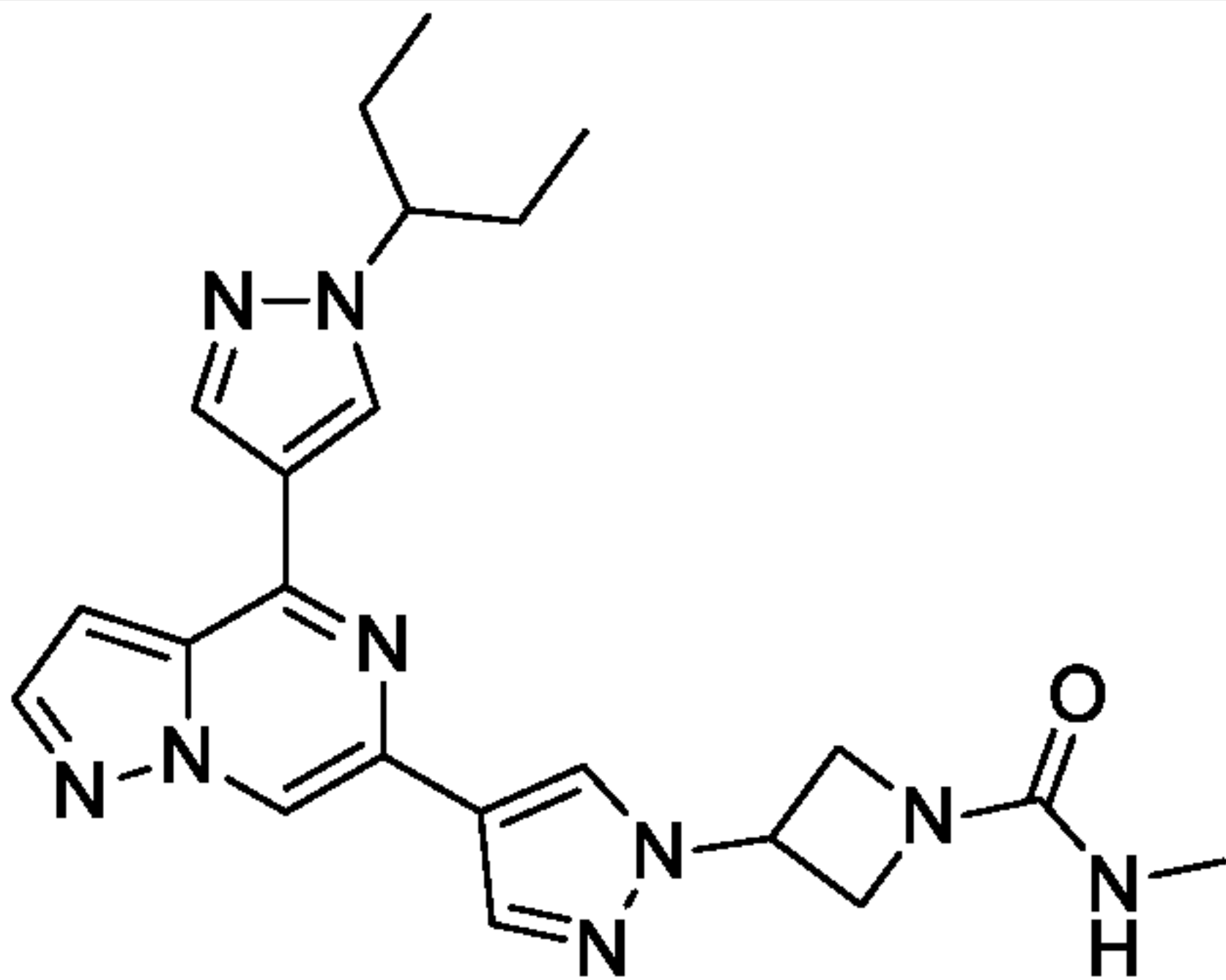
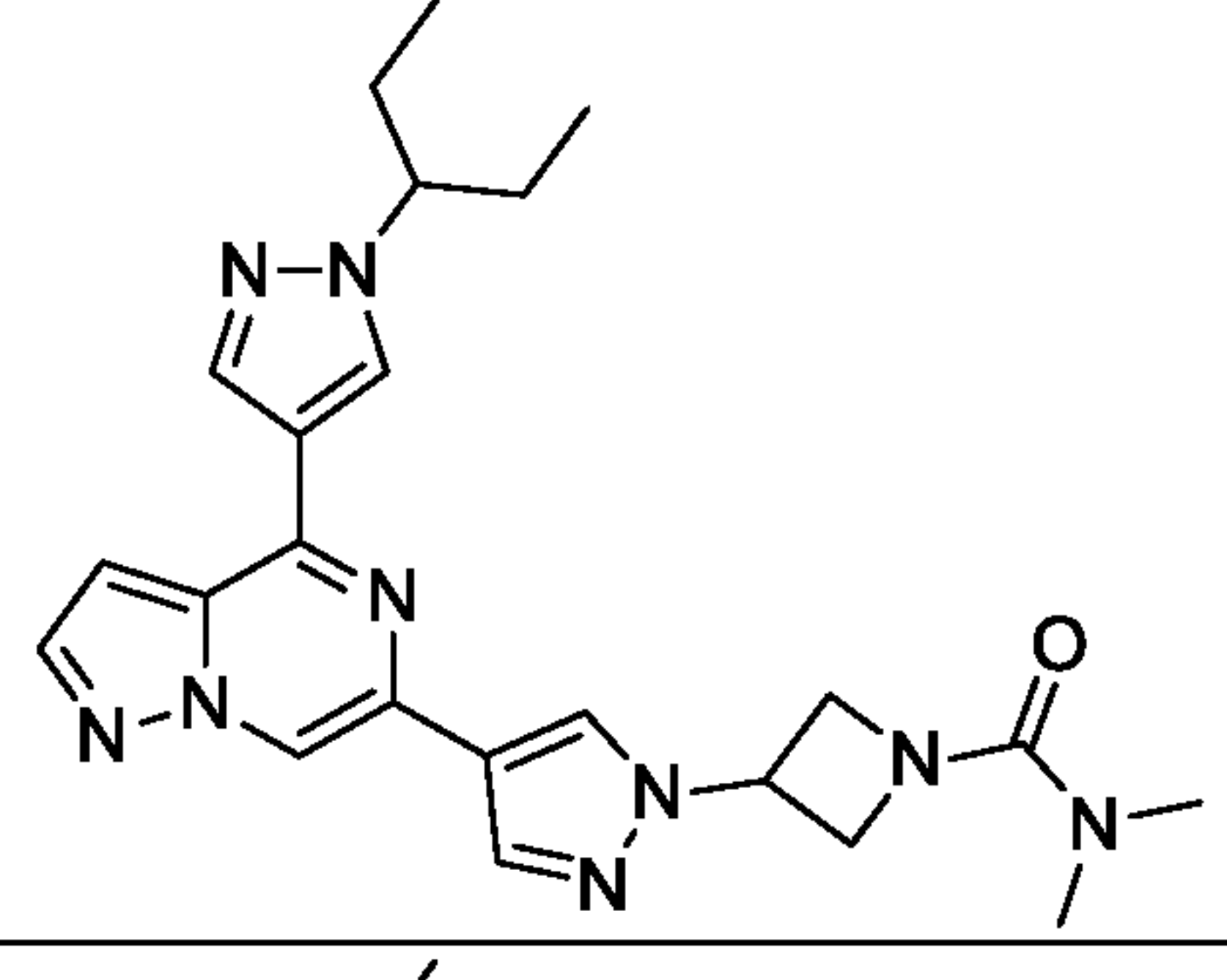
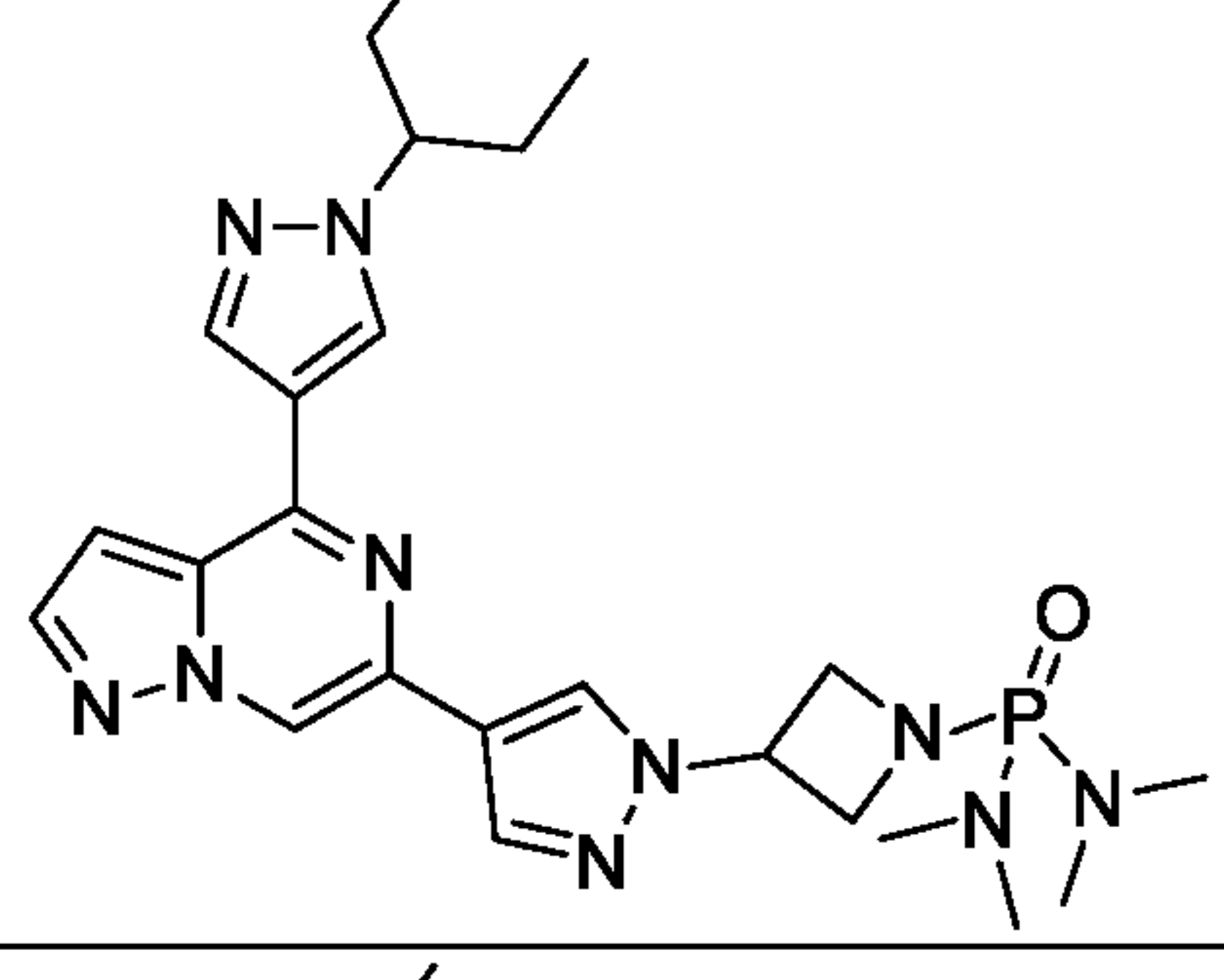
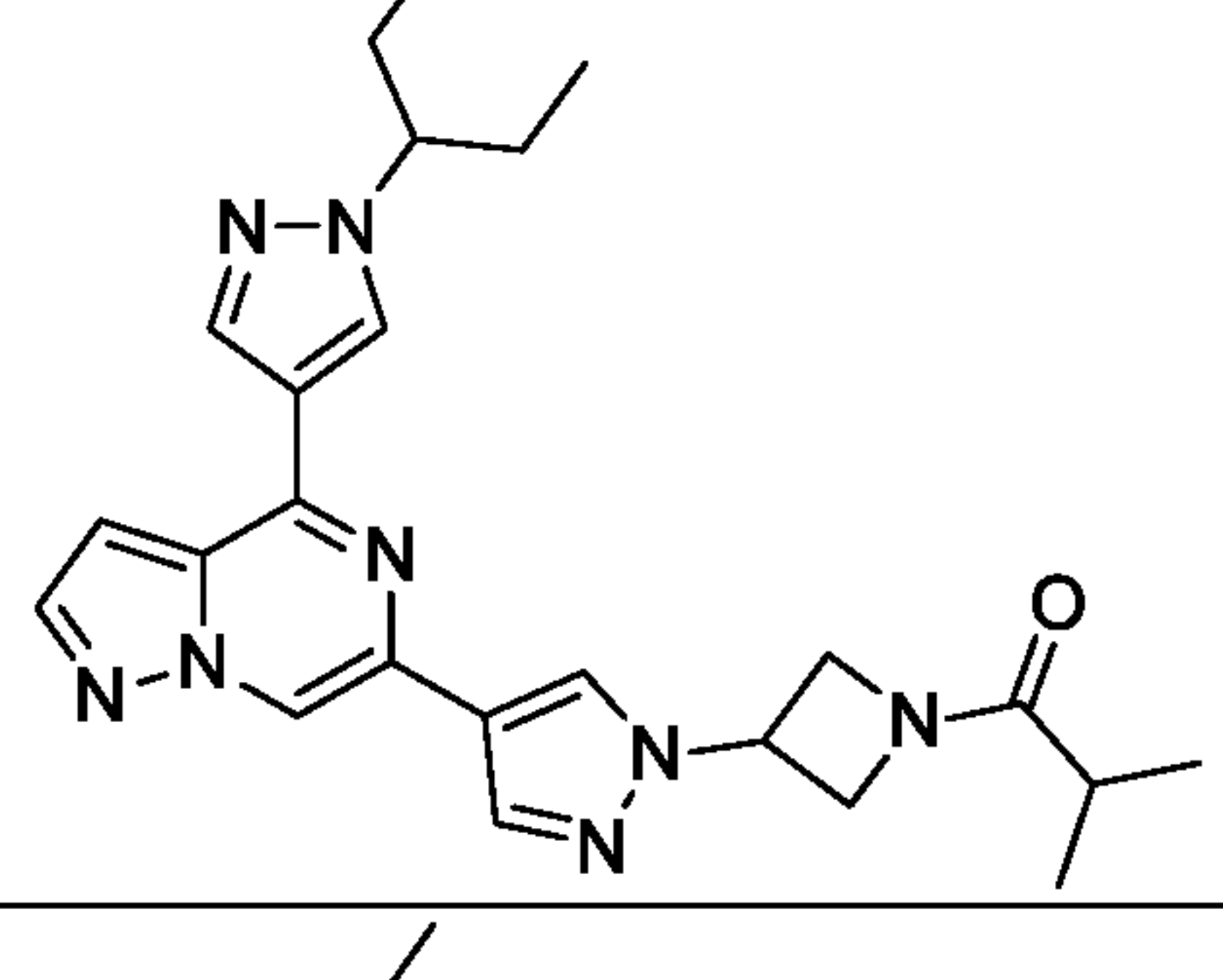
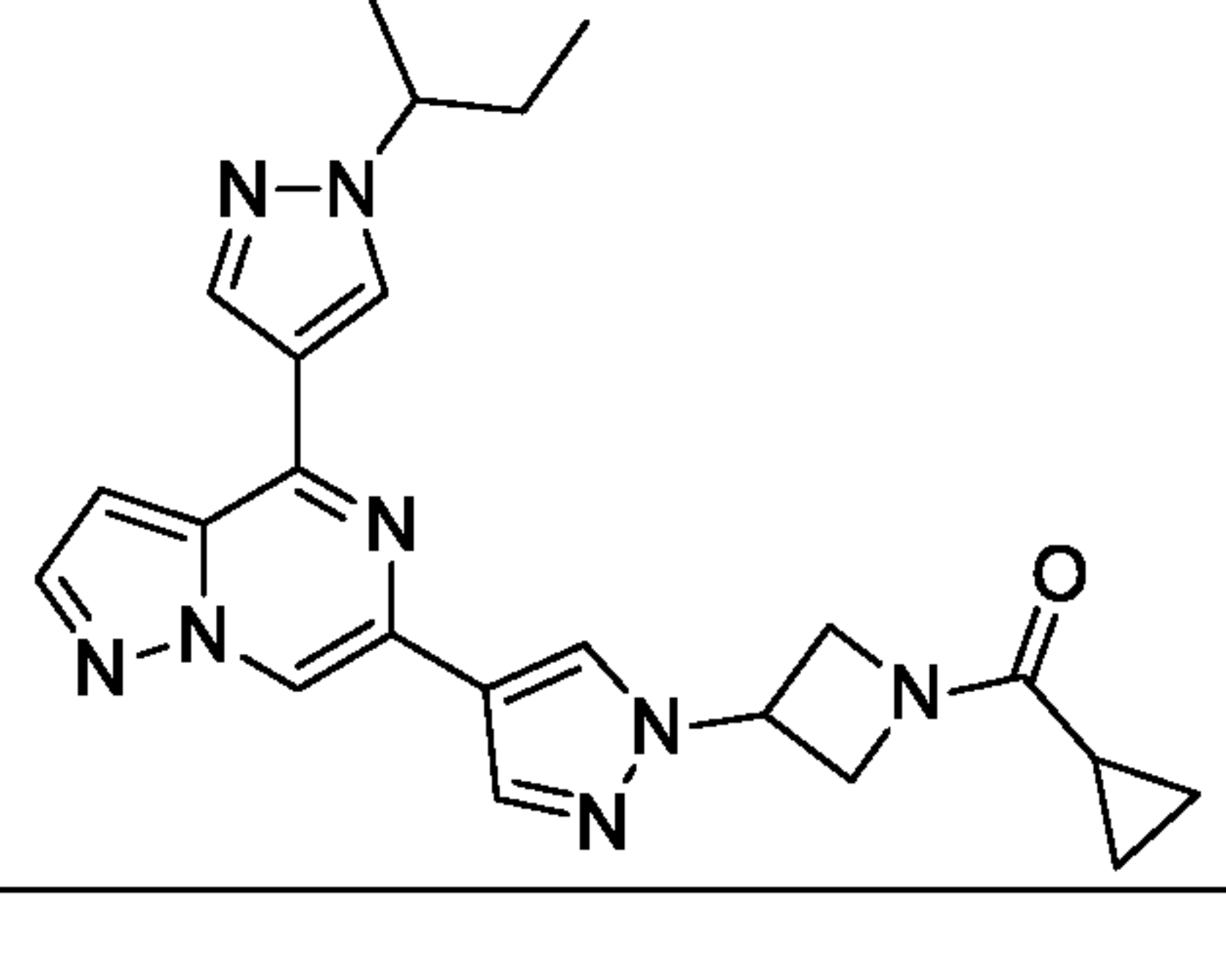
並濃縮。經矽膠(10%至 80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(0.55 g，74%產率)。

【0245】 步驟 B：將 3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，1.1 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ 中。添加 TFA (10 mL)且在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。濃縮反應混合物，分配在飽和 NaHCO₃ 水溶液與 5%異丙醇/CHCl₃ 之間。使有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈褐色固體狀之 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(380 mg，96%產率)。質譜(apci) m/z = 377.2 (M+H)。

【0246】 步驟 C：將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(30 mg，0.0797 mmol)溶解於 THF (0.5 mL)中且添加三乙胺(13.3 μL，0.0956 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(6.83 μL，0.0877 mmol)，並且將反應混合物攪拌 15 分鐘。用水稀釋反應混合物，並且用 DCM 隨後用 EtOAc 萃取。乾燥所合併之有機萃取物，過濾並濃縮。經矽膠(90% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-(1-(1-(甲磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(25 mg，0.0550 mmol，69.0%產率)。質譜(apci) m/z = 455.2 (M+H)。
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

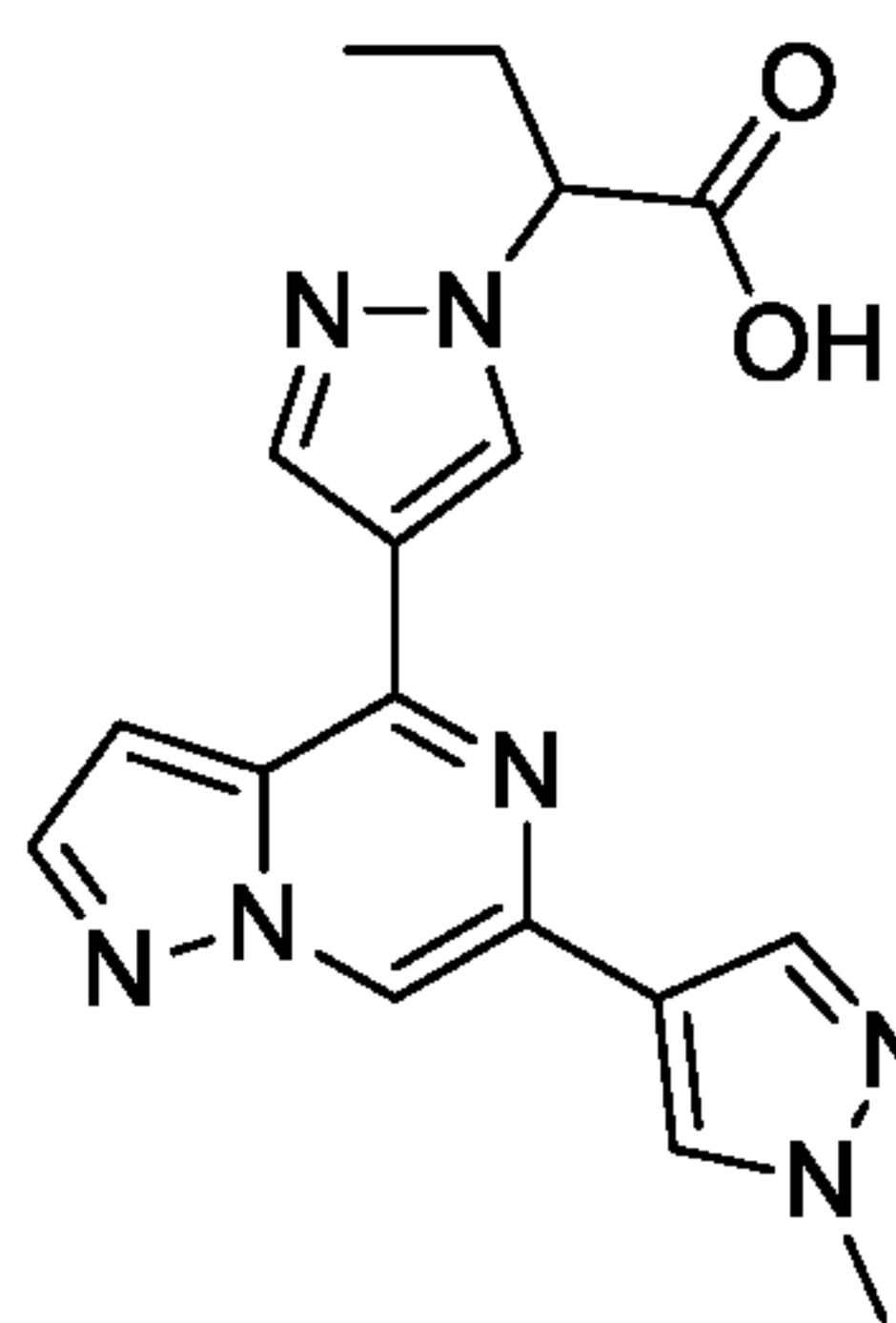
【0247】 根據針對實例 80 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
38		1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮	質譜(apci) m/z = 419.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
39		N-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲醯胺	質譜(apci) m/z = 434.2 (M+H)
40		N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲醯胺	質譜(apci) m/z = 448.2 (M+H)
41		雙-N,N-二甲基-P-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)膦醯胺	質譜(apci) m/z = 511.2 (M+H)
42		2-甲基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮	質譜(apci) m/z = 447.3 (M+H)
43		環丙基(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮	質譜(apci) m/z = 445.2 (M+H)

實例44

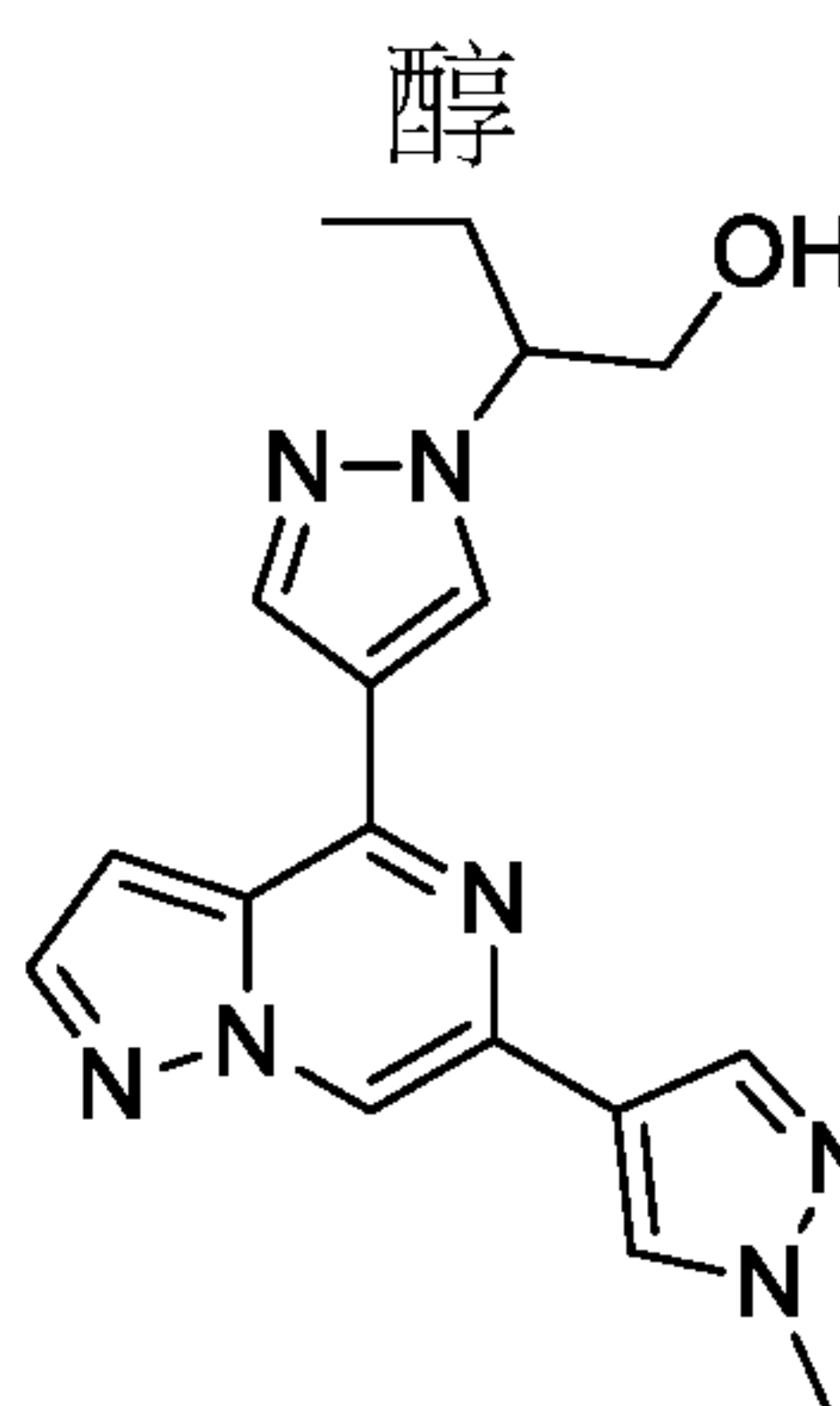
2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸



【0248】 向 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸第三丁酯(0.20 g, 0.49 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.5 mL, 4.9 mmol), 且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物以移除 THF, 且用 HCl (1 M)將水層酸化。將水層萃取至 EtOAc 中, 且用鹽水洗滌有機層, 經 MgSO₄ 乾燥並在真空中濃縮, 得到 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸(0.140 g, 82%產率)。質譜(apci) $m/z = 350.1$ (M-H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例45

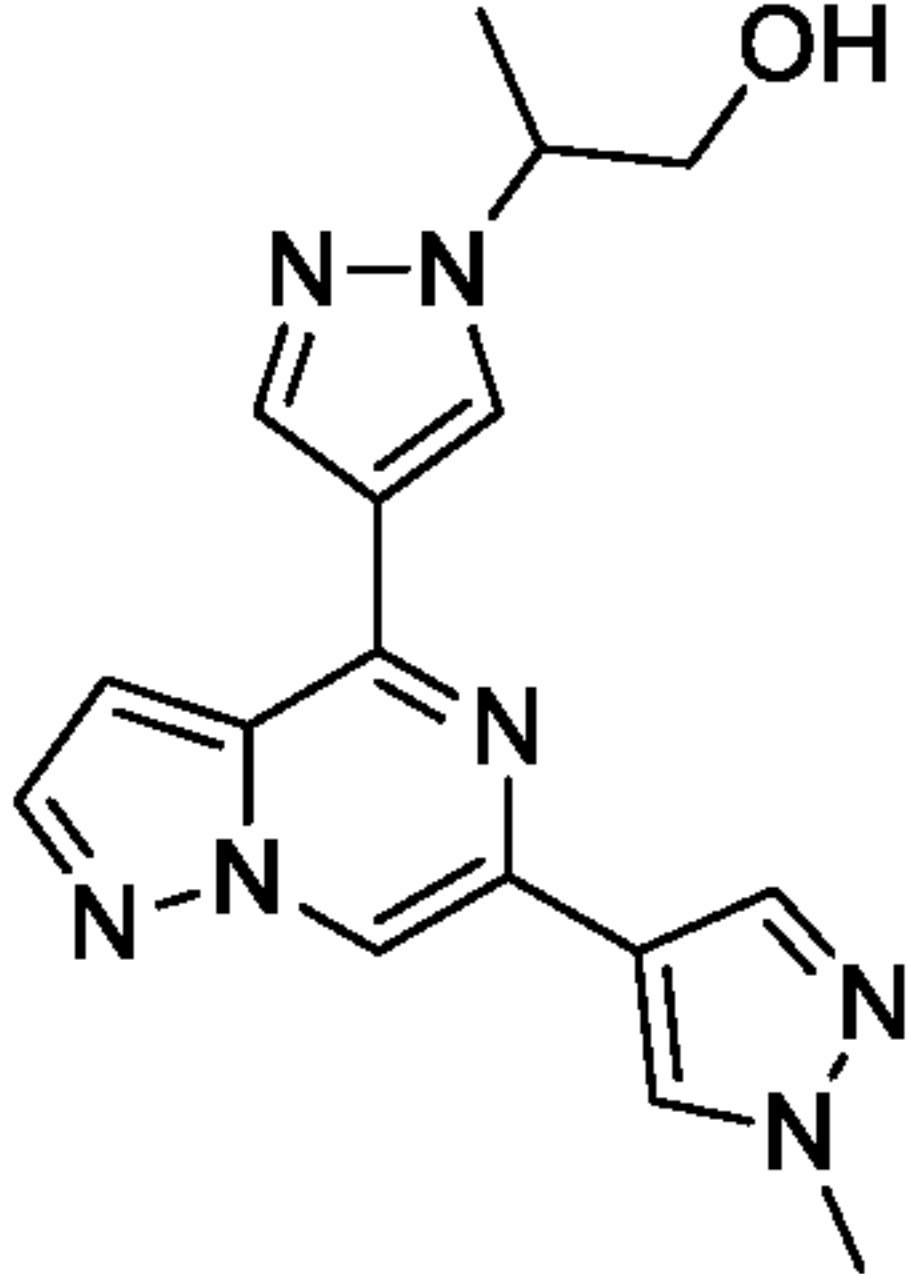
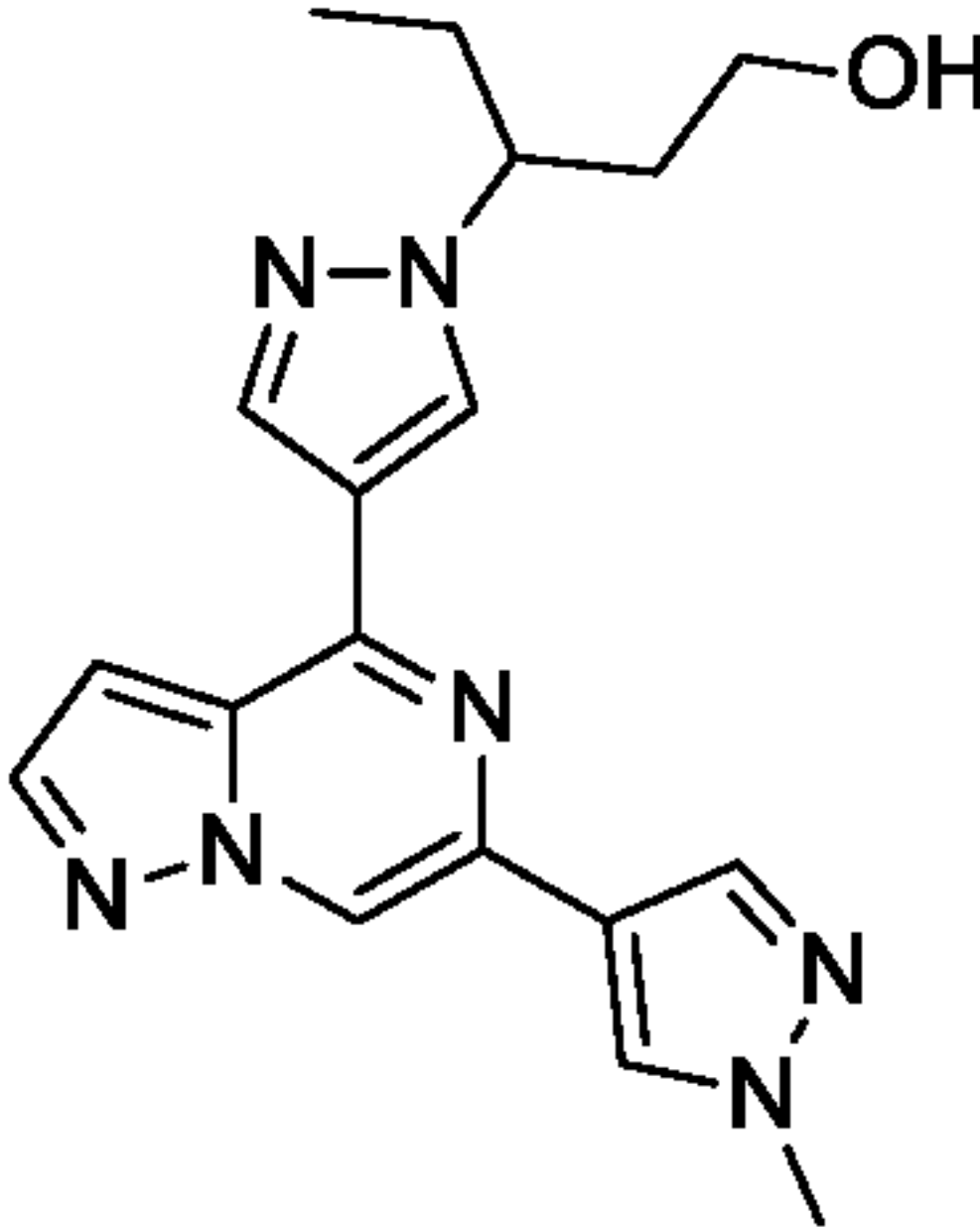
2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1-



【0249】 向 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸第三丁酯(0.05 g, 0.12 mmol)於異丙醇(1 mL)中之溶液中添加 NaBH₄ (0.014 g, 0.37 mmol), 且在室溫下將反應混合物攪拌 5 小時。將反應混合物傾入水中且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌有機層, 經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0%至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物, 得到 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)

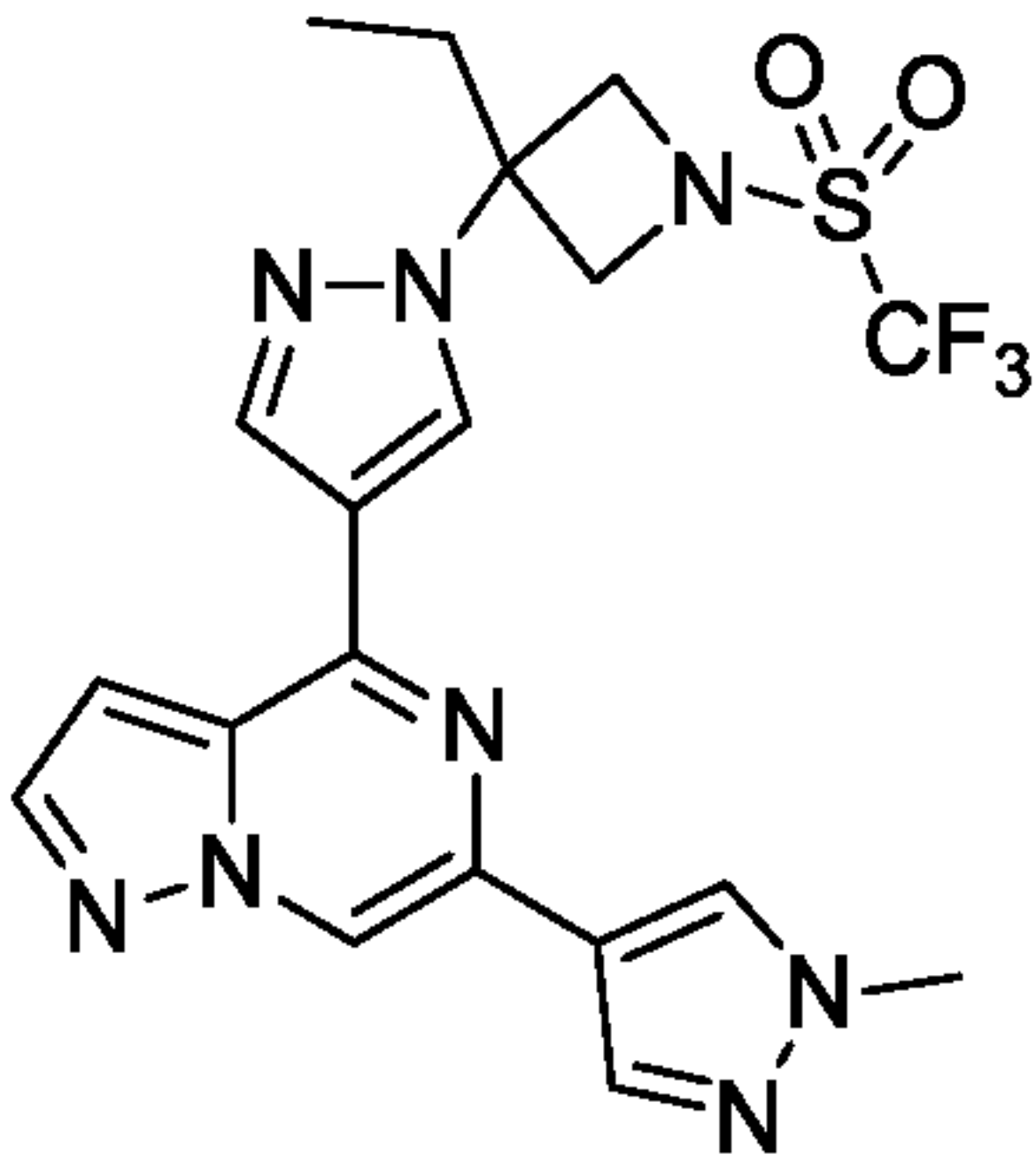
丁-1-醇(0.013 g , 0.039 mmol , 31%產率)。質譜(apci) m/z = 338.1 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0250】 根據針對實例 45 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
46		2-(4-(6-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -4- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基)丙 -1-醇	質譜(apci) m/z = 324.1 (M+H)
47		3-(4-(6-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -4- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基)戊 -1-醇	質譜(apci) m/z = 352.1 (M+H)

實例48

4-(1-(3-乙基-1-((三氟甲基)磺酰基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶



【0251】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(1.0 g, 3.7 mmol)、3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(2.01 g , 4.6 mmol)、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPHOS) (353 mg , 0.74 mmol)及 Pd₂(dba)₃ (170 mg , 0.19 mmol)合併在 THF (15 mL)中且用 K₂CO₃ (7.4 mL , 2.0 M , 14.8 mmol)處理。密封反應容器，置於 80℃油浴中並且攪

拌隔夜。通過具有 EtOAc 之 GF/F 紙過濾反應混合物且用水洗滌。分離濾液層且用 EtOAc (2×50 mL) 萃取水層。用鹽水(50 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20%丙酮/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之 3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(1.47 g，78.3%產率)。

【0252】 步驟 B：將 3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-甲酸第三丁酯(1.47 g，2.9 mmol)於 CH₂Cl₂ (20 mL)中之溶液用 5-6 N HCl/異丙醇(10 mL)處理。允許反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-3-基)乙酸乙酯二鹽酸鹽(1.56 g，112%產率)。

【0253】 步驟 C：向 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-3-基)乙酸乙酯二鹽酸鹽(1.39 g，2.9 mmol)於 CH₂Cl₂ (50 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(2.02 mL，14.5 mmol)，並且將所得溶液冷卻至 0°C 且用三氟甲磺醯氯(340 µL，3.19 mmol)逐滴處理。在 0°C 下將反應混合物攪拌 2 小時。用三氟甲磺醯氯(200 µL)處理反應混合物且再攪拌 30 分鐘。使反應混合物分配在飽和 NaHCO₃ 水溶液(50 mL)與 CH₂Cl₂ (50 mL)之間且用 CH₂Cl₂ 萃取水層。用鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈米色發泡體狀之 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)乙酸乙酯(1.54 g，98.6%產率)。

【0254】 步驟 D：在 0°C 下經 3 分鐘向 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)乙酸乙酯(1.0 g，1.86 mmol)於 THF (50 mL)中之懸浮液中逐滴添加 LiAlH₄ (1.11 mL，1.0 M，1.11 mmol)。1 小時之後，添加 0.5 mL LiAlH₄ 並且將反應混合物攪拌 10 分鐘。用十水合硫酸鈉淬滅反應混合物，在室溫下攪拌 30 分鐘，隨後經由 GF/F 紙過濾並濃縮。經矽膠(2.5% MeOH/CH₂Cl₂)

純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)乙醇 (394 mg, 42.7%產率)。

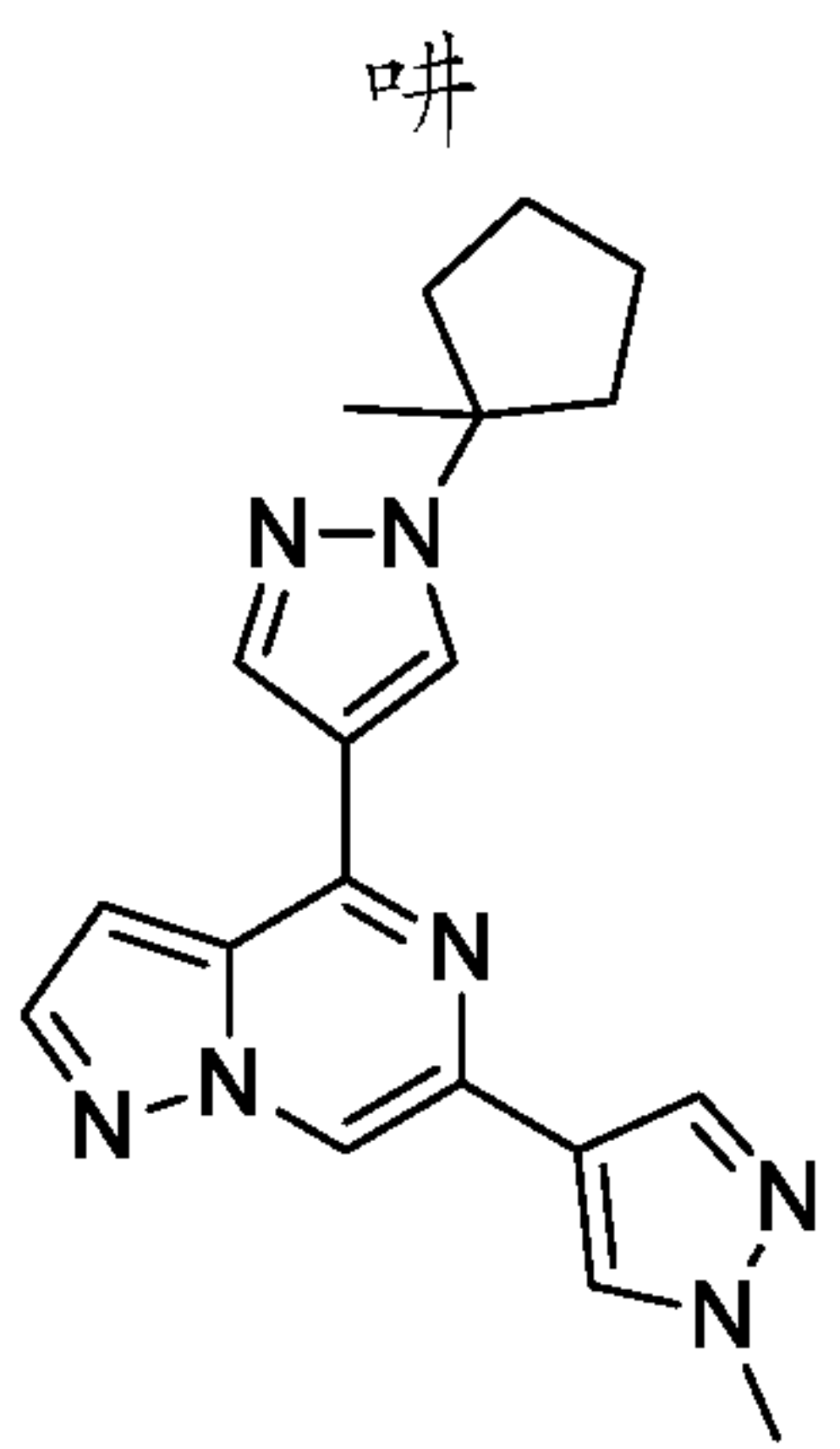
【0255】 步驟 E：將 2-(3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)乙醇 (50 mg, 0.10 mmol) 及全溴甲烷 (67 mg, 0.20 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (1 mL) 中。添加三苯基膦 (53 mg, 0.20 mmol) 且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。直接經矽膠 (70% EtOAc/己烷) 純化反應混合物，得到含一些 P(O)Ph₃ 之粗製 4-(1-(3-(2-溴乙基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (81 mg, 0.14 mmol, 144%產率)。

【0256】 步驟 F：將 4-(1-(3-(2-溴乙基)-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (56 mg, 0.10 mmol) 溶解於 THF (1 mL) 中且添加 2-甲基丙-2-醇鉀 (200 μL, 0.20 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 15 分鐘。用 NH₄OAc 水溶液淬滅反應混合物。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠 (80% EtOAc/己烷) 純化殘餘物，隨後進行逆相層析法 (C18, 10% 至 95% CH₃CN/水)，得到呈白色發泡體狀之 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1-((三氟甲基)磺醯基)-3-乙基氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (18 mg, 0.038 mmol, 38%產率)。

【0257】 步驟 G：將 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1-((三氟甲基)磺醯基)-3-乙基氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (18 mg, 0.0376 mmol) 溶解於 MeOH/EtOAc (2:1) 中且添加 10% Pd/C，並且在氫氣氛圍下攪拌 1 小時。經 Celite® 過濾反應混合物並濃縮，得到呈褐色固體狀之 4-(1-(3-乙基-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶 (14.8 mg, 0.0308 mmol, 81.9%產率)。質譜 (apci) m/z = 481.1 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例49

6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1-甲基環戊基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡



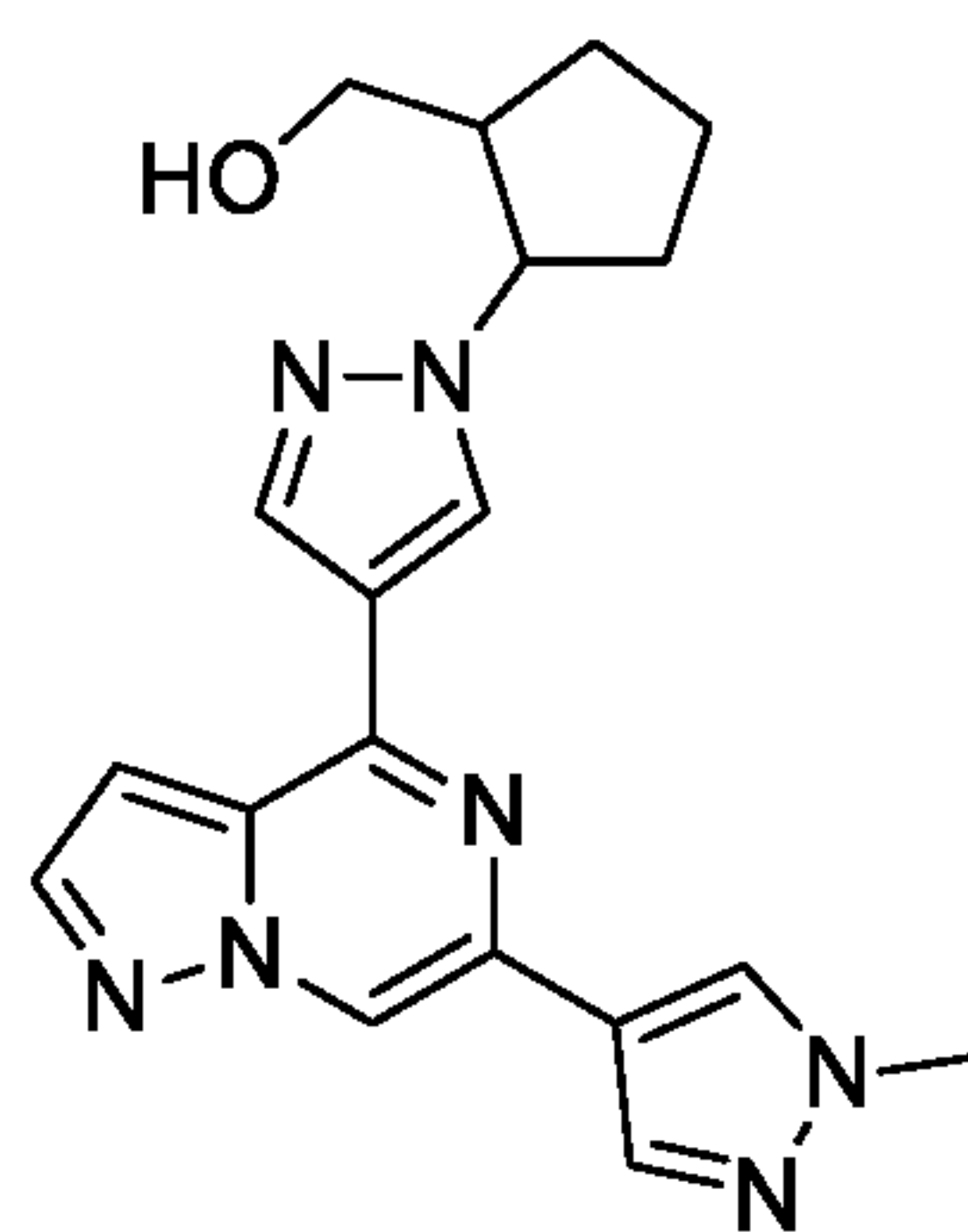
【0258】 將 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.100 g，0.377 mmol)及亞甲基環戊烷(0.992 mL，9.42 mmol)合併在 3 mL TFA 中。反應混合物在添加後開始回流。濃縮反應混合物且使殘餘物分配在 EtOAc (50 mL)與 1 M NaOH (20 mL)之間。用水及鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%丙酮/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1-甲基環戊基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.068 g，0.194 mmol，51.4%產率)。質譜(apci) m/z = 348.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.68 (s, 3H)。

【0259】 根據針對實例 49 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
50		6-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)-4-(1-(3- 甲 基 戊 -3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶	質譜(apci) m/z = 350.2 (M+H).

實例51

(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環戊基)甲醇

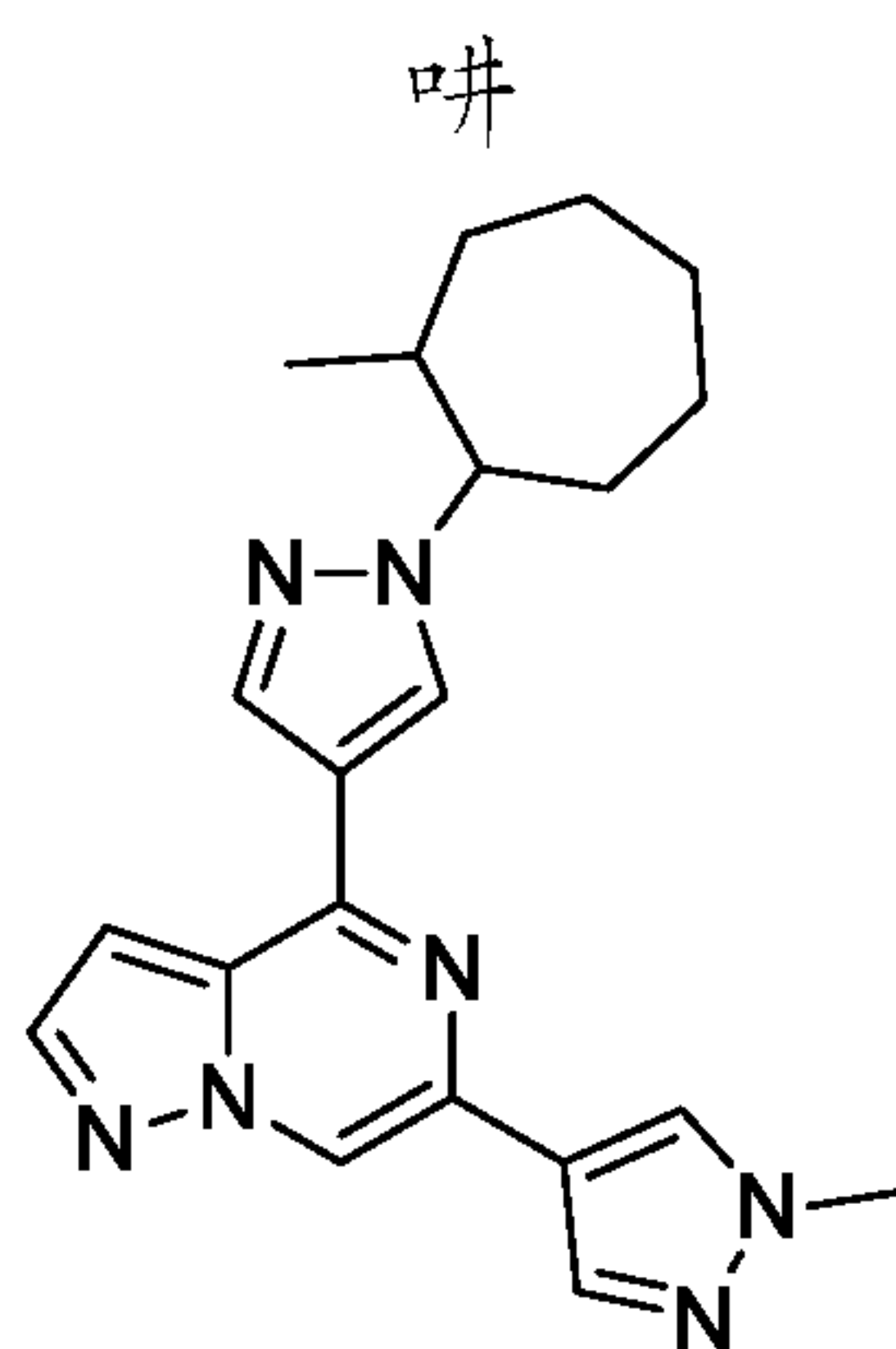


【0260】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(0.565 g, 2.09 mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)環戊烷甲酸甲酯(0.670 g, 2.09 mmol)及 K_2CO_3 (4.18 mL, 8.37 mmol)於二噁烷 50 mL 中之溶液用氮氣脫氣 5 分鐘。添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.192 g, 0.209 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(0.200 g, 0.418 mmol)，並且將反應混合物脫氣 5 分鐘，隨後加熱至 80℃隔夜。使反應混合物分配在水(50 mL)與 EtOAc (100 mL)之間。用鹽水洗滌有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。藉由逆相層析法(C18, 5%至 95% CH_3CN /水)純化殘餘物，得到 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊烷甲酸甲酯(0.40 g, 48.8%產率)。

【0261】 步驟 B：將 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊烷甲酸甲酯(0.150 g, 0.38 mmol)與 4 mL THF 合併，並且冷卻至-40℃。緩慢添加 $LiAlH_4$ (0.38 mL, 0.38 mmol)且將反應混合物攪拌 1 小時。向冷反應混合物中添加過量十水合硫酸鈉，且攪拌反應混合物並允許升溫至室溫。1 小時之後，用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，經由耐綸膜過濾並濃縮，得到(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊基)甲醇(0.118 g, 0.299 mmol, 78%產率)。質譜(apci) $m/z = 364.1$ ($M+H$)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (非對映異構體之 1:1 混合物) 8.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 4.10 (m, 0.5H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.14-1.45 (m, 5H)。

實例52

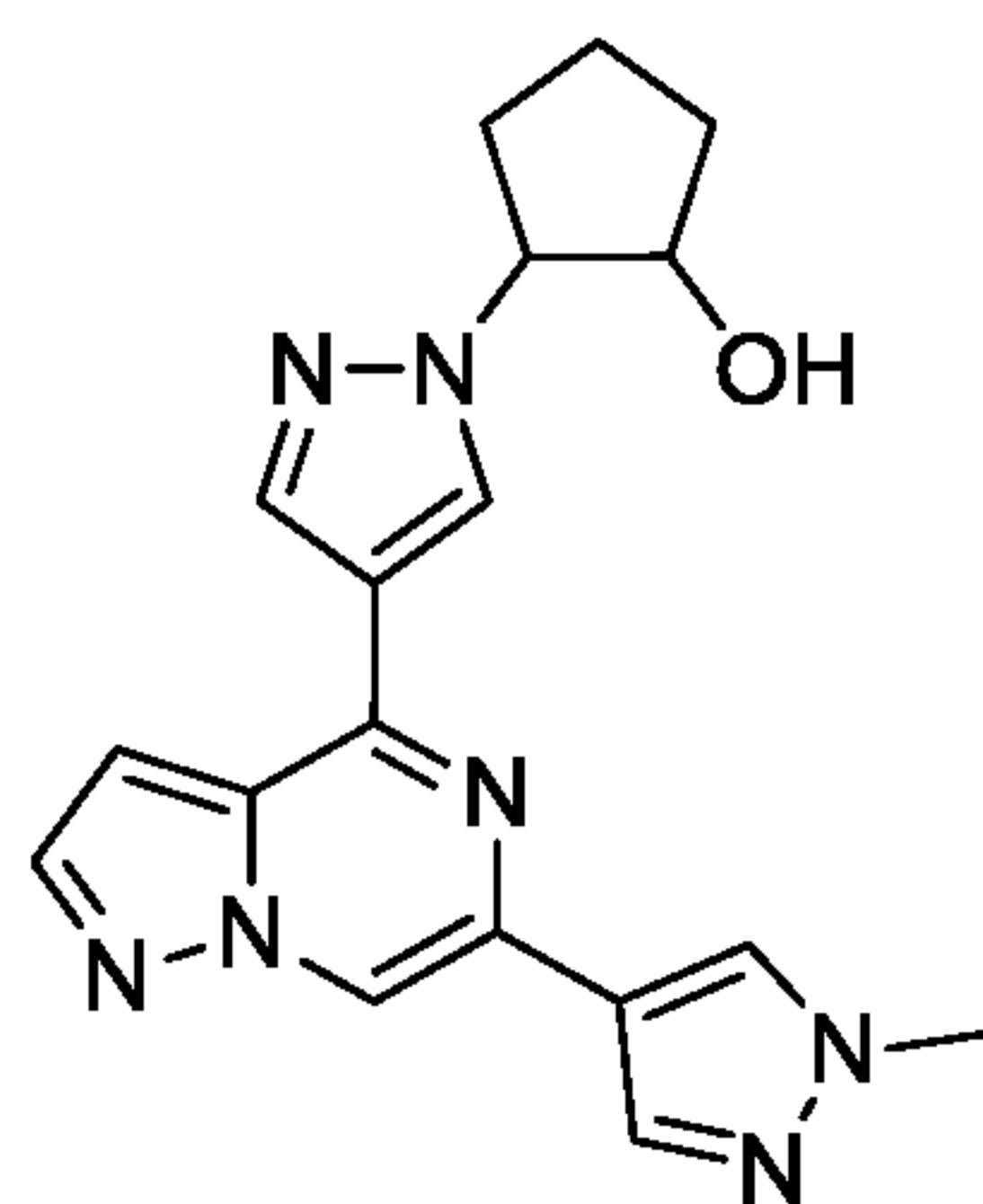
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(2-甲基環庚基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡



【0262】 將 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(50 mg, 0.19 mmol)及甲磺酸 2-甲基環庚酯(58 mg, 0.28 mmol)於 DMA (2 mL)中之溶液用碳酸鉀(123 mg, 0.38 mmol)處理，隨後在密封管中在 80 °C 下攪拌 24 小時。使反應混合物分配在水(30 mL)與 EtOAc (20 mL)之間且用 EtOAc 萃取水層。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%丙酮/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(2-甲基環庚基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.035 g, 49%產率)。質譜(apci) $m/z = 376.2$ (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ (非對映異構體之 1:1 混合物) 8.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.55 (dt, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (td, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 0.5H), 2.45-2.20 (m, 3H), 1.95-1.40 (m, 9H), 1.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.5H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5 H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

實例53

2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇



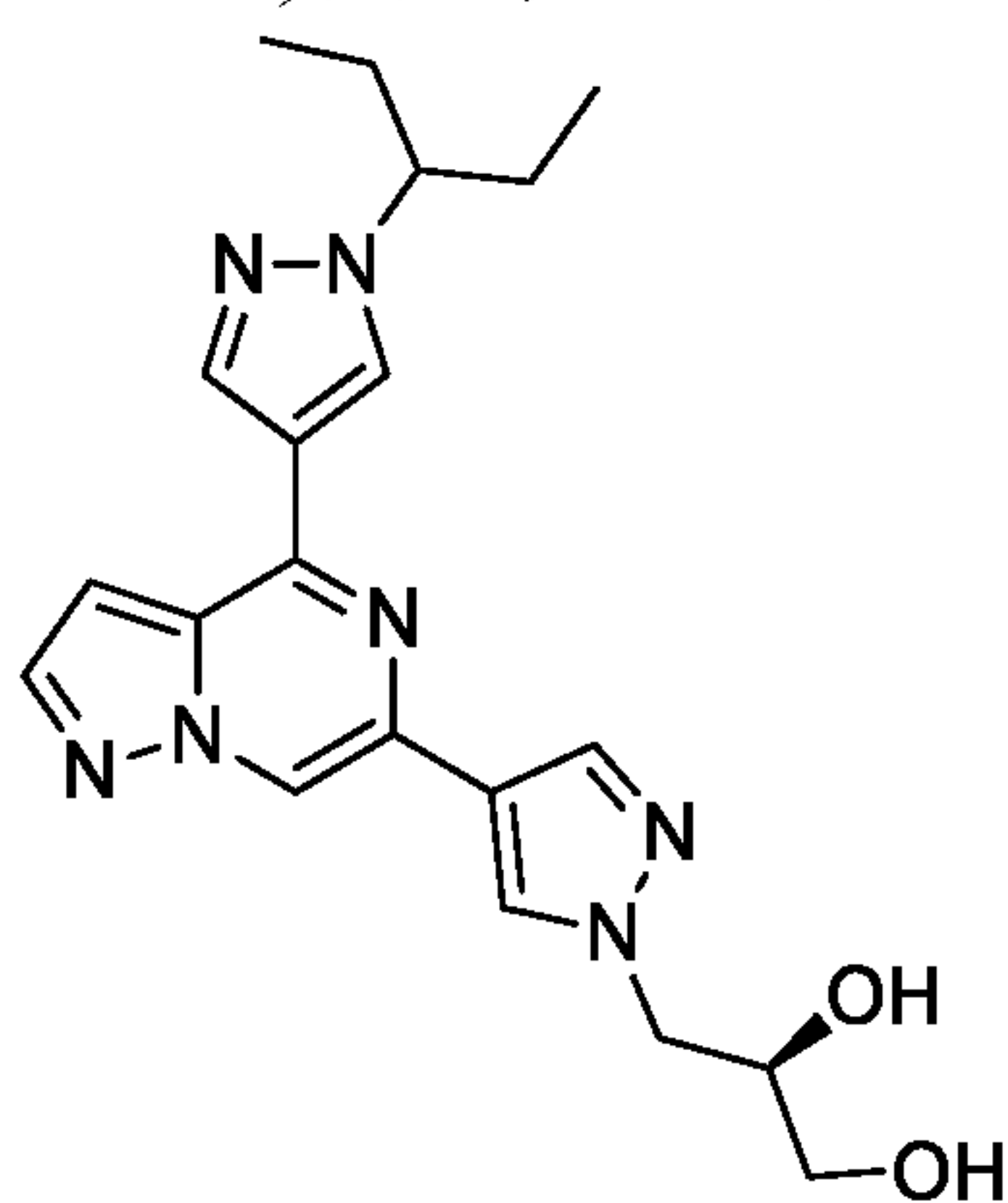
【0263】 步驟 A：在室溫下，在 1 mL 乙腈中合併 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.025 g, 0.0942 mmol)、2-氯環戊酮(0.0168 g, 0.141 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.0281 mL，

0.188 mmol)。將反應混合物密封在氮氣下且加熱至 80℃隔夜。濃縮反應混合物且經矽膠(20% 丙酮/CH₂Cl₂)純化，得到 2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊酮(14 mg，38%產率)。

【0264】 步驟B：在0℃下，在1 mL MeOH中合併2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊酮(0.012 g，0.035 mmol)與NaBH₄ (0.0039 g，0.10 mmol)。允許反應混合物升溫至室溫且攪拌3小時。用3滴50% NaOH水溶液淬滅反應混合物。20分鐘之後，用3滴TFA淬滅反應混合物，且藉由逆相層析法(C18，5%至95% CH₃CN/水+0.1% TFA)進行純化，得到呈非對映異構體混合物形式之2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇(20 mg，166%產率)。質譜(apci) $m/z = 350.2$ (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.49 (m, 0.5 H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 3.99 (m, 4H), 2.83 (m, 0.5 H), 2.51-1.85 (m, 4.5 H), 1.40-1.20 (m, 2H)。

實例54

(R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



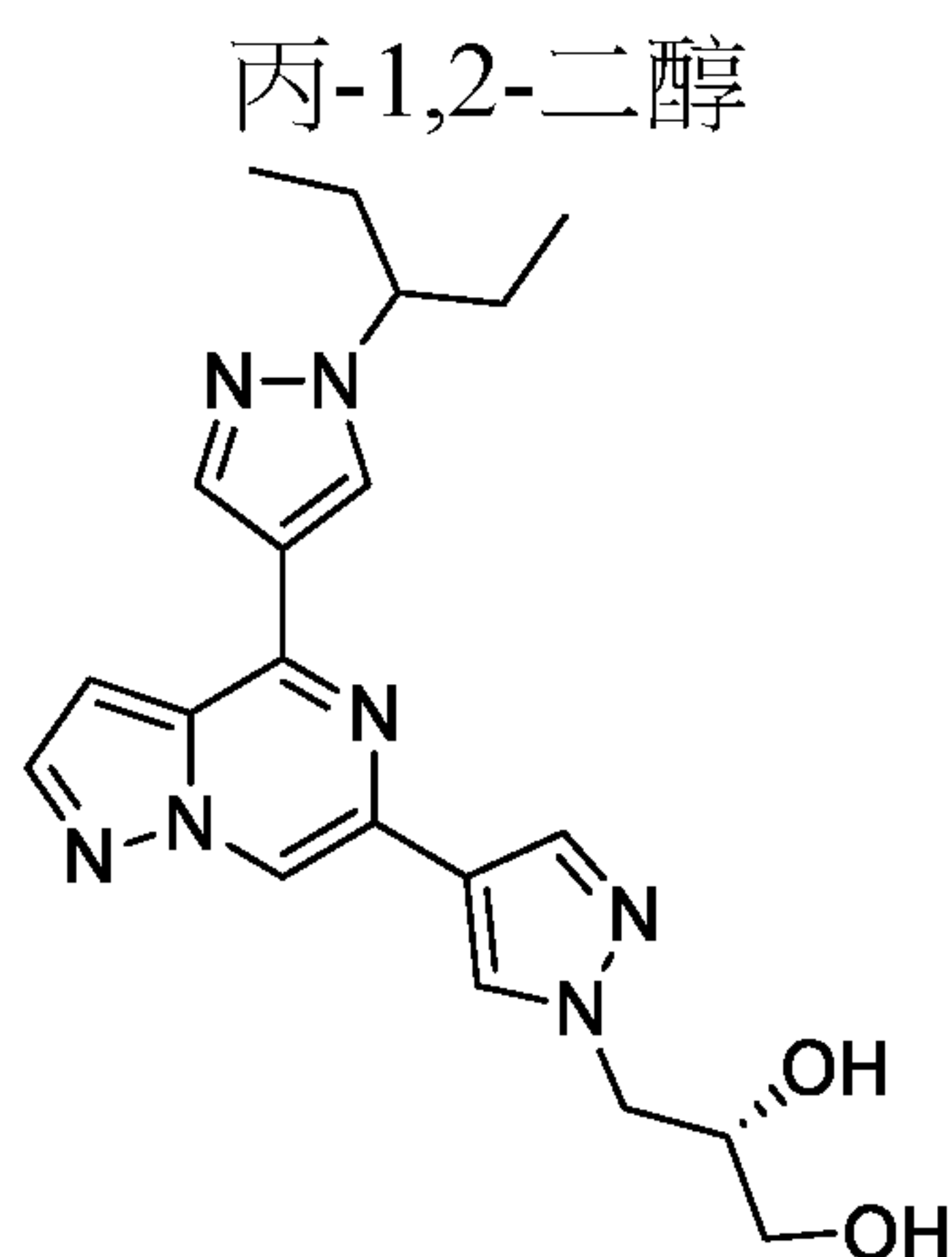
【0265】 步驟A：在氮氣下向4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.56 g，1.7 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加Cs₂CO₃ (1.1 g，3.5 mmol)及(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (0.52 g，3.5 mmol)，並且將反應混合物加熱至80℃隔夜。用EtOAc稀釋反應混合物且用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。經矽膠(0至70% EtOAc/CH₂Cl₂)純化所得物質，得到(R)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)

甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶。

【0266】 步驟 B：向含(R)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.4 g, 0.92 mmol)之異丙醇(10 mL)中添加 4 滴 12 M HCl，並且將反應混合物加熱至 55°C 後維持 2 小時。在真空中濃縮反應混合物且使殘餘物溶解於水中。使用 1 N NaOH 使水呈鹼性且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(0.25 g, 0.63 mmol, 69%產率)。質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

實例55

(S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)

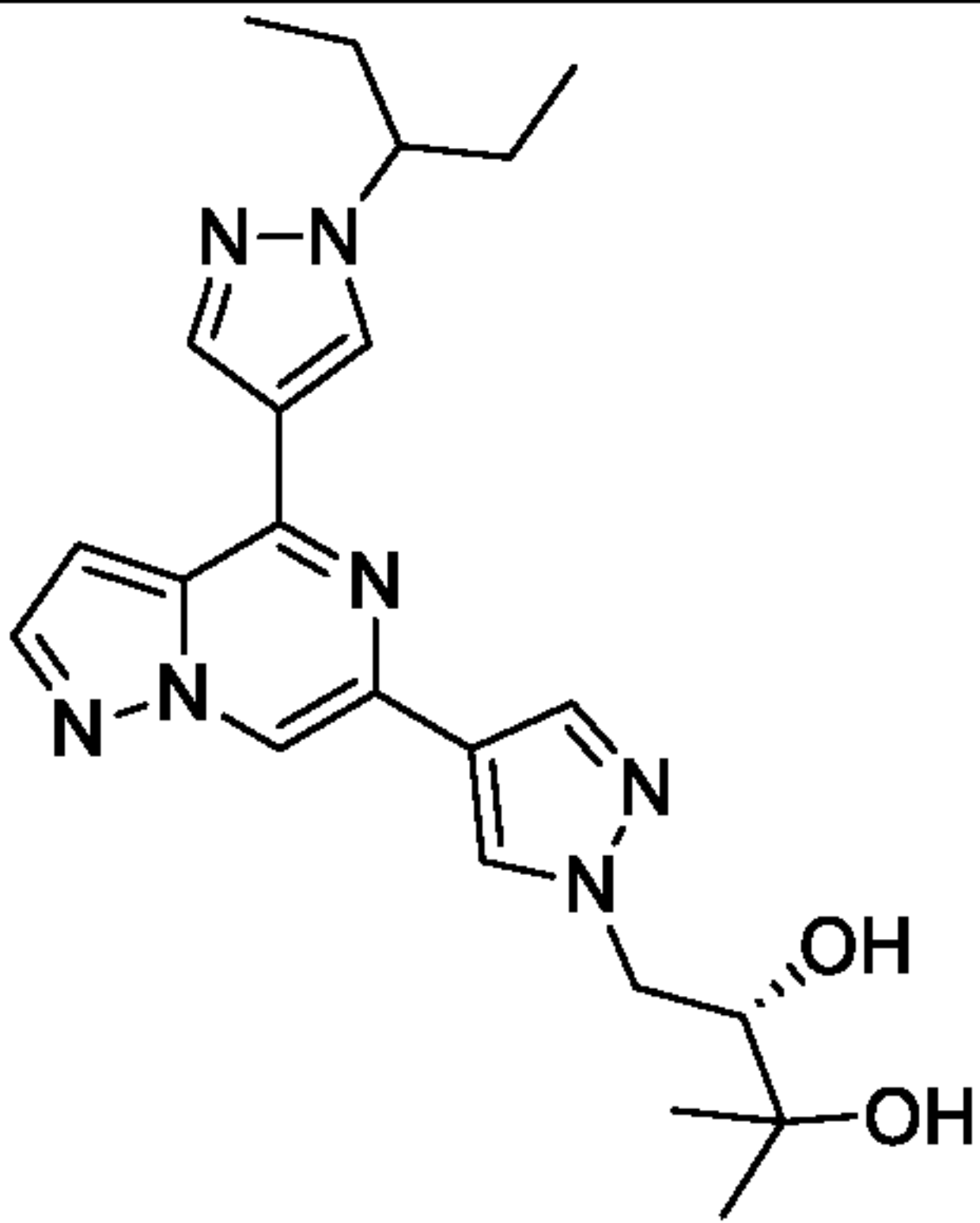
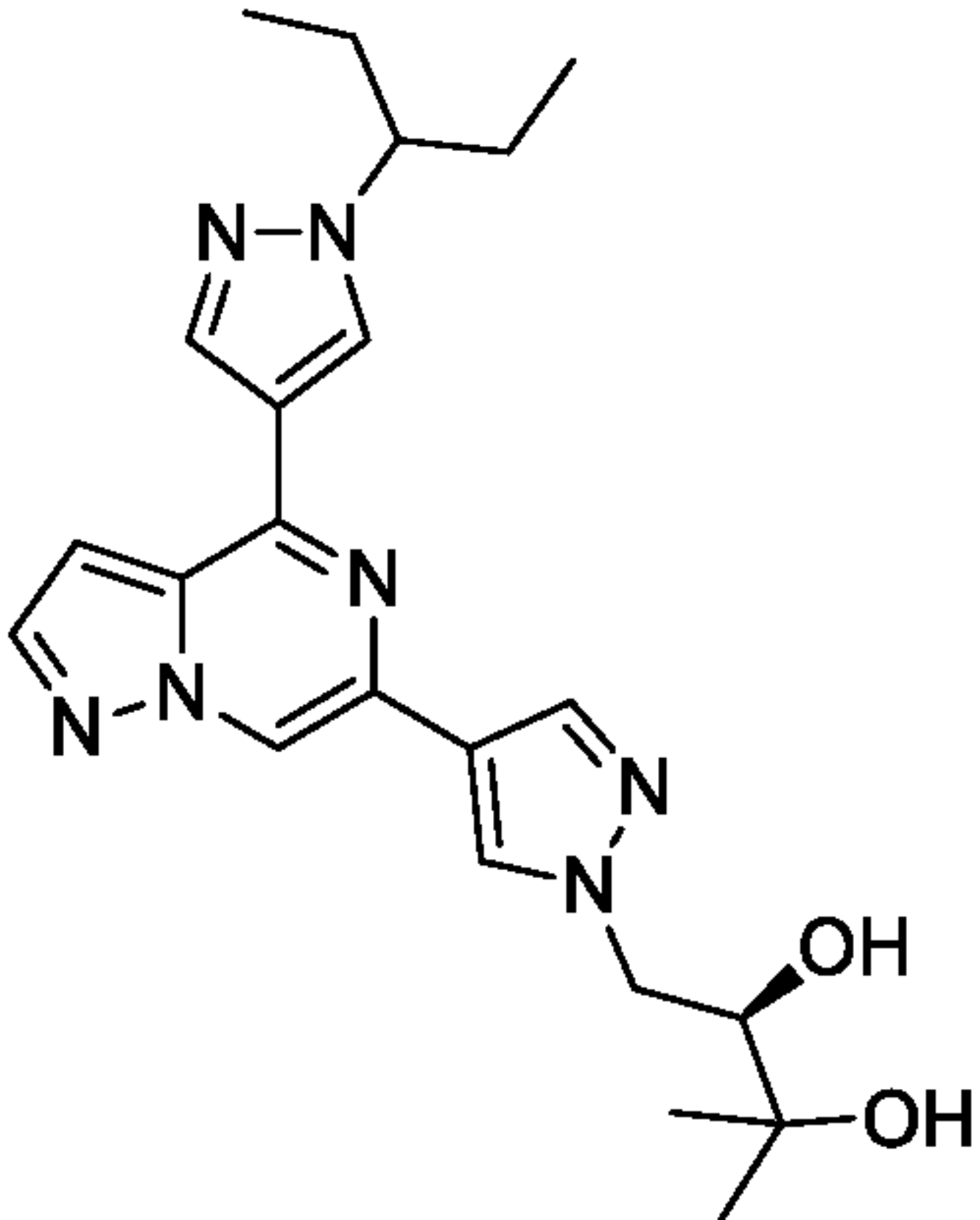


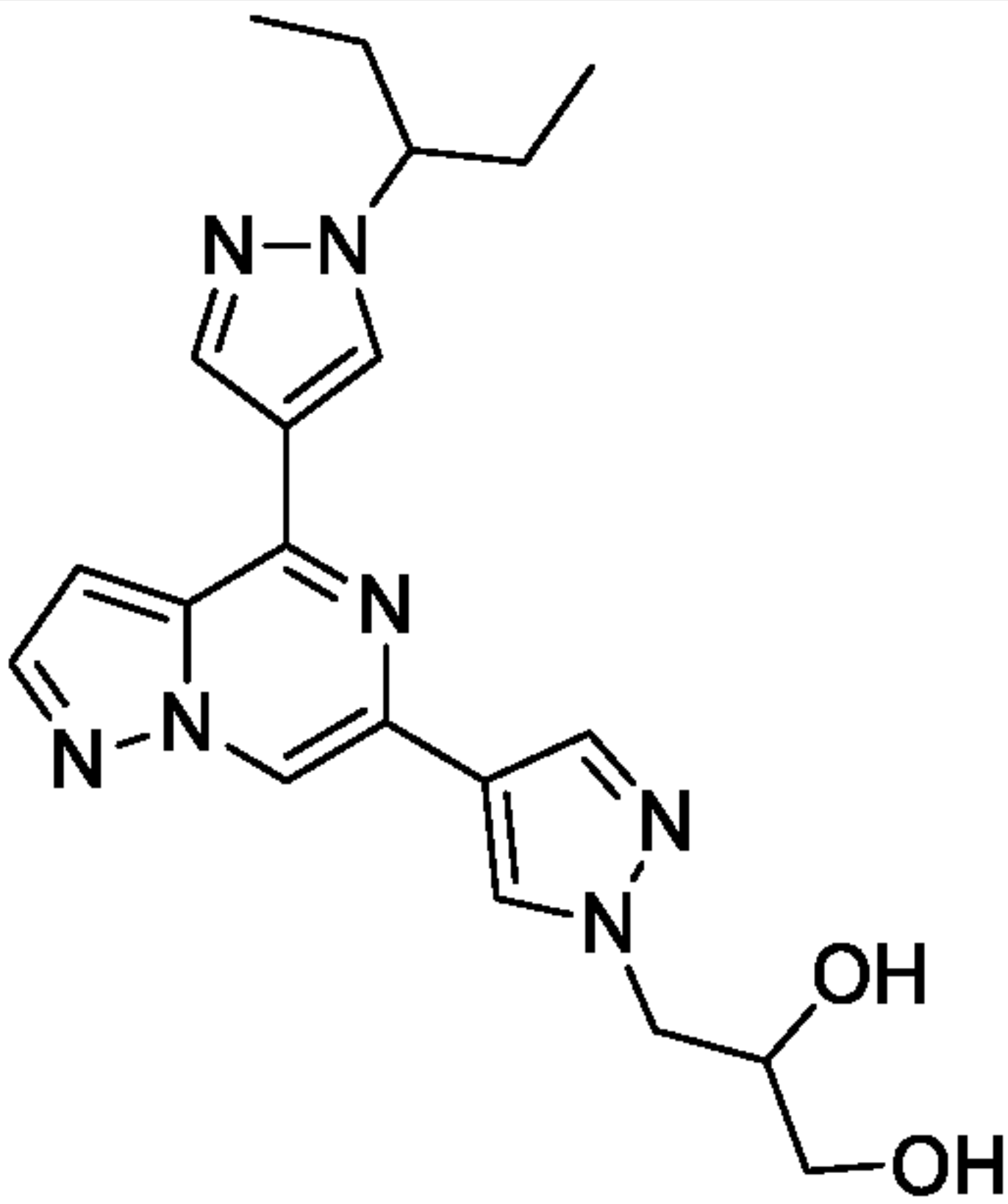
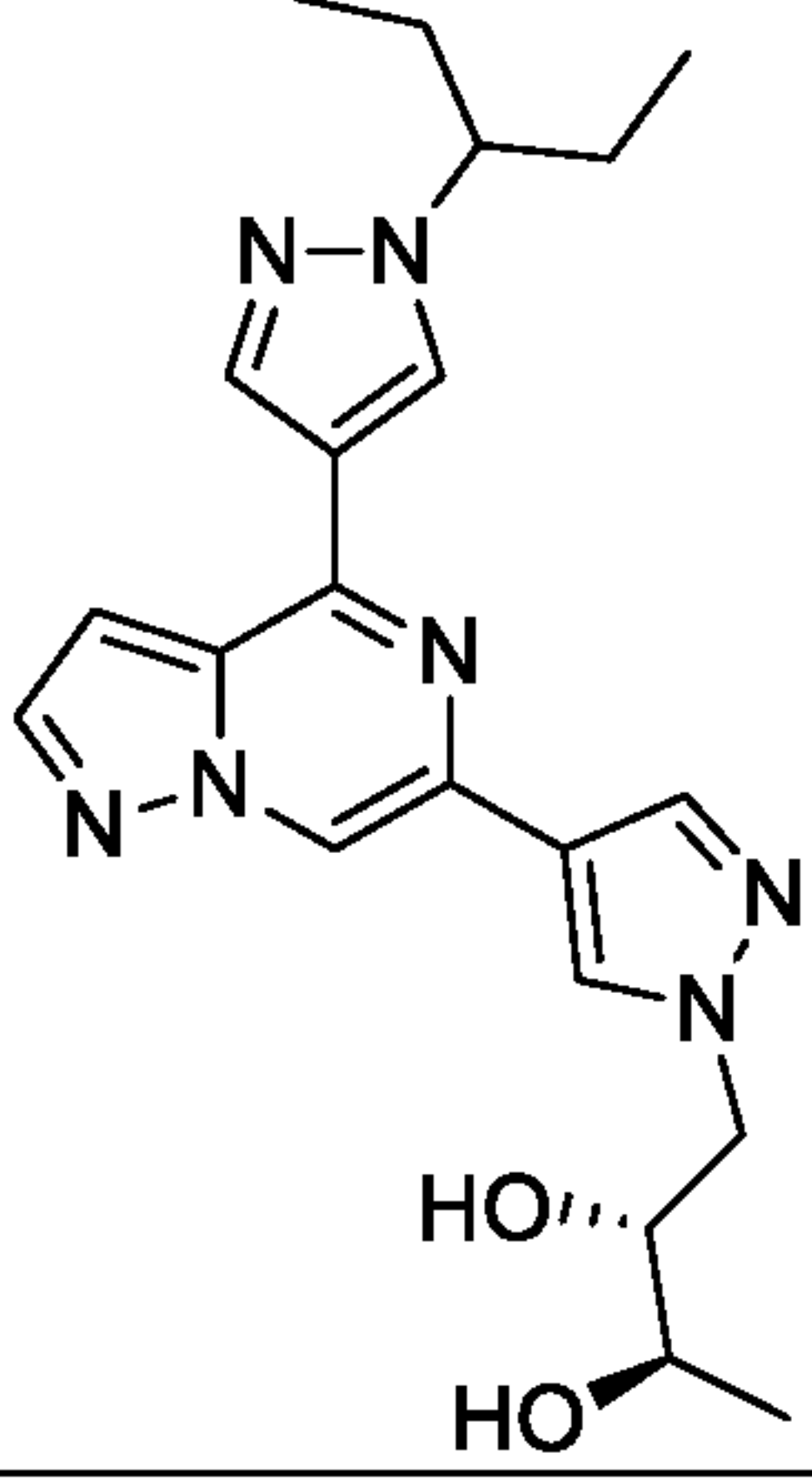
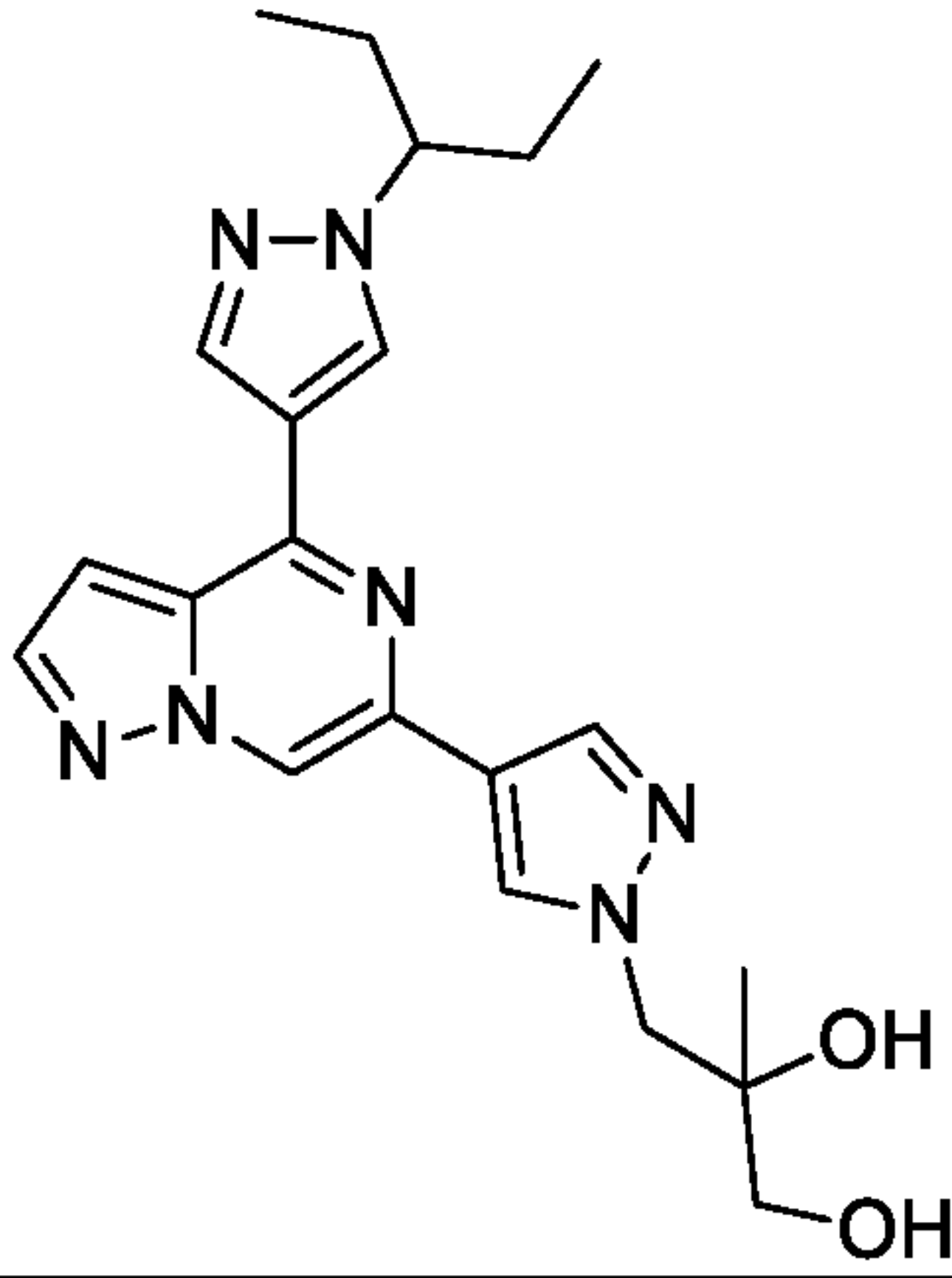
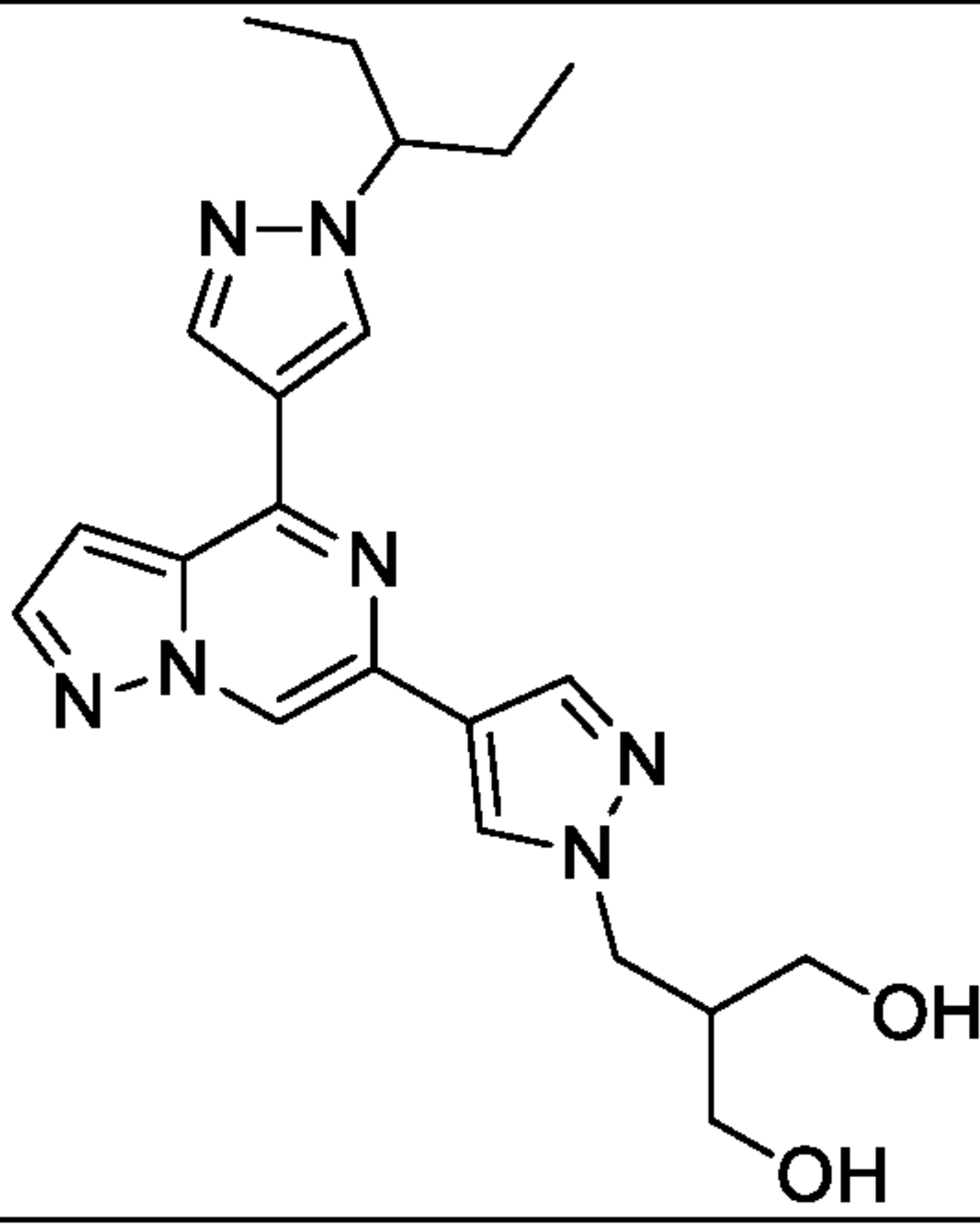
【0267】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.5 g, 2 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加(R)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(0.5 g, 3 mmol)及 Cs₂CO₃ (1 g, 3 mmol)，並且將反應混合物加熱至 70°C 隔夜。將反應混合物傾入水中且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到(S)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)

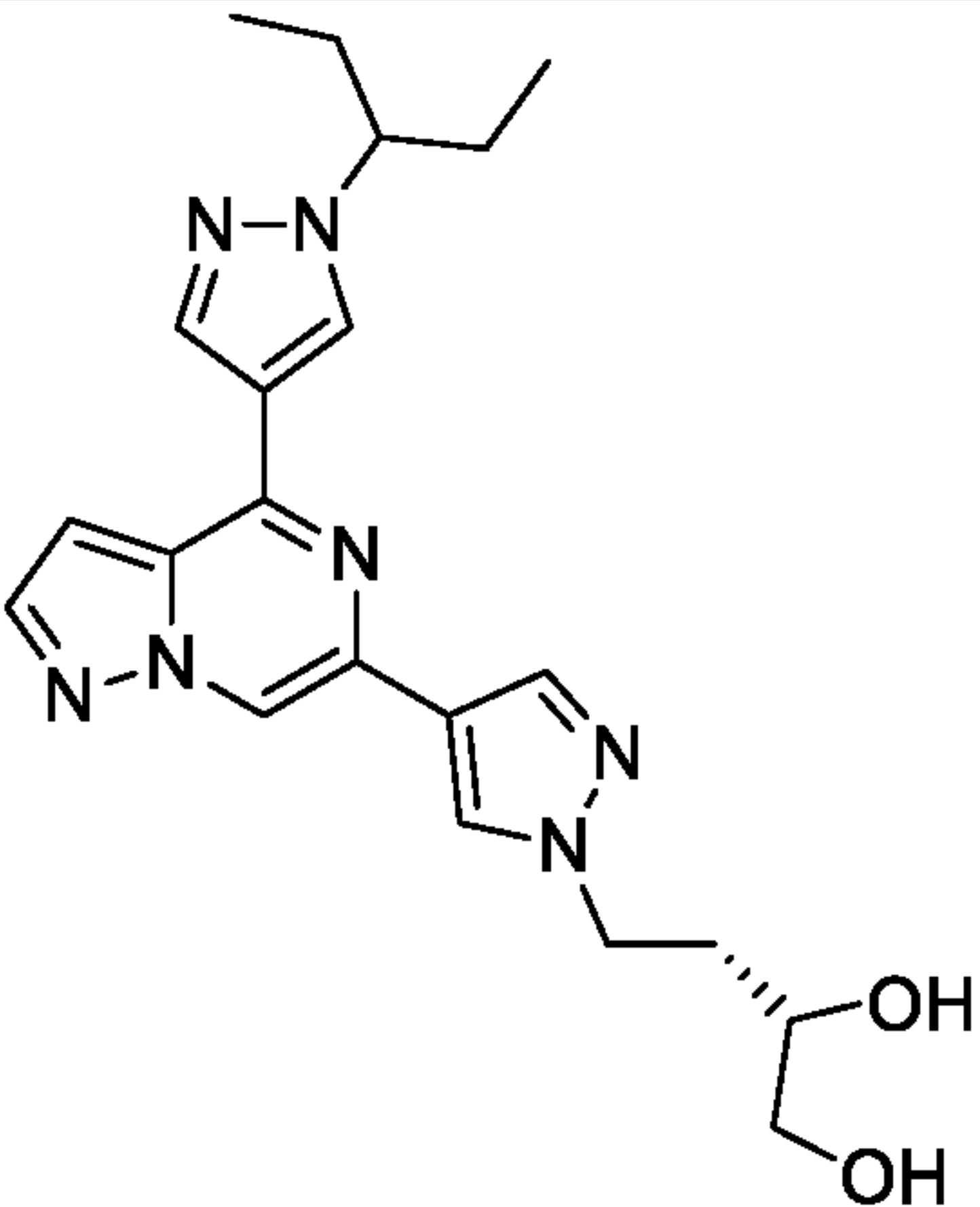
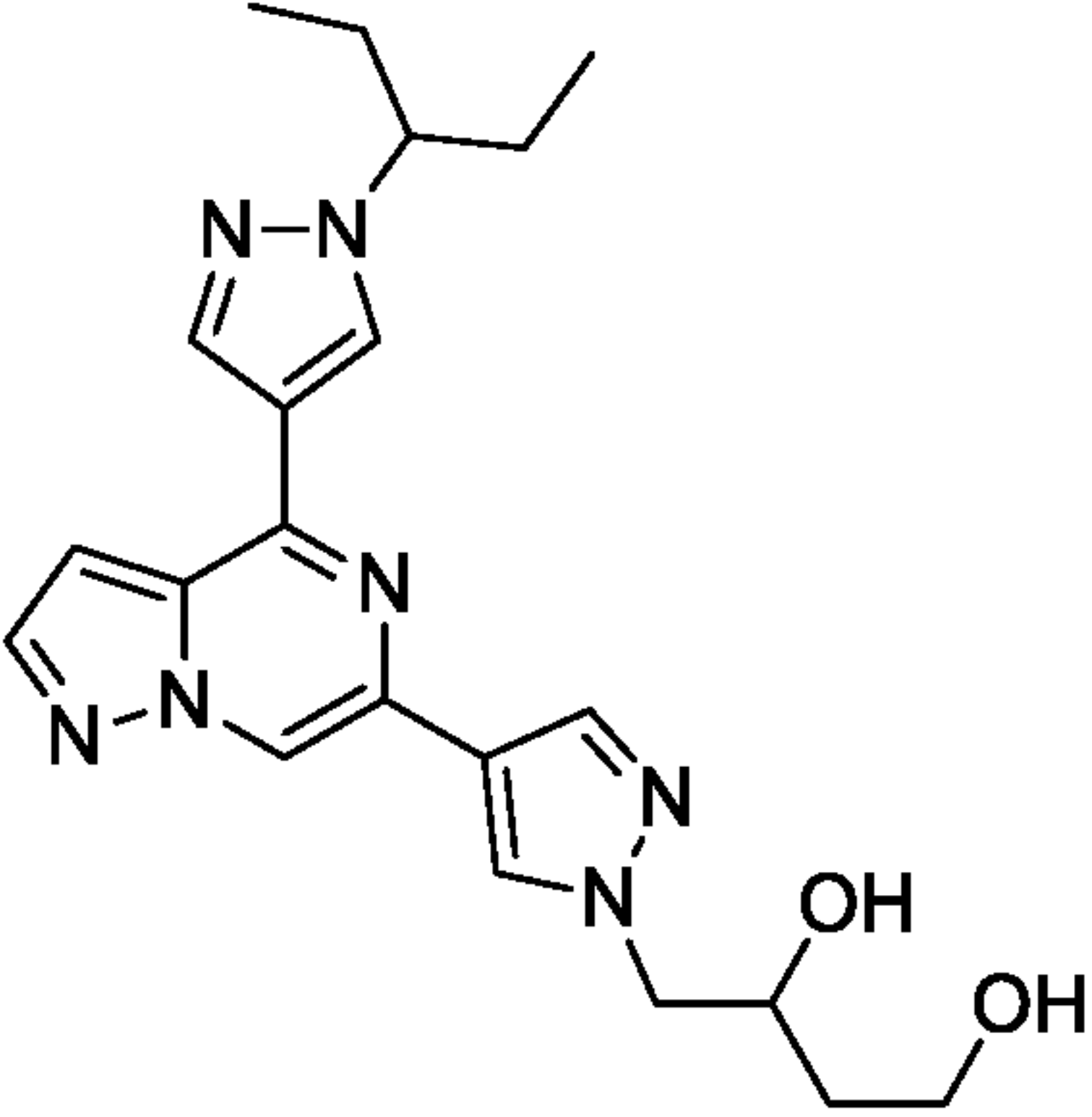
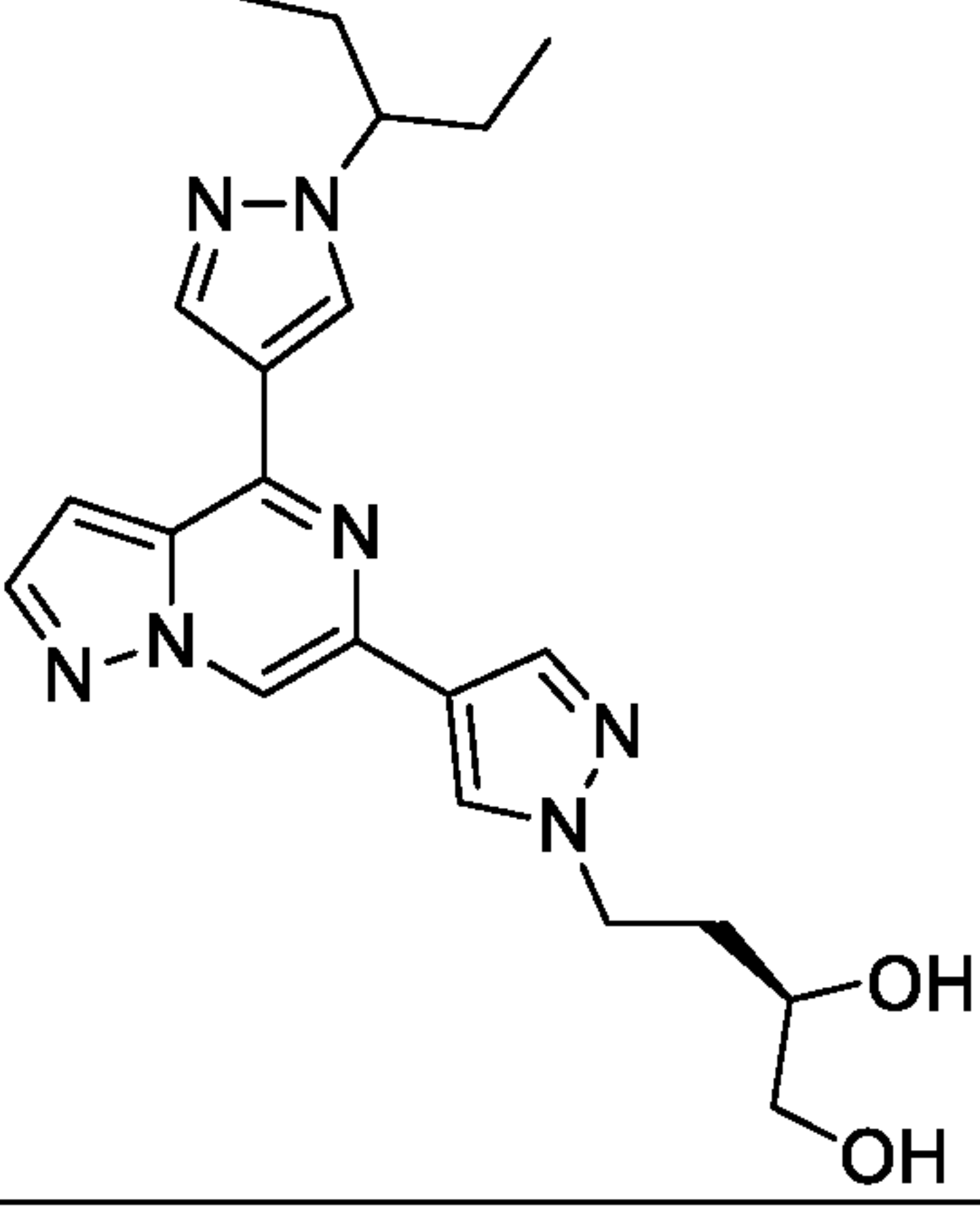
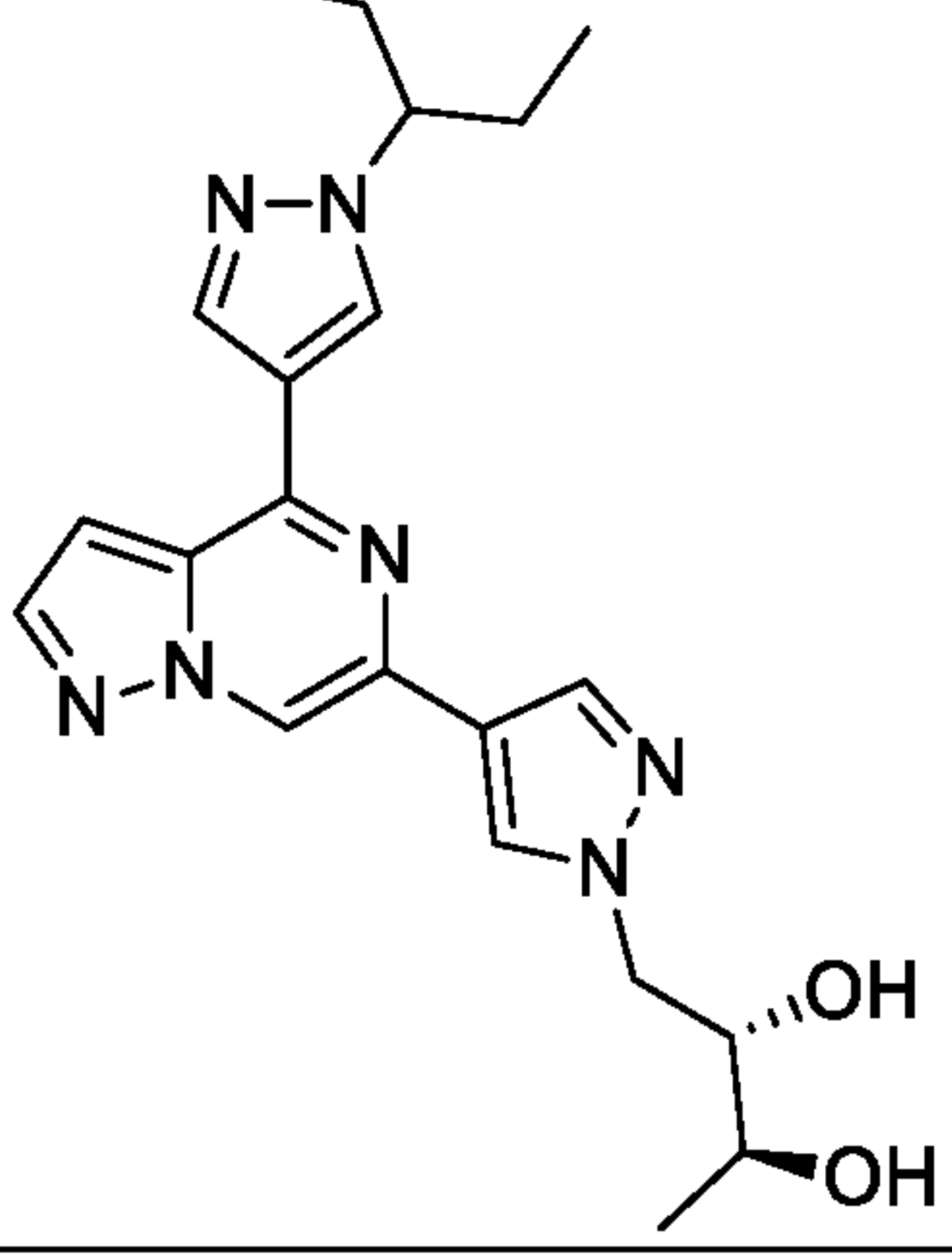
甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.4 g，0.9 mmol，59%產率)。

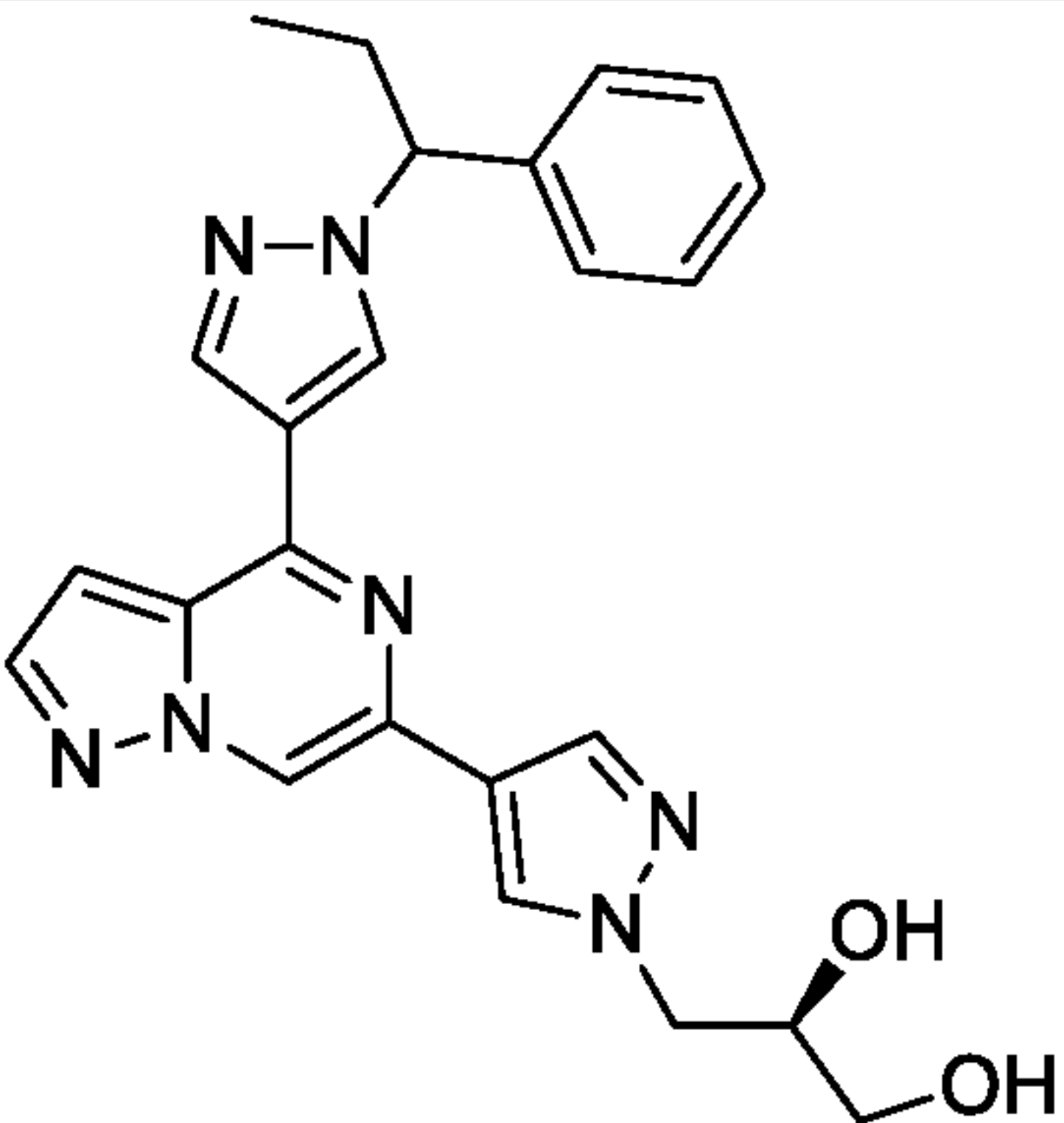
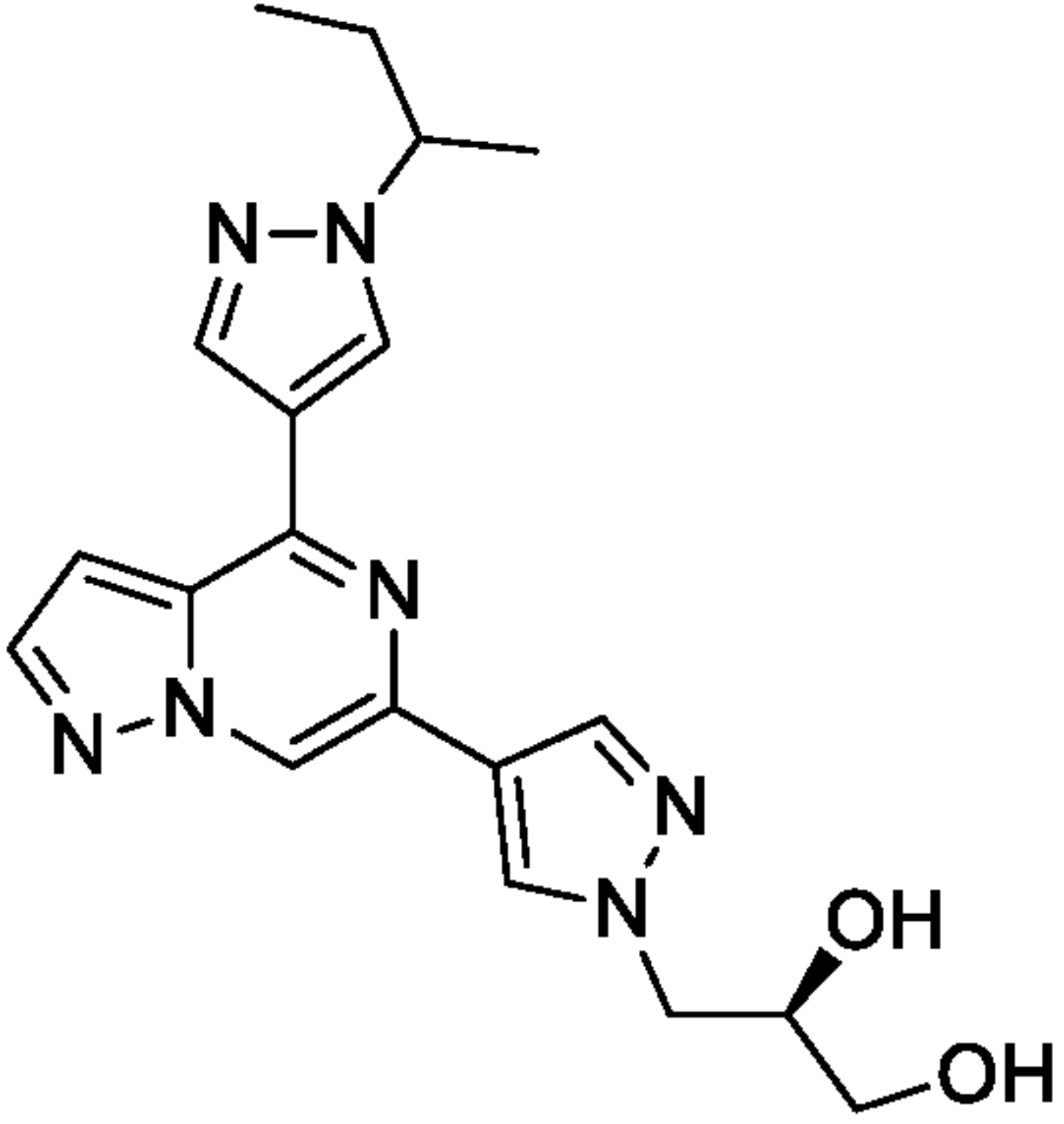
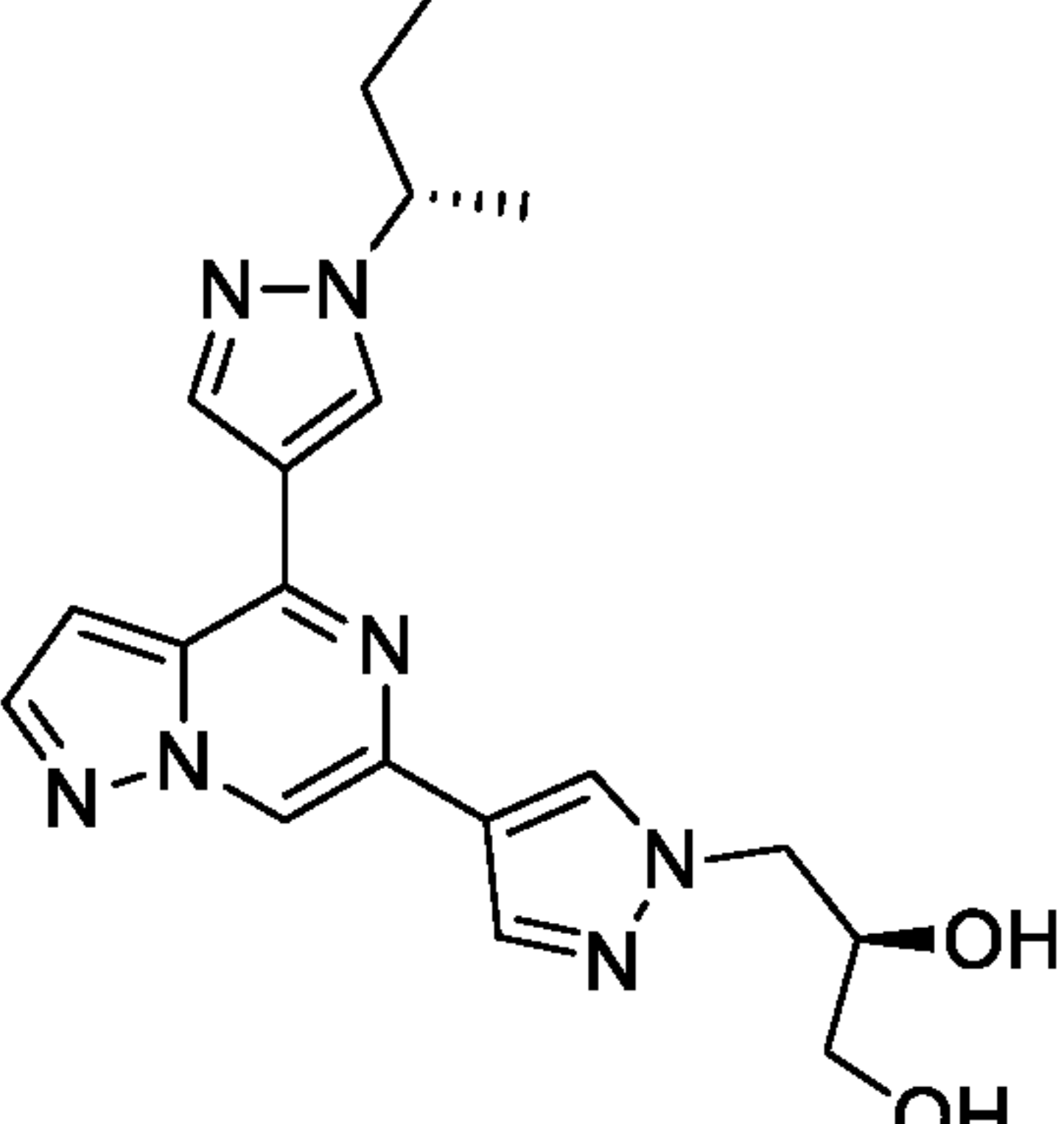
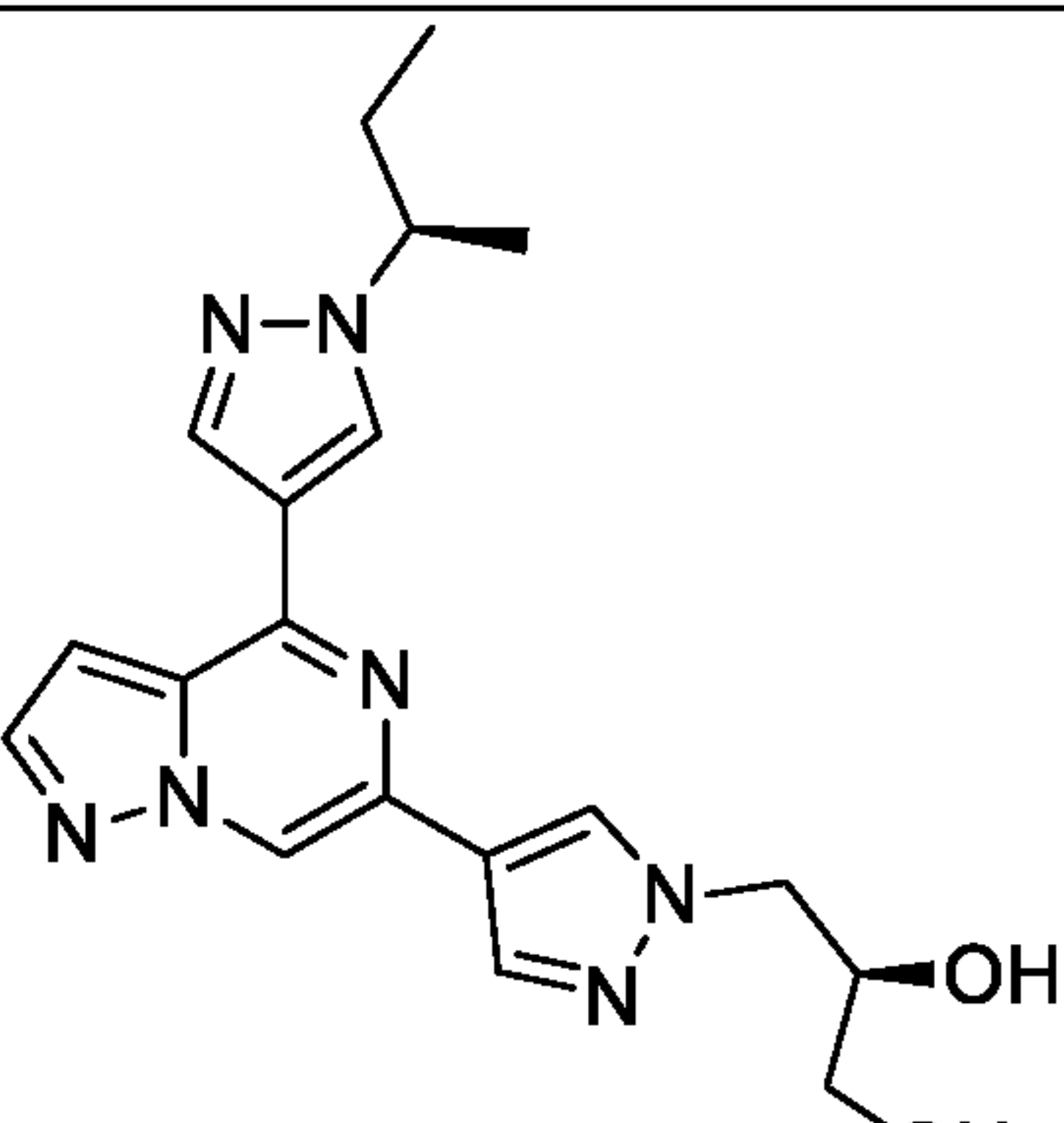
【0268】 步驟 B：向(S)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.4 g，0.918 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加 4 滴 HCl 且將反應混合物加熱至 60℃後維持 2 小時。濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與 1 N NaOH 之間。分離所合併之有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(1%至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到固體，與甲基第三丁基醚一起濕磨，得到(S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(0.118 g，0.298 mmol，32.5%產率)。質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.01 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

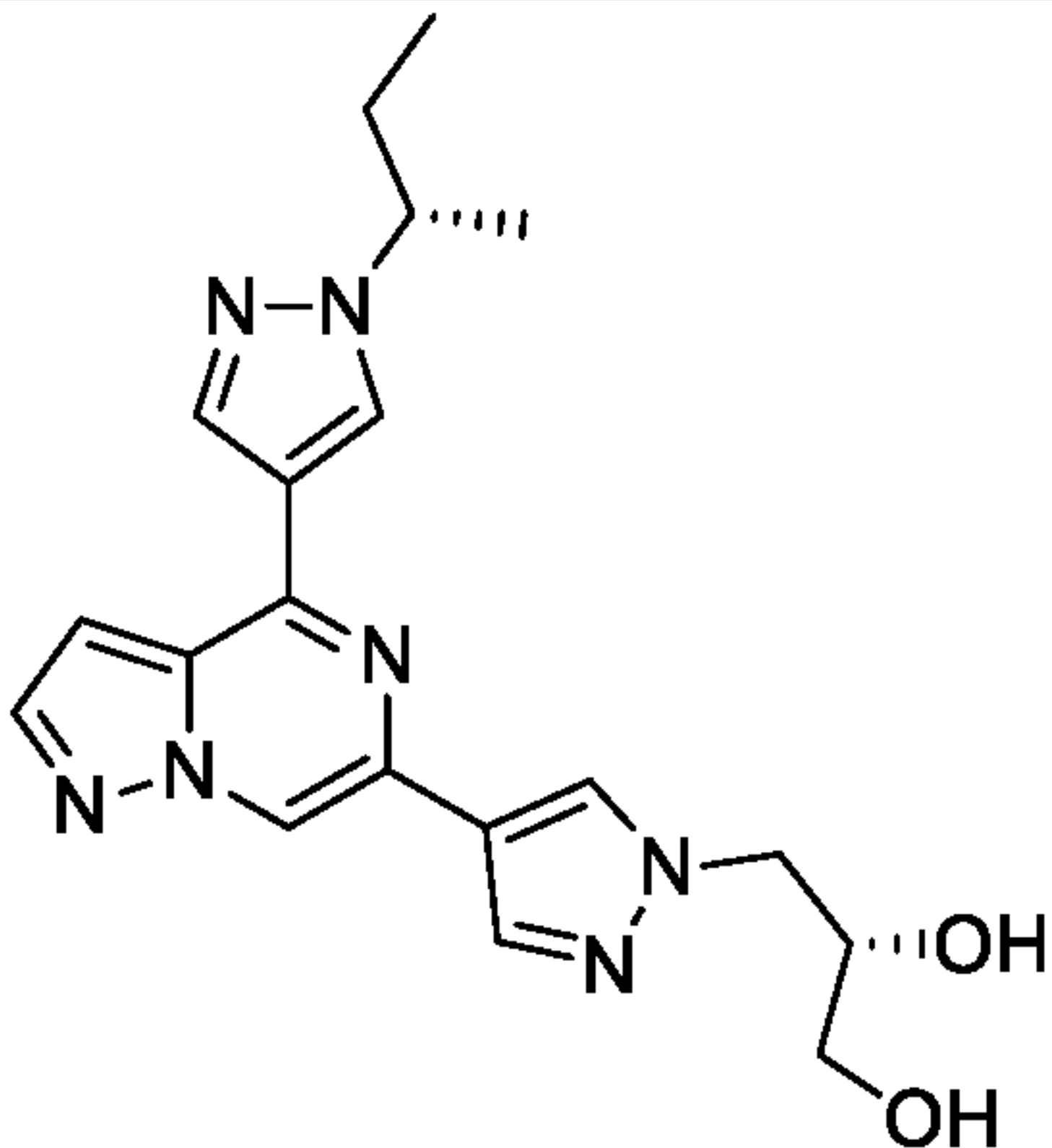
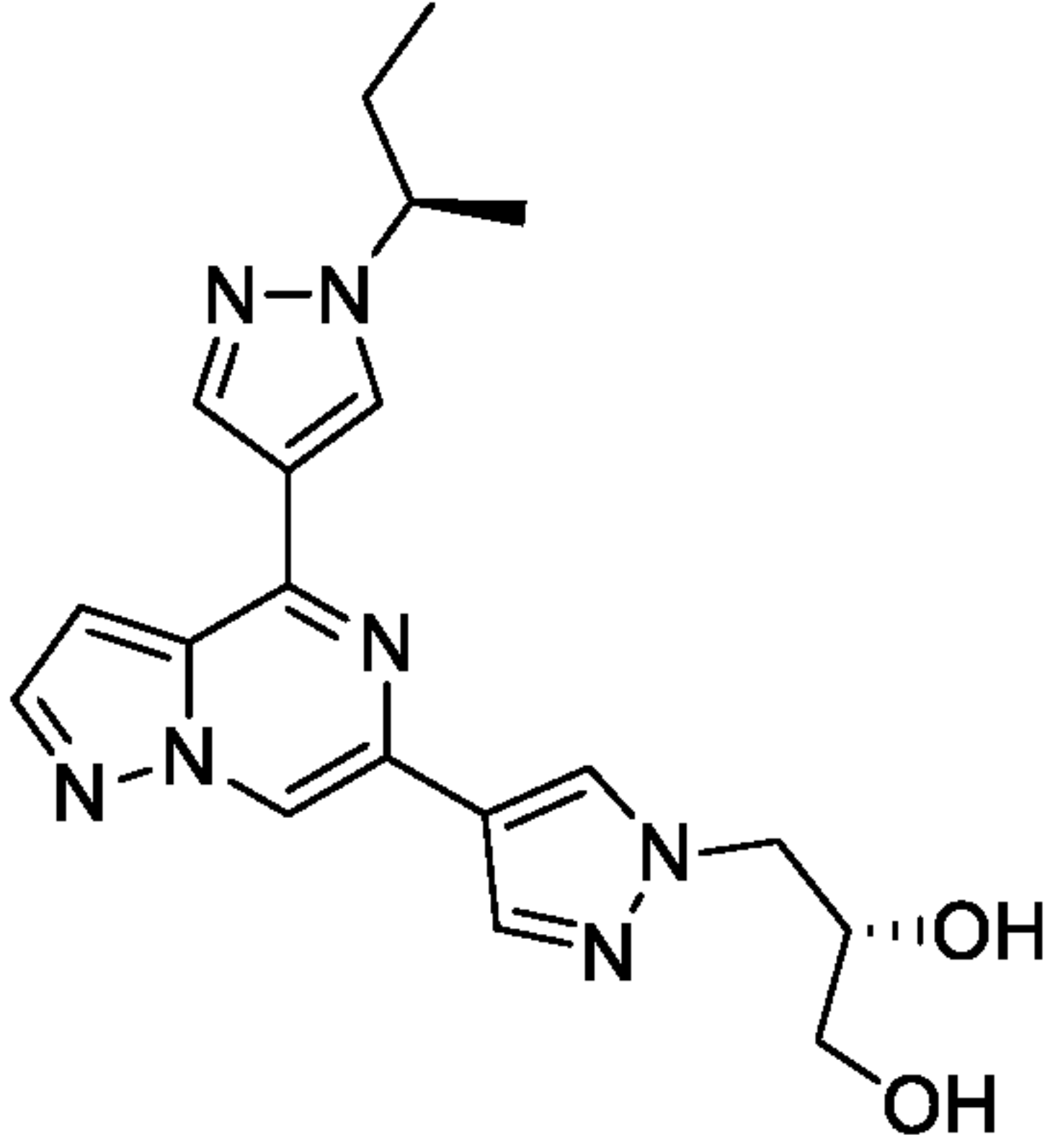
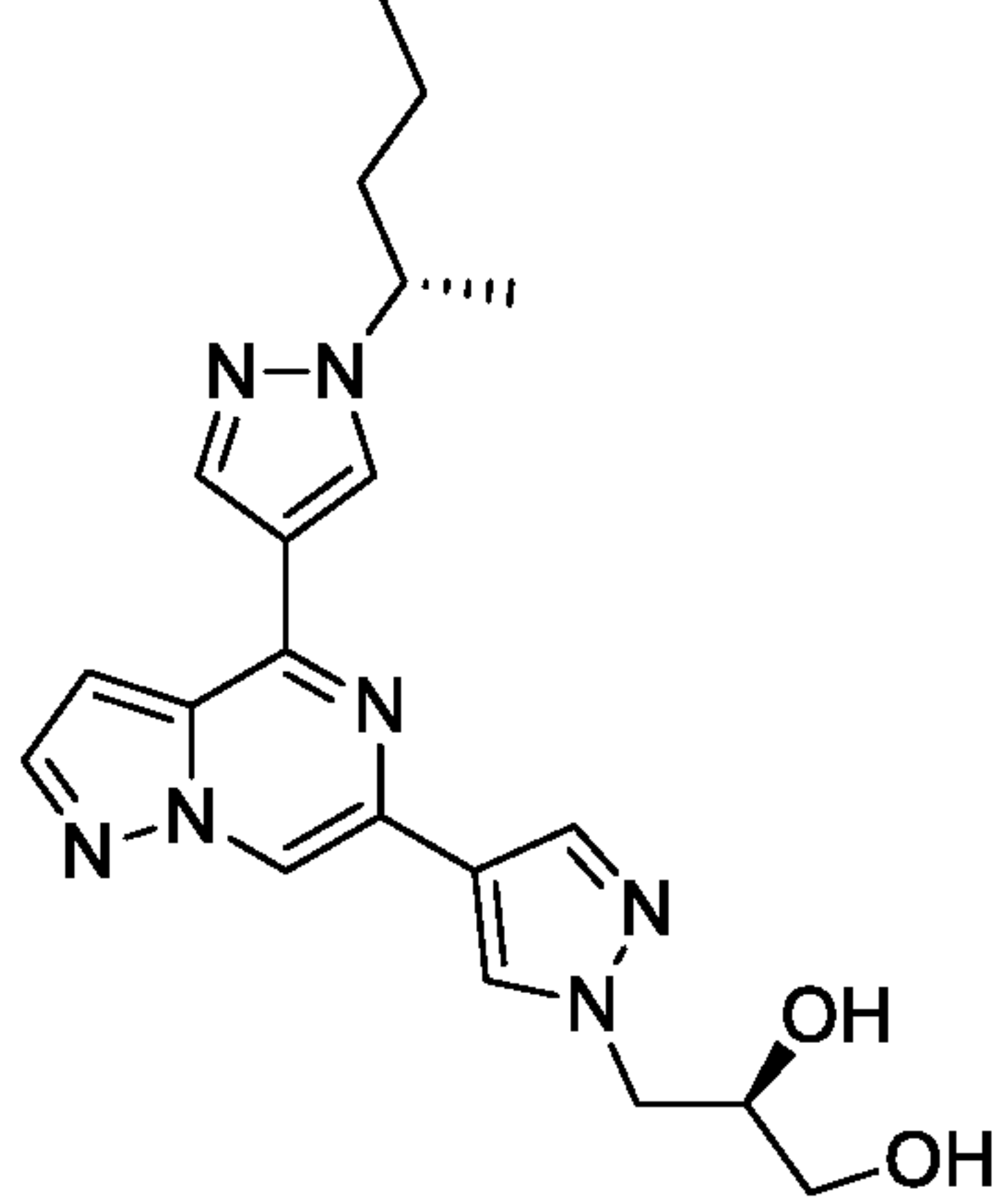
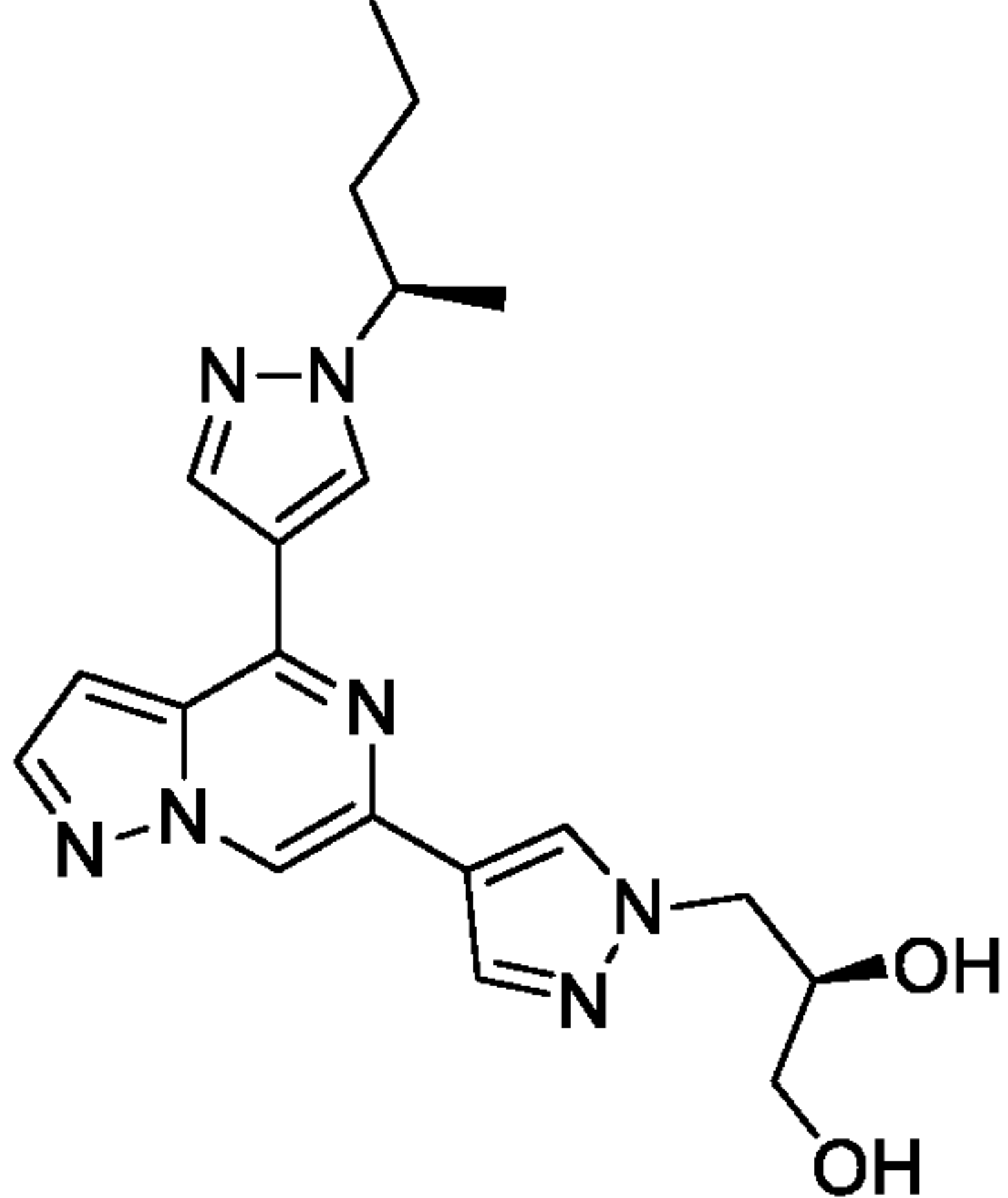
【0269】 根據針對實例 55 所描述之程序來製備以下化合物。

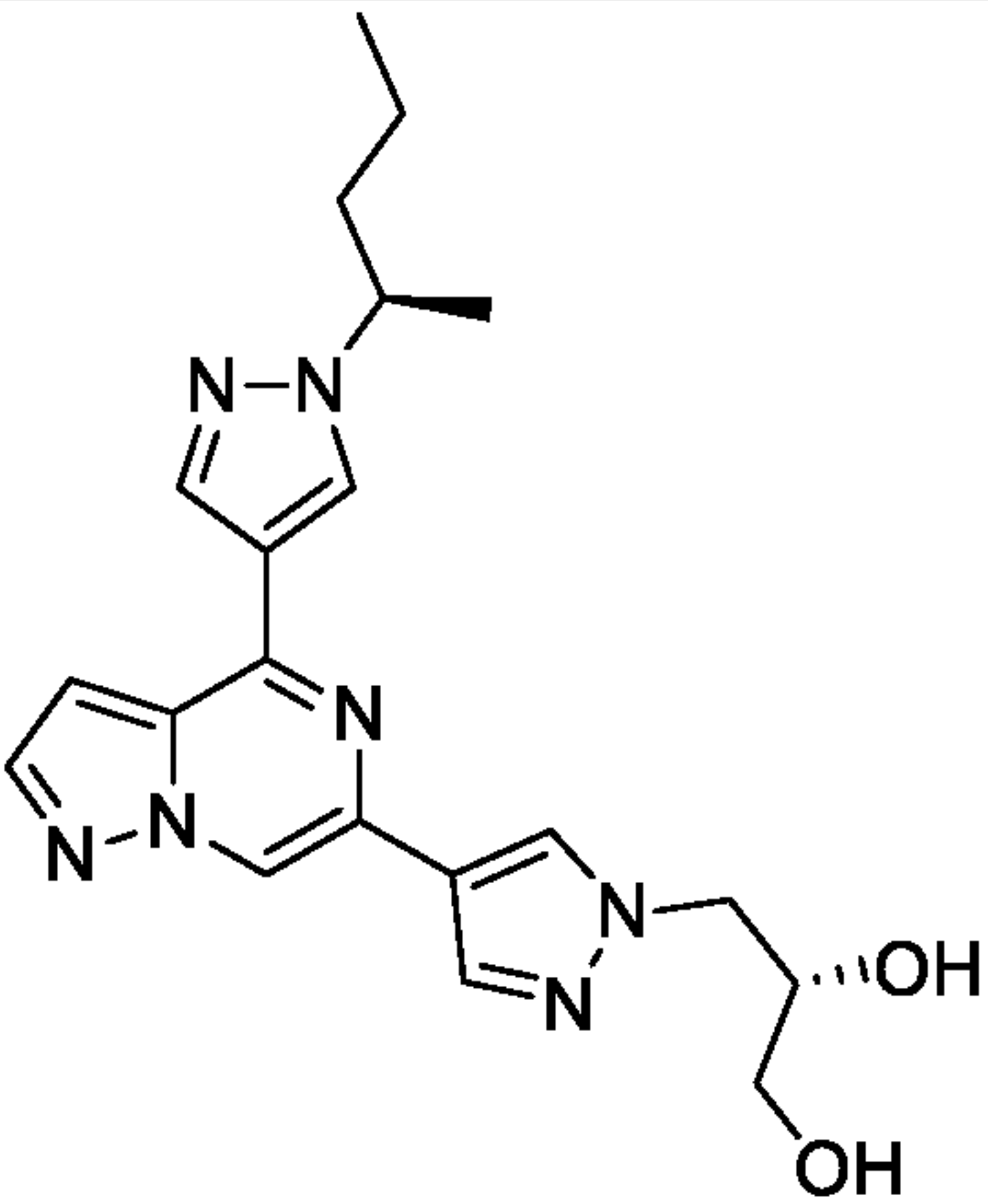
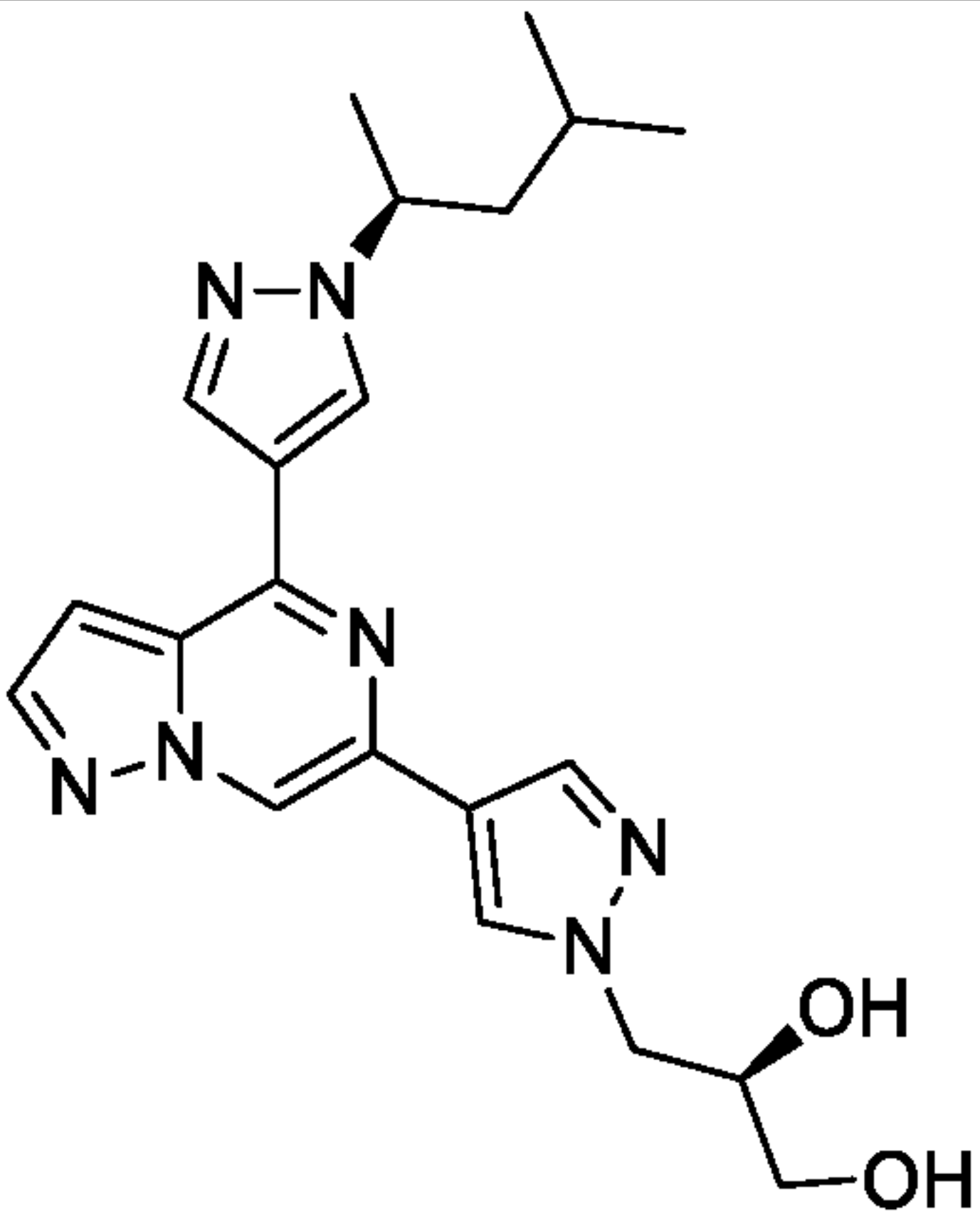
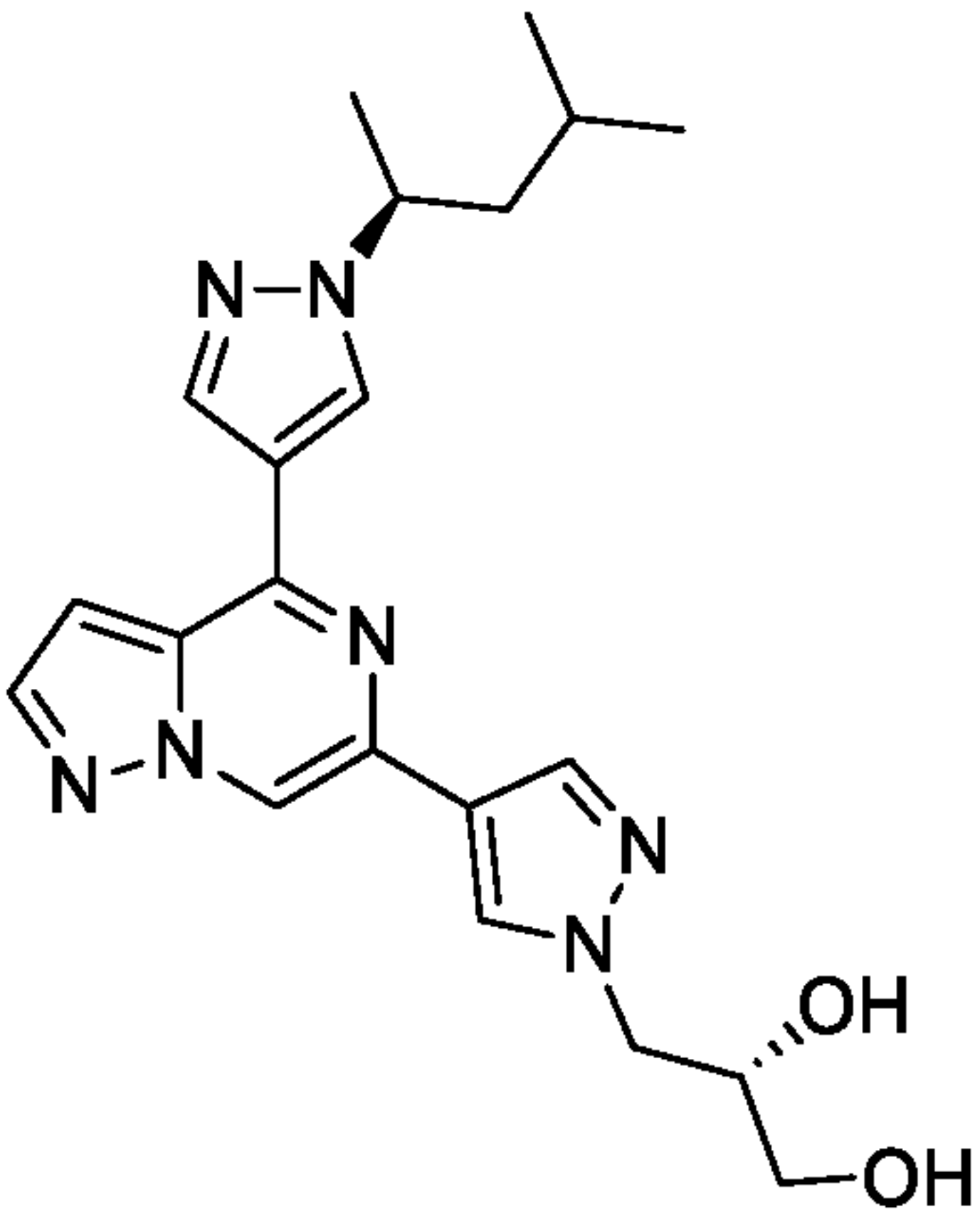
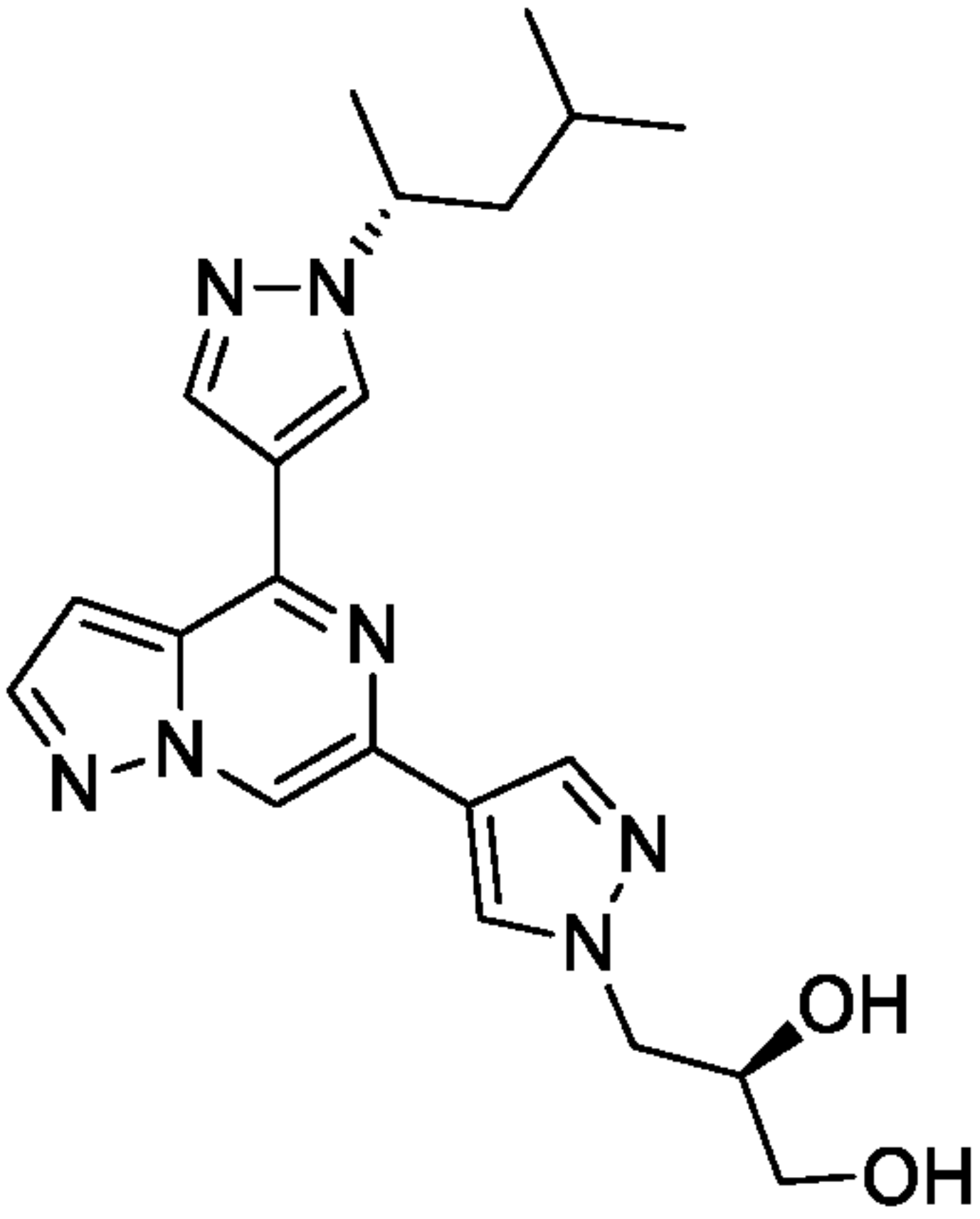
實例	結構	名稱	資料
56		(S)-3- 甲 基 -1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2,3-二醇	質譜(apci) m/z = 424.2 (M+H)
57		(R)-3- 甲 基 -1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2,3-二醇	質譜(apci) m/z = 424.2 (M+H)

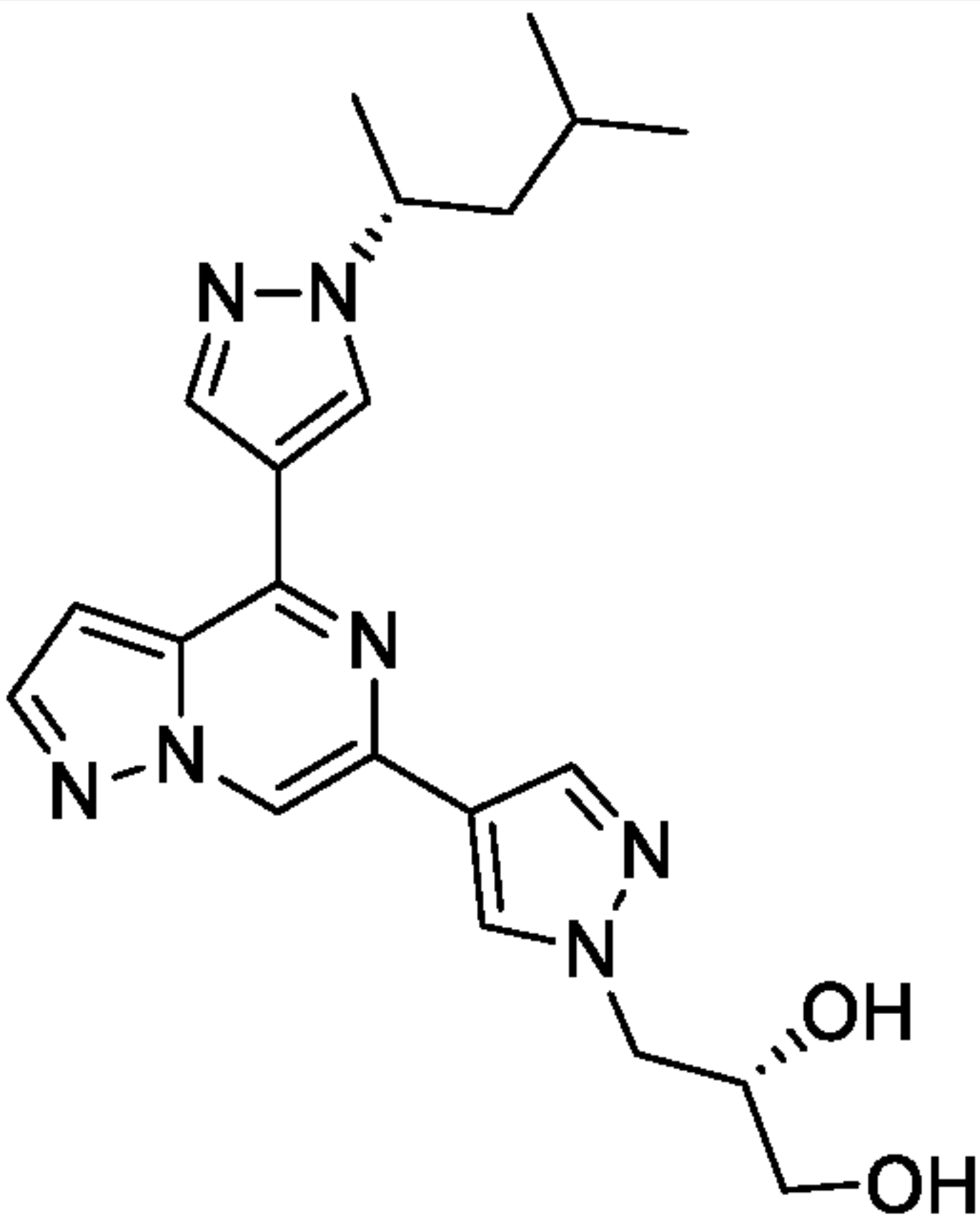
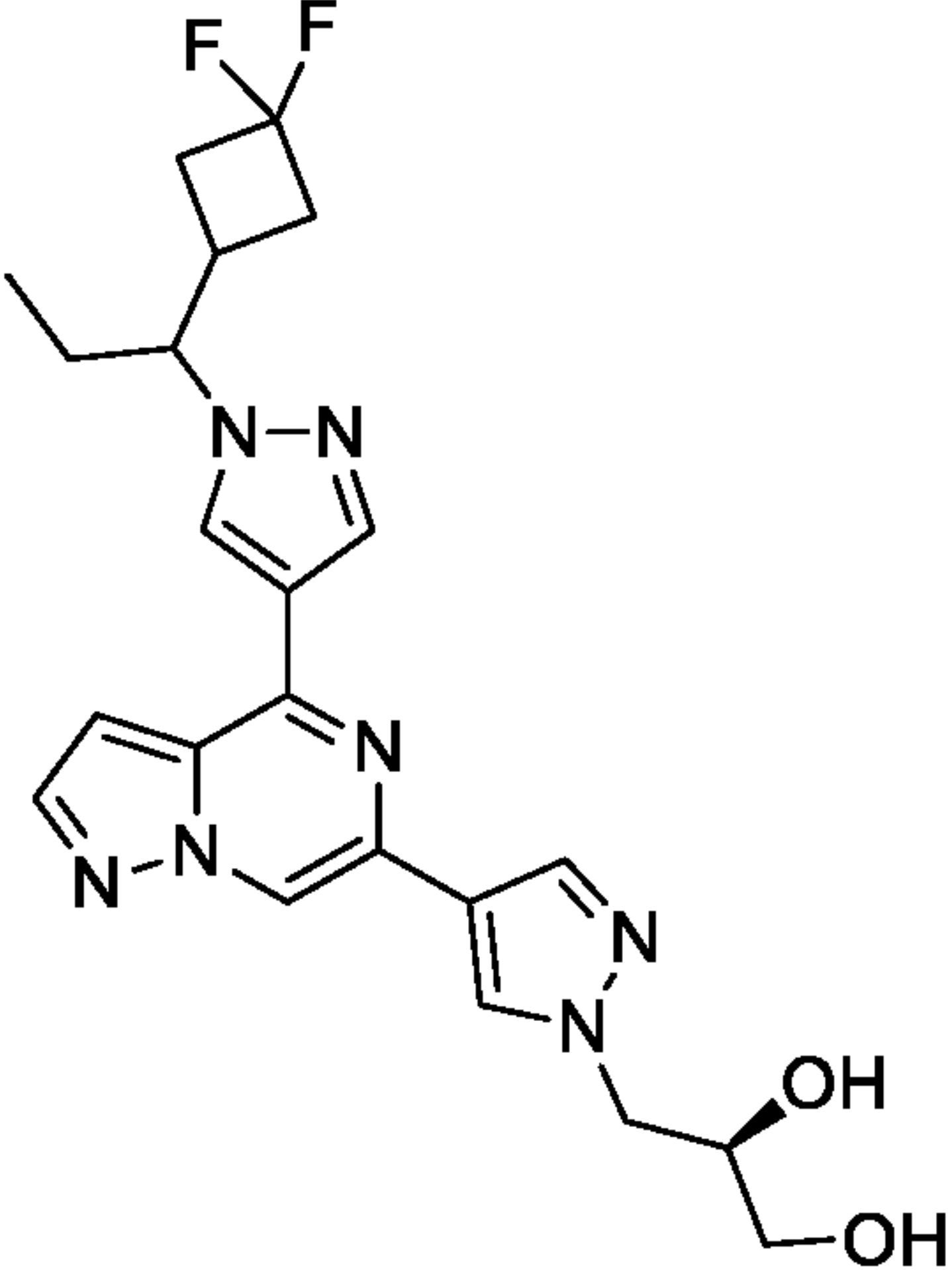
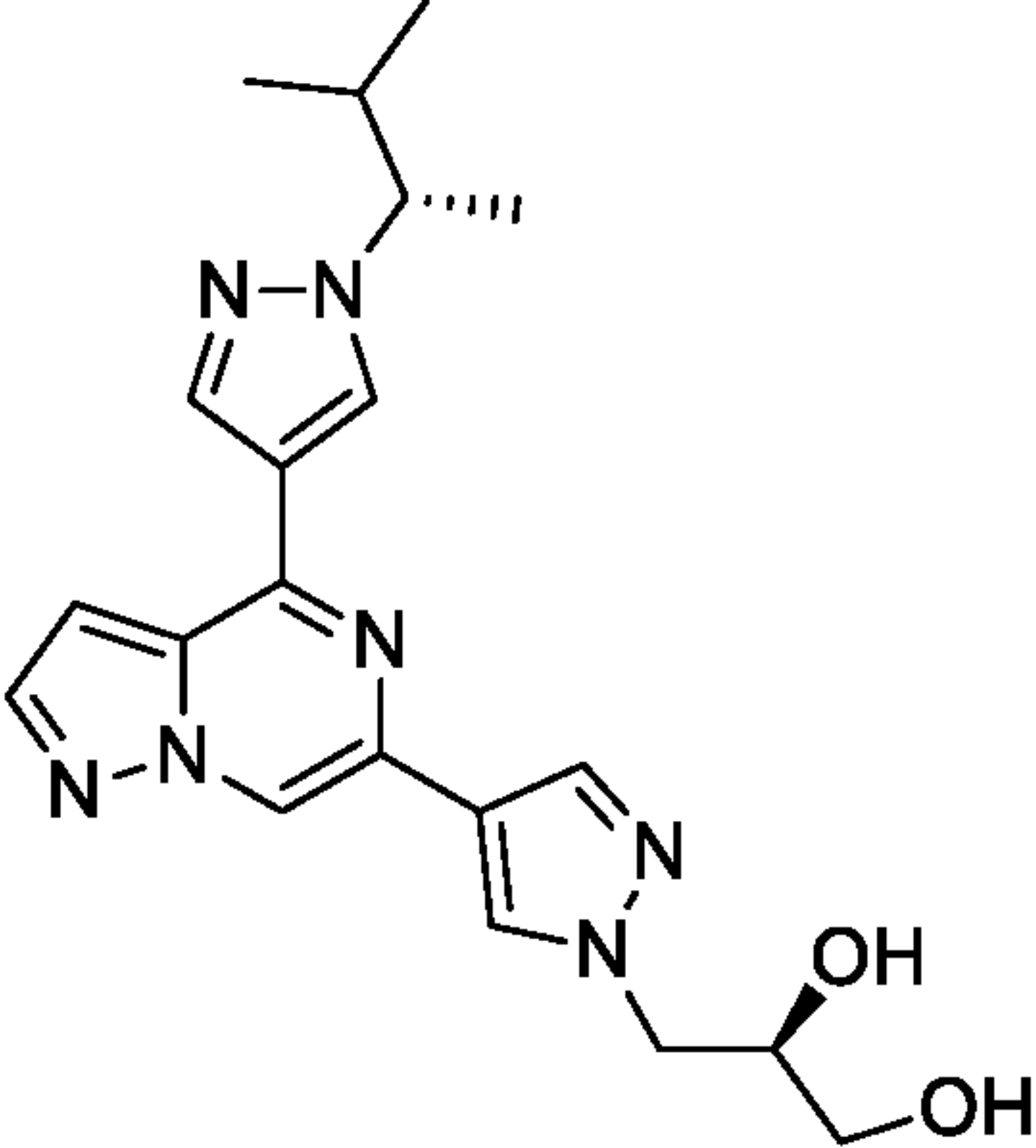
實例	結構	名稱	資料
58		3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)
59		(2R,3R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
60		2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
61		2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
62		(S)-4-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
63		4-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
64		(R)-4-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
65		(2S,3S)-1-(4-(4-(1-(戊 -3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丁-2,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
66		(2R)-3-(4-(4-(1-(1- 苯基 丙基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 444.2 (M+H)
67		(2R)-3-(4-(4-(1-(第二丁 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
68		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-第二 丁基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
69		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-第二 丁基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)

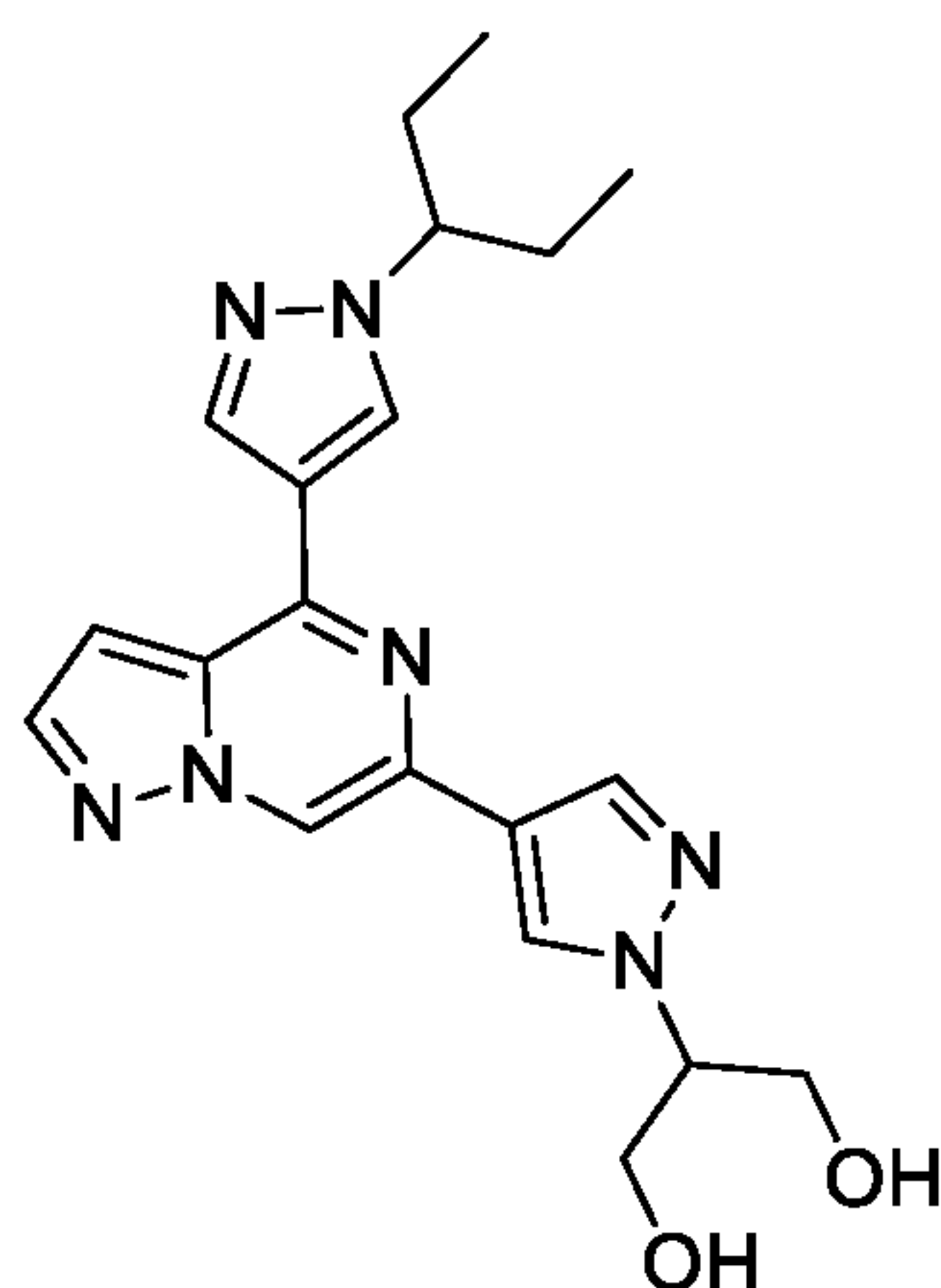
實例	結構	名稱	資料
70		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-第二 丁基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇鹽酸鹽	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
71		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-第二 丁基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
72		(R)-3-(4-(4-(1-((S)- 戊 -2-基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)
73		(R)-3-(4-(4-(1-((R)- 戊 -2-基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
74		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-4- 戊 -2-基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2- 二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)
75		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4- 甲 基戊-2-基)-1H-吡唑-4- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
76		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-4- 甲 基戊-2-基)-1H-吡唑-4- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
77		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4- 甲 基戊-2-基)-1H-吡唑-4- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
78		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-4- 甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
79		(2R)-3-(4-(4-(1-(1-(3,3- 二氟環丁基)丙基)-1H- 吡 唑 -4- 基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H- 吡 唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 458.2 (M+H)
80		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-3- 甲基丁-2-基)-1H-吡唑-4-基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基) 丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)

實例81

2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇

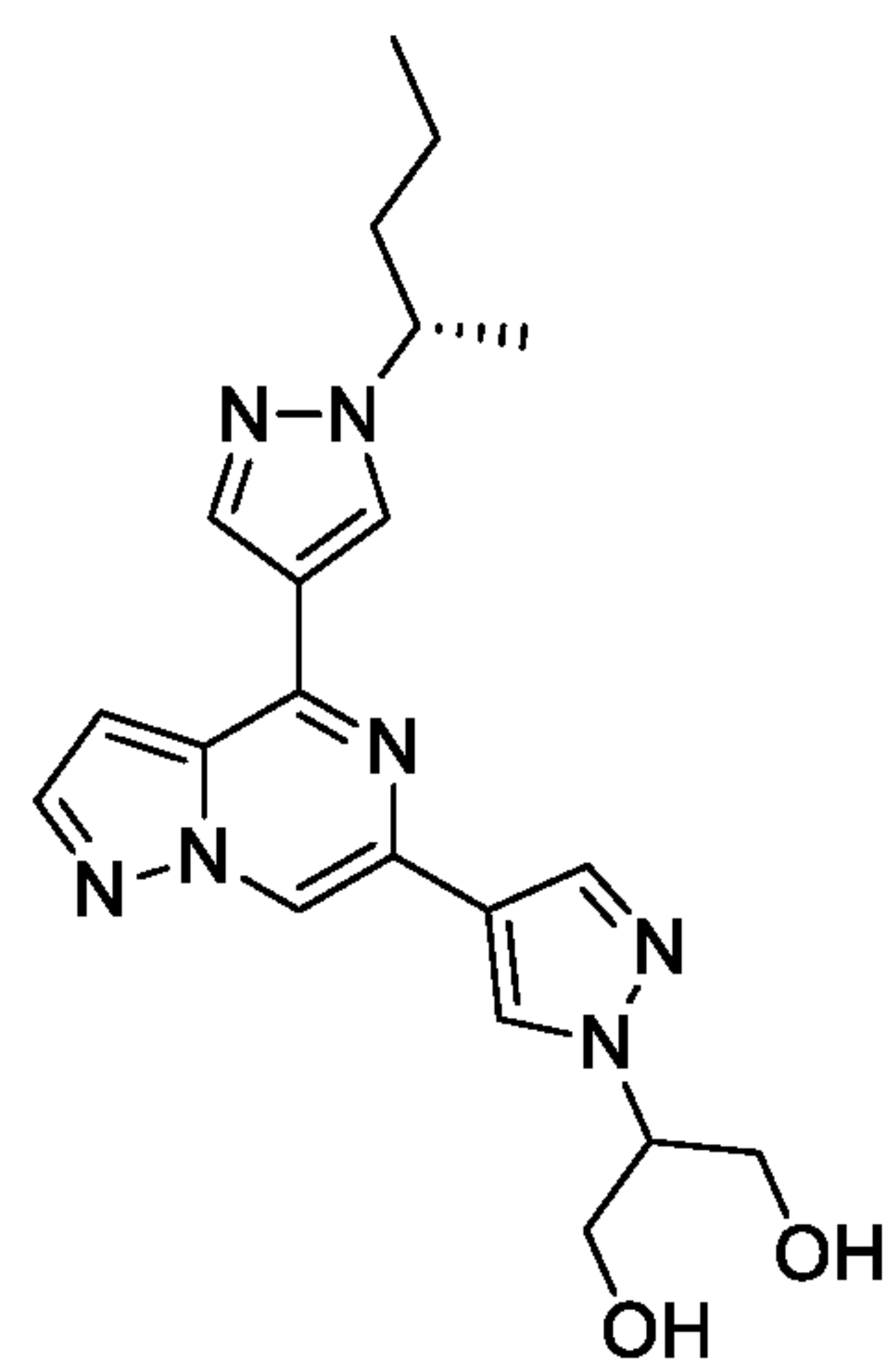


【0270】 向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(200 mg, 0.62 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.1 mmol)及甲磺酸 2,2-二甲基-1,3-二氧陸圜-5-基酯(262 mg, 1.2 mmol), 並且將反應混合物加熱至 80°C 隔夜。將反應混合物傾入水中且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化殘餘物, 得到 6-(1-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸圜-5-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.2 g, 0.46 mmol, 74%產率)。

【0271】 向 6-(1-(2,2-二甲基-1,3-二氧陸圜-5-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.18 g, 0.41 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加 2 滴 12 M HCl 且將反應混合物加熱至 80°C 後維持 1 小時。在真空中濃縮反應物且使該物質分配在飽和 NaHCO_3 水溶液與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌有機層, 經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物, 得到 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇(0.13 g, 0.33 mmol, 80%產率)。質譜(apci) $m/z = 396.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.30 (五重峰, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 1.99-1.79 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例82

(S)-2-(4-(4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇

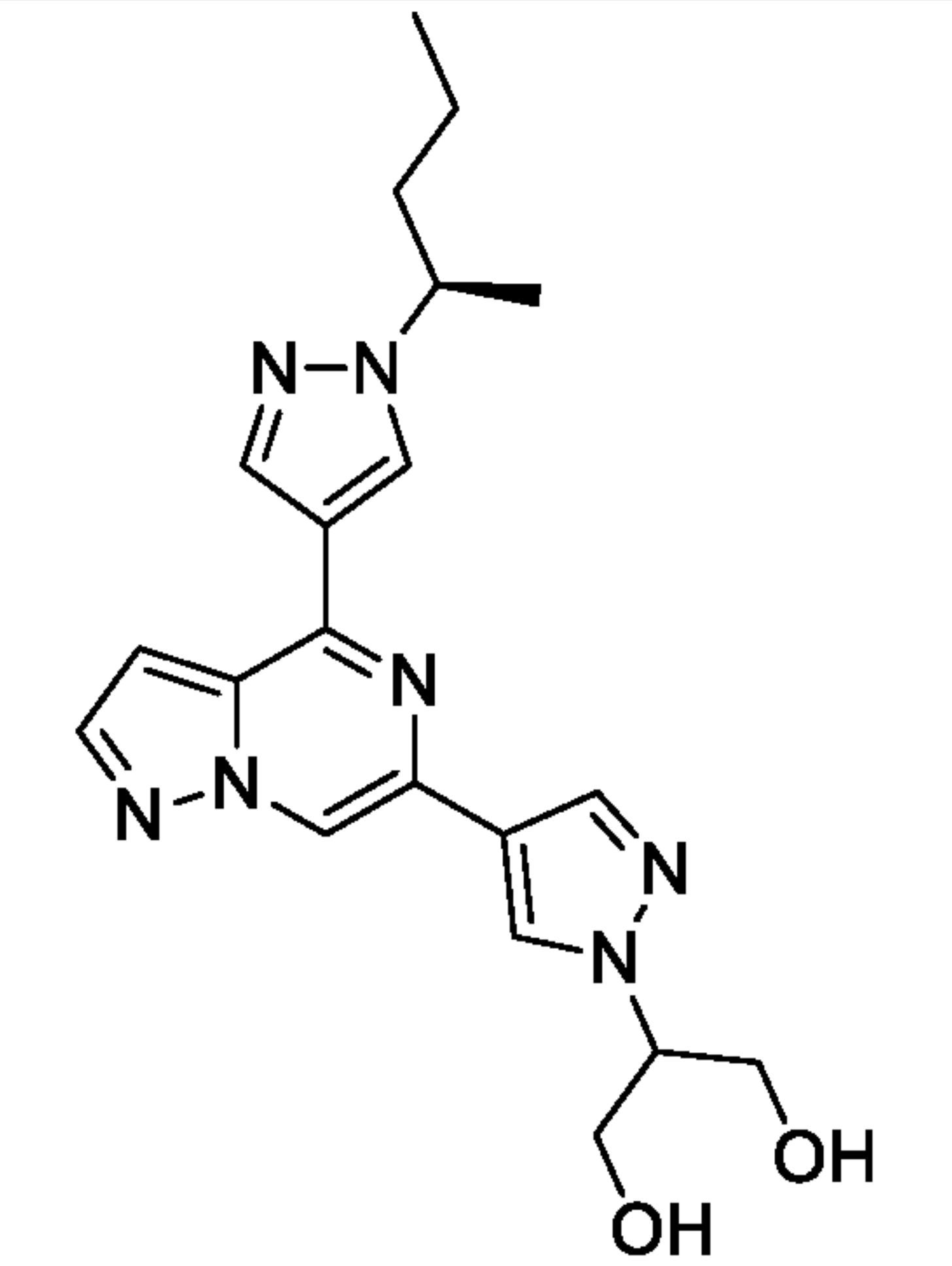
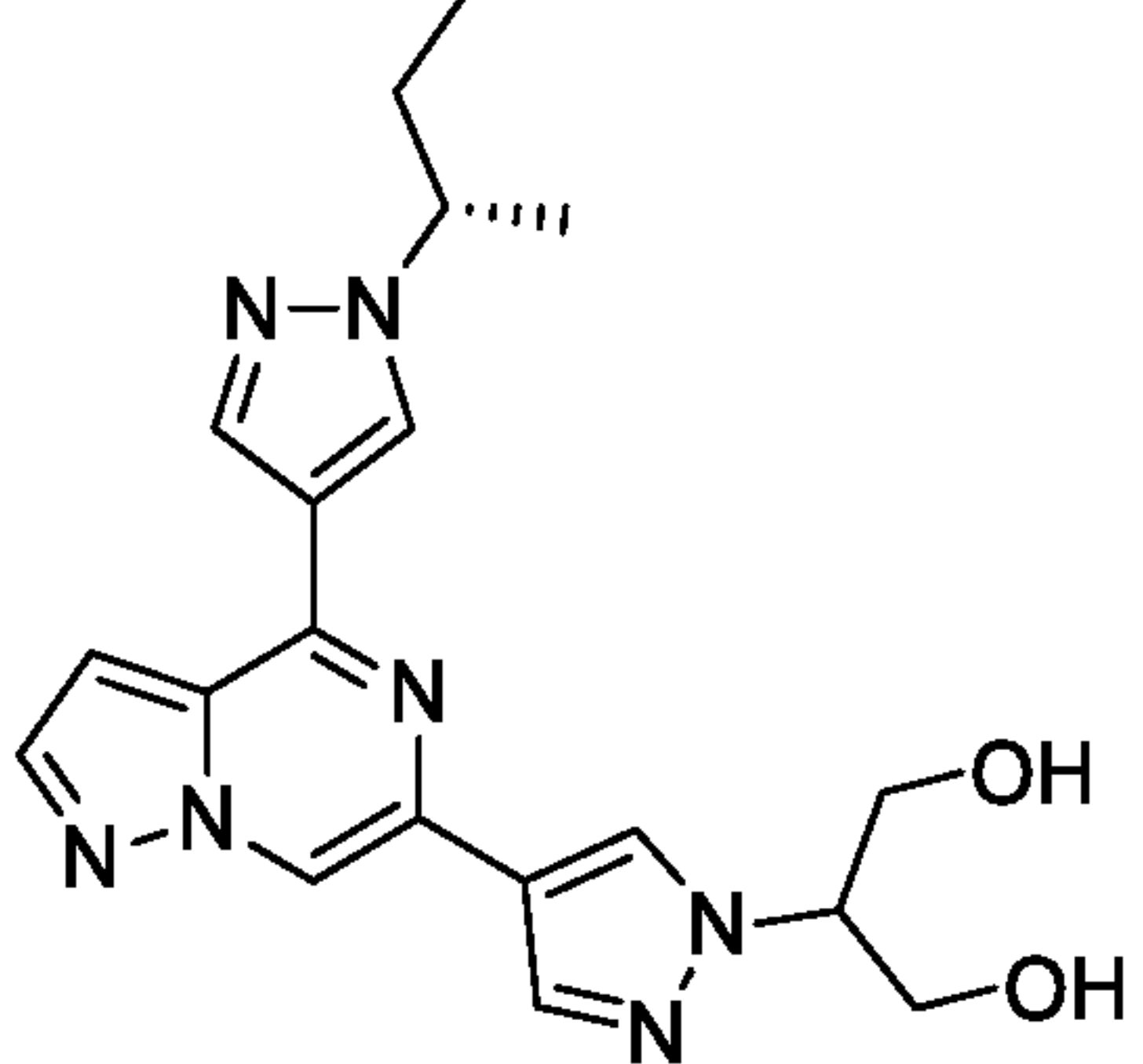
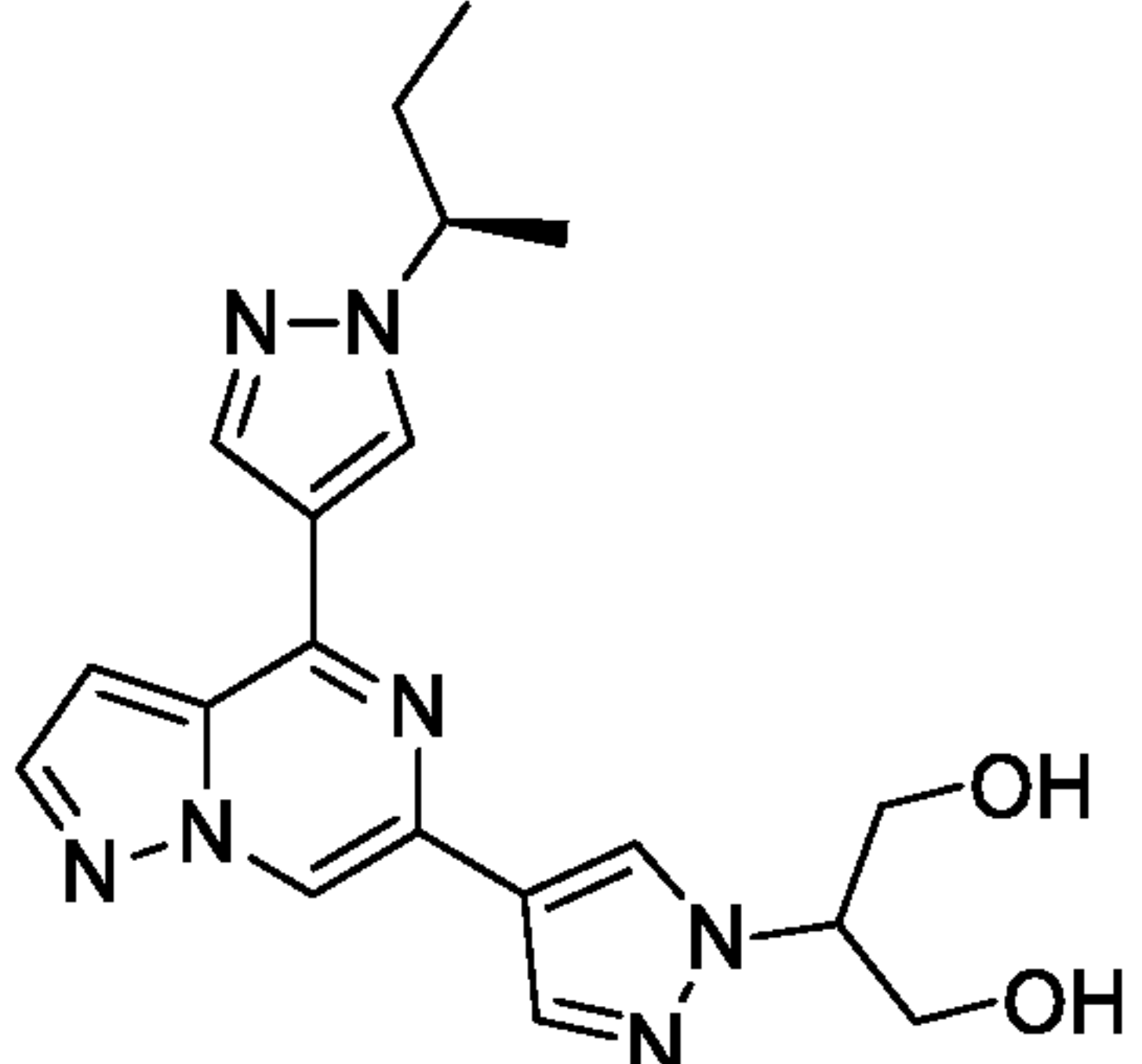
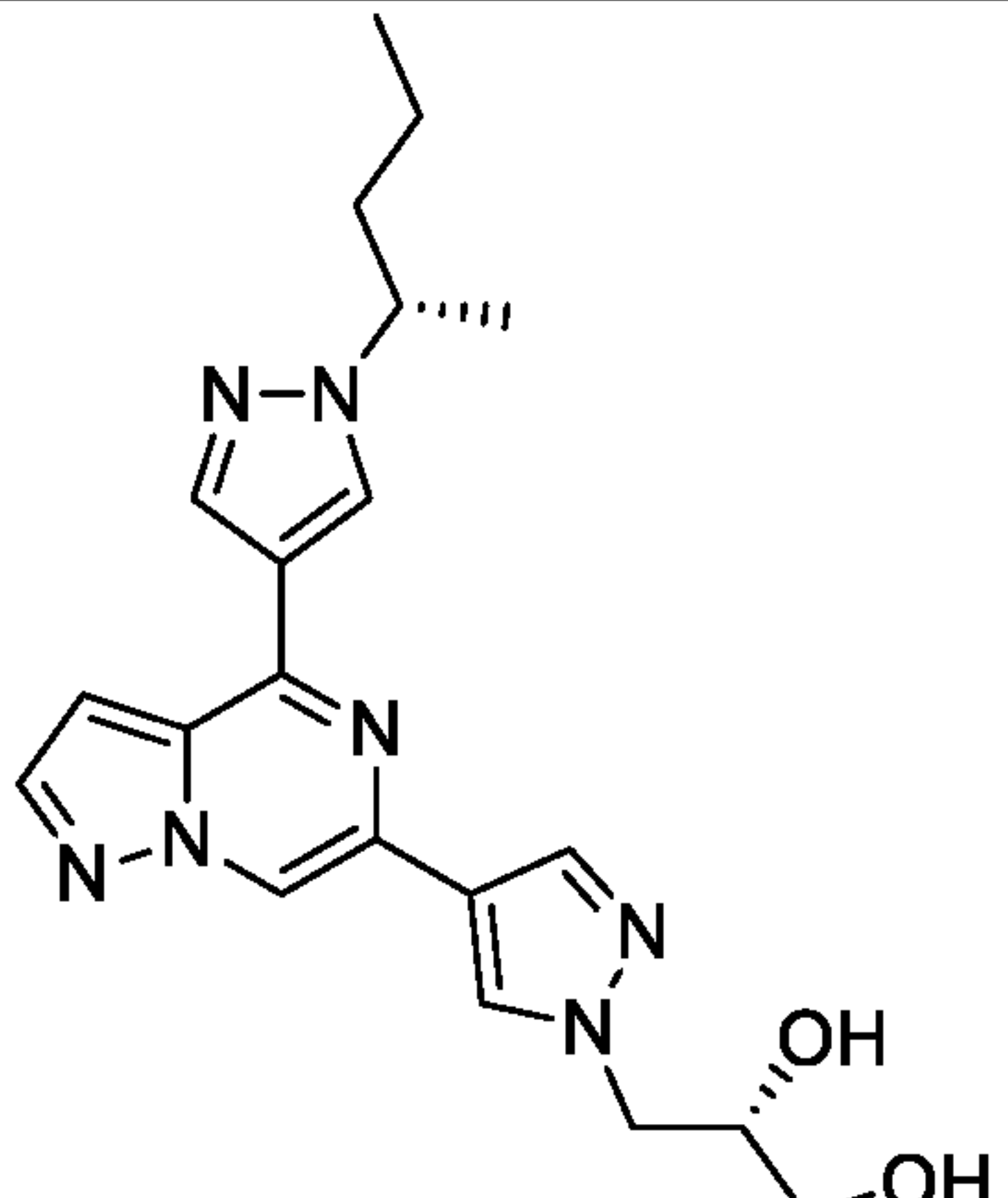


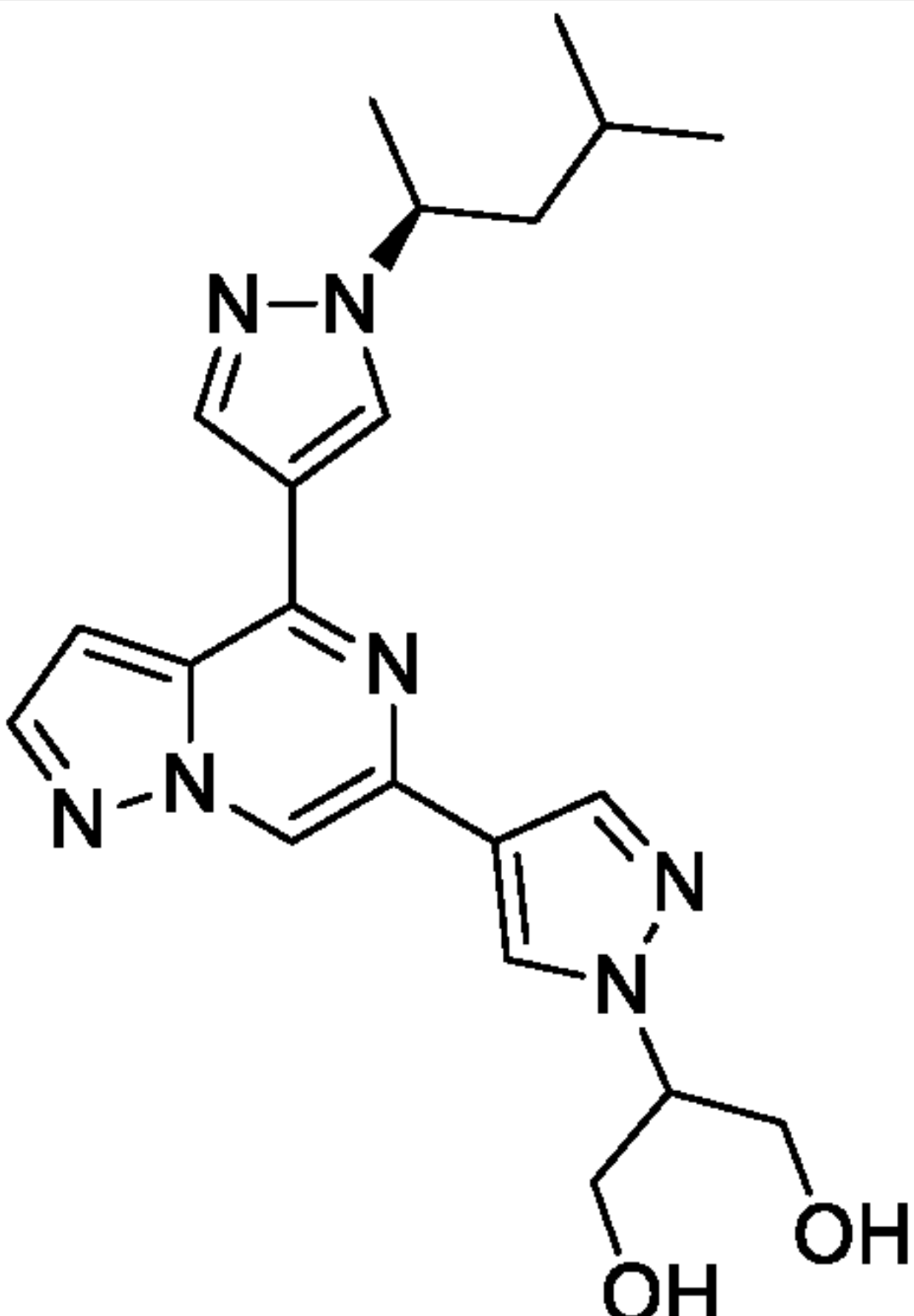
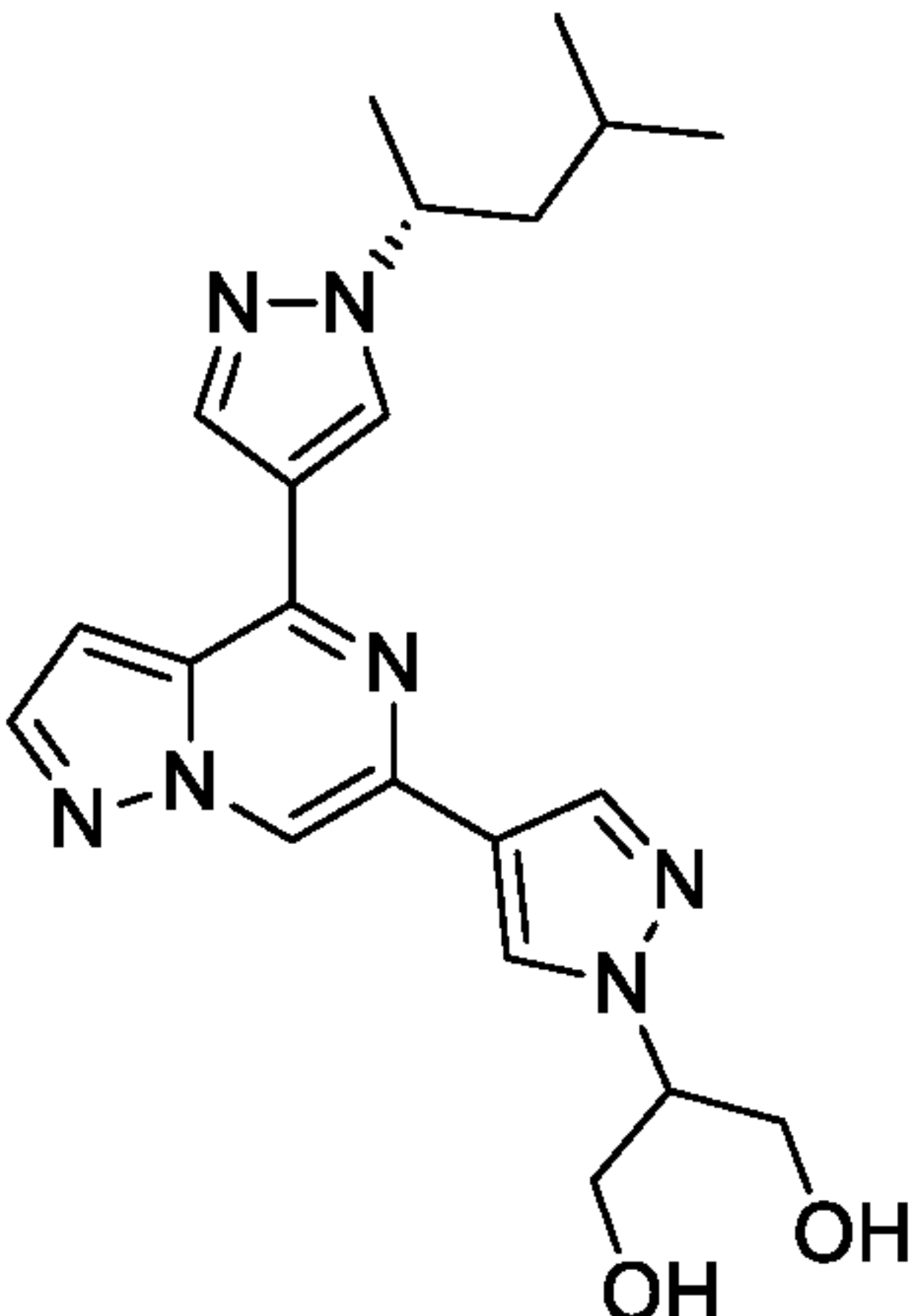
【0272】 步驟 A：向(S)-4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.10 g，0.31 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之漿液中添加甲磺酸 2-苯基-1,3-二氧陸圜-5-基酯(0.16 g，0.62 mmol)及 Cs₂CO₃ (0.20 g，0.62 mmol)，並且將反應混合物加熱至 70℃隔夜。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。分離所合併之有機相，且用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化粗物質，得到(S)-4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(2-苯基-1,3-二氧陸圜-5-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.10 g，0.21 mmol，66%產率)。

【0273】 步驟 B：向(S)-4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(2-苯基-1,3-二氧陸圜-5-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.10 g，0.21 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加 2 滴 HCl，並且將反應混合物加熱至 60℃後維持 2 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與 0.1 N NaOH 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化粗物質，得到(S)-2-(4-(4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇(0.009 g，0.023 mmol，11%產率)。質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0274】 根據針對實例 82 所描述之程序來製備以下化合物。

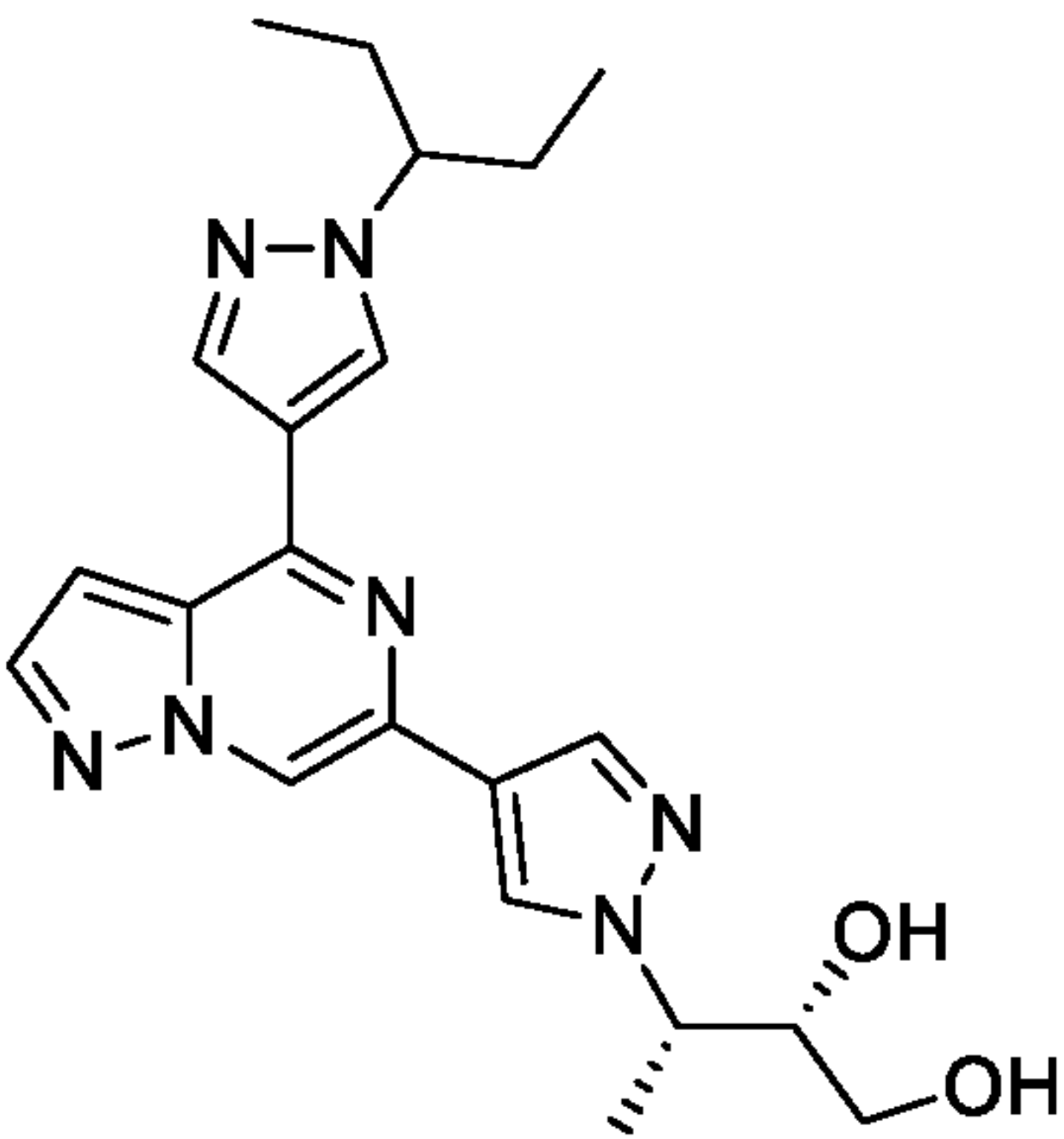
實例	結構	名稱	資料
----	----	----	----

實例	結構	名稱	資料
83		(R)-2-(4-(4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)
84		(S)-2-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
85		(R)-2-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 382.2 (M+H)
86		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 396.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
87		(S)-2-(4-(4-(1-(4- 甲 基 戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)
88		(R)-2-(4-(4-(1-(4- 甲 基 戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例89

(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,2-二醇

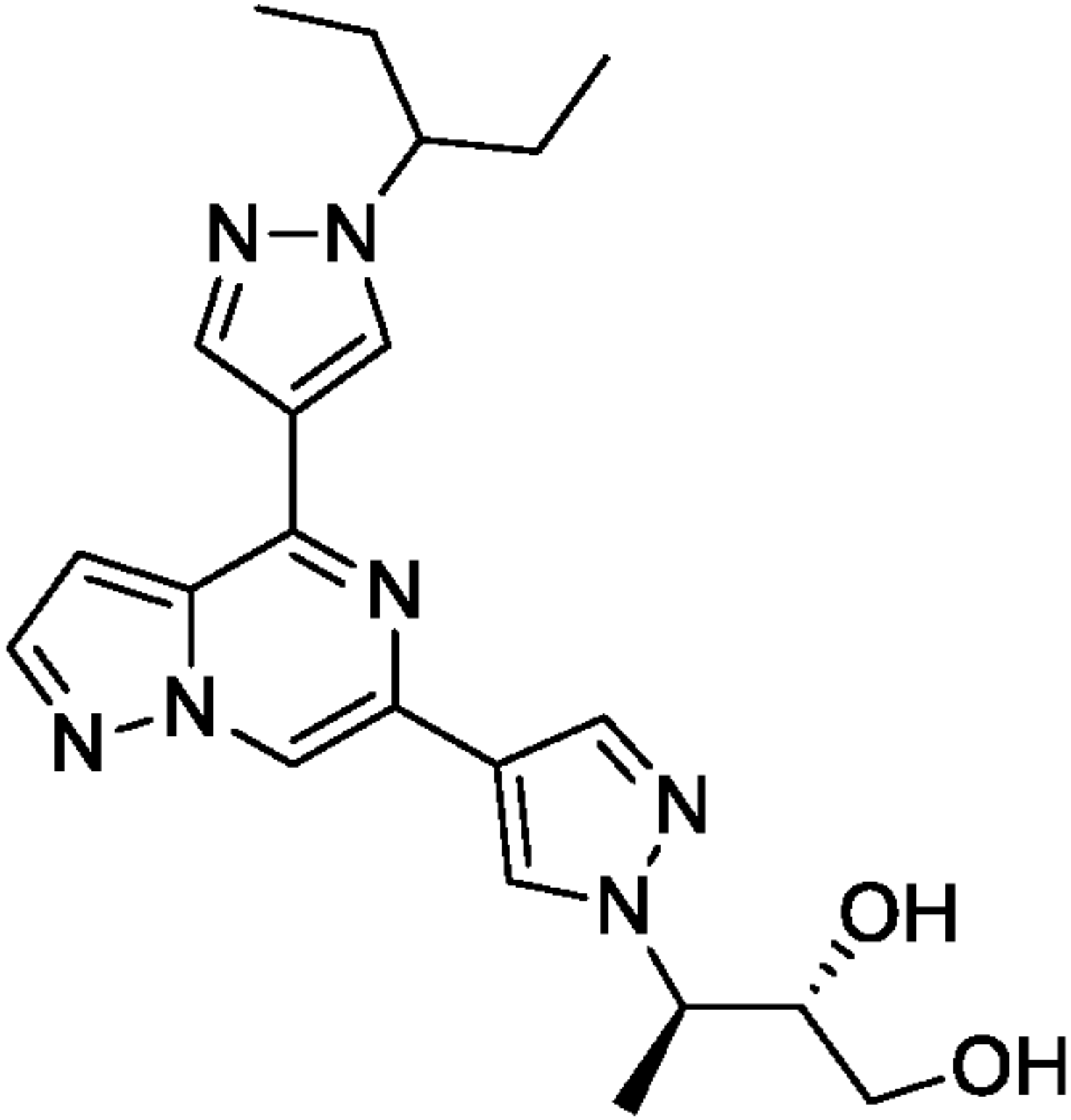


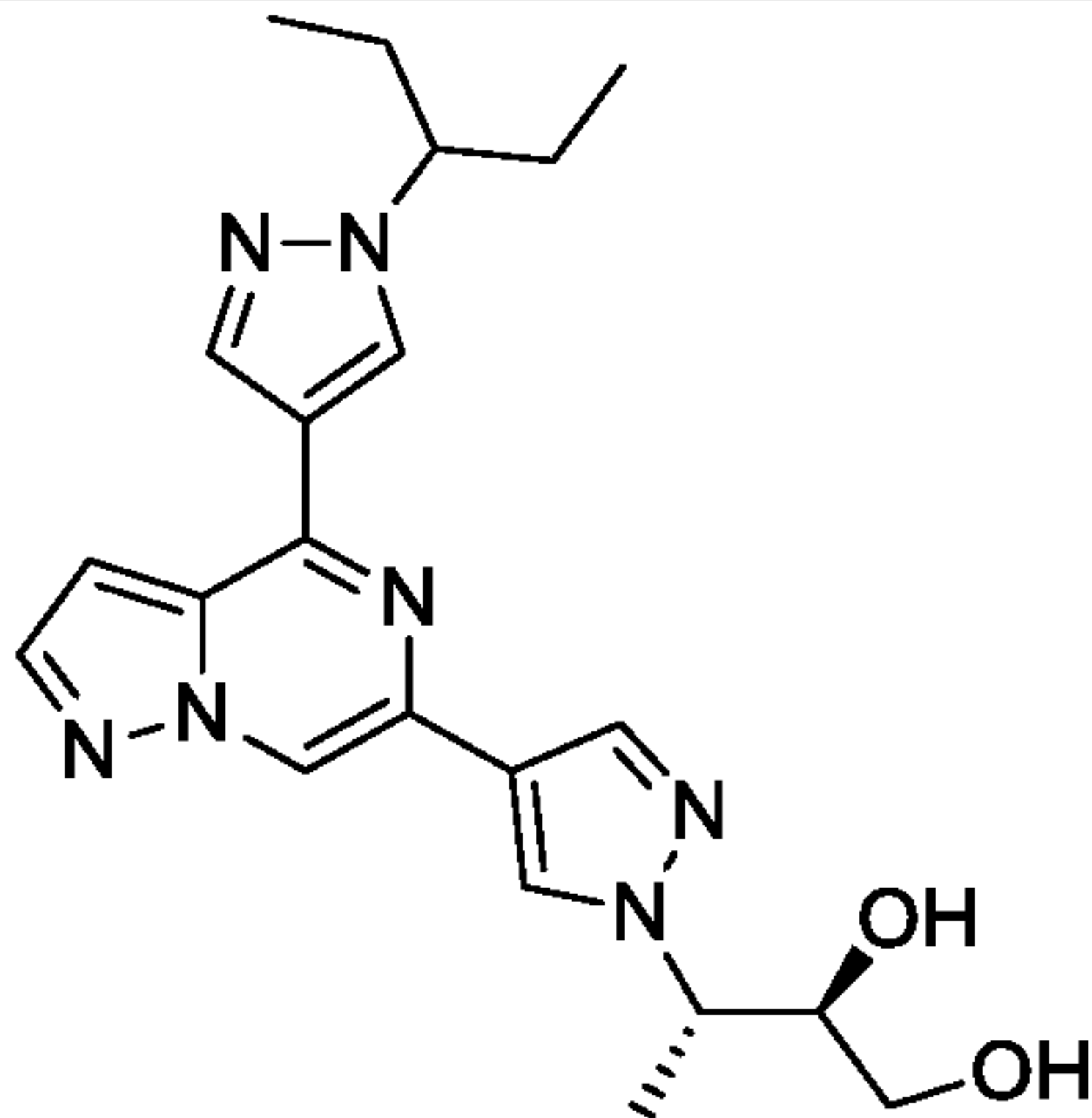
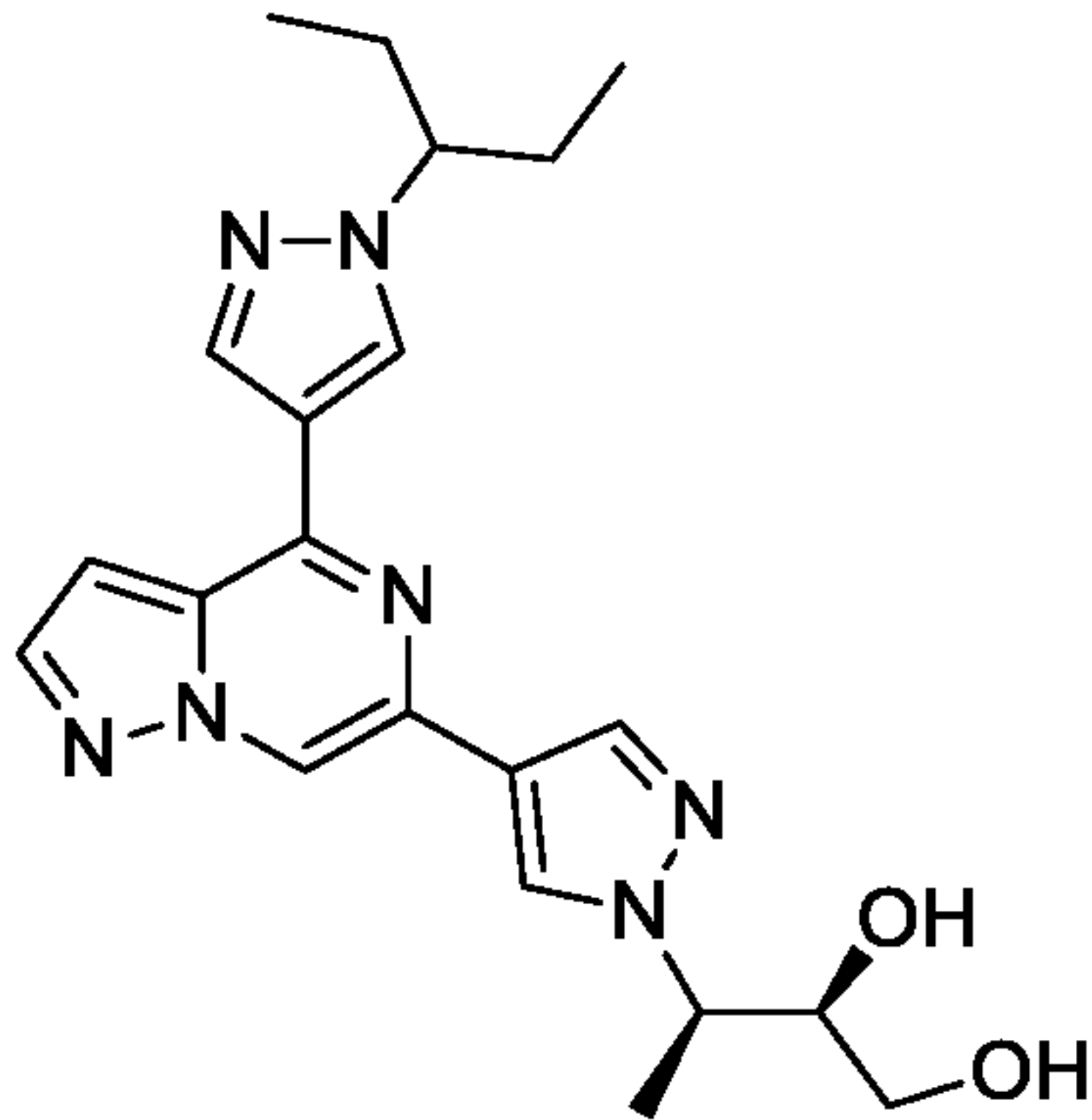
【0275】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.2 g，0.6 mmol)中添加 Cs₂CO₃ (0.4 g，1 mmol)，隨後添加 8 mL DMF。向反應混合物中添加甲磺酸 1-((R)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙酯(0.3 g，1 mmol)，且在 80℃下在 N₂ 下將反應混合物攪拌隔夜。冷却反應混合物且用水(750 mL)稀釋。用甲基第三丁基醚萃取水層兩次。用水及鹽水反萃取所合併之甲基第三丁基醚層，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經

矽膠(20%至 70% EtOAc/CH₂Cl₂)純化粗物質，得到 2 種產物。較高溶離點(峰 A)為 6-(1-((R)-1-((S)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.040 g，0.082 mmol)，而較低溶離點(峰 B)為 6-(1-(1-((S)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.1 g，0.2 mmol，33%產率)。

【0276】 步驟 B：向 6-(1-((S)-1-((S)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-2-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.07 g，0.14 mmol)於異丙醇(50 mL)中之溶液中添加 1 滴濃 HCl，並且將反應混合物加熱至 60℃後維持 2 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使所產生之物質分配在 1 N NaOH 與 EtOAc 之間。進行層分離且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層且經 MgSO₄ 乾燥，並且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,2-二醇(分離之「峰 A」)(0.030 g，0.073 mmol，51%產率)。質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.3, Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.02 (七重峰, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

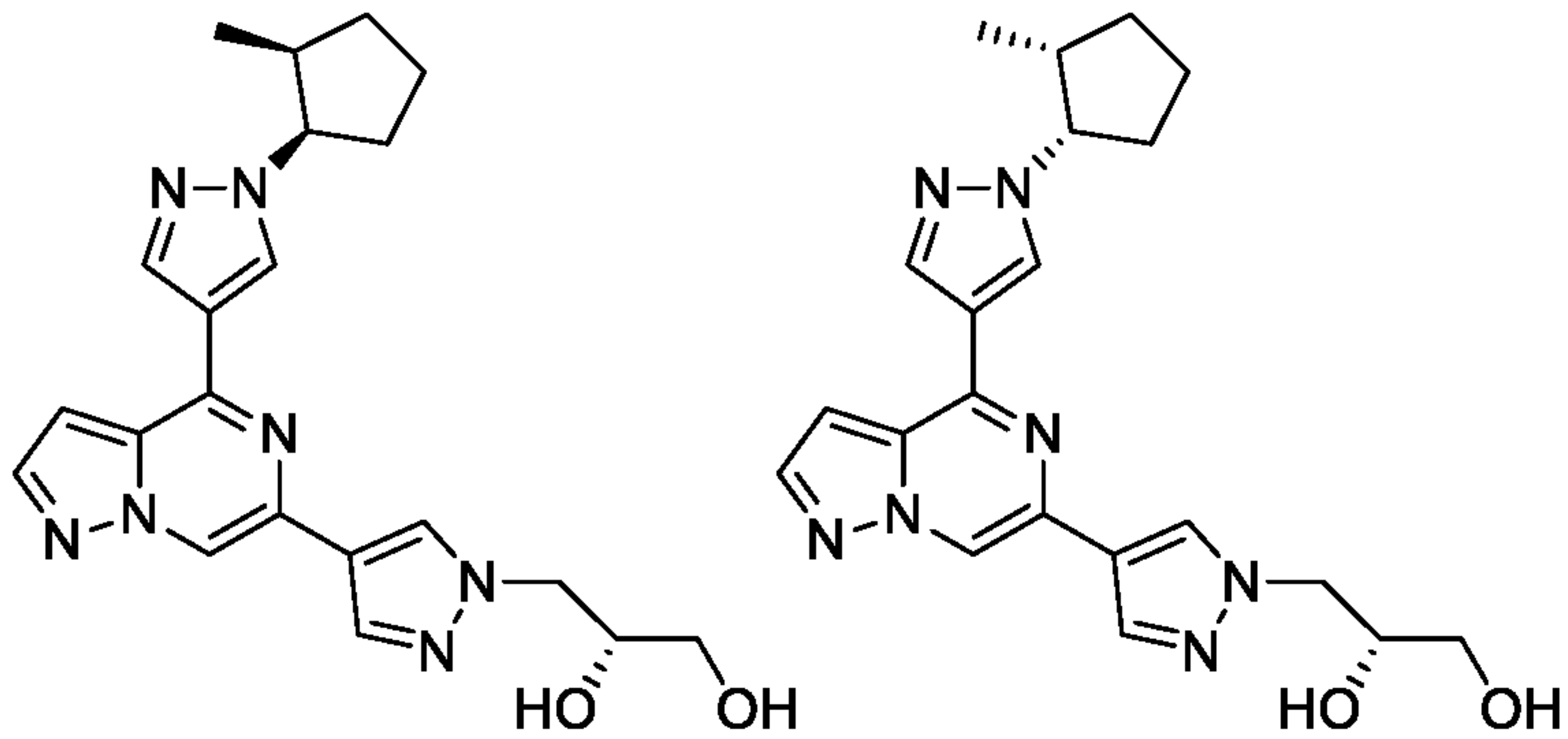
【0277】 根據針對實例 89 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
90	 (分離之「峰 B」)	(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,2-二醇	質 譜 (apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
91	 (分離之「峰 A」)	(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(3-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-1,2-diol	質 譜 (apci) m/z = 410.2 (M+H)
92	 (分離之「峰 B」)	(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(3-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-1,2-diol	質 譜 (apci) m/z = 410.2 (M+H)

實例93及實例94

(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2S)-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇及(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



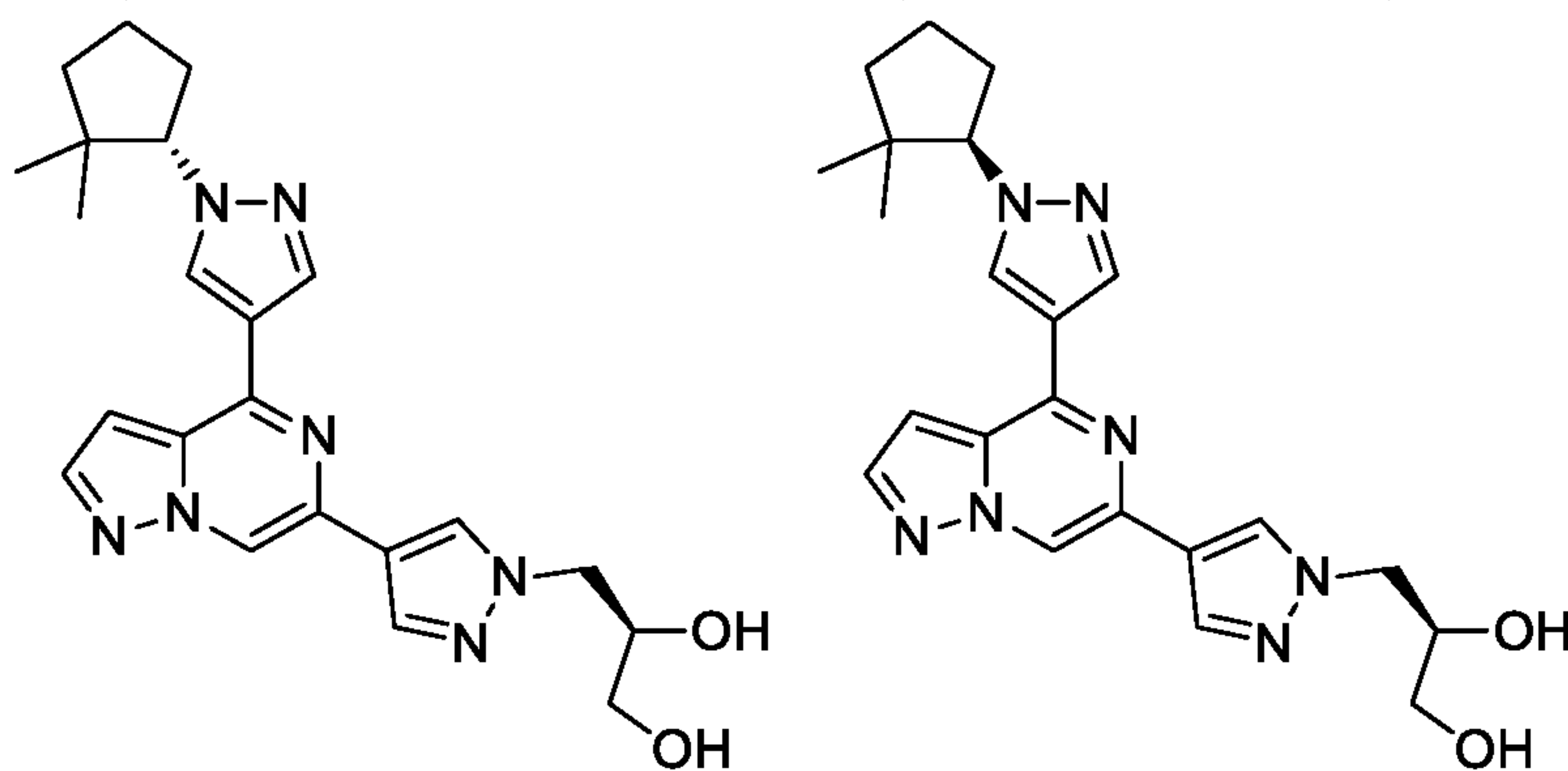
【0278】 步驟 A：將配備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入 4-(1-(順-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.057 g，0.171 mmol)及 2 mL DMA。向此中添加(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(0.034 g，0.222 mmol)及碳酸鉍(0.11 g，0.342 mmol)。將反應混合物加熱至 70℃。約 2.5 小時之後，再添加 0.5 當量(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環。再 5 小時之後，允許反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。用 EtOAc

萃取反應混合物，且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (2×0.5 mm 板，1:1 乙酸乙酯:己烷，顯影兩次)純化粗物質，得到 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-((1R,2S)-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(17 mg，22%產率)。

【0279】 步驟 B：在含有 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(順-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.017 g，0.038 mmol)之微波壓力管中裝入 1 mL 異丙醇及數滴濃 HCl。密封該管且升溫至 60℃後維持 2.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由手性層析法(Chiral Tech IA 4.6 mm×450 mm，5 微米，15% EtOH/己烷，1 mL/min)純化粗物質，得到呈分離之非對映異構體形式的標題化合物。峰 A：滯留時間= 11.3 min；質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)。峰 B：滯留時間= 13.7 min；質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)。

實例95及實例96

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇及(R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



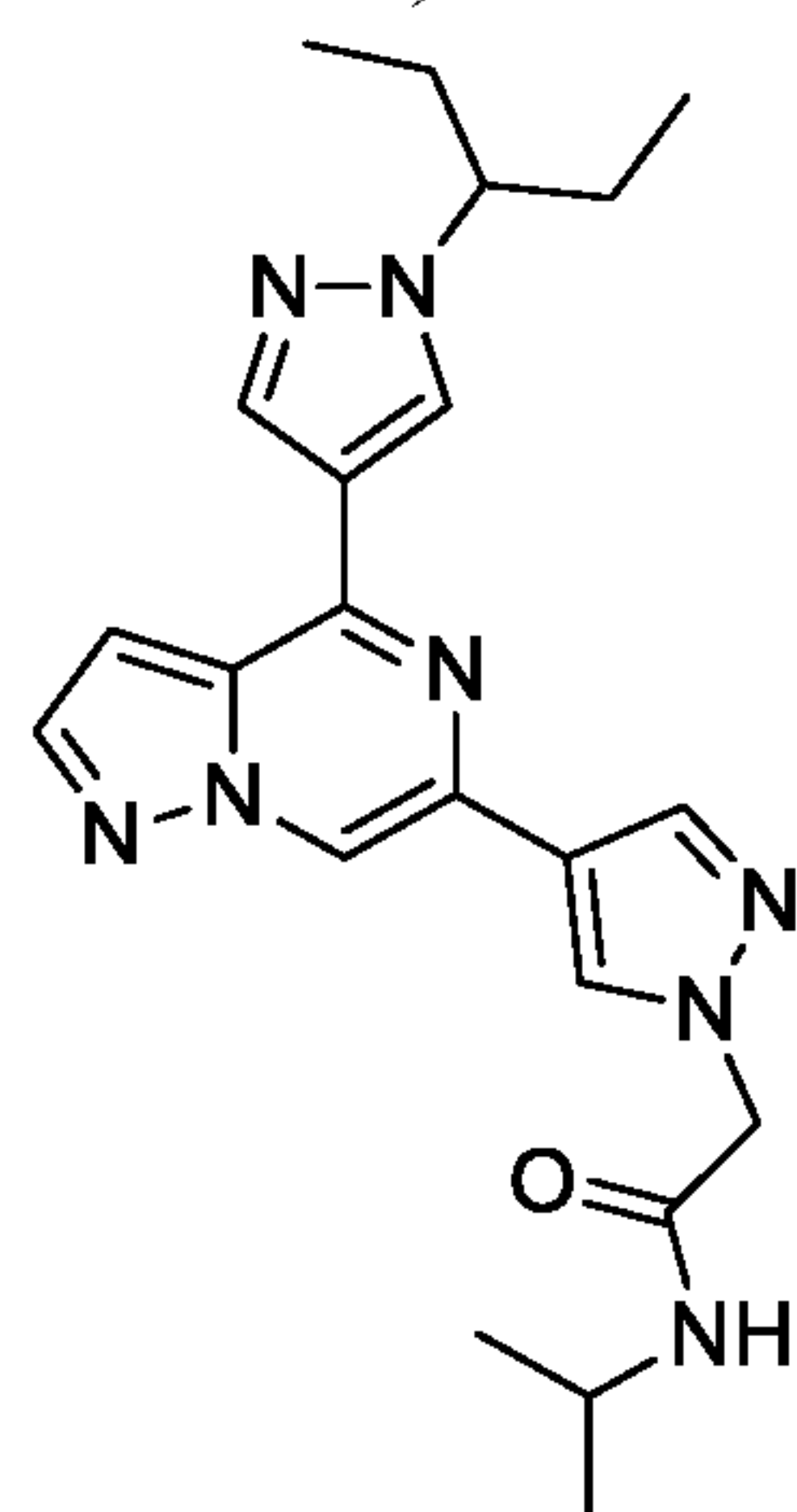
【0280】 步驟 A：在 60℃下將 4-(1-(2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(123 mg，0.354 mmol)、(S)-(-)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (53.2 μL，0.389 mmol)、Cs₂CO₃ (231 mg，0.708 mmol)於 DMF (1770 μL, 0.354 mmol)中之懸浮液加熱隔夜。使混合物分配在 EtOAc 與水之間。用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法(5%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物，得到

6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(88 mg, 54%產率)。

【0281】 步驟 B：向 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(88 mg, 0.19 mmol)於甲醇中之溶液中添加 3 滴濃 HCl，並且在 80℃下將反應混合物加熱隔夜。濃縮反應混合物，且藉由手性層析法(Chiral Tech IA 管柱，4.6 mm×250 mm，5 微米，30% EtOH/己烷，1 mL/min)進行純化，得到 2 種非對映異構體。任意指定立體化學。峰 A：滯留時間= 24.6 min；質譜(apci) $m/z = 422.2$ ；(M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。峰 B：滯留時間= 27.6 min；質譜(apci) $m/z = 422.3$ (M+H)；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

實例97

N-異丙基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺



【0282】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.060 g, 0.187 mmol)於 0.5 mL DMA 中之溶液中添加碳

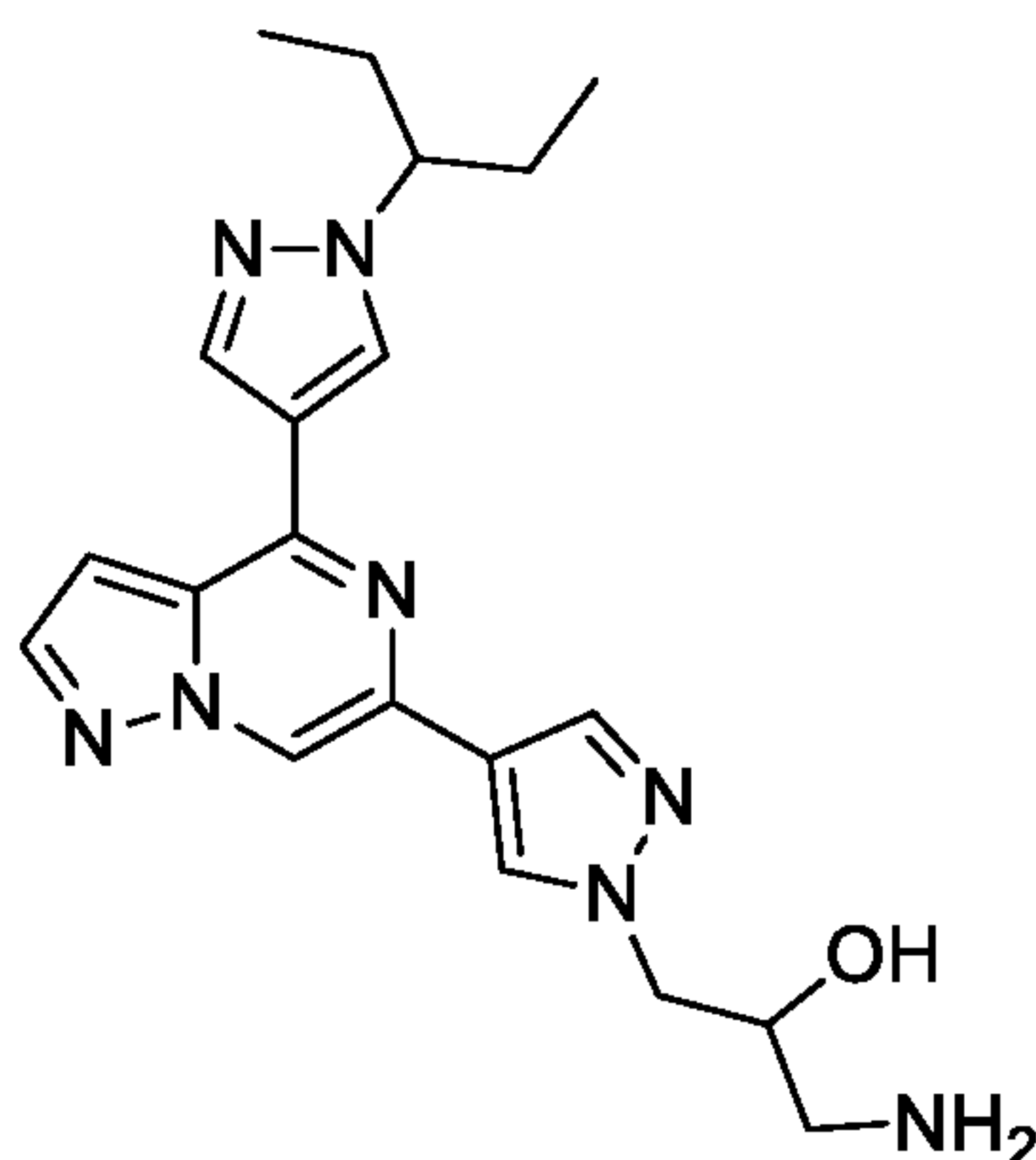
酸鉍(0.243 g, 0.747 mmol)及 2-溴乙酸甲酯(0.0344 mL, 0.373 mmol), 並且在 70°C 下將反應混合物攪拌 4 小時。藉由逆相層析法(C18; 0 至 50% CH₃CN/水)純化反應混合物, 得到 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(65 mg, 88%產率)。

【0283】 步驟 B: 向 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(0.0650 g, 0.165 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 1 M 氫氧化鋰(0.661 mL, 0.661 mmol), 並且在室溫下將反應混合物攪拌 4 小時。在真空中濃縮所合併之有機相且使用(HCl, 1 N)將水層酸化至 pH 1。用 EtOAc 萃取水層且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物, 經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮, 得到 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸(40 mg, 64%產率)。

【0284】 步驟 C: 向 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸(0.04 g, 0.105 mmol)於 DMA (0.5 mL)中之溶液中添加丙-2-胺(0.0249 g, 0.422 mmol)及 Hunig 氏鹼(0.0184 mL, 0.105 mmol), 隨後添加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物(0.134 g, 0.211 mmol), 並且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。藉由逆相層析法(C18, 0 至 60% CH₃CN/水)純化反應混合物, 得到 N-異丙基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙醯胺(0.0198 g, 0.0471 mmol, 44.7%產率)。質譜(apci) m/z = 421.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

實例98

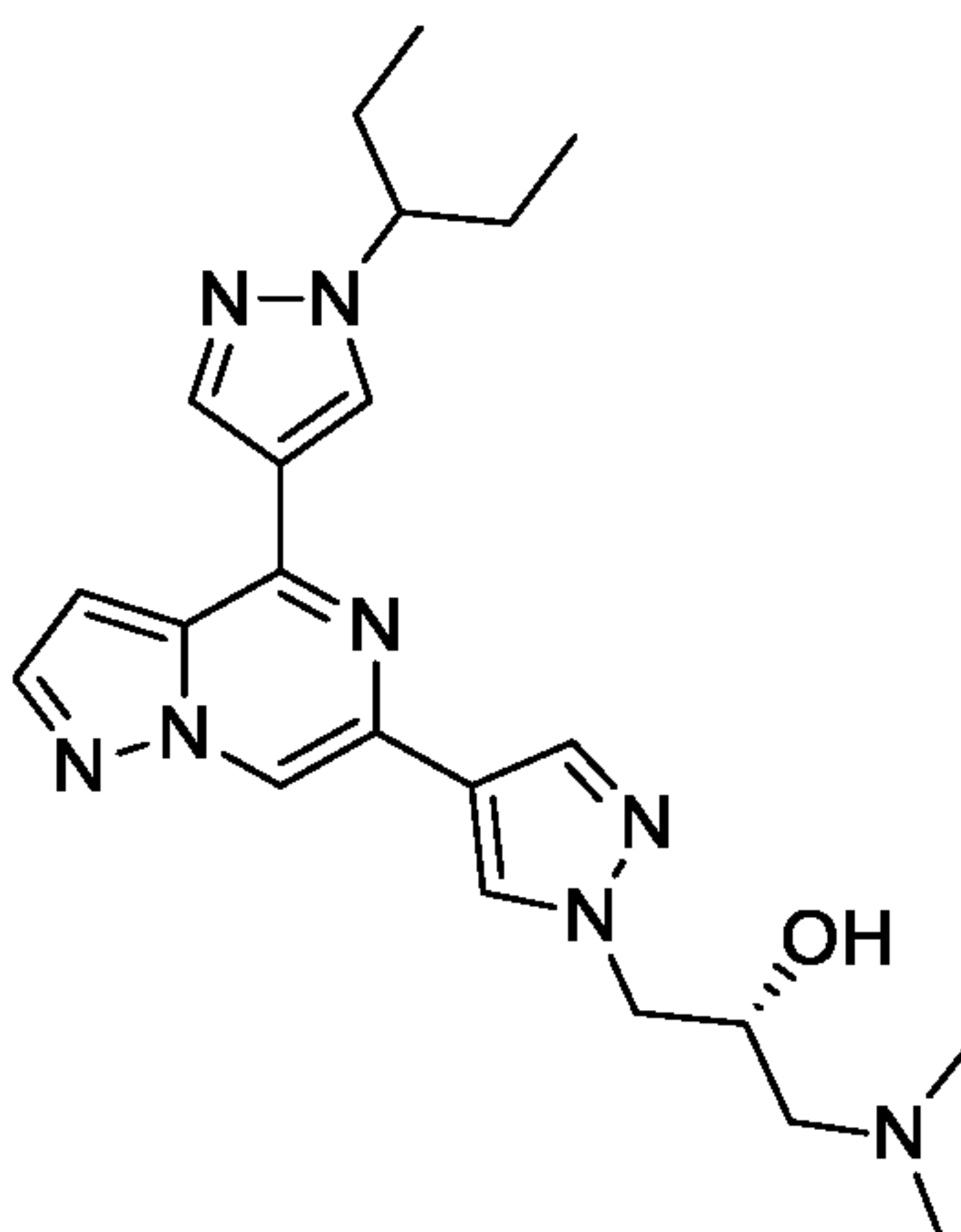
1-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇



【0285】 向 5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑啉-2-酮(0.04 g, 0.10 mmol)中添加 1:1 二噁烷/1 M LiOH 混合物，且在 70℃下將反應混合物攪拌 4 小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相層析法(C18, 5%至 75% CH₃CN/水)純化該物質，得到 1-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.005 g, 0.01 mmol, 13%產率)。質譜(apci) $m/z = 395.3$ (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

實例99

(R)-1-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

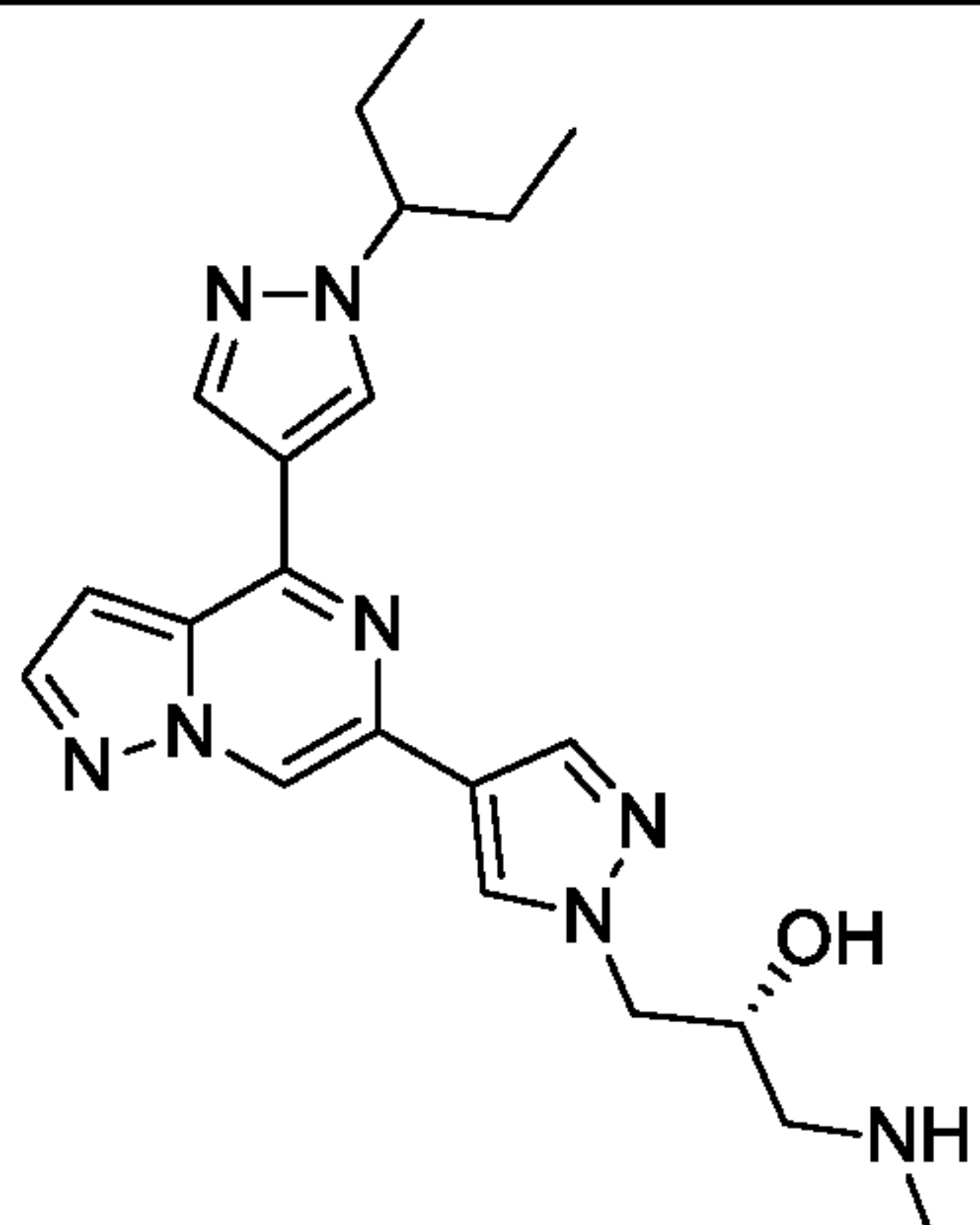


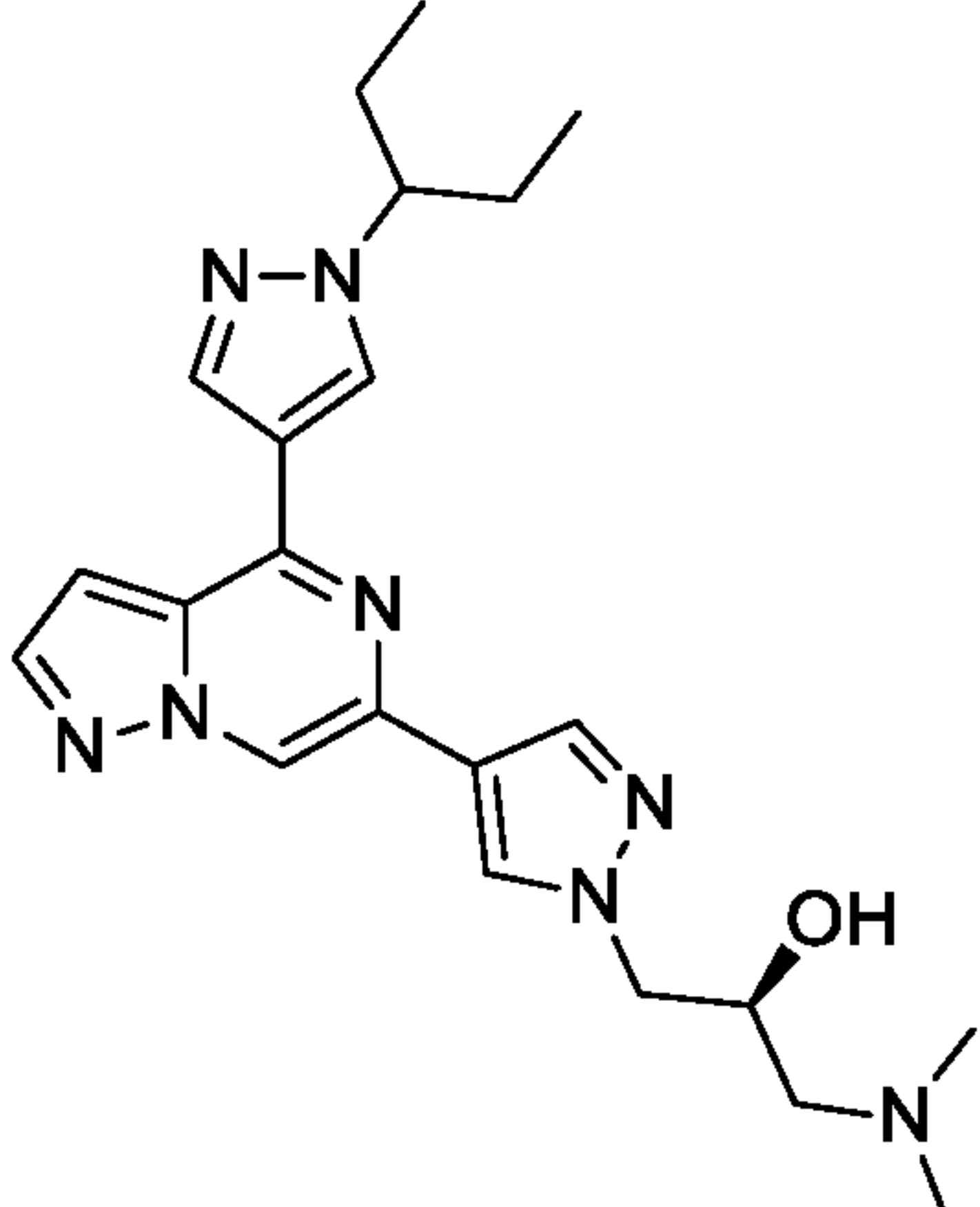
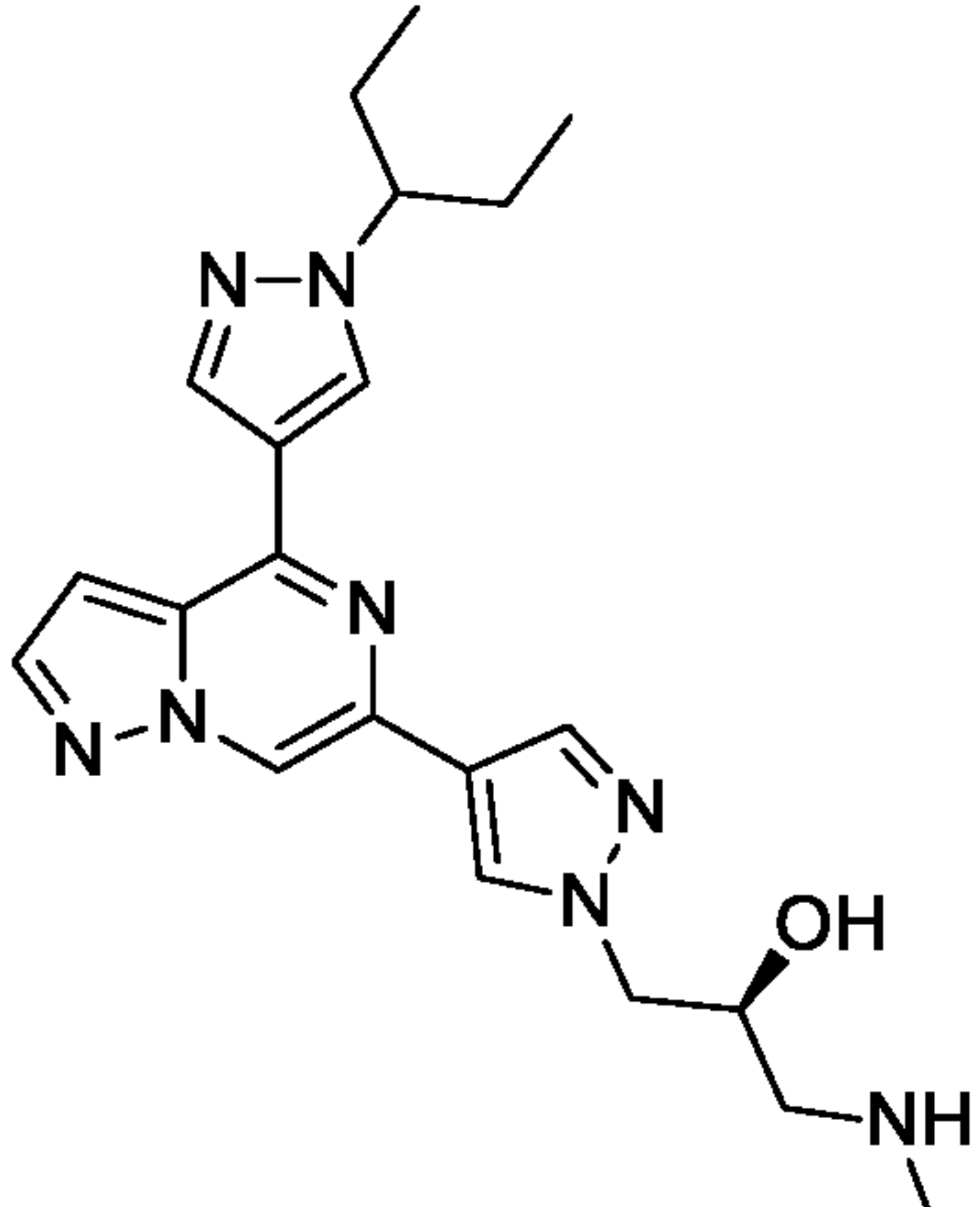
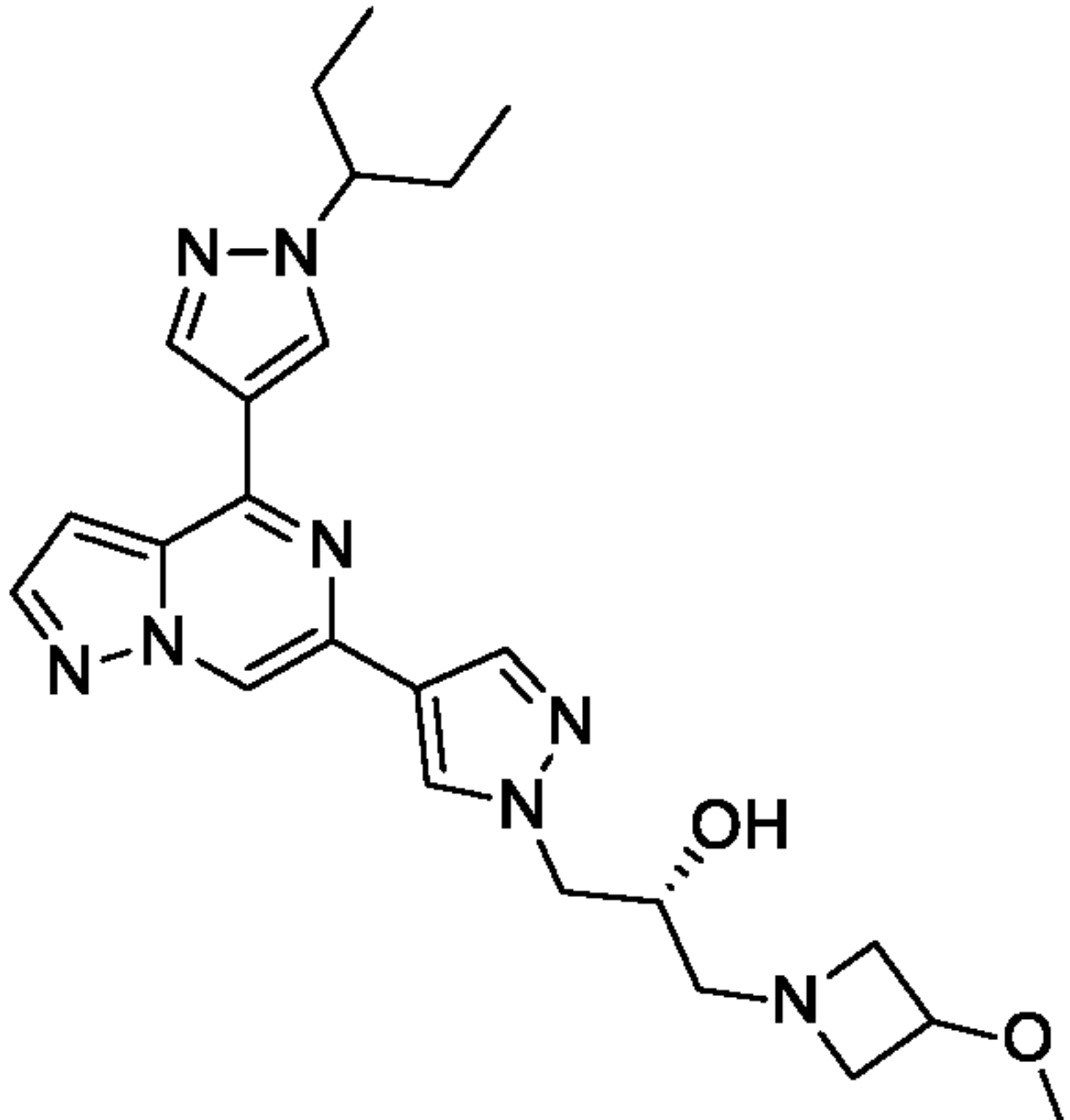
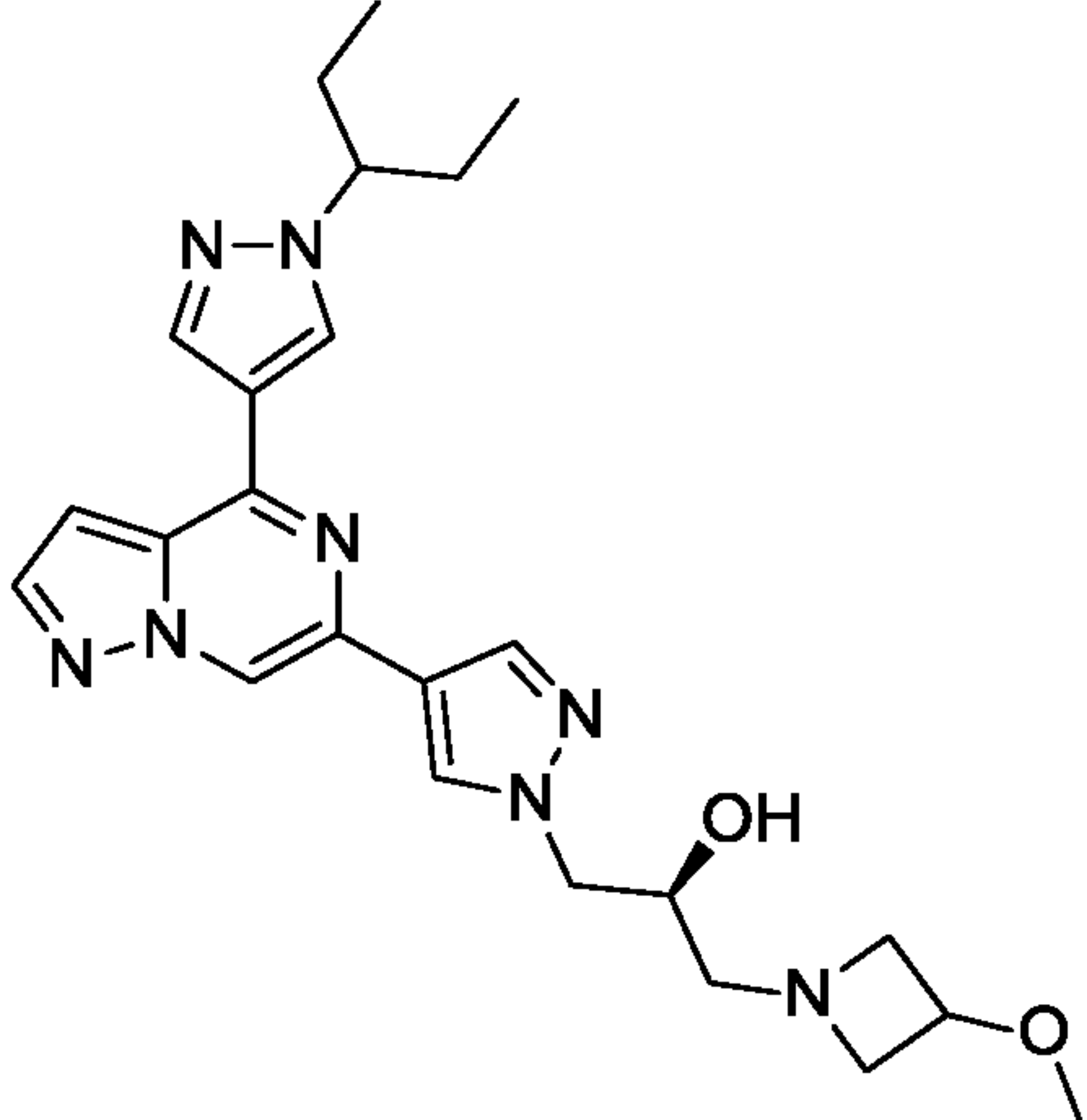
【0286】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(300 mg, 0.933 mmol)、(S)-2-(氯甲基)環氧乙烷(864 mg,

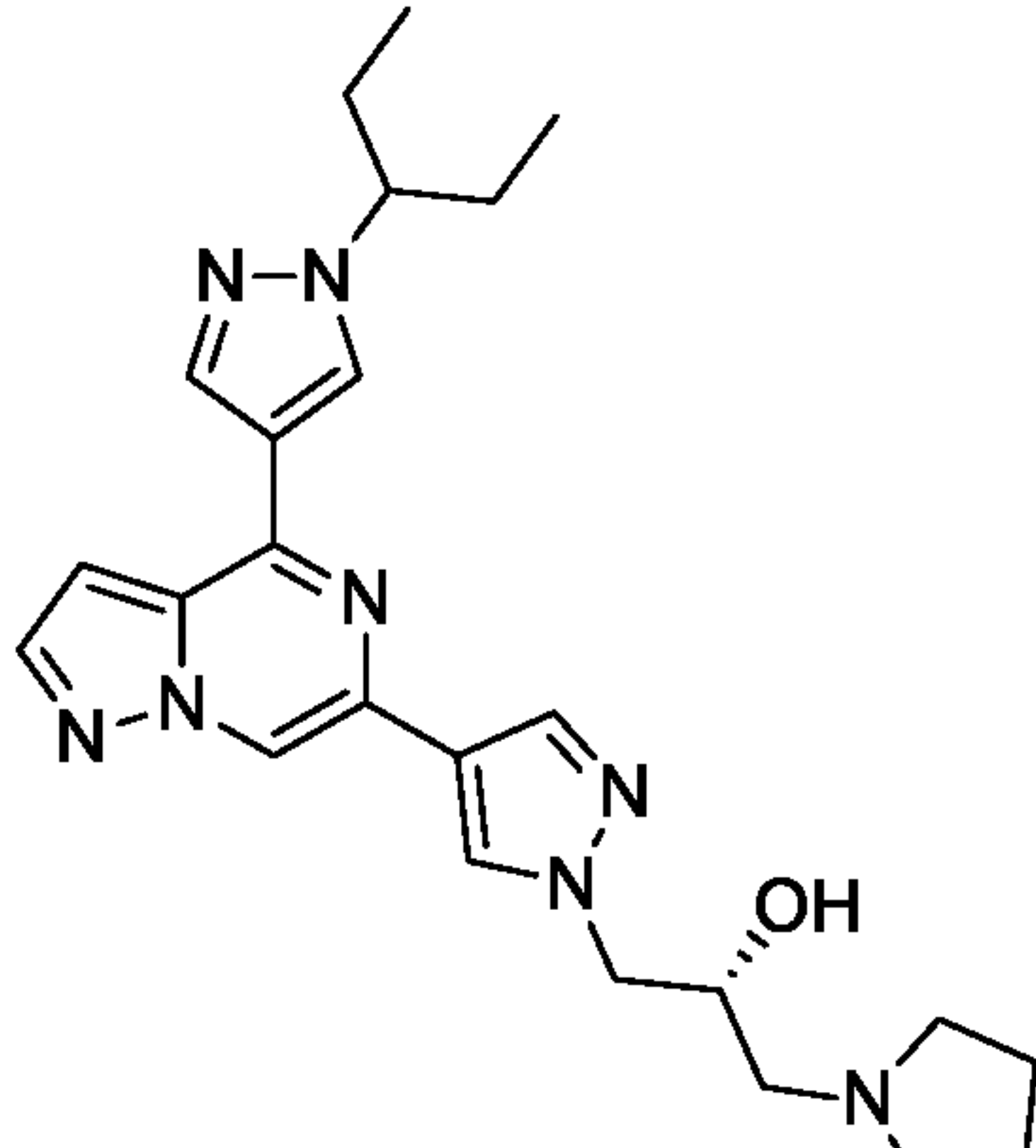
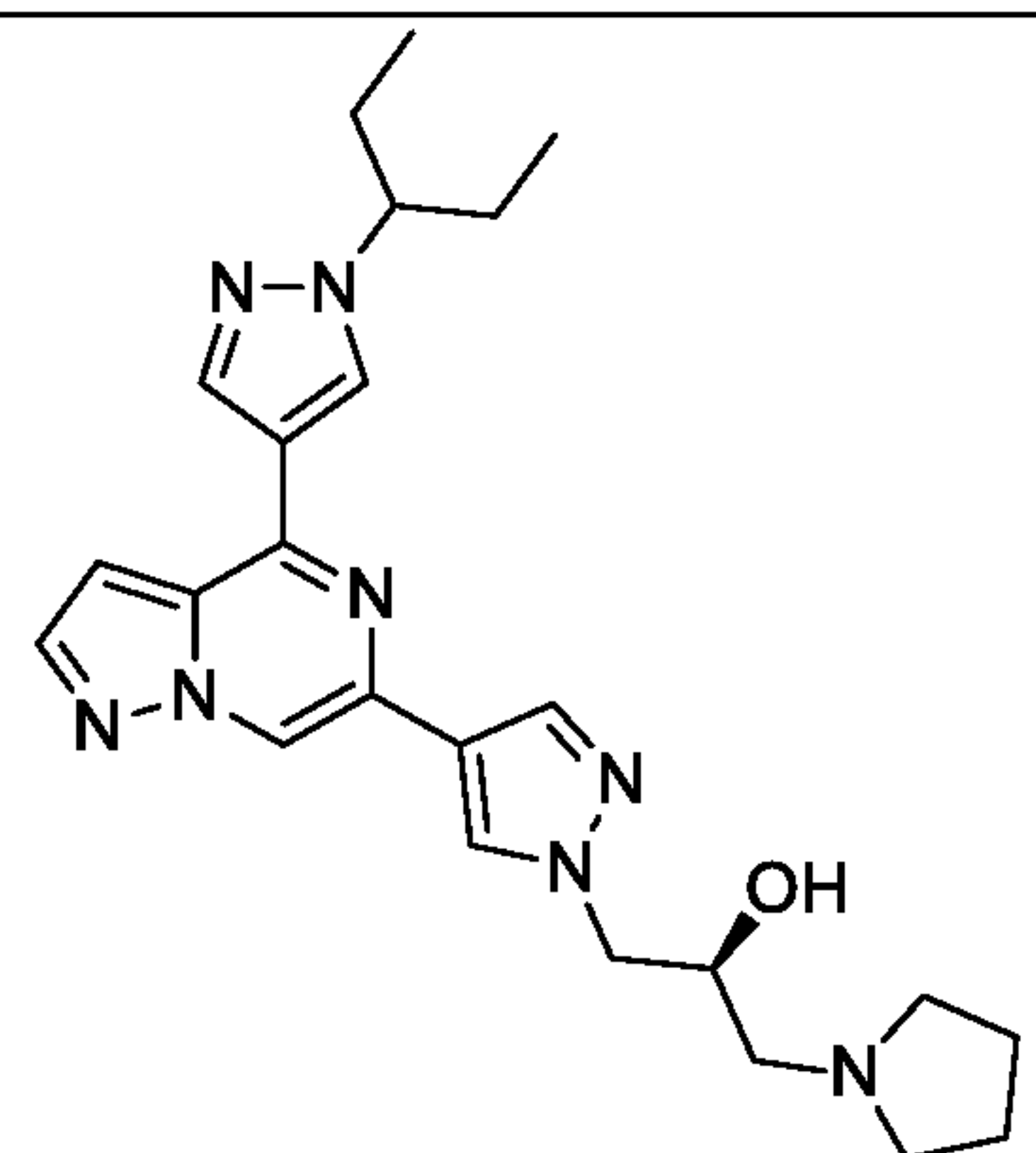
9.3 mmol)及 Cs₂CO₃ (912 mg , 2.80 mmol)置於 DMF (2 mL)中並且攪拌 3 小時。添加水且用 EtOAc 萃取反應混合物。用水洗滌所合併之有機層。濃縮有機層，得到粗製(S)-6-(1-(環氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0287】 步驟 B：將(R)-6-(1-(環氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧(30 mg , 0.0795 mmol)置於 THF (1 mL)中。添加 2.0 M 二甲胺(397 μL , 0.795 mmol)且密封反應容器並加熱至 50℃後維持 18 小時。濃縮反應混合物且經矽膠(2%至 20% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(R)-1-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇(18.1 mg , 0.0428 mmol , 53.9%產率)。質譜(apci) m/z = 423.3 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s,1 H), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.97-1.80 (m, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0288】 根據針對實例 99 所描述之程序來製備以下化合物。

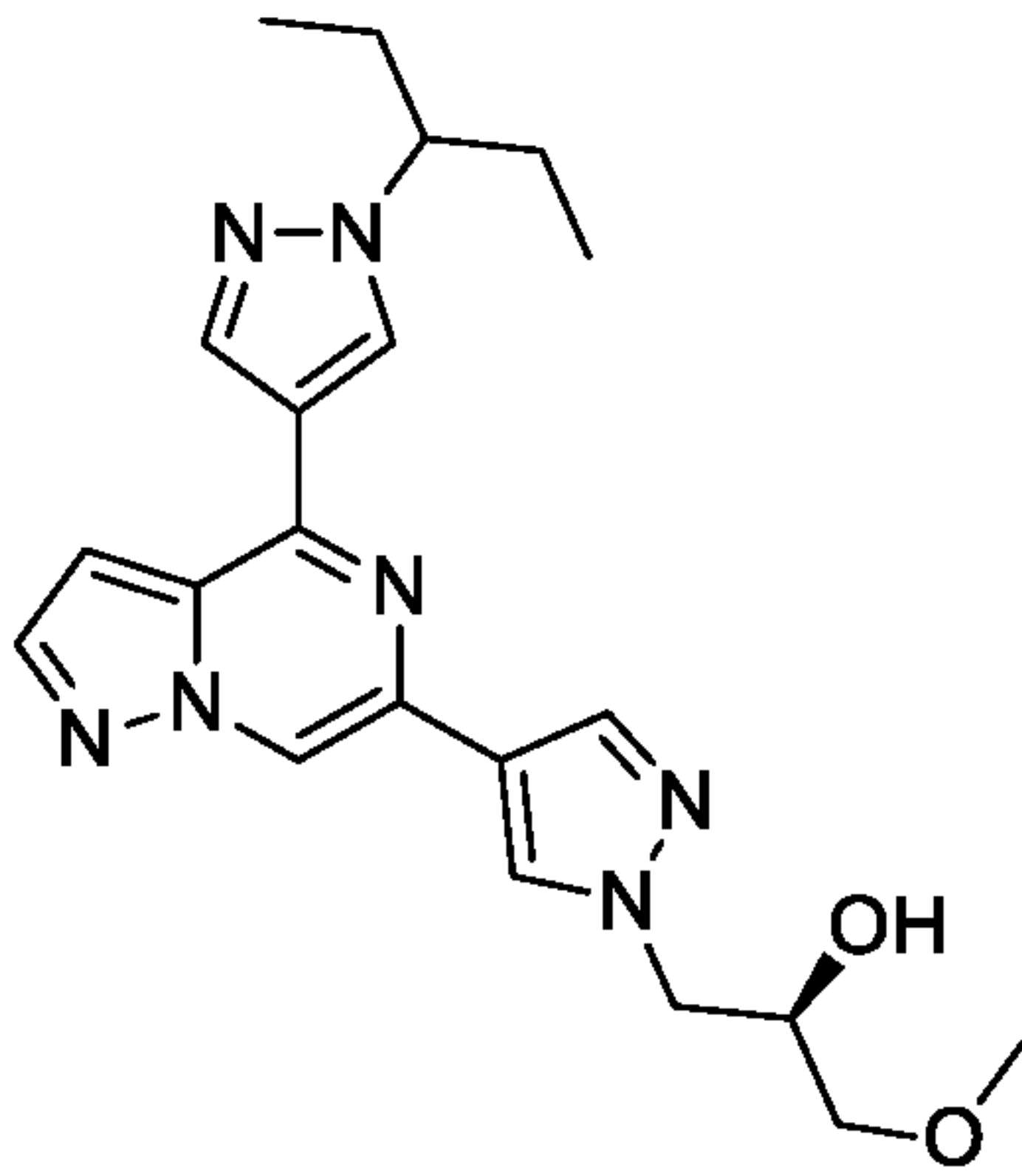
實例	結構	名稱	資料
100		(R)-1-(甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊 -3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并 [1,5-a] 吡嘧-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 409.2 (M+H)

101		(S)-1-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 423.3 (M+H)
102		(S)-1-(甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 409.2 (M+H)
103		(R)-1-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 465.3 (M+H)
104		(S)-1-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 465.3 (M+H)

105		(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)
106		(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-醇	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)

實例107

(R)-1-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇



【0289】 將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(40 mg, 0.124 mmol)溶解於 DMF (0.5 mL)中且添加 60%氫化鈉(5.97 mg, 0.149 mmol)及(R)-2-(甲氧基甲基)環氧乙烷(14.5 μ L, 0.162 mmol)。將反應混合物加熱至 50 $^{\circ}$ C 隔夜。將反應物冷卻至環境溫度，用水(3 mL)稀釋且用 EtOAc 萃取。使有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(2% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到(R)-1-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(29.5 mg, 0.0720 mmol, 57.9%產率)。質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (m, 1H),

8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 13.5, 3.1 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 5H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

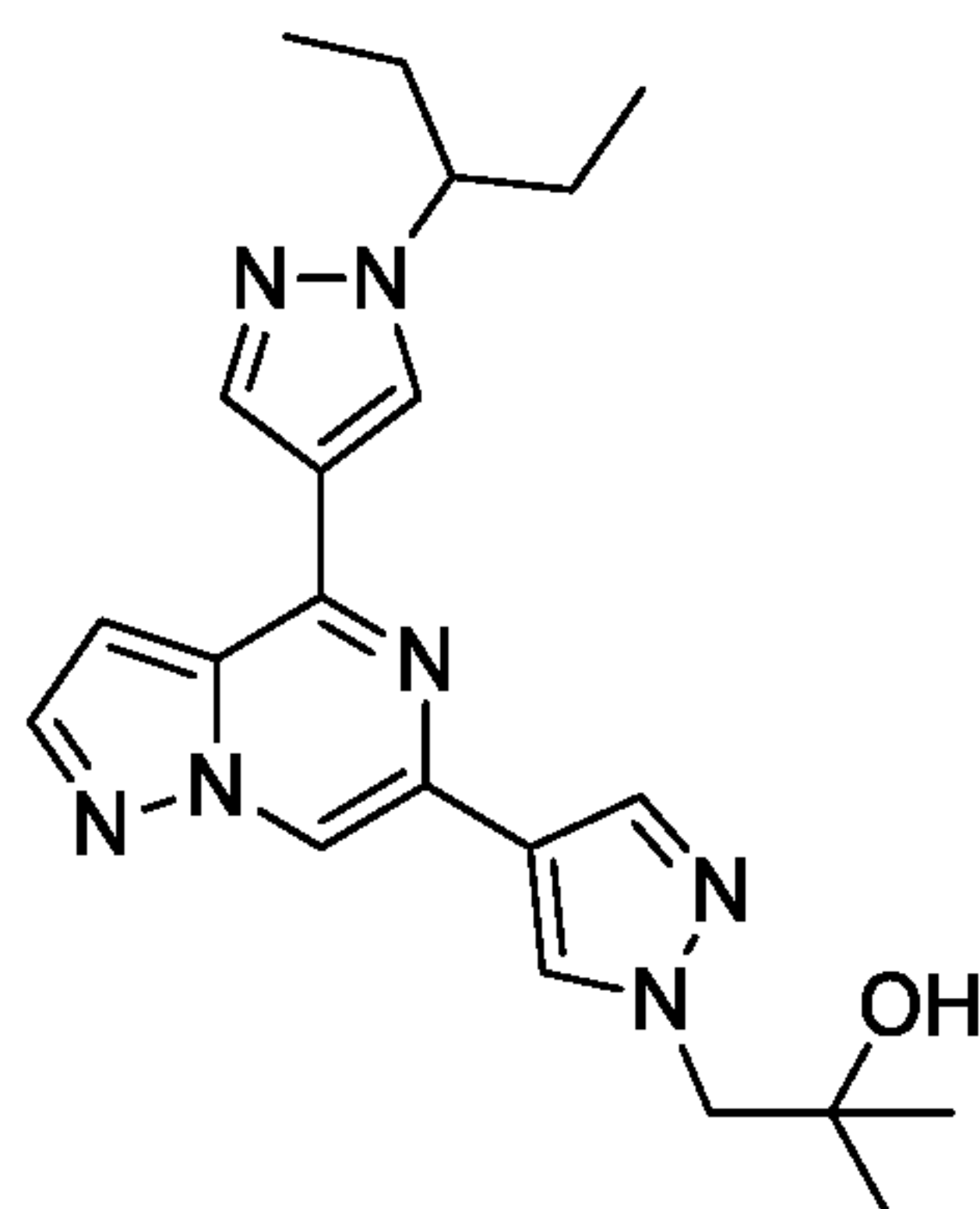
【0290】 根據針對實例 107 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
108		(S)-1- 甲 氧 基 -3-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-2- 醇	質 譜 (apci) m/z = 410.2 (M+H)
109		(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-2- 醇	質 譜 (apci) m/z = 380.2 (M+H)
110		(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丙-2- 醇	質 譜 (apci) m/z = 380.2 (M+H)
111		4,4,4-三氟-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)丁 -2-醇	質 譜 (apci) m/z = 448.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
112		3,3-二甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇	質譜 (apci) m/z = 422.3 (M+H)
113		3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇	質譜 (apci) m/z = 408.3 (M+H)
114		(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇	質譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)
115		(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇	質譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)
116		4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)四氫-2H-吡喃-4-醇	質譜 (apci) m/z = 436.2 (M+H)

實例117

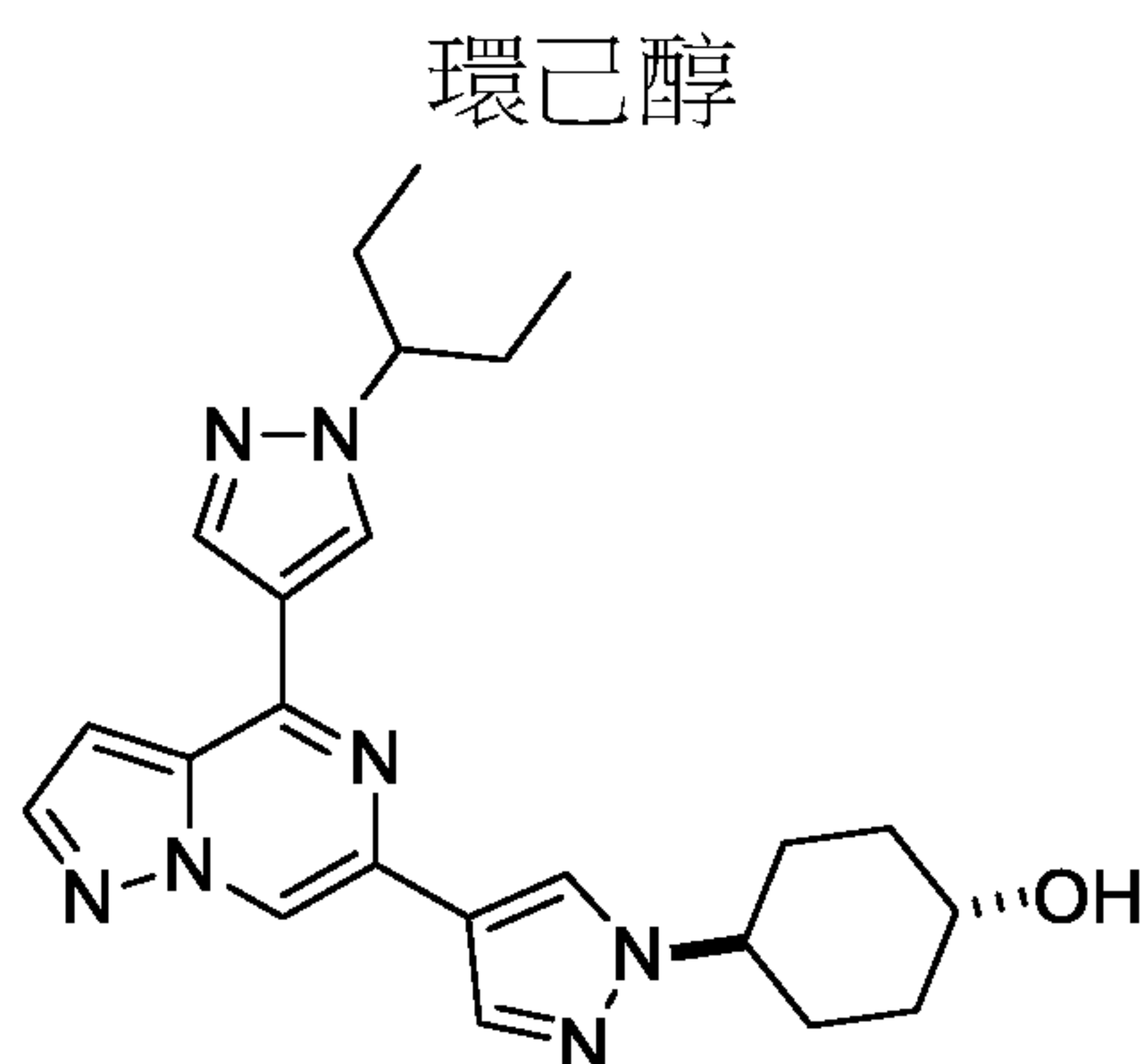
2-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇



【0291】 向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.050 g, 0.16 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之漿液中添加 Cs_2CO_3 (0.10 g, 0.31 mmol)及 2,2-二甲基環氧乙烷(0.022 g, 0.31 mmol), 並且將反應混合物加熱至 70°C 隔夜。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。分離所合併之有機相, 且用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化該物質, 得到 2-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇(0.011 g, 0.028 mmol, 18%產率)。質譜(apci) $m/z = 394.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.47 (d $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.24 (s, 6H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例118

反-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環己醇



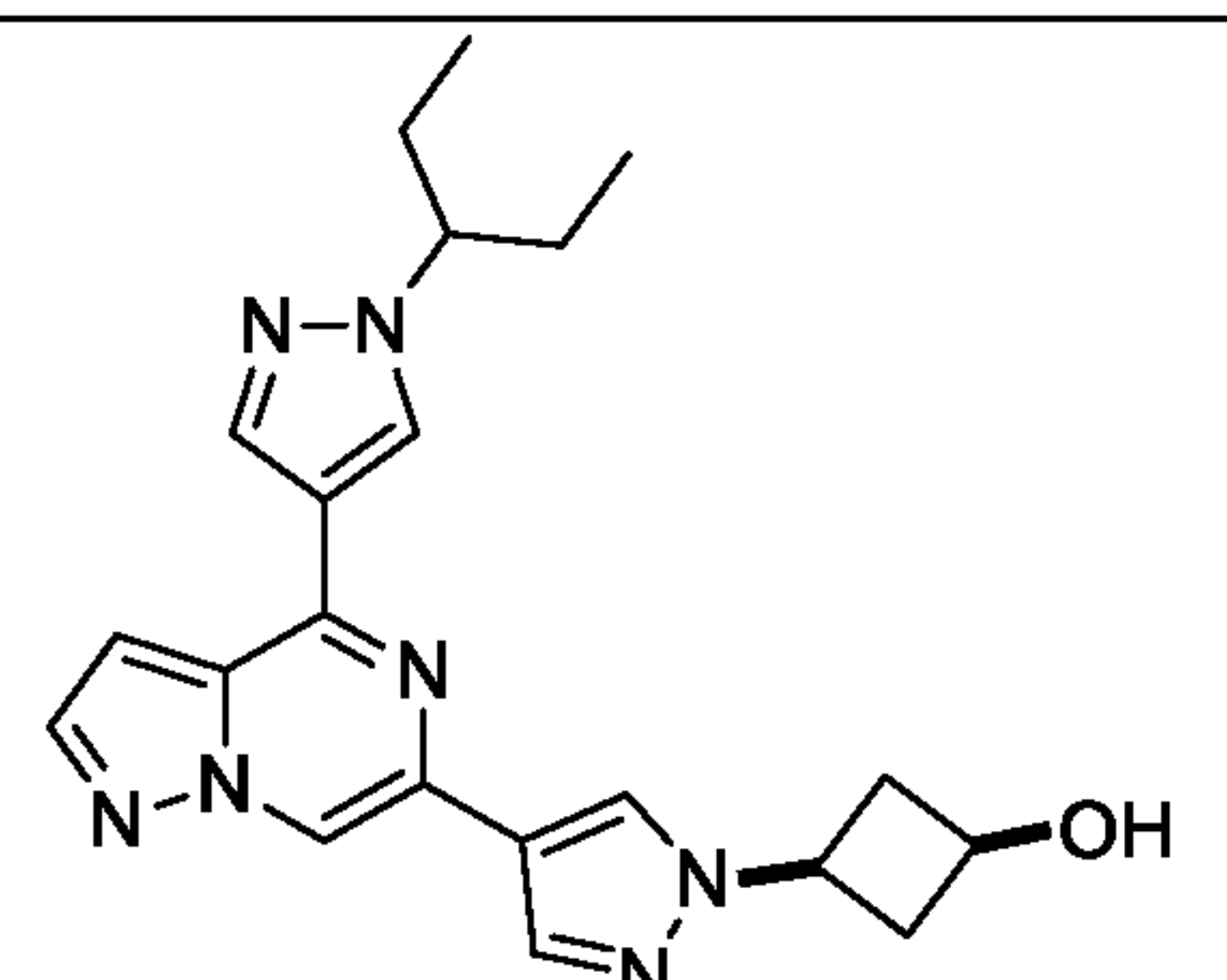
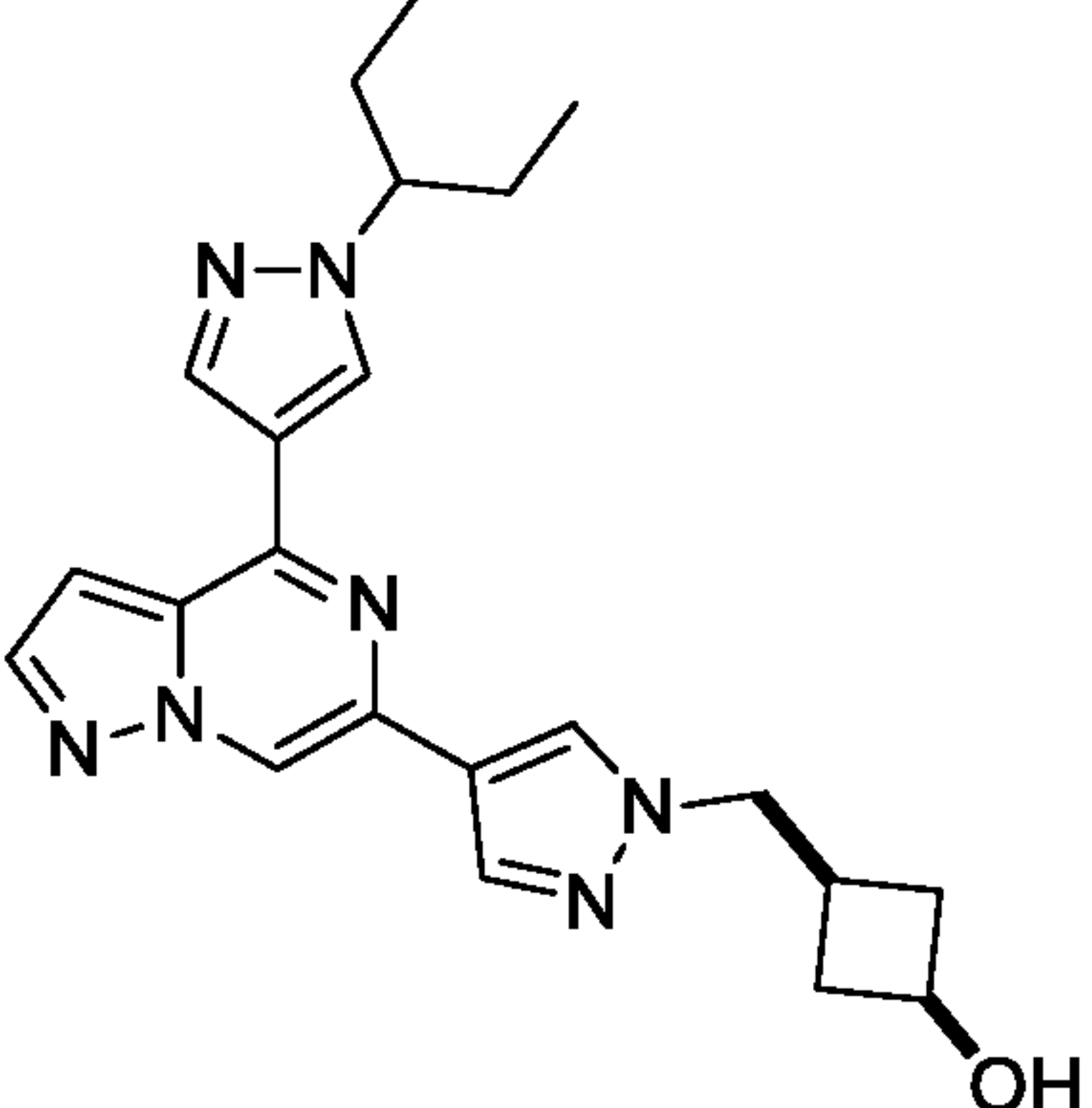
【0292】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶

吡啶并[1,5-a]吡啶(0.100 g, 0.311 mmol)及 4-甲基苯磺酸 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基酯(0.194 g, 0.622 mmol)於 DMF (1.56 mL, 0.311 mmol)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.203 g, 0.622 mmol), 並且在 80°C 下將混合物攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度, 隨後用水(15 mL)稀釋並攪拌 10 分鐘。用 EtOAc 萃取反應混合物且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮。經矽膠(70% EtOAc/己烷)純化殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之 6-(1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(120 mg, 83%產率)。

【0293】 步驟 B: 在環境溫度下將 6-(1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.114 g, 0.247 mmol)於丙酮(1.23 mL, 0.247 mmol)及 HCl (0.823 mL, 2.47 mmol, 3.0 M)中之溶液攪拌 4 小時。用 3 N NaOH (0.8 mL)處理反應混合物且用 EtOAc (10 mL)稀釋並且進行層分離。用 EtOAc 萃取反應混合物且使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮。經矽膠(70% EtOAc/己烷)純化殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環己酮(94 mg, 91%產率)。

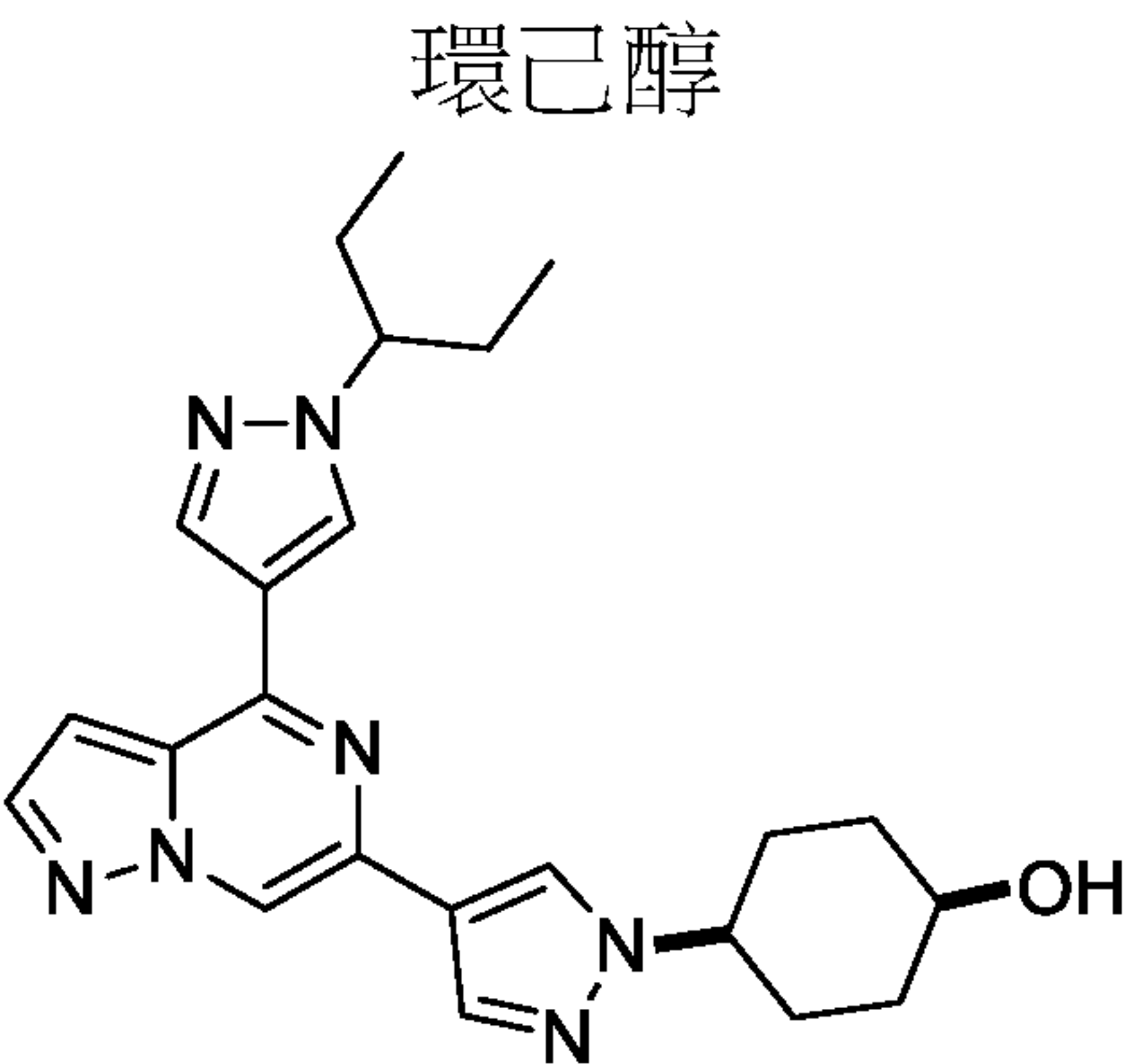
【0294】 步驟 C: 將配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環己酮(0.090 g, 0.22 mmol)及 MeOH (2.2 mL, 0.22 mmol)。將反應混合物冷激至 0°C 且一次性添加 NaBH_4 (0.016 g, 0.43 mmol)。允許反應混合物經 1.5 小時升溫至室溫。用飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥所合併之萃取物, 過濾並濃縮。經矽膠(5% MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之反-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環己醇(38 mg, 42%產率)。質譜(apci) $m/z = 420.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.21 (tt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

【0295】 根據針對實例 118 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
119		順-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇	質譜 (apci) m/z = 392.2 (M+H)
120		(1s,3s)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁醇	質譜 (apci) m/z = 406.2 (M+H)

實例121

順-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)

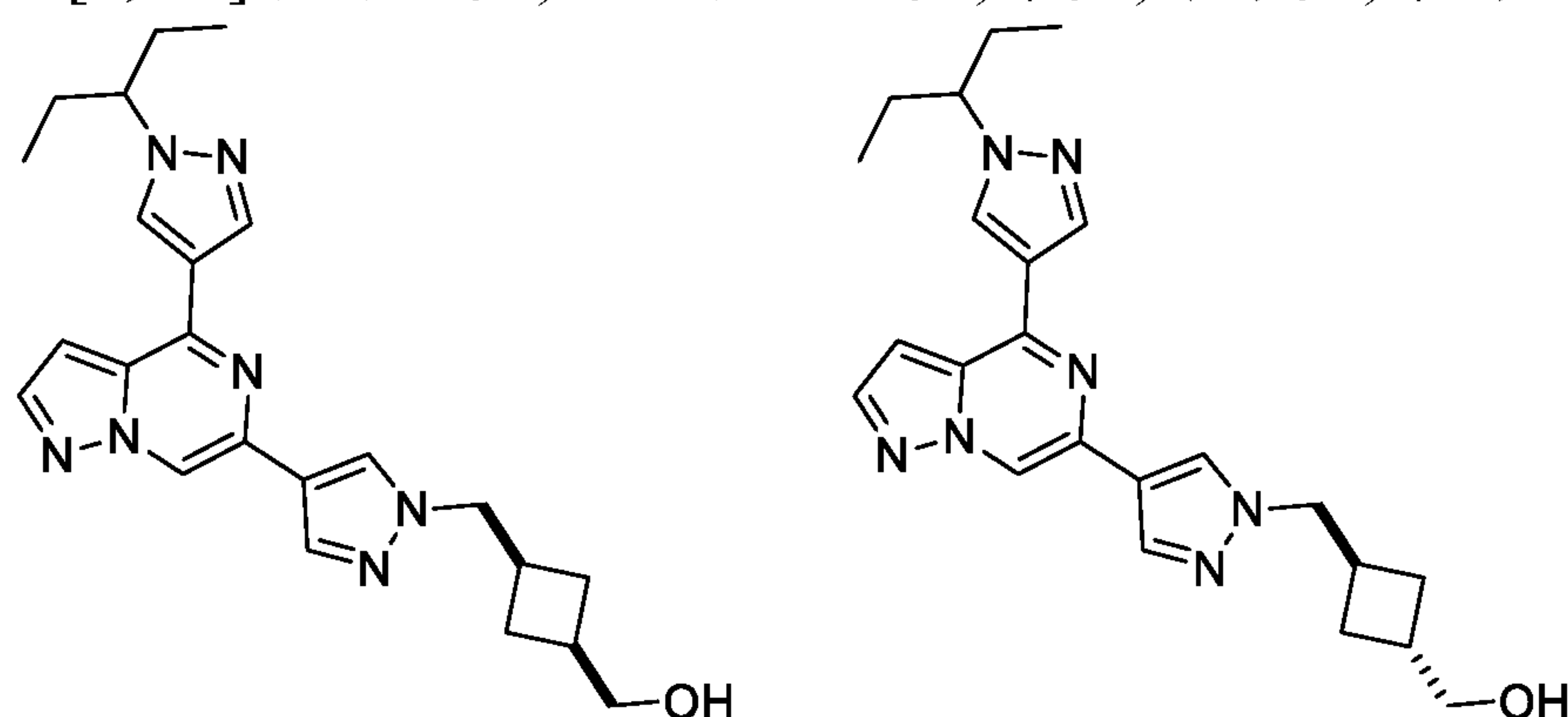


【0296】 向含有反-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環己醇(0.028 g，0.0667 mmol)之小瓶中添加 THF (1 mL)。依序添加 2-氯乙酸(0.00946 g，0.100 mmol)及 PPh₃ (0.0263 g，0.100 mmol)。將溶液冷卻至 0℃且添加呈 THF 溶液(0.5 mL)形式之偶氮二甲酸二乙酯(0.0158 mL，0.100 mmol)。將溶液避光保存且攪拌 4 小時，同時其緩慢升溫至環境溫度。隨後在真空中移除 THF 且用 EtOAc 置換。用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌溶液，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將粗產物溶解於二噁烷(1 mL)中且添加水(1 mL)。添加 1 N NaOH 溶液直至 pH 值達到>10 (0.5 mL)。將混合物攪拌 1 小時且用 1N KHSO₄ (1 mL)淬滅反應混合物。用 EtOAc 萃取反應混合物。用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌所合併之有機相，經 Na₂CO₃ 乾燥，

過濾並濃縮。經矽膠(40%丙酮/己烷)純化殘餘物，隨後藉由矽膠層析法(5% MeOH/CH₂Cl₂)進行第二次純化，得到呈灰白色固體狀之順-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環己醇(10.5 mg，35%產率)。質譜(apci) $m/z = 420.2$ (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.25 (tt, $J = 11.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.28 (qd, $J = 12.9, 3.7$ Hz, 2H), 2.09-1.85 (m, 8H), 1.75 (tt, $J = 13.7, 3.5$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

實例122及實例123

((1s,3s)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲醇及((1r,3r)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲醇



【0297】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.100 g，0.311 mmol)及 3-((甲磺醯氧基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(0.233 g，0.622 mmol)於 DMF (1.56 mL，0.311 mmol)中之溶液中添加碳酸鉀(0.203 g，0.622 mmol)，並且在 80℃下將混合物攪拌 20 小時。用水(15 mL)稀釋反應混合物並攪拌 10 分鐘。用 EtOAc 萃取混合物且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈淺橙色油狀之 3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(138 mg，84.7%產率)。

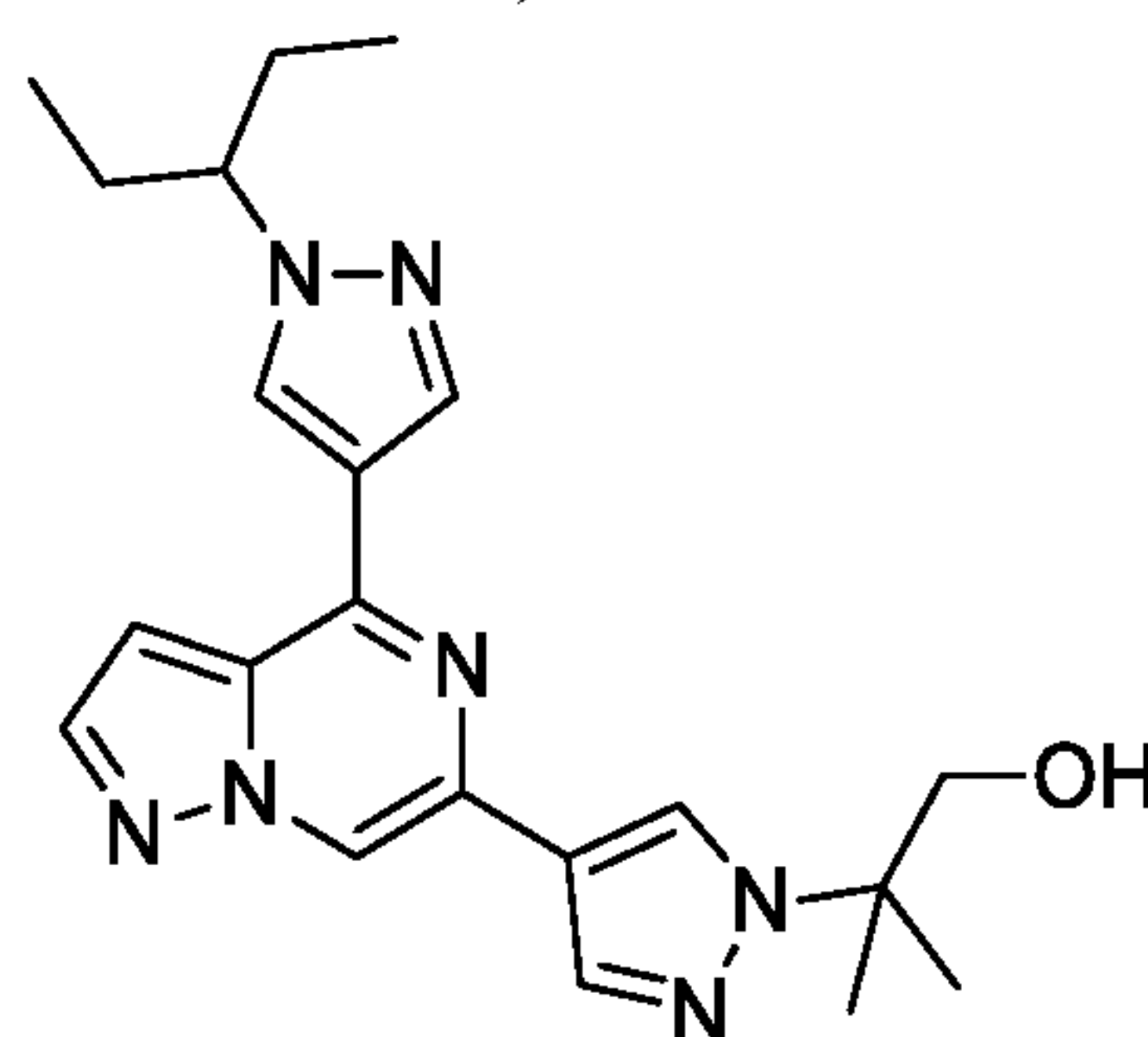
【0298】 步驟 B：在 0℃下向 3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(0.075 g，0.14

mmol)於 THF (1.4 mL, 0.14 mmol)中之溶液中添加二異丁基氫化鋁(0.46 mL, 0.46 mmol) (1.0 M 己烷)。將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用飽和 Na/K 酒石酸鹽水溶液淬滅。攪拌反應混合物且進行層分離。用 EtOAc 萃取水相。使所合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈(1s,3s)與(1r, 3r)非對映異構體之混合物形式且呈白色發泡體形式之(3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲醇(53 mg, 88%產率)。

【0299】 步驟 C：藉由 Chiral Tech IA 管柱(4.6 mm×250 mm 5 微米)分離步驟 B 中所製備之兩種非對映異構體，用 20% EtOH/己烷以 1 mL/min 溶離。峰 A (順式構形(1s, 3s))；滯留時間= 15.5 min；質譜(apci) m/z = 420.2 (M+H)；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (tt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 6H)。峰 B (反式構形(1r, 3r))；滯留時間= 18.1 min；質譜(apci) m/z = 420.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (tt, *J* = 9.5, 4.7 9.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.02 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 6H)。

實例124

2-甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇



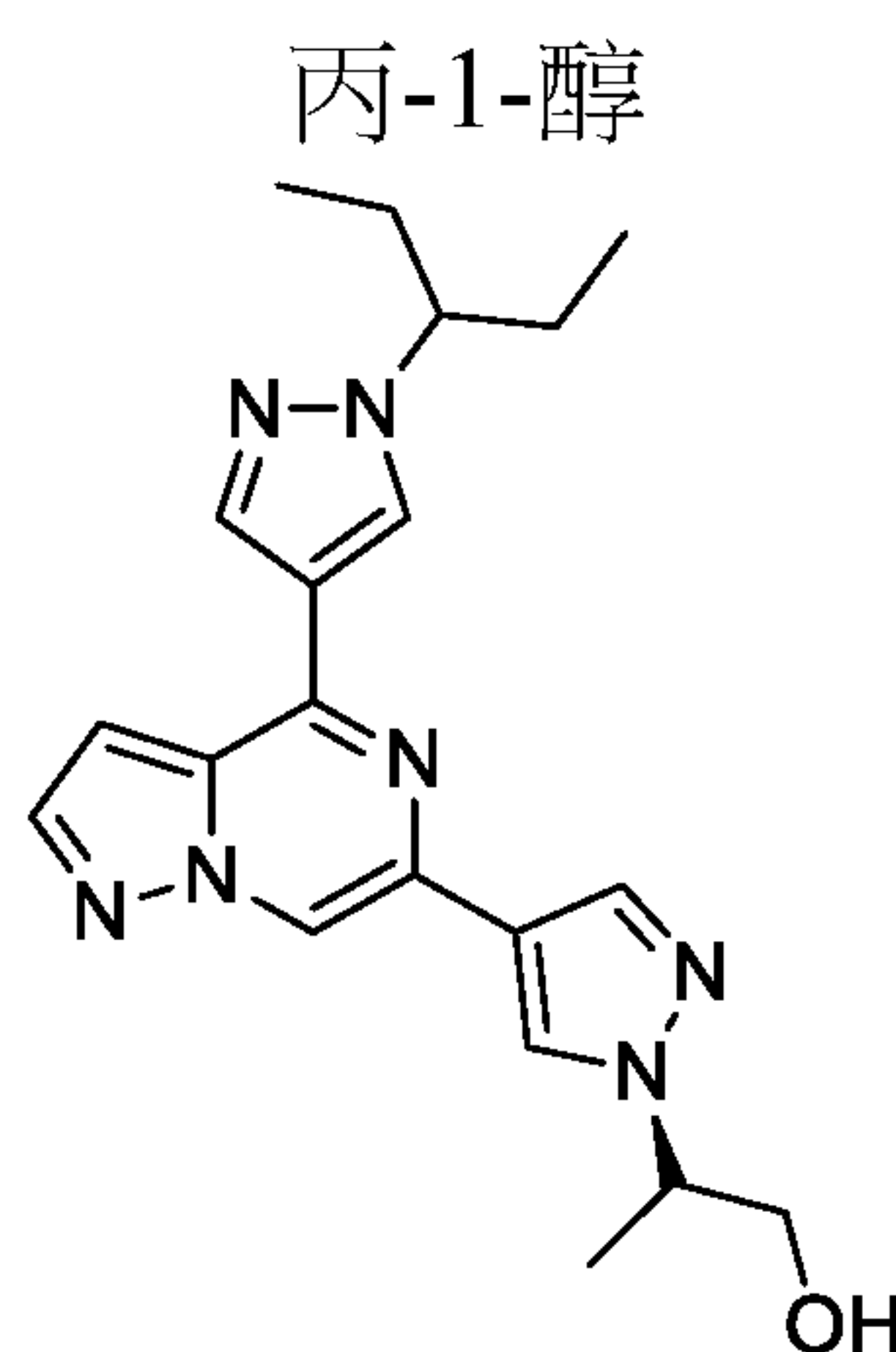
【0300】 步驟 A：在室溫下，向封蓋反應小瓶中之 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(64 mg, 0.1991 mmol)於 600

μL DMF 中之攪拌溶液中依序添加 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(32.15 μL , 0.2191 mmol)及 Cs_2CO_3 (35.85 mg , 0.5974 mmol)。封蓋反應混合物且加熱至 100 $^\circ\text{C}$ 。18 小時之後，再添加 3 當量碳酸銨及 1.1 當量 2-溴-2-甲基丙酸乙酯，且再次在 100 $^\circ\text{C}$ 下將反應物加熱隔夜。使反應混合物分配在乙酸乙酯(15 mL)與水(15 mL)之間。分離所合併之有機相且用水及鹽水洗滌。使所合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 2-甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(51 mg , 58%產率)。

【0301】 步驟 B：在室溫下，在氮氣下向 2-甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(51 mg , 0.12 mmol)於 500 μL 無水甲醇中之攪拌溶液中添加呈固體形式之 NaBH_4 (8.1 mg , 0.35 mmol)。1 小時之後再添加 3 當量硼氫化鈉。用 1 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物且攪拌 5 分鐘。用 15 mL 乙酸乙酯稀釋澄清溶液並且振盪。分離有機層，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20%至 80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之 2-甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(28 mg , 55%產率)。質譜(apci) $m/z = 394.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例125

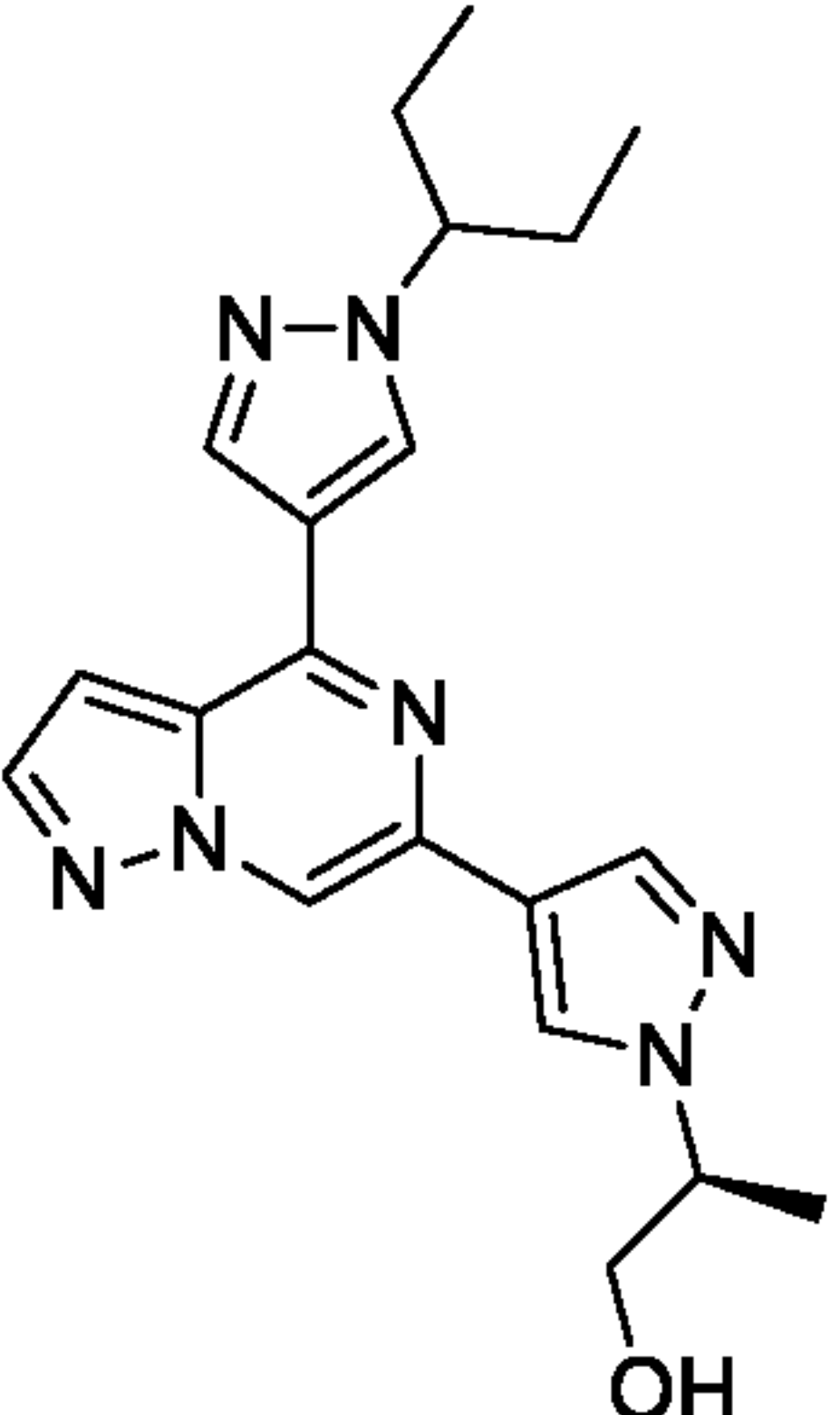
(S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)



【0302】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.05 g, 0.2 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之漿液中添加(S)-第三丁基(2-氯丙氧基)二甲基矽烷(0.06 g, 0.3 mmol)及 Cs₂CO₃ (0.1 g, 0.3 mmol)，並且將反應混合物加熱至 70℃隔夜。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。分離所合併之有機相，且用鹽水洗滌，經 MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(S)-6-(1-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.05 g, 0.1 mmol, 65%產率)。

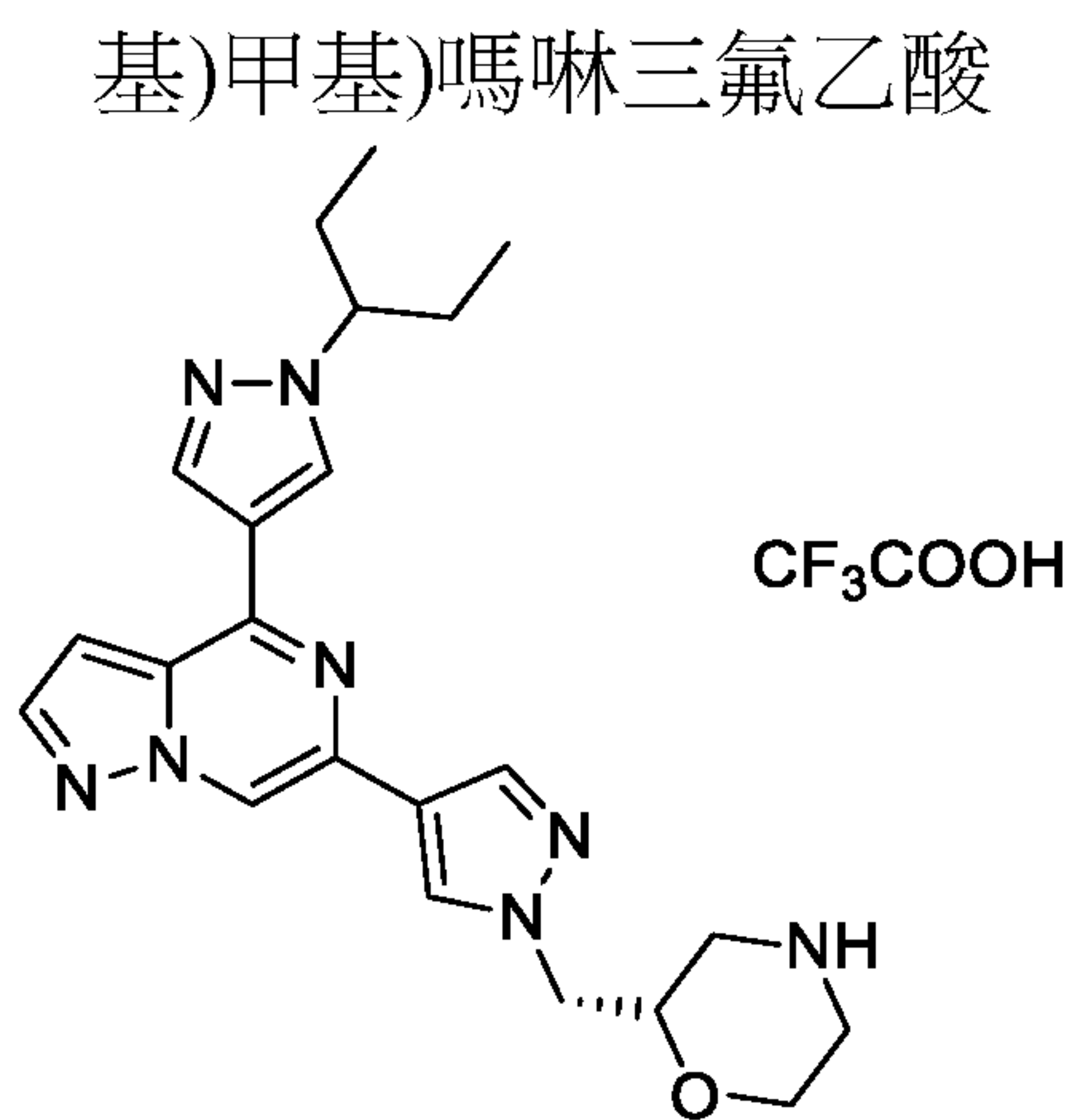
【0303】 步驟 B：向(S)-6-(1-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-2-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.05 g, 0.1 mmol)中添加含 HCl 之異丙醇(5 M, 2 mL)，並且將反應混合物加熱至 80℃ 隔夜。在真空中濃縮反應混合物。使所得物質分配在 EtOAc 與 1 N NaOH 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(0.022 g, 0.058 mmol, 69%產率)。質譜(apci) m/z = 380.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

【0304】 根據針對實例 125 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
126		(S)-2-(4-(4-(1-(1-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜 (apci) m/z = 380.2 (M+H)

實例127

(S)-2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-



【0305】 將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(40 mg , 0.124 mmol)、Cs₂CO₃ (122 mg , 0.373 mmol)及(S)-2-(溴甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(349 mg, 1.24 mmol)置於 DMF (1 mL)中並且將反應混合物攪拌 24 小時。添加水且用 EtOAc 萃取反應混合物。濃縮有機層且使殘餘物溶解於含 10% MeOH 之 CH₂Cl₂ 中。添加 4 N HCl (2 mL)並且將反應混合物攪拌 1 小時。濃縮反應混合物且藉由逆相層析法(0 至 60% ACN: 水+ 0.1% TFA)純化殘餘物, 得到(S)-2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)嗎啉(10.2 mg , 0.0243 mmol , 19.5% 產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.5 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.85 (br s, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.04-1.84 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

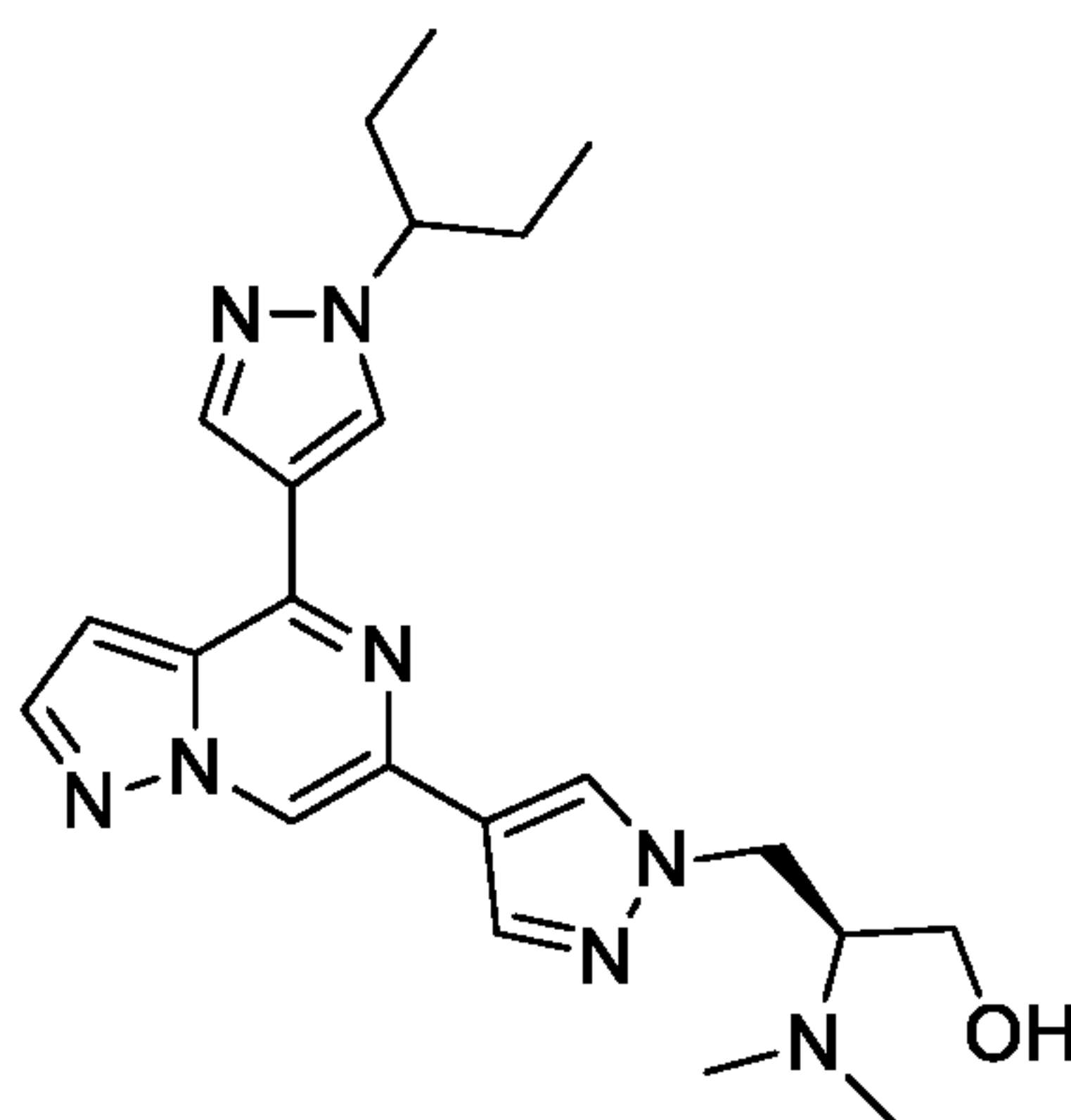
【0306】 根據針對實例 127 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
128		(R)-2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)嗎啉	質 譜 (apci) m/z = 421.3 (M+H)

實例129

(S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇



【0307】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.100 g, 0.311 mmol)及(R)-2,2-二甲基-4-((甲苯磺醯氧基)甲基)噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(0.240 g, 0.622 mmol)於 DMF (1.56 mL, 0.311 mmol)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.203 g, 0.622 mmol)，並且在 80℃ 下將混合物攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(15 mL)稀釋並攪拌 10 分鐘。用 EtOAc 萃取反應混合物且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈濃稠無色發泡油狀之(S)-2,2-二甲基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(158 mg, 95%產率)。

【0308】 步驟 B：在環境溫度下將(S)-2,2-二甲基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)噁唑啉-3-甲酸第三丁酯(0.148 g, 0.277 mmol)於丙酮(1.38 mL, 0.277 mmol)及 HCl (1.85 mL, 5.54 mmol, 3.0 M)中之溶液攪拌 5 小時。用 3 N NaOH (1.8 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液處理反應混合物，隨後用 EtOAc (10 mL)稀釋並且進行層分離。用 EtOAc 萃取水層且使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。粗製(S)-2-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(91 mg, 83%產率)直接用於下一步驟中。

【0309】 步驟 C：向(S)-2-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(0.043 g, 0.1090 mmol)於二氯乙烷(1.5 mL)中之溶液中添加甲醛(0.041 mL, 0.55 mmol) (37%水溶液)。攪拌 15 分鐘之後，用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.115 g, 0.545 mmol)處理反應混合物且在環

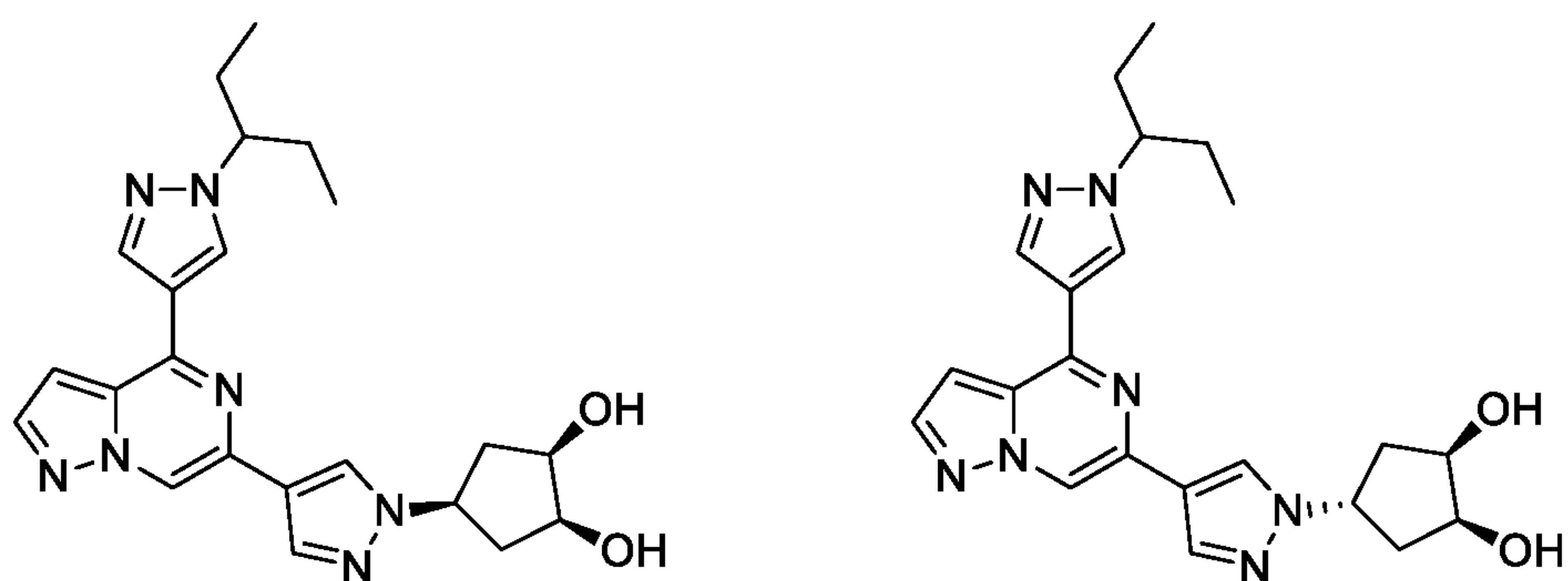
境溫度下將該混合物攪拌 2 小時。用水稀釋反應混合物且用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(22 mg，47%產率)。質譜(apci) m/z = 423.3 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0310】 根據針對實例 129 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
130		(R)-2-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜(apci) m/z = 395.2 (M+H)
131		(R)-2-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇	質譜(apci) m/z = 423.2 (M+H)

實例132及實例133

(1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊-1,2-二醇及(1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊-1,2-二醇



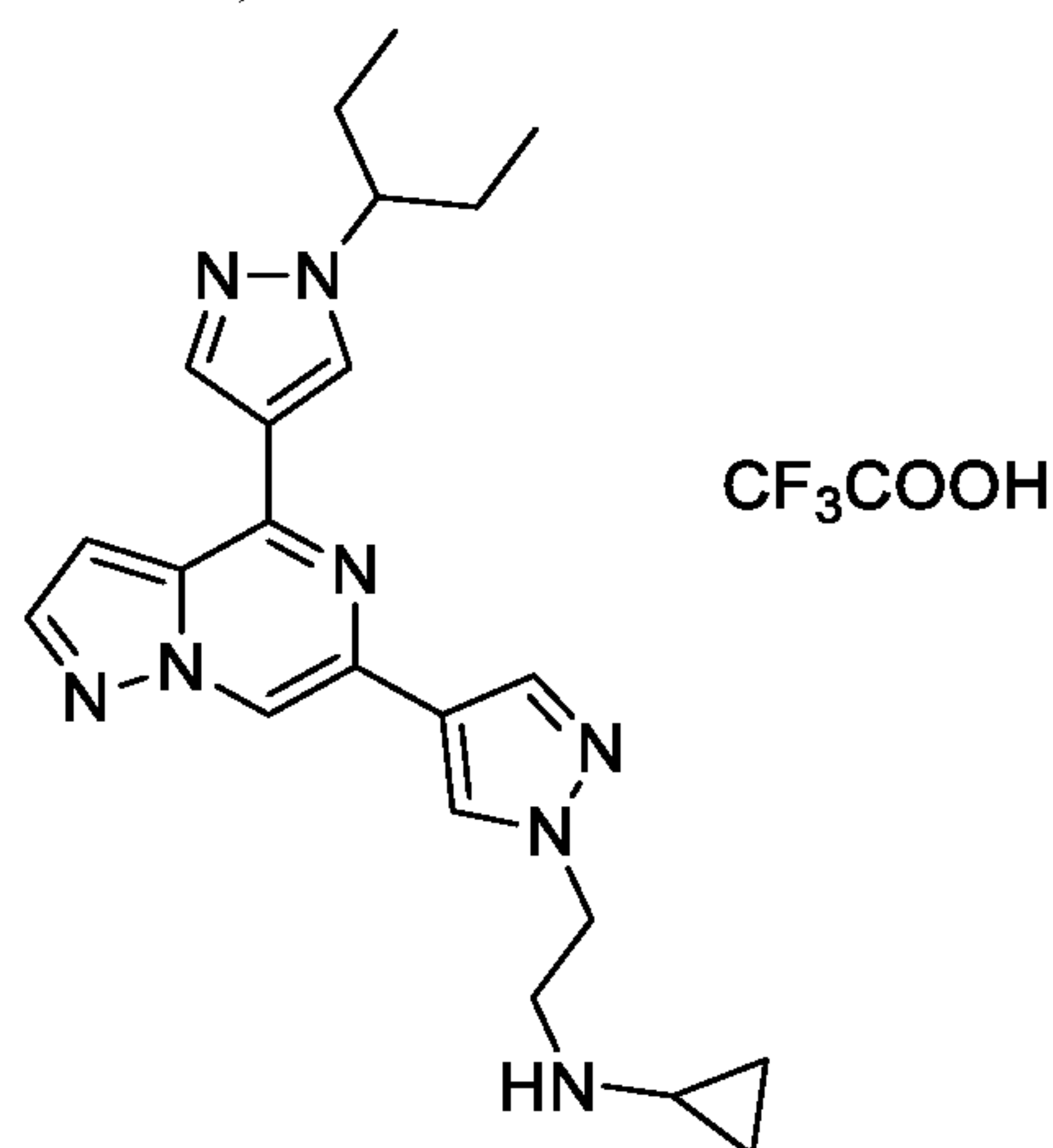
【0311】 步驟 A：在室溫下，在氮氣下向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(139 mg, 0.433 mmol)於 1.5 mL DMF 中之攪拌溶液中依序添加 Cs_2CO_3 (51.9 mg, 0.865 mmol)及甲磺酸環戊-3-烯-1-基酯(140 mg, 0.865 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃隔夜。再添加 2 當量碳酸銨及甲磺酸環戊-3-烯-1-基酯且加熱反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用 30 mL 乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。使所合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20%至 80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 6-(1-(環戊-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(42 mg, 25%產率)。

【0312】 步驟 B：在室溫下，在氮氣下向 6-(1-(環戊-3-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(42 mg, 0.108 mmol)於 1 mL 8:1 丙酮:水中之攪拌溶液中添加呈固體形式之純 N-甲基嗎啉-N-氧化物(22.9 mg, 0.195 mmol)，隨後藉由注射器添加 OsO_4 (42.5 μL , 0.00542 mmol) (4%水溶液)，並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 0.2 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1 mL)淬滅反應混合物且攪拌 5 分鐘。用 15 mL 二氯甲烷稀釋反應混合物且用 0.2 M 硫代硫酸鈉洗滌。分離所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮成棕色油，經矽膠(0 至 10% MeOH/二氯甲烷)純化，得到兩種非對映異構體。較快溶離份(峰 A)為(1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊-1,2-二醇(次要異構體)：質譜(apci) $m/z = 422.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 6.96 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.79 (tt, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。較慢溶離份(峰 B)為(1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑

并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊-1,2-二醇(主要異構體)：質譜(apci) $m/z = 422.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 6H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

實例134

N-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)環丙胺三氟乙酸鹽



【0313】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(450 mg, 1.40 mmol)、 Cs_2CO_3 (1369 mg, 4.20 mmol)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(670 mg, 2.80 mmol)置於 DMF (8 mL)中並且攪拌 18 小時。添加水且用 EtOAc 萃取混合物。用水洗滌所合併之有機萃取物。濃縮有機層，且粗製 6-(1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(672 mg, 100%產率)不經進一步純化即用於下一步驟中。

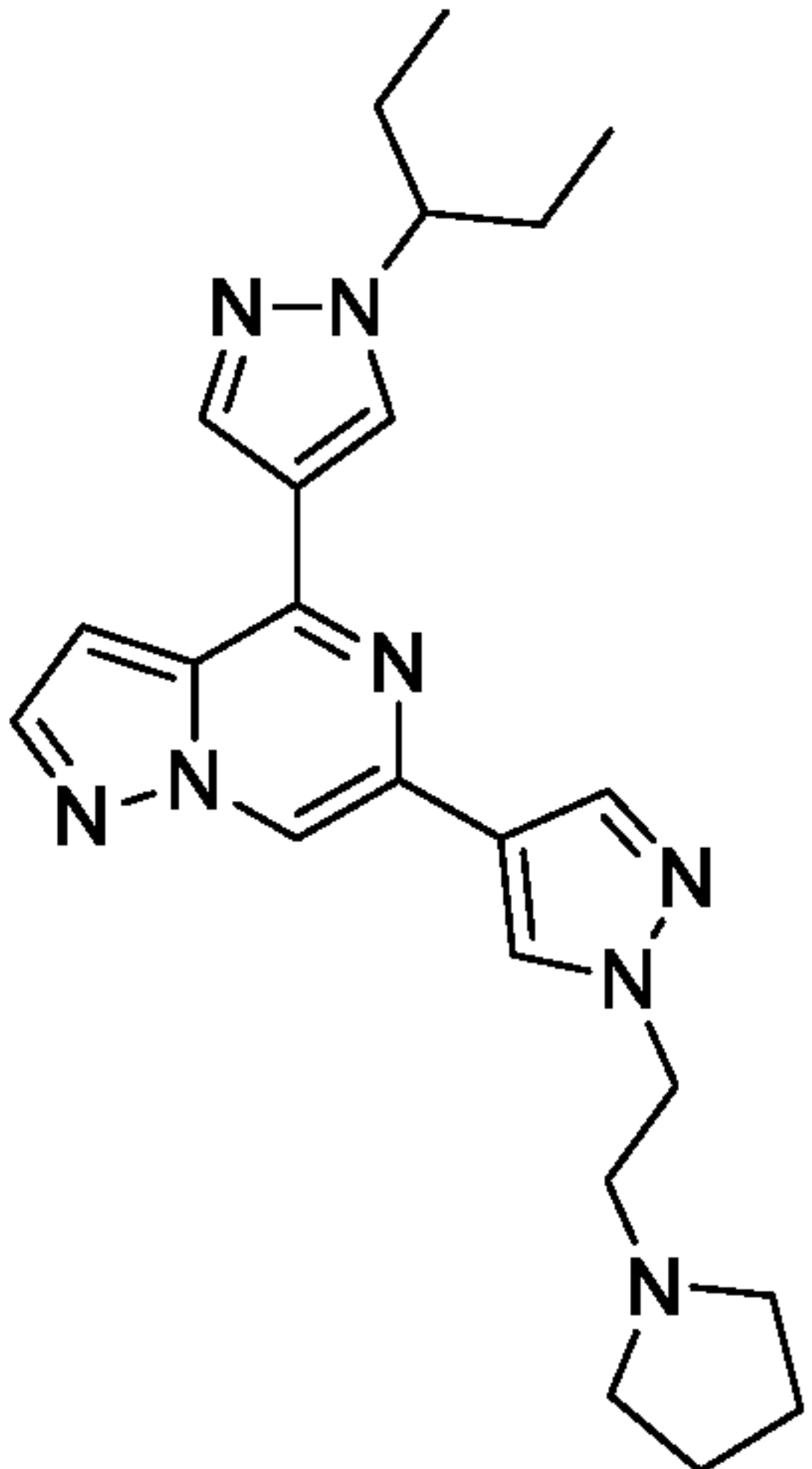
【0314】 步驟 B：將 6-(1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(672 mg, 1.40 mmol)置於 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (20 mL)中且添加含 4 N HCl 之二噁烷(2 mL)。將反應混合物攪拌 45 分鐘。利用緩慢添加飽和 NaHCO_3 將反應混合物調節至 pH 9。用 CH_2Cl_2 萃取反應混合物，合併，且濃縮。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

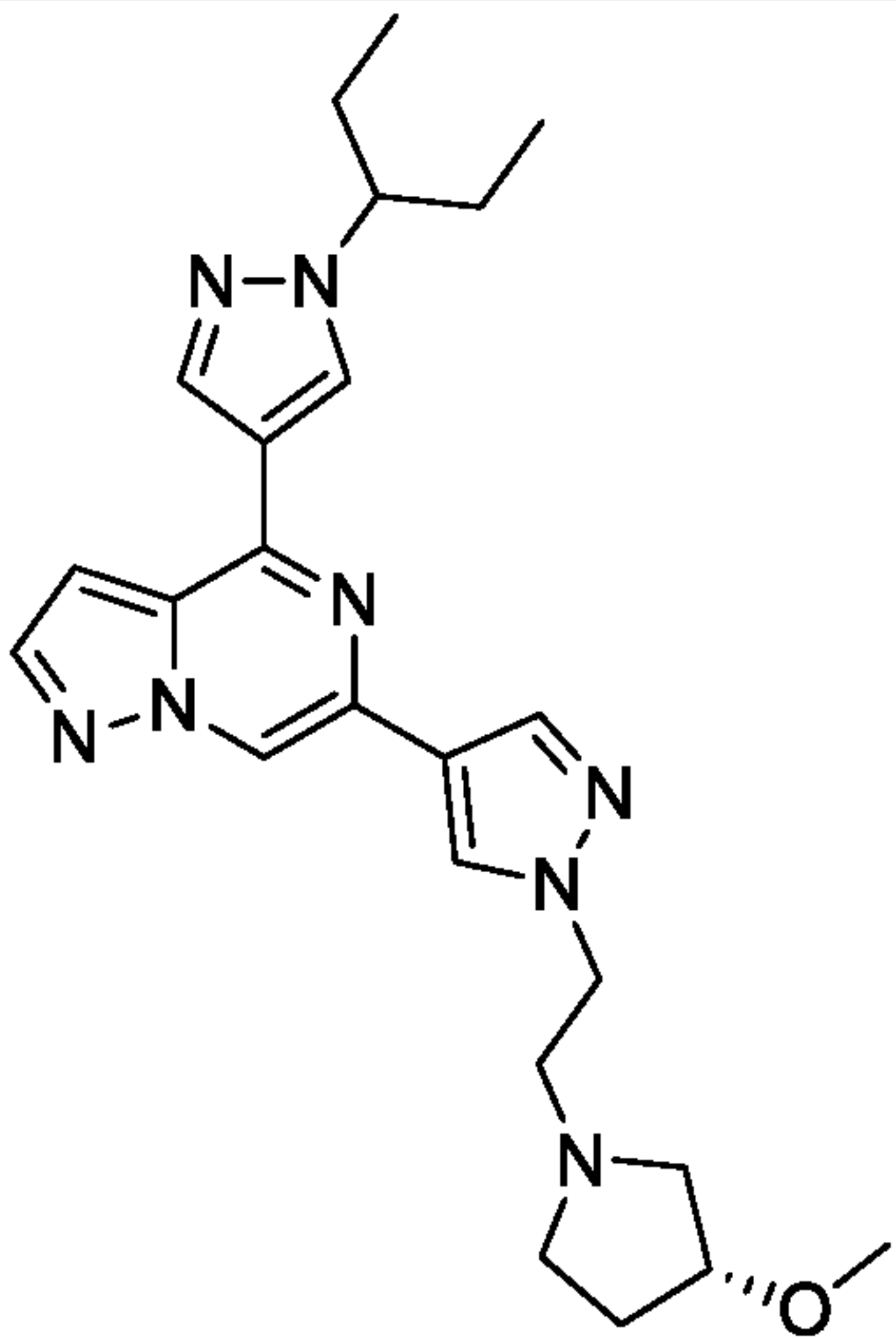
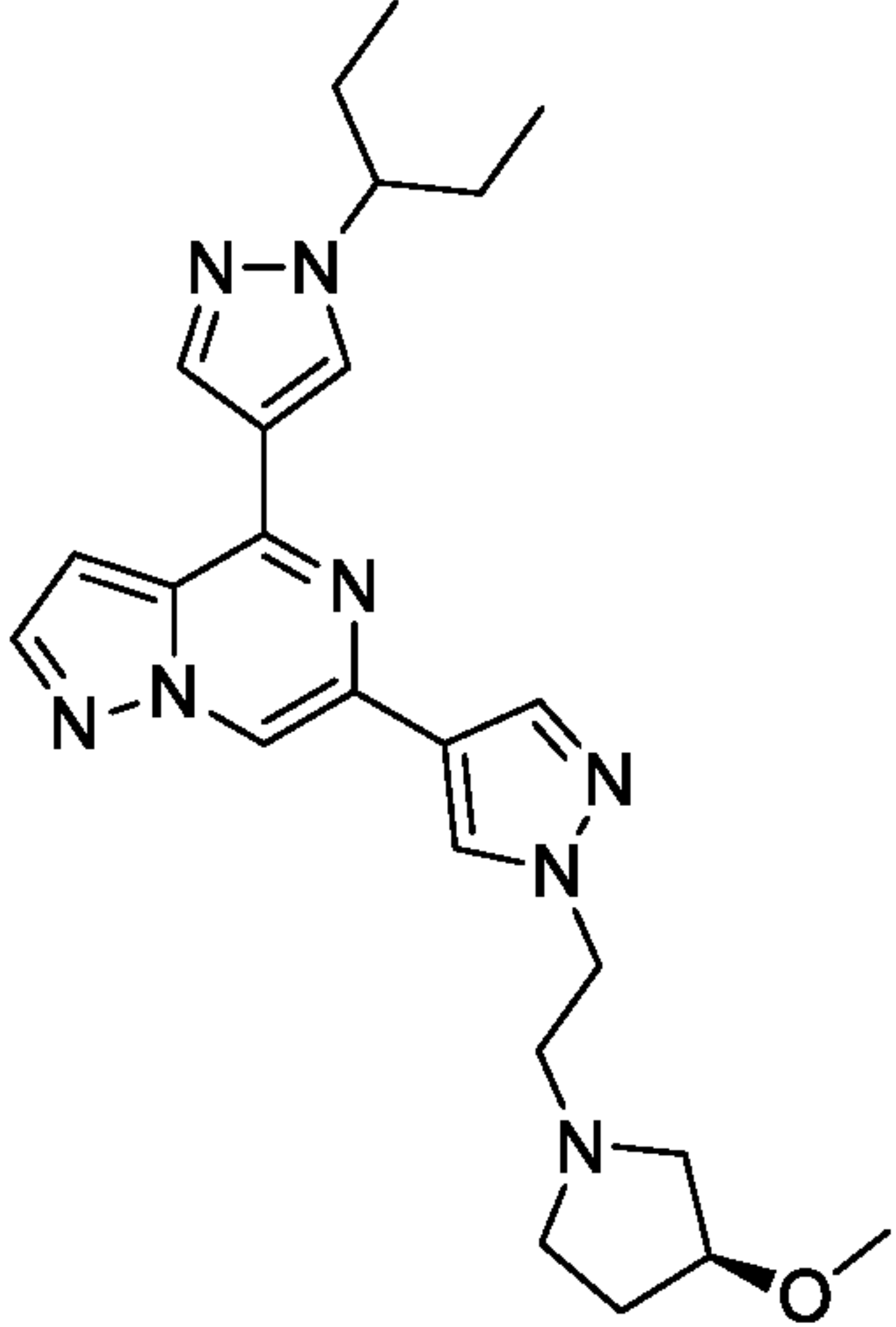
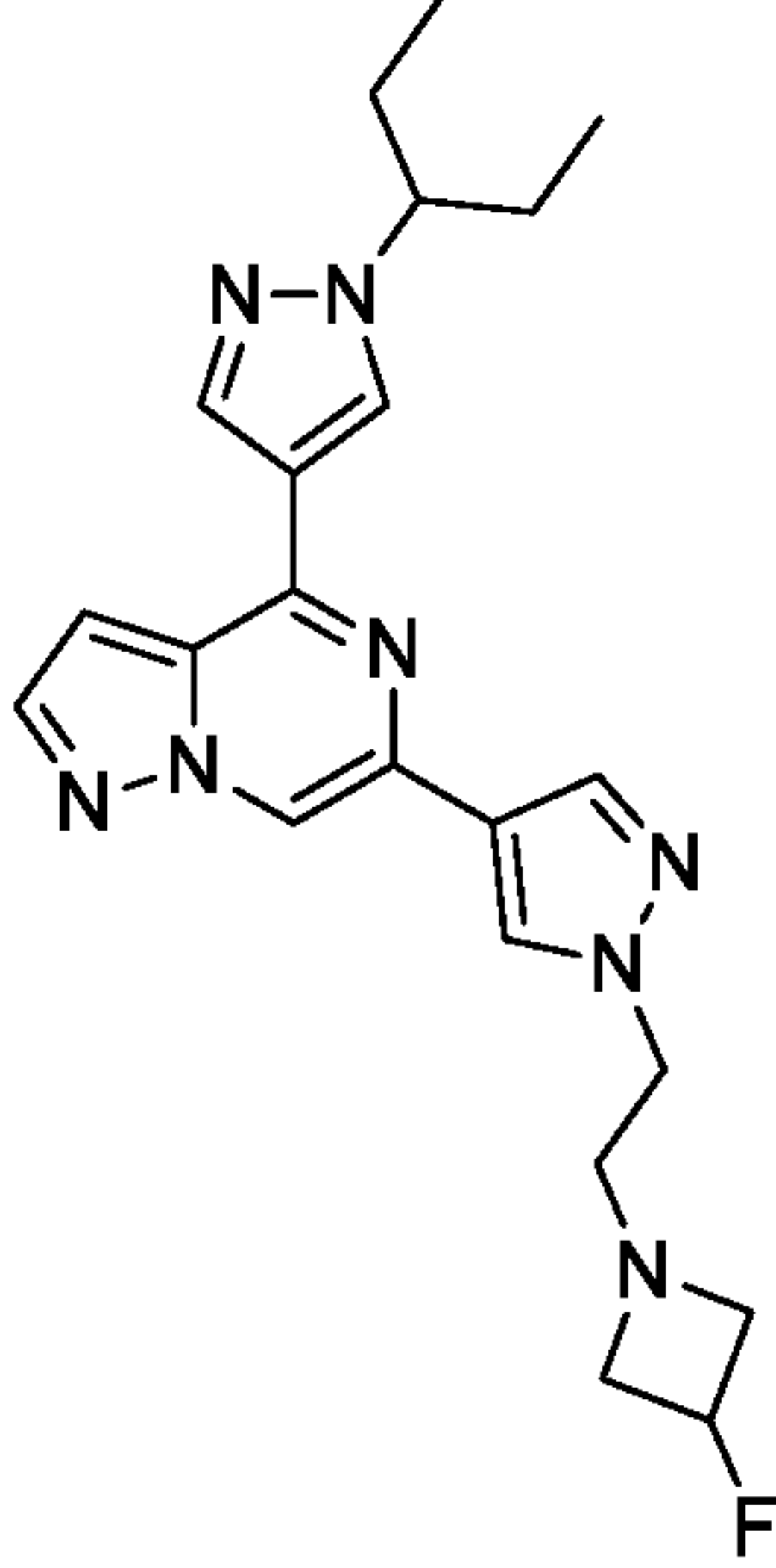
【0315】 步驟 C：將 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]

吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇(512 mg，1.40 mmol)及 Et₃N (391 μL，2.80 mmol)置於 THF (15 mL)中。添加甲磺醯氯(136 μL，1.75 mmol)且將反應混合物攪拌 1 小時。添加水且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。濃縮所合併之有機層。經矽膠(1%至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到甲磺酸 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酯(481 mg，1.08 mmol，77.4%產率)。

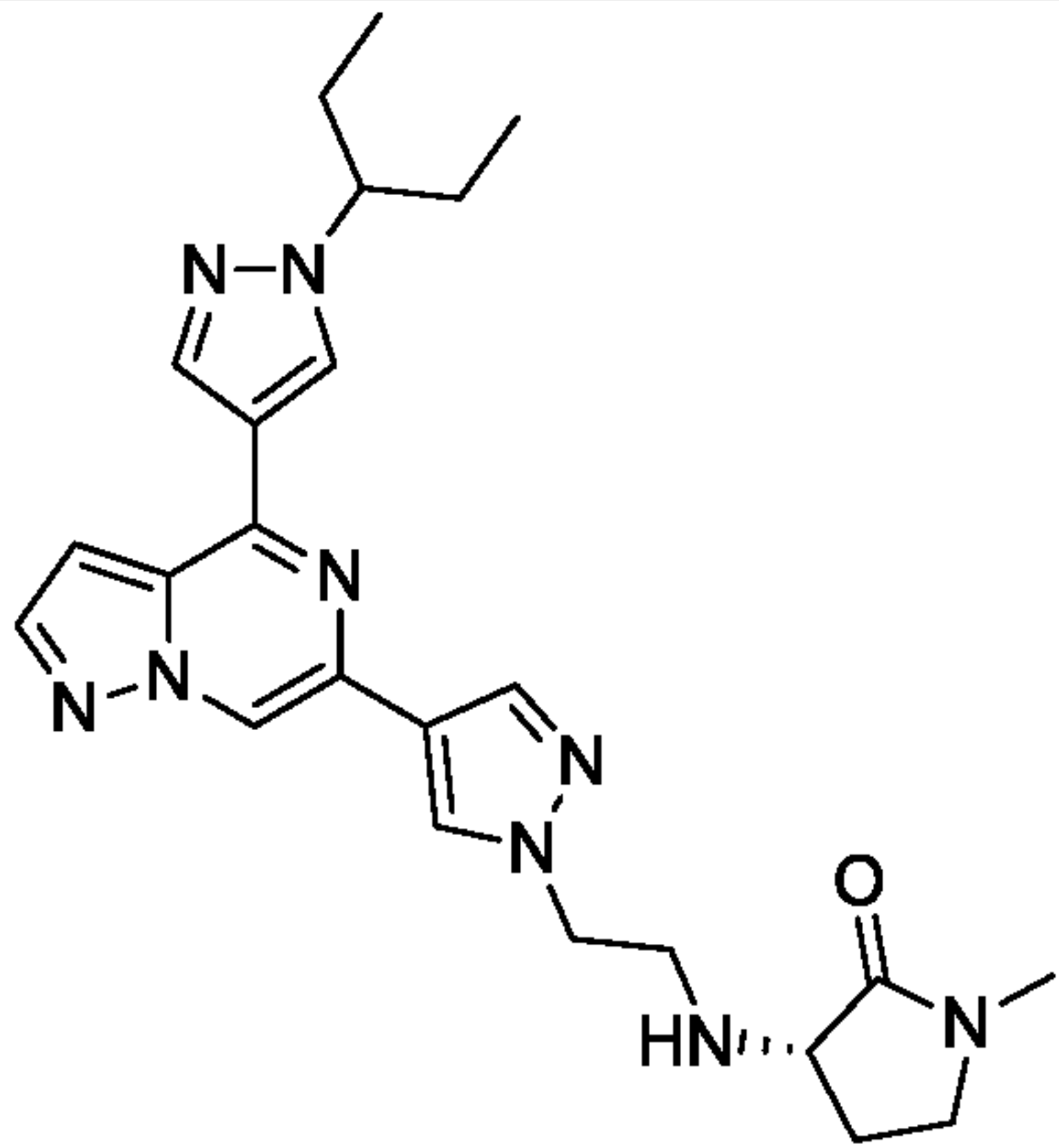
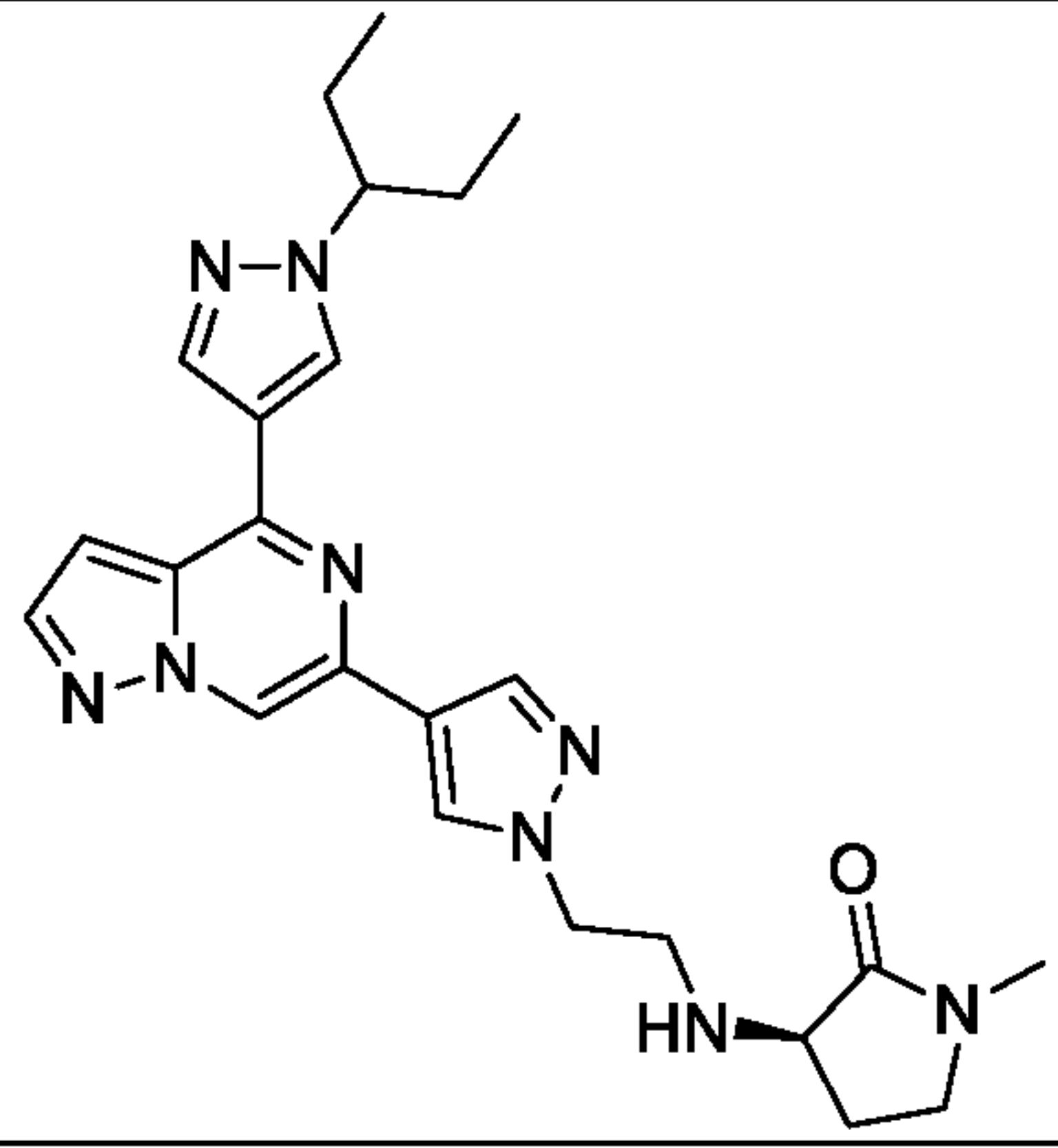
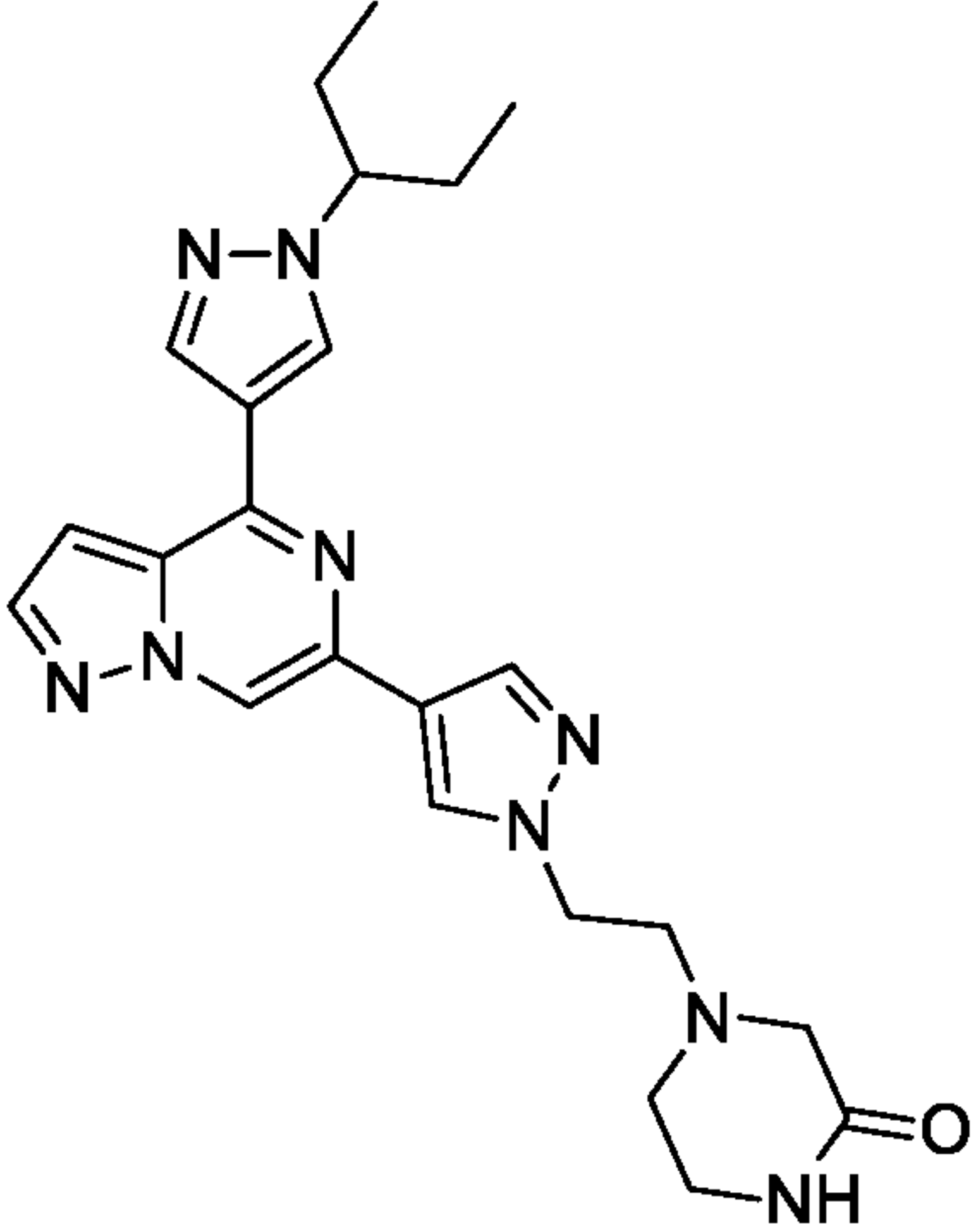
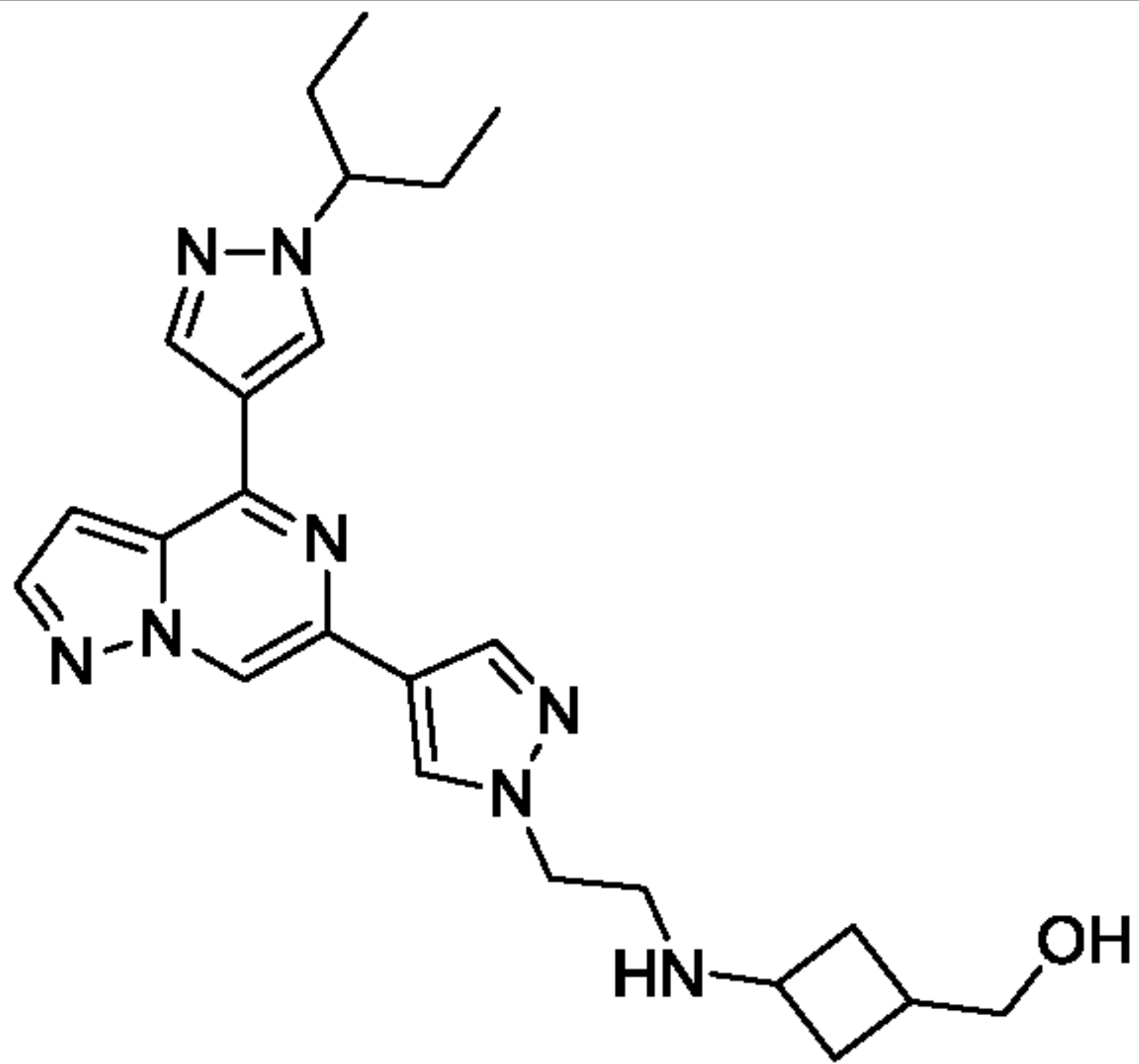
【0316】 步驟 D：將甲磺酸 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙酯(40 mg，0.0902 mmol)、Cs₂CO₃ (88.2 mg，0.271 mmol)及環丙胺(15.4 mg，0.271 mmol)置於 DMF (1 mL)中且攪拌經週末。濃縮反應混合物且藉由逆相層析法(0 至 50% CH₃CN/水 w/0.1% TFA)純化粗物質，得到 N-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)環丙胺三氟乙酸鹽(20.7 mg，0.0512 mmol，56.7%產率)。質譜(apci) m/z = 405.3 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

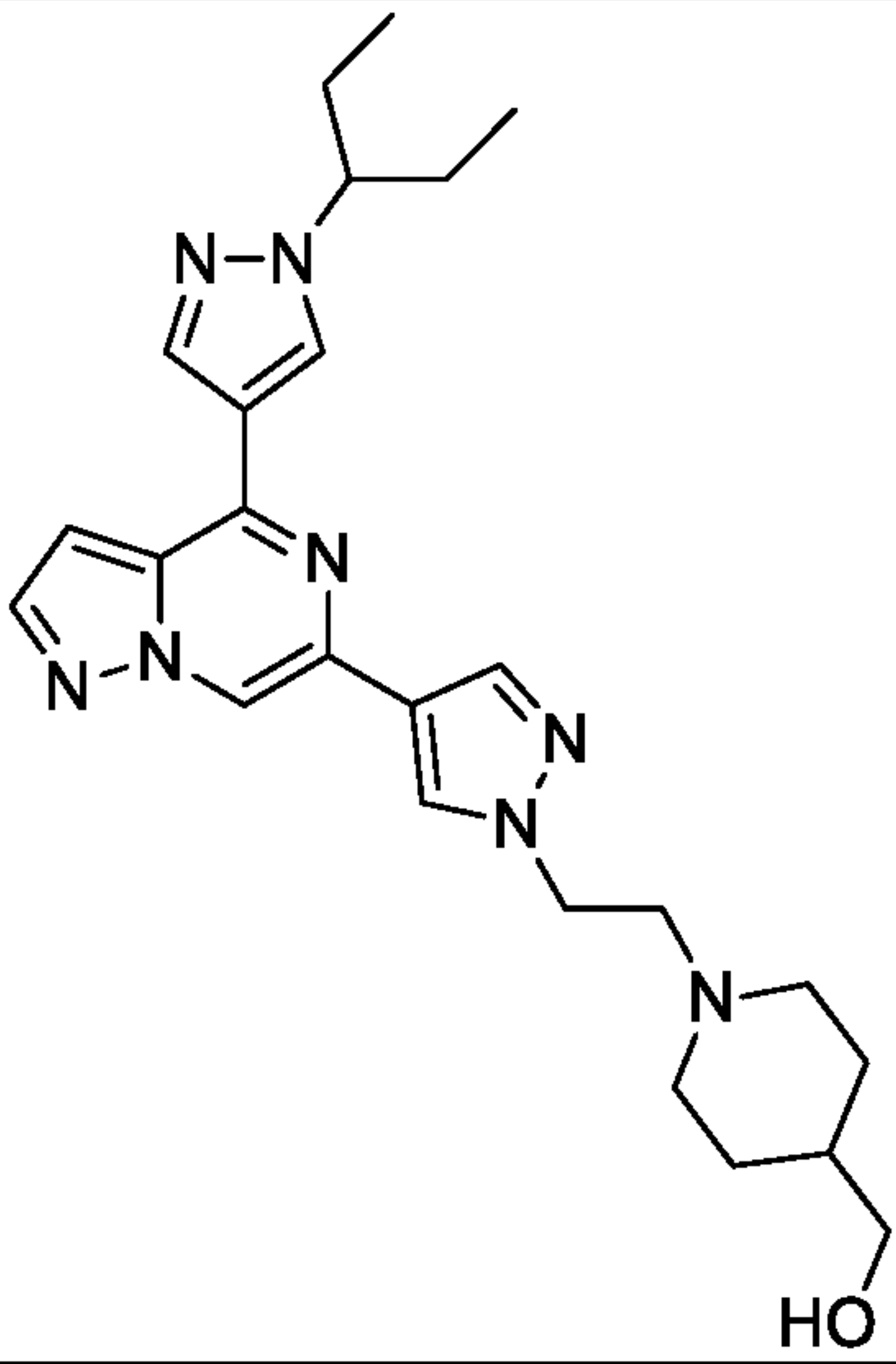
【0317】 根據針對實例 134 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
135		4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶	質譜(apci) m/z = 419.3 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
136		(R)-6-(1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嘰	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)
137		(S)-6-(1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嘰	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)
138		6-(1-(2-(3-氟氮雜環丁-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嘰	質譜(apci) m/z = 423.2 (M+H)

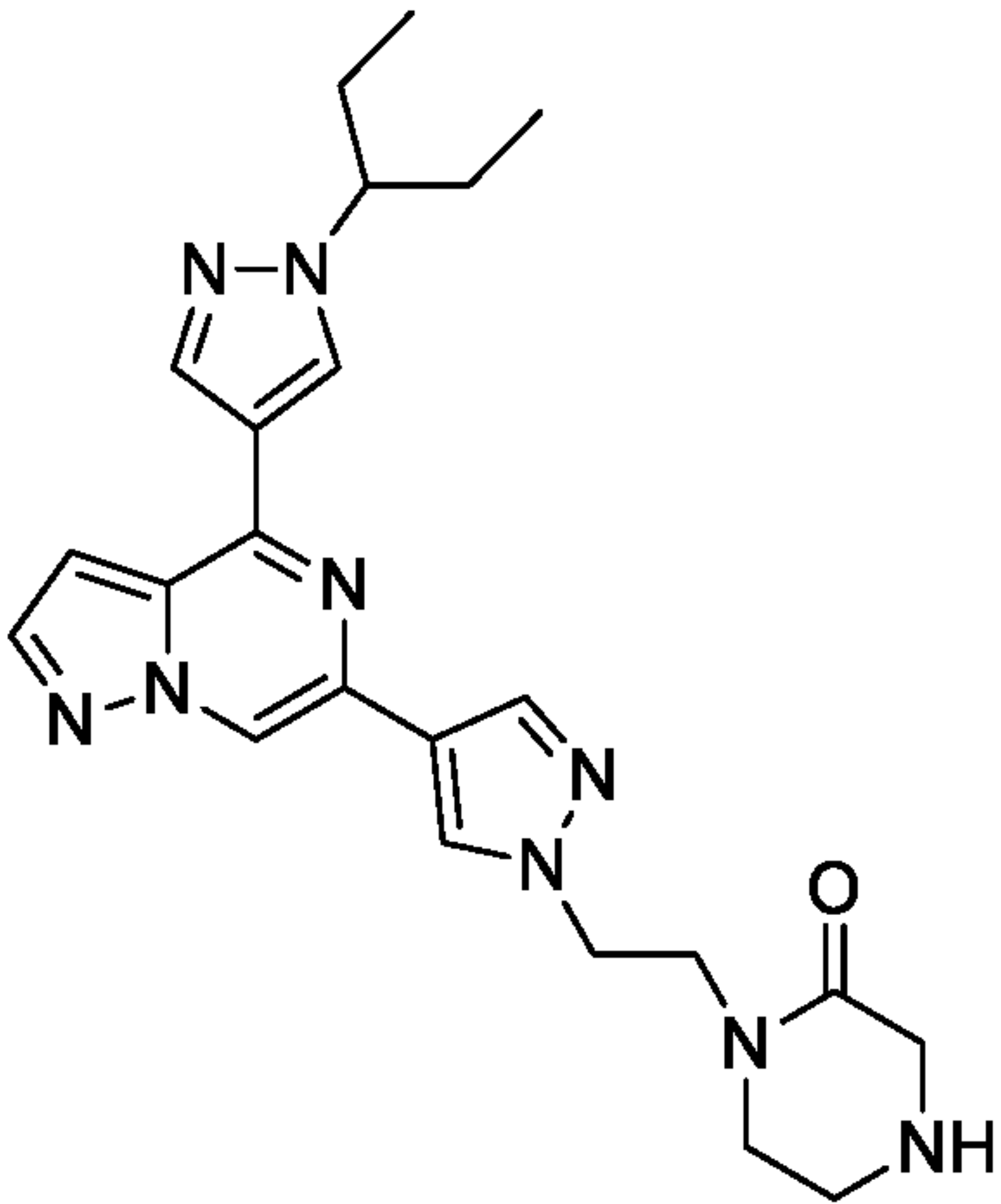
實例	結構	名稱	資料
139		1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-4-醇	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)
140		(R)-1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啉-3-醇	質譜(apci) m/z = 435.2 (M+H)
141		(S)-1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啉-3-醇	質譜(apci) m/z = 435.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
142		(S)-1-甲基-3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)吡咯啉-2-酮	質譜(apci) m/z = 462.2 (M+H)
143		(R)-1-甲基-3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)吡咯啉-2-酮	質譜(apci) m/z = 462.3 (M+H)
144		4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-2-酮	質譜(apci) m/z = 448.2 (M+H)
145		(3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)環丁基)甲醇	質譜(apci) m/z = 449.3 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
146		(1-(2-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲醇	質譜(apci) m/z = 463.3 (M+H)

實例147

1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-2-酮

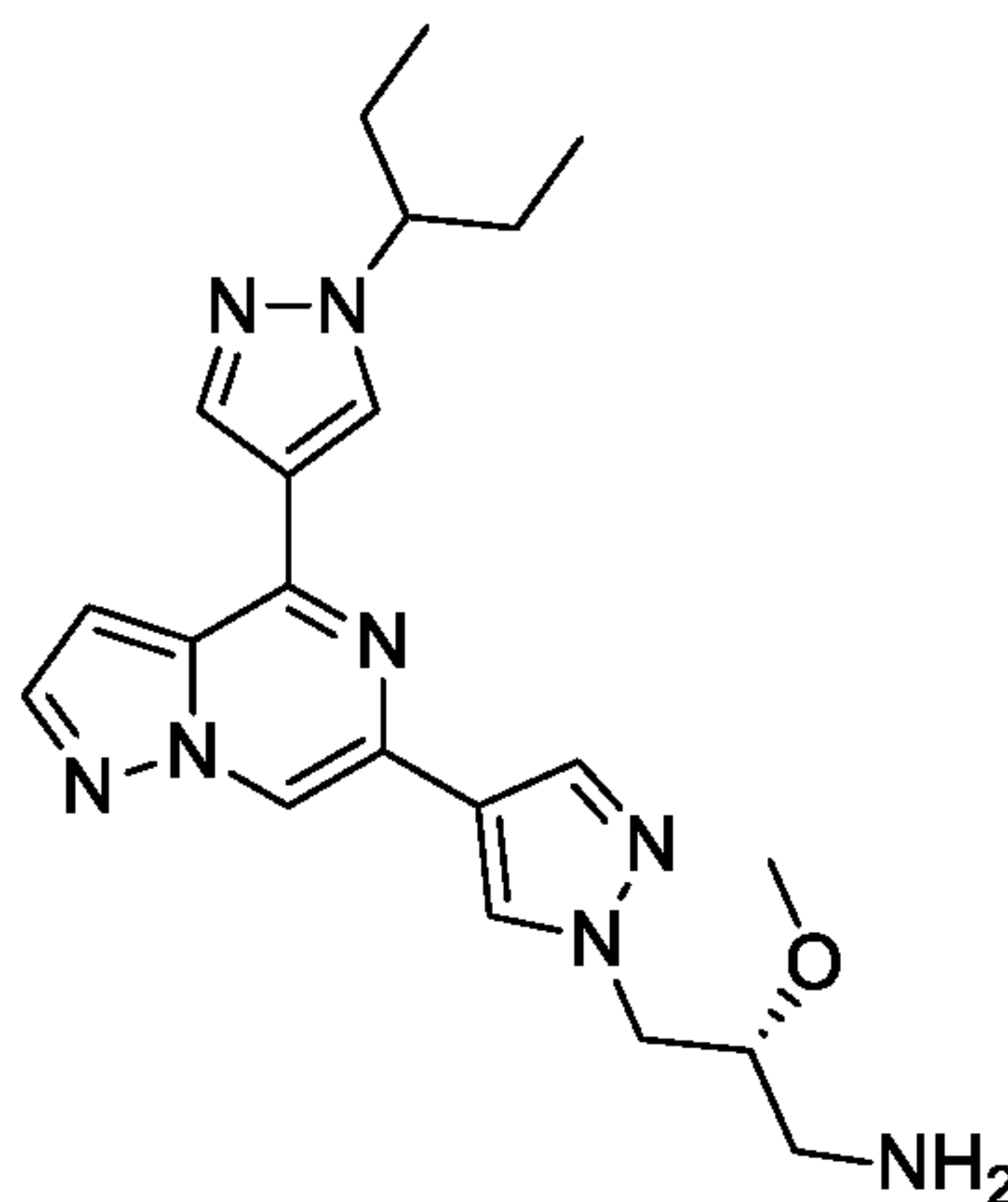


【0318】 將 3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.135 g，0.676 mmol)添加至氫化鈉(0.0271 g，0.676 mmol)於 DMF (2.25 mL，0.225 mmol)中之溶液中。緩慢添加甲磺酸 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酯(0.100 g，0.225 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 23 小時。緩慢添加水(15 mL)且用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物。將經濃縮之物質溶解於 10% MeOH/CH₂Cl₂ 中且添加 6 N HCl 之異丙醇溶液 (3 mL)，且將反應混合物攪拌 2 小時並濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH w/NH₄OH/CH₂Cl₂)純化所得固體，得到呈白色發泡體狀之 1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-2-酮

(16.1 mg, 0.0360 mmol, 16.0%產率)。質譜(apci) $m/z = 448.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例148

(R)-2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-胺

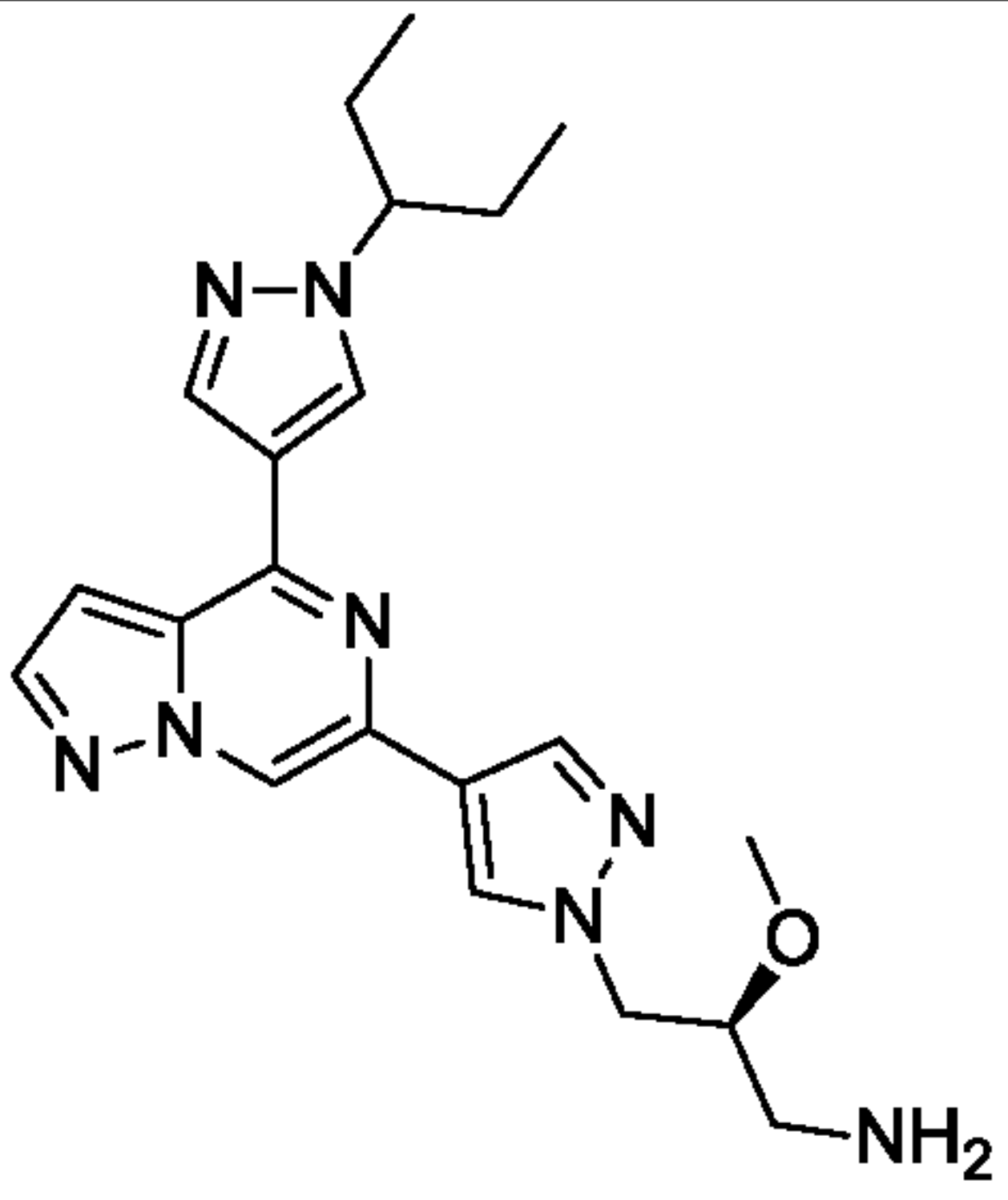


【0319】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(125 mg, 0.389 mmol)、2-(3-溴-2-甲氧基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(145 mg, 0.49 mmol)及 Cs_2CO_3 (380 mg, 1.17 mmol)在 DMF (8 mL)中加熱至 50°C 後維持 18 小時。冷卻反應混合物且添加水。用 EtOAc 萃取反應混合物。用水洗滌所合併之有機層。濃縮有機層且經矽膠(0 至 5% MeOH/ CH_2Cl_2)純化，得到呈外消旋混合物形式之 2-(2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(60 mg, 0.111 mmol, 28.6%產率)。藉由手性層析法純化外消旋物質，得到 2 個峰，任意指定其絕對構形。峰 A：任意指定之 R 構形。峰 B：任意指定之 S 構形。

【0320】 步驟 B：將(R)-2-(2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(26 mg, 0.048 mmol) [得自於前一步驟之峰 A]置於 THF (2 mL)中。添加單水合肼(6.0 mg, 0.12 mmol)且將反應混合物加熱至 65°C 後維持 18 小時。冷卻反應混合

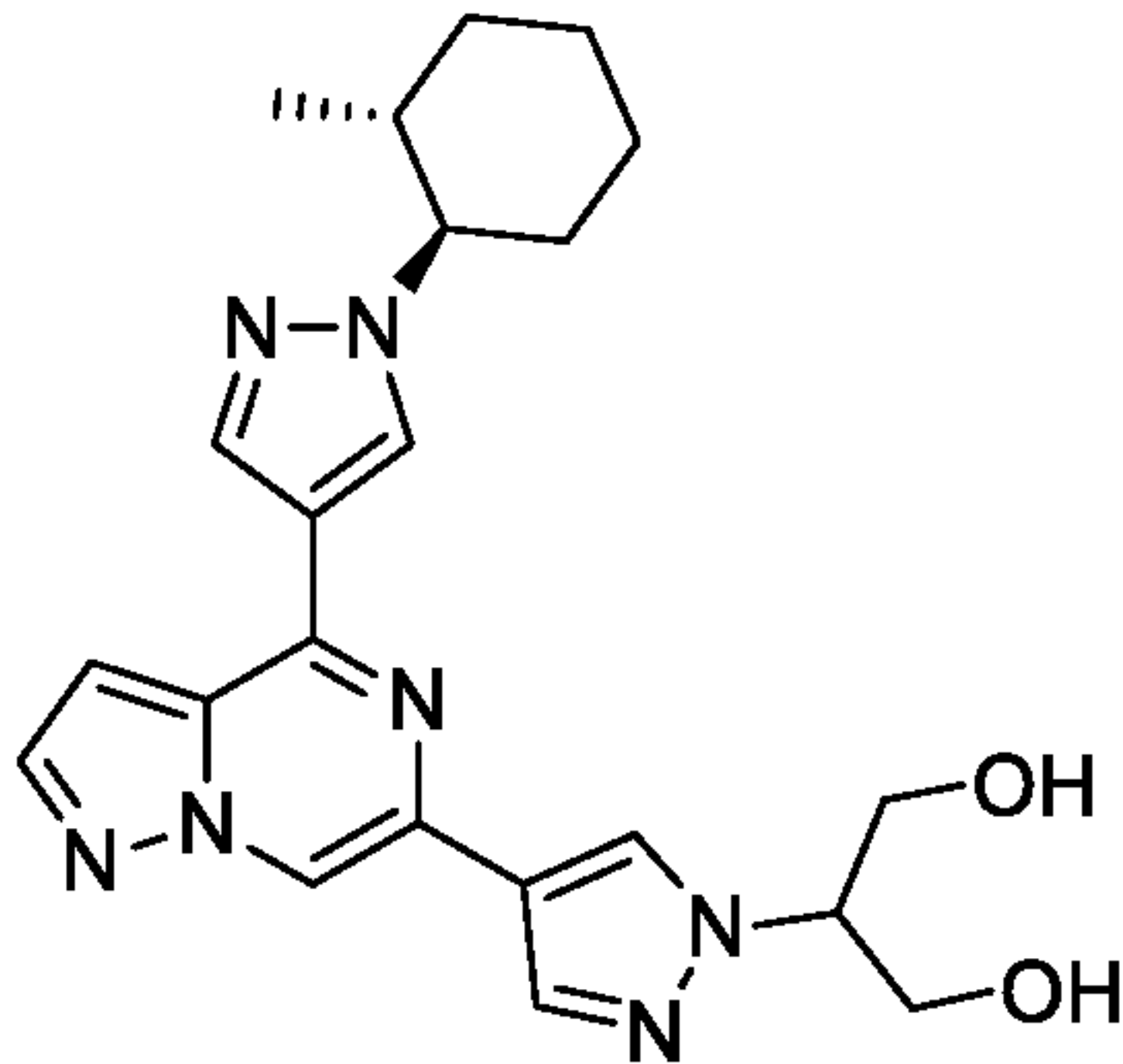
物且添加水。用 CH₂Cl₂ 萃取反應混合物且濃縮所合併之有機萃取物。經矽膠(0.5%至 18% MeOH w/NH₄OH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(R)-2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺(分離之「峰 A」)(6.7 mg，0.016 mmol，34%產率)。質譜(apci) m/z = 409.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.69 (五重峰, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.09-1.85 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

【0321】 根據針對實例 148 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
149	 (分離之「峰 B」)	(S)-2- 甲 氧 基 -3-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基) 吡 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡 唑 -1-基)丙-1-胺	質 譜 (apci) m/z = 409.2 (M+H)

實例150

2-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇



【0322】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(1.2 g，3.2 mmol)、1-(反-2-甲基環己基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.1 g, 3.8 mmol)及 K₂CO₃ (3.2 mL，6.3 mmol)溶解於 THF (20 mL)中且使氮氣鼓泡通過反應混合物 3 分鐘。添加

XPHOS (0.15 g, 0.32 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.072 g, 0.079 mmol)且將反應混合物加熱至 60℃隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，分配在水與 EtOAc 之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(50%至 75% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈油狀之 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(1.3 g, 2.8 mmol, 88%產率)。

【0323】 步驟 B：將 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(1.3 g, 2.78 mmol)溶解於 TFA (25 mL)中且加熱至 80℃後維持 2.5 小時。濃縮反應混合物且分配在 EtOAc 與 1 M NaOH 之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(90% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 4-(1-(反-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶外消旋混合物(630 mg, 1.81 mmol, 65.2%產率)。

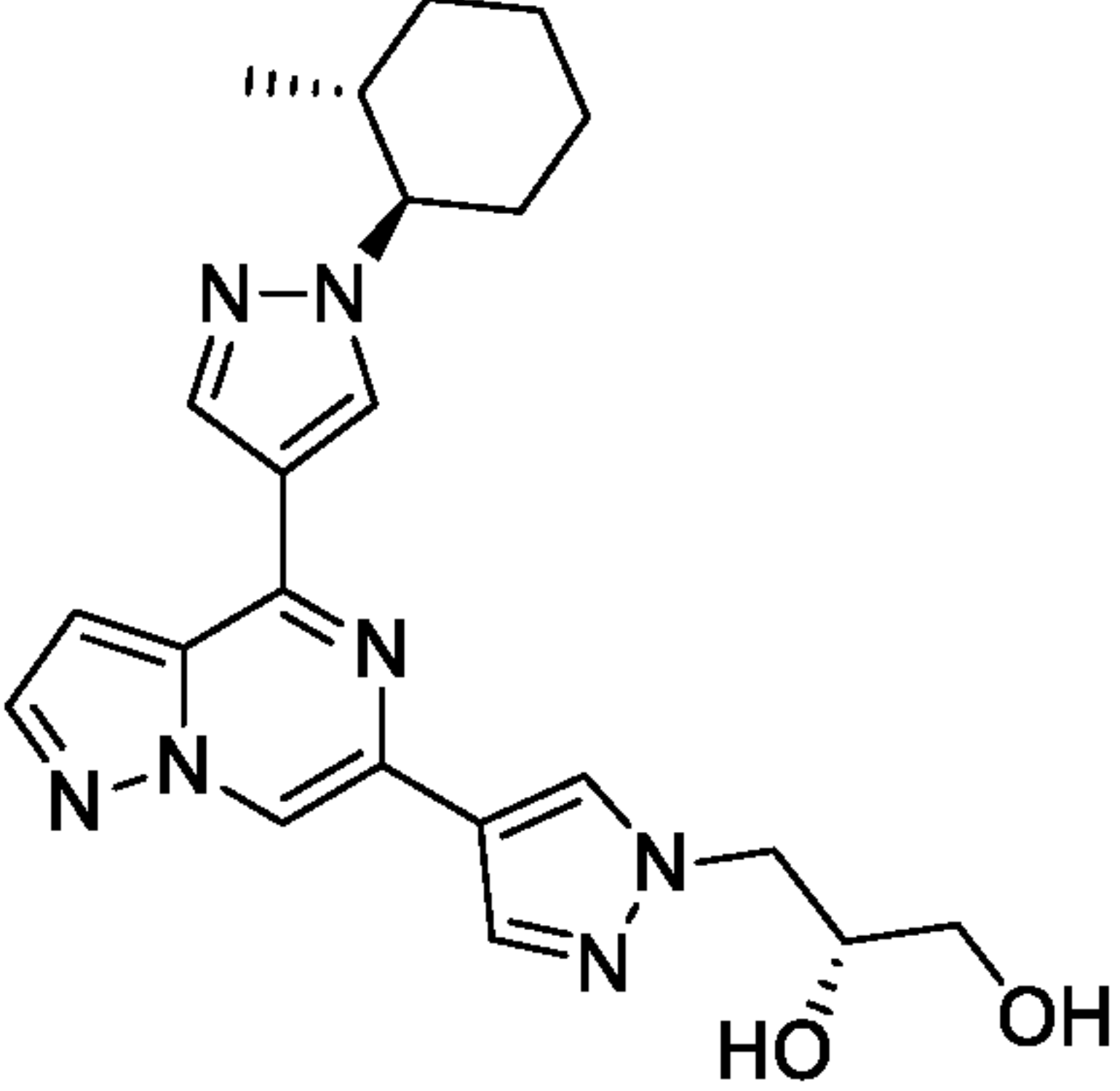
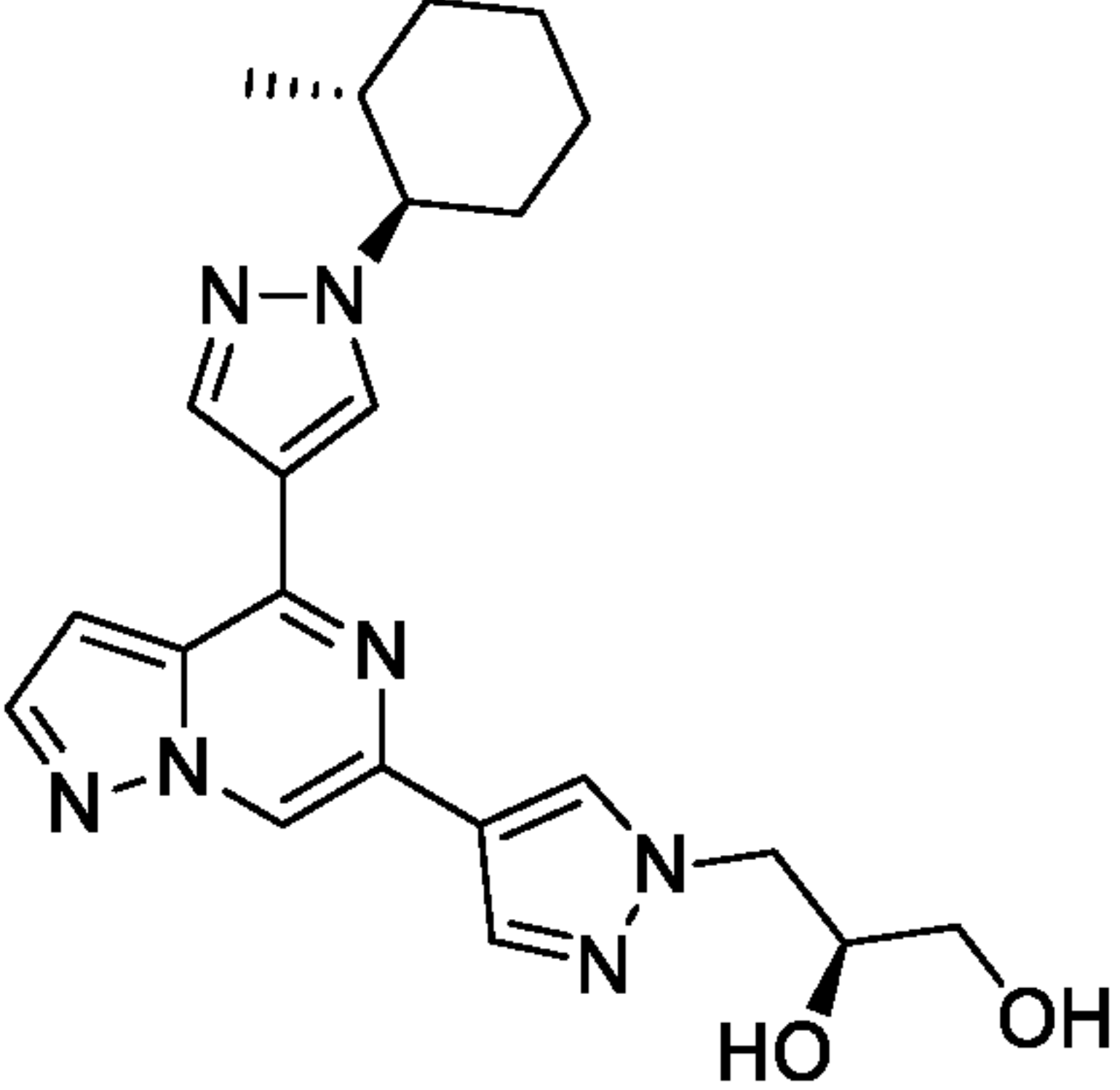
【0324】 步驟 C：藉由手性層析法(Chiral Tech OJ-H, 22 mm×250 mm, 5 微米, 25% EtOH/己烷, 23 mL/min)純化步驟 B 中所製備之外消旋物質(630 mg)，得到兩個峰，任意指定其絕對手性：峰 A (滯留時間= 8.9 min)：4-(1-((1S,2S)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(287 mg, 0.826 mmol, 29.7%產率)及峰 B (滯留時間= 11.3 min)：4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(263 mg, 0.757 mmol, 27.2%產率)。

【0325】 步驟 D：將 4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(80 mg, 0.23 mmol)溶解於 DMF (1 mL)中且添加甲磺酸順-2-苯基-1,3-二氧陸園-5-基酯(119 mg, 0.46 mmol)及 Cs_2CO_3 (225 mg, 0.69 mmol)，並且加熱至 80℃隔夜。用水(3 mL)稀釋反應混合物且分配在水與 EtOAc 之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠殘餘物殘餘物，得到 4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(順-2-苯基-1,3-二氧陸園-5-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(68 mg, 0.13 mmol, 58%產率)。

【0326】 步驟 E：使 4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2R,5r)-2-苯基-1,3-二氧陸園-5-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡

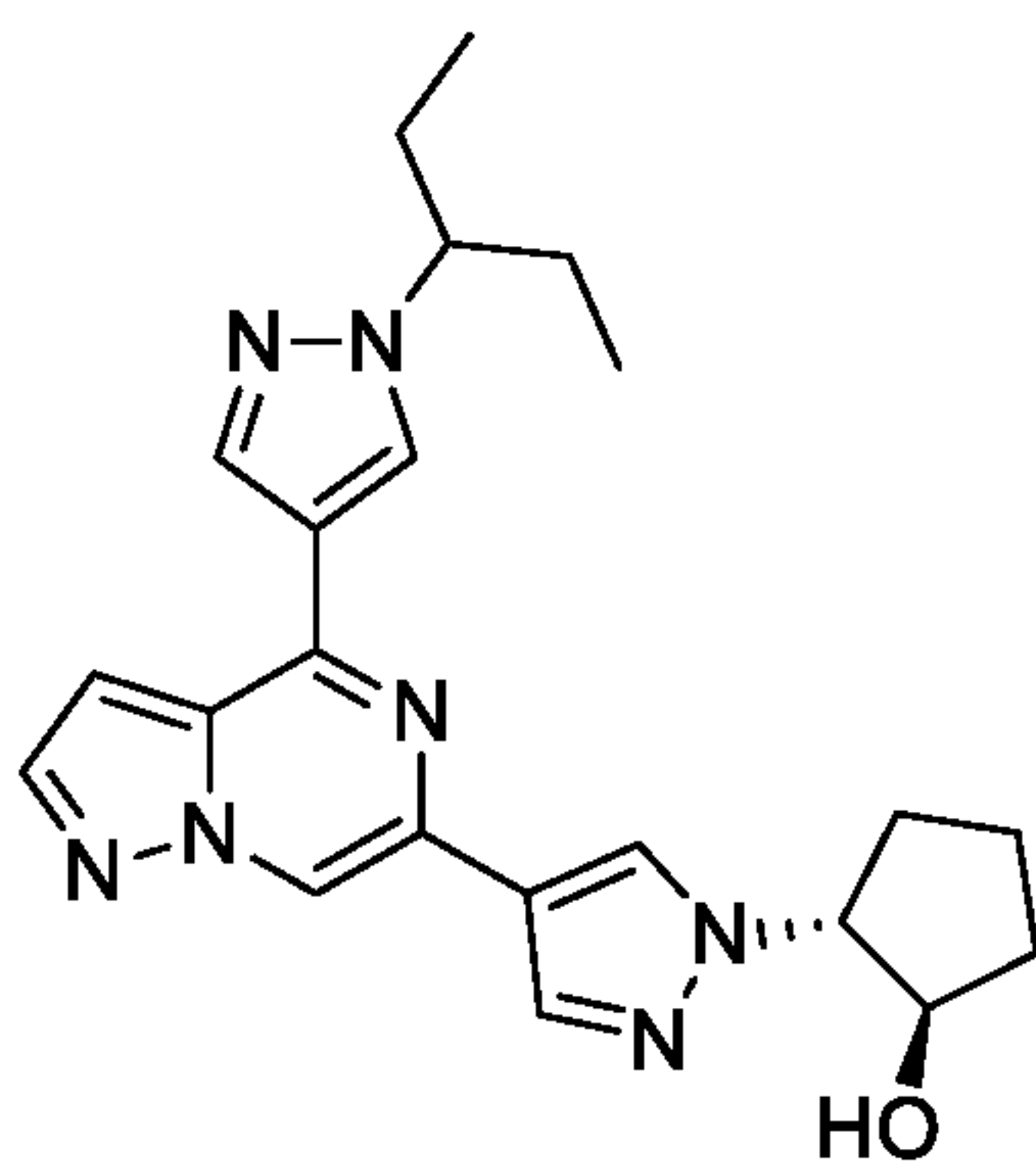
吡(68 mg，0.13 mmol)懸浮於 EtOH (1 mL)中且添加氯化氫(56 μL，0.67 mmol)，並且將反應物加熱至 60℃後維持 4 小時。使反應混合物分配在 1 N NaOH 與 CH₂Cl₂ 之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(6% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇(峰 A) (19 mg，0.045 mmol，34%產率)。質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.99 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (td, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.10-1.67 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0327】 根據針對實例 150 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
151	 (分離之「峰 B」)	(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜 (apci) m/z = 422.2 (M+H)
152	 (分離之「峰 B」)	(S)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜 (apci) m/z = 422.2 (M+H)

實例153

(1R,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇

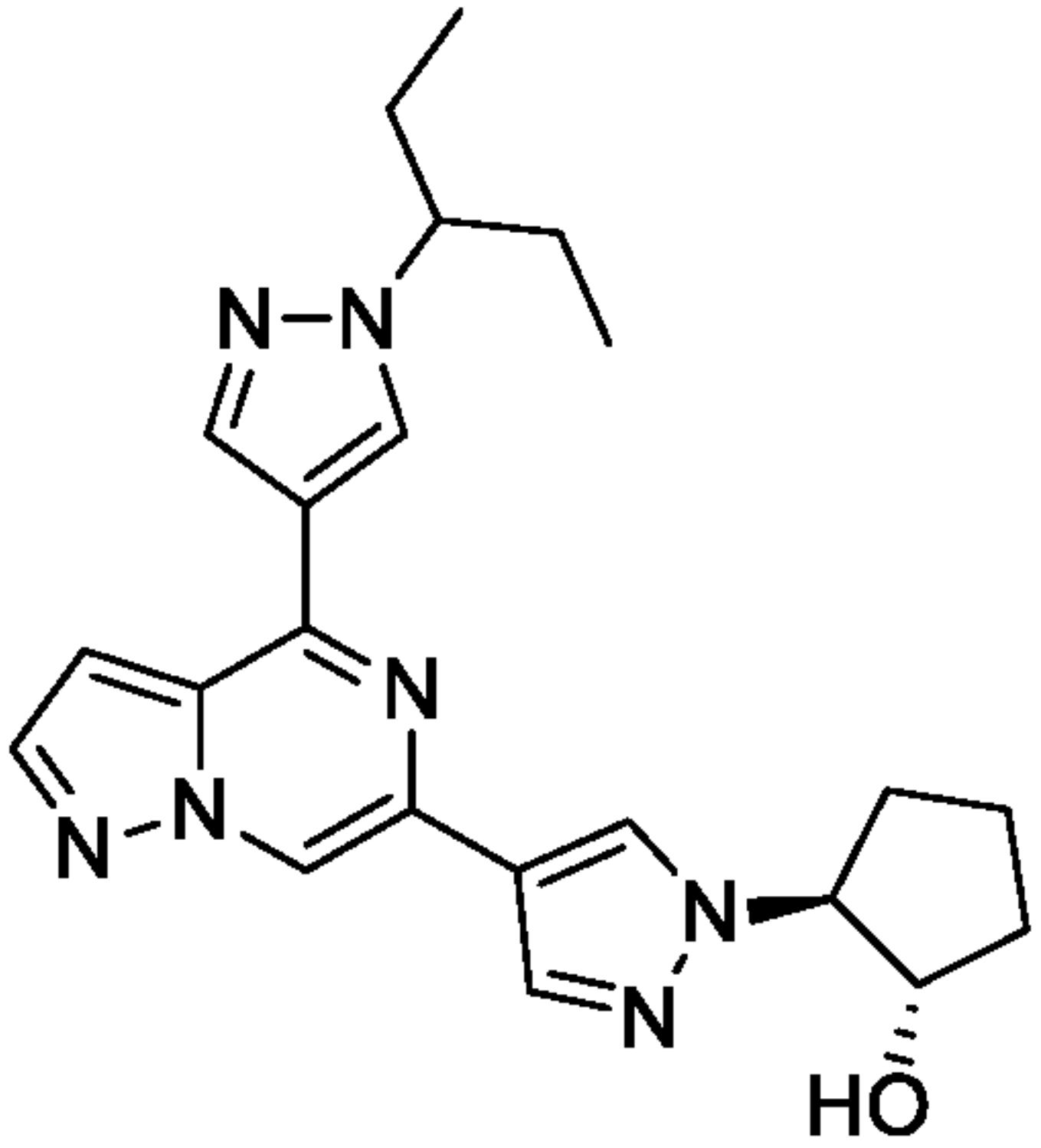
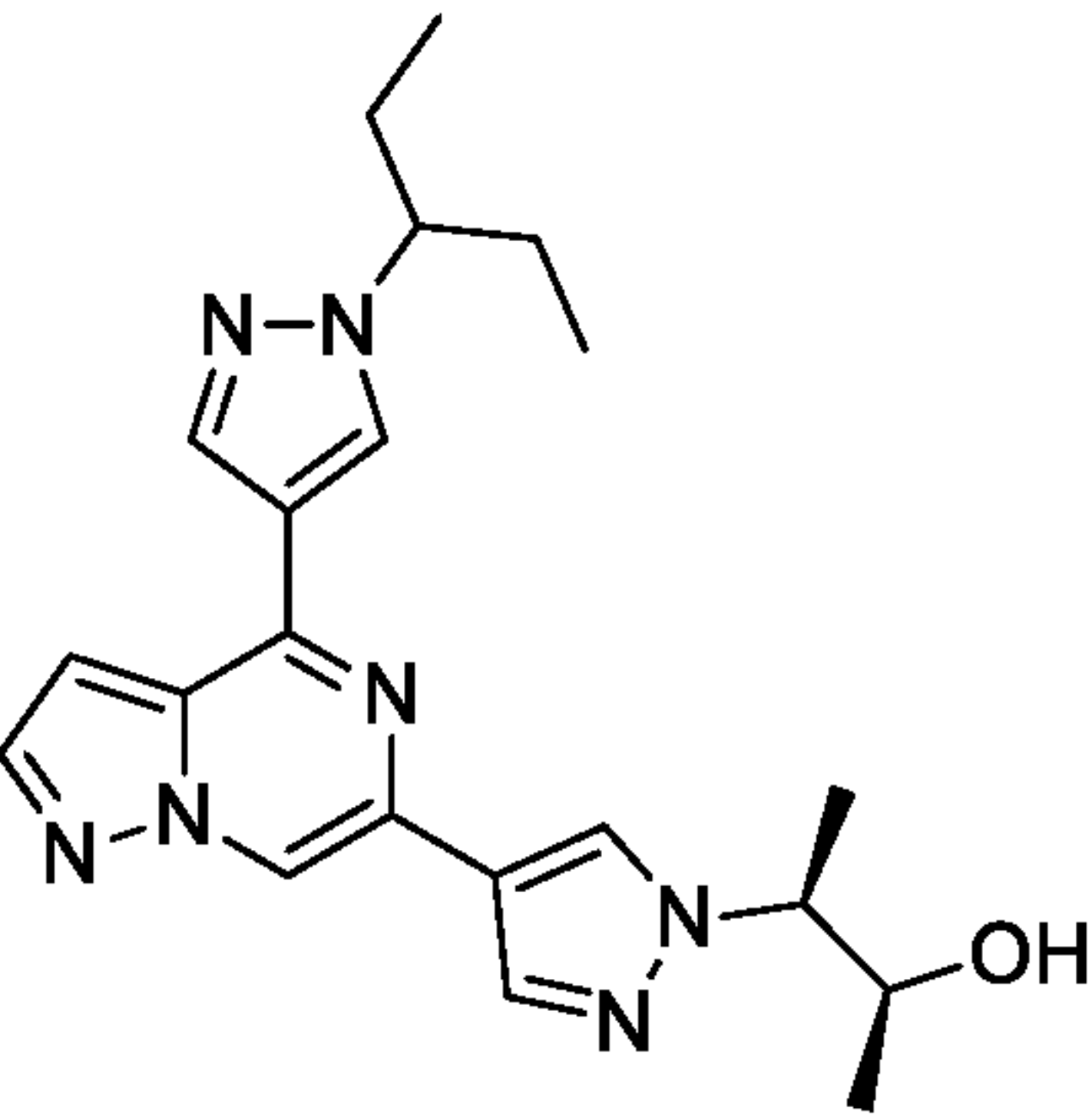


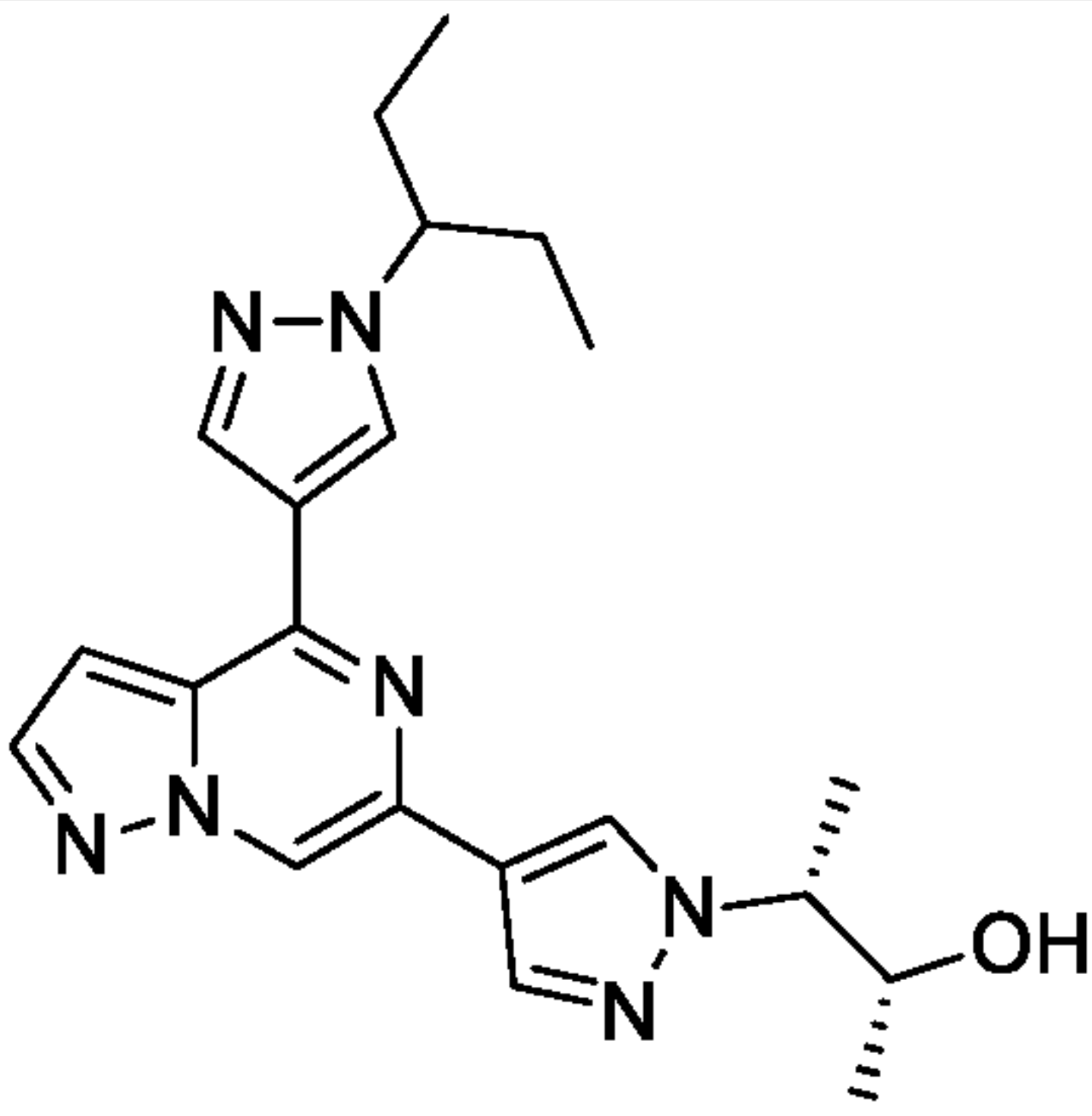
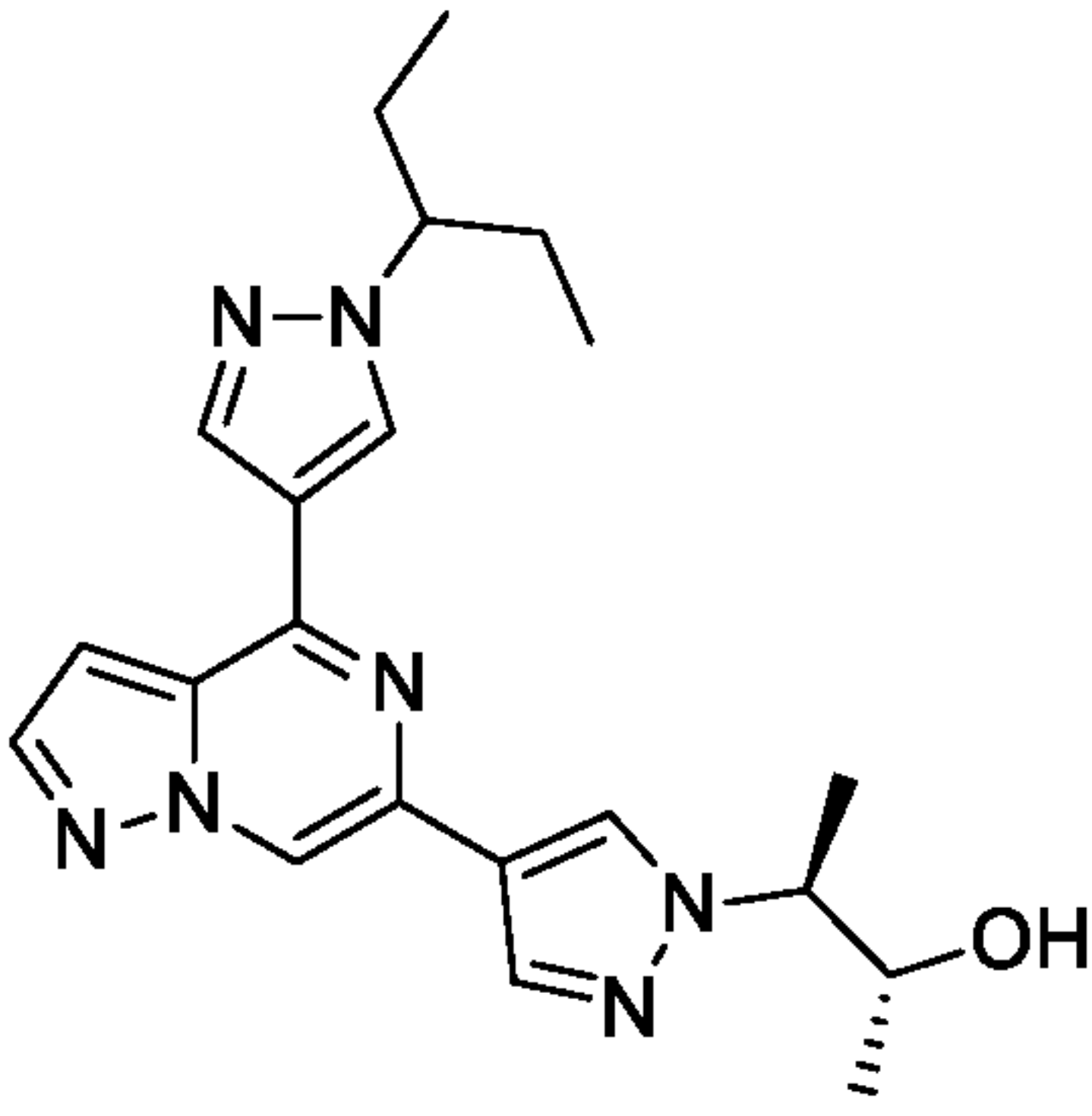
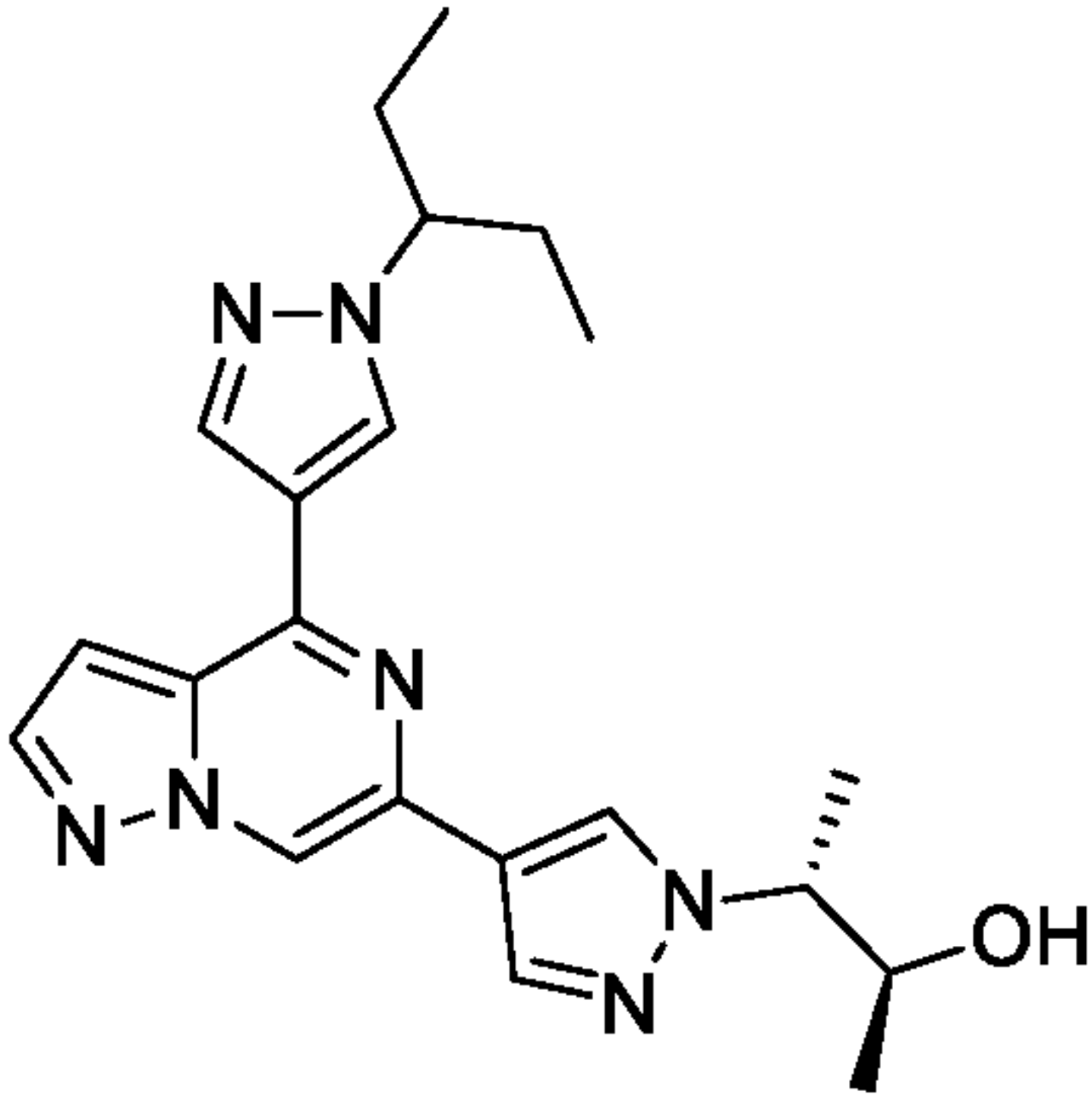
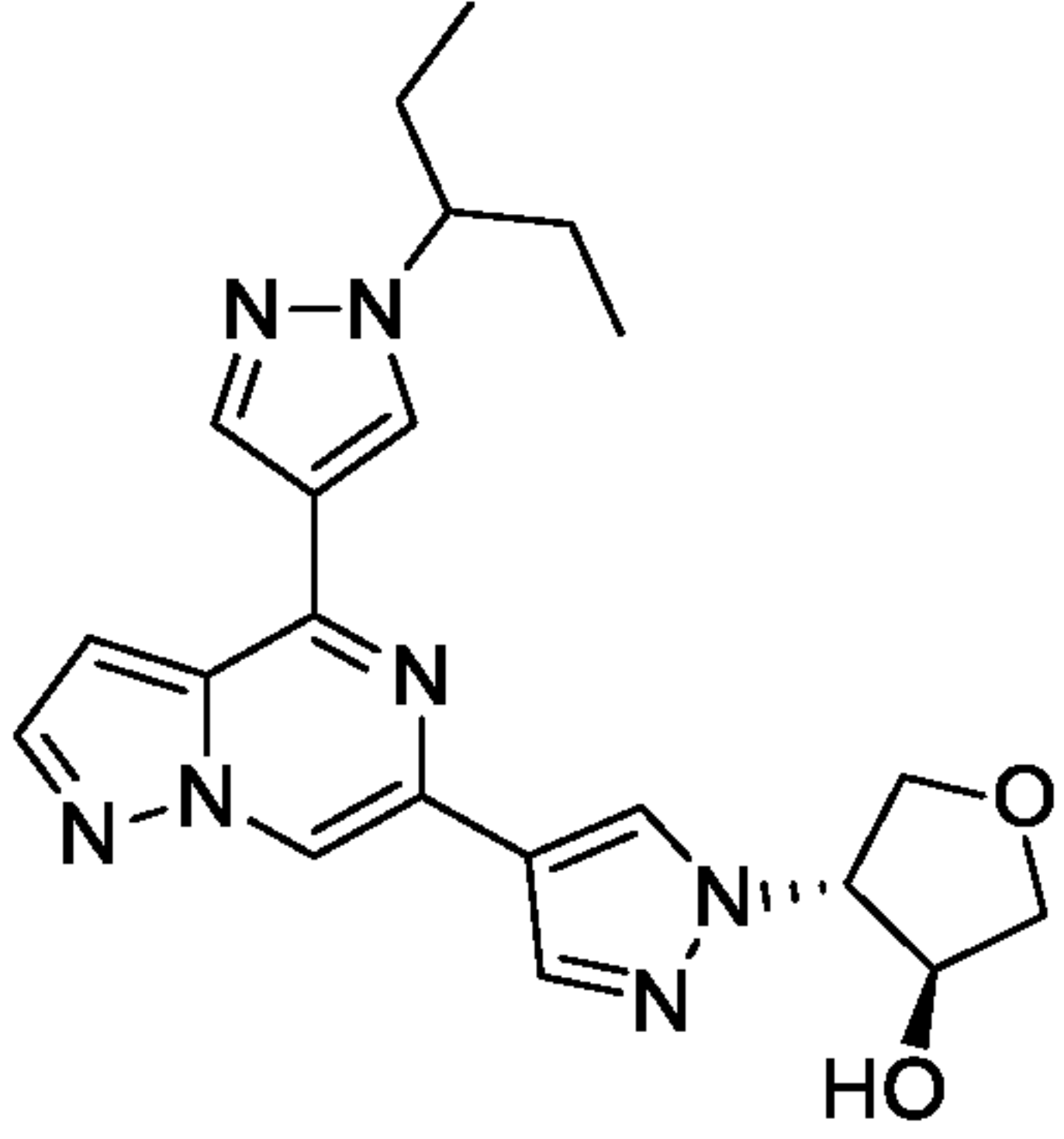
【0328】 步驟 A：在室溫下，在氮氣下向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(105 mg，0.327 mmol)於 1 mL DMF 中之攪拌溶液中添加 NaH (14.4 mg，0.359 mmol) (60%油分散液)。10 分鐘之後，藉由注射器添加 6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(31.1 μ L，0.359 mmol)。3 小時之後，再添加氫化鈉及 6-氧雜雙環[3.1.0]己烷各 1 當量。將反應混合物加熱至 65°C 隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用飽和氯化銨溶液(1 mL)淬滅。使混合物分配在乙酸乙酯(15 mL)與水(15 mL)之間。分離所合併之有機相且用水及鹽水洗滌。使所合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粗製反-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇，其不經純化即用於下一步驟。

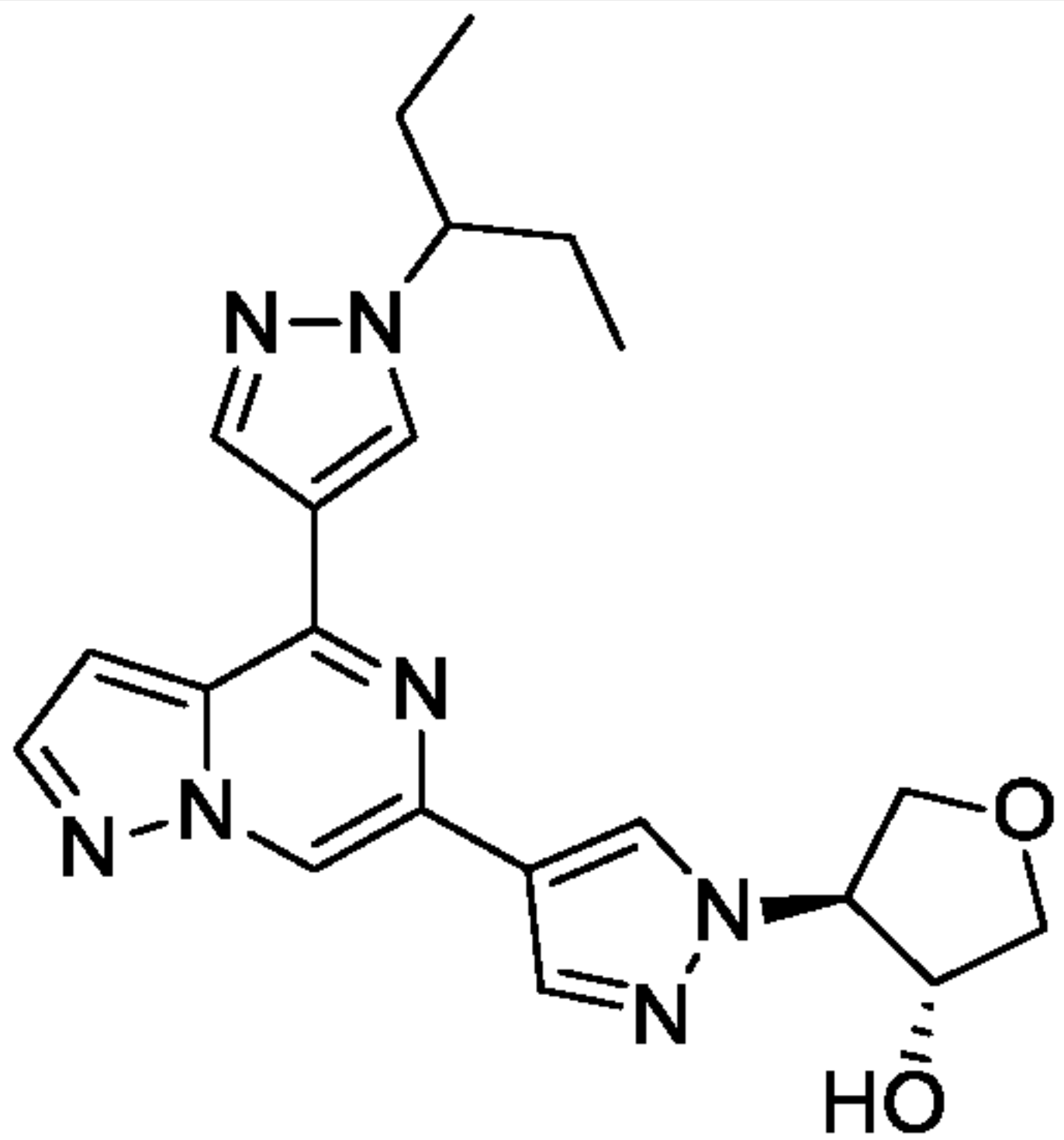
【0329】 步驟 B：在室溫下，在氮氣下向粗製反-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇(87 mg，0.21 mmol)於 2.1 mL 二氯甲烷中之攪拌溶液中依序添加咪唑(15 mg，0.21 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氯(32 mg，0.21 mmol)且攪拌隔夜。隨後用二氯甲烷將反應混合物稀釋至 15 mL 且依序用 10%檸檬酸溶液及飽和碳酸氫鈉洗滌。分離所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 50% EtOAc/己烷)純化殘餘物。藉由手性層析法(Phenomenex Lux-2，4.6 mm $\times$ 250 mm，5 微米，20% EtOH/己烷，1 mL/min)分離經純化之外消旋物質，得到 2 種對映異構體，即任意指定為 6-(1-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環戊基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶之峰 A (4.8 min)及任意指定為 6-(1-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環戊基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶之峰 B (5.5 min)。

【0330】 步驟 C：在室溫下，在氮氣下藉由注射器向 6-(1-((1R,2R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環戊基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪(19 mg，0.037 mmol) [峰 A]於 1 mL THF 中之攪拌溶液中添加四丁基氟化銨(73 μ L，0.073 mmol) (1 M，於 THF 中)。45 分鐘之後，反應混合物完全反應且經矽膠(0 至 5% MeOH/CH₂Cl₂)進行純化，得到(1R,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊醇(峰 A) (14 mg，94%產率)。質譜 (apci) m/z = 406.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (qd, 7.6 1.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0331】 根據針對實例 153 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
154	 (分離之「峰 B」)	(1S,2S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊醇	質譜 (apci) m/z = 406.2 (M+H)
155	 (分離之「峰 A」)	(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2-醇	質譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
156	 (分離之「峰 B」)	(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4- 基)吡唑并[1,5-a]吡 啉-6-基)-1H-吡唑-1- 基)丁-2-醇	質 譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)
157	 (分離之「峰 A」)	(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4- 基)吡唑并[1,5-a]吡 啉-6-基)-1H-吡唑-1- 基)丁-2-醇	質 譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)
158	 (分離之「峰 B」)	(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4- 基)吡唑并[1,5-a]吡 啉-6-基)-1H-吡唑-1- 基)丁-2-醇	質 譜 (apci) m/z = 394.2 (M+H)
159	 (分離之「峰 A」)	(3S,4R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4- 基)吡唑并[1,5-a]吡 啉-6-基)-1H-吡唑-1- 基)四氫呋喃-3-醇	質 譜 (apci) m/z = 408.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
160	 (分離之「峰 B」)	(3R,4S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)四氫呋喃-3-醇	質譜 (apci) m/z = 408.2 (M+H)

實例161

反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)

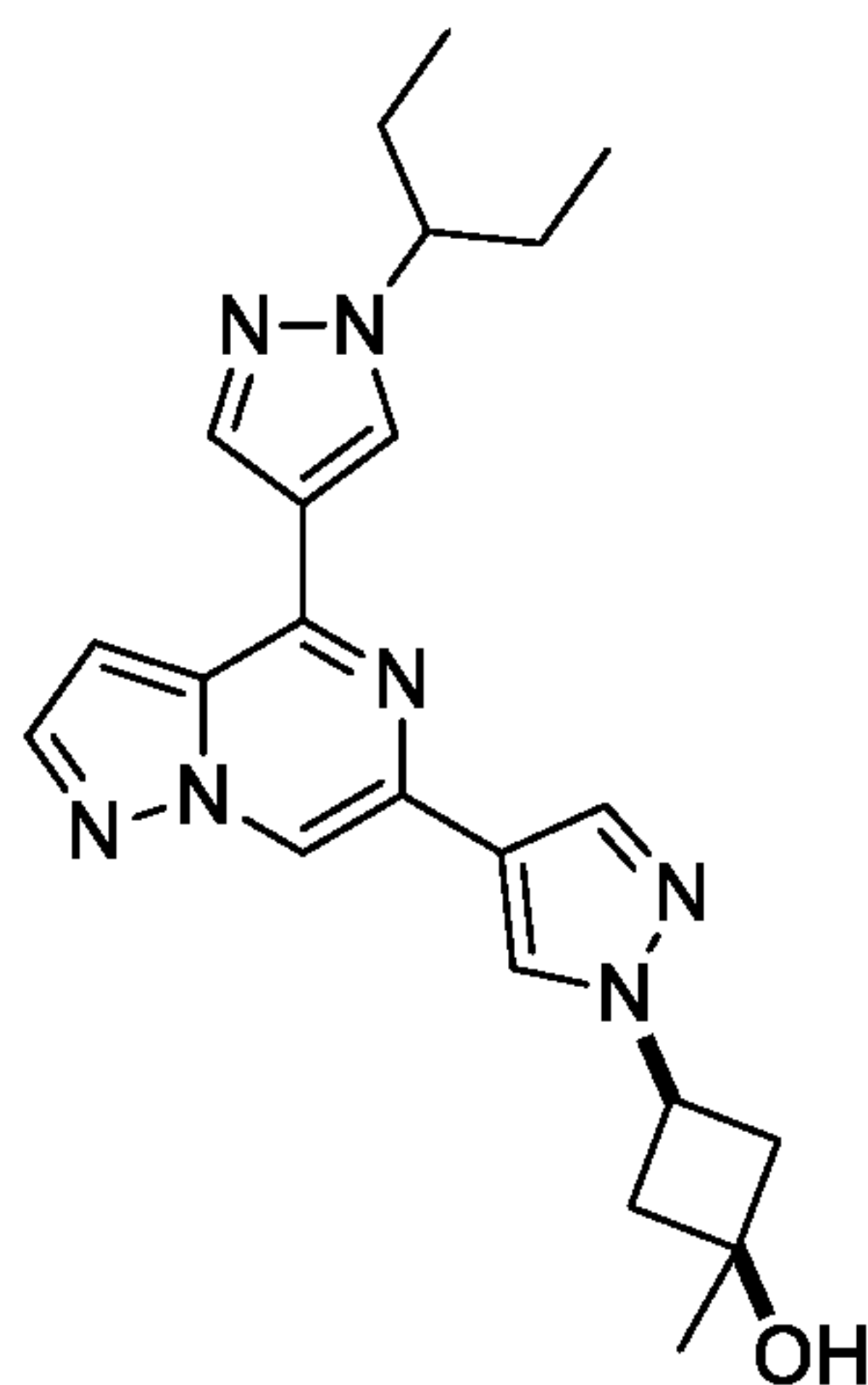


【0332】 在 0℃ 下向三甲基乙酸反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁酯(0.079 g，0.17 mmol)於 THF(1.1 mL，0.17 mmol)中之溶液中添加二異丁基氫化鋁(0.53 mL，0.53 mmol) (1.0 M 己烷)。將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用飽和 Na/K 酒石酸鹽水溶液小心地淬滅。攪拌反應混合物且進行層分離。用 EtOAc 萃取水相。使所合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇。質譜(apci) m/z = 392.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 5H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

實例162

(1s,3s)-1-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

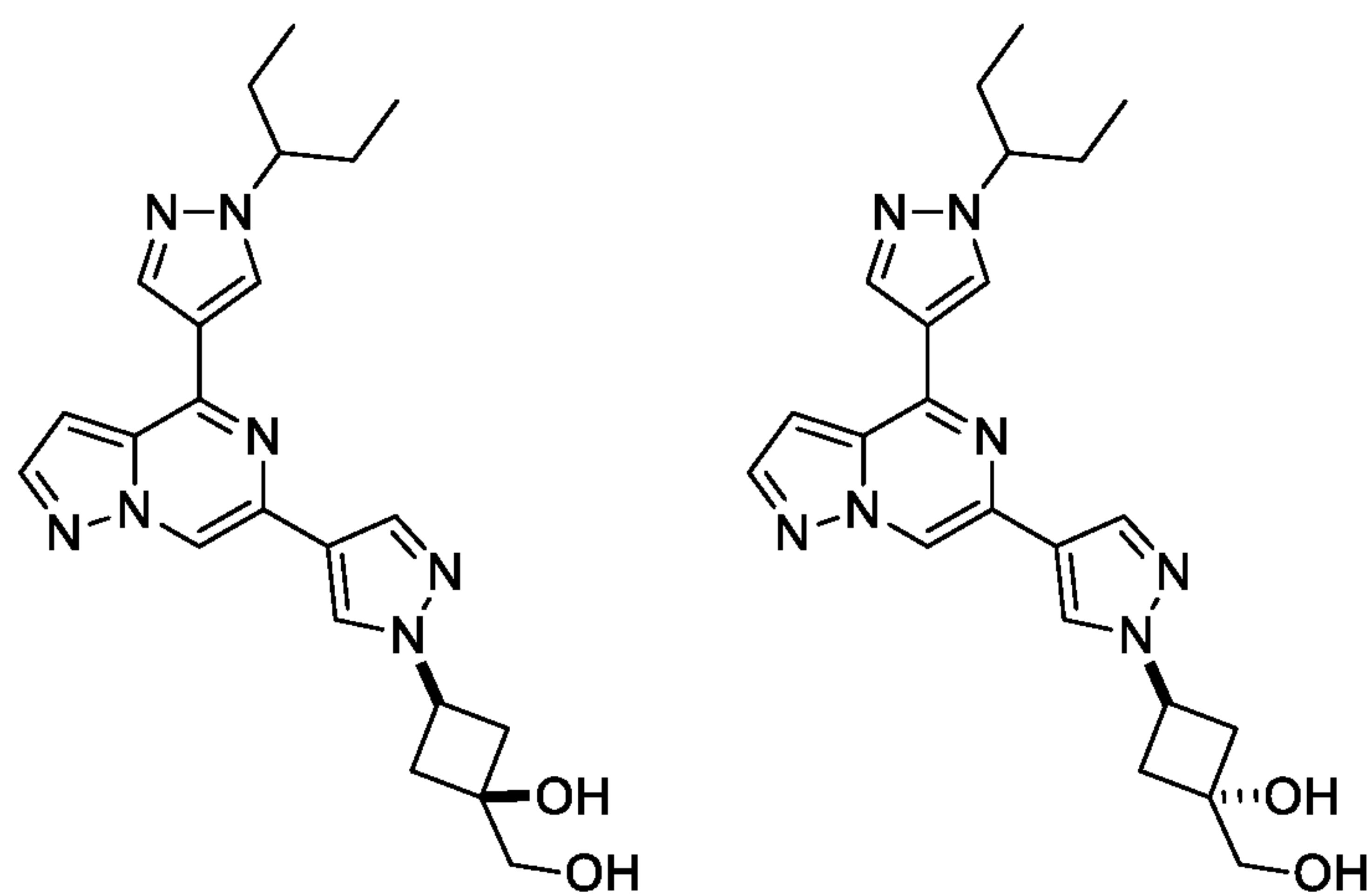
基)-1H-吡啶-1-基)環丁醇



【0333】 將 3-(4-(4-(1-(3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁酮(25 mg, 0.0642 mmol)置於 THF 中且冷卻至 0°C。添加甲基溴化鎂(60.2 μ L, 0.0963 mmol)且在 0°C 下將反應混合物攪拌 15 分鐘。緩慢添加水且用 CH_2Cl_2 萃取反應混合物。合併有機層並濃縮。經矽膠(0 至 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)隨後藉由逆相層析法(C18, 5%至 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$)純化殘餘物, 得到(1s,3s)-1-甲基-3-(4-(4-(1-(3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁醇(23.8 mg, 0.0587 mmol, 91.4%產率)。質譜(apci) $m/z = 406.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例163及實例164

(1s,3s)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁醇及(1r,3r)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁醇



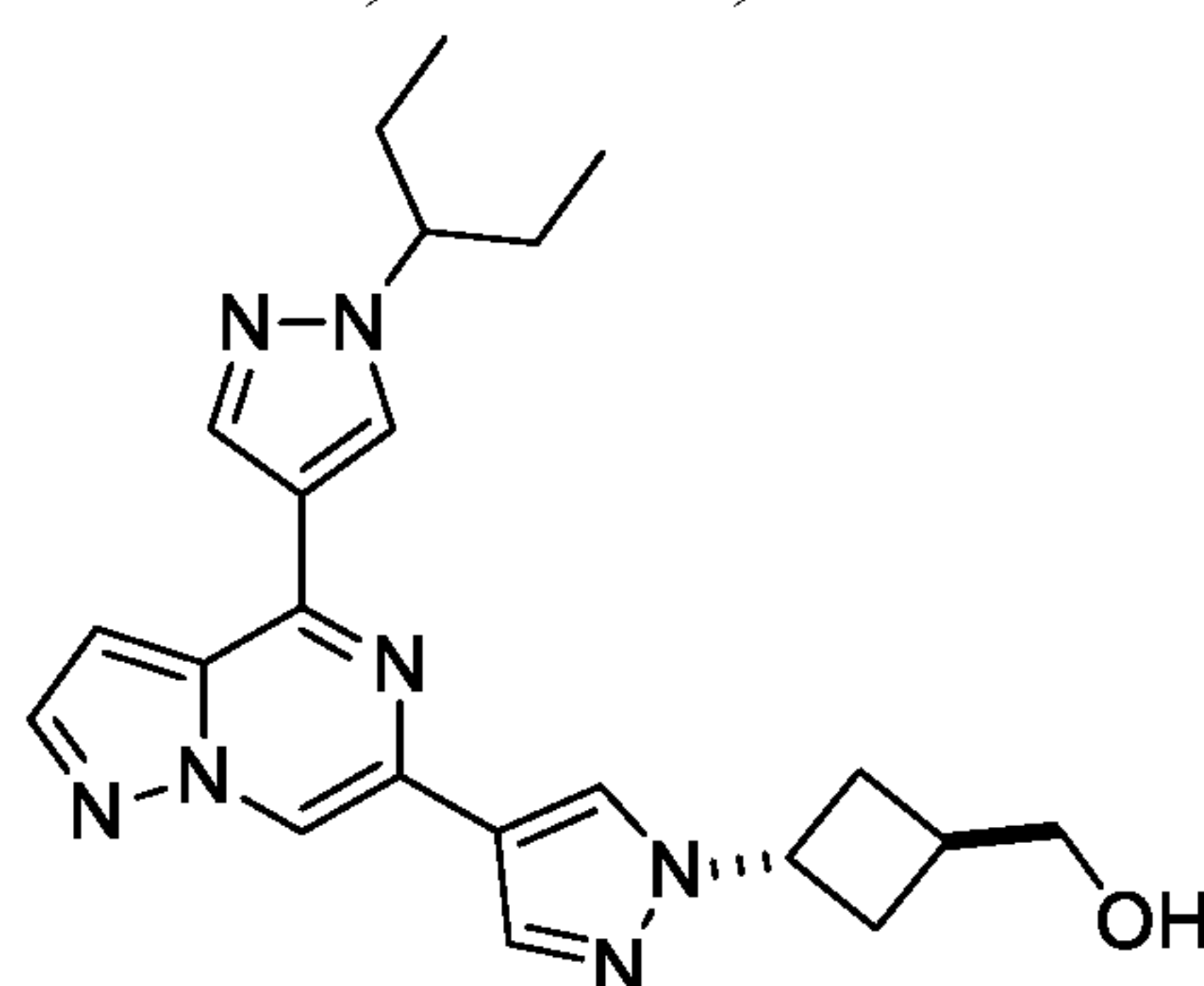
【0334】 步驟 A：將甲基三苯基溴化磷(0.411 g, 1.15 mmol)及 2-甲基丙-2-醇鉀(0.129 g, 1.15 mmol)置於 THF (7.34 mL, 1.03 mmol)中且將反應混合物攪拌 2 小時。添加 3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁酮(0.400 g, 1.03 mmol)且允許反應混合物持續攪拌 2 小時。添加水(20 mL)且用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。依序經矽膠(0 至 8% MeOH/CH₂Cl₂)及逆相層析法(C18, 5%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物, 得到呈白色發泡體狀之 6-(1-(3-亞甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.070 g, 0.181 mmol, 17.6%產率)。

【0335】 步驟 B：在室溫下，在氮氣下向 6-(1-(3-亞甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(58 mg, 0.150 mmol)於 1 mL 8:1 丙酮:水中之攪拌溶液中依序添加 N-甲基嗎啉-N-氧化物(31.6 mg, 0.269 mmol)及 OsO₄ (58.7 μL, 0.00748 mmol) (4%水溶液)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用 0.2 M Na₂S₂O₃ 水溶液(1 mL)淬滅且攪拌 5 分鐘。用 15 mL 二氯甲烷稀釋反應混合物且用 0.2 M 硫代硫酸鈉洗滌。分離所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，且經矽膠(0%至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化，得到 2 種異構體。較快溶離峰= 峰 A:(1s,3s)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環丁醇(7.2 mg, 0.0171 mmol, 11.4%產率)。質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 5H),

0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H) ; 及較慢溶離峰 = 峰 B: (1r,3r)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇 (17.6 mg, 0.0418 mmol, 27.9%產率)。質譜(apci) $m/z = 422.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.08 (五重峰, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.03 (m, H), 3.77 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

實例165

(反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇

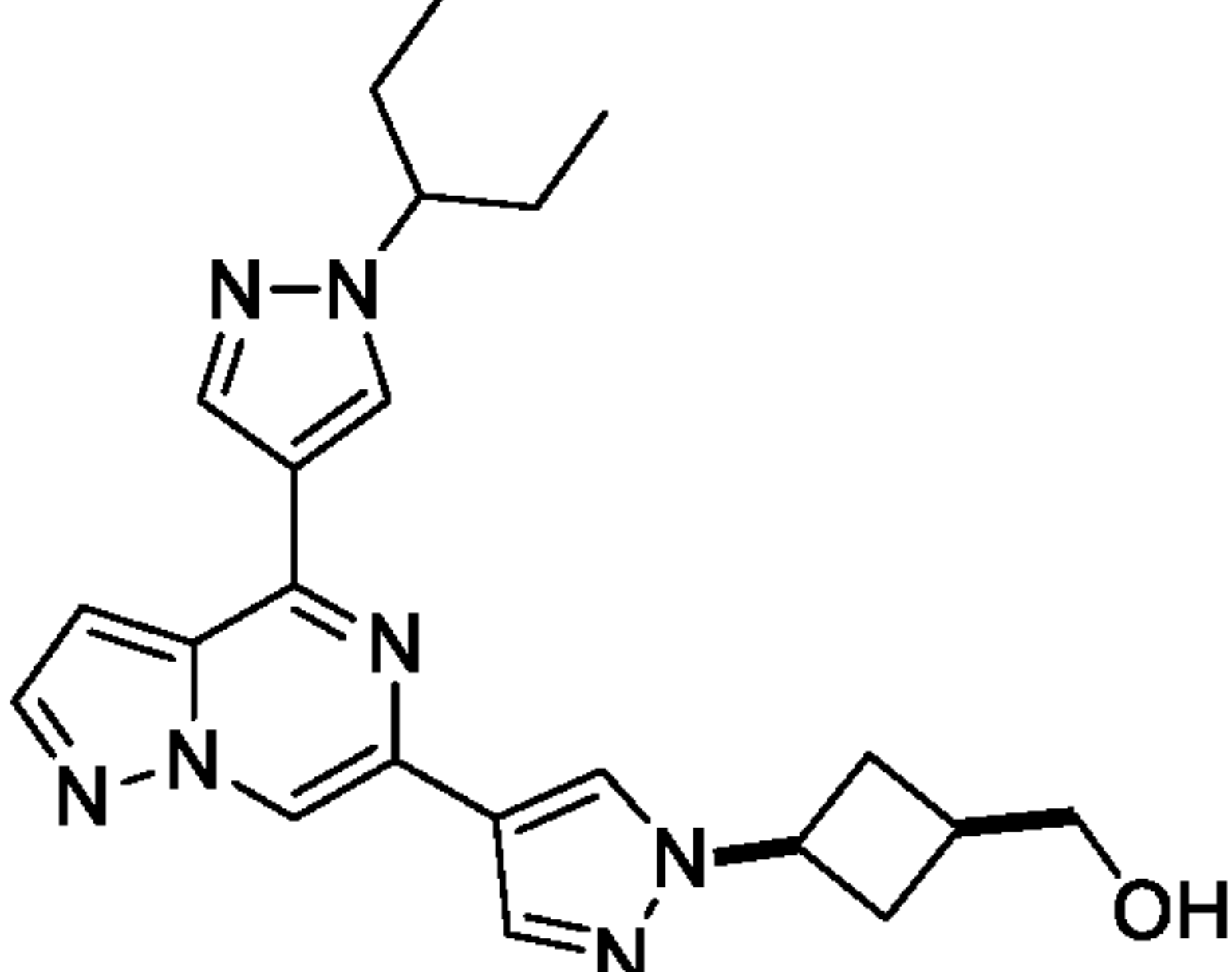


【0336】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.100 g, 0.311 mmol)及 3-氯環丁烷甲酸甲酯(0.0925 g, 0.622 mmol)於 DMF (1.56 mL, 0.311 mmol)中之溶液中添加碳酸鉍(0.203 g, 0.622 mmol)，並且在 80℃下將混合物攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(15 mL)稀釋並攪拌 10 分鐘。用 EtOAc 萃取反應混合物且用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到兩種異構體。較快溶離峰：反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲酸甲酯(28 mg, 21%產率)，呈灰白色發泡體狀。較慢溶離峰：順-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲酸甲酯(58 mg, 43%產率)，呈濃稠油狀。

【0337】 步驟 B：在 0℃下向反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲酸甲酯(0.025 g, 0.058 mmol)於 THF (0.58 mL, 0.058 mmol)中之溶液中添加二異丁基氫化鋁(0.18 mL,

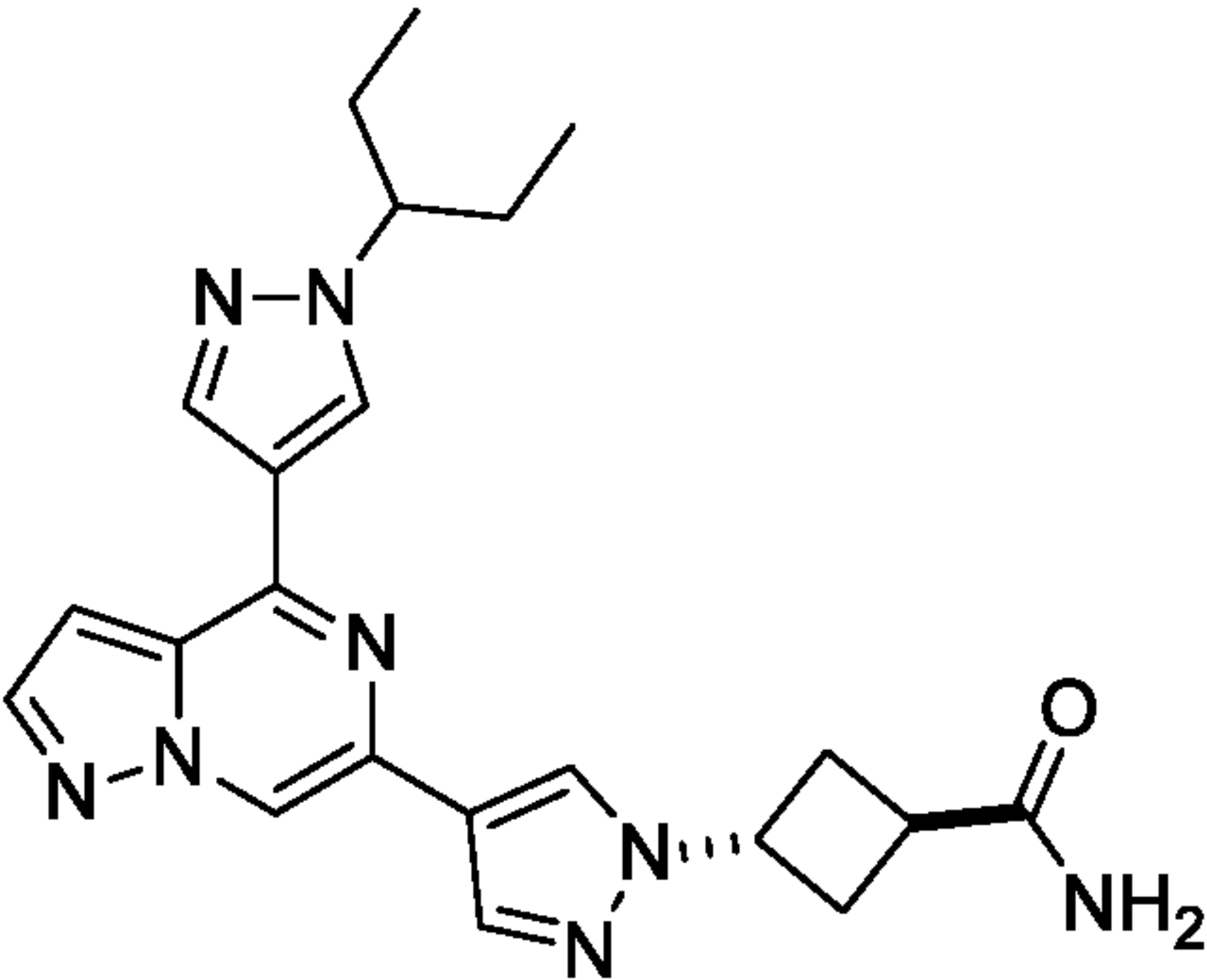
0.18 mmol) (1.0 M 己烷)。將混合物攪拌 1 小時，隨後用飽和 Na/K 酒石酸鹽水溶液淬滅。攪拌反應混合物且進行層分離。用 EtOAc 萃取水相。使所合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化殘餘物，得到呈灰白色發泡體狀之((1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇(20 mg，85%產率)。質譜(apci) m/z = 406.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (五重峰, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

【0338】 根據針對實例 165 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
166		(順-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇	質譜(apci) m/z = 406.2 (M+H)

實例167

(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺



【0339】 向小瓶中添加(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲酸甲酯(0.049 g, 0.11 mmol)及含 7 N NH₃ 之甲醇(0.81 mL，5.7 mmol)且用特夫綸內襯蓋密封小瓶。使混合物升溫至 60℃且攪拌 40 小時。再添加含 7 N NH₃ 之甲醇(0.81 mL，5.7 mmol)且在 80℃下將混合物攪拌 48 小時。將混合物冷卻至環境溫度且用 EtOAc

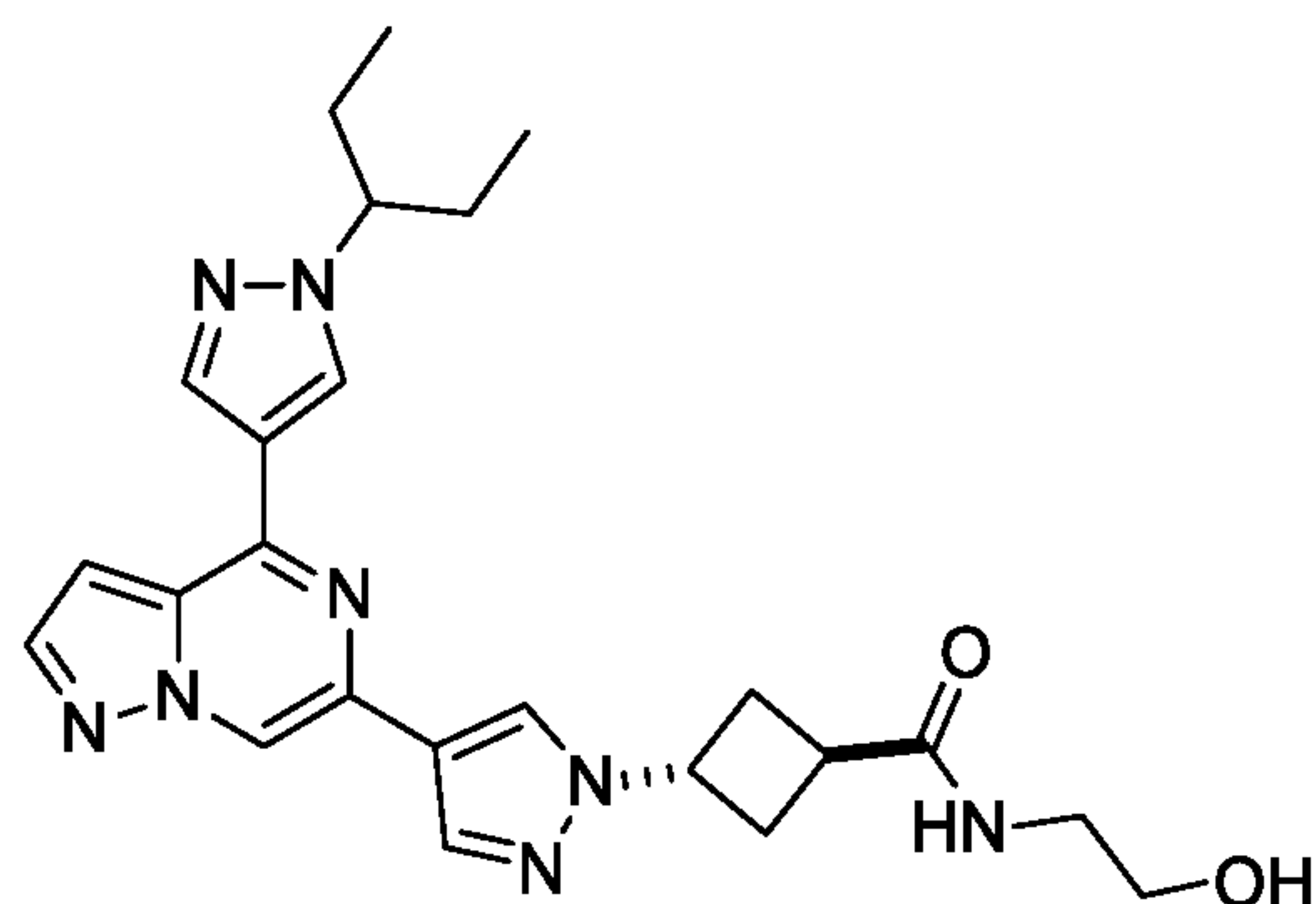
稀釋。用鹽水洗滌混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺(21 mg, 44%產率)。質譜(apci) m/z = 449.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.48 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.15 (五重峰, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0340】 根據針對實例 167 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
168		(1s,3s)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺	質譜 (apci) m/z = 406.2 (M+H)
169		(1r,3r)-N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺	質譜 (apci) m/z = 447.3 (M+H)
170		(1s,3s)-N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺	質譜 (apci) m/z = 447.2 (M+H)

實例171

(1r,3r)-N-(2-羥基乙基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺

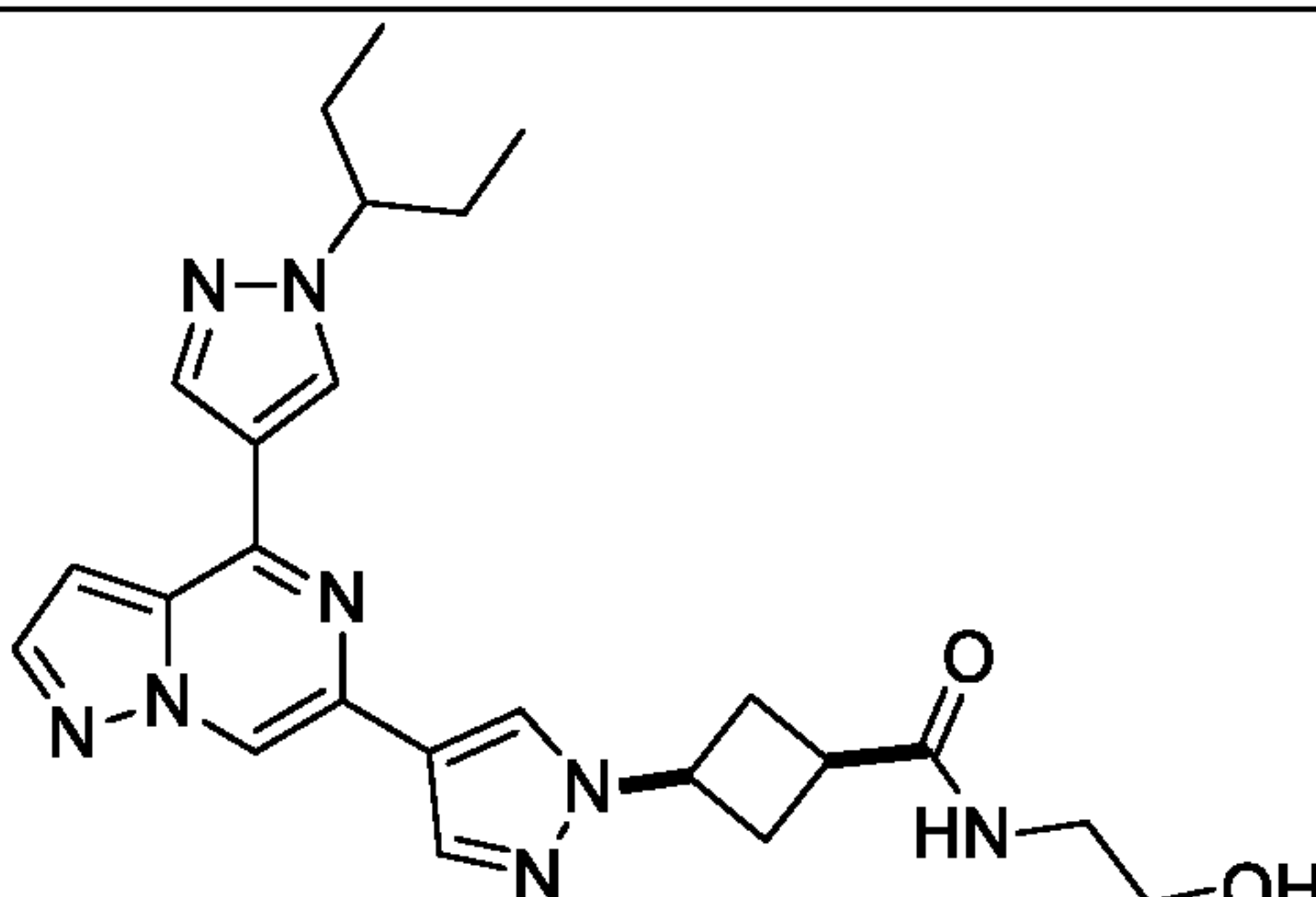


【0341】 步驟 A：向小瓶中添加(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲酸甲酯(0.049 g，0.113 mmol)及 2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙胺(0.0328 g，0.226 mmol)，隨後添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰溶液(0.170 mL，0.170 mmol，1.0 M 甲苯)。將反應混合物攪拌 2 小時。再添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰溶液(0.170 mL，0.170 mmol)。將反應混合物再攪拌 2 小時且藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液將其淬滅。隨後用 EtOAc 萃取反應混合物且使所合併之萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(4% MeOH/EtOAc)純化粗產物，得到呈無色油狀之(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)環丁烷甲醯胺(26 mg，42%產率)。

【0342】 步驟 B：將(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)環丁烷甲醯胺(0.024 g，0.044 mmol)溶解於 MeOH (1.1 mL，0.044 mmol)中，且用鹽酸(於 2-丙醇中之 5 至 6 N 溶液；0.18 mL，0.88 mmol)處理所得黃色溶液並且將反應混合物攪拌 2 小時。用 3N NaOH (0.150 mL)及飽和 NaHCO₃ 水溶液處理反應混合物直至呈鹼性。用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物且進行層分離。用 EtOAc 萃取反應混合物且使所合併之有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(6% MeOH/CH₂Cl₂)純化粗產物，得到呈灰白色發泡體狀之(1r,3r)-N-(2-羥基乙基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺(15 mg，66%產率)。質譜(apci) m/z = 449.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H),

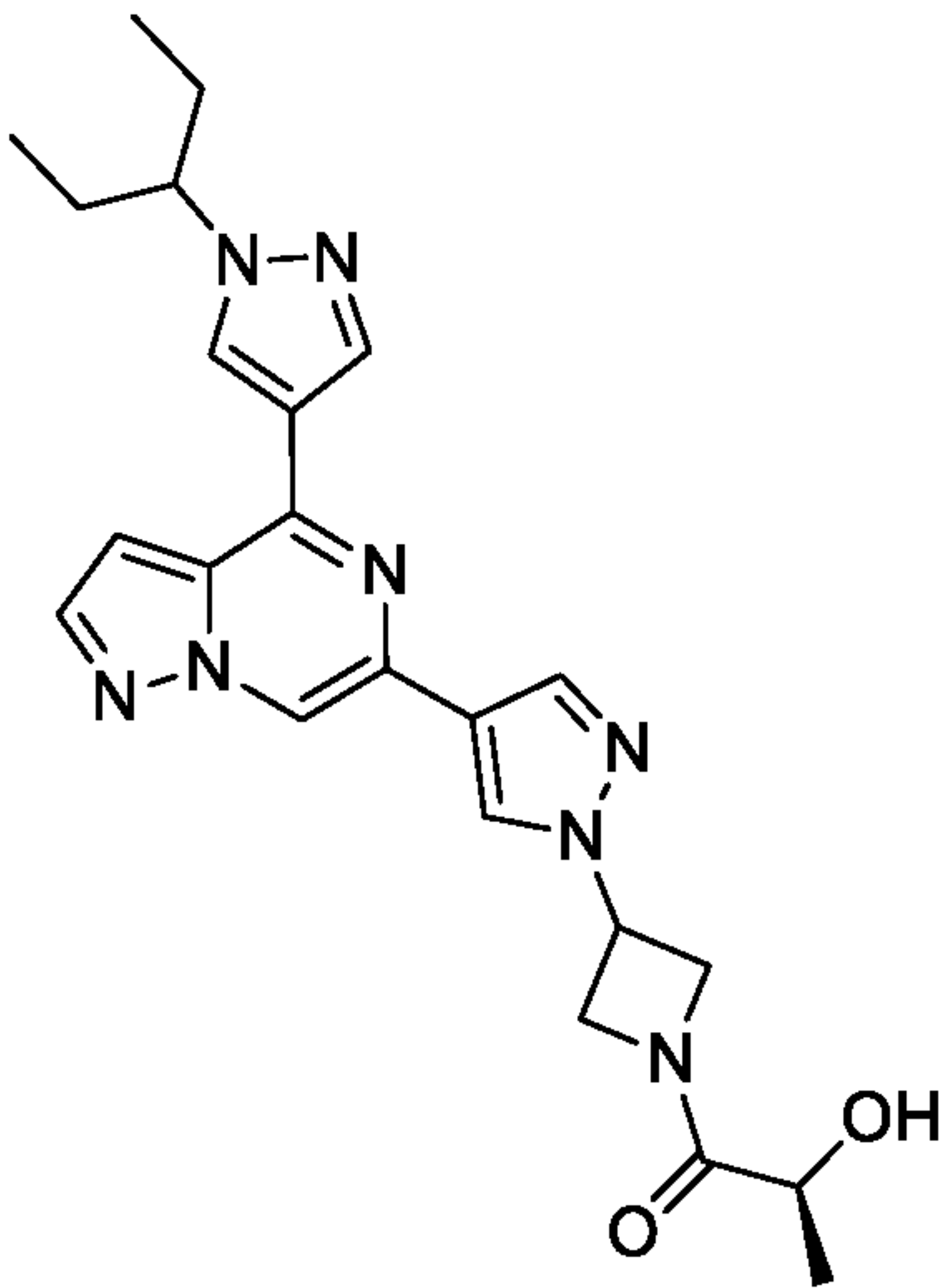
6.03 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (五重峰, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.99-2.77 (m, 5H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0343】 根據針對實例 171 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
172		(1s,3s)-N-(2- 羥 基 乙 基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4- 基) 吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡啶-1-基)環 丁 烷 甲 醯 胺	質譜(apci) <i>m/z</i> = 463.3 (M+H)

實例173

(S)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮

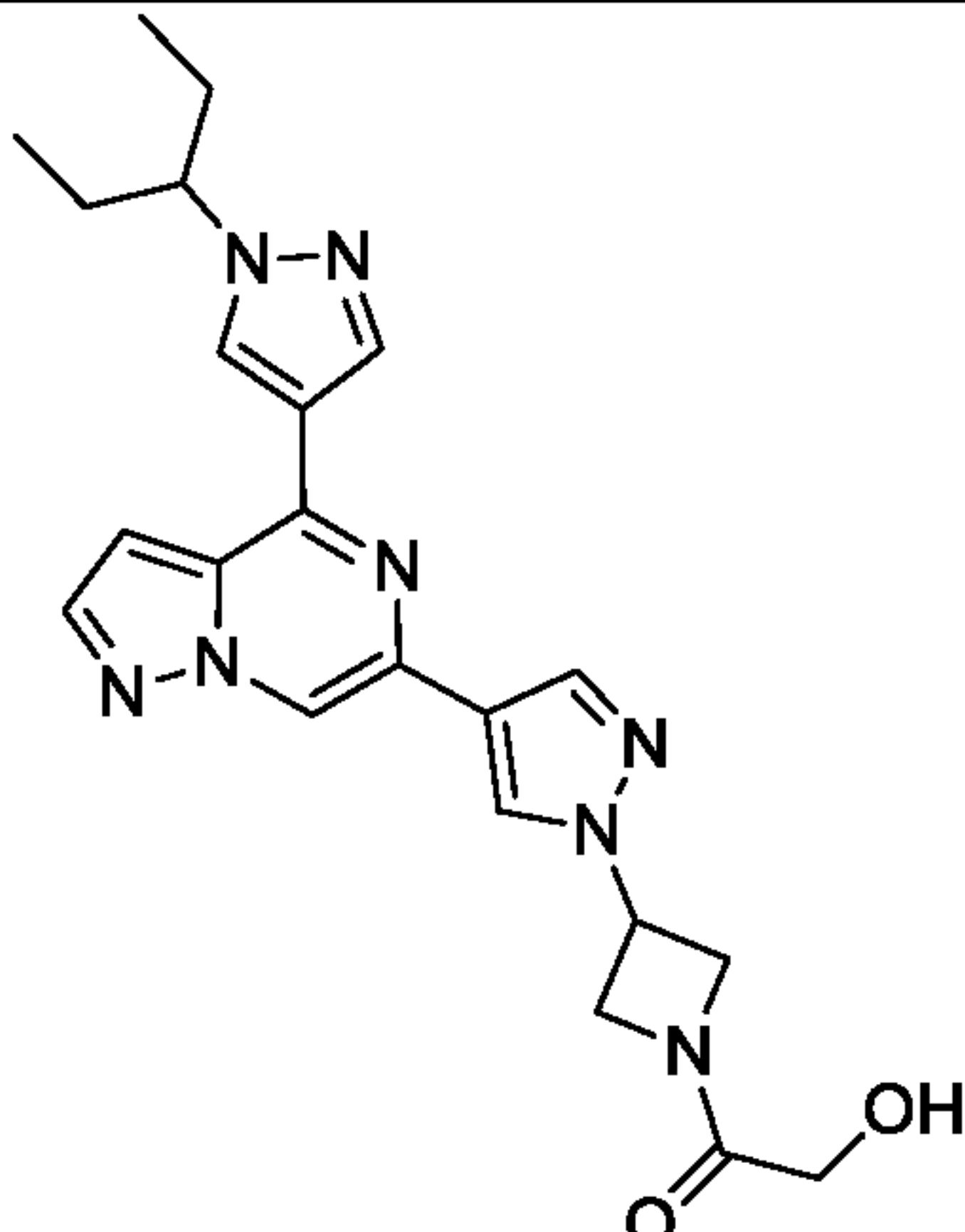


【0344】 步驟 A：將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(30 mg，0.080 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (1 mL)中且添加吡啶(25.7 μL，0.32 mmol)，隨後添加乙酸(S)-1-氯-1-側氧基丙-2-基酯(20.2 μL，0.16 mmol)。攪拌 1 小時之後，用水(0.1 mL)淬滅反應混合物並濃縮。藉由逆相層析法(C18，10%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物，得到乙酸(S)-1-側氧基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-2-基酯(25 mg, 64%產率)。

【0345】 步驟 B：將乙酸(S)-1-側氧基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-2-基酯(27

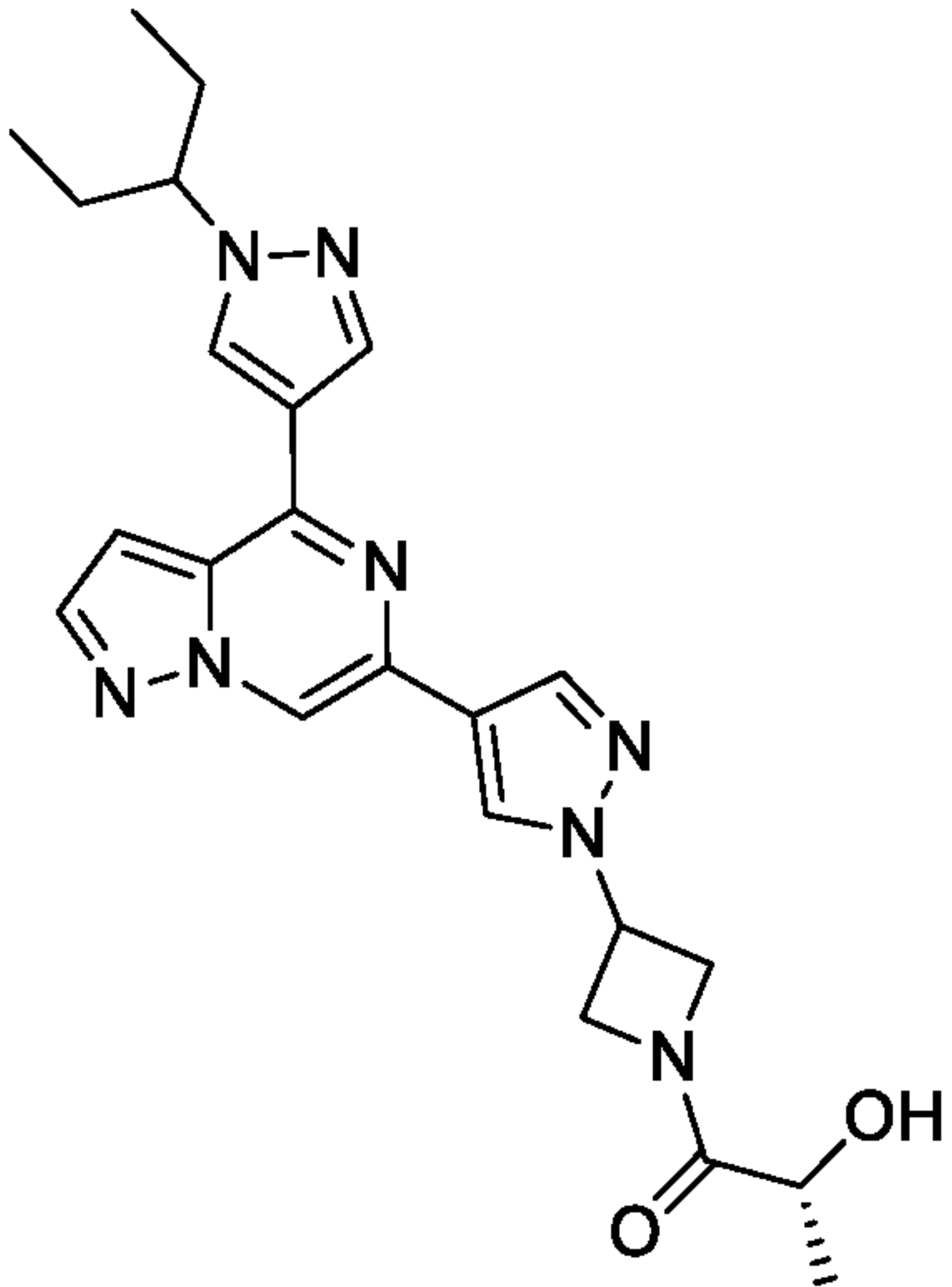
mg，0.055 mmol)溶解於 MeOH (2 mL)中。添加 K₂CO₃ (2 mg，0.014 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。用 Et₂O (20 mL)稀釋反應混合物，過濾並濃縮，得到呈無色玻璃狀之(S)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮(21 mg，85%產率)。質譜(apci) m/z = 449.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.75-4.51 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

【0346】 根據針對實例 173 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
174		2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮	質譜(apci) m/z = 435.2 (M+H)

實例175

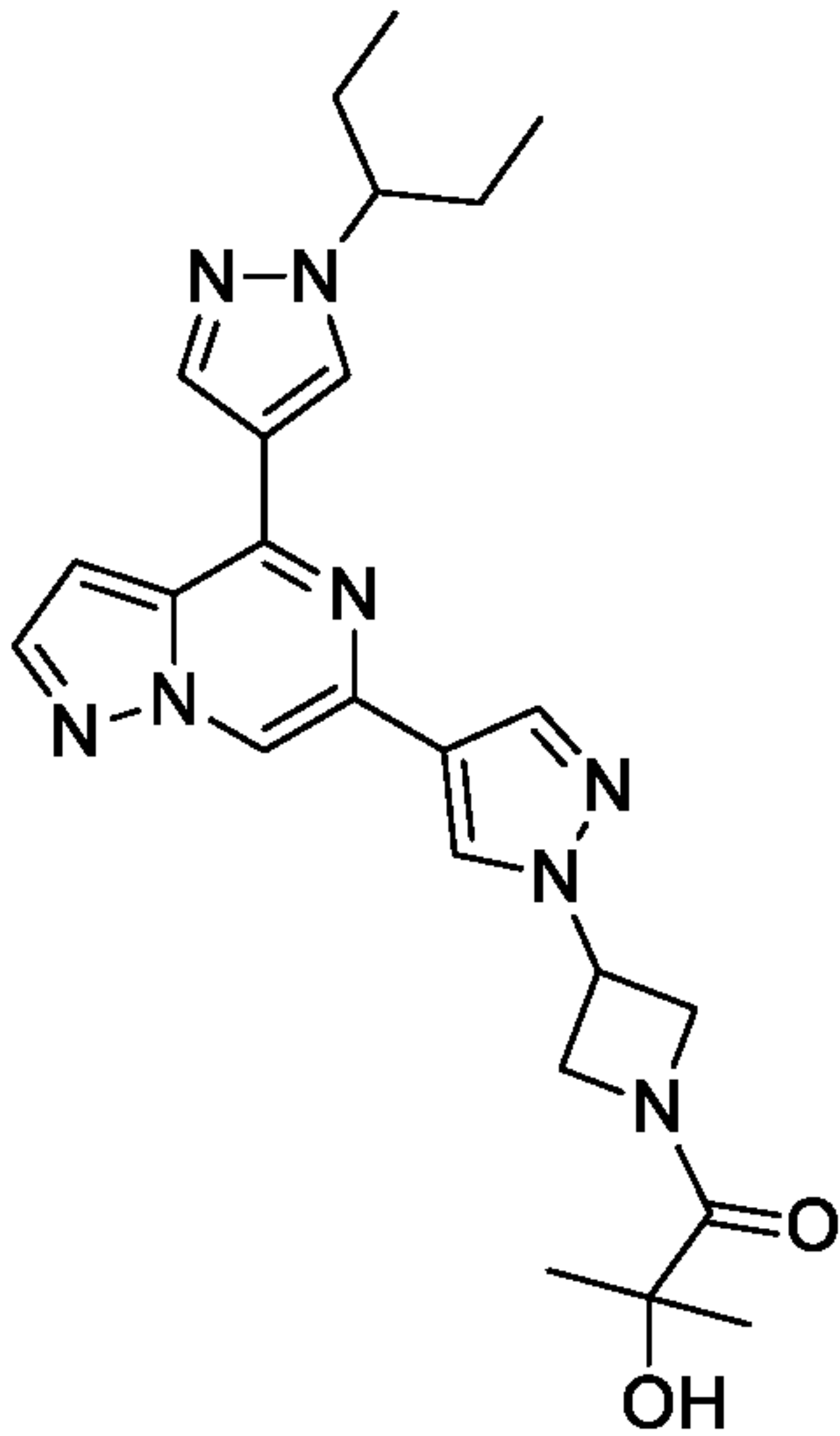
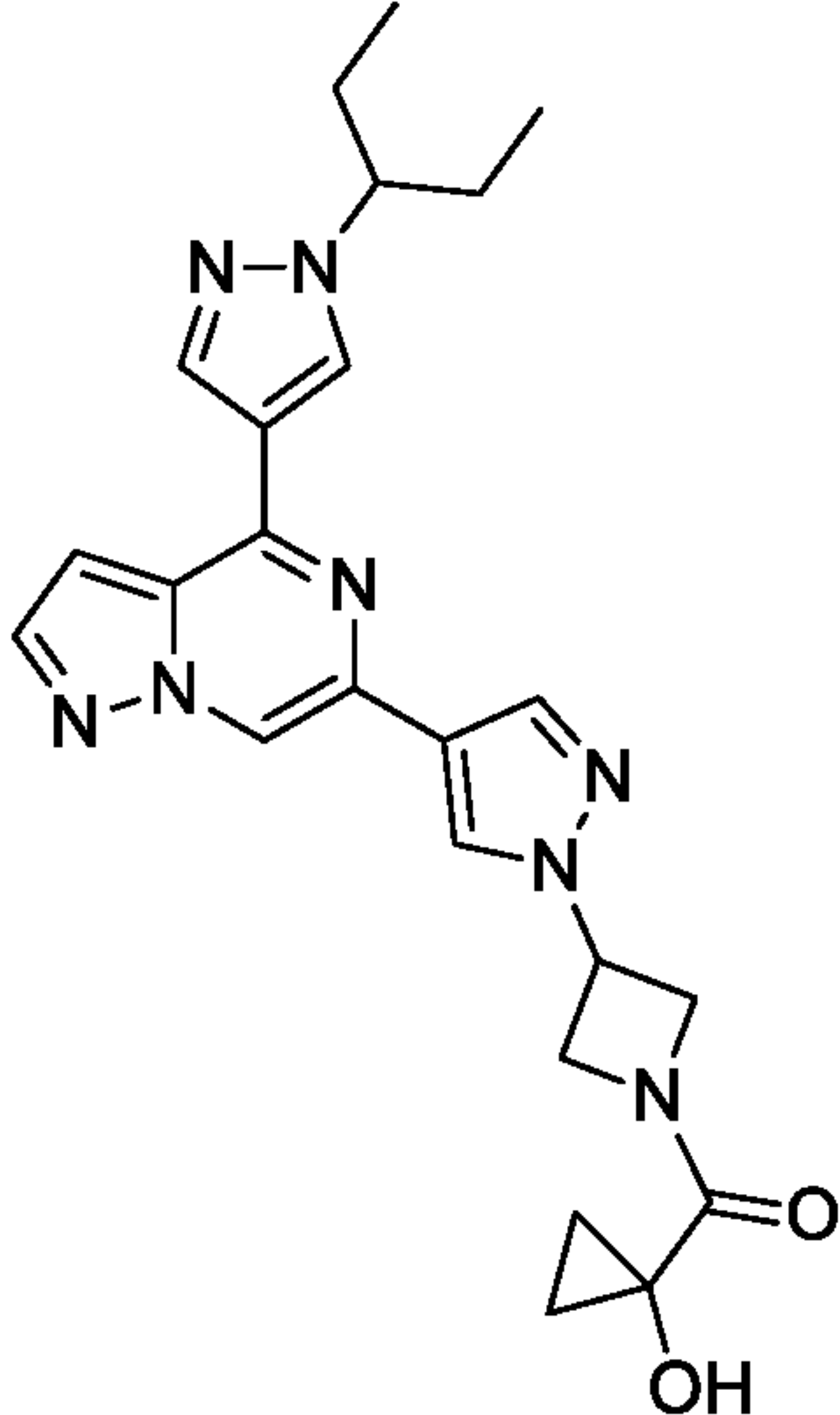
(R)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮

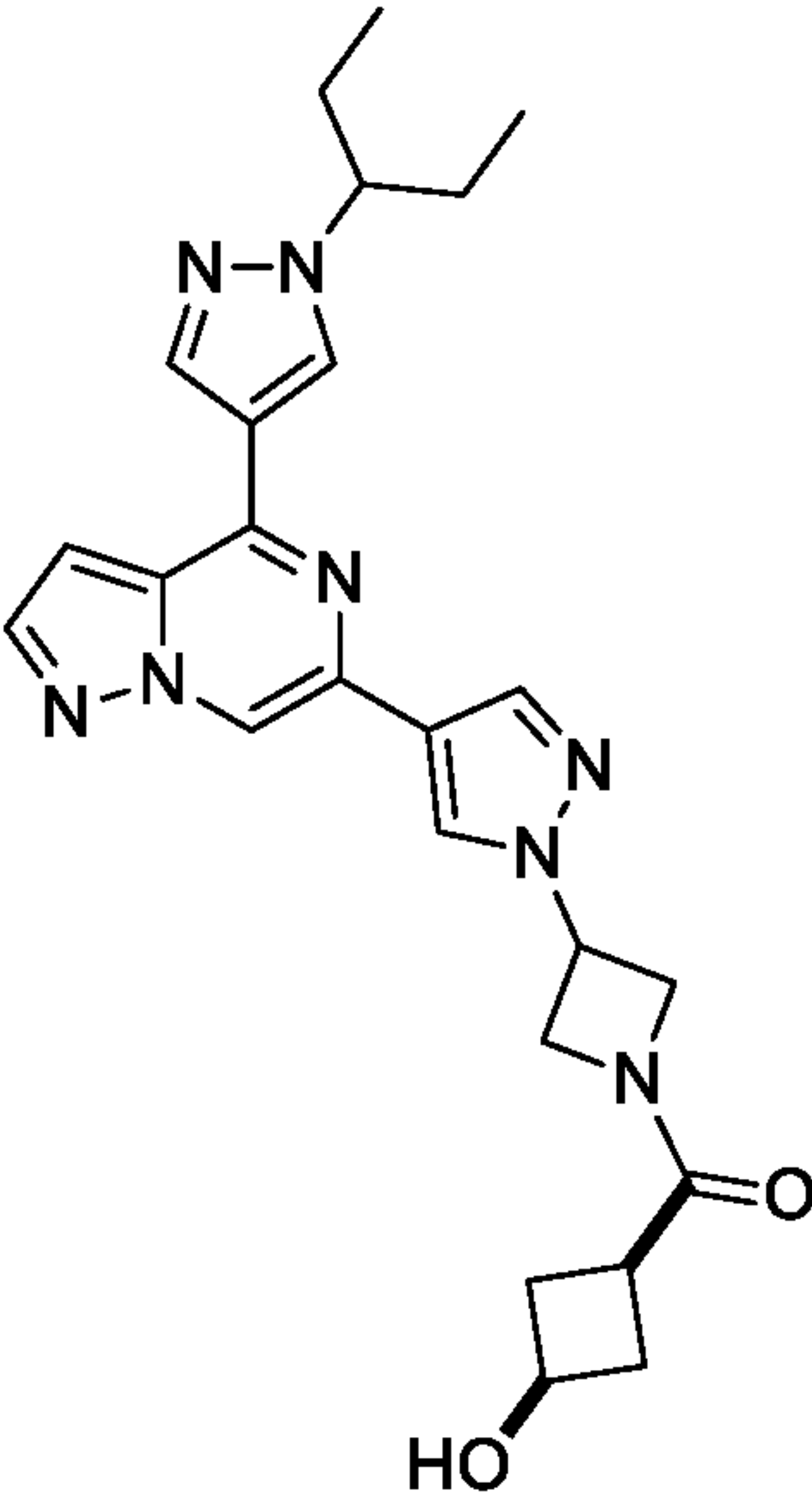
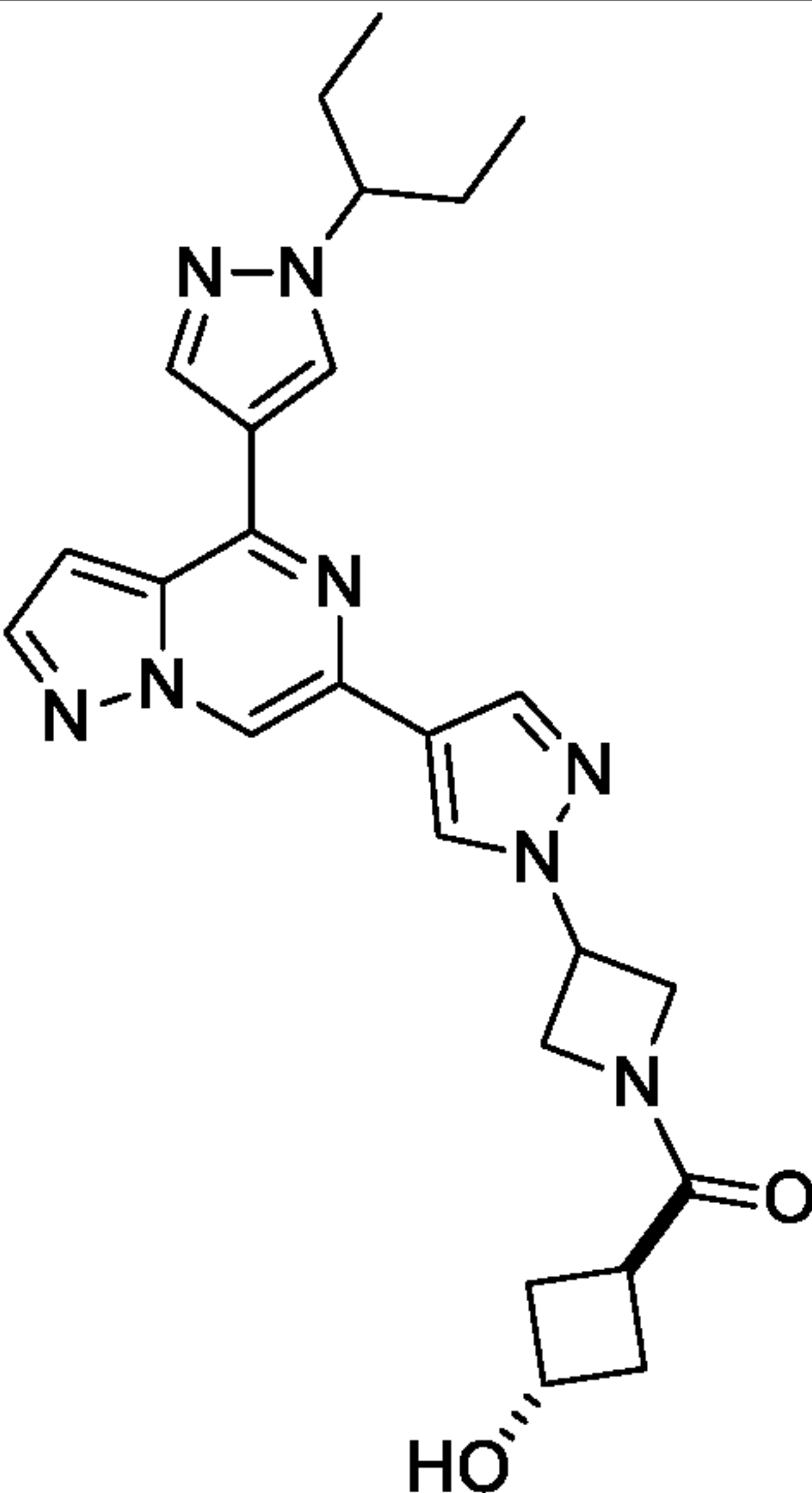


【0347】 將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.05 g，0.133 mmol)及 D-乳酸(0.0150 g，0.166

mmol)添加至 DMF (1.90 mL , 0.133 mmol)中。添加(2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽)(0.0657 g , 0.173 mmol)且允許反應混合物攪拌 24 小時。添加水(10 mL)且用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。經矽膠(0 至 6% MeOH w/NH₄OH/CH₂Cl₂)純化天粗混合物，得到呈白色固體狀之(R)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮(0.0092 g , 0.0205 mmol , 15.4%產率)。質譜(apci) m/z = 449.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.75-4.51 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.32 (dd, *J* = 11.2, 6.5 Hz, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

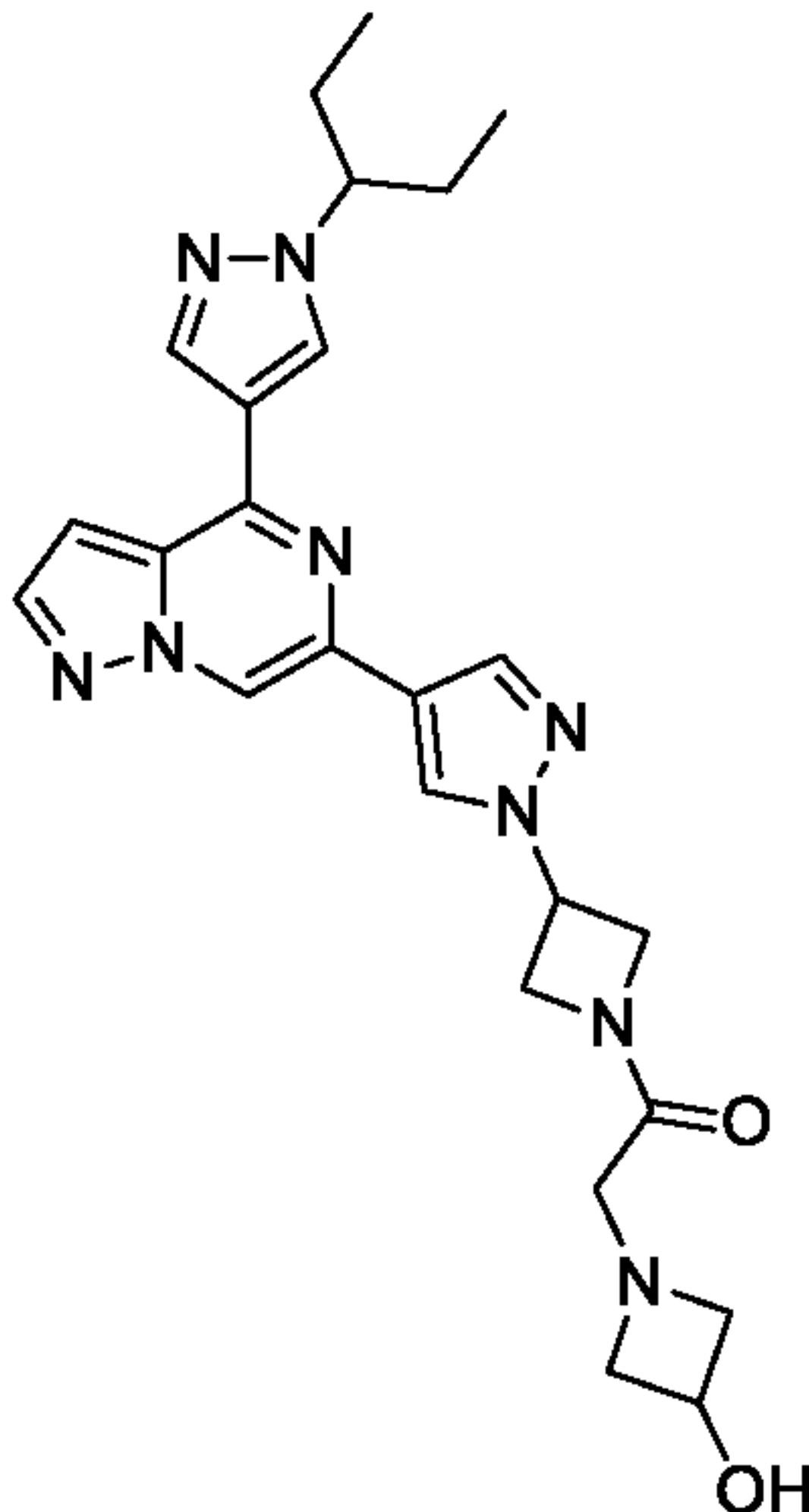
【0348】 根據針對實例 175 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
176		2- 羥 基 -2- 甲 基 -1-(3-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜 環丁-1-基)丙-1-酮	質 譜 (apci) m/z = 463.3 (M+H)
177		(1- 羥 基 環 丙 基) (3-(4-(4-(1-(戊 -3- 基)-1H-吡唑-4-基)吡 唑并 [1,5-a] 吡 啶-6- 基)-1H-吡唑-1-基)氮雜 環丁-1-基)甲酮	質 譜 (apci) m/z = 461.2 (M+H)

實例	結構	名稱	資料
178		(順-3-羥基環丁基)(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮	質譜 (apci) m/z = 475.2 (M+H)
179		(反-3-羥基環丁基)(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮	質譜 (apci) m/z = 475.2 (M+H)

實例180

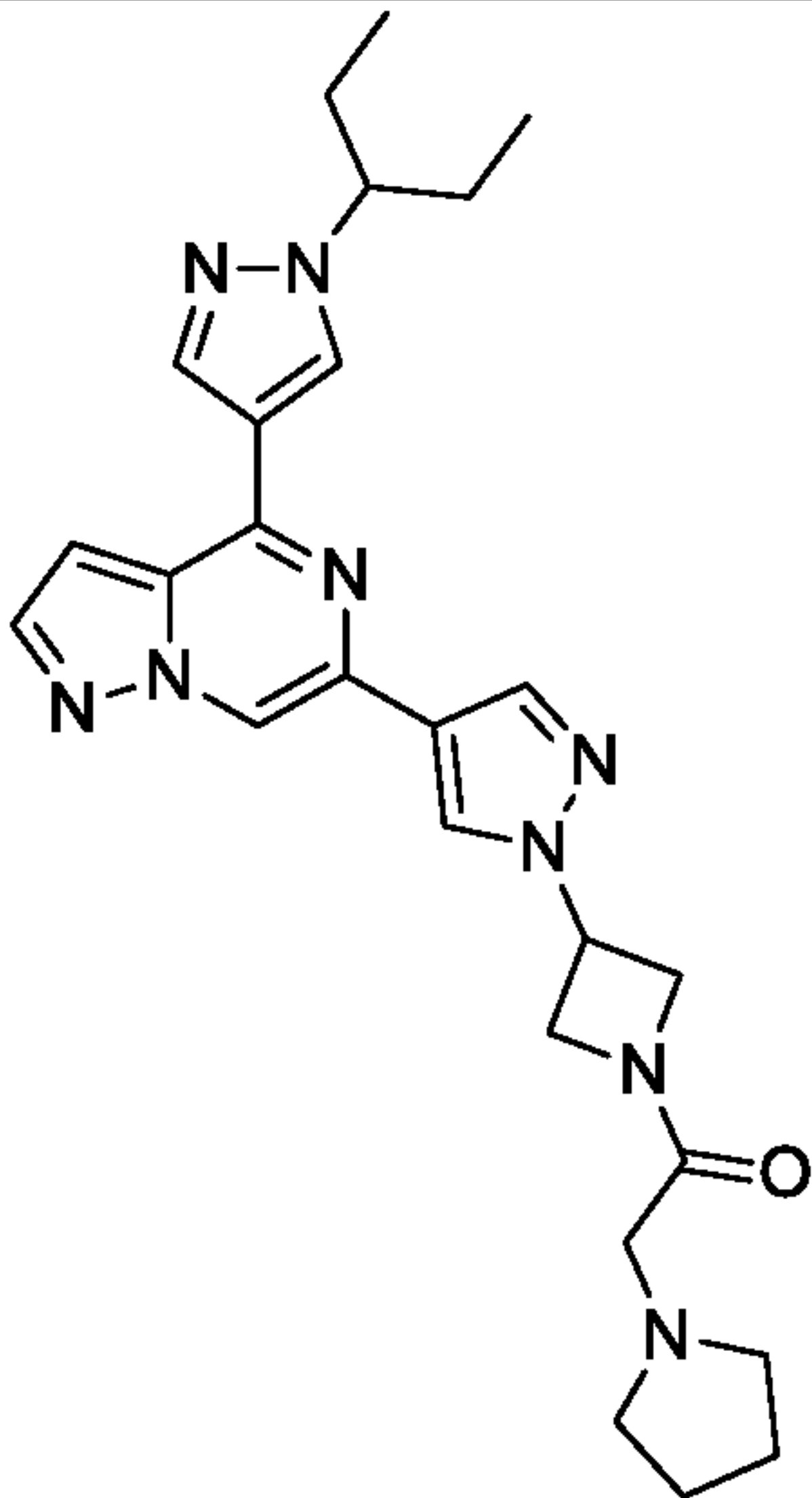
2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]
吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮



【0349】 將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡

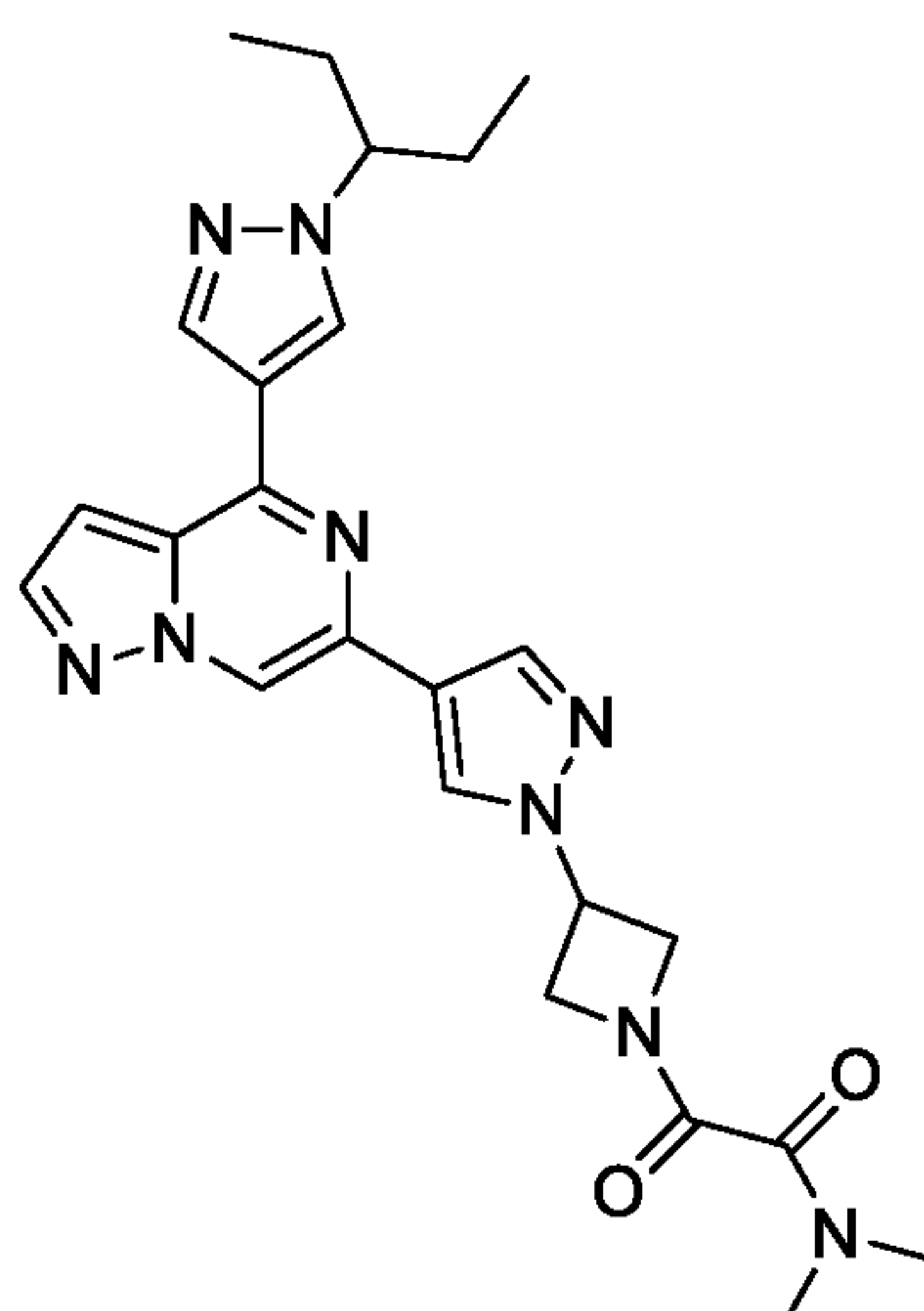
唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.050 g, 0.1328 mmol)及三乙胺(0.2036 mL, 1.461 mmol)添加至 DMF (1 mL)中且添加 2-氯乙醯氯(0.01321 mL, 0.1660 mmol) 。將反應混合物攪拌 1.5 小時。添加氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(0.1164 g, 1.063 mmol) 且將反應混合物再攪拌 2 小時。添加水(10 mL)且用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH w/NH₄OH/CH₂Cl₂)純化混合物，得到呈白色固體狀之 2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮(0.0027 g, 0.005515 mmol, 4.152%產率)。質譜(apci) m/z = 490.2 (M+H) 。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.58-4.45 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H) 。

【0350】 根據針對實例 180 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
181		1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)-2-(吡咯啉-1-基)乙酮	質譜(apci) m/z = 488.3 (M+H)

實例182

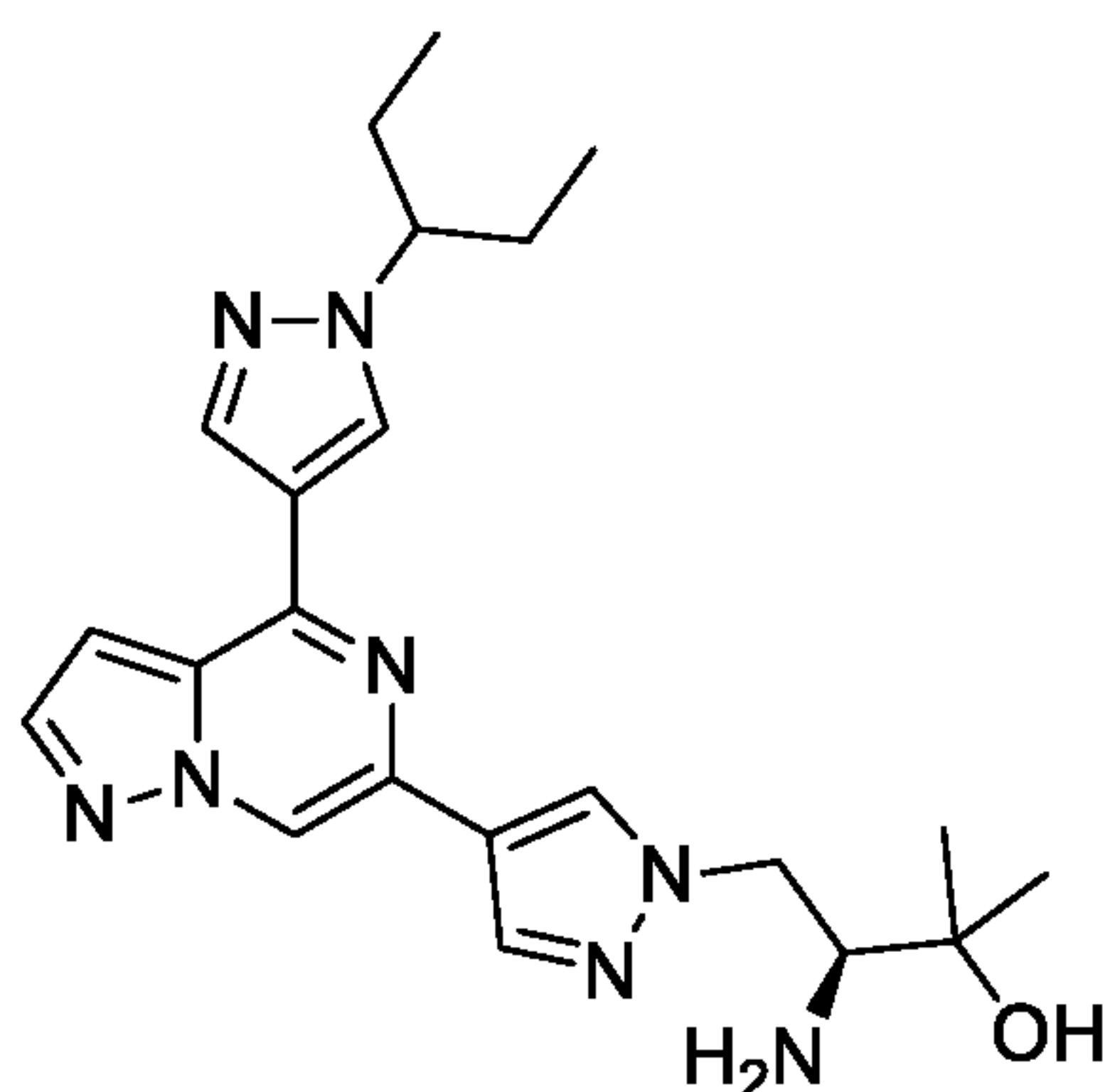
N,N-二甲基-2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙醯胺



【0351】 將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(48 mg, 0.13 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL)中攪拌且添加 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙酸(45 mg, 0.38 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(49 mg, 0.15 mmol)及二異丙基乙胺(26.7 μL , 0.15 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用水淬滅反應混合物且分配在 5%異丙醇之 CH_2Cl_2 與 0.1 M NaOH 鹽水溶液之間。用檸檬酸/鹽水混合物洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相層析法(C18, 10%至 95% CH_3CN /水)純化殘餘物，得到呈無色玻璃狀之 N,N-二甲基-2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙醯胺(17 mg, 28%產率)。質譜(apci) m/z = 476.3 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.89 (ddd, J = 11.0, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 11.0, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.06-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

實例183

(S)-3-胺基-2-甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇



【0352】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.100 g, 0.311 mmol)及 N-(第三丁氧基羰基)-3-碘-L-丙胺酸甲酯(0.205 g, 0.622 mmol)於 DMF (1.6 mL)中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (0.203 g, 0.622 mmol)，且在 85℃下將混合物攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(15 mL)稀釋並攪拌 10 分鐘。用 EtOAc 萃取混合物且用鹽水洗滌所合併之萃取物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(70% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(100 mg, 62%產率)。

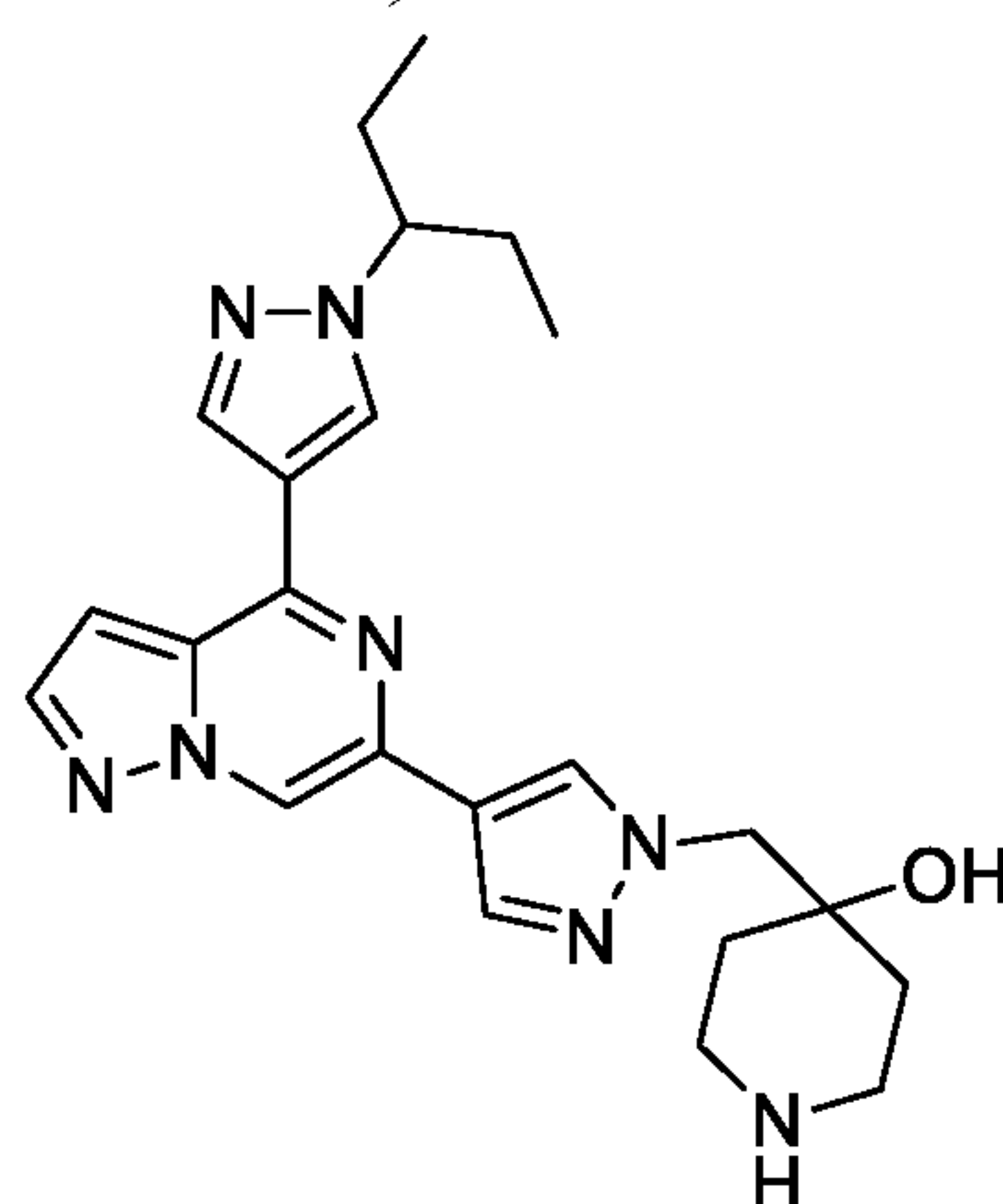
【0353】 步驟 B：在 0 °C 下向 (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯(0.095 g, 0.18 mmol)於 THF (0.91 mL, 0.18 mmol)中之溶液中添加甲基溴化鎂(0.30 mL, 0.91 mmol) (3.0 M Et₂O)且在 0 °C 下將混合物攪拌 2 小時，隨後在環境溫度下攪拌 2 小時。藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (3×10 mL)萃取。使所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(EtOAc)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之 (S)-3-羥基-3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg, 74%產率)。

【0354】 步驟 C：向(S)-(3-羥基-3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.066 g, 0.13 mmol)於 EtOH (1.3 mL, 0.13 mmol)及 THF (1.3 mL, 0.13 mmol)中之溶液中添加鹽酸於 2-丙醇中之 5 至 6 N 溶液(0.51 mL, 2.5 mmol)且在環境溫度下將混合物攪拌 7 小時。用 3 N NaOH (1 mL)處理反應混合物，隨

後添加飽和 NaHCO_3 水溶液直至反應混合物呈鹼性。用 EtOAc (10 mL) 稀釋反應混合物且進行層分離。用 EtOAc 萃取水層且使所合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(5%至 8% MeOH+ $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之(S)-3-胺基-2-甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇(44 mg，82%產率)。質譜(apci) $m/z = 423.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

實例184

4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-醇



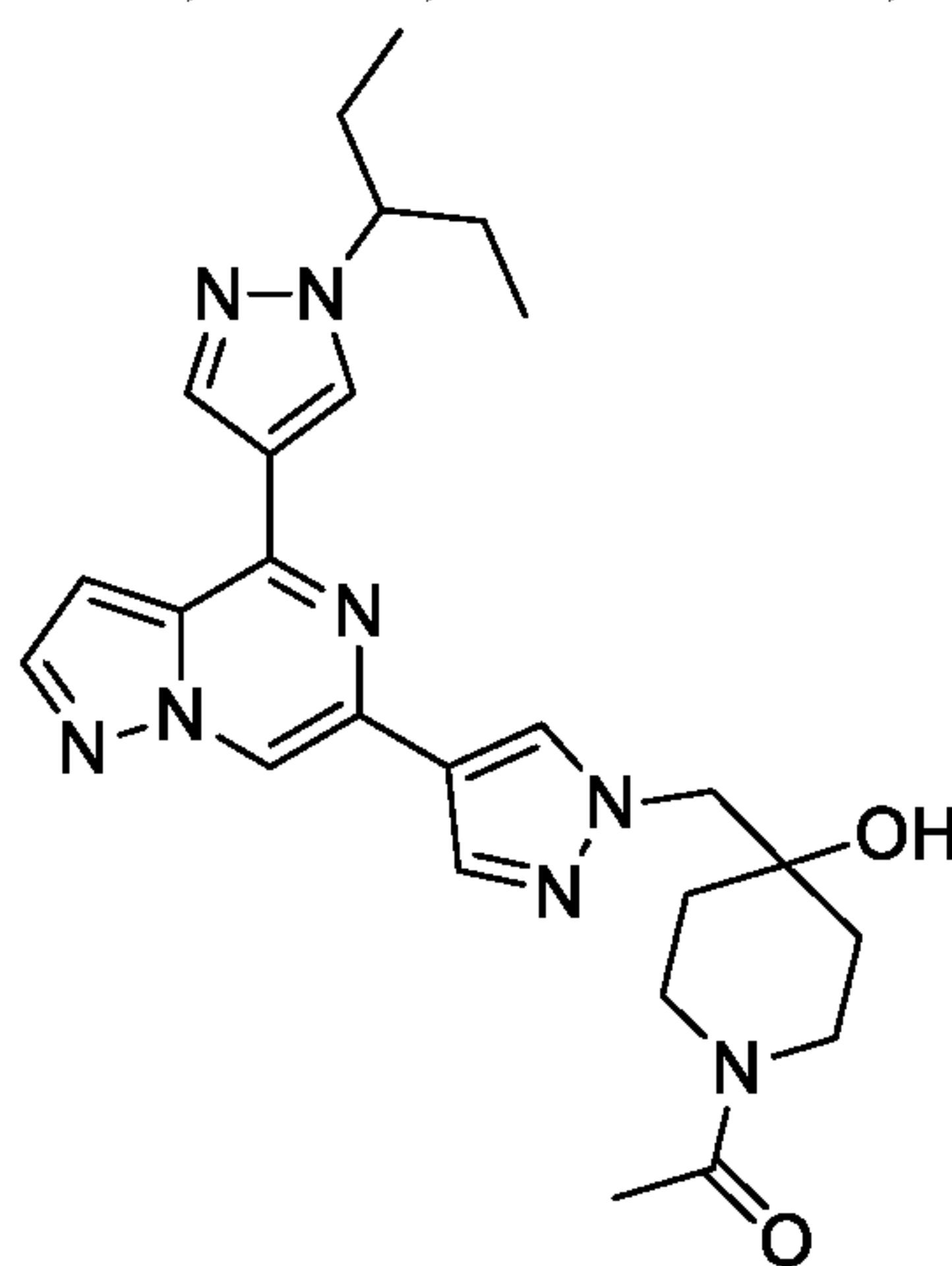
【0355】 步驟 A：在室溫下，在氮氣下向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(80 mg，0.249 mmol)於 1 mL DMF 中之攪拌溶液中添加 NaH (11.9 mg，0.299 mmol) (60%油分散液)。10 分鐘之後，添加 1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(69.0 mg，0.324 mmol)。將反應混合物加熱至 65°C 且攪拌隔夜。用飽和氯化銨溶液(1 mL)淬滅反應混合物且隨後分配在乙酸乙酯與水之間。分離所合併之有機相，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(20%至 80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-羥基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(66 mg，50%

產率)。

【0356】 步驟 B：在 0℃ 下，在開放燒瓶中向 4-羥基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(66 mg, 0.12 mmol)於 1 mL 二氯甲烷中之攪拌溶液中添加 TFA (1 mL)並且將反應混合物攪拌 1 小時。在氮氣流下將反應混合物濃縮至乾燥且在二氯甲烷(15 mL)與 20%碳酸鈉溶液(15 mL)之混合物中將殘餘物攪拌 5 分鐘。分離有機相且用二氯甲烷萃取水相。使所合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(溶離梯度 0%-20%-50% MeOH/CH₂Cl₂+2% NH₄OH)純化殘餘物，且分離產物並濃縮至乾燥。矽膠已溶解於此高甲醇層析溶劑中。使粗產物首先經由含二氯甲烷之紙隨後經由膜式過濾器進行過濾。濃縮之後，分離呈褐色固體狀之 4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-醇(39 mg, 69%產率)。質譜(apci) m/z = 435.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.96 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.93 (dt, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

實例185

1-(4-羥基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮

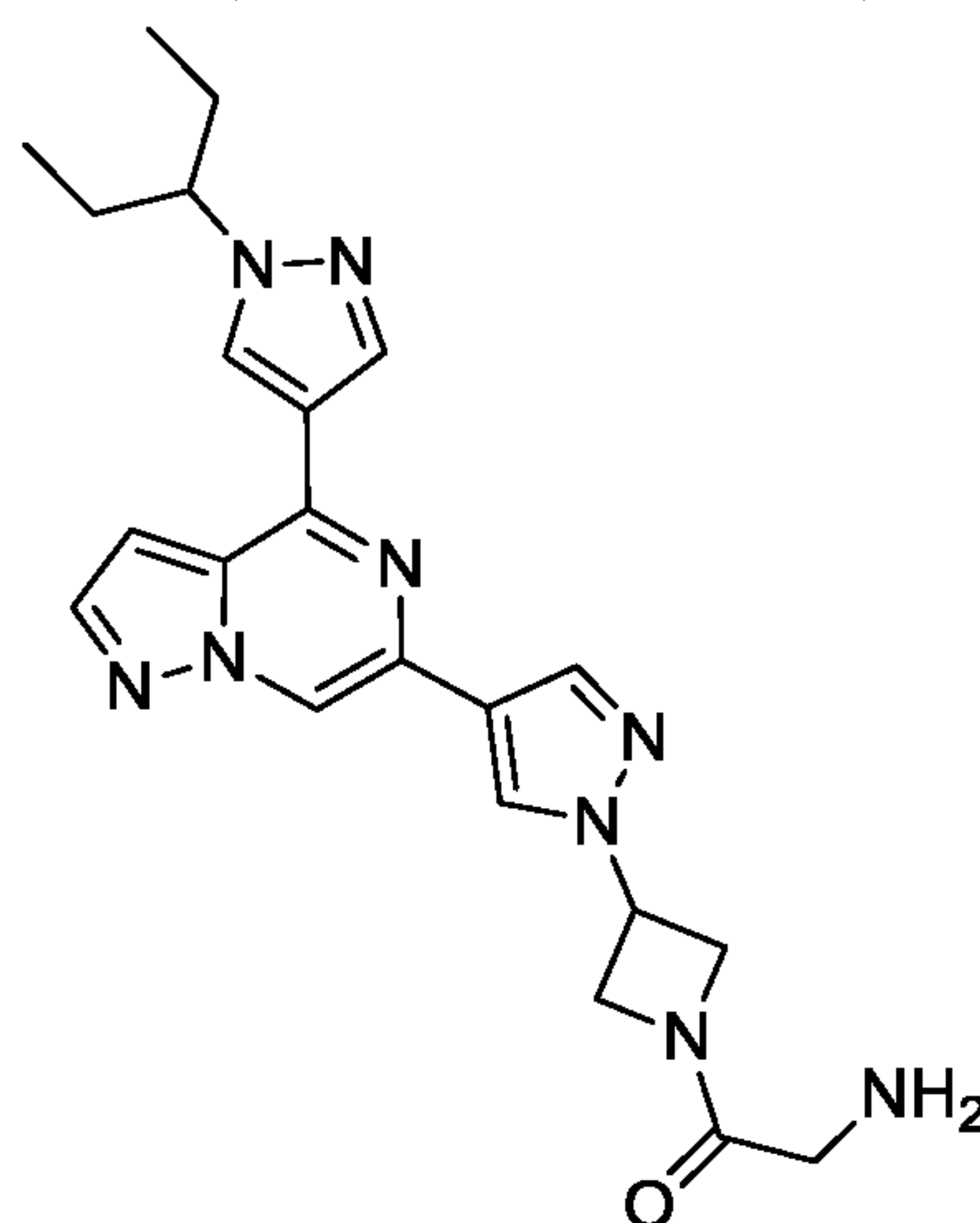


【0357】 在 0℃ 下，向 4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-醇(20 mg, 0.046 mmol)於 460 μL 二噁烷及 460 μL 20%碳酸鈉中之攪拌溶液中添加乙醯氯(4.9 μL, 0.069 mmol)。

1 小時之後，再添加 3 當量乙醯氯。使反應混合物升溫至室溫且再攪拌一小時。使反應混合物分配在乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(0 至 10% 甲醇/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到 1-(4-羥基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(5 mg, 21% 產率)。質譜(apci) $m/z = 477.2$ ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例186

2-胺基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮

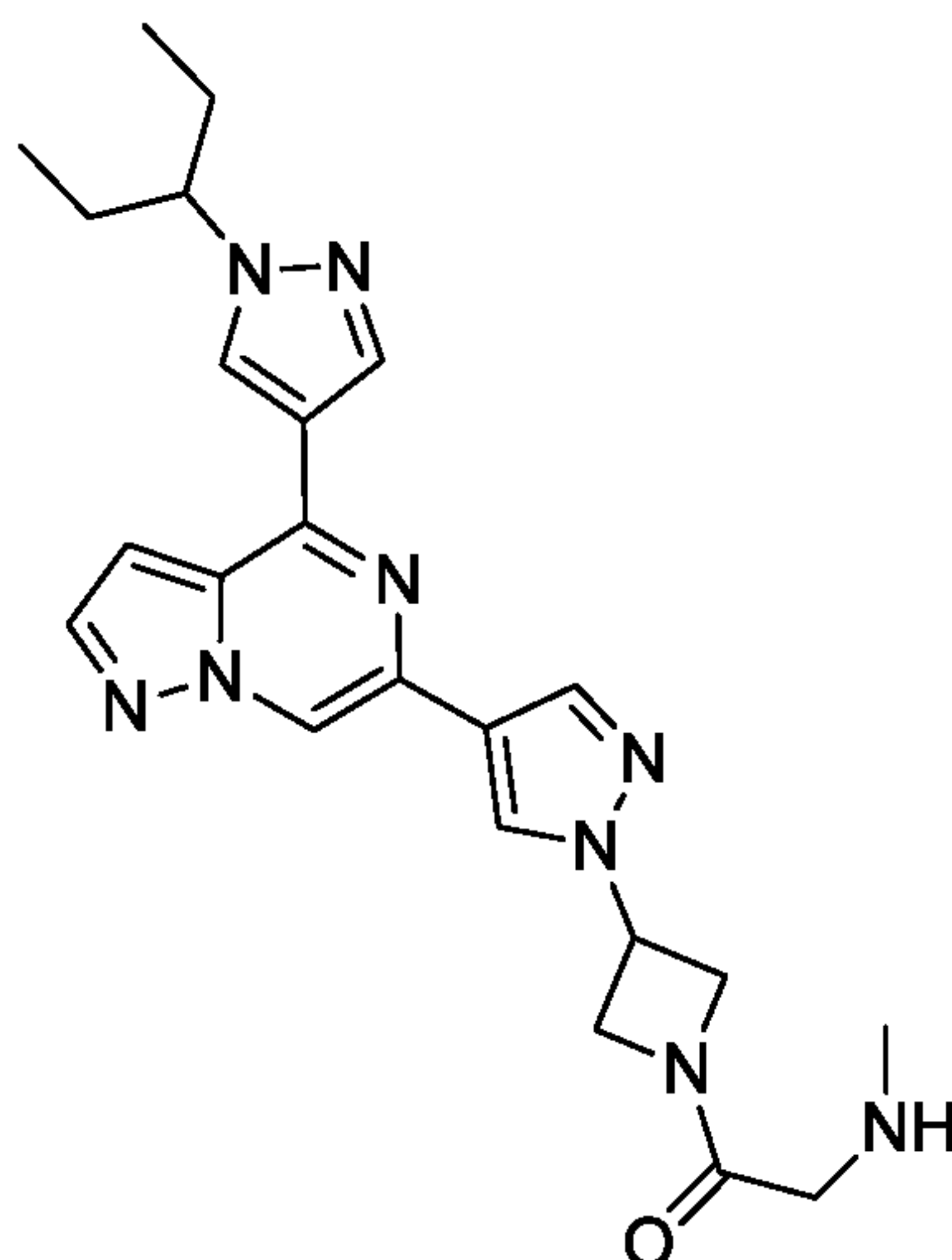


【0358】 將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(75 mg, 0.20 mmol)、 Et_3N (83.3 μL , 0.60 mmol) 及 2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(81.4 mg, 0.30 mmol)置於 CH_2Cl_2 (5 mL)中且攪拌 1 小時。添加水且用 CH_2Cl_2 萃取反應混合物。濃縮所合併之有機層。將殘餘物溶解於 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中且添加 4 N HCl 之二噁烷溶液(2 mL)，且將反應混合物攪拌 2 小時。添加飽和 NaHCO_3 水溶液且用含 10% MeOH 之 CH_2Cl_2 萃取反應混合物。濃縮所合併之有機層。依序經矽膠(0 至 14% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)及藉由逆相(5%至 60%

CH₃CN:水 w/0.1% TFA)純化殘餘物，得到呈 TFA 鹽形式之產物。將 TFA 鹽溶解於含 10% MeOH 之 CH₂Cl₂ 中且添加飽和 NaHCO₃ 水溶液。進行層分離且乾燥有機層，過濾並濃縮，得到 2-胺基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮(20.8 mg，24%產率)。質譜(apci) $m/z = 434.2$ (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例187

2-(甲基胺基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



【0359】 步驟 A：將 6-(1-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(60 mg，0.16 mmol)、Et₃N (66 μ L，0.48 mmol)及 2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(65 mg，0.24 mmol)置於 CH₂Cl₂ (3 mL)中且攪拌 1 小時。添加水且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。合併有機層並濃縮。藉由逆相層析法(C18，10%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物，得到(2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(65 mg，76%產率)。

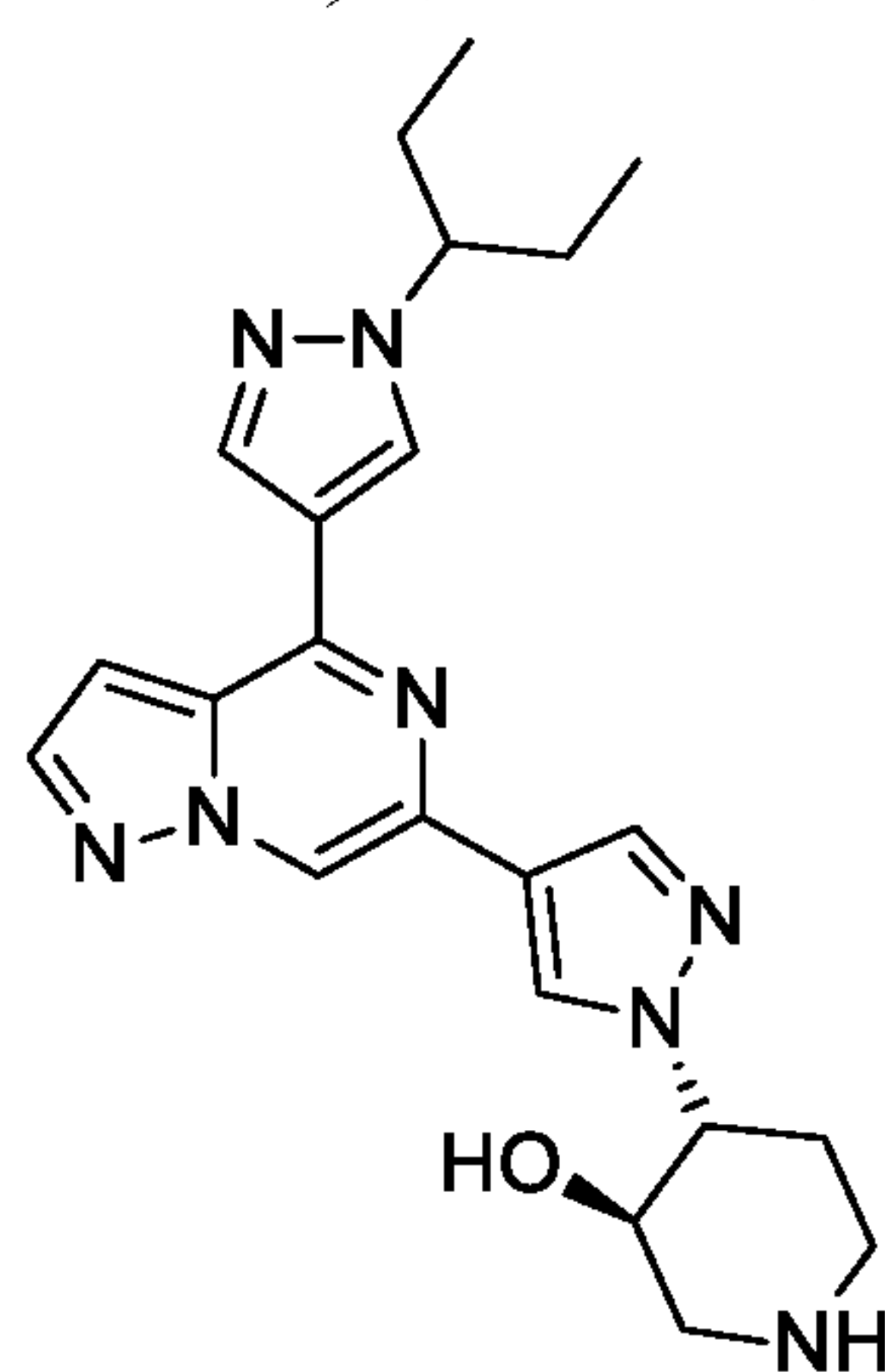
【0360】 步驟 B：將(2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙基)胺基甲酸第三

丁酯(46 mg, 0.086 mmol)溶解於 DMF (2 mL)中且添加 60% NaH (6.9 mg, 0.17 mmol)並攪拌 2 小時。添加 MeI (5.9 μ L, 0.095 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用水淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。用水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相層析法(C18, 10%至 95% CH₃CN/水)純化殘餘物，得到甲基(2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(23 mg, 48.7%產率)。

【0361】 步驟 C：將甲基(2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 0.040 mmol)溶解於 CH₂Cl₂ (1 mL)中且添加 TFA (0.6 mL)並且將反應混合物攪拌 1 小時。濃縮反應混合物且置於高真空下，得到呈黃色發泡體狀之 2-(甲基胺基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)(27 mg, 99%產率)。質譜(apci) m/z = 448.2 (M+H)。

實例188

(3R,4R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-3-醇



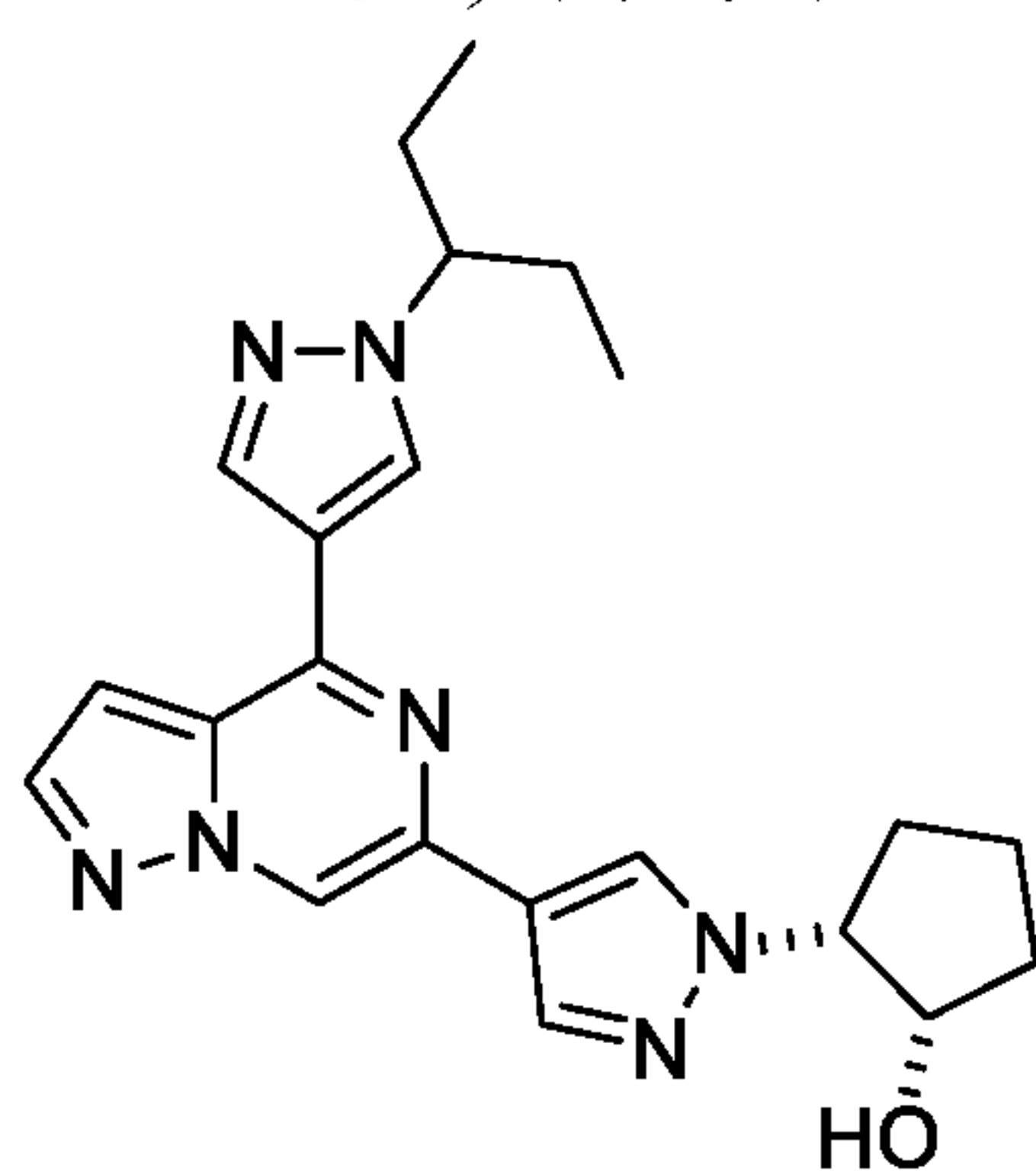
【0362】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.10 g, 0.31 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之漿液中添加 Cs₂CO₃ (0.20 g, 0.62 mmol)及(1R,6S)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸第三丁酯(0.12 g, 0.62 mmol)，並且在 70°C 下將反應混合物加熱隔夜。使反應混合物分配在 EtOAc 與水之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄

乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0%至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 2 個斑點。據測定，上部斑點為(3R,4R)-3-羥基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，31%產率)。

【0363】 步驟 B：向(3R,4R)-3-羥基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.050 g，0.096 mmol)於 CH₂Cl₂ 中之溶液中添加 TFA (達最終濃度 1:1)且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物且與 EtOAc 一起共沸直至形成固體。收集該固體，得到(3R,4R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-3-醇(0.034 g，0.081 mmol，84%產率)。質譜(apci) $m/z = 421.2$ (M+H)。¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.40 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (td, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 12.1, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.67 (td, $J = 12.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.1, 10.0$, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 6H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

實例189

(1S,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇

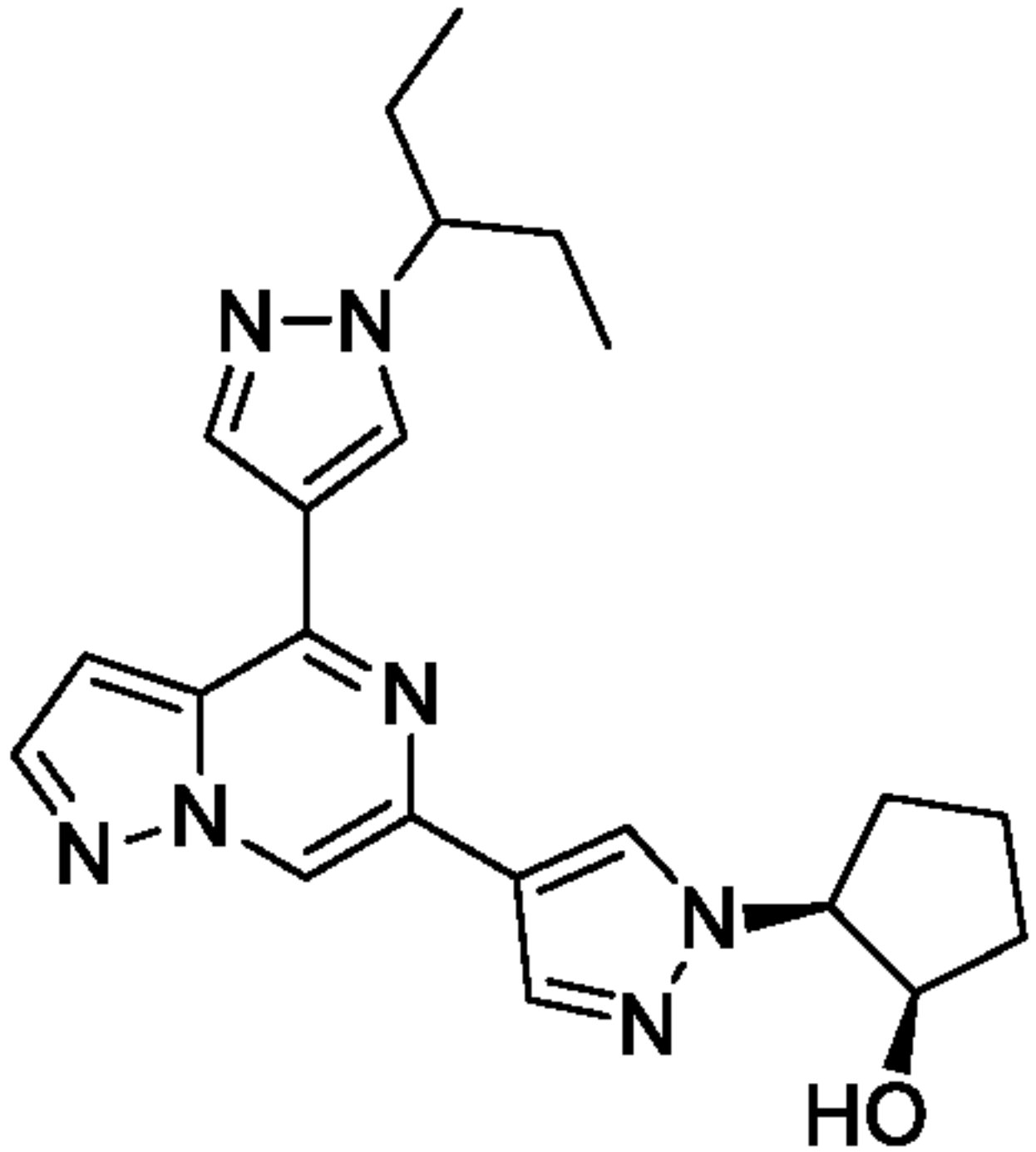


【0364】 步驟 A：在室溫下，在氮氣下向反-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇(90 mg，0.22 mmol)於 2.2 mL THF 中之攪拌溶液中添加 4-硝基苯甲酸(37 mg，0.22 mmol)及 PPh₃ (58 mg，0.22 mmol)。添加偶氮二甲酸二異丙酯(43 μ L，0.22 mmol)且在室

溫下將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至乾燥且經矽膠(0 至 50% EtOAc/己烷)純化粗物質，得到呈外消旋混合物形式之 4-硝基苯甲酸 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊酯。在 Chiral Tech OJ-H 管柱(4.6mm×250 mm 1:1 EtOH/己烷，1 mL/min)上分離外消旋物：峰 A：10.1 min，任意指定為(1S,2R)；及峰 B：14.5 min，任意指定為(1R,2S)。

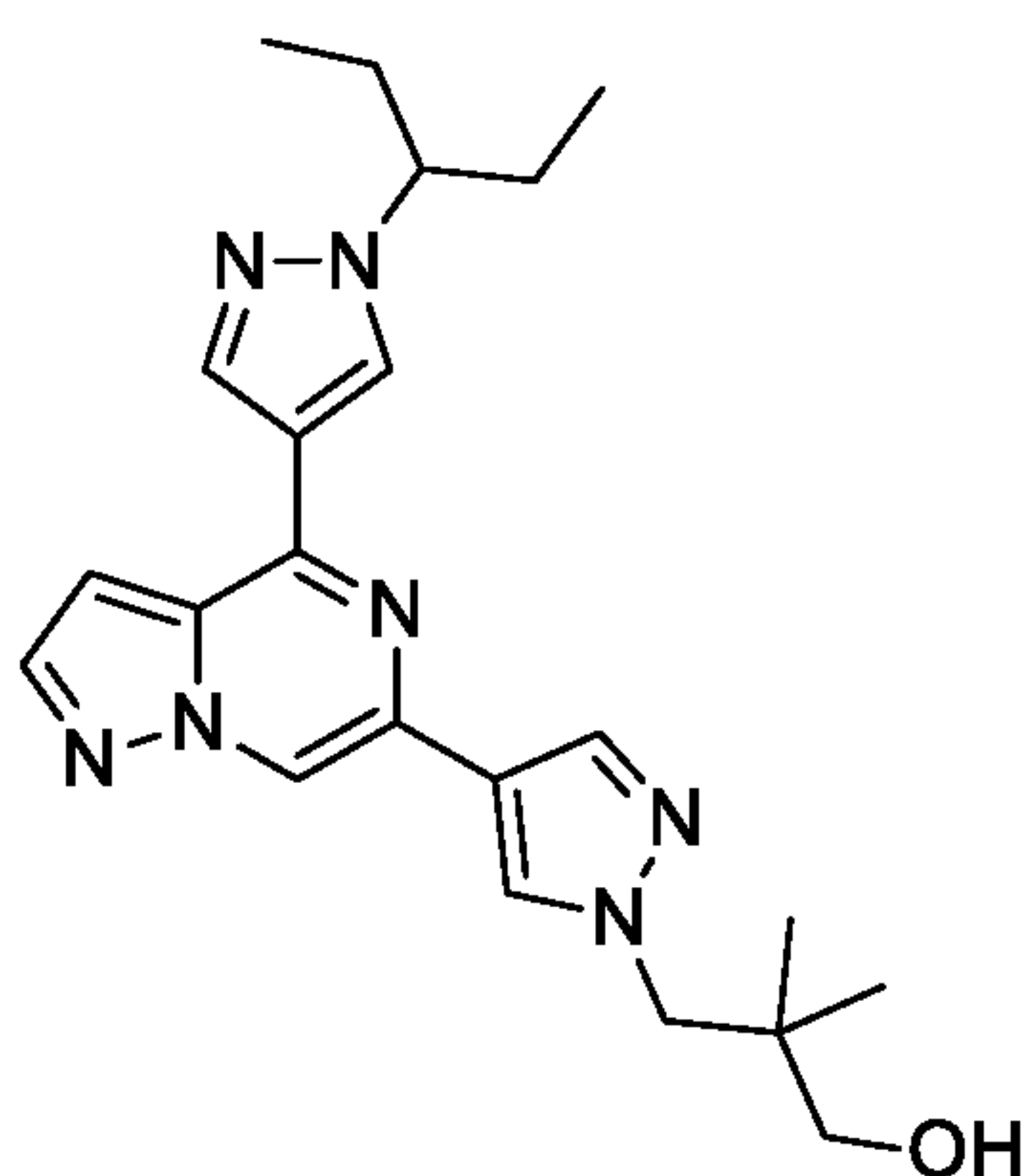
【0365】 步驟 B：在室溫下，在氮氣下向(1S,2R)-4-硝基苯甲酸 2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊酯(26 mg，0.0469 mmol) [得自前一反應之峰 A]於 1 mL 甲醇中之攪拌溶液中添加 2 M K₂CO₃ 水溶液(70.3 μL，0.141 mmol)，並且將反應混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且在攪拌下分配在乙酸乙酯與水之間。進行層分離，且用鹽水萃取有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈澄清油狀之(1S,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇(峰 A) (17 mg，85%產率)。質譜(apci) m/z = 406.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

【0366】 根據針對實例 189 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
190	 (分離之「峰 B」)	(1R,2S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇	質 譜 (apci) m/z = 406.2 (M+H)

實例191

2,2-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

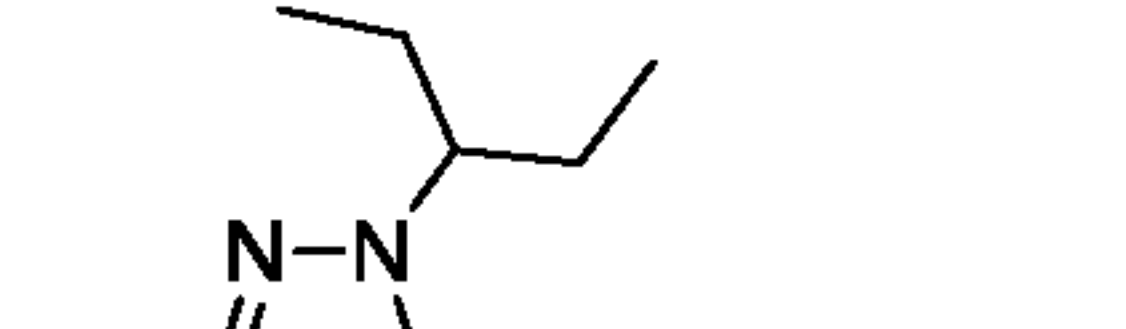


【0367】 步驟 A：向 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(50 mg，0.16 mmol)及 2,2-二甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)丙酸甲酯(65 mg，0.31 mmol)於 DMA (2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(101 mg，0.31 mmol)。在 100℃下在旋帽小瓶中將混合物攪拌隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間且用 EtOAc (2×10 mL)萃取水層。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色發泡體狀之 2,2-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(42 mg，62%產率)。

【0368】 步驟 B：在 0℃下向 2,2-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(42 mg，0.10 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(100 mg，2.65 mmol)。允許反應混合物緩慢升溫至室溫隔夜。用飽和 NH₄Cl 水溶液(10 mL)處理反應混合物且攪拌 10 分鐘，隨後用 CH₂Cl₂ 萃取。用鹽水(5 mL)洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。經矽膠(20%丙酮/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈無色玻璃狀之 2,2-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(25.5 mg，65%產率)。質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)。
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

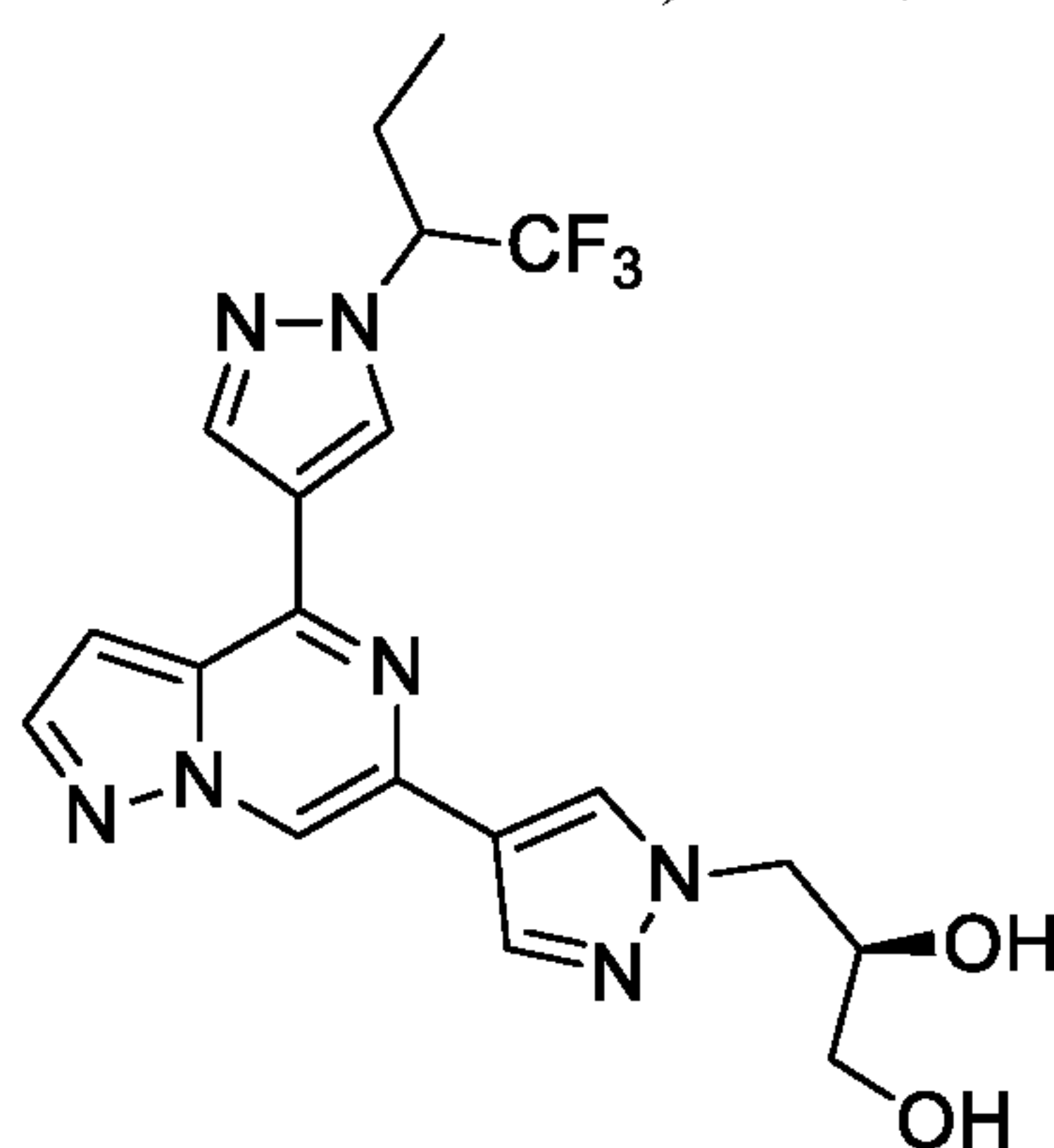
【0369】 根據針對實例 191 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
----	----	----	----

192		(1-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丙基)甲醇	質譜 (apci) m/z = 406.3 (M+H)
-----	---	--	-------------------------------

實例193

(2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0370】 步驟 A：將 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(250 mg, 0.67 mmol)及甲磺酸 1,1,1-三氟丁-2-基酯(208 mg, 1.0 mmol)於 DMA (5 mL)中之溶液用碳酸鉍(439 mg, 1.35 mmol)處理，隨後在密封管中在 80℃下攪拌隔夜。再用 200 mg 甲磺酸 1,1,1-三氟丁-2-基酯處理反應混合物且在 80℃下攪拌。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間且用 EtOAc 萃取水層。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%丙酮/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈淺黃色膠狀之 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶。

【0371】 步驟 B:將 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嗪(29 mg, 0.06 mmol)用 TFA (1 mL)處理且在 60℃下攪拌隔夜。濃縮混合物，隨後分配在 CH₂Cl₂ 與 1 N NaOH 之間。用 CH₂Cl₂ 萃取水相且用鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(2.5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并

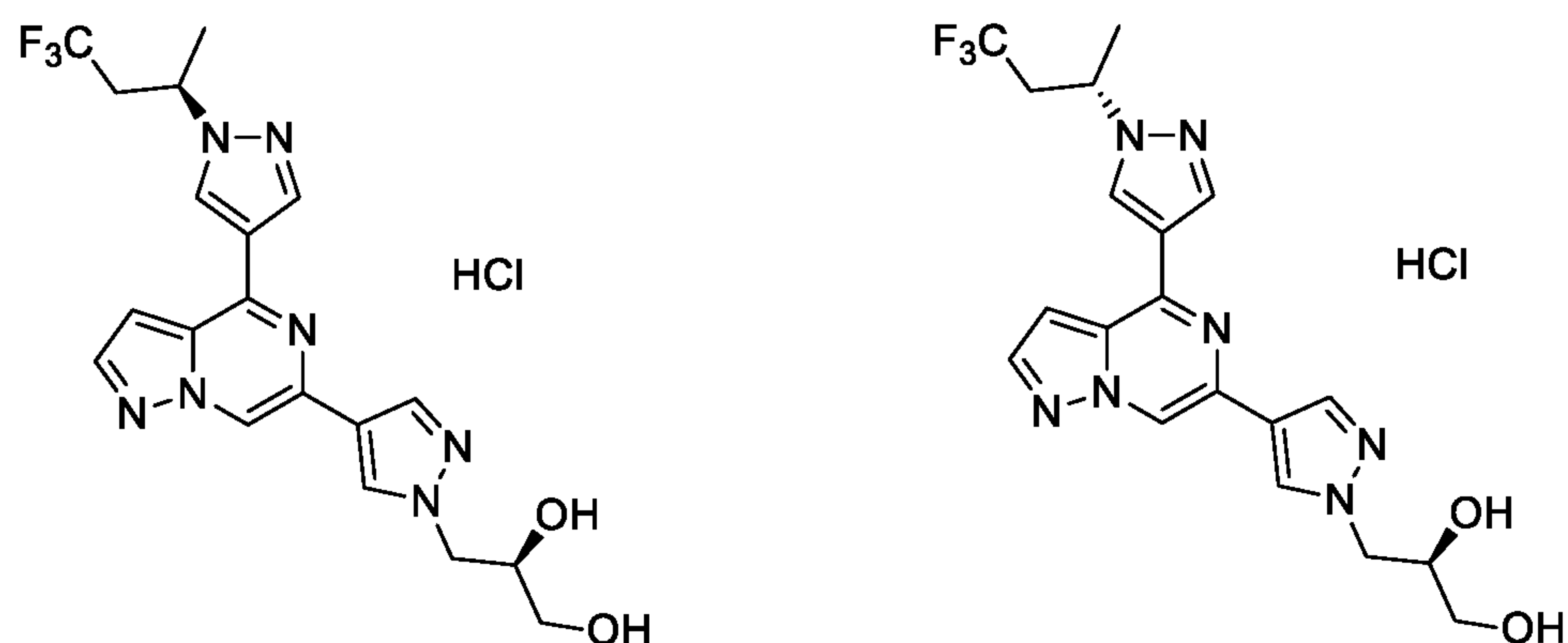
[1,5-a]吡啶(12 mg, 55%產率)。

【0372】 步驟 C：向 6-(1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(12 mg, 0.03 mmol)於 DMA (1 mL)中之溶液中依序添加(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(9 μ L, 0.07 mmol)及碳酸鉀(22 mg, 0.07 mmol)。在 70°C 下將反應混合物攪拌隔夜。再添加(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(50 μ L)且在 70°C 下將反應混合物攪拌隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間且用 EtOAc 萃取水層。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%丙酮/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到呈無色玻璃狀之 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(8 mg, 50.6%產率)。

【0373】 步驟 D：將 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(8 mg, 0.02 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中且添加濃 HCl (1 滴)。在 60°C 下將反應混合物攪拌 2 小時。濃縮經冷卻之反應混合物，且分配在 2 N NaOH 與 CH_2Cl_2 之間。用 CH_2Cl_2 萃取水層且用鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之(2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(4.7 mg, 64%產率)。質譜(apci) $m/z = 436.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例194及實例195

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽及(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽



【0374】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(60 mg, 0.159 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑(55.8 mg, 0.183 mmol)、Pd₂dba₃ (14.6 mg, 0.0159 mmol)、XPHOS (15.2 mg, 0.0319 mmol)於 2M K₂CO₃ (239 μL, 0.478 mmol)及二噁烷(797 μL, 0.159 mmol)中之混合物用氮氣進行脫氣且加熱至 80℃隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 50% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(60 mg, 78.1%產率)。

【0375】 步驟 B：6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(60 mg, 0.12 mmol)於 TFA (1246 μL, 0.12 mmol)中之溶液。添加三氟甲磺酸(11 μL, 0.12 mmol)且在 80℃下將反應混合物加熱 24 小時。濃縮反應混合物且不經純化即進行下一步驟。

【0376】 步驟 C：將 6-(1H-吡唑-4-基)-4-(1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(60 mg, 0.166 mmol)溶解於 DMF (0.8 mL)中且添加 Cs₂CO₃ (108 mg, 0.332 mmol)及(S)-(-)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(27.5 mg, 0.183 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠純化殘餘物，得到呈非對映異構混合物形式之 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶。

【0377】 步驟 D：藉由 Chiral Tech IA 管柱達成步驟 C 中所製備之混

合物之非對映異構分離，用 30% EtOH/己烷溶離，得到 2 個峰：6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-((R)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(第一溶離峰)及 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(第二溶離峰)。任意指定絕對立體化學。

【0378】 步驟 E：將步驟 D 中所分離之經純化非對映異構體分別溶解於 MeOH (1 mL)中且用 20 μL 濃 HCl 處理 4 小時。濃縮溶液，分別得到 (R)-3-(4-(4-(1-((R)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽(峰 A) (6.2 mg，65%產率)；質譜(apci) m/z = 436.1 (M+H)；及(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽(峰 B) (5.5 mg，72%產率)。質譜(apci) m/z = 436.1 (M+H)。

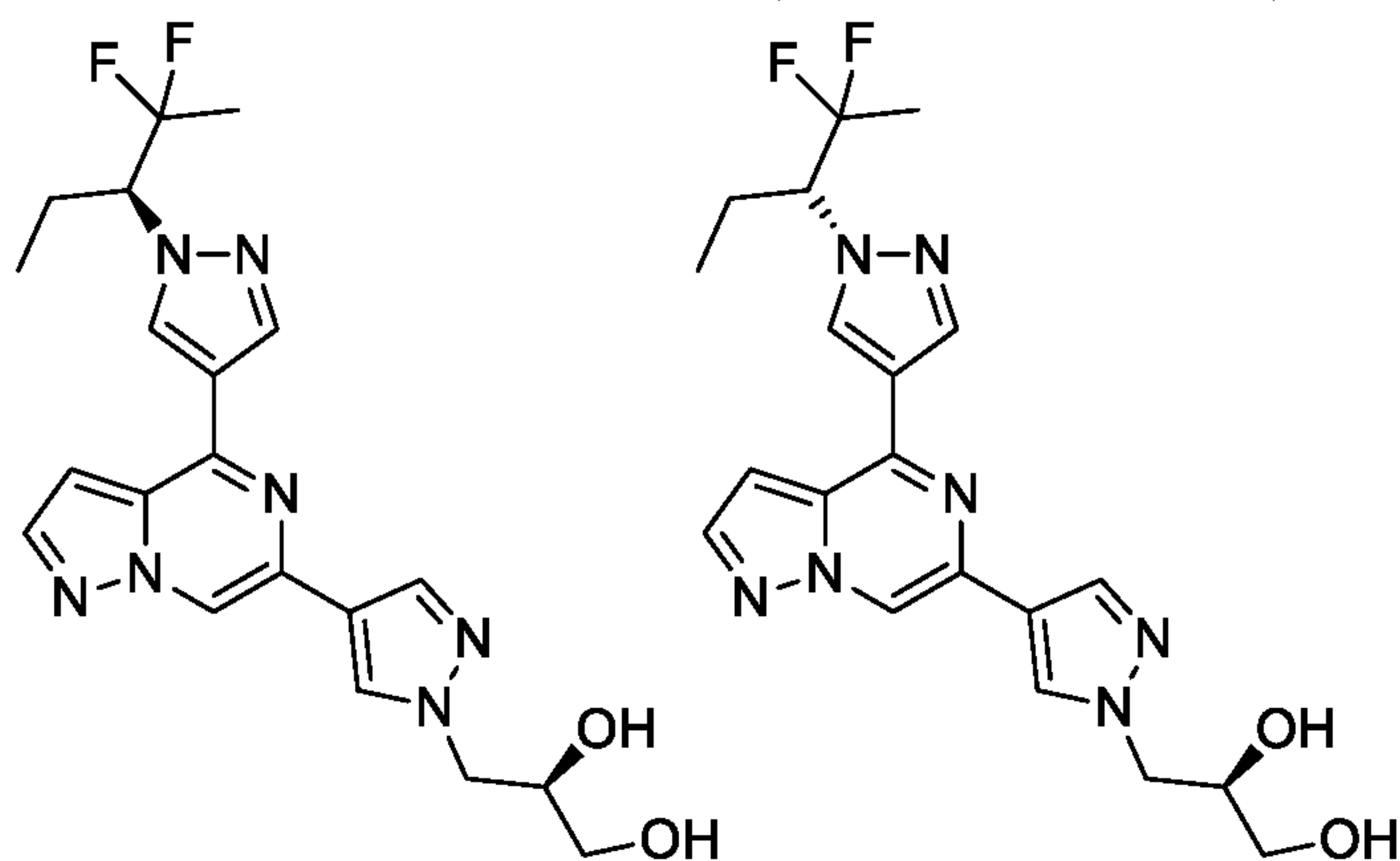
【0379】 根據針對實例 194 及 195 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
196	 (分離之「峰 A」)	(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丁基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)
197	 (分離之「峰 B」)	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丁基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)

實例198及實例199

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇及(R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇



【0380】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(500 mg, 1.33 mmol)、3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)戊-2-酮(481 mg, 1.73 mmol)、Pd₂dba₃ (122 mg, 0.133 mmol)、XPHOS (127 mg, 0.266 mmol)於 2 M K₂CO₃ (1993 μ L, 3.99 mmol)及二噁烷(6645 μ L, 1.33 mmol)中之混合物用氮氣進行脫氣且在 80°C 下加熱隔夜。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 3-(4-(6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)戊-2-酮。

【0381】 步驟 B：在 0°C 下，在特夫綸瓶(50 mL)中向 3-(4-(6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)戊-2-酮(350 mg, 0.768 mmol)於 CH₂Cl₂ (3842 μ L, 0.768 mmol)中之溶液中添加三氟化二乙胺基硫(DAST) (305 μ L, 2.31 mmol)並且將所得混合物加熱至 40°C 後維持 3 小時。將反應混合物轉移至玻璃圓底燒瓶中並濃縮。經矽膠(0 至 5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 4-(1-(2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(300 mg, 82%產率)。

【0382】 步驟 C：將 4-(1-(2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(60 mg, 0.125 mmol)在含三氟甲磺酸(100 μ L)之 TFA (2 mL)中加熱至 50°C 後維持 2 小時。濃縮反應混合

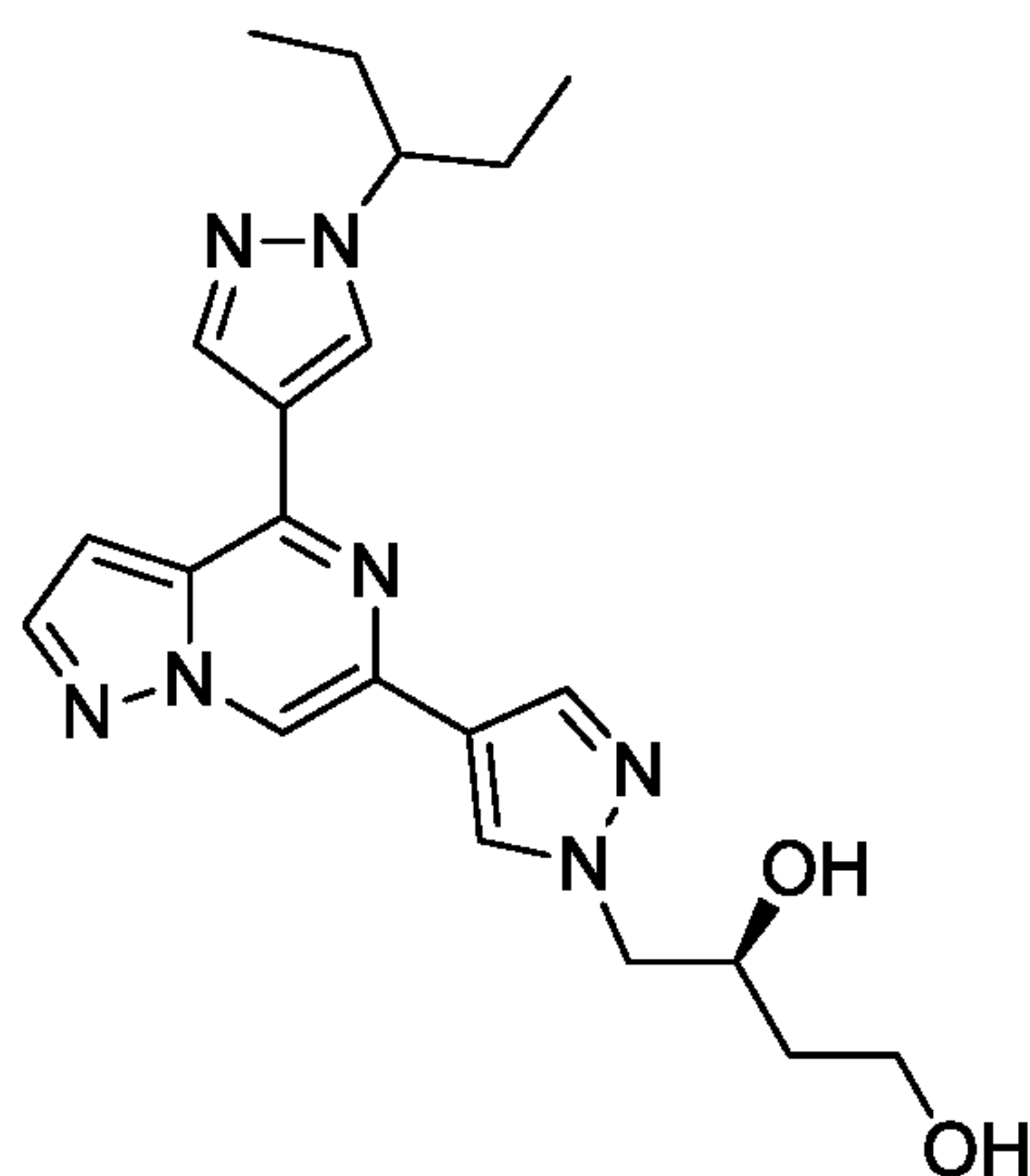
物且不經純化即用於下一步驟中。

【0383】 步驟 D：在 60℃ 下將 4-(1-(2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(50 mg, 0.140 mmol)、(S)-(-)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(28.7 μ L, 0.210 mmol)、Cs₂CO₃ (137 mg, 0.420 mmol)於 DMF (0.7 mL)中之懸浮液加熱 3 天。使反應混合物分配在水與 EtOAc 之間，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠純化殘餘物，得到呈非對映異構混合物形式之(2R)-3-(4-(4-(1-(2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(22 mg, 36%產率)。

【0384】 步驟 E：藉由手性層析法(Chiral Tech IA 管柱，4.6 mm×250 mm，5 微米，25% EtOH/己烷，1 mL/min)分離步驟 D 中所製備之非對映異構體。任意指定所分離之化合物的絕對手性。峰 A：7 mg；滯留時間= 16.7 min；質譜(apci) m/z = 432.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.17 (五重峰, J = 4.9 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。峰 B：6 mg；滯留時間 = 18.1 min 滯留時間；質譜(apci) m/z = 432.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (五重峰, J = 4.7 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例 200

(S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇



【0385】 步驟 A：向固體 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.40 g, 1.2 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.81 g, 2.5 mmol)中添加 DMF (5 mL)，隨後添加 4-(氯甲基)-1,3-二噁烷(0.34 g, 2.5 mmol)，且在 80 °C 下將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物傾入水中且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到 6-(1-((1,3-二氧陸園-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.4 g, 0.95 mmol, 76%產率)。

【0386】 步驟 B：向 6-(1-((1,3-二氧陸園-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.4 g, 0.9 mmol)中添加含 5 M HCl 之異丙醇，並且將反應混合物加熱至 80 °C 隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與 1 N NaOH 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化該物質且自 CH_3CN 中沈澱，得到 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇(0.2 g, 0.5 mmol, 51%產率)。

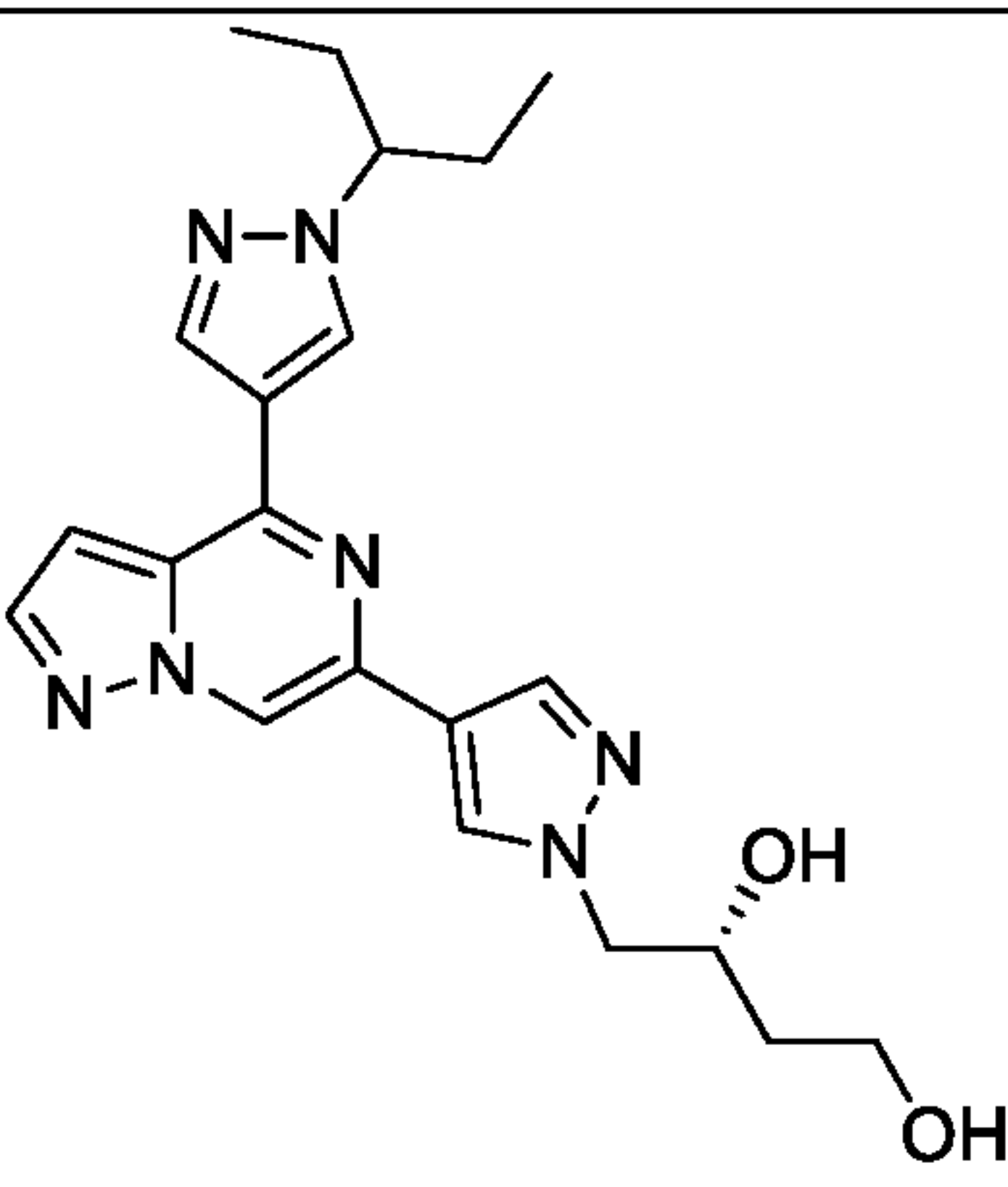
【0387】 步驟 C：向 4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇(0.187 g, 0.457 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中添加 1H-咪唑(0.124 g, 1.83 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(0.206 g, 1.37 mmol)，並且將反應混合物攪拌隔夜。用 1 N HCl、鹽水洗滌反應混合物，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 50% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化該物質，得到呈對映異構體混合物形式之 6-(1-(2,4-雙((第三丁基二甲基

矽烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.10 g, 0.157 mmol, 34.3%產率)。

【0388】 步驟 D：藉由手性層析法(Chiral Tech AS-H 管柱，4.6 mm×250 mm，5 微米，15% EtOH/己烷，1 mL/min)分離步驟 C 中所製備之對映異構體。峰 A，5.6 min 滯留時間。峰 B，6.9 min 滯留時間。峰 A 任意指定為(S)-6-(1-(2,4-雙((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶。

【0389】 步驟 E：向(S)-6-(1-(2,4-雙((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.010 g，0.016 mmol)中添加含 5 M HCl 之異丙醇，並且將反應混合物加熱至 60℃後維持 2 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與鹼性水之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0%至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,3-二醇(峰 A) (0.0041 g，0.010 mmol，64%產率)。質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).7.98 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.31 (dd, *J* = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.06-1.85 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

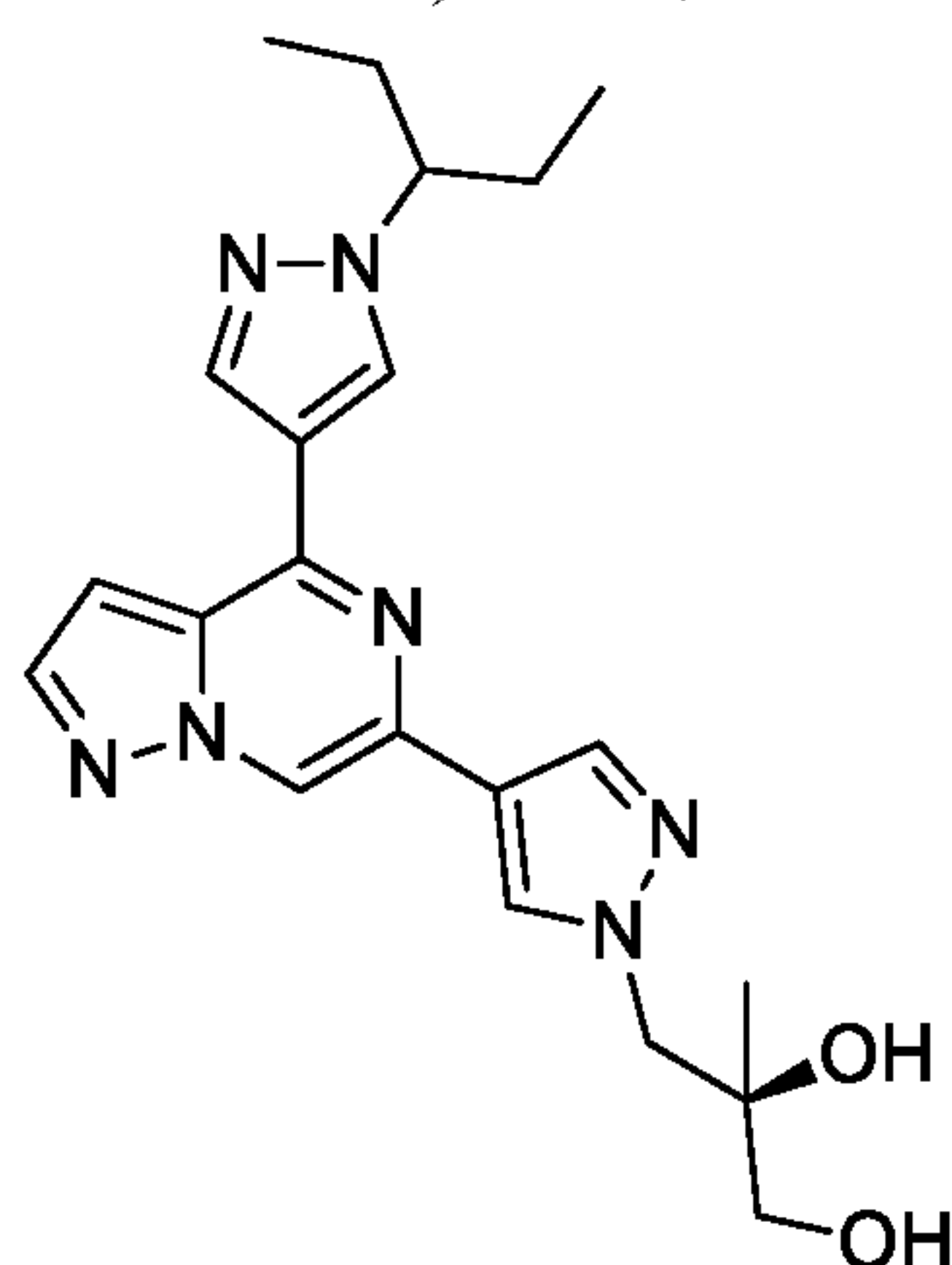
【0390】 根據針對實例 200 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
201	 (分離之「峰 B」)	(R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)

實例 202

(R)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-

吡啶-1-基)丙-1,2-二醇



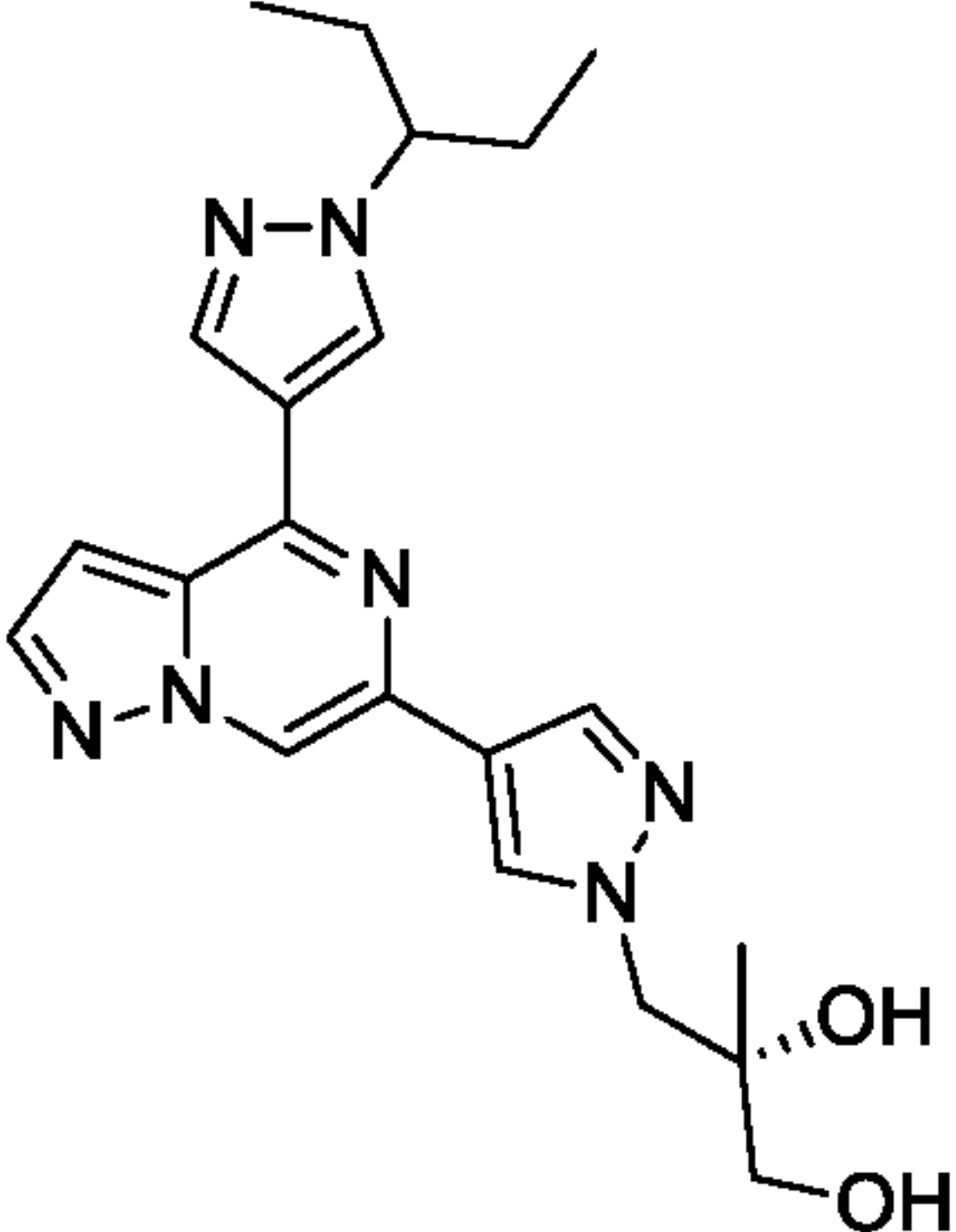
【0391】 步驟 A：將 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(250 mg, 0.778 mmol)、Cs₂CO₃ (760 mg, 2.33 mmol)及甲磺酸(2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲酯(174 mg, 0.778 mmol)置於 DMF (8 mL)中且加熱至 70℃後維持 18 小時。添加水且用 EtOAc 萃取反應混合物。合併有機層且用水洗滌。濃縮有機層且經矽膠(0 至 60 EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈異構體混合物形式之 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(325 mg, 0.723 mmol, 92.9%產率)。

【0392】 步驟 B：藉由手性層析法在 Chiral Tech IA 管柱上(4.6 mm×250 mm, 5 微米)純化 4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(325 mg, 0.723 mmol)，用 20% EtOH:80%己烷以 1 mL/min 溶離。峰 A (14.9 min)，任意指定為 R 異構體；及峰 B (20.9 min)，任意指定為 S 異構體。

【0393】 步驟 C：向(R)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2,2,4-三甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(107 mg, 0.238 mmol)[得自前一步驟之峰 A]於 5 mL 異丙醇中之溶液中添加 6 滴 HCl，並且在 70℃下將反應混合物攪拌 1 小時。濃縮反應混合物且溶解於 CH₂Cl₂ 中。添加飽和碳酸氫鹽且用 CH₂Cl₂ 萃取反應混合物。合併有機層並濃縮。經矽膠(0%至 9% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到(R)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(峰 A) (73.9 mg, 0.180 mmol, 75.8%產率)。質譜(apci) m/z = 410.2 (M+H)。¹H

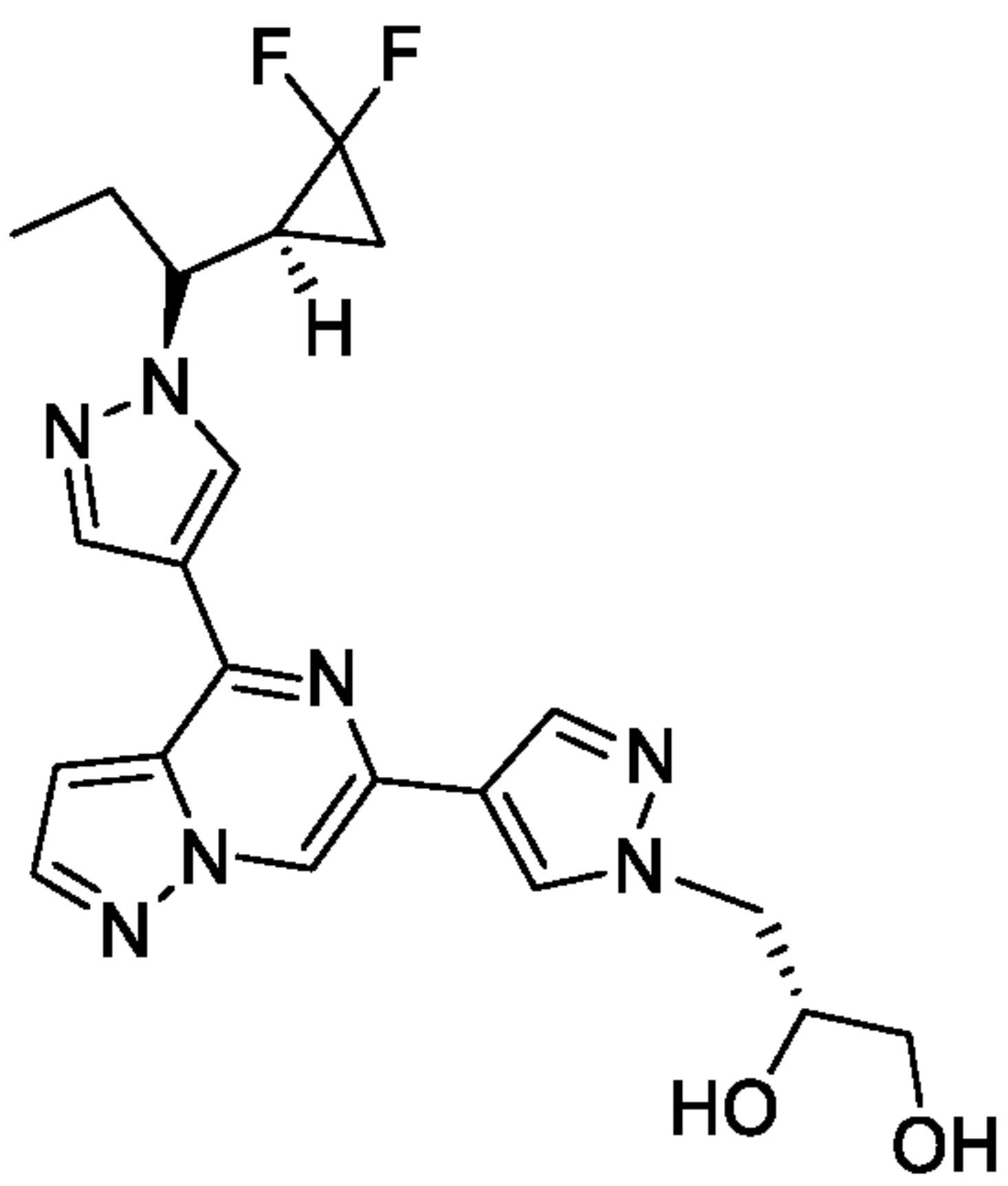
NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

【0394】 根據針對實例 202 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
203	 (分離之「峰 B」)	(S)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(1,2-二羥丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) <i>m/z</i> = 410.2 (M+H)

實例 204

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0395】 步驟 A：將配備有攪拌棒之壓力管中裝入 4-氯-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.100 g，0.455 mmol)及 3 mL 二噁烷。向此中添加 1-(1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.284 g，0.911 mmol，2 mL，於二噁烷中)、Pd₂dba₃ (0.0417 g，0.0455 mmol)、XPhos (0.0868 g，0.182 mmol)及 K₂CO₃ (0.911 mL，1.82 mmol，2 M)。密封該管且升溫至 100℃後維持 16 小時。使混合物分配在水與 EtOAc 之間且經由 GF/F 濾紙過濾。用 EtOAc 萃取濾液，且使所合併之有機萃取物

經硫酸鈉乾燥並且在減壓下濃縮。經矽膠(EtOAc)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之 4-(1-(1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(52 mg, 31%產率)。

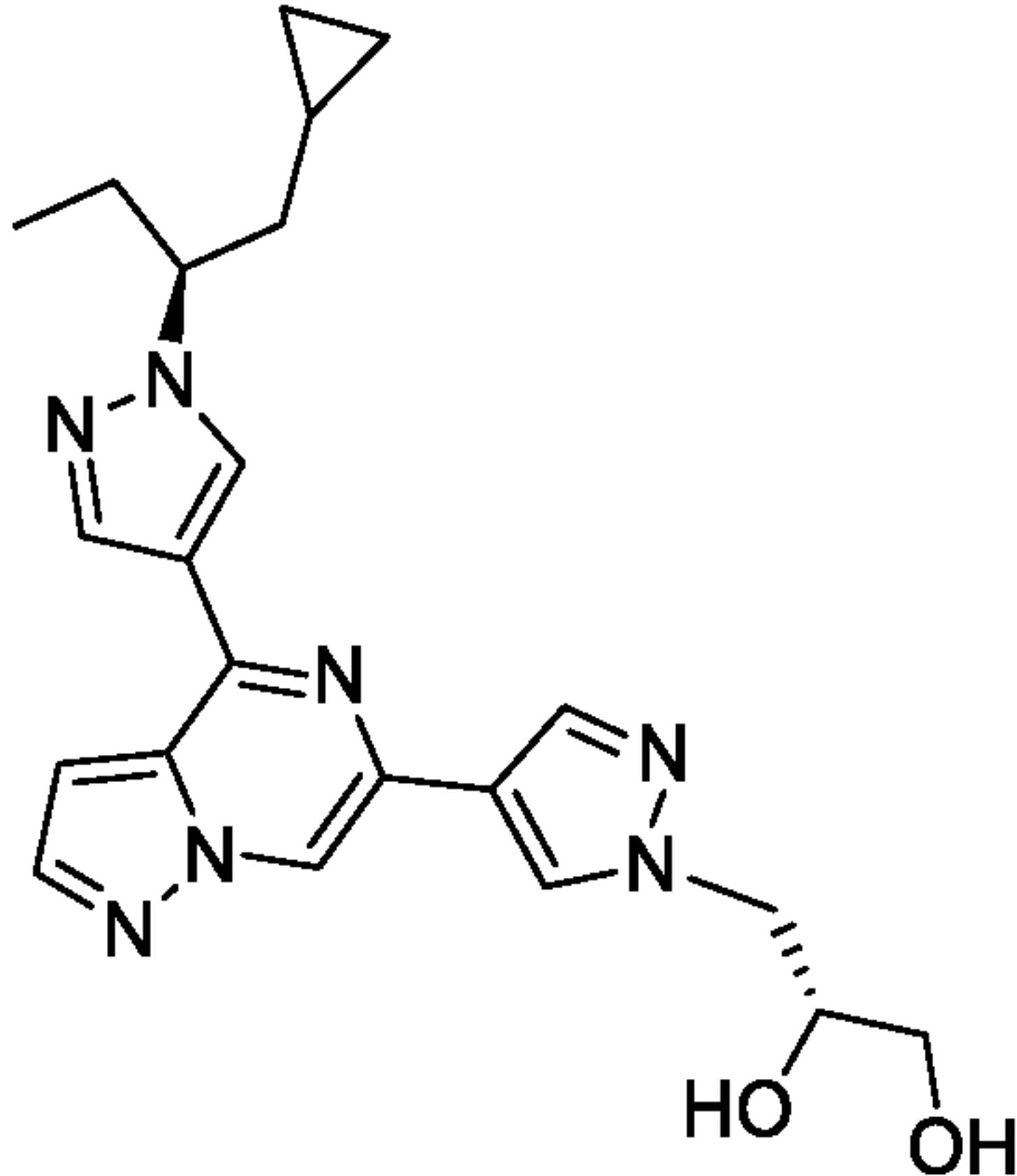
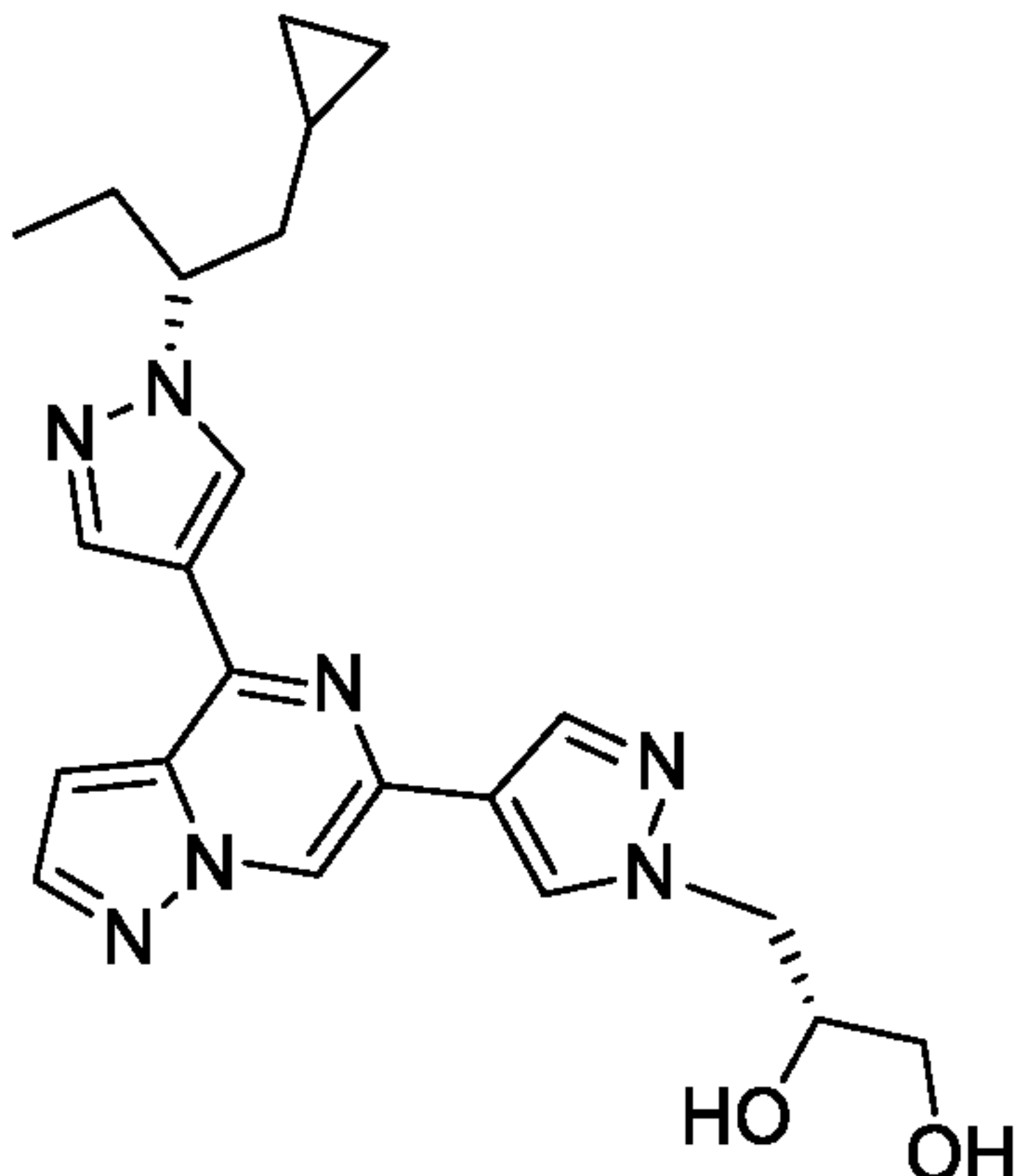
【0396】 步驟 B：將配備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入 4-(1-(1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.052 g, 0.141 mmol)、2 mL DMA 及碳酸鉍(0.138 g, 0.422 mmol)。向此中添加(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (0.042 g, 0.282 mmol) 且使反應混合物升溫至 70℃後維持 6 小時。用水稀釋反應混合物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。經矽膠(EtOAc)純化殘餘物，得到 35 mg 呈非對映異構體混合物形式之產物。

【0397】 步驟 C：藉由手性層析法(Chiral Tech OJ-H, 2.1 cm×250 mm, 20% EtOH/己烷, 24 mL/min)分離步驟 B 中所製備之非對映異構體，得到 2 個峰，任意指定其手性。峰 A (滯留時間= 16 min)，任意指定為 4-(1-((1R)-1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；及峰 B (滯留時間= 20 min)，任意指定為 4-(1-((1R)-1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶。

【0398】 步驟 X：將微波反應管中裝入 4-(1-((1R)-1-(2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.012 mg, 0.025 mmol) [得自前一步驟之峰 A]及異丙醇(1 mL)。向此中添加數滴濃 HCl。密封該管且使反應混合物升溫至 60℃後維持 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物並且將粗物質溶解於 25%異丙醇/CH₂Cl₂ 及 10% K₂CO₃ 水溶液中。用 25%異丙醇/CH₂Cl₂ 萃取混合物，且使所合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(「峰 A」) (7 mg, 64%產率)。質譜(apci) m/z = 444.2 (M+H)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H),

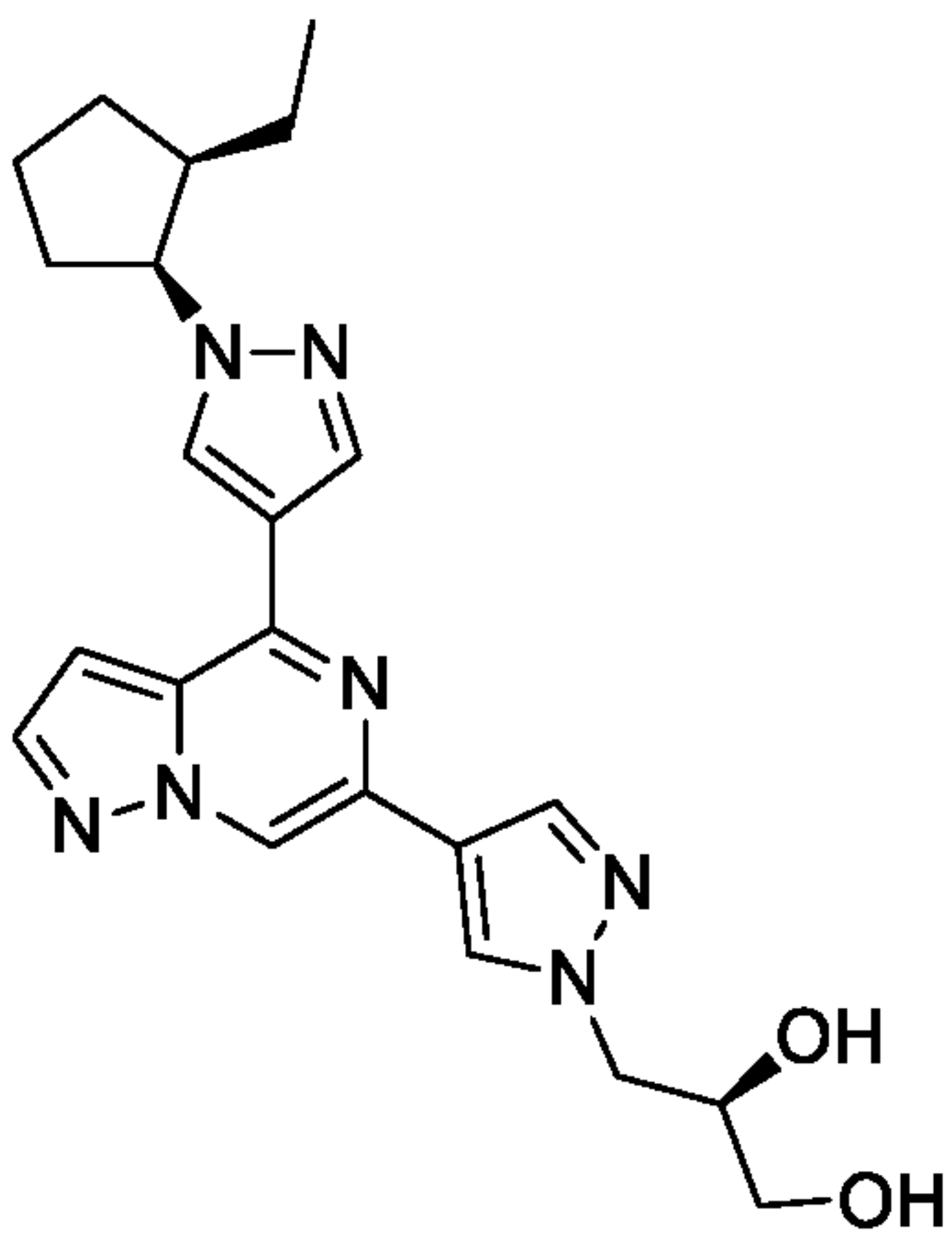
8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.38-2.13 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0399】 根據針對實例 204 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
205	 (分離之「峰 A」)	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丙基丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) <i>m/z</i> = 422.2 (M+H)
206	 (分離之「峰 B」)	(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) <i>m/z</i> = 422.2 (M+H)

實例 207

(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0400】 步驟 A：在 8 mL DMF 中合併 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(1.72 g, 8.84 mmol)、甲磺酸 1-環丁基丙酯(1.7 g, 8.84 mmol)及 Cs_2CO_3 (3.02 g, 9.28 mmol)，且用氬氣將反應混合物鼓泡 5 分鐘，隨後密封容器且加熱至 100°C 經週末。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉中且用 EtOAc 萃取。用 1:1 碳酸氫鹽:水及鹽水洗滌所合併之有機層，且用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法純化粗物質，用 3%丙酮/ CH_2Cl_2 進行溶離，得到 1-(1-環丁基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 and 1-(反-2-乙基環戊基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (0.353 g, 14%產率)。

【0401】 步驟 B：在 5 mL THF 中合併 1-(1-環丁基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶與 1-(反-2-乙基環戊基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(0.353 g, 1.22 mmol)之混合物。添加 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(0.458 g, 1.22 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0557 g, 0.0608 mmol)及 XPhos (0.116 g, 0.243 mmol)且用氬氣將反應混合物鼓泡 2 分鐘。添加 K_2CO_3 (2.43 mL, 4.87 mmol)且將反應混合物再鼓泡 3 分鐘，隨後密封容器並加熱至 70°C 隔夜。用 EtOAc (30 mL)及 10 mL 水稀釋反應混合物，且收集有機層並且經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。依序經矽膠(20%丙酮/ CH_2Cl_2)及逆相層析法(C18, 5%至 95% CH_3CN /水)純化殘餘物，得到 4-(1-(2-乙基環戊基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.150 g, 0.321 mmol, 26.4%產率)。

【0402】 步驟 C：將 4-(1-(2-乙基環戊基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.150 g, 0.321 mmol)溶解於 1 mL TFA 中並且將反應混合物加熱至 80°C 隔夜，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 1 M NaOH 中且用 EtOAc 萃取。用鹽水(10 mL)洗滌所合併之有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下移除，得到呈外消旋混合物形式之 4-(1-(2-乙基環戊基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶。

【0403】 步驟 D：藉由手性層析法(Chiral Tech OD-H, 4.6 cm×250 mm，

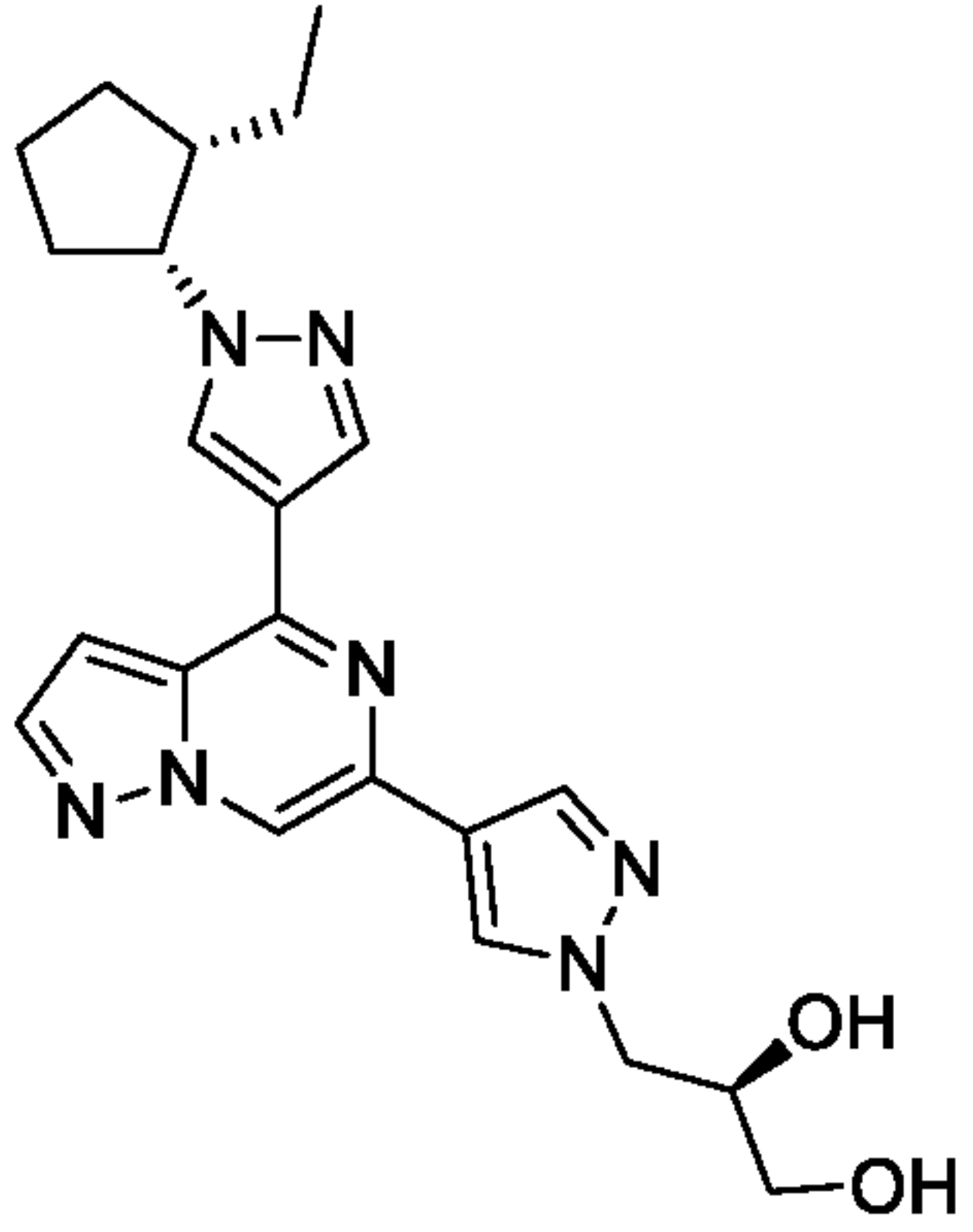
5 微米，10% EtOH/己烷，1 mL/min)純化步驟 C 中所製備之外消旋混合物，得到兩個峰，任意進行指定。峰 A (滯留時間= 14.4 min)：4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶，及峰 B (滯留時間= 17.1 min)：4-(1-((1R,2S)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶。

【0404】 步驟 E：向 4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(7 mg，0.02 mmol)於 DMA (0.5 mL)中之溶液中依序添加(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (14 μL，0.10 mmol)及碳酸鉍(13 mg，0.04 mmol)。在密封旋蓋小瓶中在 70℃下攪拌混合物隔夜。使混合物分配在水(5 mL)與 EtOAc (5 mL)之間且用 EtOAc 萃取水層。用水及鹽水洗滌所合併之有機相，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到呈無色玻璃狀之 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶。

【0405】 步驟 F：將 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(9 mg，0.02 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中且添加濃 HCl (1 滴)。在 60 °C下將混合物攪拌 2 小時。濃縮經冷卻之混合物，且使殘餘物分配在 2 N NaOH 與 CH₂Cl₂ 之間。用 CH₂Cl₂ 萃取水層且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(2%至 5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇(峰 A) (3.8 mg, 46% 產率)。質譜(apci) m/z = 422.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.83-1.57 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H)。

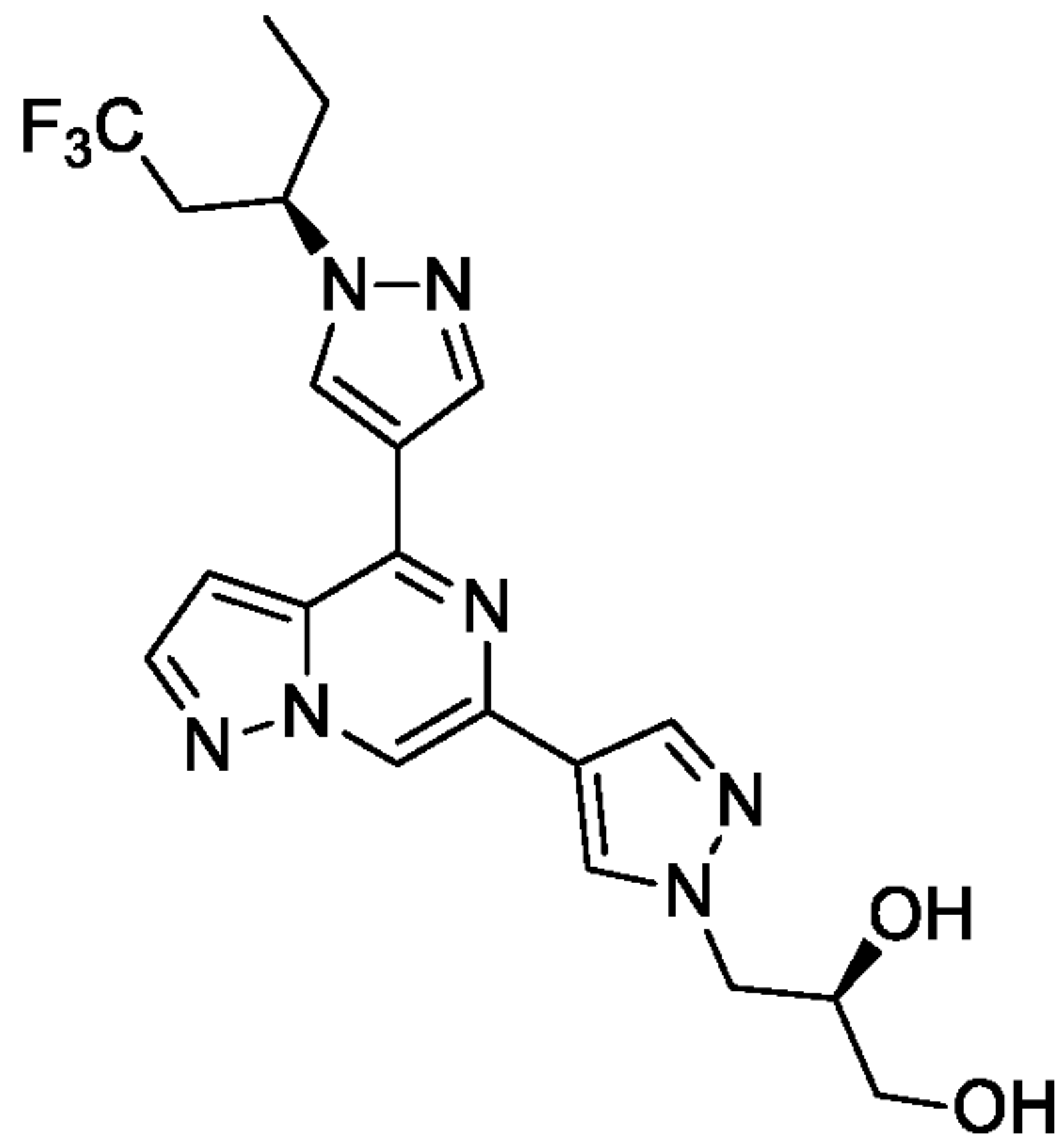
【0406】 根據針對實例 207 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
----	----	----	----

208	 (分離之「峰 B」)	(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2S)-2-乙基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜 (apci) m/z = 422.2 (M+H)
-----	---	---	-----------------------------

實例 209

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0407】 步驟 A：將 4-氯-6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽(0.322 g，0.855 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑(0.272 g，0.855 mmol)、Pd₂dba₃ (0.0783 g，0.0855 mmol)、XPhos (0.0815 g，0.171 mmol)於 2 M K₂CO₃ (1.28 mL, 2.56 mmol)及二噁烷(4.27 mL，0.855 mmol)中之混合物用氮氣脫氣且在 100℃下加熱 2 小時。使反應混合物分配在 EtOAc 與鹽水之間。用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(339 mg，80% 產率)。

【0408】 步驟 B：將 6-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(339 mg，0.684 mmol)於 TFA (6842 μL，0.684 mmol)中之溶液在 80℃下加熱 30 分鐘。添加三氟甲磺酸

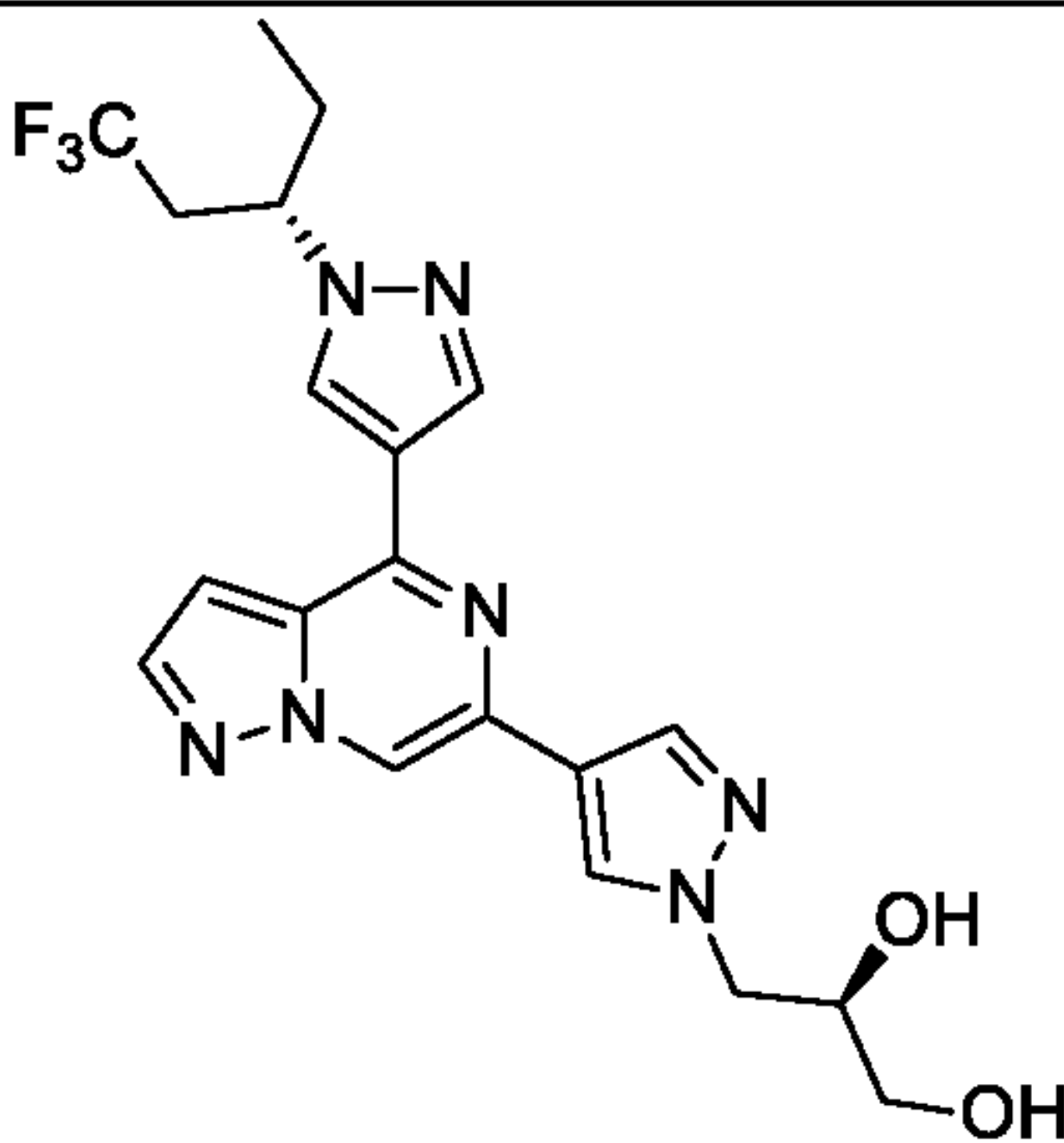
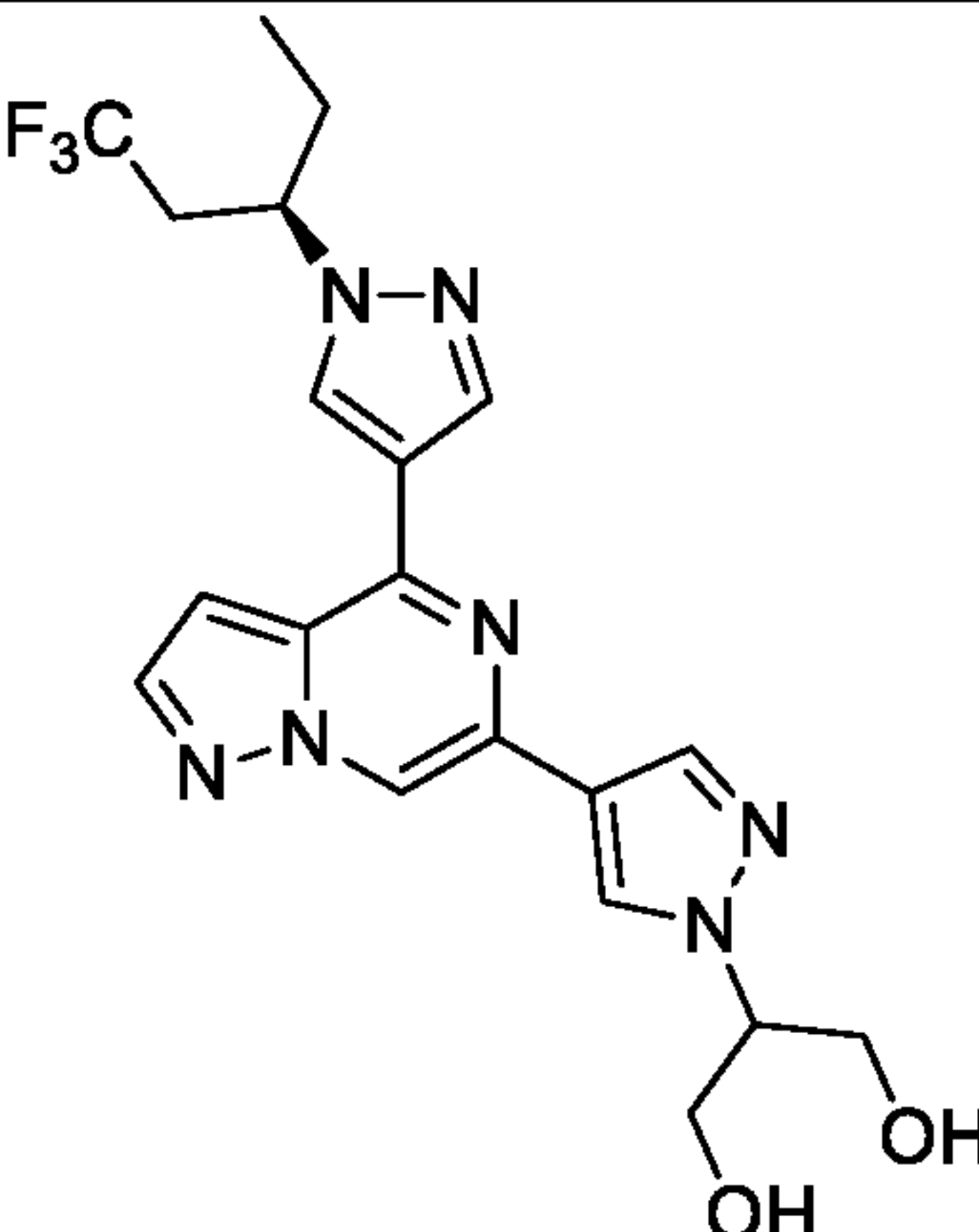
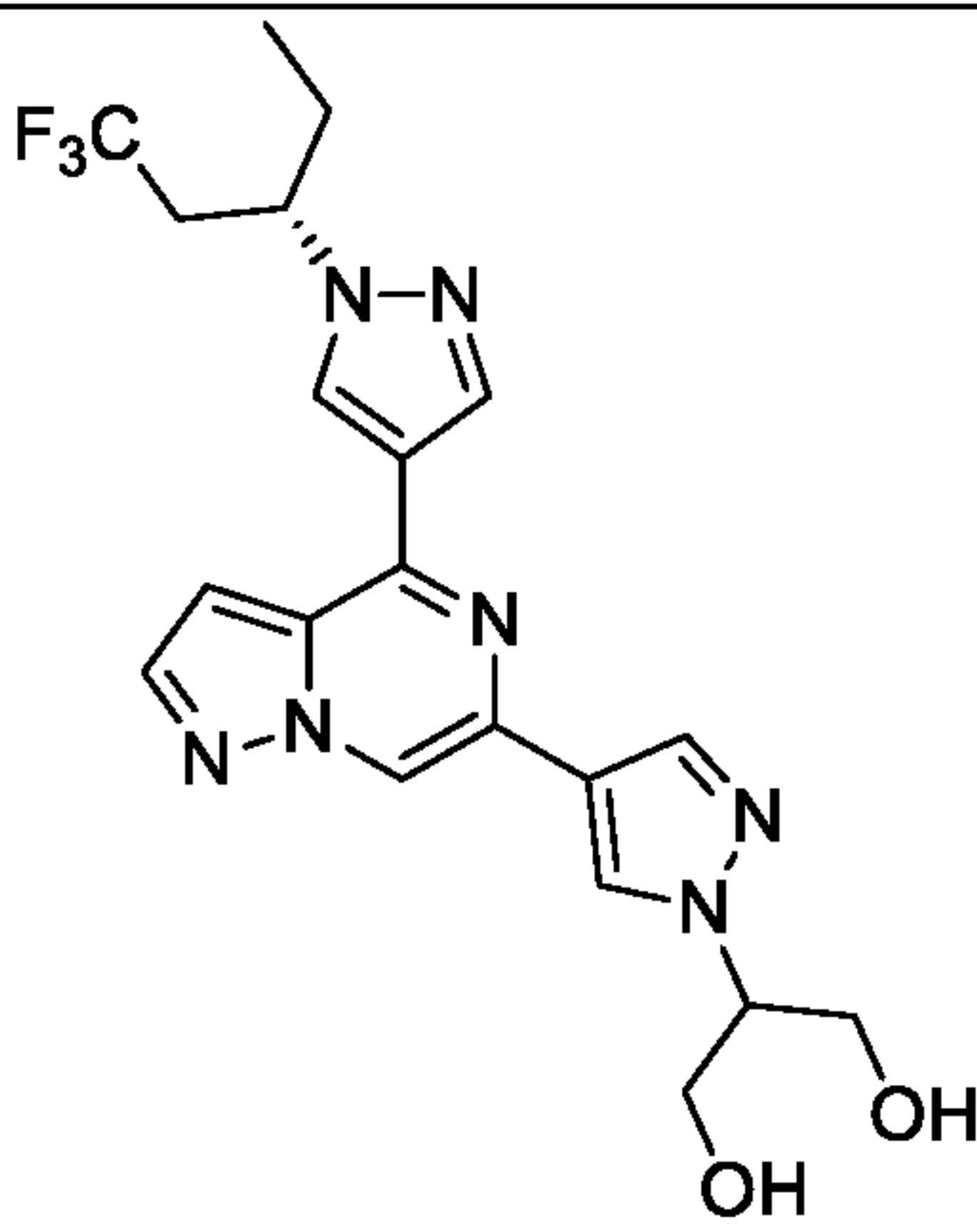
(60.8 μ L , 0.684 mmol)並且將反應物加熱隔夜。濃縮反應混合物，分配在 EtOAc 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗製 6-(1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶，其不經進一步純化即進行下一步驟。

【0409】 步驟 C：在 60℃下將 6-(1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(300 mg , 0.799 mmol)、(S)-(-)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(120 μ L , 0.879 mmol)、Cs₂CO₃ (521 mg , 1.60 mmol)於 DMF (3996 μ L , 0.799 mmol)中之懸浮液加熱 1 天。用 EtOAc 稀釋反應混合物，隨後用水洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥並且濃縮，得到呈非對映異構體混合物形式之 6-(1-((-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶。藉由手性層析法(Chiral Tech IA 管柱，4.6 mm×250 mm，5 微米，15% EtOH/己烷，1 mL/min)分離非對映異構體，得到峰 A (滯留時間= 21.5 min)，任意指定為 R 立體化學；及峰 B (滯留時間= 24.3 min)，任意指定為 S 立體化學。

【0410】 步驟 D：在 65℃下將 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(42 mg , 0.086 mmol) [得自前一步驟之峰 A]及濃 HCl (3 滴)於甲醇中之溶液加熱 1 小時。濃縮混合物且藉由逆相層析法(C18，5%至 95% CH₃CN/水)純化，得到(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(峰 A) (33 mg , 86%產率)。質譜 (apci) m/z = 450.2 (M+H)。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

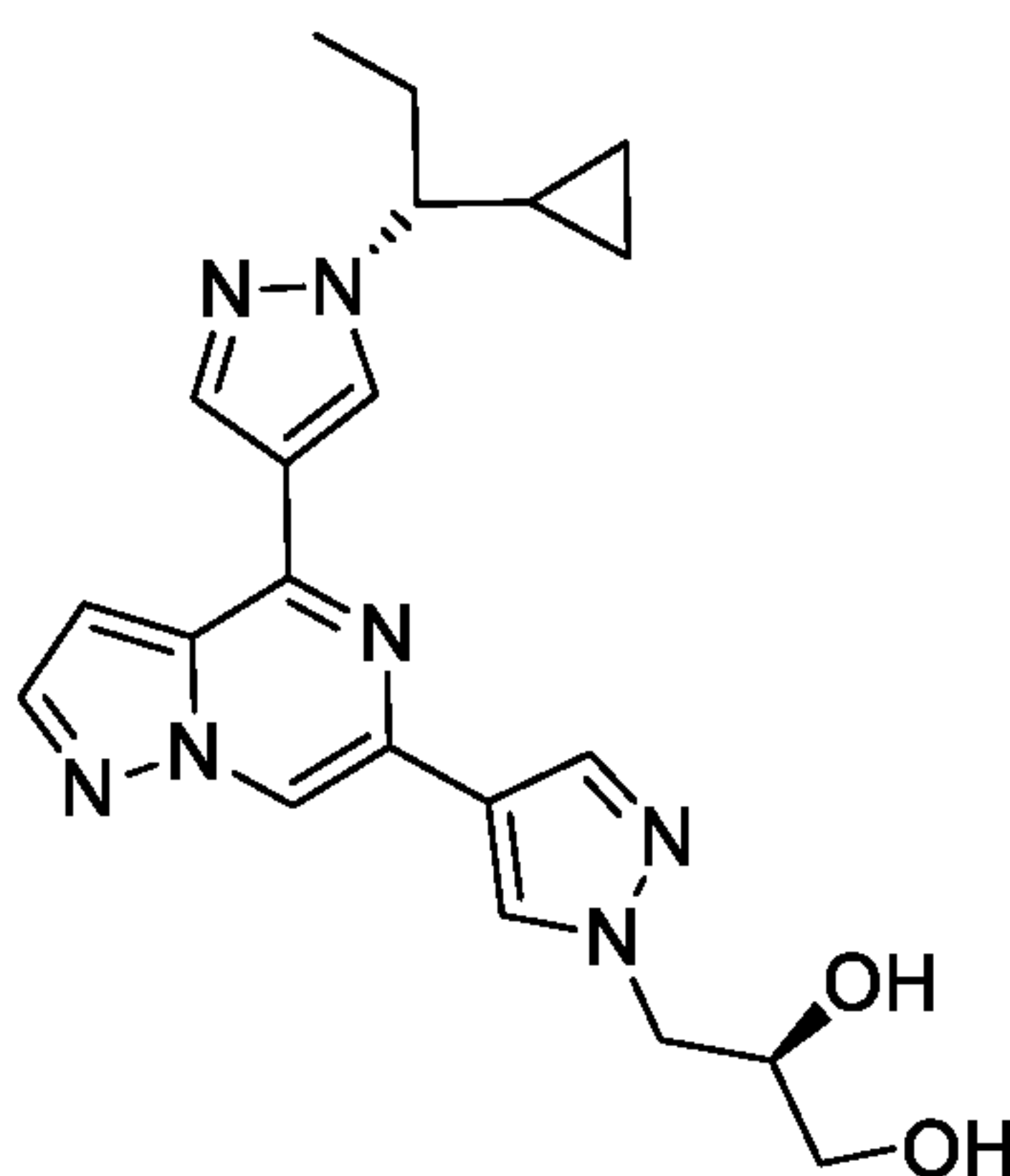
【0411】 根據針對實例 209 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
----	----	----	----

實例	結構	名稱	資料
210	 (分離之「峰 B」)	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇	質譜 (apci) m/z = 450.2 (M+H)
211	 (分離之「峰 A」)	(R)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜 (apci) m/z = 450.2 (M+H)
212	 (分離之「峰 B」)	(S)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜 (apci) m/z = 450.2 (M+H)

實例 213

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0412】 步驟 A：在 80 mL THF 中合併 4-氯-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(6.5 g, 30 mmol)、1-(1-環丙基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(12 g, 44 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(2.8 g, 5.9 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.4 g, 1.5 mmol)。用氫氣將反應混合物鼓泡 3 分鐘。藉由注射器向反應混合物中添加碳酸鉀(44 mL, 89 mmol)且將反應混合物再鼓泡 5 分鐘，隨後密封容器且加熱至 75°C 後維持 5 小時。用 EtOAc 及 CH_2Cl_2 萃取經冷卻之反應混合物。使有機層通過 1:1 Celite®:MgSO₄ 插塞且在減壓下濃縮，產生濃稠之油。將此油與 10 倍體積之 CH_2Cl_2 (65 mL) 一起濕磨，且用 CH_2Cl_2 (30 mL) 洗滌所得固體。濃縮濾液且經矽膠(15%至 30% 丙酮/ CH_2Cl_2)純化，得到呈淡黃色發泡體狀之 4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶外消旋混合物(4.9 g, 13 mmol, 45%產率)。

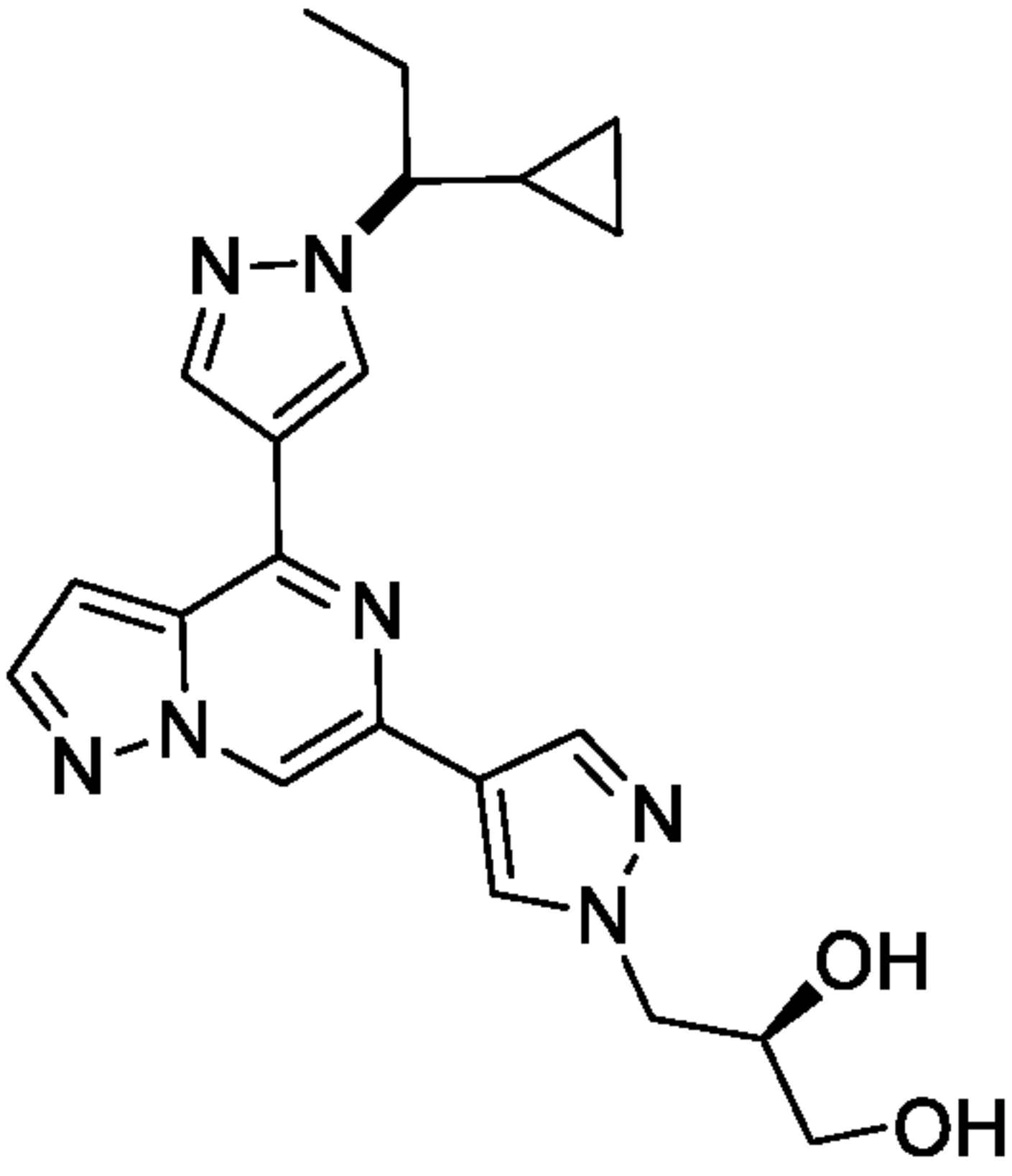
【0413】 步驟 B：藉由手性 SFC 層析法(IA 管柱，2.0×25 cm，20% MeOH (0.1% DEA)/CO₂，100 巴，70 mL/min)分離步驟 A 中所製備之外消旋混合物，得到 2 種化合物。峰 A：(S)-4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶：5.2 min 滯留時間。峰 B：(R)-4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶，6.1 min 滯留時間。任意指定絕對立體化學。

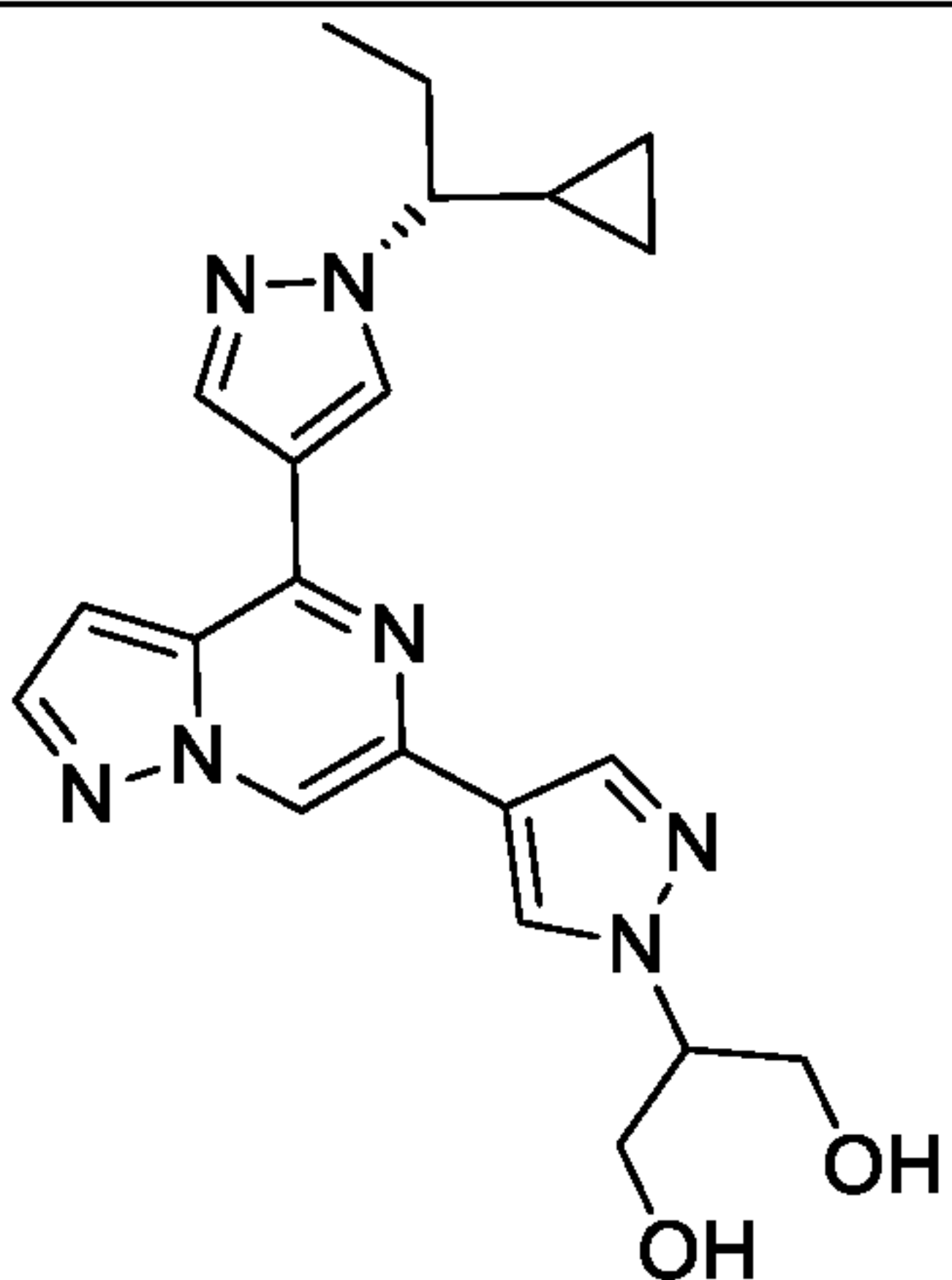
【0414】 步驟 C：向(R)-4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(1.1 g, 3.3 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (2.2 g, 6.6 mmol)及(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(0.90 mL, 6.6 mmol)並且將反應混合物加熱至 70°C 隔夜。用 EtOAc 稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。經矽膠(0 至 50%

EtOAc/CH₂Cl₂ 作為溶離劑)純化殘餘物，得到 4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(1.1 g，2.5 mmol，74%產率)。

【0415】 步驟 D：向 4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(1.1 g，2.5 mmol)於異丙醇(20 mL)中之溶液中添加 5 滴濃 HCl 並且將反應混合物加熱至 70℃後維持 5 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在鹼性水與 EtOAc 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ETOAc)純化殘餘物，得到(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(峰 B) (0.79 g，1.9 mmol，79%產率)。質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.51 (td, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (m, 1H), 0.46-0.30 (m, 3H)。

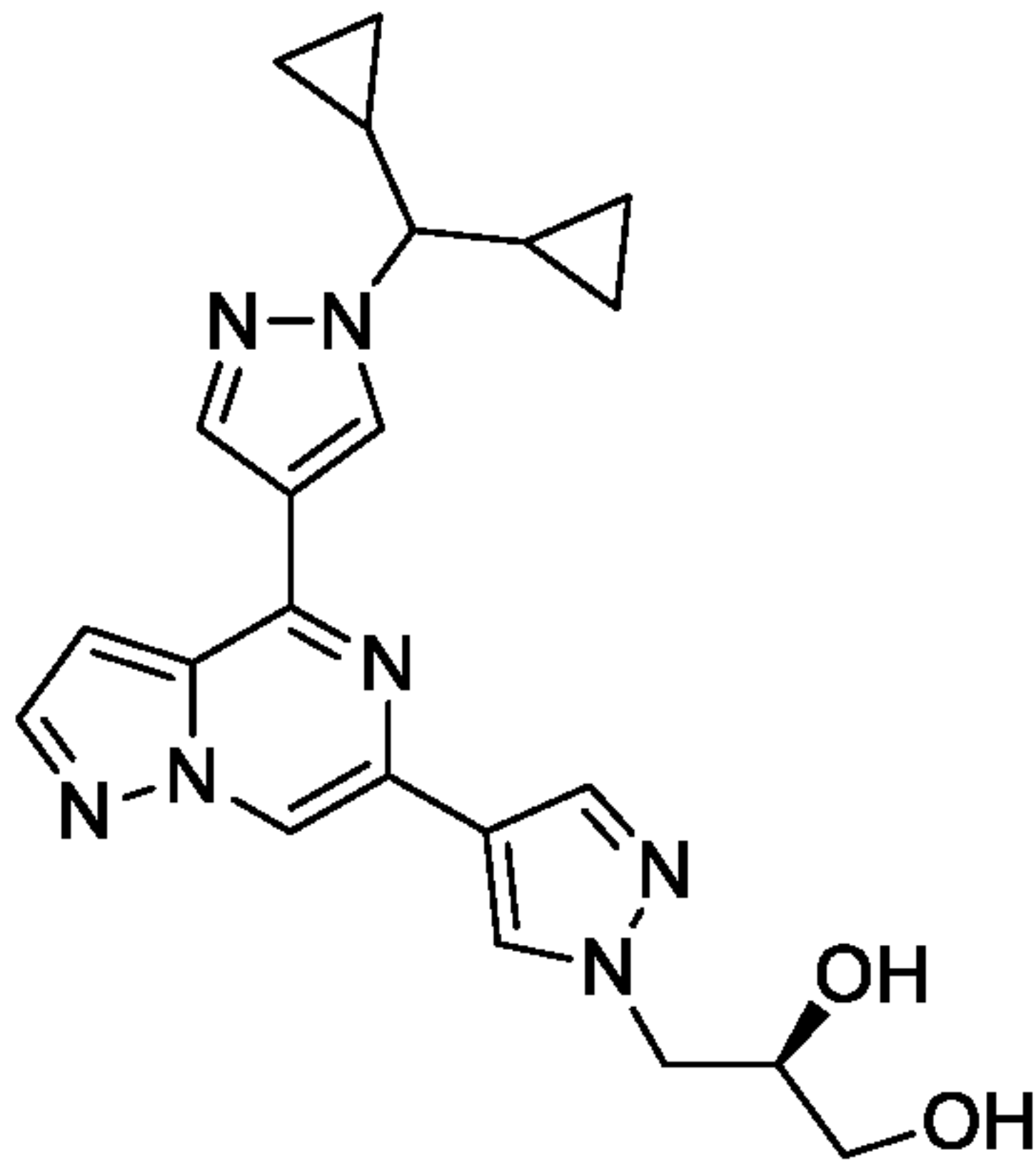
【0416】 根據針對實例 213 所描述之程序來製備以下化合物。

實例	結構	名稱	資料
214	 (分離之「峰 A」)	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇	質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)

215	 (分離之「峰 B」)	(R)-2-(4-(4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇	質譜(apci) m/z = 408.2 (M+H)
-----	---	---	----------------------------

實例 216

(R)-3-(4-(4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇



【0417】 步驟 A：向 1-(二環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.3 g，4.6 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(7.6 mL，11 mmol)及 4-氯-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.5 g，2.3 mmol)，且用 N₂ 將反應混合物吹掃 20 分鐘。向反應混合物中添加 Pd₂(dba)₃及 XPhos 各 100 mg，並且將反應混合物加熱至 83℃後維持4小時。使經冷卻之反應混合物分配在 EtOAc 與水之間，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(20%至 100% EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶。

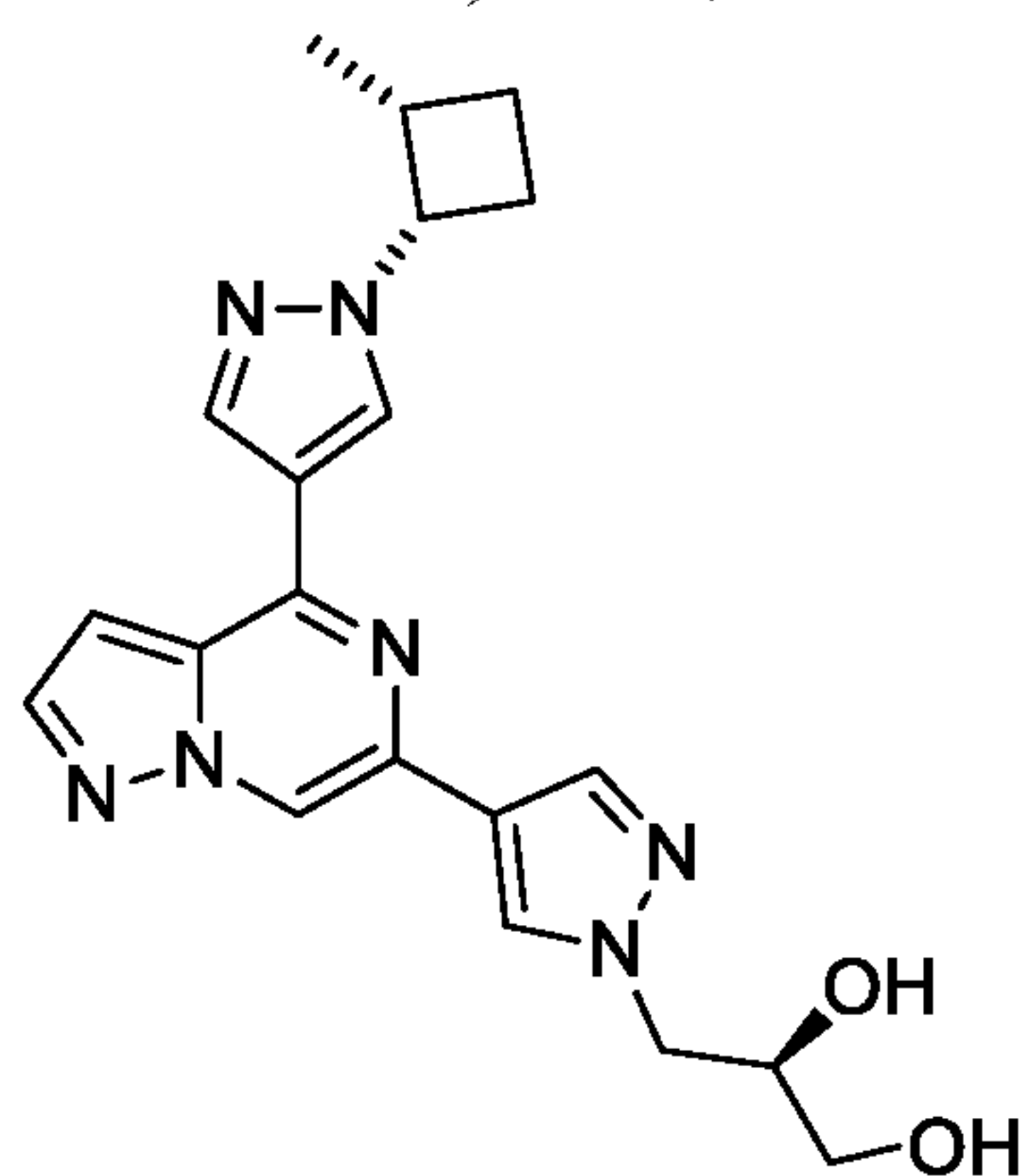
【0418】 步驟 B：向 4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.10 g，0.29 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 (S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環(0.087 g，0.58 mmol)及 Cs₂CO₃ (0.19 g，0.58 mmol)，並且在 80℃下將反應混合物攪拌隔夜。使反應混合物分配

在 EtOAc 與水之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 100% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到(R)-4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧(0.05 g, 0.11 mmol, 38%產率)。

【0419】 步驟 C：向(R)-4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧(0.050 g, 0.109 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加濃 HCl (3 滴)，且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與 1 N NaOH 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到(R)-3-(4-(4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(0.0193 g, 0.0460 mmol, 42.3%產率)。質譜(apci) m/z = 420.2 (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.16 (五重峰, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.53-0.39 (m, 4H)。

實例 217

(R)-3-(4-(4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡嘧-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇



【0420】 步驟 A：在封蓋反應小瓶中向 1-(順-2-甲基環丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(91 mg, 0.35 mmol)於 1 mL 二噁烷中之攪拌溶液中添加 4-氯-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并

[1,5-a]吡啶(76 mg, 0.35 mmol)、2-(二環己基膦)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(17 mg, 0.035 mmol)及 2 M K_2CO_3 水溶液(347 μ L, 0.69 mmol)。用氬氣將反應混合物鼓泡 5 分鐘，隨後添加 $Pd_2(dba)_3$ (16 mg, 0.017 mmol)。將小瓶封蓋且加熱至 80°C 隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且分配在二氯甲烷(15 mL)與水(15 mL)之間。分離所合併之有機相且用二氯甲烷萃取水相。使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 75% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(17 mg, 15%產率)。

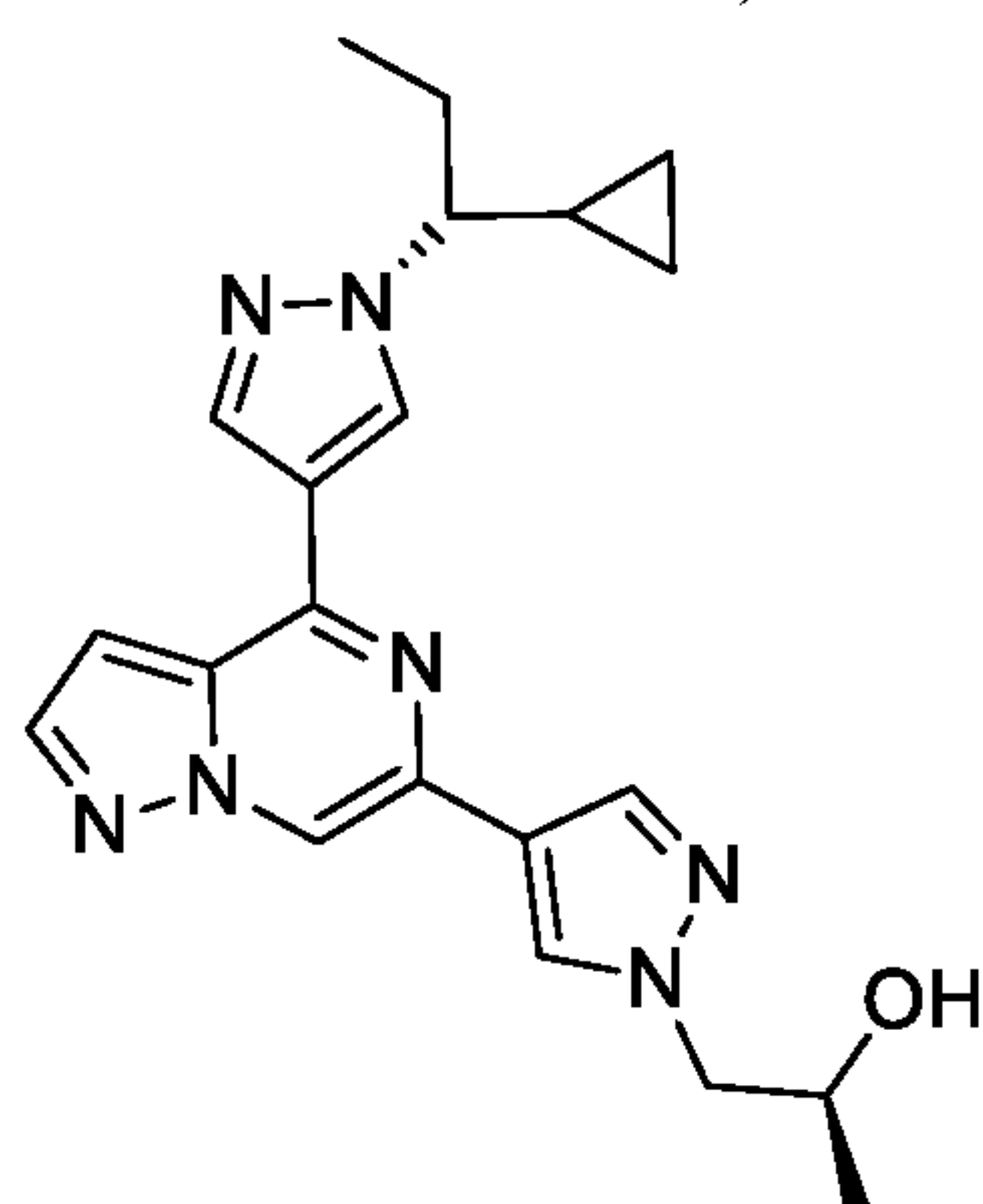
【0421】 步驟 B：在室溫下在封蓋反應小瓶中向 4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(17 mg, 0.05323 mmol)於 400 μ L DMF 中之攪拌溶液中依序添加呈固體狀之淨 Cs_2CO_3 (34.69 mg, 0.1065 mmol)及(S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (14.54 μ L, 0.1065 mmol)。封蓋反應混合物且加熱至 80°C 後維持 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用 15 mL 乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機相。分離所合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(10%至 60% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(11 mg, 47%產率)。

【0422】 步驟 C：在室溫下，在封蓋燒瓶中向 6-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(11 mg, 0.025 mmol)於 500 μ L 異丙醇中之攪拌懸浮液中添加 HCl (10 μ L, 0.051 mmol, 5 M 異丙醇溶液)。將反應混合物加熱至 60°C 後維持 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，在氮氣流下乾燥，隨後攪拌至二氯甲烷(10 mL)與 20%碳酸鈉溶液(10 mL)之混合物中。5 分鐘之後，進行層分離且用二氯甲烷萃取水層。使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。經矽膠(0 至 10%甲醇/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之(R)-3-(4-(4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇(4 mg, 37%產率)。質譜(apci) m/z = 394.2 (M+H)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H),

8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.17 (五重峰, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.18 (dq, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例 218

(S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇



【0423】 步驟 A：向(R)-4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.15 g, 0.45 mmol) [得自於實例 285 中之手性層析之峰 B；手性任意指定]於 THF (4 mL)中之溶液中依序添加 60%氫化鈉(0.036 g, 0.90 mmol)及(S)-2-甲基環氧乙烷(0.052 g, 0.90 mmol)，並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用水稀釋反應混合物並且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 >100% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到粗製(S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇(0.1 g, 55% 產率)。

【0424】 步驟 B：向(S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇(0.1 g, 0.3 mmol)於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 1H-咪唑(0.03 g, 0.5 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(0.08 g, 0.5 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用 HCl (1 N)、鹽水洗滌反應混合物，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 50% EtOAc/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到 6-(1-((S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.50 g, 39%

產率)。

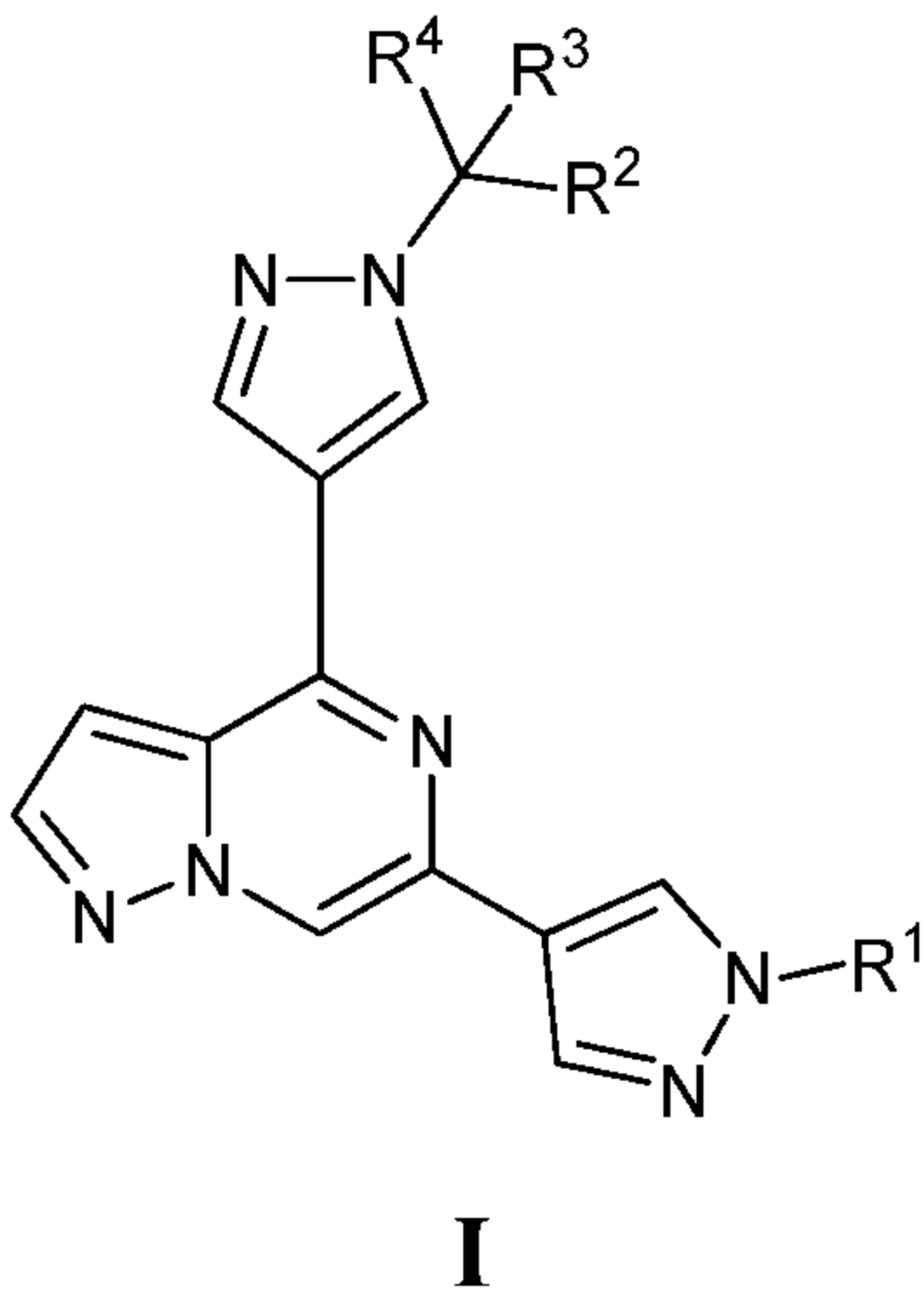
【0425】 步驟 C：向 6-(1-((S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(0.050 g, 0.099 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加 4 滴濃 HCl，且在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘餘物分配在 EtOAc 與 0.1 M NaOH 之間。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。經矽膠(0 至 5% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物，得到 (S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇(0.015 g, 0.038 mmol, 39%產率)。質譜(apci) m/z = 392.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.62-0.54 (m, 1H), 0.46-0.34 (m, 2H)。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有通式 **I**：



其中：

R^1 為經基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)經基烷基、(經基)三氟(1-6C)烷基、二經基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)經基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)經基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)經基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、 hetCyc^{3a} (1-3C)烷基、 hetCyc^{3b} (2-3C)經基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基、 hetCyc^4 、(1-6C)烷基或 CH_3SO_2 (1-6C)烷基；

Cyc^1 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO 、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -所組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc^1 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環視情況經選自由 OH 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -所組成之群的取代基取代；

hetCyc^2 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 及 hetCyc^{3b} 獨立地為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、OH、(1-4C)烷氧基、 HOCH_2 -、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -及側氧基所組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH_2 -取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基) SO_2 -、 hetCyc^a 或(3-6C)環烷基；

hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環；

hetCyc^4 為經 $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})$ -或 $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})$ -取代之氮雜環丁基；

Y 為 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -、 $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2$ -、 Cyc^2 、羥基(1-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C)烷基 SO_2 -或(1-3C)烷基；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；

Cyc^2 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基；

R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2 -、 $\text{HOC}(=\text{O})$ -或苯基；且

R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或

R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之取代基取代的 3 至 7 員環烷基環；或

R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員飽和氮雜環；且

R^4 為氫或(1-6C)烷基。

- 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為羥基(1-6C)烷基、 HOCH_2 (亞環丙基) CH_2 -、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、 H_2N (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) NH (3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{N}$ (3-6C)羥基烷基、 H_2N (1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、 hetCyc^{3a} (1-3C 烷基)-、 hetCyc^{3b} (2-3C)羥基烷基、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2-3C)烷基、(1-3C 烷基) $_2\text{NSO}_2$ (2-3C)烷基或 hetCyc^4 ；

Cyc^1 為經 1 至 2 個獨立地選自由 HO 、 HOCH_2 -、(1-3C)烷基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -及 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -所組成之群的取代基取代的 4 至 6 員環烷基；

m 為 0 或 1；

hetCyc^1 為具有選自 N、O 及 S 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該 S 視情況氧化成 SO_2 ，其中該雜環經選自由 OH 、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -、(1-3C 烷基) SO_2 -、(1-3C 烷基) $\text{NHC}(=\text{O})$ -及 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})$ -所組成之群的取代基取代；

hetCyc^2 為具有環 S 原子之 4 至 6 員雜環，其中該 S 氧化成 SO_2 ；

R^a 及 R^b 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成視情況具有環氧原子之 4 至 6 員環；

hetCyc^{3a} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、 OH 、(1-4C)烷氧基、 HOCH_2 -、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -及側氧基所組成之群的取代基取代；

hetCyc^{3b} 為具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 之環雜原子的 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素、 OH 、(1-4C)烷氧基、 HOCH_2 -、(1-3C 烷基) $\text{C}(=\text{O})$ -及側氧基所組成之群的取代基取代；

R^c 為 H 或(1-3C)烷基；

R^d 為視情況經 HOCH_2 -取代之(1-3C)烷基、(1-3C 烷基) SO_2 -、 hetCyc^a 或 (3-6C)環烷基；

hetCyc^a 為視情況經 1 至 2 個獨立地選自側氧基及(1-3C)烷基之取代基取代的 5 至 6 員氮雜環；

hetCyc^4 為經 $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})$ -或 $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})$ -取代之氮雜環丁基；

Y 為 $R^e R^f N(CH_2)_n-$ 、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、羥基(1-3C)烷基或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-；

n 為 0 或 1；

R^e 及 R^f 獨立地為 H 或(1-3C)烷基；

hetCyc^b 為視情況經 OH 取代之 4 至 5 員氮雜環；

Cyc² 為視情況經 OH 取代之(3-6C)環烷基；且

R² 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH₂-、HOC(=O)-或苯基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為羥基(1-6C)烷基、HOCH₂(亞環丙基)CH₂-、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、H₂N(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基、H₂N(1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基、Cyc¹(CH₂)_m-、hetCyc¹、hetCyc²CH₂-、R^aR^bNC(=O)CH₂-、hetCyc^{3a}(1-3C) 烷基、hetCyc^{3b}(2-3C)羥基烷基、R^cR^dN(2-3C 烷基)-、(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C 烷基)-或 hetCyc⁴。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為羥基(1-6C)烷基、HOCH₂(亞環丙基)CH₂-、(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基、二羥基(2-6C)烷基、H₂N(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基或 H₂N(1-4C 烷氧基)(3-6C)烷基。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為二羥基(2-6C)烷基、H₂N(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基或(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為二羥基(2-6C)烷基。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為 H₂N(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基或(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^2 為(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(3-6C)環烷基(視情況經一或兩個鹵素取代)、(3-6C)環烷基 CH_2- 、 $HOC(=O)-$ 或苯基；
 R^3 為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；且
 R^4 為氫或(1-6C)烷基。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：
 R^2 為(1-6C)烷基；
 R^3 為(1-6C)烷基；且
 R^4 為氫。
10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：
 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 OH 、(1-6C)烷基及羥基(1-6C)烷基之基團取代的 3 至 7 員環烷基環；且
 R^4 為氫或(1-6C)烷基。
11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：
 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起形成經 SO_2CF_3 取代之 4 員飽和氮雜環；且
 R^4 為氫或(1-6C)烷基。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其係選自
4-(1-(1-乙氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；
4-(1-環庚基-1H-吡啶-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；
4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)嗎啉；

4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

N,N-二甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺；

1-嗎啉基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酮；

6-(1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑啉-2-酮；

N-甲基-N-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)甲磺醯胺；

N,N-二甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙胺；

4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)四氫-2H-噻哌喃 1,1-二氧化物；

N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺；

3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)硫環丁烷 1,1-二氧化物；

(R)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)氧環丁-3-基)甲醇；

(S)-5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啉-2-酮；

(R)-5-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啉-2-酮；

3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

(R)-4-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)四氫-2H-噻哌喃 1,1-二氧化物；

6-(1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

N,N-二甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙磺醯胺；

2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙磺醯胺；

4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶鹽酸鹽；

4-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

(R)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(吡咯啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

(S)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(吡咯啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

(R)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

(S)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)嗎啉；

1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

6-(1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

2-甲氧基-1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

N-甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲醯胺；

N,N-二甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲醯胺；

2-胺基-1-(4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

6-(1-(1-(甲基磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮；

N-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲醯胺；

N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-甲醯胺；

雙-N,N-二甲基-P-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)膦醯胺；

2-甲基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮；

環丙基(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮；

2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁酸；

2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1-醇；

2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-醇；

4-(1-(3-乙基-1-((三氟甲基)磺醯基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶；

6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(1-甲基環戊基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(3-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環戊基)甲醇；

6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(2-甲基環庚基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環戊醇；

(R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2,3-二醇；

(R)-3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2,3-二醇；

3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(2R,3R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-2,3-二醇；

2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)丙-1,3-二醇；

(S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,2-二醇；

4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇；

(R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-1,2-二醇；

(2S,3S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2,3-二醇；

(2R)-3-(4-(4-(1-(1-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(2R)-3-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((S)-第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽；

(S)-3-(4-(4-(1-((R)-第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((R)-戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((S)-4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((R)-4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(2R)-3-(4-(4-(1-(1-(3,3-二氟環丁基)丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-3-甲基丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-
基)丙-1,3-二醇；

(S)-2-(4-(4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑
-1-基)丙-1,3-二醇；

(R)-2-(4-(4-(1-(戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑
-1-基)丙-1,3-二醇；

(S)-2-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡
唑-1-基)丙-1,3-二醇；

(R)-2-(4-(4-(1-(第二丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡
唑-1-基)丙-1,3-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((S)-戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-2-(4-(4-(1-(4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇；

(R)-2-(4-(4-(1-(4-甲基戊-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇；

(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丁-1,2-二醇；

(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丁-1,2-二醇；

(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丁-1,2-二醇；

(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丁-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2S)-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-二甲基環戊基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

N-異丙基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺；

1-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-
吡唑-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-(甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-(甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑
并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑
并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑
-1-基)-3-(吡咯啉-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑
-1-基)-3-(吡咯啉-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-
基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

4,4,4-三氟-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

3,3-二甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

3-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(S)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(R)-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-醇；

2-甲基-1-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；

反-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環己醇；

順-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇；

(1s,3s)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁醇；

順-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環己醇；

((1s,3s)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲醇；

((1r,3r)-3-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丁基)甲醇；

2-甲基-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)嗎啉三氟乙酸；

(R)-2-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)嗎啉；

(S)-2-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(R)-2-胺基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(R)-2-(二甲基胺基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；

(1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊-1,2-二醇；

(1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊-1,2-二醇；

N-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)環丙胺三氟乙酸鹽；

4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(1-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

(R)-6-(1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

(S)-6-(1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

6-(1-(2-(3-氟氮雜環丁-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶；

1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-4-醇；

(R)-1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吡咯啉-3-醇；

(S)-1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吡咯啉-3-醇；

(S)-1-甲基-3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)胺基)吡咯啉-2-酮；

(R)-1-甲基-3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)胺基)吡咯啉-2-酮；

4-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-2-酮；

(3-((2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)胺基)環丁基)甲醇；

(1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲醇；

1-(2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-2-酮；

(R)-2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-胺；

(S)-2-甲氧基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1-胺；

2-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,3-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-3-(4-(4-(1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(1R,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)環戊醇；

(1S,2S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇；

(2S,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(2R,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(2R,3S)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

(3S,4R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)四氫呋喃-3-醇；

(3R,4S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)四氫呋喃-3-醇；

反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇；

(1s,3s)-1-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇；

(1s,3s)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇；

(1r,3r)-1-(羥基甲基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁醇；

(反-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇；

(順-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇；

(1r,3r)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(1s,3s)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(1r,3r)-N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(1s,3s)-N,N-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(1r,3r)-N-(2-羥基乙基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]
吡啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(1s,3s)-N-(2-羥基乙基)-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]
吡啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷甲醯胺；

(S)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-6-
基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮；

2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-6-
基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮；

(R)-2-羥基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-6-
基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮；

2-羥基-2-甲基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)丙-1-酮；

(1-羥基環丙基)(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-6-
基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮；

(順-3-羥基環丁基)(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮；

(反-3-羥基環丁基)(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)甲酮；

2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并
[1,5-a]吡啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮；

1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-6-基)-1H-吡唑
-1-基)氮雜環丁-1-基)-2-(吡咯啉-1-基)乙酮；

N,N-二甲基-2-側氧基-2-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并
[1,5-a]吡啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙醯胺；

(S)-3-胺基-2-甲基-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡
啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇；

4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-4-醇；

1-(4-羥基-4-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮；

2-胺基-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮；

2-(甲基胺基)-1-(3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁-1-基)乙酮雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；

(3R,4R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-3-醇；

(1S,2R)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇；

(1R,2S)-2-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)環戊醇；

2,2-二甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(1-((4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丙基)甲醇；

(2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇鹽酸鹽；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丁基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丁基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-2,2-二氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇；

(R)-4-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1,3-二醇；

(R)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(S)-2-甲基-3-(4-(4-(1-(戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-二氟環丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丙基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((1S,2R)-2-乙基環戊基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((1R,2S)-2-乙基環戊基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

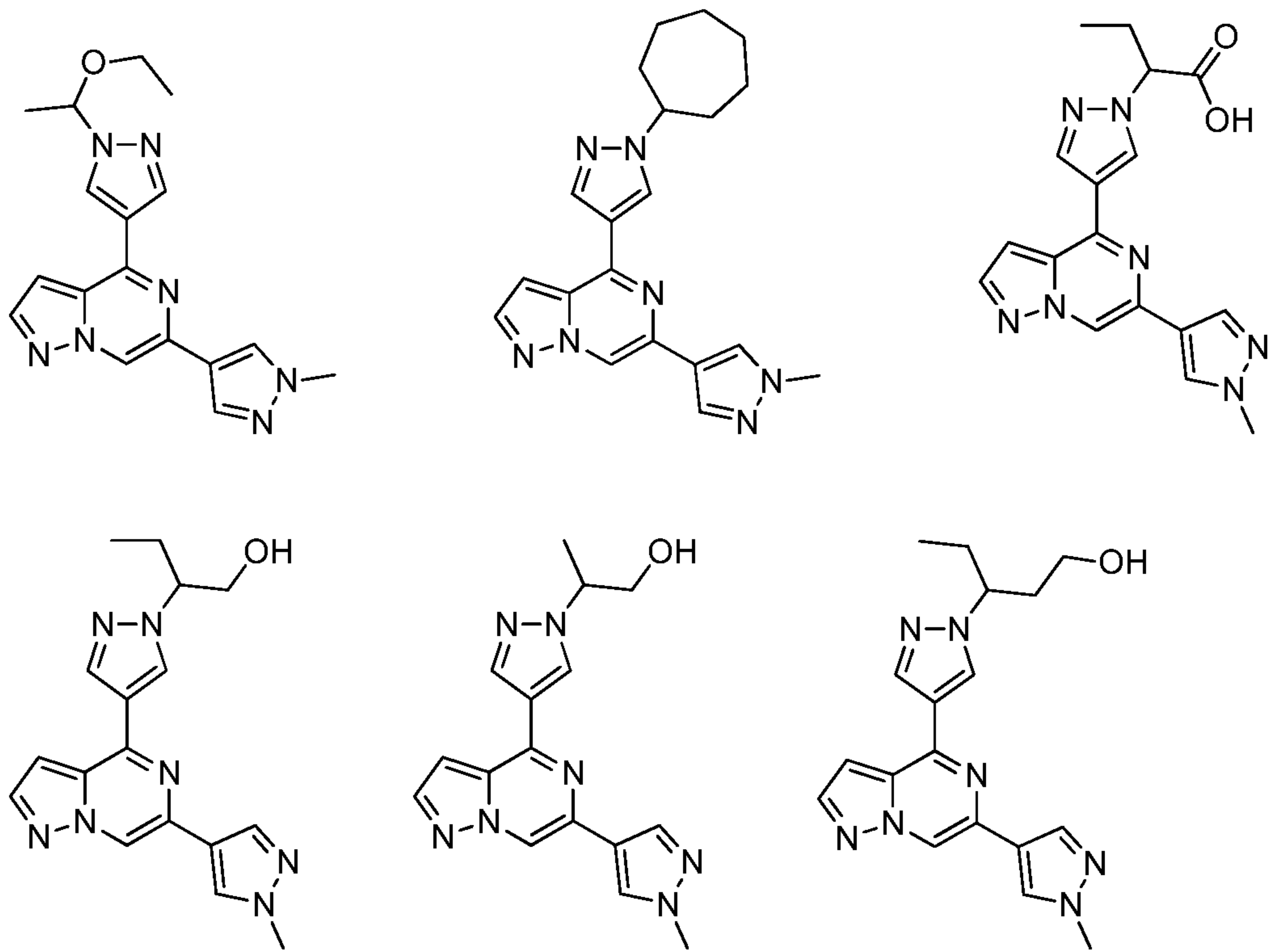
(R)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,3-二醇；

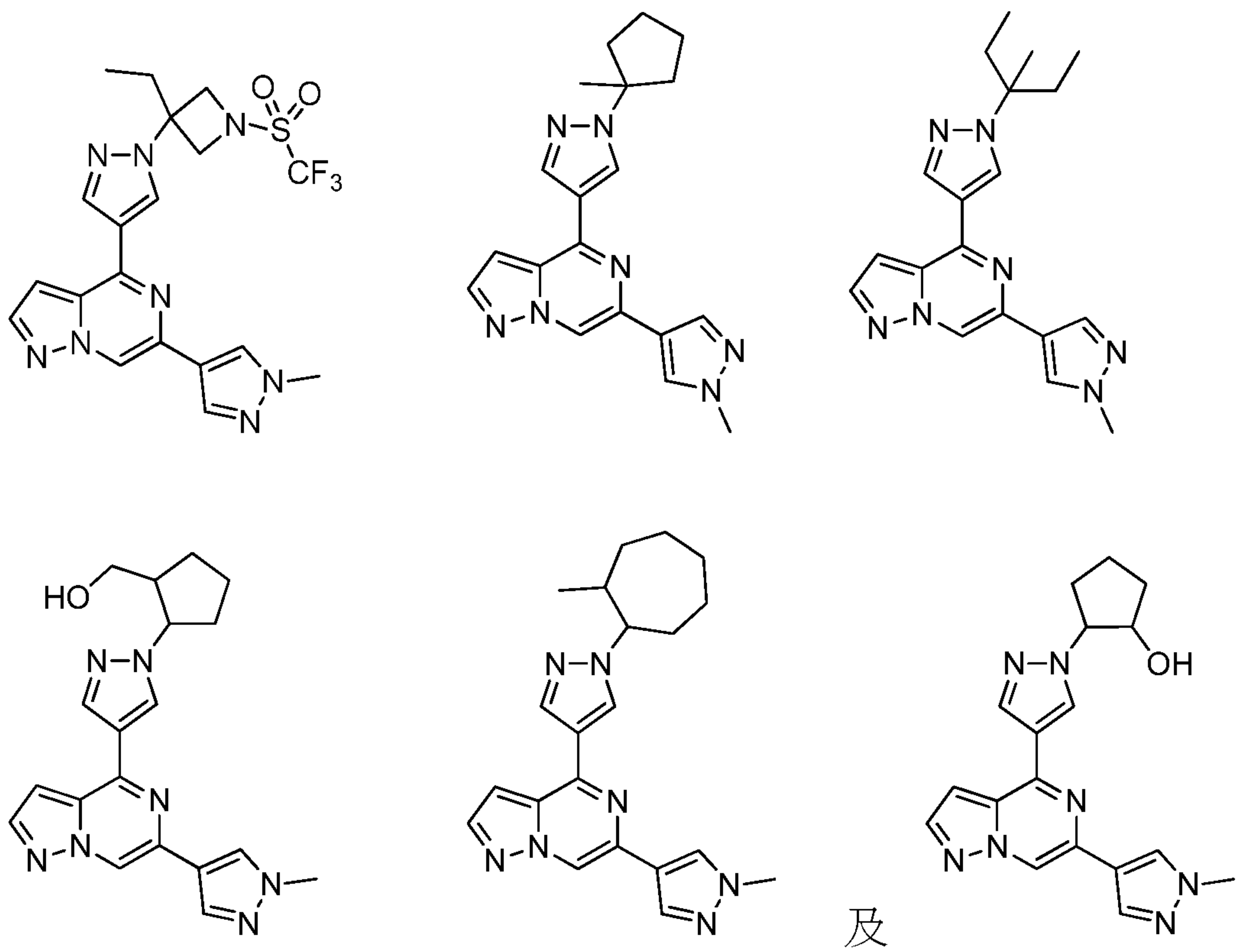
(S)-2-(4-(4-(1-(1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,3-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡啶-1-基)丙-1,2-二醇；

(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；
(R)-2-(4-(4-(1-(1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,3-二醇；
(R)-3-(4-(4-(1-(二環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；
(R)-3-(4-(4-(1-(順-2-甲基環丁基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1,2-二醇；及
(S)-1-(4-(4-(1-((R)-1-環丙基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇；
及其醫藥學上可接受之鹽。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

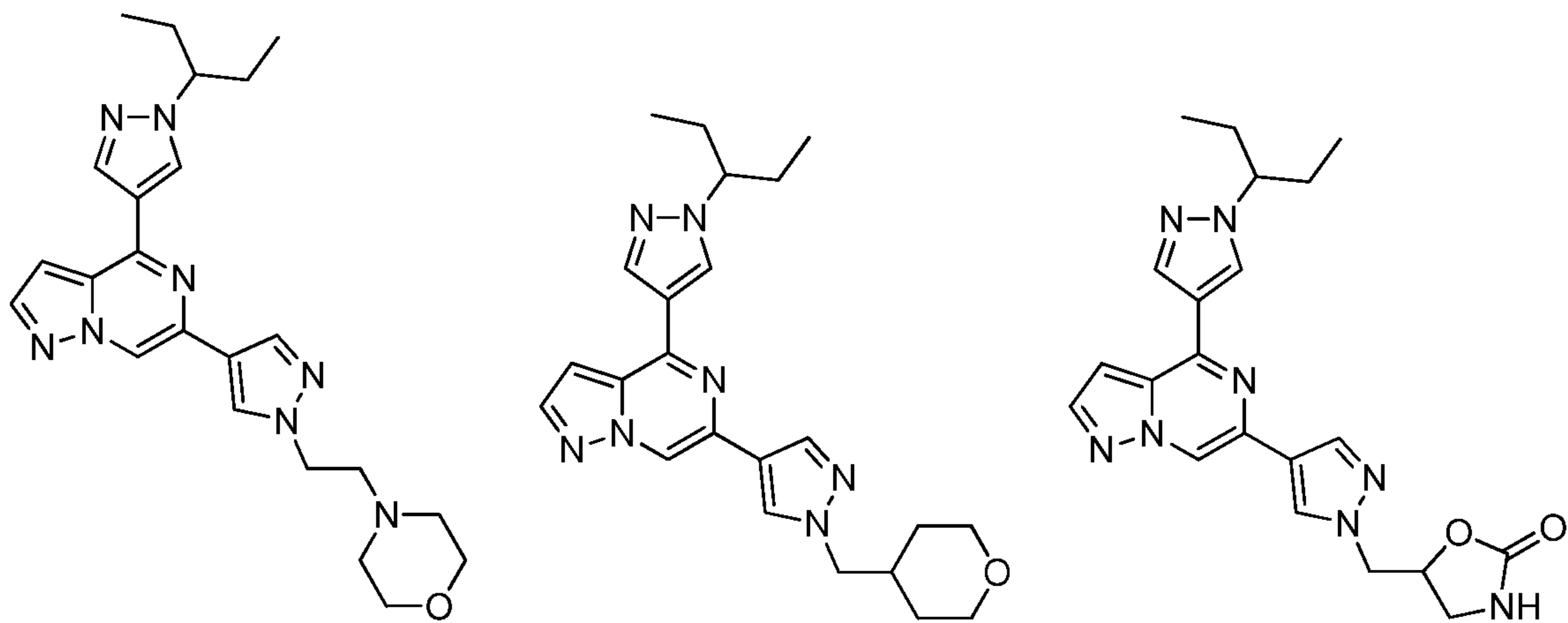


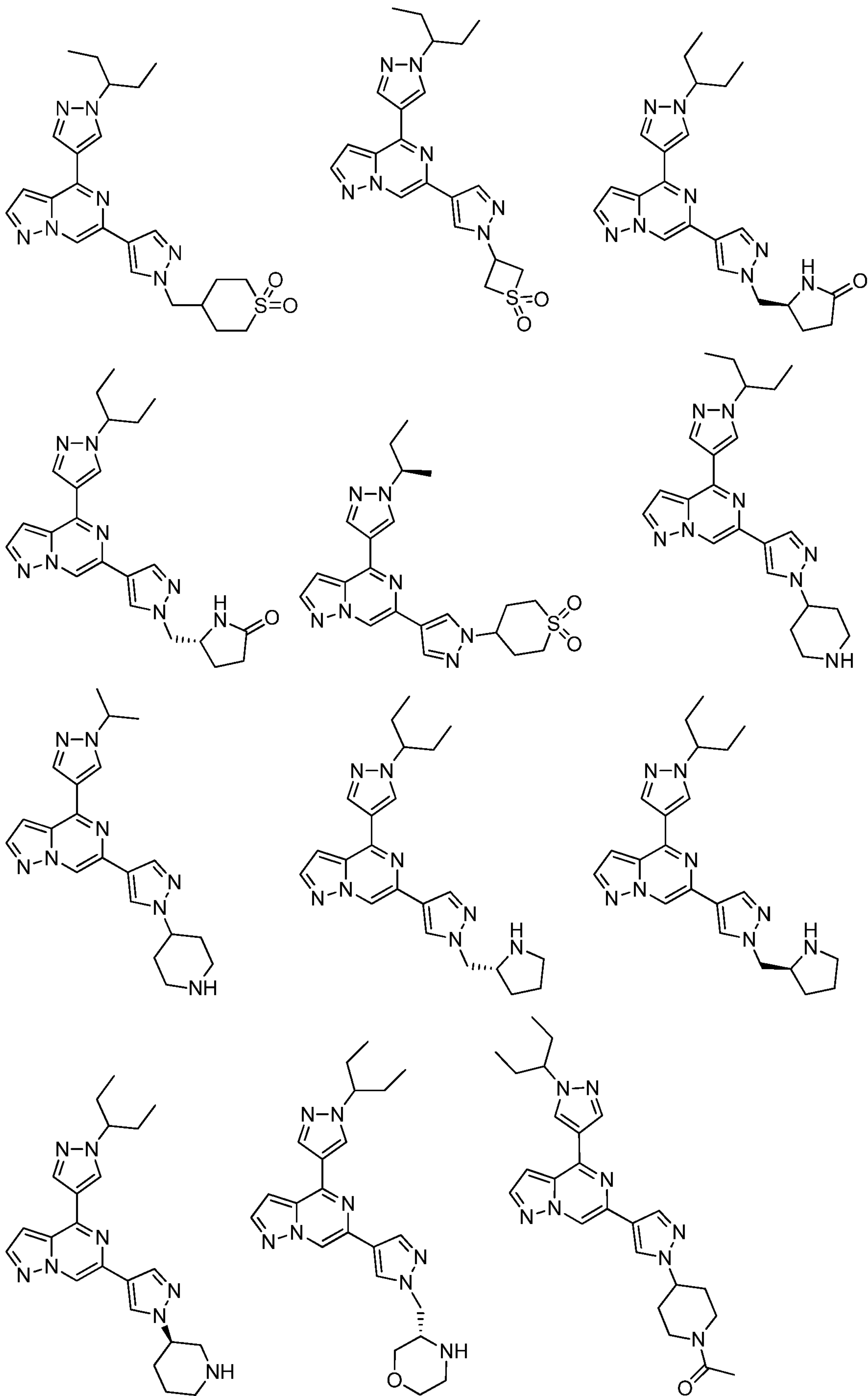


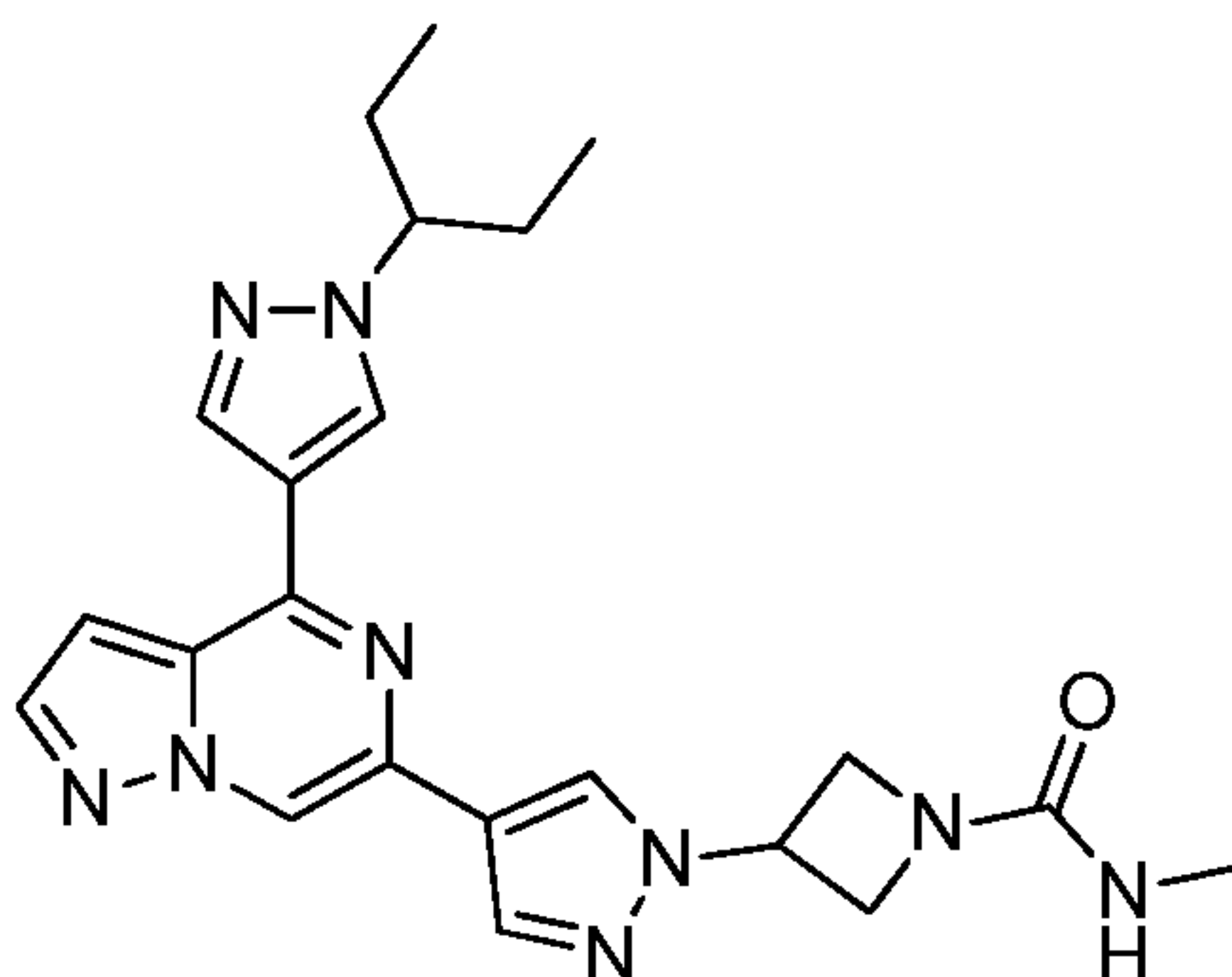
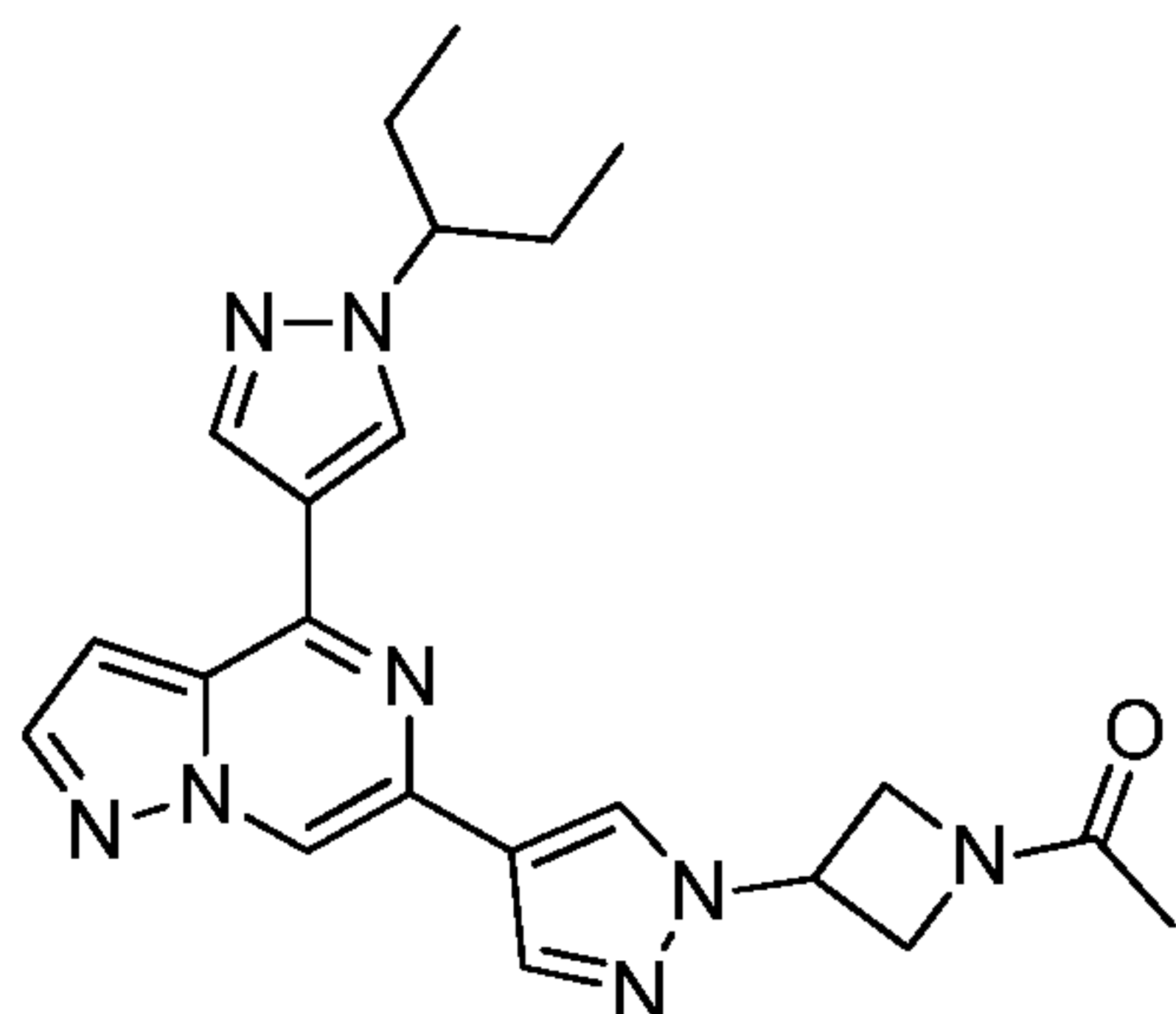
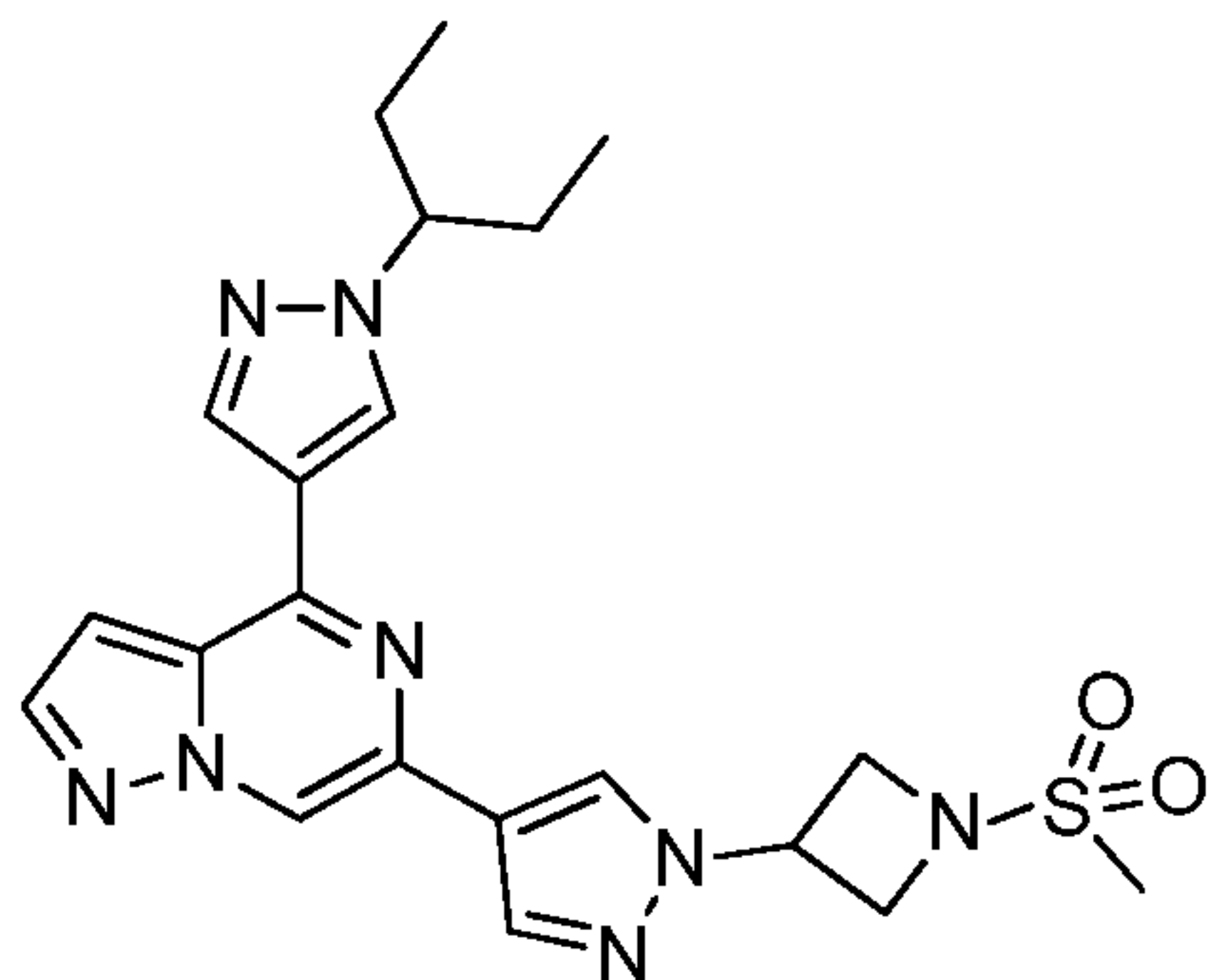
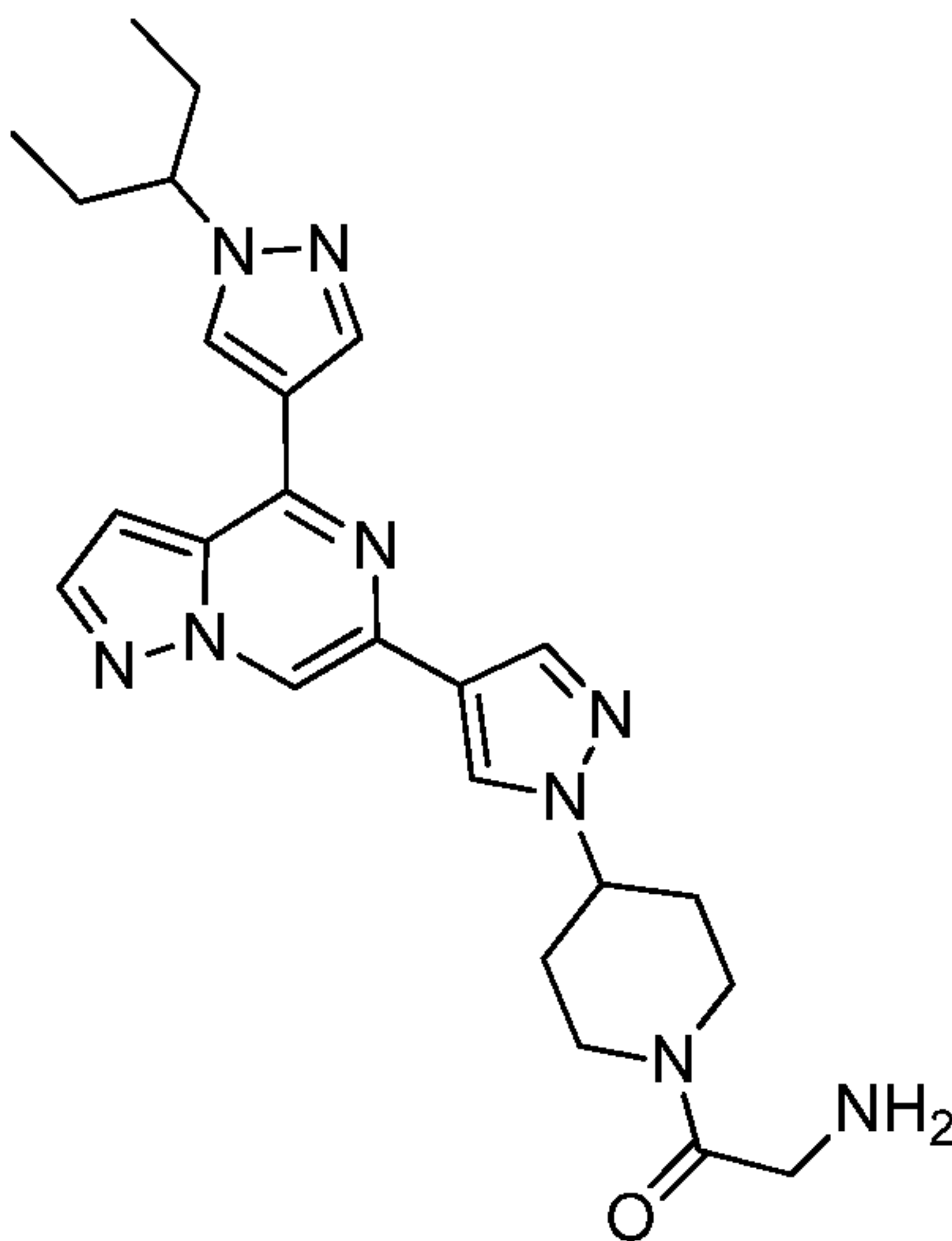
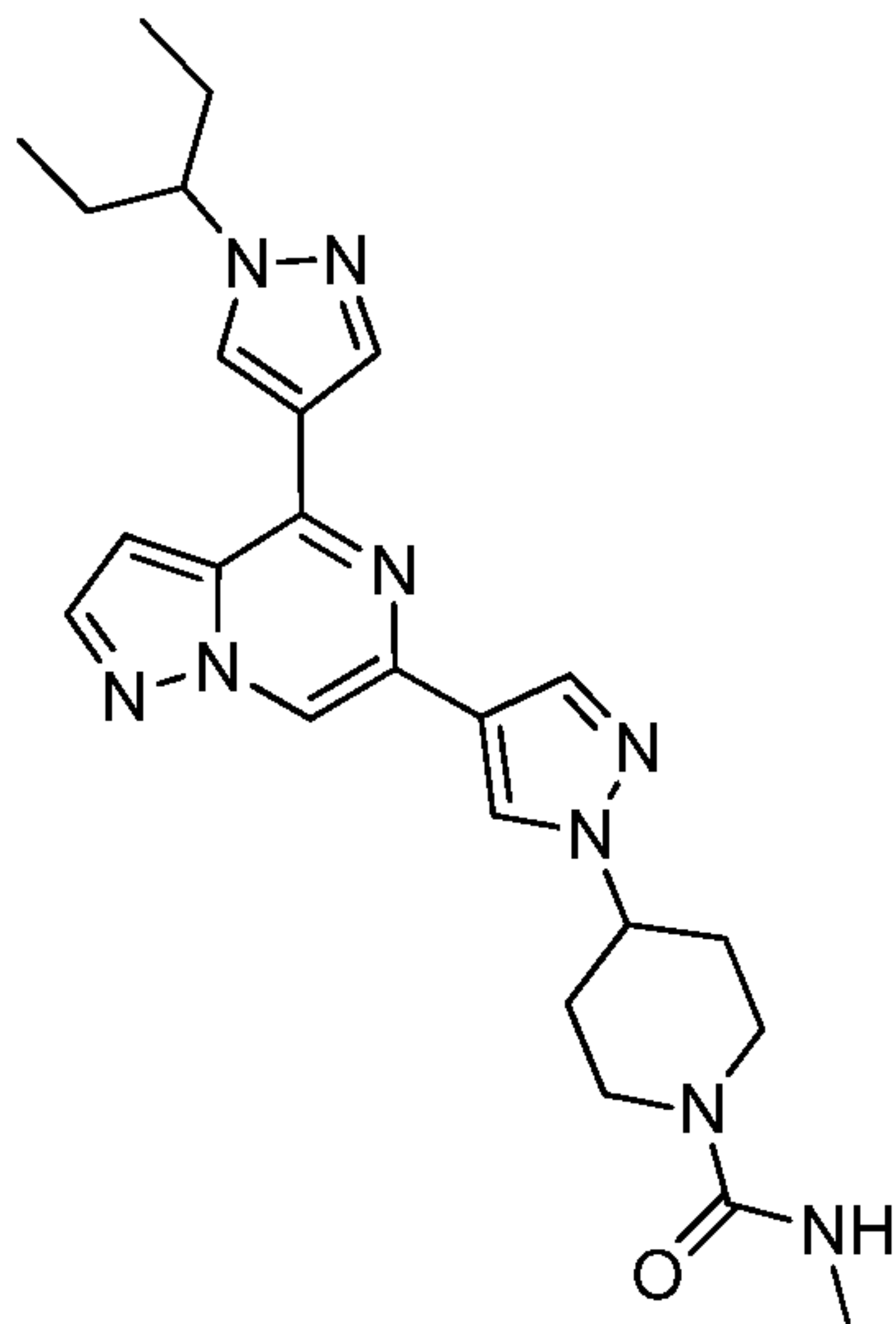
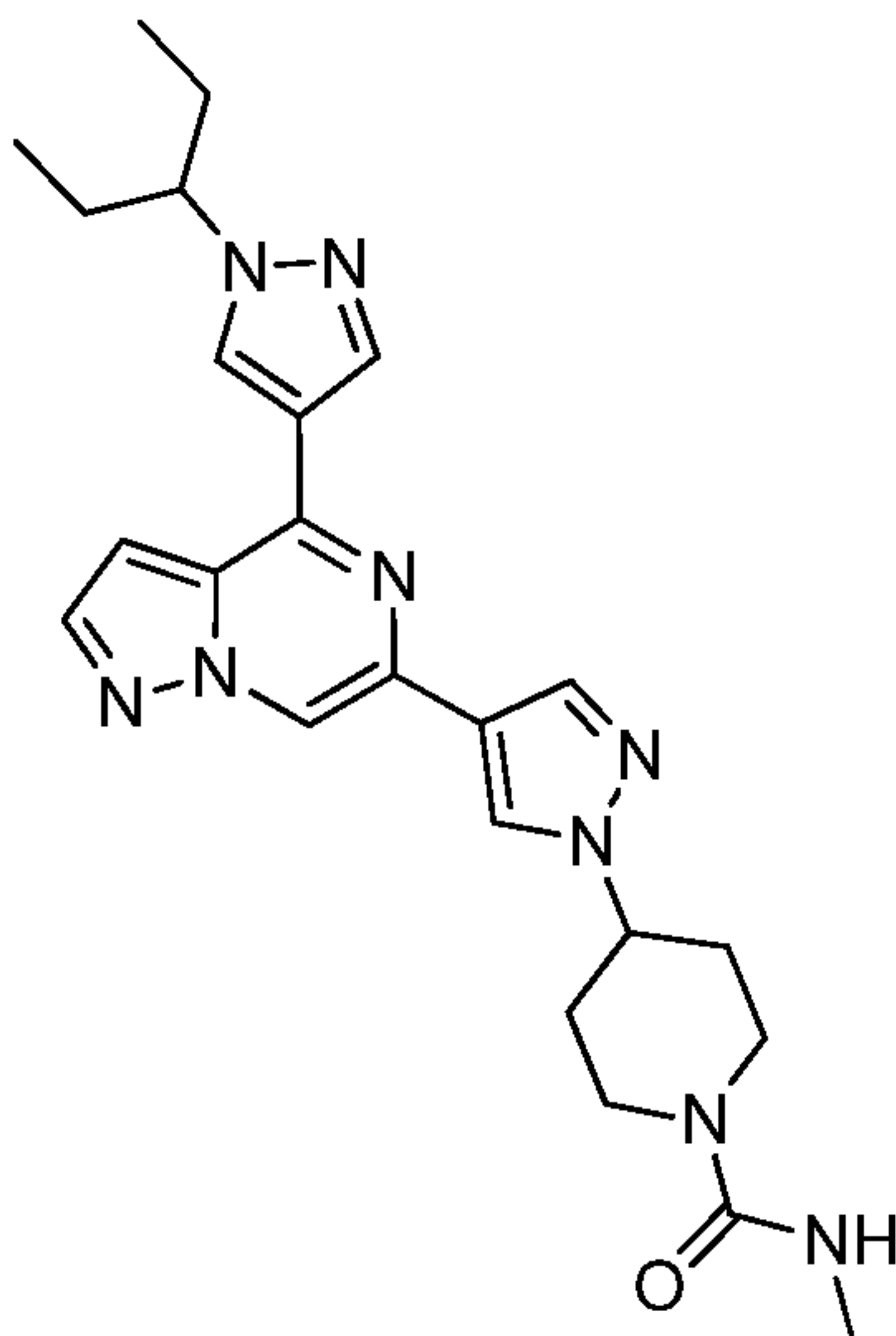
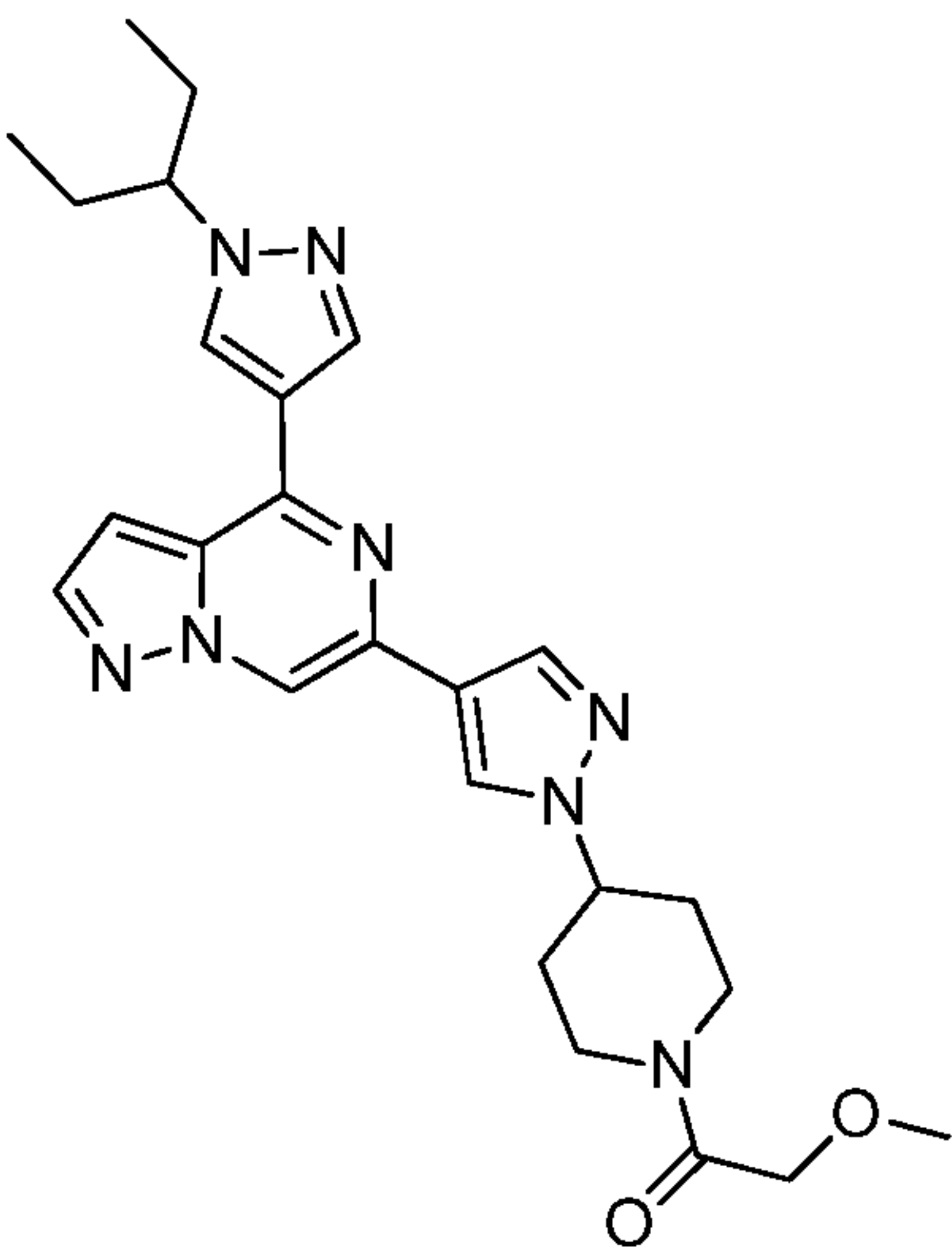
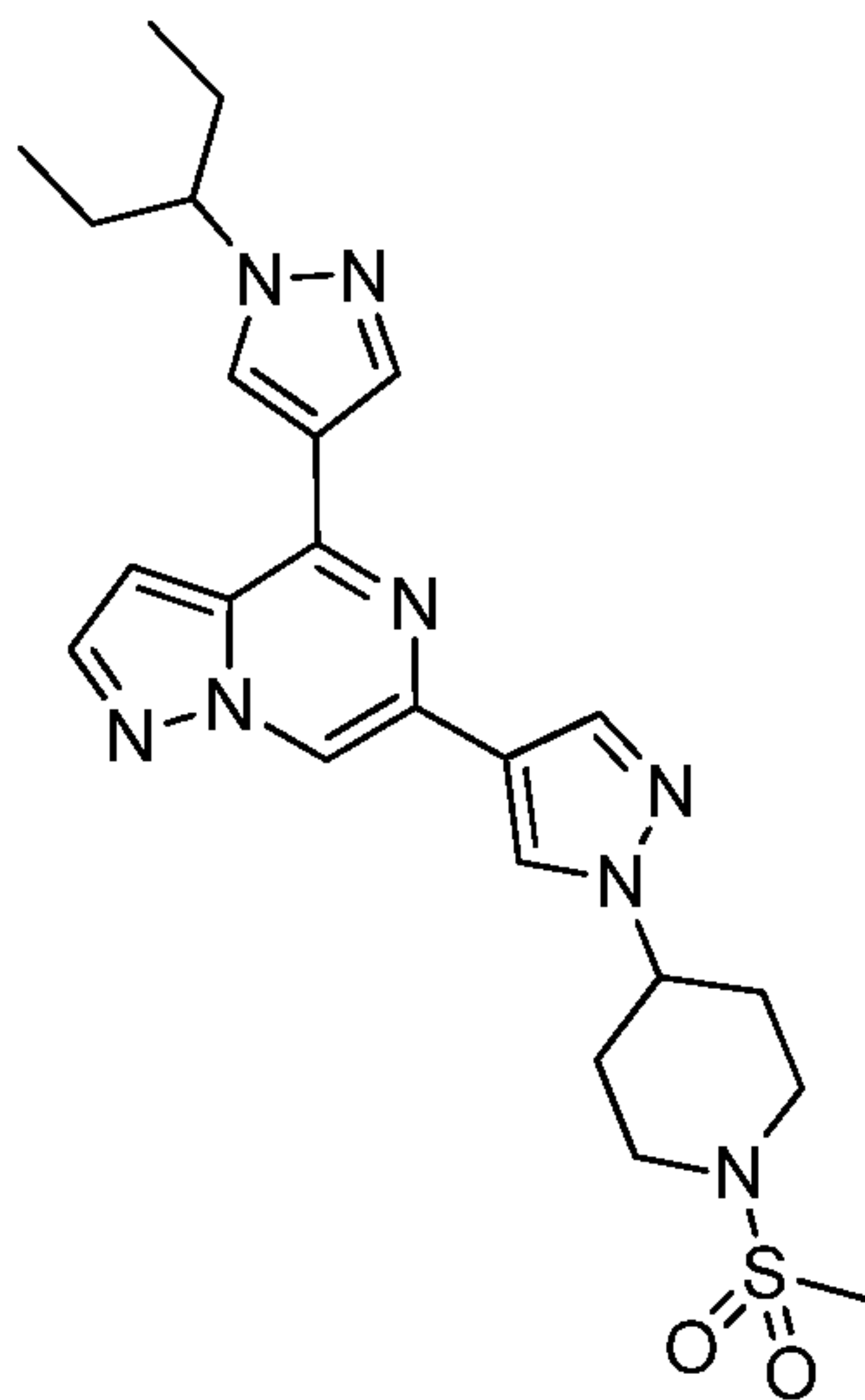
及

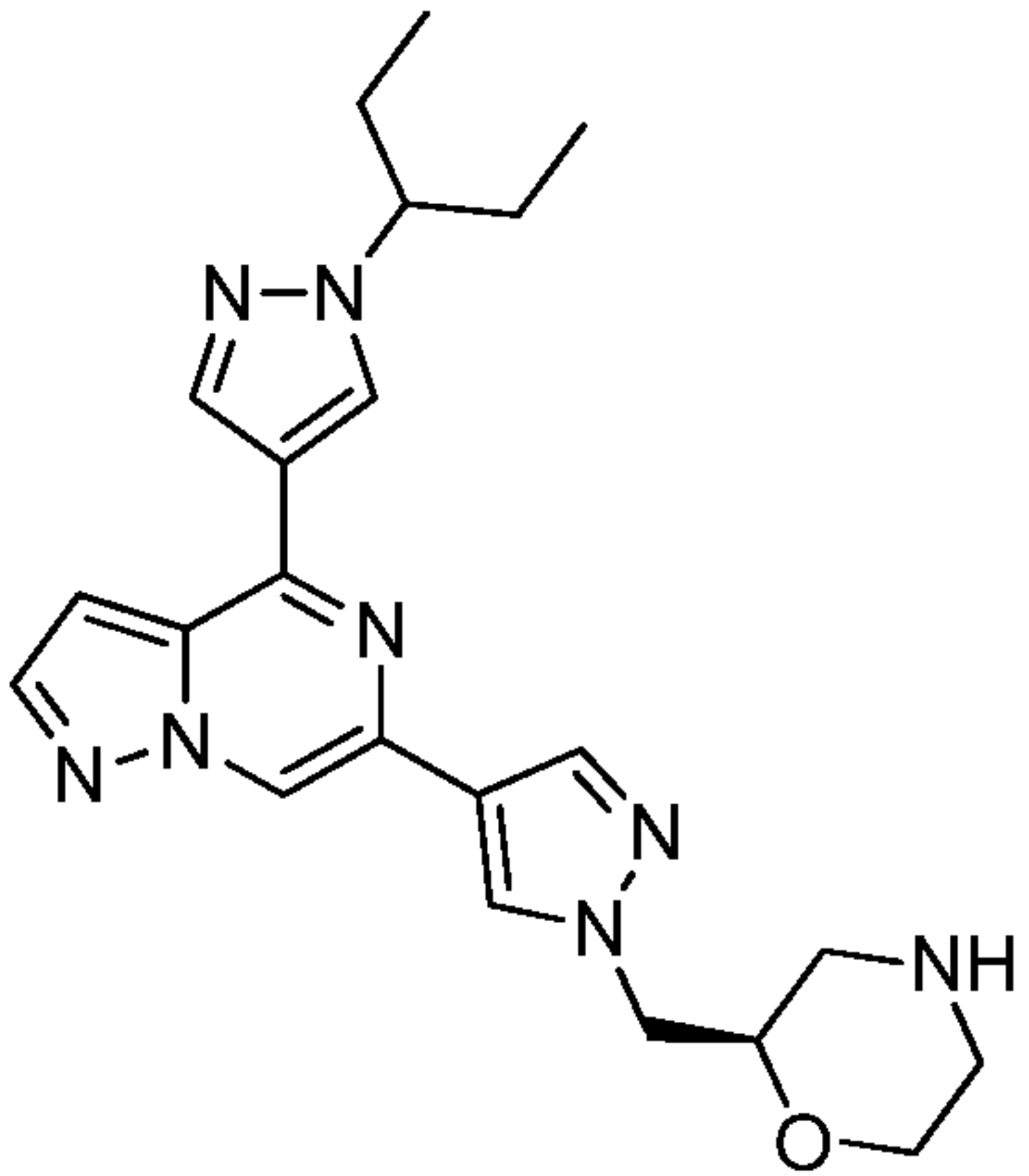
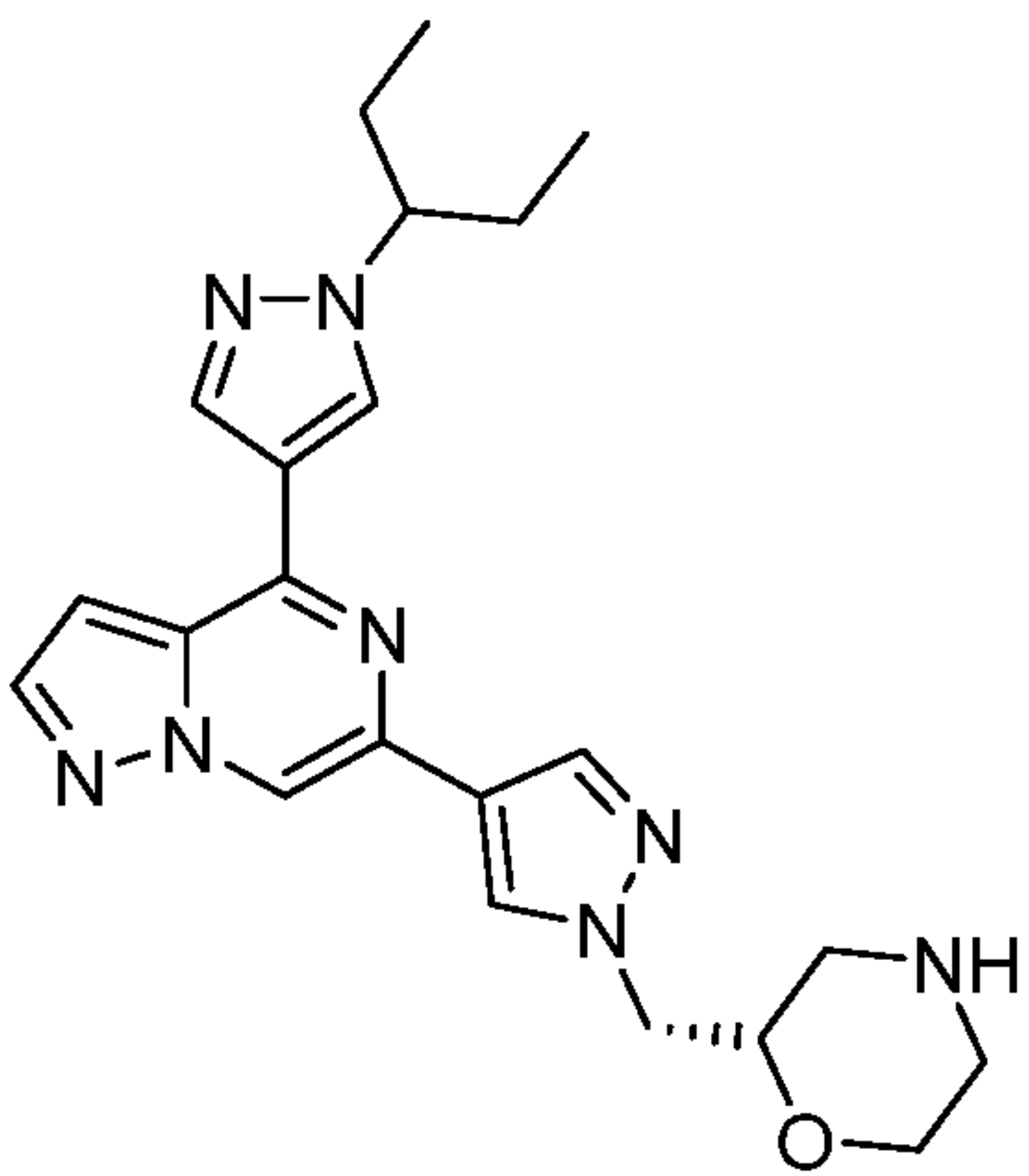
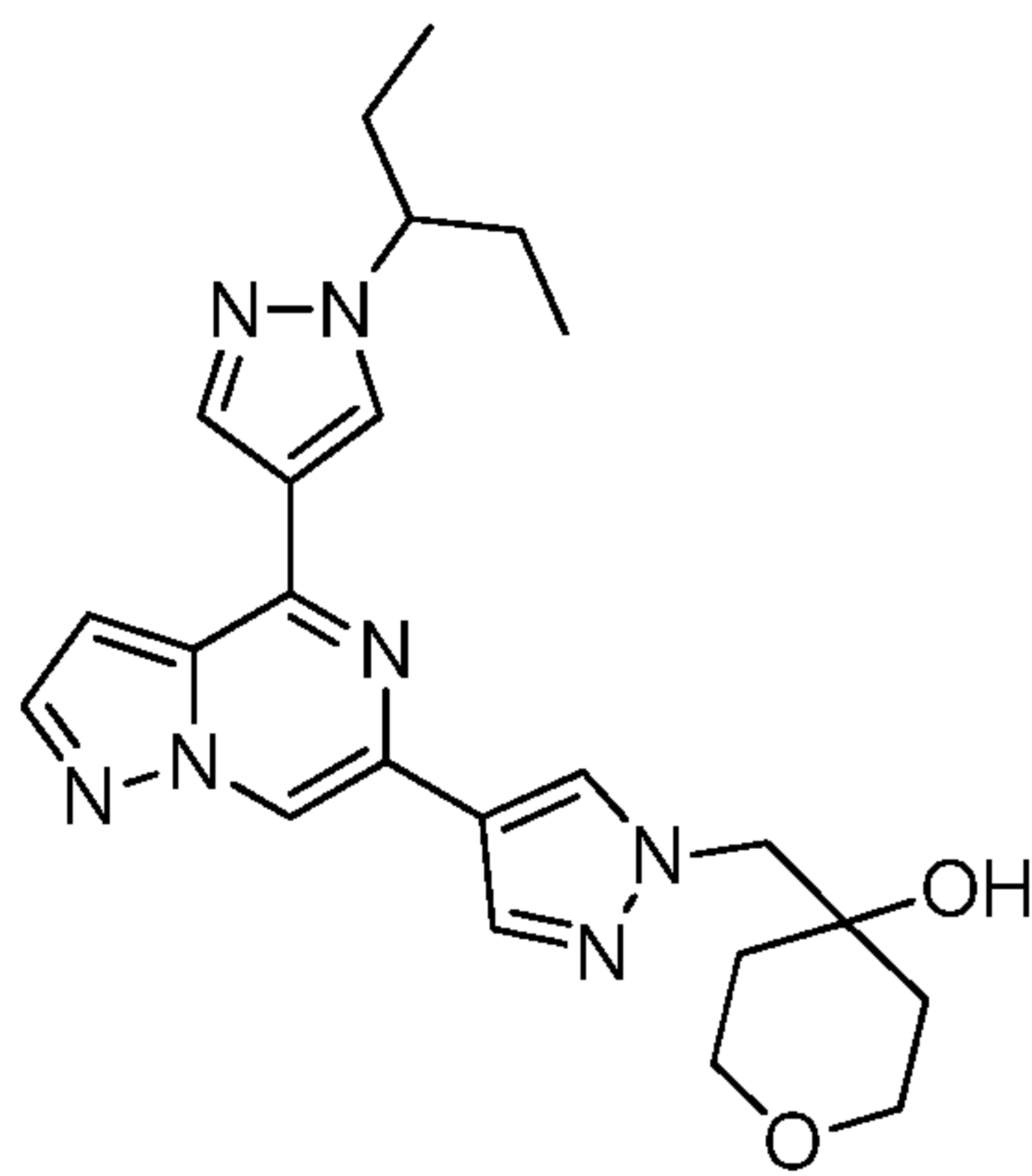
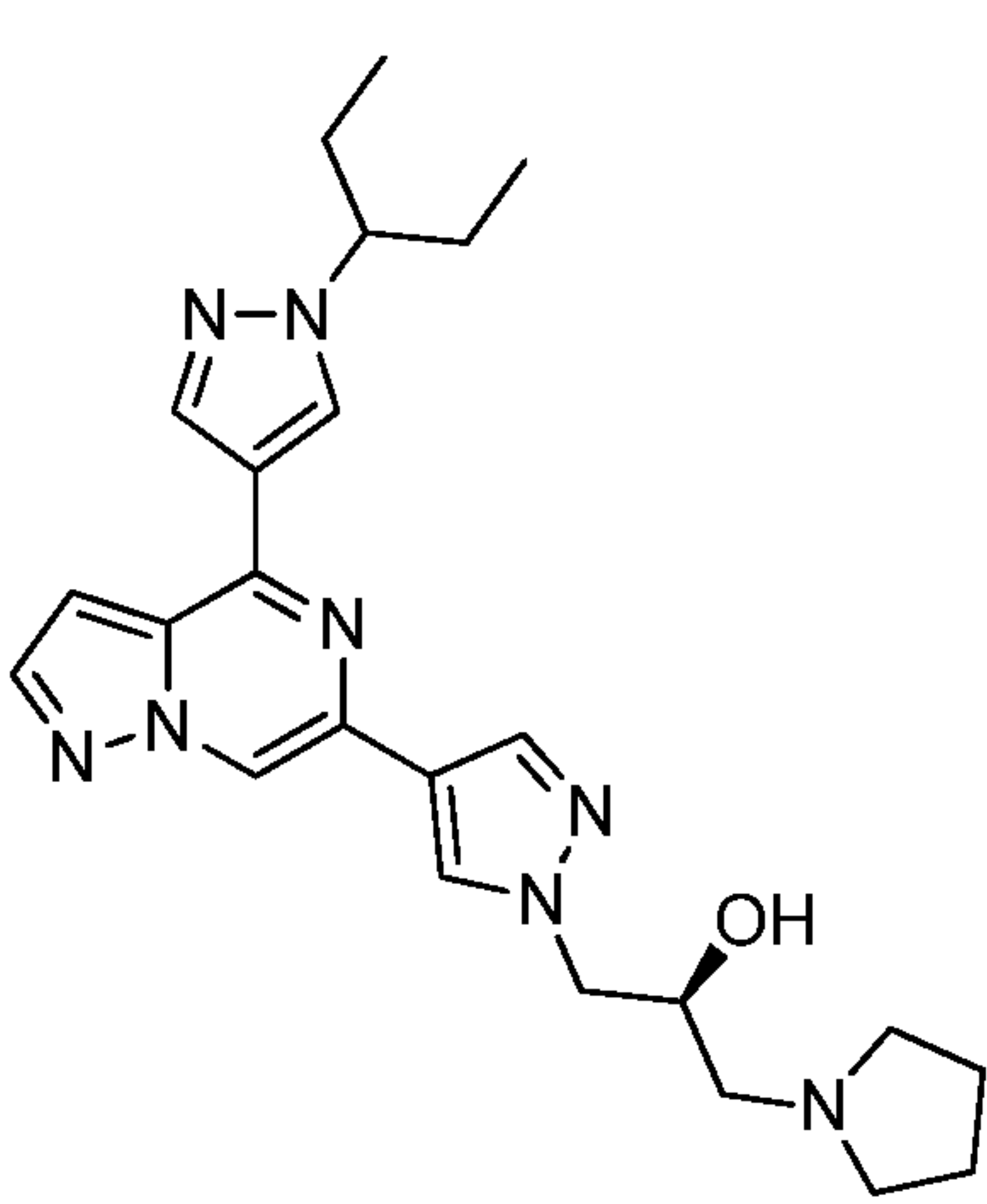
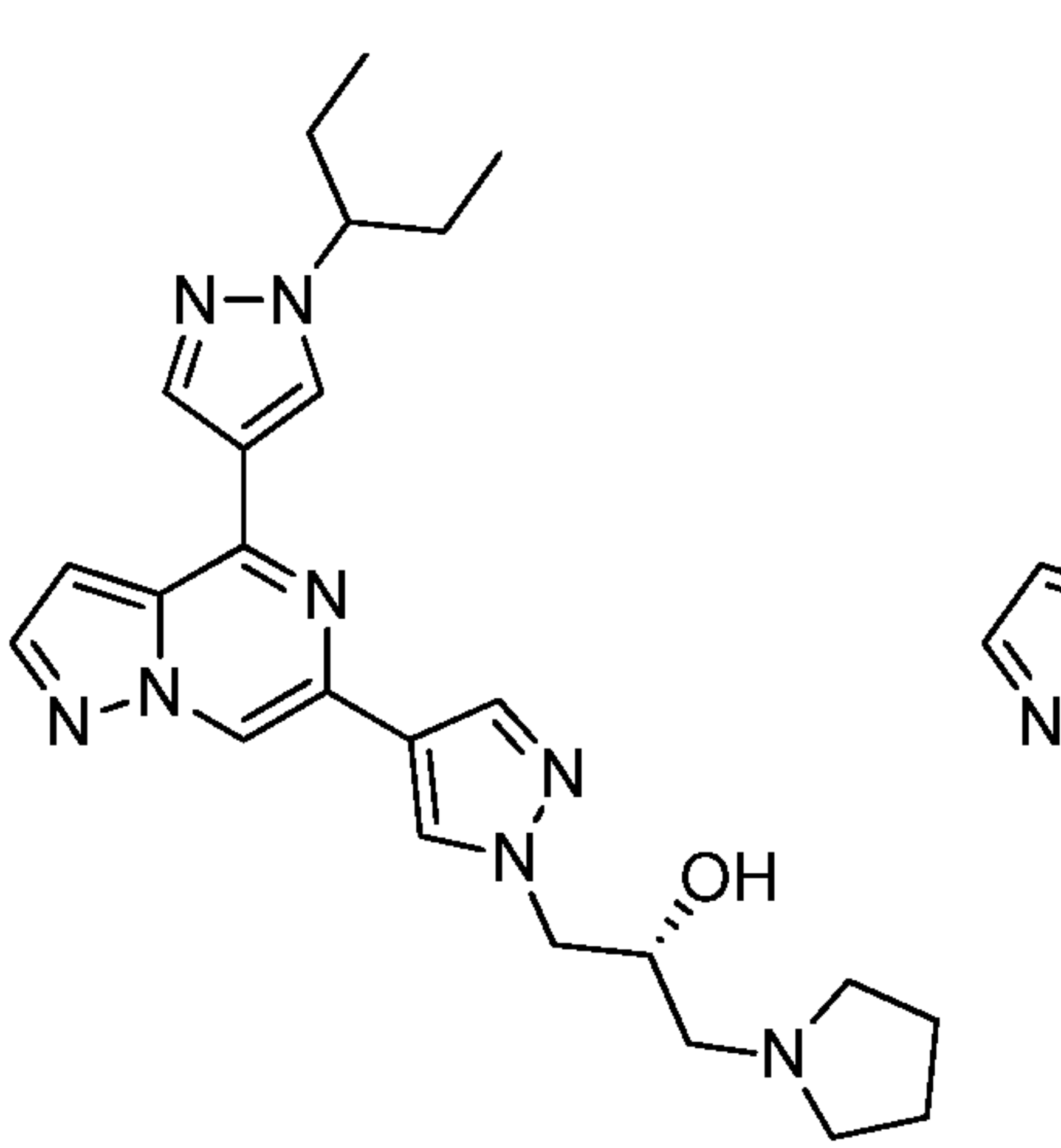
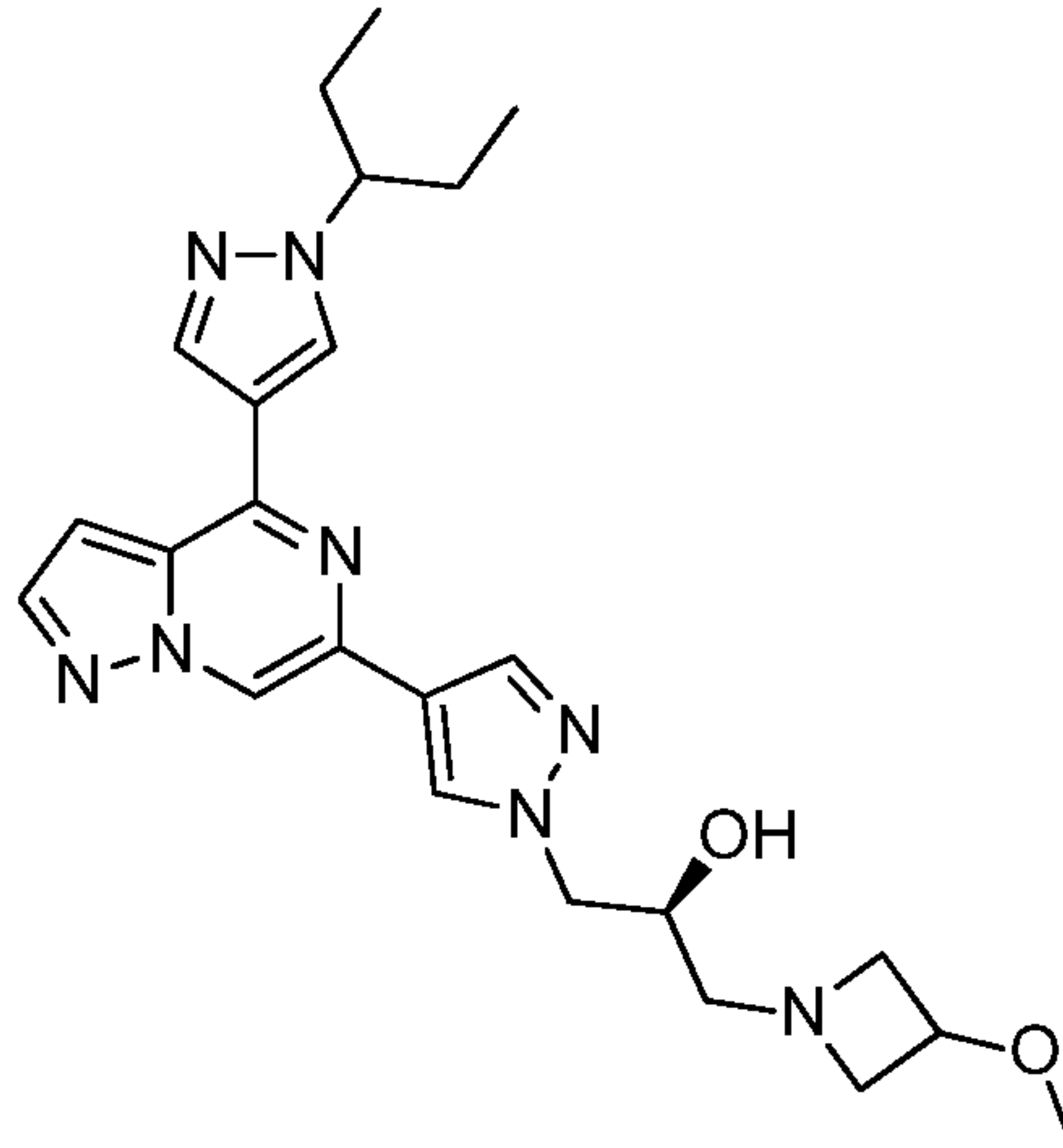
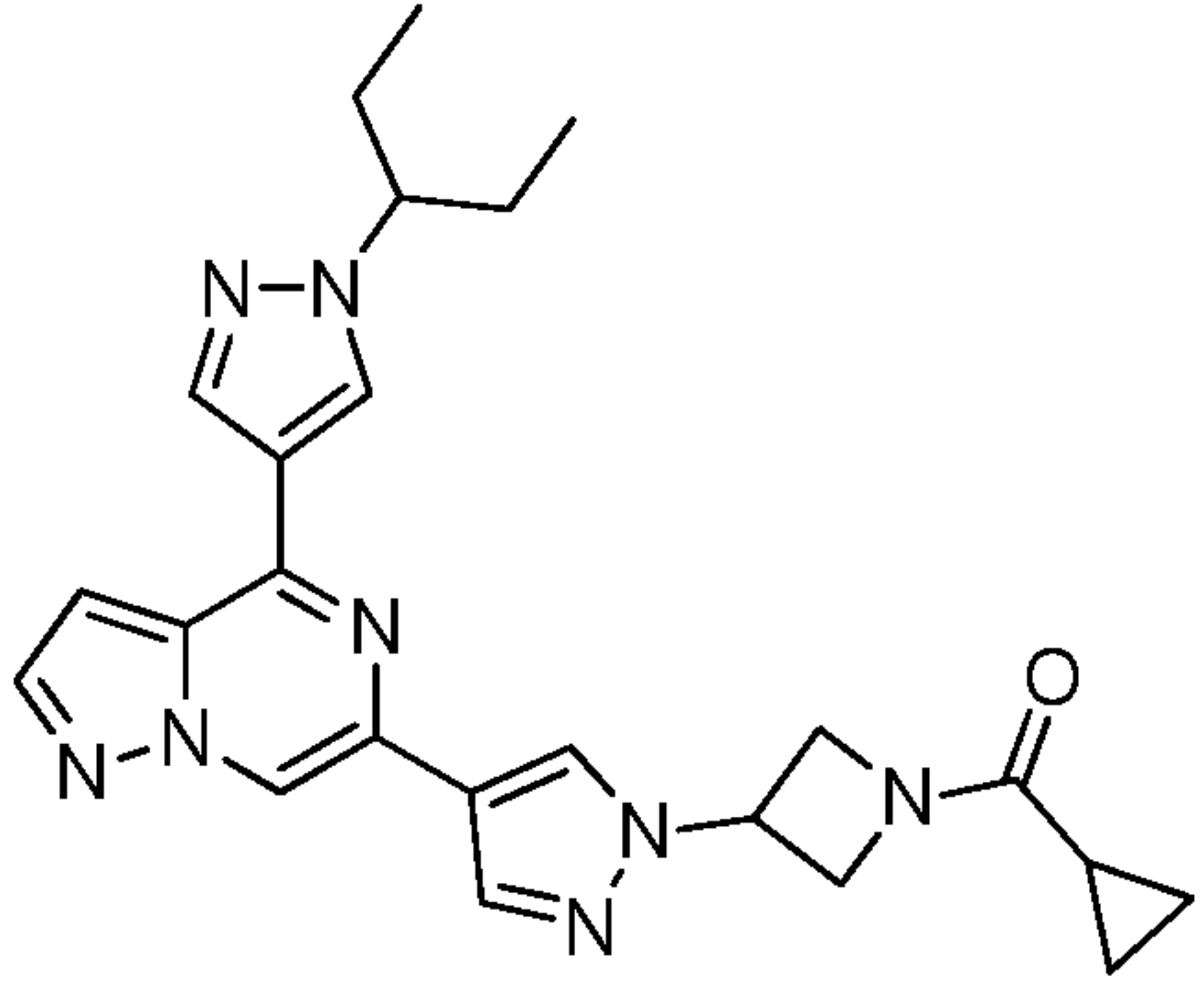
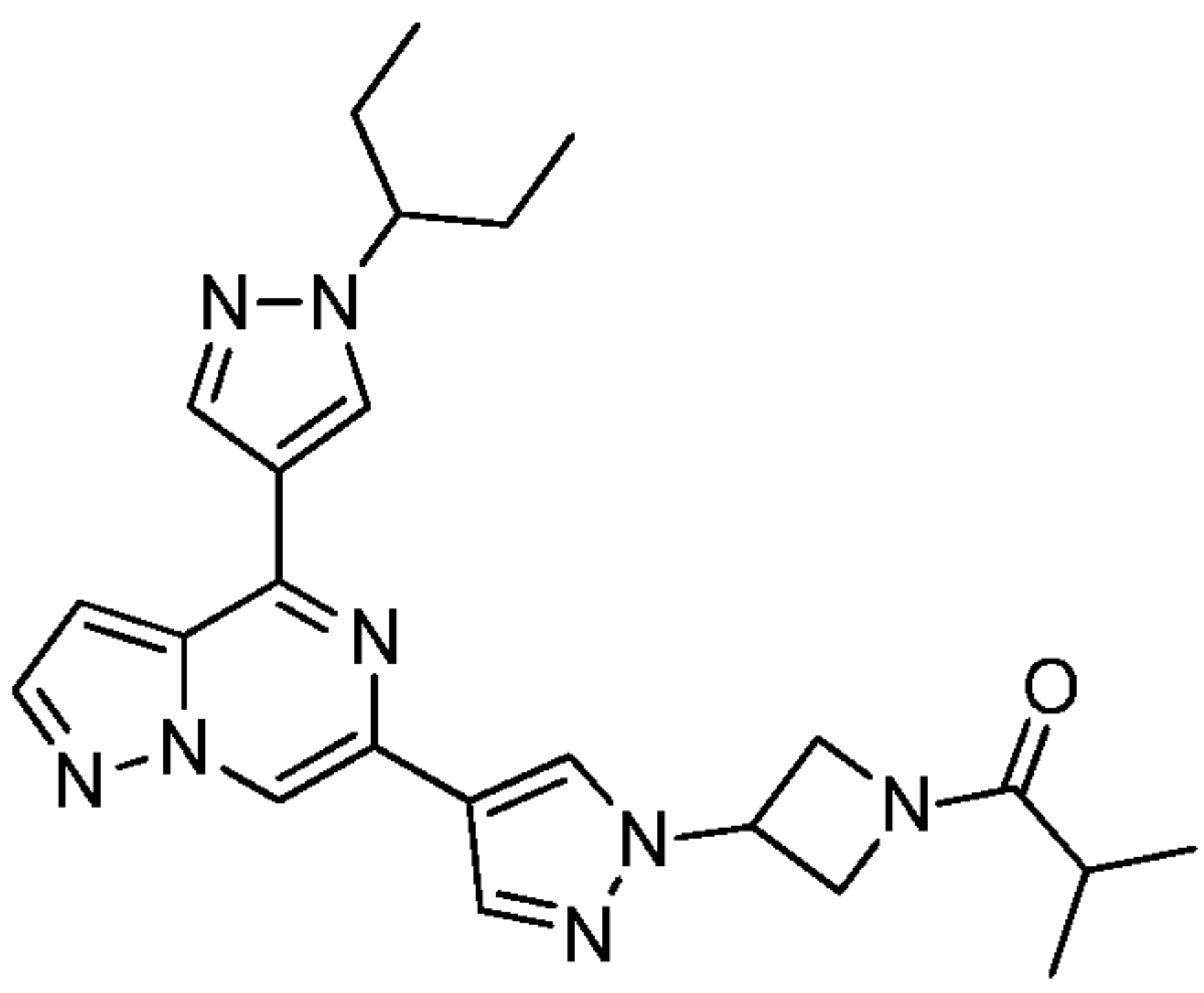
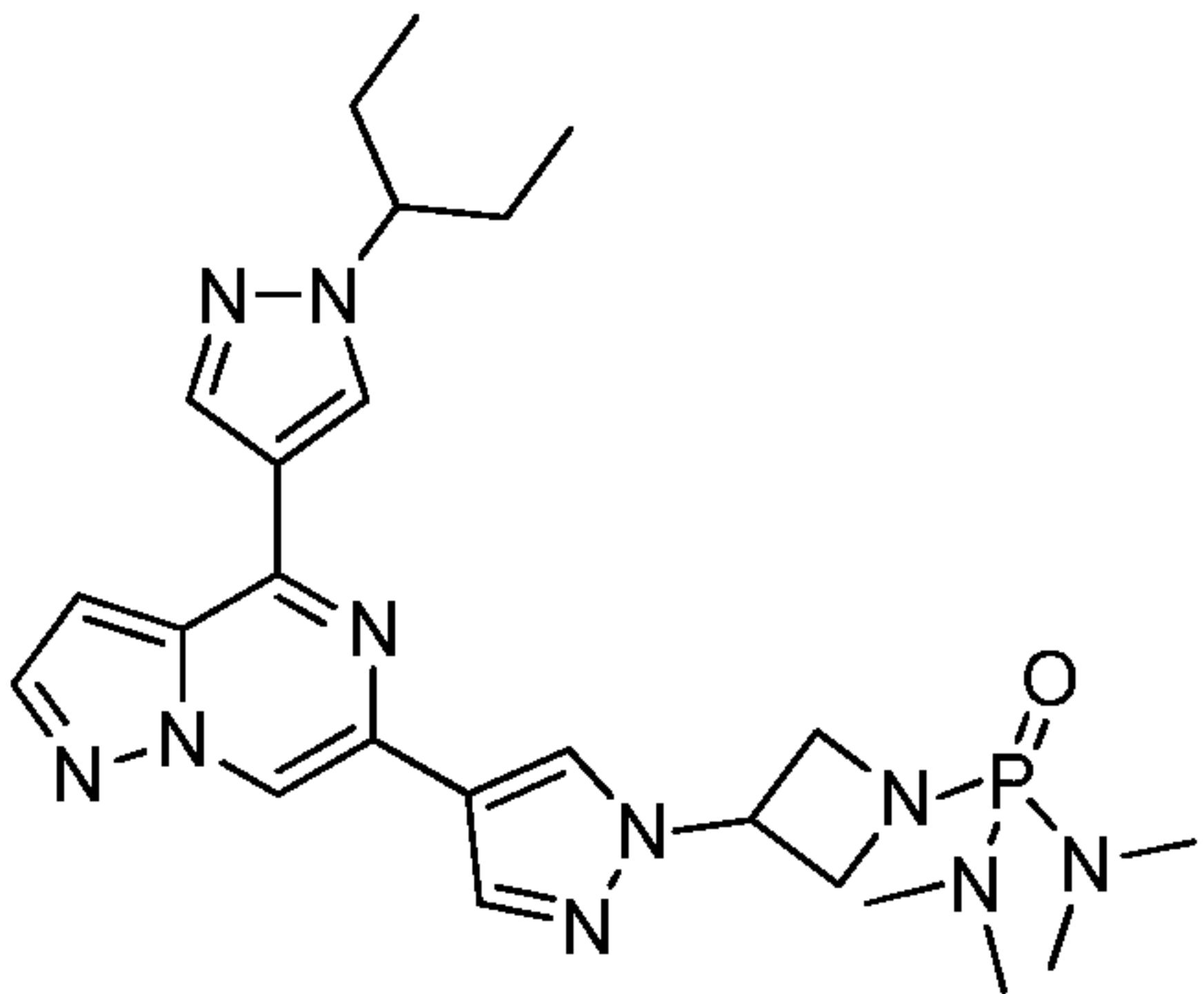
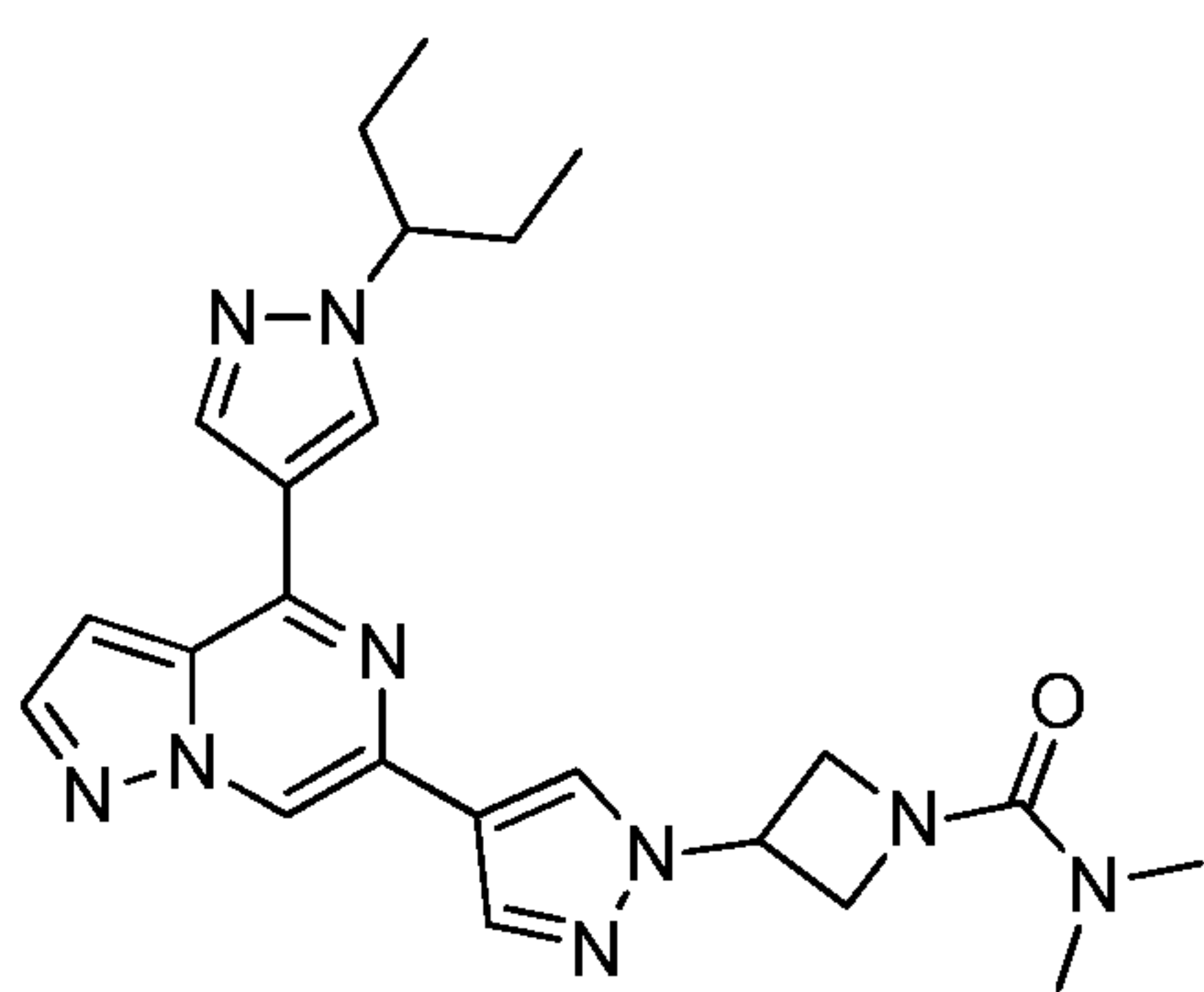
及其醫藥學上可接受之鹽。

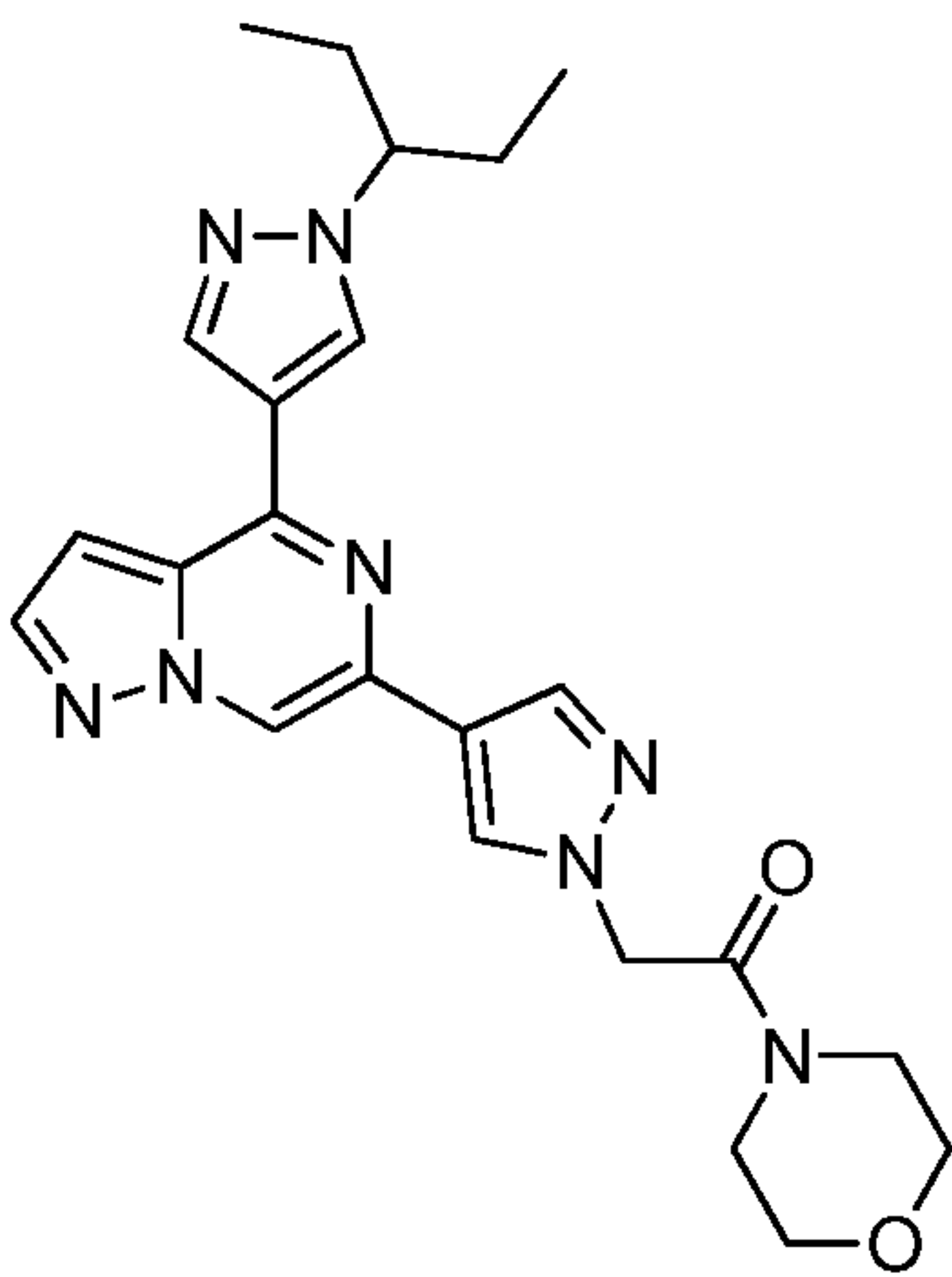
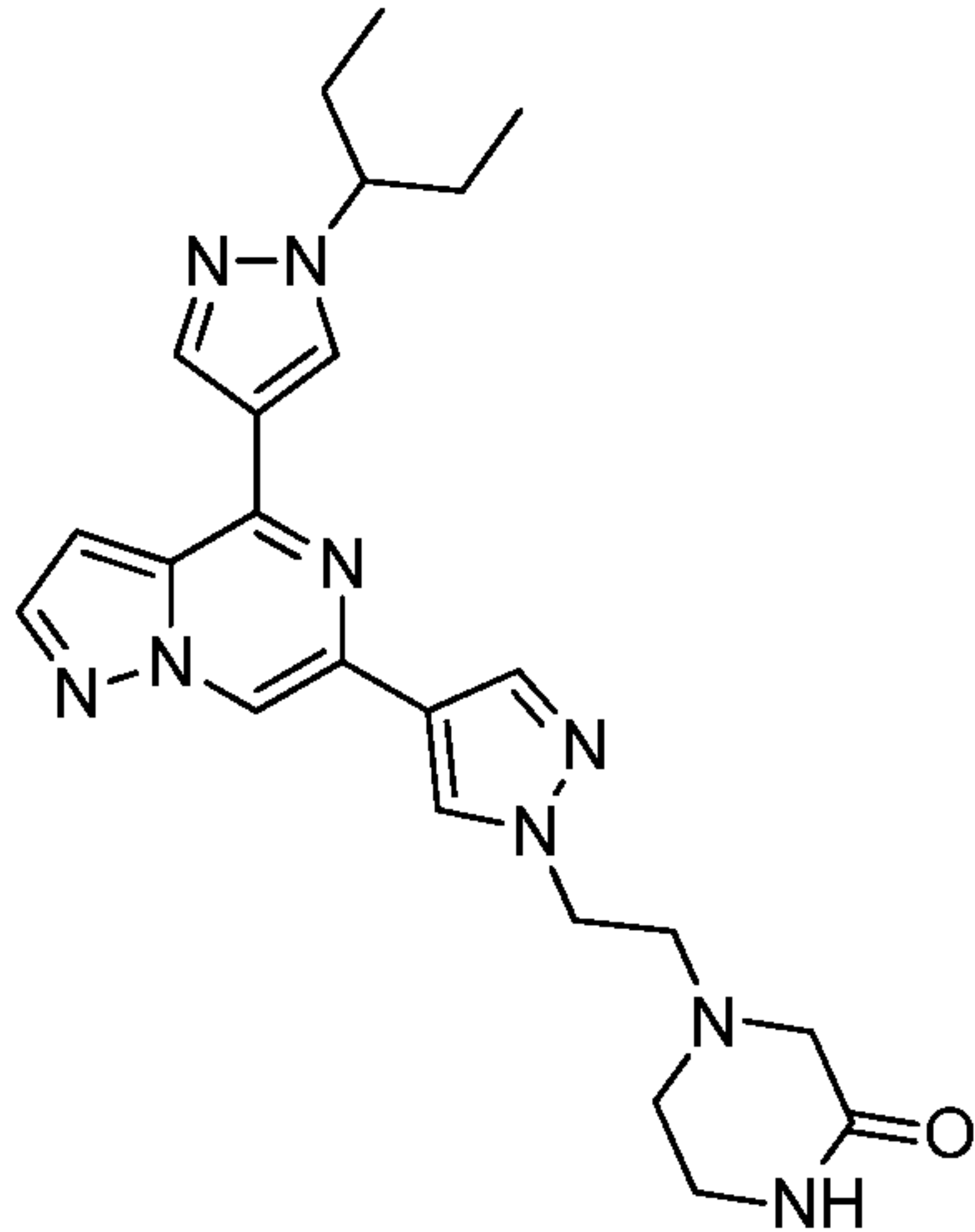
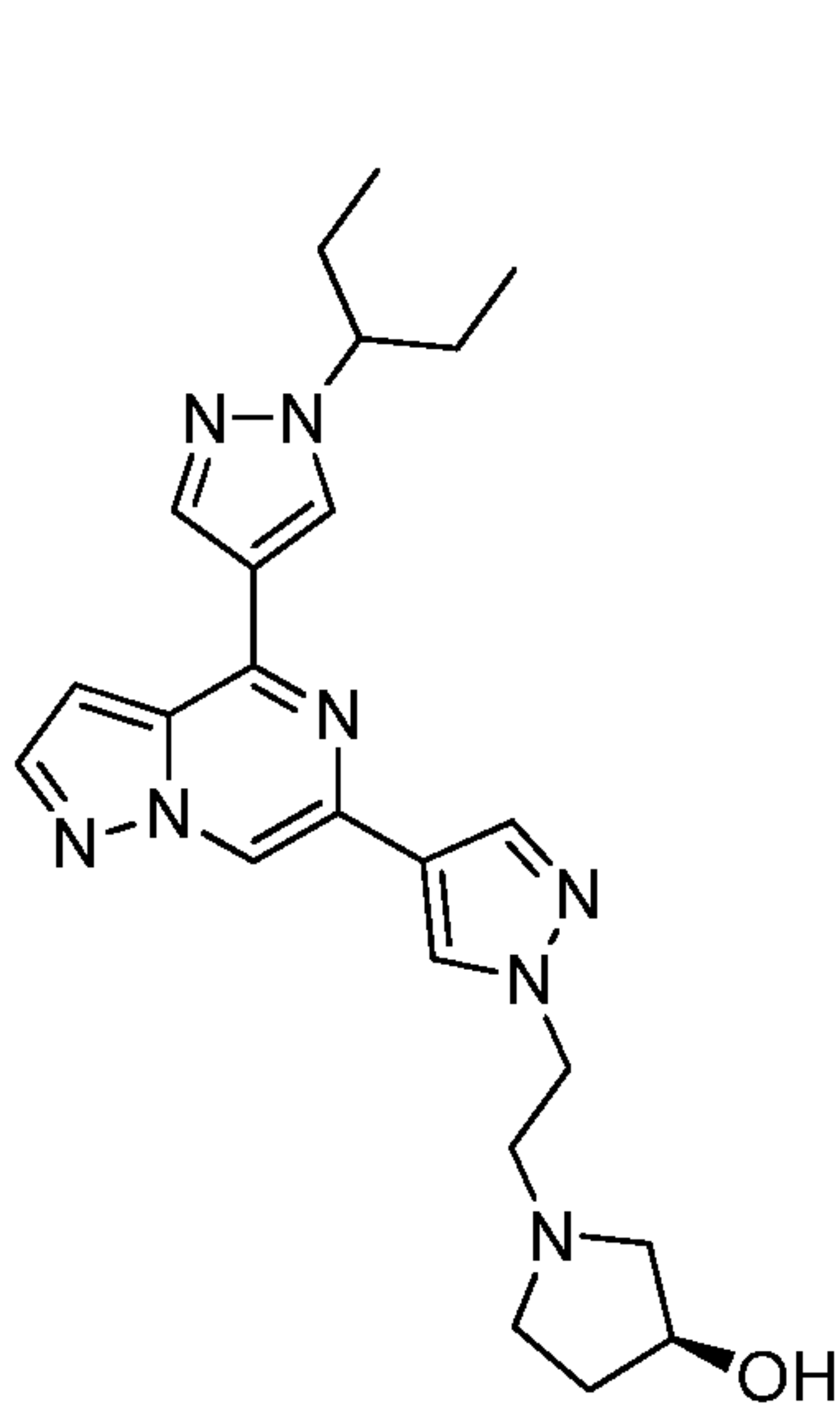
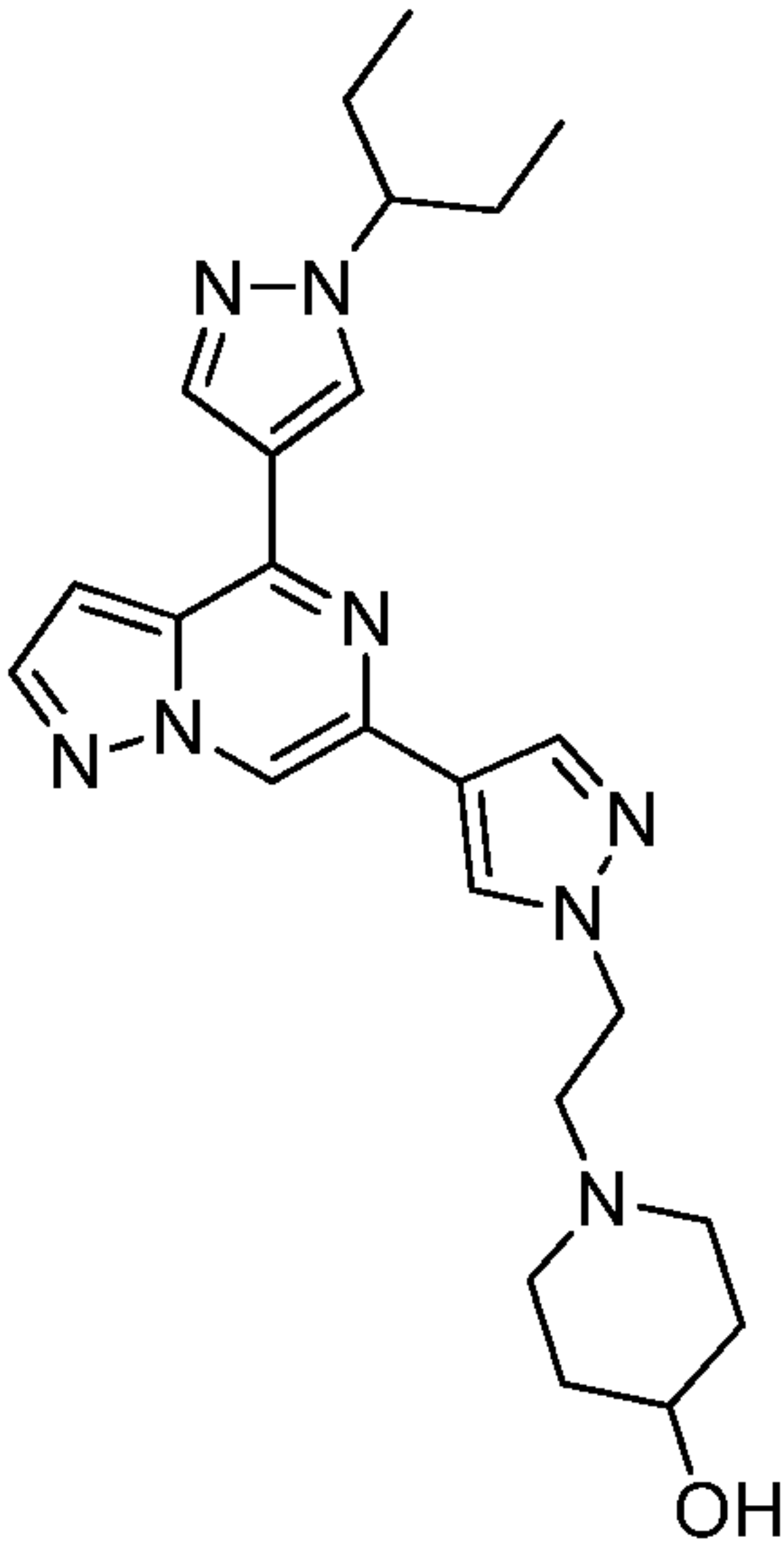
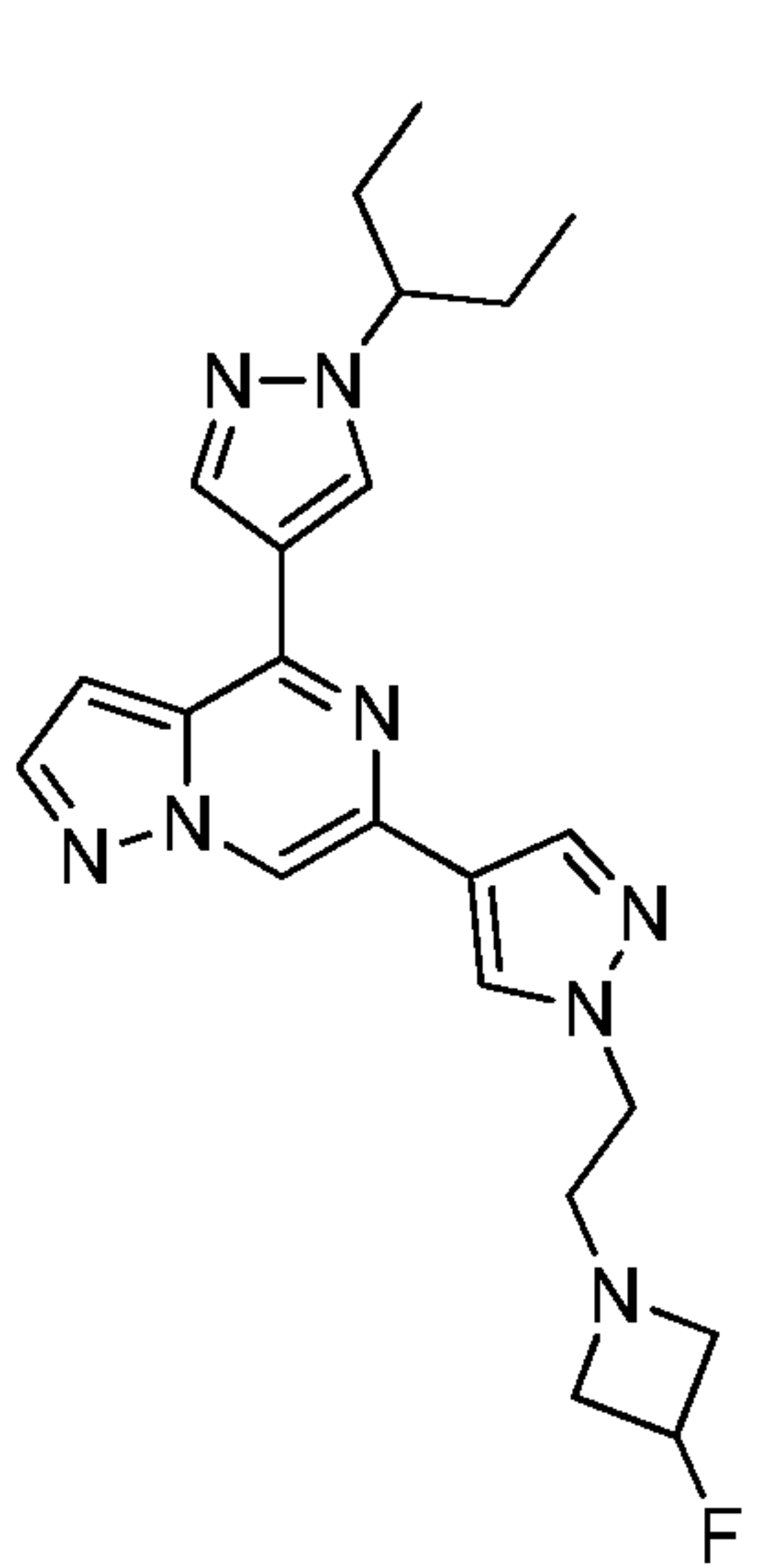
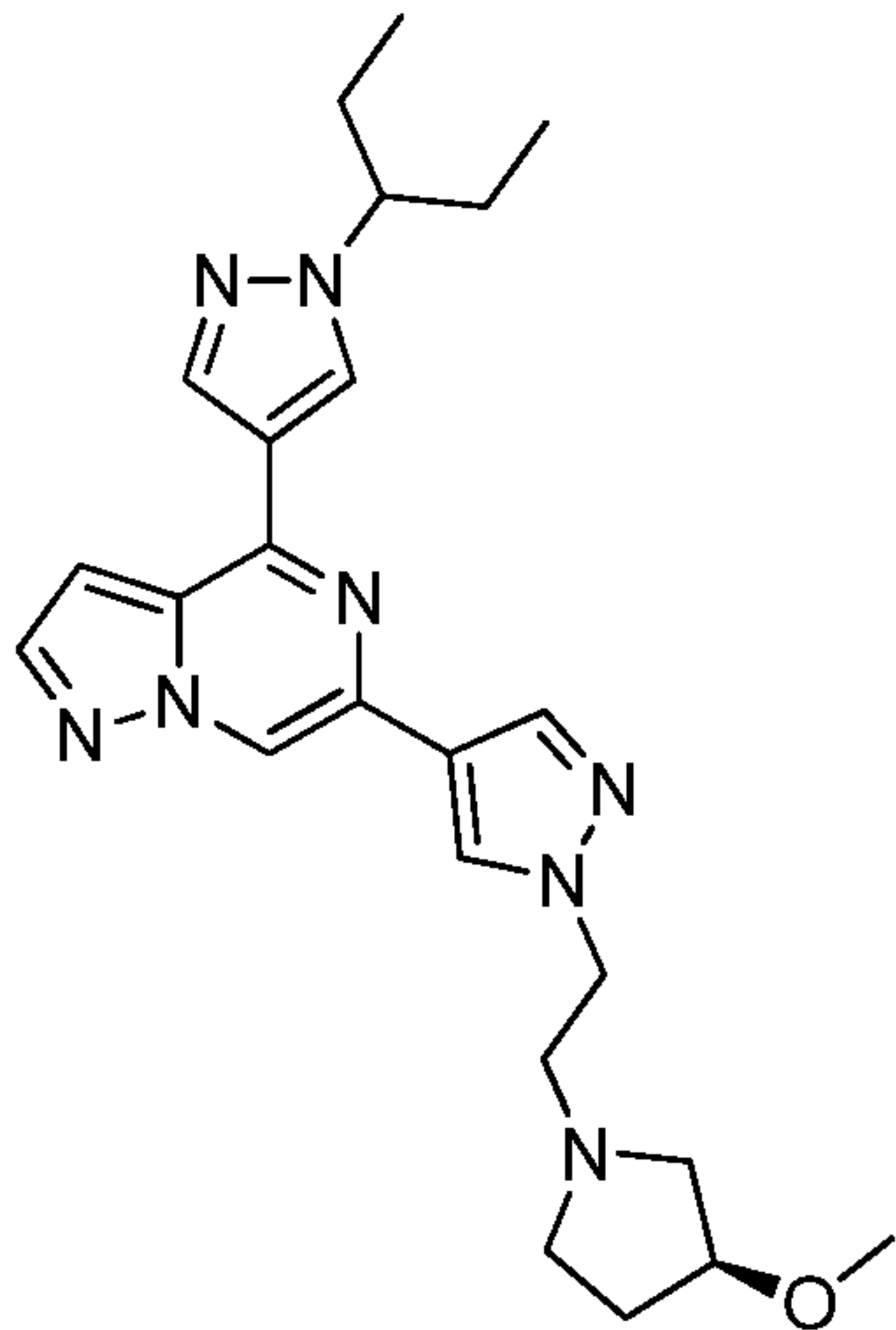
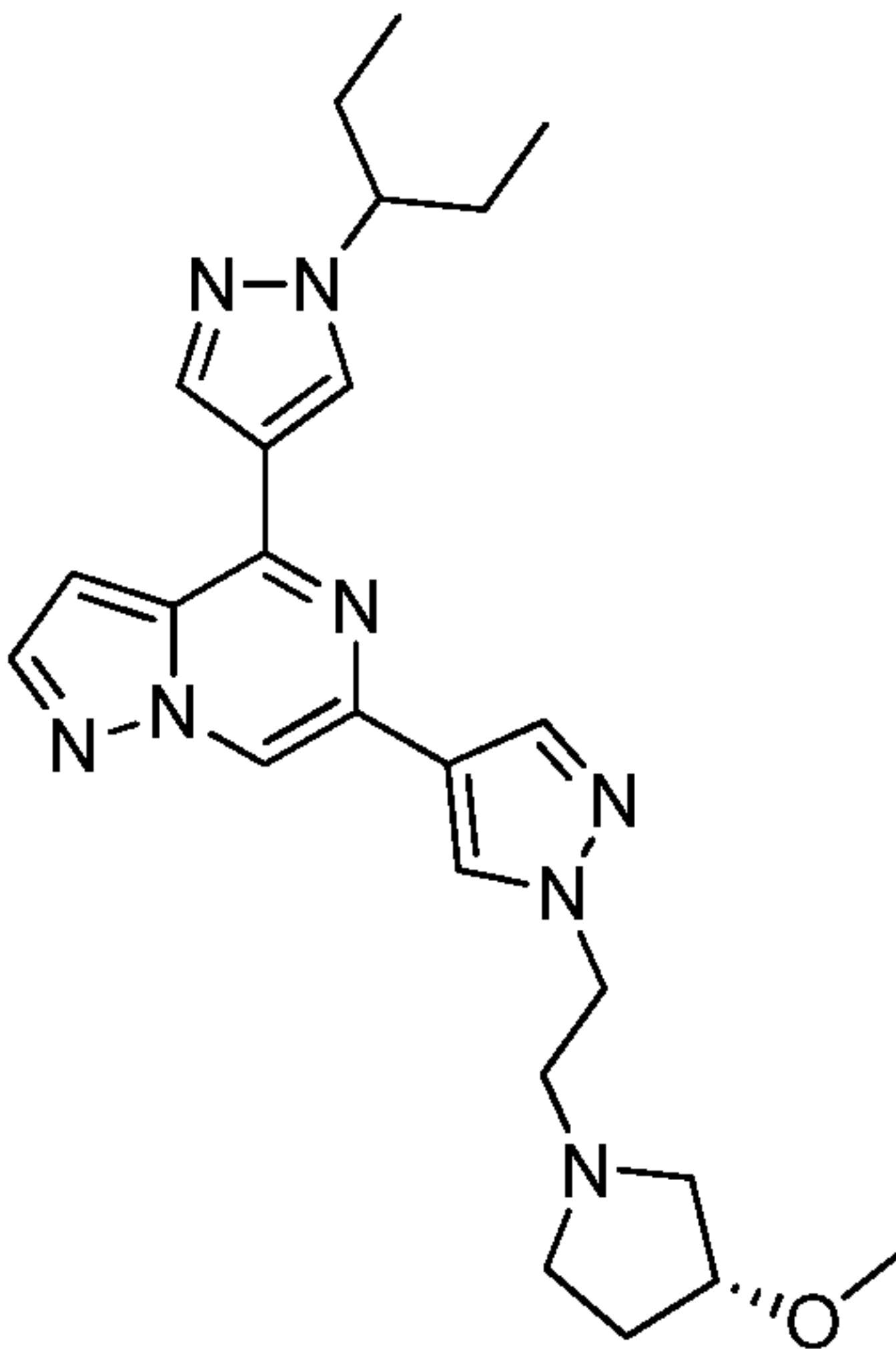
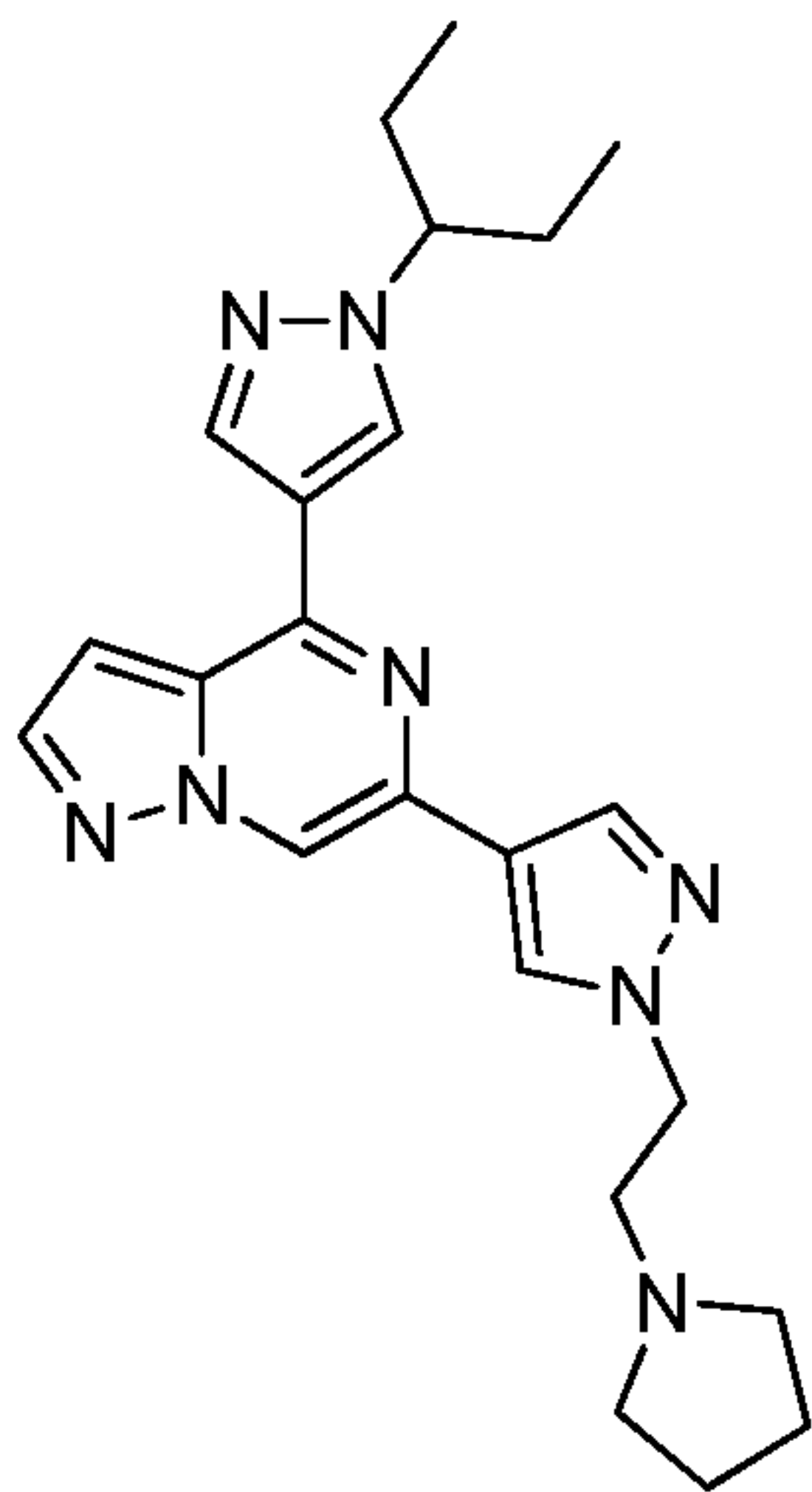
14. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

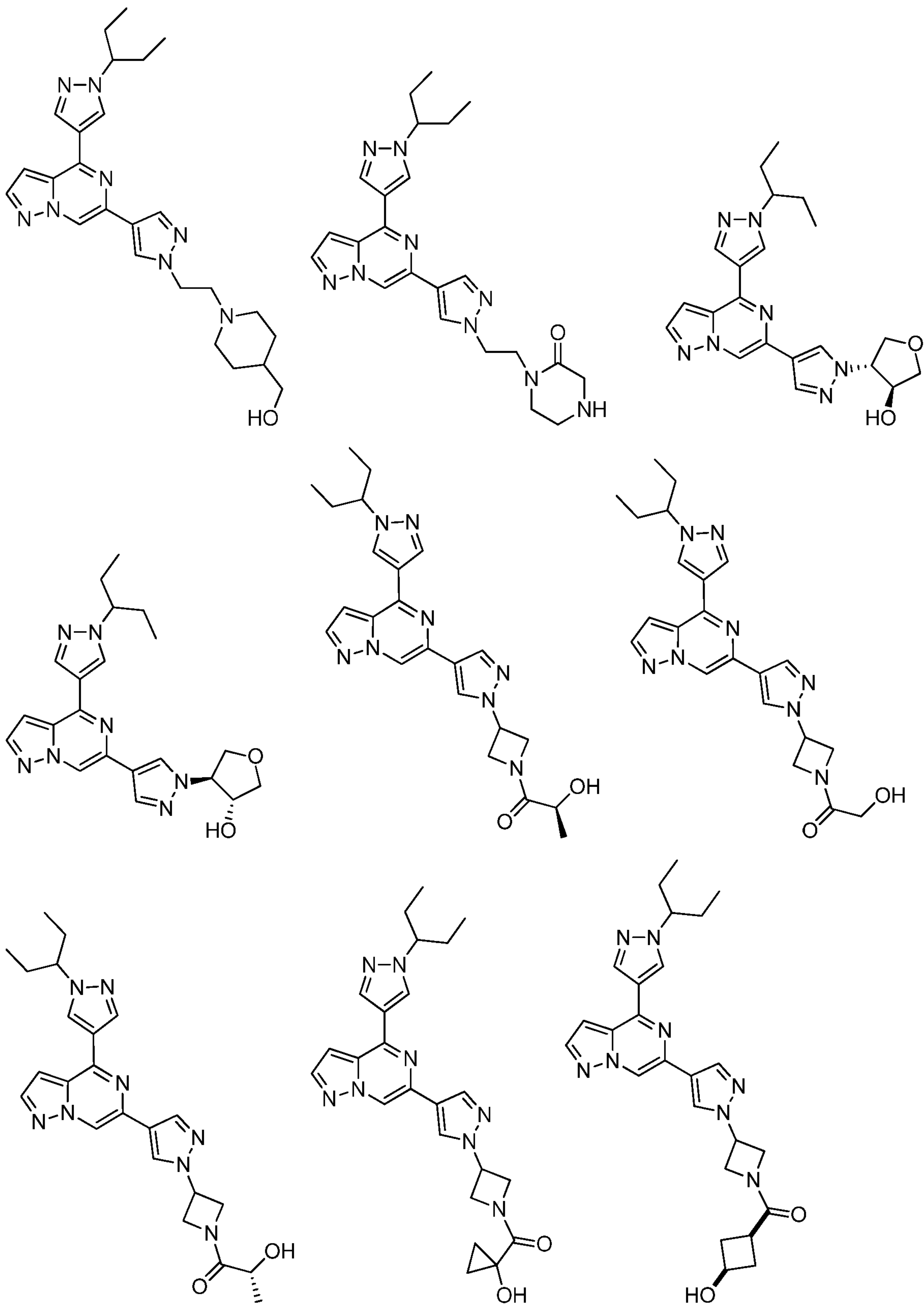


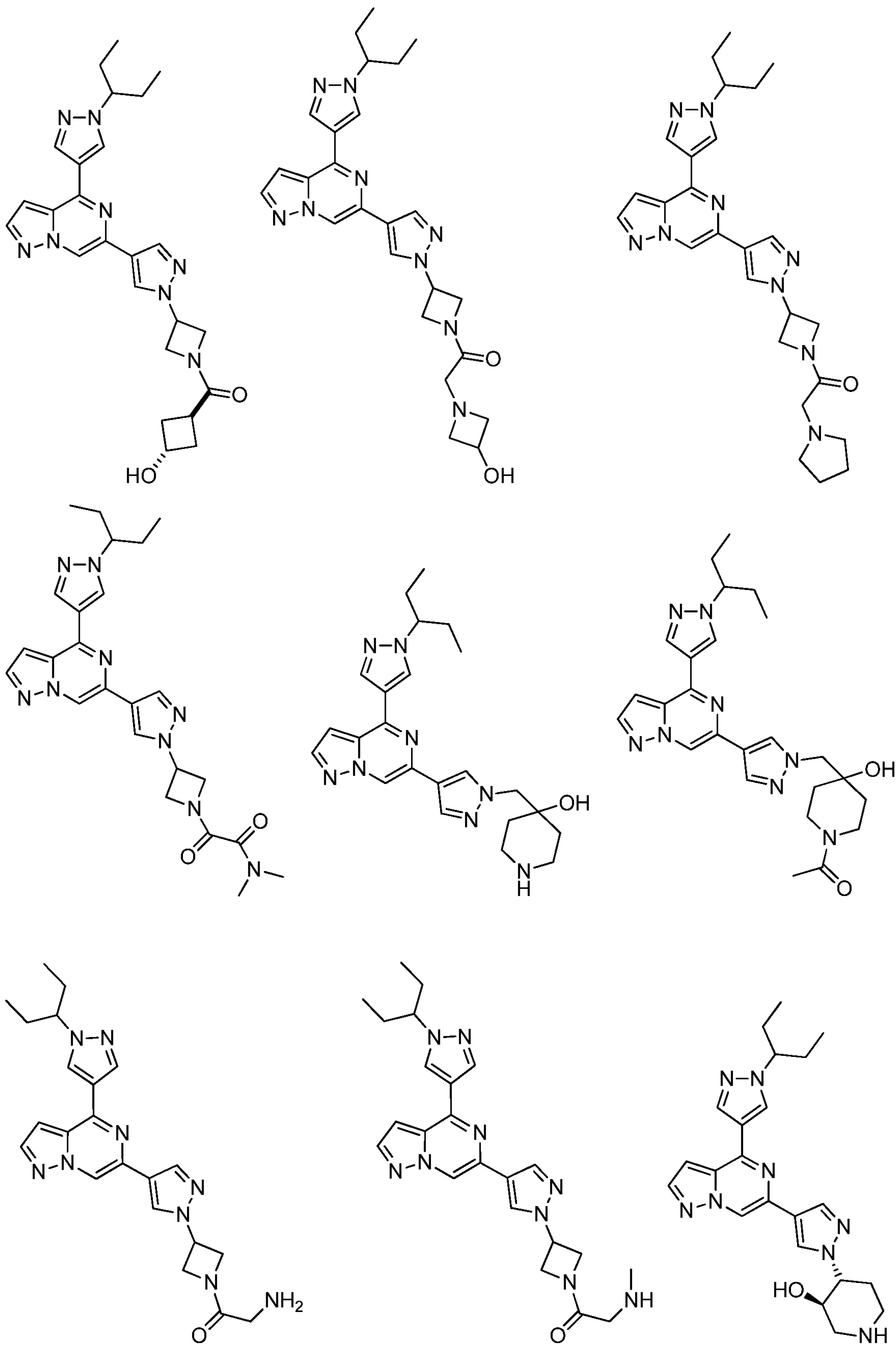


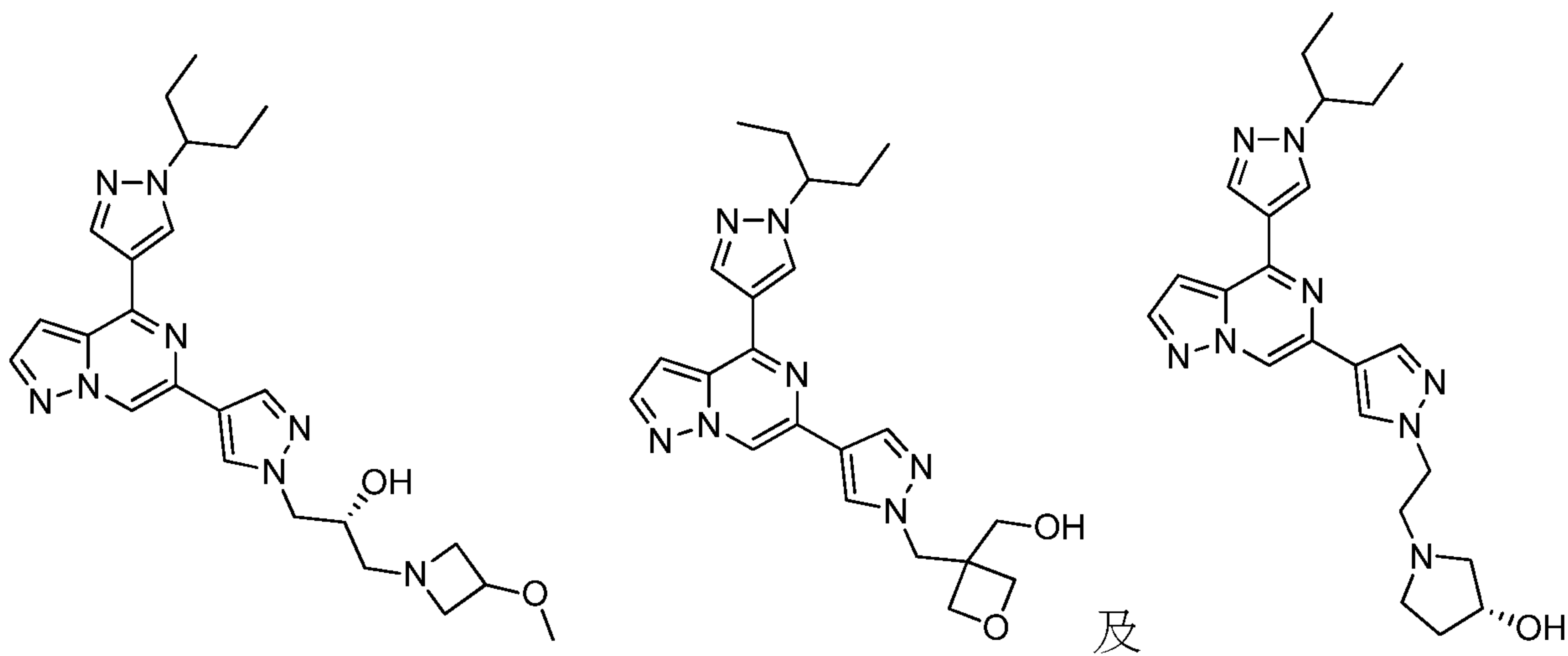






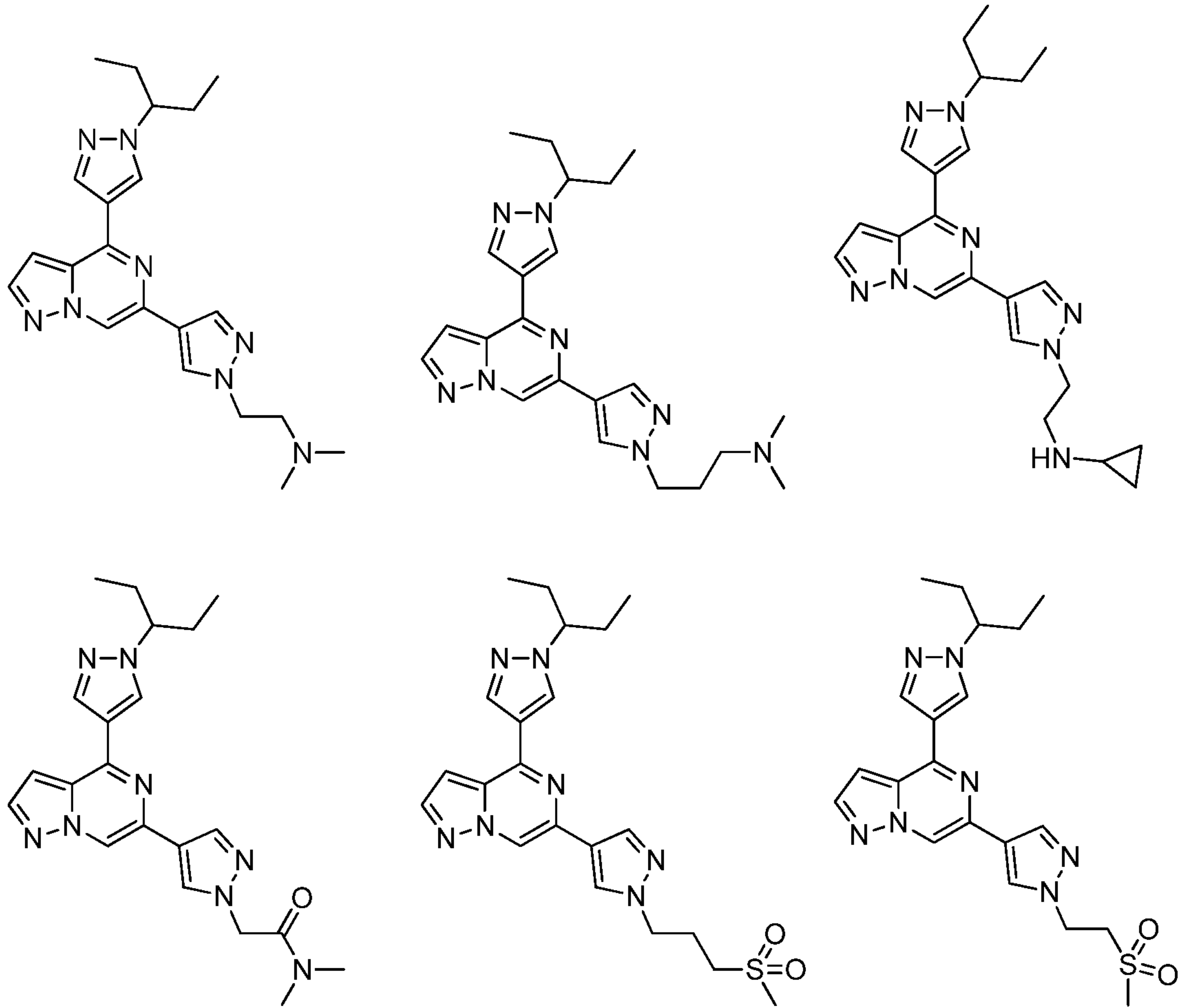


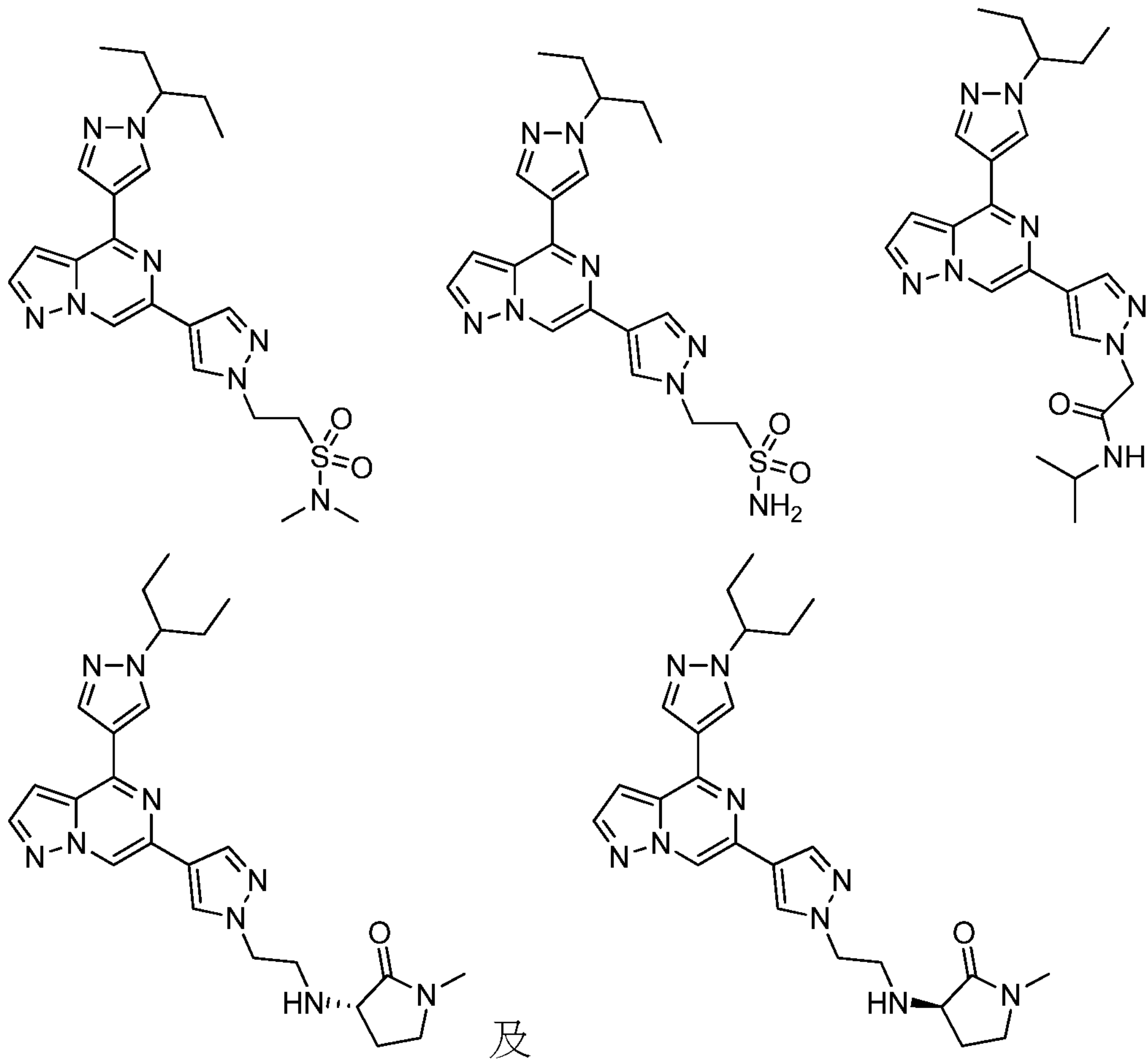




及其醫藥學上可接受之鹽。

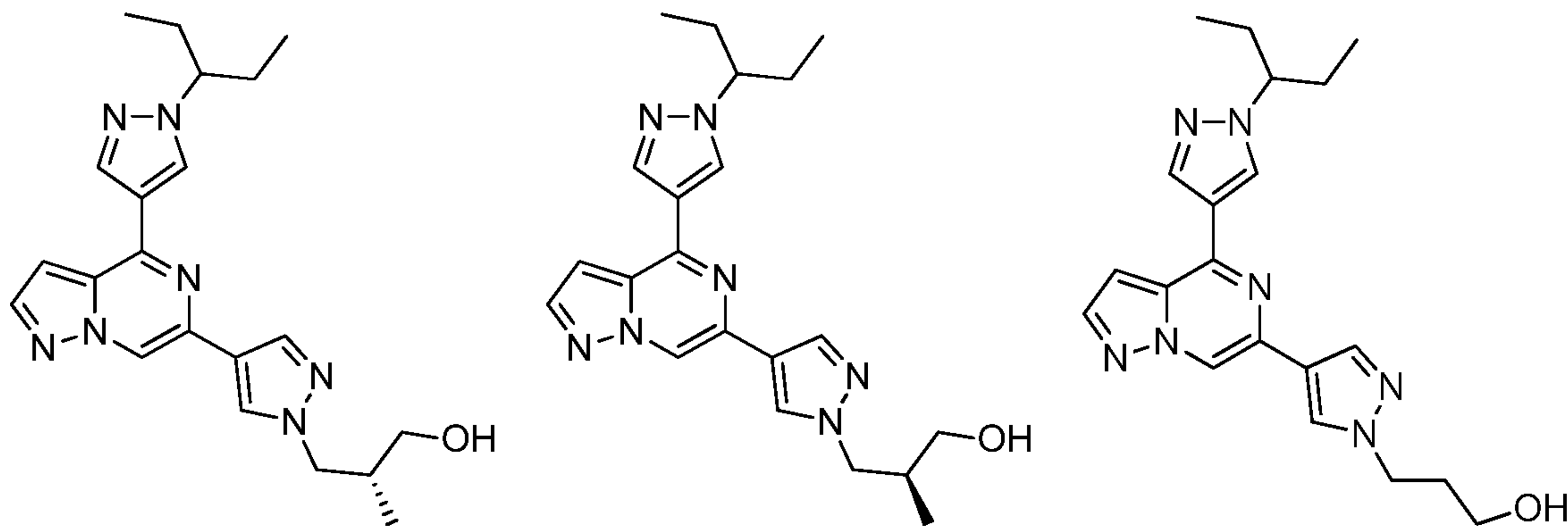
15. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

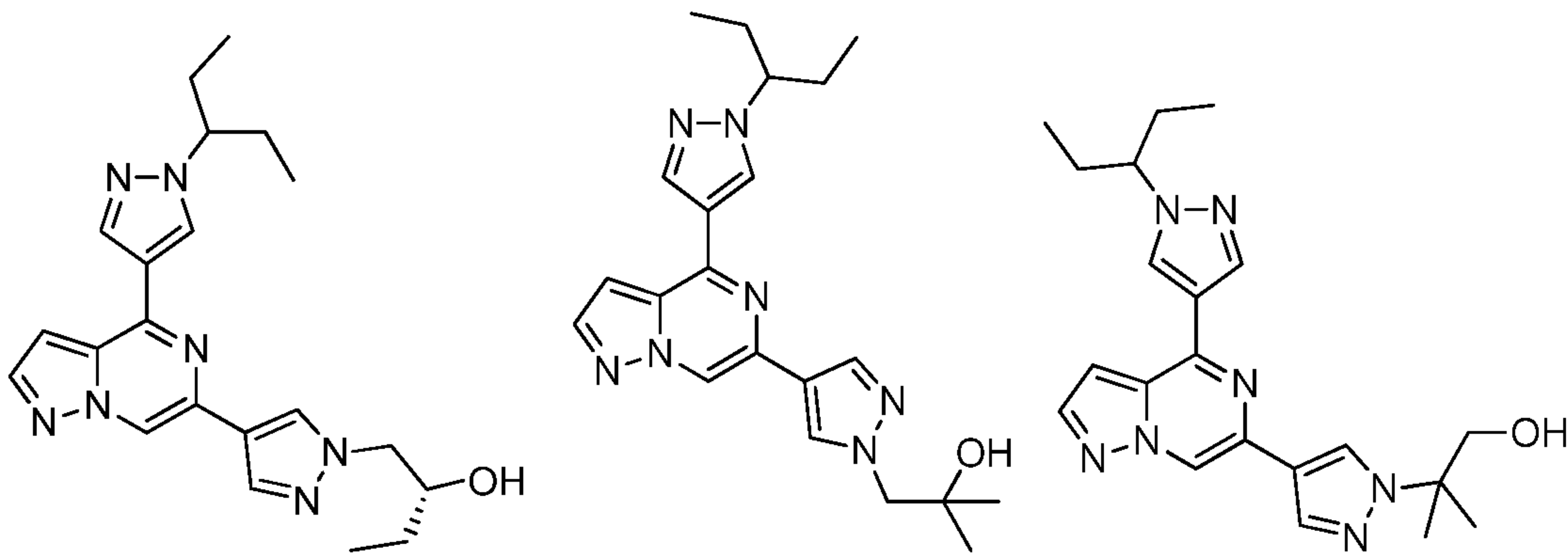
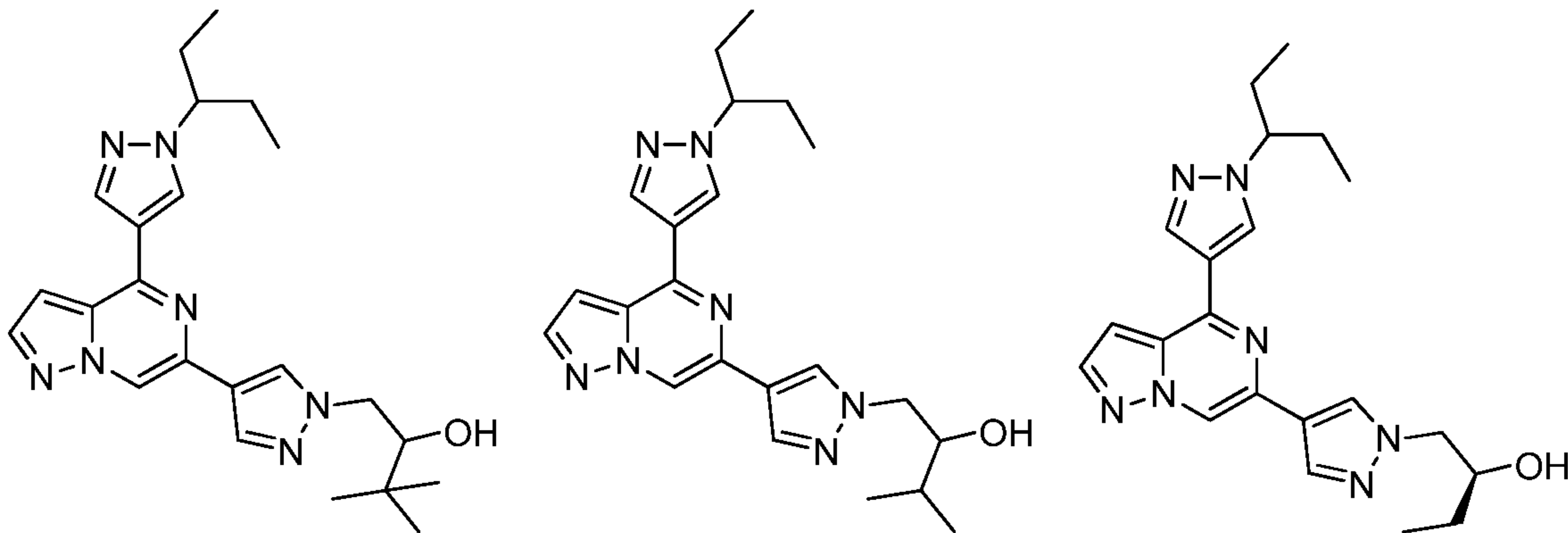
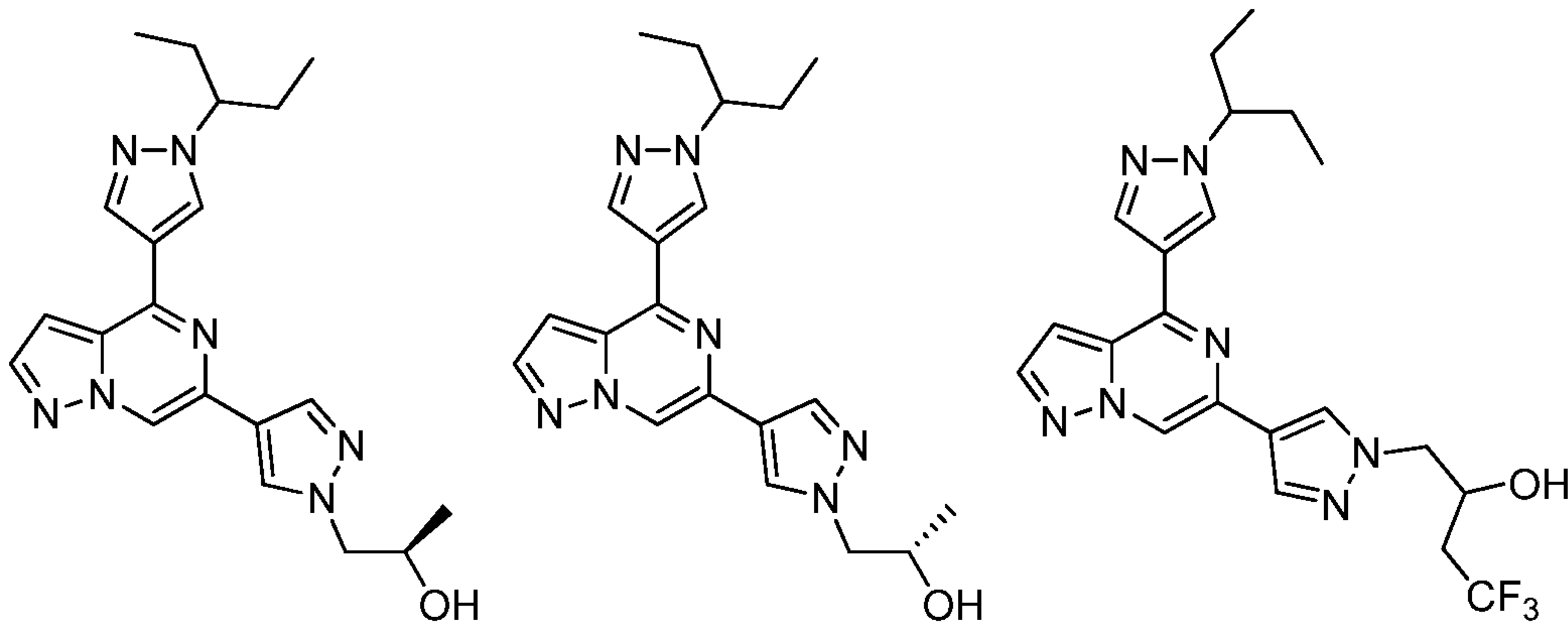
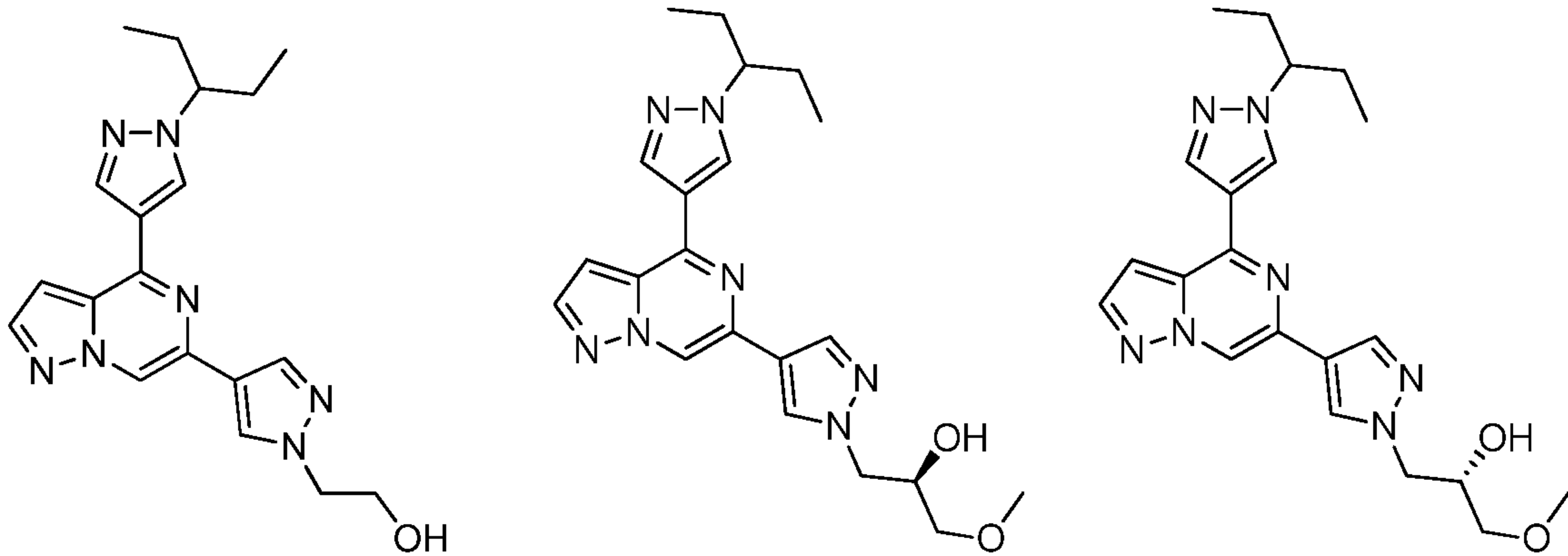


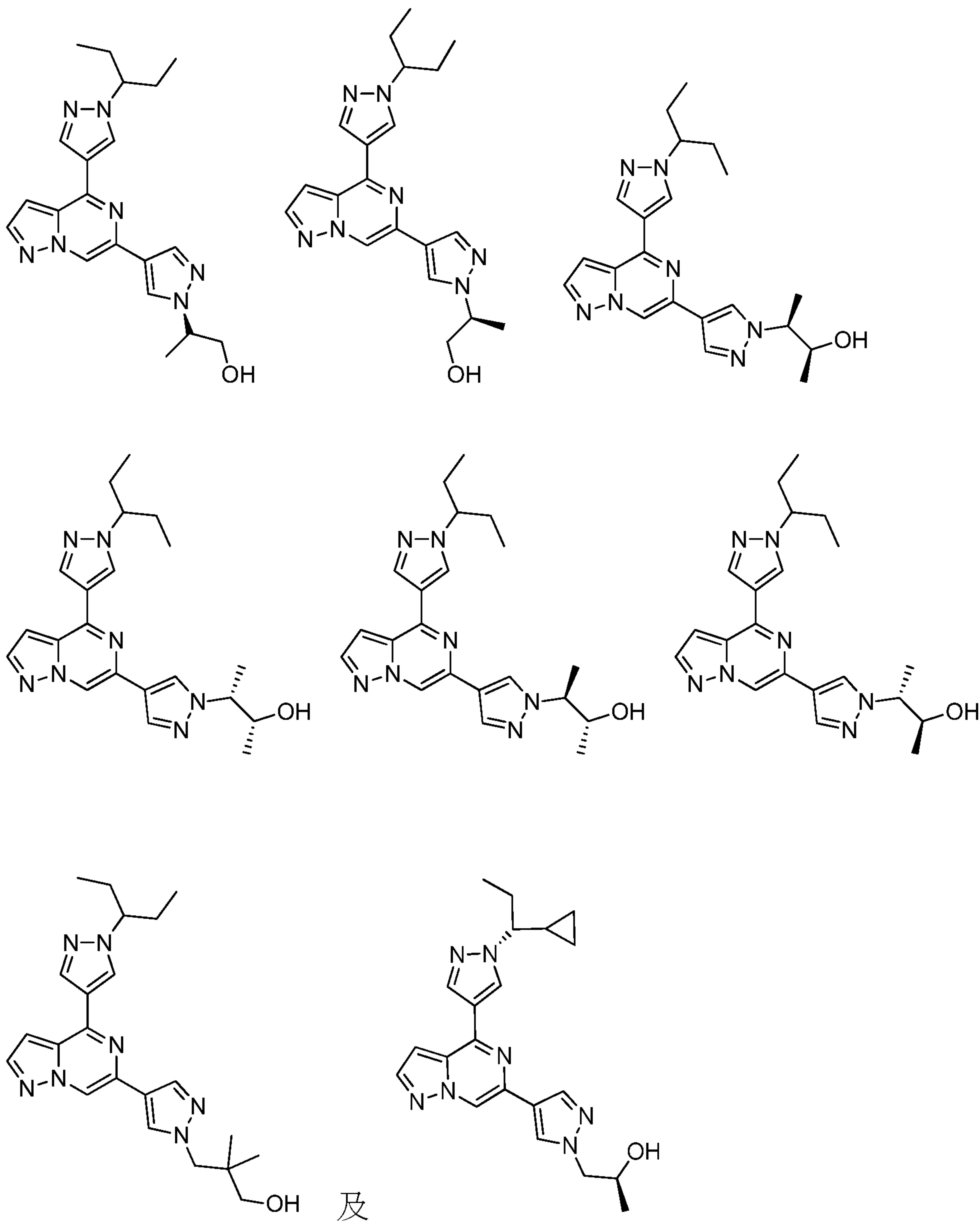


及其醫藥學上可接受之鹽。

16. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

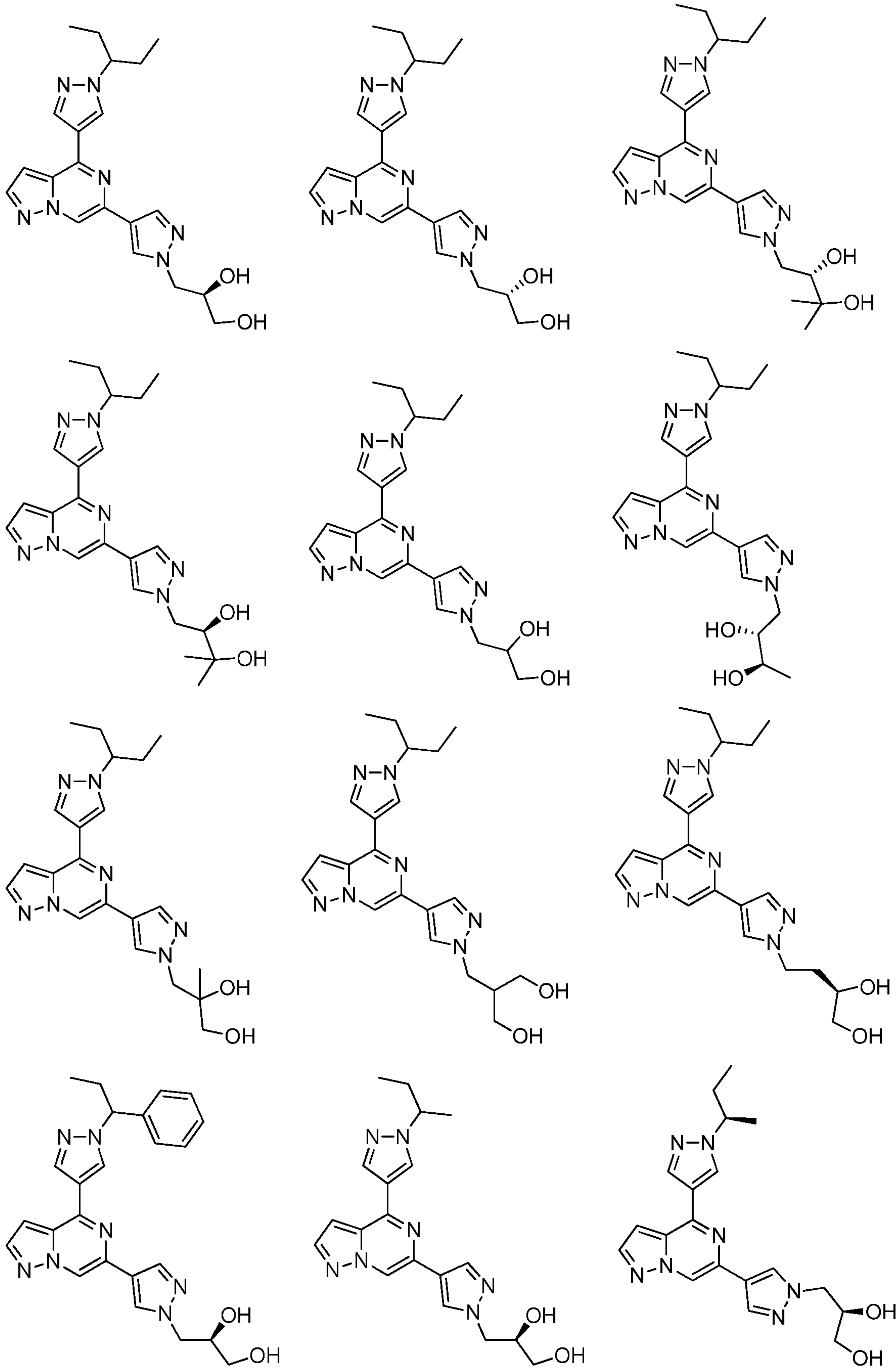


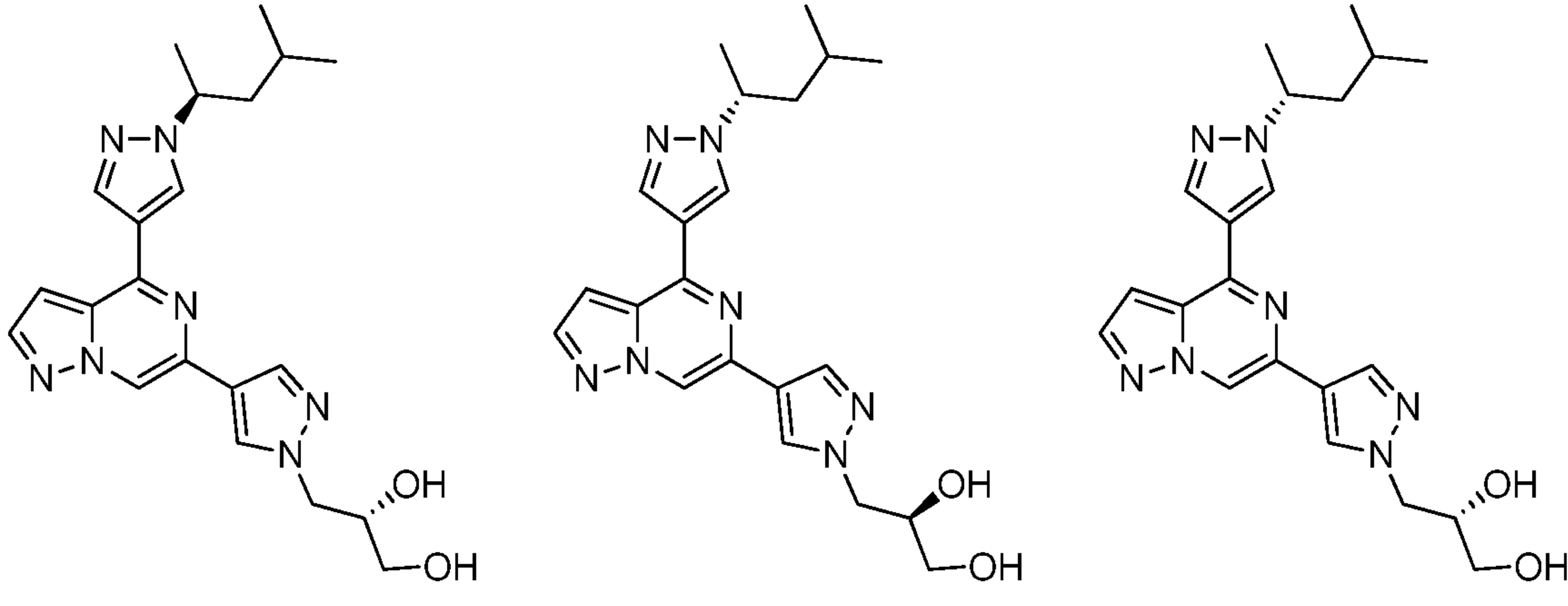
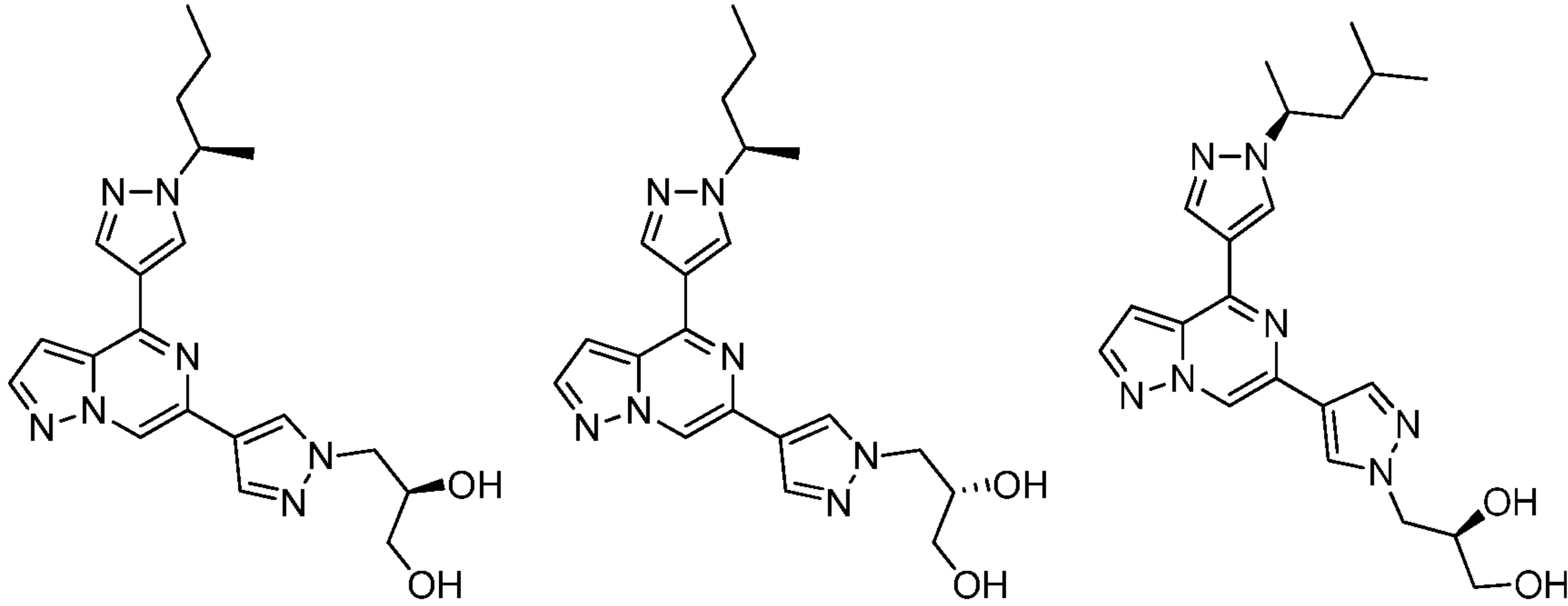
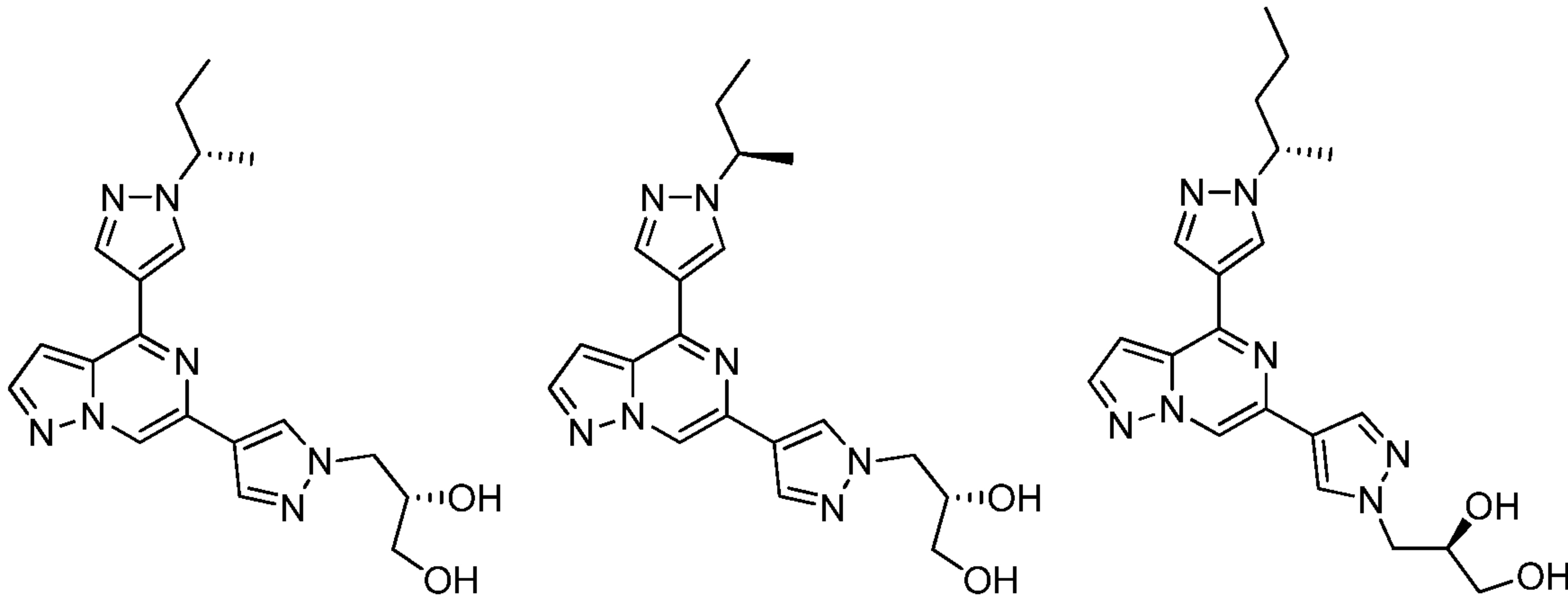


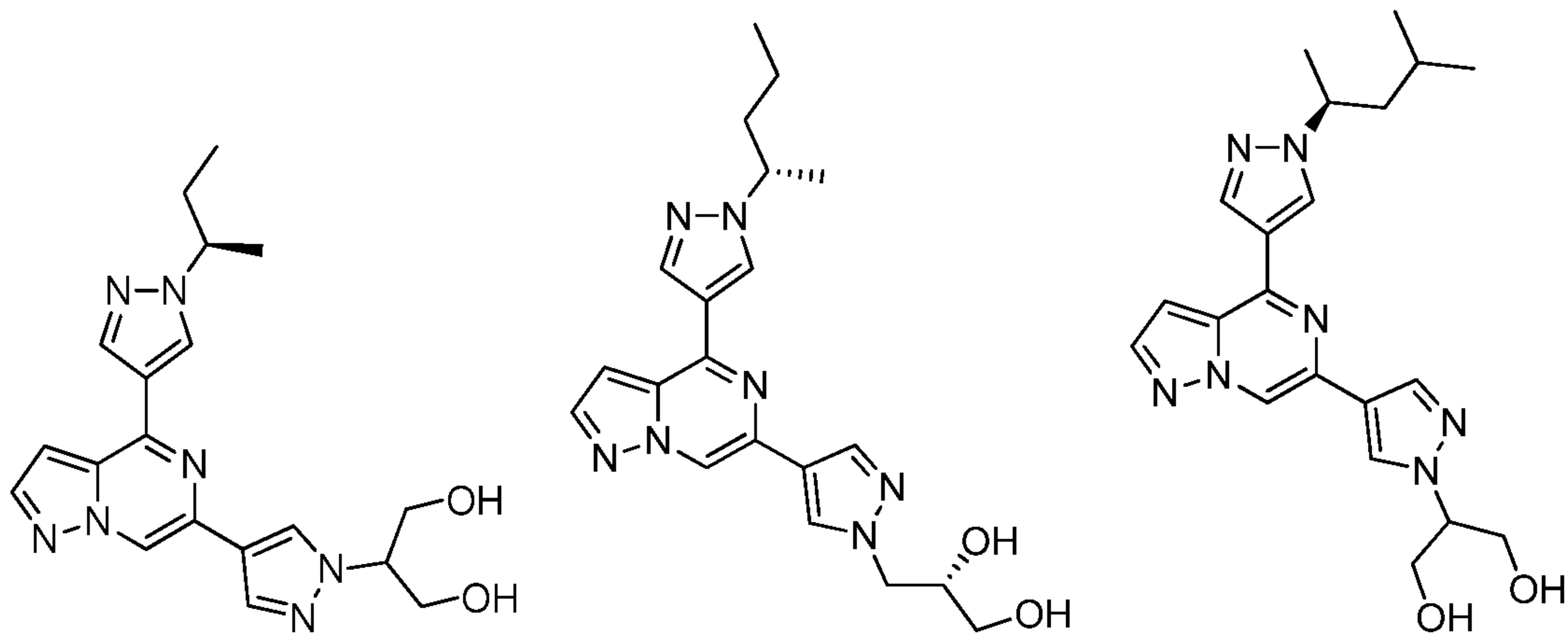
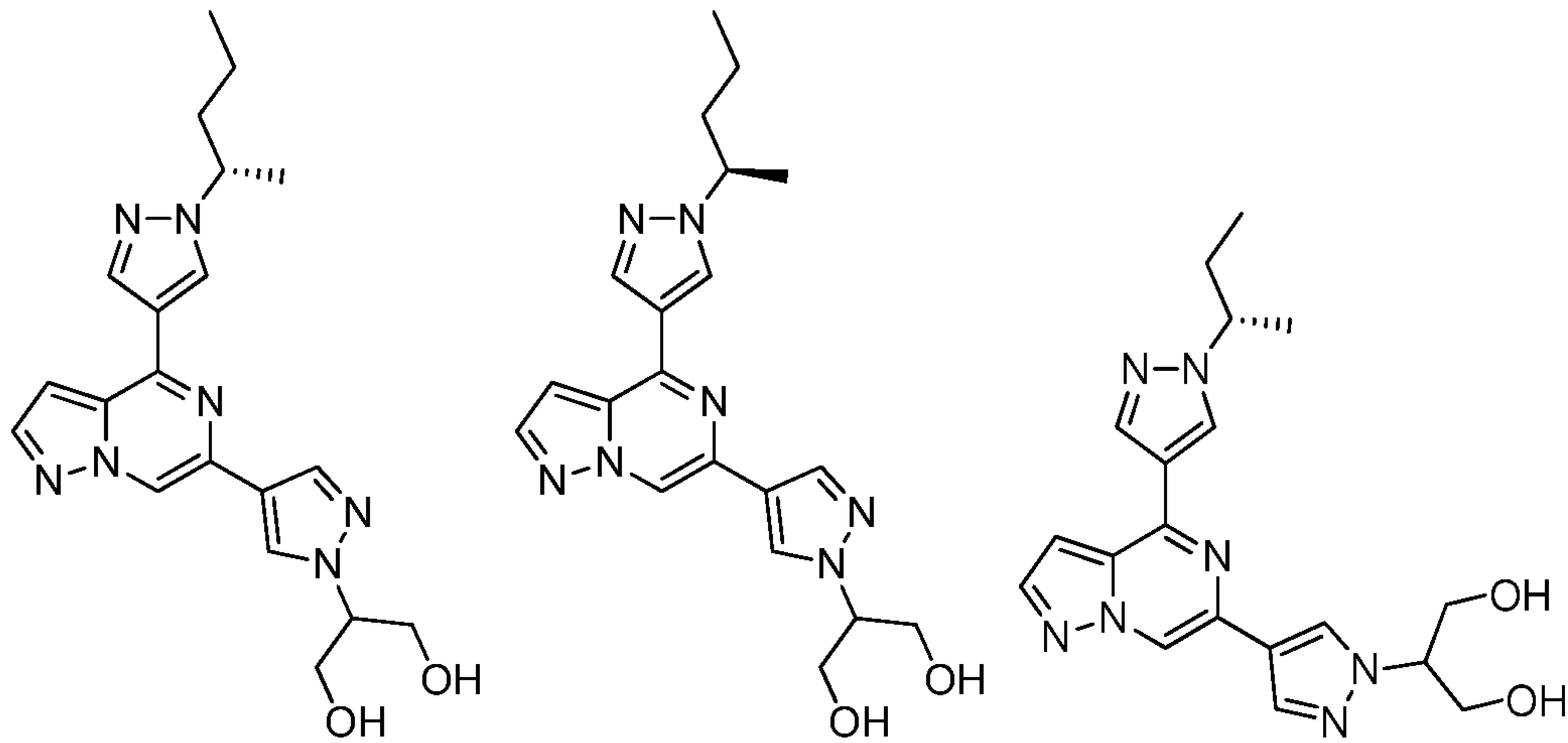
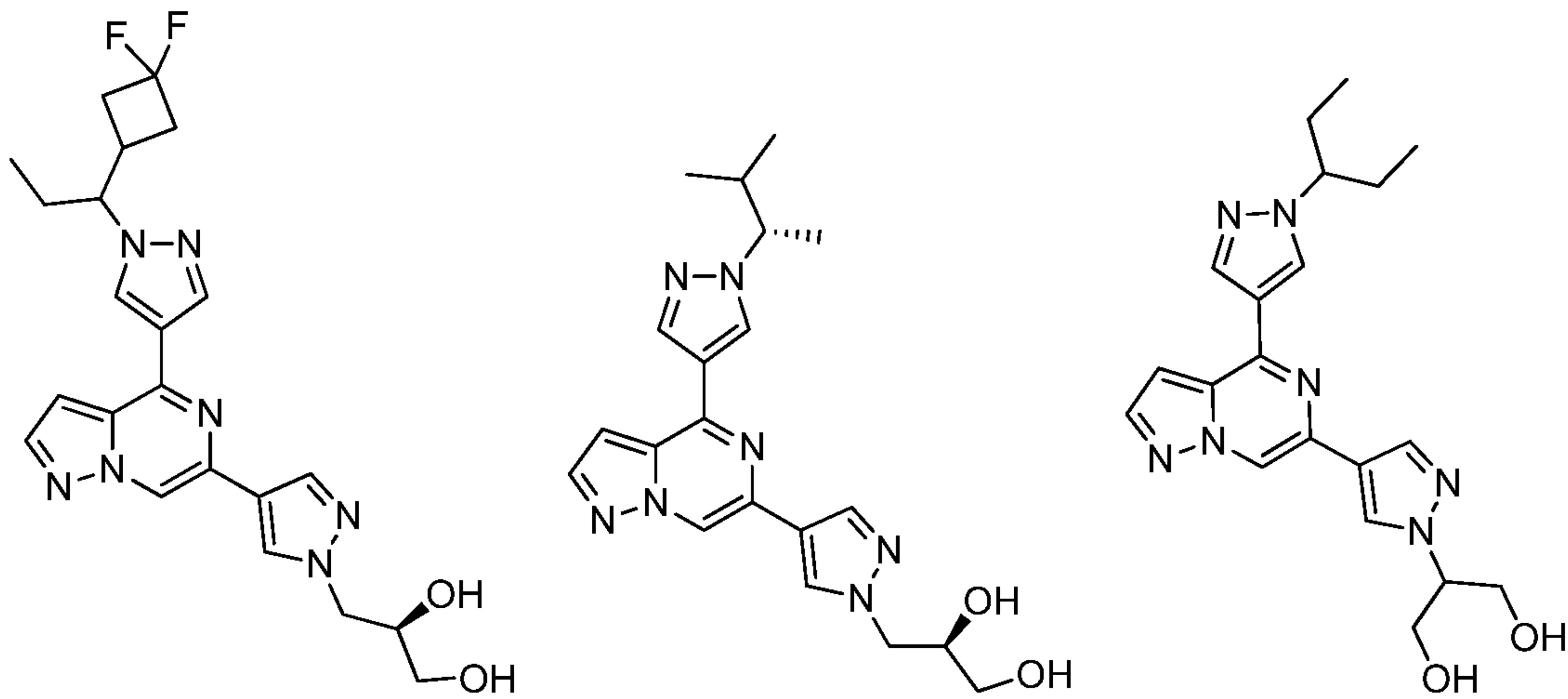


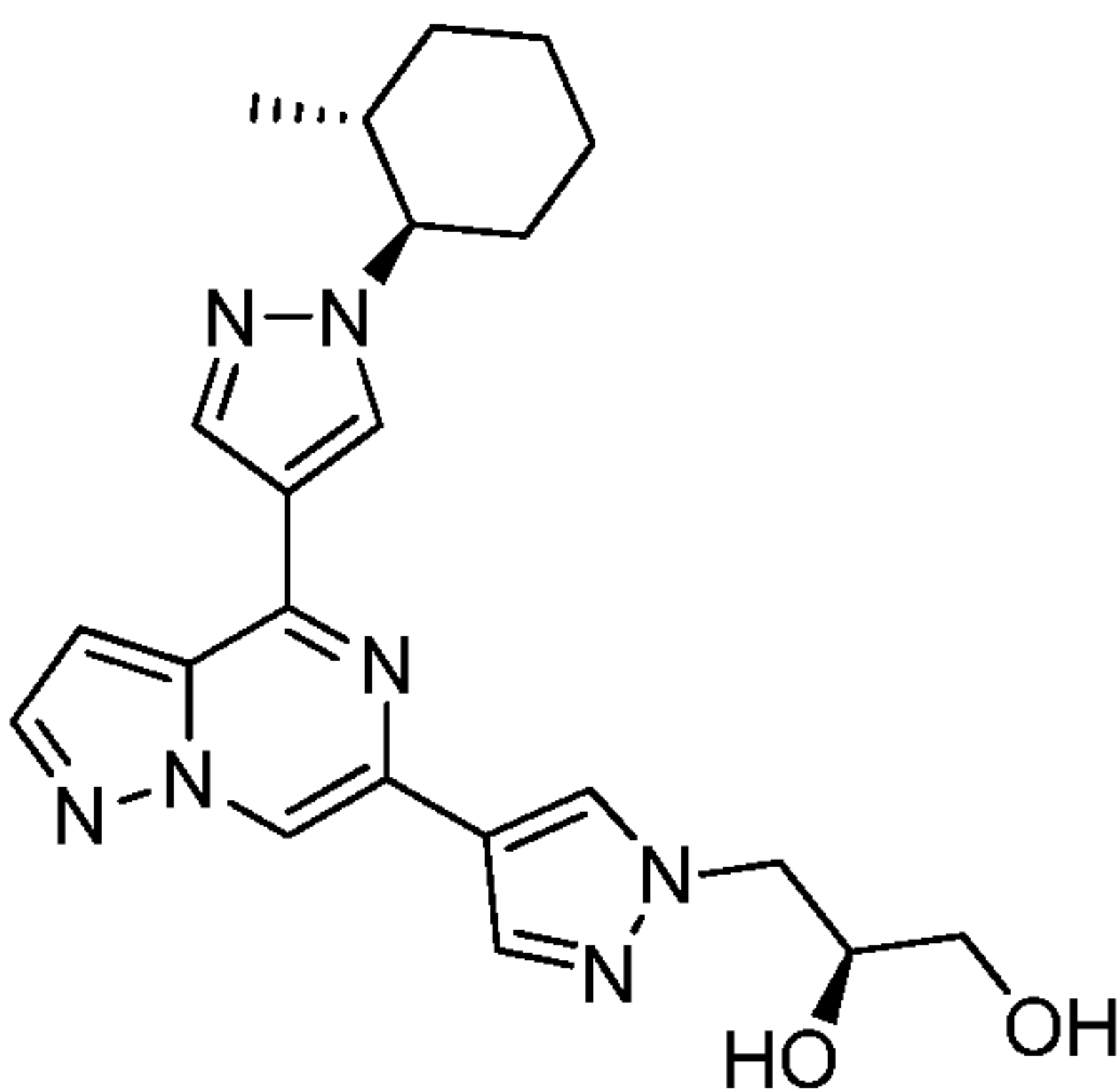
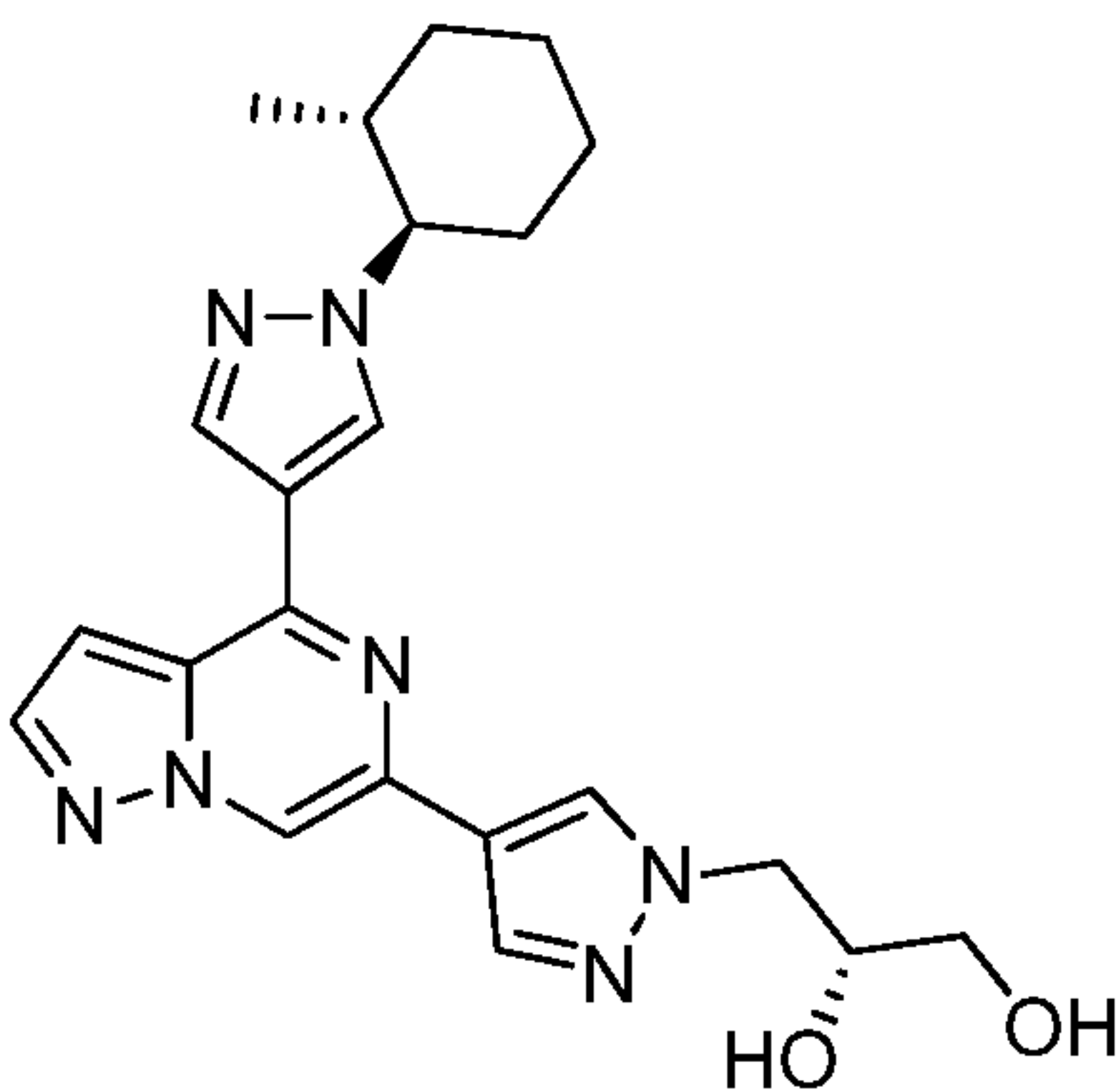
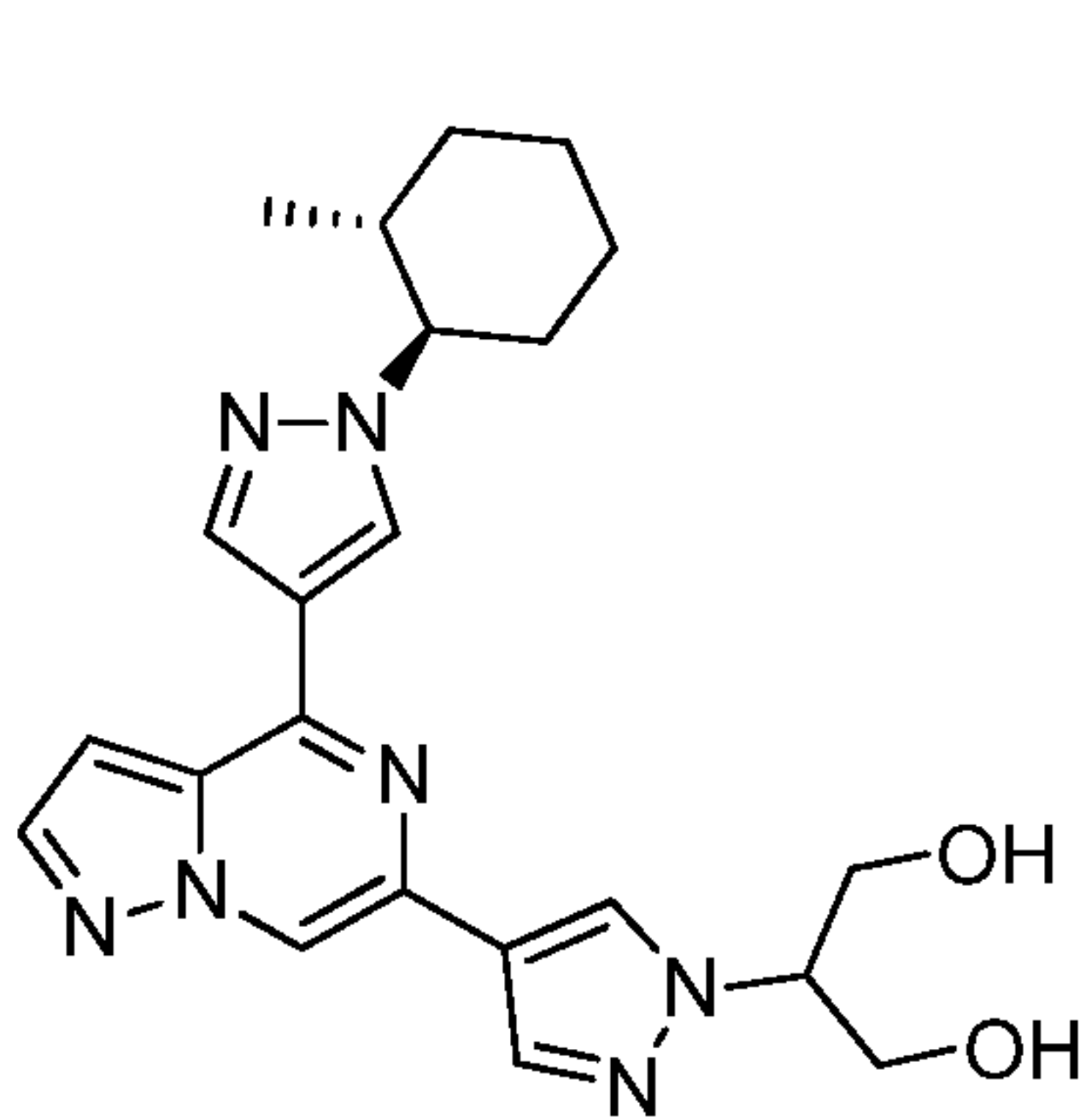
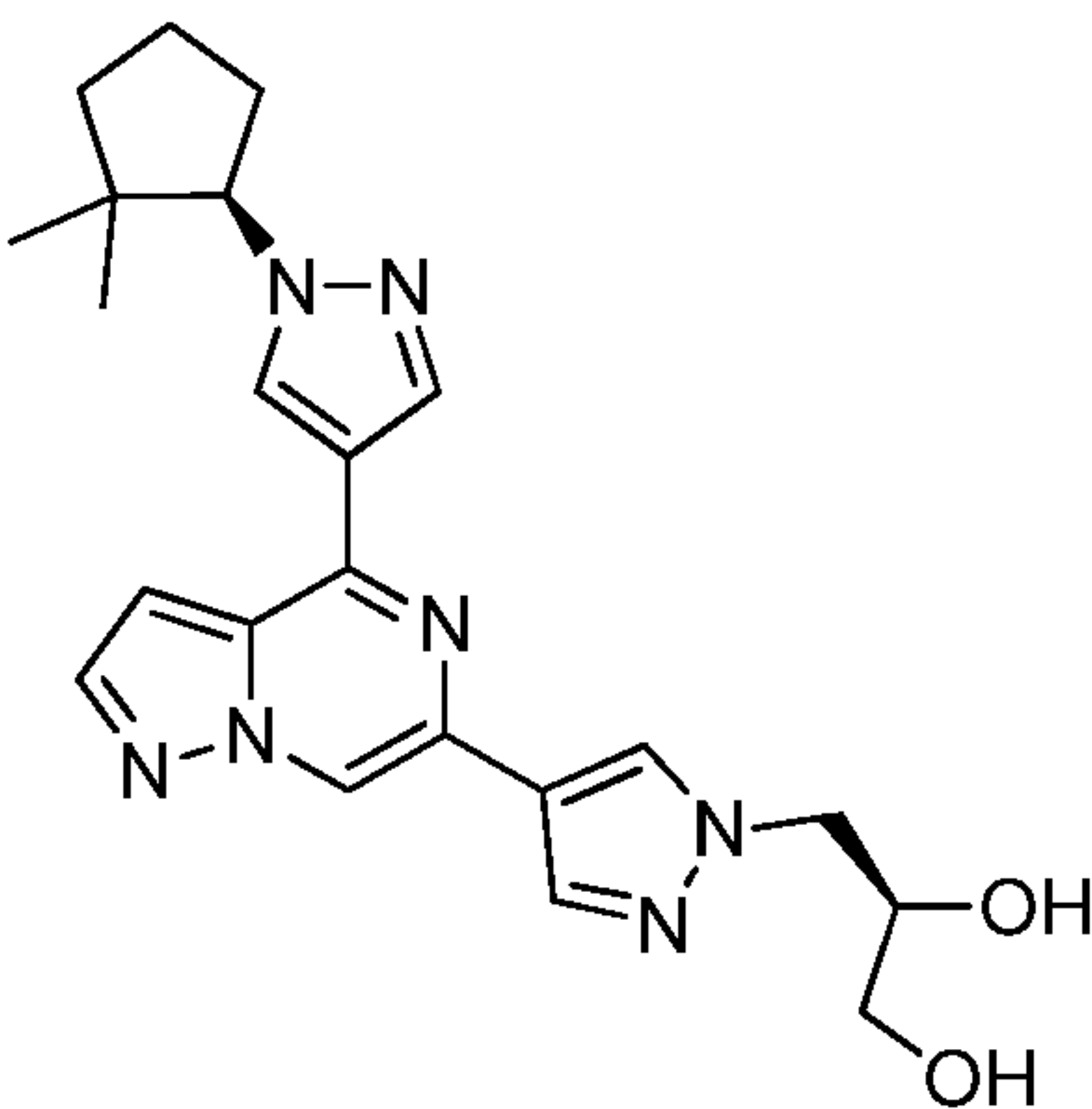
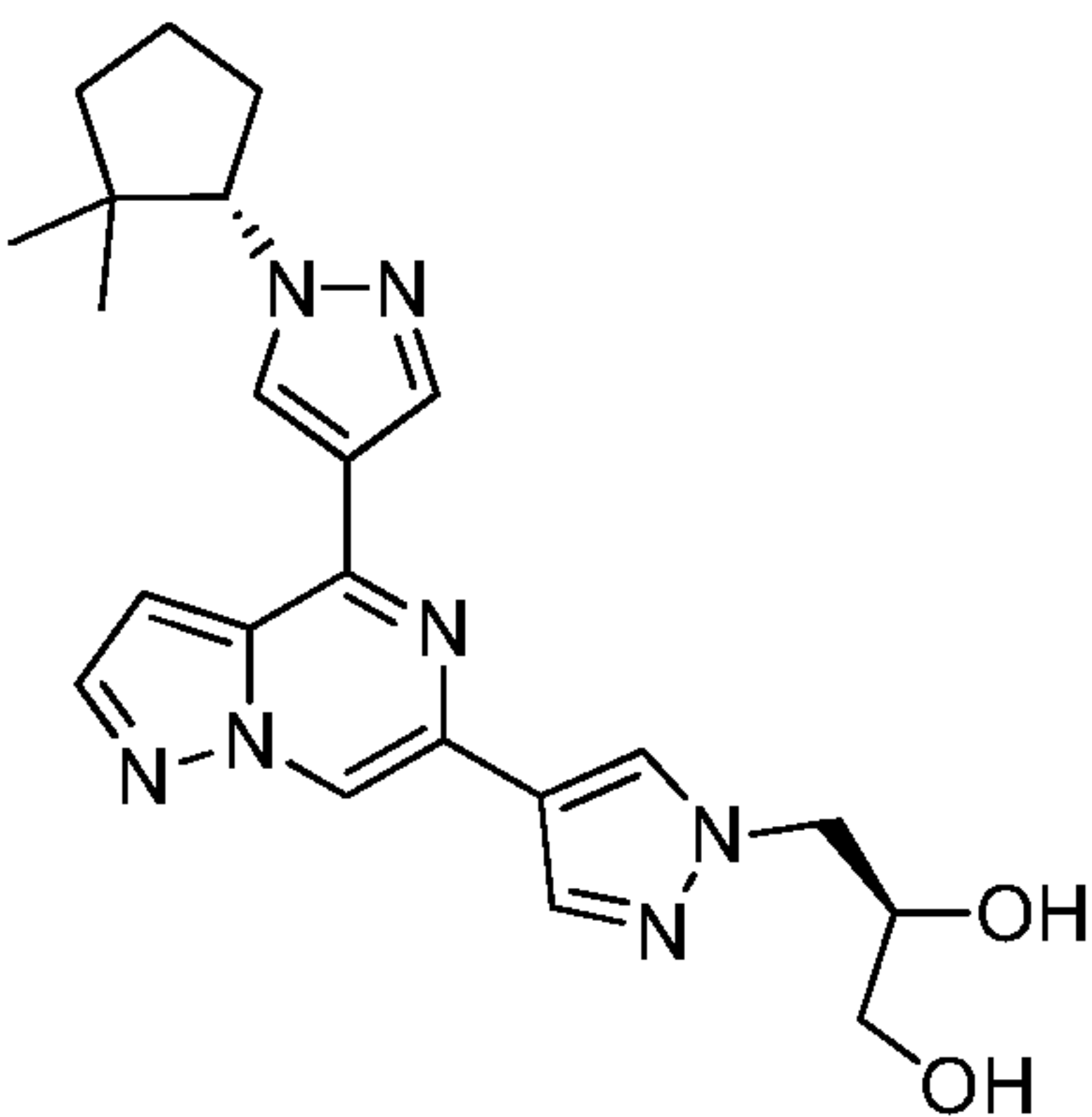
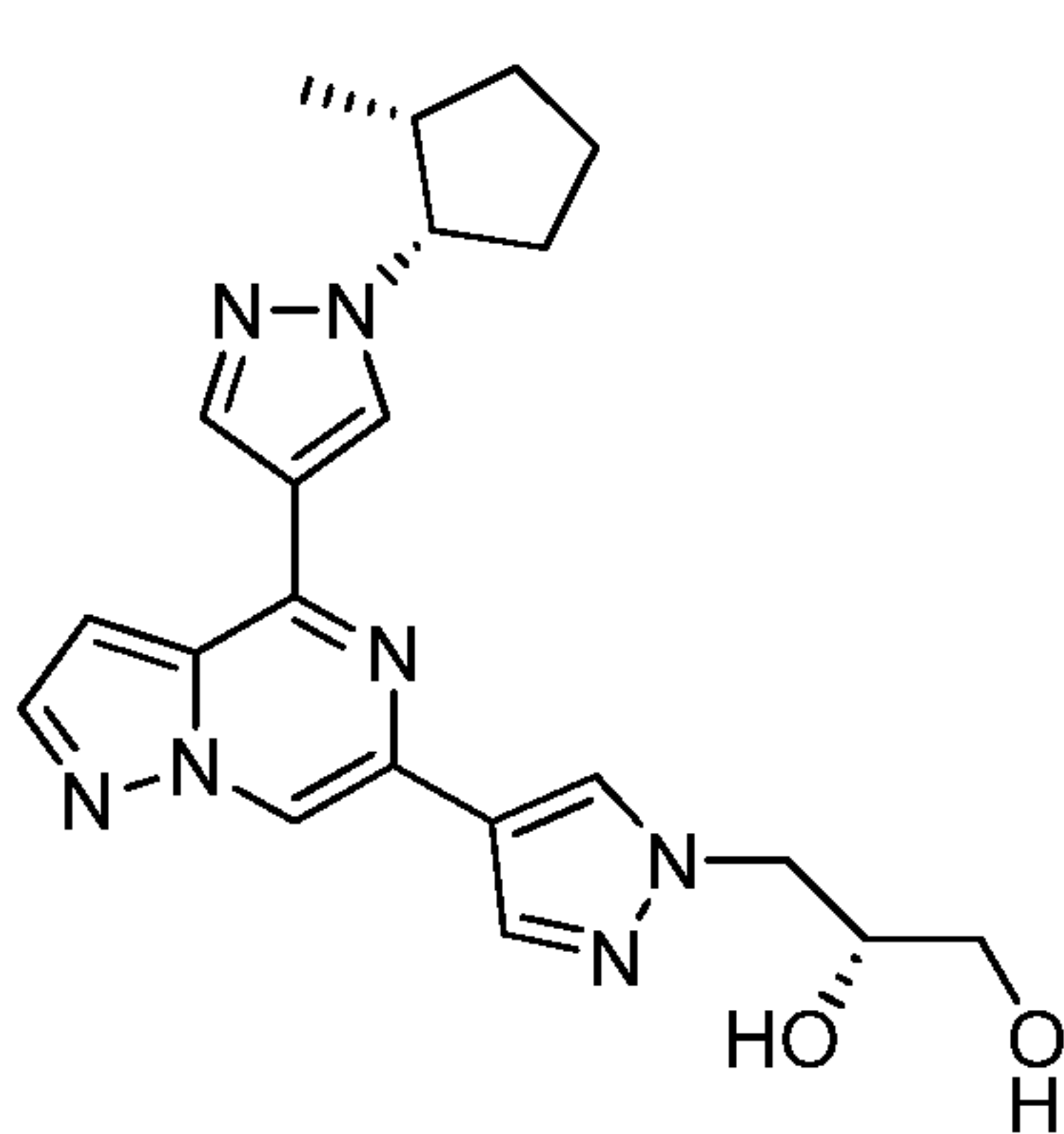
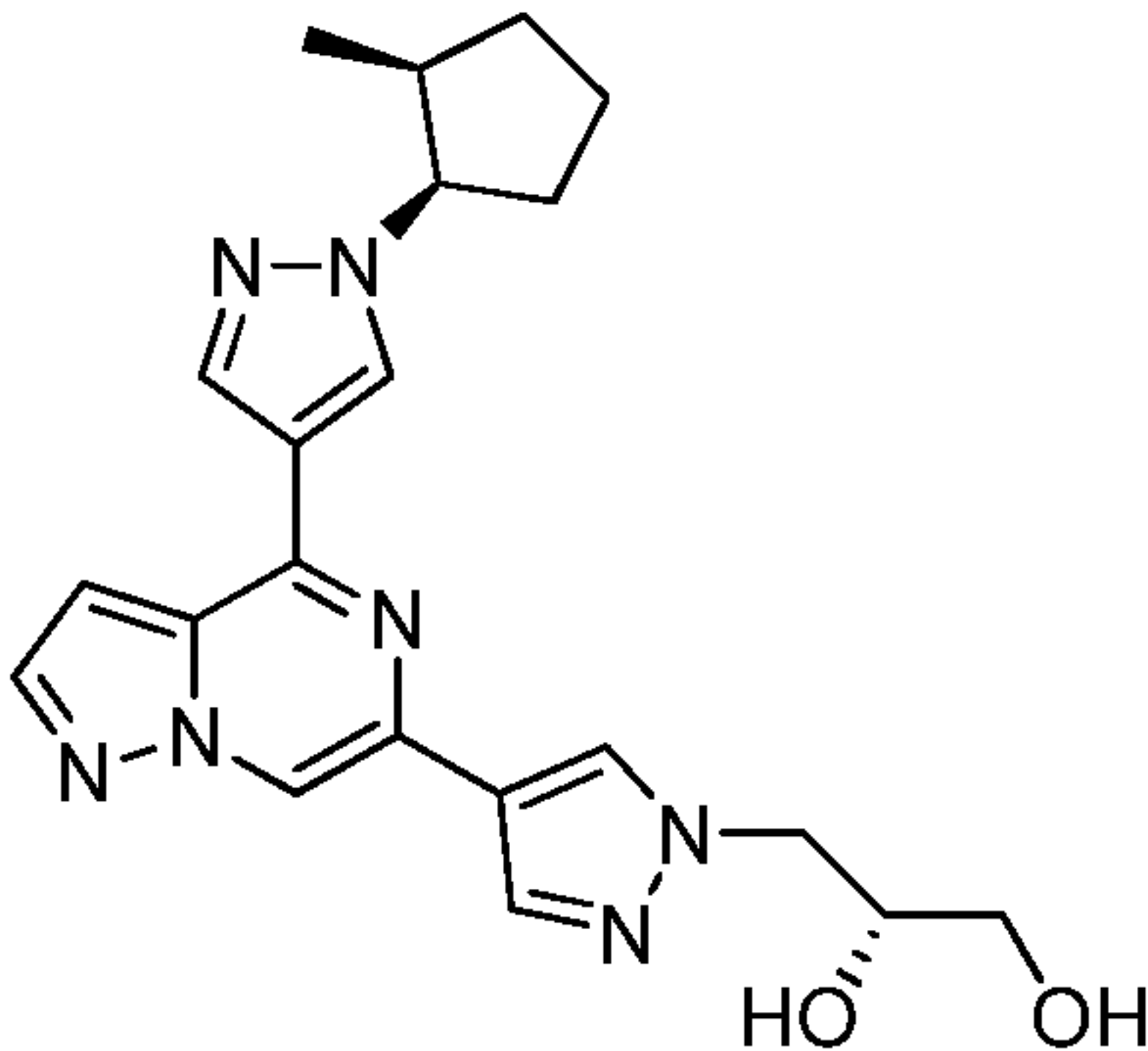
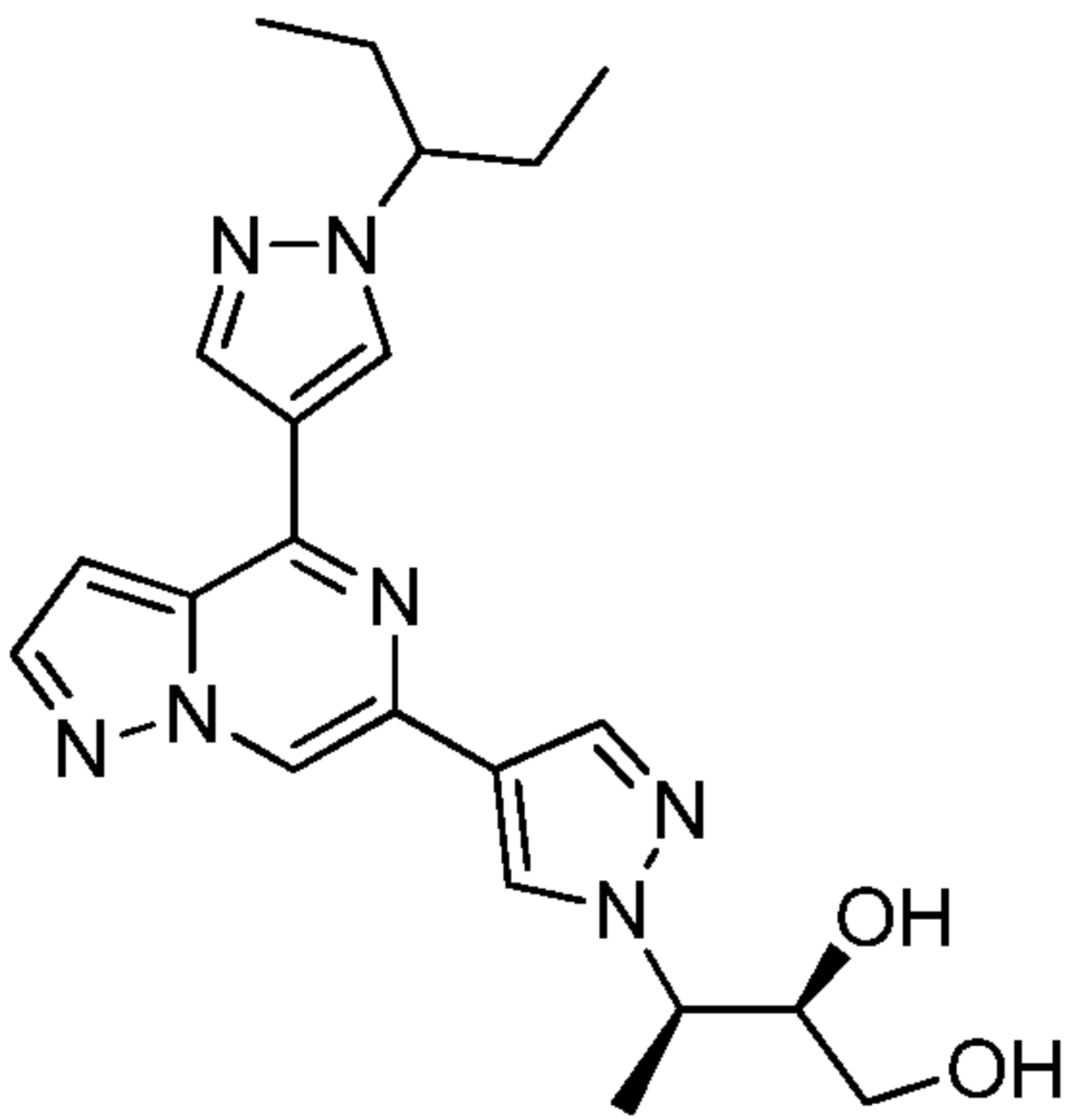
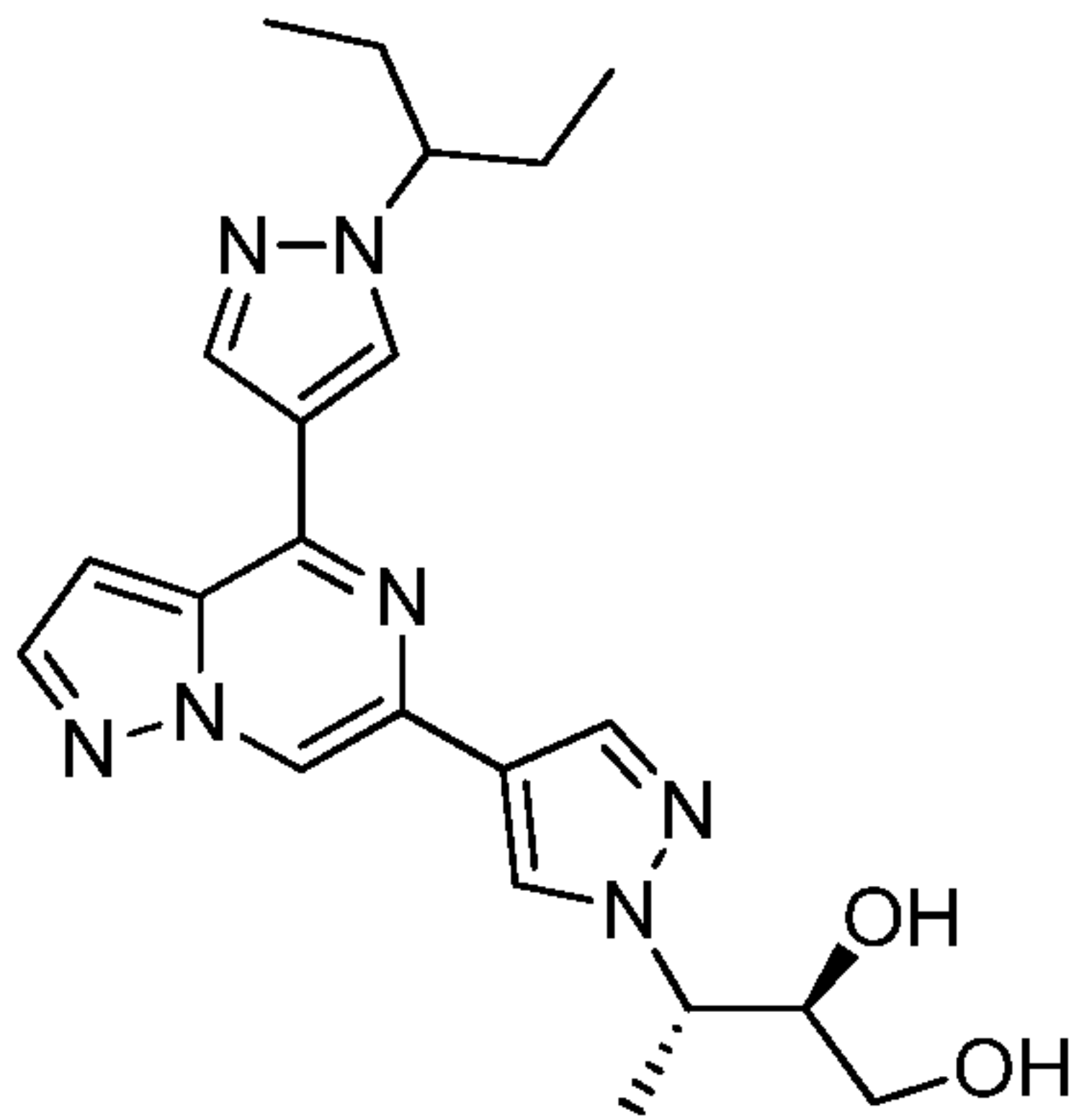
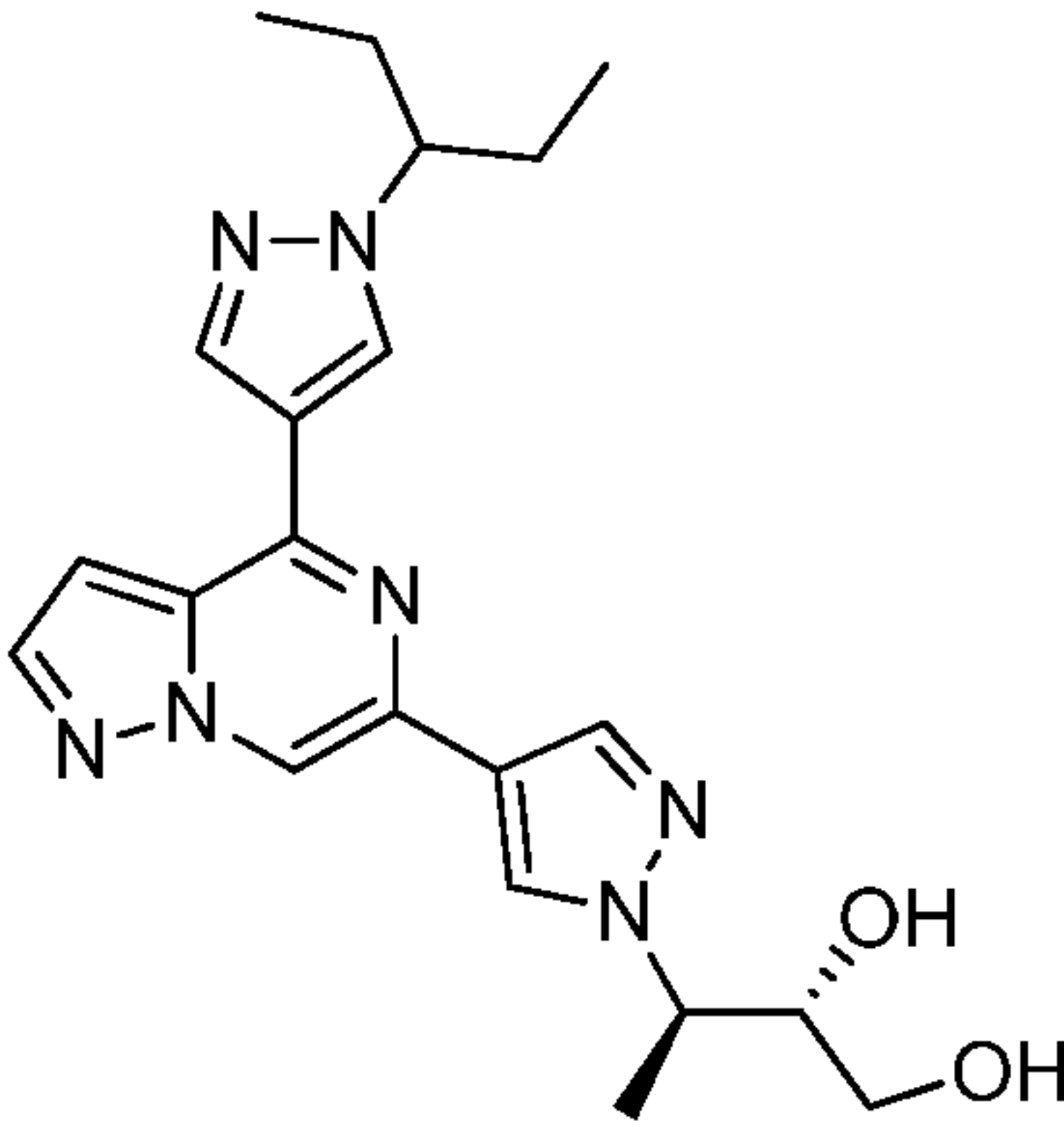
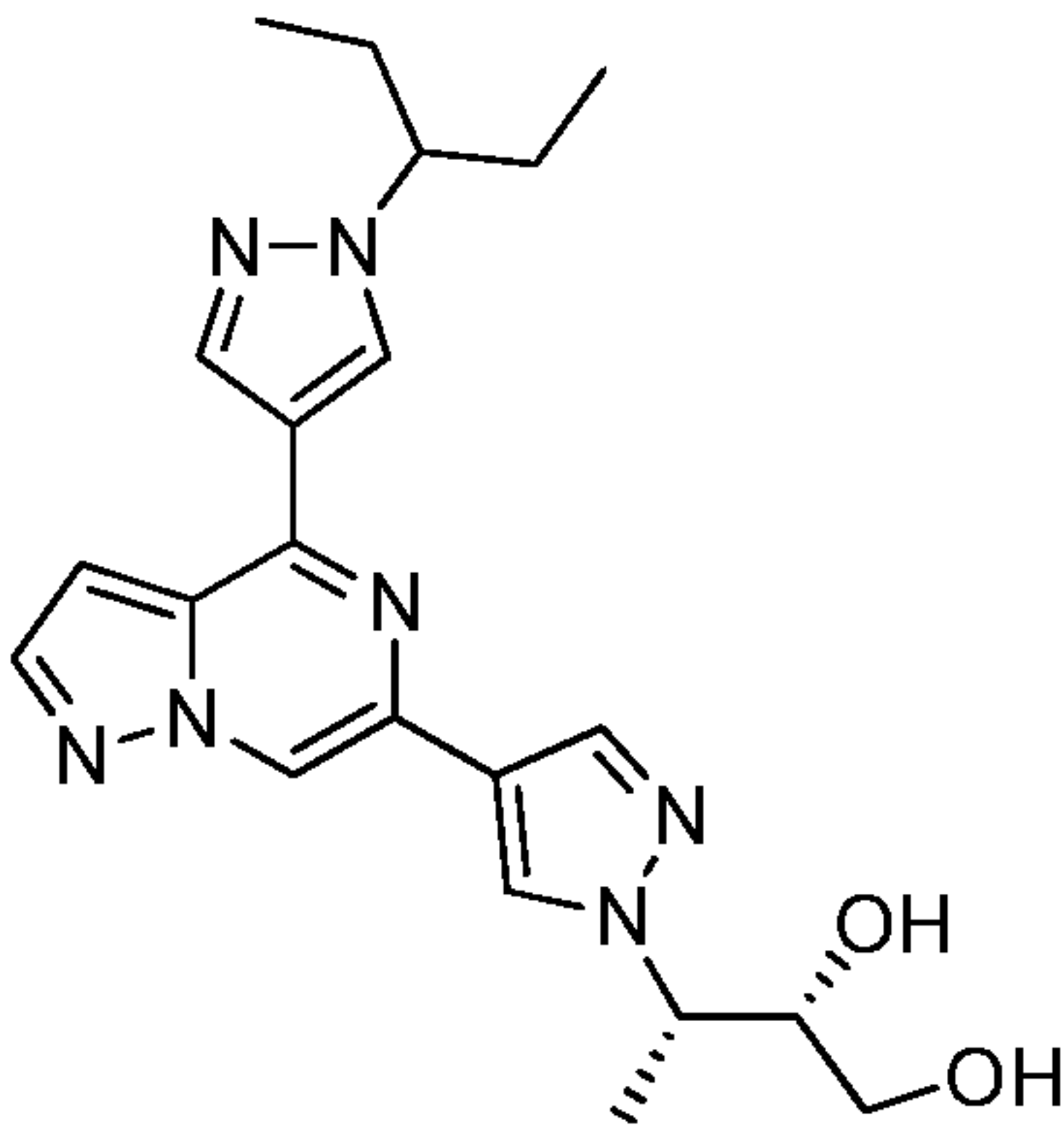
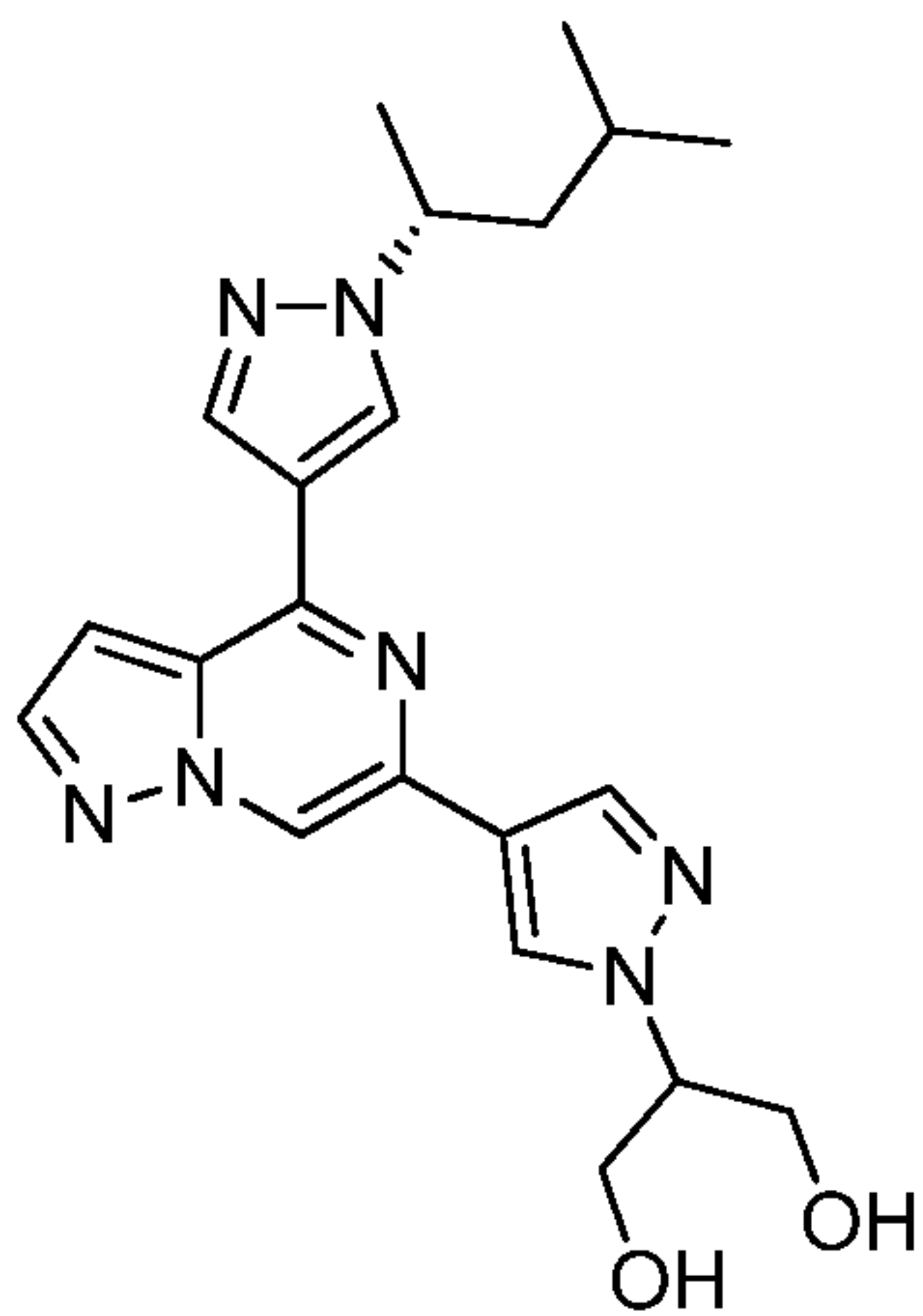
及其醫藥學上可接受之鹽。

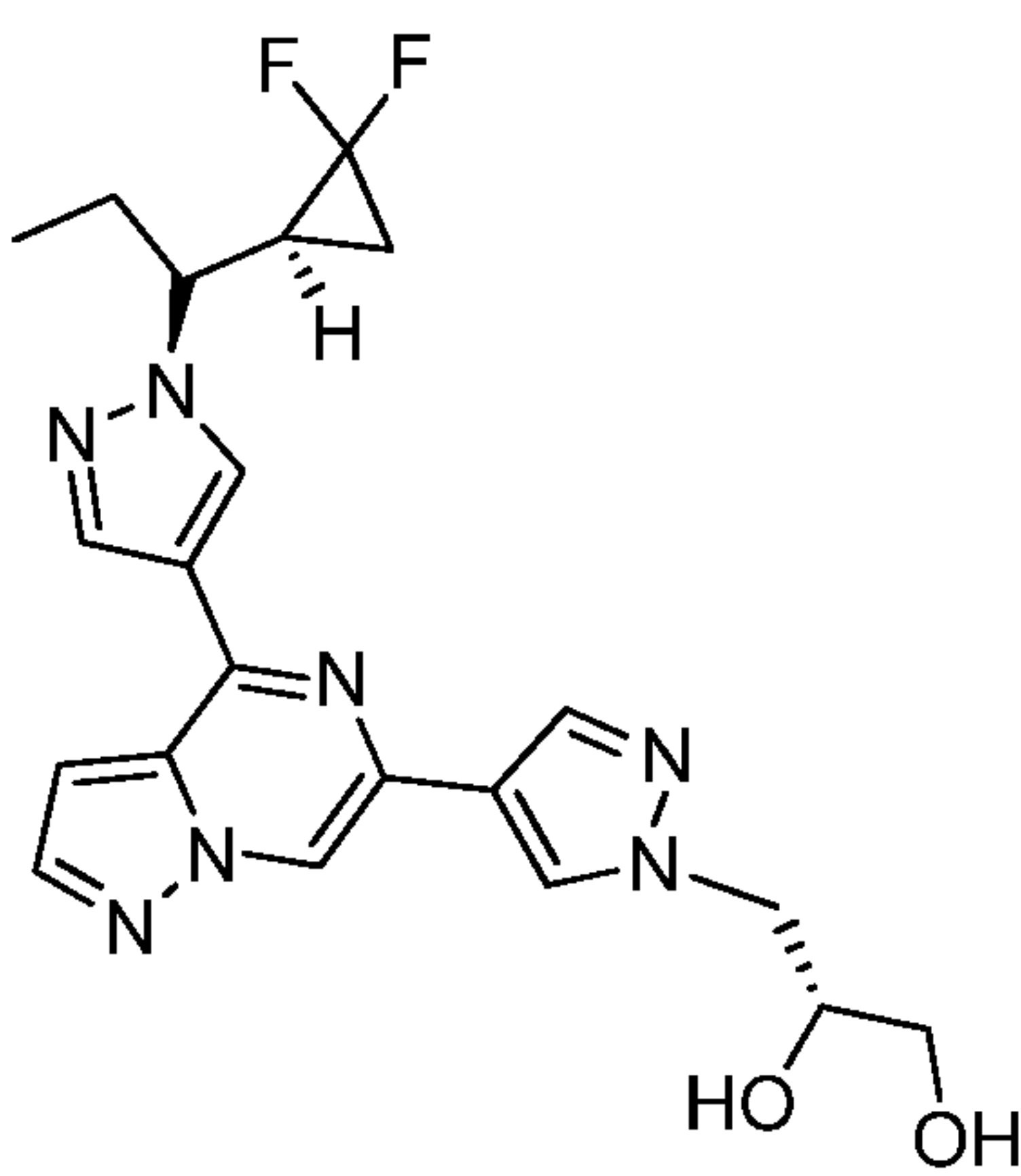
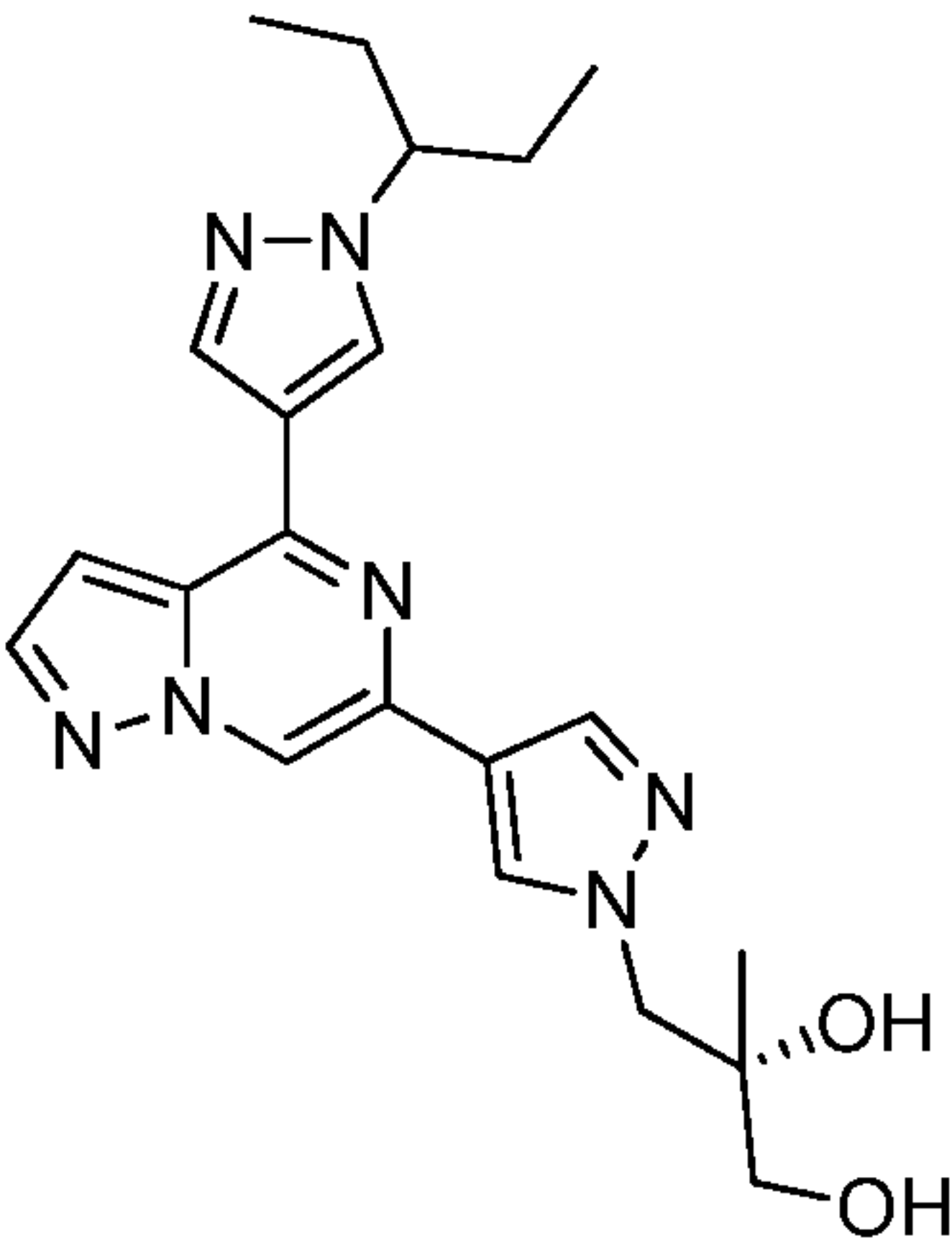
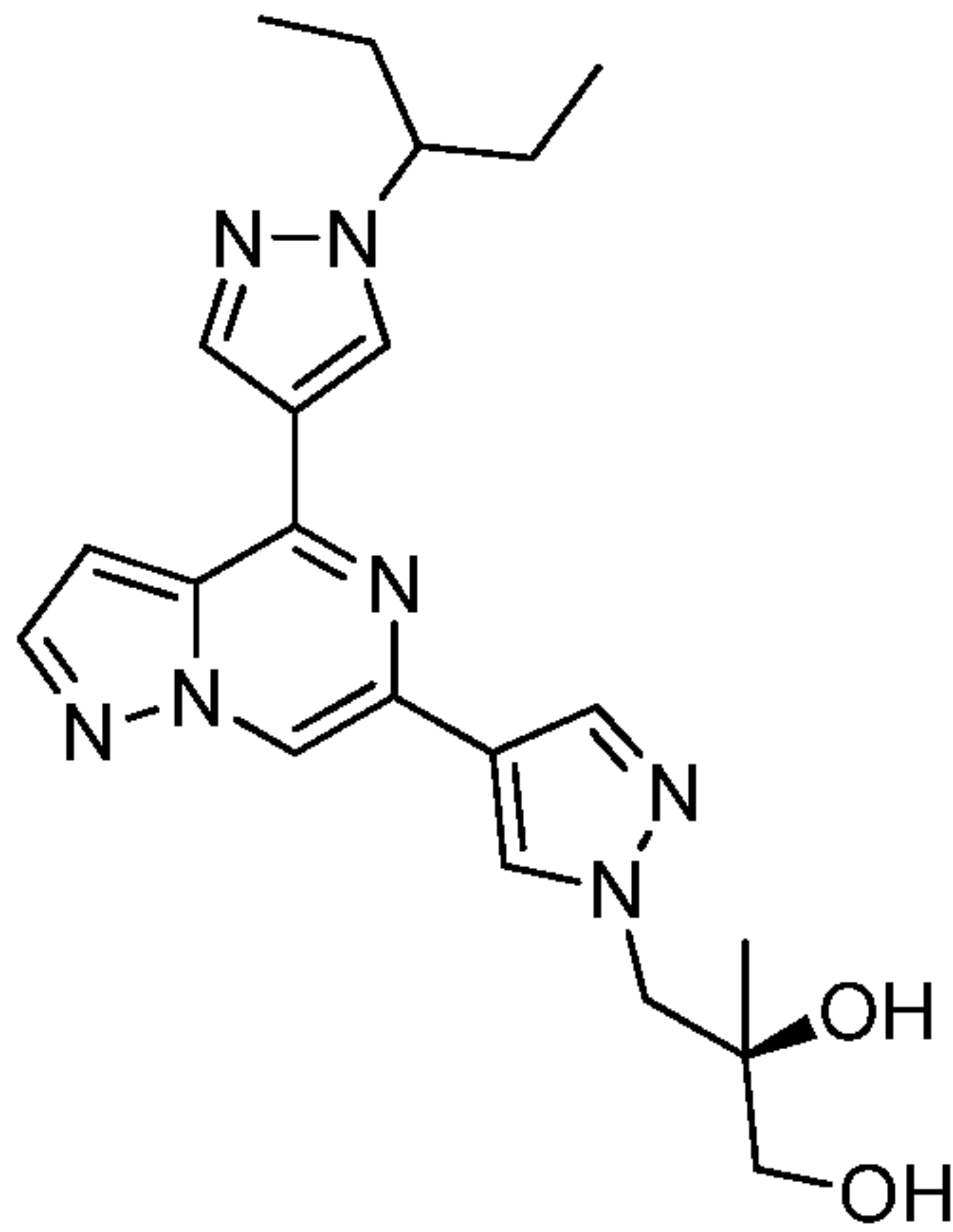
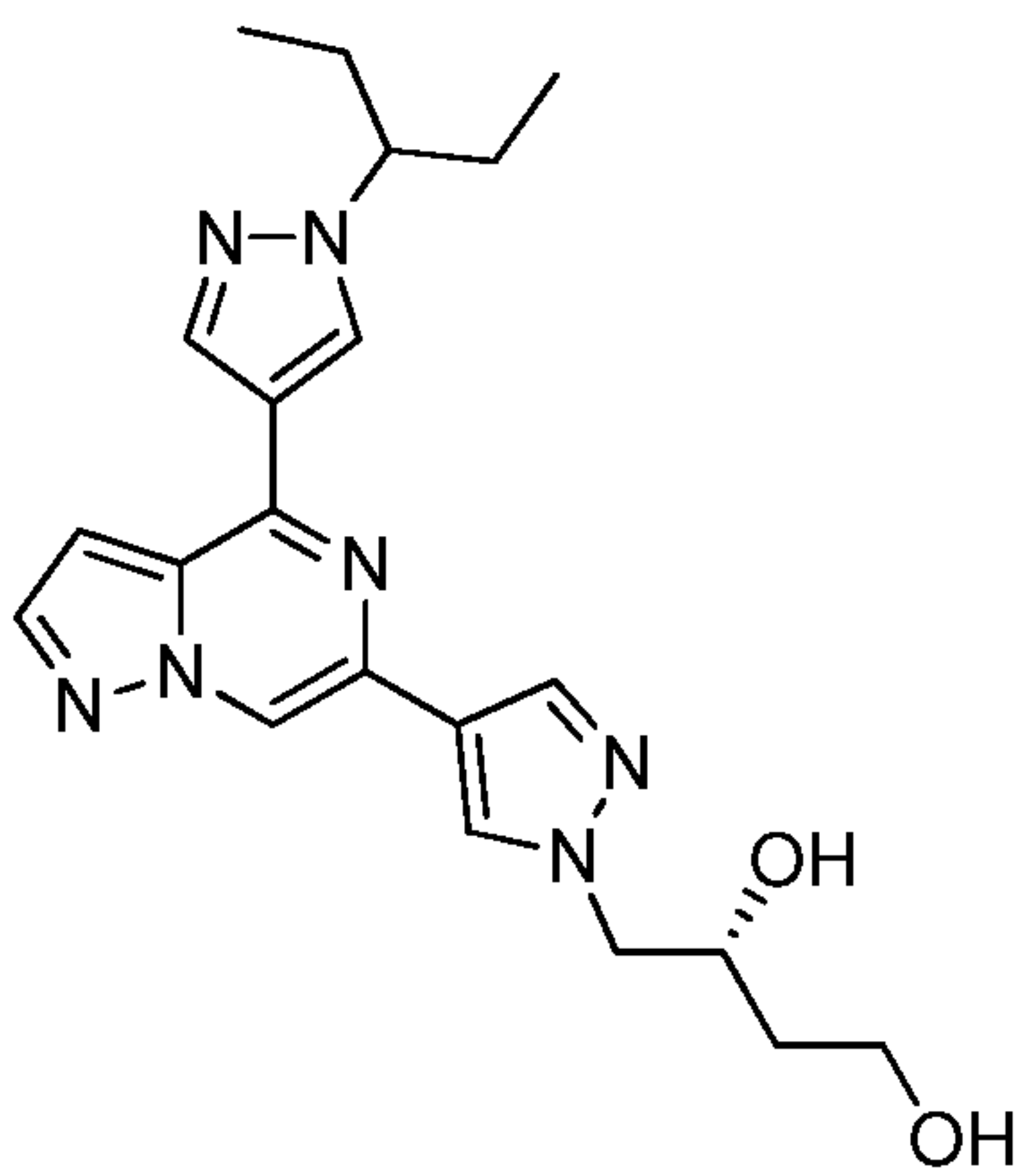
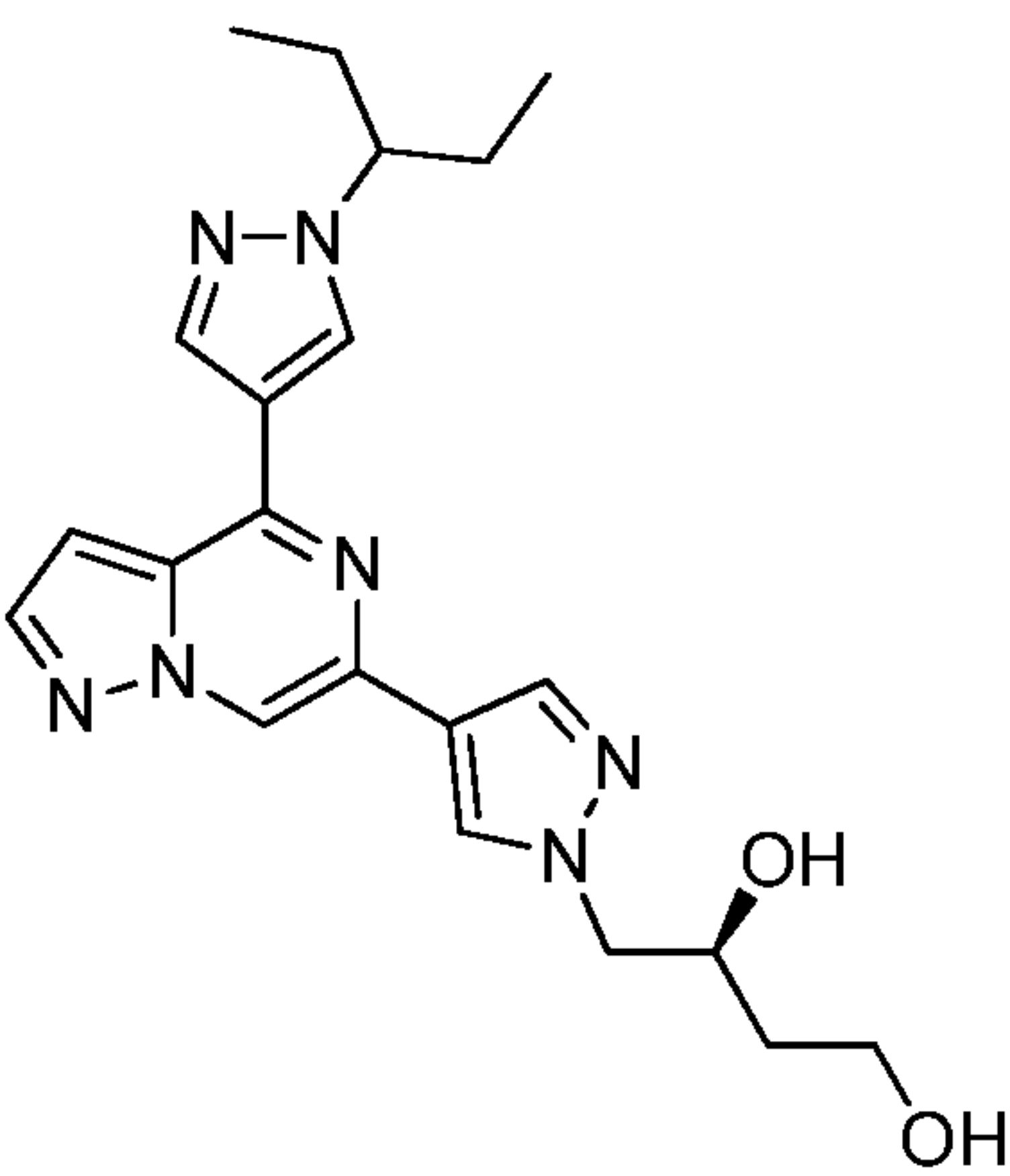
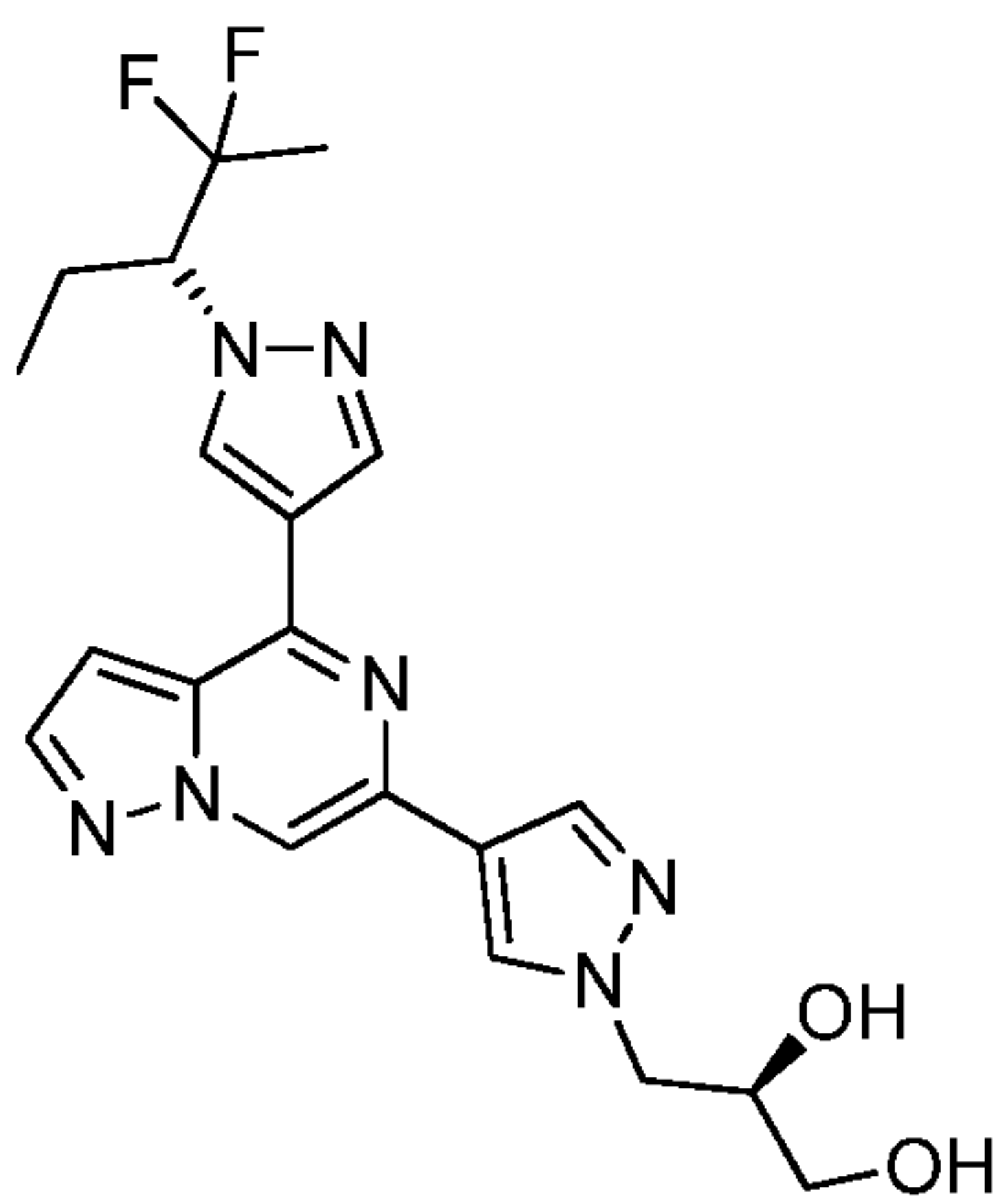
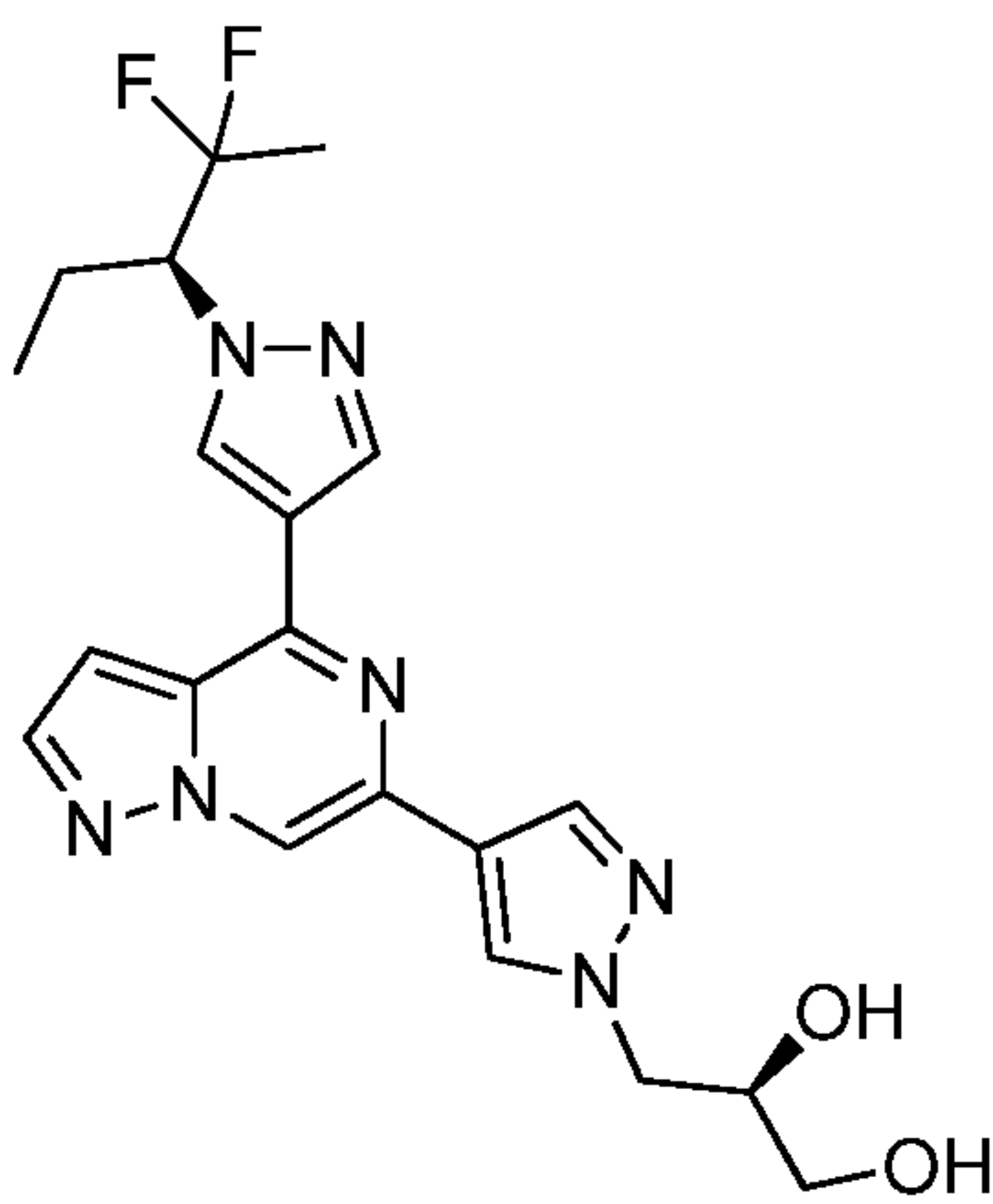
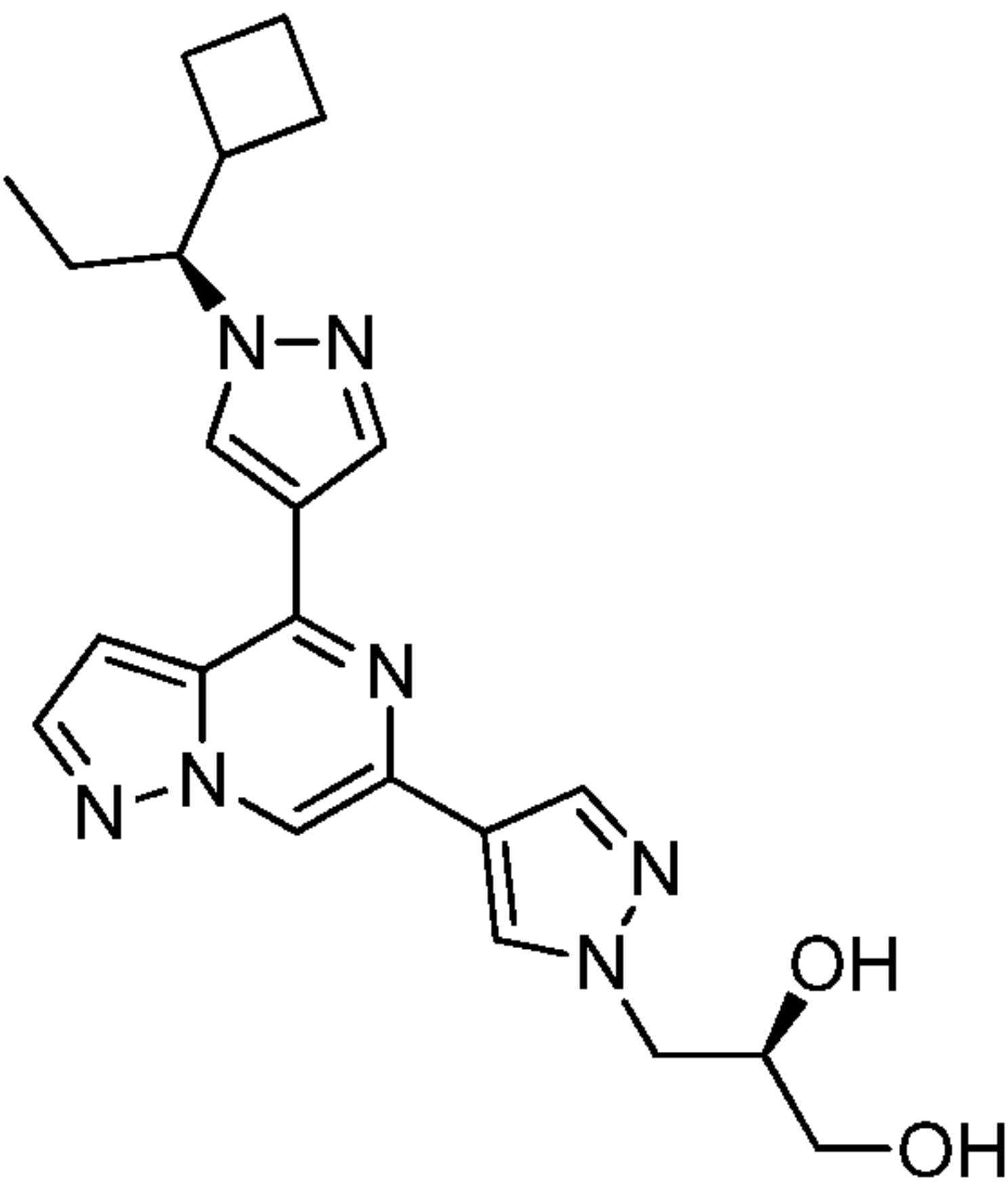
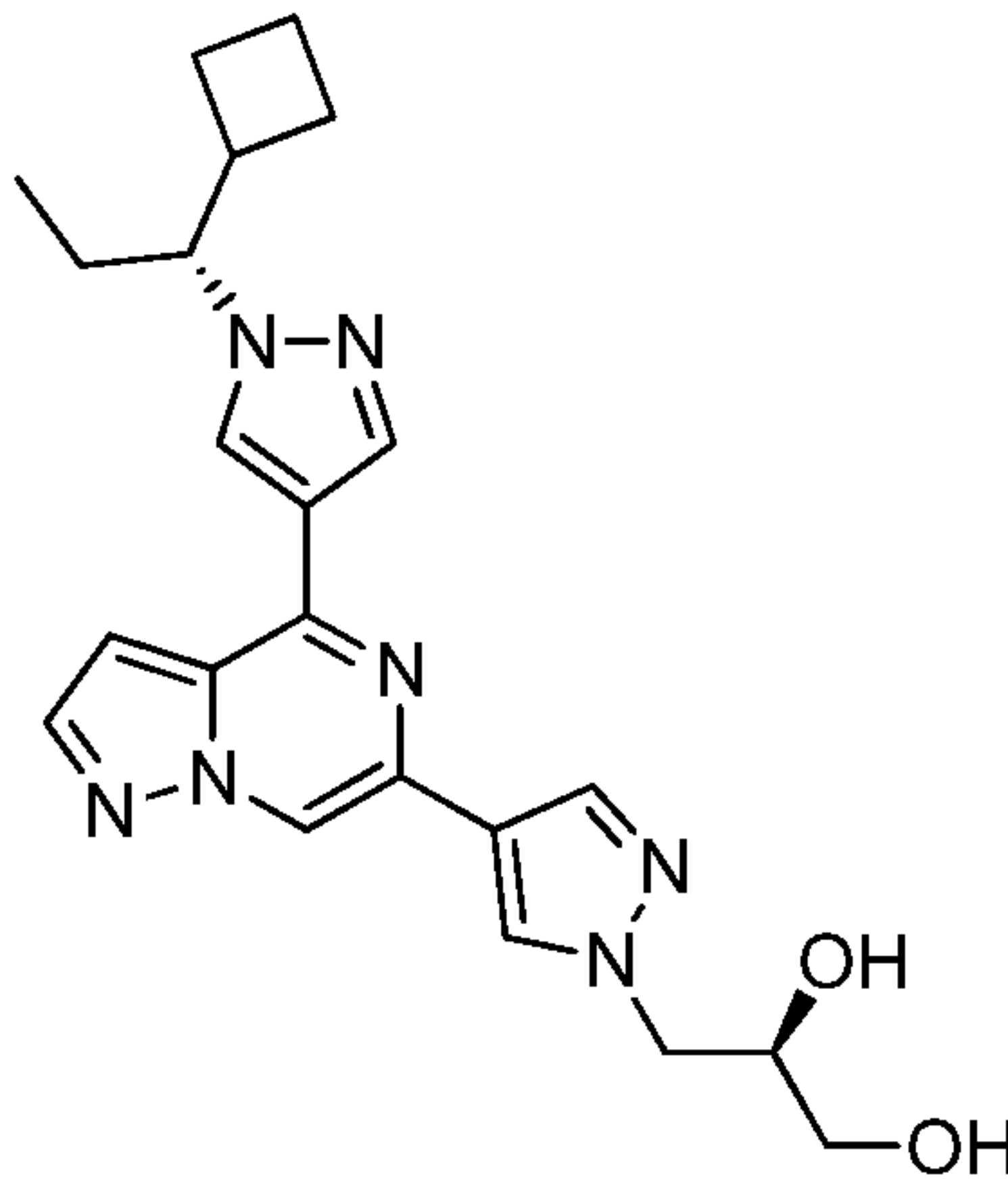
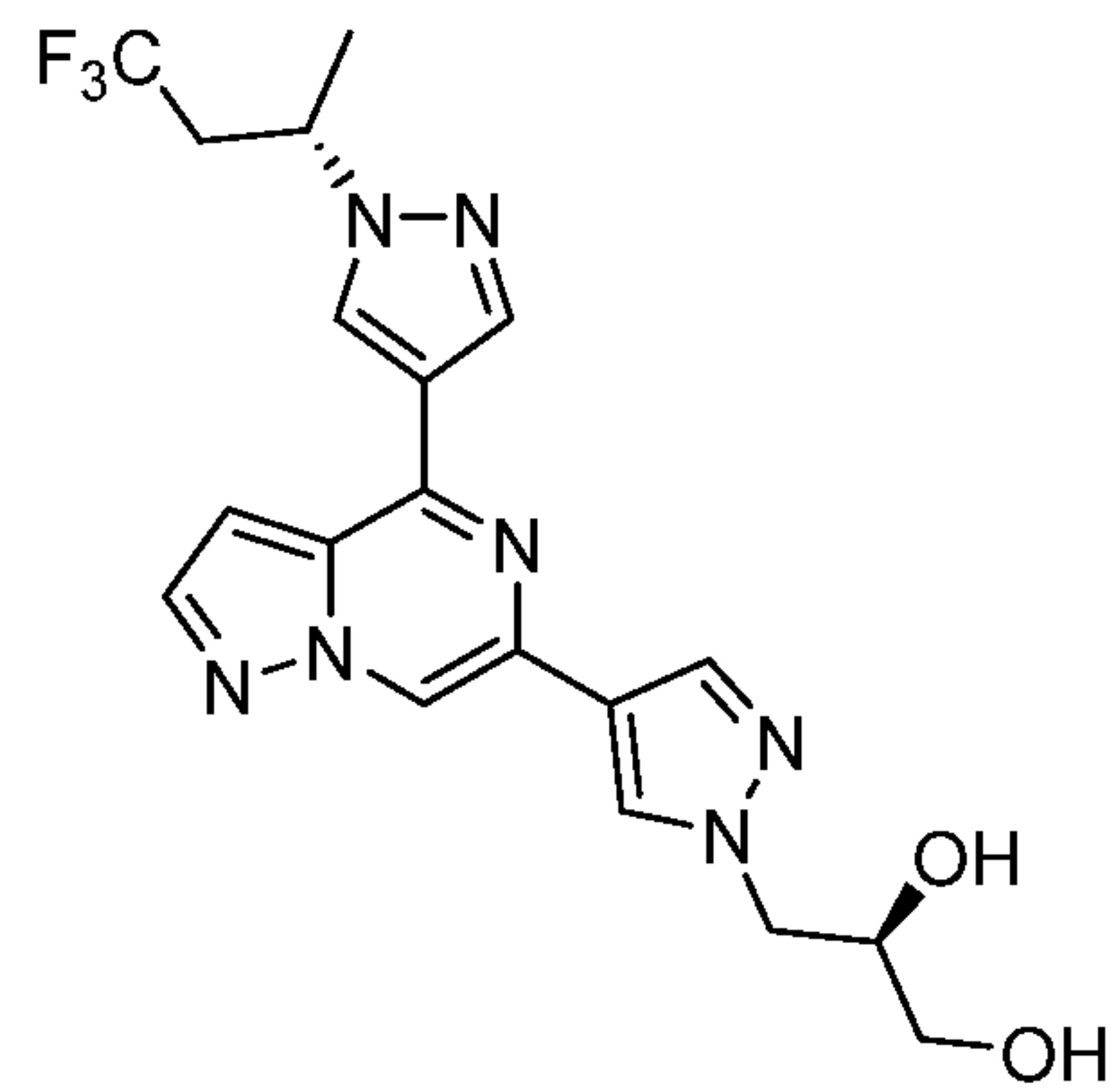
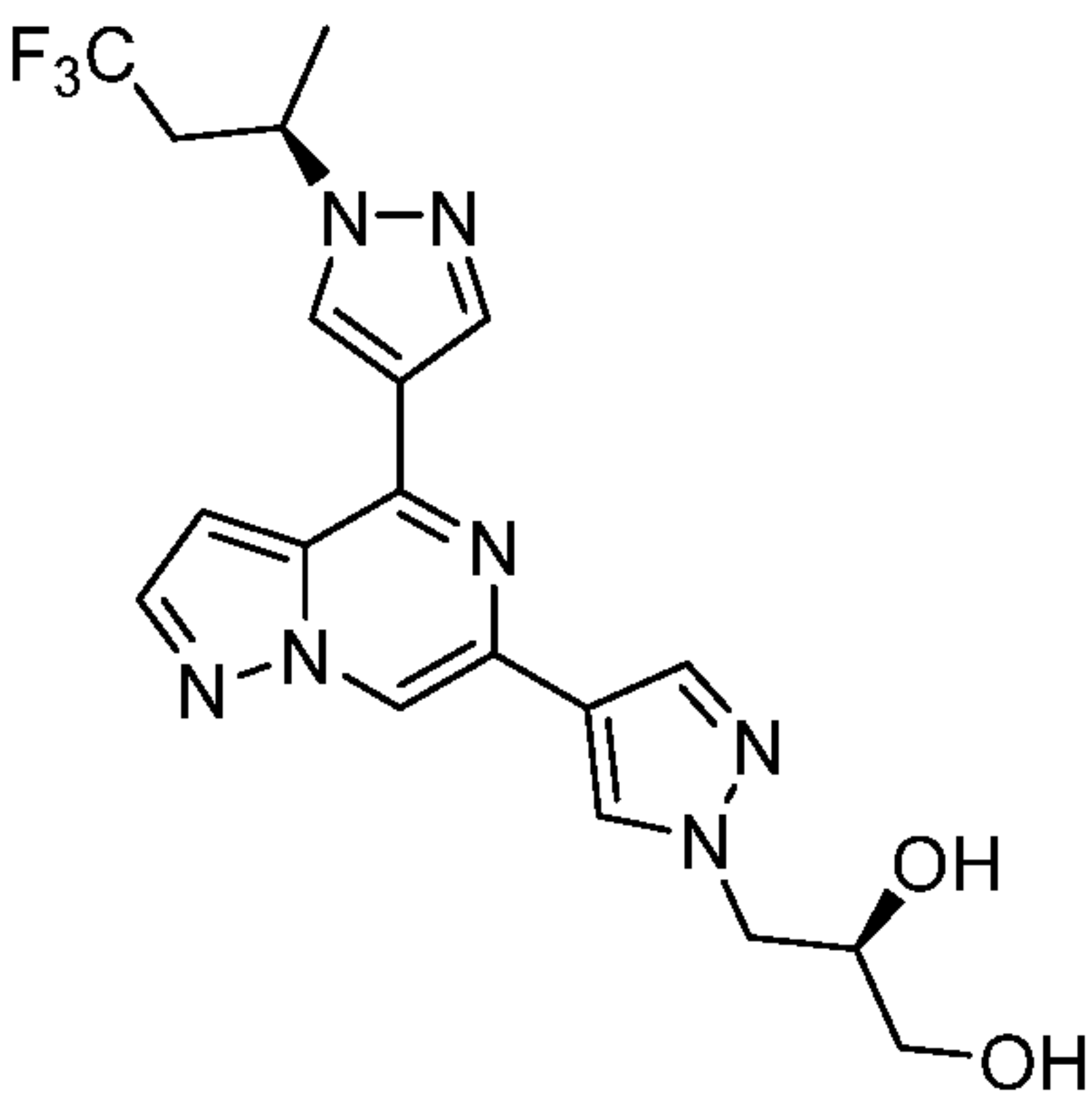
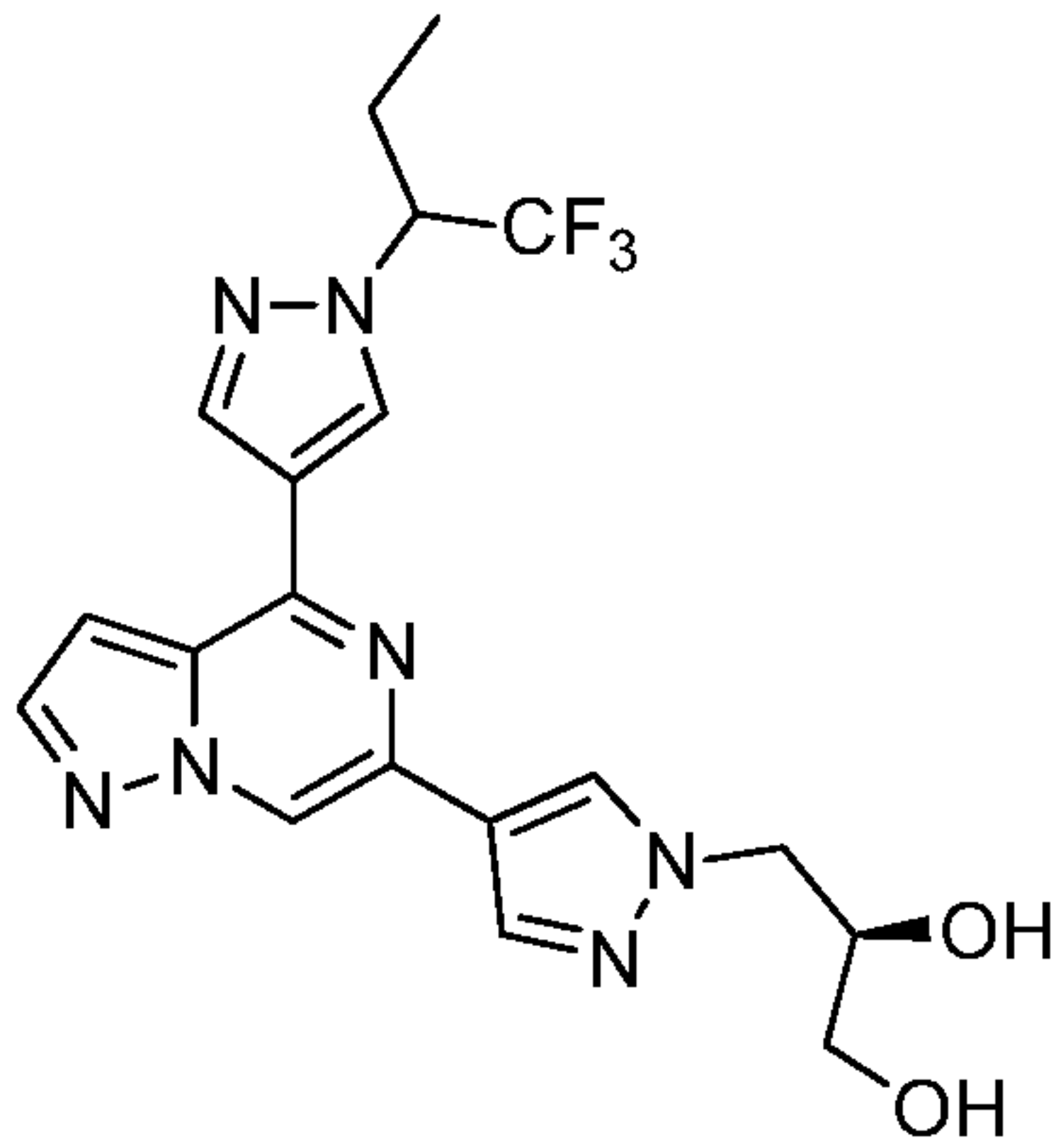
17. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

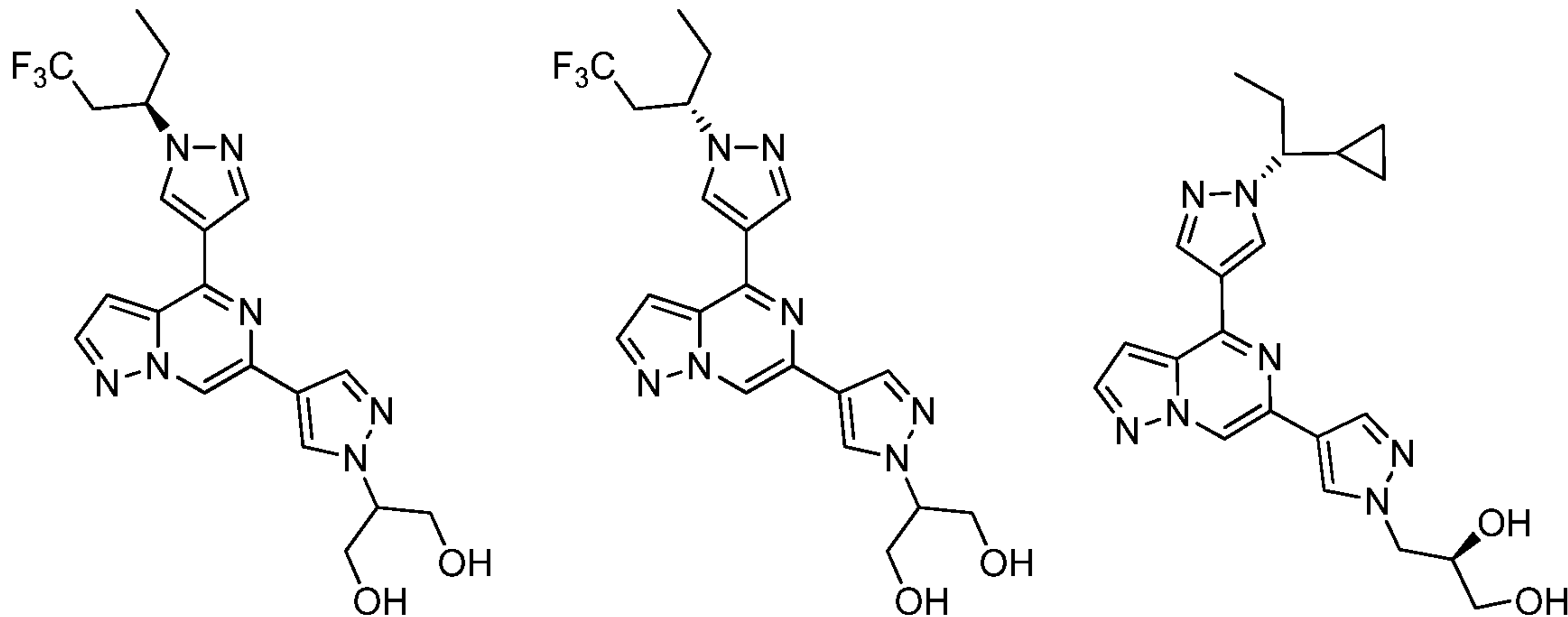
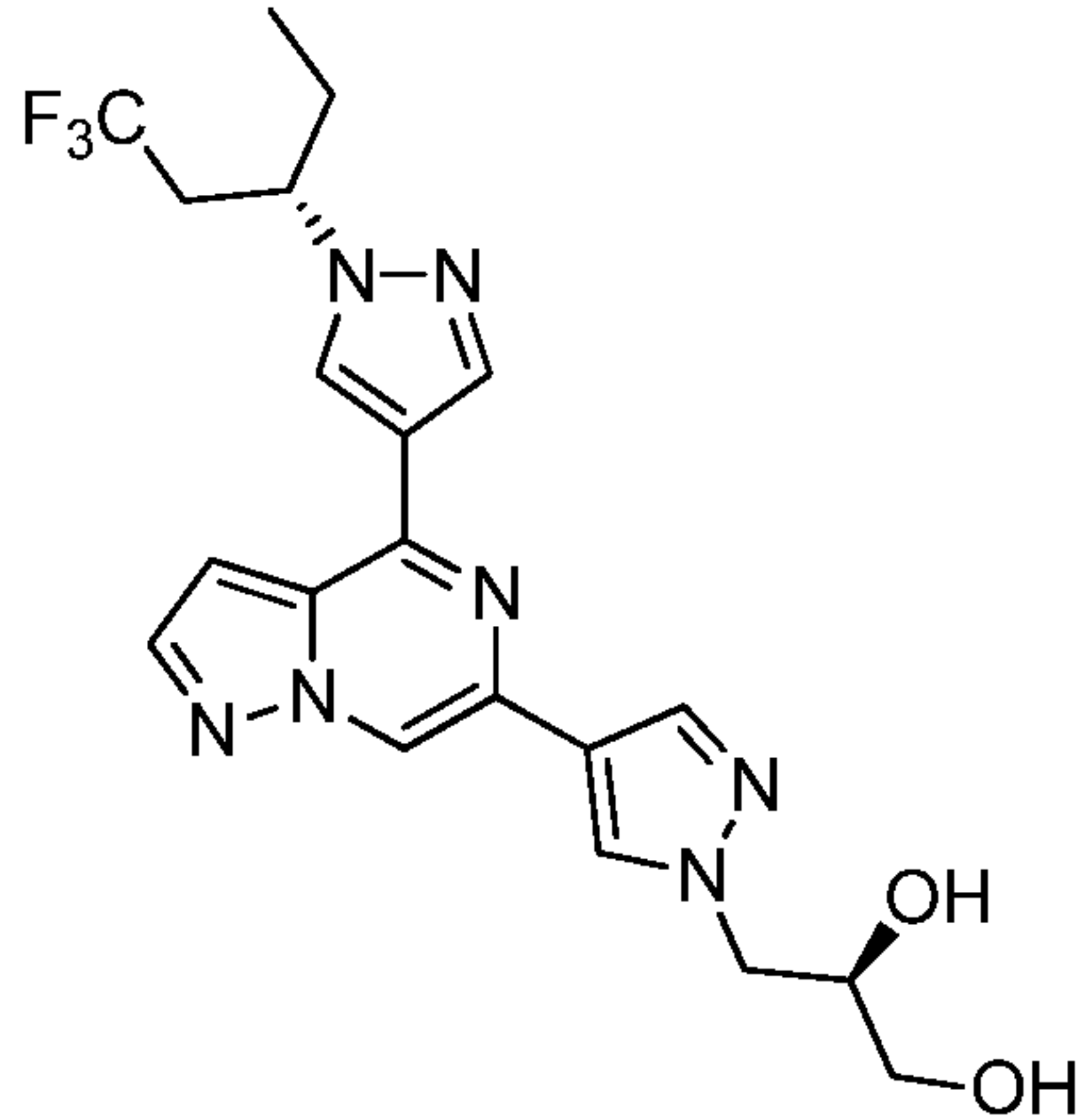
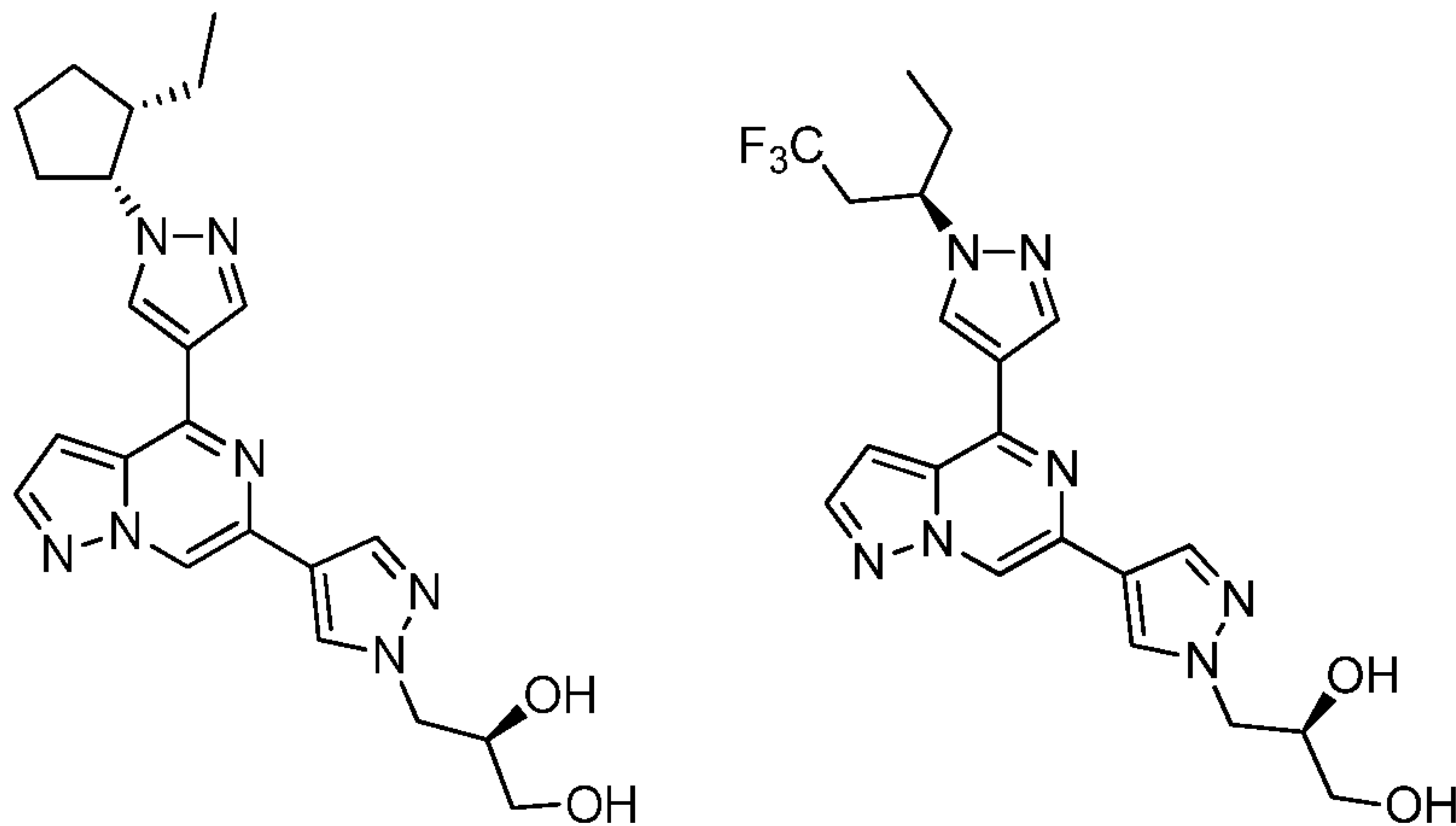
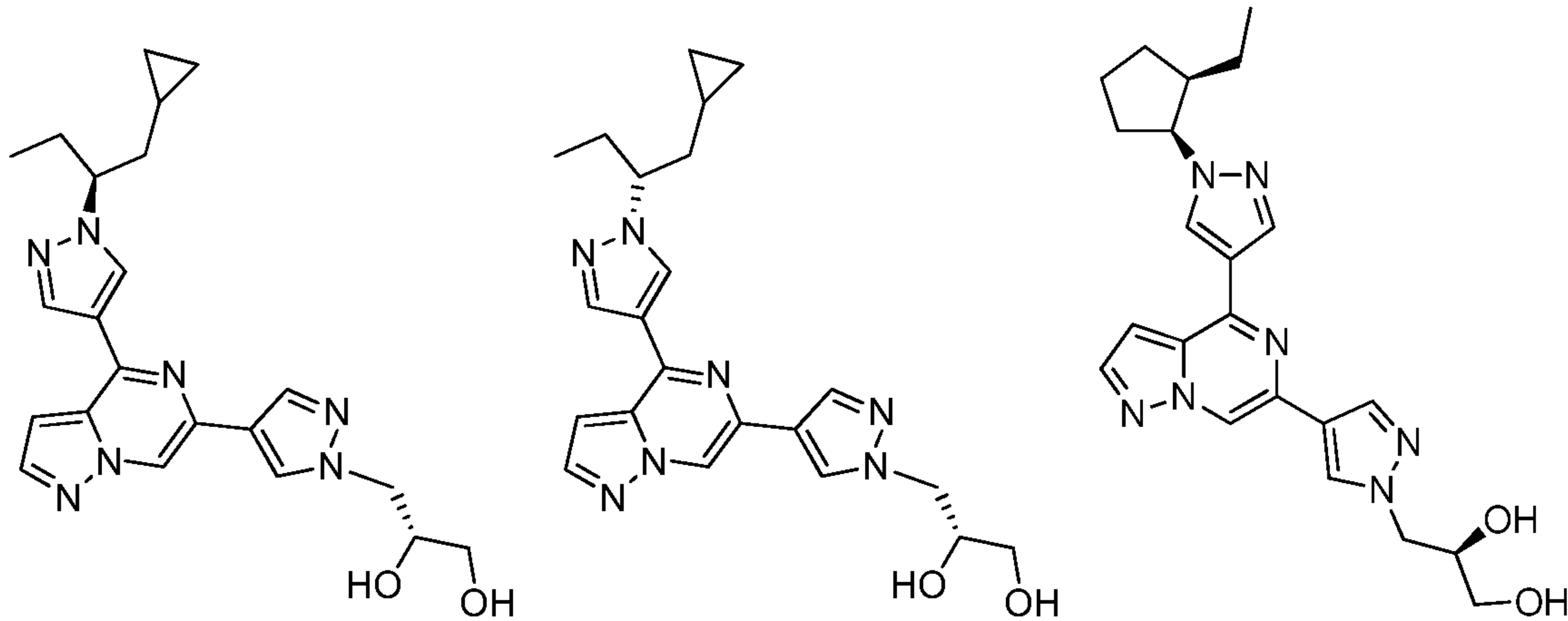


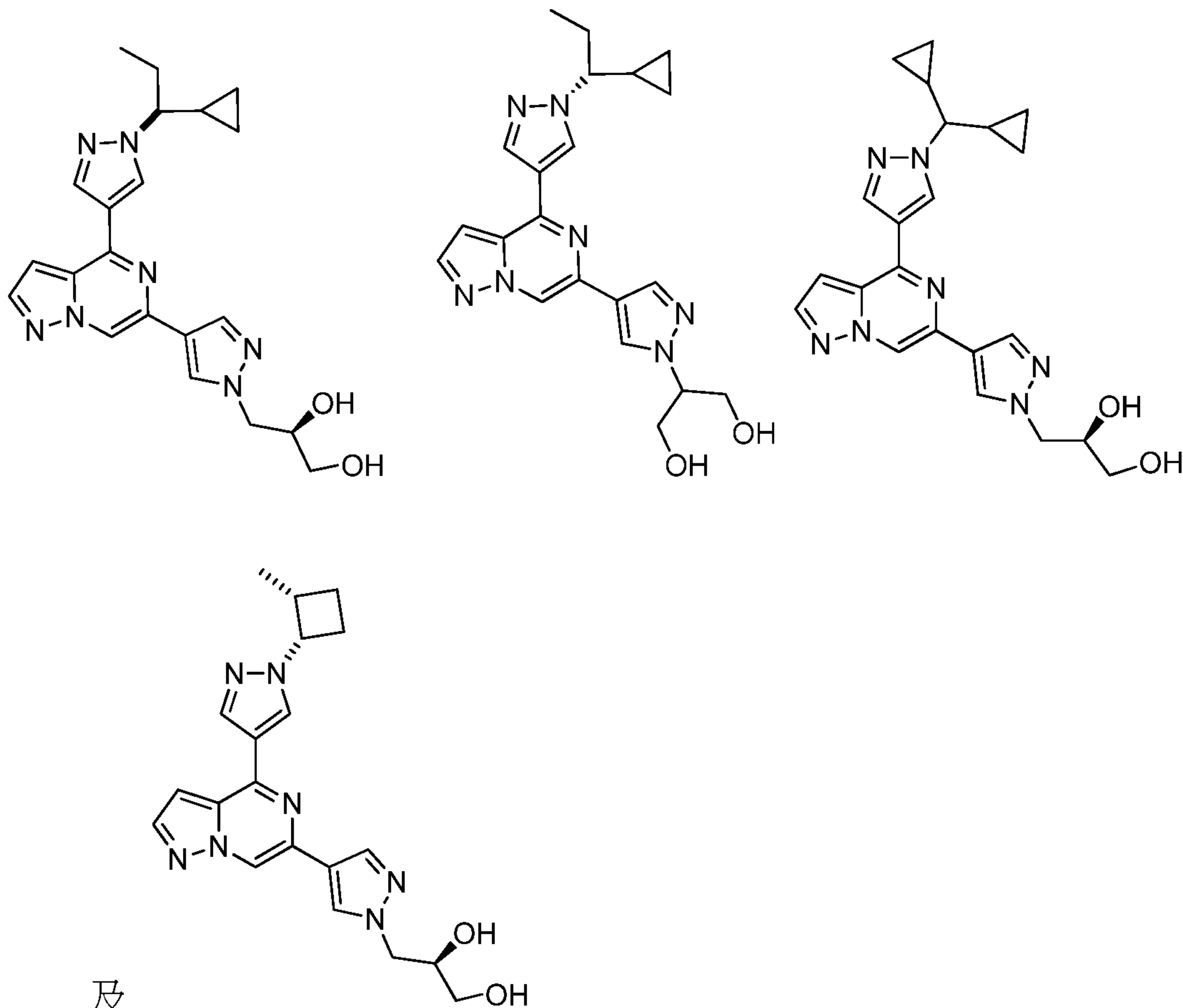






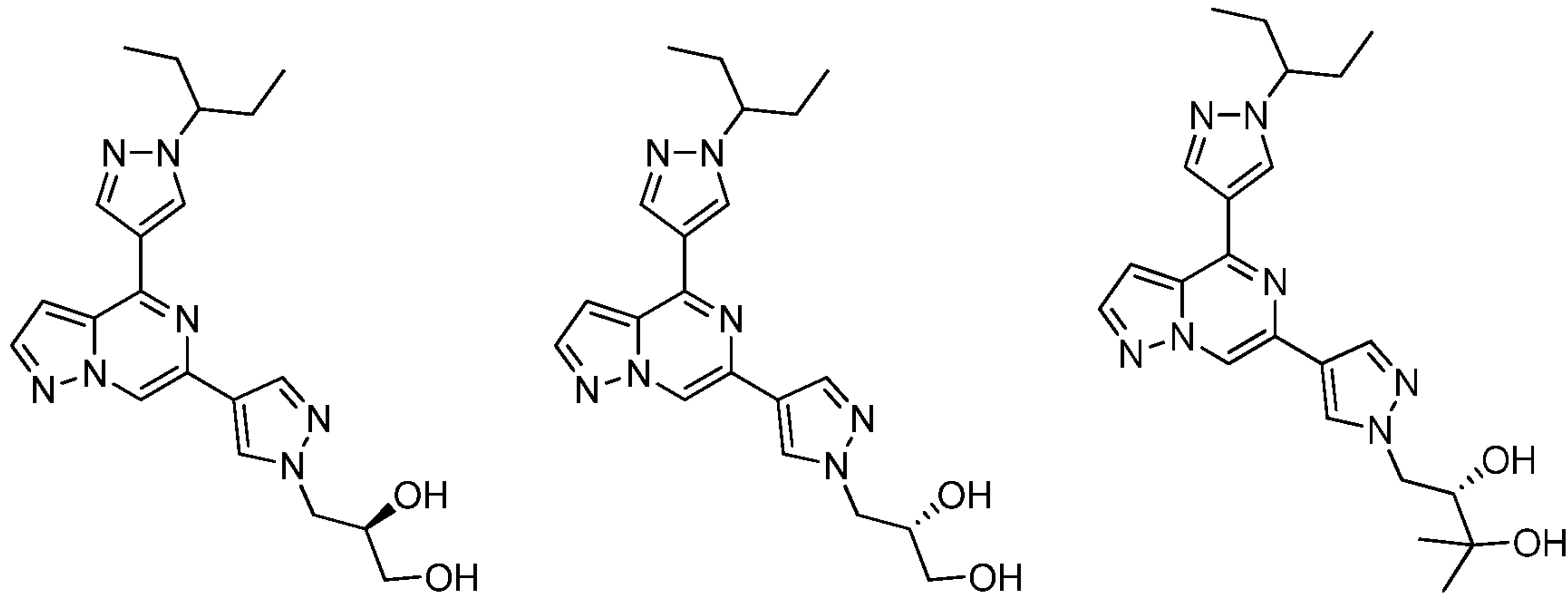


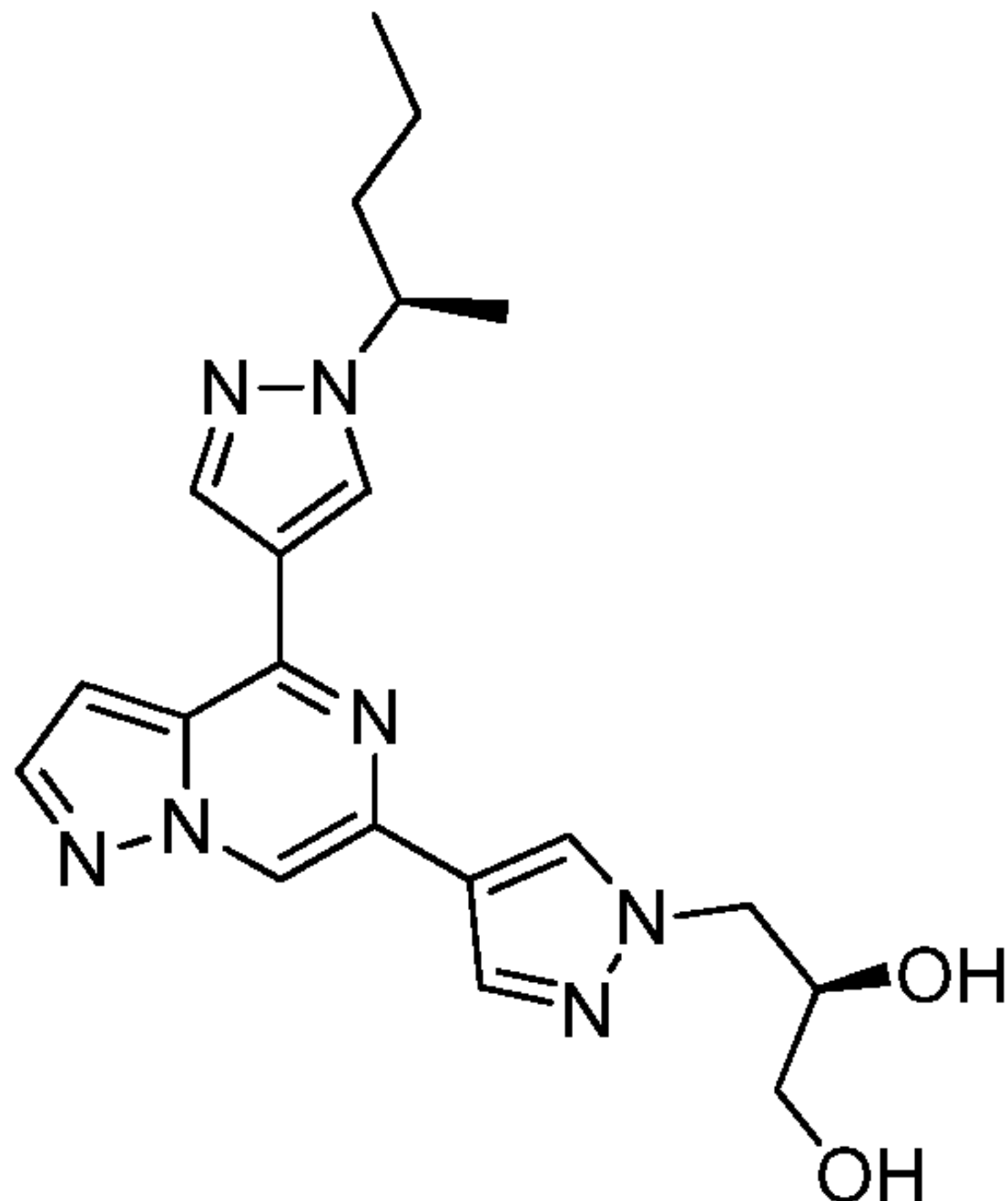
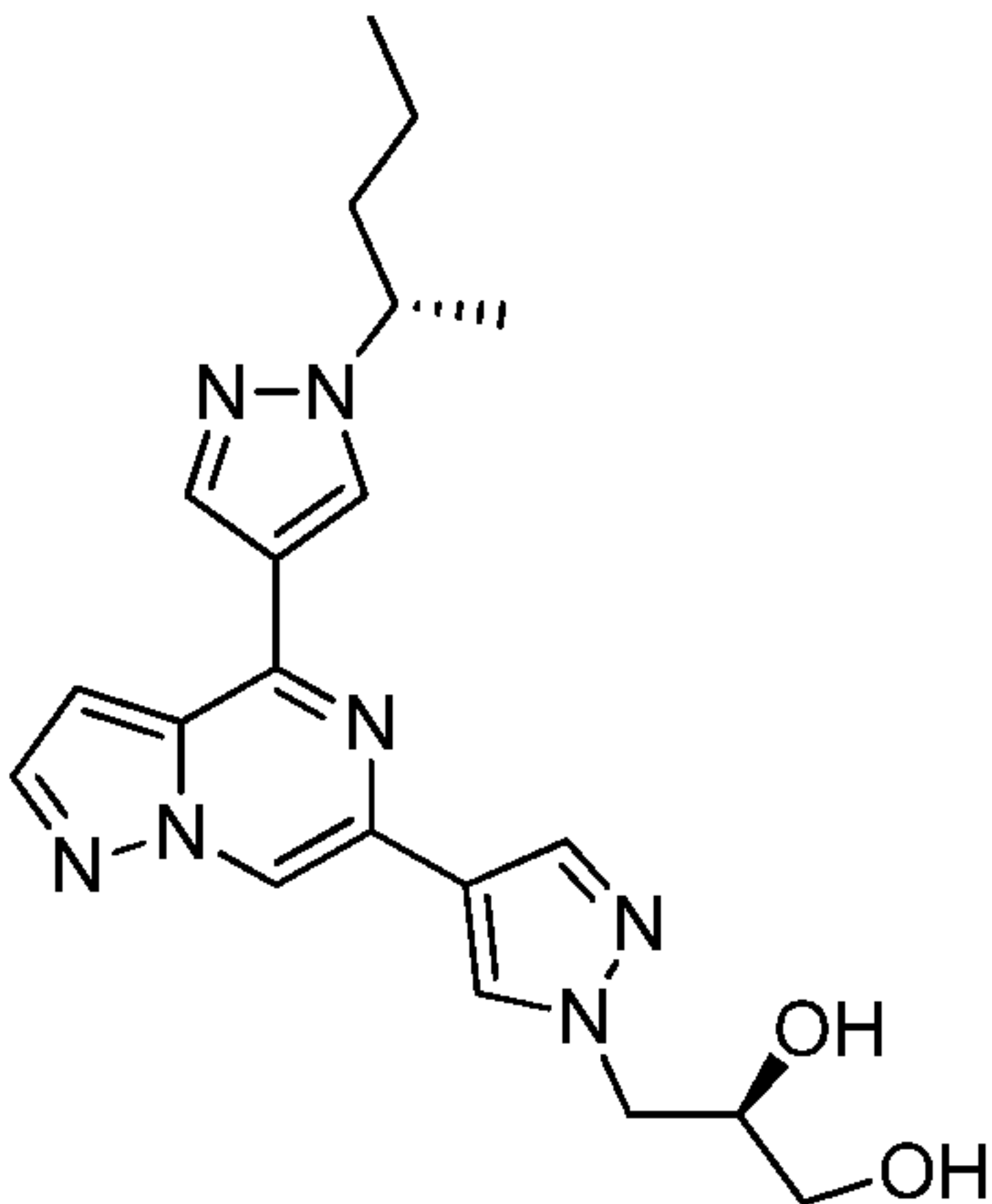
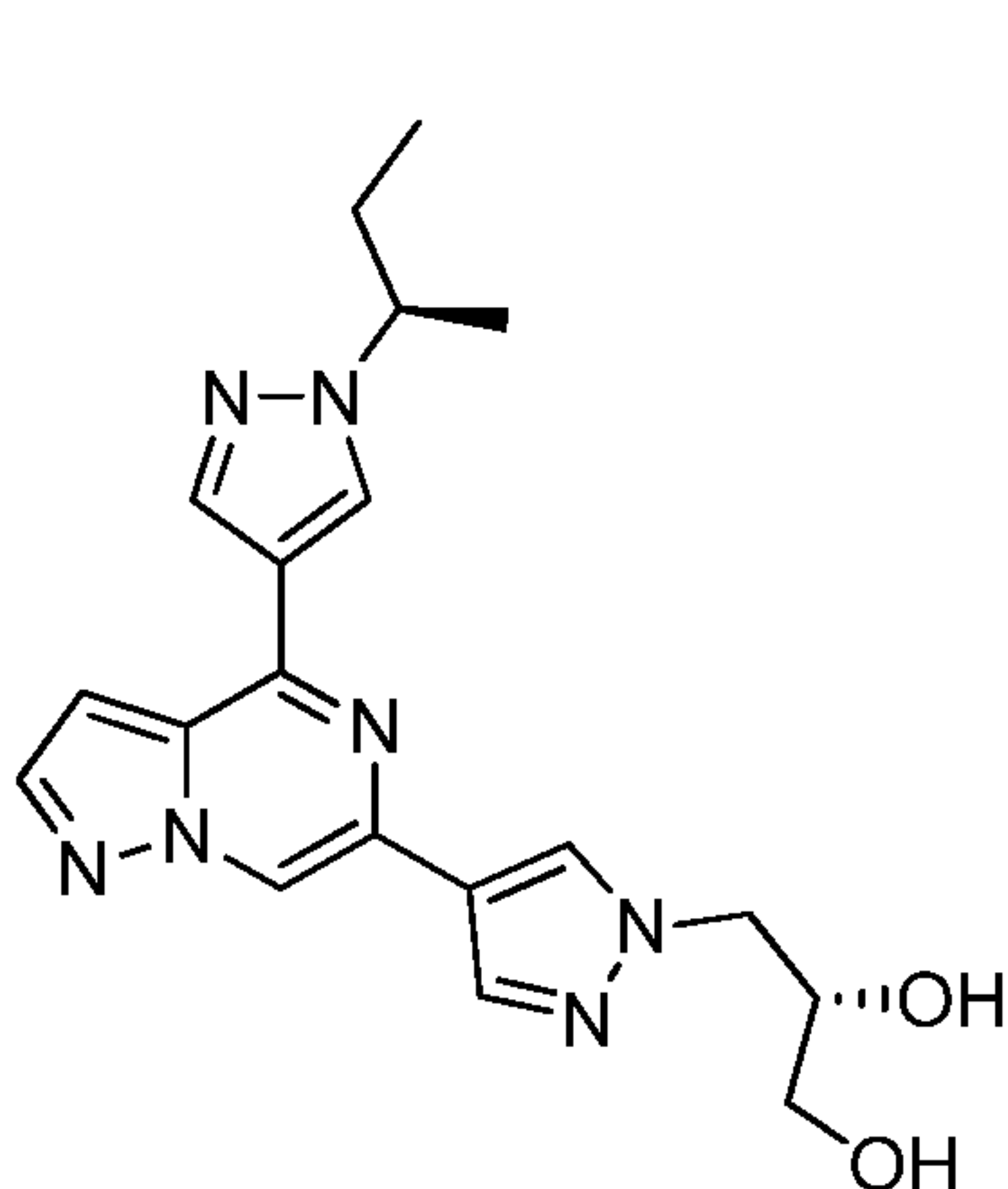
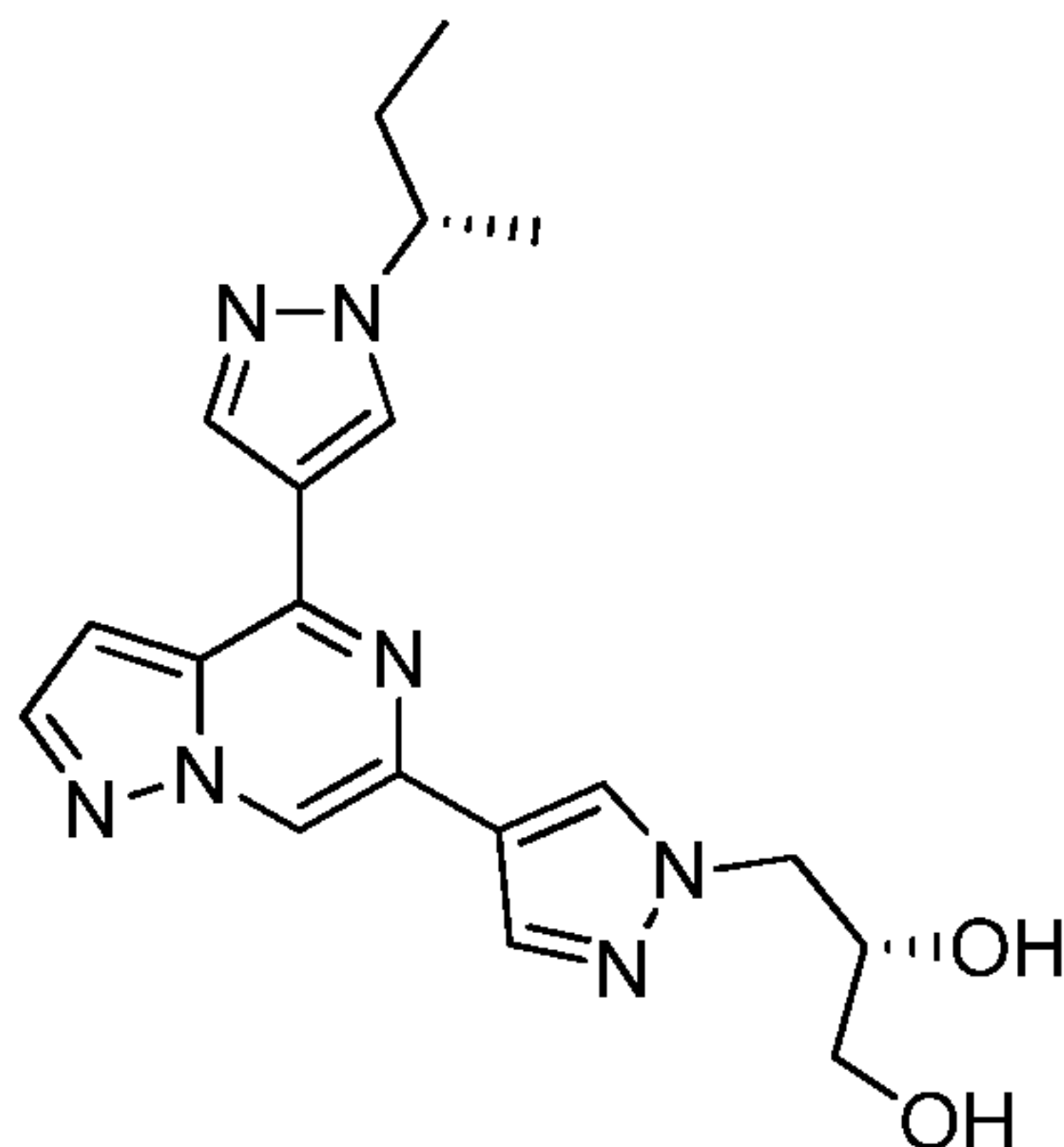
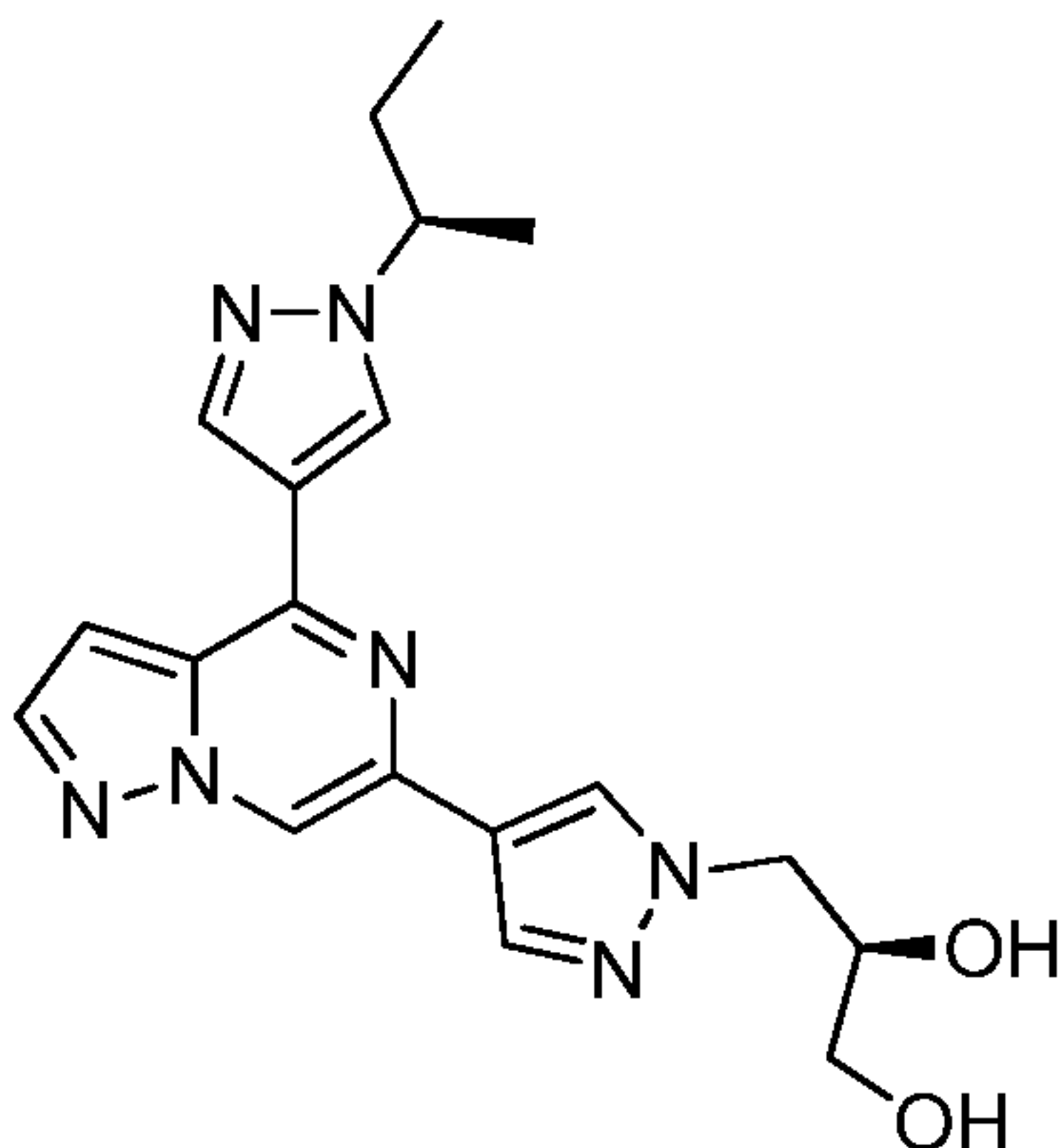
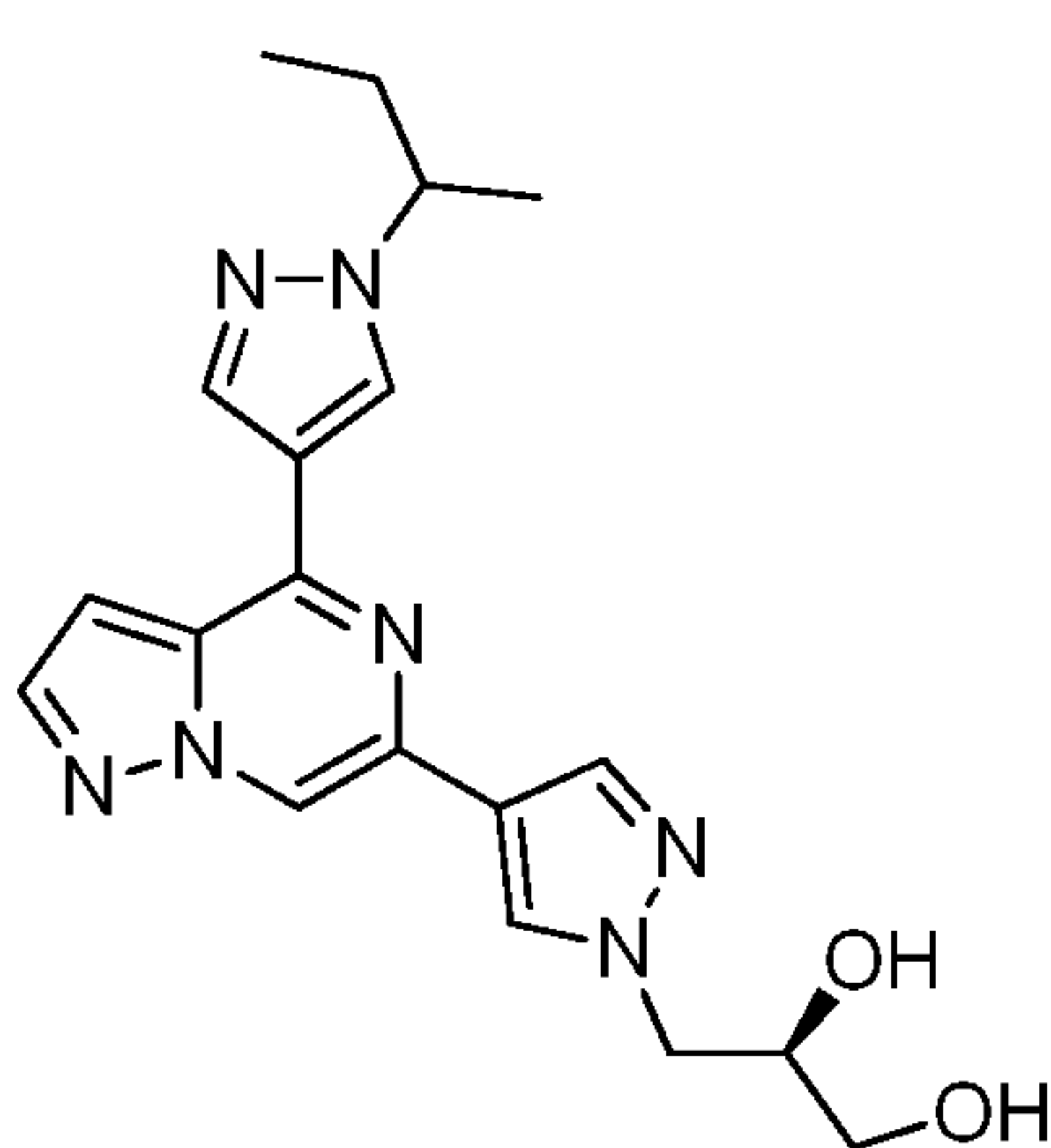
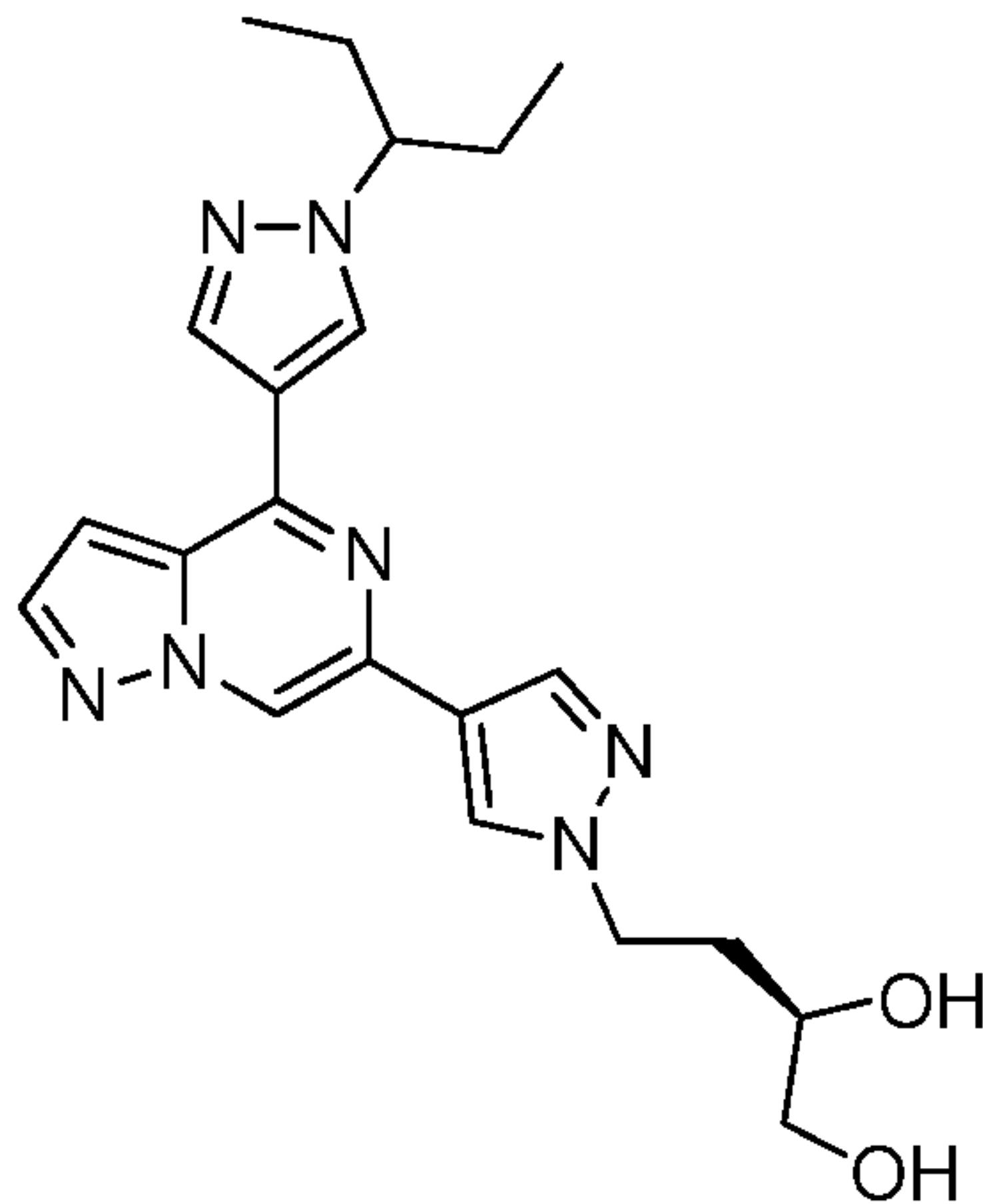
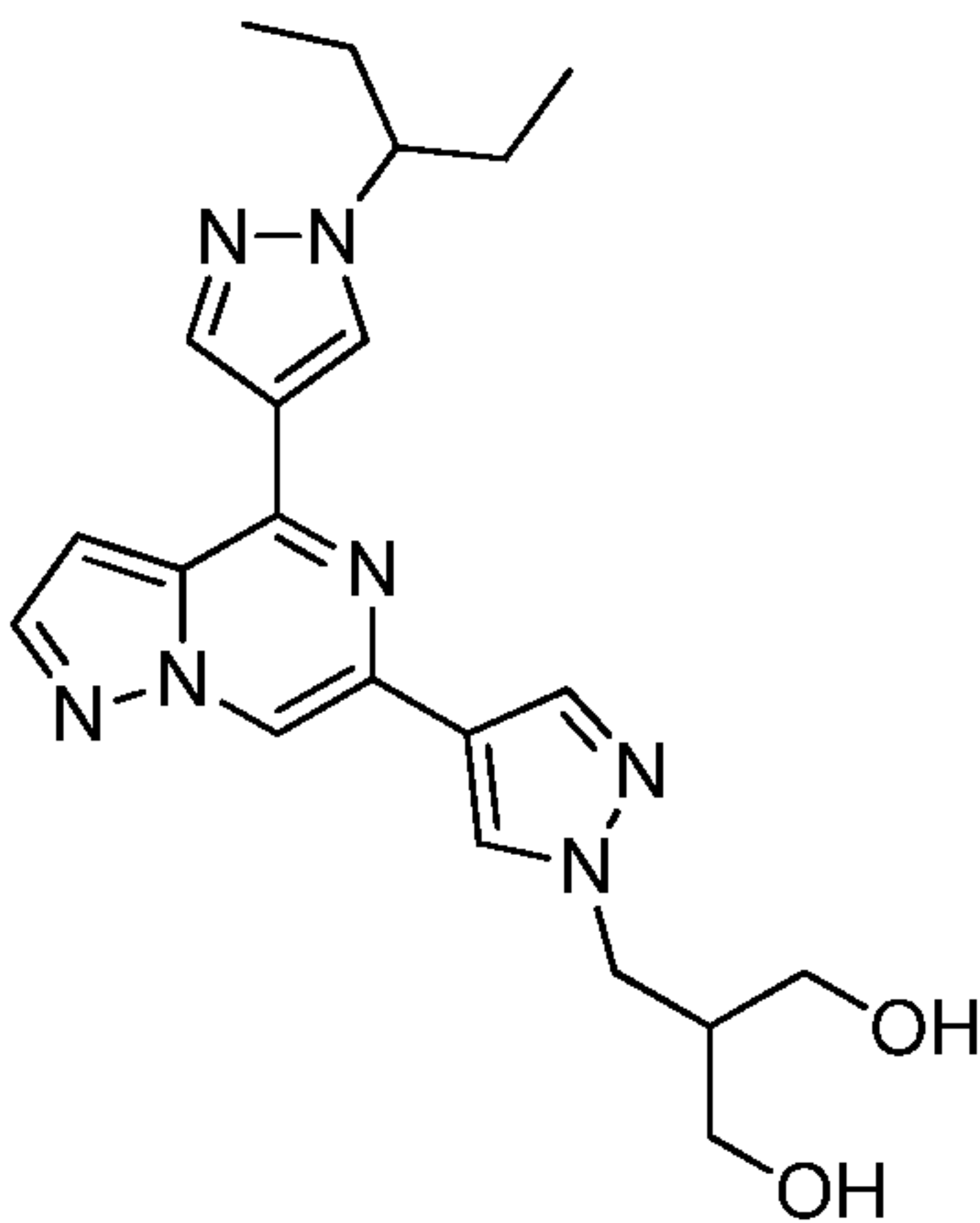
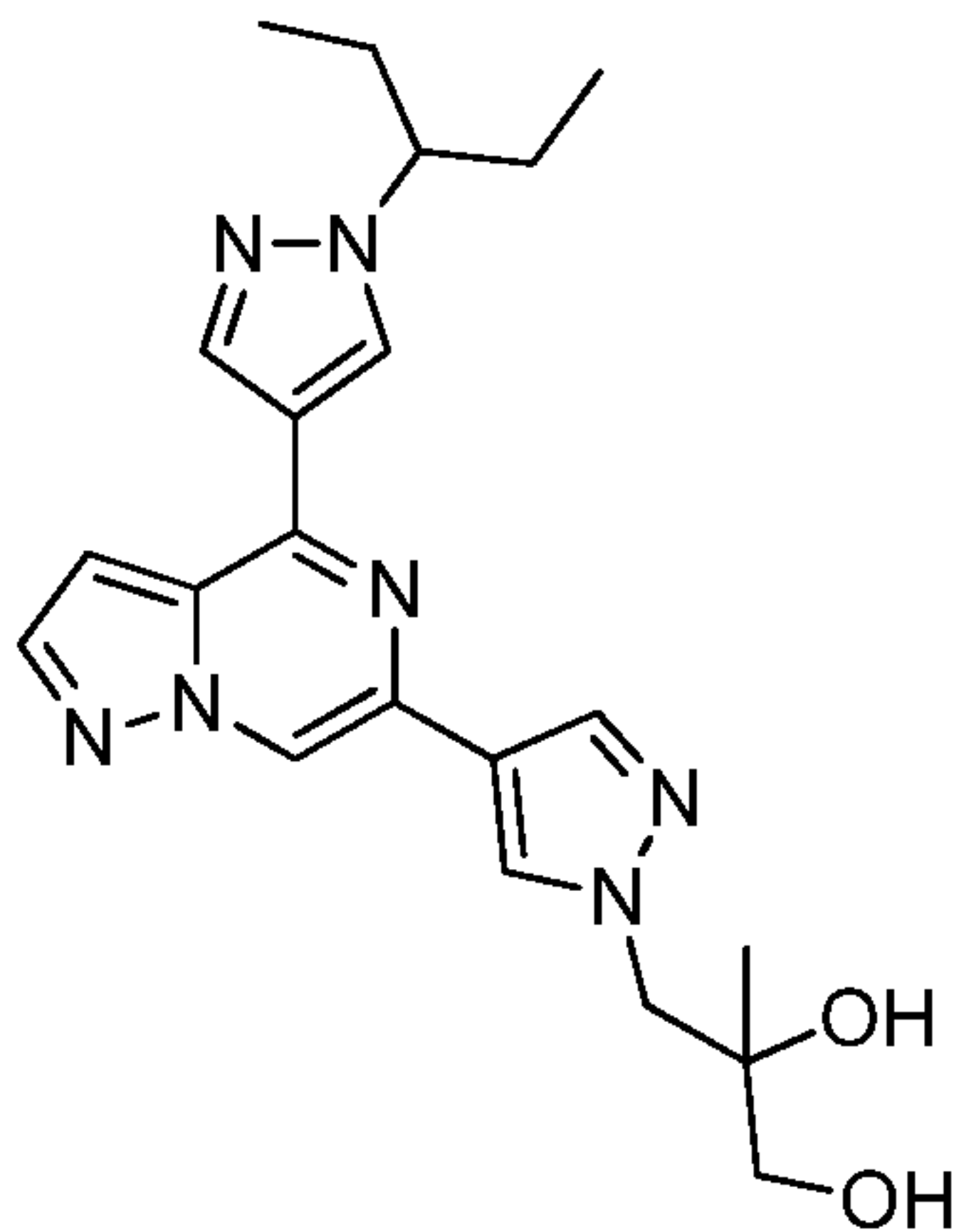
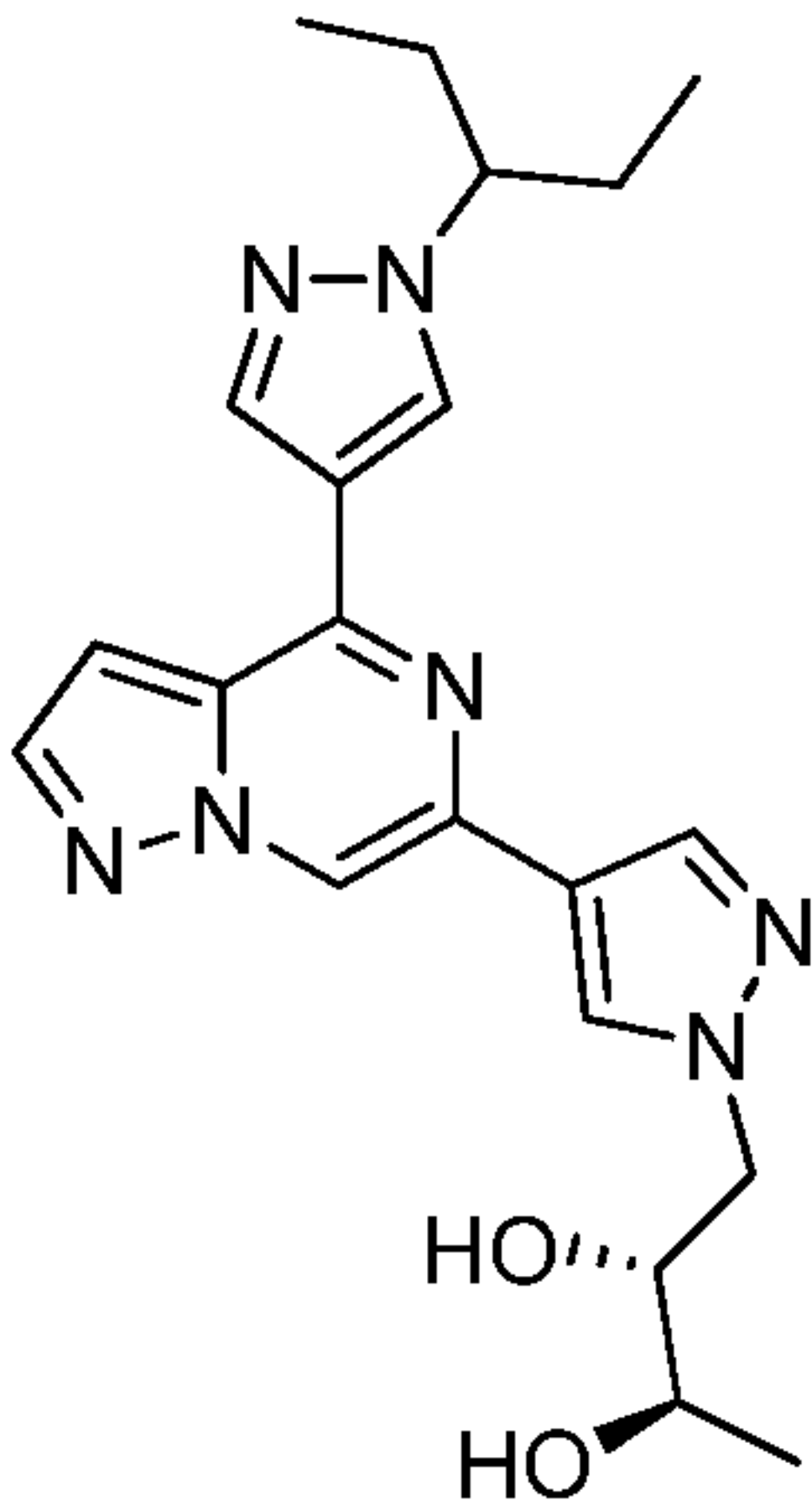
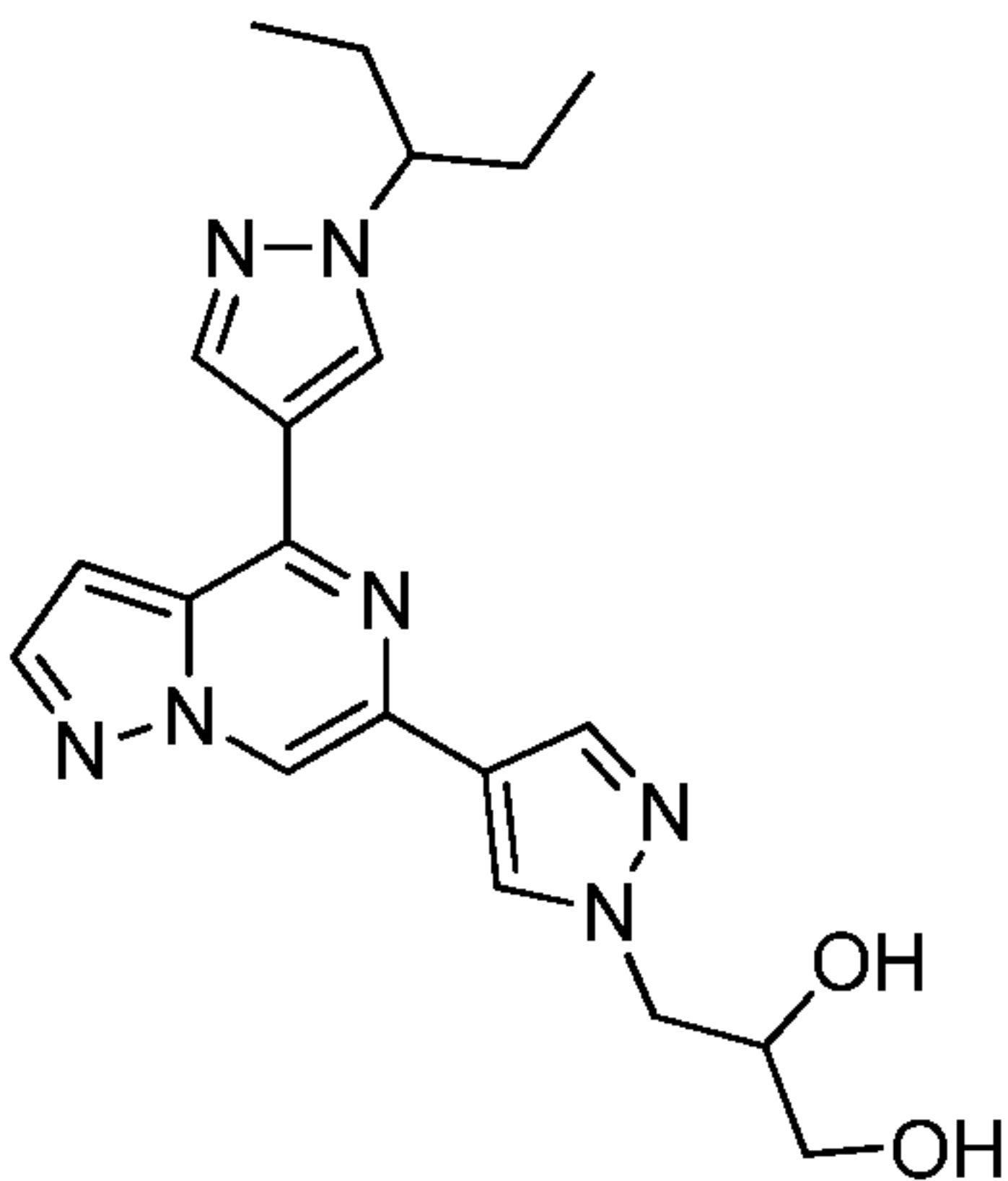
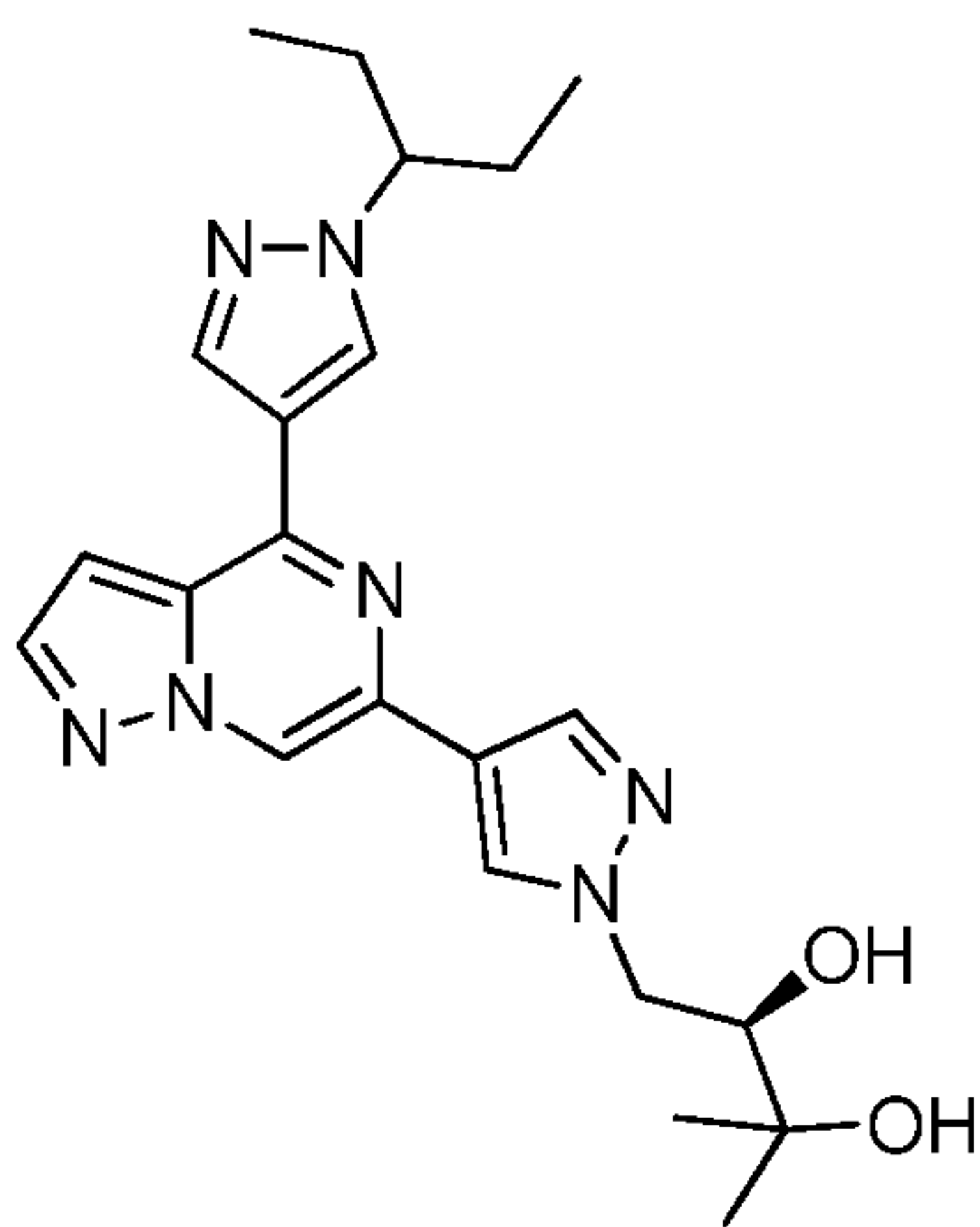


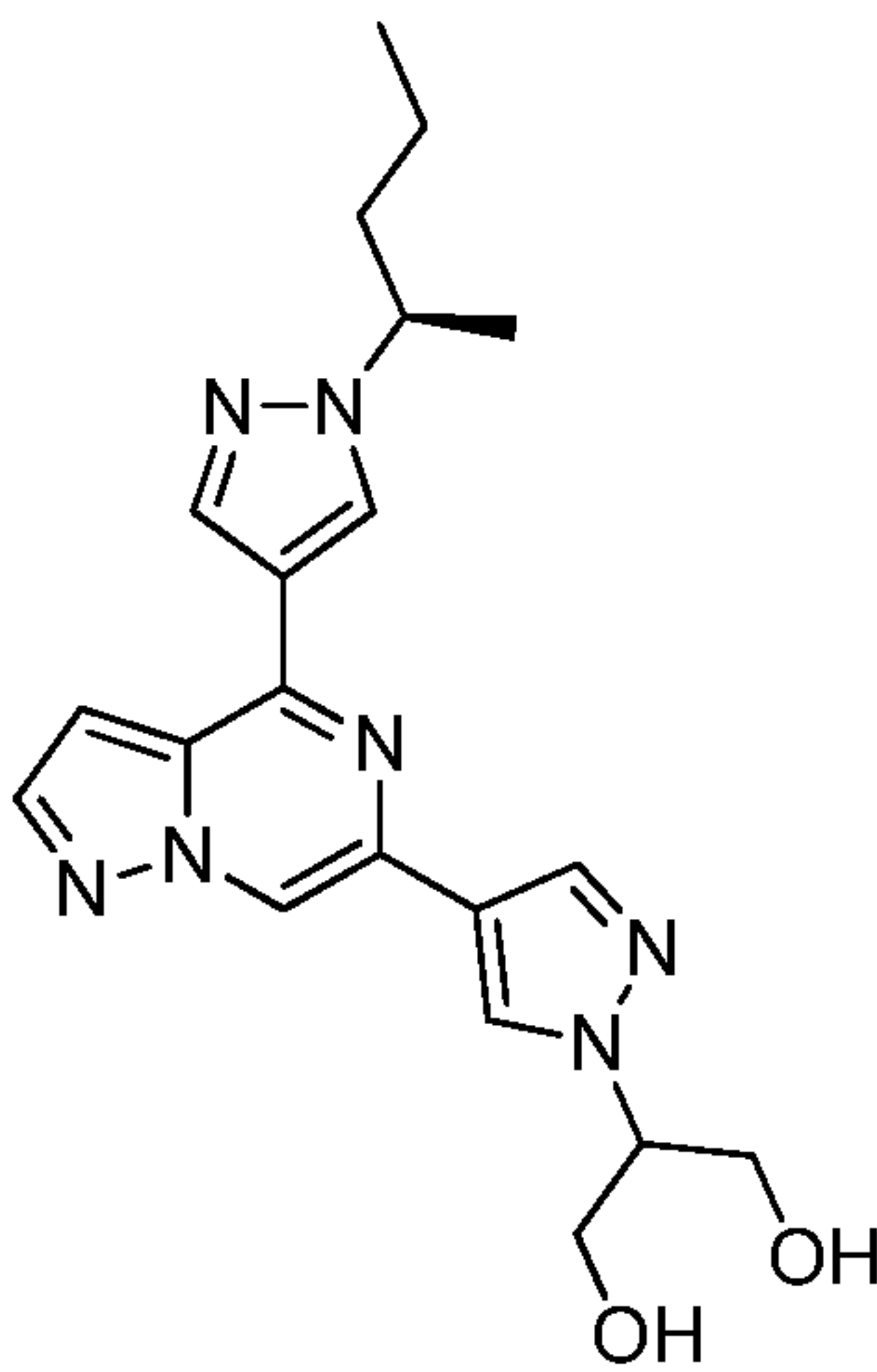
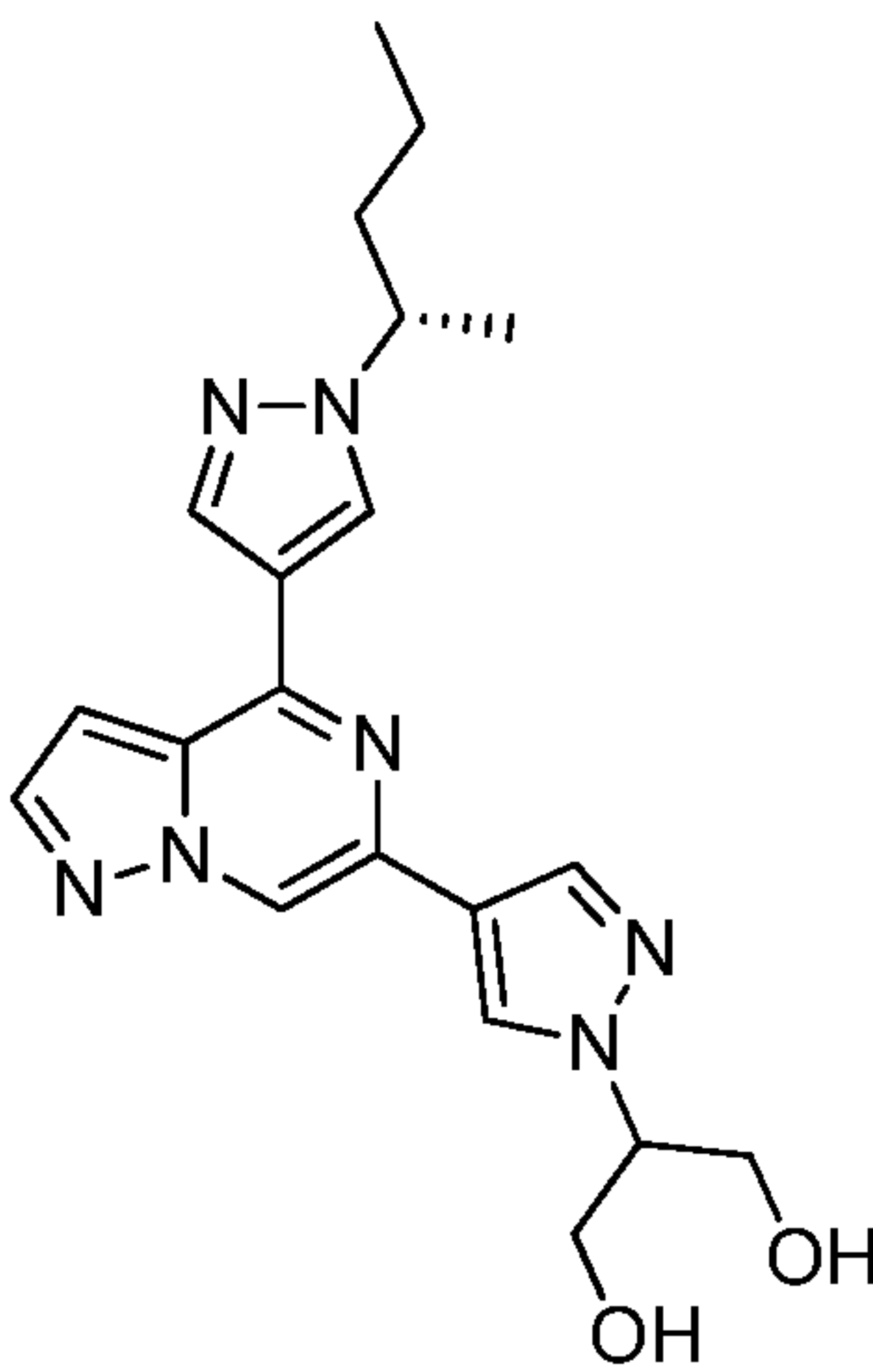
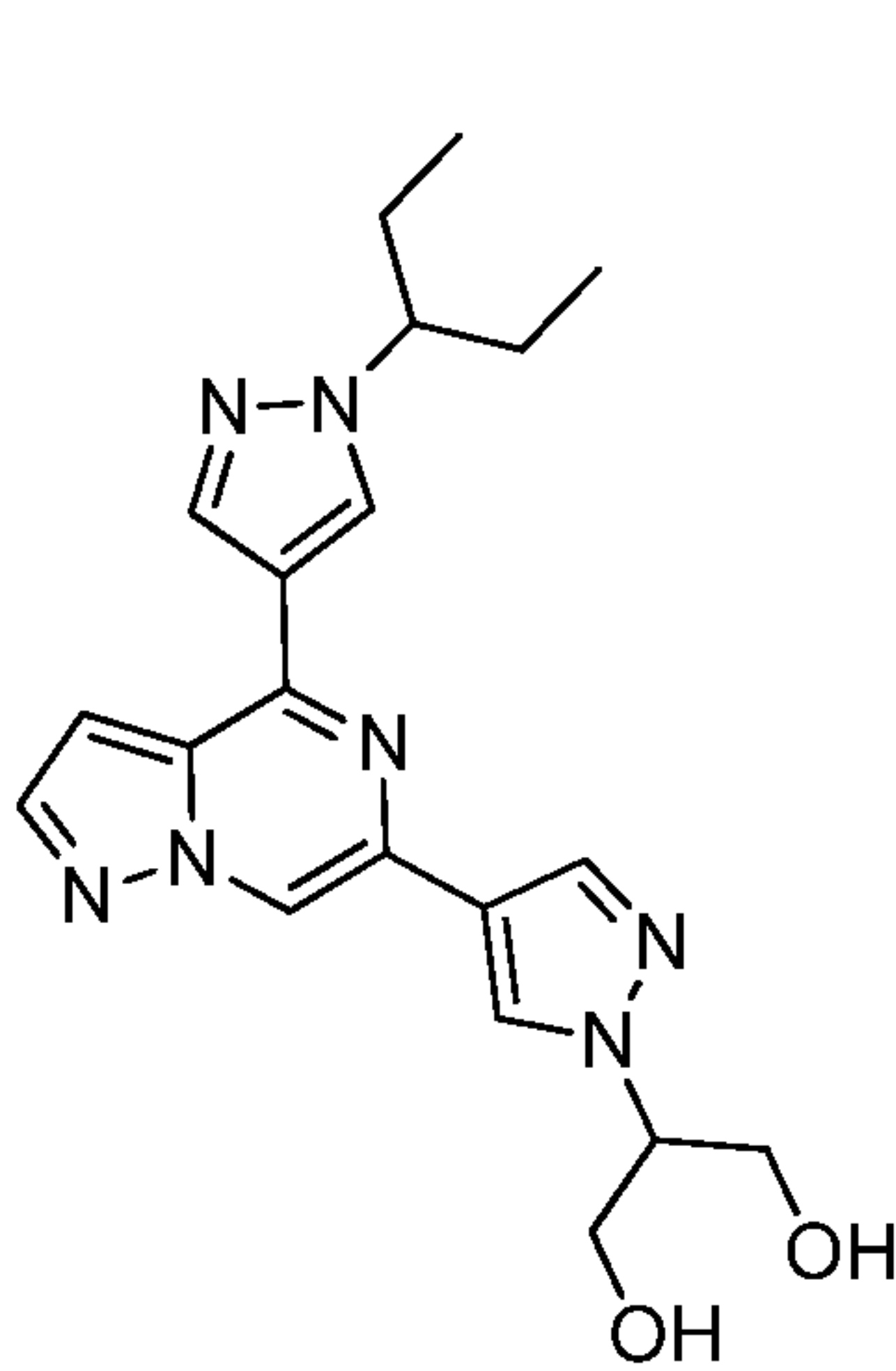
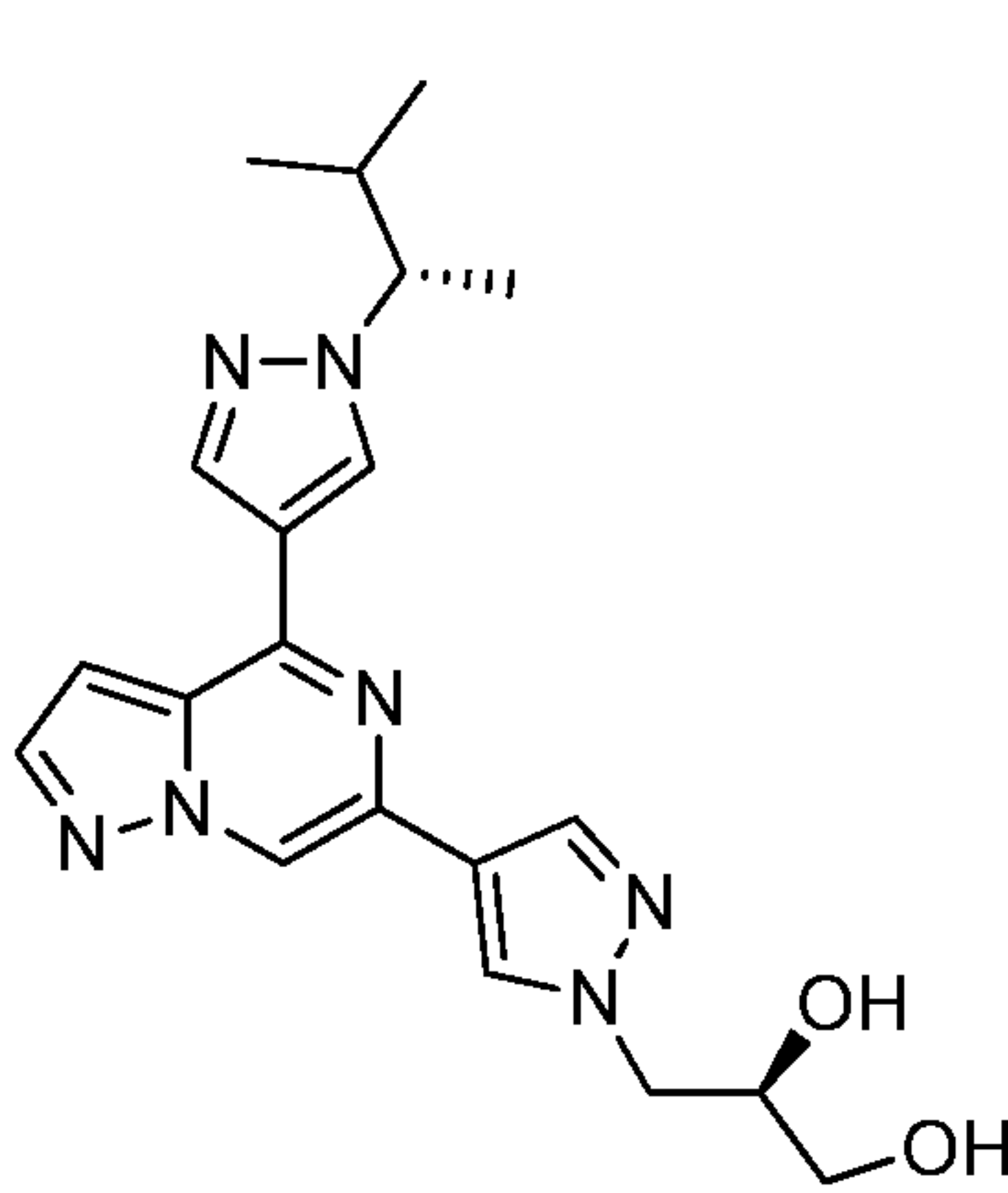
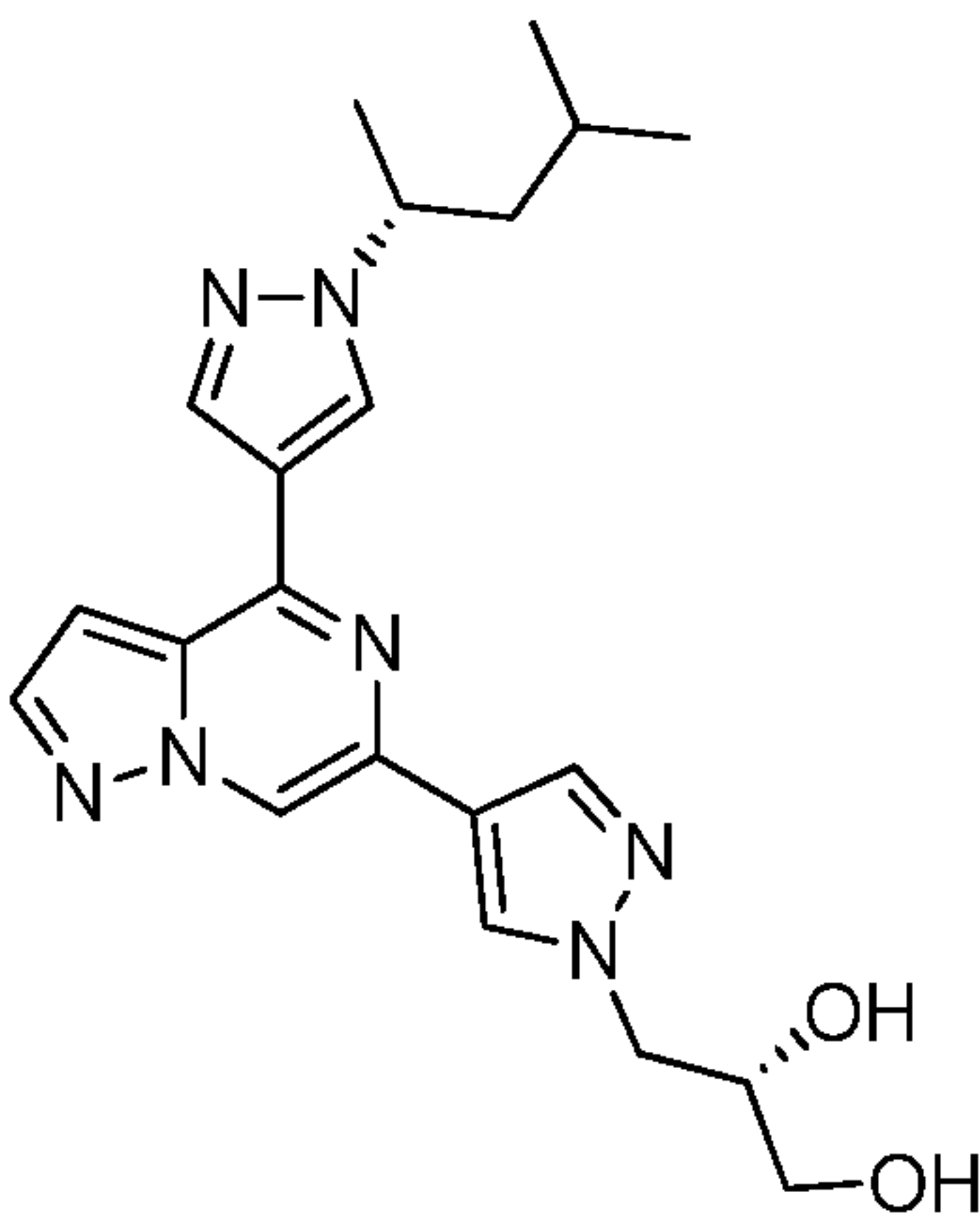
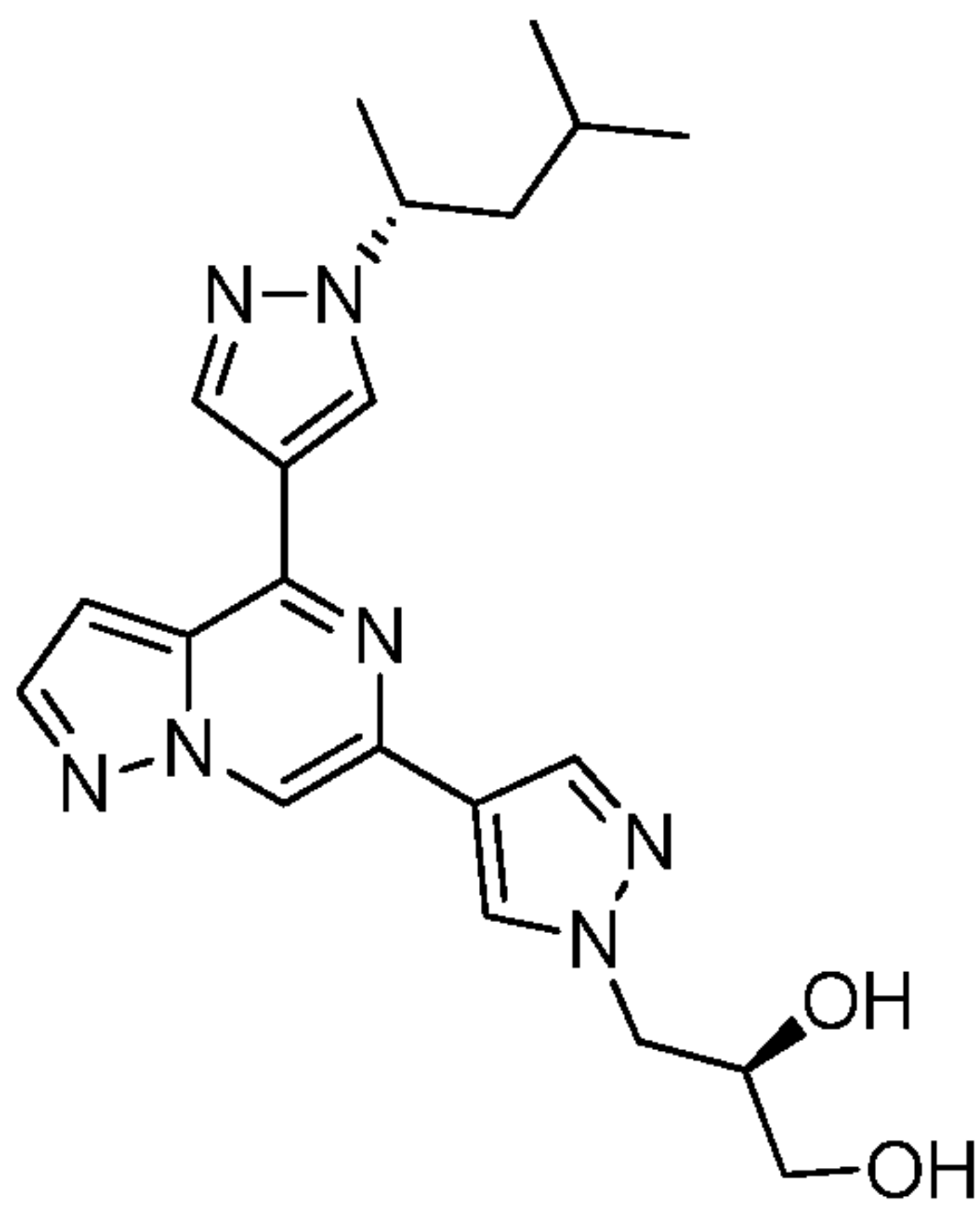
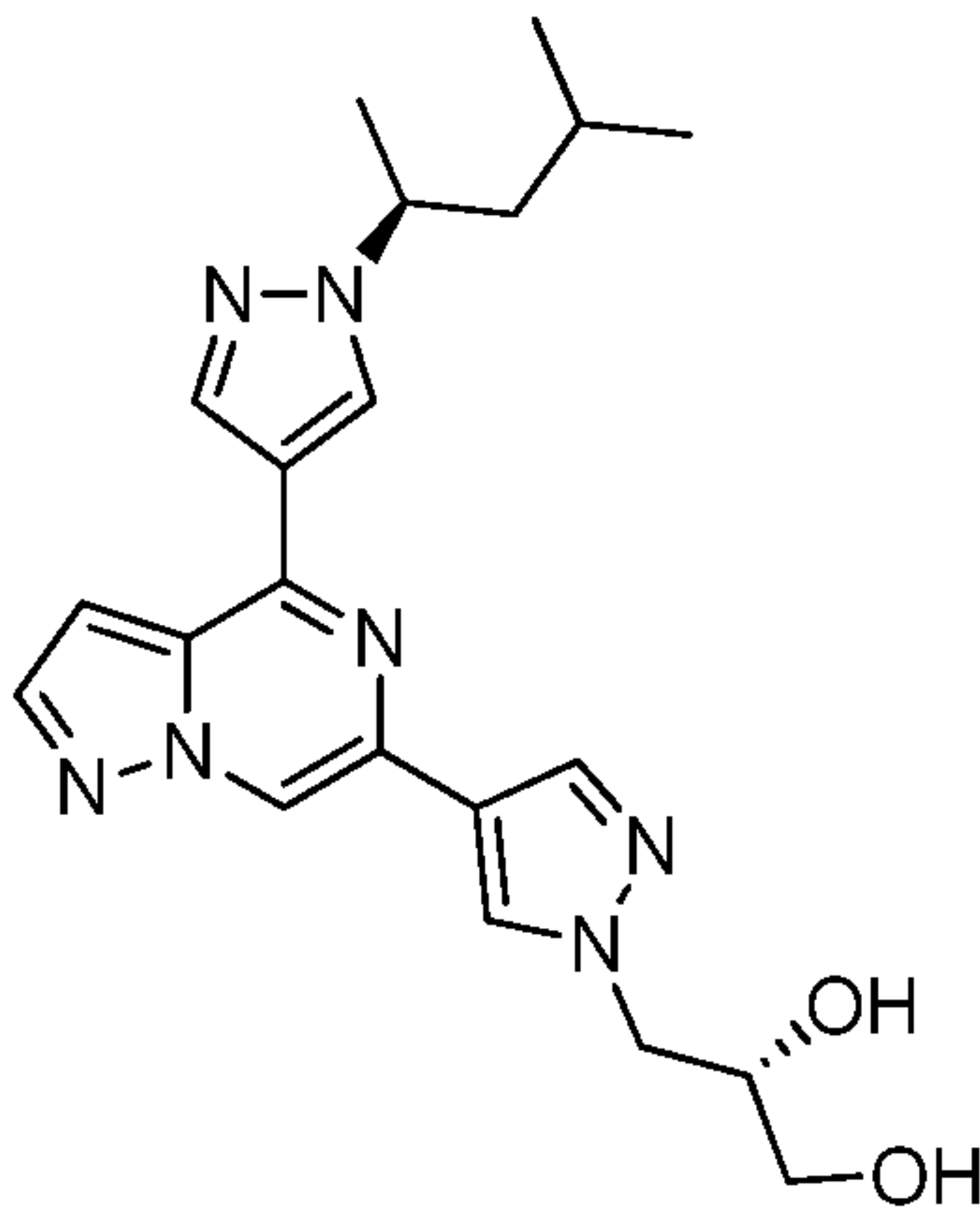
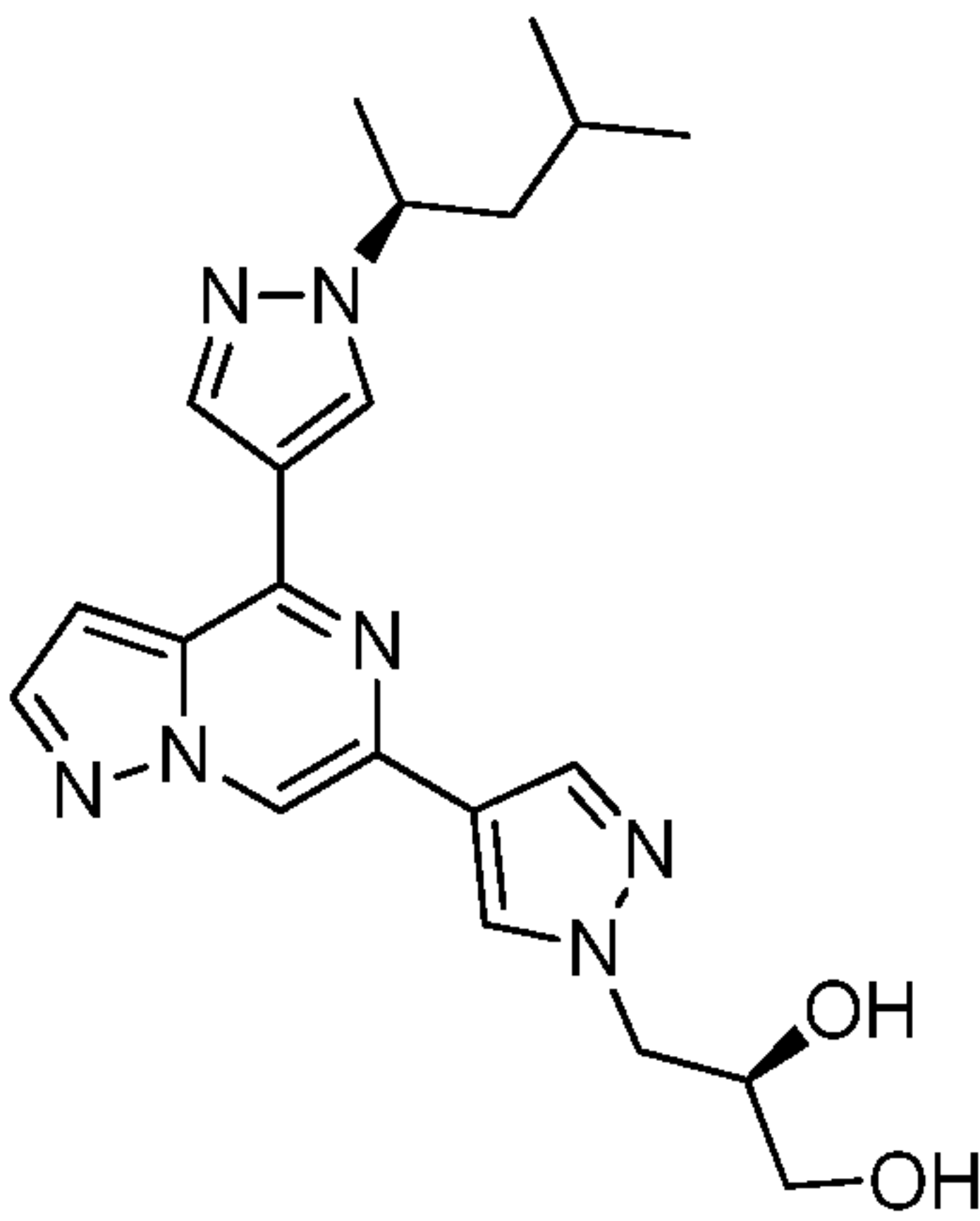
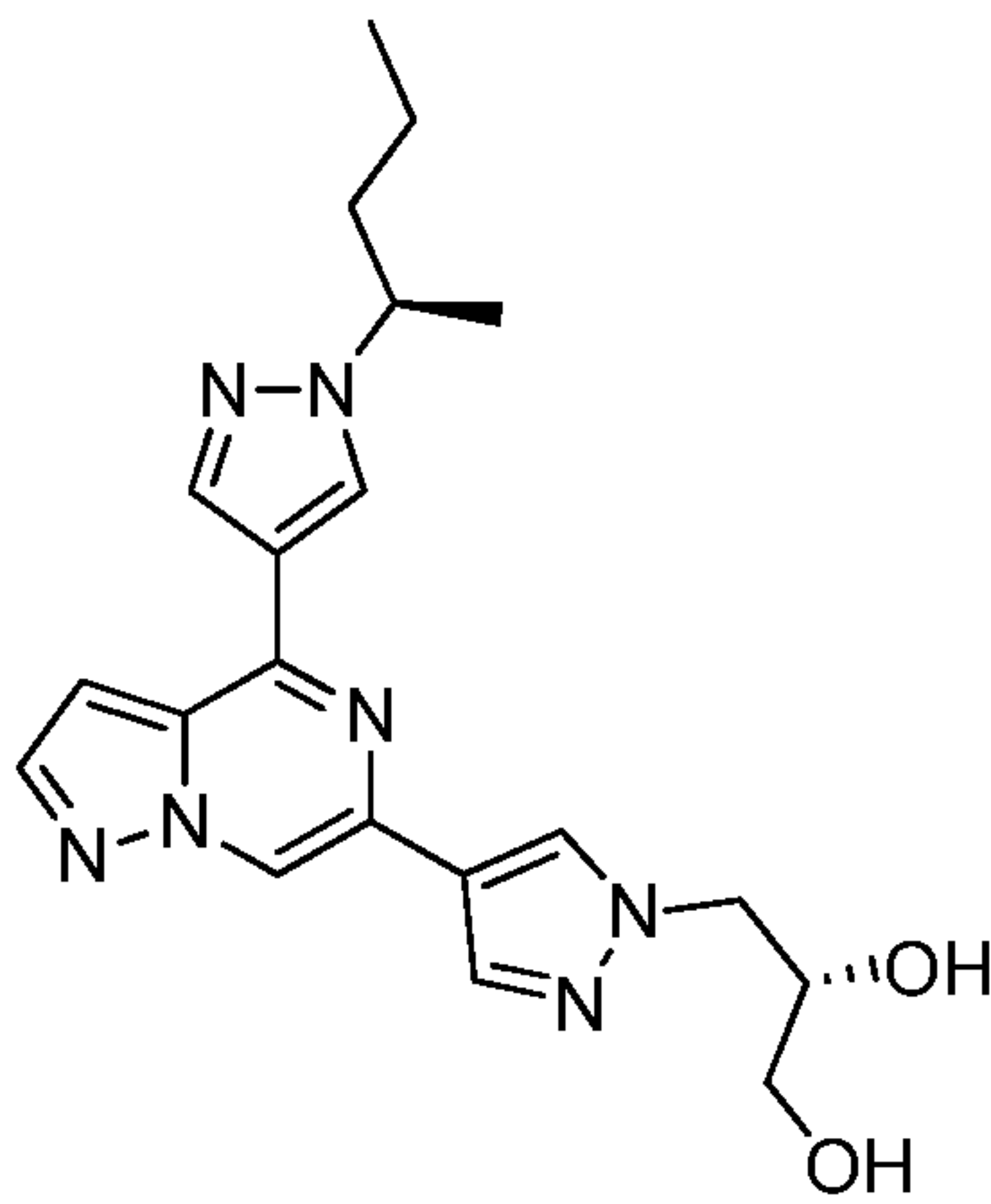


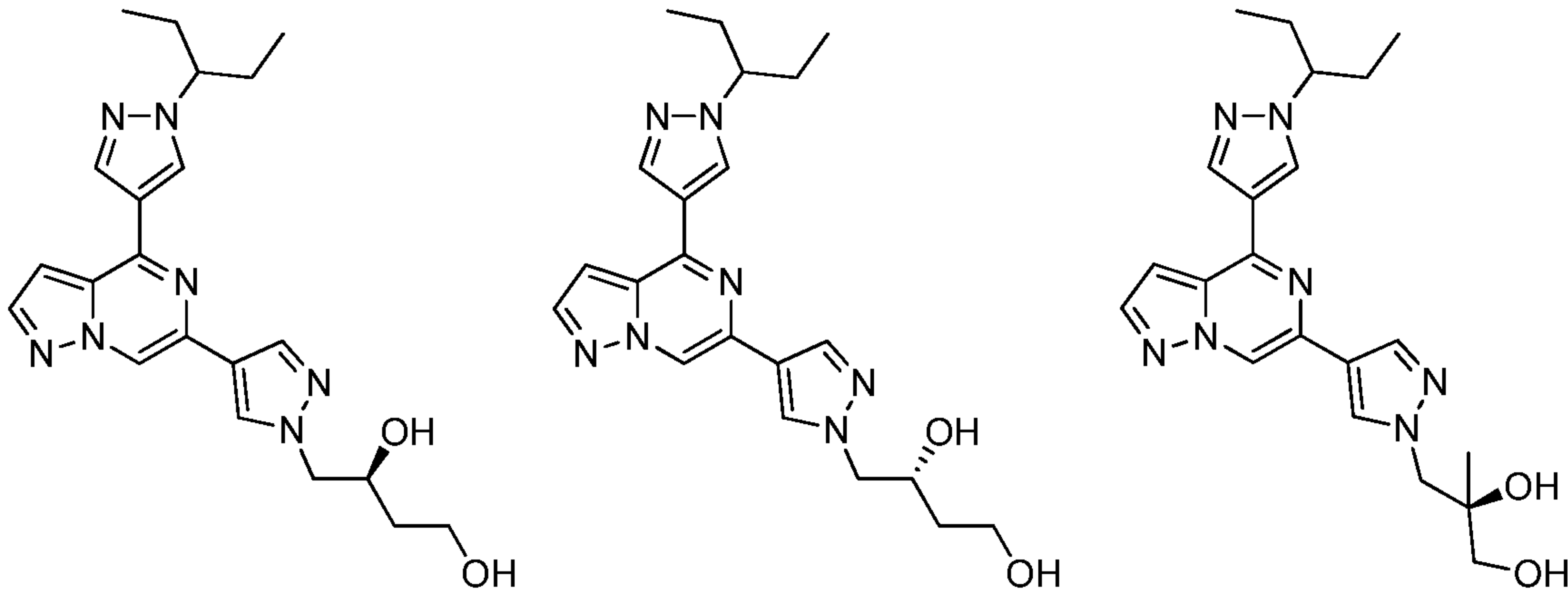
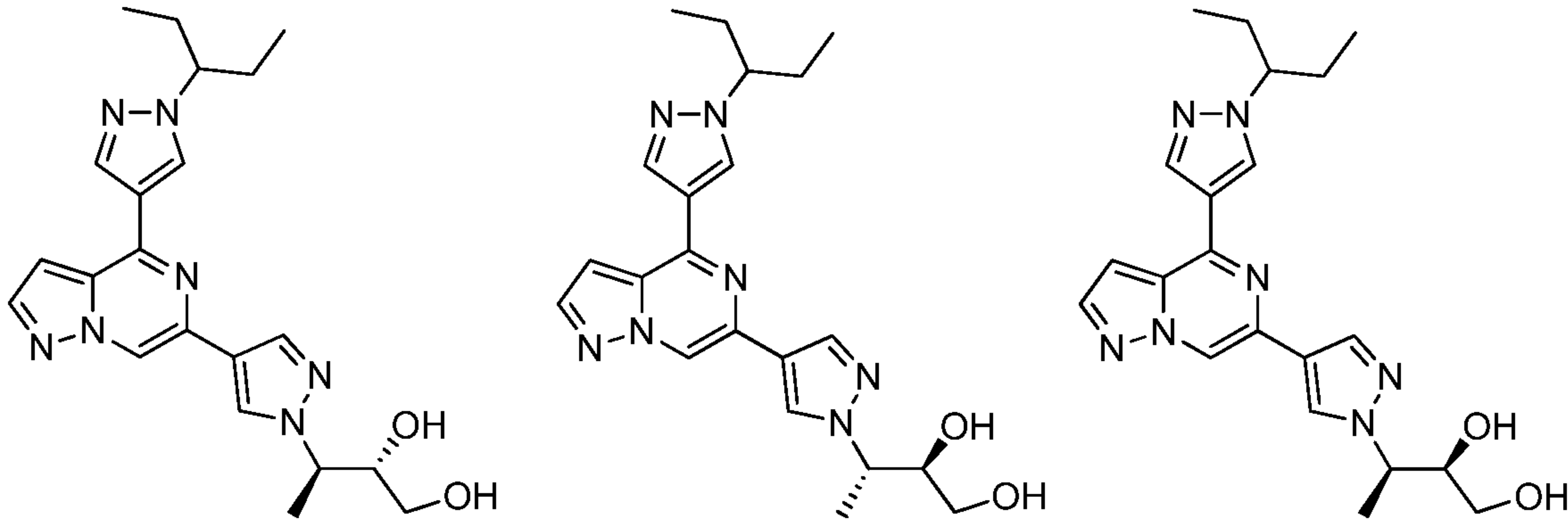
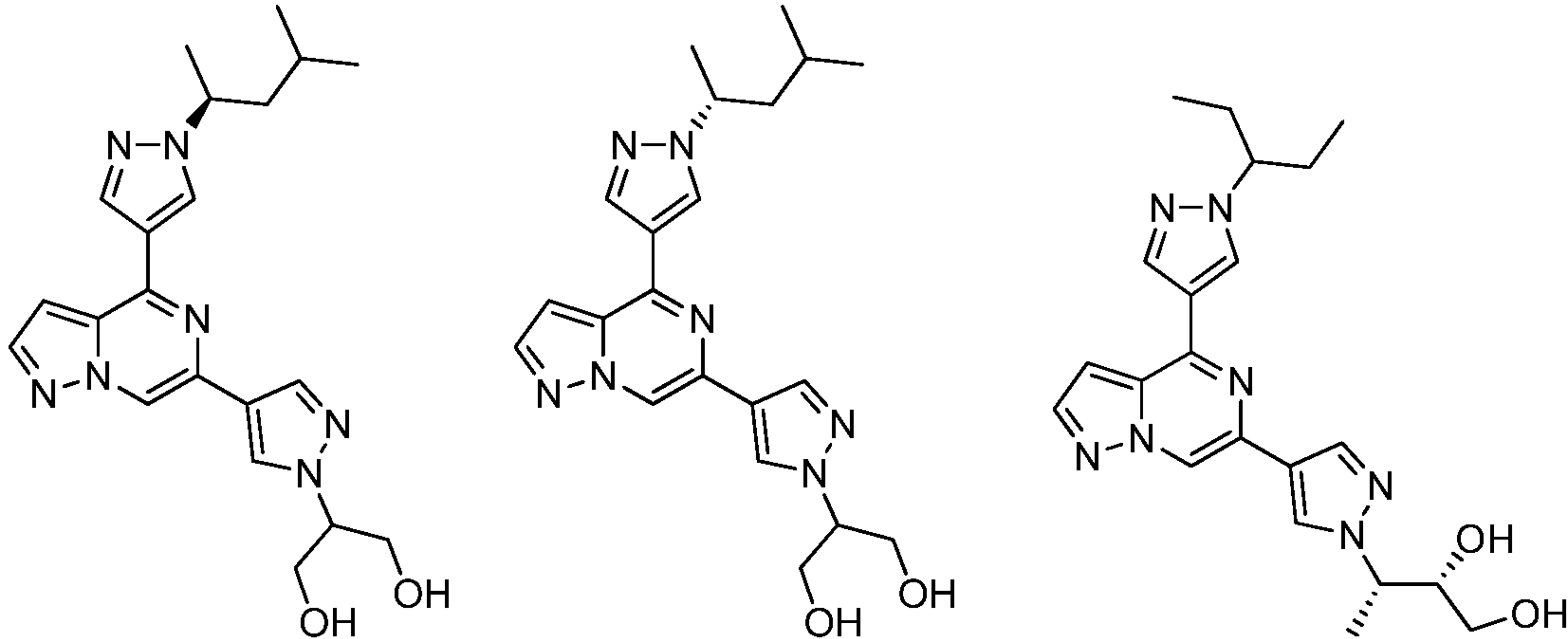
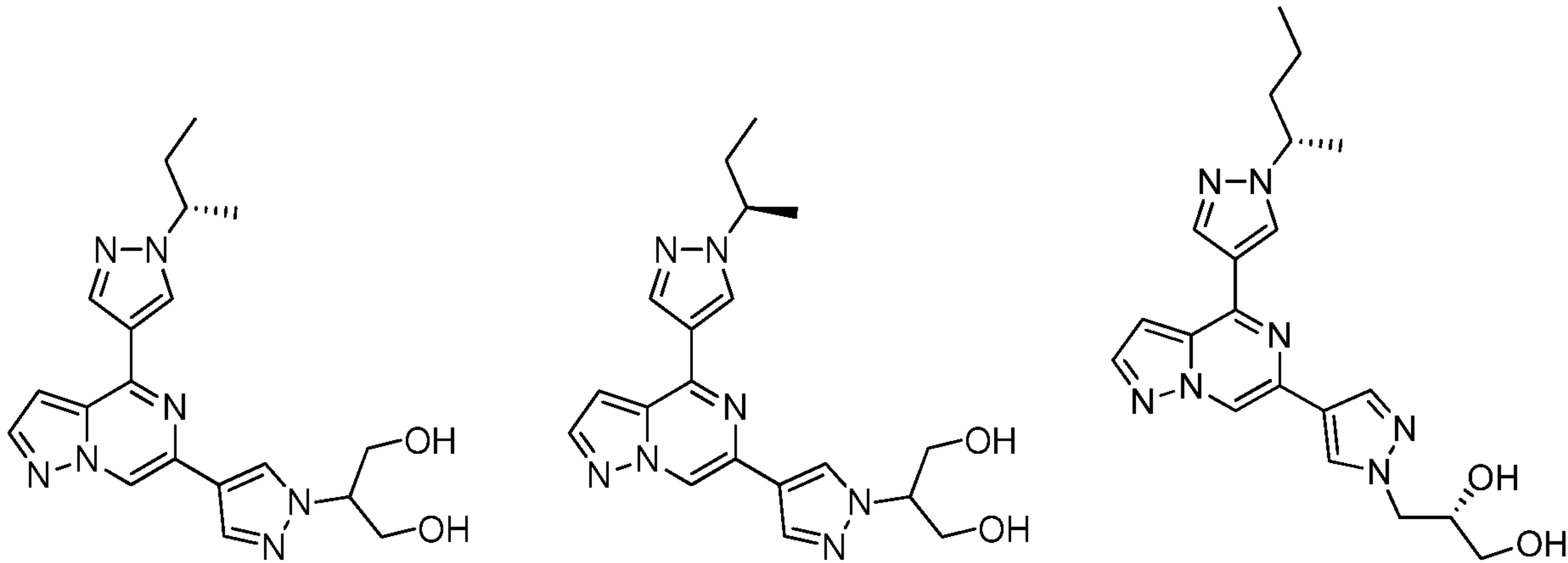
及其醫藥學上可接受之鹽。

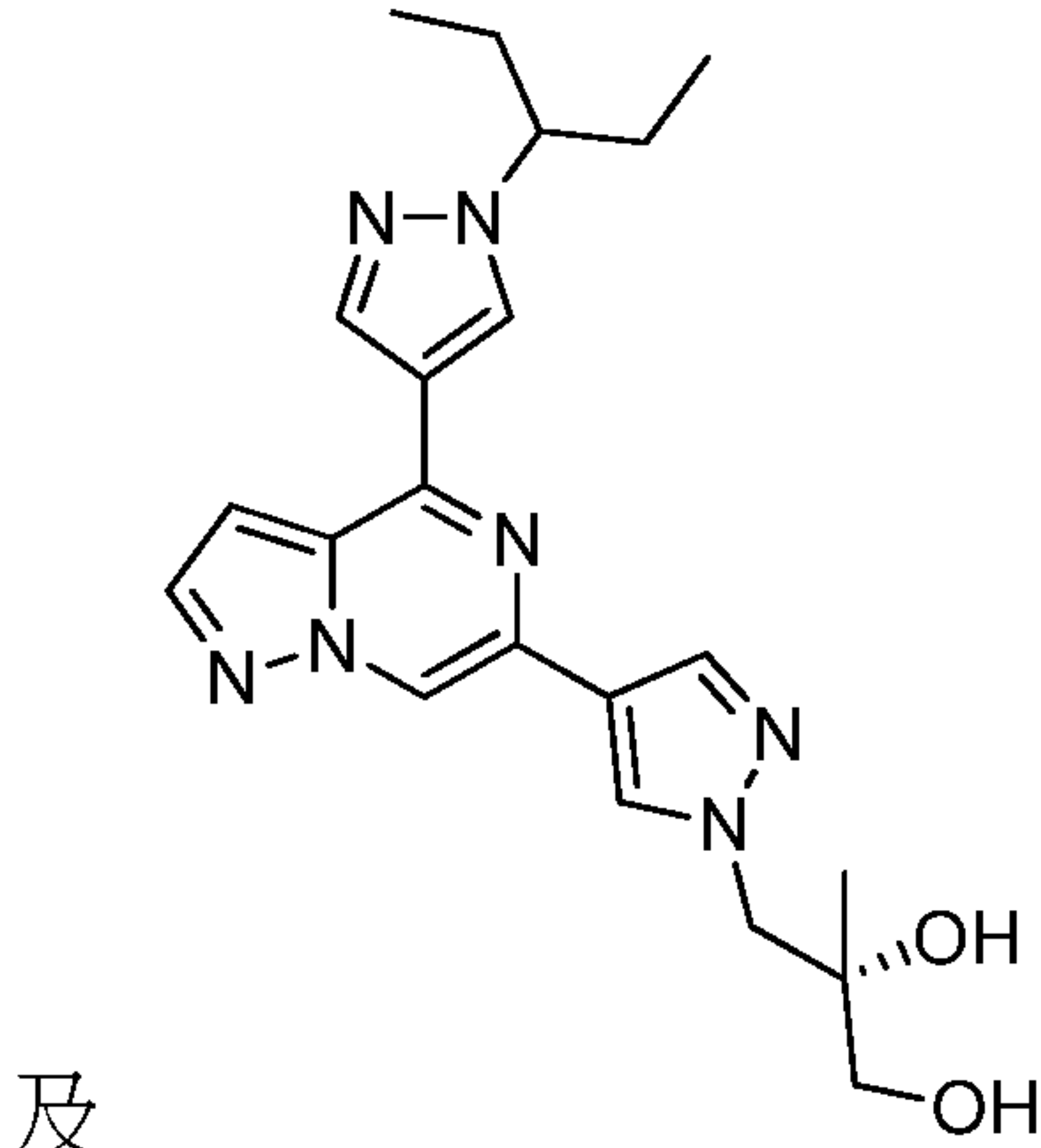
18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：







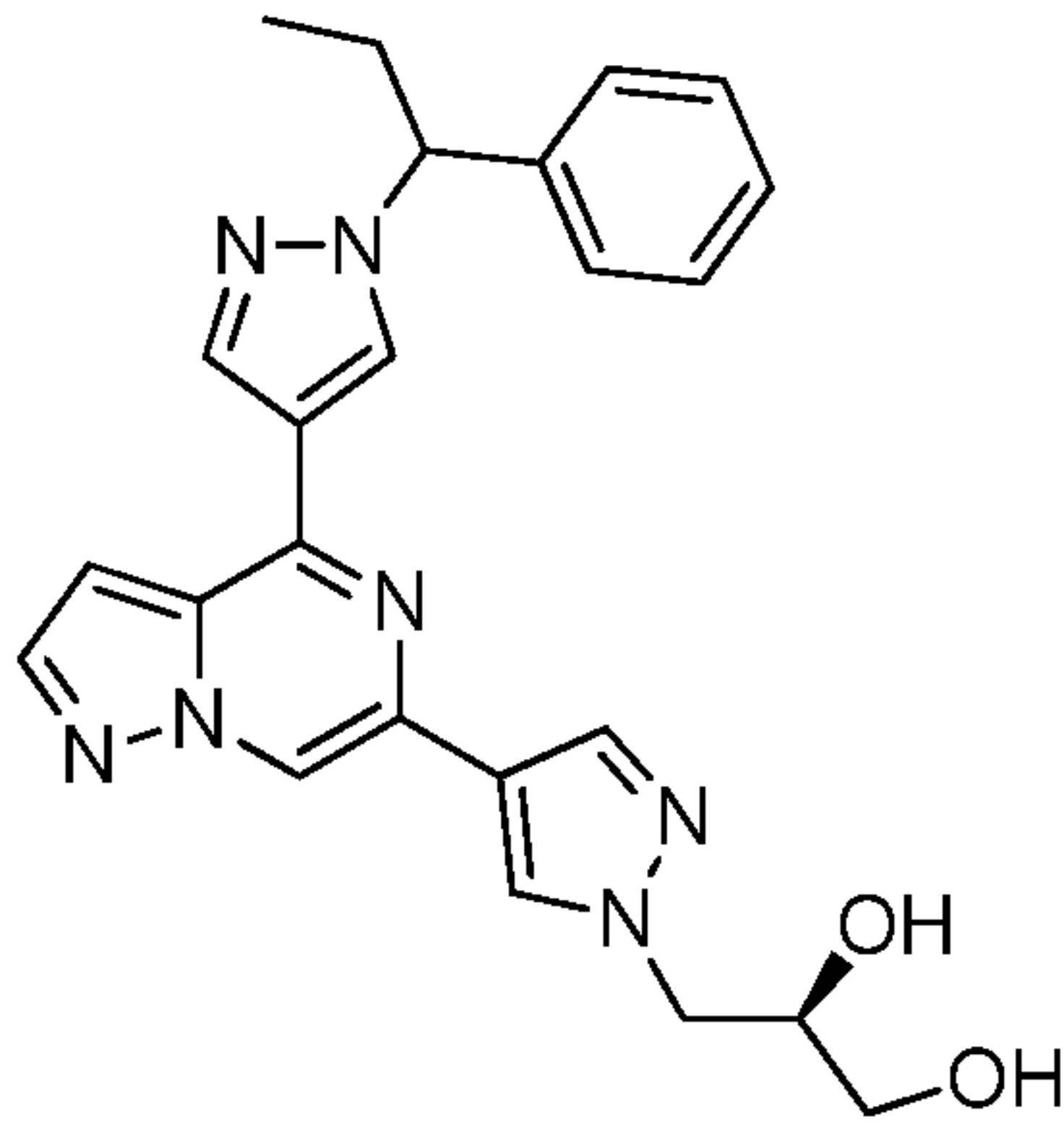




及

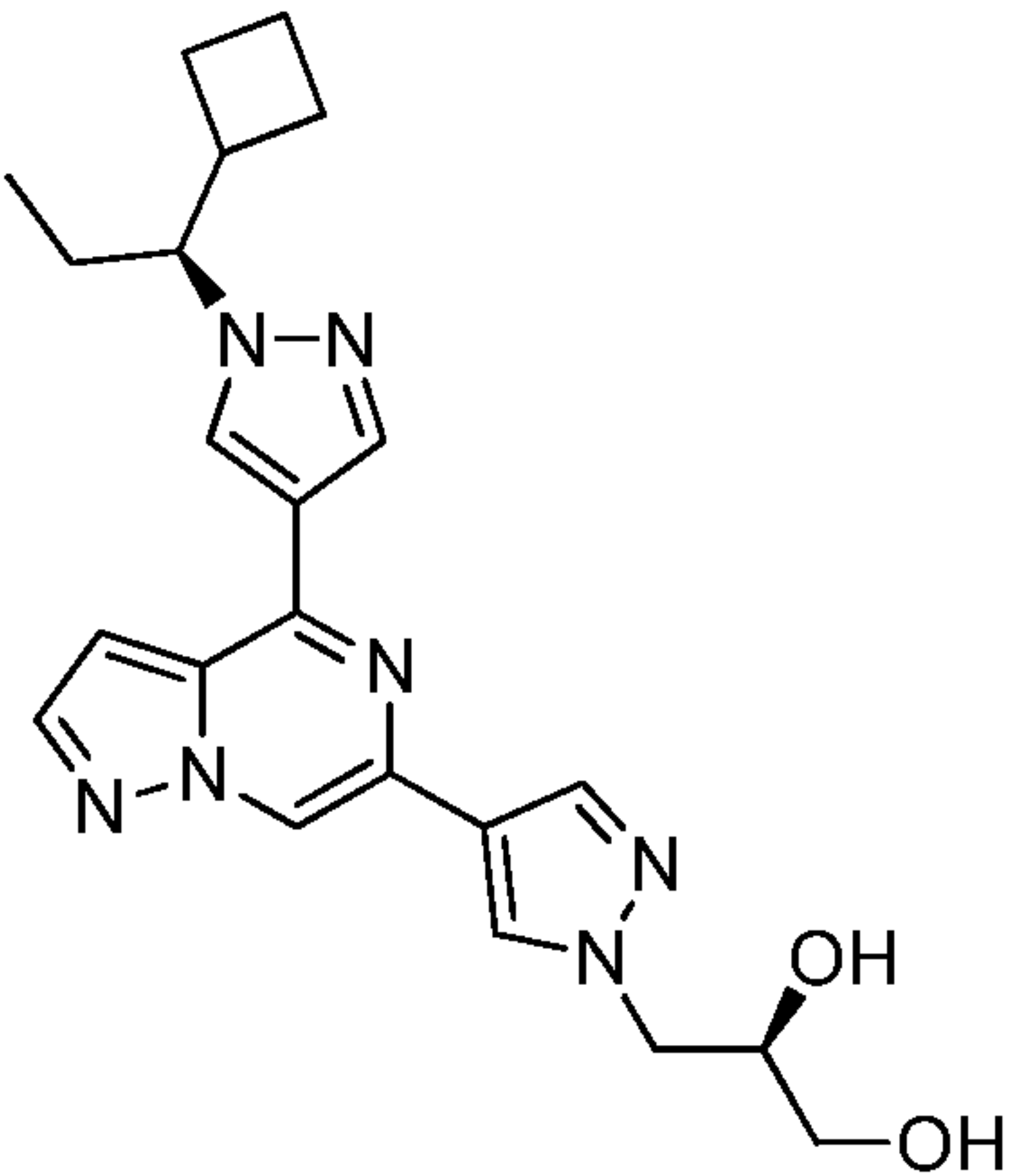
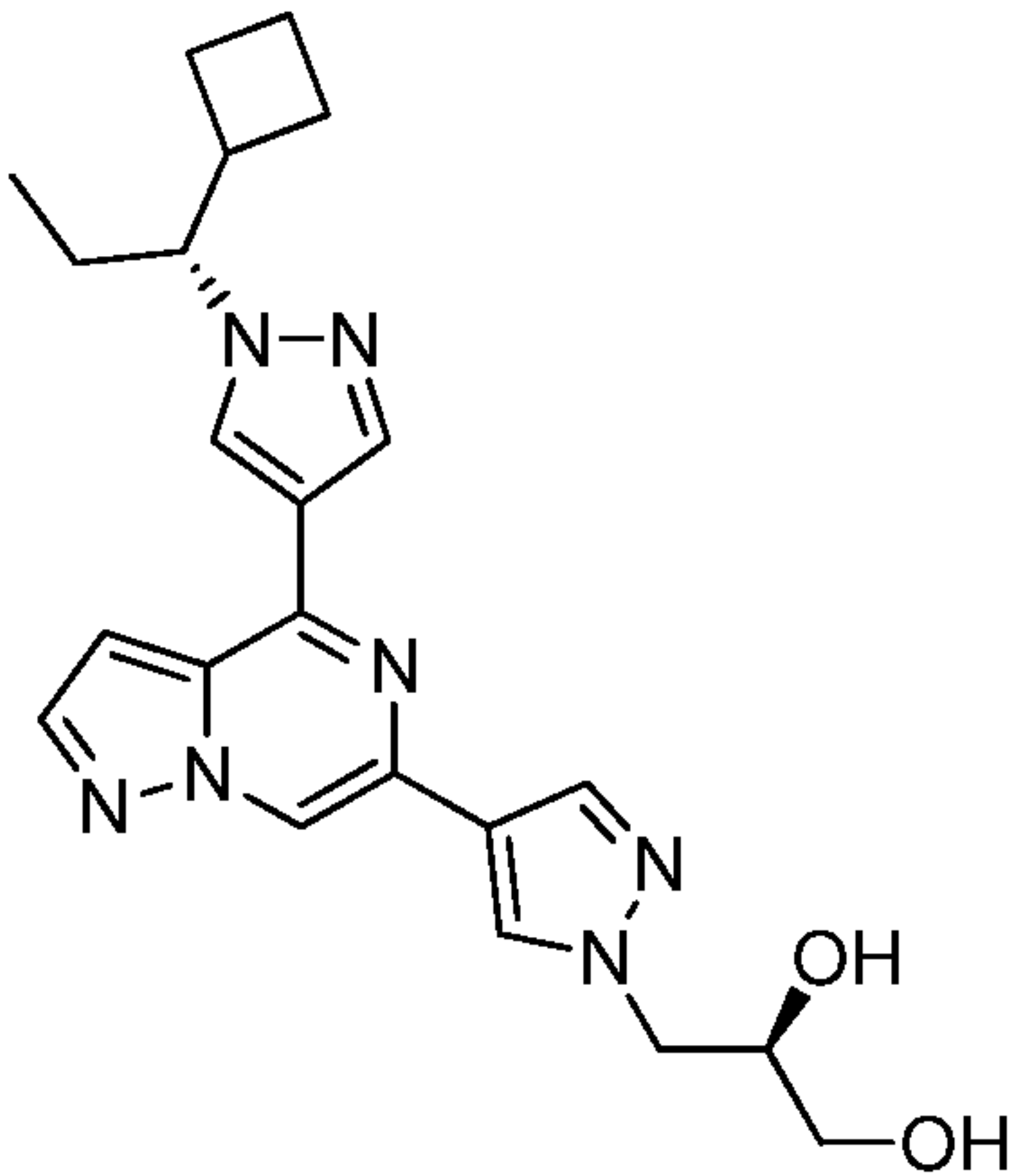
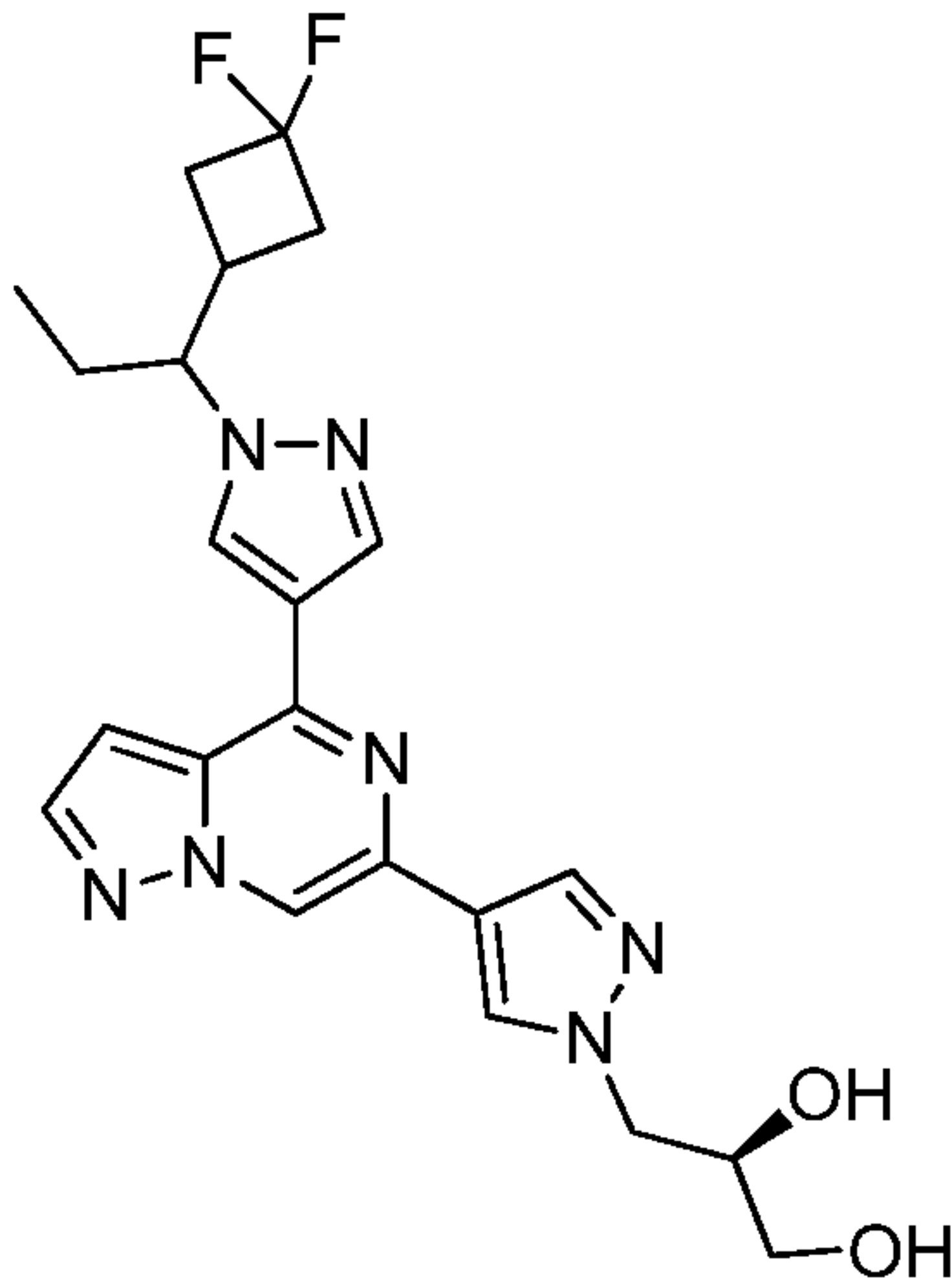
及其醫藥學上可接受之鹽。

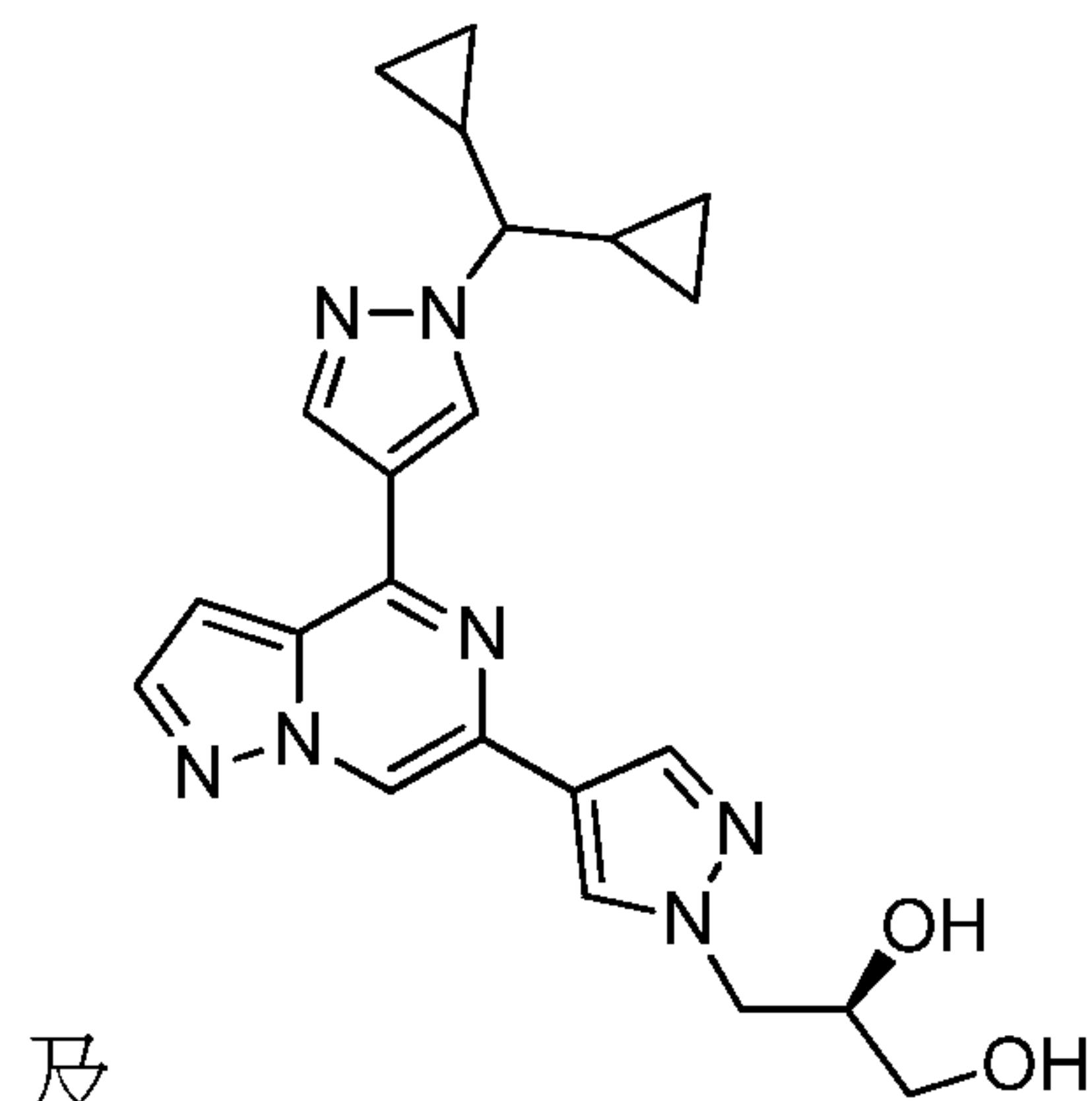
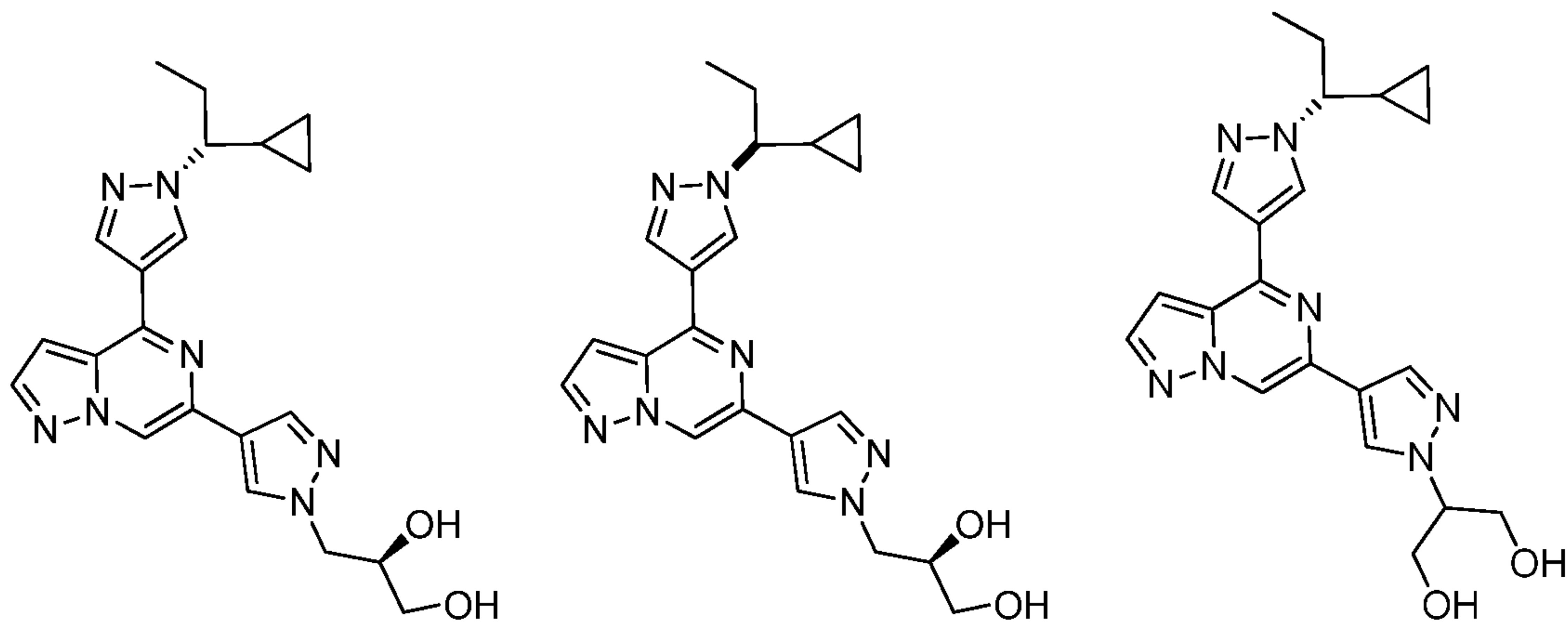
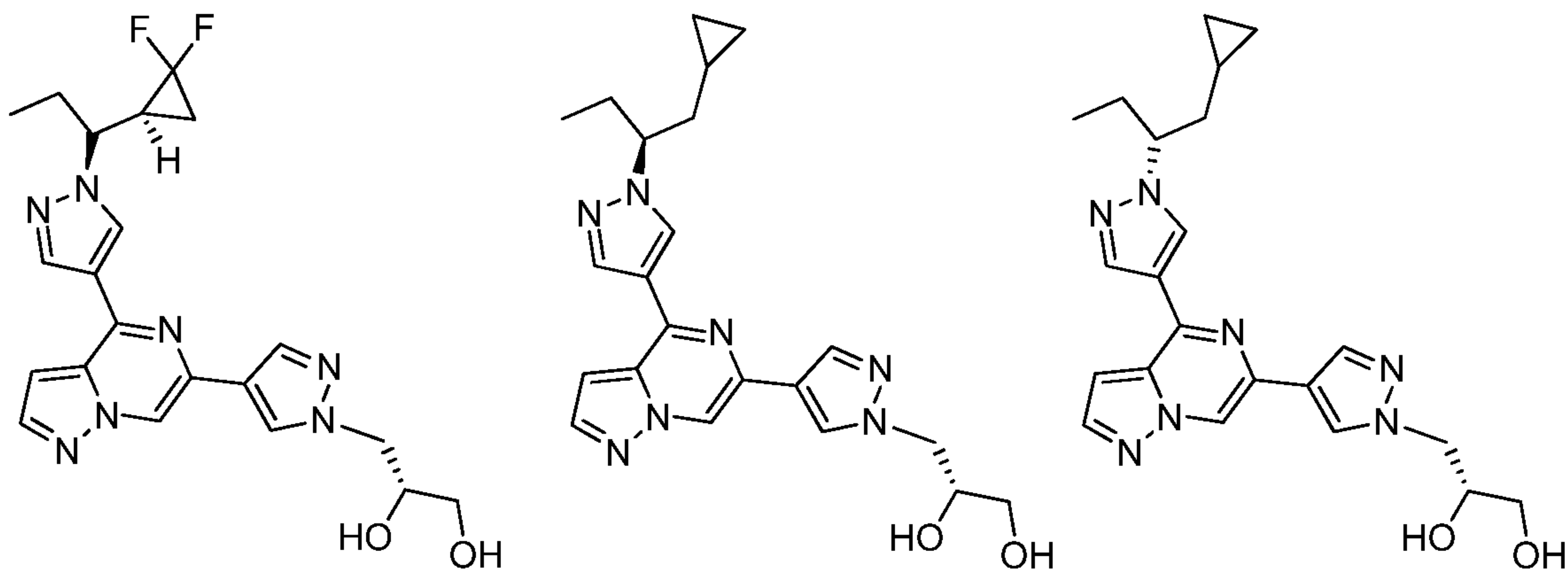
19. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：



及其醫藥學上可接受之鹽。

20. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

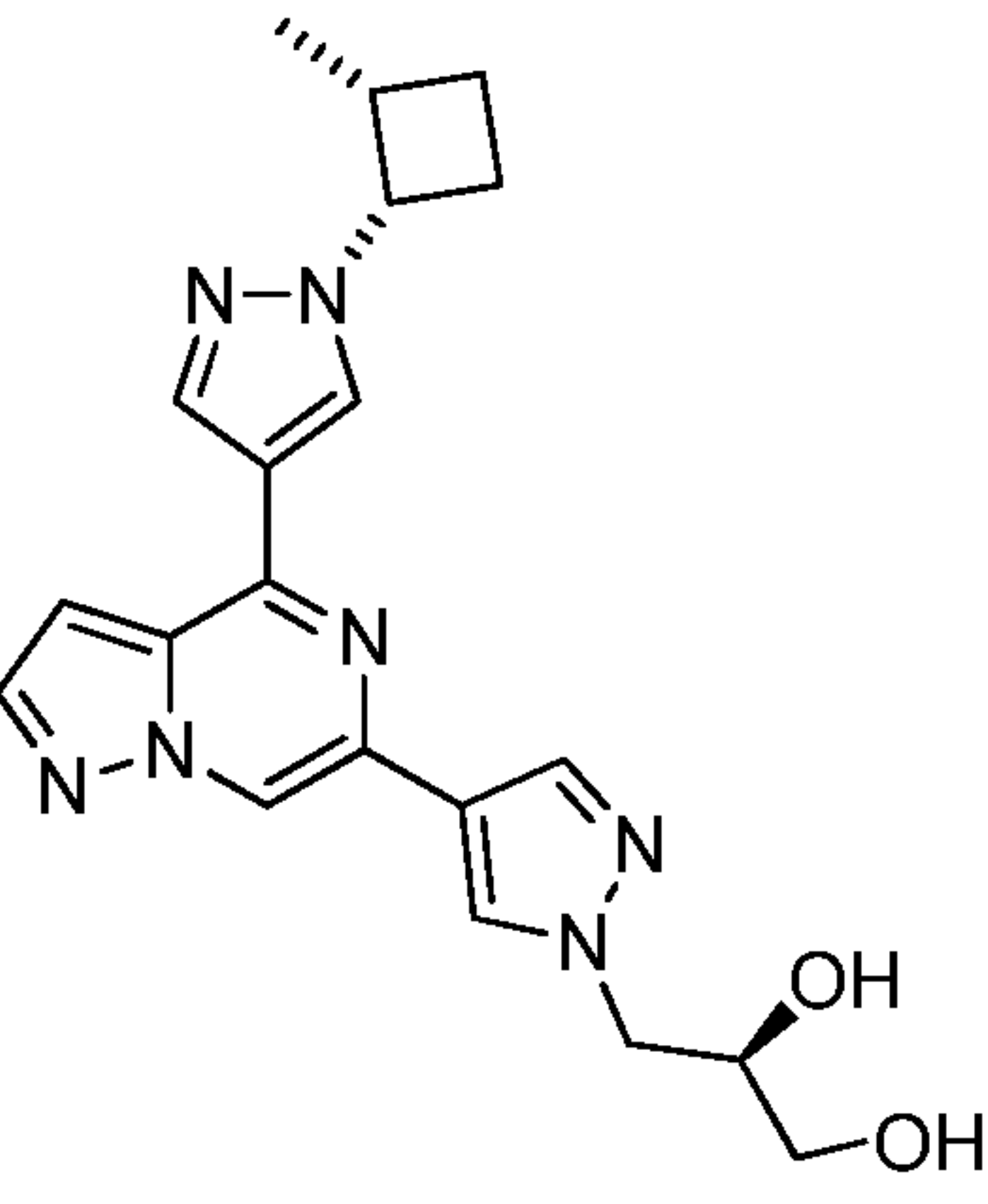
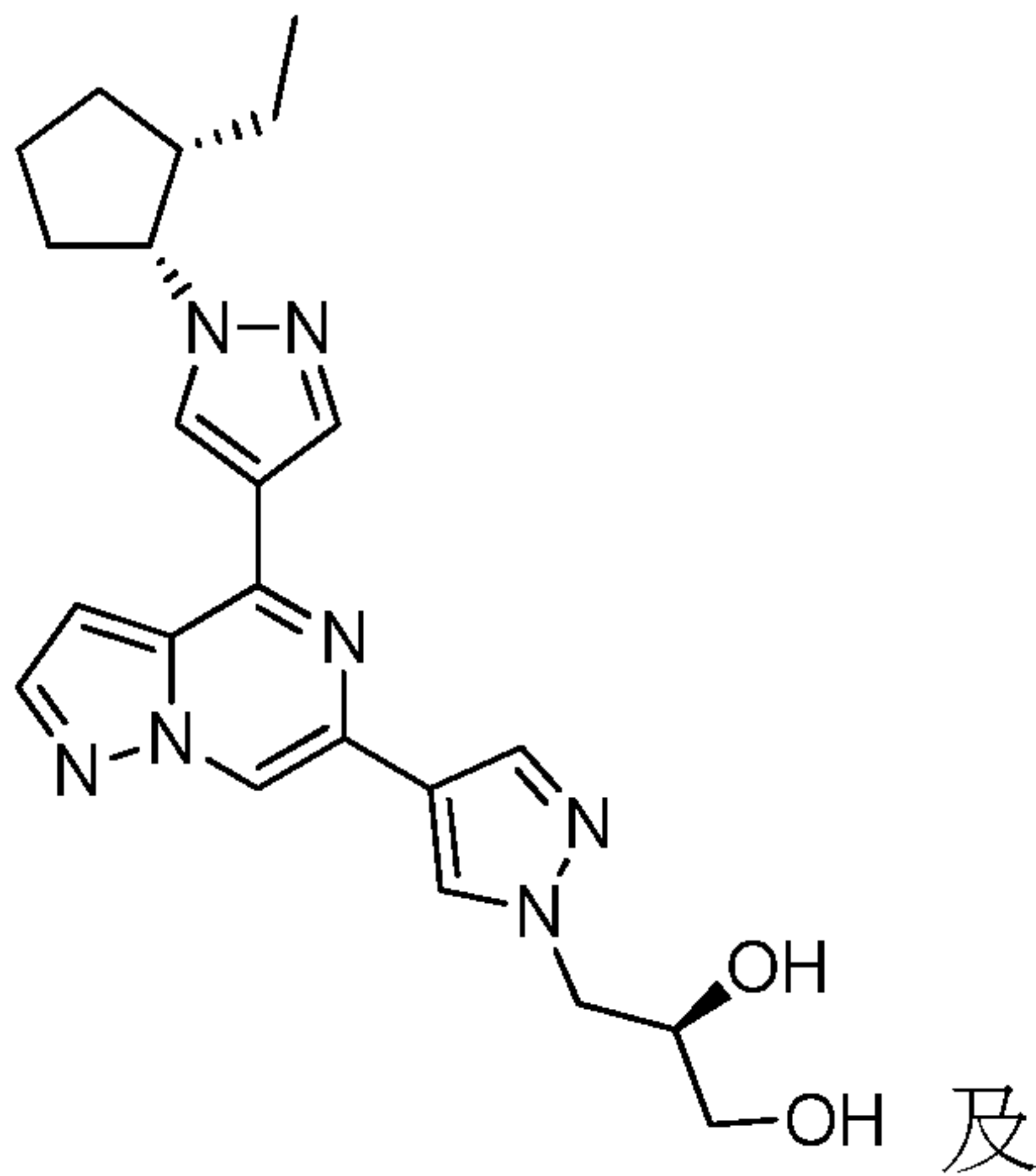
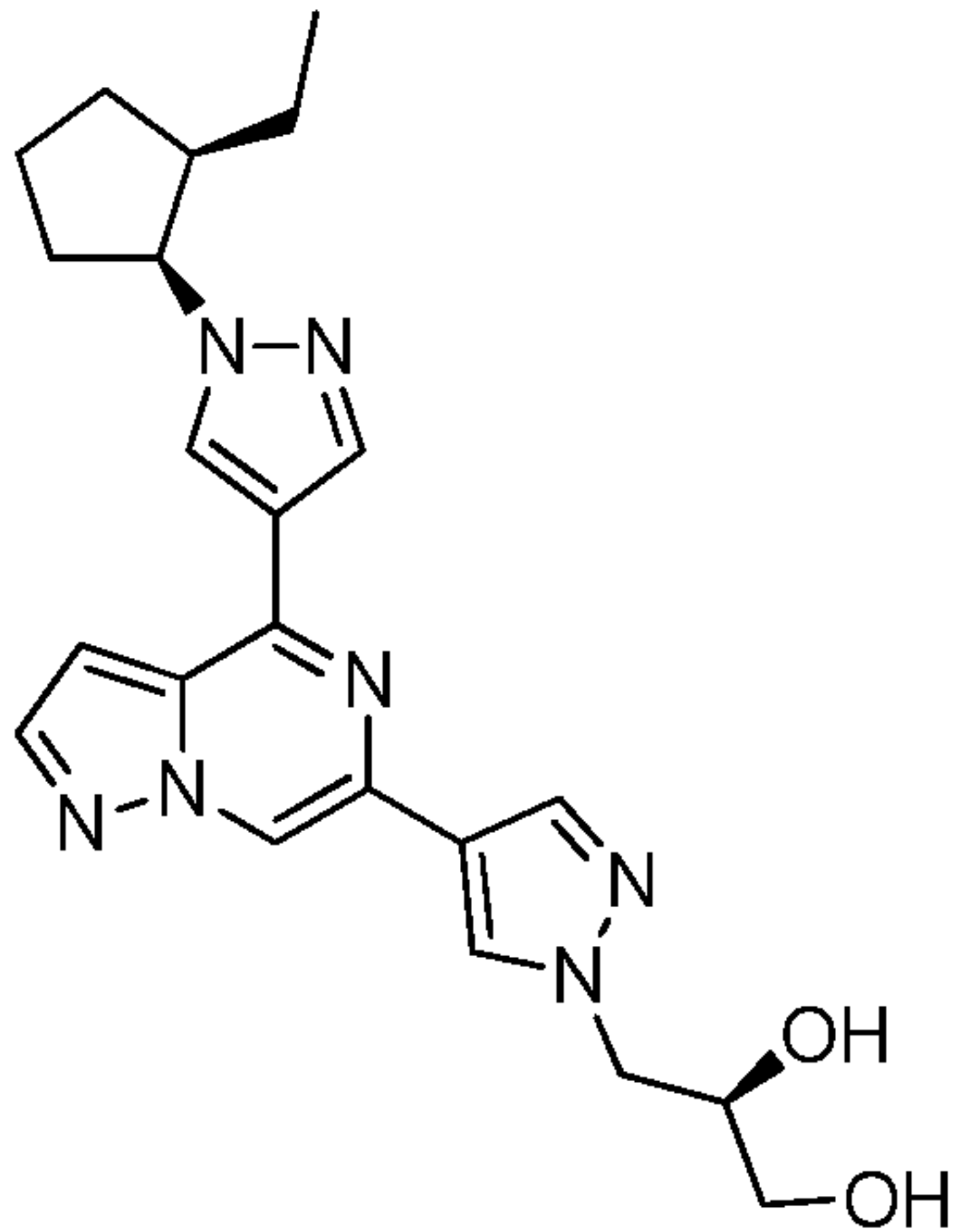
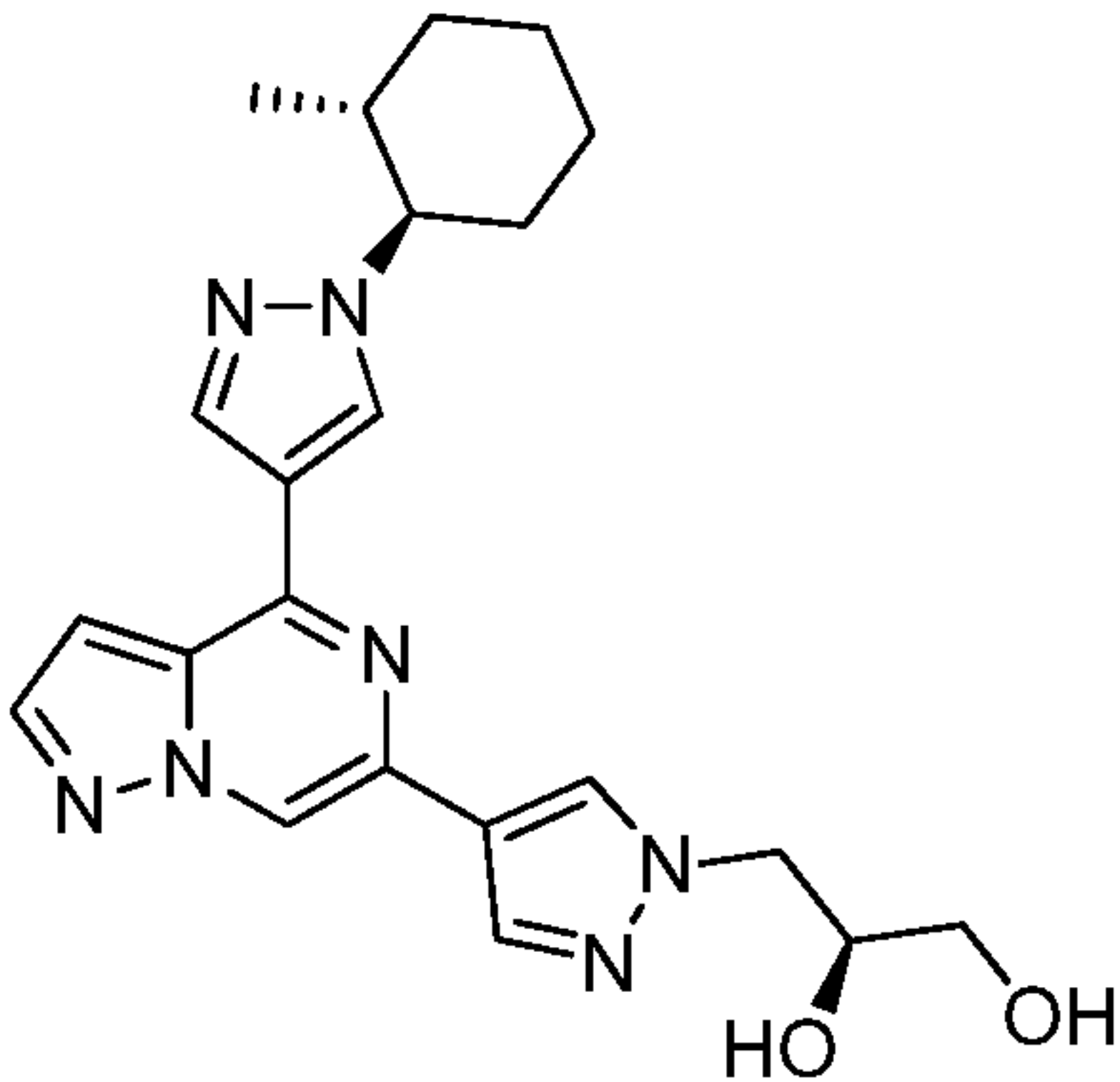
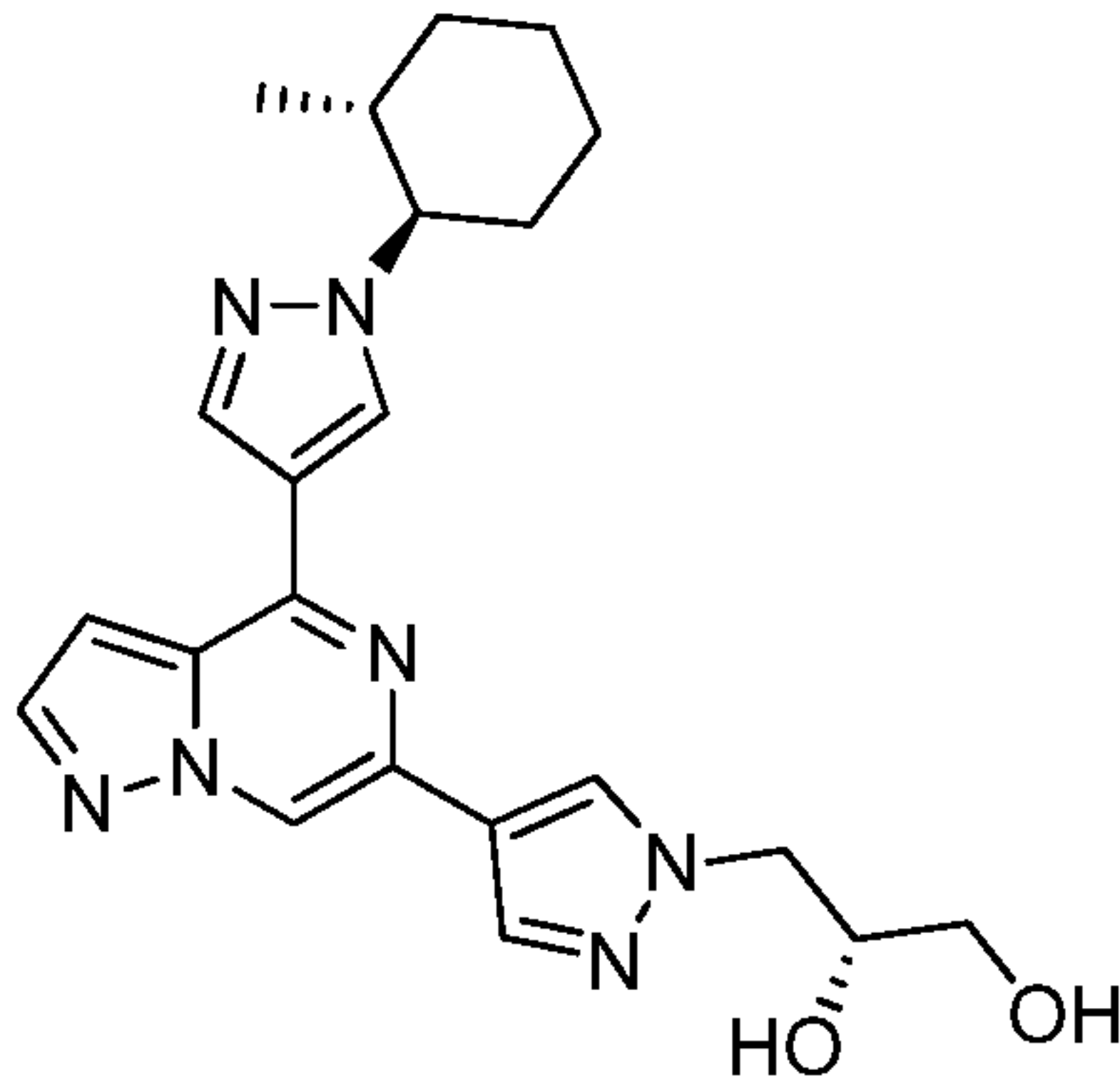
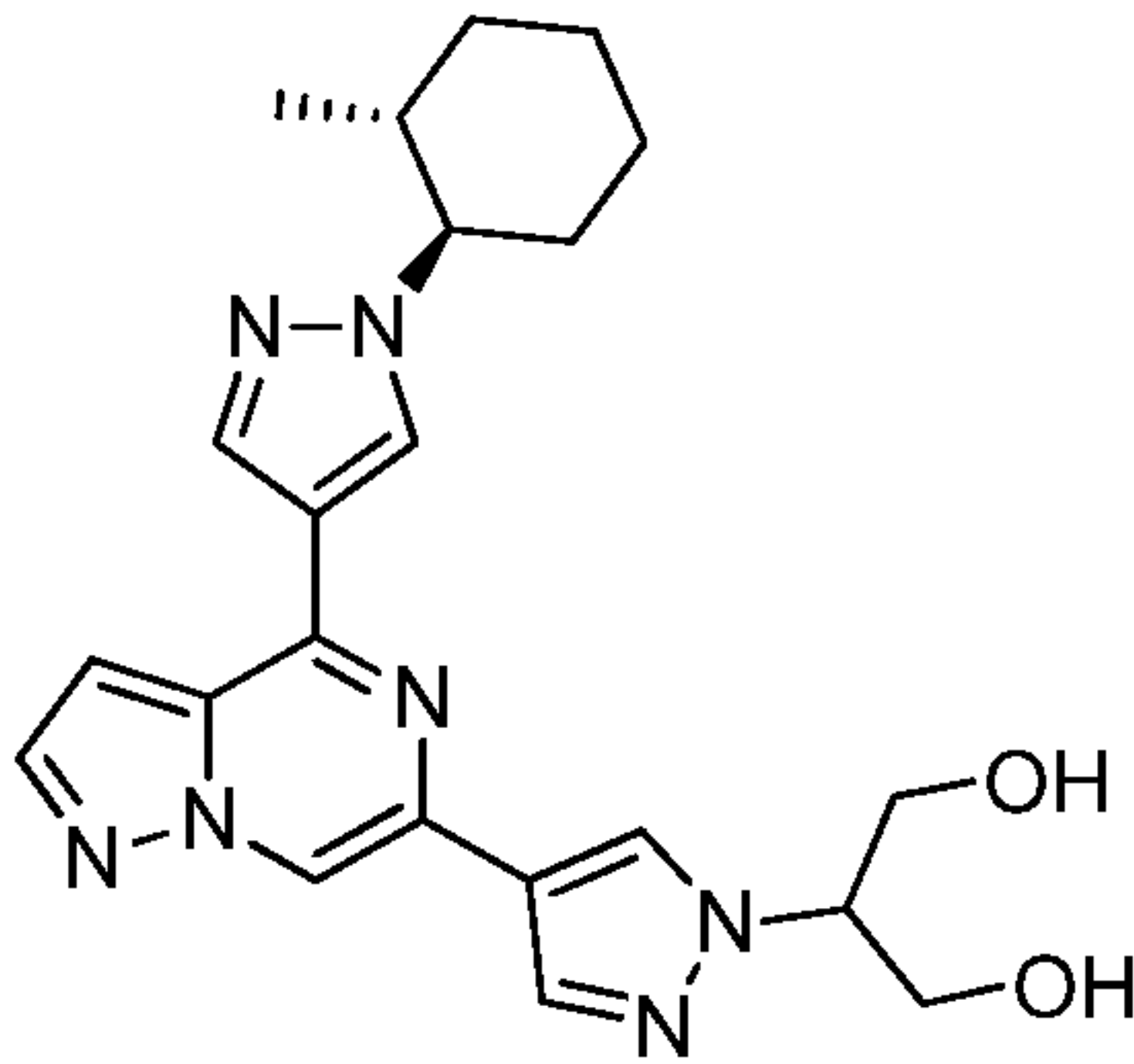
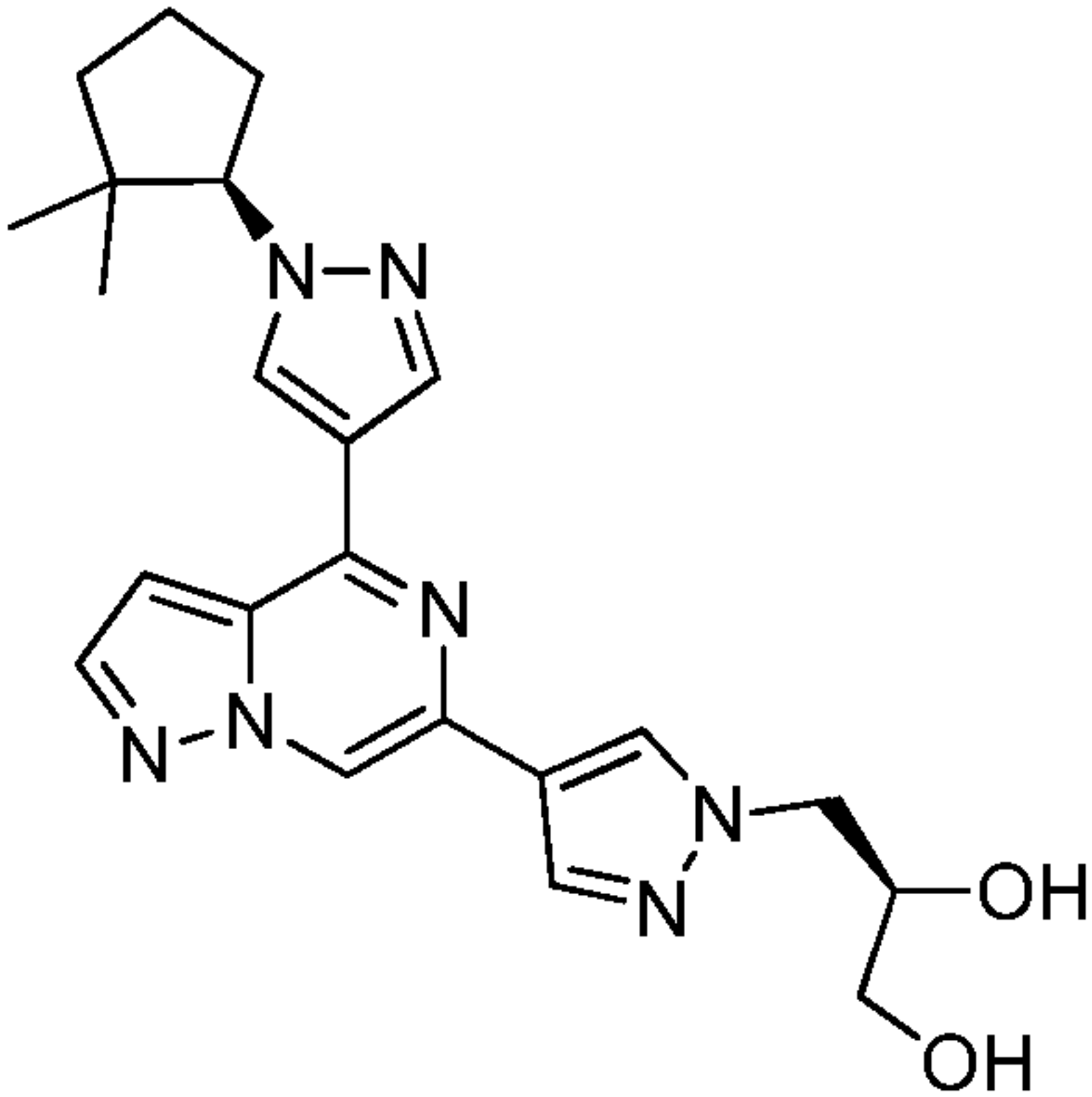
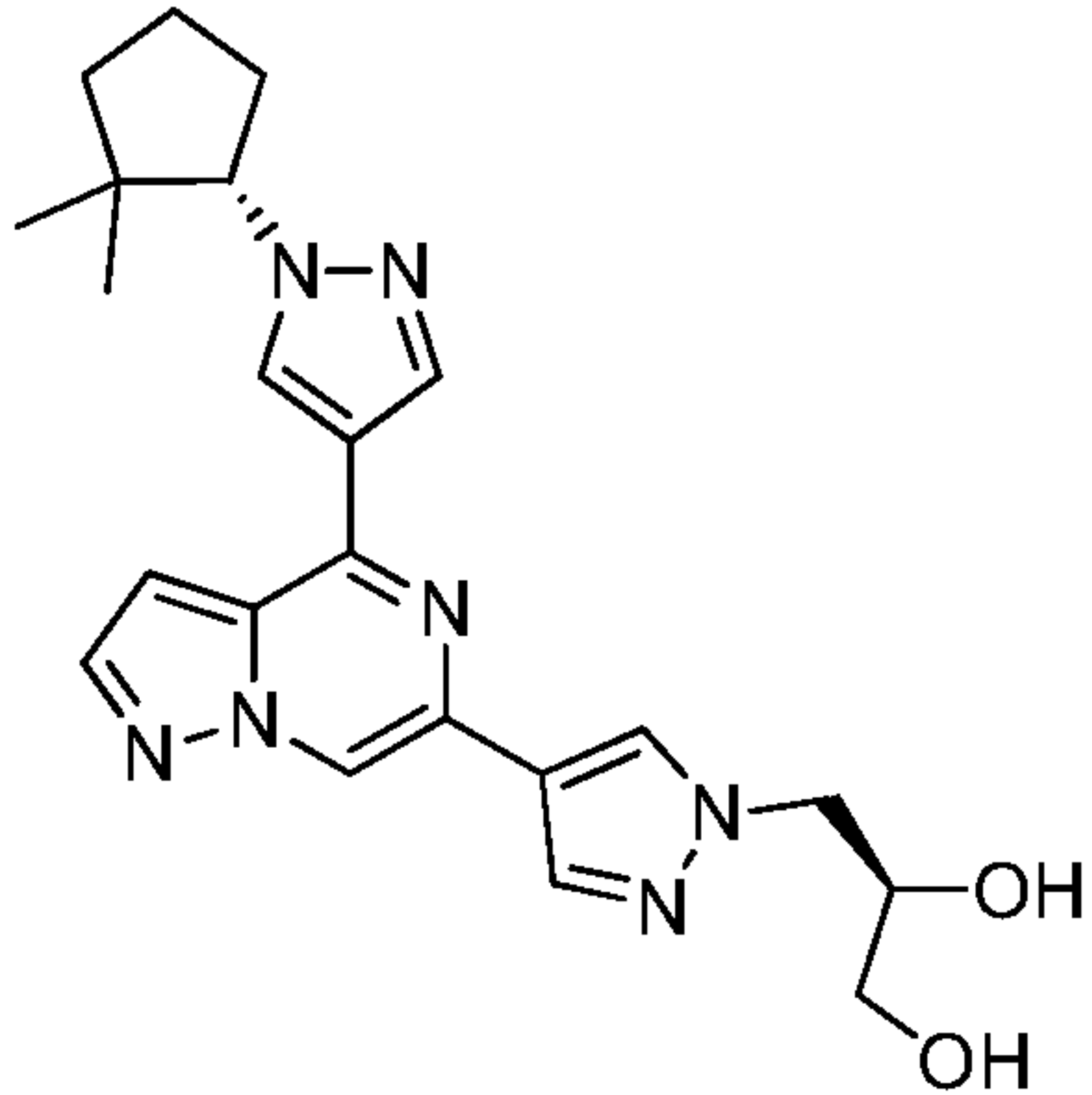
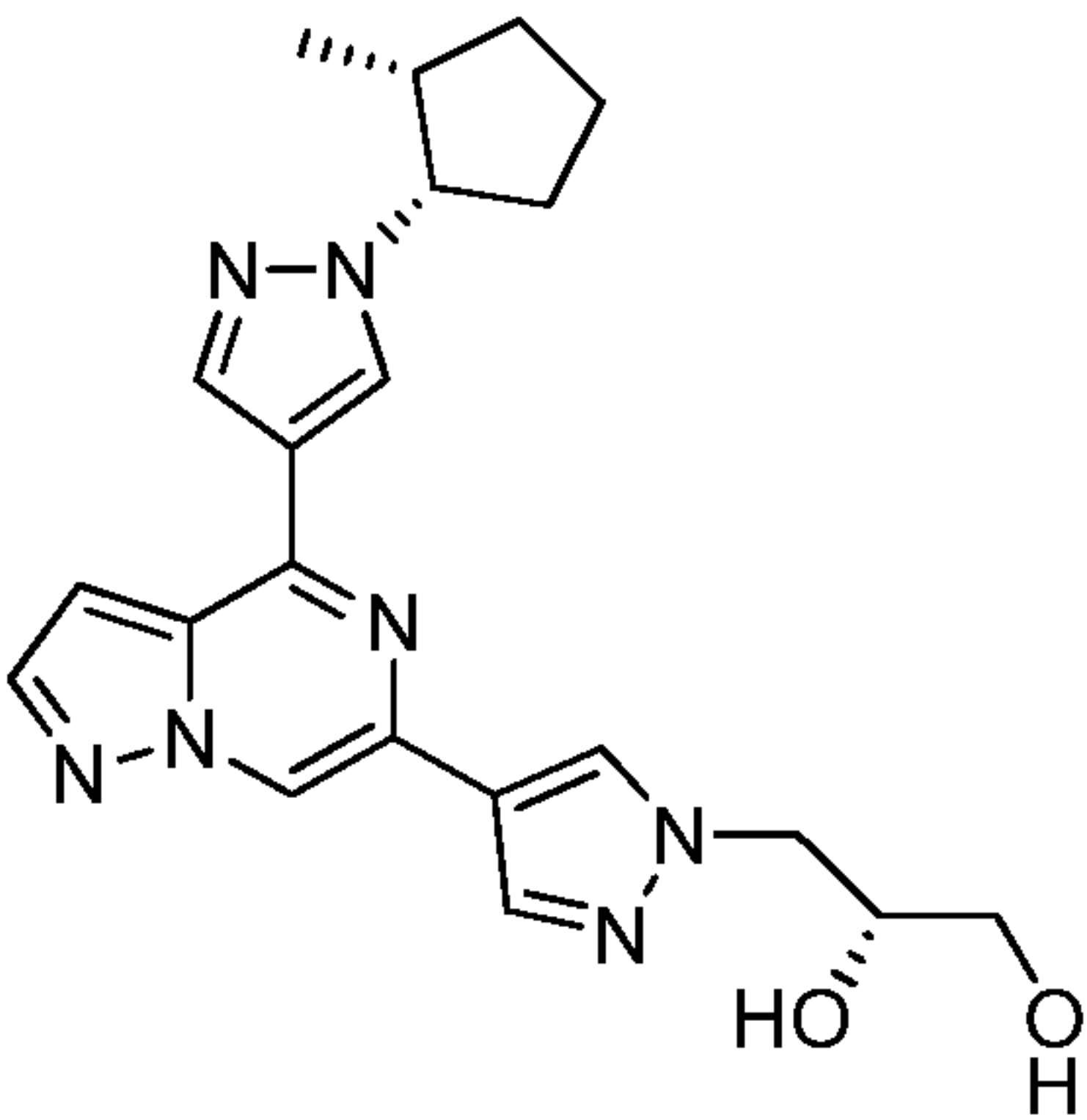
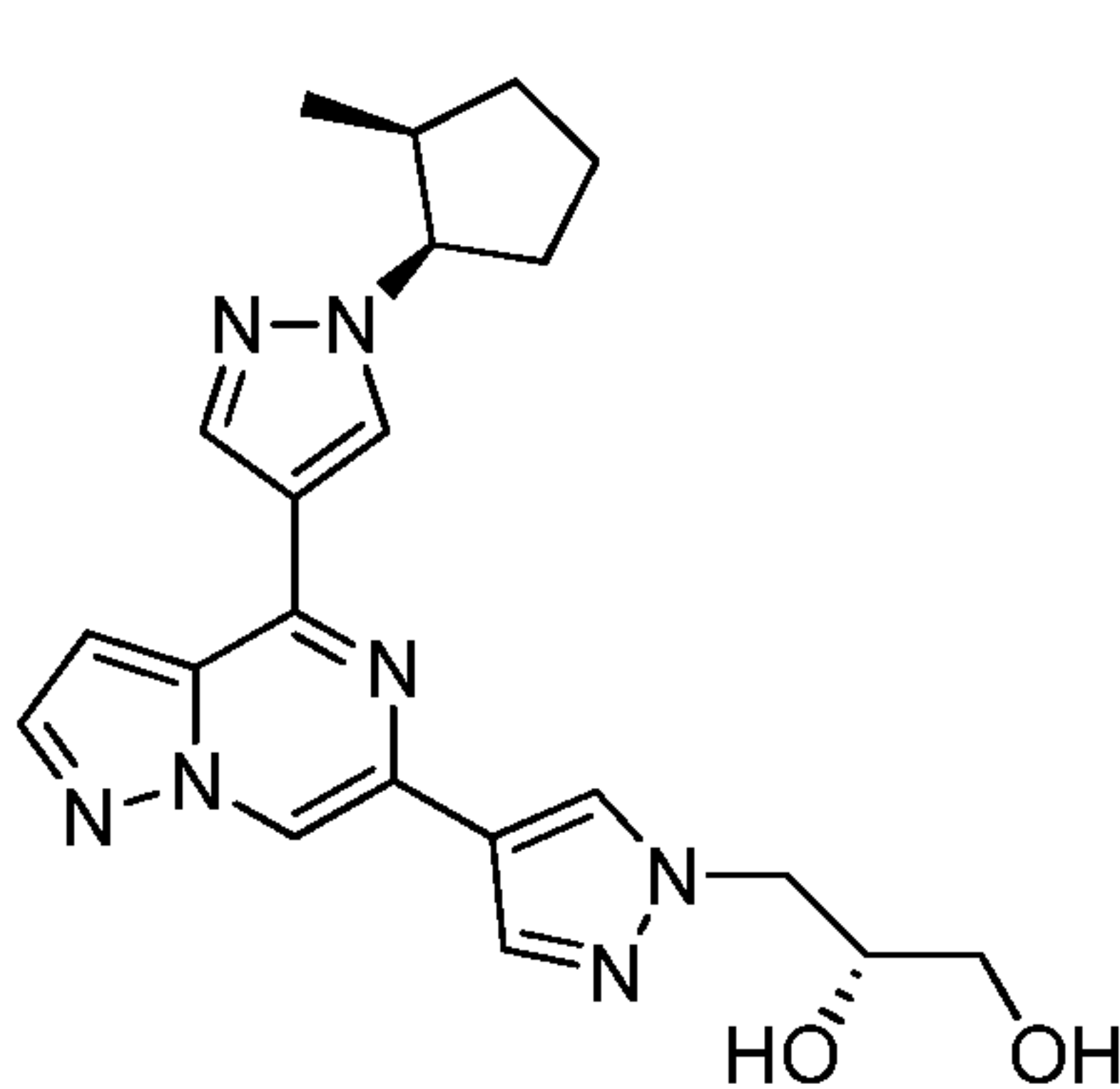




及

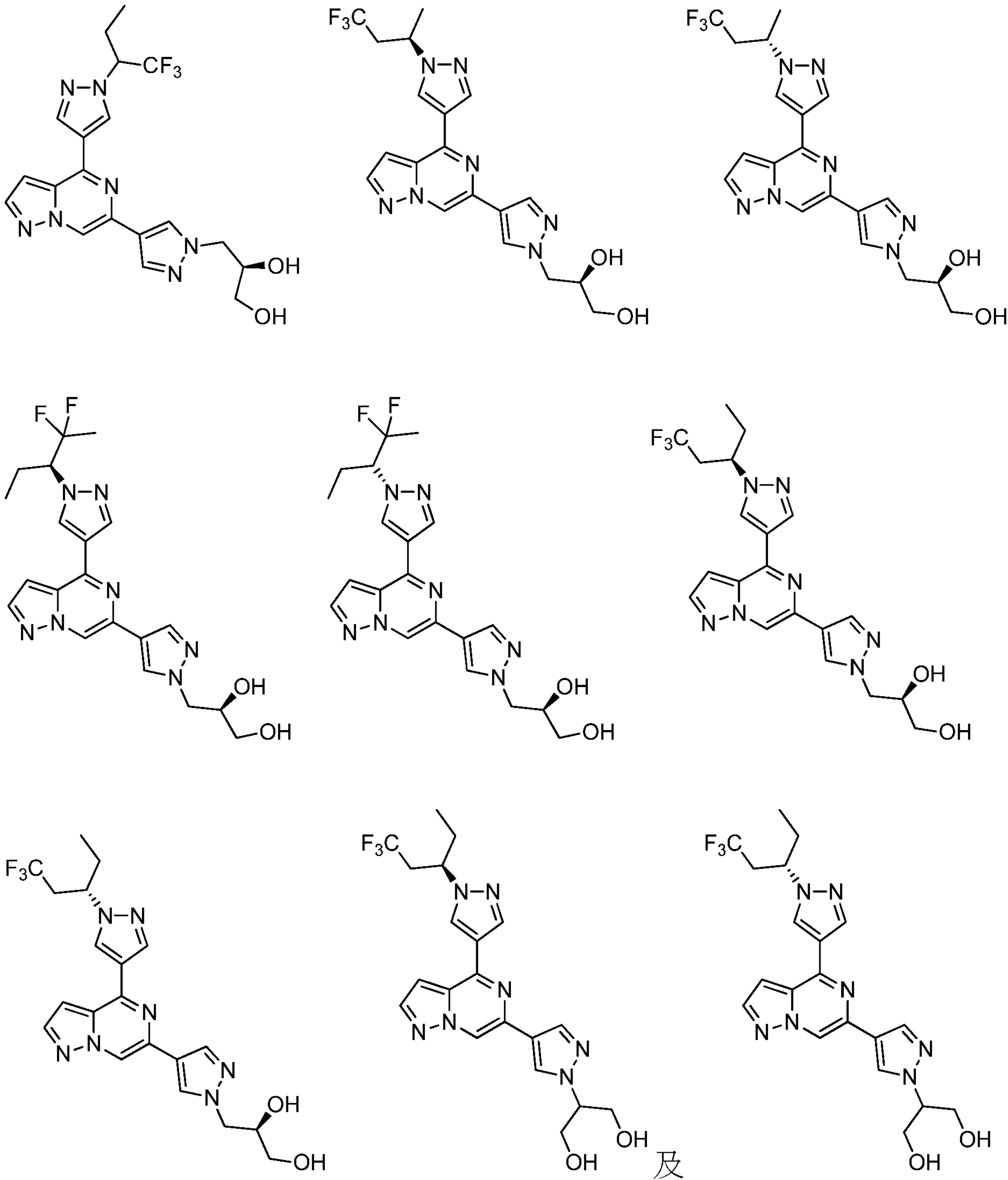
及其醫藥學上可接受之鹽。

21. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：



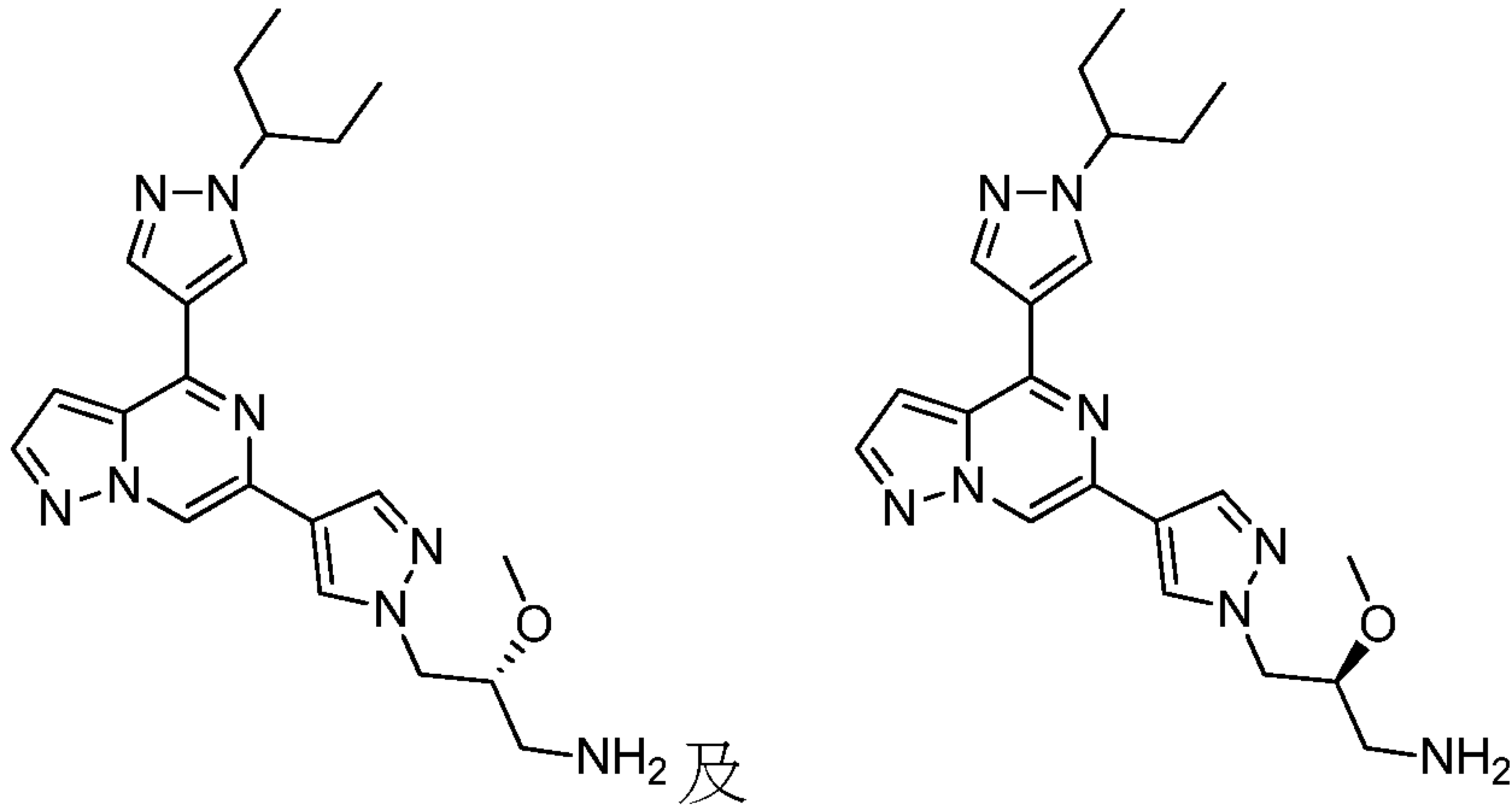
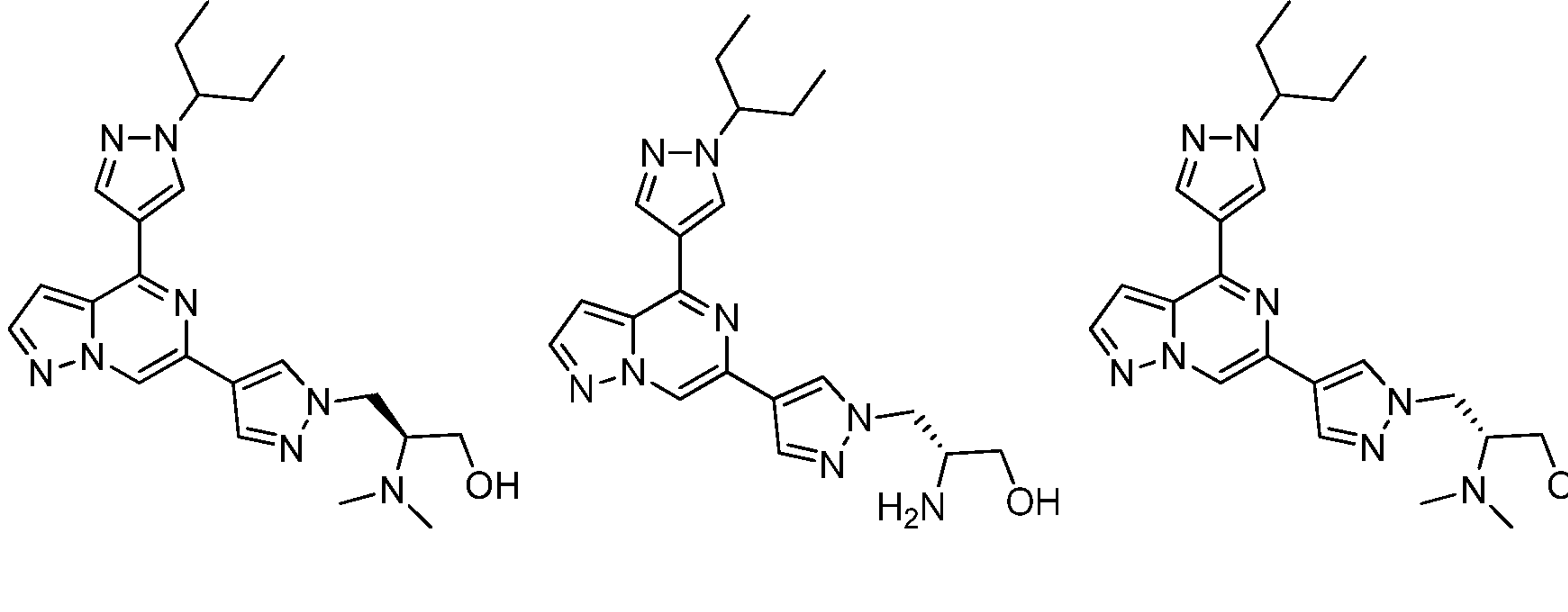
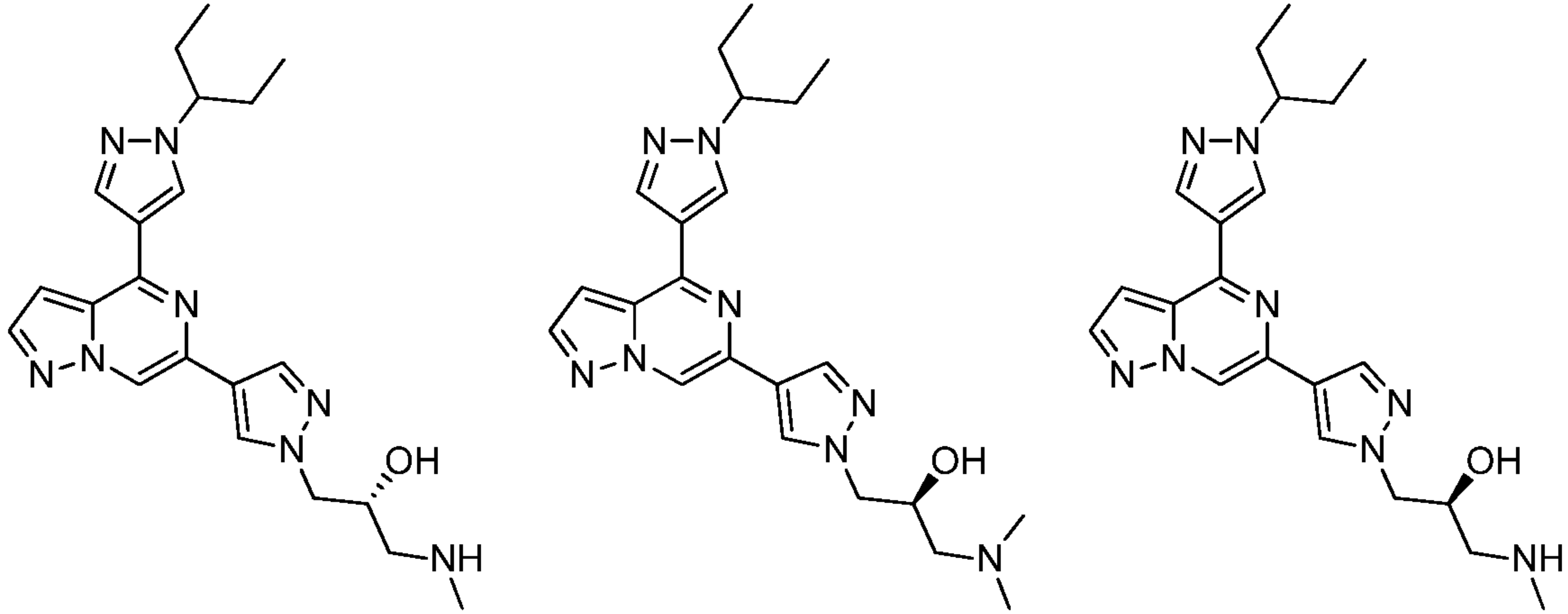
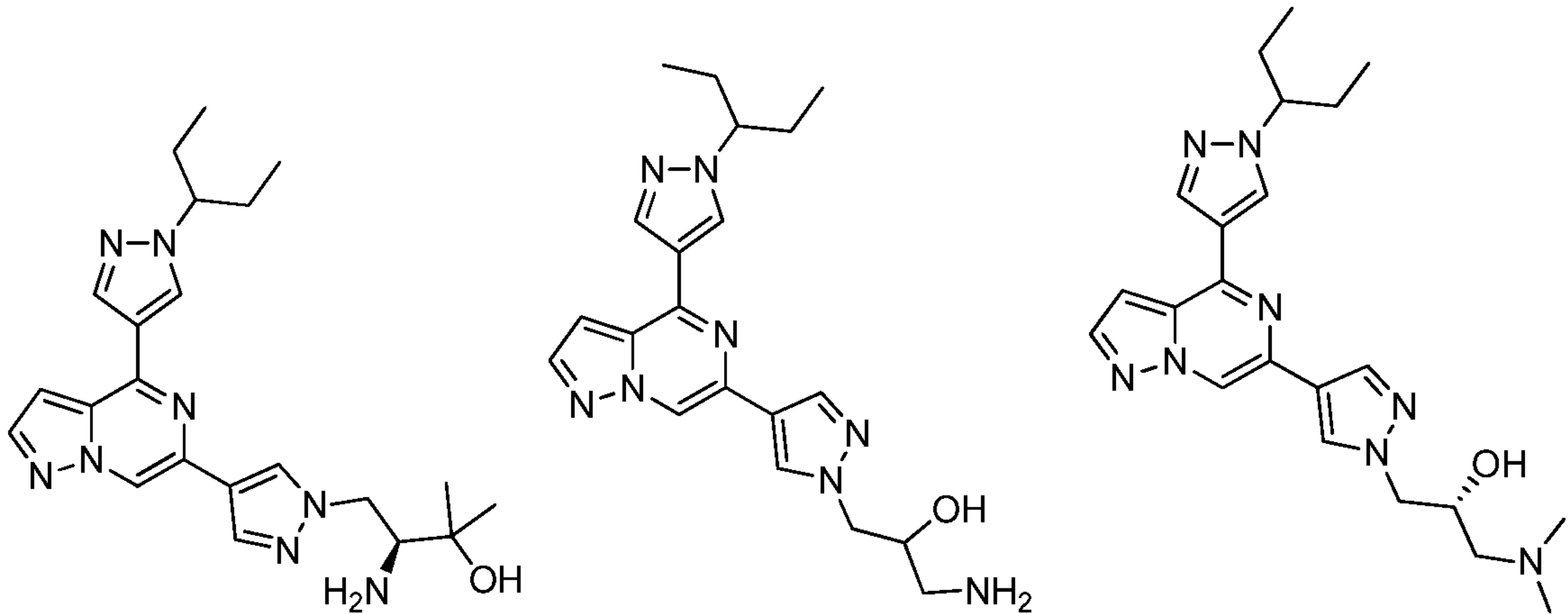
及其醫藥學上可接受之鹽。

22. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：



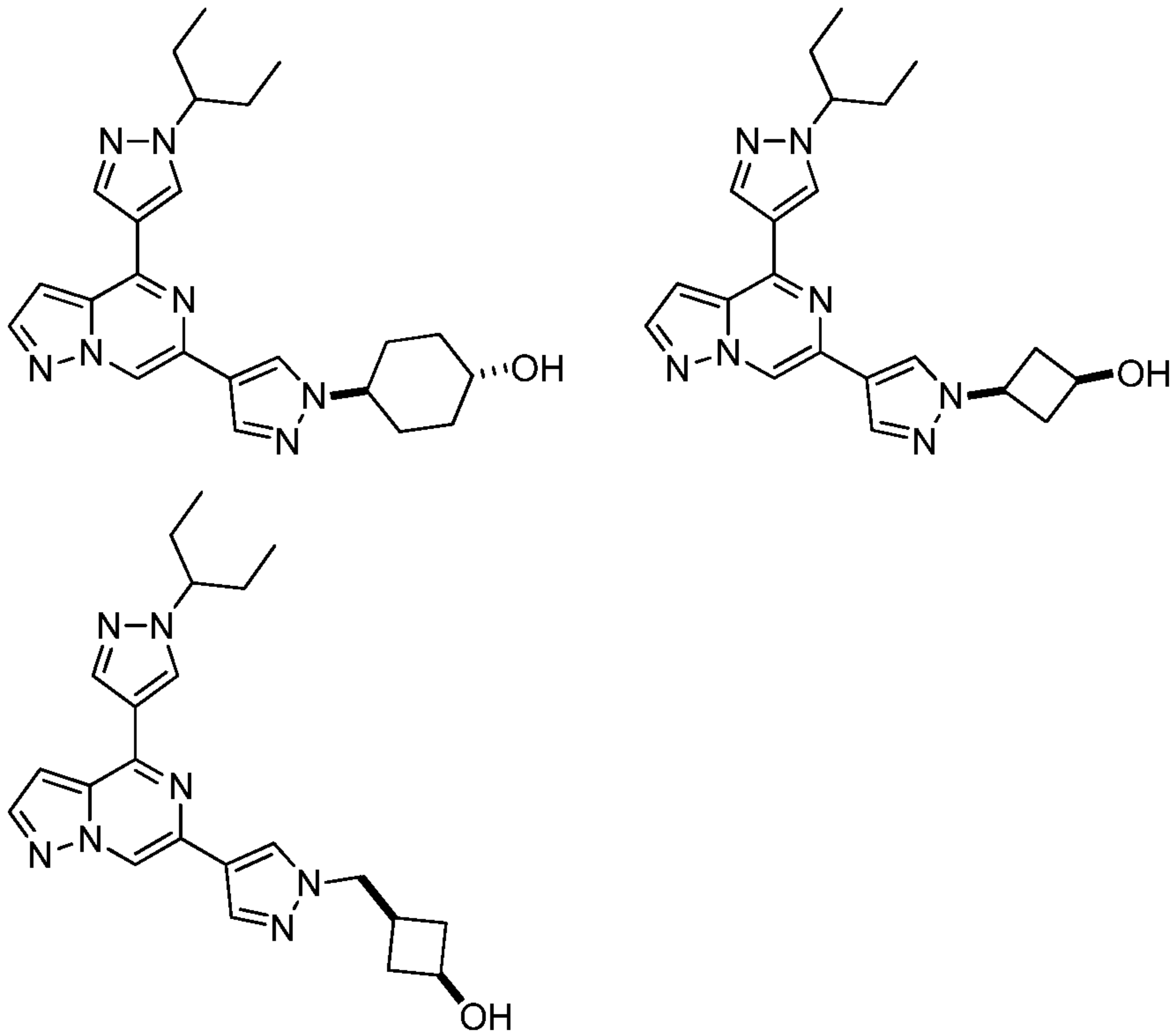
及其醫藥學上可接受之鹽。

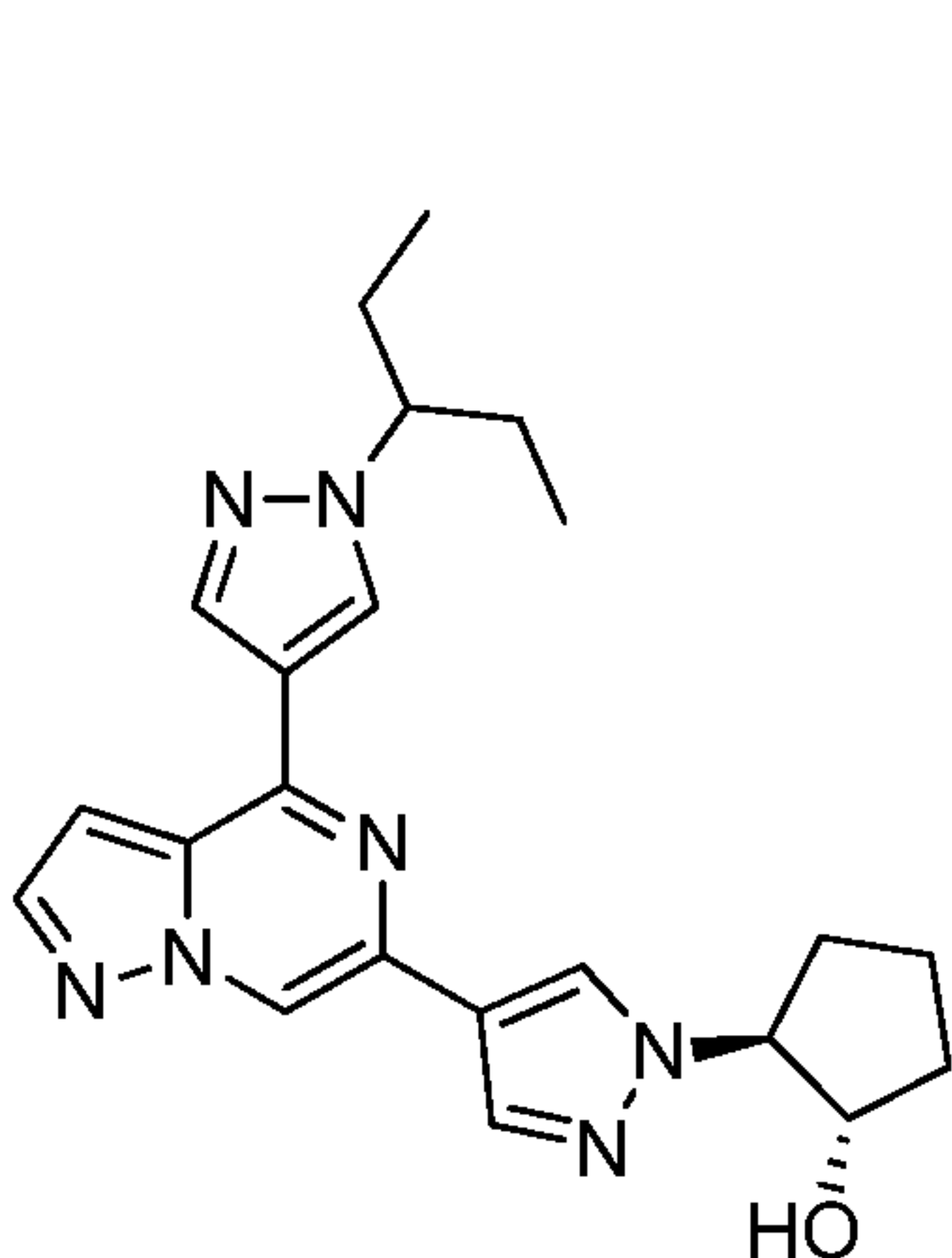
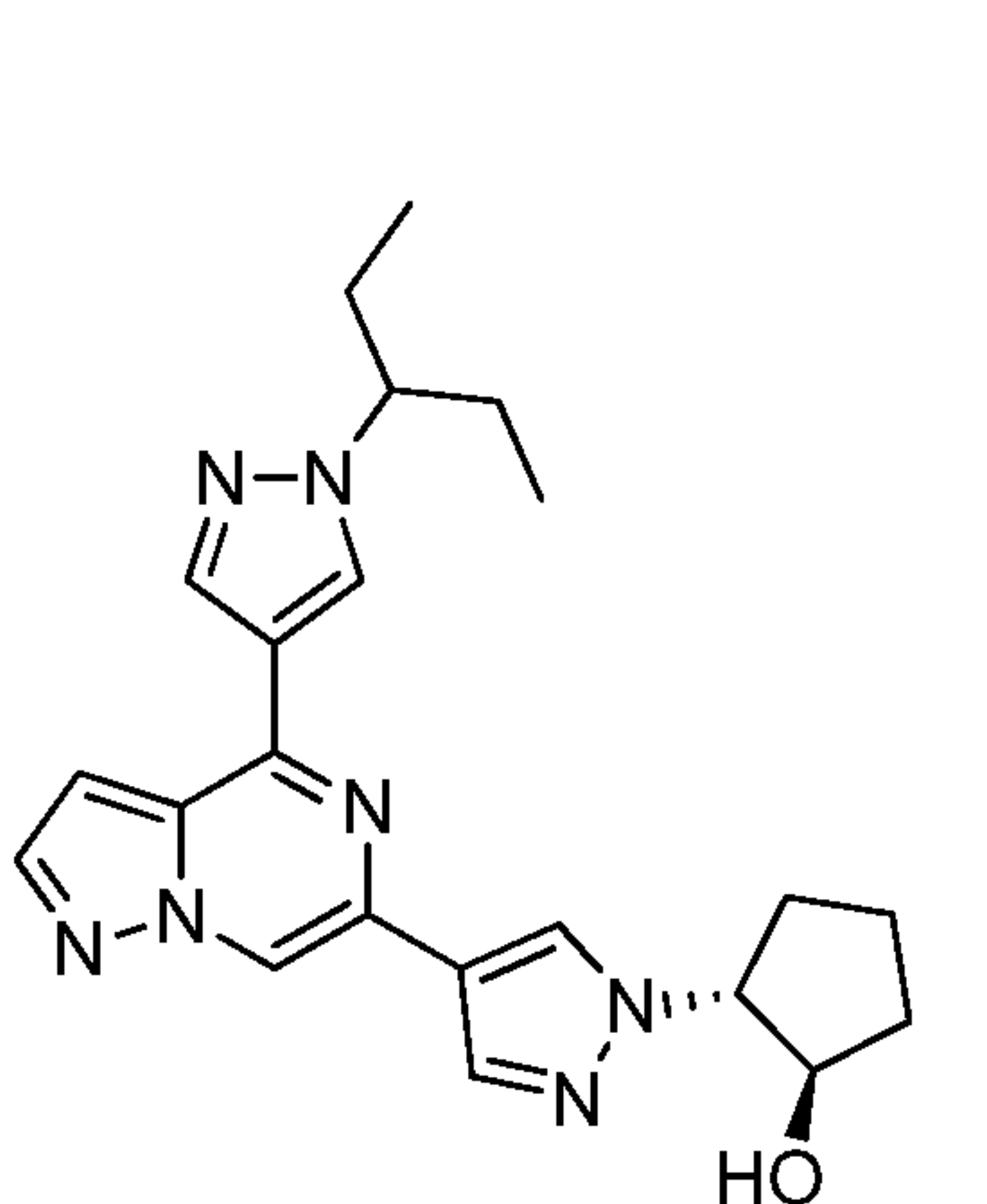
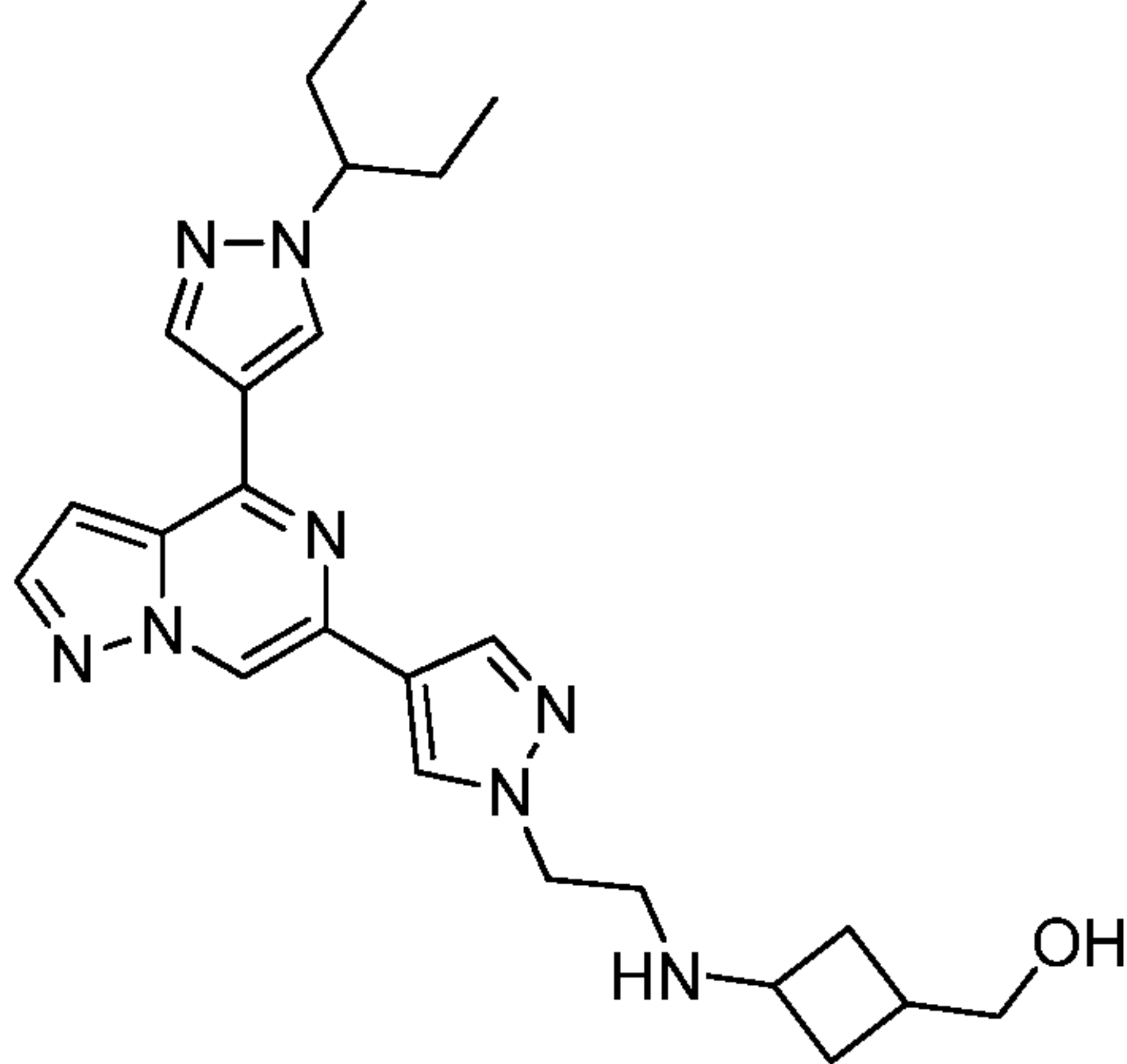
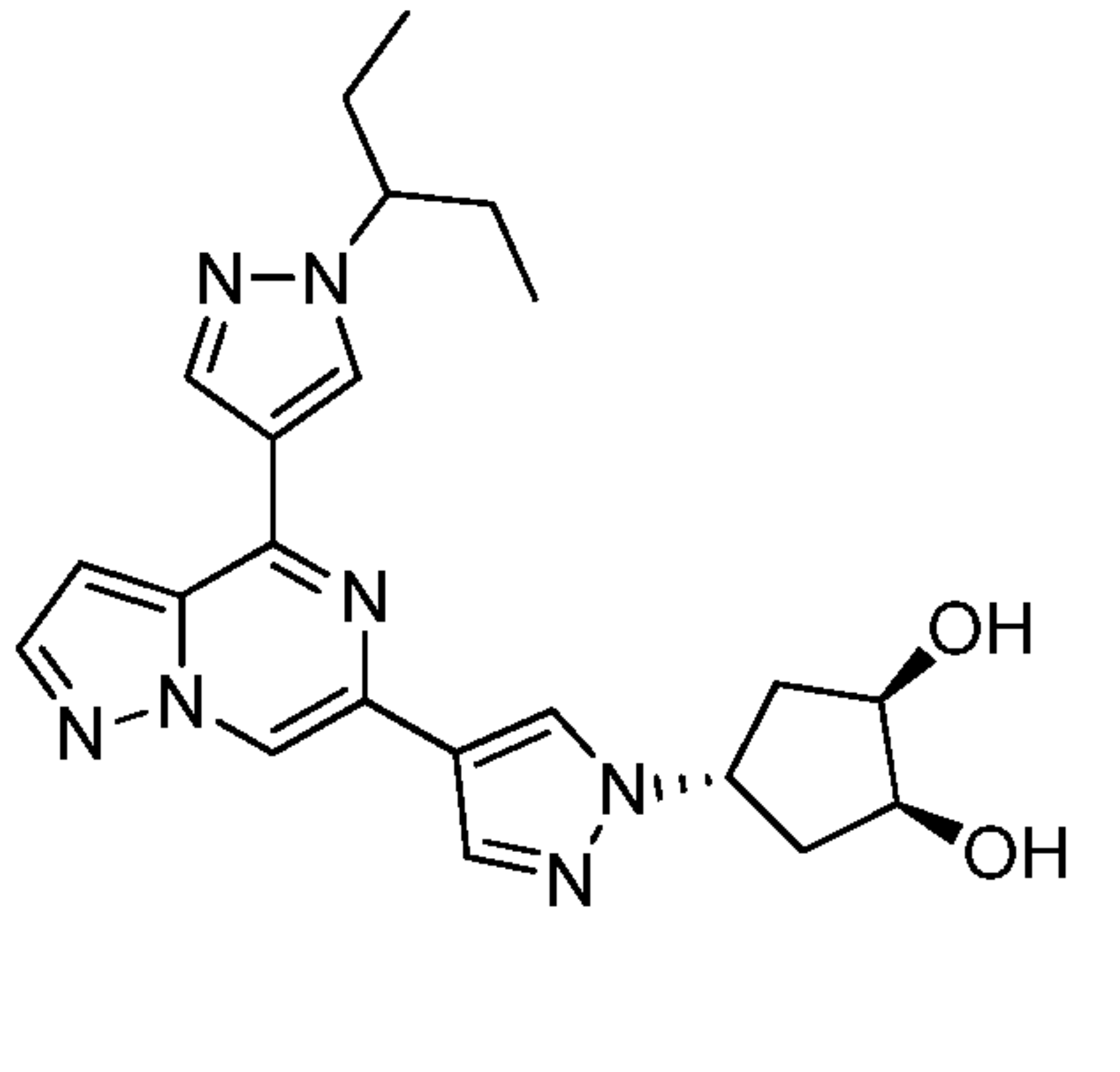
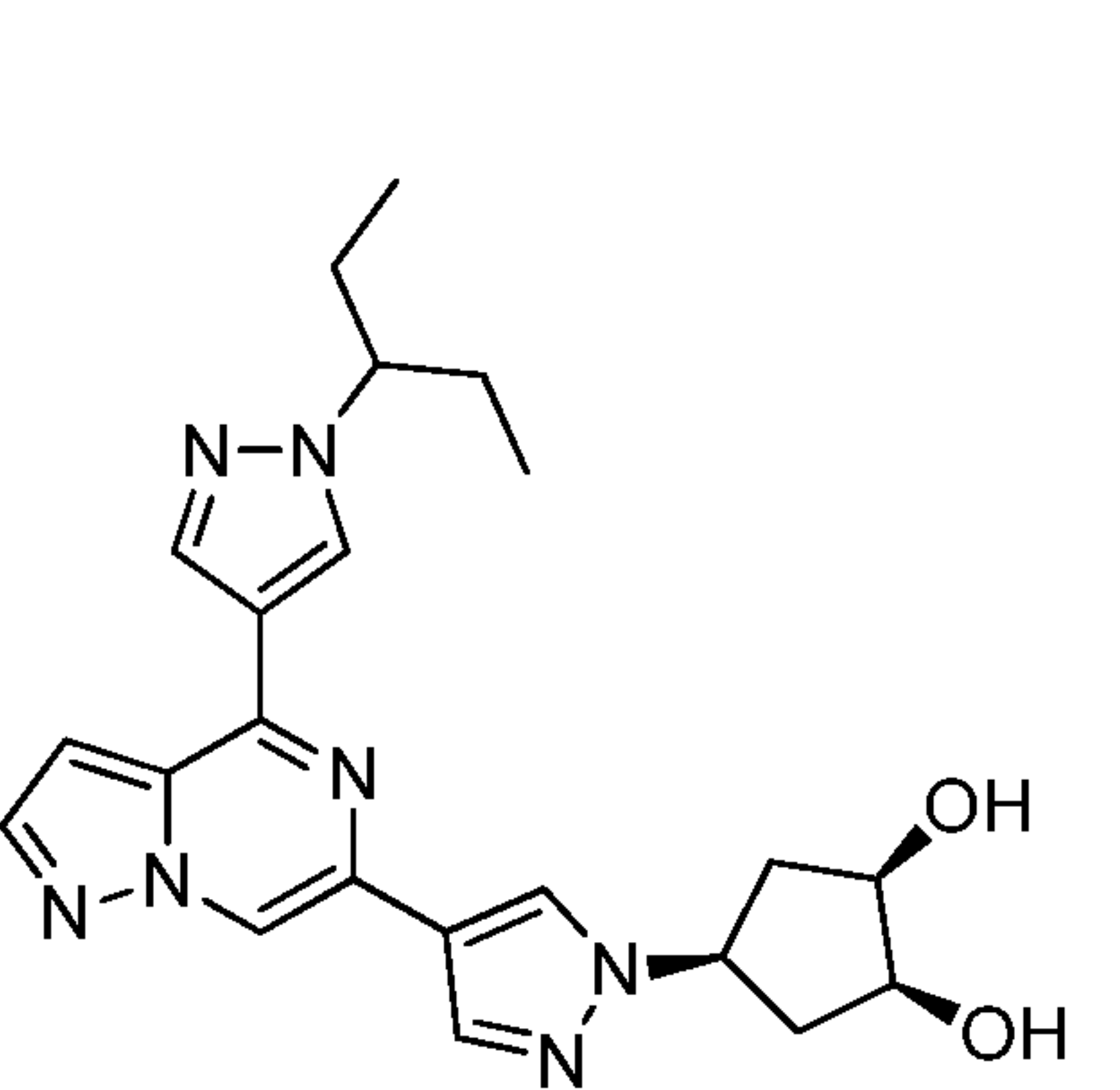
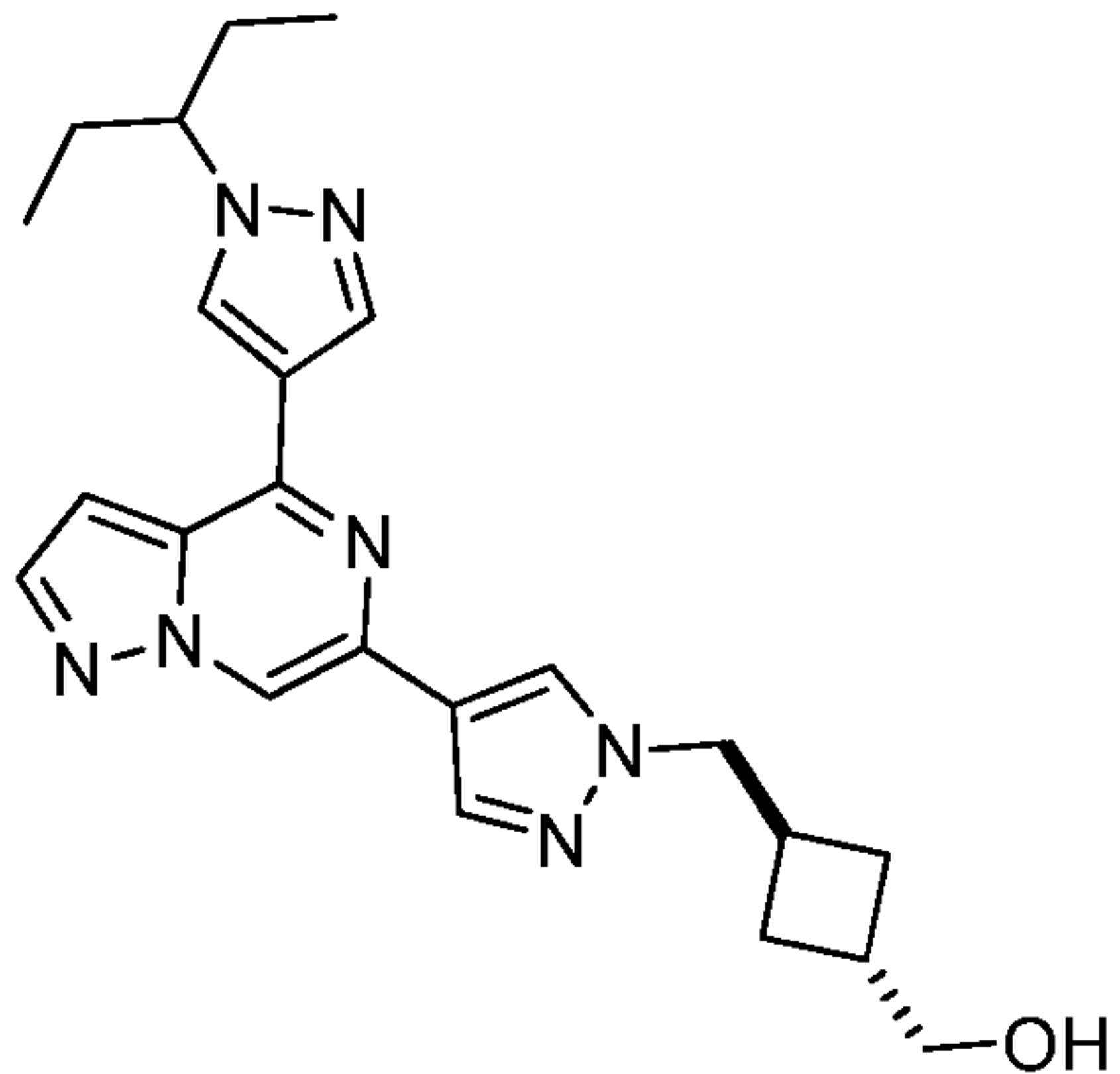
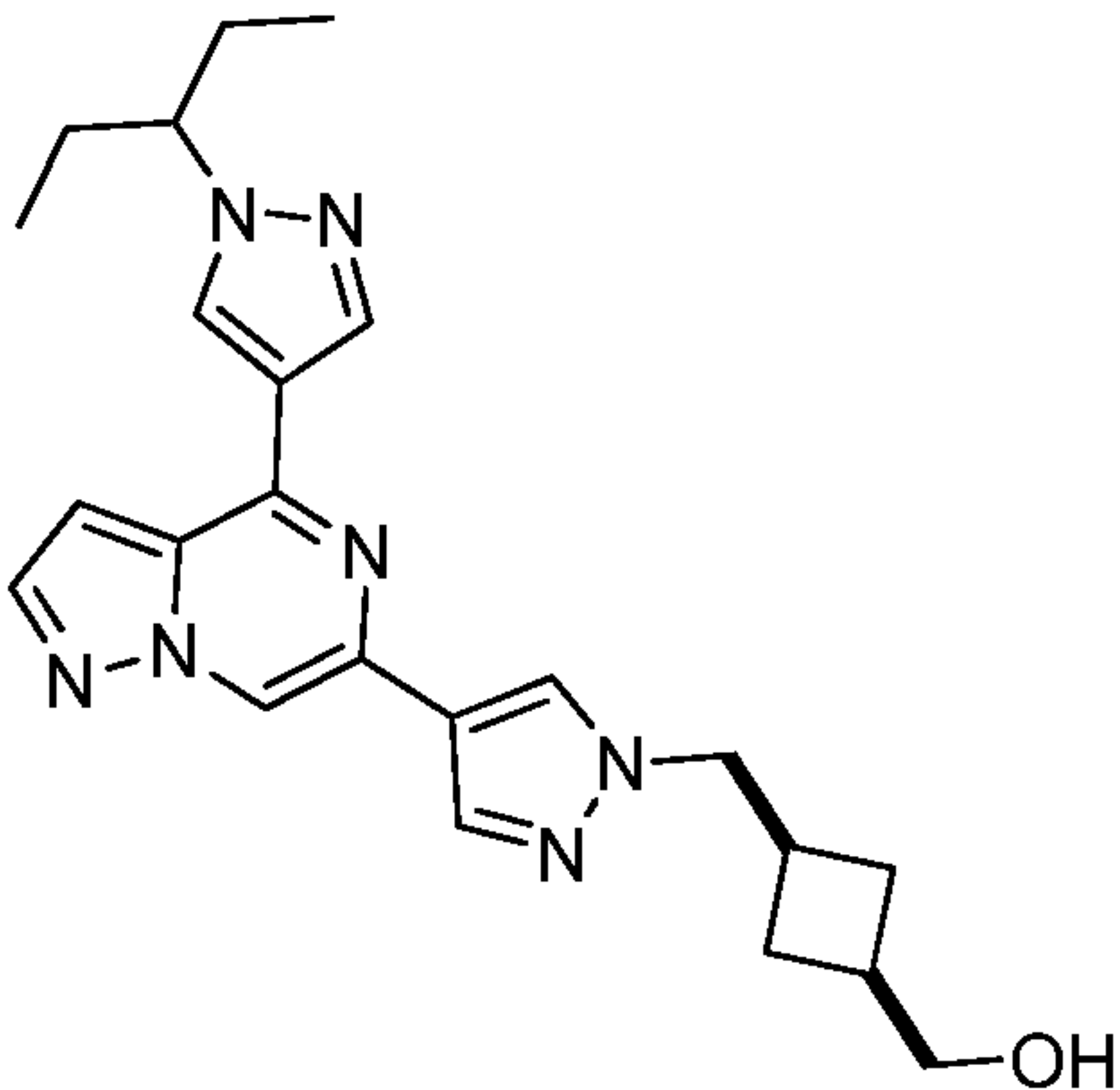
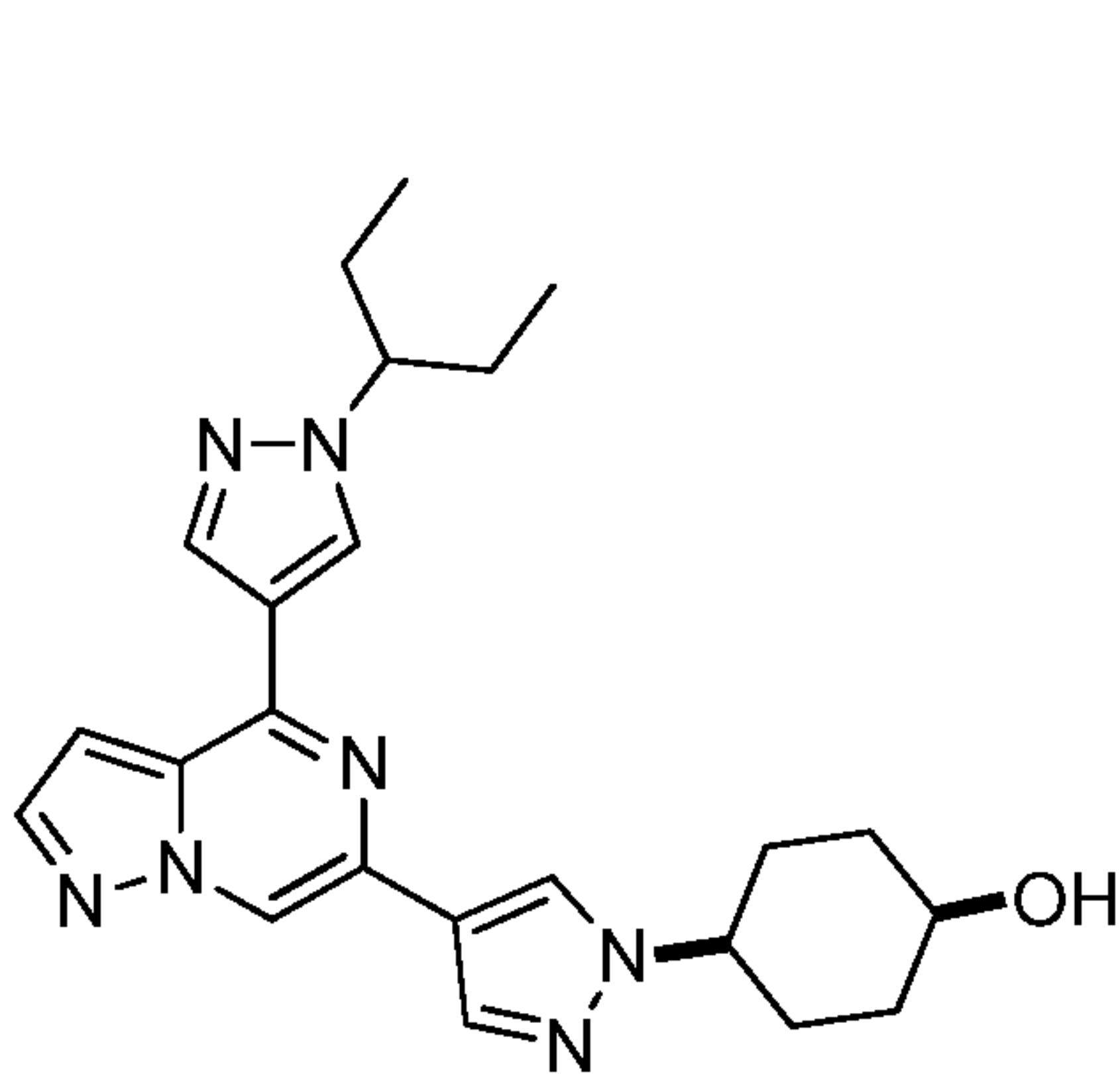
23. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：

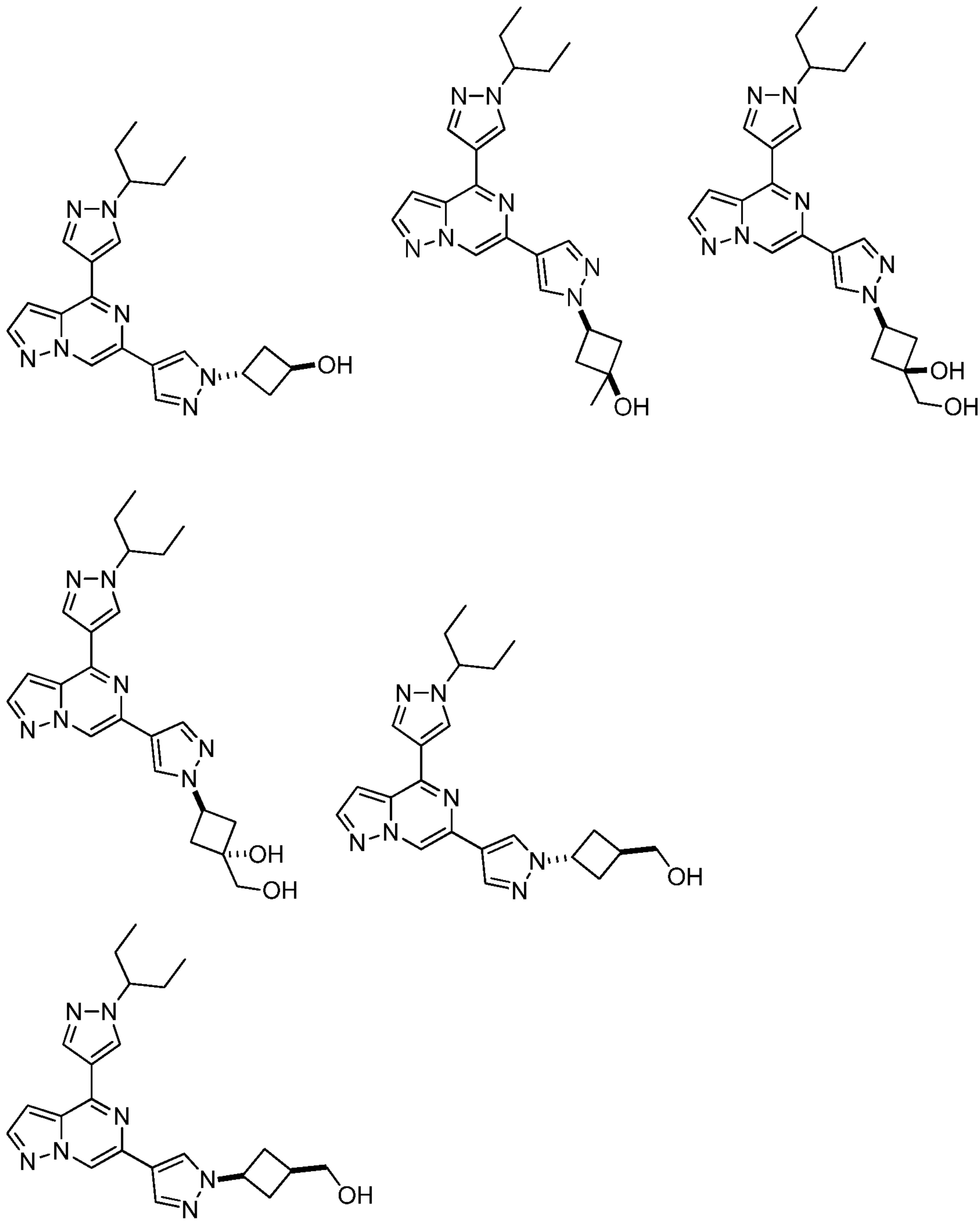


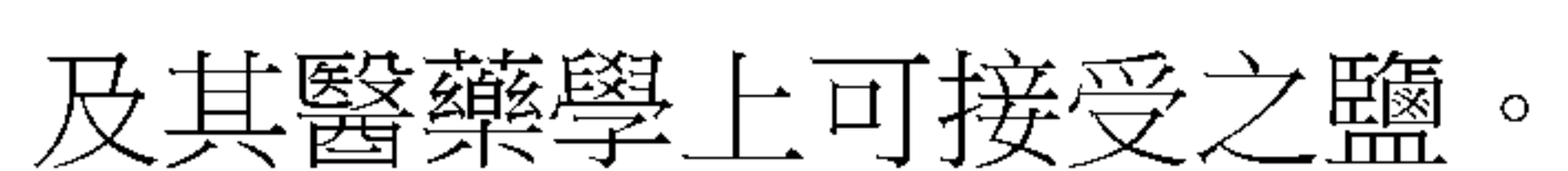
及其醫藥學上可接受之鹽。

24. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其選自：





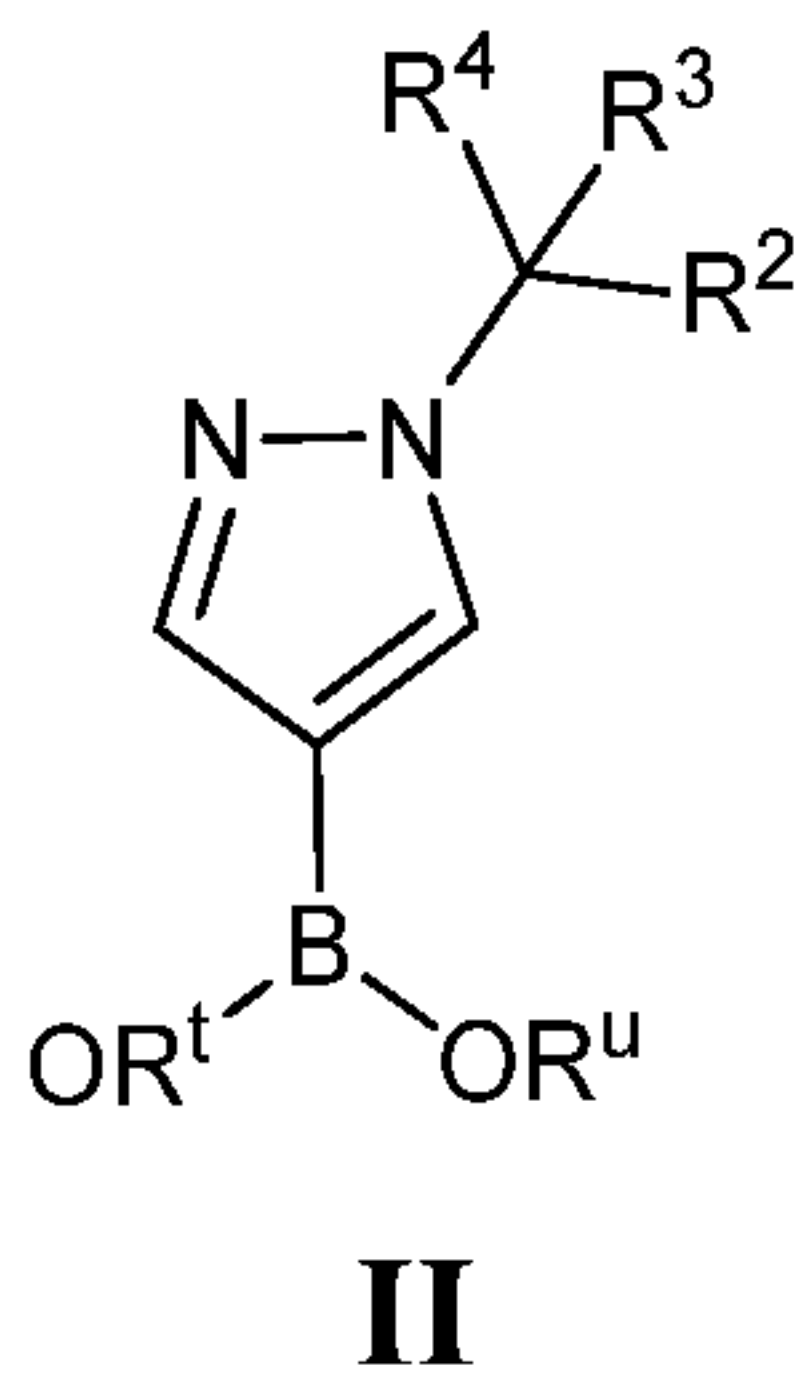




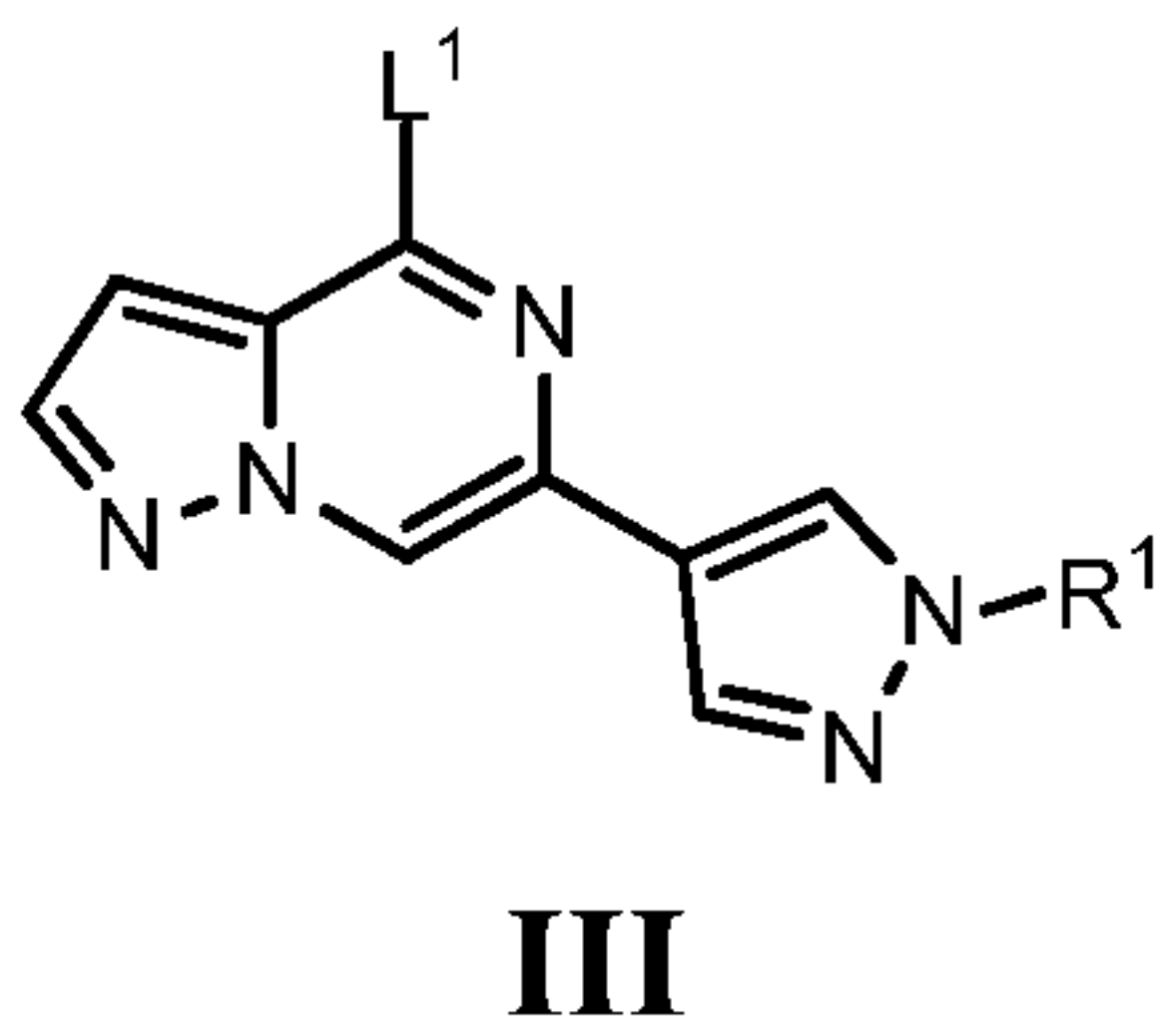
25. 根據申請專利範圍第 12 項至第 24 項中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中化合物為三氟乙酸鹽或鹽酸鹽。
26. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 I 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

27. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 I 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療 JAK 激酶相關疾病或病症之藥物。
28. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 I 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療自體免疫性疾病或炎性疾病之藥物。
29. 根據申請專利範圍第 28 項之用途，其中該疾病或病症係選自：
- (i) 關節炎；
 - (ii) 腸炎；
 - (iii) 呼吸道疾病；
 - (iv) 過敏反應；
 - (v) 眼睛疾病、病症或病狀；
 - (vi) 皮膚疾病、病狀或病症；
 - (vii) 敗血病、全身性炎性反應症候群及嗜中性白血球低下發燒；
 - (viii) 纖維化；
 - (ix) 痛風；
 - (x) 狼瘡及狼瘡之表現；
 - (xi) 神經退化性疾病；
 - (xii) 糖尿病及糖尿病併發症、代謝症候群以及肥胖；
 - (xiii) 軸心型脊椎關節病(軸心型 SpA)；及
 - (xiv) 1 型干擾素活化病症。
30. 根據申請專利範圍第 29 項之用途，其中該疾病或病症係選自：
- (i) 關節炎；
 - (ii) 腸炎；
 - (vi) 皮膚疾病；及
 - (x) 狼瘡及狼瘡之表現。
31. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 I 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療器官、組織或細胞移植物排斥反應之藥物。

32. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 **I** 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療惡性病之藥物。
33. 根據申請專利範圍第 27 項至第 32 項中任一項之用途，其中該藥物經調配以供經口投與。
34. 根據申請專利範圍第 33 項之用途，其中該藥物係調配為錠劑或膠囊。
35. 根據申請專利範圍第 27 項至第 32 項中任一項之用途，其中該藥物係與額外療法或治療劑組合併用。
36. 根據申請專利範圍第 35 項之用途，其中該額外治療劑係選自由環孢菌素 A、雷帕黴素(rapamycin)、他克莫司(tacrolimus)、來氟米特(leflunomide)、脫氧精胍菌素(deoxyspergualine)、麥考酚酸酯(mycophenolate)、達利珠單抗(daclizumab)、OKT3、AtGam、阿司匹靈、醋胺酚(acetaminophen)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吡羅昔康(piroxicam)、消炎類固醇、胺甲蝶呤、他汀類、抗 TNF 劑、阿巴西普(abatacept)、環磷醯胺、黴酚酸、羥氯奎及二甲雙胍所組成之群。
37. 根據申請專利範圍第 35 項之用途，其中該額外治療劑係選自由有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、反義 DNA 或 RNA、插入抗生素、生長因子抑制劑、信號轉導抑制劑、細胞週期抑制劑、酶抑制劑、類視黃醇受體調節劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑、細胞抑制劑、抗雄激素、靶向抗體、HMG-CoA 還原酶抑制劑及異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑所組成之群。
38. 一種用於在細胞中抑制 JAK 激酶活性之活體外方法，該方法包括使該細胞與如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項所定義之式 **I** 化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽或如申請專利範圍第 26 項所定義之醫藥組合物接觸。
39. 根據申請專利範圍第 38 項之方法，其中該細胞為哺乳動物細胞。
40. 一種用於製備如申請專利範圍第 1 項之式 **I** 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包括：
 - (a) 使具有式 **II** 之相應化合物：

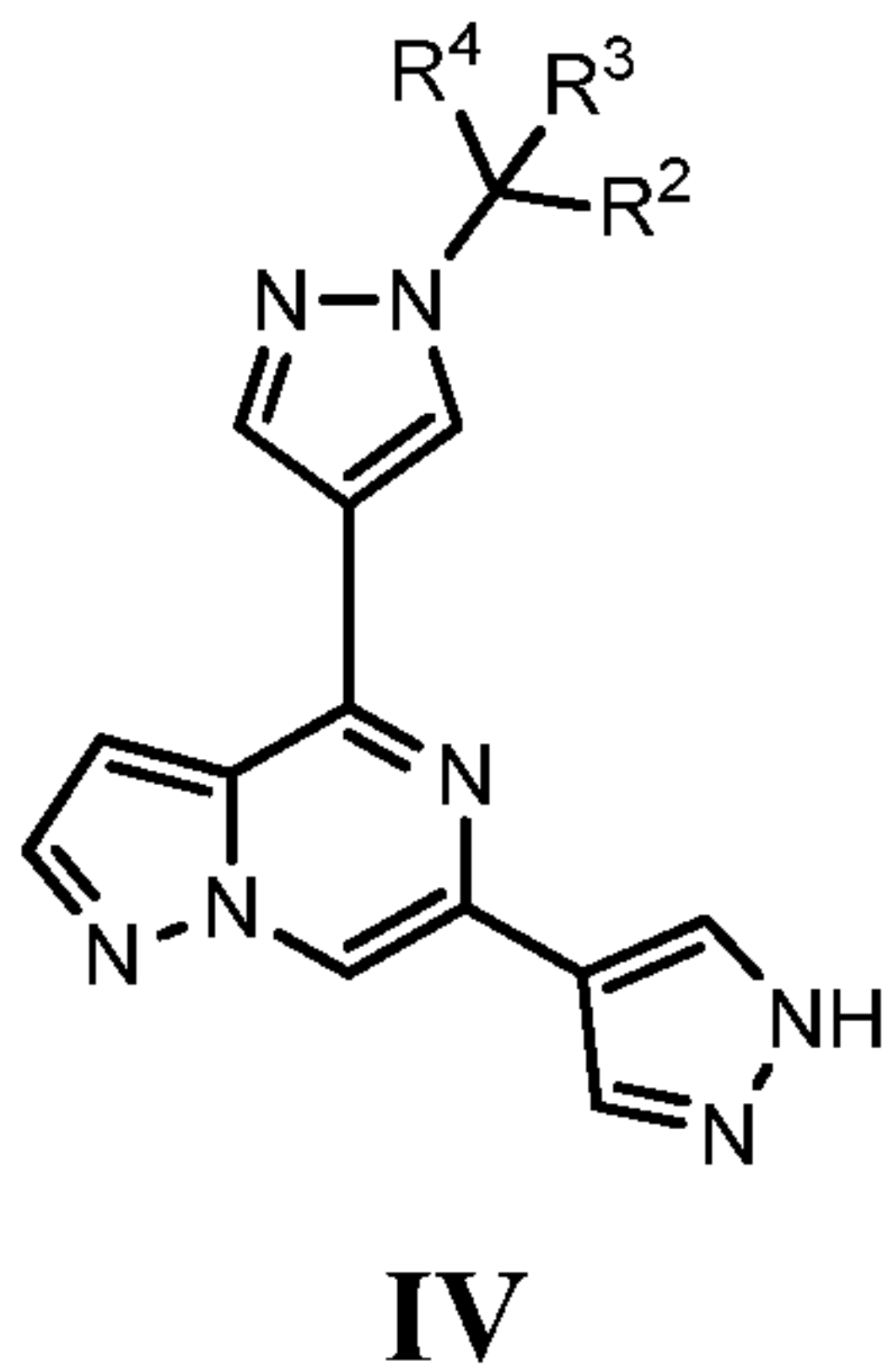


其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，且 R^t 及 R^u 為 H 或(1-6C)烷基，或 R^t 及 R^u 與其所連接之原子一起形成視情況經 1 至 4 個選自(1-3C 烷基)之取代基取代的 5 至 6 員環，與具有式 **III** 之相應化合物



其中 R^1 如針對式 **I** 所定義且 L^1 為鹵素、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基，在鈀催化劑及鹼存在下且視情況在配位體存在下進行反應；或

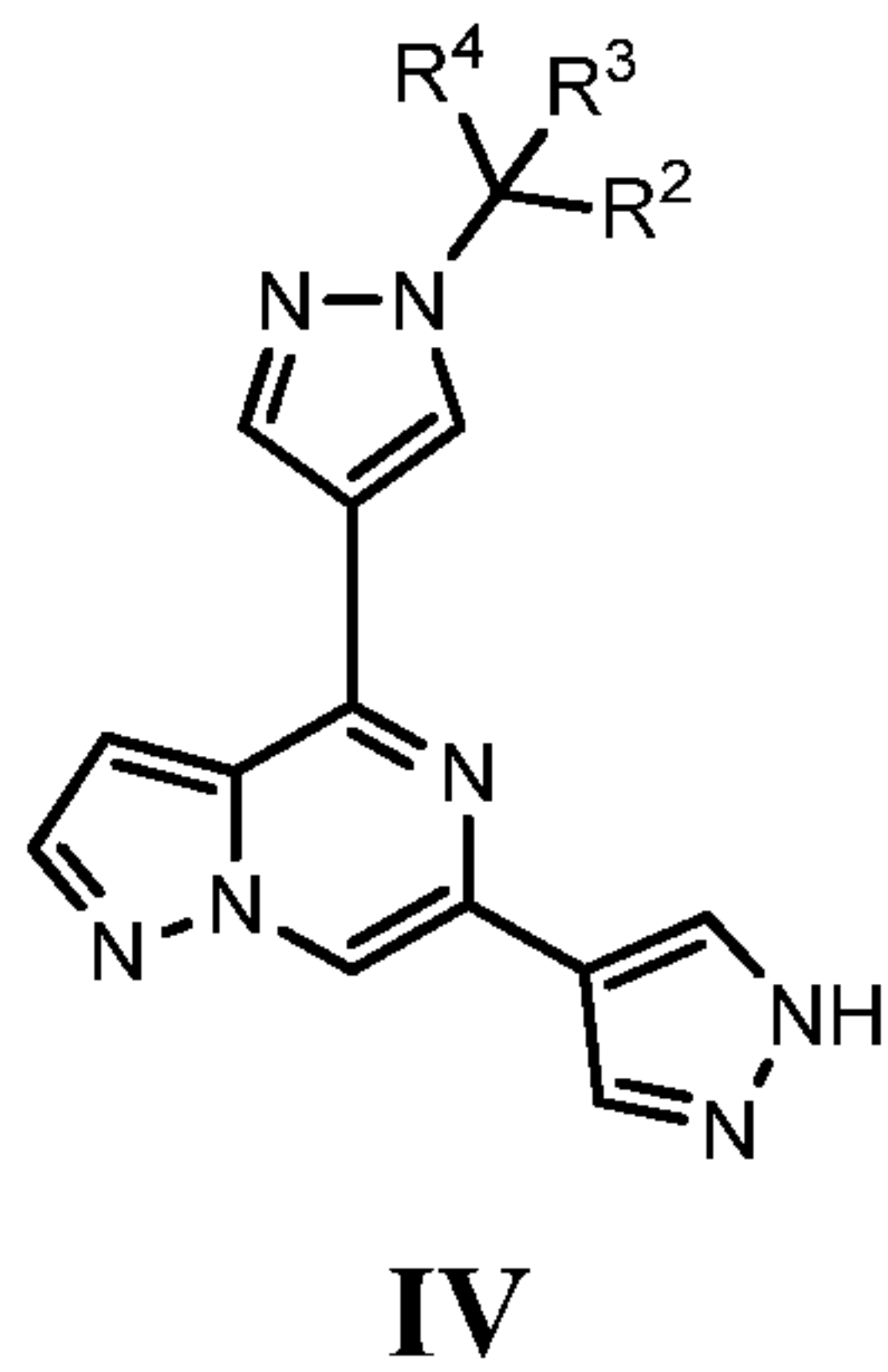
(b) 對於 R^1 為(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基、hetCyc¹、hetCyc²CH₂-、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、hetCyc^{3a}(1-3C 烷基)-、 $R^cR^dN(2-3C \text{ 烷基})$ -、(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C 烷基)-或 CH₃SO₂(1-6C)烷基之式 **I** 化合物，使具有式 **IV** 之相應化合物



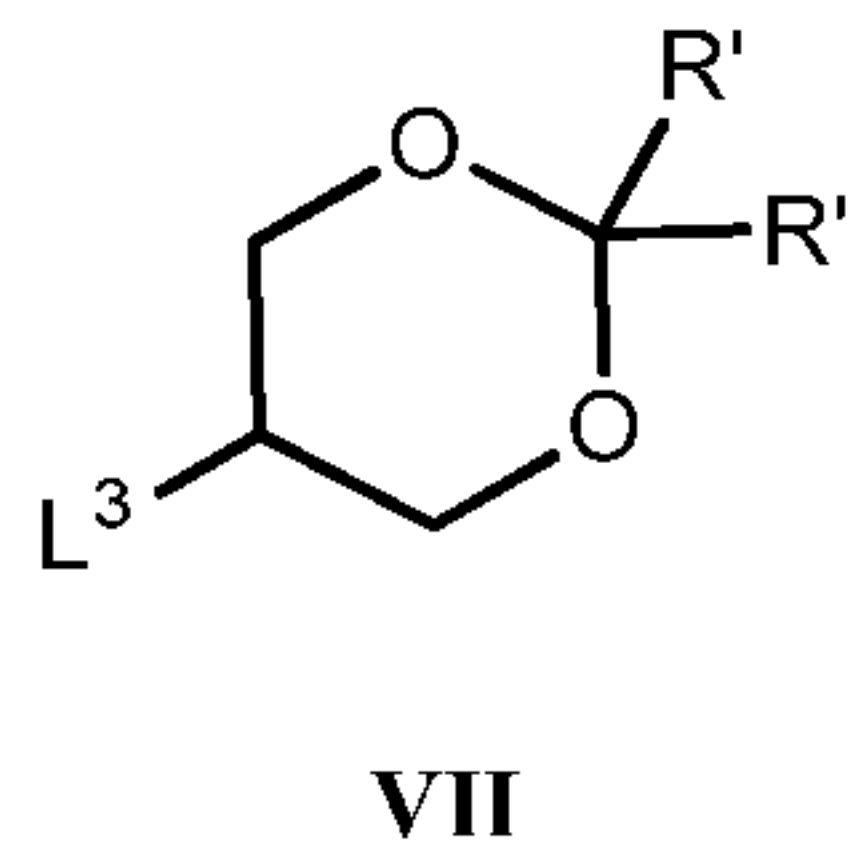
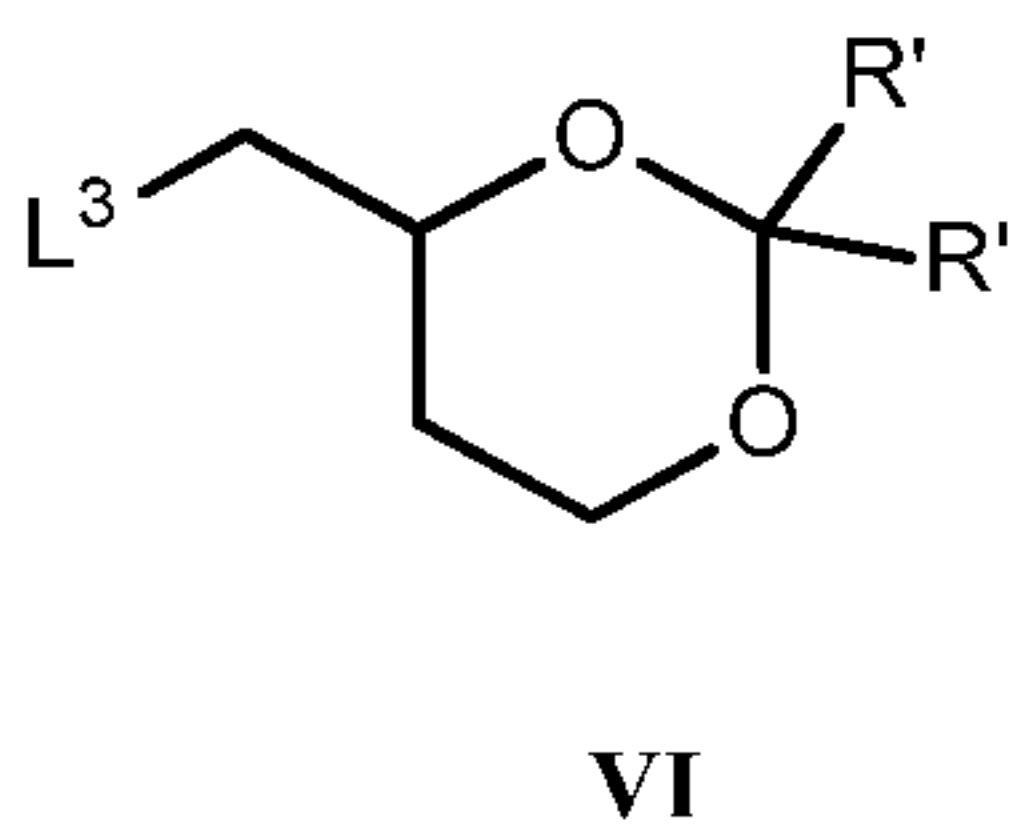
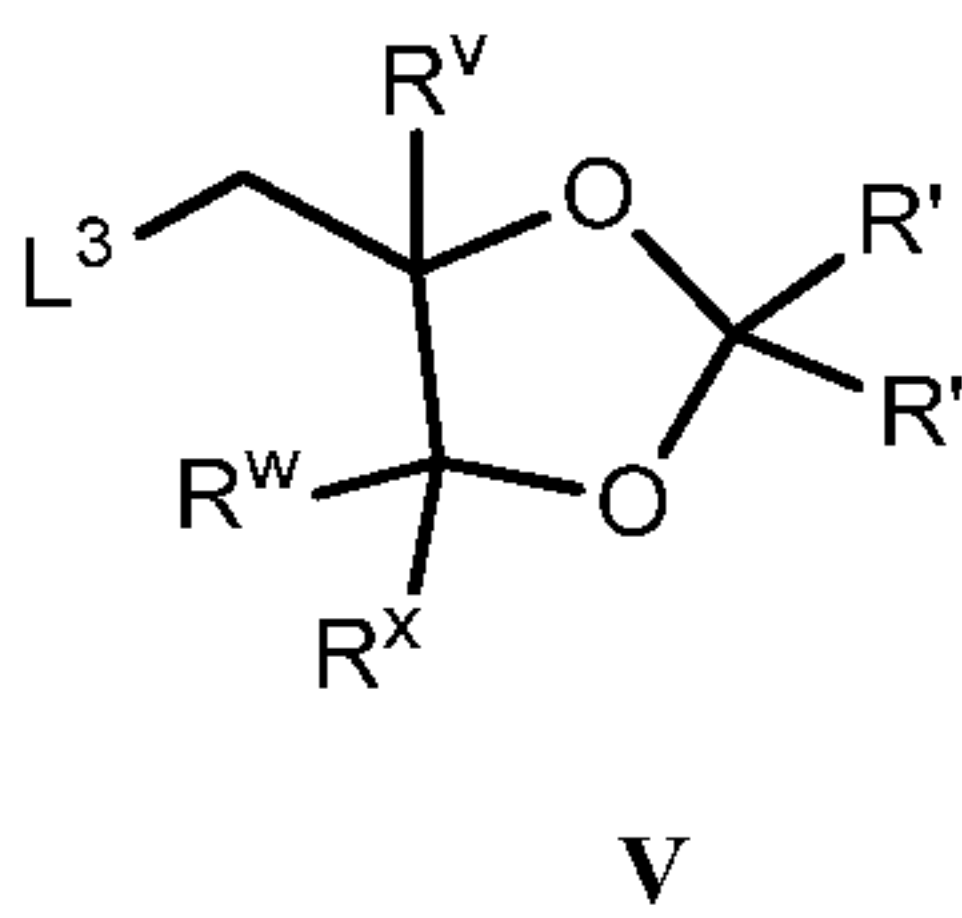
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，與(1-6C)烷基- L^2 、羥基(1-6C)烷基- L^2 、hetCyc¹- L^2 、hetCyc²CH₂- L^2 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ - L^2 、hetCyc^{3a}(1-3C 烷基)- L^2 、 $R^cR^dN(2-3C \text{ 烷基})$ - L^2 、(1-3C 烷基)₂NSO₂(2-3C 烷基)- L^2 或 CH₃SO₂(1-6C)烷基- L^2 在鹼存在下進行反應，且 L^2 為鹵素、烷基磺酸酯

基或芳基磺酸酯基，其中 hetCyc¹、R^a、R^b、hdrCyc^{3a}、R^c 及 R^d 如針對式 **I** 所定義；或

(c) 對於 R¹ 為二羥基(2-6C)烷基之式 **I** 化合物，使具有式 **IV** 之相應化合物

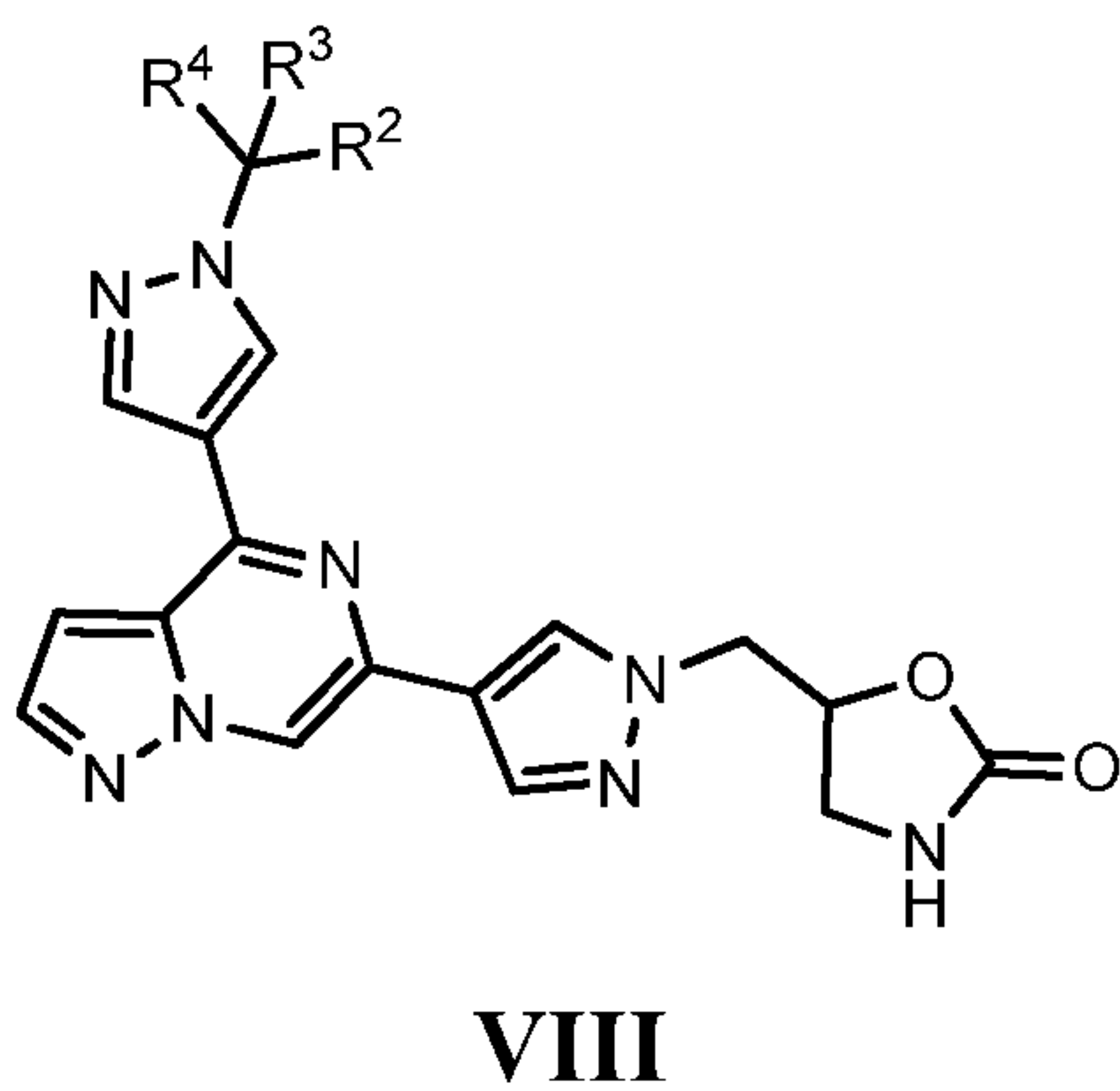


其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對式 **I** 所定義，與具有式 **V**、**VI** 或 **VII** 之化合物



其中各 R'為甲基，R^v、R^w 及 R^x 獨立地為 H 或甲基，且 L³ 為鹵素原子、烷基磺酸酯基或芳基磺酸酯基，在鹼存在下進行反應，隨後用鹽酸處理；或

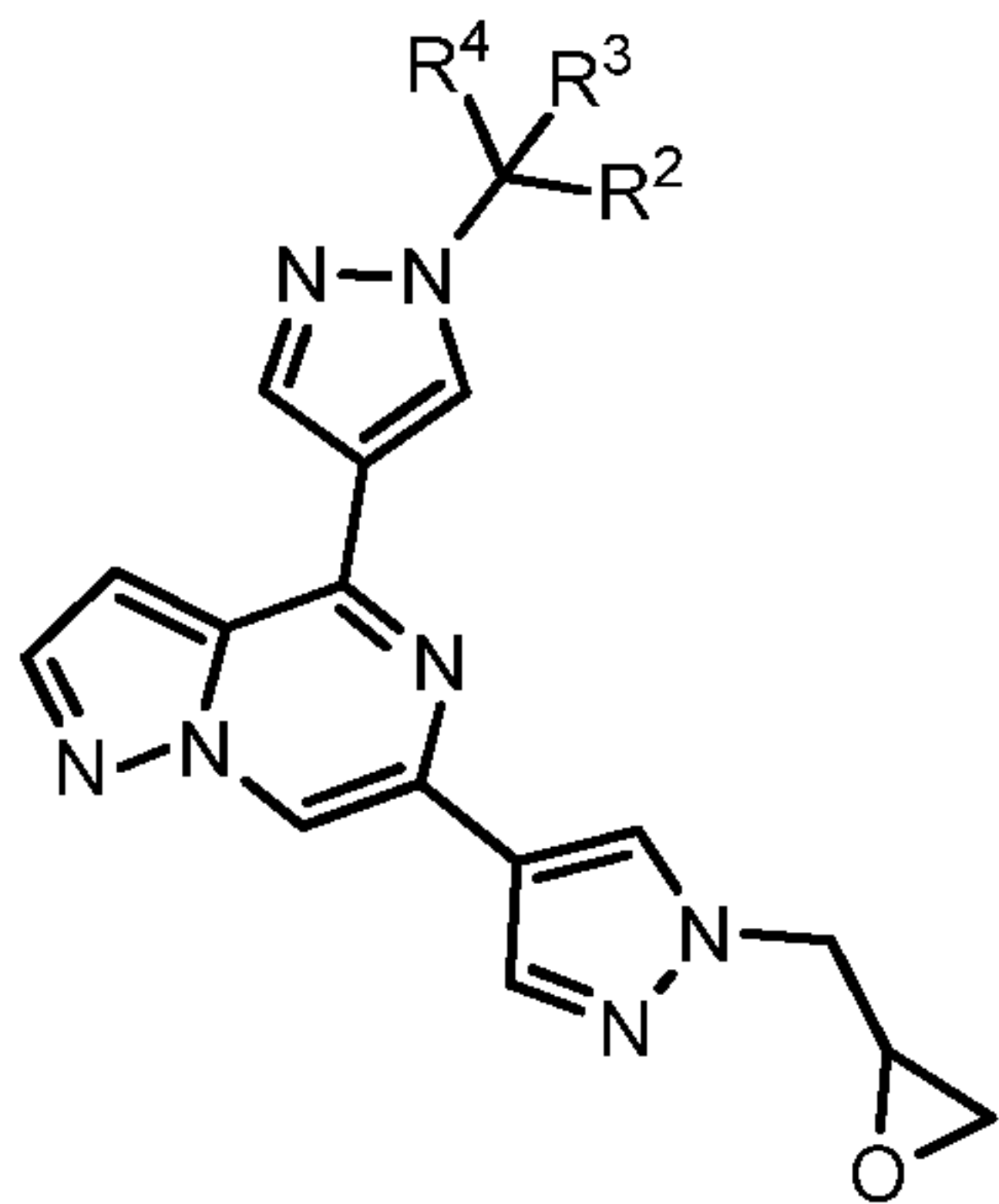
(d) 對於 R¹ 為 H₂NCH₂CH(OH)CH₂-之式 **I** 化合物，使具有式 **VIII** 之相應化合物



其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對式 **I** 所定義，與鹼反應；或

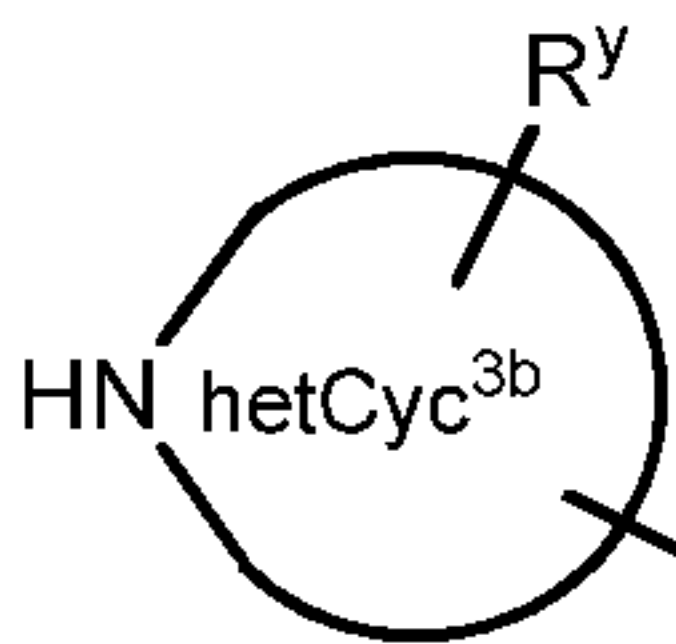
(e) 對於 R¹ 為(1-3C 烷基)NH(3-6C)羥基烷基、(1-3C 烷基)₂N(3-6C)羥基烷基或 hetCyc^{3b}(2-3C)羥基烷基-之式 **I** 化合物，其中 hetCyc^{3b} 為具有環

氮原子之 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群的取代基取代，使具有式 **IX** 之相應化合物



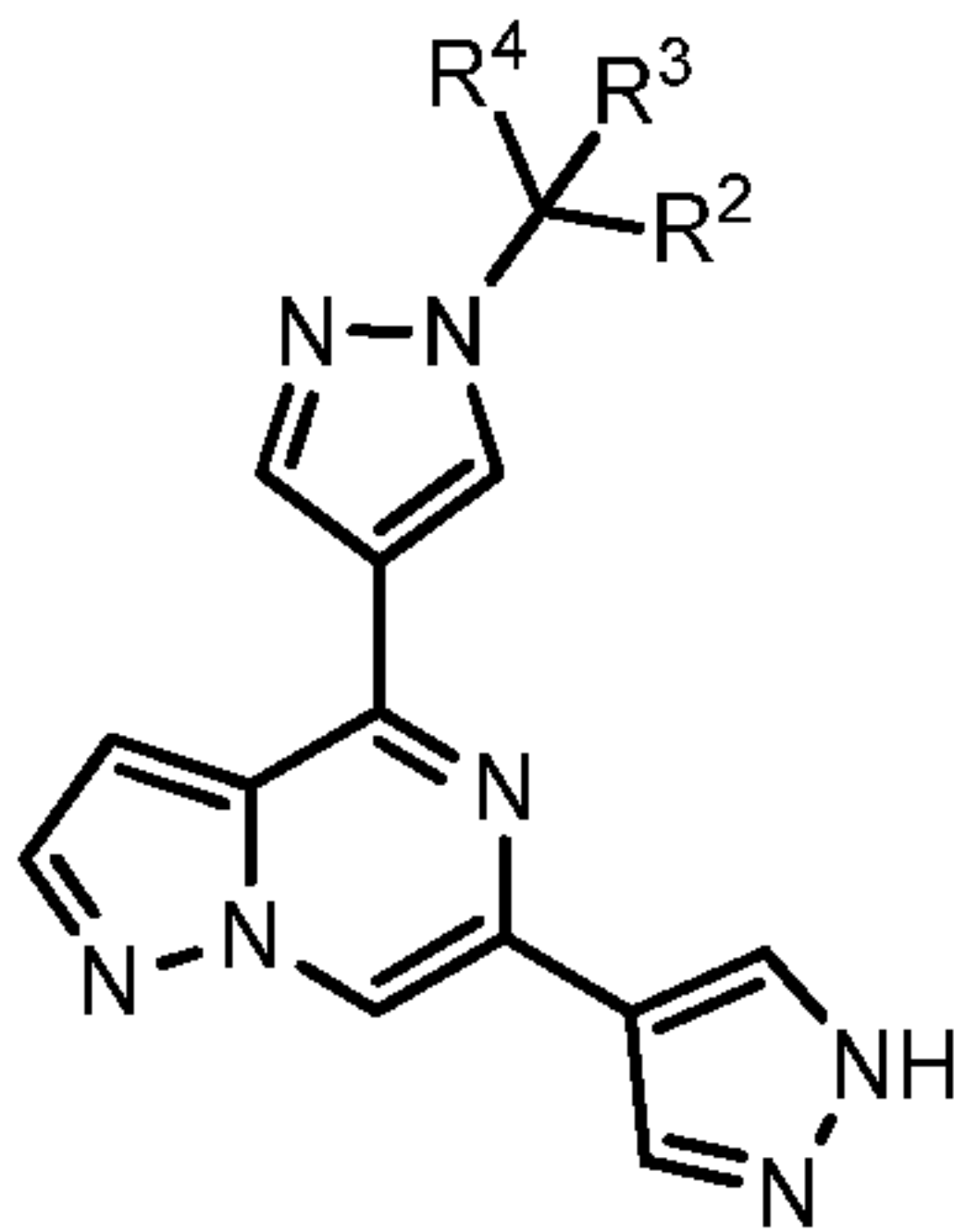
IX

其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，與具有式(1-3C 烷基) NH_2 、(1-3C



烷基) $_2\text{NH}$ 或 之試劑進行反應，其中 R^y 及 R^z 獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群且 hetCyc^{3b} 為具有環氮原子之 4 至 6 員雜環，其中該雜環視情況經 1 至 2 個獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群的取代基取代；或

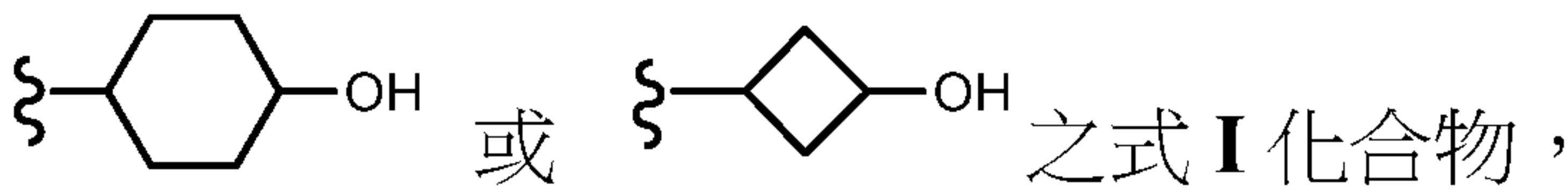
(f) 對於 R^1 為羥基(1-6C)烷基、(羥基)三氟(1-6C)烷基或(1-4C 烷氧基)(1-6C)羥基烷基之式 **I** 化合物，使具有式 **X** 之相應化合物



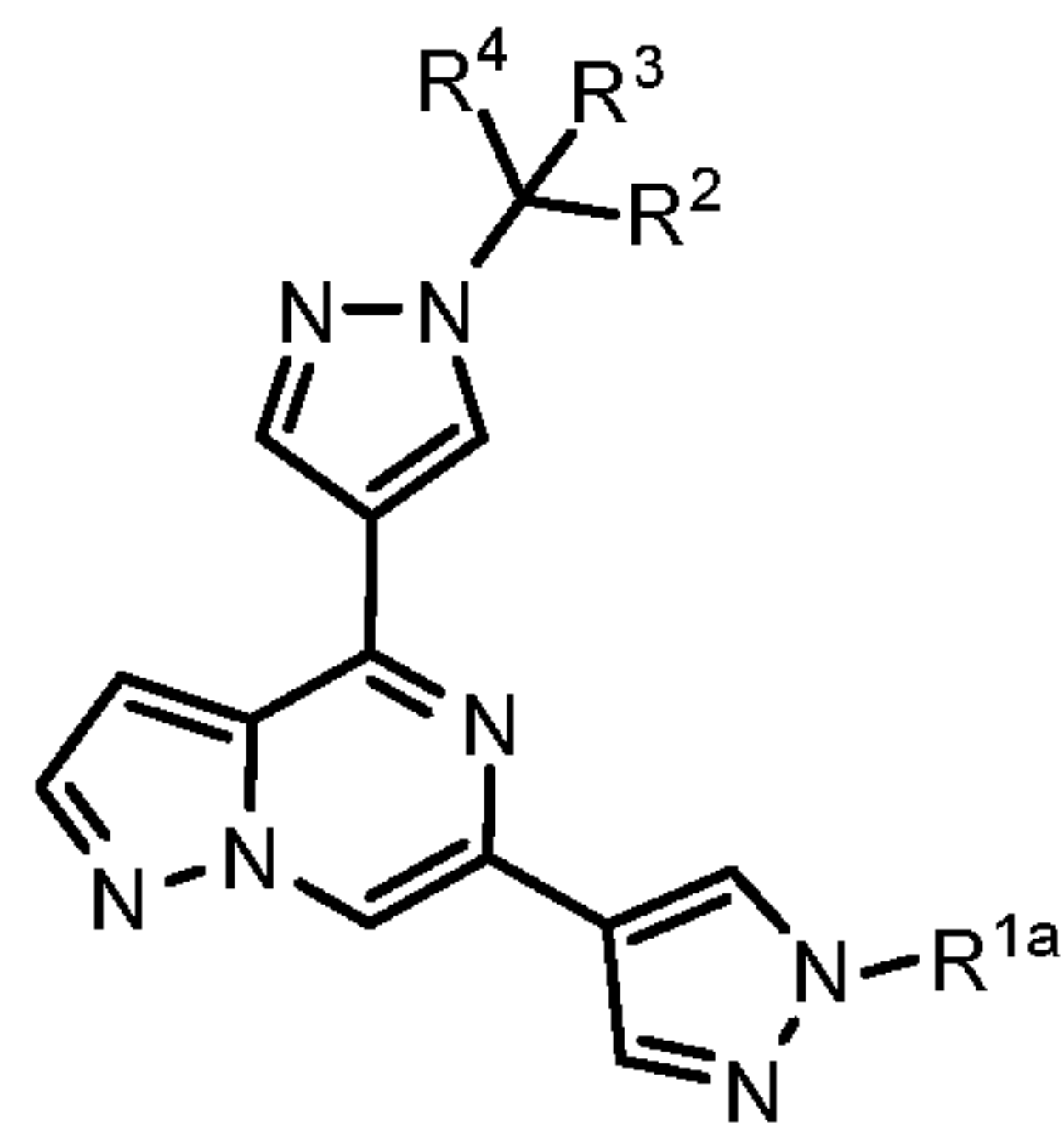
X

其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，與具有式  G 之試劑進行反應，其中 G 為(1-4C)烷基、三氟(1-4C)烷基或(1-4C 烷氧基)(1-4C)烷基；或

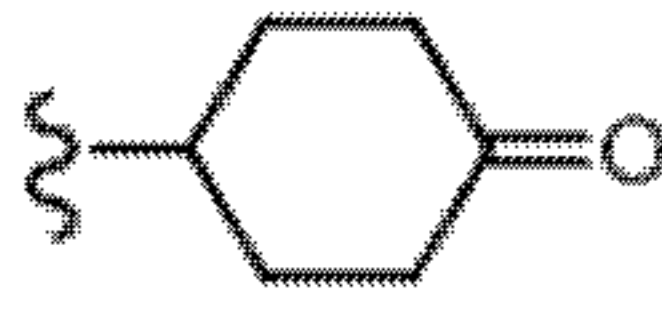
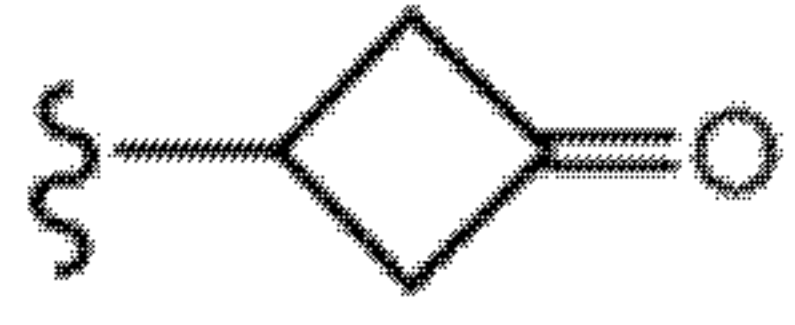
(g) 對於 R^1 為



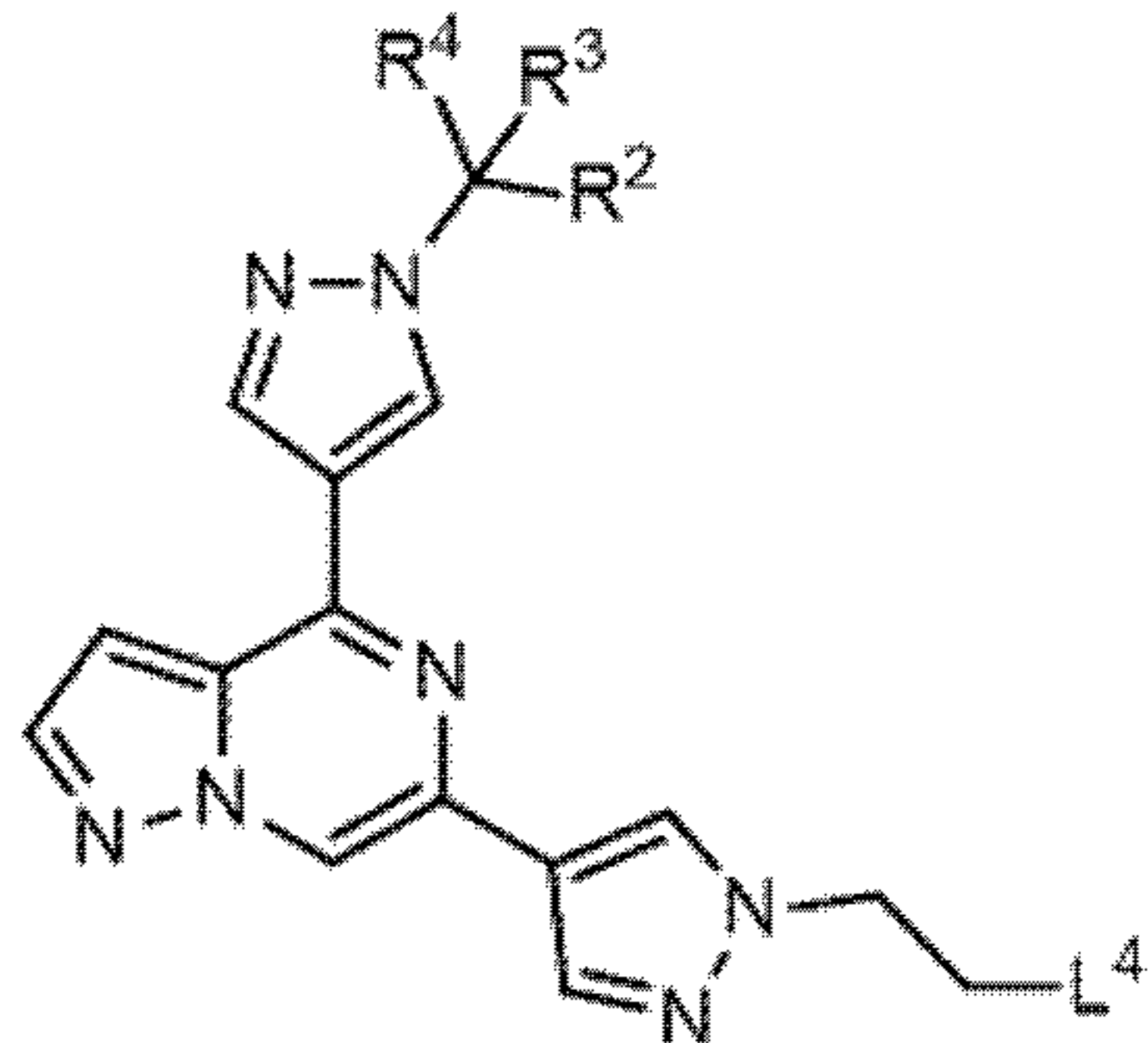
使具有式 **XI** 之相應化合物



XI

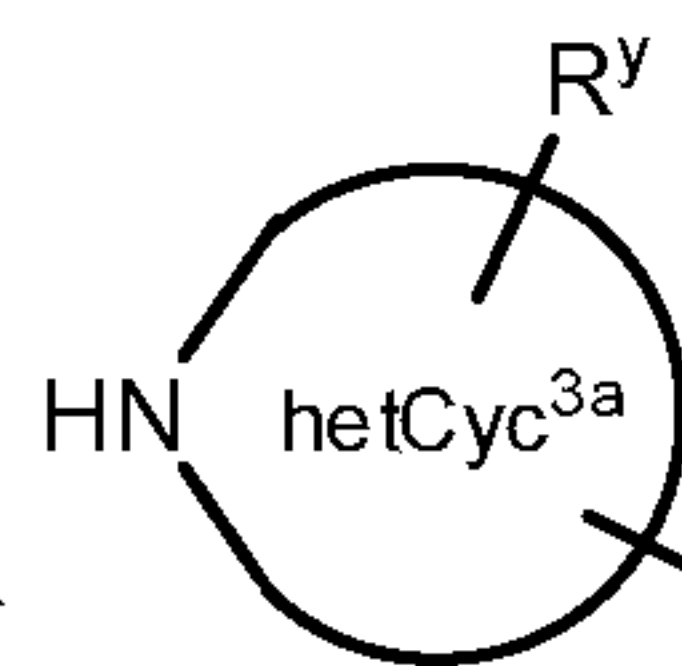
其中 R^2 、 R^3 及 R^4 分別如針對式 **I** 所定義且 R^{1a} 為  或 , 與還原劑反應；或

- (h) 對於 R^1 為羥基(1-6C)烷基之式 **I** 化合物，使其中羥基(1-6C)烷基經保護呈烷基酯形式之相應化合物與鹼反應；或
- (i) 對於 R^1 為 $R^cR^dN(CH_2CH_2)$ -或 $hetCyc^{3a}(CH_2CH_2)$ -之式 **I** 化合物，其中 R^c 、 R^d 及 $hetCyc^{3a}$ 如針對式 **I** 所定義，使具有式 **XII** 之相應化合物



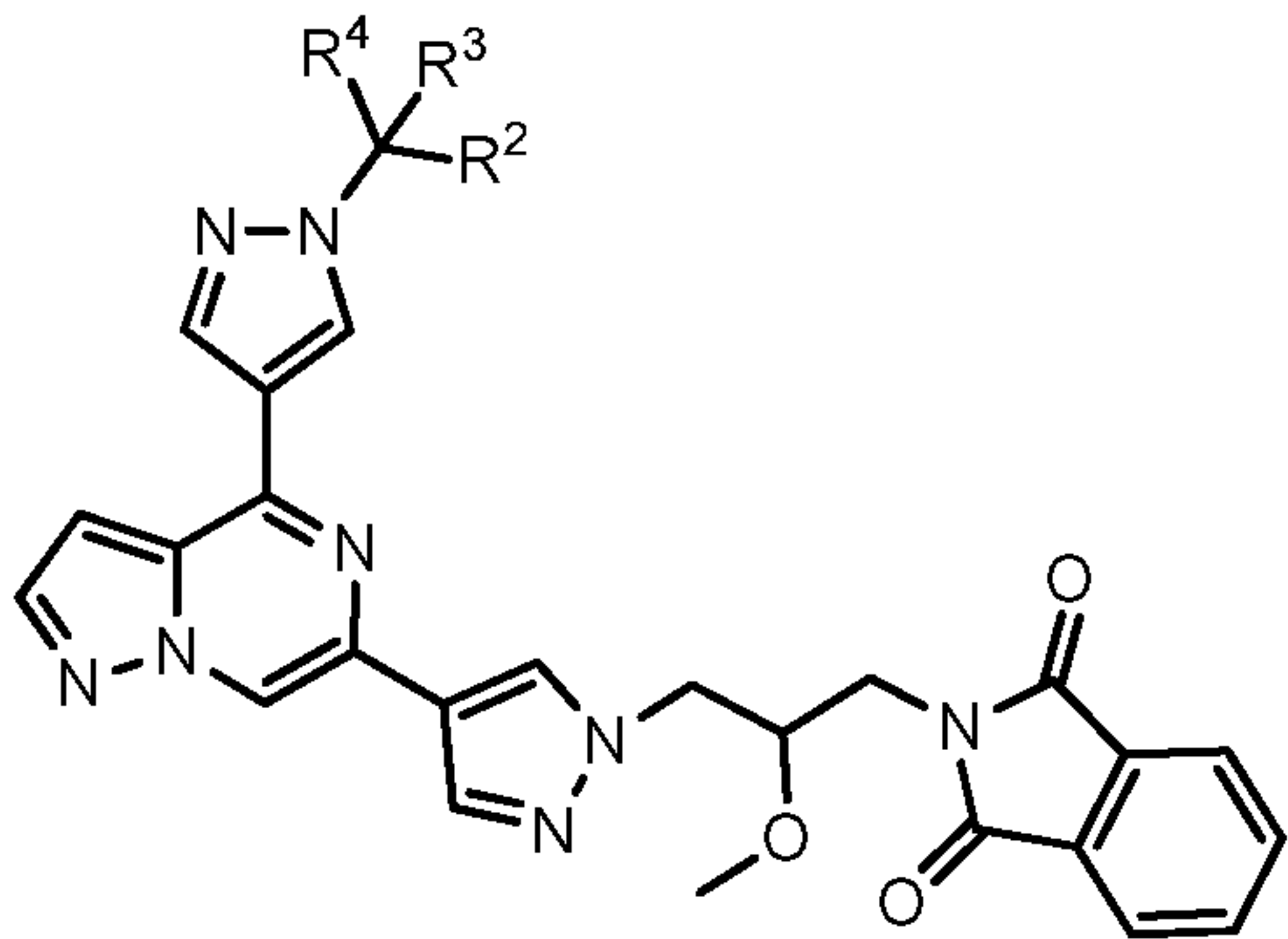
XII

其中 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對式 **I** 所定義且 L^4 為鹵素、烷基磺酸酯基或芳



基磺酸酯基，與具有式 $R^cR^dNH_2$ 或 $hetCyc^{3a}$ 如針對式 **I** 所定義且 R^y 及 R^z 獨立地選自由鹵素或(1-4C)烷氧基組成之群；或

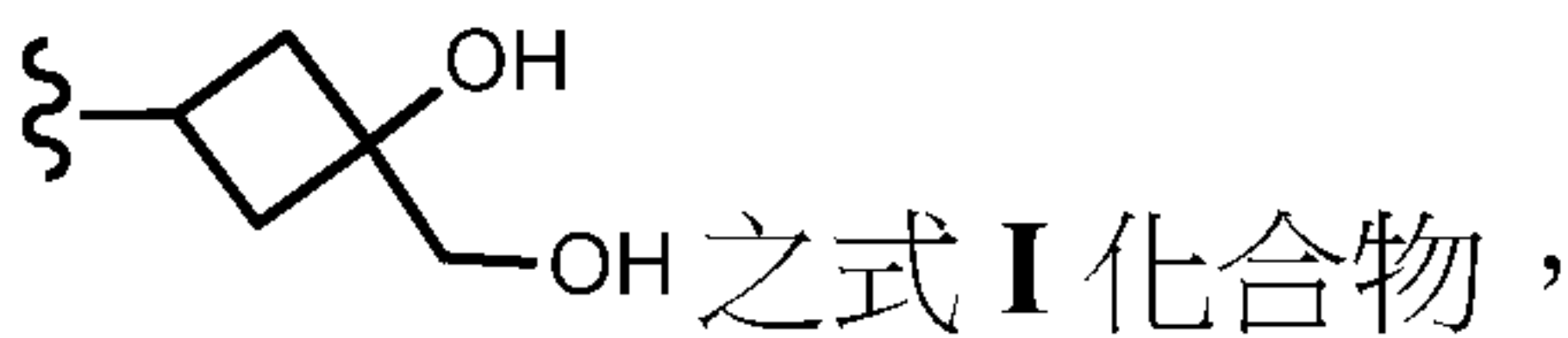
- (j) 對於 R^1 為 $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2$ -之式 **I** 化合物，使具有式 **XIII** 之相應化合物



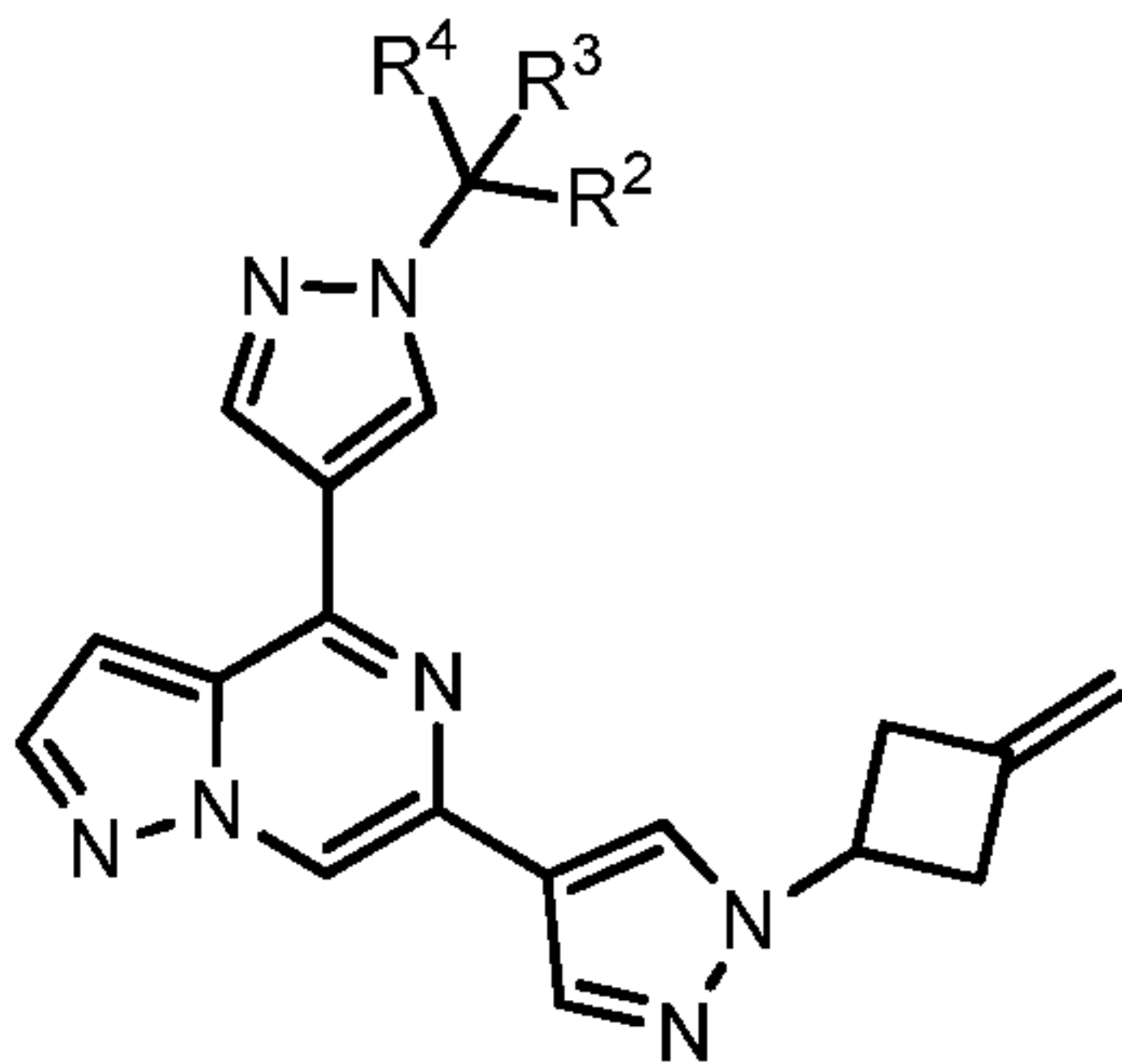
XIII

其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對式 I 所定義，與胼反應；或

(k) 對於 R¹ 為



使具有式 XIV 之相應化合物

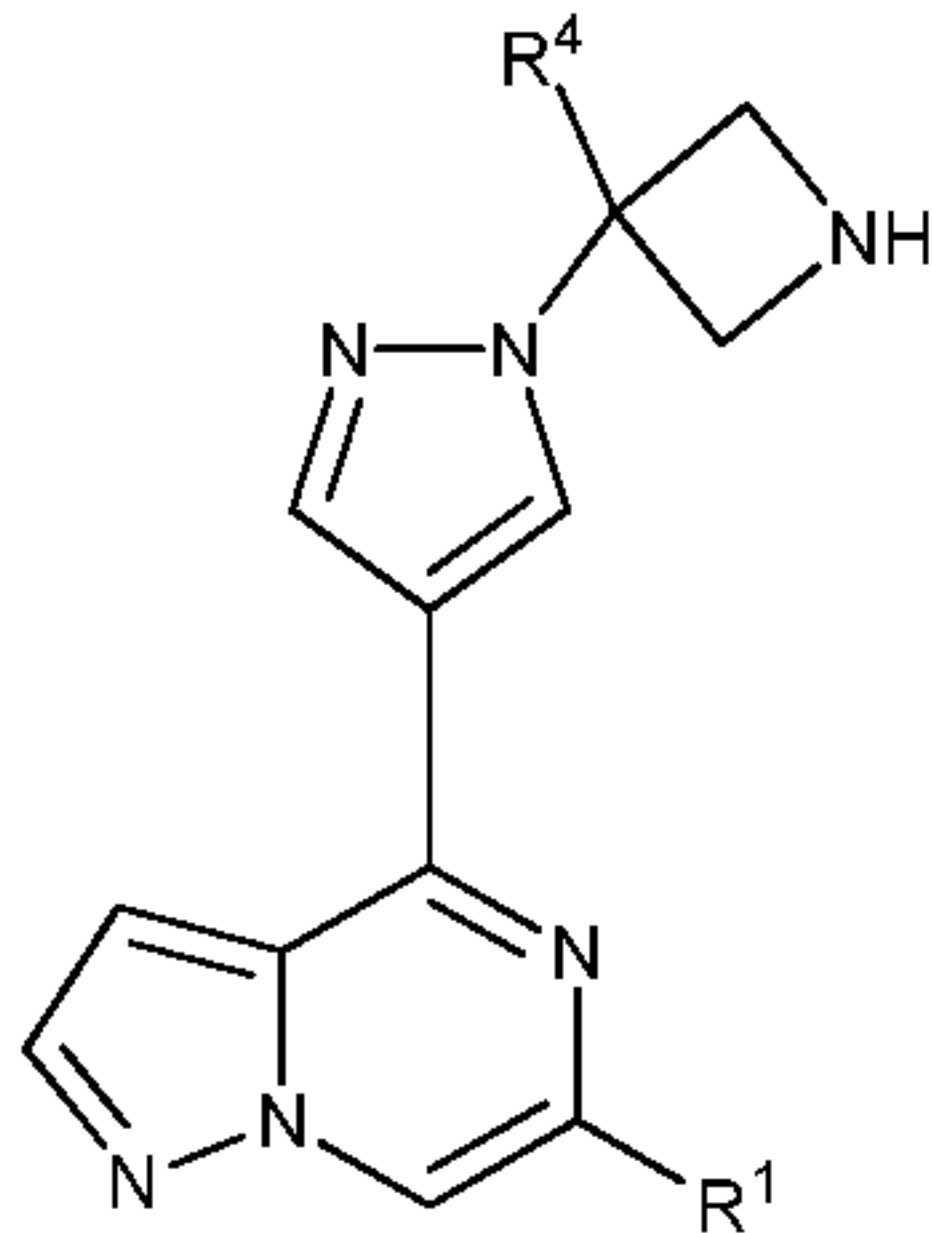


XIV

其中 R²、R³ 及 R⁴ 如針對式 I 所定義，與氧化劑反應；或

(l) 對於 R¹ 為 Cyc¹(CH₂)_m-、Cyc¹ 為經 H₂NC(=O)-或(1-3C 烷基)₂NC(=O)-取代之 4 至 6 員環烷基且 m 為 0 之式 I 化合物，使 R¹ 為 Cyc¹(CH₂)_m-、Cyc¹ 為經 CH₃C(=O)O-取代之 4 至 6 員環烷基且 m 為 0 之具有式 I 之相應化合物與氨或(1-3C 烷基)NH-反應；或

(m) 對於 R² 與 R³ 形成經 SO₂CF₃ 取代之 4 員氮雜環且 R¹ 及 R⁴ 如針對式 I 所定義之式 I 化合物，使具有式 XIV 之化合物



XIV

其中 R^1 及 R^4 如針對式 **I** 所定義，在鹼存在下與三氟甲磺酸酐反應；且視情況移除任何保護基且視情況製備其醫藥學上可接受之鹽。